

编者按

免疫系统是人体必不可少的防御系统,它守护着我们对抗疾病、治愈伤口、维持机体稳态。经过几千年的发展,它已经过不断的磨炼,以面对几乎无限的威胁。然而,尽管免疫系统是如此复杂精妙,但它依旧容易因疲劳、压力、遗传因素、营养不良以及病毒感染等不良因素的影响而受到损害。自身免疫性疾病是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病,是风湿科和皮肤科日常工作中常见疾病。这些疾病累及多系统,具有高患病率、高致残率、高致死率的特点。尽管目前治疗手段多样,但患者的治疗反应和疾病复发率均有较大差异,子代的发病模式也不尽相同。了解疾病背后的基础免疫机制,总结相关治疗经验,有助于临床个性化精准治疗。本期“特别关注”和“医学前沿”栏目聚焦原发性干燥综合征、类风湿关节炎等自身免疫性疾病发病机制及治疗进展,希望能够为相关研究人员和读者带来一些启发和帮助。

原发性干燥综合征的发病机制及治疗进展

凌琰嘉 苏 晓 陈薇薇 夏 嘉

摘 要 原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种常见的自身免疫性疾病,多侵犯泪腺、唾液腺等腺体,中老年女性多发,多出现口眼干燥、龋齿、腮腺炎等症状,常与其他风湿免疫性疾病共同出现。其发病机制尚不确定,多与 T、B 淋巴细胞异常以及 NK 细胞功能异常有关,另外还与 EB 病毒感染、遗传因素等相关,医治方法大多以免疫抑制剂、糖皮质激素、生物制剂等为主。该病起病隐匿,严重影响患者的生活质量,目前治疗方法有限,笔者将近年来对 pSS 发病机制及西医治疗方法简要进行综述,旨在为临床医治 pSS 提供新措施和优化方案。

关键词 干燥综合征 发病机制 西医治疗

中图分类号 R593

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.002

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一类复杂的风湿免疫性疾病,好发于成年女性,我国的发生率为 0.33%~0.77%,其淋巴细胞及浆细胞浸润多累及外分泌腺^[1]。pSS 临床表现多样,表现为口眼干燥、猖獗龋齿、腮腺炎等,干燥、疲乏及关节痛是最常见的 3 个症状。该病不仅会使患者生活质量下降,还会使患者出现情绪异常,故本文旨在综述 pSS 的机制研究进展并总结近年来的治疗方案,拟为 pSS 患者找到更优的治疗措施。

一、发病机制

目前研究表明,pSS 发病机制并不明确,病因尚

未研究透彻,多数研究者认为其主要病因是免疫系统紊乱,其诊断依靠临床表现及流行病学的分类标准,并无确诊的金标准。主流观点认为,pSS 的发病是一个多因素互相作用的过程,与环境因素及内源性因素相关,常受 T 淋巴细胞介导异常、B 淋巴细胞异常释放、NK 细胞功能异常、EB 病毒感染及遗传因素影响^[2]。了解其发病机制可深入了解 pSS 的疾病本质,以下对近年来 pSS 发病机制的认识进行总结。

1. T 淋巴细胞介导异常:在 pSS 的发生过程中,机体的炎性反应与免疫调节失衡导致细胞免疫失常,T 淋巴细胞亚群属其重要组成部分,T 淋巴细胞表达异常,导致多种细胞因子分泌异常,影响免疫调节功能。疾病发展的严重程度越高,其炎性反应及免疫异常越突出,外周血 T 淋巴细胞的指标差异也越大。

李学平^[3]分析了 80 例 pSS 患者外周血 T 淋巴细胞亚群表达水平,观察组 CD8⁺T 细胞亚群(28.76%)高于对照组(20.26%),CD3⁺(66.32%)、CD4⁺

基金项目:上海市卫生健康委员会科研资助项目(201940327);上海医学创新发展基金会未来计划(WLJH2022ZY-ZYY003);上海市中医医院第三届中医传承人才项目[SZYCC(2023-2024)-ZYCCXM03]

作者单位:200071 上海中医药大学附属市中医医院风湿科

通信作者:夏嘉,电子信箱:tcmfengshi@163.com

(36.26%)均低于对照组(71.12%、41.31%);Spearman相关性分析结果显示,pSS的严重程度与CD8⁺表达水平呈正相关,与CD3⁺、CD4⁺表达水平呈负相关,可见T淋巴细胞水平与疾病的严重程度相关性很高。T淋巴细胞免疫异常,导致机体免疫炎症反应,致使pSS进一步发展,造成组织破坏。赵嘉英等^[4]选取pSS患者检测其外周血T淋巴细胞亚群,结果显示,观察组CD3⁺CD4⁺、CD4⁺CD8⁺比例均低于对照组,可见T淋巴细胞亚群水平是影响pSS发生的危险因素,其异常变化会对机体免疫平衡状态造成失衡,促使疾病活动。可见对于pSS患者可进一步动态监测其T淋巴细胞亚群水平变化,帮助评估疾病的进展。

2. B淋巴细胞异常释放:病理检测结果显示,pSS患者的外分泌腺中有许多淋巴细胞浸润,致使外分泌腺功能失常。在机体中,B淋巴细胞是多能干细胞,在体液免疫中不可或缺,介导多种自身抗体、免疫复合物的合成和分解释放,B淋巴细胞的异常增殖、对T淋巴细胞的驱动性与pSS的发展进程有很大关联,致使多系统损害的发生。

孙超等^[5]提出pSS患者外周血调节性B细胞(Bregs)水平升高与pSS发病有关,选取36例pSS患者,结果显示,病例组Bregs水平高于健康对照组,治疗后病例组Bregs水平低于治疗前水平,表明Bregs表达水平与免疫功能紊乱相关。马凤莲等^[6]提出pSS发展可能与外周血淋巴细胞亚群数量构成比异常相关,选取41例患者作为pSS组,检测其外周血中总B淋巴细胞构成比高于对照组,而外周血CD4⁺T细胞亚群构成比无显著性变化,提示B淋巴细胞参与疾病发展,而其分泌的白细胞介素-10(interleukin, IL-10)可抑制炎症反应,杀伤CD4⁺T细胞,减少T淋巴细胞的释放,抑制T淋巴细胞活化,控制自身免疫性疾病的发展,起到负向免疫调节的作用,可见其能够成为pSS临床医治的新靶点。

3. NK细胞功能异常:NK细胞即自然杀伤细胞,是固有免疫的重要组成部分,可进行免疫检测,其发挥细胞毒作用进行免疫调节,维持机体的平衡状态。pSS患者外周血中NK细胞构成降低、功能失常,杀伤异常免疫细胞功能降低,活化及抑制信号失衡,故免疫稳态消失。

吴桐^[7]研究分析52例pSS患者外周血NK细胞数量及其CD56亚群的变化,pSS组NK细胞数量显著低于正常对照组,同时CD56亚群也显著低于正常

对照组。在pSS患者患病早期,血清NK细胞数量也会发生变动,其可在疾病早期诊断中施展作用,且可用于临床随访以评估疾病治疗效果。阴旭芳等^[8]为进一步探讨pSS患者外周血淋巴细胞的组成,随访治疗前后NK细胞数量,结果显示80例pSS组患者治疗12个月时NK细胞数量显著升高,提示机体受多种免疫细胞调控,正常情况下Treg细胞与促炎淋巴细胞处于平衡状态,NK细胞属自身免疫的一部分,可能充当Treg细胞,患者初期NK细胞数量减少,在自身免疫过程中难以维持稳态,产生自身抗体致使疾病发展,伴随治疗时间延长,NK细胞数量恢复,免疫平衡得以进一步维持。

4. EB病毒感染:EB病毒是一类易侵犯人类淋巴细胞的病毒,人群普遍易感,多引起潜伏性感染,EB病毒在机体内激活后,会干扰细胞免疫力,与多种自身免疫性疾病有关。张丽中等^[9]探讨了EB病毒感染与pSS发病之间的关系,选取72例患者检验其EB病毒阳性率,pSS组阳性率高于健康对照组,提示EB病毒感染与pSS的发病相关;而无论患者是否感染EB病毒,其临床表现差异无统计学意义,揭示病毒活动与病情的轻重无关。可见EB病毒持续感染可能是致使pSS发作的要素,病毒激活上皮细胞而产生炎症反应,从而使机体自身免疫系统亢进,病毒与宿主相互作用而使免疫平衡破坏,导致pSS疾病的发生、发展。

5. 遗传因素:遗传因素也参与了pSS的发病,很多研究认为,基因中存在变异位点导致了pSS的发生。王启迪等^[10]对11例pSS患者进行全外显子测序,经筛选得到两个变异点位,分别为IFIH1>C和SIDT1>A,与IFIH1基因有相关性的疾病常通过常染色体显性遗传获得,与自身免疫性疾病存在相关性,而与SIDT1相关的研究较少,考虑IFIH1可能是pSS致病基因中的主效基因,SIDT1则为微效基因,也证实了pSS的发生具有遗传基因相关性。蔡鑫等^[11]使用生物信息学措施研讨了pSS患者小唾液腺组织的基因,筛选出了与pSS发生相关的差异基因,关键基因涵盖了STAT1、MX1、IFIT1、ISG15等,涉及调节免疫方面,分析后发现其中多个与干扰素诱导相关,干扰素可能在疾病发展中起到重大影响,为进一步探讨发病机制提供生物学参考,为治疗提供新思路。

二、治疗进展

1. 人工泪液、含漱液等:pSS患者最常见的症状是口眼干燥,也是困扰患者的关键症状,除内服药物外,人工泪液及含漱液可有效快速缓解眼部干涩、口

干等表现。人工泪液可缓解其眼部异物感,润滑眼表,还可以稀释炎性物质。而含漱液除具有润滑作用外,还可以减轻口腔并发症,如口腔溃疡、龋齿等。

杨钊等^[12]观察氟米龙滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液对 52 例 pSS 患者角膜的改善作用,治疗后可增加角膜纤维直径,降低弯曲度,减少炎性细胞因子对神经纤维的破坏,短期内可有效缓解干眼症状。治疗干眼症状的滴眼液还有很多,如环孢素滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液等。另外还有研究指出,可使用泪小管塞栓配合人工泪液治疗中度以上干眼症状,可缓解主观症状,减轻泪液炎性反应,但其临床应用较少,安全性还需进一步研究^[13]。

艾香艳等^[14]研究了 80 例老年 pSS 患者,使用西吡氯铵泡沫含漱方法护理,长期应用不会破坏口腔内的菌群平衡,护理 4 周后,观察组口干评分显著低于对照组,口腔溃疡及口臭的发生率有所降低,可见使用西吡氯铵含漱可有效改善 pSS 患者不适症状,保护牙齿,提高生活质量。

2. 糖皮质激素:糖皮质激素在各种风湿免疫性疾病中是一类常用药物,但一般在无合并症的 pSS 治疗中很少单独应用,大多数是与免疫抑制剂联合应用的。而对于合并神经系统、泌尿系统等腺体外损伤者,应给予糖皮质激素治疗。姚本海等^[15]报道了 1 例偏侧肢体肌张力增高的 pSS 患者,面对合并神经系统损害的患者,应给予大剂量糖皮质激素 $[1 \sim 2(\text{mg} \cdot \text{kg})/\text{d}]$ 冲击治疗,合并使用羟氯喹减少复发。王红月等^[16]研究发现,当治疗 pSS 继发膜性肾病患者时,应给予大剂量醋酸泼尼松 $(45\text{mg}/\text{d})$ 合并环磷酰胺及环孢素治疗,治疗后患者水肿好转,尿蛋白减少,说明当 pSS 继发泌尿系统损害时,采用激素合并免疫调节剂治疗。可见糖皮质激素能缓解患者急性期临床表现,改善腺体外损伤表现,但对于阻止疾病进展的效果还需进一步探究。

3. 免疫抑制剂:医治 pSS 多使用有硫酸羟氯喹、艾拉莫德、白芍总苷等免疫抑制剂,但目前大部分临床应用都是通过治疗经验来选取不同药物的,缺少相关的循证医学研究。

单用硫酸羟氯喹的患者通常为病情较轻且无合并其他系统受累,单纯应用羟氯喹患者较少,贾颜瑜等^[17]收集 54 例 pSS 患者的资料,讨论在真实世界中羟氯喹用于患者的疗效,治疗后患者红细胞沉降率及干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)评分均较未治疗时降低,长时间使用后可缓解乏力、干燥等症状,使疾

病活动度下降。羟氯喹常与其他免疫抑制剂联合治疗,陆婷等^[18]观察 48 例 pSS 患者使用艾拉莫德联合羟氯喹治疗效果,发现联合用药可显著改善患者的临床症状,并无其余不良反应,临床推荐应用该药物组合。

艾拉莫德是用于改善病情的新型抗风湿药物,它可与 B 淋巴细胞反应,使免疫球蛋白及炎性细胞因子产生减少,且可以抑制 COX-2 酶的活性^[19]。房艳华等^[20]采用 Meta 分析评价艾拉莫德的有效性和安全性,结果显示,艾拉莫德能有效降低红细胞沉降率、类风湿因子、ESSDAI 评分等,提高血小板计数,升高 Schirmer 试验结果及唾液流率,且不良反应率与对照组差异较小,说明艾拉莫德的疗效及安全性较好。

白芍总苷是由中药白芍中多种活性物质中提取的,临床上也常作为 pSS 的免疫调节治疗药物。在小鼠试验中,白芍总苷可能通过调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,减少炎性细胞因子释放,可明显减轻 pSS 小鼠的炎症反应^[21]。王敏^[22]对 60 例 pSS 患者进行临床试验,西药组选用羟氯喹,联用组在羟氯喹基础上加用了白芍总苷胶囊,联用组患者的唾液流率及临床疗效均高于西药组,说明该药可有效调节免疫,改善患者免疫功能,减轻口干症状,安全性较高。

另外,还有一些其他免疫抑制剂用于 pSS 的研究,但临床使用较少。雷公藤多甙片的主要成分为公藤甲素,具有抗炎、抑制免疫的作用,干敏芝等^[23]选取 114 例患者研究雷公藤多甙联合白芍总苷治疗 pSS 的临床效果,结果显示,观察组总有效率高于对照组,症状积分显著降低,血清抗心磷脂抗体、类风湿因子水平均低于对照组,可见雷公藤多甙片治疗 pSS 疗效较好,且用药安全可靠。马茜等^[24]报道了 1 例吗替麦考酚酯治疗 pSS 合并结节病的成功案例,吗替麦考酚酯作为治疗 pSS 的二线用药,可以作为糖皮质激素不适用者的替代治疗方案。蔺丽丽^[25]研究证实,沙利度胺治疗 pSS 合并肺间质纤维化的有效性,有抗炎和抑制血管生成作用,具有抗纤维化效果。面对 pSS 兼有白细胞及血小板减少的患者,孟德钊等^[26]提出使用咖啡酸片治疗,具有刺激造血干细胞分化、改善凝血功能的效果,与咖啡酸片联合应用可减轻激素的不良反应,减轻激素用量,但在自身免疫性疾病中使用较少,还需进一步开展大样本量临床研究。

4. 生物制剂:相较于传统抗风湿药物,生物制剂具有起效快、患者耐受性好、不良反应小的特点,主要有利妥昔单抗(rituximab, RTX)、贝利木单抗等。目前研究最多的是 RTX。Gueiros 等^[27]对 RTX 改善患

者主观症状进行了系统阐述,认为 RTX 对改善口腔干燥症状的效果不明显,但能够增强唾液腺功能,促进唾液分泌。RTX 对于 pSS 合并其他系统疾病时也有疗效,pSS 常见合并症为呼吸系统损害,Wise 等^[28]研究指出,使用 RTX 治疗 pSS 合并弥漫性囊性肺病及淋巴瘤患者的成功案例。另外,RTX 对于膜性肾小球肾炎患者也有很好的疗效,其治疗效果优于环孢素,且不良事件发生率低^[29]。由此可推测 RTX 对 pSS 相关性肾病患者也有效,还需临床病例验证。贝利木单抗临床用于类风湿关节炎及系统性红斑狼疮已被认可,有研究表明,RTX 和贝利木单抗的联合治疗方案在缓解 pSS 特异性免疫应答方面临床有效,但还需大型对照试验的数据支持^[30]。生物制剂是目前的研究热点,目前研究大多是治疗 pSS 合并其他系统并发症的成功个例,缺少大样本量的系统性研究,故其安全性及有效性还需进一步验证。

三、展望

pSS 的病程长,发病原因不明,且多与 T、B 淋巴细胞以及 NK 细胞功能异常有关,另外还与 EB 病毒感染、遗传因素等相关,目前尚无研究发现确切的发病机制,因此较难制定出统一的治疗方案,如何在机制研究的基础上优化临床治疗需要更深入的探讨。本疾病用药上大多以免疫抑制剂、糖皮质激素、生物制剂等为主,以控制病情发展、降低疾病活动度为目标,用药上也存在较大的个体差异,针对用药不良反应等问题也需要更进一步探究。随着相关机制研究的深化和新药的应用,相信未来 pSS 患者的治疗将进一步面向精准、靶向、个体化的目标迈进。

参考文献

- 1 张文,厉小梅,徐东,等.原发性干燥综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2020,59(4):269-276
- 2 Tonoyan L, Vincent-Bugnas S, Olivieri CV, et al. New viral facets in oral diseases: the EBV paradox[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5861
- 3 李学平.干燥综合征患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 Th 类细胞因子表达的变化观察[J].中国医学创新,2021,18(16):117-120
- 4 赵嘉英,黄松涛,李青,等. T 淋巴细胞亚群及血清 CXCL10、CXCR3 在干燥综合征患者中的水平变化及临床意义[J].山东医药,2019,59(7):60-63
- 5 孙超,王健,王信,等.原发性干燥综合征患者外周血调节性 B 细胞表达水平及意义[J].沈阳医学院学报,2020,22(3):227-230
- 6 马凤莲,王姐,陈旭,等.淋巴细胞亚群在原发性干燥综合征患者外周血中的表达变化及临床意义[J].宁夏医学杂志,2019,41(8):725-727
- 7 吴桐.干燥综合征患者外周血 NK 细胞亚群分析及临床意义探讨和 MRI 扩散加权成像评估干燥综合征患者腮腺病变的临床价值研究[D].武汉:华中科技大学,2019
- 8 阴旭芳,张升校,张明星,等.免疫调节方案通过调控外周血淋

- 巴细胞亚群水平治疗原发性干燥综合征的临床研究[J].中国药物与临床,2021,21(10):1641-1645
- 9 张丽中,王瑞雪,周永年,等. EB 病毒与干燥综合征的相关性研究[J].中国药物与临床,2019,19(4):556-559
 - 10 王启迪,杜蒙,安莉莎,等.外显子组测序探究原发性干燥综合征相关基因[J].免疫学杂志,2019,35(11):997-1002
 - 11 蔡鑫,唐芳,马武开,等.干燥综合征基因差异谱的生物信息学分析[J].风湿病与关节炎,2020,9(9):13-16,21
 - 12 杨钊,李凤媚,何文静,等.氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液对干燥综合征型干眼患者角膜神经纤维的改善[J].国际眼科杂志,2021,21(11):1992-1996
 - 13 宋丽娜,蔡永强,吕伟.泪小管塞栓结合人工泪液、普拉洛芬滴眼液治疗中度及以上干眼患者主客观症状评分的影响[J].世界复合医学,2021,7(9):20-24
 - 14 艾香艳,刘庆芬,顾纪芳,等.西吡氯铵泡沫含漱在老年原发性干燥综合征患者口腔环境管理中的应用[J].老年医学与保健,2020,26(6):1073-1076
 - 15 姚本海,刘海军,左浩,等.以偏侧肢体肌张力增高为主的干燥综合征 1 例报告[J].癫痫与神经电生理学杂志,2021,30(6):373-375
 - 16 王红月,于婵媛,肖庆飞.免疫调节治疗原发性干燥综合征继发性膜性肾病 1 例[J].中华全科医学,2021,19(4):702-704
 - 17 贾颜瑜,赵林,李梦涛,等.羟氯喹治疗干燥综合征患者的疗效[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2020,14(3):204-208
 - 18 陆婷,张薇.艾拉莫德联合硫酸羟氯喹治疗原发性干燥综合征的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2021,14(31):55-57
 - 19 Tanaka K, Yamaguchi T, Hara M. Igaratimod for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2015, 11(5):565-573
 - 20 房艳华,黄建峰.艾拉莫德治疗原发性干燥综合征疗效及安全性的 Meta 分析[J].海南医学,2020,31(10):1332-1338
 - 21 梅寒颖,刘炬,汤曾耀.基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨白芍总苷抑制干燥综合征模型小鼠炎症的作用机制[J].中药新药与临床药理,2021,32(9):1293-1299
 - 22 王敏.白芍总苷胶囊辅助治疗干燥综合征的效果分析[J].当代医药论丛,2019,17(17):3-4
 - 23 干敏芝,俞金金,邓媛.雷公藤多甙联合白芍总苷治疗干燥综合征的临床效果观察及对血清 ACL、RF 的影响[J].中华中医药学刊,2022,40(2):94-96
 - 24 马茜,杨继君,邓云华.吗替麦考酚酯成功治疗干燥综合征并结节病一例[J].实用皮肤病学杂志,2019,12(6):378-379
 - 25 蔺丽丽.沙利度胺治疗干燥综合征合并肺间质纤维化的效果研究[J].心理月刊,2020,15(5):32,34
 - 26 孟德钎,李永胜,李鞠,等.咖啡酸片联合传统免疫治疗干燥综合征血液系统损害的临床疗效[J].中国医药科学,2021,11(19):192-195
 - 27 Gueiros LA, France K, Posey R, et al. World workshop on oral medicine VII: immunobiologics for salivary gland disease in Sjögren's syndrome: a systematic review[J]. Oral Dis, 2019, 25(Suppl 1):102-110
 - 28 Wise LM, Arkfeld DG. A patient with primary Sjögren's syndrome, cystic lung disease, and MALT lymphoma treated successfully with rituximab: a case-based review[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(4):1357-1362
 - 29 Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 381(1):36-46
 - 30 Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: old and new therapeutic targets[J]. J Autoimmun, 2020, 110:102364

(收稿日期:2022-06-06)

(修回日期:2022-07-04)