

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.010

论著·临床

狼疮肾炎患者血清 lncRNA TUG1、miR-144 的表达及其意义

江丹,熊金河,尚华,汪佳利,何芳



基金项目:四川省医学会科研课题(Q20049);遂宁市中心医院科研项目(2021y10)

作者单位:629000 四川省遂宁市中心医院风湿免疫科

通信作者:何芳,E-mail:1204298340@qq.com

【摘要】目的 分析血清长链非编码核糖核酸牛磺酸上调基因 1(lncRNA TUG1)、微小核糖核酸-144(miR-144)表达与狼疮肾炎(LN)患者预后的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 6 月遂宁市中心医院风湿免疫科收治的 LN 患者 104 例为 LN 组,根据随访期间是否发生终末期肾病(ESRD)分为预后不良亚组 36 例和预后良好亚组 68 例,另选取同期体检健康者 40 例为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应试剂盒检测血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达。经 TargetScan 网站预测 lncRNA TUG1 与 miR-144 的结合位点,采用 Pearson 相关性分析 LN 患者血清 lncRNA TUG1 与 miR-144 表达的相关性。多因素 Logistic 回归分析 LN 患者预后不良的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达对 LN 患者预后不良的预测价值。**结果** 与健康对照组比较,LN 组血清 lncRNA TUG1 表达降低,miR-144 表达升高($t/P=15.885 / <0.001, 15.808 / <0.001$)。经 TargetScan 网站预测,lncRNA TUG1 与 miR-144 存在结合位点;Pearson 相关性分析显示,LN 患者血清 lncRNA TUG1 与 miR-144 表达呈负相关($r=-0.797, P<0.001$)。随访 2 年,104 例 LN 患者 ESRD 发生率为 34.62%(36/104)。多因素 Logistic 回归分析显示,慢性肾脏病分期 4 期和 miR-144 升高为 LN 患者肾脏预后不良的独立危险因素[OR(95%CI)=1.197(1.062~1.349)、1.108(1.047~1.172)],诱导治疗后完全缓解和估算肾小球滤过率、lncRNA TUG1 升高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.305(0.101~0.923)、0.979(0.960~0.998)、0.841(0.750~0.943)];ROC 曲线分析显示,血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达及二项联合预测 LN 患者肾脏预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.772、0.773、0.911,二者联合预测的 AUC 最大($Z/P=3.239/0.001, 3.247/0.001$)。**结论** LN 患者血清 lncRNA TUG1 低表达和 miR-144 高表达与肾脏预后不良有关,二者联合预测 LN 肾脏预后不良价值较高。

【关键词】 狼疮肾炎;长链非编码核糖核酸牛磺酸上调基因 1;微小核糖核酸-144;疾病活动度;预后

【中图分类号】 R593.24+2

【文献标识码】 A

Serum expressions of lncRNA TUG1 and miR-144 in patients with lupus nephritis and their significance Jiang Dan, Xiong Jinhe, Shang Hua, Wang Jiali, He Fang. Department of Rheumatology and Immunology, Suining Central Hospital, Sichuan Province, Suining 629000, China

Corresponding author: He Fang, E-mail: 1204298340@qq.com

Funding program: Research Project of Sichuan Medical Association (Q20049); Suining Central Hospital Research Project (2021y10)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum long-chain non-coding ribonucleic acid taurine up-regulation gene 1 (lncRNA TUG1) and microribonucleic acid-144 (miR-144) expression and the prognosis of LN patients with lupus nephritis (LN). **Methods** A total of 104 LN patients admitted to the Department of Rheumatology and Immunology of Suining Central Hospital from January 2020 to June 2021 were selected as the LN group, and they were divided into 36 subgroups with poor prognosis and 68 cases with good prognosis according to whether end-stage renal disease (ESRD) occurred during the follow-up period, and 40 healthy patients with physical examination during the same period were selected as the healthy control group. The expression of serum lncRNA TUG1 and miR-144 was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction kit. The binding sites of lncRNA TUG1 and miR-144 were predicted by TargetScan, and the correlation between serum lncRNA TUG1 and miR-144 expression in LN patients was analyzed by Pearson correlation. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of poor prognosis in LN patients, and receiver operating charac-

teristics (ROC) curves were used to analyze the predictive value of serum lncRNA TUG1 and miR-144 expression in poor prognosis of LN patients. **Results** Compared with the healthy control group, the expression of serum lncRNA TUG1 in the LN group decreased and the expression of miR-144 increased ($t/P = 15.885 / < 0.001$ and $15.808 / < 0.001$). The TargetScan website predicted that there was a binding site between lncRNA TUG1 and miR-144. Pearson correlation analysis showed that serum lncRNA TUG1 was negatively correlated with miR-144 expression in LN patients ($r = -0.797, P < 0.001$). After 2 years of follow-up, the incidence of ESRD in 104 patients with LN was 34.62% (36/104). Multivariate Logistic regression analysis showed that stage 4 of chronic kidney disease and elevated miR-144 were independent risk factors for poor renal prognosis in patients with LN [$OR(95\% CI) = 1.197 (1.062 \sim 1.349), 1.108 (1.047 \sim 1.172)$], complete remission after induction therapy and estimated glomerular filtration rate and elevated lncRNA TUG1 were independent protective factors [$OR(95\% CI) = 0.305 (0.101 \sim 0.923), 0.979 (0.960 \sim 0.998), 0.841 (0.750 \sim 0.943)$], ROC curve analysis showed that the expression of serum lncRNA TUG1 and miR-144 and the area under the curve (AUC) of the two combined predictions of poor renal prognosis in LN patients were 0.772, 0.773 and 0.911, respectively, and the AUC predicted by the two was the largest ($Z/P = 3.239 / 0.001, 3.247 / 0.001$). **Conclusion** The low expression of serum lncRNA TUG1 and the high expression of miR-144 in LN patients were associated with poor renal prognosis, and the combined value of the two in predicting the poor renal prognosis of LN was higher.

【Key words】 Lupus nephritis; Long-chain non-coding ribonucleic acid taurine up-regulated gene 1; Tiny ribonucleic acid-144; Disease activity; Prognosis

狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)最常见和最重要的并发症,40%~60%的SLE患者在发病初期即合并LN,是导致SLE患者发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)和死亡的重要原因^[1-2]。及时、准确地评估LN肾脏预后,对促进患者预后改善非常重要。炎症反应在LN发生发展中扮演重要角色^[3],研究表明,长链非编码核糖核酸(long non-coding ribonucleic acid, lncRNA)、微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)等非编码核糖核酸能通过调控炎症反应参与LN发生发展^[4]。lncRNA牛磺酸上调基因1(taurine up-regulated gene 1, TUG1)是新近发现的一种lncRNA, lncRNA TUG1在SLE患者外周血中低表达^[5]。miR-144是一种炎症相关miRNA,能通过影响靶蛋白稳定性和状态发挥抗炎作用^[6]。有学者指出,miR-144在免疫球蛋白(Ig)A肾病患者尿沉渣中高表达^[7]。然而关于LN患者血清lncRNA TUG1、miR-144表达与预后的关系尚未明确,基于此,现分析LN患者血清lncRNA TUG1、miR-144表达与预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年1月—2021年6月遂宁市中心医院风湿免疫科收治的LN患者104例为LN组,男17例,女87例;年龄18~55岁,中位数26.00(19.00, 34.00)岁;病程1~22年,中位数7.5(4.00, 12.00)年;病理分型^[8]: II型8例, III型20例, IV型24例, V型28例, III型+V型11例, VI型+V型13例;慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)分期^[9]: I期

40例, II期24例, III期28例, IV期12例。另选取医院同期体检健康者40例为健康对照组,男7例、女33例;年龄18~55岁,中位数27.00(19.25, 35.75)岁。2组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KYLLKS20230114),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①LN符合《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》^[10]诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③行肾穿刺活检术;④CKD分期1~4期。(2)排除标准:①药物性狼疮等继发性LN;②确诊时已经处于CKD分期5期ESRD或已经接受肾移植、透析治疗;③合并恶性肿瘤;④合并类风湿性关节炎、紫癜、炎症肠病等其他自身免疫性疾病;⑤临床资料和随访资料缺失;⑥妊娠及哺乳期妇女;⑦合并心、肝、肺等其他脏器严重功能损害。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清lncRNA TUG1、miR-144表达检测:收集LN患者入院次日和健康对照组体检时静脉血3 ml,离心留取上层血清置于 -80°C 冰箱中保存待测。使用生工生物工程(上海)股份有限公司(货号B511321-0100)提供的TRIzol试剂盒提取血清总RNA,使用宝日医生物技术(北京)有限公司提供的TaKaRa逆转录试剂盒(货号6160)将RNA逆转录为cDNA。然后使用赛默飞世尔科技(中国)有限公司生产的7500型聚合酶链式反应扩增仪,按照实时荧光定量聚合酶链式反应试剂盒(货号10928042)说明书进行扩增。由新

贝(上海)生物科技有限公司设计和合成引物,反应总体积: cDNA 1 μl、上下游引物各 2.5 μl、2 × Hieff® Robust PCR Master Mix 10 μl、ddH₂O 加至总体积 25 μl; 循环参数: 94℃ 3 min 1 次, 94℃ 10 s、55℃ 20 s、72℃ 30 s, 共计 35 次。lncRNA TUG1 上游引物 5'-CTGAAGAAAGGCAATCCATC-3'、下游引物 5'-GTAGGC-TACTACAGGTCATTTG-3'; GAPDH 上游引物 5'-GTCG-GAGTCAACGGATTTG-3'、下游引物 5'-TGGGTGGAAT-CATATTGGAA-3'; miR-144 上游引物 5'-CGCGCTA-CAGTATAGATGATG-3'、下游引物 5'-GCTGTCAACGAT-ACGCTACG-3'; U6 上游引物 5'-CCATCGGAAGCTCG-TATACGAAATT-3'、下游引物 5'-GGCCTCTCGAACTT-GCGTGTCAAG-3'。lncRNA TUG1 以 GAPDH 为内参, miR-144 以 U6 为内参, 2^{-ΔΔCT} 法计算血清 lncRNA TUG1、miR-144 相对表达量。

1.3.2 随访和分组: 通过门诊或电话方式对 LN 患者随访 2 年, 随访截至 2023 年 6 月或 ESRD 发生。ESRD 定义为估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR) < 15 ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 或透析或肾移植^[9]。根据是否发生 ESRD 将 LN 患者分为预后不良亚组和预后良好亚组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用 *t* 检验, 非正态分布的计量资料以 *M*(*Q*₁, *Q*₃)表示, 组间比较采用 *U* 检验; Pearson 相关性分析 LN 患者血清 lncRNA TUG1 与 miR-144 表达的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 LN 患者肾脏预后不良的危险因素; 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达对 LN 患者肾脏预后不良的预测价值, 曲线下面积(area under the curve, AUC) 比较采用 DeLong 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达比较 LN 组患者血清 lncRNA TUG1 表达低于健康对照组, miR-144 表达高于健康对照组(*P* < 0.01), 见表 1。

2.2 LN 亚组患者临床/病理特征比较 随访 2 年, LN 患者 104 例中发生 ESRD 36 例(34.62%)。2 亚组患者性别、年龄、肾穿刺时病程、并发疾病、病理分型等资料比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。预后不良亚组患者 CKD 3~4 期比例、血肌酐、血尿素氮、miR-144 高于预后良好亚组, eGFR、lncRNA TUG1 和诱导治疗后完全缓解比例低于预后良好亚组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 见表 2。

表 1 健康对照组与 LN 组血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum lncRNA TUG1 and miR-144 expressions between healthy control group and LN group

组别	例数	lncRNA TUG1	miR-144
健康对照组	40	1.10 ± 0.18	1.08 ± 0.09
LN 组	104	0.62 ± 0.11	1.53 ± 0.25
<i>t</i> 值		15.885	15.808
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 LN 患者血清 lncRNA TUG1 与 miR-144 表达的相关性 经 TargetScan 网站预测, lncRNA TUG1 与 miR-144 存在结合位点(见图 1)。Pearson 相关性分析显示, LN 患者血清 lncRNA TUG1 与 miR-144 表达呈负相关(*r* = -0.797, *P* < 0.001)。

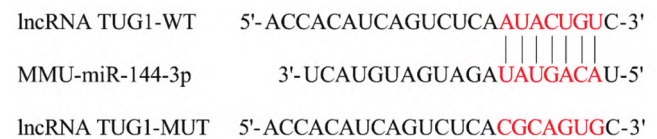


图 1 lncRNA TUG1 与 miR-144 的结合位点示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the binding site of lncRNA TUG1 and miR-144

2.4 LN 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析以 LN 患者预后不良为因变量(赋值: 是为“1”, 否为“0”), 以上述结果中 *P* < 0.05 项目为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, CKD 分期 4 期和 miR-144 升高为 LN 患者肾脏预后不良的独立危险因素, 诱导治疗后完全缓解和 eGFR、lncRNA TUG1 升高为独立保护因素(*P* < 0.05), 见表 3。

2.5 血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达预测 LN 患者肾脏预后不良的价值 绘制血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达预测 LN 患者肾脏预后不良的 ROC 曲线, 并计算 AUC, 结果显示: 血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达与二项联合预测 LN 患者肾脏预后不良的 AUC 分别为 0.772、0.773、0.911, 二项联合预测的 AUC 最大(*Z* = 3.239、3.247, *P* 均 = 0.001), 见表 4、图 2。

表 4 血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达预测 LN 患者肾脏预后不良的价值

Tab. 4 The value of serum lncRNA TUG1 and miR-144 expression in predicting poor renal prognosis in LN patients

因素	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
lncRNA TUG1	<0.55	0.772	0.679 ~ 0.849	0.556	0.897	0.453
miR-144	>1.38	0.773	0.681 ~ 0.850	0.972	0.412	0.384
二项联合		0.911	0.839 ~ 0.958	0.889	0.838	0.727

表 2 预后不良亚组及预后良好亚组 LN 患者临床/病理特征比较

Tab. 2 Comparison of the clinical/pathological characteristics of LN patients in the poor prognostic subgroup and the good prognosis subgroup

项 目		预后不良亚组 (n = 36)	预后良好亚组 (n = 68)	$\chi^2 / t / U$ 值	P 值
性别 [例(%)]	男	7(19.44)	10(14.71)	0.204	0.651
	女	29(80.56)	58(85.29)		
年龄 [M(Q ₁ , Q ₃), 岁]		29.00(18.00, 38.75)	26.00(21.00, 31.00)	1.070	0.284
肾穿刺时病程 [M(Q ₁ , Q ₃), 年]		9.00(5.00, 15.25)	6.50(3.25, 12.00)	1.791	0.073
并发疾病 [例(%)]	高血压	14(38.89)	19(27.94)	1.302	0.254
	急性肾损伤	1(2.78)	2(2.94)	0.000	1.000
病理分型 [例(%)]	II 型	1(2.78)	7(10.29)	5.356	0.374
	III 型	8(22.22)	12(17.65)		
	IV 型	9(25.00)	15(22.06)		
	V 型	7(19.44)	21(30.88)		
	III 型 + V 型	4(11.11)	7(10.29)		
	VI 型 + V 型	7(19.44)	6(8.82)		
CKD 分期 [例(%)]	1 期	7(19.44)	33(48.53)	3.782	<0.001
	2 期	7(19.44)	17(25.00)		
	3 期	13(36.11)	15(22.06)		
	4 期	9(25.00)	3(4.41)		
活动性指数评分 [M(Q ₁ , Q ₃), 分]		5.00(3.00, 6.75)	4.00(2.00, 6.00)	1.403	0.161
慢性指数评分 [M(Q ₁ , Q ₃), 分]		2.00(1.00, 3.00)	1.00(1.00, 2.00)	1.834	0.067
抗核抗体阳性 [例(%)]		36(100.00)	66(97.06)	-	0.543
干燥综合征 A 抗体阳性 [例(%)]		20(55.56)	37(54.41)	0.012	0.911
干燥综合征 B 抗体阳性 [例(%)]		6(16.67)	14(20.59)	0.233	0.629
抗双链一脱氧核糖核酸抗体阳性 [例(%)]		25(69.44)	57(83.82)	2.918	0.088
抗 Smith 抗体阳性 [例(%)]		11(30.56)	17(25.00)	0.369	0.543
抗心磷脂抗体-IgM 阳性 [例(%)]		9(25.00)	11(16.18)	1.180	0.277
抗心磷脂抗体-IgG 阳性 [例(%)]		9(25.00)	15(22.06)	0.115	0.735
24 h 尿蛋白量 [M(Q ₁ , Q ₃), g]		2.38(1.39, 3.39)	2.04(1.05, 3.35)	0.444	0.657
血肌酐 [M(Q ₁ , Q ₃), $\mu\text{mol/L}$]		131.42(90.29, 165.05)	90.70(65.52, 132.28)	2.576	0.010
血尿素氮 [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]		10.75(7.90, 13.83)	8.32(5.58, 9.98)	2.839	0.005
eGFR [M(Q ₁ , Q ₃), ml/min/1.73m ²]		54.73(27.88, 87.68)	96.49(61.24, 137.37)	3.949	<0.001
治疗方案 [例(%)]	激素	11(30.56)	30(44.12)	4.363	0.498
	激素 + 环磷酰胺	16(44.44)	21(30.88)		
	激素 + 环孢素 A	0	2(2.94)		
	激素 + 吗替麦考酚酯	7(19.44)	12(17.65)		
	素 + 他克莫司	0	1(1.47)		
	其他	2(5.56)	2(2.94)		
诱导治疗后完全缓解 [例(%)]		6(16.67)	27(39.71)	5.768	0.016
lncRNA TUG1 ($\bar{x} \pm s$)		0.55 \pm 0.10	0.66 \pm 0.09	5.253	<0.001
miR-144 ($\bar{x} \pm s$)		1.69 \pm 0.22	1.45 \pm 0.22	5.385	<0.001

表 3 LN 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis of LN patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
CKD 分期(参照: 1 期)	-	-	7.127	0.068	-	-
3 期	0.182	0.626	0.084	0.772	1.199	0.351 ~ 4.093
4 期	0.180	0.061	8.687	0.003	1.197	1.062 ~ 1.349
血肌酐升高	0.060	0.049	1.485	0.223	1.062	0.964 ~ 1.169
血尿素氮升高	0.016	0.009	3.448	0.063	1.016	0.999 ~ 1.034
eGFR 升高	-0.021	0.010	4.718	0.030	0.979	0.960 ~ 0.998
诱导治疗后完全缓解	-1.189	0.566	4.419	0.036	0.305	0.101 ~ 0.923
lncRNA TUG1 升高	-0.173	0.059	8.716	0.003	0.841	0.750 ~ 0.943
miR-144 升高	0.102	0.029	12.808	<0.001	1.108	1.047 ~ 1.172

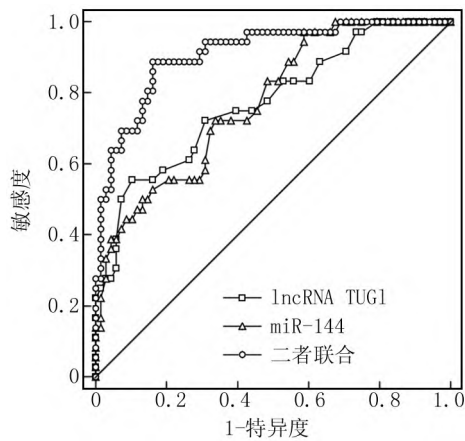


图 2 血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达预测 LN 患者肾脏预后不良的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curves of serum lncRNA TUG1 and miR-144 expression predicting poor renal prognosis in LN patients

3 讨论

SLE 是由环境、遗传、性激素等多因素引起的一种系统性自身免疫性疾病,以体内存在大量自身抗体、反复复发与缓解、全身多系统多脏器受累为主要临床特点,能通过循环、原位免疫复合物沉积途径、非免疫复合物途径或肾血管病变损伤引起肾脏损伤导致 LN^[10]。尽管近年来 LN 诊治取得一定进展,患者预后得以较大的改善,但现阶段诱导治疗方案对增殖性 LN 完全缓解率仍然较低,且 LN 具有反复复发的特点,导致较多患者仍然会发展为 ESRD,增加死亡风险^[11]。LN 异质性高,不同患者临床表现、治疗反应和预后具有个体差异,因此有必要寻找简便方法对 LN 患者肾脏预后进行判断,对促进 LN 患者肾脏预后改善具有重要意义。

研究证实炎性级联反应在 LN 中发挥重要作用, SLE 引起的循环免疫复合物或原位形成的免疫复合物沉积能激活补体系统,引起炎性细胞浸润和炎性介质释放,损伤肾小球足细胞、肾血管、肾小管间质等导致 LN,随着肾损害加重最终导致 ESRD^[12]。新近研究表明,表观遗传参与 LN 发生发展,其中 lncRNA 能直接或通过海绵 miRNA 调控基因表达,进而参与 LN 过程^[13]。lncRNA TUG1 是位于人染色体 22q12.2 上的一个 lncRNA,既往研究多报道其在恶性肿瘤中的作用,近年研究发现 lncRNA TUG1 还在哮喘、溃疡性结肠炎等免疫疾病中发挥重要作用^[14-15]。卢发菊等^[16]实验报道,lncRNA TUG1 能靶向 miR-199a-3p 减轻高糖诱导的足细胞炎性反应。Wang 等^[17]实验报道,上调 lncRNA TUG1 能靶向核因子红细胞 2 相关因子 2/

血红素氧合酶 1 途径减轻脓毒症诱导肾脏炎性反应,进而抑制急性肾损伤发生。上述研究表明,lncRNA TUG1 与肾脏损伤有关。同时既往 Cao 等^[5]研究指出,SLE 患者外周血 lncRNA TUG1 低表达。因此推测 lncRNA TUG1 可能参与 LN 过程。本研究结果显示, LN 患者血清 lncRNA TUG1 表达降低,血清 lncRNA TUG1 表达升高为 LN 患者肾脏预后不良的独立保护因素,这说明血清 lncRNA TUG1 表达升高能降低 LN 患者肾脏预后不良风险。其原因可能是 lncRNA TUG1 高表达能靶向抑制核因子- κ B 信号通路活化,抑制肾脏炎性细胞浸润和炎性介质释放,避免炎性级联反应对肾脏的损伤,从而降低 LN 患者肾脏预后不良风险^[18]。

miRNA 也是表观遗传的重要一环,能通过与靶基因完全或不完全互补调控基因表达,进而参与 LN 过程^[19]。miR-144 是位于人染色体 17q11.2 上的一个 miRNA,是多种恶性肿瘤的抑制基因,近年研究发现 miR-144 也参与骨关节炎、类风湿性关节炎等免疫疾病过程^[20]。Min 等^[21]实验报道,上调 miR-144 能促进白介素-1 β 、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎性因子和 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 表达,进而促进肾细胞炎性反应和凋亡。Xu 等^[22]实验报道,上调 miR-144 能激活 Wnt/ β -连环蛋白通路,进而促进大鼠肾细胞凋亡。上述研究表明,miR-144 对肾脏具有重要的保护作用。重要的是,IgA 肾病同 LN 一样也属于免疫性肾病,由免疫系统功能紊乱引起免疫复合物沉积于肾脏所致^[23]。而 Duan 等^[7]研究指出,IgA 肾病患者尿沉渣中 miR-144 高表达。因此推测 miR-144 可能参与 LN 过程。本研究结果显示, LN 患者血清 miR-144 表达升高,为 LN 患者肾脏预后不良的独立危险因素,这说明血清 miR-144 表达升高会增加 LN 患者肾脏预后不良风险。其原因可能是 miR-144 高表达能激活 Wnt/ β -连环蛋白通路,导致免疫系统紊乱,促进肾脏炎性细胞浸润和炎性介质释放,加重肾脏功能和结构破坏,进而增加 LN 患者肾脏预后不良风险^[24]。

本研究通过网站预测发现,lncRNA TUG1 与 miR-144 存在结合位点,进一步分析发现 lncRNA TUG1 与 miR-144 在 LN 患者血清中表达呈负相关,提示 lncRNA TUG1 与 miR-144 可能共同影响 LN 病情进展。最近马洪波等^[25]实验也报道,上调 lncRNA TUG1 能靶向吸附 miR-144,进而抑制 LN 小鼠肾小球系膜细胞炎性反应,进一步佐证了本研究结果。本研究结果还显示,CKD 分期 4 期、诱导治疗后完全缓解和 eGFR 也能独立影响 LN 患者肾脏预后,其原因可能是 CKD 分期 4 期和 eGFR 降低反映 LN 患者肾脏损伤更严重,因

此肾脏预后不良风险更高;诱导治疗后完全缓解提示诱导治疗对 LN 有效,能更好地抑制炎症反应发展,进而降低肾脏预后不良风险。最后本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达为 0.55、1.38 时,预测 LN 患者肾脏预后不良的 AUC 为 0.772、0.773;血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达联合预测的 AUC 为 0.911,大于 lncRNA TUG1、miR-144 单独预测。说明检测血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达有助于 LN 患者肾脏预后不良预测,且联合检测血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达能提升预测价值。但本研究结果还需多中心研究进一步验证。

综上所述, LN 患者血清 lncRNA TUG1 表达降低, miR-144 表达升高,二者可能共同影响 LN 肾脏预后,是 LN 患者肾脏预后不良的独立影响因素。血清 lncRNA TUG1、miR-144 表达联合检测对 LN 肾脏预后不良的预测价值较高。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

江丹、何芳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;熊金河、尚华:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;汪佳利:进行统计学分析

参考文献

- [1] 张辉,杨念生,鲁静,等.狼疮肾炎诊疗规范[J].中华内科杂志,2021,60(9):784-790. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210609-00410.
- [2] Zhang H, Yang NS, Lu J, et al. Recommendations for the diagnosis and management of lupus nephritis in China [J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(9): 784-790. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210609-00410.
- [3] 中华医学会风湿病学分会,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组.2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J].中华内科杂志,2020,59(3):172-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.03.002.
- [4] Chinese Rheumatology Association, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(3): 172-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.03.002.
- [5] 王成玉,胡伟新.狼疮性肾炎足细胞损伤的机制研究进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(6):571-574. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2021.06.015.
- [6] Wang CY, Hu WX. Podocyte injury in lupus nephritis [J]. J Nephrol Dialy Kidney Transplant, 2021, 30(6): 571-574. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2021.06.015.
- [7] Liang H, Liu Q. The role of non-coding RNA in lupus nephritis [J]. Hum Cell, 2023, 36(3): 923-936. DOI: 10.1007/s13577-023-00883-w.
- [8] Cao HY, Li D, Wang YP, et al. Clinical significance of reduced ex-
- [9] pression of lncRNA TUG1 in the peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients [J]. Int J Rheum Dis, 2020, 23(3): 428-434. DOI: 10.1111/1756-185X.13786.
- [10] 马明仁,王菲,胡威,等. miR-144 在心血管系统疾病中的研究进展[J].解放军医学杂志,2020,45(8):888-892. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.08.17.
- [11] Ma MR, Wang F, Hu W, et al. New research progress of miR-144 in cardiovascular diseases [J]. Med J Chin PLA, 2020, 45(8): 888-892. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.08.17.
- [12] Duan ZY, Cai GY, Bu R, et al. Selection of urinary sediment miRNAs as specific biomarkers of IgA nephropathy [J]. Sci Rep, 2016, 4(6): 23498. DOI: 10.1038/srep23498.
- [13] 曾彩虹,刘志红. ISN/RPS 狼疮性肾炎病变定义及分型修订共识[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(1):47-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2019.01.011.
- [14] Zeng CH, Liu ZH. ISN/RPS Revised consensus on the definition and classification of lupus nephritis lesions [J]. J Nephrol Dialy Transplant, 2019, 28(1): 47-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2019.01.011.
- [15] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [16] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组.中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2019,99(44):3441-3455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001.
- [17] Chinese lupus nephritis diagnosis and treatment guideline writing group. Guidelines for the diagnosis and treatment of lupus nephritis in China [J]. Natl Med J China, 2019, 99(44): 3441-3455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001.
- [18] 孙凌云,刘昱东.狼疮肾炎诊治新进展[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2022,16(5):545-547. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2022.05.017.
- [19] Sun LY, Liu YD. New progress in the diagnosis and treatment of lupus nephritis [J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2022, 16(5): 545-547. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2022.05.017.
- [20] 吴钰,张慧杰,刘利婷.诊断和预测狼疮肾炎生物标志物的研究进展[J].国际检验医学杂志,2022,43(21):2660-2665. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.021.
- [21] Wu Y, Zhang HJ, Liu LT. Research progress of biomarkers for diagnosis and prediction of lupus nephritis [J]. Int J Lab Med, 2022, 43(21): 2660-2665. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.021.
- [22] Mei X, Jin H, Zhao M, et al. Association of immune-related genetic and epigenetic alterations with lupus nephritis [J]. Kidney Dis (Basel), 2022, 8(4): 286-296. DOI: 10.1159/000524937.
- [23] 李青华,宋靖荣,董焱,等. lncRNA TUG1 靶向 miR-326 对哮喘患儿气道平滑肌细胞凋亡和炎症因子的影响[J].西部医学,2021,33(8):1115-1120. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.08.006.
- [24] Li QH, Song JR, Dong Y, et al. Effect of lncRNA TUG1 targeting miR-326 on airway smooth muscle cell apoptosis and inflammatory

- factors in children with asthma [J]. Med J West China, 2021, 33 (8) : 1115-1120. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.08.006.
- [15] 李晓英, 杨丹丹, 黄辉, 等. 双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎合并急性肾损伤的效果及安全性研究 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22 (1) : 67-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.012.
- Li XY, Yang DD, Huang H, et al. The efficacy and safety of double plasma exchange in the treatment of severe lupus nephritis with acute renal injury [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2023, 22(1) : 67-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.012.
- [16] 卢发菊, 王丽, 陈永建. lncRNA TUG1 靶向调控 miR-499a-3p 对高糖诱导的足细胞损伤的作用与机制研究 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(12) : 2294-2299. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2021.12.015.
- Lu FJ, Wang L, Chen YJ. The effect and mechanism of lncRNA TUG1 on high glucose-induced podocyte damage by targeting miR-499a-3p [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2021, 38(12) : 2294-2299. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2021.12.015.
- [17] Wang W, Zhang S, Yang F, et al. Diosmetin alleviates acute kidney injury by promoting the TUG1/Nrf2/HO-1 pathway in sepsis rats [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 11(88) : 106965. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106965.
- [18] Cao HY, Li D, Wang YP, et al. The protection of NF- κ B inhibition on kidney injury of systemic lupus erythematosus mice may be correlated with lncRNA TUG1 [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 6(5) : 354-362. DOI: 10.1002/kjm2.12183.
- [19] 张照福, 李六生. 微小 RNA 与狼疮性肾炎相关性研究进展 [J]. 生命的化学, 2021, 41(6) : 1259-1264. DOI: 10.13488/j.smhx.20210040.
- Zhang ZF, Li LS. Research progress on the correlation between microRNA and lupus nephritis [J]. Chemistry of Life, 2021, 41(6) : 1259-1264. DOI: 10.13488/j.smhx.20210040.
- [20] 汤永学, 多杰. miR-444-3p 相关的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2023, 13(3) : 4800-4806. DOI: 10.12677/ACM.2023.133686.
- Tang YX, Duo J. Progress in miR-444-3p-related research [J]. Advances in Clinical Medicine, 2023, 13(3) : 4800-4806. DOI: 10.12677/ACM.2023.133686.
- [21] Min XQ, Xie Y. lncRNA CASC2 alleviates the progression of diabetic nephropathy by regulating the miR-444/SOCS2 signalling axis [J]. Kidney Blood Press Res, 2020, 45(6) : 837-849. DOI: 10.1159/000508078.
- [22] Xu Y, Jiang W, Zhong L, et al. circ-AKT3 aggravates renal ischaemia-reperfusion injury via regulating miR-444-5p/Wnt/ β -catenin pathway and oxidative stress [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(6) : 1766-1775. DOI: 10.1111/jcmm.16072.
- [23] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9) : 643-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.002.
- Nephrology Group, Pediatrics Branch of Chinese Medical Association. Evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of primary IgA nephropathy(2016) [J]. Chin J Pediatr, 2017, 55(9) : 643-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.002.
- [24] Schunk SJ, Floege J, Fliser D, et al. WNT- β -catenin signalling - a versatile player in kidney injury and repair [J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(3) : 172-184. DOI: 10.1038/s41581-020-00343-w.
- [25] 马洪波, 董燕娇, 孙琨, 等. lncRNA TUG1 吸附 microRNA-444 对狼疮肾炎小鼠肾小球系膜细胞炎症因子分泌与凋亡的影响及其机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(3) : 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.03.001.
- Ma HB, Dong YJ, Sun K, et al. Effect of lncRNA TUG1 adsorbed microRNA-444 on inflammatory factor secretion and apoptosis of glomerular mesangial cells in lupus nephritis mice and its mechanism [J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(3) : 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.03.001.

(收稿日期: 2023-07-09)

(上接 1277 页)

- [7] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2016, 29(4) : 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- [8] Palkar A, Mayo P, Singh K, et al. Serial diaphragm ultrasonography to predict successful discontinuation of mechanical ventilation [J]. Lung, 2018, 196(3) : 363-368. DOI: 10.1007/s00408-018-0106-x.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10) : 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
- [10] Haji K, Haji D, Canty DJ, et al. The impact of heart, lung and diaphragmatic ultrasound on prediction of failed extubation from mechanical ventilation in critically ill patients: A prospective observational pilot study [J]. Crit Ultrasound J, 2018, 10(1) : 13. DOI: 10.1186/s13089-018-0096-4.
- [11] Ferré A, Guillot M, Lichtenstein D, et al. Lung ultrasound allows the diagnosis of weaning-induced pulmonary oedema [J]. Intensive Care Med, 2019, 45(5) : 601-608. DOI: 10.1007/s00134-019-05573-6.
- [12] 尹万红, 王小亭, 刘大为, 等. 重症超声临床应用技术规范 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(6) : 397-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.06.004.
- Yin WH, Wang XT, Liu DW, et al. Technical specification for clinical application of critical ultrasonography [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2018, 57(6) : 397-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.06.004.
- [13] Thille AW, Richard JC, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(12) : 1294-1302. DOI: 10.1164/rccm.201208-1523CI.
- [14] Santangelo E, Mongodi S, Bouhemad B, et al. The weaning from mechanical ventilation: A comprehensive ultrasound approach [J]. Curr Opin Crit Care, 2022, 28(3) : 322-330. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000941.
- [15] Soliman SB, Ragab F, Soliman RA, et al. Chest ultrasound in prediction of weaning failure [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(7) : 1143-1147. DOI: 10.3889/oamjms.2019.277.

(收稿日期: 2023-04-19)