

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.12.006
文章编号: 1005-8982 (2022) 12-0033-06

实验研究·论著

MicroRNA-126对类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞增殖、侵袭、凋亡的作用及其机制研究*

万彬彬¹, 杨惠琴¹, 胡刚明², 邹荣³

(1. 武汉市第一医院 风湿免疫科, 湖北 武汉 430022; 2. 汉川市人民医院 肾内科, 湖北 汉川 431600; 3. 武汉市第一医院 肾病科, 湖北 武汉 430022)

摘要: **目的** 探究microRNA-126(miR-126)通过靶向Dickkopf-1(DKK1)参与类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞(RASFs)增殖、侵袭、凋亡的机制研究。**方法** 选取2018年6月—2019年9月在武汉市第一医院就诊的25例类风湿性关节炎(RA)患者的滑膜组织(RA组),同时收集在该院同期接受膝关节十字韧带断裂重建手术的21例非类风湿性关节炎患者的滑膜组织作为健康组,检测其miR-126和DKK1蛋白。利用RA组织构建原代RASFs,通过双荧光素酶报告验证miR-126与DKK1的靶向关系。将RASFs分为对照组、miR-126组、DKK1组、miR-126+DKK1组。采用CCK-8、Transwell及流式细胞术检测过表达miR-126和/或DKK1对RASFs增殖、侵袭和凋亡的影响。**结果** RA组滑膜组织miR-126相对表达量低于健康组($P < 0.05$),而DKK1蛋白相对表达量高于健康组($P < 0.05$)。miR-126 mimic与DKK1 Wt共转染后的相对荧光素酶活性低于miR-126 NC质粒与DKK1 Wt共转染($P < 0.05$),证明miR-126与DKK1靶向结合。miR-126组RASFs增殖力和侵袭细胞数低于对照组($P < 0.05$),而凋亡率高于对照组($P < 0.05$)。DKK1组RASFs增殖力和侵袭细胞数高于对照组($P < 0.05$),而凋亡率低于对照组($P < 0.05$)。miR-126+DKK1组增殖力和侵袭细胞数高于miR-126组($P < 0.05$),而低于DKK1组($P < 0.05$);miR-126+DKK1组凋亡率低于miR-126组($P < 0.05$),而高于DKK1组($P < 0.05$)。**结论** miR-126在RA滑膜组织中低表达,miR-126可通过靶向DKK1抑制RASFs增殖、侵袭及凋亡。

关键词: 类风湿性关节炎;滑膜组织;滑膜成纤维细胞;microRNA-126;Dickkopf-1

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

The role of microRNA-126 in the proliferation, invasion and apoptosis of RASFs and its mechanism*

Bin-bin Wan¹, Hui-qin Yang¹, Gang-ming Hu², Rong Zou³

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei 430022;

2. Department of Nephrology, Hanchuan People's Hospital, Hanchuan, Hubei 431600;

3. Department of Nephrology, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei 430022)

Abstract: **Objective** To explore whether microRNA (miR)-126 participates in the proliferation, invasion and apoptosis of rheumatoid arthritis (RA) synovial fibroblasts (RASFs) by targeting the expression of Dickkopf-1 (DKK1). **Methods** The synovial tissues of 25 RA patients (RA group) who were treated in Wuhan First Hospital from June 2018 to September 2019 were collected, while the synovial tissues of another 21 patients with non-rheumatoid arthritis undergoing the cruciate ligament reconstruction surgery in the hospital during the same period were collected as the healthy group. The expressions of miR-126 and DKK1 protein in the synovial tissues were detected. RASFs were isolated from the RA synovial tissues, and the relationship between miR-126 and DKK1 was

收稿日期: 2021-08-23

* 基金项目: 湖北省科技计划项目(No:2013CFB371)

[通信作者] 杨惠琴, E-mail: 40359807@qq.com

determined via dual luciferase reporter assay. The RASFs were divided into the control group, miR-126 group, DKK1 group, and miR-126 + DKK1 group. The effects of overexpression of miR-126 and/or DKK1 on the proliferation, invasion and apoptosis of RASFs were tested via CCK-8, transwell assay and flow cytometry, respectively. **Results** The expression level of miR-126 in the synovial tissues of RA patients was lower than that of the healthy individuals ($P < 0.05$), while the expression level of DKK1 protein was higher in the synovial tissues of RA patients than that of the healthy individuals ($P < 0.05$). When co-transfected with Wt-DKK1 and miR-126 mimic, the relative luciferase activity in the cells was reduced compared to that in the cells co-transfected with Wt-DKK1 and miR-126 NC ($P < 0.05$), suggesting the targeted binding of miR-126 to DKK1. The proliferation and invasion abilities of RASFs in the miR-126 group were lower than those in the control group, while the apoptosis rate in the miR-126 group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The proliferation and invasion abilities of RASFs in the DKK1 group were higher than those in the control group, whereas the apoptosis rate in the DKK1 group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The proliferation and invasion abilities of RASFs in the miR-126 + DKK1 group were higher than those in the miR-126 group and lower than those in the DKK1 group, while the apoptosis rate in the miR-126 + DKK1 group was lower than that in the miR-126 group and higher than that in the DKK1 group ($P < 0.05$). **Conclusions** The miR-126 is lowly expressed in RA synovial tissues, and can inhibit the proliferation, invasion and apoptosis of RASFs by targeting DKK1.

Keywords: rheumatoid arthritis; synovial tissues; synovial fibroblasts; microRNA-126; Dickkopf-1

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种复杂、慢性、进行性的自身免疫性疾病,影响全世界约1%人口^[1]。如果未得到有效治疗,40%~70%患者最终会发展为残疾。目前尚无治疗RA的特效药物,分析RA的病因至关重要^[2]。类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞(rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, RASFs)促进RA的发生、发展,其大量增殖并侵袭进入滑膜和骨组织,分泌炎症细胞因子,发挥促炎症作用^[3]。Dickkopf-1(DKK1)蛋白是一种配体蛋白,参与细胞的增殖、分化、凋亡及炎症反应。有研究发现,DKK1升高与RA患者早期炎症反应有关^[4]。MicroRNA(miRNA)是一种长度约为22个核苷酸且高度保守的单链RNA,转录后可调控基因表达^[5]。有研究发现,miR-126在RA患者中下调,并且能抑制RA小鼠模型中RASFs介导的炎症因子分泌^[6]。但是miR-126对RASFs生物学行为的影响和作用机制仍不清楚。本研究主要分析miR-126通过靶向DKK1参与RASFs增殖、侵袭、凋亡的机制。

1 材料与方法

1.1 组织标本

选取2018年6月—2019年9月在武汉市第一医院就诊的25例RA患者的滑膜组织(RA组),同时收集在本院同期接受膝关节十字韧带断裂重建手术的21例非类风湿关节炎患者的滑膜组织作为健

康组(均无急性或慢性关节异常的病史)。RA患者男性14例,女性11例;年龄39~65岁,平均 (51.25 ± 3.08) 岁。正常滑膜组织者年龄35~65岁,平均 (50.94 ± 3.18) 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准(No:20190618),患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①年龄35~65岁;②确诊为RA。

1.2.2 排除标准 ①组织收集前3个月内接受过RA相关治疗;②合并恶性肿瘤、血液学疾病、感染或其他炎症;③合并其他骨关节疾病。

1.3 主要试剂及仪器

DMEM培养基血清和抗体(美国Invitrogen公司),胰蛋白酶和Ⅱ型胶原酶(美国Sigma-Aldrich公司),miR-126 mimic、DDK1过表达质粒及阴性对照(negative control, NC)(苏州吉玛基因股份有限公司),miRNeasy Mini试剂盒(美国GE公司),TaqMan miRNA试剂盒(美国Thermo Fisher公司),快速定点诱变试剂盒和Renilla荧光素酶质粒(上海碧云天生物技术有限公司),Lipofectamine™2000(美国Invitrogen公司),基质胶和Transwell装置(美国Corning公司),凋亡试剂盒(Annexin V-FITC和PI)(北京百普赛斯生物科技股份有限公司),兔单克隆抗体和山羊抗免疫球蛋白G(IgG)二抗(1:1 000稀释, #ab6721)(美国Abcam公司),PVDF膜(美国Bio-Rad公司),ECL显色试剂盒(美国Thermo Fisher公司)。荧光素酶报告基因检测试剂盒和检测仪1000 System

(美国 Promega 公司),流式细胞仪(美国 Becton 公司)。

1.4 RASFs 培养和转染

将 RA 患者滑膜组织用 2.5 g/L 胰蛋白酶在 37℃ 条件下消化 2 h, 离心获得 RASFs^[7]。RASFs 在 37℃、5% 二氧化碳环境下培养。当细胞生长至接近汇合状态时, 即可进行细胞传代, 将第 3~8 代细胞用于后续实验。

RASFs 分为 4 组: 对照组、miR-126 组、DKK1 组、miR-126+DKK1 组。miR-126 组和 DKK1 组分别转染 miR-126 mimic、DKK1 过表达质粒, 对照组转染等量 NC 质粒, miR-126+DKK1 组转染 miR-126 mimic 和 DKK1。将细胞在 6 孔板中培养, 当细胞融合至 60% 时, 添加 Opti 100 μL 和 Lipofectamine™ 2000 5 μL 并孵育 5 min 作为试剂 A。加入 Opti 100 μL mimic 或者 DKK1 质粒 20 ng/μL 并孵育 5 min 作为试剂 B。将 A 和 B 混合在一起孵育 20 min。16 h 后更换培养基并收获细胞。

1.5 方法

1.5.1 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 miR-126 的表达 使用 miRNeasy Mini 试剂盒提取滑膜组织或 RASFs 中总 RNA, 并用 TaqMan miRNA 试剂盒逆转录为 cDNA。反应条件: 37℃、15 min, 98℃、5 min。以 cDNA 为模板行 qRT-PCR, 反应条件: 95℃ 预变性 2 min, 94℃ 变性 20 s, 58℃ 退火 20 s, 72℃ 延伸 20 s, 共 40 个循环, 72℃ 继续延伸 4 min。以 U6 为内参, 通过比较循环阈值计算 miR-126 相对表达量。qRT-PCR 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因名称	引物序列	引物长度/ bp
miR-126	正向: 5'-GTCTCGTACCGTGACTAAT-3'	145
	反向: 5'-GTGCAGGCTCCGAGGT-3'	
U6	正向: 5'-GCCGCGTCGTGAAGCGTTC-3'	132
	反向: 5'-GTGCAGGCTCCGAGGT-3'	

1.5.2 Western blotting 检测 DKK1 蛋白的表达 健康组滑膜组织、RA 组 RASFs 裂解后, 4℃、12 000 r/min 离心 5 min 收集总蛋白。通过 8% SDS-PAGE 分离每个样本中等量(50 μg)的蛋白质, 并将其转移到硝酸纤维素膜上。在室温下将膜浸入 5% 脱脂牛奶中

2 h, 封闭非特异性抗原。将膜与兔单克隆抗体在 4℃ 条件下孵育过夜, 然后将膜与相应的辣根过氧化物酶耦联的二抗在室温下孵育 1 h。使用 ECL 显色试剂盒显影, 使用 Quantum One 软件分析灰度, 计算 DKK1 蛋白相对表达量。

1.5.3 双荧光素酶报告检测 miR-126 和 DKK1 的靶向关系 通过 Starbase 得到 miR-126 与 DKK1 的碱基结合位点。将野生型(Wt)的 DKK1 序列扩增到 pGL4 荧光素酶载体的下游位点, 使用快速定点诱变试剂盒生成突变型(Mut)DKK1。将 RASFs 细胞按 3×10⁴ /孔的密度接种在 24 孔板中, 24 h 后使用 Lipofectamine™ 2000 将 1 μg Wt/Mut- DKK1 荧光素酶质粒转染细胞, 然后分别转染 50 nmol/L miR-126 mimic (miR-126 mimic 组) 或者 miR-126 NC 质粒 (miR-126 NC 组)。细胞在 37℃ 下孵育 36 h, 使用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测荧光素酶活性。所有数据以 Renilla 荧光素酶活性进行标准化。

1.5.4 CCK-8 法检测细胞活力 将 100 μL 细胞悬浮液添加到 96 孔板中孵育 48 h, 将 10 μL CCK-8 溶液添加到每个孔中并孵育 2 h。用酶标仪在 450 nm 波长处检测每个孔的光密度 (optical density, OD) 值, 间接反映细胞活力。

1.5.5 Transwell 实验检测细胞侵袭力 将基质胶(1:8 稀释)加入上室, 并在 37℃ 条件下孵育 30 min。将 600 μL 完全培养基填充到 24 孔板 Transwell 下室, 37℃ 条件下, 将各组细胞置于无血清培养基中培养 24 h 进行饥饿处理。消化后向 Transwell 上室中加入 100 μL 细胞溶液(5×10⁵ 个细胞/mL), 24 h 后洗去未侵入的细胞。渗入下室的细胞用 95% 乙醇固定, 0.1% 结晶紫室温染色 20 min, 最后在 400 倍视野中随机选取 5 个视野计数细胞。

1.5.6 流式细胞术检测凋亡 将细胞用 PBS 洗涤并悬浮在 100 μL 结合缓冲液中。分别加入 5 μL Annexin V-FITC 和 10 μL PI, 并在室温下黑暗中孵育 10~15 min。最后将 400 μL 结合缓冲液添加到样品中, 并在 1 h 内采用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组比较用方差分析, 进一步两两比较用 SNK-*q* 检验; 两组比较用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组与 RA 组滑膜组织 miR-126 和 DKK1 蛋白相对表达量比较

健康组和 RA 组滑膜组织 miR-126 相对表达量分别为 (0.32 ± 0.03) 和 (1.01 ± 0.02) , 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=16.855, P=0.000$), RA 组低于健康组。健康组和 RA 组滑膜组织中 DKK1 蛋白相对表达量分别为 (0.46 ± 0.03) 和 (1.03 ± 0.12) , t 检验, 差异有统计学意义 ($t=27.921, P=0.000$), RA 组高于健康组。见图 1。

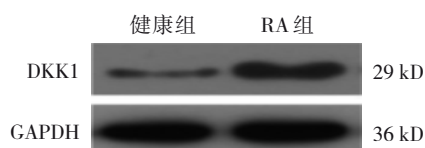


图 1 健康组和 RA 组滑膜组织中 DKK1 蛋白的表达

2.2 miR-126 与 DKK1 的靶向关系

miR-126 与 DKK1 的靶向结合位点见图 2。miR-126 NC 组、miR-126 mimic 组与 DKK1 Wt 共转染后的相对荧光素酶活性比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), miR-126 mimic 组低于 miR-126 NC 组, 证明 miR-126 与 DKK1 靶向结合。miR-126 NC 组、miR-126 mimic 组与 DKK1 Mut 共转染后的相对荧光素酶活性比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

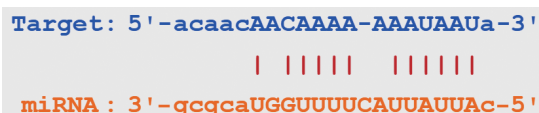


图 2 miR-126 与 DKK1 mRNA 3' 端的非翻译区域结合位点

表 2 不同转染方式的细胞相对荧光素酶活性比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	DKK1 Wt	DKK1 Mut
miR-126 NC 组	1.03 ± 0.11	1.09 ± 0.02
miR-126 mimic 组	0.52 ± 0.03	1.01 ± 0.07
t 值	27.013	1.236
P 值	0.008	0.935

2.3 各组 RASFs 中 miR-126 和 DKK1 蛋白相对表达量比较

对照组、miR-126 组、DKK1 组、miR-126+DKK1 组 RASFs 中 miR-126 相对表达量分别为 (1.02 ± 0.02) 、 (5.09 ± 0.18) 、 (0.81 ± 0.03) 和 (3.82 ± 0.06) , 经

方差分析, 差异有统计学意义 ($F=34.528, P=0.000$), miR-126 组高于对照组 ($P<0.05$), 提示转染成功。

对照组、miR-126 组、DKK1 组、miR-126+DKK1 组 RASFs 中 DKK1 蛋白相对表达量分别为 (1.02 ± 0.07) 、 (0.39 ± 0.05) 、 (3.82 ± 0.06) 和 (0.91 ± 0.05) , 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=31.016, P=0.000$)。进一步两两比较结果: DKK1 组高于对照组 ($P<0.05$); miR-126 组低于对照组 ($P<0.05$); miR-126+DKK1 组高于 miR-126 组 ($P<0.05$), 但低于 DKK1 组 ($P<0.05$)。见图 3。

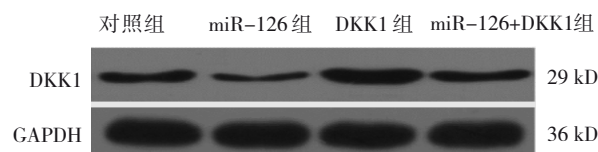


图 3 各组 RASFs 中 DKK1 蛋白的表达

2.4 miR-126 和 DKK1 对 RASFs 增殖的影响

对照组、miR-126 组、DKK1 组、miR-126+DKK1 组 RASFs 的 OD 值分别为 (0.72 ± 0.06) 、 (0.59 ± 0.05) 、 (0.91 ± 0.09) 和 (0.70 ± 0.07) , 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=22.361, P=0.000$)。进一步两两比较结果: miR-126 组低于对照组 ($P<0.05$); DKK1 组高于对照组 ($P<0.05$); miR-126+DKK1 组高于 miR-126 组 ($P<0.05$), 但低于 DKK1 组 ($P<0.05$)。

2.5 miR-126 和 DKK1 对 RASFs 侵袭的影响

对照组、miR-126 组、DKK1 组、miR-126+DKK1 组 RASFs 的侵袭细胞数分别为 (65.38 ± 3.62) 个、 (31.76 ± 2.54) 个、 (119.04 ± 4.27) 个和 (62.58 ± 3.77) 个, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=38.214, P=0.000$)。进一步两两比较结果: miR-126 组低于对照组 ($P<0.05$); DKK1 组高于对照组 ($P<0.05$); miR-126+DKK1 组高于 miR-126 组 ($P<0.05$), 但低于 DKK1 组 ($P<0.05$)。见图 4。

2.6 miR-126 和 DKK1 对 RASFs 凋亡的影响

对照组、miR-126 组、DKK1 组、miR-126+DKK1 组 RASFs 的凋亡率分别为 $(5.59 \pm 0.53)\%$ 、 $(18.74 \pm 1.06)\%$ 、 $(3.61 \pm 0.34)\%$ 和 $(10.62 \pm 0.99)\%$, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=35.014, P=0.000$)。进一步两两比较结果: miR-126 组高于对照组 ($P<0.05$); DKK1 组低于对照组 ($P<0.05$); miR-126+DKK1 组高于 miR-126 组 ($P<0.05$), 但低于 DKK1 组 ($P<0.05$)。见图 5。

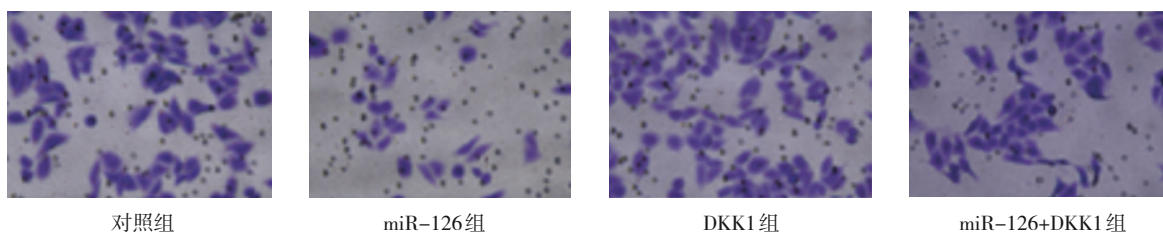


图4 各组RASFs侵袭细胞数 (×400)

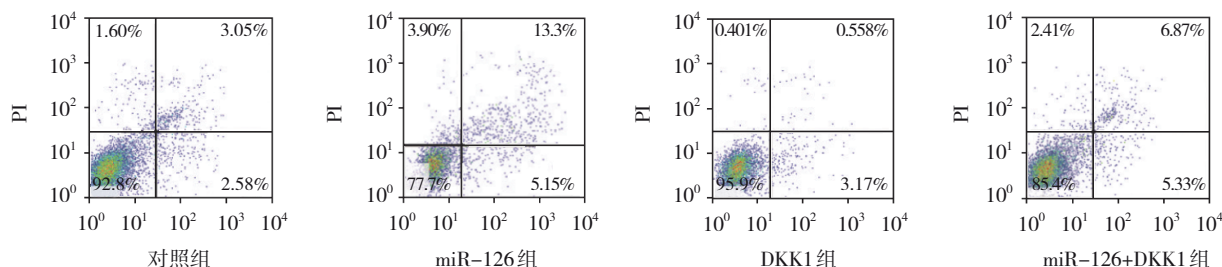


图5 各组RASFs流式细胞术图

3 讨论

RA表现为滑膜增生、炎症和骨质破坏。除关节受累外,病程较长的RA患者还可能有各种关节外表现,如间质性肺疾病、心血管疾病等,极大地增加了患者和社会的负担^[8]。现阶段,RA的主要治疗方法是对症治疗,以及抗炎、免疫抑制、中药治疗^[9],尚无特效根治药物。因此分析其发病机制对于探究新的RA治疗药物和方法具有重要意义。

RASFs是维持关节正常结构和功能的重要细胞,也是RA的主要靶细胞,抑制其病变是缓解RA的重要方法^[10]。RA中RASFs会过度增殖,一方面,大量的RASFs会促进炎症细胞因子分泌,促进RA发展;另一方面,RASFs也会侵袭进入软骨甚至骨组织,导致关节膨大、活动性降低^[11-12]。miRNA可在转录后调控细胞中蛋白表达水平,进而调节细胞功能和生物学行为^[13]。近年来,目前越来越多的研究发现,miRNA在RA的发生、进展中发挥关键作用,如miR-20a调节RA中RASFs增殖和凋亡,促进RA病情进展^[14]。miR-126是一种新发现的RA相关miRNA。有研究显示,RA患者miR-126显著降低,并且miR-126降低与疾病严重程度有关^[15]。然而,也有研究显示RA患者miR-126升高,目前miR-126在RA中的意义仍不清楚^[16]。本研究结果表明,RA患者滑膜组织miR-126相对表达量降低。为分析miR-126对RASFs生物学行为的影响,利用RA患者滑膜组织构建了原代RASFs,并通过转染提高细胞

中miR-126表达,结果显示miR-126会显著抑制RASFs的增殖和侵袭,并诱导其凋亡。WANG等^[17]的研究显示,miR-126通过VEGF-Notch信号通路,促进青光眼大鼠视网膜神经节细胞凋亡。也有研究发现,miR-126通过下调抗凋亡蛋白MCL,诱导骨髓瘤细胞系Karpas707凋亡,抑制增殖^[18]。结合文献报道和本研究结果,提示miR-126缺失可能会减少RASFs凋亡并促进RASFs过度增殖和侵袭,从而导致关节异常。

DKK1蛋白通过抑制LRP5/6与Wnt的相互作用,以及与促进LRP5/6内化来拮抗经典的Wnt通路的信号传导^[19]。DKKs在脊椎动物发育中发挥重要作用,其可局部抑制Wnt调节过程,调控肢体发育、体节发生和眼睛形成。最新临床研究显示,治疗后RA患者血清DKK1水平降低,并且滑膜组织病变得到缓解^[20];并且DKK1靶向型siRNA削弱了RA中RASFs活性^[21]。此外,DKK1受到miRNA的靶向调节,miR-BART10-3p可通过靶向抑制DKK1水平,抑制细胞增殖和侵袭^[22]。本研究结果显示,RA患者滑膜组织中DKK1水平显著高于健康者,其变化趋势与miR-126相反。通过预测和验证,本研究证实miR126能够与DKK靶向结合,并抑制DKK1蛋白的表达。细胞实验结果显示,过表达DKK1显著促进RASFs的增殖和侵袭,并抑制凋亡。此外,过表达DKK1显著缓解miR-126对RASFs增殖和侵袭的抑制作用,并缓解miR-126对RASFs凋亡的促进作用。本研究结果提示,RASFs中miR-126降低可能会引

起 DKK1 蛋白过表达,而过表达则可通过靶向抑制 DKK1 蛋白,缓解 RA 患者 RASFs 病变。

然而,本研究也存在不足之处,其中 miR-126 在 RA 滑膜中的表达特点仍需要扩大样本进行分析,关于 miR-126 通过靶向 DKK1 对 RASFs 增殖、分化和氧化应激的影响仍需要体内实验来证实。综上所述,miR-126 在 RA 滑膜组织中低表达,miR-126 可通过靶向 DKK1,抑制 RASFs 增殖、侵袭及凋亡。

参 考 文 献 :

- [1] GIANNINI D, ANTONUCCI M, PETRELLI F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(3): 387-397.
- [2] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 880-887.
- [3] WEI K, KORSUNSKY I, MARSHALL J L, et al. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology[J]. Nature, 2020, 582(7811): 259-264.
- [4] IDRIS N K, GAMAL R M, GABER M A, et al. Joint remodeling outcome of serum levels of Dickkopf-1 (DKK1), cartilage oligomeric matrix protein (COMP), and C-telopeptide of type II collagen (CTXII) in rheumatoid arthritis[J]. Cent Eur J Immunol, 2020, 45(1): 73-79.
- [5] NAMMIAN P, RAZBAN V, TABELI S M B, et al. MicroRNA-126: dual role in angiogenesis dependent diseases[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(38): 4883-4893.
- [6] GAO J, KONG R N, ZHOU X L, et al. miRNA-126 expression inhibits IL-23R mediated TNF- α or IFN- γ production in fibroblast-like synoviocytes in a mice model of collagen-induced rheumatoid arthritis[J]. Apoptosis, 2018, 23(11/12): 607-615.
- [7] NAJM A, MASSON F M, PREUSS P, et al. MicroRNA-17-5p reduces inflammation and bone erosions in mice with collagen-induced arthritis and directly targets the JAK/STAT pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(12): 2030-2039.
- [8] AMARAL J K, BILSBORROW J B, SCHOEN R T. Chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis: what they have in common[J]. Am J Med, 2020, 133(3): e91-e97.
- [9] 孙贺军,周静,王永辉. 复方雷公藤辅助治疗类风湿关节炎的效果及对患者血清分形素趋化因子、红细胞沉降率、类风湿因子水平的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(4): 491-494.
- [10] HUANG C C, CHIOU C H, LIU S C, et al. Melatonin attenuates TNF- α and IL-1 β expression in synovial fibroblasts and diminishes cartilage degradation: implications for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. J Pineal Res, 2019, 66(3): 12560-12565.
- [11] PENG A P, LU X Y, HUANG J, et al. Rheumatoid arthritis synovial fibroblasts promote TREM-1 expression in monocytes via COX-2/PGE2 pathway[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 169-174.
- [12] NYGAARD G, FIRESTEIN G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(6): 316-333.
- [13] HAN Z, ROSEN ST, QUERFELD C. Targeting microRNA in hematologic malignancies[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(5): 535-544.
- [14] WEI X J, LI X W, LU J L, et al. miR-20a regulates fibroblast-like synovial cell proliferation and apoptosis in rheumatoid arthritis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(14): 7578-7583.
- [15] CUNNINGHAM C C, WADE S, FLOUDAS A, et al. Serum miRNA signature in rheumatoid arthritis and "At-Risk Individuals"[J]. Front Immunol, 2021, 12(1): 633201-633207.
- [16] GAO J, ZHOU X L, KONG R N, et al. MicroRNA-126 targeting PIK3R2 promotes rheumatoid arthritis synovial fibroblasts proliferation and resistance to apoptosis by regulating PI3K/AKT pathway[J]. Exp Mol Pathol, 2016, 100(1): 192-198.
- [17] WANG L J, WANG X Z, LI Z M, et al. miR-126 facilitates apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma rats via VEGF-Notch signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(17): 8635-8641.
- [18] LIU T, FAN H W, LU S, et al. miR-126 induces myeloma cell line Karpas707 apoptosis by downregulating anti-apoptotic protein MCL1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(20): 6873-6879.
- [19] CAO M Z, CHAN R W S, CHENG F H C, et al. Myometrial cells stimulate self-renewal of endometrial mesenchymal stem-like cells through WNT5A/ β -Catenin signaling[J]. Stem Cells, 2019, 37(11): 1455-1466.
- [20] 帅波,沈霖,马陈,等. 尪痹片联合甲氨蝶呤片对类风湿性关节炎患者血清 DKK-1 及关节滑膜侵蚀的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, (6): 16-20.
- [21] RUARO B, CASABELLA A, PAOLINO S, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) serum levels in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: correlation with the trabecular bone score (TBS)[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(11): 3057-3062.
- [22] MIN K, LEE S K. EBV miR-BART10-3p promotes cell proliferation and migration by targeting DKK1[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(3): 657-667.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 万彬彬,杨惠琴,胡刚明,等. MicroRNA-126 对类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞增殖、侵袭、凋亡的作用及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(12): 33-38.

Cite this article as: WAN B B, YANG H Q, HU G M, et al. The role of microRNA-126 in the proliferation, invasion and apoptosis of RASFs and its mechanism[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(12): 33-38.