

## • 综述 •

## LncRNA 与慢性肾脏病的研究进展

王伟达, 李昭君, 陈园园, 陈晓光\*, 张 森\*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

**摘要:** 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 是一类不具备或较少具备编码能力的转录本。近年来, 这些曾被认为是基因转录组“噪音”的 LncRNA 受到了极大的关注, 并正成为生物调节中潜在的重要参与者。LncRNA 具有广泛的生物学功能, 其异常表达与癌症、免疫疾病和代谢疾病等多种疾病相关。慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 在全球不同地区的发病率为 10%~15%, 具有增长率高、不知晓率高的特点。主要有糖尿病肾病、膜性肾病以及各种免疫介导的肾小球疾病。现在已有不少研究证据表明, LncRNA 与肾脏有着密切的联系, 或许可成为新的治疗靶点或新的生物标志物来诊断疾病的发生发展。本文将对 LncRNA 的功能以及 LncRNA 与各种慢性肾脏疾病的现有研究做一总结, 并展望了 LncRNA 在治疗 CKD 方面临床应用的前景。

**关键词:** 长链非编码 RNA; 糖尿病肾病; 膜性肾病; 狼疮性肾炎; IgA 肾炎; 慢性肾脏病

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)11-1918-08

## Recent advances in LncRNAs and chronic kidney disease

WANG Wei-da, LI Zhao-jun, CHEN Yuan-yuan, CHEN Xiao-guang\*, ZHANG Sen\*

*(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)*

**Abstract:** Long non-coding RNAs (LncRNAs), defined as transcripts which are hundreds of nucleotides with little or non-protein coding potential. Recently, LncRNAs have caught much more attentions, instead of considering as noises of genome transcripts, and indeed they have been found to play important roles associated with some biological processes, such as tumorigenesis, immunology dysfunction, metabolism adjustment, and so on. The incidence of chronic kidney disease (CKD) in different regions of the world is about 10% to 15%, with high growth rate and high unawareness, including the diabetic nephropathy, membranous nephropathy, etc. Previous publications also suggest that LncRNAs have a close relationship with the kidneys, and it may become new therapeutic targets or new biomarkers to diagnose diseases. In this review, we will summarize LncRNAs' functions with chronic kidney diseases, and discuss the prospects of the clinical applications of LncRNAs in the treatment of CKD treatment.

**Key words:** long non-coding RNA; diabetic nephropathy; membranous nephropathy; lupus nephritis; IgA glomerulonephritis; chronic kidney disease

### 1 LncRNA 定义

LncRNA 被定义为长度超过 200 个核苷酸但没有蛋白编码能力的 RNA 分子, 最初被认为是转录中的

“噪音”, 不具备功能或具有很少功能<sup>[1]</sup>, 但随着对人类全基因组研究的不断深入, LncRNA 的定义也不断被丰富。在人类基因组中, 有超过 70% 的基因可以进行转录, 而非编码 RNA 几乎占据了可转录基因的全部 (只有大约 2% 的编码 RNA), LncRNA 是非编码 RNA 中数量庞大的一部分, 另外还包括一些核糖体 RNA (rRNA)、转运 RNA (tRNA)、microRNA 等<sup>[2]</sup>。LncRNA 与信使 RNA (mRNA) 相似, 通过 RNA 聚合酶 II 转录

收稿日期: 2019-06-12; 修回日期: 2019-08-08.

基金项目: 十三五“重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09711001).

\*通讯作者 Tel: 86-10-63165207,

E-mail: zhangs@imm.ac.cn; chxg@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0464

产生<sup>[3]</sup>, 大部分都有 5'端加帽和 3'端多腺苷酸化。但与 mRNA 相比, LncRNA 不具备编码功能, 而且它的表达水平较低, 在不同种属之间的保守性也差<sup>[4]</sup>, 但 LncRNA 有着独特的组织特异性和细胞特异性, 而且数量是 mRNA 的 3~100 倍。LncRNA 与 mRNA 相比, 更多地富集在细胞核中, 但 LncRNA 作为一类 RNA 在细胞质中也较为丰富<sup>[5]</sup>。

## 2 LncRNA 分类与功能

根据 LncRNA 编码序列与蛋白质编码基因的相对位置可分为以下 6 类<sup>[6]</sup>: 正义 sense-lncRNA、反义 antisense-lncRNA、双向 bidirectional-lncRNA、内含子 intronic-lncRNA、基因间 intergenic-lncRNA 和增强子 enhancer-lncRNA。顾名思义, sense-lncRNA 和 antisense-lncRNA 是指 LncRNA 序列与蛋白质编码基因的正链或者反义链重叠; Bidirectional-lncRNA 是指 LncRNA 序列位于距蛋白质编码基因的相反链; Intronic-lncRNA 是指 LncRNA 序列全部来自另一个转录物的内含子; Intergenic-lncRNA 是指不位于任何其他蛋白质编码基因座附近的 LncRNA; Enhancer-lncRNA 是指 LncRNA 转录自蛋白编码基因的增强子区域; 虽然相对位置确定, 但是这些 LncRNA 的功能在很大程度上都是未知的。

LncRNA 在表观遗传调控、细胞周期调控和细胞分化调控等众多生命活动中发挥重要作用, 与包括癌症在内的多种疾病息息相关, 因此成为生命科学领域的研究热点<sup>[7]</sup>。RNA 不仅仅扮演着遗传信息中间载体的辅助性角色, 并且承担了各种调控功能。LncRNA 发挥生物学功能主要依靠其二级结构或三级结构, 它可以与蛋白质结合, 引起染色质重构或调控转录因子, 还可以与 microRNA 结合, 间接影响 mRNA 表达; 也可以直接与 mRNA 结合, 影响 mRNA 翻译、剪切和降解过程<sup>[8]</sup>。LncRNA 在基因表达中发挥的复杂精确的调控功能, 极大地解释了基因组复杂性的难题, 同时也使得人们从基因表达调控网络的维度来认识生命体的复杂性, 开启生命科学新天地。但是目前对 LncRNA 的认知可以说还处于初级阶段, 还有许多未知需要探索。本文首先重点介绍 LncRNA 的功能。

**2.1 表观遗传学调控** LncRNA 是一种新兴的表观遗传调控分子, 某些特异的 LncRNA 会招募染色质或复合体到特定位点, 改变 DNA 或者 RNA 甲基化状态以及染色体的结构和修饰状态, 进而调控相关基因的表达。

**2.2 转录调控** 转录过程中, 一些 LncRNA 可以作为配基, 与特定的转录因子结合, 形成复合体, 从而控制基因转录。或者直接与 DNA 或者蛋白质结合来调控

转录; Postepska-Igielska 等<sup>[9]</sup>认为 LncRNA Khps1 能够通过激活鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SPHK1) 的启动子调控原癌基因的表达。在这个过程中, Khps1 与 SPHK1 通过 RNA-DNA 绑定的方式, 诱导染色质修饰酶形成疏松的结构, 利于 *E2F1* 转录因子的接近, 诱导下游信号通路改变。

**2.3 转录后调控** LncRNA 还会直接参与转录后调控过程, 包括可变剪切、RNA 编辑、蛋白翻译及转运等。Lin 等<sup>[10]</sup>在小鼠胚胎干细胞的研究中发现, Tc11 上游的神经相关的 lincRNA (Tc11 upstream neuron-associated lincRNA, lincRNA TUNA) 可与核仁素、聚嘧啶束结合蛋白等结合形成多聚物, 影响神经分化。TUNA 与多种蛋白结合形成的多聚物通过与干细胞神经分化相关基因的启动子区域结合, 促进基因转录, 参与干细胞神经分化多能性的调控, 敲低 TUNA 会抑制神经分化。

**2.4 调控 microRNA** 除了直接调控 mRNA, LncRNA 还能通过控制 microRNA 表达来上调或下调其靶基因的表达量。在一些肿瘤细胞和特定组织中, 一些 LncRNA 会携带有某些 miRNA 的“种子序列”, 可以像“海绵”一样结合 miRNA, 从而阻止 miRNA 同其靶 mRNA 结合。

**2.5 其他调节方式** LncRNA 还可以直接与相应的蛋白结合, 调控蛋白的活性。Wang 等<sup>[11]</sup>在树突状细胞 (DCs) 中发现了特征性表达的 Lnc-DC, 敲低 Lnc-DC 可抑制 DC 的分化, 降低 DC 对 T 细胞激活的能力。Lnc-DC 可与信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 蛋白结合, 影响其与 SHP1 的结合, 使其免于去磷酸化, 从而激活转录。

## 3 LncRNA 的作用模式

LncRNA 按照作用模式可以分为 4 大类: 信号 (signal)、诱饵 (decoy)、引导 (guide) 和支架 (scaffold)<sup>[12]</sup>。

**3.1 信号** LncRNA 的第一种作用是作为“信号”调控下游基因转录。已有的研究发现, 在不同的刺激条件和信号通路下, LncRNA 将会被特异性地转录, 并作为信号传导分子, 参与特殊信号通路的传导。一些 LncRNA 被转录后, 便拥有了调控下游基因转录的作用。就生物体的角度而言, 利用 RNA 进行转录调控是具有明显优势的, 因为此过程不涉及蛋白质的翻译, 因此具有更好的反应速度, 对于机体的某些急性反应可以做出更迅速的回应。如 LncRNA 可以直接结合到染色体中邻近位置的 DNA 上, 调节基因表达, 即顺式调控模式 (cis-regulation)。Pandey 等<sup>[13]</sup>发现 *Kcnq1ot1* 在不同的发育条件或者刺激下会被转录, 从而影响下游信号传导, 该过程具有组织特异性和阶段依赖性。*Kcnq1ot1* 通过调节钾离子电压门控通道 q1 (potassium voltage-

gated channel subfamily q member 1, Kcnq1) 的印迹控制区的沉默功能来控制 Kcnq1 表达。

**3.2 诱饵** LncRNA 的第二种作用是分子阻断剂。此类 LncRNA 被转录后直接与相应的蛋白(如转移因子/转录调节子)结合,从而阻断了该分子的作用和信号通路。如肺腺癌转移相关转录物 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 和肌球蛋白重链相关 RNA 转录本 (myosin heavy-chain-associated RNA transcripts, MHRT) 可以通过在染色质中整合转录因子和其他蛋白来抑制转录。其中, MALAT1 在核散斑域中隔离丝氨酸/精氨酸 (SR) 剪接因子,从而调节可变剪接<sup>[14]</sup>。MHRT 通过影响染色质阻遏复合体控制染色质重塑的能力,来调节参与心脏收缩性的相关基因的表达<sup>[15]</sup>。

**3.3 引导** 第三种作用模式是引导。LncRNA 可以通过结合蛋白质(如染色质修饰剂)诱导基因表达的变化,并将得到的核糖核蛋白复合物导向染色质和其他特异性靶标。在这一过程中它们以顺式或反式作用,诱导基因表达的变化。如位于转录因子编码基因 *Foxf1* 附近的,与发育调控相关的 LncRNA-Fendrr,它与多梳家族蛋白 2 (PRC2) 相互作用,之后形成的结构复合物与 *Foxf1* 的启动子区域结合并且配对类同源域转录因子 2 (Pitx2),从而导致这两个基因的沉默<sup>[16]</sup>。

**3.4 支架** LncRNA 还可以起到一个“中心平台”的作用,即多个相关的转录因子或者 miRNA 都可以结合在这个 LncRNA 分子上。支架 LncRNA 可以结合多个相互作用配体,当单独起作用时可能各自均衡地调节转录并导致转录抑制或激活。支架 LncRNA 的丢失可能导致无法组装不同的相互作用的配体,这可能导致配

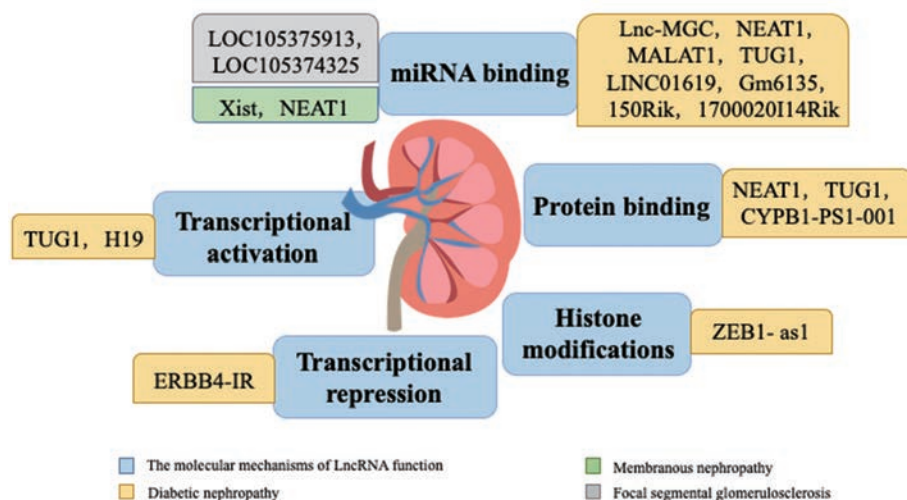
体的功能丧失。INK4 基因座 CDKN2B-AS1 (也称为 ANRIL) 中的反义 LncRNA 就是一个这样的例子。CDKN2B-AS1 可以同时结合多梳家族蛋白 1 (PRC1) 和 PRC2,并诱导 INK4b-ARF-INK4a 基因座的沉默<sup>[17]</sup>。

LncRNA 的作用模式可以总结为以上 4 种,但这 4 种作用机制是相互关联的,因此不能把 LncRNA 的功能孤立来看,要从整体的角度更好地理解 LncRNA 的机制。

#### 4 LncRNA 与肾脏疾病的关系

LncRNA 在肾脏中的研究,不像在免疫或者肿瘤中发展的那么成熟,相关的报道也较少。很多 LncRNA 的功能和机制都没有阐述清楚,不过随着技术的不断发展和研究投入的不断增加,有关 LncRNA 与各种肾脏疾病的关系将逐渐得到阐明。慢性肾脏疾病主要包括糖尿病肾病、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾病、狼疮性肾炎和 IgA 肾病。本文将针对目前已经报道的文献,对这 5 种慢性肾病相关的 LncRNA 做一总结分析,其中糖尿病肾病相关报道较多,其次为局灶性节段性肾小球硬化以及膜性肾病,按照其的分子功能将相关 LncRNA 分类,如图 1 所示。

**4.1 糖尿病肾病** 现阶段 LncRNA 与糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 的研究较多。DN 是最常见的糖尿病微血管并发症之一,其终末期表现为肾组织纤维化,最终导致肾衰竭<sup>[18]</sup>。DN 的确切发病机制尚不清楚,随着对 LncRNA 的不断深入了解,越来越多的研究明确了 LncRNA 在 DN 发生发展中扮演的角色。目前有关 DN 的 LncRNA 有很多都在其他疾病中被报道过,在 DN 中大部分研究都集中在这些 LncRNA 和 miRNA 相互作用的关系上,虽然 miRNA 不是本篇综



**Figure 1** LncRNAs in chronic kidney disease (CKD) and their reported molecular functions. Blue colored boxes describe the molecular mechanisms of LncRNA function. Yellow, green and grey colored boxes indicate the disease: diabetic nephropathy, membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis, respectively

述的重点,但DN中的LncRNA和miRNA相互作用的复杂关系还是十分重要的。如前文所述,LncRNA可以影响miRNA的功能,如作为吸附miRNA的“海绵”,阻止miRNA与相应的靶mRNA结合<sup>[19]</sup>,包括牛磺酸上调基因1 (taurine upregulated gene1, TUG1)、富含核富集的转录物1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 和MALAT1<sup>[20-22]</sup>; LncRNA还可以携带经过转录后修饰而释放的miRNA来发挥功能,其中主要的例子是LncRNA浆细胞瘤变体异位基因1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)<sup>[23]</sup>。

Kato等<sup>[24]</sup>发现Lnc-MGC在DN模型小鼠的肾小球中上调,在体外高糖模型中也显著增加。通过研究发现,Lnc-MGC可以作为近40个miRNA的“支架”,并受内质网应激相关转录因子CHOP调控。在糖尿病Chop<sup>-/-</sup>小鼠中,簇状miRNA和Lnc-MGC表达降低,抑制Lnc-MGC的表达显示出对DN的保护作用。目前已有一种靶向Lnc-MGC的化学修饰寡核苷酸,它可以抑制糖尿病小鼠的团簇的miRNA并使肾小球细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 和肾小球肥大情况减轻,说明了靶向Lnc-MGC对控制DN进展的重要意义。

MALAT1是参与DN中LncRNA的另一个重要例子。MALAT1在链脲佐菌素诱导的DN小鼠模型中被发现。Hu等<sup>[25]</sup>发现MALAT1在体外高糖刺激的足细胞损伤模型中也发挥作用,其中主要机制是MALAT1结合蛋白SPSF1参与了beta-catenin通路的调控。此外,MALAT1还参与了DN中其他肾脏细胞类型的损伤。MALAT1在高糖刺激下导致TNF- $\alpha$ 和IL-1水平上调,提示MALAT1参与了内皮的炎症过程<sup>[26]</sup>。在肾小管上皮细胞中,高糖诱导下的MALAT1通过靶向miR-23c并连续上调ELAVL1和NLRP3,导致细胞的焦亡增加<sup>[22]</sup>。

线粒体功能障碍是DN的标志之一。通过2016年的一项重要研究发现,线粒体代谢的调节与LncRNA TUG1相关<sup>[27]</sup>。Long等<sup>[27]</sup>发现LncRNA-TUG1是在足细胞上特异表达的LncRNA,它可以通过与转录共激活因子PGC-1 $\alpha$ 的上游TUG1结合元件结合,调节足细胞中线粒体的生物功能。TUG1表达下调使线粒体与生物能量相关的靶基因表达水平下降,导致线粒体功能紊乱,触发DN的发生。Duan等<sup>[20]</sup>还发现,miR-377在高糖刺激肾小球系膜细胞的时候表达上调,并可以抑制过氧化物酶体增殖剂激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)  $\gamma$ , 促进转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 和纤溶酶原激活物抑制因子-1 (plasminogen activator

inhibitor-1, PAI-1) 的表达,加速ECM的积聚,而TUG1可以拮抗miR-377的作用,减少ECM在肾小球系膜细胞内的积聚。

PVT1是第一个被证实与肾脏疾病相关的LncRNA,后来被证实与DN的发生相关<sup>[28]</sup>; PVT1的变异与1型和2型糖尿病患者发展至终末期肾衰竭 (end-stage renal disease, ESRD) 相关<sup>[29]</sup>。在高糖环境下,系膜细胞中此基因的表达会上调。敲除PVT1显著降低了ECM相关蛋白及其转录调节因子PAI-1和TGF $\beta$ 1的上调,证实了该基因与DN发病机制之间的功能联系<sup>[30]</sup>。PVT1的分子机制如前文所述,它可携带几种miRNA,其中一种miR-1207-5p可以与PVT1共同调节ECM的形成<sup>[23]</sup>。Zhang等<sup>[31]</sup>以中药当归补血汤为主要成分,通过靶向PVT1,进一步证实了PVT1抑制了高糖刺激下肾小球系膜细胞的增殖和ECM形成。

此外,报道表明LncRNA NEAT1在DN中也起到了重要的作用。在链脲佐菌素介导的糖尿病大鼠模型和用高糖处理的小鼠系膜细胞中都诱导表达了NEAT1<sup>[21,32]</sup>。NEAT1表达增加导致AKT/mTOR信号通路的激活,同时伴有细胞增殖和纤维化<sup>[32]</sup>。有趣的是,这种病理状态可以通过敲除NEAT1来缓解,提供了治疗的前瞻性。此外,NEAT1也充当了miR-27b-3p的“海绵”,减轻了锌指增强子区结合同源框1 (zinc-finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1) 的抑制作用,ZEB1是一种锌指转录因子,与上皮-间充质转化和ECM沉积相关<sup>[21]</sup>。

CYP4B1-PS1-001是一个首次在DN中被描述的LncRNA,是通过糖尿病小鼠模型中的基因芯片筛选得到的<sup>[33]</sup>。这个LncRNA在DN的早期阶段被显著下调,而过表达它可以缓解系膜细胞的增殖。CYP4B1-PS1-001的这种作用可能是由核仁中的核蛋白酶体降解介导的。CYP4B1-PS1-001和CYP4A12A通过影响肾小球系膜细胞的增殖和纤维化从而参与调节DN的进展<sup>[34]</sup>。

除了以上这些“明星分子”外,还有很多LncRNA都在DN疾病的进展中发挥了重要的生物学功能。据目前报道,与DN相关的LncRNA有20多条,除上文所述,还有一些其他的LncRNA也是直接与miRNA相互作用并抑制其功能。以足突细胞损伤为例,LINC01619作为miR-27a的“海绵”诱导足细胞损伤<sup>[35]</sup>; Gm6135通过抑制miR-203-3p介导的TLR4下调,保护细胞免受增殖和凋亡<sup>[36]</sup>; lincRNA1700020I14Rik通过抑制miR-34-a-5p来抑制细胞增殖,LncRNA 150Rik通过作为miR-451的“海绵”,来促进细胞增殖<sup>[37,38]</sup>。除了直接抑制miRNA的功能外,LncRNA H19通过诱导

miR-675 来调节维生素 D 受体的表达<sup>[39]</sup>, LncRNA Erbb4-IR 通过在转录水平上抑制 miR-29b 来影响 DN 的发展。其中, Erbb4-IR 可以作为 Smad3 的靶基因, 通过 TGF- $\beta$ /Smad 通路影响肾脏的纤维化等。它可作为“诱饵”来抑制抗纤维化的 miR-29b, 促进肾脏纤维化过程, 是研究 DN 与 LncRNA 关系的经典的例子<sup>[40]</sup>。其他研究发现, LncRNA 还可以通过调节表观遗传修饰来调控疾病的发生发展<sup>[41]</sup>。LncRNA ZEB1-AS1 在高糖刺激下, 可以通过促进其启动子上的 H3K4me3 组蛋白修饰来增强 ZEB1 的表达, 增加 ZEB1 的抗纤维化作用<sup>[42]</sup>。

虽然大部分数据主要是在小鼠或大鼠模型中获得的, 但是有很多 LncRNA, 尤其在 DN 中发现的 LncRNA, 大多已经被发现它们在进化中具有保守性, 这表明在人类基因的数据库中也有这些 LncRNA 的存在并发挥相应的作用<sup>[43-45]</sup>, 意味着在动物模型中获得的数据在今后可以用于临床的研究。

**4.2 局灶性节段性肾小球硬化** 与 DN 相比, 对于其他慢性肾病来说, 人们对 LncRNA 在疾病中的贡献知之甚少。目前已报道的慢性肾病与 LncRNA 的文章 80% 都是有关 DN。不到 10 项研究报道了不同类型的慢性肾脏疾病与 LncRNA 之间的发现结果。

首先是局灶性节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)。FSGS 是导致大量蛋白尿的一个常见病因, 多发于儿童和青少年, 也是成年人发展为慢性肾衰竭的重要原因。有研究发现 LncRNA LOC105375913 在 5 个 FSGS 患者的肾小管细胞中显著增加, 并且在体外培养人肾小管上皮细胞 HK2 中发现, 这种上调是由 C3a/p38/XBP-1s 信号通路诱导的。LOC105375913 通过结合 miR-27b 并持续地过表达 Snail 发挥其促纤维化功能<sup>[46]</sup>。

针对有关 FSGS 中的 LncRNA 与肾小球变化的关系, Hu 等<sup>[47]</sup>研究发现了 LOC105374325 在 FSGS 患者的足细胞中上调并诱导足细胞凋亡。同样, 这种 LncRNA 的作用也是通过 p38 和 C/EPB $\beta$  通路以及作为 miR-34c 和 miR-196a/b 的“海绵”发挥作用, 这 2 个 miRNA 通常调节促凋亡蛋白的表达。

**4.3 膜性肾病** 膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 属于肾小球肾炎, 肾小球毛细血管袢上皮侧有大量免疫复合物沉积; 临床表现为肾病综合征。LncRNA 与 MN 的研究还处于起步阶段, 相关的研究相对较少。Huang 等<sup>[48,49]</sup>在小鼠 MN 模型中发现了第一组失调的 LncRNA, Xist 和 NEAT1。作为已知的最长的 LncRNA XIST, 其在 X 染色体失活中的作用与 MN 相关。在疾病状态下, 它们在肾小管上皮细胞和肾小球细胞中都显

著上调。在体外, 使用脂多糖诱导足细胞损伤后, Xist 稳定升高, 但 NEAT1 未升高。Xist 可以在尿液中有效地检测到, 并且与膜性肾病的严重程度有很强的相关性。进一步研究发现, Xist 的调控可能受到翻译后修饰的控制。在小鼠膜性肾病模型中 H3K27me3 水平显著下调, 染色体免疫沉淀实验也发现 Xist 启动子区域的 H3K27me3 下调, 表明 H3K27me3 在 Xist 启动子区域的减少导致尿 Xist 水平升高; 细胞培养中的数据表明, Xist 通过隔离 miR-217 和持续上调 TLR4 对足细胞发挥促凋亡作用。这表明 Xist 有望被用作检测 MN 的生物标志物。以上研究表明, 通过 LncRNA 的表观遗传失调导致的基因表达的改变正日益被认为是疾病发生发展的重要因素。

**4.4 狼疮性肾炎** 狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是我国最常见的继发性肾小球疾病, 是机体产生内源性抗体所诱导的免疫复合物疾病。红斑狼疮患者的 B 细胞高度活跃增殖, 产生多种自身抗体, 这些抗原抗体形成的免疫复合物沉积在全身各个组织, 尤其在肾小球, 并激活补体通路。最近的研究中, Liao 等<sup>[50]</sup>在 LN 患者的肾活检中发现了一些 LncRNA 的差异表达。与健康对照组相比, 发现 LncRNA RP11-2B6.2 在 LN 患者的肾组织中上调。使用 HELA 和 HK-2 细胞系研究发现, RP11-2B6.2 的过表达抑制了细胞因子信号传导抑制蛋白 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1), SOCS1 是已知的 1 型干扰素 (interferon type 1, IFN-1) 信号传导途径的调节因子, 因此 RP11-2B6.2 增强了 IFN-1 信号传导途径。通过进一步研究发现, RP11-2B6.2 的下调与 SOCS1 启动子区域中的染色质开放状态一致。基于这一发现, Liao 等提出 SOCS1 的抑制作用是通过一种未确定的表观遗传学机制来实现的。Wu 等<sup>[51]</sup>从系统性红斑狼疮患者、类风湿性关节炎患者和正常人的外周血的单核细胞提取 LncRNA, 发现红斑狼疮患者体内 linc0949 和 linc0597 的表达与其他两组相比显著下调, 其中狼疮性肾炎患者的 linc0949 显著下调, 且在狼疮性肾炎活动期下调更为明显, 提示 linc0949 可能与狼疮性肾炎的发生发展有关。linc0949 和 linc0597 参与调节了疾病中的一些促炎因子 (如白介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等), 促进了疾病的进展, 但具体机制尚不明确, 或许可成为潜在的标志物, 为治疗狼疮性肾炎提供新的选择。

**4.5 IgA 肾病** IgA 肾病是一种常见的原发性肾小球疾病, IgA 肾脏疾病病理类型多样化, 可表现为肾小球系膜细胞增生, 基质增多, 伴有 IgA 广泛地沉积在肾小球系膜区。Zuo 等<sup>[52]</sup>收集了正常人和 IgA 肾病患者的外周血做基因芯片分析, 找到了 167 个差异表达的 LncRNA

**Table 1** LncRNAs involved in CKD

	LncRNA	Description	Suggested function	Reference	
Diabetic nephropathy	TUG1	Recruits PGC-1 $\alpha$ to promoter and serves as a sponge for miR-377	miRNA binding/protein binding/transcriptional activation	[20, 27]	
	NEAT1	Activates the AKT/mTOR signal and serves as a sponge for miR-27b-3p	miRNA binding/expression changed	[21, 32]	
	MALAT1	Associated with podocyte damage and involve in inflammatory processes	miRNA binding/expression changed	[22, 25, 26]	
	PVT1	Serves as a host of miRNA 1207-5p and regulates ECM formation	Expression changed	[23, 28-31]	
	Lnc-MGC	Harbors 40 miRNAs and regulated by endoplasmic reticulum stress signal	miRNA binding	[24]	
	CYPB1-PS1-001	Downregulated in early phases of DN	Protein binding	[33, 34]	
	LINC01619	Induces oxidative podocyte damage by serving as a sponge for miR-27a	miRNA binding	[35]	
	Gm6135	Impair miR-203-3p and downregulate of TLR4	miRNA binding	[36]	
	1700020I14Rik	Reduces cellular proliferation <i>via</i> inhibition of miR-34-a-5p	miRNA binding	[37]	
	150Rik	Promotes proliferation by sponging miR-451	miRNA binding	[38]	
	H19	Induces miR-675 and modulates vitamin D receptor expression	Transcriptional activation	[39]	
	ERBB4-IR	Suppresses miR-29b and serves as target gene of smad3	Transcriptional repression	[40, 41]	
	ZEB1-AS1	Enhances ZEB1 by promoting H3K4me3 histone modification	Recruitment of histone modifications	[42]	
	Focal segmental glomerulosclerosis	LOC105375913	Increases in tubular cells and induced by the C3a/p38/XBP-1s pathway	miRNA binding	[46]
		LOC105374325	Serves as a sponge for miR-34c and miR-196a/b	miRNA binding	[47]
Membranous nephropathy	Xist, NEAT1	Sequester miR-217 and upregulate of TLR4	miRNA binding	[48, 49]	
Lupus nephritis	RP11-2B6.2	Inhibits SOCS1 and increases the IFN-1 signaling pathway	Epigenetic inhibition	[50]	
	LINC0949, LINC0597	Participate in the synthesis of pro-inflammatory factors	Unknown	[51]	

和 94 个差异表达的 mRNA, 分析了这些 LncRNA 潜在的生物学功能和机制, 但具体的功能尚不明确。但这些发现为进一步研究 IgA 肾病中的 LncRNA 奠定了基础, 有可能成为潜在的生物标志物和治疗的新靶点。

以上总结了已经报道的相关慢性肾病的 LncRNA, 并分析了这些 LncRNA 在疾病发生发展过程中的分子机制和功能 (表 1)<sup>[20-42, 46-51]</sup>。然而, 除了在糖尿病肾病中对这些 LncRNA 研究的较为深入, 对于其他类型的慢性肾病相关的 LncRNA 大多为描述性的研究, 因此未来的工作将需要填补这一空白。

## 5 总结与展望

目前, 随着对 LncRNA 的进一步研究, 人们重新认识了中心法则, 丰富了分子生物学和遗传学的内容。尽管研究者已经初步了解 LncRNA 的调控机制以及它们与肾脏的关系, 但是在肾脏发育和肾脏疾病发生发展过程中, LncRNA 所介导的基因表达调控网络及其作用机制还有待进一步探索; 此外, LncRNA 所含的信息量

非常丰富, 参与表达调控的分子机制多种多样, 决定了 LncRNA 与肾脏的研究潜力巨大。因此, LncRNA 将有可能成为肾脏发育与肾脏疾病发病机制研究中的热点。随着新一代测序技术及生物信息学的迅猛发展, 研究者将更加高效地发现与肾脏相关的 LncRNA, 并进一步探讨其影响肾脏疾病的发生和发展机制, 为肾脏疾病提供新的诊断依据和潜在的治疗靶点。科学研究最终可以利用靶向组织特异性的特点, 将 LncRNA 作为糖尿病肾病等肾脏疾病特异治疗新靶点, 实现精准医疗。

## References

- [1] Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future [J]. *Genetics*, 2013, 193: 651-669.
- [2] Cheng J, Kapranov P, Drenkow J, et al. Transcriptional maps of 10 human chromosomes at 5-nucleotide resolution [J]. *Science*, 2005, 308: 1149-1154.
- [3] Brosnan CA, Voinnet O. The long and the short of noncoding RNAs [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21: 416-425.

- [4] Kour S, Rath PC. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 26: 1-21.
- [5] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17: 47-62.
- [6] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136: 629-641.
- [7] Gao JP, Zhang SJ, Luo ZH, et al. Impact of long non-coding RNA CCAT1 on the tumor sensitivity to radiotherapy in nude mice transplanted with human cervical cancer cells XB1702 [J]. *Chin Med Biotechnol (中国医药生物技术)*, 2017, 12: 40-44.
- [8] Niu CY, Xue LL, Ji H, et al. Progress in research on biological function of lncRNA [J]. *Chin J Biol (中国生物制品学杂志)*, 2019, 32: 228-232, 237.
- [9] Postepska-Igielska A, Giwojna A, Gasri-Plotnitsky L, et al. LncRNA Khps1 regulates expression of the proto-oncogene SPHK1 via triplex-mediated changes in chromatin structure [J]. *Mol Cell*, 2015, 60: 626-636.
- [10] Lin N, Chang KY, Li Z, et al. An evolutionarily conserved long noncoding RNA TUNA controls pluripotency and neural lineage commitment [J]. *Mol Cell*, 2014, 53: 1067.
- [11] Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation [J]. *Science*, 2014, 344: 310-313.
- [12] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43: 904-914.
- [13] Pandey RR, Mondal T, Mohammad F, et al. Kcnq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation [J]. *Mol Cell*, 2008, 32: 232-246.
- [14] Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation [J]. *Mol Cell*, 2010, 39: 925-938.
- [15] Han P, Li W, Lin CH, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy [J]. *Nature*, 2014, 514: 102-106.
- [16] Grote P, Wittler L, Hendrix D, et al. The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse [J]. *Dev Cell*, 2013, 24: 206-214.
- [17] Aguilo F, Zhou MM, Walsh MJ. Long noncoding RNA, polycomb, and the ghosts haunting INK4b-ARF-INK4a expression [J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 5365-5369.
- [18] Lan JQ, Zhu CJ. Recent advances in pharmacological intervention for prediabetes [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 1565-1572.
- [19] Paraskevopoulou MD, Hatzigeorgiou AG. Analyzing miRNA-lncRNA interactions [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1402: 271-286.
- [20] Duan LJ, Ding M, Hou LJ, et al. Long noncoding RNA TUG1 alleviates extracellular matrix accumulation via mediating microRNA-377 targeting of PPARgamma in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484: 598-604.
- [21] Wang X, Xu Y, Zhu YC, et al. LncRNA NEAT1 promotes extracellular matrix accumulation and epithelial-to-mesenchymal transition by targeting miR-27b-3p and ZEB1 in diabetic nephropathy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 12926-12933.
- [22] Li X, Zeng L, Cao C, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350: 327-335.
- [23] Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, et al. Role of microRNA 1207-5P and its host gene, the long non-coding RNA Pvt1, as mediators of extracellular matrix accumulation in the kidney: implications for diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e77468.
- [24] Kato M, Wang M, Chen Z, et al. An endoplasmic reticulum stress-regulated lncRNA hosting a microRNA megacluster induces early features of diabetic nephropathy [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12864.
- [25] Hu M, Wang R, Li X, et al. LncRNA MALAT1 is dysregulated in diabetic nephropathy and involved in high glucose-induced podocyte injury via its interplay with beta-catenin [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21: 2732-2747.
- [26] Li Y, Ren D, Xu G. Long noncoding RNA MALAT1 mediates high glucose-induced glomerular endothelial cell injury by epigenetically inhibiting klotho via methyltransferase G9a [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71: 873-881.
- [27] Long J, Badal SS, Ye Z, et al. Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126: 4205-4218.
- [28] Millis MP, Bowen D, Kingsley C, et al. Variants in the plasmacytoma variant translocation gene (PVT1) are associated with end-stage renal disease attributed to type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2007, 56: 3027-3032.
- [29] Hanson RL, Craig DW, Millis MP, et al. Identification of PVT1 as a candidate gene for end-stage renal disease in type 2 diabetes using a pooling-based genome-wide single nucleotide polymorphism association study [J]. *Diabetes*, 2007, 56: 975.
- [30] Alvarez ML, DiStefano JK. Functional characterization of the plasmacytoma variant translocation 1 gene (PVT1) in diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e18671.
- [31] Zhang R, Li J, Huang T, et al. Danggui buxue tang suppresses high glucose-induced proliferation and extracellular matrix accumulation of mesangial cells via inhibiting lncRNA PVT1 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9: 3732-3740.
- [32] Huang S, Xu Y, Ge X, et al. Long noncoding RNA NEAT1 accelerates the proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy through activating Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 11200-11207.
- [33] Wang M, Wang S, Yao D, et al. A novel long non-coding RNA CYP4B1-PS1-001 regulates proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 426: 136-145.

- [34] Wang S, Chen X, Wang M, et al. Long non-coding RNA CYP4B1-PS1-001 inhibits proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy by interacting with nucleolin [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49: 2174-2187.
- [35] Bai X, Geng J, Li X, et al. Long Noncoding RNA LINC01619 regulates microRNA-27a/forkhead box protein O1 and endoplasmic reticulum stress-mediated podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29: 355-376.
- [36] Ji TT, Wang YK, Zhu YC, et al. Long noncoding RNA Gm6135 functions as a competitive endogenous RNA to regulate toll-like receptor 4 expression by sponging miR-203-3p in diabetic nephropathy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 6633-6641.
- [37] Li A, Peng R, Sun Y, et al. LincRNA 1700020I14Rik alleviates cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via miR-34a-5p/Sirt1/HIF-1 $\alpha$  signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 461.
- [38] Zhang Y, Sun Y, Peng R, et al. The long noncoding RNA 150Rik promotes mesangial cell proliferation via miR-451/IGF1R/p38 MAPK signaling in diabetic nephropathy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51: 1410-1428.
- [39] Fan W, Peng Y, Liang Z, et al. A negative feedback loop of H19/miR-675/EGR1 is involved in diabetic nephropathy by downregulating the expression of the vitamin D receptor [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 17505-17513.
- [40] Chen HY, Zhong X, Huang XR, et al. microRNA-29b inhibits diabetic nephropathy in *db/db* mice [J]. *Mol Ther*, 2014, 22: 842-853.
- [41] Sun SF, Tang PMK, Feng M, et al. Novel lncRNA Erbb4-IR promotes diabetic kidney injury in *db/db* mice by targeting miR-29b [J]. *Diabetes*, 2018, 67: 731-744.
- [42] Wang J, Pan J, Li H, et al. lncRNA ZEB1-AS1 was suppressed by p53 for renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 741-750.
- [43] Shang J, Wang S, Jiang Y, et al. Identification of key lncRNAs contributing to diabetic nephropathy by gene co-expression network analysis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 3328.
- [44] Wang YZ, Zhu DY, Xie XM, et al. EA15, MIR22, LINC00472 as diagnostic markers for diabetic kidney disease [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 8797-8803.
- [45] Tang W, Zhang D, Ma X. RNA-sequencing reveals genome-wide long non-coding RNAs profiling associated with early development of diabetic nephropathy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 105832-105847.
- [46] Han R, Hu S, Qin W, et al. Upregulated long noncoding RNA LOC105375913 induces tubulointerstitial fibrosis in focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 716.
- [47] Hu S, Han R, Shi J, et al. The long noncoding RNA LOC105374325 causes podocyte injury in individuals with focal segmental glomerulosclerosis [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293: 20227-20239.
- [48] Huang YS, Hsieh HY, Shih HM, et al. Urinary Xist is a potential biomarker for membranous nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452: 415-421.
- [49] Jin LW, Pan M, Ye HY, et al. Down-regulation of the long non-coding RNA XIST ameliorates podocyte apoptosis in membranous nephropathy via the miR-217-TLR4 pathway [J]. *Exp Physiol*, 2019, 104: 220-230.
- [50] Liao Z, Ye Z, Xue Z, et al. Identification of Renal Long Non-coding RNA RP11-2B6.2 as a positive regulator of type I interferon signaling pathway in lupus nephritis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 975.
- [51] Wu Y, Zhang F, Ma J, et al. Association of large intergenic non-coding RNA expression with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 131.
- [52] Zuo N, Li Y, Liu N, et al. Differentially expressed long noncoding RNAs and mRNAs in patients with IgA nephropathy [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 7724-7730.