原发性干燥综合征发病机制概述

侯佳奇，薛鸾
（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院，上海 200437）

摘要： 原发性干燥综合征(primary Sjögren′s syndrome， pSS)是一种复杂的自身免疫性疾病，其发病机制至今仍未完全阐明。该病患者存在多种自身免疫反应异常，涉及上皮细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞及 NK 细胞的异常活化和免疫耐受异常等。遗传、神经内分泌因素亦在发病中起重要作用。深入研究其发病机制对靶向药物的研制、疾病的诊断均有重要意义。

关键词： 干燥综合征；自身免疫；发病机制

中图分类号： R392.32　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1001-2478(2019)01-0058-06

原发性干燥综合征(primary Sjögren′s syndrome， pSS)是一种主要累及外分泌腺的弥漫性结缔组织病。pSS 临床表现复杂，目前无诊断的金标准，临床和流行病学研究采用的是分类标准，且新的标准仍在不断被制定。出现这种局面的原因之一是大家尚未了解该病的本质，因此难以准确定义 pSS，而对疾病本质的了解有赖于对发病机制的深入探索。本文就目前对 pSS 发病机制的认识作一系统阐述。

1 上皮细胞异常活化

pSS 损害的主要靶细胞为上皮细胞，据此，有学者建议将 pSS 称为自身免疫性上皮炎[1]。上皮细胞在 pSS 发病中不仅是“受害者”，亦扮演“帮凶”角色，其主动参与自身免疫进程，为淋巴细胞的招募、生存、活化提供合适的微环境。

在病毒感染或Ⅰ型 IFN 的刺激下，唾液腺上皮细胞异常活化并分泌 CCL7、CCL9、CCL21、CCL22、CXCL10、CXCL12、CXCL13 等趋化因子[2]，促进淋巴细胞聚集及其在腺体导管周围灶性分布。

对募集而来的淋巴细胞，唾液腺上皮细胞还提供存活因子。后者可主动分泌 B 淋巴细胞活化因子(B-cell activating factor， BAFF)、IL-21、IL-7 等细胞因子，促进 B 淋巴细胞和 Tfh 的增殖活化[3]，有利于异位生发中心样结构的形成。

唾液腺上皮细胞还扮演 APC 的角色，其细胞表面表达 MHCⅡ类分子和 CD86、CD80 等共刺激分子，与 T 淋巴细胞表面的 CD28 相互作用，促进 T 淋巴细胞的活化[4]。近年来，也有研究观察到 pSS 患者唾液腺上皮细胞存在过度自噬，同时伴随核抗原 SSA 和 SSB 重分布于细胞质和胞内囊泡中的现象[5]，提示自噬可能增加胞内抗原向 MHCⅡ类分子的运输。

上皮细胞除主动提呈自身抗原，其凋亡亦是自身抗原释放的重要来源。最近的一项研究显示，增加小鼠上皮细胞凋亡水平可诱导 pSS 样自身免疫病的发生和抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体的生成[5]，提示上皮细胞凋亡可能是 pSS 自身免疫启动的重要因素。

由此上皮细胞在许多环节参与甚至主导自身免疫反应激活，但其持续异常的原因仍然未知。

2 B 淋巴细胞异常活化

2.1 Ⅰ型 IFN 病毒感染被认为是 pSS 重要的启动因素之一[6]，这一认识是和 pSS 患者普遍上调的Ⅰ型 IFN 通路有关的。已有证据显示 pSS 患者发病与 EB 病毒、巨细胞病毒、人 6 型疱疹病毒、人 1 型 T 淋巴细胞病毒、柯萨奇病毒等感染相关[7]。EB 病毒感染通过使上皮细胞凋亡促进 SSA 和 SSB 核糖核蛋白复合物的释放，EB 病毒编码的小 RNA(EBER)可和 SSB 形成复合物，通过外泌体分泌到细胞外并刺激 DC 的活化[8]。其结果是 DC 等固有免疫细胞释放Ⅰ型 IFN，后者刺激 BAFF 的自分

收稿日期： 2017-12-13
基金项目： 国家自然科学基金(81573925)；上海市科学技术委员会科研计划(14401972701)
作者简介： 侯佳奇(1989－)，男，硕士生，住院医师，主要从事干燥综合征诊治的研究
通信作者： 薛鸾(E-mail：xelco@163.com)

泌和旁分泌，进而刺激 B 淋巴细胞活化和自身抗体生成。pSS 患者血清自身抗体和免疫复合物反过来又能诱导Ⅰ型 IFN 的表达[9]，使得 B 淋巴细胞活化和Ⅰ型 IFN 的持续生成间形成正反馈。

Ⅰ型 IFN 信号被认为和 pSS 的病情严重程度正相关，包括更高的 ESSDAI 评分、增加的自身抗体浓度及高球蛋白血症[10]。最近的研究显示，唾液腺高表达 IFN 诱导基因的患者能被分组为Ⅰ型、Ⅱ型和混合型，Ⅱ型与更高的灶性指数和淋巴瘤风险有关[11]。

2.2 BAFF BAFF 是 B 淋巴细胞生存、成熟、增殖的关键细胞因子。BAFF 在 pSS 发病中起关键作用，其证据包括 pSS 患者血清和唾液腺中高于正常人群的 BAFF 水平[14]。pSS 患者过度分泌的Ⅰ型 IFN 可刺激唾液腺上皮细胞主动分泌 BAFF[15]。过表达 BAFF 的转基因小鼠表现出 SS 样疾病特征如涎腺淋巴细胞浸润，且与 WT 小鼠相比，发生淋巴瘤的风险明显提高[16]等。

因此，BAFF 也成为极具潜力的治疗靶点。采用抗 BAFF 单克隆抗体——贝利木单抗治疗 pSS 12 个月，可显著降低 ESSDAI 评分[17]，但也有数据分析发现，对贝利木单抗应答良好的患者，其外周血及唾液腺 NK 细胞的基线水平更低，而应答不良的患者，经治疗后其 NK 细胞数量反而增加[18]。该结果提示不同的细胞亚群在 pSS 发病中各有其重要的病理生理作用，也表明 pSS 发病机制的复杂性和个体间的差异性。

2.3 异位生发中心样结构 受累靶器官如唾液腺等可能是 pSS 产生自身抗体的主要部位，唾液腺可能存在适合自身抗体生成的微环境。生发中心是活化的 B 淋巴细胞进行体细胞高频突变、BCR 编辑、抗体亲和力成熟以及分化为浆细胞和记忆 B 细胞的场所。大约在(20～25)％的 pSS 患者病理组织中可观察到异位生发中心样结构的存在[19]。已有大量证据显示 Tfh 和 BAFF 与 pSS 发病有关，而两者的重要功能便是促进生发中心样结构的形成和 B 淋巴细胞的分化。研究者在唾液腺炎小鼠模型中发现，异位生发中心样结构的形成和 ANA 的生成相关[20]，提示异位生发中心样结构可在 pSS 损害的靶器官中维持自身免疫性 B 淋巴细胞的慢性活化，成为产生自身抗体的“工厂”。

2.4 抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体 血清中存在自身抗体是 pSS 作为自身免疫病的特征之一，其中抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体的存在已作为分类标准的条目之一。已知抗 SSA 抗体与抗原结合能形成免疫复合物，刺激 TLR 和 Fc 受体，促进Ⅰ型 IFN 的生成[21]。但是，此两种抗体在 pSS 发病中的其他作用尚未完全明了。大约 2/3 的 pSS 患者可检测出血清抗 SSA 抗体阳性，而只有约 1/3 的患者有血清抗 SSB 抗体阳性，且往往同时伴随有抗 SSA 抗体阳性。有研究显示机体对 SSA 抗原产生免疫反应的同时可诱导抗 SSB 抗体的生成[22]，该现象提示抗 SSB 抗体的形成可能由 SSA 抗原的表位扩展所致。

3 T 淋巴细胞异常活化

3.1 Th1 Th1 是参与 pSS 发病的主要 T 淋巴细胞之一。支持的证据包括 pSS 患者唾液腺中增加的 Th1 型细胞因子水平如 IFN-γ、TNF-α 等[23]。在一项 GWAS 中发现 *STAT4* 和 *IL-12* 基因多态性与 pSS 发病有关[24]。STAT4 是一种经典的能调控 Th1 分化的转录因子，而 IL-12 能促进 Th1、NK 细胞等分泌 IFN-γ。缺少 IFN-γ 或 IFN-γ 受体的 NOD 小鼠无法发展出 SS 样表现，而过表达 IL-12 的小鼠会形成 SS 样病变[25-26]，提示了 IL-12 和 IFN-γ 在 pSS 发病中的作用。

3.2 Th17 除了 Th1，pSS 患者唾液腺中也存在 Th17 和 IL-17[27] 的增加。最近一项研究分析了 pSS 患者外周血维甲酸相关孤核受体(RORγt)阳性和阴性的 $CD4^+CD161^+$ T 淋巴细胞水平，发现 $CD4^+CD161^+RORγt^+$ T 淋巴细胞(Th17)与抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体和高球蛋白血症相关，而 $CD4^+CD161^+RORγt^-$ T 淋巴细胞(非 Th17 炎性 T 淋巴细胞)则与疾病活动度相关[28]。值得注意的是，最近的一项数据显示 pSS 外周血 Th17 数量是减少的[29]，提示 Th17 可能存在组织重分布。在实验动物研究方面，采用唾液腺蛋白免疫诱导 WT 和 *IL-17A* 基因敲除 C57BL/6 小鼠(*IL-17*KO 小鼠)建立 SS 动物模型后，*IL-17*KO 小鼠并未发生 SS 样症状，但若将 Th17 过继转移给 *IL-17*KO 小鼠，则可发展出涎腺炎且唾液流率下降[30]，提示 Th17 在 pSS 发病中可能起到促炎作用。

3.3 Tfh Tfh 与 pSS 患者 B 淋巴细胞慢性活化之间存在紧密联系。Tfh 通过表达 CD154 和分泌 IL-4、IL-21 促进 B 淋巴细胞生存、增殖和分化。同时表达 CXCR5 的 Tfh 被 CXCL13 吸引移行至 B 淋

巴细胞区，维持生发中心样结构的形成。pSS 患者外周血和唾液腺中可检测到增加的 IL-21 和 Tfh，其水平和数量与 pSS 患者血清 IgG、RF、抗 SSB 抗体水平、ESSDAI 评分呈正相关[12-13]。

4　NK 细胞异常活化

NK 细胞是重要的固有免疫细胞，其在自身免疫病发病中的作用日渐受到关注。来自基因方面的研究支持 NK 细胞在 pSS 发病中的潜在作用。一项大型队列研究显示 *NCR3* 启动子基因多态性与 pSS 易感性相关[31]，而 *NCR3* 是编码 NK 细胞特异性活化受体(NKp30)的基因。NKp30 可调节 DC 和 NK 细胞的相互作用，促进两者分别分泌 IL-12 和 IFN-γ。在这项研究中，pSS 患者外周血 NK 细胞相比对照组表达更高水平的 NKp30，且分泌更多的 IFN-γ。除此之外，在 pSS 患者唇腺组织中也发现过多数量的 NK 细胞，并伴随周围腺上皮细胞表达 B7H6(NKp30 配体 1)[31]。

IL-22 是 IL-10 家族成员之一，由 Th17、γδT 细胞、NKT 细胞、固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell，ILC)等多种细胞分泌。与健康对照组相比，IL-22 mRNA 和蛋白水平在 pSS 患者唇腺组织中上调[32]，这些 IL-22 主要由 Th17 以及一种 NK 细胞亚型——NK22 细胞分泌[32]。IL-22 可诱导唾液腺中的成纤维细胞和上皮细胞分泌 CXCL13 和 CXCL12[33]，促进腺体中淋巴细胞浸润和生发中心样结构的形成。

5　免疫耐受异常

5.1　Treg　pSS 患者的唾液腺中存在增加的 Treg，其数量与唾液腺浸润的炎性细胞数量呈正比[34]，提示了 Treg 负向调控自身免疫应答的作用。研究显示，RNA 结合的自身抗原，如 SSB 抗原，经 DC 提呈，可导致 Treg 在胸腺内发生阳性选择[35]，从而形成对自身抗原的免疫耐受。该研究团队移除了模型鼠的 TCR 基因座，防止 Treg 发生阳性选择，结果模型鼠发展出自身免疫病表现，尤其累及肺部。但也有研究显示 pSS 患者的外周血 Treg 数量和功能似乎未受到影响[36]，提示 pSS 发病可能并非由系统性 Treg 功能缺陷所致。Treg 可能在不同程度上参与了 pSS 的发病，其明确的作用机制仍需要进一步研究。

6　其他因素

6.1　遗传因素　一些 HLAⅡ类基因位点被证明与 pSS 发病有关，且不同种族之间存在差异。第一个 pSS 的 GWAS 确认了 HLA-DRA、HLA-DQA1、HLA-DQB1 在白人中和 pSS 的相关性[24]。其次，一项 meta 分析比较了 1 166 例 pSS 患者和 6 470 例对照者，结果显示 HLA-DQA1＊05：01(白人)、HLA-DQB1＊02：01 和 HLA-DRB1＊03：01(白人，哥伦比亚和中国人群)与 pSS 易感性有关[37]。最近的一项研究又提示 HLA-DRB1＊08：03 和中国人群的 pSS 易感性有关[38]。另一项针对中国汉族人群的 GWAS 鉴别出 HLA-DRB1、HLA-DQA1、HLA-DPB1 与 pSS 发病有关[39]。除了 *HLA* 基因，不同种族的患者在临床表型上也有不同。一项收集了全球 5 个国家 8 310 例患者的大数据研究显示亚洲的发病人群女男比例最高，但干燥症状的发生率最低[40]。

遗传研究的相关发现也为发病机制的认识提供了很多重要线索。在 GWAS[24，39]研究中被鉴别出的 *IRF5*、*STAT4*、*IL-12A*、*TNFAIP3*、*BLK*、*CXCR5* 等基因提示 IFN 通路、B 淋巴细胞、Th1 异常活化在发病中的重要作用。另有研究发现 pSS 患者相比正常人群，拥有 3 条 X 染色体的个体人数增加，提示了 X 染色体基因在 pSS 发病中的作用[41]，或许可从非雌激素角度解释 pSS 患者所呈现的男女比例。

出生后基因表达的改变也和 pSS 发病相关，机制包括 DNA 甲基化、miRNA 和 lncRNA 失调、组蛋白修饰等。近期有研究发现 pSS 患者的小唾液腺全 DNA 低甲基化水平与组织淋巴细胞浸润有关，且可能与 *SSB* 基因过表达和自身抗原生成有关[42]。另一项全 DNA 甲基化研究则发现 $CD19^+$B 淋巴细胞的 IFN 诱导基因存在显著的低甲基化[43]。在 miRNA 方面，最近一项研究发现 pSS 患者的 $CD14^+$单核细胞的 TGF-β 信号通路缺陷与 miRNA 有关[44]，提示 miRNA 调控异常可能与 pSS 增加的炎症反应有关。另一项关于 lncRNA 表达谱的研究发现 pSS 患者的唇腺组织细胞中存在总共 1 243 种 lncRNA 的调控失常[45]。

6.2　神经内分泌因素　pSS 患者常存在明显的乏力、抑郁等全身表现，这些临床症状的原因仍不十分清楚，可能和下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能失调

有关。有研究显示，相比健康对照组，pSS 患者的促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质醇水平更低[46]。

pSS 的发病率女性明显高于男性，提示下丘脑-垂体-性腺轴在其中的作用。由于 pSS 的发病年龄常在女性绝经后，其发病可能和雌激素不足有关。一种雌激素缺陷小鼠可发展为 SS 样疾病，表现包括口眼干燥、唾液腺泪腺组织的淋巴细胞浸润、抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体的生成等[47]。进一步研究发现，这种雌激素缺陷小鼠高表达视网膜母细胞瘤结合蛋白 4，其会引起上皮细胞凋亡，释放自身抗原；还能刺激上皮细胞释放 IL-18、IFN-γ 等促炎细胞因子；同时还能促进上皮细胞表达 MHC Ⅱ 类分子和共刺激分子[48]。

pSS 患者存在外分泌腺功能障碍，而腺体分泌受自主神经调控。除腺体分泌以外，研究还发现 pSS 患者较正常人群更易出现心血管自律性异常、吞咽困难、胃排空延迟等现象，可能与毒蕈碱受体信号受到干扰有关[49]。毒蕈碱 3 型受体(M3R)可以显著调控唾液腺上皮细胞的钙离子内流和水通道蛋白 5 表达，促进唾液分泌。大约 40% 的 pSS 患者外周血可检测到与 M3R 反应的 Th1 和 Th17[50]。因此，神经内分泌系统与免疫系统的相互作用可能也参与 pSS 发病。

7 结语

pSS 的发病机制复杂而多样，多种免疫细胞共同参与发病。综合而言，在遗传易感性的背景下，因病毒感染等触发因素的影响，pSS 患者上皮细胞发生异常活化，成为自身免疫反应的中心，主动创造一个适合免疫细胞生存活化的环境。其中固有免疫细胞分泌的 Ⅰ 型 IFN 和 BAFF，与 Tfh 共同促进 B 淋巴细胞活化和异位生发中心样结构的形成，在 pSS 损害的靶器官生成自身抗体。IL-12-IFN-γ 轴的活化导致 Th1 和 NK 细胞活化并最终导致靶器官损害，Th17 则进一步促进炎症进展。Treg 等免疫耐受细胞的失职可能导致自身免疫反应的失控，加之基因调控异常和神经内分泌失调，最终导致 pSS 发病。

pSS 目前尚无有循证医学依据的全身治疗药物，通过对发病机制的研究，现已有一些潜在的治疗药物，如促进 Treg 的低剂量 IL-2、抑制 B 淋巴细胞的 CD20 单抗和抗 BAFF 单抗、抑制 Th17 和 Tfh 分化的 IL-6R 单抗、抑制 $CD4^+$ T 淋巴细胞活化的 CTLA-4-Ig 融合蛋白等。随着对发病机制的深入研究，本团队相信必定会发现更多的候选治疗靶点，为疾病的治愈带来希望。

参考文献

[1] Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Why autoimmune epithelitis ?[J]. Oral Dis, 2006, 12(6): 523-532.

[2] Moriyama M, Hayashida JN, Toyoshima T, *et al*. Cytokine/chemokine profiles contribute to understanding the pathogenesis and diagnosis of primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 169(1): 17-26.

[3] Alsaleh Y, Chatelus G, Sordet E, *et al*. Salivary gland epithelial cells are capable to directly induce the differentiation of IL-21-secreting follicular helper CD4 T cells in primary Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63: 774.

[4] Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Functional expression of a costimulatory B7.2 (CD86) protein on human salivary gland epithelial cells that interacts with the CD28 receptor, but has reduced binding to CTLA4[J]. J Immunother, 2001, 166(5): 3107-3113.

[5] Katsiougiannis S, Tenta R, Skopouli FN. Endoplasmic reticulum stress causes autophagy and apoptosis leading to cellular redistribution of the autoantigens Ro/SSA and La/SSB in salivary gland epithelial cells[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(2): 244-252.

[6] Lucchesi D, Pitzalis C, Bombardieri M. EBV and other viruses as triggers of tertiary lymphoid structures in primary Sjögren's syndrome[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(4): 445-455.

[7] Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, *et al*. Infection and autoimmunity in Sjögren's syndrome: A clinical study and comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2014, 51: 17-22.

[8] Hung T, Pratt G, Sundararaman B, *et al*. The Ro60 autoantigen binds endogenous retroelements and regulates inflammatory gene expression[J]. Science, 2015, 350(6259): 455-459.

[9] Båve U, Nordmark G, Lövgren T, *et al*. Activation of the type Ⅰ interferon system in primary Sjögren's syndrome: A possible etiopathogenic mechanism[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(4): 1185-1195.

[10] Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, *et al*. Prevalence of interferon type Ⅰ signature in CD14 monocytes of patients with Sjögren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(5): 728-735.

[11] Nezos A, Gravani F, Tassidou A, *et al*. Type Ⅰ and Ⅱ interferon signatures in Sjögren's syndrome pathogenesis: Contributions in distinct clinical phenotypes and Sjögren's related lymphomagenesis[J]. J Autoimmun, 2015, 63: 47-58.

[12] Szabó K, Papp G, Szántó A, *et al*. A comprehensive investi-

gation on the distribution of circulating follicular T helper cells and B cell subsets in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 183(1): 76-89.

[13] Szabó K, Papp G, Barath S, *et al*. Follicular helper T cells may play an important role in the severity of primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Immunol, 2013, 147(2): 95-104.

[14] Groom J, Kalled SL, Cutler AH, *et al*. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome[J]. J Clin Invest, 2002, 109(1): 59-68.

[15] Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, *et al*. Viruses induce high expression of BAFF by salivary gland epithelial cells through TLR- and type-Ⅰ IFN-dependent and -independent pathways[J]. Eur J Immunol, 2008, 38(4): 1058-1064.

[16] Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, *et al*. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations[J]. J Exp Med, 1999, 190(11): 1697-1710.

[17] Quartuccio L, Salvin S, Corazza L, *et al*. Efficacy of belimumab and targeting of rheumatoid factor-positive B-cell expansion in Sjögren's syndrome: Follow-up after the end of the phase Ⅱ open-label BELISS study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(2): 311-314.

[18] Seror R, Nocturne G, Lazure T, *et al*. Low numbers of blood and salivary natural killer cells are associated with a better response to belimumab in primary Sjögren's syndrome: Results of the BELISS study[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 241.

[19] Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, *et al*. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(11): 3187-3201.

[20] Bombardieri M, Barone F, Luccheci D, *et al*. Inducible tertiary lymphoid structures, autoimmunity and exocrine dysfunction in a novel model of salivary gland inflammation in C57BL/6 mice[J]. J Immunol, 2012, 189(7): 3767-3776.

[21] Tengnér P, Halse AK, Haga HJ, *et al*. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(12): 2238-2248.

[22] Topfer F, Gordon T, McCluskey J. Intra- and intermolecular spreading of autoimmunity involving the nuclear self-antigens La (SS-B) and Ro (SS-A) [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(3): 875-879.

[23] Hagiwara E, Pando J, Ishigatsubo Y, *et al*. Altered frequency of type 1 cytokine secreting cells in the peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. J Rheumatol, 1998, 25(1): 89-93.

[24] Lessard CJ, Li H, Ice JA, *et al*. OP0020 identification of multiple Sjögren's syndrome susceptibility loci [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(Suppl 3): 54-55.

[25] Cha S, Brayer J, Gao J, *et al*. A dual role for interferon-γ in the pathogenesis of Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy in the nonobese diabetic mouse[J]. Scand J Immunol, 2004, 60(6): 552-565.

[26] McGrath-Morrow S, Laube B, Tzou SC, *et al*. IL-12 overexpression in mice as a model for Sjögren lung disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291(4): L837-846.

[27] Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, *et al*. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis[J]. Am J Pathol, 2009, 175(3): 1167-1177.

[28] Zhao L, Nocturne G, Haskett S, *et al*. Clinical relevance of RORγ positive and negative subsets of $CD161^+CD4^+$ T cells in primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology, 2017, 56(2): 303-312.

[29] Sudzius G, Mieliauskaite D, Siaurys A, *et al*. Distribution of peripheral lymphocyte populations in primary Sjögren's syndrome patients[J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 854706.

[30] Lin X, Rui K, Deng J, *et al*. Th17 cells play a critical role in the development of experimental Sjögren's syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1302-1310.

[31] Rusakiewicz S, Nocturne G, Lazure T, *et al*. NCR3/NKp30 contributes to pathogenesis in primary Sjögren's syndrome [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(195): 195ra96.

[32] Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, *et al*. Potential involvement of IL-22 and IL-22-producing cells in the inflamed salivary glands of patients with Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(2): 295-301.

[33] Barone F, Nayar S, Campos J, *et al*. IL-22 regulates lymphoid chemokine production and assembly of tertiary lymphoid organs[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(35): 11024-11029.

[34] Sarigul M, Yazisiz V, Bassorgun CI, *et al*. The numbers of $Foxp3^+$ Treg cells are positively correlated with higher grade of infiltration at the salivary glands in primary Sjögren's syndrome[J]. Lupus, 2010, 19(2): 138-145.

[35] Yaciuk JC, Pan Y, Schwarz K, *et al*. Defective selection of thymic regulatory T cells accompanies autoimmunity and pulmonary infiltrates in Tcra-deficient mice double transgenic for human La/Sjögren's syndrome-B and human La-specific TCR [J]. J Immunol, 2015, 194(4): 1514-1522.

[36] Gottenberg JE, Lavie F, Abbed K, *et al*. CD4 CD25 high regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. J Autoimmun, 2005, 24(3): 235-242.

[37] Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, *et al*. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(4): 281-287.

[38] Huang R, Yin J, Chen Y, *et al*. The amino acid variation within the binding pocket 7 and 9 of HLA-DRB1 molecules are associated with primary Sjögren's syndrome[J]. J Auto-

immun, 2015, 57: 53-59.

[39] Li Y, Zhang K, Chen H, *et al*. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11. 23[J]. Nat Genet, 2013, 45(11): 1361-1365.

[40] Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, *et al*. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8 310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 1042-1050.

[41] Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, *et al*. X chromosome dose and sex bias in autoimmune diseases: Increased prevalence of 47, XXX in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(5): 1290-1300.

[42] Konsta OD, Le Dantec C, Charras A, *et al*. Defective DNA methylation in salivary gland epithelial acini from patients with Sjögren's syndrome is associated with SSB gene expression, anti-SSB/LA detection, and lymphocyte infiltration[J]. J Autoimmun, 2016, 68: 30-38.

[43] Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Almlöf JC, *et al*. Genome-wide DNA methylation analysis in multiple tissues in primary Sjögren's syndrome reveals regulatory effects at interferon-induced genes[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(11): 2029-2036.

[44] Williams AE, Choi K, Chan AL, *et al*. Sjögren's syndrome-associated microRNAs in $CD14^+$ monocytes unveils targeted TGF-β signaling[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 95.

[45] Shi H, Cao N, Pu Y, *et al*. Long non-coding RNA expression profile in minor salivary gland of primary Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 109.

[46] Johnson EO, Kostandi M, Moutsopoulos HM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Sjögren's syndrome: Mechanisms of neuroendocrine and immune system homeostasis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1088: 41-51.

[47] Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, *et al*. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background[J]. Am J Pathol, 2003, 163(4): 1481-1490.

[48] Ishimaru N, Arakaki R, Yoshida S, *et al*. Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy [J]. J Exp Med, 2008, 205(12): 2915-2927.

[49] Mandl T, Granberg V, Apelqvist J, *et al*. Autonomic nervous symptoms in primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology, 2008, 47(6): 914-919.

[50] Sumida T, Tsuboi H, Lizuka M, *et al*. The role of M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells in Sjögren's syndrome: A critical review[J]. J Autoimmun, 2014, 51: 44-50.

(上接第 11 页)

prostate cancer or benign prostatic hyperplasia were included in this study. The expressions of IL-10 and Ki-67 proliferation indexwere analyzed by immunohistochemistry; Flow cytometry was used to measure the proportion of $CD19^+$ $IL\text{-}10^+$ Breg in peripheral blood; MTT test was used to detect the proliferation of prostate cancer cells; Transwell invasion test was used to test the invasion ability of prostate cancer cells. The results of immunohistochemistry showed that the average optical density of IL-10 was 12.60±2.72 and the proliferation index of Ki-67 was (3.00±0.84)% in benign prostatic hyperplasia, the average optical density of IL-10 was 86.10±11.49 and Ki-67 proliferation index was (45.30±4.11)% in prostate cancer tissue (t=6.23, $P<0.000\,1$; t=10.08, $P<0.000\,1$). The results of flow cytometry showed that the proportion of Breg in peripheral blood of patients with benign prostatic hyperplasia was (0.14±0.03)%, and that in the patients with prostate cancer was (0.41±0.04)% (t=5.082, $P<0.000\,1$). Correlation analysis showed that the proportion of Breg cells in peripheral blood of both patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia had significant positive correlation with IL-10 expression and Ki-67 proliferation index (r=0.701 9, P=0.000 6; r=0.784 3, $P<0.000\,1$). MTT and Transwell experiments showed that Breg promoted proliferation and invasion of prostate cancer cells, and IL-10 played an important role in these processes. In conclusion, the proportion of Breg in the peripheral blood of prostate cancer patients is significantly higher, and Breg promotes the proliferation and invasion of prostate cancer cells through the secretion of IL-10. Our study provides a new target for the immunotherapy of prostate cancer.

Key words: regulatory B cell; prostate cancer; IL-10; immunotherapy