



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.014

· 临床研究 ·

青藤碱水凝胶经白细胞介素-6/Janus 激酶 2/信号转导因子和转录激活因子 3 信号通路调控自噬和炎症对胶原-诱导类风湿关节炎小鼠模型的影响作用

颜真波 陈雅硕 肖剑伟 卢顺毅

[摘要] **目的** 探讨青藤碱(SIN)水凝胶(gel)对胶原-诱导类风湿关节炎(RA)小鼠模型的影响和作用机制。**方法** 10 只 DBA/1 小鼠随机分为 SIN oral 组(口服管饲法给予 SIN)和 SIN gel 组(关节处皮肤涂抹 SIN gel),每组各 5 只。测定不同时间点两组小鼠关节滑膜液中的 SIN 水平。20 只 DBA/1 小鼠随机分为 Control 组、Model 组、Model + SIN oral 组和 Model + SIN gel 组,每组各 5 只。采用 ELISA 法测定滑膜液中白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的水平。采用 Western blot 法测定关节中自噬相关蛋白 LC-3I、LC-3II、p62 及 IL-6/Janus 激酶(JAK)2/信号转导因子和转录激活因子(STAT)3 信号通路蛋白的相对表达水平。**结果** 与 SIN oral 组相比,SIN gel 组小鼠给药后时间点 1、2、6、12、16、20 和 24 h 关节滑膜液中 SIN 水平均明显升高($P < 0.05$),且在给药后 6 h 时滑膜液中 SIN 水平达到同组峰值。与 Control 组比较,Model 组小鼠关节滑膜液中 IL-6、IL-1 β 、MCP-1 和 TNF- α 水平及关节组织中 LC-3 II/I 比值均明显升高,关节组织中 p62 表达水平明显降低;Model 组、Model + SIN oral 组及 Model + SIN gel 组小鼠关节滑膜液中 IL-6、IL-1 β 、MCP-1 和 TNF- α 水平及关节组织中 LC-3 II/I 比值均依次降低,关节组织中 p62 表达水平依次升高($P < 0.05$)。与 Control 组比较,Model 组小鼠关节组织中 IL-6、磷酸化(p-)JAK2 和 p-STAT3 相对表达水平均明显升高;Model 组、Model + SIN oral 组及 Model + SIN gel 组小鼠关节组织中 IL-6、p-JAK2 和 p-STAT3 相对表达水平均依次降低($P < 0.05$)。**结论** SIN gel 提高了 RA 小鼠向关节部位递送 SIN 的效率,并明显抑制 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的活化水平、炎症细胞因子分泌和关节处的自噬水平。

[关键词] 类风湿关节炎; 青藤碱水凝胶; 炎症; 自噬; 白细胞介素-6/Janus 激酶 2/信号转导因子和转录激活因子 3 信号通路

[中图分类号] R965.1, R459.9

[文献标识码] A

Sinomenine hydrogel regulates the effect of autophagy and inflammation on collagen-induced rheumatoid arthritis mice model through interleukin-6/janus kinase-2 /signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway Yan Zhenbo*, Chen Yashuo, Xiao Jianwei, Lu Shunyi.

* Department of Zhuang Medical, Shanglin County Hospital of Chinese Medicine, Shanglin 518000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect and mechanisms of sinomenine hydrogel(gel) on collagen-induced rheumatoid arthritis(RA) mice model. **Methods** A total of 10 DBA/1 mice were randomly divided into SIN oral group(given SIN by oral tube feeding) and SIN gel group(applied SIN gel on skin of joint), with 5 mice in each group. Determination of different time points joint synovial fluid level of SIN in two groups of mice. A total of 20 DBA/1 mice were randomly divided into Control group, Model group, Model + SIN oral group and Model + SIN gel group, with 5 mice in each group. The levels of interleukin(IL)-6, IL-1 β , monocyte chemoattractant protein(MCP)-1 and tumor necrosis factor(TNF)- α in synovial fluid were determined by ELISA. The expression levels of autophagy associated proteins LC-3I,

基金项目:广东省中医药管理局科研项目(20221342)

作者单位:530500 广西壮族自治区南宁市上林县中医医院壮医科(颜真波、卢顺毅);广东省深圳市福田区风湿病专科医院风湿科(陈雅硕、肖剑伟)

通讯作者:卢顺毅, E-mail:324035212@qq.com

LC-3 II, p62, and IL-6/Janus kinase (JAK) 2/Signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 signaling pathway in joints tissues were determined by Western blot. **Results** Compared with SIN oral group, SIN level in synovial fluid in SIN gel group was significantly higher at time points 1, 2, 6, 12, 16, 20 and 24 h after administration ($P < 0.05$), and SIN level reached the peak value at 6 h after administration of the same group. Compared with Control group, the levels of IL-6, IL-1 β , MCP-1, TNF- α in joint synovial fluid and LC-3 II / I ratio in joint tissues were significantly increased in Model group, while the expression level of p62 in joint tissues was significantly decreased. The levels of IL-6, IL-1 β , MCP-1, TNF- α in joint synovial fluid and LC-3 II / I ratio in joint tissues were decreased successively in Model group, Model + SIN oral group and Model + SIN gel group, while the expression level of p62 in joint tissues was increased successively ($P < 0.05$). Compared with Control group, the relative expression levels of IL-6, phosphorylated (p-) JAK2 and p-STAT3 in joint tissues were significantly increased in Model group. The relative expression levels of IL-6, p-JAK2 and p-STAT3 in joint tissues were decreased successively in Model group, Model + SIN oral group and Model + SIN gel group ($P < 0.05$). **Conclusion** SIN gel improved the SIN delivery efficiency to joints in RA mice. And markedly inhibited the activation level of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway and autophagy as well as the secretion of inflammatory cytokines at joints.

[Key words] Rheumatoid arthritis; Sinomenine gel; Inflammation; Autophagy; Interleukin-6/Janus kinase-2 /Signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway

类风湿关节炎(RA)被定义为一种与慢性炎症过程相关的全身性自身免疫性疾病,可导致软骨和骨不可逆损伤,并累及关节外器官和系统^[1]。RA 全球患病率约为 1.00%, 美国为 0.41%, 中国为 0.28%; 女性患病率是男性的 3 ~ 5 倍^[2]。RA 全球发病率约为每年 41/10 万人^[2]。青藤碱(SIN, CAS 编号: 115-53-7)是中药青藤根和茎中的主要活性成分,为苯基四氢异喹啉类生物碱。青藤在我国传统医药中被广泛用于治疗神经痛和类风湿疾病,具有广谱抗炎、免疫抑制和镇痛作用^[3-4]。临床上使用盐酸 SIN(SIN-HCl)片剂或注射液治疗 RA 已有数十年历史。既往研究结果显示, SIN 的临床疗效优于甲氨蝶呤^[5]。但为了达到更理想的治疗效果, SIN-HCl 必须频繁给药,且可导致多种不良反应^[6],需进一步探索其治疗 RA 的新的药物递送方式。本研究拟建立胶原-诱导 RA 小鼠模型并制备一种新型 SIN 水凝胶(gel),通过对比口服管饲法和在关节处皮肤涂抹两种给药方式对 RA 小鼠模型疾病的缓解效果,初步评价 SIN gel 的疗效及作用机制。

材料与方法

1. 材料: DBA/1 小鼠 30 只, 6 ~ 8 周龄, 体质量 (22 ± 2) g, 购自北京维通利华实验动物有限公司(中国)。II 型胶原蛋白(CC052)、大豆卵磷脂 S100(429415)、脱氧胆酸钠(D6750)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(423173)均购自 Sigma Aldrich(美国)。SIN-HCl 片剂(6080-33-7)购自上海广锐生物。所有抗体均购自 Abcam 公司(美国)。

2. 方法

(1) 分组与建模: 所有 DBA/1 小鼠均饲养于恒温 [$(22 \pm 3)^\circ\text{C}$]、恒湿(50% ~ 70%)、并配备有 12 h/12 h 光照/黑暗循环的 SPF 级实验动物中心, 小鼠可自由进食和饮水。随机挑选 10 只未经任何处理的 DBA/1

小鼠分为 SIN oral 组及 SIN gel 组, 每组各 5 只。SIN oral 组小鼠早 9 点以口服管饲法予 SIN-HCl 片剂 200 μg (水溶液); SIN gel 组小鼠早 9 点以关节处皮肤涂抹 SIN gel 30 μl (含 SIN 约 200 μg)。随后根据实验要求取小鼠后爪关节滑膜液, 测定其 SIN 水平。剩余 20 只 DBA/1 小鼠随机分为 4 组, 每组 5 只。Control 组: 不做任何处理; Model 组: 胶原-诱导建立 RA 小鼠模型; Model + SIN oral 组: 在 Model 组小鼠基础上, 免疫后第 0 天起同上面 SIN oral 组处理方式一致; Model + SIN gel 组: 在 Model 组小鼠基础上, 免疫后第 0 天起同上面 SIN gel 组处理方式一致。

(2) 胶原-诱导建立 RA 小鼠模型: 将 5 mg II 型胶原蛋白溶解于 10 mm 醋酸中, 在 4 $^\circ\text{C}$ 下充分溶解过夜, 然后与完全弗氏佐剂等体积混合。在冰浴中对上述溶液进行 2 000 Hz 超声乳化处理。此胶原蛋白乳化液现用现制备。将制备好的胶原蛋白乳化液按照每只小鼠 100 μl (200 μg /次)的剂量, 缓慢皮下注射到距离其尾基部远端 1.5 cm 非血管处。在首次免疫后第 21 天, 在原注射部位近端再次注射一次等体积等剂量的乳化液。在免疫前第 0 天和其后每日对所有小鼠进行标记和称重, 并在首次免疫后第 35 天进行相关样品采集。小鼠在首次免疫后约第 27 天出现早期关节炎特征(前后爪发红); 其后在第 35 天左右出现严重关节炎特征(爪子严重发炎、肿胀)即代表造模成功^[7]。

(3) 制备 SIN gel: 将 SIN-HCl 片剂 15 mg、大豆卵磷脂 S100 30 mg、无水乙醇 300 μl 、脱氧胆酸钠 3 mg 加入 1 ml 去离子水中充分混合。使用微量注射泵(注射速度 6 ml/h, 停留 10 min)将其泵入长 1 m 的连接管中, 在管中进行 40 kHz 超声处理。微量注射泵。管末端连接 Millipore 过滤器(0.22 μm), 其下方连接无菌离心管收集微脂滴。调整超声处理时间, 将微脂滴最大粒径控制在 100 nm 以内。加入 600 mg/ml 羟丙基

甲基纤维素 (HPMC) 增加粘度,即为 SIN gel。

(4)滑膜液和关节软骨组织采集:麻醉 SIN oral 组和 SIN gel 组小鼠,在时间点为 0 (给药前),给药后 0.5、1、2、6、12、16、20、24 h 分别采集两组小鼠后爪关节滑膜液。在小鼠首次免疫后第 35 天处死小鼠,采集小鼠前后 4 爪关节滑膜液与关节头,立即冻存于 -80 ℃ 冰箱备用。

(5)SIN 测定:将滑膜液以梯度稀释至 1: 10⁵。采用 Agilent 1100 系列高效液相色谱系统,配备 Agilent 1200 系列 DAD 检测器和反相 C18 柱 (4. 6 mm × 250 mm,5 μm) 对 SIN 进行分离和测定。数据采集和处理使用 Agilent ChemStation for LC 3D 系统采集软件。流动相为甲醇与 0. 5% 乙二胺水溶液 (60: 40, v/v) 的混合液,洗脱流速为 1. 0 ml/min。在 276 nm 处检测流出物水平代表 SIN 水平。

(6)炎性细胞因子测定:使用 ELISA 测定试剂盒测定小鼠滑膜液中白细胞介素 (IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)-α 和单核细胞趋化蛋白 (MCP)-1 水平。

(7)Western blot:各组小鼠每个关节组织均加入 2 ml 含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液,在液氮中制备组织匀浆。采用常规方法对 PVDF 膜进行封闭。在 4 ℃ 下使膜与一抗工作液共同孵育过夜;次日,在室温下使膜与二抗工作液共同孵育 1 h。使用 ECL 化学发光底物进行显影。

3. 统计学处理:应用 GraphPad Prism v8 软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 *P* < 0. 05 为差异有统计学意义。

结 果

1. SIN oral 组和 SIN gel 组小鼠不同时间点关节

表 1 SIN oral 组和 SIN gel 组小鼠不同时间点关节滑膜液中 SIN 水平比较 (μg/ml, $\bar{x} \pm s$, n = 5)

组别	0.5 h	1 h	2 h	6 h	12 h	16 h	20 h	24 h
SIN oral 组	0. 163 ± 0. 037	0. 103 ± 0. 026	0. 065 ± 0. 016	0. 039 ± 0. 015	0. 021 ± 0. 008	0. 012 ± 0. 005	0. 009 ± 0. 003	0. 007 ± 0. 002
SIN gel 组	0. 115 ± 0. 029	0. 172 ± 0. 021	0. 292 ± 0. 028	0. 318 ± 0. 028	0. 270 ± 0. 027	0. 210 ± 0. 033	0. 147 ± 0. 018	0. 095 ± 0. 020
<i>t</i> 值	2. 283	4. 616	15. 740	19. 640	19. 770	13. 270	16. 910	9. 790
<i>P</i> 值	0. 052	0. 002	< 0. 001	< 0. 001	< 0. 001	< 0. 001	< 0. 001	< 0. 001

表 2 4 组小鼠关节滑膜液中炎症因子水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$, n = 5)

组别	IL-6	IL-1β	MCP-1	TNF-α
Control 组	578. 0 ± 15. 1	414. 2 ± 27. 5	572. 4 ± 25. 8	332. 9 ± 20. 1
Model 组	1 536. 3 ± 199. 9 ^a	1 145. 1 ± 178. 1 ^a	2 136. 1 ± 323. 6 ^a	828. 3 ± 44. 4 ^a
Model + SIN oral 组	964. 4 ± 67. 9 ^b	874. 7 ± 38. 1 ^b	1 137. 2 ± 186. 5 ^b	647. 1 ± 28. 5 ^b
Model + SIN gel 组	665. 5 ± 24. 1 ^{bc}	547. 6 ± 22. 0 ^{bc}	752. 5 ± 47. 8 ^{bc}	444. 8 ± 22. 8 ^{bc}
<i>F</i> 值	82. 640	63. 020	68. 520	259. 600
<i>P</i> 值	< 0. 001	< 0. 001	< 0. 001	< 0. 001

注:与 Control 组比较,^a*P* < 0. 05;与 Model 组比较,^b*P* < 0. 05;与 Model + SIN oral 组比较,^c*P* < 0. 05

滑膜液中 SIN 水平比较:与 SIN oral 组比较,SIN gel 组小鼠给药后时间点 1、2、6、12、16、20 和 24 h 关节滑膜液中 SIN 水平明显升高 (*P* < 0. 05);在给药后 6 h 时滑膜液中 SIN 水平达到同组峰值。见表 1。

2. 4 组小鼠关节滑膜液中炎症因子水平比较:与 Control 组比较,Model 组小鼠 IL-6、IL-1β、MCP-1 和 TNF-α 水平均明显升高;Model 组、Model + SIN oral 组及 Model + SIN gel 组小鼠上述指标均依次降低 (*P* < 0. 05)。见表 2。

3. 4 组小鼠关节组织自噬相关指标相对表达水平比较:与 Control 组比较,Model 组小鼠 LC-3 II / I 比值明显升高,p62 表达水平明显降低;Model 组、Model + SIN oral 组及 Model + SIN gel 组 LC-3 II / I 比值依次降低,p62 表达水平依次升高 (*P* < 0. 05)。见表 3。

表 3 4 组小鼠关节组织自噬相关指标相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, n = 5)

	LC-3 II / I 比值	p62
Control 组	1. 00 ± 0. 12	1. 00 ± 0. 15
Model 组	4. 32 ± 0. 51 ^a	0. 17 ± 0. 04 ^a
Model + SIN oral 组	2. 83 ± 0. 22 ^b	0. 52 ± 0. 07 ^b
Model + SIN gel 组	2. 11 ± 0. 14 ^{bc}	0. 83 ± 0. 03 ^{bc}
<i>F</i> 值	113. 000	89. 320
<i>P</i> 值	< 0. 001	< 0. 001

注:与 Control 组比较,^a*P* < 0. 05;与 Model 组比较,^b*P* < 0. 05;与 Model + SIN oral 组比较,^c*P* < 0. 05

4. 4 组小鼠关节组织 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路蛋白相对表达水平比较:与 Control 组比较,Model 组小鼠 IL-6、p-JAK2 和 p-STAT3 相对表达水平均明显升高;Model 组、Model + SIN oral 组及 Model + SIN gel 组小鼠 IL-6、p-JAK2 和 p-STAT3 相对表达水平均依次降低 (*P* < 0. 05)。4 组小鼠间 JAK2 和 STAT3 相对表达水平比较差异均无统计学意义 (*P* > 0. 05)。见表 4。

表 4 4 组小鼠关节组织 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路蛋白相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$, n = 5)

组别	IL-6	p-JAK2	JAK2	p-STAT3	STAT3
Control 组	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.04
Model 组	2.33 ± 0.25 ^a	2.12 ± 0.11 ^a	1.03 ± 0.07	2.47 ± 0.17 ^a	1.07 ± 0.05
Model + SIN oral 组	1.82 ± 0.11 ^b	1.64 ± 0.08 ^b	0.96 ± 0.04	2.04 ± 0.12 ^b	1.01 ± 0.04
Model + SIN gel 组	1.35 ± 0.04 ^{bc}	1.27 ± 0.06 ^{bc}	1.02 ± 0.11	1.73 ± 0.13 ^{bc}	0.96 ± 0.10
F 值	71.700	156.000	0.863	120.300	2.633
P 值	<0.001	<0.001	0.480	<0.001	0.086

注:与 Control 组比较,^a*P* < 0.05;与 Model 组比较,^b*P* < 0.05;与 Model + SIN oral 组比较,^c*P* < 0.05

讨 论

本研究对口服管饲法给药 SIN (SIN oral 组) 与关节处皮肤涂抹 SIN gel 给药 (SIN gel 组) 后一定时间内小鼠关节滑膜液中 SIN 水平进行了测定。结果显示与 SIN oral 组比较, SIN gel 组小鼠关节滑膜液中的 SIN 水平自给药后 2 ~ 20 h 均维持在一个相对较高的水平。

本研究的药物递送载体中包含的主要成分为大豆卵磷脂 S100、无水乙醇和脱氧胆酸钠。天然卵磷脂在药物递送方面具有先天优势:其可包被相对较大的中心水相,负载能力高;包被颗粒粒径可调范围较宽,且包被效率高;卵磷脂脂质具有极高的生物相容性和自组装能力,可方便地将治疗因子成功递送到细胞内区域,还具有控释能力^[8-9]。因此,本研究选择卵磷脂作为主要递送载体成分之一。卵磷脂可从植物来源和动物来源获得,但是相对于大豆来源的卵磷脂,其余来源的卵磷脂含有高水平的多不饱和脂肪酸,稳定性差^[10],且动物源性卵磷脂致病微生物(如病毒等)污染风险较高,均不适合作为递送载体^[11]。

含有一定量乙醇(20% ~ 50% 不等)的脂质体被称为醇脂质体。在半固体乳液皮肤用药递送体系中,无水乙醇用作渗透增强剂。由于乙醇兼具水溶性和脂溶性特征,可部分溶解皮肤细胞间基质成分,使药物易于渗透入胞内^[12],且乙醇的存在能够增加脂质体双分子层膜的流动性,提高了其向表皮深层渗透和释放药物的能力^[13]。然而,长期涂抹含高浓度乙醇的药物可影响皮肤微循环和功能性毛细血管密度^[14]。因此在本研究中,乙醇的浓度选择为 30%。

脱氧胆酸钠是一种阴离子表面活性剂,在多种药物递送体系中应用。它能够溶解人体和啮齿类皮肤的脂质中的胆固醇等疏水分子,增加药物向皮肤深层渗透和释放的能力^[15]。脱氧胆酸钠还具有增溶和增强药物在室温中稳定性的作用^[16]。因此在本研究中也选择添加脱氧胆酸钠。

滑膜液和滑膜组织中浸润的免疫细胞分泌的各种促炎细胞因子(包括 IL-1β 等)可引起关节软骨凋亡和细胞焦亡,促进 RA 进展^[17-18]。靶向降低这些炎症因

子的水平能够在一定程度上控制和预防 RA 进展^[19-20]。在 RA 患者关节中自噬相关蛋白表达水平上调^[21]。这种上调可促进滑膜细胞增殖、滑膜增生和纤维化,这将激活破骨细胞,增强 RA 关节处的骨吸收和骨损伤^[22-23]。滑膜纤维化和增生是多种炎症因子作用的结果,也是 RA 进一步恶化的推动因素。IL-6/JAK2/STAT3 信号通路是其中的关键信号通路,多种药物靶向抑制该通路可缓解 RA^[24-26]。基于上述 SIN gel 的配方提高了 SIN 向 RA 小鼠关节处递送的效率,相较于口服管饲法给药 SIN, SIN gel 给药小鼠的关节滑膜液中炎症因子水平、自噬水平及关节组织中 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的活化水平均明显降低。

由于本研究是初步实验,分组中实验动物数量有限,使得 SIN gel 在关节处的药代动力学和疗效研究数据和证据有限;且尚未探索其长期效果。然而现有结果可知, SIN gel 提高了向 RA 小鼠关节部位递送 SIN 的效率,并能明显抑制 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的活化水平、抑制炎症细胞因子分泌和关节组织的自噬水平。因此,初步结果显示 SIN gel 治疗 RA 小鼠,其长时间维持关节部位的水平和抑制关节炎症的疗效均优于口服 SIN。

参 考 文 献

[1] Scherer HU, Haupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2020, 110:102400.
[2] Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(10):591-602.
[3] Lai WD, Wang S, You WT, et al. Sinomenine regulates immune cell subsets; Potential neuro-immune intervene for precise treatment of chronic pain[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:1041006.
[4] Zhang C, Zhang S, Liao J, et al. Towards better sinomenine-type drugs to treat rheumatoid arthritis: molecular mechanisms and structural modification[J]. Molecules, 2022, 27(24):8645.
[5] Liu WW, Qian X, Ji W, et al. Effects and safety of sinomenine in treatment of rheumatoid arthritis contrast to methotrexate: a systematic review and meta-analysis[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(5):564-577.
[6] Chen X, Lu C, Duan Y, et al. Recent advancements in drug delivery of sinomenine, a disease-modifying anti-rheumatic drug[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(12):2820.
[7] 陆丹丹, 韩晓燕, 张晗, 等. 类风湿性关节炎药理实验模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5):107-114.
[8] Singh VK, Pandey PM, Agarwal T, et al. Development of soy lecithin based novel self-assembled emulsion hydrogels[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2017, 55:250-263.
[9] Wang L, Lai C, Li D, et al. Lecithin-polysaccharide self-assembled microspheres for resveratrol delivery[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(9):1666.
[10] Sena B, Dhal S, Sahu D, et al. Variations in microstructural and physicochemical properties of soy wax/soybean oil-derived oleogels using soy lecithin[J]. Polymers (Basel), 2022, 14(19):3928.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.015

· 论著摘要 ·

血清微小 RNA-210 与缺血性脑卒中病情的关系及对溶栓后短期复发的预测价值研究

郭悦劼 谢勇 宋秀珍

[摘要] **目的** 分析血清微小 RNA(miR)-210 与缺血性脑卒中的关系及其对溶栓后短期复发的预测价值。**方法** 选取 150 例缺血性脑卒中患者作为观察组,按美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分再将其分为中度神经功能缺损组 222 例及重度神经功能缺损组 78 例;根据治疗后是否复发将随访完整的观察组 145 例患者分为复发组 32 例和非复发组 113 例;另选同期的 150 例健康体检者作为对照组。比较观察组患者治疗前及治疗后 3 d、7 d 和同期对照组血清 miR-210 的表达水平,采用 *Pearson* 相关分析评估相关性。采用多因素 *logistic* 回归分析评估缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的影响因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 miR-210 对溶栓后短期复发的预测价值。**结果** 观察组治疗前及治疗后 3 d、7 d 的血清 miR-210 表达水平呈升高趋势,且均低于同期对照组;重度神经功能缺损组患者治疗前血清 miR-210 表达水平低于中度神经功能缺损组,NIHSS 评分及梗死灶直径均大于中度神经功能缺损患者($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示,缺血性脑卒中患者治疗前血清 miR-210 表达水平与 NIHSS 评分、梗死灶直径均呈负相关($P < 0.001$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,治疗后 3 d 血清 miR-210 表达水平及 NIHSS 评分均为缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的危险因素($P = 0.027$)。ROC 曲线分析结果显示,缺血性脑卒中患者治疗前、治疗后 3 d、7 d 的血清 miR-210 表达水平预测溶栓后短期复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.644、0.750、0.865,其中治疗后 7 d 的 AUC 最大($P < 0.001$)。**结论** miR-210 在缺血性脑卒中患者血清中表达显著下调,且与病情密切相关,对溶栓后短期复发具有一定预测价值。

[关键词] 缺血性脑卒中; MicroRNA-210; 溶栓; 复发; 预测

[中图分类号] R743.33

[文献标识码] A

基金项目:湖南省卫生健康委员会科研计划项目(D202303107447)

作者单位:423000 湖南省郴州市第一人民医院老年医学科

- [11] Johnson W Jr, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Safety assessment of lecithin and other phosphoglycerides as used in cosmetics[J]. Int J Toxicol, 2020, 39(2_suppl):S5-S25.
- [12] Babaie S, Bakhshayesh ARD, Ha JW, et al. Invasome: a novel nanocarrier for transdermal drug delivery[J]. Nanomaterials (Basel), 2020, 10(2):341.
- [13] Paiva-Santos AC, Silva AL, Guerra C, et al. Ethosomes as nanocarriers for the development of skin delivery formulations[J]. Pharm Res, 2021, 38(6):947-970.
- [14] Pilch E, Musial W. Liposomes with an ethanol fraction as an application for drug delivery[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12):3806.
- [15] McNeel KE, Siraj N, Negulescu I, et al. Sodium deoxycholate/TRIS-based hydrogels for multipurpose solute delivery vehicles; ambient release, drug release, and enantiopreferential release[J]. Talanta, 2018, 177:66-73.
- [16] Singla P, Singh O, Chhabra S, et al. Sodium deoxycholate mediated enhanced solubilization and stability of hydrophobic drug clozapine in pluronic micelles[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2018, 191:143-154.
- [17] Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Immunity, 2017, 46(2):183-196.
- [18] Zhou R, Chen Y, Li S, et al. TRPM7 channel inhibition attenuates rheumatoid arthritis articular chondrocyte ferroptosis by suppression of the PKC α -NOX4 axis[J]. Redox Biol, 2022, 55:102411.
- [19] Zhao S, Chadwick L, Mysler E, et al. Review of biosimilar trials and data on adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2018, 20(10):57.
- [20] Zhao J, Jiang P, Guo S, et al. Apoptosis, autophagy, NETosis, necroptosis, and pyroptosis mediated programmed cell death as targets for innovative therapy in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12:809806.
- [21] van Loosdregt J, Rossetti M, Spreafico R, et al. Increased autophagy in CD4⁺ T cells of rheumatoid arthritis patients results in T-cell hyperactivation and apoptosis resistance[J]. Eur J Immunol, 2017, 46(12):2862-2870.
- [22] Alsousi AA, Igwe OJ. Autophagy protects against redox-active trace metal-induced cell death in rabbit synovial fibroblasts through Toll-like receptor 4 activation[J]. Exp Cell Res, 2019, 374(1):19-28.
- [23] Lee WS, Kato M, Sugawara E, et al. Protective role of optineurin against joint destruction in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(9):1493-1504.
- [24] Lin JJ, Tao K, Gao N, et al. Triptolide Inhibits Expression of Inflammatory Cytokines and Proliferation of Fibroblast-like Synoviocytes Induced by IL-6/sIL-6R-Mediated JAK2/STAT3 Signaling Pathway[J]. Curr Med Sci, 2021, 41(1):133-139.
- [25] Niu HQ, Zhao WP, Zhao XC, et al. Combination of 4-hydroperoxy cyclophosphamide and methotrexate inhibits IL-6/sIL-6R-induced RANKL expression in fibroblast-like synoviocytes via suppression of the JAK2/STAT3 and p38MAPK signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61:45-53.
- [26] Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(6):316-333.

(收稿日期:2023-08-25)

(本文编辑:李昊阳)