

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.008

论著·临床

血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平与老年糖尿病肾病患者肾脏损伤及预后的相关性

赵辽辽, 曹丽, 常露元, 刘瑜瑜, 思雅芳



基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2019-YBSF-568)

作者单位: 719000 陕西榆林, 西安交通大学第一附属医院榆林医院肾病学科

通信作者: 常露元, E-mail: 1002395814@qq.com

【摘要】目的 探讨血清长链非编码 RNA(LncRNA)无远端同源框 6 反义 RNA 1(Dlx6os1)、LncRNA 牛磺酸上调基因 1(TUG1)水平与老年糖尿病肾病(DN)患者肾脏损伤及预后的相关性。**方法** 选取 2019 年 1 月—2021 年 1 月西安交通大学第一附属医院榆林医院肾病学科收治的老年 DN 患者 201 例作为 DN 组,同期单纯 T2DM 患者 112 例作为单纯 T2DM 组,同期体检健康的老年人 105 例作为健康对照组,随访 3 年根据预后将老年 DN 患者分为不良预后亚组(61 例)和良好预后亚组(140 例)。检测血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 和肾脏损伤指标[计算肾小球滤过率(eGFR)、尿白蛋白肌酐比(UACR)]水平;采用 Spearman 相关系数分析血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平与老年 DN 患者肾损伤的相关性;以老年 DN 患者预后为因变量,建立多因素非条件 Logistic 回归模型分析其影响因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平对其的预测价值。**结果** 健康对照组、单纯 T2DM 组、DN 组血清 LncRNA Dlx6os1 和 UACR 水平依次升高,血清 LncRNA TUG1 和 eGFR 依次降低($F/P=870.484/<0.001, 566.671/<0.001, 271.117/<0.001, 196.722/<0.001$);Spearman 相关性显示,老年 DN 患者血清 LncRNA Dlx6os1 水平与 eGFR 呈负相关、与 UACR 呈正相关($r/P=-0.816/<0.001, 0.809/<0.001$),血清 LncRNA TUG1 水平与 eGFR 呈正相关、与 UACR 呈负相关($r/P=0.832/<0.001, -0.806/<0.001$);随访截至 2024 年 1 月,老年 DN 患者 201 例不良预后发生率为 30.35%(61/201);多因素非条件 Logistic 回归显示,慢性肾脏病 ≥ 4 期、UACR 升高、LncRNA Dlx6os1 升高为老年 DN 患者不良预后的独立危险因素[$OR(95\%CI)=5.758(1.480\sim 22.401), 1.013(1.005\sim 1.022), 1.426(1.201\sim 1.693)$],eGFR 升高、LncRNA TUG1 升高为保护因素[$OR(95\%CI)=0.958(0.939\sim 0.978), 0.418(0.254\sim 0.689)$];ROC 曲线显示,血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 及二者联合预测老年 DN 患者不良预后的 AUC 分别为 0.774、0.777、0.852,二者联合预测的 AUC 最大($Z/P=2.930/0.003, 3.335/0.001$)。**结论** 老年 DN 患者血清 LncRNA Dlx6os1 水平升高、LncRNA TUG1 水平降低,与肾脏损伤加重和不良预后风险增加有关,血清 LncRNA Dlx6os1 联合 LncRNA TUG1 水平预测老年 DN 患者不良预后的效能较高。

【关键词】 糖尿病肾病;长链非编码 RNA;无远端同源框 6 反义 RNA 1;牛磺酸上调基因 1;肾脏损伤;预后;老年人

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

Correlation of serum LncRNA Dlx6os1 and LncRNA TUG1 levels with renal injury and prognosis in elderly patients with diabetic nephropathy Zhao Liaoliao, Cao Li, Chang Luyuan, Liu Yuyu, Si Yafang. Department of Nephrology, Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Province, Yulin 719000, China

Funding program: Shaanxi Province Key R&D Program Project (2019-YBSF-568)

Corresponding author: Chang Luyuan, E-mail: 1002395814@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum long non-coding RNA (LncRNA) distal-less homeobox 6 antisense RNA 1 (Dlx6os1), LncRNA taurine up-regulated gene 1 (TUG1) levels and renal injury and prognosis in elderly diabetic nephropathy (DN) patients. **Methods** Two hundred and one elderly DN patients admitted to the Department of Nephrology, Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2019 to January 2021 were selected as the DN group, 112 patients with pure T2DM during the same period as the pure T2DM group, and 105 healthy elderly people with physical examination during the same period as the control group, and the elderly DN patients were divided into a poor prognosis subgroup (61 cases) according to the 3-year prognosis and a good prognosis subgroup (140 cases). The levels of serum LncRNA Dlx6os1, LncRNA TUG1 and renal injury indicators [estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin creatinine ratio (UACR)] were detected; the correlation between the levels of serum

LncRNA Dlx6os1 and LncRNA TUG1 and renal injury of the elderly patients with DN was analyzed using Spearman's correlation coefficient; a multifactorial unconditional Logistic regression model to analyze the influence factors with the elderly DN patients' prognosis as the dependent variable, a multifactorial unconditional Logistic regression model was established to analyze the influencing factors, and the predictive value of serum LncRNA Dlx6os1 and LncRNA TUG1 levels was evaluated by plotting the receiver operating characteristics (ROC) curves. **Results** Serum LncRNA Dlx6os1 and UACR levels were sequentially increased and serum LncRNA TUG1 and eGFR were sequentially decreased in the control, T2DM-only, and DN groups ($F/P=870.484/ <0.001, 566.671/ <0.001, 271.117/ <0.001, 196.722/ <0.001$); Spearman's correlation showed that serum LncRNA Dlx6os1 levels were negatively correlated with eGFR and positively correlated with UACR in elderly DN patients ($r/P= -0.816/ <0.001, 0.809/ <0.001$), and serum LncRNA TUG1 levels were positively correlated with eGFR and negatively correlated with UACR ($r/P=0.832/ <0.001, -0.806/ <0.001$); Follow-up as of January 2024, the incidence of poor prognosis in 201 cases of elderly DN patients was 30.35% (61/201); multifactorial unconditional logistic regression showed that chronic kidney disease stage 4, high UACR, and high LncRNA Dlx6os1 were the independent risk factors for poor prognosis in elderly DN patients [$OR (95\% CI)=5.758 (1.480 - 22.401), 1.013 (1.005 - 1.022), 1.426 (1.201 - 1.693)$], and high eGFR and high LncRNA TUG1 were the independent protective factors [$OR (95\% CI)=0.958 (0.939 - 0.978), 0.418 (0.254 - 0.689)$]; ROC curves showed that the AUCs of serum LncRNA Dlx6os1, LncRNA TUG1, and the combination of the two for predicting poor prognosis in elderly DN patients were 0.774, 0.777, and 0.852, respectively, and the AUCs for the combination of the two were the largest ($Z/P=2.930/0.003, 3.335/0.001$). **Conclusion** Elevated serum LncRNA Dlx6os1 levels and reduced LncRNA TUG1 levels in elderly DN patients are associated with increased risk of aggravated renal injury and poor prognosis, and serum LncRNA Dlx6os1 in combination with LncRNA TUG1 levels are of high value for predicting poor prognosis in elderly DN patients.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Long non-coding RNA; Distal-less homeobox 6 antisense RNA 1; Taurine up-regulated gene 1; Kidney injury; Prognosis; Elderly

糖尿病是以高糖为特征的代谢性疾病,2020 年我国 2.604 亿老年人口中超过 30% 为糖尿病患者,其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 占比超过 95%^[1-2]。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的主要微血管并发症,严重威胁糖尿病患者生命安全^[3]。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 能通过调控多种机制参与 DN 的发生发展^[4]。无远端同源框 6 反义 RNA 1 (distal-less homeobox 6 antisense RNA 1, Dlx6os1) 是首个报道参与器官发生并在神经细胞发育中发挥作用的 LncRNA,在 DN 大鼠模型中高表达,并促进 DN 细胞纤维化和炎症反应^[5]。牛磺酸上调基因 1 (taurine up-regulated gene 1, TUG1) 是最早鉴定参与人类疾病的 LncRNA 之一,在 DN 大鼠中低表达,能抑制 DN 细胞纤维化^[6]。然而,关于血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平与老年 DN 患者肾脏损伤及预后的相关性鲜见报道,本文对其进行研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2019 年 1 月—2021 年 1 月西安交通大学第一附属医院榆林医院肾病学科收治的老年 DN 患者 201 例作为 DN 组,女 63 例,男 138 例,年龄 65 ~ 90 (75.28 ± 6.21) 岁;T2DM 病程 32 ~ 219 个月,中位数 87.00 (63.00, 127.00) 个月;慢性肾脏病分期^[7]:1 期 49 例,2 期 69 例,3 期 55 例,4 期 28 例。选择同期单纯 T2DM 患者 112 例作为单纯 T2DM

组,女 35 例,男 77 例,年龄 65 ~ 88 (74.80 ± 5.27) 岁;T2DM 病程 4 ~ 63 个月,中位数 27.00 (13.50, 42.00) 个月。另选择同期体检健康的老年人 105 例作为健康对照组,女 33 例,男 72 例,年龄 65 ~ 83 (74.76 ± 6.07) 岁。3 组性别、年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (2024033),受试者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;②符合 T2DM^[8] 和 DN^[9] 诊断标准;③临床病历完整。(2) 排除标准:① DN 患者已发展为终末期肾病 (ESRD),慢性肾脏病分期 5 期或接受透析治疗;②多囊肾等先天性肾病或合并过敏性紫癜肾炎、狼疮性肾炎、肾病综合征等其他肾疾病;③1 型糖尿病等其他糖尿病类型;④妊娠及哺乳期妇女;⑤近期使用肾毒性药物;⑥恶性肿瘤;⑦血液系统疾病;⑧伴有尿路损伤、感染或梗阻等影响蛋白尿疾病;⑨不能接受随访或失访的老年 DN 患者;⑩自身免疫性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平检测:于患者入院次日、体检者于体检日清晨采集空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血液上清液。取部分血清加入 Trizol 试剂 [翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司,货号 19201ES60] 提取总 RNA,紫外分光光度计 (美国 Quawell, 型号 Q5000) 鉴定其合格后,利用北京兴怡雅创生物技术有限公司提供的 LnRcute LncRNAcDNA 第

一链合成试剂(货号 KR202)转录合成 cDNA。参考荧光定量 PCR 试剂(北京百奥莱博科技有限公司,货号 WE0147-NAB)说明书进行扩增,2 × Super TaqMan OneStep Buffer 12.5 μl、上游引物 0.5 μl、下游引物 0.5 μl、Probe 0.5 μl、Super OneStep Enzyme 1 μl、cDNA 1 μl、RNase-Free Water 补充至 25 μl;反应条件:逆转录 40 °C 20 min 循环 1 次,PCR 预变性 90 °C 5 min 循环 1 次,变性 95 °C 15 s、退火/延伸 60 °C 45 s,共计循环 40 次。以 GAPDH 为内参,上游引物:5'-CTGATGCCCCATGTTTCGT-3',下游引物 5'-GCAGGAGGCAT-TGCTGATGA-3', LncRNA Dlx6os1 上游引物:5'-GT-TCTTATTCCAGCCATTGACCTT-3',下游引物 5'-AACTCCTAATTCCTTCTTCTACCT-3'; LncRNA TUG1 上游引物:5'-AAGCACAGTGCAACACCAAG-3',下游引物 5'-CAGATGGTGCCAGCAATAGA-3',以 2^{-ΔΔCT} 法计算 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 表达水平。

1.3.2 肾脏损伤指标水平检测:于患者入院次日、体检者于体检日清晨采集空腹肘静脉血 3 ml 和中段尿液,离心留取血液和尿液上清液。上述血液和尿液上清液使用肌酐 PA 速率比色法试剂(上海雅吉生物科技有限公司,货号 L1189)检测血清和尿液肌酐水平,尿白蛋白免疫比浊法试剂(深圳市拓普生物科技有限公司,货号 E038-1-1)检测尿白蛋白水平。根据简化 MDRD 方程^[10]计算 eGFR = 170 × 肌酐(μmol/L) - 1.234 × (年龄) - 0.179 × (0.79 女性);计算尿白蛋白肌酐比(urinary albumin to creatinine ratio, UACR) = 尿白蛋白(mg/L)/尿肌酐(g/L)。

1.3.3 预后及分组:通过电话或门诊复查对老年 DN 患者随访 3 年,随访起始于 2019 年 1 年,截至 2024 年 1 月。根据是否发展为 ESRD(eGFR < 15 ml · min⁻¹ · 1.73m⁻²或透析治疗)将老年 DN 患者分为不良和良好预后亚组^[11]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 Student's *t* 或 One Way Anova 检验,多组间两两比较采用 LSD 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较行 χ^2 检验; Spearman 相关系数分析血清 LncRNA

Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平与老年 DN 患者肾损伤的相关性;多因素 Logistic 回归模型分析老年 DN 患者预后的影响因素;应用 MedCalc19.3.1 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平预测老年 DN 患者不良预后的效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 和肾脏损伤指标水平比较 健康对照组、单纯 T2DM 组、DN 组血清 LncRNA Dlx6os1 和 UACR 水平依次升高,血清 LncRNA TUG1 和 eGFR 依次降低,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),见表 1。

2.2 血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平与老年 DN 患者肾损伤的相关性 Spearman 相关性分析显示,老年 DN 患者血清 LncRNA Dlx6os1 水平与 eGFR 呈负相关,与 UACR 呈正相关(*r_s* = -0.816、0.809, *P* 均 < 0.001);血清 LncRNA TUG1 水平与 eGFR 呈正相关,与 UACR 呈负相关(*r_s* = 0.832、-0.806, *P* 均 < 0.001)。

2.3 不同预后老年 DN 患者临床资料比较 截至 2024 年 1 月,201 例老年 DN 患者有 61 例进展为 ESRD,不良预后发生率为 30.35% (61/201)。不良预后亚组患者慢性肾脏病 ≥ 4 期比例、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血肌酐(SCr)高于良好预后亚组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),2 亚组性别、年龄、T2DM 病程、吸烟、血压、DN 家族史、空腹血糖(FPG)、血脂四项、白蛋白(Alb)比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.4 DN 组中 2 亚组血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 和肾脏损伤指标水平比较 与良好预后亚组比较,不良预后亚组患者血清 LncRNA Dlx6os1 和 UACR 水平升高,血清 LncRNA TUG1 和 eGFR 降低,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),见表 3。

2.5 老年 DN 患者不良预后的多因素非条件 Logistic 回归分析 以老年 DN 患者预后(不良/良好 = 1/0)为因变量,上述结果中有差异项目[慢性肾脏病 ≥ 4 期(是/否 = 1/0)、HbA_{1c}、SCr、eGFR、UACR、LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1(连续变量均原值录入,血肌酐与 eGFR 为衍生关系,故不纳入血肌酐)]为自变量,建

表 1 3 组血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 和肾脏损伤指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum LncRNA Dlx6os1, LncRNA TUG1, and kidney injury index levels among three groups

组别	例数	LncRNA Dlx6os1	LncRNA TUG1	eGFR(ml · min ⁻¹ · 1.73m ⁻²)	UACR(mg/g)
健康对照组	105	1.01 ± 0.06	1.04 ± 0.16	109.25 ± 7.32	7.36 ± 3.57
单纯 T2DM 组	112	1.49 ± 0.20	0.72 ± 0.15	92.00 ± 7.12	22.24 ± 6.60
DN 组	201	2.21 ± 0.32	0.50 ± 0.11	63.01 ± 23.71	100.44 ± 63.61
<i>F</i> 值		870.484	566.671	271.117	196.722
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不良预后亚组与良好预后亚组患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data between poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup patients

项目		良好预后亚组 (n = 140)	不良预后亚组 (n = 61)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	93 (66.43)	45 (73.77)	1.064	0.302
	女	47 (33.57)	16 (26.23)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		74.73 \pm 6.20	76.56 \pm 6.09	1.932	0.055
T2DM 病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)		91.90 \pm 42.06	105.36 \pm 49.84	1.843	0.068
慢性肾脏病 ≥ 4 期 [例 (%)]		10 (7.14)	18 (29.51)	17.726	<0.001
吸烟 [例 (%)]		42 (30.00)	24 (39.34)	1.682	0.195
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		146.12 \pm 19.36	149.77 \pm 7.94	1.894	0.060
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		86.59 \pm 12.80	89.67 \pm 9.37	1.695	0.092
DN 家族史 [例 (%)]		14 (10.00)	11 (18.03)	2.517	0.113
基础病 [例 (%)]	高血压	32 (22.86)	22 (36.07)	3.773	0.052
	高脂血症	11 (7.86)	8 (13.11)	1.372	0.241
	冠心病	11 (7.86)	10 (16.39)	3.309	0.069
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		9.27 \pm 1.52	9.78 \pm 1.72	1.964	0.052
HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %)		7.63 \pm 1.09	8.37 \pm 1.32	4.160	<0.001
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		5.11 \pm 1.50	5.26 \pm 1.79	0.583	0.562
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.89 \pm 0.67	2.02 \pm 0.63	1.288	0.199
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.15 \pm 0.25	1.14 \pm 0.28	0.274	0.784
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		2.87 \pm 0.66	2.99 \pm 0.55	1.265	0.207
SCr ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)		163.00 \pm 42.10	198.96 \pm 72.73	3.607	0.001
Alb ($\bar{x} \pm s$, g/L)		34.38 \pm 4.63	32.67 \pm 6.76	1.804	0.075

表 3 2 亚组 DN 患者血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 和肾脏损伤指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum LncRNA Dlx6os1, LncRNA TUG1, and renal injury index levels in two subgroups of DN patients

组别	例数	LncRNA Dlx6os1	LncRNA TUG1	eGFR ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	UACR (mg/g)
良好预后亚组	140	2.12 \pm 0.30	0.53 \pm 0.10	69.78 \pm 20.09	85.31 \pm 49.92
不良预后亚组	61	2.43 \pm 0.27	0.42 \pm 0.10	47.48 \pm 24.24	135.16 \pm 77.15
t 值		6.935	7.154	6.303	5.465
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

立非条件 Logistic 回归模型,结果显示,慢性肾脏病 ≥ 4 期、UACR 升高、LncRNA Dlx6os1 升高为老年 DN 患者不良预后的独立危险因素,eGFR 升高、LncRNA TUG1 升高为保护因素 ($P < 0.01$),见表 4。

2.6 血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平预测老年 DN 患者不良预后的价值 绘制血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平预测老年 DN 患者不良预后的价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 及二者联合预测老年 DN 患者不良预后的 AUC 分别为 0.774、0.777、0.852,二者联合预测的 AUC 最大,差异有统计学意义 ($Z = 2.930, 3.335, P = 0.003, 0.001$),见表 5、图 1。

3 讨论

DN 作为慢性进展性疾病,即使积极应用药物控制血糖、血压和降低尿蛋白,仍有 20% ~ 30% 患者会发生 ESRD,进而增加 DN 患者心脑血管疾病和全因死亡风险^[12-13]。老年 DN 患者因糖尿病知晓率低、治疗依从性差、伴存多种心血管疾病危险因素、日常生活活

表 4 老年 DN 患者不良预后的多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of poor prognosis in elderly DN patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
慢性肾脏病 ≥ 4 期	1.751	0.693	6.380	0.012	5.758	1.480 ~ 22.401
HbA _{1c} 高	0.449	0.230	3.806	0.051	1.565	0.998 ~ 2.457
eGFR 高	-0.043	0.010	17.188	<0.001	0.958	0.939 ~ 0.978
UACR 高	0.013	0.004	9.062	0.003	1.013	1.005 ~ 1.022
LncRNA Dlx6os1 高	0.355	0.087	16.442	<0.001	1.426	1.201 ~ 1.693
LncRNA TUG1 高	-0.872	0.254	11.742	<0.001	0.418	0.254 ~ 0.689

表 5 血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平预测老年 DN 患者不良预后的价值

Tab. 5 The value of serum LncRNA Dlx6os1 and LncRNA TUG1 levels in predicting poor prognosis in elderly DN patients

指标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
LncRNA Dlx6os1	2.18	0.774	0.710 ~ 0.830	0.820	0.621	0.441
LncRNA TUG1	0.45	0.777	0.713 ~ 0.832	0.639	0.764	0.404
二者联合		0.852	0.796 ~ 0.898	0.836	0.743	0.579

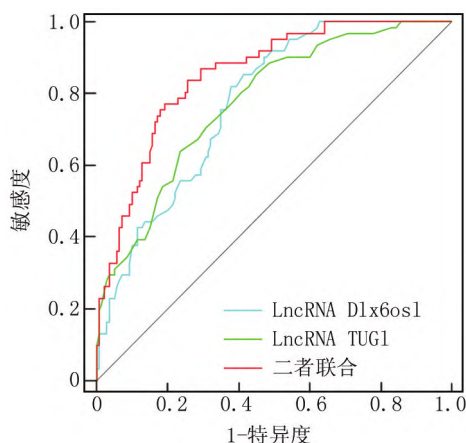


图 1 血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平预测老年 DN 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting poor prognosis in elderly DN patients based on serum LncRNA Dlx6os1 and LncRNA TUG1 levels

动力受限等原因,更容易出现肾脏损伤加重,导致严重不良后果^[14]。本研究中 30.35% 的老年 DN 患者出现不良预后,稍高于董小伟等^[15]报道的 26.25%,考虑与本研究 DN 患者均为老年人有关。

肾脏损伤是 DN 的重要临床表现,以 eGFR 进行性降低和/或持续性蛋白尿(UACR 升高)为主要临床表现^[14]。本研究结果显示,健康对照组、单纯 T2DM 组、DN 组 eGFR 依次降低和 UACR 依次升高,且均能独立影响老年 DN 患者预后。说明 DN 患者肾脏明显损伤,且不良预后风险随着肾脏损伤加重而增加,符合其病理变化结果。LncRNA 是长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,能通过调控微小 RNA(miRNA)在转录和转录后水平上调控多种生物活性,已被证实参与糖尿病及 DN 等的发生发展^[4]。LncRNA Dlx6os1 定位于人染色体 7q21.3,有学者发现,LncRNA Dlx6os1 在高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞中高表达,且 LncRNA Dlx6os1 靶向的 mRNA 在凋亡和炎症反应相关途径中富集,进一步实验发现敲低 LncRNA Dlx6os1 能抑制小鼠肾小球系膜细胞炎症反应和纤维化^[16]。高糖诱导的足细胞损伤模型中,抑制 LncRNA Dlx6os1 能减少足细胞凋亡^[17]。高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞模型中,抑制 LncRNA Dlx6os1 能减轻肾小球系膜细胞纤维化和炎症反应^[5]。一项临床研究报告,血清 LncRNA Dlx6os1 水平可能作为 DN 诊断的生物标志物^[18]。本研究结果显示,老年 DN 患者血清 LncRNA Dlx6os1 水平升高,与 eGFR 呈负相关,与 UACR 呈正相关,是不良预后的独立危险因素,说明血清 LncRNA

Dlx6os1 水平升高与肾脏损伤加重及不良预后风险增加有关。分析原因,LncRNA Dlx6os1 能靶向 miR-346 激活糖原合酶激酶-3 β ,过度活化的糖原合酶激酶-3 β 能产生多种促炎因子损伤肾小管、肾小球,加速肾小管、肾小球细胞凋亡和纤维化,导致肾脏损伤加重和不良预后风险增加^[19]。同时 LncRNA Dlx6os1 还能上调环磷腺苷反应元件结合蛋白,增加促炎因子、促纤维化基因和促凋亡基因表达,加剧肾脏炎症反应、纤维化和凋亡,进而加重肾损伤和降低预后^[20]。

LncRNA TUG1 定位于人染色体 22q12.2,研究发现 LncRNA TUG1 在高糖诱导的小鼠胰岛 β 细胞中下调,上调 LncRNA TUG1 能促进胰岛 β 细胞增殖和抑制凋亡^[21]。在 DN 小鼠模型和高糖诱导的肾小管上皮细胞模型中,上调 LncRNA TUG1 能减轻肾小管上皮细胞内质网应激和凋亡^[22]。高糖诱导的人肾皮质近曲小管上皮细胞模型中,上调 LncRNA TUG1 能减轻细胞炎症反应和纤维化^[23]。这些研究提示 LncRNA TUG1 参与糖尿病过程,且与 DN 有关。临床研究报告, DN 患者血清 LncRNA TUG1 水平降低,诊断 T2DM 肾病的 AUC 为 0.871^[24]。本研究结果显示,老年 DN 患者血清 LncRNA TUG1 水平降低,与 eGFR 呈正相关,与 UACR 呈负相关,是不良预后的独立危险因素,说明其水平升高与肾脏损伤减轻和不良预后风险降低有关。分析原因,LncRNA TUG1 能结合 TUG1 结合元件增加过氧化物酶增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 转录,改善线粒体能量维持细胞稳态,减轻肾细胞内质网应激和凋亡,进而改善肾脏损伤和预后^[25]。LncRNA TUG1 能靶向 miR-145-5p 上调双特异性磷酸酶 6,抑制肾细胞炎症反应和纤维化,进而改善肾脏损伤和预后^[23]。同时,LncRNA TUG1 能通过调节线粒体能量和抑制内质网应激、细胞凋亡等,促进胰岛素分泌和信号传递,减轻高血糖对肾脏的损害,降低肾脏损伤和不良预后风险^[26]。

本研究结果还显示,慢性肾脏病 ≥ 4 期的老年 DN 患者不良预后风险更高,考虑与该类患者肾脏损伤更严重有关。ROC 曲线显示,血清 LncRNA Dlx6os1 联合 LncRNA TUG1 水平预测老年 DN 患者不良预后的曲线下面积为 0.852,大于二者单独预测的 0.774、0.777,说明二者同时检测能更准确地预测老年 DN 患者预后,指导临床医师进行防治。

综上所述,血清 LncRNA Dlx6os1 水平升高及 LncRNA TUG1 水平降低与老年 DN 患者肾脏损伤加重有关,为其不良预后的独立危险因素,血清 LncRNA Dlx6os1 联合 LncRNA TUG1 水平对老年 DN 患者不良

预后具有较高的预测价值。但本研究也存在选择偏倚, 还需进一步多中心研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵辽辽、常露元: 提出研究思路, 设计研究方案, 实施研究过程, 分析试验数据, 论文撰写, 论文审核; 曹丽、刘瑜瑜、思雅芳: 资料搜集整理, 论文修改, 课题设计, 进行统计学分析

参考文献

[1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119.

[2] 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南编写组, 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会, 等. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版) [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(1): 12-50. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211027-00751.

[3] 中华医学会全科医学分会, 《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》编写专家组. 中国糖尿病肾脏病基层管理指南 [J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(2): 146-157. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20221101-01037.

[4] 邵明玮, 卫芳祎, 宋怡, 等. 长链非编码 RNA 在糖尿病肾病中的研究进展与展望 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(11): 1020-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20201216-00831.

[5] Chen YX, Zhu SY, Huang C, et al. LncRNA Dlx6os1 accelerates diabetic nephropathy progression by epigenetically repressing SOX6 via recruiting EZH2 [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(3): 177-184. DOI: 10.1159/000520490.

[6] 陈生晓, 甘艳, 邝才花, 等. LncRNA TUG1 靶向调节 miR-21/PTEN 轴抑制糖尿病肾病大鼠肾纤维化的作用机制研究 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2023, 42(2): 218-227. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2023.02.007.

[7] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 28-34. DOI: 10.19538/j.nk2017010108.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.

[9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 15-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.01.004.

[10] 全国 EGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(10): 589-595. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2006.10.002.

[11] 苗素芳, 张维娜, 张姣姣. 血清 Zonulin 和 Metrnl 水平与糖尿病肾病患者病情及预后的关系 [J]. *新疆医科大学学报*, 2023, 46(11): 1513-1518. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2023.11.018.

[12] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(8): 771-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220106-00112.

[13] 何德娇, 凌娜, 李正翔, 等. 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

[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(7): 809-813. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.009.

[14] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(2): 147-189. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240112-00020.

[15] 董小伟, 房勃龙, 齐琳, 等. 尿铜蓝蛋白、肾损伤因子 1 与糖尿病肾病患者肾功能的关系及对预后不良的预测价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(11): 2083-2088. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.016.

[16] Cheng L, Cheng J, Peng W, et al. Long non-coding RNA Dlx6os1 serves as a potential treatment target for diabetic nephropathy via regulation of apoptosis and inflammation [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4): 3791-3797. DOI: 10.3892/etm.2020.9112.

[17] 刘文秀, 吴彩斌, 冯朵, 等. 抑制 lncRNA DLX6-AS1 通过靶向 miR-200a 减轻高糖诱导的足细胞损伤 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(23): 5848-5853. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.23.046.

[18] 胡奕芳. 糖尿病肾病中链非编码 RNA DLX6-AS1 的表达及临床意义的研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.

[19] Guo J, Zheng W, Liu Y, et al. Long non-coding RNA DLX6-AS1 is the key mediator of glomerular podocyte injury and albuminuria in diabetic nephropathy by targeting the miR-346/GSK-3 β signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 172. DOI: 10.1038/s41419-023-05695-2.

[20] Zheng W, Guo J, Lu X, et al. cAMP-response element binding protein mediates podocyte injury in diabetic nephropathy by targeting lncRNA DLX6-AS1 [J]. *Metabolism*, 2022, 129: 155155. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155155.

[21] 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. DOI: 10.1172/JCI87927.

[22] Meng D, Wu L, Li Z, et al. LncRNA TUG1 ameliorates diabetic nephropathy via inhibition of PU.1/RTN1 signaling pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(3): 553-562. DOI: 10.1002/JLB.6A1020-699RRR.

[23] Wang T, Cui S, Liu X, et al. LncTUG1 ameliorates renal tubular fibrosis in experimental diabetic nephropathy through the miR-145-5p/dual-specificity phosphatase 6 axis [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2173950. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2173950.

[24] 陈听彦, 于萌, 李湘, 等. LncRNA TUG1 在糖尿病肾病患者中的表达及临床意义 [J]. *安徽医学*, 2022, 43(11): 1323-1327. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.018.

[25] Shen H, Ming Y, Xu C, et al. Deregulation of long noncoding RNA (TUG1) contributes to excessive podocytes apoptosis by activating endoplasmic reticulum stress in the development of diabetic nephropathy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 15123-15133. DOI: 10.1002/jep.28153.

[26] 杨阳, 吕幸, 彭俊华. 牛磺酸上调基因 1 在糖尿病及其并发症中的研究进展 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(6): 198-204. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.038.

(收稿日期: 2024-05-14)