

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.05.016

pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平与唇腺淋巴细胞浸润程度及 ILD 的相关性研究*

杨敏¹,梁胜翔²,洪梦琴¹,许佳¹,林静³

(1. 桂林医学院附属医院风湿免疫科,广西桂林 541001;2. 第三军医大学预防医学院,重庆 400038;
3. 桂林医学院附属医院病理科,广西桂林 541001)

[摘要] **目的** 探讨原发性干燥综合征(pSS)患者外周血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)表达水平与患者唇腺淋巴细胞浸润程度及肺间质病变(ILD)的相关性。**方法** 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定 116 例 pSS 患者及 20 例健康体检者(对照组)血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平,同时对 pSS 患者唇腺标本进行病理检测。根据肺间质纤维化病变分期及唇腺病理分级将 116 例 pSS 患者分为单纯 pSS 组($n=68$)、pSS-ILD 组($n=48$)及无浸润组($n=36$)、浸润组($n=80$),对血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平进行统计学分析。**结果** pSS-ILD 组患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平明显高于单纯 pSS 组和对照组($P<0.01$),单纯 pSS 组患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平明显高于对照组($P<0.01$);唇腺淋巴细胞浸润组患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平明显高于无唇腺淋巴细胞浸润组和对照组($P<0.01$),无唇腺淋巴细胞浸润组患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平明显高于对照组($P<0.01$)。TNF- α 、TGF- β 1 表达与淋巴细胞浸润灶分级及肺间质纤维化病变分期呈正相关($r=0.867,0.613,0.814,0.864,P=0.000$);TNF- α 与 TGF- β 1 的相对表达量呈正相关($r=0.857,P=0.000$)。**结论** TNF- α 、TGF- β 1 参与了 pSS 患者唇腺淋巴细胞浸润及 ILD 的发生、发展,二者表达增加可能是 pSS 患者唇腺结构破坏及合并 ILD 的原因。

[关键词] 干燥综合征;肿瘤坏死因子 α ;转化生长因子 β 1;唇腺病理;肺间质病变

[中图分类号] R 593.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)05-0630-04

Correlation of serum level of TNF- α and TGF- β 1 with infiltration degree of lymphocytes in labial glands and interstitial lung disease in patients with primary Sjogren's syndrome*

YANG Min¹, LIANG Shengxiang², HONG Mengqin¹, XU Jia¹, LIN Jing³

(1. Department of Rheumatism Immunity, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China;
2. School of Prevention Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;
3. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between peripheral serum TNF- α and TGF- β 1 expression levels with the infiltration degree of lymphocytes in labial glands and interstitial lung disease(ILD) in the patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). **Methods** Serum level of TNF- α and TGF- β 1 in 116 patients with pSS and 20 persons undergoing physical examination were measured by ELISA. Meanwhile the labial gland samples in pSS patients were performed the pathological examination. The patients were grouped according to the lesion stage of ILD and pathology grade of labial glands. The serum TNF- α and TGF- β 1 levels were statistically analyzed. **Results** Serum levels of TNF- α and TGF- β 1 in the pSS-ILD group were significantly higher than those in the simple pSS group and control group($P<0.01$). The levels of serum TNF- α and TGF- β 1 in the simple pSS group were significantly higher than those in the control group($P<0.01$). The levels of serum TNF- α and TGF- β 1 in the labial glands lymphocytes infiltration group were significantly higher than those in the labial glands lymphocytes non-infiltration group and control group($P<0.01$), while the levels of serum TNF- α and TGF- β 1 in the labial glands lymphocytes non-infiltration group were significantly higher than those in the control group($P<0.01$). The TNF- α and TGF- β 1 expression was positively correlated with lymphocytes infiltration lesion grade($r=0.867,0.613,P=0.000$);the expression of TNF- α and TGF- β 1 was positively correlated with the lesion grade of ILD($r=0.814,0.864,P=0.000$);the level of TNF- α was positively correlated with the TGF- β 1 relative expression amount($r=0.857,P=0.000$). **Conclusion** TNF- α and TGF- β 1 are involved in the lymphocytes infiltration of labial glands and ILD occurrence and development, and their expression increase may be the cause of labial glands structure destruction and complicating ILD.

[Key words] Sjogren's syndrome; tumor necrosis factor alpha; transforming growth factor beta1; labial glands pathology; interstitial lung disease

原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome, pSS)是一种主要累及全身外分泌腺的慢性自身免疫性疾病,病理上以淋巴细胞浸润为主要特征。随着病情进展可出现肺、肾、肝等

多系统器官损害,以肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)最为常见,发生率为 9%~75%^[1]。ILD 发生早期往往无临床症状,难以察觉。目前,临床上主要通过肺高分辨率 CT

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81560274);桂林市科学研究与技术开发计划课题(20130120-14)。 作者简介:杨敏(1978-),副主任医师,硕士研究生,主要从事风湿免疫病的基础与临床研究。

(HRCT)检查早期确诊 ILD,费用较高,并可增加患者放射线暴露风险。因此,寻找一些简便易行的方法早期初筛 ILD 具有重要意义。既往研究发现,血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平与 pSS 发病密切相关^[2-3]。但 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平与 pSS 不同发展阶段的关系鲜有报道。本研究通过观察 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平的变化,并分析其与唇腺病理分级、ILD 临床分期的关系,进而探讨外周血 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 表达与 pSS 内脏损害的相关性,旨在为早期筛查 ILD 提供敏感、可靠的预测指标,为此类患者的早期干预治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 6 月至 2016 年 6 月在桂林医学院附属医院风湿免疫科住院初诊为 pSS 的患者 116 例,其中,男 12 例,女 104 例;年龄 21~58 岁,平均(44.8±11.4)岁。纳入标准:(1)均为首诊首治患者,未接受激素及免疫抑制剂治疗;(2)pSS 诊断均符合 2002 年修订的 pSS 国际分类(诊断)标准^[4];(3)均同意参加本课题及随访,并签署知情同意书;(4)pSS 合并 ILD(pSS-ILD)的诊断符合 2000 年美国胸科协会(ATS)和欧洲呼吸协会(ERS)提出的特发性肺纤维化(IPF)诊断标准^[5];(5)医院伦理委员会批准。同时选择来自同期该院体检中心体检的健康志愿者 20 例(对照组),其中,男 3 例,女 17 例;年龄 23~54 岁,平均(36.3±13.7)岁,肝功能、肾功能检查均正常。排除标准如下,(1)继发性干燥综合征(sSS):具备干燥综合征临床症状和体征,同时也符合类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎、系统性硬化或者胆汁性肝硬化的诊断标准;(2)肺结核或结核感染,慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、支气管哮喘、支气管扩张症等呼吸系统疾病,类肉瘤病,发病早于干燥综合征的淋巴瘤,艾滋病,乙型或丙型肝炎,原发性纤维肌痛,以及其他已知可引起自主神经元病变、干燥性角膜炎或唾液腺肿大的疾病;(3)长期服用激素、金制剂、青霉素、甲氨蝶呤等抗风湿药物的患者;(4)未通过医院伦理委员会批准的病例;(5)失访和随访资料不完整患者。将入选的 116 例 pSS 患者按以下分级及分期进行分组,(1)唇腺病理分级:I 级 38 例,II 级 18 例,III 级 15 例,IV 级 9 例,I、II、III、IV 级为 pSS 浸润组($n=80$);无淋巴细胞浸润 36 例(pSS 无浸润组)。(2)ILD 病变分期:0 期 68 例(单纯 pSS 组);I 期 23 例,II 期 15 例,III 期 10 例,I、II、III 期为 pSS-ILD 组($n=48$)。以上各组患者间年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 唇腺病理分级

所有病例在唇腺活检过程中多点摘取唇腺 3~4 块,10% 甲醛固定后送该院病理科,常规石蜡包埋、切片,经苏木素-伊红(HE)染色后在光学显微镜下观察,由经验丰富的病理科医师进行读片。唇腺标本中每 50 个或以上淋巴细胞聚集形成一个浸润灶,平均每 4 mm² 唇腺组织中浸润灶数目为浸润灶指数(focus score,FS)^[4]。每例标本均由不同病理科医师检测 3 次,取平均值。按照 CHSHOLM 等^[6] 标准进行病理分级,I 级:浸润灶 1 个/4 mm²;II 级:浸润灶 2 个/4 mm²;III 级:浸润灶 3 个/4 mm²,IV 级:浸润灶 4 个/4 mm²。

1.2.2 肺间质纤维化病变分期

根据胸部 HRCT,按肺间质纤维化病变严重程度分为 4 期,0 期:无明显 ILD;I 期:病变早期或活动期,表现有磨玻璃影、小叶内间质增多和小叶间隔

增厚;II 期:病变的进展期,有 I 期的表现及界面征、胸膜下弧线影、肺内片状实变和小结节影;III 期:病变晚期,有 I、II 期及网织影、纤维条索影、蜂窝状影、牵拉性支气管扩张和弥漫纤维化^[7]。

1.2.3 血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 测定

于晨起空腹抽取研究对象外周静脉血约 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,置于一 80 °C 冰箱备用。采用双抗夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)检测外周血清中的 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平,检测方法参照该科前期研究的方法进行^[3]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个独立样本比较服从正态分布采用方差分析,组间两两比较选用 SNK- q 检验,血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平与唇腺病理分级及 ILD 分期之间的相关性采用 Spearman 等级相关分析,TNF- α 与 TGF- $\beta 1$ 之间的相关性采用 Pearson 相关分析,所有统计检验均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与不同 ILD 分期 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 表达水平比较

与对照组比较,单纯 pSS 组、pSS-ILD 组血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平明显升高($P<0.01$),且 pSS-ILD 组高于单纯 pSS 组($P<0.01$),见表 1。

表 1 对照组与不同 ILD 分期 pSS 患者血清 TNF- α 及 TGF- $\beta 1$ 表达水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	TNF- α	TGF- $\beta 1$
对照组	20	5.5±1.0	28.5±9.2
单纯 pSS 组	68	8.4±1.4 ^a	52.5±14.3 ^a
pSS-ILD 组	48	12.2±2.5 ^{ab}	73.4±19.6 ^{ab}

^a: $P<0.01$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,与单纯 pSS 组比较

2.2 对照组与不同唇腺病理分级 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 表达水平比较

与对照组比较,pSS 无浸润组、pSS 浸润组血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平明显升高($P<0.01$),且 pSS 浸润组高于 pSS 无浸润组($P<0.01$),见表 2。

表 2 各组对象血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 表达水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	TNF- α	TGF- $\beta 1$
对照组	20	5.5±1.0	28.5±9.2
pSS 无浸润组	36	8.1±1.7 ^a	46.7±13.2 ^a
pSS 浸润组	80	11.5±2.4 ^{ab}	68.4±16.6 ^{ab}

^a: $P<0.01$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,与无浸润组比较

2.3 不同唇腺病理分级 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 表达水平比较

不同唇腺病理分级的各组 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平比较差异有统计学意义($P<0.01$)。与唇腺病理 I 级比较,II、III、IV 级 pSS 患者的血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平均明显升高($P<0.01$);III 级 pSS 患者的血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平高于 II 级($P<0.01$),IV 级 pSS 患者的血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平高于 III 级($P<0.01$),见表 3。

2.4 不同 ILD 分期 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 表达水平比较

不同 ILD 分期的各组 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 水平比较差异有统计学意义($P<0.01$)。与 ILD 0 期比较,I、

II、III 期 pSS 患者的血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平均明显升高 ($P < 0.01$); II 期 pSS 患者的血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平高于 I 期 ($P < 0.01$), III 期 pSS 患者的血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平高于 II 期 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 3 不同唇腺病理分级 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

唇腺病理分级	n	TNF- α	TGF- β 1
I 级	38	9.3 \pm 1.8	58.6 \pm 14.5
II 级	18	12.6 \pm 2.1 ^a	68.5 \pm 16.2 ^a
III 级	15	15.6 \pm 2.5 ^{ab}	80.9 \pm 17.8 ^{ab}
IV 级	9	18.5 \pm 3.1 ^{abc}	95.5 \pm 21.1 ^{abc}

^a: $P < 0.01$, 与 I 级比较; ^b: $P < 0.01$, 与 II 级比较; ^c: $P < 0.01$, 与 III 级比较

表 4 不同 ILD 分期 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

ILD 分期	n	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	TGF- β 1($\mu\text{g/L}$)
0 期	68	8.4 \pm 1.4	52.5 \pm 14.3
I 期	23	11.2 \pm 1.8 ^a	66.8 \pm 16.8 ^a
II 期	15	13.7 \pm 2.3 ^{ab}	78.1 \pm 18.4 ^{ab}
III 期	10	16.5 \pm 3.3 ^{abc}	91.3 \pm 20.8 ^{abc}

^a: $P < 0.01$, 与 0 期比较; ^b: $P < 0.01$, 与 I 期比较; ^c: $P < 0.01$, 与 II 期比较

2.5 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 表达水平与唇腺病理分级及 ILD 分期的相关性分析 Spearman 等级相关分析发现, TNF- α 、TGF- β 1 表达均与唇腺病理分级及 ILD 分期的严重程度呈正相关 ($P < 0.01$), 唇腺淋巴细胞浸润程度越高, TNF- α 、TGF- β 1 的表达水平越高; ILD 分期越高, TNF- α 、TGF- β 1 的表达水平也越高, 见表 5。

表 5 TNF- α 、TGF- β 1 与唇腺病理分级及 ILD 分期的相关分析

指标	唇腺病理分级		ILD 分期	
	r	P	r	P
TNF- α	0.867	0.000	0.814	0.000
TGF- β 1	0.613	0.000	0.864	0.000

2.6 pSS 患者血清 TNF- α 与 TGF- β 1 表达水平的相关性分析 Pearson 相关分析显示, pSS 患者血清 TNF- α 与 TGF- β 1 的相对表达量呈正相关 ($r = 0.857, P = 0.000$)。

3 讨 论

pSS 患者合并多系统器官损害是临床治疗中的难点, 其致病机制至今未明。深入了解 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平与唇腺病理分级及 ILD 临床分期的关系对 pSS 的诊断及治疗具有重要意义。本研究发现, pSS 合并 ILD 患者及 pSS 合并唇腺淋巴细胞浸润患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 水平均明显升高。提示 TNF- α 、TGF- β 1 在 pSS 疾病的发展过程中扮演重要角色, 其与患者唇腺淋巴细胞浸润及疾病严重程度存在相关性。

近年来, 能否应用新技术或方法来替代有创性的唇腺活

检, 一直是 pSS 诊断及病情判断方面亟待解决的问题。既往研究发现, TNF- α 在 pSS 涎腺损害过程中发挥着关键作用, 可促进腺泡细胞基质金属蛋白酶 2(MMP-2) 的分泌, 从而引起基底膜降解和腺泡结构破裂^[8]。WILLEKE 等^[9] 的研究发现 pSS 患者外周血 TNF- α 明显升高, 而且与口眼干燥、反复腮腺肿大等外分泌腺表现、腺体外系统受累症状、疾病持续时间及自身抗体滴度等均明显相关。上述研究表明, TNF- α 在 pSS 患者腺体及腺外表现的发生、发展中起重要作用, 并与病情严重程度密切相关。TGF- β 1 在 pSS 患者唇腺淋巴细胞浸润中所起的作用尚不明确。MASON 等^[10] 用吸光度测量并用图像分析发现 pSS 患者唇腺导管全部 TGF- β 亚型的表达比正常对照组明显升高, 提示 TGF- β 在淋巴细胞细胞增殖及淋巴浸润中起到重要作用。在小鼠动物模型中, TGF- β 1 的过表达会引发慢性炎症, 从而导致唇腺间质纤维化, 最终引起其分泌功能减退^[11]。本研究发现, TNF- α 、TGF- β 1 表达与唇腺病理分级呈正相关。结合上述研究分析, TNF- α 、TGF- β 1 的过度表达可能加重淋巴细胞在 pSS 患者唇腺中的浸润, TNF- α 、TGF- β 1 产生越多, 腺体的破坏程度越严重。据此本研究推测, PSS 患者唇腺病理分级越高, 内脏受累更明显。因此, 在临床治疗中, 加强对 TNF- α 、TGF- β 1 水平的监测, 可以了解患者唇腺淋巴细胞浸润程度, 对指导临床治疗有重要意义。

有研究发现, 在肺间质纤维化患者及纤维化动物的整个病程中均出现了血清 TNF- α 持续性高表达^[12-13], TNF- α 高表达的大鼠会发生特发性肺间质纤维化, 而在博来霉素诱发试验中, TNF- α 受体敲除的大鼠发生肺纤维化的程度则较轻^[14]。TGF- β 1 是目前已知最强的致纤维化因子, 其过表达可促进纤维细胞激活向肌成纤维细胞转化及肺成纤维细胞增殖, 直接致肺纤维化^[15]。本研究发现, pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 表达与 ILD 分期呈正相关。提示 TNF- α 、TGF- β 1 可能参与了 pSS 患者 ILD 的发生与发展, 其表达水平在一定程度上可反映 pSS-ILD 患者肺部病变的严重程度。本课题组前期研究发现, 环磷酰胺治疗后, pSS 患者外周血及支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 、TGF- β 1 浓度明显下降, ILD 明显改善^[3]。这也证明了 TNF- α 、TGF- β 1 在 pSS 合并 ILD 中扮演至关重要角色。因此, 临床上应对 TNF- α 、TGF- β 1 高表达的 pSS 患者进行肺 HRCT 检查, 可早期发现肺部病变并进行治疗干预。

本研究还发现 TNF- α 与 TGF- β 1 的相对表达量呈正相关。SULLIVAN 等^[16] 发现 TNF- α 能够激活 ERK 转导途径, 同时, TNF- α 还能诱导嗜酸性粒细胞和血小板在肺内聚集, 从而上调 TGF- β 1 的表达, 另一方面, TGF- β 1 亦可通过对中性粒细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞等的趋化作用, 促进肺纤维化相关细胞因子 TNF- α 、白细胞介素 (IL)-1、IL-6、等的表达, 诱导产生更多 TGF- β 1^[17]。这可能是 TNF- α 、TGF- β 1 通过与其他细胞因子的交互作用产生叠加效应, 共同参与 pSS 的发生与发展的机制之一。

综上所述, 本研究发现血清 TNF- α 、TGF- β 1 在 pSS 患者血清中高表达, 二者参与了 pSS 的发病过程。相关性分析发现, 血清 TNF- α 、TGF- β 1 表达与唇腺病理分级及 ILD 分期呈正相关, 提示 pSS 患者血清 TNF- α 、TGF- β 1 表达增加可能是唇腺结构破坏及合并 ILD 的原因, 在临床治疗中对二者进行监测具有重要意义。但本研究样本数较少、病例观察时间短, 具体机制尚有待多中心、大样本的临床研究进行明确。

参考文献

- [1] NANNINI C, JEBAKUMAR A J, CROWSON C S, et al. Primary Sjogren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(11): e003569.
- [2] LEE S Y, HAN S J, NAM S M, et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjogren syndrome dry eye patients and non-Sjogren syndrome dry eye patients[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(2): 247-253.
- [3] ZHANG L, MO H, ZHU M, et al. Effect of cyclophosphamide on cytokines in patients with primary Sjogren's syndrome-associated interstitial lung disease in South China[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(6): 1403-1407.
- [4] VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, et al. Classification criteria for Sjogren'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.
- [5] KING T E, COSTABEL U, CORDIER J F, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 161(2 Pt 1): 646-664.
- [6] CHISHOLM D M, MASON D K. Labial salivary gland biopsy in sjogren's disease[J]. *J Clin Pathol*, 1968, 21(5): 656-660.
- [7] 邱建国, 潘解萍, 喻少波, 等. 结缔组织病肺间质病变高分辨率 CT 分期的临床价值[J]. *实用放射学杂志*, 2008, 24(9): 1188-1190, 1193.
- [8] YOSHIMURA S, NAKAMURA H, HORAI Y, et al. Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands is associated with poor saliva secretion in patients with Sjogren's syndrome including neuromyelitis optica complicated patients[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(3): 384-390.
- [9] WILLEKE P, SCHOTTE H, SCHLÜTER B, et al. Interleukin 1beta and tumour necrosis factor alpha secreting cells are increased in the peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(4): 359-362.
- [10] MASON G I, HAMBURGER J, BOWMAN S, et al. Salivary gland expression of transforming growth factor beta isoforms in Sjogren's syndrome and benign lymphoepithelial lesions[J]. *Mol Pathol*, 2003, 56(1): 52-59.
- [11] WOODS L T, CAMDEN J M, EL-SAYED F G, et al. Increased expression of TGF- β signaling components in a mouse model of fibrosis induced by submandibular gland duct ligation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123641.
- [12] GONO T, KANEKO H, KAWAGUCHI Y, et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(12): 2196-2203.
- [13] 胡玉洁, 李理, 李伟峰, 等. 依那西普抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(6): 1034-1038.
- [14] LI X Y, XU X F, HANG J, et al. Effects of the water channel aquaporin 4 deficiency on bleomycin-induced lung fibrosis in mice[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014, 43(3): 281-286.
- [15] GHATAK S, BOGATKEVICH G S, ATNELISHVILI I, et al. Overexpression of c-Met and CD44v6 receptors contributes to autocrine TGF-beta1 signaling in interstitial lung disease[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7856-7872.
- [16] SULLIVAN D E, FERRIS M, NGUYEN H, et al. TNF-alpha induces TGF-beta1 expression in lung fibroblasts at the transcriptional level via AP-1 activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8B): 1866-1876.
- [17] TAKEDA Y, TSUJINO K, KIJIMA T, et al. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014(8): 361-370.
- (收稿日期: 2017-07-07 修回日期: 2017-09-16)
- (上接第 628 页)
- a measure of HPA axis function[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35(1): 97-103.
- [17] JAFFE C A. Clinically non-functioning pituitary adenoma[J]. *Pituitary*, 2006, 9(4): 317-321.
- [18] ANDREWS R C, HERLIHY O, LIVINGSTONE D E, et al. Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(12): 5587-5593.
- [19] 孙敏, 刘超. 糖皮质激素和胰岛素抵抗[J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2004, 24(3): 186-188.
- [20] DI D G, PAGOTTO U, PASQUALI R, et al. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology[J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012(12): 1-9.
- [21] PRAQUE J K, MAY S, WHITELAW B C. Cushing's syndrome[J]. *BMJ*, 2013, 346(346): 945-960.
- [22] CORBIT K C, CAMPOREZ J P, TRAN J L, et al. Adipocyte JAK2 mediates growth hormone-induced hepatic insulin resistance[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(3): e91001.
- (收稿日期: 2017-06-28 修回日期: 2017-09-05)