

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.013>

## IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II 在原发性干燥综合征 唇腺中的表达及其相关性

侯佳奇, 吴香香, 潘云翠, 王守梅, 张树辉, 薛鸾

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院风湿科, 上海 200437)

**[摘要]** 目的: 检测干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(caspase-3)、微管相关蛋白1轻链3-II(LC3-II)在原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)与非干燥综合征患者唇腺中的表达, 探讨三者与唇腺灶性指数、血清抗核抗体滴度、补体及免疫球蛋白之间的关系, 为进一步探索pSS发病机制提供依据。方法: 收集pSS患者及怀疑pSS但最终排除诊断的患者的唇腺各19例, 应用免疫组织化学检测组织样本中IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II的表达, 统计分析pSS患者及非pSS患者之间三者表达的差异性及三者与唇腺淋巴细胞浸润程度及自身免疫活化程度之间的相关性。结果: IFN- $\gamma$ 主要表达于唇腺中浸润的炎性细胞的细胞质中, caspase-3主要表达于唇腺腺泡上皮细胞及导管上皮细胞的细胞质中, LC3-II在炎性细胞和唇腺上皮细胞的细胞质中均有表达。IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II(上皮细胞)、LC3-II(炎性细胞)在pSS及非pSS患者唇腺中的表达具有显著差异(均 $P < 0.001$ )。IFN- $\gamma$ 在唇腺中的表达与caspase-3, LC3-II(上皮细胞)、LC3-II(炎性细胞)、灶性指数、抗核抗体滴度存在正相关性( $r = 0.549, 0.822, 0.757, 0.762, 0.560$ , 均 $P < 0.001$ )。Caspase-3在唇腺中的表达除与IFN- $\gamma$ 之外, 还与LC3-II(上皮细胞)、LC3-II(炎性细胞)、灶性指数、血清IgA、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)水平呈正相关( $r = 0.646, P < 0.001; r = 0.454, P = 0.004; r = 0.688, P < 0.001; r = 0.376, P = 0.020; r = 0.337, P = 0.039$ )。LC3-II(上皮细胞)在唇腺中的表达除与IFN- $\gamma$ , caspase-3之外, 还与LC3-II(炎性细胞)、灶性指数、抗核抗体滴度呈正相关( $r = 0.800, P < 0.001; r = 0.788, P < 0.001; r = 0.467, P = 0.003$ )。LC3-II(炎性细胞)在唇腺中的表达除与IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II(上皮细胞)之外, 还与灶性指数、抗核抗体滴度、类风湿因子呈正相关( $r = 0.727, P < 0.001; r = 0.459, P = 0.004; r = 0.410, P = 0.011$ )。结论: IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II在pSS患者唇腺中高表达, 三者之间存在相关性, 且三者均与唇腺灶性指数及抗核抗体滴度呈正相关, 提示II型干扰素通路的活化及唇腺上皮细胞的凋亡和自噬及炎性细胞自噬可能在pSS自身免疫活化中发挥重要作用, 值得进一步探索。

**[关键词]** 原发性干燥综合征; 干扰素 $\gamma$ ; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3; 微管相关蛋白1轻链3-II

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-18

通信作者 (Corresponding author): 薛鸾, Email: [xelco@163.com](mailto:xelco@163.com)

基金项目 (Foundation item): 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (20184Y0082); 上海市科学技术委员会科研项目 (17401935500); 疑难疾病精准诊治攻关项目 (16CR2047B)。This work was supported by the Scientific Research Project of Shanghai Health and Family Planning Commission (20184Y0082), Scientific Research Project of Shanghai Science and Technology Commission (17401935500), and Key Projects for Accurate Diagnosis and Treatment of Difficult Diseases (16CR2047B), China.

# Expression and correlation of IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II in labial glands of primary Sjögren's syndrome

HOU Jiaqi, WU Xiangxiang, PAN Yuncui, WANG Shoumei, ZHANG Shuhui, XUE Luan

(Department of Rheumatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the expression of IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II in primary Sjögren's syndrome (pSS) patients' labial gland and to explore the relationship between the three factors and the focus score of labial gland, serum antinuclear antibody titer, complement and immunoglobulin for providing a basis for further exploration of the pathogenesis of pSS. **Methods:** Labial glands of 19 patients with pSS and 19 patients suspected of pSS but ultimately excluded were collected. Using immunohistochemistry was used to detect the expression of IFN- $\gamma$ , caspase-3 and LC3-II in tissue samples. Statistical analysis of pSS patients and non-pSS patients between the expression of the three differences and the three with the degree of lymphocyte infiltration of the labial gland and the correlation between the degree of autoimmune activation. **Results:** IFN- $\gamma$  is mainly expressed in the cytoplasm of inflammatory cells infiltrating in the labial glands. Caspase-3 is mainly expressed in the cytoplasm of labial gland acinar epithelial cells and ductal epithelial cells. LC3-II is expressed in cytoplasm of both inflammatory cells and labial gland epithelial cells. The expressions of IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II (epithelial cells) and LC3-II (inflammatory cells) in the labial glands of patients with pSS and non-pSS are significantly different (all  $P < 0.001$ ). The expression of IFN- $\gamma$  in labial glands was positively correlated with caspase-3, LC3-II (epithelial cells), LC3-II (inflammatory cells), focus score and ANA titer ( $r = 0.549, 0.822, 0.757, 0.762, 0.560$ , all  $P < 0.001$ ). In addition to IFN- $\gamma$ , the expression of caspase-3 in labial gland is positively correlated with LC3-II (epithelial cells), LC3-II (inflammatory cells), focus score, serum IgA and RF levels ( $r = 0.646, P < 0.001$ ;  $r = 0.454, P = 0.004$ ;  $r = 0.688, P < 0.001$ ;  $r = 0.376, P = 0.020$ ;  $r = 0.337, P = 0.039$ ). In addition to IFN- $\gamma$ , caspase-3, the expression of LC3-II (epithelial cell) in labial gland is positively correlated with LC3-II (inflammatory cells), focus score and ANA titer ( $r = 0.800, P < 0.001$ ;  $r = 0.788, P < 0.001$ ;  $r = 0.467, P = 0.003$ ). In addition to IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II (epithelial cells), the expression of LC3-II (inflammatory cells) is positively correlated with focus score, ANA titer and RF ( $r = 0.727, P < 0.001$ ;  $r = 0.459, P = 0.004$ ;  $r = 0.410, P = 0.011$ ). **Conclusion:** IFN- $\gamma$ , caspase-3 and LC3-II have high expression in the labial glands of pSS patients and there is a correlation between the three. The three are positively correlated with the focus score and ANA titer, which suggests the activation of type 2 interferon pathway, apoptosis and autophagy of lip gland epithelial cells, autophagy of inflammatory cells may play an important role in the activation of pSS autoimmunity, which is worth further exploring.

**Keywords** primary Sjögren's syndrome; interferon- $\gamma$ ; caspase-3; LC3-II

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种发病率仅次于类风湿关节炎的第二大弥漫性结缔组织病<sup>[1]</sup>。pSS也是一种显著影响患者生存质量的疾病,约90%的患者有外分泌腺受累,临床表现为口、眼干燥症,严重者可出现猖獗龋齿、角膜溃疡;有1/2~2/3的患者可出现皮肤、关节肌肉、呼吸系统、泌尿系统、血液

系统、消化系统、神经系统等腺体外损害;同时,患者合并非霍奇金淋巴瘤的风险是正常人的44倍<sup>[2]</sup>。

pSS的发病机制目前尚未完全阐明,各组织上皮细胞尤其是唾液腺上皮细胞是该病损害的靶目标,其病理表现为上皮细胞周围灶性淋巴细胞浸润。上皮细胞的凋亡和自噬可能是自身免疫启动

和维持的关键因素<sup>[3]</sup>。近年来有研究<sup>[4-5]</sup>显示: T淋巴细胞的自噬增强与自身免疫的发展有关, 其中又以Th1细胞占主导, Th1细胞主要诱导II型干扰素系统活化。在GWAS研究和动物模型研究<sup>[6-7]</sup>中都显示II型干扰素通路的活化在pSS的病理损害中起关键作用。因此, 本文拟检测唾液腺组织中上皮细胞、炎性细胞表达的IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II, 并探讨它们之间的相关性, 为进一步研究pSS的发病机制提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

经上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院医学伦理委员会审查, 收集2016年4月至2017年4月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院风湿科病房诊治的pSS患者的唇腺19例, 所有pSS患者均符合2002年SS分类标准<sup>[8]</sup>, 均为女性, 年龄26~80(57.79 $\pm$ 14.50)岁, 行唇腺活检术前均未接受治疗。另取同期怀疑pSS但最终排除诊断的口干燥症患者19例唇腺组织作为对照组, 其中男性2例, 女性17例, 年龄33~84(57.32 $\pm$ 16.00)岁。所取标本经中性甲醛固定、脱水、透明, 常规石蜡包埋。

### 1.2 唇腺淋巴细胞浸润程度分级

唇腺活检组织经切片、脱蜡、苏木精和伊红染色、封片, 完成HE染色病理切片制作。淋巴细胞浸润程度采用Chisholm-Mason组织学评分分级<sup>[9]</sup>, 计算每4 mm<sup>2</sup>组织浸润灶数量, 每个浸润灶至少50个淋巴细胞浸润。

### 1.3 免疫组织化学法

免疫组织化学染色使用Leica Bond Max全自动免疫组织化学仪(徕卡仪器有限公司)进行染色: 将甲醛固定、石蜡包埋的病理组织块经3  $\mu$ m连续切片, 二甲苯脱蜡, 梯度浓度乙醇水化, 将玻片放入全自动免疫组织化学仪中进行染色。机器设置程序: 加热抗原修复20 min, 冷却至室温(每步后均需用PBS漂洗), 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>溶液封闭内源性过氧化物酶活性, 加一抗20 min, Post Primary 10 min, Polymer 10 min, DAB显色10 min, 苏木精复染, 水洗后将玻片取出机器, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。对照组设阳性、阴性和空白对照, 用已知阳性表达组织作为阳性对照, 以PBS代替一

抗作为空白对照。

### 1.4 免疫组织化学结果判定

按照半定量积分法判定, 每例均随机观察10个高倍视野( $\times$ 400), 判断结果: 阳性细胞<10%记0分, 10%~25%记1分, >25%~50%记2分, >50%记3分。染色强度阴性记0分, 阳性(+)记1分, 中等阳性(++)记2分, 强阳性(+++)记3分。将细胞阳性率与染色强度积分相乘取其分值, 最低0分, 最高9分, 1~2分记阳性(+), 3~4分记中阳性(++), 6~9分记强阳性(+++)。

### 1.5 其他结果判定

抗核抗体滴度<1:80记0分, 1:80记1分, 1:160记2分,  $\geq$ 1:320记3分。C3, C4, IgG, IgA, IgM, 类风湿因子(rheumatoid factor, RF)均取其检测数值。

### 1.6 统计学处理

使用SPSS 19.0统计软件建立数据库并进行数据分析。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 不符合正态分布以中位数和四分位数间距(M, Q)表示。计量资料的比较符合正态分布用 $t$ 检验, 不符合正态分布用秩和检验。等级资料的比较用Mann-Whitney  $U$ 检验, 相关性分析采用Spearman等级相关分析。所有统计检验均采用双侧检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 淋巴细胞浸润程度比较

19例pSS患者唇腺组织浸润灶阳性率94.74%, 灶性指数3.11 $\pm$ 2.69。19例口干燥症患者唇腺组织浸润灶阳性率10.53%, 平均灶性指数0.11 $\pm$ 0.31。经Mann-Whitney  $U$ 检验比较, 两组唇腺活检标本淋巴细胞浸润程度差异有统计学意义( $Z=-5.190$ ,  $P<0.001$ ; 图1)。

### 2.2 IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II 在唇腺中的表达

IFN- $\gamma$ 阳性着色主要定位于浸润的炎性细胞的细胞质, caspase-3阳性着色主要定位于唾液腺上皮细胞的细胞质, LC3-II阳性着色均可见于浸润的炎性细胞和唾液腺上皮细胞的细胞核(图2), pSS患者唇腺组织中的IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II表达与非pSS患者相比, 差异有统计学意义(均 $P<0.001$ , 表1)。

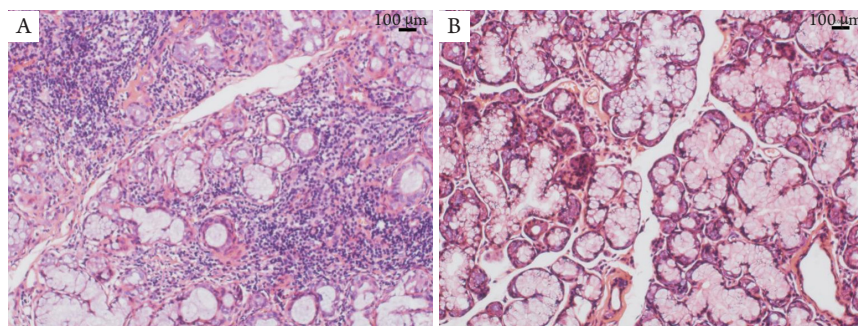


图1 唇腺组织中淋巴细胞的浸润程度(HE, ×200)

Figure 1 Degree of the lymphocyte infiltration in labial glands (HE, ×200)

(A)pSS患者; (B)非pSS患者。

(A) pSS patients; (B) non-pSS patients.

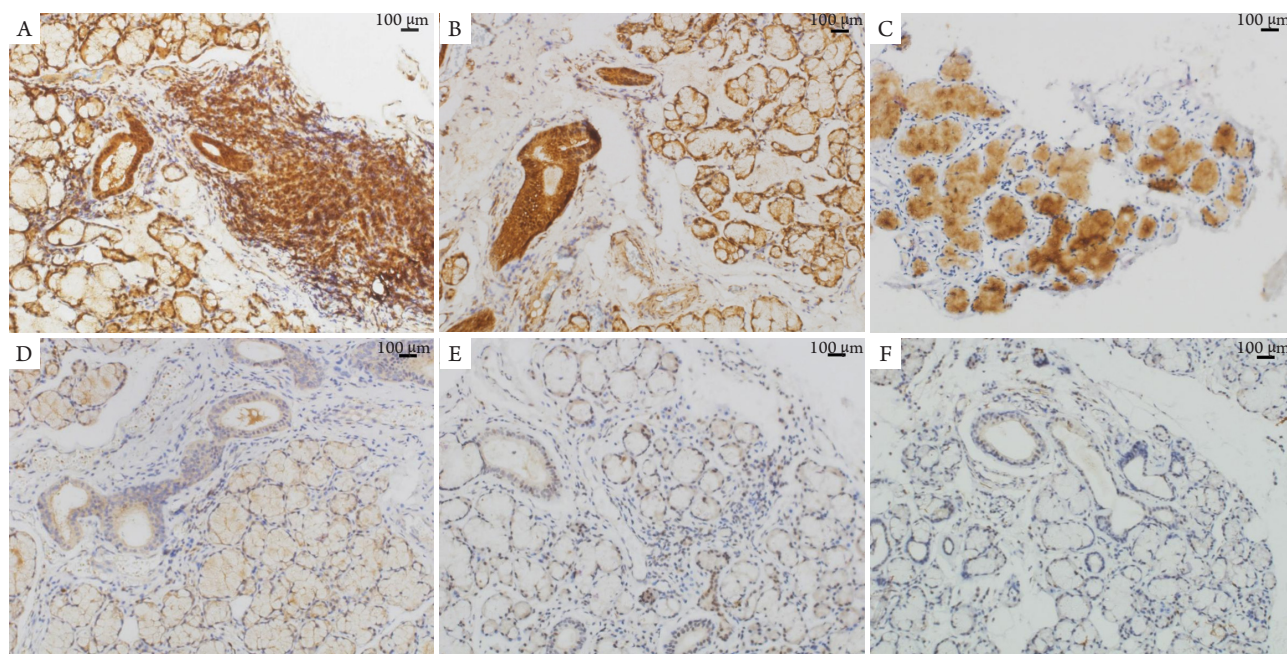


图2 IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II在唇腺组织中的表达(IHC, ×200)

Figure 2 Expression of IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II in labial glands (IHC, ×200)

(A)pSS唇腺组织IFN- $\gamma$ 表达; (B)非pSS唇腺组织IFN- $\gamma$ 表达; (C)pSS唇腺组织caspase-3表达; (D)非pSS唇腺组织caspase-3表达; (E)pSS唇腺组织LC3-II表达; (F)非pSS唇腺组织LC3-II表达。

(A) Expression of IFN- $\gamma$  in labial glands of pSS; (B) Expression of IFN- $\gamma$  in labial glands of non-pSS; (C) Expression of caspase-3 in labial glands of pSS; (D) Expression of caspase-3 in labial glands of non-pSS; (E) Expression of LC3-II in labial glands of pSS; (F) Expression of LC3-II in labial glands of non-pSS.

### 2.3 IFN- $\gamma$ 表达与 caspase-3, LC3-II, 灶性指数及血清免疫学指标的相关性

经Spearman相关性检验, IFN- $\gamma$ 在唇腺中的表达与caspase-3, LC3-II(上皮细胞)、LC3-II(炎性细胞)的表达、灶性指数、血清ANA滴度存在正相关性(秩相关系数 $r$ 分别是0.549, 0.822, 0.757, 0.762, 0.560, 均 $P < 0.001$ ; 表2)。

### 2.4 Caspase-3 表达与 LC3-II、灶性指数及血清免疫学指标的相关性

经Spearman相关性检验, caspase-3在唇腺中的表达与LC3-II(上皮细胞)、LC3-II(炎性细胞)的表达、灶性指数、血清IgA, RF水平呈正相关(秩相关系数 $r$ 分别是0.646, 0.454, 0.688, 0.376, 0.337, 均 $P < 0.05$ ; 表3)。

## 2.5 LC3-II(ep) 表达与 LC3-II(in)、灶性指数及血清免疫学指标的相关性

经Spearman相关性检验, LC3-II(上皮细胞)在唇腺中的表达与LC3-II(炎性细胞)的表达、灶性指数、血清ANA滴度呈正相关(秩相关系数 $r$ 分别是0.800, 0.788, 0.467, 均 $P < 0.01$ ; 表4)。

## 2.6 LC3-II(in) 表达与灶性指数及血清免疫学指标的相关性

经Spearman相关性检验, LC3-II(炎性细胞)在唇腺中的表达与灶性指数、血清ANA滴度、RF呈正相关(秩相关系数 $r$ 分别是0.727, 0.459, 0.410, 均 $P < 0.05$ ; 表5)。

表1 IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II在pSS、非pSS患者唇腺中的表达差异

Table 1 Different expression of IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II in labial glands

分组	n	IFN- $\gamma$						Caspase-3					
		-	+	++	+++	Z	P	-	+	++	+++	Z	P
pSS	19	1	1	5	12	-4.689	<0.001	0	2	4	13	-4.103	<0.001
非pSS	19	9	8	2	0			0	12	6	1		

分组	LC3-II (in)						LC3-II (ep)					
	-	+	++	+++	Z	P	-	+	++	+++	Z	P
pSS	5	6	5	3	-4.887	<0.001	0	5	6	8	-4.950	<0.001
非 pSS	17	2	0	0			12	7	0	0		

LC3-II(in) 表示唇腺中炎性细胞的 LC3-II 表达, LC3-II(ep) 表示唇腺中上皮细胞的 LC3-II 表达。

LC3-II(in) represents the expression of LC3-II in inflammatory cells of labial glands; LC3-II(ep) represents the expression of LC3-II in epithelial cells of labial glands.

表2 IFN- $\gamma$ 表达与caspase-3, LC3-II, 灶性指数及血清免疫学指标的相关性

Table 2 Correlation between expression of IFN- $\gamma$  and caspase-3, LC3-II, focus score and serum immunological indexes

参数	Caspase-3	LC3-II(ep)	LC3-II(in)	灶性指数	ANA滴度	C3	C4	IgA	IgG	IgM	RF
相关系数	0.549	0.822	0.757	0.762	0.560	-0.017	-0.039	0.265	0.240	-0.209	0.198
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.918	0.816	0.108	0.147	0.209	0.233

表3 Caspase-3表达与LC3-II、灶性指数及血清免疫学指标的相关性

Table 3 Correlation between expression of caspase-3 and LC3-II, focus score and serum immunological indexes

参数	LC3-II(ep)	LC3-II(in)	灶性指数	ANA滴度	C3	C4	IgA	IgG	IgM	RF
相关系数	0.646	0.454	0.688	0.291	-0.048	-0.272	0.376	0.177	0.006	0.337
P	<0.001	0.004	<0.001	0.076	0.774	0.099	0.020	0.287	0.973	0.039

表4 LC3-II(ep)表达与LC3-II(in)、灶性指数及血清免疫学指标的相关性

Table 4 Correlation between expression of LC3-II(ep) and LC3-II(in), focus score and serum immunological indexes

参数	LC3-II(in)	灶性指数	ANA滴度	C3	C4	IgA	IgG	IgM	RF
相关系数	0.800	0.788	0.467	-0.095	-0.238	0.216	0.132	-0.191	0.144
P	<0.001	<0.001	0.003	0.569	0.151	0.192	0.429	0.251	0.388

表5 LC3-II(in)表达与灶性指数及血清免疫学指标的相关性

Table 5 Correlation between expression of LC3-II(in) and focus score and serum immunological indexes

参数	灶性指数	ANA滴度	C3	C4	IgA	IgG	IgM	RF
相关系数	0.727	0.459	-0.168	-0.255	-0.007	0.123	-0.212	0.410
P	<0.001	0.004	0.313	0.123	0.967	0.462	0.202	0.011

### 3 讨论

上皮组织周围大量炎性细胞浸润是pSS的病理特征,在浸润的炎性细胞中,T淋巴细胞占70%~80%,B淋巴细胞占20%~25%,其余约5%是单核细胞、巨噬细胞、NK细胞等<sup>[10]</sup>,显示了T淋巴细胞在发病中的重要地位。在浸润的T淋巴细胞中,Th1细胞又占主导,其分泌的IFN- $\gamma$ 在靶器官的炎性损害中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。在基因表达的研究中发现了pSS患者存在II型干扰素通路的活化<sup>[7,12-13]</sup>。在pSS动物模型NOD小鼠中,敲除了IFN- $\gamma$ 或IFN- $\gamma$ 受体基因后,小鼠无法发展出自身免疫反应、腺泡上皮细胞凋亡和唾液腺的炎性细胞浸润<sup>[14]</sup>。另一项动物实验<sup>[6]</sup>采用了Ro60多肽免疫的Balb/c小鼠和SJL/J小鼠,均出现了唾液腺功能的损害和血清及唾液腺局灶的INF- $\gamma$ 水平的增高,提示了IFN- $\gamma$ 与唾液腺功能损害之间的联系。

pSS又被称为自身免疫性上皮炎,抗SSA/Ro和抗SSB/La抗体是pSS较特异的自身抗体,但Ro/La抗原普遍存在于各种细胞的核糖核蛋白中,pSS呈现出明显的器官特异性,提示了上皮细胞在发病中的核心作用。在病毒感染、交感神经递质异常等尚未确认的起始条件下,上皮细胞受到损害并发挥抗原提呈细胞样功能,主动构建一个适宜淋巴细胞聚集的环境。研究<sup>[15]</sup>显示干燥综合征中存在上皮细胞的过度凋亡。上皮细胞的凋亡一方面由于淋巴细胞的浸润及炎性细胞因子环境导致的组织损害,另一方面上皮细胞的早期和持续凋亡可以诱导自身免疫性淋巴细胞的浸润<sup>[16-17]</sup>。无论是何原因激活细胞的凋亡信号,最终都会通过含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)对细胞器进行有组织的降解,caspase-3即是这一级联反应最终的执行者。

近年来,自噬在自身免疫性疾病中的作用日渐受到关注。自噬是一种溶酶体介导的分解代谢过程,使损伤的细胞器和错误折叠的蛋白质降解

从而重复利用。在自噬过程中细胞质被双层膜包裹,成为自噬小体,运往溶酶体进行降解,自噬相关蛋白LC3-II是双层膜的重要组成部分,是自噬体成熟的标志物。虽然在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎等疾病中已发现自噬参与发病,但自噬在干燥综合征发病中的作用尚未得到充分的阐释<sup>[18-20]</sup>。研究<sup>[18]</sup>显示:pSS上皮细胞在自噬过程中形成的自噬小体促进了自身抗原向上皮细胞表达的MHCII类分子递呈,因此可能与上皮细胞参与自身免疫活化的过程相关。

本研究发现:pSS患者唇腺组织中的IFN- $\gamma$ 表达明显高于非pSS患者,提示pSS患者唇腺组织存在明显的炎性环境,同时pSS患者唇腺上皮细胞的caspase-3和LC3-II表达也明显高于非pSS患者,提示pSS患者的唇腺上皮细胞存在更显著的凋亡和自噬现象。相关性分析提示pSS患者唇腺的炎性环境与上皮细胞的凋亡及自噬之间存在明显的正相关性,同时本研究也验证了pSS患者唇腺组织上皮细胞的凋亡和自噬的程度与自身免疫的活化程度呈正相关,但这其中的因果关系仍需要进一步探讨。

本研究还发现了pSS患者唇腺中浸润的炎性细胞的自噬程度较非pSS患者增加的现象,且增加的炎性细胞的自噬程度与自身免疫的活化程度亦呈显著的正相关,提示了炎性细胞的自噬可能与自身免疫的发展有关。最近一项研究<sup>[20]</sup>也在pSS中发现了类似的现象。虽然关于pSS的报道不多,但淋巴细胞自噬增强的现象在系统性红斑狼疮中已有一定的研究<sup>[21-23]</sup>。研究<sup>[24]</sup>认为:淋巴细胞自噬的增强促进了淋巴细胞的生存、增殖和分化,有利于自身免疫的发生,而抗自噬也可能是羟氯喹等抗疟药治疗自身免疫病的机制之一。

综上,pSS的发病机制仍未完全揭示,本研究提示II型干扰素通路的活化及唇腺组织上皮细胞的凋亡和自噬及炎性细胞自噬之间可能互相促进,且均可能在pSS自身免疫活化中发挥重要作用,值得进一步探索。

## 参考文献

1. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China[J]. *J Rheumatol*, 1995, 22: 659-661.
2. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 247-255.
3. Katsiogiannis 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.
4. Oral O, Yedier O, Kilic S, et al. Involvement of autophagy in T cell biology[J]. *Histol Histopathol*, 2017, 32(1): 11-20.
5. Wilhelm M, Muller S. Target autophagy as a novel therapeutic strategy in autoimmune diseases//Maiuri MC, Stefano DD. eds. *Autophagy networks in inflammation*[M]. Cham, Switzerland: Progress in Inflammation Research Series, Springer, 2016: 267-295.
6. Yin H, Vosters JL, Roescher N, et al. Location of immunization and interferon- $\gamma$  are central to induction of salivary gland dysfunction in Ro60 peptide immunized model of Sjögren's syndrome[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18003.
7. 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.
8. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554-558.
9. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease[J]. *J Clin Pathol*, 1968, 21(5): 656-60.
10. Fisher BA, Brown RM, Bowman SJ, et al. A review of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome with a focus on its potential as a clinical trials biomarker[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(9): 1645-1650.
11. Pontarini E, Lucchesi D, Bombardieri M. Current views on the pathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 215-221.
12. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome[J]. *Pro Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(8): 2770-2775.
13. Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, et al. Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects[J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 52(5): 1534-1544.
14. Cha S, Brayer J, Gao J, et al. A dual role for interferon- $\gamma$  in the pathogenesis of Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy in the nonobese diabetic mouse[J]. *Scand J Immunol*, 2004, 60(6): 552-565.
15. Manganelli P, Fietta P. Apoptosis and Sjogren syndrome[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2003, 33(1): 49-65.
16. Okuma A, Hoshino K, Ohba T, et al. Enhanced apoptosis by disruption of the STAT3-I $\kappa$ B- $\zeta$  signaling pathway in epithelial cells induces Sjogren's syndrome-like autoimmune disease[J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 450-460.
17. Ainola M, Porola P, Takakubo Y, et al. Activation of plasmacytoid dendritic cells by apoptotic particles-mechanism for the loss of immunological tolerance in Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(3): 301-310.
18. Katsiogiannis S, Tenta R, Skopouli FN. Endoplasmic reticulum stress causes autophagy and apoptosis leading to cellular redistribution of the autoantigens Ro/Sjögren's syndrome-related antigen A (SSA) and La/SSB in salivary gland epithelial cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(2): 244-252.
19. Alessandri C, Ciccica F, Priori R, et al. SAT0378 autophagy is up-regulated in the salivary glands of primary Sjogren's syndrome patients and correlates with the focus score and disease activity[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 74(Suppl 2): 796.
20. Alessandri C, Ciccica F, Priori R, et al. CD4 T lymphocyte autophagy is upregulated in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients and correlates with focus score and disease activity[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 178.
21. Clarke AJ, Ellinghaus U, Cortini A, et al. Autophagy is activated in systemic lupus erythematosus and required for plasma blast development[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(5): 912-920.
22. Lee WS, Sung MS, Lee EG, et al. A pathogenic role for ER stress-induced autophagy and ER chaperone GRP78/BiP in T lymphocyte systemic lupus erythematosus[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(2): 425-433.
23. Zhou XJ, Cheng FJ, Zhang H. Emerging view of autophagy in systemic lupus erythematosus[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(3): 280-292.
24. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 20-28.

本文引用: 侯佳奇, 吴香香, 潘云翠, 王守梅, 张树辉, 薛鸾. IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II在原发性干燥综合征唇腺中的表达及其相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(4): 769-775. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.013

**Cite this article as:** HOU Jiaqi, WU Xiangxiang, PAN Yuncui, WANG Shoumei, ZHANG Shuhui, XUE Luan. Expression and correlation of IFN- $\gamma$ , caspase-3, LC3-II in labial glands of primary Sjögren's syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(4): 769-775. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.013