

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.17.015

原发性舍格伦综合征患者血清炎症因子、外周血淋巴细胞亚群分布与病情严重程度的相关性探究*

曾 旂 赵 希 叶艳艳 杨 军 熊 宇

(陆军军医大学第一附属医院口腔科 重庆 400038)

摘要 目的:探讨原发性舍格伦综合征(pSS)患者血清炎症因子、外周血淋巴细胞亚群分布与病情严重程度的相关性。**方法:**选取2016年1月至2018年8月我院收治的105例pSS患者为研究对象,根据病程将全部患者分为初发组(n=51)、复发组(n=22)与稳定组(n=32),并选取同期来我院体检的50例健康成人作为对照组。比较各组患者的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)与白细胞介素-32(IL-32)水平以及外周血淋巴细胞亚群分布。采用Pearson相关分析探讨pSS患者欧洲抗风湿联盟干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)与其血清炎症因子、外周血淋巴细胞亚群分布的相关性。**结果:**①血清TNF- α 、IL-1 β 水平:初发组、复发组>稳定组>对照组;血清IL-32水平:初发组、复发组>对照组,复发组>稳定组。②外周血CD4⁺/CD8⁺比值:初发组、复发组、稳定组>对照组;外周血Th1/Th2比值:初发组、复发组>对照组;外周血Th17/Treg比值:初发组、复发组、稳定组>对照组,且复发组>稳定组。四组研究对象的外周血T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞的百分比比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。③Pearson相关分析显示pSS患者的ESSDAI评分与血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-32水平及外周血Th17/Treg比值均呈显著正相关($r=0.271、0.306、0.251、0.198, P<0.05$)。**结论:**pSS患者的血清TNF- α 、IL-1 β 与IL-32水平及外周血CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2、Th17/Treg比值均明显升高,其中血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-32水平、外周血Th17/Treg比值与疾病活动度呈明显正相关。

关键词:舍格伦综合征;炎症因子;淋巴细胞亚群;疾病活动度

中图分类号:R593.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)17-3275-05

Correlation of the Serum Levels of Inflammatory Factors and the Distribution of Lymphocyte Subsets in the Peripheral Blood with the Severity of Primary Sjögren's Syndrome*

ZENG Yi, ZHAO Xi, YE Yan-yan, YANG Jun, XIONG Yu

(Department of Stomatology, First Affiliated Hospital of Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation of the serum Levels of Inflammatory Factors and the Distribution of Lymphocyte Subsets in the Peripheral Blood with the Severity of Primary Sjögren's Syndrome (pSS). **Methods:** 105 patients with pSS admitted to our hospital from January 2016 to August 2018 were enrolled for the study and divided into new-onset group (n=51), relapse group (n=22) and stable group (n=32) according to the course of disease, and 50 healthy adults who came to our hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-32 (IL-32) and the distribution of lymphocyte subsets in peripheral blood were compared among each group. Pearson correlation analysis was performed to investigate the correlation between European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) score of all patients with pSS and serum level of inflammatory factors, the distribution of lymphocyte subsets in peripheral blood. **Results:** ① Serum levels of TNF- α and IL-1 β : new-onset group, relapse group > stable group > control group. Serum levels of IL-32: new-onset group, relapse group > control group, and relapse group > stable group. ② CD4⁺/CD8⁺ ratio in peripheral blood: new-onset group, relapse group, stable group > control group. Th1/Th2 ratio in peripheral blood: new-onset group, relapse group > control group. Th17/Treg ratio in peripheral blood: new-onset group, relapse group, stable group > control group, and relapse group > stable group. There were no significant differences in the percentages of T lymphocyte, B lymphocyte and NK cell in peripheral blood among four groups ($P>0.05$). ③ Pearson correlation analysis result showed that ESSDAI score of all pSS patients were positively correlated with serum levels of TNF- α , IL-1 β , IL-32 and Th17/Treg ratio in peripheral blood ($r=0.271, 0.306, 0.251, 0.198, P<0.05$). **Conclusions:** Serum levels of TNF- α , IL-1 β , IL-32 and the ratios of CD4⁺/CD8⁺, Th1/Th2, Th17/Treg in the peripheral blood of patients with pSS were significantly increased, and serum levels of TNF- α , IL-1 β , IL-32 and Th17/Treg in the peripheral blood were positively correlated with disease activity.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81671022)

作者简介:曾旂,女,口腔医学硕士,主治医师,主要研究方向:口腔颌面颈部肿瘤及口腔黏膜病的诊疗

(收稿日期:2019-02-10 接受日期:2019-03-05)

Key words: Sjögren's syndrome; Inflammatory factors; Lymphocyte subsets; Disease activity

Chinese Library Classification(CLC): R593.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)17-3275-05

前言

舍格伦综合征(primary Sjögren's syndrome, SS), 又称为原发性干燥综合征、自身免疫性外分泌腺体上皮细胞炎、自身免疫性外分泌病, 是一种病变主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫性疾病, 病因和发病机制尚未完全明确, 炎症反应和免疫系统异常被认为与该疾病的发生、发展有关^[1-4]。根据有无潜在疾病, SS可分为原发性和继发性两类。原发性舍格伦综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)指未合并其他免疫性疾病的SS, 病变常局限于泪腺、唾液腺等外分泌腺但与健康人相比, 外周血中的白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)等多种炎症因子以及淋巴细胞亚群的表达水平存在一定差异^[5-7], 但较少研究分析以上指标与疾病严重程度的相关性。近年来多个研究认为类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等自身免疫性疾病的外周免疫水平的异常与疾病的发展、迁延不愈有关^[8-14], 故分析其外周血炎症因子和淋巴细胞亚群的变化具有重要意义。本研究选取2016年1月至2018年8月我院收治的105例pSS患者为研究对象, 探讨了其血清炎症因子水平、外周血淋巴细胞亚群分布与病情严重程度的相关性, 以期临床提供参考依据, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月至2018年8月我院收治的105例pSS患者为研究对象。纳入标准:^①符合2002年干燥综合征的欧美联合诊断(分类)标准^[15], 且未发现其他免疫系统疾病, 诊断为pSS;^②年龄20~70岁;^③能配合完成检测, 临床资料完整可靠。排除标准:^①合并肝、肾、心、甲状腺等脏器的原发性疾病或恶性肿瘤;^②合并其他已确诊的口腔黏膜疾病;^③严重嗜酒、嗜烟者。根据病程将全部患者分为以下三组:^①初发组(n=51): 首次确诊为pSS, 未服用过糖皮质激素和免疫抑制剂;^②复发组(n=22): 经过糖皮质激素和免疫抑制剂的规律治疗, 病情缓解3个月后再出现临床症状加重, 血清C反应蛋白(CRP)≥6 mg/L和/或红细胞沉降率(ESR)≥30 mm/h;^③稳定组(n=32): 经过糖皮质激素和免疫抑制剂的规律治疗后临床症状缓解, CRP<6 mg/L且ESR<30 mm/h。并选取同期来我院体检的50例健康成人作为对照组, 既往无过敏性疾病史与免疫系统疾病, 且近3个月内无感染病史。四组研究对象的性别、年龄等基线资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 详见表1。本研究已通过本院医学伦理委员会批准。

表1 四组研究对象的基线资料比较

Table 1 Comparison of the baseline data between the four groups

Groups	Male[n(%)]	Age
Primary group (n=51)	43(84.3)	56.6± 11.3
Recurrence group (n=22)	18(81.8)	58.6± 9.5
Stable group (n=32)	26(81.3)	60.6± 10.6
Control group (n=50)	36(72.0)	59.3± 12.0
χ^2 /f value	2.568	1.693
P value	0.463	0.171

1.2 方法

1.2.1 观察指标 所有研究对象采集5 mL空腹静脉血, 静置2 h后以3000 r/min的转速进行离心10 min, 收集上层血清和下层血细胞后置于-80℃保存待测。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定所有患者的外周血肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)与白细胞介素-32(IL-32)的表达水平, 采用流式细胞术检测外周血T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞等占全部淋巴细胞的百分比, 以及CD4⁺、CD8⁺、Th1、Th2、Th17、调节性T细胞(Treg)等T淋巴细胞的各亚群水平, 计算CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2、Th17/Treg比值。所有操作均严格按照试剂盒进行, 且为了减少误差, 均由同一个实验员完成, 保证结果一致性。

1.2.2 疾病严重程度 采用2009年欧洲抗风湿联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)制定的SS疾病活

动性评分标准(EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, ESSDAI), 其由来自欧洲和北美的30余名拥有10年以上的SS研究经验专家共同制定, 该标准包括全身症状、淋巴结病变、腺体病变、关节病变、皮肤病变、肺部病变、肾脏病变、肌肉病变、外周神经病变、中枢神经病变、血液系统病变、血清学变化等12个维度, 评分越高提示SS的病情越严重^[16]。

1.3 统计学分析

所有资料均采用SPSS23.0统计学软件进行分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组比较用方差分析, 然后用SNK-q检验进行两两比较。定性资料以例数和百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验进行比较。采用Pearson相关分析探讨pSS患者的ESSDAI评分与血清炎症因子水平、外周血淋巴细胞亚群分布的相关性。以 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组研究对象的血清炎症因子水平的比较

四组研究对象的血清 TNF- α 、IL-1 β 与 IL-32 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$),具体而言,血清 TNF- α 、IL-1 β 水

平:初发组、复发组>稳定组>对照组;血清 IL-32 水平:初发组、复发组>对照组,复发组>稳定组。初发组和复发组的血清 TNF- α 、IL-1 β 与 IL-32 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 四组研究对象的血清炎症因子水平比较(pg/mL)

Table 2 Comparison of the serum inflammatory factor levels between the four groups

Groups	TNF- α	IL-1 β	IL-32
Primary group (n=51)	50.33 $\pm$ 22.60 ^{ab}	13.36 $\pm$ 6.61 ^{ab}	131.62 $\pm$ 29.13 ^a
Recurrence group (n=22)	52.21 $\pm$ 25.01 ^{ab}	16.61 $\pm$ 8.03 ^{ab}	145.05 $\pm$ 31.36 ^{ab}
Stable group (n=32)	35.69 $\pm$ 11.20 ^a	8.09 $\pm$ 3.96 ^a	126.36 $\pm$ 28.16
Control group (n=50)	20.33 $\pm$ 8.26	1.02 $\pm$ 0.39	118.29 $\pm$ 25.30
F value	25.366	43.203	13.330
P value	<0.001	<0.001	<0.001

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with stable group group, ^b $P<0.05$; compared with recurrence group, ^c $P<0.05$.

2.2 四组研究对象的的外周血淋巴细胞亚群分布比较

四组研究对象的的外周血 CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2、Th17/Treg 比值比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。具体而言,CD4⁺/CD8⁺ 比值:初发组、复发组、稳定组>对照组;Th1/Th2 比值:初发

组、复发组>对照组;Th17/Treg 比值:初发组、复发组、稳定组>对照组,且复发组>稳定组。四组研究对象的的外周血 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞的百分比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 四组研究对象的的外周血淋巴细胞亚群分布的比较

Table 3 Comparison of the distribution of lymphocyte subsets in the peripheral blood between the four groups

Groups	T Lymphocyte (%)	B lymphocyte (%)	NK cell (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ Ratio	Th1/Th2 Ratio	Th17/Treg Ratio
Primary group (n=51)	71.16 $\pm$ 8.85	11.93 $\pm$ 4.69	16.91 $\pm$ 4.85	1.21 $\pm$ 0.53 ^a	5.55 $\pm$ 2.60 ^a	0.25 $\pm$ 0.13 ^a
Recurrence group (n=22)	72.51 $\pm$ 9.89	11.29 $\pm$ 4.33	16.20 $\pm$ 4.63	1.31 $\pm$ 0.60 ^a	4.99 $\pm$ 2.20 ^a	0.30 $\pm$ 0.12 ^{ab}
Stable group (n=32)	70.03 $\pm$ 10.12	12.58 $\pm$ 5.12	17.39 $\pm$ 5.22	1.38 $\pm$ 0.55 ^a	5.96 $\pm$ 2.53	0.22 $\pm$ 0.11 ^a
Control group (n=50)	68.33 $\pm$ 8.06	13.36 $\pm$ 5.01	18.31 $\pm$ 5.10	1.70 $\pm$ 0.63	6.86 $\pm$ 3.02	0.17 $\pm$ 0.08
F value	2.027	1.603	1.333	3.533	3.005	3.900
P value	0.112	0.191	0.266	0.016	0.032	0.010

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with stable group group, ^b $P<0.05$; compared with recurrence group, ^c $P<0.05$.

2.3 pSS 患者的 ESSDAI 评分与血清炎症因子水平和外周血淋巴细胞亚群分布的相关性

pSS 患者的 ESSDAI 评分与血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-32 水平

及 Th17/Treg 比值均呈显著正相关($P<0.05$),而 ESSDAI 评分与外周血 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞的百分比及 CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2 比值无显著相关性($P>0.05$)。详见表 4,表 5。

表 4 SS 患者的 ESSDAI 评分与血清炎症因子水平和外周血淋巴细胞亚群分布的相关性分析

Table 4 Correlative analysis between ESSDAI score and serum inflammatory factors, distribution of peripheral blood lymphocyte subsets in SS patients

Groups	TNF- α	IL-1 β	IL-32	T Lymphocyte
r value	0.271	0.306	0.251	0.161
P value	0.005	0.002	0.010	0.101

表 5 相关性分析

Table 5 Ccorrelational analyse

Groups	B lymphocyte	NK cell	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ Ratio	Th1/Th2 Ratio	Th17/Treg Ratio
r value	-0.120	-0.091	-0.166	-0.173	0.198
P value	0.223	0.356	0.091	0.078	0.043

3 讨论

本研究收集了 105 例 pSS 患者和 50 例健康成人的外周血,根据 pSS 的病程分为初发组、复发组、稳定组,首先通过 ELISA 检测全部研究对象的血清中 TNF- α 、IL-1 β 这两个经典的促炎因子的表达水平,这两个炎症因子在自身免疫性疾病中的功能研究深入,英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗以及聚乙二醇结合赛妥珠单抗等多种 TNF- α 抑制剂已应用于自身免疫性疾病的治疗中^[17]。邓剑兰等^[18]研究表明 pSS 患者血清中 TNF- α 、B 细胞刺激因子、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 等多个因子水平显著高于健康对照者。本研究进一步分析表明 pSS 患者无论处于何种病程,其外周血 TNF- α 、IL-1 β 水平均显著高于健康人群,且其与病情变化息息相关,初发未治和治疗后复发者的表达水平明显高于治疗后稳定者,Pearson 相关性分析结果提示全部 pSS 患者的 ESSDAI 评分与外周血 TNF- α 、IL-1 β 水平均呈显著正相关,提示 TNF- α 、IL-1 β 均参与了 pSS 的发生发展过程,可能作为疗效评价的参考指标和治疗靶点。

IL-32 是一种新近发现的促炎因子, Kim 等于 2005 年^[19]通过基因芯片偶然发现 IL-18 能诱导一种转录物的表达,该转录物能诱导巨噬细胞产生大量的 TNF- α ,拥有众多前炎症因子的特性,故将其命名为 IL-32,后续的研究提示 IL-32 参与了类风湿关节炎(RA)、炎症性肠病、慢性阻塞性肺疾病等多个炎症相关性疾病的发生发展,在多重感染、炎症性疾病中呈现高表达,促进疾病的发生发展。但 IL-32 在部分疾病中也能起到抗炎的作用,故 IL-32 的具体作用机制尚未完全清楚,在不同疾病可能呈现不同的作用^[20],国内目前尚无研究分析 pSS 患者外周血 IL-32 水平的变化及其与病情的相关性。本研究结果显示初发组、复发组患者的血 IL-32 水平显著高于对照组,且复发组血 IL-32 水平显著高于稳定组,与 TNF- α 、IL-1 β 不同,本研究发现稳定组与对照组的血 IL-32 水平比较无显著差异,提示糖皮质激素和免疫抑制剂的规律治疗能让 pSS 患者的外周血 IL-32 水平降至正常。Pearson 相关性分析结果提示 pSS 患者的 ESSDAI 评分与外周血 IL-32 水平呈显著正相关,血 IL-32 水平越高, pSS 的病情越严重,提示 IL-32 与疾病活动度明显相关,是反映 SS 患者病情严重程度的潜在指标之一,为临床采用抗细胞因子治疗提供新的研究靶点。但其在 pSS 的发生发展构成中的具体作用机制尚未清楚,可能是由于其参与诱导 TNF- α 、IL-1 β 、MIP-2、CXC 等多种细胞因子和趋化因子的产生,尤其是 TNF- α ,放大了局部的炎症反应。

淋巴细胞是一种由淋巴器官产生、体积最小的白细胞,是机体免疫应答功能的重要组成部分,根据其发生迁移、表面分子与生理功能,淋巴细胞常分为 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞,三者的亚群分布变化参与了多种自身免疫性疾病的发病机制。国内既往有研究^[6,7]观察了 pSS 患者外周血的淋巴细胞亚群分布,但较少研究分析其与病情变化的相关性。本研究结果表明四组研究对象的外周血 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞的百分比比较差异均无统计学意义,提示 pSS 患者三种淋巴细胞的整体分布未发生明显变化,与病情无关。本研究还针对 T 淋巴细胞进行亚群分析,结果显示

pSS 患者表现为 CD4⁺/CD8⁺ 比值、Th17/Treg 比值升高, Th1/Th2 比值降低,其中 Th17/Treg 比值变化更显著,而 Pearson 相关性分析结果显示 pSS 患者的 ESSDAI 评分与外周血 Th17/Treg 比值呈显著正相关,提示 Th17/Treg 比值与疾病活动度明显相关。Th17 与 Treg 细胞都是由 CD4⁺T 淋巴细胞分化而来,但功能完全相反, Th17 细胞可产生 IL-17、IL-21 等多种细胞因子,具有强大的促炎作用,促进炎细胞的浸润与组织损伤^[21]。既往研究显示 pSS 患者的外分泌腺可见大量 Th17 细胞浸润^[22],且病理组织和外周血的 Th 细胞与 IL-17 水平明显升高^[18,19]。Treg 细胞是抑制性调节细胞,通过分泌 IL-2、IL-10 等细胞因子来抑制 Th17 细胞、效应性 T 细胞的分化及功能,介导免疫耐受,恢复免疫平衡,是体内重要的免疫调节细胞,参与了 RA、SLE 等多种自身免疫性疾病的发生发展^[25-28]。正常情况下, Th17 和 Treg 细胞的数量保持动态平衡,当 Th17 细胞增多或 Treg 细胞减少时,两者的比例可明显升高,加剧了炎症反应。因此, Th17/Treg 的失衡在 pSS 的发生、发展发挥重要作用,可能称为 pSS 未来治疗的潜在靶点^[29,30]。

综上所述, pSS 患者的血清 TNF- α 、IL-1 β 与 IL-32 水平及外周血 CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2、Th17/Treg 比值均明显升高,其中血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-32 水平、外周血 Th17/Treg 比值与疾病活动度呈明显正相关。

参考文献(References)

- [1] Guo J, Gu M, Zhang W, et al. Aberrant IL-35 levels in patients with primary Sjogren's syndrome [J]. Scand J Immunol, 2018, 88 (5): e12718
- [2] Luo J, Ming B, Zhang C, et al. IL-2 Inhibition of Th17 Generation Rather Than Induction of Treg Cells Is Impaired in Primary Sjogren's Syndrome Patients[J]. Front Immunol, 2018, 13 :9: 1755
- [3] Liuqing W, Liping X, Hui S, et al. Elevated IL-37, IL-18 and IL-18BP serum concentrations in patients with primary Sjogren's syndrome [J]. J Investig Med, 2017, 65(3): 717-721
- [4] Papp G, Gyimesi E, Szabó K, et al. Increased IL-21 Expression Induces Granzyme B in Peripheral CD5 (+) B Cells as a Potential Counter-Regulatory Effect in Primary Sjogren's Syndrome[J]. J Mediators Inflamm, 2016, 2016: 4328372
- [5] 韩丹,史丽媛,刘志队. IL-6 和 IL-17 在干燥综合征患者外周血中的表达及临床意义[J]. 中国伤残医学, 2014, (2): 37-38
- [6] 柴改琴. 原发性干燥综合征患者外周血 T 细胞亚群的变化及二甲双胍对其 Th17/Treg 影响的研究[D]. 山西医科大学, 2018
- [7] 张昊泽. 原发性干燥综合征 B 细胞亚群特点及 B 细胞功能研究[D]. 北京协和医学院, 2016
- [8] Hong SH, Braley-Mullen H. Follicular B cells in thyroids of mice with spontaneous autoimmune thyroiditis contribute to disease pathogenesis and are targets of anti-CD20 antibody therapy [J]. Immunol, 2014, 12(3): 897-905
- [9] 储荟,方璇,谭震,等. 系统性红斑狼疮外周血固有淋巴细胞变化与其临床相关性[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(3): 169-173
- [10] 王晓霞,王洪,刘丹,等. 类风湿关节炎患者外周血血小板参数变化与 Th17 调节性 T 细胞及疾病活动的相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(1): 4-7
- [11] 黄自坤,曾璐璐,罗清. 系统性红斑狼疮外周血 NK 细胞 PD-1 的表达及意义[J]. 广东医学, 2018, 39(22): 3324-3329

- [12] Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency[J]. *Front Immunol*, 2012, 3(7): 210
- [13] 梁一晨,姚洋,张芮君,等.外周血效应型滤泡辅助性T细胞和滤泡辅助性T细胞亚型在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(3): 164-168
- [14] 赵芬,张爱萍,张楠楠,等.类风湿关节炎患者血清IL-27水平及外周血PLR检测与疾病活动度的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(1): 34-37
- [15] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised of the European criteria proposed by the American-European consensus group [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554-558
- [16] 冯润,龚邦东,程防,等.血清学指标EULAR干燥综合征疾病活动指数在原发性干燥综合征中的意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(7): 446-452
- [17] 高娴.TNF- α 抑制剂在炎症性肠病治疗中的应用[J]. *转化医学电子杂志*, 2016, 3(7): 90-91
- [18] 邓剑兰,范媛.肿瘤坏死因子- α 、B细胞刺激因子、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1在原发性舍格伦综合征患者血清中的水平变化[J]. *口腔医学*, 2016, 36(11): 1011-1013
- [19] Kim SH, Han SY, Azam T, et al. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNF α [J]. *Immunity*, 2005, 22(1): 131-142
- [20] 李奕璇,朱红兰,刘代顺.IL-32在炎症相关性疾病中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(12): 47-51
- [21] 康书慧,刘士甫,张鑫.结核性胸膜炎患者血清及胸腔积液中INF- γ 、IL-6和IL-17水平及临床意义研究[J]. *转化医学电子杂志*, 2018, 5(1): 32-34
- [22] Yang XP, Ghoreschi K, Steward-Tharp SM, et al. Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct, reciprocal actions of STAT3 and STAT5[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 247-254
- [23] 王柏山.原发性干燥综合征患者外周血Th17细胞及CXCL13检测及其临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(14): 1705-1707, 1711
- [24] 王喜梅,厉小梅,李向培,等.白细胞介素-17在原发性干燥综合征患者唇腺组织和外周血的表达[J]. *中华风湿病学杂志*, 2009, 13(5): 292-295, 前插1
- [25] 李鸣远,孟岩,武云,等.Treg细胞在类风湿关节炎合并潜伏性结核感染患者中的表达及意义[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(12): 112-115
- [26] KANG EH, LEE YJ, HYON JY, et al. Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-sjögren sicca in terms of TNF- α levels and Th-1/Th-2 ratios [J]. *Clinical and experimental rheumatology*, 2011, 6(6): 970-976
- [27] Zhao J, Zhao J, Perlman S. Differential effects of IL-12 on Tregs and non-Treg T cells: roles of IFN- γ , IL-2 and IL-2R [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46241
- [28] Hwang, Chul Ju, Yun, Hyung-Mun, Jung, Yu Yeon, et al. Reducing Effect of IL-32 α in the Development of Stroke Through Blocking of NF-kappa B, but Enhancement of STAT3 Pathways [J]. *Molecular Neurobiology*, 2015, 2(2): 648-660
- [29] 霍晓萌.活血解毒方联合硫酸羟氯喹治疗干燥综合征疗效及对Th17/Treg免疫失衡的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(12): 1331-1333
- [30] Zeng QL, Li S, Zhou Y, et al. Interleukin-32 contributes to invasion and metastasis of primary lung adenocarcinoma via NF-kappaB induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression [J]. *Cytokine*, 2014, 1(1): 24-32

(上接第3262页)

- [18] Xu MY, Wong AHC. GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5): 733-753
- [19] Abbah J, Juliano SL. Altered migratory behavior of interneurons in a model of cortical dysplasia: the influence of elevated GABAA activity [J]. *Cereb Cortex*, 2014, 24(9): 2297-2308
- [20] Hashemi E, Ariza J, Rogers H, et al. The Number of Parvalbumin-Expressing Interneurons Is Decreased in the Prefrontal Cortex in Autism [J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(3): 1931-1943
- [21] Zou Ming-ming. The role and underlying mechanism of GABA interneurons in the cognitive impairment of Trim32KO mice [D]. Chongqing: Army Medical University, 2017
- [22] Bozzi Y, Casarosa S, Caleo M. Epilepsy as a neurodevelopmental disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2012, 3: 19
- [23] Poluch S, Jablonska B, Juliano SL. Alteration of interneuron migration in a ferret model of cortical dysplasia [J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18(1): 78-92
- [24] Kato M. Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias[J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 181
- [25] Vogt D, Cho KKA, Shelton SM, et al. Mouse Cntnap2 and Human CNTNAP2 ASD Alleles Cell Autonomously Regulate PV+ Cortical Interneurons[J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(11): 3868-3879
- [26] Han S, Tai C, Jones CJ, et al. Enhancement of inhibitory neurotransmission by GABAA receptors having α 2,3-subunits ameliorates behavioral deficits in a mouse model of autism [J]. *Neuron*, 2014, 81(6): 1282-1289
- [27] Wang Y, Li G, Stanco A, et al. CXCR4 and CXCR7 have distinct functions in regulating interneuron migration[J]. *Neuron*, 2011, 69(1): 61-76
- [28] Greig LC, Woodworth MB, Galazo MJ, et al. Molecular logic of neo-cortical projection neuron specification, development and diversity[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(11): 755-769