

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.08.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250613.1139.003\(2025-06-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250613.1139.003(2025-06-13))

lncRNA HOTAIR 靶向 TSC1 调控糖尿病肾病足细胞损伤的机制研究

牛秋霞,刘伟丽,李学慧,张 茜,王双利

(郑州四六〇医院内分泌代谢科,郑州 450000)

[摘要] **目的** 探究长链非编码 RNA HOX 转录本反义 RNA(lncRNA HOTAIR)靶向结节性硬化症复合体 1(TSC1)对糖尿病肾病(DN)足细胞损伤的调控作用。**方法** 将小鼠足细胞 MPC5 分为 6 组:对照组、高糖组(HG 组)、HG+si-NC 组、HG+si-HOTAIR 组、HG+si-HOTAIR+sh-NC 组、HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组。qPCR 检测 lncRNA HOTAIR 及 TSC1 mRNA 表达水平,细胞计数试剂盒-8(CCK-8)检测细胞活力,流式细胞术检测细胞凋亡,ELISA 检测炎症因子[IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平,利用各试剂盒检测氧化应激指标[活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]水平。**结果** 与对照组比较,HG 组 lncRNA HOTAIR 表达水平、细胞凋亡率,IL-6、TNF- α 、ROS 及 MDA 水平明显升高($P<0.05$),TSC1 mRNA 表达水平、细胞活力、SOD 水平明显降低($P<0.05$);与 HG+si-NC 组比较,HG+si-HOTAIR 组 lncRNA HOTAIR 表达水平、MPC5 细胞凋亡率,IL-6、TNF- α 、ROS 及 MDA 水平明显降低($P<0.05$),TSC1 mRNA 表达水平、细胞活力、SOD 水平明显升高($P<0.05$);与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较,HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组细胞凋亡率,IL-6、TNF- α 、ROS 及 MDA 水平明显升高($P<0.05$),TSC1 mRNA 水平、细胞活力、SOD 水平明显降低($P<0.05$)。**结论** 沉默 lncRNA HOTAIR 可靶向 TSC1 调控 DN 足细胞活力、细胞凋亡率、炎症水平及氧化应激水平,进而减轻 DN 足细胞损伤。

[关键词] 糖尿病肾病;长链非编码 RNA HOX 转录本反义 RNA;结节性硬化症复合体 1;足细胞

[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)08-1787-06

Study on the mechanism of lncRNA HOTAIR targeting TSC1 to regulate podocyte injury in diabetic nephropathy

NIU Qiuxia, LIU Weili, LI Xuehui, ZHANG Qian, WANG Shuangli

(Department of Gastroenterology, Zhengzhou 460 Hospital,

Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the regulatory effect of long non-coding RNA HOX transcript anti-sense RNA (lncRNA HOTAIR) targeting tuberous sclerosis complex 1 (TSC1) on podocyte injury in diabetic nephropathy (DN). **Methods** Mice podocyte MPC5 were divided into 6 groups; the control group, the high glucose group (the HG group), the HG+si-NC group, the HG+si-HOTAIR group, the HG+si-HOTAIR+sh-NC group, and the HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 group. qPCR was used to detect the levels of lncRNA HOTAIR and TSC1 mRNA. Cell viability was detected by cell counting kit-8 (CCK-8), and apoptosis was detected by flow cytometry. ELISA was used to detect the levels of inflammatory factors[IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and the levels of oxidative stress indicators[reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD)] were detected by corresponding reagent kit. **Results** Compared with the control group, the levels of lncRNA HOTAIR, apoptosis rate, IL-6, TNF- α , ROS and MDA in the HG group were significantly increased ($P<0.05$), while the levels of TSC1 mRNA, cell viability and SOD were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the HG+si-NC group, the levels of lncRNA HOTAIR, apoptosis rate, IL-6, TNF- α , ROS and MDA in the HG+si-HOTAIR group significantly decreased ($P<0.05$),

the levels of TSC1 mRNA, cell viability and SOD were significant increased ($P<0.05$). Compared with the HG+si-HOTAIR+sh-NC group, the levels of apoptosis rate, IL-6, TNF- α , ROS and MDA in the HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 group were significantly increased ($P<0.05$), the levels of TSC1 mRNA, cell viability and SOD were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Silencing lncRNA HOTAIR can target TSC1 to regulate the activity, apoptosis rate, inflammatory level and oxidative stress levels of podocyte injury in DN, thereby alleviating podocyte damage in DN.

[Key words] diabetic nephropathy; long non-coding RNA HOX transcript antisense RNA; nodular sclerosis complex 1; podocyte

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是导致终末期肾病的主要病因^[1]。足细胞是一类参与肾小球滤过屏障形成的高度分化的有丝分裂后细胞。足细胞作为肾小球滤过屏障的重要组成部分,在 DN 的早期即出现适应性改变,其损伤被认为是 DN 进展的关键因素^[2]。足细胞损伤被认为是各种肾小球疾病的早期病理机制,可导致肾小球滤过屏障功能障碍和蛋白尿^[3]。长链非编码 RNA HOX 转录本反义 RNA(long non-coding RNA HOX transcript antisense RNA, lncRNA HOTAIR)在 DN 中的表达水平升高,并与尿蛋白水平、空腹血糖(fasting blood-glucose, FPG)等呈正相关,与肾小球滤过率呈负相关,提示其可能在 DN 的发病过程中起作用^[4-5]。此外,结节性硬化症复合体 1(tuberous sclerosis complex 1, TSC1)作为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)通路的关键负调节因子,其功能异常与多种疾病的发生、发展相关,包括肾脏疾病^[6-7]。然而, lncRNA HOTAIR 是否通过靶向 TSC1 调控足细胞损伤尚未可知。因此,本研究旨在探讨 lncRNA HOTAIR 靶向 TSC1 在 DN 足细胞损伤中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

小鼠足细胞 MPC5 购自上海思泰默生物科技有限公司;胎牛血清、青霉素、链霉素及 RPMI-1640 培养基购自美国 Gibco 公司;小干扰 RNA 阴性对照(si-NC)、si-lncRNA HOTAIR (si-HOTAIR)、短发夹 RNA 阴性对照(sh-NC)及 sh-TSC1 购自上海吉玛基因股份有限公司;IL-6 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)均购自上海碧云天生物科技有限公司;活性氧(reactive oxygen species, ROS)试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒购自南

京建成生物工程研究所;细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8)购自美国 MERCK 公司;膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-fluorescein isothiocyanate, Annexin V-FITC)/碘化丙啶(propidium iodide, PI)凋亡试剂盒购自美国 Sigma-Aldrich 公司; FACSCalibur 流式细胞仪购自美国 BD Biosciences 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、分组及处理

将 MPC5 接种到添加了 10%胎牛血清和 0.5%青霉素/链霉素的 RPMI-1640 培养基中,在 33℃下进行增殖,37℃培养箱中进行分化。将 MPC5 分为 6 组,对照组、高糖组(HG 组)、HG+si-NC 组、HG+si-HOTAIR 组、HG+si-HOTAIR+sh-NC 组、HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组。对照组使用 5.5 mmol/L 葡萄糖+27.5 mmol/L 甘露醇处理 MPC5 24 h。其余组均使用高糖处理,MPC5 在无血清培养基中培养 12 h,用 33 mmol/L 高浓度葡萄糖+27.5 mmol/L 甘露醇处理 24 h。HG+si-NC 组、HG+si-HOTAIR 组在高糖处理基础上使用 Lipofectamine 2000 将 si-NC、si-HOTAIR 质粒分别转染至 MPC5 细胞中;HG+si-HOTAIR+sh-NC 组及 HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组在高糖处理基础上使用 Lipofectamine 2000 将 si-HOTAIR+sh-NC 或 si-HOTAIR+sh-TSC1 分别共转染至 MPC5 中。

1.2.2 qPCR 检测相关基因表达

提取细胞总 RNA 后,应用逆转录试剂盒对总 RNA 进行逆转录,逆转录得到的 cDNA 作为模板, GAPDH 为内参基因,检测 lncRNA HOTAIR 及 TSC1 基因的表达水平。引物由上海生工生物有限公司合成,序列如下, lncRNA HOTAIR:正向 5'-CAG TGG GGA ACT CTG ACT CG-3',反向 5'-GTG CCT GGT GCT CTC TCT TAC C-3';TSC1:正向 5'-AAC CTG TAG CAC ACG TCC TG-3',反向 5'-

AAC CTG TAG CAC ACG TCC TG-3';GAPDH:正向 5'-GTG CCT GGT GCT CTC TCT TAC C-3',反向 5'-TGG ACT CCA CGA CGT ACT CA-3'。根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算各基因表达水平。

1.2.3 CCK-8 检测细胞活力

将每组细胞以每孔 2×10^3 个的密度接种到 96 孔板中(100 μ L/孔),向每个孔中添加 10 μ L 的 CCK-8 试剂处理 4 h 后,使用酶标仪在 450 nm 波长下测量各孔的吸光度[$A_{(450)}$]值。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡

使用 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒,将 MPC5 接种到 6 孔板中,用磷酸盐缓冲液清洗。用 Annexin V-FITC 和 PI 各染色细胞 30 min,使用 FACSCalibur 流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.2.5 ELISA 法检测炎症因子水平

收集各组细胞培养上清液,4 $^{\circ}$ C 条件下 3 000 r/min 离心 10 min 去除杂质;按照 ELISA 试剂盒说明书,将标准品、标本分别加入预包被抗体的 96 孔板中,37 $^{\circ}$ C 孵育 120 min;弃去孔内液体后加入检测抗体,孵育 60 min,洗涤后加入显色液,避光反应 15 min,最后加入终止液,用酶标仪测定 $A_{(450)}$ 值,根据标准曲线计算 IL-6 和 TNF- α 的水平。

1.2.6 氧化应激相关指标水平检测

将 1×10^6 个 MPC5 接种到 6 孔板。根据相应试剂盒说明测定 ROS、MDA 和 SOD 水平。其中,采用荧光探针法检测 ROS,将细胞与 ROS 检测试剂盒中的荧光探针孵育,通过荧光显微镜或流式细胞仪检测荧光强度,反映 ROS 水平。采用硫代巴比妥酸(thio-barbituric acid, TBA)比色法检测 MDA 水平,利用 MDA 与 TBA 在酸性条件下反应生成有色复合物,通过分光光度计测定 $A_{(532)}$ 值计算 MDA 水平。采用黄嘌呤氧化酶法检测 SOD,依据 SOD 抑制超氧阴离子自由基对显色剂的氧化作用,通过分光光度计测定 $A_{(450)}$ 变化计算酶 SOD 水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组或多组间比较采用非配对 t 检验和单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 lncRNA HOTAIR 及 TSC1 mRNA 表达水平比较

与对照组比较,HG 组 lncRNA HOTAIR 表达水

平升高($P<0.05$),TSC1 mRNA 表达水平降低($P<0.05$);与 HG+si-NC 组比较,HG+si-HOTAIR 组 lncRNA HOTAIR 表达水平降低($P<0.05$),TSC1 mRNA 表达水平升高($P<0.05$);HG 组与 HG+si-NC 组 lncRNA HOTAIR 及 TSC1 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较,HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组 TSC1 mRNA 表达水平降低($P<0.05$);HG+si-HOTAIR 组与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组 TSC1 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组 lncRNA HOTAIR 及 TSC1 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	lncRNA HOTAIR	TSC1 mRNA
对照组	1.02 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.10
HG 组	3.59 $\pm$ 0.11 ^a	0.39 $\pm$ 0.09 ^a
HG+si-NC 组	3.56 $\pm$ 0.08	0.36 $\pm$ 0.10
HG+si-HOTAIR 组	1.37 $\pm$ 0.10 ^b	0.91 $\pm$ 0.08 ^b
HG+si-HOTAIR+sh-NC 组		0.93 $\pm$ 0.09
HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组		0.42 $\pm$ 0.07 ^c

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与 HG+si-NC 组比较;^c: $P<0.05$,与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较。

2.2 各组细胞活力比较

与对照组比较,HG 组细胞活力降低($P<0.05$);与 HG+si-NC 组比较,HG+si-HOTAIR 组细胞活力升高($P<0.05$);与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较,HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组细胞活力降低($P<0.05$);HG 组与 HG+si-NC 组,HG+si-HOTAIR 组与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组细胞活力比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 各组细胞活力及细胞凋亡率比较($\bar{x}\pm s, \%$)

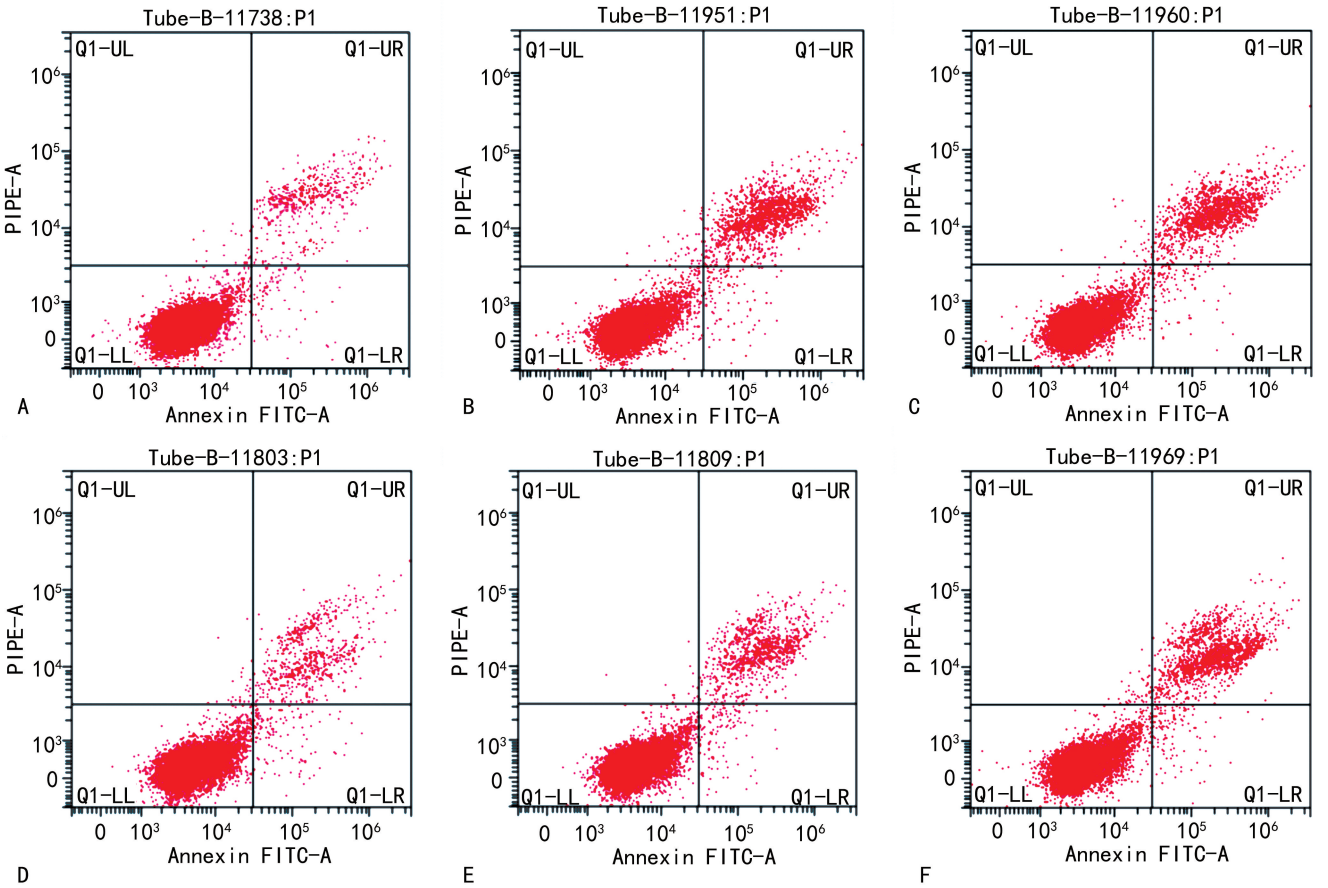
组别	细胞活力	细胞凋亡率
对照组	100.00 $\pm$ 1.80	3.58 $\pm$ 0.75
HG 组	55.75 $\pm$ 3.22 ^a	26.71 $\pm$ 3.52 ^a
HG+si-NC 组	56.43 $\pm$ 3.98	25.95 $\pm$ 4.15
HG+si-HOTAIR 组	86.12 $\pm$ 4.36 ^b	11.54 $\pm$ 1.67 ^b
HG+si-HOTAIR+sh-NC 组	86.75 $\pm$ 4.10	12.14 $\pm$ 1.45
HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组	69.45 $\pm$ 2.58 ^c	18.97 $\pm$ 2.33 ^c

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与 HG+si-NC 组比较;^c: $P<0.05$,与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较。

2.3 各组细胞凋亡率比较

与对照组比较,HG 组细胞凋亡率升高($P<0.05$);与 HG+si-NC 组比较,HG+si-HOTAIR 组

细胞凋亡率降低($P<0.05$);与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较, HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组 MPC5 细胞凋亡率升高($P<0.05$);HG 组与 HG+si-NC 组, HG+si-HOTAIR 组与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组细胞凋比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2 及图 1。



A:对照组;B:HG 组;C:HG+si-NC 组;D:HG+si-HOTAIR 组;E:HG+si-HOTAIR+sh-NC 组;F:HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组。

图 1 流式细胞术检测各组细胞凋亡率

2.4 各组炎症因子表达比较

与对照组比较, HG 组 IL-6 与 TNF- α 水平升高($P<0.05$);与 HG+si-NC 组比较, HG+si-HOTAIR 组 IL-6 与 TNF- α 水平降低($P<0.05$);与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较, HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组 IL-6 与 TNF- α 水平升高($P<0.05$);HG 组与 HG+si-NC 组, HG+si-HOTAIR 组与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组 IL-6 与 TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.5 各组氧化应激指标水平比较

与对照组比较, HG 组 ROS 及 MDA 水平升高($P<0.05$),SOD 水平降低($P<0.05$);与 HG+si-NC 组比较, HG+si-HOTAIR 组 ROS 及 MDA 水平降低($P<0.05$),SOD 水平升高($P<0.05$);与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较, HG+si-HOTAIR+sh-

TSC1 组 ROS 及 MDA 水平升高($P<0.05$),SOD 水平降低($P<0.05$);HG 组与 HG+si-NC 组, HG+si-HOTAIR 组与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组 ROS、MDA 及 SOD 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 3 各组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	IL-6	TNF- α
对照组	89.65 $\pm$ 9.76	35.45 $\pm$ 4.82
HG 组	276.58 $\pm$ 14.62 ^a	87.10 $\pm$ 8.63 ^a
HG+si-NC 组	269.48 $\pm$ 13.25	84.95 $\pm$ 7.78
HG+si-HOTAIR 组	133.76 $\pm$ 8.29 ^b	54.26 $\pm$ 5.33 ^b
HG+si-HOTAIR+sh-NC 组	130.52 $\pm$ 10.81	52.98 $\pm$ 5.02
HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组	244.85 $\pm$ 15.26 ^c	73.77 $\pm$ 6.56 ^c

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与 HG+si-NC 组比较;^c: $P<0.05$,与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较。

表 4 各组氧化应激指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ROS(mg/mL)	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)
对照组	1.00±0.15	1.05±0.11	1.02±0.09
HG 组	2.85±0.24 ^a	2.71±0.19 ^a	0.36±0.08 ^a
HG+si-NC 组	2.43±0.19	2.85±0.18	0.41±0.09
HG+si-HOTAIR 组	1.32±0.16 ^b	1.45±0.12 ^b	0.85±0.10 ^b
HG+si-HOTAIR+sh-NC 组	1.40±0.10	1.44±0.15	0.82±0.08
HG+si-HOTAIR+sh-TSC1 组	2.27±0.15 ^c	2.58±0.23 ^c	0.45±0.09 ^c

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与 HG+si-NC 组比较;^c: $P<0.05$,与 HG+si-HOTAIR+sh-NC 组比较。

3 讨 论

虽然 DN 发病机制研究取得了一定进展,但其高发病率和不良预后并未得到改善。此外,足细胞损伤在 DN 发病机制中占有重要地位。因此,挖掘 DN 足细胞损伤新的治疗靶点具有重要意义。

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸、不具有蛋白编码功能的 RNA 分子,它们在基因表达调控中扮演着重要角色^[8-9]。lncRNA HOTAIR 是其中一种,已被发现在多种生理和病理过程中发挥作用,包括细胞周期调控、细胞凋亡、细胞迁移和代谢等^[10-11]。lncRNAs 的异常表达与 DN 密切相关^[12]。本研究通过高糖刺激足细胞 MPC5 模拟足细胞损伤,发现 lncRNA HOTAIR 在 HG 组细胞中高表达,沉默 lncRNA HOTAIR 后明显提升了细胞活力,抑制了细胞凋亡率,表明 lncRNA HOTAIR 可能参与 DN 足细胞损伤发病机制。

在 DN 早期阶段,足细胞作为肾小球滤过屏障的关键组成部分,必须进行适应性调整以应对高滤过状态^[13]。在 DN 中,mTORC1 通路的激活与系膜细胞的过度增殖和肥大有关^[14]。TSC1 通过抑制 mTORC1 的活性,可以减轻这种过度增殖和肥大,从而对 DN 的发展起到一定的缓解作用^[15]。研究表明,TSC1 的缺失会诱导 mTORC1 激活,导致足细胞 rpS6 磷酸化增加,进而导致足细胞过度肥大及足细胞丢失,甚至出现大量蛋白尿及局灶节段性肾小球硬化症,并伴有肾功能障碍^[16]。本研究发现在高糖诱导的 MPC5 细胞损伤模型中,TSC1 mRNA 表达水平明显降低,表明足细胞损伤可能与 TSC1 表达失调相关。进一步研究表明沉默 TSC1 后逆转了沉默 lncRNA HOTAIR 对 MPC5 细胞活力及凋亡率的影响,表明 lncRNA HOTAIR 靶向 TSC1 对 MPC5 细胞损伤发挥调控作用。

炎症反应在 DN 的发生、发展过程中起到了重要的促进作用。在炎症反应过程中,机体产生多种炎症

介质,如 TNF- α 和 IL-6 等。这些炎症因子可以改变 DN 足细胞的生理状态,与 DN 的发展密切相关^[17]。本研究发现在高糖诱导的 MPC5 损伤模型中,沉默 lncRNA HOTAIR 抑制了炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的水平,而共转染 sh-TSC1 后,IL-6 与 TNF- α 水平升高,表明 lncRNA HOTAIR 靶向 TSC1 调控炎症水平,进而改善细胞损伤状态。

氧化应激与 DN 足细胞损伤密切相关。在 DN 中,氧化应激可通过多种途径介导足细胞凋亡和裂孔隔膜损伤^[18]。过量 ROS 能够损害足细胞中的线粒体功能,引起足细胞功能异常,这可能会触发随后的细胞骨架解体、细胞合并,以及细胞凋亡^[19]。ROS 的过量产生和 SOD 活性的降低共同促进了足细胞的氧化应激损伤,而 MDA 水平的升高反映了这种损伤的程度^[20]。本研究发现在高糖诱导的足细胞损伤模型中,沉默 lncRNA HOTAIR 抑制了 ROS 及 MDA 表达,促进了 SOD 表达,而共转染 sh-TSC1 后,ROS 及 MDA 水平升高,SOD 水平降低,表明 lncRNA HOTAIR 靶向 TSC1 调控氧化应激,进而改善 MPC5 细胞损伤状态。

综上所述,沉默 lncRNA HOTAIR 可靶向 TSC1 调控 DN 足细胞活性、细胞凋亡率、炎症水平及氧化应激水平,进而减轻 DN 足细胞损伤,为 DN 的防治提供新的分子靶点和治疗策略,而且有助于更深入地理解 DN 的复杂分子机制。

参考文献

[1] SAMSU N. Diabetic Nephropathy:challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int,2021,2021:1497449.
[2] LI X,ZHANG Y,XING X,et al. Podocyte injury of diabetic nephropathy: novel mechanism discovery and therapeutic prospects[J]. Biomed

Pharmacother,2023,168:115670.

[3] BARUTTA F,BELLINI S,GRUDEN G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy [J]. Clin Sci (Lond), 2022,136(7):493-520.

[4] 胡旭,王月朦,刘军,等. 糖尿病肾病患者血清 lncRNA HOTAIR 表达水平及临床意义研究[J]. 医学分子生物学杂志,2022,19(3):230-234.

[5] NIKNAM N,NIKOOEI S,GHASEMI H,et al. Circulating levels of HOTAIR- lncRNA are associated with disease progression and clinical parameters in type 2 diabetes patients[J]. Rep Biochem Mol Biol,2023,12(3):448-457.

[6] CURATOLO P,SPECCHIO N,ARONICA E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(9):843-856.

[7] AKBARI A,VILLANUEVA C R,HES O,et al. Genetic validation of a TSC2 immunohistochemistry assay in TSC/mTOR-pathway altered renal tumors[J]. Hum Pathol,2024,154: 105693.

[8] TAN Y T,LIN J F,LI T,et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. Cancer Commun (Lond),2021,41(2):109-120.

[9] GRAMMATIKAKIS I,LAL A. Significance of lncRNA abundance to function[J]. Mamm Genome,2022,33(2):271-280.

[10] AMICONE L,MARCHETTI A,CICCHINI C. The lncRNA HOTAIR;a pleiotropic regulator of epithelial cell plasticity[J]. J Exp Clin Cancer Res,2023,42(1):147.

[11] KONG W,YIN G,ZHENG S,et al. Long non-coding RNA (lncRNA) HOTAIR; pathogenic roles and therapeutic opportunities in gastric cancer[J]. Genes Dis,2022,9(5):1269-1280.

[12] WANG X,WANG W,HUANGFU W,et al. LncRNA HOTAIR facilitates high glucose-induced mesangial cell proliferation,fibrosis and oxidative stress in diabetic nephropathy via regulating miR-147a/WNT2B axis[J]. Diabetol Metab Syndr,2022,14(1):33.

[13] SU P P,LIU D W,ZHOU S J,et al. Down-regulation of Risa improves podocyte injury by enhancing autophagy in diabetic nephropathy[J]. Mil Med Res,2022,9(1):23.

[14] SWAROOP V,OZKAN E,HERRMANN L,et al. mTORC1 signaling and diabetic kidney disease[J]. Diabetol Int,2024,15(4):707-718.

[15] SALLES D C,ASRANI K,WOO J,et al. GPNMB expression identifies TSC1/2/mTOR-associated and MiT family translocation-driven renal neoplasms[J]. J Pathol,2022,257(2):158-171.

[16] WU H,CHEN J,XU J,et al. Blocking rpS6 phosphorylation exacerbates TSC1 deletion-induced kidney growth[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(4):1145-1158.

[17] JIN Q,LIU T,QIAO Y,et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy; role of polyphenols[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1185317.

[18] ZHANG Y,QU Y,CAI R,et al. Atorvastatin ameliorates diabetic nephropathy through inhibiting oxidative stress and ferroptosis signaling[J]. Eur J Pharmacol,2024,976:176699.

[19] LV C,CHENG T,ZHANG B,et al. Triptolide protects against podocyte injury in diabetic nephropathy by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway[J]. Ren Fail,2023,45(1):2165103.

[20] WANG W,LI Y,ZHU F,et al. STAT 3-induced upregulation of lncRNA TTN-AS1 aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy by promoting oxidative stress [J]. Toxicol Res (Camb), 2024,13(3):tfac079.

(收稿日期:2025-02-11 修回日期:2025-05-25)
(编辑:姚 雪)