

干燥综合征超药品说明书用药中国临床实践指南(2023 版)

中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会

通信作者:戴冽,中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科,广州 510120, Email: dailie@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 干燥综合征(SjS)是最常见的风湿免疫病之一,临床实践中普遍存在超说明书用药现象。为此,中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会组织专家通过循证查证及系统评价超药品说明书用药治疗 SjS 的依据,除参考已公开发布的指南、共识、诊疗规范等外,还对已上市的免疫抑制药物治疗 SjS 的随机对照试验进行再评估,采用 2022 年提出的评价 SjS 治疗应答新工具(STAR)的单项分解条目作为结局,设计相应的临床问题,依据人群、干预、对照和结局(PICO)原则完成证据检索、荟萃分析及推荐意见分级的评估、制订及评价(GRADE)分级与推荐,最终形成针对 12 个临床问题的 21 条推荐意见,包括 2 条强推荐、14 条弱推荐和 5 条基于共识的推荐,旨在为临床医师提供合理用药依据并为药学部门管理提供参考。

【关键词】 干燥综合征; 超说明书用药; 实践; 指南

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金(2023A1515011922);广州市科技计划(登峰医院)基础研究(2023A03J0725、2023A03J0710)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2022CN789)

Clinical practice guidelines for the treatment of primary Sjögren's syndrome by off-label drug use in China(2023 edition)

Committee for Rheumatologists and Immunologists of Chinese Primary Health Care Foundation

Corresponding author: Dai Lie, Department of Rheumatology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China, Email: dailie@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Sjögren's syndrome (SjS) is one of the most prevalent rheumatic diseases. Off-label drug use is very common in the clinical practice of the treatment of SjS. In order to establish evidence-based justifications and systematically evaluate the off-label drug use in SjS treatment, the Committee of Chinese Primary Health Care Foundation for Rheumatologists and Immunologists referred to published guidelines, consensus statements, and case series, and reevaluated the outcomes of the randomized controlled trials about the marketed immunosuppressive drugs treating SjS. The single-item breakdown of the Sjögren's tool for assessing response (STAR) which was proposed in 2022 was employed as the outcome. The committee established the corresponding clinical questions based on the population, intervention, comparison, and outcome (PICO) principle, and then carried out evidence retrieval, and synthesized meta-analysis using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE) methodology. Finally, 21 recommendations addressing twelve clinical questions were formed which included two strong recommendations, fourteen weak recommendations, and five consensus-based recommendations.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230803-00141

收稿日期 2023-08-03 本文编辑 霍永丰

引用本文:中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会.干燥综合征超药品说明书用药中国临床实践指南(2023 版)[J].中华医学杂志,2023,103(43):3445-3461. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230803-00141.



The overarching objective of the guideline is to provide clinicians with a rational basis for medication selection and to offer guidance to pharmacy departments for management purposes.

【 Key words 】 Sjögren's syndrome; Off-label drug use; Clinical practice; Guidelines

Fund program: Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2023A1515011922); Basic Research for the Peaking Hospital of the Science and Technology Program of Guangzhou (2023A03J0725, 2023A03J0710)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2022CN789)

干燥综合征(SjS)是风湿免疫科临床实践中最常见的系统性自身免疫病之一。我国SjS的发病率为(6~12)/10万人,患病率为16~339/10万人,推算患者数超过450万^[1]。该病多见于中老年女性,主要特征是外分泌腺功能受损、淋巴细胞浸润腺体及血清抗干燥综合征抗原a(SSA)等自身抗体阳性。SjS临床表现谱广泛,从唾液腺、泪腺分泌功能受损,到多脏器、多系统受累及全身症状,甚至并发淋巴瘤。SjS的治疗尚无满意措施,无论是干燥、疲乏、疼痛或内脏器官损害均缺乏循证医学论证的有效药物,临床使用的药物多为经验性治疗,或借鉴类似病变如类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)的治疗。为此,中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会组织国内风湿病学、药学、眼科、口腔科、产科和循证医学专家通过循证查证及系统评价超药品说明书用药治疗SjS的依据,尤其是重新评估目前临床经验性用药治疗SjS的随机对照试验(RCTs),应用推荐意见分级的评估、制订及评价(GRADE)方法形成专家推荐意见^[2],最终形成了《干燥综合征超药品说明书用药中国临床实践指南(2023版)》,旨在为SjS超说明书用药提供循证医学证据,进一步规范SjS临床药物治疗。本指南主要针对全身用药治疗成人SjS患者,不涉及儿童SjS患者及局部用药。

一、SjS药物治疗现状

目前国内说明书适应证有SjS的治疗药物仅有眼部对症药物、促进腺体分泌的药物(毛果芸香碱、环戊硫酮/苄三硫)和可用于治疗全身症状及系统受累的重组人白细胞介素-2(IL-2,表1)。SjS眼部对症药物主要包括人工泪液(如玻璃酸钠滴眼液、右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液、聚乙烯醇滴眼液等),难治性或严重眼干燥症患者可局部使用含糖皮质激素(GC)的眼用制剂(如氟米龙滴眼液)、非甾体抗炎药(NSAIDs)眼用制剂(如普拉洛芬滴眼液、双氯酚酸钠滴眼液)、环孢素A(CsA)眼用制剂及经处理后的小牛血清或血清替代物(如小牛血去

蛋白提取物眼用制剂、重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液等)。这些眼用制剂国内说明书的适应证均显示可用于缓解各种原因所致的干眼或角膜损伤,故治疗SjS引起的干眼或角膜损伤等表现属说明书内用药。临床也有使用他克莫司眼用制剂局部治疗SjS合并重症角结膜炎,属超说明书用药(表2)。

超说明书用药在SjS临床实践中普遍存在。目前临床常用于治疗SjS的药物如GC、羟氯喹(HCQ)、甲氨蝶呤(MTX)、艾拉莫德、来氟米特、吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺(CTX)、CsA、他克莫司、硫唑嘌呤(AZA)、利妥昔单抗(RTX)及植物药(白芍总苷、雷公藤多苷)等,其国内说明书适应证中均无SjS(表2)。值得注意的是,对于合并RA或SLE等的SjS患者,使用有RA或SLE适应证的药物则不属于超说明书用药。

二、本指南制订方法

1. 指南工作组:分为指南执行委员会、专家组、评级与制订秘书组,涵盖风湿病学、药学、眼科、口腔科、产科和循证医学专家。所有工作组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南制订有关的利益冲突。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号:PREPARE-2022CN789)。

2. 指南使用者及目标人群:指南使用者为各级医疗机构的风湿免疫科、眼科、口腔科和产科医师以及临床药师等相关医务工作者。推荐意见的目标人群为确诊成人SjS患者。

3. 临床问题的确定:评级与制订秘书组在执行委员会的指导下,首先通过查阅国内外SjS治疗相关指南、管理推荐、共识和诊疗规范^[1, 3-5],并结合国内临床实践、广泛专家征询,确定目前临床常用的全身治疗SjS的药物。然后查阅国内外药品说明书,确定国内药品说明书外用法用于治疗SjS的药物(表2)。围绕这些药物,根据人群、干预、对照和结局(PICO)的原则,制订临床问题,但SjS药物临床试验的疗效终点尚无统一指标。2022年提出的



表 1 目前国内说明书有干燥综合征及相关表现适应证的治疗药物

分类	名称	国内已批准的适应证
眼部对症药物	玻璃酸钠滴眼液	伴随下述疾患的角膜上皮损伤:干燥综合征、Steven-Johnson 综合征、干眼综合征等内因性疾患;手术后、药物性、外伤、佩戴隐形眼镜等外因性疾患。
	右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液	减轻眼部干燥引起的灼热感、刺激感等不适症状,保护眼球免受刺激。减轻由于暴露于风沙或阳光下造成的眼部不适。
	聚乙烯醇滴眼液	可作为一种润滑剂预防或治疗眼部干涩、异物感、眼疲劳等刺激症状或改善眼部的干燥症状。
	氟米龙滴眼液	外眼部及前眼部的炎症性疾病(眼睑炎、结膜炎、角膜炎、巩膜炎、表层巩膜炎、虹膜炎、虹膜睫状体炎、葡萄膜炎、术后炎症等)。
	普拉洛芬滴眼液	外眼及眼前节炎症的对症治疗(眼睑炎、结膜炎、角膜炎、巩膜炎、浅层巩膜炎、虹膜睫状体炎、术后炎症)。
	双氯酚酸钠滴眼液	用于治疗葡萄膜炎、角膜炎、巩膜炎,抑制角膜新生血管的形成,治疗眼内手术后、激光滤帘成形术后或各种眼部损伤的炎症反应,抑制白内障手术中缩瞳反应;用于准分子激光角膜切削术后止痛及消炎;春季结膜炎、季节性过敏性结膜炎等过敏性眼病,预防和治理白内障及人工晶体术后炎症及黄斑囊样水肿,以及青光眼滤过术后促进滤过泡形成等。
	环孢素眼用制剂	包括眼膏、滴眼液等。本品可促进干眼症患者的泪液分泌,适用于与角结膜干燥症相关的眼部炎症所导致的泪液生成减少的患者。
	小牛血去蛋白提取物眼用制剂	用于各种起因的角膜溃疡,角膜损伤,由碱或酸引起的角膜灼伤,大泡性角膜炎,神经麻痹性角膜炎,角膜和结膜变性。
	重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液	各种原因引起的角膜上皮缺损和点状角膜病变,复发性浅层点状角膜病变、轻中度干眼症、大泡性角膜炎、角膜擦伤、轻中度化学烧伤、地图状(或营养性)单疱性角膜溃疡等。
	促进腺体分泌的药物	毛果芸香碱
环戊硫酮(又称商三硫)		治疗干燥综合征(口、眼、鼻干燥综合征)的干燥症状,纠正因服用某些药品(如安定剂、抗抑郁药、抗帕金森病药等)引起的药源性及 U 咽区接受放射治疗后引起的口干症。用于胆囊炎、胆结石,并用于伴有胆汁分泌障碍的慢性肝炎辅助治疗。
全身症状及系统受累治疗的药物	重组人白细胞介素 2	(1)用于肾细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、直肠癌、肺癌的治疗。用于癌性胸腹水的控制,也可以用于淋巴因子激活的杀伤细胞的培养。(2)用于手术、放疗及化疗后的肿瘤患者的治疗,可增强机体免疫功能。(3)用于先天或后天免疫缺陷症的治疗,提高患者细胞免疫功能和抗感染能力。(4)各种自身免疫病的治疗,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等。(5)对某些病毒性、杆菌性疾病、胞内寄生菌感染性疾病,如乙型肝炎、麻风病、肺结核、白色念珠菌感染等具有一定作用。

评价 SjS 治疗应答新工具(STAR)^[6]包括:(1)临床病情活动性评估采用欧洲抗风湿联盟(EULAR)的 SjS 疾病活动度指数(ESSDAI)^[7]评分减少 ≥ 3 分(权重 3 分);(2)EULAR 的 SjS 患者自我报告指数(ESSPRI)^[8]评分减少 ≥ 1 分或 $\geq 15\%$ (权重 3 分);(3)反映泪腺分泌功能的 Schirmer 试验增加 ≥ 5 mm/5 min 或角膜染色评分减少 ≥ 2 分(权重 1 分);(4)反映唾液腺分泌功能的非刺激唾液流率(UWSF)增加 $\geq 25\%$ (权重 1 分);(5)血清免疫球蛋白 G(IgG)下降 $\geq 10\%$;或类风湿因子(RF)下降 $\geq 25\%$ (权重 1 分)。为此,本指南将 STAR 综合指标的各项分解条目作为结局,设计相应的临床问题。

临床问题采用德尔菲(Delphi)法以问卷的形式征询专家意见,对每个问题按重要性打分,分值为 5 分,5~1 分表示非常重要~非常不重要。若某个问题平均分 ≥ 4 分,则该问题为关键问题,必须在本指南中产生推荐意见;若平均分 ≤ 3 分,则在本指南中不予研究;若平均分 3~4 分为重要问题,是否在本

本指南中产生推荐意见取决于推荐意见共识情况。

4. 证据的检索、合成与评价:评级与制订秘书组针对上述临床问题进行检索,具体检索数据库包括 PubMed、Embase、Clinicaltrial. gov、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯网和中国生物医学文献数据库等;同时对相关综述、系统评价或荟萃分析、指南、管理推荐和共识等的参考文献进行滚雪球检索。应用基于人工智能的文献筛选工具 EBM AI-Reviewer(www.evimed.com)进行证据筛选,避免筛漏文献。检索已上市的免疫抑制药物超说明书用药治疗 SjS 的 RCTs,排除:(1)干预方案含 3 种药物或以上;(2)研究终点指标未包括 STAR 应答指标的条目;(3)缺乏治疗前后的具体数值;(3)纳入的 SjS 患者 Schirmer 试验或角膜染色评分基线得分正常。证据检索截止日期为 2022 年 12 月 31 日。计量资料的结局指标采用加权均数差(MD),计数资料的结局指标采用比值比(OR),两者均以 95%CI 表示。若纳

表2 国内药品说明书外用用法用于治疗干燥综合征(SjS)的药物

分类	名称	国内已批准的适应证
眼部对症药物	他克莫司 眼用制剂	抗过敏治疗效果不明显的春季角结膜炎患者。
促进腺体分泌的药物	N-乙酰半胱氨酸 溴己新	用于治疗分泌大量浓稠痰液的慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎、肺气肿等慢性呼吸系统疾病。 用于慢性支气管炎、哮喘等引起的黏痰不易咳出的患者。
全身症状及系统受累治疗的药物	糖皮质激素(GC)	泼尼松:主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。适用于结缔组织病,系统性红斑狼疮,重症多肌炎,严重的支气管哮喘、皮炎、血管炎等过敏性疾病,急性白血病,恶性淋巴瘤。 甲泼尼龙:只能作为对症治疗,只有在某些内分泌失调的情况下,才能作为替代药品。甲泼尼龙片可用于风湿性疾病,作为辅助疗法短期使用(帮助患者度过急性期或危重期),用于:银屑病性关节炎、类风湿关节炎,包括青少年类风湿关节炎(有些患者可能需要低剂量维持治疗)、强直性脊柱炎、急性或亚急性滑囊炎、急性非特异性腱鞘炎、急性痛风性关节炎、创伤后骨关节炎、骨关节炎引发的滑膜炎、上踝炎。
	羟氯喹(HCQ)	类风湿关节炎、青少年慢性关节炎、盘状和系统性红斑狼疮以及由阳光引发或加剧的皮肤疾病。
	甲氨蝶呤(MTX)	(1)各型急性白血病,特别是急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、蕈样肉芽肿、多发性骨髓瘤; (2)头颈部癌、肺癌、各种软组织肉瘤、银屑病;(3)乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、睾丸癌。
	艾拉莫德	活动性类风湿关节炎
	来氟米特	成人类风湿关节炎,有改善病情作用。
	吗替麦考酚酯(MMF)	本品与皮质类固醇以及环孢素 A 或他克莫司同时应用,适用于治疗:(1)接受同种异体肾脏移植的患者中预防器官的排斥反应;(2)接受同种异体肝脏移植的患者中预防器官的排斥反应;(3)Ⅲ-Ⅳ型成人狼疮性肾炎患者的诱导期治疗和维持期治疗。
	环磷酰胺(CTX)	环磷酰胺片:对恶性淋巴瘤、急性或慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤有较好的疗效,对乳腺癌、睾丸肿瘤、卵巢癌、肺癌、头颈部鳞癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤及骨肉瘤有一定的疗效。 注射用环磷酰胺:环磷酰胺以联合化疗或单剂治疗可用于下列疾病:(1)白血病:急性或慢性淋巴细胞性和髓性白血病;(2)恶性淋巴瘤:霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、浆细胞瘤;(3)转移性和非转移性的恶性实体瘤:卵巢癌、乳腺癌、小细胞肺癌、成神经细胞瘤、尤文肉瘤;(4)进行性自身免疫性疾病:类风湿关节炎、银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、全身性脉管炎(例如伴有肾病综合征)、某些类型的肾小球肾炎(例如伴有肾病综合征)、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、冷凝集素病;(5)器官移植免疫抑制治疗;(6)儿童横纹肌肉瘤及骨肉瘤。
	环孢素 A(CsA)	(1)移植:器官移植、骨髓移植;(2)非移植性适应证:内源性葡萄膜炎、银屑病、异位性皮炎、类风湿关节炎、肾病综合征。
	他克莫司	预防肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应,治疗肝脏或肾脏移植术后其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应。
	硫唑嘌呤(AZA)	与皮质类固醇和(或)其他免疫抑制剂及治疗措施联用,可防止器官移植(肾移植、心脏移植及肝移植)患者发生的排斥反应,并可减少肾移植患者对皮质类固醇的需求。通常本品与皮质类固醇和(或)其他免疫抑制剂及治疗措施联用或单独使用,对下列患者可有效(包括皮质类固醇减量):严重的类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮炎、自身免疫性慢性活动性肝炎、结节性多动脉炎、自身免疫性溶血性贫血、自发性血小板减少性紫癜。
	利妥昔单抗(RTX)	(1)非霍奇金淋巴瘤:先前未经治疗的 CD20 阳性Ⅲ~Ⅳ期滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者,应与化疗联合使用。初治滤泡性淋巴瘤患者经利妥昔单抗联合化疗后达完全或部分缓解后的单药维持治疗。(2)复发或化疗耐药的滤泡性淋巴瘤。(3)CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤(DLBCL)应与标准 CHOP 化疗(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)8 个周期联合治疗。(4)慢性淋巴细胞白血病:与氟达拉滨和环磷酰胺(FC)联合治疗先前未经治疗或复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者。
	白芍总苷	类风湿关节炎。
	雷公藤多苷	祛风解毒、除湿消肿、舒筋通络。有抗炎及抑制细胞免疫和体液免疫等作用。用于风湿热、毒邪阻滞所致的类风湿关节炎、肾病综合征、白塞三联征、麻风反应和自身免疫性肝炎等。

入 2 个或以上同一结局指标的 RCTs 时,采用荟萃分析进行合成,运用 χ^2 检验分析各个纳入研究间的异质性。当研究间异质性较小时($I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型,否则采用随机效应模型计算。证据质量

采用 GRADE 方法进行评级(附表 1,扫描本文首页二维码查看表格内容,下同)。

5. 推荐意见的形成:指南专家组基于评级与制订秘书组提供的针对已确定临床问题的证据概述,



形成推荐意见草案。以问卷的形式收集专家对各条目推荐意见的推荐强度(附表1),原则为:(1)任何1条推荐意见的级别,票数超过50%可直接确定推荐方向及推荐级别;(2)若不能达到上述标准,但推荐方向一致的票数合计超过70%则确定推荐方向,推荐级别为弱;(3)若上述两项均无法满足,则进入下一阶段讨论达成最终结论。此外,若前期临床问题遴选时的重要问题缺乏循证评价证据支持或无法采用GRADE方法推荐,则予查找已公开发布的指南、共识、诊疗规范等依据,再以问卷的形式收集专家是否同意推荐,如同意推荐的票数超过70%,则认定为基于共识的推荐;反之,则不予推荐。若专家认为某条推荐意见不属于其专业方向或是其不熟悉的领域,可放弃投票,并且计算该条推荐意见的投票率时将不会纳入计算该投票。

三、本指南推荐

初步筛查出21个SjS治疗相关的临床问题,其中9个因目前临床研究证据缺乏或不足且无较多指南共识推荐而归为待解决临床问题(附表2),最终凝练出12个临床问题进行重要性评分(附表3)。根据专家组的重要性评分结果,9个为关键问题,另3个重要问题分别为问题1、10和11。其中,问题1的提出主要基于国内外SjS指南均有推荐黏痰溶解药用于促进唾液腺分泌^[1,3],由于缺乏循证评

价证据支持,最终达成基于共识的推荐。问题11涉及的药物重组人IL-2是国内唯一一种说明书有SjS适应证的全身症状及系统受累治疗药物,有一项设计严谨的RCT支持^[9],最终达成弱推荐。问题10“哪些免疫抑制药物能降低SjS患者血清RF”的提出主要基于血清RF是SjS发生淋巴瘤的独立预测因子^[6,10]。专家组讨论时对SjS患者治疗是否需要降低RF的争议较大,而最终能达成一致是基于“降低血清RF”不仅是STAR应答指标之一^[6],而且还被纳入到另一个新近提出的用于评估SjS疗效反应的综合指标——SjS相关终点综合指数(CRESS)^[11]。STAR专家组认为,无论药物的作用机制如何,SjS的治疗目标都是降低这些生物标记物水平^[6]。针对降低血清RF的3条推荐意见,1条为中等质量证据,2条为低质量证据,最终专家投票均达成弱推荐。

检索已上市的免疫抑制药物超说明书用药全身治疗SjS的RCTs,根据上述入排标准,最终纳入31项研究^[12-42](附表4),包括国内研究23项,国外研究8项。采用STAR指标的单项分解条目作为结局,对这些RCTs结果进行再评估,共形成16条推荐意见,其中GRADE分级示高质量证据1条,中等质量证据7条,低质量证据8条。经过专家组投票,最终形成2条强推荐意见和14条弱推荐意见(表3,图1)。重组人IL-2治疗SjS的一项RCT,属



注:HCQ为羟氯喹;GC为糖皮质激素;IL-2为白细胞介素2;MTX为甲氨蝶呤;CsA为环孢素A;CTX为环磷酰胺;MMF为吗替麦考酚酯;RTX为利妥昔单抗

图1 本指南推荐意见图解

表 3 本指南推荐意见汇总

推荐意见	证据质量	专家投票结果	推荐强度
促进腺体分泌的全身治疗			
1. 对于毒蕈碱类药物不耐受、反应不佳或药物不可及的尚有残余唾液腺功能(轻到中度腺体分泌功能受损)的SjS患者,可考虑使用N-乙酰半胱氨酸、溴己新治疗,促进唾液腺分泌。	基于共识的推荐	同意率92%	同意推荐
2. 有唾液腺分泌减少的SjS患者: (1)可考虑使用HCQ联合来氟米特治疗,改善非刺激唾液流率。	低	强15%;弱69%	弱推荐
(2)可考虑使用雷公藤多苷联合白芍总苷治疗,改善非刺激唾液流率。	低	强8%;弱65%	弱推荐
3. 有泪腺分泌减少的SjS患者,建议使用HCQ联合白芍总苷治疗,改善眼Schirmer试验。	中等	强52%;弱45%	强推荐
全身症状及系统受累的治疗			
4. 有干燥、疲乏、肢体痛等症状的SjS患者: (1)建议使用白芍总苷单药治疗,降低ESSPRI评分。	高	强65%;弱31%	强推荐
(2)可考虑使用小剂量GC联合艾拉莫德治疗,降低ESSPRI评分。	中等	强42%;弱31%	弱推荐
5. 全身中重度病情活动的SjS患者: (1)可考虑使用小剂量GC联合艾拉莫德治疗,降低ESSDAI评分。	中等	强42%;弱46%	弱推荐
(2)可考虑使用HCQ联合来氟米特治疗,降低ESSDAI评分。	低	强27%;弱62%	弱推荐
6. 有炎性肌肉骨骼疼痛的SjS患者,可考虑使用HCQ、CsA减少关节肿胀压痛,可考虑使用HCQ、MTX助减GC用量。	基于共识的推荐	同意率92%	同意推荐
7. 有ILD的SjS患者,可考虑使用CTX、MMF,其中CTX可延长患者的生存时间,MMF可改善肺弥散功能。	基于共识的推荐	同意率96%	同意推荐
8. 有难治性血小板减少的SjS患者,可考虑使用他克莫司、CsA或RTX,升高血小板,助减GC。	基于共识的推荐	同意率96%	同意推荐
9. 血清IgG升高的SjS患者: (1)可考虑使用HCQ联合白芍总苷治疗,降低血清IgG。	中等	强46%;弱50%	弱推荐
(2)可考虑使用小剂量GC联合艾拉莫德治疗,降低血清IgG。	中等	强42%;弱38%	弱推荐
(3)可考虑使用雷公藤多苷单药治疗,降低血清IgG。	中等	强27%;弱50%	弱推荐
(4)可考虑使用艾拉莫德单药治疗,降低血清IgG。	低	强27%;弱62%	弱推荐
(5)可考虑使用HCQ联合来氟米特治疗,降低血清IgG。	低	强23%;弱58%	弱推荐
10. 血清RF升高的SjS患者: (1)可考虑使用小剂量GC联合艾拉莫德治疗,降低血清RF。	中等	强35%;弱38%	弱推荐
(2)可考虑使用MTX联合白芍总苷治疗,降低血清RF。	低	强15%;弱54%	弱推荐
(3)可考虑使用雷公藤多苷单药治疗,降低血清RF。	低	强4%;弱62%	弱推荐
剂量调整			
11. 全身中重度病情活动的SjS患者,可考虑使用低于说明书推荐剂量的重组人IL-2治疗,即每次50万~100万IU/m ² ,隔日皮下注射,持续2周,随后停药2周,此过程为一个疗程,可连续3个疗程12周。	中等	强27%;弱46%	弱推荐
特殊人群的治疗			
12. 对于抗SSA阳性的妊娠SjS患者,若无禁忌或不耐受,建议在妊娠期全程持续服用HCQ,预防CHB发生。	基于共识的推荐	同意率96%	同意推荐

注:SjS为干燥综合征;HCQ为羟氯喹;ESSPRI为欧洲抗风湿联盟(EULAR)SjS患者自我报告指数;GC为糖皮质激素;ESSDAI为EULAR SjS疾病活动度指数;CsA为环孢素A;MTX为甲氨蝶呤;ILD为间质性肺疾病;CTX为环磷酰胺;MMF为吗替麦考酚酯;RTX为利妥昔单抗;RF为类风湿因子;IL-2为白细胞介素2;CHB为胎儿心脏传导阻滞

于剂量与说明书不同,单独形成1条推荐意见,GRADE分级示中等质量证据,专家组认为弱推荐。另外5条推荐意见缺乏试验性证据,专家组投票同意认定为基于共识的推荐。最终本指南共形成21条推荐意见。

(一)促进腺体分泌的全身治疗

进行性外分泌腺体(主要是唾液腺和泪腺)损伤导致的口干、眼干是SjS最常见的临床表现。目

前针对口干、眼干的治疗主要通过局部治疗缓解症状。2019年EULAR关于SjS局部和系统治疗管理推荐(以下简称“2019欧洲SjS推荐”)建议根据患者唾液腺分泌功能受损程度,分层选择促进唾液腺分泌治疗^[3]:轻度受损者[即刺激唾液流率(SWSF)>0.7 ml/min]使用非药物治疗(如味觉刺激剂);中度受损、尚具有残留唾液腺分泌功能者(SWSF 0.1~0.7 ml/min)可口服毒蕈碱类药物如西



维美林、毛果芸香碱,或环戊硫酮^[1];重度受损、无残留唾液腺分泌功能者(SWSF<0.1 ml/min)使用人工唾液替代治疗。西维美林尚未在国内上市。毛果芸香碱治疗 SjS 属说明书内用药,但因不良反应(包括出汗、尿频、肠激惹),国内应用不广泛。环戊硫酮(又称茴三硫)属利胆药,其国内说明书有 SjS 适应证,故治疗 SjS 属说明书内用药。

那么,除了上述治疗及药物外,还有哪些全身用药物可以改善唾液腺及泪腺分泌功能、减轻口干干燥症?

问题 1:黏痰溶解药(如 N-乙酰半胱氨酸、溴己新)能促进 SjS 患者唾液腺分泌吗?

推荐意见 1:对于毒蕈碱类药物不耐受、反应不佳或药物不可及的尚有残余唾液腺功能(轻到中度腺体分泌功能受损)的 SjS 患者,可考虑使用 N-乙酰半胱氨酸、溴己新治疗,促进唾液腺分泌(基于共识的推荐意见)。

操作要点:对于口干患者,进行 SWSF 评价唾液腺分泌功能,若为尚有残余唾液腺功能的轻到中度腺体分泌功能受损(SWSF \geq 0.1 ml/min),可考虑全身使用促进唾液腺分泌的药物。优先选用国内已批准的有 SjS 适应证的药物,如毛果芸香碱或环戊硫酮。若药物不耐受、反应不佳或药物不可及,可考虑使用 N-乙酰半胱氨酸、溴己新。由于国内外 SjS 指南在推荐黏痰溶解药时均未说明剂量^[1,3],且用于治疗 SjS 的药物临床研究过少,故用于促进 SjS 患者唾液腺分泌的剂量建议参照呼吸道疾病,即溴己新 8~16 mg/次,每日 3 次,对于伴有胃炎、胃溃疡者,需注意呃逆症状;乙酰半胱氨酸胶囊或颗粒 0.2 g/次,每日 2~3 次,乙酰半胱氨酸泡腾片或片剂 600 mg/次,每日 2~3 次。N-乙酰半胱氨酸、溴己新促进 SjS 患者唾液腺分泌的使用剂量、疗程以及使用多长时间无效后停用,尚有待进一步研究。

证据概述:口服 N-乙酰半胱氨酸的国内说明书适应证是分泌大量浓稠痰液的慢性呼吸系统疾病,口服溴己新的国内说明书适应证是各种呼吸道疾病有黏痰不易咳出者,两者的国内及国外说明书适应证均无 SjS。一项 RCT($n=26$)表明,N-乙酰半胱氨酸治疗 4 周可显著改善 SjS 患者口臭、日间口渴^[43]。另一项病例系列研究($n=11$)表明,溴己新(48 mg/d, 15~20 d)治疗后部分 SjS 患者尤其是发病时间较短者口干症状改善^[44]。由于这两项研究只纳入患者的口干主观症状,缺乏唾液流率等客观评价指标,故未予评价证据质量。

推荐理由:2019 欧洲 SjS 推荐^[3]指出,对毒蕈碱类药物不耐受或反应不佳的 SjS 患者可使用利胆药(如环戊硫酮)或黏痰溶解药(如 N-乙酰半胱氨酸、溴己新)促进唾液腺分泌。2020 年中国医师协会风湿免疫科医师分会干燥综合征学组发布的中国 SjS 诊疗规范(以下简称“2020 中国 SjS 规范”)^[1]推荐,腺体功能受损但具有残余唾液腺功能的 SjS 患者可考虑使用 N-乙酰半胱氨酸、溴己新。专家投票的同意率为 92%,认定为基于共识的推荐。

问题 2:哪些免疫抑制药物全身用药能促进 SjS 患者唾液腺分泌?

推荐意见 2:有唾液腺分泌减少的 SjS 患者,可考虑使用 HCQ 联合来氟米特(低质量证据,弱推荐)或雷公藤多苷联合白芍总苷治疗(低质量证据,弱推荐),改善 UWSF。

操作要点:对于基线 UWSF \leq 0.1 ml/min 的 SjS 患者,全身用免疫抑制药物改善唾液腺分泌可考虑使用以下 2 种治疗方案(依据专家组强推荐票数比例由多到少排序):(1)HCQ 5 mg/(kg·d)联合来氟米特 10~20 mg/d;(2)雷公藤多苷联合白芍总苷 1 200~1 800 mg/d。用药注意事项详见表 4。

证据概述:评估 HCQ 联合来氟米特治疗 SjS 的 RCT 共 1 项^[12],结果显示 HCQ 400 mg/d 联合来氟米特 20 mg/d 较安慰剂组显著增加了 UWSF(MD=0.011 ml/min, 95%CI: 0.002~0.019, $n=29$),且治疗组 UWSF 较基线增加 \geq 25%,达到 STAR 应答的唾液腺分泌功能改善标准。

评估雷公藤多苷联合白芍总苷治疗 SjS 的 RCT 共 1 项^[13],结果显示雷公藤多苷片 1 mg/(kg·d)联合白芍总苷 600 mg/次(每日 3 次)较单用雷公藤多苷片显著增加 UWSF(MD=0.05 ml/min, 95%CI: 0.04~0.06, $n=98$),且两种方案治疗后 UWSF 均较基线增加 \geq 25%。

尚无法做出推荐的药物治疗方案:雷公藤多苷单药虽然治疗后 UWSF 较基线增加 \geq 25%,但缺乏安慰剂对照研究,且增加 UWSF 的疗效显著低于活血解毒方^[14]。HCQ 400 mg/d 较安慰剂无显著增加 UWSF(MD=0.03 ml/min, 95%CI: -0.03~0.12, $n=75$)^[15]。艾拉莫德^[16]、RTX^[17-19]及白芍总苷单药^[20-21]治疗后 UWSF 较基线增加 $<$ 25%或在不同研究中报道不一(附表 4),且没有足够的研究或样本开展荟萃分析或亚组分析。

推荐理由:全身用免疫抑制药物促进 SjS 患者唾液腺分泌的治疗时机也应依据患者唾液腺分泌

表 4 干燥综合征(SjS)超药品说明书用药注意事项

药品名称	注意事项
羟氯喹(HCQ)	使用期间需注意其潜在风险,尤其是视网膜毒性。美国眼科学会建议HCQ剂量不超过5 mg/(kg·d),使用前需完善光学相关断层扫描和视野检查,并且在接受推荐剂量HCQ治疗5年后,应每年进行眼科检查 ^[45] 。
来氟米特	肝功能异常的患者慎用。使用期间需定期检测血常规和肝功能。肝功能正常的HBsAg阳性患者,需评估HBV再激活风险,使用期间需注意监测HBV DNA、肝功能等。
雷公藤多苷	鉴于其性腺毒性,有生育需求的育龄期患者慎用,临床通常用于绝经后女性或无生育需求的男性患者;使用期间需注意监测血常规、肝肾功能及胃肠道反应;可从小剂量(如10 mg/次,每日3次)开始。
白芍总苷	应从小剂量(300 mg/次,每日2次)开始,使用期间需注意胃肠道不良反应,如大便次数增多等。
糖皮质激素(GC)	使用期间需注意其不良反应,尽量缩短用药时间。
艾拉莫德	使用期间需注意监测血常规、肝功能及胃肠道反应。
环孢素A(CsA)	使用期间需注意监测血压、肝肾功能、牙龈增生、多毛症、震颤及尿酸升高等不良反应。注意药物相互作用,如利福平可降低CsA血药浓度,大环内酯类抗生素、氟康唑、伊曲康唑等可提高CsA血药浓度。
甲氨蝶呤(MTX)	使用期间需注意监测血常规、肝肾功能及胃肠道反应。肝功能异常或肾功能不全的患者慎用。

注:HBsAg为乙型肝炎表面抗原;HBV为乙型肝炎病毒

功能程度分层而定,但目前缺乏相关研究。有专家指出,SjS患者制定免疫抑制药物方案治疗唾液腺分泌减少时应同时考虑患者的全身病情活动(如ESSDAI评分)和生物标记物水平(如血清IgG)。

问题3:哪些免疫抑制药物全身用药能促进SjS患者泪腺分泌?

推荐意见3:有泪腺分泌减少的SjS患者,建议使用HCQ联合白芍总苷治疗,改善眼Schirmer试验(中等质量证据,强推荐)。

操作要点:对于至少一侧眼Schirmer试验 ≤ 5 mm/5 min,且表1中局部眼用制剂治疗无效的难治性SjS干眼患者,建议HCQ 5 mg/(kg·d)联合白芍总苷1 200~1 800 mg/d。用药注意事项详见表4。

证据概述:评估HCQ联合白芍总苷治疗SjS的RCTs共3项^[22-24],结果显示HCQ 200 mg/d或400 mg/d联合白芍总苷600 mg/次(每日3次)较HCQ单药显著增加了Schirmer试验评分(MD=2.69 mm/5 min, 95%CI: 1.03~4.36, $I^2=88%$, $n=183$),且治疗后Schirmer试验评分较基线增加 ≥ 5 mm/5 min,达到STAR应答的泪腺分泌功能改善标准。

尚无法做出推荐的药物治疗方案:MTX 10 mg/周联合白芍总苷600 mg/次(每日3次)较MTX 10 mg/周单药无显著增加Schirmer试验评分(MD=0.49 mm/5 min, 95%CI: -0.21~1.15, $I^2=83%$, $n=134$)^[23-24]。HCQ 400 mg/d联合来氟米特20 mg/d^[12]、雷公藤多苷20 mg/次(每日3次)单药^[13]、艾拉莫德25 mg/次(每日2次单药)^[16]、RTX 1 000 mg 2次/疗程(1~2个疗程)^[17-18]、白芍总苷1 200~1 800 mg/d单药^[20, 25]、甲泼尼龙8 mg/d联合艾拉莫德25 mg/次(每日2次)或HCQ 400 mg/d^[26-28]、CsA 5 mg/(kg·d)^[29]治

疗后Schirmer试验增加 < 5 mm/5 min。HCQ单药^[15, 22-24]、MTX单药^[30-31]治疗后Schirmer试验是否较基线增加 ≥ 5 mm/5 min在不同研究中报道不一(附表4),且没有足够的研究或样本开展荟萃分析或亚组分析。此外,一项纳入11例SjS患者的RCT,应用HCQ 300 mg/d单药治疗12周后角膜染色评分减少 < 2 分^[32],未达到STAR应答的泪腺分泌功能改善标准。

推荐理由:选择强推荐的专家票数为52%,故认定为强推荐。眼科专家强调,未来评价SjS患者泪腺分泌功能改善的疗效终点应根据STAR标准,同时纳入Schirmer试验和角膜染色评分。

(二)全身症状及系统受累的治疗

除了外分泌腺受累所致的局部干燥表现外,约2/3的SjS患者出现腺体外的全身症状(如疲乏、低热等)及系统受累,包括炎症性肌肉骨骼疼痛、间质性肺疾病(ILD)、外周神经病变、中枢神经病变、血小板减少等。

问题4:干燥、疲乏、肢体痛等全身症状是SjS患者的常见主诉或主要就诊原因,哪些免疫抑制药物能改善这些全身症状?

推荐意见4:有干燥、疲乏、肢体痛等全身症状的SjS患者,建议使用白芍总苷单药(高质量证据,强推荐),或可考虑使用小剂量GC联合艾拉莫德治疗(中等质量证据,弱推荐),降低ESSPRI评分。

操作要点:对于干燥、疲乏、肢体痛等全身症状明显的SjS患者,建议白芍总苷1 200~1 800 mg/d,也可考虑使用小剂量GC(相当于泼尼松10 mg/d)联合艾拉莫德25 mg/次(每日2次)。用药注意事项详见表4。

证据概述: ESSPRI 评分采用视觉模拟评分(VAS)对 Sjs 患者的干燥、疲乏、肢体痛等 3 项症状分别进行评分,即依据症状的严重程度,从无症状至最严重范围为 0~10 分,3 项评分的均值为 ESSPRI 最终得分。STAR 应答的 ESSPRI 评分标准为治疗后较基线减少 ≥ 1 分或 $\geq 15\%$ 。评估白芍总苷单药治疗 Sjs 的 RCTs 共 2 项^[21, 25],结果显示白芍总苷 1 200~1 800 mg/d 较安慰剂显著降低了 ESSPRI 评分(MD=-0.52, 95%CI: -0.93~-0.11, $I^2=83\%$, $n=326$),且 ESSPRI 评分治疗后较基线减少 $\geq 15\%$ 。

评估小剂量 GC 联合艾拉莫德或 HCQ 治疗 Sjs 的 RCTs 共 2 项^[26-27],结果显示甲泼尼龙 8 mg/d 联合艾拉莫德 25 mg/次(每日 2 次)较甲泼尼龙 8 mg/d 联合 HCQ 400 mg/d 显著降低了 ESSPRI 评分(MD=-2.08, 95%CI: -2.45~-1.71, $I^2=0$, $n=180$),且甲泼尼龙联合艾拉莫德或 HCQ 治疗后 ESSPRI 评分均较基线减少 ≥ 1 分。

尚无法做出推荐的药物治疗方案:虽然治疗后 ESSPRI 评分减少 ≥ 1 分或 $\geq 15\%$,但 HCQ 400 mg/d 联合来氟米特 20 mg/d^[12]与安慰剂相比无显著差异;艾拉莫德单药^[16]治疗前后 ESSPRI 评分差异无统计学意义。HCQ 400 mg/d 单药^[15]、RTX 1 000 mg [2 次/疗程(共 2 个疗程)]^[19]治疗后 ESSPRI 评分减少 < 1 分且 $< 15\%$ (附表 4)。

推荐理由:“使用白芍总苷单药”的强推荐票数为 65%,故认定为强推荐;“使用小剂量 GC 联合艾拉莫德”的强推荐票数为 42%,弱推荐票数为 31%,总推荐票数为 73%,故认定为弱推荐(见表 3)。

问题 5: 哪些免疫抑制药物能改善 Sjs 患者全身病情活动性?

推荐意见 5: 全身中重度病情活动的 Sjs 患者,可考虑使用小剂量 GC 联合艾拉莫德(中等质量证据,弱推荐)或 HCQ 联合来氟米特治疗(低质量证据,弱推荐),降低 ESSDAI 评分。

操作要点:对于 ESSDAI 评分 ≥ 5 的中重度病情活动的 Sjs 患者,改善全身病情活动性可考虑使用以下 2 种治疗方案(依据专家组强推荐票数比例由多到少排序):(1)HCQ 5 mg/(kg·d)联合来氟米特 10~20 mg/d;(2)小剂量 GC(相当于泼尼松 10 mg/d)联合艾拉莫德 25 mg/次(每日 2 次)。如有重要脏器受累,可能需要短期强化 GC 治疗。用药注意事项详见表 4。

证据概述:Sjs 患者全身病情活动性的评估采用 ESSDAI 评分,包括全身症状、淋巴结病变、腺体

病变、关节病变、皮肤病变、肺部病变、肾脏病变、肌肉病变、外周神经病变、中枢神经病变、血液系统病变、血清学变化等 12 项活动水平。各项活动水平乘以权重为各项积分,各项积分之和为最终 ESSDAI 评分(最高总分 123 分)。STAR 应答的 ESSDAI 评分标准为治疗后较基线减少 ≥ 3 分。评估小剂量 GC 联合艾拉莫德或 HCQ 治疗 Sjs 的 RCTs 共 3 项^[26-28],结果显示甲泼尼龙 8 mg/d 联合艾拉莫德 25 mg/次(每日 2 次)较甲泼尼龙 8 mg/d 联合 HCQ 400 mg/d 显著降低了 ESSDAI 评分(MD=-1.90, 95%CI: -2.56~-1.25, $I^2=0$, $n=300$),且甲泼尼龙联合艾拉莫德或 HCQ 治疗后 ESSDAI 评分均较基线减少 ≥ 3 分。

评估 HCQ 联合来氟米特治疗 Sjs 的 RCT 共 1 项^[12],结果显示 HCQ 400 mg/d 联合来氟米特 20 mg/d 较安慰剂显著降低了 ESSDAI 评分(MD=-4.35, 95%CI: -7.45~-1.25, $n=29$),且 ESSDAI 评分治疗后较基线减少 ≥ 3 分。

尚无法做出推荐的药物治疗方案:HCQ 400 mg/d 单药^[15]、艾拉莫德 25 mg/次(每日 2 次)单药^[16]、白芍总苷 1 200~1 800 mg/d 单药^[25]、雷公藤多苷 20 mg/次(每日 3 次)单药^[33]治疗后 ESSDAI 评分减少 < 3 分。RTX 治疗后 ESSDAI 评分是否较基线减少 ≥ 3 分在不同研究中报道不一^[17, 19, 34](附表 4),且无足够研究或样本开展荟萃分析或亚组分析。CTX、MTX 等免疫抑制剂可能通过治疗 Sjs 某些系统损害而降低 ESSDAI 评分,但目前尚无直接将 ESSDAI 作为终点的研究,故无法评价其治疗 Sjs 能否降低 ESSDAI 评分。

推荐理由:推荐方向一致的票数合计超过 70%,故认定为弱推荐(见表 3)。

问题 6: 哪些免疫抑制药物能改善 Sjs 患者的炎性肌肉骨骼疼痛?

推荐意见 6: 有炎性肌肉骨骼疼痛的 Sjs 患者,可考虑使用 HCQ、CsA 减少关节肿胀压痛,可考虑使用 HCQ、MTX 助减 GC 用量(基于共识的推荐意见)。

操作要点:对于有关节疼痛的 Sjs 患者,可考虑使用 HCQ 5 mg/(kg·d)或 CsA 1~3 mg/(kg·d)。对于正在使用 GC 治疗的有炎性肌肉骨骼疼痛的 Sjs 患者,助减 GC 可考虑使用 HCQ 5 mg/(kg·d)或 MTX 10 mg/周。用药注意事项详见表 4。

证据概述:Sjs 患者炎性肌肉骨骼疼痛主要与非侵蚀性滑膜炎、多发性关节炎或炎性肌炎相关。

一项病例对照研究描述了 SjS 相关关节炎的特征和结果,并评估了免疫抑制药物治疗 SjS 所致炎性肌肉骨骼疼痛的疗效^[46]。结果显示 HCQ 治疗后关节压痛和肿胀指数显著改善(MD=-7.0, 95%CI: -8.3~-5.7, n=35), GC 剂量较基线显著减少(MD=-5.00 mg/d, 95%CI: -6.76~-3.24, n=35); MTX 治疗后 GC 剂量较基线显著减少(MD=-4.00 mg/d, 95%CI: -8.61~0, n=17)。一项单臂前瞻性临床试验表明^[47],与基线相比,CsA 2 mg/(kg·d)治疗 16 周可显著改善 SjS 患者关节压痛数(MD=-5.80, 95%CI: -10.02~-1.58, n=30)和关节肿胀数(MD=-1.90, 95%CI: -2.99~-0.81, n=30)。

推荐理由:2017 年国际 Sjögren 基金会资助的《干燥综合征风湿性疾病表现的治疗:生物制剂的使用,疲劳以及炎性肌肉骨骼疼痛的管理》^[4],对于合并炎性肌肉骨骼疼痛的 SjS 患者的治疗建议:(1)一线治疗是 HCQ:虽然一项 RCT 未达到疼痛的终点^[18],但基于使用 HCQ 后炎症标志物的显著改善^[18, 48-50],其他研究中肌肉骨骼疼痛的改善以及 HCQ 与其他传统改善病情抗风湿药相比有良好的安全性^[48-50];(2)基于 RA 和 SLE 的长期经验以及 SjS 的两项研究的推断^[50-52],对于 HCQ 单药治疗炎性肌肉骨骼疼痛无效的 SjS 患者,可考虑单药使用 MTX;(3)若 MTX 单药治疗无效,可考虑 HCQ 联合 MTX;(4)若 HCQ 联合 MTX 治疗无效,可考虑短期(1 个月或更短)GC(相当于泼尼松≤15 mg/d);(5)超过 1 个月的 GC(相当于泼尼松≥15 mg/d)可能有助于炎性肌肉骨骼疼痛,但应尽快加上免疫抑制药物助减 GC 用量。2020 中国 SjS 规范^[1]指出,合并关节痛/关节炎的 SjS 患者可用 NSAIDs、HCQ;出现关节炎者可用 MTX、来氟米特、AZA、艾拉莫德等;少数情况下需要短程使用小剂量 GC。专家投票的同意率为 92%,认定为基于共识的推荐。

问题 7: 哪些免疫抑制药物治疗 SjS 所致 ILD 有效?

推荐意见 7: 有 ILD 的 SjS 患者,可考虑使用 CTX、MMF,其中 CTX 可延长患者的生存时间,MMF 可改善肺弥散功能(基于共识的推荐意见)。

操作要点: 对于有 ILD 的 SjS 患者,免疫抑制治疗前需排除感染。在无明显感染征象或有效防治感染的基础上,可考虑使用 CTX 或 MMF。CTX 的剂量为口服 50~150 mg/d 或静脉每次 0.5~1.0 g/m² 第 4 周 1 次,使用期间需注意监测血常规、肝肾功能;对于有生育需求的患者需考虑其生殖毒性;注

意预防感染(如肺孢子菌感染)。MMF 的剂量为 1.5~2.0 g/d,使用期间需注意恶心、腹泻、肝毒性、骨髓抑制、感染等不良反应。由于治疗 SjS-ILD 的药物临床研究过少,故 CTX、MMF 的具体剂量、疗程以及使用多长时间无效后停用尚有待进一步的 RCTs 研究。

证据概述:评估 CTX 治疗 SjS-ILD 仅 1 项回顾性队列研究,结果显示 CTX 治疗可显著延长患者生存期(MD=43.72 个月,95%CI: 24.24~63.20 个月, n=113)^[53]。评估 MMF 治疗 SjS-ILD 仅 1 项回顾性队列研究,结果显示 MMF 2 000 mg/d 可显著升高反映弥散功能的肺一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)(MD=2.5%, 95%CI: 0~6.1%, n=7),并显著升高用力肺活量百分比(FVC%)(MD=11.9%, 95%CI: 1.5%~22.3%, n=7); AZA 可升高 FVC%,但未达到统计学差异^[54]。

尚无法做出推荐的药物治疗方案:四项回顾性研究显示,RTX 治疗 SjS-ILD 可使呼吸困难、肺功能及肺部影像学改善^[55-56],但与治疗前相比均未达到统计学差异^[54, 57],故未予推荐。CsA 治疗 SjS-ILD 仅检索到病例报道^[58-59],故未予推荐。

推荐理由:2019 欧洲 SjS 推荐^[3]指出,合并 ILD 且中等 ESSDAI 评分的 SjS 患者一线治疗是 GC,剂量相当于泼尼松 0.5 mg/(kg·d),尤其适用于高 ESSDAI 评分或淋巴细胞性、机化性 ILD,但少用于非特异性或普通型 ILD;二线治疗是口服免疫抑制剂(缺乏头对头比较,最常使用的是 AZA,可选药包括 MMF 和 CsA),存在冷球蛋白血症血管炎时的治疗包括 CTX 或 RTX。2020 中国 SjS 规范^[1]指出,SjS 合并 ILD 通常较其他结缔组织病相关 ILD 轻。对肺高分辨 CT 确诊的肺病变范围<10%,且无呼吸系统症状、DLCO%>65%的 SjS 患者,建议密切监测,每隔 6 个月左右评估 1 次。病情严重和进展较快的患者可使用口服或静脉注射 GC 治疗,免疫抑制剂可选择 CTX、MMF 等。2021 年国际 Sjögren 基金会发表的《干燥综合征肺部疾病评估和管理共识》^[5]对于症状性 ILD 且经肺功能、影像学或气体交换确定为中重度(尤其是机化性肺炎)的 SjS 患者的治疗建议:(1)应考虑全身用 GC 作为一线治疗,剂量依据临床情况和疾病严重程度,标准剂量相当于泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d);(2)当需长期使用 GC 且需免疫抑制剂助减 GC 时,应考虑 MMF 或 AZA;(3)诱导缓解后应使用 MMF 或 AZA 作为一线维持药物。

专家投票的同意率为 96%,认定为基于共识的



推荐。有专家指出, SJS-ILD 的治疗方案应结合 ILD 的具体分型。然而, 目前国内外 SJS 指南尚无 ILD 分型指导下的相关推荐。另外, 抗纤维化药物治疗 SJS-ILD 的疗效仍在研究中, 故暂未在本指南中讨论。

问题 8: 哪些免疫抑制药物治疗 SJS 所致血小板减少有效?

推荐意见 8: 有难治性血小板减少的 SJS 患者, 可考虑使用他克莫司、CsA 或 RTX 升高血小板, 助减 GC (基于共识的推荐意见)。

操作要点: 对于正在使用 GC 治疗的难治性血小板减少的 SJS 患者, 可考虑使用他克莫司、CsA 或 RTX。他克莫司的剂量为 2~3 mg/d, 使用期间需注意监测血常规、肝肾功能及监测血药浓度。CsA 的剂量为 2~3 mg/(kg·d), 用药注意事项详见表 4。RTX 的剂量目前尚无定论, 文献报道分别有每次 200 mg 或 500 mg、间隔 1~2 周、持续 1~3 次。RTX 使用前需排除乙肝、结核等活动性感染。乙肝 HBsAg 和 (或) 抗 HbcAb 阳性患者, 需在预防性抗乙肝病毒治疗基础上使用 RTX。

证据概述: 仅 1 项病例系列研究纳入 23 例合并难治性血小板减少的 SJS 患者^[60], 口服他克莫司 2~3 mg/d, 后逐渐减少到最小维持剂量, 治疗 24 周血小板完全缓解率 (血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$, 且无出血) 为 61%。1 项病例系列研究纳入 30 例合并难治性血小板减少的 SJS 患者^[61], 泼尼松 0.5 mg/(kg·d) 联合 CsA 100 mg/d 治疗 1 年后, 26 例 (87%) 患者血小板显著升高。

评估 RTX 治疗 SJS 合并血小板减少有 2 项回顾性研究。1 项纳入 21 例患有难治性血小板减少的 SLE 和 (或) SJS 患者^[62], 接受 1 次或多次 RTX (每次 200 mg 或 500 mg, 间隔 1~2 周, 持续 1~3 次) 治疗后, 血小板缓解率为 81%; 另 1 项纳入 83 例合并难治性免疫性血小板减少的 SJS 患者^[63], 结果表明, 与 CsA [日剂量为 (2.75±0.65) mg/kg] 相比, 使用 RTX [累积剂量为 (543±239) mg] 治疗可显著提高血小板缓解率 ($OR=4.89, 95\%CI: 1.64\sim 14.58, n=83$)。

尚无法做出推荐的药物治疗方案: 尽管临床实践中静脉注射免疫球蛋白 (IVIg) 可用于 SJS 所致血小板减少, 但暂未检索到相关临床研究证据。

推荐理由: 2019 欧洲 SJS 推荐^[3]指出, 合并血小板减少的 SJS 患者如血小板 $< 20 \times 10^9/L$, 一线治疗是 GC, 剂量相当于泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d), 无反应或出现症状时一线治疗为 GC+IVIg; 二线治疗是

RTX, 挽救治疗考虑血浆置换或 CTX。2020 中国 SJS 规范^[1]指出, 血小板严重减低时需予 GC 治疗, 原则与 SLE 合并此情况时类似, 可联合免疫抑制剂, 如 CsA、他克莫司等; 反复治疗效果不佳者可用 IVIg 0.4 g/(kg·d), 连用 3~5 d; RTX 可用于难治性血小板减少。专家投票的同意率为 96%, 认定为基于共识的推荐。

问题 9: 哪些免疫抑制药物能降低 SJS 患者血清 IgG?

推荐意见 9: 血清 IgG 升高的 SJS 患者, 可考虑使用 HCQ 联合白芍总苷 (中等质量证据, 弱推荐)、雷公藤多苷单药 (中等质量证据, 弱推荐)、小剂量 GC 联合艾拉莫德 (中等质量证据, 弱推荐)、艾拉莫德单药 (低质量证据, 弱推荐) 或 HCQ 联合来氟米特治疗 (低质量证据, 弱推荐), 降低血清 IgG。

操作要点: 对于血清 IgG 升高的 SJS 患者, 降低血清 IgG 可考虑使用以下 5 种治疗方案 (依据专家组强烈推荐票数比例由多到少排序): (1) HCQ 5 mg/(kg·d) 联合白芍总苷 1 200~1 800 mg/d; (2) 雷公藤多苷 [1 mg/(kg·d) 或 20 mg/次 每日 3 次] 单药; (3) 小剂量 GC (相当于泼尼松 10 mg/d) 联合艾拉莫德 25 mg/次 (每日 2 次); (4) 艾拉莫德 25 mg/次 (每日 2 次) 单药; (5) HCQ 5 mg/(kg·d) 联合来氟米特 20 mg/d。用药注意事项详见表 4。

对于仅有血清 IgG 升高而无明显器官/系统受累的 SJS 患者, 应尽量选择不发生不良反应风险低的药物治疗方案。对于血清 IgG 显著升高、常规治疗效果欠佳的 SJS 患者, 需注意与引起高球蛋白血症的血液系统疾病鉴别。

证据概述: STAR 应答的血清 IgG 标准为治疗后较基线下降 $\geq 10\%$ 。评估 HCQ 联合白芍总苷治疗 SJS 的 RCTs 共 3 项^[22-24], 结果显示 HCQ 200~400 mg/d 联合白芍总苷 600 mg/次 (每日 3 次) 较 HCQ 单药显著降低了血清 IgG ($MD=-3.23 g/L, 95\%CI: -5.18\sim -1.28, I^2=36\%, n=187$), 且 HCQ 联合白芍总苷治疗后血清 IgG 较基线下降 $\geq 10\%$ 。

评估雷公藤多苷单药治疗 SJS 的 RCTs 共 6 项^[33, 35-38], 结果显示雷公藤多苷 30~60 mg/d 或 1 mg/(kg·d) 较对照组 (中药或 HCQ) 显著降低了血清 IgG ($MD=-3.70 g/L, 95\%CI: -4.61\sim -2.79, I^2=60\%, n=310$), 且治疗后血清 IgG 较基线下降 $\geq 10\%$ 。

评估小剂量 GC 联合艾拉莫德或 HCQ 治疗 SJS 的 RCTs 共 6 项^[26-27, 39-42], 结果显示甲泼尼龙 8 mg/d 联合艾拉莫德 25 mg/次 (每日 2 次) 较甲泼尼龙

8 mg/d 联合 HCQ 400 mg/d 显著降低了血清 IgG (MD=-2.38 g/L, 95%CI: -3.13~-1.63, $I^2=0$, $n=478$), 且甲泼尼龙联合艾拉莫德或 HCQ 治疗后血清 IgG 均较基线下降 $\geq 10\%$ 。

评估艾拉莫德单药治疗 SjS 的 RCT 共 1 项^[16], 结果显示艾拉莫德 25 mg/次 (每日 2 次) 较安慰剂显著降低了血清 IgG (MD=-8.50 g/L, 95%CI: -12.75~-4.25, $n=55$), 且治疗后血清 IgG 较基线下降 $\geq 10\%$ 。

评估 HCQ 联合来氟米特治疗 SjS 的 RCT 共 1 项^[12], 结果显示 HCQ 400 mg/d 联合来氟米特 20 mg/d 较安慰剂显著降低了血清 IgG (MD=-3.32 g/L, 95%CI: -5.28~-1.37, $n=29$), 且治疗后血清 IgG 较基线下降 $\geq 10\%$ 。

尚无法做出推荐的药物治疗方案: 白芍总苷 1 200~1 800 mg/d 单药^[20-21, 24-25]、HCQ 单药^[15, 22-24, 36-37]、RTX^[17, 34] 治疗后血清 IgG 是否较基线下降 $\geq 10\%$ 在不同研究中报道不一 (附表 4), 且没有足够的研究或样本开展荟萃分析或亚组分析。经检索, 一项单中心、开放标签的试点研究纳入 11 例 SjS 患者接受霉酚酸钠 (1 440 mg/d)^[64], 结果显示治疗 6 个月后血清 IgG 较基线下降 6.0%~6.6%, 未达到 $\geq 10\%$ 。尚无 MMF 治疗 SjS 患者的研究终点纳入治疗前后血清 IgG 变化。

推荐理由: 推荐方向一致的票数合计超过 70%, 故认定为弱推荐 (表 3)。

问题 10: 哪些免疫抑制药物能降低 SjS 患者血清 RF?

推荐意见 10: 血清 RF 升高的 SjS 患者, 可考虑使用小剂量 GC 联合艾拉莫德 (中等质量证据, 弱推荐)、MTX 联合白芍总苷 (低质量证据, 弱推荐) 或雷公藤多苷单药治疗 (低质量证据, 弱推荐), 降低血清 RF。

操作要点: 对于血清 RF 升高的 SjS 患者, 降低血清 RF 可考虑使用以下 3 种治疗方案 (依据专家组强推荐票数比例由多到少排序): (1) 小剂量 GC (相当于泼尼松 10 mg/d) 联合艾拉莫德 25 mg/次 (每日 2 次); (2) MTX 10 mg/周联合白芍总苷 1 200~1 800 mg/d; (3) 雷公藤多苷 1 mg/(kg·d) 单药。用药注意事项详见表 4。

值得注意的是, 对于仅有血清 RF 升高而无明显器官/系统受累的患者, 应结合全身情况决定是否治疗, 且尽量选择不良反应风险低的药物治疗方案。对于血清 RF 持续升高、常规治疗效果欠佳的 SjS 患者, 需注意排查淋巴瘤。

证据概述: STAR 应答的血清 RF 标准为治疗后较基线下降 $\geq 25\%$ 。评估小剂量 GC 联合艾拉莫德或 HCQ 治疗 SjS 的 RCTs 共 6 项^[26-27, 39-42], 结果显示甲泼尼龙 8 mg/d 联合艾拉莫德 25 mg/次 每日 2 次较甲泼尼龙 8 mg/d 联合 HCQ 400 mg/d 显著降低了血清 RF (MD=-5.43 U/ml, 95%CI: -8.45~-2.41, $I^2=78\%$, $n=478$), 且甲泼尼龙联合艾拉莫德或 HCQ 治疗后血清 RF 均较基线下降 $\geq 25\%$ 。

评估 MTX 联合白芍总苷治疗 SjS 的 RCT 共 1 项^[31], 结果显示 MTX 10 mg/周联合白芍总苷 600 mg/次 (每日 3 次) 较单用 MTX 显著降低了血清 RF (MD=-10.50 U/ml, 95%CI: -15.43~-5.57, $n=56$), 且 MTX 联合白芍总苷或 MTX 单药治疗后血清 RF 均较基线下降 $\geq 25\%$ 。

评估雷公藤多苷单药治疗 SjS 的 RCT 共 1 项^[36], 结果显示雷公藤多苷 30~60 mg/d 较单用 HCQ 显著降低了血清 RF (MD=-22.80 U/ml, 95%CI: -39.37~-6.23, $n=59$), 且雷公藤多苷单药治疗后血清 RF 治疗后较基线下降 $\geq 25\%$ 。

尚无法做出推荐的药物治疗方案: RTX 1 000 mg, 2 次/疗程 (共 2 个疗程)^[17-18]、HCQ 单药^[23, 36] 治疗后血清 RF 是否较基线下降 $\geq 25\%$ 在不同研究中报道不一 (附表 4), 尚无足够研究或样本开展荟萃分析或亚组分析。

推荐理由: 推荐方向一致的票数合计超过 70%, 故认定为弱推荐 (表 3)。

(三) 用法调整

问题 11: 重组人 IL-2 的国内说明书适应证有 SjS, 皮下注射治疗 SjS 的剂量是按照说明书吗?

推荐意见 11: 全身中重度病情活动的 SjS 患者可考虑使用低于说明书推荐剂量的重组人 IL-2 治疗, 即每次 50 万~100 万 U/m², 隔日皮下注射, 持续 2 周, 随后停药 2 周, 此过程为 1 个疗程, 可连续 3 个疗程 12 周 (中等质量证据, 弱推荐)。

操作要点: 对于 ESSDAI 评分 ≥ 5 的中重度病情活动的 SjS 患者, 改善全身病情活动性可考虑使用小剂量重组人 IL-2 治疗, 即每次 50 万~100 万 U/m², 隔日皮下注射, 持续 2 周, 随后停药 2 周, 此过程为 1 个疗程, 可连续 3 个疗程 12 周。临床使用时有时可见一过性发热、寒战, 皮下注射局部可出现红肿、硬结、疼痛, 均可自行恢复。

证据概述: 目前国内说明书有 SjS 适应证和皮下注射用法的重组人 IL-2 两种: (1) 注射用重组人 IL-2: 剂量 20 万~100 万 U/次, 1~2 次/d, 15~20 d

为 1 疗程; (2) 重组人 IL-2 (125Ala): 60 万~100 万 U/m², 皮下注射 3 次/周, 6 周为 1 个疗程。由于 IL-2 调节免疫细胞的双向性, 其剂量不同会出现不同的治疗反应。参考了之前重组人 IL-2 治疗其他自身免疫性疾病的剂量(如移植物抗宿主病^[65]、血管炎^[66]、SLE^[67]), 一项 RCT 评估了低剂量重组人 IL-2 (每次 50 万~100 万 U/m², 隔日皮下注射, 持续 2 周, 随后停药 2 周, 此过程为一个疗程, 共 3 个疗程) 与安慰剂对照治疗 SJS 的疗效^[9], 结果显示低剂量重组人 IL-2 较安慰剂显著降低了 ESSDAI 评分 (MD=-3.67, 95%CI: -4.58~-2.76, n=60), 且治疗后 ESSDAI 评分较基线减少≥3 分。

推荐理由: 强推荐票数为 27%, 弱推荐票数为 46%, 总推荐票数为 73%, 故认定为弱推荐 (见表 3)。

(四) 特殊人群的治疗

现有研究表明, SJS 患者流产率显著增高^[68]。对孕妇本身而言, 妊娠 SJS 患者呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血、肺水肿^[69]、先兆子痫^[70] 风险增高; 对胎儿而言, 胎儿窘迫、低体重、早产^[70]、胎儿心脏传导阻滞 (CHB) 发生率^[71] 升高。因此, SJS 增加了孕产妇和胎儿/新生儿的不良结局风险, 严密的产前检测及孕前咨询对 SJS 患者妊娠是必需的。

HCQ 的国内说明书关于妊娠期的描述为“HCQ 可通过胎盘。有关 HCQ 在妊娠期的应用资料有限。应该指出的是, 治疗剂量中的 4-氨基喹啉与中枢神经系统损害有关, 包括耳毒性(听觉和前庭毒性、先天性耳聋)、视网膜出血和视网膜色素沉着。所以, 妊娠期妇女应避免使用 HCQ, 只有经医师判断患者在接受该药预防和治疗的受益大于可能的危害时方可使用”。美国 FDA 妊娠分级为 C 级。

问题 12: HCQ 的国内说明书指出慎用于妊娠期妇女, 那么 HCQ 能用于抗 SSA 阳性的妊娠期 SJS 患者预防 CHB 吗?

推荐意见 12: 对于抗 SSA 阳性的妊娠 SJS 患者, 若无禁忌或不耐受, 建议在妊娠期全程持续服用 HCQ, 预防 CHB 发生(基于共识的推荐意见)。

操作要点: 对于抗 SSA 阳性的妊娠 SJS 患者, 建议在妊娠期全程持续服用 HCQ 5 mg/(kg·d), 预防 CHB 发生。用药注意事项详见表 4。目前国内外 SJS 指南对于抗 SSA 阳性的妊娠期患者尚无胎儿监测的管理推荐。《2022 中国系统性红斑狼疮患者生殖与妊娠管理指南》建议, 抗 SSA 阳性的妊娠期 SLE 患者从孕 16 周开始, 每 2 周进行 1 次胎儿超声

心动图检查, 直至孕 26~28 周^[72]; 但美国母胎医学协会咨询系列建议则不推荐常规使用胎儿超声心动图评估 PR 间期^[73]。

证据概述: 一项病例对照研究及两项队列研究评估了 HCQ 预防抗 SSA 阳性的 SLE 和 SJS 患者妊娠期发生 CHB 风险^[74-76], 结果显示 HCQ 可显著降低胎儿发生新生儿狼疮相关心脏病变的风险 (OR=0.25, 95%CI: 0.13~0.49, n=498, I²=0, 261 例为 SLE, 74 例为 SJS)。

推荐理由: 2019 年欧洲 SJS 治疗管理推荐^[3] 指出, 抗 SSA 阳性的育龄期 SJS 女性患者, CHB 一级预防考虑使用 HCQ; 二级预防考虑使用 HCQ 及家庭监测胎儿心律失常。专家投票的同意率为 96%, 认定为基于共识的推荐。

综上, 有别于现有国内外 SJS 治疗相关管理推荐、共识或诊疗规范^[1, 3, 77], 本指南首次采用具有规范性、合理性、透明性等优势的 GRADE 分级与推荐方法, 形成证据质量评级及专家推荐意见。在对已上市的免疫抑制药物治疗 SJS 的 RCTs 进行荟萃分析评价时, 设定的疗效标准不仅要求显著优于对照组, 而且还需达到相应的 STAR 应答标准。由此, 我们采用 STAR 综合指标的单项分解条目作为结局, 设计出相应的临床问题, 并且采用 PICO 原则完成证据检索、合成荟萃分析及 GRADE 证据质量评级, 或依据已公开发表的指南、共识、诊疗规范等, 最终形成 21 条推荐意见, 包括 2 条强推荐、14 条弱推荐和 5 条基于共识的推荐。

本指南的另一个特色是纳入的药物和 RCTs 包括了国内自主研发并且已经上市的药物, 如艾拉莫德、植物药(如雷公藤多苷、白芍总苷等), 更贴近中国临床实践, 更适合中国 SJS 患者。而一些新上市的药物, 如靶向 B 淋巴细胞的生物制剂(如泰它西普)、JAK 抑制剂等, 对合并脏器受累的难度性、重度病情活动的 SJS 患者可能有效, 但尚在探索研究中, 其疗效仍需进一步明确, 故暂未在本指南中讨论。

本指南的证据检索及撰写也揭示了目前 SJS 治疗领域亟待解决的临床问题, 未来需开展更多规范的 RCTs, 以期为将来的指南更新提供更高质量的循证评价证据。值得注意的是, 本指南推荐意见是基于现有的循证医学证据, 旨在规范 SJS 治疗的超药品说明书用药, 仅供临床医务人员或研究者参考应用, 不作为任何法律依据。临床医生给患者处方药物时需结合患者的整体病情及意愿, 严格掌握适用范围, 权衡用药的风险及获益, 考虑药物可及性

和报销政策等,用药过程中需加强用药监护,避免药品不良事件的发生。

本指南制订委员会专家名单

指南执行委员会:戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院药学部);张文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科)

执笔者:莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科)

指南制订专家组组长:莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);何菁(北京大学人民医院风湿免疫科);厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科)

风湿病学专家(按姓氏汉语拼音排序):戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);戴生明(上海市第六人民医院风湿免疫科);董凌莉(华中科技大学同济医院风湿免疫科);何菁(北京大学人民医院风湿免疫科);金月波(北京大学人民医院风湿免疫科);李芹(云南省第一人民医院风湿免疫科);厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科);林玲(汕头大学医学院第一附属医院风湿免疫科);刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科);莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);石桂秀(厦门大学附属第一医院风湿免疫科);孙凌云(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科);王晓冰(海军军医大学第二附属医院风湿免疫科);吴歆(海军军医大学第二附属医院风湿免疫科);徐东(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);杨程德(上海交通大学医学院附属瑞金医院风湿免疫科);张文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王芳(北京医院风湿免疫科);王国春(中日友好医院风湿免疫科);张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科)

药学专家(按姓氏汉语拼音排序):刘滔滔(广西医科大学第一附属医院药学部);王新春(石河子大学第一附属医院药学部);伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院药学部)

眼科病学专家(按姓氏汉语拼音排序):蓝育青(中山大学孙逸仙纪念医院眼科);梁凌毅(中山大学中山眼科中心);张钦(北京大学人民医院眼科)

口腔病学专家(按姓氏汉语拼音排序):程斌(中山大学附属口腔医院);范松(中山大学孙逸仙纪念医院口腔科);梁军(中山大学附属第七医院口腔科)

产科学专家(按姓氏汉语拼音排序):王谢桐(山东第一医科大学附属省立医院/山东省妇幼保健院产科);张建平(中山大学孙逸仙纪念医院产科)

指南方法学专家:靳英辉(武汉大学循证与转化医学中心)

评级组长:朱建红(中山大学孙逸仙纪念医院药学部)

评级组员(按姓氏汉语拼音排序):陈建杏、陈小雪、蒋炜、李华宇、林红、文炳坚、叶晓君、庾绮虹(中山大学孙逸仙纪念医院药学部)

制订秘书组长:蒋炜(中山大学孙逸仙纪念医院药学部)

制订秘书组员(按姓氏汉语拼音排序):杨雯静(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);郑慕晗(中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院风湿免疫科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200113-00021.
- [2] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [3] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 3-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
- [4] Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017; 69(4): 517-527. DOI: 10.1002/acr.22968.
- [5] Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, et al. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren's [J]. Chest, 2021, 159(2):683-698. DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.011.
- [6] Seror R, Baron G, Camus M, et al. Development and preliminary validation of the Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR): a consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(7):979-989. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-222054.
- [7] Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1 045 patients[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(2): 348-355. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206418.
- [8] Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI) [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(5): 859-866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204615.
- [9] He J, Chen J, Miao M, et al. Efficacy and safety of low-dose interleukin 2 for primary Sjögren syndrome: a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(11): e2241451. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.41451.
- [10] Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(4):977-985. DOI: 10.1002/art.39518.
- [11] de Wolff L, van Nimwegen JF, Mossel E, et al. Long-term abatacept treatment for 48 weeks in patients with primary Sjögren's syndrome: the open-label extension

- phase of the ASAP-III trial[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2022, 53:151955. Doi:10.1016/j.semarthrit.2022.151955.
- [12] van der Heijden EHM, Blokland SLM, Hillen MR, et al. Leflunomide-hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurpSS-I): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(5): e260-e269. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30057-6.
- [13] 王晓寒. 雷公藤多苷联合白芍总苷对干燥综合征患者唾液流率的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2017, 27(13):34-35. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2017.13.017.
- [14] 强建红, 薛兴存. 活血解毒方治疗原发性干燥综合征的临床效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(7):114-115. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201807055.
- [15] Gottenberg JE, Ravaut P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(3): 249-258. DOI: 10.1001/jama.2014.7682.
- [16] Shao Q, Wang S, Jiang H, et al. Efficacy and safety of iguratimod on patients with primary Sjögren's syndrome: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Scand J Rheumatol*, 2021, 50(2): 143-152. DOI: 10.1080/03009742.2020.1809701.
- [17] Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5): R172. DOI: 10.1186/ar4359.
- [18] Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 960-968. DOI: 10.1002/art.27314.
- [19] Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7): 1440-1450. DOI: 10.1002/art.40093.
- [20] 胡伟, 徐蕾, 徐长松, 等. 流津润燥液煎剂治疗原发性干燥综合征的疗效及安全性评价[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(2):179-183. DOI: 10.7661/CJIM.2017.02.0179.
- [21] Liu X, Li X, Li X, et al. The efficacy and safety of total glucosides of peony in the treatment of primary Sjögren's syndrome: a multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(3):657-664. DOI: 10.1007/s10067-018-4315-8.
- [22] 何浩. 白芍总苷联合羟氯喹治疗干燥综合征临床观察[J]. *湖北中医杂志*, 2010, 32(11):30-31. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0704.2010.11.017.
- [23] 印斌. 帕夫林联合硫酸羟氯喹治疗非系统受累干燥综合征临床观察[J]. *中国医学创新*, 2011, 8(35):20-21. DOI: CNKI:SUN:ZYCX.0.2011-35-013..
- [24] 赵浩, 赵福涛. 白芍总苷联合羟氯喹治疗原发性干燥综合征临床研究[J]. *河南中医*, 2013, 33(4):530-531. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2013.04.083.
- [25] 游雅淇. 王伟钢教授治疗干燥综合征的临床经验总结及白芍总苷治疗干燥综合征的临床疗效初探[D]. 北京中医药大学, 2015.
- [26] 徐冬, 吕晓伟, 崔鹏, 等. 艾拉莫德与羟氯喹治疗干燥综合征患者疗效及安全性比较[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(9): 915-918. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.09.013.
- [27] 张静, 沈斯瑶. 艾拉莫德治疗干燥综合征疗效及机制研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(4):452-455. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.04.012.
- [28] 张晓燕. 艾拉莫德与羟氯喹治疗干燥综合征患者的对比观察[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(32):103. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2019.32.081.
- [29] Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, et al. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study[J]. *Ann Rheum Dis*, 1986, 45(9):732-735. DOI: 10.1136/ard.45.9.732.
- [30] 冯福海, 张二中. 白芍总苷治疗干燥综合征 42 例[J]. *中医研究*, 2008, 21(12): 35-37. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2008.12.016.
- [31] 刘怡, 邓昊. 帕夫林胶囊联合甲氨蝶呤治疗干燥综合征的临床分析[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(2):230-231, 278. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.02.022.
- [32] Yoon CH, Lee HJ, Lee EY, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on dry eyes in subjects with primary Sjögren's syndrome: a double-blind randomized control study[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(7):1127-1135. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.7.1127.
- [33] 宋志超. 燥痹清治疗原发性干燥综合征的临床疗效观察[D]. 山东中医药大学, 2014.
- [34] Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(4): 233-242. DOI: 10.7326/M13-1085.
- [35] 崔民英. 活血解毒养阴生津方干预干燥综合征的临床与实验研究[D]. 北京中医药大学, 2012.
- [36] 郭云柯, 马成功, 纪伟. 雷公藤多甙片治疗原发性干燥综合征高球蛋白血症的疗效分析[J]. *浙江中医药大学学报*, 2012, 36(7): 770-772. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2012.07.037.
- [37] 马成功. 雷公藤多苷片对原发性干燥综合征高球蛋白血症影响的研究[D]. 南京中医药大学, 2012. DOI: 10.7666/d.y2124539.
- [38] 蒋毅, 张喆. 雷公藤多甙联合白芍总苷对干燥综合征患者血清 Th17/Treg 平衡及免疫功能的影响[J]. *贵州医药*, 2018, 42(12):1446-1447. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2018.12.018.
- [39] 姜德训, 白云静, 赵丽萍, 等. 艾拉莫德联合治疗原发性干燥综合征临床效果观察[J]. *临床误诊误治*, 2016, 29(8): 90-93. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2016.08.029.
- [40] 于维晶. 艾拉莫德治疗原发性干燥综合征的临床分析[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(6): 150. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2020.06.122.
- [41] 顾静. 甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗老年原发性干燥综合征患者的临床效果[J]. *中国民康医学*, 2020, 32(18):1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2020.18.001.
- [42] 赵铃. 甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗原发性干燥综合征效果观察[J]. *中国民康医学*, 2019, 31(17):35-36. DOI:10.3969/j.issn.1672-0369.2019.17.015.
- [43] Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, et al. A double-blind, cross-over, study of oral N-acetylcysteine in Sjögren's syndrome[J]. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1986, 61:253-258. DOI: 10.1007/BF00541318.
- [44] Fossaluzza V. Bromhexin bei der symptomatischen Behandlung des Sjögren-Syndroms[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1984, 185(4): 292-295. Doi: 10.1055/s-2008-1054619.



- [45] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision) [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6):1386-1394. Doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- [46] Mirouse A, Seror R, Vicaud E, et al. Arthritis in primary Sjögren's syndrome: characteristics, outcome and treatment from french multicenter retrospective study[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(1): 9-14. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.06.015.
- [47] Kedor C, Zernicke J, Hagemann A, et al. A phase II investigator-initiated pilot study with low-dose cyclosporine A for the treatment of articular involvement in primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(9):2203-2210. DOI: 10.1007/s10067-016-3360-4.
- [48] Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study[J]. *Lupus*, 1996, 5(1 suppl):S31-S36. DOI: 10.1177/096120339600500108.
- [49] Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 1993, 52(5): 360-364. DOI: 10.1136/ard.52.5.360.
- [50] Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(6): 1164-1172. DOI: 10.1093/rheumatology/keq047.
- [51] Fox RI, Chan E, Benton L, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine[J]. *Am J Med*. 1988; 85(4A): 62-67. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90365-8.
- [52] Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, et al. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1996, 14(5):555-558.
- [53] Xu Y, Zhou J, Dong X, et al. Risk factors for progression and prognosis of primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease in a Chinese population[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(12): 1734-1740. DOI: 10.1111/1756-185X.14023.
- [54] Amlani B, Elsayed G, Barvalia U, et al. Treatment of primary sjögren's syndrome-related interstitial lung disease: a retrospective cohort study[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2020, 37(2): 136-147. DOI: 10.36141/svldd.v37i2.8461.
- [55] Klinowski G, Gozzi F, Trentacosti F, et al. Rituximab for the treatment of acute onset interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome[J]. *Pulmonology*, 2021;27(6): 575-578. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.06.004.
- [56] Swartz MA, Vivino FB. Dramatic reversal of lymphocytic interstitial pneumonitis in Sjögren's syndrome with rituximab[J]. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17(8): 454. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31823ac199.
- [57] Chen MH, Chen CK, Chou HP, et al. Rituximab therapy in primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: a retrospective cohort study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(6):1077-1084.
- [58] Ogasawara H, Sekiya M, Murashima A, et al. Very low-dose cyclosporin treatment of steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with Sjögren's syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 1998, 17(2): 160-162. DOI: 10.1007/BF01452266.
- [59] Ogasawara H, Murashima A, Kaneko H, et al. Effect of low-dose cyclosporin treatment on interstitial pneumonitis associated with Sjögren's syndrome[J]. *Br J Rheumatol*, 1998, 37(3): 348-349. DOI: 10.1093/rheumatology/37.3.348.
- [60] 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. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/5c7101.
- [61] 王燕, 吕保良, 王少亭, 等. 泼尼松联合环孢素A治疗干燥综合征合并血小板减少的临床观察[J]. *中华全科医师杂志*, 2009, 8(7): 486-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2009.07.022.
- [62] Jiang B, Li T, Guo L, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome patients with refractory thrombocytopenia: a retrospective study of 21 cases[J]. *J Clin Rheumatol*, 2015, 21(5):244-250. Doi:10.1097/RHU.0000000000000273.
- [63] Sun F, Chen J, Wu W, et al. Rituximab or cyclosporin in refractory immune thrombocytopenia secondary to connective tissue diseases: a real-world observational retrospective study[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(10): 3099-3104. DOI: 10.1007/s10067-020-05152-x
- [64] Willeke P, Schlüter B, Becker H, et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(6): R115. DOI: 10.1186/ar2322.
- [65] Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2055-2066. DOI: 10.1056/NEJMoa1108188.
- [66] Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(22):2067-2077. DOI: 10.1056/NEJMoa1105143.
- [67] Gao X, He J, Sun X, et al. Dynamically modeling the effective range of IL-2 dosage in the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *iScience*, 2022, 25(9): 104911. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104911.
- [68] Barros T, Braga J, Abreu MI, et al. Sjögren's syndrome and pregnancy: a Portuguese case-control study[J]. *Reumatologia*, 2022, 60(5): 311-317. DOI: 10.5114/reum.2022.120754.
- [69] Chan TM, Wu CE, Yu HH, et al. Fetal-neonatal and maternal outcomes in women with Sjögren syndrome: a population-based registry linkage study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 711. DOI: 10.1093/rheumatology/keac711.
- [70] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. 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. DOI: 10.1136/ard.61.6.554.
- [71] Miranda-Carús ME, Askanase AD, Clancy RM, et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages[J]. *J Immunol*, 2000, 165(9): 5345-5351. DOI: 10.4049/jimmunol.165.9.5345.



- [72] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 国家妇产疾病临床医学研究中心, 中国风湿免疫病相关生殖及妊娠研究委员会, 等. 2022 中国系统性红斑狼疮患者生殖与妊娠管理指南[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(11):22. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220821-00612.
- [73] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Silver R, Craigo S, et al. Society for maternal-fetal medicine consult series #64: systemic lupus erythematosus in pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2023, 228(3): B41-B60. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.09.001.
- [74] Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study[J]. Immunol Res, 2017, 65(2):487-494. DOI: 10.1007/s12026-016-8888-5.
- [75] Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(10): 1827-1830. DOI: 10.1136/ard.2009.119263.
- [76] Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus[J]. Circulation, 2012, 126(1): 76-82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268.
- [77] Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The british society for rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(10):1828. DOI:10.1093/rheumatology/kex375.

· 文献速览 ·

遗传性瘦体重与阿尔茨海默病风险:孟德尔随机化研究

Daghlis I, Nassan M, Gill D. Genetically proxied lean mass and risk of Alzheimer's disease: mendelian randomisation study[J]. BMJ Med, 2023, 2(1):e000354. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000354.

阿尔茨海默病(AD)的患病率如今正逐年上升,但尚缺乏有效的治疗方法,因此发现AD的可调控风险因素并对此进行预防已成为目前最重要的公共卫生目标之一。众多证据表明肥胖是AD的危险因素之一,这种相关性可能的生物学机制包括肥胖导致的炎症水平增高、胰岛素抵抗和脂肪组织中 β -淀粉样蛋白水平升高。除此之外,较低的瘦体重(指除脂肪外的剩余体重,一种能反映肌肉量的指标)也与AD风险升高相关,但尚不明确两者的因果或前后关系。该研究假设“较高的瘦体重可降低AD的风险及提高认知能力”,从遗传学角度用孟德尔随机化法来研究瘦体重对AD风险及认知表现的影响。

研究从英国生物样本数据库(UK Biobank)中纳入了450 243名受试者用于测量瘦体重和脂肪体重,抽取21 982例AD患者和41 944名非AD的受试者对照作为独立样本;另纳入7 329例AD患者和252 879名受试者对照用于重复验证;并从一项针对认知表现的全基因组关联研究(GWAS)中抽取了269 867名受试者。研究使用了生物电阻抗方法测量受试者四肢的瘦体重和脂肪体重,并基于年龄、性别和血统对测量结果进行了校正。研究发现人体特定遗传学特征在全基因组层面与瘦体重之间存在显著相关性($P < 5 \times 10^{-8}$),共识别了584个与瘦体重相关的基因变异,

且这些变异无一位于与AD易感性相关的APOE基因区域内。这些基因的变异会导致10.3%的四肢瘦体重出现变异,而四肢瘦体重相较全身瘦体重能更准确反映瘦体重的影响。

研究发现,四肢瘦体重每增加一个标准差,AD发病风险降低12% ($OR=0.88$, $95\%CI: 0.82\sim 0.95$, $P=0.001$)。这一发现在AD患者的独立队列中得到了重复验证 ($OR=0.91$, $95\%CI: 0.83\sim 0.99$, $P=0.02$),且与敏感性分析的结果一致。更高的遗传相关性瘦体重也与认知能力提高有关(四肢瘦体重每增加一个标准差,认知能力的标准差增加0.09, $95\%CI: 0.06\sim 0.11\%$, $P=0.001$),但这一相关性并不能解释瘦体重高是AD风险降低的保护效应。相应地,脂肪体重(针对瘦体重进行校正后)与更差的认知能力有关,但也与AD风险无关。在重复验证组,该研究使用了不同的瘦体重测量范围(躯干瘦体重及全身瘦体重),最终得出了相似的结果。

综上,更高的瘦体重(如通过鼓励锻炼和体力活动的社会运动)可能有助于预防AD,但此结论相关的机制仍需进一步研究。

(编译:励建琳、李军 温州医科大学附属第二医院麻醉科)

