

· 基础研究 ·

开放获取

强直性脊柱炎关键基因的多芯片联合分析

甘露, 李中耀, 吴毅东, 于康康, 李春宝*

(中国人民解放军总医院第四医学中心骨科医学部运动医学科, 北京 100048)

摘要: [目的] 分析基因表达综合 (GEO) 数据库中的强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 及正常人的膝关节滑膜组织的 RNA 测序结果, 筛选出相关的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 为 AS 的诊疗提供新的生物学靶向策略。[方法] 从 GEO 数据库下载 GSE41038 和 GSE39340 数据集, 质控后筛选 AS 的 DEGs, 并进行功能富集和通路分析。随后利用在线数据库 (Search Tool for Retrieval of Interacting Genes, STRING) 构建已鉴定基因的蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 并通过 Cytoscape 软件筛选出连接度最高的基因, 评估关键基因对 AS 的诊断效能。[结果] 在 AS 患者和正常人之间共鉴定出 433 个 DEGs, 其中 276 个上调, 157 个下调, GO 分析显示这些 DEGs 主要参与 T 细胞激活的正向调控、细胞外基质结构成分; KEGG 富集结果主要与类 NF- κ B 信号通路、TNF 信号通路结合等功能相关; 运用 STRING 数据库构建 PPI 网络并筛选出 10 个网络中的核心基因: CASP3、CD36、CXCR4、EGFR、FGF10、IL-1 β 、MMP1、MMP3、SELL、TLR2。[结论] 采用生物信息学方法分析 AS 的潜在机制, 并筛选出 10 个重要分子, 可能是 AS 潜在的关键基因和生物学标志物。

关键词: 强直性脊柱炎, 生物信息学, 差异表达基因, 生物学标志物

中图分类号: R593.23 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 12-1131-07

Bioinformatic analysis of crucial genes in ankylosing spondylitis across multiple microarrays // GAN Lu, LI Zhong-yao, WU Yi-dong, YU Kang-kang, LI Chun-bao. Division of Sport Medicine, Department of Orthopedic Medicine, The Fourth Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract: [Objective] To utilize bioinformatics methods to screen for differentially expressed genes (DEGs) associated with ankylosing spondylitis (AS) in the Gene Expression Omnibus database (GEO), aiming to provide new biological targeting strategies for the clinical diagnosis and treatment of AS. [Methods] Datasets GSE41038 and GSE39340 were downloaded from the GEO database. After data processing, DEGs related to AS were selected. Functional enrichment and pathway analyses were then performed on these DEGs. Subsequently, the protein-protein interaction (PPI) network of the identified genes was constructed using the online database (Search Tool for Retrieval of Interacting Genes, STRING) and visualized using Cytoscape software. [Results] A total of 433 DEGs were identified between AS patients and healthy individuals, with 276 upregulated and 157 downregulated. GO analysis revealed that these DEGs were mainly involved in positive regulation of T cell activation and collagen-containing extracellular matrix. KEGG enrichment results were primarily associated with NF- κ B signaling pathway and TNF signaling pathway. Using the STRING database, a protein interaction network was constructed, with Cytoscape identified the top 10 genes with the highest connectivity, including CASP3, CD36, CXCR4, EGFR, FGF10, IL-1 β , MMP1, MMP3, SELL and TLR2. [Conclusion] In this study, the potential mechanism of AS was analyzed by bioinformatics method, and 10 important molecules were screened, which may be the potential key genes and biological markers of AS.

Key words: ankylosing spondylitis, bioinformatics, differentially expressed genes, biomarkers

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种以中轴骨骼为主要受累部位的炎症性自身免疫性疾病, 其特征为引发剧烈疼痛^[1], 随着病程的进展, 还可能出现脊柱和骶髋关节的融合, 导致脊柱畸形及功能障碍^[2]。强直性脊柱炎主要影响年轻人, 症状通常在 26 岁左右首次出现。相较于女性, 男性更有可能

患此病, 发病比例大约为 2:1^[3, 4]。AS 的病因是多因素的, 其中遗传和环境因素共同发挥着决定性作用^[5, 6]。HLA-B27 是迄今为止确认的最主要的遗传易感因素^[7], 与 AS 的发病密切相关。尽管如此, AS 的完整病理机制尚未完全揭示。目前, AS 尚无法根治, 药物治疗依然是治疗 AS 的核心手段, 而对于病

DOI:10.20184/j.cnki.issn1005-8478.11022A

作者简介: 甘露, 硕士研究生, 研究方向: 运动医学, (电子信箱) ganluok@126.com

* 通信作者: 李春宝, (电子信箱) cli301@foxmail.com

情较为严重的患者，手术干预成为必要选择^[8]。传统治疗主要依赖于非甾体抗炎药和物理疗法，多数患者需长期服药以控制症状^[9, 10]。因此，探索新的诊断方法和治疗靶点已成为当务之急。

通过深入探究 AS 的分子机制，有望为该病的未来治疗开辟新的途径。生物信息学作为一门新兴的交叉学科，它运用计算机作为工具，对生物学信息进行存储、检索以及分析^[11]，尤其在基因组学和蛋白质组学领域表现突出^[12]，即通过对核酸和蛋白质序列的研究，分析其所表达的结构功能信息。在人类疾病的研究中，生物信息学扮演着极其重要的角色^[11]。本研究以 AS 患者膝关节滑膜的基因芯片为研究对象，利用生物信息学分析来筛选差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)，同时对 DEGs 进行功能富集和通路分析，随后构建已鉴定基因的蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络，探讨 AS 的分子机制。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) 下载关于 AS 的基因芯片数据 GSE41038 和 GSE39340，平台文件分别为 GPL6883、GPL10558。GSE41038 数据集共涉及 15 例滑膜样本，其中 8 个属于 AS 及分类未定脊柱炎的样本，7 个属于骨关节炎及健康正常组织的样本；GSE39340 数据集共涉及 22 例滑膜样本，包括 5 例 AS 样本、7 例 OA 样本、10 例 RA 样本。本实验选择 GSE41038 和 GSE39340 数据集中 13 个强直性脊柱炎及分类未定脊柱炎的滑膜组织样本为实验组，7 个骨关节炎及健康正常组织的膝关节滑膜组织样本作为对照组。

1.2 基因芯片的处理及 DEGs 的筛选

利用 R 语言软件 (版本 4.2.4) 对表达矩阵执行了探针整合、校正以及标准化处理。利用 “limma” 包^[13] 对 AS 组与对照组进行了差异基因筛选。筛选条件为 $P < 0.05$ ， $|\log_2FC| \geq 0.5$ 。进一步利用 “pheatmap” “dplyr” “ggplot2” 包^[14, 15] 绘制 DEGs 的热图和火山图。

1.3 GO 功能注释和 KEGG 信号通路分析

为了进一步了解 DEGs 的生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF)，本研究使用 “clusterProfiler” 包进行了 GO 功能注释，还使用

“enrichment” 包进行了 KEGG 通路分析，以进一步探索 DEGs 可能参与的关键生物学通路。设置阈值为调整后 P 值 (false discovery rate, FDR) < 0.05 。使用 R 中的 “ggplot2” 包可视化结果。

1.4 PPI 网络构建和 Hub 基因的筛选

为了在蛋白质水平上探讨 DEGs 之间的相关性，本研究利用相互作用基因库检索工具数据库 (search tool for the retrieval of interacting genes, STRING) 构建了差异基因编码 PPI，筛选条件为代表高度相互作用可能性的阈值 (结合分值 > 0.7)。使用 Cytoscape (版本 3.10.1) 可视化 PPI 网络的结果，使用 Cytoscape 的插件 MCODE 提取 PPI 网络中最重要的模块来找到连接程度最高的集群。使用 CytoHubba 插件计算蛋白节点的度中心性，采用最大团中心性 (maximum clique centrality, MCC) 的方法筛选出前 10 个枢纽基因。

1.5 ROC 曲线

为了评估关键基因对 AS 的诊断价值，本研究利用 R 语言软件的 “pROC” 包绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值，使用 “Ggplot2” 包进行进一步可视化。

1.6 统计学方法

采用 R 软件进行统计学分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因芯片数据

两组基因芯片数据的样本表现出良好的一致性，所有样本均适合进行下一步析，无需剔除。

2.2 差异基因筛选

整合数据集 GSE41038 和 GSE39340 进行去批次效应和标准化处理后，获得了 433 个差异基因，其中 276 个基因上调，157 个基因下调。所有差异基因用火山图表示 (图 1a)，前 10 个上调和下调基因用热图表示 (图 1b)。

2.3 GO 功能注释

GO 富集分析结果显示：在生物学过程层面 DEGs 主要富集于细胞粘附的正向调控、神经胶质形成、T 细胞激活的正向调控等过程 (图 2)；在细胞组分层面 DEGs 主要富集于细胞外基质、胞外区、细胞外间隙等组分；在分子功能层面 DEGs 主要富集于肌动蛋白纤维结合、细胞外基质结构成分、生长因子

结合等功能。

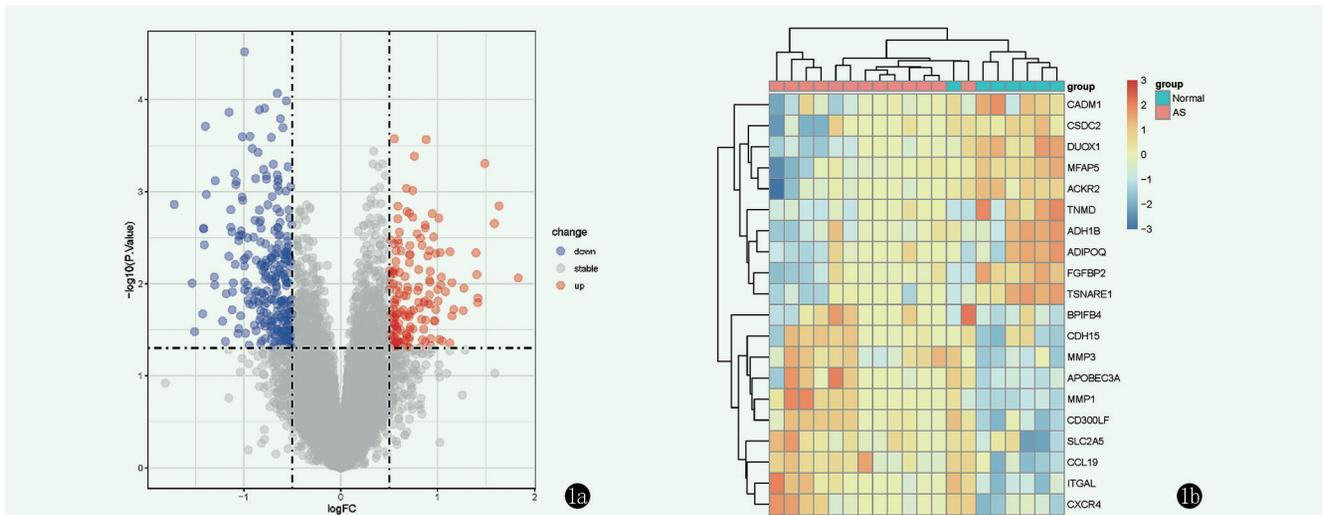


图 1. 差异基因筛选。1a: AS 患者与健康志愿者差异表达基因的火山图, 红色代表上调基因, 蓝色代表下调基因; 1b: AS 患者与健康志愿者差异表达基因的热图。

Figure 1. Differential gene screening. 1a: Volcano map of differentially expressed genes between AS patients and healthy volunteers, with red representing up-regulated genes and blue representing down-regulated genes; 1b: Heat maps of differentially expressed genes in AS patients and healthy volunteers.

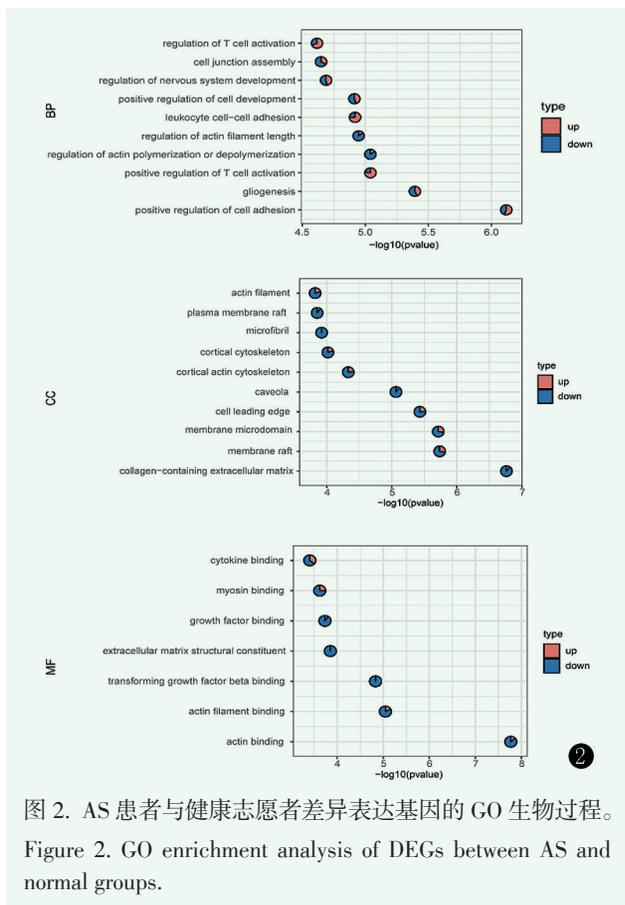


图 2. AS 患者与健康志愿者差异表达基因的 GO 生物过程。
Figure 2. GO enrichment analysis of DEGs between AS and normal groups.

2.4 KEGG 信号通路分析

KEGG 信号通路富集分析表明: DEGs 主要参与免疫系统疾病、类风湿性关节炎、NF- κ B 信号通路、利什曼病、TNF 信号通路。

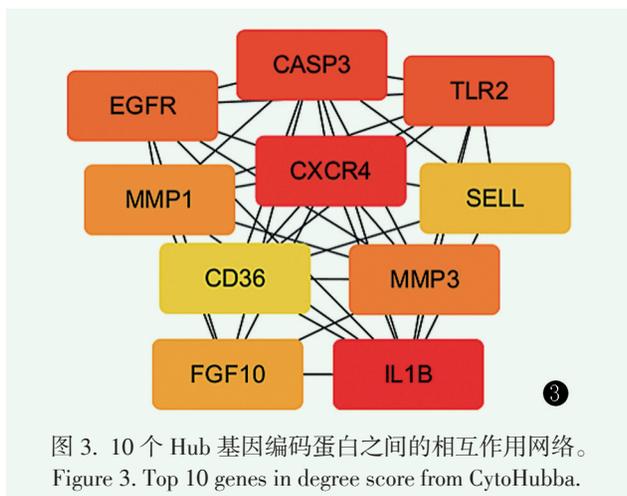
2.5 编码 PPI 的构建及核心基因的筛选

为了进一步在蛋白质水平上探索 DEGs 之间的相互作用, 利用 STRING 数据库构建了蛋白质-蛋白质 PPI 网络, 并使用 Cytoscape 软件进行了可视化。利用 MCODE 插件分析检测到的 PPI 网络由 318 个节点和 793 条边组成。使用 cytoHubba 插件计算 MCC 评分, 选择前 10 个关键基因, 这 10 个节点被定义为 PPI 网络中的关键节点, 表明它们在 AS 的基因表达调控中发挥着重要作用 (图 3)。进一步分析了这些 Hub 基因, 它们的名称、缩写和功能如表 1 所示。其中, IL-1 β 和 CXCR4 是该 PPI 中蛋白存在相互作用量最多的 2 个蛋白, 删除 IL-1 β 和 CXCR4 使该蛋白相互作用网络结构涣散, 蛋白之间相互作用关系明显减少, 因而 IL-1 β 和 CXCR4 为 PPI 的核心节点, 提示 IL-1 β 和 CXCR4 对 AS 的发病、诊断或者预后有重要的作用。

2.6 关键基因的 ROC 曲线分析

使用 RStudio 进行 ROC 曲线分析 (Receiver Operating Characteristic curve analysis), 来评估上述 10 个关键基因诊断 AS 的灵敏度和特异度。如图 4 所示, CASP3 (AUC=0.846)、CD36 (AUC=0.747)、CXCR4 (AUC=0.857)、EGFR (AUC=0.857)、FGF10 (AUC=0.956)、IL-1 (AUC=0.868)、MMP1 (AUC=0.912)、MMP3 (AUC=0.846)、SELL (AUC=0.824)、TLR2 (AUC=0.857), 所有 AUC 的值都 >0.700, 表明这 10

个关键基因可以作为 AS 的诊断标志物。



3 讨论

AS 是一种慢性非特异性炎症，主要影响骶髂关节^[8, 16]，导致身体功能受限，工作效率明显下降，生活质量受到严重负面影响^[17]。AS 的发病机制涵盖遗传、环境和免疫等因素^[18]，但具体分子机制尚未完全阐明。迄今为止已经确定了 116 个 AS 的易感基因^[19, 20]，其中最重要的是 HLA-B27^[8]。关于 HLA-B27 在 AS 中的致病机制，目前存在两种主要的假设：一是 HLA-B27 参与抗原呈递，进而促成关节炎原性肽的形成；二是 HLA-B27 涉及内质网应激和自噬过程的激活^[21]。尽管 HLA-B27 在强直性脊柱炎发病机制中有关键作用，但最新的研究表明，它仅占该疾病总遗传性的 20%~25% 和遗传风险的 40%，携带 HLA-B27 的人群中只有不到 5% 最终会发展成 AS^[21]。可能还存在其他影响 AS 发生与进展的易感因素。因此，确定 AS 的新分子靶点和潜在机制以提供潜在的生物标志物或治疗方法非常重要。

表 1. AS 患者与健康志愿者差异表达基因中前 10 个关键 Hub 基因
Table 1. Top 10 key hub genes in DEGs between AS and Normal groups

基因名	全称	功能
CXCR4	C-X-C Motif Chemokine Receptor 4	CXC 趋化因子 CXCL12/SDF-1 的受体，通过增加细胞内钙离子水平和增强 MAPK1/ MAPK3 激活来转导信号，在细胞迁移调节中发挥作用
IL1-β	Interleukin 1 Beta	该细胞因子是炎症反应的重要介质，参与多种细胞活动，包括细胞增殖、分化和凋亡
CASP3	Caspase 3	编码半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶，在细胞凋亡的执行阶段发挥核心作用。
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	一种细胞表面蛋白，可与表皮生长因子结合，从而诱导受体二聚化和酪氨酸自磷酸化，从而导致细胞增殖
TLR2	Toll Like Receptor 2	编码的蛋白质是 Toll 样受体 (TLR) 家族的成员，在病原体识别和先天免疫激活中发挥着重要作用
MMP3	MatrixMetallopeptidase 3	可以降解纤连蛋白、层粘连蛋白、I、III、IV 和 V 型明胶；胶原蛋白 III、IV、X 和 IX，以及软骨蛋白聚糖
MMP1	Matrix Metallopeptidase 1	可以裂解 VII 型和 X 型胶原蛋白
CD36	CD36 Molecule	结合长链脂肪酸并促进其转运到细胞中，从而参与肌肉脂质利用、脂肪能量储存和肠道脂肪吸收
FGF10	Fibroblast Growth Factor 10	具有广泛的有丝分裂和细胞存活活性，并参与多种生物过程，包括胚胎发育、细胞生长、形态发生、组织修复、肿瘤生长和侵袭

本研究综合分析了 2 组芯片 GSE41038 和 GSE39340，鉴定出 DEGs，并对其进一步进行了 GO 功能分类、KEGG 通路富集分析以及 KEGG 疾病富集分析，旨在深入探讨它们在 AS 中的潜在功能和作用机制。此外，本团队还构建了基于这 2 组芯片数据的蛋白质-蛋白质 PPI 网络，以揭示基因之间的相互关系。通过对这些分析结果的综合考察，筛选出了关键的通路和核心基因。为评估这些关键基因在 AS 诊断中的效能，本研究绘制了 ROC，并计算 AUC 值，旨在验证其作为 AS 生物标志物的潜力。这种多角度、

多层次的分析方法可提供对 AS 复杂病理机制的更深入理解，并指明了未来研究的方向。

通过对强直性脊柱炎与对照的膝关节滑膜组织的比较，共得到 433 个差异基因，其中上调的基因 276 个，下调的基因 157 个。通过 GO 分析发现 DEGs 主要富集于 T 细胞活化、细胞外基质、生长因子结合等功能。有报道称 IL-23、IL-17 细胞因子在 AS 的发病机制中扮演关键角色^[22]，而 IL-23 是 Th17 细胞的上游驱动因子，这些 T 细胞产生 IL-17，与 AS 的发展有着密切的关系。有研究探讨了一组细胞外基质

生物标志物与 AS 疾病活动的关系^[23, 24]，结果表明 PRO-C1（一种胶原蛋白）的水平在治疗后 2 周显著增加，而 C6M（代表胶原蛋白降解的一种标志物）水平在治疗后 2 周和 22 周显著减少。这些发现表明，细胞外基质代谢标志物的变化与 AS 治疗响应密切相关，可能作为监测疾病发展的候选标记物。通过 KEGG 分析本研究发现 DEGs 主要在 NF- κ B 信号通路、TNF 信号通路中富集。有研究报道 NF- κ B 信号通路在 AS 中起着关键作用^[25]，特别是在促进 M1 型巨噬细胞极化和破骨细胞分化方面，突出了 NF- κ B 在 AS 炎症反应和骨破坏中的重要性。研究表明 TNF- α 是 AS 病理中一个关键的炎症因子^[26]，通过

其与 TNF 受体（TNFR1 和 TNFR2）的相互作用^[27]，影响 T 细胞和负调节细胞的免疫平衡，尤其是在调节 CD4+ 调节性 T 细胞（Treg）方面，但对 CD8+ T 细胞的影响较小。TNFR1 主要触发促炎症途径，而通过 mTNF 与 TNFR2 结合通常启动免疫调节和组织再生。临床试验数据表明，TNF- α 在 AS 病理中扮演着重要的角色，尤其是在非甾体抗炎药失败后用于 AS 治疗时表现出的有效性。因此，TNF 信号通路在 AS 中的作用复杂多样，既包括促进炎症反应，也涉及免疫调节和可能的组织修复。所以 T 细胞活化、细胞外基质、TNF 通路可能在 AS 发病及进展过程中扮演了重要角色。

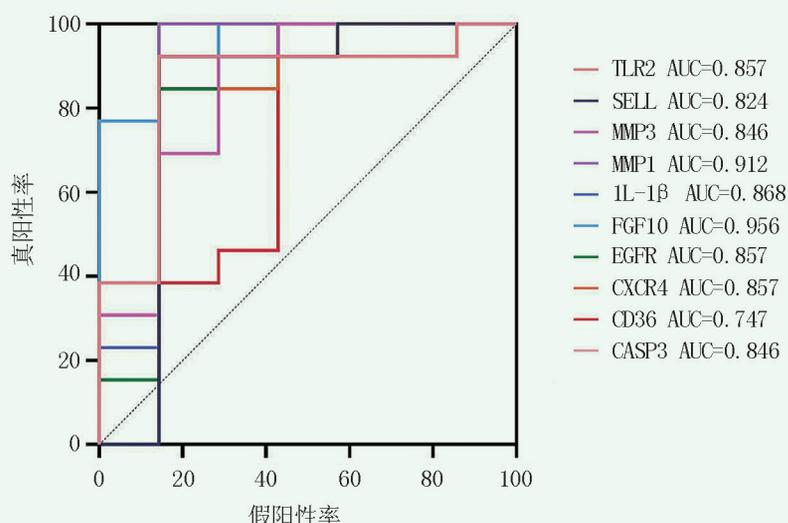


图 4. 10 个 Hub 基因诊断模型的 ROC 曲线及 AUC 值结果。

Figure 4. ROC curves and AUC values for the 10 hub gene diagnostic model.

为了深入探索 DEGs 之间的相互作用，本研究利用 STRING 数据库构建了蛋白质-蛋白质 PPI 网络并筛选出 10 个关键基因：CASP3、CD36、CXCR4、EGFR、FGF10、IL-1 β 、MMP1、MMP3、SELL、TLR2。进一步分析发现，IL-1 β 和 CXCR4 为 PPI 的核心节点。IL-1 β 是炎症反应的重要介质，Monnet 等^[28]通过分析 IL-1 家族基因在 SpA 患者中的表达，发现某些 IL-1 β 的变异与 AS 的发病风险显著相关，提示其可能在 AS 的发病与进展中发挥重要作用。CXCR4 编码位于细胞表面的基质细胞衍生因子-1 特异性 CXC 趋化因子受体^[29]，可以结合细菌脂多糖并介导脂多糖诱导的炎症反应，包括单核细胞分泌 TNF，它在乳腺癌细胞中也高度表达。He 等^[30]发现抑制 CXCR4 能阻止 AS 成纤维细胞的增殖及其成骨能力，提示 CXCR4 可能在促进关节僵硬的形成和维持过程中扮演了关键角色。这一发现突显了 CXCR4 在疾病进程中的重要性，并为未来的治疗策略提供了

新的方向。

综上所述，本研究通过生物信息学技术分析了 GEO 数据芯片，鉴定出 10 个 AS 发生网络中的关键基因，可能是 AS 潜在的关键基因和标志物，为 AS 的诊疗提供了理论基础和新的研究方向，为 AS 的发病和进展提供新的见解。本研究基于生物信息学开展的分析，还需进一步实验验证。

参考文献

- [1] Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis [J]. Lancet, 2007, 369 (9570): 1379-1390. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
- [2] Zhu W, He X, Cheng K, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments [J]. Bone Res, 2019, 7: 22. DOI: 10.1038/s41413-019-0057-8.
- [3] Exarchou S, Lie E, Lindstrom U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75 (8): 1466-1472. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207688.

- [4] 张恒维, 刘晓伟, 段康颖, 等. 1,25-二羟基维生素 D3 对强直性脊柱炎巨噬细胞极化的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (15): 1395-1400. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.15.11.
Zhang HW, Liu XW, DuankY, et al. Role of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the polarization of macrophages in ankylosing spondylitis [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (15): 1395-1400. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.15.11.
- [5] Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12 (2): 81-91. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.133.
- [6] 熊春翔, 卫小春, 尹东, 等. 强直性脊柱炎早发髋关节强直相关影响因素的研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26 (9): 798-801. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.09.06.
Xiong CX, Wei XC, Yin D, et al. The factors related to premature hip ankylosis in ankylosing spondylitis [J]. Orthopedic Journal of China, 2018, 26 (9): 798-801. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.09.06.
- [7] Xiong Y, Cai M, Xu Y, et al. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 996103. DOI: 10.3389/fimmu.2022.996103.
- [8] Li D, Cao R, Dong W, et al. Identification of potential biomarkers for ankylosing spondylitis based on bioinformatics analysis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24 (1): 413. DOI: 10.1186/s12891-023-06550-3.
- [9] Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13 (6): 359-367. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.56.
- [10] Tavasolian F, Lively S, Pastrello C, et al. Proteomic and genomic profiling of plasma exosomes from patients with ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82 (11): 1429-1443. DOI: 10.1136/ard-2022-223791.
- [11] Dopazo J. Bioinformatics and cancer: an essential alliance [J]. Clin Transl Oncol, 2006, 8 (6): 409-415. DOI: 10.1007/s12094-006-0194-6.
- [12] Kumar C, Mann M. Bioinformatics analysis of mass spectrometry-based proteomics data sets [J]. FEBS Lett, 2009, 583 (11): 1703-1712. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.03.035.
- [13] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43 (7): e47. DOI: 10.1093/nar/gkv007.
- [14] Jo L, Kajala K. ggPlantmap: an open-source R package for the creation of informative and quantitative ggplot maps derived from plant images [J]. J Exp Bot, 2024, 2024: erae043. DOI: 10.1093/jxb/erae043.
- [15] Wu T, Hu E, Xu S, et al. cluster Profiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data [J]. Innovation (Camb), 2021, 2 (3): 100141. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100141.
- [16] Wang H, Jin H, Liu Z, et al. Screening and identification of key chromatin regulator biomarkers for ankylosing spondylitis and drug prediction: evidence from bioinformatics analysis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24 (1): 389. DOI: 10.1186/s12891-023-06490-y.
- [17] Gao W, Hou R, Chen Y, et al. A predictive disease risk model for ankylosing spondylitis: based on integrated bioinformatic analysis and identification of potential biomarkers most related to immunity [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 3220235. DOI: 10.1155/2023/3220235.
- [18] 韩森东, 余智, 吴小涛. 强直性脊柱炎骨折的危险因素 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (14): 1282-1285. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.14.08.
Han SD, Yu Z, Wu XT. Risk factors related to thoracolumbar fractures in ankylosing spondylitis [J]. Orthopedic Journal of China, 2021, 29 (14): 1282-1285. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.14.08.
- [19] Garrido-Mesa J, Brown MA. T cell repertoire profiling and the mechanism by which HLA-B27 causes ankylosing spondylitis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2022, 24 (12): 398-410. DOI: 10.1007/s11926-022-01090-6.
- [20] 张小辉, 李睿, 马崇文, 等. 强直性脊柱炎相关标志物的研究现状 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27 (3): 243-247. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.03.10.
Zhang XH, Li R, Ma CW, et al. Current research on biomarkers of ankylosing spondylitis [J]. Orthopedic Journal of China, 2019, 27 (3): 243-247. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.03.10.
- [21] Zheng Y, Cai B, Ren C, et al. Identification of immune related cells and crucial genes in the peripheral blood of ankylosing spondylitis by integrated bioinformatics analysis [J]. PeerJ, 2021, 9: e12125. DOI: 10.7717/peerj.12125.
- [22] Klavdianou K, Tsiami S, Baraliakos X. New developments in ankylosing spondylitis - status in 2021 [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60 (Suppl 6): i29-i37. DOI: 10.1093/rheumatology/keab523.
- [23] Port H, Holm NS, Frederiksen P, et al. Extracellular matrix turnover biomarkers reflect pharmacodynamic effects and treatment response of adalimumab in patients with axial spondyloarthritis - results from two randomized controlled trials [J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25 (1): 157. DOI: 10.1186/s13075-023-03132-5.
- [24] Holm NS, Sun S, Bay-Jensen AC, et al. Levels of extracellular matrix metabolites are associated with changes in Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score and MRI inflammation scores in patients with axial spondyloarthritis during TNF inhibitor therapy [J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24 (1): 279. DOI: 10.1186/s13075-022-02967-8.
- [25] Feng X, Zhu S, Qiao J, et al. CX3CL1 promotes M1 macrophage polarization and osteoclast differentiation through NF-kappaB signaling pathway in ankylosing spondylitis in vitro [J]. J Transl Med, 2023, 21 (1): 573. DOI: 10.1186/s12967-023-04449-0.
- [26] Yang M, Lv Q, Wei Q, et al. TNF-alpha inhibitor therapy can improve the immune imbalance of CD4+ T cells and negative regulatory cells but not CD8+ T cells in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22 (1): 149. DOI: 10.1186/s13075-020-02226-8.