

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201224.1735.006.html\(2020-12-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201224.1735.006.html(2020-12-25))

原发性干燥综合征患者感染相关因素的研究

杜晶晶,王桂琴[△]

(山西医科大学基础医学院微生物免疫教研室,太原 030001)

[摘要] **目的** 总结原发性干燥综合征患者(pSS)感染的特点及相关影响因素。**方法** 收集 340 例 pSS 患者的临床资料和实验室数据,根据是否感染分为感染组与未感染组。对患者感染部位、合并间质性肺炎、血常规、清蛋白(ALB)、免疫球蛋白、外周血淋巴细胞亚群进行分组分析。**结果** pSS 患者合并感染的发生率为 39.1%,呼吸系统感染居首位,pSS 合并间质性肺炎患者更易发生感染。与未感染组比较,感染组红细胞(RBC)、血红蛋白(HB)、ALB、免疫球蛋白(Ig)A、CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞、B 细胞降低,中性粒细胞绝对值(NEU)、红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。感染程度与 RBC、HB、ALB、CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞、B 细胞及 IgA 水平呈负相关($P < 0.05$)。**结论** pSS 患者 HB、ALB、IgA 及外周血淋巴细胞亚群水平对患者感染情况有重要意义。

[关键词] 干燥综合征;感染;外周血淋巴细胞亚群;危险因素;影响因素分析**[中图分类号]** R593.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0654-05

Study on the infection-related factors in patients with primary Sjogren's syndrome

DU Jingjing, WANG Guiqin[△]

(Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[Abstract] **Objective** Primary Sjogren's syndrome (pSS) infection in primary Sjogren's Syndrome was investigated. **Methods** The clinical data and laboratory data of 340 pSS patients were collected and divided into the infected group and the non-infected group according to whether they were infected. The patients were analyzed in terms of infection site, interstitial lung disease, blood routine, albumin (ALB), immunoglobulin and peripheral blood lymphocyte subsets. **Results** The incidence of co-infection in patients with pSS was 39.1%, and respiratory infections ranked first. Patients with pSS and interstitial pneumonia were more likely to develop infections. Compared with the non-infected group, red blood cells (RBC), hemoglobin (HB), ALB, immunoglobulin (Ig) A, CD3⁺T, CD4⁺T, CD8⁺T cells, and B cells decreased in the infected group, while neutrophils (NEU), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The degree of infection was negatively correlated with RBC, HB, ALB, CD3⁺T, CD4⁺T, CD8⁺T cells, B cells and IgA ($P < 0.05$). **Conclusion** Detection of HB, ALB, IgA and peripheral blood lymphocyte subsets in pSS patients is of great significance for clinical effective control of infection in patients.

[Key words] Sjogren's syndrome;infection;peripheral blood lymphocyte subsets;risk factors;root cause analysis

原发性干燥综合征(primary Sjogren syndrome, pSS)是一种主要累及外分泌腺的高度异质性自身免疫性疾病,pSS 患者体内免疫系统的缺陷,B 细胞激活产生高滴度对抗自身抗原的抗体,其中丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、巨细胞病毒(cytomegalo virus, CMV)^[1-4]等与疾病发生、发展密切相关。糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂作为目前主要治疗手段,来控制

延缓自身免疫反应引起组织器官损害,但在控制病情的同时也降低了患者免疫功能,进而增加了感染风险。本文旨在通过总结 pSS 患者感染情况,分析感染与外周血淋巴细胞亚群及实验室指标的相关性,为临床 pSS 的诊治提供新的医学证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2019 年 6 月山西白求恩医院

风湿免疫科住院诊治的 340 例 pSS 患者为研究对象。纳入标准:(1)均符合 2012 欧美共识小组(AECC)诊断标准^[5]的 pSS 患者;(2)年龄大于或等于 18 岁。排除标准:(1)妊娠期妇女;(2)合并其他自身免疫性疾病;(3)合并血液系统疾病、恶性肿瘤;(4)合并重要器官衰竭。间质性肺炎诊断参照 2011 年美国胸科学会和欧洲呼吸学会(ATS/ERS)制订的特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)诊断标准^[6]。将 pSS 患者分为感染组与未感染组, pSS 感染组 133 例:连续 3 d 出现非疾病活动所致发热(体温大于 38 ℃), 或存在相应感染的临床症状、体征及相关辅助检查结果, 或血、尿、便及痰等标本培养出病原微生物的 pSS 患者。pSS 未感染组 207 例:无感染的临床症状及未培养出病原体的 pSS 患者。两组一般临床资料、实验室数据及病原体检查结果比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂

贝克曼库尔特公司 FC500 流式细胞仪及其配套的淋巴亚群检测试剂, 包括四色淋巴细胞亚群试剂 CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5 (PN. 6607013) 和 CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5 (PN. 6607073)。血常规使用贝克曼 LH750 全自动血细胞分析仪检测。免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgG、类风湿因子(RF)、补体(C)3、C4 使用贝克曼奥林巴斯 5800 全自动生化分析仪检测, 其试剂及配套校准品等购自德国 DiaSys 公司。

1.2.2 检测方法

所有研究对象清晨空腹抽取静脉血 2 mL, 乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝血 2 管, 3 mL 枸橼酸钠抗凝血 1 管, 4 mL 非抗凝血 1 管离心分离血清。外周血淋巴细胞亚群检测:取 2 支流式试管, 分别标记为 45/4/8/3FC 和 45/56/19/3FC, 用反向加样法分别将 100 μL 抗凝血加入试管中, 分别在管中依次加入相对应的四色抗体 10 μL, 将上述试管涡旋混匀, 室温避光放置 15~20 min 取出试管, 每管加入溶血素 Opitilysse C, 涡旋混匀, 室温避光放置 10 min 后取出试管, 每管加入 500 μL 磷酸盐缓冲液(PBS), 室温平衡 5 min, 取出 Flow-Count 荧光微球, 涡旋震荡混匀 10~12 s, 以反向加样法在各管中加入 100 μL 荧光微球, 充分涡旋混匀, 2 h 内上机检测。免疫球蛋白、C3、C4、C 反应蛋白(CRP)、RF 采用免疫透射比浊法, 血

沉采用魏氏法, 严格按照试剂说明书进行操作。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示, 比较采用非参数秩和检验; 计数资料以频数或百分率表示, 比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染率

340 例 pSS 患者中 133 例(39.1%)发生感染, 其中细菌感染 55 例(41.3%), 真菌感染 30 例(22.5%), 病毒感染 48 例(36.2%), 其中 EBV 38 例, CMV 5 例, 流感病毒 5 例。

2.2 感染部位

340 例患者中 141 例合并间质性肺炎, 按感染部位数量排序依次为:呼吸系统、泌尿系统、消化系统、血液系统、皮肤感染、腹膜炎、中枢神经系统、口眼感染, 见表 1。单个部位感染有 72 例(54.5%), 2 个及 2 个以上部位感染 61 例(45.5%), 其中 2 个部位感染 41 例, 3 个部位感染 20 例。

表 1 pSS 感染部位情况分析[n(%)]

项目	n	合并间质性肺炎例数
感染组	133(100.0)	76(57.1)
呼吸系统	63(47.3)	39(51.3)
泌尿系统	30(22.5)	17(22.4)
消化系统	16(12.0)	8(10.5)
血液系统	8(6.0)	4(5.3)
皮肤	7(5.0)	3(3.9)
腹膜炎	3(2.0)	3(3.9)
中枢神经系统	3(2.0)	2(2.6)
口眼	3(2.0)	0
未感染组	207(100.0)	65(31.4)

2.3 两组实验室指标比较

与未感染组比较, 感染组红细胞(RBC)、血红蛋白(HB)、清蛋白(ALB)、淋巴细胞计数(LYM)、IgA、CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞降低, 中性粒细胞绝对值(NEU)、红细胞沉降率(ESR)及 CRP 升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。感染组 76 例合并间质性肺炎, 未感染组 65 例合并间质性肺炎, 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2、图 1。

表 2 两组实验室指标比较

项目	感染组(n=133)	非感染组(n=207)	t/Z	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57 ± 15	55 ± 13	0.646	0.520
性别[n(%)]			0.989	0.327
男	20(15.0)	113(85.0)		

续表 2 两组实验室指标比较

项目	感染组($n=133$)	非感染组($n=207$)	t/Z	P
女	16(7.6)	195(92.4)		
RBC[$M(Q1,Q3), \times 10^9/L$]	3.87(3.19,4.12)	4.13(3.84,4.41)	-4.843	<0.001
HB[$M(Q1,Q3), g/L$]	118(100,124)	126(114,133)	-5.091	<0.001
WBC[$M(Q1,Q3), \times 10^9/L$]	6.70(4.40,8.70)	5.50(4.10,7.80)	-1.959	0.050
NEU[$M(Q1,Q3), \times 10^9/L$]	4.60(3.19,7.10)	3.27(2.16,4.45)	-3.727	<0.001
LYM[$M(Q1,Q3), \times 10^9/L$]	1.05(0.61,1.36)	1.32(0.93,1.66)	-3.767	<0.001
红细胞分布宽度($\bar{x} \pm s, \%$)	15.24 \pm 2.25	14.67 \pm 3.17	0.892	0.375
PLT[$M(Q1,Q3), \times 10^9/L$]	163(121,254)	184(137,232)	-0.159	0.873
ALB[$M(Q1,Q3), g/L$]	6.70(4.40,8.70)	6.70(4.40,8.70)	-5.867	<0.001
C3($\bar{x} \pm s, g/L$)	1.04 \pm 0.39	1.06 \pm 0.22	-0.172	0.864
C4($\bar{x} \pm s, g/L$)	0.24 \pm 0.13	0.19 \pm 0.07	1.731	0.091
ESR[$M(Q1,Q3), mm/1h$]	41(22,65)	34(21,52)	-2.829	0.005
CRP[$M(Q1,Q3), mg/L$]	7.0(2.6,56.8)	2.7(2.5,9.9)	-5.594	<0.001
IgA($\bar{x} \pm s, g/L$)	2.49 \pm 1.07	3.30 \pm 1.55	-2.828	0.006
IgG($\bar{x} \pm s, g/L$)	15.60 \pm 6.94	17.67 \pm 7.59	-1.258	0.212
IgM($\bar{x} \pm s, g/L$)	1.20 \pm 1.07	1.79 \pm 1.51	-1.946	0.055
RF[$M(Q1,Q3), g/L$]	20.0(3.3,54.7)	20.0(11.5,52.9)	-1.128	0.259
间质性肺炎[$n(\%)$]	76(57.1)	65(31.4)	22.106	<0.001
CD3 ⁺ T 细胞[$M(Q1,Q3), 个$]	397(335,462)	977(898,1293)	-13.403	<0.001
CD4 ⁺ T 细胞[$M(Q1,Q3), 个$]	196(132,230)	614(530,744)	-13.276	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞[$M(Q1,Q3), 个$]	182(134,239)	339(235,549)	-10.050	<0.001
Th/Ts[$M(Q1,Q3)$]	1.16(0.67,1.84)	1.33(0.84,2.07)	-1.442	0.149
B 细胞[$M(Q1,Q3), 个$]	70(28,124)	247(159,286)	-9.446	<0.001

Th: 辅助性 T 细胞; Ts 抑制性 T 细胞。

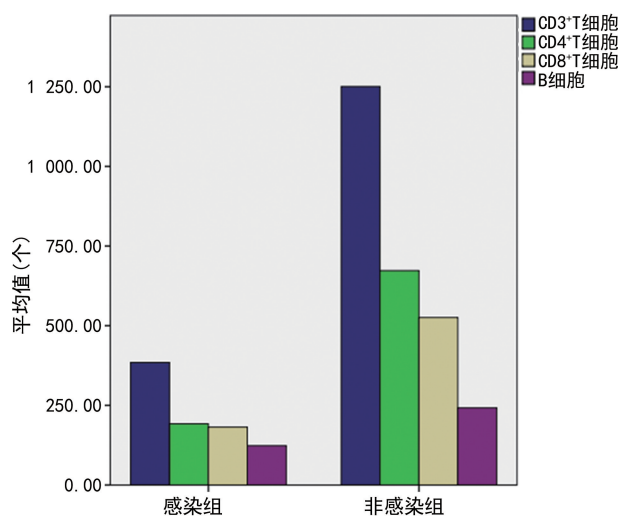


图 1 感染组与非感染组淋巴细胞亚群条形图

2.4 感染与各指标相关性分析

感染与 RBC、HB、ALB、CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞、B 细胞及 IgA 呈负相关($P < 0.05$), 与间质性肺炎、NEU 和 CRP 呈正相关($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 感染与各指标的相关性分析

项目	r	P
间质性肺炎	0.26	0.017
CRP	0.43	<0.001
RBC	-0.31	0.005
HB	-0.32	0.003
NEU	0.26	0.017
LYM	-0.21	0.056
ALB	-0.39	<0.001
IgA	-0.28	0.011
CD3 ⁺ T 细胞	-0.56	<0.001
CD4 ⁺ T 细胞	-0.66	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞	-0.35	0.001
Th/Ts	-0.16	0.133
B 细胞	-0.40	<0.001

3 讨论

目前研究证明遗传因素、环境触发、自身免疫失

衡与 pSS 发病机制有关^[7], 感染已成为风湿病患者诊疗中常见和棘手的问题, 患者免疫系统存在多种异常, 且长期接受激素、免疫抑制剂等治疗, 较易发生感染^[8]。一项对重症监护室 pSS 患者研究发现, 其进入 ICU 病房的主要原因是感染, 然后是器官功能障碍, 疾病活动度评分越高的患者预后不良, 50% 的死亡率归因于 pSS 疾病本身, 25% 死亡率归因于感染^[9]。本组 340 例 pSS 患者中, 明确感染 133 例, 所占 39.1%, 感染者中病原体多为细菌, 与患者免疫力降低有关, 且近年来 pSS 合并真菌感染越来越多^[10-11], 糖皮质激素、免疫抑制剂的使用使患者机会性感染增多, 临床医生需引起足够重视。

从感染部位来说, 呼吸道感染居首位, 本组 63 例呼吸系统感染患者中有 39 例为 pSS 合并间质性肺炎患者, 占呼吸系统感染患者总数 61.9%, 间质性肺炎发病机制可能是自身免疫反应激发机体炎性反应, 导致肺间质及肺泡炎性细胞大量聚集, 引起肺泡上皮损伤, 炎性细胞释放细胞因子和炎性介质, 导致肺纤维化持续紧张^[12], 因此 pSS 间质性肺炎患者易合并呼吸系统感染。研究表明更易发生发热、干眼症、麻木等临床症状, 间质性肺炎是影响 pSS 预后不良及死亡主要原因^[13]。此外, 泌尿系统感染也较常见, 以下尿路感染居多, 应引起临床医师重视。

本研究发现 pSS 感染患者 RBC、HB、ALB 降低、中性粒细胞升高、淋巴细胞减少 ($P < 0.05$), 这些均使患者易发生感染。国际 SS 临床合作联盟 (SICCA) 对 1 927 例患者研究发现, pSS 腺体外损害主要在免疫系统和血液系统^[14], pSS 易合并血液系统损伤, 可能是免疫复合物及自身抗体吸附在血细胞表面, 破坏其膜结构使其寿命缩短, 且与红细胞生成过程中铁利用及铁代谢平衡紊乱有关, 炎症性细胞因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 及干扰素等生成增多, 造成红细胞寿命缩短, 红细胞集落生成受损及网状内皮系统贮存铁动员障碍^[15]。感染组 CRP 与 ESR ($P < 0.01$) 高于非感染组, CRP 和 ESR 作为 pSS 疾病活动性指标与疾病活动性及感染密切相关。pSS 感染患者 ALB 和 IgA 明显降低 ($P < 0.05$), ALB 由肝脏合成, 因此 ALB 降低可能与肝脏受损有关, 同时 ALB 维持血浆渗透压, 可通过影响转录因子、炎性细胞表达, 发挥抗炎作用, pSS 肾脏肾小球滤过膜易受损害, ALB 由尿液排出, 也导致 ALB 降低^[16]。国外一项研究也指出系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎 (RA) 和 pSS 患者血清 ALB 降低^[17]。作为必不可少的载体蛋白, ALB 降低会打破机体微量元素稳态, 使患者体内铜、铁、锌失衡。IgA 分为分泌型和血清型, 是呼吸道和消化道腔内主要免疫球蛋白, 在黏膜免疫发挥重要作用, IgA 水平降低时, 易发生反复感染, IgA 缺陷患者常发生复发性呼吸道感染, 部分可发展为复发性下呼吸道感染或支气管扩张^[18]。本研究未显示 pSS 患者

补体与感染有相关性。

目前为止, pSS 发病机制尚不明确, 免疫系统紊乱在 pSS 发病机制中的作用已经得到证实, 本研究发现 pSS 合并感染患者外周血 $CD3^+ T$ 、 $CD4^+ T$ 细胞、B 细胞绝对计数明显降低, 提示与感染密切相关。T、B 细胞在 pSS 疾病发生、发展中起着重要作用, T 细胞介导细胞免疫, B 细胞产生抗体执行体液免疫功能, 当病原体入侵时, T、B 细胞可特异识别抗原, 增殖分化, 介导适应性免疫应答清除病原微生物。有研究显示与健康人相比, pSS 患者外周血中 Th 细胞和杀伤性 T (Tc) 细胞数量减少^[19], $CD4^+ T$ 细胞在控制自身免疫、免疫稳态及对病原体和肿瘤抗原的免疫应答等方面发挥中心作用, 本研究显示感染与 $CD3^+ T$ 、 $CD4^+ T$ 、 $CD8^+ T$ 细胞、B 细胞呈负相关 ($P < 0.05$), 与武晓燕等^[20]对 SLE 感染患者研究结果一致, 感染患者外周血淋巴细胞亚群绝对计数都是明显降低的, 目前感染作为 pSS 发病致病因素研究颇多, 而对患者患病后引发感染明显关注不足, 且与 SLE 和 RA 相比, 临床对 pSS 不够重视。一项对自身免疫性疾病患者的研究表明, 年龄、糖尿病史、癌症史及利妥昔单抗治疗前 $CD4^+ T$ 细胞水平降低是发生严重感染的危险因素^[21]。秦岭等^[22]对 SLE 患者研究显示合并机会性感染者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+ T$ 细胞均明显减少, 尤其 $CD4^+ T$ 细胞严重减少时需要高度警惕感染发生。任立敏等^[23]研究表明淋巴细胞减少, 特别是 $CD4^+ T$ 细胞减少, 及联合使用两种以上免疫抑制剂与 CMV 感染风险增加有关。WANG 等^[24]研究表明 pSS 患者发生非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 风险较其他恶性肿瘤更高, B 细胞和 T 细胞在 pSS 和 NHL 发病过程中起重要作用, 免疫调节剂可能增加并发 NHL 风险, $CD4^+ T$ 细胞减少是预测 NHL 重要指标, 因此临床应密切关注患者治疗过程中外周血淋巴细胞亚群变化, 及时调整治疗方案。

综上所述, 合并间质性肺炎、贫血、ALB 及 IgA 水平降低的 pSS 患者易发生感染, 感染者体内存在免疫抑制, $CD3^+ T$ 、 $CD4^+ T$ 、 $CD8^+ T$ 细胞、B 细胞明显降低, 控制原发病同时需密切关注外周血淋巴细胞亚群计数情况, 以防止感染发生。

参考文献

- [1] SANOSYAN A, DAIEN C, NUTZ A, et al. Discrepancy of serological and molecular patterns of circulating Epstein-Barr virus reactivation in primary Sjögren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1153.
- [2] JARA L J, MEDINA G, SAAVEDRA M A. Autoimmune manifestations of infections[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(4): 373-379.

- [3] MASLINSKA M. The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(5):475-483.
- [4] SMATTI M K, CYPRIAN F S, NASRALLAH G K, et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms[J]. *Viruses*, 2019, 11(8):E762.
- [5] SHIBOSKI S C, SHIBOSKI C H, CRISWELL L, et al. American college of rheumatology classification criteria for sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the sjogren's international collaborative clinical alliance cohort[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4):475-487.
- [6] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6):788-824.
- [7] VIVINO F B, BUNYA V Y, MASSARO-GIORDANO G, et al. Sjögren's syndrome: an update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment[J]. *Clin Immunol*, 2019, 203:81-121.
- [8] 侯丽娟, 邢劲松, 马宇锋, 等. 1 808 例风湿免疫科住院患者合并口腔念珠菌病的临床特点分析[J]. *中华口腔医学杂志*, 2019, 54(12):829-834.
- [9] RUIZ-ORDONEZ I, ARAGON C C, PADILLA-GUZMAN A, et al. Sjögren syndrome in the intensive care unit: an observational study[J]. *J Clin Rheumatol*, 2020, 26(7S Suppl 2):S174-179.
- [10] 姚瑶, 束庆, 王红, 等. 对 1 例干燥综合征合并真菌感染的治疗与药学监护[J]. *药学与临床研究*, 2018, 26(5):389-390.
- [11] 张丹, 何静, 吴永卓, 等. 自身免疫性疾病合并深部真菌感染 56 例临床分析[J]. *中国皮肤性病学期刊*, 2018, 32(7):774-779.
- [12] ATZENI F, GERARDI M C, BARILARO G, et al. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(1):69-82.
- [13] ZHANG T, YUAN F, XU L, et al. Characteristics of patients with primary Sjögren's syndrome associated interstitial lung disease and relevant features of disease progression[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(5):1561-1568.
- [14] MALLADI A S, SACK K E, SHIBOSKI S C, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(6):911-918.
- [15] 邓雪蓉, 张卓莉. 干燥综合征的血液系统表现及治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(6):492-495.
- [16] 杨波, 闫慧明. 原发性干燥综合征合并血小板减少的相关分析[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(2):136-137.
- [17] TOTH C N, BARANYAI E, CSÍPO I, et al. Elemental analysis of whole and protein separated blood serum of patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 179(1):14-22.
- [18] DRIESSEN G, VAN DER BURG M. Educational paper: primary antibody deficiencies[J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(6):693-702.
- [19] PSIANOU K, PANAGOULIAS I, PAPANASTASIOU A D, et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(10):1053-1064.
- [20] 武晓燕, 张升校, 马小雯, 等. 系统性红斑狼疮感染患者外周血淋巴细胞亚群分析[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(3):369-370.
- [21] STABLER S, GIOVANNELLI J, LAUNAY D, et al. Serious infectious events and immunoglobulin replacement therapy in patients with autoimmune diseases receiving rituximab: a retrospective cohort study[J/OL]. *Clin Infect Dis*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32067031/>.
- [22] 秦岭, 邱志锋, 谢静, 等. 系统性红斑狼疮合并机会性感染的疾病谱及其外周血淋巴细胞亚群特点分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(1):32-36.
- [23] 任立敏, 李妍, 张春芳, 等. 系统性风湿病合并巨细胞病毒感染的临床特点及其相关危险因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(35):2772-2776.
- [24] WANG L H, WANG W M, LIN C Y, et al. Bidirectional relationship between primary Sjögren's syndrome and non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide population-based study[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(9):1910-1917.