

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.04.004

❖ 基础研究 ❖

高尿酸血症患者外周血 miRNA 表达谱的分析及 ceRNA 网络构建

苟海梅^{1,2}, 万需春¹, 郭伟琦³, 邓璐¹, 彭元洪³, 钟晓武^{1,2,4}

(川北医学院, 1. 附属医院检验科; 2. 医学检验系; 3. 临床医学院; 4. 转化医学研究中心, 四川南充 637007)

【摘要】目的: 探讨高尿酸血症 (HUA) 患者外周血 miRNA 表达谱及 ceRNA 网络构建。**方法:** 对 5 例 HUA 患者及 5 名体检健康者外周血单个核细胞 miRNA 表达水平进行检测并测序, 筛选出差异常表达的 miRNA 分子。利用 miRwalk、miRBD、miRTarBase 和 targetscan 数据库预测 miRNA 的靶基因; circbank 数据库预测 circRNA-miRNA 的靶向结合关系。通过 DAVID 和 Metascape 数据库对靶基因的基因功能和通路富集分析。利用 Cytoscape 构建主要信号通路的 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络。**结果:** 在 HUA 患者与体检健康者中, 共发现 47 种已知 miRNA 和 4 种新 miRNA 差异表达, 其中已知差异表达 miRNA 有 25 种上调, 22 种下调。差异表达 miRNA 的靶基因主要富集在癌症和细胞衰老相关信号通路。基于 ceRNA 理论构建的癌症相关信号通路 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 涉及 96 个 circRNA 节点、13 个 miRNA 节点及 212 个 mRNA 节点。**结论:** HUA 患者外周血 miRNA 表达谱与健康体检者存在差异, 且差异表达 miRNA 靶基因与癌症的发生发展密切相关; 癌症相关信号通路 circRNA-miRNA-mRNA 的网络构建有助于挖掘 HUA 参与肿瘤的发生发展的潜在机制, 可为进一步研究其与肿瘤的相关性提供新的研究方向和依据。

【关键词】 高尿酸血症; miRNA; ceRNA; miRNA 测序

【中图分类号】 R589.7 **【文献标志码】** A

Analysis of miRNA expression profile of hyperuricemia in peripheral blood and the construction of ceRNA network

GOU Hai-mei^{1,2}, WAN Pei-chun¹, GUO Wei-qi³, DENG Lu¹, PENG Yuan-hong³, ZHONG Xiao-wu^{1,2,4}

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. Department of Laboratory Medicine; 3. Clinical Medical College; 4. Translational Medicine Research Center, North Sichuan Medical College, Nanchong 637007, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the analysis of miRNA expression profile of hyperuricemia (HUA) in peripheral blood and the construction of ceRNA network. **Methods:** The expression levels of miRNA in peripheral blood mononuclear cells of 5 patients with hyperuricemia and 5 normal controls were detected and sequenced, and the differentially expressed miRNA were screened out. miRNA target genes were predicted by miRwalk, miRBD, miRTarBase and TargetsCan databases, and circRNA-miRNA targeting binding relationship were predicted by circbank database. Gene function and pathway enrichment of target genes were analyzed by DAVID and Metascape database. The circRNA-miRNA-mRNA regulatory network of major signaling pathways was constructed by Cytoscape. **Results:** A total of 47 miRNA and 4 novel miRNA were differentially expressed between the hyperuricemia group and the normal control group. In differentially expressed known miRNA, 25 miRNA were up-regulated and 22 were down-regulated. The target genes of differentially expressed miRNA were mainly enriched in pathway in cancer and cellular senescence signaling pathways. The circRNA-miRNA-mRNA regulatory network of pathway in cancer was constructed based on ceRNA theory, including 96 circRNA nodes, 13 miRNA nodes and 212 mRNA nodes. **Conclusion:** The expression profile of miRNA in peripheral blood of hyperuricemia group is different from that of normal control group. The target genes of differentially expressed miRNA are closely related to the occurrence and development of cancer. The construction of circRNA-miRNA-mRNA network of pathway in cancer is helpful to explore the potential mechanism of hyperuricemia involved in the occurrence and development of tumor, and it provides a new research direction and basis for further research on the correlation between hyperuricemia and tumor in the future.

【Key words】 Hyperuricemia; miRNA; ceRNA; miRNA sequencing

基金项目: 四川省南充市市校科技战略合作项目 (22SXQT0290); 川北医学院科技发展计划项目 (CBY21-QA01)

作者简介: 苟海梅 (1991-), 女, 硕士, 技师。E-mail: 380298669@qq.com

通讯作者: 钟晓武。E-mail: zwx_strive@163.com

高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是由嘌呤代谢紊乱引起血尿酸浓度升高的代谢性疾病。随着生活方式及饮食结构的改变, HUA 的患病率逐年增高, 并呈年轻化趋势。从 2001 年到 2017 年, 中国 HUA 的患病率从 8.5% 上升至 18.4%, 但近几年已维持在相对稳定水平^[1]。HUA 已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病, 除可引起痛风外, 还与肾脏、心脑血管、内分泌代谢疾病等的发生发展相关, 严重威胁人类健康^[2-4]。目前 HUA 被认为是由环境因素和遗传因素相互作用的代谢性疾病, 但其发病机制仍不十分清楚, 探究其分子遗传发病机制已成为 HUA 的研究热点, 现有研究^[5-6]表明多个基因位点与 HUA 易感性相关。miRNA 是一类长度约 22 nt 的高度保守的非编码 RNA, 具有转录后调控基因表达的功能, 其表达具有特异性, 在疾病状态与正常组织的 miRNA 表达谱存在差异^[7], 但目前鲜有 HUA 外周血 miRNA 表达的相关研究。本研究基于 miRNA 测序对 HUA 患者和健康体检者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear Cell, PBMC) miRNA 表达谱进行分析, 筛选差异表达 miRNA 分子, 并进一步探讨差异表达 miRNA 在 HUA 的可能调控机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取川北医学院附属医院性别及年龄配对的 5 例 HUA 患者和 5 名体检健康者为研究对象。所纳入 HUA 患者均符合无症状 HUA 的诊断标准, 既正常嘌呤饮食状态下, 非同日两次空腹血尿酸水平: 男性 > 420 $\mu\text{mol/L}$, 女性 > 360 $\mu\text{mol/L}$, 且没有痛风发作^[8]。该实验通过北医学院附属医院伦理委员会的同意与支持 (2015-EA-016), 受试者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 PBMC 中 RNA 提取 采用 Ficoll-Hypaque 密度梯度法分离 PBMC; Trizol 试剂 (Invitrogen, Grand Island, NY, USA) 提取和纯化 RNA, 并经 Nanodrop ONE 测定, 其 OD260/280 应 1.8, OD260/230 应 1.5; 经 Agilent 2100 bioanalyzer 电泳检测, RNA 样本条带应完整清晰且无明显弥散或拖尾。

1.2.2 miRNA 测序 按照 Illumina 公司提供的标步骤进行测序流程, miRNA 测序文库制备采用 TruSeq Small RNA Sample Prep Kits (IlluminaUSA) 试剂盒, 对构建好的文库采用 Illumina HiSeq 2500 测序平台进行测序 (由杭州联川生物技术有限公司完成)。

1.2.3 差异 miRNA 筛选 采用 *t* 检验和差异倍数 (fold_change) 进行两组差异表达基因分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 以两倍设定为 Fold change 的阈值, 即 $\log_2(\text{fold_change})$ 的绝对值 > 1, 最后根据 $\log_2(\text{fold_change})$ 和 *P* 值筛选差异表达的 miRNA。

1.2.4 miRNA 靶基因及 circRNA 预测 采用 miRwalk、miRBD、miRTarBase 和 targetsCan 四个靶基因预测数据库分别预测差异表达 miRNA 的靶基因, 为降低数据库预测结果的的假阳性率, 取 4 个数据库的交集作为预测结果。利用 STRING 数据库对预测的靶基因进行蛋白质相互作用 (protein protein interaction, PPI) 分析, 结合 cytoscape 3.7.2 软件的 CytoHubba 插件筛选 Top20 的关键核心基因节点。采用 circbank 数据库预测调控差异表达 miRNA 的 circRNA。

1.2.5 miRNA 靶基因功能和富集通路分析 通过 DAVID 数据库和 Metascape 数据库进行差异表达 miRNA 靶基因的基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析, 筛选出主要的功能及信号通路。GO 分析又包括生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF)。

1.2.6 ceRNA 网络构建 通过差异表达 miRNA 的靶基因进行功能富集和通路分析, 得到相关主要的 pathway 及其所属基因, 利用 cytoscape 3.7.2 构建 circRNA-miRNA-mRNA 网络图, 以期从整体上直观反应及挖掘 circRNA、miRNA、mRNA 互作调控关系。

2 结果

2.1 miRNA 差异表达谱

5 例 HUA 患者和 5 名体检健康者的 PBMC 测序共筛选出 51 种差异表达的 miRNA, 其中已知 miRNA 47 种和新的 miRNA 4 种, 而差异表达已知 miRNA 中, 上调的有 25 种, 下调的有 22 种; 差异表达新的 miRNA 中, 上调和下调的各两种。见表 1 及表 2。

2.2 差异表达 miRNA 靶基因及 circRNA 预测

采用 miRwalk、miRBD、miRTarBase 和 targetsCan 数据库共同预测差异表达 miRNA 的靶基因, 取交集最终得到 1 858 个 mRNA。通过 STRING 数据库和 cytoscape 软件的 CytoHubba 插件对靶基因的 PPI 进行分析, 筛选出关键核心基因节点有 TP53、CCND1、CTNBN1、AKT1、JUN、PTEN、SRC、VEGFA、NOTCH1、ESR1 等。此外, 通过 circbank 数据库共预测出 260 个 circRNA 参与差异表达 miRNA 的调控。见图 1。

表 1 HUA 患者与体检健康者差异表达的已知 miRNA

miRNA	序列	log ₂ (fold_change)	P 值	表达 类型
hsa-miR-19b-1-5p	AGTTTTCAGGTTTCATCCAGC	1.01	0.014	上调
hsa-miR-29a-5p	ACTGATTTCTTTGGTGTCAGA	1.04	0.011	上调
hsa-miR-15a-5p	TAGCAGCACATAATGTTTGTG	1.05	0.020	上调
hsa-miR-29b-3p	TAGCACCATTGAAATCAGTGTT	1.06	0.026	上调
hsa-miR-6503-5p	AGGTCTGCATTCAAATCCCCAGT	1.07	0.017	上调
hsa-miR-296-5p	AGGGCCCCCTCAATCTCTGT	1.07	0.046	上调
hsa-miR-877-3p	TCCTCTTCTCCCTCTCCAGT	1.09	0.037	上调
hsa-miR-7109-3p	CAAGCCTCTCCTGCCCTCCAGT	1.10	0.010	上调
hsa-miR-34a-5p	TGGCAGTGTCTTAGCTGGTGT	1.11	0.012	上调
hsa-miR-187-3p	TCGTGTCTGTGTTCAGCCGGT	1.12	0.033	上调
hsa-miR-5187-3p	ACTGAATCTCTTTTCTCTCAGT	1.21	0.012	上调
hsa-miR-33b-5p	GTGCATTGTCTGTGCATTG	1.24	0.046	上调
hsa-miR-29b-1-5p	GCTGGTTTCATATGGTGGTTAGA	1.28	0.041	上调
hsa-miR-138-5p	AGCTGGTGTGTGAATCAGGCCG	1.41	0.003	上调
hsa-miR-4521	GCTAAGGAAGTCTGTGCTCAGTTT	1.49	0.020	上调
hsa-miR-5586-3p	CAGAGTGACAAGCTGGTTAAAG	1.58	0.001	上调
hsa-miR-489-3p	GTGACATCACATATACGGCAGC	1.63	0.046	上调
hsa-miR-129-1-3p	AAGCCCTTACCCAAAAAAGT	1.91	0.010	上调
hsa-miR-545-3p	ATCAGAAACATTATTATGTGTGA	1.97	0.024	上调
hsa-miR-3607-5p	GCATGTGATGAAGCAAATCAGTAT	2.06	0.046	上调
hsa-miR-4724-3p	AAGTACCTTCTGGTTCAGCTAGT	2.33	0.024	上调
hsa-miR-1911-5p	TGAGTACCGCCATGTCTGTTGGG	2.40	0.034	上调
hsa-miR-4783-3p	CCCCGGTGTGGGGCGCGTCTGT	3.05	0.009	上调
hsa-miR-6780b-3p	TCCTTGTCTCTTTCCTAG	4.22	0.003	上调
hsa-miR-548d-3p	CAAAAACCACAGTTTCTTTTGTCT	4.56	0.049	上调
hsa-miR-4743-5p	TGGCCGGATGGGACAGGAGGC	-2.70	0.004	下调
hsa-miR-3677-3p	CTCGTGGGCTCTGGCCACGGCC	-2.59	0.009	下调
hsa-miR-6721-5p	TGGGCAGGGGCTTATTAGTAGT	-2.33	0.028	下调
hsa-miR-3944-5p	TGTGCAGCAGGCCAACCCGAGA	-2.13	0.002	下调
hsa-miR-197-5p	CGGCTAGAGAGGGCAGTGGGAGG	-2.01	0.032	下调
hsa-miR-5697	AACTAGTTTCATGATAAAGGGT	-1.96	0.005	下调
hsa-miR-4640-3p	CACCCCTGTTTCTCTGGCCACT	-1.83	0.031	下调
hsa-miR-873-3p	CAGACTGATGATTCCCGGGA	-1.76	0.038	下调
hsa-miR-375(-3P)	TTTGTTCGTTCCGCTCGCGTGA	-1.74	0.025	下调
hsa-miR-4639-5p	TTGCTAAGTAGGCTGAGATTGA	-1.74	0.037	下调
hsa-miR-504-5p	AGACCCCTGCTCTGCATCTATC	-1.71	0.002	下调
hsa-miR-874-3p	CTGCCCTGGCCGAGGACCGGAC	-1.66	0.023	下调
hsa-miR-584-3p	TCAGTTCCAGGCCAACCCAGGCT	-1.55	0.023	下调
hsa-miR-580-3p	TTGAGAATGATGAATCATTAGG	-1.45	0.036	下调
hsa-miR-4690-3p	GCAGCCAGCTGAGGCCTCTGA	-1.33	0.033	下调
hsa-miR-940	AAGGCAGGGCCCCGCTCCCT	-1.32	0.044	下调
hsa-miR-6516-3p	ATCATGTATGATACTGCAAACA	-1.27	0.047	下调
hsa-miR-939-5p	TGGGGAGCTGAGGCTCTGGGGTGT	-1.18	0.037	下调
hsa-miR-548al	AAACGGCAATGACTTTTGTACT	-1.13	0.034	下调
hsa-miR-181c-3p	ACCATCGACCGTTGAGTGGACC	-1.04	0.027	下调
hsa-miR-5188	ATCGGACCATTTAAACCCGAGA	-1.04	0.042	下调
hsa-miR-4444	TGAACTCGAGTTGGAAGAGGCCA	-1.00	0.050	下调

表 2 HUA 患者与体检健康者中差异表达的新 miRNA

miRNA	序列	log ₂ (fold_change)	P 值	表达 类型
hsa-mir-7846-p3	TAGCGAGCGCAGCGGAGCCTG	-3.14	0.044	下调
hsa-mir-6125-p3	AGGCGGAGCGCGGATCTG	-3.14	0.011	下调
hsa-mir-320e-p3_1ss19GA	GAAAAGCTGGGTTGAGAAA	2.77	0.031	上调
hsa-mir-548f-4-p5_1s23CT	TTAGCTGGTGCAAAAGTAATAT	3.25	0.048	上调

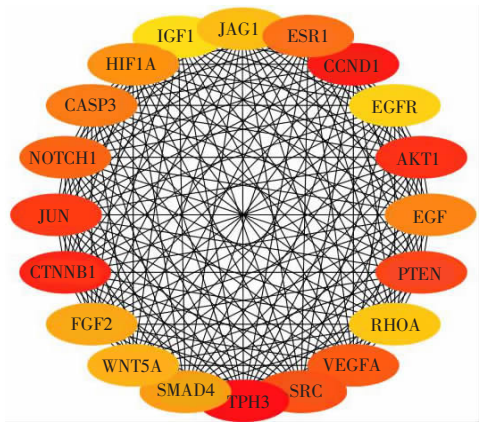


图 1 miRNA 靶基因 TOP 20 个节点的 PPI 网络图
节点颜色越深表示得分越高。

2.3 差异表达 miRNA 的功能

基于 DAVID 数据库的 GO 及 KEGG 通路富集分析结果显示,差异表达 miRNA 靶基因主要富集在癌症、细胞衰老及 P53 相关信号通路;转录调控、细胞迁移及蛋白磷酸化等生物学过程。基于 Metascape 数据库的 GO 及 KEGG 通路富集分析结果,差异表达 miRNA 靶基因主要富集在癌症和细胞衰老相关信号通路,参与细胞粘附、蛋白磷酸化、细胞迁移、生长调控、细胞扩散、细胞定植等生物学过程。综合 DAVID 和 Metascape 数据库分析结果,提示 HUA 中差异表达 miRNA 的靶基因可能与癌症的发生发展相关。见图 2 及图 3。

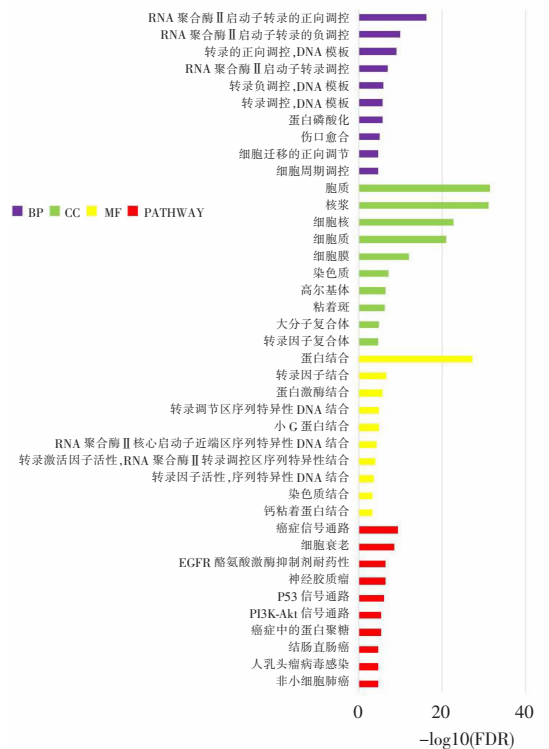


图 2 基于 DAVID 数据库的 miRNA 靶基因 GO 及 KEGG 通路富集图

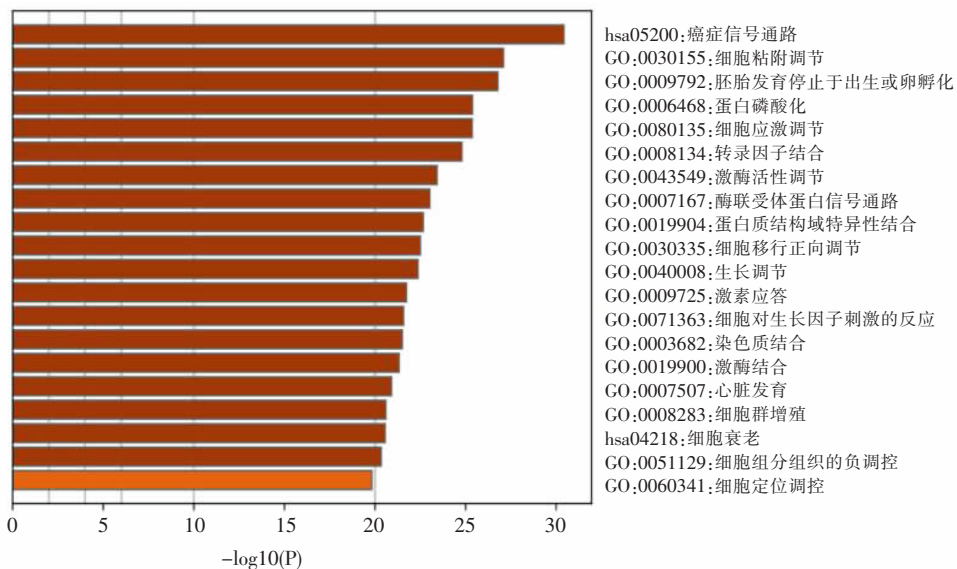


图 3 基于 Metascape 数据库的 miRNA 靶基因 GO 及 KEGG 通路富集图

2.4 ceRNA 网络构建

在 HUA 患者差异表达 miRNA 的靶基因中, Metascape 数据库显示共有 240 个 mRNA 富集在 pathway in cancer 的信号通路, 主要与 13 个 miRNA 相关。应用 Cytoscape 3.7.2 构建 pathway in cancer 信号通路的 circRNA-miRNA-mRNA 网络图, 网络中共包括 321 个节点 (96 个 circRNA 节点、13 个 miRNA 节点、212 个 mRNA 节点) 和 390 条边。该网络中 degree 排名前 5 位的 miRNA 为 hsa-miR-15a-5p、hsa-miR-138-5p、hsa-miR-3607-5p、hsa-miR-940 和 hsa-miR-34a-5p。见图 4。

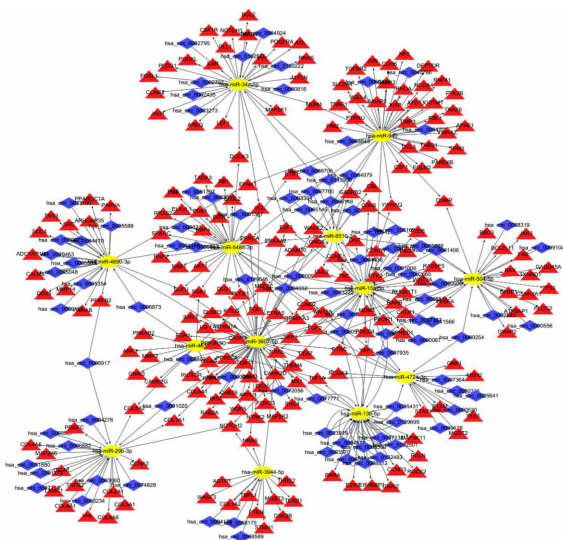


图 4 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络

红色结点代表 mRNA; 蓝色结点代表 circRNA; 黄色结点代表 miRNA。

3 讨论

miRNA 属非编码 RNA 家族成员, 具有组织特

异性及时序性, 主要通过 mRNA 的 3' 非翻译区结合, 引起 mRNA 降解或 mRNA 翻译的抑制^[7-9]。miRNA 可血液及体液中稳定存在, 可抵抗 RNase 的消化、耐高温、耐强碱性, 且可反复冻融长期保存^[10-11]。目前已发现存在于人体内的 miRNA 超过 2 500 个, 可作为是基因调控网络的核心成分, 在胚胎发生、血管发生、细胞生长分化、肿瘤发生以及自身免疫与炎症等方面中发挥重要作用^[11-13]。miRNA 在肿瘤、炎症性疾病和代谢性疾病等多种疾病中发挥重要作用, 可作为一种新的生物标志物应用于疾病的诊断和预后的早期判断, 以及提供新的治疗靶点^[13-15]。

本研究基于高通量测序技术对 HUA 及体检健康者 PBMC 中 miRNA 表达水平进行检测, 结果发现 47 种已知 miRNA 表达差异和 4 种新 miRNA 表达差异, 其中表达差异已知 miRNA 有 25 种上调, 22 种下调, 这些可能是 HUA 潜在的生物标志物。miR-34a-5p 在本研究中表达上调, Sun 等^[16]报道中药“泄浊除痹方”可通过上调 miR-34a 抑制 URAT1 的表达, 从而减少尿酸的重吸收增加尿酸的排泄, 提示 miR-34a 在 HUA 中可能是一个保护性因子。在痛风、糖尿病、冠心病、高血压等 HUA 相关的疾病中^[17-20], miR-34a 均呈现表达上调。杨彬等^[17]在痛风性关节炎模型组发现 miR-34a 表达上调, 靶向调控 Sirt1/p53 信号通路, 参与氧化应激介导的组织损伤。痛风是由尿酸持续性的升高引起关节局部单钠尿酸盐结晶的沉积, 诱发局部炎症反应和组织破坏, 在单纯 HUA 中 miR-34a 是否通过靶向调控 Sirt1/p53 信号通路参与氧化应激介导的组织损伤还需要进一步的研究探讨。

一种 miRNA 可作用于多个不同的靶基因, 而每

种靶基因亦可被多个不同的 miRNA 调控。本研究基于 4 个不同数据库获取差异表达 miRNA 的靶基因,进一步通过 PPI 网络分析筛选关键核心基因节点。其中,VEGFA 基因位点在相关研究中显示与尿酸浓度相关^[21]。对靶基因进行功能和通路分析,发现差异表达 miRNA 的靶基因主要富集在癌症和细胞衰老相关信号通路,细胞迁移、细胞粘附、生长调控、细胞扩散、细胞定植等生物学过程,提示 HUA 差异表达 miRNA 的靶基因可能与癌症的发生发展相关。传统认为尿酸具有清除氧自由基的能力,是一种抗氧化剂,可能具有一定的抗肿瘤作用^[22]。但近年来流行研究病学发现 HUA 是人体恶性肿瘤的一个独立危险因素^[23-24],并且与肿瘤转移,预后不良及死亡风险增加相关^[24-25]。目前认为高尿酸可能作为一种促氧化剂,引起炎症反应和氧化应激,参与肿瘤的发生发展^[26]。本研究获得的差异表达 miRNA 可能为今后进一步研究 HUA 与肿瘤的相关性提供新的研究方向和依据。

circRNA 是一类内源竞争 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA), 在细胞中表达量高及稳定性强,富含 miRNA 结合位点,可作为 miRNA 的海绵吸附体,减弱 miRNA 对靶基因的抑制作用,上调靶基因的表达^[27-29]。根据 circRNA、miRNA 及靶基因的调控关系,本研究进一步构建 pathway in cancer 信号通路的 circRNA-miRNA-mRNA 网络,挖掘 HUA 参与肿瘤的发生发展的潜在机制。调控网络涉及 96 个 circRNA 节点、13 个 miRNA 节点、212 个 mRNA 节点。其中 miR-15a-5p、miR-138-5p、miR-3607-5p、miR-940 和 miR-34a-5p 的 degree 排名较靠前,在整个调控网络中起着关键作用。miR-15a-5p 在多种肿瘤中发挥重要作用,Zhou 等^[30]研究表明其在子宫内膜癌中表达上调;Bollaert 等^[31-32]研究表明,miR-34a-5p 与急性髓性白血病和肝癌的化疗耐药相关;Ni 等^[33]研究表明,miR-34a-5p 通过抑制组蛋白乙酰化抑制肺癌转移;Li 等^[34]研究表明,miR-34a-5p 通过靶向 CCND1 基因抑制结肠癌的增殖、迁移和侵袭。此外,miR-138-5p、miR-3607-5p、miR-940 和 miR-34a-5p 在肿瘤中也发挥重要作用,参与肿瘤的发生发展^[35-38]。

综上,本研究基于高通量测序技术发现了多种已知 miRNA 和新 miRNA 在 HUA 中表达差异。通过生物信息学分析发现差异表达 miRNA 靶基因与癌症的发生发展密切相关,并基于 ceRNA 理论构建了癌症相关信号通路的 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络,挖掘 HUA 参与肿瘤的发生发展的潜在机制,可为今后进一步研究其与肿瘤的相关性提供新

的研究方向和依据。

参考文献

- [1] Li Y, Shen Z, Zhu B, *et al.* Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland China from 2000 to 2019: a systematic review and meta-analysis [J]. *Glob Health Action*, 2021, 14(1): 1874652.
- [2] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, *et al.* Gout [J]. *Lancet*, 2021, 397(10287): 1843 - 1855.
- [3] Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease [J]. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2021, 36(6): 1281 - 1293.
- [4] Gong R, Xu Z, Wei X. The association between vitamin D3 and diabetes in both hyperuricemia and non-hyperuricemia populations [J]. *Endocrine*, 2021, 74(1): 90 - 99.
- [5] 裴芳, 裴华, 夏中华, 等. 高尿酸血症和痛风的表现遗传学研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2019, 50(3): 175 - 180.
- [6] Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, *et al.* An update on the genetics of hyperuricaemia and gout [J]. *Nature Reviews. Rheumatology*, 2018, 14(6): 341 - 353.
- [7] Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology [J]. *Seminars in Liver Disease*, 2015, 35(1): 3 - 11.
- [8] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29: 913 - 920.
- [9] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis [J]. *Nature Reviews: molecular cell biology*, 2014, 15(8): 509 - 524.
- [10] Ge Q, Zhou Y, Lu J. miRNA in plasma exosome is stable under different storage conditions [J]. *Molecules*, 2014, 19(2): 1568 - 1575.
- [11] Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases [J]. *Balkan Medical Journal*, 2020, 37(2): 60 - 71.
- [12] Singh RP, Massachi I, Manickavel S, *et al.* The role of miRNA in inflammation and autoimmunity [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2013, 12(12): 1160 - 1165.
- [13] Galatenko VV, Galatenko AV, Samatov TR, *et al.* Comprehensive network of miRNA-induced intergenic interactions and a biological role of its core in cancer [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 2418.
- [14] Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function [J]. *Nature Reviews: molecular cell biology*, 2013, 14(8): 475 - 488.
- [15] Vishnoi A, Rani S. MiRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Overview [J]. *Methods in Molecular Biology*, 2017, 1509: 1 - 10.
- [16] Sun WF, Zhu MM, Li J, *et al.* Effects of Xie-Zhuo-Chu-Bi-Fang on miR-34a and URAT1 and their relationship in hyperuricemic mice [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 161: 163 - 169.
- [17] 杨彬, 黄俊卿, 孟庆良, 等. 秦艽醇提物对痛风性关节炎大鼠氧化应激损伤及 miR-34a/sirt1 轴的影响研究 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(5): 64 - 69.
- [18] Kong L, Zhu J, Han W, *et al.* Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study [J]. *Acta Diabetologica*, 2011, 48(1): 61 - 69.
- [19] Fan F, Sun A, Zhao H, *et al.* MicroRNA-34a promotes cardiomyocyte apoptosis post myocardial infarction through down-regulating aldehyde dehydrogenase 2 [J]. *Current Pharmaceutical Design*,

2013, 19(27):4865-4873.

- [20] Hijmans JG, Diehl KJ, Bammert TD, *et al.* Association between hypertension and circulating vascular-related microRNAs[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2018, 32(6):440-447.
- [21] Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, *et al.* Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations[J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(2):145-154
- [22] Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, *et al.* Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer; a hypothesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1981, 78(11):6858-6862.
- [23] Yang J, Wang Y, Zhao Q, *et al.* Association of serum uric acid with increased risk of cancer among hypertensive Chinese[J]. *International Journal of Cancer*, 2017, 141(1):112-120.
- [24] Yan S, Zhang P, Xu W, *et al.* Serum Uric Acid Increases Risk of Cancer Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Mediators of Inflammation*, 2015, 2015:764250.
- [25] Yuan C, Xu XH, Wang XL, *et al.* Relationship between serum uric acid and metastatic and nonmetastatic rectal cancer patients with undergoing no chemotherapy[J]. *Medicine*, 2016, 95(47):e5463.
- [26] Mi S, Gong L, Sui Z. Friend or Foe? An Unrecognized Role of Uric Acid in Cancer Development and the Potential Anticancer Effects of Uric Acid-lowering Drugs [J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(17):5236-5244.
- [27] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, *et al.* The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nature reviews. Genetics*, 2019, 20(11):675-691.
- [28] Panda AC. Circular RNAs Act as miRNA Sponges[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, 1087:67-79.
- [29] Lei B, Tian Z, Fan W, *et al.* Circular RNA; a novel biomarker and therapeutic target for human cancers [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2019, 16(2):292-301.
- [30] Zhou L, Wang W, Wang F, *et al.* Plasma-derived exosomal miR-15a-5p as a promising diagnostic biomarker for early detection of endometrial carcinoma[J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1):57.
- [31] Bollaert E, Claus M, Vandewalle V, *et al.* MiR-15a-5p Confers Chemoresistance in Acute Myeloid Leukemia by Inhibiting Autophagy Induced by Daunorubicin [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2021, 22(10):5153.
- [32] Zhang Y, Tie Q, Bao Z, *et al.* Inhibition of miR-15a-5p Promotes the Chemoresistance to Pirarubicin in Hepatocellular Carcinoma via Targeting eIF4E [J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2021, 2021:6468405.
- [33] Ni Y, Yang Y, Ran J, *et al.* miR-15a-5p inhibits metastasis and lipid metabolism by suppressing histone acetylation in lung cancer [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2020, 161:150-162.
- [34] Li Z, Zhu Z, Wang Y, *et al.* hsa-miR-15a-15p inhibits colon cell carcinoma via targeting CCND1 [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2021, 24(4):735.
- [35] Yu DH, Chen C, Liu XP, *et al.* Dysregulation of miR-138-5p/RPS6KA1-AP2M1 Is Associated With Poor Prognosis in AML [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9:641629.
- [36] Lou W, Chen J, Ding B, *et al.* XIAP, commonly targeted by tumor suppressive miR-3607-5p and miR-3607-3p, promotes proliferation and inhibits apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Genomics*, 2021, 113(3):933-945.
- [37] Zhang H, Peng J, Lai J, *et al.* MiR-940 promotes malignant progression of breast cancer by regulating FOXO3 [J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(9):BSR20201337.
- [38] Deng XJ, Zheng HL, Ke XQ, *et al.* Hsa-miR-34a-5p reverses multi-drug resistance in gastric cancer cells by targeting the 3'-UTR of SIRT1 and inhibiting its expression [J]. *Cellular Signalling*, 2021, 84:110016.

(收稿日期:2022-10-17

修回日期:2022-11-24)