

钟荣玉, 段新旺, 牛海涛. 一种新的皮肤型狼疮小鼠模型的鉴定[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(2): 187-192.

Zhong RY, Duan XW, Niu HT. Identification of a new mouse model of cutaneous lupus erythematosus [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(2): 187-192.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.02.010

一种皮肤型狼疮小鼠模型的鉴定

钟荣玉¹, 段新旺^{1*}, 牛海涛^{2*}

(1. 南昌大学第二附属医院 风湿免疫科, 南昌 330006; 2. 国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室, 中国医学科学院医学实验动物研究所, 国家中医药管理局, 北京 100021)

【摘要】 目的 通过对老龄系统性红斑狼疮小鼠(*TC*)皮肤症状的观察和鉴定, 探讨其是否可以作为一种研究皮肤型狼疮的小鼠模型。方法 观察 *TC* 小鼠出现皮肤症状的年龄, 对比同龄小鼠与 C57BL/6 小鼠的皮肤症状, ELISA 法检测小鼠血清抗 dsDNA 抗体及抗 ANA 抗体, HE 染色检测小鼠皮肤病理学症状。结果 2/3 的 *TC* 小鼠出现毛发脱失、皮肤溃烂等症状, 其病变最早发生于 40 周龄, 皮肤病变的狼疮小鼠血清抗 dsDNA 抗体和抗 ANA 抗体滴度明显高于 C57BL/6 小鼠 ($P < 0.05$); HE 染色结果显示狼疮小鼠角质层缺失, 上皮层连续性中断, 真皮层大量淋巴细胞浸润。结论 狼疮小鼠在 40 周后会出现皮肤病变, 显示该小鼠可作为一种研究慢性皮肤型狼疮的疾病模型。

【关键词】 皮肤型狼疮; 系统性红斑狼疮; 抗 dsDNA 抗体; 抗 ANA 抗体; 小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 02-0187-06

Identification of a new mouse model of cutaneous lupus erythematosus

ZHONG Rongyu¹, DUAN Xinwang^{1*}, NIU Haitao^{2*}

(1. Department of Rheumatology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China.

2. NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, the Institute of Laboratory Animal Science, CAMS & PUMC, Key Laboratory of Human Disease Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021)

Corresponding authors: DUAN Xinwang.E-mail:13970085678@163.com; NIU Haitao.E-mail:niuhaitao@cnilas.org

【Abstract】 Objective To observe and identify the skin alterations of aged *TC* mice with systemic lupus erythematosus (SLE), and to explore if they can be used as an animal model for studying cutaneous lupus erythematosus. **Methods** To determine the age of *TC* mice when skin changes start to occur, and to compare the skin alterations between C57BL/6 and *TC* mice at the same age. Serum levels of anti-double-stranded (ds) DNA antibodies and anti-nuclear antibodies (ANAs) were detected by ELISA. Pathological changes in the mouse skin were detected by hematoxylin and eosin (HE) staining. **Results** Two-thirds of *TC* mice developed hair loss and skin ulceration. The lesions first occurred at 40 weeks of age. Serum titers of anti-dsDNA and anti-ANA antibodies in *TC* mice with skin lesions were significantly higher than those of C57BL/6 mice ($P < 0.05$). Pathological examination observed loss of stratum corneum, interruption in the epithelial layer, and extensive lymphocyte infiltration in the dermid of SLE mice. **Conclusion** Skin lesions occur in SLE-prone *TC* mice after 40 weeks of age, suggesting that aged *TC* mice may serve as a useful animal model for studies of chronic cutaneous lupus erythematosus.

【基金项目】 国家重点研发计划项目(2017YFA0105204); 江西省教育厅社会发展领域重大项目(GJJ150047)。

Funded by National Key R&D Program of China (2017YFA0105204) and the Project of Jiangxi Provincial Department of Education (GJJ150047).

【作者简介】 钟荣玉(1992—), 女, 硕士研究生, 专业: 内科学-风湿免疫学方向。Email:18070363757@163.com

【通信作者】 段新旺(1972—), 男, 主任医师, 专业: 内科学-风湿免疫学方向。Email:13970085678@163.com; 牛海涛(1970—), 男, 研究员, 专业: 免疫学。Email:niuhaitao@cnilas.org * 共同通信作者

[Keywords] cutaneous lupus erythematosus; systemic lupus erythematosus; anti-dsDNA antibody; anti-ANA antibody; mice

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE, 以下简称狼疮)是一种累及全身多脏器的自身免疫性结缔组织病,发病机制尚不明确,环境因素的暴露^[1]、激素水平紊乱^[2]和感染等都是潜在的致病因素。狼疮患者常出现抗核抗体水平的升高,抗核抗体包括抗 sm 抗体、抗 SS-A 抗体和抗 Scl-70 抗体等,各抗体在不同自身免疫系统疾病中发挥着不同的作用^[3]。而抗 dsDNA 抗体是狼疮疾病活动性的指标^[4],与狼疮肾炎有着密切关系,是临床诊断及治疗效果观察的一项重要指标。

皮肤病变在狼疮患者中,是继肾受累外,较为多见的病变部位^[5]。年轻女性狼疮患者常见皮肤症状,表现为特异性皮损如蝶形红斑^[6]、盘状红斑,非特异皮损光敏感、口腔溃疡、脱发、皮肤血管炎等。关于狼疮皮肤病变的原因,有研究认为可能和紫外线暴露^[7]、淋巴细胞、炎症因子、免疫复合物等因素有关^[8],但具体机制未清,其主要原因在于目前尚未有很好的皮肤型狼疮动物模型加以研究。

TC 小鼠是由 C57BL/6 小鼠与狼疮 NZM2410 小鼠多代杂交后建立的、同时携带三种狼疮易感基因簇(Sle1/Sle2/Sle3)的纯合遗传性自发狼疮小鼠,即 B6.NZMSle1/2/3 小鼠(简称 TC 小鼠),是一种以 C57BL/6 为背景的遗传性狼疮小鼠。该小鼠能够充分模拟人类系统性红斑狼疮的疾病表征,表现出升高的抗 dsDNA 抗体、抗 ANA 抗体和狼疮肾炎等典型狼疮症状^[9]。本研究通过长期观察,发现该小鼠从 40 周龄开始出现皮肤病变,血清抗体检测及皮肤组化结果显示,该小鼠可作为研究慢性皮肤型狼疮发病机理的动物模型。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

TC 小鼠为美国佛罗里达大学 Morel Laurence 教授所赠送。C57BL/6 小鼠购自北京华阜康生物科技股份有限公司【SCXK(京)2014-0004】,饲养在中国医学科学院医学实验动物研究所 SPF 动物房,所有实验操作在中国医学科学院医学实验动物研究所完成【SYXK(京)2015-0035】,实验经中国医学科学院医学实验动物研究所伦理委员会审批

(NHT17002)。

1.1.2 试剂和材料

小鼠抗 ANA 抗体 ELISA 检测试剂盒购自 ADI 公司;标记抗体 Goat Anti-Mouse IgG 购自 Southern Biotech 公司;酶底物显色剂 phosphatase substrate、包被抗原 dsDNA 及 O.C.T 冰冻组织包埋胶购自 Sigma 公司;17 β 雌二醇缓释片(1.5 mg/60 d)购自美国 IRA 公司;苏木素、伊红染色液购自北京盈利精细化工有限公司;乙醇、二甲苯溶液购自国药集团化学试剂有限公司。

1.2 方法

1.2.1 观察和对比小鼠皮肤病变情况

观察老龄 TC 小鼠皮肤受损状况。将 17 β 雌二醇缓释片植入 8 周的雌性 TC 小鼠皮下,观察记录出现皮肤症状的时间。将有皮肤症状的小鼠进行固定,分别暴露颈部、背部、耳廓部位皮肤,用软尺测量并计算皮损部位面积,用相机拍照。

1.2.2 血清抗 ANA 抗体及抗 dsDNA 抗体检测

采用脸颊采血法,收集 40 周龄以上雌性 TC 鼠与同龄 C57BL/6 小鼠的血液 50 μ L,室温静置 1 h,9000 r/min 离心 10 min,取上清。ELISA 法检测血清相应抗体。

1.2.3 皮肤 HE 染色

取老龄 TC 小鼠病变部位皮肤,用 O.C.T 胶进行包埋,放置于-20℃冰箱保存。取 6 μ m 冰冻切片进行 HE 染色,具体步骤:无水乙醇固定后苏木精液染色 2 min,流水洗净,盐酸乙醇(100 mL 70%乙醇 + 0.5 mL 浓盐酸)脱去多余染色剂,再进行伊红染色,并经过 80%乙醇、95%乙醇和 100%无水乙醇脱水,二甲苯透明化切片,最后中性树胶封片。

1.3 数据分析及统计方法

血清抗体检测数据采用 GraphPad Prism 6.0 软件进行分析,实验数据采用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)进行 t 检验。病理切片采用双盲法由三位病理科医生进行阅片。所有数据均以 $P < 0.05$ 标准为显著性差异。

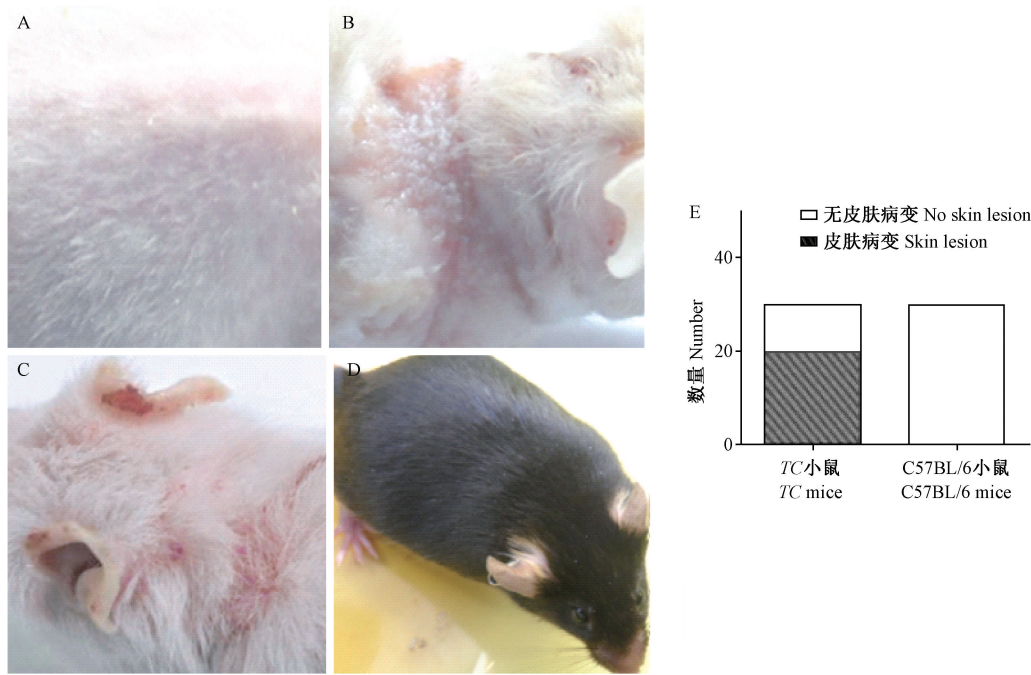
2 结果

2.1 TC 小鼠出现皮肤病变症状

经过对比发现,TC 小鼠皮肤受累症状表现为被

覆毛发脱失,主要见于背部(图 1A);颈部皮肤溃疡(图 1B);耳廓部皮肤溃烂(图 1C)。而同龄 C57BL/6 小鼠则无皮肤病变表现(图 1D)。经统计结果发现,66.6%的老龄 TC 小鼠会出现不同程度的皮肤受

累症状,而同龄的 C57BL/6 小鼠则无皮肤病变(图 1E)。TC 小鼠出现典型的皮肤受损症状,与部分狼疮患者出现皮肤受累症状相符合。(如图 1)



注:A.TC 小鼠背部脱毛;B.TC 小鼠颈部;C.TC 小鼠耳廓部;D.同龄 C57BL/6 小鼠皮肤;E TC 小鼠和 C57BL/6 小鼠数量及出现皮肤病变小鼠所占比例,阴影部位表示皮肤病变 TC 小鼠数目($n=30$)。

图 1 同龄 TC 和 C57BL/6 小鼠皮肤病变症状及出现皮肤受累的小鼠所占比例

Note.A. TC mouse back hair loss. B. TC mouse neck. C. TC mouse auricle. D. Skin of the same age C57BL/6 mice. E. Number of TC mice and C57BL/6 mice and the percentage of mice with skin lesions. ($n=30$)

Figure 1 Proportion of skin lesions and skin involvement in the same age TC and C57BL/6 mice

2.2 年龄在 TC 小鼠皮肤病变中发挥重要作用

TC 小鼠的皮肤病变症状随着周龄的增大而逐渐加重。在 38 周前未发现皮肤受损情况,40 周开始出现被覆毛发脱失,并且随着周龄增大,更多小鼠出现皮肤受累症状,已出现皮肤受损的小鼠则症状逐渐加重,表现为弥漫性脱毛,甚至发展为溃烂,白色粘液样物质渗出,症状严重者可累及眼球。随时间变化 TC 小鼠皮肤受累症状如图所示(图 2)。结果显示,随着年龄的增长,皮肤受累的 TC 小鼠数量逐渐增加,皮损面积逐渐增大,症状逐渐加重,表明大部分 TC 小鼠在老龄出现皮肤症状,而同龄 C57BL/6 小鼠则无皮肤症状。

2.3 皮肤病变的老龄 TC 小鼠均表现为血清抗 ANA 抗体及抗 dsDNA 抗体阳性

两组小鼠血清抗 dsDNA 抗体检测结果如图 3 所示:TC 小鼠血清抗 dsDNA 抗体 OD 值明显升高, C57BL/6 小鼠抗 dsDNA 抗体 (anti-double-stranded

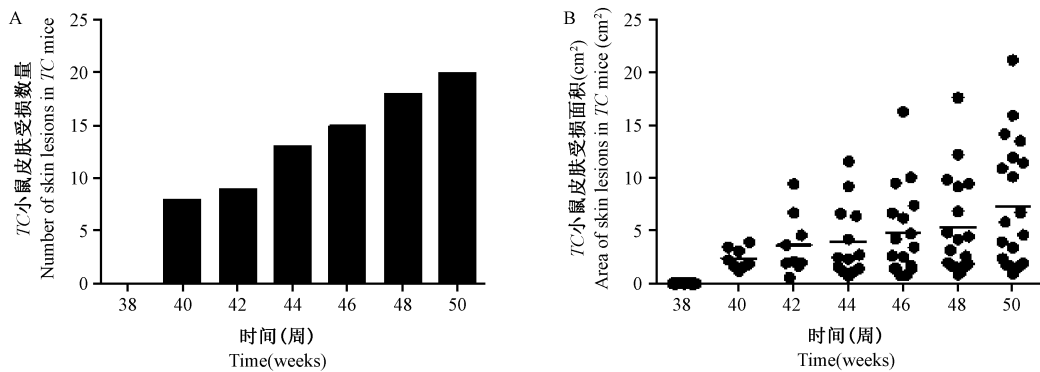
(ds) DNA antibodies) 则全部为阴性(图 3 A)。老龄 TC 小鼠血清抗 ANA 抗体 (anti-nuclear antibodies) 明显高于同龄 C57BL/6 小鼠(图 3B), 差异具有统计学意义(图 3)。TC 小鼠的血清抗 dsDNA 和抗 ANA 抗体较 C57BL/6 小鼠明显升高且具有显著差异,说明 TC 小鼠是典型的狼疮疾病小鼠。

2.4 TC 小鼠的皮肤病变部位有大量淋巴细胞浸润

小鼠皮炎部位皮肤冰冻切片 HE 染色结果显示:TC 鼠皮肤角质层缺失,上皮层连续性中断(图 4 A),真皮层大量淋巴细胞浸润,毛囊减少乃至消失(图 4B)。而 C57BL/6 小鼠角质层及上皮层细胞完整(图 4C)。为了探究老龄 TC 小鼠的皮肤症状属于急性还是慢病变,我们用 17 β 雌二醇缓释片处理 8 周的雌性 TC 小鼠,4 周后即可出现皮肤症状,其皮肤染色结果显示上皮层完全缺失,但未见明显淋巴细胞浸润(图 4D)。老龄 TC 小鼠皮肤真皮层有

大量淋巴细胞浸润,而 17 β 雌二醇处理的 TC 小鼠皮肤真皮层淋巴细胞明显减少,两种皮肤病变呈现明显差异,且都与同龄 C57BL/6 小鼠有明显不同(如图 4),表明老龄 TC 小鼠的皮肤病变较符合慢性

皮肤病变。老龄 TC 小鼠血清自身抗体水平升高,皮肤大量淋巴细胞浸润,说明皮肤病变和自身免疫存在紧密联系。

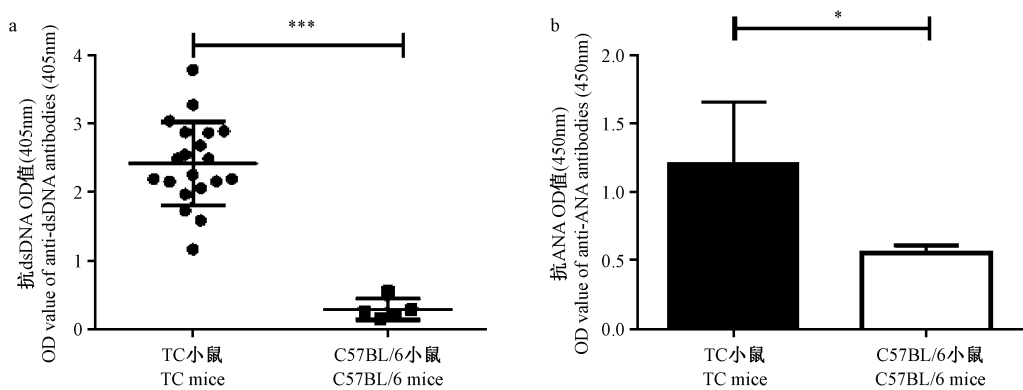


注:A.皮肤病变的 TC 小鼠数目随着周龄增加而增多 ($n=20$); B. TC 小鼠皮肤受损面积随着周龄增加而增大 ($n=20$)。

图 2 皮肤病变的 TC 小鼠数目增多及皮肤损伤面积逐渐增大

Note. A. Number of the TC mice with skin lesions was increased with increasing age ($n=20$). B. Area of skin lesions in the TC mice was increased with increasing age ($n=20$).

Figure 2 Increased number of TC mice with skin lesions and increased skin lesion area



注:a.C57BL/6 小鼠与 TC 小鼠的抗 dsDNA OD 值对比 ($n=20$), *** $P < 0.05$ 。b. C57BL/6 小鼠与 TC 小鼠的抗 ANA OD 值对比 ($n=20$), * $P < 0.05$ 。

图 3 TC 小鼠与 C57BL/6 小鼠抗 dsDNA 与抗 ANA 抗体浓度

Note. A. Comparison of the OD values of anti-ANA antibodies between C57BL/6 and TC mice ($n=20$). *** $P < 0.05$. B. Comparison of the OD values of anti-dsDNA antibodies between C57BL/6 and TC mice ($n=20$). * $P < 0.05$.

Figure 3 Concentrations of Anti-dsDNA and anti-ANA antibodies of the C57BL/6 and TC mice

3 讨论

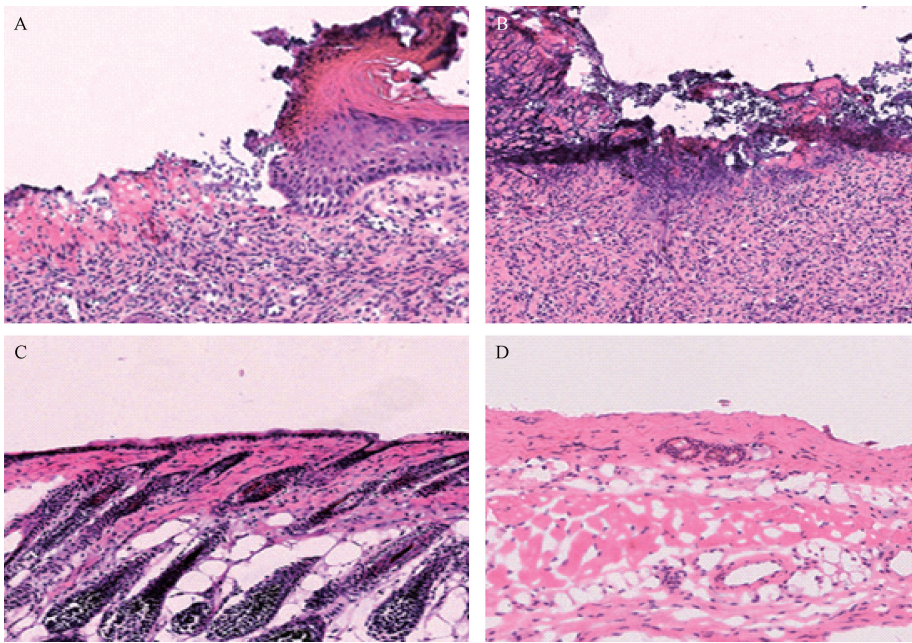
3.1 TC 小鼠是一种典型的用于研究狼疮发病机制的小鼠模型

系统性红斑狼疮是一种免疫紊乱的疾病,主要特点是自身抗体水平的升高。其常见的抗体为抗核抗体^[10],同时抗 dsDNA 抗体是狼疮的特异性和疾病严重程度标志^[11],在狼疮的诊断和治疗中发挥重要作用。在 TC 小鼠的研究报道中指出,在树突

状细胞作用下^[12],B 细胞介导的炎症因子 IL-6 和 IFN- γ 表达升高,影响了 B 细胞活化,过度活化的 B 细胞和树突状细胞相互作用,分化为浆细胞并分泌自身抗体继而引起各系统和脏器的损伤^[13]。所以,TC 小鼠作为一种遗传狼疮动物模型,能较好的模拟狼疮的发病症状并用作皮肤型狼疮发病机制的探讨。

3.2 狼疮皮肤病变与自身免疫密切相关

关于皮肤型狼疮发病机制的研究有很多。有文献指出,角质层释放促炎因子,作用于上皮细胞



注: A. TC 小鼠上皮层中断; B. TC 小鼠真皮层大量淋巴细胞浸润, 毛囊减少乃至消失; C. C57BL/6 小鼠皮肤; D. 17β 雌二醇处理的年轻雌性 TC 小鼠皮肤上皮层缺失。

图 4 TC 小鼠与 C57BL/6 小鼠皮肤的病理改变

Note. A. Disruption of the epithelium in a TC mouse. B. Extensive lymphocyte infiltration in the dermis of a TC mouse. C. The skin tissue of a C57BL/6 mouse. D. Loss of skin epithelial layer in a 17β-estradiol-treated TC mouse.

Figure 4 Pathological changes of the skin in TC and C57BL/6 mice

基底层,发生抗原抗体反应并促使角质细胞的凋亡,并释放免疫刺激的内源性核酸,通过相关炎症因子激活体内先天性免疫应答^[14],进而介导狼疮皮肤病变的形成。将狼疮患者血清中的抗 dsDNA IgG 抗体提取出后注射到 C57BL/6 小鼠皮下,引起了皮肤的炎症反应,证实狼疮血清抗 dsDNA IgG 与皮肤狼疮有着紧密关系^[15]。IL-1 也可能是狼疮皮肤病变的重要促炎因子^[16]。免疫复合物沉积在皮肤也是导致狼疮皮肤受损的原因^[17]。TH17 参与了狼疮皮肤病变^[18]。虽然自身抗体在狼疮中扮演着重要作用,但其在皮肤型狼疮发病机制中的作用目前尚不明确。本实验用狼疮小鼠皮肤病变部位进行病理检测,发现角质层的缺失及大量淋巴细胞浸润,进一步证实狼疮皮肤病变与自身免疫密切相关。

3.3 老龄 TC 小鼠是良好的慢性皮肤型狼疮的疾病模型

系统性红斑狼疮患者常有皮肤的受累,表现为颧骨两侧蝶形红斑、盘状红斑,并伴有脱发和光敏感,但发病原因未明,其主要原因在于目前尚未良好的模型来研究皮肤型红斑狼疮。皮肤型红斑狼疮根据临床表现及病程分为急性、亚急性和慢性皮

肤型红斑狼疮。急性皮肤型红斑狼疮可能仅在内脏器受累前几周或者数月发生,常为短暂的和非瘢痕性的皮疹^[19]。用 17β 雌二醇处理年轻雌性 TC 小鼠 4 周后即可诱导急性皮肤症状的发生,此时检测的 TC 小鼠血清抗 dsDNA 及抗 ANA 抗体均为阴性,符合急性皮肤型狼疮的临床表现。其皮肤病理结果显示上皮层缺失,但淋巴细胞浸润明显减少,发病机制有待进一步研究。

慢性皮肤型红斑狼疮好发于 40 ~ 50 岁的中老年女性,进展到最后出现不可逆转性瘢痕脱发。本研究通过长期观察对比和记录 TC 鼠皮肤受损情况,我们发现 40 周龄的 TC 小鼠中有 66.6% 出现典型的不可逆性皮肤受累症状,表现为颈部、背部、耳廓部的皮肤毛发脱失甚至溃烂,且随着周龄的增加病变区域逐渐增大,HE 染色显示毛囊的减少甚至消失,这在既往相关研究中未曾报道过,而检测老龄 TC 小鼠血清抗 dsDNA 及抗 ANA 抗体为阳性,说明老龄 TC 小鼠是典型的系统性红斑狼疮小鼠,因此符合慢性皮肤型红斑狼疮的临床表现。此外,相关文献指出,TC 小鼠 20 周龄即可产生高浓度的抗 dsDNA 抗体^[20],7 个月左右可进展为严重的狼疮性

肾炎^[21],但未有更大周龄的 TC 小鼠报道。我们推测,28 周龄左右的 TC 小鼠由于表现出严重的狼疮性肾炎症状,可以满足对狼疮自身抗体、狼疮肾炎及淋巴细胞之间相互关系研究的需求,故多数研究无必要持续观察至 40 周,所以未发现 TC 小鼠有皮肤受累症状。本研究发现老龄的 TC 小鼠有脱毛和皮肤溃烂的症状,检测其体内抗 dsDNA 抗体和抗 ANA 抗体升高,证实该鼠为典型的狼疮疾病小鼠,通过皮肤病理检查结果,发现溃烂皮肤部位真皮层大量淋巴细胞浸润,表明皮肤病变的 TC 小鼠与自身免疫有着密切关系。综上,老龄 TC 小鼠作为典型的狼疮疾病小鼠,可作为一种新的慢性皮肤型红斑狼疮小鼠模型。

参 考 文 献(References)

- [1] Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, et al. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(3):306-320.
- [2] Kaliterna DM, Perković D, Radić M, et al. Sex hormones, immune disorders, and inflammatory rheumatic diseases [J]. Reumatizam, 2014, 61(1):17-22.
- [3] Scopelitis E, Biundo JJ Jr, Alspaugh MA. Anti-SS-A antibody and other antinuclear in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2010, 23(3):287-293.
- [4] Gheita TA, Abaza NM, Hammam N, et al. Anti-dsDNA titre in female systemic lupus erythematosus patients; relation to disease manifestations, damage and antiphospholipid antibodies [J]. Lupus, 2018, 27(7):1081-1087.
- [5] Sticherling M. Cutaneous lupus erythematosus and skin manifestations in systemic lupus [J]. Z Rheumatol, 2013, 72(5):429-435.
- [6] Kolyvanos Naumann U, Käser L, Vetter W. Systemic lupus erythematosus. Main symptoms: fatigue, arthralgias, butterfly erythemas [J]. Praxis (Bern 1994), 2004, 93(46):1897-1903,1904.
- [7] Bijl M, Kallenberg CG. Ultraviolet light and cutaneous lupus [J]. Lupus, 2006, 15(11):724-727.
- [8] Deng GM, Tsoko GC. Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(11):633-669.
- [9] 邹桂香,段新旺,牛海涛. 系统性红斑狼疮小鼠肠道微生物与抗 dsDNA 抗体水平的相关性[J].中国实验动物学报, 2018(2):195-200.
- Zou GX, Duan XW, Niu HT. Correlation between gut microbiota and anti-dsDNA antibody in the mouse model of systemic lupus erythematosus[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018(2):195-200.
- [10] Patsinakidis N, Gambichler T, Lahner N, et al. Cutaneous characteristics and association with antinuclear antibodies in 402 patients with different subtypes of erythematosus [J]. J Eur Acad Dermatol Venerol, 2016, 30(12):2097-2140.
- [11] Alba P, Bento L, Cuadado MJ, et al. Anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant; significant factors associated with lupus nephritis [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(6):556-560.
- [12] Choi SC, Xu Z, Li W, et al. Relative contributions of B cell and dendritic cell from lupus-prone mice to CD4+ cell polarization [J]. J Immunol, 2018, 200(9):3087-3099.
- [13] Sang A, Zheng YY, Yin Y, et al. Dysregulated cytokine production by dendritic cells modulates B cell responses in the NZM2410 mouse model of lupus [J]. PLoS One, 2014, 9(8):e102151.
- [14] Scholtissek B, Zahn S, Maier J, et al. Immunostimulatory endogenous nucleic acids drive the lesional inflammation in the cutaneous lupus erythematosus [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(7):1484-1492.
- [15] Deng GM, Liu L, Kytaris VC, et al. Lupus serum IgG induces skin inflammation through the TNFR1 signaling pathway [J]. J Immunol, 2010, 184(12):7154-7161.
- [16] Maczynska I, Millo B, Ratajczak-Stefańska V, et al. Proinflammatory cytokine (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-8 and TNF- α) levels in sera of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) [J]. Immunol Lett, 2006, 102(1):79-82.
- [17] Hunziker T, Mollnes TE, Misiano G, et al. Complement in chronic cutaneous lupus erythematosus [J]. Br J Dermatol, 2010, 118(1):131-133.
- [18] Tanasescu C, Balanescu E, Balanescu P, et al. IL17 in cutaneous lupus erythematosus [J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(3):202-207.
- [19] Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment [J]. Am J Clin Dermatol, 2009, 10(6):365-381.
- [20] Khass M, Schelonka RL, Liu CR, et al. Alterations in B cell development, CDR-H3 repertoire and dsDNA-binding antibody production among C57BL/6 Δ D-iD mice congenic for the lupus susceptibility loci sle1, sle2 or sle3 [J]. Autoimmunity, 2017, 50(1):42-51.
- [21] Niu H, Sobel ES, Morel L. Defective B cell response to T-dependent immunization in lupus-prone mice [J]. Eur J Immunol, 2010, 38(11):3028-3040.

[收稿日期] 2018-10-23