

• 短篇论著 •

# Sema3B、HDAC4 在类风湿关节炎患者血清中的表达及临床意义初探\*

张慧慧<sup>1</sup>, 史文艳<sup>2</sup>, 师红利<sup>2</sup>, 蔺丽丽<sup>1△</sup>

临汾市人民医院; 1. 风湿免疫科; 2. 消化内科, 山西临汾 041000

**摘要:**目的 初步探讨信号素(Sema)3B和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)4在类风湿关节炎(RA)患者血清中的表达及临床意义。方法 选取2021年1月至2023年8月该院收治的RA患者110例为RA组,根据28项疾病活动度(DAS28)评分分为活动期组(59例)和缓解期组(51例),另选取同期体检健康者为对照组。检测血清Sema3B、HDAC4和红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)水平。采用Spearman相关分析RA患者血清Sema3B、HDAC4水平与ESR、CRP和DAS28评分的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Sema3B、HDAC4对RA活动期的诊断价值。结果 RA组血清Sema3B、HDAC4水平低于对照组,ESR、CRP水平高于对照组( $P < 0.05$ )。活动期组血清Sema3B、HDAC4水平低于缓解期组,ESR、CRP水平高于缓解期组( $P < 0.05$ )。RA患者血清Sema3B、HDAC4水平与ESR、CRP和DAS28评分均呈负相关( $P < 0.05$ )。血清Sema3B、HDAC4联合诊断RA活动期的曲线下面积为0.876,大于血清Sema3B、HDAC4单独诊断的0.788、0.776( $P < 0.05$ )。结论 RA患者血清Sema3B、HDAC4水平降低,与RA疾病活动性和炎症反应升高密切相关,血清Sema3B、HDAC4联合诊断RA的价值较高。

**关键词:**类风湿关节炎; 信号素3B; 组蛋白去乙酰化酶4; 疾病活动性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.023

**中图法分类号:**R593.22

**文章编号:**1673-4130(2024)19-2425-04

**文献标志码:**A

类风湿关节炎(RA)是一种病因未明的系统性、慢性并累及多关节的自身免疫疾病,2020年全球有1 760万人患RA,预计2050年将增加至3 170万人<sup>[1]</sup>。尽管目前针对RA的治疗药物较多,改善了患者疾病活动性和结局,但仍有相当比例的患者难以得到有效控制,并且存在中度至重度的不良反应<sup>[2]</sup>。因此寻找与RA相关的细胞因子和治疗靶点仍在继续。信号素(Sema)3B是一种分泌型糖蛋白,参与调节炎症反应和细胞增殖、迁移、凋亡等多种生物过程<sup>[3]</sup>。有研究报道,RA患者滑膜组织中Sema3B水平降低,其水平降低能够促进成纤维细胞样滑膜细胞自发性迁移和侵袭,是潜在的RA治疗策略<sup>[4]</sup>。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)4属于II类组蛋白脱乙酰酶家族成员,在转录调控、细胞周期、发育及肿瘤发生中均起着关键作用<sup>[5]</sup>。有学者在细胞实验研究中发现,HDAC4的表达下调促进成纤维细胞样滑膜细胞的增殖、迁移、侵袭和炎症,并促进了细胞凋亡,导致RA的疾病进展<sup>[6]</sup>。但关于Sema3B和HDAC4在RA患者血清中的表达及临床意义尚不清楚,为此,本研究通过分析Sema3B和HDAC4与RA疾病活动性的相关性,探讨二者的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2021年1月至2023年8月本

院收治的RA患者110例为RA组,其中女79例,男31例;年龄18~75岁,平均(47.29±11.20)岁;病程1~6年,中位3(2,4)年。另选取同期本院的体检健康者110例为对照组,其中女80例,男30例;年龄20~73岁,平均(47.17±10.42)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)符合《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》RA诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)资料完整。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病;(2)高血压、糖尿病等慢性疾病、恶性肿瘤;(3)妊娠及哺乳期女性;(4)合并急慢性感染;(5)严重关节外伤史或骨折、骨关节炎、骨质疏松等其他骨疾病;(6)认知障碍;(7)血液系统疾病;(8)合并严重心、肝、肾功能损伤。本研究经本院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清指标检测** 采集入院次日RA患者和体检健康者体检时4 mL静脉血,以1 500×g离心(15 cm半径)10 min,取上层血清用酶联免疫吸附试验于450 nm波长检测Sema3B、HDAC4水平(武汉菲恩生物科技有限公司),所有操作均按照试剂盒操作说明进行。使用DH76CRP型五分类血液细胞分析仪(深圳市帝迈生物技术有限公司)检测C反应蛋白(CRP)水平,LYB-XC20B型全自动血沉仪(深圳迈瑞生物医

\* 基金项目:山西省卫生健康科研课题(2019M027)。

△ 通信作者, E-mail: Gaorz5@163.com。

疗电子有限公司)检测红细胞沉降率(ESR)。

**1.2.2 RA 疾病活动性分组** 入院 12 h 内使用 28 项疾病活动度(DAS28)评分<sup>[8]</sup>将 RA 患者分为活动期组( $>2.6$ 分, 59 例)和缓解期组( $\leq 2.6$ 分, 51 例)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS28.0 软件进行数据处理和分析。计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 不呈正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用秩和检验; RA 患者血清 Sema3B、HDAC4 水平与 ESR、CRP 和 DAS28 评分的相关性采用 Spearman 相关分析; 血清 Sema3B、HDAC4 对 RA 活动期的诊断价值采用受试者

工作特征(ROC)曲线分析, 采用 Delong 检验比较血清 Sema3B、HDAC4 单独与联合诊断的曲线下面积(AUC)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清 Sema3B、HDAC4、ESR、CRP 水平比较** RA 组血清 Sema3B、HDAC4 水平低于对照组, ESR、CRP 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 不同疾病活动性 RA 患者血清 Sema3B、HDAC4、ESR、CRP 水平比较** 活动期组血清 Sema3B、HDAC4 水平低于缓解期组, ESR、CRP 水平高于缓解期组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组血清 Sema3B、HDAC4、ESR、CRP 水平比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	Sema3B(pg/mL)	HDAC4(pg/mL)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
RA 组	110	877.23±260.78	1 728.13(1 259.84, 2 161.70)	39.47(18.02, 58.75)	19.74(9.44, 32.49)
对照组	110	1 298.20±433.02	3 080.20(2 887.70, 3 222.37)	2.47(1.64, 3.21)	0.80(0.40, 1.32)
<i>t/Z</i>		-8.735	-7.067	-12.664	-12.482
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同疾病活动性 RA 患者血清 Sema3B、HDAC4、ESR、CRP 水平比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	Sema3B(pg/mL)	HDAC4(pg/mL)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
活动期组	59	780.38±254.79	1 459.48(778.36, 1 906.97)	50.68(29.69, 69.89)	27.43(12.44, 40.19)
缓解期组	51	989.26±221.53	1 978.21(1 483.57, 2 304.68)	25.67(12.95, 47.91)	12.93(5.99, 23.83)
<i>t/Z</i>		-4.553	-4.115	-4.193	-3.893
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**2.3 RA 患者血清 Sema3B、HDAC4 水平与 ESR、CRP 和 DAS28 评分的相关性** Spearman 相关分析显示, RA 患者血清 Sema3B、HDAC4 水平与 ESR、CRP 和 DAS28 评分均呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 血清 Sema3B、HDAC4 对 RA 活动期的诊断价值** 以 Logistic 回归拟合血清 Sema3B、HDAC4 诊断概率  $P/1 - P = 1.246 - 0.063 \times \text{Sema3B} - 0.052 \times \text{HDAC4}$ , 保存虚拟概率做联合曲线。ROC 曲线分析显示, 血清 Sema3B、HDAC4 联合诊断 RA 活动期的 AUC 为 0.876, 大于血清 Sema3B、HDAC4 单独诊断

的 0.788、0.776 ( $Z = 3.989, 3.698$ , 均  $P < 0.001$ )。见表 4。

表 3 RA 患者血清 Sema3B、HDAC4 与 ESR、CRP 和 DAS28 评分的相关性

项目	Sema3B		HDAC4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ESR	-0.686	<0.001	-0.690	<0.001
CRP	-0.604	<0.001	-0.587	<0.001
DAS28 评分	-0.772	<0.001	-0.744	<0.001

表 4 血清 Sema3B、HDAC4 对 RA 活动期的诊断价值

指标	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Sema3B	0.788	0.728~0.840	1127.48 pg/mL	84.55	65.45	0.500
HDAC4	0.776	0.715~0.829	1409.11 pg/mL	60.91	84.55	0.455
二者联合	0.876	0.826~0.917	0.51	85.45	80.00	0.655

## 3 讨论

RA 是临床常见的关节疾病, 5~10 年残疾率可达 43.48%<sup>[9]</sup>。监测反映炎症和关节破坏情况的生物

标志物将有助于判断 RA 疾病活动程度和评估患者的预后, 优化个体化治疗<sup>[10]</sup>。目前临床上最广泛使用的判断 RA 疾病活动程度的标志物仍然是 ESR 和

CRP,但二者均为非特异性炎症指标,可能受感染等其他因素的影响,并且不能判断患者 RA 活动性<sup>[11]</sup>。因此还需深入研究影响 RA 疾病活动程度的因子。

Sema3B 属于含有信号素结构域的蛋白家族,能够激活 Hippo 通路,发挥抑制细胞增殖、迁移、血管生成和肿瘤发生等生物学作用<sup>[12]</sup>。研究表明,RA 中 Sema3B 的水平降低能通过抑制基质金属蛋白酶的表达,减弱成纤维细胞样滑膜细胞的迁移和侵袭能力<sup>[13]</sup>。本研究中,RA 患者血清 Sema3B 水平降低,这与既往学者在 RA 滑膜组织中研究结果一致<sup>[13]</sup>,提示 Sema3B 与 RA 疾病的发生有关。分析原因,RA 患者异常活跃的成纤维样滑膜细胞能释放白细胞介素 1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促炎细胞因子,抑制滑膜细胞中 Sema3B 的表达,进而加剧软骨和骨组织损害,破坏关节组织结构,导致 RA 发生<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,RA 患者血清 Sema3B 水平与疾病活动性和炎症因子有关,提示血清 Sema3B 水平降低能够增强 RA 疾病活动性和炎症反应。其原因可能与 Sema3B 能抑制神经纤毛蛋白(NRP)1、NRP2 表达有关<sup>[15]</sup>。Sema3B 结合 NRP1、NRP2 阻断下游信号通路形成,抑制成纤维样滑膜细胞增殖、迁移和侵袭,进而降低 RA 活动性<sup>[16-17]</sup>。上调 RA 小鼠 Sema3B 表达或外源性补充 Sema3B 蛋白能抑制成纤维样滑膜细胞的迁移能力,进而减轻滑膜炎、软骨损伤和骨侵蚀<sup>[13]</sup>。

HDAC4 是组蛋白脱乙酰酶家族成员,参与调控软骨形成、成骨细胞分化和神经存活等生物学过程。近年发现,HDAC4 能够抑制转录因子干扰素调节因子 3 向细胞核的易位,降低干扰素  $\beta$  的表达,调节机体抗病毒免疫和炎症过程<sup>[18]</sup>。本研究中,RA 患者血清 HDAC4 水平降低,提示 HDAC4 与 RA 发生有关。RA 中 HDAC4 的表达受非编码 RNA 的调控。研究表明,下调 circ\_0008360 通过吸附 miR-135b-5p 正向调节 HDAC4 的表达,以促进滑膜细胞的增殖、迁移和炎症反应,并抑制滑膜细胞的凋亡<sup>[19]</sup>。本研究中,RA 患者血清 HDAC4 水平与 RA 患者疾病活动性和炎症因子有关,提示血清 HDAC4 水平降低能够增强 RA 疾病活动性和炎症反应。其原因可能与 HDAC4 能抑制滑膜组织中炎症因子的释放有关。研究表明,滑膜细胞中 HDAC4 是 miR-138 的直接下游靶标,miR-138 上调能靶向抑制 HDAC4,进而激活滑膜细胞中核因子  $\kappa$ B 信号通路,促进颗粒蛋白前体的表达及炎症细胞因子的释放<sup>[20]</sup>。动物实验发现,间充质干细胞来源的外泌体环状 RNA FBXW7 通过吸收 miR-216a-3p,激活 HDAC4 的表达,抑制滑膜细胞的增殖、迁移和炎症反应,减轻 RA 大鼠的滑膜组织的损伤<sup>[21]</sup>。HDAC4 能通过激活蛋白激酶 B/人类哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,减轻成纤维细胞样滑膜细胞的增殖、侵袭和炎症反应,延缓 RA 的疾病活动。基于血清 Sema3B、HDAC4 与 RA 活动性的密切关系,

进一步绘制 ROC 曲线显示,血清 Sema3B、HDAC4 诊断 RA 活动期的 AUC 为 0.788、0.776,血清 Sema3B、HDAC4 联合诊断 RA 活动期的 AUC 为 0.876,大于血清 Sema3B、HDAC4 单独诊断,提示血清 Sema3B、HDAC4 可能成为 RA 活动期诊断的辅助指标。

综上所述,RA 患者血清 Sema3B、HDAC4 水平降低,二者的血清水平降低与 RA 疾病活动性和炎症反应升高密切相关,血清 Sema3B、HDAC4 联合对诊断 RA 活动期的价值较高。本研究提示,血清 Sema3B、HDAC4 可成为 RA 活动期诊断的生物标志物。但本研究结果仍需更大样本量研究验证,也需进一步实验发现 Sema3B、HDAC4 参与 RA 过程的机制。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会,国家风湿病数据中心,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心.类风湿关节炎相关自身抗体检测的临床应用专家共识[J].中华内科杂志,2021,60(6):516-521.
- [2] 谢文慧,张卓莉.类风湿关节炎药物治疗新进展[J].中国临床药理学杂志,2023,39(14):2111-2115.
- [3] SETHI S, DEBIEC H, MADDEN B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients[J]. Kidney Int, 2020, 98(5):1253-1264.
- [4] IGEA A, CARVALHEIRO T, MALVAR-FERNANDEZ B, et al. Central role of semaphorin 3B in a serum-induced arthritis model and reduced levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(6):972-983.
- [5] ZANG W J, HU Y L, QIAN C Y, et al. HDAC4 promotes the growth and metastasis of gastric cancer via autophagic degradation of MEKK3[J]. Br J Cancer, 2022, 127(2):237-248.
- [6] PENG T, JI D, JIANG Y. Long non-coding RNA GAS5 suppresses rheumatoid arthritis progression via miR-128-3p/HDAC4 axis[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(6):2491-2501.
- [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.
- [8] VAN RIEL P L, RENSKERS L. The disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5 Suppl 101):S40-S44.
- [9] 李宏颖,孔维斯,孙惠昕,等.1990—2019 年中国类风湿关节炎疾病负担分析[J].中华风湿病学杂志,2023,27(8):527-532.
- [10] 方霖楷,黄彩鸿,谢雅,等.类风湿关节炎患者实践指南[J].中华内科杂志,2020,59(10):772-780.
- [11] 吕蒙莹,梁巧玲,罗照勇,等.代谢组学在类风湿关节炎诊断和治疗中的研究进展[J].中国药理学通报,2022,38

- (2);173-176.
- [12] MENG Z, LI F L, FANG C, et al. The hippo pathway mediates semaphorin signaling[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(21): 19806-19821.
- [13] TANG M W, MALVAR F B, NEWSOM S P, et al. Class 3 semaphorins modulate the invasive capacity of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(5):909-920.
- [14] HARMAN J L, SAYERS J, CHAPMAN C, et al. Emerging roles for neuropilin-2 in cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):1120-1131.
- [15] GERSTMANN K, KINDBEITER K, TELLEY L, et al. A balance of noncanonical Semaphorin signaling from the cerebrospinal fluid regulates apical cell dynamics during corticogenesis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(46):4552-4567.
- [16] MARTINEZ-RAMOS S, RAFAEL-VIDAL C, MALVAR-FERNANDEZ B, et al. Semaphorin3B promotes an anti-inflammatory and pro-resolving phenotype in macrophages from rheumatoid arthritis patients in a MerTK-dependent manner[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(5):1268-1274.
- [17] YANG Q, TANG J, PEI R, et al. Host HDAC4 regulates
- the antiviral response by inhibiting the phosphorylation of IRF3[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(2):158-169.
- [18] HAO J, CHEN Y, YU Y. Circular RNA circ\_0008360 inhibits the proliferation, migration, and inflammation and promotes apoptosis of fibroblast-like synoviocytes by regulating miR-135b-5p/HDAC4 Axis in Rheumatoid Arthritis[J]. *Inflammation*, 2022, 45(1):196-211.
- [19] SHAO L, HOU C. miR-138 activates NF-kappaB signaling and PGRN to promote rheumatoid arthritis via regulating HDAC4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(1):166-171.
- [20] CHANG L, KAN L. Mesenchymal stem cell-originated exosomal circular RNA circFBXW7 attenuates cell proliferation, migration and inflammation of fibroblast-like synoviocytes by targeting miR-216a-3p/HDAC4 in rheumatoid arthritis[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14(9):6157-6171.
- [21] PENG T, JI D, JIANG Y. Long non-coding RNA GAS5 suppresses rheumatoid arthritis progression via miR-128-3p/HDAC4 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(6):2491-2501.

(收稿日期:2024-01-12 修回日期:2024-04-22)

• 短篇论著 •

## sICAM-1 及肿瘤标志物与皮肤炎合并间质性肺病的关系分析

陈顺琼, 李少莹<sup>△</sup>

中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院呼吸内科, 云南昆明 650032

**摘要:**目的 分析血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)及肿瘤标志物[细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)]与皮肤炎合并间质性肺病的关系。方法 选取 2018 年 12 月至 2023 年 8 月于该院就诊的 102 例皮肤炎患者为研究对象,依据是否合并间质性肺病将其分为合并组与未合并组,所有患者均接受血清学指标检测,对比两组基线资料及血清 sICAM-1、CYFRA21-1、CA125 水平,分析上述 3 项指标与皮肤炎合并间质性肺病的关系,建立 Logistic 回归模型,分析其对皮肤炎合并间质性肺病的影响,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值。结果 102 例皮肤炎患者中合并间质性肺病 48 例(47.06%),未合并间质性肺病 54 例(52.94%);合并组乳酸脱氢酶、红细胞沉降率、sICAM-1、CYFRA21-1、CA125 水平高于未合并组,用力肺活量低于未合并组( $P < 0.05$ );点二列相关性分析结果显示,血清 sICAM-1、CYFRA21-1、CA125 水平与皮肤炎合并间质性肺病呈正相关( $P < 0.05$ );Logistic 回归模型结果显示,血清 sICAM-1(95%CI:1.012~1.040)、CYFRA21-1(95%CI:1.295~3.922)、CA125(95%CI:1.112~1.537)水平升高是皮肤炎患者合并间质性肺病的危险因素( $P < 0.05$ );ROC 曲线结果显示,血清 sICAM-1、CYFRA21-1、CA125 水平对皮肤炎合并间质性肺病具有一定预测价值(曲线下面积=0.843、0.753、0.806),联合检测预测价值更高(曲线下面积=0.862)。结论 皮肤炎合并间质性肺病血清 sICAM-1、CYFRA21-1、CA125 呈高表达,且三者联合可有效预测皮肤炎合并间质性肺病的发生。

**关键词:**皮肤炎; 间质性肺病; 可溶性细胞间黏附分子-1; 细胞角蛋白 19 片段; 糖类抗原 125

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.024

**中图法分类号:**R593.26

**文章编号:**1673-4130(2024)19-2428-05

**文献标志码:**A

皮肤炎是一种特发性自身免疫性疾病,以皮肤和四肢近端肌肉无力、肌痛、皮疹等为主要临床表现<sup>[1]</sup>。随着病情不断进展,可伴有免疫介导的多器官损伤,其

中以肺部受累最为常见,表现为间质性肺病。据统计,皮肤炎患者合并间质性肺病的比例在 50%以上,且二者合并会增加不良预后的发生风险<sup>[2-3]</sup>。间质性肺病为

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:419233708@qq.com.