

原发性干燥综合征患者唇腺组织中白细胞介素7的表达及临床意义



扫码阅读电子版

林玉娇¹ 王育凯² 王友山¹ 谢奕文¹¹中山大学附属汕头医院·汕头市中心医院口腔科, 汕头 515031; ²中山大学附属汕头医院·汕头市中心医院风湿免疫科, 汕头 515031

通信作者: 谢奕文, Email: 164854536@qq.com

【摘要】 **目的** 探讨原发性干燥综合征(pSS)患者唇腺组织中IL-7的表达及其与临床血清学参数间的关联。**方法** 收集2015年1月至2017年12月汕头市中心医院pSS患者135例,以及同期唇外伤正常对照个体12例。免疫组织化学法检测两组个体唇腺组织中IL-7的表达,分别评估腺上皮细胞与浸润淋巴细胞IL-7的表达情况。Pearson相关分析唇腺组织IL-7的表达与抗核抗体(ANA)、C3、C4、C反应蛋白(CRP)、IgG等血清学指标间的关联性。**结果** IL-7在唇腺组织内淋巴细胞、腺泡导管及上皮细胞均可表达。浸润的淋巴细胞IL-7表达阳性率在pSS患者(88.14%, 119/135)显著高于正常对照个体(8.3%, 1/12),差异有统计学意义($\chi^2=46.82, P<0.001$)。pSS患者唇腺组织中腺泡与导管上皮细胞与浸润淋巴细胞IL-7的表达相关($r=0.27, P=0.0012$),未发现有浸润淋巴细胞IL-7表达与血清指标间的相关性。**结论** pSS患者唇腺组织中腺体上皮细胞、淋巴细胞IL-7异常高表达,且两者表达情况紧密相关,提示IL-7的表达可能参与了pSS腺体与淋巴细胞的相互作用,可作为pSS唇腺干预一个新的治疗靶点。

【关键词】 干燥综合征; 白细胞介素7; 唇腺**基金项目:** 广东省医学科研基金(A2019244); 汕头市医疗科技计划(汕府科[2015]123号07、汕府科[2019]106号21)**引用著录格式:** 林玉娇, 王育凯, 王友山, 等. 原发性干燥综合征患者唇腺组织中白细胞介素7的表达及临床意义[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2020, 14(5): 288-293.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.05.003

Expression and clinical significance of interleukin-7 in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome

Lin Yujiao¹, Wang Yukai², Wang Youshan¹, Xie Yiwen¹¹Department of Stomatology, Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China; ²Department of Rheumatology and Immunology, Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China

Corresponding author: Xie Yiwen, Email: 164854536@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of interleukin-7 (IL-7) in the labial glands and its correlation with the clinical serum biomarkers in the patients with primary Sjögren's syndrome. **Methods** A total of 135 patients with pSS from the Department of Rheumatology and Immunology of Shantou Central Hospital from January 2015 to December 2017 were recruited, while 12 normal individuals in the same period were included as control. Immunohistochemical method was used to detect the expression level of IL-7 in the glandular epithelial cells and infiltrated lymphocytes. The relationships between IL-7 and serum ANA, C3, C4, CRP and IgG were investigated. **Results** IL-7 was highly expressed in the epithelial cells and lymphocytes infiltrated in the pSS salivary glands. The positive expression of IL-7 in the pSS patients (88.14%, 119/135) was significantly higher than that in the control (8.3%, 1/12; $\chi^2=46.82, P<0.001$). The expression of IL-7 in the infiltrated lymphocytes was positively correlated with that in the epithelial cells ($r=0.27, P=0.0012$), while no correlation with the serum biomarkers, including ANA, C3, C4, CRP and IgG was found. **Conclusions** The increased expression

of IL-7 in the glandular epithelial cells in patients with pSS was related to its expression in infiltrated lymphocytes, indicating a crosstalk between epithelial cells and lymphocytes in the immunopathology of pSS. IL-7 can be a therapeutic target for pSS.

【Key words】 Sjögren's syndrome; Interleukin-7; Salivary glands, Labial

Fund programs: Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (A2019244); Medical Health Science and Technology Projects of Shantou (2015-123-07 and 2019-106-21)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.05.003

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS),又称舍格伦综合征,是一种主要累及全身外分泌腺的慢性自身免疫性疾病。该病以淋巴细胞和浆细胞浸润对唾液腺和泪腺为主的外分泌腺进行性破坏为特点,以口腔、眼结膜干燥为主要临床表现。流行病学调查显示,全球范围内pSS发病率高达60.82/100 000,仅次于类风湿性关节炎,居自身免疫性疾病发病率第二位,而我国pSS发病率为77/100 000^[1]。到目前为止,pSS的发病机制尚不清楚,研究者普遍认为:pSS的发生、发展可能与遗传因素、感染因素及雌激素等多因素共同作用有关^[2]。在上述已知因素的综合作用下,机体的细胞免疫和体液免疫出现异常,产生大量的细胞因子、免疫球蛋白和多种自身抗体,促使局部组织发生过激炎症性损伤^[3]。

白细胞介素7(IL-7)是IL-2细胞因子家族成员之一,主要由胸腺和骨髓基质细胞分泌的糖蛋白构成,IL-7通过激活IL-7/JAK3/STAT5通路,参与T淋巴细胞的活化、增殖和运动的调控,维持T细胞的稳态^[4]。研究已发现,血清中IL-7浓度与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病相关^[5]。

IL-7在pSS中的研究较少^[6]。在干扰素(INF)的刺激下,唾液腺上皮细胞也可分泌IL-7,并且血清中IL-7浓度与B淋巴细胞趋化因子CXCL13(CXCL13)、抗ssa抗体(anti-SSA)、类风湿因子(RF)和补体C4浓度密切相关^[7]。血清中IL-7受体浓度增高,pSS患者眼部干燥症状更为显著^[8]。为进一步明确IL-7在pSS唇腺组织腺上皮、浸润的淋巴细胞的表达情况及其两者间的关联。本研究拟大样本检测IL-7在pSS患者唇腺组织中的表达情况,探讨IL-7在pSS发病机制中的可能作用及临床意义。

材料与方法

一、研究对象及信息的收集

选取2015年1月至2017年12月间在汕头市中心医院风湿免疫科就诊的pSS患者135例,其中男

8例、女127例,年龄19~75(48.9±11.9)岁。取同期颌面部创伤患者12例唇腺组织为正常对照组,其中男3例、女9例,年龄(46.5±16.3)岁。全部pSS患者均按2012年pSS分类标准诊治^[9]。收集pSS患者唇腺组织制成石蜡标本存储,同期收集患者的血液标本,以检测其相关血清学参数。

本研究通过汕头市中心医院伦理委员会审批[审批号:(2020)-科研027号]。患者均获知情同意并签署知情同意书。

二、免疫组织化学染色

1. 组织切片制作:唇腺石蜡组织切片经常规脱蜡,3% H₂O₂溶液室温下作用15 min,消除内源性辣根过氧化氢酶。以pH 6.0的1 nmol/L柠檬酸钠高压修复3 min;山羊血清封闭后,加入IL-7抗体(1:50稀释)4℃过夜,再加入链霉卵白素标记的羊抗兔IgG,置湿盒中室温30 min,而后加入与生物素结合的辣根过氧化物酶,室温30 min, DAB显色,自来水冲洗,苏木素复染,脱水,中性树胶封片。

2. 结果判定:采用组织化学评分(histochemistry score, H-score)^[10]系统评估染色强度及其细胞染色百分比:染色强度为0~3级(0=阴性,1=弱阳性,2=中等阳性,3=强阳性);阳性细胞百分比计为0%~100%。H-score=(0×阴性细胞%)+(1×弱阳性细胞%)+(2×中等阳性细胞%)+(3×强阳性细胞%),H-score得分范围为0~300。采用MedCalc 13.0软件选取1个截点,得到相应的H-score值,划分阴性表达和阳性表达分值^[11]。

三、血样采集

pSS患者及对照组患者均被抽取静脉血4 mL,经离心分离血清后,冻存于-80℃冰箱待测。

1. 自身抗体检测:血清抗核抗体采用间接免疫荧光法检测:用磷酸盐吐温缓冲液(PBS-Tween)1:100稀释待检血清标本,吸取25 μL加于加样板上,盖上含有hep-2细胞的基质片,置于室温下温育30 min, PBS-Tween冲洗,浸洗5 min,各玻片滴加20 μL荧光标记的抗人IgG抗体,将玻片置于室温下

避光温育 30 min, PBS-Tween 冲洗, 浸洗 5 min, 滴加 10 μ L 甘油/PBS, 盖玻片覆盖, 荧光显微镜下观察。结果判断: 阳性染色细胞在荧光显微镜下细胞核呈黄绿色荧光, 如不发荧光则为阴性, 抗原片中出现阳性染色细胞为抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 阳性, 否则为阴性。

2. C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及免疫球蛋白检测: 取 pSS 患者及对照组静脉血均约 2 mL, 采用免疫比浊法在全自动特种蛋白分析仪上做检测, 严格按仪器操作说明进行, 仔细记录补体 C3、C4、CRP 和 IgG 等结果。

四、统计学处理方法

采用 SPSS 16.0 软件包, IL-7 表达 H-score 值以 $\bar{x} \pm s$ 表示, pSS 患者组与正常对照组间 H-score 均值的比较采用独立样本 *t* 检验; IL-7 表达阳性率比较采用 Fisher 确切概率法卡方检验; IL-7 表达 H-score 值与临床血清学 (ANA、C3、C4、CRP、IgG) 指标间的相关性采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、白细胞介素 7 免疫组织化学染色结果

免疫组织化学染色结果显示, IL-7 在 12 例正常对照组唇腺组织中有 11 例不表达 (图 1A), 仅 1 例呈阳性表达; 在 pSS 患者中, IL-7 在唇腺组织的腺泡上皮、导管上皮细胞及浸润淋巴细胞等处均可表达

(图 1B), 其表达水平不等 (图 2A ~ 2B), 阳性表达物主要位于细胞质。

pSS 患者浸润淋巴细胞 IL-7 的表达检测显示, 135 例患者中 16 例不表达 (图 2C), 119 例阳性表达 (图 2D), 阳性表达率为 88.14% (119/135)。正常对照组 1 例呈阳性表达, 阳性率为 8.3%, 两组 IL-7 表达阳性率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 46.82, P < 0.001$)。

浸润淋巴细胞的 IL-7 表达 H-score 值在对照组 (41.67 ± 14.03) 和 pSS 组 (118.16 ± 29.45) 比较, 差异有统计学意义 ($F = 9.18, P = 0.003$, 图 3A)。图 3B 则是 MedCalc 软件计算的 IL-7 H-score 截点及其相对应的敏感性、特异性, 提示采用 H-score 70 作为截点, 能将两组不同表达最大程度地区分开。

pSS 患者唇腺中腺泡上皮、导管上皮细胞 IL-7 的表达 H-score 值与唇腺中浸润淋巴细胞 IL-7 的表达 H-score 值间呈正相关 ($r = 0.27, P = 0.0012$, 图 4A)。

二、白细胞介素 7 表达情况与血清学指标间的相关性分析

pSS 患者唇腺组织的浸润淋巴细胞 IL-7 表达 H-score 与患者血清 ANA、C3、C4、CRP、IgG 参数间的相关性分析结果如图 4B ~ 4F 所示, 未发现 IL-7 表达与上述血清学指标间的存在线性相关。

讨 论

pSS 是一种主要累及全身外分泌腺为主的慢性

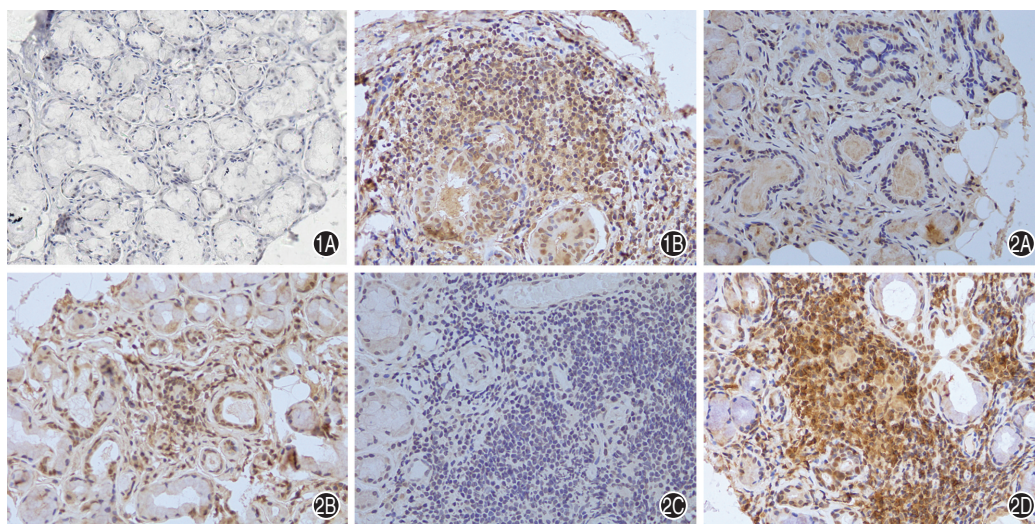


图 1 正常唇腺组织和原发性干燥综合征 (pSS) 唇腺组织免疫组织化学染色结果 (高倍放大) 1A: 白细胞介素 7 (IL-7) 在正常对照组唇腺组织中不表达; 1B: IL-7 在 pSS 患者唇腺组织高表达 图 2 IL-7 在 pSS 患者唇腺组织腺体上皮细胞与浸润的淋巴细胞中的表达情况 (高倍放大) 2A: IL-7 在腺体腺泡与导管上皮细胞中的低表达; 2B: IL-7 在腺体腺泡与导管上皮细胞中的高表达; 2C: IL-7 在浸润淋巴细胞中的不表达; 2D: IL-7 在浸润淋巴细胞中的高表达

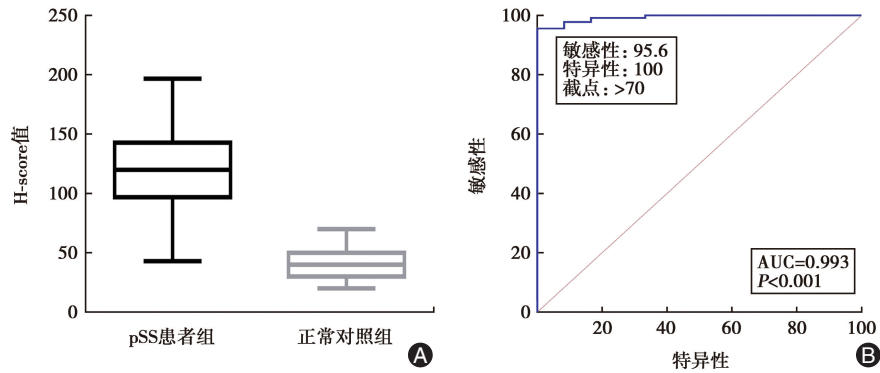


图3 白细胞介素7(IL-7)在原发性干燥综合征(pSS)患者与正常唇腺组织浸润淋巴细胞中的H-score值的比较 A:浸润淋巴细胞IL-7表达H-score值在两组间的均值与标准差的比较;B:MedCalc计算的IL-7 H-score截点及其相对应的敏感性、特异性

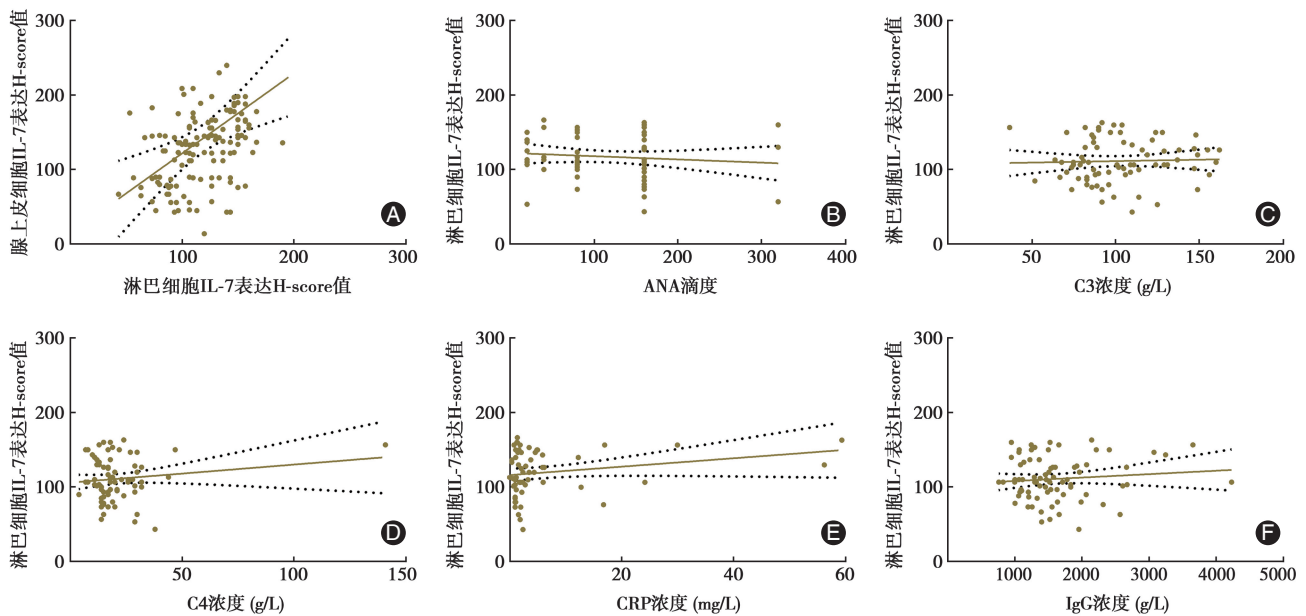


图4 原发性干燥综合征(pSS)患者唇腺组织浸润的淋巴细胞白细胞介素7(IL-7)表达与唇腺上皮细胞及患者血清学间的相关性分析 A:浸润淋巴细胞与腺体上皮细胞IL-7表达H-score间存在线性相关, $r=0.27$;B:浸润淋巴细胞IL-7表达H-score与抗核抗体(ANA)间不存在线性相关;C:浸润淋巴细胞IL-7表达H-score与补体C3间不存在线性相关;D:浸润淋巴细胞IL-7表达H-score与补体C4间不存在线性相关;E:浸润淋巴细胞IL-7表达H-score与超敏C反应蛋白(CRP)间不存在线性相关;F:浸润淋巴细胞IL-7表达H-score与IgG间不存在线性相关

自身免疫性疾病,约30%~40%患者除了有外分泌腺受损症状以外,还可以有造血、呼吸、神经等多系统受累,罹患B细胞淋巴瘤的风险是普通人的15~20倍^[12]。目前,从老鼠到人体研究表明,白细胞介素家族中IL-7及其受体(IL-7R)在pSS发生、发展中起到了关键作用,可能参与发病的诸多过程比如上皮细胞的坏死、局部淋巴细胞浸润、唾液腺分泌的减少等,此乃当前自身免疫研究领域热点^[5]。

Bikker等^[13]在15例出现口干症状的pSS患者和15例无口干症状的健康者对比实验,首次发现IL-7在pSS患者唇腺组织存在高表达,主要位于淋巴细胞浸润区。20世纪90年代就有研究指出,pSS患者唇腺组织淋巴浸润区45%~50%为CD4 T淋巴

细胞,15%~20%是CD8 T细胞,10%~20% B淋巴细胞,还有少量但也很重要的浆细胞和巨噬细胞。Bikker等^[13]还通过外周血单核细胞的体外对比实验发现IL-7是T淋巴细胞激活及分化的细胞因子,存在以IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 α 、IL-4、IL-12、IL-15、IL-17等通过Th1(IFN- γ)、Th2(IL-4)、Th17(IL-17A)等在外分泌腺致炎并且以IL-10、IL-13这些细胞因子反馈调节T淋巴细胞的现象。IL-7是一个重要的免疫细胞因子,在T细胞早期活化、增殖、存活并分化成幼稚T细胞、成熟T细胞或者记忆T细胞起重要作用。研究表明,自身免疫病如类风湿性关节炎、炎症性肠炎、脊柱炎、银屑病等患者的IL-7在全身或局部表达水平是升高的^[14]。研究发现,IL-7可调节

T 细胞相关受体表达来促进 Th1 和 Th17 细胞分化,进而导致干燥综合征发病的重要炎性因子如 IL-2、IL-17、IL-22 等分泌增加,而阻断 IL-7R 能让 Th1 和 Th17 细胞的活性降低,进而使相关炎性因子的表达也降低^[15]。在 SLE 小鼠模型实验中发现,IL-7 的表达随着成纤维网状细胞增殖而增加,同时促进小鼠自身反应性 T 细胞增殖及 SLE 疾病发展,即便是处于疾病的进展期,应用 IL-7R 拮抗剂仍可抑制小鼠自身反应性 T 细胞活性并遏制 SLE 进展^[16]。本研究通过大样本检测,证实了在 pSS 患者唇腺组织中腺泡上皮、导管上皮细胞均可表达 IL-7。另一方面,本研究还证实了 pSS 患者唇腺组织中腺泡/导管上皮细胞与浸润的淋巴细胞 IL-7 的表达间存在明显的相关性,推测在 pSS 发病过程中,唇腺的萎缩、淋巴细胞的浸润,两者可能存在相互影响,形成一个循环,不断加剧腺体的萎缩。学者 Hinrichs 等^[17]也证实 IL-7 介导了免疫病理发生。

研究发现,IL-7 通过 IL-7-STAT5 和 IL-7/NFATc1 两个通路在 T 淋巴细胞的活化增殖过程起重要作用,也就是 IL-7 通过 TCR(T 细胞抗原受体)通路激活、增殖、分化、动态平衡及免疫功能起作用^[1]。Nguyen 等^[18]认为,IL-7 对维持免疫系统稳定起着关键作用,通过 IL-7 对免疫系统调节影响人体健康及寿命。IL-7 通过提高 Th1 细胞反应,以及 IFN- γ /CXCR3 介导的淋巴细胞向靶器官的浸润,以及 pSS 唇腺表型的发生^[19]。本研究发现,在 pSS 患者唇腺组织中 IL-7 强度明显增强,提示 IL-7 促进淋巴细胞在唇腺组织中的浸润。利用 IL-7R α 单克隆抗体,能有效的阻止记忆 T 细胞的反应,实现对自身免疫性疾病的治疗^[19]。因此,本研究在 pSS 唇腺组织中发现 IL-7 的高表达,为临床运用 IL-7 受体阻滞剂治疗 pSS 患者,缓解其唇腺腺体的萎缩提供了证据。

ANA 常用于自身免疫性疾病的诊断,是一类重要的血清学标志物。补体 C3 在 pSS 在发生、发展中起重要作用,研究者发现 C3 在 pSS 患者唇腺中表达量明显高于正常组,而 C4 却低于正常组^[20]。CRP 为非特异性炎症因子,在多种自身免疫性疾病 SLE、感染性疾病及血液系统性疾病等中均发挥着重要作用,常常作为协助疾病诊断、监测疾病活动度及判断疾病预后的重要指标之一。目前研究发现 pSS 患者外周血清 IgG 水平明显高于健康者,表明患者外周血存在不正常的免疫反应^[20]。本实验结果却未发现,pSS 患者唇腺组织的 IL-7 阳性细胞数与 pSS 活

动程度密切相关的其他临床指标 ANA、补体 C3 和 C4、CRP、IgG 参数间存在相关性,可能与两者所介导的炎症不同阶段有关,也可能需要再加大样本量进一步验证。另外,后续实验将进一步结合患者血清中 IL-7 表达情况及阻断 IL-7 受体等实验,进一步寻找其与临床参数关联及其在疾病发病机制中的作用。

综上所述,本研究结果提示 IL-7 是参与 pSS 发生、发展中一个重要的细胞因子,可作为 pSS 唇腺干预一个新的治疗靶点,为 pSS 诊治提供新的策略和依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 感谢汕头大学医学院病理生理教研室张国红副教授对本实验的指导

参 考 文 献

- [1] Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta - analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11):1983-1989. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205375.
- [2] Nocturne G, Maritte X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(3): 133-145. DOI: 10.1038/nrrheum.2018.1.
- [3] Pontarini E, Lucchesi D, Bombardieri M. Current views on the pathogenesis of Sjögren's syndrome [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2):215-221. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000473.
- [4] Niu N, Qin X. New insights into IL-7 signaling pathways during early and late T cell development [J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(3):187-189. DOI: 10.1038/cmi.2013.11.
- [5] Badot V, Luijten RK, van Roon JA, et al. Serum soluble interleukin 7 receptor is strongly associated with lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(3): 453-456. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202364.
- [6] Wang XS, Li BZ, Hu LF, et al. Perspectives of the relationship between IL-7 and autoimmune diseases [J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(12):1703-1709. DOI: 10.1007/s10067-013-2360-x.
- [7] Virone A, Pascaud J, Rivière E, et al. IL-7 in primary sjögren syndrome (pSS) is secreted by salivary gland epithelial cells after IFN stimulation and is associated with B-cell activation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(suppl 1): A9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-EWRR2018.17.
- [8] Hillen MR, Blokland SLM, Risselada AP, et al. High soluble IL-7 receptor expression in Sjögren's syndrome identifies patients with increased immunopathology and dryness [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9):1735-1736. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209236.
- [9] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a

- data - driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4):475-487. DOI: 10.1002/acr.21591.
- [10] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9):2613-2620. DOI:10.1002/art.38690.
- [11] Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients [J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 145(6):862-870. DOI:10.1093/ajcp/aqw076.
- [12] Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(10):931-939. DOI: 10.1056/NEJMcp1702514.
- [13] Bikker A, van Woerkom JM, Kruize AA, et al. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome correlates with increased inflammation [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4):969-977. DOI: 10.1002/art.27318.
- [14] Jin JO, Shinohara Y, Yu Q. Innate Immune Signaling Induces Interleukin - 7 Production from Salivary Gland Cells and Accelerates the Development of Primary Sjögren's Syndrome in a Mouse Model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77605. DOI: 10.1371/journal.pone.0077605.
- [15] Bikker A, Moret FM, Kruize AA, et al. IL-7 drives Th1 and Th17 cytokine production in patients with primary SS despite an increase in CD4 T cells lacking the IL-7R α [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(6):996-1005. DOI: 10.1093/rheumatology/ker448.
- [16] Gonzalez-Quintial R, Lawson BR, Scatizzi JC, et al. Systemic autoimmunity and lymphoproliferation are associated with excess IL-7 and inhibited by IL-7R α blockade [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27528. DOI:10.1371/journal.pone.0027528.
- [17] Hinrichs AC, van Roon JAG. Do IL-7R+ innate cells orchestrate autoimmune pathology [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(11):640-642. DOI:10.1038/s41584-019-0297-4.
- [18] Nguyen V, Mendelsohn A, Larrick JW. Interleukin - 7 and Immunosenescence [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017:4807853. DOI:10.1155/2017/4807853.
- [19] Jin JO, Kawai T, Cha S, Yu Q. Interleukin-7 enhances the Th1 response to promote the development of Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy in mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(8):2132-2142. DOI:10.1002/art.38007.
- [20] Sun W, Zhang N, Zhang Y, et al. Immunophenotypes and clinical features of lymphocytes in the labial gland of primary Sjögren's syndrome patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(9):e22585. DOI:10.1002/jcla.22585.

(收稿日期:2020-05-12)

(本文编辑:王嫚)