

## • 临床研究 •

# 免疫组库测序技术在干燥综合征患者外周血中 BCR CDR3 多态性的检测价值

应婉倩, 施卫民, 江妙蓝

**【摘要】目的** 分析免疫组库测序技术在干燥综合征(SS)患者外周血中 BCR CDR3 多态性的检测价值。**方法** 选取 2022 年 6 月至 2023 年 2 月于金华市人民医院风湿科就诊, 初次诊断为 SS, 并未使用免疫调节药物的患者 12 例纳入 SS 组, 12 例年龄、体质量及性别相匹配的健康人为对照组。采用 Omega 公司核酸纯化试剂盒从外周血样品中提取 DNA, 对 B 细胞受体(BCR) H 链的互补决定区 3(CDR3)进行多重 PCR 扩增及高通量测序, 分析其 BCR H 链 CDR3 分组样品间多样性差异(香农威纳系数)、克隆表达差异。**结果** 对照组 H 链 CDR3 为 6~14 个氨基酸, 氨基酸长度分布呈正态; SS 组 H 链 CDR3 为 5~12 个氨基酸, 长度则呈偏态分布, 甚至部分不表达。SS 组 Clone number、Chao1、ChaoE、Resample diversity、Extropolate diversity 和 Shannon Wiener index 均低于对照组(均  $P < 0.05$ )。SS 组 USFR、Schirmer's test 均低于对照组。SS 组中 6 项 BCR CDR3 多态性指标与 USFR、Schirmer's test 呈正相关性(均  $P < 0.05$ ), 与 ESSDAI 得分呈负相关性(均  $P < 0.05$ )。大多数 SS 患者外周血中 V-J 组合的表达频率低于对照组, 而 IGHV1-69、IGHV3-13 和 IGHV3-23 V 区基因片段的使用频率高于对照组(均  $P < 0.05$ ); IGHJ2-3、IGHJ2-5 和 IGHJ2-7 J 区基因片段频率高于对照组(均  $P < 0.05$ )。**结论** SS 患者外周血中 BCR H 链 CDR3 多样性发生了明显改变, 这可能与 SS 的免疫发病机制有关。

**【关键词】** 干燥综合征; 互补决定区; B 细胞受体; 高通量测序

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.010

**【中图分类号】** R593.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)08-1022-05

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)发病机制尚不明确, 遗传因素、表观遗传学和环境因素的相互作用对 SS 的发病及进程有一定的促进作用<sup>[1-3]</sup>。越来越多的研究表明 B 淋巴细胞的活化在 SS 发生发展过程中起着重要的作用<sup>[4-5]</sup>。最近有研究表明, 局部的自身免疫反应可能参与 SS 的腺体外系统表现的发生和进展, 在 SS 患者中, 局灶性的 B 细胞反应可能与 B 细胞过度增殖和活跃相关<sup>[6-7]</sup>, 引起 SS 患者免疫状态发生变化。本研究通过基于 MPCR 技术结合高通量测序技术的免疫组库测序技术全面评估 SS 患者外周血中的 B 细胞受体(BCR) CDR3 多态性, 为进一步机制研究及寻找新的治疗靶点提供依据, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2022 年 6 月至 2023 年 2 月金华市人民医院收治的 12 例 SS 患者的外周血组织标

本, 另选同期健康人群 12 例为对照组。(1)纳入标准: SS 组符合 2012 年修订的美国风湿学会分类(诊断)标准, 且首次诊断, 未使用免疫调节药物; 健康对照组无免疫相关性疾病及其他基础疾病。(2)排除标准: 诊断合并其他风湿免疫性疾病, 如类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、强直性脊柱炎(AS)患者。本研究获得金华市人民医院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

**1.2 样本采集** 采集各组静脉血 5 ml, 置于肝素抗凝真空采血管中, 2 h 内尽快进行血浆分离, 将收集的的血样标本至于高速离心机中离心(3 500 r/min, 5 min, 室温), 将血浆分装至 2 ml 的 EP 管中, 标记样本编号, 置于 -80 °C 冰箱保存。剩余的血细胞进行外周血单个核细胞(PBMCs)提取, 将提取出来的细胞重悬于 1 ml TRIZOL reagent 中, 置于 1.5 ml EP 管中, -80 °C 冰箱中保存。通过 Ficoll-Paque 梯度离心分离 PBMCs, 随后使用红细胞裂解液去除红细胞。将 PBMCs 用荧光标记的抗 CD3 和抗 CD19 抗体染色, 并在流式细胞仪上进行分析。最终通过软件计

基金项目: 金华市科技计划项目(2022-4-146)

作者单位: 321000 浙江省金华, 金华市人民医院

通信作者: 应婉倩, Email: abc1692024@163.com

算 B 细胞比例和总数。

### 1.3 免疫组库检测 BCR CDR3 多态性

1.3.1 RNA 提取及逆转录获取 cDNA 将细胞室温静置解冻,按照 RNA 提取试剂盒提取 RNA,采用 Q-PCR 技术获得 cDNA,置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱中储存待用。

1.3.2 MPCR 扩增目的基因片段 将 cDNA 置于冰上,再加入特意设计的含 Illumina 测序接头序列的 V 区引物和 J 区引物,按说明书使用 QIAGEN Multiplex PCR 试剂盒进行多重 PCR 反应。按试剂盒操作进行文库片段范围及浓度检测,免疫组库 BCR 区域使用 Illumina HiSeq 平台进行测序。

1.3.3 NGS 技术与平台分析 B 细胞 BCR 采用 NGS 技术与平台分析 B 细胞 BCR CDR3 区的氨基酸及碱基长度分布特征, V、J 基因的单体和组合使用频率及 BCR 多态性等。(1)使用 SOAPnuke 软件进行数据过滤:①切除接头序列或除去含有接头的序列,②除去未知碱基 N 含量大于 10% 的序列,③去除低质量,即质量值低于 15 的碱基占该序列总碱基数的比例大于 50% 的序列。(2)序列比对:使用 MiXCR 软件进行序列比对,比对库为软件自带基因序列库。序列完全相同的归为同一克隆类型,质量值较低的序列进行二次比对,以减小 PCR 和测序引入导致的错误。(3)数据的后续分析:最终得到的结果包含了每种克隆类型的数量、频率、CDR3 序列、V/J 基因等信息。使用 Prism6 及 V J tools 软件对 CDR3 长度分布, V/J 基因使用频率,克隆频率分布,多样性指数进行分析。

1.4 受刺激的唾液流速 (USFR) USFR 是评估口干症程度的一种常用临床方法。让受试者坐在椅子上,头微向前倾,张开嘴巴,舌头自然放在口腔底部。在测量的 15 min 内,让受试者每分钟将唾液自然流入事先准备好的量杯中,避免进行任何咀嚼动作或其他刺激唾液分泌的动作。一般认为每分钟 0.3 ml 以下表明患有口干症。

1.5 系统性疾病活动性评价 欧洲干燥综合征研究小组 (ESSDAI) 评分包含结构、淋巴结、肺、心脏、血管、上消化道、肝脏/胆囊、肾脏、神经、肌肉/骨骼、皮肤和全身症状 12 个系统领域,对每个领域进行评分后,将所有领域的得分加起来,即为 ESSDAI 总分。得分越高,表示疾病活动性越高。ESSDAI 评估应结

合患者的临床症状和实验室检查结果,因此本研究仅对 SS 组进行评估。

1.6 泪液分泌试验 (Schirmer's test) 是一种用于评估眼睛产生泪液能力的测试,步骤:(1)在开始测试前,医生使用麻醉眼药水滴眼,减少不适感。(2)医生将一条特殊的滤纸条 (Schirmer's 条) 的一端弯曲成 U 形,然后将其插入受试者的下眼睑 (结膜囊) 的外 1/3 处。(3)受试者需闭上眼睛,保持静止约 5 min。在这期间,泪液会湿润滤纸条。(4)5 min 后,医生取出滤纸条,并测量滤纸条上湿润部分的长度。通常情况下,泪液应该能湿润滤纸条 10 mm 或更长;如果湿润的长度少于 10 mm,表明受试者存在干眼症。

1.7 统计方法 使用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,两组比较采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以例数 (%) 表示,两组比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 SS 组男 7 例,女 5 例;平均年龄 ( $44.3 \pm 7.2$ ) 岁;体质量 40 ~ 80 kg。对照组男 6 例,女 6 例;平均年龄 ( $44.3 \pm 7.2$ ) 岁;体质量 39 ~ 81 kg;两组上述资料差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

2.2 两组 B 细胞 ( $\text{CD}3^+\text{CD}19^+$ ) 克隆数量比较 对照组 B 细胞 ( $\text{CD}3^+\text{CD}19^+$ ) 26 136 个,克隆细胞有 7 725 个,克隆率为 29.55%; SS 组 B 细胞 ( $\text{CD}3^+\text{CD}19^+$ ) 40 612 个,克隆细胞有 13 135 个,克隆率为 32.34%,两组克隆率差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.87, P > 0.05$ ),见封三图 2。

2.3 两组免疫组库多样性比较 SS 组 Clone number、Chao1、ChaoE、Resample diversity、Extropolate diversity 和 Shannon Wiener index 6 项 BCR CDR3 多态性指标均低于对照组 (均  $P < 0.05$ ),见图 1。

2.4 两组临床评估指标比较 SS 组 USFR、Schirmer's test 低于对照组 ( $t=27.59, 9.92$ , 均  $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组临床评估指标比较

组别	USFR(ml/15 min)	Schirmer's test(ml/15 min)
SS 组 ( $n=12$ )	0.41 $\pm$ 0.05	8.57 $\pm$ 2.19
对照组 ( $n=12$ )	0.92 $\pm$ 0.04	7.50 $\pm$ 2.22

2.5 多样性指标与临床指标的相关性 SS 组中 Clone number、Chao1、Chao E、Resample diversity、Extropolate diversity 和 Shannon Wiener index 与 USFR、Schirmer's test 呈正相关(均  $P < 0.05$ ), 与 ESSDAI 得分呈负相关(均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.6 CDR3 序列长度分析 SS 组 H 链 CDR3 长度分布为 5 ~ 12 个氨基酸, 呈偏态分布, 甚至部分不

表达, 见封三图 3。对照组 H 链 CDR3 长度分布为 6 ~ 14 个氨基酸, 呈正态分布, 见封三图 4。

2.7 两组 V 和 J 区基因片段使用频率比较 大多数 SS 患者外周血中 V-J 组合的表达频率低于对照组; 13 个 J 区基因片段, SS 组 IGHJ2-3、IGHJ2-5 和 IGHJ2-7 频率高于对照组(均  $P < 0.05$ ), 见表 3; 48 个 V 区基因片段中, SS 组 IGHV1-69、IGHV3-13 和 IGHV3-23

表 2 多样性评价指标与临床指标的相关性分析

指标	Clone number	Chao1	ChaoE	Resample diversity	Extropolate diversity	Shannon Wiener index
USFR(ml/15 分钟)	0.78 <sup>a</sup>	0.52 <sup>a</sup>	0.70 <sup>a</sup>	0.49 <sup>a</sup>	0.98 <sup>a</sup>	0.62 <sup>a</sup>
Schirmer's test(ml/5 分钟)	0.69 <sup>a</sup>	0.40 <sup>a</sup>	0.66 <sup>a</sup>	0.38 <sup>a</sup>	0.70 <sup>a</sup>	0.40 <sup>a</sup>
ESSDAI	-0.70 <sup>a</sup>	-0.65 <sup>a</sup>	-0.81 <sup>a</sup>	-0.73 <sup>a</sup>	-0.67 <sup>a</sup>	-0.72 <sup>a</sup>

注: a $P < 0.05$

表 3 两组 J 区基因使用频率比较

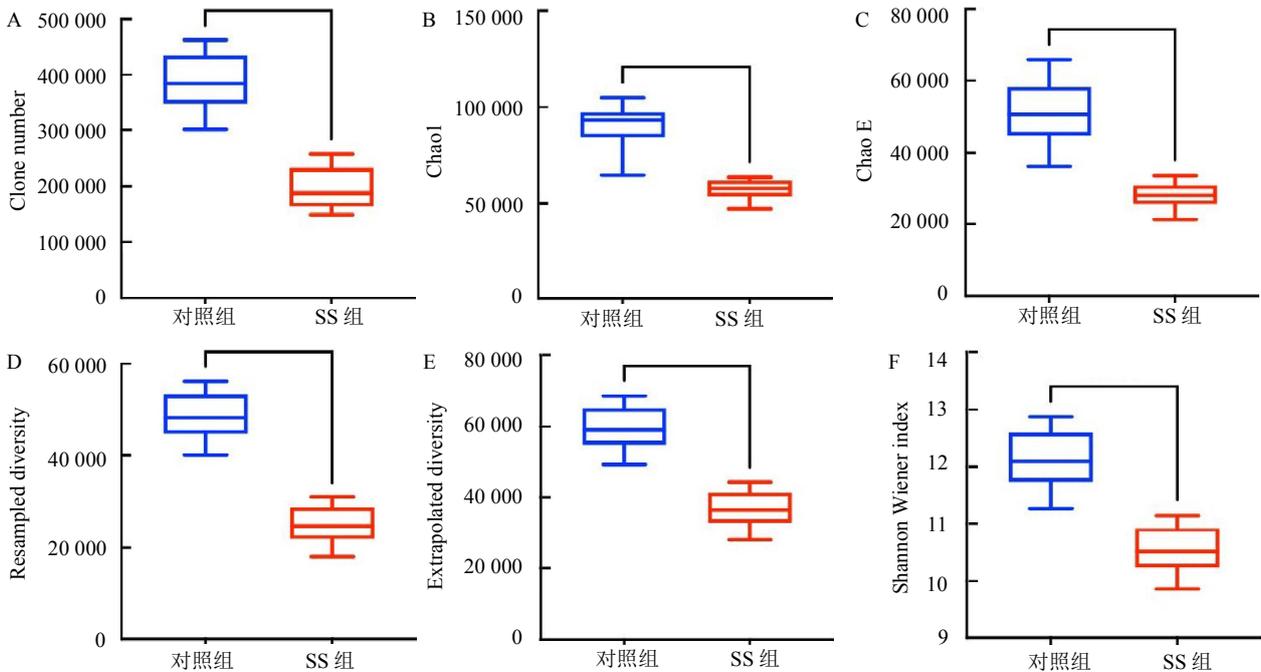
基因	对照组(n=12)	SS 组(n=12)	U 值	P 值
IGHJ1-1	0.011(0.007,0.014)	0.009(0.006,0.012)	2.01	< 0.05
IGHJ1-2	0.016(0.011,0.021)	0.015(0.010,0.020)	2.44	< 0.05
IGHJ1-3	0.008(0.005,0.010)	0.007(0.004,0.009)	3.89	< 0.05
IGHJ1-4	0.009(0.006,0.012)	0.008(0.005,0.013)	3.31	< 0.05
IGHJ1-5	0.013(0.010,0.017)	0.010(0.009,0.016)	1.98	< 0.05
IGHJ1-6	0.014(0.009,0.016)	0.011(0.007,0.015)	3.29	< 0.05
IGHJ2-1	0.021(0.013,0.027)	0.019(0.012,0.024)	3.03	< 0.05
IGHJ2-2	0.021(0.013,0.030)	0.017(0.009,0.026)	7.62	< 0.05
IGHJ2-3	0.025(0.018,0.029)	0.029(0.019,0.032)	3.86	< 0.05
IGHJ2-4	0.009(0.005,0.012)	0.007(0.005,0.010)	7.03	< 0.05
IGHJ2-5	0.030(0.028,0.037)	0.035(0.031,0.041)	6.44	< 0.05
IGHJ2-6	0.007(0.003,0.014)	0.005(0.003,0.011)	4.02	< 0.05
IGHJ2-7	0.038(0.031,0.087)	0.045(0.040,0.048)	3.94	< 0.05

的使用频率高于对照组(均  $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 3 讨论

BCR 由多条肽链组成, 具有抗原结合特异性, 每条肽链的互补决定区(CDR, 又称超变区)氨基酸组成和排列顺序呈高度多样性, 构成容量巨大的 BCR 免疫组库<sup>[7-8]</sup>。已有研究表明 BCR 多态性在自身免疫相关性疾病发病进展等方面发挥一定的促进或抑制作用<sup>[9-10]</sup>。

免疫组库是指某个个体在任何特定时间点循环系统中所有功能多样性 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞



注: A 为 Clone numbers, B 为 Chao1, C 为 Chao E, D 为 Resample diversity, E 为 Extrapolate diversity, F 为 Shannon Wiener index。SS 为干燥综合征, a $P < 0.05$

图 1 6 项 BCR CDR3 多态性指标

表4 两组V区基因使用频率比较

基因	对照组(n=12)	SS组(n=12)	U值	P值
IGHV1-14	0.014(0.007, 0.015)	0.012(0.005, 0.014)	13.26	< 0.05
IGHV1-18	0.013(0.003, 0.016)	0.011(0.005, 0.012)	9.06	< 0.05
IGHV1-2	0.041(0.020, 0.035)	0.022(0.015, 0.025)	8.22	< 0.05
IGHV1-24	0.029(0.020, 0.035)	0.022(0.015, 0.025)	12.56	< 0.05
IGHV1-3	0.029(0.020, 0.035)	0.022(0.015, 0.025)	10.11	< 0.05
IGHV1-45	0.019(0.012, 0.025)	0.017(0.011, 0.027)	6.01	< 0.05
IGHV1-46	0.015(0.010, 0.019)	0.014(0.010, 0.018)	7.03	< 0.05
IGHV1-58	0.022(0.014, 0.027)	0.019(0.012, 0.025)	6.02	< 0.05
IGHV1-67	0.010(0.008, 0.013)	0.009(0.007, 0.012)	11.01	< 0.05
IGHV1-68	0.016(0.012, 0.021)	0.015(0.011, 0.020)	10.13	< 0.05
IGHV1-69	0.037(0.035, 0.045)	0.047(0.040, 0.051)	8.28	< 0.05
IGHV1-8	0.012(0.009, 0.014)	0.011(0.008, 0.014)	8.12	< 0.05
IGHV2-26	0.027(0.016, 0.031)	0.022(0.015, 0.027)	11.02	< 0.05
IGHV2-5	0.013(0.007, 0.014)	0.012(0.006, 0.014)	8.25	< 0.05
IGHV2-70	0.012(0.007, 0.013)	0.011(0.006, 0.013)	11.05	< 0.05
IGHV3-11	0.016(0.011, 0.019)	0.014(0.010, 0.019)	8.07	< 0.05
IGHV3-13	0.017(0.012, 0.022)	0.021(0.013, 0.024)	7.17	< 0.05
IGHV3-15	0.012(0.009, 0.014)	0.011(0.008, 0.014)	10.03	< 0.05
IGHV3-20	0.015(0.010, 0.019)	0.014(0.010, 0.018)	9.01	< 0.05
IGHV3-21	0.013(0.010, 0.018)	0.012(0.009, 0.016)	8.21	< 0.05
IGHV3-23	0.016(0.013, 0.023)	0.019(0.012, 0.021)	9.11	< 0.05
IGHV2-30	0.022(0.015, 0.029)	0.018(0.014, 0.025)	10.06	< 0.05
IGHV3-33	0.021(0.014, 0.029)	0.019(0.013, 0.025)	12.11	< 0.05
IGHV3-38	0.034(0.025, 0.037)	0.031(0.020, 0.034)	9.47	< 0.05
IGHV3-43	0.031(0.020, 0.035)	0.029(0.020, 0.033)	10.13	< 0.05
IGHV3-47	0.014(0.008, 0.015)	0.012(0.006, 0.013)	8.09	< 0.05
IGHV3-48	0.015(0.010, 0.020)	0.014(0.010, 0.018)	3.98	< 0.05
IGHV3-53	0.012(0.006, 0.013)	0.011(0.007, 0.012)	4.03	< 0.05
IGHV3-64	0.016(0.009, 0.020)	0.015(0.011, 0.019)	6.01	< 0.05
IGHV3-65	0.013(0.007, 0.014)	0.012(0.006, 0.014)	5.21	< 0.05
IGHV3-66	0.012(0.008, 0.015)	0.011(0.007, 0.012)	6.02	< 0.05
IGHV3-7	0.014(0.008, 0.015)	0.013(0.007, 0.014)	7.05	< 0.05
IGHV3-72	0.031(0.020, 0.035)	0.027(0.018, 0.033)	9.27	< 0.05
IGHV3-74	0.016(0.010, 0.019)	0.014(0.010, 0.019)	10.07	< 0.05
IGHV3-9	0.011(0.007, 0.012)	0.010(0.006, 0.012)	7.32	< 0.05
IGHV4-26	0.014(0.008, 0.015)	0.013(0.007, 0.013)	6.05	< 0.05
IGHV4-31	0.014(0.010, 0.020)	0.013(0.011, 0.021)	6.70	< 0.05
IGHV4-34	0.012(0.009, 0.014)	0.010(0.008, 0.013)	10.07	< 0.05
IGHV4-39	0.011(0.008, 0.014)	0.010(0.007, 0.013)	8.03	< 0.05
IGHV4-4	0.011(0.007, 0.014)	0.010(0.007, 0.014)	9.13	< 0.05
IGHV4-55	0.010(0.007, 0.013)	0.009(0.006, 0.013)	6.26	< 0.05
IGHV4-59	0.034(0.025, 0.038)	0.030(0.020, 0.032)	7.08	< 0.05
IGHV4-61	0.030(0.020, 0.033)	0.027(0.018, 0.031)	6.16	< 0.05
IGHV5-51	0.011(0.007, 0.012)	0.009(0.006, 0.012)	6.02	< 0.05
IGHV6-1	0.016(0.010, 0.020)	0.014(0.009, 0.019)	10.06	< 0.05
IGHV7-81	0.012(0.008, 0.015)	0.011(0.007, 0.012)	11.03	< 0.05
IGHV7-87	0.015(0.010, 0.021)	0.014(0.010, 0.018)	7.02	< 0.05
IGHV8-1	0.031(0.021, 0.034)	0.027(0.018, 0.030)	8.28	< 0.05
IGHV8-41	0.016(0.010, 0.021)	0.014(0.010, 0.019)	9.08	< 0.05

的总和。T 细胞和 B 细胞分别介导机体的细胞免疫和体液免疫应答,通过其表面的 T 细胞受体 (TCR) 和 BCR 来识别和结合抗原,进而发挥功能清除病原体或体内肿瘤细胞<sup>[11]</sup>。免疫组库高通量测序是通过多重 PCR (MPCR) 或 SMART RACE 法扩增 TCR/BCR 全长或 CDR3 区序列 (主要是 TCR 的 $\beta$ 链或 BCR 的重链),再结合高通量测序技术,对机体免疫组库的多样性及每种 T、B 细胞克隆的独特性序列组成和变化进行分析,从而全面评估机体的免疫状态,明确疾病与 T、B 细胞克隆组成及变化之间的关系。随着免疫组库高通量测序技术的不断发展和成熟,基于免疫组库多样性变化特点的生物标志物发现、肿瘤等疾病疗效预测、疾病易感性和抵抗力、感染性疾病及疫苗研究等方面都取得了重要进展<sup>[12-13]</sup>。

本研究结果表明在 SS 患者外周血单核细胞中的 BCR 的多态性较对照组低。由此推测,BCR 多态性可能影响 SS 患者的疾病发生发展。结果还显示,6 项 BCR CDR3 多态性指标在 SS 组中与 USFR 和 Schirmer's test 呈正相关性,与 ESSDAI 得分呈负相关性。这表明免疫系统的多样性与唾液和泪液的分泌能力及病情严重性有关。这可能是由于,更高的免疫多样性使得免疫系统更能有效地应对病原体,从而保护唾液腺和泪腺不受损害,维持其正常功能。为提高 SS 患者的唾液和泪液分泌能力提供了一个可能的疗法,即通过增强免疫系统的多样性。

本研究发现 SS 患者有部分序列较健康人群呈明显高表达,部分序列甚至不表达,由此推测推断 SS 患者中高表达序列是其疾病的特征序列<sup>[14]</sup>。本研究还发现,IGHV1-69、IGHV3-13 和 IGHV3-23; IGHJ2-3、IGHJ2-5 和 IGHJ2-7 频率 SS 组高于对照组 (均  $P < 0.05$ )。这证明了 SS 中存在特异性的抗原:特异性 BCR CDR3 序列克隆扩增与 SS 疾病的进展密切相关,为 SS 的免疫干预治疗提供了理论基础及分子靶点<sup>[15-16]</sup>。

综上所述,SS 患者外周血中 BCR H 链 CDR3 多样性发生了明显改变,这可能与 SS 的免疫发病机制有关。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 应婉倩:实验操作、论文撰写;应婉倩、江妙蓝、施卫民:数据整理、统计学分析;应婉倩、施卫民:研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] 刘瑞林,李纪高,周全,等.干燥综合征样动物模型的研究现状与思考[J].中国实验动物学报,2023,31(2):257-264.
- [2] 苏敏,苏珊,宋书林,等.原发性干燥综合征临床特点与细胞因子相关性[J].实用医学杂志,2023,39(16):2106-2111.
- [3] SHEVYREV D, TERESHCHENKO V, KOZLOV V. Immune equilibrium depends on the interaction between recognition and presentation landscapes[J]. Front Immunol, 2021, 12: 706136.
- [4] LIU H M, PAN W J, TANG C L, et al. The methods and advances of adaptive immune receptors repertoire sequencing[J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8945-8963.
- [5] 陈志锋,田静,欧阳若芸.原发性干燥综合征合并肺动脉高压的临床特征和危险因素[J].中南大学学报(医学版),2023,48(3): 339-346.
- [6] 梁华,田淼元,李奇玮,等.原发性干燥综合征神经病变危险因素的 Meta 分析[J].中国免疫学杂志,2023,39(3):610-615.
- [7] SANGESLAND M, LINGWOOD D. Public immunity: Evolutionary spandrels for pathway-amplifying protective antibodies[J]. Front Immunol, 2021, 12: 708882.
- [8] QU L, QIAO X Y, QI F, et al. Analysis of binding modes of antigen-antibody complexes by molecular mechanics calculation[J]. J Chem Inf Model, 2021, 61(5): 2396-2406.
- [9] AKBARR, ROBERT P A, PAVLOVIC M, et al. A compact vocabulary of paratope-epitope interactions enables predictability of antibody-antigen binding[J]. Cell Rep, 2021, 34(11): 108856.
- [10] VONBUDINGENH C, KUOT C, SIROTA M, et al. B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis[J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4533-4543.
- [11] HAJIMORADI M, REZALOTFI A, ESMAEILNEJAD-AHRANJANI P, et al. STAT3 inactivation suppresses stemness properties in gastric cancer stem cells and promotes Th17 in Treg/Th17 balance[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 111: 109048.
- [12] OGAWA Y, TAKEUCHI T, TSUBOTA K. Autoimmune epithelitis and chronic inflammation in sjögren's syndrome-related dry eye disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11820.
- [13] LOUREIRO-AMIGO J, FRANCO-JARAVA C, PERURENA-PRIETO J, et al. Serum CXCL13, BAFF, IL-21 and IL-22 levels are related to disease activity and lymphocyte profile in primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39(6): 131-139.
- [14] XU H, YUA L, ZHAO D P, et al. Ursolic acid inhibits Th17 cell differentiation via STAT3/ROR $\gamma$ t pathway and suppresses Schwann cell-mediated Th17 cell migration by reducing CXCL9/10 expression[J]. Innate Immun, 2022, 28(5): 155-163.
- [15] LODI L, FALETTIL E, MACCARIM E, et al. STAT3-confusion-of-function: Beyond the loss and gain dualism[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150(5): 1237-1241.e3.
- [16] MARIETTE X, BARONE F, BALDINI C, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome[J]. JCI Insight, 2022, 7(23): e163030.

收稿日期:2024-04-10

(本文编辑:孙海儿)