DOI:10.16016/j.2097-0927.202403115

原发性干燥综合征患者唾液胱抑素 D 水平与唾液腺损伤的相关性分析

王 静[1],李 飞[2],黄 毅[2],莫凌菲[1],李汉超[1],潘 盈[1],冯秀媛[1],刘新毅[1],李园园[1] 710061 西安,西安交通大学第一附属医院风湿免疫科[1];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)生物医学分析测试中心[2]

[**摘要**] **目的** 探讨原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)患者唾液胱抑素 D 水平与唾液腺损伤的相关性。**方法** 纳入 2022 年 9 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日就诊于西安交通大学第一附属医院风湿免疫科 pSS 组患者 51 例及年龄、性别匹配的来院健康体检对照组人员 51 例。检测唾液中胱抑素 D 水平,采用独立样本 *t* 检验评估两组胱抑素 D 水平的差异,采用 Pearson 相关性检验评估 pSS 组胱抑素 D 与临床指标的关系。**结果** pSS 组唾液中胱抑素 D 水平明显低于对照组(206.55±108.11 *vs* 374.32±172.24 pg/mL,$P<0.01$)。pSS 患者胱抑素 D 水平与其静态唾液流率($r=0.433$,$P=0.002$)及动态唾液流率($r=0.363$,$P=0.009$)呈正相关。高唾液腺超声检查评分的 pSS 患者唾液胱抑素 D 水平明显低于低评分患者(腮腺:160.75±85.56 *vs* 290.53±95.17 pg/mL,$P<0.01$;颌下腺:157.76±87.59 *vs* 276.25±97.06 pg/mL, $P<0.01$)。pSS 患者胱抑素 D 水平与外周血 IL-6 水平($r=-0.453$,$P=0.001$)及 $CD4^+$T 细胞计数($r=-0.396$, $P=0.005$)呈负相关。**结论** pSS 患者唾液胱抑素 D 水平可作为反映唾液腺损伤的指标。

[**关键词**] 原发性干燥综合征;胱抑素 D;唾液腺流率;唾液腺超声
[**中图法分类号**] R442.8;R446.19; R781.7 [**文献标志码**] A

Correlation between salivary cystatin D level and salivary gland injury in patients with primary Sjögren syndrome

WANG Jing[1], LI Fei[2], HUANG Yi[2], MO Lingfei[1], LI Hanchao[1], PAN Ying[1], FENG Xiuyuan[1], LIU Xinyi[1], LI Yuanyuan[1] [1]Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi Province, 710061; [2]Biomedical Analysis Center, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between salivary cystatin D level and salivary gland injury in patients with primary Sjögren syndrome (pSS). **Methods** A total of 51 pSS patients admitted in the Department of Rheumatology and Immunology of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from September 1, 2022 to June 30, 2023, and 51 age- and gender-matched healthy individuals who took physical examination in the hospital during same period were enrolled in the study. The level of salivary cystatin D was detected, and the difference in the level between the 2 groups was compared using an independent-samples *t* test. Pearson correlation analysis was applied to analyze the correlation between salivary cystatin D and clinical parameters in the patients. **Results** The pSS patients had significantly lower cystatin D level than the healthy controls (206.55±108.11 *vs* 374.32±172.24 pg/mL, $P<0.01$). The cystatin D level in the pSS patients was positively correlated with both static ($r=0.433$, $P=0.002$) and dynamic salivary flow rates ($r=0.363$, $P=0.009$). The patients with higher score of salivary gland ultrasonography

[**基金项目**] 陕西省自然科学基础研究计划面上项目(2023-JC-YB-754)
[**通信作者**] 李园园, E-mail: wudui220@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

(SGUS) had obviously lower cystatin D than those with lower SGUS score (parotid gland: 160.75±85.56 *vs* 290.53±95.17 pg/mL, $P<0.01$; submandibular gland: 157.76±87.59 *vs* 276.25±97.06 pg/mL, $P<0.01$). The cystatin D level was also negatively correlated with peripheral blood IL-6 level ($r=-0.453$, $P=0.001$) and $CD4^+$ T cell count ($r=-0.396$, $P=0.005$) in the pSS patients. **Conclusion** Salivary cystatin D level can be used as an indicator of salivary gland damage for pSS patients.

[**Key words**] primary Sjögren syndrome; cystatin D; salivary flow rate; salivary gland ultrasonography

Supported by the General Project of Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2023-JC-YB-754). Corresponding author: LI Yuanyuan, E-mail: wudui220@163.com

原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)是一种以唾液腺、泪腺等外分泌腺被淋巴细胞、单核细胞浸润,从而导致口干、眼干为主要症状的系统性自身免疫性疾病[1]。2019 年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)推荐使用干燥综合征疾病活动指数(Sjögren's syndrome disease activity index,ESSDAI)和干燥综合征患者报告指数(Sjögren's syndrome patient reported index, ESSPRI)评估疾病状态[2]。虽然上述 2 个评分系统在 pSS 临床诊治及研究中被广泛应用,但其更注重患者的全面评估,而非对外分泌腺体功能障碍的评判。大约 70%的 pSS 患者以口眼干为首要就诊原因,其腺体损伤程度也决定其治疗方案的选取[3]。目前对腺体功能的评估主要以患者主观感受、唾液流率、腺体超声及活检等为主,但由于缺乏客观指标、变异性大或有创性等原因临床应用欠佳[4]。因此,探寻稳定且无创的生物标志物来协助诊断和评估 pSS 患者唾液腺损伤是未来发展的一个趋势。

胱抑素 D 是一种主要由唾液腺内皮细胞分泌的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可通过 NF-κB 途径参与炎症及免疫的调节[5]。由于胱抑素 D 主要存在于唾液和泪液中,因此可作为评判唾液腺和泪腺功能的重要生物标志物。本研究通过检测 pSS 患者唾液中胱抑素 D 的水平,并分析其与临床指标的关系,从而评估胱抑素 D 反映 pSS 唾液腺损伤的能力。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入自 2022 年 9 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日就诊于西安交通大学第一附属医院风湿免疫科的 pSS 组患者 51 例。纳入标准:①符合 2016 年 ACR/EULAR 原发性干燥综合征分类标准;②年龄超过 18 岁。排除标准:①合并糖尿病、甲状腺疾病、接受头面颈部放疗等可能引起口干的系统性疾病;②合并口腔感染、唾液腺导管梗阻等唾液分泌减少的口腔疾病;③服用抗胆碱能类、抗焦虑抑郁类等导致唾液分泌减少的药物。同期采用个案控制匹配法纳入年龄、性别匹配的来院健康体检对照组人员 51 例。所有研究对象在参与研究前签订知情同意书,且本研究通过西安交通大学第一附属医院伦理委员会审核批准(2022-63)。

1.2 研究方法

采集患者病史资料,包括年龄、性别、病程、用药、ESSDAI 及 ESSPRI 评分,静态唾液流率,动态唾液流率,唾液腺超声评分,实验室检测指标(抗-SSA/Ro52、抗-SSA/Ro60、抗 SSB、RF、CRP、IL-6、ESR、IgG、补体 C3、补体 C4、免疫细胞计数)。测定患者唾液胱抑素 D 水平,评估胱抑素 D 水平与临床指标的相关性。

1.3 唾液收集及胱抑素 D 检测

对 pSS 患者及正常对照人员进行静态唾液流率、动态唾液流率测定,要求测定前 4 h 内禁饮食,采集唾液前 10 min 用清水漱口。先让受试者舌尖抵住上颚收集唾液 10 min,然后用 2%柠檬酸每间隔 1 min 滴于舌背前部 2 滴,共 4 次,再次收集唾液 10 min。测定 2 次收集的唾液体积,并分别计算唾液流率(mL/min)=唾液体积(mL)/收集时间(min)。将未刺激状态下收集的唾液在 4 ℃下 10 000×*g* 离心 10 min,取离心后的上清,采用人胱抑素 D 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(Thermo Fisher Scientific 公司)检测唾液中胱抑素 D 水平,所有检测操作步骤按照说明书进行。

1.4 唾液腺超声检查(salivary gland ultrasonography, SGUS)及评分

采用 Philips EPIQ 5 超声诊断仪对双侧腮腺、颌下腺进行超声检查。基于 Fidelix 简化评分系统,按 0~4 分进行评分:0 分为正常实质;1 分为轻度不均匀;2 分为多发直径<2 mm 的低回声带;3 分为多发直径为 2~6 mm 的低回声带;4 分为多发直径>6 mm 的低回声带或弥漫性萎缩表现。SGUS 评分≥2 分被认为是病理改变。

1.5　统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。采用 Shapiro-Wilk 和 Levene 检验分别检测计量资料的正态性及方差齐性,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。相关性采用 Pearson 相关性检验。计数资料以例(%)表示,采用卡方检验或 Fisher 精确检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　人口学及基线特征

本研究纳入 pSS 组 51 例,对照组 51 例,人口学资料及基线特征见表 1。pSS 组年龄、性别与对照组比较无统计学差异,但静态唾液流率及动态唾液流率明显低于对照组($P<0.01$)。

表 1　人口学及基线特征[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

评价指标	对照组(n=51)	pSS 组(n=51)	t 或χ^2 值	P 值
年龄/岁	45.55±10.85	47.12±10.92	0.728	0.469
女性	47(92.16)	48(94.12)	0.153	1.000
病程/年	–	4.99±4.08	–	–
治疗药物				
糖皮质激素	–	13(25.49)	–	–
羟氯喹	–	45(88.24)	–	–
白芍总苷	–	47(92.16)		
艾拉莫德	–	17(33.33)	–	–
ESSDAI 评分	–	5.15±2.41	–	–
ESSPRI 评分	–	5.39±2.60	–	–
静态唾液流率/(mL/min)	0.72±0.28	0.11±0.06	15.40	<0.01
动态唾液流率/(mL/min)	1.42±0.33	0.57±0.31	13.15	<0.01
腮腺 SGUS≥2 分	0	33(64.71)	–	–
颌下腺 SGUS≥2 分	0	30(58.82)	–	–
抗-SSA/Ro52	0	37(72.55)	–	–
抗-SSA/Ro60	0	33(64.71)	–	–
抗-SSB	0	24(47.06)	–	–
RF 阳性	0	16(31.37)	–	–
IgG/(g/L)	–	18.73±8.94	–	–
ESR/(mm/h)	–	29.17±18.36	–	–
CRP/(mg/L)	–	15.31±6.08	–	–
IL-6/(pg/mL)	–	7.53±3.12	–	–
补体 C3/(g/L)	–	0.91±0.18		
补体 C4/(g/L)	–	0.20±0.05		
淋巴细胞计数/(个/μL)	–	1 213.27±606.26		
NK 细胞计数/(个/μL)	–	115.20±79.96		
B 细胞计数/(个/μL)	–	160.79±117.39		
$CD4^+$ T 细胞计数/(个/μL)	–	355.83±148.90		
$CD8^+$ T 细胞计数/(个/μL)	–	418.71±181.61		
单核细胞计数/(个/μL)	–	312.40±131.92		
中性粒细胞计数/(个/μL)	–	2 860.12±1 481.70		

2.2　pSS 患者唾液胱抑素 D 水平降低

ELISA 法检测未刺激状态下收集的唾液中胱抑素 D 水平,发现 pSS 组唾液胱抑素 D 水平明显低于对照组($P<0.01$),见图 1。

2.3　唾液胱抑素 D 水平与 pSS 患者唾液流率呈正相关

在 pSS 组中,分析唾液胱抑素 D 水平与唾液流率的关系,发现胱抑素 D 水平与静态唾液流率($r=0.433$, $P=0.002$)及动态唾液流率($r=0.363$, $P=0.009$)均呈正相关,见图 2。

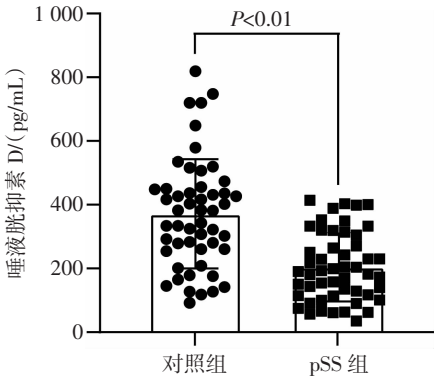


图 1　pSS 组和对照组唾液中胱抑素 D 水平比较

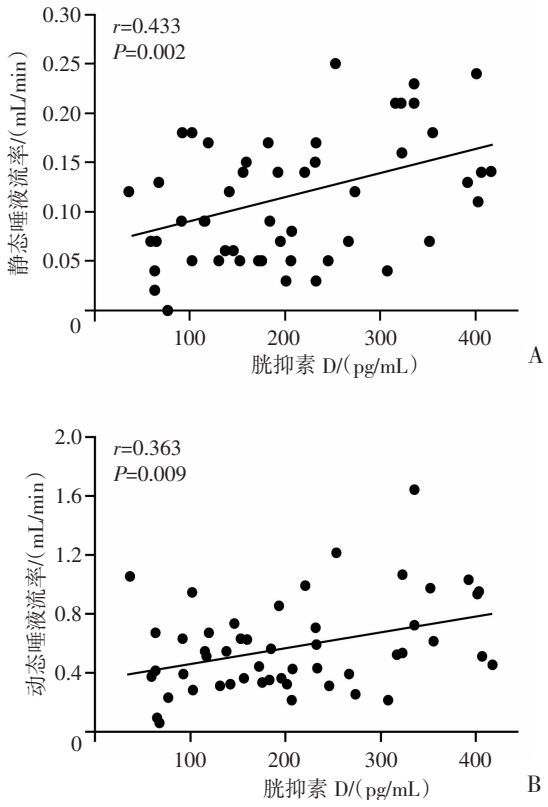


图 2　唾液胱抑素 D 水平与 pSS 患者静态唾液流率(A)及动态唾液流率(B)的相关性分析

2.4 不同唾液腺超声评分患者唾液胱抑素 D 水平的比较

按照唾液腺超声检查评分对 pSS 患者进行分组,可分为腮腺 SGUS 评分≥2 分的 33 例(高评分组)及评分<2 分的 18 例(低评分组);颌下腺 SGUS 评分≥2 分的 30 例(高评分组)及评分<2 分的 21 例(低评分组)。对比两组患者唾液胱抑素 D 水平,发现无论腮腺还是颌下腺,高评分组患者胱抑素 D 的水平明显低于低评分组患者($P<0.01$),见图 3。

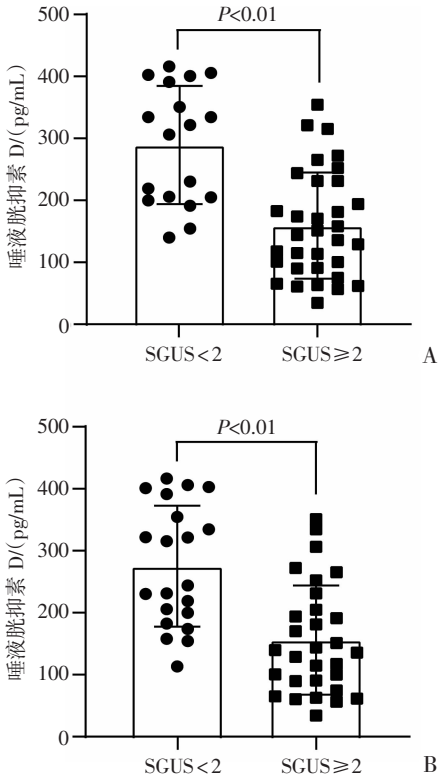


图 3 pSS 患者不同腮腺超声评分(A)及颌下腺超声评分(B)组间唾液胱抑素 D 水平的比较

2.5 pSS 患者唾液胱抑素 D 水平与临床指标的相关性

分析 pSS 患者唾液中胱抑素 D 水平与临床指标的相关性,发现胱抑素 D 水平与血清 IL-6 水平($r=-0.453$, $P=0.001$)及 $CD4^+$ T 细胞计数($r=-0.396$, $P=0.005$)呈负相关,与 ESSDAI 评分、ESSPRI 评分及其他临床指标均无相关性,见表 2。

表 2 pSS 患者唾液胱抑素 D 与临床指标的相关性

临床指标	r 值	P 值
ESSDAI 评分	0.138	0.343
ESSPRI 评分	−0.014	0.922
RF	0.107	0.574
ESR	−0.226	0.112
CRP	−0.121	0.477
IL-6	−0.453	0.001
IgG	0.214	0.140
补体 C3	−0.064	0.736
补体 C4	0.014	0.922
淋巴细胞计数	0.167	0.324
NK 细胞计数	0.155	0.359
B 细胞计数	−0.159	0.346
$CD4^+$ T 细胞计数	−0.396	0.005
$CD8^+$ T 细胞计数	−0.275	0.055
单核细胞计数	0.115	0.431
中性粒细胞计数	−0.041	0.808

3 讨论

原发性干燥综合征作为主要影响唾液腺、泪腺的慢性风湿免疫性疾病,在我国中老年妇女中有较高的患病率。近年来通过对特异性抗体检测及唇腺活检的开展、生物制剂的广泛使用等,有效提高了疾病的诊断及治疗,但是在临床工作中仍缺乏能够无创、简单地反映唾液腺受损情况的指标[6-7]。

唾液作为由水、电解质、酶类和蛋白质等组成的复杂液体,具有润滑、缓冲、清洁、抗微生物、消化等多种功能,是人体口腔免疫防御系统的重要组成部分之一。唾液的保护作用与其有效成分、流量、流速有密切联系,唾液功能失调会导致严重的口腔软硬组织疾患。通过对唾液蛋白质组学研究发现,唾液中的某些蛋白可作为诊断和评估炎症、肿瘤及系统性疾病的生物标志物[8]。研究表明,pSS 患者在唾液流率、唾液腺超声尚未有明显变化的病程早期已经有唾液成分的改变,所以有效的唾液生物标志物用于疾病早期的诊断评估可能更有意义[9]。而近年来对 pSS 患者的唾液中蛋白研究表明,唾液中 β2-微球蛋白、IL-6、TNF-α 等可在一定程度上协助 pSS 诊断或评估器官损伤程度,且由于唾液获取方便,更有利于对腺体损伤的监测[9-10]。

胱抑素 D 主要在腮腺、下颌下腺和舌下腺的腺泡细胞中表达分泌,而在其他组织器官不表达或微量表达,因此作为评估唾液腺损伤的标志物具有一定的组织特异性[11]。胱抑素 D 在腺泡细胞中的表达调控机制尚不明确,但在结肠癌中研究表明其可能受到维生素 D 及 p53 信号通路的调节[12-13]。生理状态下,胱抑素 D 能够和参与口腔防御的抗菌小蛋白结合,共同抵抗病毒对腺体的入侵,从而抑制由于病毒抗原表位模

拟所诱发的腺体自身免疫反应[5]。此外,胱抑素 D 能够抑制组织蛋白酶 B、H、L 和 S 活性,从而抑制组织蛋白酶介导的腺体纤维化进程[14-15]。而当 pSS 腺体被破坏后,腺泡细胞表达及分泌胱抑素 D 水平降低,从而导致其不能发挥保护作用。除了参与唾液腺功能外,胱抑素 D 也被发现能参与树突状细胞呈递抗原,诱导 TNF-α 及 IL-10 分泌,激活 IFN-γ 及诱导巨噬细胞激活产生一氧化氮等多种作用[16]。此外,胱抑素 D 还被作为评估系统性肥大细胞增多症、创伤性脑损伤等疾病的生物标志物[5, 17]。本研究发现在 pSS 病理状态下患者唾液中胱抑素 D 明显减少,且与唾液流率的降低、唾液腺超声评分升高有一定相关性,提示胱抑素 D 可作为评估唾液腺损伤的一项生物标志物。

研究表明,pSS 唾液腺中 T 细胞的浸润与腺体损伤密切相关,特别是 Th1 与 Th2 型的 $CD4^+$ T 比例失衡可能发挥了重要的致病作用。Th1 细胞分泌的多种细胞因子,如 IFN-γ、IL-17 和 IL-21,可直接诱导唾液腺慢性炎症及组织损伤,还可通过激活 B 细胞,参与自身抗体产生,Th2 细胞产生的细胞因子在疾病早期发挥重要作用,激活多种免疫细胞[18-19]。本研究对唾液胱抑素 D 与 pSS 患者临床指标的相关性分析发现,胱抑素 D 的水平与 $CD4^+$ T 细胞计数呈负相关,与炎症因子 IL-6 呈负相关,提示胱抑素 D 水平的降低可能与免疫炎症导致的唾液腺损伤有关,但还需要进一步实验证实。

综上所述,唾液中胱抑素 D 水平可反映 pSS 患者唾液腺损伤程度,可作为诊断或评估疾病的新指标。但由于纳入样本数偏少,没有评估非 pSS 口干患者唾液中胱抑素 D 水平,使得本研究存在一定局限性,还需要进一步完善。

参考文献:

[1] BEYDON M, MCCOY S, NGUYEN Y, *et al*. Epidemiology of Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(3): 158-169. DOI: 10.1038/s41584-023-01057-6.

[2] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, BOMBARDIERI S, *et al*. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 3-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.

[3] QIN B D, WANG J Q, YANG Z X, *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.

[4] JUNG J Y, KIM J W, KIM H A, *et al*. Salivary biomarkers in patients with Sjögren's syndrome—a systematic review [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12903. DOI: 10.3390/ijms222312903.

[5] SERRAO S, CONTINI C, GUADALUPI G, *et al*. Salivary cystatin D interactome in patients with systemic mastocytosis: an exploratory study[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14613. DOI: 10.3390/ijms241914613.

[6] 刘羽璇, 魏华. 与干燥综合征相关的新型抗体研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(7): 493-496. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20211124-00477.
LIU Y X, WEI H. Research progress of new antibodies related to Sjogren's syndrome[J]. Chin J Rheumatol, 2022, 26(7): 493-496. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20211124-00477.

[7] 王小宇, 吴红, 王勇, 等. 抗水通道蛋白抗体 1 和 5 在原发性干燥综合征的诊断价值[J]. 陆军军医大学学报, 2023, 45(8): 835-841. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202208201.
WANG X Y, WU H, WANG Y, *et al*. Diagnostic value of aquaporin 1 and 5 antibodies in primary Sjögren's syndrome [J]. J Army Med Univ, 2023, 45(8): 835-841. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202208201.

[8] NONAKA T, WONG D T W. Saliva diagnostics[J]. Annu Rev Anal Chem, 2022, 15(1): 107-121. DOI: 10.1146/annurev-anchem-061020-123959.

[9] AQRAWI L A, GALTUNG H K, GUERREIRO E M, *et al*. Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 181. DOI: 10.1186/s13075-019-1961-4.

[10] HYNNE H, AQRAWI L A, JENSEN J L, *et al*. Proteomic profiling of saliva and tears in radiated head and neck cancer patients as compared to primary Sjögren's syndrome patients [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3714. DOI: 10.3390/ijms23073714.

[11] FREIJE J P, BALBÍN M, ABRAHAMSON M, *et al*. Human cystatin D. cDNA cloning, characterization of the *Escherichia coli* expressed inhibitor, and identification of the native protein in saliva[J]. J Biol Chem, 1993, 268(21): 15737-15744.

[12] HÜNTEN S, HERMEKING H. p53 directly activates cystatin D/CST5 to mediate mesenchymal-epithelial transition: a possible link to tumor suppression by vitamin D3[J]. Oncotarget, 2015, 6(18): 15842-15856. DOI: 10.18632/oncotarget.4683.

[13] FERRER-MAYORGA G, ALVAREZ-DÍAZ S, VALLE N, *et al*. Cystatin D locates in the nucleus at sites of active transcription and modulates gene and protein expression[J]. J Biol Chem, 2015, 290(44): 26533-26548. DOI: 10.1074/jbc.M115.660175.

[14] FUJITA-YOSHIGAKI J, YOKOYAMA M, KATSUMATA-KATO O. Switching of cargo sorting from the constitutive to regulated secretory pathway by the addition of cystatin D sequence in salivary acinar cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 319(1): G74-G86. DOI: 10.1152/ajpgi.00103.2020.

[15] DENCKER M, TANHA, KARLSSON M K, *et al*. Cystatin B, cathepsin L and D related to surrogate markers for cardiovascular disease in children[J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187494. DOI: 10.1371/journal.pone.0187494.

[16] DAS N C, GUPTA P S S, PANDA S K, *et al*. Reverse vaccinology assisted design of a novel multi-epitope vaccine to target *Wuchereria bancrofti* cystatin: an immunoinformatics approach[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 115: 109639. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109639.

[17] HILL L J, PIETRO V D, HAZELDINE J, *et al*. Cystatin D (CST5): an ultra-early inflammatory biomarker of traumatic brain injury[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5002. DOI: 10.1038/s41598-017-04722-5.

[18] 何思慧, 张剑勇, 贾二涛. 原发性干燥综合征炎症发病机制[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2679-2683, 2689. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.12.037.
HE S H, ZHANG J Y, JIA E T. Inflammatory pathogenesis of primary Sjögren's syndrome[J]. Chin J Immunol, 2023, 39(12): 2679-2683, 2689. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.12.037.

[19] 赵星星, 刘杨, 郝慧琴. 辅助性T细胞17与调节性T细胞在干燥综合征发病机制中的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2023, 27(7): 491-496. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20221201-00489.
ZHAO X X, LIU Y, HAO H Q. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in the pathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. Chin J Rheumatol, 2023, 27(7): 491-496. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20221201-00489.

(**收稿**:2024-03-28;**修回**:2024-06-11)

(编辑 刘秋池)