

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.020

## 2型糖尿病患者外周血单个核细胞 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达及其临床意义\*

石敏 李文娟 周英旒 张颖 李晓苗<sup>△</sup>

(空军军医大学第一附属医院内分泌代谢科 陕西 西安 710032)

**摘要 目的:** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者外周血单个核细胞 (PBMC) 长链非编码核糖核酸 (lncRNA) VIM 反义 RNA1 (VIM-AS1)、lncRNA-p53 诱导转录本 (LINC-PINT) 表达及其临床意义。**方法:** 选取 120 例 T2DM 患者 (T2DM 组), 另选取同期体检健康的 80 例志愿者 (NC 组)。检测并对比两组 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达及糖脂代谢、胰岛素抵抗指标。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 单独及联合预测 T2DM 发生的价值。**结果:** T2DM 组 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达均低于 NC 组 ( $P < 0.05$ ); T2DM 组三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 水平均高于 NC 组, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平低于 NC 组 ( $P < 0.05$ ); 绘制 ROC 曲线发现, lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 单独及联合预测 T2DM 发生的曲线下面积 (AUC) 为 0.824、0.746、0.900, 联合预测价值高于各指标单独检测。**结论:** T2DM 患者 PBMC 中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 呈低表达, 联合检测对 T2DM 发生具有较高的预测价值。

**关键词:** 2 型糖尿病; 外周血单个核细胞; lncRNA VIM-AS1; lncRNA LINC-PINT; 预测价值

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)20-3884-03

## Expression and Clinical Significance of lncRNA VIM-AS1 and lncRNA LINC-PINT in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Type 2 Diabetes\*

SHI Min, LI Wen-juan, ZHOU Ying-ni, ZHANG Ying, LI Xiao-miao<sup>△</sup>

(Department of Endocrine Metabolism, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the expression and clinical significance of long non-coding RNA (lncRNA) VIM antisense RNA1 (VIM-AS1) and lncRNA-p53 induced transcript (LINC-PINT) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods:** 120 patients with T2DM (T2DM group), and 80 volunteers (NC group) were selected during the same period. The expression of lncRNA VIM-AS1, lncRNA LINC-PINT, glucose and lipid metabolism and insulin resistance were detected and compared between two groups. The value of lncRNA VIM-AS1, lncRNA LINC-PINT alone and in combination in predicting the occurrence of T2DM were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The expression of lncRNA VIM-AS1 and lncRNA LINC-PINT in T2DM group was lower than that in NC group ( $P < 0.05$ ). The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS) and insulin resistance index (HOMA-IR) in T2DM group were higher than those in NC group, the level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was lower than that in NC group ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that, the area under the curve (AUC) of lncRNA VIM-AS1 and lncRNA LINC-PINT alone and in combination to predict the occurrence of T2DM were 0.824, 0.746 and 0.900, respectively, the combined predictive value was higher than that of each index alone. **Conclusion:** The low expression of lncRNA VIM-AS1 and lncRNA LINC-PINT in PBMC of patients with T2DM. The combined detection has a high predictive value for the occurrence of T2DM.

**Key words:** Type 2 diabetes; Peripheral blood mononuclear cells; lncRNA VIM-AS1; lncRNA LINC-PINT; Predictive value

**Chinese Library Classification (CLC):** R587.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)20-3884-03

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81573746)

作者简介: 石敏 (1982-), 女, 硕士, 主治医师, 从事糖尿病及其慢性并发症、桥本甲状腺炎相关机制方向的研究,

E-mail: shimin0105@126.com

<sup>△</sup> 通讯作者: 李晓苗 (1966-), 男, 硕士, 主任医师, 从事糖尿病及其并发症的发病机制方向的研究, E-mail: xiaomiao@fmmu.edu.cn

(收稿日期: 2024-05-16 接受日期: 2024-06-10)

## 前言

糖尿病是一种以高血糖为特点的代谢性疾病,主要病理基础为胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足<sup>[1]</sup>。研究发现,胰岛素抵抗、糖脂代谢异常是 T2DM 发生、发展的关键因素<sup>[2]</sup>。长链非编码核糖核酸(lncRNA)在 T2DM 发生、发展的过程中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。相关基础研究显示<sup>[4]</sup>,lncRNA VIM 反义 RNA1 (VIM-AS1) 可通过调控微小核糖核酸(miR)-497-5p/F 框/WD-40 域蛋白 7 轴促进高糖环境下视网膜内皮细胞迁移,抑制糖尿病视网膜内皮细胞凋亡。lncRNA -p53 诱导转录本(LINC-PINT)是由 lncRNA -p53 诱导转录而来,有关研究指出<sup>[5]</sup>,lncRNA LINC-PINT 可增加 ARPE-19 和 AC16 细胞活力,抑制 T2DM 患者心脏病、视网膜病进展。本研究拟观察 T2DM 患者外周血单个核细胞(PBMC)中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达,并探讨二者与胰岛素抵抗、糖脂代谢的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2023 年 7 月于我院就诊的 120 例 T2DM 患者(T2DM 组);男 65 例,女 55 例;年龄 36-69 岁,平均(53.86±7.52)岁;体质指数 20.15-27.68 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.15±2.65)kg/m<sup>2</sup>。另选取同期体检健康的 80 例志愿者(NC 组);男 43 例,女 37 例;年龄 29-71 岁,平均(55.48±8.86)岁;体质指数 20.64-28.81 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.84±2.38)kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料对比无差异,具有可比性( $P>0.05$ )。本研究经我院医学伦理委员会审批通过。纳入标准:(1)符合 T2DM 诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)临床资料完整;(3)生命体征平稳者。排除标准:(1)合并急性、慢性感染疾病、严重脏器受损者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)妊娠期糖尿病或 1 型糖尿病患者;(4)合并其他内分泌疾病者。

### 1.2 方法

1.2.1 PBMC 中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达检测 采集 T2DM 组患者入院次日清晨、NC 组志愿者体检当日的 6 mL 空腹外周静脉血,均分为两份,每份 3 mL。取其中一份外周静脉血,利用 Ficoll 密度梯度离心法提取 PBMC,制得细胞悬浮液,使用全自动细胞计数仪测定 PBMC 总量。取 1 份 100  $\mu$ L 细胞悬浮液,用 Trizol RNA 提取试剂盒提取总 RNA,经纯化处理后,利用逆转录试剂盒逆转录为 cDNA,取等量逆转录产物,采用 PCR 仪检测 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT。采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算 PBMC 中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 的相对表达量。

1.2.2 糖脂代谢、胰岛素抵抗指标检测 取 1.2.1 中另一份待检的 3 mL 静脉血,离心后取上层清液,利用全自动生化分析仪测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)水平,通过酶联免疫吸附测定法测定糖化血红蛋白(HbA1c),空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),即  $HOMA-IR = FINS(mIU/L) \times FPG(mmol/L) / 22.5$ 。采集受试者餐后 2 h 静脉血 3 mL,离心取上层血清通过全自动生化分析仪测定餐后 2 h 血糖(2hPG)水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS28.0 统计学软件。计量资料以 " $\bar{x} \pm s$ " 表示,行 t 检验。计数资料以 "例(%)" 表示,行  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PBMC 中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 单独及联合预测 T2DM 发生的价值。检验标准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组 PBMC 中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达比较

T2DM 组 PBMC 中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达均低于 NC 组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 PBMC 中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of lncRNA VIM-AS1 and lncRNA LINC-PINT expression in PBMC between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	lncRNA VIM-AS1	lncRNA LINC-PINT
NC group	80	0.32±0.13	3.15±1.42
T2DM group	120	0.18±0.09	2.05±0.68
t		9.001	7.325
P		<0.001	<0.001

### 2.2 两组血糖、胰岛素抵抗及脂代谢指标比较

T2DM 组 FPG、2hPG、HbA1c、HOMA-IR、FINS、TG、TC、LDL-C 水平均高于 NC 组;HDL-C 水平低于 NC 组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 表达对 T2DM 发生的预测价值

绘制 ROC 曲线发现,PBMC 中 lncRNA VIM-AS1、lncRNA LINC-PINT 单独及联合预测 T2DM 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.824(95%CI:0.764-0.885)、0.746(95%CI:0.668-0.823)、0.900(95%CI:0.851-0.949),联合检测的预测效能最高。见图 1。

## 3 讨论

T2DM 是常见的慢性代谢疾病,其发生发展与胰岛素抵抗密切相关<sup>[7]</sup>。lncRNA 异常表达与 T2DM 发病密切相关,既往研究发现<sup>[8]</sup>,T2DM 患者 PBMC 中多种 lncRNA 表达升高,lncRNA 特征改变与 T2DM 的血糖控制、胰岛素抵抗显著相关。

lncRNA VIM-AS1 属于新型的 lncRNA,相关研究报道<sup>[9]</sup>,T2DM 患者血 lncRNA VIM-AS1 过表达会通过抑制 miR-29 水平,从而增强高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞增殖。本研究发现,T2DM 组 PBMC 中 lncRNA VIM-AS1 表达低于 NC 组,

表 2 两组血糖、胰岛素抵抗及脂代谢指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of blood glucose, insulin resistance and lipid metabolism indexes between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c(%)	HOMA-IR	FINS (mU/L)	TG	TC	HDL-C	LDL-C
NC group	80	5.02±0.86	6.33±1.25	5.33±0.64	1.29±0.28	6.36±2.01	1.59±0.42	4.02±0.68	1.28±0.33	2.27±0.54
T2DM group	120	9.65±2.03	13.65±2.74	11.09±3.65	5.99±1.27	12.85±4.32	3.65±0.57	6.11±0.73	0.95±0.29	3.62±0.63
t		-19.267	-22.379	-13.961	-32.552	-12.554	-27.691	-20.381	7.453	-15.700
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

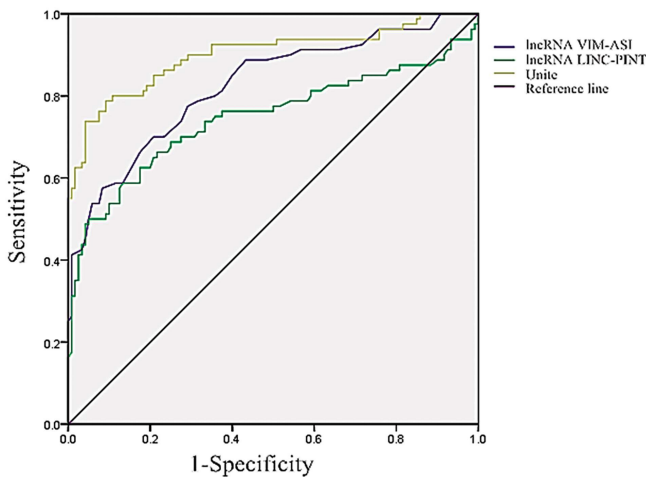


图 1 lncRNA VIM-ASI、lncRNA LINC-PINT 表达预测 T2DM 发生的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of lncRNA VIM-ASI and lncRNA LINC-PINT expression in predicting the occurrence of T2DM

提示 T2DM 患者 PBMC 中 lncRNA VIM-ASI 呈低表达, 且与 T2DM 患者糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗有关。lncRNA VIM-ASI 可通过核因子  $\kappa$ B 途径抑制波形蛋白(Vimentin)基因的转录激活, 而 T2DM 患者 lncRNA VIM-ASI 表达下调, 导致 Vimentin 阳性细胞比例升高, Vimentin 高表达可致使胰岛  $\alpha$  和  $\beta$  细胞功能障碍, 影响患者正常胰岛功能、糖脂代谢水平, 从而加重 T2DM 病情<sup>[10]</sup>。lncRNA LINC-PINT 由 lncRNA p53 诱导转录而来, 有研究显示, lncRNA LINC-PINT 在 T2DM 发生、发展过程中发挥着重要作用<sup>[11]</sup>。本研究发现, T2DM 组 PBMC 中 lncRNA LINC-PINT 表达低于 NC 组。我们推测 lncRNA LINC-PINT 表达下调可能通过影响糖脂代谢、胰岛素抵抗从而参与 T2DM 的发病机制过程中; 此外, 高血糖状态会致使患者体内大量炎症因子分泌、释放, 进而抑制 lncRNA LINC-PINT 表达, 但具体的作用机制尚需开展基础实验进一步阐明<sup>[12,13]</sup>。

本研究结果显示, T2DM 组 TG、TC、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c、HOMA-IR、FINS 水平均高于 NC 组, HDL-C 水平低于 NC 组, 提示 T2DM 患者存在明显的糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗情况, 推测原因可能在于患者长期处于高血糖状态会降低胰岛素促进葡萄糖摄取与利用效率, 致使胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗会降低脂蛋白酶活性, 导致脂代谢异常。进一步分析 ROC 曲线发现, lncRNA VIM-ASI、lncRNA LINC-PINT 单独及联合预测 T2DM 发生的 AUC 分别为 0.824、0.746、0.900, 联合检测的预测效能高于各指标单独应用。

综上所述, T2DM 患者 PBMC 中 lncRNA VIM-ASI、lncRNA LINC-PINT 均呈低表达, 联合检测对预测 T2DM 的发生具有较高价值。

### 参考文献(References)

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234.
- [2] 孙楠, 翟俊文, 谢荟, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、ChREBP 与糖脂代谢、肾功能的关系及其诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(4): 641-645.
- [3] Liu L, Li Y, Zhang X. LncRNA LINC01018 Screens Type 2 Diabetes Mellitus and Regulates  $\beta$  Cell Function Through Modulating miR-499a-5p[J]. Horm Metab Res, 2023, 55(9): 642-648.
- [4] 居悦俊, 郭展宏, 王冠怡, 等. lncRNA VIM-ASI 通过 miR-497-5p/FBXW7 轴调控高糖环境下视网膜内皮细胞的迁移和凋亡 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 68(2): 187-195, 248.
- [5] 刘小龙, 查天建, 苏福增, 等. 长链非编码核糖核酸(lncRNA) LINC-PINT 水平下调在 II 型糖尿病患者心肌病和视网膜病变进展中的作用[Z]. 科技成果, 2020.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] 裴芝皆, 马军, 谢飞. Roux-en-Y 胃旁路手术对 2 型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛功能及内脂素水平变化影响及疗效相关因素分析[J]. 临床消化病杂志, 2023, 35(5): 367-372.
- [8] 田艳娟, 杨小东, 刘成功. lncRNA MEG3 在 2 型糖尿病伴 Hp 感染患者血清中的表达及意义[J]. 广东医学, 2021, 42(2): 193-196.
- [9] Zeng F, Luo G, Lu Y, et al. Long non-coding RNA VIM Antisense RNA 1 (VIM-ASI) sponges microRNA-29 to participate in diabetic retinopathy[J]. Acta Diabetol, 2020, 57(9): 1111-1116.
- [10] Roefs MM, Carlotti F, Jones K, et al. Increased vimentin in human  $\alpha$ - and  $\beta$ -cells in type 2 diabetes [J]. J Endocrinol, 2017, 233 (3): 217-227.
- [11] Taheri M, Eghtedarian R, Ghafouri-Fard S, et al. Non-coding RNAs and type 2 diabetes mellitus[J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(2): 526-535.
- [12] 冯晓帆, 贾连群, 丛培玮, 等. 归脾汤对沉默 lncRNA MALAT1 大鼠下丘脑胰岛素信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 1884-1889.
- [13] 冯姗姗, 索艳, 王肃. lncRNA H19 在 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清中的表达及与胰岛素抵抗的关系[J]. 广东医学, 2022, 43(4): 520-524.