

· 临床论著 ·

白细胞介素-21在狼疮肾炎患者肾脏组织中的表达及意义

陈雅迪 赵铖 郑乐婷 尤欣 刘博 米存东 陈战瑞 雷玲

【摘要】 目的 研究狼疮肾炎(LN)患者肾脏组织中白细胞介素-21(IL-21)的表达特点,为探讨IL-21在LN中的作用提供重要的临床病理学证据。**方法** 采用免疫组化技术对40例LN患者及5例健康对照组肾脏组织中IL-21的表达水平进行检测,结合临床资料及肾脏病理进行相关分析。**结果** IL-21阳性细胞主要在肾小管间质中表达,在肾小球中无表达;LN肾脏组织中IL-21表达较正常对照组明显增多($P < 0.05$),且病变较严重的Ⅲ型、Ⅳ型LN尤为明显,Ⅲ型+Ⅳ型与Ⅰ型+Ⅱ型相比差异有统计学意义($P < 0.05$);IL-21在肾小管间质的表达水平随LN小管肾间质病变程度的加重而增强($r = 0.548, P < 0.01$);肾脏组织中IL-21表达与血肌酐、24 h尿蛋白定量、系统性红斑狼疮疾病活动指数、病理活动性指数、病理慢性指数呈正相关($r = 0.418, 0.326, 0.450, 0.518, 0.415, P$ 均 < 0.05),与血清补体C3无明显相关性($P > 0.05$)。**结论** LN肾脏组织中IL-21表达增加与肾脏病变程度和病理类型及肾损害密切相关,可作为判断LN活动及严重程度的指标,在LN发病机制中可能起重要作用。

【关键词】 狼疮肾炎; 白细胞介素-21; 免疫组织化学

The expression pattern and significance of IL-21 in patients' renal tissue with lupus nephritis CHEN Ya-di*, ZHAO Cheng, ZHENG Yue-ting, YOU Xin, LIU Bo, MI Cun-dong, CHEN Zhan-rui, LEI Ling.* Department of Rheumatology and Immunology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China
Corresponding author: ZHAO Cheng, Email: zhaochengx@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the role of IL-21 involved in the pathogenesis of SLE, expression pattern of IL-21 in the kidney tissue of patients suffered lupus nephritis (LN) was examined. **Methods** Renal tissues of 40 LN patients and 5 healthy people controls was collected and the expression pattern of IL-21 was detected by paraffin-section immunohistochemistry. The correlation of IL-21 with the clinic-pathological parameters and renal pathology was also assessed. **Results** Naturally, staining for IL-21 was mainly observed in renal interstitium, but not in the glomerulus. In the tissue of lupus nephritis, the expression of IL-21 was significantly higher ($P < 0.05$) than that in the healthy control, especially in the type III and type IV LN. There was statistical significance ($P < 0.05$) between type IV LN and other non-type IV LN. The increased percentage of IL-21 in renal interstitium was highly related to the disease severity of tubulointerstitial damage ($r = 0.548, P < 0.01$). IL-21 was positively correlated with the level of serum creatinine (Scr), 24 hour urinary protein (24 h UP), SLE disease activity index (SLEDAI) points, the scores of activity index (AI) and the score of chronic index (CI) ($P < 0.05$ for each). Otherwise, there was no correlation between IL-21 and level of serum C3 ($P > 0.05$). **Conclusions** Our results demonstrate that IL-21 expression was increased abnormally in renal tissue of LN, which was associated with the severity of injury and types of renal pathology and clinical index for renal damage. Therefore, IL-21 plays an important role in lupus nephritis pathogenesis. IL-21 would be recognized as a better predictor of LN activity and severity.

【Key words】 Lupus nephritis; Interleukin-21; Immunohistochemistry

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.07.089

基金项目:广西壮族自治区教育厅科研课题(201010LX049);广西研究生教育创新计划项目(2010105981002M178)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院风湿免疫科[陈雅迪(硕士研究生)、赵铖、郑乐婷、刘博、米存东、陈战瑞、雷玲];中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科(尤欣)

通讯作者:赵铖,Email:zhaochengx@163.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性的,多基因导致的自身免疫失调疾病。SLE表现为自身产生过多不同类型的抗体,攻击自身组织,导致全身多器官、多系统损害。目前,SLE的发病机制尚不清楚。IL-21是近年来新发现的I型细胞因子,研究表明它在自免疫性疾病,如SLE中发挥重要作用。IL-21主要是由活化的CD4⁺T细胞产生的一类

细胞因子,它可参与调节性T细胞、B细胞和NK细胞的增殖、分化和功能发生,在T细胞介导的体液免疫应答、B细胞分化为浆细胞以及自身抗体的产生中起至关重要的作用^[1]。在SLE患者和小鼠模型中,IL-21的表达异常升高。几乎全部SLE患者有肾组织学改变,累及肾脏时即为狼疮肾炎(lupus nephritis, LN),它已成为我国最常见的继发性肾炎,也是SLE主要的并发症和主要的死亡原因之一。目前,对IL-21在SLE中的研究大多集中在动物实验及血浆水平,IL-21在LN患者肾组织的表达分布情况及在肾脏损伤中的作用尚不清楚,我们应用免疫组织化学的方法,观察IL-21在人SLE肾组织中的表达及与肾脏病理损害、肾功能改变之间的关系,以进一步探讨IL-21在LN发病机制中的作用,并分析其临床意义。

资料与方法

一、一般资料

收集2011年6月至2012年6月在广西医科大学第一附属医院风湿免疫科住院的LN患者共40例(入选患者均符合ACR1997推荐的SLE分类标准,并有持续性蛋白尿 ≥ 0.5 g/d,镜下血尿、管型尿或肾功能衰退,肾脏活检病理确诊为LN),其中男4例,女36例,平均年龄(31.4 ± 10.1)岁,病程1个月~10年,平均病程为2.0年。按2003年国际肾脏病学会和肾脏病理学会(ISN/RPS)肾脏病理分型分为,I型3例,II型11例,III型5例,IV型13例,V型8例。SLE疾病活动度采用SLE疾病活动度指数(SLEDAI)评分标准判断^[2],均为活动期LN。初次诊断为LN及未使用过激素和免疫抑制剂治疗的患者14例,26例是在诱导方案治疗后复发的患者。除外合并其他结缔组织疾病、肿瘤疾病、严重外伤、严重感染及过敏性紫癜性肾炎、肝硬化性肾小球硬化症、乙型肝炎病毒相关性肾炎、糖尿病肾病、高血压肾病等继发性肾病。正常对照组5例,肾组织取自因车祸外伤等非疾病因素导致肾破裂肾切除患者(征得患者及家属同意),其中男1例,女4例,平均年龄(32.8 ± 12.4)岁,且无自身免疫性疾病及家族史,所有正常对照组经光镜及免疫荧光检查未见异常,与LN组在年龄、性别上具有可比性。

二、试剂与方法

1. 主要试剂:IL-21山羊抗人多克隆抗体(SC-17649)(购自美国Santa Cruz公司)、超敏即用型二步法(非生物素)免疫组化检测试剂盒PV-9003、内源性过氧化酶阻断剂、DAB显色剂(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。

2. 临床资料收集:收集患者入院时一般实验室检

查包括血、尿常规、肝肾功能;免疫学检查包括血免疫球蛋白、抗核抗体(ANA)、抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体、抗RNP抗体、抗SSA、抗SSB等抗体;与肾损害有关的临床指标如血肌酐(Scr),24h尿蛋白定量及全身活动性炎症反应指标如C反应蛋白、补体C3、SLEDAI。

3. 肾脏组织病理学检查资料的收集:所有患者均在超声引导下经皮肾活检,所取穿刺组织送我院病理科作常规光镜(HE、PAS、PASM及MASSON染色)、免疫荧光(IgA、IgG、IgM及C3、C4、C1q)和免疫组化染色及电镜检查,根据2003年ISN/RPS第3次修订的LN分类标准^[3]以确定病理组织学类型,并在光镜下用半定量法判定肾脏病理的活动指数(AI)、慢性指数(CI)及肾小管间质病变程度^[4]。

4. 免疫组化法检测肾组织中的IL-21:经皮肾穿刺活检取得肾组织,经固定、脱水、包埋、制成石蜡切片(厚为2 μ m),严格按照PV二步法免疫组化试剂盒进行操作:标本常规脱蜡水化,于EDTA抗原修复液(pH 9.0)中高压抗原修复2 min, PBS冲洗2 min \times 3次,切片滴加3% H₂O₂处理10 min以阻断内源性过氧化物酶活性, PBS冲洗2 min \times 3次,滴加稀释的(1:200)山羊抗人IL-21多克隆抗体,于湿盒内4 $^{\circ}$ C孵育过夜, PBS冲洗2 min \times 3次,滴加聚合物增强剂(试剂1)室温20 min, PBS冲洗2 min \times 3次,加二抗(HRP-多聚螯合物-抗山羊IgG,试剂2)室温孵育20 min, PBS冲洗2 min \times 3次, DAB显色,显微镜下观察并控制显色时间,棕黄色为阳性着色,流水冲洗终止显色,苏木素复染3 min,分色30 s,自来水充分冲洗返蓝,梯度乙醇脱水,透明和封片,镜检观察、摄像。PBS代替一抗稀释液作阴性对照,以肺癌和胃癌组织切片作为阳性对照,其余操作步骤相同。

5. 免疫组化半定量分析:在光学显微镜下观察结果,以胞质出现棕黄色颗粒着色为阳性细胞,且着色强度明显高于背景非特异性染色为标准分析。肾小管间质表达量计算:在高倍镜视野($\times 40$)下随机计算10个肾小管间质区域内表达IL-21的阳性细胞数量,然后取平均值,结果以细胞数/视野表示,即为该区域平均阳性细胞数。

三、统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件进行统计学处理,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, LN组与正常对照组肾脏组织中IL-21表达的比较采用 t 检验;各型LN间IL-21表达的比较采用单因素方差分析,再采用SNK法进行两两比较;LN肾组织中IL-21的表达与临床资料的相关分析采用Spearman秩相关,检验水准以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。因I型和III型LN病例数

较少,遂将 I 型和 II 型合并、III 型和 IV 型合并后再作统计学分析。

结 果

1. 不同病理分型的 LN 患者及正常对照组肾组织中 IL-21 的表达分析:IL-21 阳性表达呈棕黄色,胞质染色,散在分布于肾小管间质区,肾小球区未见表达。正常对照组中几乎无 IL-21 的表达或在肾小管上皮细胞胞质仅有极少量的着色。而各型 LN 中 IL-21 的表达明显增多,其中病理改变较重的 III 型、IV 型 LN 较病理改变较轻的 I 型、II 型 LN 增多,III 型 + IV 型 > V 型 > I 型 + II 型,与正常对照组相比表达量显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 III 型 + IV 型与 I 型 + II 型比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1,图 1。

表 1 各型 LN 肾组织和正常对照组中 IL-21 的表达
(平均阳性细胞数, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肾小管间质 IL-21
正常对照组	5	0.24 ± 0.11
LN 组	40	2.39 ± 0.92 ^a
I 型 + II 型	14	1.88 ± 0.57 ^a
III 型 + IV 型	18	2.76 ± 1.05 ^{ab}
V 型	8	2.43 ± 0.67 ^a

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与 I 型 + II 型比较,^b $P < 0.05$

2. 各型 LN 临床指标、病理积分的比较及与 IL-21 的表达的相关性分析:III 型 + IV 型 24 h 尿蛋白定量与 I 型 + II 型比较差异有统计学意义($P < 0.05$),III 型 + IV 型 AI 与 I 型 + II 型、V 型比较差异有统计学意义($P < 0.05$),III 型 + IV 型 CI 均值与 I 型 + II 型之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),各型 LN 患者 SLEDAI 评分、血清 C3、Scr 水平之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

经 Spearman 相关检验显示, LN 肾组织中 IL-21 的表达量与 SLEDAI 评分、Scr、24 h 尿蛋白定量、CI、AI 呈正相关($r = 0.418、0.326、0.450、0.518、0.415, P < 0.05$),与肾小管间质病变程度呈正相关($r = 0.548, P < 0.01$),与血清 C3 无明显相关($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 各型 LN 各临床指标以及病理积分的均值($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SLEDAI	Scr($\mu\text{mol/L}$)	24 h 尿蛋白定量(g)	C3(g/L)	AI	CI
I 型 + II 型	14	13.50 ± 6.14	72.29 ± 49.19	0.97 ± 0.86	0.52 ± 0.21	1.36 ± 0.93	0.39 ± 0.63
III 型 + IV 型	18	17.78 ± 6.29	109.22 ± 62.07	3.41 ± 2.77 ^a	0.39 ± 0.22	6.50 ± 3.09 ^a	2.28 ± 1.36 ^a
V 型	8	16.00 ± 6.80	94.38 ± 28.95	1.90 ± 2.23	0.58 ± 0.28	4.00 ± 1.85 ^b	1.63 ± 1.92
合计	40	15.93 ± 6.47	93.33 ± 53.96	2.26 ± 2.39	0.47 ± 0.24	4.20 ± 3.23	1.49 ± 1.53

注:SLEDAI 为系统性红斑狼疮疾病活动度指数,Scr 为肌酐,C3 为补体 C3,AI 为活动指数,CI 为慢性指数。与 I 型 + II 型比较,^a $P < 0.05$;与 III 型 + IV 型比较,^b $P < 0.05$

表 3 LN 肾组织 IL-21 表达与临床、病理指标相关性分析

项目	SLEDAI	Scr	24 h 尿蛋白定量	C3	AI	CI
r 值	0.418	0.326	0.450	-0.111	0.518	0.415
P 值	0.007	0.040	0.004	0.495	0.001	0.008

注:SLEDAI 为系统性红斑狼疮疾病活动度指数,Scr 为肌酐,C3 为补体 C3,AI 为活动指数,CI 为慢性指数

讨 论

IL-21 是近年来发现的一个四螺旋簇的细胞因子,属于 I 型细胞因子家族,与 IL-2、IL-4、IL-15 具有高度同源性,主要由活化的 CD4⁺ T 细胞合成和分泌。IL-21 通过与其受体 IL-21R 结合而发挥生物学功能,能对 T 细胞、B 细胞、DC、NK 细胞等多种免疫细胞的多项功能进行调节,也可以调节成纤维细胞、上皮细胞等非免疫细胞,有着广泛的生物学效应。SLE 是复杂的多器官、多系统受损的自身免疫性疾病,体内存在多种免疫细胞的功能紊乱,B 细胞异常活化分化是其病理基础,而 B 细胞是 IL-21 的主要靶细胞,越来越多的研究表明^[5-7],IL-21 是 B 细胞分化的主要决定因子,诱导 B 细胞广泛的增殖、类别转换重组以及浆细胞的分化,进而分泌大量免疫球蛋白,加重机体异常免疫损伤。研究发现^[5,8],在发生狼疮的 BXSB 小鼠模型及 SLE 患者血浆中,IL-21 的水平明显升高,其在 SLE 发生发展、脏器损伤中发挥着关键的促进作用。

本组资料的各型 LN 肾组织中,均有不同程度的肾小球系膜细胞增生、血管周围中性粒细胞浸润、免疫复合物沉积、肾小球纤维化和硬化等多种病理改变,试验结果显示,IL-21 在 LN 肾组织的表达比正常肾组织增多,随病理改变加重而增加,特别是在较重的 III 型、IV 型 LN 患者中增多最为明显。狼疮活动时,活化 T 细胞产生的 IL-21,增强 B 细胞的增殖分化和分泌 IgG 的能力^[9],使 B 细胞处于高反应及自发性克隆激活状态,促使大量免疫复合物在肾小球沉积,并吸引大量的致炎细胞在肾组织局部释放炎症介质、活性氧等,加重肾脏免疫病理损伤;与相关研究中 Yaa/Il21r^{+/-} 狼疮小鼠模型的肾脏损伤的病理表现相似^[10]。而在 IL-21R 缺陷的 MRLlpr 小鼠模型其自发生发中心的形成、浆细胞聚

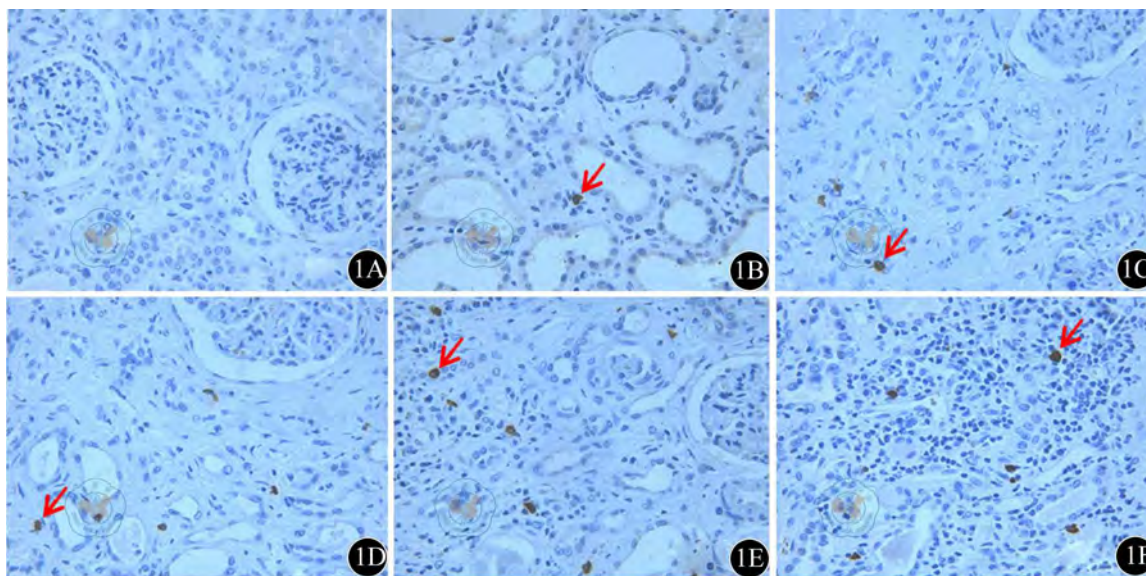


图1 IL-21在正常对照组及LN肾组织中的表达(免疫组化×400)。正常对照组(1A)中肾小球及肾小管间质中无IL-21表达; I型(1B)、II型(1C) LN肾小管间质有少量的IL-21表达(箭头); III型(1D)、IV型(1E)、V型(1F) LN肾小管间质中IL-21的表达增加

集缺乏,自身抗体滴度呈显著性降低,淋巴结肿大、脾大等狼疮样症状及肾脏损害减轻^[11],提示IL-21通过与其受体IL-21R结合在狼疮及肾脏病理损害机制中可能发挥重要作用。

肾小管间质病变(包括肾小管上皮细胞的变性、坏死、萎缩,间质炎症细胞浸润和纤维化等)可见于任何病理类型的狼疮性肾炎,但在IV型中尤为普遍且严重,现认为其损伤程度与肾功能乃至预后密切相关^[12]。IL-21是一个重要的炎症细胞因子,Li等^[13]的研究发现,IL-21可以显著地刺激T细胞激活、增殖及分泌高水平的促炎症因子(如TNF- α 、IFN- γ 、IL-2等),从而诱发类风湿关节炎;同时文献报道证实^[14],IL-21可以诱导炎症性肠病患者肠黏膜组织内成纤维母细胞表达高水平的基质金属蛋白酶(如MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9),这种酶能直接降解黏膜,促进消化道组织的破坏。本研究中,我们发现IL-21可在LN肾小管间质中高表达,而在肾小球中没有表达,可能与LN肾小球中无IL-21受体表达有关,Rankin等^[11]的研究发现在MRLlpr狼疮小鼠的肾小球无明显IL-21R表达,而主要表达于肾组织的血管及肾小球周围浸润的细胞;另外也可能与LN肾小球中无或极少CD4⁺T细胞浸润有关^[15]。LN小管间质病变程度与IL-21在肾小管或间质的表达水平显著相关,提示IL-21在狼疮性肾小管间质中可能具有相似的促炎症损伤作用,并且在肾小管间质局部病损中,可能发挥着重要作用,其作用机制有待进一步研究证实。

另外,我们通过相关性分析得出,LN肾组织IL-21表达量与24h尿蛋白定量、Scr、SLEDAI等诸多狼疮活

动性指标的变化呈正相关改变,且随LN病理改变类型加重而增加,表明IL-21与LN的肾脏损害程度及其临床活动密切相关,可作为临床判断LN活动和病情进展的一个重要指标。Herher等^[9]利用IL-21受体融合蛋白阻断IL-21,对MRL-Fas^{lar}狼疮易感鼠进行靶向治疗,可降低抗体滴度和总IgG水平,且小鼠肾脏受累减轻(包括蛋白尿、IgG沉积、肾小球基底膜厚度减少)、淋巴结肿大以及皮肤损害均有好转,提示IL-21拮抗剂对狼疮性肾炎有很好的治疗作用,并有可能成为其治疗的靶点。

本研究结果显示IL-21表达较少,可能的原因如下:(1)IL-21在LN肾组织中本身表达少,查阅相关国内外的文献,免疫组化显示IL-21R在MRLlpr小鼠模型肾脏的表达增加^[11],但阳性细胞数没有进行相关统计,且IL-21在LN肾脏组织中的表达相关研究未检索到,虽然本试验中IL-21阳性细胞在LN组织中的表达较少,但通过与正常对照组及临床、病理等指标进行相关统计学分析,LN肾组织中IL-21的升高具有一定的统计学意义。(2)IL-21主要由活化的CD4⁺T细胞分泌的细胞因子,细胞内无细胞因子前体储存,接受刺激后从激活基因开始至合成、分泌,刺激结束后细胞因子的产生随即停止;细胞因子具有免疫原性较弱,样品含量低,样品具有时效性等检测特点,同时,在标本制作及保存等过程中可能不可避免地出现抗原的部分丢失而导致阳性细胞数减少。(3)可能与组织特异性有关,IL-21在不同的组织表达量可能不同。如IL-21在原发性干燥综合征患者的唇腺组织中表达增多^[16],但在系统性硬化患者的皮肤中未检测到IL-21的表达^[17],IL-

21 在不同组织器官表达不尽相同,提示 IL-21 作用的复杂性及对靶器官的损害程度不同,可通过扩大样本量,原位杂交、免疫印迹等方法以进一步证实。

综上所述,对 LN 患者肾组织 IL-21 的检测可判断病变严重程度及临床活动情况,在 LN 的发病机制中可能起着重要作用,IL-21 的升高预示着肾脏受累的风险,并为靶向性治疗提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Chan OT, Madaio MP, Shlomchik MJ, et al. B cells are required for lupus nephritis in the polygenic, Fas-intact MRL model of systemic autoimmunity. *J Immunol*, 1999, 163:3592-3596.
- [2] Gladman D, Ibanez D, Urowitz W. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*, 2002, 29:288-291.
- [3] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15:241-250.
- [4] Katafuchi R, Kiyoshi Y, Uesugi N, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation. *Clin Nephrol*, 1998, 49:1-8.
- [5] Ozaki K, Spolski R, Ettinger R, et al. Regulation of B cell differentiation and plasma cell generation by IL-21, a novel inducer of Blimp-1 and Bcl-6. *J Immunol*, 2004, 173:5361-5371.
- [6] Ozaki K, Spolski R, Feng CG, et al. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science*, 2002, 298:1630-1634.
- [7] Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26:57-79.
- [8] Wong CK, Wong PT, Tam LS, et al. Elevated production of B cell chemokine CXCL13 is correlated with systemic lupus erythematosus disease activity. *J Clin Immunol*, 2010, 30:45-52.
- [9] Herber D, Brown TP, Liang S, et al. IL-21 has a pathogenic role in a lupus-prone mouse model and its blockade with IL-21R. Fc reduces disease progression. *J Immunol*, 2007, 178:3822-3830.
- [10] Bubier JA, Sproule TJ, Foreman O, et al. A critical role for IL-21 receptor signaling in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in BXS-B-Yaa mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106:1518-1523.
- [11] Rankin AL, Guay H, Herber D, et al. IL-21 receptor is required for the systemic accumulation of activated B and T lymphocytes in MRL/lpr/lpr/J Mice. *J Immunol*, 2012, 188:1656-1667.
- [12] Esdaile JM, Joseph L, Mackenzie T, et al. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biology. *Semin Arthritis Rheum*, 1993, 23:135-148.
- [13] Li J, Shen W, Kong K, et al. Interleukin-21 induces T-cell activation and proinflammatory cytokine secretion in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*, 2006, 64:515-522.
- [14] Monteleone G, Caruso R, Fina D, et al. Control of matrix metalloproteinase production in human intestinal fibroblasts by interleukin 21. *Gut*, 2006, 55:1774-1780.
- [15] Winchester R, Wiesendanger M, Zhang HZ, et al. Immunologic characteristics of intrarenal T cells: trafficking of expanded CD8⁺ T cell β -chain clonotypes in progressive lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2012, 64:1589-1600.
- [16] Kang KY, Kim HO, Kwok SK, et al. Impact of interleukin-21 in the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome: increased serum levels of interleukin-21 and its expression in the labial salivary glands. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13:R179.
- [17] Distler JH, Jungel A, Kowal-Bielecka O, et al. Expression of interleukin-21 receptor in epidermis from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52:856-864.

(收稿日期:2013-01-17)

(本文编辑:张志巍)

陈雅迪,赵钺,郑乐婷,等. 白细胞介素-21 在狼疮肾炎患者肾脏组织中的表达及意义[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(7):2813-2817.

中 华 临 床 医 师 杂 志