· 论著 ·

自身免疫性甲状腺炎相关肾脏病变的实验研究

张昕[1,2]，孙溶励[2,3]，刘苗[2,3]，李丽[2,3]，李静[2,3]
（1. 辽宁中医药大学第一临床学院，沈阳 110847；2. 中国医科大学附属第一医院内分泌研究所，沈阳 110001；3. 中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科，沈阳 110001）

摘要 目的 利用小鼠甲状腺球蛋白（mTg）免疫诱导建立实验性自身免疫甲状腺炎（EAT）小鼠模型，并研究其是否存在肾脏损害及其特点，以探讨自身免疫性甲状腺炎（AIT）发生肾脏损害的可能机制。**方法** 对成年雌性CBA/J小鼠分别进行mTg初次、末次免疫，诱导建立EAT小鼠模型。以仅给予蒸馏水皮下注射的未免疫雌性CBA/J小鼠为对照组。采用ELISA方法检测小鼠血清和肾脏组织匀浆中Tg特异自身抗体（TgAb）水平，对甲状腺组织进行HE染色。分别于末次免疫后第3、4周检测小鼠尿蛋白水平。对2组肾脏组织进行HE染色、电镜检查。用直接免疫荧光染色检测EAT小鼠肾脏中免疫复合物沉积。用间接荧光染色检测EAT小鼠血清抗肾脏组织抗原自身抗体的表达。**结果** EAT小鼠血清TgAb水平显著升高；甲状腺组织内存在单个核细胞浸润；尿蛋白水平升高；光镜下见肾小球内细胞数量相对增多，囊腔缩窄；透射电镜下肾小球内皮下可见电子致密物沉积；肾小球部位可检测到IgG型免疫复合物沉积，肾脏组织匀浆中也可检测到TgAb存在；血清中有识别正常肾脏组织抗原的IgG型抗体表达。**结论** TgAb-Tg形成的免疫复合物在肾小球沉积可能是AIT肾脏损害的重要致病机制，而共存于甲状腺和肾脏的共同靶抗原所诱导的交叉自身免疫反应也可能是诱导肾脏损伤的机制之一。

关键词 自身免疫甲状腺炎；肾脏损害；自身抗体；甲状腺球蛋白
中图分类号 R692 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）05-0396-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250519.1521.022
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.05.003

Experimental study of kidney lesions associated with autoimmune thyroiditis

ZHANG Xin[1,2], SUN Rongli[2,3], LIU Miao[2,3], LI Li[2,3], LI Jing[2,3]
（1. The First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. Institute of Endocrinology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 3. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China）

Abstract Objective To establish an experimental autoimmune thyroiditis (EAT) mouse model using mouse thyroglobulin (mTg) immunization and investigate kidney injury presence and characteristics in order to explore the underlying mechanisms of renal injury in autoimmune thyroiditis (AIT). **Methods** To induce EAT, female CBA/J mice were immunized with mTg, while control mice received subcutaneous injections of distilled water. Serum and kidney homogenate levels of Tg-specific autoantibodies (TgAbs) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The thyroid tissue was analyzed using hematoxylin and eosin (HE) staining. Urine protein levels were assessed at post-immunization weeks three and four. Kidney tissues were examined using HE staining and electron microscopy. Direct and indirect immunofluorescence was used to detect immune complex deposition and serum anti-kidney tissue autoantibodies, respectively. **Results** EAT mice exhibited significantly increased serum TgAb levels, mononuclear cell infiltration in the thyroid tissues, and increased urine protein levels. Light microscopy revealed glomerular hypercellularity and narrowed lumen. Electron microscopy unraveled electron-dense subendothelial deposits in the glomeruli. IgG immune complexes and TgAbs were detected in the glomeruli and kidney homogenates, respectively. Serum samples from EAT mice contained IgG antibodies targeting kidney tissue antigens. **Conclusion** TgAb-Tg immune complex depositions in the glomeruli might be a key mechanism of renal injury in AIT, while cross-reactive autoimmune responses to shared thyroid and kidney antigens could also contribute to kidney damage.

Keywords autoimmune thyroiditis; kidney injury; autoantibody; thyroglobulin

自身免疫性甲状腺疾病（autoimmune thyroid disease, AITD）是内分泌系统的常见病，包括Graves病、Graves眼病、自身免疫性甲状腺炎（autoimmune thyroiditis, AIT）和原发性甲状腺功能减退症等。患者体内存在高滴度抗甲状腺过氧化物酶抗体（anti-

基金项目：国家自然科学基金（30972740）；辽宁省教育厅基本科研项目（LJ212410159030）
作者简介：张昕（2000-），女，硕士研究生.
通信作者：李静，E-mail：lijingendocrine@126.com
收稿日期：2024-07-18
网络出版时间：2025-05-20 10:32:12

thyroperoxidase antibody，TPOAb）和甲状腺球蛋白抗体（antithyroglobulin antibody，TgAb）。AITD相关肾病（autoimmune thyroid disease-related nephropathy，AITD-N）的发病机制不明，被认为可能与自身免疫有关[1-2]。AITD-N临床表现多为肾炎或肾病综合征[3]，最终可致肾功能衰竭。利用小鼠甲状腺球蛋白（mouse thyroglobulin，mTg）和佐剂免疫易感株CBA/J小鼠诱导的实验性自身免疫甲状腺炎（experimental autoimmune thyroiditis，EAT）[4-5]是一种公认的AIT动物模型，不仅有明显的甲状腺内单个核细胞浸润，同时血清中抗Tg自身抗体TgAb水平显著升高。本研究观察了EAT模型小鼠肾脏损伤情况，探讨其是否与TgAb有关，以期为AITD-N发病机制的研究奠定基础。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物及分组：4~5周龄雌性CBA/J小鼠20只，体重14.5~17.2 g，购自北京华阜康生物科技股份有限公司，在中国医科大学实验动物部SPF级环境下饲养，喂饲标准饲料及清洁水。将小鼠随机分为对照组和mTg免疫诱导EAT组（免疫组），每组10只。

1.1.2　主要试剂：按照前期研究[6]中已建立的方法提取、纯化mTg。完全弗氏佐剂（complete freunds adjuvant，CFA）、不完全弗氏佐剂（incomplete freunds adjuvant，IFA）、辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠IgG整个片段、牛血清白蛋白（bovine serum albumin，BSA）、异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate，FITC）标记羊抗小鼠IgG抗体均购自美国Sigma Aldrich公司。四甲基联苯胺（3，3’，5，5’-tetramethylbenzidine，TMB）购自美国Amresco公司。尿蛋白定量试剂购自南京建成科技有限公司。

1.2　EAT小鼠模型建立

于小鼠8周龄时，给予免疫组 mTg（200 μg）+CFA皮下注射初次免疫，10周龄时再给予相同mTg+IFA末次免疫1次。对照组仅给予蒸馏水＋CFA或IFA皮下注射。在末次免疫后第3、4周清晨留取小鼠尿液，每组取5~10只，混匀后各进行1次尿蛋白定量检测。于第4周末处死小鼠，留取灌流后肾脏、甲状腺组织及血清标本，冻存待检测。

1.3　观察指标及实验方法

1.3.1　甲状腺病理学观察：用10%中性甲醛固定甲状腺，常规石蜡包埋并切片，HE染色，光镜下观察甲状腺组织淋巴细胞浸润程度，并进行炎症评分[5]。

1.3.2　ELISA检测小鼠血清和肾脏组织匀浆中TgAb水平：用PBS充分洗涤肾脏标本，充分匀浆，4 ℃下12 000 r/min离心10 min，取上清。用ELISA试剂盒检测TgA[5]。取mTg（10 μg/mL）包被酶标反应板，用1% BSA-PBS（200 μL/孔）封闭后，加入待检小鼠血清（100 μL/孔，1 ∶ 1 000稀释）或肾脏组织匀浆后原液（100 μL/孔）孵育，加入辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠IgG（100 μL/孔，1 ∶ 1 000稀释），TMB（100 μL/孔）显色，酶标仪450 nm处读取光密度值。

1.3.3　考马斯亮蓝法尿蛋白定量检测：用0.05 mL蒸馏水+3 mL CBB（1 ∶ 4稀释）作为空白管，0.05 mL蛋白标准液+3 mL CBB作为标准管，0.05 mL尿液+3 mL CBB作为测定管，室温下放置5 min，用紫外分光光度计读取吸光度。计算尿蛋白浓度（mg/L）=测定管吸光度/标准管吸光度 × 蛋白标准浓度（750 mg/L）。

1.3.4　肾脏光镜观察：取冻存肾皮质组织制作冰冻切片，进行 HE 染色，光镜下观察肾小球体积、肾小球内细胞数等。

1.3.5　肾脏电镜观察：每组取5只小鼠处死后，迅速取肾脏组织（1 mm × 1 mm × 1 mm）放入2.5%戊二醛，4 ℃固定2 h。二甲砷酸钠缓冲液冲洗3次，加入1%锇酸4 ℃固定2 h，脱水，包埋，超薄切片，醋酸铀染色和柠檬酸铅染色，透射电镜下观察。

1.3.6　直接免疫荧光染色[7]检测肾脏组织中IgG沉积：将对照组和免疫组小鼠肾皮质组织制成5 μm厚冷冻切片，冷丙酮固定。封闭液孵育后，加入FITC标记羊抗小鼠IgG抗体（1 ∶ 16稀释），进行直接免疫荧光染色。荧光显微镜下观察并获取荧光强度和分布。

1.3.7　间接免疫荧光染色检测肾脏组织中EAT血清特异识别的抗原：制作正常小鼠肾皮质组织冰冻切片，固定、封闭后，分别加入免疫组小鼠血清（1 ∶ 100稀释，含有高滴度TgAb）和对照组小鼠血清孵育过夜，漂洗后加入FITC标记羊抗小鼠IgG染色，荧光显微镜下观察并获取荧光强度和分布。

1.4　统计学分析

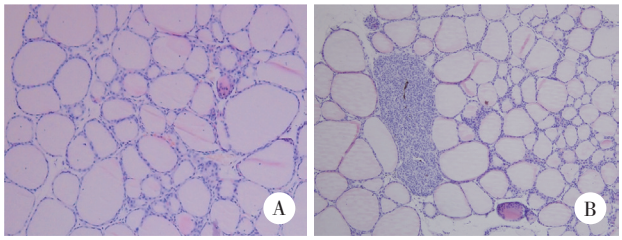
采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，符合正态分布的计量资料用t检验比

较。血TgAb水平及炎症评分用Kruskal-Wallis检验（非参数检验）分析。计数资料用率（%）表示，采用χ^2检验比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　mTg免疫诱导EAT

2.1.1　甲状腺HE染色及炎症评分比较：对照组小鼠甲状腺滤泡大小较均一，无萎缩，滤泡腔充满胶质，分布均匀，上皮细胞多为单层，小叶周围有少量纤维组织和血管，均未见炎症细胞浸润（图1A），甲状腺炎症评分0分；免疫组小鼠甲状腺组织小叶内可见不同程度的滤泡萎缩和破坏以及单个核细胞浸润（图1B），甲状腺炎症评分（2.1 ± 1.37）分，与对照组比较，差异有统计学意义（$P<0.01$）。



A，control group；B，immunization group.

图1　mTg免疫CBA/J小鼠诱导EAT的甲状腺组织病理学代表性改变　HE × 100

Fig.1　The representative histopathological changes in thyroid tissue of CBA/J mice induced with mTg to develop EAT　HE × 100

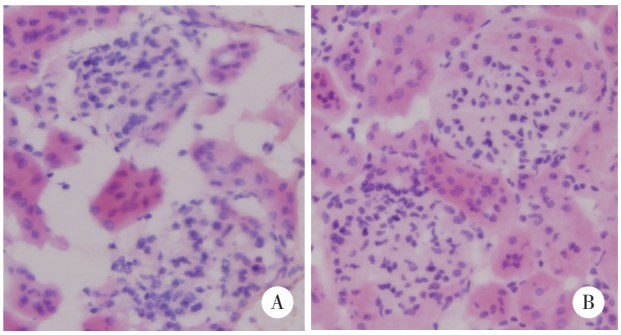
2.1.2　血清TgAb水平比较：ELISA检测结果显示，免疫组小鼠血清TgAb水平较对照组小鼠（1.18 ± 0.04 vs. 0.64 ± 0.03）显著升高，差异有统计学意义（$P<0.01$）。

2.1.3　尿蛋白定量比较：末次免疫后第3周、第4周时，免疫组小鼠尿蛋白（891 mg/L，1 106 mg/L）高于对照组（690 mg/L，615 mg/L）。

2.2　肾脏组织病理改变

光镜下，与对照组相比，免疫组小鼠肾小球体积偏大，肾小球内细胞数量相对增多，囊腔缩窄（图2）。

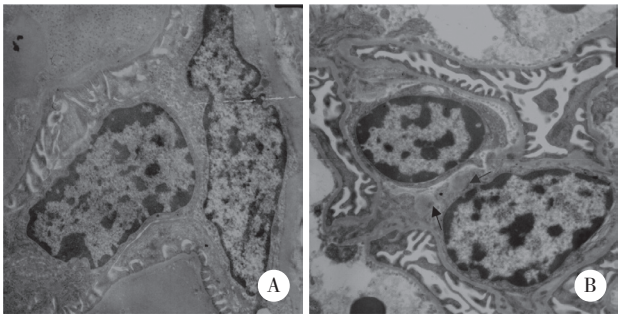
透射电镜观察结果（图3）显示，免疫组小鼠肾小球组织内皮下可见电子致密物沉积，对照组小鼠肾脏组织内则未检测到上述变化。提示免疫组小鼠的肾小球组织内可能存在免疫复合物的局部沉积。



A，control group；B，immunization group.

图2　小鼠肾脏组织光镜下所见　HE × 100

Fig.2　Light microscopic view of mouse kidney tissue　HE × 100



A，control group；B，immunization group.　The arrows indicate the deposition of electron-dense material.

图3　小鼠肾脏组织透射电镜下所见　HE × 6 000

Fig.3　Transmission electron microscopic view of mouse kidney tissue　HE × 6 000

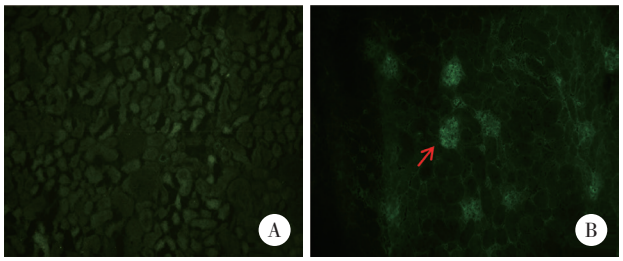
2.3　肾脏组织内免疫复合物沉积情况

直接免疫荧光染色结果（图4）显示，免疫组小鼠肾小球部位有IgG型免疫复合物呈弥漫性或颗粒状沉积，其平均光密度显著高于对照组（1.14 ± 0.12 vs. 0.54 ± 0.32，$P<0.01$），对照组肾脏中几乎检测不到免疫复合物沉积。

2.4　肾脏组织内被EAT小鼠血清识别的自身抗原检测结果

间接免疫荧光染色结果（图5）显示，用未接受过免疫的对照组血清孵育，小鼠肾脏内未显示或仅显示极弱的绿色荧光信号，表明不存在靶向肾脏抗原的自身抗体；而用mTg免疫诱导的EAT小鼠血清孵育，可见小鼠肾小球部位有颗粒状绿色荧光分布，平均光密度显著高于未接受过免疫的对照组血清孵育（1.05 ± 0.11 vs. 0.23 ± 0.15，$P<0.01$）。提示在正常的肾脏组织中也可能存在被EAT血清识别的自身抗原原位表达，从而进一步介导AIT相关肾脏病变的发生。

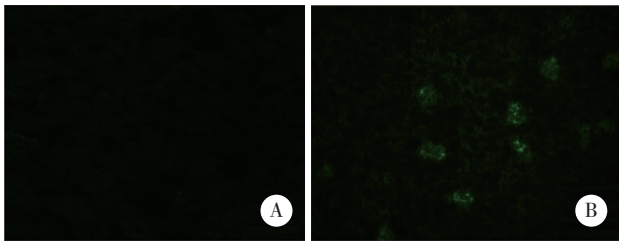
2.5　肾脏组织中TgAb检测结果



A, control group; B, immunization group. The arrow indicates the deposition of immune complexes.

图4　直接免疫荧光染色检测肾脏组织内免疫复合物沉积　×200

Fig.4　Detection of immune complex deposition in kidney using direct immunofluorescence staining　×200



A, incubated with serum from the non-immunized control group; B, incubated with serum from mTg-immunized EAT mice.

图5　间接免疫荧光染色检测肾组织内EAT小鼠血清识别的自身抗原表达　×200

Fig.5　Detection of autoantigen expression recognized by EAT mouse serum in kidney using indirect immunofluorescence staining　×200

ELISA检测结果显示，免疫组小鼠肾脏组织匀浆中TgAb水平较对照组明显升高（0.14 ± 0.04 vs. 0.21 ± 0.06，$P < 0.05$），提示TgAb可能是EAT小鼠肾脏组织中沉积的IgG的重要来源。

3　讨论

传统观点认为，AITD是一组复杂的多基因遗传相关的“器官特异性”自身免疫病，其发生和发展受遗传、环境及内源性因素的共同影响。患者除甲状腺功能异常和结节外，还可出现多种腺外损害。AITD继发的肾脏损害AITD-N的临床表现、病理及预后较复杂，且肾脏活检病理结果为非特异性，其发生机制尚未阐明[2-3,8-16]。有研究[8]认为，AITD-N的主要原因为局灶硬化性肾小球肾炎、膜性肾炎、IgA肾病、慢性肾小球肾炎、微小病变、淀粉样病变。

目前AITD-N的诊断缺乏有效标准。AITD患者体内常见高表达的TgAb和TPOAb，早期研究[17]提示Tg-TgAb免疫复合物可能是AITD-N的原因。然而，AITD患者的肾损害临床表现多样，无法仅用Tg-TgAb免疫复合物解释。由于AITD-N中膜性肾病比例较高，甲状腺自身抗原（如Tg和TPO）可能是介导免疫反应的靶抗原[17-18]。Tg沉积于肾小球上皮下，触发原位免疫反应，促进膜性肾病发生；循环中Tg-TgAb免疫复合物因肾小球通透性增加沉积于内皮下，引发免疫损伤，促进膜性肾病形成。抗原决定簇播散可能引发针对甲状腺和肾脏共同抗原的免疫反应，非甲状腺特异性自身抗体可能促进肾小球病变。在膜性肾病小鼠模型中，蛋白尿与抗原决定簇播散相关[19]。一项利用实验性膜性肾病动物模型的研究[21]发现，megalin（gp330）可能是AITD-N发病机制中的一种靶抗原，它既可表达于甲状腺细胞，又可表达于近端肾小管上皮细胞。

AIT的发病机制也可能与自身免疫性疾病的遗传易感性有关。AIT患者中，同时患有ANCA 阳性血管炎者并不少见，而后者可导致肾损伤[22]。蛋白酪氨酸磷酸酶基因多态性可能促使患者对多种自身免疫性疾病（如AITD和ANCA阳性血管炎）易感[23]。另外，共同的自身免疫遗传背景亦不可忽视。近交系小鼠基因纯合率高，能消除杂合遗传背景对实验结果的影响，CBA/J小鼠是被国际公认的典型近交系EAT易感鼠。本研究采用mTg免疫 CBA/J小鼠诱导EAT，利用该单纯AIT动物模型检测肾损害并探讨其机制。结果发现，EAT模型小鼠血清中TgAb水平升高，甲状腺内炎症细胞浸润，尿蛋白增多，肾脏病理显示肾小球体积增大、细胞增多、囊腔缩窄，肾小球内皮下有IgG免疫复合物沉积，肾脏组织匀浆中也有TgAb，提示Tg特异性IgG与Tg形成的免疫复合物沉积及介导的免疫损伤可能是AITD-N发生的重要机制，与既往研究[17]结果一致。本研究利用间接免疫荧光染色发现，mTg免疫诱导的EAT小鼠血清中有识别正常小鼠肾小球自身抗原的IgG自身抗体，提示甲状腺与肾小球共同抗原诱导的交叉免疫反应可能是AITD-N肾脏免疫损伤和病理类型多样的重要原因。Megalin曾被认为是AIT相关肾脏损伤发病机制中的免疫靶抗原，但它表达于近端肾小管上皮细胞而非肾小球[21]。研究[24-25]发现，mTg免疫诱导的EAT小鼠血清中有抗α烯醇化酶抗体和抗PDIA3抗体，提示AIT发病可能产生非甲状腺特异自身抗体。本研究的局限性在于未对肾小球IgG亚型进行检测，也未系统性地探讨共同抗原的性质及其致

病机制，这些问题将在后续研究中进一步探讨。

综上所述，本研究通过EAT动物模型证实AIT可直接引发肾脏损害，TgAb-Tg免疫复合物在肾小球的沉积是其重要机制，甲状腺与肾脏组织的共同抗原所致交叉自身免疫反应也可能参与其中。提示临床上应重视AIT患者的肾病筛查，因AITD-N可能在AITD确诊后延迟发生，建议定期监测尿常规和肾功能，必要时进行肾脏免疫病理学检查。

参考文献：

[1] 李玉姝，单忠艳. 自身免疫性甲状腺疾病的诊断和治疗[J]. 国际内分泌代谢杂志，2012，32(3)：155-158. DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2012.03.003.

[2] O'REGAN S，FONG JS，KAPLAN BS，et al. Thyroid antigen-antibody nephritis[J]. Clin Immunol Immunopathol，1976，6(3)：341-346. DOI：10.1016/0090-1229(76)90087-8.

[3] FRÖHLICH E，WAHL R. Thyroid autoimmunity：role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases[J]. Front Immunol，2017，8：521. DOI：10.3389/fimmu.2017.00521.

[4] QIN J，LI L，JIN Q，et al. Estrogen receptor β activation stimulates the development of experimental autoimmune thyroiditis through up-regulation of Th17-type responses[J]. Clin Immunol，2018，190：41-52. DOI：10.1016/j.clim.2018.02.006.

[5] XIANG Y，JIN Q，LI L，et al. Physiological low-dose oestrogen promotes the development of experimental autoimmune thyroiditis through the up-regulation of Th1/Th17 responses[J]. J Reprod Immunol，2018，126：23-31. DOI：10.1016/j.jri.2018.02.001.

[6] 滕晓春，贾秀坤，范晨玲，等. 小鼠甲状腺球蛋白的提取、纯化和鉴定[J]. 中国现代医学杂志，2007，17(12)：1467-1469. DOI：10.3969/j.issn.1005-8982.2007.12.016.

[7] LI J，MCMURRAY RW. Effects of chronic exposure to DDT and TCDD on disease activity in murine systemic lupus erythematosus[J]. Lupus，2009，18(11)：941-949. DOI：10.1177/0961203309104431.

[8] SANTORO D，VADALÀ C，SILIGATO R，et al. Autoimmune thyroiditis and glomerulopathies[J]. Front Endocrinol (Lausanne)，2017，8：119. DOI：10.3389/fendo.2017.00119.

[9] SATO Y，SASAKI M，KAN R，et al. Thyroid antigen-mediated glomerulonephritis in Graves' disease[J]. Clin Nephrol，1989，31(1)：49-52.

[10] 黄建萍，张敬京，宗媛华，等. 自身免疫性甲状腺疾病伴肾小球肾炎1例报告及文献复习[J]. 临床儿科杂志，2005，23(5)：305-308. DOI：10.3969/j.issn.1000-3606.2005.05.018.

[11] SAHA A，BAGRI N，MEHERA N，et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune thyroiditis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab，2011，24(9/10)：789-792. DOI：10.1515/jpem.2011.372.

[12] RONCO P，DEBIEC H. Pathophysiological lessons from rare associations of immunological disorders[J]. Pediatr Nephrol，2009，24(1)：3-8. DOI：10.1007/s00467-008-1009-5.

[13] KOÇAK G，HUDDAM B，AZAK A，et al. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis[J]. Clin Endocrinol (Oxf)，2012，76(5)：759-762. DOI：10.1111/j.1365-2265.2011.04302.x.

[14] WESTMAN KW，ERICSSON UB，HÖIER-MADSEN M，et al. Prevalence of autoantibodies associated with glomerulonephritis，unaffected after extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi，in a three-year follow-up[J]. Scand J Urol Nephrol，1997，31(5)：463-467. DOI：10.3109/00365599709030644.

[15] CHEN JL，XIONG JH，ZHANG FF，et al. Association between thyroid dysfunction and diabetic retinopathy：a two-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. Diabetol Metab Syndr，2024，16(1)：297. DOI：10.1186/s13098-024-01552-0.

[16] 邵蓉蓉，黄朝兴，许菲菲，等. 自身免疫性甲状腺疾病相关肾脏病变11例临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志，2004，20(2)：78. DOI：10.3760/j.issn：1001-7097.2004.02.025.

[17] JORDAN SC，BUCKINGHAM B，SAKAI R，et al. Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin[J]. N Engl J Med，1981，304(20)：1212-1215. DOI：10.1056/NEJM198105143042006.

[18] SHIMA Y，NAKANISHI K，TOGAWA H，et al. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen[J]. Pediatr Nephrol，2009，24(3)：605-608. DOI：10.1007/s00467-008-0973-0.

[19] HOXHA E，REINHARD L，STAHL RAK. Membranous nephropathy：new pathogenic mechanisms and their clinical implications[J]. Nat Rev Nephrol，2022，18(7)：466-478. DOI：10.1038/s4158r022-00564-1.

[20] THRASYVOULIDES A，LYMBERI P. Evidence for intramolecular B-cell epitope spreading during experimental immunization with an immunogenic thyroglobulin peptide[J]. Clin Exp Immunol，2003，132(3)：401-407. DOI：10.1046/j.1365-2249.2003.02162.x.

[21] CHRISTENSEN EI，BIRN H，STORM T，et al. Endocytic receptors in the renal proximal tubule[J]. Physiology (Bethesda)，2012，27(4)：223-236. DOI：10.1152/physiol.00022.2012.

[22] LIONAKI S，HOGAN SL，FALK RJ，et al. Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis：a case-control study[J]. Nephrol Dial Transplant，2007，22(12)：3508-3515. DOI：10.1093/ndt/gfm493.

[23] BRAND O，GOUGH S，HEWARD J. HLA，CTLA-4 and PTPN22：the shared genetic master-key to autoimmunity?[J]. Expert Rev Mol Med，2005，7(23)：1-15. DOI：10.1017/S1462399405009981.

[24] ROSEN A，CASCIOLA-ROSEN L. Altered autoantigen structure in Sjögren's syndrome：implications for the pathogenesis of autoimmune tissue damage[J]. Crit Rev Oral Biol Med，2004，15(3)：156-164. DOI：10.1177/154411130401500304.

[25] YANG WQ，XIANG Y，ZHANG HM，et al. The role of protein disulphide-isomerase A3 as autoantigen in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis and related brain damage in adult mice[J]. Clin Immunol，2020，212：108350. DOI：10.1016/j.clim.2020.108350.

（编辑　王又冬）