

LncRNA MEG3在2型糖尿病及其并发症中的作用与机制

何亚萍¹, 贾登科², 陈文英¹, 刘娟¹, 刘存蓉¹, 史晓伟^{3*}

(¹甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000; ²兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000;

³甘肃省中医院内分泌科, 兰州 730050)

摘要: 2型糖尿病(type-2 diabetes mellitus, T2DM)是严重威胁我国居民健康的四大类慢性疾病之一, 其发生与胰岛素抵抗和胰岛β细胞受损密切相关。T2DM及其引起的相关并发症给人们带来了沉重的压力, 同时也给社会带来了极大的经济负担。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)自被发现以来, 在T2DM等代谢性疾病中一直表现出强有力的治疗效果。特别是近年来发现的母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)在T2DM及其引起的并发症干预中表现出很好的效果, 但其具体作用机制有待进一步研究。本文通过总结近年来lncRNA MEG3在T2DM及其并发症方面的作用机制, 阐述lncRNA MEG3在糖尿病视网膜病变、糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病骨质疏松以及糖尿病勃起功能障碍等方面的研究进展和最新发现, 旨在为日后临床干预T2DM及其相关并发症提供新的参考。

关键词: lncRNA; MEG3; miRNA; 2型糖尿病; 治疗靶点; 生物标志物

Role and mechanism of lncRNA MEG3 in type-2 diabetes mellitus and its complications

HE Yaping¹, JIA Dengke², CHEN Wenyi¹, LIU Juan¹, LIU Cunrong¹, SHI Xiaowei^{3*}

(¹Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ³Department of Endocrinology,

Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Type-2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the four major chronic diseases that seriously threaten the health of Chinese residents. Its occurrence is closely related to insulin resistance and pancreatic β-cell damage. T2DM and its related complications have brought profound disasters to people and also brought great economic burden to society. Since its discovery, long noncoding RNA (lncRNA) has always shown a strong therapeutic effect on metabolic diseases such as T2DM. In recent years, it has been found that maternally expressed gene 3 (MEG3) has shown good effect in the intervention of T2DM and its complications. However, its specific mechanism of action needs further study. This review summarizes the mechanism of action of lncRNA MEG3 in T2DM and its complications in recent years, and expounds the research progress and latest discoveries of lncRNA MEG3 in diabetic retinopathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic kidney disease, diabetic osteoporosis and diabetic erectile dysfunction, so as to provide a new reference for future clinical intervention of T2DM and its related complications.

收稿日期: 2024-09-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960888, 82360884, 82360955); 甘肃省中医药管理局中医药防治重大疾病科研课题(GZKZD-2018-01); 甘肃省科协青年科技人才托举工程项目(GXH202026-11); 兰州市人才创新创业项目(2019-RC-62)

第一作者: E-mail: hyp887455@163.com

*通信作者: E-mail: lzhsxw@163.com

Key Words: lncRNA; MEG3; miRNA; type-2 diabetes mellitus; therapeutic target; biomarker

随着人口老龄化和高糖高脂饮食习惯的形成,2型糖尿病(type-2 diabetes mellitus, T2DM)已经成为当前最常见的慢性疾病之一。尽管各类降糖药的使用在一定程度上延缓了T2DM的进展,但目前T2DM仍然是人类健康的巨大挑战^[1]。特别是由T2DM引起的各种并发症,如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病骨质疏松等都极大影响了人们的生活质量,最终导致失明、尿毒症、骨折等一系列严重后果^[2]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是指一大类超过200个核苷酸、不具有编码蛋白质功能的RNA^[3]。近年来,越来越多的文献揭示, lncRNA参与操纵与人类健康和疾病相关的基因,发挥了突出的生物学功能^[4]。lncRNA不仅能够作为竞争性内源性RNA来调节miRNA靶点并影响miRNA及相关mRNA的表达,还能通过调控细胞自噬、凋亡、焦亡等多种生物学过程来干预T2DM及其并发症的进展^[5]。其中,母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)与T2DM有密切关系,并在其多种并发症中发挥着关键作用,但其作用机制有待研究明确。因此,本文通过深入研究MEG3在T2DM及其相关并发症中的具体作用机制,希望为未来治疗T2DM相关疾病提供一个新的治疗靶点。

1 lncRNA MEG3在糖尿病中的作用

胰岛β细胞功能障碍和胰岛素抵抗为T2DM复杂性的基础^[6]。一般而言,自噬通过调控炎症和氧化应激来防止β细胞损伤和死亡,而细胞焦亡能够导致糖尿病进展并促进体内和体外胰腺β细胞衰竭。叉头框蛋白O1(forkhead box O1, FoxO1)是调节肝脏糖异生的关键转录因子。Li等^[7]发现,在小鼠模型的糖尿病组中MEG3表达显著降低。具体机制为,在糖尿病小鼠中低表达的MEG3下调了FoxO1的表达,进而促进细胞自噬和抑制焦亡,加重了胰腺β细胞损伤。但其对MEG3与FoxO1间的具体作用机制尚没有探明,需要更进一步的研究。此外,肝脏胰岛素抵抗中一条重要的机制为肝脏糖异生增强。CREB调节的转录辅激活因子2

(coactivator 2, CRTC2)在肝脏中高度表达,能够通过诱导糖异生促进禁食期间的葡萄糖稳态^[8]。Zhu等^[9]发现, lncRNA MEG3能够通过调节miR-302a-3p/CRTC2轴促进肝脏糖异生,其机制为过表达miR-302a-3p能够逆转MEG3对CRTC2的促进作用,进而起到降低血糖的效果。以上研究说明,MEG3能够通过靶向miR-302a-3p进而调节CRTC2介导的肝脏糖异生,为T2DM早期防治提供了一个新的靶点。此外,MEG3还能够通过miR-214/ATF4调节FoxO1的转录活性来调节糖异生,增加胰岛素抵抗^[10]。之前的研究表明, FoxO1过表达显著增加了肝脏胰岛素抵抗^[11]。而MEG3能够抑制miR-214的表达进而上调ATF4的表达量,最终引起FoxO1过表达^[12]。总之,不难看出,MEG3能够靶向调节下游miR-214、miR-302a-3p的表达,增强肝脏糖异生,最终促进胰岛素抵抗,加速T2DM的进程。这也进一步说明,靶向MEG3可能是早期干预胰腺β细胞损伤、抑制肝脏糖异生和胰岛素抵抗的新思路。这为T2DM的早期防治提供了一个新的治疗靶点。

2 MEG3在不同类型糖尿病并发症中的表达及分子机制

糖尿病引起的并发症较多,常累及心、眼、肾等,一旦进展到糖尿病并发症阶段,往往缺乏有效的治疗手段,最终可能导致心肌梗死、失眠、尿毒症等严重后果。此外,相比正常人而言,MEG3已被发现在糖尿病并发症患者中存在差异性表达。这为糖尿病的各种并发症的早期诊治提供了新的临床诊疗思路,但其内在作用机制仍有待进一步探索和梳理。

2.1 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是T2DM的严重并发症之一^[13]。令人震惊的是,高达80% T2DM患者患有DR。由于T2DM患者往往处于高血糖状态,长时间维持这种状态会导致神经元损伤和血管损伤,最终导致血视网膜屏障破坏、糖尿病性黄斑水肿和毛细血管脱落,最终可能导

致视网膜损伤甚至不可逆性失明。而新生血管形成以及视网膜内皮细胞损伤是加重DR的重要病理生理过程。因此, 针对上述病理生理过程对DR早期进行干预显得尤为重要。

Fan等^[14]发现, 转甲状腺素蛋白能够通过MEG3/miR-223-3p/FBXW7信号通路延缓DR的进展。其具体调节机制为, 转甲状腺素蛋白与Poly(A)结合蛋白胞质1相互作用, 在体外高血糖条件下稳定了MEG3的表达。过表达的MEG3又能竞争性抑制miR-223-3p, 进而上调FBXW7。而FBXW7在DR过程中发挥抗血管生成的关键作用, 对DR防治具有重要意义。这进一步说明了MEG3能够通过ceRNA机制上调FBXW7信号通路, 抑制DR中的血管生成, 改善DR的临床症状, 具有极大的临床价值。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)是一种特殊的上皮, 位于神经视网膜和脉络膜毛细血管的交界处, 是外部血视网膜屏障的形成部位^[15]。在DR中, RPE屏障的破坏会大大影响病人视力及其预后, 而MEG3对其具有改善作用。其内在机制为MEG3能够通过竞争性抑制miR-93, 上调Nrf2的表达, 改善RPE细胞凋亡和炎症反应^[16]。同样, 人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cell, hRMEC)位于视网膜血管腔内, 与多种视网膜血管疾病密切相关, 如早产儿视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿和增生性视网膜病变等^[17]。因此, 深入研究hRMEC在DR中的分子机制具有重要意义^[18]。在高糖诱导的hRMEC中, MEG3表达被抑制, 进而导致其下游miR-19b表达量明显增加。更为重要的是, 过表达的miR-19b通过SOCS6介导的JAK2/STAT3信号通路促进细胞凋亡分子caspase-3活性并增加炎症因子(如IL-6和IL-1 β)的表达, 最终导致hRMEC受损而影响病人视力^[19]。此外, PI3K/Akt信号传导是调节糖原代谢的重要信号通路。它还通过调节血管生成、增殖、微血管通透性在内皮细胞中发挥重要作用^[20]。Qiu等^[21]发现, 下调的MEG3能够激活PI3K/Akt信号通路, 进而促进血管内皮细胞增殖, 损害DR患者视力。沉默信使调节蛋白1(silent information regulator 1, SIRT1)的高表达能够抑制炎症反应和细胞凋亡。Tong等^[22]发现, 过表达的MEG3能够抑制miR-34a的表达, 进而上调SIRT1的

表达水平, 促进视网膜细胞中的炎症反应和细胞凋亡, 减轻DR患者的视力损伤。总之, 这些发现表明, MEG3能够通过多靶点、多途径改善DR发展和预后, 可能为DR的治疗提供新的靶点。

2.2 糖尿病心肌病

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是T2DM患者常见的心血管并发症^[23]。DCM特点是早期舒张功能受损, 并伴有心脏肥大、心肌纤维化和心肌细胞凋亡^[24]。在糖尿病患者中, 由于高血糖和胰岛素抵抗等因素的影响, 心肌细胞的凋亡率明显增加。而心肌细胞凋亡过多会导致心脏收缩功能下降和糖尿病性心肌病。同时, DCM也被证实是T2DM患者心力衰竭和死亡的主要原因^[25]。一旦DCM进行到不可逆转的阶段, 病人往往缺乏较好的治疗手段, 因此针对心肌细胞凋亡水平对DCM早期干预显得尤为重要。

程序性细胞死亡4(programmed cell death 4, PDCD4)是细胞凋亡的关键介质。Chen等^[26]发现, MEG3在高糖处理的心肌细胞AC16中过度表达, 而敲低MEG3能抑制高糖状态下AC16细胞的凋亡。其内在机制为MEG3通过抑制miR-145, 上调PDCD4的表达水平。而敲低MEG3可通过上述信号通路保护人心肌细胞免受高糖诱导的细胞凋亡, 进而影响DCM患者的预后。因此, 针对DCM患者早期对MEG3进行调控具有重要意义, 其可能是防止DCM发展的新治疗策略。

2.3 糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是DM最常见的慢性微血管并发症之一, 是终末期肾脏病的主要原因^[27]。DKD常见的病理生理机制为血流动力学改变、氧化应激、炎症反应、代谢紊乱以及肾小球的病理改变等; 临床以肾小球滤过率增加、进行性的蛋白尿为主要表现。尽管透析及肾移植技术的使用在一定程度上缓解了DKD患者的疾病进展, 但其昂贵的医疗费用和治疗痛苦仍然给社会和家庭带来了沉重的负担。因此, 亟待寻找强有力的替代性方案。

肾脏炎症和纤维化是加重DKD患者肾损伤的一大原因, 而Egr-1/TLR4是纤维化和炎症反应中的经典通路^[28]。Zha等^[29]发现, MEG3能够通过竞争性抑制miR-181a的表达激活Egr-1/TLR4信号通路,

引起肾脏纤维化和炎症,进而加重DKD的进展。其对MEG3影响肾脏炎症和纤维化的内在机制进行了具体阐述,具有重要意义。无独有偶,Luo等^[30]发现,相较于MEG3的其他转录本,MEG3-205的表达水平在DKD中明显升高。其具体机制为,MEG3-205能够通过Let-7a/MyD88轴促进Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和NF- κ B信号通路的激活,加重DKD患者中炎症和纤维化水平。虽然目前对lncRNA MEG3异构体如何被选择性编辑和转录很大程度上仍然未知。但是这些异构体的发现也部分解释了MEG3在高糖环境中不同组织间的差异性表达。因此,这些异构体在人类疾病中的调控机制和功能意义值得进一步研究。此外,足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分,负责维持尿液的正常形成和肾脏的正常功能。当足细胞受损时,会导致尿液中蛋白质的漏出,进而引发肾小球疾病。因此,足细胞损伤是DKD发生发展的一大原因^[31],而线粒体过度裂变(线粒体碎片化)又是DKD足细胞损伤的关键因素^[32]。Deng等^[33]发现,MEG3能够加重线粒体碎片化,进而损伤足细胞,加重DKD小鼠肾损伤,其内在机制为:足细胞中MEG3过表达,进而引起Drp1表达量上调,导致更多碎片线粒体产生并加重足细胞损伤。该研究第一次利用从DM小鼠中分离的原代足细胞研究MEG3及其机制,具有重要的价值,但MEG3和Drp1间的具体作用机制仍有进一步研究空间。

2.4 糖尿病骨质疏松

糖尿病骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DO)是DM的一个重要并发症,主要由慢性高血糖、晚期糖化终产物和氧化应激引起^[34,35],其特征是骨矿物质密度降低和骨折风险增加^[36]。其中,成骨功能受损是DO最主要的病理生理改变。尽管目前应用了多种生物制剂,包括合成代谢药(甲状旁腺激素/类似物、雄激素、钙化剂等)、抗骨质疏松症药物(降钙素、雌激素、选择性雌激素受体调节剂、双膦酸盐、RANKL抗体)和抗DM药,但治疗效果仍然低于患者预期,因此寻找新的治疗方案极其重要^[37]。

Yang等^[38]发现,负载骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)来源的细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)的磁性纳米粒子(magnetic nanoparticles, GMNP)能够递送miR-150-

5p,延缓DO。这为利用纳米材料治疗DO提供了一种新的策略。在此基础上,他们进行了更进一步的探索,发现负载BMSC来源的EV的GMNP能够显著上调MEG3的表达进而减轻糖尿病骨质疏松症状。其机制为负载BMSC来源的EV的GMNP能够上调MEG3进而抑制miR-3064-5p的表达,最终促进核受体亚家族4成员A3的成骨作用,进而改善DO的临床症状。这不仅为DO治疗提供了一个新的治疗思路,也有望成为其他T2DM并发症的治疗方法。

2.5 糖尿病勃起障碍

勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)是威胁中老年男性健康的常见疾病之一^[39]。临床研究表明,T2DM与ED密切相关,大多数DM患者患有不同程度的ED^[40]。DM诱发的ED是一个复杂的病理生理过程,与内皮功能障碍、神经、内分泌紊乱、心理等多种因素有关^[41]。磷酸二酯酶5抑制剂是临床治疗ED的首选药物^[42],但对糖尿病勃起障碍(diabetic erection dysfunction, DED)患者的治疗效果比普通ED患者差。因此,开发DMED新的治疗方法具有重要的临床及社会意义。

在治疗DED方面,海绵体内和前列腺周围植入骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BM-MSC)能够大大改善DED。植入体内的BM-MSC能够分化为海绵体平滑肌细胞和内皮细胞(endothelial cell, EC)进而改善勃起功能^[43]。而血管内皮生长因子及叉头框转录因子家族中的关键基因FoxM1都参与了BM-MSC向EC分化的过程。有趣的是,越来越多的研究证据表明,lncRNA参与了BM-MSC的生物学功能,其中涉及MEG3^[44]。其内在机制为,MEG3能够抑制FoxM1表达进而抑制血管内皮生长因子的表达,促进BM-MSC向EC分化的效率,最终改善DED。这为干细胞治疗和分子水平的联合调控在DED中的作用提供了一个新的证据,为今后DED的临床治疗提供了一个新的选择,具有重要意义(图1)。

从上述内容可以看出,lncRNA MEG3能够通过调节miR-302a-3p/CRTC2轴促进肝糖异生,同时其能够通过调节miR-214/ATF4通路进一步调节FoxO1,增加糖异生和胰岛素抵抗,参与早期DM的发生和进展^[45]。在DR中,MEG3通过多通路如miR-34a/SIRT1、miR-93/Nrf2、miR-19b/SOCS6抑

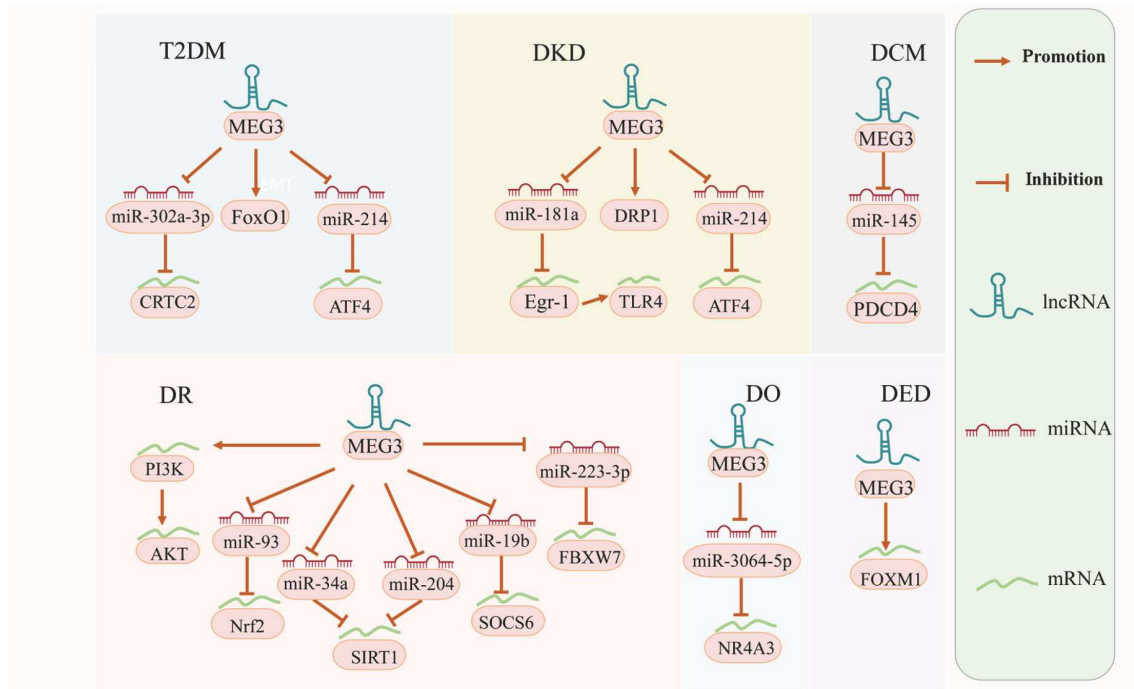


图1 lncRNA MEG3在2型糖尿病及其并发症中的信号通路及生物学功能

制炎症和凋亡；同时MEG3也能通过miR-223-3p/FBXW7信号通路抑制DR中的血管生成；再者，MEG3也能通过miR-204/SIRT1通路抑制Müller细胞的活化和促炎细胞因子的产生，从多通路、多方向干预DR的进展^[46]。在DCM中，MEG3能够竞争性抑制miR-145来上调PDCD4的表达，促进心肌细胞凋亡，加重心肌损伤。在DKD中，lncRNA MEG3能够同时调节miR-181a/Egr-1/TLR4信号通路及Let-7a/MyD88信号通路，促进肾脏炎症和纤维化，加速DKD进展。同时，MEG3能够增加Drp1的表达，致使线粒体碎片化并导致足细胞损伤，最终加重DKD的肾损伤^[33]。此外，通过调节miR-3064-5p/NR4A3轴，MEG3能够减轻DO症状。同时，在DED中，MEG3的下调能够促进BM-MSC向海绵体平滑肌细胞和内皮细胞分化，进而改善勃起功能。总之，MEG3中通过多靶点、多通路干预DM及其并发症的进展，尤其在干细胞领域和纳米材料等方面的研究，为MEG3为DM及其并发症的诊治提供了新的思路，具有重大的科研和临床价值(表1)。

3 小结与展望

T2DM是当前全球面临的重大健康挑战，由其

引发的各种并发症如DR、DCM、DKD等给我国乃至世界公共卫生事业带来了巨大冲击。lncRNA广泛存在于细胞核或胞质内，通过多种信号通路调节糖脂代谢，在维持糖脂代谢及组织稳态方面发挥着重要作用。而糖脂代谢紊乱是T2DM及其相关并发症的重要致病因素之一。lncRNA是T2DM形成和发展的重要调控因子，近年来，随着lncRNA在糖脂代谢领域研究的进一步深入，其在T2DM及并发症如DR、DCM、DKD、DO、DED发展中的作用值得探索和总结。MEG3参与了T2DM的发展及其相关并发症的发生，具有广泛的研究意义。MEG3能够影响细胞凋亡、线粒体裂变、干细胞分化等多种生物学行为，进而影响心肌、足细胞损伤、血管再生等，表明MEG3是T2DM及其并发症治疗的潜在靶点。此外，MEG3还与蛋白质、RNA和DNA相互作用，并参与各种关键信号通路，如Wnt/ β -catenin、Egr-1/TLR4和SIRT1。尽管MEG3也具有跟lncRNA用于疾病诊断类似的固有缺陷，如作用时间短、递送方式单一等，但是随着研究人员在lncRNA领域的深耕和一些新材料的发现，为MEG3等lncRNA类药物的临床转化提供了可能。

表 1 LncRNA MEG3在2型糖尿病及其并发症中的信号通路及生物学功能总结

疾病类别	信号通路	生物学功能	相关表达	参考文献
糖尿病	MEG3/FoxO1	自噬、焦亡	↑	[7]
	MEG3/miR-302a-3p/CRTC2	肝脏糖异生	↑	[9]
	MEG3/miR-214/ATF4	肝脏胰岛素抵抗	↑	[10]
糖尿病视网膜病	MEG3/miR-223-3p/FBXW7	血管再生	↓	[14]
	MEG3/miR-93/Nrf2	炎症和凋亡	↓	[16]
	MEG3/miR-19b/SOCS6	炎症和凋亡	↓	[20]
	MEG3/PI3K/Akt	血管再生	↓	[21]
	MEG3/miR-34a/SIRT1	炎症和凋亡	↓	[23]
糖尿病心肌病	MEG3/miR-145/PDCD4	凋亡	↑	[26]
糖尿病肾病	MEG3/miR-181a/Egr-1/TLR4	纤维化、炎症反应	↑	[29]
	MEG3/Let-7a/MyD88	纤维化、炎症反应	↑	[30]
	MEG3/Drp1	线粒体断裂	↑	[33]
糖尿病骨质疏松	MEG3/miR-3064-5p/NR4A3	骨骼生长	↑	[38]
糖尿病勃起障碍	MEG3/FoxM1	细胞分化	↑	[44]

外泌体提取、纯化技术的进步以及纳米材料的研制极大解决了lncRNA类药物递送方式单一等问题，为精准医疗和个性化治疗提供了新选择。相信未来会有更多的临床研究参与MEG3与T2DM及其并发症中来，为MEG3药物的临床转化提供更多的数据支持，早日为广大糖尿病患者带来福音。

参考文献

- [1] Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez RR, Fernandez-Fernandez B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030. *Kidney Int*, 2023, 103 (2): 282-296
- [2] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. *Adv Sci*, 2021, 8(18): 2100275
- [3] Herman AB, Tsitsipatis D, Gorospe M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2252-2266
- [4] Chen J, Jamaifar A, Wu W, et al. Deficiency of lncRNA MERRICAL abrogates macrophage chemotaxis and diabetes-associated atherosclerosis. *Cell Rep*, 2024, 43 (3): 113815
- [5] Xu YX, Pu SD, Li X, et al. Exosomal ncRNAs: novel therapeutic target and biomarker for diabetic complications. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106135
- [6] Boutari C, DeMarsilis A, Mantzoros CS. Obesity and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 202: 110773
- [7] Li X, Bai C, Wang H, et al. LncRNA MEG3 regulates autophagy and pyroptosis via FOXO1 in pancreatic β -cells. *Cell Signal*, 2022, 92: 110247
- [8] Trouwborst I, Gijbels A, Jardon KM, et al. Cardiometabolic health improvements upon dietary intervention are driven by tissue-specific insulin resistance phenotype: a precision nutrition trial. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 71-83
- [9] Zhu X, Li H, Wu Y, et al. CREB-upregulated lncRNA MEG3 promotes hepatic gluconeogenesis by regulating miR-302a-3p-CRTC2 axis. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4192-4202
- [10] Stöhr O, Tao R, Miao J, et al. FoxO1 suppresses Fgf21 during hepatic insulin resistance to impair peripheral glucose utilization and acute cold tolerance. *Cell Rep*, 2021, 34(12): 108893
- [11] Alaaeldin R, Abdel-Rahman IAM, Hassan HA, et al. Carpachromene ameliorates insulin resistance in HepG2 cells via modulating IR/IRS1/PI3k/Akt/GSK3/FoxO1 pathway. *Molecules*, 2021, 26(24): 7629
- [12] Wang N, Zhu Y, Xie M, et al. Long noncoding RNA meg3 regulates mafa expression in mouse beta cells by inactivating Rad21, Smc3 or Sin3 α . *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5): 2031-2043
- [13] Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1816
- [14] Fan G, Gu Y, Zhang J, et al. Transthyretin upregulates long non-coding RNA MEG3 by affecting PABPC1 in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6313
- [15] Hazim RA, Paniagua AE, Tang L, et al. Vitamin B3, nicotinamide, enhances mitochondrial metabolism to

- promote differentiation of the retinal pigment epithelium. *J Biol Chem*, 2022, 298(9): 102286
- [16] Luo R, Jin H, Li L, et al. Long noncoding RNA MEG3 inhibits apoptosis of retinal pigment epithelium cells induced by high glucose via the miR-93/Nrf2 axis. *Am J Pathol*, 2020, 190(9): 1813-1822
- [17] Su XJ, Yang XT, Liu HW. Long non-coding RNA SPAG5-AS1 attenuates diabetic retinal vascular dysfunction by inhibiting human retinal microvascular endothelial cell proliferation, migration, and tube formation by regulating the microRNA-1224-5p/IRS-1 axis. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(6): 904-912
- [18] Liu K, Gao X, Hu C, et al. Capsaicin ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting Poldip2-induced oxidative stress. *Redox Biol*, 2022, 56: 102460
- [19] Xiao F, Li L, Fu JS, et al. Regulation of the miR-19b-mediated SOCS6-JAK2/STAT3 pathway by lncRNA MEG3 is involved in high glucose-induced apoptosis in hRMECs. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): bsr20194370
- [20] Xian Y, Wang XL, Yu Y, et al. The mechanism of EGFL7 regulating neovascularization in diabetic retinopathy through the PI3K/AKT/VEGFA pathway. *Life Sci*, 2024, 340: 122483
- [21] Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1): 135-141
- [22] Tong P, Peng QH, Gu LM, et al. lncRNA-MEG3 alleviates high glucose induced inflammation and apoptosis of retina epithelial cells via regulating miR-34a/SIRT1 axis. *Exp Mol Pathol*, 2019, 107: 102-109
- [23] Heather LC, Gopal K, Sronic N, et al. Redefining diabetic cardiomyopathy: perturbations in substrate metabolism at the heart of its pathology. *Diabetes*, 2024, 73(5): 659-670
- [24] Luo W, Lin K, Hua J, et al. Schisandrin B attenuates diabetic cardiomyopathy by targeting MyD88 and inhibiting MyD88-dependent inflammation. *Adv Sci*, 2022, 9(31): 2202590
- [25] Wang LF, Li Q, Wen K, et al. CD38 deficiency alleviates diabetic cardiomyopathy by coordinately inhibiting pyroptosis and apoptosis. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 16008
- [26] Chen Y, Zhang Z, Zhu D, et al. Long non-coding RNA MEG3 serves as a ceRNA for microRNA-145 to induce apoptosis of AC16 cardiomyocytes under high glucose condition. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20190444
- [27] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260
- [28] 张正菊, 孟凤仙, 白华, 等. 虎杖苷对糖尿病肾病小鼠 AMPK α 1/TLR4信号通路的影响. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11): 1378-1384
- [29] Zha F, Qu X, Tang B, et al. Long non-coding RNA MEG3 promotes fibrosis and inflammatory response in diabetic nephropathy via miR-181a/Egr-1/TLR4 axis. *Aging*, 2019, 11(11): 3716-3730
- [30] Luo Q, Xia X, Luo Q, et al. Long noncoding RNA MEG3-205/Let-7a/MyD88 axis promotes renal inflammation and fibrosis in diabetic nephropathy. *Kidney Dis*, 2022, 8(3): 231-245
- [31] Su PP, Liu DW, Zhou SJ, et al. Down-regulation of Risa improves podocyte injury by enhancing autophagy in diabetic nephropathy. *Military Med Res*, 2022, 9(1): 23
- [32] Li L, Long J, Mise K, et al. The transcription factor ChREBP links mitochondrial lipidomes to mitochondrial morphology and progression of diabetic kidney disease. *J Biol Chem*, 2023, 299(9): 105185
- [33] Deng Q, Wen R, Liu S, et al. Increased long noncoding RNA maternally expressed gene 3 contributes to podocyte injury induced by high glucose through regulation of mitochondrial fission. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 814
- [34] Jin C, Tan K, Yao Z, et al. A novel anti-osteoporosis mechanism of VK2: interfering with ferroptosis via AMPK/SIRT1 pathway in type 2 diabetic osteoporosis. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(6): 2745-2761
- [35] Shi S, Gu H, Xu J, et al. Glia maturation factor beta deficiency protects against diabetic osteoporosis by suppressing osteoclast hyperactivity. *Exp Mol Med*, 2023, 55(5): 898-909
- [36] Xu CY, Xu C, Xu YN, et al. Poliumoside protects against type 2 diabetes-related osteoporosis by suppressing ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 pathway. *Phytomedicine*, 2024, 125: 155342
- [37] He J, Zhao D, Peng B, et al. A novel mechanism of Vildagliptin in regulating bone metabolism and mitigating osteoporosis. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111671
- [38] Yang MM, Wei J, Xu LL, et al. Altered expression of long noncoding RNA MEG3 in the offspring of gestational diabetes mellitus induces impaired glucose tolerance in adulthood. *Acta Diabetol*, 2024, 61(1): 79-90
- [39] Jung IY, Narayan V, McDonald S, et al. BLIMP1 and NR4A3 transcription factors reciprocally regulate anti-tumor CAR T cell stemness and exhaustion. *Sci Transl Med*, 2022, 14(670): eabn7336
- [40] Maalmi H, Herder C, Bönhof GJ, et al. Differences in the prevalence of erectile dysfunction between novel subgroups of recent-onset diabetes. *Diabetologia*, 2022, 65(3): 552-562
- [41] Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, et al. Erectile dysfunction and diabetes: a melting pot of circumstances

- and treatments. *Diabetes Metab Res*, 2022, 38(2): e3494
- [42] Xiong Y, Zhang F, Zhang Y, et al. Insights into modifiable risk factors of erectile dysfunction, a wide-angled mendelian randomization study. *J Adv Res*, 2024, 58: 149-161
- [43] Samidurai A, Xi L, Das A, et al. Beyond erectile dysfunction: CGMP-Specific phosphodiesterase 5 inhibitors for other clinical disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 63(1): 585-615
- [44] Sun X, Luo L, Feng L, et al. Down-regulation of lncRNA MEG3 promotes endothelial differentiation of bone marrow derived mesenchymal stem cells in repairing erectile dysfunction. *Life Sci*, 2018, 208: 246-252
- [45] Li K, Zhang J, Yu J, et al. MicroRNA-214 suppresses gluconeogenesis by targeting activating transcriptional factor 4. *J Biol Chem*, 2015, 290(13): 8185-8195
- [46] Tu Y, Zhu M, Wang Z, et al. Melatonin inhibits Müller cell activation and pro-inflammatory cytokine production via upregulating the MEG3/miR-204/Sirt1 axis in experimental diabetic retinopathy. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8724-8735

2024年生物化学与老年健康学术研讨会在山西晋中成功举办

2024年11月29日至30日，由煤炭环境致病与防治教育部重点实验室、细胞生理学教育部重点实验室、山西省生物化学与分子生物学会共同主办，山西医科大学基础医学院、出生缺陷与细胞再生山西省重点实验室联合承办的“2024年生物化学与老年健康学术研讨会”在山西晋中成功举办。

会议以“生物化学与老年健康”为主题，汇聚了来自国内外生物化学领域的院士、资深教授、顶尖专家和青年学者，共同探讨老年健康领域的重大科学问题和前沿研究，为积极应对我国人口老龄化国家战略的实施提供学术支撑。会议形成共识，并提出了《生物化学与老年健康太原宣言》，旨在进一步推动科技创新驱动下的生物化学助力老年健康新质生产力发展，加快老年健康事业稳步向前迈进。

大会邀请了国内外生物化学与老年疾病相关领域的知名专家学者，围绕认知障碍早期筛查、活性氧在衰老病理生理中的作用、线粒体功能障碍与老年性疾病等主题作了精彩报告。专家们从基础研究到临床转化，深入剖析了衰老相关疾病的分子机制与潜在干预策略，展示了该领域的最新进展和前沿成果。

与会专家经过两天的交流研讨，一致认为：面对老龄化带来的挑战，生物化学学科能够通过解析衰老过程中的分子变化与调控网络，为老年健康问题的研究提供坚实基础；提议成立老年健康专项合作联盟，整合多方资源，搭建多领域深度融合的创新平台，推动老年健康产业协同发展；呼吁以科技创新为核心驱动，催生更多原创性成果，以科技创新推动老年健康领域高质量发展，为实现健康老龄化提供中国方案。会议发布了《生物化学与老年健康太原宣言》。