DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20211281

·论　著·

基于生物信息学分析筛选强直性脊柱炎的关键诊断标志物

王晨峰，卢旭华*
海军军医大学（第二军医大学）第二附属医院骨科，上海 200003

［摘要］ **目的**　通过生物信息学策略探索强直性脊柱炎（AS）相关的差异基因，寻找疾病的新型诊断标志物。**方法**　通过美国国立生物技术信息中心的基因表达汇编（GEO）数据库下载 AS 相关的芯片数据，分析筛选出 AS 患者和健康人外周血之间的差异表达基因，利用注视、可视化和集成发现数据库（DAVID）对差异表达基因进行基因本体（GO）功能和京都基因与基因组百科全书（KEGG）信号通路分析，然后利用在线数据库 String 构建蛋白质－蛋白质相互作用（PPI）网络，利用 Cytoscape 3.7.1 软件筛选 PPI 网络中显著的蛋白质模块获取关键基因。计算 ROC 曲线的 AUC 值，评估关键基因对 AS 的诊断效能。**结果**　共筛选出 187 个差异表达基因，其中包含 96 个上调基因和 91 个下调基因。GO 功能分析结果显示差异表达基因参与的生物学过程主要为核糖核苷一磷酸代谢过程、核苷一磷酸代谢过程和嘌呤核糖核苷一磷酸代谢过程等，KEGG 信号通路分析结果显示差异表达基因参与的主要信号通路富集于非酒精性脂肪肝、亨廷顿病和氧化磷酸化等。基于 PPI 网络分析结果筛选出 5 个关键基因：ATP 合成酶 H^+转运线粒体 F0 复合体亚基 F6（*ATP5J*）、NADH：泛醌氧化还原酶亚基 B3（*NDUFB3*）、泛醇 - 细胞色素 c 还原酶结合蛋白（*UQCRB*）、细胞色素 c 氧化酶亚基 7A2（*COX7A2*）、泛醇 - 细胞色素 c 还原酶铰链蛋白（*UQCRH*）。它们对 AS 的诊断效能显著，AUC 值分别为 0.859、0.852、0.840、0.820、0.805。**结论**　ATP5J、NDUFB3、UQCRB、COX7A2 和 UQCRH 也许可作为外周血 AS 疾病相关的新型诊断标志物。

［关键词］ 强直性脊柱炎；基因表达汇编；生物信息学；差异表达基因；生物学标志物
［中图分类号］ R 681.51　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 2097-1338(2022)08-0888-07

Screening hub genes as diagnostic biomarkers for ankylosing spondylitis: a bioinformatics analysis

WANG Chen-feng, LU Xu-hua*
Department of Orthopaedics, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

［**Abstract**］ **Objective**　To explore the differentially expressed genes (DEGs) related to ankylosing spondylitis (AS) through bioinformatics strategies, and to find new diagnostic markers for the disease. **Methods**　The microarray data related to AS were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database of the National Center of Biotechnology Information, and the DEGs between the AS patients and healthy population in the peripheral blood were analyzed and screened. The Database for Annovation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID) was used to complete the Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway analyses of the DEGs, and then the online database String was used to construct a protein-protein interaction (PPI) network, and the Cytoscape 3.7.1 software was used to screen the significant protein modules in the PPI network to obtain hub genes. The area under curve (AUC) values of the receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated to evaluate the diagnostic efficacy of hub genes for AS. **Results**　A total of 187 DEGs were screened out, including 96 up-regulated genes and 91 down-regulated genes. The results of GO function analysis showed that the DEGs were mainly involved in ribonucleoside monophosphate metabolism process, nucleoside monophosphate metabolism process and purine ribonucleoside monophosphate metabolism process. And the results of KEGG signaling pathway analysis showed that DEGs mainly participated in non-alcoholic fatty liver disease, Huntington's disease and oxidative phosphorylation. Five hub genes (adenosine triphosphate synthase, H^+ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit F6［*ATP5J*］, NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B3［*NDUFB3*］, ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein［*UQCRB*］, cytochrome c oxidase subunit 7A2［*COX7A2*］, and ubiquinol-cytochrome c reductase hinge protein［*UQCRH*］) were screened out based on the results of PPI network analysis, showing significant diagnostic efficacy for AS (AUC values were 0.859, 0.852, 0.840, 0.820, and 0.805, respectively). **Conclusion**　ATP5J,

［收稿日期］ 2021-12-20　　［接受日期］ 2022-05-16
［基金项目］ 国家自然科学基金（81572201）. Supported by National Natural Science Foundation of China (81572201).
［作者简介］ 王晨峰，硕士. E-mail: wangchenfeng0102@163.com
*通信作者（Corresponding author）. Tel: 021-81885793, E-mail: xuhualu@hotmail.com

NDUFB3, UQCRB, COX7A2 and UQCRH may be used as new diagnostic markers related to AS in peripheral blood.

［**Key words**］ ankylosing spondylitis; Gene Expression Omnibus; bioinformatics; differentially expressed genes; biomarkers

［Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(8): 888-894］

强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）是一种病因未明、具有致残性、以骶髂关节和脊柱附着点炎症为主要症状的疾病，多见于男性，其发病年龄趋于年轻化[1]。AS 是脊柱外科和风湿免疫科的研究重点之一，现有研究显示 AS 主要与遗传、环境、免疫和内分泌等病理因素密切相关[2-4]。目前临床中仍缺乏用于早期诊断和治疗 AS 的生物标志物，因此探索 AS 相关的重要靶点十分必要。近年来，随着生物信息学技术的发展，许多疾病相关的全基因组测序成为研究热点。有研究采用环形 RNA 芯片技术检测 AS 患者外周血单核细胞中环形 RNA 的表达谱，发现环形 RNA 或许可成为 AS 诊断和进展观察的重要标志物[5]。单细胞测序技术在 AS 疾病中的应用进一步揭示了 AS 进展的潜在机制[6]。本研究拟通过检索基因表达汇编（Gene Expression Omnibus，GEO）公共数据库中 AS 相关基因芯片数据，分析、筛选差异表达基因，并对差异表达基因进行功能、信号通路富集分析及蛋白质－蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络分析，挖掘 AS 诊断的新型标志物，以期为 AS 的早期诊治提供新思路。

1 资料和方法

1.1 数据收集 从美国国立生物技术信息中心（National Center of Biotechnology Information，NCBI）的 GEO 数据库中检索 AS 相关的芯片数据，并下载获得芯片 GSE25101 数据集[7]，平台文件均为 GPL6947（Illumina HumanHT-12 V3.0 expression beadchip）。GSE25101 数据集中包含健康志愿者和 AS 患者外周血全血样本各 16 例。

1.2 差异表达基因筛选 通过 R 语言 4.0 Bioconductor 项目中的 limma 数据分析包比较健康志愿者和 AS 患者外周血中的基因表达改变来识别差异表达基因。差异表达基因的筛选标准均设定为校正后 $P<0.05$ 和差异倍数≥1.25 或≤0.8，根据结果绘制火山图，观察上调和下调基因的表达改变，然后通过聚类分析进一步明确基因间和样本间的分布关系。

1.3 基因功能与信号通路富集分析 利用注视、可视化和集成发现数据库（Database for Annovation，Visualization，and Integrated Discovery；DAVID）（*https://david.ncifcrf.gov/*）对差异表达基因进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）信号通路分析，仅错误发现率（false discovery rate，FDR）＜0.05 具有统计学意义。

1.4 PPI 网络构建与关键基因筛选 将得到的差异表达基因导入在线数据库 String（*http://string-db.org/*）构建 PPI 网络，然后利用 Cytoscape 3.7.1 软件中的 MCODE 和 cytoHubba 插件筛选 PPI 网络中最为显著的蛋白质模块获取关键基因。

1.5 关键基因对 AS 的诊断价值分析 利用 R 语言 4.0 绘制 ROC 曲线并计算 AUC 值，评估关键基因对 AS 的诊断价值。检验水准（α）为 0.05。

2 结 果

2.1 差异表达基因分析结果 从健康志愿者和 AS 患者外周血全血样本中共筛选出差异表达基因 187 个，其中上调基因 96 个、下调基因 91 个。聚类分析结果显示两组样本质量合格，差异表达基因的热图见图 1。

2.2 差异表达基因的 GO 功能和 KEGG 信号通路分析 GO 功能分析结果显示，差异表达基因参与的生物学过程主要为核糖核苷一磷酸代谢过程、核苷一磷酸代谢过程和嘌呤核糖核苷一磷酸代谢过程等（图 2A），细胞组分主要为线粒体呼吸链、呼吸链和线粒体膜部分等，而分子功能则以氢离子跨膜转运活性和晚期糖基化终末产物受体（receptor of advanced glycation end product，RAGE）结合等为主。KEGG 信号通路分析结果显示，差异表达基因主要富集于非酒精性脂肪肝、亨廷顿病和氧化磷酸化等通路（图 2B）。

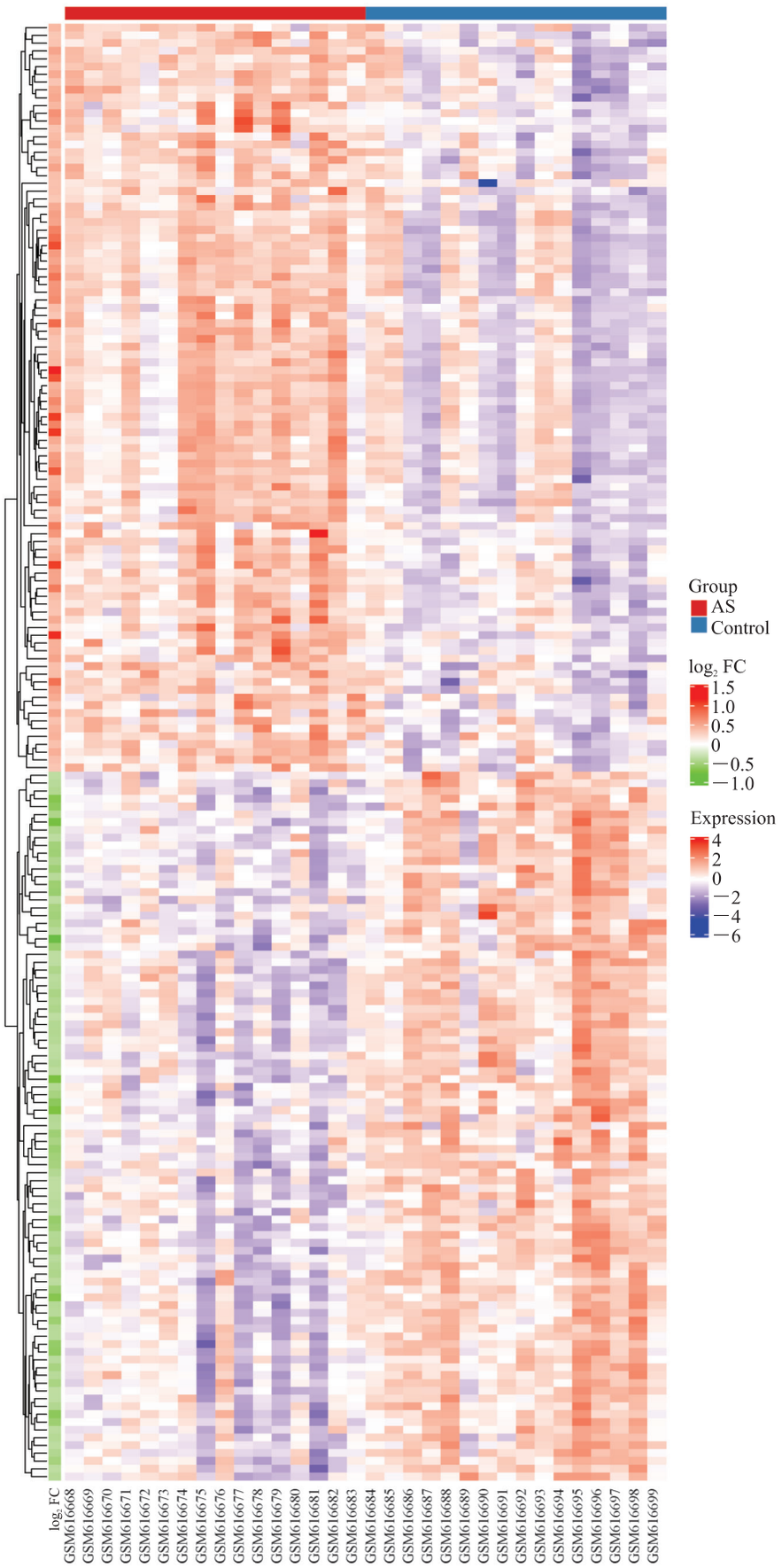

图 1　AS 患者与健康志愿者差异表达基因的热图

Fig 1　Heatmap of differentially expressed genes between AS patients and healthy controls

AS: Ankylosing spondylitis; FC: Fold change.

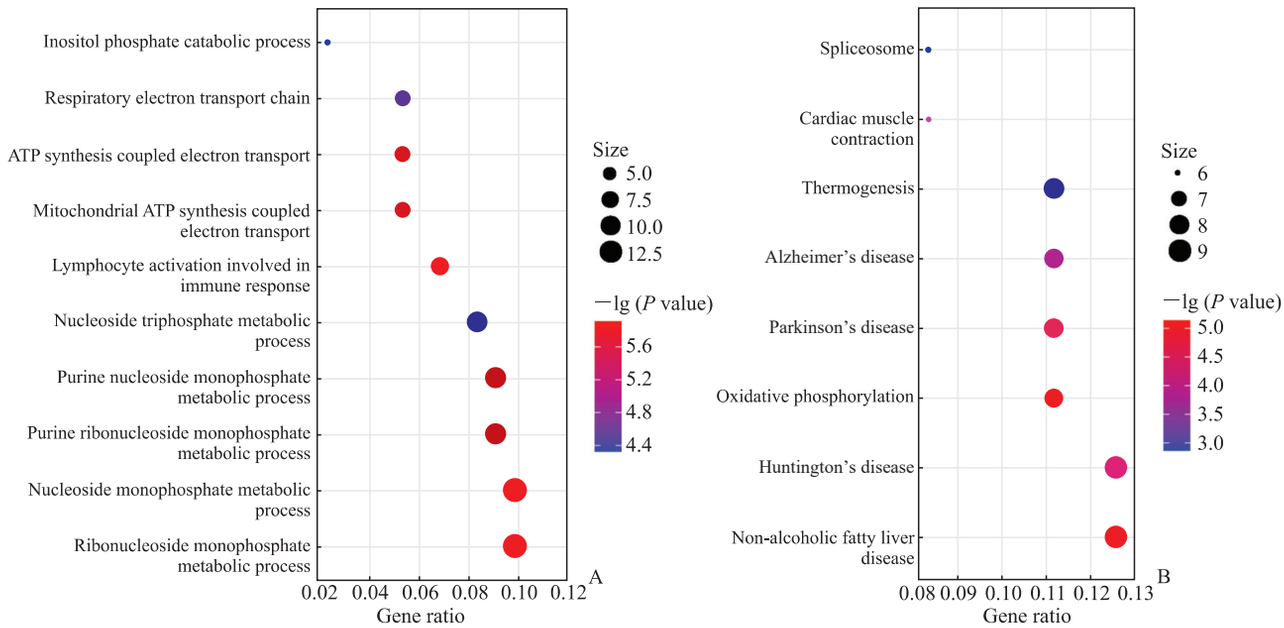

图 2　AS 患者与健康志愿者差异表达基因的 GO 生物过程和 KEGG 信号通路分析

Fig 2　GO biological process and KEGG signaling pathway analyses of differentially expressed genes between AS patients and healthy controls

A: The biological process of GO function analysis; B: The enrichment result of the KEGG signaling pathway. GO: Gene Ontology; KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes; ATP: Adenosine triphosphate.

2.3　PPI 网络构建和蛋白质模块分析　将 187 个差异表达基因导入在线数据库 String，按照组合得分＞0.400 的标准并隐藏未参与构建 PPI 网络的蛋白，将输出结果导入 Cytoscape 3.7.1 软件，结果显示蛋白质网络共有 134 个节点（蛋白）和 311 条边（蛋白之间的相互联系）（图 3A）。利用 MCODE 插件进行蛋白质模块分析，获得最为显著模块和 10 个关键基因（图 3B）：模块由 10 个节点和 42 条边组成，这 10 个节点分别为 NADH: 泛醌氧化还原酶亚基 S4（NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit S4，*NDUFS4*）、细胞色素 c 氧化酶亚基 5B（cytochrome c oxidase subunit 5B，*COX5B*）、泛醇－细胞色素 c 还原酶结合蛋白（ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein，*UQCRB*）、细胞色素 c 氧化酶亚基 7B（cytochrome c oxidase subunit 7B，*COX7B*）、泛醇－细胞色素 c 还原酶铰链蛋白（ubiquinol-cytochrome c reductase hinge protein，*UQCRH*）、ATP 合成酶 F1 亚基 ε 假基因 2（ATP synthase F1 subunit epsilon pseudogene 2，*ATP5EP2*）、ATP 合成酶 H^+ 转运线粒体 F0 复合体亚基 F6（ATP synthase, H^+ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit F6；*ATP5J*）、细胞色素 c 氧化酶亚基 6A1（cytochrome c oxidase subunit 6A1，*COX6A1*）、NADH：泛醌氧化还原酶亚基 B3（NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B3，*NDUFB3*）和细胞色素 c 氧化酶亚基 7A2（cytochrome c oxidase subunit 7A2，*COX7A2*）。再使用 cytoHubba 插件对 10 个关键基因进行评分排序，获得最为显著的 5 个关键基因，即 *ATP5J*、*COX7A2*、*NDUFB3*、*UQCRB* 和 *UQCRH*（图 3C）。

2.4　关键基因对 AS 的诊断价值分析　利用 ROC 曲线评估上述 5 个关键基因诊断 AS 的灵敏度和特异度。如图 4A 所示，*ATP5J*（AUC＝0.859）、*NDUFB3*（AUC＝0.852）、*UQCRB*（AUC＝0.840）、*COX7A2*（AUC＝0.820）和 *UQCRH*（AUC＝0.805）的 AUC 值均＞0.600，AUC 值越接近 1，表明这 5 个基因诊断疾病的灵敏度和特异度越高。联合 5 个关键基因构建疾病诊断模型（图 4B），发现联合诊断的 AUC＝0.875，进一步明确这 5 个关键基因可作为 AS 的诊断标志物。

3　讨　论

AS 是临床上的常见病，影响患者的生活质量，严重者甚至可导致残疾，因此通过生物信息学技术探索 AS 的发病机制，挖掘疾病相关的生物标志物，对早期诊治 AS 具有重要意义。

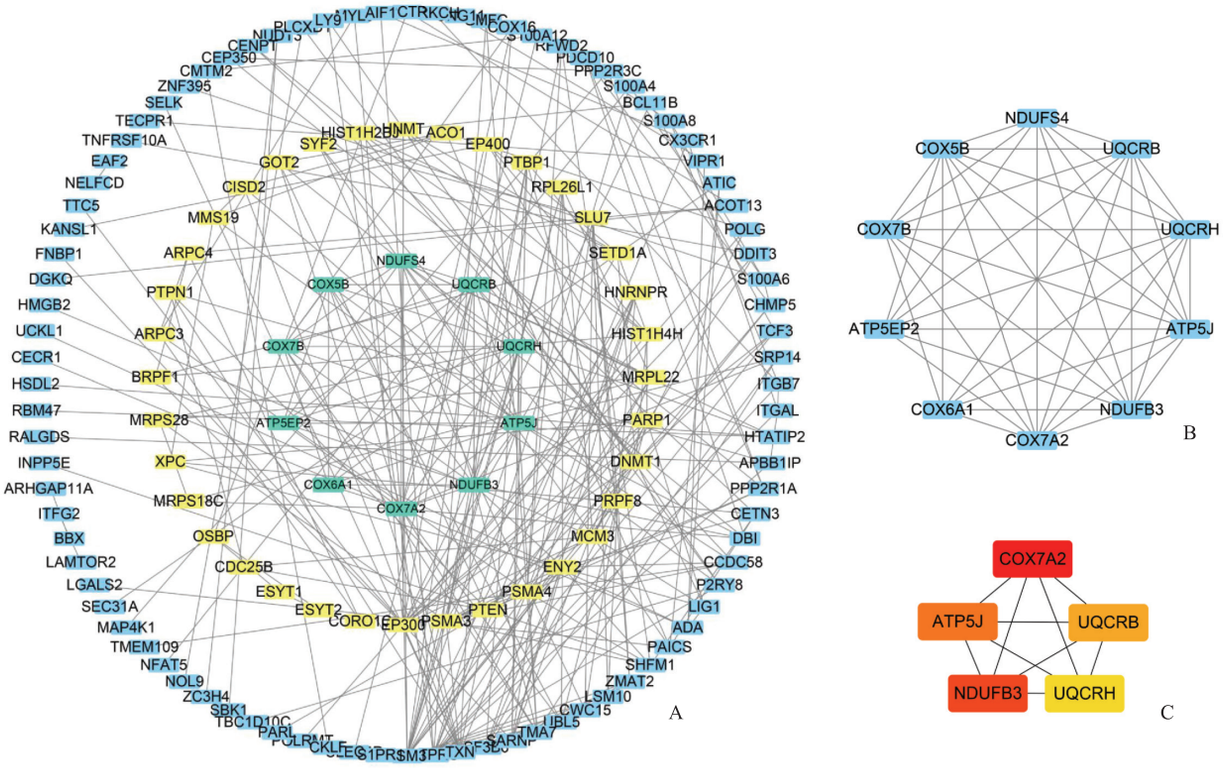

图 3　PPI 网络分析和关键基因获取

Fig 3　PPI network analysis and hub gene acquisition

A: PPI network analysis. Cytoscape 3.7.1 software was used to visualize the interaction between differentially expressed genes; B: The most significant module in PPI network was obtained through MCODE plug-in analysis, which contained 10 hub genes; C: Hub genes were obtained by cytoHubba plug-in (the redder the node color is, the higher the score is). PPI: Protein-protein interaction.

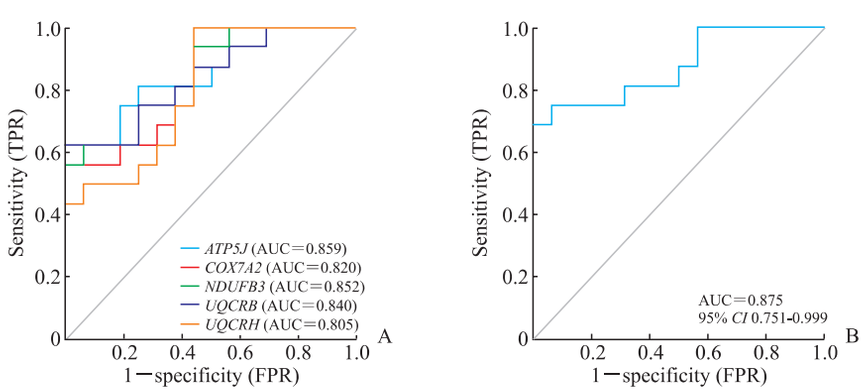

图 4　ROC 曲线评估关键基因对 AS 的诊断能力

Fig 4　ROC curves for evaluating the diagnostic performance of hub genes for AS

A: The diagnostic performance of the 5 hub genes; B: The diagnostic performance of the model constructed by the 5 hub genes. ROC: Receiver operating characteristic; AS: Ankylosing spondylitis; TPR: True positive rate; FPR: False positive rate; ATP5J: Adenosine triphosphate synthase, H^+transporting, mitochondrial F0 complex, subunit F6; COX7A2: Cytochrome c oxidase subunit 7A2; NDUFB3: NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B3; UQCRB: Ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein; UQCRH: Ubiquinol-cytochrome c reductase hinge protein; AUC: Area under curve; *CI*: Confidence interval.

本研究通过生物信息学技术分析了健康人和 AS 患者外周血样本的基因表达情况，筛选出差异表达基因 187 个，其中包含上调基因 96 个和下调基因 91 个。GO 功能富集分析结果显示，差异表达基因主要参与氧化磷酸化代谢等生物学过程。AS 患者存在明显的氧化应激损伤，氧化应激损伤与疾病活动度呈正相关[8]。有研究表明抗炎治疗 AS 可明显改善各类脂质和酶类的活性，这或许将

成为 AS 治疗的方向之一[9]。应用黄芩清热除痹胶囊治疗 AS 的临床试验结果表明，黄芩清热除痹胶囊可以改善 AS 患者的临床症状，其机制可能与上调叉头框蛋白 O3a（forkhead box protein O3a，FOXO3a）表达，减轻 AS 患者的免疫炎症和氧化应激有关[10]。KEGG 信号通路富集分析结果显示，差异表达基因主要富集于氧化磷酸化等信号通路。PPI 网络分析和 ROC 曲线分析进一步明确 5 个关键基因 *ATP5J*、*NDUFB3*、*UQCRB*、*COX7A2* 和 *UQCRH* 可作为 AS 的诊断标志物。

ATP5J 是一种连接 ATP 合酶 F0 和 F1 组分的蛋白，参与肾癌、肝癌和消化道肿瘤等多种疾病进展[11-13]，提示氧化磷酸化途径或许为 AS 的潜在治疗方向。COX7A2 是细胞色素 c 氧化酶（cytochrome c oxidase，COX）的组成部分之一，而 COX 是线粒体呼吸链的末端酶并参与合成生命活动所需物质[14]，且 COX 相关代谢途径包括 ATP 合成、呼吸电子传递和产热等，与本研究的 GO 功能富集分析结果一致。研究发现 COX7A2 表达升高与阿尔茨海默病患者海马 Aβ 斑块负荷显著相关，可能是阿尔茨海默病重要的风险因素之一[15]。*NDUFB3* 基因编码线粒体膜呼吸链还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide，NADH）脱氢酶的一个附属亚基，可诱导 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）激活和细胞焦亡[16]。*UQCRB* 基因编码泛素－细胞色素 c 氧化还原酶复合物的一个亚基，减弱 UQCRB 的表达可抑制线粒体活性氧生成，进而阻断缺氧诱导因子激活和血管内皮生长因子受体 2 信号转导[17-18]。UQCRH 分布于细胞核和线粒体，主要参与线粒体氧化磷酸化，其异常高表达可能导致细胞活性氧产生，从而促进癌基因的表达和肿瘤的发生、发展[19]，该基因目前已被识别作为多种疾病的治疗靶点和预后指标[20-21]。

筛选疾病相关的诊断标志物可为早期诊治疾病提供方向。Kyritsis 等[22]通过分析鉴定脊髓损伤急性期患者外周血基因差异表达情况，获取了与脊髓损伤严重程度和预后相关的标志物。Yu 等[23]采用色谱质谱法筛选 AS 组和非 AS 组的髋关节韧带样本中差异表达蛋白，发现髓过氧化物酶或许可成为 AS 诱发髋关节病变相关的重要标志物。采用全血样本筛选疾病相关诊断标志物较获取组织样本的方法更便捷。研究发现 lncRNA ITSN1-2[24] 和镁离子依赖的蛋白磷酸酶 1A（protein phosphatase magnesium-dependent 1A，PPM1A）[25] 的表达水平与经过 TNF-α 抑制剂治疗的 AS 患者疗效相关，具有一定的临床价值。García-Salinas 等[26]通过队列研究评估人体白细胞抗原 B27（human leukocyte antigen B27，HLA-B27）作为轴性脊柱炎诊断标志物的效能，结果显示 HLA-B27 诊断轴性脊柱炎疾病特异度良好，但灵敏度较低。本研究通过生物信息学分析方法筛选出 AS 患者外周血诊断标志物 ATP5J、NDUFB3、UQCRB、COX7A2 和 UQCRH，结果显示这 5 个基因联合应用可明显提高 AS 的诊断效力。这些标志物亦可作为 AS 治疗靶点，或许可成为未来 AS 非手术治疗的一种重要方式，减少组织工程修复和外科手术等治疗方式的风险。

综上所述，本研究通过生物信息学技术分析了 GEO 数据芯片，识别出 ATP5J、NDUFB3、UQCRB、COX7A2 和 UQCRH 可作为 AS 诊断的标志物，为进一步明确 AS 的潜在病理机制及早期临床诊治提供了理论参考，并为 AS 靶向治疗药物的研发提供了方向。

[参考文献]

[1] CROSSFIELD S S R, MARZO-ORTEGA H, KINGSBURY S R, PUJADES-RODRIGUEZ M, CONAGHAN P G. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades[J/OL]. RMD Open, 2021, 7: e001888. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001888.

[2] SCHLOSSTEIN L, TERASAKI P I, BLUESTONE R, PEARSON C M. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis[J]. N Engl J Med, 1973, 288: 704-706.

[3] WU Y F, REN M L, YANG R, LIANG X J, MA Y C, TANG Y, et al. Reduced immunomodulation potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced $CCR4^{+}CCR6^{+}$ Th/Treg cell subset imbalance in ankylosing spondylitis[J/OL]. Arthritis Res Ther, 2011, 13: R29. DOI: 10.1186/ar3257.

[4] KEBAPCILAR L, BILGIR O, ALACACIOGLU A, YILDIZ Y, TAYLAN A, GUNAYDIN R, et al. Impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with ankylosing spondylitis[J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33: 42-47.

[5] TANG Y P, ZHANG Q B, DAI F, LIAO X, DONG Z R, YI T, et al. Circular RNAs in peripheral blood

mononuclear cells from ankylosing spondylitis[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134: 2573-2582.

[6] XU H X, YU H Y, LIU L X, WU H W, ZHANG C T, CAI W X, et al. Integrative single-cell RNA-seq and ATAC-seq analysis of peripheral mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis[J/OL]. Front Immunol, 2021, 12: 760381. DOI: 10.3389/fimmu.2021.760381.

[7] PIMENTEL-SANTOS F M, LIGEIRO D, MATOS M, MOURÃO A F, COSTA J, SANTOS H, et al. Whole blood transcriptional profiling in ankylosing spondylitis identifies novel candidate genes that might contribute to the inflammatory and tissue-destructive disease aspects[J/OL]. Arthritis Res Ther, 2011, 13: R57. DOI: 10.1186/ar3309.

[8] SOLMAZ D, KOZACI D, SARI İ, TAYLAN A, ÖNEN F, AKKOÇ N, et al. Oxidative stress and related factors in patients with ankylosing spondylitis[J]. Eur J Rheumatol, 2016, 3: 20-24.

[9] CZÓKOLYOVÁ M, PUSZTAI A, VÉGH E, HORVÁTH Á, SZENTPÉTERI A, HAMAR A, et al. Changes of metabolic biomarker levels upon one-year anti-TNF-α therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: associations with vascular pathophysiology[J/OL]. Biomolecules, 2021, 11: 1535. DOI: 10.3390/biom 11101535.

[10] 黄旦，刘健，纵瑞凯，万磊. 黄芩清热除痹胶囊激活PPARγ介导AMPK/FOXO3a信号通路改善强直性脊柱炎患者氧化应激[J]. 中国中药杂志，2020，45：451-456.

[11] BAI B J, XIE B B, PAN Z Y, SHAN L N, ZHAO J P, ZHU H B. Identification of candidate genes and long non-coding RNAs associated with the effect of ATP5J in colorectal cancer[J]. Int J Oncol, 2018, 52: 1129-1138.

[12] YANG W W, LU Y, XU Y C, XU L Z, ZHENG W, WU Y Y, et al. Estrogen represses hepatocellular carcinoma (HCC) growth via inhibiting alternative activation of tumor-associated macrophages (TAMs)[J]. J Biol Chem, 2012, 287: 40140-40149.

[13] BJERREGAARD H, PEDERSEN S, KRISTENSEN S R, MARCUSSEN N. Reference genes for gene expression analysis by real-time reverse transcription polymerase chain reaction of renal cell carcinoma[J]. Diagn Mol Pathol, 2011, 20: 212-217.

[14] TIMÓN-GÓMEZ A, NÝVLTOVÁ E, ABRIATA L A, VILA A J, HOSLER J, BARRIENTOS A. Mitochondrial cytochrome c oxidase biogenesis: recent developments[J]. Semin Cell Dev Biol, 2018, 76: 163-178.

[15] BI R, ZHANG W, ZHANG D F, XU M, FAN Y, HU Q X, et al. Genetic association of the cytochrome c oxidase-related genes with Alzheimer's disease in Han Chinese[J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43: 2264-2276.

[16] CHUNG I C, CHEN L C, TSANG N M, CHUANG W Y, LIAO T C, YUAN S N, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation complex regulates NLRP3 inflammasome activation and predicts patient survival in nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Cell Proteomics, 2020, 19: 142-154.

[17] JUNG H J, CHO M, KIM Y, HAN G, KWON H J. Development of a novel class of mitochondrial ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein (UQCRB) modulators as promising antiangiogenic leads[J]. J Med Chem, 2014, 57: 7990-7998.

[18] JUNG H J, KIM K H, KIM N D, HAN G, KWON H J. Identification of a novel small molecule targeting UQCRB of mitochondrial complex Ⅲ and its anti-angiogenic activity[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21: 1052-1056.

[19] GAO F, LIU Q C, LI G P, DONG F, QIU M L, LV X T, et al. Identification of ubiquinol cytochrome c reductase hinge (UQCRH) as a potential diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma[J/OL]. Open Biol, 2016, 6: 150256. DOI: 10.1098/rsob.150256.

[20] PARK E R, KIM S B, LEE J S, KIM Y H, LEE D H, CHO E H, et al. The mitochondrial hinge protein, UQCRH, is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2017, 6: 749-760.

[21] YU H T, LIU Y C, HE B R, HE T, CHEN C Y, HE J H, et al. Platelet biomarkers for a descending cognitive function: a proteomic approach[J/OL]. Aging Cell, 2021, 20: e13358. DOI: 10.1111/acel.13358.

[22] KYRITSIS N, TORRES-ESPÍN A, SCHUPP P G, HUIE J R, CHOU A, DUONG-FERNANDEZ X, et al. Diagnostic blood RNA profiles for human acute spinal cord injury[J/OL]. J Exp Med, 2021, 218: e20201795. DOI: 10.1084/jem.20201795.

[23] YU C J, ZHAN X L, LIANG T, CHEN L Y, ZHANG Z D, JIANG J, et al. Mechanism of hip arthropathy in ankylosing spondylitis: abnormal myeloperoxidase and phagosome[J/OL]. Front Immunol, 2021, 12: 572592. DOI: 10.3389/fimmu.2021.572592.

[24] LI M W, ZHOU X J. Long noncoding RNA intersectin 1-2 gradually declines during adalimumab treatment, and its reduction correlates with treatment efficacy in patients with ankylosing spondylitis[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29: 1371-1378.

[25] LEE J S, LEE E J, LEE J H, HONG S C, LEE C K, YOO B, et al. Autoantibodies against protein phosphatase magnesium-dependent 1A as a biomarker for predicting radiographic progression in ankylosing spondylitis treated with anti-tumor necrosis factor agents[J/OL]. J Clin Med, 2020, 9: 3968. DOI: 10.3390/jcm9123968.

[26] GARCÍA-SALINAS R, RUTA S, CHICHANDE J T, MAGRI S. The role of HLA-B27 in argentinian axial spondyloarthritis patients[J/OL]. J Clin Rheumatol, 2022, 28: e619-e622. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001763.

［本文编辑］　商素芳