lncRNA 与肾脏疾病关系的研究现状

庞　爽　张　君　杨冠琦　张少卿

摘　要　随着现代医学的发展,精准医疗得到越来越多的关注。长链非编码 RNA(long noncoding RNA,lncRNA)是在人类基因组中被挖掘的海量遗传学信息,在肾脏疾病的发生、发展过程中发挥重要的作用。通过研究 lncRNA 的生物学功能和作用机制,有利于指导肾脏疾病从传统诊疗向精准个体化诊疗的转型。本文就 lncRNA 与肾脏疾病关系的研究现状进行综述。

关键词　LncRNA　肾脏疾病　研究现状

中图分类号　Q522　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.006

随着精准医疗时代的来临,越来越多的科学研究显示非编码 RNA(noncoding RNAs,ncRNAs)在肾脏疾病的发生、发展和治疗中起到不可替代的重要作用。非编码 RNA 是指转录组中不编码蛋白的功能性 RNA 分子,包括微小 RNA(microRNA,miRNA)和长链非编码 RNA(long noncoding RNA,lncRNA)等。在过去的十年里,很多与肾脏疾病相关联的 miRNA 被发现,并作为治疗肾脏疾病的靶点应用于临床[1,2]。虽然对 lncRNA 功能和作用机制的研究尚处于起步阶段,但已有不少证据表明,lncRNA 与肾脏疾病有着密切联系。因此本文针对 lncRNA 与肾脏疾病关系的研究现状进行综述。

一、lncRNA 的定义及分类

仅以 ncRNA 核苷酸序列的长短来区分,lncRNA 被定义为一类长度超过 200 核苷酸单位(nucleotide, nt)无编码蛋白质能力的功能性 RNA 分子。这种定义虽得到了普遍的公认,但仍被认为缺乏严谨性。Ponting 等[3]指出,对功能复杂多样分子在结构上较宽泛的分类,是因为目前对于它们的功能尚有许多未知。2016 年 3 月,GenCode 数据库在发布的最新版本中,对人类基因组 15767 条 lncRNA 的功能进行了注释。大多数 lncRNA 具备 5′帽子结构和 poly(A)尾,在 RNA 聚合酶Ⅱ转录中呈递典型的标志物,约 20% ~30% 没有 poly(A)尾[4,5]。lncRNA 有不同的分类系统,根据其与蛋白质编码基因的位置关系,可以分为 5 类:正义、反义、双向、内含子和基因间 lncRNA[3]。也有研究根据 lncRNA 的功能特点,将其分为 3 类:①非功能性 lncRNA;②能参与转录但自身不能作为转录本的功能性 lncRNA;③能作为顺式作用元件和(或)反式作用因子的功能性 lncRNA[6,7]。

二、lncRNA 的调控方式和调控对象复杂且多样

对非编码 RNA 的研究发现,miRNA 的调控方式非常简单,主要与 RNA 结合来调控基因的表达,故可借助分析 RNA 的序列特点来预测 miRNA 的潜在功能。相比之下,lncRNA 的功能是其研究领域中最有难度的一部分。目前发现,其调控方式主要集中在 3 个层面,即表观遗传学水平调控、转录水平调控和转录后水平调控[8]。

1. lncRNA 的主要调控方式:lncRNA 在表观遗传水平的调控具有重要意义,通过调节 DNA 甲基化以及组蛋白乙酰化或甲基化,调控下游分子的转录。Arab 等[9]研究发现,抑癌基因 TCF21 和 TARID 附近的启动子区常发现超甲基化现象,导致基因沉默,而在正常细胞中,lncRNA - TARID 能与 GADD45A 结合,募集 TET、TDG、BER,通过碱基剪切修复,使 TCF21 启动子区去甲基化,从而 TCF21 得以表达。Khalil 等[10]在人细胞中发现了约 3300 个 lncRNA,其中 20% lncRNA 与 PRC2(polycomb repressive complex 2)有关。Zhao 等[11]利用 RIP - Seq 技术对胚胎干细胞进行研究,发现与 PRC2 直接作用的 RNA 有 9000 多条,这些长片段 RNA 主要分布在基因印记区域、癌基因抑癌基因区域和干细胞相关区域。Wang 等[12]最新发现 lncRNA - Chaer 能直接结合到 PRC2 催化元件上,干扰 PRC2 结合基因位点,抑制心肌肥厚相关基因启动子区组蛋白 H3K27 甲基化作用,从而影响相关基因的表达。在转录水平及转录后水平,ln-

基金项目:国家中医药行业科研专项基金资助项目(201507001 - 03)

作者单位:110032　沈阳,辽宁中医药大学(庞爽、杨冠琦);110032　沈阳,辽宁中医药大学附属医院(张君、张少卿)

通讯作者:张君,教授,博士生导师,电子信箱:anne_freedom@163.com

cRNA 可通过调控转录因子或转录因子共激活因子来发挥生物学功能,调控靶分子的表达。Li 等[13]研究 lncRNA 对慢性肾病的作用机制时发现,在大鼠的足细胞中,lncRNA - Tug1 能结合转录共激活因子 PGC - 1α,调控线粒体的功能,影响疾病的发展。Wu 等[14]确定 lncRNA - p21 在动脉粥样硬化中对细胞的增殖和凋亡起到关键作用,在某种程度上证明,lncRNA - p21 作为 p53 的转录靶点,能通过结合 E3 泛素连接酶 MDM2,反馈性地增强 p53 的转录活性。

2. lncRNA 的其他调控方式:lncRNA 还可与特定蛋白质结合,调节相应蛋白的活性。Hu 等[15]发现 lncRNA GAS5 在不改变 c - Myc mRNA 的前提下,能特异性地降低 c - Myc 蛋白的表达量。其机制在于 lncRNA GAS5 不仅结合翻译起始因子 eIF4E,影响蛋白翻译过程的蛋白分子,还可与 c - Myc mRNA 特异性结合,从而精准调控 c - Myc 蛋白的表达。作为 miRNA 的"海绵",lncRNA 通过碱基互补配对吸附 miRNA,使其功能降低或丧失,通过竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)的作用模式,影响 miRNA 的丰度。研究显示,lncRNA - CHRF 可直接结合 miR - 489,作为"海绵",通过下调 miR - 489 的丰度,上调靶基因 Myd88 的表达,促进心肌的肥厚[16]。lncRNA 与 miRNA 还可以相互调控,Braconi 等[17]发现 lncRNA - MEG3 在肝癌组织中的下调受到 miR - 92 的调控,提示 miRNA 也能作用于 lncRNA,影响后者的表达量。

三、lncRNA 研究较深入的肾脏疾病

1. 急性肾损伤:急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)已成为危重病患病死率上升的重要因素之一[18]。一项多方研究显示,在 29000 例危重病患中,有 1700 例急性肾损伤患者,导致病死率高达 60% 以上[19]。Chen 等[20]对缺血再灌注损伤小鼠的肝组织做基因芯片检测,结果显示有 98 个 lncRNA 差异性表达,其中有 71 个表达上调,27 个表达下调。在上调的 lncRNA 中,AK139328 不仅参与缺血再灌注损伤,而且在正常小鼠肝脏中呈现极高的表达水平。进一步研究发现,AK139328 表达沉默,抑制 IP - 10 和 MCP - 1,抑制 caspase - 3 的激活,阻碍 NF - κB 的活化和炎性因子的表达,GSK3、Akt 和 eNOS 磷酸化水平显著升高,Akt 信号通路被激活,从而衰减缺血再灌注对组织带来的损伤,提示 AK139328 可作为临床诊断缺血再灌注的生物学标志物,并用来监测术后的恢复情况。RANTES 是缺血再灌注损伤后 AKI 发生的重要介质,RANTES 敲除小鼠较野生型呈现出更好的肾功能,使肾小管坏死率降低,促炎性产物代谢衰减。lncRNA - PRINS 是一种与 HIF - 1α 相关性 lncRNA,HIF - 1α 通过调节 lncRNA 的表达水平调控 RANTES 的生成[21]。Yu 等[21]利用实时荧光定量 PCR 技术,证实 lncRNA - PRINS 与 RANTES 之间存在密切的联系,并且二者都在缺氧条件下表达水平显著上调,由此猜测 lncRNA - PRINS 可参与 AKI 的发生,HIF - 1α - lncRNA - PRINS - RANTES 系统在 AKI 的发生、发展中起到重要的调控作用。Lorenzen 等[22]认为 lncRNA 可干扰机体的内环境稳态,在肾脏疾病的病理变化中起关键作用。2015 年,Lorenzen 等[23]利用全基因组表达谱分析技术,在 109 例 AKI 患者肾活检组织和血液样本中,发现了一种基因内反义 lncRNA(命名为 TapSAKI),其在 AKI 患者血液中表达上调。研究发现,TapSAKI 与疾病的严重程度相关,在缺氧条件下的肾小管上皮细胞内丰富表达,提示其可作为前所未有的新型生物学标志物,参与 AKI 的临床监测。Lin 等[24]模拟近端肾小管上皮细胞损伤环境,在缺氧和炎性因子两种条件下,培养出两种不同类型的 HKC - 8 细胞。通过高通量测序筛选出在人体肾组织表达的 lncRNA: MIR210HG、linc - ATP13A4 - 8 和 linc - KIAA1737 - 2。3 种 lncRNA 在败血症合并 AKI 患者血浆中的表达量高于单纯败血症患者和正常人,提示三者与 PTECs 损伤相关。如前所述,lncRNA 的机制研究是其最困难的部分。以上研究都没有明确 lncRNA 在 AKI 或缺血再灌注损伤中可能的作用机制,阐明机制的难题仍然存在。比较设计思路可以看出,体外与体内实验相结合的研究方案,能更好的把握 lncRNA 的生物学功能和所参与的信号通路,为今后深入研究转录组在 AKI 中的调控机制奠定了良好的基础,详见表 1。

2. 糖尿病肾病:近年来,糖尿病转录组水平的研究进展迅猛,其并发症较热门的研究是糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的微血管并发症,常导致终末期肾病。浆细胞瘤变体易位 1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)是第一个被证实与肾脏疾病相关的 lncRNA,早先很多研究在不同人种间证实了 PVT1 与糖尿病肾病的发生有关[25,26]。Alvarez 等[27]研究显示,在高糖刺激下,肾小球系膜细胞内的 PVT1 和相关联 miRNA 表达水平显著升高,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)主要成分 FN1、COL4A1、

表1 不同 lncRNA 在 AKI 中的表达

第一作者	lncRNA 名称	物种	种类	生物学功能	临床用途	技术平台
Chen[20]	AK139328	小鼠	组织	参与细胞凋亡/炎性反应	诊断/预测	基因芯片
Lorenzen[23]	TapSAKI	人类	组织、血液	未知	预测	全基因组表达谱分析
Lin[24]	MIR210HG linc - ATP13A4 - 8 linc - KIAA1737 - 2	人类	细胞系、血液	参与炎性反应	诊断	高通量测序
Yu[21]	lncRNA - PRINS	小鼠	细胞系	参与炎性反应	诊断/预测	实时荧光定量 PCR

COL4A2 的增加，两大 ECM 调控因子 TGF - β1 和 PAI - 1 的表达上调。他们发现敲除肾小球系膜细胞内的 PVT1 后，FN1、COL4A1、PAI - 1 的分泌程度，与单独敲除 TGF - β1 相比，下降得更多、更快。这提示 PVT1 可独立于 TGF - β1 信号通路直接调控 ECM 的表达。Alvarez 等[28] 猜测在 PVT1 对 ECM 的作用途径中，至少有一部分调控是 miRNA 介导完成的。他们进一步研究发现[29]，PVT - 1 和 miR - 1207 - 5p 尽管相互调控，但在表达量改变上互不影响，即二者都能在高糖刺激下，单独发生差异性表达，各自调控 TGF - β1、PAI - 1 通路和 FN1 的表达水平，增加 ECM 在肾脏的积聚，加速肾纤维化。另一个被报道在 DN 发生、发展过程中起关键作用的 lncRNA 是 lncRNA TUG1。Duan 等[30] 研究发现，肾小球系膜细胞内的 miR - 377 在高糖的刺激下表达上调，抑制 PPARγ，促进 TGF - β1 和 PAI - 1 的表达，加速 ECM 积聚。而 TUG1 的表达能拮抗 miR - 377 对 PPARγ 的抑制作用，同时下调 TGF - β1、PAI - 1、FN 和 Col Ⅳ，减少 ECM 在肾小球系膜细胞内的积聚。PGC - 1α 是导致线粒体功能紊乱和引起 DN 的关键点，Long 等[31] 发现 PGC - 1α 受到 Tug1 的调控。Tug1 表达水平下降，下调 PGC - 1α，使 PGC - 1α 下游参与调控线粒体生物能量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。

四、lncRNA 研究处于起步阶段的肾脏疾病

1. 膜性肾病：膜性肾病（membranous nephropathy, MN）是肾小球肾炎的一种类型，是成人肾病综合征最常见的病因。Huang 等[32] 利用 MN 小鼠模型，发现了第一组特异性表达的 lncRNA：Xist 和 NEAT1，二者在肾小管上皮细胞和肾小球细胞中表达显著上调，且与 MN 严重程度呈正相关。进一步研究显示，Xist 表达上调受到翻译后修饰的调控，由 Xist 启动子区的 H3K27me3 下调导致尿液中 Xist 表达水平升高。不仅是 MN 患者，其他类型的肾小球肾炎患者尿液中 Xist 含量相对正常人都显著升高，且 Xist 水平与尿蛋白含量呈正相关，提示 Xist 可作为临床检测肾小球肾炎的常用生化标志物。

2. 慢性肾脏疾病：慢性肾脏疾病（chronic kideny disease, CKD）是各种原因引起的一组进行性发展的慢性疾病群。Arvaniti 等[33] 通过结扎大鼠右侧输尿管，建立单侧输尿管阻塞（unilateral ureteric obstruction, UUO）大鼠模型，分为假手术组、实验组 1（结扎 2 日）、实验组 2（结扎 8 日）。利用高通量测序技术，得到假手术组与实验组 1 存在 62 个差异性表达 lncRNA，假手术组与实验组 2 有 110 个，实验组 1 与实验组 2 有 24 个。其中 RP23 - 34G16.5，3110045C21Rik 和 AI662270 可能调控纤维化相关性基因的表达。进一步研究显示，RP23 - 34G16.5 表达上调时，Ccl2 水平上调；3110045C21Rik 表达上调时，Cdhl 水平上调，Acta2 和 Tgfb1 水平下调；AI662270 表达的上调对纤维化相关基因的影响无统计学意义，提示 RP23 - 34G16.5 和 3110045C21Rik 可增加肾脏纤维化的风险，加速 CKD 的发生，但其在疾病中的功能和具体调控机制有待于进一步探讨。

3. 急性肾脏排斥反应：急性肾脏排斥反应是肾移植术后存在的主要问题。Lorenzen 等对 62 个肾移植排斥反应患者和 31 个移植成功者的肾组织和尿液进行全基因组分析，发现 LNC - MYH13 - 3：1、RP11 - 395P13.3 - 001 和 RP11 - 354P17.15 - 001 3 个基因间 lncRNA 差异性表达显著。其中 RP11 - 395P13.3 - 001 和 RP11 - 354P17.15 - 001 表达上调，且 RP11 - 354P17.15 - 001 在抗排斥治疗后可恢复正常水平。RP11 - 354P17.15 - 001 与肾移植后 1 年内肾小球滤过率降低加快密切相关。Lorenzen 等[34] 认为，尿液中的 RP11 - 354P17.15 - 001 可作为临床诊断急性肾脏排斥反应的生化标志物，并可监测肾功能的改变。Qiu 研究发现 lncRNA - ATB 在肾移植排斥反应患者肾活检组织内表达上调，同时 lncRNA - ATB 还可影响肾细胞表型和免疫抑制剂的肾毒性损害。

4. 尿毒症：尿毒症是指急性或慢性肾功能不全发展到严重阶段时，由于代谢物蓄积和水、电解质和酸碱平衡紊乱以致内分泌功能失调而引起机体出现的

一系列自体中毒症状。Sui 等分别收集未透析尿毒症患者和健康人的血样本,通过芯片技术,在 18847 条 mRNA 和 18534 条 lncRNA 中,检测出差异性表达百分比分别是 20.74% 和 20.18% 。这些差异表达 lncRNA 与其上下游各 100kb 范围内存在的蛋白质编码基因具有相似的表达模式,利用这一关系,Sui 等证实 lncRNA(ZAP70 - ncRNA)和 ZAP70 基因的在尿毒症中具有反作用关系。ZAP70 基因编码蛋白质酪氨酸激酶家族,并在 T 细胞和淋巴细胞的激活中起到重要作用。ZAP70 基因在尿毒症患者外周血内表达上调,而 ZAP70 - ncRNA 表达水平下降,提示 ZAP70 - ncRNA 可对 ZAP70 基因的表达起负调控作用。

5. 狼疮性肾炎:系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是常见的自身免疫性疾病,可引起多脏器损伤,狼疮性肾炎(lupus nephritis,LN)已成为我国最常见的继发性肾小球疾病。Yanfang 等从 102 个 SLE 患者,54 例类风湿性关节炎患者和 76 例正常人的外周血单核细胞中提取 lncRNA,通过RT - qPCR 检测,SLE 患者体内 linc0949 和 linc0597 的表达与其他两组相比显著下调;伴有 LN 的患者体内 linc0949 表达水平下调,且 LN 活动期下调更为明显;LN 非活动期患者与正常人相比 linc0949 表达水平没有显著差异。以上数据提示 linc0949 可能与 SLE 发病和脏器损伤有关。他们随后对 3 个 SLE 患者(其中 2 个伴有 LN)进行为期 12 周的治疗,分别收集其治疗前后的外周血样本。治疗后患者情况好转,linc0949 表达水平与治疗前相比明显上调。Wu 等认为,尽管 lncRNA 的功能和机制尚未完全清楚,但其可作为评价 SLE 患者长期治疗疗效和预后的潜在标志物,为治疗方案的评估提供了新的途径。

五、展 望

lncRNA 参与人类基因组的转录,在许多重要生理病理过程中起关键的调控作用。因此,寻找疾病相关联 lncRNA 对精准医疗的开辟具有重大意义。但目前为止,lncRNA 在肾脏疾病中的研究仍处于起步阶段。①还有很多没有涉及研究的肾脏疾病,如间质性肾炎、肾小管酸中毒、紫癜性肾炎等;②存在许多亟待解决的问题,如许多 lncRNA 的作用机制尚未得到深入研究;lncRNA 所含的信息量极大,需要研究者具备较好的生物信息学背景;高通量分析等测序技术价格较高,大样本量的实验需要较大的成本支出等。笔者相信,随着精准医疗时代的到来,会有更多基因研究从实验室走向临床,从研究基因的基础实验转化为基因引导的临床诊疗,精准医疗将成为医学界的里程碑。

参考文献

1 Chung AC, Yu X, Lan HY. MicroRNA and nephropathy: emerging concepts[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis,2013,25(6):169 - 179

2 Lorenzen JM, Haller H, Thum T. MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol,2011,7(5):286 - 294

3 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell,2009,136(4):629 - 641

4 Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, *et al.* Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full - length cDNAs[J]. Nature,2002,420(6915):563 - 573

5 Kapranov P, Cheng J, Dike S, *et al.* RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription[J]. Science,2007,316(5830):1484 - 1488

6 Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non - coding RNA biogenesis and function[J]. Nat Rev Genet,2016,17(1):47 - 62

7 Mercer TR, Mattick JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation[J]. Nat Struct Mol Biol,2013,20(3):300 - 307

8 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non - coding RNAs: insights into functions[J]. Nat Rev Genet,2009,10(3):155 - 159

9 Arab K, Park YJ, Lindroth AM, *et al.* Long noncoding RNA TARID directs demethylation and activation of the tumor suppressor TCF21 via GADD45A[J]. Mol Cell,2014,55(4):604 - 614

10 Khali AM, Guttman M, Huarte M, *et al.* Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin - modifying complexes and affect gene expression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2009,106(28):11667 - 11672

11 Zhao J, Ohsumi TK, Kung JT, *et al.* Genome - wide identification of polycomb - associated RNAs by RIP - seq[J]. Mol Cell,2010,40(6):939 - 953

12 Wang Z, Zhang XJ, Ji YX, *et al.* The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy[J]. Nat Med,2016,22(10):1131 - 1139

13 Li SY, Susztak K. The long noncoding RNA Tug1 connects metabolic changes with kidney disease in podocytes[J]. J Clin Invest,2016,126(11):4072 - 4075

14 Wu G, Cai J, Han Y, *et al.* LincRNA - p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis and atherosclerosis by enhancing p53 activity[J]. Circulation,2014,130(17):1452 - 1465

15 Hu G, Lou Z, Gupta M. The long non - coding RNA GAS5 cooperates with the eukaryotic translation initiation factor 4E to regulate c - Myc translation[J]. PLoS One,2014,9(9):e107016

16 Wang K, Liu F, Zhou LY, *et al.* The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR - 489[J]. Circ Res,2014,114(9):1377 - 1388

17 Braconi C, Kogure T, Valeri N, *et al.* MicroRNA - 29 can regulate expression of the long non - coding RNA gene MEG3 in hepatocellular

cancer[J]. Oncogene, 2011, 30(47): 4750 – 4756

18 Barrantes F, Tian J, Vazquez R, *et al*. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1397 – 1403

19 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al*. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study[J]. JAMA, 2005, 294(7): 813 – 818

20 Chen Z, Jia S, Li D, *et al*. Silencing of long noncoding RNA AK139328 attenuates ischemia/reperfusion injury in mouse livers[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80817

21 Yu TM, Palanisamy K, Sun KT, *et al*. RANTES mediates kidney ischemia reperfusion injury through a possible role of HIF – 1alpha and LncRNA PRINS[J]. Sci Rep, 2016, 6: 18424

22 Lorenzen JM, Thum T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6): 360 – 373

23 Lorenzen JM, Schauerte C, Kielstein JT, *et al*. Circulating long noncoding RNATapSaki is a predictor of mortality in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Clin Chem, 2015, 61(1): 191 – 201

24 Lin J, Zhang X, Xue C, *et al*. The long noncoding RNA landscape in hypoxic and inflammatory renal epithelial injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 309(11): 901 – 913

25 Hanson RL, Craig DW, Millis M P, *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(4): 975 – 983

26 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(12): 3027 – 3032

27 Alvarez ML, DiStefano JK. Functional characterization of the plasmacytoma variant translocation 1 gene (PVT1) in diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18671

28 Alvarez ML, Distefano JK. The role of non – coding RNAs in diabetic nephropathy: potential applications as biomarkers for disease development and progression[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99(1): 1 – 11

29 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(10): e77468

30 Duan LJ, Ding M, Hou LJ, *et al*. Long noncoding RNA TUG1 alleviates extracellular matrix accumulation via mediating microRNA – 377 targeting of PPARγ in diabetic nephropathy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(3): 598 – 604

31 Long J, Badal SS, Ye Z, *et al*. Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy[J]. J Clin Invest, 2016, 126(11): 4205 – 4218

32 Huang YS, Hsieh HY, Shih HM, *et al*. Urinary Xist is a potential biomarker for membranous nephropathy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452(3): 415 – 421

33 Arvaniti E, Moulos P, Vakrakou A, *et al*. Whole – transcriptome analysis of UUO mouse model of renal fibrosis reveals new molecular players in kidney diseases[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26235

(收稿日期:2017 – 04 – 07)

(修回日期:2017 – 04 – 10)

(上接第 19 页)

22 Han X, Zhang P, Jiang R, *et al*. Explore on the effect of ATF6 on cell growth and apoptosis in cartilage development[J]. Histochem Cell Biol, 2014, 142(5): 497

23 侯倩伶,王岩,李英博,等. 三七皂苷 R_1 通过雌激素受体调节 ATF6/Akt 信号通路减轻 OGD/R 所导致的神经元损伤[J]. 中国中药, 2017, 42(6): 1167 – 1174

24 Pan C, Prentice H, Price AL, *et al*. Beneficial effect of taurine on hypoxia – and glutamate – induced endoplasmic reticulum stress pathways in primary neuronal culture[J]. Amino Acids, 2012, 43(2): 845 – 855

25 胡跃强,唐农,吴林,等. 清热化瘀颗粒对脑缺血预处理大鼠 ATF6 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1754 – 1756

26 Iurlaro R, Muñoz – Pinedo C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress[J]. FEB J, 2015, 283(14): 1 – 13

27 黄小平,欧阳国,丁煌,等. 黄芪甲苷与三七有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡和内质网应激的影响[J]. 中草药, 2015, 46(15): 2257 – 2264

28 兰新新,曹磊,王林晓,等. 银杏内酯注射液抑制脑缺血再灌注模型大鼠内质网应激和自噬[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(6): 634 – 639

29 张红,张睿,张小乔,等. 丹红注射液对大鼠皮质神经元体外模拟缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 青岛大学医学院学报, 2008, 44(3): 205 – 211

30 Krebs J, Agellon LB, Michalak M. Ca^{2+} homeostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress: An integrated view of calcium signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 460(1): 114 – 121

31 Almada M, Fonseca BM, Amaral C, *et al*. Anandamide oxidative metabolism – induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J]. Apoptosis, 2017: 1 – 11

32 李晓峰,张红,董艳玲,等. 参麦注射液对大鼠神经元内质网应激诱导凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 2(30): 187 – 190

33 Jiang G, Wu H, Hu Y, *et al*. Gastrodin inhibits glutamate – induced apoptosis of PC12 cells via inhibition of CaMKII/ASK – 1/p38 MAPK/p53 signaling cascade[J]. Cell Mol Neurobiol, 2014, 34(4): 591 – 602

(收稿日期:2017 – 05 – 12)

(修回日期:2017 – 06 – 01)