

• 综 述 •

基于组学技术的针灸治疗膝骨关节炎的研究进展*

张 峰 综述,周若涵,朱翔宇,王晓彤 审校
(北京中医药大学针灸推拿学院,北京 102401)

[摘要] 膝骨关节炎(KOA)是一种好发于中老年人中的膝关节软骨退行性病变。针灸治疗 KOA 疗效确切,其效应机制较为复杂。组学技术揭示生物体不同组分相互作用和动态变化。组学技术的应用和发展为针灸治疗 KOA 的效应机制提供新的视野。因此,该文分别综述了基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学技术在针灸治疗 KOA 中的应用,以期从单一组学和多组学层面深入了解针灸治疗 KOA 的作用机制。

[关键词] 针灸; 膝骨关节炎; 组学技术; 中药治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.028 **中图法分类号:**R274.9

文章编号:1009-5519(2024)05-0849-05 **文献标识码:**A

Research progress in the treatment of knee osteoarthritis with acupuncture and moxibustion based on omics technology*

ZHANG Feng, ZHOU Ruohan, ZHU Xiangyu, WANG Xiaotong
(School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102401, China)

[Abstract] Knee osteoarthritis (KOA) is a degenerative disease of the knee joint cartilage that is more common in middle-aged and elderly people. Acupuncture and moxibustion has a definite therapeutic effect on KOA, and its mechanism is complex. Omics techniques reveals the interaction and dynamic changes of different components in organisms. The application and development of omics technology provide a new perspective for the effect mechanism of acupuncture and moxibustion on KOA. Therefore, this article reviews the application of genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics in the treatment of KOA with acupuncture and moxibustion, in order to deeply understand the mechanism of acupuncture and moxibustion in the treatment of KOA from the perspective of monomics and multimics.

[Key words] Acupuncture and moxibustion; Knee osteoarthritis; Omics techniques; Traditional Chinese medicine treatment; Review

膝骨关节炎(KOA)是一种慢性的膝关节退行性病变,主要症状有膝关节疼痛、僵硬、肿胀等,严重者会引起活动受限,甚至影响生活质量^[1-2]。KOA 多发于中老年人,全球中老人患病率约为 25%^[3]。中华中医药学会最新发布的 KOA 诊疗指南将针灸疗法,包括毫针疗法、温针灸疗法、电针疗法等作为 I 级证据强烈推荐^[4]。针灸可以减轻 KOA 疼痛症状,提高生活能力^[5]。这些高质量的研究证据均表明针灸治疗 KOA 疗效确切,不良反应少,安全可靠。

近年来,随着高通量技术的发展,组学技术日趋完善,其可以从多个层面阐释生命过程中的复杂性,探索生命机制。组学技术包括分析生物体的基因组学,关注 RNA 水平研究的转录组学,研究生物体蛋白

质组成及其变化规律的蛋白质组学,探究小分子代谢产物的代谢组学^[6]。这些组学技术从不同层面揭示生物体的动态变化过程。组学技术将基因、RNA、蛋白质、代谢小分子等构成生物体的成分进行整体研究,这些成分的相互作用和动态变化成为研究的重点。

针灸疗法是以中医经典理论为指导,通过以经络和腧穴为基础,结合刺灸技术防治疾病的疗法,具有适应证广、疗效确切、使用方便、经济安全等优点。针灸通过治神守气,从整体上对疾病进行调节。将组学技术引入到针灸研究领域,可以全面地了解针灸治疗疾病的整体调节机制,更好地阐明针灸疗效的科学内涵。近年来,国内外学者利用组学技术在针灸领域开展较多的研究^[7-9]。这些研究从组学角度阐释了针灸

* 基金项目:国家中医药管理局高水平针灸学重点学科项目(zyyzdxk-2023254);四川省科技厅苗子工程重点项目(2021JDR0149);北京中医药大学 2022 年度基本科研业务费揭榜挂帅项目(2022-JYB-JYBZ-027)。

治疗疾病的效应机制,为针灸的整体化疗效研究提供参考。本文将对基于组学技术的针灸治疗 KOA 效应机制的文献进行综述,为组学技术在该领域的发展提供参考,以期为临床推广与应用奠定基础。

1 基因组学

基因组学是研究关于基因的结构、功能、进化的学科,通过巨大的数据,进行高通量测序,属于一种新的生物学研究方法。基因组学技术主要包括基因组测序、单核苷酸多态性的基因分型、表观基因组学等^[10]。基因组学技术在针灸领域有广泛的应用^[11]。有 3 例受试者通过温针灸治疗虚寒型 KOA,以关元、气海、足三里、膝眼、阳陵泉穴位进行治疗。受试者治疗前后相比,分别有 41、57、70 条以免疫、能量代谢为主的差异表达基因^[12]。这项研究说明了温针灸治疗虚寒型 KOA 与调节免疫、代谢相关基因的异常表达有关。有研究者同样采用温针灸疗法对 4 例虚寒型 KOA 受试者进行治疗,选取上述研究的穴位,共获得差异表达基因 449 条,涉及能量代谢通路(氧化磷酸化,三磷酸腺苷合成)、细胞信号转导通路(胰岛素信号途径,JAK-STAT 信号途径)及细胞凋亡通路等。结果表明温针灸治疗虚寒型 KOA 通过多种信号转导调控多种基因表达实现的^[13]。有研究就温针灸治疗虚寒型 KOA 代谢功能基因和通路进行探索,对 4 例虚寒型 KOA 受试者温针灸治疗前后比较,选取穴位包括关元、气海、足三里、膝眼、阳陵泉。经过 2 周的治疗后,应用基因芯片技术筛选出与生物过程相关的差异基因有 145 个,大多数基因与代谢相关,特别是细胞和初级代谢过程。这项研究表明温针灸通过调节与代谢相关的基因和通路发挥治疗作用^[14]。另外一项研究同样将这 4 例受试者温针灸治疗前后样品杂交,共筛选出特征表达基因 32 个,其中上调基因 4 个,下调基因 28 个。此研究中基因本体(GO)功能分析主要涉及炎症反应、信号转导、细胞分化等,京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号转导通路功能分类主要为免疫功能相关通路。此研究表明,温针灸治疗 KOA 分子机制主要涉及炎症反应、免疫功能、信号系统等^[15]。有学者对 30 例肾阳虚型 KOA 受试者进行 10 次温针灸治疗,选取的穴位为肾俞、关元、足三里、太溪、血海、梁丘、阳陵泉、膝眼、阿是穴。治疗后筛选 10 例疗效显著病例进行基因表达谱芯片数据分析,筛选出 ACSM5、AHSP、ALAS2 等 52 个差异基因,GO 功能分析主要涉及细胞过程、代谢过程、离子结合和转运活性等,KEGG 信号转导通路分析主要涉及 p53 信号通路、氮代谢信号通路等^[16]。上述基因组学的研究中,以温针灸为干预方式,阳虚型 KOA 受试者为研究载体,通过调节免疫、代谢等相关基因,参与

多种生物过程和信号通路。基因组学研究中的样本量呈现逐年递增的趋势。

2 转录组学

转录组是基因组和蛋白组遗传信息与生物功能的连接纽带,在生物研究领域获得广泛关注。转录组学是从整体水平研究细胞中基因转录情况和调控转录规律的学科。广义上指特定状态下所转录出的所有 RNA,狭义上是编码的调节信使 RNA(mRNA)。转录组学主要研究方法有表达序列标签技术、大规模平行测序技术、RNA 测序技术等。目前,转录组学已经在针灸作用机制研究中被广泛应用^[17]。一项研究将 40 例 KOA 受试者随机分为针刺治疗组和等待治疗组,针刺治疗组选择鹤顶、内膝眼、犊鼻、血海、梁丘、阴陵泉、阳陵泉、足三里穴位进行针刺治疗,等待治疗组先进行 4 周的等待期,再进行 4 周的针刺治疗,4 周后 2 组分别选取 10 例受试者进行外泌体 small RNA 测序,研究结果表明针刺可调节血清外泌体 microRNA(miRNA)-338-3p、miRNA-15b-3p、miRNA-199b-5p、miRNA-3168、miRNA-1296-5p 的表达,针刺可能通过影响丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、TNF、mTOR 信号通路及细胞凋亡、B 细胞受体、胆碱能突触等途径发挥作用^[18]。另外一项研究将 22 例受试者按照上述研究进行干预,采用 small RNA 测序技术对外泌体中的 miRNA 进行测序,Target Scan 和 miRDB 对外泌体 miRNA 的靶基因进行预测,分析靶基因的功能和通路分析,研究结果提示针刺能下调 KOA 受试者血清外泌体 hsa-miR-1288-5p、hsa-miR-1296-5p、has-miR-3168 的表达,调控 MAPK、p53、ErbB 信号通路和细胞凋亡、细胞自噬及代谢等途径发挥治疗效应^[19]。有研究者以足三里穴作为研究对象进行穴位敏化的研究,分别进行高敏化组、低敏化组、非敏化组皮下结缔组织的 miRNA 高通量测序,研究结果表明高敏化组和低敏化组穴位组织中 rno-miR-199a-3p、rno-miR-199a-5p、rno-miR-214-3p、rno-miR-205 较非敏化组显著上调,GO 功能分析显示这些上调的 miRNA 参与受体活性的负调控、AMP 活化蛋白激酶复合物、受体激动剂活性等,KEGG 信号转导通路包括 p53、Hedgehog、MAPK 信号通路等,高敏化组穴位组织 rno-miR-543-3p 较低敏化组显著下调,GO 功能分析显示炎症反应的正调控、纺锤体、单链 DNA 结合等,KEGG 信号转导通路包括 MAPK、FcεRI、Jak-STAT 信号通路等^[20]。上述转录组学在针灸治疗 KOA 领域的研究中,主要运用的方法是 RNA 测序技术,其中有些研究涉及外泌体 miRNA 的测序。在信号通路方面,均揭示针灸治疗 KOA 效应机制与 MAPK 信号通路相关。

3 蛋白质组学

蛋白质组学是研究细胞、组织或生物体蛋白质组成及其变化规律的学科,从整体、动态、网络水平进行研究。蛋白质组学是基于蛋白质分离技术、质谱鉴定技术和生物信息技术研究蛋白质功能、结构及其相互作用^[21]。蛋白质组学能有效地阐释针灸作用的蛋白质效应机制,并且从整体水平挖掘复杂分子机制。最新一项研究表明,电针刺激 KOA 大鼠同侧足三里和阳陵泉穴,进行数据非依赖采集模式(DIA)定量蛋白质组学分析,共筛选出 222 个差异蛋白质,其中 144 个上调、78 个下调。电针组和 KOA 模型组的差异蛋白质富集在细胞对白细胞介素 6(IL-6)的反应、IL-1 β 的负调控、细胞因子及细胞因子介导的信号通路负调控、先天免疫反应调节、白细胞迁移与炎症反应、炎症反应的正调控、MAPK 活性的激活和细胞外调节蛋白激酶(ERK)1 和 ERK2 的调节/级联。有研究表明,电针的治疗效应和巨噬细胞分泌的细胞因子相关^[22]。有研究者通过蛋白质组学探讨针刀对 KOA 兔软骨细胞自噬的影响,将 21 只实验兔随机分为正常组、模型组、针刀组;采用质谱分析技术获得显著差异表达蛋白有 40 个,其中 4 个与自噬相关的显著差异表达蛋白。此研究提示针刀可能通过上调 APOE 蛋白和下调 TXN、STX2、SNCA 蛋白水平,促进软骨细胞自噬,抑制软骨损伤^[23]。蛋白质组学在针灸治疗 KOA 领域研究较少,基本研究思路是通过获取差异表达蛋白,再进行功能和通路分析。

4 代谢组学

代谢组学是通过液相色谱-质谱、核磁共振等方法定量测定分析生物体内所有小分子代谢物,建立多种数学判定模型,利用统计学方法确定差异性代谢物,并对其进行生物信息学分析,阐明干预方式引起整体系统中代谢变化的生物学意义^[24]。代谢组学研究代谢物的动态变化和生物过程,并以多种代谢途径为研究方式,反映机体的整体代谢情况。一项研究将 98 例 KOA 受试者按照治疗方法不同分为 46 例刺络拔罐组和 52 例西药观察组,西药观察组口服盐酸氨基葡萄糖片,2 组受试者治疗后,采用核磁共振波谱法对患侧膝关节的关节液进行代谢组学分析,发现异丁酸和葡萄糖增加,羟脯氨酸、天冬氨酸、丝氨酸和尿苷均降低^[25]。有研究者运用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱联用(UUHPLC-Q-TOF MS)的非靶向代谢组学技术对艾灸组、除烟组、温热艾烟组、室温艾烟组的 KOA 大鼠血浆和膝关节软骨进行代谢物全谱分析,研究结果表明艾灸、除烟艾灸、温热艾烟熏灸均能改善血浆和软骨能量代谢和氨基酸代谢失衡,增强有氧代谢水平,抑制无氧代谢途径,调节氨基酸的合成

和分解代谢,下调软骨脂质代谢产物和支链氨基酸水平^[26]。一项研究将 36 只大鼠随机分为正常组、模型组、艾灸组和双氯酚酸钠组,4 周后进行 16SrDNA 高通量测序并进行生物学分析,研究结果表明艾灸组的优势菌是布劳特氏菌,并且艾灸可以增加 KOA 大鼠肠道菌群的多样性和有益菌丰度,提高革兰阳性菌和革兰阴性菌的比值,降低有害菌的丰度^[27]。有学者将大鼠分为正常组、模型组、艾灸 2 周组、艾灸 4 周组和艾灸 6 周组,每组 5 只,取犄鼻和足三里穴进行治疗,对其粪便样本进行 16SrRNA 高通量测序和生物多样性分析,研究结果表明,艾灸 4 周和 6 周均可以调节肠道菌群功能紊乱,增加益生菌,减少致病菌^[28]。有研究将 60 例 KOA 受试者随机分为电针组和假针组,8 周后,采用 16SrRNA 的 II Illumina Miseq 高通量测序技术,结果显示,电针可更好地调节 KOA 受试者肠道中有益菌瘤胃菌属 Ruminococcus 的数量,降低机会致病菌志贺菌属 Escherichia-Shigella 和链球菌属 Streptococcus 的数量^[29]。代谢组学研究除了分析小分子代谢物,还可以运用 16SrDNA 或 16SrRNA 对肠道菌群进行分析,揭示针灸治疗 KOA 代谢组学的效应机制。

5 小 结

近几年,有研究者综述针灸治疗 KOA 的机制研究进展,主要涉及炎症因子、激素与蛋白、骨内微循环及血液流变学改变、神经递质等机制^[30],缺乏基于组学技术在该领域的研究进展。目前,许多学者将组学技术运用到针灸效应机制的研究中,如常见的基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学技术开发、开展。

虽然近几年发表了多篇基于组学技术的针灸治疗 KOA 效应机制的文献,从组学层面上丰富了其作用机制,但是依然存在着较多的局限性:(1)样本量较小,随机对照试验设计不够严谨,研究缺乏验证等诸多问题导致高质量的文献仍然缺乏,从组学层面上,针灸治疗 KOA 效应机制仍然阐述不清,未来仍需要高质量的研究阐明针灸效应机制。(2)目前的研究中发现基因组学的文献最多,研究关注度最高,蛋白质组学文献最少,该领域的研究仍处在初始阶段。(3)基因组学和转录组学的文献研究不够深入,多为高通量测序,筛选差异表达基因,进行 GO 功能分析和 KEGG 信号转导通路分析,缺乏相关研究进行验证,且研究所得结果较多,针灸治疗机制较为复杂,难以说明针灸效应的具体靶点。(4)基因组学技术的方法研究主要是基因组测序,缺乏其他方法的运用。如靶向 DNA 测序、线粒体基因组测序、单细胞靶向 DNA 测序等测序技术。(5)转录组学分析目前较多的学者关注在外泌体 miRNA 研究领域,转录组主要关注于

所有 RNA 的总和,包括 miRNA 和非编码 RNA。非编码 RNA 包括长链非编码 RNA(lncRNA)、环状 RNA(circRNA)、miRNA。未来可将 lncRNA 和 circRNA 技术运用在针刺治疗 KOA 效应机制的研究中。(6)蛋白质组学相关的研究主要是在蛋白质定性和定量分析上,定性分析主要是传统的蛋白质微量测序,运用液相色谱-质谱的方法,定量分析是将基因组表达的全部蛋白进行定量,运用标记和非标记方法。目前的研究缺乏蛋白质功能和结构的分析。蛋白质功能研究可以结合蛋白质之间的相互作用机制,蛋白质结构的研究可以通过结构蛋白质组学和修饰蛋白质组学来实现。(7)目前的代谢组学研究集中在对生物体内所有代谢物进行定量分析,分析技术为质谱技术、气相/液相色谱与质谱、核磁共振波谱等。技术较为单一,检测灵敏度相对较低。空间代谢组学是将代谢组学的信息扩展到三维水平,研究小分子在组织切片中的空间分布,将空间代谢组学技术运用到针灸治疗 KOA 效应机制的研究,将代谢物的空间变化与组织结构 and 生物功能联系起来,有助于阐明针灸治疗 KOA 的分子水平机制。代谢组学在研究肠道菌群方面主要是采用 16SrDNA 或 16SrRNA,缺乏对差异菌群代谢通路的研究,可以采用宏基因组学进一步分析。(8)最新的研究以单一组学研究为主,多组学的研究文献缺乏。单一组学所产生的信息量是有限的,只能在某个层次解释干预方式的作用机制,无法全面分析整体的作用机制,多组学的研究是探讨多种物质之间相互作用的方法,这些物质从不同层面影响生命系统的表型和功能,多组学的方式可以更全面地了解复杂生命现象^[31]。由于多组学产生的数据具有复杂性,可以引入人工智能技术对多组学数据进行处理,采用深度学习进行预测分析,实现个性化医疗。

本文基于组学技术探讨了针灸治疗 KOA 的研究进展,以期从单一组学和多组学层面深入了解针灸治疗 KOA 的作用机制,为以后的临床推广与应用提供更深科学价值。

参考文献

- [1] TORSTENSEN T A, ØSTERÅS H, LOMARTIRE R, et al. High- versus low-dose exercise therapy for knee osteoarthritis[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(7): eL230141.
- [2] DUONG V, OO W M, DING C H, et al. Evaluation and treatment of knee pain: A review[J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1568-1580.
- [3] ZMERLY H, EL GHOCHEM M, ITANI L, et al. Personalized nutritional strategies to reduce knee osteoarthritis severity and ameliorate sarcopenic obesity indices: A practical guide in an orthopedic setting[J]. *Nutrients*, 2023, 15(14): 3085.
- [4] 中华中医药学会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)[J]. *中医正骨*, 2023, 35(6): 1-10.
- [5] ZHOU J, ZENG F, CHENG S R, et al. Modulation effects of different treatments on periaque- ductal gray resting state functional connectivity in knee osteoarthritis knee pain patients[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(7): 1965-1980.
- [6] CAO L P, ZHANG Q, MIAO R Y, et al. Application of omics technology in the research on edible fungi[J]. *Curr Res Food Sci*, 2023, 6: 100430.
- [7] 白桦, 孙珂, 徐森磊, 等. 组学技术在针灸研究领域中的应用现状[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(2): 428-431.
- [8] 霍宏, 董旭, 崔一之, 等. 转录组学应用于针灸作用机制研究的探讨[J]. *针灸临床杂志*, 2022, 38(1): 1-7.
- [9] 马宁, 刘佳惠, 赵玮滢, 等. 基于代谢组学技术的针灸效应机制研究进展及展望[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(12): 87-90.
- [10] 钱丽超, 任帅, 陈莉, 等. 基于系统生物学组学技术的中医药防治高血压研究进展[J]. *河北医药*, 2023, 45(3): 442-445.
- [11] BURIAN A N, ZHAO W F, LO T W, et al. Genome sequencing guide: An introductory toolbox to whole-genome analysis methods[J]. *Biochem Mol Biol Educ*, 2021, 49(5): 815-825.
- [12] 黄信勇. 温针灸治疗骨关节炎虚寒证的临床研究及其分子生物学基础探讨[D]. 成都: 成都中医药大学, 2005.
- [13] 杨丽萍, 王明臣, 刘旺根, 等. 温针灸对虚寒型膝骨关节炎基因表达通路的影响[J]. *中国针灸*, 2007, 27(9): 677-680.
- [14] TAN C E, WANG J G, FENG W Z, et al. Preliminary correlation between warm needling treatment for knee osteoarthritis of deficiency-cold syndrome and metabolic functional genes and pathways[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2010, 3(3): 173-180.
- [15] 谭从娥, 王米渠, 陆明. 肾阳虚证骨关节炎温针灸疗效的差异基因表达谱研究[J]. *云南中医学院学报*, 2011, 34(4): 4-6.
- [16] 余波. 温针灸治疗肾阳虚证膝骨关节炎的中医

理论探讨及基因表达谱研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.

- [17] 李艳荣,李瑞雪,樊慧杰,等. 转录组学技术在中医药领域的应用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2022,33(4):943-947.
- [18] 张琪. 基于外泌体 microRNA 表达研究针刺治疗膝骨性关节炎的机制[D]. 成都:成都中医药大学, 2020.
- [19] 叶静. 针刺对膝骨性关节炎患者血清外泌体 microRNA 的调控机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [20] 蒋一路. 不同敏化状态下 KOA 模型大鼠敏化穴位组织 miRNA 的表达差异研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2020.
- [21] 邓海滨,王中奇,蔡玥娇,等. 蛋白质组学技术在恶性肿瘤中医辨证及诊治中的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022,4(1):36-42.
- [22] CHEN W, ZHANG X N, SU Y S, et al. Electroacupuncture activated local sympathetic noradrenergic signaling to relieve synovitis and referred pain behaviors in knee osteoarthritis rats [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1069965.
- [23] 余泽宇,伍闲,夏帅,等. 基于蛋白质组学探讨针刀对膝骨关节炎兔软骨细胞自噬的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023,38(1):352-356.
- [24] 刘静玉,席瑾,潘妍,等. 代谢组学在腧穴配伍中

的应用与分析[J]. 时珍国医国药, 2021,32(7): 1691-1693.

- [25] 陈丽华,金远林,潘孝锦,等. 基于关节液代谢组学变化研究刺络药物罐疗治疗膝骨性关节炎的机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(11): 1651-1655.
- [26] 刘磊. 艾灸烟、热干预对 KOA 模型大鼠软骨和血浆影响的代谢组学研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2020.
- [27] 陈瑜. 基于“经络脏腑”理论探讨艾灸治疗膝骨性关节炎的疗效及对关节软骨和肠道菌群的影响[D]. 石家庄:河北中医药大学, 2020.
- [28] JIA Y J, LI T Y, HAN P, et al. Effects of different courses of moxibustion treatment on intestinal flora and inflammation of a rat model of knee osteoarthritis[J]. *J Integr Med*, 2022, 20(2):173-181.
- [29] 王天琪. 电针治疗膝骨性关节炎的临床疗效评价及肠道菌群作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [30] 元永金,赵耀东,薛研,等. 针灸治疗膝骨性关节炎实验研究进展[J]. 中医研究, 2017,30(9):74-77.
- [31] 郭文茜,姚海强. 多组学视域下的中医体质学研究[J]. 中华中医药杂志, 2022,37(2):581-585.

(收稿日期:2023-12-10 修回日期:2024-01-29)

(上接第 848 页)

- [22] 王晓禾,郝丽,季蓉,等. 肾性继发性甲状旁腺功能亢进症患者甲状旁腺增生类型与认知功能的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2018,47(11): 993-998.
- [23] OHE M N, SANTOS R O, NEVES M C D, et al. Autotransplant tissue selection criteria with or without stereomicroscopy in parathyroidectomy for treatment of renal hyperparathyroidism[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80(4): 318-324.
- [24] 韩雨辛,王春晖. 肾性继发性甲状旁腺功能亢进患者甲状旁腺切除术后复发的预测模型[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(4): 282-287.
- [25] 刘晓怡,张喆,谢超,等. 不同透析方式患者行甲状旁腺切除的临床特点及术后复发情况分析

[J]. 临床肾脏病杂志, 2022,22(8):638-644.

- [26] 李芳,邓跃毅,王蔚琼. 老年维持性血液透析患者并发难治性继发性甲状旁腺功能亢进危险因素及血 ALP 与其相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022,42(17):4244-4249.
- [27] YANG M, ZHANG L, HUANG L P, et al. Factors predictive of critical value of hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(8): 1224-1227.
- [28] 龚薇,谢宇,林雅琪,等. 维持性血液透析患者甲状旁腺切除术后影响移植组织存活的因素[J]. 南方医科大学学报, 2021,41(6):947-952.

(收稿日期:2023-08-21 修回日期:2023-10-19)