

• 论 著 •

# 类风湿关节炎患者血清 miR-140-5p、VEGF 水平与 动脉粥样硬化的相关性分析\*

范俊, 路臻豪, 乔鑫

同济大学附属杨浦医院/上海市杨浦区中心医院风湿科, 上海 200090

**摘要:**目的 分析类风湿关节炎患者血清微小 RNA-140-5p(miR-140-5p)、血管内皮生长因子(VEGF)水平与动脉粥样硬化的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 9 月该院收治的类风湿关节炎患者 80 例为研究组,根据颈动脉超声是否存在中层厚度增厚将研究组分为合并组(46 例)与未合并组(34 例)。另选取同期在该院体检中心体检的健康者 40 例为对照组。实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)和酶联免疫吸附试验(ELISA)检测受试者血清 miR-140-5p、VEGF 水平,超声检查合并组与未合并组的颈动脉内膜中层厚度。Pearson 和 Spearman 分析类风湿关节炎患者临床资料之间的相关性,并以 Logistic 回归模型分析影响类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的因素。结果 3 组受试者的类风湿因子、红细胞沉降率(ESR)、颈动脉内膜中层厚度、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、miR-140-5p、VEGF 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),未合并组和合并组的类风湿因子、ESR、颈动脉内膜中层厚度、FPG、hs-CRP、VEGF 高于对照组,FINS、HOMA-IR、miR-140-5p 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。合并组的类风湿因子、颈动脉内膜中层厚度、FPG、hs-CRP、VEGF 高于未合并组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),FINS、miR-140-5p 低于未合并组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。类风湿关节炎患者的类风湿因子、颈动脉内膜中层厚度、hs-CRP 与 miR-140-5p 呈负相关( $P < 0.05$ ),与 VEGF 呈正相关( $P < 0.05$ ),miR-140-5p 与 VEGF 呈负相关( $P < 0.05$ )。类风湿因子、颈动脉内膜中层厚度、hs-CRP、VEGF 为影响类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的危险因素,miR-140-5p 是保护因素。结论 类风湿关节炎患者血清 miR-140-5p、VEGF 与动脉粥样硬化的发生相关,miR-140-5p 是并发动脉粥样硬化的保护因素,VEGF 是危险因素。

**关键词:** 类风湿关节炎; 颈动脉内膜中层厚度; 微小 RNA-140-5p; 血管内皮生长因子; 相关性

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.004 **中图法分类号:** R593.22

**文章编号:** 1673-4130(2024)22-2705-06

**文献标志码:** A

## Correlation between serum miR-140-5p, VEGF levels and atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis\*

FAN Jun, LU Zhenhao, QIAO Xin

Department of Rheumatology, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University/  
Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200090, China

**Abstract: Objective** To analyze the correlation between serum miR-140-5p, vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 80 patients with rheumatoid arthritis admitted to the hospital from January 2022 to September 2023 were regarded as the study group. The study group was separated into the combined group (46 cases) and the non combined group (34 cases) according to whether there was the middle layer thickening and atheromatous plaque in carotid artery ultrasound. Another 40 healthy individuals who came to physical examination center in the hospital for physical examination were selected as the control group. Quantitative real-time PCR (RT-qPCR) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) were applied to detect miR-140-5p and VEGF levels in the serum of subjects. Ultrasound was applied to examine the carotid intima-media thickness in the combined group and the non combined group. Pearson and Spearman were applied to analyze the correlation between clinical data of patients with rheumatoid arthritis, and Logistic regression model was applied to analyze the factors influencing atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. **Results** There were differences in rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate (ESR), carotid intima-media thickness, fasting blood glucose (FPG), fast-

\* 基金项目: 2022 年度浦东新区卫生系统学科建设项目(PWZzb2022-22)。

作者简介: 范俊, 男, 副主任医师, 主要从事风湿相关疾病方面的研究。

ing insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), miR-140-5p, and VEGF among the three groups ( $P < 0.05$ ). The rheumatoid factor, ESR, carotid intima-media thickness, FPG, hs-CRP, and VEGF in the non combined group and combined group were higher than those in the control group, while FINS, HOMA-IR, and miR-140-5p were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The rheumatoid factor, carotid intima-media thickness, FPG, hs-CRP, VEGF in the combined group were higher than those in the non combined group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), while FINS and miR-140-5p were lower than those in the non combined group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The rheumatoid factor, carotid intima-media thickness and hs-CRP in patients with rheumatoid arthritis were negatively correlated with miR-140-5p ( $P < 0.05$ ) and were positively correlated with VEGF ( $P < 0.05$ ), and miR-140-5p was negatively correlated with VEGF ( $P < 0.05$ ). Rheumatoid factor, carotid intima-media thickness, hs-CRP, VEGF were risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis, and miR-140-5p was a protective factor ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum miR-140-5p and VEGF in patients with rheumatoid arthritis are associated with atherosclerosis, miR-140-5p is a protective factor for atherosclerosis, and VEGF is a risk factor.

**Key words:** rheumatoid arthritis; carotid intima-media thickness; microRNA-140-5p; vascular endothelial growth factor; correlation

类风湿关节炎是一种非常普遍的滑膜关节慢性炎症性疾病,可造成骨侵蚀和软骨退化<sup>[1]</sup>,还会引起动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭等关节外表现,严重降低患者的生活质量,增加医疗成本和住院风险。动脉粥样硬化是动脉血管壁氧化脂蛋白积聚引起血管失去弹性的心血管疾病,是类风湿关节炎常见的并发症之一。类风湿关节炎与动脉粥样硬化的发病机制有相似之处,均涉及全身炎症、氧化应激和内皮功能障碍等,故认为类风湿关节炎的长期慢性发展可导致动脉粥样硬化,从而提高患者的住院率和病死率<sup>[2-3]</sup>。微小 RNA(miRNA)对靶基因表达的调控在细胞功能的稳定中发挥至关重要。miR-140-5p 是软骨、成骨发育成熟中必不可少的一个关键因子,过表达 miR-140-5p 能提高机体的抗炎反应能力<sup>[4]</sup>。此外,炎性关节较多吸引巨噬细胞,miR-140-5p 可促进巨噬细胞凋亡、减少脂肪酸积累,在动脉粥样硬化的发展中发挥关键作用<sup>[5]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)家族是血管生成、淋巴管生成、脂质代谢和炎症的关键调节因子,参与类风湿关节炎、动脉粥样硬化的发展。新血管的生成由 VEGF 诱导,类风湿关节炎和动脉粥样硬化打破血管稳态,影响内皮结构和功能的维持。基于 miR-140-5p、VEGF 在类风湿关节炎和动脉粥样硬化发展中的重要作用,本文拟研究 miR-140-5p、VEGF 与类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的相关性,探讨二者在其中的作用,为临床防治类风湿关节炎并发动脉粥样硬化的发生提供实验室依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 9 月本院收治的类风湿关节炎患者 80 例为研究对象,其中男 31 例,女 49 例,平均年龄(59.38±6.12)岁。纳入标准:(1)确诊为类风湿关节炎<sup>[6]</sup>;(2)既往未服用或

接受抗风湿药物或治疗;(3)近期末服用过维生素 D 及其类似物;(4)临床资料完整。排除标准:(1)体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$ 者;(2)大量吸烟、酗酒者;(3)合并恶性肿瘤、感染性疾病、呼吸系统疾病者;(4)合并脑卒中、冠心病等心脑血管疾病者。根据颈动脉超声是否存在中层厚度增厚将研究对象分为合并组(类风湿关节炎合并动脉粥样硬化,46 例)与未合并组(类风湿关节炎,34 例)。另选取同期在本院体检中心体检的健康者 40 例为对照组,其中男 16 例,女 24 例,平均年龄(60.15±6.08)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 资料收集** 收集受试者的体重指数、病程、类风湿因子、红细胞沉降率(ESR)、28 关节疾病活动度(DAS28)评分、颈动脉内膜中层厚度、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、miR-140-5p、VEGF 等资料。DAS28-ESR=0.56×SQRT(28 个关节的压痛数)+0.28×SQRT(28 个关节的肿胀数)+0.70×ln(ESR)+0.014×(视觉模拟评分)。视觉模拟评分由患者主观判断,给出 0~10 之间代表其疼痛程度的整数<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 血液指标检测** 留取所有受试者的清晨空腹静脉血 6 mL,取一部分用于检测类风湿因子(胶乳凝集试验)、ESR(魏氏法)、FPG(葡萄糖氧化酶法)、FINS(放射免疫法)、TG、TC(全自动生化分析仪),计算 HOMA-IR。部分样本分离出血清备用,酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清中的 hs-CRP(武汉赛培生物科技,SP11244)、VEGF(abcam,ab289705)。TRIzol 法提取总 RNA 后利用反转录试剂盒合成 cDNA,接着以 U6 为内参基因,实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测血清 miR-140-5p 的表达水平,引物 U6 正向 5'-

GGTGGTGGAGAACTCTTCA-3'、反向 5'-GAG-CAGCGTCTTCAGGAGCA-3', miR-140-5p 正向 5'-CCCCAGTGTTTACCCTA-3'、反向 5'-GT-GCGTGTCTGGAGTCG-3', 最后利用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 计算 miR-140-5p 的相对表达量。

**1.2.3 超声检查** 利用多普勒超声仪检测患者的颈部双侧动脉内膜中层厚度, 患者平卧, 平稳呼吸, 待心率平稳后开始放置探头检测, 探头置于颈部动脉, 由同一检测医师执行并给出最终测量结果, 自上而下至颈根部, 先横切后纵切测量颈总动脉、颈动脉分叉处及颈动脉内膜中层厚度, 颈动脉内膜中层厚度 > 1.0 mm 记为增厚。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS27.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 临床资料之间的相关性采用 Pearson 和 Spearman 分析; 类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的影响因素采用 Logistic 回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组临床资料比较** 3 组受试者的体重指数、TG、TC 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 类风湿因子、ESR、颈动脉内膜中层厚度、FPG、FINS、HO-

MA-IR、hs-CRP 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 未合并组和合并组的类风湿因子、ESR、颈动脉内膜中层厚度、FPG、hs-CRP 高于对照组, FINS、HOMA-IR 低于对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。未合并组和合并组的体重指数、病程、ESR、DAS28 评分、HOMA-IR、TG、TC 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 合并组的类风湿因子、颈动脉内膜中层厚度、FPG、hs-CRP 高于未合并组, FINS 低于未合并组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 3 组血清 miR-140-5p、VEGF 比较** 3 组受试者血清 miR-140-5p、VEGF 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 未合并组与合并组的 miR-140-5p 表达水平低于对照组, VEGF 表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 合并组的 miR-140-5p 低于未合并组, VEGF 高于未合并组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 类风湿关节炎患者血清 miR-140-5p、VEGF 与临床资料的相关性分析** 类风湿关节炎患者的类风湿因子、颈动脉内膜中层厚度、hs-CRP 与 miR-140-5p 呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 与 VEGF 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), miR-140-5p 与 VEGF 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 3 组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 ( $n=40$ )	未合并组 ( $n=34$ )	合并组 ( $n=46$ )	<i>F/t</i>	<i>P</i>
体重指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.15 ± 2.33	23.47 ± 2.38	22.86 ± 2.32	0.666	0.516
病程 (月)	—	11.35 ± 1.18	11.26 ± 1.16	0.341	0.734
类风湿因子 ( $\text{kU}/\text{L}$ )	11.68 ± 2.36	55.24 ± 5.93 <sup>a</sup>	64.82 ± 7.55 <sup>ab</sup>	979.262	<0.001
ESR ( $\text{mm}/\text{h}$ )	11.53 ± 1.25	37.84 ± 3.79 <sup>a</sup>	38.68 ± 3.97 <sup>a</sup>	900.725	<0.001
DAS28 评分 (分)	—	3.97 ± 0.45	4.07 ± 0.42	1.021	0.310
颈动脉内膜中层厚度 (mm)	0.52 ± 0.07	0.84 ± 0.09 <sup>a</sup>	1.42 ± 0.17 <sup>ab</sup>	597.504	<0.001
FPG ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.71 ± 0.54	5.54 ± 0.57 <sup>a</sup>	5.86 ± 0.59 <sup>ab</sup>	45.582	<0.001
FINS ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )	5.17 ± 0.53	3.56 ± 0.37 <sup>a</sup>	3.29 ± 0.34 <sup>ab</sup>	239.156	<0.001
HOMA-IR	1.08 ± 0.12	0.88 ± 0.13 <sup>a</sup>	0.86 ± 0.10 <sup>a</sup>	44.759	<0.001
hs-CRP ( $\text{mg}/\text{L}$ )	5.13 ± 0.54	7.84 ± 0.81 <sup>a</sup>	9.26 ± 0.93 <sup>ab</sup>	301.714	<0.001
TG ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	3.58 ± 0.36	3.49 ± 0.35	3.63 ± 0.37	1.478	0.232
TC ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.96 ± 0.51	4.87 ± 0.49	4.81 ± 0.49	0.980	0.378

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$  与对照组比较; <sup>b</sup> $P < 0.05$  与未合并组比较; — 表示无数据。

表 2 3 组血清 miR-140-5p、VEGF 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组 ( $n=40$ )	未合并组 ( $n=34$ )	合并组 ( $n=46$ )	<i>F</i>	<i>P</i>
miR-140-5p	1.13 ± 0.12	0.83 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.75 ± 0.08 <sup>ab</sup>	228.433	<0.001
VEGF ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	78.06 ± 7.85	169.57 ± 17.14 <sup>a</sup>	193.76 ± 20.33 <sup>ab</sup>	586.569	<0.001

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$  与对照组比较; <sup>b</sup> $P < 0.05$  与未合并组比较。

**2.4 Logistic 回归分析影响类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的因素** 以是否 (否 = 0, 是 = 1) 并发动

脉粥样硬化为因变量, 以类风湿因子、颈动脉内膜中层厚度、FPG、FINS、hs-CRP、miR-140-5p、VEGF 为



自变量,软件中输入原始数据进行分析,类风湿因子、颈动脉内膜中层厚度、hs-CRP、VEGF 为影响类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的危险因素( $P < 0.05$ ),miR-140-5p 是保护因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 血清 miR-140-5p、VEGF 与临床资料的相关性分析

指标	miR-140-5p		VEGF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
体重指数	-0.021	0.856	-0.148	0.189
病程	0.043	0.706	0.006	0.959
类风湿因子	-0.462	<0.001	0.598	<0.001
ESR	-0.229	0.073	0.017	0.884
DAS28 评分	-0.105	0.352	0.141	0.214

表 4 类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的影响因素分析

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95%CI
类风湿因子	1.269	0.107	140.699	<0.001	3.558	2.885~4.388
颈动脉内膜中层厚度	0.664	0.283	5.500	0.019	1.942	1.115~3.382
hs-CRP	0.794	0.118	45.317	<0.001	2.213	1.756~2.789
miR-140-5p	-1.073	0.512	4.392	0.036	0.342	0.125~0.933
VEGF	1.117	0.339	10.865	0.001	3.057	1.573~5.941

### 3 讨论

类风湿关节炎是一种非常普遍的滑膜关节慢性炎症性疾病,影响全球约 1% 的人口,通过引起关节及关节外表现而严重影响患者生活质量,在成本和残疾方面造成重大的社会经济负担<sup>[8]</sup>。类风湿关节炎由潜在的慢性炎症过程驱动,促进其他免疫炎症性疾病,是公认的心血管疾病独立危险因素,因此成为一种多系统疾病<sup>[9-10]</sup>。流行病学表示,类风湿关节炎患者患动脉粥样硬化性心血管疾病的风险比一般人群高两倍,患缺血性心脏病、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病的风险也会增加<sup>[11]</sup>。类风湿关节炎疾病自身并不具备危险致死性,但慢性炎症和心血管疾病等并发症增加患者全因死亡率,缩短预期寿命<sup>[12]</sup>。动脉粥样硬化是指由于富含脂肪和胆固醇的斑块在血管壁内膜堆积而导致的动脉硬化<sup>[13-14]</sup>。类风湿关节炎的发病机制涉及全身炎症、氧化应激和内皮功能障碍,这些因素同样会导致动脉粥样硬化的形成<sup>[2-3]</sup>。目前已认识到类风湿关节炎患者的动脉粥样硬化风险增加,评估动脉粥样硬化并发的患病风险与潜在因素可能是有效的工作方向和有益的研究重点,对动脉粥样硬化的相关因素的调控或许可以提高类风湿关节炎患者的生活质量,降低动脉粥样硬化的发病率,延长患者的寿命。

类风湿因子与类风湿关节炎的疾病活动度相关,可作为诊断类风湿关节炎的指标,但其特异度仍存在一定的局限性,较易出现假阳性<sup>[15]</sup>。hs-CRP 是临床研究常用的检测炎症水平和急性反应的高敏因子,类

续表 3 血清 miR-140-5p、VEGF 与临床资料的相关性分析

指标	miR-140-5p		VEGF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
颈动脉内膜中层厚度	-0.455	<0.001	0.426	<0.001
FPG	-0.196	0.081	0.076	0.502
FINS	0.150	0.184	-0.115	0.311
HOMA-IR	0.120	0.147	-0.172	0.127
hs-CRP	-0.379	0.010	0.466	<0.001
TG	-0.177	0.117	-0.134	0.236
TC	0.072	0.525	-0.084	0.460
miR-140-5p	—	—	-0.411	0.003

注:—表示无数据。

风湿因子、hs-CRP 在本研究中随着疾病的发展而逐渐升高,提示类风湿关节炎患者免疫系统出现异常反应,机体大量产生类风湿因子抗体和炎症因子,导致关节炎和损伤;另外,免疫调节和炎症反应与心血管疾病之间存在相互作用,可能通过在血管内皮募集免疫细胞,引起血管内皮炎症反应,从而改变血管内皮功能的稳态,在动脉粥样硬化的发生发展中占据重要地位,且炎症反应可增加动脉斑块的不稳定性,进而加剧动脉粥样硬化的进程<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示 miR-140-5p 可能为影响类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的保护因素,而 VEGF 是危险因素。miRNA 通过微调多个靶基因的表达来维持细胞功能至关重要。miR-140 在发育中的软骨中高度表达,miR-140 敲除的小鼠表现出以关节软骨蛋白多糖缺失和纤维性颤动为特征的骨关节炎样变化,且随着时间的延长,小鼠表现出严重的结构软骨缺损,MIYAKI 等<sup>[4]</sup>的研究还表明,软骨中过表达 miR-140 的小鼠对抗原诱导的关节炎具有抗性。膝骨关节炎患者的软骨和滑液中血管内皮生长因子 A (VEGFA) 表达增加,对膝骨关节炎大鼠模型的膝关节注射转染 miR-140-5p 的外泌体后,软骨细胞的增殖、迁移能力增强,细胞凋亡受到抑制,此外,通过靶向 VEGFA 增加了细胞外基质的分泌<sup>[17]</sup>。本研究相关性分析显示,miR-140-5p 与 VEGF 呈负相关,可能印证了上述结果。成纤维细胞样滑膜细胞增殖在类风湿关节炎的发展中起重要作用,MA 等<sup>[18]</sup>检测类风湿关节炎患者成纤维细胞样滑膜细胞中 miR-140-5p

的表达水平,发现 miR-140-5p 的表达水平降低,认为 miR-140-5p 是介导成纤维细胞样滑膜细胞凋亡的重要因子。miR-140-5p 在动脉粥样硬化的发展中发挥关键作用,在 LIU 等<sup>[5]</sup>的研究中,利用氧化低密度脂蛋白诱导巨噬细胞构建动脉粥样硬化模型,miR-140-5p 类似物能促进巨噬细胞的凋亡、减少脂肪酸的积累,miR-140-5p 过表达的巨噬细胞中活性氧、丙二醛、TC、TG 水平降低,这种现象在 miR-140-5p 消耗后逆转。颈动脉内膜中层厚度已被广泛用于临床动脉粥样硬化的标志物。类风湿关节炎患者的颈动脉内膜中层厚度相较健康对照组更高,研究人员认为斑块积聚和后续心血管疾病的风险会随之增加<sup>[19]</sup>。本研究中,类风湿关节炎患者的血清样本中 miR-140-5p 有着上述研究中一致的表达降低趋势,且合并组患者较未合并组的 miR-140-5p 更低。miR-140-5p 的水平降低的原因或许涉及两方面:一方面,巨噬细胞是动脉粥样硬化的重要参与者,巨噬细胞的活性和增殖失去抑制,氧化因子和脂蛋白升高,由此血管中累积氧化性脂蛋白、血管弹性降低;另一方面,关节慢性炎症的发展促进关节的失衡,导致损伤性软骨或成骨细胞产生的 VEGFA 增加,VEGFA 促进血管形成,机体的血管稳态破坏,内皮细胞的扩增加剧炎症级联反应,导致患者血清 miR-140-5p 进一步降低。VEGF 家族是血管生成、淋巴管生成、脂质代谢和炎症的关键调节因子,参与动脉粥样硬化和进一步心血管疾病的发展。类风湿关节炎患者的特征是对称性多关节炎及全身性综合征,机体循环的炎症因子被募集到受影响的关节处,诱导新的血管生成。促炎细胞因子和 VEGF 都能促进新的血管生成,而新血管的生成促进滑膜的侵袭,引起附近软骨和成骨细胞的凋亡,造成骨侵蚀<sup>[20]</sup>。内皮功能和结构完整性对于维持血管稳态是必不可少的,类风湿关节炎中同时存在微血管和大血管内皮功能障碍。DONG 等<sup>[21]</sup>研究认为,抑制氧化低密度脂蛋白处理的人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和 VEGF 的表达或分泌,能够组织血管的生成并阻碍动脉粥样硬化的发展过程。在不同心血管疾病患者中均发现较高水平的 VEGF-A,并且通常与不良预后和疾病严重程度有关<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,类风湿关节炎患者的 VEGF 水平较高,猜测是因为患者炎症缓慢发展过程中,VEGF 促进病理性血管生成,血管生成后不仅促进内皮细胞的迁移、增殖,还增加氧化因子或营养因子向炎症细胞的输送,通过免疫细胞的浸润使发炎关节的滑膜传播和侵袭,引起炎症的扩散。

综上所述,miR-140-5p 与 VEGF 呈负相关,与类风湿关节炎和动脉粥样硬化相关临床资料具有相关性,在疾病的发展中具有多种作用,miR-140-5p 可作为影响类风湿关节炎患者并发动脉粥样硬化的保护因素,VEGF 是危险因素。

## 参考文献

- [1] CONFORTI A, DI COLA I, PAVLYCH V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(2): 102-107.
- [2] HANSILDAAR R, VEDDER D, BANIAAMAM M, et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout[J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3(1): 58-70.
- [3] LIU F, HUANG Y, LIU F, et al. Identification of immune-related genes in diagnosing atherosclerosis with rheumatoid arthritis through bioinformatics analysis and machine learning [J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1): 112-116.
- [4] MIYAKI S, SATO T, INOUE A, et al. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(11): 1173-1185.
- [5] LIU H, MAO Z, ZHU J, et al. MiR-140-5p inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced oxidative stress and cell apoptosis via targeting toll-like receptor 4[J]. *Gene Ther*, 2021, 28(7/8): 413-421.
- [6] 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.
- [7] BARCZYNSKA T A, DURA M, BLUMFIELD E, et al. DAS28 score vs. ultrasound examination for assessment of rheumatoid arthritis disease activity: comparison and discussion of pros and cons[J]. *Reumatologia*, 2015, 53(4): 213-218.
- [8] VAN DER WOUDE D, VAN DER HELM-VAN MIL AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(2): 174-187.
- [9] FIGUS F A, PIGA M, AZZOLIN I, et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102-107.
- [10] CHAURASIA N, SINGH A, SINGH I L, et al. Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis[J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(5): 2219-2225.
- [11] VAN HALM V P, PETERS M J, VOSKUYL A E, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE investigation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(9): 1395-1400.
- [12] LASSERE M N, RAPPO J, PORTEK I J, et al. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study[J]. *Intern Med J*, 2013, 43(1): 66-72.
- [13] 袁亚慧, 袁蓉, 信琪琪, 等. NR4A1 在动脉粥样硬化炎症和病理性血管新生中作用的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(8): 1409-1412.
- [14] RAJ R, THOMAS S, GORANTLA V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review [J]. *F1000Res*, 2022, 11(1): 466-469. (下转第 2715 页)

• 论 著 •

## 糖耐量减低人群 TG/HDL-C、TyG 及衍生指标与颈动脉粥样硬化关系\*

林 成<sup>1</sup>, 唐志家<sup>2</sup>, 沈 茜<sup>1</sup>

1. 安徽中医药大学附属铜陵中医医院检验科, 安徽铜陵 244000; 2. 铜陵职业技术学院, 安徽铜陵 244000

**摘要:**目的 探讨糖耐量减低(IGT)人群三酰甘油/高密度脂蛋白(TG/HDL-C)、三酰甘油葡萄糖乘积指数(TyG)及其衍生指标水平与颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。方法 回顾性分析安徽中医药大学附属铜陵中医医院 2021 年 3 月至 2023 年 3 月收治的 102 例糖耐量减低人群的临床资料, 根据是否发生颈动脉内膜增厚分为 CAS 组与非 CAS 组, 采用单因素、多因素 Logistic 回归分析 TG/HDL-C、TyG 及衍生指标是否是 CAS 生成的影响因素并绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 采用 Spearman 相关法分析 TG/HDL-C、TyG 及衍生指标与颈动脉内膜中层厚度(IMT)的相关性。**结果** CAS 患者 57 例, 非 CAS 患者 45 例, 发生率为 55.88%; 两组患者年龄、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、TG、体重指数(BMI)、TG/HDL-C、腰臀比(WHR)、IMT 水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); CAS 组 TyG 及衍生指标均高于非 CAS 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); TG/HDL-C、TyG 及衍生指标与 IMT 呈正相关(均  $P < 0.05$ ); 年龄、TG/HDL-C、WHR、TyG 及衍生指标是影响 IGT 患者发生 CAS 的因素( $P < 0.05$ ); TG/HDL-C、TyG 截断值分别为 1.04、9.10, 联合预测 IGT 患者发生 CAS 的曲线下面积(AUC)为 0.920(95%CI: 0.865~0.974), 优于单独预测的 0.831(95%CI: 0.749~0.913)、0.737(95%CI: 0.641~0.833)。**结论** 糖耐量减低人群 TG/HDL-C、TyG 及衍生指标与 IMT 具有相关性, 其对 CAS 有一定预测价值, 年龄、TG/HDL-C、TyG 及衍生指标、WHR 是 IGT 患者发生 CAS 的影响因素。

**关键词:** 三酰甘油/高密度脂蛋白; 三酰甘油葡萄糖乘积指数; 糖耐量减低; 颈动脉粥样硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.005

中图分类号: R541.4

文章编号: 1673-4130(2024)22-2710-06

文献标志码: A

Correlation of TG/HDL-C, TyG and derivatives with carotid atherosclerosis  
in patients with impaired glucose tolerance\*

LIN Cheng<sup>1</sup>, TANG Zhijia<sup>2</sup>, SHEN Qian<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Tongling Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Tongling, Anhui 244000, China;  
2. Tongling Vocational and Technical College, Tongling, Anhui 244000, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation of triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C), triglyceride-glucose index (TyG) and derivatives with carotid atherosclerosis (CAS) in patients with impaired glucose tolerance (IGT). **Methods** Clinical data of totally 102 IGT patients admitted to Tongling Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2021 to March 2023 were retrospectively analyzed. Patients were classified into CAS group and non-CAS group according to the presence or absence of CAS. Univariate and multivariate Logistic regression models were utilized to testify whether TG/HDL-C, TyG and derivatives were responsible for CAS in IGT patients, and receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, then Spearman correlation coefficient was calculated to verify the correlation of TG/HDL-C, TyG and their derivatives with carotid intima-media thickness (IMT). **Results** There were 57 patients with CAS and 45 patients without CAS, with an incidence of 55.88%. There were statistically significant differences in age, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), body mass index (BMI), TG/HDL-C, waist hip ratio (WHR), IMT between the two groups ( $P < 0.05$ ). The TyG and derivatives in the CAS group were higher than those in the non-CAS group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). TG/HDL-C, TyG and derivatives were positively correlated with IMT (both  $P < 0.05$ ). Age, TG/HDL-C, WHR, TyG and derivatives were the factors influencing the occurrence of CAS in IGT patients ( $P < 0.05$ ). The cut-off values of TG/HDL-C TyG were 1.04 and 9.10, the area under the curve (AUC) of the combined

\* 基金项目: 安徽省级教学研究项目(2022jyxm1671)。

作者简介: 林成, 男, 主管技师, 主要从事生化、免疫学检验方面的研究。