

长链非编码 RNA 在 AKI 向 CKD 转变中的作用研究进展

李玉清 胡琼丹 王 丽

摘 要 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 发生和进展的关键危险因素, 对 AKI 向 CKD 转变的机制进行研究具有重要的临床意义。从表观遗传学——长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 角度阐释 AKI 向 CKD 转变的潜在机制为延缓或阻断肾脏疾病进展提供了新的治疗方向。本文主要从 AKI 向 CKD 转变过程中的 3 个关键病理过程 (肾小管上皮细胞损伤、免疫细胞浸润和促纤维化肌成纤维细胞活化与间质纤维化) 分别综述了近年来 lncRNAs 研究新进展, 并对其未来发展趋势及临床应用前景进行了展望。

关键词 长链非编码 RNA 急性肾损伤 慢性肾脏病

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.02.005

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是以肾功能在短时间内迅速下降为特征的肾脏疾病。全世界每年 AKI 新发病例约 1330 万, 在我国重症监护室中, 危重患者 AKI 发生率达到了 30% ~ 50%^[1]。有临床数据提示, 即使是较快恢复的轻度 AKI 仍有较高的可能性转变成慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)^[2]。AKI 向 CKD 转变通常认为是由 AKI 的不完全修复而引起的长期功能缺陷^[3]。AKI 向 CKD 转变的病理机制涉及多种细胞类型、不同细胞活动以及复杂的分子网络调控, 主要包括肾小管上皮损伤、免疫细胞浸润、成纤维细胞活化和间质纤维化等。

长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 是在表观遗传水平上起着重要调控作用的基因组转录产物, 其发挥作用的方式多样, 如可以直接与基因组序列相互作用调节基因转录, 充当竞争性内源 RNA 影响 mRNA 稳定性, 还可以与蛋白质相互作用进而调节蛋白功能。此外, lncRNAs 在不同细胞、组织、疾病, 甚至同一疾病的不同阶段, 都表现出表达模式的特异性, 可作为疾病发生、发展的潜在生物学标志物。鉴于此, 本文围绕 lncRNAs 在 AKI 向 CKD 转

变的病理机制的相关研究进行总结, 并展望了 lncRNAs 在 AKI 向 CKD 转变方面的临床应用前景。

一、lncRNAs 的细胞定位与作用方式

lncRNAs 是一类长度大于 200nt 的非编码 RNA, 能够参与生命体的众多生理及病理过程。在真核生物中, lncRNAs 多由 RNA 聚合酶 II (Pol II) 转录生成, 经过加帽、剪接、多聚腺苷酸化, 最终折叠形成二级、三级结构^[4]。lncRNAs 是基因调控网络中至关重要的调节因子, 在不同生命过程中发挥作用的方式与其特定的亚细胞定位有关。多数的 lncRNAs 富集于细胞核中, 通过与核内的 DNA、RNA 和蛋白质相互作用, 顺式 (cis) 或反式 (trans) 调节基因的转录, 或调控染色质的结构和功能, 或参与无膜细胞核亚结构——核旁斑 (paraspeckle) 的组装^[6]。

转运至细胞质中的 lncRNAs 可以调节 mRNA 的稳定性从而调控蛋白翻译, 也可以直接调控蛋白质翻译后修饰, lncRNAs 还可以竞争结合 miRNAs 从而负向调控相应 miRNAs 的功能^[7]。此外, 还有少部分 lncRNAs 分布于线粒体、内质网等细胞器隔室中参与细胞器本身的功能与代谢, 或定位于细胞间连接处, 参与调节信号转导和维持细胞连接的稳定, 或被包装入外泌体进行细胞间转移, 进而发挥细胞间的调控作用^[8]。最后, 值得注意的是, 部分注释的 lncRNAs 被发现可以翻译、编码功能性短肽^[9]。因此, 当研究细胞质 lncRNAs 的功能时需先评估其编码潜力, 确保实验结果反映的是 RNA 的功能。

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (82205002); 四川省科学技术厅项目 (2022NSFC1459); 四川省泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目 (2021LZXNYD-P04)

作者单位: 646000 泸州, 西南医科大学附属中医医院中西医结合研究中心

通信作者: 王丽, 博士生导师, 电子信箱: wangli120@swmu.edu.com

表 1 AKI 向 CKD 转变过程中已知功能 lncRNAs

lncRNA 名称	细胞定位	作用靶点	在 AKI 向 CKD 转变中的功能	参考文献
MEG3	细胞质	miR - 145 - 5p; miR - 18a - 3p	通过 rhotekin/wnt/ β - catenin 信号诱导线粒体自噬和细胞凋亡; 调节 GSDMD 表达促进细胞焦亡	[10] [11]
ENSMUST_147219	细胞质	miR - 221 - 5p	上调干扰素调节因子 6, 促进 caspase - 3 表达, 诱导细胞凋亡	[12]
mmu - lncRNA 121686/ hsa - lncRNA 520657	细胞核和细胞质	miR - 328 - 5p	通过 METTL3/mmu - lncRNA 121686/hsa - lncRNA 520657/miR - 328 - 5p/HtrA3 轴促进小鼠/人肾近端小管细胞凋亡	[13]
WEE2 - AS1	细胞核	未知	促进正义链上 WEE2 编码基因的表达, 抑制 MPF 活性, 阻止细胞由 G ₂ 期向 M 期转换	[14]
ENST00000453774.1(74.1)	未知	未知	促进 Nr2 - keap1 信号转导, 抑制细胞氧化应激	[15]
SNHG14	细胞质	miR - 93	通过 IRAK4/ NF - κ B 和 IL - 6R/STAT3 信号, 加剧细胞的氧化应激	[16]
lincRNA - Cox2	细胞核	SWI/SNF 复合物	作为分子支架组装 NF - κ B 亚基/SWI/SNF 复合物, 促进炎症相关基因的转录	[17]
lncRNA IRAR	细胞质	未知	正向调节 CCL2/CXCL1/CXCL2 等趋化因子及 IL - 6 等促炎因子表达, 参与肾脏炎症反应	[18]
LRNA9884	细胞核	未知	上调巨噬细胞迁移因子 (MIF), 加剧肾小管损伤	[19]
lincRNA - EPS	细胞核	hnRNPL	抑制免疫相关基因表达, 抑制体内炎症反应	[20]
lincRNA Mac ORIS	细胞质	未知	阻断 IFN - γ 信号转导, 抑制巨噬细胞 M1 型极化	[21]
lncRNA - MM2P	细胞质	未知	调节 STAT6 的激活, 促进巨噬细胞 M2 型极化	[22]
PTPRE - AS1	细胞核	WDR5	PTPRE/MAPK/ERK 1/2 通路抑制巨噬细胞 M2 型极化	[23]
Flicr	细胞核	Foxp3	影响 Foxp3 基因座的染色质可及性, 抑制 Foxp3 的表达来阻碍 Tregs 活化	[24]
lnc - EGFR	细胞质	EGFR	与 EGFR 的磷酸化位点结合, 抑制其泛素化, 从而刺激 Tregs 活化	[25]
Gm12840	细胞质	miR - 677 - 5p	通过 miR - 677 - 5p/WISP1/Akt 通路促进成纤维细胞活化	[26]
Rian	未知	未知	增强纤维化相关基因表达, 促进肌成纤维细胞形成	[27]
Miat	未知	未知	抑制纤维化相关基因表达, 抑制肌成纤维细胞形成	[27]
ErbB4 - IR	细胞核	Smad7	抑制 Smad7 基因的转录从而增强 TGF - β 活性	[28]
lnc - TSI	细胞质	Smad3	抑制 Smad3 磷酸化, 阻断 TGF - β 1/Smad3 信号转导	[29]
lncRNA - H19	细胞质	miR - 196a - 5p	调控 Wnt/ β - catenin 信号通路, 诱导肾脏纤维化	[30]

二、lncRNAs 与肾小管上皮细胞损伤

肾近端小管上皮细胞损伤是 AKI 向 CKD 进展的驱动因素。当肾脏处于缺血、缺氧、药物、毒素等导致的病理状态时, 肾小管上皮细胞 (tubular epithelial cell, TECs) 极易受到损伤。损伤后的 TECs 可通过去分化、增殖和再分化促进肾单位的修复, 当修复机制受限或受损, 则会促进 AKI 向 CKD 进展^[31]。TECs 发生不完全修复时, 细胞内出现多途径的细胞程序性死亡相关信号通路的激活、G₂/M 期细胞周期阻滞、持续性氧化应激等病理变化, lncRNAs 在此过程中起着重要的作用。Liu 等^[10] 在人近端肾小管上皮细胞系 (HK - 2 细胞) 构建的缺氧诱导的急性肾损伤体外模型中证实, lncRNA MEG3 作为细胞质 lncRNA 可与 miR - 145 - 5p 竞争性结合以上调 rhotekin 蛋白 (RTKN) 的表达, 激活 Wnt/ β - catenin 通路, 从而诱发线粒体自噬和细胞凋亡。

在人原代 TECs 构建的 AKI 模型中, MEG3 被发

现可竞争性结合 miR - 18a - 3p, 促进 Gasdermin D 表达, 激活细胞焦亡信号途径, 诱发 TECs 焦亡^[11]。在缺血缺氧诱导的 AKI 小鼠体内外模型中, lncRNA ENSMUST_147219 能够竞争性结合 miR - 221 - 5p, 促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 3 (caspase - 3) 增加, 从而促进肾近端小管上皮细胞凋亡^[12]。此外, 也有研究发现在小鼠肾近端小管中敲除 mmu - lncRNA 121686 能够显著减弱缺血缺氧诱导的细胞凋亡。hsa - lncRNA 520657 与 mmu - lncRNA 121686 序列具有同源性, 功能相似, 均能作为 miR - 328 - 5p 的分子海绵, 参与缺血、脓毒症以及万古霉素诱导的 AKI 进展^[13]。

近端肾小管损伤后, G₂/M 期停滞的 TECs 可以通过分泌更多的促纤维化细胞生长因子 (如 TGF - β 、CCN2 等) 参与 AKI 后的促纤维化进程^[32]。lncRNAs 与细胞周期 G₂/M 期停滞相关研究很少, 这提示 lncRNAs 调控 TECs 损伤后的 G₂/M 期细胞周期停滞

能够成为未来研究 AKI 向 CKD 进展的分子机制的切入点。Jiang 等^[14]研究发现,在人原代脐静脉内皮细胞中敲低 lncRNA WEE2 - AS1,增加了细胞分裂周期因子 25 (CDC25B) 的表达,提出核定位的 WEE2 - AS1 可能通过正向调节正义链上 WEE2 编码基因的表达,抑制成熟促进因子活性,阻止细胞由 G₂ 期向 M 期转换,但 lncRNAs 如何在肾脏 G₂/M 期细胞周期停滞中发挥作用尚缺乏相关实验证据。

TECs 内持续性氧化应激、Nrf2 抗氧化防御机制受损可促进 AKI 向 CKD 转变。lncRNAs 参与了 TECs 中的氧化应激,在氧化或抗氧化系统中发挥着积极或消极作用。例如,研究发现 lncRNA ENST00000453774.1 (lncRNA 74.1) 可以通过增强 Nrf2 - keap1 信号转导来抑制 TGF - β 诱导的 HK - 2 细胞中的氧化应激,从而减缓纤维化进程。Shi 等^[16]研究发现,lncRNA SNHG14 可以通过与 miR - 93 竞争性结合,从而负向调控 miR - 93 靶向 IL - 1 受体相关激酶 4 (interleukin - 1 receptor - associated kinase4, IRAK4) 和 IL - 6R 阻断 NF - κ B、STAT3 信号转导的功能,最终加剧 LPS 诱导的 HK - 2 细胞的氧化应激,加速细胞死亡。

三、lncRNAs 与免疫细胞浸润

持续存在的炎症反应是促进 AKI 向 CKD 转变的关键因素。损伤后的 TECs 释放损伤相关模式分子 (danger associated molecular pattern, DAMPs), 招募先天免疫细胞如单核细胞、中性粒细胞等聚集至受损部位参与一系列的促炎或抗炎反应^[33]。lncRNAs 可通过参与趋化因子的产生、炎症相关基因的表达或免疫细胞的激活、分化等多种调控机制参与肾脏中的炎症反应。如 lncRNA IRAR 能够通过调节 TECs 中 CCL2、CXCL1、CXCL2 等趋化因子的表达促进缺血性 AKI 的病程进展^[18]。LRNA9884 则可以通过上调 MIF 的产生,加剧肾脏炎症反应^[19]。巨噬细胞由于本身功能的复杂性,是肾脏持续性炎症反应的主要参与者。例如,Hu 等^[17]研究发现,lincRNA - Cox2 的表达水平在 LPS 刺激后的 RAW264.7 细胞 (小鼠巨噬细胞细胞系) 中快速上升,lincRNA - Cox2 能够将 NF - κ B 亚基整合到 SWI/SNF 复合物中,最终调节 SWI/SNF 相关的染色质重塑和巨噬细胞中晚期炎症相关基因的转录。Atianand 等^[20]研究发现,lincRNA - EPS 是重要的炎症抑制因子,它可以通过与核内不均一核糖核蛋白 L (hnRNPL) 相互作用抑制巨噬细胞内炎症相关基因的表达,lincRNA - EPS 敲除小鼠在

脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激后会表现出更强的炎症反应和更高的致死率。

lncRNAs 也是调控巨噬细胞表型转变的重要参与者。例如,人类巨噬细胞特异性存在的 lncRNA Mac ORIS 主要位于细胞质中,敲低 Mac ORIS 能够增强巨噬细胞中 IFN - γ 诱导的 JAK2 和 STAT1 的磷酸化,这表明 Mac ORIS 能够阻断 IFN - γ 信号转导,抑制巨噬细胞 M1 型极化^[21]。Cao 等^[22]通过微阵列分析发现,lncRNA - MM2P 是唯一在 M1 型巨噬细胞中下调但在 M2 型巨噬细胞中上调的 lncRNA。进一步研究发现,lncRNA - MM2P 能够通过调节 STAT6 的激活,促进 IL - 13 或 IL - 4 刺激的巨噬细胞 M2 型极化。而 Han 等^[23]研究发现,在 IL - 4 刺激的小鼠骨髓来源的巨噬细胞中,核定位 lncRNA PTPRE - AS1 与 WDR5 直接结合,激活受体型酪氨酸磷酸酶 ϵ (PTPRE) 转录,并通过 MAPK/ERK 1/2 通路抑制巨噬细胞 M2 型极化。此外,Tregs (调节性 T 细胞) 的消耗可能会促使肾脏疾病进展,影响 AKI 后的肾脏修复^[34]。虽有报道 lncRNA Flicr、lncEGFR 等与 Tregs 的激活和分化相关,但仍需要更多的证据去阐明这些 lncRNAs 如何在体内调控适应性免疫细胞的功能以及如何参与肾脏中的慢性炎症反应^[24,25]。

四、lncRNAs 与肌成纤维细胞活化和间质纤维化

受损的 TECs 可通过间质转化或以旁分泌方式促使肌成纤维细胞活化,进而促进细胞外基质的聚集,驱动肾脏疾病向纤维化进展,是 AKI 向 CKD 转变中的重要环节。lncRNAs 则可通过调控肌成纤维细胞形成或调节 TGF - β 等纤维化相关信号通路参与 AKI 后的肾脏纤维化进程。例如,在人和小鼠中保守的 lncRNA Rian 和 Miat,被证实能够参与肌成纤维细胞的形成。在小鼠成纤维细胞 NIH3T3 细胞中,敲低 Rian 能够增强纤维化相关基因,如 α - SMA、Coll α 1、Smad3 等的表达,而敲低 Miat 则会抑制上述纤维化相关基因的表达^[27]。Chen 等^[26]通过建立缺血再灌注诱导的肾脏纤维化小鼠模型,发现 lncRNA Gm12840 能够通过竞争性结合 miR - 677 - 5p,解除 miR - 677 - 5p 对 Wnt1 诱导信号通路蛋白 (WISP1) 表达的抑制,参与 TGF - β 1 诱导的成纤维细胞活化。

TGF - β /Smad 是促使肾脏纤维化的核心信号通路^[35]。通过在病程早期靶向特定 lncRNAs 阻断 TGF - β /Smad 信号转导可能会成为阻断 AKI 向 CKD 转变的治疗新策略。Feng 等^[28]研究发现,在小鼠单侧输尿管梗阻模型中,lncRNA Erbb4 - IR 在 TECs 中

显著上调, *ErbB4* - IR 能够抑制 *Smad7* 基因的转录从而增强 TGF - β 信号活性, 敲除 *ErbB4* - IR 则会增加 TGF - β 1 诱导的小鼠 TECs 中 *Smad7* 表达, 从而减弱 TGF - β 1/*Smad3* 诱导的肾脏纤维化。Wang 等^[29] 研究发现, *lnc* - TSI 在 TGF - β 1 刺激的人 TECs 中表达明显增加, *lnc* - TSI 可以直接与 *Smad3* 结合并抑制其活化(磷酸化), 从而阻断 TGF - β 1/*Smad3* 信号转导, 在 UUO 小鼠模型中过表达 *lnc* - TSI 能够显著改善小鼠肾纤维化病变。当然, 也有相关研究报道 *lncRNAs* 通过调节其他纤维化相关通路介导 AKI 向 CKD 的纤维化进展。如, *lncRNA* - H19 通过调控 Wnt/ β - catenin 信号通路在 AKI 向 CKD 转变中诱导肾纤维化^[30]。

五、展 望

lncRNAs 是 AKI 向 CKD 转变进展过程中的关键调控分子, 靶向 *lncRNAs* 的基因治疗可能会成为未来的新兴领域。利用外源性载体或外泌体定向输送功能性 *lncRNAs* 至特定细胞, 或使用小干扰 RNA、反义寡核苷酸、CRISPR/cas9 基因编辑技术等方法敲低或敲除某一 *lncRNA* 的表达, 或靶向特定 *lncRNA* 进行小分子化合物的筛选与开发等针对 *lncRNAs* 新疗法的出现, 有助于解决 AKI 向 CKD 转变这一临床难题, 具有临床应用前景。此外, *lncRNAs* 在不同的细胞类型和肾脏疾病的不同阶段中具有显著的差异化表达, 血液或尿液中的外泌体 *lncRNAs* 有希望被开发为诊断或预测 AKI 向 CKD 进展的生物学标志物。目前, 国内外虽有极少的文献报道 *lncRNAs* 可以作为肾脏疾病临床诊断的标志物, 但目前还尚无文献报道 *lncRNAs* 作为生物学标志物指导临床急性肾损伤的转归。由于 *lncRNAs* 本身种类繁多、结构复杂、功能多样, 甚至在不同物种间保守性差, 给临床应用研究带来了极大困难。*lncRNAs* 要成为可靠的生物学标志物或者治疗靶点, 仍需进行更多的临床前和临床试验研究予以进一步证实。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 陈泳清, 伍民生. ICU 危重患者急性肾损伤流行病学研究现状 [J]. 中国临床研究, 2021, 34(1): 122 - 125
- 2 Bandak G, Grams ME. Kidney - related outcomes after hospital - associated acute kidney injury: even the mildest episodes count [J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(5): 716 - 718
- 3 Wang Z, Zhang C. From AKI to CKD: maladaptive repair and the underlying mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10880
- 4 Schier AC, Taatjes DJ. Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery [J]. Genes Dev, 2020, 34(7 - 8): 465 - 488
- 5 Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs [J]. Cell, 2018, 172(3): 393 - 407
- 6 Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non - coding RNAs and its biological functions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 96 - 118
- 7 Rashid F, Shah A, Shan G. Long non - coding RNAs in the cytoplasm [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2016, 14(2): 73 - 80
- 8 Stanicek L, Lozano - Vidal N, Bink DI, et al. Long non - coding RNA LASSIE regulates shear stress sensing and endothelial barrier function [J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 265
- 9 Choi SW, Kim HW, Nam JW. The small peptide world in long non - coding RNAs [J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5): 1853 - 1864
- 10 Liu D, Liu Y, Zheng X, et al. c - MYC - induced long noncoding RNA MEG3 aggravates kidney ischemia - reperfusion injury through activating mitophagy by upregulation of RTKN to trigger the Wnt/ β - catenin pathway [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 191
- 11 Deng J, Tan W, Luo Q, et al. Long non - coding RNA MEG3 promotes renal tubular epithelial cell pyroptosis by regulating the miR - 18a - 3p/GSDMD pathway in lipopolysaccharide - induced acute kidney injury [J]. Front Physiol, 2021, 12: 663216
- 12 Liu J, Li X, Yang J, et al. *lncRNA* ENSMUST_147219 mediates the progression of ischemic acute kidney injury by targeting the miR - 221 - 5p/IRF6 axis [J]. Apoptosis, 2022, 27(7 - 8): 531 - 544
- 13 Pan J, Xie Y, Li H, et al. *mmu* - *lncRNA* 121686/*hsa* - *lncRNA* 520657 induced by METTL3 drive the progression of AKI by targeting miR - 328 - 5p/Htra3 signaling axis [J]. Mol Ther, 2022, 30(12): 3694 - 3713
- 14 Jiang B, Wang R, Lin Z, et al. Antisense long noncoding RNA WEE2AS1 regulates human vascular endothelial cell viability via cell cycle G₂/M transition in arteriosclerosis obliterans [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(6): 5069 - 5082
- 15 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
- 16 Shi C, Zhao Y, Li Q, et al. *lncRNA* SNHG14 plays a role in sepsis - induced acute kidney injury by regulating miR - 93 [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 5318369
- 17 Hu G, Gong AY, Wang Y, et al. *lncRNA* - Cox2 promotes late inflammatory gene transcription in macrophages through modulating SWI/SNF - mediated chromatin remodeling [J]. J Immunol, 2016, 196(6): 2799 - 2808
- 18 Jia P, Xu S, Ren T, et al. *lncRNA* IRAR regulates chemokines production in tubular epithelial cells thus promoting kidney ischemia - reperfusion injury [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(6): 562
- 19 Zhang Y, Tang PM, Niu Y, et al. Long non - coding RNA LR - NA9884 promotes acute kidney injury via regulating nf - kb - mediated transcriptional activation of MIF [J]. Front Physiol, 2020, 11: 590027
- 20 Atianand MK, Hu W, Satpathy AT, et al. A long noncoding RNA

lincRNA – EPS acts as a transcriptional brake to restrain inflammation [J]. Cell, 2016, 165(7): 1672 – 1685

21 Zhang H, Xue C, Wang Y, *et al.* Deep RNA sequencing uncovers a repertoire of human macrophage long intergenic noncoding RNAs modulated by macrophage activation and associated with cardiometabolic diseases [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(11): e007431

22 Cao J, Dong R, Jiang L, *et al.* LncRNA – MM2P identified as a modulator of macrophage M2 polarization [J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(2): 292 – 305

23 Han X, Huang S, Xue P, *et al.* LncRNA PTPRE – AS1 modulates M2 macrophage activation and inflammatory diseases by epigenetic promotion of PTPRE [J]. Sci Adv, 2019, 5(12): eaax9230

24 Zemmour D, Pratama A, Loughhead SM, *et al.* Flicr, a long noncoding RNA, modulates Foxp3 expression and autoimmunity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(17): E3472 – E3480

25 Jiang R, Tang J, Chen Y, *et al.* The long noncoding RNA Inc – EGFR stimulates T – regulatory cells differentiation thus promoting hepatocellular carcinoma immune evasion [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15129

26 Chen H, Fan Y, Jing H, *et al.* LncRNA Gm12840 mediates WISPI1 to regulate ischemia – reperfusion – induced renal fibrosis by sponging miR – 677 – 5p [J]. Epigenomics, 2020, 12(24): 2205 – 2218

27 Bijkerk R, Au YW, Stam W, *et al.* Long Non – coding RNAs rian and miat mediate myofibroblast formation in kidney fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 215

28 Feng M, Tang PM, Huang XR, *et al.* TGF – beta Mediates Renal Fi-

bro sis via the Smad3 – Erbb4 – IR Long Noncoding RNA Axis [J]. Mol Ther, 2018, 26(1): 148 – 161

29 Wang P, Luo ML, Song E, *et al.* Long noncoding RNA Inc – TSI inhibits renal fibrogenesis by negatively regulating the TGF – beta/Smad3 pathway [J]. Science Translational Medicine, 2018, 10(462): eaat2039

30 Dong X, Cao R, Li Q, *et al.* The long noncoding RNA – H19 mediates the progression of fibrosis from acute kidney injury to chronic kidney disease by regulating the miR – 196a/Wnt/beta – Catenin Signaling [J]. Nephron, 2022, 146(2): 209 – 219

31 Yu SM, Bonventre JV. Acute kidney injury and maladaptive tubular repair leading to renal fibrosis [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(3): 310 – 318

32 Moonen L, D’Haese PC, Vervaeke BA. Epithelial cell cycle behaviour in the injured kidney [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2038

33 Sato Y, Yanagita M. Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6): F1501 – F1512

34 Sharma R, Kinsey GR. Regulatory T cells in acute and chronic kidney diseases [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314(5): F679 – F698

35 Yu XY, Sun Q, Zhang YM, *et al.* TGF – beta/smad signaling pathway in tubulointerstitial fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 860588

(收稿日期: 2022 – 12 – 26)

(修回日期: 2022 – 12 – 30)

(上接第 9 页)

29 Alsina M, Shah N, Raje NS, *et al.* Updated results from the phase I CRB – 402 study of anti – Bcma CAR – T cell therapy bb21217 in patients with relapsed and refractory multiple myeloma; correlation of expansion and duration of response with T cell phenotypes [J]. Blood, 2020, 136(Supplement 1): 25 – 26

30 Cornell RF, Bishop MR, Kumar S, *et al.* A phase 1, multicenter study evaluating the safety and efficacy of KITE – 585, an autologous anti – BCMA CAR T – cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. AM J Cancer Res, 2021, 11(6): 3285 – 3293

31 Costello CL, Cohen AD, Patel KK, *et al.* Phase 1/2 Study of the safety and response of P – BCMA – 101 CAR – T cells in patients with relapsed/refractory (r/r) multiple myeloma (MM) (PRIME) with novel therapeutic strategies [J]. Blood, 2020, 136(Supplement 1): 29 – 30

32 Ng YY, Du Z, Zhang X, *et al.* CXCR4 and anti – BCMA CAR co – modified natural killer cells suppress multiple myeloma progression in a xenograft mouse model. [J]. Cancer Gene Ther, 2022, 29(5): 475 – 483

33 Trudel S, Lendvai N, Popat R, *et al.* Targeting B – cell maturation antigen with GSK2857916 antibody – drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial [J]. Lancet Oncology, 2018, 19(12): 1641 – 1653

34 Trudel S, Lendvai N, Popat R, *et al.* Antibody – drug conjugate,

GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study [J]. Blood Cancer J, 2019, 9(4): 37

35 Lonial S, Lee HC, Badros A, *et al.* Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM – 2): a two – arm, randomised, open – label, phase 2 study [J]. Lancet Oncology, 2020, 21(2): 207 – 221

36 Kinneer K, Flynn M, Thomas SB, *et al.* Preclinical assessment of an antibody – PBD conjugate that targets BCMA on multiple myeloma and myeloma progenitor cells [J]. Leukemia, 2019, 33(3): 766 – 771

37 Lee HC, Raje NS, Landgren O, *et al.* Phase 1 study of the anti – BCMA antibody – drug conjugate AMG 224 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Leukemia, 2021, 35(1): 255 – 258

38 Topp MS, Duell J, Zugmaier G, *et al.* Anti – B – cell maturation antigen BiTE molecule AMG 420 induces responses in multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(8): 775 – 783

39 Cho SF, Lin L, Xing L, *et al.* The immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide enhance the potency of AMG 701 in multiple myeloma preclinical models [J]. Blood Adv, 2020, 4(17): 4195 – 4207

40 Duell J, Lammers PE, Djuretic I, *et al.* Bispecific antibodies in the treatment of hematologic malignancies [J]. Int J Clin Pharm Th, 2019, 106(4): 781 – 791

(收稿日期: 2022 – 11 – 05)

(修回日期: 2022 – 11 – 30)