·综 述·

干燥综合征治疗药物研究进展

孙丽丽，张艳艳，潘绵立，沈龙海*
（上海医药工业研究院有限公司，上海医药工业研究院创新药物与制药工艺国家重点实验室，
上海市生物物质成药性评价和专业技术服务平台，上海 200437）

摘要：干燥综合征（Sjögren syndrome，SS）是一种以外分泌腺上皮破坏、黏膜表面严重干燥为特征的慢性自身免疫性疾病，病因复杂。因 SS 表现广泛，与其他自身免疫性疾病的体征及症状重叠，故其准确诊断难度较大。目前，临床主要采用替代和对症治疗延缓病情，改善症状，但效果常不理想，且尚无根治方法。近年来，随着各种靶向药物的不断研发，出现了一些新的治疗方法及手段。现就近年来 SS 治疗药物作一综述，以期为临床用药提供一定参考。

关键词：干燥综合征；自身免疫性疾病；靶向药物
中图分类号：R772 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）07-0932-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.021

Progress on the study of therapeutic drugs for Sjögren syndrome

SUN Lili, ZHANG Yanyan, PAN Mianli, SHEN Longhai*
(*Shanghai Pharmaceutical Industry Research Institute Co., Ltd, State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process-Shanghai Professional and Technical Service Center for Biological Material Drug Gability Evaluation, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai Biomaterial Drug Evaluation and Professional Technical Service Platform, Shanghai 200437, China*)

Abstract: Sjögren syndrome（SS）is a chronic autoimmune disease characterized by destruction of exocrine glandular epithelium and severe drying of mucosal surface, with complex etiology. It is difficult to diagnose SS accurately because of its extensive manifestations and overlapping of signs and symptoms with other autoimmune diseases. At present, substitution and symptomatic treatment are mainly used in clinic to delay the disease and improve symptoms, but the effect is often not ideal, and there is no radical cure. In recent years, with the continuous development of various targeted drugs, some new theatments and means have emerged in the clinical treatment of SS. This article reviewed the therapeutic drugs of SS in recent years in order to provide reference for clinical medication.

Key words: Sjögren syndrome; autoimmune disease; targeted drug

干燥综合征（Sjögren syndrome，SS）是一种进展缓慢的系统性自身免疫性疾病，全球患病率为 0.1% ～ 4.8%。SS 与年龄、性别有一定相关性，患病率随年龄增长而上升，男女患病比为 1 ： 9，中年女性尤其高发。SS 发病机制涉及遗传（组织相容性抗原、家族史）、病毒（EB 病毒、人类疱疹病毒 6 型、巨细胞病毒、逆转录病毒等）和性激素（雌激素）等多种因素，其具体发病机制尚未完全明确[1]。

SS 临床表现除口干、眼干外，还伴其他外分泌腺及器官（肺脏、肾脏及胃肠道等）多系统损害，且大多数患者存在血液学异常，包括高丙种球蛋白血症（hypergammaglobulinemia）、单克隆丙种球蛋白病（monoclonal gammopathy of undermined significance，MGUS）、低补体血症（hypocompletemia）和血细胞减少（hemocytopenia）[2]。SS 分为原发

收稿日期：2021-07-14
作者简介：孙丽丽，硕士研究生，研究方向：免疫药理学。
通信作者：沈龙海，研究员，研究方向：免疫药理学。

性和继发性两类，SS 单独出现时被定义为原发性 SS（primary Sjögren syndrome，pSS），伴系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）及系统性硬化症（systemic sclerosis，SSc）等其他疾病时被定义为继发性 SS（secondary Sjögren syndrome，sSS）[3]。因 SS 临床表现广泛，与其他自身免疫性疾病的体征和症状存在重叠，其精准诊断面临着巨大的挑战。目前，SS 尚无完全统一的疗法，临床治疗主要为对症治疗和替代治疗，以缓解患者症状，防止或延缓病情发展，提高生活质量[4]。

1 SS 治疗方案建议

2019 年 10 月，欧洲抗风湿病联盟（European League Against Rheumatism，EULAR）发布了第一部 SS 患者局部和全身药物治疗建议，共提出了 3 条总体原则和 12 条具体遵循建议。3 条总体原则为：① SS 患者的管理应采用多学科方法，且在专业的医疗机构或与之有密切合作的专业中心进行。② SS 的一线治疗方法为局部治疗，缓解症状。③对于活动性的全身性疾病可考虑采用全身性治疗。12 条具体遵循建议可概括为：对口腔 SS 患者唾液腺功能进行基线评估，轻度功能障碍者选择非药物刺激［味觉受体激动剂和（或）机械刺激剂］、中度功能障碍者选择药物刺激［毒蕈碱受体激动剂（muscarinic receptor agonist）］、重度功能障碍者选择唾液替代物制剂；眼干燥症（ophthalmoxerosis）患者首选人工泪液（artificial tear）和眼用凝胶剂或软膏剂治疗，难治性 / 重症眼干燥症可局部应用包含免疫抑制药物的滴剂［环孢素 A（cyclosporin A，CsA）、糖皮质激素（glucocorticoid）、非甾体类抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drug，NSAID）及自体血清滴眼液］治疗；伴急性肌肉、骨骼疼痛的 SS 患者可应用对乙酰氨基酚（paracetamol）或 NSAID，频繁出现疼痛者可加用羟氯喹（hydroxychloroquine）；有活动性系统损害的 SS 患者可应用糖皮质激素、抗疟药、甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）等免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIg）及生物制剂等进行全身治疗。一般来说，糖皮质激素是治疗 SS 的一线用药，免疫抑制剂及生物制剂作为二线用药用于糖皮质激素耐受或抵抗者，难治性 / 重症系统性 SS 可考虑 B 淋巴细胞靶向疗法［利妥昔单抗（rituximab）］[5-6]。

2 SS 生物治疗

pSS 的发生与 B 淋巴细胞过度活化有关。B 淋巴细胞活化因子（B-cell activating factor of tumor necrosis factor family，BAFF）可促进生发中心样结构的形成和 B 细胞的成熟、增殖，随后形成免疫复合物并产生自身抗体。除了 B 淋巴细胞，T 淋巴细胞和树突状细胞在 pSS 发展中亦发挥着重要作用，各个 T 淋巴细胞亚群可浸润至炎症组织中，或通过细胞间接触及分泌细胞因子［白介素（interleukin，IL）-4、IL-17 及干扰素（interferon，IFN）-γ 等］促进 B 淋巴细胞成熟和分化[7]。

2.1 细胞因子靶向药物

2.1.1 肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）

英夫利昔单抗（infliximab）是一种特异性抑制 TNF 的小鼠嵌合单克隆抗体。一项前瞻性研究纳入 22 例 sSS 患者，在第 0、2、6 周给予英夫利昔单抗 3 mg/kg［伴克罗恩病（Crohn's disease，CD）患者为 5 mg/kg］，之后每 8 周给药 1 次。结果显示，在英夫利昔单抗治疗第 3 个月和第 6 个月，未观察到 Schirmer 值、泪膜破裂时间、荧光素染色或眼表疾病指数评分的显著变化，表明英夫利昔单抗对眼表泪液功能并未产生积极影响，外用英夫利昔单抗治疗 SS 的效果有待进一步研究[8]。

贝奈西普（baminercept）是一种淋巴毒素 β 受体免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G 融合蛋白，可阻止异位生发中心样结构形成。一项终止的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 II 期临床研究（NCT01552681）旨在明确贝奈西普治疗 pSS 的有效性及安全性。该研究招募了 52 例 pSS 患者，随机接受每周 100 mg 的贝奈西普皮下注射治疗或安慰剂治疗，持续 24 周。

结果显示，两组刺激性全唾液流量及 SS 疾病活动指数评分变化差异无统计学意义，但贝奈西普组血浆 CXC 趋化因子 13（又称 B 淋巴细胞趋化物）水平显著降低，循环 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞水平发生显著变化。这提示贝奈西普未能有效改善 pSS 体征和症状，且贝奈西普组患者肝毒性（hepatotoxicity）发生率较高，并伴 2 起严重不良事件 [9]。

2.1.2 IL

托珠单抗（tocilizumab）是一种 IL-6 受体拮抗剂，与 IL-6 受体结合后可抑制 IL-6 介导的促炎信号传导，从而抑制 IL-6 在各种自身免疫性疾病中发挥作用。一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ／Ⅲ期临床研究（NCT01782235）纳入 110 例 pSS 患者，目前提交的主要结果为 SS 患者自我报告指数得分提高≥ 3 分，目前该临床研究暂未发布结果 [10-12]。

尤特克单抗（ustekinumab）是一种针对 IL-12/23 的单克隆抗体。一项正在进行的单中心、开放性、先导性Ⅰ期临床研究（NCT04093531）旨在初步确定尤特克单抗在 pSS 患者中的安全性，并评估全身炎症指标（生物标志物）反应。该研究计划招募 15 例患者，患者将在基线时接受 6 mg/kg 尤特克单抗，输注负荷剂量，并在第 4、第 12 和 20 周接受 90 mg 尤特克单抗皮下给药，同时将对患者进行 24 周的随访，目前该临床研究暂未发布结果 [13]。

2.2 B 淋巴细胞靶向药物

2.2.1 CD20

利妥昔单抗是一种靶向 CD20（一种 B 淋巴细胞特异性膜蛋白）的单克隆抗体，通过补体介导的细胞毒作用及抗体依赖的细胞毒作用杀伤溶解 B 淋巴细胞，并可直接介导 B 淋巴细胞凋亡，从而发挥清除 B 淋巴细胞的作用。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究共招募 113 例 pSS 患者（伴症状性疲乏、口干），在第 0、2、24 和 26 周，使用糖皮质激素药物前后患者被随机分配至接受安慰剂或利妥昔单抗治疗，主要终点为第 48 周时疲乏或口干降低 30% 的患者比例。结果显示，安慰剂组和利妥昔单抗组的治疗应答率分别为 36.8% 和 39.8%，除刺激性全唾液流量外，其他指标无显著改善，且利妥昔单抗组经济成本增加，不良事件较多。该研究结果不支持使用利妥昔单抗治疗 pSS，尤其是近期发病和（或）疾病活动度低的患者 [14]。

对于接受常规免疫抑制剂治疗后全身性疾病活动未能改善的 pSS 患者，利妥昔单抗治疗具有重要价值。一项注册登记研究共纳入 17 例病变累及周围神经系统的 pSS 患者。结果显示，在第 3、6 和 9 个月，Rankin 量表得分从 3（1 ～ 5）分别降至 2（1 ～ 5）、2（1 ～ 5）和 2（1 ～ 6），SS 疾病活动指数从 18（10 ～ 44）分别降至 11（5 ～ 20）、11（5 ～ 29）和 12（5 ～ 30）。经医师评估，在第 3 个月时利妥昔单抗显著改善了 65% 患者的周围神经受累症状，在第 6 个月时 53% 的患者周围神经受累症状持续改善 [15]。

2.2.2 CD22

依帕珠单抗（epalizumab）是一种人源化抗 CD22 单克隆抗体，通过增强 CD22 对 B 淋巴细胞膜表面 Ig 的抑制作用，调节 B 淋巴细胞活化。一项小型、开放性Ⅰ／Ⅱ期研究分析依帕珠单抗治疗活动性 pSS 患者的安全性和有效性 [16]。该研究共纳入 16 例白人患者，在第 0、2、4 和 6 周，患者接受 360 mg/m^2 依帕珠单抗静脉滴注，随访 6 个月。14 例患者接受所有治疗后，无显著反应，1 例患者未接受第 4 次输液，另 1 例患者在接受部分输注后因轻度急性反应而停药。结果显示，在第 6 和 18 周时，B 淋巴细胞水平分别平均降低 54% 和 39%，但 T 淋巴细胞水平、Ig 和常规实验室检查项目均无显著变化；在第 6、10、18 和 32 周时，患者眼干症状改善率分别为 73%、69%、64% 及 64%，口干症状改善率分别为 20%、46%、36% 及 64%，疲劳症状改善率分别为 40%、46%、43% 及 55%，红细胞沉降率改善率分别为 33%、15%、14% 及 36%，Ig 改善率分别为 0%、15%、7% 及 27%。结果证实，对活动性 pSS 患者使

用依帕珠单抗治疗是一种有前途的选择。

2.2.3 BAFF

贝利木单抗（belimumab）是一种抗 BAFF 单克隆抗体，已获批用于 SLE 的治疗。一项前瞻性、为期 1 年的开放性、双中心研究共纳入 30 例 SS 患者，在第 0、2 和 4 周给予贝利木单抗 10 mg/kg，之后每 4 周给药 1 次，在 1 年治疗期间分析有效性和安全性。治疗第 28 周时，60% 的患者视觉模拟评分法达到主要终点，即 37% SS 评分降低，23% 疲劳评分降低，23% 肌肉骨骼疼痛评分降低，43% 由医师评估的系统活动评分降低，73% B 淋巴细胞活化生物标志物值改善。结果表明，贝利木单抗对 SS 有益，且未出现更多不良反应 [17]。

基于病理生理学，贝利木单抗和利妥昔单抗联合疗法具有一定应用前景。一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究（NCT02631538）共纳入 86 例 pSS 患者，患者以 1 ∶ 2 ∶ 2 ∶ 2 的比例被随机分配至安慰剂组、贝利木单抗联合利妥昔单抗组、贝利木单抗单药组和利妥昔单抗单药组，治疗期为 52 周，主要终点为至 68 周时发生严重不良事件（serious adverse event，SAE）和非 SAE 的患者例数及发生特别关注的不良事件（adverse events of special interest，AESI）的患者例数。结果显示，安慰剂组、贝利木单抗联合利妥昔单抗组、贝利木单抗单药组及利妥昔单抗单药组患者 SAE 发生率分别为 0.0%、12.5%、8.3% 和 16.0%，非 SAE 的发生率分别为 92.3%、100.0%、95.8% 和 68.0%，恶性肿瘤的发生率分别为 0.0%、0.0%、0.0% 和 4.0%，感染的发生率分别为 15.4%、4.2%、12.5% 和 8.0%，抑郁（depression）/ 自杀 / 自伤的发生率分别为 0.0%、12.5%、20.8% 和 4.0%，死亡事件发生率分别为 0.0%、4.2%、0.0% 和 0.0%，心脏疾病发生率分别为 0.0%、4.2%、0.0% 和 4.2%。结果表明，贝利木单抗联合利妥昔单抗治疗 SS 安全性和有效性有待进一步证实。

VAY736（ianalumab）是一种抗 BAFF 受体单克隆抗体。一项随机、平行的Ⅰ / Ⅱ期临床研究（NCT02962895，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）旨在评估多剂量 VAY736 治疗在 pSS 患者中的有效性和安全性。该研究共招募 192 例 pSS 患者，主要终点为由医师评估的疾病活动的多维变化。目前尚未发布结果。

2.3 T 淋巴细胞靶向药物

2.3.1 CD28

阿巴西普（abatacept）是一种全人源可溶性融合蛋白，由细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）与人 IgG1 的 Fc 段组成，通过干扰 CD28 与 B7 分子结合，抑制 T 淋巴细胞活化，已获批用于治疗 RA。一项为期 1 年的开放性、多中心研究评估了阿巴西普治疗 RA 及 RA 相关 sSS 的有效性及安全性，结果显示，患者平均简化疾病活动指数下降，唾液体积略微增加，泪液量增加，表明阿巴西普对 RA 和 RA 相关 sSS 具有一定治疗潜力 [18]。

2.3.2 CD40/CD40 配体

CFZ533（iscalimab）是一种抗 CD40 单克隆抗体。一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的Ⅱ期临床研究（NCT02291029）评估了 CFZ533 在 pSS 患者中的有效性和安全性。该研究证实，阻断 CD40-CD40 配体共刺激通路可为 SS 患者提供有益疗效，但 CD40 阻断如何影响唾液腺功能及是否需长期治疗以改善疾病仍需进一步研究 [5]。

VIB4920（MEDI4920）是一种抗 CD40-CD40 配体融合蛋白。一项正在进行的随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期临床研究（NCT04129164，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）旨在评价 VIB4920 在 SS 成人患者中的有效性、安全性和耐受性。该研究计划招募 174 例 SS 患者，患者将以 1 ∶ 1 的比例随机接受 VIB4920 或安慰剂（第Ⅰ阶段）治疗；完成第Ⅰ阶段后，第Ⅰ阶段接受 VIB4920 者将接受安慰剂治疗，第Ⅰ阶段接受安慰剂者将接受 VIB4920 治疗（第Ⅱ阶段）。在 VIB4920 末次给药后，所有患者都将接受至少 12 周的随访。目前该研究结果尚未发布。

2.3.3 诱导性协同共刺激分子（inducible synergistic co-stimulation molecule，ICOS）

AMG557 是一种抗 ICOS-1 单克隆抗体，可阻止活化 T 淋巴细胞与 ICOS 相互作用。一项已完成的随机、安慰剂对照Ⅱa 期临床研究（NCT02334306，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）评估了 AMG557 在 pSS 患者中的有效性及安全性。该研究纳入 32 例 pSS 患者，随机接受安慰剂或 AMG557 治疗，主要终点为 D99 的 SS 疾病活动指数评分与基线相比的变化。组间比较结果显示，评分变化差异无统计学意义，表明 AMG557 未能有效改善 pSS 症状。

2.3.4 组织蛋白酶 S（cathepsin S，CTSS）

CTSS 被认为是 SS 生物标志物，其在 SS 患者泪液中水平升高。近年来学者发现，CTSS 可通过干扰主要组织相容性复合体Ⅱ或 CD1 分子的结合，参与控制自身抗原呈递至 $CD4^+$ T 淋巴细胞或自然杀伤 1.1^+ T 淋巴细胞。一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究（NCT02701985，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）评估了 RO5459072（CTSS 抑制剂）对中、重度 pSS 成人患者的疾病活动和 SS 症状影响。该研究纳入 75 例 pSS 患者，随机分配至安慰剂组及 RO5459072 组，治疗持续 12 周，主要终点为 SS 症状评分下降的患者百分比，组间比较结果显示，主要终点差异无统计学意义。

2.3.5 Toledo2/3 抑制剂

GLPG3970 是由比利时生物技术公司 Galapagos 研发的一种 Toledo 化合物，为口服 Toledo2/3 抑制剂。“Toledo”是一类用于自身免疫和纤维化疾病的新型靶标的代号。GLPG3970 具有免疫调节活性，具有双重作用模式，特征为增强抗炎细胞因子转录和抑制促炎细胞因子转录。一项首次评价 GLPG3970 口服治疗对活动性 pSS 成年患者有效性、安全性和耐受性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心Ⅱ期临床研究（NCT04700280，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）正在进行中。该研究计划招募 30 例活动性 pSS 成年患者，随机接受 GLPG3970 治疗或安慰剂治疗，持续 12 周。主要终点为第 12 周时 SS 疾病活动指数评分较基线期变化情况和从首次给药至第 16 周出现不良事件的患者例数。该研究结果尚未发布。

2.4 磷酸肌醇（phosphoinositide，PI）-3 激酶（phosphoinositide-3 kinase，PI3K）的靶向药物

2.4.1 UCB5857

一项终止的双盲、安慰剂对照、多中心Ⅱ期临床研究（NCT02610543，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）评估了 UCB5857 在 pSS 患者中的有效性、安全性和耐受性。该研究纳入 27 例 pSS 患者，随机接受安慰剂和 UCB5857 治疗，持续 12 周。目前提交的主要结果为 SS 疾病活动指数评分从基线期到第 12 周的变化。最终研究结果尚未发布。

2.4.2 CDZ173

一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究（NCT02775916，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）评估了 CDZ173 在 pSS 患者中的有效性、安全性和耐受性。该研究纳入 30 例 pSS 患者，患者随机接受安慰剂和 CDZ173 治疗，主要终点为至 D85 发生不良事件和死亡的 pSS 患者例数。结果显示，安慰剂组和 CDZ173 组死亡例数均为 0 例，至少发生 1 起不良事件的患者例数分别为 8 例和 20 例，至少发生 1 起 SAE 的不良事件例数分别为 0 例和 1 例。该结果表明，CDZ173 对于 pSS 患者具有较高的安全性。

2.4.3 INCB050465

INCB050465（parsaclisib）是一种新型 PI3Kδ 抑制剂。PI3Kδ 信号通路是一个与恶性 B 淋巴细胞生长、存活和增殖有关的重要抗肿瘤靶点，在临床前研究中证明 INCB050465 具有治疗恶性血液病（malignant hematological disease）的潜力。一项开放性的Ⅱ期临床研究（NCT03627065，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）评估了 INCB050465 在 pSS 患者中的有效性和安全性。该研究纳入 10 例 pSS 患者，以方案规定剂量给予患者 INCB050465，持续 12 周，主要终点为腮腺和颌下腺唾液腺超声评分变化 1 分或以上的患者比例。结果显示，第 4 和 12 周，腮腺

和颌下腺唾液腺超声评分变化 1 分或以上的患者例数皆为 0 例，首次给药后报告的不良事件或既存事件恶化的患者比例为 40%，表明 INCB050465 于治疗 pSS 具有一定安全风险，且有效性有待进一步研究。

2.5 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）靶向药物

托法替布（tofacitinib）是一种口服 JAK 抑制剂。一项评价托法替布治疗 SS 安全性和耐受性的随机、Ⅰ/Ⅱ期临床研究（NCT04496960，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）正在进行。该研究计划招募 30 例 SS 成年患者，患者将口服托法替布或安慰剂 168 d。此外，该研究还旨在考察托法替布对 SS 患者靶组织、全身炎症、血管功能的影响及确定在未来研究中可能作为有效终点的生物标志物。菲格替尼（filgotinib）是吉利德科学公司与 Galapagos 联合开发的高选择性 JAK-1 抑制剂。菲格替尼正在多个炎症性和自身免疫性疾病中开展临床研究，包括 RA、CD、SS、强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）、银屑病关节炎（psoriatic arthritis）、皮肤红斑 LE（cutaneous lupus erythematosus，CLE）、LE 膜性肾病（lupus membranous nephropathy）和葡萄膜炎（uveitis）。一项已完成的随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期临床研究（NCT03100942，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）评估了兰拉尼布（lanraplenib）、菲格替尼及替拉鲁替尼（tirabrutinib，BTK 抑制剂）在活动性 SS 成年患者中的安全性和有效性，主要终点为第 12 周时与基线期相比符合方案规定的应答标准的患者比例。结果显示，第 12 周时 3 种药物治疗组主要终点与安慰剂组相比，差异无统计学意义。

2.6 布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）靶向药物

LOU064 是一种口服 BTK 抑制剂[19]。一项在中、重度 SS 患者中评价 LOU064 安全性和有效性的Ⅱ期临床研究（NCT04035668，临床研究资料库 ClinicalTrials.gov）正在进行中。该研究计划招募 252 例中、重度 SS 患者，随机接受高、中、低剂量 LOU064 治疗和安慰剂治疗，主要终点为第 24 周时较基线期的 SS 疾病活动指数评分变化。

3 结语

SS 可对患者生活质量产生不良影响，进而导致抑郁（depression）或焦虑（anxiety）。然而，目前临床上尚未有精确、快速的诊断方法及统一的治疗方案。随着表观遗传学、蛋白组学及单细胞质谱及测序技术的迅速发展，人们对免疫学认识不断加深，SS 发病机制研究进展较大。通过加强跨专业合作及提高医护人员对 SS 的认识，可帮助改善 SS 结局，亦为开发新型治疗方案打好基础。

参考文献：

[1] Yue X, Deng F, Chen J, *et al*. Autoantibodies against C5aR1, C3aR1, CXCR3, and CXCR4 are decreased in primary Sjögren's syndrome[J]. Mol Immunol, 2021, 131: 112-120.

[2] Fisher BM, Brown RM, Bowman SJ, *et al*. A review of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome with a focus on its potential as a clinical trials biomarker[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(9): 1645-1650.

[3] Luo D, Chen Y, Zhou N, *et al*. Blockade of Th17 response by IL-38 in primary Sjögren's syndrome[J]. Mol Immunol, 2020, 127: 107-111.

[4] Rui K, Hong Y, Zhu Q, *et al*. Olfactory ecto-mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate murine Sjögren's syndrome by modulating the function of myeloid-derived suppressor cells[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(2): 440-451.

[5] Wieczorek G, Bigaud M, Pfister S, *et al*. Blockade of CD40-CD154 pathway interactions suppresses ectopic lymphoid structures and inhibits pathology in the NOD/ShiLtJ mouse model of Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(7): 974-978.

[6] 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.

[7] Mavragani CP. Mechanisms and new strategies for primary Sjögren's syndrome[J]. Annu Rev Med, 2017, 68: 331-343.

[8] Betül Türkoğlu E, Tuna S, Alan S, *et al*. Effect of systemic infiximab therapy in patients with Sjögren's syndrome[J]. Turk J Ophthalmol, 2015, 45(4): 138-141.

[9] St Clair EW, Baer AN, Wei C, *et al*. The clinical efficacy and

safety of baminercept, a lymphotoxin-β receptor fusion protein, in primary Sjögren's syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase Ⅱ trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(9): 1470-1480.

[10] Nakahara H, Kawamoto K, Mori H, *et al*. AB0485 tocilizumab is effective for the patient with Sjogren's syndrome complicated with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(Suppl 2): 967-968.

[11] Marino A, Narula S, Lerman MA. First pediatric patient with neuromyelitis optica and Sjögren's syndrome successfully treated with tocilizumab[J]. Pediatr Neurol, 2017, 73: e5-e6.

[12] Maier-Moore JS, Horton CG, Mathews SA, *et al*. Interleukin-6 deficiency corrects nephritis, lymphocyte abnormalities, and secondary Sjögren's syndrome features in lupus-prone Sle1. Yaa mice[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2521-2531.

[13] Barone F, Nayar S, Campos J, *et al*. IL-22 regulates lymphoid chemokine production and assembly of tertiary lymphoid organs[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(35): 11024-11029.

[14] Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, *et al*. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(7): 1440-1450.

[15] Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, *et al*. Efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(1): 84-87.

[16] Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, *et al*. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase Ⅰ/Ⅱ study[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(4): R129.

[17] Mariette X, Seror R, Quartuccio L, *et al*. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase Ⅱ study[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(3): 526-531.

[18] Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, *et al*. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study- interim analysis of 32 patients for 24 weeks[J]. Mod Rheumatol, 2015, 25(2): 187-193.

[19] Corneth OBJ, Verstappen GMP, Paulissen SMJ, *et al*. Enhanced Bruton's tyrosine kinase activity in peripheral blood B lymphocytes of autoimmune disease patients[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(6): 1313-1324.

（编辑：虞　瑛）