

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 07. 009

糖尿病防治专题

LncRNA ZEB1-AS1 和 LncRNA SOX2OT 在糖尿病肾病 患者中的表达及与肾功能的相关性研究

何德娇, 凌娜, 李正翔, 乔玲, 张淼淼, 夏露



基金项目: 湖北省医学科学项目(WJ2023M013)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院肾内科

通信作者: 夏露, E-mail: 2401802036@ qq. com

【摘要】 目的 探究长链非编码 RNA 锌指 E 盒结合同源盒蛋白 1 反义链 1(LncRNA ZEB1-AS1) 和长链非编码 RNA 性别决定相关基因簇 2 重叠转录本(LncRNA SOX2OT) 在糖尿病肾病(DN) 患者中的表达及与肾功能的相关性。方法 选取于 2021 年 11 月—2023 年 12 月在武汉大学人民医院肾内科收治的 DN 患者 106 例为 DN 组, 并根据 24 h 尿蛋白定量(24 h Upro) 水平分为正常蛋白尿亚组 43 例(<30 mg)、微量蛋白尿亚组 39 例(30 ~ <300 mg)、大量蛋白尿亚组 24 例(≥300 mg), 另选取同期医院单纯糖尿病患者 106 例作对照组, 检测患者血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平; Pearson 法分析 LncRNA ZEB1-AS1 和 LncRNA SOX2OT 与肾功能指标的相关性; Logistic 分析影响 DN 患者肾功能损伤的因素。结果 DN 组血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平低于对照组($t = 11.471$ 、 10.257 , P 均 < 0.001)。血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 比较, 正常尿蛋白亚组 > 微量尿蛋白亚组 > 大量尿蛋白亚组($F = 58.720, 117.722$, P 均 < 0.001), BUN、SCr、UA 水平比较, 正常尿蛋白亚组 < 微量尿蛋白亚组 < 大量尿蛋白亚组, 差异均有统计学意义($F = 122.493, 595.589, 53.178$, P 均 < 0.001); LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 分别与 BUN、SCr、UA 呈负相关($r = -0.487, -0.498, -0.521, -0.527, -0.515, -0.534$, P 均 < 0.001); Logistic 回归分析显示, 糖尿病病程长及高 BUN、SCr、UA 水平是影响 DN 患者肾功能损伤的危险因素 [OR(95% CI) = 1.672(1.128 ~ 2.479)、2.839(1.534 ~ 5.253)、2.754(1.512 ~ 5.017)、2.693(1.464 ~ 4.954)], 高 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 是保护因素 [OR(95% CI) = 0.875(0.798 ~ 0.959)、0.898(0.832 ~ 0.969)]。结论 血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平与 DN 患者肾功能有关, 可能是评估 DN 患者肾功能的潜在指标。

【关键词】 糖尿病肾病; 长链非编码 RNA 锌指 E 盒结合同源盒蛋白 1 反义链 1; 长链非编码 RNA 性别决定相关基因簇 2 重叠转录本; 肾功能; 相关性

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

Expression of LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT in patients with diabetic nephropathy and their correlation with renal function He Dejiao, Ling Na, Li Zhengxiang, Qiao Ling, Zhang Miaomiao, Xia Lu. Department of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Funding program: Hubei Provincial Medical Science Project(WJ2023M013)

Corresponding author: Xia Lu, E-mail: 2401802036@ qq. com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of long non-coding RNA zinc finger E-box binding homeobox protein 1 antisense chain 1 (LncRNA ZEB1-AS1) and long non-coding RNA SOX2 overlapping transcript (LncRNA SOX2OT) in patients with diabetic nephropathy (DN) and their correlation with renal function. **Methods** In this study, 106 patients with DN admitted in Department of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University from November 2021 to December 2023 were collected as the DN group, and 106 patients with simple diabetes in the hospital were regarded as the control group. Both groups were collected venous blood. The serum levels of LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT were detected. According to the renal function of DN patients, they were separated into groups. The serum levels of LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT, and renal function, blood lipids, and blood glucose levels were compared. Pearson method was applied to analyze the correlation between LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT with renal function indicators. Logistic was applied to analyze the factors affecting renal function impairment in DN patients. **Results** The serum levels of LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT in the DN group were lower than those in the control group ($t = 11.471, 10.257$ /all $P < 0.001$). The levels

of serum LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT in the normal urine protein subgroup were higher than those in the microalbuminuria subgroup and higher than those in the large urine protein subgroup ($F = 58.720, 117.722, 122.493, 595.589, 53.178$ /all $P < 0.001$). The levels of serum BUN, SCr, UA in the normal urine protein subgroup were lower than those in the microalbuminuria subgroup and lower than those in the large urine protein subgroup ($F = 122.493, 595.589, 53.178$, all $P < 0.001$). LncRNA ZEB1-AS1 was negatively correlated with BUN, SCr, UA ($r = -0.487, -0.498, -0.521, P < 0.001$), there was a negative correlation between LncRNA SOX2OT and the above indicators ($r = -0.527, -0.515, -0.534, P < 0.001$). Logistic model analysis showed that the course of diabetes, BUN, SCr and UA levels were risk factors for renal function damage in DN patients [$OR(95\% CI) = 1.672(1.128 - 2.479), 2.839(1.534 - 5.253), 2.754(1.512 - 5.017), 2.693(1.464 - 4.954)$], and high LncRNA ZEB1-AS1 and high LncRNA SOX2OT were protective factors [$OR(95\% CI) = 0.875(0.798 - 0.959), 0.898(0.832 - 0.969)$]. **Conclusion** Serum levels of LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT are related to renal function in DN patients, and may be potential indicators for evaluating renal function in DN patients.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Long non-coding RNA zinc finger E-box binding homeobox protein 1 antisense 1; Long non-coding RNA SOX2 overlapping transcript; Renal function; Correlation

糖尿病微血管并发症诱发的肾损伤称为糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN),是2型糖尿病(T2DM)最常见和最严重的并发症之一,与高发病率和病死率有关^[1-2]。DN的发病机制非常复杂,目前仍未完全了解,治疗效果不佳^[3]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是长度超过200个核苷酸的非编码RNA。通常,LncRNA通过调节各种生理过程发挥生物学功能。研究表明,LncRNA在肾脏细胞和组织水平上的表达不同,导致细胞团受损,加速肾纤维化和肾小球硬化^[4]。研究发现,过表达的长链非编码RNA锌指E盒结合同源盒蛋白1反义链1(LncRNA ZEB1-AS1)可能通过调节miR-217/MAFB轴抑制DN的肾纤维化^[5]。长链非编码RNA性别决定相关基因簇2重叠转录本(LncRNA SOX2OT)在小鼠和人类中高度保守,SOX2OT可能通过与DN中具有关键作用的各种miRNA相互作用,在DN发病机制中发挥重要作用^[6]。目前,DN患者血清中LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT表达及与肾功能的相关性尚未明确,本研究重点探索血清LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT与DN患者肾功能的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年11月—2023年12月武汉大学人民医院肾内科收治的DN患者106例为DN组,男57例、女49例,年龄40~70(57.17±9.18)岁;选取同期医院单纯糖尿病患者106例为对照组,男55例、女51例,年龄41~71(57.84±9.73)岁。根据24h尿蛋白定量(24h Upro)水平^[7]进行分组,24h Upro < 30 mg的DN患者作为正常蛋白尿亚组(43例),30 mg ~ < 300 mg的DN患者作为微量蛋白尿亚组(39例),≥300 mg的DN患者作为大量蛋白尿亚组(24例)。2组患者性别、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(伦审2021-0903),患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: ①患者持续出现微量白蛋白尿; ②患者符合DN诊断标准^[8]; ③患者所有临床资料可获得且完整。(2) 排除标准: ①慢性、急性肾小球肾炎患者; ②尿路感染患者; ③肝损伤及手术治疗患者; ④脏器功能障碍患者; ⑤近期使用免疫抑制剂治疗或使用肾毒性药物患者; ⑥恶性肿瘤者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 RT-PCR法检测血清LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT水平: 于患者入院当日采集空腹肘静脉血5 ml, 4℃条件下离心保留上层血清至干净的无菌离心管中, -80℃冷冻备用。提取血清RNA, 检测RNA浓度和纯度, 将RNA反转录至cDNA, 用cDNA作为模板进行后续RT-PCR反应, 用GAPDH作为LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT内参, 本研究所用引物序列见表1, 所有引物均由上海生工生物公司进行合成, 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT表达水平。

表1 血清LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT引物序列
Tab. 1 Serum LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT primer sequences

基因	引物序列
LncRNA ZEB1-AS1	上游: 5'-AACCTTGTTGCTAGGGACCG-3'
	下游: 5'-AGTCACTTCCCATCCCGGTT-3'
LncRNA SOX2OT	上游: 5'-GCTCGTGGCTTAGGAGATTG-3'
	下游: 5'-CTGGCAAAGCATGAGGAAGT-3'
GAPDH	上游: 5'-AGGCAAAGGAUGACAAAGGGAA-3'
	下游: 5'-UCCCCUUGUCAUCCUUUGCCU-3'

1.3.2 肾功能相关指标检测: 上述血清采用定量酶学

比色法检测血肌酐(SCr) ,生化分析仪(贝克曼 ,型号: DXC800) 检测血尿素氮(BUN) 水平 ,通过尿酸酶比色法检测血尿酸(UA) 水平。SCr、BUN、UA 试剂盒货号分别为 CB10724-Hu、CB11112-Hu、CB11113-Hu ,均购于科艾博生物公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析统计数据。计数资料以频数或率(%) 表示 ,比较采用 χ^2 检验; 正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验 ,多组间比较采用方差分析 ,两两比较采用 LSD-*t* 检验; Pearson 法分析 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 与肾功能指标的相关性; Logistic 回归分析 DN 患者肾功能损伤的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同严重程度 DN 患者临床资料比较 3 亚组 DN 患者性别、年龄、DBP、SBP、FPG、2 hPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C 等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 而糖尿病病程大量尿蛋白亚组 > 微量尿蛋白亚组 > 正常尿蛋白亚组(P 均 < 0.01) ,见表 2。

2.2 2 组血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平比较 与对照组比较 ,DN 组血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平降低(P 均 < 0.01) ,见表 3。

2.3 不同严重程度 DN 患者血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平比较 血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平正常尿蛋白亚组 > 微量尿蛋白亚组 > 大量尿蛋白亚组(P 均 < 0.01) ,见表 4。

2.4 不同严重程度 DN 患者肾功能相关指标比较 血清 BUN、SCr、UA 水平大量尿蛋白亚组 > 微量尿蛋白亚组 > 正常尿蛋白亚组(P 均 < 0.01) ,见表 5。

表 3 对照组与 DN 组血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT levels between the control group and DN group

组 别	例数	LncRNA ZEB1-AS1	LncRNA SOX2OT
对照组	106	1.00 ± 0.20	1.01 ± 0.22
DN 组	106	0.76 ± 0.08	0.78 ± 0.07
<i>t</i> 值		11.471	10.257
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 4 不同严重程度 DN 患者血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum LncRNA ZEB1-AS1 and LncRNA SOX2OT levels in patients with DN of different severity levels

组 别	例数	LncRNA ZEB1-AS1	LncRNA SOX2OT
正常尿蛋白亚组	43	0.85 ± 0.09	0.89 ± 0.08
微量尿蛋白亚组	39	0.73 ± 0.07	0.76 ± 0.07
大量尿蛋白亚组	24	0.64 ± 0.07	0.61 ± 0.06
<i>F</i> 值		58.720	117.722
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 5 不同严重程度 DN 患者肾功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of renal function related indicators in patients with DN of different severity levels

组 别	例数	BUN(mmol/L)	SCr(mmol/L)	UA(μ mol/L)
正常尿蛋白亚组	43	5.23 ± 1.02	71.24 ± 12.47	301.56 ± 32.87
微量尿蛋白亚组	39	5.82 ± 1.13	79.96 ± 13.64	343.92 ± 36.24
大量尿蛋白亚组	24	9.75 ± 1.49	201.41 ± 22.87	397.25 ± 43.17
<i>F</i> 值		122.493	595.589	53.178
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 LncRNA ZEB1-AS1 和 LncRNA SOX2OT 与肾功能指标的相关性 经 Pearson 法分析发现 , LncRNA

表 2 不同严重程度 DN 患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data of DN patients with different severity levels

项 目		正常尿蛋白亚组($n = 43$)	微量尿蛋白亚组($n = 39$)	大量尿蛋白亚组($n = 24$)	F/χ^2 值	<i>P</i> 值
性别 [例(%)]	男	23(53.49)	21(53.85)	13(54.17)	0.003	0.999
	女	20(46.51)	18(46.15)	11(45.83)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		56.78 ± 9.05	57.74 ± 9.21	56.93 ± 9.16	0.123	0.884
糖尿病病程($\bar{x} \pm s$,年)		6.35 ± 1.02	7.16 ± 1.24	10.83 ± 1.97	87.377	<0.001
SBP($\bar{x} \pm s$,mmHg)		122.64 ± 13.55	124.81 ± 13.61	123.31 ± 13.58	0.268	0.766
DBP($\bar{x} \pm s$,mmHg)		78.65 ± 8.74	79.52 ± 8.92	78.49 ± 8.85	0.138	0.871
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		8.36 ± 1.64	8.24 ± 1.58	8.41 ± 1.79	0.093	0.911
2 hPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		12.36 ± 2.16	12.54 ± 2.28	12.68 ± 2.35	0.166	0.847
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		4.52 ± 0.67	4.64 ± 0.71	4.58 ± 0.69	0.310	0.734
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		1.82 ± 0.12	1.78 ± 0.16	1.84 ± 0.18	1.352	0.263
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		1.09 ± 0.09	1.11 ± 0.13	1.14 ± 0.15	1.326	0.270
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		2.75 ± 0.34	2.79 ± 0.31	2.76 ± 0.38	0.149	0.862

ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 分别与 BUN、SCr、UA 呈负相关($P < 0.01$) ,见表 6。

表 6 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 与肾功能指标的相关性分析

Tab. 6 Correlation analysis between LncRNA ZEB1-AS1 , LncRNA SOX2OT and renal function indicators

指标	LncRNA ZEB1-AS1		LncRNA SOX2OT	
	r 值	P 值	r 值	P 值
BUN	-0.487	<0.001	-0.527	<0.001
SCr	-0.498	<0.001	-0.515	<0.001
UA	-0.521	<0.001	-0.534	<0.001

2.6 Logistic 回归分析 DN 患者肾功能损伤的影响因素 以 DN 患者肾功能损伤为因变量(尿蛋白正常 = 0、不正常 = 1) ,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:糖尿病病程长及高 BUN、SCr、UA 水平是影响 DN 患者肾功能损伤的危险因素 ,高 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 是保护因素($P < 0.01$) ,见表 7。

表 7 Logistic 回归分析 DN 患者肾功能损伤的影响因素

Tab. 7 Logistic regression analysis of the influencing factors of renal function impairment in DN patients

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
糖尿病病程长	0.514	0.201	6.540	0.011	1.672	1.128 ~ 2.479
BUN 高	1.043	0.314	11.043	<0.001	2.839	1.534 ~ 5.253
SCr 高	1.013	0.306	10.960	<0.001	2.754	1.512 ~ 5.017
UA 高	0.991	0.311	10.147	0.001	2.693	1.464 ~ 4.954
LncRNA ZEB1-AS1 高	-0.134	0.047	8.072	0.004	0.875	0.798 ~ 0.959
LncRNA SOX2OT 高	-0.108	0.039	7.610	0.006	0.898	0.832 ~ 0.969

3 讨论

DN 是糖尿病患者持续高血糖所致的微血管疾病并发症之一 20% ~ 40% 的糖尿病患者有 DN ,严重影响糖尿病患者的生存和预后。在过去的 20 年中 ,DN 的发病率和病死率在世界范围内迅速增加 ,除了给患者带来健康问题外 ,还给社会带来了沉重的负担。目前 ,DN 的临床干预主要以控制高血糖、高血压等危险因素为主 ,侧重于缓解症状和延缓 DN 的进展 ,但疗效有限^[9]。DN 的特征是蛋白尿 ,即尿液中白蛋白排泄增加。DN 的发展经历几个不同的阶段 ,最初 ,肾单位在肾小球水平出现功能改变 ,从肾小球高滤过和高灌注开始;然后 ,肾小球基底膜增厚 ,肾小球内高血压导致肾小球肥大和硬化 ,细胞外基质积聚引起系膜扩张^[10]。DN 的发生和发展可能是由炎症反应、代谢和血流动力学之间的相互作用引起的 ,这导致高血糖条件下肾小球损伤和分子修饰增加。DN 的发病机制复

杂 ,现有治疗方法效果有限。因此 ,探索新的标志物在 DN 患者中的表达及与肾功能关系的研究有助于寻找潜在的治疗靶点 ,并提供新的治疗选择^[11]。

LncRNA 的长度超过 200 个核苷酸 ,是一类不被翻译成蛋白质的 RNA。由于功能不同 ,LncRNA 在表观遗传调控、细胞周期调控、细胞增殖调控等生物过程中发挥着越来越重要的作用。LncRNA 通过与 miRNA 结合 ,作为竞争性内源性 RNA ,降低 miRNA 活性 ,从而增加 miRNA 靶向基因表达^[12]。LncRNA ZEB1-AS1 通常驻留在细胞核中 ,基因组位置位于 10 号染色体的短臂 ,在子宫内膜、甲状腺和卵巢中显著表达。LncRNA ZEB1-AS1 在恶性和非恶性疾病的病理生理学中具有多种功能。它对 EMT 的主调节因子 ZEB1 具有重要的调节作用^[13]。Wang 等^[14] 研究证明 ,LncRNA ZEB1-AS1 被 p53 抑制导致 DN 肾纤维化 ,LncRNA ZEB1-AS1 和 ZEB1 轴可能与人 DN 中的肾纤维化有关。Song 等^[15] 研究发现 ,过表达的 LncRNA ZEB1-AS1 可能通过调节 miR-217/MAFB 轴来抑制 DN 中的肾纤维化 ,本研究发现 ,DN 患者血清 LncRNA ZEB1-AS1 水平降低 ,提示 LncRNA ZEB1-AS1 水平可能与 DN 有关。研究进一步发现 ,大量尿蛋白患者血清 LncRNA ZEB1-AS1 水平最低 ,且糖尿病病程、BUN、SCr、UA 水平最高 ,说明随着 DN 患者肾功能受损 ,血清 LncRNA ZEB1-AS1 水平逐渐降低 ,并且肾功能相关指标 BUN、SCr、UA 等水平逐渐升高 ,患者病情加重 ,病程时间延长 ,可能会进展为肾纤维化。研究发现 ,LncRNA ZEB1-AS1 可以调节 miR-142-5p/PTEN 信号通路 ,抑制炎症反应、氧化应激从而抑制 DN 进展^[16] ,这一结果与本研究结果相似 ,说明 LncRNA ZEB1-AS1 可能是有效治疗 DN 的潜在靶点。通过相关性分析可知 ,LncRNA ZEB1-AS1 分别与糖尿病病程、BUN、SCr、UA 呈负相关 ,并且 Logistic 分析发现 ,高水平 LncRNA ZEB1-AS1 是影响 DN 患者肾功能损伤的保护因素 ,说明 LncRNA ZEB1-AS1 水平越低患者肾功能损伤越重 ,提示其与 DN 患者肾功能有密切关系。

Chen 等^[17] 研究表明 ,LncRNA SOX2OT 在链脲佐菌素诱导的 DN 小鼠和高糖(HG)诱导的小鼠系膜细胞中均显著下调 ,LncRNA SOX2OT 的过表达能够减少对自噬的抑制 ,减轻 DN 诱导的肾损伤 ,显著抑制系膜细胞的增殖和纤维化 ,证明 LncRNA SOX2OT 通过调节 Akt/mTOR 介导的自噬来缓解 DN 的发病机制 ,可能为 DN 治疗提供新的靶点。肾小管损伤是 DN 的主要特征 ,Ye 等^[18] 研究证实 ,在 HG 培养的人肾-2(HK-2) 细胞中 ,LncRNA SOX2OT 和沉默信息调节因子 1(SIRT1) 的水平下调。本研究发现 ,DN 患者血清中

LncRNA SOX2OT 水平低于对照组,提示血清 LncRNA SOX2OT 水平可能与 DN 的发生过程有关,与上述研究结果相同。叉头盒 A2 (Foxa2) 介导的 LncRNA SOX2OT 上调通过促进 SIRT1 表达减少肾小管上皮细胞 (RTEC) 的氧化应激和细胞凋亡,从而缓解 DN 进展。Zhang 等^[19] 研究报道,LncRNA SOX2OT 过表达显著缓解了 HG 诱导的人足细胞 (HPCs) 损伤和自噬,LncRNA SOX2OT 过表达通过 miR-9/SIRT1 轴的自噬诱导减轻 HG 诱导的足细胞损伤。本研究发现,血清 LncRNA SOX2OT 水平在不同肾功能患者中的表达水平存在明显差异,并随着肾功能损伤程度的增加,血清 LncRNA SOX2OT 水平依次降低。通过相关性及 Logistic 回归分析发现,LncRNA SOX2OT 与糖尿病病程、BUN、SCr、UA 呈负相关,并且高水平的 LncRNA SOX2OT 是 DN 患者肾功能损伤的保护因素,说明 LncRNA SOX2OT 可能参与了肾功能损伤过程,对 DN 患者肾功能有一定的影响。本研究结果与 Hussein^[20] 研究结果趋势相一致,其研究表明 LncRNA SOX2OT 在胰岛 β 细胞功能障碍、肾病、视网膜病变、心肌病和周围神经病变等糖尿病相关并发症中均下调。

综上, DN 患者血清 LncRNA ZEB1-AS1、LncRNA SOX2OT 水平降低,二者与肾功能受损有一定关系,可能是 DN 肾功能损伤的潜在治疗靶点。本研究不够深入,纳入病例数较少,分析结果可能有所偏倚,下一步研究应增加样本量进一步验证。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

何德娇: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 凌娜、李正翔: 实施研究过程, 资料搜集整理; 乔玲、张森森: 进行统计学分析; 夏露: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

参考文献

[1] Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18 (6): 147916412110588561-15. DOI: 10.1177/14791641211058856

[2] Jin Q, Liu T, Qiao Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: Role of polyphenols [J]. *Front Immunol* 2023, 14 (1): 1185317. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1185317.

[3] Samsu N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021 (1): 1497449. DOI: 10.1155/2021/1497449.

[4] Wu Q, Huang F. LncRNA H19: A novel player in the regulation of diabetic kidney disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023, 14 (1): 1238981. DOI: 10.3389/fendo.2023.1238981.

[5] Song Y, Miao C, Wang J. LncRNA ZEB1-AS1 inhibits renal fibrosis in diabetic nephropathy by regulating the miR-217/MAFB axis [J]. *RSC Adv*, 2019, 9 (52): 30389-30397. DOI: 10.3389/fendo.2023.1238981.

[6] Zhang X, Shang J, Wang X, et al. Microarray analysis reveals long non-coding RNA SOX2OT as a novel candidate regulator in diabetic nephropathy [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18 (6): 5058-5068. DOI: 10.3892/mmr.2018.9534.

[7] 郝隽, 张瑞, 郝恬. 尿微量白蛋白/尿肌酐比值及 25-(OH) D3 水平与糖尿病肾病患者肾功能损伤程度的关系 [J]. *海南医学* 2023, 34 (9): 1286-1290. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.09.016.

[8] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37 (3): 255-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.

[9] Chen J, Ou Z, Gao T, et al. Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156 (1): 113953. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113953.

[10] Erekat NS. Programmed cell death in diabetic nephropathy: A review of apoptosis, autophagy and necroptosis [J]. *Med Sci Monit* 2022, 28 (1): e937766. DOI: 10.12659/MSM.937766.

[11] Li M, Deng L, Xu G. METTL14 promotes glomerular endothelial cell injury and diabetic nephropathy via m6A modification of α-klotho [J]. *Mol Med*, 2021, 27 (1): 106. DOI: 10.1186/s10020-021-00365-5.

[12] Li YZ, Zhu HC, Du Y, et al. Silencing lncRNA SLC16A1-AS1 induced ferroptosis in renal cell carcinoma through miR-143-3p/SLC7A11 signaling [J]. *Technol Cancer Res Treat* 2022, 21 (1): 1-20. DOI: 10.1177/15330338221077803.

[13] Ghafouri-Fard S, Askari A, Behzad Moghadam K, et al. A review on the role of ZEB1-AS1 in human disorders [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 245 (1): 154486. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154486.

[14] Wang J, Pan J, Li H, et al. lncRNA ZEB1-AS1 was suppressed by p53 for renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12 (1): 741-750. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.07.012.

[15] Song Y, Miao C, Wang J. LncRNA ZEB1-AS1 inhibits renal fibrosis in diabetic nephropathy by regulating the miR-217/MAFB axis [J]. *RSC Adv* 2019, 9 (52): 30389-30397. DOI: 10.1039/c9ra05602e.

[16] 刘德凤, 胡范玲. 间充质干细胞外泌体 lncRNA ZEB1-AS1 通过靶向 miR-142-5p/PTEN 调控糖尿病性肾病 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39 (8): 695-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20221210-00686.

[17] Chen K, Yu B, Liao J. LncRNA SOX2OT alleviates mesangial cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via Akt/mTOR-mediated autophagy [J]. *Mol Med* 2021, 27 (1): 71. DOI: 10.1186/s10020-021-00310-6.

[18] Ye G, Hu ML, Xiao L. Forkhead box A2-mediated lncRNA SOX2OT up-regulation alleviates oxidative stress and apoptosis of renal tubular epithelial cells by promoting SIRT1 expression in diabetic nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2023, 28 (3): 196-207. DOI: 10.1111/nep.14139.

[19] Zhang Y, Chang B, Zhang J, et al. LncRNA SOX2OT alleviates the high glucose-induced podocytes injury through autophagy induction by the miR-9/SIRT1 axis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 110 (1): 104283. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104283.

[20] Hussein RM. Long non-coding RNAs: The hidden players in diabetes mellitus-related complications [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, 17 (10): 102872. DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102872.

(收稿日期: 2024 - 03 - 12)