

• 综 述 •

lncRNA 信号通路在慢性肾脏病治疗中的作用研究进展*

李佳倡 综述,冯佳楠,魏佳莉[△] 审校

(海南省人民医院肾内科,海南 海口 570100)

[摘要] 慢性肾脏病(CKD)是指多种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,肾纤维化是其常见病理表现之一,主要包括肾功能从受损直至完全丧失的整个过程。长链非编码 RNA(lncRNA)作为一类非蛋白质编码 RNA,种类繁多,广泛参与体内多种细胞生物调节过程,其可通过调节 microRNAs 活性,控制靶基因的表达,并参与包括 CKD 等多种疾病的发生和演化。糖尿病肾病、梗阻性肾病及狼疮性肾炎等慢性肾脏病的发生与肾纤维化有关,并与多种 lncRNA 及相应的分子信号通路密切相关。这为 CKD 的防治提供了一些更为安全可靠的新型治疗途径。

[关键词] 慢性肾脏病; 肾纤维化; 长链非编码 RNA; 信号通路

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.02.023 **中图法分类号:**R737.14

文章编号:1009-5519(2024)02-0283-05 **文献标识码:**A

Research progress on the role of lncRNA signaling pathway in the treatment of chronic kidney disease*LI Jiachang, FENG Jianan, WEI Jiali[△]

(Department of Nephrology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570100, China)

[Abstract] Chronic kidney disease(CKD) refers to chronic kidney structure and dysfunction caused by various reasons, and renal fibrosis is one of its common pathological manifestations, mainly including the entire process of renal function from damage to complete loss. Long noncoding RNA(lncRNA), as a type of non protein coding RNA, has a wide variety of types and is widely involved in various cellular biological regulatory processes in the body. It can regulate microRNAs activity, control the expression of target genes, and participate in the occurrence and evolution of various diseases, including CKD. The occurrence of chronic kidney diseases such as diabetes nephropathy, obstructive nephropathy and lupus nephritis is related to renal fibrosis, and is closely related to a variety of lncRNA and corresponding molecular signal pathways. This provides some safer and more reliable new treatment approaches for the prevention and treatment of CKD.

[Key words] Chronic kidney disease; Renal fibrosis; Long noncoding RNA; Signal pathway

慢性肾脏病(CKD)是由各种原因引起的慢性肾脏结构或功能异常,已逐渐成为人类健康的重大威胁之一。CKD 根据病理表现的不同,主要可分为糖尿病肾病(DN)、狼疮性肾炎(LN)、梗阻性肾病、高血压肾病及慢性肾盂肾炎等类型。肾纤维化是 CKD 的常见病理表现,其本身属于一种渐进性病理过程。纤维基质的沉积最初有助于组织的修复,当肾脏轻度受损时便在修复过程中被吸收。然而,在 CKD 的损伤过程中,持续发展的纤维基质沉积降低了组织修复能力,扰乱了器官结构与功能,并最终导致肾衰竭的发

生^[1]。长链非编码 RNA(lncRNA)作为复杂生物基因组的一种特殊 RNA 输出形式,自研究开始时便饱受争议。随着研究的不断深入,人们发现,人类基因组动态转录的大多数 RNA,其蛋白质编码能力严重不足。非编码 RNA 的转录范围随着生物发育复杂性的提高而不断增加^[2]。非编码 RNA 以其具有的某些特殊功能与其可观的表达规模,广泛参与 CKD 在内的多种疾病发展过程,并已逐渐引起了人们的关注。本文主要结合某些常见 CKD 的相关研究,进一步探讨肾纤维化与 lncRNA 的相互关系,以期对未来

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160135)。

[△] 通信作者, E-mail: wjl525@163.com。

肾纤维化诊疗有所帮助。

1 CKD 中肾纤维化现象

肾纤维化属于一种常见的病理变化, 主要指肾功能由正常到损伤, 直至功能丧失的一系列发展过程, 包括炎症反应期、纤维化形成期及瘢痕形成期 3 个阶段。肾纤维化属于肾间质损伤的常见途径, 也是引起肾功能不全的关键因素之一, 其主要特征是胶原纤维的沉积^[3]。肾纤维化是 CKD 的常见病理反应, 其特征主要包括肾小管上皮细胞萎缩、炎症细胞浸润及细胞外基质在肾小管及周围毛细血管之间的过度沉积, 最终会导致肾衰竭的发生^[4]。上皮间充质转化(EMT)是肾纤维化的最早病理表现之一, 特点是 E-钙黏蛋白和闭锁带蛋白(ZO-1)表达减少, 新生的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达增强, 并与肾纤维化的发生发展密切相关^[5]。EMT 由于其可逆性的存在, 一直被认为是纤维化治疗的关键方向之一。细胞外基质的过度积累, 在肾脏纤维化过程中较为常见。细胞外基质中的多种有机分子, 通过糖基化、交联和沉积等方式, 加速了肾间质纤维化(RIF)的进展^[6]。

人们通常认为, 肾纤维化现象出现在各种感染、异物、毒素、机械损伤和遗传疾病等因素刺激后的创口愈合异常过程中, 并经历炎症、肌成纤维细胞激活和细胞外基质沉积等多个阶段。根据此前的多项研究可知, 高血压和糖尿病是肾纤维化病变的 2 个重要病因, 而肾纤维化治疗药物则主要包括血管紧张素转换酶抑制剂和受体拮抗剂 2 种类型。CKD 在世界范围内造成了较高的死亡率, 迫切需要更为安全有效的治疗药物。肌成纤维细胞被认为是肾纤维化过程中的关键效应细胞, 而上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞等多种细胞则参与了肾脏肌成纤维细胞的生成^[7]。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、雷帕霉素靶标蛋白、活性氧及遗传修饰(组蛋白乙酰化、微核糖核酸和长非编码核糖核酸)等因素则参与了肾成纤维细胞的活化, 揭示了肾纤维化治疗的某些潜在方向。

2 lncRNA 的作用及分类

lncRNA 是一类非蛋白质编码的 RNA, 长度一般超过 200 bp^[8], 其相关基因在高级生物(包括人类)的基因组中占有较大比重, 参与蛋白质翻译、细胞组织代谢及多种信号传导的调节过程, 涉及生长、分化、增殖到细胞凋亡等多个环节, 与多种细胞和生物功能调控有关, 具有重要的生理作用^[9]。多数 lncRNA 进化速度相比蛋白质编码序列更快, 具有较强特异性, 并参与多种细胞的分化发育及相关功能的调节^[10]。ln-

cRNA 主要包括 RNA 聚合酶 I (pol I)、pol II 及 pol III 转录的相关 RNA, 还包括加工修饰过的内含子 RNA^[9]。lncRNA 可通过与 DNA、RNA 及蛋白质的特异性相互作用, 调节染色质功能, 进而调节核小体功能, 改善生物基因表达^[11]。lncRNA 的调节功能包括参与支架的形成, 影响细胞内蛋白质的活性和定位, 以及在所有水平上(转录和转录后)调节基因表达, 包括基因组印迹、翻译和维持 mRNAs 稳定性。一般来说, lncRNA 可以作为竞争的内源 RNA 来调节 microRNAs 的活性, 从而控制靶基因的表达, 导致包含 CKD 在内的多种疾病的发生^[10]。

通过对人类转录本的分析发现, 蛋白质编码的转录本仅占整个人类基因组的一小部分, 而人类转录本的大部分属于非编码 RNA, 这表明其调节机制仍然需要进一步探索。根据其大小, 非编码 RNA 可分为微小 RNA、lncRNA 和环状 RNA; 根据与蛋白质编码转录本相邻的位置, 还可以将 lncRNA 分为正义 lncRNA、反义 lncRNA、双向 lncRNA、内含子 lncRNA 及基因间 lncRNA 5 种类型^[12]。越来越多的证据表明, 在细胞的遗传信息表达过程中, lncRNA 发挥出多种调节作用, 与调控细胞增殖、分化或凋亡的多种细胞信号通路相互作用^[11], 广泛参与包括肾脏疾病在内的多种人类疾病发展过程。

3 lncRNA 与 CKD

CKD 通常表现为 RIF 改变和肾功能的不可逆损伤^[13], 其发病过程常较为隐匿。在组织病理学方面, RIF 表现为细胞外基质的过度沉积, 以及肾小管上皮细胞的多种病理改变, 如成纤维细胞激活、EMT、免疫细胞浸润及细胞凋亡等现象^[14]。作为与 CKD 进展有关的一种常见产物, TGF- β 1 被认为是肾内 EMT 和 RIF 过程中的关键介质, 具有调节诱导肾纤维化的作用^[15]。尽管 lncRNA 被认为参与了人体多个病理生理过程, 但其在 RIF 的发生发展中的作用和潜在分子机制尚不清楚。

3.1 lncRNA 与 DN

DN 是糖尿病的一种常见并发症, 其发生发展及遗传与外部环境等因素关系密切。TGF- β 是一种关键的介体, 在肾脏纤维化和炎症中都起着关键作用, 其中 Smad3 是直接的下游分子, 发挥其重要的生物学效应^[16]。一项关于 DN 的研究发现, 在 2 种肾纤维化模型中, 有 21 种 lncRNA 发生上调, 但在 Smad3 基因敲除小鼠中则出现下调现象, 表明 TGF- β -SMAD 信号在某些 lncRNA 的调节中发挥着重要作用。有研究发现, lncRNA Gm26669(Gm26669)

参与了 RIF 的发生发展过程,并证明了 lncRNA Gm26669 的过表达可以促进 RIF 的发生,而在 TGF- β 1 刺激的肾小管细胞中,lncRNA Gm26669 的敲除则抑制了 RIF 过程^[17]。

有研究发现,Smad3 缺失的 db/db 小鼠(一种 2 型糖尿病动物模型)可完全保护其免受肾功能损害和组织学损害,同时伴有 lncRNA ERBB4-1 R 转录显著降低,最终导致 miR-29b 转录增加^[18]。作为一种致癌 lncRNA,lncRNA KCNQ1OT1 自发现以来,便受到了相关科研工作者的广泛关注。一项关于 lncRNA KCNQ1OT1 与 DN 相互作用关系的研究中发现, DN 患者 KCNQ1OT1 和 SORBS2 显著升高。而通过 KCNQ1OT1 基因敲除和 SORBS2 基因沉默等方法,均可抑制 DN 细胞增殖和纤维化,并进一步诱导细胞凋亡。此外, SORBS2 的过表达恢复了 KCNQ1OT1 对 DN 细胞增殖、凋亡和纤维化的抑制作用。miR-18b-5p 是 KCNQ1OT1 和 SORBS2 的共同作用靶点,而 KCNQ1OT1 基因敲除则抑制了核因子- κ B 通路。最终,研究发现,lncRNA KCNQ1OT1 可能通过调节 miR-18b-5p/SORBS2 轴,进而影响细胞增殖、凋亡和纤维化,最终导致肾衰竭的发生^[19]。

作为 lncRNA 的特殊形式,生长抑制特异性基因 5(GAS5)是细胞增殖和生长的一种重要“调节器”,可以通过 mir-96-5p/FN1 轴参与 RIF 的调节。有研究表明,慢病毒载体介导的 lncRNA GAS5 过表达,可减轻链脲佐菌素(STZ)诱导的 RIF 和肾组织炎症反应。此外,在 STZ 诱导的 DN 模型中,炎性蛋白基质金属蛋白酶 9(MMP-9)表达上调,而慢病毒诱导的 MMP9 沉默却延缓了 RIF,抑制了肾脏的炎症反应^[20]。由此可以看出,lncRNA GAS5 可能抑制了糖尿病患者肾纤维化的进一步发展。

3.2 lncRNA 与梗阻性肾病 单侧输尿管梗阻(UUO)是一种实验性的啮齿动物模型,其以加速的方式模拟与梗阻性肾病相关的肾纤维化^[21]。在一项关于小鼠 UUO 模型的实验中,研究人员发现,sh-KCNQ1OT1 可明显减轻 UUO 所致的肾纤维化。该研究也进一步证明,KCNQ1OT1 基因的下调可通过促进 miR-124-3p 在肾纤维化中的表达,进一步发挥其抗纤维化作用^[22]。研究人员在用 TGF- β 1 诱导 HK-2 细胞建立的肾纤维化细胞模型中,通过测序鉴定 lnc453774.1 的靶向差异表达基因后发现,FBN1、IGF1R 和 KLF7 充当了 lnc453774.1 的相关下游靶点,而 lnc453774.1 则可通过竞争针对 FBN1、IGF1R

和 KLF7mRNAs 的内源性 microRNA 进而保护肾脏,最终遏制其纤维化的发生^[23]。

GAS 在进化的过程中结构功能高度保守,家族成员众多,其基因编码产物在微丝组装、细胞生长分化或凋亡及细胞周期调控等方面具有十分重要的功能。研究人员通过观察 lncRNA GAS5 在肾纤维化发病中的作用时发现,在 UUO 性肾病小鼠模型的纤维化肾脏中,GAS5 表达量明显降低。GAS5 在正常肾组织的小鼠肾小管上皮细胞及间质成纤维细胞中均有表达,而 TGF- β 1 可以下调 GAS5 的表达。GAS5 过表达又可阻断 TGF- β 1 诱导的 I 型胶原和纤维连接蛋白的表达,而 GAS5 与 miR-142-5p 相互作用参与肾脏保护作用。该研究进一步证实,GAS5 基因敲除可通过 Smad3 通路促进 TGF- β 1 诱导的小鼠肾小管上皮细胞凋亡^[24]。在肾小管上皮细胞中,lncRNA GAS5 的促凋亡作用也已得到证实。但是,与肾纤维化相关的 lncRNA GAS5 的作用和表达机制仍然饱受争议。关于 lncRNA GAS5 在多种疾病包括肾脏病的发生和发展中的作用,已引起众多研究人员的关注。在一项关于 lncRNA GAS5 缺乏在 UUO 小鼠肾纤维化中作用的研究中发现,相对于野生型小鼠而言,GAS5 小鼠的梗阻肾脏表现出更为严重的肾脏纤维化和胶原沉积现象。UUO-GAS5 小鼠血尿酸、血肌酐、尿蛋白/肌酐比值均高于野生型小鼠。此外, α -SMA、波形蛋白、IV 型胶原、纤维连接蛋白表达水平出现明显升高。可以发现,在 UUO 所致肾纤维化过程中,lncRNA GAS5 缺陷加重了肾功能的下降,促进了 EMT 的发生^[25]。由此可以推测,GAS5 或许具有一定的肾纤维化保护作用。然而,对于 lncRNA GAS5 与肾纤维化的具体关系还有待进一步研究。

3.3 lncRNA 与 LN LN 是系统性红斑狼疮(SLE)最常见的严重脏器表现之一。大约 20% 的 LN 合并 SLE 患者会逐步进展为终末期肾病。该肾炎的临床表现多种多样,从无症状蛋白尿到与肾病和肾病综合征及终末期肾病相关的各种表现^[26]。

近几年的研究发现,lncRNA 除了与 DN 和 CKD 的肾纤维化现象有关以外,还与包括 LN 的纤维化过程关系密切。在一项关于 SLE 诊断和预后生物标志物的研究中,学者通过实时定量聚合酶链式反应检测 SLE 组和健康对照组 MALAT1 和 GAS5 表达水平后发现,与对照组比较,SLE 组 MALAT1 表达出现异常上调,而 GAS5 表达水平有所下降。与非 NN 患者比较, LN 患者 GAS5 表达水平显著下调。GAS5

与肾小管萎缩、肾小球硬化、间质纤维化及高血压相关。研究证明, lncRNA 中 GAS5 和 MALAT1 可作为 SLE 诊断生物标志物^[27]。此外, GAS5 还可区分 SLE 中 LN 和非 LN, 并可进一步预测 LN 患者肾纤维化程度。

3.4 其他 除以上 3 种疾病外, 研究人员还进行了 CKD 与其他 lncRNA 的相关研究。有研究发现, TGF- β 1 和低氧刺激均可显著上调人肾小管上皮细胞中 lncRNA lnc-CHAF1B-3 表达, 并随着 EMT 相关基因表达进一步增加。LNC-CHAF1B-3 基因的敲除可显著抑制 TGF- β 1 诱导的 I 型胶原 α 1、钙黏蛋白-2、纤溶酶原激活物抑制物-1、蜗牛家族转录抑制因子 1(SNAI1) 和 SNAI2 的表达上调。Lnc-CHAF1B-3 的表达与尿蛋白水平呈正相关, 而与估计的肾小球滤过率呈负相关。原位杂交结果显示, 该基因仅在近曲小管表达。这些发现提示, LncCHAF1B-3 通过调节 EMT 相关信号来影响 RIF 的进展^[28]。因此, lnc-CHAF1B-3 或许会成为治疗 RIF 治疗的潜在靶点。HAO 等^[22]通过生物信息学分析和双荧光素酶报告基因分析发现, miR-124-3p 是 KCNQ1OT1 的靶基因。该研究首次揭示了 lncRNA KCNQ1OT1 基因敲除通过直接靶向 miR-124-3p, 抑制细胞增殖, 下调 α -SMA 和纤维连接蛋白表达, 进而发挥其抗纤维化作用的线索^[22]。

4 小 结

肾纤维化作为一种常见的肾脏病理生理变化, 常发生在多种慢性肾脏疾病之中。因其与肾功能关系密切, 该现象现已逐渐引起了人们的关注。lncRNA 作为一种非蛋白质编码 RNA, 可通过调节 microRNA 活性, 继而控制靶基因表达, 参与机体多种细胞生物功能的调节。虽然有关 RIF 及 lncRNA 的研究颇为广泛且种类较多, 但涉及二者关系及其相关分子信号通路的研究仍较为有限且机制不够明确。关于临床中肾纤维化的防治工作, 仍面临较大的困难和挑战。有关 CKD 纤维化机制的研究, 还有待进一步推进与完善。

参考文献

[1] HUANG R, FU P, MA L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 129.
[2] MATTICK J S, AMARAL P P, CARNINCI P, et al: Long non-coding RNAs: definitions, func-

tions, challenges and recommendations[J]. Nat Rev Mol Cell Biol 2023, 24(6): 430-447.

- [3] JIANG K, FANG Y, FERGUSON C M, et al. Quantitative magnetization transfer detects renal fibrosis in murine kidneys with renal artery stenosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 17: 27370.
[4] SUN J, LIU C, LIU Y Y, et al. Mitophagy in renal interstitial fibrosis[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 14: s11255.
[5] HADPECH S, THONGBOONKERD V. Epithelial-mesenchymal plasticity in kidney fibrosis[J]. Genesis, 2023, 22: e23529.
[6] SELMAN M, PARDO A. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology [J]. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101393.
[7] FRANÇOIS H, CHATZIANTONIOU C. Renal fibrosis: Recent translational aspects[J]. Matrix Biol, 2018, 68: 318-332.
[8] TSAGAKIS I, DOUKA K, BIRDS I, et al. Long non-coding RNAs in development and disease: conservation to mechanisms[J]. J Pathol, 2020, 250(5): 480-495.
[9] FONTANINI M, CABIATI M, GIACOMARRA M, et al. Long non-coding RNAs and obesity: New potential pathogenic biomarkers[J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(19): 1592-1605.
[10] CAO Y, LIU J, LU Q, et al. An update on the functional roles of long non-coding RNAs in ischemic injury (Review) [J]. Int J Mol Med, 2022, 50(1): 91.
[11] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 96-118.
[12] ULITSKY I, BARTEL D P. lincRNAs: Genomics, evolution, and mechanisms[J]. Cell, 2013, 154(1): 26-46.
[13] RUIZ-ORTEGA M, RAYEGO-MATEOS S, LAMAS S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(5): 269-288.

- [14] JUNG G S, HWANG Y J, CHOI J H, et al. Lin28a attenuates TGF- β -induced renal fibrosis [J]. *BMB Rep*, 2020, 53(11):594-599.
- [15] CHEN H, FAN Y, JING H, et al. Emerging role of lncRNAs in renal fibrosis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 692:108530.
- [16] 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.
- [17] TIAN J, XIAO Z, WEI J, et al. NCTD prevents renal interstitial fibrosis via targeting sp1/lncRNA gm26669 axis[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(12):3118-3132.
- [18] XU B H, SHENG J, YOU Y K, et al. Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2020, 103:154013.
- [19] JIE R, ZHU P, ZHONG J, et al. LncRNA KCNQ1OT1 affects cell proliferation, apoptosis and fibrosis through regulating miR-18b-5p/SORBS2 axis and NF- κ B pathway in diabetic nephropathy[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12(1):77.
- [20] ZHANG L, ZHAO S, ZHU Y. Long noncoding rna growth arrest-specific transcript 5 alleviates renal fibrosis in diabetic nephropathy by down-regulating matrix metalloproteinase 9 through recruitment of enhancer of zeste homolog 2[J]. *FASEB J*, 2020, 34(2):2703-2714
- [21] ARANDA-RIVERA A K, CRUZ-GREGORIO A, APARICIO-TREJO O E, et al. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 172:65-81.
- [22] HAO J, ZHOU Y, YU W, et al. Silencing of lncRNA KCNQ1OT1 confers an inhibitory effect on renal fibrosis through repressing miR-124-3p activity[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):10399-10411.
- [23] YUAN X, TANG W B, PENG L, et al. Elevation of lncRNA ENST00000453774. 1 prevents renal fibrosis by upregulating FBN1, IGF1R, and KLF7[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(5):563-573.
- [24] ZHANG Y Y, TAN R Z, YU Y, et al. LncRNA GAS5 protects against TGF-b-induced renal fibrosis via the Smad3/miRNA-142-5p axis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(4):F517-F526.
- [25] Guo Y, Li G, Gao L, Cheng X, Wang L, Qin Y, Zhang D. Exaggerated renal fibrosis in lncRNA GAS5-deficient mice after unilateral ureteric obstruction[J]. *Life Sci*, 2021, 264:118656.
- [26] ALFORAIH N, WHITTALL-GARCIA L, TOUMAZ. A review of lupus nephritis[J]. *J Appl Lab Med*, 2022, 7(6):1450-1467.
- [27] EL-DESOKY M M, SHEMIES R S, EL-BAH-NASAWY A S, et al. Dysregulation in growth arrest-specific 5 and metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 gene expression predicts diagnosis and renal fibrosis in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Egypt J Med Hum Genet*, 2021, 22(1):1186.
- [28] IMAI K, ISHIMOTO T, DOKE T, et al. Long non-coding RNA lnc-CHAF1B-3 promotes renal interstitial fibrosis by regulating EMT-related genes in renal proximal tubular cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31:139-150.

(收稿日期:2023-09-13 修回日期:2023-10-27)