

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.07.008  
文章编号: 1005-8982 (2024) 07-0049-06

综述

## 蛋白质组学在类风湿关节炎中发病机制 及诊疗研究中的最新研究进展\*

刘晨旭, 郜娜

(郑州大学 临床药理研究所, 河南 郑州 450001)

**摘要:** 对近年来蛋白质组学在类风湿关节炎领域的相关研究进行综述, 以期对类风湿关节炎今后更深入的研究提供思路。综合国内外文献报道, 分析和总结蛋白质组学在类风湿关节炎中的应用研究进展。蛋白质组学已经成为类风湿关节炎研究的重要工具, 未来有希望能进一步推动对类风湿关节炎的理解。

**关键词:** 类风湿关节炎; 质谱; 生物标志物; 蛋白质组学

**中图分类号:** R593.22

**文献标识码:** A

## Recent research progress on the pathogenesis and diagnosis of rheumatoid arthritis using proteomics\*

Liu Chen-xu, Gao Na

(Institute of Clinical Pharmacology, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450001, China)

**Abstract:** This review summarizes the recent research on proteomics in the field of rheumatoid arthritis (RA), aiming to provide insights for further investigation of RA. By integrating domestic and international literature reports, this review analyzes and summarizes the application of proteomics in RA research. Proteomics has become an important tool in the study of RA, and it holds the promise of further advancing our understanding of this condition.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; mass spectrometry; biomarker; proteomics

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是最常见的免疫介导性疾病之一。其主要病理表现为滑膜炎, 特征是对称的多关节疼痛和肿胀, 通常累及手和脚的小关节, 存在多种并发症和关节外表现<sup>[1-3]</sup>。流行病学调查, 我国的 RA 患病率为 0.42%, 患者总数为 500 万<sup>[4]</sup>。RA 不仅造成患者身体机能、生活质量的下降, 也给患者家庭和社会带来巨大的经济负担<sup>[5-6]</sup>。由于 RA 的病因不明, 发病机制复杂, 对 RA 的深入研究有助于进一步理解 RA 的病理生理学特点, 促进 RA 诊断和治疗的发展。

蛋白质是组成人体一切细胞和组织的重要组成部分, 是机体发挥功能的主要物质之一, 在几乎所有的病理、生理过程中都是不可或缺的。蛋白质组学是在特定时间点对生物系统 (细胞、组织、器官、生物流体或生物体) 中存在的整套蛋白质 (蛋白质组) 进行系统和定量鉴定<sup>[7]</sup>。在过去的 10 余年里, 蛋白质组学技术分析了从 RA 患者中采集的不同类型的生物样本 (滑液、血浆和尿液), 并取得了许多进展。本文旨在总结蛋白质组学在 RA 研究中的进展, 并介绍 RA 研究中涉及的蛋白质组学方法, 为进一步

收稿日期: 2023-10-10

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82173889)

[通信作者] 郜娜, E-mail: gaonawei@zzu.edu.cn; Tel: 0371-67781880

研究 RA 的发病机制、寻找新的治疗靶点提供参考。

## 1 蛋白质组学技术的应用

### 1.1 传统蛋白质组学技术

蛋白质组学主要研究蛋白质的表达、结构、功能、修饰和相互作用以及这些方面在不同环境条件下的变化。在基于质谱(mass spectrometry, MS)的蛋白质组学分析出现之前,传统的蛋白质分离技术以离子交换层析、尺寸排阻层析和亲和层析为主。对于选择性蛋白质的分析,一般使用酶联免疫吸附试验和 Western blotting。但是这些技术仅限于对少数蛋白质的分析,而且不能确定蛋白质表达水平<sup>[8]</sup>。

### 1.2 MS 技术

20 世纪 80 年代末基质辅助激光解吸电离法、电喷雾电离法的出现,使 MS 在蛋白质测序领域开始流行<sup>[9]</sup>,使得通过 MS 对蛋白质进行高通量分析成为可能。MS 是目前所有蛋白质组研究的核心

目前,基于 MS 的蛋白质组学主要依靠自下而上的 MS 法进行分析,由多个不同的阶段组成。首先,各种样品制备措施确保生物样品最适合 MS 分析,典型的步骤包括蛋白质的变性、还原和烷基化。接下来,通过液相色谱(liquid chromatography, LC)处理该肽的混合物并进行分离。从柱洗脱后,通过电喷雾电离处理肽以获得电荷,并在 MS 仪中生成衍生光谱。最后,通过各种生物信息学手段解释生成的光谱数据。自下而上的 MS 法实际上并不是对蛋白质本身进行测序,而是推断蛋白质的一级结构或对蛋白质进行分类,因此该方法有时并不是非常敏感<sup>[9-10]</sup>。

### 1.3 生物信息学技术

生物信息学是运用计算机科学技术和信息技术开发新算法和数据库信息系统,对生物学过程进行数据分析和归纳甄别,确定数据所蕴含的生物学意义并建模,开发新的数据分析工具的学科。生物信息学是一门生物学与信息学相结合的交叉学科。该领域正在不断提出新的算法来管理大量的、不同种类的蛋白质组学数据,并在运用过程中不断进步。各种生物信息学工具被逐步开发并用于蛋白质三维结构预测、蛋白质结构域和模体的分析、蛋白质-蛋白质相互作用的快速分析和 MS 的数据分析。

此外,将蛋白质组数据与其他组学数据结合,正成为生物信息学新的趋势。例如,可以建立蛋白质组学和转录组学之间的逐点比较,趋势不一致的蛋白质/基因可能表明参与了重要的转录和翻译后调节机制<sup>[11-12]</sup>。蛋白质信号网络的溯源也可以受益于其他组学数据。鉴于不同类型的组学数据通常是互补的,当从多组学角度分析时,基于 MS 的蛋白质组学将变得更加强大。

## 2 蛋白质组学在 RA 研究中的应用

### 2.1 阐明 RA 的发病机制

研究不同条件下蛋白质组的差异可以识别与疾病、应激反应或治疗效果相关的蛋白质。目前,多位学者已经对不同类型的 RA 样本进行了大量的蛋白质组学研究。BIRKELUND 等<sup>[13]</sup>利用 LC-MS 的方法对 RA 患者和脊柱关节炎(Spondyloarthritis, SpA)患者的滑液进行蛋白质组分析。结果显示,SpA 和 RA 患者来自先天免疫系统的蛋白存在显著差异,而这些差异主要来源于中性粒细胞,提示中性粒细胞在 RA 病理过程中起着独特的重要作用。REN 等<sup>[14]</sup>使用串联 MS 标签(tandem mass tag, TMT)偶联液相色谱的方法比较 RA 和骨关节炎患者滑膜组织中的蛋白质组,结果显示成纤维样滑膜细胞中的嗅觉素 4 在 RA 关节炎症中发挥重要作用。SHARMA 等<sup>[15]</sup>应用基于 MS 的蛋白质组学方法,研究 4 名 RA 患者滑液纤维蛋白原中的瓜氨酸化位点。在所鉴定的 23 个位点中,其中位于  $\alpha 84$ 、 $\alpha 123$ 、 $\alpha 129$ 、 $\alpha 547$ 、 $\alpha 573$ 、 $\alpha 591$ 、 $\beta 334$  和  $\gamma 134$  位的瓜氨酸化位点尚未见报道,研究这些新的瓜氨酸位点能增加对 RA 免疫发病机制的理解。HU 等<sup>[16]</sup>使用随机森林模型和蛋白质互作网络的分析方法,对蛋白质组学数据进行分析。发现在正常人和 RA 患者血清中 ORM1 存在显著差异表达,且 ORM1 表达水平与疾病活动性呈正相关。ORM1 在病理机制上与 CD56dim 自然杀伤细胞、效应型记忆 CD8<sup>+</sup>T 细胞和自然杀伤细胞密切相关。为理解 RA 的病理机制提供了新的视角。HUANG 等<sup>[17]</sup>使用基于 TMT 的蛋白质组学对炎症性关节炎滑液来源的外泌体进行分析,发现与中轴型脊柱关节炎、痛风和骨关节炎相比,RA 中发现了 28 种高表达蛋白。其中包括玻连蛋白、肝素辅因子 II、纤维蛋白原  $\beta$  链、 $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶和激肽原-1

等,其与补体和凝血级联反应密切相关,这提示补体和凝血功能与类风湿关节炎有着重要的关系。

## 2.2 新生物标志物

RA早期生物标志物是从血液或其他体液、组织液中发现的某种成分。其作为RA的一种发生信号,能用于健康人群的筛检及RA患者的早期诊断和治疗反应预测<sup>[18-19]</sup>。利用蛋白质组学的研究方法,寻找具有特征性的RA生物标志物,是蛋白质组学在RA研究中重要的目的。

**2.2.1 诊断生物标志物** RA的发病机制复杂且受多种因素影响。现有的诊断标准更倾向于是一种将RA其他疾病区分的分类标准,这导致现有诊断更多发生在症状出现后,这对于RA的治疗和关节破坏的预防是非常不利的。而且现有的诊断标志物鉴别能力有限,因此有必要寻找新的诊断标志物,以尽早诊断RA<sup>[20-21]</sup>。

类风湿因子(rheumatoid factor, RF)是最早在RA患者体内发现的生物标志物,是诊断RA的标准之一<sup>[22]</sup>。但RF在正常人体内也可出现,因此诊断的特异性较差。LEE等<sup>[23]</sup>对不同RF水平的RA患者血清,进行蛋白质组学分析发掘潜在的生物标志物,并运用多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)验证分析结果。在鉴定出的45个差异蛋白中,转甲状腺素、凝胶蛋白、血管紧张素原、脂多糖结合蛋白和蛋白S100-A9被证明在诊断类风湿关节炎中具有潜在的应用价值。通过在单个样品中同时检测5种蛋白,MRM可以很容易诊断出RA。MUN等<sup>[24]</sup>也同样使用MRM技术对蛋白质组学确定的RA诊断生物标志物进行验证,确定血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)和维生素D结合蛋白在区分类风湿关节炎患者和健康对照中表现出较高性能。HUANG等<sup>[25]</sup>通过TMT结合LC-MS/MS对RA患者CD4<sup>+</sup>T细胞来源的外泌体进行蛋白质组学分析。结果表明,二氢嘧啶酶相关蛋白3(dihydropyrimidinase-related protein 3, DPYSL3)在RA组中显著上调,而蛋白酶体激活剂复合物亚基1(proteasome activator complex subunit 1, PSME1)在RA组中显著下调。这些差异表达的蛋白可能与RA的发病机制有关,DPYSL3和PSME1可能成为RA新的生物标志物。

## 2.2.2 预测治疗效果和区分疾病活动度的生物标志物

RA患者常接受甲氨蝶呤等改善病情抗风湿药物和生物制剂的三联疗法,但近三分之一的患者对三联疗法反应不佳<sup>[26]</sup>,这造成了巨大的浪费和治疗的不确定性。因此,CHEN等<sup>[27]</sup>试图通过蛋白质组学研究寻找可以预测三联疗法疗效的生物标志物,通过对三联疗法不同响应者的血清蛋白质组进行分析,确定了附睾分泌蛋白Li282和睾丸组织蛋白Li70可作为预测三联疗法疗效的生物标志物。CHEN等<sup>[28]</sup>采用同位素标记相对与绝对定量技术(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)的蛋白质组学研究,对接受三联疗法14周后的有反应者和无反应者血清蛋白质组进行分析,经平行反应监测验证后,确认应答者和无应答者体内血清转铁蛋白含量差异显著,认为血清转铁蛋白相关分子机制可能是三联疗法是否起作用的关键,也可以作为研究难治性RA的关键靶点。甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)和艾拉莫德(Iguratimod, IGU)是广泛用于治疗RA的抗风湿药物。虽然两者联合可以显著抑制RA的进展,但一些患者对治疗没有反应<sup>[29]</sup>。ZHANG等<sup>[30]</sup>利用蛋白质组学的方法对联合治疗反应良好和较差的RA患者血清蛋白进行差异分析,得到的差异蛋白通过MRM进一步验证,其中RELN、LDHA和MRC1被证实与甲氨蝶呤和艾拉莫德联合治疗反应相关,Logistic回归和ROC曲线分析结果表明,RELN、LDHA和MRC1有潜力成为客观评价MTX和IGU疗效的新指标。董新文等<sup>[31]</sup>采用蛋白质组学方法研究了大鼠口服甲氨蝶呤后尿蛋白的变化。鉴定出的部分差异蛋白可以体现出甲氨蝶呤对机体谷胱甘肽代谢以及对JAK/STAT信号通路的影响。

目前临床上对RA活动期的判断均基于患者的临床表现,并没有可靠有效的实验室指标,因此有学者希望通过蛋白质组学研究发掘可以区分RA活动度的标志物。GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ等<sup>[32]</sup>应用蛋白质组学策略,通过MS分析了不同活动度RA患者样品。对筛选出的差异蛋白进行验证后发现,载脂蛋白B、富含组氨酸的糖蛋白、血浆蛋白酶C1抑制剂、结合珠蛋白和SAA1含量在不同类型样品中有明显的区别,可作为区分RA活动度的候选标志物。NYS等<sup>[33]</sup>也同样认为SAA可作为区分RA活动

度的标志物。其利用靶向蛋白质组学的方法对 SAA 的蛋白质亚型进行分析,发现 SAA1 亚型(主要是 SAA1 $\alpha$  和 SAA1 $\beta$  亚型)在不同活动度 RA 患者血浆中存在明显差异。

### 2.3 阐明药物的作用机制

近年来随着 MS 技术的发展,蛋白质组学方法已成为检测特定生物样品中分子变化和相互作用的工具。因此,蛋白质组学常被用来研究和评估新型药物和功能性食品作用。尤其是蛋白质组学结合 iTRAQ 的方法,现已广泛应用于研究药物的治疗机制和治疗靶点的发现<sup>[34]</sup>。

JIANG 等<sup>[35]</sup>采用蛋白质组学技术对中药黄花的乙醇提取物治疗 RA 的机制进行了蛋白质组学研究。结果表明,PI3K-Akt 信号通路是黄花治疗类风湿关节炎的关键通路。近年来,基于间充质干细胞(Mesenchymal stem cell, MSC)疗法被广泛认为是治疗 RA 有前途的疗法<sup>[36-37]</sup>。JUNG 等<sup>[38]</sup>使用 LC-MS/MS 对人脐带血 MSCs 治疗前后的 RA 小鼠模型进行蛋白质组分析,结果显示 MSCs 在 RA 治疗中的关键作用是抑制血小板激动剂的产生,使得在 RA 病理中起主要作用的血小板的活化可能会从初始状态被抑制。JIA 等<sup>[39]</sup>使用基于 iTRAQ 的定量蛋白质组学技术研究香菜缓解 RA 恶病质的机制,发现香菜对 RA 恶病质的缓解主要是因为香菜可以部分恢复 RA 诱导的分子紊乱,包括碳代谢受损、线粒体功能恶化(三羧酸循环和氧化磷酸化)和肌纤维类型改变。白芍是一种中草药,目前已经被批准用于 RA 的治疗。芍药苷(paeoniflorin, PA)是白芍中的关键活性成分。YANG 等<sup>[40]</sup>使用基于 iTRAQ 的定量蛋白质组学分析大鼠的滑膜组织,并通过 Western blotting 验证了通过 IPA 软件分析得到的蛋白质。结果显示白血病抑制因子受体和 Asporin 蛋白对 PA 治疗 RA 的贡献最大,提示上述两个蛋白可能是其治疗 RA 的关键靶点。蔡义思等<sup>[41]</sup>提取大鼠滑膜组织蛋白质,使用 4D 非标记定量蛋白质组学研究当归拈痛汤组与风湿热痹证模型组之间的差异蛋白情况,发现当归拈痛汤对风湿热痹证类风湿关节炎的治疗涉及多靶点,可能通过调节 Akt/Bax/Bcl-2 通路发挥对风湿热痹证类风湿关节炎的防治作用。张睿等<sup>[42]</sup>为了研究甘草养阴汤联合甲氨蝶呤对老年类风湿关节炎小鼠的干预作用和整体效应机制,采用非依赖

采集蛋白组学技术分析各组小鼠的分泌表型特点。发现甲氨蝶呤联合甘草养阴汤除了对多种炎症因子的抑制作用,还倾向于对脂质代谢等通路靶点的调节,尤其是上调叶酸合成通路相关靶点,对甲氨蝶呤治疗 ERA 具有减毒增效作用。

## 3 结论和展望

在过去的 10 多年间,蛋白质组学帮助从蛋白质组变化的角度研究 RA,加深了对 RA 的了解、帮助寻找新的治疗靶点、寻找新的生物标志物、预测药物治疗的反应、提供个性化的治疗方案,并最终将会对 RA 治疗产生深远影响。此外,将蛋白质组学与其他组学(例如基因组学、转录组学和代谢组学)相结合的新兴技术为了解表型疾病特征与风险因素之间的联系提供了新的见解。

对单个细胞中 DNA 和 RNA 的高通量测序表明,单细胞水平的分子异质性比之前意识到的要大。为了充分捕获功能异质性,还必须以单细胞分辨率对蛋白质组进行测序。毕竟,蛋白质是细胞的主要功能分子,RNA 丰度并不直接转化为细胞内的蛋白质丰度,而且蛋白质含有转录组学无法捕获的翻译后修饰。单细胞蛋白质组学具有帮助进一步了解细胞结构和功能的巨大潜力,是未来蛋白质组学新的发展方向

### 参 考 文 献 :

- [1] GRAVALLESE E M, FIRESTEIN G S. Rheumatoid arthritis - common origins, divergent mechanisms[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 529-542.
- [2] DING Q, HU W, WANG R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 68.
- [3] 于晶晶,李慧敏,马瑞瑞,等. 类风湿关节炎合并骨质疏松的发病机制和治疗进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(24): 51-56.
- [4] 耿研,谢希,王昱,等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(1): 51-59.
- [5] RADU A F, BUNGAU S G. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2857.
- [6] 杨琴,杨进锋,杨玉涛,等. 类风湿关节炎药物及手术治疗的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(1): 133-136.
- [7] WANG D X, ERASLAN B, WIELAND T, et al. A deep proteome and transcriptome abundance atlas of 29 healthy human tissues[J]. *Mol Syst Biol*, 2019, 15(2): e8503.
- [8] BAI B, VANDERWALL D, LI Y X, et al. Proteomic landscape of

- Alzheimer's disease: novel insights into pathogenesis and biomarker discovery[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 55.
- [9] TIMP W, TIMP G. Beyond mass spectrometry, the next step in proteomics[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(2): eaax8978.
- [10] GOMES F P, YATES J R 3rd. Recent trends of capillary electrophoresis-mass spectrometry in proteomics research[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2019, 38(6): 445-460.
- [11] CHEN C, HOU J, TANNER J J, et al. Bioinformatics methods for mass spectrometry-based proteomics data analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2873.
- [12] MUELLER A L, PAYANDEH Z, MOHAMMADKHANI N, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3017.
- [13] BIRKELUND S, BENNIKE T B, KASTANIEGAARD K, et al. Proteomic analysis of synovial fluid from rheumatic arthritis and spondyloarthritis patients[J]. *Clin Proteomics*, 2020, 17: 29.
- [14] REN X Y, GENG M M, XU K, et al. Quantitative proteomic analysis of synovial tissue reveals that upregulated OLFM4 aggravates inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(10): 4746-4757.
- [15] SHARMA M, DAMGAARD D, SENOLT L, et al. Expanding the citrullinome of synovial fibrinogen from rheumatoid arthritis patients[J]. *J Proteomics*, 2019, 208: 103484.
- [16] HU C Q, DAI Z, XU J, et al. Proteome profiling identifies serum biomarkers in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 865425.
- [17] HUANG Y K, LIU Y Q, HUANG Q D, et al. TMT-based quantitative proteomics analysis of synovial fluid-derived exosomes in inflammatory arthritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 800902.
- [18] LÖNNBLUM E, LEU AGELII M, SAREILA O, et al. Autoantibodies to disease-related proteins in joints as novel biomarkers for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(7): 1110-1119.
- [19] 黄明德, 杨明峰, 吴华军. 血清25-羟维生素D水平与类风湿性关节炎疾病活动度的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(13): 27-30.
- [20] ABDELHAFIZ D, BAKER T, GLASCOW D A, et al. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis - a systematic review[J]. *Postgrad Med*, 2023, 135(3): 214-223.
- [21] 姜伟, 沈晔, 龙小琴. MicroRNA-335-5p对类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(4): 1-8.
- [22] SCHERER H U, HÁUPL T, BURMESTER G R. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102400.
- [23] LEE J, MUN S, KIM D, et al. Proteomics analysis for verification of rheumatoid arthritis biomarker candidates using multiple reaction monitoring[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2019, 13(3): e1800011.
- [24] MUN S, LEE J, PARK A, et al. Proteomics approach for the discovery of rheumatoid arthritis biomarkers using mass spectrometry[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4368.
- [25] HUANG L X, LIANG L, JI Z Y, et al. Proteomics profiling of CD4<sup>+</sup> T-cell-derived exosomes from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110560.
- [26] ISAACS J D, FERRACCIOLI G. The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 4-7.
- [27] CHEN J, TANG M S, XU L C, et al. Proteomic analysis of biomarkers predicting the response to triple therapy in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109026.
- [28] CHEN J, LI S, GE Y, et al. iTRAQ and PRM-based proteomic analysis provides new insights into mechanisms of response to triple therapy in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 6993-7006.
- [29] OUYANG D, MA Y Z, ZOU J, et al. Effectiveness and safety of iguratimod monotherapy or combined with methotrexate in treating rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 911810.
- [30] ZHANG T Q, SHU Q, ZHU H J, et al. Serum proteomics analysis of biomarkers for evaluating clinical response to MTX/IGU therapy in early rheumatoid arthritis[J]. *Mol Immunol*, 2023, 153: 119-125.
- [31] 董新文, 胡名玥, 孟文书, 等. 甲氨蝶呤对大鼠尿液蛋白质组的影响[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3914-3924.
- [32] GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ L, CALAMIA V, FERNÁNDEZ-PUENTE P, et al. THU0068 Identification and verification of biomarker candidates for monitoring rheumatoid arthritis activity by mass spectrometry[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(Suppl 2): 258.
- [33] NYS G, COBRAVILLE G, SERVAIS A C, et al. Targeted proteomics reveals serum amyloid A variants and alarmins S100A8-S100A9 as key plasma biomarkers of rheumatoid arthritis[J]. *Talanta*, 2019, 204: 507-517.
- [34] XINQIANG S, ERQIN D, YU Z, et al. Potential mechanisms of action of celestrol against rheumatoid arthritis: transcriptomic and proteomic analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0233814.
- [35] JIANG H, ZHANG J X, YU H, et al. Anti-rheumatoid arthritis effects of Xanthii Fructus by affecting the PI3K-AKT signaling pathway based on TMT-labeled quantitative proteomics[J]. *Biomed Chromatogr*, 2023, 37(1): e5520.
- [36] LOPEZ-SANTALLA M, BUEREN J A, GARIN M I. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: an update on preclinical studies[J]. *EBioMedicine*, 2021, 69: 103427.
- [37] HWANG J J, RIM Y A, NAM Y, et al. Recent developments in clinical applications of mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 631291.
- [38] JUNG N, PARK S, KONG T, et al. LC-MS/MS-based serum proteomics reveals a distinctive signature in a rheumatoid

- arthritis mouse model after treatment with mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0277218.
- [39] JIA H J, WEN Y, AW W, et al. Ameliorating effects of coriander on gastrocnemius muscles undergoing precachexia in a rat model of rheumatoid arthritis: a proteomics analysis[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 4041.
- [40] YANG S, XING Z H, LIU T, et al. Synovial tissue quantitative proteomics analysis reveals paeoniflorin decreases LIFR and ASPN proteins in experimental rheumatoid arthritis[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 463-473.
- [41] 蔡义思, 李佳钰, 陆麒麟, 等. 基于定量蛋白质组学研究当归拈痛汤对风湿热痹佐剂性关节炎大鼠的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 62-70.
- [42] 张睿, 朱兴旺, 刘永谱, 等. 甘草养阴汤联合甲氨蝶呤干预老年类风湿关节炎小鼠价值及基于DIA蛋白质组学分析的效应机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(8): 1030-1041.  
(李科 编辑)

**本文引用格式:** 刘晨旭, 郜娜. 蛋白质组学在类风湿关节炎中发病机制及诊疗研究中的最新研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(7): 49-54.

**Cite this article as:** LIU C X, GAO N. Recent research progress on the pathogenesis and diagnosis of rheumatoid arthritis using proteomics[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(7): 49-54.