doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.11.008

❖基础研究❖

LncRNA LRRC77P 调控自噬抑制痛风炎症的机制研究

王鹏[1,2],段利华[3],青玉凤[1,4],张全波[1,5]
(1.川北医学院附属医院高尿酸血症与痛风研究中心,四川 南充 637000;2.西充县人民医院老年科,四川 南充 637200;3.江西省人民医院风湿免疫科·江西省免疫与炎症重点实验室,江西 南昌 330006;川北医学院附属医院,4.风湿免疫科;5.老年科,四川 南充 637000)

【摘要】**目的:** 本研究旨在探索 lncRNA LRRC77P 调控痛风炎症的分子机制。**方法:** 采用 RT-qPCR 检测痛风患者外周血单个核细胞中 LRRC77P 的表达水平,分析 LRRC77P 与炎症相关指标的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价其在痛风中的诊断价值。运用 THP-1 细胞构建急性痛风炎症模型,过表达 LRRC77P,采用 RT-qPCR、Western blot、ELISA 等技术检测 LRRC77P、自噬相关基因(ATG16L1、LC3-II)及炎症相关细胞因子[白细胞介素 1β(IL-1β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、IL-10、转化生长因子 β1(TGF-β1)、IL-37]的表达水平。**结果:** 各组间对象除年龄、中性粒细胞绝对值、天门冬氨酸氨基转移酶外,其余各实验室指标均有统计学差异($P<0.05$)。LRRC77P 在急性期痛风(AG)组均低于间歇期痛风(IG)组和健康对照(HC)组($P<0.001$),LRRC77P 的 ROC 曲线下面积(*AUC*)(95% *CI*)为 0.740(0.654,0.826),Spearman 相关分析显示 AG 组中 LRRC77P 与白细胞计数、中性粒细胞绝对值、单核细胞绝对值均呈负相关关系($P<0.05$)。在急性痛风炎症细胞模型中,过表达 LRRC77P 后,ATG16L1、LC3-II mRNA 及蛋白表达水平显著高于 Control 组($P<0.05$),IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA 及 IL-1β、IL-6 蛋白浓度均低于 Control 组($P<0.05$),IL-10、TGF-β1 mRNA 及蛋白浓度均高于 Control 组($P<0.05$)。**结论:** LncRNA LRRC77P 能促进 ATG16L1 依赖性自噬,缓解痛风细胞模型炎症。

【关键词】LRRC77P;痛风;自噬;炎症
【中图分类号】R589.7 【文献标志码】A

Mechanism of lncRNA LRRC77P regulating autophagy to inhibit inflammation in gout

WANG Peng[1,2], DUAN Li-hua[3], QING Yu-feng[1,4], ZHANG Quan-bo[1,5]
(1. *Hyperuricemia and Gout Research Center, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong* 637000; 2. *Department of Geriatrics, Xichong County People's Hospital, Nanchong* 637200; 3. *Department of Rheumatology and Immunology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Jiangxi Provincial Key Laboratory of Immunology and Inflammation, Nanchang* 330006, *Jiangxi*; 4. *Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong* 637000; 5. *Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong* 637000, *Sichuan, China*)

【**Abstract**】**Objective:** To explore the molecular mechanism by which lncRNA LRRC77P regulates inflammation in gout. **Methods:** RT-qPCR was used to detect the expression level of LRRC77P in peripheral blood mononuclear cells of gout patients, the correlation between LRRC77P and inflammation-related indexes were analyzed, and the receiver operating characteristic curve was used to evaluate its diagnostic value in gout. THP-1 cells were used to construct a inflammation model of acute gout, overexpressing LRRC77P, and RT-qPCR, Western blot, and ELISA were used to detect LRRC77P, autophagy-related genes (ATG16L1, LC3-II), and inflammation-related cytokines [Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, tumor necrosis factor α (TNF-α), IL-10, transforming growth factor β1 (TGF-β1), IL-37]. **Results:** There were statistically significant differences in all laboratory indicators except for age, absolute neutrophil count, and aspartate aminotransferase among the groups ($P<0.05$). LRRC77P was lower in the active gout (AG) group than in the inactive gout(IG) and HC (healthy control) groups, respectively ($P<0.001$), and the area under curve of receiver operating characteristic curve (95% *CI*) for LRRC77P was 0.740 (0.654, 0.826), and Spearman's correlation analysis showed that the negative correlation was found between LRRC77P and white blood cell, absolute neutrophil count, absolute monocyte count in the AG group ($P<0.05$). In the inflammation model of acute gout: after overexpression of LRRC77P, ATG16L1, LC3-II mRNA and protein expression levels were significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), IL-1β, IL-6, TNF-α mRNA and IL-1β and IL-6 protein

基金项目: 国家自然科学基金(81974250);川北医学院附属医院揭榜挂帅项目(2022JB004)
作者简介: 王鹏(1987-),男,硕士,主治医师。E-mail:261035413@163.com
通讯作者: 张全波,博士,教授。E-mail:quanbozhang@126.com

concentration were lower than that in the control group ($P<0.05$), IL-10, TGF-β1 mRNA and protein concentration were higher than that of control group ($P<0.05$). **Conclusion**: LncRNA LRRC77P promotes ATG16L1-dependent autophagy and alleviates inflammation in a gout cell model.

【**Key words**】 LRRC77P; Gout; Autophagy; Inflammation

痛风是由单钠尿酸盐晶体(monosodium urate, MSU)异常沉积于组织或器官继而导致组织损伤的一组临床症候群,反复发作可导致慢性滑膜炎、尿酸性肾病、肾衰竭等[1]。据报道[2],痛风的发病率和患病率逐年升高,全球痛风的患病率为 1% ~4%,发病率为 0.1 ~0.3%。痛风已经成为高血压、冠心病、糖尿病、慢性肾病的独立危险因素[3-4],严重威胁人类健康。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度大于 200 个核苷酸的 RNA,可与 RNA、DNA 和蛋白质等相互作用调控细胞的发育、分化、凋亡等[5],影响疾病的发生发展[6]。自噬是一系列维持细胞内稳态的溶酶体过程,参与调控免疫、代谢、炎症等诸多方面,是机体的一种自我保护机制[7]。研究已证实 lncRNA 可以通过调控自噬参与疾病的发生[8]。本课题组前期研究发现 lncRNA LRRC77P 可能与痛风炎症相关[9],本研究旨在探讨 LRRC77P 在痛风患者中的表达及对自噬与炎症的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

人外周血淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物科技公司。尿酸购自美国 Sigma-Aldrich 公司。TRIzol 及逆转录试剂购自日本 Takara 公司。基因引物序列由上海生工生物公司合成。兔抗 GAPDH、白细胞介素(interleukin, IL)1β、微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)、自噬相关 16 样蛋白 1(autophagy-related 16-like 1, ATG16L1)及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 购自美国 Cell Signaling 公司。THP-1 细胞株购自普诺赛公司,LRRC77P 慢病毒过表达载体由赛业生物科技公司提供。IL-1β、IL-6、IL-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)β1 ELISA 试剂盒购自武汉菲恩公司。酶标仪、PCR 操作系统 CFX96 及凝胶成像系统均购自美国 Bio-Rad 公司。

1.2 研究对象

选择 2022 年 1 月至 2022 年 12 月在川北医学院附属医院收治的 100 例成年原发性痛风患者为研究对象,急性期痛风(AG)组、间歇期痛风(IG)组患者各 50 例。所有患者均符合 2015 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟制订的痛风分类标准。选取同期健康体检中心的成年健康男性志愿者 50 名作为健康对照(HC)组。本研究得到川北医学院附属医院医学伦理委员会审查批准(2022ER327-1),所有参与者均知情同意。

1.3 样本处理及 MSU 晶体制备

采用 Ficoll-Hypaque 密度梯度离心法从外周静脉血中分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs),用于后续实验。按文献[10]方法制备 MSU 晶体。

1.4 细胞培养及造模

THP-1 细胞加入 1640 完全培养基,置于加湿培养箱中培养,采用半定量或离心换液。按 1×10^6/孔铺板于 6 孔板,生长融合约 80% 时用100 ng/mL 佛波酯诱导 48 h 贴壁,加入 MSU 混悬液至终浓度 100 μg/mL 刺激 6 h。收集细胞及上清液用于下一步试验。

1.5 RNA 提取及 RT-qPCR 检测

用 TRIzol 试剂提取总 RNA,按照逆转录试剂说明书逆转合成 cDNA,以其为模板用于 PCR 扩增。目的基因 Ct 值减去内参基因 Ct 值为 ΔCt,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 为目的基因相对表达量。见表 1。

表 1 基因引物序列

基因名称	正向引物序列(5′-3′)	反向引物序列(5′-3′)
β-actin	CTCCATCCTGGCCTCGCTGT	GCTGTCACCTTCACCGTTCC
LRRC77P	AGGAAGGCTAGGCTCACTGCATAC	GCACCTGGTAGACATGGGACATTC
ATG16L1	CCTTTCTGGGTTTAAGTCCAGG	TCTGGGACATTCGATCAGAGAG
LC3-II	GCTCGTAGTGTCCGCGAT	AACATGAGCGAGTTGGTCAAG
IL-1β	GCCAGTGAAATGATGGCTTATT	AGGAGCACTTCATCTGTTTAGG
TNF-α	CCTCTCTCTAATCAGCCCTCTG	GAGGACCTGGGAGTAGATGAG
IL-6	ACTCACCTCTTCAGAACGAATTG	CCATCTTTGGAAGGTTCAGGTTG
IL-10	GGGTTGCCAAGCCTTGTCTGAG	CCTTGATGTCTGGGTCTTGGTTCTC
TGF-β1	TACCTGAACCCGTGTTGCTCTC	GTTGCTGAGGTATCGCCAGGAA
IL-37	GTCATCCATCCCTTCAGC	CCCCAACAGGCTCATTAC

1.6 蛋白免疫印迹(Western blot)

按照文献[9]进行 Western blot 操作。用 Image Lab 软件对条带灰度值进行定量,目的蛋白与 GAPDH 蛋白的比值为相对表达量。

1.7 酶联免疫吸附试验(ELISA)

使用 ELISA 试剂盒检测 IL-1β、IL-6、IL-10、TGF-β1 的蛋白浓度,按照说明书操作绘制标准曲线,计算样本表达量。

1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采

用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,非正态分布资料采用[$M(P_{25},P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 或 Kruskal-Wallis H 检验,进一步组间两两比较采用 LSD-t 或 Dunnett's T3 检验。相关采用 Spearman 相关性分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　痛风患者及健康受试者的实验室检测指标比较

各组对象年龄、中性粒细胞绝对值(ALC)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)差异无统计学意义($P>0.05$)。各组 WBC、ANC、SUA 比较:AG 组 > IG 组 > HC 组($P<0.05$);AG 组 AMC、PLT、Crea、LDL-C 高于 HC 组($P<0.05$);HC 组 ALT、GGT、TG、TC、VLDL-C 均低于 IG 组和 HC 组($P<0.05$);eGFR、HDL-C 均高于 IG 组和 HC 组($P<0.05$)。见表 2。

2.2　LRRC77P 在痛风患者与健康受试者 PBMCs 中的表达差异

AG 组 LRRC77P 表达水平均低于 IG 组和 HC 组($P<0.001$)。见图 1A。受试者工作特征(ROC)曲线评价 LRRC77P 在痛风中的诊断价值,曲线下面积(AUC)(95% CI)为 0.740(0.654,0.826)。见图 1B。

表 2　痛风患者与健康受试者的实验室检测指标比较[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

指标	AG 组	IG 组	HC 组	F/H 值	P 值
WBC($\times10^9$/L)	8.39±1.96*#	7.09±1.95#	6.29±1.22	18.390	<0.001
ANC($\times10^9$/L)	5.54(4.63,6.18)*#	4.25(3.72,4.94)#	3.48(2.96,4.08)	47.520	<0.001
ALC($\times10^9$/L)	2.19(1.49,2.54)	1.87(1.50,2.61)	2.18(1.73,2.49)	0.621	0.733
AMC($\times10^9$/L)	0.59(0.38,0.60)*#	0.41(0.30,0.51)	0.34(0.29,0.44)	21.260	<0.001
PLT($\times10^9$/L)	233.20±80.67#	214.50±61.19	190.50±51.60	5.308	<0.01
AST(U/L)	24.00(19.00,32.50)	24.50(19.75,33.25)	22.00(19.75,25.00)	4.356	0.113
ALT(U/L)	29.00(18.75,47.50)#	29.50(20.50,56.25)#	19.50(14.00,27.00)	19.760	<0.001
GGT(U/L)	40.50(21.00,66.00)#	39.00(23.65,68.00)#	19.00(14.00,31.00)	25.640	<0.001
SUA(mol/L)	501.70±133.70*#	450.10±113.50#	355.00±41.14	25.580	<0.001
Crea(mol/L)	82.20(75.55,95.05)#	78.95(72.38,91.25)	76.20(67.58,82.13)	11.330	<0.01
eGFR(mL/min·1.73m^2)	89.05±20.11#	90.51±20.86#	101.30±18.91	5.641	<0.01
TG(mol/L)	1.69(1.22,2.31)#	1.83(1.42,2.97)#	1.11(0.86,1.68)	27.060	<0.001
TC(mol/L)	5.06(4.50,5.71)#	5.11(4.10,5.48)#	4.35(3.86,5.06)	10.780	<0.01
HDL-C(mol/L)	1.06(1.00,1.24)#	1.08(0.90,1.20)#	1.23(1.13,1.58)	19.310	<0.001
LDL-C(mol/L)	3.08(2.51,3.57)#	3.08(2.39,3.52)	2.65(2.17,3.10)	8.249	<0.01
VLDL-C(mol/)	0.72(0.49,0.96)#	0.80(0.67,1.16)#	0.49(0.39,0.58)	32.500	<0.001

*$P<0.05$,与 IG 组相比;#$P<0.05$,与 HC 组相比。

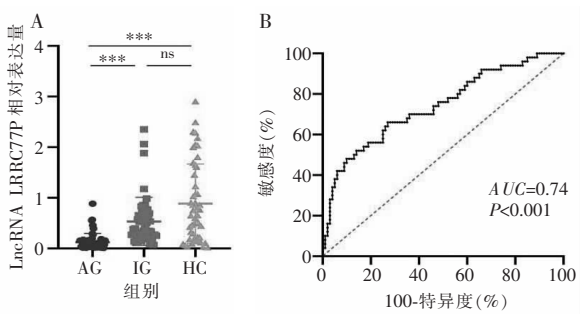


图 1　LRRC77P 在 AG、IG 及 HC 组中的表达及 ROC 曲线

A. RT-qPCR 检测 LRRC77P 在各组中的表达;B. LRRC77P 评价痛风的 ROC 曲线。***$P<0.001$,ns $P>0.05$。

2.3　急性痛风患者 LRRC77P 表达与炎症指标的相关性分析

相关性分析结果显示:LRRC77P 表达水平与白细胞、中性粒细胞绝对值、单核细胞绝对值均呈负相关关系($P<0.05$)。见表 3。

表 3　急性痛风患者 LRRC77P 表达与部分炎症指标相关性分析

LRRC77P	WBC	ANC	ALC	AMC	PLT	SUA
r 值	-0.314	-0.366	-0.040	-0.464	-0.014	-0.263
P 值	<0.05	<0.01	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05

2.4　急性痛风炎症细胞模型建立

利用 MSU 晶体刺激佛波酯诱导的 THP-1 巨噬细胞,建立急性痛风炎症细胞模型。RT-qPCR、Western blot 及 ELISA 技术检测模型中 IL-1β mRNA 及蛋白表达水平。IL-1β mRNA 及蛋白表达水平在 MSU 组显著高于 PBS 组($P<0.01$);细胞培养基上清液中 IL-1β 蛋白浓度在 MSU 组显著高于 PBS 组($P<0.001$)。表明体外急性痛风炎症细胞模型成功建立。见图 2。

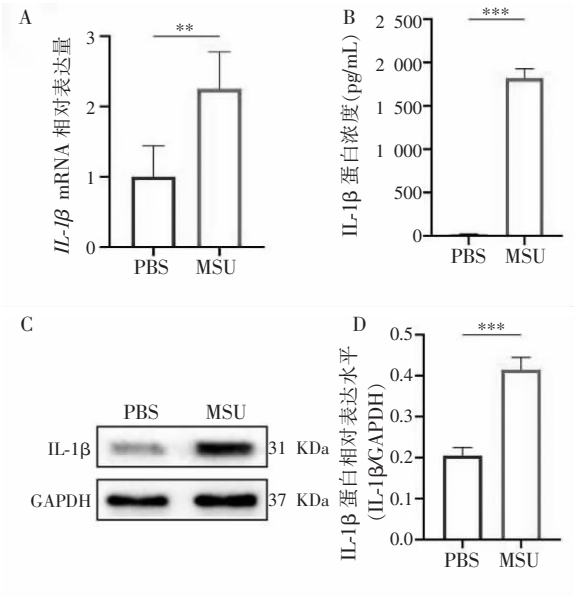


图 2 急性痛风炎症细胞模型的建立

A. RT-qPCR 检测 IL-1β 在两组中的表达;B. ELISA 检测 IL-1β 在两组中的表达;C-D. Western blot 检测 IL-1β 在两组中的表达水平及分析。**P<0.01;***P<0.001。

2.5 LRRC77P 对痛风炎症细胞模型中自噬及炎症的影响

2.5.1 LRRC77P 过表达效果验证及对自噬相关基因 ATG16L1、LC3-II 的影响 LRRC77P 组在稳定转染 LRRC77P 的 THP-1 细胞中表达较对照(Control)组显著增高(P<0.001)。见图 3A。LRRC77P 组自噬相关蛋白 ATG16L1、LC3-II mRNA 表达水平较 Control 组增加(P<0.05)。见图 3B-C。ATG16L1、LC3-II 蛋白表达水平较 Control 组增加(P<0.05)。见图 3D-F。

2.5.2 过表达 LRRC77P 对炎症相关细胞因子的影响 RT-qPCR 检测在过表达 LRRC77P 的痛风炎症细胞模型中 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-10、TGF-β1、IL-37 等细胞因子表达。过表达 LRRC77P 后,IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA 较 Control 组显著降低(P<0.05),IL-10、TGF-β1 mRNA 表达水平较 Control 组显著升高(P<0.05),IL-37 mRNA 表达水平在两组间差异无统计学意义(P>0.05)。见表 4。

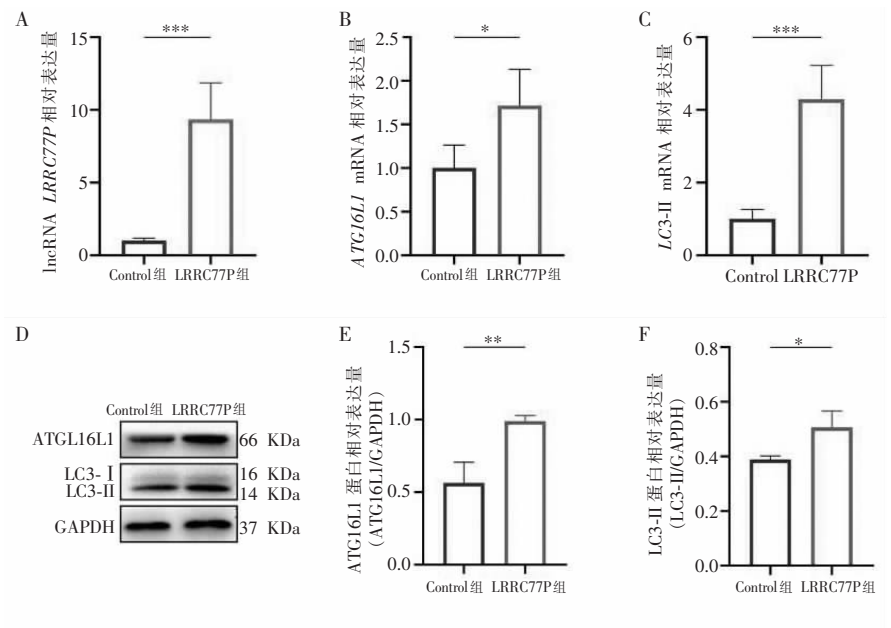


图 3 LRRC77P 过表达效果及对痛风炎症细胞模型中自噬相关基因的影响

A-C. RT-qPCR 检测 LRRC77P、ATGL16L1、LC3-II 在两组中的表达;D-F. Western blot 检测 ATGL16L1、LC3-II 在两组中表达水平及分析。*P<0.05;**P<0.01;***P<0.001。

表 4 LRRC77P 对痛风炎症细胞模型中炎症相关细胞因子 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α	IL-10	TGF-β1	IL-37
Control 组	1.00±0.15	1.00±0.35	1.00±0.18	1.00±0.14	1.00±0.80	1.00±0.81
LRRC77P 组	0.69±0.16	0.52±0.28	0.60±0.15	1.95±0.37	2.48±0.94	1.45±0.99
t 值	3.150	2.403	3.776	5.453	2.682	0.786
P 值	0.014	0.043	<0.001	<0.001	0.028	0.455

采用 ELISA 试剂盒检测各组细胞培养基上清液中部分细胞因子的蛋白浓度。其中,LRRC77P 组 IL-1β、IL-6 蛋白浓度较 Control 组显著降低(P<0.001),IL-10、TGF-β1 蛋白浓度较 Control 组显著升高(P<0.05)。见表 5。

表 5 过表达 LRRC77P 对痛风细胞模型中炎症相关细胞因子蛋白浓度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β	IL-6	IL-10	TGF-β1
Control 组	1 091.00±40.10	427.30±26.69	27.84±3.90	271.40±15.30
LRRC77P 组	659.80±91.76	217.30±21.23	37.39±3.61	395.50±42.58
t 值	7.453	10.660	3.115	4.752
P 值	<0.001	<0.001	0.036	0.009

3　讨论

痛风作为一种常见的炎症性疾病,但其治疗现状却不容乐观,超过一半的患者未坚持长期规范治疗[11],导致急性痛风反复发作。既往研究[12]证实痛风炎症的反复发生会导致关节慢性损伤。因此,阻断各种原因导致的炎症可能是痛风治疗的策略之一。本研究中痛风患者血尿酸水平在急性期显著高于间歇期,间歇期高于健康受试者,而高水平的血尿酸可以激活机体炎症促进痛风急性发作[13]。Gaffo[14]研究也发现血尿酸水平与痛风发作风险密切相关。因此,积极控制血尿酸水平可能有助于减少痛风发作。血小板在一定程度上可以反映机体炎症水平[15]。本研究发现急性期痛风患者血小板计数明显高于健康受试者,这提示血小板或有助于评估痛风患者炎症状态。

本研究中痛风患者 LRRC77P 表达水平显著低于健康受试者,而在急性期进一步低于间歇期。LRRC77P 在痛风不同阶段表达不同,提示其可能参与了痛风的发生发展过程。LRRC77P 区分痛风与健康受试者的 *AUC* 为 0.74,表明 LRRC77P 对痛风有较高诊断价值,有作为痛风诊断生物标志物的潜力。相关性分析显示 LRRC77P 与急性期痛风患者的白细胞计数、中性粒细胞绝对值等炎症相关指标呈负相关关系,提示 LRRC77P 可能通过某种机制参与负性调控痛风炎症。Qing 等[16]研究发现 lncRNA 在痛风中存在显著差异表达,并富集于炎症等信号通路。ATG16L1 是自噬过程的关键蛋白,与 ATG5-ATG12 复合物结合形成 ATG5-ATG12-ATG16L1 铰链复合体,促进磷脂酰乙醇胺与 LC3 结合,有助于自噬体形成[17],ATG16L1 的缺失则会导致自噬功能障碍[18]。LC3 被视为自噬体形成的特异性标志物,由于 LC3-I 对反复冻融更为敏感,蛋白容易降解,常导致 LC3-I 不易被检测,因此可采用 LC3-II 与 GAPDH 的比值评估自噬水平[19]。本研究在痛风炎症细胞模型中,过表达 LRRC77P 发现 ATG16L1、LC3-II mRNA 及蛋白表达增加,促炎细胞因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 表达降低,抗炎细胞因子 IL-10、TGF-β1 表达增加。这表明过表达 LRRC77P 促进了 ATG16L1 依赖性自噬,降低促炎细胞因子水平,增加抗炎细胞因子水平,抑制痛风细胞模型炎症。

综上,lncRNA LRRC77P 能促进 ATG16L1 依赖性自噬,缓解痛风细胞模型炎症。

参考文献

[1] Mei Y, Dong B, Geng Z, *et al*. Excess uric acid induces gouty nephropathy through crystal formation: a review of recent insights [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 911968.

[2] Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities [J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2020, 50(3S): S11 – S16.

[3] Gao Q, Cheng X, Merriman TR, *et al*. Trends in the manifestations of 9754 gout patients in a Chinese clinical center: a 10-year observational study [J]. Joint Bone Spine, 2021, 88(6): 105078.

[4] Cipolletta E, Tata LJ, Nakafero G, *et al*. Association between gout flare and subsequent cardiovascular events among patients with gout [J]. JAMA, 2022, 328(5): 440 – 450.

[5] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs [J]. Cell, 2018, 172(3): 393 – 407.

[6] Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, *et al*. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics [J]. Nature Reviews Genetics, 2024, 25(3): 211 – 232.

[7] Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism [J]. Immunity, 2021, 54(3): 437 – 453.

[8] Lei HT, Wang JH, Yang HJ, *et al*. LncRNA-mediated cell autophagy: an emerging field in bone destruction in rheumatoid arthritis [J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2023, 168: 115716.

[9] 黄玉琴,谢艳,李涛,等. MiR-182-5p 和自噬在外周血单个核细胞和 THP-1 细胞痛风性关节炎模型炎症反应中的研究 [J]. 川北医学院学报,2021,36(9):1225 – 1231.

[10] 王鹏,黄玉琴,雷天意,等. 抗 IL-17A 单抗调控痛风自噬及痛风炎症的机制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2024, 37(3): 298 – 305, 315.

[11] Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2020, 16(7): 380 – 390.

[12] 吴华香,陈莫. 痛风性关节炎急、慢性炎症发病的分子机制研究 [J]. 浙江医学,2023,45(17):1793 – 1797,1806.

[13] Spiga R, Marini MA, Mancuso E, *et al*. Uric acid is associated with inflammatory biomarkers and induces inflammation via activating the NF-κB signaling pathway in HepG2 cells [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2017, 37(6): 1241 – 1249.

[14] Gaffo AL. Serum urate and its association with gout flares [J]. JAMA, 2024, 331(5): 393 – 394.

[15] Cohen E, Margalit I, Shochat T, *et al*. Markers of chronic inflammation in overweight and obese individuals and the role of gender: a cross-sectional study of a large cohort [J]. Journal of Inflammation Research, 2021, 14: 567 – 573.

[16] 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): e0232918.

[17] Zhou Y, Manghwar H, Hu W, *et al*. Degradation mechanism of autophagy-related proteins and research progress [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(13): 7301.

[18] Gammoh N. The multifaceted functions of ATG16L1 in autophagy and related processes [J]. Journal of Cell Science, 2020, 133(20): jcs249227.

[19] Mizushima N, Yoshimori T. How to interpret LC3 immunoblotting [J]. Autophagy, 2007, 3(6): 542 – 545.

(**收稿日期**:2024 – 08 – 21　　**修回日期**:2024 – 09 – 02)