

IgG4 相关性疾病和原发性干燥综合征 相关细胞因子谱的对比

周亮¹ 蔡邵哲¹ 胡紫薇¹ 王玲¹ 彭娜² 邹亮³ 董凌莉¹

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科,湖北武汉 430030

²三峡大学第二人民医院风湿免疫科,湖北宜昌 443099

³荆门市人民医院风湿免疫科,湖北荆门 448001



摘要 目的:从分子水平探讨 IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)和原发性干燥综合征(pSS)的相关细胞因子特征。方法:获得了 17 个小唾液腺(9 个来自 pSS 患者,8 个来自非 pSS 患者作为对照)、7 个颌下腺(4 个来自 IgG4-RD 患者,3 个来自切除的颌下腺肿瘤周围的肉眼正常组织作为对照)的样本 RNA-Seq 数据,分析 IgG4-RD 和 pSS 来源样品中的差异表达基因和富集途径,以揭示这两种疾病的免疫炎症特征。结果:尽管三级淋巴结构(TLS)相关细胞因子(例如 CXCL13、CCL19 等)的表达显著增加,但对于受累组织的先天免疫反应特征,在 IgG4-RD 中观察到更显著成纤维细胞相关细胞因子及其受体的表达,巨噬细胞和中性粒细胞相关的细胞因子及其受体在 pSS 中有更为显著的表达。此外,IgG4-RD 受累唾液腺中经典信号通路的富集模式也与 pSS 不同:在 IgG4-RD 中,JAK-STAT 信号通路、NF-κB 信号通路显著富集,而在 pSS 中,与细胞趋化性相关通路显著富集。结论:在 IgG4-RD 和 pSS 之间的转录水平上,相关细胞因子间有不同的分子和生物过程模式,这可能指导其后续的机制研究和药物靶点选择。

关键词 IgG4 相关性疾病;原发性干燥综合征;细胞因子;风湿性疾病

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240205

Comparison of cytokine profiles associated with IgG4-related disease and primary Sjögren syndrome ZHOU Liang¹, CAI Shao-zhe¹, HU Zi-wei¹, WANG Ling¹, PENG Na², ZOU Liang³, DONG Ling-li¹. ¹Department of Rheumatology and Immunology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ²Department of Rheumatology, The Second People's Hospital, China Three Gorges University, Hubei Yichang 443099, China; ³Department of Rheumatology, Jingmen People's Hospital, Hubei Jingmen 448001, China

Corresponding author: PENG Na, E-mail: doctorpeng0836@163.com; ZOU Liang, E-mail: 527177442@qq.com

Abstract Objective: To investigate the immunoinflammatory characteristics of IgG4-related disease (IgG4-RD) and primary Sjögren syndrome (pSS) at molecular level. Methods: RNA-Seq data were obtained for a number of samples from 17 minor salivary glands (9 from pSS patients and 8 from non-pSS patients as controls), and 7 submandibular glands (4 from IgG4-RD patients and 3 from resected submandibular gland tumors surrounded by meaty, normal tissues as controls), and were analyzed for differentially expressed genes and enriched pathways in the samples of IgG4-RD and pSS origin in order to shed light on the immune-inflammatory features of the two distinct diseases. Results: Despite a significant increase in the expression of tertiary lymphoid structure (TLS)-associated cytokines (e. g., CXCL13, CCL19, etc.), for the innate immune response characteristic of the involved tissues, more significant fibroblast related cytokines and their receptors were observed in IgG4-RD, whereas macrophage and neutrophil related cytokines and their receptors are more significantly expressed in pSS. In the salivary glands of IgG4-RD involvement, the pattern of enrichment of classical signaling pathways was also different from that of pSS: JAK-STAT signaling pathway and NF-κB signaling pathway were significantly enriched in IgG4-RD, whereas pathways related to cellular chemotaxis were significantly enriched in pSS. Conclusion: Different patterns of molecular and biological processes were observed in the related cytokines at the transcriptional level between IgG4-RD and pSS, which may guide their subsequent mechanistic studies and drug target selection.

Key words IgG4-related disease; Primary Sjögren syndrome; Cytokine; Rheumatic disease

IgG4 相关疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 和原发性干燥综合征 (primary Sjögren syndrome, pSS) 都是全身性自身免疫性疾病,其特征是显著累及唾液腺和泪腺^[1,2]。由于这两种疾病存在一定的相似性,在历史上 IgG4-RD 被认为是 pSS 的一种亚型,这也是 pSS 在各种研究中一直被视为 IgG4-RD 的首要鉴别诊断的原因之一^[3,4]。

细胞因子及其受体在 IgG4-RD 和 pSS 的致病机制中发挥了重要的作用,因此,通过整合来自唾液腺的大量样本 RNA 测序数据,分别从趋化因子及其受体、白介素及其受体、肿瘤坏死因子超家族及其受体以及生长因子及其受体这 4 个方面进行对比和阐述,与此同时也比较其生物过程的富集模式,对免疫炎症进行更为详细和系统的阐述。

资料与方法

1. IgG4-RD 及 pSS 患者和数据来源:本研究中 共有 24 个唾液腺样本被纳入转录组研究。对于 RNA-Seq 分析,17 个小唾液腺样本,包括来自 pSS 患者的 9 个样品和来自非 SS 患者的 8 个样本用于研究 pSS;同时包括 7 个颌下腺标本用于研究 IgG4-RD,其中 4 个标本来自 IgG4-RD 患者,3 个肉眼可见的正常组织标本来自患有颌下腺肿瘤的患者^[5,6]。本研究中涉及的所有 IgG4-RD 和 pSS 患者分别符合 2019 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟 (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) 对 IgG4 相关疾病的分类标准和 2016 年 ACR/EULAR 对 pSS 的分类标准^[7,8]。

用于 pSS 研究的数据来源于美国国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 维护的基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO),从 GEO 数据集获得了 17 例小唾液腺样本,即 GSE157159;用于 IgG4-RD 研究的数据来自于华中科技大学同济医学院附属同济医院门诊或风湿免疫科收治的患者。

2. 小唾液腺样本及颌下腺样本 RNA 测序数据:对于颌下腺样本,在氮气环境下,将切除的颌下腺样本磨碎,用 Trizol 提取总 RNA,经质控合格后,用 VAHTS mRNA Capture Beads (Vazyme, 中国) 提取 mRNA,破碎后用 MGIEasy RNA Library Prep Set (MGI, 中国) 构建 cDNA 文库,并用 MGISEQ-2000 (MGI, 中国) 进行 2×150 -bp 成对端读数测序。随后对于小唾液腺样本及颌下腺样本 RNA 测序数据,

FASTQ 格式的原始测序读数首先用 FastQC 进行质量检查后用 Trim Galore 过滤,然后设置为 Bowtie 2 的输入,用于与 GRCh38 基因组的比对,其输出由 StringTie 组装以获得基因表达的定量数据^[9]。差异表达基因 (differentially expressed gene, DEGs) 定义为调整后的 $P < 0.05$ & $|\log_2(\text{FoldChange})| \geq 1$,通过 R package DESeq2 获得^[10]。

3. 富集分析:利用 R package clusterProfiler 基于京都基因与基因组百科全书通路 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes pathway, KEGG pathway) 和基因本体生物学过程 (GO biological process, GO BP),这是为了确定 DEGs 可能参与的活动和途径,研究结果使用 clusterProfiler 的可视化模块呈现,其中经调整的 $P < 0.05$ 被视为显著富集^[11]。

结果

1. IgG4-RD 和 pSS 患者的临床数据:本研究最终纳入了 4 例 IgG4-RD 患者和 3 例颌下腺肿瘤患者用以研究 IgG4-RD。收集患者的临床资料发现, IgG4-RD 患者均为男性,年龄 (51.50 ± 2.10) 岁,其 2019 年 ACR/EULAR 发布的 IgG4-RD 分类标准的评分为 (47.00 ± 2.35) 分,血清 IgG4 水平为 (25.75 ± 11.63) g/L, IgG4-RD 应答指数 (IgG4-RD responder index, RI) 评分为 (8.25 ± 1.44) 分,其中 2 例仅有颌下腺受累,1 例有颌下腺及泪腺受累,1 例有颌下腺、泪腺及腮腺受累。而 3 例颌下腺肿瘤患者为平均年龄 40 岁男性,取其肿瘤边缘正常组织进行测序对比。

此外,本研究纳入了 9 例 pSS 患者,以 8 例非 SS 患者作为对照来研究 pSS。pSS 患者年龄为 (55.11 ± 2.22) 岁,非 SS 患者年龄为 (53.75 ± 2.73) 岁,2 组患者性别均为女性,pSS 患者的 SSA 抗体和 SSB 抗体均为阳性,非 SS 患者的 SSA 抗体和 SSB 抗体均为阴性,而 pSS 患者的焦点评分为 (7.30 ± 1.04) 分,非 SS 患者的焦点评分均为 0 分。

2. 趋化因子及其受体的基因表达模式:为了研究 IgG4-RD 和 pSS 中的免疫微环境,本研究分析了 IgG4-RD 和 pSS 中相关唾液腺的转录组特征。与对照组相比,基因表达分析显示:在 IgG4-RD 和 pSS 中分别有 4 085 和 1 272 个 DEGs,其中 IgG4-RD 上调的基因有 1889 个,下调的有 2 196 个,pSS 中上调的基因有 1 152 个,下调的有 120 个,见图 1。

基于趋化因子及其受体在炎症和免疫中的关键作用^[12],本研究针对 CC 和 CXC 趋化因子,研究了包括这两类趋化因子在内的与免疫炎症过程密切相

关的分子,结果显示:在 IgG4-RD 患者的相关组织中观察到 CCL1、CCL5、CCL18、CCL24、CCL26 等有更显著的上调,CXCL2、CXCL3 等明显下调,而在 pSS 患者中可以观察到 CCL3、CCL4、CCL22、CXCL10、CXCL11 等有更显著的上调,而 CCL19、CXCL13 等在这两种疾病中都有明显的上调。而针对 CC 和 CXC 趋化因子受体,同样观察到,在 IgG4-RD 患者的相关组织中 CCR2、CCR10 等明显上调,在 pSS 患者中 CCR4、CCR7、CXCR4 等显著上调,而 CXCR3 和 CXCR5 在这两种疾病中均有明显的上调,见图 1。

以上结果表明,针对趋化因子及其受体在 IgG4-RD 和 pSS 受累组织中的表达,发现两种疾病中存在有相同因子的表达,但仍有较多因子的表达存在差异,而在 2 组疾病中表达差异的基因包括 CCL20、CCL2、CXCL10 等,且不可忽视。

3. 白细胞介素及其受体的基因表达模式:基于白细胞介素及其受体参与 IgG4-RD 和 pSS 从炎症到纤维化的转化过程^[13],本研究针对白细胞介素及其受体,研究了其与免疫炎症过程密切相关的分子,结果显示:IL16、IL18、IL17C、IL5RA、IL9R 等在 IgG4-RD 患者的相关组织中有更显著的上调,而 IL7、IL24、IL6R、IL22RA2 等在 pSS 患者的相关组织中有

更明显的上调,IL10、IL21 等在这两种疾病中均有明显的上调,见图 2。

基于白细胞介素及其受体在 IgG4-RD 和 pSS 受累组织中的表达,本研究发现在 pSS 中,巨噬细胞和中性粒细胞相关的白介素及其受体有更为显著的表达,而在 IgG4-RD 中,成纤维细胞相关因子及其受体的表达则更为显著,这也提示巨噬细胞及成纤维细胞在 IgG4-RD 和 pSS 发病机制中的扮演着重要的作用,也为 IgG4-RD 和 pSS 的潜在发病机制的深入研究提供依据。

4. 肿瘤坏死因子超家族和生长因子及其受体的基因表达模式:由于肿瘤坏死因子超家族中的 B 细胞活化因子和增殖诱导配体以及成纤维生长因子及其受体可能在 IgG4-RD 和 pSS 中发挥潜在的免疫致病作用^[14,15],我们研究了这两类细胞因子及其受体与免疫炎症过程密切相关的分子发现:在 IgG4-RD 患者的相关组织中 TNFSF18、TNFRSF14、TNFRSF17 等的表达明显上调,在 pSS 患者的相关组织中 TNFSF9、TNFSF14、TNFRSF8、TNFRSF25 等的表达有显著上调,然而多数生长因子及其受体在两种疾病中无明显表达,仅 TGF β 1 在两种疾病的相关组织中有上调,其余个别成纤维细胞生长因子及其受体在 IgG4-RD 中的表达下调,见图 3。

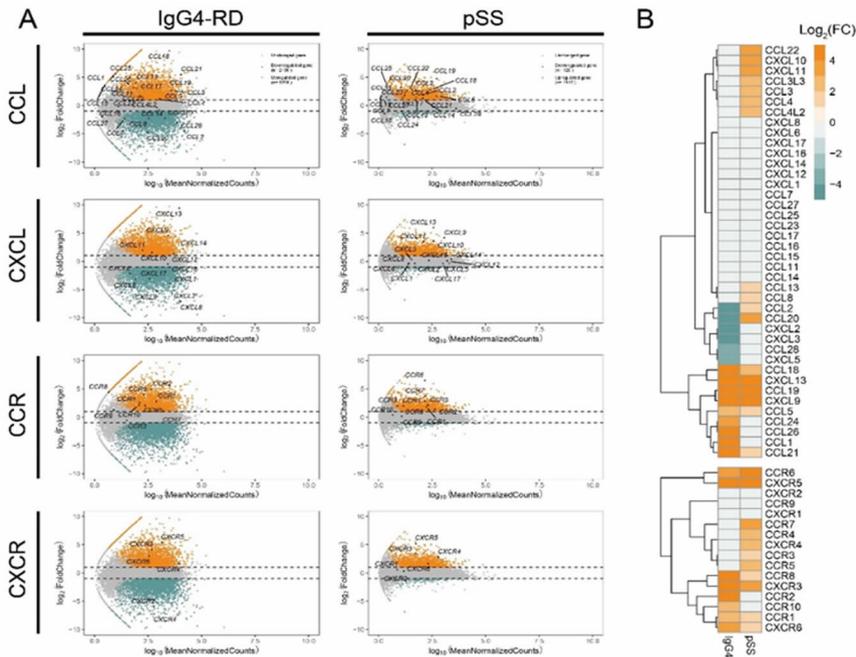


图1 IgG4-RD 和 pSS 唾液腺中趋化因子及其受体家族的基因表达模式[A:MA (Minus-versus-Add) plot 图,简称 MA 图,显示了趋化因子及其受体家族在 IgG4-RD 和 pSS 中的显著性差异表达基因,橙色代表上调基因,绿色代表下调基因,截断值为 $|\log_2(\text{FoldChange})| \geq 1$,调整后 $P < 0.05$;B:热图中显示了趋化因子及其受体家族在 IgG4-RD 和 pSS 中的显著性差异表达基因,橙色代表上调基因,绿色代表下调基因,颜色越深代表上调或下调的倍数越高, $P < 0.05$]

值得讨论的是, TGFβ1 和 TNFRSF9 等在 IgG4-RD 和 pSS 患者组织中的表达均有明显上调, 提示针对其靶点来进行潜在的机制研究和药物靶向治疗研究具有一定的临床意义。

5. IgG4-RD 和 pSS 差异表达基因的 GO BP 和 KEGG 富集分析: 为了研究 IgG4-RD 和 pSS 发病机制中涉及的生物学过程, 针对上述涉及的趋化因子及受体、白细胞介素及受体和生长因素及受体等的差异基因, 基于 GO BP 和 KEGG 数据库进行了常规富集分析, 结果显示: 白细胞或淋巴细胞介导的免疫特征以及趋化因子信号通路在 IgG4-RD 和 pSS 中

均有富集, 但与细胞因子相关的信号通路富集更为明显。此外, 一些与生长相关的信号通路、JAK-STAT 信号转导、核因子 (NF)-κB 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、类风湿关节炎和炎症性肠病相关信号通路在 IgG4-RD 中得到了独特的富集, 而一些与细胞趋化性和增殖相关的信号通路在 pSS 中得到了独特的富集, 见图 4。

以上这些结果表明, 在 IgG4-RD 和 pSS 中存在强烈的免疫炎症过程, 特别是与适应性免疫相关的过程。虽然两种疾病有相似之处, 如淋巴器官相关

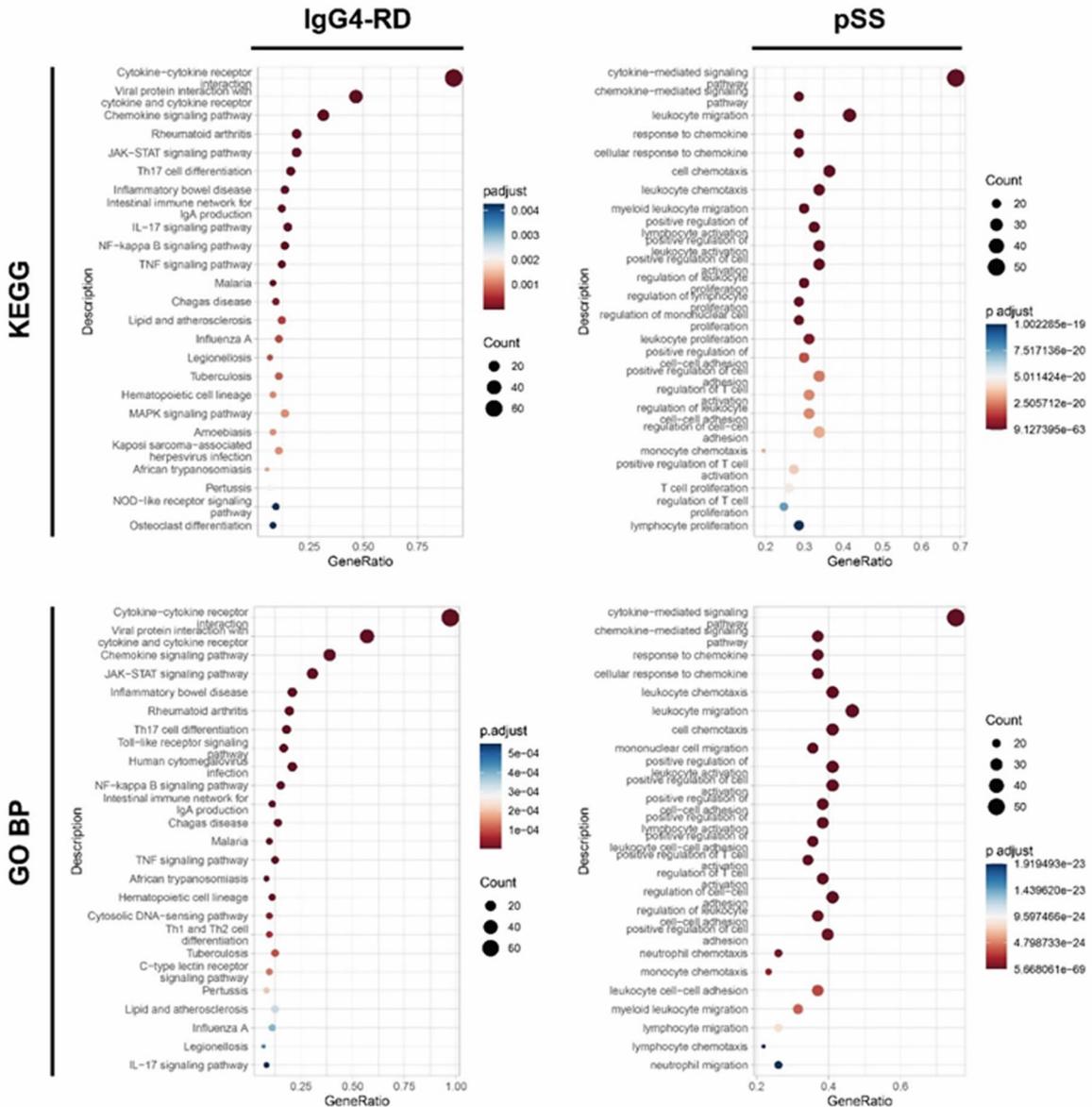


图4 IgG4-RD和pSS差异表达基因的GO BP和KEGG富集分析(KEGG通路富集气泡图和GO BP富集分析气泡图:纵轴表示富集到不同通路的描述信息,横轴表示对应通路下的差异基因个数占差异基因总数的比例,Count代表富集基因的数量,气泡越大代表富集基因的数量越多,气泡从蓝色到红色,表示矫正后的P值从大到小,富集程度越来越显著)

信号增强(如 IL21、CCL19、CXCL13),但在免疫细胞功能状态方面(如 IgG4-RD 中更多的增殖信号)、先天免疫过程(如 pSS 中更多的先天免疫应答信号)、激活信号通路整体模式(如 JAK-STAT 信号通路)等异质性可能存在,应当引起足够的重视。

讨论

尽管由于一些临床病理学相似性,IgG4-RD 以前被误认为是 pSS 的亚型,但近年来,在将 IgG4-RD 定义为独立疾病实体后,一些研究详细描述了这两种疾病之间的临床和实验室差异:首先,与 pSS 中受累的唾液腺和泪腺进行比较,IgG4-RD 中受累器官明显更有意义,而 IgG4-RD 患者的口干和干眼症总是明显轻于 pSS 患者;其次,在 IgG4-RD 中观察到,除泪腺和唾液腺受累外,还易累及胰胆管系统、腹膜后、眼眶等,而在 pSS 中更易累及肺、肾、中枢神经系统、血液系统等;此外,在血清学和免疫组织病理学方面,在 IgG4-RD 患者中可以检测到血清 IgG4 水平显著升高和 IgG4+ 细胞的密集浸润;最后,IgG4-RD 和 pSS 具有不同的自身抗体谱(例如,在一些 IgG4-RD 患者中可以检测到抗半乳糖凝集素-3、抗膜联蛋白 A11 的阳性结果,而在 pSS 患者中经常可以检测出抗 SSA/SSB 抗体的阳性结果)^[16-20]。强烈的自身免疫应答是 IgG4-RD 和 pSS 的关键致病机制。阐明并对比这两种表现相似疾病的免疫应答特征有助于人们更好的了解这两种疾病的潜在发病机制,并有利于进一步的新诊疗策略开发。然而,当前尚未有研究对两者受累局部的全局免疫炎症特征进行对比。

基于此,我们从参与 IgG4-RD 和 pSS 的潜在免疫炎症机制的相关细胞因子上着手,系统研究和比较 IgG4-RD 和 pSS 的分子特征来加深我们对其潜在关键致病机制的理解。本研究发现,在 IgG4-RD 和 pSS 中存在强烈的免疫炎症过程,尽管这两种疾病之间存在一些相似之处,例如均有增强的淋巴器官相关信号(例如 IL21、CCL19、CXCL13)、异质性(免疫细胞功能状态方面的异质性中 IgG4-RD 中更多的增殖信号)、先天免疫过程(pSS 中更多的先天免疫反应相关信号)、激活的信号通路的总体模式(例如 JAK-STAT 信号通路),但这些相似之处仍值得我们深入挖掘。

在本研究中,我们在 pSS 和 IgG4-RD 的相关唾液腺中发现了三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)的显著富集特征(例如, CCL19、CCL21、

CXCL13 表达的升高)。TLS 作为适应性免疫应答的潜在致病枢纽,可因炎症刺激在受累组织中被诱导形成。TLS 在病理环境下,可为自身反应性 T、B 细胞的相互作用提供反应场所,通过体细胞高频突变、类别转换及抗体的亲和力成熟来加重自身免疫性疾病的发展。此外,多项研究表明 TLS 是由炎症损伤引起的,可导致各种自身免疫性疾病的慢性化和复杂性^[21],如在约 30% ~ 50% 的类风湿关节炎的受累滑膜组织中存在 TLS,且 TLS 存在于患者疾病的整个阶段,且与疾病活动正相关^[22-24],而在干燥综合症的唇腺病理组织中, TLS 的密度是其疾病活动的独立危险因素,且受累组织中 I 型干扰素的过度免疫应答与异常产生的生发中心数量密切相关^[25]。另一方面,我们发现,在 IgG4-RD 患者的受累组织中观察到 IL18、CCL18、TNFSF17 更显著的上调,而 M2 型巨噬细胞是 CCL18 的主要来源,其血清水平也被确定为评估 IgG4-RD 疾病活性和治疗反应的潜在生物标志物^[26],此外一些研究也指出, CCL18 也可以在次级淋巴器官的生发中心产生,并可以作为 CD38-IgG-外套膜区 B 淋巴细胞和 CD45RA+ 初始 T 细胞的趋化因子^[27,28]。因此,研究 CCL18 在 TLS 形成中的作用可能是一项值得探索的任务,这也可能有助于揭示 M2 在 IgG4-RD 发病机制中的动态作用。同时,在 pSS 中,检测到一些与细胞趋化性和增殖相关的信号通路显著增强信号。然而,在 IgG4-RD 中,我们在常规 GO BP 富集分析中观察到 JAK-STAT 信号转导、NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路的富集。还应该注意的,这些结果并不意味着上述未富集的信号通路在 IgG4-RD 或 pSS 中起不重要的作用,而是反映了这些信号通路在不同类型细胞中激活状态的内在异质性。

综上所述,本项研究系统描绘了 pSS 和 IgG4-RD 患者受累唾液腺的关键炎症分子表达模式,有助于人们进一步认识这两种疾病的免疫炎症特征。然而,本研究存在局限性:只在转录组水平上研究了 IgG4-RD 和 pSS 的炎症分子表达特征,并没有在蛋白层面进行观察,对于这些分子的研究仅停留在组织整体层面。因此,未来的研究需要纳入更多的高质量样本,并利用单细胞组学等先进技术解析炎症因子的确切来源,并通过分子生物学和细胞生物学研究,进一步探讨 IgG4-RD 和 pSS 间免疫细胞功能状态、先天免疫过程和激活信号通路的异同,对人们深入了解这两种疾病的疾病发病机制十分重要。

参考文献

- 1 Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16047.
- 2 Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(12): 702-714.
- 3 Lin W, Jin L, Chen H, et al. B cell subsets and dysfunction of regulatory B cells in IgG4-related diseases and primary Sjögren's syndrome: the similarities and differences [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(3): R118.
- 4 Madaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(8): 1310-1315.
- 5 Oyelakin A, Horeth E, Song EC, et al. Transcriptomic and network analysis of minor salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 606268.
- 6 Cai S, Chen Y, Hu Z, et al. The landscape of T and B lymphocytes interaction and synergistic effects of Th1 and Th2 type response in the involved tissue of IgG4-RD revealed by single cell transcriptome analysis [J]. *J Autoimmun*, 2022, 133: 102944.
- 7 Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 9-16.
- 8 Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(1): 7-19.
- 9 Langmead B, Salzberg SL. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2 [J]. *Nat Methods*, 2012, 9(4): 357-359.
- 10 Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(12): 550.
- 11 Yu G, Wang LG, Han Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *Omic*, 2012, 16(5): 284-287.
- 12 Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(7): 436-445.
- 13 Nayar S, Campos J, Smith CG, et al. Immunofibroblasts are pivotal drivers of tertiary lymphoid structure formation and local pathology [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(27): 13490-13497.
- 14 Mavragani CP. Mechanisms and New Strategies for Primary Sjögren's Syndrome [J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68: 331-343.
- 15 Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(2): 146-151.
- 16 Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease [J]. *BMJ*, 2020, 369: m1067.
- 17 Liu H, Perugino CA, Ghebremichael M, et al. Disease severity linked to increase in autoantibody diversity in IgG4-related disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(4): 687-693.
- 18 Martín-Nares E, Hernández-Molina G. Novel autoantibodies in Sjögren's syndrome: A comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(2): 192-198.
- 19 Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(10): 1053-1064.
- 20 Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, et al. Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(1): 7-16.
- 21 Cai S, Hu Z, Chen Y, et al. Potential roles of non-lymphocytic cells in the pathogenesis of IgG4-related disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 940581.
- 22 Cañete JD, Celis R, Moll C, et al. Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(5): 751-756.
- 23 Shi K, Hayashida K, Kaneko M, et al. Lymphoid chemokine B cell-attracting chemokine-1 (CXCL13) is expressed in germinal center of ectopic lymphoid follicles within the synovium of chronic arthritis patients [J]. *J Immunol*, 2001, 166(1): 650-655.
- 24 Manzo A, Paoletti S, Carulli M, et al. Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(5): 1347-1359.
- 25 Bombardieri M, Lewis M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid neogenesis in rheumatic autoimmune diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(3): 141-154.
- 26 Akiyama M, Yasuoka H, Yoshimoto K, et al. CC-chemokine ligand 18 is a useful biomarker associated with disease activity in IgG4-related disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(9): 1386-1387.
- 27 Furukawa S, Moriyama OM, Tanaka A, et al. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease [J]. *Clin Immunol*, 2015, 156(1): 9-18.
- 28 Korbecki J, Olbromski M, Dziżgiał P. CCL18 in the Progression of Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7955.

(2024-02-11 收稿 2024-03-26 修回)