

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.07.0803

· 短篇论著 ·

## 活化诱导胞嘧啶核苷脱氨酶在系统性红斑狼疮患者肾组织中的表达及临床意义

李 杨<sup>1</sup>, 黄邓高<sup>2</sup>, 曹 卉<sup>2</sup>, 郑琳麟<sup>2</sup>, 高元慧<sup>2</sup>, 范忠诚<sup>1\*</sup>

1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院肾病风湿科, 海口 570203
2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院中心实验室, 海口 570203

**[摘要]** **目的** 探讨活化诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶(AICDA)在系统性红斑狼疮(SLE)患者肾组织中的表达及临床意义。**方法** 收集2013年3月至2017年6月于中南大学湘雅医学院附属海口医院就诊的73例SLE患者和36例原发性膜性肾病(Ⅱ期)患者(对照组)肾穿刺活组织检查的肾组织,利用免疫组织化学染色方法检测肾组织中AICDA的表达水平。分析AICDA的表达与SLE患者临床病理参数(病理分型、系统受累情况、疾病活动度评分、治疗转归)的关系。**结果** SLE患者肾组织中AICDA的表达水平高于原发性膜性肾病患者,差异有统计学意义( $6.12 \pm 2.47$  vs  $3.33 \pm 1.91$ ,  $P < 0.05$ )。Ⅲ型( $5.25 \pm 4.06$ )、Ⅳ型( $6.88 \pm 2.20$ )、Ⅴ型( $6.10 \pm 1.66$ )、Ⅲ+Ⅴ型( $5.75 \pm 2.34$ )、Ⅳ+Ⅴ型( $5.72 \pm 2.37$ )狼疮性肾炎患者间AICDA的表达水平差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。有口腔溃疡、间质性肺炎、神经系统损害、关节炎、血液系统损害和浆膜炎SLE患者肾组织中AICDA的表达水平分别高于无上述系统损害者( $7.02 \pm 2.14$  vs  $4.17 \pm 1.97$ ,  $7.86 \pm 2.39$  vs  $4.98 \pm 1.76$ ,  $9.83 \pm 1.34$  vs  $5.39 \pm 1.92$ ,  $6.88 \pm 2.04$  vs  $2.93 \pm 1.21$ ,  $7.51 \pm 1.81$  vs  $3.70 \pm 1.23$ ,  $7.29 \pm 2.33$  vs  $5.34 \pm 2.29$ ;  $P$ 均 $< 0.01$ )。SLE疾病活动度评分越高,AICDA的表达越强,组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。SLE完全缓解患者肾组织中AICDA表达低于未完全缓解患者,但差异无统计学意义( $5.84 \pm 2.39$  vs  $6.80 \pm 2.56$ ,  $P > 0.05$ )。**结论** AICDA与SLE的发生和发展有关,有望为SLE的治疗带来新的靶点。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮; 活化诱导胞嘧啶脱氨酶; 肾; 治疗结果

**[中图分类号]** R 593.241 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)07-0803-05

### Expression of activation-induced cytidine deaminase in renal tissues of patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance

LI Yang<sup>1</sup>, HUANG Deng-gao<sup>2</sup>, CAO Hui<sup>2</sup>, ZHENG Lin-lin<sup>2</sup>, GAO Yuan-hui<sup>2</sup>, FAN Zhong-cheng<sup>1\*</sup>

1. Department of Nephropathy and Rheumatology, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570203, Hainan, China
2. Central Laboratory, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570203, Hainan, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the expression of activation-induced cytidine deaminase (AICDA) in renal tissues of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its clinical significance. **Methods** The renal biopsy tissues from 73 patients with SLE and 36 patients with primary membranous nephropathy, who underwent biopsy between Mar. 2013 to Jun. 2017 in Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, were collected. Immunohistochemical method was used to detect the expression of AICDA in renal tissues. The correlations between the expression level of AICDA and the clinicopathological parameters, including pathological classification, system damage, SLE disease activity index (DAI) score and treatment outcome of SLE patients were analyzed. **Results** The expression level of AICDA in renal tissues of SLE patients was significantly higher than that of primary membrane nephropathy patients ( $6.12 \pm 2.47$  vs  $3.33 \pm 1.91$ ,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the expression level of AICDA between the type Ⅲ ( $5.25 \pm 4.06$ ), type Ⅳ ( $6.88 \pm 2.20$ ), type Ⅴ ( $6.10 \pm 1.66$ ), type Ⅲ + Ⅴ ( $5.75 \pm 2.34$ ), and type Ⅳ + Ⅴ ( $5.72 \pm 2.37$ ) lupus nephritis patients (all  $P > 0.05$ ). The expression levels of AICDA were significantly higher in renal tissues of SLE patients with oral ulcer, interstitial pneumonia, nervous system damage, arthritis, blood system damage or serositis than those in the patients

**[收稿日期]** 2018-05-09 **[接受日期]** 2018-07-06

**[基金项目]** 海口市科技计划项目(2014-074). Supported by Science and Technology Planning Project of Haikou (2014-074).

**[作者简介]** 李 杨, 硕士, 主治医师. E-mail: kit197@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 0898-66151171, E-mail: fzc090606@163.com

without above symptoms ( $7.02 \pm 2.14$  vs  $4.17 \pm 1.97$ ,  $7.86 \pm 2.39$  vs  $4.98 \pm 1.76$ ,  $9.83 \pm 1.34$  vs  $5.39 \pm 1.92$ ,  $6.88 \pm 2.04$  vs  $2.93 \pm 1.21$ ,  $7.51 \pm 1.81$  vs  $3.70 \pm 1.23$ , and  $7.29 \pm 2.33$  vs  $5.34 \pm 2.29$ ; all  $P < 0.01$ ). The SLE disease activity index (SLEDAI) score was positively correlated with the expression level of AICDA ( $P < 0.01$ ). The expression level of AICDA in renal tissues of SLE patients with complete remission was lower than that of the patients without complete remission, but the difference was not statistically significant ( $5.84 \pm 2.39$  vs  $6.80 \pm 2.56$ ,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** AICDA is related to the occurrence and development of SLE, and it is expected to bring new targets for the treatment of SLE.

**[Key words]** systemic lupus erythematosus; activation-induced cytidine deaminase; kidney; treatment outcome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(7): 803-807]

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种自身免疫性疾病, 因 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞功能异常产生大量自身抗体, 从而导致机体多系统损害<sup>[1]</sup>, 其病情反复迁延, 需终身治疗, 给患者造成巨大痛苦。活化诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶 (activation-induced cytidine deaminase, AICDA) 为 DNA/RNA 编辑酶, 主要表达于活化的生发中心的 B 淋巴细胞中, 在免疫球蛋白基因类别转换重组 (class-switch recombination, CSR) 和体细胞超突变 (somatic hypermutation, SHM) 中发挥重要作用<sup>[2-3]</sup>。AICDA 具有潜在的基因突变活性, 是迄今唯一可诱导人类基因组中 DNA 发生突变的酶, 也是启动活性 DNA 去甲基化和以多能性为方向的重新编程所必需的。研究发现 AICDA 的异常表达与自身免疫性疾病有关<sup>[4]</sup>。本研究对 SLE 患者肾组织中 AICDA 的表达水平进行检测, 旨在探讨 AICDA 与 SLE 患者肾炎发生和发展的关系, 为 SLE 的诊治提供新思路。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 纳入 2013 年 3 月至 2017 年 6 月于中南大学湘雅医学院附属海口医院就诊的 SLE 患者 73 例, 男性 6 例、女性 67 例。所有患者均符合 2009 年系统性红斑狼疮国际临床合作组与美国风湿病学会 (Systemic Lupus International Collaborating Clinic/American College of Rheumatology, SLICC/ACR) SLE 分类标准<sup>[5]</sup>, 并按照 SLE 疾病活动度评分 (SLEDAI) 标准进行评分: 0~4 分为基本无活动, 5~9 分为轻度活动, 10~14 分为中度活动,  $\geq 15$  分为重度活动。患者入院前 6 个月为诱导期治疗, 治疗方案选择糖皮质激素联合免疫抑制剂 (环磷酰胺、吗替麦考酚酯或环孢素 A), 治疗 6 个月内患者 24 h 尿蛋白

定量  $< 0.5$  g 视为完全缓解。纳入同期于中南大学湘雅医学院附属海口医院就诊的 36 例原发性膜性肾病 (II 期) 患者作为对照组, 男性 15 例、女性 21 例。两组患者均无感染、肿瘤病史。收集两组患者的基本资料, 包括年龄、血压、血清肌酐、24 h 尿蛋白定量等, 并行肾脏组织病理检查。

## 1.2 方法

1.2.1 肾脏组织病理检查 取患者肾穿刺活组织切片常规脱蜡至水化, 切片厚 3~4  $\mu\text{m}$ , 分别行 H-E 染色、PAS (periodic acid-Schiff) 染色、PASM (periodic acid-silver methenamine) 染色和马松三色 (Masson's trichrome) 染色, 后均行苏木精复染, 观察细胞核染色情况。参照国际肾脏学会/肾脏病理学会 (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS) 2003 年分类标准<sup>[6]</sup>将 SLE 患者狼疮肾炎 (lupus nephritis, LN) 分为 6 型: I 型为轻微病变性 LN, II 型为系膜增生性 LN, III 型为局灶性 LN, IV 型为弥漫性 LN, V 型为膜性 LN, VI 型为终末硬化性 LN。

1.2.2 免疫组织化学染色检测肾脏组织中 AICDA 表达 抗 AICDA 抗体-ChIP Grade 购于美国 Abcam 公司 (ab59361)。取患者肾组织切片行免疫组织化学 SP 两步法染色, 用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer solution, PBS) 代替一抗作为阴性对照。将标本置于 80  $^{\circ}\text{C}$  烤箱中烤片 30 min; 然后脱水、水化, 140  $^{\circ}\text{C}$  高压蒸汽枸橼酸缓冲液修复, 3% 过氧化氢溶液灭活内源性过氧化物酶; PBS 洗 3 次, 加一抗, 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜; PBS 洗 3 次, 加二抗。DAB 工作液室温显色, 镜下观察, 苏木精复染, 1% 盐酸乙醇分化、流水冲、梯度乙醇脱水、松节油透明, 中性树胶封固。由 2 位病理科医师在不知道病例资料的情况下独立完成阅片, 评判结果不一致 (有分歧的样本为总样本的 1%) 时重新进行评估, 直至 2 位医师意见一致。免疫组织化学评分

评定结果参照 Dorudi 判读标准<sup>[7]</sup>: 以细胞质或细胞膜棕黄色颗粒状沉积为阳性, 先按阳性细胞比例将 0%、1%~25%、26%~50%、51%~75%、76%~100% 分别计为 0~4 分; 再按染色强度将无、弱、中、强分别计为 0~3 分, 其中不着色 0 分、黄色 1 分、棕黄色 2 分、黄褐色 3 分; 最后两部分得分相乘即为总分, 总分最高为 12 分, 分数越高表明表达越强。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料 SLE 组与对照组患者的年龄、收缩压、舒张压、血清肌酐、24 h 尿蛋白定量差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

表 1 SLE 组与对照组患者的一般资料比较

指标	SLE 组 $n=73$	对照组 $n=36$
年龄 (岁)	$33.55 \pm 13.62$	$48.78 \pm 10.27$
收缩压 $p/\text{mmHg}$	$134.00 \pm 25.26$	$141.30 \pm 18.62$
舒张压 $p/\text{mmHg}$	$82.10 \pm 7.90$	$84.50 \pm 3.74$
血清肌酐 $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	$127.68 \pm 116.25$	$96.00 \pm 42.46$
24 h 尿蛋白 $m/g$	$1.96 \pm 1.50$	$2.57 \pm 1.85$

1 mmHg=0.133 kPa. SLE: 系统性红斑狼疮

2.2 两组患者肾脏组织中 AICDA 表达的比较 免疫组织化学染色结果 (图 1) 显示, AICDA 主要表达于肾脏远曲肾小管上皮细胞的细胞质和细胞膜中。SLE 组患者肾组织中 AICDA 的表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $6.12 \pm 2.47$  vs  $3.33 \pm 1.91$ ,  $P < 0.05$ )。

2.3 各型 LN 患者肾脏组织中 AICDA 表达的比较 73 例 SLE 患者中 III 型 LN 8 例、IV 型 25 例、V 型 10 例、III+V 型 12 例、IV+V 型 18 例, 无 I、II、VI 型病例。III 型 ( $5.25 \pm 4.06$ )、IV 型 ( $6.88 \pm 2.20$ )、V 型 ( $6.10 \pm 1.66$ )、III+V 型 ( $5.75 \pm 2.34$ )、IV+V 型 ( $5.72 \pm 2.37$ ) LN 患者间肾组织中 AICDA 的表达水平差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

2.4 SLE 患者各系统损害与肾脏组织中 AICDA 表达的关系 SLE 患者表现为多脏器受累, 其

中口腔溃疡 50 例 (68.5%)、间质性肺炎 29 例 (39.7%)、神经系统损害 12 例 (16.4%)、关节炎 59 例 (80.8%)、血液系统损害 46 例 (63.0%)、浆膜炎 27 例 (37.0%)。比较各系统受损与未受损 SLE 患者肾组织中 AICDA 的表达水平可见, 发生口腔溃疡、间质性肺炎、神经系统损害、关节炎、血液系统损害和浆膜炎的患者肾组织中 AICDA 的表达水平均分别高于无上述系统损害者 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 2。

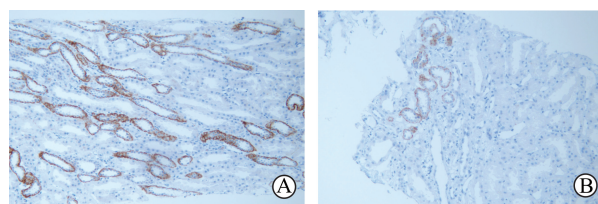


图 1 患者肾脏组织中 AICDA 免疫组织化学染色结果

A: SLE 组 (IV 型 LN); B: 对照组 (II 期原发性膜性肾病). AICDA: 活化诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶; SLE: 系统性红斑狼疮; LN: 狼疮肾炎. Original magnification:  $\times 200$

表 2 SLE 患者系统损害与肾脏组织中 AICDA 表达的关系

变量	免疫组织化学评分	$t$ 值	$P$ 值
口腔溃疡		29.199	$< 0.01$
有 $n=50$	$7.02 \pm 2.14$		
无 $n=23$	$4.17 \pm 1.97$		
间质性肺炎		35.318	$< 0.01$
有 $n=29$	$7.86 \pm 2.39$		
无 $n=44$	$4.98 \pm 1.76$		
神经系统损害		48.422	$< 0.01$
有 $n=12$	$9.83 \pm 1.34$		
无 $n=61$	$5.39 \pm 1.92$		
关节炎		48.075	$< 0.01$
有 $n=59$	$6.88 \pm 2.04$		
无 $n=14$	$2.93 \pm 1.21$		
血液系统损害		95.220	$< 0.01$
有 $n=46$	$7.51 \pm 1.81$		
无 $n=27$	$3.70 \pm 1.23$		
浆膜炎		11.047	$< 0.01$
有 $n=27$	$7.29 \pm 2.33$		
无 $n=46$	$5.34 \pm 2.29$		

SLE: 系统性红斑狼疮; AICDA: 活化诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶

2.5 SLEDAI 与 AICDA 表达的关系 73 例 SLE 患者中 SLEDAI  $\geq 15$  分者 23 例, 10~14 分者 36 例,  $\leq 9$  分者 14 例。SLEDAI  $\geq 15$  分、10~14 分、 $\leq 9$  分 SLE 患者肾组织中 AICDA 的表达



水平依次为  $9.12 \pm 1.88$ 、 $6.21 \pm 1.05$ 、 $3.37 \pm 0.51$ ；SLEDAI 越高，AICDA 表达越强，组间差异有统计学意义 ( $F=43.44$ ,  $P<0.01$ )。

2.6 治疗转归与 AICDA 表达的关系 经诱导期治疗后，完全缓解 52 例、未完全缓解 21 例。完全缓解患者肾组织中 AICDA 的表达 ( $5.84 \pm 2.39$ ) 低于未完全缓解患者 ( $6.80 \pm 2.56$ )，但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

SLE 是一种系统性自身免疫性疾病，其主要特征为 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的活性失调，随后引起循环 B 淋巴细胞的多克隆活化，进而产生大量自身抗体<sup>[1]</sup>。免疫系统通过有效的机制以有限数量的免疫球蛋白防御大量病原体，为产生不同种类的抗体，B 淋巴细胞经历了一系列基因改变。当 B 淋巴细胞遇到与之相应的抗原时，活化的 B 淋巴细胞会在免疫球蛋白基因组中启动第 2 次多样化进程，包括 CSR 和 SHM。虽然 CSR 和 SHM 的发生机制不同，但它们都由 AICDA 介导<sup>[2-3]</sup>。

正常生理情况下 AICDA 的转录仅限于活化生发中心的 B 淋巴细胞，当机体受到炎症因子刺激或病原体感染时，可诱导宿主细胞中的 AICDA 异位表达或过度表达，引起基因突变，进而导致肿瘤发生和转移<sup>[8-9]</sup>。此外，一些病毒可在 AICDA 的作用下发生超过体内抗体亲和力增强速度的高突变，继而直接导致获得性免疫系统的“超载”。同时，AICDA 诱导的变异将对自身免疫反应产生负调控，造成免疫功能的紊乱或瘫痪<sup>[10]</sup>。

缺乏 AICDA 个体的 CSR 和 SHM 过程均会受到不同程度的影响，产生免疫缺陷临床综合征的表现。Chen 等<sup>[11]</sup>研究了 AICDA 与鼠类狼疮之间的关系，发现相比 AICDA 感受态小鼠，AICDA 缺陷小鼠产生显著高水平的免疫球蛋白 M 自身反应性抗体，且易患严重的肾小球肾炎和脾肿大，证明 AICDA 缺乏促进了系统性自身免疫现象，AICDA 在鼠类狼疮的系统性自身免疫现象中起重要的负调控作用。Quartier 等<sup>[12]</sup>研究结果显示，AICDA 缺陷患者不仅容易发生感染，而且易患淋巴样组织增生、自身免疫性疾病和炎症反应性疾病，他们在研究中发现 21% 的 AICDA 缺陷患者出现自身免疫性疾病，包括类风湿性关节

炎、自身免疫性肝病和克罗恩病。Guerrier 等<sup>[13]</sup>的研究发现在 4 例原发性干燥综合征患者的唾液腺 B 淋巴细胞中可检测到与扁桃腺 B 淋巴细胞生发中心相似的 AICDA mRNA 表达，为原发性干燥综合征的治疗提供了新思路。Kuraoka 等<sup>[14]</sup>发现骨髓幼稚 B 淋巴细胞中低水平的 AICDA 能抑制自身反应性抗体，该研究结果显示 AICDA 缺乏小鼠血清中的自身抗体水平显著升高，且初始 B 淋巴细胞中自身反应性的净化容量降低。因此，试图以限定 AICDA 功能来治疗免疫性疾病的策略应当谨慎。研究显示与 AICD<sup>+/+</sup> MRL/lpr 狼疮小鼠和 AICD<sup>+/-</sup> MRL/lpr 狼疮小鼠相比，AICD<sup>-/-</sup> MRL/lpr 狼疮小鼠的生存率增加、LN 发生率降低，且炎症细胞浸润等病变程度减轻<sup>[15]</sup>。提取 AICD<sup>-/-</sup> MRL/lpr 小鼠的血清注射到无症状 MRL/lpr 小鼠体内，结果发现 MRL/lpr 小鼠的蛋白尿和免疫复合物沉积水平平均减少<sup>[16]</sup>，提示 AICD<sup>-/-</sup> MRL/lpr 小鼠血清中可能存在某种保护因子阻止 LN 的发生。目前，有关 AICDA 与 SLE 关系的研究主要集中在动物实验，未见以人为对象的研究报道。

本研究发现 SLE 和原发性膜性肾病患者肾组织中均存在 AICDA 的异常表达，且 SLE 患者肾组织中 AICDA 的表达水平高于原发性膜性肾病患者，提示 AICDA 的表达与 SLE 的发病有关。SLEDAI 越高，AICDA 表达越强，提示 AICDA 的表达与 SLE 疾病活动度有关。本研究中完全缓解 SLE 患者肾组织中 AICDA 的表达较未缓解患者低，但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，因此不能确定 AICDA 的表达与 SLE 预后有关，可能与本研究随访时间较短有关。此外，本研究发现出现血液系统损害 SLE 患者肾组织中 AICDA 的表达水平高于未出现者，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。目前针对 AICDA 的研究主要集中在淋巴瘤方面，在各种人淋巴瘤和白血病患者中常见 AICDA 高表达<sup>[17]</sup>。AICDA 高表达可诱导 *C-Myc IgH* 基因双链断裂，同时减弱细胞的检查和修复机制（如抑制 TP53 通路的形成），从而增加染色体异位频率，诱导霍奇金淋巴瘤的发生<sup>[17]</sup>，但其是否也通过该机制影响 SLE 患者的血液系统还需进一步研究。此外，有口腔溃疡、间质性肺炎、神经系统损害、关节炎和浆膜炎的 SLE 患者肾组织中 AICDA 的表达

水平也分别高于无上述系统损害者, 但机制未明, 推断可能与 AICDA 通过某种机制影响自身免疫抗体沉积有关。

综上所述, 本研究提示 AICDA 与 SLE 的发生和发展有关。但因本研究属回顾性研究, 未能对患者初发病时的血清学标志物进行检测, 尚不能明确 AICDA 参与 SLE 发病的确切机制, 其确切机制有待进一步研究。

### [参 考 文 献]

- [1] HEINLEN L D, MCCLAIN M T, MERRILL J, AKBARALI Y W, EDGERTON C C, HARLEY I B, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 56: 2344-2351.
- [2] METHOT S P, DI NOIA J M. Molecular mechanisms of somatic hypermutation and class switch recombination[J]. *Adv Immunol*, 2017, 133: 37-87.
- [3] WEDEKIND J E, DANCE G S, SOWDEN M P, SMITH H C. Messenger RNA editing in mammals: new members of the APOBEC family seeking roles in the family business[J]. *Trends Genet*, 2003, 19: 207-216.
- [4] FRANCHINI D M, PETERSENMAHRT S K. AID and APOBEC deaminases: balancing DNA damage in epigenetics and immunity[J]. *Epigenomics*, 2014, 6: 427-443.
- [5] PETRI M. SLICC Revision of the ACR Classification Criteria for SLE[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 895.
- [6] WEENING J J, D'AGATI V D, SCHWARTZ M M, SESHAN S V, ALPERS C E, GERALD B, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. *Kidney Int*, 2004, 65: 521-530.
- [7] DORUDI S, SHEFFIELD J P, POULSOM R, NORTHOVER J M, HART I R. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and *in situ* hybridization study[J]. *Am J Pathol*, 1993, 142: 981-986.
- [8] ZHANG H, YANG B, POMERANTZ R J, ZHANG C, ARUNACHALAM S C, GAO L. The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA[J]. *Nature*, 2003, 424: 94-98.
- [9] HARDIANTI M S, TATSUMI E, SYAMPURNAWATI M, FURUTA K, SUZUKI A, SAIGO K, et al. Presence of somatic hypermutation and activation-induced cytidine deaminase in acute lymphoblastic leukemia L2 with t(14;18)(q32;q21)[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 74: 11-19.
- [10] HAO F, TIAN M, FENG Y, QUAN C, CHEN Y, CHEN S, et al. Abrogation of lupus nephritis in somatic hypermutation-deficient MRL/lpr mice[J]. *J Immunol*, 2018, 200: 3905-3912.
- [11] CHEN L, GUO L, TIAN J, ZHENG B, HAN S. Deficiency in activation-induced cytidine deaminase promotes systemic autoimmunity in lpr mice on a C57BL/6 background[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 159: 169-175.
- [12] QUARTIER P, BUSTAMANTE J, SANAL O, PLEBANI A, DEBRÉ M, DEVILLE A, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to activation-induced cytidine deaminase deficiency[J]. *Clin Immunol*, 2004, 110: 22-29.
- [13] GUERRIER T, LE POTTIER L, DEVAUCHELLE V, PERS J O, JAMIN C, YOUINOUE P. Role of Toll-like receptors in primary Sjögren's syndrome with a special emphasis on B-cell maturation within exocrine tissues[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39: 69-76.
- [14] KURAOKA M, HOLL T M, LIAO D, WOMBLE M, CAIN D W, REYNOLDS A E, et al. Activation-induced cytidine deaminase mediates central tolerance in B cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 11560-11565.
- [15] JIANG C, FOLEY J, CLAYTON N, KISSLING G, JOKINEN M, HERBERT R, et al. Abrogation of lupus nephritis in activation-induced deaminase-deficient MRL/lpr mice[J]. *J Immunol*, 2007, 178: 7422-7431.
- [16] JIANG C, ZHAO M L, SCEARCE R M, DIAZ M. Activation-induced deaminase-deficient MRL/lpr mice secrete high levels of protective antibodies against lupus nephritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 63: 1086-1096.
- [17] CHIARLE R, ZHANG Y, FROCK R L, LEWIS S M, MOLINIE B, HO Y J, et al. Genome-wide translocation sequencing reveals mechanisms of chromosome breaks and rearrangements in B cells[J]. *Cell*, 2011, 147: 107-119.

[本文编辑] 曾奇峰