

• 论 著 •

氧化低密度脂蛋白、血清可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 与痛风患者亚临床动脉粥样硬化的关系*

郑雪娜¹, 聂 豪¹, 戴 操¹, 李 敏^{2△}

1. 湖北医药学院附属人民医院血液内科, 湖北十堰 442000; 2. 湖北医药学院附属十堰市

太和医院内分泌风湿病科, 湖北十堰 442000

摘 要:目的 分析痛风患者血清可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的变化及其与患者亚临床动脉粥样硬化(AS)的关系。方法 选择 68 例痛风患者和 43 例体检健康者(对照组)作为研究对象,根据双侧颈动脉内中膜厚度(IMT)和有无动脉斑块形成,将痛风患者分为亚临床 AS 组(AS 组,38 例)和非亚临床 AS 组(non-AS 组,30 例)。用酶联免疫吸附试验测定血清 sLOX-1 和 ox-LDL 水平,记录痛风患者病程、体质量指数(BMI)、血尿酸(UA)、血脂、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等临床资料。分析痛风患者血清 ox-LDL 和 sLOX-1 的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价 ox-LDL 和 sLOX-1 水平对痛风合并亚临床 AS 的诊断价值。采用多因素 Logistic 回归分析痛风患者合并亚临床 AS 的相关危险因素。结果 AS 组患者血清 ox-LDL[42.37(20.77,181.20)ng/mL]与 sLOX-1[7.66(4.43,14.03)ng/mL]水平均高于 non-AS 组[ox-LDL:19.03(8.46,32.44)ng/mL,sLOX-1:5.70(2.41,10.87)ng/mL],non-AS 组 ox-LDL 和 sLOX-1 水平高于对照组[ox-LDL:10.71(4.22,14.74)ng/mL,sLOX-1:0.98(0.49,3.18)ng/mL],差异均有统计学意义($P < 0.05$);痛风患者血清 ox-LDL 水平与 sLOX-1 水平呈正相关($r = 0.531, P < 0.001$);ox-LDL 诊断痛风患者合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.718,sLOX-1 诊断痛风患者合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.769。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、病程、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、HOMA-IR、ox-LDL 是痛风患者合并亚临床 AS 的影响因素。结论 痛风患者血清 ox-LDL、sLOX-1 表达增加与患者亚临床 AS 的发生密切相关,二者的临床检测对痛风合并 AS 的早期诊断有意义。

关键词:痛风; 氧化低密度脂蛋白; 可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1; 动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.014 **中图法分类号:**R589.7

文章编号:1673-4130(2022)19-2375-06 **文献标志码:**A

Association of serum ox-LDL,sLOX-1 and subclinical atherosclerosis in patients with gout*

ZHENG Xuena¹, NIE Hao¹, JI Cao¹, LI Min²

1. Department of Hematology, People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Endocrinology and Rheumatology, Shiyan City Taihe

Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: Objective To analyze the changes of serum oxidized low density lipoprotein(ox-LDL) and lipoprotein lectin-like oxidation of LDL receptors-1(sLOX-1) in patients with gout and their relationship with subclinical atherosclerosis(AS). **Methods** A total of 68 patients with gout and 43 healthy subjects(control group) were selected as subjects. According to the bilateral carotid intima-media thickness(IMT) and the presence or absence of plaque formation, gout patients were divided into subclinical AS group(AS group, 38 cases) and non-subclinical AS group(non-AS group, 30 cases). Serum sLOX-1 and ox-LDL levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The course of disease, body mass index(BMI), serum uric acid(UA), blood lipids, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin a1c(HbA1c), homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) were recorded. The correlation between serum ox-LDL and SLOX-1 in patients with gout was analyzed. Receiver operating charac-

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372998)。

作者简介:郑雪娜,女,主治医师,主要从事血液、风湿病方面的研究。△ 通信作者,E-mail:lm1980806@163.com。

teristic(ROC) curve and area under the curve(AUC) were used to evaluate the diagnostic value of ox-LDL and sLOX-1 levels in gout complicated with subclinical AS. Logistic regression was used to analyze the risk factors of subclinical AS in patients with gout. **Results** Levels of serum ox-LDL[42.37(20.77,181.20)ng/mL] and sLOX-1 [7.66(4.43,14.03)ng/mL] in AS group were higher than those in non-AS group [oxLDL:19.03(8.46,32.44)ng/mL,sLOX-1:5.70(2.41,10.87)ng/mL],the levels of serum ox-LDL and sLOX-1 in non-AS group were higher than those in control group [ox-LDL:10.71(4.22,14.74)ng/mL,sLOX-1:0.98(0.49,3.18)ng/mL],and the differences were statistically significant($P<0.05$). Serum ox-LDL level was positively correlated with sLOX-1 level in patients with gout($r=0.531,P<0.001$). The AUC of ox-LDL in the diagnosis of gout patients with subclinical AS was 0.718,the AUC of sLOX-1 in the diagnosis of gout patients with subclinical AS was 0.769. Logistic regression analysis showed that age,disease duration,triglyceride,low-density lipoprotein cholesterol,HOMA-IR and ox-LDL were the influencing factors of subclinical AS in patients with gout. **Conclusion** The increased levels of serum ox-LDL and sLOX-1 are closely correlated with the incidence of subclinical AS in patients with gout,the detection of serum ox-LDL and sLOX-1 is of significance for the early diagnosis of gout complicated with AS.

Key words: gout; oxidized low density lipoprotein; lectin-like oxidation of LDL receptors-1; atherosclerosis

痛风的病理机制与嘌呤代谢异常、尿酸排泄障碍所致的高尿酸血症(HUA)及尿酸盐沉积有关,其主要症候群包括:单纯 HUA、痛风性关节炎、痛风石形成以及痛风性肾病^[1]。近年来,随着饮食结构的改变,痛风的发病率逐年升高,痛风并发症严重影响患者的生活质量^[2]。流行病学研究发现,痛风与肥胖、高脂血症、糖尿病等代谢性疾病的发生密切相关,HUA 是冠心病、脑卒中等动脉粥样硬化(AS)性疾病的共同危险因素,是患者致死、致残的潜在威胁^[3-4]。因此,利用血清生物学标志物早期诊断和动态监测 AS 的发生,对改善心脑血管疾病的诊断、治疗和预后具有重要意义。氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)在 AS 中的致病性已得到公认,被认为是 AS 性心血管疾病的潜在生物标志物^[5]。凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)可结合氧化型低密度脂蛋白,促进冠心病的发生、发展,sLOX-1 是 LOX-1 在血清中的存在形式,sLOX-1 水平与 AS 密切相关^[6]。本研究通过测定痛风患者血清 ox-LDL 和 sLOX-1 水平,并进行双侧颈动脉彩超检查,用颈动脉内膜中层厚度(IMT)和颈动脉微斑块来反映亚临床 AS,分析痛风患者循环 ox-LDL、sLOX-1 水平以及血糖、血脂、胰岛素抵抗指数等其他 AS 常见危险因素与痛风患者出现亚临床 AS 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 2015 年欧洲抗风湿病联盟和美国风湿病学会共同制定的痛风分类标准^[7],于 2020 年 6 月至 2021 年 10 月纳入十堰市太和医院内分泌风湿病科门诊及住院的痛风患者 68 例作为研究对象。其中男 64 例,女 4 例;年龄 39~73 岁,平均

(63.24±29.29)岁。排除标准:(1)肿瘤放疗、化疗后,骨髓增殖性疾病,急、慢性肾衰竭等所致的继发性痛风;(2)正在使用降尿酸药物、钙调蛋白酶抑制剂(他克莫司、环孢素)、利尿剂(氢氯噻嗪、速尿片)、抗结核药物(异烟肼、利福平)或水杨酸制剂;(3)有酗酒史;(4)既往或目前有明确心脑血管病史者;(5)高血压、糖尿病患者;(6)体质指数(BMI)≥28 kg/m² 的肥胖者。通过双侧颈动脉彩超检查结果,将痛风患者分为亚临床 AS 组(AS 组)[共 38 例,其中男 36 例,女 2 例;年龄 40~72 岁,平均(55.34±13.56)岁;病程(8.12±3.34)年]和非亚临床 AS 组(non-AS 组)[共 30 例,其中男 28 例,女 2 例;年龄 39~69 岁,平均(51.56±19.78)岁;病程(5.32±2.27)年]。另选取 43 例来自湖北医药学院附属人民医院体检中心的体检健康者作为对照组,其中男 40 例,女 3 例;年龄 40~72 岁,平均(53.28±10.26)岁。对照组排除 BMI≥28 kg/m² 的肥胖者,排除高血压、冠心病、脑卒中、糖尿病、肿瘤、感染性疾病和自身免疫性疾病患者。本研究已通过医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉彩超测量方法 通过彩色多普勒超声仪(飞利浦,EPIQ 7)测量颈动脉 IMT 并评价动脉斑块。操作如下:选择双侧颈总动脉窦远端 1 cm 处及动脉窦部两段血管测量 IMT,每段血管测量 3 个点的 IMT,共计 12 个点,IMT 取 12 个点的平均值。颈动脉 IMT 增厚定义:任何部位出现 IMT>1.0 mm。符合以下任一标准,则动脉斑块形成:(1)局部 IMT≥1.5 mm;(2)局限性隆起凸入管腔≥0.5 mm;(3)局部 IMT 增厚超过周边 IMT≥50%。将颈动脉 IMT

增厚和(或)动脉斑块形成定义为亚临床 AS。

1.2.2 实验室指标的测定 采集研究对象空腹静脉血 5 mL,置于离心管,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,分装保存置于-80 ℃冰箱内保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 ox-LDL 和 sLOX-1 水平,酶标仪由英国 Biochrom 公司生产(型号:Anthos 2010),试剂盒由武汉 USCN 公司提供,按照 ELISA 试剂盒说明书操作。采用生化方法(日本,日立 7060 全自动生化分析仪)测定所有受试者血尿酸(UA)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;糖化血红蛋白(HbA1c)采用高效液相色谱法测定(日本,Arkray 糖化血红蛋白分析仪)胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)计算公式:空腹胰岛素×FBG/22.5。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,

多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$,采用 Mann-Whitney U 非参数检验进行组间比较。采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价血清 ox-LDL、sLOX-1 对痛风患者合并亚临床 AS 的诊断价值;相关性分析采用 Spearman 相关;采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析,双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般临床资料比较 AS 组、non-AS 组与对照组比较,年龄、BMI、FBG、TC、HDL-C 和 HbA1c 差异均无统计学意义($P>0.05$),AS 组、non-AS 组颈动脉 IMT、UA、TG、LDL-C、hs-CRP、HOMA-IR 均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,AS 组与 non-AS 组比较,颈动脉 IMT、病程、HOMA-IR 及 hs-CRP 水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而 UA、TG、LDL-C 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	AS 组($n=38$)	non-AS 组($n=30$)	对照组($n=43$)	F/t	P
年龄(岁)	55.34±13.56	51.56±19.78	53.28±10.26	0.145	>0.05
病程(年)	8.12±3.34 ^b	5.32±2.27	—	2.554	<0.05
IMT(mm)	1.38±0.45 ^{ab}	0.83±0.33 ^a	0.57±0.22	16.312	<0.01
BMI(kg/m ²)	25.90±4.87	23.36±5.47	24.36±3.27	0.344	>0.05
TG(mmol/L)	3.61±0.57 ^a	3.43±0.82 ^a	1.94±0.81	1.279	<0.05
TC(mmol/L)	5.02±1.83	4.21±2.12	4.33±1.76	0.456	>0.05
LDL-C(mmol/L)	3.63±1.31 ^a	3.45±1.56 ^a	2.45±0.73	2.453	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.32	1.37±0.43	1.44±0.57	0.243	>0.05
FBG(mmol/L)	5.38±2.18	5.23±1.35	5.66±1.48	0.159	>0.05
UA(μ mol/L)	522.20±72.40 ^a	530.10±101.50 ^a	321.50±72.60	2.037	<0.05
HOMA-IR	2.98±0.99 ^{ab}	2.23±0.71 ^a	1.55±0.47	9.331	<0.05
hs-CRP(mg/L)	8.85±3.44 ^{ab}	6.25±2.21 ^a	4.11±2.69	2.764	<0.05
HbA1c(%)	6.52±2.18	6.39±2.73	5.92±2.24	0.229	>0.05

注:—表示该项无数据;与对照组比较,^a $P<0.05$;与 non-AS 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 三组血清 ox-LDL 和 sLOX-1 水平比较 AS 组患者血清 ox-LDL[42.37(20.77,181.20)ng/mL]、sLOX-1[7.66(4.43,14.03)ng/mL]水平高于 non-AS 组[oxLDL:19.03(8.46,32.44)ng/mL,sLOX-1:5.70(2.41,10.87)ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$),而 non-AS 组患者血清 ox-LDL、sLOX-1 水平则高于对照组[ox-LDL:10.71(4.22,14.74)ng/mL,sLOX-1:0.98(0.49,3.18)ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1、图 2。

2.3 痛风患者血清 ox-LDL 与 sLOX-1 的相关性分

析 Spearman 相关性分析结果显示,痛风患者 ox-LDL 与 sLOX-1 呈正相关($r=0.531,P<0.001$)。

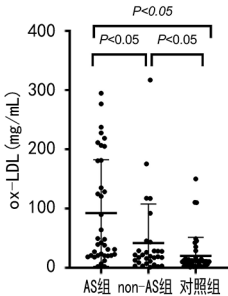


图 1 三组 ox-LDL 水平比较

2.4 血清 ox-LDL 和 sLOX-1 对痛风患者合并亚临床 AS 的诊断效能分析 单因素 ROC 曲线分析结果显示,血清 ox-LDL 水平诊断痛风患者合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.718($P=0.0023$),血清 sLOX-1 水平诊断痛风患者合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.769($P=0.0002$),见图 3。

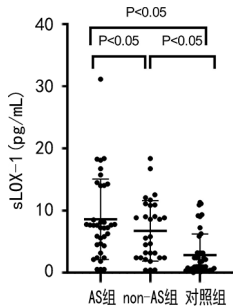


图 2 三组 sLOX-1 水平比较

2.5 影响痛风患者颈动脉 IMT 的多因素 Logistic

表 2 影响痛风患者颈动脉 IMT 的多因素 Logistic 回归分析结果

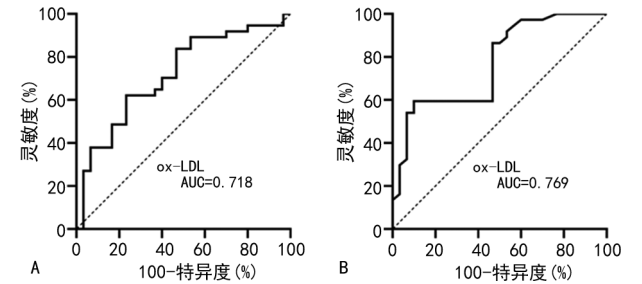
变量	回归系数	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.022	1.132	6.319	<0.001	1.427	1.032~1.339
病程	0.102	1.035	8.321	0.002	1.121	1.032~1.232
TG	0.233	1.042	3.456	0.001	1.791	1.250~1.921
LDL-C	0.021	1.039	4.456	<0.001	1.691	1.250~1.921
ox-LDL	0.341	1.421	6.111	0.009	1.331	1.173~1.566
HOMA-IR	0.145	1.135	4.321	0.012	1.141	1.032~1.232

3 讨 论

流行病学调查发现,在过去的几十年里痛风的发病率持续升高,并有年轻化趋势,痛风、HUA 及其密切相关的心脑血管疾病已成为危害人民身体健康的重要原因^[8]。目前的观点认为 AS 是一种由脂代谢紊乱、血管内皮损伤、巨噬-单核细胞募集及迁徙、血管平滑肌细胞增殖、泡沫细胞形成等多种病理生理学机制介导,最终形成血管粥样硬化斑块的慢性炎症性过程^[9]。HUA 是痛风发生的病理学基础,美国一项回顾性研究表明,血尿酸水平每增加 1 mg/dL,心、脑血管系统疾病病死率相应升高 39%,循环高水平尿酸及其导致的尿酸盐结晶可通过损伤血管内膜、氧化应激效应和炎症募集等多种生物学作用参与 AS 的发生、发展^[10]。

循证医学证据表明,与普通人群相比,痛风患者急性心肌梗死导致的病死率显著升高,且独立于单纯 HUA 患者,提示 HUA 可能不仅仅是痛风患者 AS 高发生率的原因,传统的 AS 危险因素如肥胖、高脂血症和糖尿病也是痛风患者常见的合并症,它们共同参与患者急性心肌梗死、脑梗死等不良预后事件^[11]。本

研究发现,两组痛风患者 TG、LDL-C 水平较对照组升高,符合致 AS 血脂谱的典型特征,国外其他研究则表明 TG、载脂蛋白 B(ApoB)等血脂成分可能同样参与痛风患者 AS 的发生^[12]。



注:A 为 ox-LDL 诊断痛风患者合并亚临床 AS 的 ROC 曲线;B 为 sLOX-1 诊断痛风患者合并亚临床 AS 的 ROC 曲线。

图 3 ox-LDL、sLOX-1 诊断痛风患者合并亚临床 AS 的 ROC 曲线

早期诊断并治疗 AS 是预防其发展成动脉缺血、闭塞而引起严重心脑血管疾病的重要方案,是改善患者预后的关键。基于颈动脉 IMT 及斑块形成的颈动脉彩超检查是诊断亚临床 AS 科学、简便的方法,是评估患者心脑血管疾病风险的良好指标^[13]。本研究采用多点测量双侧颈动脉 IMT 作为评价亚临床 AS 的依据,发现痛风患者颈动脉 IMT 水平高于对照组,结果与李敏等^[14]报道一致。提示痛风患者较健康人群具有更高的 AS 发生风险,故推荐对痛风患者进行颈动脉彩超筛查,以利于早期发现 AS。

氧化应激效应是多种刺激因素导致机体氧化与抗氧化系统失衡,氧自由基团(ROS)增加,从而引起一系列组织损伤反应的过程,它主要通过两个方面促进 AS 的发生:一方面,ROS 及其氧化产物作为上游功能性炎症信号分子,激活炎症信号通路,通过多种生物学效应引起动脉炎症反应;另一方面,ROS 通过

氧化作用引起脂质、核酸、蛋白质等大分子成分产生过氧化产物, ox-LDL 即是 LDL 中的蛋白质及脂质成分受到 ROS 攻击而氧化修饰形成, 可介导血管内皮细胞变性、坏死, 内膜通透性改变, 增加脂质在内膜的浸润, 直接或间接造成血管内皮损伤从而参与 AS^[15]。LOX-1 属于 C 型凝集素家族成员, 最初发现于牛主动脉内皮细胞中, 它主要识别 ox-LDL, 也能识别 C 反应蛋白、热休克蛋白等多种配体, 参与 AS 的发生、发展。sLOX-1 是 LOX 在血清中的存在形式, 众多研究表明, sLOX-1 与多种 AS 性疾病有相关性, 尤其对冠心病的早期诊断有较高的特异度和灵敏度^[16]。基础研究表明, 作为 ox-LDL 配体, LOX-1 介导了其大部分毒性作用, ox-LDL/LOX-1 可通过激活核因子 NF- κ B、炎性体 Nod 样受体蛋白 3 等炎症信号通路, 诱导多种细胞分泌炎症因子(肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1、白细胞介素-6 等)、趋化因子及黏附分子, 促进炎性细胞向内膜下趋化、黏附, 引起血管炎症效应^[17]。本研究结果显示, 两组痛风患者 ox-LDL、sLOX-1 水平均较对照组升高, 提示患者体内脂质过氧化效应增强。此外, AS 组患者血清 ox-LDL、sLOX-1 水平高于 non-AS 组, 而痛风患者血清 ox-LDL 与 sLOX-1 水平呈正相关, 它们的一致性变化进一步验证其在痛风患者 AS 发病机制中潜在的促进作用, 循环 ox-LDL/sLOX-1 可能通过活化下游炎症信号通路参与痛风患者 AS 的发生。本研究结果显示, AS 组平均病程较 non-AS 组长, 血清 hs-CRP 水平较 non-AS 组升高, 提示长病程可能导致痛风患者体内微炎症状态的出现, 而这种微炎症状态可能与脂质过氧化效应互为因果关系^[17]。

临床中用于诊断 AS 的血清学特异性标志物相对缺乏, 尽管较多研究显示冠心病、脑卒中等 AS 性疾病患者血清 ox-LDL、sLOX-1 有不同程度的升高, 然而 ox-LDL、sLOX-1 是否可以作为 AS 的潜在生物标志物目前还不清楚^[18]。本研究进行的单因素 ROC 曲线分析结果显示, ox-LDL 诊断痛风合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.718, sLOX-1 诊断痛风合并亚临床 AS 的 AUC 为 0.769, 二者均展现出较好的诊断价值。进一步作多因素 Logisitic 回归分析, 结果表明 ox-LDL 是痛风患者合并亚临床 AS 的独立影响因素, 提示联合检测痛风患者血清 ox-LDL、sLOX-1 对 AS 的早期诊断有一定临床意义。胰岛素抵抗(IR)是代谢综合征的重要组分, 是 2 型糖尿病的基本病理生理学基础, 可促进 AS 的发生、发展, HOMA-IR 是衡量 IR 程度简便、实用的临床指标。已有研究表明, 合并肥胖、高血压的痛风患者存在不同程度的 IR 与糖尿病^[19]。本项研究中, 尽管纳入的痛风患者未合并肥

胖、糖代谢异常等情况, 但 AS 组患者 HOMA-IR 显著升高, 多因素 Logisitic 回归分析提示病程、血脂和 HOMA-IR 是痛风合并亚临床 AS 的独立危险因素。

综上所述, 本研究结果表明痛风患者早发 AS 是多因素共同作用的结果, 高脂血症和 IR 等 AS 传统危险因素在此过程中起促进作用, 循环中的脂质过氧化产物 ox-LDL 及其受体 sLOX-1 水平的升高及其介导的炎症效应可能是患者 AS 发生的另一重要原因。然而, 作为一个回顾性、横断面调查, 本研究样本量较小, 研究结论存在一定局限性, 未来需进行前瞻性、大样本量的临床研究进一步验证, 并需通过 ox-LDL/sLOX-1 致 AS 的基础研究, 明确其在 AS 中的确切作用。

参考文献

- [1] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout [J]. Lancet, 2021, 397(10287):1843-1855.
- [2] YOSHIDA K, CHOI H K, SOLOMON D H. Medications for gout and its comorbidities; mutual benefits? [J]. Curr Opin Rheumatol, 2021, 33(2):145-154.
- [3] LI X, LI L, XING Y, et al. Diabetes mellitus is associated with a lower risk of gout: a meta-analysis of observational studies[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020:5470739.
- [4] CLEBAK K T, MORRISON A, CROAD J R. Gout: rapid evidence review [J]. Am Fam Physician, 2020, 102(9):533-538.
- [5] KHWAJA B, THANKAM F G, AGRAWAL D K. Mitochondrial DAMPs and altered mitochondrial dynamics in ox-LDL burden in atherosclerosis[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(4):1915-1928.
- [6] TAM J, THANKAM F, AGRAWAL D K, et al. Critical role of LOX-1-PCSK9 axis in the pathogenesis of atheroma formation and its instability [J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(10):1456-1466.
- [7] NEOGI T, JANSEN T L, DALBETH N, et al. 2015 gout classification criteria: an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(10):2557-2568.
- [8] 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.
- [9] 帕孜丽亚·阿地力, 穆叶赛·尼加提. 动脉粥样硬化与炎症[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4):303-306.
- [10] BORCHI C, PALAZZUOLI A, LANDOLFO M, et al. Hyperuricemia; a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(1):43-51.
- [11] YOSHIDA K, CHOI H K, SOLOMON D H. Medications for gout and its comorbidities; mutual benefits? [J]. Curr Opin Rheumatol, 2021, 33(2):145-154. (下转第 2385 页)

与患者不良病理参数和预后有关。干扰 LncRNA FTH1P3 的表达会抑制胃癌细胞的增殖和迁移能力,其作用机制可能是通过调控 PI3K/AKT 信号通路发挥作用。本研究对理解 LncRNA FTH1P3 在胃癌中的重要作用迈出了重要一步,并提供了 LncRNA FTH1P3 在胃癌恶性进展中的作用的新见解。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] BIAGIONI A, SKALAMERA I, PERI S, et al. Update on gastric cancer treatments and gene therapies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(3): 537-548.

[3] 孟一妹, 蒋晶, 王禹涵, 等. 长链非编码 RNA 编码肽在肿瘤中的作用机制[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(9): 113-116.

[4] LYU R, ZHANG Q W. The long noncoding RNA FTH1P3 promotes the proliferation and metastasis of cervical cancer through microRNA-145[J]. Oncol Rep, 2020, 43(1): 31-40.

[5] WANG R, ZHANG T, YANG Z, et al. Long non-coding RNA FTH1P3 activates paclitaxel resistance in breast cancer through miR-206/ABCBI [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4068-4075.

[6] ZHENG G, CHEN W, LI W, et al. E2F1-induced ferritin heavy chain 1 pseudogene 3 (FTH1P3) accelerates non-small cell lung cancer gefitinib resistance[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 530(4): 624-631.

[7] LIU M, GAO X, LIU C L. Increased expression of lncRNA FTH1P3 promotes oral squamous cell carcinoma cells migration and invasion by enhancing PI3K/Akt/GSK3b/ Wnt/ β -catenin signaling[J]. Eur Rev Med Phar-

macol Sci, 2018, 22(23): 8306-8314.

[8] YANG L, SUN K, CHU J, et al. Long non-coding RNA FTH1P3 regulated metastasis and invasion of esophageal squamous cell carcinoma through SP1/NF- κ B pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1570-1577.

[9] 刘传绪, 姚增武, 鉴谧, 等. lncRNA 与胃癌相关性的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(3): 396-403.

[10] DI SANZO M, AVERSA I, SANTAMARIA G, et al. FTH1P3, a novel H-ferritin pseudogene transcriptionally active, is ubiquitously expressed and regulated during cell differentiation[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151359.

[11] YUAN H, JIANG H, WANG Y, et al. Increased expression of lncRNA FTH1P3 predicts a poor prognosis and promotes aggressive phenotypes of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Biosci Rep, 2019, 39(6): BSR20181644.

[12] ZHANG C Z. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates oral squamous cell carcinoma progression by acting as a molecular sponge of miR-224-5p to modulate fizzled 5 expression[J]. Gene, 2017, 607: 47-55.

[13] ZHENG X, TANG H, ZHAO X, et al. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates uveal melanoma cell growth and invasion through miR-224-5p [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0184746.

[14] 陈小霞, 陈国忠, 梁毅锋, 等. 靶向 PI3K/AKT 信号通路中医药治疗胃癌的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 125-130.

[15] FATTAHI S, AMJADI-MOHEB F, TABARIPOUR R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond[J]. Life Sci, 2020, 262: 118513.

(收稿日期: 2022-01-12 修回日期: 2022-05-28)

(上接第 2379 页)

[12] VAIDYA B, BARAL R, LAMA L D, et al. A Study of metabolic parameters in patients with gout; a single center study from Nepal[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(6): 1090-1095.

[13] SONI M, AMBROSINO M, JACOBY D S, et al. The use of subclinical atherosclerosis imaging to guide preventive cardiology management[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(6): 61.

[14] 李敏, 郭毅飞, 龚丽, 等. 痛风合并糖调节受损男性患者氧化低密度脂蛋白、炎症因子水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 376-380.

[15] AKYOL S, LU J, AKYOL O, et al. The role of electro-negative low-density lipoprotein in cardiovascular diseases and its therapeutic implications [J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(4): 239-246.

[16] SAWAMURA T, WAKABAYASHI I, OKAMURA T. LOX-1 in atherosclerotic disease [J]. Clin Chim Acta, 2015, 440: 157-163.

[17] KATTOOR A J, KANURI S H, MEHTA J L. Role of ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(9): 1693-1700.

[18] VAN DEN BERG V J, VROEGINDEWEY M M, KARDYS I, et al. Anti-oxidized LDL antibodies and coronary artery disease; a systematic review[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(10): 484.

[19] DOMMERMUTH R, EWING K. Metabolic syndrome: systems thinking in heart disease[J]. Prim Care, 2018, 45(1): 109-129.

(收稿日期: 2022-01-20 修回日期: 2022-06-02)