

原发性干燥综合征的生物学标志物及合并焦虑抑郁情绪的相关机制研究进展

吴志芳¹, 铁 宁^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年10月7日; 录用日期: 2024年11月1日; 发布日期: 2024年11月7日

摘 要

原发性干燥综合征(Primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种自身免疫性疾病, 疾病的发生及发展状况与血液中自身抗体的形成与沉积相关, 长期的疾病状态, 患者易产生焦虑、抑郁等不良情绪, 但其发病机制均尚不明确。本文从pSS的生物学标志物, 疾病受累器官和合并焦虑、抑郁不良情绪3方面进行综述, 为临床医生提供更加全面和深入的疾病认识, 为患者的诊断和治疗提供更加精准和有效的支持。

关键词

原发性干燥综合征, 生物学标志物, 焦虑, 抑郁

Research Progress on Biological Markers of Primary Sjogren's Syndrome and Related Mechanisms of Anxiety and Depression

Zhifang Wu¹, Ning Tie^{2*}

¹The First Clinical Medical School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Oct. 7th, 2024; accepted: Nov. 1st, 2024; published: Nov. 7th, 2024

Abstract

Primary Sjogren's syndrome (pSS) is an autoimmune disease; the occurrence and development of

*通讯作者。

文章引用: 吴志芳, 铁宁. 原发性干燥综合征的生物学标志物及合并焦虑抑郁情绪的相关机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 491-498. DOI: 10.12677/acm.2024.14112906

the disease is related to the formation and deposition of autoantibodies in the blood; in long-term disease state, patients are prone to anxiety, depression and other adverse emotions, but its pathogenesis is still unclear. In this paper, the biological markers of pSS, the organs involved in the disease, and the associated anxiety and depression were reviewed, so as to provide clinicians with a more comprehensive and in-depth understanding of the disease and provide more accurate and effective support for the diagnosis and treatment of patients.

Keywords

pSS, Biological Markers, Anxiety, Depression

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性干燥综合征(Primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种以淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺损伤为特征的慢性、系统性自身免疫病,其特征是唾液腺和泪腺功能减退,导致口干、眼干等不适症状,随着疾病的进展,逐渐累及其他外分泌腺及腺体外其他器官,由局部延伸至全身,造成多器官、多系统病变,从而导致极其多形性的临床表现,临床特征三联征包括干燥、疲劳和疼痛[1][2]。pSS属全球性疾病,我国患病率为0.3%~0.7%,男:女为1:9~1:20,发病年龄在40~50岁[3]。Pan等[4]研究表明pSS患者血清中存在多种自身抗体,但均缺乏特异性,导致疾病漏诊率很高,治疗不及时,从而严重影响患者的生产生生活,生活质量明显下降,从而产生焦虑、抑郁等不良情绪[5][6]。

据报道,pSS的发生及发展状况与血液中自身抗体的产生与沉积密切相关[7]。本文从不同的pSS生物学标志物、疾病累及器官和合并焦虑抑郁情绪相关机制这3个方面来进行综述,为临床医师提供更加全面和深入的疾病认识,为患者尽早诊断并治疗,有效缓解患者症状,减轻患者病痛,提高患者生活质量。

2. pSS的生物学标志物

2016年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)分类标准中,仅将抗SSA抗体明确纳入诊断标准,但抗SSA抗体阳性存在于70%~80%的pSS患者中[2]。任何单独的生物学标志物均无法做到敏感性和特异性同样高的水平。

2.1. 抗SSA和抗SSB抗体

抗SSA和抗SSB抗体在pSS患者中是常被研究的抗体。抗SSA抗体阳性常伴随着抗SSB抗体阳性,但抗SSB抗体阳性且抗SSA抗体阴性情况罕见[2][8][9]。值得注意的是,单独抗SSB抗体阳性的pSS患者全身活动度更高,抗SSA抗体和抗SSB抗体阳性的pSS患者通常发病年龄较小,腺体功能障碍较重,且腺体外症状发生率较高[10]。

2.2. 抗Ro52抗体和抗Ro60抗体

目前已经区分了Ro52(52 kDa)和Ro60(60 kDa)两种不同的靶蛋白,它们具有不同的生物化学和免疫功能。Ailsa Robbins等[11]人研究发现抗Ro52抗体和抗Ro60抗体双阳性的患者更有可能被诊断为pSS,

且伴随其他相关自身抗体如抗 SSB 抗体、抗 dsDNA 抗体和类风湿因子(rheumatoid factor, RF)更常见。高滴度的抗 Ro52 抗体与贫血和白细胞减少症相关, 欧洲风湿病学会干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)评分更高, 而抗 Ro52 抗体和抗 Ro60 抗体同时阳性的患者更可能患有高丙种球蛋白血症[12]。抗 Ro52 抗体阳性但抗 Ro60 抗体阴性的患者贫血和肾功能不全的风险更高[12]。在孕妇中, 抗 Ro52 抗体阳性与先天性心脏传导阻滞相关性更高, 且这一致病性已在动物试验中得到证实, 因此, 需要在孕期监测胎儿胎心率是有必要的。因此在研究 pSS 时区分这两种不同的靶蛋白是有必要的。

2.3. 抗核抗体(Antinuclear Antibody, ANA)与 RF

ANA 与 RF 曾被纳入 pSS 诊断标准, pSS 患者 ANA 和 RF 的阳性率分别为 74%~89%和 38%~61%, 后因其对于 pSS 的诊断无特异性而删除[13]。低滴度(<1:160)的 ANA 也见于 5%~20%的健康人群。ANA 敏感但不特异, 当其滴度较高时与全身性自身免疫性风湿病(systemic autoimmune rheumatic disease, SARD)相关, 并且在患者随访期间识别出特定的自身抗体的可能性更大。高达 83%的 pSS 患者 ANA 阳性, 最具特征性的模式之一是斑点型。在斑点型 ANA 阳性的患者中, 强烈指示抗 SSA 和/或抗 SSB 抗体阳性结果, 分别在约 40%~75%和 23%~52%的 pSS 患者中显示[14][15]。所以, 在斑点型 ANA 阳性时, 建议进行后续检测以寻找抗 SSA 和抗 SSB 抗体。并且 HUO [13]等人通过研究还发现, 较高的 ANA 滴度与血清 IgG、IgA 升高相关, ANA 阳性的 pSS 患者患有肺部疾病与雷诺现象(Raynaud's phenomenon, RP)的风险增高。

RF 是与 IgG 的恒定区结合的自身抗体, 通常为低亲和力、多反应性 IgM 抗体。但是, 除了 IgM-RF 之外, 在许多患有 pSS 的患者中可以检测到 IgA-RF, 甚至有时在 IgM-RF 之前, 并且 IgA-RF 存在时, 疾病的活动度更高[16]。高 RF 滴度提示疾病活动度更高, 疾病结局更差。RF 水平与某些抗体(包括 ANA、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体)以及高丙种球蛋白血症和低补体血症等血清学特征相关。RF 阳性患者的临床表现包括关节损伤、RP、腮腺肿大、皮肤血管炎、血细胞减少、肾脏受累和中枢神经系统表现。既往研究认为, ANA 和 RF 阳性在 pSS 的早期预测和预后中的作用也很重要, 将 ANA 和 RF 作为 pSS 的诊断标志物, 可以提高灵敏度, 而不会降低特异性[15][16]。

2.4. 抗线粒体抗体(Anti-Mitochondrial Antibody, AMA)

AMA 的靶抗原是线粒体膜上的多种蛋白, 成分复杂, 现知有 M1-M99 种成分。目前实验室检测 AMA 方法主要包括 ELISA 试验和间接免疫荧光法(IIF), IIF 是检测 AMA 的金标准[17]。虽然 AMA 是原发性胆汁性胆管炎(PBC)特异性生物学标志物, 但除 PBC 外, 在 pSS 中也检测到了 AMA 阳性表达, 且 PBC 和 pSS 共存的患者中, 血清 AMA 的阳性率更高[17][18]。这可能是因为这类患者的免疫应答更为强烈, 从而导致抗体阳性率的提升。然而, 关于这一高阳性率是否直接致病, 需进一步的研究来阐述。一些 AMA 阳性的 pSS 患者, 除了更频繁地表现出肝脏症状外, 还常常伴有高丙种球蛋白血症、周围神经病变、RP 以及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation Rate, ESR)的升高。

2.5. 抗着丝点抗体(Anti-Centromere Antibody, ACA)

ACA 是针对于着丝点相关蛋白(centromere protein, CENP), 特别是着丝点蛋白 B (centromere protein B, CENP-B)的自身抗体。ACA 通常可以在系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)和原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的血清中检测到, 研究发现, ACA 也可在 pSS 患者血清中检测到, 并且当 ACA 阳性时, pSS 患者有不同的临床特征[19]。这些患者发病年龄较高, 疾病活动性相对较低, 且特定的自身抗体(如抗 SSA 抗体、抗 Ro52 抗体、抗 SSB 抗体)和免疫球蛋白(如 IgG、IgA、RF)水平较低。并且, 他们更易患自身免疫性肝病, 肝功能生化指标如碱性磷酸酶(ALP)和 γ -谷氨酰转移酶(GGT)水平偏高。

目前已有研究提出伴 ACA 阳性的 pSS 可能是 pSS 中的一个独特亚型[20]。Masako Tsukamoto 等[21]人研究表明, ACA 阳性的 pSS 患者 RP 和硬化症的发生率较高, 但白细胞和血小板计数降低等血液学指标的异常情况少见。此类患者的外分泌腺损害更严重, 如唇腺活检显示的炎症程度更高、排泄功能更差。Kitagawa 等[22]人的研究发现 ACA 阳性的 pSS 患者的小唾液腺中存在胶原纤维蓄积, 这可能导致组织结构破坏、器官功能障碍, 从而最终导致器官衰竭。综上认为 ACA 可能是未来诊断 pSS 的血清学标志物之一。

2.6. 抗瓜氨酸肽抗体(Anti-Citrullinated Peptide Antibodies, ACPA)

ACPA 是一类以瓜氨酸类蛋白为靶抗原的自身抗体, 包括多种亚型, 如抗核周因子(APF)、抗角蛋白抗体(AKA)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等[23]。ACPAs 在 pSS 患者中的阳性率约为 3%~9.9%, 尽管其临床意义尚未完全明确, 但已知 ACPAs 阳性的 pSS 患者关节炎风险更高, 并可能进展为类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA) [23]。既往一项随访研究发现, 在抗 CCP 抗体阳性的 pSS 患者中, 肺部受累情况与其 RA 进展密切相关, 定期的肺部放射学监测有助于早发现 RA [24]。

2.7. 水通道蛋白(Aquaporins, AQP5)

AQP5 是分子量范围约 27 至 37 kDa 的小跨膜蛋白, 参与水分子的转运[25]。最新研究表明 AQP5 和抗 AQP 自身抗体可能与 pSS 潜在机制相关, 揭示新的病理生理学途径, 从而可以更深入地了解该疾病; 多种 AQP5 在唾液腺(salivary glands, SG)中表达, 但在基因敲除小鼠中, 仅验证了 AQP5 有助于唾液分泌; 并且与野生型小鼠相比, AQP5 敲除小鼠中毛果芸香碱诱导的唾液分泌减少约 60%, 并且唾液更黏稠和高渗; 此外, 在接受渗透挑战的腮腺和舌下腺泡细胞中, 跨细胞水渗透性降低了 65%和 77% [26]。AQP5 蛋白的表达和定位可能与 pSS 发病机制相关, AQP5 蛋白在人类 SG 的浆液性和粘液性腺泡的顶膜上占据主导地位, 同时也在基底外侧膜有少量表达。这一特定的表达模式对于维持唾液腺的正常生理功能至关重要。但是, AQP5 蛋白的表达与定位是变化的, 与 SG 发育期间表达 AQP5 的闰管细胞相反, 成熟导管缺乏 AQP5。抗 AQP5 抗体可与相应抗原结合形成免疫复合物, 增强免疫应答, 导致唾液腺功能的严重减退[27]。并且炎症与 AQP5 表达及定位的改变之间存在密切联系, 例如, IFN- γ 基因缺乏的 pSS 小鼠模型能够阻止疾病的发展, IFN- γ 诱导抗毒蕈碱型 3 型乙酰胆碱受体(M3R)抗体, 并降低 AQP5 的表达, 而 TNF- α 的过表达则能够诱导 AQP5 表达显著下调。此外, IL-17 和 IL-7 也被发现与 SG 炎症和 AQP5 的异常定位有关, 通过阻断 IL-17 和 IL-7 可减少 SG 炎症和功能减退, 并上调 AQP5 表达。此外, 抗 AQP 抗体的出现也为 pSS 的诊断提供了新的线索。特别是抗 AQP5 抗体的存在, 与 SG 功能的低下直接相关。这些抗体可能通过抑制 AQP5 的转运功能或影响细胞内钙的释放, 进一步加剧了 SG 的功能障碍[26]-[28]。综上所述, pSS 中 AQP5 蛋白的表达、转运和/或定位的改变, 以及针对 AQP5 的自身抗体的产生, 共同参与了 SG 的功能障碍。

2.8. 冷球蛋白(Cryoglobulins)

冷球蛋白是指温度低于 30℃时易自发形成沉淀, 加温后又可溶解的免疫球蛋白。冷球蛋白血症患者发生 RP、腮腺肿大、血管炎、血细胞减少、肾脏受累和周围神经病变的概率较高, 冷球蛋白血症通常也与其他免疫学标志物如低补体血症、RF 和抗 SSA 抗体相关[29]。

3. pSS 器官受损

pSS 是一种可以累及全身性的疾病, 约 25%的 pSS 患者出现内脏器官受累, 其中间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)和淋巴瘤(lymphoma)较为常见, 尤其是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,

NHL) [30]-[37]。

3.1. 间质性肺病

pSS 合并 ILD 的发病率可达 30.1%，pSS-ILD 患者的死亡率高达 39%，10 年后死亡率增加 4 倍，因此，早期筛查 ILD 高危患者，及时干预，改善预后具有重要意义[37]。pSS-ILD 常发生在大于 60 岁的男性患者当中，患者的临床特征为干眼症、咳嗽和呼吸急促，常有白细胞的升高，并且白细胞作为炎症细胞，激活炎症反应，炎症指标如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation Rate, ESR)、中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)、IL-6 也升高，提示 pSS-ILD 的发生与炎症反应相关；pSS-ILD 的甘油三酯、总胆固醇也会升高；抗 Ro52 抗体、抗 ACA 抗体阳性时，pSS-ILD 患病率升高，并且抗 Ro52 抗体阳性时，pSS-ILD 可能发生在疾病早期，所以要注意对此类患者的早期筛查；HRCT 有助于早期诊断，并且特异性高，部分患者的呼吸道症状晚于肺部影像学表现，所以要定期进行 HRCT 检查[38]。

3.2. 淋巴瘤

淋巴瘤是 pSS 患者最严重的并发症之一，也是影响 pSS 患者死亡率的主要因素，同时 pSS 也是淋巴瘤的严重危险因素[39]。pSS 患者患淋巴瘤的风险是健康人群的 10~44 倍，女性多于男性，年龄在 40~49 岁[39]。pSS 患者发生淋巴瘤的预测因素包括腮腺肿大、冷球蛋白血症、皮肤紫癜、白细胞减少、CD4+T 淋巴细胞减少和 CD4+/CD8+比值降低(≤ 0.8)、幽门螺杆菌阳性、ESSDAI 评分高活动、以及某些抗体(如抗 SSB 抗体、RF)，低补体血症(C3 和 C4)、尤其是低补体 C4，其中腮腺肿大发生淋巴瘤的风险升高 3-15 倍[39] [40]。所以当出现这些症状时，应该注意淋巴瘤的筛查。Jesse Kimman 等[30]人研究发现，pSS 患者合并淋巴瘤时，冷球蛋白水平更高，回顾其病史发现，在诊断淋巴瘤前，冷球蛋白水平有快速增长过程。所以现将冷球蛋白作为区分预后较差的 pSS 临床亚组的指标[15]。既往研究表明由于淋巴瘤发生过程与 B 细胞通过靶器官慢性刺激分泌的单克隆 RF 相关，所以当 RF 阳性时，我们更应该注意有无淋巴瘤风险[13]。

4. pSS 和不良情绪

pSS 作为一种慢性的自身免疫性疾病，目前尚无根治手段，治疗多依赖于替代疗法和对症治疗，需要患者长期服用药物。pSS 患者伴随疲劳、口干、眼干等生理症状，还可能会出现乏力、失眠、多梦等精神症状，进而降低了患者的生活质量[32]。同时药物治疗本身也可能引发不良反应，进一步加剧了患者的身心负担。并且社会对 pSS 知晓率低，疾病早期诊断困难，病程反复，疾病治疗时间长，长期的治疗给患者造成了较大的经济压力和心理压力，易导致患者出现焦虑、抑郁等不良情绪。

尽管目前治疗方案可以改善 pSS 患者症状，但不能彻底治愈。患者长期处于疾病状态，如猖獗齿，腮腺肿大，眼干涩、异物感，胃酸减少导致腹胀不适，阴道干燥导致性生活障碍、口干严重者进食固体需水送下等，严重影响患者的生活质量。长此以往，患者容易产生无望感、自卑感，从而产生不良情绪，主要表现为焦虑、抑郁[33]。同时，焦虑、抑郁不良情绪与 pSS 相互影响并形成恶性循环，进一步加剧患者的精神压力，从而降低治疗效果，加重患者痛苦，影响病情预后。

焦虑和抑郁在 pSS 患者中更为常见，并与睡眠障碍密切相关，这可能与脑血流改变、促炎因子分泌等机制有关[33]。目前 Howard 等[34]人的研究揭示了 pSS 导致焦虑和抑郁等认知障碍的可能机制，即免疫介导的血管炎或慢性炎症细胞直接浸润脑组织，引起的病理损害致中枢神经组织进行性变性改变。Cui 等[36]发现 57.47% 的 pSS 患者的睡眠较差，睡眠不佳与焦虑和抑郁之间形成了恶性循环，进一步加剧了

患者的痛苦。Westhoff 等[35]研究表明 pSS 患者疲劳的严重程度和抑郁的严重程度存在显著的相关性, 抑郁症组的疲劳分数明显高于无抑郁组患者。所以对于 pSS 患者来说, 除了关注其生理症状外, 还需要特别关注其心理状态, 及时提供心理支持和干预, 帮助患者调整心态, 减轻焦虑和抑郁情绪, 以提高患者的生活质量。同时, 需要进一步探索 pSS 导致精神健康问题的机制, 为患者提供更加全面的治疗策略。

5. 结语

pSS 发病机制尚不清楚, 临床表现多样, 病程缓慢进展, 缺乏特异性生物学标志物等原因, 导致疾病不能尽快明确诊断。近些年研究也发现了一些新的生物学标记物, 但都由于缺乏特异性、或敏感性、或者临床条件及样本量受限等原因, 无法适用于临床试验, 因此, 研究出更广泛、更适用的生物标志物仍是亟待解决的问题。pSS 有多种临床表现及并发症, 这常有生物学标志物的异常, 出现在临床症状及并发症之前或者之后, 这提示未来研究应注意生物学标志物与这些临床特征及并发症的关联性, 给临床医师指导, 预测疾病发展, 及时给予干预, 减少患者病痛折磨。pSS 患者合并焦虑抑郁等不良情绪, 目前机制尚不明确, 国内缺乏对于 pSS 合并焦虑、抑郁关联性的研究, 通过文献阅读发现, 还缺乏对于 pSS 患者合并焦虑、抑郁治疗的研究, 目前依靠焦虑、抑郁量表进行测试, 有一定的局限性, 所以患者焦虑、抑郁情绪不能尽早识别并得到有效治疗, 加重患者情绪困扰。未来研究应充分了解患者心理健康状态, 分析合并焦虑、抑郁相关性的危险因素, 适时给予干预, 降低住院率, 提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., *et al.* (2020) EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR Recommendations for the Management of Sjögren's Syndrome with Topical and Systemic Therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 3-18.
- [2] Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Seror, R., Criswell, L.A., Labetoulle, M., Lietman, T.M., *et al.* (2016) 2016 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 9-16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>
- [3] Pan, X., Huang, F., Pan, Z. and Tian, M. (2019) Treatment of Serologically Negative Sjögren's Syndrome with Tacrolimus: A Case Report. *Journal of International Medical Research*, **48**, Article 300060519893838. <https://doi.org/10.1177/0300060519893838>
- [4] 张文, 陈竹, 厉小梅, 高洁, 赵岩, 代表中华医学会风湿病学分会. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(9): 1059-1067.
- [5] Negrini, S., Emmi, G., Greco, M., Borro, M., Sardanelli, F., Murdaca, G., *et al.* (2021) Sjögren's Syndrome: A Systemic Autoimmune Disease. *Clinical and Experimental Medicine*, **22**, 9-25. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00728-6>
- [6] Anyfanti, P., Pyrasopoulou, A., Triantafyllou, A., Triantafyllou, G., Gavrilaki, E., Chatzimichailidou, S., *et al.* (2014) Association between Mental Health Disorders and Sexual Dysfunction in Patients Suffering from Rheumatic Diseases. *The Journal of Sexual Medicine*, **11**, 2653-2660. <https://doi.org/10.1111/jsm.12672>
- [7] 孟彦宏, 陈怡帆, 周培茹. CENP-B 抗体阳性的原发性干燥综合征患者的临床和免疫学特征[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(6): 1088-1096.
- [8] Mariette, X. and Criswell, L.A. (2018) Primary Sjögren's Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **378**, 931-939. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1702514>
- [9] Franceschini, F., Cavazzana, I., Andreoli, L. and Tincani, A. (2017) The 2016 Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: What's New? *BMC Medicine*, **15**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0837-1>
- [10] Veenbergen, S., Kozmar, A., van Daele, P.L.A. and Schreurs, M.W.J. (2022) Autoantibodies in Sjögren's Syndrome and Its Classification Criteria. *Journal of Translational Autoimmunity*, **5**, Article 100138. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100138>
- [11] Robbins, A., Hentzien, M., Toquet, S., Didier, K., Servettaz, A., Pham, B., *et al.* (2019) Diagnostic Utility of Separate Anti-Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21 Antibody Detection in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 444. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00444>
- [12] Nakamura, H., Morimoto, S., Shimizu, T., Takatani, A., Nishihata, S. and Kawakami, A. (2021) Clinical Manifestations

- in Anti-Ro52/SS-A Antibody-Seropositive Patients with Sjögren's Syndrome. *Immunological Medicine*, **44**, 252-262. <https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1919342>
- [13] Huo, A., Lin, K. and Chou, C. (2010) Predictive and Prognostic Value of Antinuclear Antibodies and Rheumatoid Factor in Primary Sjögren's Syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **13**, 39-47. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185x.2009.01444.x>
- [14] Stefanski, A.L., Tomiak, C., Pleyer, U., et al. (2017) The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*, **114**, 354-361.
- [15] Vílchez-Oya, F., Balastegui Martín, H., García-Martínez, E. and Corominas, H. (2022) Not All Autoantibodies Are Clinically Relevant. Classic and Novel Autoantibodies in Sjögren's Syndrome: A Critical Review. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1003054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1003054>
- [16] Oskam, N., Ooijevaar-De Heer, P., Kos, D., Jeremiasse, J., van Boheemen, L., Verstappen, G.M., et al. (2023) Rheumatoid Factor Autoantibody Repertoire Profiling Reveals Distinct Binding Epitopes in Health and Autoimmunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 945-956. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-223901>
- [17] Deng, X., Li, J., Hou, S., Ci, B., Liu, B. and Xu, K. (2022) Prevalence and Impact of Sjögren's Syndrome in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Hepatology*, **27**, Article 100746. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100746>
- [18] Colapietro, F., Lleo, A. and Generali, E. (2021) Antimitochondrial Antibodies: From Bench to Bedside. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **63**, 166-177. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08904-y>
- [19] 刘春红, 谭婕, 张欢, 等. 抗着丝点抗体阳性原发性干燥综合征的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(4): 62-66.
- [20] 包振英, 彭科凤, 孟彦宏, 等. 抗着丝点蛋白 B 抗体阳性的原发性干燥综合征的实验室特征分析[J]. 中国预防医学杂志, 2018, 19(3): 234-237.
- [21] Tsukamoto, M., Suzuki, K. and Takeuchi, T. (2018) Clinical and Immunological Features of Anti-Centromere Antibody-Positive Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology and Therapy*, **5**, 499-505. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0126-2>
- [22] Kitagawa, M., Sugimoto, T., Ogawa, I., Miyauchi, M., Hirata, S. and Sugiyama, E. (2022) Importance of Anti-Centromere Antibodies in the Diagnosis of Sjögren's Syndrome. *Journal of Oral Science*, **64**, 324-326. <https://doi.org/10.2334/josnusd.22-0231>
- [23] Op De Beeck, K., Vermeersch, P., Verschueren, P., Westhovens, R., Mariën, G., Blockmans, D., et al. (2011) Detection of Antinuclear Antibodies by Indirect Immunofluorescence and by Solid Phase Assay. *Autoimmunity Reviews*, **10**, 801-808. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.06.005>
- [24] Zhao, L., Wang, Z., Xu, M., Xing, Y. and Kong, X. (2024) Characteristics of Primary Sjögren's Syndrome with Articular Manifestations at Initial Treatment. *SAGE Open Medicine*, **12**.
- [25] D'Agostino, C., Elkashty, O.A., Chivasso, C., Perret, J., Tran, S.D. and Delporte, C. (2020) Insight into Salivary Gland Aquaporins. *Cells*, **9**, Article 1547. <https://doi.org/10.3390/cells9061547>
- [26] Soyfoo, M.S., Chivasso, C., Perret, J. and Delporte, C. (2018) Involvement of Aquaporins in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3392. <https://doi.org/10.3390/ijms19113392>
- [27] Delporte, C. and Soyfoo, M. (2022) Aquaporins: Unexpected Actors in Autoimmune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article 103131. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103131>
- [28] Zhou, J., Kawai, T. and Yu, Q. (2017) Pathogenic Role of Endogenous TNF- α in the Development of Sjögren's-Like Sialadenitis and Secretory Dysfunction in Non-Obese Diabetic Mice. *Laboratory Investigation*, **97**, 458-467. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.141>
- [29] Martel, C., Gondran, G., Launay, D., Lalloué, F., Palat, S., Lambert, M., et al. (2011) Active Immunological Profile Is Associated with Systemic Sjögren's Syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, **31**, 840-847. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9553-3>
- [30] Kimman, J., Bossuyt, X. and Blockmans, D. (2017) Prognostic Value of Cryoglobulins, Protein Electrophoresis, and Serum Immunoglobulins for Lymphoma Development in Patients with Sjögren's Syndrome. A Retrospective Cohort Study. *Acta Clinica Belgica*, **73**, 169-181. <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1373966>
- [31] Vivino, F.B. (2017) Sjögren's Syndrome: Clinical Aspects. *Clinical Immunology*, **182**, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005>
- [32] 关姗姗. 原发性干燥综合征患者生活质量现状及其影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [33] 李娥, 叶倩, 曾波. 原发性干燥综合征患者焦虑和抑郁状态的 Meta 分析[J]. 华南国防医学杂志, 2021, 35(5): 382-

- 387.
- [34] Howard Tripp, N., Tarn, J., Natasari, A., Gillespie, C., Mitchell, S., Hackett, K.L., *et al.* (2016) Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome Is Associated with Lower Levels of Proinflammatory Cytokines. *RMD Open*, **2**, e000282. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000282>
- [35] Westhoff, G., Dorner, T. and Zink, A. (2011) Fatigue and Depression Predict Physician Visits and Work Disability in Women with Primary Sjögren's Syndrome: Results from a Cohort Study. *Rheumatology*, **51**, 262-269. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker208>
- [36] Cui, Y., Li, J., Li, L., Zhao, Q., Chen, S., Xia, L., *et al.* (2019) Prevalence, Correlates, and Impact of Sleep Disturbance in Chinese Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **23**, 367-373. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13678>
- [37] Zhao, R., Wang, Y., Zhou, W., Guo, J., He, M., Li, P., *et al.* (2019) Associated Factors with Interstitial Lung Disease and Health-Related Quality of Life in Chinese Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Clinical Rheumatology*, **39**, 483-489. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04753-5>
- [38] Yang, Z., Zhao, H., Shan, L. and Wang, D. (2024) Clinical Features and Risk Factors for Primary Sjögren's Syndrome Combined with Interstitial Lung Disease: A Retrospective Study. *Acta Biochimica Polonica*, **71**, Article 12461. <https://doi.org/10.3389/abp.2024.12461>
- [39] Ansari, N. and Salesi, M. (2024) The Association between Primary Sjögren's Syndrome and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clinical Rheumatology*, **43**, 2177-2186. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-06993-6>
- [40] 赵瑾, 石磊. 原发性干燥综合征相关淋巴瘤预测因素研究进展[J]. 中国医刊, 2023, 58(4): 378-381.