

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2024)06 - 0048 - 08
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2024.06.011



类风湿关节炎生物标志物开发及潜在治疗中药预测*

张琳¹, 毛伟², 刘芳¹, 枉前¹, 吕军^{1△}

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038; 2. 重庆市南岸区人民医院, 重庆 400060)

摘要:目的 预测类风湿关节炎(RA)生物标志物及 RA 潜在治疗中药。方法 从 GPL96 平台的相关数据集中采集 33 例 RA 患者(RA 组)和 20 例健康者(HC 组)的 mRNA 表达谱,使用 limma R 包筛选差异表达基因(DEGs),以基因本体论(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析验证。构建加权基因共表达网络,采用机器学习等方法,筛选出潜在的核心基因及生物标志物。采用反转录聚合酶链反应(RT-PCR)法和 Western blot 法验证生物标志物。利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)预测潜在可用于治疗 RA 的中药。结果 CKAP2 为 RA 潜在的生物标志物。CKAP2 的表达水平与 CD₈⁺T 淋巴细胞、浆细胞和 CD27 水平呈显著正相关($P < 0.01$)。预测出苍耳子、黄芩、党参等 11 种中药对 RA 有潜在治疗作用。结论 CKAP2 可作为 RA 早期诊断的候选生物标志物,苍耳子、黄芩、党参等 11 种中药对 RA 具有潜在治疗作用。该研究为治疗 RA 的中药研发提供了新思路。

关键词: 类风湿关节炎; 生物标志物; CKAP2; 中药; 预测; 基因表达综合数据库; 免疫浸润

Development of Biomarkers for Rheumatoid Arthritis and Prediction of Potential Therapeutic Traditional Chinese Medicines

ZHANG Lin¹, MAO Wei², LIU Fang¹, WANG Qian¹, LYU Jun¹

(1. The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038; 2. Nan'an District People's Hospital, Chongqing, China 400060)

Abstract: Objective To predict the biomarkers of rheumatoid arthritis (RA) and potential therapeutic traditional Chinese medicines (TCMs) for RA. **Methods** The mRNA expression profiles of 33 RA patients (RA group) and 20 healthy individuals (HC group) were collected from the relevant datasets of GPL96 platform. The limma R package was used to screen differentially - expressed genes (DEGs), the Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed for verification. Weighted gene co - expression network was constructed, and machine learning and other methods were used to screen potential core genes and biomarkers. The biomarkers were verified by the reverse transcription - polymerase chain reaction (RT - PCR) and Western blot. The potential TCMs for RA were predicted by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). **Results** CKAP2 was a potential biomarker for RA. The expression level of CKAP2 was significantly positively correlated with the CD₈⁺ T lymphocytes, plasma cells and CD27 levels ($P < 0.01$). Eleven TCMs with potential therapeutic effects on RA were predicted, including Xanthii Fructus, Scutellariae Radix, Codonopsis Radix and so on. **Conclusion** CKAP2 is a candidate biomarker for early diagnosis of RA, and 11 TCMs such as Xanthii Fructus, Scutellariae Radix and Codonopsis Radix have potential therapeutic effects on RA. This study can provide new ideas for the research and development of TCMs for RA.

*基金项目:国家自然科学基金青年项目[81903888];重庆市自然科学基金面上项目[CSTB2022NSCQ - MSX0199]。

第一作者:张琳,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学(慢性病用药),(电子信箱)1126621684@qq.com。

△通信作者:吕军,男,硕士研究生,副研究员,研究方向为中药防治关节炎及中药新药研发,(电子信箱)410445677@qq.com。

Recruitment of Quiescent Neural Stem Cells in the Adult Mouse Forebrain [J]. Frontiers in Neuroscience, 2021, 15: 621076.

[23] CHEN X, WANG Y, MA Y, et al. To explore the Radix Paeoniae Rubra - Flos Carthami herb pair's potential mechanism in the treatment of ischemic stroke by network pharmacology and molecular docking technology[J]. Medicine, 2021, 100(49):e27752.

[24] 陈海,王健. PI3K / AKT 信号通路在缺血性脑卒中后细胞程序性死亡中的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2):247 - 252.

[25] ZHONG J, QIU X, YU Q, et al. A novel polysaccharide from

Acorus tatarinowii protects against LPS - induced neuroinflammation and neurotoxicity by inhibiting TLR4 - mediated MyD88 / NF - κ B and PI3K / Akt signaling pathways[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 163:464 - 475.

[26] LEE H, KIM E, JEONG G. Lupenone Protects Neuroblastoma SH - SY5y Cells Against Methamphetamine - Induced Apoptotic Cell Death via PI3K / Akt / mTOR Signaling Pathway [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5):1617.

(收稿日期:2023 - 05 - 11;修回日期:2023 - 09 - 07)

Key words: rheumatoid arthritis; biomarker; CKAP2; traditional Chinese medicines; prediction; Gene Expression Omnibus; immune infiltration

类风湿关节炎(RA)属全身性难治性自身免疫性疾病^[1],最终可导致关节畸形和功能丧失^[2],可并发肺部疾病^[3]、心血管疾病^[4]、恶性肿瘤、抑郁症等^[5]。不仅会造成患者身体机能、生活质量和社会参与度下降,也给患者家庭和社会带来了巨大的经济负担。迄今为止,其病因及具体发病机制尚未完全明确。故RA早期的诊断具有重要意义。部分生物标志物已被常规用于RA的诊断和治疗^[6],但仍不能满足临床实践和药物开发的需求。有研究发现,免疫功能紊乱与RA的发病密切相关^[7]。以T淋巴细胞、B淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞为代表的免疫细胞参与并介导RA的自身免疫反应,诱导细胞因子、趋化因子扰乱免疫系统平衡,进而加快软骨和骨侵蚀^[8]。因此,从免疫细胞浸润的角度研究RA的发病机制是目前RA研究的热点和发展趋势^[9],对于开发新的免疫治疗靶点具有重要价值。基于此,本研究中利用生物信息学的方法探索RA的生物标志物,并预测可能用于治疗RA的中药,为今后诊断和治疗RA提供新思路。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与细胞

仪器:DS-11FX+超微量/荧光分光光度计(美国Denovix公司)。

试剂:Trizol试剂盒(天根生化科技<北京>有限公司,批号为DP424);TaKaRa PrimeScript™反转录聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒(日本TaKaRa株式会社,批号为RR092A);蛋白酶抑制剂(批号为ST506)、RIPA裂解缓冲液(批号为P0013B)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,批号为A0208),均购自美国Beyotime Biotechnology公司;BCA试剂盒(广州硕谱生物科技有限公司,批号为BL521A);Dulbecco改良Eagle培养基(美国Gibco公司,批号为C11995500BT);兔抗细胞骨架相关蛋白2(CKAP2)多克隆抗体(英国Abcam公司,批号为ab227214)。

细胞:人成纤维细胞样滑膜细胞系(MH7A),购自中国科学院上海细胞生物研究所。

1.2 患者(基因)收集

选择GPL96平台的3个数据集GSE55235, GSE55457, GSE55584收集患者滑膜组织基因表达情况。共收集到33例RA患者,20例健康者,分别纳入RA组和HC组。其中3个数据集分别含RA患者、健康者各10例;RA患者13例,健康者10例;RA患者10例。

1.3 基因筛选与分析

数据获取与差异表达基因的筛选:在Gene Expression Omnibus(GEO)数据库以“rheumatoid arthritis”“synovial”为关键词检索人类mRNA表达谱。以前述3个数据集联合分析,采用GPL8300平台的GSE10500数据集和GPL570平台的GSE77298数据集(分别采自滑液的巨噬细胞和滑膜组织分别含RA患者5例、健康者3例和RA患者16例、健康者7例)进行外部验证。利用limma R包以adjusted $P < 0.05$, $|\log_2 FCI| > 1$ 为条件筛选差异表达基因(DEGs)。

加权基因共表达网络(WGCNA)的构建:计算整合后的数据集中每个基因的中位数绝对偏差,选取其中最大的5000个基因构成表达矩阵。利用WGCNA包进行层级聚类,计算软阈值,并构建共表达网络。

核心基因与生物标志物的筛选:将与临床症状相关性最高的模块基因导入Cytoscape 3.7.1软件,利用MCODE插件筛选得分最高模块。将模块中的基因进行单因素逻辑回归,筛选 $P < 0.05$ 的基因为核心基因。以数量7:3随机分为训练集和测试集。训练集使用随机森林递归特征消除(RF-RFE)、支持向量机递归特征消除(SVM-RFE)2种算法进行特征选择,重叠基因即为RA的生物标志物。使用GSE10500和GSE77298进行外部验证。

基因集富集分析(GSEA):使用clusterProfiler包,分别以“c5.go.bp.v7.4.entrez.gmt”“c2.cp.kegg.v7.4.entrez.gmt”为参考基因集对RA和生物标志物进行GSEA,以 $P < 0.05$ 和adjusted $P < 0.05$ 筛选显著通路。

免疫细胞浸润的评估:使用CiberSort算法获取22种免疫细胞浸润水平,比较RA组与HC组免疫细胞浸润的差异;从InnateDB数据库(<https://www.innatedb.ca/>)中获取先天免疫基因,进行相关性分析。

1.4 mRNA表达水平检测

采用RT-PCR法。取对数生长期的MH7A细胞,用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 mg/mL链霉素的Dulbecco改良Eagle培养基,于37℃、5% CO₂条件下培养,4℃下12000 r/min离心15 min,提取总RNA,并测定RNA的浓度和纯度。反转录得到cDNA,反应体系20 μL,循环程序:94℃ 5 min, 94℃ 30 s, 57℃ 30 s, 40个循环;72℃ 30 s。引物序列:CKAP2为5'-AGGCTGTTACAACATAAGAG-3'和5'-GAAACTGACAAGGTACGATTAG-3';GAPDH为5'-CACCCACTCCTCACCTTTG-3'和5'-CCACCACCCTGTTGCTGTAG-3'。

以 GAPDH 为内参,通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 分析 mRNA 的相对表达水平。所有样品重复 3 次。

1.5 蛋白表达水平检测

采用 Western blot 法。收集 MH7A 细胞,裂解得上清液,使用 BCA 试剂盒测定蛋白质浓度。将 20 μ L 上清液与 $5 \times$ loading buffer 混合,98 $^{\circ}$ C 煮沸,12 000 r/min 离心 1 min,12% SDS-PAGE 凝胶电泳,转移至 PVDF 膜,5% 脱脂乳(以含吐温-20 的 Tris 缓冲盐溶液为溶剂)封闭 1 h,4 $^{\circ}$ C 兔抗 CKAP2 多克隆抗体(1:1 000, V/V)孵育过夜,二抗孵育 2 h,检测。

1.6 相关中药预测

从 TCMS 数据库(<https://tcmspw.com/>)中获取所有中药的活性成分及其对应基因,将其与 DEGs 的重叠基因作为中药治疗 RA 的靶基因,统计中药对应的靶基因数量。筛选类药性(DL) > 0.18 的活性成分,以及靶基因数量大于上四分位数的中药,利用 Cytoscape 3.7.1 构建中药-活性成分-靶基因网络图,使用 MCODE 插件筛选评分最高的模块,其包含的中药可能是用于治疗 RA 的中药。

1.7 数据分析

采用 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 差异表达基因分析

共有 706 个差异表达基因,其中包括上调基因 410 个,下调基因 296 个。详见图 1(火山图中,红色表示上调,蓝色表示下调,灰色表示不显著)。

2.2 GSEA

基因本体论(GO)功能富集中的生物过程(BP)分析显示,RA 主要富集在 B 淋巴细胞受体信号通路、抗原

受体介导的信号通路、免疫反应调节细胞表面受体信号通路、免疫球蛋白的产生等生物学途径;京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析显示,RA 主要富集在原发性免疫缺陷、免疫球蛋白 A(IgA)产生的肠道免疫网络、抗原加工和呈递、自身免疫性甲状腺疾病等信号通路。详见图 2。

2.3 WGCNA

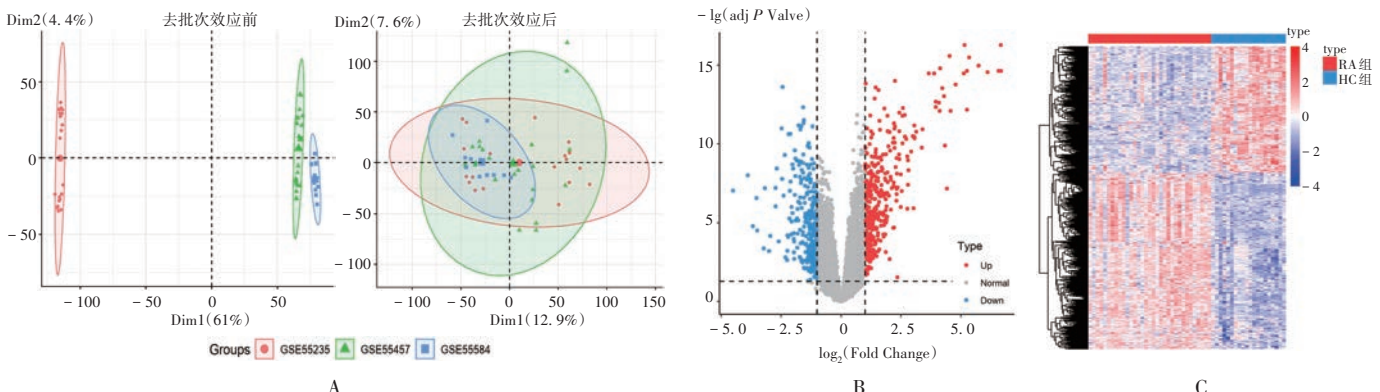
共得到 5 个模块。模块与临床症状相关性分析显示,绿松石(颜色)模块中的基因不仅与模块相关度高,而且与 RA 也高度相关($r = 0.87, P < 0.001$)。详见图 3。

2.4 核心基因与潜在生物标志物的筛选与验证

获得 32 个核心基因。通过 2 种算法筛选得到重叠基因 CKAP2(见图 4)。使用受试者操作特征(ROC)曲线检验 CKAP2 的诊断效能。训练集中 CKAP2 的药-时曲线下面积(AUC)为 0.994,测试集中为 0.963。与 HC 组比较,RA 组患者 CKAP2 表达水平显著上调(见图 5)。外部验证其 AUC 分别为 0.933 和 0.866,表明 CKAP2 具有较高的诊断价值。BP 的 GSEA 分析显示,CKAP2 主要富集于 T 淋巴细胞选择、B 淋巴细胞受体信号通路、肽抗原的抗原加工和呈递等生物途径;KEGG 的 GSEA 分析显示,CKAP2 主要富集于同种异体排斥、原发性免疫缺陷、IgA 产生的肠道免疫网络、抗原加工和呈递、系统性红斑狼疮和细胞黏附分子(CAM)等信号通路。

2.5 免疫浸润分析

与 HC 组比较,RA 组患者 M1 巨噬细胞、浆细胞、活化的记忆 T 淋巴细胞 CD₄⁺、T 淋巴细胞 CD₈⁺、滤泡辅助 T 淋巴细胞等浸润较多,而在静息的树状细胞、活化的自然杀伤(NK)细胞、活化的肥大细胞、静息的记忆 T 淋巴细胞 CD₄⁺ 等浸润较少。详见图 6。CKAP2 表达量与免疫细胞相关性分析显示,CKAP2 的表达与浆细胞、T 淋巴细胞 CD₈⁺ 呈显著正相关($r = 0.84, P = 5.0 \times 10^{-15}$;

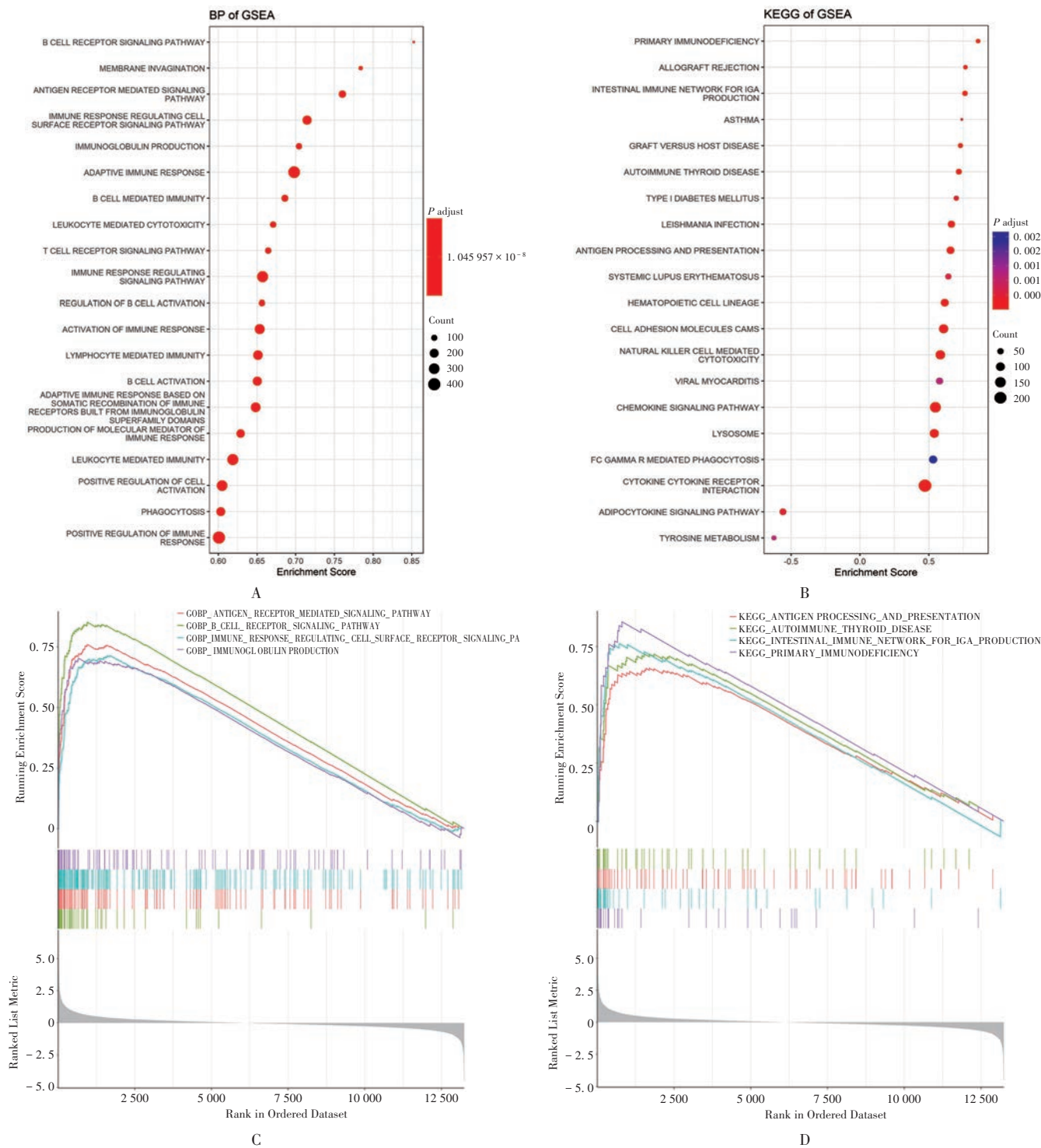


A. 主成分分析聚类图 B. 差异表达基因火山图 C. 显著差异表达基因热图

图 1 差异表达基因分析

A. Cluster diagram of principal component analysis B. Volcano plot of differentially - expressed genes C. Heatmap of significantly differentially - expressed genes

Fig. 1 Analysis of differentially - expressed genes



A,C. 生物学过程 B,D. KEGG 通路

图 2 基因集富集分析

A,C. Biological processes B,D. KEGG pathways

Fig. 2 Analysis of gene set enrichment

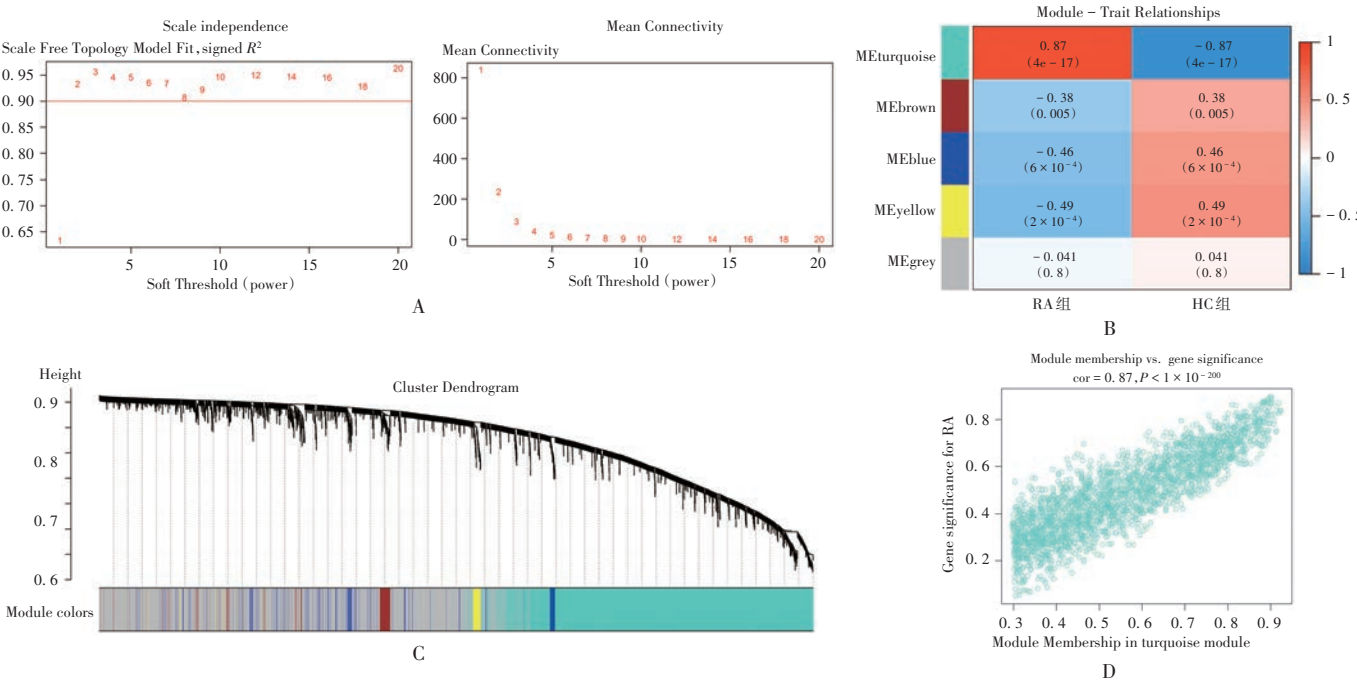
$r = 0.70$, $P = 4.1 \times 10^{-9}$), 与静息的记忆 T 淋巴细胞 CD_4^+ 、活化的肥大细胞呈显著负相关($r = -0.69$, $P = 1.5 \times 10^{-8}$; $r = -0.56$, $P = 1.2 \times 10^{-5}$)。详见图 7。

从 InnateDB 数据库获取先天免疫基因,分析 *CKAP2* 与先天免疫基因的相关性。结果显示, *CKAP2* 的表达与 *CD27*, *PLCG2*, *UCP2* 呈显著正相关, 与 *IL1R1*, *EGFR*,

PARD3 呈显著负相关($P < 0.05$)。其中, *CKAP2* 与 *CD27* 表达的相关性最高($r = 0.92$, $P < 0.001$)。

2.6 CKAP2 体外表达水平的验证

与不含白细胞介素 1β (IL- 1β) 的 MH7A 细胞比较, 含 IL- 1β 的 MH7A 细胞中 *CKAP2* 的 mRNA、蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$)。详见图 8。与前述分析结

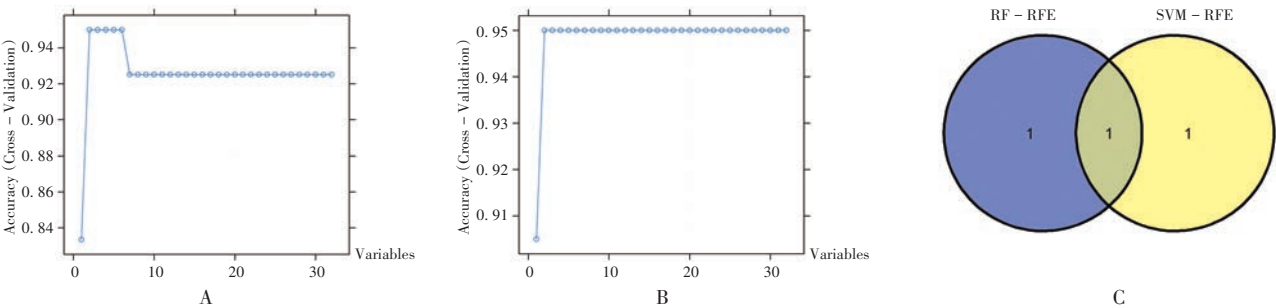


A. 不同软阈值下的拟合优度 B. 模块与 RA 相关性热图 C. 聚类分析树状图 D. 绿松石模块特征散点图

图 3 加权基因共表达网络分析

A. Goodness of fit under different soft thresholds B. Heatmap of correlation between module and RA C. Tree diagram of cluster analysis
D. Characteristic scatter diagram of turquoise module

Fig.3 Analysis of weighted gene co-expression network

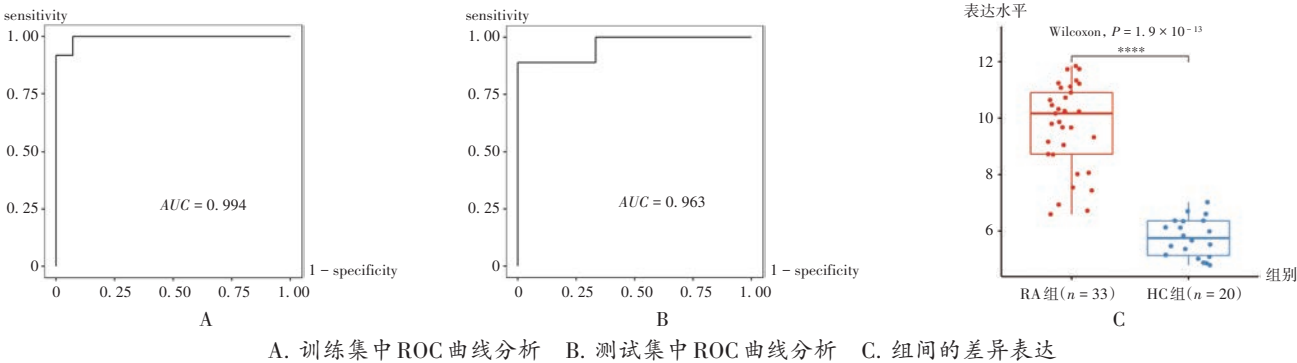


A. RF - RFE 算法 B. SVM - RFE 算法 C. 2 种算法的维恩图

图 4 生物标志物筛选

A. RF - RFE algorithm B. SVM - RFE algorithm C. Venn diagram of two algorithms

Fig.4 Screening of biomarkers



A. 训练集中 ROC 曲线分析 B. 测试集中 ROC 曲线分析 C. 组间的差异表达

图 5 CKAP2 的检验性能与差异表达

A. ROC analysis of CKAP2 in the training dataset B. ROC analysis of CKAP2 in the test dataset C. Differential expression of CKAP2 in the RA and HC groups

Fig.5 Efficacy testing and differential expression of CKAP2

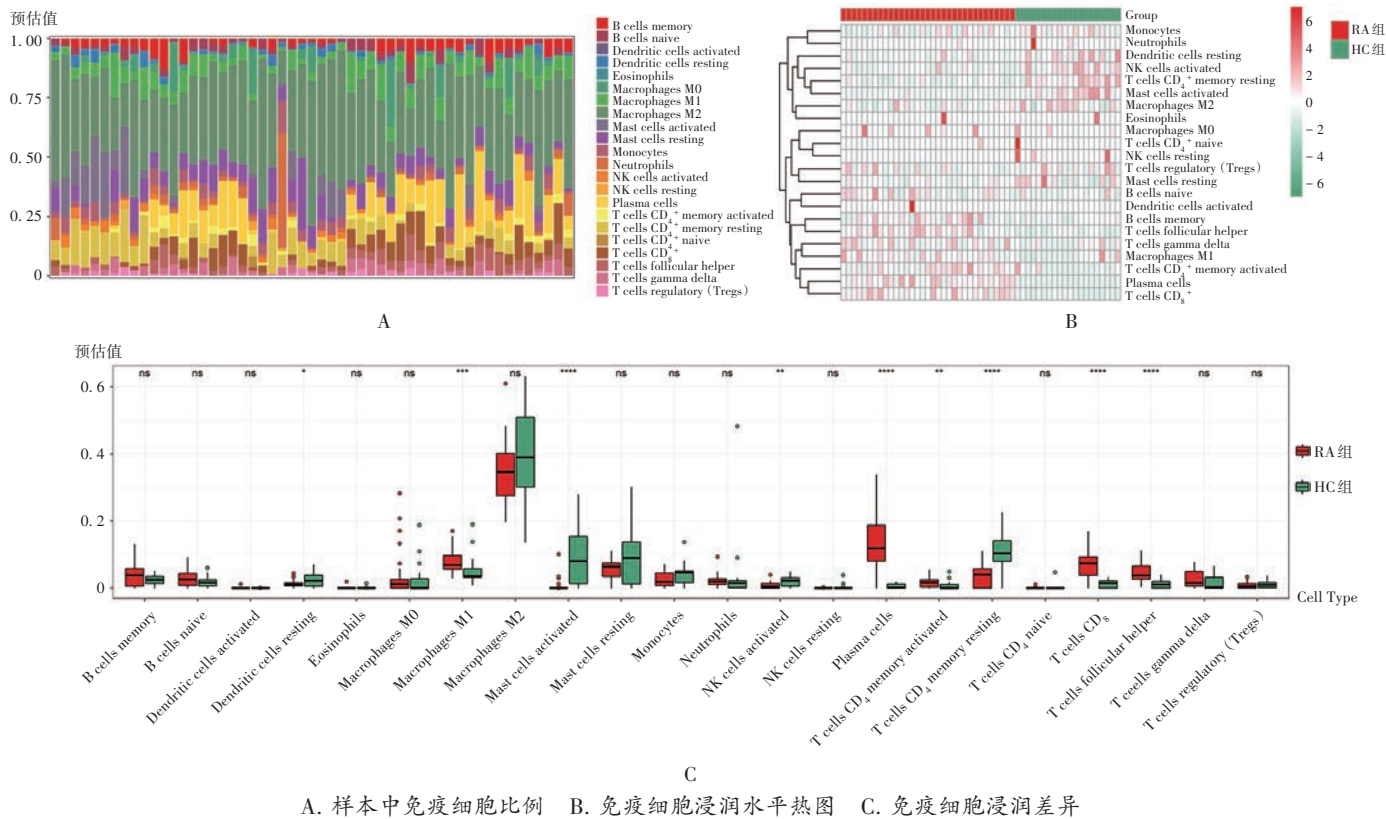


图6 免疫浸润分析

A. Proportion of immune cells B. Heatmap of immune cell infiltration level C. Differences of immune cell infiltration

Fig. 6 Analysis of immune infiltration

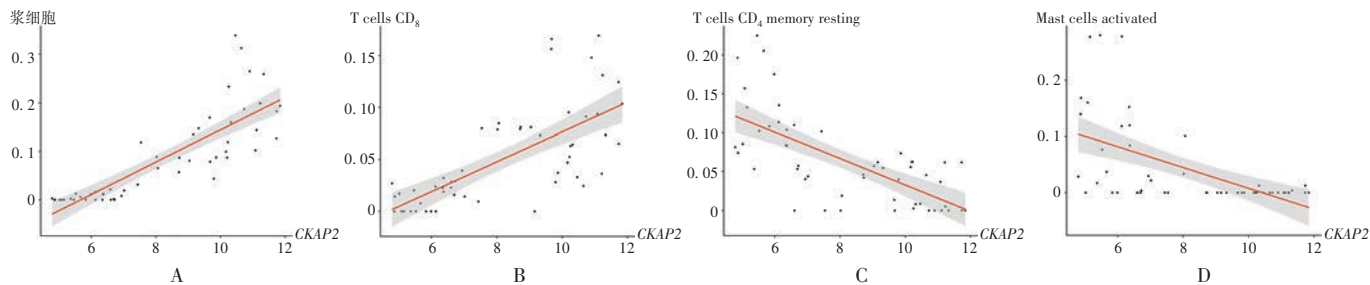


图7 CKAP2表达与免疫细胞相关性

A. CKAP2 and plasma cells B. CKAP2 and CD₈⁺ T lymphocytes C. CKAP2 and resting memory CD₄⁺ T lymphocytes D. CKAP2 and activated mast cells

Fig. 7 Correlation between CKAP2 expression and immune cells

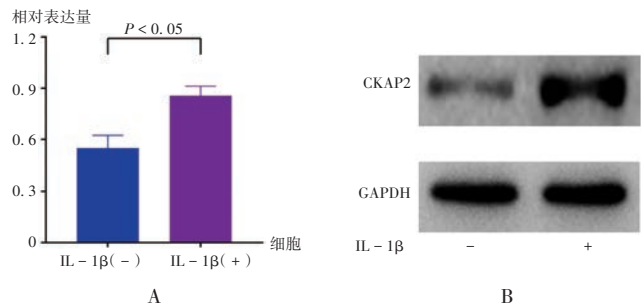


图8 CKAP2表达水平

A. mRNA B. Protein

Fig. 8 Expression level of CKAP2

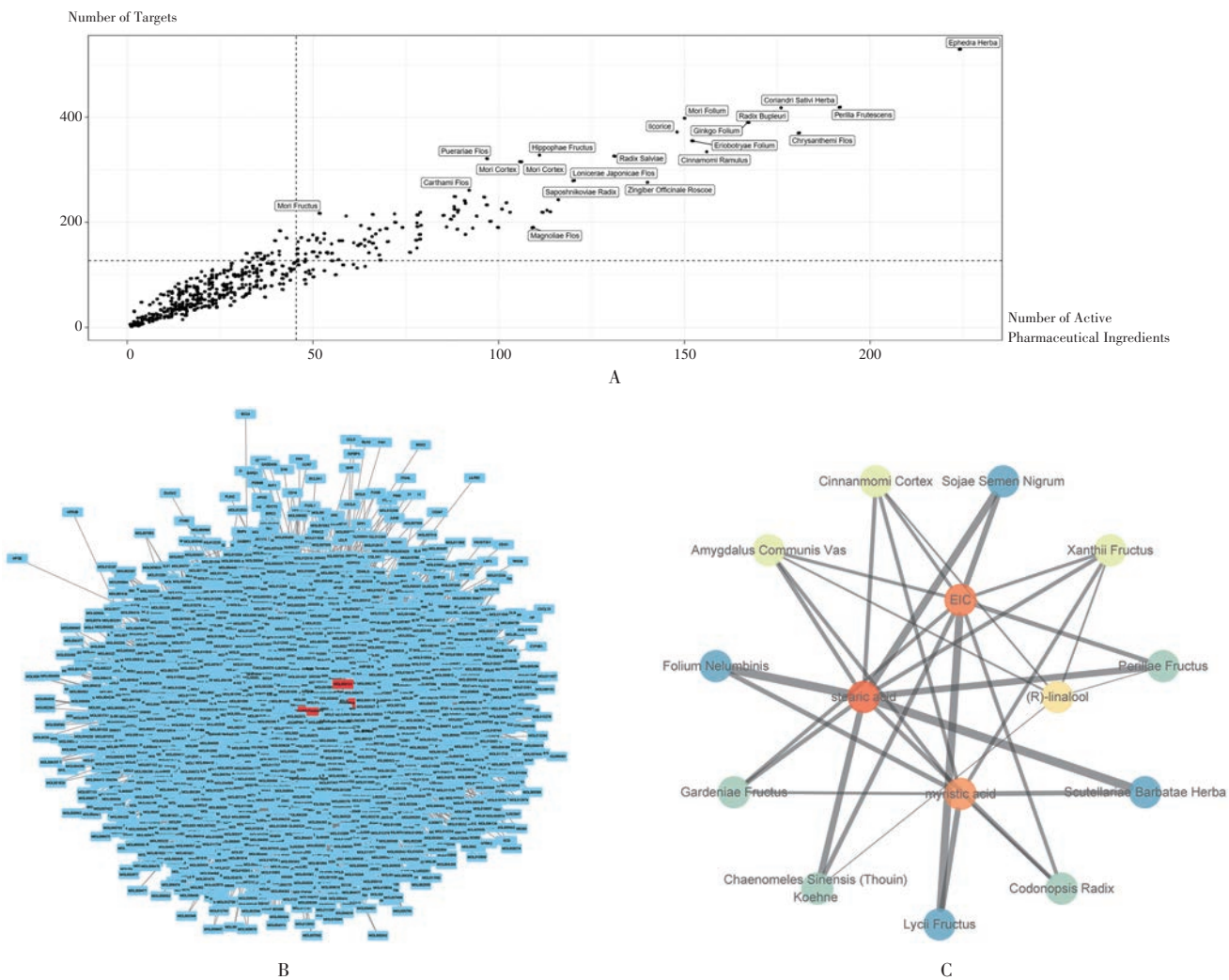
果一致,表明数据分析中鉴定出的RA潜在生物标志物CKAP2在MH7A细胞中变化显著。

2.7 相关中药预测

共筛选出108种中药,构建中药-活性成分-靶基因网络图,使用MCODE插件筛选高得分模块后得到11种中药(包括苍耳子、黄芩、党参等)。详见图9。

3 讨论

RA病因复杂,由于关节破坏的不可逆性,早期诊断对于预防RA进展有重要作用。目前已有的生物标志物不能满足临床需求,仍有部分RA患者漏诊^[10],因此,寻找新的、更有效的生物标志物,分析RA免疫细胞浸



A. 中药筛选 B. 中药 - 活性成分 - 靶基因网络 C. MCODE 得分最高的模块

图9 中药预测

A. Screening of TCMs B. Network of TCMs - active components - targets C. Modules with the highest score of MCODE

Fig. 9 Prediction of TCMs

润情况,预测RA新的治疗药物,对于RA患者的诊断与治疗具有重要意义。

本研究中发现,CKAP2可能为RA的潜在生物标志物,且筛选出的CKAP2在内外验证中均可靠,表明本研究的整合策略是可行的。CKAP2为微管结合蛋白,具有稳定微管的作用,可调节非整倍体、细胞周期和细胞凋亡^[11]。既往研究表明,CKAP2在乳腺癌^[12]、卵巢癌^[13]、胃癌^[14]及其他恶性肿瘤^[15]中可通过各种机制缩短患者的总生存期。然而,其在RA中的表达水平与作用尚无研究报道。有文献报道,肝癌细胞中CKAP2基因沉默显著降低了其细胞内JAK2和STAT3的磷酸化水平,抑制了JAK/STAT信号通路的激活^[16]。动物实验表明,磷酸化JAK2和STAT3的表达与RA模型大鼠损伤程度高度相关^[17]。此外,RA中JAK/STAT信号通路持续激活可导致基质金属蛋白酶(MMP)基因表达水平升高,而MMP可降解关节细胞外基质成分,导致关节软骨病

变^[18]。且激活JAK/STAT信号通路可阻碍成纤维样滑膜细胞(FLS)生长而促进其凋亡,导致滑膜细胞增生^[19]。

本研究中发现,CKAP2在RA患者中的表达上调,推测其可能参与了RA的病理过程。GSEA分析显示,RA的发生及CKAP2高表达主要与T淋巴细胞、树状细胞迁移与趋化、B淋巴细胞、抗原加工、CAM及肠道分泌型IgA免疫作用有关。既往研究表明,树突状细胞、B淋巴细胞可介导T淋巴细胞活化,活化的T淋巴细胞分泌促炎细胞因子引起滑膜炎,导致关节病理性损伤,促进RA疾病的进展^[20]。CAM在RA的发病中起关键作用,其随白细胞浸润到滑膜室中,滑膜微血管中的内皮细胞激活,CAM表达量增加^[21]。这些研究结果进一步表明CKAP2与RA进展有关,且可能作为其潜在的生物标志物。

通过分析CKAP2与免疫细胞和先天免疫基因的相关性,发现CKAP2的表达与浆细胞、T淋巴细胞CD₈⁺和

CD27呈显著正相关,而与静息记忆T淋巴细胞CD₄⁺、活化的肥大细胞呈显著负相关。既往研究表明,浆细胞、T淋巴细胞、肥大细胞和自然杀伤细胞在RA中起重要作用^[20,22]。此外,CD27已被证明可防止T淋巴细胞凋亡,并在RA的发生和发展中发挥重要作用^[23]。本研究结果表明,CKAP2与CD27呈强相关,因此推测CKAP2通过上调浆细胞、T淋巴细胞CD₈⁺、CD27或下调静息的记忆T淋巴细胞CD₄⁺、活化的肥大细胞来参与RA的发生、发展。并验证了CKAP2在MH7A细胞中的mRNA和蛋白表达水平与生物信息学分析结果一致,进一步证明了本次分析的可靠性和CKAP2对RA发展的重要性。此外,为寻找治疗RA的潜在中药,本研究中利用TCMSP数据库获得了DEGs相关的中药11种。这些中药未来均可能被开发为治疗RA的新药。

但本研究也存在一定不足,如初步筛选的所有数据均来源于公共数据库,属回溯性研究,缺乏对其在RA中的作用及其他基因间详细关系的具体研究。

综上所述,CKAP2可作为RA早期诊断的候选生物标志物,苍耳子、黄芩、党参等11种中药对RA具有潜在治疗作用。本研究可为治疗RA中药的研发提供新思路。

参考文献

- [1] MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328 – 2337.
- [2] BURMESTER GR, POPE JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2338 – 2348.
- [3] O'DWYER DN, ARMSTRONG ME, COOKE G, et al. Rheumatoid Arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD)[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(7): 597 – 603.
- [4] ENGLAND BR, THIELE GM, ANDERSON DR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications[J]. *BMJ*, 2018, 361: k1036.
- [5] NERURKAR L, SIEBERT S, MCINNES IB, et al. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(2): 164 – 173.
- [6] ATZENI F, TALOTTA R, MASALA IF, et al. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis[J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(8): 512 – 516.
- [7] NOACK M, MIOSEC P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(4): 365 – 383.
- [8] FANG Q, OU J, NANDAKUMAR KS. Autoantibodies as Diagnostic Markers and Mediator of Joint Inflammation in Arthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6363086.
- [9] YANG X, CHANG Y, WEI W. Emerging role of targeting macrophages in rheumatoid arthritis: Focus on polarization, metabolism and apoptosis [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(7): e12854.
- [10] LIN YJ, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.
- [11] JIN Y, MURAKUMO Y, UENO K, et al. Identification of a mouse cytoskeleton – associated protein, CKAP2, with microtubule – stabilizing properties [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(10): 815 – 821.
- [12] SIM SH, BAE CD, KWON Y, et al. CKAP2 (cytoskeleton – associated protein2) is a new prognostic marker in HER2 – negative luminal type breast cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182107.
- [13] ZHANG M, ZHAO L. CKAP2 Promotes Ovarian Cancer Proliferation and Tumorigenesis Through the FAK – ERK Pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(11): 983 – 990.
- [14] BAE CD, SUNG YS, JEON SM, et al. Up – regulation of cytoskeletal – associated protein 2 in primary human gastric adenocarcinomas[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129(11): 621 – 630.
- [15] WANG K, HUANG R, LI G, et al. CKAP2 expression is associated with glioma tumor growth and acts as a prognostic factor in high – grade glioma [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2036 – 2046.
- [16] 张昌生, 张学贞, 韩宗明, 等. 沉默细胞骨架相关蛋白2抑制肝癌细胞增殖和迁移并促进细胞凋亡[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(4): 365 – 371.
- [17] LI R, CAI L, REN DY, et al. Therapeutic effect of 7, 3' – dimethoxy hesperetin on adjuvant arthritis in rats through inhibiting JAK2 – STAT3 signal pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(2): 157 – 163.
- [18] MALEMUD CJ. The role of the JAK / STAT signal pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(5 – 6): 117 – 127.
- [19] WANG H, FANG Y, WANG Y, et al. Inhibitory Effect of Curcumol on Jak2 – STAT Signal Pathway Molecules of Fibroblast – Like Synoviocytes in Patients with Rheumatoid Arthritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 746426.
- [20] WEHR P, PURVIS H, LAW SC, et al. Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 196(1): 12 – 27.
- [21] DA ROSA FRANCHI SANTOS LF, COSTA NT, MAES M, et al. Influence of treatments on cell adhesion molecules in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a review[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(2): 363 – 384.
- [22] MIN HK, KIM KW, LEE SH, et al. Roles of mast cells in rheumatoid arthritis [J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(1): 12 – 24.
- [23] BORST J, HENDRIKS J, XIAO Y. CD27 and CD70 in T cell and B cell activation [J]. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(3): 275 – 281.

(收稿日期: 2023 – 10 – 31; 修回日期: 2024 – 01 – 16)