

## 长链非编码 RNA 在糖尿病肾病中的研究进展

史嫣 汪涛 刘东伟 郭佳 刘章锁

糖尿病肾病是糖尿病的一种严重微血管并发症,是发达国家导致终末期肾脏病的主要原因<sup>[1]</sup>,在美国和欧洲的终末期肾脏病患者中糖尿病肾病患者占 40%<sup>[2]</sup>。2011 年,在我国住院患者中,糖尿病也成为导致慢性肾脏病的首要原因<sup>[3]</sup>。2013 年,全世界将有 38 200 万的糖尿病患者,预计 2035 年糖尿病患者的数量将会达到 59 200 万<sup>[4]</sup>。如此庞大的糖尿病患者基数,意味着将会有更多的糖尿病肾病患者,而糖尿病患者如果出现肾功能不全,将进一步加剧微血管功能失调,显著增加患者发生心血管病和认知下降的风险等<sup>[5-6]</sup>,加重社会经济负担。因此,加快对糖尿病肾病机制的研究,探索新的治疗靶点刻不容缓。目前,有学者在 2007 年发现长链非编码 RNA (long non coding RNA, LncRNA) 浆细胞瘤转化迁移基因 1 (plasmacytoma variant translocation gene, PVT1) 与 1 型和 2 型糖尿病肾病患者进展为终末期肾脏病密切相关<sup>[7-8]</sup>,同时,该团队又在 2013 年发现 LncRNA-PVT1 及其衍生的 miR-1207-5p 在高血糖条件下增加肾脏细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的累积,促进了糖尿病肾病的发生发展<sup>[9]</sup>。本文就 LncRNA 参与糖尿病肾病机制的研究现状做以下综述。

### 一、LncRNA 概述

人类基因组的 30 亿对碱基中仅有 1.5% 的核酸序列编码蛋白质,其余不编码蛋白质的核酸序列大多转录成非编码 RNA<sup>[10]</sup>。非编码 RNA 是指不编码蛋白质的 RNA,但并不意味着其没有生物功能<sup>[11]</sup>。非编码 RNA 根据其长度可分为 LncRNA 和小非编码 RNA (microRNA, MiRNA),其中长度大于 200 个核苷酸的为 LncRNA<sup>[12]</sup>。LncRNA 通过类似于编码蛋白质的途径产生,其具有相似的组蛋白修饰谱、剪切信号以及长度相近的外显子或内含子等。LncRNA 可在细胞质或细胞核内检测到,其中一部分优先加工成 MiRNA。大约有三分之一的 LncRNA 是灵长类动物所特有的。综合分析人类器官表达的 LncRNA 表明,LncRNA 通常比蛋白质编码基因的表达量低,但具有更多的组织特异性表达模式<sup>[13]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.03.016

基金项目:国家自然科学基金(U1604284、81400726、81670663);十三五国家重点研发计划(2016YFC1305404)

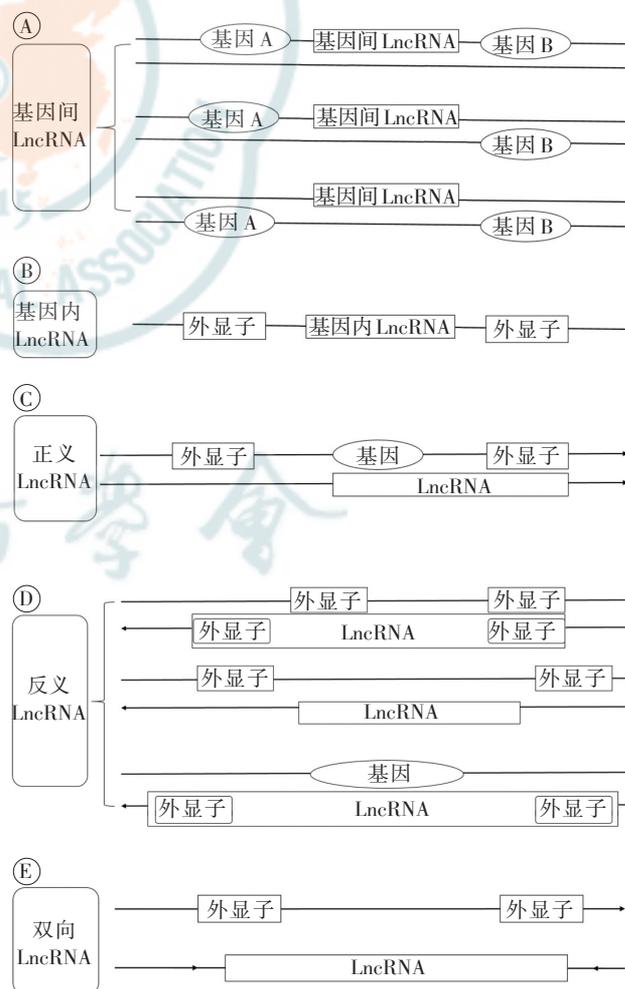
作者单位:450052 郑州大学第一附属医院肾内科

通信作者:刘章锁,Email:zhangsuoliu@sina.com

### (一) LncRNA 的分类

目前常根据 LncRNA 与编码序列的位置关系、对 DNA 序列的影响、功能机制和靶向机制来对 LncRNA 分类。本文根据 LncRNA 与编码序列的位置关系进行了分类,见图 1。

1. 基因间 LncRNA 和基因内 LncRNA: LncRNA 位于不同基因组位置并从不同基因组位置转录,其中从基因间区域转录的被称为基因间 LncRNA,相反,完全从蛋白质编码基因内含子转录的被称为基因内 LncRNA,基因间 LncRNA 和基因内 LncRNA 有不同的转录激活机制。但是



注: A: 基因间 LncRNA; B: 基因内 LncRNA; C: 正义 LncRNA; D: 反义 LncRNA; E: 双向 LncRNA

图 1 LncRNA 的分类

编码蛋白质的基因中主动转录的一种指标,“K4-K36”结构域(H3组蛋白尾的第4位和第36位甲基化称为“K4-K36”结构域),被发现普遍存在于有转录活性的LncRNA中<sup>[14-15]</sup>。

2. 正义LncRNA、反义LncRNA和双向LncRNA: 正义LncRNA是和蛋白质转录方向相同的正向转录得到的LncRNA,包含编码蛋白基因的外显子,可能与编码蛋白基因的一部分重叠,或完全覆盖编码蛋白的基因序列。反义LncRNA是从编码蛋白质基因的反向开始转录,可能有以下3种情况:第一,LncRNA的外显子覆盖编码蛋白基因的一个外显子;第二,LncRNA从编码蛋白质基因的内含子开始转录,没有外显子重叠;第三,LncRNA的内含子覆盖编码蛋白质基因的所有序列。双向LncRNA是指从与蛋白质编码基因转录方向相同或相反的两个方向同时转录得到的LncRNA<sup>[14-15]</sup>。

### (二)LncRNA的功能

已知在细胞核和细胞质内均可检测到LncRNA,细胞核内的LncRNA可作用于染色质,调控基因的表达,细胞质内的LncRNA可作用于mRNA,调控翻译过程<sup>[14]</sup>。LncRNA通过对转录、翻译、mRNA剪切以及转录后修饰等方面的调节,发挥其作为信号分子、诱饵分子、引导分子和支架分子的生物学功能<sup>[16]</sup>。

1. 信号分子: 体内LncRNA的转录发生在特定的时间和地点,在转录过程中起到引发、延长和终止的作用,以适应细胞环境,应对不同刺激,调节细胞发育等。

2. 诱饵分子: LncRNA涵盖多种调控转录的机制,其中最主要是作为分子诱饵,通过负调节效应分子起作用。在转录过程中,此种LncRNA转录后被吸附到靶标蛋白上,阻止其发挥作用。这些吸附到靶标蛋白的LncRNA本身可以是转录因子、染色质修饰物或其它调节因子,但是此时LncRNA只是和靶标蛋白结合并不发挥其它功能。

3. 引导分子: 作为引导分子的LncRNA引导核糖体蛋白复合物到特定的位置进行转录,此类型LncRNA在哺乳动物内可以顺式(相邻基因)或者反式(远距离定位的基因)的方式指导基因表达。

4. 支架分子: 作为支架分子的LncRNA可作为组装相关分子的中心平台,此种类型的LncRNA具有不同的结构域可以结合不同的效应分子,可将不同的效应分子在同一时间和空间集合到一起。

目前已经陆续发现非编码RNA参与多种疾病的进展过程,反义LncRNA-HOX(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)可以促进肾细胞癌的增殖<sup>[17]</sup>,LncRNA-Cox2在狼疮肾炎肾组织中的表达量明显升高<sup>[18]</sup>,LncRNA心肌梗死相关转录物(myocardial infarction associated transcript, MIAT)与心肌梗死的发生密切相关<sup>[19]</sup>等。LncRNA几乎在每个基因的表达阶段都能发挥到广泛的调节作用<sup>[20]</sup>,但是其在人体内的作用还有众多未知。

## 二、LncRNA参与糖尿病肾病的机制

### (一)起危害作用的LncRNA

一些LncRNA在糖尿病肾病的发生发展过程中起一定的危害作用,如上调肾脏内炎症因子的表达、促进细胞外基质的累积、促进肾小球系膜细胞的增殖等。

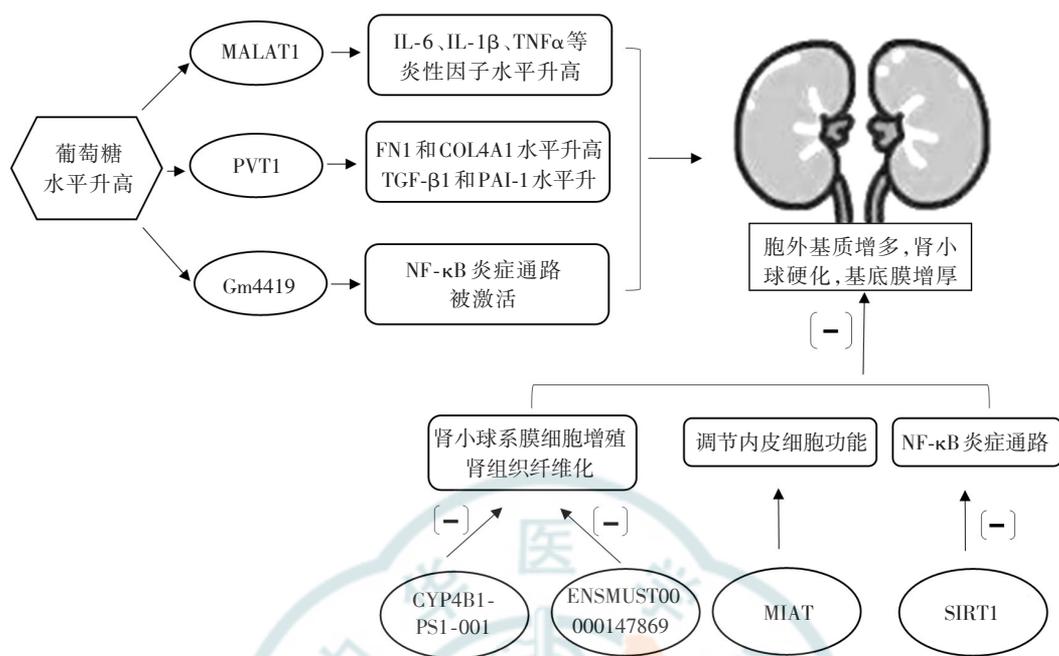
1. MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1): 肺腺癌转移相关转录子-1是一种高度保守的核LncRNA<sup>[21]</sup>。2014年有学者发现LncRNA-MALAT1在糖尿病动物模型内表达显著上调,而敲除LncRNA-MALAT1后可显著减缓体内糖尿病导致的微血管功能障碍,例如糖尿病视网膜病<sup>[22]</sup>。2015年有学者发现,小鼠的肾脏内皮细胞在高糖环境下培养时,IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF $\alpha$ 等炎症因子的表达量随着LncRNA-MALAT1的上调而增加,这一现象在转录水平和蛋白水平均得到证实,并且这一现象在LncRNA-MALAT1敲除鼠内被阻断<sup>[20]</sup>。同样有学者发现,用不同葡萄糖水平的培养液培养人脐静脉内皮细胞,12h后LncRNA-MALAT1的表达水平上调,其上调程度和血清淀粉样蛋白抗原3 (serum amyloid antigen 3, SAA3)相一致,并且在mRNA水平和蛋白质水平均发现TNF- $\alpha$ 和IL-6也进一步升高,故该学者认为,LncRNA-MALAT1在高糖环境中通过激活SAA3来使TNF- $\alpha$ 和IL-6水平升高<sup>[23]</sup>。所以我们认为,LncRNA-MALAT1参与了糖尿病导致的肾脏微血管功能障碍,其作用机制包括上调IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 等炎症因子的表达。抑制LncRNA-MALAT1的表达可能是一个预防以及治疗糖尿病肾病的新靶点。

2. PVT1: 2011年有学者发现,人肾小球系膜细胞内的PVT1水平在高糖环境中显著上调;同时ECM的主要成分,纤维连接蛋白1 (fibronectin 1, FN1)和IV型胶原蛋白 $\alpha$ 1型 (collagen type IV, alpha 1, COL4A1),在RNA和蛋白质水平均显著升高;两个主要的ECM调节因子,转化生长因子 $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1)和纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),也显著升高;而且,在PVT1敲除的情况下, FN1、COL4A1、TGF $\beta$ 1和PAI-1的水平均显著降低<sup>[24]</sup>。同样在2013年有学者发现, PVT1及其衍生的miR-1207-5p在高血糖环境下可以增加人肾小球系膜细胞中PAI-1、TGF- $\beta$ 1以及FN1的表达,促进糖尿病肾病的进展<sup>[9]</sup>。

3. Gm4419: 2017年有学者在糖尿病模型小鼠内发现,在高糖环境中敲除Gm4419可显著抑制炎症细胞因子的表达和肾组织纤维化,并减少肾小球系膜细胞的增殖;在低糖环境中,LncRNA-Gm4419过表达可以显著增加炎症因子的表达,肾脏纤维化以及肾小球系膜细胞的增殖,并且发现LncRNA-Gm4419是通过与P50直接作用激活NF- $\kappa$ B/NLRP3炎症信号通路进而调节糖尿病肾病的进展<sup>[25]</sup>。

### (二)起保护作用的LncRNA

一些LncRNA通过抗氧化、抗炎、调节自噬、减少肾小



注: Gm4419、CYP4B1-PS1-001、ENSMUST00000147869 为 lncRNA; SIRT1 为反义 lncRNA; MALAT1: 肺腺癌转移相关转录子 1; PVT1: 浆细胞瘤转化迁移基因 1; IL-6: 白介素 6; IL-1β: 白介素 1β; TNFα: 肿瘤坏死因子 α; FN1: 纤维连接蛋白 1; COL4A1: IV 型胶原蛋白 α1; TGF-β1: 转化生长因子 β1; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂 1; NF-κB: 核因子 κB; MIAT: 心肌梗死相关转录因子; 高糖环境中 MALAT1、PVT1 和 Gm4419 可以上调炎症因子的表达, 促进胞外基质的累积, 促进糖尿病肾病的进展; CYP4B1-PS1-001、ENSMUST00000147869、MIAT 和 SIRT1 可以阻断炎症通路、调节内皮细胞功能、抑制肾组织纤维化, 发挥在糖尿病肾病中的保护作用

图 2 lncRNA 参与糖尿病肾病病理过程的机制

管上皮细胞的损伤, 以及抑制肾脏的纤维化等方面在糖尿病肾病的发生发展中起到保护作用。

1. CYP4B1-PS1-001: 2016 年有学者用 lncRNA 微阵列, 分析了糖尿病小鼠体内 lncRNA 的表达, 发现 CYP4B1-PS1-001 在早期糖尿病小鼠体内显著下降, 并且 CYP4B1-PS1-001 的过表达可以抑制肾小球系膜细胞增殖和纤维化, 表明 CYP4B1-PS1-001 是一个在糖尿病肾病早期出现变化的对肾组织有保护作用的 lncRNA<sup>[26]</sup>。

2. MIAT: 2006 年有学者在人体内分离出与心肌梗死密切相关的 cDNA, 并命名为心肌梗死相关转录因子 (myocardial infarction associated transcript, MIAT)<sup>[27]</sup>。2015 年, 有学者在糖尿病肾病小鼠体内发现 lncRNA-MIAT 的水平较低, 且其表达量和血清中的肌酐以及尿素氮的水平呈负相关; 在高糖环境下培养的 HK-2 细胞中, lncRNA-MIAT 和核转录因子 (nuclear factor erythroid 2 related factor, Nrf2) 的表达量一致性降低; 并且证实 lncRNA-MIAT 是通过增强 Nrf2 的稳定性来控制 Nrf2 的表达量, 即 lncRNA-MIAT/Nrf2 是高糖环境下肾小管上皮损伤的重要信号通路<sup>[18]</sup>, 并且, 有学者发现 lncRNA-MIAT 还可以调节内皮细胞的功能, 与其增殖和迁移密切相关, 有助于血管损伤的修复。但是 lncRNA-MIAT 的过度表达也可以导致血管病理性增生, 目前关于其机制的一种假说是, lncRNA-MIAT 的过表达减轻了 MiRNA-150-5p 对血管增

生的抑制作用, 从而使 MiRNA-150-5p 的靶基因 VEGF 上调, 导致血管的病理性增生<sup>[28]</sup>。

3. SIRT1: SIRT1 (sirtuin 1) 是一种反义 lncRNA, 它在髓质肾小管和皮质近端肾小管中广泛表达<sup>[29]</sup>。在糖尿病肾病的大鼠模型内 SIRT1 的表达下降<sup>[30]</sup>。SIRT1 作为一种抗衰老分子, 可以通过阻断 NF-κB 炎症通路抗炎、保护过氧化物酶体抗氧化、直接抗纤维化以及调节自噬等多方面作用延缓糖尿病肾病的发展<sup>[31]</sup>。我们的研究也发现 SIRT1 基因的两个位点是河南汉族人群 2 型糖尿病肾病的易感基因<sup>[32]</sup>。目前对于白藜芦醇上调糖尿病肾病患者中 SIRT1 表达量的研究已经达到了临床应用阶段, SIRT1 有望成为糖尿病肾病治疗的新靶点。

4. ENSMUST00000147869 (ENSMUST): 2016 年有学者通过微阵列分析法, 在糖尿病肾病模型小鼠内发现 ENSMUST 表达量下降, 后又在过表达 lncRNA-ENSMUST 的小鼠体内发现肾小球系膜细胞的异常增殖以及肾组织纤维化的情况被逆转, 表明其可以减缓糖尿病肾病的纤维化<sup>[33]</sup>。

5. H19: 2003 年有学者在小鼠体内发现 H19 的基因和中胚层特异性转录本 (mesodermal specific transcript, MEST) 的表达与葡萄糖诱导的胚胎肾异常形态的发生有关; lncRNA-H19 在小鼠胎儿肾内高表达, 其长度约为 2.4kb, 出生后几乎检测不到; H19 和 MEST 的基因位于哺

乳动物胚胎的后肾,它们在高糖环境和糖尿病状态下表达量降低,并且这种降低导致上皮细胞间充质相互作用进而导致畸形胚胎肾的发生<sup>[34]</sup>。这是否意味着如果母亲血糖水平过高的话会影响胎儿肾脏的分化? LncRNA-H19 可能是肾脏疾病的一个新的治疗靶点。

起保护作用 and 危害作用的 LncRNA 参与糖尿病肾病病理过程的机制见图 2, 其中 MALAT1、Gm4419、SIRT1 是通过炎症通路参与糖尿病肾病的病理过程, PVT1 是通过促进 ECM 的累积来促进糖尿病肾病的发生发展。CYP4B1-PS1-001 以及 ENSMUST 可抑制肾小球系膜细胞的增殖和肾组织纤维化, MIAT 可调节内皮细胞的功能。但这些 LncRNA 之间有没有相互作用以及如何相互影响还不清楚。

### 三、小结与展望

综上,起危害作用的 LncRNA 主要通过上调炎症因子的表达,促进 ECM 的累积以及系膜细胞增殖等途径参与糖尿病肾病。起保护作用的 LncRNA 主要通过抗炎、调节自噬、抑制肾小球系膜细胞的异常增殖和纤维化,以及调节内皮细胞功能等途径来发挥在糖尿病肾病中的保护作用。但是,目前在糖尿病肾病中对 LncRNA 的研究还处于起步阶段,LncRNA 的丰富度和一定程度的序列保守性为研究者带来巨大挑战。例如有学者在糖尿病肾病模型鼠体内发现异常表达的 LncRNA 高达 1018 个<sup>[33]</sup>,但目前在糖尿病肾病模型鼠或糖尿病肾病患者体内探明其机制和功能的 LncRNA 寥寥无几。另外目前对于 LncRNA 结构和功能的了解还是相当匮乏的。随着新一代的 LncRNA 表达分析技术、靶向测序技术的应用,已经发现很多组织特异性的 LncRNA,这有助于进一步研究疾病的调控机制,发现新的生物标志物,为疾病的预防、诊断和治疗提供新的突破口。可以相信,如果能探明 LncRNA 在糖尿病肾病进展过程中的精确机制以及靶点,就可以把精准医疗进一步推广到糖尿病肾病患者的治疗中,为患者减轻病痛,为社会减轻负担。

### 参 考 文 献

- [1] Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy--emerging epigenetic mechanisms[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(9): 517-530. DOI: 10.1038/nrneph.2014.116.
- [2] Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 Suppl 1: S81-S90. DOI: 10.2337/dc14-S081.
- [3] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in china[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [4] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- [5] Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(8): 629-636.
- [6] Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(7): 2127-2133. DOI: 10.1681/ASN.2005010005.
- [7] Hanson RL, Craig DW, Millis MP, et al. Identification of PVT1 as a candidate gene for end-stage renal disease in type 2 diabetes using a pooling-based genome-wide single nucleotide polymorphism association study[J]. *Diabetes*, 2007, 56(4): 975-983. DOI: 10.2337/db06-1072.
- [8] Millis MP, Bowen D, Kingsley C, et al. Variants in the plasmacytoma variant translocation gene (PVT1) are associated with end-stage renal disease attributed to type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(12): 3027-3032. DOI: 10.2337/db07-0675.
- [9] Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, et al. Role of microRNA 1207-5P and its host gene, the long non-coding RNA Pvt1, as mediators of extracellular matrix accumulation in the kidney: implications for diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77468. DOI: 10.1371/journal.pone.0077468.
- [10] ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 57-74. DOI: 10.1038/nature11247.
- [11] Taft RJ, Pang KC, Mercer TR, et al. Non-coding RNAs: regulators of disease[J]. *J Pathol*, 2010, 220(2): 126-139. DOI: 10.1002/path.2638.
- [12] 杨峰, 易凡, 曹慧青, 等. 长链非编码 RNA 研究进展[J]. *遗传*, 2014, (5): 456-468. DOI: 10.3724/SP.J.1005.2014.0456.
- [13] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression[J]. *Genome Res*, 2012, 22(9): 1775-1789. DOI: 10.1101/gr.132159.111.
- [14] Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs[J]. *RNA Biol*, 2013, 10(6): 925-933. DOI: 10.4161/rna.24604.
- [15] 韩泽平, 何金花, 黎毓光. 长链非编码 RNA 与糖尿病关系的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, (4): 751-756, 762. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2014.04.032.
- [16] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018.
- [17] Wu Y, Liu J, Zheng Y, et al. Suppressed expression of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and tumorigenicity of renal carcinoma cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 11887-11894. DOI: 10.1007/s13277-014-2453-4.
- [18] 郑朝晖, 赵占正, 刘升云, 等. 狼疮性肾炎肾组织中环氧合酶-2 的表达[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2006, 41(5): 915-916. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6825.2006.05.040.
- [19] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-

- coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction[J]. J Hum Genet, 2006, 51(12): 1087-1099. DOI: 10.1007/s10038-006-0070-9.
- [20] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076. DOI: 10.1038/nature08975.
- [21] Gordon AD. The long non-coding RNA malat1 regulates inflammatory cytokine production in chronic diabetic complications[D]. London, The University of Western Ontario, 2016.
- [22] Liu JY, Yao J, Li XM, et al. Pathogenic role of LncRNA - MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus[J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1506. DOI: 10.1038/cddis.2014.466.
- [23] Puthanveetil P, Chen S, Feng B, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells[J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(6): 1418-1425. DOI: 10.1111/jcmm.12576.
- [24] Alvarez ML, DiStefano JK. Functional characterization of the plasmacytoma variant translocation 1 gene (PVT1) in diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18671. DOI: 10.1371/journal.pone.0018671.
- [25] Yi H, Peng R, Zhang LY, et al. LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2): e2583. DOI: 10.1038/cddis.2016.451.
- [26] Wang M, Wang S, Yao D, et al. A novel long non-coding RNA CYP4B1-PS1-001 regulates proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 426: 136-145. DOI: 10.1016/j.mce.2016.02.020.
- [27] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction[J]. J Hum Genet, 2006, 51(12): 1087-1099. DOI: 10.1007/s10038-006-0070-9.
- [28] Yan B, Yao J, Liu JY, et al. LncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA[J]. Circ Res, 2015, 116(7): 1143-1156. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305510.
- [29] Wang Y, Pang WJ, Wei N, et al. Identification, stability and expression of Sirt1 antisense long non-coding RNA[J]. Gene, 2014, 539(1): 117-124. DOI: 10.1016/j.gene.2014.01.037.
- [30] Kume S, Uzu T, Horiike K, et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney[J]. J Clin Invest, 2010, 120(4): 1043-1055. DOI: 10.1172/JCI41376.
- [31] Kume S, Kitada M, Kanasaki K, et al. Anti-aging molecule, Sirt1: a novel therapeutic target for diabetic nephropathy[J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(2): 230-236. DOI: 10.1007/s12272-013-0019-4.
- [32] 尚祥岭. 脂联素与 2 型糖尿病及糖尿病早期肾病的临床关联研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(21): 85-86.
- [33] Wang M, Yao D, Wang S, et al. Long non-coding RNA ENSMUST00000147869 protects mesangial cells from proliferation and fibrosis induced by diabetic nephropathy[J]. Endocrine, 2016, 54(1): 81-92. DOI: 10.1007/s12020-016-0950-5.
- [34] Kanwar YS, Pan X, Lin S, et al. Imprinted mesodermal specific transcript (MEST) and H19 genes in renal development and diabetes[J]. Kidney Int, 2003, 63(5): 1658-1670. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00905.x.

(收稿日期: 2017-09-23)

(本文编辑: 王欣)

· 消息 ·

## 《中华肾脏病杂志》欢迎投稿

《中华肾脏病杂志》为中华医学会主办的内科肾脏病学学术期刊,月刊,评审过程全部采取网上评审,论文发表周期较短,一般少于 6 个月,影响因子在中国科技论文统计源期刊(中国核心期刊)总排名中近些年一直处于前列,为肾脏病学科的主要科技期刊。伴随科技形势的发展,《中华肾脏病杂志》需要不断地提升杂志自身的学术质量与提供更好的服务,增强对肾脏病学科相关专业人员的吸引力与凝聚力,提高在科技期刊界的竞争力。因此,希望各界肾脏病学科相关专业人士踊跃投稿,在大家的全力支持下将《中华肾脏病杂志》办得更好!本刊欢迎有关肾脏本身、全身疾病肾损害、水电解质平衡、高血压等方面的临床及基础研究、病例报告、经验交流、综述、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论等栏目的稿件。

本刊编辑部