

· 综述 ·

lncRNA 介导的 ceRNA 网络在痛风性关节炎中的研究进展

王鹏^{1,2}, 张曾^{1,2}, 雷天意^{1,3}, 青玉凤^{1,3}, 张全波^{1,2*}

(川北医学院附属医院:¹ 高尿酸血症与痛风研究中心,² 老年病科,³ 风湿免疫科, 四川 南充 637000)

【摘要】 长链非编码 RNA (lncRNA) 是长度大于 200nt 的非编码 RNA, 近年来研究发现其可作为微小 RNA (miRNA) 的海绵而调控竞争性内源性 RNA (ceRNA) 网络。研究表明 lncRNA 在痛风性关节炎中存在异常表达, 与 Toll 样受体和核苷酸结合寡聚化结构域样受体信号通路、嘌呤能离子通道型受体 7 信号通路等关系密切。lncRNA 可通过多条 lncRNA-miRNA-信使 RNA 轴影响痛风的发生发展。本文探讨 lncRNA 介导的 ceRNA 调控网络在痛风中的研究进展, 加深对痛风的发病机制认识, 为靶向干预痛风炎症以及预防骨侵蚀提供新思路。

【关键词】 长链非编码 RNA; 竞争性内源性 RNA; 痛风性关节炎

【中图分类号】 R589.7

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.04.065

Progress in research of lncRNA-mediated ceRNA networks in gouty arthritis

Wang Peng^{1,2}, Zhang Zeng^{1,2}, Lei Tianyi^{1,3}, Qing Yufeng^{1,3}, Zhang Quanbo^{1,2*}

(¹Research Center of Hyperuricemia and Gout, ²Department of Geriatrics, ³Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China)

【Abstract】 Long non-coding RNAs (lncRNAs) are non-coding RNAs (ncRNAs) greater than 200nt in length and have been found in recent years to act as sponges for microRNAs (miRNAs) and regulate competing endogenous RNA (ceRNA) networks. Studies have shown that lncRNAs are aberrantly expressed in gouty arthritis and are closely related to toll-like receptor/nod-like receptor (TLR/NLR) signaling pathway and purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor (P2X7R) signaling pathway. lncRNAs can affect the occurrence and development of gout through multiple lncRNA-miRNA-mRNA axes. This article discusses the progress in the lncRNA-mediated ceRNA regulatory network in gout to deepen our understanding of the pathogenesis of gout in the view of providing new ideas for targeted intervention in gout inflammation and prevention of bone erosion.

【Key words】 long non-coding RNA; competing endogenous RNA; gout arthritis

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81974250), Science and Technology Project of Nanchong City (20SXQT0308, 20SXCXTD0002) and Science Research Project of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College (2022ZD003).

Corresponding author: Zhang Quanbo, E-mail: quanbozhang@126.com

痛风是一种由单钠尿酸盐 (monosodium urate, MSU) 晶体沉积在关节及周围组织引起的慢性炎症性疾病, 病情进展可导致尿酸性肾病、肾衰竭、关节损伤畸形等。痛风还与糖尿病、高血压病、代谢综合征、心血管疾病等密切相关^[1]。近年来, 痛风的患病率与发病率逐年增加。据报道, 全世界痛风的患病率为 1%~4%, 发病率为 0.1%~0.3%, 男女比例为 3:1 至 10:1^[2]。我国从 1990 年至 2017 年, 痛风的年龄标准化伤残调整生命年 (disability-adjusted life year, DALY) 率、患病率和发病率分别增加了 6.92%、6.88% 和 6.16%^[3]。

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 包括长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、微小 RNA (microRNA, miRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA)、PIWI 相互作用 RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA) 等, 在调控细胞增殖、发育、分化、凋亡等功能中发挥重要作用。其中 lncRNA^[4]、miRNA^[5]、circRNA^[6] 均已经被证实在痛风性关节炎中有差异表达, 但其具体的作用机制尚不明确。

竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调控网络是近年来新发现的一种 RNA 间相互作用的工作机制, 于 2011 年首次被提出并引起关

收稿日期: 2023-05-12; 接受日期: 2023-07-18

基金项目: 国家自然科学基金 (81974250); 四川省南充市科技项目 (20SXQT0308, 20SXCXTD0002); 川北医学院附属医院科研项目 (2022ZD003)

通信作者: 张全波, E-mail: quanbozhang@126.com

注^[7]。该机制认为某些 RNA 的 miRNA 反应元件 (microRNA response elements, MREs) 通过与信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 竞争性结合 miRNA, 抑制或者解除 miRNA 对 mRNA 的调控, 从而影响 mRNA 转录后翻译。目前, 已经发现 lncRNA、circRNA、假基因等均具有 ceRNA 作用。当 ceRNA 过度表达时, 与之结合 miRNA 表达被抑制, RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 启动靶向 mRNA 转录后翻译, 从而上调 mRNA 表达。ceRNA 机制的发现为 miRNA 介导的表观遗传学研究提供了新的思路。本文主要对 lncRNA 作为 ceRNA 在痛风性关节炎中的研究进展进行综述, 旨在为痛风性关节炎的发病机制研究提供新的思路与方向。

1 lncRNA 与痛风性关节炎

1.1 lncRNA 与 miRNA

lncRNA 是一类转录本长度大于 200 nt 的非编码 RNA, 在计量补偿效应、表观遗传、细胞周期、细胞分化、细胞凋亡等生物过程中发挥重要作用。lncRNA 由 RNA 聚合酶 II 转录而来, 经选择性剪切、5' m⁷G 加帽和 3' PolyA 加尾而加工成熟, 具有高度保守的二级结构和三级结构。由于 lncRNA 无完整开放阅读框, 故无法翻译为蛋白质。由于其特殊的结构, lncRNA 可与 RNA、DNA 和蛋白质等相互作用调控细胞的生理功能, 在恶性肿瘤、心血管疾病、代谢性疾病等疾病中发挥重要作用^[8]。miRNA 是一类长度约 20 ~ 24 nt 高度保守性内源性非编码小 RNA, 它通过与靶向 mRNA 3' UTR 结合, 形成 RISC, 抑制其翻译或者导致 mRNA 降解, 在转录后水平调控基因表达^[9]。一个靶基因可以受到多个 miRNA 调控, 而一个 miRNA 也可以调控多个靶基因, 由此形成多种复杂的相互调控网络。

1.2 lncRNA 在痛风性关节炎中的表达

近年来生物信息学、高通量测序技术等飞速发展, 加速了人们对 lncRNA 在痛风中的研究。钟晓武等^[10]利用 lncRNA 芯片在痛风患者中检测到差异表达 2 倍以上的 lncRNA 多达 1 815 条。Qing 等^[4]发现在痛风性关节炎患者外周血单个核细胞中 600 个 lncRNA 显著低表达。该研究还发现 lncRNA 和 mRNA 之间可能通过炎症和脂质代谢相关信号通路参与痛风的发病, 部分 lncRNA (如 ENST00000566457、NR026756) 表达水平有助于痛风诊断。姚承佼等^[11]选取痛风中表达异常的基因 lncRNA-AJ227913 进行验证, 发现 AJ227913 在痛风性关节炎组高于健康对照组, 并且与尿酸、肌酐、胱抑素 C 表达水平呈正

相关, 提示 AJ227913 可能参与调控尿酸代谢。进一步生物信息学分析发现白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 是 AJ227913 的作用靶点, AJ227913 可能通过 AP-1 转录因子调控 IL-8 表达, 参与调控痛风炎症反应^[12]。这些研究明确了 lncRNA 在痛风性关节炎异常表达, 并且可能通过炎症或代谢等通路参与痛风性关节炎的发病。

1.3 lncRNA 与 Toll 样受体和核苷酸结合寡聚化结构域样受体信号通路

MSU 晶体可被危险信号相关分子模式和病原体相关分子模式识别启动固有免疫, 诱发炎症反应, 导致痛风急性发作。机体受到细菌、病毒以及其他病原微生物的侵袭时, Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nod-like receptor, NLR) 信号通路被激活, 诱导产生多种 lncRNA, 而 lncRNA 又可以通过 TLR/NLR 信号通路调控炎症反应^[13]。

lncRNA-MALAT1 可作为 miR-20a 的海绵释放 TLR4 促进 IL-6 和 IL-8 表达^[14], 而后者是痛风中重要的促炎细胞因子^[15]。而 lncRNA-THRIL 却可以负向调控 TLR2 诱导的免疫应答^[16]。lncRNA-Cox2 可以结合核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 并促进其核转位和转录, 调节 Nod 样受体蛋白 3 (nod-like receptor protein 3, NLRP3) 和凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 的表达; 敲除 lncRNA-Cox2 后, NLRP3 炎症小体激活被抑制, 阻止 caspase-1 活化, 导致 IL-1 β 分泌减少^[17]。lncRNA-4344 和 NLRP3 的表达水平在脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 处理的大鼠海马组织中上调, 过表达 lncRNA-4344 增强了 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达, 沉默 lncRNA-4344 则减弱了炎症损伤^[18]。lncRNA-NEAT1 可通过激活自噬和抑制 NLRP3 炎症小体来改善 LPS 诱导的细胞炎症^[19]。但另一项研究报道 lncRNA-NEAT1 与小鼠巨噬细胞中 NLRP3、NLRC4 和 AIM2 炎症小体结合, 增强 pro-caspase-1 加工并稳定其成熟, 促进 IL-1 β 的产生和焦亡^[20]。这些研究充分表明 lncRNA 可以通过 TLR/NLR 信号通路促进或者抑制炎症反应。

1.4 lncRNA 与 P2X7R 信号通路

嘌呤能离子通道型受体 7 (purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R) 是一种三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 门控非选择性阳离子通道, 参与各种促炎细胞因子的加工和释放, 包括 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α , 因此也被认为是促炎受体。P2X7R 基因单核苷酸多态性与痛风发病相关^[21]。P2X7R 介导 ATP 和 MSU 晶体的协同作用

可以诱发急性痛风性关节炎^[22],这提示 MSU 晶体诱导的炎症可能需要 P2X7R 的参与,这也正好解释了为何部分高尿酸血症患者不会发生痛风。研究发现 lncRNA-uc. 48+通过多种方式调控 P2X7R 介导的免疫和炎症反应的发生,包括促使细胞因子分泌、活性氧形成和细胞外信号调节激酶信号通路的激活^[23];敲低 lncRNA-NONRATT021972 减弱 P2X7R 表达和炎症细胞因子产生^[24]。以上研究表明 lncRNA 可以通过 P2X7R 信号通路参与调控炎症。

2 lncRNA 作为 ceRNA 在痛风性关节炎中的作用

目前已有不少研究报道 lncRNA 通过 ceRNA 网络调控机体炎症,如 lncRNA-SNHG5 通过 miR-132/PTEN 轴调控慢性阻塞性肺疾病的细胞凋亡和炎症反应^[25]; lncRNA-RP11-86H7.1 作为 miR-9-5p 的 ceRNA 逆转其对靶基因 NFKB1 的抑制作用,维持 NF- κ B 的激活,从而促进气道炎症^[26]。而 lncRNA 作为 ceRNA 在痛风性关节炎中的研究较少,或仅是利用转录组测序结果通过生物信息学方法构建 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络,缺乏对生物信息学预测结果验证和调控轴的深入研究。

2.1 lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA 调控网络的构建

目前,不少学者利用生物信息学的方法,通过转录组测序或挖掘 GEO 数据库,成功构建了 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络,从方法学的角度证明了 lncRNA 介导的 ceRNA 网络调控痛风的可能。Li 等^[27]从 GEO 数据库获得痛风性关节炎差异表达基因,从 DisGeNET 和 GeneCards 数据库获取痛风相关基因,取二者交集获得痛风性关节炎的关键基因,利用 Cytoscape 软件构建 ceRNA 网络。该研究最终获得 TNF、JUN、PTGS2、STAT1、IL-6 等 9 个枢纽基因可能是痛风诊断的生物标志物 and 治疗的潜在靶点, lncRNA-NEAT1-miR-142-3p-IL-6 可能是控制痛风疾病进展的潜在调控通路。Shu 等^[28]研究报道 lncRNA 可能通过 TTTY10-miR-139-5p-AP-1 参与痛风性关节炎。Chen 等^[29]发现 lncRNA 可通过 ceRNA 机制调节细胞对化学应激的反应,影响 IL-17、TNF、Oxytocin 和 NF- κ B 信号通路,进而调节痛风炎症。ceRNA 调控网络构建对于深入了解痛风发病机制有重要意义,但这些研究同样存在一些局限性,比如痛风转录组测序数据来源单一,缺乏实验证据表明 lncRNA 与 miRNA 之间存在确切结合位点等。

2.2 lncRNA 作为 ceRNA 促进痛风炎症

MSU 晶体刺激机体产生的炎症反应是痛风急

性发作的重要诱因,而 lncRNA 具有调控痛风炎症的潜力^[30]。Fang 等^[31]将 MSU 晶体注射到小鼠脚垫中建立痛风性关节炎小鼠模型,检测脚垫中 lncRNA-SNHG8、miR-542-3p、衔接因子相关蛋白复合体 3 亚基 δ 1(adaptor-related protein complex 3 subunit delta 1,AP3D1)和促炎细胞因子的表达水平,结果发现模型组 lncRNA-SNHG8 表达上调,小鼠爪子肿胀和脚垫厚度的增加;而沉默 SNHG8 可降低小鼠 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的蛋白表达水平。该研究进一步通过生物信息学分析、荧光素酶报告基因检测及 RNA 免疫沉淀(RNA immunoprecipitation, RIP)实验证实 SNHG8 为 miR-542-3p 的海绵,miR-542-3p 靶向 AP3D1 3'UTR,SNHG8 与 miR-542-3p 竞争结合并上调 AP3D1 表达,促进小鼠痛风性关节炎的炎症。Liu 等^[32]在 THP-1 细胞痛风模型和痛风患者滑膜单核细胞中筛选出特异性表达的 lncRNA-HOTAIR、miR-20b,通过敲低 HOTAIR 发现 miR-20b 上调和 NLRP3、IL-1 β 表达水平下调, RIP 和 RNA 下拉实验确认 HOTAIR 与 miR-20b 之间相互作用,最后在小鼠痛风性关节炎模型对结果进行了验证。同时该研究发现 HOTAIR 还受到 DNA 甲基化调控。Shao 等^[33]研究证实 lncRNA-HOTTIP-miR-101-3p-BRD4 轴能够促进急性痛风炎症,沉默 HOTTIP 则显著抑制 BRD4 表达,降低 IL-1 β 、IL-8 表达水平;沉默 miR-101-3p 则可逆转这一抑制作用。另一项研究报道抑制 BRD4 可以通过 BRD4/NF- κ B/NLRP3/GSDMD 轴调节细胞焦亡预防痛风关节炎^[34],减轻炎症性疼痛^[35],这提示 HOTTIP 可以通过 ceRNA 网络调控促进 BRD4 表达,BRD4 则进一步通过 NLR 信号通路调控细胞焦亡促进痛风炎症。Hu 等^[36]在尿酸性肾病中发现 lncRNA-ANRIL 高表达并参与 NF- κ B 介导的炎症反应,生物信息学分析提示 ANRIL 与 BRCC3 竞争性结合 miR-122-5p,体外实验进一步证实 ANRIL 作为 miR-122-5p 的海绵,上调 BRCC3 表达,促进 NLRP3 炎症小体活化。以上研究表明了 lncRNA 可作为 ceRNA 竞争性结合 miRNA,解除其对靶 mRNA 的抑制,从而促进急性痛风炎症。

2.3 lncRNA 作为 ceRNA 抑制痛风炎症

促炎细胞因子的积累可以诱导痛风性关节炎急性发作,抑制促炎因子的释放或产生可能有助于抑制痛风炎症。lncRNA 可以负向调控痛风炎症,但作为 ceRNA 抑制痛风炎症的研究尚未见报道。lncRNA-MM2P 已被证实是巨噬细胞 M1/M2 极化的重要调节因子^[37],还与软骨细胞代谢相关^[38]。Zhang 等^[39]研究表明 MM2P 通过巨噬细胞极化来抑制 MSU 晶体诱导的炎症。在 LPS 和 MSU 处理的

THP-1 巨噬细胞中观察到 *MM2P* 的表达降低,伴有明显的炎症反应。利用 siRNA 敲低 *MM2P* 可导致 *IL-1β*、*IL-8* 和 *TNF-α* 上调,过表达 *MM2P* 则可显著抑制炎症反应。但该研究未能解释 *MM2P* 调控巨噬细胞极化限制炎症的具体机制,是否作为 ceRNA 发挥作用还需进一步研究。有研究指出 lncRNA-AK148321 作为 ceRNA 通过调节 *miR-2-1199p/HSPA5* 轴缓解 LPS 诱导的炎症,AK148321 过表达抑制 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞活化,降低促炎细胞因子 *TNF-α* 和 *IL-1β* 的表达^[40]。目前仍未见 lncRNA 作为 ceRNA 负向调控痛风炎症的研究,但相信随着高通量测序技术的发展,更多有意义的 lncRNA 被挖掘,lncRNA 介导的具有抑炎作用的 ceRNA 网络可能为干预痛风炎症研究带来新思路。

2.4 lncRNA 与骨代谢

MSU 晶体可导致慢性痛风患者的骨侵蚀,继而出现关节畸形,是痛风骨侵蚀的关键因子,而 lncRNA 在维持软骨细胞、滑膜细胞、成骨细胞、破骨细胞等细胞功能和稳态方面发挥重要作用^[41]。Lee 等^[42] 研究证实 lncRNA-*JAK3* 通过 *JAK3/NFATC1/CTSK* 轴在破骨细胞分化中发挥关键作用。该研究发现痛风患者单核细胞中 *JAK3* 水平升高,*JAK3* 可以正向调控破骨细胞因子、活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1,*NFATC1*) 的表达,敲低 *JAK3* 消除了 MSU 诱导的成熟破骨细胞的形成。而 Chen 等^[29] 研究发现 ceRNA 网络可能通过相互作用调控软骨细胞和破骨细胞增殖、分化、凋亡来影响痛风进展。这些研究表明 lncRNA 有作为 ceRNA 调控的骨代谢的潜力,但还缺少更深入的研究。目前临床上巨大痛风石以及痛风导致的关节畸形常规药物疗效欠佳,主要依赖于外科手术干预,而针对调控骨代谢的 lncRNA 深入研究,有望为早期预防痛风性关节炎骨侵蚀和破坏带来希望。

2.5 ceRNA 与其他

目前,lncRNA 作为 ceRNA 调控痛风炎症的同时是否受到其他因素的调控还不明确。但是有研究指出 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m⁶A) 修饰可以上调 lncRNA-*AC008* 表达,*AC008* 通过 *miR-328-3p-AQP1/ANKH* 轴促进骨关节炎进展^[43],而 m⁶A 修饰可以增强 lncRNA/cirRNA 与 miRNA 结合能力,促进其 ceRNA 功能^[44]。这说明 m⁶A 修饰可以影响 lncRNA 介导的 ceRNA 调控网络。另有研究指出外泌体途径来源的 lncRNA 同样可以通过 ceRNA 机制发挥作用^[45],lncRNA 介导的 ceRNA 与自噬也有着重要联系^[46]。因此,关于影响 lncRNA 介导的 ceRNA 调控网络的因素研究有利于加深对痛风发病机制的认识。

3 总结与展望

痛风性关节炎作为最常见的炎症性关节病,严重威胁人类健康。lncRNA 作为非编码 RNA 参与了痛风性关节炎发生,主要涉及炎症反应、骨代谢等信号通路。lncRNA 可以通过多条 lncRNA-miRNA-mRNA 轴影响痛风的发生发展。但是目前 lncRNA 介导的 ceRNA 调控网络在痛风研究仍存在一些问題;lncRNA 竞争性结合的 miRNA 是否具有唯一性,能否可以同时调控多种 miRNA;同时受多条 lncRNA-miRNA-mRNA 轴调控时,它们之间是否存在相互作用;甲基化修饰如何影响 lncRNA 介导的 ceRNA 网络;外泌体途径的 lncRNA 如何作为 ceRNA 在痛风中发挥作用等。

综上,lncRNA 的作用机制仍然十分复杂,但随着高通量测序技术、生物信息学的发展以及实验研究的深入,lncRNA 作为 ceRNA 的研究内容将会更加丰富,有望为预防或者靶向治疗痛风性关节炎带来希望。

【参考文献】

- [1] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, *et al.* Gout[J]. Lancet, 2021, 397(10287): 1843 – 1855. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (21) 00569-9.
- [2] Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(3S): S11 – S16. DOI: 10. 1016/j. semarthrit. 2020. 04. 008.
- [3] Tang YM, Zhang L, Zhu SZ, *et al.* Gout in China, 1990–2017: the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Public Health, 2021, 191: 33–38. DOI: 10. 1016/j. puhe. 2020. 06. 029.
- [4] Qing YF, Zheng JX, Tang YP, *et al.* LncRNAs landscape in the patients of primary gout by microarray analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(2): e232918. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0232918.
- [5] Bohata J, Horvathova V, Pavlikova M, *et al.* Circulating micro RNA alterations in primary hyperuricemia and gout[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 186. DOI: 10. 1186/s13075-021-02569-w.
- [6] Dai F, Zhang QB, Tang YP, *et al.* Expression profile and potential function of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells in male patients with primary gout[J]. Front Genet, 2021, 12: 728091. DOI: 10. 3389/fgene. 2021. 728091.
- [7] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, *et al.* A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language? [J]. Cell, 2011, 146(3): 353–358. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 07. 014.
- [8] Li W, Wang YY, Xiao L, *et al.* Mysterious long noncoding RNAs and their relationships to human disease[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 950408. DOI: 10. 3389/fmolb. 2022. 950408.
- [9] Saliminejad K, Khorram KH, Soleymani FS, *et al.* An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451 – 5465. DOI: 10. 1002/jep. 27486.
- [10] 钟晓武,姚承佼,青玉凤,等. 痛风性关节炎患者中长链非编码 RNA 的表达谱研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 2(21): 76–81. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-7480. 2017. 02. 002.
- [11] 姚承佼,钟晓武,青玉凤,等. 长链非编码 RNA-AJ227913 在原发性痛风患者中的变化及临床意义[J]. 中华风湿学杂志, 2017, 8(21): 524–528. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-7480. 2017. 08. 005.
- [12] 钟晓武. lncRNA-AJ227913 调控痛风患者 IL-8 表达的机制研究[R]. 南充: 川北医学院, 2020.

- [13] 杨颜瑜,熊琴,谭敏,等.长链非编码RNA调节痛风炎症信号通路的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(6):473-477.
- [14] Li J, Wang M, Song L, *et al.* lncRNA MALAT1 regulates inflammatory cytokine production in lipopolysaccharide-stimulated human gingival fibroblasts through sponging miR-20a and activating TLR4 pathway[J]. J Periodontal Res, 2020, 55(2): 182-190. DOI: 10.1111/jre.12700.
- [15] Ma Y, Yin Z, Dai H, *et al.* Increased metallothionein-1 associated with gout activity and tophi[J]. Immunol Invest, 2023, 52(3): 319-331. DOI: 10.1080/08820139.2023.2173078.
- [16] Li Z, Chao TC, Chang KY, *et al.* The long noncoding RNA THRIL regulates TNFalpha expression through its interaction with hnRNPL[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(3): 1002-1007. DOI: 10.1073/pnas.1313768111.
- [17] Xue Z, Zhang Z, Liu H, *et al.* lincRNA-Cox2 regulates NLRP3 inflammasome and autophagy mediated neuroinflammation[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 130-145. DOI: 10.1038/s41418-018-0105-8.
- [18] Feng X, Zhan F, Luo D, *et al.* lncRNA 4344 promotes NLRP3-related neuroinflammation and cognitive impairment by targeting miR-138-5p[J]. Brain Behav Immun, 2021, 98: 283-298. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.08.230.
- [19] Dai W, Wang M, Wang P, *et al.* lncRNA NEAT1 ameliorates LPS-induced inflammation in MG63 cells by activating autophagy and suppressing the NLRP3 inflammasome[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(2): 607-620. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4827.
- [20] Zhang P, Cao L, Zhou R, *et al.* The lncRNA Neat1 promotes activation of inflammasomes in macrophages[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1495. DOI: 10.1038/s41467-019-09482-6.
- [21] Tao JH, Cheng M, Tang J P, *et al.* Single nucleotide polymorphisms associated with P2X7R function regulate the onset of gouty arthritis[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e181685. DOI: 10.1371/journal.pone.0181685.
- [22] Li X, Wan A, Liu Y, *et al.* P2X7R mediates the synergistic effect of ATP and MSU crystals to induce acute gouty arthritis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023: 3317307. DOI: 10.1155/2023/3317307.
- [23] Wu H, Wen F, Jiang M, *et al.* lncRNA uc.48+ is involved in the diabetic immune and inflammatory responses mediated by P2X7 receptor in RAW264.7 macrophages[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(2): 1152-1160. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3661.
- [24] Xu H, He L, Liu C, *et al.* lncRNA NONRATT021972 siRNA attenuates P2X7 receptor expression and inflammatory cytokine production induced by combined high glucose and free fatty acids in PC12 cells[J]. Purinergic Signal, 2016, 12(2): 259-268. DOI: 10.1007/s11302-016-9500-0.
- [25] Shen Q, Zheng J, Wang X, *et al.* lncRNA SNHG5 regulates cell apoptosis and inflammation by miR-132/PTEN axis in COPD[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110016. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110016.
- [26] Zhao J, Pu J, Hao B, *et al.* lncRNA RP11-86H7.1 promotes airway inflammation induced by TRAPM2.5 by acting as a ceRNA of miRNA-9-5p to regulate NFKB1 in HBECS[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11587. DOI: 10.1038/s41598-020-68327-1.
- [27] Li Y, Huang C, Yang Z, *et al.* Identification of potential biomarkers of gout through competitive endogenous RNA network analysis[J]. Eur J Pharm Sci, 2022, 173: 106180. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106180.
- [28] Shu J, Chen M, Ya C, *et al.* Regulatory role of miRNAs and lncRNAs in gout[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 6513565. DOI: 10.1155/2022/6513565.
- [29] Chen F, Zhang X, Chen Y, *et al.* Construction of lncRNA-miRNA-mRNA network based on ceRNA mechanism reveals the function of lncRNA in the pathogenesis of gout[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(6): e24451. DOI: 10.1002/jcla.24451.
- [30] Xu YT, Leng YR, Liu MM, *et al.* MicroRNA and long noncoding RNA involvement in gout and prospects for treatment[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 87: 106842. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106842.
- [31] Fang L, Xu X, Lu Y, *et al.* Long noncoding RNA SNHG8 accelerates acute gouty arthritis development by upregulating AP3D1 in mice[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9803-9815. DOI: 10.1080/21655979.2021.1995579.
- [32] Liu YF, Xing GL, Chen Z, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR knockdown alleviates gouty arthritis through miR-20b upregulation and NLRP3 downregulation[J]. Cell Cycle, 2021, 20(3): 332-344. DOI: 10.1080/15384101.2021.1874696.
- [33] Shao P, Liu H, Xue Y, *et al.* lncRNA HOTTIP promotes inflammatory response in acute gouty arthritis via miR-101-3p/BRD4 axis[J]. Int J Rheum Dis, 2023, 26(2): 305-315. DOI: 10.1111/1756-185X.14514.
- [34] Hao K, Jiang W, Zhou M, *et al.* Targeting BRD4 prevents acute gouty arthritis by regulating pyroptosis[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(16): 3163-3173. DOI: 10.7150/ijbs.46153.
- [35] Hua T, Wang H, Fan X, *et al.* BRD4 inhibition attenuates inflammatory pain by ameliorating NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 837977. DOI: 10.3389/fimmu.2022.837977.
- [36] 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. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.10.011.
- [37] Cao J, Dong R, Jiang L, *et al.* lncRNA-MM2P identified as a modulator of macrophage M2 polarization[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(2): 292-305. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0145.
- [38] Bai J, Zhang Y, Zheng X, *et al.* lncRNA MM2P-induced, exosome-mediated transfer of Sox9 from monocyte-derived cells modulates primary chondrocytes[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9): 763. DOI: 10.1038/s41419-020-02945-5.
- [39] Zhang X, Zou Y, Zheng J, *et al.* lncRNA-MM2P downregulates the production of pro-inflammatory cytokines in acute gouty arthritis[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3): 2227-2234. DOI: 10.3892/mmr.2020.11314.
- [40] Gao S, Cheng QC, Hu YG, *et al.* lncRNA AK148321 alleviates neuroinflammation in LPS-stimulated BV2 microglial cell through regulating microRNA-1199-5p/HSPA5 axis[J]. Life Sci, 2021, 266: 118863. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118863.
- [41] Huang H, Xing D, Zhang Q, *et al.* lncRNAs as a new regulator of chronic musculoskeletal disorder[J]. Cell Prolif, 2021, 54(10): e13113. DOI: 10.1111/cpr.13113.
- [42] 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. DOI: 10.1002/tox.22672.
- [43] Yang J, Zhang M, Yang D, *et al.* m(6)A-mediated upregulation of AC008 promotes osteoarthritis progression through the miR-328-3p-AQP1/ANKH axis[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(11): 1723-1734. DOI: 10.1038/s12276-021-00696-7.
- [44] Lin C, Ma M, Zhang Y, *et al.* Correction to: the N6-methyladenosine modification of circALG1 promotes the metastasis of colorectal cancer mediated by the miR-342-5p/PGF signalling pathway[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 101. DOI: 10.1186/s12943-022-01560-6.
- [45] Wei XB, Jiang WQ, Zeng JH, *et al.* Exosome-derived lncRNA NEAT1 exacerbates sepsis-associated encephalopathy by promoting ferroptosis through regulating miR-9-5p/TFRC and GOT1 Axis[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(3): 1954-1969. DOI: 10.1007/s12035-022-02738-1.
- [46] Liang H, Su X, Wu Q, *et al.* lncRNA 2810403D21Rik/Mirf promotes ischemic myocardial injury by regulating autophagy through targeting Mir26a[J]. Autophagy, 2020, 16(6): 1077-1091. DOI: 10.1080/15548627.2019.1659610.