

基于蛋白组学的血友病性关节炎差异蛋白生物信息学比较研究

戚任飞, 韩志伟, 罗达胜, 姚运峰

安徽医科大学第二附属医院骨科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年5月16日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月18日

摘要

目的: 探讨血友病性关节炎(HA)滑膜组织的蛋白质表达特征, 并与骨关节炎(OA)和类风湿关节炎(RA)滑膜组织进行比较, 以筛选HA相关差异表达蛋白及潜在分子通路。方法: 收集接受全膝关节置换术患者的HA、OA和RA滑膜组织样本, 每组各7例。采用数据独立采集(DIA)定量蛋白质组学技术进行蛋白质检测, 并通过MaxQuant、Andromeda及MSstats等工具完成蛋白鉴定、定量及差异表达分析。进一步对差异表达蛋白进行GO功能注释、KEGG通路富集分析及蛋白质互作网络(PPI)分析。结果: 本研究共定量鉴定出80,931条肽段和6151种蛋白质。Venn分析显示, HA与OA及HA与RA比较中共有415种共同差异表达蛋白。OTUD6B表现出显著差异表达, MMP3在HA组织中呈低表达趋势。GO分析显示, 差异蛋白主要涉及蛋白质运输、mRNA加工、RNA剪接、信号转导、金属离子结合及线粒体相关结构。KEGG和PPI分析提示, PI3K-Akt信号通路、氧化磷酸化通路和代谢通路显著富集, 其中氧化磷酸化通路在PPI网络中具有密集互作关系。结论: HA滑膜组织具有区别于OA和RA的蛋白表达特征, 其发生发展可能与铁沉积、氧化应激、线粒体能量代谢异常、蛋白稳态失衡及细胞信号转导改变有关。

关键词

血友病性关节炎, 滑膜组织, DIA蛋白质组学, 差异表达蛋白, 氧化磷酸化, 铁沉积

Comparative Bioinformatics Study of Differential Proteins in Hemophilic Arthropathy Based on Proteomics

Renfei Qi, Zhiwei Han, Dasheng Luo, Yunfeng Yao

Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: May 16, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 18, 2026

Abstract

Objective: To investigate the proteomic characteristics of synovial tissues from patients with hemophilic arthropathy (HA) and compare them with those from patients with osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA), aiming to identify HA-related differentially expressed proteins and potential molecular pathways. **Methods:** Synovial tissue samples were collected from patients with end-stage HA, OA and RA who underwent total knee arthroplasty, with seven samples included in each group. Data-independent acquisition (DIA)-based quantitative proteomics was performed to characterize protein expression profiles. Protein identification, quantification and differential expression analysis were conducted using MaxQuant, the Andromeda search engine and MSstats. Gene Ontology (GO) annotation, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and protein-protein interaction (PPI) network analysis were further performed to explore the biological functions of differentially expressed proteins. **Results:** A total of 80,931 peptides and 6151 proteins were quantitatively identified. Venn analysis identified 415 common differentially expressed proteins in HA compared with both OA and RA. OTUD6B showed marked differential expression, while MMP3 displayed a relatively low expression trend in HA synovial tissues. GO analysis indicated that the differentially expressed proteins were mainly associated with protein transport, mRNA processing, RNA splicing, signal transduction, metal ion binding and mitochondrial components. KEGG and PPI analyses revealed significant enrichment of the PI3K-Akt signaling pathway, oxidative phosphorylation and metabolic pathways, with oxidative phosphorylation showing extensive interactions in the PPI network. **Conclusion:** HA synovial tissues exhibit distinct proteomic features compared with OA and RA tissues. The pathogenesis of HA may be associated with iron deposition, oxidative stress, mitochondrial energy metabolism dysfunction, impaired protein homeostasis and altered cellular signaling.

Keywords

Hemophilic Arthropathy, Synovial Tissue, DIA Proteomics, Differentially Expressed Proteins, Oxidative Phosphorylation, Iron Deposition

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血友病是一种遗传性 X 连锁凝血因子缺乏症，关节内出血是这类疾病最常见的临床表现，主要发生于膝关节，约占所有出血病例的三分之二，最终导致关节功能障碍，即血友病性关节炎(HA) [1]-[5]。HA 难以预防，凝血因子替代疗法仅能部分预防关节内出血，患者最终需接受高成本的关节置换手术[6]-[8]。然而，HA 的具体发病机制至今尚未明确。

HA 滑膜病理的分子机制可能是揭示其发病机制的关键所在[9]-[13]。随着人类基因组计划的启动，组学技术在关节病分子机制研究领域取得了显著进展[14] [15]。过去二十年间，研究人员开始运用蛋白质组学技术研究骨关节炎(OA)、类风湿关节炎(RA)及其他关节病患者的滑膜组织[16]-[18]。二维电泳结合 MALDI 质谱(2-DE + MALDI-MS)应用于 RA 滑膜细胞的蛋白质组分析，是最早关于滑膜蛋白质组学的研究成果，该项目最终鉴定出 254 种蛋白质[19]-[22]。蛋白质组学技术分析了脊柱关节炎(SpA)、类风湿性关节炎(RA)和 OA 患者滑膜细胞的差异表达蛋白质，发现髓系细胞标志物 MRP8 在 RA 患者中的表达水

平显著高于 OA 患者,可作为自身免疫性关节炎炎症浸润的标志物[23]。Xiaotian 利用 OA 和强直性脊柱炎(AS)患者的滑膜组织样本进行比较研究,发现 RA 患者滑膜组织中 Ig- κ 轻链 C 区、PRDX4、SOD2、TPI 和 TXNDC5 蛋白表达上调,这些蛋白与细胞分化、乙二醇代谢、免疫激活及内源性抗氧化反应相关[24][25]。这些发现对揭示滑膜在关节病发病机制中的作用具有重要意义。

根据先前的研究,滑膜关节炎(HA)的发病机制与骨关节炎(OA)及类风湿关节炎(RA)具有某些共同特征。我们采用数据独立采集(DIA)定量蛋白质组学技术获取了 HA 滑膜组织中的蛋白质表达谱,并将结果与 OA 及 RA 滑膜组织进行了比较。这些数据揭示了一些此前未被发现的差异表达蛋白质,这些蛋白质可能有助于识别参与 HA 发病机制的相关蛋白。

2. 材料与方法

2.1. 滑膜组织样本

本研究共纳入份滑膜组织样本,样本来源于 2020 年 12 月至 2022 年 6 月期间接受全膝关节置换术的终末期血友病 A (HA)、骨关节炎(OA)及类风湿关节炎(RA)患者。所有患者均由两名关节外科医生根据影像学及临床资料确诊,且手术均由同一组外科医生完成。HA 患者的滑膜样本取自血友病 A 患者;血友病 B 患者及 FVIII 抗体阳性血友病 A 患者均被排除在本研究之外。OA 患者符合 OARSI 标准;根据 ACR/EULAR 的 2010 年标准筛选 RA 样本。在所有滑膜样本中,每组各选取 7 份用于 DIA 蛋白质组学分析。样本基线资料见表 1。

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort

表 1. 样本基线资料

指标	HA 组(n = 7)	OA 组(n = 7)	RA 组(n = 7)	P 值
年龄(岁)	41.6 ± 8.7	66.3 ± 7.9	58.4 ± 9.2	<0.001
性别(男/女)	7/0	2/5	1/6	0.003
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 2.9	25.7 ± 3.1	24.6 ± 2.7	0.418
病程(年)	18.4 ± 6.3	9.7 ± 4.5	11.8 ± 5.2	0.012
CRP (mg/L)	12.6 ± 5.8	4.3 ± 2.1	28.7 ± 10.5	<0.001
ESR (mm/h)	24.5 ± 8.2	16.4 ± 6.7	51.2 ± 14.6	<0.001
VAS 疼痛评分	6.8 ± 1.1	7.1 ± 0.9	6.9 ± 1.0	0.842
WOMAC 评分	58.3 ± 9.4	61.5 ± 8.7	63.2 ± 10.1	0.634
HSS 评分	51.7 ± 7.8	49.8 ± 8.5	47.9 ± 9.1	0.721
糖皮质激素使用史[n (%)]	0 (0%)	1 (14.3%)	6(85.7%)	<0.001
DMARDs 使用史[n (%)]	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	<0.001
NSAIDs 使用史[n (%)]	5 (71.4%)	6 (85.7%)	6 (85.7%)	0.732
凝血因子 VIII 替代治疗史[n (%)]	7 (100%)	—	—	—
关节腔出血频率(次/年)	15.2 ± 4.6	—	—	—

2.2. Nano-LC-MS/MS 检测流程

本研究选取预先收集的 HA、OA 及 RA 滑膜组织样本进行蛋白质组学检测。首先对各组样本进行总蛋白提取,并完成蛋白浓度测定、样本质量评估及酶解处理。随后,对酶解所得肽段进行高 pH 反相色谱分离,并基于数据依赖采集模式构建 DDA 谱图库。在此基础上,采用数据非依赖采集模式进行 Nano-LC-

MS/MS 定量检测，以获得不同滑膜样本中的蛋白表达信息。

2.3. 蛋白质鉴定与定量分析

质谱采集获得的 DDA 原始数据使用 MaxQuant 软件进行处理，并通过其内置的 Andromeda 搜索引擎完成肽段及蛋白质鉴定。鉴定结果进一步用于建立后续 DIA 分析所需的参考谱库。DIA 数据分析过程中，首先利用 iRT 标准肽对保留时间进行校正，随后采用靶标-诱饵策略控制鉴定质量，并将错误发现率控制在 1% 以内，以保证蛋白定量结果的可靠性和统计学可信度。

2.4. 生物信息学分析

为进一步解析差异蛋白的潜在生物学意义，本研究对已鉴定蛋白及筛选出的差异表达蛋白开展功能注释和富集分析。基于 MaxQuant 鉴定结果和 DIA 定量数据，利用 R 语言构建分析流程，对差异蛋白进行 GO 功能注释、KEGG 通路富集分析及蛋白质互作网络分析。GO 富集结果从生物过程、细胞组成和分子功能三个层面进行展示，以反映差异蛋白参与的主要功能类别。KEGG 分析用于识别差异蛋白可能涉及的关键生物通路。进一步结合各比较组的差异蛋白筛选结果，对显著富集的功能条目、相关通路及蛋白互作关系进行综合分析 PPI，从而揭示 HA 滑膜组织相较于 OA 和 RA 滑膜组织的蛋白质表达特征及其潜在分子机制。

3. 结果

3.1. 蛋白质组学基础数据：滑膜组织中 HA、OA 和 RA 的鉴定数据

在本项目中，筛选出两组间存在差异表达的蛋白质。在 HA 与 OA 比较中，HA 组共有 126 种蛋白质表达升高，815 种蛋白质表达降低；在 HA 与 RA 比较中，HA 组上调蛋白为 196 种，下调蛋白为 997 种；在 RA 与 OA 比较中，RA 组上调蛋白 350 种，下调蛋白 328 种(图 1(A))。通过维恩图分析发现，HA 组同时存在与 OA 组和 RA 组均不同的 415 种差异表达蛋白质(图 1(B))。基于基础鉴定数据，确定了三组滑膜组织样本中差异表达蛋白质(DEPs)的数量。MMP3 则在差异表达蛋白中表现出较高的表达稳定性。值得注意的是，MMP3 在 HA 组织中的低表达现象与既往部分研究推测并不完全一致，提示其在 HA 病理过程中的作用可能需要进一步重新评估。

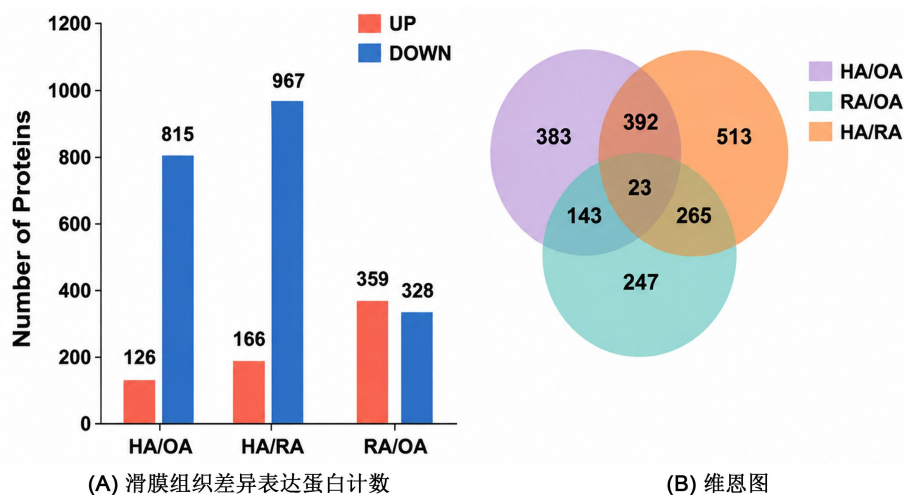


Figure 1. Basic identification information

图 1. 基本识别信息

3.2. 生物信息学分析结果

为进一步阐明 HA 滑膜组织差异蛋白的功能特征,本研究分别以 OA 和 RA 作为参照组,对 HA 相关差异表达蛋白及其富集通路进行了系统分析。进一步筛选两组比较中共同出现的显著差异蛋白及富集通路,取交集结果(HA vs OA) \cap (HA vs RA)的生物信息学结果见图 2~4。

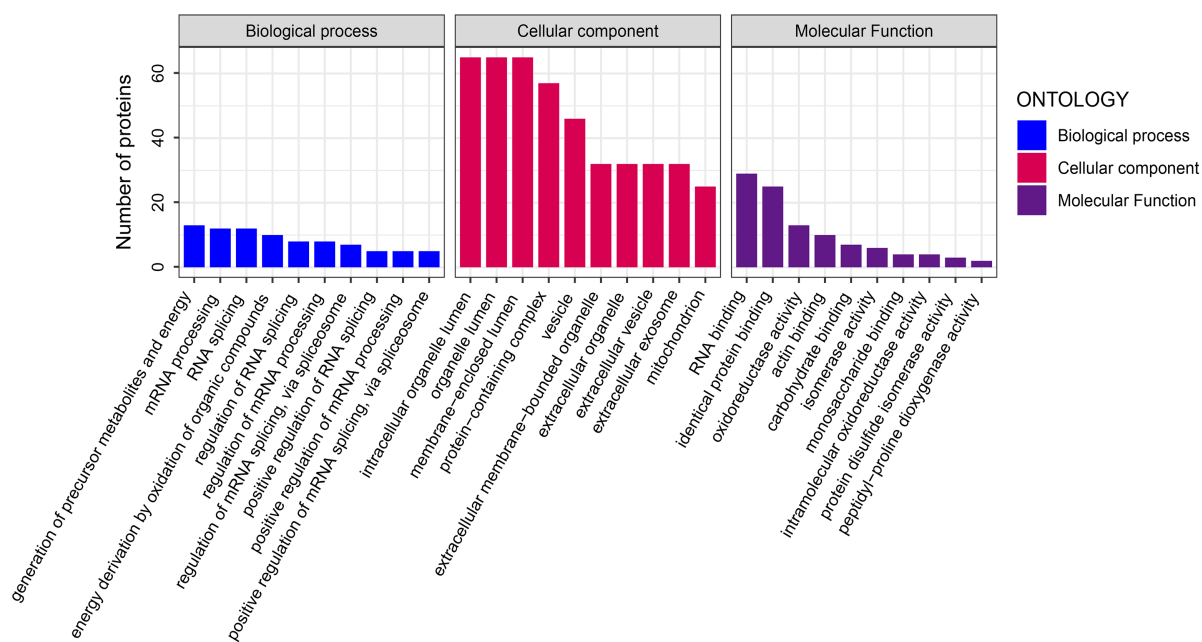


Figure 2. GO analysis of differentially expressed proteins shared in (HA vs OA) \cap (HA vs RA)

图 2. (HA vs OA) \cap (HA vs RA) 中差异表达蛋白的 GO 分析结果

3.2.1. GO 分析结果

通过条形图展示的 GO 分析结果揭示了差异表达蛋白质(DEPs)所涉及的主要生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF) (图 2)。在(HA vs OA \cap HA vs RA)的比较中,其分子功能包括核糖体结构组分、连接酶活性及异构酶活性(图 2 中的 MF)。总体而言,GO 分析揭示了 DEPs 所涉及的主要 BP、CC 和 MF,结合滑膜组织中铁过载的特征,这些差异表达蛋白可能成为研究滑膜关节炎发病机制的潜在靶点。

3.2.2. KEGG 通路分析

在三组 KEGG 分析中,排名前三的显著 KEGG 通路分别为 PI3K-Akt 信号通路、氧化磷酸化通路及代谢通路(图 3)。这些富集的 KEGG 通路主要涉及 mRNA 监控通路、ECM-受体相互作用、氧化磷酸化、黏着斑形成、蛋白质降解及吸收过程。值得注意的是,PI3K-Akt 信号通路在三组比较中均显著富集,提示其可能在铁过载诱导的滑膜炎症与细胞代谢重编程中发挥核心调控作用;而氧化磷酸化与 TCA 循环的异常则进一步佐证线粒体功能障碍是滑膜细胞能量代谢紊乱的关键环节。

3.2.3. PPI 网络分析

为进一步解析差异蛋白之间的相互作用关系,本研究构建了差异表达蛋白与 KEGG 通路相关的 PPI 网络(图 4)。氧化磷酸化通路均表现出最为密集的互作关系,并与多条相关通路形成复杂联系。该通路及其相关相互作用在整体 PPI 网络中占据较大比例,提示线粒体能量代谢异常可能是 HA 滑膜组织区别于 OA 和 RA 的重要分子改变之一。

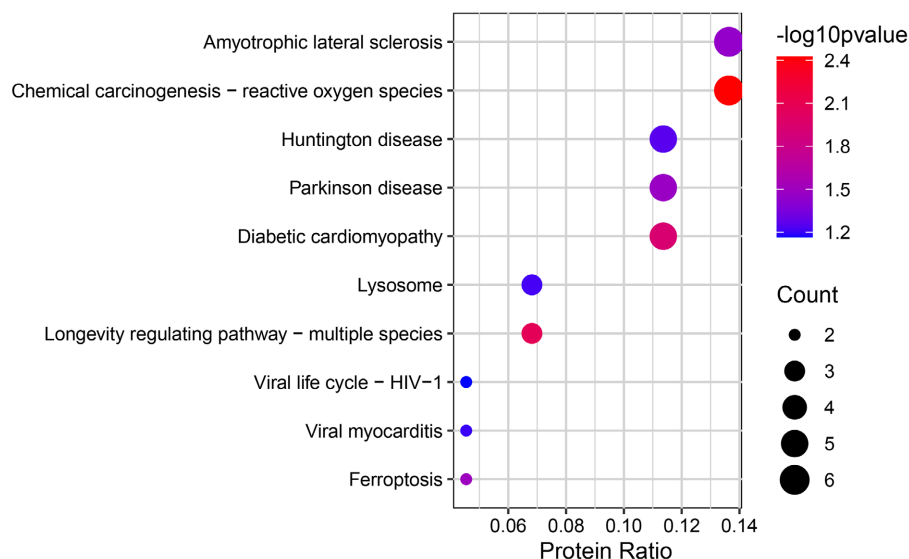


Figure 3. KEGG pathway analysis of differentially expressed proteins shared in (HA vs OA) \cap (HA vs RA)

图 3. (HA vs OA) \cap (HA vs RA)中差异表达蛋白的 KEGG 分析结果

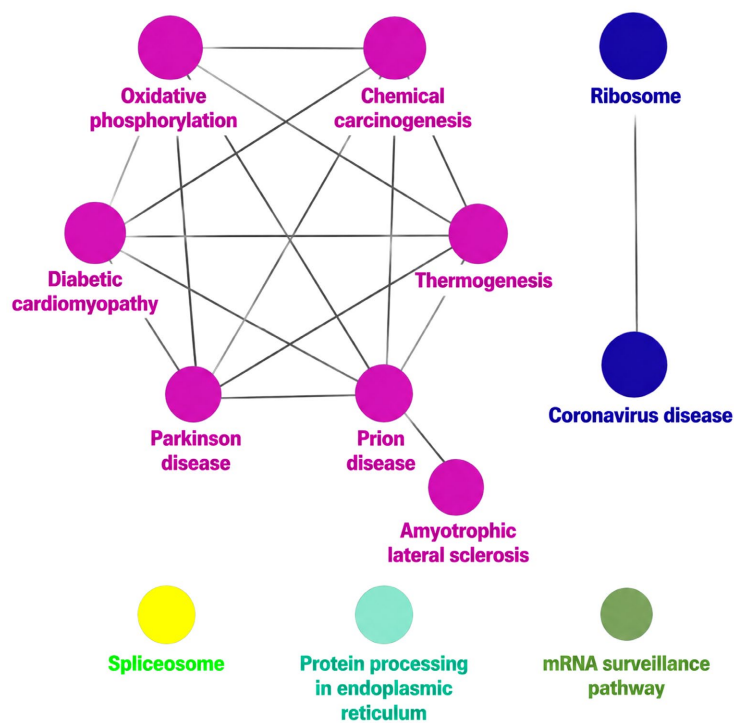


Figure 4. PPI network analysis of differentially expressed proteins shared in (HA vs OA) \cap (HA vs RA)

图 4. (HA vs OA) \cap (HA vs RA)中差异表达蛋白的 PPI 分析结果

4. 讨论

血友病性关节炎(HA)是血友病患者常见的致残性并发症，其发生与反复关节腔出血、滑膜铁沉积、慢性滑膜炎及软骨破坏密切相关[25]-[29]。交集共产生 415 种差异蛋白，可能代表 HA 滑膜组织相对特异

的分子改变,提示 HA 并非单纯的退行性病变或炎症性关节炎,而具有独立的病理分子基础。

在差异蛋白中,OTUD6B 表现出显著表达差异,提示其可能参与 HA 滑膜病变过程[30]-[32]。MMP3 在 HA 组织中呈低表达趋势,与既往部分关于其促进软骨基质降解的推测并不完全一致,说明 HA 中的关节破坏可能并不主要依赖 MMP3 介导,而可能与铁过载、氧化应激、线粒体功能异常及慢性炎症微环境共同作用有关[33]-[36]。另一方面,MMP3 低表达也可能提示 HA 疾病不同阶段存在动态变化。在疾病早期或急性出血阶段,MMP3 可能短暂升高以参与组织重塑;而在长期慢性病程中,随着滑膜纤维化、组织结构破坏及细胞功能衰竭,其表达可能逐渐下降。此外,不同研究之间样本来源、疾病分期、检测方法以及患者治疗背景的差异,也可能导致 MMP3 表达结果不一致。因此,未来仍需结合更大样本量及多时间点动态研究,进一步明确 MMP3 在 HA 发生发展中的具体作用及其与铁代谢异常之间的关系。

GO 分析显示,HA 相关差异蛋白主要涉及蛋白质运输、mRNA 加工、RNA 剪接、中性粒细胞脱颗粒、信号转导等过程,并主要定位于细胞膜、细胞质、线粒体基质、线粒体内膜及剪接体复合物等结构。分子功能方面,蛋白质结合、RNA 结合和金属离子结合显著富集。结合 HA 反复出血后铁沉积的特点,金属离子结合相关蛋白可能与铁代谢紊乱、氧化应激增强及滑膜细胞异常活化有关。KEGG 和 PPI 分析进一步提示,PI3K-Akt 信号通路、氧化磷酸化通路和代谢通路在 HA 相关差异蛋白中显著富集。其中,氧化磷酸化在各比较组 PPI 网络中均表现出密集互作关系,提示线粒体能量代谢异常可能是 HA 区别于 OA 和 RA 的重要分子改变。反复出血导致的铁过载可诱导活性氧生成,损伤线粒体功能,并进一步促进滑膜炎和软骨破坏。

本研究具有一定局限性。本研究样本量相对有限,受限于临床实践样本采集集中与疾病终末期,且主要基于生物信息学分析,后续仍需扩大样本量和横断面设计,并通过免疫组化、Western blot、qPCR 及功能实验进一步验证 OTUD6B、MMP3 及氧化磷酸化相关蛋白在 HA 中的作用。

5. 结论

综上所述,本研究基于 DIA 定量蛋白质组学技术,系统比较了 HA、OA 及 RA 滑膜组织的蛋白表达谱差异,发现 HA 存在相对独特的分子表达特征。研究结果提示,HA 的发生发展不仅与传统炎症反应有关,更可能涉及铁沉积诱导的氧化应激、线粒体能量代谢障碍、蛋白稳态失衡及异常信号转导等多种病理机制共同参与。上述发现不仅加深了对 HA 分子机制的认识,也为 HA 潜在生物标志物筛选及靶向治疗研究提供了新的理论依据和研究方向。

声 明

本项目已获得安徽医科大学第二附属医院医学研究伦理委员会批准,所有受试者在研究开始前均签署了知情同意书。

参考文献

- [1] Mannucci, P.M. and Tuddenham, E.G.D. (2001) The Hemophilias—From Royal Genes to Gene Therapy. *New England Journal of Medicine*, **344**, 1773-1779. <https://doi.org/10.1056/nejm200106073442307>
- [2] van Vulpen, L.F.D., Holstein, K. and Martinoli, C. (2018) Joint Disease in Haemophilia: Pathophysiology, Pain and Imaging. *Haemophilia*, **24**, 44-49. <https://doi.org/10.1111/hae.13449>
- [3] van Vulpen, L.F.D., Roosendaal, G., Schutgens, R.E.G. and Lafeber, F.P.J.G. (2017) Hemophilic Arthropathy. In: *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, Elsevier, 2007-2017. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-31696-5.00119-4>
- [4] Melchiorre, D., Manetti, M. and Matucci-Cerinic, M. (2017) Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *Journal of Clinical Medicine*, **6**, Article 63. <https://doi.org/10.3390/jcm6070063>
- [5] Pulles, A.E., Mastbergen, S.C., Schutgens, R.E.G., Lafeber, F.P.J.G. and van Vulpen, L.F.D. (2017) Pathophysiology of

- Hemophilic Arthropathy and Potential Targets for Therapy. *Pharmacological Research*, **115**, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.11.032>
- [6] Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D.P., Mancuso, M.E., Stephensen, D., Shapiro, A.D., *et al.* (2021) Haemophilia. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>
- [7] Bolton-Maggs, P.H. and Pasi, K.J. (2003) Haemophilias A and B. *The Lancet*, **361**, 1801-1809. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13405-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13405-8)
- [8] Gualtierotti, R., Solimeno, L.P. and Peyvandi, F. (2021) Hemophilic Arthropathy: Current Knowledge and Future Perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 2112-2121. <https://doi.org/10.1111/jth.15444>
- [9] Blobel, C.P., Haxaire, C., Kalliolias, G.D., DiCarlo, E., *et al.* (2015) Blood-Induced Arthropathy in Hemophilia: Mechanisms and Heterogeneity. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **41**, 832-837. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564445>
- [10] Sun, K., Guo, Z., Hou, L., Xu, J., Du, T., Xu, T., *et al.* (2021) Iron Homeostasis in Arthropathies: From Pathogenesis to Therapeutic Potential. *Ageing Research Reviews*, **72**, Article 101481. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101481>
- [11] Zhou, J.Y., Wong, J.H., Berman, Z.T., Lombardi, A.F., Chang, E.Y. and von Drygalski, A. (2021) Bleeding with Iron Deposition and Vascular Remodelling in Subchondral Cysts: A Newly Discovered Feature Unique to Haemophilic Arthropathy. *Haemophilia*, **27**, e730-e738. <https://doi.org/10.1111/hae.14417>
- [12] Kennish, L., Attur, M., Oh, C., Krasnokutsky, S., Samuels, J., Greenberg, J.D., *et al.* (2014) Age-Dependent Ferritin Elevations and HFE C282Y Mutation as Risk Factors for Symptomatic Knee Osteoarthritis in Males: A Longitudinal Cohort Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **15**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-8>
- [13] Park, S.K., Ryoo, J.H., Kim, M.G. and Shin, J.Y. (2012) Association of Serum Ferritin and the Development of Metabolic Syndrome in Middle-Aged Korean Men: A 5-Year Follow-Up Study. *Diabetes Care*, **35**, 2521-2526. <https://doi.org/10.2337/dc12-0543>
- [14] Camacho, A., Simão, M., Ea, H.K., Cohen-Solal, M., Richette, P., Branco, J., *et al.* (2016) Iron Overload in a Murine Model of Hereditary Hemochromatosis Is Associated with Accelerated Progression of Osteoarthritis under Mechanical Stress. *Osteoarthritis and Cartilage*, **24**, 494-502. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.09.007>
- [15] Jin, M., Hett, S., Jasuja, R., *et al.* (2026) Discovery and Optimization of Marstacimab, a Human Monoclonal Antibody Targeting Tissue Factor Pathway Inhibitor for the Treatment of Hemophilia A and B. *mAbs*, **18**, 2685362. <https://doi.org/10.1080/19420862.2026.2685362>
- [16] Egloff, C., Hügle, T. and Valderrabano, V. (2012) Biomechanics and Pathomechanisms of Osteoarthritis. *Swiss Medical Weekly*, **142**, w13583. <https://doi.org/10.4414/smww.2012.13583>
- [17] Yang, L., Wang, H., Yang, X., Wu, Q., An, P., Jin, X., *et al.* (2020) Auranofin Mitigates Systemic Iron Overload and Induces Ferroptosis via Distinct Mechanisms. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00253-0>
- [18] Wu, J., Feng, Z., Chen, L., Li, Y., Bian, H., Geng, J., *et al.* (2022) TNF Antagonist Sensitizes Synovial Fibroblasts to Ferroptotic Cell Death in Collagen-Induced Arthritis Mouse Models. *Nature Communications*, **13**, Article No. 676. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27948-4>
- [19] Wilkins, M.R., Sanchez, J., Gooley, A.A., Appel, R.D., Humphery-Smith, I., Hochstrasser, D.F., *et al.* (1996) Progress with Proteome Projects: Why All Proteins Expressed by a Genome Should Be Identified and How to Do It. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, **13**, 19-50. <https://doi.org/10.1080/02648725.1996.10647923>
- [20] Altelaar, A.F.M., Munoz, J. and Heck, A.J.R. (2013) Next-Generation Proteomics: Towards an Integrative View of Proteome Dynamics. *Nature Reviews Genetics*, **14**, 35-48. <https://doi.org/10.1038/nrg3356>
- [21] Vogel, C. and Marcotte, E.M. (2012) Insights into the Regulation of Protein Abundance from Proteomic and Transcriptomic Analyses. *Nature Reviews Genetics*, **13**, 227-232. <https://doi.org/10.1038/nrg3185>
- [22] Dasuri, K., Antonovici, M., Chen, K., Wong, K., Standing, K., Ens, W., *et al.* (2004) The Synovial Proteome: Analysis of Fibroblast-Like Synoviocytes. *Arthritis Research & Therapy*, **6**, R161-R168. <https://doi.org/10.1186/ar1153>
- [23] Tilleman, K., Van Beneden, K., Dhondt, A., Hoffman, I., De Keyser, F., Veys, E., *et al.* (2005) Chronically Inflamed Synovium from Spondyloarthropathy and Rheumatoid Arthritis Investigated by Protein Expression Profiling Followed by Tandem Mass Spectrometry. *Proteomics*, **5**, 2247-2257. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401109>
- [24] Chang, X., Cui, Y., Zong, M., Zhao, Y., Yan, X., Chen, Y., *et al.* (2009) Identification of Proteins with Increased Expression in Rheumatoid Arthritis Synovial Tissues. *The Journal of Rheumatology*, **36**, 872-880. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080939>
- [25] Orr, C., Vieira-Sousa, E., Boyle, D.L., Buch, M.H., Buckley, C.D., Cañete, J.D., *et al.* (2017) Synovial Tissue Research: A State-of-the-Art Review. *Nature Reviews Rheumatology*, **13**, 630. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.161>
- [26] FitzGerald, O. and Bresnihan, B. (1995) Synovial Membrane Cellularity and Vascularity. *Annals of the Rheumatic*

- Diseases*, **54**, 511-515. <https://doi.org/10.1136/ard.54.6.511>
- [27] Kalebota, N., Kovač Durmiš, K., Milošević, M., *et al.* (2026) The Biomarkers uCTX-II, CS846 and IGF-1 Are Associated with Clinical and Ultrasound Scores in Haemophilic Arthropathy: A Cross-Sectional Study. *Rheumatology International*, **46**, Article Number 121. <https://doi.org/10.1007/s00296-026-06162-9>
- [28] Rodriguez-Merchan, E.C. (2020) Serological Biomarkers in Hemophilic Arthropathy: Can They Be Used to Monitor Bleeding and Ongoing Progression of Blood-Induced Joint Disease in Patients with Hemophilia? *Blood Reviews*, **41**, Article 100642. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100642>
- [29] Manon-Jensen, T., Karsdal, M.A., Nielsen, L.N., Kjelgaard-Hansen, M., Vandahl, B., Olsen, E.H.N., *et al.* (2016) Altered Collagen Turnover in Factor VIII-Deficient Rats with Hemophilic Arthropathy Identifies Potential Novel Serological Biomarkers in Hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **14**, 2419-2429. <https://doi.org/10.1111/jth.13518>
- [30] Zhao, G., Song, D., Wu, J., Yang, S., Shi, S., Cui, X., *et al.* (2022) Identification of OTUD6B as a New Biomarker for Prognosis and Immunotherapy by Pan-Cancer Analysis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 955091. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.955091>
- [31] Paulmann, C., Spallek, R., Karpiuk, O., Heider, M., Schäffer, I., Zecha, J., *et al.* (2022) The OTUD6B-LIN28B-MYC Axis Determines the Proliferative State in Multiple Myeloma. *The EMBO Journal*, **41**, e110871. <https://doi.org/10.15252/emj.2022110871>
- [32] Zhou, Z., Cai, X., Zhu, J., Li, Z., Yu, G., Liu, X., *et al.* (2021) Zebrafish Otud6b Negatively Regulates Antiviral Responses by Suppressing K63-Linked Ubiquitination of Irf3 and Irf7. *The Journal of Immunology*, **207**, 244-256. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000891>
- [33] Guarise, C., Ceradini, D., Tessari, M., Pavan, M., Moro, S., Salmaso, V., *et al.* (2021) Amphiphilic Peptide-Based MMP3 Inhibitors for Intra-Articular Treatment of Knee OA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **38**, Article 116132. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116132>
- [34] Hasei, J., Teramura, T., Takehara, T., Onodera, Y., Horii, T., Olmer, M., *et al.* (2017) TWIST1 Induces MMP3 Expression through Up-Regulating DNA Hydroxymethylation and Promotes Catabolic Responses in Human Chondrocytes. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 42990. <https://doi.org/10.1038/srep42990>
- [35] Wu, X., Liu, Y., Jin, S., Wang, M., Jiao, Y., Yang, B., *et al.* (2021) Single-Cell Sequencing of Immune Cells from Anticitrullinated Peptide Antibody Positive and Negative Rheumatoid Arthritis. *Nature Communications*, **12**, Article No. 4977. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25246-7>
- [36] Yokota, K., Sato, K., Miyazaki, T., Aizaki, Y., Tanaka, S., Sekikawa, M., *et al.* (2021) Characterization and Function of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6-Induced Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 1145-1154. <https://doi.org/10.1002/art.41666>