

干燥综合征合并自身免疫性甲状腺疾病的研究进展

陈彦蓉, 李 钊*

重庆医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科, 重庆

收稿日期: 2022年2月23日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月28日

摘 要

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种以外分泌腺受累为主的慢性全身性自身免疫性疾病,即唾液腺和泪腺存在淋巴细胞性和浆细胞性浸润,并伴有自身抗体的产生,其典型的临床表现为持续性的口干和眼干。自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)是最常见的器官特异性自身免疫性疾病,主要包括弥漫性毒性甲状腺肿(Graves' disease, GD)、原发性甲状腺功能减退症(简称甲减)和自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroiditis, AIT)。临床上,SS和AITD经常共存于同一患者中,从而导致复杂的多自身免疫,这是自身免疫性疾病患者异质性表达的一个特殊例子。本文描述了近30年国内外文献中SS合并AITD的发病率,总结了SS合并AITD的发病机制和病因以了解这种令人着迷的自身免疫关联。

关键词

干燥综合征, 自身免疫性甲状腺疾病, 多自身免疫, 发病率, 发病机制

Research Progress of Autoimmune Thyroid Diseases in Sjögren's Syndrome

Yanrong Chen, Ke Li*

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 23rd, 2022; accepted: Mar. 15th, 2022; published: Mar. 28th, 2022

Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic systemic autoimmune disease dominated by exocrine gland

*通讯作者。

involvement. SS is characterized by lymphocytic and plasma cell infiltration of salivary and lacrimal glands accompanied by the production of autoantibodies, and its typical clinical manifestations are persistent dry mouth and dry eyes. Autoimmune thyroid diseases (AITD) are the most common organ-specific autoimmune diseases, including Graves' disease (GD), primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis (AIT). Clinically, SS and AITD often coexist in the same patient, resulting in complex polyautoimmunity, which is a special case of heterogeneous expression in patients with autoimmune diseases. This review describes the incidence of AITD in SS in the last 30 years of domestic and foreign literature, and summarizes the pathogenesis and etiology of AITD in SS to explore this fascinating autoimmune association.

Keywords

Sjögren's Syndrome, Autoimmune Thyroid Diseases, Polyautoimmunity, Incidence, Pathogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 发病率

在自身免疫性疾病重叠现象中, SS 和 AITD 共存最为常见。国内外文献显示, SS 合并 AITD 的发病率为 7.7%~45.0% [1]-[19]。其中, SS 合并 AIT 为 2.4%~30.0%, SS 合并甲减的发病率为 1.5%~36.6%, SS 合并 GD 为 0.7%~10.0%。甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)阳性和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)阳性的 SS 患者分别为 17.1%~45.0%和 9.8%~21.4% (见表 1)。由此可见, SS 合并 AIT、甲减最常见, SS 合并 GD 则不多见; 其中, TPOAb 阳性较 TgAb 阳性在 SS 患者中更为常见。值得注意的是, 在上述研究中观察到的疾病发病率可能因患者的年龄、性别、种族、入选及排除标准、实验室检测方法以及 SS 所采用的诊断标准差异而不同。

Table 1. The incidence of autoimmune thyroid diseases in Sjögren's syndrome reported in the literature

表 1. 文献报道干燥综合征合并自身免疫性甲状腺疾病的发病率

作者	年份(年)	样本量(例)	发病率(%)					
			AITD	AIT	GD	甲减 ¹⁾	TPOAb	TgAb
Tanaka O [1]	1989	89	30.0	30.0	-	-	34.5	21.4
Kelly CA 等[2]	1991	100	14.0	11.0	3.0	-	-	-
Pérez B 等[3]	1995	33	45.0	24.0	6.0	15.0	45.0	18.0
Punzi L 等[4]	1996	121	20.4	-	10.0	13.4	17.6	13.4
唐福林等[5]	1998	41	36.6	-	-	36.6	17.1	9.8
Kohriyama K 等[6]	1999	82	35.3	28.0	1.2	6.1	-	-
Ramos-Casals M 等[7]	2000	160	20.0	-	1.3	11.3	-	-
Lundström IM 等[8]	2001	43	30.0	30.0	-	-	-	-
D'Arbonneau F 等[9]	2003	137	16.2	-	0.7	1.5	31.5	21.4
Lazarus MN 等[10]	2005	114	15.8	14.0	1.8	-	-	-

Continued

Zehner M 等[11]	2009	479	21.3	6.3	3.8	-	-	-
Malladi AS 等[12]	2012	886	7.7	2.4	5.3	-	-	-
Caramaschi P 等[13]	2013	100	27.0	27.0	-	-	-	-
倪敏等[14]	2013	81	38.3	-	3.7	34.6	-	-
Abrol E 等[15]	2014	152	15.8	-	-	-	-	-
石晓东等[16]	2015	69	27.5	-	-	-	24.6	17.4
吴迪等[17]	2017	210	16.2	-	-	16.2	-	-
何静等[18]	2018	64	26.6	26.6	-	-	-	-
仲彬等[19]	2020	118	27.1	27.1	-	-	-	-

注: 1) 包括临床型甲状腺功能减退症和亚临床型甲状腺功能减退症; AITD: 自身免疫性甲状腺疾病; AIT: 自身免疫性甲状腺炎; GD: 弥漫性毒性甲状腺肿; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TgAb: 甲状腺球蛋白抗体。

2. 发病机制

2.1. 功能学和组织学

在胚胎发育过程中, 唾液腺和甲状腺共同起源于内胚层上皮细胞, 具有相似的功能, 其中包括碘的摄取和浓缩[20]。在组织学上, 唾液腺、泪腺和甲状腺中的淋巴细胞被激活, 尤其是 CD4+ T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞, 导致局灶性或弥漫性浸润。通过组织学方法检测 SS 和 AITD 患者的甲状腺和唾液腺时, 发现两者的腺体上皮细胞表面表达相似的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子, 提示甲状腺上皮细胞和唾液腺上皮细胞(salivary gland epithelial cells, SGEC)具有相似的自身抗原, 即它们在免疫反应和免疫表达上有着相似性[21]。

2.2. 细胞因子

细胞因子是一种可溶性小蛋白, 具有调节细胞增殖、细胞分化、免疫反应和炎症反应的功能。多自身免疫是指在同一个患者中可以发生一种以上的自身免疫性疾病。一项纳入 1083 例患者的队列研究中发现, 多自身免疫的发生率为 34.4% (373/1083 例), 其中, SS 和 AITD 是最常见的自身免疫性疾病[22]。这提示 SS 和 AITD 可能存在相似的发病机制。在 SS 和 AITD 患者中检测到相同的细胞因子表达, 可能与异常的免疫应答和炎症反应密切相关。

SS 的发病起源于 SGEC, 它在自身免疫和炎症反应中起着积极作用。在炎症过程中, SS 的上皮细胞作为非专职抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC), 其主要组织相容性复合物 II 类分子(major histocompatibility complex class II molecules, MHC II)的表达增加, 具有一定的抗原处理和提呈功能, 进而通过产生细胞因子和募集大量免疫细胞来参与炎症反应[23]。在 SS 的淋巴细胞浸润过程中, Th1/Th2 细胞因子的平衡会转向以促炎因子为特征的 Th1 反应, 同时 Th17 淋巴细胞(IL-17 的主要来源, 在 SS 的炎症反应、自身免疫和腺组织损伤中起关键作用)的扩增, 均有促进局部炎症的作用[24]。Th1 淋巴细胞分泌 γ -干扰素(IFN- γ)和 α -干扰素(IFN- α), 它们能诱导 CXCL9 和 CXCL10 的分泌, 这些趋化因子介导 B 细胞和 T 细胞浸润唾液腺, 激活淋巴细胞, 诱导 MHC 表达并促进自身抗体的产生, 而自身抗体在 SS 的发病机制中起着重要的作用[25]。

在 AITD 中, T 细胞向甲状腺迁移在桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)和 GD 的发病机理中起着重要作用。甲状腺具有特征性的 Th1 和 Th17 细胞浸润, 尤其是 CD8+ T 细胞, 导致慢性炎症和细胞凋

亡[26]。甲状腺滤泡细胞(thyroid follicular cells, TFC)作为非专职 APC, 通过 MHC II 将甲状腺球蛋白的抗原表位呈递给 T 细胞。当 HT 患者受到免疫原性刺激后, 则影响 T 调节细胞(T regulatory cells, T-reg)与自身反应性 T 细胞之间的正常平衡, 免疫耐受性遭到破坏, 从而启动自身免疫过程[27]。其中, CXCL10 通过与趋化因子受体 3 (CXCR3)结合发挥其功能, 它们似乎参与了许多自身免疫性疾病(autoimmune diseases, ADs)的发病机制, 包括器官特异性(如 AIT、GD 和 Graves 眼病)或全身性(如 SS、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮)自身免疫性疾病[28]。在外周血中检测到高水平 CXCL10 是宿主免疫反应的标志物, 特别是 Th1 淋巴细胞。在组织中, 募集的 Th1 淋巴细胞分泌 IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 刺激多种细胞(如内皮细胞、甲状腺细胞、成纤维细胞、前脂肪细胞等)分泌 CXCL10, 从而形成放大反馈回路, 来启动和维持自身免疫过程[29]。研究发现, IFN- γ 诱导产生的促炎因子 CXCL10 在甲状腺炎的早期阶段起着重要作用。AIT 患者的循环 CXCL10 水平升高, 并与甲减有关, 因此 CXCL10 被认为是一种更具侵袭性的甲状腺炎的标志物[30]。另一项研究表明, 在 HT 患者的甲状腺组织中, TFC 表达了 CXCL10, 这提示 TFC 合成的 CXCL10 能将炎症细胞募集到腺体中发挥作用, 同时也提示 CXCL10 可能参与 HT 的发病机制[31]。

除了上述提及的细胞因子外, 在 SS 和 AITD 中还存在一些相同的细胞因子表达, 比如白细胞介素 2 (IL-2)、IL-4、IL-8、血管内皮生长因子(VEGF)、B 淋巴细胞刺激因子(BAFF)等, 这些细胞因子在抗原提呈、局部组织炎症和损伤、细胞凋亡等方面有着密切联系[32]。

3. 病因

3.1. 遗传因素

遗传因素在 ADs 的发展中起着重要作用。SS 和 AITD 有家族性聚集现象, 在受累对象的家庭成员(尤其是一级亲属)中发现了 SS 和 AITD 遗传易感性的流行病学的证据[33] [34]。由此可见, SS 和 AITD 发病是具有遗传倾向性。

在近十几年的全基因组关联分析(Genome-Wide Association Studies, GWAS)中已经发现与 ADs 相关的基因变异, 其中大部分集中在 HLA 区域。尽管目前 SS 和 AITD 的具体致病机制尚不明确, 但可以推断其与 HLA 基因及其相关产物有关。从遗传学角度看, SS 和 AITD 有相似的表达背景, 甲状腺和上皮细胞表达相同的 II 类 HLA 分子: HLA-B8 和 HLA-DR3 [35] [36] [37] [38]。Anaya 等人通过 GWAS 总结了导致 SS 和 AITD 发生的遗传易感基因, 包括 HLA-DPB1、HLA-DQA1、HLA-DRB1 和 HLA-DQB1 [26]。上述结果表明, 在基因层面上 SS 和 AITD 具有共同的免疫遗传基础。同时, 有研究指出, 虽然国内外研究识别出的 SS 和 AITD 易感基因的数量正在增加, 但这不足以解释它们 10%的遗传力[38]。因此, 期待未来有更多的科学研究来识别 SS 和 AITD 中新的遗传易感基因, 进一步证明遗传因素在二者发病机制中的重要作用。

3.2. 非遗传因素

3.2.1. 内源性因素

SS 和 AITD 的发生发展与年龄、性别、性激素等内源性因素有关。随着年龄的增长, SS 和 AITD 的发病率也逐年增加。Amador-Patarroyo 等人提出年龄是 SS 合并 AITD 的危险因素之一[39]。女性, 尤其是围绝经期的妇女, 在 SS 和 AITD 中占比更高。在一项纳入超过 14,000 名 SS 患者的研究中, 女性与男性的比例接近 10:1 [40]。Antonelli 等人根据 HT 流行病学研究发现, 女性比男性的发病风险更高(男女比例 1:4~10) [34]。雌激素和雄激素通过与免疫细胞上的特定受体结合后, 它们能在表型和作用方面影响免疫系统, 这使得女性和男性在免疫反应上有着深刻的差异; 此外, 这也有助于发展特定的性别相关性疾

病, 例如 ADs [41]。雌激素被认为是细胞免疫活性的增强剂, 而孕酮和雄激素是免疫抑制剂。与男性相比, 女性有更高的抗原呈递活性, 也能产生更高滴度的自身抗体[42]。这也解释了女性在 ADs 中发病率高于男性。

3.2.2. 环境因素

在 SS 和 AITD 中, 环境因素也是导致免疫耐受性下降和疾病发展的关键因素之一, 包括吸烟、咖啡摄入量、血清维生素 D 水平。从病理生理机制上, 吸烟对淋巴细胞和浆细胞功能、细胞因子和激素失衡以及细胞凋亡有影响。在 AITD 中, 吸烟与罹患 GD 和 Graves 眼病的风险升高相关[43]。相反地, 在一项病例对照研究中发现, 吸烟能降低 TPOAb 和 TgAb 阳性率, 也能降低甲减的发病率。但这种关联具有剂量依赖性, 且在戒烟后 3 年内消失[44]。关于吸烟对 SS 的影响是有争议的。有研究证实, 吸烟通过减少唾液腺中的淋巴细胞浸润从而降低抗 Ro 抗体和抗 La 抗体的阳性率。因此, 当前正在吸烟与不吸烟的 SS 患者相比, 前者存在抗 Ro 抗体和抗 La 抗体的风险较低[45]。但是, 鉴于吸烟对心脑血管和肺部的负面影响, 应该鼓励 SS 和 AITD 患者远离香烟。

咖啡是生物活性化合物的复杂混合物, 包括咖啡因、抗突变蛋白、抗氧化剂多酚等。目前, 越来越多的科学证据支持咖啡在免疫调节方面起着重要作用。咖啡因具有免疫抑制作用。当 Th1 和 Th2 细胞以不可控制的方式激活时, 它们可能释放细胞因子并诱导其损害自身组织。然而, 咖啡因能抑制 Th1 和 Th2 细胞增殖。同时, 咖啡因可以改变 B 细胞功能并抑制抗体产生[46]。此外, 咖啡因还有抗炎作用, 通过抑制机体 mRNA 的表达水平来下调血清炎性细胞因子水平[47]。咖啡还能降低 HT 患者左旋甲状腺激素 (L-T4) 药物的肠道吸收率以及使血浆中 L-T4 的峰值水平延迟[48]。然而, 关于咖啡是否与 SS 和 AITD 有明确的相关性, 需要进一步的研究来验证。

在 AITD 中, 最具有代表性的病毒是丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 和人细小病毒 B19 (human parvovirus B19, EVB19) [49] [50]。在西班牙的 SS 患者中 HCV 感染率高于健康个体[51]。然而, 最近研究发现, HCV 感染会改变唾液腺组织学和唾液成分, 表明 HCV 感染能通过不同于 SS 的致病机制来导致口干症[52]。关于病毒感染如何触发自身免疫以及是在疾病发生之前还是发生之后触发自身免疫的问题, 有待进一步去探索和解决。

维生素 D 在 SS 和 AITD 中的作用, 目前仍存在争议。维生素 D 受体基因 (vitamin D receptor gene, VDRG) 的多态性和维生素 D 缺乏可能与 SS 的发生有关[53]。Ramagopalan 等人发现 SS 患者发生维生素 D 缺乏症、骨软化症和佝偻病的风险增加[54]。然而, 有研究表明, SS 与低水平的维生素 D 无关[55]。2017 年的一项回顾性研究发现, 低水平的维生素 D 与 GD 复发率升高相关[56]。最近的研究表明, 维生素 D 缺乏与甲状腺自身抗体 (TPOAb 和 TgAb) 阳性有相关性[57]。此外, 饮酒、药物、心理应激、社会经济地位和教育水平等环境因素对 SS、AITD 的发生发展也有着不可忽视的作用。

综上所述, SS 和 AITD 是两种不同的自身免疫性疾病, 但在临床上两者常共存于同一患者中, 可能是具有相似的发病机制、相同的遗传背景和致病因素。细胞因子、免疫应答、炎症反应、吸烟、咖啡摄入量、维生素 D 水平都可能参与其致病过程。

参考文献

- [1] Tanaka, O. (1989) A Diagnostic and Etiologic Studies of Sjögren's Syndrome—II. On the Relationship between Sjögren's Syndrome and Chronic Thyroiditis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, **92**, 374-382. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.92.374>
- [2] Kelly, C.A., Foster, H., Pal, B., Gardiner, P., Malcolm, A.J., Charles, P., Blair, G.S., Howe, J., Dick, W.C. and Griffiths, I.D. (1991) Primary Sjögren's Syndrome in North East England—A Longitudinal Study. *British Journal of*

- Rheumatology*, **30**, 437-442. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/30.6.437>
- [3] Pérez, B., Kraus, A., López, G., Cifuentes, M. and Alarcón-Segovia, D. (1995) Autoimmune Thyroid Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *The American Journal of Medicine*, **99**, 480-484. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80223-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80223-X)
 - [4] Punzi, L., Ostuni, P.A., Betterle, C., De Sandre, P., Botsios, C. and Gambari, P.F. (1996) Thyroid Gland Disorders in Primary Sjögren's Syndrome. *Revue Du Rhumatisme (English Ed)*, **63**, 809-814.
 - [5] 唐福林, 汪国生, 孙丽蓉. 原发性干燥综合征合并甲状腺功能异常的临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 1998, 2(2): 12-15.
 - [6] Kohriyama, K., Katayama, Y. and Tsurusako, Y. (1999) Relationship between Primary Sjögren's Syndrome and Autoimmune Thyroid Disease. *Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine*, **57**, 1878-1881.
 - [7] Ramos-Casals, M., García-Carrasco, M., Cervera, R., Gaya, J., Halperin, I., Ubieta, I., Aymami, A., Morlà, R., Font, J. and Ingelmo, M. (2000) Thyroid Disease in Primary Sjögren Syndrome. Study in a Series of 160 Patients. *Medicine*, **79**, 103-108. <https://doi.org/10.1097/00005792-200003000-00004>
 - [8] Lundström, I. and Lindström, F. (2001) Iron and Vitamin Deficiencies, Endocrine and Immune Status in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Oral Diseases*, **7**, 144-149. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2001.70302.x>
 - [9] D'Arbonneau, F., Ansart, S., Le Berre, R., Dueymes, M., Youinou, P. and Pennec, Y. (2003) Thyroid Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome: A Long-Term Followup Study. *Arthritis and Rheumatism*, **49**, 804-809. <https://doi.org/10.1002/art.11460>
 - [10] Lazarus, M.N. and Isenberg, D.A. (2005) Development of Additional Autoimmune Diseases in a Population of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **64**, 1062-1064. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029066>
 - [11] Zeher, M., Horvath, I., Szanto, A. and Szodoray, P. (2009) Autoimmune Thyroid Diseases in a Large Group of Hungarian Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, **19**, 39-45. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0398>
 - [12] Malladi, A.S., Sack, K.E., Shiboski, S.C., Shiboski, C.H., Baer, A.N., Banushree, R., Dong, Y., Helin, P., Kirkham, B.W., Li, M., et al. (2012) Primary Sjögren's Syndrome as a Systemic Disease: A Study of Participants Enrolled in an International Sjögren's Syndrome Registry. *Arthritis Care & Research*, **64**, 911-918. <https://doi.org/10.1002/acr.21610>
 - [13] Caramaschi, P., Biasi, D., Caimmi, C., Scambi, C., Pieropan, S., Barausse, G. and Adami, S. (2013) The Co-Occurrence of Hashimoto Thyroiditis in Primary Sjögren's Syndrome Defines a Subset of Patients with Milder Clinical Phenotype. *Rheumatology International*, **33**, 1271-1275. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2570-6>
 - [14] 倪敏, 梁军. 原发性干燥综合征合并甲状腺功能异常的临床分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(7): 557-559.
 - [15] Abrol, E., González-Pulido, C., Praena-Fernández, J. and Isenberg, D. (2014) A Retrospective Study of Long-Term Outcomes in 152 Patients with Primary Sjögren's Syndrome: 25-Year Experience. *Clinical Medicine (London, England)*, **14**, 157-164. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-2-157>
 - [16] 石晓东, 王越淇, 马姝, 张彦东. 原发性干燥综合征和甲状腺功能异常的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(23): 125-126.
 - [17] 吴迪, 吴华香. 原发性干燥综合征伴甲状腺功能异常患者 70 例临床特点分析[J]. 浙江医学, 2017, 39(20): 1800-1802.
 - [18] 何静, 徐蕾, 徐长松, 徐媚媚, 郭亮. 原发性干燥综合征甲状腺功能及临床特征分析[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(5): 38-41.
 - [19] 仲彬, 李杰, 欣冰, 王亚梅, 上官海燕, 陈晓倩. 原发性干燥综合征合并桥本甲状腺炎的临床特点[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 213-216.
 - [20] Nilsson, M. and Fagman, H. (2017) Development of the Thyroid Gland. *Development (Cambridge, England)*, **144**, 2123-2140. <https://doi.org/10.1242/dev.145615>
 - [21] Adamson, T.C., Fox, R.I., Frisman, D.M. and Howell, F.V. (1983) Immunohistologic Analysis of Lymphoid Infiltrates in Primary Sjögren's Syndrome Using Monoclonal Antibodies. *The Journal of Immunology*, **130**, 203-208.
 - [22] Rojas-Villarraga, A., Amaya-Amaya, J., Rodriguez-Rodriguez, A., Mantilla, R. and Anaya, J. (2012) Introducing Polyautoimmunity: Secondary Autoimmune Diseases No Longer Exist. *Autoimmune Diseases*, **2012**, Article ID: 254319. <https://doi.org/10.1155/2012/254319>
 - [23] Tzioufas, A., Kapsogeorgou, E. and Moutsopoulos, H. (2012) Pathogenesis of Sjögren's Syndrome: What We Know and What We Should Learn. *Journal of Autoimmunity*, **39**, 4-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.01.002>
 - [24] Mitsias, D., Tzioufas, A., Veiopoulou, C., Zintzaras, E., Tassios, I., Kogopoulou, O., Moutsopoulos, H. and Thyphronitis, G. (2002) The Th1/Th2 Cytokine Balance Changes with the Progress of the Immunopathological Lesion of

- Sjögren's Syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, **128**, 562-568. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01869.x>
- [25] Mavragani, C., Nezos, A. and Moutsopoulos, H. (2013) New Advances in the Classification, Pathogenesis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, **25**, 623-629. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328363eaa5>
- [26] Anaya, J., Restrepo-Jiménez, P., Rodríguez, Y., Rodríguez-Jiménez, M., Acosta-Ampudia, Y., Monsalve, D., Pacheco, Y., Ramírez-Santana, C., Molano-González, N. and Mantilla, R. (2019) Sjögren's Syndrome and Autoimmune Thyroid Disease: Two Sides of the Same Coin. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **56**, 362-374. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8709-9>
- [27] Cogni, G. and Chiovato, L. (2013) An Overview of the Pathogenesis of Thyroid Autoimmunity. *Hormones*, **12**, 19-29. <https://doi.org/10.1007/BF03401283>
- [28] Antonelli, A., Ferrari, S.M., Giuggioli, D., Ferrannini, E., Ferri, C. and Fallahi P. (2014) Chemokine (C-X-C Motif) Ligand (CXCL)10 in Autoimmune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.010>
- [29] Li, Q., Wang, B., Mu, K. and Zhang J. (2019) The Pathogenesis of Thyroid Autoimmune Diseases: New T Lymphocytes-Cytokines Circuits beyond the Th1-Th2 Paradigm. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2204-2216. <https://doi.org/10.1002/jcp.27180>
- [30] Antonelli, A., Rotondi, M., Fallahi, P., Romagnani, P., Ferrari, S.M., Buonamano, A., Ferrannini, E. and Serio, M. (2004) High Levels of Circulating CXC Chemokine Ligand 10 Are Associated with Chronic Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 5496-5499. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0977>
- [31] Kemp, E.H., Metcalfe, R.A., Smith, K.A., Woodroffe, M.N., Watson, P.F. and Weetman, A.P. (2003) Detection and Localization of Chemokine Gene Expression in Autoimmune Thyroid Disease. *Clinical Endocrinology*, **59**, 207-213. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01824.x>
- [32] Yan, L., Liang, M., Hou, X., Zhang, Y., Zhang, H., Guo, Z., Ji, J., Feng, Z. and Mei, Z. (2019) The Role of MicroRNA-16 in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **112**, Article ID: 108583. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.044>
- [33] Baldini, C., Ferro, F., Mosca, M., Fallahi, P. and Antonelli, A. (2018) The Association of Sjögren Syndrome and Autoimmune Thyroid Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article No. 121. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00121>
- [34] Antonelli, A., Ferrari, S., Corrado, A., Di Domenicantonio, A. and Fallahi, P. (2015) Autoimmune Thyroid Disorders. *Autoimmunity Reviews*, **14**, 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
- [35] Cruz-Tapias, P., Rojas-Villarraga, A., Maier-Moore, S. and Anaya J. (2012) HLA and Sjögren's Syndrome Susceptibility. A Meta-Analysis of Worldwide Studies. *Autoimmunity Reviews*, **11**, 281-287. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.002>
- [36] Zhang, X., Song, X., Qin, X., Chen, Y., Cheng, H. and Wu Y. (2011) The Study on Correlativity between HLA-DQ Gene Polymorphism and Primary Sjögren's Syndrome of the Han Nationality in Shanxi Province. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, **27**, 182-185.
- [37] Chen, X., Mei, Y., He, B., Li, H., Wang, X., Hu, R., Li, L. and Ding, Z. (2017) General and Specific Genetic Polymorphism of Cytokines-Related Gene in AITD. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 3916395. <https://doi.org/10.1155/2017/3916395>
- [38] Effraimidis, G. and Wiersinga, W. (2014) Mechanisms in Endocrinology: Autoimmune Thyroid Disease: Old and New Players. *European Journal of Endocrinology*, **170**, R241-R252. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0047>
- [39] Amador-Patarroyo, M., Arbelaez, J., Mantilla, R., Rodríguez-Rodríguez, A., Cárdenas-Roldán, J., Pineda-Tamayo, R., Guarín, M., Kleine, L., Rojas-Villarraga, A. and Anaya, J. (2012) Sjögren's Syndrome at the Crossroad of Polyautoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, **39**, 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.05.008>
- [40] Brito-Zerón, P., Baldini, C., Bootsma, H., Bowman, S., Jonsson, R., Mariette, X., Sivils, K., Theander, E., Tzioufas, A. and Ramos-Casals, M. (2016) Sjögren Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16047. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>
- [41] Triggianese, P., Novelli, L., Galdiero, M., Chimenti, M., Conigliaro, P., Perricone, R., Perricone, C. and Gerli, R. (2020) Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Autoimmunity: The Impact of Gender. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102590. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102590>
- [42] Ortona, E., Pierdominici, M. and Rider, V. (2019) Editorial: Sex Hormones and Gender Differences in Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01076>
- [43] Wiersinga, W.M. (2013) Smoking and Thyroid. *Clinical Endocrinology*, **79**, 145-151.

- <https://doi.org/10.1111/cen.12222>
- [44] Carlé, A., Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., Banke Rasmussen, L., Jørgensen, T. and Laurberg, P. (2012) Smoking Cessation Is Followed by a Sharp but Transient Rise in the Incidence of Overt Autoimmune Hypothyroidism—A Population-Based, Case-Control Study. *Clinical Endocrinology*, **77**, 764-772. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04455.x>
- [45] Anaya, J., Restrepo-Jiménez, P. and Ramírez-Santana, C. (2018) The Autoimmune Ecology: An Update. *Current Opinion in Rheumatology*, **30**, 350-360. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000498>
- [46] Sharif, K., Watad, A., Bragazzi, N., Adawi, M., Amital, H. and Shoenfeld, Y. (2017) Coffee and Autoimmunity: More Than a Mere Hot Beverage! *Autoimmunity Reviews*, **16**, 712-721. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.007>
- [47] Iris, M., Tsou, P. and Sawalha, A. (2018) Caffeine Inhibits STAT1 Signaling and Downregulates Inflammatory Pathways Involved in Autoimmunity. *Clinical Immunology*, **192**, 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.04.008>
- [48] Benvenega, S., Bartolone, L., Pappalardo, M., Russo, A., Lapa, D., Giorgianni, G., Saraceno, G. and Trimarchi, F. (2008) Altered Intestinal Absorption of L-Thyroxine Caused by Coffee. *Thyroid*, **18**, 293-301. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0222>
- [49] Bartolomé, J., Rodríguez-Iñigo, E., Quadros, P., Vidal, S., Pascual-Miguelañez, I., Rodríguez-Montes, J.A., García-Sancho, L. and Carreño, V. (2008) Detection of Hepatitis C Virus in Thyroid Tissue from Patients with Chronic HCV Infection. *Journal of Medical Virology*, **80**, 1588-1594. <https://doi.org/10.1002/jmv.21269>
- [50] Page, C., Hoffmann, T.W., Benzerdjeb, N., Desailoud, R., Sevestre, H. and Duverlie, G. (2015) Immunohistochemical- and PCR-Based Assay for the Reproducible, Routine Detection of Erythrovirus B19 in Thyroid Tissues. *Journal of Medical Virology*, **87**, 1054-1059. <https://doi.org/10.1002/jmv.24147>
- [51] Brito-Zerón, P., Gheitsi, H., Retamozo, S., Bové, A., Londoño, M., Sánchez-Tapias, J., Caballero, M., Kostov, B., Forns, X., Kaveri, S., et al. (2015) How Hepatitis C Virus Modifies the Immunological Profile of Sjögren Syndrome: Analysis of 783 Patients. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, Article No. 250.
- [52] Maldonado, J.O., Beach, M.E., Wang, Y., Perez, P., Yin, H., Pelayo, E., Fowler, S., Alevizos, I., Grisius, M., Baer, A.N., et al. (2022) HCV Infection Alters Salivary Gland Histology and Saliva Composition. *Journal of Dental Research*. <https://doi.org/10.1177/00220345211049395>
- [53] Garcia-Carrasco, M., Jiménez-Herrera, E., Gálvez-Romero, J., De Lara, L., Mendoza-Pinto, C., Etcegaray-Morales, I., Munguía-Realpozo, P., Ruíz-Argüelles, A., Jose, R., Vera-Recabarren, M., et al. (2017) Vitamin D and Sjögren Syndrome. *Autoimmunity Reviews*, **16**, 587-593. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.004>
- [54] Ramagopalan, S.V., Goldacre, R., Disanto, G., Giovannoni, G. and Goldacre, M.J. (2013) Hospital Admissions for Vitamin D Related Conditions and Subsequent Immune-Mediated Disease: Record-Linkage Studies. *BMC Medicine*, **11**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-171>
- [55] Li, L., Chen, J. and Jiang, Y. (2019) The Association between Vitamin D Level and Sjögren's Syndrome: A Meta-Analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **22**, 532-533. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13474>
- [56] Ahn, H., Chung, Y. and Cho, B. (2017) Serum 25-Hydroxyvitamin D Might Be an Independent Prognostic Factor for Graves Disease Recurrence. *Medicine*, **96**, e7700. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007700>
- [57] Fang, F., Chai, Y., Wei, H., Wang, K., Tan, L., Zhang, W., Fan, Y., Li, F., Shan, Z. and Zhu, M. (2021) Vitamin D Deficiency Is Associated with Thyroid Autoimmunity: Results from an Epidemiological Survey in Tianjin, China. *Endocrine*, **73**, 447-454. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02688-z>