

• 论 著 •

原发性干燥综合征患者唾液腺中染色质调节因子相关基因的表达分析及其与免疫浸润的关系*

张乃丹, 刘利洪, 孙家祥, 袁成良[△]

德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000

摘要:目的 分析染色质调节因子(CRs)相关基因在原发性干燥综合征(pSS)患者唾液腺中的表达情况,并探讨其与 pSS 患者唾液腺免疫浸润的相关性。方法 通过下载并整合基因表达综合数据库(GEO)的 3 个包含 pSS 患者和健康对照者唾液腺基因表达阵列的数据集,纳入 38 例 pSS 患者作为 pSS 组,32 例健康对照者作为对照组,并对 22 189 个基因的表达情况进行分析,包括筛选与 CRs 有关的差异表达基因(DEGs)、基因本体论(GO)富集分析。所有数据集都在 R 语言(4.0.3)中使用相关程序包进行分析,采用 ssGSEA 算法获得不同免疫细胞和免疫功能的免疫浸润评分,并对不同免疫细胞间和不同免疫功能间的免疫浸润评分进行相关性分析。对 pSS 组和对照组的免疫浸润评分进行差异分析。结果 从 22 189 个基因中共筛选出 850 个与 CRs 有关的基因表达,差异分析共筛选出 11 个 DEGs,其中包括 10 个上调基因和 1 个下调基因。GO 富集分析提示,频率最高的 4 种生物学过程为正向调控 DNA 修复、调节 DNA 损伤刺激反应、非同源端连接修复双链 DNA 和 DNA 修复,所涉及的细胞组分包括性染色体、PML 核体、染色体端粒和核心蛋白复合体。对免疫细胞的相关性分析提示,肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和 B 细胞的相关性最高($r=0.90, P<0.001$),其次为滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)和 TIL($r=0.72, P<0.001$);在免疫功能方面,免疫检查点和 T 细胞共刺激的相关性最高($r=0.92, P<0.001$),其次为免疫检查点和 CC 趋化因子受体($r=0.89, P<0.001$)。pSS 组 9 种免疫细胞和 8 种免疫功能的免疫浸润评分较对照组显著上调($P<0.05$)。结论 pSS 患者唾液腺中 DEGs 数量较少,但是与受损唾液腺免疫浸润异常有关,值得临床医生的关注。

关键词:染色质调节因子; 差异表达基因; 原发性干燥综合征; 免疫浸润

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.009

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2023)03-0301-06

文献标志码:A

Differential expression of chromatin regulatory factor-related genes in salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome and its relationship with immunoinfiltration*

ZHANG Naidan, LIU Lihong, SUN Jiaxiang, YUAN Chengliang[△]

Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: Objective To analyze the expression of genes related to chromatin regulators (CRs) in the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome(pSS) and to explore their relevance to salivary gland immunoinfiltration in pSS patients. **Methods** Three datasets containing salivary gland gene expression arrays from the Gene Expression Omnibus (GEO) of pSS patients and healthy controls were downloaded and integrated. A total of 38 patients with pSS were included as the pSS group and 32 healthy controls as the control group, and the expression of 22 189 genes were analyzed which included screening of differentially expressed genes (DEGs) related to CRs and gene ontology (GO) enrichment analysis. All datasets were analyzed in the R language (4.0.3) using the associated package, ssGSEA algorithm was used to obtain immunoinfiltration scores of different immune cells and immune functions, and the correlation analysis of immune invasion scores between different immune cells and different immune functions was carried out. The difference of immunoinfiltration score between pSS group and control group was analyzed. **Results** A total of 850 CRs-related genes were identified from 22 189 genes, and 11 DEGs were identified by differential analysis, including 10 up-regulated genes and 1 down-regulated gene. GO enrichment analysis indicated that the four biological processes with the highest frequency were positive regulation of DNA repair, positive regulation of response to DNA damage damage stimulus, positive regulation of double-strand break repair via nonhomologous end joining and regula-

* 基金项目:西南医科大学教改项目(ZYTS130);四川省医学会项目(2019HR35)。

作者简介:张乃丹,女,主管技师,主要从事临床免疫与自身免疫性疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:13568235628@163.com。

tion of DNA repair, and the cell components involved included sex chromosomes, PML body, chromosome telomeres region and core protein complex. The correlation analysis of immune cells suggested that tumour infiltrating lymphocytes (TIL) and B cells had the highest correlation ($r=0.90, P<0.001$), followed by follicular helper T cells (Tfh) and TIL ($r=0.72, P<0.001$); in terms of immune function, immune checkpoints and T cell co-stimulation had the highest correlation ($r=0.92, P<0.001$), followed by immune checkpoints and CC chemokine receptors ($r=0.89, P<0.001$). Immunoinfiltration scores for nine immune cell types and eight immune functions were significantly upregulated in the pSS group compared to the control group ($P<0.05$).

Conclusion The amount of DEGs in salivary glands of pSS patients is small, but those DEGs are associated with abnormal immunoinfiltration of damaged salivary glands, which deserves the attention of clinicians.

Key words: chromatin regulatory factors; differentially expressed gene; primary Sjogren's syndrome; immunoinfiltration

干燥综合征(SS)也称为自身免疫性外分泌疾病,口干和眼干是SS的主要临床表现。根据病因是否明确通常将该病分为原发性和继发性。原发性干燥综合征(pSS)是一种发病率较高的自身免疫性疾病,由于起病隐匿,在早期诊断方面存在困难。目前临床治疗主要以替代治疗和缓解症状为主。关于pSS的发病机制目前尚不清楚,其中遗传背景和免疫因素被认为是pSS发生和发展的重要基础^[1-2]。表观遗传学是研究基因表达可遗传变化的一门学科,其特点为DNA序列不发生变化。表观遗传学机制通过调节基因表达在pSS的发病中发挥重要作用^[3]。染色质调节因子(CRs)是表观遗传学中不可或缺的上游调控因子,主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑3大类。已有研究提示,基因突变可以干扰CRs的功能,CRs功能失调会进一步导致染色质结构异常并出现与致病相关的表观遗传学改变,最终导致疾病预后不佳^[4]。随着对免疫病理机制的深入研究,免疫浸润及细胞异质性在pSS中的研究越来越受到学者的关注。为了进一步研究CRs与pSS免疫浸润特征的关系,本课题组尝试从差异表达基因(DEGs)和免疫浸润的角度进行研究,可能有助于发现预测和诊断pSS的潜在生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从GEO数据库下载了3个包含pSS患者和健康对照者唾液腺基因表达阵列的数据集,分别是GSE7451、GSE23117和GSE40611。其中GSE7451包含10例pSS患者和10例健康对照者唾液腺样本;GSE23117包含11例pSS患者和4例健康对照者唾液腺样本;GSE40611包含17例pSS患者、14例非pSS患者和18例健康对照者唾液腺样本。本研究最终纳入38例pSS患者作为pSS组,32例健康对照者作为对照组,14例非pSS患者被排除。

1.2 方法

1.2.1 筛选 DEGs 对所有纳入研究的基因表达阵列采用R语言(版本号4.0.3)进行预处理,包括数据合并、归一化和log2对数转换,最终得到22 189个基因的表达情况。当多个探针对应同一基因时,取其平

均值作为表达值。本研究采用代理变量分析(SVA)程序包消除批量效应。通过查阅已有文献,共收集了870个CRs相关基因的信息,并将 $P<0.05$ 和 $|\log_2FC|>0.50$ 设为筛选DEGs的条件,FC为倍数改变。采用LIMMA程序包筛选CRs相关的DEGs^[5]。

1.2.2 基因本体论(GO)对 DEGs 的富集分析 本研究使用enrichment plot程序包对DEGs进行GO富集分析。GO富集分析将分别从生物学过程、细胞组分和分子功能3方面进行分析。使用barplot程序包绘制条形图。对于差异有统计学意义的结果,展示前4条分析结果;对于差异不具有统计学意义的结果不进行展示。

1.2.3 免疫细胞和免疫功能的相关性分析 为了评估pSS患者唾液腺免疫微环境的变化情况,采用基因集变异分析(GSEA)计算出上述3个唾液腺基因表达阵列中共22 189个基因的变异分数。通过GSEA官网下载并整理了与16种免疫细胞与13种免疫功能相关的基因集。采用ssGSEA算法分析上述2个数据集并取交集,计算免疫浸润评分,比较对照组与pSS组免疫细胞和免疫功能的评分差异。采用corplot程序包分别分析16种免疫细胞与13种免疫功能的相关性并绘制相关性热图。采用相关系数来评价免疫细胞与免疫功能的相关性,分为极强相关、强相关、中等相关、弱相关和极弱相关。16种免疫细胞包括树突状细胞(DCs)、活化的树突状细胞(aDCs)、未成熟树突状细胞(iDCs)、浆细胞样树突状细胞(pDCs)、B细胞、T辅助细胞、细胞毒性(CD8⁺)T细胞、滤泡辅助性T细胞(Tfh)、1型辅助性T细胞(Th1)、2型辅助性T细胞(Th2)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、调节性T细胞(Treg)、NK细胞、巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞。13种免疫功能包括抗原提呈细胞(APC)共抑制、APC共刺激、CC趋化因子受体(CCR)、免疫检查点、细胞杀伤活性、T细胞共抑制和共刺激、人白细胞抗原(HLA)、主要组织相容性复合体I类分子(MHC I类)、炎症反应、副炎症反应、I型和II型干扰素反应。

1.4 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件进行统计学处理。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用正态分布的独立样本 t 检验或非正态分布的 wilcoxon 秩和检验。使用 ggpubr 程序包绘制 pSS 组和对照组之间免疫浸润评分差异的箱线图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

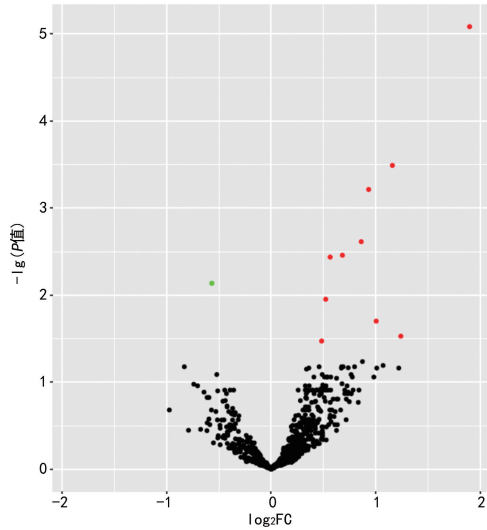
2 结 果

2.1 DEGs 筛选 本研究共筛选出 11 个与 CRs 相关的 DEGs,其中 10 个基因上调,1 个基因下调。上调居前 5 位的 DEGs 分别是干扰素诱导的四肽重复序列蛋白 3、载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化亚基 3G (APOBEC3G)、SP110、E2 泛素结合酶家族 D1 (UBE2D1)和 SMCHD1,下调基因为 EYA3,差异表达的火山图见图 1。

2.2 GO 富集分析在 DEGs 中的应用 对筛选出的 11 个 DEGs 进行 GO 分析,找出 DEGs 频率最高的 4 种生物学过程,包括正向调控 DNA 修复、调节 DNA 损伤刺激反应、非同源端连接修复双链 DNA 和 DNA 修复。细胞组分功能富集前 4 位依次为性染色体、PML 核体、染色体端粒和核心蛋白复合体。分子功能由于未富集到 DEGs,暂无数据展示。

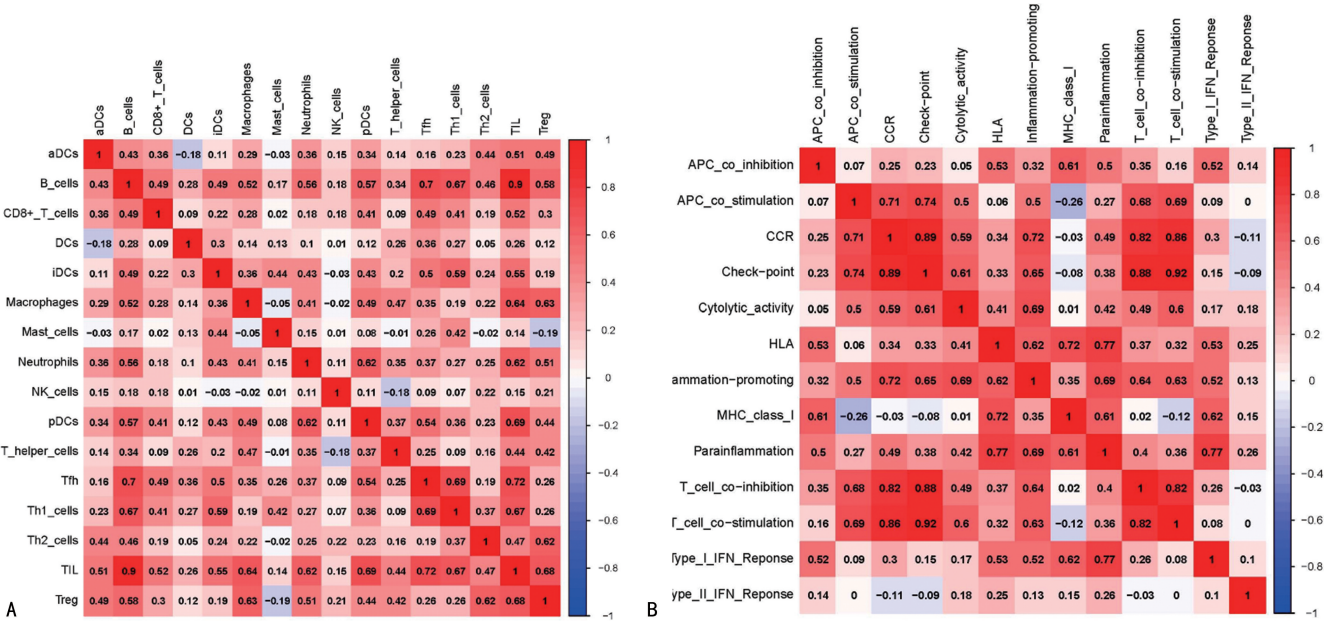
2.3 免疫浸润评分及相关性分析 本研究采用 ssGSEA 算法,共获得了 16 种免疫细胞和 13 种免疫功能的免疫浸润评分。在 16 种免疫细胞中,免疫浸润评分相关性排前 5 位的组合分别为 TIL 和 B 细胞($r = 0.90, P < 0.001$)、Tfh 和 TIL($r = 0.72, P < 0.001$)、

B 细胞和 Tfh($r = 0.70, P < 0.001$)、pDCs 和 TIL($r = 0.69, P < 0.001$)、Treg 和 TIL($r = 0.68, P < 0.001$)。在 13 种免疫功能中,免疫浸润评分相关性排前 5 位的组合分别为免疫检查点和 T 细胞共刺激($r = 0.92, P < 0.001$)、免疫检查点和 CCR($r = 0.89, P < 0.001$)、免疫检查点和 T 细胞共抑制($r = 0.88, P < 0.001$)、CCR 和 T 细胞共刺激($r = 0.86, P < 0.001$)、CCR 和 T 细胞共抑制($r = 0.82, P < 0.001$)。见图 2。



注:绿色表示显著下调($P < 0.05$),黑色代表差异无统计学意义($P > 0.05$),红色表示显著上调($P < 0.05$)。

图 1 DEGs 火山图



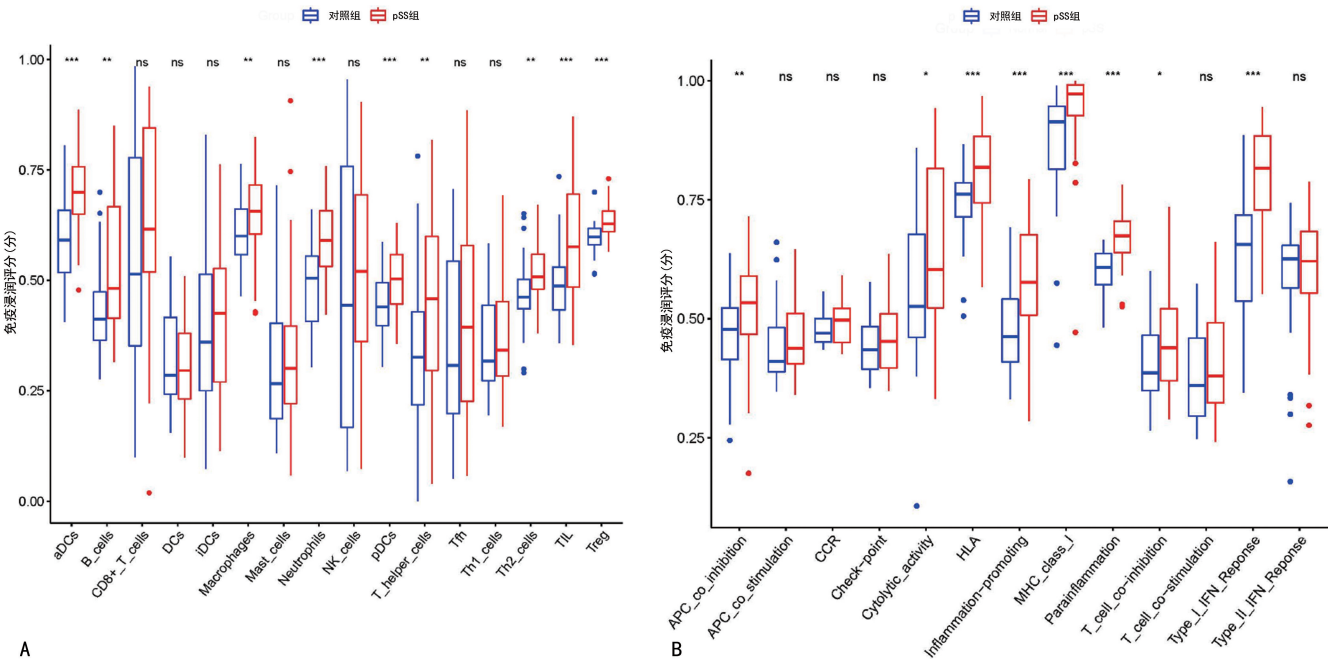
注:A 为免疫细胞的相关性分析;B 为免疫功能的相关性分析;方格内数字代表相关系数,红色代表正相关,蓝色代表负相关。

图 2 免疫细胞和免疫功能的相关性分析

2.4 对照组与 pSS 组的免疫浸润评分比较 对 pSS 组和对照组分别进行了免疫细胞和免疫功能的免疫浸润评分差异分析。16 种免疫细胞中,9 种免疫细胞的免疫浸润评分(pSS 组 *vs.* 对照组)显著上调($P <$

0.05),分别为 aDCs、中性粒细胞、pDCs、TIL、Treg、B 细胞、巨噬细胞、辅助性 T 细胞和 Th2 细胞。在 13 种免疫功能中,8 种免疫功能显著上调($P < 0.05$),分别为 HLA、炎症反应、MHC I 类分子、副炎症反应、I

型干扰素反应、APC 共抑制、CD8⁺ T 细胞杀伤活性和 T 细胞共抑制。见图 3。



注：A 为免疫细胞的免疫浸润评分；B 为免疫功能的免疫浸润评分；* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，ns 表示差异无统计学意义。

图 3 pSS 组和对照组免疫浸润评分的比较

3 讨 论

pSS 是一种以特异性病理损害为特征的慢性炎症性自身免疫性疾病。早期对 pSS 相关的 DEGs 研究主要集中在与信号通路的相关性分析、蛋白相互作用网络等方面^[5-7]。从 DEGs 中筛选 CRs 相关基因并从免疫浸润的角度来进行的研究比较少见。本研究结果显示，在 pSS 患者唾液腺中，与 CRs 相关的 DEGs 以表达上调为主，表达下调的 DEGs 较少。干扰素诱导的四肽重复序列蛋白 3 (IFIT3) 是一种蛋白编码基因，在干扰素信号转导方面具有重要的作用。高表达 IFIT3 通过线粒体抗病毒信号途径 (MAVS) 和干扰素基因刺激物途径 (STING) 介导 TANK 结合激酶 1 (TBK1) 活化，促进干扰素调节因子 3 (IRF3) 从胞浆转位到细胞核，导致 I 型 IFN 的产生^[8]。I 型 IFN 与其受体结合，介导信号转导和转录激活因子 1 (STAT1) 磷酸化，促进干扰素诱导基因 (ISGs) 的表达^[9]。已有研究通过靶向 TBK1 抑制剂治疗 pSS 后发现，I 型 IFN 阳性患者外周血单个核细胞 (PB-MCs) 表达的 IFIT3 较阴性患者显著降低^[10]。上述研究提示，IFIT3 在 I 型 IFN 信号通路调节中具有重要作用。本研究结果提示，与健康对照者相比，pSS 患者 I 型干扰素反应免疫浸润评分显著升高，提示 IFIT3 基因可能在 pSS 患者唾液腺损害中具有一定的作用。

APOBEC3G 属于 APOBEC3 家族，具有催化 RNA 和单链 DNA 的位点特异性脱氨基的作用。APOBEC3 通过基因突变，导致 DNA 损伤和细胞周期停滞，在 IFN 刺激下，APOBEC3 相关蛋白在单核

细胞和巨噬细胞中大量表达，出现高水平的循环 DNA，加速炎症反应的发生^[11]。本研究通过对 pSS 患者唾液腺免疫浸润的研究发现，巨噬细胞在 pSS 患者中显著升高，同时炎症反应也显著高于健康对照者，这与已有研究结果一致。SP110 基因是 SP110 核蛋白的编码基因，SP110 核蛋白可作为基因转录的激活剂，在核糖体产生和诱导骨髓细胞分化中发挥了重要作用^[12]。UBE2D1 通过与 E1 泛素激活酶和 E3 泛素蛋白连接酶相互作用，参与调节细胞因子的产生。已有研究提示，UBE2D1 与 pSS 患者抗 Ro52 抗体的 E3 泛素蛋白连接酶活性有关^[13]。目前暂无关于 SMCHD1 基因在 pSS 中的相关研究，由于本研究纳入的样本量偏少，关于 CRs 相关基因在 pSS 中的筛选还需要纳入更多样本，进行多中心的验证。

关于免疫微环境在 pSS 发生发展中的研究越来越受到学者重视。本研究采用 ssGSEA 算法将免疫细胞浸润评分扩展到 16 种常见的免疫细胞，并增加了 13 种免疫功能分析。结果显示，在 pSS 患者中存在免疫微环境的异常活化，并且异常活化的多种免疫细胞和免疫功能评分均显著高于健康对照者 ($P < 0.05$)。这些免疫浸润模式可能为 pSS 免疫治疗提供重要线索。首先，本课题组研究了这些具有显著性差异的免疫细胞之间以及免疫功能之间是否具有一定的相关性，这是一个创新的尝试，以便更全面了解 pSS 患者免疫微环境的特点。在 16 种免疫细胞中，相关性较强的为 TIL 和 B 细胞，其次为 Tfh 和 TIL。TIL 主要由 CD8⁺ T 淋巴细胞和三级淋巴结构 (TLS) 的 B 细胞组成，并能够产生 Tfh 细胞。功能实验提示

活化的 Tfh 是激活 TLS 内免疫球蛋白和 IFN- γ 产生的重要因素^[14]。Tfh 在维持 B 细胞生存和分化过程中具有重要作用,在高度局灶性淋巴细胞性唾液腺炎的 pSS 患者中,循环 Tfh 细胞的 CCR7loPD-1hi 亚群增加,并与 ESSDAI 疾病活动度评分和活化的 B 细胞显著相关^[15]。而在 13 种常见的免疫功能中,相关性较强的为免疫检查点和 T 细胞共刺激、免疫检查点和 CCR。已有研究提示,通过对骨肉瘤患者相关免疫功能,包括 APC 共抑制、CCR、免疫检查点与 T 细胞共刺激等进行评分,有助于预测患者对放疗的反应性和总体存活率^[16]。目前关于免疫功能评分在 pSS 患者治疗监测和预后中的研究较少,因此本课题组也进一步比较了 pSS 患者与对照组免疫浸润评分的差异。本研究发现 pSS 患者有多种免疫细胞,包括 aDCs、巨噬细胞、Treg、CD8⁺ T 细胞、中性粒细胞、B 细胞、Tfh 和 TIL,以及多种免疫功能,包括 MHC I 类、HLA、I 型 IFN 反应、副炎症反应等显著高于健康对照者。已有研究发现,在 pSS 患者中,记忆 B 细胞、Tregs 和 aDCs 的比例显著升高,并可能在疾病的发生发展中具有重要作用^[17]。另有研究发现,pSS 患者唾液中干扰诱导蛋白 10(IP-10)和巨噬细胞炎症蛋白(MIP)显著升高,并与临床口腔表现的严重程度有关,提示巨噬细胞和先天免疫在 pSS 发病机制中具有重要作用^[18]。对 CD8⁺ T 细胞的研究提示,pSS 模型中浸润性 CD8⁺ T 细胞明显多于 CD4⁺ T 细胞,减少 CD8⁺ T 细胞的浸润可有效减少对唾液腺的破坏^[19]。此外,通过对 pSS 患者唾液腺中 Tfh 亚群进行分析,发现 Tfh1、Tfh2 和 Tfh17 细胞在 pSS 患者唾液腺样本中百分比比较高,抗 Ro/SSA 抗体与 Tfh17 亚群呈正相关,并且(Tfh2+Tfh17)/Tfh 显著高于系统性红斑狼疮,提示 pSS 与系统性红斑狼疮具有差异性的 Tfh 谱^[20]。而本研究发现的异常活化的免疫功能与以往文献报道不尽一致^[17-20]。一项使用微阵列分析唾液腺中基因表达的研究发现,pSS 患者基因表达模式涉及多种慢性炎症通路,包括趋化因子、细胞因子、MHC 和 IFN^[21]。与以往研究不同的是,本研究还发现免疫功能中的副炎症反应的免疫浸润评分显著上调。在肿瘤细胞系中,副炎症反应具有某些正常巨噬细胞的功能,它可以根据肿瘤的需要模拟不同的免疫亚群。此外,本研究中巨噬细胞的免疫浸润评分也显著上调,提示未来对副炎症反应的研究也可能为 pSS 的治疗提供重要线索。

本研究存在一定的局限性。因为本课题组主要关注的是目前文献已经报道过的 CRs 相关基因在 pSS 中与免疫浸润的关系,可能忽略了目前文献尚未报道的基因。其次,本研究纳入的样本量较少,对免疫浸润评分未进一步进行验证,在今后的研究中,还将对上述 CRs 相关基因进行功能实验,以明确 CRs 在 pSS 致病过程中的作用。

综上所述,CRs 相关基因虽然在 pSS 患者唾液腺中的 DEGs 数量较少,但是与受损唾液腺的免疫浸润异常有关,值得临床医生的关注。

参考文献

- [1] WANG Y, CHEN S, CHEN J, et al. Germline genetic patterns underlying familial rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome highlight T cell-initiated autoimmunity[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(2): 268-275.
- [2] RIVIERE E, PASCAUD J, TCHITCHEK N, et al. Salivary gland epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome induce B-lymphocyte survival and activation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11): 1468-1477.
- [3] IMGENBERG-KREUZ J, RASMUSSEN A, SIVILS K, et al. Genetics and epigenetics in primary Sjogren's syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(5): 2085-2098.
- [4] LIU Z, CHEN J, CHENG L, et al. Chinese Society of Allergy and Chinese Society of Otorhinolaryngology—Head and Neck Surgery Guideline for Chronic Rhinosinusitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(2): 176-237.
- [5] LU J, XU J, LI J, et al. FACER: comprehensive molecular and functional characterization of epigenetic chromatin regulators[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(19): 10019-10033.
- [6] VERSTAPPEN G M, GAO L, PRINGLE S, et al. The Transcriptome of paired major and minor salivary gland tissue in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681941.
- [7] LI N, LI L, WU M, et al. Integrated bioinformatics and validation reveal potential biomarkers associated with progression of primary Sjogren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 697157.
- [8] CHIKHALYA A, DITTMANN M, ZHENG Y, et al. Human IFIT3 protein induces interferon signaling and inhibits adenovirus immediate early gene expression[J]. *mBio*, 2021, 12(6): e0282921.
- [9] ABOU EL HASSAN M, HUANG K, ESWARA M B, et al. Properties of STAT1 and IRF1 enhancers and the influence of SNPs[J]. *BMC Mol Biol*, 2017, 18(1): 6.
- [10] BODEWES I L A, HUIJSER E, VAN HELDEN-MEEUWSEN C G, et al. TBK1: a key regulator and potential treatment target for interferon positive Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis[J]. *J Autoimmun*, 2018, 91: 97-102.
- [11] ALFADHLI S, GHANEM A A, NIZAM R. Genome-wide differential expression reveals candidate genes involved in the pathogenesis of lupus and lupus nephritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(1): 55-64.
- [12] HAN L, SHI H, LUO Y, et al. Gene signature based on B cell predicts clinical outcome of radiotherapy and immunotherapy for patients with lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(24): 9581-9594. (下转第 310 页)

对 COPD 急性发作并发肺部感染的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(2): 274-277.

[4] 营晓梅, 陈亮, 吴晴晴, 等. ANXA1 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(12): 1987-1990.

[5] 王一晴, 曾冬阳, 龚智逊, 等. BIRC5 在三阴乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(2): 241-245.

[6] 赵欢, 马小莉, 张萱, 等. BIRC5 抗体在非小细胞肺癌血浆中的表达及其与预后的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(1): 93-97.

[7] 赵欢, 张萱, 韩志峰, 等. 血浆 p16、ANXA-1 抗体在非小细胞肺癌患者的表达变化及其作为诊断标志物的探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(11): 1376-1382.

[8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.

[9] 李民, 熊俊. 《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》解读[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(7): 785-789.

[10] TANG B, ZHU J, ZHAO Z, et al. Diagnosis and prognosis models for hepatocellular carcinoma patient's management based on tumor mutation burden[J]. J Adv Res, 2021, 33: 153-165.

[11] 贺侠琴, 王伟琦, 邓凯, 等. 七种肿瘤相关自身抗体联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 中国医药科学, 2021, 11(8): 37-40.

[12] 张猛, 李耀光, 王科妍, 等. 肿瘤相关抗原自身抗体用于慢性乙型肝炎相关肝硬化人群肝癌筛查的成本效果分析[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(32): 2544-2551.

[13] 徐阳春. 外周血肿瘤相关抗原自身抗体与肝癌发病的关系研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2020.

[14] 李雪菲, 张丁丁, 董丹丹, 等. BIRC5 高表达在胃癌中增强细胞活力、抑制凋亡并与预后不良相关[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(11): 2013-2019.

[15] URAL O, KIRATLI H E, SUMER S, et al. Evaluation of Annexin-1 (ANXA-1), Annexin-2 (ANXA-2) and Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7) serum levels in patients followed up with a diagnosis of COVID-19 [J]. Mikrobiyol Bul, 2022, 56(1): 25-35.

[16] WEI L, LI L, LIU L, et al. Knockdown of Annexin-A1 inhibits growth, migration and invasion of glioma cells by suppressing the PI3K/Akt signaling pathway [J]. ASN Neuro, 2021, 13: 17590914211001218.

[17] 夏永欣, 田春阳, 郭洁, 等. 胃癌患者血清膜联蛋白 A1、糖类抗原 72-4、胃蛋白酶原 I 及胃泌素-17 水平变化及意义分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(23): 2413-2416.

[18] 陈敏, 张勇. 基于 TCGA 数据库分析 BIRC5 在肾透明细胞癌中的表达及预后[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(4): 344-349.

[19] 张建功, 郭爽, 唐鹏, 等. 凋亡抑制因子 5 的表达在乳腺癌预后中的意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2019, 40(4): 633-639.

[20] 王涛, 白培德, 谢顺强, 等. 膜联蛋白 A1 调控膀胱癌细胞增殖、凋亡及迁移的机制[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(12): 932-936.

(收稿日期: 2022-08-11 修回日期: 2022-12-22)

(上接第 305 页)

[13] ESPINOSA A, HENNIG J, AMBROSI A, et al. Anti-Ro52 autoantibodies from patients with Sjogren's syndrome inhibit the Ro52 E3 ligase activity by blocking the E3/E2 interface[J]. J Biol Chem, 2011, 286(42): 36478-36491.

[14] NOEL G, FONTSA M L, GARAUD S, et al. Functional Th1-oriented T follicular helper cells that infiltrate human breast cancer promote effective adaptive immunity [J]. J Clin Invest, 2021, 131(19): e139905.

[15] KIM J W, LEE J, HONG S M, et al. Circulating CCR7 (lo)PD-1(hi) follicular helper T cells indicate disease activity and glandular inflammation in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Immune Netw, 2019, 19(4): e26.

[16] ZHENG D, WEI Z, GUO W. Identification of a solute carrier family-based signature for predicting overall survival in osteosarcoma[J]. Front Genet, 2022, 13: 849789.

[17] CUI J, LI H, WANG T, et al. Novel immune-related genetic expression for primary Sjogren's syndrome [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 719958.

[18] CHEN X, AQRAWI L A, UTHEIM T P, et al. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjogren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7319.

[19] JOACHIMS M L, LEEHAN K M, DOZMOROV M G, et al. Sjögren's syndrome minor salivary gland CD4⁺ memory t cells associate with glandular disease features and have a germinal center T follicular helper transcriptional profile[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2164.

[20] HERNANDEZ-MOLINA G, SOTO-ABRAHAM V, ZAMORA-LEGOFF V, et al. Differential Th follicular cell subsets in minor salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus associated with Sjogren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 133(6): 49-56.

[21] YAO Q, SONG Z, WANG B, et al. Identifying key genes and functionally enriched pathways in Sjogren's syndrome by weighted gene co-expression network analysis [J]. Front Genet, 2019, 10: 1142.

(收稿日期: 2022-07-12 修回日期: 2022-11-25)