

· 临床研究 ·

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

孟德钎¹, 李鞠¹, 李永胜¹, 刘姗姗¹, 刘娟¹, 王凯¹, 李慧¹, 张钟元¹, 王国如²

1. 南京医科大学附属淮安第一医院免疫风湿科, 江苏 淮安 223300;

2. 南京医科大学附属淮安第一医院药剂科, 江苏 淮安 223300

摘要: **目的** 探讨艾拉莫德联合甲泼尼龙(美卓乐)、硫酸羟氯喹在原发性干燥综合征合并间质性肺病(ILD)患者治疗中的应用和临床疗效。**方法** 选取南京医科大学附属淮安第一医院2020年1月至2021年12月符合原发性干燥综合征合并ILD、临床资料完备的门诊及住院患者60例,随机分为治疗组30例和对照组30例。对照组给予美卓乐联合硫酸羟氯喹口服治疗,治疗组在对照组基础上加用艾拉莫德片口服治疗。观察两组治疗前后呼吸困难修正评分量表(mMRC)评分、肺功能指标[用力肺活量(FVC)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLco/VA)]、免疫球蛋白(Ig)G和动脉氧分压(PaO₂)水平,并进行对比。**结果** 治疗12周后,治疗组mMRC评分[(1.82±0.63)分 vs (2.26±0.79)分, $P < 0.05$]低于对照组;治疗组FVC[(2.36±0.41)L vs (2.13±0.22)L]、DLco/VA[(70.83±5.99)% vs (65.17±6.22)%]均明显优于对照组($P < 0.05$);治疗组IgG水平[(15.86±4.38)g/L vs (19.03±4.67)g/L, $P < 0.05$]低于对照组;治疗组PaO₂水平[(69.70±9.60)mm Hg vs (63.57±10.73)mm Hg, $P < 0.05$]高于对照组。治疗组发生消化道症状2例,肝损害1例,对照组消化道症状2例,无其他严重并发症和不良反应发生。**结论** 艾拉莫德联合美卓乐、硫酸羟氯喹对原发性干燥综合征合并ILD有一定短期临床疗效,能改善患者呼吸困难、肺功能、PaO₂,降低IgG水平,优于美卓乐和硫酸羟氯喹两药联合治疗。

关键词: 艾拉莫德; 原发性干燥综合征; 肺疾病, 间质性; 甲泼尼龙; 硫酸羟氯喹

中图分类号: R593.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)01-0085-05

Efficacy of iguratimod combined with methylprednisolone and hydroxychloroquine sulfate on primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease

MENG De-qian*, LI Ju, LI Yong-sheng, LIU Shan-shan, LIU Juan, WANG Kai, LI Hui, ZHANG Zhong-yuan, WANG Guo-ru

* Department of Rheumatology, The Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China

Corresponding author: WANG Guo-ru, E-mail: hasyywgr@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of iguratimod combined with methylprednisolone (medrol) and hydroxychloroquine sulfate in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) complicated with interstitial pneumonia disease (ILD). **Methods** Sixty outpatients and inpatients with pSS and ILD treated in Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University from January 2020 to December 2021 were randomly divided into treatment group and control group ($n=30$, each). Medrol tablets combined with hydroxychloroquine sulfate were given orally in control group, and iguratimod tablets were added in treatment group. The modified British Medical Research Council dyspnea scale (mMRC), pulmonary function indexes [forced vital capacity (FVC), DLco/VA (the percentage of diffusing capacity for carbon monoxide/alveolar volume to the predicted value)] and the levels of immunoglobulin G (IgG) and arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) were observed before and after treatment and compared between two groups. **Results** After 12 weeks of treatment, mMRC score in treatment group was statistically lower than that in control group [(1.82±0.63) vs (2.26±0.79), $P < 0.05$]; FVC [(2.36±0.41)L vs (2.13±0.22)L, $P < 0.05$] and DLco/VA [(70.83±5.99)% vs

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.017

基金项目: 江苏省淮安市卫生健康面上项目 (HAWJ201902)

通信作者: 王国如, E-mail: hasyywgr@163.com

出版日期: 2023-01-20

(65.17±6.22)%, $P<0.05$] in treatment group were significantly superior to those in control group; IgG level [(15.86±4.38) g/L vs (19.03±4.67) g/L] significantly decreased in treatment group, and PaO₂ [(69.70±9.60) mm Hg vs (63.57±10.73) mm Hg] increased compared with those in control group ($P<0.05$). There were 2 cases of digestive tract symptoms and 1 case of liver damage in treatment group and 2 cases of digestive tract symptoms in control group, without other serious complications and adverse reactions in two groups. **Conclusion** Iguratimod combined with methylprednisolone and hydroxychloroquine sulfate have the advantages of a better short-term effect on pSS with IPD. It can improve patient's dyspnea, pulmonary function and PaO₂, and reduce IgG level which is superior to the combination of methylprednisolone and hydroxychloroquine sulfate.

Keywords: Iguratimod; Primary Sjögren's syndrome; Lung disease, interstitial; Methylprednisolone; Hydroxychloroquine sulfate

Fund program: General Health Project of Huai'an City, Jiangsu Province(HAWJ201902)

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种日益被认识的自身免疫性疾病,主要影响外分泌腺组织,其患病率约为每10万人60例,临床主要表现为口干、眼干,30%~50%的患者会出现腺体外表现,累及多种器官、系统,肺部受累常见,随着pSS病程的延长,间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)的发病率逐渐增加,是pSS严重但目前诊断不足的并发症。pSS-ILD从无症状到轻微的呼吸困难,再到严重的呼吸困难,患者逐渐出现呼吸短促、咳嗽、咳痰或胸痛等肺部症状,对患者生活质量和死亡率产生重大不利影响,导致10年死亡率增加4倍。因此,对pSS-ILD进行早期诊断,合理治疗非常重要^[1-2]。艾拉莫德(iguratimod)作为一种新型小分子药物,最初用来治疗类风湿性关节炎,后逐渐发现对其他自身免疫性疾病也具有独特的作用^[3]。本研究采用艾拉莫德片联合甲泼尼龙(美卓乐)、硫酸羟氯喹治疗pSS-ILD患者,取得了较好的短期临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2021年12月在南京医科大学附属淮安第一医院风湿免疫科门诊或住院收治的pSS伴有ILD、临床资料完备的60例患者。本研究经医院医学伦理委员会批准并严格遵守伦理学标准进行,所有患者均自愿参加研究。

1.2 入组标准 全部患者均符合2002年干燥综合征的国际分类标准和除外标准^[4]以及2013年美国胸科协会/欧洲呼吸协会(ATS/ERS)提出更新的特发性肺间质病变临床诊断标准^[5]。以下情况均可入组:(1)未使用过糖皮质激素和免疫抑制剂;(2)使用稳定剂量糖皮质激素和免疫抑制剂;(3)停上述药物3个月以上。

1.3 排除标准 有下列情形之一者,均排除出本研

究:(1)对所用药物过敏者;(2)急慢性感染、活动性结核病患者;(3)合并其他自身免疫性疾病者;(4)有严重心、肝、肾、脑、呼吸、造血、内分泌系统疾病以及精神疾病的患者;(5)合并恶性肿瘤者;(6)临床资料不全者。

1.4 治疗分组 将60例符合条件的入组患者随机分为治疗组和对照组,每组30例。治疗组女27例,男3例,年龄(56.5±15.6)岁,体重(48.6±12.8)kg,病程(3.2±3.3)年;对照组女28例,男2例,年龄(58.1±16.9)岁,体重(50.8±15.4)kg,病程(3.7±2.8)年。两组患者均未合并其他严重疾病;上述性别、年龄、体重、病程以及治疗基线期肺功能、血气分析、免疫球蛋白(Ig)G两组相比差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1~表4。

1.5 治疗方法 对照组予甲泼尼龙片(商品名:美卓乐,辉瑞制药,国药准字H20150245)8mg,每日早餐后顿服1次,联合硫酸羟氯喹(商品名:纷乐,上海中西制药,国药准字H19990263)0.2g,每日两次口服,维持治疗12周。治疗组在此基础上加用艾拉莫德片(商品名:艾得辛,先声药业,国药准字H20110084),25mg,每日早晚各口服1次,维持治疗12周。伴随用药:所有患者均同时口服相同的钙片、骨化醇、胃黏膜保护药物。禁止同时服用其他免疫抑制剂、中成药及抗纤维化的药物。所有患者在治疗前及治疗4、8、12周到院接受体检,检查血常规、生化全套、英国医学研究委员会呼吸困难修正评分量表(mMRC)评分、肺功能[用力肺活量(FVC)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLco/VA)]、血气分析[动脉血氧分压(PaO₂)]、胸部高分辨CT(HRCT)等,并记录不良反应情况、是否合并活动性感染及其他疾病情况^[1,6-8]。

1.6 统计学方法 用SPSS 23.0软件处理数据。所

有数据均经 K-S 检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 mMRC 评分变化的比较 两组患者治疗前 mMRC 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 12 周后,两组 mMRC 评分均低于治疗前,且治疗组 mMRC 评分低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后肺功能指标变化的比较 治疗前两组肺功能指标 FVC、DLco/VA 比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 12 周后,治疗组 FVC、DLco/VA 均高于治疗前,对照组 DLco/VA 高于治疗前,且治疗组 FVC、DLco/VA 指标均高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 IgG 水平变化的比较 两组患者治疗前 IgG 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 12 周后,两组 IgG 水平均低于治疗前,且治疗组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 PaO₂ 水平变化的比较 两组患者治疗前 PaO₂ 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 12 周后,两组 PaO₂ 水平均高于治疗前,且治疗组高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者治疗前后 mMRC 评分变化 ($n=30$, 分, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 1 Changes of mMRC scores in two groups before and after treatment ($n=30$, point, $\bar{x}\pm s$)

组别	mMRC 评分		t 值	P 值
	治疗前	治疗 12 周		
治疗组	2.62±0.77	1.82±0.63	3.043	<0.001
对照组	2.56±0.87	2.26±0.79	1.032	0.043
t 值	0.375	2.380		
P 值	0.710	0.017		

表 2 两组患者治疗前后肺功能指标的变化 ($n=30$, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 2 Changes of pulmonary function indexes of patients in two groups before and after treatment ($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

组别	FVC(L)		DLco/VA(%)	
	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
治疗组	2.20±0.43	2.36±0.41 ^a	62.23±9.91	70.83±5.99 ^a
对照组	2.07±0.48	2.13±0.22	60.93±8.90	65.17±6.22 ^a
t 值	1.096	2.709	1.477	4.223
P 值	0.275	0.010	0.297	<0.001

注:与本组治疗前比,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 IgG 水平变化 ($n=30$, g/L, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 3 Changes of IgG levels in patients of two groups before and after treatment ($n=30$, g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	IgG		t 值	P 值
	治疗前	治疗 12 周		
治疗组	21.94±5.74	15.86±4.38	2.932	0.016
对照组	23.26±5.53	19.03±4.67	1.003	0.047
t 值	0.906	2.539		
P 值	0.324	0.019		

表 4 两组患者治疗前后 PaO₂ 水平变化 ($n=30$, mm Hg, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 4 Changes of PaO₂ levels in two groups of patients before and after treatment ($n=30$, mm Hg, $\bar{x}\pm s$)

组别	PaO ₂		t 值	P 值
	治疗前	治疗 12 周		
治疗组	55.18±9.83	69.70±9.60	8.115	<0.001
对照组	56.83±10.77	63.57±10.73	10.756	<0.001
t 值	0.771	2.711		
P 值	0.447	0.011		

2.5 两组患者治疗 12 周出现并发症及不良反应的情况 所有入组患者均无明显并发症,无严重肝肾功能损害、高血压、过敏等严重不良反应,均未合并活动性感染及其他疾病^[9]。治疗组发生消化道症状 2 例,肝损害 1 例,对照组发生消化道症状 2 例,两组不良反应总发生率差异无统计学意义 (10.00% vs 6.67%, $\chi^2=0.218, P=0.640$)。

3 讨论

pSS 是一种自身免疫性上皮炎,具体表现为炎症浸润导致外分泌腺(主要是泪腺和唾液腺)受损,呼吸系统受累是最常见的腺体外并发症,占 pSS 的 9%~75%^[10]。如同类风湿关节炎等自身免疫性疾病一样,其常并发 IILD^[11]。由于长期炎症导致腺体功能紊乱、萎缩,出现呼吸道病变,显著降低患者的生活质量,增加病死率^[8,12-14]。

pSS-ILD 的发病可能与多种因素有关,涉及免疫细胞、细胞因子、肺泡上皮细胞、成纤维细胞和细胞外基质等多个环节,是个复杂过程。先天性和适应性免疫系统都参与了纤维化的过程。B 细胞活化分化为浆细胞,浆细胞分泌免疫球蛋白及自身抗体,这在 pSS-ILD 发病过程中扮演了重要角色。而 T 细胞 (Th2, Th17) 也促纤维化^[15]。中性粒细胞和巨噬细胞分泌转化生长因子 (TGF)- β 和血小板衍生生长因子 (PDGF)、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和趋化因子 CXCL13、CCL22 来增加纤维细胞的募集和向成纤维细胞的分化、激活和促进成纤维细胞中的细胞外基质基因表达、促进上皮细胞向间充质细胞的转

化,诱导纤维化、调节成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,IL-17与TGF- β 协同促进了纤维化^[16]。高丙种球蛋白血症和淋巴细胞减少是典型的pSS症状,抗SSA抗体的存在和IgG升高是pSS患者ILD的易感因素,提示预后较差^[17-18]。

pSS患者ILD患病率随着病程的延长而增加,确诊1年后为10%,患病15年后为47%,但在10%~51%的患者中,ILD发生在pSS发病前数年。在40%~66%的患者中出现干咳和呼吸困难,双肺底可出现爆裂音等症状,最常见的ILD类型是非特异性间质性肺炎(NSIP),占41%~45%;其次是寻常性间质性肺炎(UIP),占10%;机化性肺炎(OP)占4%,以及与pSS有密切联系的淋巴细胞性间质性肺炎(LIP),占4%~9%^[19]。在早期肺部受累时,很容易观察到DLco的减少而FVC基本正常。因为肺泡细胞膜炎症会导致气体交换功能受损,肺容积早期无变化。因此,DLco对预测ILD的存在高度敏感,而FVC对评估疾病程度更实用。与死亡相关的危险因素包括严重的肺部受累、HRCT上网状结构增多、活检中淋巴瘤病灶的数量以及肺动脉高压等^[20]。

pSS-ILD尚无法明确分期,但根据欧洲抗风湿病联盟(EULAR)干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)、影像学 and 肺功能检查可以开始治疗,对轻度疾病活动不建议进行治疗,对于中重度疾病活动,建议口服皮质类固醇加霉酚酸酯或硫唑嘌呤^[2,21]。如果反应不佳,如果是炎症而非纤维化,利妥昔单抗、钙调神经磷酸酶抑制剂(他克莫司、环孢素A)或环磷酰胺均可使用^[2]。单抗Ianalumab和阿巴西普可能有益^[22]。有证据表明JAK抑制剂(Janus kinase inhibitor)对特发性肺纤维化有一定疗效^[23]。由于疾病的异质性,这些化学药物或单抗仅对部分患者有效。

艾拉莫德是一种抗炎和免疫调节化合物,通过调节T和B淋巴细胞亚群,抑制炎症细胞因子和免疫球蛋白的产生,在类风湿性关节炎患者组织中发挥重要的免疫调节作用。它可以抑制IL-1、IL-6、IL-8、IL-17、干扰素、基质金属蛋白酶(MMP)-3、TNF- α 等细胞因子^[3,24-25]。近期有研究表明它可以改善pSS患者的临床症状,包括炎症指标(ESR、IgG和RF)、PLT计数、唾液腺和泪腺的分泌功能以及疾病指数,与硫酸羟氯喹、糖皮质激素联合使用时,不会增加不良事件的风险。因此,艾拉莫德被认为是临床治疗pSS的有效和安全的药物^[26-27]。

本研究表明,艾拉莫德联合美卓乐和硫酸羟氯喹应用于pSS-ILD患者,能改善患者的mMRC及肺功能

中FVC、DLco/VA,降低血清IgG水平,提高PaO₂水平,表明该方案能抑制间质性肺炎、肺纤维化,有较好的短期临床疗效,优于单用硫酸羟氯喹联合糖皮质激素,可为pSS-ILD患者提供一种简便、经济、有效的治疗手段。其作用机制考虑与其独特的免疫调节作用有关,艾拉莫德可通过抑制单核细胞产生炎症细胞因子、抑制抗原特异性T细胞增殖,并通过抑制B淋巴细胞的活化,降低血清IgG水平从而发挥治疗作用;同时,也可抑制环氧合酶-2,减少炎症组织中的前列腺素分泌,减少缓激肽释放^[28-30]。

本研究表明艾拉莫德联合小剂量糖皮质激素和硫酸羟氯喹治疗pSS-ILD有效,安全性较好,可作为在pSS-ILD治疗中的选择之一。但本研究样本数量较少,考虑到目前试验的局限性,还需要更多长期、多中心和高质量的随机对照试验来评估艾拉莫德治疗pSS-ILD患者的有效性和安全性。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome-an under-diagnosed entity [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 332.
- [2] 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.
- [3] Nozaki Y. Igaratimod: novel molecular insights and a new csDMARD for rheumatoid arthritis, from Japan to the world [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(5): 457.
- [4] Vitali C. 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.
- [5] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 733-748.
- [6] Jee AS, Sheehy R, Hopkins P, et al. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: a position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand [J]. *Respirology*, 2021, 26(1): 23-51.
- [7] Yoo H, Hino T, Han J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): evolving concept of CT findings, pathology and management [J]. *Eur J Radiol Open*, 2020, 8: 100311.
- [8] Depascale R, del Frate G, Gasparotto M, et al. Diagnosis and management of lung involvement in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: a literature review [J]. *Ther Adv Musculoskelet*

- Dis, 2021, 13: 1759720X211040696.
- [9] Chen LJ, Zhou YJ, Wen ZH, et al. Efficacy and safety of iguratimod combined with methotrexate vs. methotrexate alone in rheumatoid arthritis[J]. *Z Rheumatol*, 2021, 80(5): 432-446.
- [10] 尤佳,陈修娟,陈桂芹,等.超声成像对原发性干燥综合征患者唾液腺硬度的评价效能[J].*中国临床研究*,2021,34(2):196-200.
- You J, Chen XJ, Chen GQ, et al. Diagnostic performance of ultrasound imaging on salivary gland stiffness in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(2): 196-200.
- [11] 梅永君,费艳芳,王健,等.类风湿关节炎相关自身抗体与并发间质性肺病的相关性研究[J].*中华全科医学*,2020,18(5):720-722.
- Mei YJ, Fei YF, Wang J, et al. Study on the association between rheumatoid arthritis autoantibodies and interstitial lung disease[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2020, 18(5): 720-722.
- [12] Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 93.
- [13] 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: s10-s22.
- [14] Jin Y, Zhang T, Ye WJ, et al. Clinical profile and associated factors of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome[J]. *Med Clin(Barc)*, 2019, 153(8): 305-311.
- [15] 李雪,程婷,任效瑛,等.原发性干燥综合征患者高迁移率族蛋白B1与辅助性T细胞17/调节性T细胞平衡的关系[J].*中国医药导报*,2020,17(4):167-170.
- Li X, Cheng T, Ren XY, et al. Relationship between high mobility group protein B1 level and helper T cell 17/regulatory T cell balance in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *China Med Her*, 2020, 17(4): 167-170.
- [16] Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease(CTD)-associated interstitial lung diseases(ILDs)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 143-150.
- [17] Flament T, Bigot A, Chaigne B, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome [J]. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(140): 110-123.
- [18] Parisi D, Chivasso C, Perret J, et al. Current state of knowledge on primary Sjögren's syndrome, an autoimmune exocrinopathy [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2299.
- [19] Dong X, Zhou JF, Guo XJ, et al. A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifestation in primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(11): 2981-2988.
- [20] Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, et al. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: a systematic review from the Italian Society of Rheumatology [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(2): 102447.
- [21] 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.
- [22] Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: old and new therapeutic targets[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102364.
- [23] Lee J, Lee J, Kwok SK, et al. JAK-1 inhibition suppresses interferon-induced BAFF production in human salivary gland: potential therapeutic strategy for primary Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(12): 2057-2066.
- [24] Xie SS, Li S, Tian J, et al. Iguratimod as a new drug for rheumatoid arthritis: current landscape[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 73.
- [25] Zhang J, Wang X, Tian JJ, et al. Iguratimod in treatment of primary Sjögren's syndrome concomitant with autoimmune hemolytic Anemia: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(4): 1286-1290.
- [26] Jiang W, Zhang LS, Zhao Y, et al. The efficacy and mechanism for action of iguratimod in primary Sjögren's syndrome patients[J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(11): 3059-3065.
- [27] Pu JC, Wang X, Riaz F, et al. Effectiveness and safety of iguratimod in treating primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 621208.
- [28] 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.
- Liang ZY, Wei F, Ouyang CJ, et al. Effects of iguratimod on ESR, CRP and immunoglobulin levels in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2021, 42(1): 32-35.
- [29] 孟德钡,王国如,潘文友,等.甲氨蝶呤联合艾拉莫德对难治性类风湿性关节炎的短期临床疗效[J].*中国临床研究*,2015,28(12):1586-1588.
- Meng DQ, Wang GR, Pan WY, et al. Short term clinical effect of methotrexate combined with iguratimod on refractory rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Clin Res*, 2015, 28(12): 1586-1588.
- [30] 王雪,袁祥,王其凯,等.艾拉莫德对原发性干燥综合征的治疗作用及其机制[J].*中华疾病控制杂志*,2018,22(1):75-78,84.
- Wang X, Yuan X, Wang QK, et al. Clinical study of effectiveness and safety of iguratimod in treating primary Sjögren's syndrome[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2018, 22(1): 75-78, 84.

收稿日期:2022-05-04 修回日期:2022-07-06 编辑:王海琴