

# 非 POU 域八聚体结合蛋白在糖尿病肾病 肾组织中的表达和意义

杨爽<sup>1</sup>, 徐兴丽<sup>2</sup>, 宁小娅<sup>3</sup>, 丁涵露<sup>1,4</sup>

1. 西南医科大学附属医院肾内科, 四川 泸州 646000; 2. 山东大学齐鲁医学院心内科, 山东 济南 250102; 3. 中山大学附属第一医院贵州医院肾内科, 贵州 贵阳 550000; 4. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)肾内科, 四川 成都 610072

**【摘要】** 目的 探讨非 POU 域八聚体结合蛋白(NONO)在糖尿病肾病(DN)肾组织中的表达和意义。方法 收集我院 12 例 DN 患者肾组织,按病理活检分为早期 DN 组( $n=6$ )、晚期 DN 组( $n=6$ ),6 例正常肾组织作为对照组。均行 HE、Masson 染色观察病理变化和纤维化程度,行 NONO、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、I 型胶原蛋白(Col-I)及 III 型胶原蛋白(Col-III)免疫组化染色,以及 NONO 和 WT1、AQP1 的免疫荧光双染观察蛋白表达水平。用 Image J 对所有染色进行定量分析。Pearson 法分析 NONO 和 MMP-9 表达水平的相关性以及两者与 Col-I 和 Col-III 的相关性。用低糖(5.5 mmol/L)及高糖(30.0 mmol/L)分别刺激肾小管上皮细胞 HK2 及肾小球系膜细胞 SV40 MES13 不同时长(24、48、72 h)后行 Western blot 检测 NONO 水平。结果 与对照组相比, DN 患者肾脏病变明显,胶原沉积增加, NONO、MMP-9、Col-I 和 Col-III 表达升高,晚期更显著( $P<0.05$ )。NONO 主要表达于肾小管上皮细胞及肾小球系膜细胞的胞核内。NONO 表达水平与 MMP-9、Col-I 和 Col-III 呈正相关, MMP-9 表达水平与 Col-I 呈正相关( $P<0.05$ )。Western blot 检测显示高糖可刺激 HK2 及 SV40 MES13 细胞 NONO 的表达。结论 NONO 在 DN 肾组织中呈高表达,且与肾组织 MMP-9 表达量和肾脏纤维化有相关性。

**【关键词】** 糖尿病肾病;纤维化;非 POU 域八聚体结合蛋白;基质金属蛋白酶-9

**【中图分类号】** R692.9;R587.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0048-07

**Expression and significance of non POU domain octamer binding protein in renal tissue of diabetes nephropathy** YANG Shuang<sup>1</sup>, XU Xing-li<sup>2</sup>, NING Xiao-ya<sup>3</sup>, DING Han-lu<sup>1,4</sup> 1. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250102, China; 3. Department of Nephrology, Guizhou Hospital, The First Affiliated Hospital of Sun Yat Sen University, Guiyang 550000, China; 4. Department of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

**【Corresponding author】** DING Han-lu

**【Abstract】** **Objective** To explore the expression and significance of non-POU-domain-containing octamer binding protein (NONO) in renal tissue of diabetes nephropathy (DN). **Methods** The renal tissues of 12 patients with DN in our hospital were collected. The samples were divided into an early DN group and a late DN group, 6 in each group. Another 6 normal renal tissue were collected as a control group. HE and Masson staining were performed to observe pathological changes and fibrosis degree. Immunohistochemistry for NONO, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), type I collagen (Col-I) and type III collagen (Col-III) as well as immunofluorescence double staining for NONO and WT1, AQP1 to observe the protein expression levels were performed. Finally, all the staining results were quantitatively analyzed using Image J software. Pearson's method was used to analyze the expression levels of NONO and MMP-9 and their correlation with Col-I and Col-III. HK2 and SV40 MES13 cells were cultured with low glucose (5.5 mmol/L) and high glucose (30.0 mmol/L) at different times (24, 48 and 72 h). After that, NONO protein levels were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, DN patients had obvious renal lesions, increased collagen deposition, and increased expression of NONO, MMP-9, Col-I, and Col-III, especially in the late stage ( $P<0.05$ ). NONO was mainly expressed in the nuclei of renal tubular epithelial cells and glomerular mesangial cells. The expression level of NONO was positively correlated with MMP-9, Col-I and Col-III, and the expression level of MMP-9 was positively correlated with Col-I ( $P<0.05$ ). Western blot detection showed that high glucose could stimulate the expression of NONO protein in HK2 and SV40MES13 cells. **Conclusions** NONO is highly expressed in renal tissue of DN. The protein is related to the expression of MMP-9 in renal tissue and renal fibrosis.

**【Key words】** Diabetic nephropathy; Fibrosis; NONO; Matrix metalloproteinases-9

糖尿病肾病(diabetes nephropathy, DN)已成为终末期肾病及其死亡的常见病因<sup>[1]</sup>,其主要病理学表现为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积、肾小球硬化、肾小管间质纤维化及毛细血管

损伤<sup>[2]</sup>。其中 ECM 的降解,如 I 型胶原蛋白(collagen I, Col-I)及 III 型胶原蛋白(collagen III, Col-III),主要受到基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)的调节<sup>[3]</sup>。有研究发现非 POU 域八聚体结合蛋白(non-POU-domain-containing octamer binding protein, NONO)通过上调 MMP-9 的表达,参与心血管疾病纤维化<sup>[4]</sup>。而

**【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(编号:82100439)

**【通讯作者】** 丁涵露

NONO 对肾脏纤维化的作用尚且未知。本研究首先通过观察 NONO、MMP-9、Col-I 和 Col-III 在 DN 患者肾组织中的表达并分析其相关性,再用肾小球标记蛋白 WT1 及肾小管标记蛋白 AQP1 行免疫荧光双染检测 NONO 在肾小管及肾小球细胞内的表达定位<sup>[5]</sup>,然后通过培养的肾小管上皮细胞及肾小球系膜细胞来进一步探索高糖对上述细胞表达 NONO 的影响,为 DN 纤维化发病机制提供新的依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2014 年 1 月至 2022 年 12 月四川省人民医院肾内科行病理活检明确诊断为 2 型 DN 的住院患者 12 例(观察组),按照病理活检分期将 DN 病理分期为 I 或 II 期定义为早期 DN 组( $n=6$ ), III 或 IV 期定义为晚期 DN 组( $n=6$ )<sup>[6]</sup>。观察组排除标准:非 2 型糖尿病患者;合并严重急慢性感染、恶性肿瘤、心脑血管、免疫系统、血液系统等全身疾病患者;合并糖尿病急性并发症患者;已行透析替代治疗患者。另收集经病理证实为正常肾组织的肾肿瘤旁组织作为对照组( $n=6$ )。

**1.2 试剂及仪器** 人肾小管上皮细胞 HK-2 来源于四川省人民医院肾内科实验室。小鼠肾小球系膜细胞 SV40 MES13 (Procell 公司)。NONO 抗体(美国 SANTA 公司)。GAPDH 抗体(Servicebio 公司);Col-I 抗体、Col-III 抗体(英国 abcam 公司)。MMP-9 抗体、WT1 抗体、AQP1 抗体(Abelona 公司)。DMEM/F12、DMEM 培养基(含 10% 胎牛血清、无磷磷酸盐缓冲液)(Gibco 公司)。0.25% 胰蛋白酶(美国 Gibco 公司)。小鼠、抗兔二抗抗体冻干粉、Alexa Fluor 488 标记 NONO 抗体、Alexa Fluor 594 荧光二抗(美国 Jackson ImmunoResearch 公司)。山羊免疫组化检测试剂盒(二步法)(中国北京中杉金桥生物技术有限公司)。电泳仪、电泳槽(美国 Bio-Rad 公司)。激光共聚焦显微镜(德国 Leica 公司)。光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色检测肾组织病理损伤** 取 2  $\mu\text{m}$  厚度肾组织切片,二甲苯、乙醇梯度脱蜡水化,苏木素染色 15 min,分化液分化 5 s,反蓝染色 5 min,0.5% 伊红染色 5 s,流水冲洗后干燥,中性树胶封片,显微镜下采集图像。

**1.3.2 Masson 染色检测肾组织纤维化程度** 肾组织切片脱蜡水化同 HE 染色步骤,按照 Masson 染色

试剂盒说明书步骤进行染色,封片后显微镜镜检拍照,观察胶原沉积状况,用 Image J 软件分析计算胶原阳性面积占组织总面积百分比。

**1.3.3 免疫组织化学染色检测相关蛋白表达** 肾组织切片脱蜡水化同 HE 染色步骤,抗原修复液( $\text{pH}=8$ )高压修复 5 min,自然冷却后水洗,过氧化氢酶封闭液室温封闭 30 min,洗涤后滴加一抗(1:200),4  $^{\circ}\text{C}$  湿盒孵育过夜,室温复温 30 min,加入反应增强剂室温孵育 20 min 后二抗孵育 20 min 滴加 DAB 试剂显色,苏木素复染,脱水后封片,显微镜下采集图像。用 Image J 软件分析并计算阳性染色部位占组织总面积百分比。

**1.3.4 免疫荧光双染检测 NONO 在肾小球及肾小管中的表达定位** 肾组织切片脱蜡、水化、抗原修复处理方法同免疫组化染色,BSA 封闭 30 min,滴加 PBST 稀释的抗 NONO 和 AQP1 或 WT-1 抗体(1:100),4  $^{\circ}\text{C}$  过夜,第二天取出湿盒室温复温 30 min,避光条件下滴加二抗(1:500)(Alexa Fluor 488 标记 NONO 抗体,Alexa Fluor 594 标记 AQP1 或 WT-1 抗体)室温孵育 1 h,滴加 DAPI 染核后避光室温孵育 5~10 min,水洗干燥后抗荧光淬灭封片剂封片,荧光显微镜下采集图像,Image J 软件分析计算 NONO 平均荧光强度。

**1.3.5 细胞培养** 将 HK-2 细胞及 SV40 MES13 细胞置于 10% 胎牛血清的低糖 DMEM/F12 培养基中常规培养,并按 1:3 比例传代。再分别使用含 5.5 mmol/L 葡萄糖和 30.0 mmol/L 葡萄糖的 DMEM/F12 培养基分组培养细胞,高糖条件模拟糖尿病患者状况,而低糖条件模拟正常人状况。

**1.3.6 细胞分组及处理** 收集两种细胞分别接种于 6 孔板,分别以 5.5 mmol/L 低糖培养 24 h(NG 24 h 组)、48 h(NG 48 h 组)、72 h(NG 72 h 组),30.0 mmol/L 高糖培养 24 h(HG 24 h 组)、48 h(HG 48 h 组)、72 h(HG 72 h 组)。

**1.3.7 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测细胞中 NONO 蛋白的表达水平** 收集细胞样本用 PBS 洗涤,加入细胞裂解液提取蛋白,取 10  $\mu\text{g}$  蛋白样品及 2  $\mu\text{g}$  蛋白 marker 进行 SDS-PAGE 电泳分离,转印蛋白至聚偏氟乙烯(PVDF)膜,将膜置于 5% 脱脂牛奶中室温摇床封闭 1 h,用鼠源 NONO 抗体(1:1000),兔源 GAPDH 抗体(1:5000)4  $^{\circ}\text{C}$  摇床过夜,分别用山羊抗小鼠二抗(1:10000)及山羊抗兔二抗(1:10000)室温摇床孵育 1 h,洗涤后用化学发光工作



液显色,成像扫描仪采集图像,Image J 软件分析各组 NONO 相对于 GAPDH 内参的表达水平,计算 NONO 的相对表达量。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。当计量资料符合正态分布时,组间比较采用独立样本  $t$  检验或单因素方差分析;不符合正态分布时,采用秩和检验。采用 Pearson 法进行相关性分析。当  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

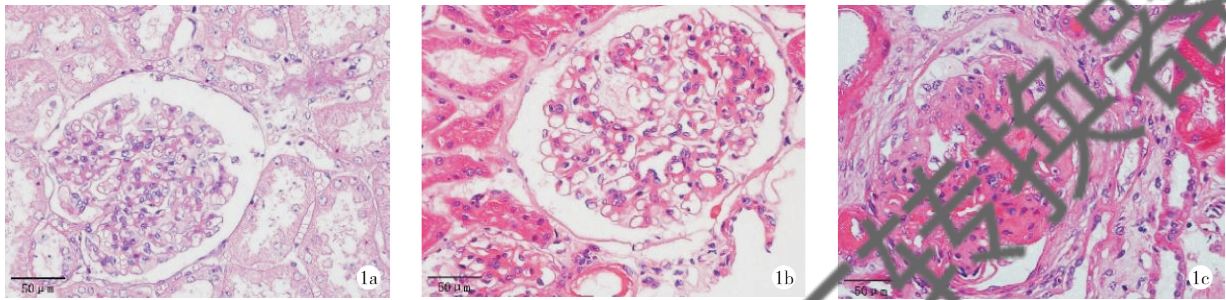


图 1 各组肾组织 HE 染色病理学改变 a:对照组;b:早期 DN 组;c:晚期 DN 组( $\times 400$ )

**2.2 Masson 染色检测肾组织胶原表达水平** 对照组肾间质内观察到少量蓝色胶原沉积,未见明显间质纤维化。与对照组比较,早期 DN 组和晚期 DN

## 2 结果

**2.1 HE 染色检测肾组织病理损伤水平** 对照组肾组织未见明显系膜及系膜基质增生。与对照组相比,早期 DN 组患者可见系膜细胞和基质轻度弥漫性增生、肾小管损伤、肾小球基底膜增厚等病变。晚期 DN 组患者肾脏病变加重,出现肾小球及基质重度弥漫性增生,并可见 K-W 结节、微血管瘤、肾小球节段性硬化等病理表现。见图 1。

组肾间质胶原沉积显著( $P < 0.05$ ),与早期 DN 组比较,晚期 DN 组增加更明显( $P < 0.05$ )。见图 2、表 1。

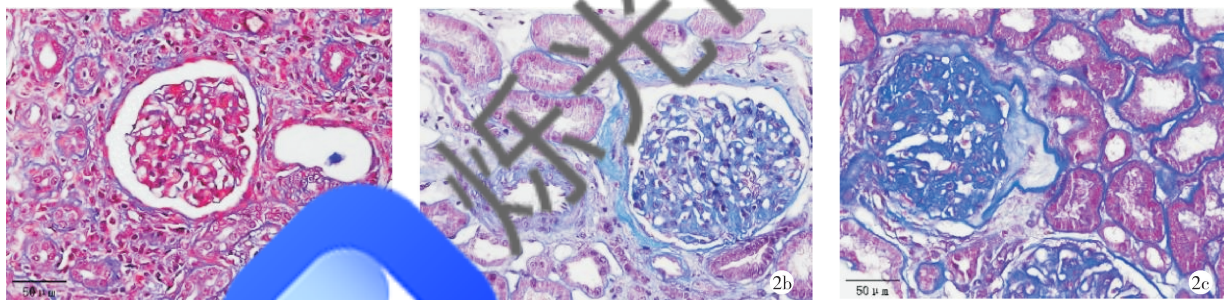


图 2 Masson 染色结果 a:对照组;b:早期 DN 组;c:晚期 DN 组( $\times 400$ )

表 1 MMP-9、Col-I、Col-III 蛋白相对表达量及 Masson 染色结果定量分析

组别	NONO	MMP-9	Col-I	Col-III	Masson
对照组	1.22 $\pm$ 0.08	1.31 $\pm$ 0.12	1.28 $\pm$ 0.23	1.34 $\pm$ 0.09	0.06 $\pm$ 0.05
早期 DN 组	1.54 $\pm$ 0.06*	1.59 $\pm$ 0.21*	1.67 $\pm$ 0.05*	1.66 $\pm$ 0.19*	0.19 $\pm$ 0.06*
晚期 DN 组	1.73 $\pm$ 0.12*#	1.94 $\pm$ 0.14*#	2.04 $\pm$ 0.22*#	1.96 $\pm$ 0.17*#	0.47 $\pm$ 0.09*#
$F$	47.482	22.412	25.879	23.55	57.903
$P$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\*与对照组比较, $P < 0.05$ ;#与早期 DN 组比较, $P < 0.05$

**2.3 免疫组化检测 NONO、MMP-9、Col-I、Col-III 在不同肾组织中的表达情况及其相关性分析** 对照组中部分肾小管上皮细胞及肾小球系膜细胞的胞核内可见 NONO 蛋白的表达,也可见于间质细胞核中。与对照组相比,早期及晚期 DN 组肾组织中 NONO、MMP-9、Col-I 及 Col-III 表达量均升高( $P < 0.05$ )。此外,晚期 DN 组中肾组织 MMP-9、Col-I 及

Col-III 的表达水平较早期 DN 组进一步增加( $P < 0.05$ )。见图 3、表 1。相关性分析显示, DN 患者肾组织中 NONO 的表达水平与 MMP-9、Col-I、Col-III 呈正相关( $P < 0.05$ );MMP-9 水平与 Col-I 呈正相关( $P < 0.05$ ),而 MMP-9 水平与 Col-III 无显著相关性。见表 2。



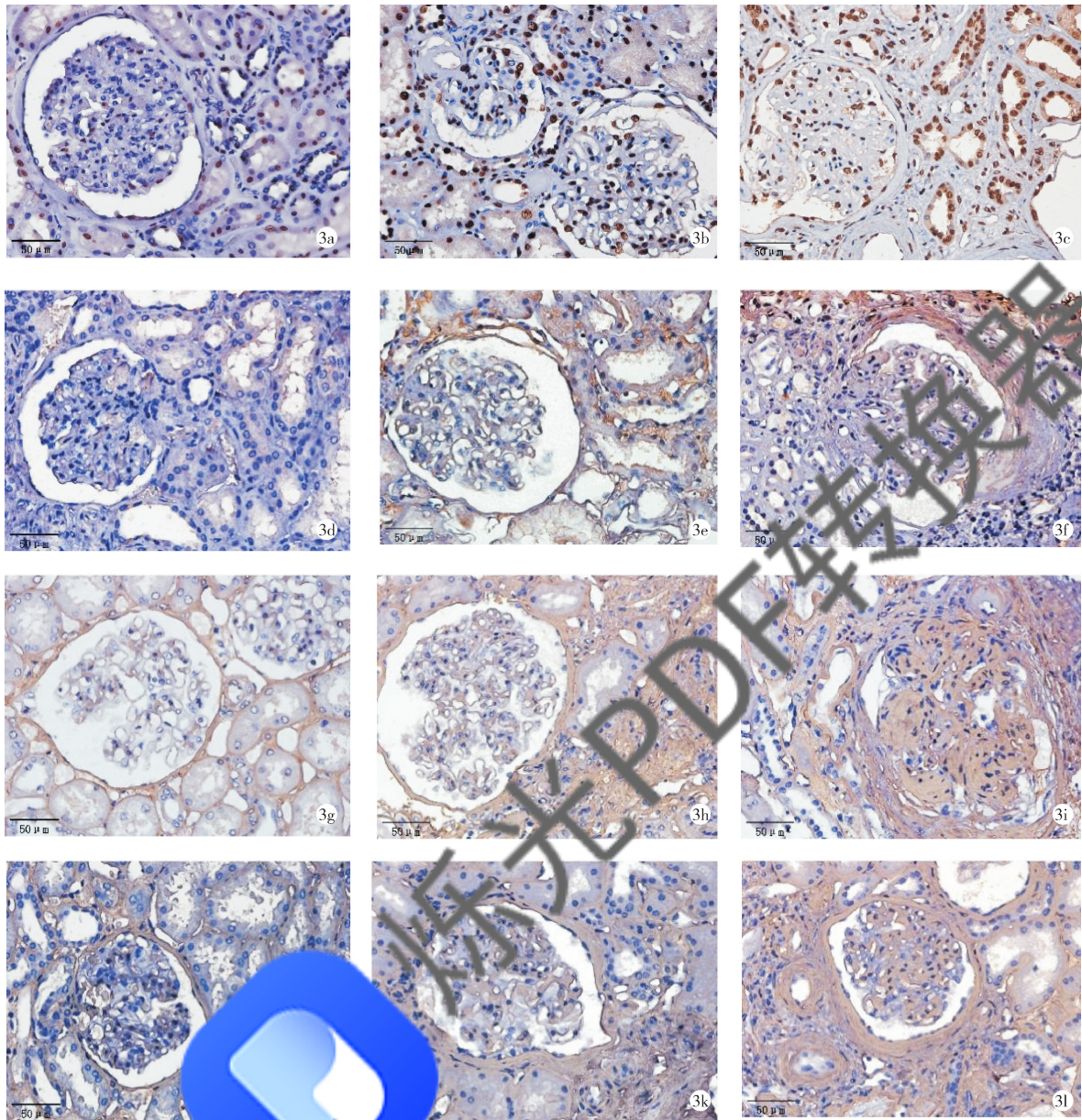


图3 各组肾组织NONO、MMP-9、Col-I、Col-III蛋白免疫组化染色结果 a:对照组NONO;b:早期DN组NONO;c:晚期DN组NONO;d:对照组MMP-9;e:早期DN组MMP-9;f:晚期DN组MMP-9;g:对照组Col-I;h:早期DN组Col-I;i:晚期DN组Col-I;j:对照组Col-III;k:早期DN组Col-III;l:晚期DN组Col-III(×400)

表2 DN患者肾组织中NONO与MMP-9的相关性及两者与Col-I、Col-III的相关性分析

蛋白	NONO		MMP-9	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Col-I	0.771	0.003	0.667	0.018
Col-III	0.670	0.017	0.273	0.391
NONO	-	-	0.685	0.014
MMP-9	0.685	0.014	-	-

**2.4 组织免疫荧光染色检测** NONO在肾脏中的表达定位 WT-1在肾小球组织内特异性表达于足细胞, AQP1特异性表达于近曲小管, 两种蛋白可分别作为肾小球或肾小管定位的生物标志物<sup>[5]</sup>。应用免疫荧光法对NONO与WT1或AQP1进行双染, 结果显示在肾小球组织中, WT1的荧光(红色)区域内

可见NONO荧光(绿色), 提示在肾小球中存在NONO蛋白表达。与对照组相比, 早期和晚期DN组肾组织的NONO均表达增多( $P < 0.05$ ), 晚期较早期更显著( $P < 0.05$ )。见表3、图4。在肾小管中AQP1的荧光(红色)区域内可见NONO荧光(绿色), 提示肾小管细胞可表达NONO蛋白。早期及



晚期 DN 组 NONO 表达水平较对照组增多 ( $P < 0.05$ )。与早期 DN 组相比,晚期 DN 组 NONO 表达更为显著 ( $P < 0.05$ )。见图 5、表 3。

**2.5 Western blot 检测 NONO 蛋白表达** Western blot 检测结果显示,在 HK2 及 SV40 MES13 细胞中,与 NG 组相比,HG 72h 组 NONO 表达上调,HG 24h 组、HG 48h 组则无明显变化。表明高糖培养 72 小时可增加肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞中 NONO 蛋白的表达。见图 6。

表 3 各组肾组织肾小球及肾小管中 NONO 蛋白平均荧光强度定量分析

组别	肾小球	肾小管
对照组	1.00±0.20	0.85±0.17
早期 DN 组	1.52±0.12*	1.86±0.28*
晚期 DN 组	1.90±0.07**	2.53±0.25**
<i>F</i>	30.625	38.707
<i>P</i>	<0.001	<0.001

\* 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; # 与早期 DN 组比较,  $P < 0.05$

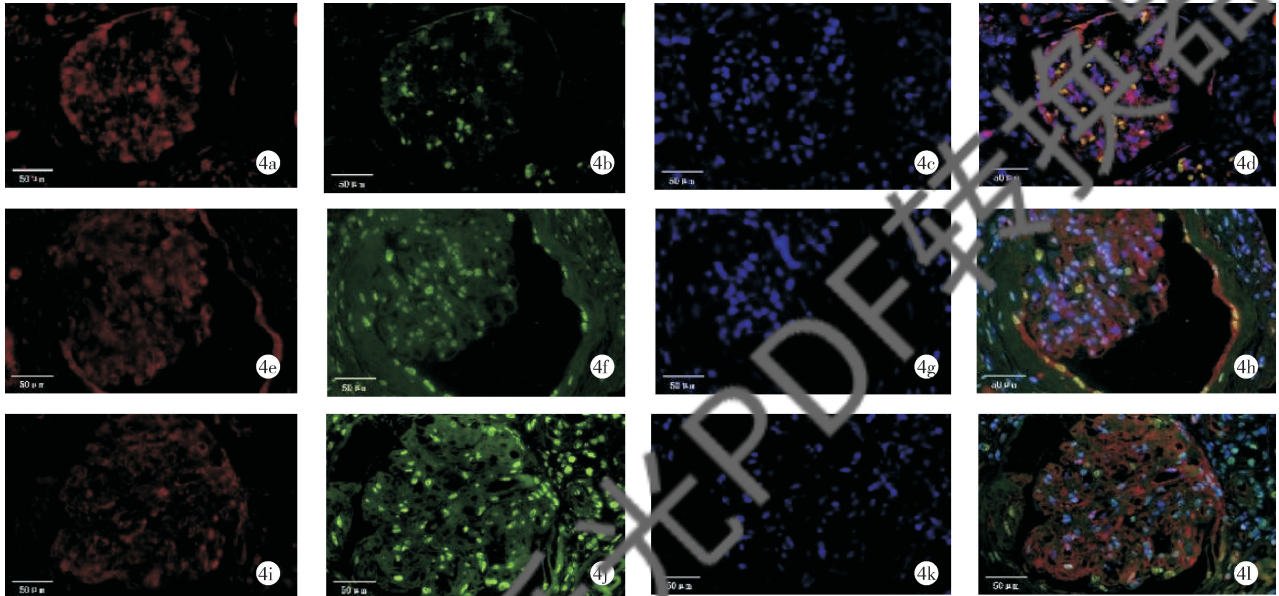


图 4 免疫荧光染色检测各组肾小球 WT-1(红色)与 NONO(绿色)表达水平及共定位情况 a:对照组 WT-1;b:对照组 NONO;c:对照组 DAPI;d:对照组 Merged;e:早期 DN 组 WT-1;f:早期 DN 组 NONO;g:早期 DN 组 DAPI;h:早期 DN 组 Merged;i:晚期 DN 组 WT-1;j:晚期 DN 组 NONO;k:晚期 DN 组 DAPI;l:晚期 DN 组 Merged( $\times 400$ )

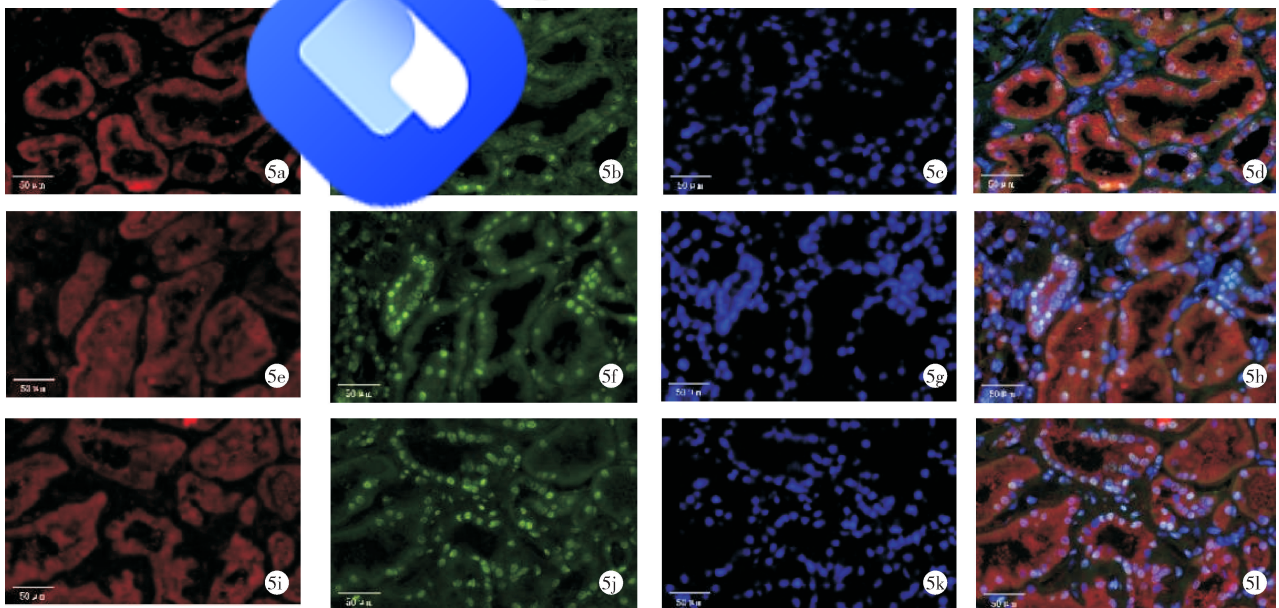


图 5 免疫荧光染色检测各组肾小管 AQP1(红色)与 NONO(绿色)表达水平及共定位情况 a:对照组 AQP1;b:对照组 NONO;c:对照组 DAPI;d:对照组 Merged;e:早期 DN 组 AQP1;f:早期 DN 组 NONO;g:早期 DN 组 DAPI;h:早期 DN 组 Merged;i:晚期 DN 组 AQP1;j:晚期 DN 组 NONO;k:晚期 DN 组 DAPI;l:晚期 DN 组 Merged( $\times 400$ )

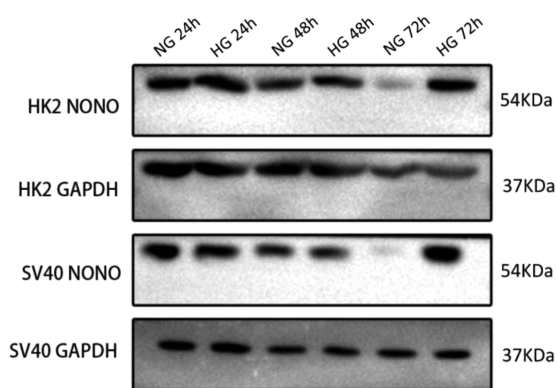


图 6 Western blot 检测 HK2 及 SV40 MES13 细胞中 NONO 蛋白的表达情况

### 3 讨论

DN 是糖尿病最常见和严重的并发症之一。在多种细胞因子、炎症、代谢和血流动力学等因素下,出现多种炎性细胞浸润、肾脏固有细胞损伤、ECM 的过度沉积,最终导致广泛的肾脏纤维化和肾衰竭。目前肾脏纤维化的病因和发病机制并不明确,缺乏有效的根治或逆转纤维化治疗手段,临床治疗主要围绕血糖、血压、血脂的管理,不能有效阻止疾病的进展,导致大量患者走向肾脏替代治疗和死亡,对人类健康带来了巨大威胁。因此需要进一步研究 DN 肾脏纤维化的机制,寻找新的潜在治疗靶点,为改善 DN 治疗效果提供依据。

NONO 是一个多功能核蛋白,广泛存在于哺乳动物的组织和细胞中。NONO 属于剪接蛋白家族,含有两个核酸结合域,是一个转录因子,通过参与 DNA 断裂修复、DNA 损伤修复、转录调控等,进而参与基因调控的几乎所有重要的生物学作用<sup>[7]</sup>。现阶段国内对 NONO 的研究主要集中在 DNA 损伤修复、生物矿化、糖代谢、肿瘤、纤维化等方面<sup>[7-9]</sup>。有研究报道 NONO 可能通过靶向 ECM 代谢而影响心脏功能和纤维化。在心肌纤维化的研究中发现 NONO 缺陷可导致成纤维细胞过度增殖、胶原蛋白分泌增加<sup>[10]</sup>。Zhang 等发现 NONO 可上调 MMP-9 的表达水平,参与动脉粥样硬化斑块胶原降解,可能机制为 NONO 与 NF- $\kappa$ B 相互作用,增强 NF- $\kappa$ B 核转移和磷酸化<sup>[4]</sup>。因此推测 NONO 在肾脏纤维化疾病中也有一定作用。MMP-9 是一种明胶酶类,在肾脏中主要分布于肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等细胞中,是 ECM 降解的主要调节因子,参与调节多种肾脏疾病的纤维化进程<sup>[3, 11]</sup>。在高糖及炎症的刺激下,肾脏中多种细胞信号通路激活,炎症细胞大

量浸润,促炎症、促纤维化因子分泌增加,促进肾间质纤维化的发生,损伤正常肾脏组织和结构。同时 MMP-9 的表达水平上调,导致 ECM 沉积与降解的稳态失衡,加重肾基底膜损伤、肾小管萎缩及肾纤维化<sup>[12]</sup>。而在肾脏纤维化晚期,MMP-9 活性降低,导致 ECM 降解不足、纤维化程度进一步加重,可能机制与毛细血管阻塞和缺氧加重有关<sup>[12]</sup>。目前 NONO 与 DN 肾脏纤维化的关系尚未阐明。

本研究结果发现,正常肾脏组织中存在 NONO 及 MMP-9 的表达,NONO 主要分布在肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、间质细胞胞核中。免疫组化染色结果显示 DN 肾组织中 NONO、MMP-9 的表达水平高于正常对照组,并且在晚期 DN 组中,二者的表达水平较早期 DN 组增加更显著。同时进一步通过免疫荧光双染证实了肾小球及肾小管中存在 NONO 的表达,并且其表达水平在晚期 DN 中较早期 DN 明显上调,故表明 NONO 与 DN 的病理变化进展存在一定关联。本研究通过相关性分析发现在 DN 中 NONO 的表达水平与 MMP-9、Col-I、Col-III 呈正相关。上述研究结果表明 DN 不同病理阶段存在 NONO 与 MMP-9 的差异性表达,并且 NONO 与 MMP-9、纤维蛋白水平有一定相关性。我们的实验结果还显示 MMP-9 水平与 Col-I 呈正相关,可能与 MMP-9 在纤维化进展中活性降低,降解 ECM 作用减弱,ECM 沉积占主导地位有关<sup>[3]</sup>。而 MMP-9 水平与 Col-III 无明显相关性,可能与实验数据偏少或者实验误差有关。进一步行 Western blot 实验显示高糖刺激 HK2 及 SV40 MES13 细胞 72 小时后 NONO 蛋白表达上调,提示 NONO 可能参与 DN 肾小管上皮细胞及肾小球系膜细胞的细胞损伤过程,从而影响肾脏功能。本研究结果提示,DN 肾组织与正常肾脏组织相比,其 NONO、MMP-9、Col-I 及 Col-III 表达水平升高,晚期 DN 较早期增加更显著。并且 NONO 与 MMP-9、Col-I、Col-III 表达水平呈正相关。而高糖可刺激肾小管上皮细胞和系膜细胞 NONO 表达增加。故说明 NONO 可能通过调控 MMP-9 参与 DN 纤维化的进展。

综上所述,NONO 及 MMP-9 在 DN 患者肾组织中呈高表达,且表达水平与肾脏纤维化有一定关系。目前关于 NONO 与肾脏纤维化的研究比较欠缺,是否由于 NONO 参与 MMP-9 降解 ECM,加重肾脏纤维化最终导致 DN 疾病进展,有待进一步研究与探讨。