

LncRNA 在急性痛风性关节炎发病中的表达研究^{*}

张丽萍¹, 何志艳², 苏东文³, 鲍艳媛², 谢招虎², 向前¹, 李兆福^{2, 4△}

(1. 云南省滇南中心医院红河哈尼族彝族自治州第一人民医院, 云南 个旧 661000;

2. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 3. 弥勒市人民医院, 云南 弥勒 652300;

4. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

摘要: **目的** 探讨 LncRNA 表型在急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)发病中的作用。**方法** 按病例纳入标准, 研究选择 AGA(湿热蕴结型)患者 5 例, 予清热通络方配方颗粒治疗 5 d; 选择 5 例非痛风性关节炎健康人(healthy control, HC)不予任何处理; AGA 服药后转为 NAGA(non-acute gouty arthritis)组。采集 AGA 组、HC 组、NAGA 组的外周血单核细胞(PBMC)中 LncRNA, 利用 Arraystar LncRNA Microarray 芯片技术, 观察 3 组 LncRNA 的表型差异。**结果** 和 HC 组比较, AGA 组具有表型差异的 LncRNA 共有 2 364 条, 其中 1 174 条表达上调, 1 190 条表达下调($Fold\ Change > 2, P < 0.05$); 和 HC 组比较, NAGA 组具有表型差异的 LncRNA 共有 802 条, 其中 147 条表达上调, 655 条表达下调($Fold\ Change > 2, P < 0.05$); 和 AGA 组比较, NAGA 组具有表型差异的 LncRNA 共有 171 条, 其中 30 条表达上调, 141 条表达下调($Fold\ Change > 2, P < 0.05$); AGA 组、NAGA 组和 HC 组 3 组间有关联的 LncRNA 共有 79 条, 其中 68 条 LncRNA 在 AGA 组表达上调、NAGA 组表达下调, 11 条 LncRNA 在 AGA 组表达下调、在 NAGA 组表达上调。**结论** LncRNA 的表型差异可能和痛风的急性发作有关。

关键词: 急性痛风性关节炎; 长链非编码 RNA; 清热通络方; 作用机制

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)02-0067-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.02.014

Expression of LncRNA in the Pathogenesis of Acute Gouty Arthritis

ZHANG Liping¹, HE Zhiyan², SU Dongwen³, BAO Yanyuan², XIE Zhaohu², XIANG Qian¹, LI ZhaoFu^{2, 4}

(1. The First People's Hospital of Honghe Hani Yi Autonomous Prefecture, Gejiu 661000, China;

2. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 3. The People's Hospital of Mile, Mile 652300,

China; 4. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the role of LncRNA phenotype in the pathogenesis of acute gouty arthritis (AGA). **Methods** According to the inclusion criteria, 5 patients with AGA were enrolled in this study and treated with Qingre Tongluo Formula granule for 5 days. Five healthy subjects with non-gouty arthritis (HC) were selected without any treatment. LncRNAs were collected from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of AGA patients, NAGA patients and HC patients, respectively. Arraystar LncRNAs Microarray technology was used to observe the phenotypic differences of LncRNAs among the three groups. **Results** Compared with HC group, a total of 2 364 LncRNAs showed phenotypic differences in AGA group, of which 1 174 were up-regulated and 1 190 were down-regulated ($Fold\ Change > 2, P < 0.05$). Compared with HC group, a total of 802 LncRNAs were phenotypically different in NAGA group, including 147 up-regulated LncRNAs and 655 down-regulated LncRNAs ($Fold\ Change > 2, P < 0.05$). Compared with AGA group, 171 LncRNAs

收稿日期: 2022-10-09

^{*} **基金项目:** 国家自然科学基金项目(82260925, 81760868); 云南省科学技术厅-云南中医药大学应用基础研究联合专项面上项目(202101AZ070001-018, 202101AZ070001-241); 云南省高校中医风湿免疫病重点实验室(2018YGGZ01); 云南省基础研究计划青年项目(202201AU070164); 云南省重点研发计划(202005AF150017)

第一作者简介: 张丽萍(1993-), 女, 住院医师, 研究方向: 中医风湿病的防治研究。

△通信作者: 李兆福, E-mail: lzf0817@126.com

showed phenotypic differences in NAGA group, including 30 up-regulated LncRNAs and 141 down-regulated LncRNAs ($Fold\ Change > 2, P < 0.05$). A total of 79 lncRNAs were associated among AGA, NAGA and HC groups, among which 68 LncRNAs were up-regulated in AGA group and down-regulated in NAGA group, and 11 LncRNAs were down-regulated in AGA group and up-regulated in NAGA group. **Conclusion** The phenotypic differences of LncRNAs may be related to the acute onset of gout.

KEY WORDS: acute gouty arthritis; long non-coding RNA; Qingre Tongluo Formula; mechanism of action

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是因尿酸排泄功能异常和(或)嘌呤代谢异常引起血尿酸升高,单钠尿酸盐晶体在关节、滑膜或其它组织、器官等部位沉积,沉积部位出现红、肿、热、痛的急性炎症反应,属于晶体性关节炎范畴^[1]。随着经济的发展,人民生活水平的提高,近年来痛风的发病率逐年上升。流行病学显示,痛风患者男女性别之比为 15:1,发病的平均年龄为 48.28 岁^[2],不同种族痛风的发病率约为 0.03%~15.3%^[3],在中国,痛风患病率约为 1%~3%,并且发病呈逐渐上升和年轻化趋势^[4]。GA 具有致残性,且高尿酸血症和心脑血管、痛风性肾病等疾病的发病关系密切,已成为世界范围内医疗领域关注的焦点之一。

既往研究提示 GA 的发病和炎症反应、高尿酸血症息息相关,但 GA 的发病机制尚未完全被人们所知晓。研究发现长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)与多种炎症信号通路有关,并且参与了多种代谢性疾病和风湿免疫病的发生发展^[5-6]。有学者研究发现 GA 的急性发作可能和 LncRNA 的表达谱有关^[7],LncRNA 的异常表达可能是 GA 急性发作的关键因素之一,其可能参与了 GA 发作的炎症反应过程。因此,从 LncRNA 的表型差异角度探讨痛风的发病及防治可能是以后中西医研究的关键点。基于此,本研究拟探讨 LncRNA 的表型在 AGA 发病中的作用,为临床提供依据。

1 材料与方法

1.1 试验标本 符合纳入标准的 AGA(湿热蕴结型)患者及非痛风性关节炎健康人(healthy control, HC)的血液标本。

1.2 试验仪器和试剂 50 mL、15 mL、1.5 mL 普通离心管;50 mL 高效离心管;高原真空采血管(10 mL 枸橼酸钠);各量程移液器;吸头(1 000 μ L、200 μ L 等);PCR 管(0.2 mL、1.5 mL);Sep Mate TM tube(15 mL、50 mL);-81℃冰箱;普通冰箱(4℃、-20℃);制冰机;漩涡振荡仪;超净工作台;高速冷冻离心机;淋巴细胞分离液;FBS;DPBS;Trizol 总 RNA 提取试剂盒;PCR 相关引物;乙醇;氯仿。

2 试验方法

2.1 病例来源 选择来自门诊的符合病例纳入标准的 AGA 患者 5 例和来自门诊体检的 HC 5 例。

2.2 方法 AGA 患者 5 例,予清热通络方配方颗粒(江阴天江药业有限公司)治疗 5 d,药物由淡竹叶 10 g,石膏 30 g,南沙参 20 g,黄柏 15 g,薏苡仁 30 g,法半夏 15 g 等 10 余味药物组成(每剂 320 g);HC 组 5 例不予任何处理;AGA 服药后转为 NAGA(Non-acute gouty arthritis)组。采集 AGA 组、HC 组、NAGA 组的外周空腹静脉血 7 mL(EDTA-K2 抗凝)。

2.3 标本采集和处理

2.3.1 PBMC 的分离 将 7 mL 的新鲜血液用移液器转入 50 mL 离心管中,加入同等量的 DPBS 后轻轻摇晃使 2 者混匀;将 50 mL 高效离心管置于离心管架上,用移液器将淋巴细胞分离液缓慢加入高效离心管中间的小孔中,连续缓慢加入淋巴细胞分离液,直至液面没过离心管的隔板;将和 DPBS 混匀后的血浆沿着高效离心管的管壁缓慢加入高效离心管中后静置 5 min;称取上一步高效离心管的重量,配平后放入高效离心机进行离心(3 500 r/min,离心 20 min);离心结束后将离心管缓慢取出置于离心架上,可见高效离心管分为 4 个层面(最底层为沉积的红细胞,倒数第 2 层为分离液,倒数第 3 层为 PBMCs,倒数第 4 层为血清),此时用移液枪吸去最顶层的淡黄色液体,将倒数第 3 层的 PBMCs 移入 15 mL 离心管中;15 mL 离心管的重量,配平后离心机离心(3 500 r/min,离心 5 min);离心结束后倒去上清液,留下离心管最底层的白色沉积物;用 1 mL 的 DPBS 将离心管底层的白色沉积物吹散,配平后,重复上述过程再离心一次;倒去离心后的上清液,留下白色沉积物,用 1 mL DPBS 吹散后,转入 1.5 mL 的离心管中;配平后放入小型离心机继续离心(3 500 r/min,离心 5 min);离心结束弃其上清液,用枪头吸干白色沉积物周围的液体,之后用振荡器振开沉积物,并加入 1 mL RNA 裂解液,吹打均匀至细胞完全裂解,室温静置 5 min,标记好信息后放入-81℃冰箱冻存。

2.3.2 总 RNA 的提取 取出保存在-81℃中的 PBMCs,

室温静置 5 min; 加 200 μ L 氯仿至解冻的 PBMCs 中, 并震荡 15 s 以便核酸、核蛋白能完全分离, 室温静置 10 min; 配平后离心 (12 000 r/min, 离心 15 min), 离心后可见液体分为 3 层, 吸取最上层 (含有 RNA) 至新的 1.5 mL 的 EP 管; 往装有 RNA 的 1.5 mL EP 中加入等量的异丙醇, 混匀后室温静置 10 min; 配平后离心机离心 (12 000 r/min, 离心 10 min); 离心结束后吸去上清液, 加 75% 的乙醇 1 mL 至 1.5 mL 的 EP 管中, 震荡混合均匀后, 低温离心 (12 000 r/min, 离心 5 min); 离心后吸去上清液后将离心管倒置风干; 加入 30 μ L 左右的无酶水, 混匀后室温静置 10 min 使 RNA 充分溶解后保存到 -81°C 冰箱中。

2.3.3 基因检测 由上海康成生物工程有限公司完成。(1)检测 RNA 质量: 降解 RNA 并用 Agilent ND-1000 检测降解是否完全及测定浓度。(2)RNA 的标记、杂交: 用 Arraystar RNA Flash Labeling Kit 对 RNA 样本进行标记, 用 Agilent SureHyb 对样本进行杂交实验。(3)采集数据和对数据进行标准化处理: 洗涤芯片后, 用 Agilent DNA Microarray Scanner 扫描芯片, 读取数值后获得原始数据。用软件 Agilent Feature Extraction(v11.0.0.1)采集芯片的探针信号。用 Agilent GeneSpring GX v12.1 软件对芯片的数据进行标准化处理。(4)挑选差异表达 LncRNAs: 用 v12.1 软件选取差异表达的 LncRNA (2 组样本间差异表达的筛选条件为: $P<0.05$ 和 $Fold\ Change>2$)。

2.4 统计分析 采用 SPSS 23.0 统计软件, 符合正态分布或近似正态分布, 两组之间进行比较采用独立样本 t 检验, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 不符合正态分布用秩和检验, 以中位数 (P25, P75) 即 [M(P25, P75)] 表示, $P<0.05$ 具有统计学意义。

3 结果

3.1 病例一般情况分析 本部分研究共纳入 5 例 AGA 患者及 5 例 HC, 所有入组对象均为男性, 纳入对象的年龄无统计学差异 ($P>0.05$), 详见表 1。

表 1 入组对象基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	年龄 (岁)	病程 (年)
AGA 组	5	39.33 $\pm$ 19.63	4.90 $\pm$ 1.90
HC 组	5	37.50 $\pm$ 19.09	-

注: AGA 组和 HC 组比较, $P>0.05$ 。

3.2 AGA 组和 HC 组的 LncRNA 表型差异情况 分别提取 AGA 组和 HC 组 PBMC 中总 RNA 并进行基因芯片测序, 按照设定的筛选条件 ($P<0.05$ 和 $Fold\ Change>2$), 和 HC 组比较, AGA 组具有表型差异的 LncRNA 共有 2 364 条, 其中 1 174 条表达上调, 1 190 条表达下调。AGA 组表达上调的前 10 位见表 2, 表达下调的前 10 位见表 3, 具有表型差异的火山图见图 1、聚类分析图见图 2。

表 2 和 HC 组比较, AGA 组表达上调的 LncRNA		
GeneSymbol	Fold Change	P-value
LINC01503	27.1347517	0.021942860
AC005307.1	25.7706171	0.033636048
AC010451.3	22.8145631	0.005778934
T107417	19.5427667	0.010028066
G025346	19.2038475	0.004385820
AK024231	18.8534074	0.010636010
AL121974.1	18.5088329	0.007257620
AC013248.1	16.6201797	0.008848329
CATG00000035944.1	15.7665773	0.023835705
AL390778.1	15.7003157	0.048163628

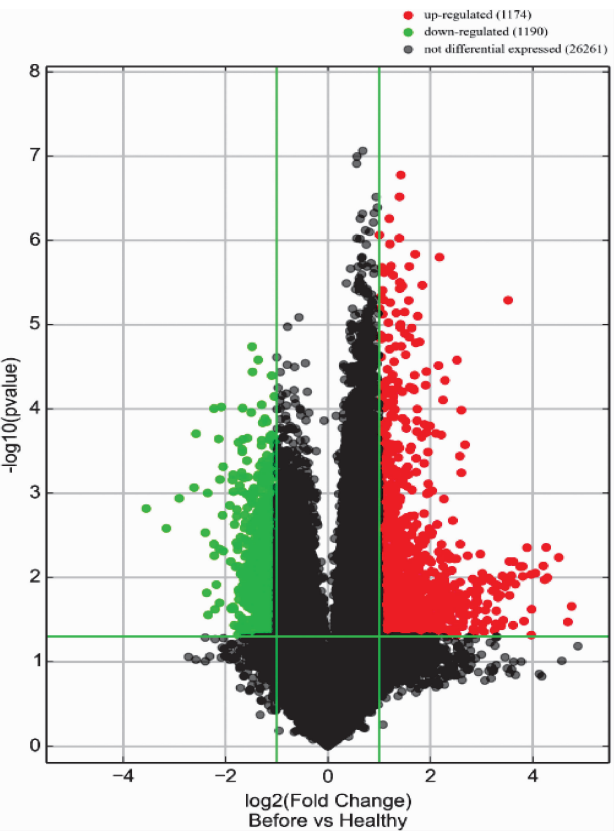


图 1 和 HC 组比较, AGA 组有表型差异的火山图

表 3 和 HC 组比较,AGA 组表达下调的 LncRNA

GeneSymbol	Fold Change	P-value
ACTG1P17	2.0000173	0.014874058
AC020978.6	2.0002453	0.011655730
ZBTB20-AS4	2.0005303	0.015517686
AC015987.1	2.0007758	0.031499793
FBXL2	2.0021259	0.033337126
AP002336.1	2.0023017	0.014256867
RPL35A	2.0028484	0.018825703
ITFG2-AS1	2.0033371	0.010366834
SNHG12	2.0034160	0.035244628
AL109936.2	2.0039163	0.046598439

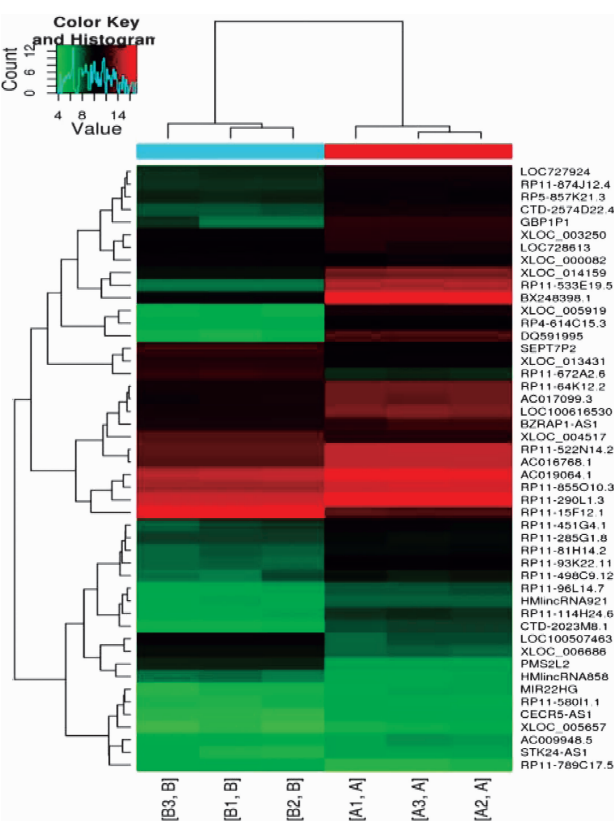


图 2 和 HC 组比较,AGA 组有表型差异的聚类分析图

3.3 NAGA 组和 HC 组的 LncRNA 表型差异情况 提取 NAGA 组 PBMC 中总 RNA 并进行基因芯片测序,按照设定的筛选条件 ($P<0.05$ 和 $Fold\ Change>2$),与 HC 组比较,NAGA 组具有表型差异的 LncRNA 共有 802 条,其中 147 条表达上调,655 条表达下调。NAGA 组表达上调的前 10 位见表 4, 表达下调的前 10 位见表 5,具有表型差异的火山图见图 3、聚类分析图见图 4。

表 4 和 HC 组比较,NAGA 组表达上调的 LncRNA

GeneSymbol	Fold Change	P-value
AL031056.1	3.7934069	0.006979580
IL1B	3.6790054	0.003900460
AL021578.1	3.6676582	0.010991202
G032936	3.2446603	0.001034325
LINC01837	3.1899943	0.049062232
LCN2	3.1643143	0.032047235
AP001453.2	3.1248537	0.000222445
UNC13B	3.0886883	0.000249973
CATG00000072634.1	2.9981421	0.002759697
LINC01022	2.9596300	0.039975918

表 5 和 HC 组比较,NAGA 组表达下调的 LncRNA

GeneSymbol	Fold Change	P-value
G005378	17.3006476	0.001006893
AL672277.1	6.4208911	0.006178442
AC114752.2	5.6529780	0.044280129
AC010201.1	5.6226755	0.006440477
AC023158.2	5.3321507	0.010888896
AC026369.3	5.1466482	0.004982579
AC079600.3	4.8496531	0.007206956
AC022730.4	4.8243015	0.005804602
AL354872.2	4.7485583	0.008055858
AC007681.1	4.7027796	0.000706393

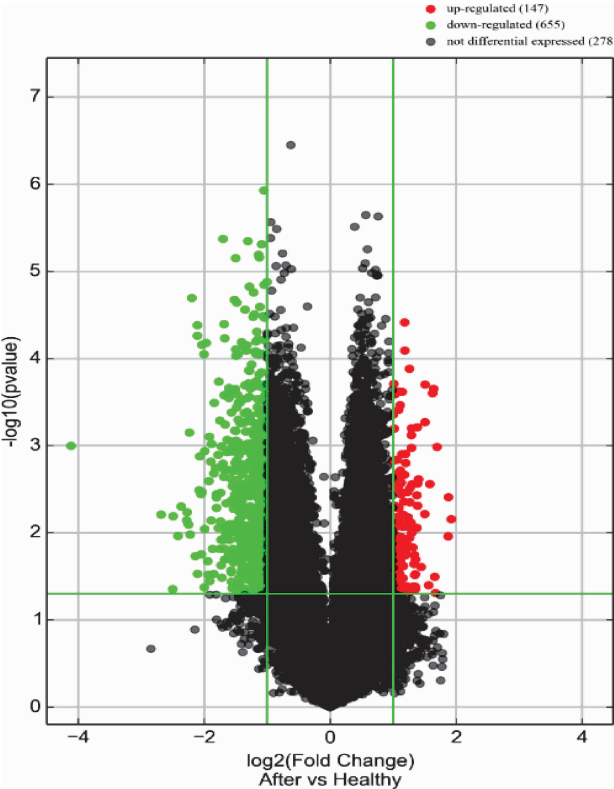


图 3 和 HC 组比较,NAGA 组有表型差异的火山图

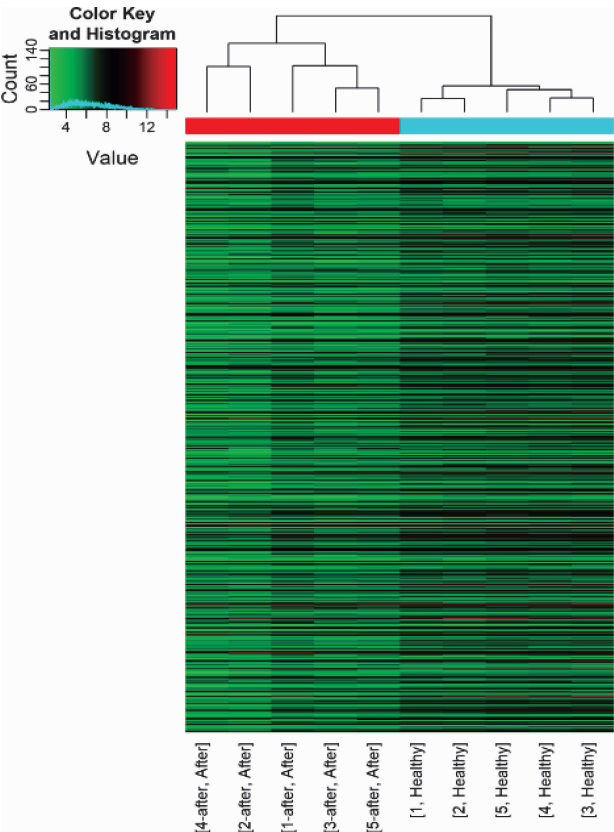


图 4 和 HC 组比较,NAGA 组有表型差异的聚类分析图

3.4 NAGA 组和 AGA 组的 LncRNA 表型差异情况
通过和 AGA 组比较,按照设定的筛选条件($P < 0.05$ 和 $Fold\ Change > 2$),NAGA 组具有表型差异的 LncRNA 共有 171 条,其中 30 条表达上调,141 条表达下调。表达上调的前 10 位见表 6,表达下调的前 10 位见表 7,具有表型差异的火山图见图 5、聚类分析图见图 6。

表 6 和 AGA 组比较,NAGA 组表达上调的 LncRNA

GeneSymbol	Fold Change	P-value
AC073486.1	2.8057362	0.005889435
BIG-lncRNA-769	2.7441266	0.023767023
LINC01814	2.7405728	0.013385617
AP001020.2	2.7066014	0.047270156
KIF20B	2.5498947	0.013709418
PTMA	2.5458722	0.035173564
AC091939.1	2.4217464	0.024375522
AL451074.6	2.3686197	0.031043194
LINC01605	2.3565713	0.007375341
G084493	2.3521083	0.002578477

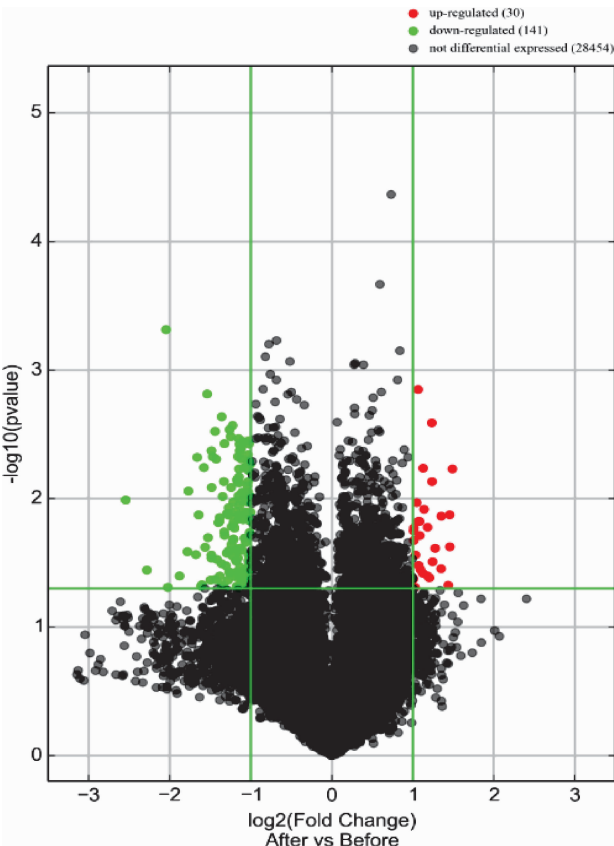


图 5 和 AGA 组比较,NAGA 组有表型差异的火山图

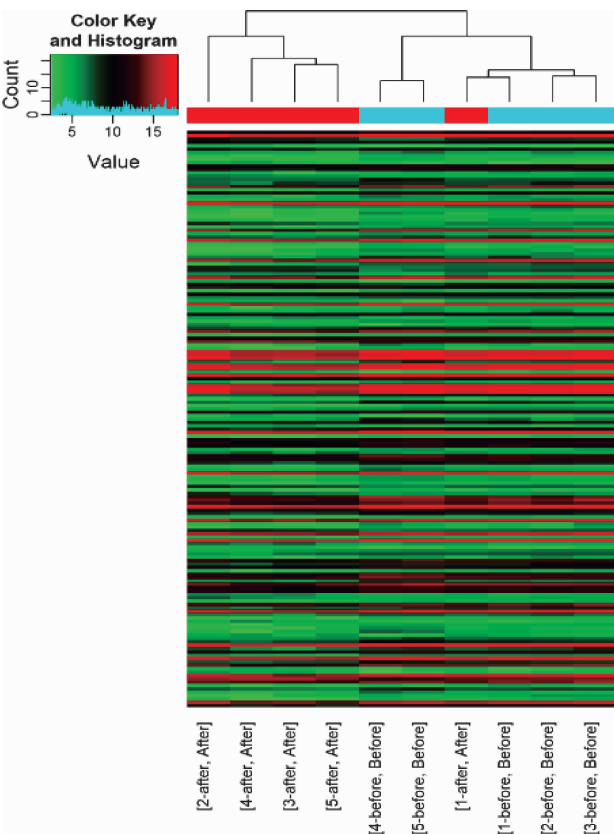


图 6 和 AGA 组比较,NAGA 组有表型差异的聚类分析图

表 7 和 AGA 组比较,NAGA 组表达下调的 LncRNA		
GeneSymbol	Fold Change	P-value
AP001434.1	5.8193629	0.010287824
AC009970.1	4.8561898	0.036066800
AL138828.1	4.1232843	0.000485288
G026054	4.0590657	0.049177001
AC107463.1	3.6724914	0.040062701
AL354872.2	3.4336713	0.025942330
TMEM92-AS1	3.4052821	0.008749312
AC007064.2	3.1936982	0.027352220
LINC01152	3.1598186	0.004784629
AL031056.1	3.1187626	0.013406116

3.5 AGA 组和 NAGA 组具有关联的 LncRNA 用维恩图(VENNY2.1)构建 AGA 组、NAGA 组、HC 组三组之间的联系,通过对比我们发现 AGA 组、NAGA 组共有 79 条 LncRNA 存在关联。在 AGA 组表达下调,而在 NAGA 组表达上调的 LncRNA 共有 11 条;在 AGA 组表达上调,而在 NAGA 组表达下调的 LncRNA 共有 68 条;排名前 10 位的 LncRNA 情况见表 8、表 9;三组之间的思维导图见图 7。

4 讨论

本研究结果显示:(1)AGA 患者和 HC 的 LncRNA 表达谱具有明显差异,AGA 患者有表达差异的 LncRNA 共有 2 364 条,1 174 条表达上调,1 190 条表达下调,其中 LINC01503 较 HC 表达上调了 27 倍,T024665 较 HC 表达下调了 11 倍。(2)NAGA 患者和 HC 的 LncRNA 表达谱有明显差异,NAGA 患者有表达差异的 LncRNA 共有 802 条,147 条表达上调,655 条表达下调,其中 AL031056.1 较 HC 表达上调了 3.7 倍,G005378 较 HC 表达下调了 17 倍。(3)AGA 患者和 NAGA 患者的 LncRNA 表达谱具有明显差异,具有表达差异的 LncRNA 共 171 条,AGA 患者表达上调的有 30 条,NAGA 患者表达下降的有 141 条,AGA 患者表达上调倍数最高的 LncRNA 为 AC073486.1,其上调了 2.8 倍,AP001434.1 是 NAGA 患者下调倍数最高的,下调了 5.8 倍。(4)通过构建 AGA 组、NAGA 组、HC 组 3 组之间的联系,我们发现存在关联的 LncRNA 共有 79 条。11 条 LncRNA 在 AGA 组表达下调,而在 NAGA 组表达上调,其中 AC100814.1

表 8 AGA 组和 NAGA 组具有关联的 LncRNA 情况 1		
GeneSymbol	在 AGA 组表达下调 (P-value)	在 NAGA 组表达上调 (P-value)
AC100814.1	3.3584179	2.744126600
AL445228.2	3.3539840	2.068083500
AL050344.1	2.6476306	2.273176700
XLOC_003481	2.6100246	2.011167800
AL451074.6	2.5846226	2.368619700
AP001020.2	2.5650188	2.706601400
KIF20B	2.5306811	2.549894700
AC004130.1	2.4936642	2.201704000
AC013476.1	2.3634806	2.000642900
LINC01814	2.2723561	2.740572800

表 9 AGA 组和 NAGA 组具有关联的 LncRNA 情况 2		
GeneSymbol	在 AGA 组表达上调 (P-value)	在 NAGA 组表达下调 (P-value)
AL031056.1	11.4739443	3.118762600
AC009970.1	7.8906803	4.856189800
TMEM64	6.4083298	2.509449700
G026054	6.2320553	4.059065700
AC007795.1	5.9747626	2.982090200
AC103879.1	5.7444587	2.606789800
AC007064.2	5.5560511	3.193698200
AC107463.1	5.5438648	3.672491400
LOC441666	5.4334610	2.612494900
AL591485.1	4.8887255	2.818142600

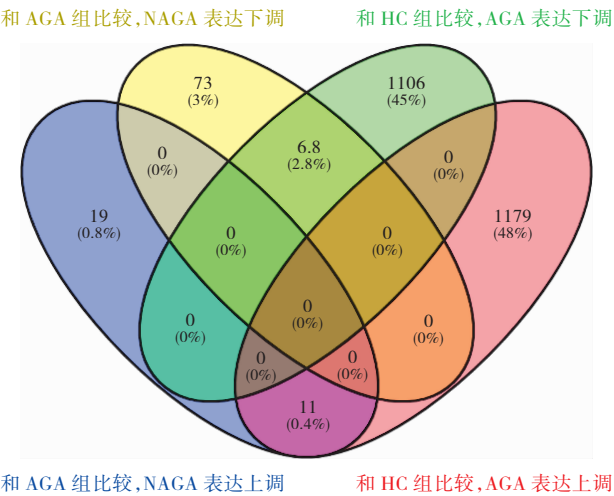


图 7 AGA 和 NAGA 具有关联的 LncRNA 思维导图

在AGA组下调3倍,在NAGA组表达上调了2.7倍;68条LncRNA在AGA组表达上调,在NAGA组表达下调,其中AL031056.1在AGA组上调11倍,在NAGA组表达下调了3倍。研究提示LncRNA的表型差异可能和痛风的急性发作有关。

传统中医并没有GA的病名,根据本病的发病特点和临床表现,大多归属于中医“脚气”“白虎病”“痹证”“历节”等范畴^[8]。诸多中医学者虽对GA有不同的认识,但不难发现,GA的急性发作主要和脾虚、湿热、痰瘀等因素密切相关^[9-14]。

LncRNA是长度不低于200个核苷酸,没有蛋白编码功能的非编码RNA分子序列,是基因转录组的重要组成部分^[15]。LncRNA种类繁多、数量庞大,可以通过多种形式参与调控基因的表达模式,在表观遗传、转录、转录后及蛋白编码水平发挥着重要作用^[16]。有研究提示LncRNA与多种炎症信号通路有关,随着基因组学的发展,越来越多研究发现LncRNA参与了炎症反应、免疫类疾病、肿瘤疾病的发生、发展^[17]。

GA是具有遗传倾向的和多种外界因素有关的复杂性疾病^[18],在LncRNA和GA的研究中发现,LncRNA的表达谱和GA的发病有关^[19],但目前国内关于LncRNA表达谱和GA发病机制的报道不多,目前人们对它在GA发病过程中的所扮演的角色及作用机制尚未明确,期待后续有更多的学者加入该研究,以期从新的途径了解GA,找到有效诊治及预防该病的方法。

参考文献:

- [1] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout[J]. *Lancet*, 2021, 397(10287): 1843-1855.
- [2] 曾小峰, 陈耀龙. 2016中国痛风诊疗指南[J]. *浙江医学*, 2017, 39(21): 1823-1832.
- [3] 中华医学会内分泌学会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1): 1-13.
- [4] 高小娟, 陈仁利, 宋一凡. 原发性痛风的临床特点和流行病学研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2018, 9(14): 15-17.
- [5] 王霞, 易婷, 游智骁, 等. 表观遗传学在痛风发病机制中的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(8): 558-561.
- [6] WALLACE S L, ROBINSON H, MASI A T, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. *Arthritis Rheum*, 1977, 20(3): 895-900.
- [7] 姚承佼. 原发性痛风性关节炎患者单个核细胞中长链非编码RNA差异表达谱的研究[D]. 南充: 川北医学院, 2017.
- [8] 袁晓, 陈夏凉. 中医对急性痛风性关节炎的认识[J]. *湖北中医杂志*, 2019, 41(3): 62-66.
- [9] 朱婉华, 蒋恬, 顾冬梅, 等. 国医大师朱良春浊瘀痹(痛风)学术思想和临床经验总结[C]. 中华中医药学会名医学术思想研究分会年会论文集. 西宁: 中华中医药学会, 2013: 4.
- [10] 汪元, 徐经世, 张国梁, 等. 徐经世治疗痛风经验[J]. *安徽中医药大学学报*, 2016, 35(4): 47-49.
- [11] 连博, 刘清泉. 刘清泉教授运用祛湿通络、健脾温阳法论治痛风急性期经验[J]. *世界中医药*, 2018, 13(10): 2384-2386.
- [12] 狄朋桃, 李兆福, 刘维超, 等. 吴生元教授杂合以治用于急性痛风性关节炎经验[J]. *四川中医*, 2016, 34(6): 12-13.
- [13] 李玲玉, 丁珊, 狄朋桃, 等. 健脾渗湿法治疗痛风间歇期的理论探讨[J]. *云南中医学院学报*, 2021, 44(6): 57-60.
- [14] 杨显娜, 刘念, 沈嘉艳, 等. 基于脾虚湿阻分期论治痛风的理论探讨[J]. *云南中医学院学报*, 2021, 44(4): 42-46.
- [15] MARCHESE F P, RAIMONDI I, HUARTE M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 206.
- [16] WINKLE M, KLUIVER J L, DIEPSTRA A, et al. Emerging roles for long noncoding RNAs in B-cell development and malignancy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 120: 77-85.
- [17] 何欣, 黄玉琴, 陈炳利, 等. 长链非编码RNA在痛风性关节炎研究中的新进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(8): 1489-1494.
- [18] 赵丽. 用不同方法探讨基因与基因、环境因素的交互作用对高尿酸血症的影响[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2018.
- [19] 于栋华, 王晓菲, 刘婷婷, 等. 非编码RNA在痛风性关节炎中的研究进展[J/OL]. *中药药理与临床*: 1-18. (2022-07-20)[2022-10-09]. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20220719.003.