

干燥综合征的诊治现状*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 吴桐 明冰霞 董凌莉*, 武汉 430030

关键词 干燥综合征; 诊治

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190202

干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)是一种外分泌腺受累为主的系统性自身免疫性疾病,超过 80% 的 SS 患者伴口干眼干、疲劳和关节疼痛等症状,严重影响其生活质量^[1]。该病可单独发病也可与一些器官特异性自身免疫性疾病并发,例如甲状腺炎、原发性胆汁性肝硬化或胆管炎,上述情况均被称为原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)。当该疾病与另一种系统性自身免疫性疾病并发时,例如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病或皮炎,则被称为继发性干燥综合征(secondary Sjögren syndrome, sSS)。本文对 SS 的基本特征、诊断和治疗新进展进行综述。

干燥综合征的流行病学

SS 具有一定的性别倾向,女性与男性的比例达到 9:1^[2]。其中原发性发病率约为 0.4%。在欧洲,该病患率为 0.1%~4.8%。在中国,使用哥本哈根标准时 pSS 的患病率约为 0.77%^[3]。然而,由于该疾病许多症状都是非特异性的,因此可能会低估患病率^[4]。

干燥综合征的临床特征

眼部症状及体征 泪腺是 pSS 最常受累的部位之一,泪腺分泌功能受损可致眼睛干涩、泪液减少、异物摩擦感、黏性分泌物增多等症状。严重者可出现角膜溃疡、穿孔甚至失明。眼科检查角膜染色、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)检查及 Schirmer 试验呈阳性。SS 特征性眼科表现是干燥性角膜结膜炎。如果检查仅显示干燥性角膜结膜炎的轻微变化,则应与其它疾病进行鉴别,例如睑缘炎、疱疹性角膜炎、结膜炎等。同时焦虑、抑郁或药物等因素会加重眼睛干涩症状^[5]。

口腔症状及体征 唾液腺是 pSS 另一个常见受累部位,唾液腺分泌减少可导致口干、吞咽食物困难。口干最常见的原因是药物治疗。头颈部放疗可致快速且部分不可逆的口干。糖尿病、肾衰竭或其他与脱水相关的疾病也可能伴有口腔干燥症状。在 SS 的慢性病程中,龋齿的发病率增加,可能伴有口腔念珠菌病。严重者可致舌头萎缩、裂开甚至溃烂。口腔科唾液流率测定可见唾液流率下降,核医学科放射性核素唾液腺动态显像可见唾液腺摄取及排泄功能受损。

腺体外系统受累情况 约 30% 至 40% 的 pSS 患者有全身性表现^[6,7]。淋巴细胞浸润外分泌腺之外的脏器上皮细胞可引起间质性肾炎、自身免疫性原发性胆汁性胆管炎和阻塞性细支气管炎。持续的 B 细胞高反应性引起的免疫复合物沉积可导致上皮外表现,例如紫癜、冷球蛋白血症相关性肾小球肾炎、间质性肺炎和周围神经病变。pSS 患者的 B 细胞淋巴瘤患病风险是普通人群的 15~20 倍(终生风险, 5%~10%)^[8,9],这与在疾病状态下慢性 B 细胞活化有关。这些淋巴瘤主要是 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,常发生在唾液腺等活跃的器官中,因此主要是黏膜相关淋巴组织淋巴瘤^[9]。

疾病活动度评估 临床常用 ESSPRI(The EULAR Sjögren's syndrome patient reported index)和 ESSDAI(EULAR Sjögren's syndrome disease activity index)两项指标评估 pSS 疾病活动度。ESSPRI 是一种运用视觉模拟量表方法的患者管理问卷,分别评估口干眼干、关节肌肉疼痛和疲劳程度,取三者平均值^[10]。ESSDAI 从 12 个方面评估该疾病的全身各系统并发症^[11]。

干燥综合征的诊断和治疗

诊断标准 2016 年,美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)结合 2012 年 ACR 标准和 2002 年美国-欧洲共识小组(AECG)标准发布了新的 pSS 分类(诊断)标准^[12],见表 1。

*基金项目:国家自然科学基金(No:81771754);
同济医院临床研究领航项目(No:2019CR206)

*通信作者:董凌莉, E-mail: tjhdongll@163.com

表1 2016年ACR/EULAR分类(诊断)标准

项目	分值
唇腺灶性淋巴细胞性涎腺炎,灶性评分 ≥ 1	3
抗Ro抗体阳性	3
角膜染色评分 >5 (至少一侧)	1
Schirmer试验 <5 mm/5min(至少一侧)	1
非刺激性全唾液流率 <0.1 mL/min	1

排除标准包括先前诊断下列任何一种情况:①头颈部放射治疗史;②活动性丙型肝炎感染(通过PCR证实);③AIDS;④结节病;⑤淀粉样变性;⑥移植物抗宿主病;⑦IgG4相关性疾病。

依据2016年ACR/EULAR分类(诊断)标准,患者具有口干眼干症状、评分不小于4分且不存在排除标准情况的,可诊断为pSS。新标准进行分数加权,提示局灶性淋巴细胞涎腺炎和抗SSA抗体和/或Ro抗体阳性在诊断中的重要性。有研究发现2016年ACR/EULAR分类(诊断)标准较2002 AECG相比,敏感性更高,但特异性较低^[13]。在一项荷兰人群前瞻性研究中发现2016 ACR/EULAR与2002 AECG诊断效能相当,较2012 ACR相比敏感性较高特异性较低。同时发现将唇腺活检纳入考量指标的诊断效能低于将腮腺活检纳入考量指标^[14]。由于尚无诊断金标准,仍需探索新的方法来完善该疾病的诊断。

治疗 目前,SS尚无根治的方法,常用对症治疗和替代治疗以缓解患者症状、预防疾病发展、提高生活质量。近几年研究认为可针对患者不同的临床表现,采用不同的治疗方案,见表2。表2总结了各种治疗方案及推荐等级^[15]。

生物靶向药物 生物靶向药物可以特异性干预致病因子以达到治疗的目的,而且其副作用小、见效较快。

随着近几年对B细胞在SS发病机制中发挥作用的深入研究,进行了多项B细胞相关的靶向治疗试验。利妥昔单抗是嵌合抗CD20(B细胞特异性膜蛋白)单克隆抗体,其通过4~12个月时间对B细胞发挥直接毒性作用以耗尽B细胞。一些试验表明,利妥昔单抗治疗后pSS患者口干眼干、疲劳和疼痛等主要症状得到改善^[16]。在其他研究中发现利妥昔单抗(Rituximab)治疗全身活动性pSS患者的效果更好。利妥昔单抗联合R-CHOP显著改善大多数pSS合并低度恶性淋巴瘤患者预后^[17]。此外,利妥昔单抗治疗可使血清B细胞活化因子(B cell activating factor,BAFF)水平升高以刺激B细胞成熟,可与抗BAFF生物制剂贝利单抗联合治疗。BAFF是TNF家族的成员,对B淋巴细胞的存活和发育至关重要。贝利单抗(Belimumab)是一种单克隆抗BAFF抗体,已被证实可有效治疗系统性红斑狼疮。在最近一项为期1年的多中心开放性研究中^[18],对

表2 针对pSS不同表现的治疗方案及推荐等级

临床表现	治疗方案
干燥	
口干	局部使用氟化物;使用促分泌剂:匹鲁卡品、西维美林;宣教、环境改善;避免使用刺激性的药物(A);味觉和咀嚼刺激;洗必泰洗剂、凝胶软膏;电刺激(C)
眼干	使用促分泌剂:匹鲁卡品、西维美林;宣教、环境改善;避免使用刺激性药物;人工泪液;润滑剂、凝胶、软膏(A);局部环孢素的使用(B);激素冲击、定期导管栓塞(C)
睑板腺疾病	人工泪液;热敷按摩;局部使用阿奇霉素;脂质体喷雾;口服多西环素;睑板腺外科手术切除;系统性抗炎药物治疗(C)
腮腺增大	
急性双侧腮腺肿胀	①排除是否为淋巴瘤;②如果排除淋巴瘤,使用糖皮质激素治疗(B)
慢性双侧腮腺肿胀	①排除是否为淋巴瘤;②在某些罕见情况下:外科手术切除(D)
急性单侧腮腺肿胀	①排除是否为感染(腮腺超声);如果存在感染,使用适当的抗生素;②排除是否存在导管内的感染或钙化;③以上情况全部排除时,使用糖皮质激素治疗(<20 mg/d, <1 月)(D)
腺体外表现	
没有威胁生命的体征	疲惫乏力:积极锻炼身体(C);关节痛、关节炎:非甾体抗炎药(C) 皮肤病变:羟氯喹(C);免疫抑制剂的选择:来氟米特、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺等;根据疾病活动度适当选择激素治疗
有威胁生命的体征	甲强龙冲击治疗,合并冷球蛋白血症时还可采用血浆置换(C)
冷球蛋白血症合并血管炎	考虑使用利妥昔单抗(C)

注:表格括号中的字母代表了牛津循证医学中心总结的治疗方案推荐使用分级。分级根据各级别可信度及循证医学强度,从A到D逐渐降低。

入组的 30 名 SS 患者以一定频次给予 10 mg/kg 贝利单抗。主要终点达到 18 例(60%)患者,口干眼干、疲劳、疼痛评分及全身活动性(visual analogue scale, VAS)评分均降低,且与 B 细胞活化相关的血清 IgG、IgA、IgM 水平,以及 κ 游离轻链、 λ 游离轻链水平均有改善。但另一项研究发现,贝利单抗治疗后,唾液腺流率、Schirmer 试验和唾液腺活检灶性评分没有变化^[19]。这些结果仍需要随机对照试验来进一步证明。基于病理生理学,贝利单抗和利妥昔单抗的联合治疗是一种很有前景的选择^[20]。依帕珠单抗(Epratuzumab)是一种人源化抗 CD22 单克隆抗体。与利妥昔单抗相比,依帕珠单抗不通过耗尽 B 细胞发挥作用。该分子与 CD22 结合可增强 CD22 对 BCR 的抑制作用并调节 B 细胞的活化^[21]。一项非盲研究^[20]显示依帕珠单抗治疗后,患者疲劳 VAS 评分、Schirmer 试验和刺激后唾液流率均有所改善,但需进行随机试验加以证实。

针对 T 细胞靶向治疗 SS 也有一定的研究。阿巴

西普(Abatacept)是一种全人源融合蛋白,由与人 IgG1 修饰的 Fc 段连接的人细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)的细胞外结构域组成,已被批准用于类风湿关节炎。它调节 T 细胞完全活化所需的 CD80/86:CD28 共刺激信号。一些研究^[22,23]表明,阿巴西普具有增加唾液产生,减轻腺体炎症和系统性受累的治疗潜力。托珠单抗(Tocilizumab)是一种 IL-6 受体拮抗剂,通过与 IL-6 受体- α 结合抑制 IL-6 介导的促炎信号传导^[24]。IL-6 是促炎细胞因子,在各种自身免疫性疾病中发挥作用。SS 患者泪液、唾液和血液中 IL-6 水平均增加^[25]。

目前,有多项针对生物靶点的临床研究仍在进行中,包括各种细胞(上皮细胞、T 细胞和 B 细胞)、细胞与细胞相互作用(抗 CD40 靶向)、细胞因子(IL-21、IL-4、IL-17 和 BAFF)、趋化因子(CXCL13、CCL19 和 CCL21)和生物制剂(抗 ICOS-配体,抗 BAFF-R、PI3K δ 、B 细胞发育和激活抑制剂)。表 3 总结了最近靶向治疗 pSS 的药物临床试验^[26]。

表 3 新型生物制剂临床药物实验

编号	药品病/编码名	作用靶点
NCT02291029	CFA533	抗 CD40 单克隆抗体
NCT02334306	AMG557	抗 ICOS-L 单克隆抗体
NCT02149420	VAY736	抗 BAFF-R 单克隆抗体
NCT02610543	UCB5857	PI3 激酶抑制剂
NCT01782235	Tocilizumab	抗 IL-6
NCT02610543	Abatacept	CTLA-4 调节剂
NCT02631538	Belimumab + Rituximab	抗 BAFF 和抗 CD20
NCT02701985	RO5459072	组织蛋白酶 S 抑制剂
NCT02775916	CDZ173	PI3 激酶抑制剂

总 结

综上所述,SS 是一种主要累及外分泌腺的系统性自身免疫性疾病。固有免疫、适应性免疫均参与其发病过程,但机制尚不明确。如今国内外分类诊断标准较多,但因检查类别较多、部分检查的有创性及放射性,临床上患者接受度不高,限制了该病的诊断,尚存很多疑诊患者,故仍需探索敏感度特异度高、无创、安全、经济的检查方法辅助诊断。近年来随着人类对 SS 致病分子认识更加深入,多种靶向治疗药物被研发并运用于临床试验,未来治疗前景值得期待。

参 考 文 献

- Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjögren's

- syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(9): 1077-1082.

- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome (2002) Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6): 554-558.
- Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 247-255.
- Both T, Dalm VA, van Hagen PM, et al. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness-from pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(3): 191-200.
- Pflugfelder SC. Differential diagnosis of dry eye conditions[J]. Adv Dent Res, 1996, 10(1): 9-12.
- Retamozo S, Brito-Zerón P, Zeher M, et al. Epidemiologic subsets drive a differentiated clinical and immunological presentation of primary Sjögren syndrome: Analysis of 9302 patients from the Big Data International Sjögren Cohort[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(Suppl 10): 876.

(下转第 102 页)

- activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(7):1140-1151.
- 5 Lin YN, Liu EB, Sun Q, et al. The Prevalence of JAK2, MPL, and CALR Mutations in Chinese Patients With BCR-ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasms[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(1):165-171.
 - 6 郇梦云, 晁红颖, 孙爱宁. 单中心 1 648 例 Ph 染色体阴性慢性骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2、CALR 及 MPL 基因突变的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(4):295-300.
 - 7 Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10):2224-2232.
 - 8 Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012: 571-581.
 - 9 Tefferi A, Lavu S, Mudireddy M, et al. JAK2 exon 12 mutated polycythemia vera: Mayo-Careggi MPN alliance study of 33 consecutive cases and comparison with JAK2V617F mutated disease[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(4):E93-E96.
 - 10 Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons[J]. *Leukemia*, 2014, 28(7):1472-1477.
 - 11 Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management (vol 90, pg 162, 2015) [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9):849-849.
 - 12 Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia[J]. *Blood*, 2014, 123(10):1552-1555.
 - 13 Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2014, 123(24):3714-3749.
 - 14 Ojeda MJ, Bragos IM, Calvo KL, et al. CALR, JAK2 and MPL mutation status in Argentinean patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms[J]. *Hematology*, 2018, 23(4):208-211.
 - 15 Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes [J]. *Blood*, 2014, 123(10):1544-1551.
 - 16 Tefferi A, Wassie EA, Lasho TL, et al. Calreticulin mutations and long-term survival in essential thrombocythemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(12):2300-2303.
 - 17 Kang MG, Choi HW, Lee JH, et al. Coexistence of JAK2 and CALR mutations and their clinical implications in patients with essential thrombocythemia[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):57036-57049.
 - 18 Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3):348-355.
 - 19 Guglielmelli P, Rotunno G, Fanelli T, et al. Validation of the differential prognostic impact of type 1/type 1-like versus type 2/type 2-like CALR mutations in myelofibrosis [J]. *Blood Cancer J*, 2015(5), e360.
 - 20 Pei YQ, Wu Y, Wang F, et al. Prognostic value of CALR vs. JAK2V617F mutations on splenomegaly, leukemic transformation, thrombosis, and overall survival in patients with primary fibrosis: a meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(9):1391-1398.

(2019-02-13 收稿 2019-03-18 修回)

(上接第 97 页)

- 7 Fox RI. Sjögren's syndrome[J]. *Lancet*, 2005, 366(9482):321-331.
- 8 Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(20):2337-2344.
- 9 Nocturne G, Mariette X. Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(3):317-327.
- 10 Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6):968-972.
- 11 Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6):1103-1109.
- 12 Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data driven methodology involving three international patient cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1):9-16.
- 13 Billings M, Amin Hadavand M. Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjögren's syndrome: findings from the B GNIH cohort [J]. *Oral Dis*, 2018, 24(1~2):184-190.
- 14 van Nimwegen JF, van Ginkel MS, Arends S, et al. Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(5):818-825.
- 15 Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(8):456-471.
- 16 Bowman SJ, Everett CC, ODwyer JL, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjogren's syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7):1440-1450.
- 17 Seror R, Sordet C, Guillemin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(3):351-357.
- 18 Mariette X, Le RS, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3):526-531.
- 19 Quartuccio L, Salvin S, Corazza L, et al. Efficacy of belimumab and targeting of rheumatoid factor-positive B-cell expansion in Sjögren's syndrome: follow-up after the end of the phase II open-label BELISS study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2):311-314.
- 20 Mavragani CP. Mechanisms and new strategies for primary Sjögren's syndrome [J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68:331-343.
- 21 Sieger N, Fleischer SJ, Mei HE, et al. CD22 ligation inhibits downstream B cell receptor signaling and Ca(2+) flux upon activation [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3):770-779.
- 22 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 ana [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(2):187-193.
- 23 Nocturne G, Cornec D, Seror R, et al. Use of biologics in Sjögren's syndrome [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42(3):407-417.
- 24 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, 73:967-968.
- 25 Marino A, Narula S, Lerman M. First pediatric patient with Neuromyelitis optica and Sjogren's syndrome successfully treated with tocilizumab [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 73:e5-e6.
- 26 Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(7):1743-1749.

(2019-03-01 收稿)