doi:10.11659/jjssx.01E023100

·临床研究·

类风湿关节炎血清miR-410-3p表达与膝关节软组织病变的关系

饶 慧,蒋盛芝,樊谕蓓,周雨晴,张丽华 (湖南师范大学附属第一医院风湿免疫科,湖南 长沙 410001)

[摘 要] **目的** 探究类风湿关节炎(RA)患者血清miR-410-3p的表达及其与膝关节软组织病变的关系。**方法** 选取我院收治的RA患者89例,根据28个关节疾病活动度评分(DAS28)将其分为活动组(42例)、缓解组(47例);另选取同期体检健康志愿者52例为健康组。RT-PCR法检测血清miR-410-3p的表达水平;超声检查膝关节软组织病变情况;采用*Pearson*法分析血清miR-410-3p表达与膝关节软组织病变的关系。**结果** 活动组和缓解组患者血清miR-410-3p表达水平均低于健康组($P<0.05$),活动组患者血清miR-410-3p表达水平低于缓解组($P<0.05$)。活动组和缓解组患者股骨内、外侧踝软骨厚度均小于健康组($P<0.05$),且活动组患者上述指标小于缓解组($P<0.05$);活动组和缓解组患者髌上囊液体深度、滑膜厚度大于健康组($P<0.05$),且活动组患者髌上囊液体深度、滑膜厚度大于缓解组($P<0.05$)。RA患者血清miR-410-3p水平与髌上囊液体深度和滑膜厚度呈正相关($P<0.05$),与股骨内、外侧踝软骨厚度呈负相关($P<0.05$)。**结论** RA患者血清miR-410-3p表达水平降低,且与膝关节软组织病变密切相关,检测血清miR-410-3p水平变化可为评估膝关节软组织病变提供参考。

[关键词] 类风湿关节炎;miR-410-3p;膝关节软组织病变
[中图分类号] R593.22;R446.41 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-01-31

Relationship between serum miR-410-3p expression and knee soft tissue lesions in patients with rheumatoid arthritis

RAO Hui, JIANG Sheng-zhi, FAN Yu-bei, ZHOU Yu-qing, ZHANG Li-hua (Department of Rheumatology and Immunology, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha Hunan 410001, China)

Abstract: Objective To explore the expression of serum miR-410-3p in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its relationship with knee soft tissue lesions. **Methods** A total of 89 RA patients admitted to our hospital were selected and divided into the active group (42 cases) and the remission group (47 cases) according to disease activity score in 28 joints (DAS28). In addition, 52 healthy volunteers underwent physical examination during the same period in our hospital were selected as the healthy group. The expression level of serum miR-410-3p was detected by RT-PCR, the lesions of knee soft tissue was examined by ultrasound, and the relationship between the expression of serum miR-410-3p and knee soft tissue lesions was analyzed by *Pearson*. **Results** The expression levels of serum miR-410-3p of patients in the active group and the remission group were lower than that in the healthy group ($P<0.05$), and the expression level of serum miR-410-3p of patients in the active group was lower than that in the remission group ($P<0.05$). The cartilage thicknesses of medial and lateral ankle of patients in the active group and the remission group were smaller than those in the healthy group ($P<0.05$), and the above indexes in the active group were smaller than those in the remission group ($P<0.05$). The depths of suprapatellar bursa fluid and synovial thicknesses of patients in the active group and the remission group were greater than those in the healthy group ($P<0.05$), and the depth of suprapatellar bursa fluid and synovial thickness of patients in the active group were greater than those in the remission group ($P<0.05$). The level of serum miR-410-3p in RA patients was positively correlated with the depth of suprapatellar bursa fluid and synovial thickness ($P<0.05$), and negatively correlated with the cartilage thicknesses of medial and lateral ankle ($P<0.05$). **Conclusion** Serum miR-410-3p expression level in RA patients is decreased, which was closely related to knee soft tissue lesions, detecting the changes of serum miR-410-3p level may provide a reference for the evaluation of knee soft tissue lesions.

Keywords: rheumatoid arthritis; miR-410-3p; knee soft tissue lesions

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是以关节滑囊组织增生及炎症细胞浸润为特征的自身免疫性疾病,常累及肩关节、肘关节、膝关节、踝关节等,可破坏关节滑膜、软骨、关节囊甚至骨质,早期以关节肿胀、疼痛为主要临床表现[1],病情进展后期可出现严重骨量流失及骨质破坏等,从而引起关节畸形及功能性障碍,若不及时治疗可影响关节功能甚至致残,对患者身心健康造成严重影响[2]。近年来,研究显示,miRNAs在RA患者机体内关节滑液、组织滑膜细胞及外周血中表达异常,并通过靶向不同细胞调节多个生

[基金项目] 长沙市科技计划项目(kq1901058)
[通信作者] 张丽华,E-mail:377429644@qq.com

物过程参与RA的发生发展,可作为RA的一种新的、有前景的生物标志物[3-4]。有学者提出,miR-410-3p间接参与骨关节炎的发生发展,有效调控间充质干细胞向软骨细胞分化[5],但是miR-410-3p与RA患者膝关节软组织病变的关系还需进一步分析。鉴于此,本研究检测RA患者中miR-410-3p的表达水平并分析其与膝关节软组织病变的关系,以期为RA患者的临床治疗和预后改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年1月至2021年10月我院收治的RA患者89例为RA组,依据28个关节疾病活动度评分[6](disease activity score in 28 joints,DAS28)将其分为活动组(42例)和缓解组(47例)。活动组男18例、女24例,平均年龄(52.13±4.15)岁,平均BMI(23.21±2.33)kg/m^2;缓解组男25例、女22例,平均年龄(52.57±4.38)岁,平均BMI(22.98±2.46)kg/m^2。另选取同期体检健康志愿者52例为健康组,其中男29例、女23例,平均年龄(51.97±3.78)岁,平均BMI(23.64±2.41)kg/m^2。纳入标准:RA组患者均符合《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》[7]中RA的诊断标准;健康组均为体检健康志愿者。排除标准:合并恶性肿瘤;伴有全身组织感染疾病;处于妊娠期或哺乳期;伴心、肝、肾功能严重障碍;高脂血症、高血压、糖尿病、血液系统疾病、银屑病及其他代谢异常。各组患者性别、年龄和BMI比较差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准(201712-004),所有受试者均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清miR-410-3p表达检测 采集RA组患者门诊或入院24 h内、健康组志愿者体检当日空腹静脉血5 mL,以3 500 r/min离心15 min,分离血清并转移至无菌离心管中,-80 ℃冷冻保存备用。采用RT-PCR法检测miR-410-3p表达水平。

1.2.2 膝关节软组织病变超声检查 采用IS33型彩色多普勒超声显像仪(探头频率为7.5~10.0 MHz),受试者平躺,暴露下肢,探头置于髌上正中横切面,屈膝90°~135°,观察患者关节软骨形态、厚度及软骨下骨质变化;在患者屈膝至135°时,观察股骨髁软骨厚度及回声改变;在屈膝30°~45°时,观察骨膜的厚度、形态及髌上囊积液情况,若存在积液,探头加压推开积液后,测量髌上囊滑膜厚度[8]。所有操作均由同1位影像科专业医生完成。

1.3 观察指标

比较各组患者血清miR-410-3p水平、髌上囊液体深度、滑膜厚度、股骨内侧踝软骨厚度、股骨外侧踝软骨厚度。分析RA患者血清miR-410-3p水平与膝关节软组织病变的相关性。

1.4 统计学分析

数据采用SPSS 21.0统计学软件进行分析。计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;计数数据以率(%)表示,多组数据比较采用单因素方差分析和*SNK-q*检验,采用*Pearson*法进行相关性分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清miR-410-3p水平及超声检测结果对比

各组患者血清miR-410-3p表达水平差异具有统计学意义(P<0.05),活动组和缓解组患者血清miR-410-3p表达水平均低于健康组(P<0.05),活动组患者血清miR-410-3p表达水平低于缓解组(P<0.05)。各组患者髌上囊液体深度、滑膜厚度、股骨内侧踝软骨厚度和股骨外侧踝软骨厚度比较差异有统计学意义(P<0.05);活动组、缓解组患者髌上囊液体深度和滑膜厚度均大于健康组(P<0.05),且活动组患者上述指标大于缓解组(P<0.05);活动组、缓解组患者股骨内、外侧踝软骨厚度均小于健康组(P<0.05),且活动组患者上述指标小于缓解组(P<0.05),见表1。

表1 血清miR-410-3p水平及超声检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-410-3p	髌上囊液体深度(cm)	滑膜厚度(cm)	股骨内侧踝软骨厚度(mm)	股骨外侧踝软骨厚度(mm)
健康组	52	1.02±0.34	0.26±0.07	0.14±0.03	1.42±0.33	1.61±0.25
缓解组	47	0.48±0.11*	0.47±0.12*	0.33±0.12*	1.01±0.29*	1.39±0.38*
活动组	42	0.36±0.09*#	0.61±0.19*#	0.56±0.17*#	0.69±0.23*#	1.03±0.33*#
F		122.079	84.685	149.381	75.013	37.959
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

*:与健康组相比,P<0.05;#:与缓解组相比,P<0.05

2.2 RA患者血清miR-410-3p表达水平与膝关节软组织病变的相关性分析

活动组、缓解组患者血清miR-410-3p表达水平与髌上囊液体深度和滑膜厚度呈正相关($P<0.05$),与股骨内、外侧踝软骨厚度呈负相关($P<0.05$),见表2。

表2 RA患者血清miR-410-3p表达水平与膝关节软组织病变的相关性分析

组别		髌上囊液体深度	滑膜厚度	股骨内侧踝软骨厚度	股骨外侧踝软骨厚度
活动组	r	0.716	0.739	−0.765	−0.806
	P	0.018	0.009	0.023	0.026
缓解组	r	0.728	0.761	−0.712	−0.723
	P	0.037	0.032	0.014	0.029

3 讨论

RA是一种以系统性炎症为主要特征的慢性风湿性疾病,发病率约为5/1 000[9]。膝关节是重要的承重关节,也是RA常累及的关节,持续性炎症可造成关节及周围软组织不可逆的进行性损伤,甚至导致关节畸形、硬化,影响肢体功能[10]。研究显示,miR-410-3p在脓毒症、系统性红斑狼疮等炎症性、免疫性疾病中发挥重要作用[11-12],但miR-410-3p在RA中的表达及其与膝关节软组织病变的关系目前尚无定论。

本研究结果显示,活动组和缓解组患者miR-410-3p水平均低于健康组,且活动组低于缓解组,提示RA患者血清miR-410-3p表达水平明显下降,其低表达可能与RA病情变化有一定关联。miR-410-3p定位于人染色体14q32.31,其在多种疾病和癌症中表达异常[13-14]。miR-410-3p可通过靶向下游转录因子调控滑膜成纤维细胞分泌,进而调控炎症微环境,通过分泌多种促炎细胞因子及趋化因子活化免疫细胞至损伤滑膜,参与RA的发生发展[15]。Wang等[16]研究显示,miR-410-3p在RA患者的滑膜组织和滑膜成纤维细胞中表达下调,证实了miR-410-3p与RA的发生有关。

本研究结果显示,缓解组、活动组患者髌上囊液体深度和滑膜厚度均大于健康组,且活动组患者上述指标均大于缓解组;缓解组、活动组患者股骨内、外侧踝软骨厚度均小于健康组,且活动组患者上述指标均小于缓解组,提示RA患者膝关节发生软组织病变,且与病情严重程度有关。本研究相关性分析显示,RA患者miR-410-3p水平与髌上囊液体深度和滑膜厚度呈正相关,与股骨内、外侧踝软骨厚度呈负相关,说明RA患者中miR-410-3p表达水平与膝关节软组织病变存在一定相关性。研究认为,NF-κB信号通路依赖性基因表达的激活在RA的发展中发挥重要作用,其可调控关节损伤及周围软组织下游靶基因TNF-α、IL-1β等炎症因子表达,导致关节软组织发生不可逆性病变。还有研究发现,miR-410-3p水平与NF-κB信号通路有一定关联,在体外培养的RA滑膜成纤维细胞中,miR-410-3p可通过抑制IKB-α的磷酸化抑制p65蛋白磷酸化,从而抑制NF-κB信号通路的活化,减少炎症因子分泌和炎症刺激,进而延缓关节软组织的病变[17-18]。此外,miR-410-3p还能与下游靶基因转录因子YY1相互作用,通过靶向转录因子YY1不仅可以抑制细胞因子和趋化因子的释放,减轻关节慢性炎症,还能抑制RA滑膜成纤维细胞的增殖,促进其凋亡,进而减少软骨、滑膜增生[16,19]。

综上,RA患者血清miR-410-3p表达水平降低,且与膝关节软组织病变密切相关,血清miR-410-3p水平检测可为膝关节软组织病变的评估提供依据。

[参考文献]

[1] Cai P, Lu Z, Jiang T, et al. Syndecan-4 involves in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by regulating the inflammatory response and apoptosis of fibroblast-like synoviocytes[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2):1746-1758. doi:10.1002/jcp.29093.

[2] Maeda Y, Hirano T, Ebina K, et al. Comparison of efficacy between anti-IL-6 receptor antibody and other biological disease-modifying antirheumatic drugs in the patients with rheumatoid arthritis who have knee joint involvement: the ANSWER cohort, retrospective study[J]. Rheumatol Int, 2021, 41(7):1233-1241. doi: 10.1007/s00296-021-04862-y.

[3] 周 涛,许超平,肖 颖,等. 类风湿关节炎患者血清14-3-3η蛋白及其mRNA表达水平与关节损伤的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(9):1119-1123. doi: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.09.018.

[4] 程 明,吴杨玲,唐玉琦,等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体miRNA-320a调控CXCL9表达在类风湿关节炎发生与发展中的作用及机制[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(12):1099-1104. doi: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20210155.

[5] Pan H, Dai H, Wang L, et al. MicroRNA-410-3p modulates chondrocyte apoptosis and inflammation by targeting high mobility group box 1 (HMGB1) in an osteoarthritis mouse model[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1):486. doi:10.1186/s12891-020-03489-7.

[6] 华 丽,王利民,樊 佳,等. 类风湿关节炎患者脂肪因子水平及其与DAS28的相关性[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2):230-233. doi: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000647.

[7] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4):242-251. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.

[8] 储开昀,王雅婷,刘雪梅. 肌肉骨骼超声与MRI检查对类风湿膝关节炎诊断的对比研究[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(2):204-206. doi:10.3969/j.issn.1002-0101.2021.02.028.

[9] Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases-evidence based analysis[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(1):93-106. doi:10.1016/j.autrev.2018.08.003.