·综 述·

原发性干燥综合征肾损害药物治疗进展

徐旭东，贺海东，张栋梁
（复旦大学附属闵行医院肾内科，上海 201199）

摘要：原发性干燥综合征（pSS）是一种进展性的自身免疫性疾病，以口眼干燥和系统损害为特点。pSS 肾损害很常见，临床上选择糖皮质激素及其他免疫抑制剂治疗 pSS 肾损害可获得一定疗效；此外生物制剂也相继开发如利妥昔单抗的治疗等得到较大进展；还有许多在研的新药，从免疫病理机制出发，有很好的应用前景。本文综述 pSS 的药物治疗及潜在治疗靶点的研究进展。

关键词：原发性干燥综合征（pSS）；肾损害；生物制剂
中图分类号：R593.2；R979.5；R977.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）10-0661-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.003

Advances in the drug treatment for the renal impairment of primary Sjögren's syndrome

XU Xu-dong, HE Hai-dong, ZHANG Dong-liang
（*Department of Nephrology, Minhang Hospotal, Fudan University, Shanghai 201199, China*）

Abstract: Primary Sjögren's syndrome（pSS）is a progressive autoimmune disease characterized by xerostomia and systemic impairment, in which the renal impairment is common. The glucocorticoid and other immunosuppressive agents including the biological agents such as rituximab can be used to treat renal impairment of pSS. Recently, based on immunopathological mechanism several new drugs which have good application prospects are under developing. This review summarizes the research progress of drug therapy and potential therapeutic targets of pSS.

Key words: primary Sjögren's syndrome（pSS）; renal impairment; biological agent

干燥综合征（SS）是以口腔和结膜干燥为特征的疾病，可以单独发生［原发性干燥综合征（pSS）］或继发于其他自身免疫性疾病。pSS 是一种以淋巴细胞浸润为主要组织学改变的自身免疫性疾病，主要侵犯泪腺和唾液腺组织，初期或轻度病变时，局灶浸润不会明显损害泪腺或唾液腺组织，而发生严重弥漫性病灶可破坏导管上皮结构和腺体实质。pSS 肾损害很常见，发病率可高达 42%[1-3]。pSS 肾损害的常见症状包括高血压、蛋白尿和肾衰竭[4]。pSS 肾损害的病理类型主要为肾小管间质性肾炎（TIN）[5]。其余病理类型较少，如 pSS 引起的肾小球损害通常以膜增生性肾小球肾炎（MPGN）病变为主，还可伴其他肾小球损害（如膜性肾病），这与 B 细胞扩增、冷球蛋白血症和免疫复合物沉积有关[5-6]。Jasiek 等[7]研究显示，pSS 发生 TIN 患者肾脏浸润细胞类型主要为 T 细胞和 B 细胞，患者肾脏浸润细胞以浆细胞为主。Evans 等[8]研究发现，pSS 患者发生 TIN 者，其间质浸润细胞主要以 $CD4^+$T 细胞为主。pSS 肾损害的潜在治疗靶点可基于 pSS 起病过程中涉及的免疫病理学机制。T 细胞和 B 细胞为浸润唾液腺和泪腺的主要单核细胞，唾液腺中的 25% ～ 75% 为 T 细胞（其中 50% ～ 70% 是 $CD4^+$T

收稿日期：2018-05-25；**修回日期：**2018-08-29
作者简介：徐旭东，科主任，主任医师，教授，硕士研究生导师，擅长中西医结合治疗慢性肾脏疾病、急性肾损伤和泌尿系感染，并熟练掌握血液净化技术。

细胞），20% ～ 60% 为 B 细胞，其中晚期病变仍以 B 细胞为主，巨噬细胞和树突状细胞的含量分别为 0.3% ～ 15% 和 0.2% ～ 9%[9]。目前 pSS 肾损害的治疗尚未有规范化治疗方案，临床研究证据较少，本文简要综述 pSS 肾损害的药物治疗及治疗靶点研究进展。

1 pSS 肾损害的药物治疗

1.1 糖皮质激素

目前并没有充分证据证实 pSS 肾损害患者全身使用糖皮质激素可获益，但糖皮质激素仍是治疗 TIN 的主要药物。仅有少数随机临床研究结果，但均无统一结论，这可能与研究方案的设计与终点事件的选择有关。Miyawaki 等 [10] 研究发现，口服泼尼松龙可增加唾液流量，同时降低血 IgG、类风湿因子（RF）和人抗 SSA/Ro 抗体和抗 La / SSB 抗体水平，但该研究设计方法仍然存在一定缺陷。另一项前瞻性研究共纳入 60 例 pSS 患者平均随访 4 年，结果显示，使用糖皮质激素并未导致与疾病进展相关的唾液流量发生率下降 [11]。但也有研究显示，pSS 肾损害患者接受糖皮质激素治疗可以改善肾脏功能、延缓肾病的进展 [5]。近期一项多中心回顾性研究也发现，pSS 合并 TIN 患者接受糖皮质激素治疗后肾功能得到了改善，肾小球滤过率估算值（eGFR）较治疗前明显升高 [6]。

1.2 其他免疫抑制剂

已有相关研究证实环孢素 A、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、来氟米特或麦考酚酸酯治疗 pSS 患者的疗效。但一项评价硫唑嘌呤治疗 pSS 的随机对照研究结果显示，硫唑嘌呤并未能改善患者病情 [12]。同样，其他针对环孢素 A[13]、甲氨蝶呤 [14] 和麦考酚酸酯 [15] 治疗 pSS 相关研究也得出类似结论，可改善患者主观干燥症状，但并未发现治疗后其他客观指标有显著差异。此外，研究发现，来氟米特或麦考酚酸酯可明显改善 pSS 患者健康调查简表（SF-36）和多维疲劳量表评分，并改善血 γ 球蛋白、IgM、IgG、RF、C3 和 /（或）C4 的异常 [16]。由此可见，其他免疫抑制剂如环孢素 A、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、来氟米特或麦考酚酸酯虽可一定程度改善 pSS 患者干燥症状，但对腺外症状的疗效不佳。

已有研究证实，麦考酚酸酯可用于治疗 TIN 具有一定疗效 [17]。研究发现，麦考酚酸酯可有效治疗 pSS 合并 TIN，并能改善患者肾功能 [8]。另有一项小样本研究显示，环磷酰胺可有效治疗 pSS 肾损害，但易导致多种不良反应 [1]。此外，糖皮质激素联合环磷酰胺治疗 pSS 合并 TIN 或 MPGN，可明显改善肾功能、延缓肾病进展 [5]。pSS 合并 MPGN 虽然少见，但预后差。环磷酰胺或硫唑嘌呤用于狼疮性肾炎治疗具有一定疗效，其中起始治疗为糖皮质激素静脉注射冲击疗法，之后口服足量糖皮质激素，症状缓解后便开始维持治疗 [18-19]。研究发现，某些合并血管炎、冷球蛋白血症等严重并发症的 pSS 患者，常使用糖皮质激素冲击治疗联合血浆置换和利妥昔单抗治疗可获得一定疗效 [20]。但是临床上仍有一些免疫抑制剂尚未有循证医学证据支持其有效性，仍有待进一步研究。

1.3 生物制剂

生物制剂治疗 pSS 的疗效仍然存在争议。尽管大部分非盲临床研究证实生物制剂在 pSS 中应用有效，但大部分研究并没有达到设定的疗效终点。只有一项小型单中心研究证实，利妥昔单抗具有一定疗效，可达到唾液流量增加的主要终点 [21]。但另外两项较大型的随机对照临床研究中未得到类似结论 [22-23]。

利妥昔单抗可应用于治疗患有严重疾病并且没有其他治疗选择的 pSS 患者。已有研究证实，利妥昔单抗清除 B 细胞对于 pSS 患者的获益 [21, 24]。来自荷兰的一项研究中，利妥昔单抗组不仅改善干燥症状，而且疲劳和腺外症状也得到显著改善 [22]。然而，英国一项 TRACTISS 研究结果显示，并未发现利妥昔单抗对于 pSS 的益处 [23]。但是，由于 pSS 合并 TIN 患者机体内常存在 B 细胞或浆细胞浸润，临床可考虑选择靶向 B 细胞的利妥昔单抗。尚没有发现糖皮质激素联合利妥昔单抗治疗优于糖皮质激素单用。但有研究显示，两组 pSS 肾损害患者接受糖皮质激素联合利妥昔单抗治疗后肾功能均可得到显著改善 [7]。由此可见，利妥昔单抗用于 pSS 治疗迫切需要进行前瞻性对照研究以明确其确切疗效，利

妥昔单抗等生物制剂在 pSS 肾损害临床治疗中的地位有待进一步验证。

2　pSS 肾损害的潜在治疗靶点

2.1　唾液腺上皮细胞

唾液腺上皮细胞参与 pSS 的免疫发病机制。研究发现，与健康对照人群唾液腺上皮细胞相比，pSS 患者唾液腺上皮细胞 DNA 甲基化降低，从而导致细胞基因转录异常，而 DNA 去甲基化与编码甲基化酶 DNMT1 的信使 RNA（mRNA）转录表达下降以及其去甲基化配体生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 GADD45α 的表达增加有关 [25]。浸润淋巴细胞诱导的上皮细胞凋亡造成外分泌腺分泌物的产生减少。通过 Fas（也称为 TNF 受体超家族成员 6）及 Fas 配体（FasL；也称为 TNF 配体超家族成员 6）的信号转导导致 T 细胞介导的上皮细胞凋亡增加 [26]。同时 B 细胞可以通过蛋白激酶 Cδ（PKCδ）易位至上皮细胞胞核的途径直接诱导上皮细胞凋亡 [27]。此外，几种 Toll 样受体（TLR），包括 TLR2、TLR3、TLR4 和 TLR7 均由唾液腺组织中的上皮细胞表达 [28-29]。唾液腺上皮细胞中的 TLR 信号转导可上调组织相容性复合体（MHC）Ⅰ类、细胞间黏附分子 1（ICAM1）、CD40、Fas 相关蛋白、CD80 和 CD86 的表达，从而参与先天性和后天性免疫应答 [28]。表达 CD86 的唾液腺上皮细胞具有不同的结合特性，比如与共刺激分子 CD28 的优先结合，减少与细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4（CTLA4）的结合 [30-31]。由此可见，针对 pSS 肾损害，是否可靶向作用于唾液腺腺上皮细胞而获得治疗效果有待进一步研究。

2.2　细胞因子信号转导及 B 细胞活化因子（BAFF）的过表达

细胞因子信号转导也影响上皮细胞活化，干扰素（IFN）γ 增加上皮细胞的 MHC Ⅱ类表达，增强 T 细胞的抗原呈递，增加 IFN γ 和 IL-1β 诱导上皮细胞表达 CD40[32-33]。上皮细胞可能存在自身抗原如 SSA/Ro 和 SSB/La 核糖核蛋白与 T 细胞的结合，并且由于组织蛋白酶 S 的活性增加导致 pSS 患者泪腺中的抗原呈递增强，从而促进 MHC Ⅱ类复合物向细胞表面的迁移。上皮细胞还产生趋化因子，如 CXC 趋化因子 13（CXCL13），CC- 趋化因子 19（CCL19）和 CCL21，其可促进淋巴细胞迁移至唾液腺 [34-35]。

来自 pSS 患者的唾液腺组织和单核细胞的转录组分析显示了Ⅰ型 IFN 诱导的基因过表达 [36]。磷脂酰肌醇 4, 5- 二磷酸 3- 激酶催化亚基 -δ（PI3Kδ）因 TLR 活化而激活，并生成Ⅰ型 IFN[37]。IFN 可诱导基因编码 BAFF，BAFF 过表达为 pSS 的主要标志之一 [38]。与 BAFF 正常表达相比，BAFF 过表达可使自体反应性 B 细胞激活自身抗原，从而引发死亡信号通路转导水平增加，促进自身抗体产生。BAFF 基因在 SS 发病机制中具有一定作用。研究发现，pSS 患者的血清和唾液腺中 BAFF 水平升高，并且与自身抗体如抗 SSA/Ro 和抗 SSB / La 抗体和类风湿因子的产生增加有关 [39-40]。 BAFF 也可能导致 pSS 相关性淋巴瘤发病 [4, 41]。另有研究显示，25% 的 pSS 患者的唾液腺组织中发现生发中心样结构，提示，BAFF 可能参与患者疾病的发病过程 [42]。其他细胞因子也涉及 pSS 的发病，例如，在血清和唾液样品中发现了高水平的白介素（IL）-17 [43-46]。IL-17 可能驱动基质细胞分化为表达 CXCL12 的细胞，即使没有滤泡树突细胞也能形成滤泡，并促进 pSS 中异位生发中心的形成 [47]。

3　结语

pSS 未来研究目标应确定特定的分子特征，临床能够选择针对患者疾病过程中特定途径进行个体化治疗。可使用现有的高通量“组学”技术（包括基因组学、转录组学、表观遗传学、代谢组学和蛋白质组学）以及生物信息学来鉴定生物标记物，这对创建和实施精准医学具有重要意义。

新型免疫抑制剂和生物制剂的出现增加了用于 pSS 合并严重疾病的治疗手段，但是仍缺乏坚实的临床循证医学证据支持，临床使用仍受限。此外，其他针对 pSS 特定免疫病理机制的研究已经取得了巨大的进展，已发现几个潜在的治疗靶点，其中一些正在临床研究中进行探索。

参考文献：

[1]　Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, *et al.* Clinically

significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(11): 2945-2953.

[2] Duffles Amarante GB, Zotin MC, Rocha E, *et al*. Renal tubular dysfunction in patients with primary Sjögren syndrome[J]. Clin Nephrol, 2014, 81(3): 185-191.

[3] Ramos-Casals M1, Brito-Zerón P, Solans R, *et al*. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry)[J]. Rheumatology, 2014, 53(2): 321-331.

[4] Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, *et al*. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e59868-e59868.

[5] Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, *et al*. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(9): 1423-1431.

[6] Voulgarelis M, Skopouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjogren's syndrome patients[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2007, 32(3): 265-274.

[7] Jasiek M, Karras A, Le Guern V, *et al*. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology, 2017, 56(3): 362-370.

[8] Evans RD, Laing CM, Ciurtin C, *et al*. Tubulointerstitial nephritis in primary Sjögren's syndrome: clinical manifestations and response to treatment[J]. Bio Med Central Musculoskelet Disord, 2016, 17: 2-2.

[9] Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome[J]. J Autoimmun, 2010, 34(4): 400-407.

[10] Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Intern Med, 1999, 38(12): 938-943.

[11] Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, *et al*. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjogren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(1): 107-112.

[12] Price EJ, Rigby SP, Clancy U,*et al*. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome[J]. J Rheumatol, 1998, 25(5): 896-899.

[13] Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, *et al*. Cyclosporin a therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: results at one year[J]. J. Rheumatol Suppl, 1986, 61(Suppl): 246-249.

[14] Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, *et al*. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 1996, 14(5): 555-558.

[15] Willeke P, Schlüter B, Becker H, *et al*. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial[J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(6): R115-R115.

[16] van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, *et al*. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase Ⅱ pilot study[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(8): 1026-1032.

[17] Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, *et al*. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(4): 718-722.

[18] Arends S, Grootscholten C, Derksen RH, *et al*. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(6): 966-973.

[19] Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis[J]. N Engl J Med, 1984, 311(24): 1528-1533.

[20] Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, *et al*. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the autoimmune and rituximab registry[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(6): 1026-1031.

[21] Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, *et al*. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(4): 960-968.

[22] Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, *et al*. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2014, 160(4): 233-242.

[23] Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, *et al*. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Bio Med Central Musculoskelet Disord, 2014, 15: 21-21.

[24] Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, *et al*. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(5): R172-R172.

[25] Thabet Y, Le Dantec C, Ghedira I, *et al*. Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells[J]. J Autoimmun, 2013, 41(1): 175-181.

[26] Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, *et al*. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(1): 87-97.

[27] Varin MM, Guerrier T, Devauchelle-Pensec V, *et al*. In Sjögren's syndrome, B lymphocytes induce epithelial cells of salivary glands into apoptosis through protein kinase C delta activation[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(4): 252-258.

[28] Spachidou MP, Bourazopoulou E, Maratheftis CI, *et al*. Expression of functional Toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: increased mRNA expression in cells derived from patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 147(3): 497-503.

[29] Zheng L, Zhang Z, Yu C, *et al*. Expression of Toll-like receptors 7, 8, and 9 in primary Sjögren's syndrome[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 109(6): 844-850.

[30] 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.

[31] 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 Immunol, 2001, 166(5): 3107-3113.

[32] Fox RI, Bumol T, Fantozzi R, *et al*. Expression of histocompatibility antigen HLA-DR by salivary gland epithelial cells in Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 1986, 29(9): 1105-1111.

[33] Kapsogeorgou EK, Dimitriou ID, Abu-Helu RF, *et al*. Activation of epithelial and myoepithelial cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: high expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in biopsy specimens and cultured cells[J]. Clin Exp Immunol, 2001, 124(1): 126-133.

[34] Hamm-Alvarez SF, Janga SR, Edman MC, *et al*. Tear cathepsin S as a candidate biomarker for Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(7): 1872-1881.

[35] Xanthou G, Polihronis M, Tzioufas AG, *et al*. 'Lymphoid' chemokine messenger RNA expression by epithelial cells in the chronic inflammatory lesion of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients: possible participation in lymphoid structure formation[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(2): 408-418.

[36] Brkic Z, Versnel MA. Type Ⅰ IFN signature in primary Sjögren's syndrome patients[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(4): 457-467 .

[37] Guiducci C, Ghirelli C, Marloie-Provost MA, *et al*. PI3K is critical for the nuclear translocation of IRF-7 and type Ⅰ IFN production by human plasmacytoid predendritic cells in response to TLR activation[K]. J Exp Med, 2008, 205(2): 315-322.

[38] Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J, *et al.* B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(2): R51-R51.

[39] Mariette X, Roux S, Zhang J, *et al*. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(2): 168-171.

[40] Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, *et al*. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases[J]. Ann NY Acad Sci, 2005, 1050(1): 34-39.

[41] Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, *et al*. BLyS upregulation in Sjögren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands[J]. Rheumatol (Oxford), 2013, 52(2): 276-281.

[42] Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, *et al*. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 136-1368.

[43] Ito T, Hanabuchi S, Wang YH, *et al.* Two functional subsets of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus and periphery[J]. Immunity, 2008, 28(6): 870-880.

[44] Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, *et al*. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(3): 734-743.

[45] Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, *et al*. Identification of IL-18 and Th17 cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, and amplification of IL-17-mediated secretion of inflammatory cytokines from salivary gland cells by IL-18[J]. J Immunol, 2008, 181(4): 2898-2906.

[46] 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.

[47] Fleige H, Ravens S, Moschovakis GL, *et al.* IL-17-induced CXCL12 recruits B cells and induces follicle formation in BALT in the absence of differentiated FDCs[J]. J Exp Med, 2014, 211(4): 643-651.

（责任编辑：雷　玲）