

LncRNAs在糖尿病肾病中的功能及意义研究进展

代丽霞^{1*}, 陈新田¹, 李振江², 朱燕亭^{2#}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院肾病血透中心, 陕西 西安

收稿日期: 2021年12月28日; 录用日期: 2022年1月18日; 发布日期: 2022年1月29日

摘要

糖尿病肾病是糖尿病重要的微血管并发症, 引起持续进展的慢性肾脏损害, 导致肾功能衰竭。糖尿病肾病作为慢性肾病患者主要病因及死亡原因, 极大地加重了全球健康及经济负担。糖尿病肾病发病机制较为复杂, 现有治疗方案效果有限, 亟待进一步探索发病机制, 以更好地预防、治疗、管理糖尿病肾病。长链非编码RNA参与了许多生理过程, 如细胞周期调节、细胞凋亡和存活、肿瘤迁移和代谢等。某些LncRNAs在糖尿病肾病发病机制中发挥重要作用。本文综述了参与糖尿病肾病发病机制、作为生物标志物或在临床应用中作为治疗靶点的LncRNAs。

关键词

糖尿病肾病, LncRNAs, 生物标志物, 治疗靶点

Progress in the Function and Significance of LncRNAs in Diabetic Nephropathy

Lixia Dai^{1*}, Xintian Chen¹, Zhenjiang Li², Yanting Zhu^{2#}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Kidney Disease Hemodialysis Center of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 28th, 2021; accepted: Jan. 18th, 2022; published: Jan. 29th, 2022

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is a major microvascular complication of diabetes mellitus, leading to

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 代丽霞, 陈新田, 李振江, 朱燕亭. LncRNAs 在糖尿病肾病中的功能及意义研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(1): 732-740. DOI: 10.12677/acm.2022.121107

gradual progress in chronic deterioration of renal function, eventually resulting in the occurrence of kidney failure. DN is the major cause of the high morbidity and mortality of chronic kidney disease (CKD), which significantly aggravates the healthy and economic burden globally. Therefore, it is important to explore the underlying mechanism for prevention and management of DN due to the complicated pathogenesis and limited therapy. Long noncoding RNA (LncRNA), a novel target, is involved in many physiological processes, such as cell cycle regulation, apoptosis, cell survival, tumor migration and metabolism. Furthermore, evidence suggests that LncRNAs play a vital role in DN pathogenesis. This review summarizes LncRNAs, which are involved in the pathogenesis of DN, and used as biomarkers or therapeutic targets of DN in clinical practice.

Keywords

Diabetic Nephropathy, LncRNAs, Biomarkers, Therapeutic Targets

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种常见的慢性代谢性疾病,现代不健康饮食、生活方式等导致 DM 发病率的增加。DM 带来的危害是多系统性的,其中微血管病变,以累及肾脏、视网膜损害尤为重要。2019 年国际糖尿病联盟公布的流行病学调查数据显示,全球发病率达 9.3%,我国是全球糖尿病患者最多的国家,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患病率随 DM 患病率的显著增长亦成比例增长, DN 已被列为终末期肾病的主要原因,成为全球性的瞩目的卫生健康问题,造成全球经济巨大负担[1]。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA)是一组长度超过 200 个核苷酸、不具有蛋白质编码功能的 RNA。大量具有丰富生物学功能的 LncRNAs 被发现, LncRNAs 与各种肾脏疾病的关系逐渐被阐明[2]。糖代谢紊乱、氧化应激和肾脏血流动力学改变等因素参与 DN 的发病过程,具体的分子机制尚不完全清楚。多项研究证明, LncRNAs 通过调控内质网应激、炎症、线粒体功能等多种生物学过程,参与 DN 中肾脏纤维化的发生,促进 DN 向慢性肾脏病及慢性肾衰进展。因此本文综述了参与 DN 发生发展过程的经典及新发现的 LncRNAs,或可作为该疾病生物标志物,或可作为治疗靶点,未来有希望在临床中应用的重要 LncRNAs。

2. 糖尿病肾病发病机制及病理

DN 的病因涉及肾血流动力学的改变、缺氧、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的过度激活、氧化应激、炎症、线粒体功能障碍、足细胞自噬以及遗传和表观遗传调节,各因素相互促进,进一步加重肾脏疾病和纤维化[3]。DN 早期出现肾小球病变、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)积聚、肾小管损害等,其典型病理特征是细胞外基质沉积、基底膜增厚,最终发展为肾小球硬化和肾间质纤维化。

3. LncRNA 的特点

LncRNA 是一组长度超过 200 个核苷酸、不具有蛋白质编码功能的长链非编码 RNA。迄今已检测到大约 30,000 个 LncRNA 的转录物。LncRNA 存在于组织、细胞、血液、尿液中,可在多层面上(表观遗传

调控、转录调控以及转录后调控等)调控基因的表达以及为细胞提供结构完整性。LncRNA 的表达具有高度的组织和细胞特异性,有可能成为各种疾病的候选生物标志物[4]。许多 LncRNA 受关键转录因子的转录调控,某些 LncRNA 具有共同的关键转录因子和蛋白编码基因,LncRNA 具有不同于蛋白质编码基因的独特表达方式,蛋白质编码基因与其位置相关的非编码基因之间经常发生不同步表达[5]。LncRNA 在人类疾病中被证明是失调的,且全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)发现了 LncRNA 基因座上的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与多种疾病关联,LncRNA 也被映射到 DM 易感基因,而且可能还有其他与 DM 血管并发症相关的 LncRNA 基因位点[6]。

4. LncRNAs 与糖尿病肾病

许多研究发现,LncRNAs 在 DN 肾小球和肾小管损伤、微血管病变、内质网应激、炎症反应、细胞自噬和凋亡以及细胞增殖中的作用等病理生理过程中发挥重要作用[7],一些 LncRNAs 也被认为是 DN 的诊断标志物和治疗靶点[8]。LncRNAs 在 DN 中有上调及下调变化,上调的 LncRNAs 参与促进 ECM 过度增殖、肾小球系膜细胞(human mesangial cell, MC)增生、促进肾小球硬化和肾间质纤维化,下调的 LncRNAs 可减轻上述病变,预防或延缓 DN 发生、发展,具有一定的保护作用。

4.1. LncRNAs 与糖尿病肾病发病机制

4.1.1. 上调的 LncRNAs

1) PVT1

PVT1 是第一个被报道与肾脏疾病有关的 LncRNA。研究者发现,经高糖诱导的人肾小球系膜细胞(human mesangial cell, HMC) PVT1 表达升高,ECM 主要纤维连接蛋白(FN1)和 IV 型胶原 $\alpha 1$ (Col4 $\alpha 1$)以及转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和 1 型纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)的水平也显著升高[9]。在小鼠 DN 模型和高糖诱导 HMCs 模型中,miR-325-3p 水平升高,PVT1 可以直接与 miR-325-3p 结合,PVT1 通过 miR-325-3p/Snai1 轴抑制 DN 的细胞增殖、氧化应激、纤维化和炎症[10]。PVT1 下调通过 miR-23b-3p/WT1 轴介导对高糖诱导的 MCs 增殖和纤维化的保护作用,NF-KB 通路参与高糖诱导 MCs 中 PVT1/miR-23b-3p/WT1 轴的调控网络[11]。在 DN 患者血清和高糖诱导的 HMCs 中,PVT1 和 EGR1 (early growth response factor 1)的表达增加,miR-23b-3p 的表达降低,敲除 PVT1 可显著抑制高糖诱导的 HMCs ECM 增殖、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和氧化应激,抑制 miR-23b-3p 可减弱这些作用,miR-23b-3p 可以特异性结合 PVT1,PVT1 下调可通过上调 miR-23b-3p 和下调 EGR1 来部分抑制 DN 的进展[12]。研究发现 PVT1 在高糖诱导的人肾小管上皮细胞(HK-2)中高表达,显著促进 TGF- $\beta 1$ 、FN1、Col4 $\alpha 1$ 和 PAI-1 的表达,过度表达可促进细胞增殖和抑制凋亡[13]。在 DN 小鼠足细胞和人原代足细胞中,沉默 PVT1 可通过上调 FOXA1 抑制足细胞损伤和凋亡[14]。

2) MALAT1

MALAT1 广泛表达于哺乳动物组织。MALAT1 在早期 DN 患者中异常上调[15]。在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的小鼠 DN 模型中,MALAT1 高表达,并通过与 β -catenin 的相互作用,在体外参与高糖诱导的足细胞损伤,小干扰 RNA (small interference RNA, siRNA)转染使 MALAT1 结合蛋白过表达,可纠正足细胞损伤,逆转 ECM 积聚,MALAT1 和 β -catenin 之间存在相互反馈调节[16]。在暴露于高糖的 DM 小鼠和患者的肾组织中,MALAT1 显著上调[17]。在缺氧的小鼠模型中,MALAT1 在肾脏近端小管细胞中的表达上调,MALAT1 的敲除可以减少新的小管的形成[18]。在 STZ 诱导的 DN 大鼠中,MALAT1 在 HK-2 中的表达也显著增加,但 MALAT1 的转录因子 mir-23c 的表达降低,在高糖处理的 HK-2 细胞中可重现,即 MALAT1 通过控制 mir-23c 调控 ELAVL1 的表达,促进炎症体 NLRP3 介导的

HK-2 凋亡[19]。又有研究发现 MALAT1 还可靶向 miR-30c 促进 NLRP3 的表达,调控 HK-2 细胞凋亡[20]。

3) Gm5524

基于对 DM 小鼠和正常对照组小鼠肾脏组织中异常表达的 Gm5524 微阵列分析, Gm5524 在 DM 小鼠肾脏中显著上调, 在小鼠足细胞中, 通过 siRNA 降低 Gm5524 表达可以减弱足细胞的自噬作用[21]。GM5524 在 DN 组织和足细胞中显著上调, Gm5524 通过抑制抗凋亡的 bcl2 蛋白表达, 影响细胞凋亡和自噬相关因子, 在 Gm5524 基因敲除的足细胞中, 促凋亡蛋白 Bax 的表达增加, Gm5524 还可通过激活 LC3/ATG 信号通路激活自噬[22] [23]。

4) Gm4419

研究者通过生物信息学分析预测 Gm4419 与 NF- κ B 相关, 研究证实 Gm4419 可以通过调节 NF- κ B/NLRP3 炎症体信号通路, 介导 MCs 的炎症分子表达, 与 MCs 的炎症、纤维化和增殖有关。敲除 Gm4419 基因, 可明显降低高糖条件下 MCs 促炎因子和肾纤维化生物标志物的表达, 抑制其增殖, 相反在正常葡萄糖条件下, 过表达 Gm4419 会增加 MCs 的炎症、细胞增殖, DN 小鼠表现同上[24]。另有研究发现 DN 大鼠中 Gm4419 的表达明显高于健康大鼠, Gm4419 敲除组尿素、肌酐、炎症水平显著下降[25]。

5) MGC

MGC 可以作为 40 个 miRNAs 簇的支架, MGC 由内质网应激相关的转录因子 CHOP 通过转化 TGF- β 1 依赖和非 TGF- β 1 依赖的途径调节 DN 发生。敲除小鼠 CHOP 基因, MGC 以及簇内关键 miRNAs 表达减少, 敲除 MGC 可以减少 miRNAs 的表达, 减少 ECM 积聚, 减少肾小球病变[26]。

6) ERBB4-IR

在人类 DN 组织、DN 小鼠 ERBB4-IR 升高, ERBB4-IR 可直接抑制肾保护性 miR-29b 的转录, 进而激活 TGF- β 1/Smad3 信号转导通路, 导致 DN 小鼠肾纤维化指标[27]。利用非 DM 小鼠模型, 发现 ERBB4-IR/TGF- β 1/Smad3-轴介导肾纤维化[28]。

4.1.2. 下调的 LncRNAs

1) TUG1

在 DM 小鼠足细胞中, TUG1 表达显著抑制, 能够调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 共激活因子 α (pGC-1 α), 参与 DN 小鼠模型足细胞线粒体功能的调节[29] [30], 足细胞过表达 TUG1 可以通过增加 pGC-1 α 的表达 抑制高糖诱导的巨噬细胞增殖和 ECM 积聚, 改善 DN [31]。DN 大鼠 TRAF5 水平明显高于对照组, TUG1 水平明显低于对照组, 黄芪甲苷 IV (Astragaloside IV, AS-IV) 治疗可降低 DN 大鼠蛋白尿和 TRAF5 水平, 改善 TUG1 水平, TUG1 与 TRAF5 相互作用, TUG1 过表达促进 TRAF5 蛋白降解, AS-IV 通过调控 TUG1 调控 TRAF5 的表达, 即 AS-IV 通过 TUG1/TRAF5 途径降低足细胞凋亡[32]。TUG1 在高糖诱导的 MC 中下调, TUG1 过表达可通过抑制 PI3K/AKT 通路抑制 MC 增殖和 ECM 积累 [33]。TUG1 通过抑制转录因子 pu1 与 RTN1 启动子的结合, 下调 RTN1 的表达, 从而降低内质网应激标志物和凋亡标志物水平, 过表达 pu1 则逆转了上述结果[34]。DN 动物模型实验验证 TUG1 通过调控 miR-29c-3p/SIRT1 减轻高糖诱导的 HK-2 损伤[35]。

2) MIAT

DM 大鼠 MIAT 水平较低, 其表达与肾功能指标相关[36]。MIAT 通过稳定核因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 的表达来调节近曲小管细胞活性, Nrf2 可以从病理和功能上保护肾脏免受糖尿病的伤害[37]。高糖诱导的 HK-2 中, MIAT 表达降低, 与较低的 Nrf2 水平相关, MIAT 的过度表达抵消了高糖抑制的 Nrf2 抗氧化反应, 似乎是通过调节近曲小管细胞活性而参与 DN 发展[36]。沉默 MIAT 可通过靶向 miR-147a/E2F3 减轻系膜细胞增殖、纤维化[38]。高糖刺激 HK-2 细胞, 沉默 MIAT 或 miR-182-5p 上调加

重了高糖诱导的细胞损伤,并通过 miR-182-5p 或 GPRC5A 的调控激活 NF- κ B 通路,延缓 DN 的发生发展[39]。沉默 MIAT 通过 miR-130a-3p/TLR4 轴减轻高糖刺激的足细胞炎症和凋亡[40]。

3) CYP4B1-PS1-001

CYP4B1-PS1-001 在药物代谢以及胆固醇、类固醇和其他脂质的合成等许多反应中都起着重要作用。研究发现在早期 DN 中, CYP4B1-PS1-001 在体外和体内均显著下调, CYP4B1-PS1-001 过表达,通过调节核仁的泛素化和降解,抑制 MC 的增殖和纤维化[41] [42]。

4) LINC01619

LINC01619 能在 DM 大鼠体内引发氧化应激和足细胞损伤,表现为足细胞凋亡增加、足突弥漫性消退、肾功能受损,在体外高糖处理的足细胞表现相似, LINC01619 的恢复可以减轻氧化应激和足细胞损伤,而 LINC01619 的沉默可以诱导氧化应激和足细胞损伤,弥漫性足细胞足突消失。LINC01619 在 DN 患者肾活检组织中表达下调,通过解除 miR-27A 对叉头盒蛋白 O1 (forkhead box protein O1, Foxo1)的抑制作用上调 Foxo1 的表达,减轻氧化应激和足细胞损伤,表达降低可抑制 Foxo1 的表达而激活内质网应激[43]。

5) Gm15645

对 DM 小鼠和对照组小鼠肾脏组织中异常表达的 Gm15645 的微阵列分析, Gm15645 显著下调,通过转染使小鼠足细胞中 Gm15645 过表达,可减弱足细胞的自噬作用,在高糖诱导下 Gm15645 在 DN 组织足细胞中的表达显著下调, Gm15645 的作用机制与 Gm5524 相反[21]。

4.2. LncRNAs 与糖尿病肾病生物标志物

一项研究将 20 例 T2DM 患者和 27 例 DN 患者组与 14 例健康人相比,外周血 MALAT1 表达显著上调, Pearson 相关性分析显示 MALAT1 水平与尿微量白蛋白/尿肌酐(ACR)、尿 β 2-微球蛋白(β 2-MG)、尿 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、血肌酐(Cr)、糖化血红蛋白(HbA1c)正相关,与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)负相关, ACR、血 Cr、尿 α 1-MG、血 MALAT1 联合检测,诊断 DN 的敏感性和特异性分别为 1.0 和 0.806 [44]。另一项研究对 136 例 2 型糖尿病患者和 25 例健康人进行横断面分析, ACR、eGFR、足细胞损伤、近端小管功能损伤标志物肾损伤分子-1 (kidney injury molecule 1, KIM-1)和 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)等多变量回归分析显示,尿 MALAT1 与 KIM-1、NAG、ACR 正相关,与估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)负相关,尿 NEAT1 与 KIM-1、NAG 正相关,与 eGFR 负相关,尿 MIAT 与 eGFR 正相关,与 KIM-1、NAG、ACR 负相关,尿 TUG1 与 eGFR 正相关,与 NAG 负相关[45]。有报道称 DM 合并 DKD 患者血清和肾组织中 CASC2 的低表达,低于其他 DM 相关并发症,对 DM 合并 DKD 有诊断价值[46]。有研究发现 NR_033515 在 DN 患者血清中显著上调,其表达水平与 DN 的不同分期有关,并与 KIM-1、NGAL 呈正相关[47]。LINC01619 表达下调与 DN 患者蛋白尿和肾功能下降正相关[43]。

4.3. LncRNAs 与糖尿病肾病临床研究及治疗

虽然降糖药物和胰岛素对血糖有显著影响,但血糖的波动或其他危险因素可能会持续损害肾脏。DKD 的病理生理机制是复杂的、多因素的、异质性的,很难制定有效的治疗策略。如前所示,通过敲除或者上调 DN 动物模型中特定 LncRNA,可预防 DN 或减轻 DN 病理改变及肾损害临床指标。例如针对 MGC 的化学修饰可以减轻 DN 小鼠内质网应激、肾小球损害、ECM 增厚[26]。我国多位研究者证实某些中成药制剂可通过调节 LncRNA 来干预 DN 进程。当归补血汤可通过下调 PVT1 表达来抑制 MC 过度增殖和 ECM 积聚[48]。小檗碱可通过下调 LOC102549726 表达,靶向 EGF 发挥对足细胞的保护作用[49]。糖肾

方改善 DN 患者肾脏纤维化可能是通过调整 TGF β /Smad 通路以及 Keap1/Nrf2 抗氧化应激来实现的[50]。黄芪三七合剂可通过下调 Arid2-IR 抑制 NF- κ B 信号通路,改善 DN 小鼠相关生化、炎症指标,并改善肾脏病理变化,且有剂量依赖性[51]。益肾颗粒可降低 DN 大鼠尿蛋白,减轻氮质血症,改善糖脂代谢,并减轻病理损伤,研究证实可能通过激活 MALAT1/mTOR 信号通路,增加自噬,减少足细胞骨架重排,减少细胞凋亡,改善 DN 和足细胞损伤[52]。结合已经明确 LncRNA 参与的信号通路,可运用阻断其上下游手段,研发精准的安全的靶向基因敲除、补充及相关蛋白合成抑制药物。

5. 展望

LncRNAs 能够通过 RNA-蛋白质、RNA-RNA 和 RNA-DNA 相互作用与蛋白质、RNA 和 DNA 结合形成功能复合物,并在多种细胞过程中发挥重要的生物学作用[53]。LncRNA 的调控是复杂的,涉及多个分子和信号通路之间的相互作用。高通量测序、生物信息学和基因编辑领域不断发展,研究 LncRNA 在 DM、糖尿病微血管并发症、胰岛素 β 细胞功能中的作用机制,我们可以通过外源手段(如基因敲入、RNA 干扰、基因补充等)沉默或激活 LncRNA,在 DM 和 DN 模型中进行详细的功能验证,鉴定更多有望成为 DM 和 DN 新的诊断标志物和治疗靶点的 LncRNA。另外即使血糖、血压控制良好,但新陈代谢记忆不可消除,肾脏持续性损害存在,期望通过基因水平干预,从多个信号通路出发,消除这种影响,保护肾脏不受损害或者减轻肾脏损害。

基金项目

陕西省自然科学基金基础研究计划一般项目(2021JQ-905);陕西省人民医院科技人才支持计划(2021JY-31)。

参考文献

- [1] Williams, R., Karuranga, S., Malanda, B., *et al.* (2020) Global and Regional Estimates and Projections of Diabetes-Related Health Expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **162**, Article ID: 108072. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108072>
- [2] 王伟达, 李昭君, 陈园园, 等. LncRNA 与慢性肾脏病的研究进展[J]. *药学学报*, 2019, 54(11): 1918-1925.
- [3] Lin, Y.C., Chang, Y.H., Yang, S.Y., Wu, K.D. and Chu, T.S. (2018) Update of Pathophysiology and Management of Diabetic Kidney Disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, **117**, 662-675. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>
- [4] Leti, F. and DiStefano, J.K. (2017) Long Noncoding RNAs as Diagnostic and Therapeutic Targets in Type 2 Diabetes and Related Complications. *Genes (Basel)*, **8**, 207. <https://doi.org/10.3390/genes8080207>
- [5] Uesaka, M., Nishimura, O., Go, Y., Nakashima, K., Agata, K. and Imamura, T. (2014) Bidirectional Promoters Are the Major Source of Gene Activation-Associated Non-Coding RNAs in Mammals. *BMC Genomics*, **15**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-35>
- [6] Mirza, A.H., Kaur, S., Brorsson, C.A. and Pociot, F. (2014) Effects of GWAS-Associated Genetic Variants on LncRNAs within IBD and T1D Candidate Loci. *PLoS ONE*, **9**, e105723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105723>
- [7] Ebadi, Z., Moradi, N., Kazemi Fard, T., *et al.* (2019) Captopril and Spirinolactone Can Attenuate Diabetic Nephropathy in Wistar Rats by Targeting microRNA-192 and microRNA-29a/b/c. *DNA and Cell Biology*, **38**, 1134-1142. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.4732>
- [8] Yang, Y., Lv, X., Fan, Q., *et al.* (2019) Analysis of Circulating LncRNA Expression Profiles in Patients with Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy: Differential Expression Profile of Circulating LncRNA. *Clinical Nephrology*, **92**, 25-35. <https://doi.org/10.5414/CN109525>
- [9] Alvarez, M.L. and DiStefano, J.K. (2011) Functional Characterization of the Plasmacytoma Variant Translocation 1 Gene (PVT1) in Diabetic Nephropathy. *PLoS ONE*, **6**, e18671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018671>
- [10] Qin, B. and Cao, X. (2021) LncRNA PVT1 Regulates High Glucose-Induced Viability, Oxidative Stress, Fibrosis, and Inflammation in Diabetic Nephropathy via miR-325-3p/Snail1 Axis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **14**, 1741-1750. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S303151>
- [11] Zhong, W., Zeng, J., Xue, J., Du, A. and Xu, Y. (2020) Knockdown of LncRNA PVT1 Alleviates High Glu-

- co-se-Induced Proliferation and Fibrosis in Human Mesangial Cells by miR-23b-3p/WT1 Axis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **12**, 33. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00539-x>
- [12] Yu, D., Yang, X., Zhu, Y., Xu, F., Zhang, H. and Qiu, Z. (2021) 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). *Endocrine Journal*, **68**, 519-529. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0642>
- [13] Guan, Y., Kuo, W.L., Stilwell, J.L., et al. (2007) Amplification of PVT1 Contributes to the Pathophysiology of Ovarian and Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **13**, 5745-5755. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2882>
- [14] Liu, D.W., Zhang, J.H., Liu, F.X., et al. (2019) Silencing of Long Noncoding RNA PVT1 Inhibits Podocyte Damage and Apoptosis in Diabetic Nephropathy by Upregulating FOXA1. *Experimental & Molecular Medicine*, **51**, 88. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0259-6>
- [15] Yan, B., Tao, Z.F., Li, X.M., Zhang, H., Yao, J. and Jiang, Q. (2014) Aberrant Expression of Long Noncoding RNAs in Early Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 941-951. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13221>
- [16] Hu, M., Wang, R., Li, X., et al. (2017) LncRNA MALAT1 Is Dysregulated in Diabetic Nephropathy and Involved in High Glucose-Induced Podocyte Injury via Its Interplay with β -Catenin. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **21**, 2732-2747. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13189>
- [17] Gong, Q. and Su, G. (2017) Roles of miRNAs and Long Noncoding RNAs in the Progression of Diabetic Retinopathy. *Bioscience Reports*, **37**, BSR20171157. <https://doi.org/10.1042/BSR20171157>
- [18] Lelli, A., Nolan, K.A., Santambrogio, S., et al. (2015) Induction of Long Noncoding RNA MALAT1 in Hypoxic Mice. *Hypoxia (Auckl.)*, **3**, 45-52. <https://doi.org/10.2147/HP.S90555>
- [19] Li, X., Zeng, L., Cao, C., et al. (2017) Long Noncoding RNA MALAT1 Regulates Renal Tubular Epithelial Pyroptosis by Modulated miR-23c Targeting of ELAVL1 in Diabetic Nephropathy. *Experimental Cell Research*, **350**, 327-335. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.12.006>
- [20] Liu, C., Zhuo, H., Ye, M.Y., Huang, G.X., Fan, M. and Huang, X.Z. (2020) LncRNA MALAT1 Promoted High Glucose-Induced Pyroptosis of Renal Tubular Epithelial Cell by Sponging miR-30c Targeting for NLRP3. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **36**, 682-691. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12226>
- [21] Feng, Y., Chen, S., Xu, J., et al. (2018) Dysregulation of LncRNAs GM5524 and GM15645 Involved in High-Glucose-Induced Podocyte Apoptosis and Autophagy in Diabetic Nephropathy. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 3657-3664. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9412>
- [22] Qian, X., Tan, J., Liu, L., et al. (2018) MicroRNA-134-5p Promotes High Glucose-Induced Podocyte Apoptosis by Targeting bcl-2. *The American Journal of Translational Research*, **10**, 989-997.
- [23] Zhang, X., Song, S. and Luo, H. (2016) Regulation of Podocyte Lesions in Diabetic Nephropathy via miR-34a in the Notch Signaling Pathway. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e5050. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005050>
- [24] Yi, H., Peng, R., Zhang, L.Y., et al. (2017) LincRNA-Gm4419 Knockdown Ameliorates NF- κ B/NLRP3 Inflammation-Mediated Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Cell Death & Disease*, **8**, e2583. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.451>
- [25] Li, H., Wu, P., Sun, D., et al. (2020) LncRNA-Gm4419 Alleviates Renal Damage in Rats with Diabetic Nephropathy through NF- κ B Pathway. *Panminerva Medica*. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.19.03844-8>
- [26] Kato, M., Wang, M., Chen, Z., et al. (2016) An Endoplasmic Reticulum Stress-Regulated LncRNA Hosting a microRNA Megacluster Induces Early Features of Diabetic Nephropathy. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12864. <https://doi.org/10.1038/ncomms12864>
- [27] Sun, S.F., Tang, P.M.K., Feng, M., et al. (2018) Novel LncRNA Erbb4-IR Promotes Diabetic Kidney Injury in db/db Mice by Targeting miR-29b. *Diabetes*, **67**, 731-744. <https://doi.org/10.2337/db17-0816>
- [28] Feng, M., Tang, P.M., Huang, X.R., et al. (2018) TGF- β Mediates Renal Fibrosis via the Smad3-Erbb4-IR Long Noncoding RNA Axis. *Molecular Therapy*, **26**, 148-161. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.09.024>
- [29] Li, S.Y. and Susztak, K. (2016) The Long Noncoding RNA Tug1 Connects Metabolic Changes with Kidney Disease in Podocytes. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 4072-4075. <https://doi.org/10.1172/JCI90828>
- [30] Long, J., Badal, S.S., Ye, Z., et al. (2016) Long Noncoding RNA Tug1 Regulates Mitochondrial Bioenergetics in Diabetic Nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 4205-4218. <https://doi.org/10.1172/JCI87927>
- [31] Duan, L.J., Ding, M., Hou, L.J., Cui, Y.T., Li, C.J. and Yu, D.M. (2017) Long Noncoding RNA TUG1 Alleviates Extracellular Matrix Accumulation via Mediating microRNA-377 Targeting of PPAR γ in Diabetic Nephropathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **484**, 598-604. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.145>
- [32] Lei, X., Zhang, L., Li, Z. and Ren, J. (2018) Astragaloside IV/LncRNA-TUG1/TRAF5 Signaling Pathway Participates in Podocyte Apoptosis of Diabetic Nephropathy Rats. *Drug Design, Development and Therapy*, **12**, 2785-2793.

- <https://doi.org/10.2147/DDDT.S166525>
- [33] Zang, X.J., Li, L., Du, X., Yang, B. and Mei, C.L. (2019) LncRNA TUG1 Inhibits the Proliferation and Fibrosis of Mesangial Cells in Diabetic Nephropathy via Inhibiting the PI3K/AKT Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 7519-7525.
- [34] Meng, D., Wu, L., Li, Z., *et al.* (2021) LncRNA TUG1 Ameliorates Diabetic Nephropathy via Inhibition of PU.1/RTN1 Signaling Pathway. *Journal of Leukocyte Biology*. <https://doi.org/10.1002/JLB.6A1020-699RRR>
- [35] Wang, S., Yi, P., Wang, N., Song, M., Li, W. and Zheng, Y. (2021) LncRNA TUG1/miR-29c-3p/SIRT1 Axis Regulates Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Renal Epithelial Cells Injury in Diabetic Nephropathy Model *in Vitro*. *PLoS ONE*, **16**, e0252761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252761>
- [36] Zhou, L., Xu, D.Y., Sha, W.G., Shen, L., Lu, G.Y. and Yin, X. (2015) Long Non-Coding MIAT Mediates High Glucose-Induced Renal Tubular Epithelial Injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **468**, 726-732. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.11.023>
- [37] Xiao, L., Xu, X., Zhang, F., *et al.* (2017) The Mitochondria-Targeted Antioxidant MitoQ Ameliorated Tubular Injury Mediated by Mitophagy in Diabetic Kidney Disease via Nrf2/PINK1. *Redox Biology*, **11**, 297-311. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.022>
- [38] Ji, T.T., Qi, Y.H., Li, X.Y., *et al.* (2020) Loss of LncRNA MIAT Ameliorates Proliferation and Fibrosis of Diabetic nephropathy through Reducing E2F3 Expression. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 13314-13323. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15949>
- [39] Dong, Q., Wang, Q., Yan, X., Wang, X., Li, Z. and Zhang, L. (2021) Long Noncoding RNA MIAT Inhibits the Progression of Diabetic Nephropathy and the Activation of NF- κ B Pathway in High Glucose-Treated Renal Tubular Epithelial Cells by the miR-182-5p/GPRC5A Axis. *Open Medicine (Wars)*, **16**, 1336-1349. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0328>
- [40] Zhang, M., Zhao, S., Xu, C., *et al.* (2020) Ablation of LncRNA MIAT Mitigates High Glucose-Stimulated Inflammation and Apoptosis of Podocyte via miR-130a-3p/TLR4 Signaling Axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **533**, 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.034>
- [41] Wang, M., Wang, S., Yao, D., Yan, Q. and Lu, W. (2016) A Novel Long Non-Coding RNA CYP4B1-PS1-001 Regulates Proliferation and Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **426**, 136-145. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.02.020>
- [42] Wang, S., Chen, X., Wang, M., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA CYP4B1-PS1-001 Inhibits Proliferation and Fibrosis in Diabetic Nephropathy by Interacting with Nucleolin. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **49**, 2174-2187. <https://doi.org/10.1159/000493821>
- [43] Bai, X., Geng, J., Li, X., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA LINC01619 Regulates MicroRNA-27a/Forkhead Box Protein O1 and Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy. *Antioxidants & Redox Signaling*, **29**, 355-376. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7278>
- [44] Zhou, L.J., Yang, D.W., Ou, L.N., Guo, X.R. and Wu, B.L. (2020) Circulating Expression Level of LncRNA Malat1 in Diabetic Kidney Disease Patients and Its Clinical Significance. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, Article ID: 4729019. <https://doi.org/10.1155/2020/4729019>
- [45] Petrica, L., Hogeia, E., Gadalean, F., *et al.* (2021) Long Noncoding RNAs May Impact Podocytes and Proximal Tubule Function through Modulating miRNAs Expression in Early Diabetic Kidney Disease of Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 2093-2101. <https://doi.org/10.7150/ijms.56551>
- [46] Wang, L., Su, N., Zhang, Y. and Wang, G. (2018) Clinical Significance of Serum LncRNA Cancer Susceptibility Candidate 2 (CASC2) for Chronic Renal Failure in Patients with Type 2 Diabetes. *Medical Science Monitor*, **24**, 6079-6084. <https://doi.org/10.12659/MSM.909510>
- [47] Gao, J., Wang, W., Wang, F. and Guo, C. (2018) LncRNA-NR_033515 Promotes Proliferation, Fibrogenesis and Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Targeting miR-743b-5p in Diabetic Nephropathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 543-552. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.104>
- [48] Zhang, R., Li, J., Huang, T. and Wang, X. (2017) Danggui Buxue Tang Suppresses High Glucose-Induced Proliferation and Extracellular Matrix Accumulation of Mesangial Cells via Inhibiting LncRNA PVT1. *American Journal of Translational Research*, **9**, 3732-3740.
- [49] 汪佳佳. 小檗碱对糖尿病肾病足细胞保护作用及对长链非编码 RNA 的初步调节作用研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [50] 周学锋. 糖肾方改善糖尿病肾脏纤维化和氧化应激损伤的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [51] 林晓, 李健春, 谭睿陟, 文丹, 谢席胜, 王丽. 黄芪三七合剂通过调控 Arid2-IR/NF- κ B 信号轴改善糖尿病肾病小

鼠肾炎症反应[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 382-389.

- [52] 杜华. 益肾颗粒调控LncRNA MALAT1/mTOR诱导足细胞自噬改善糖尿病肾病的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [53] Yi, Y., Zhao, Y., Huang, Y. and Wang, D. (2017) A Brief Review of RNA-Protein Interaction Database Resources. *Noncoding RNA*, **3**, 6. <https://doi.org/10.3390/ncrna3010006>