

郑泽民,刘可,张延英,等. PADI2 在自身免疫性疾病中的作用研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(12): 1581-1587.  
ZHENG Z M, LIU K, ZHANG Y Y, et al. Research progress on the role of PADI2 in autoimmune diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(12): 1581-1587.  
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.12.009

# PADI2 在自身免疫性疾病中的作用研究进展

郑泽民<sup>1,2</sup>, 刘可<sup>1,2</sup>, 张延英<sup>1</sup>, 赵亚<sup>2\*</sup>, 师长宏<sup>1,2\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032)

**【摘要】** 肽基精氨酸脱亚胺酶 2 (peptidylarginine deiminases 2, PADI2) 是一种可以催化蛋白质肽链上精氨酸残基转化为瓜氨酸残基的水解酶, 其异常活化后, 可导致过度的组织炎症和免疫反应, 并最终促进自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, ADs) 的进程。PADI2 可以通过调节蛋白质瓜氨酸化, 改变其结构和免疫原性, 一方面促进自身免疫蛋白的形成, 另一方面影响包括中性粒细胞和巨噬细胞在内的多种免疫细胞的活性, 进而调节自身免疫和炎症反应, 参与 ADs 的发生发展。因此, 本文综述了 PADI2 的功能及其在 ADs 的作用, 以期揭示 ADs 的发病机制, 以及相关疾病的治疗提供新的靶点和策略。

**【关键词】** 肽基精氨酸脱亚胺酶 2; 瓜氨酸化; 自身免疫性疾病; 炎症反应; 免疫细胞

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 12-1581-07

## Research progress on the role of PADI2 in autoimmune diseases

ZHENG Zemin<sup>1,2</sup>, LIU Ke<sup>1,2</sup>, ZHANG Yanying<sup>1</sup>, ZHAO Ya<sup>2\*</sup>, SHI Changhong<sup>1,2\*</sup>

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Laboratory Animal Center, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: ZHAO Ya. E-mail: zhaoya1992@fmmu.edu.cn; SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

**【Abstract】** Peptidylarginine deiminases 2 (PADI2) is an enzyme that catalyzes the conversion of arginine residues to citrulline on protein peptides. Aberrant activation of PADI2 can induce excessive tissue inflammation and immune responses, thereby exacerbating the progression of autoimmune diseases (ADs). Through citrullination, PADI2 modifies protein structure and immunogenicity, influencing the production of autoantibodies and regulating the activity of immune cells such as neutrophils and macrophages. This review provides an overview of PADI2's functions and its pivotal role in ADs, with the objective of elucidating the mechanisms underlying ADs pathogenesis and identifying novel therapeutic targets and strategies for related diseases.

**【Keywords】** peptidylarginine deiminases 2; citrullination; autoimmune disease; inflammatory response; immune cells

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

肽基精氨酸脱亚胺酶 2 (peptidylarginine deiminases 2, PADI2) 是一种受高浓度  $Ca^{2+}$  调控, 可催化精氨酸残基转换为瓜氨酸残基的水解酶<sup>[1]</sup>。

蛋白质发生瓜氨酸化后, 其结构和功能会发生显著改变, 进而影响机体的免疫炎症反应、细胞的增殖凋亡等过程<sup>[2]</sup>。在自身免疫性疾病 (autoimmune

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (32300428), 陕西省创新能力的支持计划 (2022PT-42), 军队实验动物专项课题 (SYDW2020-20)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (NSFC) Young Scientists Fund project (32300428), Shaanxi Province Innovation Capacity Support Plan (2022PT-42), Special Topic of Military Experimental Animals (SYDW2020-21)。

**【作者简介】** 郑泽民, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: PADI2 敲除小鼠糖尿病模型的制备与评价。Email: 2371961091@qq.com

**【通信作者】** 赵亚, 女, 硕士, 助教, 研究方向: 疾病动物模型制备与评价。Email: zhaoya1992@fmmu.edu.cn;

师长宏, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 疾病动物模型的制备与评价。Email: changhong@fmmu.edu.cn。

\* 共同通信作者

diseases, ADs)、癌症和慢性炎症相关疾病等多种疾病进程中,均发现 PADI2 含量的改变<sup>[3-4]</sup>,提示 PADI2 可能参与多种疾病的发生发展。PADI2 作为一种关键的调控因子,在多种细胞中通过催化蛋白瓜氨酸化,改变细胞生理过程进而影响 ADs 的发生发展<sup>[5-7]</sup>,已有大量研究发现 PADI2 与 ADs 之间密切相关<sup>[8]</sup>,PADI2 可以通过瓜氨酸化蛋白从而促进自身抗体的形成,并影响炎症免疫细胞的功能和活性,最终诱发和加重 ADs。

综上所述,靶向 PADI2 可能是 ADs 治疗的新型方法。但鲜有文章详细综述 PADI2 的功能及其在 ADs 中的作用。因此,本文通过综述 PADI2 在自身免疫调节和炎症反应中的功能,以及其在 ADs 的进程中发挥的调节作用,以期后续 PADI2 相关研究和 ADs 的治疗提供策略和参考。

## 1 免疫失调和炎症反应是自身免疫性疾病的主要特征

ADs 的本质是免疫系统的异常激活和功能失调。免疫系统无法区分致病因子和自身抗原,使得正常组织被错误的攻击和破坏从而加重组织损伤,导致疾病的迁延不愈,甚至使疾病激发加重<sup>[9]</sup>。在某些因子的刺激和催化后,可导致一些正常蛋白结构发生异构化如蛋白的瓜氨酸化,这些异构化的蛋白会增加免疫系统的错误识别几率,从而诱发免疫失调并促进 ADs 的进展<sup>[10-11]</sup>。因此,降低非必要的异构化蛋白的产生以减少自身抗体的形成,平衡免疫系统的功能失调和减轻免疫细胞所导致的炎症损伤是防治 ADs 的有效策略。

## 2 PADI2 发挥作用的机制

PADI2 通过修饰蛋白质多肽链上的精氨酸残基瓜氨酸化后,一方面导致自身抗原的形成和暴露进而引发免疫系统的异常活化;另一方面,还影响部分免疫细胞的功能加重免疫失调和炎症反应,可参与类风湿性关节炎、多发性硬化症等多种 ADs 的进程<sup>[12-13]</sup>(图 1)。已有实验证实了 PADI2 催化的瓜氨酸化蛋白可以作为新抗原的丰富来源<sup>[14]</sup>,靶向 PADI2 以及瓜氨酸化的新抗原在免疫治疗中具有重要意义<sup>[15]</sup>。此外,PADI2 在中性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞的活化与发挥功能的过程中也起到关键作用,这对于维持免疫系统的平衡和正常的免疫应答至关重要<sup>[6,16]</sup>。

### 2.1 PADI2 催化蛋白瓜氨酸化促进自身抗瓜氨酸肽抗体形成诱发 ADs

PADI2 可以催化蛋白质中的精氨酸残基转化为瓜氨酸残基,使蛋白结构发生异构化,从而产生新的抗原性蛋白质。这些瓜氨酸化的蛋白质可能被免疫系统错误地识别为外源性抗原,从而引发自身免疫反应。抗瓜氨酸肽抗体(anti-citrullinated peptide antibodies, ACPA)可识别蛋白质中的瓜氨酸<sup>[17]</sup>,是具有不同种型用途即:免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 的自身抗体的集合,也是类风湿性关节炎的标志性抗体之一<sup>[18]</sup>。研究发现,可自我瓜氨酸化的 ECV340 细胞系表达高水平的 PADI2,并且可以产生多种被类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的 ACPA 识别的瓜氨酸化抗原;利用蛋白组学分析,ECV304 细胞系可以鉴定出 RA 患者血清中一些特定瓜氨酸化自身抗原的出现顺序并监测其在 RA 的不同时期的变化<sup>[19]</sup>,表明 ECV304 细胞系可作为检测具有高诊断特异性的 ACPA,并允许鉴定单个 RA 血清靶向的特定瓜氨酸化蛋白的基础和临床研究工具,有可能成为检测 RA 进程的有效方法。此外,RA 相关表达“共享表位”的人类白细胞抗原 DR(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)等位基因与 ACPA 的产生有关,HLA-DR 限制性 T 细胞有助于抗体对已知可被 ACPA 识别的众多瓜氨酸化蛋白产生反应。选择正常的 C57 小鼠和转入 HLA-DR4 的人源化小鼠,分别用 PADI2 重组蛋白免疫后发现,瓜氨酸化肽特异性 B 细胞内化 PADI2/瓜氨酸化肽复合物,并将 PADI2 肽呈递给 T 细胞,有助于 ACPA 产生<sup>[20]</sup>。通过研究 PADI2 调节的瓜氨酸化蛋白在胶原诱导的关节炎中的作用发现,虽然 PADI2 对于浆细胞、T 细胞的活化无显著作用,但是高水平抗胶原抗体的产生和维持离不开 PADI2 的作用<sup>[8]</sup>。并且,在化脓性汗腺炎(hidradenitis suppurativa, HS)中,PADI2 也可能通过催化蛋白瓜氨酸化促进自身 ACPA 的形成,参与 HS 的发生发展。有研究表明 HS 患者血清中检测到了 ACPA 的存在,进一步研究发现瓜氨酸化波形蛋白、瓜氨酸化纤维蛋白原、瓜氨酸化丝聚蛋白和瓜氨酸化烯醇化酶的抗体含量显著升高,并且 PADI2 基因以及蛋白表达量均升高<sup>[21]</sup>,提示 PADI2 在 HS 病变中发挥了重要作用,并可能有助于 ACPA 的产生。

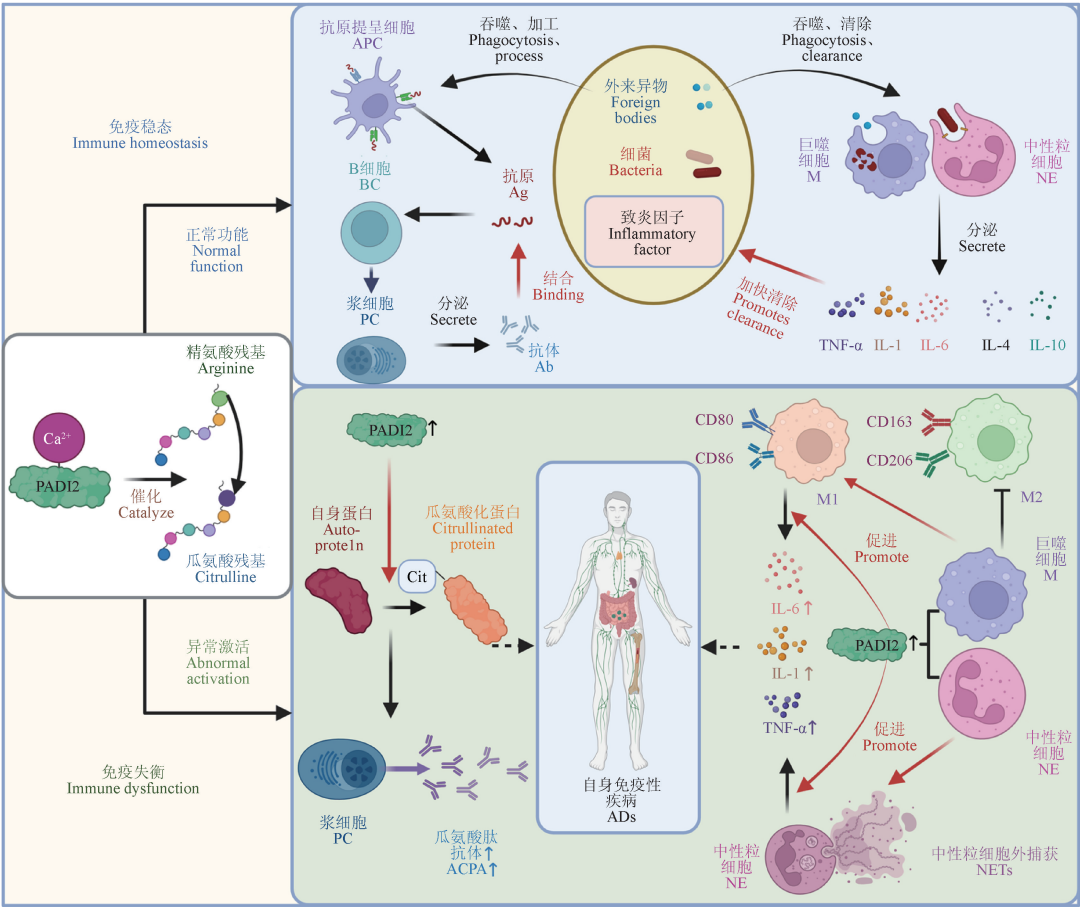


图 1 PADI2 调节自身免疫和炎症反应影响 ADs 的进程

Figure 1 PADI2 regulates autoimmune and inflammatory responses and affects the progression of ADs

ADs 可能与阿尔茨海默病有关,但其关联尚不清楚<sup>[22-23]</sup>。在痴呆型阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 患者 (DAT) 的血清中也存在 ACPA,这可能是由于 DAT 患者星形胶质细胞的蛋白发生瓜氨酸化后获得新抗原性,进而导致了 ACPA 的产生<sup>[24]</sup>。

总之, PADI2 通过催化蛋白瓜氨酸化促进 ACPA 的产生在自身免疫性疾病进程中发挥重要作用,可能为 ADs 的诊断和治疗提供新思路。

2.2 PADI2 调节免疫细胞活性和免疫炎症反应加重 ADs

ADs 的过程中存在多种免疫细胞的增殖、迁移、活化甚至极化,这些细胞可通过释放炎症因子等诱发或加重局部的炎症损伤,加剧 ADs 的进程。大量实验证实了 PADI2 在免疫细胞的活性以及炎症反应的调节中发挥重要作用。

2.2.1 PADI2 调节中性粒细胞外捕获和炎症反应加重 ADs

中性粒细胞 (neutrophil), 是人体含量最多的白

细胞,发挥吞噬杀灭细菌和参与炎症反应的作用。活化的中性粒细胞可向细胞外释放由解聚的染色质和细胞内颗粒蛋白组成的细胞捕获网,以捕获和杀死病原体<sup>[25]</sup>。PADI2 是中性粒细胞细胞外捕获 (neutrophil extracellular traps, NETs) 过程的重要因子之一,主要通过调节组蛋白等蛋白的瓜氨酸化影响 NETs 形成及其炎症因子的释放。PADI2 主要通过调节 NETs 进而影响了系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 的进展。与健康对照者相比, SLE 患者血清中的 NETs 复合物明显升高<sup>[26]</sup>。一些 NETs 的残余物可以作为 SLE 患者结局的预测指标<sup>[27]</sup>。PADI2 抑制剂治疗可以改善狼疮肾炎小鼠的血管、肾以及皮肤损伤,体内和体外实验研究发现其机制主要是通过减少 NETs 的形成<sup>[28]</sup>,进一步探索 PADI2 抑制剂治疗对 NETs 的异常生成的改善作用有助于 SLE 的防治。

除了影响 NETs 外, PADI2 还可通过调节一些蛋白质瓜氨酸化间接影响中性粒细胞炎症因子的合成、释放和活性。在炎症过程中,中性粒细胞可

以释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等多种炎症因子。抑制 PADI2 可以通过减少 NETs 的形成,进而减少血液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子的含量减轻全身炎症反应<sup>[29]</sup>,这为 RA 的治疗提供了借鉴<sup>[30]</sup>。

### 2.2.2 PADI2 促进巨噬细胞 M1 型活化加重 ADs

PADI2 在巨噬细胞中也发挥一定作用。研究发现,巨噬细胞内的 PADI2 对于细胞的分化、表型转化和炎症因子的释放均具有重要调节作用。PADI2 在巨噬细胞的分化过程中表达增加,敲除或抑制 PADI2 后,可以减少胞内蛋白的瓜氨酸化进而抑制巨噬细胞分化,并减少炎症因子的释放<sup>[31-32]</sup>。PADI2 是 THP-1 巨噬细胞内含量最高的 PADI2 分子亚型。沉默或抑制 THP-1 巨噬细胞中的 PADI2 后可以减少巨噬细胞向 M1 表型的转变并促进其向 M2 表型的转变<sup>[6]</sup>。PADI2 对于巨噬细胞的吞噬能力和黏附能力也有影响作用。纤维蛋白原可以通过促进 PADI2 的表达进而增强肺部巨噬细胞的活性和吞噬能力,敲除 PADI2 后,纤维蛋白原暴露的小鼠肺组织中巨噬细胞的数量和吞噬能力均下降<sup>[33]</sup>。PADI2 敲除后还可以损害巨噬细胞的黏附能力<sup>[32]</sup>。

PADI2 可通过促进巨噬细胞 M1 型极化从而驱动 ADs 的发生和进展。PADI2 催化的瓜氨酸化的滑膜蛋白和纤维蛋白原显著激活了巨噬细胞的 M1 极化,加重了 RA 患者滑膜组织的炎症反应及纤维化<sup>[12]</sup>。抑制 PADI2 活性通过下调瓜氨酸化蛋白表达抑制巨噬细胞的 M1 型极化并减少了促炎因子的含量<sup>[31]</sup>。

### 2.2.3 PADI2 调节 T 细胞功能和活性加重 ADs

PADI2 还可以调节 T 细胞功能和细胞活性。PADI2 可以通过调节 T 细胞内蛋白的瓜氨酸化影响细胞活性和细胞的表型分化、识别能力,并最终改变 ADs 的进展。在 Jurkat T 细胞中过表达 PADI2 后,会降低细胞活力并促进细胞凋亡<sup>[34]</sup>。另一研究发现,PADI2 主要通过促进了第五蛋白如波形蛋白在 T 细胞表面的表达,进而促进 Jurkat T 细胞的凋亡<sup>[35]</sup>。PADI2 可以调节 T 细胞向 TH1 和 TH17 的促炎表型分化参与 SLE 的发生发展,PADI2 敲除后可降低 T 细胞的促炎分化以及免疫复合物形成最终改善 SLE 的免疫失调和器官损伤<sup>[16]</sup>。近来研究还发现,PADI2 介导的蛋白质瓜氨酸化可以增加胰

腺组织中 T 细胞的活化和抗原识别,并进一步促进自身免疫影响 I 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的发生<sup>[36]</sup>。在 T1DM 中,PADI2 催化葡萄糖调节蛋白发生瓜氨酸化后显著影响 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抗原识别能力,这从侧面反映出了 PADI2 可能通过调节 T 细胞的功能影响 ADs 的发展<sup>[37]</sup>。

免疫失调后的自身抗体形成和免疫炎症损伤贯穿于 ADs 的进程,而 PADI2 在促进自身抗体形成和调节免疫炎症反应中扮演着不可或缺的角色。这都提示出 PADI2 可能在 ADs 中起到关键性作用,未来继续针对 PADI2 调控的生理及病理性生物学过程展开深入研究将有助于 ADs 的治疗和预后改善。

### 2.3 PADI2 调节其他生物学过程参与 ADs

除了常见的通过促进自身抗体形成和调节免疫细胞活性以外,也有一些研究报道 PADI2 可以通过催化组织中的特异性胞内及胞外蛋白的瓜氨酸化进而影响 ADs 的发生发展。

RA 患者关节滑液中的纤维蛋白原存在较高水平的瓜氨酸化,体外实验使用人重组 PADI2 同样可以瓜氨酸化纤维蛋白原并鉴定出了一些瓜氨酸化位点,这些瓜氨酸化的位点可为 RA 的诊断和治疗提供帮助<sup>[38]</sup>。缺氧可以调节缺氧诱导因子的产生影响人成纤维细胞样滑膜细胞中的某些蛋白瓜氨酸化和 PADI2 的表达<sup>[39]</sup>,提示缺氧可能通过调控 PADI2 表达进而调节蛋白瓜氨酸化,参与 RA 进程。SLE 患者外周血单核细胞中的自噬以及蛋白瓜氨酸化水平显著升高,免疫抑制剂治疗后可以通过减少 PADI2 的表达含量、瓜氨酸化的波形蛋白数目并且调节自噬来干预 SLE 的发生<sup>[40]</sup>。有研究鉴定出了星形胶质细胞特异性标志蛋白胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和波形蛋白也可被修饰成瓜氨酸化蛋白,在阿尔茨海默症的发病过程中,PADI2 显著增强 GFAP 瓜氨酸化,通过串联质谱仪发现了 GFAP 的两个独立瓜氨酸化位点(R270Cit 和 R416Cit)<sup>[41]</sup>。PADI2 可通过促进髓鞘碱性蛋白的瓜氨酸化促进多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)的发生发展,高水平的雌二醇会显著增加 C6 神经胶质瘤细胞中 PADI2 的活性影响 MS 的进展,而维生素 D 对于 MS 具有保护作用可能是因为它发挥了降低 PADI2 活性的功能<sup>[42]</sup>。

还有一些研究仅发现了 PADI2 和某些 ADs 间存在一定的相关性,但 PADI2 在这些 ADs 发病中的

具体作用机制未做深入探讨。转录组学分析发现了间歇性复发型和继发性进展型 MS 患者均存在 PADI2 基因的差异性表达,并且都表现出一定的炎症特征和神经元修复的损伤<sup>[43]</sup>。抑制 PADI2 的活性或可改善 MS 所导致的部分损伤和功能障碍<sup>[44-45]</sup>。PADI2 在肠道黏膜的分化过程中表达增多,但在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病过程中或肠道上皮的异型性增生时往往表达显著降低,这提示 PADI2 的低表达与患者的不良预后之间存在相关性<sup>[46]</sup>。通过对炎性和非炎性 UC 患者进行结肠活检并进行转录组学分析,筛选出 PADI2 是 UC 患者炎症相关的关键组蛋白修饰基因之一,这或许有助于 UC 患者的个性化治疗和管理<sup>[47]</sup>。也有文章表明 PADI2 对于 UC 存在潜在的改善作用。有研究通过大规模的数据集筛选,鉴定出了包括 PADI2 在内的多个有助于肠道黏膜屏障修复的标志基因<sup>[48]</sup>。PADI2 在 ADs 进展中具体的作用机制,仍需进一步去探讨和验证,以期为疾病的治疗提供新的思路和方法。

### 3 总结与展望

自身免疫性疾病是目前危害机体健康的重要因素,给患者和社会都带来了重大负担。深入了解 ADs 的病因和发病分子机制可以为疾病的防治提供更有效策略。由于免疫系统异常激活攻击自身抗原和免疫细胞介导的免疫炎症反应贯穿在 ADs 进程中,改善免疫系统失衡和减轻炎性损伤成为防治 ADs 的有效手段。

PADI2 主要通过调节蛋白多肽链上精氨酸残基的瓜氨酸化调节自身抗体的形成、免疫细胞的功能并且改变正常蛋白的免疫原性,促进 NETs、炎性细胞因子释放、细胞极化等病理生理过程,进而参与 ADs 进程。因此,敲除 PADI2 或抑制其活性是治疗 ADs 的潜在有效方法。已有实验使用 PADI2 泛抑制剂或者 PADI2 选择性抑制剂来进行疾病防治和发病机制的研究<sup>[31,49-50]</sup>。但 PADI2 抑制剂相关研究仍处于初步阶段,PADI 泛抑制剂虽然适用性更广泛但其浓度过高后会损伤细胞。PADI2 的特异性抑制剂具有更少的脱靶效应和细胞毒性但作用相对有限。因此需要进一步研究和改进已有的 PADI2 抑制剂,并对其安全性和有效性进行系统评估后,开展相关的临床研究和试验,应用于 ADs 的治疗。并且,寻找和研发针对 PADI2 的药物将有助于更好

的区分 PADI2 在正常生理和病理状态下的功能,从而为 ADs 的防治和改善患者预后提供经验和策略。

### 参 考 文 献(References)

- [1] LI H, MUHETAER G, XIE Y, et al. Identification of super-enhancer-driven peptidyl arginine deiminases as potential biomarkers and therapeutic targets for osimertinib-resistant non-small cell lung cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1071365.
- [2] SAIFI M A, HO I C. Citrullination of matrisomal proteins in health and diseases [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2023, 378(1890): 20220244.
- [3] SÁNCHEZ-TIRADO E, AGÜÍ L, SÁNCHEZ-PANIAGUA M, et al. Serum autoantibody biomarkers for management of rheumatoid arthritis disease [J]. *Biosensors*, 2023, 13(3): 381.
- [4] XUE T, LIU X, ZHANG M, et al. PADI2-catalyzed mek1 citrullination activates ERK1/2 and promotes IGF2BP1-mediated sox2 mRNA stability in endometrial cancer [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(6): 2002831.
- [5] MERCER A, JAUNMUKTANE Z, HRISTOVA M, et al. Differential, stage dependent detection of peptidylarginine deiminases and protein deimination in lewy body diseases-findings from a pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13117.
- [6] STACHOWICZ A, PANDEY R, SUNDARARAMAN N, et al. Protein arginine deiminase 2 (PAD2) modulates the polarization of THP-1 macrophages to the anti-inflammatory M2 phenotype [J]. *J Inflamm*, 2022, 19(1): 20.
- [7] KIM S E, PARK J W, KIM M J, et al. Accumulation of citrullinated glial fibrillary acidic protein in a mouse model of bile duct ligation-induced hepatic fibrosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201744.
- [8] MERGAERT A M, DENNY M F, KINGSTAD-BAKKE B, et al. Peptidylarginine deiminase 2 in murine antiviral and autoimmune antibody responses [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 5258221.
- [9] WANG L, WANG F S, GERSHWIN M E. Human autoimmune diseases; a comprehensive update [J]. *J Intern Med*, 2015, 278(4): 369-395.
- [10] CURRAN A M, GIRGIS A A, JANG Y, et al. Citrullination modulates antigen processing and presentation by revealing cryptic epitopes in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1061.
- [11] MCELWEE M K, DILEEPAN T, MAHMUD S A, et al. The CD4<sup>+</sup> T cell repertoire specific for citrullinated peptides shows evidence of immune tolerance [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(12): e20230209.
- [12] WANG M, WU J, LEI S, et al. Genome-wide identification of RNA modification-related single nucleotide polymorphisms

- associated with rheumatoid arthritis [J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1): 153.
- [13] ENGSTRÖM M, ERIKSSON K, LEE L, et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 214.
- [14] KATAYAMA H, KOBAYASHI M, IRAJIZAD E, et al. Protein citrullination as a source of cancer neoantigens [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002549.
- [15] CHOUDHURY R H, SYMONDS P, PASTON S J, et al. PAD-2-mediated citrullination of nucleophosmin provides an effective target for tumor immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003526.
- [16] LIU Y, LIGHTFOOT Y L, SETO N, et al. Peptidylarginine deiminases 2 and 4 modulate innate and adaptive immune responses in TLR-7-dependent lupus [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(23): e124729.
- [17] KUROWSKA W, KUCA-WARNAWIN E H, RADZIKOWSKA A, et al. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2017, 42(4): 390–398.
- [18] 陈丽川, 段波, 喻昭, 等. 穴位埋线通过 PD-1/OX40 信号通路影响类风湿关节炎的炎症水平 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(10): 8–14, 80.
- CHEN L C, DUAN B, YU Z, et al. Acupoint catgut embedding affects the level of inflammation in rheumatoid arthritis through the PD-1/OX40 signaling pathway [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(10): 8–14, 80.
- [19] DE FRANÇA N R, MÉNARD H A, LORA M, et al. Characterization and use of the ECV304 autoantigenic citrullinome to understand anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 23.
- [20] HEMON M F, LAMBERT N C, ROUDIER J, et al. PAD2 immunization induces ACPA in wild-type and HLA-DR4 humanized mice [J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(9): 1464–1473.
- [21] BYRD A S, CARMONA-RIVERA C, O' NEIL L J, et al. Neutrophil extracellular traps, B cells, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(508): eaav5908.
- [22] YEUNG C H C, AU YEUNG S L, SCHOOLING C M. Association of autoimmune diseases with Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study [J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 155: 550–558.
- [23] 栾晶, 胡峰瑞, 郭慧芳, 等. APP/PS1ΔE9 阿尔茨海默症小鼠脾免疫细胞以及相关干细胞比例与正常小鼠的差异研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(4): 482–487.
- LUAN J, HU F R, GUO H F, et al. Differences in the proportion of splenic immune cells and related stem cells between Alzheimer's model (APP/PS1ΔE9) mice and normal mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(4): 482–487.
- [24] SATOH K, KAWAKAMI A, SHIRABE S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) is present in the sera of patients with dementia of Alzheimer's type in Asian [J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(5): 338–341.
- [25] THIAM H R, WONG S L, QIU R, et al. NETosis proceeds by cytoskeleton and endomembrane disassembly and PAD4-mediated chromatin decondensation and nuclear envelope rupture [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(13): 7326–7337.
- [26] CASEY K A, SMITH M A, SINIBALDI D, et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(3): 459–471.
- [27] WHITTALL-GARCIA L P, NADERINABI F, GLADMAN D D, et al. Circulating neutrophil extracellular trap remnants as a biomarker to predict outcomes in lupus nephritis [J]. *Lupus Sci Med*, 2024, 11(1): e001038.
- [28] KNIGHT J S, SUBRAMANIAN V, O' DELL A A, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(12): 2199–2206.
- [29] WU Z, DENG Q, PAN B, et al. Inhibition of PAD2 improves survival in a mouse model of lethal LPS-induced endotoxic shock [J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1436–1445.
- [30] LI B, LI P, BI L. Igaratimod dose dependently inhibits the expression of citrullinated proteins and peptidylarginine deiminases 2 and 4 in neutrophils from rheumatoid arthritis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(3): 899–907.
- [31] LAI N S, YU H C, TUNG C H, et al. Increased peptidylarginine deiminases expression during the macrophage differentiation and participated inflammatory responses [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 108.
- [32] YU H C, TUNG C H, HUANG K Y, et al. The essential role of peptidylarginine deiminases 2 for cytokines secretion, apoptosis, and cell adhesion in macrophage [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5720.
- [33] LI F J, SUROLIA R, SINGH P, et al. Fibrinogen mediates cadmium-induced macrophage activation and serves as a predictor of cadmium exposure in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 322(4): L593–L606.

[34] YANG Y F, WANG C M, HSIAO I H, et al. Peptidylarginine deiminase 2 promotes T helper 17-like T cell activation and activated T cell-autonomous death ( ACAD ) through an endoplasmic reticulum stress and autophagy coupling mechanism [J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 19.

[35] HSU P C, LIAO Y F, LIN C L, et al. Vimentin is involved in peptidylarginine deiminase 2-induced apoptosis of activated Jurkat cells [J]. Mol Cells, 2014, 37(5): 426–434.

[36] MARRE M L, MCGINTY J W, CHOW I T, et al. Modifying enzymes are elicited by ER stress, generating epitopes that are selectively recognized by CD4<sup>+</sup> T cells in patients with type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2018, 67(7): 1356–1368.

[37] AZOURY M E, SAMASSA F, BUITINGA M, et al. CD8<sup>+</sup> T cells variably recognize native versus citrullinated GRP78 epitopes in type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2021, 70(12): 2879–2891.

[38] SHARMA M, DAMGAARD D, SENOLT L, et al. Expanding the citrullinome of synovial fibrinogen from rheumatoid arthritis patients [J]. J Proteomics, 2019, 208: 103484.

[39] YU R, LI C, SUN L, et al. Hypoxia induces production of citrullinated proteins in human fibroblast-like synoviocytes through regulating HIF1 $\alpha$  [J]. Scand J Immunol, 2018, 87(4): e12654.

[40] COLASANTI T, SPINELLI F R, BARBATI C, et al. Belimumab decreases autophagy and citrullination in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus [J]. Cells, 2022, 11(2): 262.

[41] ISHIGAMI A, MASUTOMI H, HANDA S, et al. Mass spectrometric identification of citrullination sites and immunohistochemical detection of citrullinated glial fibrillary acidic protein in Alzheimer’s disease brains [J]. J Neurosci Res, 2015, 93(11): 1664–1674.

[42] GHASEMPOUR G, ZAMANI-GARMSIRI F, SHOJAEI S, et al. Vitamin D3 and estradiol alter PAD2 expression and activity levels in C6 glioma cells [J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 56: 103221.

[43] NALI L H, OLIVAL G S, SOUSA F T G, et al. Whole transcriptome analysis of multiple Sclerosis patients reveals active inflammatory profile in relapsing patients and downregulation of neurological repair pathways in secondary progressive cases [J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 44: 102243.

[44] SARSWAT A, WASILEWSKI E, CHAKKA S K, et al. Inhibitors of protein arginine deiminases and their efficacy in animal models of multiple sclerosis [J]. Bioorg Med Chem, 2017, 25(9): 2643–2656.

[45] TEJEDA E J C, BELLO A M, WASILEWSKI E, et al. Noncovalent protein arginine deiminase ( PAD ) inhibitors are efficacious in animal models of multiple sclerosis [J]. J Med Chem, 2017, 60(21): 8876–8887.

[46] CANTARIÑO N, MUSULÉN E, VALERO V, et al. Downregulation of the deiminase PADI2 is an early event in colorectal carcinogenesis and indicates poor prognosis [J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(9): 841–848.

[47] YE S, LYU Y, CHEN L, et al. Construction of a molecular inflammatory predictive model with histone modification-related genes and identification of CAMK2D as a potential response signature to infliximab in ulcerative colitis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1282136.

[48] ZHAO X H, ZHAO P, DENG Z, et al. Integrative analysis reveals marker genes for intestinal mucosa barrier repairing in clinical patients [J]. iScience, 2023, 26(6): 106831.

[49] SUN B, CHANG H H, SALINGER A, et al. Reciprocal regulation of Th2 and Th17 cells by PAD2-mediated citrullination [J]. JCI Insight, 2019, 4(22): e129687.

[50] MARTÍN MONREAL M T, REBAK A S, MASSARENTI L, et al. Applicability of small-molecule inhibitors in the study of peptidyl arginine deiminase 2 ( PAD2 ) and PAD4 [J]. Front Immunol, 2021, 12: 716250.

[ 收稿日期 ] 2024-06-06