

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241218.1608.003\(2024-12-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241218.1608.003(2024-12-18))

lncRNA KCNQ1OT1 在 IMN 患者肾组织中的表达及与足细胞数和临床指标的相关性分析*

范佳^{1,2}, 雷静¹, 孙楠¹, 何平^{1△}

(中国医科大学附属盛京医院:1. 肾内科;2. 消化科, 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 研究特发性膜性肾病(IMN)患者肾组织中长链非编码 RNA(lncRNA)钾电压门控通道亚家族 Q 成员 1 重叠转录物 1(KCNQ1OT1)的表达及与足细胞数和临床指标的相关性。**方法** 选取 2022 年 2—6 月在该院肾内科诊断为 IMN 的 24 例患者作为 IMN 组,另选取同期于泌尿外科肾癌行肾切除的 22 例患者作为对照组。通过荧光原位杂交(FISH)与实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 lncRNA KCNQ1OT1 表达情况。采用 Wilms 肿瘤基因 1(WT1)标记足细胞核,通过免疫组织化学染色法检测 WT1 的表达水平。收集患者临床数据,研究 IMN 患者肾组织中 lncRNA KCNQ1OT1 表达与足细胞数、血清白蛋白和 24 h 尿蛋白定量等临床指标的关系。**结果** IMN 组 FISH 检测 lncRNA KCNQ1OT1 表达的绿通道平均灰度值为 1.76 ± 0.27 ,高于对照组的 1.00 ± 0.14 ,差异有统计学意义($t=11.911, P<0.05$);IMN 组 qPCR 检测 lncRNA KCNQ1OT1 的表达水平为 2.40 ± 0.17 ,高于对照组的 1.00 ± 0.03 ,差异有统计学意义($t=13.653, P<0.05$)。IMN 组 WT1 的表达水平为 13.27 ± 5.18 ,低于对照组的 28.79 ± 5.58 ,差异有统计学意义($t=-9.777, P<0.05$)。IMN 患者肾组织中 lncRNA KCNQ1OT1 表达水平与足细胞数及血清白蛋白呈负相关($P<0.05$),与 24 h 尿蛋白定量呈正相关($P<0.05$),但与血清肌酐、尿素、抗 PLA2R 抗体和 eGFR 等未见明显相关性($P>0.05$)。**结论** lncRNA KCNQ1OT1 可能与 IMN 的发生、发展有关,有望成为治疗 IMN 的潜在靶点。

[关键词] 特发性膜性肾病;长链非编码 RNA;钾电压门控通道亚家族 Q 成员 1 重叠转录物 1;足细胞数;血清白蛋白

[中图法分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)02-0418-07

Expression of lncRNA KCNQ1OT1 in renal tissues of patients with idiopathic membranous nephropathy and its correlation with number of podocytes and clinical indexes*

FAN Jia^{1,2}, LEI Jing¹, SUN Nan¹, HE Ping^{1△}

(1. Department of Nephrology, 2. Department of Gastroenterology, Affiliated Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[Abstract] **Objective** To study the expression of long non-coding RNA (lncRNA) and long potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 overlapping transcript 1 (KCNQ1OT1) in renal tissues of the patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) and its correlation with podocytes number and clinical indicators. **Methods** A total of 24 patients with diagnosed IMN in the nephrology department of this hospital from February to June 2022 were selected as the IMN group, and 22 patients with nephrectomy due to renal cancer in the urologic surgery department during the same period were selected as the control group. The expression of lncRNA KCNQ1OT1 was detected by fluorescence in situ hybridization (FISH) and real-time quantitative PCR (qPCR). Wilms tumor gene 1 (WT1) was used to label podocyte nuclei, and the expression level of WT1 was detected by immunohistochemical staining. The clinical data of the patients were collected to study the relationship between lncRNA KCNQ1OT1 expression in kidney tissue with the clinical indicators

* 基金项目:2021 年辽宁省“揭榜挂帅”科技攻关项目(2021JH1/10400050);中国医科大学附属盛京医院 345 人才工程项目(201940B)。

△ 通信作者, E-mail: doctorhe@126.com。

such as podocytes number, serum albumin and 24 h urine protein quantification in IMN patients. **Results** The mean gray value of lncRNA KCNQ1OT1 expression green channel in the IMN group was 1.76 ± 0.27 in the FISH detection, which was higher than 1.00 ± 0.14 in the control group, and the difference was statistically significant ($t = 11.911, P < 0.05$). The expression level of lncRNA KCNQ1OT1 in the IMN group was 2.40 ± 0.17 by qPCR, which was higher than 1.00 ± 0.03 in the control group, and the difference was statistically significant ($t = 13.653, P < 0.05$). The expression level of WT1 in the IMN group was 13.27 ± 5.18 , which was lower than 28.79 ± 5.58 in the control group, and the difference was statistically significant ($t = -9.777, P < 0.05$). The expression level of lncRNA KCNQ1OT1 in kidney tissue of IMN patients was negatively correlated with the podocytes number and serum albumin ($P < 0.05$), positively correlated with 24 h urine protein quantification ($P < 0.05$), but had no significant correlation with serum creatinine, urea, anti-PLA2R antibody and eGFR ($P > 0.05$). **Conclusion** KCNQ1OT1 of lncRNA may be related with the occurrence and development of IMN, and is expected to be a potential target for the treatment of IMN.

[Key words] idiopathic membranous nephropathy; lncRNA; KCNQ1OT1; podocytes number; serum albumin

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一组以肾小球基底膜弥漫性增厚并伴有免疫复合物沉积为病理特征的疾病^[1]。其中约 80% 原因不明的 MN 为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN), 约 20% 与其他全身性疾病相关的 MN 为继发性 MN^[2]。近年来, MN 发病率呈逐年增高的趋势, 已占我国肾小球疾病的 24.9%, 且局部地区占比高达 51.0%^[3-4]。生物制剂等新型疗法的应用使 MN 患者的治疗有了新进展, 但仍有一部分难治性 MN 患者最终发展为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)^[5]。因此, 迫切需要对 MN 的发病机制进行探索, 寻找新的潜在治疗靶点。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸但无蛋白质编码能力的 RNA 分子^[6]。lncRNA 通过表观遗传、转录和转录后等机制调节基因表达, 广泛参与细胞的发育、分化、生长及凋亡等生物学过程^[7]。lncRNA 的异常表达或基因突变可能会导致包括出生缺陷、肿瘤等人类多种疾病, 也能成为某些疾病治疗的潜在靶点。越来越多的研究表明, lncRNA 与肾脏疾病密切相关, 在肾脏疾病中发挥重要作用^[8]。

lncRNA 钾电压门控通道亚家族 Q 成员 1(potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1, KCNQ1)重叠转录物 1(KCNQ1 overlapping transcript 1, KCNQ1OT1)是位于 KCNQ1 位点的 lncRNA^[9], 在卵巢癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中发挥调控作用, 参与并影响肿瘤细胞的生长、凋亡、侵袭等多种恶性生物学行为^[10-12]。另有研究发现, 在糖尿病肾病患者血清中, lncRNA KC-

NQ1OT1 的表达上调^[13]。对于急性肾损伤患者, lncRNA KCNQ1OT1 可作为其诊断和预后的潜在生物标志物^[14]。ZHANG 等^[15]通过体外实验表明, KCNQ1OT1 在膜攻击复合物(C5b-9)诱导的足细胞损伤中高表达, 并通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体及其下游炎症反应促进足细胞焦亡。然而, 尚缺乏研究 lncRNA KCNQ1OT1 在 IMN 中的相关作用, 基于此, 本研究探讨了 lncRNA KCNQ1OT1 在 IMN 肾组织中的表达, 以及其与肾小球足细胞数和临床指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 2—6 月在本院肾内科诊断为 IMN 的 24 例患者作为 IMN 组, 另选取同期于泌尿外科肾癌行肾切除的 22 例患者作为对照组。肾组织切片来源于对照组, 肾组织切片标本距病灶最远端切缘 > 5 cm。IMN 组中男 19 例, 女 5 例, 平均年龄(47.79 ± 9.48)岁; 对照组中男 13 例, 女 9 例, 平均年龄(43.45 ± 9.33)岁。IMN 组抗磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)水平为 $26.67(3.44, 113.53)$ RU/mL, 尿蛋白定量水平为 (7.67 ± 5.58) g/d。两组间性别、年龄、尿素、肌酐及估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组间血清白蛋白水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。本研究已通过本院伦理委员会批准(审批号: 2022PS944K), 患者已签署知情同意书。

表 1 两组一般临床资料比较

项目	IMN 组 (n=24)	对照组 (n=22)	$\chi^2/t/Z$	P
男/女 (n/n)	19/5	13/9	2.185	0.139
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	47.79 ± 9.48	43.45 ± 9.33	1.562	0.125
血清白蛋白 [$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	23.50 (18.65, 28.88)	42.45 (38.80, 45.85)	-5.806	<0.001
尿素 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.27 ± 1.37	5.44 ± 1.42	-0.418	0.678
肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	75.52 ± 29.58	62.02 ± 15.08	1.922	0.061
eGFR ($\bar{x} \pm s$, mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	95.72 ± 24.57	108.64 ± 19.26	-1.972	0.055

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂

TRIzol 试剂、逆转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒购于北京聚合美生物科技有限公司; lncRNA KCNQ1OT1 引物、GAPDH 内参引物、lncRNA KCNQ1OT1 探针由武汉赛维尔生物科技有限公司设计并合成; 焦碳酸二乙酯 (diethyl pyrocarbonate, DEPC) 水 (经 DEPC 处理的超纯水)、抗荧光衰减封片剂 (含 DAPI) 购于北京索莱宝生物科技有限公司; 蛋白酶 K 购于 BioFroxx 有限公司; 预杂交液购于武汉博士德生物工程有限公司; Wilms 肿瘤基因 1 (Wilms tumor gene 1, WT1) 抗体、通用 SP 试剂盒 (小鼠/兔链霉卵白素-生物素法检测系统)、DAB 显色试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2.2 荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)

将肾组织石蜡切片置于自动染色机中脱蜡和水化, 然后置于 DEPC 水中; 之后将切片放入装有柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液的烧杯中, 于 90 °C 水浴锅中煮沸 10 min, 自然冷却, 滴加适量蛋白酶 K, 37 °C 恒温箱中消化 15 min; 纯水冲洗后用 PBS 缓冲液冲洗 3 次, 每次 5 min; 滴加适量预杂交液, 37 °C 恒温箱孵育 1 h; 倾去预杂交液, 滴加适量含 lncRNA KCNQ1OT1 探针杂交液, 37 °C 恒温箱杂交过夜; 倾去杂交液, 将切片用 37 °C 预热的 2 倍柠檬酸钠缓冲液于 37 °C 恒温箱中洗 10 min, 然后用 37 °C 预热的 1 倍柠檬酸钠缓冲液于 37 °C 恒温箱中洗 2 次, 每次 5 min, 再经 0.5 倍柠檬酸钠缓冲液室温下洗 10 min; 滴加抗荧光衰减封片剂 (含 DAPI) 封片。采用荧光显微镜观察肾组织切片, 通过 ImageJ 软件分析 lncRNA KCNQ1OT1 在两组肾组织中表达的绿通道平均灰度值, 并进行半定量分析。

1.2.3 实时荧光定量 PCR (qPCR)

通过 TRIzol 法分离得到细胞 RNA, 然后逆转录为 cDNA, 通过荧光定量 PCR 试剂盒在 Roche480 qPCR 仪上进行检测, 使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算 lncRNA

KCNQ1OT1 相对基因表达水平。lncRNA KCNQ1OT1 正向引物序列为 5'-GTT GTG GTC TGA GTC CTG GGT G-3', 反向引物序列为 5'-CTC TGA CAG TCC GCC GAA ATG-3'; GAPDH 正向引物序列为 5'-GGA AGC TTG TCA TCA ATG GAA ATC-3', 反向引物序列为 5'-TGA TGA CCC TTT TGG CTC CC-3'。

1.2.4 免疫组织化学染色

将肾组织石蜡切片置于自动染色机中脱蜡和水化, 然后置于 PBS 中; 将切片放入装有柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液的烧杯中, 然后放入微波炉中抗原修复 8 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min; 加入适量内源性过氧化物酶阻断剂, 室温孵育 40 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min; 滴加适量封闭用正常山羊血清工作液, 室温孵育 40 min; 倾去血清, 滴加 WT1 抗体, 4 °C 冰箱孵育过夜, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min; 滴加适量生物素标记山羊抗小鼠/兔 IgG, 室温孵育 25 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min; 滴加适量辣根酶标记链霉卵白素工作液, 室温孵育 20 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min; 加入适量新鲜配制的 DAB 显色液, 室温下孵育, 同时在显微镜下观察, 组织显色后立即放入水中; 苏木素染色液孵育 20 s, 分化、冲洗返蓝, 乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片; 光学显微镜下观察并进行判读。WT1 是成熟足细胞的特异性标志蛋白, 是公认的作为足细胞计数的标志物^[16]。本研究用 WT1 标记肾小球足细胞核, WT1 的表达水平代表足细胞数目。表达阳性的呈棕黄色颗粒, 通过阳性着色细胞计数法, 在 400× 光学显微镜下, 每张切片随机选择不重叠的 6 个视野, 人工计数阳性着色细胞并进行半定量分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0、GraphPad Prism8.0 软件对数据进行统计学处理。符合正态分布和方差齐性检验的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐时采用两独立标本 t 检验; 方差不齐时则采用 t' 检验。不符合正态分布和方差齐性的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分比表示, 组间比

较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 lncRNA KCNQ1OT1 表达情况比较

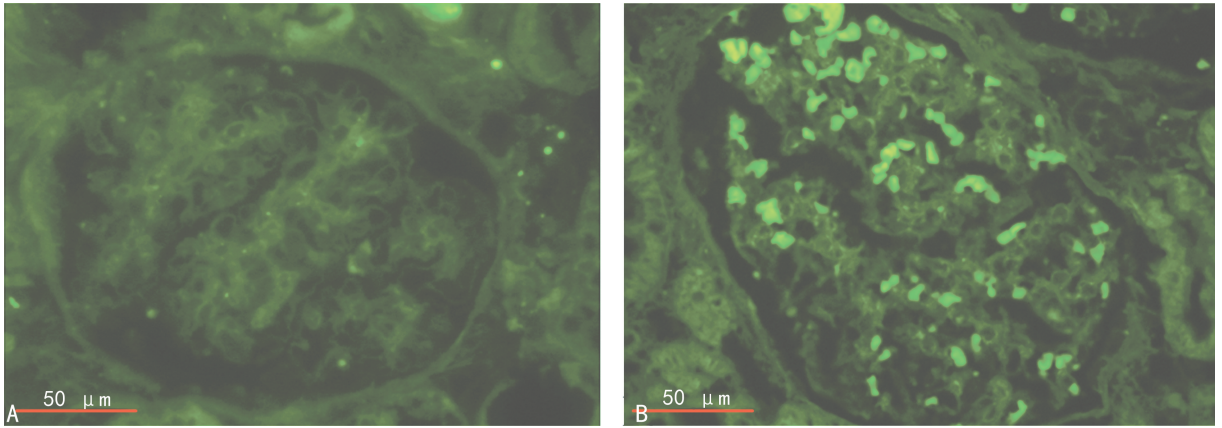
2.1.1 FISH 检测结果

IMN 组 FISH 检测 lncRNA KCNQ1OT1 表达的绿通道平均灰度值为 1.76 ± 0.27 , 高于对照组的

1.00 ± 0.14 , 差异有统计学意义 ($t = 11.911, P < 0.05$), 见图 1。

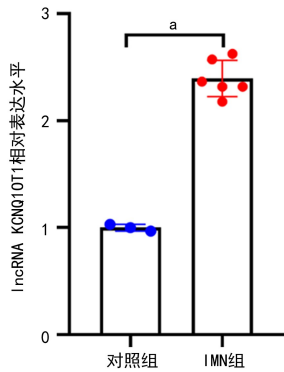
2.1.2 qPCR 检测结果

IMN 组 qPCR 检测 lncRNA KCNQ1OT1 的表达水平为 2.40 ± 0.17 , 高于对照组的 1.00 ± 0.03 , 差异有统计学意义 ($t = 13.653, P < 0.05$), 见图 2。



A: 对照组; B: IMN 组。

图 1 两组 FISH 检测结果比较



^a: $P < 0.001$ 。

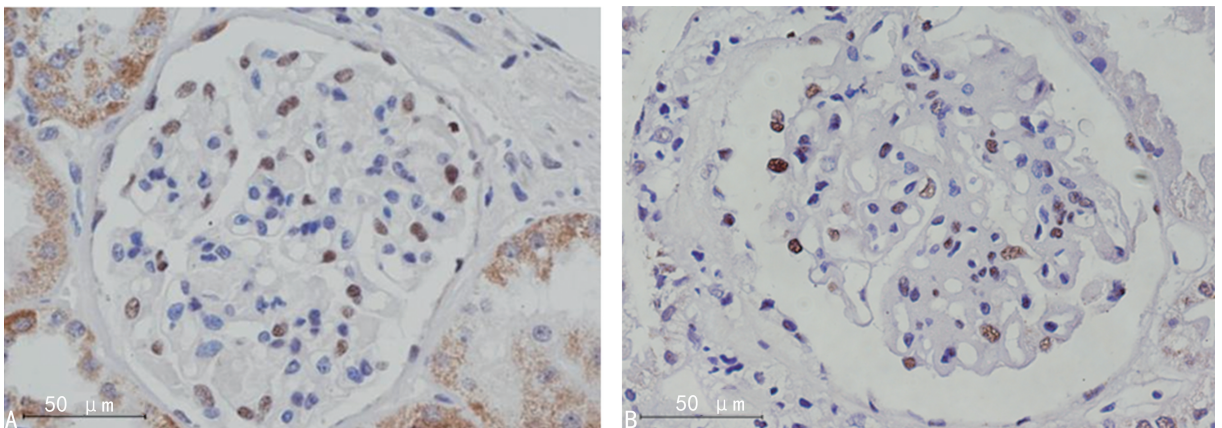
图 2 两组 qPCR 检测结果比较

2.2 两组 WT1 表达水平比较

IMN 组 WT1 表达水平 (13.27 ± 5.18) 低于对照组 (28.79 ± 5.58), 差异有统计学意义 ($t = -9.777, P < 0.05$), 见图 3。

2.3 IMN 患者肾组织 lncRNA KCNQ1OT1 表达与多项指标的相关性分析

IMN 患者肾组织中 lncRNA KCNQ1OT1 表达水平与足细胞数及血清白蛋白呈负相关 ($P < 0.05$), 与 24 h 尿蛋白定量呈正相关 ($P < 0.05$), 但与血清肌酐、尿素、抗 PLA2R 抗体和 eGFR 等未见明显相关性 ($P > 0.05$), 见图 4。



A: 对照组; B: IMN 组。

图 3 两组 WT1 表达水平比较

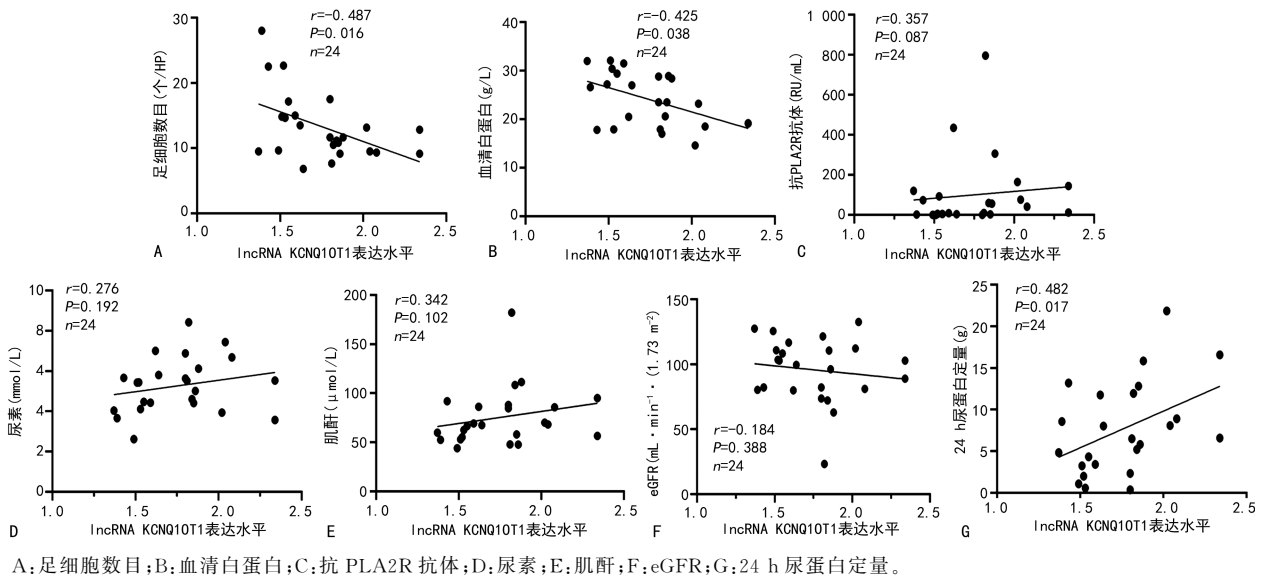


图 4 IMN 组 lncRNA KCNQ1OT1 表达水平与多项指标的相关性分析

3 讨论

IMN 是一种肾脏特异性自身免疫性疾病,占原发性肾病综合征的 30%~40%^[1,17]。大多数 IMN 患者具有典型的临床表现,如大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症等^[18]。IMN 发病的免疫机制主要是循环中的抗体与肾小球上皮细胞上的抗原特异性结合,进而激活补体系统并形成 C5b-9。C5b-9 导致足细胞损伤,足细胞数量减少,从而导致蛋白尿^[19]。足细胞在肾小球滤过屏障中发挥重要作用,其结构损伤是导致 IMN 发生、发展的重要原因之一^[20]。由于 IMN 发病率高,部分患者经激素、免疫抑制剂、生物制剂等治疗后仍效果不佳,因此对其发生、发展进行探索及寻找新的治疗靶点尤为重要。WT1 是一个肿瘤抑制基因,在肾小球足细胞中表达,长期以来一直是公认的肾小球足细胞生物标志物^[21]。本研究对两组患者肾组织中 WT1 的表达进行分析,发现 IMN 组相较于对照组 WT1 的表达下降,肾小球足细胞数减少($P < 0.05$)。

lncRNA 是不能编码蛋白质的 RNA 分子,通过诱饵、信号、引导和支架等机制调控靶基因的表达^[22]。研究表明,lncRNA 在肾脏疾病中有不同程度的表达,参与肾脏疾病的各个阶段^[23]。lncRNA 可通过调节细胞凋亡来影响 MN。在实验性的 MN 小鼠模型中已发现了 lncRNA 的失调,如核富集丰富的转录本 1 和 X 失活特异性转录本。核富集丰富的转录本 1 在蛋白刺激的 MN 肾小管组织中呈时间依赖性上调,并且可以抑制 Noxa 介导的抗凋亡蛋白活性,从而诱导肾小管上皮细胞凋亡并促进 MN 的进展^[24]。LI 等^[25]对 48 例 IMN 患者和 5 例对照组应用二代测序等生物信息学分析方法,在 IMN 组共筛选出 327 个差异性表达的 mRNA,基于在线数据库对相关微小 RNA 和 lncRNA 进行预测,共预测了 30 个内源竞争

RNA 相互作用,以及 KCNQ1OT1-miR-204-5p-Sox4 通路可能在 IMN 发病机制中发挥重要作用。

lncRNA KCNQ1OT1 定位于人类染色体 11p15.5,其异常表达与细胞凋亡和炎症反应有关^[26]。lncRNA KCNQ1OT1 在多种恶性肿瘤组织中高表达,具有促癌作用,可对肿瘤进行诊断、治疗和预后判断^[27-28]。lncRNA KCNQ1OT1 在糖尿病肾病患者血浆和高糖诱导的肾小管上皮细胞中表达上调,并通过上调 miR-506-3p 的表达,抑制高糖诱导肾小管上皮细胞的炎症、氧化应激和细胞焦亡,为糖尿病肾病的治疗提供了新思路^[29]。lncRNA KCNQ1OT1 也可以调节肾小管上皮细胞焦亡和氧化应激,下调 KCNQ1OT1 的表达可减轻高糖诱导肾小球系膜细胞细胞外基质(extracellular matrix, ECM)积聚和氧化应激^[30]。此外,在单侧输尿管梗阻模拟的肾脏纤维化模型中,敲除 KCNQ1OT1 基因可促进 miR-124-3p 的表达,发挥抗纤维化作用,这为肾纤维化的治疗提供了潜在靶点^[31]。

ZHANG 等^[15]采用 C5b-9 诱导小鼠足细胞损伤模型,通过体外实验表明 lncRNA KCNQ1OT1 是促进 C5b-9 诱导的 NLRP3 炎症小体活化和足细胞焦亡的关键因素,该发现进一步加深了对足细胞损伤分子机制的认识。NLRP3 炎症小体作为一种促进炎症细胞因子活化的平台,可以调控细胞焦亡,并且 NLRP3 炎症小体的活化可存在于肾固有细胞,参与肾小球内皮细胞和足细胞损伤,最终导致慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)^[32]。本研究结果显示,无论是 FISH 还是 qPCR 检测,IMN 组 lncRNA KCNQ1OT1 的表达水平高于对照组($P < 0.05$),表明 IMN 患者肾组织中 lncRNA KCNQ1OT1 的表达与肾小球足细胞数呈负相关,lncRNA KCNQ1OT1 可能参与 IMN 的发生、发展。

李莹等^[33]的研究指出,在糖尿病肾病患者血清中,KCNQ1OT1 的表达与蛋白尿的水平呈正相关,与 eGFR 呈负相关。本研究结果显示,IMN 患者肾组织中 lncRNA KCNQ1OT1 表达与肾小球足细胞及血清白蛋白呈负相关,与 24 h 尿蛋白定量呈正相关,表明在 IMN 组肾组织中 lncRNA KCNQ1OT1 的表达与临床指标确实具有相关性。

综上所述,lncRNA KCNQ1OT1 可能与 IMN 的发生、发展有关,有望成为治疗 IMN 的潜在靶点。但多种因素参与 IMN 的发生、发展,IMN 具体发病机制、治疗和预后评估等仍需进一步深入研究。课题组将在后续试验中研究 IMN 组和对照组血液及尿液中 lncRNA KCNQ1OT1 的表达水平,通过在动物和细胞实验中干扰 lncRNA KCNQ1OT1 表达研究动物模型 IMN 的治疗效果及机制,也将扩大样本量,验证 lncRNA KCNQ1OT1 能否成为治疗 IMN 的潜在靶点。

参考文献

- [1] COUSER W G. Primary membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephro*, 2017, 12(6): 983-997.
- [2] CAI Q, HENDRICKS A R. Membranous nephropathy: a ten-year journey of discoveries[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2020, 37(3): 116-120.
- [3] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. *J Am Soc Nephro*, 2016, 27(12): 3739-3746.
- [4] 尚瑞华,朱永俊,林子艳,等. 豫琼两地原发性肾小球疾病病理类型的变迁对比及临床分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(2): 111-118.
- [5] HOWMAN A, CHAPMAN T L, LANGDON M M, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 744-751.
- [6] BATISTA P J, CHANG H Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1298-1307.
- [7] CHANG L, QI H, XIAO Y, et al. Integrated analysis of noncoding RNAs and mRNAs reveals their potential roles in the biological activities of the growth hormone receptor[J]. *Growth Horm Igf Res*, 2016, 29: 11-20.
- [8] SONG Y, GUO F, ZHAO Y Y, et al. Novel lncRNA-prader willi/angelman region RNA, SNRPN neighbour (PWARSN) aggravates tubular epithelial cell pyroptosis by regulating TXNIP via dual way in diabetic kidney disease[J]. *Cell Proliferat*, 2023, 56(2): e13349.
- [9] WAN J, HUANG M, ZHAO H, et al. A novel tetranucleotide repeat polymorphism within KCNQ1OT1 confers risk for hepatocellular carcinoma[J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(11): 628-634.
- [10] HE S L, CHEN Y L, CHEN Q H, et al. LncRNA KCNQ1OT1 promotes the metastasis of ovarian cancer by increasing the methylation of EIF2B5 promoter[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 112.
- [11] DONG Z, YANG P, QIU X, et al. KCNQ1OT1 facilitates progression of non-small-cell lung carcinoma via modulating miRNA-27b-3p/HSP90AA1 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11304-11314.
- [12] ZHU S, CHEN CY, HAO Y. LncRNA KCNQ1OT1 acts as miR-216b-5p sponge to promote colorectal cancer progression via up-regulating ZNF146[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(3): 479-490.
- [13] JIE R, ZHU P, ZHONG J, et al. LncRNA KCNQ1OT1 affects cell proliferation, apoptosis and fibrosis through regulating miR-18b-5p/SORBS2 axis and NF- κ B pathway in diabetic nephropathy[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 77.
- [14] WANG H, MOU H, XU X, et al. LncRNA KCNQ1OT1 (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 opposite strand/antisense transcript 1) aggravates acute kidney injury by activating p38/NF- κ B pathway via miR-212-3p/MAPK1 (mitogen-activated protein kinase 1) axis in sepsis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11353-11368.
- [15] ZHANG C, GONG Y, LI N, et al. Long non-coding RNA Kcnq1ot1 promotes sC5b-9-induced podocyte pyroptosis by inhibiting miR-486a-3p and upregulating NLRP3[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(3): 355-364.
- [16] WAN J, HOU X, ZHOU Z, et al. WT1 ameliorates podocyte injury via repression of EZH2/ β -catenin pathway in diabetic nephropathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108: 280-299.
- [17] CATTRAN D C, BRENCHELEY P E. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 566-574.
- [18] VAZIRI N D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(1): 41-52.

- [19] GAO S, CUI Z, ZHAO M H. Complement C3a and C3a receptor activation mediates podocyte injuries in the mechanism of primary membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephro*, 2022, 33(9):1742-1756.
- [20] JIN J, ZHAN H, LIN B, et al. Association of podocyte autophagosome numbers with idiopathic membranous nephropathy and secondary membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(6):1025-1031.
- [21] MOKTEFI A, ZHANG S Y, VACHIN P, et al. Repression of CMIP transcription by WT1 is relevant to podocyte health[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(6):1298-1311.
- [22] MARCHESE F P, RAIMONDI I, HUARTE M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1):206.
- [23] LIU C, MA K, ZHANG Y, et al. Kidney diseases and long non-coding RNAs in the limelight[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:932693.
- [24] PI P, YIN Q, XIAO L, et al. Long non-coding RNA Neat1 triggers renal tubular epithelial cell apoptosis via activating BH3-only protein in membranous nephropathy[J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(8):539-546.
- [25] LI P, ZHONG X, ZHANG L, et al. Bioinformatic investigation for candidate genes and molecular mechanism in the pathogenesis of membranous nephropathy[J]. *Nephrology*, 2021; 26(3):262-269.
- [26] GU H, LI Z, LV X F, et al. LncRNA KCNQ1OT1 delayed fracture healing through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11):4575-4583.
- [27] JIANG X, YU M, ZHU T, et al. Kcnq1ot1/miR-381-3p/ETS2 axis regulates inflammation in mouse models of acute respiratory distress syndrome[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:179-189.
- [28] YANG F, QIN Y, WANG Y, et al. LncRNA KCNQ1OT1 mediates pyroptosis in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(4):1230-1244.
- [29] ZHU B, CHENG X, JIANG Y, et al. Silencing of KCNQ1OT1 decreases oxidative stress and pyroptosis of renal tubular epithelial cells[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13:365-375.
- [30] LI J, LI M, BAI L. KCNQ1OT1/miR-18b/HMGA2 axis regulates high glucose-induced proliferation, oxidative stress, and extracellular matrix accumulation in mesangial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1):321-331.
- [31] HAO J, ZHOU Y, YU W, et al. Silencing of LncRNA KCNQ1OT1 confers an inhibitory effect on renal fibrosis through repressing miR-124-3p activity[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):10399-10411.
- [32] 余和斌, 蒙喜云, 郭勇. 胆管癌患者组织中 NL-RP3 炎性小体的表达水平与其临床病理特征及预后的关系[J]. *重庆医学*, 2022, 51(14):2454-2458.
- [33] 李莹, 刘琦, 欧三桃, 等. LncRNA KCNQ1OT1 在糖尿病肾病患者血清中的表达及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(1):71-74.

(收稿日期:2024-06-19 修回日期:2024-12-04)

(编辑:张芄捷)

(上接第 417 页)

- [22] GORECKI C, CLOSS S J, NIXON J, et al. Patient-reported pressure ulcer pain: a mixed-methods systematic review[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 42(3):443-459.
- [23] 郭艳侠, 周金莉, 侯赛宁, 等. 我国医疗机构成人手术患者手术获得性压力性损伤流行特征的 meta 分析[J]. *解放军护理杂志*, 2021, 38(6):49-53.
- [24] 蒋琪霞, 洪艳燕, 彭青, 等. 21 所三级医院成人住院患者压力性损伤流行特征及 Braden 量表预测效能研究[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(4):369-374.
- [25] 计昱岐, 周福庆. 慢性疼痛病人动态疼痛连接组的功能 MRI 研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(1):38-43.
- [26] TESCHER A N, BRANDA M E, BYRNE T J, et al. All at-risk patients are not created equal: analysis of Braden pressure ulcer risk scores to identify specific risks [J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2012, 39(3):282-291.
- [27] CHEN H L, CAO Y J, ZHANG W, et al. Braden scale is not suitable for assessing pressure ulcer risk in individuals aged 80 and older[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(3):599-601.

(收稿日期:2024-07-15 修回日期:2024-09-18)

(编辑:姚雪)