

干燥综合征治疗的现状与未来

谭震, 厉小梅

(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科, 合肥 230001)

[摘要] 干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种以淋巴细胞浸润外分泌腺为主要病理表现的自身免疫性疾病,可出现多系统受累。目前,SS的腺体治疗以局部为主,系统性受累的治疗方案主要借鉴其他自身免疫性疾病,尚无获批的针对性药物。本文系统地综述了SS当前的治疗方案,并对正在进行临床试验、未来可能应用于SS的治疗药物进行了总结,包括靶向B细胞活化因子(BAFF)、CD40、调节性T细胞/辅助性T细胞17(Treg/Th17)、Bruton酪氨酸激酶(BTK)、JAK-STAT通路的药物以及间充质干细胞等。靶向药物和联合治疗应该是未来研究的重点。

[关键词] 干燥综合征;局部治疗;系统治疗;靶向药物

[中图分类号] R979.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2234-06

The current status and future of treatment for Sjögren's syndrome

TAN Zhen, LI Xiao-mei

(Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

[Abstract] Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease characterized by lymphocyte infiltration of exocrine glands, which may involve multiple systems. At present, the glandular treatment of SS is mainly localized, and the treatment regimen for systemic involvement is mainly based on those for other autoimmune diseases, and there is no approved targeted drug. In this study, we systematically reviewed the current treatment regimens for SS and summarized the drugs that are undergoing clinical trials and may be applied to SS in the future, including drugs targeting BAFF, CD40, Treg/Th17, BTK, JAK-STAT, and mesenchymal stem cells. Targeted drugs and combination therapy should be the focus of future research.

[Key words] Sjögren's syndrome; localized treatment; systemic therapy; targeted drugs

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种常见的全身性自身免疫性疾病,主要累及外分泌腺体,其病理特征为淋巴细胞和浆细胞浸润。SS主要临床表现为口干、眼干,还可出现脏器受累,如消化系

统、肺脏、肾脏等。此外,约2%~5%的SS患者伴发淋巴瘤^[1]。我国SS患病率为0.29%~0.77%,老年人患病率为3.00%~4.00%^[2],欧洲范围内SS患病率约为0.23%^[3]。

目前,对于SS的治疗仍是对症处理及口服免疫抑制药物为主。在临床实践中,除缓解患者症状外,并无其他明确的治疗目标,这增加了临床医生选择治疗方案的难度。但随着对疾病的认识不断增加,靶向治疗开始逐步走向临床应用,多种靶向药物已处于临床试验阶段,这为临床医生提供不同的选择方案。本文将通过综述SS治疗的现状与未来为临床治疗提供参考。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U21A20365);“科大新医学”联合基金项目(WK9110000148)

[作者简介] 谭震,男,硕士,主治医师,主要从事风湿免疫方向的基础及临床研究。联系电话:(0551)62283433,E-mail:519229750@qq.com。

[通讯作者] 厉小梅,女,主任医师,博士生导师,主要从事风湿免疫方向的基础及临床研究。联系电话:(0551)62283843,E-mail:lixiaomei@ustc.edu.cn。

1 SS 的治疗现状

1.1 多学科管理的治疗理念 由于 SS 临床表现具有异质性,目前专家推荐 SS 应接受专科诊疗。此外,在 SS 患者诊断时,不仅要排查非自身免疫性疾病,还要评估患者的脏器受累程度,根据患者临床症状、血清学指标等制定个体化治疗方案^[4]。该过程需要多学科协作完成,如采用以风湿病专家为中心、包含多种卫生专业人员的医疗团队。

1.2 针对腺体的局部治疗 超过 95% 的 SS 患者有干燥症状。Haldorsen 等^[5]研究表明,除了在疾病的早期阶段,SS 腺体功能损害程度并不会持续性加重,而会维持较长时间。目前无逆转腺体损害而治愈干燥症状的药物报道。因此为了减少不良反应,目前指南推荐以局部治疗为主。另外,多项研究表明在出现腺体功能损害早期立即开始局部治疗,对缓解干燥症状有明确效果且不良反应不明显^[6]。

在口干症方面,依据腺体功能障碍程度实施不同治疗方案。评估方法包括测定唾液流量或者唾液腺闪烁扫描法^[7]。轻度腺体功能障碍首选非药物刺激,如味觉兴奋剂(无糖的酸性糖果、木糖醇等)。中度腺体功能障碍使用毒蕈碱激动剂,如毛果芸香碱和西维美林、茴香硫醚或溴己新作为无效患者的备选药物。重度腺体功能障碍的患者由于唾液腺已萎缩,药物或非药物均不能刺激产生唾液,因此首选唾液替代物,包括口服喷雾剂、凝胶剂和冲洗剂等不同形式的唾液替代物。

在眼干症方面,一线方法包括人工泪液及眼部凝胶。目前指南推荐每天使用含甲基纤维素或透明质酸盐的人工泪液至少 2 次,以增加泪液量,减少眼睑和眼球摩擦^[8]。因眼部凝胶可导致视物模糊,宜夜间使用。难治性或重症眼部干燥症患者由眼科医生进行指导治疗,可选用药物包括局部环孢素、利非司特(抑制 LFA-1)、1% 二噻酚、地喹法索(P2Y2 受体激动剂)^[9-11]。稀释的自体血清可作为难治性病例的局部泪滴液^[12],但其疗效仍有争议。

1.3 针对系统的全身治疗 关节或肌肉疼痛、疲劳、乏力是 SS 的常见症状。针对急性疼痛可使用非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs);反复肌肉骨骼疼痛者,可加用羟基氯喹。慢性非炎性疼痛者,根据病情进行个体化治疗,避免 NSAIDs 或糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)的反复应用。普瑞巴林可用于改善纤维肌痛样症状^[13]。

此外,一些非药物治疗方法,如有氧运动等也可用于缓解疼痛。

其他系统累及的 SS 患者在治疗前应用干燥综合征疾病活动指数(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI)评估患者的器官损害程度^[14]。至少 1 个系统中度损害的患者或总疾病活动度为中度的患者可考虑系统治疗。可选用的药物包括 GCs、抗疟药、免疫抑制剂(甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、霉酚酸盐、环磷酰胺)、静脉注射免疫球蛋白和生物制剂等。目前临床上 GCs 仍为一线选择药物,而免疫抑制剂和生物制剂常作为二线/三线药物用于严重的或者需长期使用 GCs 的患者。现有的回顾性研究和病案报告表明 GCs 相关不良事件的发生率较高。因此,最小剂量的选择和相应时长的控制以及使用免疫抑制剂帮助 GCs 减量尤为必要。甲氨蝶呤不能耐受的患者可用来氟米特替代^[15]。羟氯喹既往被视为 SS 的基线治疗药物,但在一项 24 周的 III 期随机对照试验中,羟氯喹单药治疗未能改善 SS 患者的症状,因此目前的指南中已不再作为基线药物推荐^[16-17]。另有研究表明,羟氯喹与来氟米特的联合应用可明显改善 ESSDAI^[18]。

生物制剂的出现增加了治疗难治性及重症 SS 的方法,这些新药治疗 SS 的证据等级很高,但其说明书中仍无 SS 适应证,这为临床选择带来了一定的限制。目前抗 B 细胞靶向治疗药物中研究最多的是利妥昔单抗。利妥昔单抗的临床反应与记忆细胞(CD₁₉⁺CD₂₇⁺)的消耗相关,而不是 CD₂₀⁺ B 细胞的消耗程度^[19]。此外,利妥昔单抗可恢复调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)的数量^[20]。2016 年美国干燥综合征基金会及 2019 年 EULAR 关于 SS 的治疗建议均对利妥昔单抗治疗严重的、难治性 SS 进行了推荐^[21-22],其最佳适应证是合并冷球蛋白血管炎的 SS 患者。已完成的几项随机、双盲临床试验中,利妥昔单抗显示出改善唾液分泌及腺体外症状的潜力^[23-25]。但也有不同的研究结果,在一项名为“TRACTISS”的英国多中心、双盲、随机对照试验中,利妥昔单抗未能改善症状或疾病活动性^[24]。若利妥昔单抗治疗失败,贝利尤单抗可作为补救治疗^[26]。贝利尤单抗是一种靶向 B 细胞通路的抗 B 细胞活化因子(BAFF)药物。在一项为期 1 年的开放标签试验中,入组 30 例 SS 患者,其中 18 例(60%)患者达到了主要研究终点^[27]。另一项贝利尤单抗和利妥昔单抗联合治疗的研究中^[28],患者的刺激性唾液

流率有改善的趋势,但患者的欧洲抗风湿联盟干燥综合征患者报告指数(EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index, ESSPRI)评估没有改善。既往有关于肿瘤坏死因子在临床试验中治疗有效的报道,但这些研究无法重复,研究报道已被撤回^[29-31]。其他生物制剂,如靶向 CD80/86 的 abatacept、靶向白介素-6(IL-6)的 tocilizumab 在临床试验中同样未能改善 ESSPRI, ESSDAI 或增加唾液流率^[32-33]。

在 SS 患者所有临床表现中,淋巴瘤是最为严重的并发症。目前报道的淋巴瘤多起源于 B 细胞, B 细胞淋巴瘤与 T 细胞淋巴瘤的比值为 15:1, 其中 90% 亚型为黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、其他边缘区淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[34]。淋巴瘤确诊后需由血液科或肿瘤科医师制定具有针对性的治疗方案。

2 SS 治疗的未来

目前,随着对 SS 发病机制研究的不断深入,更多的靶向药物被开发,部分新药已进入临床试验阶段,并取得了喜人的阶段性结果。

2.1 靶向 BAFF 的药物 ianalumab 是一种 IgG1/ κ 类人单克隆抗体(mAb), 靶向 B 细胞, 与 B 细胞活化因子受体(B-cell activating factor receptor, BAFF-R)结合,具有双重作用机制:一种是 BAFF-R 信号传导,通过将 Fab 区连接至 BAFF-R 阻断对 B 细胞活化和存活至关重要的 BAFF。另一种是迅速清除循环 B 细胞,这一作用通过 mAb 的 Fc 区与携带 Fc γ 受体的 CD16 细胞[主要是自然杀伤细胞(NK)]结合而触发,导致 NK 细胞介导抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)的能力增强。该药物在全球 19 个国家 56 个中心进行了随机、平行、双盲、安慰剂对照的 II b 期临床试验^[35],共纳入 190 例受试者,在 5 个剂量组中,有 4 组的 ESSDAI 评分出现了具有统计学意义的变化,并且在第 24 周显示出明显的 ESSDAI 改善,达到了主要研究终点,且感染率增加不明显。目前其 III 期临床试验已在全球开展。

泰它西普是将 B 淋巴细胞刺激因子(B cell-activating factor receptor, BLyS)的受体、跨膜活化子和 CAML 作用子(transmembrane activator and CAML interactor, TACI)的胞外特定的可溶性部分,与人 IgG1 的 Fc 部分构建成的融合蛋白。泰它西普通过阻断 BLyS 和增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL)的生物学活性,高效阻断 B 淋巴细胞的

增生和 T 淋巴细胞的成熟,从而治疗 SS。在最近发表的 II 期随机双盲安慰剂对照试验结果中,与安慰剂相比,从基线到第 24 周,160 mg 泰它西普可显著降低 ESSDAI 评分。此外,第 24 周受试者的多维疲劳量表-20(Multidimensional Fatigue Inventory-20, MFI-20)和血清免疫球蛋白均显著下降,泰它西普治疗组未观察到严重不良事件^[36]。

2.2 靶向 CD40 的药物 iscalimab 是一种完全人源抗 CD40IgG1 单抗,含有一个修饰的 Fc 结构域,使其无法介导 Fc γ 依赖的效应功能^[37]。在其双盲临床试验中,受试者被分为 2 个队列:接受皮下治疗或安慰剂队列、接受静脉治疗组或安慰剂队列^[38]。这项涉及 82 例患者的 II 期临床试验显示,与安慰剂相比,iscalimab 静脉注射治疗导致 ESSDAI 评分平均降低 5.21 分,而皮下注射 iscalimab 和安慰剂组的 ESSDAI 评分没有显著差异。目前,已有多种改良的抗 CD40 拮抗剂被开发。

CD40L 主要表达在 T 细胞和 CD40-CD40L 相互作用中,对生发中心的形成至关重要。CD40L 也存在于血小板和许多其他靶组织中,包括血管内皮细胞。针对 VIB4920(一种 CD40L 抑制剂)的早期试验显示良好的治疗潜力,但在连续 2 次试验中有 3 例患者并发血栓栓塞事件^[39],这些事件导致临床试验停止。CD40L 在活化的血小板上高度上调,同时抗体介导的 CD40L 与相邻血小板上的 Fc γ RIIA 结合被认为是导致血小板聚集造成血栓形成的原因。其他抗 CD40L 抗体正在开发中,可能会在未来治疗 SS 方面发挥作用。

2.3 靶向 Treg/辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)的药物 Treg/Th17 在自身免疫性疾病的发病机制中起着至关重要的作用。最近的一项研究报道^[40],SSA/Ro 抗原特异性 Treg 细胞可以下调 CD4⁺ T 细胞来源的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的产生,并抑制唾液腺的炎症浸润。这为 SS 的治疗提供了一种潜在的新型免疫治疗策略。

低剂量的 IL-2 可增加 Treg 细胞的数量,并可抑制 T 滤泡辅助细胞和 Th17 细胞的分化。国内的一项纳入 30 例受试者接受小剂量 IL-2 治疗的研究显示,66% 的治疗组受试者 ESSDAI 改善了 3 以上,而安慰剂组的改善比例为 26%。同时,治疗组的干燥感、疼痛和疲劳感得到更好的缓解^[41]。国外关于低剂量的 IL-2 治疗 SS 的报道较少,这可能需要今后更多的临床验证。

2.4 Bruton 酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 抑制剂 BTK 是一种细胞质酪氨酸激酶,是 B 细胞发育、存活和激活过程中必不可少的细胞内信号分子。BTK 参与多种 B 细胞功能,包括抗原递呈和通过 B 细胞抗原受体 (B cell receptor, BCR) 信号产生抗体,并可控制细胞因子和炎症介质的产生。BTK 抑制剂 remibrutinib (Lou 064) 的 I 期临床试验已完成^[42]。目前其 II 期临床研究已开展,并在 2022 年 ACR (13S130) 上公布初步结果:纳入的 73 例患者 ESSDAI 明显改善,非刺激性唾液流量有改善趋势。

2.5 JAK (Janus kinase)/STAT (signal transducer and activator of transcription) 抑制剂 有研究证实,JAK/STAT 通路在 pSS 患者中被激活,而 JAK 抑制剂可能对 pSS 有效。Lee 等^[44]发现,选择性 JAK1 抑制剂 filgotinib 可抑制人原代唾液腺上皮细胞中 IFN 诱导的不同表达基因和 BAFF 的转录^[43]。此外,filgotinib 治疗的小鼠表现出增加的唾液流率和唾液腺淋巴细胞的显著减少。JAK 抑制剂 AG490 和 ruxolitinib 可以逆转 SS 中唾液腺表皮细胞的 DNA 甲基化和羟甲基化。这些基础研究表明,JAK 抑制剂可能是一种新的 SS 治疗方法。在近期的一项多中心、双盲临床研究中,受试者接受 filgotinib,lanraplenib,tirabrutinib 或安慰剂治疗,150 例受试者在主要或次要终点方面与安慰剂相比没有观察到显著差异^[45]。另一项随机 II 期临床研究正在进行,以评估 filgotinib 在 SS 活动期成人受试者中的安全性和有效性 (ClinicalTrials.gov ID:NCT03100942)。托法替布的 I/II 期临床研究显示,其有改善干眼症患者的体征和症状的趋势。近期,关于 baricitinib 治疗活动性 SS 的多中心、开放标签、随机临床研究已经开展^[46]。

2.6 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) MSCs 对适应性和先天途径均发挥免疫调节作用。有研究表明,MSCs 可调节抑制性 Treg 细胞和炎性 T 辅助细胞 (Th1, Th2, Th17 和 Tfh) 之间的平衡,改善唾液腺的炎症浸润^[47-48]。Xu 等^[49]对 SS 患者进行了脐带 MSCs 治疗,均显示 SS 症状缓解,耐受性良好。Zoukhri 等^[50]发现,骨源性 MSCs (BDMSCs) 通过抑制炎症并促进水通道蛋白 5 的表达和激活减轻 SS 小鼠模型的泪腺表现。此外,唇腺来源 MSCs (LGMSCs) 及其外切体通过抑制 Th17 细胞的极化和促进 Treg 细胞的增殖改善唾液腺的炎症渗透^[51]。

2.7 其他 lacritin 是一种广泛的眼表稳态调节因子。目前有关于 lacritin 的活性 19 氨基酸片段 (lacripep) 治疗原发性 SS 相关眼病报道^[52]。对基线眼干严重程度评分为 60 或更高的患者进行的专项分析显示,在 14 和 28 d 时,角膜荧光素染色显著改善,局部 lissamine 结膜染色明显改善。本研究的不良事件很少:只有不到 3% 的患者应用 lacripep 后出现轻微刺激。另一项动物实验表明,1,5-二咖啡酰基奎尼酸通过抑制炎症保护眼表改善干眼病^[53]。

英国近期进行了一项多中心、平行组、双盲、随机、假对照临床试验 LEONIDAS-1^[54] 探索唾液电刺激治疗 SS 的可行性。32 例入组的患者随机分组,6 个月后治疗组在视觉模拟评分、口干症指数和 EULAR SS 患者报告的指数 Q1 评分上均有改善,非刺激性唾液流量平均增加 $0.98 \text{ mL} \cdot 15 \text{ min}^{-1}$ 。本研究未报告任何不良事件。此外,在 SS 动物模型 (NOD/Lj 小鼠) 的研究中^[55],抗神经酰胺治疗 (肉豆蔻素) 可以显著降低唾液腺中 IFN- γ 的表达和 Th1 频率,抑制唾液腺中的炎症浸润并维持唾液流速。这项研究确定了一个有希望的靶点,可以有效地减弱 CD_4^+ T 细胞的异常状态并逆转 SS 的进展。另有关于应用曲安奈德 ($10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和生理盐水在扩张探针扩大孔口后冲洗腮腺和下颌下腺,以缓解 SS 患者口腔干燥的报道^[56],这可能是未来 SS 治疗的又一方向。

3 结语

与其他自身免疫性疾病相比,SS 的治疗药物相对较少。对于有特异性器官损害、全身性疾病的 SS 患者,一般遵循 GCs、免疫抑制剂、生物制剂的顺序使用 (或联合)。对于大多数系统损害的 SS 患者,GCs 是治疗的一线用药。免疫抑制剂和生物制剂作为二线用药,用于 GCs 耐受或抵抗的 SS 患者。在 SS 的发病机制中已经确定了许多潜在的治疗靶点,一些靶向药物在体内外实验条件下均显示出了合理的疗效,但只有少部分药物可转化为临床应用,且临床转化的时间通常是漫长的。现阶段,我们仍需要在全面评估患者病情、多学科协助的基础上,通过现有药物的联合应用,制定出相对安全、有效、不良反应少的治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] NOCTURNE G, MARIETTE X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(3): 317-327.

- [2] 中华医学会风湿病学分会.干燥综合征诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(11): 766-768.
- [3] BRITO-ZERÓN P, BALDINI C, BOOTSMA H, *et al.* Sjögren syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16047.
- [4] BRITO-ZERÓN P, RETAMOZO S, RAMOS-CASALS M. Phenotyping Sjögren's syndrome: towards a personalised management of the disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(Suppl 112): S198-S209.
- [5] HALDORSEN K, MOEN K, JACOBSEN H, *et al.* Exocrine function in primary Sjögren syndrome: natural course and prognostic factors[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(7): 949-954.
- [6] PUCKER AD, NG SM, NICHOLS JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2(2): CD009729.
- [7] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, PEREZ-DE-LIJS M, *et al.* Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(3): 585-590.
- [8] FOULKS GN, LANCE FORSTOT S, DONSHIK PC, *et al.* Clinical guidelines for management of dry eye associated with sjögren disease[J]. *Ocular Surf*, 2015, 13(2): 118-132.
- [9] GAO MJ, ZHAO L, LIANG R, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops (II) in the treatment of dry eye associated with primary Sjögren's syndrome [J]. *Ocular Immunol Inflamm*, 2023, 31(8): 1662-1668.
- [10] DOCTOR MB, BASU. Lacrimal gland insufficiency in aqueous deficiency dry eye disease: recent advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Semin Ophthalmol*, 2022, 37(7-8): 801-812.
- [11] 周仕海, 罗平. 生物制剂治疗原发性干燥综合征的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(17): 2293-2300.
- [12] LÓPEZ-GARCÍA JS, GARCÍA-LOZANO I, RIVAS L, *et al.* Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study[J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(1): e22-e29.
- [13] CROFFORD LJ, MEASE PJ, SIMPSON SL, *et al.* Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin[J]. *Pain*, 2008, 136(3): 419-431.
- [14] FLORES-CHÁVEZ A, KOSTOV B, SOLANS R, *et al.* Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry)[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(Suppl 112): 121-129.
- [15] VAN WOERKOM JM, KRUIZE AA, GEENEN R, *et al.* Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(8): 1026-1032.
- [16] WANG SQ, ZHANG LW, WEI P, *et al.* Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 186.
- [17] GOTTENBERG JE, RAVAUD P, PUÉCHAL X, *et al.* Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(3): 249-258.
- [18] EEFJE HANNA MARTINE, VAN DER HEIJDEN, MD,. Leflunomide-hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurSS-I): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(5): e260-e269.
- [19] SILVERMAN GJ, BOYLE DL. Understanding the mechanistic basis in rheumatoid arthritis for clinical response to anti-CD20 therapy: the B-cell roadblock hypothesis [J]. *Immunol Rev*, 2008, 223(1): 175-185.
- [20] CHEN MH, CHEN CK, CHOU HP, *et al.* Rituximab therapy in primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: a retrospective cohort study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(6): 1077-1084.
- [21] CARSONS SE, VIVINO FB, PARKE A, *et al.* Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(4): 517-527.
- [22] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, BOMBARDIERI S, *et al.* EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 3-18.
- [23] VERSTAPPEN GM, VAN NIMWEGEN JF, VISSINK A, *et al.* The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2017, 182(9): 62-71.
- [24] 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.
- [25] CHU LL, CUI K, POPE JE. Meta-analysis of treatment for primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72(7): 1011-1021.
- [26] ROCCATELLO D, SAADOUN D, RAMOS-CASALS M, *et al.* Cryoglobulinaemia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 11.
- [27] 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.
- [28] MARIETTE X, BARONE F, BALDINI C, *et al.* A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(23): e163030.
- [29] STEINFELD SD, DEMOLS P, GANGJI V, *et al.* OP0066 effects of tnf blockade with infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: an open pilot study [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2001, 44(10): 2371-2375.
- [30] STEINFELD SD, DEMOLS P, SALMON I, *et al.* Notice of retraction of two articles ("Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study" and "Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: one-year followup") [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3): 814.
- [31] JAIN N, DUGGAL L. Handbook of Biologics for Rheumatological Disorders[M]//PRICE E. Biologics in Sjögren's syndrome. Singapore: Springer, 2022:75-84.
- [32] FOX RI, FOX CM, MCCOY SS. Emerging treatment for Sjögren's disease: a review of recent phase II and III trials [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2023, 28(2): 107-120.
- [33] BAER AL, GOTTENBERG JE, E W, *et al.* op0039 efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a randomised placebo-controlled phase iii trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(Suppl 2): S89-S90.
- [34] BRITO-ZERÓN P, KOSTOV B, FRAILE G, *et al.* Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 90.
- [35] BOWMAN SJ, FOX R, DÖRNER T, *et al.* Safety and efficacy of subcutaneous ivalumab (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.
- [36] XU D, FANG JM, ZHANG SZ, *et al.* Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023; kead265.
- [37] KARNELL JL, RIEDER SA, ETTINGER R, *et al.* Targeting the CD40-CD40L pathway in autoimmune diseases: Humoral immunity and beyond [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 141: 92-103.
- [38] BENJAMIN A, FISHER, MD, *et al.* Assessment of the anti-CD40 antibody icalsimab in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-con-

- trolled, proof-of-concept study[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(3): e142 – e152.
- [39] KARNELL JL, RIEDER SA, ETTINGER R, *et al*. Targeting the CD40-CD40L pathway in autoimmune diseases: Humoral immunity and beyond[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 141(2): 92 – 103.
- [40] XU JJ, LIU OS, WANG DD, *et al*. *In vivo* generation of SSA/ro antigen-specific regulatory T cells improves experimental Sjögren's syndrome in mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(10): 1699 – 1705.
- [41] ZHANG XY, MIAO M, ZHANG RJ, *et al*. Efficacy and safety of low-dose interleukin-2 in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 67.
- [42] KAUL M, END P, CABANSKI M, *et al*. Remibrutinib (LOU064): a selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(5): 1756 – 1768.
- [43] LEE J, LEE J, KWOK SK, *et al*. JAK-1 inhibition suppresses interferon-induced BAFF production in human salivary gland [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(12): 2057 – 2066.
- [44] CHARRAS A, ARVANITI P, LE DANTEC C, *et al*. JAK inhibitors suppress innate epigenetic reprogramming: a promise for patients with Sjögren's syndrome [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(2): 182 – 193.
- [45] PRICE E, BOMBARDIERI M, KIVITZ A, *et al*. Safety and efficacy of filgotinib, lanraplenib and tirabrutinib in Sjögren's syndrome: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(12): 4797 – 4808.
- [46] BAI W, YANG F, XU H, *et al*. A multi-center, open-label, randomized study to explore efficacy and safety of baricitinib in active primary Sjögren's syndrome patients [J]. *Trials*, 2023, 24(1): 112.
- [47] CHEN WQ, YU Y, MA JL, *et al*. Mesenchymal stem cells in primary Sjögren's syndrome: prospective and challenges [J]. *Stem Cells Int*, 2018(9): 4357865.
- [48] CHIHABY N, ORLIAGUET M, LE POTTIER L, *et al*. Treatment of Sjögren's syndrome with mesenchymal stem cells: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10474.
- [49] XU JJ, WANG DD, LIU DY, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjögren syndrome [J]. *Blood*, 2012, 120(15): 3142 – 3151.
- [50] ALURI HS, SAMIZADEH M, EDMAN MC, *et al*. Delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves tear production in a mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *Stem Cells Int*, 2017(5): 3134543.
- [51] LI BY, XING YX, GAN YH, *et al*. Labial gland-derived mesenchymal stem cells and their exosomes ameliorate murine Sjögren's syndrome by modulating the balance of Treg and Th17 cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 478.
- [52] TAUBER J, LAURIE GW, PARSONS EC, *et al*. Lacriprep for the treatment of primary sjögren-associated ocular surface disease: results of the first-in-human study [J]. *Cornea*, 2023, 42(7): 847 – 857.
- [53] YOON CH, JANG HJ, RYU JS, *et al*. 1, 5-Dicaffeoylquinic acid from *Pseudognaphalium affine* ameliorates dry eye disease via suppression of inflammation and protection of the ocular surface [J]. *Ocul Surf*, 2023, 29(7): 469 – 479.
- [54] FEDELE S, AL-HAMAD A, MERCADANTE V, *et al*. Long-term effectiveness of a novel intra-oral electro-stimulator for the treatment of dry mouth in patients with Sjögren's syndrome: a randomised sham-controlled feasibility study (LEONIDAS-1) [J]. *J Oral Pathol Med*, 2023, 52(7): 619 – 627.
- [55] SHIN S, YOON SG, KIM M, *et al*. The effect of mesenchymal stem cells on dry eye in sjögren syndrome mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1039.
- [56] DU H, FU Z, ZHONG Y, *et al*. A randomized controlled trial to verify the irrigation of salivary glands in relieving xerostomia in patients with Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(11): 1039599.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-10-09