

免疫疗法治疗干燥综合征的研究进展[△]

马自创^{1,2,*},王海坤^{1,2,3#},吴娜¹(1. 安徽医科大学附属亳州医院药学部,安徽 亳州 236800; 2. 安徽医科大学药学科学学院,合肥 230032; 3. 安徽医科大学附属亳州医院科研实验中心,安徽 亳州 236800)

中图分类号 R979.5

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)10-1275-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.027



摘要 干燥综合征(SS)的治疗手段包括非药物治疗、局部治疗和药物治疗,其中免疫疗法是SS药物治疗的主要方式。目前,临床常用的免疫疗法包括免疫抑制剂、传统合成改善病情抗风湿病药物以及生物制剂;免疫抑制剂吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司等药物通过抑制免疫细胞的活化与增殖,展现出一定的疗效。传统合成药物,如艾拉莫德和羟氯喹在缓解干燥症状、降低疾病活动度方面表现出较好的效果;生物制剂方面,阿巴西普、利妥昔单抗、Janus 激酶抑制剂等新型靶向药物在改善患者病情和部分症状方面展现了潜力。该文总结了免疫疗法相关药物在SS治疗中的研究进展,重点探讨了免疫抑制剂、传统合成改善病情抗风湿病药物和生物制剂的临床应用现状。

关键词 干燥综合征;免疫抑制剂;生物制剂;免疫疗法;综述

Progress of Immunotherapy in the Treatment of Sjögren Syndrome[△]

MA Zichuang^{1,2}, WANG Haikun^{1,2,3}, WU Na¹(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Anhui Bozhou 236800, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 3. Scientific Research and Experimental Center, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Anhui Bozhou 236800, China)

ABSTRACT The treatment methods for Sjögren syndrome (SS) include non-pharmacological therapy, topical treatment, and pharmacological therapy, with immunotherapy serving as the principal approach in the pharmacological management of SS. Immunosuppressants, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, and biologics are currently the commonly used types of immunotherapy in clinical practice. Immunosuppressive agents such as mycophenolate mofetil, cyclosporine, and tacrolimus, exhibit certain therapeutic effects by inhibiting the activation and proliferation of immune cells. Conventional synthetic drugs such as iguratimod and hydroxychloroquine have demonstrated favorable efficacy in alleviating dryness symptoms and reducing disease activity. In terms of biologics, novel targeted agents such as abatacept, rituximab, and Janus kinase inhibitors have shown potential in improving the overall condition and specific symptoms of patients. This article reviews the research progress of immunotherapy-related drugs in the treatment of SS, focusing on the current clinical application status of immunosuppressants, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, and biologics.

KEYWORDS Sjögren syndrome; Immunosuppressants; Biologics; Immunotherapy; Review

干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)是涉及多个器官、系统的慢性全身性自身免疫性疾病,以淋巴细胞浸润外分泌腺为发病特征,以眼干、口干或多个腺体受损为临床表现,可累及运动、呼吸、消化、内分泌和中枢神经等系统^[1-2]。SS单独发病被称为原发性干燥综合征(PSS);继发性干燥综合征多由患者自身患有其他自身免疫性疾病引起。SS发病率较高,患者常伴有焦虑、抑郁、疲劳、疼痛、睡眠障碍和认知障碍,且以上因素间相互影响,若不及时关注或干预患者状况,将会严重影响患者的生活质量^[3]。SS的治疗包括非药物治疗、局部治疗和药物治疗,其中药物治疗的主要方式为糖皮质激素类药物及免疫抑制剂。SS的治疗中,糖皮质激素属一线治疗药物,其他

免疫抑制剂和生物制剂归于二线方案。总体而言,SS的治疗需综合考虑患者个体情况,优化药物选择和联合治疗方案,以提高疗效并减少不良反应。本文通过回顾整理相关研究进展,对相关免疫疗法治疗SS的现状进行总结,以期SS的免疫治疗提供新的方案和思路。

1 免疫抑制剂

1.1 吗替麦考酚酯

吗替麦考酚酯的活性代谢产物麦考酚酸通过抑制次黄嘌呤单磷酸脱氢酶,阻止鸟苷酸的从头合成,从而抑制T细胞和B细胞的增殖。研究表明,吗替麦考酚酯通过影响T细胞和B细胞,减少炎症因子的产生,减轻淋巴细胞浸润及保护肺功能,可能对PSS和累及肺部的PSS患者产生有益的影响^[4]。

1.2 环孢素

环孢素主要通过抑制泪腺和结膜中的T细胞增殖,下调炎症细胞因子水平,进而帮助恢复泪腺和结膜的功能。Guo

△ 基金项目:安徽省临床医学研究转化专项项目(No. 202304295107020095)

* 硕士研究生。研究方向:中药药理学。E-mail: amzc5918@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学及中药药理学。E-mail: Haikunwang1985@outlook.com

等^[5]使用弹性蛋白样多肽作为药物载体递送环孢素,在小鼠泪腺上方的皮下组织进行注射,使环孢素累积于泪腺,有效抑制了泪腺中的辅助性 T 细胞(Th)17 细胞分化及白细胞介素(IL)17A 的分泌,同时显示了良好的安全性和耐受性。Huo 等^[6]的研究发现,环孢素与强脉冲光联合应用能够增强治疗效果,可有效改善患者的眼部症状和泪腺分泌状况。因此,对于轻中度 SS,可以使用环孢素缓解患者眼部干燥的症状。

1.3 他克莫司

他克莫司为强效免疫抑制剂。研究表明,他克莫司用于伴有难治性免疫性血小板减少症的 SS 患者,经过 24 周的治疗,实验室指标及干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)评分均显示出不同程度的改善,且耐受性良好^[7]。这一效果可能与他克莫司降低 Th1 细胞因子的表达,抑制免疫系统过度活化有关。

1.4 芬戈莫德

芬戈莫德主要通过调节淋巴细胞的迁移和分布发挥免疫抑制作用。该药在其他自身免疫性疾病中的潜在应用仍在研究中。研究表明,芬戈莫德一方面通过作用于 1-磷酸鞘氨醇受体来减少淋巴细胞从淋巴组织向外周的转运;另一方面,其还能通过抑制信号转导及转录激活因子(STAT)3 信号通路,改善 Th17/Treg 细胞以及致病性/保护性 B 细胞的失衡。这些作用减轻了唾液腺中淋巴细胞的浸润并增加了唾液流量^[8-9]。此外,芬戈莫德还能够抑制 T 细胞和 B 细胞进入血液循环,对 SS 伴多发性硬化症的患者产生正向的治疗效果,提示芬戈莫德可能为 SS 伴神经受累的患者提供了一种新的治疗选择^[10]。

1.5 西罗莫司

西罗莫司通过与细胞内的脯氨酰异构酶 12 蛋白结合形成复合物,从而抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的活性。研究表明,西罗莫司通过抑制 mTOR 信号通路,调节滤泡辅助性 T 细胞和滤泡调节性 T 细胞的活化与增殖,恢复滤泡辅助性 T 细胞与滤泡调节性 T 细胞的正常比例,从而减轻 PSS 患者的疾病活动度^[11]。

2 传统合成改善病情抗风湿病药物

2.1 艾拉莫德

艾拉莫德为小分子药物,于 2003 年 9 月在日本上市,治疗风湿性疾病(包括 SS)效果良好。艾拉莫德通过抑制核因子 κ B 信号通路,减少促炎细胞因子(IL-6、肿瘤坏死因子 α)的释放,从而缓解 SS 的免疫炎症反应。动物实验中,艾拉莫德可以有效抑制 SS 小鼠下颌腺体的炎症反应,对其下颌腺体具有保护作用^[12]。临床研究中,艾拉莫德表现出显著的抗 SS 作用。研究报告,艾拉莫德可改善 SS 患者的部分干燥症状和疾病活动程度,是一种治疗 SS 安全且有效的手段^[13]。临床也常将艾拉莫德与其他药物联合治疗 SS。有研究发现,在联合糖皮质激素的情况下,艾拉莫德的疗效优于羟氯喹^[14]。艾拉莫德与羟氯喹、糖皮质激素 3 药联合治疗 SS 效果更好,且不良反应发生率没有显著提高,此外,该给药方案也能改善间质性肺病的 SS 患者的相关症状^[15-16]。除了与西药联合应用,艾拉莫德与中药联合应用对于 SS 的治疗也有较好的效果。与中药单用比较,艾拉莫德与柴胡地芍汤^[17]、白芍总苷^[18]、滋阴生津润燥汤^[19]、中药润燥灵复方^[20]等联合应用提高了总有效率,显著改善了结局指标,患者的免疫功能也有所改善,且具

有较好的安全性。提示艾拉莫德联合中药治疗 SS 具有较好的临床疗效和安全性。

综合现有证据,艾拉莫德在治疗 SS 方面不仅疗效显著,且安全性良好。临床上也常将艾拉莫德与其他免疫抑制剂联合应用,其疗效优于羟氯喹。此外,艾拉莫德与中药配伍也能够增强疗效,同时保持较高的安全性和有效性。

2.2 羟氯喹

羟氯喹于 1946 年作为抗疟药上市,后续研究发现其还具有抗病毒、抗细菌、抗真菌及免疫抑制作用。羟氯喹能通过抑制 B 细胞活化,调节体内 Toll 样受体抑制浆细胞样树突状细胞的激活来发挥免疫调节作用。

对于症状较轻且无其他并发症或腺外受累的 SS 患者,可单独使用羟氯喹进行治疗。研究表明,羟氯喹单用可缓解 SS 患者的干燥疲乏症状,降低疾病活动度及眼部结局指标,可安全提高 SS 患者的生活质量^[21-22]。此外,也有研究提到,羟氯喹对 SS 患者的微生物菌群失调有一定的治疗作用^[23]。该作用与 SS 临床症状缓解时间一致。临床上也常将羟氯喹作为 SS 治疗基础药物与其他药物联合应用。对于中重度 SS 患者,临床常将羟氯喹与其他免疫抑制剂联合应用,如糖皮质激素^[24]、贝利尤单抗^[25]、来氟米特^[26];治疗终点时,联合用药方案的有效率均优于相应对照组,并且联合用药方案伴随着实验室指标及临床症状的显著改善。

羟氯喹配合中医手段也能达到良好的治疗 SS 的效果。文献报道,羟氯喹与生津增液汤^[27]、养阴通络方^[28]、燥痹汤^[29]、附桂润燥汤^[30]、针刺^[31]联合治疗,能改善 SS 患者的临床表征,如缓解眼干、口干,增加唾液分泌量,效果明显优于单用羟氯喹,且不良反应发生率也更低。

综上所述,羟氯喹治疗 SS 疗效显著,但临床较少单药使用,多数情况下与其他免疫抑制剂联合应用。羟氯喹联合中医手段也能起到很好的治疗效果,且安全性较高,如联合方剂、针刺等。

2.3 糖皮质激素

糖皮质激素凭借其强大的抗炎和免疫抑制作用,是临床应用最广泛的药物之一。短期使用糖皮质激素治疗 SS 可以有效缓解临床症状,降低 SS 患者的 CD8⁺ T 等免疫细胞水平,但该类药物长期应用会增加患者感染、代谢紊乱等风险^[32-34]。李晓悦等^[35]发现,PSS 合并感染的患者使用糖皮质激素的比例明显高于未合并感染的患者。Yayla 等^[36]发现,糖皮质激素的使用会增加感染及腺外受累的风险,从而增加患者的住院比例。长期使用吸入型糖皮质激素还可能通过改变口腔微生物群或抑制局部免疫反应,诱发 SS^[37]。由于临床应用不良反应高发,且停药后可能无法逆转^[38]。因此,糖皮质激素多数情况下与其他药物联合治疗那些伴有其他器官受累的复杂型 SS 患者。张志刚等^[39]发现,采用糖皮质激素联合其他免疫治疗后,61% 患者的症状得到了缓解。Peredo 等^[40]对 SS 伴肺部疾病的发病情况进行了总结,发现对于此类疾病,糖皮质激素与其他免疫抑制剂联合应用对改善患者症状有很大的帮助。虽然糖皮质激素联合其他免疫抑制剂治疗 SS 可以取得较好的结果,但也有学者建议应逐渐减少糖皮质激素的剂量^[41]。由此可见,糖皮质激素的临床应用是把“双刃剑”,其强大的免疫抑制作用背后可能伴随感染、代谢紊乱等不良反应,需谨慎权

衡利弊。

2.4 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤可以通过选择性诱导肿瘤细胞中环鸟苷-磷酸腺苷-磷酸(cGAMP)生成,同时抑制外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1介导的cGAMP水解,来发挥抗肿瘤免疫作用,在临床上主要被用于类风湿关节炎等自身免疫性疾病和抗肿瘤治疗。研究发现,该药对SS也显示出潜在的治疗效果。动物实验结果表明,甲氨蝶呤可在一定程度上通过缓解淋巴细胞浸润改善小鼠的SS^[42]。临床中,甲氨蝶呤在缓解SS患者的疲劳症状方面表现出显著疗效,且在部分研究中其效果优于羟氯喹^[43]。

3 生物制剂

3.1 阿巴西普

阿巴西普通过与CD80或CD86结合,下调CD28介导的T细胞共刺激,抑制参与免疫介导的炎症性疾病发病机制中的T细胞持续活性,发挥免疫抑制作用^[44]。研究显示,阿巴西普在改善SS患者的疾病活动度、唾液分泌、腺体功能及生活质量方面具有一定的效果^[45-46]。阿巴西普在继发于类风湿关节炎的SS患者中显著增加了唾液分泌,并改善了患者的病情,但在PSS患者中未能表现出显著疗效,可能与疾病异质性相关。此外,阿巴西普对T细胞共刺激的抑制作用可能对某些特定患者群体(如关节活动性较高的患者)有益。尽管阿巴西普在部分免疫系统疾病中展现出了一定的治疗效果,但仍需更多高质量研究来验证阿巴西普治疗SS的效果。

3.2 泰它西普

泰它西普能够同时中和B细胞激活因子和增殖诱导配体,从而抑制B细胞的激活和存活,减少自身反应性B细胞的产生和自身抗体的生成。泰它西普已获批用于治疗系统性红斑狼疮,其在SS治疗中的潜力也受到关注。Xu等^[47]的研究表明,泰它西普可改善SS患者的ESSDAI评分并减轻疲劳感。也有研究报告,泰它西普能够缓解SS伴视神经炎的症状,患者的干燥及视力症状显著改善^[48];但该研究仅为个案报道,其结论是否具有普适性有待进一步研究进行验证。泰它西普的药理机制与SS的病理生理过程密切相关,因此,泰利西普有望在SS治疗中发挥更广泛的作用。

3.3 Janus 激酶(JAK)抑制剂

JAK/STAT信号通路是调控多种淋巴细胞分化和活化的关键途径,该通路能够抑制多种与炎症免疫相关的疾病(包括SS)中细胞因子所介导的细胞内信号传导,具有抗炎、抗纤维化作用^[49]。SS与JAK/STAT通路关系密切,相关的细胞因子种类繁多,后者在前者伴随的慢性炎症反应、免疫细胞异常激活以及外分泌腺的破坏中起着至关重要的作用,也暗示JAK抑制剂可能具有治疗SS的潜在价值^[50]。

3.3.1 托法替尼:托法替尼是首个上市的JAK抑制剂,对JAK1/JAK3具有功能性选择抑制作用,能够下调炎症细胞和肌肉纤维中的IL-6水平,具有抗炎和抗纤维化的作用。相关研究指出,托法替尼不仅能减少SS患者上皮细胞的炎症反应,还能减少自噬的产生^[51]。1项关于托法替尼对比传统给药方案(环磷酰胺联合硫唑嘌呤)治疗SS相关间质性肺病的开放标签试验结果表明,托法替尼组患者的用力肺活量在52周时显著增加,较对照组有优势;此外,其他肺功能指标也表现出不同程度的改善,且安全性良好,该结果提示托法替尼可

能为SS相关间质性肺病患者提供一种新的治疗选择^[52]。

3.3.2 巴瑞替尼:巴瑞替尼是选择性JAK1/2抑制剂,能够通过减少炎症反应、抑制细胞活化以及调节免疫细胞增殖来缓解疾病症状,已被批准用于治疗类风湿关节炎。Aota等^[53]的研究发现,CXC趋化因子配体10(CXCL10)是一种由 γ 干扰素诱导的趋化因子,在PSS患者的唇腺(LSG)中表达上调,其通过趋化炎症细胞浸润,导致LSG中的腺泡结构受损,进而减少唾液分泌,产生口干症状,而巴瑞替尼能够以剂量依赖的方式显著抑制LSG细胞中CXCL10的表达及蛋白水平。上述发现表明,JAK抑制剂通过抑制唾液腺中CXCL10的产生,减轻免疫细胞浸润和腺体损伤,进而缓解SS患者的疾病进展。Bai等^[54]进行了1项先导试验研究,在常规治疗基础上给予巴瑞替尼2 mg/d治疗,结果显示,患者评分指标显著改善,表明巴瑞替尼在SS治疗中具有潜在的治疗效果。目前,该课题组正在开展巴瑞替尼治疗PSS的随机对照试验,学者们对该药的应用前景仍在积极探索。此外,也有研究人员将巴瑞替尼与脂质体结合,提供了一种新型的局部给药方式^[55]。通过与脂质体结合,巴瑞替尼在眼部的局部浓度得以提高,增强了局部疗效并减少了不良反应。同时,脂质体中的脂质层能够补充泪膜中的脂质层,增强与巴瑞替尼的免疫调节作用,进一步缓解SS的症状,这一给药方式的实现,为巴瑞替尼在SS的治疗中发挥了更广泛的作用。

3.3.3 其他JAK抑制剂:Charras等^[56]的研究发现,细胞因子 α 干扰素、 γ 干扰素和活性氧通过激活JAK-STAT通路,上调人唾液腺细胞系中甲基胞嘧啶双加氧酶3因子的表达及整体DNA羟甲基化水平,诱发和加重SS。JAK抑制剂(如酪氨酸磷酸化抑制剂“AG490”和芦可替尼)能够逆转上述过程,为SS的治疗提供了潜在的治疗方法。

综上所述,虽然基础研究表明JAK抑制剂会成为SS的潜在治疗药物,但是临床研究可能与预期有些差距。目前有关JAK抑制剂用于SS的临床证据较少,期望更多的研究可以验证其有效性和安全性。

3.4 单克隆抗体类药物

3.4.1 贝利尤单抗:贝利尤单抗是B淋巴细胞刺激物单克隆抗体,可增加外周记忆B细胞,减少血浆B细胞亚群,可能发挥治疗SS的作用。Mariette等^[57]发现,接受贝利尤单抗治疗的SS患者,在第28周时干燥症状及部分实验室指标均有不同程度的改善,不过,疲劳与疼痛症状的改善有限,且唾液流量与泪液分泌量试验结果变化不显著。也有研究表明,贝利尤单抗与利妥昔单抗序贯治疗可加速消耗激活的B细胞,发挥协同作用^[58]。

3.4.2 利妥昔单抗:利妥昔单抗是消耗B细胞的抗CD20抗体,通过结合并消耗循环中表达CD20的B细胞而发挥作用。利妥昔单抗对缓解SS伴头痛具有一定疗效^[59],对SS伴精神受累的患者也有不错的效果^[60]。冉建川等^[61]的随机对照试验研究了利妥昔单抗对SS相关性干眼的疗效,表明利妥昔单抗可促进SS患者泪液分泌,改善干眼症状。李纪高等^[62]的Meta分析结果表明,经过利妥昔单抗治疗,SS患者的疾病活动度改善,眼部及口腔干燥状况显著改善,但疲乏状态没有明显改善。利妥昔单抗治疗SS的不良反应主要表现为低丙种球蛋白血症,活动期SS患者长期使用利妥昔单抗(<96个月)

不会增加该不良反应的发生风险^[63]。

3.4.3 托珠单抗:托珠单抗是 IL-6 受体单克隆抗体,具有免疫调节作用,Felten 等^[64]的临床试验纳入了 110 例 SS 患者,对托珠单抗进行了评估,旨在探讨 IL-6 作为 SS 治疗靶点的相关性,结果表明,托珠单抗可以缓解 SS 患者疲劳及疼痛症状,并改善生活质量,但在 ESSDAI、干燥综合征患者报告指数、泪液分泌量试验等结局指标方面与安慰剂无显著差异,可能与 SS 疾病异质性、研究样本量少及 IL-6 信号通路在 SS 中的具体作用机制有关。

3.4.4 伊利尤单抗:伊利尤单抗通过耗竭 B 细胞以及抑制 B 细胞活化因子与其受体之间的相互作用来发挥免疫调节功能。Diekhoff 等^[65]通过结合临床与多模式超声检查评估伊利尤单抗治疗 SS 的效果,结果表明,SS 患者疲劳和疼痛症状明显缓解,腺体回声结构、微血管化和腺体硬度具有改善的趋势,但治疗前后患者 ESSDAI 评分的变化并不明显,可能与患者的个体差异有关。Bowman 等^[66]的 II b 期临床试验结果表明,伊利尤单抗 300 mg 对改善 SS 患者的 ESSDAI 评分以及增加唾液流量具有很大帮助。伊利尤单抗具有独特的双重介导 B 细胞功能的特点,对 SS 免疫调节具有重要作用,如能对其进行安全有效的调控,可能更加丰富 SS 的治疗手段。

3.4.5 伊卡利单抗:伊卡利单抗通过阻断 CD40 信号转导发挥作用。Fisher 等^[67-68]的临床试验结果表明,与安慰剂比较,伊卡利单抗在缓解 SS 患者干燥和疲劳症状方面具有良好的疗效,且 ESSDAI 评分具有临床意义的改善,但对疼痛症状作用有限,可能与疼痛的复杂病因有关。目前,该药已结束临床 II b 期研究,并取得了不错的反馈。

3.5 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂

瑞米布替尼为 BTK 抑制剂,通过抑制 B 细胞的活化、增殖和分化来降低自身反应性 B 细胞的数量。目前,瑞米布替尼拟在我国上市,用于治疗慢性自发性荨麻疹。Kaul 等^[69]的临床试验结果表明,瑞米布替尼具有吸收快速、驻留时间短以及高 BTK 占有率等特点,在需要持续激活 BTK 的疾病中具有潜在的应用价值,不过长期的有效性和安全性仍需进一步的研究。Dörner 等^[70]的 II 期临床试验发现,瑞米布替尼对 SS 显示出初步疗效和良好的安全性,可显著降低疾病活动度和改善相关生物标志物;然而,患者的症状改善效果尚不明显,可能需要更长时间的治疗以观察这些指标的变化。对于瑞米布替尼治疗 SS 的效果,目前仍处在探索阶段,相信未来会有更多高质量的研究揭示瑞米布替尼与 SS 之间的关系。

4 总结和展望

SS 是一种累及多系统、多器官的慢性自身免疫性疾病,免疫疗法是其治疗的重要手段,包括免疫抑制剂、传统合成改善病情抗风湿病药物和生物制剂。本文通过查阅近年来免疫相关疗法治疗 SS 的文献与案例,总结免疫疗法治疗 SS 的现状,旨在为 SS 的诊疗提供理论基础与思路。

免疫抑制剂和传统合成改善病情抗风湿病药物是 SS 治疗的常用药物。前者主要包括吗替麦考酚酯、环孢素等,该类药物的特点是对 SS 具有一定的疗效且临床常用。后者包括艾拉莫德、羟氯喹、糖皮质激素等,该类药物临床应用最多且疗效受到认可。不足的是,糖皮质激素的抗炎和免疫抑制作用强大,但不良反应发生率高,不宜长期使用^[71];羟氯喹单用效果有限,常与其他药物联合应用。

生物制剂在 SS 治疗中的应用逐渐增多,包括阿巴西普、利妥昔单抗等。该类药物主要通过作用于 B 细胞或者 T 细胞发挥治疗 SS 的作用,不过部分药物的疗效因患者亚群和疾病异质性而存在差异^[72]。其他生物制剂如托珠单抗、JAK 抑制剂等也显示出一定的治疗潜力,但需更多高质量研究验证^[73]。

目前,免疫抑制剂主要从以下几个方面发挥治疗 SS 的作用:(1)调节 T 细胞和 B 细胞功能;(2)抑制炎症因子产生;(3)调节免疫系统平衡;(4)调节激酶活性,其中 BTK 抑制剂为近年来新兴的免疫抑制剂,能调节自身反应性 B 细胞的数量,其针对 SS 的 II 期临床试验展现出初步的疗效及安全性。也有一些用于其他免疫系统疾病的药物逐步开展了 SS 的临床试验,如泰它西普和托珠单抗目前正在开展有关 SS 的 III 期临床试验,伊利尤单抗于近年来开展了有关 SLE 的临床试验,相信在不久的将来伊利尤单抗治疗 SS 的临床试验也会逐步有序开展。

综上所述,免疫疗法在 SS 治疗中取得了显著进展,但仍存在局限性。现有治疗手段主要侧重于改善干燥症状和实验室指标,对疾病整体疗效评估不足。未来的研究应进一步探索 SS 的发病机制,开发能够根治 SS 的有效治疗方案,并优化现有药物的联合应用策略,以提高治疗效果并减少不良反应。

参考文献

[1] 姜泉,周新尧,唐晓颇,等.干燥综合征证结合诊疗指南[J].中医杂志,2024,65(4):434-444.

[2] BALDINI C, FULVIO G, LA ROCCA G, et al. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(8): 473-491.

[3] GOULABCHAND R, CASTILLE E, NAVUCET S, et al. The interplay between cognition, depression, anxiety, and sleep in primary Sjögren's syndrome patients[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 13176.

[4] CASSONE G, SEBASTIANI M, VACCHI C, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of rheumatic disease-related interstitial lung disease: a narrative review[J]. Drugs Context, 2021, 10: 2020-2028.

[5] GUO H, JU Y P, CHOI M, et al. Supra-lacrimal protein-based carriers for cyclosporine A reduce Th17-mediated autoimmunity in murine model of Sjögren's syndrome[J]. Biomaterials, 2022, 283: 121441.

[6] HUO Y, HUANG X D, LIN L, et al. The effect of intense pulsed light combined with topical 0.05% Cyclosporin A eyedrops in the treatment of Sjögren's syndrome related dry eye[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2024, 20(10): 1261-1267.

[7] XU R, YAN Q, GONG Y, et al. Tacrolimus therapy in primary Sjögren's syndrome with refractory immune thrombocytopenia: a retrospective study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(12): 2268-2274.

[8] LEE Y S, JHUN J Y, CHOI J W, et al. Fingolimod, an antagonist of sphingosine 1-phosphate, ameliorates Sjögren's syndrome by reducing the number of STAT3-induced germinal center B cells and increasing the number of Breg cells[J]. Immunol Lett, 2024, 270: 106935.

[9] COHEN P L, MCCULLOCH A. Fingolimod reduces salivary infiltrates and increases salivary secretion in a murine Sjögren's model[J]. J Autoimmun, 2020, 115: 102549.

[10] SIGNORIELLO E, SAGLIOCCHI A, FRATTA M, et al.

- Fingolimod efficacy in multiple sclerosis associated with Sjogren syndrome[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(2): 140-143.
- [11] WANG Y L, GUO H, LIANG Z J, et al. Sirolimus therapy restores the PD-1+ICOS+Tfh: CD45RA-Foxp3^{high} activated Tfr cell balance in primary Sjögren's syndrome[J]. *Mol Immunol*, 2022, 147: 90-100.
- [12] 齐珏, 田玉, 孙超, 等. 艾拉莫德对干燥综合征小鼠颌下腺炎症及 NF-κB 信号通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(8): 907-911.
- [13] SHAO Q, WANG S, JIANG H, et al. Efficacy and safety of igiturimod on patients with primary Sjögren's syndrome: a randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Scand J Rheumatol*, 2021, 50(2): 143-152.
- [14] 李玉娟, 李红. 甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗老年 pSS 患者的效果及其对免疫球蛋白水平的影响[J]. *辽宁医学杂志*, 2022, 36(4): 64-67.
- [15] 梁灼源, 韦锋, 欧阳楚君, 等. 艾拉莫德对原发性干燥综合征患者 ESR、CRP 和免疫球蛋白水平的影响[J]. *上海医药*, 2021, 42(1): 32-35.
- [16] 孟德钎, 李鞠, 李永胜, 等. 艾拉莫德联合甲泼尼龙、硫酸羟氯喹对原发性干燥综合征合并间质性肺病的疗效[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(1): 85-89.
- [17] 薛军丽, 赵欣愉, 贾飞, 等. 柴胡地芍汤联合艾拉莫德治疗原发性干燥综合征的临床研究[J]. *临床医药实践*, 2023, 32(4): 263-267.
- [18] 黄丹. 艾拉莫德片联合白芍总苷胶囊和甲泼尼龙片治疗干燥综合征患者的效果[J]. *中国民康医学*, 2022, 34(22): 100-102.
- [19] 刘晶, 詹慧娟, 李海艳. 滋阴生津润燥汤治疗气阴两虚型干燥综合征 62 例[J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(8): 576-577.
- [20] 罗淋伽, 马熙, 曾苹, 等. 中药润燥灵联合艾拉莫德治疗原发性干燥综合征的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(2): 127-133.
- [21] 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.
- [22] FANG W, QINGQING Z, QIHUI L, et al. Safety and efficacy of oral hydroxychloroquine in the treatment of ophthalmic disease associated with Sjögren's syndrome[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(8): 656-662.
- [23] WANG X B, PANG K, WANG J F, et al. Microbiota dysbiosis in primary Sjögren's syndrome and the ameliorative effect of hydroxychloroquine[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(11): 111352.
- [24] 冯林, 徐阳洋, 李明瑶. 硫酸羟氯喹治疗干燥综合征的疗效及对患者血清 IL-17 ESR CRP IgG 水平的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(2): 334-339.
- [25] IZUKA S, YAMASHITA H, TAKAHASHI Y, et al. Type II cryoglobulinaemic vasculitis with primary Sjögren's syndrome successfully treated with belimumab and hydroxychloroquine [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39 Suppl 133(6): 223-224.
- [26] HAMKOUR S, VAN DER HEIJDEN E H, LOPES A P, et al. Leflunomide/hydroxychloroquine combination therapy targets type I IFN-associated proteins in patients with Sjögren's syndrome that show potential to predict and monitor clinical response[J]. *RMD Open*, 2023, 9(3): e002979.
- [27] 陈玮桢, 任强, 蒋斯. 生津增液汤联合硫酸羟氯喹片治疗口腔干燥综合征阴虚津亏证疗效及对患者 ESR、CRP、IgG 水平的影响[J]. *陕西中医*, 2023, 44(9): 1248-1251.
- [28] 郝明月, 周晓莉, 乔平平, 等. 养阴通络方联合硫酸羟氯喹片对阴虚血燥证原发性干燥综合征患者细胞因子的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(4): 689-693.
- [29] 上官雪丽, 周牧之, 柳玉佳, 等. 燥痹汤联合硫酸羟氯喹片治疗原发性干燥综合征肺胃阴虚证临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(11): 173-177.
- [30] 刘芳, 樊虹, 李贞祥. 附桂润燥汤加减联合西药治疗干燥综合征患者唾液腺、泪腺分泌功能及血清红细胞沉降率、免疫球蛋白的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(5): 969-972, 977.
- [31] 王超, 李新华, 陈玉珍, 等. 针药并用治疗阴虚血燥型原发性干燥综合征 26 例临床观察 [J]. *中医临床研究*, 2023, 15(16): 82-86.
- [32] KIDA T, KAWAHITO Y, SUZUKI Y, et al. Improvement of active salivary gland ultrasonography findings in Sjögren's syndrome in response to short-term glucocorticoid treatment: a case report and review of the literature [J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2024, 8(2): 286-290.
- [33] AKIYAMA M, YOSHIMOTO K, KANEKO Y. Significant association of CX3CR1+CD8 T cells with aging and distinct clinical features in Sjögren's syndrome and IgG4-related disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(12): 2409-2417.
- [34] ZHOU X Y, LI H, WANG N D, et al. Respiratory infection risk in primary Sjögren's syndrome complicated with interstitial lung disease: a retrospective study[J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(2): 707-715.
- [35] 李晓悦, 王丽丽, 王信, 等. 原发性干燥综合征合并感染的临床特点及危险因素分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(6): 760-766.
- [36] YAYLA M E, ŞAHİN EROĞLU D, USLU YURTERİ E, et al. Indications and risk factors for hospitalization in patients with primary Sjögren syndrome: experience from a tertiary center in Turkey[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(5): 1457-1463.
- [37] ZDZIARSKI P, PAŚCIAK M, GAMIAN A. Microbiome analysis and pharmacovigilance after inhaled glucocorticoid: oral dysbiosis with the isolation of three *Rothia* species and subsequent Sjögren's syndrome[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 636180.
- [38] 杨璐, 邹清梅. 糖皮质激素在临床应用中的不良反应及预防策略[J]. *世界临床药物*, 2024, 45(5): 449-453.
- [39] 张志刚, 常利华, 任静. 原发性干燥综合征 41 例 CNS 临床特点分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(6): 412-416.
- [40] PEREDO R A, BEEGLE S. Sjogren's syndrome and pulmonary disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1303: 193-207.
- [41] CHOUDHARY R, REDDY S S, NAGARAJU R, et al. Effectiveness of pharmacological interventions for Sjogren syndrome- a systematic review[J]. *J Clin Exp Dent*, 2023, 15(1): e51-e63.
- [42] 杨雅琪, 靳伟, 罗琼, 等. 甲氨蝶呤对小鼠实验性干燥综合征的影响[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(11): 2076-2081.
- [43] ZHOU M J, DAI X N, YUAN F. Improved fatigue management in primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of the efficacy of methotrexate in Chinese patients[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 7551-7560.
- [44] COPE A P, JASENECOVA M, VASCONCELOS J C, et al. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10429): 838-849.
- [45] TSUBOI H, TOKO H, HONDA F, et al. Abatacept ameliorates both glandular and extraglandular involvements in patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: Findings

- from an open-label, multicentre, 1-year, prospective study: the ROSE (rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome endocrinopathy) and ROSE II trials [J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(1): 160-168.
- [46] MACHADO A C, DOS SANTOS L C, 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.
- [47] XU D, FANG J M, ZHANG S Z, et al. Efficacy and safety of telitacept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(3): 698-705.
- [48] CHEN X, SUN M F, WANG L, et al. Response to telitacept in optic neuritis associated with Sjogren's syndrome: a case report and literature review[J]. *J Neurol*, 2025, 272(7): 462.
- [49] BENUCCI M, BERNARDINI P, COCCIA C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(4): 103276.
- [50] 韩天然, 纪青灼, 王小玉, 等. 中药调控 Janus 激酶/信号传导及转录激活蛋白信号通路改善干燥综合征研究进展[J]. *中国药业*, 2025, 34(12): 128, 后插 1-后插 5.
- [51] BARRERA M J, AGUILERA S, CASTRO I, et al. Tofacitinib counteracts IL-6 overexpression induced by deficient autophagy: implications in Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(4): 1951-1962.
- [52] GAO R L, PU J C, WANG Y Q, et al. Tofacitinib in the treatment of primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: study protocol for a prospective, randomized, controlled and open-label trial[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 473.
- [53] AOTA K, YAMANOI T, KANI K, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling by baricitinib reduces interferon- γ -induced CXCL10 production in human salivary gland ductal cells[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 206-216.
- [54] BAI W, YANG F, XU H J, et al. A multi-center, open-label, randomized study to explore efficacy and safety of baricitinib in active primary Sjogren's syndrome patients[J]. *Trials*, 2023, 24(1): 112.
- [55] GARRÓS N, MALLANDRICH M, BEIRAMPOUR N, et al. Baricitinib liposomes as a new approach for the treatment of Sjögren's syndrome[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1895.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] TENG Y K O, BRUCE I N, DIAMOND B, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e025687.
- [59] KUDSI M, HAIDAR G, HADID B, et al. Severe headache in primary Sjögren's syndrome responded to rituximab [J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2023, 10(10): 004051.
- [60] EL-OUAKHOUMI A, JOULAL H, YOUSFI J, et al. Refractory depressive disorder as the first manifestation of adolescent Sjögren's syndrome, successfully treated with rituximab[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2024, 11(7): 004621.
- [61] 冉建川, 龙正勤, 任佑凡, 等. 利妥昔单抗治疗复发性原发性干燥综合征相关性干眼的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(12): 1455-1458, 1463.
- [62] 李纪高, 刘瑞林, 王子华, 等. 利妥昔单抗治疗原发性干燥综合征疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2025, 36(5): 619-623.
- [63] SAEKI T, NISHIYAMA H, KIMURA H, et al. Successful rituximab therapy for skin sclerosis and myositis in a patient with systemic sclerosis, myositis and Sjögren's syndrome associated with autoimmune polyendocrine syndrome type 2[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45831.
- [64] FELTEN R, DEVAUCHELLE-PENSEC V, SEROR R, et al. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(3): 329-338.
- [65] DIEKHOF T, FISCHER T, SCHEFER Q, et al. Ianalumab (VAY736) in primary Sjögren's syndrome: assessing disease activity using multi-modal ultrasound [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38 Suppl 126(4): 228-236.
- [66] BOWMAN S J, 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.
- [67] FISHER B A, SZANTO A, NG W F, et al. 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 Rheumatol*, 2020, 2(3): e142-e152.
- [68] FISHER B A, MARIETTE X, PAPAS A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous iscalimab (CFZ533) in two distinct populations of patients with Sjögren's disease (TWINSS): week 24 results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study[J]. *Lancet*, 2024, 404(10452): 540-553.
- [69] 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.
- [70] DÖRNER T, KAUL M, SZÁNTÓ A, et al. Efficacy and safety of remibrutinib, a selective potent oral BTK inhibitor, in Sjögren's syndrome: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(3): 360-371.
- [71] PRIORI R, MASTROMANNO L, IZZO R. What about glucocorticoids in primary Sjögren's syndrome? [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38 Suppl 126(4): 237-244.
- [72] MARINHO A, DELGADO ALVES J, 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.
- [73] OTSUKA K, SATO M, TSUNEMATSU T, et al. Virus infections play crucial roles in the pathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. *Viruses*, 2022, 14(7): 1474.

(收稿日期:2025-05-23 修回日期:2025-07-11)