

注射液致急性肝损伤临床特点与危险因素分析[J]. 药物不良反应杂志,2020(2):69-76.

[27] 段 炼,胡国潢,蒋 萌,等. 儿童先天性心血管病手术后的肝功能异常临床分析[J]. 中南大学学报(医学版),2018,43(9):1007-1013.

[28] Liu YY, Chiang CH, Chuang CH, et al. Spillover of cytokines and reactive oxygen species in ventilator-induced lung injury associated with inflammation and apoptosis in distal organs[J]. Respir Care, 2014,59(9):1422-1432.

[29] Kredel M, Muellenbach RM, Brock RW, et al. Liver dysfunction

after lung recruitment manoeuvres during pressure-controlled ventilation in experimental acute respiratory distress[J]. Crit Care, 2007, 11(1):R13.

[30] Jakob SM. The effects of mechanical ventilation on hepato-splanchnic perfusion[J]. Curr Opin Crit Care, 2010,16(2):165-168.

[收稿日期 2021-06-04][本文编辑 韦 颖 吕文娟]

本文引用格式
付嘉玉,高 顺,车 艳,等. 体外循环围手术期肝损伤相关危险因素的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(9):934-937.

新进展综述

非编码 RNAs 在痛风中的研究进展

蒋雅琼, 杨丽华, 马福才(综述), 马利锋(审校)

基金项目: 西藏自治区自然科学基金项目[编号:XZ2018ZRG-88(Z),XZ2019ZRG-133,XZ2019ZRG-28(Z)]

作者单位: 850000 西藏,拉萨市城关区扎细街道社区卫生服务中心(蒋雅琼); 712000 咸阳,西藏民族大学医学院环境与疾病相关基因研究高校重点实验室(杨丽华,马利锋); 712000 陕西,咸阳职业技术学院医学院(杨丽华); 850000 拉萨,西藏自治区第二人民医院(马福才)

作者简介: 蒋雅琼(1987-),女,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:环境与疾病相关研究。E-mail:241371446@qq.com
通信作者: 马利锋(1978-),女,医学硕士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:环境与疾病相关研究。E-mail:xzmymf@163.com

[摘要] 非编码 RNAs(ncRNAs)在人体正常生理过程及疾病中都发挥着重要作用,已被证明参与调节各种炎症性疾病,可作为疾病诊断和预后的生物标志物。痛风是一种常见的炎症性关节病。该文综述了目前 ncRNAs 在痛风中的研究进展,miRNAs 和长链非编码 RNAs(lncRNAs)通过多种途径发挥调节痛风发病机制的作用。靶向 ncRNAs 可能是治疗痛风的一种有效策略。

[关键词] 痛风; 非编码 RNAs; 长链非编码 RNAs

[中图分类号] R 3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)09-0937-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.09.22

Research progress of non-coding RNAs in gout JIANG Ya-qiong, YANG Li-hua, MA Fu-cai, et al. Zhaxi Street Community Health Service Center, Chengguan District, Lhasa City, Tibet 850000, China

[Abstract] Non-coding ribonucleic acids(ncRNAs) play an important role in human normal physiological processes and diseases. ncRNAs have been proved to be involved in the regulation of various inflammatory diseases and can be used as biomarkers for disease diagnosis and prognosis. Gout is a common inflammatory joint disease. In this paper, the current research progress of ncRNAs in gout is reviewed. Micro ribonucleic acids(miRNAs) and long non-coding ribonucleic acids(lncRNAs) may play a role in regulating the pathogenesis of gout through a variety of pathways. Targeting ncRNAs may be an effective strategy for the treatment of gout.

[Key words] Gout; Non-coding ribonucleic acids(ncRNAs); Long non-coding ribonucleic acids(lncRNAs)

痛风是由于单钠尿酸盐(monosodium urate,MSU)慢性沉积引起的晶体相关性炎症性关节病,主要症状包括关节肿胀、疼痛,病程持续较长,可出现关节畸形。痛风的全球患病率为 1.0%~6.8%,发病率为 0.58/1 000~2.89/1 000^[1],痛风的全球发病率、患病率及病死率都有所上升,有研究预测痛风病死

率在未来 40 年内将增加 55% 左右^[2]。影响痛风发生发展的因素包括高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)、遗传与地理环境因素、年龄与性别、饮食饮酒、种族与民族,还有合并症及部分药物影响等,其中遗传因素最为关键。痛风常见的合并症包括代谢综合征、肾脏慢性损害性疾病及缺血性心脏病等。本文系统回顾了相关文献,以便更好地了解非编码 RNAs(non-coding ribonucleic acids, ncRNAs)在痛风中可能发挥的作用。

1 痛风的病程

痛风病程分为临床前期和痛风期。临床前期分为无症状 HUA 和无症状 MSU 晶体沉积。痛风期又称为临床期,分为痛风性关节炎发作期及发作间期、慢性痛风性关节炎期^[3]。当体内嘌呤生成增多或尿酸排泄减少,血尿酸浓度 $>6.8 \text{ mg/dl}$,即为 HUA。当 HUA 患者体内的尿酸形成与溶解的平衡被打破后,大量 MSU 晶体沉积于关节滑液或血液中。MSU 晶体沉积的早期可无症状。晶体可在关节软骨沉积,其生长方式和滑膜纤维的生长方式较为相似。滑膜液中的纤维是晶体成核的部位。当关节腔内的 MSU 被巨噬细胞识别后,启动核转录因子- κB (NF- κB) 信号通路,进一步激活 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症体,随后释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),招募中性粒细胞释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs),促进炎症反应。痛风性关节炎的发生与多种炎症介质相关,如 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 NLRP3 炎症小体等。痛风最好发部位是第一跖趾关节,可能与该部位末梢循环较差,相对较低的温度使尿酸盐溶解度下降有关;也可见于膝关节、踝关节及掌指关节等机械活动最频繁的部位。碎裂的 MSU 晶体能促进晶体的增长速率。大量 MSU 晶体长时间沉积,进而转归为慢性痛风性关节炎期。随着关节腔内 MSU 晶体沉积的增多,关节软骨遭到破坏,引起骨侵蚀和骨破坏。若病变得不到有效控制,可出现不可逆性关节畸形和关节周围骨骼肌坏死,甚至会导致残疾。患者不仅要承受痛风发作所引起的剧烈疼痛,还要承担高昂的医疗费用。如何有效地诊断及治疗痛风,寻找治疗痛风的具体靶点,开发有效、安全的药物就显得异常重要。

2 痛风的治疗

痛风的治疗分为急性发作的快速治疗和有效的长期治疗。当痛风急性发作时,可以单独使用非甾

体抗炎药、秋水仙碱或皮质类固醇,来控制 MSU 晶体引起的炎症反应,缓解急性炎症,病情严重时可联合用药。长期治疗的中心策略是通过降尿酸治疗(urate-lowering therapy, ULT),将血尿酸降低到能够溶解 MSU 晶体的浓度。ULT 包括各种降低尿酸水平的策略,药物主要分为三类:(1)最典型的是减少嘌呤分解抑制尿酸盐生成的药物(即黄嘌呤氧化酶抑制剂),如别嘌醇和非布司他;(2)增加尿酸排泄的药物(即排尿酸药),主要通过尿液排除,如丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆和 URAT1 抑制剂雷西纳德等;(3)催化尿酸盐转化为水溶性更高且易于排泄的尿囊素(重组尿酸酶)的药物,如聚乙二醇重组尿酸酶和拉布立酶。

3 ncRNAs 及其功能

ncRNAs 是一类非编码蛋白质的 RNA,以往被认为是没有作用的垃圾转录产物,目前 ncRNAs 已经被证明可以参与调解各种炎症性疾病,是参与细胞过程(如染色质重构、转录、转录后修饰和信号转导等)的重要功能性调节分子,能够作为疾病诊断和预后的生物标志物,有些还可开发为新药。ncRNAs 根据长度分为长链非编码 RNAs(long non-coding ribonucleic acids, lncRNAs)和非编码小 RNAs。非编码小 RNAs 又包括 piwi-RNA、snoRNA、siRNA 和数量最多、研究最广泛的 miRNAs。越来越多的 lncRNAs 和 miRNAs 被发现参与肺癌、乳腺癌等肿瘤^[4],类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等风湿性疾病以及糖尿病等代谢性疾病病程,但与痛风相关 lncRNAs 和 miRNAs 研究相对较少。

3.1 miRNAs miRNAs 是进化保守的内源性非编码 RNA,长度为 19 ~ 22 个核苷酸,能够选择性与特定位点结合,微妙而复杂地调控基因表达。最早于秀丽隐杆线虫中发现了 miR let-7,主要作用为调控细胞增殖和分化。miRNAs 普遍存在于真核生物体内,在转录后水平调节 mRNA 表达。通过与靶 mRNA 的 3'UTR 结合,形成 RNA 诱导的沉默复合体促进 mRNA 降解或抑制靶 mRNA 转录后翻译,从而调节蛋白生成,发挥相应的生物学效应。miRNAs 与多种疾病密切相关,如风湿免疫性疾病、代谢性疾病及炎症性疾病等,其存在于人的体细胞中,还稳定存在于血液和其他体液中^[5-6]。miRNAs 还能够跨物种调控,比如把植物来源的 miR-2911 用于小鼠,可以抑制甲型流感病毒的复制。

3.2 lncRNAs lncRNAs 是长度超过 200 个核苷酸的 ncRNAs,在很多生物过程中未被翻译成蛋白质。

现有报道 lncRNAs 的开放阅读框可以编码小肽,能够发挥调控作用^[7-8]。根据 lncRNAs 与蛋白质编码基因的基因组关系,lncRNAs 可以分为基因间 lncRNA、内含子 lncRNA、增强子 lncRNA、反义 lncRNA、双向 lncRNA。lncRNAs 在免疫细胞中特异性表达,如 T 细胞、B 细胞及中性粒细胞等,而中性粒细胞和巨噬细胞在痛风的发生发展中发挥着重要作用,说明了免疫细胞可能通过 lncRNAs 介导痛风的炎症过程。

4 痛风发病机制中的 miRNAs

4.1 HUA 相关 miRNAs Zhou 等^[9]研究发现 HUA 小鼠肾组织中 miR-143-3p 水平显著低于健康对照组,miR-143-3p 在体内过表达表明其可以通过抑制葡萄糖转运体 9 (glucose transporter 9, GLUT9) 的表达来降低尿酸的重吸收。研究发现 HUA 能够抑制内皮细胞的血管生成,Kruppel 样因子 2 (Kruppel-like factor 2, KLF2) 是 miR-92a 靶基因,KLF2 结合血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor-A, VEGFA) a 启动子,抑制 miR-92a 的表达,当 miR-92a 和 VEGFA 过表达或 KLF2 下调可减轻 HUA 介导的内皮细胞血管生成的抑制作用。miR-181a 通过下调 CRY1 基因和 TLR/NF- κ B 通路缓解 HUA 引起的慢性肾脏疾病中的肾小球硬化和肾小管上皮损伤^[10]。研究发现 miR-663 是 HUA 时内皮细胞最显著差异表达的 miRNAs,miR-663 靶基因和 TGF- β 1 通过抑制 10 号染色体上缺失的 PTEN 促进内皮细胞迁移,当发生 HUA 时,通过 miR-663 来抑制内皮细胞迁移,而 miR-663 通过靶向 TGF- β 1 调控 PTEN。miR-34a 可抑制 URAT1 的表达,减少尿酸的排泄。另一项研究表明 miR-448 可以靶向一种涉及尿酸产生的重要的酶,即黄嘌呤氧化酶。HUA 可通过 miR-155 下调 eNOS 表达,诱导内皮功能障碍,HUA 可刺激 miR-155 在内皮细胞中的表达^[11]。一项研究发现在 HUA 刺激下,miR-92a 下调 KLF2 表达,进而抑制 VEGFA,导致血管生成减少,揭示了 HUA 导致心血管损伤的可能机制^[12]。通过上调 miR-663,可以抑制 HUA 刺激内皮细胞和 HUA 患者血清中的内皮细胞迁移以及靶基因 TGF- β 1,从而抑制 PTEN 蛋白表达^[13]。miRNA 与 HUA 密切相关,且 miRNA 和 HUA 引起的心血管疾病及肾脏疾病也存在相关性。虽然上述研究中的 miRNAs 在 HUA 中降尿酸的机制尚未深入研究,但至少表明它们可能成为 ULT 的靶点。

4.2 痛风性关节炎发作期相关 miRNAs 有研究发现在急性痛风性关节炎患者中 miR-23a、miR-24-2、miR-27a 表达量比健康对照组显著降低,可能作为负

性调控因子参与痛风性关节炎的发病^[14]。miR-233 在痛风患者中表达量显著降低,急性发作期与间歇期痛风相比,急性期痛风表达量显著低于间歇期,miR-233 可能由 NLRP3 炎性体参与痛风的炎症反应^[15]。miR-146a 是最早被证实参与固有免疫的调控因子,在多种细胞中发挥负反馈调节因子作用,有报道证实 miR-146a 通过与 TRAF6 和 IRAK1 基因的 3'UTR 碱基序列互补配对,调节 TLR 下游关键衔接分子,实现抑制 TLR 信号通路活性,从而抑制 NF- κ B 信号通路,发挥炎症抑制因子的作用^[16]。主要表现为 miR-146a 的过表达降低了 MSU 晶体诱导的 IL-1 β 、TNF α 、MCP-1 和 IL-8 基因的表达^[17],miR-146a 对痛风性关节炎的发生具有负反馈调控作用,miR-146a 缺乏可能通过上调 TRAF6、IRAK1 和 NLRP3 炎症小体而加重痛风性关节炎^[18]。Chen 等^[16]研究发现 miR-146a 通过 TLR4/MyD88 信号转导通路减轻急性痛风性关节炎大鼠的炎症反应。还有研究应用基因芯片技术发现在痛风性关节炎发作患者血浆中差异表达的 miRNAs 有 20 个。研究发现 miR-3146 在急性痛风性关节炎患者血浆中显著高表达,其表达水平与 TNF- α 、IL-1 β 水平呈正相关。miR-221-5p 在痛风性关节炎急性发作患者的血清中表达较低,它与 VAS、IL-1 β 表达水平呈负相关。过表达 miR-221-5p 可以显著抑制 TNF- α 、IL-8、IL-1 β 等炎症因子的表达,而下调 miR-221-5p 则相反,IL-1 β 是 miR-221-5p 的靶基因^[19]。可见 miR-221-5p 在痛风性关节炎急性发作时可以调控炎症细胞因子的产生,miR-221-5p 可能作为治疗痛风性关节炎急性发作的潜在靶点。miR-155 在人类骨髓细胞的促炎激活和抗原驱动的炎症性关节炎中起关键作用。有研究发现痛风性关节炎急性发作时 miR-155 的表达高于健康对照组,细胞中 miR-155 的过表达降低了 SHIP-1 的水平,促进了 MSU 诱导的促炎细胞因子,如 TNF- α 和 IL-1 β 的产生^[20]。与上述研究一致,miR-155 水平升高可能会增加 IL-6 和 IL-8 水平,从而触发痛风患者的炎症反应^[21]。在滑膜液单核细胞中过表达 miR-155 可导致 SHIP-1 下调,进而激活 Akt/NF- κ B 通路,从而促进促炎细胞因子的产生。还有研究发现 miR-155 在 MSU 诱导的小鼠痛风性炎症中是可有可无的,推测 miR-155 减少可能不是缓解痛风急性发作的有效治疗方法。研究发现 RSV 可通过调节 miR-126 和激活 PI3K/AKT 信号通路,保护 Min6 细胞免受尿酸诱导的损伤和功能障碍,提示 miR-126 参与了尿酸诱导的细胞损伤^[22]。miR-223-3p 和 miR-22-3p 与 NLRP3

的3'非翻译区片段相互作用并抑制其表达,也就是说 miR-223-3p 和 miR-22-3p 可以通过抑制 NLRP3 的表达来减轻痛风的炎症作用^[22]。上调 miR-9 可使 NF- κ B 和 JAK-STAT 信号通路失活,从而可以减轻尿酸诱导的 NRK-49F 细胞损伤^[23]。有研究发现在含有 NETs 的上清液中有丰富的 miRNA-142-3p, NETs 可以将 miRNA-142-3p 转移到巨噬细胞中,通过下调蛋白激酶 C 的表达来降低 TNF- α 水平^[24]。在 miRNA-146a 缺陷的小鼠中,中性粒细胞内 NETs 比野生型小鼠更多,这表明 miRNA-146a 可能在中性粒细胞激活之前发挥了一些重要的作用,有助于 NETs 的产生^[25]。有研究报道在其他炎症性疾病中,miR-325-3p 通过抑制中性粒细胞弹性蛋白酶的表达减轻炎症细胞的浸润^[26]。miR-302b 可以通过靶向 NF- κ B 和 Caspase-1 信号通路调控 MSU 晶体诱导的炎症反应中 IL-1 β 的产生,可能是痛风性关节炎炎症中重要的负调控因子^[27]。miR-302b 分别通过靶向 IRAK4 和 EphA2 调控 IL-1 β 的转录和成熟,IRAK4 和 EphA2 基因表达可下调 MSU 诱导的 IL-1 β 蛋白的产生。有研究对痛风和无症状 HUA 者进行 GWAS 分析,发现了能使无症状 HUA 加重为痛风的 6 个基因位点,其中一个为 miR-302F 附近的 SNPrs9952962,是一种新的痛风位点,可以加重无症状性 HUA 导致痛风^[28]。miR-302 家族可能通过调控基因表达影响痛风性关节炎的炎症反应。有研究通过基因芯片技术发现在急性痛风性关节炎中 5 个可能靶向 IL-1 β 的 miRNAs,进一步研究发现 miR-488 和 miR-920 可以直接靶向 IL-1 β 的 3'UTR。过表达 miR-488 和 miR-920 可显著抑制 MSU 诱导的 THP-1 细胞中 IL-8、TNF- α 基因和蛋白的表达,表明 miR-488 和 miR-920 可以调节急性痛风性关节炎中促炎细胞因子的产生^[29]。还有研究报道了多个在痛风患者中显著差异表达的 miRNAs^[30],但相关 miRNAs 的作用机制尚未进行深入研究。

4.3 慢性痛风性关节炎期相关 miRNAs 有研究发现了三种可以调节慢性痛风性关节炎的 miRNAs,分别是 miR-339-5p、miR-486-5p 和 miR-361-5p,使用川芎合剂治疗慢性痛风性关节炎可抑制血浆中 CCL2 和 CXCL8 蛋白的表达,并上调 miR-486-5p、miR-339-5p 和 miR-361-5p 的表达^[31]。研究发现痛风患者中 lncRNA Jak3 的高表达,通过 Jak3/Nfatc1/Ctsk 轴在破骨细胞分化中起关键功能作用^[32]。lncRNA Jak3 是目前唯一被发现在痛风骨侵蚀中调节破骨细胞分化的 lncRNAs。

4.4 痛风发病机制中的 lncRNAs Hu 等^[33]发现

lncRNA ANRIL 通过 ceRNA 机制与 miRNA-122-5p 结合,上调 BRCC 蛋白的表达,从而激活 NLRP3 炎症小体,加速尿酸诱导炎症的发展,在尿酸肾病中发挥致病作用。通过基因芯片技术研究痛风性关节炎患者和健康对照组外周血单个核细胞中差异表达的 lncRNAs,痛风性关节炎患者外周血中差异表达的 lncRNAs 有 1 815 条(FC > 2),发现 lncRNAs AJ227913 显著差异表达,可以调节痛风性关节炎患者的 IL-8 表达^[34]。还有一项研究也利用生物信息学分析了痛风性关节炎患者和健康对照组之间的 lncRNAs 表达谱差异,发现 TCON_00004393 和 ENST00000566457 可能是治疗痛风性关节炎的候选诊断生物标志物和靶点。由此可见,lncRNAs 在痛风通路的调控中也有重要作用,可以作为痛风检测和预后的特异性标志物。有研究发现在 CaOx 肾钙质沉着小鼠模型中,lncRNA H19 表达显著升高,H19 可能在 CaOx 肾钙沉积诱导的氧化应激和肾小管上皮细胞损伤过程中起促进作用。H19 可与 miR-216b 相互作用并抑制其表达。miR-216b 通过直接结合其 3'UTR 抑制 HMGB1 的表达。H19 下调可抑制 HMGB1、TLR4 和 NF- κ B 的表达,抑制 CaOx 肾钙沉着症诱导的肾小管上皮细胞损伤、NADPH 氧化酶和氧化应激,即 H19 与 miR-216b 的相互作用可以通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路发挥作用^[35]。

5 结语

痛风的发病机制尚不清楚,尽管目前有较为有效的降尿酸疗法,但治疗效果不佳。miRNAs 和 lncRNAs 参与痛风发病的各个阶段,这些小分子在疾病发病过程中的表达模式、靶点和作用多种多样,它们可能通过多种途径在痛风发病机制中发挥着重要作用。相对于蛋白翻译的调控,ncRNAs 可以直接调控编码基因的转录水平,能更快地调控疾病的发生和发展,与痛风诊断和治疗相关的 ncRNAs 需要进一步深入探索。

参考文献

- [1] Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020,16(7):380-390.
- [2] Mattiuzzi C, Lippi G. Recent updates on worldwide gout epidemiology [J]. Clin Rheumatol, 2020,39(4):1061-1063.
- [3] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout[J]. Ann Rheum Dis, 2020,79(1):31-38.
- [4] 杨萌萌,陈红跃. miR-221/222 与肿瘤发生发展关系的研究进展

- [J]. 中国临床新医学, 2020, 13(3): 313–317.
- [5] Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L, et al. Serum levels of microRNA-371a-3p(M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: results of a prospective multicentric study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16): 1412–1423.
- [6] Giannopoulou L, Zavridou M, Kasimir-Bauer S, et al. Liquid biopsy in ovarian cancer: the potential of circulating miRNAs and exosomes[J]. *Transl Res*, 2019, 205: 77–91.
- [7] Anderson DM, Anderson KM, Chang CL, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance[J]. *Cell*, 2015, 160(4): 595–606.
- [8] Rion N, Rüegg MA. LncRNA-encoded peptides: more than translational noise? [J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 604–605.
- [9] Zhou Z, Dong Y, Zhou H, et al. MiR-143-3p directly targets GLUT9 to reduce uric acid reabsorption and inflammatory response of renal tubular epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(3): 413–420.
- [10] Liu L, Pang XL, Shang WJ, et al. Over-expressed microRNA-181a reduces glomerular sclerosis and renal tubular epithelial injury in rats with chronic kidney disease via down-regulation of the TLRINFL-kB pathway by binding to CRY1[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 49.
- [11] 张雪光, 洪 权, 侯 凯, 等. 高尿酸通过 miR-155 下调 eNOS 表达而导致内皮细胞功能障碍[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(8): 1141–1145.
- [12] Yu S, Hong Q, Wang Y, et al. High concentrations of uric acid inhibit angiogenesis via regulation of the Krüppel-like factor 2-vascular endothelial growth factor-A axis by miR-92a[J]. *Circ J*, 2015, 79(11): 2487–2498.
- [13] Hong Q, Yu S, Geng X, et al. High concentrations of uric acid inhibit endothelial cell migration via miR-663 which regulates phosphatase and tensin homolog by targeting transforming growth factor- β 1[J]. *Microcirculation*, 2015, 22(4): 306–314.
- [14] 李玲琴, 王东生, 青玉凤, 等. 微小 RNA-23a ~ 27a ~ 24-2 簇在原发性痛性关节炎患者的表达及其临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(2): 76–80.
- [15] 朱 丹, 李玲琴, 张全波, 等. 原发性痛风中微小 RNA-223 表达变化及其临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(3): 167–171.
- [16] Chen X, Gao Q, Zhou L, et al. MiR-146a alleviates inflammation of acute gouty arthritis rats through TLR4/MyD88 signal transduction pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9230–9237.
- [17] Dalbeth N, Pool B, Shaw OM, et al. Role of miR-146a in regulation of the acute inflammatory response to monosodium urate crystals[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 786–790.
- [18] Zhang QB, Qing YF, Yin CC, et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF 6, IRAK 1 and NALP3 inflammasome[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 45.
- [19] Li G, Zhang H, Ma H, et al. MiR-221-5p is involved in the regulation of inflammatory responses in acute gouty arthritis by targeting IL-1 β [J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(3): 335–340.
- [20] Jin HM, Kim TJ, Choi JH, et al. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator via SHIP-1 down-regulation in acute gouty arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): R88.
- [21] Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Pérez E, et al. Levels of cytokines and micrornas in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: a bench-to-bedside approach[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(12): 1814–1821.
- [22] Xin Y, Zhang H, Jia Z, et al. Resveratrol improves uric acid-induced pancreatic β -cells injury and dysfunction through regulation of miR-126[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 1120–1126.
- [23] Chen LL, Xu Y. Epigallocatechin gallate attenuates uric acid-induced injury in rat renal interstitial fibroblasts NRK-49F by up-regulation of miR-9[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21): 7458–7469.
- [24] Linhares-Lacerda L, Temerozo JR, Ribeiro-Alves M, et al. Neutrophil extracellular trap-enriched supernatants carry microRNAs able to modulate TNF- α production by macrophages[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2715.
- [25] Arroyo AB, de Los Reyes-García AM, Rivera-Caravaca JM, et al. MiR-146a regulates neutrophil extracellular trap formation that predicts adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 892–902.
- [26] Sun JD, Zeng YH, Zhang Y, et al. MiR-325-3p promotes locomotor function recovery in rats with spinal cord injury via inhibiting the expression of neutrophil elastase[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 10631–10637.
- [27] Ma T, Liu X, Cen Z, et al. MicroRNA-302b negatively regulates IL-1 β production in response to MSU crystals by targeting IRAK4 and EphA2[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 34.
- [28] Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, et al. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019(10): 1430–1437.
- [29] Zhou W, Wang Y, Wu R, et al. MicroRNA-488 and -920 regulate the production of proinflammatory cytokines in acute gouty arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 203.
- [30] Chen XM, Zhao Y, Wu XD, et al. Novel findings from determination of common expressed plasma exosomal microRNAs in patients with psoriatic arthritis, psoriasis vulgaris, rheumatoid arthritis, and gouty arthritis[J]. *Discov Med*, 2019, 28(151): 47–68.
- [31] Wang Y, Dong L, Liu P, et al. A randomized controlled trial of Chuanhutongfeng mixture for the treatment of chronic gouty arthritis by regulating miRNAs[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 5917269.
- [32] Lee CP, Huang YN, Nithiyanantham S, et al. LncRNA-Jak3: Jak3 coexpressed pattern regulates monosodium urate crystal-induced osteoclast differentiation through Nfatc1/Ctsk expression[J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(2): 179–187.
- [33] Hu J, Wu H, Wang D, et al. LncRNA ANRIL promotes NLRP3 inflammasome activation in uric acid nephropathy through miR-122-5p/BRCC3 axis[J]. *Biochimie*, 2019, 157: 102–110.

- [34] Chen Y, Lin Y, Bai Y, et al. A long noncoding RNA(lncRNA)-associated competing endogenous RNA(ceRNA) network identifies eight lncRNA biomarkers in patients with osteoarthritis of the knee[J]. Med Sci Monit, 2019,25:2058-2065.
- [35] Liu H,Ye T,Yang X,et al.H19 promote calcium oxalate nephrocalcinosis-induced renal tubular epithelial cell injury via a ceRNA pathway[J].

EBioMedicine, 2019,50:366-378.

[收稿日期 2021-04-12][本文编辑 韦颖 吕文娟]

本文引用格式

蒋雅琼,杨丽华,马福才,等.非编码 RNAs 在痛风中的研究进展[J].中国临床新医学,2021,14(9):937-942.

新进展综述

继发性甲状旁腺功能亢进手术治疗的研究进展

陈元元, 梁斌, 董小锋(综述), 刘天奇(审校)

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2017083)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院肝胆胰脾外科

作者简介: 陈元元(1978-),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:肝胆胰脾外科疾病的诊治。E-mail:13788687597@163.com

通信作者: 刘天奇(1966-),男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肝胆胰脾外科疾病的诊治。E-mail:gxljrqt@163.com

[摘要] 继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)是慢性肾脏病终末期患者的常见并发症,发病率较高。晚期SHPT患者常出现耐药现象,需要接受甲状旁腺切除术治疗。手术可以明显缓解SHPT患者的骨痛、皮肤瘙痒等症状,改善身心健康,提高生活质量,降低病死率。SHPT手术方式主要包括甲状旁腺全切术、甲状旁腺次全切除术、甲状旁腺全切术+自体移植术等,但对于各种术式的选择目前尚无统一意见。该文结合国内外文献,对SHPT手术治疗的研究进展作一综述。

[关键词] 继发性甲状旁腺功能亢进; 慢性肾功能衰竭; 甲状旁腺切除术

[中图分类号] R 458⁺.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)09-0942-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.09.23

Research progress in surgical treatment of secondary hyperparathyroidism CHEN Yuan-yuan, LIANG Bin, DONG Xiao-feng, et al. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Secondary hyperparathyroidism(SHPT) is a common complication in patients with end-stage chronic kidney disease, and the incidence of SHPT is relatively high. Patients with advanced SHPT often develop drug resistance and need parathyroidectomy. Surgery can significantly relieve the symptoms of SHPT patients, such as bone pain and skin itching, improve the physical and mental health, improve the quality of life, and reduce the mortality of SHPT patients. The main surgical methods of SHPT include total parathyroidectomy, subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy + autotransplantation, but there is no consensus on the choice of various surgical methods. This paper reviews the current status of surgical treatment of SHPT through consulting the literature at home and abroad.

[Key words] Secondary hyperparathyroidism(SHPT); Chronic renal failure; Parathyroidectomy

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism,SHPT)是慢性肾脏病终末期患者的常见并发症,是由于钙磷代谢紊乱长期刺激引起甲状旁腺增生,甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)分泌增多,出现皮肤瘙痒、骨痛、软组织钙化、退缩人综合征等骨骼损伤及骨外多器官转移性钙化的症状,并增加心血管疾病风险,严重影响患者的生活质

量及寿命^[1]。研究^[2]显示,在长期血液透析治疗的患者中,以PTH≥300 pg/ml为临界点,SHPT的发病率高达47.0%~54.0%。随着血液透析技术的进步,长期存活的透析人群逐渐增多,并发SHPT的患者必然随之增多,其严重性、危害性日益突出。早期SHPT以内科治疗为主,包括低磷饮食、磷结合剂、钙剂、活性维生素D、钙敏感受体调节剂等,可以延