

网络出版时间: 2025-06-30 13:46:58 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250630.0858.020>

Yes 相关蛋白表达与类风湿关节炎疾病进程的相关性分析

潘俊梅, 高洁, 皮彩虹, 周玮

(扬州大学附属医院风湿免疫科, 扬州 225003)

摘要 目的 研究 Yes 相关蛋白(YAP)在类风湿关节炎(RA)患者中的表达,探讨其与 RA 疾病进程的相关性。方法 选取健康对照组及 RA 组的关节滑膜各 3 例,进行 RNA-sequence 检测,寻找差异表达基因;收集符合标准的 50 例健康对照组和 150 例 RA 患者的一般资料及实验室指标,采用 ELISA 检测各组血清中 YAP 的表达,分析其与 RA 患者其他实验室指标的相关性;应用受试者工作特征曲线探讨相关危险因素对 RA 的诊断效能。结果 与正常的关节滑膜比较,RA 患者的关节滑膜中 14-3-3 蛋白亚型 γ 的表达显著下调;与健康对照组比较,YAP 在 RA 患者中的表达显著上调,且与血沉、C 反应蛋白、白细胞介素(IL)-1、IL-4、IL-6、IL-10、类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体、干扰素- α 、肿瘤坏死因子- α 、蛋白电泳 α_1 球蛋白、蛋白电泳 α_2 球蛋白、疾病活动度评分、疾病活动度指数和患者报告的结局具有相关性($P < 0.05$),与骨破坏影像学分级无相关性($P > 0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示 YAP 表达是 RA 患者疾病预后的独立影响因素。结论 YAP 在健康对照组和 RA 组中存在差异表达,并且与 RA 的疾病活动度呈明显正相关,可能成为临床治疗 RA 的新靶标。

关键词 类风湿关节炎; Hippo 通路; Yes 相关蛋白; 疾病活动度; 酶联免疫吸附试验; 核糖核酸序列检测

中图分类号 R 593.21

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)07-1339-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.07.025

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种渐进性、对称性的慢性自身免疫性疾病,主要表现为关节炎、软骨破坏及骨侵蚀^[1]。研究^[2-4]表明, Hippo 信号通路是一种重要的信号转导通路,在免疫相关疾病中发挥重要作用, Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)作为 Hippo 通路下游的关键效应分子,当 Hippo 通路激活时, YAP 滞留在细胞质中,与 14-3-3 蛋白结合后被降解,抑制对下游靶基因的调控;当 Hippo 通路失活时, YAP 去磷酸化后定位于细胞核,与转录增强缔合域(transcriptional

enhanced associate domain, TEAD)家族结合转录,进一步调控下游靶基因,影响细胞的生物学行为。该课题组通过前期的小鼠实验发现^[5], YAP 在类风湿关节炎成纤维细胞样滑膜细胞(rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte, RA-FLS)中存在差异表达,其通过调控细胞自噬及上皮-间充质转化关键基因的表达,参与 RA-FLS 的病理进程。因此,该研究将通过分析 YAP 与 RA 患者疾病活动度及骨侵蚀等临床指标的相关性,进一步探讨 YAP 在 RA 发生和发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月于扬州大学附属医院体检中心体检的 50 例健康对照组和就诊于风湿免疫科的 150 例 RA 患者。根据 28 个关节的疾病活动度评分(disease activity score

2025-03-05 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82101890); 江苏省自然科学基金(编号: BK20190904)

作者简介: 潘俊梅,女,硕士研究生;

周玮,女,副教授,硕士生导师,通信作者, E-mail: zhou-weiyjs@163.com

process fusion in primary IgAN and PIV is an independent risk factor for the occurrence of podocyte foot process fusion in primary IgAN, which can be used as an auxiliary indicator of clinical and pathological results, providing valuable information for risk assessment and treatment plan formulation of primary IgAN.

Key words primary glomerulonephritis; IgA nephropathy; pan-immune inflammation value; clinical and pathological; renal biopsy; podocyte injury

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 81770722)

Corresponding author Wu Yonggui, E-mail: wuyonggui@medmail.com.cn

for 28 joints ,DAS28)^[6]将 RA 患者分为两组: RA 缓解期组(DAS28 <2.6 分)和 RA 活动期组(DAS28 ≥ 2.6 分) ,各 75 例。本研究经过扬州大学附属医院伦理委员会的审批(批准号: 2021-YKL03-G004) ,所有受检者均知情同意。

1.2 纳入与排除标准 RA 组纳入标准: ① RA 符合 2010 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟共同发布的《2010 类风湿关节炎分类标准》中 RA 的诊断标准^[7]; ② 近 3 ~6 个月内未使用免疫制剂; ③ 既往无其他自身免疫性疾病史; ④ 所有患者病历资料齐全 ,均签署知情同意书等相关文件。

健康对照组纳入标准: ① 无风湿系统相关疾病史; ② 无传染病相关病史; ③ 无肿瘤或肿瘤标志物升高病史; ④ 近期无感染病史; ⑤ 所有人群体检资料完整 ,均签署告知书、知情同意书等相关文件。

排除标准: ① 具有严重先天性骨破坏或畸形; ② 合并恶性肿瘤; ③ 合并急慢性感染和传染性疾病; ④ 合并其他自身免疫性疾病; ⑤ 处于妊娠期及哺乳期。

1.3 关节滑膜的基因检测 收集符合上述标准的健康对照组及住院的 RA 患者的关节滑膜各 3 例 ,由爱基百客生物公司进行基因检测 ,分析测序结果。

1.4 RA 患者的临床相关指标 基线资料: 性别、年龄; 临床相关指标: 白细胞计数(white blood cell ,WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil ,NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte ,LYM)、血红蛋白计数(hemoglobin ,HGB)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate ,ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein ,CRP)、类风湿因子(rheumatoid factors ,RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody ,ACPA)、白细胞介素(interleukin ,IL) -1、IL-4、IL-6、IL-10、干扰素- α (interferon alpha ,IFN- α)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha ,TNF- α)、白蛋白(albumin ,ALB)、蛋白电泳白蛋白球蛋白比(albumin/globulin A/G)、蛋白电泳 α_1 球蛋白(α_1 -globulin , α_1 -GLO)、蛋白电泳 α_2 球蛋白(α_2 -globulin , α_2 -GLO)、基于 ESR 的 28 个关节疾病活动评分(disease activity score in 28 joints-erythrocyte sedimentation rate ,DAS28-ESR)、基于 CRP 的 28 个关节疾病活动评分(disease activity score in 28 joints-C-reactive protein ,DAS28-CRP)、患者报告的结局(patient-reported outcome ,PRO)、简化疾病活动指数(simplified disease activity index ,SDAI)、临床疾病活动指数(clinical disease activity index ,CDAI) 及影像学指标(CT 或 MR)。

1.5 酶联免疫吸附剂测定 (enzyme-linked immunosorbent assay ,ELISA) 检测 YAP 表达 采集健康对照组及 RA 患者的外周血 5 mL ,置于离心机中于 26 °C、3 000 r/min 离心 15 min ,获取上清液 ,采用 ELISA 法检测血清中 YAP 表达水平 ,试剂盒购于英国 Abcam 公司 ,货号: ab230942。

1.6 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件处理数据 ,Graphpad Prism 9.5 绘图。首先采取正态性及方差齐性检验 ,符合正态分布的计量资料组间比较采用 t 检验; 符合偏态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示 ,组间采用 Mann-Whitney U 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料采用 $n(\%)$ 表示 ,组间比较采用 χ^2 检验。行相关性分析时 ,满足正态、方差齐的数据采用 Pearson 相关性分析 ,不满足以上条件者采用 Spearman 秩相关分析。根据结果绘制相关性分析图 ,YAP 表达水平和 RA 疾病活动度绘制受试工作特征(receiver operating characteristic ,ROC) 曲线。使用二元 Logistic 回归模型进行 RA 疾病活动度的危险因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RNA-sequence 检测 通过对 3 例健康对照组及 3 例 RA 患者关节滑膜组织进行 RNA-sequence 检测 ,结果显示: 与健康对照组比较 ,RA 组上调基因有 40 个 ,下调基因有 342 个 ,其中 RA 中 14-3-3 蛋白亚型 γ (14-3-3-gamma ,14-3-3- γ) 的表达显著下调。见图 1。

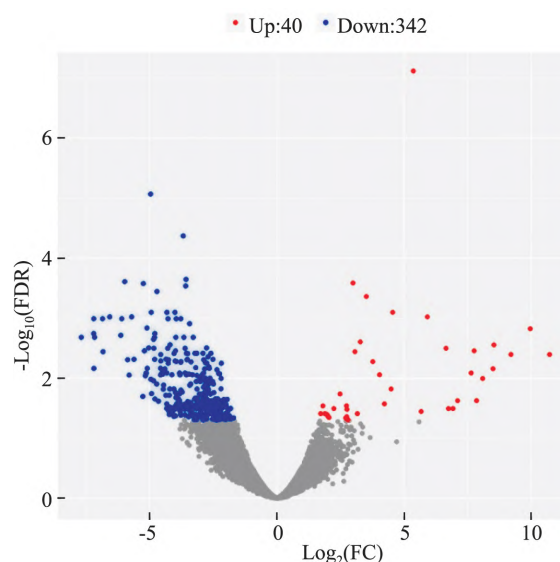


图1 健康对照组及 RA 组基因检测结果

Fig.1 Genetic test results of healthy control group and RA group

2.2 组间一般资料比较 健康对照组与 RA 组在性别、年龄方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 RA 活动期组患者比较, RA 稳定期组患者 WBC、NEU、HGB、RF、PRO、IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- α 、TNF- α 、ALB、A/G、 α_1 -GLO 和 α_2 -GLO 水平差异有统计学差异 ($P < 0.05$), 而 LYM 和 ACPA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1、表 2。

表 1 一般资料比较

Tab.1 Comparison of general information

Subject	Healthy control group($n = 50$)	RA group ($n = 150$)	χ^2 / t value	P value
Gender			0.802	0.370
Male [$n(\%)$]	4(8.00)	19(12.67)		
Female [$n(\%)$]	46(92.00)	131(87.33)		
Age (year $\bar{x} \pm s$)	59.00 $\pm$ 11.00	60.00 $\pm$ 12.00	0.357	0.722

2.3 健康对照组及 RA 患者 YAP 表达比较 健康对照组的 YAP 表达水平明显低于 RA 组, RA 活动期组 YAP 表达水平明显高于稳定期组及健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。

2.4 YAP 表达与 RA 患者临床相关指标、疾病活动度评分的相关性分析 RA 患者的血清 YAP 表达水平与 ESR、CRP、DAS28-ESR、DAS28-CRP、CDAI、SDAI、PRO、RF、ACPA、IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- α 、

TNF- α 、 α_1 -GLO 和 α_2 -GLO 存在明显相关关系, 且呈正相关 ($P < 0.05$), 而与 ALB 和 A/G 呈负相关 ($P < 0.05$); 不同疾病活动度的 RA 患者的 YAP 表达与影像学结果分级的相关性分析显示, YAP 表达与 RA 患者骨破坏影像学分级无相关性 ($r = 0.142$, $P = 0.196$)。见表 3、图 3。

2.5 RA 疾病活动度的危险因素分析 RA 患者

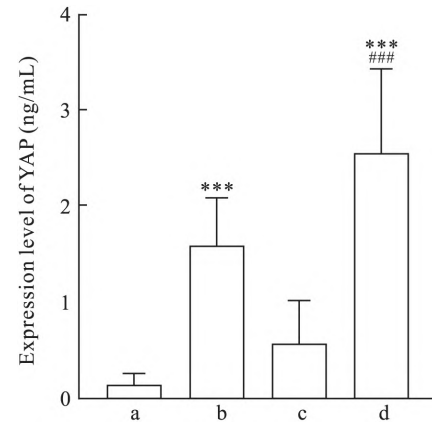


图 2 健康对照组与 RA 组及 RA 组不同活动度 YAP 表达

Fig.2 YAP expression in healthy control group vs RA group and RA group with different activity levels

a: Healthy control group; b: RA group; c: RA stability group; d: RA activity group; *** $P < 0.001$ vs Healthy control group; ### $P < 0.001$ vs RA stability group.

表 2 RA 稳定期组及 RA 活动期组患者部分生化及免疫指标比较

Tab.2 Comparison of selected biochemical and immunological indices between patients in the stability RA group and those in the activity RA group

Subject	RA stability group ($n = 75$)	RA activity group ($n = 75$)	t/Z value	P value
WBC [$\times 10^9 / L$ $M(Q_1 Q_3)$]	5.41(4.11 7.08)	6.52(4.78 8.63)	2.520	0.012
NEU [$\times 10^9 / L$ $M(Q_1 Q_3)$]	3.44(2.57 4.83)	4.48(2.90 6.83)	2.766	0.006
LYM ($\times 10^9 / L$ $\bar{x} \pm s$)	1.42 $\pm$ 0.53	1.36 $\pm$ 0.57	0.690	0.518
HGB(g/L $\bar{x} \pm s$)	119.29 $\pm$ 12.43	110.35 $\pm$ 13.46	4.232	<0.001
RF [IU/mL $M(Q_1 Q_3)$]	35.80(20.00 158.00)	126.00(39.00 522.00)	2.815	0.005
ACPA [U/mL $M(Q_1 Q_3)$]	68.90(10.41 200.00)	107.00(18.00 200.00)	1.095	0.274
PRO [$M(Q_1 Q_3)$]	3.93(3.20 4.69)	9.06(6.98 10.36)	8.621	<0.001
IL-1 [pg/mL $M(Q_1 Q_3)$]	1.00(0.32 5.75)	2.12(0.81 12.12)	2.714	0.007
IL-4 [pg/mL $M(Q_1 Q_3)$]	0.39(0 3.45)	1.68(0 5.33)	1.973	0.049
IL-6 [pg/mL $M(Q_1 Q_3)$]	6.54(2.49 19.58)	22.28(9.07 71.79)	4.320	<0.001
IL-10 [pg/mL $M(Q_1 Q_3)$]	2.11(1.22 4.10)	3.58(1.98 5.82)	2.662	0.008
IFN- α [pg/mL $M(Q_1 Q_3)$]	1.13(0.08 5.02)	2.65(0.92 10.48)	2.987	0.003
TNF- α [pg/mL $M(Q_1 Q_3)$]	1.52(0.12 4.98)	2.18(1.06 11.02)	2.258	0.024
ALB(g/L $\bar{x} \pm s$)	60.36 $\pm$ 4.73	50.49 $\pm$ 9.75	6.059	0.006
A/G ($\bar{x} \pm s$)	1.58 $\pm$ 0.23	1.13 $\pm$ 0.27	6.467	<0.001
α_1 -GLO [g/L $M(Q_1 Q_3)$]	3.80(3.50 4.60)	5.50(4.40 6.80)	5.162	<0.001
α_2 -GLO [g/L $M(Q_1 Q_3)$]	8.20(7.30 9.40)	10.10(9.60 11.80)	5.145	<0.001

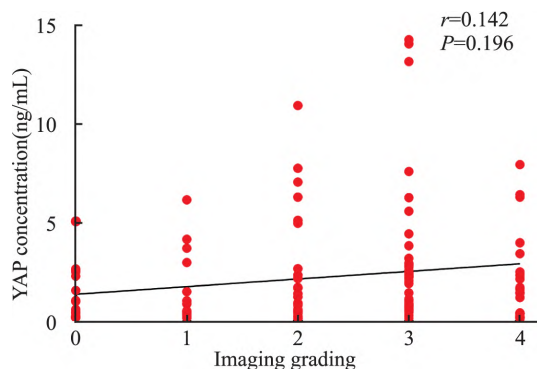


图3 YAP表达与影像学分级的相关性分析

Fig.3 Correlation analysis between YAP expression and imaging grading

表3 YAP表达与RA患者临床相关指标、疾病活动度评分的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis of YAP expression with clinically relevant indicators and disease activity scores in RA patients

Subjects	r value	P value
WBC	0.049	0.554
NEU	0.081	0.323
LYM	0.021	0.802
HGB	0.069	0.402
ESR	0.563	<0.001
CRP	0.359	<0.001
DAS28-ESR	0.556	<0.001
DAS28-CRP	0.449	<0.001
CDAI	0.422	<0.001
SDAI	0.548	<0.001
PRO	0.267	<0.001
RF	0.563	<0.001
ACPA	0.359	0.008
IL-1	0.404	<0.001
IL-4	0.282	0.001
IL-6	0.333	<0.001
IL-10	0.379	<0.001
IFN- α	0.407	<0.001
TNF- α	0.348	<0.001
ALB	-0.358	0.001
A/G	-0.357	0.001
α_1 -GLO	0.260	0.020
α_2 -GLO	0.311	0.005

CDAI、SDAI、PRO 评分均为临床常用于评估 RA 疾病活动度的指标,但是上述评分均由 ESR 和 CRP 等指标计算,为避免共线性对研究结果造成影响,故本研究纳入 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、INF- α 、TNF- α 、YAP、ALB、A/G、 α_1 -GLO 和 α_2 -GLO 进行疾病活动度的统计学分析。多因素 Logistic 回归结果显示,血清中的 IL-10、INF- α 及 YAP 为 RA 疾病活动的危险

预测因子,IL-4 和 A/G 为保护因素。见图 4。

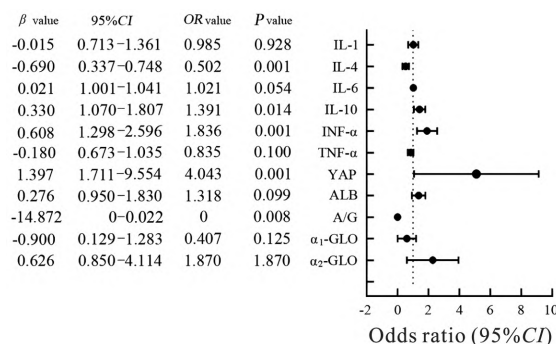


图4 RA疾病活动度的危险因素分析

Fig.4 Analysis of risk factors for RA disease activity

2.6 评估 RA 疾病活动度的 ROC 曲线 YAP 表达对于 RA 患者的疾病活动具有预测价值,其预测 RA 患者疾病活动度的曲线下面积为 0.834,95% CI 为 0.765~0.905,YAP 最佳截断值为 0.653 ng/mL,此时的灵敏度为 85.3%,特异度为 80.0%。见图 5。

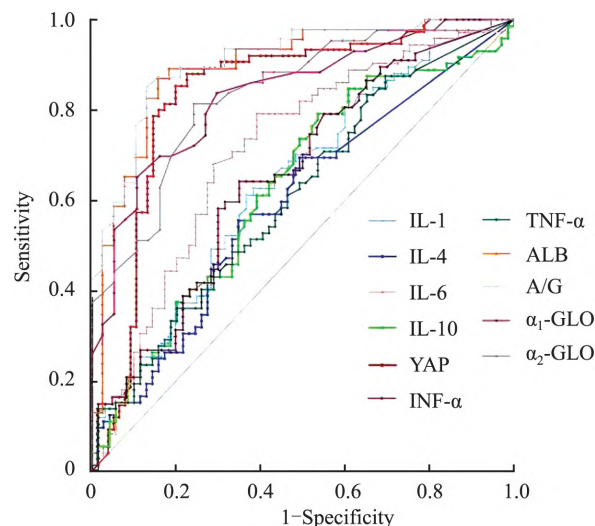


图5 各指标评估 RA 疾病活动度的 ROC 曲线

Fig.5 ROC curves for each indicator to assess RA disease activity

3 讨论

RA 是一种慢性炎症性自身免疫病,其发病机制主要与关节滑膜及滑液中的异常免疫反应有关,除了关节外症状,还可合并心血管疾病、间质肺等,严重影响患者的整体健康和生活质量。本课题组前期研究^[5]发现,与健康对照组的成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocyte,FLS)相比,RA-FLS 中 YAP 的 mRNA 和蛋白水平明显上调。因此,本

研究旨在探讨 YAP 在不同疾病活动度 RA 患者中的水平及其与 RA 临床指标的相关性,揭示 YAP 对 RA 疾病进展的可能调控作用,以期为临床诊治提供新靶点。

Hippo 通路主要由上游调控信号、Hippo 核心激酶级联复合体和下游的核内转录调控复合体构成, YAP 作为其下游转录调控因子,不包含 DNA 结构域,通过与 TEAD 家族结合来发挥调控作用^[4]。14-3-3 γ 作为 14-3-3 家族中一种高度保守的蛋白,能通过结合含磷蛋白介导细胞信号传导,有研究^[8]表明,14-3-3 γ 的下调可维持 Snail 基因的稳定性,进而调控上皮-间充质转化过程,促进细胞的侵袭与迁移。本研究通过与健康对照组比较发现,RA 患者的关节滑膜中 14-3-3 γ 的表达显著下调,且 RA 活动期 YAP 的表达显著高于稳定期,故认为 YAP 可能通过相关机制影响 RA 的疾病进程。

细胞因子是由外周血单核细胞中的淋巴细胞和单核细胞分泌的一组小蛋白分子,主要调节免疫反应,如 TNF- α 可以激活 FLS 和巨噬细胞,促进其释放炎症细胞因子;IL-6 则可以促进破骨细胞及血管内皮生长因子的产生,两者表达的紊乱会打破调节 T 辅助细胞 1 和调节性 T 细胞的平衡,促进 RA 的疾病进程^[9]。本研究分析了 YAP 与细胞因子之间的相关性,表明了 YAP 可能通过调节这些细胞因子的表达来影响 RA 的疾病进展。此外,当机体长期处于高免疫应答状态时可增加毛细血管通透性,促进血管内 ALB 向组织间隙转移,导致血浆 ALB 水平进一步下降^[10]。本研究中,ALB、A/G 在 RA 活动期组中升高更明显,而 YAP 表达与两者呈负相关,与 α_1 -GLO、 α_2 -GLO 呈正相关,这也与既往在 RA 中,A/G 比值与疾病活动度呈负相关的研究相符^[11],表明在电泳白蛋白中 YAP 的上调会影响 RA 的免疫应答状态。

系统炎症评估已被广泛应用于 RA 的管理,有研究^[12]发现,无论是在构建佐剂诱导性关节炎小鼠模型前就进行 YAP 和 TEAD 的阻断剂维替泊芬注射,还是在模型构建完成后再实施维替泊芬注射,都能发挥出显著减轻关节炎严重程度及降低关节炎指数的效用。本研究通过相关性分析,结果显示, YAP 与 DAS28、CRP、ESR、CDAI、SDAI 等呈明显正相关关系,表明 YAP 可能通过影响这些炎症相关指标,参与 RA 的关节炎反应。另外在佐剂诱导性关节炎小鼠的关节滑膜及 RA 患者的 FLS 中,敲除 YAP 能够降低炎症细胞因子水平,抑制 FLS 侵袭

性;在注射 ACPA 的小鼠模型中,ACPA 与破骨细胞结合,促进破骨细胞前体分化,引发骨侵蚀并加剧关节疼痛^[13]。目前,临床常用 ACPA 和 RF 评估 RA 患者的骨侵蚀程度,ACPA 也被用来预测 RA 的长期致残风险,并通过影像学分级评估骨破坏进程^[14]。本研究结果证实了 YAP 与 RF 和 ACPA 呈正相关,但在影像学分级方面无显著关联。

综上所述,本研究系统阐述了 YAP 在 RA 发生和发展中可能的调控作用,有望成为临床治疗 RA 的新靶标。此外,结合前期的研究^[5],课题组推测 YAP 可能通过外泌体形式在外周血中发挥调控作用,但 YAP 与 YWHAG 的相关作用机制以及 YAP 外泌体的表达情况还需进一步研究。

参考文献

- [1] Wu D, Luo Y, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: focus on pathogenesis and treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1051082. doi: 10.3389/fimmu.2022.1051082.
- [2] Mao Z, Zhong L, Zhuang X, et al. Curcumenol targeting YWHAG inhibits the pentose phosphate pathway and enhances antitumor effects of cisplatin [J]. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022, 2022: 3988916. doi: 10.1155/2022/3988916.
- [3] Li F L, Fu V, Liu G, et al. Hippo pathway regulation by phosphatidylinositol transfer protein and phosphoinositides [J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(10): 1076-86. doi: 10.1038/s41589-022-01061-z.
- [4] Cunningham R, Hansen C G. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(3): 197-222. doi: 10.1042/CS20201474.
- [5] Zhou W, Shen Q, Wang H, et al. Knockdown of YAP/TAZ inhibits the migration and invasion of fibroblast synovial cells in rheumatoid arthritis by regulating autophagy [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 9510594. doi: 10.1155/2020/9510594.
- [6] Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. CDAI and DAS28 in the management of rheumatoid arthritis in clinical practice [J]. *Ann Rheum Dis* 2020, 79(5): 671-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216607.
- [7] Britsemmer K, Ursun J, Gerritsen M, et al. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria [J]. *Ann Rheum Dis* 2011, 70(8): 1468-70. doi: 10.1136/ard.2010.148619.
- [8] Yoo J O, Kwak S Y, An H J, et al. miR-181b-3p promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells through Snail stabilization by directly targeting YWHAG [J]. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1863(7 Pt A): 1601-11. doi: 10.1016/j.bbamer.2016.04.016.
- [9] Mimic S, Aru B, Pehlivanoglu C, et al. Immunology of amyotrophic lateral sclerosis-role of the innate and adaptive immunity [J].

- Front Neurosci ,2023 ,17: 1277399. doi: 10. 3389/fnins. 2023. 1277399.
- [10] Ren C , Yuan Q , Yin C , et al. The use of the ratio of C-reactive protein to albumin for the diagnosis of pediatric septic arthritis[J]. Front Pediatr ,2024 ,11: 1308513. doi: 10. 3389/fped. 2023. 1308513.
- [11] Chen Y , Chen Y , Zhao L , et al. Albumin/globulin ratio as Yin-Yan in rheumatoid arthritis and its correlation to inflamm-aging cytokines[J]. J Inflamm Res ,2021 ,14: 5501 – 11. doi: 10. 2147/JIR. S335671.
- [12] Geng J , Yu S , Zhao H , et al. Corrigendum: the transcriptional coactivator TAZ regulates reciprocal differentiation of Th17 cells and Treg cells[J]. Nat Immunol ,2017 ,18(11) : 1270. doi: 10. 1038/ni1117 – 1270e.
- [13] Symons R A , Colella F , Collins F L , et al. Targeting the IL-6–Yap–Snail signalling axis in synovial fibroblasts ameliorates inflammatory arthritis [J]. Ann Rheum Dis ,2022 ,81(2) : 214 – 24. doi: 10. 1136/annrheumdis – 2021 – 220875.
- [14] Li K , Wang M , Zhao L , et al. ACPA-negative rheumatoid arthritis: from immune mechanisms to clinical translation [J]. EBio-Medicine ,2022 ,83: 104233. doi: 10. 1016/j. ebiom. 2022. 104233.

Correlation analysis between Yes – associated protein expression and rheumatoid arthritis disease process

Pan Junmei , Gao Jie , Pi Caihong , Zhou Wei

(Dept of Rheumatology and Immunology , Affiliated Hospital of Yangzhou University , Yangzhou 225003)

Abstract Objective To investigate the differential expression of Yes-associated protein (YAP) in the healthy control group and in patients with rheumatoid arthritis (RA) , and to explore its correlation with the progression of the disease. **Methods** Three cases each of synovial membranes from the healthy control group and RA group were selected for RNA-sequence detection to identify differentially expressed genes. Data and laboratory indicators from 50 healthy control cases and 150 RA patients who met the criteria were collected. ELISA was used to detect the expression of YAP in the serum of each group , and then its correlation with other laboratory indicators in RA patients was analyzed. The receiver operating characteristic curve was applied to explore the diagnostic efficacy of the related risk factors for RA. **Results** Expression of 14-3-3-gamma , which regulated the disease process , was significantly down-regulated in the synovial membranes of RA patients compared to normal synovial membranes; YAP expression was significantly up-regulated in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes compared to healthy controls and was correlated with haematological sedimentation , C-reactive protein , interleukin(IL) -1 , IL-4 , IL-6 , IL-10 , rheumatoid factor , anti-cyclic citrullinated polypeptide antibody , interferon alpha , tumour necrosis factor alpha , protein electrophoresis α 1 globulin , protein electrophoresis alpha2 globulin , disease activity scores , disease activity index , and patient-reported outcome had correlations ($P < 0.05$) , and did not have a correlation with the imaging grading of bone destruction ($P > 0.05$) ; multifactor Logistic regression analysis showed that YAP expression was an independent influencing factor for the prognosis of RA patient. **Conclusion** YAP is differentially expressed between the healthy control group and RA group , which shows a significant positive correlation with the disease activity of RA , potentially becoming a new target for clinical treatment of RA.

Key words rheumatoid arthritis; Hippo pathway; Yes-associated protein; disease activity; enzyme-linked immunosorbent assay; RNA-sequence testing

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82101890) ; Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20190904)

Corresponding author Zhou Wei , E-mail: zhouweiyjs@163.com