常见自身免疫性疾病治疗进展专题

·综 述·

干燥综合征治疗药物研究进展

刘　薇[1#]，曹宇婷[2#]，赵　璐[1]，刘　佳[1]，刘　欢[1*]
（1. 上海市光华中西医结合医院关节内科，上海 200052；2. 上海中医药大学光华临床医学院，上海 201203）

摘要：干燥综合征（Sjögren's sydrome，SS）是一种累及全身外分泌腺的自身免疫性疾病，其特征为淋巴细胞浸润唾液腺、泪腺等外分泌腺体，致腺体分泌不足，临床表现主要为口干、眼干，还可侵犯呼吸系统、消化系统等，影响患者生存质量，甚至威胁生命。SS 发病机制尚未明确，目前治疗仅以对症处理为主。现综述近年来相关治疗药物，旨在为临床提供一定参考。

关键词：干燥综合征；自身免疫性疾病；药物治疗
中图分类号：R593.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）11-1133-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.001

Research progress in drugs for treatment of Sjögren's syndrome

LIU Wei[1#], CAO Yuting[2#], ZHAO Lu[1], LIU Jia[1], LIU Huan[1*]
(*1. Department of Arthropathy, Shanghai GuangHua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China; 2. GuangHua Clinical College of Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Sjögren's syndrome（SS）is an autoimmune disease involving exocrine glands of the whole body. It is characterized by the infiltration of lymphocytes into exocrine glands such as salivary glands and lacrimal glands, resulting in insufficient secretion of the glands. The clinical manifestations are mainly dry mouth and dry eyes, and can also invade the respiratory system and digestive system, thus affecting the quality of life of patients and even life-threatening. The pathogenesis of SS is not yet clear. At present, symptomatic treatment is the main treatment. This article reviewed related drugs in recent years, aiming to provide some reference for clinical practice.

Key words: Sjögren's syndrome; autoimmune disease; drug therapy

干燥综合征（Sjögren's sydrome，SS）是一种慢性炎症性自身免疫性疾病，患者腺体分泌逐渐减少或缺失，并且伴黏膜干燥，临床表现为干眼症（xerophthalmia）、口干、疲劳、肌痛（myalgia）及关节痛等，皮肤、血管、肾、肺及神经均会受累[1]。当 SS 单独出现时，被称为原发性 SS（primary Sjögren's syndrome，pSS）；当与其他风湿性疾病合并出现时，被称为继发性 SS。pSS 在全球总人口中合并患病率为 60.82/10 万，男女比例为 1 ∶ 10.72，女性患者多于男性[2]。SS 发病机制目前尚不清楚，有学者提出可能机制为唾液腺病毒感染导致局部细胞死亡和组织自身抗原释放，激活自身反应性 T 细胞、B 细胞，最终导致腺体淋巴细胞浸润，引发 SS[3]。

目前，SS 的治疗主要集中于缓解症状、改善患者生活质量及预防并发症方面，主要为经验性治疗和对症治疗。人工泪液、润滑剂和唾液替代品常被用于减轻 SS 干燥症状，非甾体抗炎药常被用于 SS 其他一般症状的治疗。羟氯喹（hydroxychloroquine）、

收稿日期：2023-08-22
作者简介：刘薇，主治医师，研究方向：关节内科疾病诊治。
曹宇婷，硕士研究生，研究方向：关节内科疾病诊治。
通信作者：刘欢，副主任医师，研究方向：关节内科疾病诊治。
基金项目：上海市2021年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目（21Y11922000）

甲氨蝶呤（methotrexate）可用于关节痛、轻中度关节炎（arthritis）及皮肤受累的治疗[4]。除传统合成改善病情抗风湿药物（conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs，csDMARDs）外，生物制剂、中医药亦在SS的治疗中展现出一定优势。

1 csDMARDs

与治疗其他系统性自身免疫性疾病类似，应用csDMARDs治疗SS基于经验，而非循证医学。虽然未有csDMARDs获批pSS这一适应证，但其中部分具有治疗此种复杂异质性疾病的特定表现[5]。

1.1 羟氯喹

羟氯喹是一种最常被用于治疗pSS的免疫调节药物，其干扰Toll样受体信号传导并抑制Ⅰ型干扰素（interferon，IFN）通路[6]。羟氯喹一般用于治疗存在疲劳、关节痛及肌痛等症状但无严重全身表现的pSS患者。

1.2 艾拉莫德（iguratimod）

艾拉莫德是一种小分子化合物，用于治疗多种风湿性疾病[7]。艾拉莫德可通过减少免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）和各种炎症细胞因子产生，包括白介素（interleukin，IL）-1、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子，抑制B细胞的功能[8]。研究表明，艾拉莫德联合治疗可显著改善pSS患者临床症状，且安全性较佳，胃肠道不适症状是艾拉莫德组最常见的不良反应，但无严重不良反应报道[9]。

2 生物制剂

2.1 靶向B细胞

研究显示，B细胞在pSS患者外分泌腺中的异位生发中心样结构、全身性腺外表现的发病机制中起主要作用[10—12]。自身反应性B细胞和浆细胞通过产生各种自身抗体，促进pSS进展[13—14]。B细胞抑制方法多样，包括靶向细胞因子（如抗IL-6受体抗体）、直接靶向B细胞［如抗白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）］20抗体、抗B细胞活化因子（B cell activating factor，BAFF）或抗BAFF受体（B cell activating factor receptor，BAFFR）抗体］、抑制共刺激（如抗CD40抗体）及靶向小分子（如激酶）。

2.1.1 抗CD20抗体

利妥昔单抗（rituximab）为pSS最常用的B细胞疗法之一，是一种嵌合单克隆抗体，靶向作用大多数B细胞表达的CD20分子。研究显示，在pSS患者中，利妥昔单抗组较安慰剂组疲劳情况显著减少[15]。利妥昔单抗可作为SS、周围神经病（peripheral neuropathy）、严重血小板减少（thrombocytopenia）、严重中枢神经系统疾病、严重腮腺肿胀（parotid swelling）及冷球蛋白性血管炎（cryoglobulinemic vasculitis）患者的一线治疗药物[16]。研究显示，利妥昔单抗组pSS患者腺外表现显著减少，肌肉、骨骼特征改善，24周时血管炎改善[17]。

2.1.2 抗BAFFR抗体

伊纳鲁单抗（inalumab）抑制BAFF信号传导的作用在pSS患者中得到验证。研究显示，伊纳鲁单抗可减少pSS患者血清Ig轻链，表明其有一定疗效且不引发严重不良反应[18]。另有研究表明，伊纳鲁单抗对全唾液流率有改善趋势[19]。

2.2 抑制共刺激

免疫反应通过共刺激和共抑制信号来调节，为激活T细胞需共刺激信号。pSS中主要共刺激通路包括CD28-CD80/86、可诱导共刺激分子（inducible co-stimulator，ICOS）-ICOS配体（inducible co-stimulator ligand，ICOSL）、CD40配体-CD40和淋巴细胞功能相关抗原（lymphocyte functionassociated antigen，LFA）-1-细胞间粘附分子（intercellular adhesion molecule，ICAM）。

2.2.1 抑制CD40配体-CD40相互作用

CD40-CD40配体相互作用对B细胞发育和抗体产生十分重要[20]。pSS患者较健康个体的$CD4^+$ T细胞的CD40配体表达增加，提示CD40-CD40配体相互作用可能是pSS中1个可行靶点[21]。一项关于抗CD40抗体异卡利单抗（isocalizumab）治疗pSS的研究显示，与安慰剂组相比，异卡利单抗组SS疾病活动指数显著降低，尚待进一步的Ⅲ期研究验证[22]。

2.2.2 抑制 CD28-CD80/86 相互作用

CD28 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原（cytotoxic T lymphocyte antigen，CTLA）-4 都可结合相同配体 CD80 和 CD86。CD28 提供刺激信号，而 CTLA-4 提供抑制信号。阿巴西普（abatacept）是一种可溶性融合蛋白，由 CTLA-4 胞外结构域和人 IgG1 的 Fc 部的 1 个片段组成。阿巴西普与 CD80/CD86 较 CD28 结合更强，可防止 T 细胞激活[23—24]。研究显示，pSS 患者接受阿巴西普治疗后，腺体炎症减轻，唾液产生增加[25]。阿巴西普亦可显著降低 pSS 患者 SS 疾病活动指数，改善疲劳和生活质量[26—27]。

2.2.3 抑制 ICOS-ICOSL 相互作用

滤泡辅助性 T 细胞（follicular helper T cell，Tfh）是生发中心样结构持续存在的主要因素，其维持 B 细胞并促进高亲和力抗体产生，通过抑制 ICOS-ICOSL 轴或 IL-21 信号通路以阻断 Tfh 通路[28]。一种抗 ICOSL 抗体（MEDI5872）已在Ⅱ期研究中被评估，虽然所纳入 pSS 患者的部分生物学指标如 IgA、IgG 及 IgM 类风湿因子滴度有改善，但从基线期到第 12 周 SS 疾病活动指数变化未达预期结果[29]。

2.3 靶向激酶

2.3.1 酪氨酸激酶（bruton tyrosine kinase，BTK）抑制剂

BTK 参与 B 细胞的细胞内信号转导，特别是在 B 细胞受体被激活后[30]，亦参与自身免疫性疾病发生发展。研究表明，体外抑制 BTK 和磷脂酰肌醇 -3- 羟激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）可减少 pSS 患者的唾液腺上皮细胞诱导的 B 细胞过度活化[31]。

2.3.2 PI3K 抑制剂

Seletalisib（UCB5857）是一种 PI3Kδ 抑制剂。研究显示，接受 seletalisib 治疗的患者较安慰剂组 SS 疾病活动指数和活动程度评分改善均更佳，但因 seletalisib 组不良反应发生率升高，故不支持 seletalisib 在 pSS 中应用，但不排除其他选择性更强的 PI3Kδ 抑制剂的发展可能[32]。

3 其他疗法

3.1 淋巴细胞毒素

巴米那西普（bamianasip）是一种淋巴毒素 β 受体 IgG 融合蛋白。研究显示，与安慰剂组相比，巴米西普组 pSS 患者血清 B 淋巴细胞趋化因子 13 水平显著降低，但第 24 周时受刺激的全唾液流率改善情况并未达到预期，此外，SS 疾病活动指数并未显著改善[33]。

3.2 褪黑素

SS 患者唾液腺、泪腺组织中浸润的 T 细胞大部分是 $CD4^+$ T 细胞，特别在疾病早期，与腺功能障碍和唾液分泌减少有关[11]。褪黑素能抑制辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17 分化，促进调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）分化[34]。在体外试验中，pSS 患者血清和唾液中褪黑素水平低于健康对照组，与 SS 疾病活动度指数呈负相关，褪黑素可能抑制 pSS 中外周血 Th17 和双阴性 T 细胞致病反应[35]。研究显示，褪黑素可减轻 pSS 小鼠疾病发展，减少浸润淋巴细胞数量，改善唾液腺功能，减少炎症因子及自身抗体产生[34]。

3.3 RNase Fc 融合蛋白（RNase-Fc fusion protein，RSLV）-132

IFN 是 pSS 主要的免疫学特征之一。研究显示，约 2/3 的 pSS 患者表现出高水平 IFN 活性，这与高丙种球蛋白血症（hypergammaglobulinemia）、自身抗体阳性和高浸润灶评分有关[36]。RSLV-132 是一种 RNase Fc 融合蛋白，由一个具有催化活性的人 RNase 部分融合至工程化的人 IgG1 Fc 结构域氨基端组成[37]，该药物被设计维持于循环中，不会进入携带 Fc 受体的细胞，可减少 RNA 免疫复合物和随后的 IFN 信号传导。研究显示，与安慰剂组患者相比，RSLV-132 组患者疲劳程度显著改善[38]。

3.4 毒蕈碱受体激动剂

毒蕈碱 3 型受体（muscarinic type 3 receptor，M3R）在唾液腺和泪腺中发挥其外分泌功能[39—40]。有学者在 SS 患者中检测到针对 M3R 的循环自身抗

体，其与唾液腺腺泡细胞上的 M3R 结合，阻断神经递质作用，导致分泌功能受损[41—43]。该抗体还通过增加 pSS 患者中循环 M3R 特异性 Th17 细胞，促进炎症细胞因子 IL-17 产生，加剧炎症反应[44]。匹鲁卡品（pilocarpine）和西维米林（cevimeline）均属于毒蕈碱激动剂，其可刺激唾液腺中的 M1、M3 受体，通过激活 M3R 促进分泌功能，抑制炎症细胞因子释放及凋亡；持续给予匹鲁卡品能有效诱导 M3R 表达[45]。研究显示，与接受人工唾液治疗的患者相比，接受匹鲁品卡的 SS 患者唾液流量、泪流量和主观整体评估均有更佳改善[46]。

4 中医中药

中医将 SS 归于“燥痹”范畴，认为燥为阳邪，留滞体内易化热生火，瘀滞成毒，耗气伤津[47]。历代医家多遵从“诸涩枯涸，干劲皴揭，皆属于燥”，并以“燥者润之”“燥者濡之”为原则，采用生津润燥类中药予以治疗[48]。既往运用以黄芪、太子参、北沙参为主的酸甘生津方治疗气阴两虚型 SS，可明显缓解口干、眼干症状[49]。究其病机，皆因邪气痹阻经络日久，津血运行不畅，布散失常，内生瘀血[50]，故活血祛瘀应贯穿于全疗程。有医家将 SS 分为 3 型：肝肾阴虚型予以杞菊地黄汤；肺胃阴虚型予以沙参麦门冬汤合益胃汤；阴虚夹痹型则养阴润燥、通络蠲痹，且强调不能单纯滋阴生津，活血化瘀亦十分重要[51]。

研究显示，酸甘生津方除可改善 SS 临床症状外，还能降低患者血清 IgA、IgG、IgM 及 $CD8^+$ T 细胞水平，提高 $CD4^+$ T 细胞及 $CD4^+/CD8^+$ 比值[52]。另外，酸甘生津方及其拆方（解毒通络生津方）均能降低 B 淋巴细胞刺激因子水平，从而抑制 B 细胞增殖活化，缓解颌下腺病理状态[53]。撤热存津颗粒可降低 IL-6、IL-17A、Th17 水平，上调 Treg 水平，调节免疫平衡状态，从而改善 SS 患者临床症状；针灸结合燥痹方治疗 pSS 可有效缓解口干、眼干等临床症状，提高泪液分泌量、唾液流率，疗效显著[54]。

5 结语

目前，SS 的治疗主要集中于缓解症状、改善生活质量及预防并发症方面，人工泪液、润滑剂和唾液替代品常被用于减轻 SS 干燥症状，非甾体抗炎药常被用于 SS 其他一般症状的治疗。除 csDMARDs 外，生物制剂、淋巴细胞毒素、褪黑素、RSLV-132、毒蕈碱受体激动剂及中医药均在 SS 治疗中展现出一定优势，值得进一步应用及研究。

参考文献：

[1] Oliveira FR, Valim V, Pasoto SG, *et al*. 2021 recommendations of the Brazilian society of rheumatology for the gynecological and obstetric care of patients with Sjögren's syndrome[J]. Adv Rheumatol, 2021, 61(1): 54.

[2] 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.

[3] Zeng L, He Q, Yang K, *et al*. A systematic review and meta-analysis of 19 randomized controlled trials of iguratimod combined with other therapies for Sjögren's syndrome[J]. Front Immunol, 2022, 13: 924730.

[4] Van Beers JJBC, Damoiseaux JGMC. Immune monitoring upon treatment with biologics in Sjögren's syndrome: the what, where, when, and how[J]. Biomolecules, 2021, 11(1): 116.

[5] Seror R, Nocturne G, Mariette X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(8): 475-486.

[6] Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-α and tumor necrosis factor-α production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(3): R155.

[7] Jiang H, Gao H, Wang Q, *et al*. Molecular mechanisms and clinical application of iguratimod: a review[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109704.

[8] Xu Y, Zhu Q, Song J, *et al*. Regulatory effect of iguratimod on the balance of Th subsets and inhibition of inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 356040.

[9] Pu J, Wang X, Riaz F, *et al*. Effectiveness and safety of iguratimod in treating primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 621208.

[10] Nikbin B, Bonab MM, Talebian F, *et al*. Role of B cells in the

pathogenesis of multiple sclerosis: mechanisms of action[J]. Multiple Sclerosis, 2016, 2016: 23-39.

[11] Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(9): 529-537.

[12] Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, *et al*. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2003, 48(11): 3187-3201.

[13] Theander E, Jonsson R, Sjöström B, *et al*. Prediction of Sjögren's syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(9): 2427-2436.

[14] Shen L, Gao C, Suresh L, *et al*. Central role for marginal zone B cells in an animal model of Sjögren's syndrome[J]. Clin Immunol, 2016, 168: 30-36.

[15] Dass S, Bowman SJ, Vital EM, *et al*. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(11): 1541-1544.

[16] Marinho A, Delgado AJ, Fortuna J, *et al*. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence-and practice-based guidance[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1117699.

[17] Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, *et al*. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2010, 62(4): 960-968.

[18] Castigli E, Wilson SA, Scott S, *et al*. TACI and BAFF-R mediate isotype switching in B cells[J]. J Exp Med, 2005, 201(1): 35-39.

[19] Bowman SJ, Fox R, Dörner T, *et al*. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab(VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial[J]. Lancet, 2022, 399(10320): 161-171.

[20] Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, *et al*. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system[J]. Immunol Rev, 2009, 229(1): 152-172.

[21] Belkhir R, Gestermann N, Koutero M, *et al*. Upregulation of membrane-bound CD40L on $CD4^+$ T cells in women with primary Sjögren's syndrome[J]. Scand J Immunol, 2014, 79(1): 37-42.

[22] Benjamin A, Fisher MASM. Assessment of the anti-CD40 antibody iscalimab in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study[J]. Lancet, 2020, 2(3): e142-e152.

[23] Esensten JH, Helou YA, Chopra G, *et al*. CD28 costimulation: from mechanism to therapy[J]. Immunity, 2016, 44(5): 973-988.

[24] Pontarini E, Verstappen GM, Grigoriadou S, *et al*. Blocking T cell co-stimulation in primary Sjögren's syndrome: rationale, clinical efficacy and modulation of peripheral and salivary gland biomarkers[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 126(4): 222-227.

[25] Adler S, Körner M, Förger F, *et al*. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2013, 65(11): 1862-1868.

[26] Machado AC, Dos Santos LC, Fidelix T, *et al*. Effectiveness and safety of abatacept for the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(1): 243-248.

[27] Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW, *et al*. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase Ⅲ, randomised, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(3): 339-348.

[28] Verstappen GM, Kroese FGM, Bootsma H. T cells in primary Sjögren's syndrome: targets for early intervention[J]. Rheumatology(Oxford), 2021, 60(7): 3088-3098.

[29] Mariette X, Bombardieri M, Alevizos I, *et al*. A phase 2a study of MEDI5872(AMG557), a fully human anti-ICOS ligand monoclonal antibody in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(Suppl 10): 2417.

[30] Petro JB, Rahman SM, Ballard DW, *et al*. Bruton's tyrosine kinase is required for activation of I κ B kinase and nuclear factor κB in response to B cell receptor engagement[J]. J Exp Med, 2000, 191(10): 1745-1754.

[31] Rivière E, Pascaud J, Tchitchek N, *et al*. Salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome induce B-lymphocyte survival and activation[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(11): 1468-1477.

[32] Juarez M, Diaz N, Johnston GI, *et al*. A phase 2 randomized,

double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of oral seletalisib in primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology, 2021, 60(3): 1364-1375.

[33] St Clair EW, Baer AN, Wei C, *et al*. Clinical efficacy and safety of baminercept, a lymphotoxin β receptor fusion protein, in primary Sjögren's syndrome: results from a phase Ⅱ randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(9): 1470-1480.

[34] Liu Y, Weng X, Wei M, *et al*. Melatonin regulates the immune response and improves Sjögren's syndrome-like symptoms in NOD/Ltj mice[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 201: 115073.

[35] Liu Y, Chen X Q, Wang F, *et al*. Melatonin relieves Th17/CD4-CD8-T cells inflammatory responses via nuclear-receptor dependent manner in peripheral blood of primary Sjögren's syndrome[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 109: 108778.

[36] Hall JC, Baer AN, Shah AA, *et al*. Molecular subsetting of interferon pathways in Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(9): 2437-2446.

[37] Doedens JR, Jones WD, Hill K, *et al*. Blood-borne RNA correlates with disease activity and IFN-stimulated gene expression in systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol, 2016, 197(7): 2854-2863.

[38] Posada J, Valadkhan S, Burge D, *et al*. Improvement of severe fatigue following nuclease therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomized clinical trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(1): 143-150.

[39] Scarpero HM, Dmochowski RR. Muscarinic receptors: what we know[J]. Curr Urol Rep, 2003, 4(6): 421-428.

[40] Tsuboi H, Nakamura Y, Iizuka M, *et al*. Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(2): 264-271.

[41] Deák M, Szvetnik A, Balog A, *et al*. Neuroimmune interactions in Sjögren's syndrome: relationship of exocrine gland dysfunction with autoantibodies to muscarinic acetylcholine receptor-3 and mental health status parameters[J]. Neuroimmunomodulation, 2013, 20(2): 79-86.

[42] Kovács L, Fehér E, Bodnár I, *et al*. Demonstration of autoantibody binding to muscarinic acetylcholine receptors in the salivary gland in primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Immunol, 2008, 128(2): 269-276.

[43] Gao J, Cha S, Jonsson R, *et al*. Detection of anti-type 3 muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in the sera of Sjögren's syndrome patients by use of a transfected cell line assay[J]. Arthritis Rheumatol, 2004, 50(8): 2615-2621.

[44] Nguyen KH, Brayer J, Cha S, *et al*. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice[J]. Arthritis Rheumatol, 2000, 43(10): 2297-2306.

[45] Minagi HO, Ikai K, Araie T, *et al*. Benefits of long-term pilocarpine due to increased muscarinic acetylcholine receptor 3 in salivary glands[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2): 1098-1102.

[46] Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, Vera Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial[J]. Br J Dermatol, 2018, 179(5): 1056-1061.

[47] 杨丹丹, 张杰. 从病因和证候表现探讨干燥综合征和中医肝的关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(6): 97-99.

[48] 韦尼, 陈自佳. 辛润法治疗干燥综合征经验介绍[J]. 环球中医药, 2021, 14(11): 2056-2059.

[49] 周珺, 陈湘君, 茅建春, 等. 酸甘生津方治疗原发性干燥综合征的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(5): 682-684.

[50] 孙晓泽, 焦东方, 刘爱华. 中西医结合治疗干燥综合征思路探讨[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2956-2959.

[51] 董振华. 活血化瘀法在干燥综合征中的应用[J]. 北京中医, 2001, 3: 9-11.

[52] 顾军花, 杨娅男, 张瑾, 等. 酸甘生津方及其拆方对干燥综合征模型小鼠颌下腺BAFF的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(5): 384-387.

[53] 王丹, 薛鸾, 陆秋菊. 解毒通络生津法对干燥综合征大鼠免疫功能影响的初步研究[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(11): 837-839.

[54] 胡兰平, 陈有文. 针灸结合中药治疗原发性干燥综合征的临床效果观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(5): 73-75.

（编辑：虞 瑛）