

女性原发性干燥综合征患者外周血中雌激素及其受体水平的相关研究*

谢青青¹ 李梦兰^{1,2} 肖东琴³ 帅世全^{1,2}

(首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院 1. 炎症与免疫南充市重点实验室;
2. 风湿免疫科; 3. 组织工程与干细胞研究所, 四川 南充 637000)

【摘要】 目的 探讨雌激素(E)及其受体(ER)在绝经后原发性干燥综合征(pSS)患者外周静脉血中的变化及其可能的作用。方法 收集 2019 年 11 月—2021 年 10 月南充市中心医院风湿免疫科门诊及住院部收治的 60 例绝经后 pSS 患者(pSS 组)和 60 例绝经后健康体检者(HC 组)的临床资料和实验室检测指标,以及空腹外周静脉血,运用酶联免疫吸附(ELISA)检测两组血浆中 17-雌二醇(E₂)水平,实时荧光定量多聚酶链反应(RT-qPCR)检测两组外周血单个核细胞(PBMCs)中雌激素受体 α(ER_α)、雌激素受体 β(ER_β)、G 蛋白耦联受体 30(GPR30) mRNA 表达水平,免疫印迹试验(Western blot)检测两组 PBMCs 中 ER_α、ER_β、GPR30 蛋白表达水平,采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料组间比较采用秩和检验和 t 检验,变量间相关关系采用 Spearman 相关分析。结果 pSS 组血浆中 E₂ 均值水平低于 HC 组(P<0.01);pSS 组 ER_α、ER_β mRNA 均显著低于 HC 组,GPR30 mRNA 显著高于 HC 组(均 P<0.01);Spearman 相关性分析发现 pSS 组 PBMCs 中 GPR30 mRNA 与球蛋白(GLB)呈正相关(r=0.411,P=0.001);pSS 组 ER_α 蛋白表达水平与 HC 组比较差异无统计学意义(P>0.05),ER_β 蛋白表达水平显著低于对照组(P<0.01),GPR30 蛋白表达水平显著高于 HC 组(P<0.05)。结论 雌激素及其受体在 pSS 患者外周血中存在差异表达,提示其可能参与了 pSS 的发生发展。

【关键词】 原发性干燥综合征;雌激素;雌激素受体 α;雌激素受体 β;G 蛋白耦联受体 30

【中图分类号】 R593.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.11.011

Study on estrogen and its receptors in peripheral blood of female patients with primary Sjögren's syndrome

XIE Qingqing¹, LI Menglan^{1,2}, XIAO Dongqin³, SHUAI Shiquan^{1,2}

(1. Inflammation and Immunology Key Laboratory of Nanchong, Beijing Anzhen Nanchong Hospital, Capital Medical University, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Department of Immunology and Rheumatology, Beijing Anzhen Nanchong Hospital, Capital Medical University, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

3. Institute of Tissue Engineering and Stem Cell Research, Beijing Anzhen Nanchong Hospital, Capital Medical University, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the alterations of estrogen and its receptors in peripheral venous blood of postmenopausal patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) and their possible roles. **Methods** The clinical data and laboratory test indexes of 60 postmenopausal pSS patients and 60 postmenopausal healthy subjects were collected, and fasting peripheral venous blood was collected. The plasma E₂ level of the two groups was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The mRNA expression levels of ER_α, ER_β and GPR30 in peripheral blood mononuclear cells of the two groups were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction. The protein expression levels of ER_α, ER_β and GPR30 in PBMCs of the two groups were detected by Western blot. SPSS17.0 statistical software was

基金项目:国家自然科学基金资助项目(青年科学基金)(82002289);南充市 2022 年第二批市级科技计划项目(22JCYJPT0013)

通讯作者:帅世全, E-mail: 200899539@qq.com

引用本文:谢青青,李梦兰,肖东琴,等.女性原发性干燥综合征患者外周血中雌激素及其受体水平的相关研究[J].西部医学,2024,36(11):1615-1619. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.11.011

used to analyze the data. Rank sum test and t test were used to compare the measurement data between groups, and Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between variables. **Results** The mean level of plasma E_2 in pSS group was lower than that in HC group ($P < 0.01$). $ER\alpha$ and $ER\beta$ mRNA in pSS group were significantly lower than those in HC group ($P < 0.01$), while GPR30 mRNA in pSS group was significantly higher than that in HC group ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis found that GPR30 mRNA was positively correlated with GLB in PBMCs of pSS group ($r = 0.411, P = 0.001$). There was no significant difference in $ER\alpha$ protein expression level between pSS group and control group ($P > 0.05$), $ER\beta$ protein expression level was significantly lower than that of control group ($P < 0.01$), but GPR30 protein expression level was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The differential expression of estrogen and its receptors in peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome suggests that estrogen and its receptors may be involved in the occurrence and development of pSS.

【Key words】 Primary Sjogren's syndrome; Estrogen; $ER\alpha$; $ER\beta$; GPR30

原发性干燥综合征(Primary Sjogren's syndrome, pSS)是一种复杂的慢性炎症性自身免疫性疾病,以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺体为主,血清中存在多种自身抗体(如类风湿因子、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体)^[1],典型表现为口干、眼干,也可出现关节疼痛、猖獗性龋齿,约 1/3~1/2 的患者会伴发系统性损害^[2],表现为肺间质病变、肾小管酸中毒、血液系统异常、神经损害等。流行病学调查显示,pSS 主要好发于女性,男女之比约为 1:14^[3],在我国的患病率为 0.3%~0.7%^[4]。女性 pSS 的发病率随着年龄的增长而逐渐增加,在 55~65 岁达到高峰^[5],而发病高峰是体内雌激素(Estrogen, E)明显下降的围绝经期。早有学者提出绝经期女性雌激素的降低可能诱发 pSS^[6]。另有研究发现睑板腺中雌激素受体(Estrogen receptor, ER)可以调节泪液膜脂质层^[7]。Tsinti 等^[8]发现雌激素受体 α (Estrogen receptor α , $ER\alpha$)和雌激素受体 β (Estrogen receptor β , $ER\beta$)蛋白在正常人唾液腺上皮中都有组成性表达,并且激活后可能介导免疫调节作用。上述资料均提示 E 及 ER 可能参与了 pSS 的发病,现国内外文献均已报道^[9-10]在 pSS 患者血浆中 17-雌二醇(17β -estradiol, E_2)水平较健康体检者降低,但尚未见对其受体及具体作用机制的相关报道。本研究通过检测绝经后 pSS 患者和健康体检者外周静脉血血浆中 E_2 水平以及人外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 、G 蛋白耦联受体 30(G protein coupled receptor 30, GPR30) mRNA 和蛋白的表达,分析其与临床资料的相关性,初步探索 E 及 ER 在 pSS 发生发展中可能的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 11 月—2021 年 10 月南充市中心医院风湿免疫科门诊及住院部收治的 60 例 pSS 女性患者(pSS 组),年龄 43~80 岁,平均(60±9)岁。纳入标准:①所有患者均符合 2016 美国风湿

病学会/欧洲抗风湿病联盟分类标准^[11]。②病例资料完整。排除标准:①合并其他结缔组织疾病和恶性肿瘤者。②妊娠及哺乳患者。③原发性和其他疾病或药物引起的继发性心血管、肾脏、神经、肝脏、内分泌及代谢、生殖等系统疾病者。60 名女性健康体检者(HC 组),年龄 44~78 岁,平均(57±9)岁,均来自同期南充市中心医院体检中心。两组研究对象均选取绝经后女性,避免激素水平因月经周期波动的影响,两组年龄差异无统计学意义,全部参与者均已签署知情同意书。本研究获医院伦理委员会审核通过[伦理号:2023 年审(104)号]。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与仪器 全功能酶标仪 MK3、高速低温离心机 H2050R、实时荧光定量(RT-PCR)仪 QuantStudio TM3、化学发光凝胶成像仪 5200、高速低温组织研磨仪 KZ-III-F、垂直电泳槽 JY-SCZ4+、Human E_2 ELISA KIT、Western 及 IP 人血浆裂解液。

1.2.2 标本采集与处理 所有研究对象均空腹抽取外周静脉血 4 mL,肝素抗凝,2 000 r/min,离心 5 min,分离血浆,提取 PBMCs,冻存于 -80 °C 冰箱,为检测血浆中 E_2 水平、PBMCs 中 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 、GPR30 mRNA 和蛋白水平备用。

1.2.3 常规实验室指标测定 包括白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、球蛋白(GLB)、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、免疫球蛋白 G(IgG)、血沉(ESR)等实验室指标,检测均在南充市中心医院检验科完成。

1.2.4 酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 E_2 水平 将所有研究对象分离收集的血浆解冻后,ELISA 法检测血浆 E_2 水平。实验步骤按试剂盒说明书操作。

1.2.5 RT-qPCR 检测 PBMCs 中 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 、GPR30 mRNA 表达水平 将留取的 PBMCs 样品常温放置 5~15 min,根据 Trizol 试剂盒说明提取 PBMCs 中的

总 RNA,离心后用 PCR 扩增仪进行循环扩增,过程中各检测样本的 CT(Threshold cycle)值用 Thermo Scientific PikoReal 软件分析,通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 X 相对 mRNA 表达水平。

1.2.6 Western blot 检测 PBMCs 中 ER α 、ER β 和 GPR30 蛋白表达水平 向 PBMCs 中加入 RIPA 裂解液(按照质量比人血浆:裂解液=1:10),置碎冰上裂解 10 min;收集裂解液,4 °C、12 000 rpm 离心 10 min;离心完后取上清液,用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度;各实验组取 50 μ L 加入蛋白上样缓冲液变性 15 min 后上样,行凝胶电泳,转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,5%脱脂牛奶中封闭 2 h,分别加入兔抗人 AR、ER α 、ER β 、GPR30、 β -actin 一抗,4 °C 孵育过夜, TBST 漂洗 3 次,每次 5 min;加入二抗(稀释浓度:1:

5 000)中,室温孵育 2~3 h;用 TBST 漂洗 3 次,每次 10 min,使用天能 GIS 机箱控制软件 V2.0 进行曝光扫描条带,结果用目的蛋白的相对表达量表示。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析,正态定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态定量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间差异采用秩和检验和 t 检验,变量间的相关关系采用 Spearman 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床常规实验室资料比较 两组间年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。pSS 组 GLB、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、IgG、ESR 均显著高于 HC 组(均 $P<0.01$),而 pSS 组 WBC、HGB、PLT 均显著低于 HC 组(均 $P<0.01$),见表 1。

表 1 两组实验室资料比较[$(\bar{x}\pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of laboratory data between the two groups

组别	n	年龄(岁)	WBC($\times 10^9/L$)	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	GLB(g/L)	抗 SSA 抗体(AU/mL)	抗 SSB 抗体(AU/mL)	IgG(g/L)	ESR(mm/h)
pSS 组	60	60 \pm 9	5.2 \pm 1.8 ^①	117 \pm 17 ^①	159 \pm 79 ^①	37 \pm 8 ^①	175(60, 241) ^①	25(8, 234) ^①	18.0(14.0, 23.8) ^①	30(21, 50) ^①
HC 组	60	57 \pm 9	6.1 \pm 1.2	131 \pm 9	191 \pm 53	33 \pm 4	9(5, 14)	8(5, 11)	10.6 \pm 2.1	9 \pm 5
Z		-1.809	-3.147	-4.949	-2.806	-2.812	-6.184	-4.816	-7.485	-8.709
P		0.079	0.002	<0.001	0.005	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 HC 组比较,① $P<0.01$ 。

2.2 两组血浆 E₂ 水平比较 pSS 组血浆中 E₂ 均值水平显著低于 HC 组($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组血浆中 E₂ 表达水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]

Table 2 Comparison of E₂ expression levels in plasma between the two groups

组别	n	E ₂
pSS 组	60	103.4(77.7, 148.5) ^①
HC 组	60	131.4(96.3, 198.4)
Z		-3.307
P		0.001

注:与 HC 组比较,① $P<0.01$ 。

2.3 两组 PBMCs 中 ER α 、ER β 和 GPR30 mRNA 水平比较 pSS 组 PBMCs 中 ER α 、ER β mRNA 表达水平均显著低于 HC 组,GPR30 mRNA 表达水平显著高于 HC 组(均 $P<0.01$),见表 3。

表 3 两组 PBMCs 中 ER α 、ER β 和 GPR30 mRNA 表达水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 3 Comparison of mRNA expression levels of ER α , ER β and GPR30 in PBMCs between the two groups

组别	n	ER α mRNA	ER β mRNA	GPR30 mRNA
pSS 组	60	1.01(0.89, 1.22) ^①	0.56(0.41, 0.80) ^①	2.37 \pm 0.59 ^①
HC 组	60	1.54(1.25, 2.12)	1.10(0.86, 1.61)	1.56 \pm 0.42
Z		-5.930	-7.180	-6.714
P		<0.01	<0.01	<0.01

注:与 HC 组比较,① $P<0.01$ 。

2.4 pSS 组血浆 E₂ 水平、PBMCs 中 ER α 、ER β 和 GPR30 mRNA 水平与临床资料间的相关性分析 Spearman 相关性分析显示,pSS 组 PBMCs 中 GPR30 mRNA 与 GLB 呈正相关($r=0.411$, $P=0.001$),其余指标之间未发现相关性(均 $P>0.05$),见图 1。

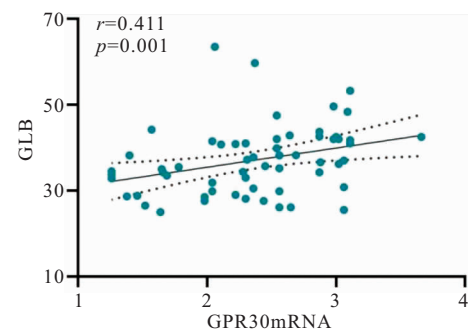


图 1 GLB 与 GPR30 mRNA 的相关性分析散点图

Figure 1 Scatter plot analysis of the correlation between GLB and GPR30 mRNA

2.5 两组 PBMCs 中 ER α 、ER β 和 GPR30 蛋白表达水平比较 pSS 组 ER α 蛋白表达水平与 HC 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),pSS 组 PBMCs 中 ER β 蛋白表达水平显著低于 HC 组($P<0.01$),GPR30 蛋白表达水平高于 HC 组($P<0.05$),见表 4、图 2。

表 4 两组 PBMCs 中 ER α 、ER β 和 GPR30 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of ER α , ER β and GPR30 protein expression levels in PBMCs between the two groups

组别	n	ER α	ER β	GPR30
pSS 组	8	0.91 \pm 0.10	1.47 \pm 1.59 ^①	1.29 \pm 0.76 ^②
HC 组	8	0.82 \pm 0.12	4.25 \pm 1.06	0.47 \pm 0.19
t		1.483	-4.116	-2.933
P		0.160	0.001	0.011

注:与 HC 组比较,①P<0.01;②P<0.05。

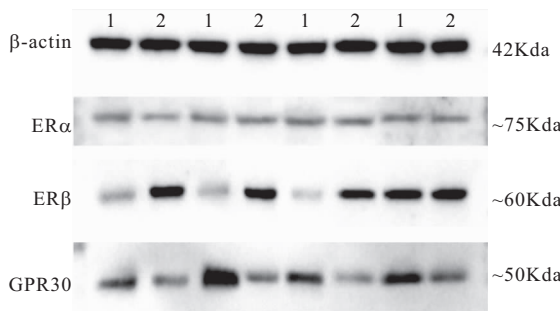


图 2 两组 PBMCs 中 ER α 、ER β 、GPR30、 β -actin 蛋白表达水平

Figure 2 The protein expression levels of ER α , ER β , GPR30 and β -actin in PBMCs of two groups

注:1. pSS 组;2. HC 组。

3 讨论

pSS 临床表现多种多样,且病因病机不明,故而临床上出现很多的误诊、漏诊,目前尚无根治方法,反复的口干、眼干极大降低了患者的生活质量,对于严重的 pSS,其费用高、治疗效果及预后均较差,死亡风险还较高^[12]。流行病学显示,pSS 多发于女性,且以围绝经期女性为主,E 水平的变化可能参与了 pSS 的发生和疾病进展。E 是一种重要的脂溶性类固醇激素,其中含量最高且活性最强的是 E₂,E₂ 水平在青春时期急剧升高,在育龄时期随月经周期而波动^[13],因此本研究选取了绝经后女性为研究对象,避免激素水平因月经周期波动的影响。E 参与机体生理功能的调节是通过与靶器官上的 ER 结合而实现的^[14]。ER 是一种配体依赖性转录因子,主要分为经典的雌激素核受体(Nuclear estrogen receptor, nER)和雌激素膜性受体(Membranous estrogen receptor, mER)^[15]。nER 包括 ER α 和 ER β ,主要位于胞浆和胞核内,发挥慢速的基因组效应;mER 主要包括核受体的膜性成分和 GPR30 等,主要发挥快速的非基因组效应^[16]。免疫应答存在性别差异,女性表现出更强烈的免疫反应^[17]。大量研究表明 E 对免疫系统的作用是双重的,主要是抑制细胞免疫和刺激体液免疫^[18]。

尽管不少研究显示 E 可能促使了 pSS 的发生发展,比如有学者指出高水平的循环 E 是干眼症的危险因素,E 水平最高时,眼表功能损害最严重,导致 pSS

的发生甚至恶化^[10]。然而也有许多研究发现 E 对 pSS 具有保护作用。Arakaki 等^[19]发现 E 缺乏可使视网膜母细胞瘤结合蛋白 P48(Retinoblastoma protein 48,RbAp48)(一种凋亡诱导基因)过表达,诱导外分泌腺细胞的组织特异性凋亡,产生类似于干燥综合征的病变。在动物实验中,卵巢切除可诱导小鼠唾液腺上皮细胞凋亡,给予正常剂量的 E 后可明显改善^[20]。在遗传易感小鼠中,E 浓度的降低可能导致各种促炎细胞因子释放增加,进一步促进抗 SSA/SSB 自身抗体的形成,导致腺上皮细胞死亡和功能丧失^[21],为 pSS 的发生创造了有利的环境,同时加速疾病的发生。因此,从目前的研究来看,E 既可能促进又可能抑制 pSS 的发生发展。本研究结果亦发现 pSS 组血浆 E₂ 水平低于 HC 组,与目前国内相关文献报道是一致的。提示 E₂ 可能与 pSS 相关,但其对 pSS 的双向影响作用至今仍不明确,推测其原因可能是由于不同浓度 E 作用不同,或者是因为 E 产生的代谢产物具有抗炎或促炎双重效应,亦或是作用靶细胞中 ER 的不同等。

研究发现 pSS 患者的唾液腺上皮细胞(Salivary gland epithelial cell, SGEC)对 E₂ 的反应性较健康对照组明显降低,并且 ER α 和 ER β 蛋白在 SGEC 中呈现差异表达,提示其可能与 ER 的表达差异和(或)功能改变有关^[22]。本研究发现在 pSS 组和 HC 组的 PBMCs 中均可检测到 ER α 、ER β 以及 GPR30 mRNA 和蛋白的表达,pSS 组 PBMCs 中 ER α 和 ER β mRNA 的表达显著低于 HC 组,而 GPR30 mRNA 和蛋白的表达均显著高于 HC 组,ER β 蛋白表达水平明显低于 HC 组,而 ER α 蛋白表达水平与 HC 组比较差异无统计学意义,可能是因为研究样本量少的原因为,后期可扩大样本量予以证实。E 的两个核受体和膜受体在 pSS 中的表达是相反的趋势,可能是两种受体在 pSS 中的作用是双向的,从而出现了目前国内相关研究中 E 既有促进又有抑制 pSS 的结果。本研究通过相关性分析发现 pSS 组 PBMCs 中 GPR30 mRNA 与 GLB 呈正相关,提示其对免疫功能可能有调节作用。有研究就表明,GPR30 激活后可能通过减少细胞间黏附因子(Intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)、干扰素- γ 和 IL-17 等促炎因子,诱导抗炎细胞因子 IL-10 释放,从而降低慢性炎症性免疫性疾病的严重程度^[23]。结合本研究结果中 GPR30 mRNA 和蛋白水平均显著升高,因此推测 GPR30 在 pSS 中可能对免疫系统产生调节作用,其可能作为自身免疫性疾病的治疗靶点。

据统计 pSS 导致血液系统损害是较为常见的,约

1/3 的患者可能出现贫血和白细胞减少,约 5%~15% 患者的血小板降低,甚至有出血倾向^[24],本次研究入组的 pSS 患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、GLB、IgG、ESR 较 HC 组显著升高,而 WBC、HGB、PLT 显著低于 HC 组,此结果与 pSS 的流行病学资料及临床特征是相符的,也说明了 pSS 易伴发血液系统损害的特点。

4 结论

雌激素及其受体可能与 pSS 的发生发展相关,但具体作用机制还需继续扩大样本量再次分析其表达、进行绝经前后分层分析、动物实验或功能试验以及研究疾病状态下雌激素的代谢变化规律等进一步探索证实。

【参考文献】

- [1] MARIETTE X, CRISWELL L A. Primary Sjögren's Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(10): 931-939.
- [2] SEROR R, NOCTURNE G, MARIETTE X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(8): 475-486.
- [3] THORLACIUS G E, BJÖRK A, WAHREN-HERLENIUS M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(5): 288-306.
- [4] 张文,陈竹,厉小梅,等.原发性干燥综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2023,62(9): 1059-1067.
- [5] QIN B, WANG J, YANG Z, *et al.* Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11):1983-1989.
- [6] KONTTINEN Y T, STEGAJEV V, AL-SAMADI A, *et al.* Sjögren's syndrome and extragonadal sex steroid formation: a clue to a better disease control? [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145: 237-244.
- [7] 孙金磊. EPST11 促进原发性干燥综合征 B 细胞异常活化的机制研究[D].北京:北京协和医学院,2018.
- [8] TSINTI M, KASSI E, KORKOLOPOULOU P, *et al.* Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects [J]. *Eur J Oral Sci*, 2009, 117(5): 498-505.
- [9] 王莉,许飞,杜文清,等.血清雌激素及 IL-17A 与原发性干燥综合征的相关性研究[J].宁夏医学杂志,2020,42(10): 901-903,864.
- [10] MCCOY S S, SAMPENE E, BAER A N. Association of Sjögren's Syndrome With Reduced Lifetime Sex Hormone Exposure: A Case-Control Study[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(9): 1315-1322.
- [11] SHIBOSKI C H, SHIBOSKI S C, 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.
- [12] FOX R I, FOX C M, GOTTENBERG J E, *et al.* Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(5): 2066-2074.
- [13] BOGA A, STAPLETON F, BRIGGS N, *et al.* Daily fluctuations in ocular surface symptoms during the normal menstrual cycle and with the use of oral contraceptives[J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(4): 763-770.
- [14] HEWITT S C, KORACH K S. Estrogen Receptors: New Directions in the New Millennium[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(5): 664-675.
- [15] FUENTES N, SILVEYRA P, *et al.* Estrogen receptor signaling mechanisms[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2019, 116: 135-170.
- [16] TANG Z R, ZHANG R, LIAN Z X, *et al.* Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1123.
- [17] CHAKRABORTY B, BYEMERWA J, KREBS T, *et al.* Estrogen Receptor Signaling in the Immune System[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(1): 117-141.
- [18] SCIARRA F, CAMPOLO F, FRANCESCHINI E, *et al.* Gender-Specific Impact of Sex Hormones on the Immune System[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6302.
- [19] ARAKAKI R, ISHIMARU N, HAYASHI Y. Immunotherapeutic targets in estrogen deficiency-dependent Sjögren's syndrome-related manifestations[J]. *Immunotherapy*, 2010, 2(3): 339-346.
- [20] 刘姝雅,郭亚娟,贾静.围绝经期口干症发生机制研究进展[J].口腔颌面修复学杂志,2017,18(2):122-124.
- [21] CZERWINSKI S, MOSTAFA S, ROWAN V S, *et al.* Time course of cytokine upregulation in the lacrimal gland and presence of autoantibodies in a predisposed mouse model of Sjögren's Syndrome: The influence of sex hormones and genetic background[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 128: 15-22.
- [22] MANOUSSAKIS M N, TSINTI M, KAPSOGEORGOU E K, *et al.* The salivary gland epithelial cells of patients with primary Sjögren's syndrome manifest significantly reduced responsiveness to 17 β -estradiol[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(1-2): 64-68.
- [23] HERNÁNDEZ-SILVA C D, VILLEGAS-PINEDA J C, PEREIRA-SUÁREZ A L. Expression and Role of the G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPR30/GPER) in the Development and Immune Response in Female Reproductive Cancers[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 544.
- [24] 赵福涛,周曾同,沈雪敏,等.原发性干燥综合征多学科诊治建议[J].老年医学与保健,2019,25(1):7-10,20.

(收稿日期:2023-08-09;修回日期:2024-06-19;编辑:刘灵敏)