“小小”甲状旁腺的“大学问”

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003131

继发性甲状旁腺功能亢进症的甲状旁腺激素基因转录后调控机制研究进展

陈　薇，肖　武，杨　勇，何　政，徐　华
（江西省人民医院耳鼻喉/甲状腺头颈外科，南昌　330006）

【摘　要】继发性甲状旁腺功能亢进症（secondary hyperparathyroidism，SHPT）是以甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）分泌增加为特征的慢性肾脏病患者最常见的严重并发症之一。多项研究证实，PTH mRNA 相关结合蛋白和miRNAs参与靶基因PTH转录后调控机制，调节PTH mRNA的稳定性和水平，对SHPT中高PTH表达起重要作用。转录后调控机制可能作为指导SHPT诊治的潜在临床应用价值亟待进一步探索。本文将就SHPT的PTH基因转录后调控机制研究进展展开综述。

【关键词】继发性甲状旁腺功能亢进症；甲状旁腺激素；转录后调控
【中图分类号】R114　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2022-04-25

Research progress on post-transcriptional mechanisms of parathyroid hormone gene expression regulation in secondary hyperparathyroidism

Chen Wei，Xiao Wu，Yang Yong，He Zheng，Xu Hua
（*Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery，Jiangxi Provincial People's Hospital*）

【**Abstract**】Secondary hyperparathyroidism（SHPT） is one of the most common severe complications in chronic kidney disease patients and characterized by elevated parathyroid hormone（PTH）. Studies have confirmed that PTH mRNA-related binding proteins and miRNAs regulate the stability and expression of PTH mRNA，thereby mediating its post-transcriptional regulatory mechanism and playing an essential role in the high level of PTH in SHPT. The potential clinical application value of post-transcriptional regulation in the diagnosis and treatment of SHPT remains further explored. This paper reviews the current progression in the post-transcriptional regulation mechanism of the PTH gene in SHPT.

【**Key words**】secondary hyperparathyroidism；parathyroid hormone；post-transcriptional regulation

甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）是由甲状旁腺主细胞分泌、参与影响机体骨骼健康、调节血清钙磷稳态的主要激素。流行病学显示，我国成人慢性肾脏病患病率约为10.8%（11.7%~15.1%）[1]。继发性甲状旁腺功能亢进症（secondary hyperparathyroidism，SHPT）是慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者最常见的严重并发症之一，以PTH分泌增加为特征，表现为甲状旁腺增生、精神失常和骨矿物质代谢异常等一系列临床症状[2]。研究证实，SHPT是导致CKD患者心血管事件发生和死亡的独立危险因素[3]，严重影响CKD患者的生活质量和生存期。因此，开展CKD患者早期防治SHPT至关重要。

转录后调控机制在控制基因表达中发挥重要作用。近年，已有多项相关研究开展针对靶基因转录后调控机制在肿瘤学等领域中的临床应用[4-5]。研究发现，通过调控PTH基因转录后调节机制，CKD并发SHPT能够改变PTH mRNA稳定性和水平，从而引起PTH表达增加[6]。转录后调控机制可能作为指导SHPT诊治的潜在临床应用价值亟待进一步探索。本文将就SHPT的PTH基因转录后调控机制研究进展展开综述。

1　继发性甲状旁腺功能亢进症与甲状旁腺激素调节机制

CKD并发SHPT的发病机制复杂，包括磷酸盐滞留、高磷血症、低钙血症和低1α，25-二羟基维生素D_3[1，25-$(OH)_2$-

作者介绍：陈　薇，Email:chenweijxsrm@163.com，
研究方向：甲状腺头颈肿瘤疾病研究。
通信作者：徐　华，Email：xuhua19038@126.com。

优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.1118.028.html（2022-11-15）

$VitD_3$]水平等因素均与SHPT的发生发展紧密相关。血清钙、磷、维生素D和骨源性成纤维细胞生长因子23（fibroblast growth factor 23，FGF23）等共同参与影响PTH的合成、分泌和甲状旁腺增殖的过程[7]。

体内钙水平是影响PTH分泌的主要因素。当血清钙水平降低时，PTH分泌增加，长期低钙会导致甲状旁腺细胞增殖，甲状旁腺增生肥大[3]；血清钙水平增加则会激活甲状旁腺钙敏感受体（calcium-sensing receptor，CaSR），导致PTH释放减少[8]。CaSR充当甲状旁腺中的磷酸盐传感器，磷酸盐以非竞争性抑制方式抑制CaSR的功能，从而增加PTH的分泌。1，25-$(OH)_2$-$VitD_3$又称骨化三醇，是维生素D的活性代谢物。维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）与视黄酸样X受体形成异二聚体，并与配体骨化三醇结合，作用于PTH基因启动子区的VDR结合域，即维生素D反应元素，进而介导对PTH的抑制作用。当甲状旁腺功能亢进导致甲状旁腺增生时，VDR和CaSR表达减少，PTH分泌增加[9]。此外，由成骨细胞和骨细胞产生的FGF23可以通过与FGFR1-膜蛋白klotho受体形成的异二聚体复合物结合，降低PTH表达[10]，但随着肾功能恶化，klotho表达降低，FGF23降低PTH浓度的能力丧失[11]。

GATA3、GCM2和MAFB等作为甲状旁腺发育必需的转录因子，还参与调节甲状腺激素表达[12]。Morito N等[13]证实，在尿毒症伴有低钙血症的小鼠中，细胞外低钙通过CaSR调节MAFB，MAFB进一步参与增加SHPT中PTH表达水平。除此之外，体内钙水平改变和尿毒症还通过PTH基因转录后调节机制，调节PTH基因表达，影响SHPT疾病进展。基因转录后调节是对RNA结构和功能的调控，包括增加mRNA的稳定性，防止mRNA降解，非编码小分子RNA引起转录后基因沉默，以及mRNA前体的选择性剪接调节基因多样性。目前，对PTH基因转录后调节研究主要包括PTH基因相关RNA结合蛋白及非编码小分子RNA。

2 肽基-脯氨酰顺反异构酶PIN1对PTH基因的转录后调节

2.1 PIN1与基因转录后调节

肽基-脯氨酰顺反异构酶PIN1通过特异性结合靶蛋白的脯氨酸基序前磷酸化的丝氨酸或苏氨酸残基，使脯氨酸酰亚胺肽键顺反异构化，进而调控众多磷酸化蛋白质的细胞活性。PIN1可与富含AU的元件RNA结合蛋白1（AU-rich element binding factor 1，AUF1）和K同源剪接调节蛋白（K-homology splicing regulatory protein，KSRP）等多种RNA结合蛋白结合，导致蛋白构象发生变化，参与调节GM-CSF、TGF-b1和PTH富含腺嘌呤-尿苷元素（AU-rich element，ARE）的mRNA的稳定性[10,14-15]。不同的RNA结合蛋白可以调控特定的RNA靶点，以应对不同的细胞条件。Krishnan N等[16]研究发现，组蛋白mRNA衰减受PIN1调控。茎环结合蛋白（stem-loop binding protein，SLBP）与组蛋白mRNA 3'端下游非编码区（3'-UTR）的短茎环序列结合，调节组蛋白前体mRNA进入细胞质、翻译和mRNA降解的加工过程[17]；而当PIN1结合磷酸化的SLBP-组蛋白mRNA复合物，导致SLBP从复合物上释放，这一过程会影响SLBP对组蛋白mRNA转录后调节的过程[16]。此外，PIN1也通过其他方式影响RNA结合蛋白与mRNA的相互作用。细胞质聚腺苷酸化元件结合蛋白（cytoplasmic polyadenylation element binding protein，CPEB）是一种高度保守的RNA结合蛋白，在mRNA翻译过程中起重要调控作用。CPEB蛋白能够发生磷酸化，并诱导细胞质多聚腺苷酸化，从而导致poly（A）尾部延伸，激活主动翻译过程。研究发现，在卵母细胞成熟过程中，PIN1结合磷酸化CPEB，导致CPEB发生异构，启动泛素依赖的蛋白质降解过程，达到影响mRNA表达的目的[16,18]。由此可见，PIN1异构酶能影响mRNA结合蛋白的活性，是mRNA寿命的重要调节因子。

2.2 PIN1调控PTH基因转录后调节机制

PTH mRNA的3′-UTR端包含进化保守的ARE域，能与相关蛋白质结合进而调节PTH mRNA稳定表达[19]。在生理状态下，Pin1基因全敲除小鼠的血清PTH水平是野生型小鼠的3倍，甲状旁腺中PTH mRNA水平是野生型小鼠的2倍[20]，这说明Pin1是在体PTH基础表达水平的重要影响因素。在长期低钙血症或CKD诱导的SHPT模型中，PTH mRNA与AUF1结合增加，和KSRP结合降低，导致PTH基因表达增加，引起PTH分泌增加和甲状旁腺细胞增殖[16,19,21]。Pin1参与调节上述蛋白质活性，从而影响蛋白质与PTH mRNA的相互作用，达到调节PTH mRNA稳定性的目的[17,22]。KSRP与PTH mRNA结合可诱导PTH mRNA衰减。当PIN1与KSRP结合导致KSRP Ser181位点发生去磷酸化，去磷酸化KSRP与PTH mRNA的结合亲和力增加，导致PTH mRNA衰减增加。在SHPT中，PIN1异构酶活性降低，磷酸化KSRP与PTH mRNA的结合亲和力低，引起PTH mRNA和血清PTH水平增加。同时，在体及体外给予PIN1药物抑制剂后发现，大鼠甲状旁腺组织中PTH mRNA转录后水平明显增加。上述结果进一步证实了PIN1对PTH转录后调节依赖PTH mRNA的3'-UTR端包含的ARE域。由此可见，PIN1活性以及甲状旁腺中PIN1与KSRP的相互作用可以影响基础PTH水平，并对CKD并发SHPT的发病过程发挥重要作用。最新研究进一步证实PIN1对PTH表达的影响，该研究在不同磷供应后猪甲状旁腺的mRNA谱中发现PTH的表达、稳定性和分泌受包括PIN1、CaSR、MAFB、PLC和PKA等信号通路的严格调节[23]。因此，探索影响PIN1和PTH mRNA相互作用蛋白导致PTH基因高表达的调控途径可能为CKD并发SHPT患者提供新的治疗靶点。

一项研究对比了CKD合并SHPT患者的弥漫性和结节性增生期的正常和增生的甲状旁腺组织。通过微阵列分析研究发现，与正常组织相比，增生组织AUF1表达明显降低；与弥漫性增生组织相比，结节性增生组织中AUF1表达明显降低[24]。研究证实，在低血钙条件下，AUF1可通过与PTH mRNA 3'-UTR端结合，促进PTH mRNA稳定。此外，Balenga N等[25]分析了25个甲状旁腺腺瘤组织和6个健康甲状旁腺组织的转录组，发现甲状旁腺腺瘤患者的PIN1 mRNA比对照组高30%（P<0.01）。另一项我国汉族人群PIN1基因单核苷酸多态性研究纳入251例CKD合并SHPT患者（CKD SHPT）和61例健康体检者，通过聚合酶链式反应和限制性内切酶片段长度多态性技术测定PIN1基因多态性，并运用基因组测序法验证PIN1基因多态性。研究发现，CKD SHPT组PIN1基因启动子区-667C>T基因型及等位基因频率与对照组比较均有统计学意义（P<0.05），-667T等位基因频率明显高于对照组，且随着CKD分期增高，PIN1基因启动子区-667C>T基因型及等位基因频率明显增加。多因素逻辑回归分析显示，PIN1是CKD的保护因素。上述结果表明，PIN1基因启动子区-667C>T多态性与CKD的发生发展有关，且-667T等位基因可能是CKD的易感因素。此外，CKD SHPT组血浆PIN1和PTH浓度与对照组比较均有统计学意义（P<0.05），且随着CKD的进展，血浆PIN1浓度逐渐下降，血浆PTH浓度明显上升（均P<0.05），这提示血浆PIN1可能作为CKD并发SHPT患者易感性的生物标志物[9]。

3 miRNA对PTH基因的转录后调节

3.1 miRNA与基因转录后调节

miRNA是一类平均长度只有22个核苷酸的非编码RNA序列。miRNA特异性识别靶基因mRNA 3'-UTR端靶序列，通过完全或部分互补的方式结合，直接参与调控转录后表达，包括引起mRNA降解或抑制其翻译。miRNA经由RNA聚合酶Ⅱ转录，其初级转录产物是名为pri-miRNA的大型RNA先导物，pri-miRNA在细胞核内被Drosha酶剪切为长度约70个核苷酸的前体分子（pre-miRNA）并出核，由Dicer酶剪切形成成熟的miRNA。Dicer酶对pre-miRNA转化为成熟且具有功能性的miRNA发挥重要作用。Bernstein E等[26]研究发现，Dicer全敲除小鼠发育早期致死率明显增高，表明miRNA对机体生长发育至关重要。心脏特异性Dicer基因敲除小鼠表现出更高的产后致死率；与野生型相比，其扩张性心肌病和心力衰竭进展速度更快。同时，与健康心脏相比，Dicer在终末期扩张性心肌病和心力衰竭患者的心脏中表达降低，在给予左心室辅助装置改善心脏功能后，Dicer表达明显增加[27]。此外，miRNAs还参与胰腺发育[28]。当胰腺β细胞Dicer缺陷时，胰岛素含量和胰岛素mRNA明显减少。当特异性降低胰腺β细胞中miR-24、miR-26、miR-182或miR-148表达时，相关转录抑制因子上调，胰岛素启动子活性和胰岛素mRNA水平下调，证实miRNA通过调控胰岛素mRNA转录后调节机制，增强胰岛素表达。

3.2 甲状旁腺功能亢进症的miRNA谱改变

原发性甲状旁腺功能亢进症、SHPT和甲状旁腺肿瘤疾病患者的遗传水平均发生改变。多项相关研究发现甲状旁腺癌与健康者甲状旁腺腺体相比，甲状旁腺癌腺体的miRNAs谱变化与其他人类癌症常见的miRNAs改变相似，包括miR-296-5p、miR-139-3p、miR-126-5p、miR-26b和miR-30b明显下调，而miR-222、miR-503和miR-517c明显上调[29]。啮齿动物（包括大鼠和小鼠）与健康人类的miRNA谱高度相似，人类前50位高含量miRNA与小鼠前50位中的37个及大鼠前50位中的39个miRNA相同；其中，let-7 miRNA家族是人和鼠最高表达量的miRNA，占23%~32%，其次是miR-30家族成员（占9%~14%）和miR-141/miR-200家族成员（占5%~9%）[30]。多个miRNA在不同物种间高度的进化保守性提示其对基因表达调控的重要作用。但上述研究缺乏对更多物种之间miRNA含量的对比，具有一定的局限性。

研究证实，miRNA转录组改变与SHPT发病机制紧密相关。Shilo和Kilav-Levin研究团队通过定量miRNA测序分析对比尿毒症SHPT患者和健康对照者，以及腺嘌呤联合高磷饮食诱导的CKD合并SHPT大鼠和对照大鼠的甲状旁腺miRNA首次发现，人和大鼠CKD合并SHPT组甲状旁腺中的miRNA均明显失调[5]。因此，上述研究提示miRNAs可能是参与CKD合并SHPT的发病机制。此外，Kilav-Levin R等[5]还进一步对比分析了早期（6周）或晚期（8周）CKD合并SHPT和对照组大鼠的miRNA，发现CKD合并SHPT大鼠中高表达的miRNAs均具有相同的表达失调模式，即当miRNA在CKD早期表达增高或降低时，miRNA在CKD晚期呈相同改变趋势，且改变更加明显。与对照大鼠相比，CKD合并SHPT组甲状旁腺的miR-21、miR-29、miR-30、miR-141和miR-148明显上调，miR-10、miR-25和miR-125明显下调，且晚期CKD组甲状旁腺的miR-141和miR-148含量比早期CKD增加更明显，而miR-10a则呈相反趋势。这一结果提示miRNA含量的改变程度也可能作为一项协助临床评估CKD分期和SHPT进展的潜在生物标志物，为精准临床治疗提供有效的依据。综上所述，结合甲状旁腺miRNA的物种间进化保守性，以及SHP患者和鼠甲状旁腺的miRNA组学改变，表明miRNA在甲状旁腺生理和病理中的重要性。

3.3 miRNA调控血清PTH水平

竞争性抑制miRNA与特定的mRNA靶标杂交的短寡核苷酸（anti-miRs）能抑制体内外miRNA功能，为进一步探索

特定 miRNA 对 PTH 的作用提供有效的研究工具[26,28]。当抑制甲状旁腺中最丰富的 miRNA 分子—— let-7 家族成员，生理状态下，抗 let-7 寡核苷酸处理组大鼠的血清 PTH 水平相比对照大鼠增加近 1 倍；病理状态下，抗 let-7 寡核苷酸处理组 CKD 大鼠相比对照组 CKD 大鼠增加更多，且血清 PTH 水平增加与血清磷酸盐、钙或肌酐的变化独立不相关。同时，在体外培养的小鼠甲状腺-甲状旁腺组织的培养液中加入抗 let-7 寡核苷酸也会增加 PTH 分泌。因此，该研究在体内外水平均证实 let-7 家族成员是直接抑制 PTH 产生和（或）分泌的主要因子。同时，该研究还发现另一种在 SHP 中含量明显增加的 miRNA-miR-148a/b 也对 PTH 水平产生重要影响，且与 let-7 相似。因此，上述结果表明，在生理和病理状态下，特定 miRNA 家族均能对血清 PTH 水平起直接调控作用。由于 let-7 和 miR-148a/b 表达丰度较高，且在 CKD 合并 SHPT 疾病模型中变化明显，上述 miRNA 可能成为判断 CKD 疾病进展的生物标志物。此外，在 CKD 引起的 SHPT 小鼠中证实，miR-129 能直接调节 FGF23/αKlotho 信号通路，抑制甲状旁腺细胞增殖，并降低 PTH 表达[31]。此外，既往研究发现 miRNA 也在成骨细胞和破骨细胞表达的转录后调控机制起重要作用。这为 miRNA 可能作为尿毒症 SHPT 和骨质疏松症患者治疗的有效研究靶点增加了更有利的证据。目前已有相关研究证实这一设想，当小鼠接受间歇性 PTH 给药，并结合全身性 miR-29-3p 亚型抑制剂治疗，能增加 PTH 对皮质骨合成代谢的刺激，增加骨形成率[32]。由此可见，miRNA 作为转录后调节的重要因子，可能成为上述疾病的一个新的治疗手段。

3.4 miRNA 调控 PTH 基因转录后调节机制

目前对 miRNA 在甲状旁腺生长发育中的作用知之甚少。Shilo V 等[33]构建了甲状旁腺特异性 Dicer 基因敲除小鼠（PT-Dicer$^{-/-}$）以阻断 miRNA 成熟过程，初步探索了 miRNA 生物发生变化对甲状旁腺生长发育的影响。在生理状态下，PT-Dicer$^{-/-}$组小鼠发育正常，且基础血清 PTH、钙和磷酸盐水平与对照组均无明显差异。当 CKD 小鼠处于低钙血症状态时，对照小鼠血清 PTH 水平明显增加，而 PT-Dicer$^{-/-}$小鼠 PTH 水平未明显增加。这提示 miRNA 可能是调节血清 PTH 表达的关键因素。此外，在腺嘌呤联合高磷饮食诱导的 CKD 合并 SHPT 小鼠中，PT-Dicer$^{-/-}$组血清 PTH 水平增加量明显低于对照组[33]。但当通过高钙血症或拟钙剂刺激小鼠甲状旁腺 CaSR 激活时，PT-Dicer$^{-/-}$组和对照组的血清 PTH 降低水平相似，这提示 miRNA 参与刺激甲状旁腺功能，甲状旁腺功能抑制则通过 Dicer 及 miRNA 非依赖途径。因此，Dicer 和 miRNA 表达是激活甲状旁腺分泌 PTH 所必需的相关因子，而两者水平降低并不引起甲状腺功能强抑制，这为 CKD 疾病的精准治疗提供了新的思路。

4 结 语

转录后机制对 CKD 合并 SHPT 的高 PTH 表达起重要作用。异构酶 Pin1 通过调节 mRNA 结合蛋白 AUF1 和 KSRP 介导 PTH mRNA 的稳定性，从而影响 PTH 表达水平。甲状旁腺 miRNA 在不同物种间具有高度进化保守性，特定 miRNA 改变直接影响 PTH 分泌，并与甲状旁腺疾病发生发展相关。因此，PTH mRNA 结合蛋白和 miRNA 介导 PTH 转录后调控可能成为指导 SHPT 诊治的生物标志物，及 CKD 合并 SHPT 的治疗靶点，其潜在的研究价值亟待发掘。

参 考 文 献

[1] Chinese Thyroid Association, Chinese Research Hospital Association Thyroid Disease Committee. Chinese expert consensus on surgical practice of hyperthyroidism in patients with chronic kidney[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(8): 841-848.

[2] Hassan A, Khalaily N, Kilav-Levin R, et al. Molecular mechanisms of parathyroid disorders in chronic kidney disease[J]. Metabolites, 2022, 12(2): 111.

[3] Hannan FM, Kallay E, Chang WH, et al. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(1): 33-51.

[4] Qiu YT, Meng M, Cao CZ, et al. RNA-binding protein MEX3A controls G_1/S transition via regulating the RB/E2F pathway in clear cell renal cell carcinoma[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 27: 241-255.

[5] Kilav-Levin R, Hassan A, Nechama M, et al. Post-transcriptional mechanisms regulating parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism[J]. FEBS J, 2020, 287(14): 2903-2913.

[6] Nechama M, Ben-Dov IZ, Briata P, et al. The mRNA decay promoting factor K-homology splicing regulator protein post-transcriptionally determines parathyroid hormone mRNA levels[J]. FASEB J, 2008, 22(10): 3458-3468.

[7] Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(6): 952-961.

[8] Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis and latest treatment[J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(4): 309-318.

[9] Zhao Y, Zhang LL, Ding FX, et al. Pin1 and secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease: gene polymorphisms and protein levels[J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 159-165.

[10] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23[J]. Nature, 2006, 444(7120): 770-774.

[11] Hyder R, Sprague SM. Secondary hyperparathyroidism in a pa-

tient with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(7): 1041-1043.

[12] Naveh-Many T, Silver J. Transcription factors that determine parathyroid development power PTH expression[J]. Kidney Int, 2018, 93(1): 7-9.

[13] Morito N, Yoh K, Usui T, et al. Transcription factor MafB may play an important role in secondary hyperparathyroidism[J]. Kidney Int, 2018, 93(1): 54-68.

[14] Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(2): 216-224.

[15] Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells[J]. J Endocrinol, 2007, 195(1): 125-131.

[16] Krishnan N, Lam TT, Fritz A, et al. The prolyl isomerase Pin1 targets stem-loop binding protein (SLBP) to dissociate the SLBP-histone mRNA complex linking histone mRNA decay with SLBP ubiquitination [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(21): 4306-4322.

[17] Bansal N, Zhang MY, Bhaskar A, et al. Assembly of the SLIP1-SLBP complex on histone mRNA requires heterodimerization and sequential binding of SLBP followed by SLIP1[J]. Biochemistry, 2013, 52(3): 520-536.

[18] Shen ZJ, Malter JS. Regulation of AU-rich element RNA binding proteins by phosphorylation and the prolyl isomerase Pin1[J]. Biomolecules, 2015, 5(2): 412-434.

[19] Schelhorn C, Martín-Malpartida P, Suñol D, et al. Structural Analysis of the Pin1-CPEB1 interaction and its potential role in CPEB1 degradation[J]. Sci Rep, 2015, 5: 14990.

[20] Nechama M, Uchida T, Mor Yosef-Levi I, et al. The peptidyl-prolyl isomerase Pin1 determines parathyroid hormone mRNA levels and stability in rat models of secondary hyperparathyroidism[J]. J Clin Invest, 2009, 119(10): 3102-3114.

[21] Nechama M, Lin CL, Richter JD. An unusual two-step control of CPEB destruction by Pin1[J]. Mol Cell Biol, 2013, 33(1): 48-58.

[22] Sela-Brown A, Silver J, Brewer G, et al. Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that determines parathyroid hormone mRNA stability[J]. J Biol Chem, 2000, 275(10): 7424-7429.

[23] Oster M, Reyer H, Gerlinger C, et al. mRNA profiles of porcine parathyroid glands following variable phosphorus supplies throughout fetal and postnatal life[J]. Biomedicines, 2021, 9(5): 454.

[24] Santamarea Í, Elvarez-Hernendez D, Jofre R, et al. Progression of secondary hyperparathyroidism involves deregulation of genes related to DNA and RNA stability[J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2267-2279.

[25] Balenga N, Azimzadeh P, Hogue JA, et al. Orphan adhesion GPCR GPR64/ADGRG2 is overexpressed in parathyroid tumors and attenuates calcium-sensing receptor-mediated signaling[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(3): 654-666.

[26] Bernstein E, Kim SY, Carmell MA, et al. Dicer is essential for mouse development[J]. Nature genetics, 2003, 35(3): 215-217.

[27] Chen JF, Murchison EP, Tang R, et al. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. PNAS, 2008, 105(6): 2111-2116.

[28] Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredo-Russo S, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic β-cells via downregulation of transcriptional repressors[J]. EMBO J, 2011, 30(5): 835-845.

[29] Mizamtsidi M, Nastos K, Palazzo F, et al. Association between hsa-miR-30e polymorphisms and sporadic primary hyperparathyroidism risk[J]. In Vivo, 2019, 33(4): 1263-1269.

[30] Shilo V, Mor-Yosef Levi I, Abel R, et al. Let-7 and microRNA-148 regulate parathyroid hormone levels in secondary hyperparathyroidism[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(8): 2353-2363.

[31] Xu MZ, Li H, Bai YF, et al. miR-129 blocks secondary hyperparathyroidism-inducing Fgf23/αKlotho signaling in mice with chronic kidney disease[J]. Am J Med Sci, 2021, 361(5): 624-634.

[32] Hrdlicka HC, Pereira RC, Shin B, et al. Inhibition of miR-29-3p isoforms via tough decoy suppresses osteoblast function in homeostasis but promotes intermittent parathyroid hormone-induced bone anabolism [J]. Bone, 2021, 143: 115779.

[33] Shilo V, Ben-Dov IZ, Nechama M, et al. Parathyroid-specific deletion of dicer-dependent microRNAs abrogates the response of the parathyroid to acute and chronic hypocalcemia and uremia[J]. FASEB J, 2015, 29(9): 3964-3976.

（责任编辑：唐秋姗）