

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[△]

冉建川*, 龙正勤, 任佑凡, 冯新程, 瞿媛, 何洪海, 姚林, 尚林川, 黄丽[#] (重庆大学附属黔江医院眼科, 重庆 409000)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)12-1455-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.006



摘要 目的:探讨利妥昔单抗治疗复发性原发性干燥综合征(pSS)相关性干眼的疗效,为临床治疗提供参考。方法:选择2015年1月至2021年8月该院收治的复发性pSS相关性干眼患者81例,采用随机数字表法将患者分为两组。对照组患者(41例,82眼)采用醋酸泼尼、硫酸羟氯喹、环磷酰胺全身用药以及局部滴眼液保护治疗8周;观察组患者(40例,80眼)在对照组的基础上静脉滴注利妥昔单抗375 mg/m²,1周1次,共治疗8周。观察两组患者治疗前后标准干眼症状评估(SPEED)问卷评分、泪膜破裂时间、Schirmer I泪液分泌实验和角膜荧光素染色评分,记录不良反应和随访期间的复发情况。结果:两组患者治疗后的SPEED眼部干涩感、异物感、疼痛、烧灼感或流泪评分和总分,角膜荧光素染色评分较治疗前明显降低,泪膜破裂时间较治疗前延长,Schirmer I泪液分泌浸湿滤纸长度较治疗前增加,差异均有统计学意义($P<0.01$)。观察组患者治疗后的SPEED眼部干涩感[(2.15±0.36)分 vs. (3.26±0.47)分]、异物感[(2.11±0.28)分 vs. (3.02±0.40)分]、疼痛[(2.03±0.28)分 vs. (2.95±0.36)分]、烧灼感或流泪[(1.26±0.24)分 vs. (2.15±0.39)分]评分和总分[(7.55±1.46)分 vs. (11.38±2.74)分],角膜荧光素染色评分[(3.11±0.53)分 vs. (4.02±0.69)分]低于对照组,泪膜破裂时间[(9.57±2.03)s vs. (7.35±1.95)s]长于对照组,Schirmer I泪液分泌浸湿滤纸长度[(8.97±2.17)mm vs. (6.95±1.72)mm]大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。观察组患者的复发率[5.00%(2/40) vs. 24.39%(10/41)]低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:与传统治疗比较,利妥昔单抗治疗复发性pSS相关性干眼患者,可显著促使泪腺分泌,改善干眼症状,降低复发风险。

关键词 利妥昔单抗; B细胞; 原发性干燥综合征; 干眼; 复发

Efficacy of Rituximab in the Treatment of Recurrent Primary Sjögren Syndrome Associated Dry Eye[△]

RAN Jianchuan, LONG Zhengqin, REN Youfan, FENG Xincheng, QU Yuan, HE Honghai, YAO Lin, SHANG Linchuan, HUANG Li (Dept. of Ophthalmology, Qianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 409000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of rituximab in the treatment of recurrent primary Sjögren syndrome (pSS) associated dry eye, so as to provide reference for clinical treatment. **METHODS:** Totally 81 patients with recurrent pSS associated xerophthalmia admitted into this hospital from Jan. 2015 to Aug. 2021 were selected and divided into two groups by random number table. The control group (41 cases, 82 eyes) was given prednisone acetate, hydroxychloroquine sulfate and cyclophosphamide for systemic administration and topical eye drops for 8 weeks; while the observation group (40 cases, 80 eyes) were given rituximab 375 mg/m² for intravenous drip based on the control group, once a week for 8 weeks. Scores of the standard patient evaluation of eye dryness (SPEED) questionnaire, rupture time of tear film, scores of Schirmer I tear secretion test and corneal fluorescein staining of the two groups were observed, incidence of adverse drug reactions and recurrence during follow-up were recorded. **RESULTS:** After treatment, the SPEED scores of eye dryness, foreign body sensation, pain, burning sensation or tearing and total score, and scores of corneal fluorescein staining of both groups were significantly lower than before treatment, the rupture time of tear film was longer than before treatment, and the length of Schirmer I tear secretion-soaked filter paper was increased compared with before treatment in both groups, with statistically significant differences ($P<0.01$). The SPEED scores of eye dryness [(2.15±0.36) points vs. (3.26±0.47) points], foreign body sensation [(2.11±0.28) points vs. (3.02±0.40) points], pain [(2.03±0.28) points vs. (2.95±0.36) points]

△ 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(No. cstc2018jcyj-mxmX06108)

* 主治医师。研究方向:白内障、青光眼、眼底病等。E-mail:72474253@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:白内障、青光眼、眼底病等。E-mail:99742617@qq.com

points], burning sensation or tearing [(1.26±0.24) points vs. (2.15±0.39) points] and total score [(7.55±1.46) points vs. (11.38±2.74) points], and scores of corneal fluorescein staining [(3.11±0.53) points vs. (4.02±0.69) points] of the observation group were lower than those of the control group after treatment, and the rupture time of tear film [(9.57±2.03) s vs. (7.35±1.95) s] of the observation group was longer than that of the control group, the length of Schirmer I tear secretion-soaked filter paper [(8.97±2.17) mm vs. (6.95±1.72) mm] of the observation group was greater than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.01$). The recurrence rate of the observation group [5.00% (2/40) vs. 24.39% (10/41)] was lower than that of the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The difference in the incidences of adverse drug reactions between two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared with conventional treatment, the application of rituximab for recurrent pSS associated dry eye can significantly induced lacrimal secretion, improved dry eye symptoms and reduced the risk of recurrence.

KEYWORDS Rituximab; B cells; Primary Sjögren syndrome; Dry eye; Recurrence

原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,可导致泪膜渗透压增加和眼表炎症,引起严重不适和视力障碍^[1-3]。目前,pSS的治疗以对症状支持治疗为主,虽可在短期内控制pSS病情,但是停药后又复会复发^[4-6]。研究结果显示,pSS发病与B细胞活化增加、免疫复合物形成和自身抗体产生有关^[7]。利妥昔单抗是一种嵌合抗CD20单克隆抗体,主要通过抗体依赖性细胞毒性或吞噬作用引起B细胞耗竭,并可提高调节性T细胞数量和增强其功能,在各种自身免疫性疾病治疗中有显著的临床疗效^[8-9]。目前,利妥昔单抗在国外已被用于pSS的治疗,且被证实可改善pSS患者泪腺和唾液腺功能^[10-11]。但国内相关报道十分少见。鉴于此,本研究拟探讨利妥昔单抗治疗复发性pSS相关性干眼的疗效,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究已经通过我院伦理委员会批准(PZ26152)。前瞻性选择2015年1月至2021年8月我院收治的81例(162眼)pSS相关性干眼患者。纳入标准:(1)符合pSS相关诊断标准^[12],具备1项或以上口腔症状(口干持续3个月以上,成年后腮腺反复或持续肿大,吞咽食物需用水帮助)、1项或以

上眼部症状(眼干持续3个月以上,反复砂子进眼或砂磨感,每日使用人工泪液3次或以上)和眼部体征1项或以上阳性[Schirmer I试验阳性,角膜染色试验阳性(Bijsterveld计分法 ≥ 4 分)],组织学病理检查显示下唇腺淋巴细胞灶 ≥ 1 灶(4 mm²组织内至少有50个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为1灶),涎腺检查1项或以上阳性(涎腺流率 ≤ 1.5 mL/15 min,腮腺造影阳性,涎腺同位素检查阳性),抗SSA或抗SSB抗体阳性;(2)符合《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》^[13],具备典型眼睛异物感、灼热、酸痛,对光敏感性增加等干眼症状,眼部体征1项或以上阳性;(3)接受糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗后复发再次住院;(4)年龄18周岁以上的成年患者,知情同意本研究内容,签署同意书。排除标准:系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、局限性和进行性系统性硬化症、自身免疫性肝炎和甲状腺炎引起的继发性干燥综合征患者,排除其他类型pSS对研究结果的影响;合并其他自身免疫性疾病者,排除其他类型自身免疫性疾病对研究结果的影响;妊娠期、哺乳期女性患者,排除特殊生理时期对研究结果的影响;随访失联者。采用随机数字表法将患者分为两组,观察组(40例,80眼)、对照组(41例,82眼)患者基线资料的均衡性良好,见表1。

表1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline information between two groups

组别	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	(男性/女性)/例	临床症状/例(%)		干眼严重程度/例(%)			病程/月(范围)
			单纯口眼干燥	伴其他系统损害	轻度	中度	重度	
观察组($n=40$)	55.93±9.74	15/25	13(32.50)	27(67.50)	10(25.00)	18(45.00)	12(30.00)	3.17(2~5)
对照组($n=41$)	56.15±9.59	12/29	12(29.27)	29(70.73)	11(26.83)	16(39.02)	14(34.15)	3.30(2~5)
$t/z/\chi^2$	0.102		0.099			0.307		1.536
P	0.919		0.753			0.858		0.129

注:干眼严重程度参考眼表疾病指数问卷评分, ≤ 20 分为轻度,21~45分为中度, ≥ 46 分为重度^[14]

Note:the severity of dry eye was referenced to the OSDI questionnaire score, with ≤ 20 being mild, 21-45 being moderate, and ≥ 46 being severe^[14]

1.2 方法

(1)对照组患者入组后均接受局部和全身药物治疗,参考《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》^[13]中的治疗原则和方法,晨起口服醋酸泼尼松片(规格:5 mg)0.3~0.5 mg/(kg·d),口服硫酸羟氯喹片(规格:100 mg)1次100 mg,1日1~3次,注射用环磷酰胺(规格:0.1 g)1.2 g+5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,3~4周治疗1次,共治疗3~6次,全身用药频率及用药时间根据干眼严重程度适当增减。局部治疗:轻度干眼采用羟糖甘滴眼液(规格:5 mL:羟丙甲纤

维素291 015 mg,右旋糖酐705 mg和甘油10 mg)1~2滴滴眼,1日4次,中重度干眼采用羟糖甘滴眼液(规格同上)2~3滴滴眼,1日4次,并增加重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶(规格:5 g)涂抹双眼,1日3次,根据病情和症状适当增加或按需使用。局部和全身治疗均持续8周。

(2)观察组患者在对照组的基础上加用利妥昔单抗注射液(规格:500 mg/50 mL)375 mg/m²+5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注治疗,每周治疗1次,共治疗8周。

1.3 观察指标

(1) 干眼症状: 治疗前、治疗后(治疗4周结束后)采用标准干眼症状评估(SPEED)问卷^[15], 从眼部干涩感、异物感、疼痛、烧灼感或流泪4个维度进行评分, 分别从发生频率(0分代表无; 1分代表偶尔; 2分代表经常; 3分代表总是)、严重程度(0分代表无或代表轻度; 1分代表有不舒服, 但不影响生活; 2分代表很不舒服, 影响生活; 3分代表难以忍受), 各维度得分相加为总分, 满分0~24分。(2) 泪膜破裂时间: 治疗前后采用荧光素钠眼科检测试纸条(试纸条57.0 mm×7.0 mm, 含荧光素钠部分17.0 mm×5.0 mm, 每条含荧光素1.0~1.5 mg, 北京若水合科技有限公司)前段圆形部分浸入患者下睑结膜, 缓慢眨眼3~4次, 计算自最后一次瞬目至泪膜出现第1个黑斑的时间, >10 s为正常。(3) Schirmer I 泪液分泌实验: 治疗前后于安静和暗光环境中进行, 不进行眼球表面麻醉, 采用40 mm×5 mm 带毫米刻度的泪液检测滤纸(刻度范围0~30 mm, whatman41# 滤纸, 前端标有荧光素钠标识线以观察滤纸长度, 北京若水合科技有限公司)置入眼下结膜囊中外1/3处, 5 min后取出滤纸, 记录滤纸浸湿的长度, >10 mm为正常。(4) 角膜荧光素染色: 治疗前后采用荧光素钠眼科检测试纸条

前段圆形部分浸入患者下睑结膜, 裂隙灯下观察角膜4个象限染色程度并评分(0分代表无染色; 1分代表<5个着色点; 2分代表>5个着色点但无融合; 3分代表着色点融合, 呈块状或丝状), 4个象限评分相加为总分, 总分0~12分^[14]。(5) 观察两组患者药物相关不良反应, 包括感染、血细胞减少、皮疹和胃肠道反应等。(6) 停药后保持随访, 观察停药期间pSS相关性干眼复发情况, 以再次出现干眼或干眼症状较治疗后加重为复发。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据分析, 采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较, 采用独立样本 t 检验; 治疗前后比较, 采用配对 t 检验。偏态计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用Wilcoxon秩和检验。以例(%)表示计数资料, 组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后SPEED评分比较

两组患者治疗后SPEED各维度评分和总分均较治疗前明显降低($P<0.01$), 观察组患者治疗后SPEED各维度评分和总分均低于对照组($P<0.01$), 差异均有统计学意义, 见表2。

表2 两组患者治疗前后SPEED评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of SPEED scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, points)

组别	眼部干涩感				异物感			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组($n=40$)	5.09±0.60	2.15±0.36	-23.145	<0.01	4.53±0.73	2.11±0.28	-19.576	<0.01
对照组($n=41$)	5.02±0.57	3.26±0.47	-17.878	<0.01	4.62±0.69	3.02±0.40	-12.726	<0.01
t	-0.296	-13.354			-0.570	-11.834		
P	0.768	<0.01			0.571	<0.01		

组别	疼痛				烧灼感或流泪				SPEED总分			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组($n=40$)	4.36±0.52	2.03±0.28	-24.952	<0.01	4.03±0.36	1.26±0.24	-40.491	$P<0.01$	18.01±3.45	7.55±1.46	-17.659	<0.01
对照组($n=41$)	4.32±0.47	2.95±0.36	-14.701	<0.01	3.95±0.32	2.15±0.39	-22.733	<0.01	17.91±3.68	11.38±2.74	-9.041	<0.01
t	-0.363	-12.817			-1.058	-12.332			-0.126	-7.822		
P	0.717	<0.01			0.293	<0.01			0.900	<0.01		

2.2 两组患者治疗前后泪膜破裂时间比较

两组患者治疗后的泪膜破裂时间较治疗前延长($P<0.01$), 观察组患者治疗后的泪膜破裂时间长于对照组($P<0.01$), 差异均有统计学意义, 见表3。

表3 两组患者治疗前后泪膜破裂时间比较($\bar{x} \pm s$, s)

Tab 3 Comparison of rupture time of tear film between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, s)

组别	患眼/只	治疗前	治疗后	t	P
观察组($n=40$)	80	4.32±1.68	9.57±2.03	17.821	<0.01
对照组($n=41$)	82	4.23±1.52	7.35±1.95	11.427	<0.01
t		-0.358	7.099		
P		0.721	$P<0.01$		

2.3 两组患者治疗前后Schirmer I泪液分泌实验结果比较

两组患者治疗后的Schirmer I泪液分泌浸湿滤纸长度较治疗前增加($P<0.01$), 观察组患者治疗后的Schirmer I泪液分泌浸湿滤纸长度大于对照组($P<0.01$), 差异均有统计学意义, 见表4。

2.4 两组患者治疗前后角膜荧光素染色评分比较

两组患者治疗后的角膜荧光素染色评分较治疗前降低($P<0.01$), 观察组患者治疗后的角膜荧光素染色评分低于对照组($P<0.01$), 差异均有统计学意义, 见表5。

表4 两组患者治疗前后Schirmer I泪液分泌实验结果比较($\bar{x} \pm s$, mm)

Tab 4 Comparison of Schirmer I tear secretion test results between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	患眼/只	治疗前	治疗后	t	P
观察组($n=40$)	80	4.41±1.13	8.97±2.17	16.878	<0.01
对照组($n=41$)	82	4.35±1.09	6.95±1.72	11.562	<0.01
t		-0.344	6.574		
P		0.732	$P<0.01$		

2.5 两组患者治疗前后角膜荧光素染色评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

表5 Comparison of scores of corneal fluorescein staining between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, points)

组别	患眼/只	治疗前	治疗后	t	P
观察组($n=40$)	80	7.09±1.48	3.11±0.53	-22.645	<0.01
对照组($n=41$)	82	7.12±1.32	4.02±0.69	-18.847	<0.01
t		-0.136	-9.397		
P		0.892	$P<0.01$		

2.5 两组患者不良反应和复发情况比较

观察组患者治疗期间出现1例感染, 1例皮疹, 2例胃肠道反应; 对照组患者出现1例感染, 1例胃肠道反应, 停药后均好转。观察组、对照组患者不良反应发生率比较(10.00% vs. 4.88%), 差异无统计学意义($P>0.05$)。中位随访35(12~60)个

月,对照组复发 10 例,观察组复发 2 例,观察组患者的复发率低于对照组 (5.00% vs. 24.39%),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况和复发情况比较 [例 (%)]
Tab 6 Comparison of incidences of adverse drug reactions and recurrence between two groups [cases (%)]

组别	不良反应			合计	复发
	胃肠道反应	感染	皮疹		
观察组 (n=40)	2 (5.00)	1 (2.50)	1 (2.50)	4 (10.00)	2 (5.00)
对照组 (n=41)	1 (2.44)	1 (2.44)	0 (0)	2 (4.88)	10 (24.39)
校正 χ^2				0.208	4.593
P				0.649	0.032

3 讨论

利妥昔单抗是人/鼠嵌合糖基化免疫球蛋白,对 B 淋巴细胞跨膜蛋白 CD20 具有特异性亲和力,通过特异性结合 CD20 抗原诱导 B 细胞死亡,达到消耗外周血和淋巴组织中强效 B 细胞的作用,利妥昔单抗给药 2 周后淋巴结活检样本中的 B 细胞数量可出现明显下降,且对 B 细胞耗竭可一直维持到治疗后近 6 个月^[16]。利妥昔单抗已被用于治疗患有各种表达 CD20 的淋巴恶性肿瘤(包括惰性和侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤)患者,且被证实有明确的疗效和良好的安全性,还可治疗狼疮性肾炎以及多发性硬化症^[17-19]。利妥昔单抗也可用于眼科疾病的治疗,Ng 等^[20]采用利妥昔单抗治疗难治性非感染性葡萄膜炎和巩膜炎,可显著抑制眼内炎症。2016 年美国 pSS 治疗指南中推荐利妥昔单抗用于治疗 pSS 干燥性角结膜炎、口干以及全身症状者^[21];在 pSS 的治疗中,利妥昔单抗也被证实可刺激唾液和泪液分泌^[22-23]。

本研究将利妥昔单抗用于治疗复发性 pSS 相关性干眼,结果显示,治疗后,观察组患者的 SPEED 评分、角膜荧光素染色评分较治疗前降低,且低于对照组;泪膜破裂时间延长, Schirmer I 泪液分泌浸湿滤纸长度增加,且大于对照组;通过随访发现,观察组患者的复发率低于对照组,表现出客观的短期和长期疗效,说明利妥昔单抗可促使泪腺分泌,改善 pSS 相关性干眼症状,并可降低 pSS 相关性干眼的复发率。pSS 相关性干眼发病与 B 细胞活化有关,B 细胞可产生针对自身抗原的特异性抗体,这些抗体与相应抗原反应形成免疫复合物,通过补体和 Fc 受体途径进一步刺激炎症细胞浸润。受累腺体内 B 细胞过度激活介导的大量炎症细胞浸润进一步破坏腺体组织,加之自身抗体的产生阻断上皮细胞副交感神经信号传导,最终导致泪腺分泌量减少^[7]。因此,B 细胞被认为是 pSS 最有希望的治疗靶点^[24]。抑制 B 细胞活化可能使 pSS 相关性干眼患者获益。CD20 是 B 细胞向成熟淋巴细胞分化过程中表达的抗原,参与 B 细胞生长和分化调节,表达于前 B 细胞和成熟 B 细胞,但在 B 细胞分化为浆细胞后消失,CD20 是消耗 B 细胞的理想靶点。利妥昔单抗可特异性结合 CD20 抗原,通过抗体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞吞噬作用、补体依赖性细胞毒性途径诱导 B 细胞死亡^[18];继而抑制 B 细胞过度活化诱导的炎症反应和自身抗体产生,减轻泪腺腺体组织损伤,恢复泪腺上皮细胞神经信号传导,最终促使泪腺分泌,改善患者干眼症状。利妥昔单抗介导补体依赖性细胞毒性途径可能通过以下 2 种途径实现:(1)Fc 部分通过与自然杀伤细胞、粒细胞和巨

噬细胞表面膜结合 Fc γ 受体相互作用激活效应细胞释放细胞毒性颗粒酶,介导抗体依赖性细胞毒性途径^[17];(2)利妥昔单抗还可与补体 C1q 结合,固定补体蛋白到抗体表面,介导补体依赖性细胞毒性途径^[25]。本研究中,观察组与对照组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明利妥昔单抗治疗 pSS 相关性干眼不增加不良反应风险,具有一定的安全性,适合复发性 pSS 相关性干眼的治疗。

综上所述,利妥昔单抗治疗复发性 pSS 相关性干眼患者,可显著促使泪腺分泌,改善干眼症状,降低复发风险,安全性可靠,优于常规糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。但本研究样本量有限,可能导致统计学偏倚,尚待进一步扩大样本量加以证实。

参考文献

- [1] 郝然,李学民.干燥综合征分类标准的变化与诊断新进展[J].国际眼科杂志,2019,19(10):1713-1716.
- [2] BJORDAL O, NORHEIM K B, RØDAHL E, et al. Primary Sjögren's syndrome and the eye[J]. Surv Ophthalmol, 2020, 65(2): 119-132.
- [3] MANFRÈ V, CAFARO G, RICCUCCI I, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38 Suppl 126(4): 10-22.
- [4] ÁLVAREZ-RIVAS N, SANG-PARK H, DÍAZ DEL CAMPO P, et al. Efficacy of belimumab in primary Sjögren's syndrome: a systematic review[J]. Reumatol Clin (Engl Ed), 2021, 17(3): 170-174.
- [5] AIYEBBUSI O, MCGREGOR L, MCGEOCH L, et al. Renal disease in primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatol Ther, 2021, 8(1): 63-80.
- [6] SORET P, LE DANTEC C, DESVAUX E, et al. A new molecular classification to drive precision treatment strategies in primary Sjögren's syndrome[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3523.
- [7] FASANO S, MAURO D, MACALUSO F, et al. Pathogenesis of primary Sjögren's syndrome beyond B lymphocytes[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38 Suppl 126(4): 315-323.
- [8] WERTH V P, JOLY P, MIMOUNI D, et al. Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris[J]. N Engl J Med, 2021, 384(24): 2295-2305.
- [9] 余进海,戴德泉,张萍,等.利妥昔单抗对中重度甲状腺相关眼病疗效的 Meta 分析[J].国际眼科杂志,2020,20(8):1379-1383.
- [10] GRIGORIADOU S, CHOWDHURY F, PONTARINI E, et al. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: what have we learnt? [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37 Suppl 118(3): 217-224.
- [11] SOUZA F B D V, PORFÍRIO G J M, ANDRIOLO B N G, et al. Rituximab effectiveness and safety for treating primary sjögren's syndrome (pSS): systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150749.
- [12] 中华医学会儿科分会.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.
- [13] 中华医学会儿科分会角膜病学组.干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J].中华眼科杂志,2013,49(1):73-75.
- [14] 张佳楠,李海丽,晏晓明.两种干眼症状问卷评分与干眼临床检查的关联性研究[J].中华实验眼科杂志,2012,30(4):362-366.

(下转第 1463 页)