

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.06.005

LncRNA-NEAT1 对妊娠期高血压大鼠 JAK2/STAT3 信号通路、炎症反应和妊娠结局的影响 *

吴 岩¹ 侍立峰^{2Δ} 王延洲³ 张峥程² 毛静月² 李彩云²

(1 中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院综合内科 浙江 杭州 310013;

2 中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院妇产科 浙江 杭州 310013;

3 陆军军医大学附属西南医院妇产科 重庆 300008)

摘要 目的:探讨 LncRNA-NEAT1 对妊娠期高血压大鼠 JAK2/STAT3 信号通路、炎症反应和妊娠结局的影响。**方法:**采用注射 L-精氨酸甲酯的方法构建妊娠期高血压大鼠模型。采用 Western blot 检测 JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达;采用 ELISA 法检测炎症因子和血管内皮损伤因子。观察并记录大鼠 24 h 蛋白尿、尾静脉压和死胎率。**结果:**与空白组相比,模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组 JAK2、STAT3 的蛋白表达水平明显更高($P<0.05$);与模型组相比,LncRNA-NEAT1 抑制组 JAK2、STAT3 的蛋白表达水平明显更低($P<0.05$),而 LncRNA-NEAT1 过表达组 JAK2、STAT3 的蛋白表达水平明显更高($P<0.05$);与空白组相比,模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组 ET-1 和 sICAM-1 水平明显更高,而 NO 水平明显更低($P<0.05$);与模型组相比,LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组 ET-1 和 sICAM-1 水平明显更高($P<0.05$),而 NO 水平明显更低($P<0.05$),而 LncRNA-NEAT1 过表达组 ET-1 和 sICAM-1 表达水平明显更高,而 NO 明显更低($P<0.05$);与空白组相比,模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平明显更高($P<0.05$);与模型组相比,LncRNA-NEAT1 抑制组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平明显更低 ($P<0.05$), 而 LncRNA-NEAT1 过表达组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平明显更高($P<0.05$);与空白组相比,模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组尾静脉压和 24h 蛋白尿水平明显更高($P<0.05$);与模型组相比,LncRNA-NEAT1 抑制组尾静脉压和 24 h 蛋白尿表达水平明显更低($P<0.05$),而 LncRNA-NEAT1 过表达组尾静脉压和 24 h 蛋白尿表达水平明显更高($P<0.05$);LncRNA-NEAT1 过表达组(21.56%)死胎率显著高于模型组(16.72%)和 LncRNA-NEAT1 抑制组(5.65%)。**结论:**妊娠期糖尿病大鼠 LncRNA-NEAT1 的表达下调可抑制 JAK2/STAT3 信号通路的表达并下调下游促炎因子的表达,进而缓解血管内皮损伤降低死胎率。

关键词:LncRNA-NEAT1;妊娠期高血压;JAK2/STAT3 信号通路;炎症反应;妊娠结局

中图分类号:R-33;R714.252 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)06-1022-05

Effects of LncRNA-NEAT1 on JAK2/STAT3 Signaling Pathway, Inflammatory Response and Pregnancy Outcome in Hypertensive Rats during Pregnancy*

WU Yan¹, SHI Li-feng^{2Δ}, WANG Yan-zhou³, ZHANG Zheng-cheng², MAO Jing-yue², LI Cai-yun²

(1 Department of General Medical, The 93rd Hospital of the Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Hangzhou, Zhejiang, 310013, China; 2 Department of Obstetrics and Gynecology, The 93rd Hospital of the Joint Support Force of the Chinese

People's Liberation Army, Hangzhou, Zhejiang, 310013, China;

3 Department of Obstetrics and Gynecology, Southwest Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing, 300008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of LncRNA-NEAT1 on JAK2/STAT3 signaling pathway, inflammatory response and pregnancy outcome in hypertensive rats during pregnancy. **Methods:** The hypertensive rat model of pregnancy was established by injecting L-arginine methyl ester. The protein expression of JAK2/STAT3 signaling pathway was detected by Western blot. Inflammatory factors and vascular endothelial injury factors were detected by ELISA. Proteinuria, caudal venous pressure and stillbirth rate were observed and recorded. **Results:** Compared with blank group, the protein expression levels of JAK2 and STAT3 in model group, LncRNA-NEAT1 overexpression group and LncRNA-NEAT1 inhibition group were significantly higher ($P<0.05$). Compared with model group, the protein expression levels of JAK2 and STAT3 in LncRNA-NEAT1 inhibition group were significantly lower ($P<0.05$), while the protein expression levels of JAK2 and STAT3 in LncRNA-NEAT1 overexpression group were significantly higher ($P<0.05$). Compared with blank group, the levels of ET-1 and sICAM-1 in model group, LncRNA-NEAT1 overexpression group and

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81471443)

作者简介:吴岩(1979-),女,本科,副主任医师,研究方向:妊娠相关内科疾病,E-mail:wuyan197908@163.com

Δ 通讯作者:侍立峰(1977-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:妊娠相关疾病,E-mail:wuyan197908@163.com

(收稿日期:2022-09-11 接受日期:2022-10-05)

LncRNA-NEAT1 inhibition group were significantly higher, while the level of NO was significantly lower ($P<0.05$). Compared with model group, the levels of ET-1 and sICAM-1 in LncRNA-NEAT1 overexpression group and LncRNA-NEAT1 inhibition group were significantly higher ($P<0.05$), while the level of NO was significantly lower ($P<0.05$). The expression levels of ET-1 and sICAM-1 in LncRNA-NEAT1 overexpression group were significantly higher, but NO was significantly lower ($P<0.05$). Compared with blank group, the expression levels of TNF- α , IL-1 β and IL-18 in model group, LncRNA-NEAT1 overexpression group and LncRNA-NEAT1 inhibition group were significantly higher ($P<0.05$). Compared with model group, the expression levels of TNF- α , IL-1 β and IL-18 in LncRNA-NEAT1 inhibition group were significantly lower ($P<0.05$), while the expression levels of TNF- α , IL-1 β and IL-18 in LncRNA-NEAT1 overexpression group were significantly higher ($P<0.05$). Compared with blank group, caudal venous pressure and 24 h proteinuria levels in model group, LncRNA-NEAT1 overexpression group and LncRNA-NEAT1 inhibition group were significantly higher ($P<0.05$). Compared with model group, the caudal venous pressure and 24 h proteinuria expression levels in LncRNA-NEAT1 inhibited group were significantly lower ($P<0.05$), while the caudal venous pressure and 24 h proteinuria expression levels in LncRNA-NEAT1 overexpression group were significantly higher ($P<0.05$). The stillbirth rate of LncRNA-NEAT1 overexpression group (21.56%) was higher than that of model group (16.72%) and LncRNA-NEAT1 inhibition group (5.65%). **Conclusions:** Down-regulation of LncRNA-NEAT1 in gestational diabetes rats can inhibit the expression of JAK2/STAT3 signaling pathway and down-regulate the expression of downstream pro-inflammatory factors, so as to alleviate vascular endothelial injury and reduce the stillbirth rate.

Key words: LncRNA-NEAT1; Hypertension during pregnancy; JAK2/STAT3 signaling pathway; An inflammatory response; Pregnancy outcomes

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R714.252 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2023)06-1022-05

前言

妊娠高血压是妊娠期特有疾病,临床多表现为水肿、蛋白尿增加和血压升高等^[1]。流行病学研究显示^[2],妊娠期高血压发病率约 5%-12%,可继发导致胎盘早剥和子痫等恶性事件发生风险升高,并危及母婴安全。妊娠高血压尚缺乏特异性治疗手段,近来研究发现,高血压继发性引起的血管内皮损伤机制是导致不良妊娠结局的核心靶点^[3]。Janus 激酶 - 信号转导与转导激活子(JAK/STAT)是参与调控机体细胞损伤、氧化应激和细胞增殖及凋亡的重要信号通路,被证实高血压后血管内皮损伤调控中扮演重要角色^[4]。LncRNAs 广泛参与多种生物过程,如染色体重塑、基因组印迹、转录激活、转录后干扰和核酸的核内运输的^[5]。近来多项证据显示^[6],LncRNAs 在妊娠期高血压相关的血管内皮损伤中发挥关键作用。LncRNA-NEAT1 是新发现的 LncRNA,被证实可通过影响滋养层细胞的侵袭、增殖和导致血管内皮损伤。然而,LncRNA-NEAT1 是否可通过 JAK2/STAT3 信号通路调控炎症因子的表达激活加剧血管内皮损伤并导致不良妊娠结局发生仍未见报道。基于此背景,本次课题拟通过构建妊娠期高血压大鼠模型,并通过改变 LncRNA-NEAT1 的表达探讨其对妊娠期高血压大鼠妊娠结局的影响及其作用机制,旨在为后续临床早期的评估预测和靶向干预提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物

40 只 10 周龄的 SPF 级雌性大鼠(体重约 250 g)和 4 只雄性大鼠(约 260 g)。所有大鼠购置后均进行适应性喂养,并放置在一个动物房中进行自由喂养。次日进行阴道涂片检查。若涂片检查发现许多精子细胞则表明交配成功。最终本次实验纳入成功妊娠的 32 只雌鼠进行后续研究。所有实验程序均严格遵

循国际痛研究协会的动物保护原则执行。

1.2 实验方法

1.2.1 分组方法 空白对照组(8 只)、模型组(8 只)、LncRNA-NEAT1 过表达质粒组(LncRNA-NEAT1 过表达组,8 只)、LncRNA-NEAT1 siRNA 质粒组(LncRNA-NEAT1 抑制组,8 只)。

1.2.2 妊娠高血压大鼠模型建立 以涂片检查结果确定妊娠作为第 0 天,在妊娠后第 13 天对模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组和 LncRNA-NEAT1 抑制组进行造模操作,方法为:通过对大鼠进行连续 4 天注射 L-精氨酸甲酯进行妊娠高血压大鼠模型构建,每次注射剂量 125 mg/kg。末次注射完成后检测大鼠尾静脉压,收缩压增加 30 mmHg 以上则视为造模成功。

1.2.3 LncRNA-NEAT1 质粒转染 造模成功后通过尾静脉注射 LncRNA-NEAT1 siRNA 质粒和 LncRNA-NEAT1 质粒的方式进行过表达和抑制组模型构建。且模型组和空白对照组注射等剂量的生理盐水。

1.3 观察指标

1.3.1 大鼠尾静脉压、24 h 蛋白尿和妊娠结局指标 妊娠第 21 天,各组大鼠进行采取脊椎脱臼法进行处死操作,处死大鼠后立即进行剖腹取胎,观察并记录活胎情况。在处死前采用血压测量仪检测各组大鼠尾静脉压,检测操作重复 6 次,最后取平均值。并通过收集大鼠 24 h 尿液经邻苯三酚红法检测尿液蛋白含量。

1.3.2 Western blot 检测 JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达 采用脊椎脱臼法处死大鼠,并采集胎盘组织,通过对胎盘组织进行研磨、匀浆以提取胎盘组织中总蛋白,并采用 BCA 法检测相应蛋白浓度,随后将其制备成样品并滴入缓冲液,再煮沸制作凝胶(12% SDS-PAGE),采用电转移法将蛋白转移至 PVDF,并加入一抗(以 β -actin 1:3 000 作为内参,P-STAT3 和 JAK-2 1:500)孵育,洗膜后加入 HRP 标记的二抗孵育。采用 Bio-Rad

Quantity 4.5.2 软件测定吸光度(A)和蛋白定量分析。

1.3.3 大鼠胎盘组织炎症因子和血管内皮损伤因子的表达检测 取大鼠脐带组织并采集血样,3500 r/min 条件下低速离心 10 分钟,静置 20 分钟后分离上清,并置入 -80℃ 冰箱待测。采用 ELISA 法检查 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 和 sICAM-1、ET-1 和 NO 的表达情况。表达检测具体操作如下:取出血样后平衡至室温,配置好试剂后在 37℃ 条件下反应 2 h,并在甩干后加入工作液再次进行 1 h 反应,随后吸弃孔内液体。采用 PBS 进行清洗,清洗操作重复 5 次,并在避光条件下进行显色,最后滴入 50 μ L 终止液中止反应,并采用酶标仪在 450 nm 波长下测量吸光度值。

1.4 统计学方法

本研究所得数据结果采用 SPSS22.0 进行处理和分析,计

量资料以(均数 $\pm$ 标准差)表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行检验,两组间比较采用 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的表达结果

与空白组相比,模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组 JAK2、STAT3 的蛋白表达水平明显更高($P<0.05$);与模型组相比,LncRNA-NEAT1 抑制组 JAK2、STAT3 的蛋白表达水平明显更低($P<0.05$),而 LncRNA-NEAT1 过表达组 JAK2、STAT3 的蛋白表达水平明显更高($P<0.05$),详情见表 1。

表 1 各组大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的表达结果(均数 $\pm$ 标准差)

Table 1 Expression results of JAK2 / STAT3 signaling pathway in each group (mean $\pm$ standard deviation)

Groups	n	JAK2	STAT3
Blank control group	8	1.03 $\pm$ 0.11	1.01 $\pm$ 0.08
Model group	8	3.42 $\pm$ 0.54 ^a	3.65 $\pm$ 0.67 ^a
LncRNA-NEAT1 overexpression group	8	4.71 $\pm$ 0.21 ^{ab}	4.83 $\pm$ 0.12 ^{ab}
LncRNA-NEAT1 inhibition group	8	2.87 $\pm$ 0.54 ^{abc}	2.71 $\pm$ 0.32 ^{abc}
F/P	-	65.875/ <0.001	76.568/ <0.001

Note: Compared with Blank control group, ^a $P<0.05$, Compared with model group, ^b $P<0.05$, Compared with LncRNA-NEAT1 overexpression group, ^c $P<0.05$, the same below.

2.2 各组大鼠血管内皮损伤因子表达的结果

与空白组相比,模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组 ET-1 和 sICAM-1 水平明显更高,而 NO 水平明显更低($P<0.05$);与模型组相比,LncRNA-NEAT1 过表达

组、LncRNA-NEAT1 抑制组 ET-1 和 sICAM-1 水平明显更高($P<0.05$),而 NO 水平明显更低($P<0.05$),而 LncRNA-NEAT1 过表达组 ET-1 和 sICAM-1 表达水平明显更高,而 NO 明显更低($P<0.05$),详情见表 2。

表 2 各组大鼠血管内皮损伤因子表达的结果(均数 $\pm$ 标准差)

Table 2 Results of vascular endothelial injury factor expression in all rats (mean $\pm$ standard deviation)

Groups	n	ET-1(pg/mL)	NO(μ mol/L)	sICAM-1(ng/mL)
Blank control group	8	35.87 $\pm$ 3.54	26.23 $\pm$ 2.32	0.62 $\pm$ 0.21
Model group	8	56.78 $\pm$ 4.56 ^a	16.54 $\pm$ 3.54 ^a	1.55 $\pm$ 0.21 ^a
LncRNA-NEAT1 overexpression group	8	64.54 $\pm$ 6.54 ^{ab}	12.54 $\pm$ 2.35 ^{ab}	2.12 $\pm$ 0.18 ^{ab}
LncRNA-NEAT1 inhibition group	8	41.56 $\pm$ 6.52 ^{abc}	21.56 $\pm$ 4.63 ^{abc}	0.92 $\pm$ 0.21 ^{abc}
F/P	-	123.545/ <0.001	189.546/ <0.001	67.567/ <0.001

2.3 各组大鼠炎症因子的表达结果

与空白组相比,模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平明显更高($P<0.05$);与模型组相比,LncRNA-NEAT1 抑制组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平明显更低($P<0.05$),而 LncRNA-NEAT1 过表达组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平明显更高($P<0.05$),详情见表 3。

2.4 各组大鼠妊娠结局结果

与空白组相比,模型组、LncRNA-NEAT1 过表达组、LncRNA-NEAT1 抑制组尾静脉压和 24 h 蛋白尿水平明显更高($P<0.05$);与模型组相比,LncRNA-NEAT1 抑制组尾静脉压和 24 h

蛋白尿表达水平明显更低($P<0.05$),而 LncRNA-NEAT1 过表达组尾静脉压和 24 h 蛋白尿表达水平明显更高($P<0.05$);LncRNA-NEAT1 过表达组(21.56%)死胎率显著高于模型组(16.72%)和 LncRNA-NEAT1 抑制组(5.65%),详情见表 4。

3 讨论

本次课题参考 Fan 等^[7]人的方法建立了妊娠期高血压大鼠模型。建模成功后通过转染 LncRNA-NEAT1 siRNA 质粒和 LncRNA-NEAT1 质粒构建了 LncRNA-NEAT1 过表达模型和 LncRNA-NEAT1 低表达模型。结果显示,LncRNA-NEAT1 过表达组大鼠尾静脉压和 24 h 蛋白尿显著增加,且死胎率显著

表 3 各组大鼠炎症因子的表达结果(均数±标准差)

Table 3 Expression results of inflammatory factors in each group (mean±standard deviation)

Groups	n	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)
Blank control group	8	108.45±11.32	21.57±2.41	87.56±11.35
Model group	8	213.54±9.57 ^a	123.56±7.65 ^a	189.54±8.65 ^a
LncRNA-NEAT1 overexpression group	8	245.65±19.54 ^{ab}	156.54±5.24 ^{ab}	212.23±15.54 ^{ab}
LncRNA-NEAT1 inhibition group	8	156.57±9.67 ^{abc}	96.75±5.21 ^{abc}	156.54±9.65 ^{abc}
F/P	-	95.642/<0.001	256.456/<0.001	156.564/<0.001

表 4 各组大鼠妊娠结局结果(均数±标准差)

Table 4 Results of pregnancy outcome of all group rats (mean± standard deviation)

Groups	n	Tail vein pressure (mmHg)	24-h Urinary protein (mg/L)	Pregnancy outcome (stillbirth rate)
Blank control group	8	101.23±10.23	170.54±16.54	-
Model group	8	137.45±8.54 ^a	675.64±6.21 ^a	16.72%
LncRNA-NEAT1 overexpression group	8	148.67±11.23 ^{ab}	710.56±87.546 ^{ab}	21.56%
LncRNA-NEAT1 inhibition group	8	112.54±6.57 ^{abc}	456.54±42.31 ^{abc}	5.65%
F/P	-	126.564/<0.001	75.657/<0.001	20.231/<0.001

高于其他各组,而 LncRNA-NEAT1 抑制组大鼠的尾静脉压和 24 h 蛋白尿得到明显改善,且死胎率明显低于 LncRNA-NEAT1 过表达组和模型组。证实 LncRNA-NEAT1 可作为改善妊娠期高血压大鼠妊娠结局的潜在作用靶点。

血管内皮是分隔血细胞和血管组织的生理界面,在组织液和血浆物质的交换中发挥重要作用^[8,9]。血管内皮功能的稳态与血压维持密切相关。近来证据显示,血管内皮细胞的异常凋亡与妊娠期高血压的发生密切相关,血管内皮功能的损伤可导致血压的异常升高,而持续的高血压环境可继发引起多器官损伤,如急性肾功能损伤等进而危及胎儿安全^[10,11]。ET-1 和 NO 均由内皮细胞产生,其中 ET-1 是机体在病理状态下高表达的内源性损伤因子,ET-1 的表达与血管收缩密切相关,ET-1 已被证实是可通过促进钙离子释放和分泌代谢产物 A2 等机制引起血管收缩进而产物血管内皮损伤^[12,13]。NO 是血管舒张因子,NO 的表达改变可有效促进血管张力下降,并促进受损的血管内皮细胞修复^[14]。sICAM-1 是白细胞和内皮细胞黏附的重要因子,sICAM-1 的表达水平升高可增加上述二者的黏附力,并参与血管内皮损伤^[15]。本次研究结果显示,LncRNA-NEAT1 抑制组血管内皮损伤标志物表达明显优于 LncRNA-NEAT1 高表达组,但均差于空白对照组,提示下调 LncRNA-NEAT1 的表达可有效抑制妊娠高血压大鼠血管内皮损伤。炎症反应学说认为血管内皮处炎症细胞的过度募集,并分泌大量促炎因子是导致血管内皮功能障碍的关键诱因^[16,17]。Huang 等^[18]研究证实,脓毒症后炎症反应升高是进一步导致血管内皮损伤的关键。Xu 等^[19]亦支持了这一观点,其结果显示抑制血管炎症可有效缓解血管内皮损伤。TNF- α 是机体促炎因子中介导炎症级联反应的关键因子,被证实是在高血压相关血管内皮损伤中表达上调^[20]。IL-1 β 、IL-18 作为参与 NLRP3 炎症小体介导的免疫-炎症机制中重要的桥梁^[21]。近来有证据显示,IL-1 β 、IL-18 在妊娠高血压患者中表

达上调,且与患者炎症水平升高有关^[22]。此外有研究发现,血管内皮处 IL-1 β 、IL-18 的高表达与血管内皮细胞损伤密切相关^[23]。本次研究结果显示,下调 LncRNA-NEAT1 的表达可抑制妊娠期高血压大鼠炎症反应水平,而这种抑制效果在 LncRNA-NEAT1 表达上调后被逆转。提示抑制 LncRNA-NEAT1 的表达可减轻血管内皮处炎症反应水平,这与既往研究基本一直。机体炎症信号网络的激活受复杂信号网络调控^[24]。JAK/STAT 信号通路最早由 Schindler 发现,是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶,主要由 JAK3、JAK2、JAK1 和 TYK2 组成,其中 JAK2 蛋白被证实是参与调控机体多种炎症反应的重要蛋白^[25]。STAT3 是 STAT 家族最为活跃的一员,其表达上调被证实与下游促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 的表达水平升高密切相关^[26]。近来多项研究结果亦证明这一观点,即 JAK2/STAT3 信号通路的表达激活可促进下游 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 等促炎因子的表达进而参与相关炎症疾病的发生发展^[27]。有动物实验发现^[28-30],下调 JAK2 的表达可靶向抑制 STAT3 的磷酸化,进而缓解下游炎症反应水平。本次研究结果显示,LncRNA-NEAT1 的表达抑制下调了下游 JAK2/STAT3 信号通路的表达水平,而这种抑制效果在 LncRNA-NEAT1 表达上调组中得到了逆转。证实 LncRNA-NEAT1 的表达上调可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路的表达进而参与妊娠期高血压病情的发生、发展,亦表明在妊娠期高血压相关不良妊娠结局的复杂调控机制中,存在一条由 LncRNA-NEAT1 通过 JAK2/STAT3 信号通路激活炎症因子表达进而损伤血管内皮功能的信号调控轴,这为后续临床早期预测评估妊娠期高血压产妇血管内皮损伤病情发展和针对妊娠期高血压孕妇开发靶向干预策略提供了新靶点。同时为血管内皮损伤机制在妊娠期高血压诱发不良妊娠结局中的关键作用奠定了新的理论基础。

综上所述,靶向抑制 LncRNA-NEAT1 的表达可有效降低

妊娠期糖尿病大鼠不良妊娠结局发生风险,其机制可能与下调的 lncRNA-NEAT1 可抑制 JAK2/STAT3 信号通路的表达进而使下游炎症信号因子的表达受到抑制并达到缓解血管内皮损伤有关。

参考文献(References)

- [1] Lu Y, Chen R, Cai J, et al. The management of hypertension in women planning for pregnancy[J]. *Br Med Bull*, 2018, 128(1): 75-84
- [2] Magee LA, von Dadelszen P. State-of-the-Art Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(11): 1664-1677
- [3] Liu Y, Xiong M, Zhou F, et al. Effect of baicalin on gestational hypertension-induced vascular endothelial cell damage [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10): 300060520934288
- [4] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80(7): 106210
- [5] Dai C, Zhao C, Xu M, et al. Serum lncRNAs in early pregnancy as potential biomarkers for the prediction of pregnancy-induced hypertension, including preeclampsia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24(7): 416-425
- [6] Ou M, Zhao H, Ji G, et al. Long noncoding RNA MALAT1 contributes to pregnancy-induced hypertension development by enhancing oxidative stress and inflammation through the regulation of the miR-150-5p/ET-1 axis[J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6070-6085
- [7] Fan X, Lou J, Zheng X, et al. Interference with lncRNA NEAT1 promotes the proliferation, migration, and invasion of trophoblasts by upregulating miR-411-5p and inhibiting PTEN expression [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(3): 334-342
- [8] Guo J, Wang Z, Wu J, et al. Endothelial SIRT6 Is Vital to Prevent Hypertension and Associated Cardiorenal Injury Through Targeting Nkx3.2-GATA5 Signaling[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1448-1461
- [9] Woo KV, Shen IY, Weinheimer CJ, et al. Endothelial FGF signaling is protective in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(17): e141467
- [10] Qian W, Zheng ZQ, Nie JG, et al. lncRNA SNHG12 alleviates hypertensive vascular endothelial injury through miR-25-3p/SIRT6 pathway[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(4): 651-661
- [11] Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, et al. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage[J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(2): 74-9
- [12] Xie H, Zhang X, Peng J, et al. Endothelin-1 down-regulated vascular endothelial growth factor A is involved in trichloroethene-induced kidney injury[J]. *Toxicol Ind Health*, 2022, 38(5): 287-298
- [13] Korkmaz-Icöz S, Kocer C, Sayour AA, et al. The Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Canagliflozin Alleviates Endothelial Dysfunction Following In Vitro Vascular Ischemia/Reperfusion Injury in Rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7774
- [14] Villalba N, Sackheim AM, Nunez IA, et al. Traumatic Brain Injury Causes Endothelial Dysfunction in the Systemic Microcirculation through Arginase-1-Dependent Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(1): 192-203
- [15] Styles JN, Converse RR, Griffin SM, et al. Human Cytomegalovirus Infections Are Associated With Elevated Biomarkers of Vascular Injury[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10(1): 334
- [16] Joffe J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial Responses in Sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3): 361-370
- [17] Jambusaria A, Hong Z, Zhang L, et al. Endothelial heterogeneity across distinct vascular beds during homeostasis and inflammation[J]. *Elife*, 2020, 9(2): e51413
- [18] Huang X, Dai Z, Cai L, et al. Endothelial p110γPI3K Mediates Endothelial Regeneration and Vascular Repair After Inflammatory Vascular Injury[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1093-103
- [19] Xu Y, Zhu J, Hu X, et al. CLIC1 Inhibition Attenuates Vascular Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Injury[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166790
- [20] Tian J, Lv HT, An XJ, et al. Endothelial microparticles induce vascular endothelial cell injury in children with Kawasaki disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9): 1814-8
- [21] Hou X, Yang S, Yin J. Blocking the REDD1/TXNIP axis ameliorates LPS-induced vascular endothelial cell injury through repressing oxidative stress and apoptosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(1): C104-C110
- [22] De Miguel C, Pelegrín P, Baroja-Mazo A, et al. Emerging Role of the Inflammasome and Pyroptosis in Hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1064
- [23] Socha MW, Malinowski B, Puk O, et al. The NLRP3 Inflammasome Role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1642
- [24] Duan B, Li Y, Geng H, et al. Naringenin prevents pregnancy-induced hypertension via suppression of JAK/STAT3 signalling pathway in mice[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(10): e14509
- [25] Luo JY, Fu D, Wu YQ, et al. Inhibition of the JAK2/STAT3/SOSC1 Signaling Pathway Improves Secretion Function of Vascular Endothelial Cells in a Rat Model of Pregnancy-Induced Hypertension [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3-4): 527-537
- [26] Zhang Y, Zhang L, Fan X, et al. Captopril attenuates TAC-induced heart failure via inhibiting Wnt3a/β-catenin and Jak2/Stat3 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113(5): 108780
- [27] Ren Q, Tao S, Guo F, et al. Natural flavonol fisetin attenuated hyperuricemic nephropathy via inhibiting IL-6/JAK2/STAT3 and TGF-β/SMAD3 signaling[J]. *Phytomedicine*, 2021, 87(7): 153552
- [28] Chen S, Dong Z, Cheng M, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 187
- [29] Xia T, Gu Y, Shen J, et al. Limonin ameliorates acute pancreatitis by suppressing JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(12): 2392-2403
- [30] Heo YJ, Choi SE, Jeon JY, et al. Visfatin Induces Inflammation and Insulin Resistance via the NF-κB and STAT3 Signaling Pathways in Hepatocytes[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 17(2): 4021623