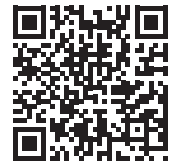


lncRNA和miRNA在肾脏纤维化中的作用



常 亮¹, 李玉明², 胡金朋²

1. 天津市第四中心医院肾内科 (天津 300140)
2. 中国人民武装警察部队特色医学中心 (天津 300162)

【摘要】 肾脏纤维化 (renal fibrosis, RF) 是导致慢性肾脏病终末期肾功能衰竭的一般病理过程, 其分子机制复杂。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 及微小 RNA (microRNA, miRNA) 是主要的非编码 RNA, 可通过多种机制影响疾病进程、细胞内稳态和发育等。越来越多的研究显示 lncRNA 及 miRNA 对 RF 具有较高的应用价值, 包括基于其开发 RF 的治疗方案, 以及作为生物标志物用于 RF 的早期检测等。本文就 lncRNA、miRNA 及二者相互作用在 RF 中的研究进展进行综述。

【关键词】 肾脏纤维化; 长链非编码 RNA; 微小 RNA

The role of lncRNA and miRNA in the pathogenesis of renal fibrosis

Liang CHANG¹, Yu-Ming LI², Jin-Peng HU²

1. Department of Nephrology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China
 2. Research Department of Characteristic Medical Center of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China
- Corresponding author: Jin-Peng HU, Email: hujp_wj022@126.com

【Abstract】 Renal fibrosis (RF) is a common pathological process leading to end-stage renal failure in chronic kidney disease, with a complex molecular mechanism. Long non-coding RNA (lncRNA) and microRNA (miRNA) are the main non-coding RNAs, affecting disease processes, cellular homeostasis and development through a variety of mechanisms. An increasing number of studies show that lncRNA and miRNA have high application value as biomarkers for RF, including the treatment of renal fibrosis disease based on these and the early detection of renal fibrosis disease. Therefore, this paper reviews the research progress of lncRNA, miRNA and their interaction in RF.

【Keywords】 Renal fibrosis; LncRNA; MiRNA

肾脏纤维化 (renal fibrosis, RF) 是由外部损伤、炎症、缺血、缺氧、肌成纤维细胞激活、基质沉积和重塑等多种因素诱导引起的慢性肾脏疾病终末期肾功能衰竭的一般病理过程^[1]。梗阻性肾病、慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、系统性红斑狼疮肾病和遗传性肾病均与 RF 的发展有关, 但 RF

的发展机制仍不清楚, 尚无根治方案^[2-3]。

近年来, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 引起了广泛关注。研究显示, lncRNA 可影响多个生物学过程, 如细胞增殖、细胞自噬、上皮-间充质转化、细胞凋亡和蛋白合成等^[4]。此外, lncRNA 在 RF 的发生和病理进

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202206010

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1307602)

通信作者: 胡金朋, 博士, 副主任医师, Email: hujp_wj022@126.com

<http://www.jnewmed.com>

展中也发挥着关键作用。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种小型非编码 RNA, 但其具有巨大的潜在生物学功能, 参与了不同的生理和病理过程^[5], 如多个器官的纤维化等, miRNA 在 RF 中的作用近年也受到了极大关注。因此, 本文就 lncRNA、miRNA 及二者相互作用在 RF 中的研究进展进行综述。

1 lncRNA在肾脏纤维化中的作用

1.1 lncRNA的生物学特征

lncRNA 是指长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA。lncRNA 在表观遗传、转录、转录后等水平调控基因表达, 还可通过直接结合靶基因或招募转录因子来激活或抑制靶基因的表达^[6]。lncRNA 通过结合 RNA、DNA 或蛋白质参与许多生物过程, 在调控特定的细胞过程中发挥着重要的作用, 如 lncRNA 调节人类 70% 以上的基因表达, 并参与各种疾病过程^[7]。

此外, lncRNA 在细胞内的定位也会影响其功能和作用机制。如细胞质的 lncRNA, 可作为竞争性内源性 RNA, 通过调节 mRNA 的稳定、降解和翻译来影响基因的表达^[8]。而细胞核内的 lncRNA 可调控染色体结构、基因转录和转录速率, 从而抑制或激活基因表达。lncRNA 广泛参与细胞增殖、生存、凋亡、迁移等细胞活动, 在生物过程和疾病进展中发挥重要作用。

1.2 lncRNA对肾脏纤维化的促进作用

lncRNA 人浆细胞瘤变体易位 1 (lncRNA-plasmacytoma variant translocation 1, lncRNA-PVT1) 是首个被报道与肾脏疾病相关的 lncRNA。糖尿病肾病肾病患者血清中的 lncRNA-PVT1 上调, 同样, 糖尿病肾病小鼠足细胞中也检测到 lncRNA-PVT1 表达显著增加, 且 lncRNA-PVT1 募集 Zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2), 以促进 H3K27me3 募集到 FOXA1 启动子区域, 沉默 lncRNA-PVT1 或过表达 FOXA1 可减轻糖尿病肾病的足细胞损伤, 抑制足细胞凋亡, 表现为 synaptopodin 和 podocin 表达上调、Bcl-2 表达上调、Bax 和 cleaved caspase-3 表达下调^[9]。lncRNA-PVT1 沉默还可抑制系膜细胞的迁移、侵袭、增殖和纤维化, 促进细胞凋亡。此外, lncRNA-PVT1 通过上调 miRNA-93-5p 阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 而沉默 lncRNA-PVT1

可能通过抑制 miRNA-23b-3p/WT1 轴的 NF- κ B 通路来缓解纤维粘连蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白的表达和增殖^[10]。

lncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 位于细胞核内。研究显示, 过表达 lncRNA MALAT1 使 HK-2 细胞中 I 型胶原、IV 型胶原、纤维粘连蛋白和层粘连蛋白的水平升高, 而下调 MALAT1 则产生相反的作用^[11]。在局灶性节段性肾小球硬化患者的小管间质组织中, lncRNA LOC105375913 表达水平显著升高, 并与肾小管间质纤维化呈正相关^[12]。在 HK-2 细胞中过表达 lncRNA LOC105375913 可使肾小球硬化患者肾小管细胞中胶原和 Snail 的 mRNA 和蛋白水平表达增加。生物信息学分析显示 lncRNA LOC105375913 作为内源性竞争 RNA, 可竞争性地结合到 miRNA-27b, 从而调节 Snail 的表达并导致肾小管间质纤维化, 而 lncRNA LOC105375913 和 miRNA-27b 之间的结合在 XBP-1s 或 p38 抑制时被显著抑制, 从而显著抑制 RF^[12]。

TGF- β 1/Smad3 可通过调节 lncRNA 促进肾脏炎症和纤维化^[13]。lncRNA Erbb4-IR 是一种新的 Smad3 相关 lncRNA, 在肾间质纤维化或伴有进行性 RF 的糖尿病肾病中高度上调, 而通过沉默 lncRNA Erbb4-IR 可保护肾脏免受肾间质纤维化及高糖的损伤, 表明 lncRNA Erbb4-IR 在 RF 发展过程中具有重要作用。相关机制研究显示, lncRNA Erbb4-IR 通过靶向肾 Smad7 和 miRNA-29b 介导肾间质纤维化和糖尿病肾病中的 RF^[14]。lncRNA Arid2-IR 是另一个与 Smad3 相关的新型 lncRNA, 是进行性肾炎和肾间质纤维化中表达最高的 lncRNA 之一。lncRNA Arid2-IR 的启动子区域包含一个 Smad3 结合位点, Smad3 基因的缺失可完全阻断肾间质纤维化肾脏中 lncRNA Arid2-IR 的上调, 表明 Smad3 在肾脏炎症过程中对 lncRNA Arid2-IR 的表达起正向调节作用。进一步研究发现, lncRNA Arid2-IR 作为 Smad3 的下游介质可通过 NF- κ B 依赖机制介导肾脏纤维化^[15]。早期生长反应蛋白 -1 (early growth response protein-1, Egr1) 是一种转录因子, 可增强系膜细胞的增殖率和细胞外基质的产生, 而敲除 Egr1 后, lncRNA Arid2-IR 的表达显著降低, 从而下调胶原蛋白 1 和 α -平滑肌肌动蛋白的表达^[16]。

lncRNA TSI 是一种在纤维化肾脏中特异性表达的 lncRNA，也是 TGF-β1/Smad3 信号转导的负调控因子，活检显示肾脏纤维化时 lncRNA TSI 表达水平较低，与 RF 程度呈负相关，而 lncRNA-TSI 过表达可通过结合 Smad3 的 MH2 结构域阻断 Smad3 的激活以及与 TβRI 的相互作用，提示 lncRNA-TSI 可能对 RF 产生保护作用^[17]。lncRNA GAS5 也是一种抗纤维化的 lncRNA，同样受到 Smad3 的严格调控，而 Smad3 的缺失可以显著抑制小鼠肾脏中 lncRNA GAS5 的表达，但 lncRNA GAS5 在正常肾小管上皮细胞中高表达，而在肾间质纤维化手术后 7 天，在 RF 中表达消失^[18]。

1.3 lncRNA对肾脏纤维化的抑制作用

lncRNA ZEB1-AS1 是一种与肿瘤相关且具有抗纤维化作用的 lncRNA。相关研究显示，lncRNA ZEB1-AS1 过表达可调节 BMP7 表达，从而抑制 RF，而 BMP7 是 miRNA-216a-5p 的直接靶点，且在许多肾脏疾病中起着关键作用；进一步的生物信息学分析预测和荧光素酶报告基因实验证实，在人肾皮质近曲小管上皮细胞中，随着 ZEB1-AS1 的过表达，纤维化相关蛋白和上皮间质转化相关标志物的表达水平显著降低^[19]。

lncRNA ENST00000453774.1 (lncRNA 74.1) 的表达在 TGF-β 诱导的 HK-2 细胞纤维化和临床 RF 标本中显著下调，而 lncRNA 74.1 过表达可明显减轻体外 RF 和体内单侧输尿管梗阻诱导的 RF。机制研究结果显示，lncRNA 74.1 过表达可通过 Nrf2-keap1/HO-1/NQO-1 通路促进活性氧防御机制，加速促生存自噬和降低细胞外基质标志

物、I 型胶原和纤维粘连蛋白的表达，从而有效缓解 RF，因此，lncRNA 74.1 可能是肾脏疾病的一种潜在治疗方法^[20]。

Xue 等通过转化生长因子 β1 (TGF-β1) 构建 RF 的细胞模型，发现 lncRNA MEG3 在 RF 中表达下调，而 lncRNA MEG3 过表达可抑制 TGF-β1 诱导的上皮间质转化、细胞活力和增殖^[21]。研究表明 DNA 甲基转移酶 1 可通过改变 RF 中 lncRNA MEG3 启动子 CpGs 甲基化水平来调控 MEG3 的表达。此外，miRNA-185 可以调节 DNMT1 的表达，从而调节 TGF-β1 诱导的 RF 中的 lncRNA MEG3。因此，miRNA-185/ DNMT1/ MEG3 通路的调控在 RF 中发挥着重要作用。lncRNA 在肾脏纤维化中的作用比较见表 1。

2 miRNA在肾脏纤维化中的作用

2.1 miRNA的生物学特征

miRNA 是一种非编码 RNA，长度约为 21~25 个核苷酸，其在细胞过程中的调控作用包括迁移、增殖、分化和凋亡等。miRNA 在哺乳动物的生理调节中也起着关键作用，如参与电解质、酸碱和体液平衡的调节，以及血压的维持，同时也参与包括 RF 在内的病理过程^[22]。近年来，研究发现 miRNA 对 RF 具有较高的临床应用价值，如治疗 RF 以及作为生物标志物用于 RF 的早期检测^[23]。

2.2 miRNA对肾脏纤维化的诊断作用

无论是哪一种 RF 疾病，早期诊断对其预防、治疗和预后均非常重要。目前，对 RF 严重程度

表1 lncRNA在肾脏纤维化中的作用

Figure 1. The role of lncRNA in the pathogenesis of renal fibrosis

lncRNA	表达水平	肾脏纤维化	调控作用
lncRNA-PVT1	上调	促进	促进足细胞的损伤及系膜细胞的迁移、侵袭、增殖、纤维化，促进纤维粘连蛋白和 α-平滑肌肌动蛋白的表达
lncRNA MALAT1	上调	促进	促进I型胶原、IV型胶原、纤维粘连蛋白和层粘连蛋白的表达
lncRNA Arid2-IR	上调	促进	促进胶原蛋白1和 α-平滑肌肌动蛋白的表达
lncRNA TSI	下调	促进	通过结合Smad3 的MH2 结构域阻断Smad3 的激活以及与TβRI 的相互作用，促进纤维化
lncRNA ZEB1-AS1	下调	抑制	通过调节BMP7 表达而抑制I型胶原、IV型胶原、纤维粘连蛋白表达及上皮-间充质转化
lncRNA 74.1	下调	抑制	通过Nrf2-keap1/HO-1/NQO-1 通路促进活性氧防御机制，抑制细胞外基质、I型胶原和纤维粘连蛋白的表达
lncRNA MEG3	下调	抑制	抑制TGF-β1诱导上皮间质转化、细胞活力和增殖

的诊断主要通过尿蛋白、肌酐、尿素氮等指标以及有创性肾组织活检来评估。但肾活检对患者的危害相对较大，而其他非侵入性指标的敏感性和准确性在临床实践中并不理想。因此，寻求更准确、敏感、无创的生物标志物来判断肾损伤和纤维化程度，对 RF 的诊断和治疗具有重要的临床意义。而 miRNA 在体液中易被检测，且具有技术简单、性价比高、特异性高的优势。

miRNA-21 是人类发现最早的 miRNA 基因之一，在包括 RF 在内的各种疾病中进行了广泛的研究。miRNA-21 在肾组织中表达较高，并与 TGF- β 信号通路密切相关。研究显示，miRNA-21 可作为肾移植患者 RF 的标志，不仅与肾组织的纤维化程度呈正相关，还与血液或尿液中的 RF 程度呈正相关^[24]。此外，在接受腹膜透析的患者中，miRNA-21 的表达与 RF 程度之间具有显著的相关性，而在 IgA 肾病患者中，肾脏中 miRNA-21-5p 的表达与 RF 和患者生存相关^[25]。大量研究表明，在阻塞性肾病、糖尿病肾病肾移植和药物毒性等多种 RF 动物模型中，miRNA-21 均显著上调。

IgA 肾病是最近 miRNA 相关研究的焦点。miRNA-29 (miRNA-29a, -29b, -29c) 家族参与 IgA 肾病的抗纤维化，其被认为是 RF 疾病的潜在生物标志物。与健康对照组相比，IgA 肾病患者的尿 miRNA-29b 和 miRNA-29c 显著降低，且尿外泌体中的 miRNA-29c 被认为是狼疮肾炎中早期 RF 的预测因子，并与其他慢性肾病患者的肾功能和组织学纤维化程度相关^[26]。而 IgA 肾病患者血浆中 miRNA-29a 的相对表达显著低于健康对照组，通过治疗可抑制 miRNA-29a 表达的降低，进一步研究显示血浆中 miRNA-29a 高表达患者的肾功能与治疗反应较低表达患者均更好^[27]。此外，血浆 miRNA-29a 与肾小球滤过率呈正相关，与蛋白尿和血清肌酐呈负相关，但与是否接受治疗无关^[27]。

研究显示 miRNA-21-5p、miRNA-214-3p 和 miRNA-199a-5p 也是参与 IgA 肾病过程中 RF 的相关 miRNA，前两种 miRNA 与肾脏生存率密切相关^[25]。另外，在 IgA 肾病患者中，miRNA-200c、miRNA-141、miRNA-205 和 miRNA-29a 肾内表达受到多种调控，并与 IgA 肾病的严重程度、肾功能和纤维化进展相关，肾内和尿内 miRNA-146a

和 miRNA-155 水平也与 IgA 肾病的临床和组织学严重程度呈正相关^[27]。此外，抑制 miRNA-21 可防止 IgA 肾病中足细胞和管状细胞的成纤维激活^[28]。

2.3 miRNA对肾脏纤维化的治疗作用

目前，关于 miRNA 在 RF 疾病治疗过程中的应用研究主要集中在动物模型。研究显示，miRNA-34、miRNA-29、miRNA-30、miRNA-200、miRNA-221/222 家族等 miRNA 可作为抗纤维化因子保护肾脏。miRNA-29 家族是纤维化研究最多的家族之一，它可以下调编码 I 型、IV 型胶原蛋白和 MMP2 等重要靶基因。而 TGF- β 1/Smad3 下调 miRNA-29 是诱导纤维化的重要机制，反之，维持 miRNA29 水平可阻止纤维化^[29]。miRNA-30 和 miRNA-133 也被认为是纤维化抑制剂，其减少有利于促纤维化信号的传导，而肾小管细胞来源的外泌体 miRNA-150 可以负调节细胞因子信号 1 抑制因子的表达以激活成纤维细胞，阻断外泌体 miRNA-150 的表达可抑制 RF 进展^[30]。同样，miRNA-34c 可降低 RF 面积和结缔组织生长因子、 α -SMA、I 型胶原、III 型胶原和纤维连接蛋白的表达，从而降低慢性肾脏病细胞的增殖和侵袭，增加细胞凋亡率，改善 RF^[31]。

此外，目前用于慢性肾脏疾病的其他药物，如维生素 D 受体激活剂，部分通过直接调控 miRNA-29b 和 miRNA-30c 表达以抑制 RF^[32]。而 C66 作为一种新型的姜黄素类似物，可通过增加 miRNA-200a 的表达、抑制 miRNA-21 的表达，进而抑制 kelch 样相关蛋白 1 并诱导 NRF2 功能来改善小鼠糖尿病肾病，以用于治疗 RF^[33]。小鼠动物模型中环孢素 A 诱导的肾损伤和纤维化可通过 miRNA-181c 类似物恢复^[34]。

在参与 RF 的各种 miRNA 机制中，信号通路也是研究重点。TGF- β 信号通路是纤维化的主要调控因子，通过与多个 miRNA 相互调节，正向或负向调节 RF 过程。有研究表明，miRNA-26a 和 miRNA-30c 在 TGF- β 诱导的上皮-间充质转化中发挥协同作用，而 miRNA-21 过表达可通过抑制靶细胞 Smad7 促进 TGF- β 1 诱导的上皮-间充质转化，miRNA-21 沉默可显著上调 Smad7 的表达，抑制 Smad3 的磷酸化，进而减轻小鼠 RF^[35]。

另一个信号通路 p53 在 miRNA 介导的 RF 机

制中也起着重要作用，阻断 p53 可减轻肾间质纤维化、凋亡和炎症。p53 和 miRNA-192 在糖尿病小鼠肾皮质表达水平升高，miRNA-192 介导的 p53 信号通路可促进肾小球扩张和纤维化^[36]。此外，高血糖通过 miRNA-23b/G3BP2 通路参与 p53 调控 RF 的发展过程。在糖尿病患者中，p53/miRNA-214 与 RF 呈正相关，但肾近端小管中 miRNA-214 表达的抑制可防止糖尿病肾脏中 UNC-51 样激酶 1 (unc-51-like kinase 1, ULK1) 表达的降低和自噬损伤，从而减轻肾肥厚和蛋白尿。此外，p53 的阻断也可减弱 miRNA-214 的表达，从而促进 ULK1 的升高和自噬，改善 RF^[37]。

总之，上述研究表明 miRNA 可能是治疗不同类型肾病 RF 的重要因素，而大多数 miRNA 最终通过各种信号通路介导而导致 RF。了解 RF 的信号通路机制将有助于开发新的 RF 治疗方法，miRNA 在肾脏纤维化中的作用见表 2。

3 lncRNA-miRNA之间相互作用对肾脏纤维化的影响

多项研究表明，lncRNA 的调控可影响 miRNA 的转录、剪接、翻译和稳定性等。lncRNA 可作为 miRNA 的竞争性内源性 RNA，通过 miRNA 的海绵吸附作用，抑制 miRNA 的正常生物学功能，以达到调节 miRNA 靶基因表达的效果。

lncRNA PVT1 和 Wilms 肿瘤蛋白 1 (Wilms tumor protein 1, WT1) 在糖尿病肾病导致的 RF 患者中均表达上调，而抑制 lncRNA PVT1 或 WT1 可改善系膜细胞的增殖和纤维化。相关研究显示，lncRNA PVT1 沉默可通过 miRNA-23b-3p/WT1 信号轴，或充当 miRNA-23b-3p 的内源性竞争 RNA

来调控早期生长反应因子 1 的体外表达，从而抑制细胞外基质积累、上皮间质转化、氧化应激及纤维化^[38-39]。此外，lncRNA PVT1 沉默还通过海绵化 miR181a-5p 抑制 RF 的进展^[40]。Wang 等研究评估了 lncRNA GAS5 对肾近端肾小管细胞纤维化机制的影响，结果显示 lncRNA GAS5 在 TGF-β1 处理的人肾皮质近曲小管上皮细胞和 RF 小鼠中均上调，而降低 lncRNA GAS5 可有效缓解肾小管上皮纤维化^[41]。进一步的机制研究显示该作用是由 miRNA-96-5p 的下调和功能失活介导的，miRNA-96-5p 在 RF 小鼠下调减弱了对纤维粘连蛋白的抑制，miRNA-96-5p 的减少部分归因于 lncRNA GAS5 对 miRNA 的海绵作用，此外，敲低 lncRNA GAS5 可通过竞争性结合 miRNA-96-5p 产生抗纤维化的作用，从而抑制纤维粘连蛋白的表达，因此靶向 lncRNA GAS5 可能是预防 RF 的一种有价值的治疗策略^[41]。

Wang 等研究显示 lncRNA MIAT 在人 RF 组织和 RF 小鼠模型中表达水平分别高于正常肾组织和假手术小鼠，而 lncRNA MIAT 的下调可降低人肾皮质近曲小管上皮细胞的活力、增殖、迁移和上皮-间充质转化，lncRNA MIAT 还可通过减少肌成纤维细胞的形成，延缓 RF 的进展^[42]。进一步的机制研究显示，lncRNA MIAT 充当了 miRNA-145 的内源性海绵，而 EIF5A2 作为 miRNA-145 的靶点，敲低 lncRNA MIAT 可以通过 miRNA-145 抑制 EIF5A2 的表达，从而部分逆转纤维化的进展^[42]。此外，TCONS_00088786 是 TGF-β/Smad3 相关的 lncRNA，它们含有 Smad3 的潜在结合位点，随着肾间质纤维化的进展，lncRNA TCONS_00088786 和 miRNA-132 均逐渐

表2 miRNA在肾脏纤维化中的作用

Figure 2. The role of miRNA in the pathogenesis of renal fibrosis

miRNA	表达水平	检测样本	应用	调控作用
miRNA-21	上调	血浆	诊断	与肾组织的纤维化程度及患者生存呈正相关
miRNA-29	下调	尿液	诊断	与肾小球滤过率呈正相关，与蛋白尿和血清肌酐水平呈负相关，与肾组织纤维化程度相关
miRNA-29	-	-	治疗	下调编码I型、IV型胶原蛋白和MMP2等重要靶基因
miRNA-34c	-	-	治疗	抑制结缔组织生长因子、α-SMA、I型胶原、III型胶原和纤维连接蛋白的表达，增加细胞凋亡率，改善肾纤维化
miRNA-192	-	-	治疗	介导p53信号通路增强肾小球扩张和纤维化
miRNA-214	-	-	治疗	抑制肾脏中 UNC-51 样激酶1表达的降低和自噬损伤，减轻肾肥厚和蛋白尿

升高, 但敲除 lncRNA TCONS_00088786 后, 可通过降低 miRNA-132 减少纤维化相关蛋白的表达, 从而缓解肾间质纤维化^[43]。

lncRNA NR_038323 位于 8 号染色体。Ge 等研究证实位于胞浆中的 lncRNA NR_038323 在高糖处理的人肾皮质近曲小管上皮细胞中具有抗纤维化作用^[44]。然而, 高糖诱导的内源性 lncRNA NR_038323 表达增加并不能限制高糖诱导的胶原和纤维粘连蛋白表达, 但当 lncRNA NR_038323 过表达后, 可完全逆转胶原和纤维粘连蛋白的表达。此外, lncRNA NR_038323 含有 miRNA-324-3p 和双特异性蛋白磷酸酶 1 (dual-specificity protein phosphatase-1, DUSP1) 的结合位点, 说明该 lncRNA NR_038323 是 miRNA-324-3p 的直接靶点, lncRNA NR_038323 表达的增加可抑制 miRNA-324-3p 的表达, 进而引起 DUSP1 表达的增加, 这导致了在 RF 中 ERK1/2 和 p38MAPK 信号的抑制^[44]。此外, 体内研究也表明 lncRNA NR_038323 过表达可通过调控 miRNA-324-3p/DUSP1 通路在糖尿病肾病患者中介导抗纤维化作用^[44]。以上均提示 lncRNA_NR03832 可能成为 RF 的潜在治疗靶点。

lncRNA 1700020I14Rik 位于 2 号染色体。Li 等研究显示 lncRNA 1700020I14Rik 作为 miRNA 海绵, 可竞争性地与 miRNA-34a-5p 结合, 而其过表达可通过直接与 miRNA-34a-5p 相互作用, 抑制 Sirt1/HIF-1 α 信号通路, 提高 Sirt1 的表达水平, 但降低 HIF-1 α 的表达, 从而降低高糖环境下 RF 的增殖和纤维化标志物的表达, 而上述变化可被 miRNA-34a-5p 逆转^[45]。因此, lncRNA 1700020I14Rik 也可能是 RF 的重要治疗靶点。

4 结语

综上所述, lncRNA 及 miRNA 在 RF 的相关通路中表达异常, 对 RF 的发生发展起着重要作用, 有望成为潜在的治疗靶点和诊断标志物, 但其临床应用仍处于起步阶段。而相同的 lncRNA 或 miRNA 在不同类型肾脏疾病中可能有着不同的作用。因此, 总结其在 RF 中作用的共性和特异性, 以及不同表达水平 (包括转录水平和转录后水平) 的调控机制, 甚至研究 lncRNA 或 miRNA 介导的其他器官纤维化都是非常有用的,

并可能有助于发现更有效的 RF 防治方法。此外, lncRNA-miRNA 相互作用也是 RF 中常见的发生机制之一, 但其基因调控网络复杂, 尚未完全阐明, 且关于 lncRNA-miRNA 的临床试验也仍在进行中。随着新一代测序等新技术的应用, 未来可能发现更多与 RF 相关的新 lncRNA 及 miRNA, 但其在 RF 发病中的确切机制及其抗 RF 治疗新靶点的应用仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Liang S, Wu YS, Li DY, et al. Autophagy and renal fibrosis[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 712-731. DOI: [10.14336/ad.2021.1027](https://doi.org/10.14336/ad.2021.1027).
- 2 冯敏, 曾红惠, 廖伟棠, 等. 顺铂诱导的小鼠肾间质纤维化模型中存在补体活化[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(10): 809-816. [Feng M, Zeng HH, Liao WT, et al. Complement activation in a mouse model of cisplatin-induced renal interstitial fibrosis[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2021, 37(10): 809-816.] DOI: [10.3760/cma.j.cn441217-20210414-00120](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20210414-00120).
- 3 Budu A, Freitas-Lima LC, Arruda AC, et al. Renal fibrosis due to multiple cisplatin treatment is exacerbated by kinin B1 receptor antagonism[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(12): e11353. DOI: [10.1590/1414-431X2021e11353](https://doi.org/10.1590/1414-431X2021e11353).
- 4 Tanwar VS, Reddy MA, Natarajan R. Emerging role of long non-coding RNAs in diabetic vascular complications[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 665811. DOI: [10.3389/fendo.2021.665811](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.665811).
- 5 Yanai K, Kaneko S, Ishii H, et al. MicroRNA expression profiling in age-dependent renal impairment[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 849075. DOI: [10.3389/fmed.2022.849075](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.849075).
- 6 Mercer TR, Munro T, Mattick JS. The potential of long noncoding RNA therapies[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(4): 269-280. DOI: [10.1016/j.tips.2022.01.008](https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.01.008).
- 7 Onoguchi-Mizutani R, Akimitsu N. Long noncoding RNA and phase separation in cellular stress response[J]. *J Biochem*, 2022, 171(3): 269-276. DOI: [10.1093/jb/mvab156](https://doi.org/10.1093/jb/mvab156).
- 8 Wang YN, Yang CE, Zhang DD, et al. Long non-coding RNAs: a double-edged sword in aging kidney and renal disease[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 337: 109396. DOI: [10.1016/j.cbi.2021.109396](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109396).

- 9 Liu DW, Zhang JH, Liu FX, et al. Silencing of long noncoding RNA PVT1 inhibits podocyte damage and apoptosis in diabetic nephropathy by upregulating FOXA1[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(8): 1–15. DOI: [10.1038/s12276-019-0259-6](https://doi.org/10.1038/s12276-019-0259-6).
- 10 Lin J, Jiang Z, Liu C, et al. Emerging roles of long non-coding RNAs in renal fibrosis[J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(8): 131. DOI: [10.3390/life10080131](https://doi.org/10.3390/life10080131).
- 11 Huang H, Zhang G, Ge Z. lncRNA MALAT1 promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by targeting the miR-2355-3p/IL6ST axis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 647650. DOI: [10.3389/fphar.2021.647650](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.647650).
- 12 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(1): 716. DOI: [10.1038/s41598-018-36902-2](https://doi.org/10.1038/s41598-018-36902-2).
- 13 单美玲, 石丽君. 肾纤维化进程中的关键信号通路研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(9): 1177–1187. [Shan ML, Shi LJ. Advances in research on the pivotal signaling pathways in renal fibrosis[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2021, 33(9): 1177–1187.] DOI: [10.13376/j.cbbs/20210130](https://doi.org/10.13376/j.cbbs/20210130).
- 14 Wu W, Wang X, Yu X, et al. Smad3 Signatures in renal inflammation and fibrosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2795–2806. DOI: [10.7150/ijbs.71595](https://doi.org/10.7150/ijbs.71595).
- 15 Zhang P, Yu C, Yu J, et al. Arid2-IR promotes NF- κ B-mediated renal inflammation by targeting NLRP5 transcription[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(5): 2387–2404. DOI: [10.1007/s00018-020-03659-9](https://doi.org/10.1007/s00018-020-03659-9).
- 16 Yang YL, Hu F, Xue M, et al. Early growth response protein-1 upregulates long noncoding RNA Arid2-IR to promote extracellular matrix production in diabetic kidney disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(3): C340–C352. DOI: [10.1152/ajpcell.00167.2018](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00167.2018).
- 17 Wang P, Luo ML, Song E, et al. Long noncoding RNA lnc-TSI inhibits renal fibrogenesis by negatively regulating the TGF- β /Smad3 pathway[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(462): eaat2039. DOI: [10.1126/scitranslmed.aat2039](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat2039).
- 18 Zhang YY, Tan RZ, Yu Y, et al. LncRNA GAS5 protects against TGF- β -induced renal fibrosis via the Smad3/miRNA-142-5p axis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(4): F517–F526. DOI: [10.1152/ajprenal.00085.2021](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00085.2021).
- 19 Meng Q, Zhai X, Yuan Y, et al. lncRNA ZEB1-AS1 inhibits high glucose-induced EMT and fibrogenesis by regulating the miR-216a-5p/BMP7 axis in diabetic nephropathy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(4): e9288. DOI: [10.1590/1414-431x20209288](https://doi.org/10.1590/1414-431x20209288).
- 20 Xiao X, Yuan Q, Chen Y, et al. LncRNA ENST00000453774.1 contributes to oxidative stress defense dependent on autophagy mediation to reduce extracellular matrix and alleviate renal fibrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9130–9143. DOI: [10.1002/jcp.27590](https://doi.org/10.1002/jcp.27590).
- 21 Xue R, Li Y, Li X, et al. miR-185 affected the EMT, cell viability, and proliferation via DNMT1/MEG3 pathway in TGF- β 1-induced renal fibrosis[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(10): 1152–1162. DOI: [10.1002/cbin.11046](https://doi.org/10.1002/cbin.11046).
- 22 Li X, Dong ZQ, Chang H, et al. Screening and identification of key microRNAs and regulatory pathways associated with the renal fibrosis process[J]. *Mol Omics*, 2022, 18(6): 520–533. DOI: [10.1039/d1mo00498k](https://doi.org/10.1039/d1mo00498k).
- 23 Petzuch B, Bénardeau A, Hofmeister L, et al. Urinary miRNA profiles in chronic kidney injury—benefits of extracellular vesicle enrichment and miRNAs as potential biomarkers for renal fibrosis, glomerular injury, and endothelial dysfunction[J]. *Mol Omics*, 2022, 18(1): 35–50. DOI: [10.1093/toxsci/kfac028](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac028).
- 24 Saejong S, Townamchai N, Somporn P, et al. MicroRNA-21 in plasma exosome, but not from whole plasma, as a biomarker for the severe interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA) in post-renal transplantation[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2022, 40(1): 94–102. DOI: [10.12932/ap-101019-0656](https://doi.org/10.12932/ap-101019-0656).
- 25 Hennino MF, Buob D, Van der Hauwaert C, et al. miR-21-5p renal expression is associated with fibrosis and renal survival in patients with IgA nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27209. DOI: [10.1038/srep27209](https://doi.org/10.1038/srep27209).
- 26 Song J, Zhao L, Li Y. Comprehensive bioinformatics analysis of mRNA expression profiles and identification of a miRNA-mRNA network associated with lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2020, 29(8): 854–861. DOI: [10.1177/0961203320925155](https://doi.org/10.1177/0961203320925155).
- 27 Xu Y, He Y, Hu H, et al. The increased miRNA-150-5p expression of the tonsil tissue in patients with IgA nephropathy may be related to the pathogenesis of disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108124. DOI: [10.1016/j.intimp.2021.108124](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108124).

- 28 Wei SY, Guo S, Feng B, et al. Identification of miRNA-mRNA network and immune-related gene signatures in IgA nephropathy by integrated bioinformatics analysis[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 392. DOI: [10.1186/s12882-021-02606-5](https://doi.org/10.1186/s12882-021-02606-5).
- 29 Qin W, Chung AC, Huang XR, et al. TGF- β /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(8): 1462-1474. DOI: [10.1681/asn.2010121308](https://doi.org/10.1681/asn.2010121308).
- 30 Zhou X, Zhao S, Li W, et al. Tubular cell-derived exosomal miR-150-5p contributes to renal fibrosis following unilateral ischemia-reperfusion injury by activating fibroblast in vitro and in vivo[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(14): 4021-4033. DOI: [10.7150/ijbs.62478](https://doi.org/10.7150/ijbs.62478).
- 31 Huang P, Gu XJ, Huang MY, et al. Down-regulation of LINC00667 hinders renal tubular epithelial cell apoptosis and fibrosis through miR-34c[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(3): 572-581. DOI: [10.1007/s12094-020-02451-2](https://doi.org/10.1007/s12094-020-02451-2).
- 32 Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: pathogenesis and consequences[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(1): 408. DOI: [10.3390/ijms22010408](https://doi.org/10.3390/ijms22010408).
- 33 Wu H, Kong L, Tan Y, et al. C66 ameliorates diabetic nephropathy in mice by both upregulating NRF2 function via increase in miR-200a and inhibiting miR-21[J]. Diabetologia, 2016, 59(7): 1558-1568. DOI: [10.1007/s00125-016-3958-8](https://doi.org/10.1007/s00125-016-3958-8).
- 34 Sun W, Min B, Du D, et al. miR-181c protects CsA-induced renal damage and fibrosis through inhibiting EMT[J]. FEBS Lett, 2017, 591(21): 3588-3599. DOI: [10.1002/1873-3468.12872](https://doi.org/10.1002/1873-3468.12872).
- 35 Wu X, Ding X, Ding Z, et al. Total flavonoids from leaves of carya cathayensis ameliorate renal fibrosis via the miR-21/Smad7 signaling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(4): 1551-1563. DOI: [10.1159/000493458](https://doi.org/10.1159/000493458).
- 36 Jia Y, Zheng Z, Guan M, et al. Exendin-4 ameliorates high glucose-induced fibrosis by inhibiting the secretion of miR-192 from injured renal tubular epithelial cells[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(5): 1-13. DOI: [10.1038/s12276-0180084-3](https://doi.org/10.1038/s12276-0180084-3).
- 37 Ma Z, Li L, Livingston MJ, et al. p53/microRNA-214/ULK1 axis impairs renal tubular autophagy in diabetic kidney disease[J]. J Clin Invest, 2020, 130(9): 5011-5026. DOI: [10.1172/jci135536](https://doi.org/10.1172/jci135536).
- 38 Zhong W, Zeng J, Xue J, et al. Knockdown of lncRNA PVT1 alleviates high glucose-induced proliferation and fibrosis in human mesangial cells by miR-23b-3p/WT1 axis[J]. Diabetol Metab Syndr, 2020, 12: 33. DOI: [10.1186/s13098-020-00539-x](https://doi.org/10.1186/s13098-020-00539-x).
- 39 Yu D, Yang X, Zhu Y, et al. Knockdown of plasmacytoma variant translocation 1 (PVT1) inhibits high glucose-induced proliferation and renal fibrosis in HRMCs by regulating miR-23b-3p/early growth response factor 1 (EGR1)[J]. Endocr J, 2021, 68(5): 519-529. DOI: [10.1507/endoerj.EJ20-0642](https://doi.org/10.1507/endoerj.EJ20-0642).
- 40 Cao L, Qin P, Zhang J, et al. LncRNA PVT1 suppresses the progression of renal fibrosis via inactivation of TGF- β signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 3547-3557. DOI: [10.2147/dddt.s245244](https://doi.org/10.2147/dddt.s245244).
- 41 Wang W, Jia YJ, Yang YL, et al. LncRNA GAS5 exacerbates renal tubular epithelial fibrosis by acting as a competing endogenous RNA of miR-96-5p[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109411. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.109411](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109411).
- 42 Wang Z, Zhang B, Chen Z, et al. The long noncoding RNA myocardial infarction-associated transcript modulates the epithelial-mesenchymal transition in renal interstitial fibrosis[J]. Life Sci, 2020, 241: 117187. DOI: [10.1016/j.lfs.2019.117187](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117187).
- 43 Zhou SG, Zhang W, Ma HJ, et al. Silencing of LncRNA TCONS_00088786 reduces renal fibrosis through miR-132[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(1): 166-173. DOI: [10.26355/eurrev_201801_14114](https://doi.org/10.26355/eurrev_201801_14114).
- 44 Ge Y, Wang J, Wu D, et al. lncRNA NR_038323 suppresses renal fibrosis in diabetic nephropathy by targeting the miR-324-3p/DUSP1 axis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17: 741-753. DOI: [10.1016/j.omtn.2019.07.007](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.07.007).
- 45 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 α signaling[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 461. DOI: [10.1038/s41419-018-0527-8](https://doi.org/10.1038/s41419-018-0527-8).

收稿日期: 2022 年 06 月 07 日 修回日期: 2022 年 07 月 21 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛