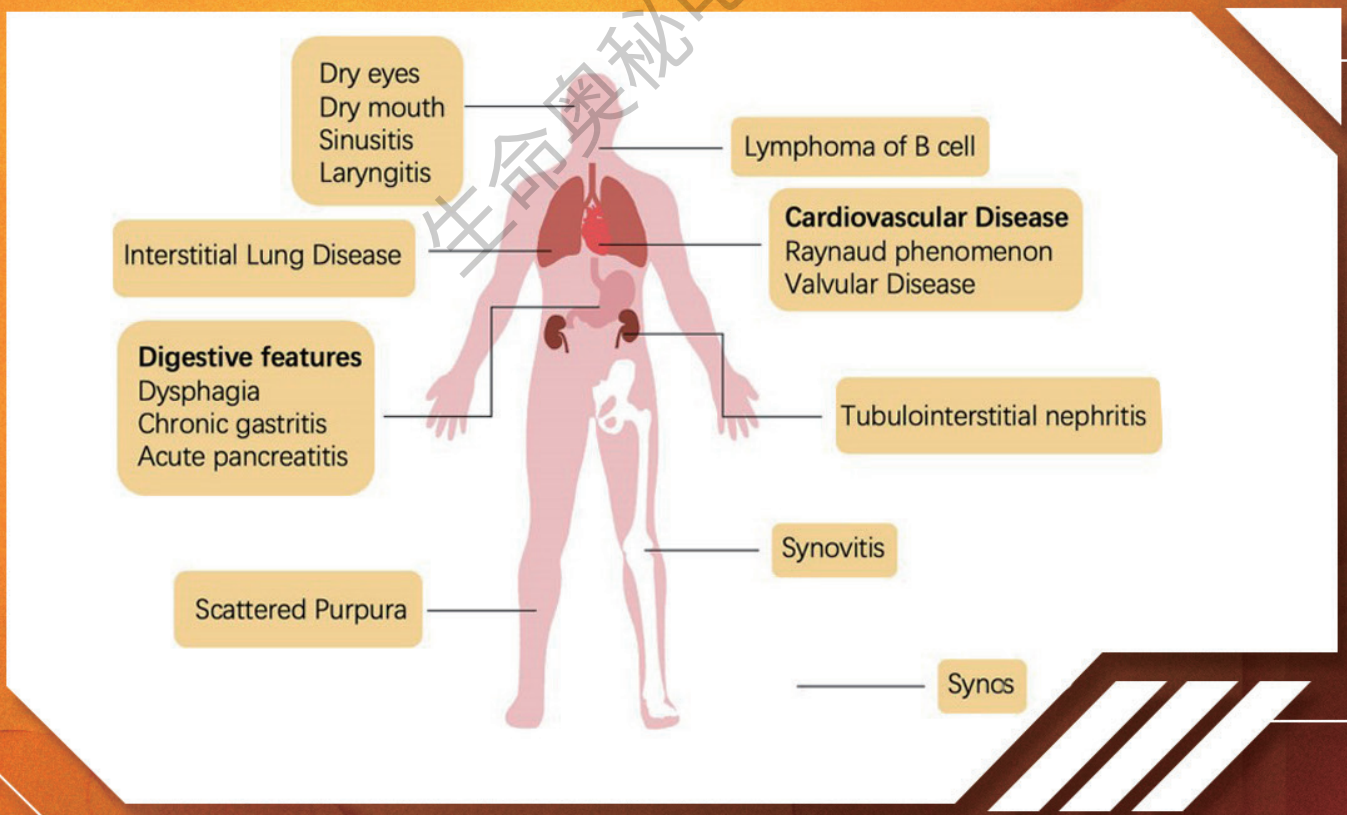
生命奥秘

总155期 2024/11
LIFEOMICS

干燥综合征



生命奥秘电子杂志

无奇不有
生命世界
你读生命
走进科学

生命奥秘电子杂志

生命奥秘
专题系列
www.lifeomics.com

目录 CONTENTS

前言 3

一、干燥综合征的发病机制和治疗 4

1. 引言 4

2. 临床表现概述 5

3. 发病机理 7

4. SS 的实验性治疗策略 13

5. 结论与讨论 19

二、从神经学的视角审视干燥综合征 20

1. 方法 20

2. 诊断 20

3. 外周神经系统表现 22

4. 中枢神经系统症状 25

5. 伴随的自身免疫性疾病 26

6. 干燥综合征的治疗 27

生命奥秘电子杂志

三、原发性干燥综合征的遗传学和表观遗传学：对未来疗法的影响..... 29

1. 关于 pSS..... 30

2. pSS 的遗传学研究..... 31

3. pSS 的表观遗传学..... 39

4. pSS 相关致病过程..... 41

5. 遗传易感性与其它风险因素的相互作用..... 47

6. 基因推断治疗靶点 51

7. 结论 55

生命奥秘电子杂志

专题：干燥综合征

图片来源：
https://drvaidji.com/blogs/knowledge-base/sjogrens-syndrome

生命奥秘电子杂志

前言

干燥综合征（Sjogren'ssyndrome, SS）是一种伴有多种病变的慢性自身免疫性疾病，其主要表现为口干和眼干，并伴有系统性并发症（例如肺部疾病、肾脏损伤和淋巴瘤）。本专题尝试探讨 SS 的发病机制和治疗、神经学和遗传学机理以及未来疗法等，希望能为相关研究提供启示和参考。

开启阅读

一、干燥综合征的发病机制和治疗

本文综述了干扰素（IFN）、Th17 细胞相关细胞因子（IL-17 和 IL-23）和 B 细胞相关细胞因子（TNF 和 BAFF）在 SS 发病机制中的重要作用，并对实验性治疗策略进展进行了总结，包括靶向 Treg/Th17、间充质干细胞治疗、靶向 BAFF 以及抑制 JAK 通路等策略。与系统性红斑狼疮（SLE）、类风湿性关节炎（RA）和多发性硬化症（MS）等疾病相类似，SS 的生物治疗策略包括使用中和抗体和靶向促炎信号通路的炎症相关受体阻滞剂。不过，关于 SS 治疗的临床研究相对较少。此外，SS 与其它自身免疫性疾病在免疫疗法及疗效上的差异尚未完全明确。本文认为，未来研究的重点应着眼于靶向药物、低副作用药物以及联合疗法。

生命奥秘电子杂志

1. 引言

干燥综合征（Sjogren'ssyndrome, SS）是一种与外分泌腺（例如腮腺和泪腺）功能障碍和腺体外表现有关的慢性自身免疫性疾病。1892 年，JH Mikulicz 首次报道了 SS 病例。1933 年，丹麦眼科医生 Sjogren 报告了 19 例口干和眼干的女性患者，其中 13 人患有类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis, RA）。为了将该病与干眼症（维生素 A 缺乏引起的眼睛干燥）区分开来，Sjogren 将该综合征定义为干燥性角结膜炎。KJ Bloch 介绍了目前公认的 SS 临床特征，并引入了原发性 SS 和继发性 SS 的概念：分别指不伴随或伴随独立的结缔组织病（Connective tissue disease, CTD）的情况。根据 PubMed 和 Embase 数据库的全球流行病学研究，SS 的发病率为每 10 万人年 6.92 例，患病率为每 10 万人 60.82 例，即每 1644 人中就有 1 人患病。此外，患者发病年龄高峰期为 56 岁。在过去 15 年中，该疾病对女性的影响大于男性。SS 患者会经历持久且难以忍受的疼痛，并伴有多种身体症状，例如龋齿、阴道干燥和关节痛。鉴于 SS 带来的巨大社会和经济负担，本综述旨在介绍当前有关 SS 发病机制和治疗的模式，以激励和指导有效治疗策略，尤其是免疫治疗的研发。

2. 临床表现概述

SS 是一种全身性疾病，其表现形式多种多样，涉及外分泌腺组织的功能障碍或损伤（图 1）。SS 的诊断是一个多步骤的过程，包括评估口腔和眼部干燥情况、检测抗 SSA/Ro 和抗 SSB/La 抗体，以及进行腺体活检。眼睛和口腔干燥的原因是泪腺和唾液腺功能障碍，是最显著和最常见的临床症状。严重的干燥症状会极度影响生活质量。口腔缺乏水分会对口腔健康产生严重影响，并增加龋齿的风险。最近的一项研究报告指出，唾液功能减退的 SS 患者的口腔微生物群处于压力和失调状态，而 Veillonella parvula 是 SS 的潜在生物标志物。

由于 SS 具有多种腺体外表现（图 1），欧洲风湿病学会联盟（European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR）制定了 EULAR 干燥综合征疾病活动指数（EULAR SS disease activity index, ESSDAI），用于评估具有干燥症状患者的疾病活动性以简化诊断。ESSDAI 评估包含 12 个临床领域（即体格、淋巴结肿大、腺体、关节、皮肤、肺、肾脏、肌肉、周围神经系统、中枢神经系统、血液学和生物学）内的疾病严重程度，以期在临床试验和实践中获得标准化评估。神经系统受累最早在 20 世纪 80 年代被报道。此后，报道多种神经系统疾病与 SS 有关，这表明对神经系统诊断进行精确评估的重要性。间质性肺病（Interstitial lung disease, ILD）是 SS 最常见、最严重的肺部并发症，其极大增加了患者的发病率和死亡率。在一个意大利队列中，约 20%的合并 SS 患者表现为 ILD，约 10%表现为淀粉样变性和原发性肺淋巴瘤。

有效的临床检查包括肺活检或血清学标志物筛查，它们都有助于 SS-ILD 的早期诊断和干预，但目前尚无针对 SS-ILD 的有效治疗策略。作为一种自身免疫性疾病，SS 还可导致滑膜炎和 RA，后者可引起结构性损伤。先前的一项研究表明，RA 的药物治疗策略在 SS 中取得了一些成功，但最佳方案尚不清楚。在 SS 患者中，肾脏并发症的发生率不足 10%。其中，淋巴细胞浸润肾小管周围引起的肾小管间质性肾炎（Tubulointerstitial nephritis, TIN）占 SS 肾功能障碍患者的三分之二。

不过，肾脏表现的低患病率可能是由于 TIN 诊断不力所致。以 B 细胞类型为主的非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkin's lymphoma, NHL）是 SS 最严重的腺外并发症，约占 SS 患者的 5%。高丙种球蛋白血症或血液中其它抗原的异常表达会刺激类风湿因子反应性 B 细胞的扩增。

生命奥秘电子杂志

同时，B 淋巴细胞活化因子（B lymphocyte-activating factor, BAFF）和生发中心（Germinal center, GC）样结构会增强 B 细胞的活化。有些研究还报道了 SS 相关的 NHL 与核因子 κB（Nuclear factor kappa B, NF-κB）的异常激活有关。此外，一项多中心临床研究表明，超过四分之一的 SS 患者表现出超出当前 ESSDAI 分类的全身症状，包括心血管、消化、肺、耳鼻喉、皮肤和泌尿系统等特征。

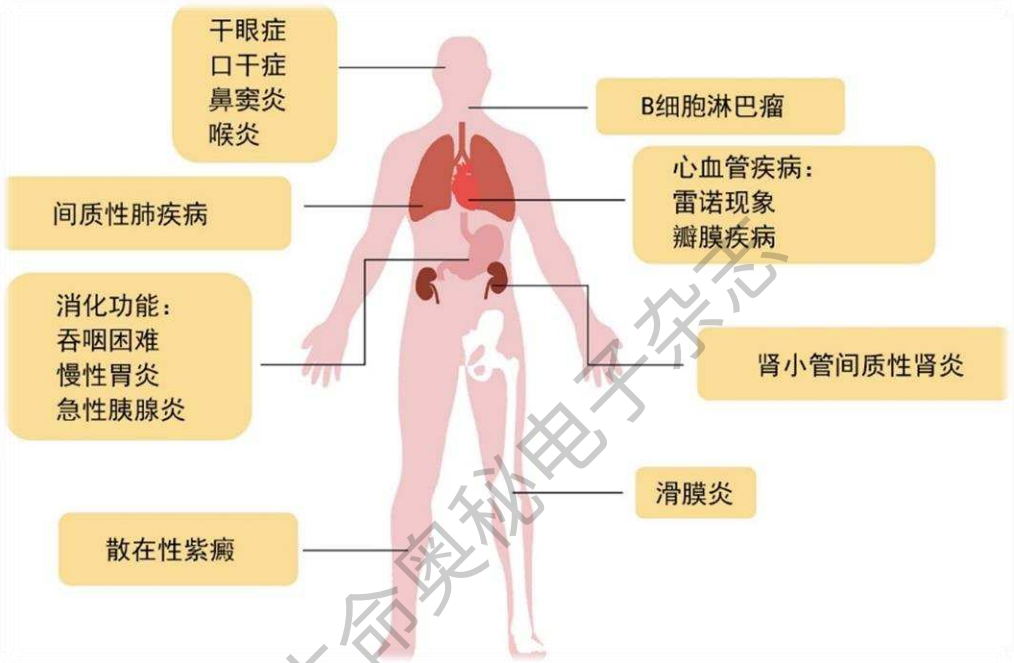


图 1. SS 的典型腺体和腺外表现。（Zhan et al. 10.3389/fimmu.2023.1127417）。

生命奥秘电子杂志

3. 发病机理

3.1 简介

2013 年，在 G Nocturne 和 X Mariette 对 SS 发病机制的综述中指出，基于初步全基因组关联研究（Genome-wide association study, GWAS）确定了三个关键步骤，即：先天性免疫反应的异常激活（尤其是通过干扰素（Interferon, IFN）和 NF-κB 通路）、由 CXCR5 介导的淋巴滤泡的非典型募集、以及 IL-12–IFN-γ 轴中的 HLA 易感性上升所伴随的 T 细胞激活。BAFF 被认为在协调先天性免疫和适应性免疫反应中起着至关重要的作用。综述还强调了 SS 中自然杀伤细胞（Natural killer, NK）和上皮细胞的病理生理功能以及神经内分泌系统的功能障碍。Mavragani 等人对先天免疫和适应性免疫通路的治疗策略和分子靶点进行了综述。在先天免疫调节方面，以往的研究重点在于抑制诸如 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子-α（Tumor necrosis factor-α, TNF-α）等等炎性因子的产生，且已证明这种干预对其它自身免疫性疾病有效。IFN 相关通路抑制剂是另一个值得关注的研究课题。例如，下调 DC 主要表面受体 ILT7 的表达，以减少 TLR7/9 介导的 IFN 生成被认为是一种潜在的治疗途径；在适应性免疫方面，以往的研究主要集中于抗原呈递、共刺激、B 细胞激活、T 细胞增殖和生发中心的形成。总体而言，大多数策略旨在调节异常炎症反应。

生命奥秘电子杂志

3.2 IFN

IFN 是一种免疫调节蛋白，可促进先天和后天免疫以及抗病毒活性。IFN 根据结构和来源可分为 I 型、II 型和 III 型。1981 年，研究人员在自身免疫性疾病患者的血液中检测到 I 型 IFN，并将其表达与临床表现相关联。IFN-I 可提升 NK 细胞、$CD8^+$ T 细胞以及巨噬细胞等免疫细胞的活性，从而在 SS 的发展过程中发挥重要作用。此外，在 SS 患者的唾液腺中还发现了 IFN-I 的主要“制造者”——DC，这表明 IFN-I 在唾液腺病变的形成过程中发挥了作用。IFN 通过 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）-STAT 信号通路激活典型干扰素刺激基因（Interferonstimulated gene, ISG）的过表达，这被定义为“干扰素特征”。IFN 通过磷酸化 STAT1、STAT2、STAT3 和 STAT5，激活下游信号，从而激活免疫细胞。这种基因表达特征被认为是自身免疫性疾病的生物标志物。

在生理条件下，体外来源的病原体或体内来源的凋亡细胞可通过 TLR、RLR 和 NLR 等模式识别受体（Pattern recognition receptor, PRR）触发快速的先天免疫反应。PRR 可识别核酸并诱导产生大量炎性细胞因子和 I 型 IFN，因此，自身抗原识别 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）的异常激活会导致自身免疫性疾病的发展。

一些研究报告称，在 SS 患者中，细胞粘附分子 VACM-1、ICAM-1 和程序性死亡配体-1（Programmed death ligand-1, PD-L1）的表达增强。这些细胞因子的异常表达由 IFN-I 和 IFN-II 通过 JAK-STAT 通路介导。最近的一项研究使用活性氧（Reactive oxygen species, ROS）和 N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine, NAC）来诱导或阻断 ICAM-1 和 PD-L1 的表达。结果显示，调节 SS 中 ICAM-1 和 PD-L1 表达的干扰素特征与氧化应激有关。

最近的一些研究表明，IFN-III 是引起 SS 的原因之一。III 型 IFN 包括 IFN-λ1、IFN-λ2、IFN-λ3 和 IFN-λ4，主要由浆细胞样树突状细胞（Plasmacytoid dendritic cell, pDC）产生。pDC 对 IFN-III 的分泌作出响应，在体外受到 IFN-III 刺激时存活率提高。IFN-III 可促进 pDC 中 IFN-I 和 TNF-α 的产生，并促使 CD80 和 CD86 的表达，这有助于 pDC 的成熟。IFN-III 通过上调 Th1 和 $CD8^+$ T 细胞的极化、下调 Th2 细胞因子和 Tregs 来调节免疫反应。

生命奥秘电子杂志

3.3 与 SS 相关的基因组位点

病因学研究在基因组水平揭示了 SS 的发病机制。一项关于自身免疫性疾病的全基因组研究发现，HLA 区域（包括 HLA-DR、HLA-DQB1 和 HLA-DQA1）与 SS 存在关联（表 1）。关联性最强的等位基因是 HLA-DQB1*0201（$P_{meta} = 1.38\times10^{-95}$）。所有 HLA 等位基因都与 rs115575857 的表达相关。此外，6 个超过提示性阈值（$P_{meta} < 5\times10^{-5}$）的非 HLA 区域也被证明与 SS 有关，包括 *IRF5*、*STAT4*、*BLK*、*IL-12A*、*TNIP1* 和 *CXCR5*，其中 *IRF5* 和 *STAT4* 是继 HLA 区域之后最显著的贡献者（表 1）

3.4 17 型辅助性 T 细胞（Th17）/IL-17

Th17 细胞有别于 Th1/Th2 细胞，其可独立调节免疫反应。在抗原递呈细胞（Antigen-presenting cell, APC）TGF-β 和 IL-6 的刺激下，Th17 细胞会使初始 T 细胞极化。导管上皮分泌的 IL-1β 和 DC 分泌的 IL-23 也参与 Th17 细胞的极化。IL-17 和 IL-22 由 Th17 细胞产生，是 Th17 细胞的主要有效细胞因子。Th17 细胞通过产生炎性细胞因子 TNF-α 和 IL-6 来介导炎症。

先前的研究发现，IL-17/IL-23 在 SS 小鼠模型中表达增强，这表明 Th17 参与了唾液腺的淋巴细胞浸润并促成了病变的形成。另一项研究表明，在 SS 患者的外周血中，IL-22、IL-23 和 IL-17 在蛋白和 mRNA 水平上都有所增加。值得注意的是，除了 Th17 细胞，NKp44^{+} NK 细胞也能在 SS 患者体内产生 IL-17。此外，Th17 细胞是基质金属蛋白酶 1（Matrix metalloproteinase 1, MMP1）和 MMP3 的强效诱导剂，一项研究表明 SS 与 MMP3/组织金属蛋白酶 1 抑制剂（Tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1）和 MMP9/TIMP1 比率失调有关。

Treg 和 Th17 细胞均可由活化的 T 细胞分泌的 TGF-β 所诱导，表明这些对立的炎症相关细胞之间可能存在平衡。在几种自身免疫性疾病（如炎症性肠病（Inflammatory bowel disease, IBD）、自身免疫性甲状腺疾病（Autoimmune thyroid disease, AITD）、银屑病（Psoriasis）、多发性硬化症（Multiple sclerosis）和类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis, RA））中，都报告了 Th17/Treg 比例失衡。在这些疾病中，Treg 细胞的功能和稳定性受到损害，Th17 细胞的异常诱导和增殖导致其它免疫细胞被激活，因而引发急性自身免疫反应。代谢途径在 Th17-Treg 细胞网络的调控中发挥着重要作用。Th17 细胞依赖于糖酵解，因此，通过使用雷帕霉素抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（Mammalian target of rapamycin, mTOR）通路，可抑制糖酵解，减少 Th17 细胞的极化，进而增加 Treg 细胞的表达。Treg 细胞倾向于增加糖酵解并加强脂肪酸氧化，而 Th17 细胞则依赖脂肪酸合成。然而，当前通过糖酵解途径调节 Th17/Treg 细胞的代谢模型尚未得出结论。不过近期成功开发了基于单细胞 RNA 测序和通量平衡分析的强大算法 Compass，以预测细胞代谢状态与致病性之间的关系，并已被用于 Th17-Treg 网络的研究。

此外，Th17 滤泡辅助 T 细胞（Type 17 follicular helper T, Tfh17）和产生 IL-17 的 B 细胞（B17），也有助于 IL-17 的生成。最近的一项研究发现，在 STZ 诱导的 I 型糖尿病和 SS 的 NOD/ShiLtJ 小鼠的外周血和脾脏中，产生 IL-17 的细胞数量增加。令人惊讶的是，在代谢紊乱的小鼠模型中，唾液腺中分泌 IL-17 的细胞浸润增加，而且还与 SS 的严重程度有关。随后的研究发现，代谢异常诱导的 IL-17 的异常表达使 SS 患者唾液腺细胞病变并抑制组织修复。此外，视黄酸 A 缺乏会加剧 SS 患者 Th17/Treg 比率的失衡。

生命奥秘电子杂志

3.5 TNF/BAFF

TNF-α 主要由巨噬细胞和 T 细胞以可溶性 TNF-α（Soluble TNF-α, sTNF-α）和跨膜 TNF-α（Transmembrane TNF-α, Tm TNF-α）这两种形式产生。其中，sTNF-α 是炎症和自身免疫性疾病的重要调节因子。TNF-α 可与 TNFR1 或 TNFR2 结合，通过激活 NF-κB 通路和丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinases, MAPK）介导炎症反应。

BAFF（或 BLyS）属于 TNF 家族成员，对 B 细胞的存活至关重要。BAFF 通常由中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、DC 和滤泡 DC 产生。IFN-I、IFN-γ、IL-10 和 G-CSF 水平的升高可诱导 BAFF 的表达，而 TLR3、TLR4 或 TLR9 也参与了 BAFF 的生成。B 细胞表达 BAFF 受体（BAFF-R 或 BR3）以及 TACI 和 BCMA。之前的一项研究报告称，BAFF 与 BAFF-R 结合后，可增强 NF-κB2/p100 转化为 p52 的过程。此外，BAFF 与 BAFF-R 结合，可激活 PI3K-AKT1 通路，从而调节髓系细胞白血病序列 1（Myeloid cell leukemia sequence 1, MCL1）的活化，并抑制 BCL-2 相关死亡调节因子（BCL-2-interacting mediator of cell death, BIM）。TNF 受体相关因子 3（TNF receptor-associatedfactor 3, TRAF3）和 TRAF2 是与 BAFF-R 或 TACI 结合的细胞内信号分子。BAFFR 与 BAFF 结合后，招募 TRAF3，使 TRAF3 降解并抑制 NF-κB 通路。然而，TACI 和 BAFF 的结合则会招募 TRAF2 或 TRAF6，并促进 NF-κB 通路的激活。

BAFF 参与了多种自身免疫性疾病的发病机制，包括 RA、系统性红斑狼疮、格雷夫斯病和抗肾小球基底膜病（antiGBM disease）等。在 SS 小鼠模型中，BAFF 的过表达可提高 MHC-II 水平、促进淋巴细胞浸润并增加生发中心（Germinal center, GC）样结构的数量。GC 样结构的增加与 SS 患者类风湿因子、抗-RO/SSA、抗-La/SSB 和 IgG 的生成增加有关。然而，另一项研究称 BAFF 无法介导 B 细胞从 GC 分化，这表明 BAFF-TACI 通路的抑制作用可能参与其中。此外，BAFF 通过与 BAFF-R 结合刺激单核细胞，促进 IL-6 的产生，从而诱导 SS 患者 B 细胞异常生成 IgG。

生命奥秘电子杂志

3.6 Wingless/整合信号途径

Wnt 信号通路参与多个生物过程，包括细胞迁移、增殖、分化、凋亡、组织稳态和再生以及干细胞自我更新等。Wnt/β-catenin 通路失调在许多癌症和自身免疫性疾病的发病机制中起着至关重要的作用。Wnt 信号通路在 T 细胞分化和免疫调节中的作用已被阐明。在自身免疫性疾病中，Wnt 信号抑制因子的紊乱也引起了关注。炎性细胞因子通过促进 Wnt 信号抑制因子的产生来加剧骨损伤。这些因子包括分泌性卷曲相关蛋白（Secreted frizzled-related proteins, SFRP）、Wnt 抑制因子 1（Wnt inhibitory factor 1, WIF1）、骨硬化蛋白（Sclerostin）以及 Dickkopf（DKK）家族蛋白。而且研究发现，DKK1 在各种自身免疫性疾病中的作用各不相同。在一项针对 98 名 SS 患者和 165 名健康志愿者的临床研究中，三个与 Wnt/β-catenin 信号通路相关的基因 LRP5、FRZB 和 ADIPOQ 被证实会增加 SS 的患病风险，但这些基因的生物学功能尚未确定。这意味着 Wnt 通路可能参与了 SS 的发病机制。然而，并非所有研究都支持这一观点。一项临床研究报告称，SS 和系统性红斑狼疮患者的血清 Dkk-1 和硬骨蛋白水平降低，而 Wnt1 和 Wnt3a 水平无明显变化。

3.7 IL-33/ST-2

IL-33-ST2 轴参与 SS 的发病机制可通过促进唾液上皮细胞中 CD86 和 CCL2 的转录激活、及激活 NF-κB 通路。IL-33 与 IL-12 和 IL-23 共同参与 $CD4^+$ T 细胞和 NK/NKT 衍生的 IFN-γ。有报道称，SS 患者血清中 IL-33 和 ST2 水平升高。IL-33 是 IL-1 家族的成员，ST2 是 IL-1 受体家族的重要成员之一。IL-33 通过与 ST2 相互作用，诱导 NF-κB 通路磷酸化，并激活 MAP 激酶，从而刺激下游 Th2 相关免疫反应。最近的一篇综述将 IL-33 描述为一种警戒素（Alarmin），即损伤相关分子模式（DAMP）。局部 IL-33 表达增加可诱导免疫反应，进而导致器官损伤。IL-33-ST2 轴是 SS 发病机制中的一种新模式，也是相关唾液腺疾病的潜在治疗靶点。

生命奥秘电子杂志

表 1. 与 SS 相关的基因组位点

基因位点	SNP	编码蛋白	影响途径	Meta 分析的 P 值
HLA	rs112357081	MHC-II	抗原呈递	$7.65 \times 10^{-114} \sim 1.37 \times 10^{-85}$
	rs3135394			
	rs115575857			
	rs3129716			
	rs116232857			
	rs9271588			
IRF5	rs3757387	干扰素调节因子 5	激活 IFN	$2.73 \times 10^{-19} \sim 3.20 \times 10^{-6}$
	rs4728142			
	rs17339836			
	rs17338998			
	rs10954213			
IL-12A	rs485497	白细胞介素-12α	T 细胞非依赖性干扰素产生	$1.17 \times 10^{-10} \sim 9.88 \times 10^{-9}$
	rs583911			
BLK	rs2736345	B 淋巴细胞激酶	激活 B 细胞	$4.97 \times 10^{-10} \sim 7.96 \times 10^{-8}$
	rs2729935			
	rs6998387			
CXCR5	rs7119038	CXC 趋化因子受体 5	介导 B 细胞迁移	$1.10 \times 10^{-8} \sim 6.82 \times 10^{-8}$
	rs4936443			
TNIP1	rs6579837	TNFAIP3 相互作用蛋白 1	调节 NF-κB	$3.30 \times 10^{-8} \sim 5.32 \times 10^{-7}$
	rs7732451			
STAT4	rs10553577	信号转导和转录激活因子 4	调节辅助 T 细胞的分化	$6.80 \times 10^{-15} \sim 9.45 \times 10^{-9}$
	rs13426947			

据报道，以上基因组位点与干燥综合征的发病机制有关。HLA 区域（HLA-DR、HLA-DQB1、HLA-DQA1）和非 HLA 区域（*IRF5*、*STAT4*、*BLK*、*IL-12A*、*TNIP1* 和 *CXCR5*）均被确立为风险位点。

生命奥秘电子杂志

4. SS 的实验性治疗策略

4.1 靶向 Treg/Th17

Treg/Th17 在自身免疫性疾病的发病机制中起着至关重要的作用。目前已设计出多种药物用于靶向调节 Treg/Th17 极化和激活的分子，包括 IL-17 相关分子（IL-17、IL-23）、转录因子（RORγt、STAT3、Foxp3 和 FoxO1）以及细胞内信号通路（如 ROCK 和 MAPK）。然而，与 RA、SLE、IBD 和银屑病相比，靶向 SS 的临床或临床前药物较为稀少。尽管如此，先前的药理学探索和临床试验让 SS 治疗出现曙光。

IL-38 是 IL-1 家族的成员，曾被命名为 IL1F10。它通过与 IL-36 受体结合来抑制包括 IL-6、IL-8、IL-17、IL-22 和 IL-23 在内的 Th17 细胞相关细胞因子的分泌。先前的一项临床研究表明，选择性抗 IL17A 单克隆抗体司库奇尤单抗（Secukinumab）可以通过阻断 IL-17A 的表达来缓解银屑病的症状，但同时也下调了 IL-1 受体拮抗剂（IL-1 receptor antagonist, IL-1ra）和 IL-38 的表达（图 2）。

另一项研究探讨了 IL-38 治疗对 Th17 细胞活性的影响，发现小鼠 SS 模型中 IL-17 和 IL-23 的表达水平降低，提示 IL-38 通过 NF-κB 和 MAPK 信号通路抑制 IL-17 表达（图 2）。该研究还发现 IL-17 可以上调 IL-38 的表达，这提示了 SS 治疗存在潜在途径。mTOR 是磷酸肌醇 3-激酶（Phosphoinositol 3-kinase, PI3K）家族的成员，是一种非典型丝氨酸/苏氨酸激酶，在细胞代谢活动中起着至关重要的作用。mTOR 可能通过促进 IL-2 的表达来防止 T 细胞出现失能状态。先前的研究发现，通过使用雷帕霉素阻断 mTOR 可抑制 T 细胞克隆的细胞周期，同时即便在联合刺激的情况下，也能诱导细胞出现失能。在初始 T 细胞分化过程中，mTOR 通过改变 T 细胞对 TGF-β 的敏感性来调节其向 Th17 或 Treg 细胞的转化，进而影响 STAT3 信号的传导功能。抑制不同的 mTOR 复合物（包括 mTORC1 和 mTORC2）会激活不同的 Th17 细胞极化途径，若完全抑制 mTOR 则有助于促进 Treg 细胞的极化。由于 mTOR 抑制剂会干扰 Th17/Treg 比例，因此 mTOR 在 Th17/Treg 平衡中发挥重要作用，这提示该药物或许可以改善 SS 患者腺体病变的潜在治疗靶点。二甲双胍（Metformin）是一种 AMPK 依赖性 mTOR-STAT3 抑制剂，具有抗炎和免疫调节作用。研究人员在 SS 小鼠模型中检测其治疗效果，发现可减轻唾液腺炎症；并且基于流式细胞术检测发现，二甲双胍可调节 Th17/Treg 比例（图 2）。

生命奥秘电子杂志

Yu 等人报道，从传统中药材——粉防己（Stephania tetrandra S. Moore）中提取的一种生物碱防己诺林碱（Fangchinoline）可通过抑制 Akt/mTOR 通路，进而抑制肿瘤性 B 淋巴细胞增殖从而治疗 SS（图 2）。此外，近期研究发现，SSA/Ro 抗原特异性 Treg 细胞能够下调 $CD4^+$ T 细胞来源的 IFN-γ，并抑制唾液腺的炎症浸润。有研究者报道，抗 CD4 单克隆抗体与自身抗原特异性肽 Ro480 联合治疗可在体内诱导 SSA/Ro 抗原特异性 Treg 细胞，抑制 $CD4^+$ T 细胞相关 IFN-γ 在唾液腺中产生，这为 SS 的治疗提供了一种潜在的新型免疫治疗策略（图 2）。

4.2 间充质干细胞治疗

间充质干细胞（Mesenchymal stem cell, MSC）对适应性和先天性途径均发挥免疫调节作用。MSC 能够调节抑制性 Treg 细胞和炎症性 T 辅助细胞（Th1、Th2、Th17 和 Tfh）之间的平衡，并改善唾液腺中的炎症浸润。Xu 等人发现，在 SS 样小鼠模型中，MSC 的免疫调节功能受损，而同种异体骨髓间充质干细胞（Bone marrow mesenchymal stem cell, BMMSC）的输注可抑制 SS 样炎症，表明 BMMSC 对 SS 具有治疗作用。

此外，Xu 等人的研究还还阐明了基质细胞衍生因子 1（Stromal cell-derived factor-1, SDF-1）/C-X-C 趋化因子受体 4（C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4）轴在 MSC 迁移和唾液腺修复中起重要作用。同时，他们还使用脐带间充质干细胞（umbilical cord-MSC, UCMSC）治疗了 24 名 SS 患者，治疗结果显示所有患者的 SS 症状均有所缓解，并对同种异体 UCMSC 具有良好的耐受性（图 2）。

Zoukhri 等人通过生物治疗策略发现，骨源性间充质干细胞（Bone-derived MSCs, BDMSC）通过抑制炎症、促进水通道蛋白 5（Aquaporin 5）的表达和活化，减轻 SS 小鼠模型中的泪腺炎症（图 2）。Li 等人验证了 UCMSC 的免疫调节作用，发现 UCMSC 可在体外诱导 $CD4^+$ $FoxP3^+$ Treg 细胞，在体内引起炎症相关 T 细胞失能，同时伴随 Treg 细胞的增多。Hua 等人评估了唇腺源性间充质干细胞（Labial gland-derived MSC, LGMSC）及其外泌体对 SS 的影响，发现它们通过抑制 Th17 细胞的极化以及促进 Treg 细胞的增殖，从而减轻涎腺炎症浸润（图 2）。此外，牙髓干细胞（Dental pulp stem cell, DPSC）、鼠胚胎 MSC（Murine embryonic MSC, MEMSC）和嗅觉外周 MSC（Olfactory ecto-MSC, OEMSC）可通过干扰炎症相关细胞因子（IL-4、IL-6、IL-12 和 IL-17a）和抑制性细胞因子（IL-10 和 TGF-β）来治疗 SS（图 2）。

生命奥秘电子杂志

4.3 抑制 JAK 通路

JAK 酶通过磷酸化 STAT 参与 JAK/STAT 通路，从而激活信号传递到细胞核。JAK 家族由四个成员组成，分别为：JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。膜受体亚基通常与特定的 JAK 结合。例如，JAK3 只能选择性地与 γc 链结合，该链是 IL-2、IL-4、IL9、IL-15 和 IL-21 的共同受体链。JAK/STAT 通路调节 IL、TNF、GMCSF 和 IFN-γ 的产生，这些因子与炎症和自身免疫相关。托法替尼（Tofacitinib）、巴瑞替尼（Baricitinib）、奥拉替尼（Oclacitinib）、非戈替尼（Filgotinib）和乌帕替尼（Upadacitinib）等 JAK 抑制剂已用于治疗自身免疫性疾病（图 2）。Renaudineau 等人报道，AG490 和鲁索利替尼（Ruxolitinib）两种 JAK1/2 抑制剂可以逆转 ROS 诱导的 10 - 11 易位甲基胞嘧啶双加氧酶 3（Ten-eleven translocation 3, TET3）的产生和 IFNα 介导的 DNA 羟甲基化，可能对 SS 具有治疗潜力（表 2）。由于托法替尼可以逆转 ATG5 缺失的 3Dacini 中 IL-6 的表达，从而抑制炎症（表 2），因此它也是 SS 的候选药物。

4.4 靶向 BAFF

贝利尤单抗（Belimumab）作为抗 BAFF 的单克隆抗体，是一种潜在的 SLE 和 SS 生物治疗药物（表 2）。一项双中心临床试验报告称，在为期 28 周的贝利尤单抗治疗方案（10mg/kg，第 0、2、4 周，然后每 4 周一次）中，30 名患者中有 18 名实现了两个主要终点（共五个终点）。ESSDAI 和 EULAR 干燥综合征患者报告指数（EULAR Sjogren's Syndrome Patients Reported Index, ESSPRI）的平均值和标准差均有所降低（图 2）。

Ianalumab 是一种阻断 BAFF 的单克隆抗体，可引起 B 细胞耗竭（图 2）。先前的一项临床研究发现，在 SS 患者中，Ianalumab 降低了 ESSDAI、ESSPRI 和血清免疫球蛋白水平（表 2）。

此外，Zheng 等人报道了一种来源于中国草药的药物青蒿素（Artemisinin, ART），最初用于治疗抗氯喹疟疾，在 SS 类小鼠模型中具有免疫抑制作用（图 2）。该研究表明，ART 通过靶向 TRAF6 泛素化，下调 BAFF 诱导的 B 细胞 NF-κB 活性，从而抑制 B 细胞存活和增殖。因此，SS 类小鼠模型中 B 淋巴细胞相关免疫球蛋白和自身抗体水平降低，唾液腺淋巴细胞浸润得到改善（表 2）。

生命奥秘电子杂志

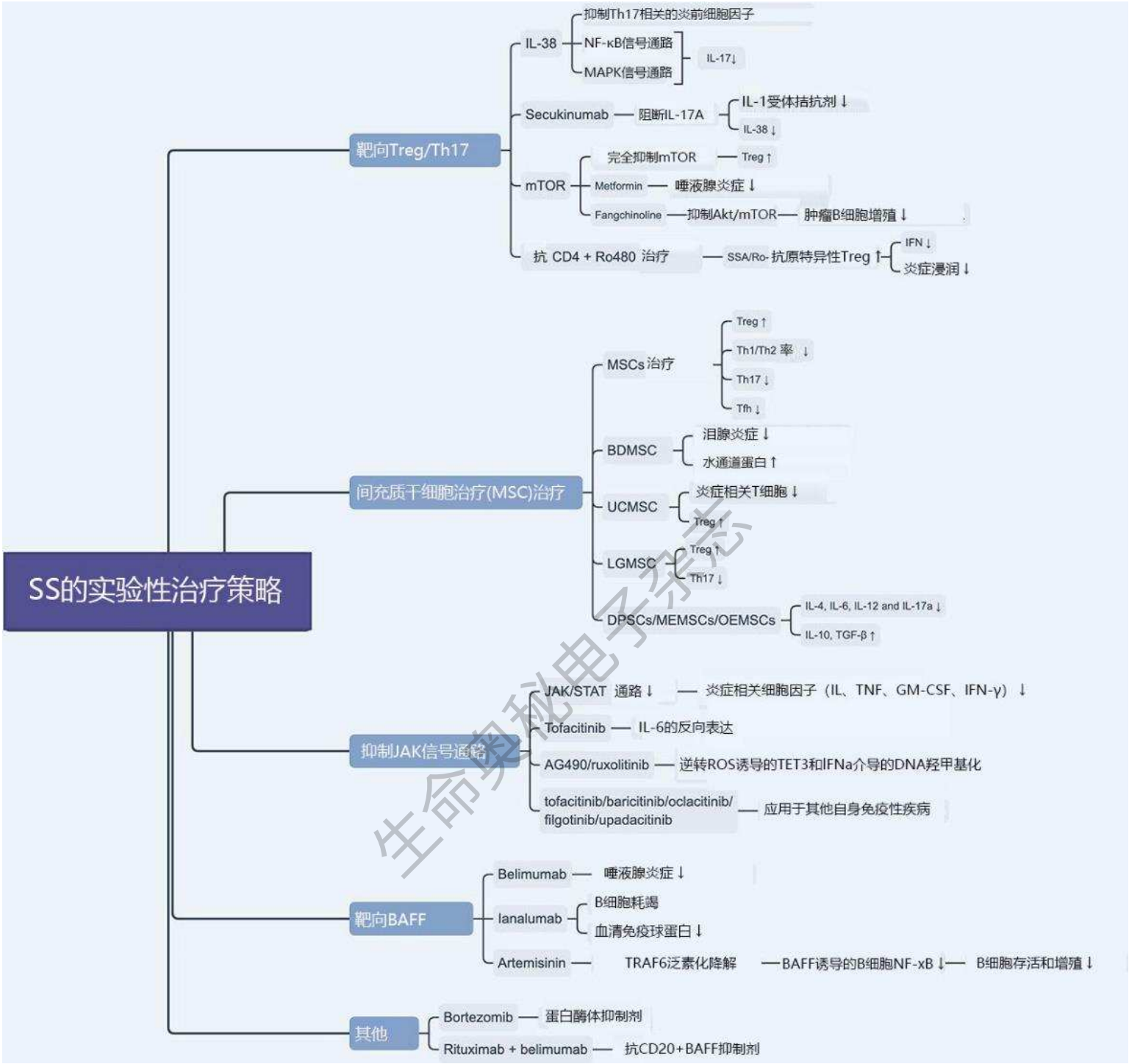
4.5 其他

硼替佐米（Bortezomib）是一种治疗多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂（表 2）。一份来自墨西哥的病例报告描述了一名患 SS 16 年的女性患者出现了干燥综合症复杂症状，包括极度疲劳、雷诺现象、全身关节痛和剧烈头痛。在常规糖皮质激素和利妥昔单抗治疗无效后，医生在第 1、4、8、11、22、29、36、43、50 和 57 天以 1.3mg/m^2（2.0 mg/剂）的剂量给予实验性硼替佐米方案。

令人惊讶的是，患者的头痛和疲劳在三个月后得到缓解，血清球蛋白水平和粘度显著降低（表 2）。然而，硼替佐米治疗 SS 的有效性和安全性仍未得到证实（图 2）。利妥昔单抗（Rituximab）是一种嵌合单克隆抗 CD20 抗体，据报道可诱导 B 细胞耗竭，并用于治疗自身免疫性疾病。过去 20 年来，它也被用于治疗 SS，但临床疗效有限（表 2）。研究人员研究了一种抗 BAFF 和抗 CD20（NCT02631538）的联合疗法——贝利木单抗和利妥昔单抗。临床试验结果证明，同时靶向 BAFF 轴和 B 细胞是一种有前景的 SS 治疗策略（图 2）。表 2 总结了用于 SS 治疗的在研药物。

各种生物治疗药物已被用于实验性治疗 SS，其中如利妥昔单抗等一些药物已用于治疗其它自身免疫性疾病，另外一些则是如 AG490 等靶向炎症相关信号通路的新型药物。然而，伊卡利单抗（Iscalimab）和托珠单抗（Tocilizumab）等药物治疗 SS 并未到达预期效果。

生命奥秘电子杂志



生命奥秘电子杂志

图 2 SS 新型实验治疗策略概述。目前有多种实验药物（例如 JAK 抑制剂）或方案（例如靶向 Treg/Th17 和 BAFF）正被研究用于 SS 治疗。此外，据报道，间充质干细胞治疗是治疗 SS 的一种有前途的方案。

表 2. SS 的实验生物治疗药物

药物	作用目标	机制	可行性*
利妥昔单抗（*Rituximab*）	CD20	诱导 ADCC 和 CDC	-
贝利尤单抗（*Belimumab*）	BAFF	抑制 BLyS 与 B 细胞结合	+
青蒿素（*Artemisinin*）	BAFF	下调 BAFF 诱导的 NF-κB 活性	+
伊卡利单抗（*Iscalimab*）	CD40	抑制 CD40 与 CD40L 结合	-
托珠单抗（*Tocilizumab*）	IL-6 受体	阻断 IL-6R	-
Ianalumab	BAFF 受体	阻断 BAFF 受体	+
阿巴西普（*Abatacept*）	CD80 与 CD86	抑制 T 细胞活化	+
鲁索利替尼（*Ruxolitinib*）	JAK/STAT 通路	抑制 IFN 和 ROS 相关 DNA 羟甲基化	*
AG490	JAK/STAT 通路	抑制 IFN 和 ROS 相关 DNA 羟甲基化	*
托法替尼（*Tofacitinib*）	JAK/STAT 通路	降低 IL-6 表达	*
硼替佐米（*Bortezomib*）	蛋白酶体通路	抑制 NF-κB+活化及核转位	+

治疗 SS 的实验效果。“-”表示无效果或效果低。“+”表示效果可期。“”表示效果不明。

生命奥秘电子杂志

5. 结论与讨论

作为一种系统性自身免疫性疾病，SS 可引起唾液腺和泪腺为代表的多器官损害，从而限制内分泌功能。SS 患者除了有唾液腺局部炎症外，还常见腺泡萎缩、导管扩张和纤维化。由于该病特异性高且侵袭性有限，唇部唾液腺活检被广泛认为是目前诊断 SS 的最佳方法。唾液腺横纹管周围淋巴细胞浸润或所谓的导管周围灶是诊断 SS 的重要标志。由于唾液腺脂肪组织替换与 SS 的分期有关，且可在富含 IL-6 的区域中检测到脂肪细胞，因此检测脂肪组织替换的程度有助于提高诊断的准确性。此外，继发性肺部疾病、肾脏损伤、淋巴瘤等合并症也进一步降低了患者的生活质量。SS 的发病机制以炎症细胞因子的产生和淋巴细胞的浸润为特征。IFN 和 IL-17/Il-23 在炎症病变的形成中起着关键作用，而 B 细胞对于浸润性损伤至关重要。Th17、B 和树突状细胞在免疫系统的异常调节中发挥关键作用。

与 SLE、RA 和银屑病等其他自身免疫性疾病类似，SS 的传统治疗策略是使用糖皮质激素等改善病情的抗风湿药物（Diseasemodifying antirheumatic drug, DMARD），而新型生物治疗方法则利用中和抗体和炎症相关受体阻滞剂。与传统策略相比，这种新方案更具针对性，可以提高安全性和有效性。尽管近年来 SS 的治疗取得了长足的进展，但针对疾病的特异性药物仍然稀少。目前，许多 SS 药物正在进行临床试验。由于 Th17 和 B 细胞在 SS 的发病机制中发挥重要作用，靶向 Th17 细胞和 B 细胞相关的信号通路和分子事件的治疗方法受到了越来越多的关注。与 SLE、RA 和 MS 等自身免疫性疾病相比，SS 疗法的研究因缺乏系统的临床试验而受到限制。尽管 SS 的发病机制中已发现许多潜在的治疗靶点，一些靶向药物在体外或体内实验条件下已显示出一定的疗效，但这些药物极少能向临床应用转化。此外，尚不清楚为什么免疫抑制剂在 SS 中缺乏像在 SLE、RA 和 MS 中的药理效果。尽管如此，免疫抑制剂可用于并发症的管理，以改善 SS 患者的预后和生活质量。例如，BAFF 受体阻滞剂不仅可以预防炎症病变，还可以保护免受 B 细胞淋巴瘤的侵害；然而，这种治疗策略并不常见。联合疗法已显示出一定疗效，但不当的药物组合可能导致免疫系统的过度抑制，进而意外引发继发感染等并发症。因此，未来的研究应集中于开发靶向性强、副作用低的药物。

生命奥秘电子杂志

二、从神经学的视角审视干燥综合征

干燥综合征（Sjogren's syndrome, SS）是一种极具复杂性和异质性的风湿性疾病。该病的特征是唾液腺和泪腺的自身免疫性淋巴细胞浸润，诱发黏膜组织出现干燥症状。然而，这种疾病通常伴有腺外表现，诸多文献已经报道了包括神经系统在内的多系统受累的广泛临床表现。值得注意的是，SS 可影响外周神经系统和中枢神经系统（central nervrous system, CNS），但其发病率和临床表现各不相同。此外，与未出现神经系统受累的 SS 患者相比，存在神经系统受累的 SS 患者可能会表现出独特的临床表征及预后情况。这篇综述旨在描述和强调 SS 的主要神经系统表现、治疗和预后。

1. 方法

本综述所引用的参考文献均来自于 2023 年 5 月至 2023 年 7 月间在 PubMed 数据库上进行的详尽搜索。搜索时使用的 MeSH 术语包括“干燥综合征”、“干燥病”、“神经系统表现”、“中枢神经系统”和“神经系统受累”（不考虑发表日期，同时只审核英文文章），共获得 1308 篇文章。根据原创性以及与综述主题的关联性，选择了 39 篇文章。虽然“干燥病”（Sjögren's disease）可能最适合描述这种疾病，但是由于其更常见的用途，决定使用“干燥综合症”（Sjögren's syndrome）这一术语。

生命奥秘电子杂志

2. 诊断

SS 是一种慢性自身免疫性疾病，其特征是外分泌腺（主要是泪腺和唾液腺）的炎症性 T 细胞浸润，导致典型的干燥综合征，即眼睛和嘴巴干燥。此外，SS 还可能影响其它器官和系统，尤其是其原发形式，导致广泛的临床特征，可分为外分泌腺和腺外表现。SS 的发病率在 50 至 60 岁的女性中最高，但也可能影响青少年、年轻人和男性。

SS 可表现为与其它疾病无关的原发性疾病（即原发性 SS）或与其它系统性自身免疫性风湿性疾病相关的继发性 SS，特别是类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）和系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）。除了干燥症状外，此疾病还伴有各式各样的表现。SS 诊断的关键特征之一是存在局灶性淋巴细胞性唾液腺炎，其下唇腺病理示淋巴细胞灶≥1（mm^2 组织内至少有 50 个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为一灶）。有趣的是，小部分患者可能表现出腺外表现和抗 Ro/SSA 抗体阳性，而没有出现口干症或干眼症。

SS 的潜在人群主要包括那些持续出现眼睛和/或口腔干燥、腮腺肿大或某些血清学检查结果异常等的患者。这些测试包括是否存在抗 Ro/SSA 抗体（含或不含抗 La/SSB 抗体）、类风湿因子、抗核抗体和高球蛋白血症。Shiboski 等人提出的 2016 年 ACR-EULA 分类标准旨在将同质患者纳入临床研究。这些标准不应被用于临床实践中的诊断目的。在疑似 SS 患者中，在排除 SS 的类似疾病后，诊断依赖于对眼部和口腔干燥、唾液腺实质变化的客观发现进行确认，以及对干燥综合征自身免疫性质进行确认（图 1）。

磁共振成像（Magnetic resonance imaging, MRI）或超声（ultrasound, US）可用于检测 SS 特有的显著腺实质异常，这有助于进行病症的诊断。抗核抗体（antinuclear antibodies, ANA）检测是检测疑似 SS 患者自身抗体的筛查测试，细斑点模式与抗 SS-a/Ro 和抗 SS-B/La 抗体有关。在某些情况下，患者可能存在抗端粒抗体（在没有系统性硬化症的情况下）或类风湿因子阳性。尽管未纳入分类标准，但在适当的临床背景下，这些实验室发现可被视为 SS 的替代标志物。在解释弱阳性抗体测试时，尤其是在抗-La/SSB 是唯一阳性结果的情况下，谨慎行事颇为重要。在这种情况下，进行唇唾液腺活检是合适的，以确认 SS 的诊断。同样值得注意的是，存在 SS 系统性表现的一部分个体可能没有表现出干燥症状，但仍然可以根据唇唾液腺活检阳性和抗 Ro/SSA 抗体的存在进行诊断。

全面体检可以为 SS 的诊断提供重要的临床线索。这些症状包括唾液腺肿大、唾液功能减退的迹象（如蛀牙）和没有丝状乳头的舌小叶过多。在 SS 中，泪腺肿大现象较为罕见，故一旦出现此类症状，应考虑其它潜在的诊断，，如 IgG4 相关疾病、结节病或淋巴瘤。SS 的其它提示性腺外体征包括可触及的小腿紫癜和周围神经病变，尤其是那些表现为冷球蛋白血症的患者。

生命奥秘电子杂志

总之，考虑到与疾病相关的各种诊断测试和临床特征，我们为临床疑似表现出 SS 的患者提出了一种基于步骤的方法。这种方法融合了确认干燥综合评分、患者病史、血清学检查、成像技术（MRI 或 US）和体检结果来准确诊断 SS。

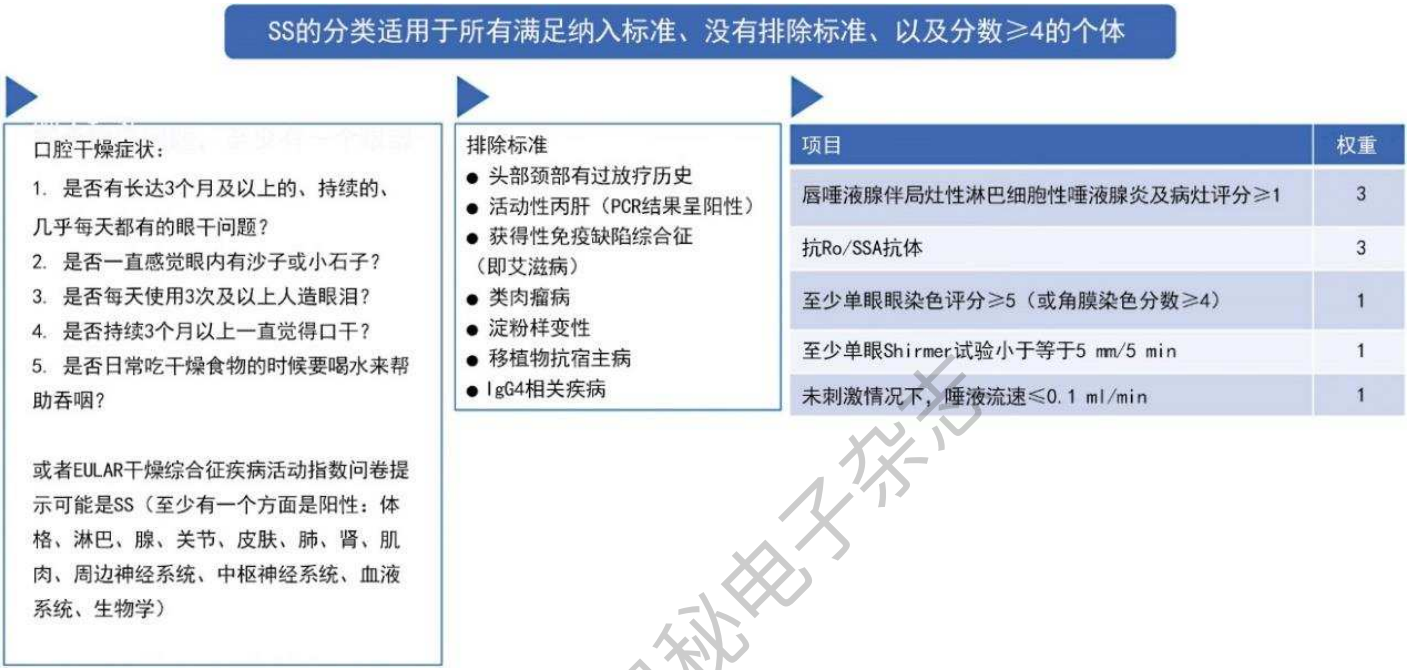


图 1. 逐步诊断干燥综合征。

生命奥秘电子杂志

3. 外周神经系统表现

SS 常伴有外周神经病变。然而，在 SS 相关神经病变的各类患者中，已经观察到超过 90%的患者在被诊断为该疾病之前发生了神经病变。此外，超过三分之一的患者在出现干燥症状之前出现神经病变，这是公认的疾病标志。这对诊断提出了挑战，但识别与 SS 相关的常见神经病变模式对于确定更好的诊断评估至关重要。

SS 中公认的外周神经系统表现模式是感觉神经节病变、疼痛性小纤维神经病、三叉神经病变、多发性单神经病、多发脑神经病、多神经根神经病和自主神经病变。这些表现的患病率因病例系列的不同而有所差异，反映出 SS 和神经病变的诊断标准存在差异。

然而，据估计，5%的 SS 患者患有神经节病变，5-10%的则患有小纤维神经病。出现感觉和感觉运动症状的患者都是潜在的 SS 鉴别诊断患者，特别是在仅涉及感觉受损的病例中，如感觉神经节病变和小纤维神经病。

神经节病变通常与 SS 相关，其特征是感觉共济失调、关节位置减少或缺失、正常强度的反射减少或缺失以及对背根神经节的选择性损伤（图 2，C-D）。神经

在已描述的最大系列 SS 相关神经病变中，约 20%的患者出现小纤维神经病变。表现为亚急性或慢性发作的疼痛性小纤维神经病变，伴有异常性疼痛和痛觉过敏现象。神经传导研究一般无益，因为它们通常是正常的。在这种情况下，一个潜在的诊断线索是症状的非长度依赖性分布，早期涉及四肢、躯干或面部的近端。这一发现与皮肤活检结果一致，皮肤活检结果显示大腿（近端）和脚部（远端）的表皮内神经纤维密度同时降低。

与神经节病变类似，自身抗体通常为阴性，在疑似 SS 相关小神经病变的患者中，唇唾液腺活检可产生 81%的总阳性率。自主功能障碍表现为直立性低血压、心律失常、胃肠运动障碍、膀胱功能障碍、促分泌功能障碍和瞳孔异常。在高达 50%的 SS 患者中，该现象屡见不鲜。。自主神经传导研究显示感觉神经动作电位存在降低，甚至缺失的现象。患者通常为血清阴性，自身抗体血清学的敏感性较低。背根神经节的活检显示 T 淋巴细胞浸润和大纤维减少。在唾液腺中，观察到强烈的淋巴细胞浸润（在一系列病例中，超过 90%的感觉神经节病患者的唇唾液腺活检呈阳性）。当自身抗体血清学呈阴性但神经节病的病因尚不清楚时，这一发现可能会有所帮助。

功能障碍的机制尚不清楚，但似乎与 3 型毒蕈碱受体阻断有关。SS 自主神经功能障碍的一个临床线索是与该综合征的其它外周神经系统表现重叠。

远端轴索感觉多发性神经病是 SS 最常见的神经病变形式。该病变的发作及进展均较为缓慢。通常，它会影响下肢——上肢受累并不常见（～20%）——导致对称性感觉异常和感觉障碍，有时可能伴有小纤维神经病。其标志是活检所显示的神经坏死性血管炎症的特征。在系列病例中，多发性单神经病的患病率在 12%至 50%之间。如在多发性神经病中所见，滋养神经干的血管发炎导致神经梗死是 SS 过程的标志。临床上，在急性或亚急性发作期，伴随有显著疼痛相关症状时，可以观察到受影响神经分布区域内出现感觉和运动缺陷。

生命奥秘电子杂志

在脑神经病变中，三叉神经受累是 SS 中最常见的脑神经病变类型，而多发性颅神经受累较为罕见，但已经描述了第 3、第 5、第 6、第 7、第 9、第 10 和第 12 神经的多种组合。描述的其它孤立性脑神经受累包括第 7 和第 8 神经，表现为听力损失和前庭症状。

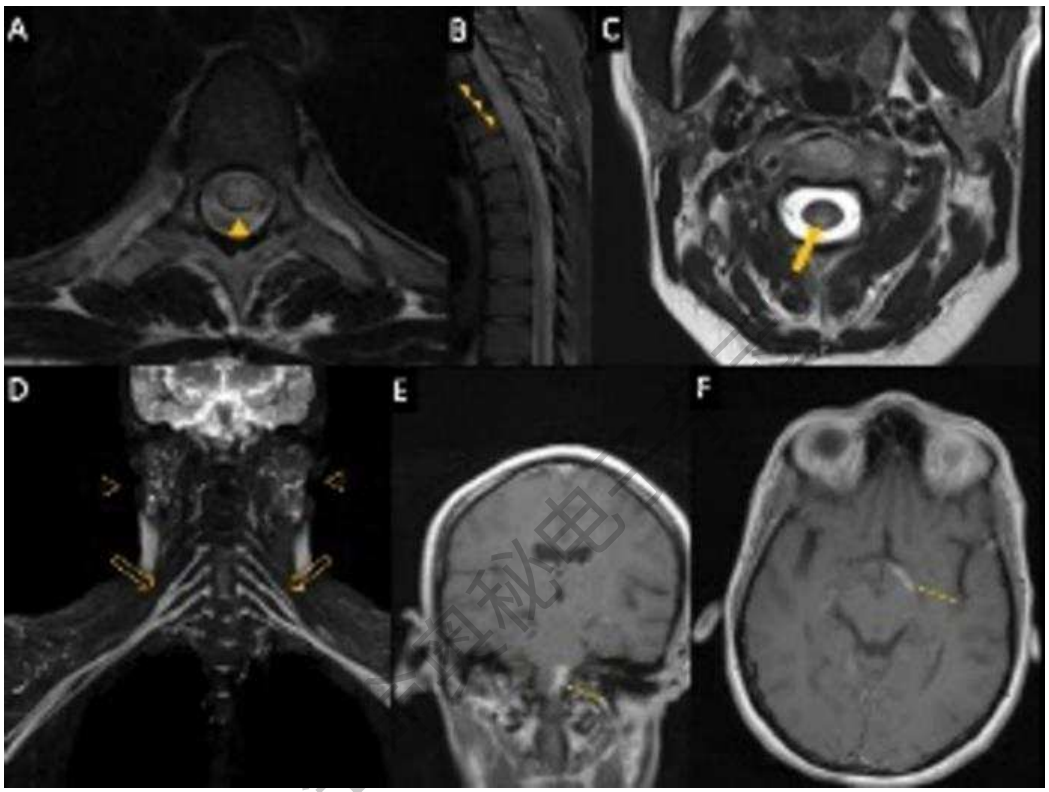


图 2. SS 的神经影像学表现。（A，B）轴位和矢状位 T2WI 显示一名继发于 SS 的 NMOSD（neuromyelitis optica spectrum disorder，视神经脊髓炎谱系障碍）患者的广泛中央脊髓损伤（箭头处）。（C）轴位 T2WI 显示颈脊髓后部局灶性病变（粗箭头处）。（D）冠状动脉三维 STIR SPACE 最大强度投影显示臂丛神经弥漫性增厚（空心箭头处）以及腮腺微囊内弥漫性增大，这是典型的 SS（空心箭头处）表现。（E、F）显示两个不同患者的脑干和左视辐射（细箭头处）区域的增强病变。

4. 中枢神经系统症状

SS 主要与周围神经系统表现有关。然而，近年来也有中枢神经系统受累的报道。几乎所有结构，包括脊髓、视神经、脑干、大脑半球和小脑都可能受到影响（图 2A-F）。最常见的临床症状包括无菌性脑膜炎、癫痫发作、头痛、认知能力下降、横贯性脊髓炎、视神经炎、共济失调、脑病和多发性硬化样病变。

视觉空间和执行功能受损、注意力和记忆缺陷是该疾病的主要认知表现。虽然脑 MRI 在大多数情况下并无显著病变，不过在一些研究中已经描述了 SPECT 的颞叶和额叶低灌注。无菌性脑膜炎在 SS 患者中相对常见，可能无症状。头痛、脑膜受累、癫痫发作和脑神经麻痹是有症状病例中最常见的症状。在脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）中经常观察到蛋白质水平正常或略有升高的淋巴细胞白细胞增多症。大约 10%至 20%的 SS 患者可能在大脑和脊髓中有多发性硬化样病变（图 2，E-F）。这些病例的临床表现包括肢体轻瘫、言语障碍、核间眼肌麻痹、共济失调和其它类似多发性硬化症的症状。在 CSF 中可以看到寡克隆带和增加的 IgG 指数。视神经炎和横贯性脊髓炎也很常见。

横贯性脊髓炎是 SS 患者最常见的髓质疾病。受影响的患者往往表现出脊髓疾病的典型症状，如轻瘫和四肢轻瘫、膀胱功能障碍和感觉变化。脊髓 MRI 表现范围从 T2 高信号病变（特别是在颈部），到纵向广泛病变，类似于水通道蛋白-4 阳性视神经脊髓炎（neuromyelitis Optica，NMO）患者的病变（图 2，A-B）。纵向广泛性脊髓炎患者必须排除其它并发的自身免疫性疾病。

双侧球后视神经炎在 SS 患者中已被广泛报道，可能是该疾病的第一表现。潜在的致病机制似乎涉及血管炎和脱髓鞘炎症过程的结合。在 SS 相关的视神经炎病例中，必须研究 NMO 和 MOGAD（myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease，髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体疾病）的相关性。在一项对 14 名 SS 患者的研究中，Jacques 等人观察到大多数共济失调病例是感觉型的。然而，在 SS 中也可以观察到小脑萎缩和小脑共济失调，类似于神经退行性疾病。

生命奥秘电子杂志

5. 伴随的自身免疫性疾病

SS 已被描述为与多种器官特异性和系统性自身免疫性疾病有关。它是最常见的结缔组织疾病，与其它自身免疫性疾病相关，这些疾病可能在 SS 诊断之前或之后发展。与 SS 相关的自身免疫性疾病有甲状腺功能减退症、Graves 病、乳糜泻、自身免疫性肝炎和原发性胆汁性胆管炎。SS 也经常与其它风湿性疾病有关，约 30%的病例，患有如 RA、SLE、硬皮病和皮肤多发性肌炎。

在 Henrik Sjögren 1933 年对该疾病的原始描述中，19 名患者中有 13 名（68.4%）也患有 RA。据 Rodriguez 等人描述，在 681 名前瞻性随访平均 4.7 年的 SS 患者中，有 30 人患上了第二种自身免疫性风湿性疾病，主要是 RA，其次是硬皮病和 SLE。SS 似乎会影响伴随疾病的特征和表型，要么改善（SLE 的中枢神经系统症状较少），要么加重其病程（RA 的淋巴瘤）。

SS 被认为是自身免疫性脱髓鞘疾病的重要鉴别诊断，如多发性硬化症、NMOSD 和 MOGAD。大多数合并 SS 的 NMOSD 患者 AQP4 阳性。Akaishi 等人确定，在诊断为 NMOSD 时，SS 和 AQP4 NMOSD 的共病率约为 10-20%，并且超过 80%的 SS 和急性中枢神经系统受累患者的血清 AQP4 IgG 呈阳性。在 NMOSD 患者中，16%具有抗 SSA 和/或抗 SSB 抗体。已经证明，AQP4 IgG 阳性的患者具有更高的抗 SSA/SSB 抗体滴度、更急性的 SS 病程和更高的其它相关自身免疫性疾病患病率。

横贯性脊髓炎是中枢神经系统脱髓鞘疾病的一种已知表现，发生在 1%至 5%的 SS 患者中。因此，SS 和横贯性脊髓炎患者应进行 AQP4 IgG 和 MOG 抗体检测。

生命奥秘电子杂志

6. 干燥综合征的治疗

SS 治疗主要侧重于症状缓解和通过免疫抑制解决系统性疾病。尽管基础和临床研究都取得了进展，但由于缺乏持续有效的药物，SS 在治疗选择方面是一种真正的孤儿病。该疾病的复杂性和异质性导致难以找到通用的治疗方法。除了药物干预外，非药物和预防措施也是 SS 管理的重要组成部分。这些干预措施旨在缓解症状，提高患者的整体生活质量。

根据 EULAR 干燥综合征疾病活动指数（EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index，ESSDAI）确定的特定器官表现和疾病的严重程度，SS 的药物治疗选择各不相同。治疗策略包括使用免疫抑制剂，如皮质类固醇、疾病改良性抗风湿药物（disease-modifying antirheumatic drugs，DMARD）和生物制剂，这取决于全身参与和个体患者特征。图 3 显示了主要的临床表现和建议的治疗方法。

总之，SS 是一种自身免疫性系统性疾病，可能通过多种表现进入神经学家的视野，影响外周和中枢神经系统。诊断非常不明确，因此必须有很高的怀疑指数，特别是在有感觉神经节病变、痛苦的小纤维神经病变、三叉神经病变、多发性单神经病变、多种颅骨神经病变、自主神经病变、无菌性脑膜炎、横贯性脊髓炎和双侧视神经炎以及脱髓鞘中枢神经系统病变的情况下。

临床医生应追踪干燥综合征、腮腺肿大的症状，并进行血清学检查，以确认诊断并制定最适当的治疗方法。

生命奥秘电子杂志

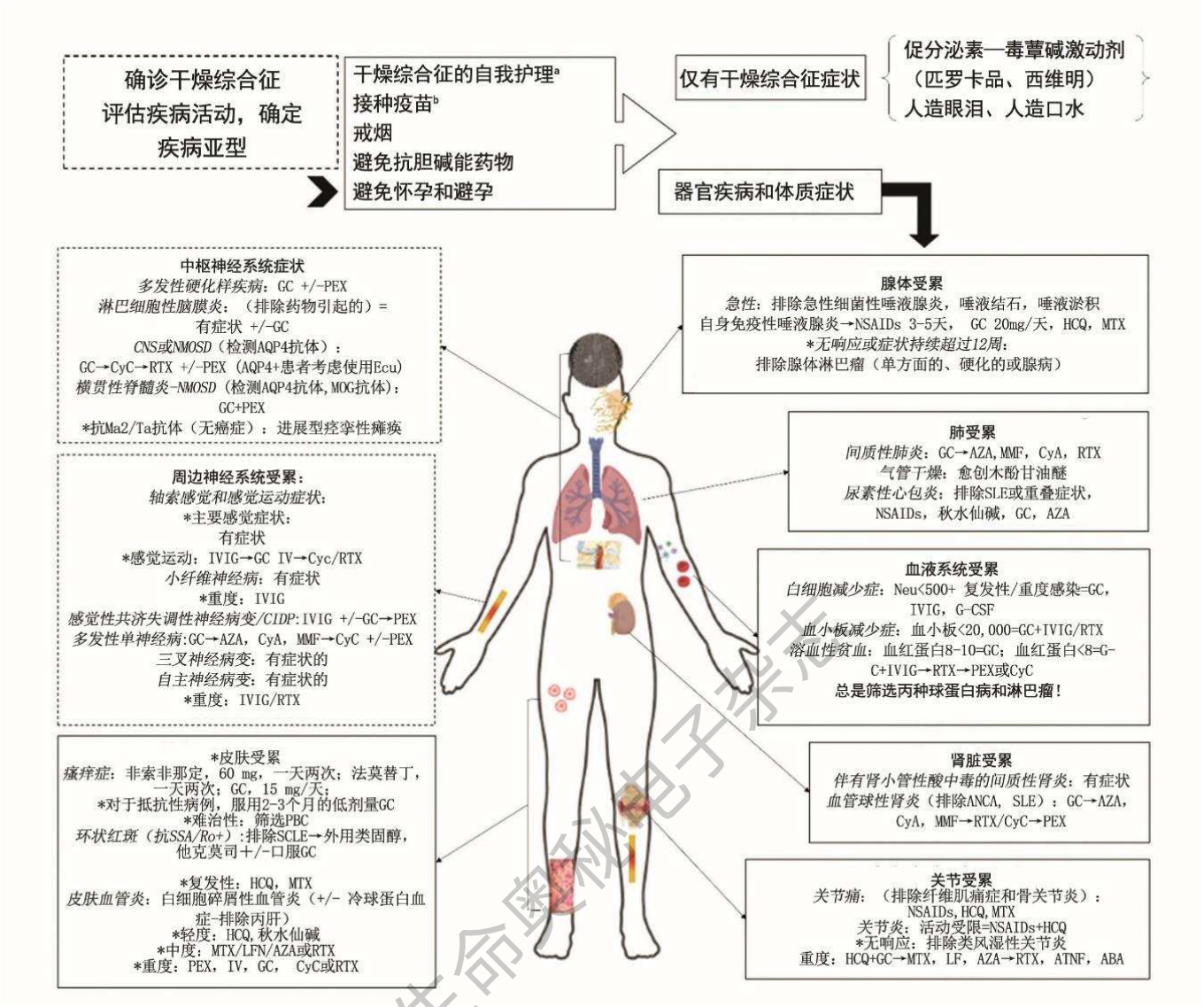


图 3. SS 治疗。（a）口腔卫生、SS 知识以及需要医疗护理的症状；（b）免疫抑制前的适当疫苗接种；（c）如果出现抗磷脂抗体或有血栓病史，则禁止使用激素避孕。缩写：AQP4 Ab，抗水通道蛋白 4 抗体；CyA，环孢素 A；CyC，环磷酰胺[动脉注射 0.5 g/15 天（最多 6 次注射）]；Ecu，eculizumab（前 4 周每周静脉注射 900mg，第 5 周静脉注射 1200mg，之后每两周注射 1200 mg）；GC，糖皮质激素；HCQ,羟氯喹（200mg/天）；IVIg，静脉注射免疫球蛋白（0.4-2 g/kg，5 天）；MOG，髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、视神经脊髓炎谱系障碍；NSAIDs，非甾体抗炎药（不超过 7-10 天）；PEX，血浆交换；RA，类风湿性关节炎；RTX，利妥昔单抗[1 g/15 天（x2）]。

生命奥秘电子杂志

三、原发性干燥综合征的遗传学和表观遗传学：对未来疗法的影响

在原发性干燥综合征（primary Sjögren syndrome, pSS）中，外分泌腺的慢性炎症会导致口腔和眼睛等部位产生组织损伤和干燥症状。另外疲劳、关节痛和肌肉痛也是常见表现，而且一部分患者会出现涉及呼吸、神经和血管系统的腺外表现。pSS 主要累及女性，预估女性与男性患病比例为 14：1。然而，pSS 的病因仍不完全清楚，并且缺乏有效的治疗方法。大规模遗传和表观遗传学研究揭示了 pSS 与先天性和适应性免疫途径中的基因的关联性。基因变异介导了场景依赖性效应，而且性别和环境因素都会影响疾病结局。因此，遗传和表观遗传研究可以深入了解失调的分子机制，从而揭示新的治疗可能性。本综述在细胞功能、携带者性别和环境影响三个不同场景下讨论了与 pSS 密切相关的遗传和表观遗传特征。总而言之，本文的观察结果为 pSS 的早期检测、治疗开发和个性化医疗之路提供了些许新契机。

- 过去几年的研究进展为 pSS 的遗传学和表观遗传学基础、环境因素和携带者性别等因素如何与风险相关位点相互作用提供了新的见解。
- 尚未发现可影响 pSS 疾病进展和活动的免疫调节疗法，此方面仍未满足临床需求。
- 遗传学和表观遗传研究的数据表明，Toll 样受体和干扰素信号传导、淋巴细胞调节、抗原呈递和靶组织维持是靶向治疗最重要的过程。
- 在相关的病理学进程中，Toll 样受体和干扰素信号传导以及淋巴细胞调节是正在开发或临床试验中多种治疗方法的靶点。
- 新型 pSS 治疗方法包括改变表观遗传特征、干扰抗原呈递途径和抗原特异性免疫。

生命奥秘电子杂志

1. 关于 pSS

pSS 是一种常见的自身免疫性疾病，主要累及女性。该疾病的特征是唾液腺和泪腺的炎症和组织损伤，导致口腔和眼睛出现干燥症状（sicca symptom）。大多数患者会出现疲劳和关节痛，更多的是病情表现各异，30-40%的患者会患有滑膜炎、皮肤血管炎、多发性神经病、间质性肺病和肾小管间质性肾炎等腺外疾病（图 1）。目前国际公认的 pSS 诊断分类标准需客观检测到泪液或唾液分泌减少、通过检测抗 SSA/Ro 自身抗体、或通过组织学发现证实唇唾液腺局灶性淋巴细胞性唾液腺炎的免疫学异常。患者报告的症状发作通常比明确诊断提前数年，这可能与 pSS 的隐匿性发作以及干燥症状在普通人群中十分常见有关。因此，促进早期诊断、确定可挽救器官功能的疾病疗法是当前 pSS 研究的核心目标。

pSS 合并症是风湿性疾病发生和死亡的重要因素，包括具有自身抗体的患者心血管发病风险增加以及淋巴瘤发病率大幅增加，终生风险约为 5%。此外，在孕妇中，抗 SSA/Ro 和抗 SSB/La 自身抗体可通过胎盘转移，使发育中的婴儿患新生儿狼疮，并出现先天性房室传导阻滞。当前对 pSS 的治疗建议侧重于干燥症状的管理，例如使用毒蕈碱激动剂刺激残余腺体功能，以及也建议使用各种常规合成的 DMARD（如羟氯喹，Hydroxychloroquine）和生物制剂（如利妥昔单抗，Rituximab）来治疗特定器官的症状。目前尚未成功鉴定出对疾病进展有影响的药物，这既与疾病的异质性有关，也与充分评估 pSS 疾病活动性所面临的挑战有关。

普遍认为，当具有遗传易感性特征的个体暴露于引发疾病的环境风险因素时，先天和适应性免疫均会被激活，导致 pSS 发生。pSS 免疫病理学中的重要因素包括干扰素系统活性增强和 B 细胞的过度活跃，这两个因素引起高丙种球蛋白血症、B 细胞亚群频率紊乱以及自身抗体的产生。此外，T 细胞和 B 细胞可浸润至受影响的腺体，形成可产生自身抗体的异位生发中心。当务之急是更精准地了解潜在的疾病遗传学、表观遗传学和环境危险因素，以便更及时地诊断和治疗、挽救器官功能并改善预后。

在本篇综述中，Gudny 等人概述了对 pSS 遗传和表观遗传因素理解的进展，重点关注具有全基因组意义的经充分证实的观察结果，并讨论了性别和环境等因素如何与遗传学相互作用并影响表观遗传调控和疾病易感性，最后概述了上述表型如何指向特定的失调分子机制，进而指导开发急需的新型治疗方法。

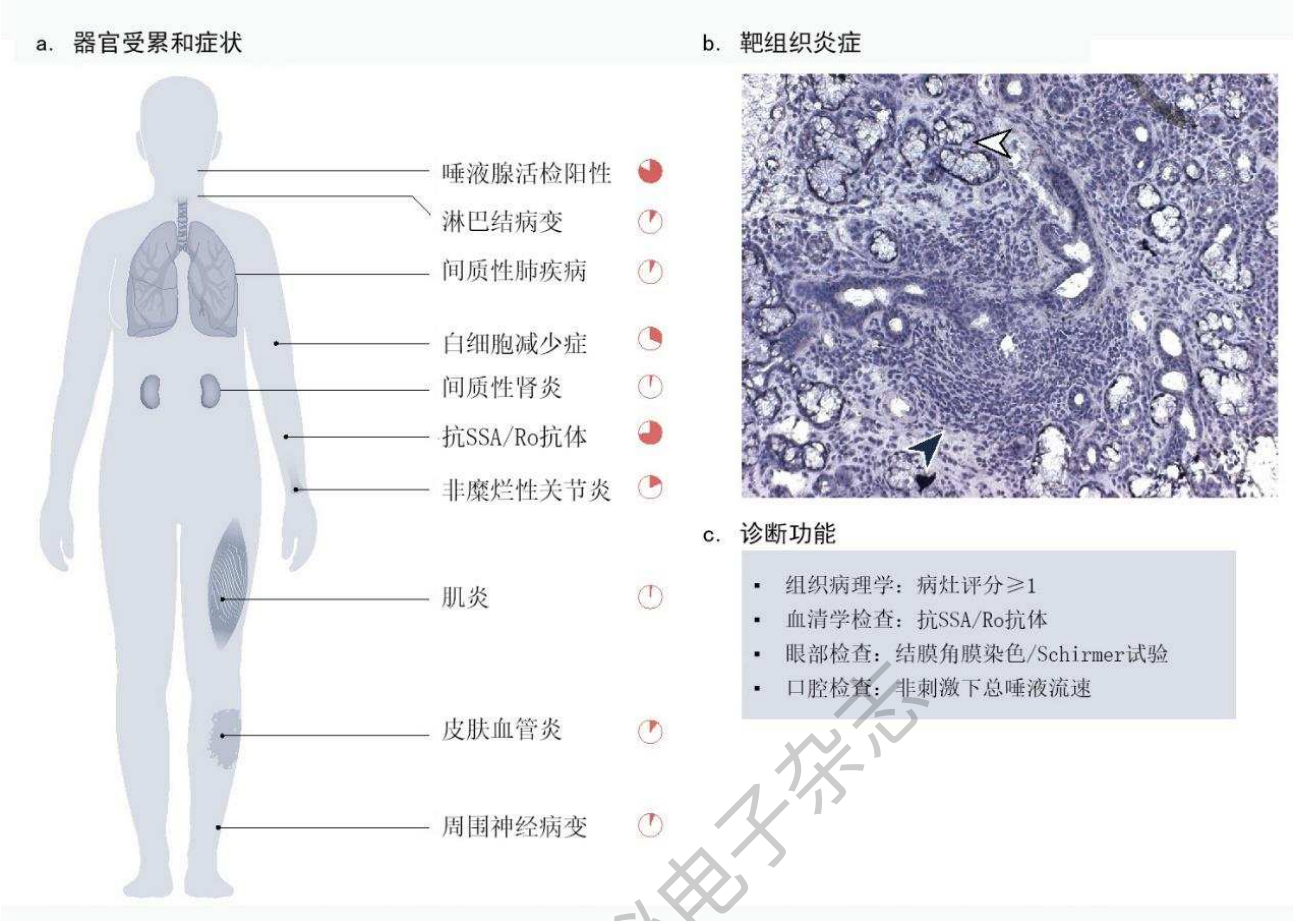
生命奥秘电子杂志

2. pSS 的遗传学研究

遗传学是指对 DNA 序列及其变异的研究，例如单核苷酸多态性（Single nucleotide polymorphism, SNP）或突变。大多数与复杂疾病相关的遗传因素是 DNA 非编码片段中常见的单核苷酸变异（通常被定义为>1%的携带者），这对理解遗传特征如何转化为致病机制提出了挑战。此外，同卵双胞胎中自身免疫诊断的一致性通常低于 30%，这也证明了非遗传因素在该疾病中同样起着重要作用。另外，这些外在和内在因素可以与遗传特征相互作用，而表观基因组的调节展示了相互作用可以转化为表型结果的一种方式。病例对照关联研究和较少开展的家族连锁研究是更深入了解复杂疾病的潜在遗传学的重要方法。关联研究通常在候选基因研究中关注特定的遗传区域，或在大规模或全基因组关联研究（Genome-wide association studies, GWAS）中使用无偏倚方法。

多项证据证实了遗传易感性在 pSS 发展中的作用。例如，与普通人群相比，pSS 患者的兄弟姐妹发病率更高，其它自身免疫性疾病的家族发病率也更高。并且一些现有报告表明双胞胎中 pSS 的共患病率有所增加，不过仍缺乏对双胞胎一致率的评估。目前正进一步加深关于 pSS 遗传学的认知，但与其它如系统性红斑狼疮（Systemic lupus erythematosus, SLE）、类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis, RA）和多发性硬化症等自身免疫性疾病相比，pSS 遗传学研究的论文数量仍然较少（图 2）。在 pSS 的研究中发现它与 HLA 基因座以及超过 20 个非 HLA 基因座达到了全基因组的显著相关性（$P < 5 \times 10^{-8}$）。正如其它文献所述，未达到全基因组显著性的关联也值得探索，只不过应谨慎解读数据。在本篇综述中，Gudny 等人重点关注达到全基因组显著性的遗传区域(表1)。

生命奥秘电子杂志



生命奥秘电子杂志

图 1. 干燥综合征的临床特征。原发性干燥综合征的临床表现具有异质性，患者可出现各种症状及不同器官受累。a, 唾液腺的淋巴细胞浸润和组织损伤以及存在抗 SSA/Ro 自身抗体是该疾病的标志，同时白细胞减少和非糜烂性关节炎等其他症状也相对常见。图中所示为 pSS 患者中最常见的器官表现。b, 作为干燥综合征诊断程序的一部分，对苏木精染色的小唾液腺活检切片中的淋巴细胞浸润进行了分析。浸润物（实心黑色箭头）围绕扩张的分泌管并渗透到腺组织中。一些剩余的腺泡由白色箭头指示。c, pSS 所需的诊断特征包括：在 4 mm^2 唇唾液腺组织学活检中至少发现一个淋巴细胞唾液腺炎病灶（病灶评分>1）、存在抗 SSA/Ro 自身抗体以及客观测量的泪液（结膜角膜染色评分/Schirmer 测试）或唾液（非刺激下总唾液流速）产生减少。

2.1 pSS 相关位点的发现

在 pSS 的 4 个 GWAS 中、使用免疫芯片（一种定制的 SNP 阵列）和其它大规模阵列的大型研究、另一项靶向测序研究以及五项候选基因研究，已经在欧洲人群和/或亚洲人群中均识别到了多个具有全基因组显著性的位点（图 2）。十多年前的 2012 年，Bolstad 等人在 HLA 类分子 III 位点的候选基因研究中首次报告了与全基因组显著性相关的关联。该研究发现 *TNF* 启动子区域的一个 SNP 与 pSS 之间存在相关性。

然而，由于整个 HLA 区域的高连锁不平衡性，这一观察是否能代表一个独立信号尚不清楚。2013 年，Lessard 等人使用几种不同的大规模阵列研究了欧洲祖先的 pSS 患者，报告了 6 个非 HLA 位点的全基因组显著相关性（*IRF5–TNPO3*、*STAT4*、*IL12A*、*FAM167A–BLK*、*CXCR5* 和 *TNIP1*），并确认了先前报道的 HLA 关联性。

Li 等人在一篇同期的《自然遗传学》杂志（*Nature Genetics*）上发表了对汉族人群进行的 GWAS 结果。该研究确立了 pSS 与 *GTF2IRD1–GTF2I* 和 *TNFAIP3* 之间的关联（pSS 与 *TNFAIP3* 的关联已经在先前的候选基因研究中揭示），并确认了 *STAT4* 和 HLA 区域与汉族患者 pSS 之间的关联。Song 等人在 2016 年对汉族女性患者进行的 GWAS 中进一步证实了 pSS 与 *GTF2IRD1–GTF2I* 的关联，并由 Zhao 等人进一步表征，发现了与关联 SNP rs117026326 相距 62 kb 的 *NCF1* 的一个错义突变体。

2017 年，作为 Sjögren 国际合作临床联盟（Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance, SICCA）计划的一部分，Taylor 等人对欧洲和亚洲血统的 pSS 患者进行了分析，揭示了包括 HLA 位点在内的与遗传关联的显著血统特异性差异，同时确认了 *IRF5* 和 *STAT4* 之间的关联。在来自法国和英国的患者队列中，Carapito 等人于 2017 年进行的另一项研究报告了 pSS 与非常规 MHC 编码的 I 类等位基因（MHC-encoded class I gene, MICA）之间的关联。不过后来证实该关联与 pSS 介导的 MHC II 类信号无关。在另一种涉及 I 型干扰素诱导转录本（补充框 1）顺式表达数量性状位点（Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance, eQTL）分析的替代方法中，Li 等人发现 pSS 和 *OAS1* 中的 SNP 之间存在多重关联，这导致了基因剪接，并在随后的候选基因研究中，通过对欧洲血统患者队列的荟萃分析将 *OAS1* 确定为了易感基因座。

生命奥秘电子杂志

Qu 等人采用候选基因方法，在中国汉族人群中发现了 *IKZF1* 与全基因组的显著关联。Thorlacius 等人使用靶向测序证实并完善了 HLA 基因座的信号，揭示了 pSS 和抗 SSA/Ro 和/或抗 SSB/La 自身抗体患者中的三个独立信号。这项研究还观察到了迄今为止与抗 SSA/Ro 自身抗体和/或抗 SSB/La 自身抗体阳性 pSS 的遗传关联最高的优势比（OR＝6.1，图 3）。最近，Khatri 等人在欧洲血统患者中进行的 GWAS 研究鉴定出了七个新位点（*NAB1*、*PTTG1–MIR146A*、*XKR6*、*MAPT–CRHR1*、*RPTOR–CHMP6–BAIAP2*、*TYK2* 和 *SYNGR1*），并对额外的免疫芯片数据进行了荟萃分析，揭示了另外三个位点（*CD247*、*PRDM1-ATG5* 和 *TNFAIP3*）在全基因组范围内与 pSS 显著相关。在这项研究中，首次计算了 pSS 的多基因风险评分，并取得了与之前针对 SLE 和 RA 的预测值相似的结果。

2.2 pSS 与亚表型和合并症的关联

pSS 是一种具有多种亚表型的异质性疾病，且通常伴有合并症，这些特征可能均依赖于离散的遗传变异。几种具有全基因组意义的遗传关联存在于抗 SSA/Ro 和/或抗 SSB/La 自身抗体呈阳性的患者，与其他 pSS 患者相比，这部分患者更易患有腺外表现的系统性疾病。虽然尚未在全基因组水平上证明这一点，但与抗 SSA/Ro 和/或抗 SSB/La 自身抗体相关的基因变异有可能与 pSS 的离散性系统参与或合并症有关。基因变异与其它 pSS 相关特征（如特定症状或合并症）的关联研究很少，不过 2021 年对挪威和瑞典队列中的 pSS 患者进行的一项荟萃分析发现，RTP4-MASP1 基因座的变异与 pSS 患者的疲劳之间存在全基因组范围的显著关联。目前尚未发现在 pSS 合并症淋巴瘤中存在全基因组意义的关联基因位点，有几项研究初步阐明了 TNFAIP3 基因以及其它基因变异在淋巴瘤合并症中的作用，但报告的相关性尚未达到全基因组意义。

生命奥秘电子杂志

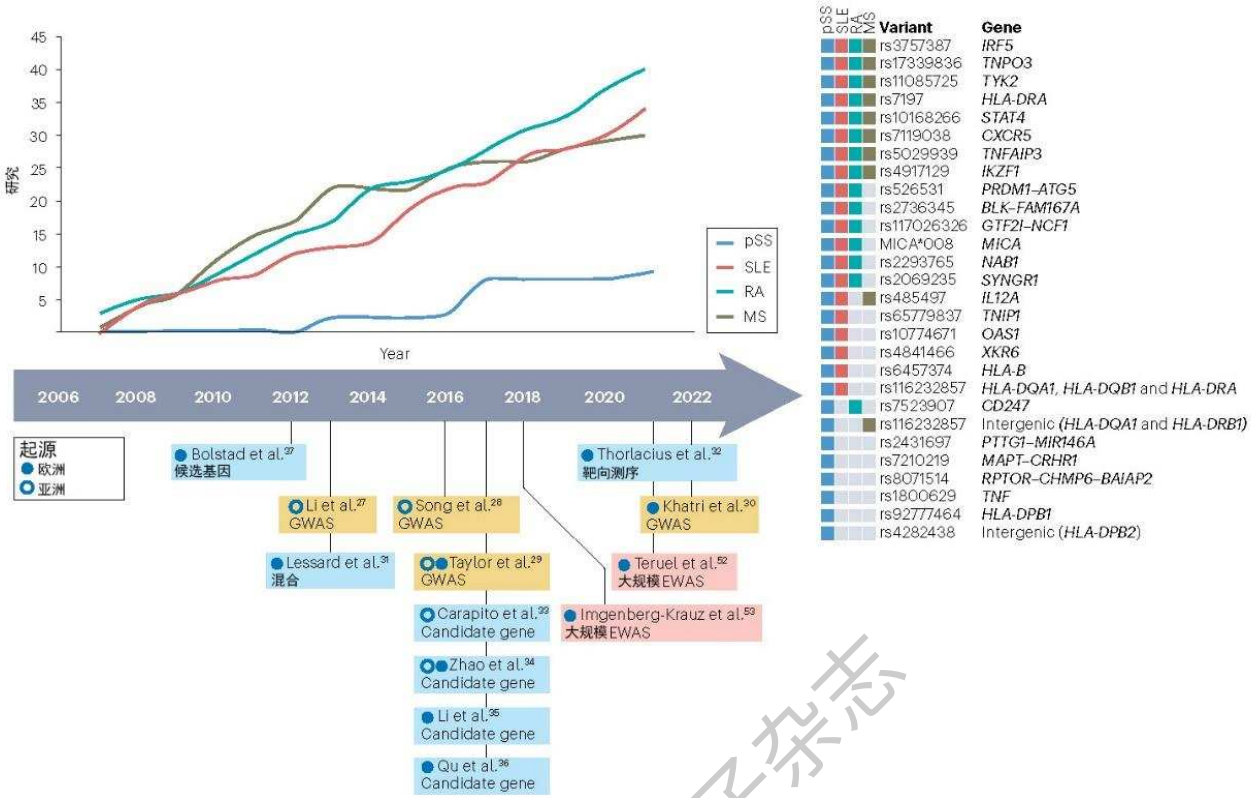


图 2. 研究确定具有全基因组意义的遗传风险位点。越来越多关于 pSS 和一些自身免疫性疾病的研究被列入 GWAS 目录。然而，与其它自身免疫性疾病相比，在 pSS 中发现的具有全基因组意义的遗传变异研究数量仍然较少。时间轴中列出了 pSS 中具有全基因组意义的新基因位点的重要文献，以及包括了 ≥ 100 名 pSS 患者的大规模 EWAS。pSS 的一些确定遗传风险位点与其它自身免疫性疾病相关，许多与 pSS 相关的非 HLA 变异也与系统性红斑狼疮（Systemic lupus erythematosus, SLE）有关联，但与类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis, RA）或多发性硬化症（Multiple sclerosis, MS）重叠的变异较少。某些变异似乎会显著增加患 pSS 的风险。

生命奥秘电子杂志

表 1. 与原发性干燥综合征相关的基因位点

变异	位点（Chr:bp）	基因	功能	优势比	P 值
rs7523907	1:167427247	CD247	T 细胞受体信号	0.85	9.33 × 10-9
rs10168266	2:191071078	STAT4	细胞内信号	1.44	2 × 10-17
rs2293765	2:191520845	NAB1	转录抑制	1. 24	5.53 × 10-14
rs485497	3:160001345	IL12A	IL-12 的 35-kDa 亚基	1.3	1 × 10-10
rs6579837	5:151055333	TNIP1	抑制 NF-κB 的激活	1. 43	3 × 10-8
rs2431697	5:159879978	PTTG1	蛋白质促进复合体底物	0.83	3.33 × 10-9
		MIR146A	基因表达的转录后调控		
rs6457374	6:31272261	HLA-B	提呈来自内质网腔的多肽	3.27	3.52 × 10-27
rs2523607	6:31322790	HLA-B	提呈来自内质网腔的多肽	5.27	5. 30 × 10-58
MICA*008	6:31371356	MICA	天然杀伤细胞激活蛋白 NKG2D 的应激诱导配体	2.24	2.61 × 10-35
rs1800629	6:31543031	TNF	多功能促炎细胞因子	2	2. 48 × 10-10
rs7197	6:32412580	HLA-DRA	提呈来自细胞外蛋白的多肽	1.56	2.6 × 10-25
rs116232857	6:32597064	基因间（HLA-DQA1 和 HLA-DRB1）	提呈来自细胞外蛋白的多肽	2. 42	1.14 × 10-67
			提呈来自细胞外蛋白质的肽		
rs115575857	6:32659645	HLA-DQA1	提呈来自细胞外蛋白质的肽	3.65	3.7 × 10-90
		HLA-DQB1			
		HLA-DRA			
rs9277464	6:33053352	HLA-DPB1	提呈来自细胞外蛋白质的肽	1.65	3 × 10-7
rs4282438	6:33072172	基因间（HLA-DPB2）	提呈源自细胞外蛋白的肽	1.58	8.77 × 10-25
rs5029939	6:137874586	TNFAIP3	抑制 NF-κB 活化	1.67	8 × 10-9
rs526531	6:138243700	PRDM1	抑制 IFNβ 表达	1.13	4. 86 × 10-8
		ATG5	参与自噬囊泡的形成		

生命奥秘电子杂志

rs4917129	7:50323074	IKZF1	调节淋巴细胞分化的转录因子	0.7	4. 24 × 10-8
rs117026326	7:74711703	GTF2I	在转录和信号转导中发挥作用的磷蛋白	2.2	1 × 10-53
		NCF1	中性粒细胞酶 NADPH 氧化酶的亚基		
rs3757387	7:128936032	IRF5	具有多种作用的转录因子	1. 44	3 × 10-19
rs17339836	7:129041008	TNPO3	核输入受体	1.58	2 × 10-16
rs4841466	8:10829159	XKR6	未知	1.17	3.77 × 10-8
s2736345	8:11494976	BLK	参与 B 细胞发育的酪氨酸激酶	1.3	5 × 10-10
		FAM167A	未知		
rs7119038	11:118867572	CXCR5	趋化因子 CXCL13 的受体	1. 35	1 × 10-8
rs10774671	12:113356943	OAS1	干扰素诱导的抗病毒酶	0.75	2.59 × 10-9
rs8071514	17:10462513	RPTOR	控制参与细胞生长和存活的 mTORC1 活性	0.84	1.64 × 10-8
		CHMP6	可能参与体内的生物合成		
		BAIAP2	连接膜结合小 G 蛋白和胞质效应蛋白的适配蛋白		
rs7210219	17:78964083	MAPT	促进微管组装和稳定性	0.78	2.4 × 10-10
		CRHR1	与促肾上腺皮质激素释放激素结合的受体		
rs11085725	19:39747780	TYK2	参与干扰素和细胞因子信号	0.78	7.17 × 10-13
rs2069235	22:39747530	SYNGR1	未知	1.21	5.06 × 10-10

mTORC1：雷帕霉素复合物 1 的机制靶点；*P* 值来自结合了多个研究或队列的荟萃分析。

生命奥秘电子杂志

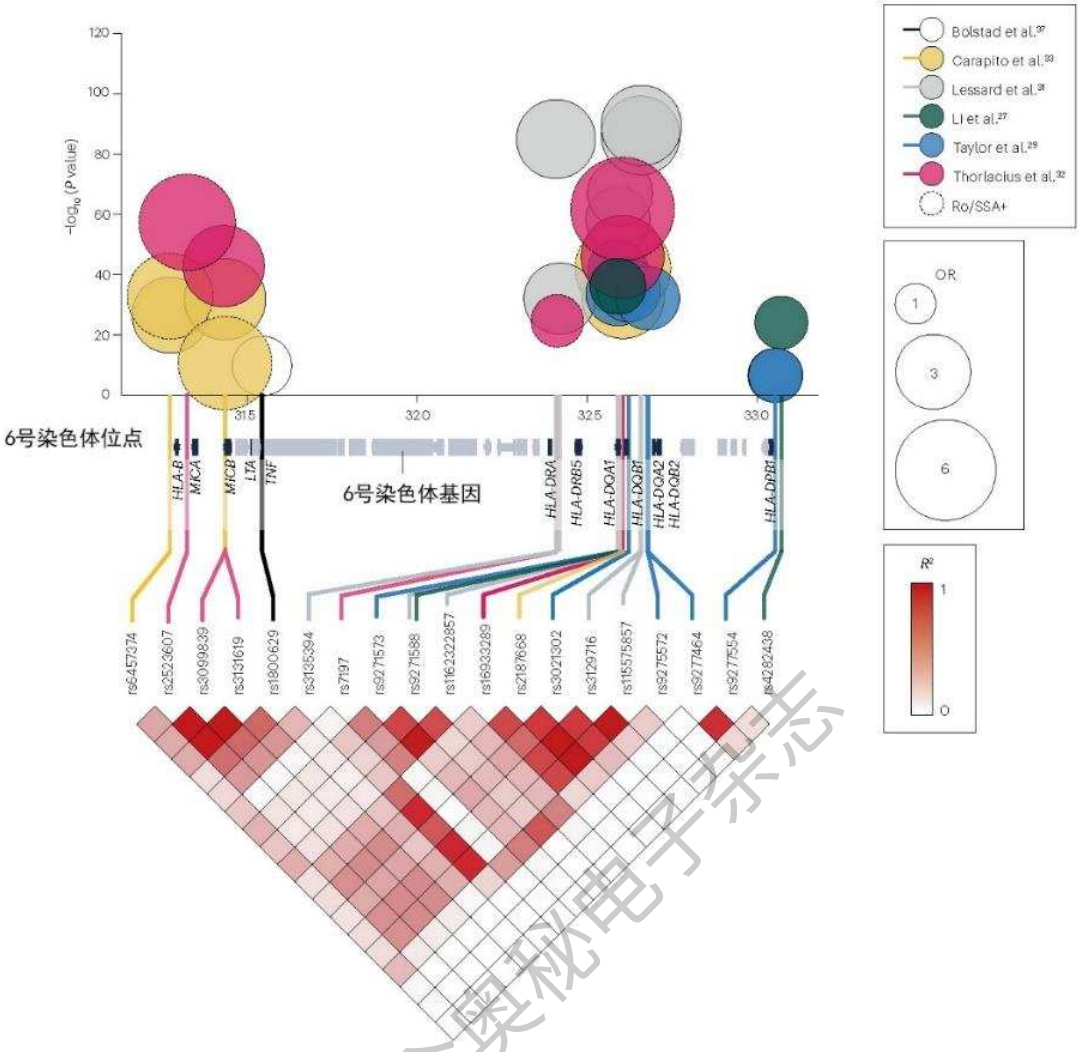


图 3. HLA 位点内的变异与 pSS 之间的关联。与 pSS 相关的大量变异位于 6 号染色体上的 HLA 基因座内。该图通过已有研究着色，描绘了染色体位置（x 轴）、优势比（OR；气泡大小）和显著性水平（y 轴）与疾病有关遗传变异的相关性。虚线表示仅包括抗 SSA/Ro 和/或抗 SSB/La 自身抗体呈阳性的 pSS 患者的队列所生成的数据。底部三角形显示了北欧和西欧血统的犹他州居民（千人基因组计划群体，代码为 CEU）所描绘的变异之间的连锁不平衡性（以平方相关 R2 表示，数据来源于 LDlink）。使用来自 UCSC 人类基因组浏览器的数据对相关变异附近的基因进行了注释（GRCh37/hg19）。

生命奥秘电子杂志

3. pSS 的表观遗传学

表观遗传学是指在不影响实际 DNA 序列的情况下调控基因表达的过程。这些过程包括组蛋白修饰、非编码 RNA 活性和 DNA 甲基化，最后一个在 pSS 表观遗传学机制研究中被研究得最为深入。在基因启动子区域的胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸（cytosine guanine dinucleotide, CpG）位点添加甲基（CH3）基团（超甲基化）通常导致基因表达的抑制。相反，DNA 的低甲基化与基因表达水平的提高有关。在 pSS 研究中被鉴定为低甲基化或高甲基化的许多基因在 mRNA 水平上差异表达（表 2）。

研究人员最初发现，I 型干扰素调节基因在pSS 患者的血液和唾液腺中高水平表达，后来发现这些基因的 DNA 甲基化程度较低。甲基化水平受到包括药物在内的环境因素的影响，不同的细胞和组织具有不同的甲基化模式（称为甲基体），这与特定信号通路和转录因子的细胞特异性激活有关。pSS 的初步研究评估了候选基因中的整体 DNA 甲基化水平和特定 CpG 位点，此处不再赘述。自 2014 年以来，几项表观基因组全关联研究（epigenome-wide association studies, EWAS）对 DNA 甲基化在其中的作用进行了研究，以确定 pSS 患者和健康个体之间甲基化水平不同的遗传区域。

研究人员已经进行了两次大规模 EWAS，每次包括≥100 名患者，表 2 中列出了最相关的基因座。在其中一项 EWAS 中，Teruel 等人评估了 189 名 pSS 患者和 220 名健康人全血中不同甲基化的位置和区域。最密切相关的差异甲基化位置和区域位于 I 型干扰素调节基因内，但差异甲基化的位置也富集在与胶原代谢和细胞外基质组织相关的途径中。值得注意的是，检测到的表观遗传学特征仅在携带抗 SSA/Ro 抗体的阳性患者中观察到，而在自身抗体阴性患者中不存在。同样，Imgenberg-Kreuz 等人的另一项 EWAS 在 100 名患者和 400 名健康人的全血分析中发现，干扰素调节基因的调节增强子和启动子区域存在广泛的低甲基化，这一特征在自身抗体阳性患者中更为明显。$CD19^+$ B 细胞和小唾液腺活检样本的亚组分析也揭示了干扰素调节基因的低甲基化，这与 B 细胞中基因表达水平的提升有关。在全血样本中，这两项大规模研究最引人注目的发现是 I 型干扰素调节基因 IFI44L 的低甲基化。一些较小的 EWAS 还评估了 pSS 患者的小唾液腺活检样本、$CD4^+$ T 细胞、$CD19^+$ B 细胞，和/或培养的小唾液腺体上皮细胞中的表观基因组 DNA 甲基化。

生命奥秘电子杂志

总之，研究结果表明，差异性 DNA 甲基化在 B 细胞中比在 T 细胞中更明显，大多数研究都检测到干扰素调节基因的显著低甲基化。2021 年一项针对小唾液腺活检样本的研究，包括 64 名 pSS 患者和 67 名有干燥症状但没有 pSS 的个体，发现近一半检测到的差异甲基化区域位于 HLA 基因座，相应的甲基化定量性状基因座（methylation quantitative trait loci, meQTL）位于 HLA-DQA1、HLA-DQB1 和 HLA-DQA2 位点。相反，在 EWAS 中，与 pSS 基因相关的非 HLA 基因座相对较少被鉴定为差异甲基化。

表 2. pSS 中被鉴定为差异甲基化的主要位点

CpG 位点	位置（Chr:bp)	基因	P value	甲基化状态：高甲基化（+）或低甲基化（–）	组织	由干扰素引起？a
cg07515989	1:43250763	NA	1.39×10^{-8}	+	唾液腺	NA
cg03607951	1:79085586	IFI44L	9.9×10^{-67}	–	血液和 B 细胞	是
cg04268125	1:154579384	ADAR	1.83×10^{-11}	–	血液	是
cg10549986	2:7018153	RSAD2	1.4×10^{-17}	–	B 细胞	是
cg09858955	2:58135951	VRK2	2.14×10^{-14}	–	血液	是
cg22930808	3:122281881	PARP9–DTX3L	2.4×10^{-55}	–	血液和 B 细胞	是
cg06981309	3:146260954	PLSCR1	4.1×10^{-51}	–	血液和 B 细胞	是
cg24678928	4:169240829	DDX60	2.84×10^{-16}	–	血液	是
cg17608381	6:29911550	HLA-A	3.4×10^{-15}	–	血液	是
cg24399349	7:55517045	NA	2.38×10^{-8}	+	唾液腺	NA
cg02680398	8:4629524	CSMD1	1.22×10^{-8}	–	唾液腺	否
cg01232121	8:58177661	LOC286177	1.59×10^{-8}	–	唾液腺	否
cg14864167	8:66751182	PDE7A	2.55×10^{-10}	–	血液	是
cg06188083	10:91093005	IFIT3	8.85×10^{-18}	–	血液	是
cg05552874	10:91153143	IFIT1	2.7×10^{-56}	–	血液和 B 细胞	是
cg06999856	10:135260170	NA	2.79×10^{-8}	+	唾液腺	NA

生命奥秘电子杂志

cg23570810	11:315102	IFITM1	6.1×10^{-38}	−	血液和 B 细胞	是
cg23198815	11:87184120	NA	3.73×10^{-8}	−	唾液腺	NA
cg14943355	12:3980704	PARP11	2.85×10^{-16}	−	血液	是
cg04740359	12:5603542	NTF3	1.39×10^{-9}	−	唾液腺	是
cg20870559	12:113416518	OAS2	1.02×10^{-9}	−	唾液腺	是
cg12439472	13:43565399	EPSTI1	2.32×10^{-17}	−	血液	是
cg18329187	14:103989711	CKB	2.8×10^{-8}	+	唾液腺	是
cg03425812	15:45005363	B2M	6.11×10^{-11}	−	血液	是
cg07839457	16:57023022	NLRC5	7.59×10^{-20}	−	血液	是
cg25330422	17:40467382	STAT3	3.2×10^{-13}	+	B 细胞	是
cg00871371	17:75371476	SEPTIN9	3.15×10^{-8}	+	唾液腺	否
cg16638092	17:78800774	RPTOR	1.72×10^{-8}	+	唾液腺	否
cg05825244	20:2730488	EBF4	2.4×10^{-11}	+	血液	否
cg22862003	21:42797588	MX1	7.9×10^{-63}	−	血液和 B 细胞	是
cg14293575	22:18635460	USP18	9.7×10^{-14}	−	B 细胞	是

NA：不适用。

a：定义为 Interferome 数据库中 2 倍的绝对变化。

生命奥秘电子杂志

4. pSS 相关致病过程

pSS 免疫病理学的重要特征包括 B 细胞活性增强、B 细胞和 T 细胞之间的串扰以及由此形成的异位淋巴组织、与细胞凋亡增加和自身抗原暴露相关的唾液腺组织破坏、促炎细胞因子水平持续升高，以及 I 型干扰素调节基因的高表达。有趣的是，大多数已鉴定的与 pSS 相关的遗传变异和表观遗传学信号可以分配给参与这些过程的基因，包括 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）和干扰素途径、淋巴细胞调节、抗原呈递和靶组织维持（图 4），下一节详述。

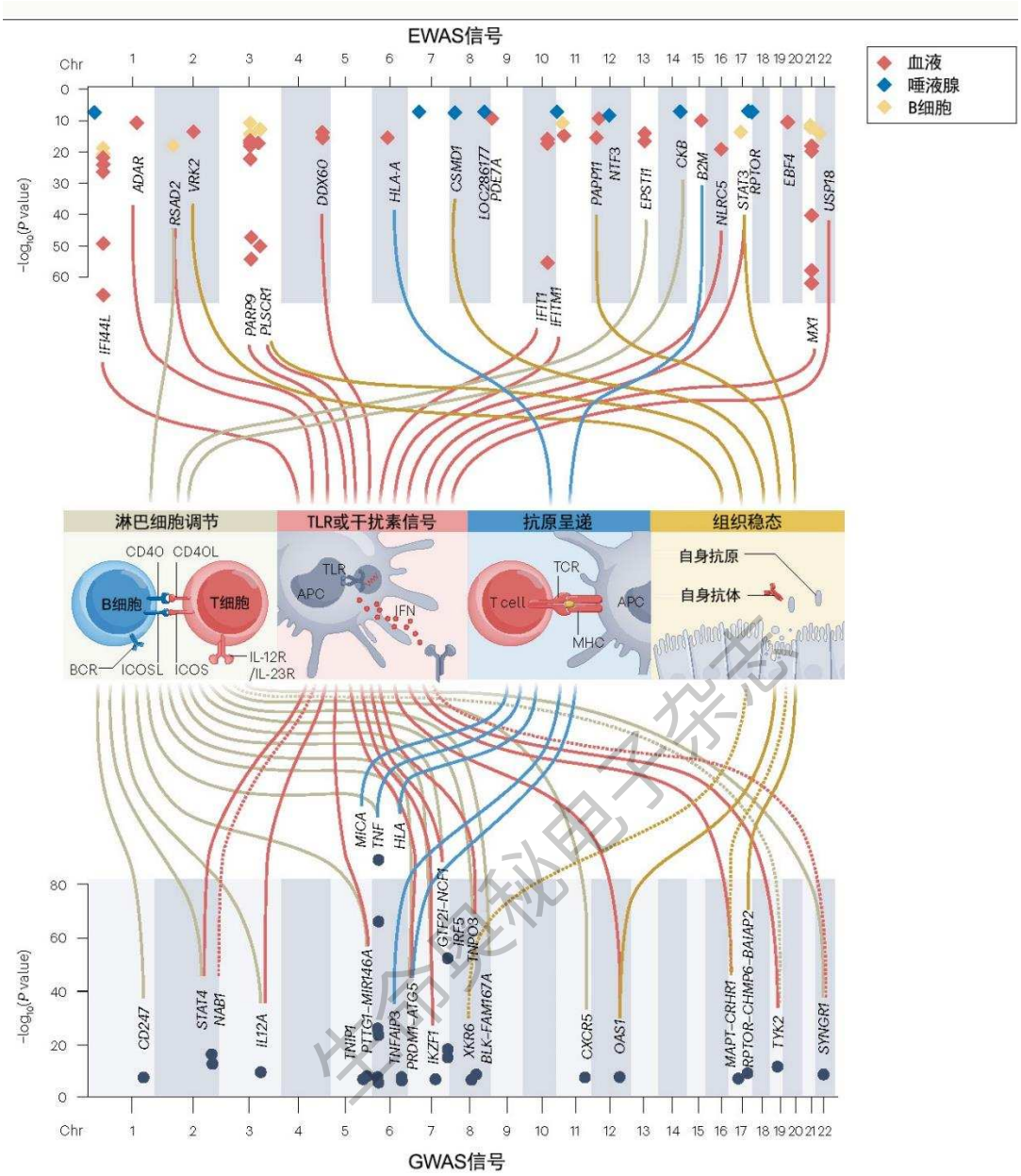


图 4. 遗传和表观遗传学研究涉及的致病过程。遗传和表观遗传学研究表明各种基因与 pSS 的发展有关。这些基因中的大多数在淋巴细胞调节、TLR 或 IFN 信号传导、抗原呈递和组织稳态中具有一定功能，表明这些过程在 pSS 的发病机制中发挥作用。曼哈顿图上半部分展示的是与各种组织的 pSS 相关的甲基化信号的位置和显著性水平，包括在血液（红点）、唾液腺（蓝点）和 B 细胞（黄点）中发现的相关性。曼哈顿图下半部分展示的是全基因组意义上与 pSS 相关的遗传变异及其注释基因。根据基因功能，这些基因通过彩色线条与四个主要的致病过程相连；实线表示直接相关，而虚线表示与这些过程的间接连接。数据取自表 1 和表 2 中列出的研究。ICOS：诱导型 T 细胞共刺激因子；ICOSL：诱导型 T 细胞共刺激配体；MHC：主要组织相容性复合体。

4.1 TLR 信号传导和干扰素途径

I 型和 II 型干扰素系统在大多数 pSS 患者的外周血和靶组织中高度活化。这种 I 型和 II 型干扰素活性增加的状况在 DNA 甲基化研究中也很明显，其中干扰素调节的基因被低甲基化，并且相应基因的表达在 pSS 中增加。I 型干扰素系统的活性可以通过测量 I 型干扰素调节基因的低甲基化来评估，该方法已用于定义 pSS 中的患者亚群。除了 DNA 甲基化研究，几个具有全基因组意义的疾病相关基因座编码与 I 型和/或 II 型干扰素信号传导相关的基因，包括 IRF5、STAT4、TYK2、IL12A 和 OAS1（图 4）。

转录因子-干扰素调节因子 5（interferon regulatory factor 5, IRF5）的表达是由 TLR 和 I 型干扰素信号传导诱导的，而 IRF5 反过来调节 I 型干扰素和其它促炎细胞因子的表达。IRF5 与疾病的遗传关联已在 pSS 患者的家族病史中被发现，也同样在其它几种自身免疫性疾病中被识别（图 2）。有趣的是，IRF5 和 STAT4 的变体对 pSS 的风险具有叠加作用。STAT4 编码一种在 IL-12 和 I 型干扰素受体下游发挥作用的转录因子，从而在功能上将该基因与其它 pSS 相关基因座连接起来。STAT1 与 2 号染色体上的 STAT4 相邻，STAT1 的 mRNA 水平根据 B 细胞系和单核细胞衍生的巨噬细胞中 STAT1–STAT4 基因座的风险变体而有很大差异，这涉及系统性自身免疫性疾病中的信号转导子和转录激活子 1（signal transducer and activator of transcription 1, STAT1）。然而，STAT4 风险等位基因 rs7574865[T]与 SLE 患者静息外周血单核细胞中 STAT1 或 STAT4 的差异蛋白水平无关。此外，在 pSS 患者和健康个体的外周血中，没有发现 STAT1–STAT4 基因座的 eQTL 风险变体。然而，由于 STAT1 与 pSS 病理直接相关，该区域的遗传变异对 STAT1 表达和功能的影响需要进一步研究。

酪氨酸激酶 TYK2 向多种细胞因子受体（包括 I 型干扰素和 IL-12 受体）的下游传递信号，因此在干扰素信号传导和淋巴细胞激活中起核心作用。与 pSS 相关的 TYK2 基因变体具有保护性，可能是由于促炎细胞因子受体下游信号传导减少所致。IL12A 编码 IL-12 的 p35 亚基，该亚基通过 Janus 激酶（JAK）-STAT 途径（包括 TYK2 和 STAT4）发出信号，具有多种功能，但对将幼稚 T 细胞分化为 Th1 辅助细胞这一过程而言特别重要。IL-12 受体的激活导致 T 细胞和自然杀伤细胞产生干扰素-γ。最后，OAS1 作为 I 型干扰素诱导的基因，在抗病毒反应中发挥着重要作用。OAS1 中的 pSS 相关 SNP rs10774671 导致基因的选择性剪接，并产生功能降低的 2′-5′-寡腺苷酸合成酶 1（OAS1）的异构体。

生命奥秘电子杂志

除了与 pSS 有关外，这种 SNP 还与 2019 年严重冠状病毒疾病（新冠肺炎）的风险增加，以及对西尼罗河病毒和丙型肝炎病毒感染的易感性有关。

关于最近发现的相关性，在系统性硬化症、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和特发性炎症性肌病的 GWAS 荟萃分析中，NAB1 的变体先前与血清阳性系统性自身免疫相关。编码的蛋白 NGFI-A 结合蛋白 1（NAB1）作为转录阻遏物发挥作用，并在小鼠中下调 Ifgr1 的表达。有趣的是，TNFAIP3 的一个变体是唾液腺中 IFNGR1 的 eQTL，进一步将 II 型干扰素反应与潜在的致病过程联系起来。MIR146A 编码的微小 RNA（miRNA）通过 TLR 和细胞因子受体下游的负反馈回路调节炎症，该基因的遗传变异与许多炎症疾病有关。据报道，miR-146a 在 pSS 患者的外周血单核细胞中高表达，且主要在 $CD4^+$ T 细胞中表达。

4.2 淋巴细胞调节

pSS 中 B 细胞过度活跃的特征包括高丙种球蛋白血症、高水平的 B 细胞活化因子（B cell-activating factor, BAFF）、B 细胞亚群比例紊乱、幼稚 B 细胞相对数量高、$CD27^+$记忆 B 细胞频率低，以及 B 细胞淋巴瘤的发展。T 细胞广泛存在于自身免疫性炎症的发病部位，并刺激自身反应性 B 细胞。与这些过程一致的是，许多与 pSS 相关的遗传区域包含参与淋巴细胞调节的基因。

在瑞典和挪威患者的候选基因研究中首次描述了 FAM167A-BLK 基因座的疾病相关变异。后来的一项研究描述了这两个基因的共同启动子区中存在一个显著的疾病相关变体，该变体以相反的方向转录，以及两个基因显著的 eQTL。BLK 编码 Src 家族酪氨酸激酶 BLK，它是 B 细胞受体下游的一个重要信号分子，而 FAM167A 编码蛋白质 FAM167A（也称 DIORA1），并在 B 细胞和肺中高度表达。CXCR5 附近的变体暗示了 CXCR5–CXCL13 轴在 pSS 免疫病理学中的重要性，这是一种较为关键的并参与 B 细胞和 T 细胞迁移以及生发中心形成的信号通路。该基因座中的一个风险变体是 $CD19^+$ B 细胞中 CXCR5 的 eQTL。值得注意的是，缺乏 Cxcr5 的小鼠无法发育出几种类型的外周淋巴结，并形成很少且异常的派亚氏集合淋巴结（Peyer's patches）。此外，CXCR5–CXCL13 轴的失调在 pSS 中被广泛报道。DDX6 是 CXCR5 的邻居，是 DDX6 的启动子/增强子区域的一个 SNP，而 CXCR5 是 T 细胞中 DDX6 的 eQTL。此外，DDX6 与干扰素刺激基因的抑制有关，这二者引起了研究人员的兴趣。其它 pSS 相关基因座也包含几个参与淋巴细胞调节的基因。

生命奥秘电子杂志

例如，CD247 编码 T 细胞受体-ζ，它是 T 细胞受体-CD3 复合物的一部分，因此对抗原刺激的信号转导很重要。值得注意的是，CD247 在 pSS 中的 $CD4^+$ T 细胞中是低甲基化的，这进一步支持了 CD247 基因座与疾病之间的关联性。另一个相关基因是 PRDM1，它编码 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1（BLIMP1），这是一种 IRF5 调节的转录因子，对淋巴细胞发育和 B 细胞分化的调节至关重要。最后，pSS 相关区含有 IKZF1，其编码一种转录因子，该转录因子也参与淋巴细胞分化和增殖，并受包括 IRF5 在内的各种 IRF 的调节。

4.3 抗原呈递

到目前为止，HLA 基因座与 pSS 具有最强的遗传关联。由于高度连锁不平衡，这个基因密集区很难解剖，但 HLA I 类和 II 类区域中的疾病相关信号已被很好地建立，并含有 eQTL，这些 eQTL 通常导致 HLA 分子的表达增加。

多项研究的数据明确揭示，HLA 关联主要发生在具有抗 SSA/Ro 和/或抗 SSB/La 自身抗体的患者中，最相关的是 HLA-DR 和 HLA-DQ 位点中的 HLA II 类基因。具体而言，DRB1*03:01、DQA1*05:01 和 DQB1*02:01 具有极高的相关性，尽管研究人员也发现了与包含 HLA-B、MICA 和 HCP5 的区域中的变体存在相关性。新出现的数据表明，pSS 中 IFNα 的血液水平与 HLA-DQ 基因座的多态性有关，表明这两种途径之间存在串扰。

HLA 基因编码的蛋白质向 T 细胞呈递抗原，并在免疫系统的激活和调节中发挥核心作用。值得注意的是，pSS 相关基因组区域包含 ATG5，其编码 HLA II 类肽的适当吞噬、处理和呈递所需的蛋白质。

4.4 靶组织稳态

受影响腺体中的导管细胞和唾液腺上皮细胞（salivary gland epithelial cells, SGEC）被认为通过分泌化学引诱剂以及 HLA I 类分子和粘附分子的表达积极参与 pSS 的发病机制。SGEC 中有缺陷的凋亡机制与 pSS 有关，事实上，pSS 相关基因座中的多个基因在这些过程中发挥作用（图 4）。

有趣的是，PRDM1–ATG5 基因座中的一个疾病相关变体是唾液腺组织中 ATG5 的 eQTL。ATG5 参与自噬和细胞凋亡及其它几个免疫过程，并在 pSS 中的大的和有组织的唾液腺浸润中高水平表达。关于疾病相关基因座 MIR146A–PTTG1，securin（由 PTTG1 编码）是一种参与染色体稳定性、细胞周期调节和凋亡的调节蛋白。

生命奥秘电子杂志

然而，miR-146a（由 MIR146A 编码）极有可能是对 pSS 疾病过程产生功能影响的候选基因之一，因为它具有调节免疫反应的特性。在疾病相关区域 RPTOR–CHMP6–BAIAP2 中，RPTOR 编码一种支架蛋白，该蛋白是雷帕霉素复合物 1（mTORC1）的机制靶标的组成部分，对细胞生长和凋亡都具有重要意义，但该复合物尚未在 pSS 中进行研究。最后，两个疾病相关区域包含 TNFAIP3 和 TNIP1，编码 A20 和一种 A20 结合蛋白，其功能是抑制核因子-κB（NF-κB）信号传导以及 TNF 诱导的凋亡。除了 pSS，TNFAIP3 基因座的遗传变异与 RA、SLE、多发性硬化症和炎症性肠病等疾病有关。TNFAIP3 在 pSS 的 B 细胞中的表达下调，该基因的错义多态性与淋巴瘤的发展有关。EWAS 揭示了 pSS 患者小唾液腺中甲基化物的失调，可能影响靶组织稳态。例如，对小唾液腺活检样本的分析发现，pSS 的整体甲基化水平降低，这与腺淋巴细胞浸润和抗 SSB/La 自身抗体的存在有关，但与 EULAR 干燥综合征疾病活动指数（EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI）评分无关。此外，另一项研究发现，pSS 患者小唾液腺中 DNA 甲基化介质（包括 DNA 甲基转移酶 1 和 3B）的表达高于非 pSS sicca 症状患者，这反过来与 LINE-1 逆转录元件的表达呈正相关。这是非常有吸引力的，因为 LINE-1 逆转录元件可能在干扰素驱动的自身免疫性疾病的背景下起到免疫激活的内源性触发因素的作用。值得注意的是，在 pSS 患者的唾液中也有甲基化水平失调的报道。

生命奥秘电子杂志

4.5 未知或具有其它功能的基因

不同的 pSS 易感基因位点所包含的基因与 pSS 相关的疾病通路之间并未表现出直接的显著关联性，这或许是因为对基因的功能知之甚少，也可能是因为该功能很难与 pSS 免疫病理学建立联系。此类基因包括 XKR6、TNPO3、CHMP6、MAPT、CRHR1、SYNGR1 和 BAIAP2（表 1）。对上述基因功能进行进一步研究，以及对 pSS 致病过程的进一步了解，将揭示其是否确实对疾病的发展具有重要作用。

5. 遗传易感性与其它风险因素的相互作用

尽管在了解 pSS 的遗传先决条件方面已取得巨大进步，但疾病相关基因位点通常只是略微增加 pSS 的风险，当不考虑其它内在或外在因素的情况下，其风险比介于 1 到 2 之间（表 1）。因此，遗传因素似乎只能解释 pSS 发病的部分原因。对其它风湿性疾病的研究表明，遗传易感性和其它风险因素可以相互作用。然而，环境因素在 pSS 发病机制中的作用还未得到充分研究，已发表的部分研究成果尚需进一步验证与重复。本节将对现有的研究进行讨论，并梳理已确定的风险因素如何与遗传特征相互作用。

5.1 环境因素

引起 pSS 的环境风险因素包括感染、维生素 D 缺乏、压力、吸烟和植入的硅胶乳房。几项流行病学研究提供的证据表明，感染是引起 pSS 最主要的原因，先前的感染与之后发生的 pSS 之间存在相关性。虽然细菌和病毒感染都会增加 pSS 的风险，但实验研究主要集中在病毒方面。具体而言，一些诸如 pSS 患者小唾液腺中病毒抗原的表达数据暗示了 Epstein-Barr 病毒（EBV）感染在驱动局部慢性炎症中的作用。有趣的是，大量 pSS 风险基因位点可能与 EBV 蛋白 EBNA2 相结合，这证实了 EBV 感染背景下基因与环境之间存在潜在联系。关于与自身免疫有关的其它环境因素，吸烟是血清反应阳性 RA 的既定风险因素。然而吸烟并不被认为会增加 pSS 的发病风险。相反，在确诊前几年，随后罹患 pSS 的患者比一般人群更倾向于戒烟，且没有发现吸烟与风险 HLA 等位基因之间具有显著的相互作用。

生命奥秘电子杂志

5.2 女性性别

已知女性是罹患 pSS 风险最大的群体。在所有自身免疫性疾病中，pSS 的性别差异最为明显，不同地域和种族的男女比例平均为 14:1。然而，对造成这种差异的因素还未进行深入研究，男女在免疫调节方面的普遍差异以及 pSS 的特异性特征可能都是造成这种差异的关键因素。性别间免疫反应的差异早已得到公认，这种差异在 COVID-19 大流行期间尤为明显。与男性相比，女性的抗体反应更强、重症病例更少。对组织和体外受不同种类病原体刺激的细胞进行大规模基因表达进行分析后，越来越多的数据证实两性之间的免疫反应存在很大差异。

性激素、性染色体剂量和受性别影响的疾病相关遗传学调控等遗传学或与遗传学相关的因素，都被认为可导致人类复杂性状性别差异（图 5）。本节将对上述因素的类型及其在 pSS 中的作用进行归纳与总结。

性激素。性激素引起的不同免疫调节作用有可能导致 pSS 的性别偏向，而有关 pSS 患者性激素水平的研究非常有限，而且结果也并不一致。因此，性激素对 pSS 的影响可能为非特异性，它只是免疫反应普遍增强的部分原因，在女性中更为明显。事实上，雌激素受体是免疫反应的强效调节剂，pSS 患者常会出现 I 型干扰素反应。

X 染色体基因剂量。女性罹患 pSS 风险高的另一个原因是男女之间 X 染色体数目的差异，这可能为性别偏差提供了遗传学解释。事实上，许多重要的免疫基因，包括 TLR7、TLR8、BTK、FOXP3、IL2RG 和 CXCR3 都位于 X 染色体上。虽然 X 染色体上尚未发现与 pSS 有关的 SNP，但非整倍体研究证实了其在 pSS 中的重要性。在 pSS 患者中，非整倍体的频率很低，但多项研究还是支持 X 染色体剂量对 pSS 风险的影响。一项研究发现，在 pSS 患者中，患有 Klinefelter 综合征（47，XXY）的男性频率高于普通人群：在 136 名男性 pSS 患者的队列中，发现了 4 名染色体核型为（47，XXY）的男性，而据其他相关报道这种情况在人群中的发病率为 1:500。在另一项研究中，具有额外 X 染色体（47，XXX）的 pSS 女性患者比例高于预期。由于这些女性的性激素水平与无额外 X 染色体（46，XX）的女性相同，因此认为 X 染色体负荷而非激素水平是增加 pSS 风险的原因。多条 X 染色体携带者在其胚胎发育过程中，其父系或母系 X 染色体会在每个细胞中随机沉默，这一表观遗传过程被称为 X 染色体失活（X chromosome inactivation, XCI）。XCI 的偏移或逃避可导致 X 染色体基因（包括免疫基因）的表达增加。事实上，据报道多达 15-23%的 X 染色体基因会逃避 XCI。尽管目前还缺乏有关 pSS 研究的具体数据，但已知 TLR7 和 TASL 的 XCI 逃避发生在患有 Klinefelter 综合征的男性和女性免疫细胞中。这两个基因都与系统性红斑狼疮有关，且二者在功能上有关联。TASL 是 TLR7、TLR8 和 TLR9 信号的免疫适配器，并介导 IRF5 的激活。因此，XCI 逃避可能是自身免疫性进展的重要遗传机制，并依赖于 I 型干扰素通路。

生命奥秘电子杂志

受性别影响的表达数量性状基因座（Expression quantitative trait loci, eQTL）。DNA 序列水平上的性别差异仅限于 X 和 Y 染色体。

而迄今为止所有与 pSS 相关的具有全基因组意义的遗传变异都位于常染色体上，因此在普通人群中男性与女性的发病率相同。然而，上述女性携带者比男性携带者更易罹患 pSS，这表明“女性性别”的背景促进了疾病发展。疾病相关变异对附近基因的表达可因性别差异产生不同的影响，即所谓的性别影响 eQTL（补充盒子 1）。早在十多年前，就有人提出了性别影响的 eQTL 在复杂疾病中的作用，这些疾病在患病率、病程或严重程度方面因性别而异，不过直到 GWAS 逐渐普及之后，这些大规模研究才提供了支持这一假设所需的大量数据。

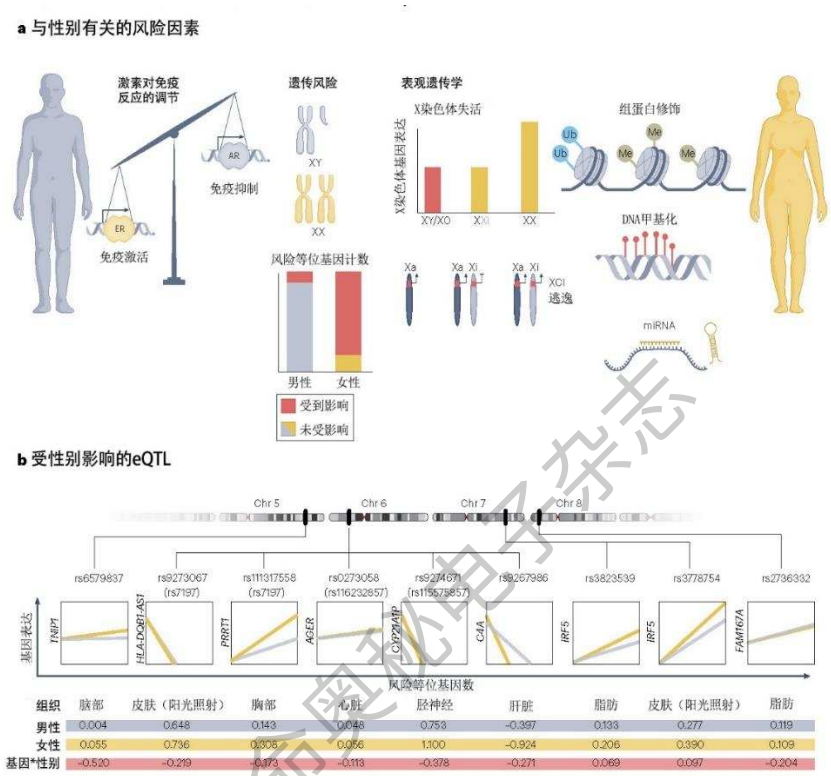
事实上，许多与 pSS 相关的基因变异对基因表达具有基因型依赖性影响，且与携带者的生理性别有关。例如，CD74（TNIP1 基因座）、PXK、CTSB（FAM167A-BLK 基因座）和 ARCN1（CXCR5 基因座）在 B 细胞中的表达就取决于基因型和携带者的性别。同样，HLA 基因座上的疾病相关变异也会以性别依赖的方式影响全血中 HLA-DRB5 的表达。基因型-组织表达（Genotype-Tissue Expression, GTEx）联盟等大规模研究使对许多不同组织中受性别影响的 eQTL 进行检测成为可能。在 27 个独立的 pSS 相关遗传信号中，有 6 个对多个基因的表达有显著的性别特异性影响，包括 5 种组织中的 TNIP1、IRF5 和 C4A（图 5）。为了研究免疫激活过程中的性别差异，研究人员将不同性别的细胞暴露于脂多糖中以确定性别对微生物刺激的特异性反应。有趣的是，在 pSS 相关基因座中，有 7 个基因显示出性别与处理过程显著的相互作用，包括 4 个 HLA 基因以及 IRF5、OAS1 和 IKZF1。

总体而言，在与 pSS 独立相关的 27 个位点中，有 8 个位点含有受性别影响的 eQTL，这表明个体的生理性别会影响风险等位基因对基因表达和后续结果的影响。值得注意的是，在 2020 年，研究人员证实了性别与 C4 基因座的 pSS 相关遗传变异之间的相互作用，有力地支持了性别影响的 eQTL 不仅与基因表达水平相关，与疾病发展也有相关性。

性别对表观遗传调控的影响。一个新兴的研究领域是表观遗传机制参与性别影响的 eQTL。X 染色体中含有丰富的 miRNA 基因，而 Y 染色体中的 miRNA 相对较少，这表明 miRNA 或其它表观遗传因素在介导 pSS 性别差异方面发挥作用。已知性别可影响常染色体 DNA 甲基化，有证据表明雌激素可同时调节甲基化和 miRNA 表达。

生命奥秘电子杂志

受性别影响的调控 miRNA 表达的 QTL（称为 miRNA eQTL）已被发现与自身免疫性疾病有关。例如包括 miR-146 在内的多种 miRNA 可影响 pSS 常见表型（如腮腺肿胀和干眼症），这种表观遗传机制是否因性别而异还值得探讨。



生命奥秘电子杂志

图 5. 将生理性别与原发性干燥综合征风险相关联的潜在机制。性激素会直接或间接影响生物功能。图中说明了遗传风险因素如何因个体性别不同而产生不同的影响。a，解释这种不一致的假设包括激素对免疫反应的不同调节、男性需要更多的遗传风险基因位点才能发病以及 X chr 剂量的差异。位于 X 染色体上的基因，包括 TLR7 等重要的免疫基因，可以逃避 XCI，从而导致女性的 TLR7 蛋白表达高于男性。b，一些与 pSS 相关的 SNP 以性别依赖的方式影响基因表达（称为性别影响 eQTL）。与 pSS 有关的变异，如果对男女基因表达的影响不一致，且达到性别-基因型相互作用的特定显著性阈值（P＜0.05），则会被包括在内（数据来自 GTEx 数据库）。所有与干燥综合征相关变异具有高度连锁不平衡的变异都被考虑在内。如果已确定某个连锁变异存在性别-eQTL 效应，则列出报告与 pSS 相关的变体（表 1）。表中总结了所发现效应的组织、不同性别的效应大小（以回归系数表示）以及基因型-性别（基因*性别）的相互作用效应大小。AR：Androgen receptor，雄激素受体；ER：Oestrogen receptor，雌激素受体；Me：Methyl group，甲基；Ub：Ubiquitin 泛素。

6. 基因推断治疗靶点

遗传学、表观遗传学及其机制研究极大地扩展了研究人员对 pSS 免疫致病过程的认知边界。然而，目前尚无减轻疾病活动和/或进展的免疫调节治疗方法。正在进行和已经完成的随机对照试验（Randomized controlled trial, RCT）通常采用靶向疗法，旨在清除特定细胞群、抑制共刺激分子、阻断细胞因子与受体的相互作用、或靶向细胞内信号传导的重要激酶等。在 pSS 治疗的主要 RCT（超过 100 例患者的试验）研究中，评估的疗法包括：英夫利昔单抗（Infliximab，一种 TNF 抑制剂）、利妥昔单抗（Rituximab，一种抗 CD20、B 细胞清除抗体）、阿巴西普（Abatacept，一种阻断 CD28-CD80/CD86 协同刺激的融合蛋白）、托珠单抗（Tocilizumab，一种 IL-6 抑制剂）和伊那鲁单抗（Ianalumab，一种 BAFF 抑制剂和 B 细胞清除抗体）（图 6）。在上述试验中，只有伊那鲁单抗达到了研究的主要终点。此外还进行了许多较小规模的 RCT 和开放标签研究，均取得了不同程度的成功。pSS 临床试验失败主要归因于治疗靶点的筛选、疾病异质性、临床终点的选择、难以区分器官损伤和疾病活动和/或效力限制等因素。因此针对 pSS 开发新的应答指数和终点指标将有利于未来的研究。

研究人员是否能从遗传学和表观遗传学研究中获取有关治疗方法的信息？正如“涉及的致病过程”部分的总结中，研究结果涉及 pSS 的四个主要致病过程，即 TLR 和干扰素信号传导、淋巴细胞调节、抗原递呈和靶组织维持（图 4 和图 6）。本节将讨论当前针对这些过程所采用的治疗手段和新兴治疗策略。前两个过程是目前治疗方法的主要靶点，后两个过程仍未得到充分探索。

生命奥秘电子杂志

6.1 TLR 信号和干扰素途径

基因关联以及常见的干扰素调控基因低甲基化突显了 TLR 和干扰素信号在 pSS 中的重要性。在大多数 pSS 患者的血液和靶组织中，I 型干扰素系统的活性很高。因此针对上述途径已开发了多种治疗方法。例如，基于 JAK 抑制剂托法替尼（Tofacitinib）可同时抑制 I 型和 II 型干扰素，目前一项针对 pSS 的随机试验正在招募患者。值得注意的是，在 ATG5 缺陷的 3D-acini 中（鉴于先前确定的 *ATG5* 基因关联的相关模型），托法替尼可以抑制由自噬缺陷引起的 IL-6 过度产生现象。

另一种 JAK 抑制剂巴瑞替尼（Baricitinib）在一项涉及 11 名 pSS 患者的小型试点研究中显示出疗效。

就 *TYK2* 的基因关联而言，选择性抑制 pSS 中的 TYK2 是一种潜在的治疗途径，目前正使用氘可来昔替尼（Deucravacitinib）在 SLE 患者中测试这一策略。pSS 的试点试验正在评估可阻断 IL-12 和 IL-23 的单克隆抗体乌司奴单抗（Ustekinumab）对 II 型干扰素通路的抑制效果。在针对皮肤红斑狼疮患者的 1 期临床试验中，评估了使用单克隆抗体靶向浆细胞树突状细胞（I 型干扰素的细胞来源）上 BDCA2 抗原的效果，初步结果显示出一定的治疗效果，这展示了治疗 pSS 的另一种可能方法。

最后，SLE 患者在接受靶向 I 型干扰素受体（Type I interferon receptor, IFNAR1）的单克隆抗体阿尼鲁单抗（Anifrolumab）治疗 12 周后，I 型干扰素评分恢复到正常水平，该药在 2021 年获批用于治疗中重度 SLE。阿尼鲁单抗作为一种潜在的 pSS 治疗方法，其 2a 期概念验证试验正处于患者招募阶段。从表观遗传学的角度来看，一个值得关注的问题是，使用阿尼鲁单抗治疗是否会影响干扰素调控基因的低甲基化。总之，在 pSS 中靶向 TLR 和 I 型干扰素信号是一种有前景的方法，且可以通过多种途径实现此过程。

生命奥秘电子杂志

6.2 淋巴细胞调节

pSS 遗传风险位点编码的大多数蛋白质和 miRNA miR-146a 都参与了淋巴细胞的调节（图 4）。此外，参与 TLR 和干扰素信号传导的基因变异可能会引起 B 细胞和 T 细胞活化增强，而 *FAM167A-BLK*、*PRDM1* 和 *IKZF1* 的多态性可能会对 B 细胞系产生直接影响，从而增强 B 细胞靶向疗法的潜在优势。

许多小型研究和两项大型 RCT 评估了单克隆抗 CD20 B 细胞耗竭抗体利妥昔单抗在 pSS 患者中的应用。虽然唾液流动率有所改善，但大型临床试验并未达到主要终点。不过，在临床实践中，利妥昔单抗被认为可有效治疗包括冷球蛋白血症相关性血管炎在内的某些症状。与利妥昔单抗相比，第二代抗 CD20 药物（如奥妥珠单抗（Obinutuzumab））能更有效地耗竭 B 细胞，但尚未在 pSS 中进行试验。

阻断 B 细胞活化是 B 细胞靶向治疗的另一种方法。BAFF 具有多种促进 B 细胞活化的特性，是 pSS 发病机制中的一种重要细胞因子，因此抗 BAFF 单克隆抗体贝利尤单抗（Belimumab）已被批准用于治疗 SLE。

在一项针对 30 名 pSS 患者的贝利尤单抗开放标签研究中，60%的患者达到了主要终点。在一项评估贝利尤单抗与利妥昔单抗联合用药的随机 2 期研究中，与单用利妥昔单抗或贝利尤单抗相比，小唾液腺活检中 $CD20^+$ B 细胞和外周 $CD19^+$ B 细胞的消耗量更大，而且联合用药组的 ESSDAI 评分降低幅度更大，这突显了联合疗法的潜在优势。另一种方法是阻断跨膜激活剂和亲环素配体相互作用因子（Transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor, TACI）。TACI 是 BAFF 和增殖诱导配体（A proliferation-inducing ligand, APRIL）的受体，目前 TACI-Fc 融合蛋白泰它西普（Telitacicept）的 2 期试验已经完成，相关结果尚未发布。2022 年，伊那鲁单抗（一种抗 BAFF 受体单克隆抗体）的 2b 期剂量探索试验是 pSS 领域首个达到主要终点（24 周时 ESSDAI 降低）的大型 RCT。未来的方法可能涉及特异性靶向致病 B 细胞（如下一节所述），但仍需找到实现这种靶向特异性的方法。其它潜在的 B 细胞靶点包括 *FAM167A*，主要在外周 B 细胞中表达，编码蛋白存在于 pSS 患者小唾液腺的浆细胞中，但这种细胞内蛋白的功能仍然未知，因此应进一步研究和评估其作为潜在治疗靶点的作用。

多种遗传信号（如来自 *CXCR5*、*CD247* 和 *HLA* 基因座的信号）突显了 B 细胞与 T 细胞相互作用的重要性，可以靶向上述信号进行治疗。在 pSS 中，两项 3 期临床试验评估了使用 CTLA4-免疫球蛋白融合蛋白阿巴西普（Abatacept）阻断 CD28-CD80/86 轴的效果，但两项研究均未达到临床终点。另一种方法是使用伊卡利单抗（Iscalimab，一种抗 CD40 抗体）阻断 CD40-CD40L 相互作用，这种方法在一项概念验证研究中显示出初步疗效，针对这种相互作用的进一步试验正在进行之中。第三种方法是使用单克隆抗体（MEDI5872）阻断诱导 T 细胞协同刺激因子（Inducible T cell co-stimulator, ICOS）与其配体 ICOSL 的相互作用。然而，在一项治疗 pSS 的 2b 期研究中发现，这种方法并未改善疾病活动性。有趣的是，在 pSS 患者的 B 细胞中，*CXCR5* 的启动子区域处于低甲基化状态，而 *CXCR5* 附近的一个 pSS 相关变体在 B 细胞中具有 eQTL 效应，似乎会影响 CXCR5 的细胞表面表达，因此靶向 CXCR5-CXCL13 趋化因子轴是另一种有待探索的潜在治疗策略。pSS 与 *TYK2* 和 *BLK* 的关联表明，细胞内激酶在 pSS 相关疾病通路中发挥着重要作用，可以用小分子抑制剂靶向治疗。例如，布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）在 B 细胞受体的下游信号传导中发挥着重要作用。BTK 基因突变会引起免疫缺陷病 X-连锁无丙种球蛋白血症（X-linked agammaglobulinaemia），在小鼠体内过量表达 BTK 会出现自身免疫表型。

生命奥秘电子杂志

BTK 抑制剂瑞布替尼（Remibrutinib）治疗 pSS 的 2 期试验表明，这种药物具有良好的安全性和潜在疗效（以 24 周时 ESSDAI 评分的降低和唾液流量的改善来评估）。相比之下，一项包括对另一种 BTK 抑制剂替拉替尼（Tirabrutinib）进行评估的 2 期试验并未揭示对 pSS 具有显著的疗效。阻断淋巴细胞活化关键通路的其它方法包括抑制脾酪氨酸激酶（Spleen tyrosine kinase, SYK）或磷脂酰肌醇 3-激酶（Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）信号分子。但迄今为止，这些激酶抑制剂在小型试验中未显示出显著疗效。

6.3 抗原呈递

尽管 HLA 基因座长期以来一直被认为是 pSS 的主要遗传风险基因座，但抗原呈递仍然是治疗上的一个难题。未来治疗自身免疫疾病的方法包括抗原特异性免疫疗法，其目的是特异性地靶向致病性免疫细胞。这一概念包括通过抑制耐受性肽、使用耐受性抗原特异性疫苗以及抑制耐受性树突状细胞、清除致病性自身抗体和/或使用嵌合抗原受体（Chimeric antigen receptor, CAR）转导的 T 细胞疗法等来特异性靶向自身反应性 B 细胞和 T 细胞。例如，在各种自体免疫小鼠模型中，给予涂有与 MHC II 类肽结合的自体免疫相关抗原的纳米颗粒可将疾病激发细胞转变为调节细胞。抗原特异性免疫疗法依赖于对自身抗原的充分选择，而 pSS 中已知的自身表位（如 Ro52 和 Ro60 蛋白的表位）是否能改变疾病仍有待探索。

生命奥秘电子杂志

6.4 靶组织保护和多靶点策略

在 pSS 研究中发现唾液腺上皮细胞凋亡失调，该过程是否作为引起自身免疫病和疾病发展的重要初始事件尚不清楚。进一步探索有望发现疾病早期阶段的治疗方案，从而防止组织受损。鉴于 pSS 疾病风险的多基因性质，靶向单一细胞类型或信号通路可能不足以抑制疾病进展，因此各种试验对调节多种疾病通路的药物进行了测试。例如，四价双特异性抗体替布珠单抗（Tibulizumab）可同时针对 IL-17A 和 BAFF。虽然靶向多种途径可能比靶向单一途径更有效，但预计发生不良反应的风险也会提高。

6.5 靶向 DNA 甲基化

DNA 甲基化的修饰是治疗各种疾病的潜在治疗手段，此类药物在免疫肿瘤学领域的成功应用就是一个例证。现有的改变 DNA 甲基化的药物被用于治疗多种癌症。然而，包括阿扎胞苷（Azacytidine）和地西他滨（Decitabine）在内的这些药物都是 DNA 甲基转移酶抑制剂，它们以非特异性的方式降低基因组 DNA 的甲基化，这对 pSS 的治疗可能会适得其反，因为 pSS 相关基因往往甲基化程度较低。事实上，抑制 DNA 甲基化的药物肼屈嗪（Hydralazine）和普鲁卡因胺（Procainamide）长期以来一直被认为有较高风险诱发药物性 SLE。迄今为止，表观遗传修饰剂尚未在 pSS 中进行过测试，但它仍被视为一种令人感兴趣的未来治疗方法。

生命奥秘电子杂志

7. 结论

新兴的 pSS 遗传学和表观遗传学数据凸显了该疾病的多基因性，以及环境诱因和女性性别对 pSS 发病的影响。已确定的遗传和表观遗传信号有望填补 pSS 中许多尚未满足的临床需求，包括早期诊断的可能性、患者亚表型诊断的新工具、心血管疾病和淋巴瘤等合并症的预后标志物，以及最终改善疾病活动、阻止疾病进展和挽救器官功能的有效治疗。正如本文所述，遗传学和表观遗传学研究结果表明四个相互关联的免疫过程对疾病的发展和病理至关重要。在这些过程中，已经发现并尝试了一些具有前景的治疗方法，但仍有许多潜在靶点有待探索。有趣的是，计算基因或表观遗传学风险评分已经为更好地对疾病亚型进行分层提供了新途径，这一方法值得在未来的临床药物试验中予以考虑。

值得注意的是，只有少数表观遗传学信号与已确定的 pSS 遗传风险位点重叠。这种缺乏重叠的现象表明，许多增加 pSS 风险的基因在细胞事件的上游发挥作用，引起表观遗传变化和基因表达差异，但其本身并未发生表观遗传改变，因此可能构成潜在的分子靶点。

确凿证据表明，TLR 和干扰素信号参与了与这些通路中基因的遗传变异有关的疾病，以及干扰素调控基因的广泛低甲基化。几十年，科学界便已认可了遗传学和表观遗传学的研究结果，也支持疾病与 HLA 基因座的紧密联系这一观点。虽然目前正在研发许多药物靶向 TLR 和干扰素通路，但专门针对抗原递呈或旨在诱导耐受的治疗方法尚未开发成功，这也是未来潜在的开发领域。

不同组织和细胞类型的表观遗传学改变各不相同，但 pSS 中出现了一种涉及 B 细胞和靶组织中 DNA 甲基化的广泛改变的模式。未来的挑战将是找到与目前可用的非特异性药物不同的、能特异性逆转这些表观遗传学改变的药物。免疫细胞和靶组织的其它表观遗传学治疗愿景包括调节非编码 RNA、改变组蛋白乙酰化模式以及核小体定位。此外，新兴的表观转录组学领域（指 RNA 的转录后修饰）值得关注，但尚未在 pSS 中进行研究。

除了指出哪些过程可能与目标相关外，了解基础遗传学和表观遗传学知识还有助于通过风险评分进行早期诊断，并对患者进行亚表型分析。未来将在更大规模的队列中进行包括 RNA 和 DNA 测序在内的研究，以及使用其他新型技术和应用复杂的分析方法将使用这些高通量技术获得的数据相结合，预计这些研究将极大地提高科研人员对 pSS 的认知，并为在未来几年解决该疾病尚未满足的需求开辟新的可能性。

生命奥秘电子杂志

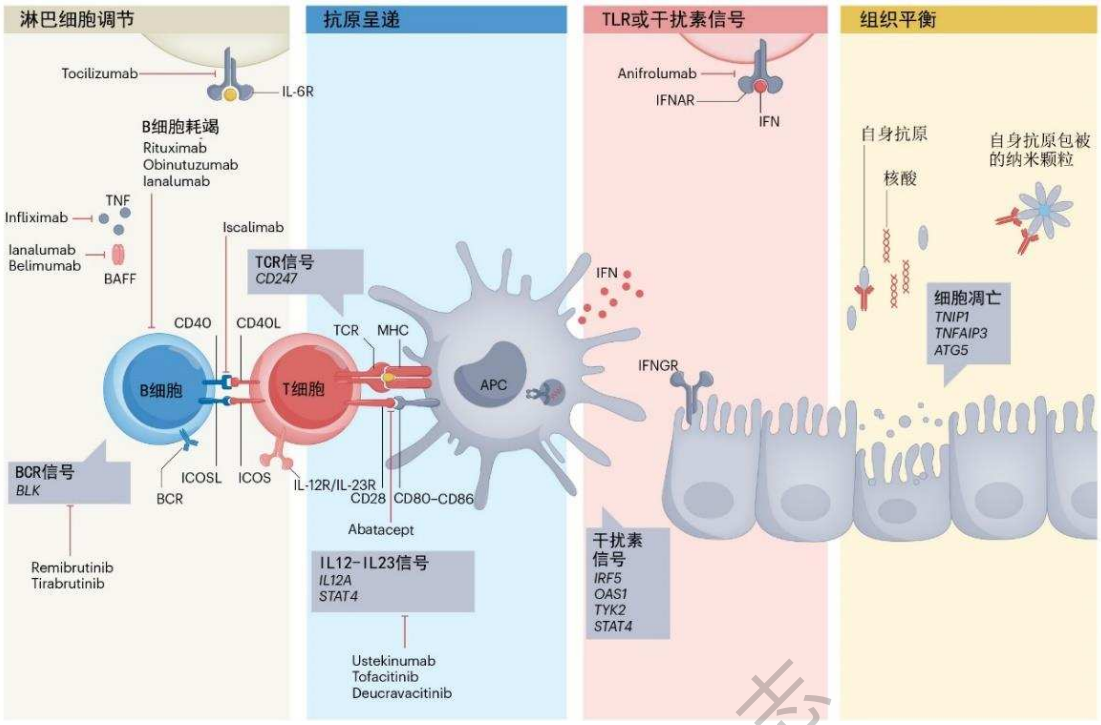


图 6. 基因研究提示下的原发性干燥综合征治疗靶点。基因研究提示的 pSS 发病机制相关过程包括淋巴细胞调节、抗原呈递、TLR 或干扰素信号传导和组织稳态（包括细胞凋亡和自噬）。方框中标出了涉及这些过程（特别是淋巴细胞调节和 TLR 或干扰素信号通路）的部分 pSS 风险基因，以及当前广泛采用与新兴发展疗法。

生命奥秘电子杂志

原文检索：

1. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. Front Immunol. 2023 Feb 2; 14:1127417. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127417. PMID: 36817420; PMCID: PMC9932901.

2. Orlando Grazianni Povoas Barsottini, Marianna Pinheiro Moraes de Moraes, Pedro Henrique Almeida Fraiman, Victor Hugo Rocha Marussi, Alexandre Wagner Silva de Souza, Pedro Braga Neto,and Mariana Spitz. (2023) Sjogren’s syndrome: a neurological perspective Síndrome de Sjogren: uma perspectiva neurológica. Arquivos De Neuropsiquiatr, 81(12): 1077-1083.

3. Gudny Ella Thorlacius. (2023) Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. Nature Reviews Rheumatology, 19: 288-306.

张洁、Kiri/编译

OmicsArray™ 自身抗体检测服务

√ 多靶标覆盖 √ 高通量筛选 √ 高灵敏度 √ 全长抗原蛋白

扫一扫，了解更多

OmicsArray ™抗原蛋白芯片为自身抗体检测，生物标志物分析和蛋白 - 分子相互作用表征等研究领域精心设计，广泛应用于自身免疫疾病、神经免疫疾病、过敏性疾病、癌症与肿瘤等患者体液中自身抗体和相关生物标志物的高通量检测。OmicsArray ™抗原蛋白芯片在一张玻片上覆盖有 16 块微型硝酸纤维素膜，每块膜上印有上百种品质优异的抗原蛋白组成的点阵。每种芯片的抗原组合根据特定的疾病类型，从高水平学术文献中严格筛选设计，并通过大量测试进行有效验证。

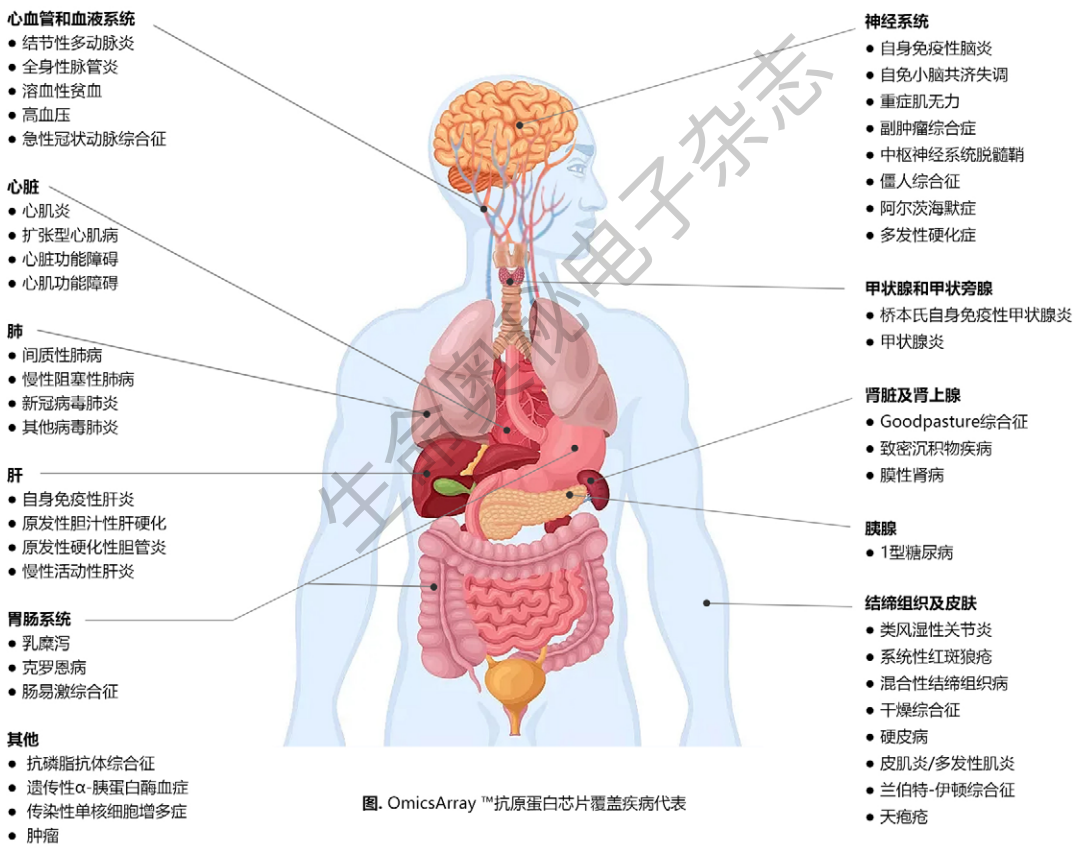


图. OmicsArray ™抗原蛋白芯片覆盖疾病代表

生命医学电子杂志

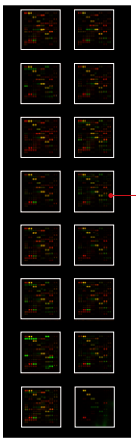
产品优势

- **多靶点：**每个样品孔可检测多达 120 种抗原，而 ELISA 方法只能检测单靶点
- **高通量：**每张芯片可以一次检测 15 个样品和 1 个阴性对照
- **高灵敏度：**每张芯片可检测样品中低至 1pg/mL 的抗体浓度，比 ELISA 灵敏度高 100 倍
- **全长抗原蛋白**

我们的抗原芯片已在全世界近百家医疗科研和医药企业得到广泛应用，已独立或和用户合作发表了数百篇高影响因子的论文，且论文数量在不断上升。

应用范围

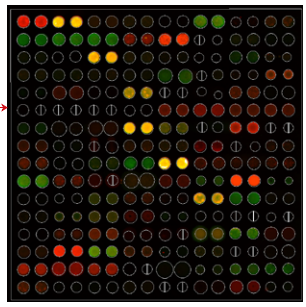
- 自身免疫性疾病
- 过敏性疾病
- 传染性疾病
- 脑神经失调或神经障碍
- 病毒疫苗的开发及疫苗接种后对自身免疫反应的监测
- 癌症生物标志物和免疫调节治疗毒性监测
- 器官移植效果评估
- 药物筛选和临床试验



自身抗原蛋白芯片

多靶点抗原芯片（120 种抗原）

人血清 1:100 稀释



绿色：人 IgG　　红色：人 IgM

128 个抗原和对照（两个重复）

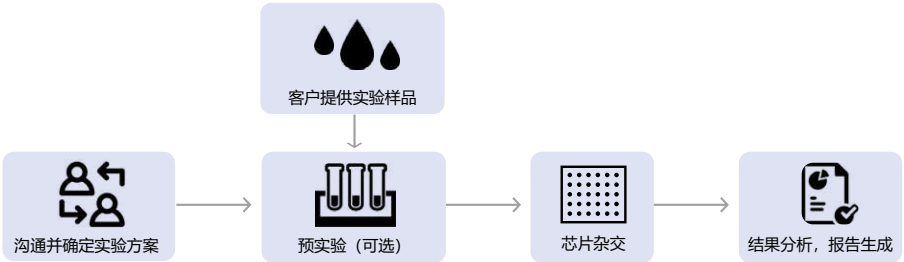
- 核抗原
- 磷脂抗原
- 细胞基质抗原
- 血液循环因子
- 细胞质膜蛋白
- 肾小球蛋白质
- 组织特异性抗原
- 人 Ig 对照
- 抗 Ig 对照

服务列表

货号	服务类型	抗原种类	芯片介绍
PA001	自身免疫疾病相关抗体检测	120 种	人类自身抗原泛分析 Hot！
PA002	神经免疫相关的自身抗体检测	120 种	人类脑和中枢神经系统紊乱相关抗体
PA003	癌症相关的自身抗体检测	120 种	人类癌症与肿瘤相关抗体 Hot！
PA004	抗磷脂综合症和中性粒细胞胞外捕获物相关的天然形式蛋白的自身抗体检测	120 种	与系统性自身免疫性疾病有关的抗体，包括抗磷脂综合症（APS）、类风湿性关节炎（RA）和全身性红斑狼疮（SLE）
PA005	抗磷脂综合症和中性粒细胞胞外捕获物相关的瓜氨酸化蛋白的自身抗体检测	120 种	与系统性自身免疫性疾病有关的抗体，包括抗磷脂综合症（APS）、类风湿性关节炎（RA）和全身性红斑狼疮（SLE）
PA006	过敏原的自身抗体检测	75 种	人类常见过敏原
PA007	细菌表面抗原的自身抗体检测	14 种	针对人类 14 种潜在致病细菌菌株表面抗原的抗体
PA008	抗可溶性抗原和抗核抗体检测	32 种	与系统性自身免疫性风湿病（如系统性红斑狼疮、系统性硬化症、Sjögren 综合征和混合性结缔组织病等相关的自身抗体
PA009	心脏自身免疫疾病自身抗体检测	54 种	与自身免疫性引起的心肌炎、心包炎、心内膜炎以及其他心脏疾病相关的自身抗体
PA010	感染和疫苗接种相关的自身抗体检测	120 种	人类自身免疫、过敏 和病原体感染相关抗体
PA011	干扰素，感染和自身免疫性相关的自身抗体检测	64 种	与病毒感染相关的自身免疫性疾病相关的抗体
PA012	冠状病毒感染相关的自身抗体检测	120 种	人类冠状病毒相关自身免疫学
PA013	COVID-19 冠状病毒变异抗原的抗体检测	58 种	新型冠状病毒及变异株相关蛋白 Hot！
PA014	蛋白质组学抗原的自身抗体检测	16000 种	自身抗体与抗原相互作用的高密度蛋白芯片，检测患者体液中与自身免疫疾病相关的抗体以及发现潜在的新型自身抗体
PA015	神经节苷脂和磷脂抗原的抗体检测	21 种	与神经系统自身免疫性疾病相关抗体 Hot！
PA016	自身免疫性心肌炎和肌炎抗原的自身抗体检测	120 种	检测与自身免疫性心肌炎、肌炎和其他自身免疫性疾病相关的自身抗体
PA017	重症肌无力抗原检测	68 种	检测重症肌无力和相关疾病的抗体

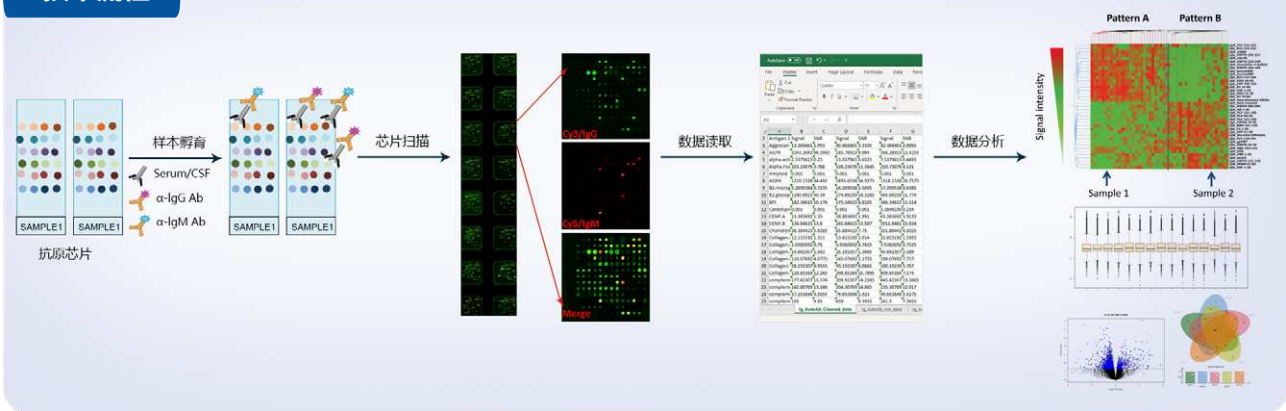
* 备注：可定制抗体检测

服务流程



生命奥秘电子杂志

技术流程



数据分析：将杂交后的芯片用高分辨率激光共聚焦扫描仪进行芯片扫描和数据提取，常规的数据分析服务包括

1）每张芯片上所有抗原的净荧光值（NSI）和均一化数据表

2）分组差异分析结果

3）对应的热图

我们还提供各种数据分析服务，包括蛋白组学分析、信号通路分析等等。

抗原芯片在不同疾病研究中的应用举例

服务引用文献	芯片类型
系统性红斑狼疮	
• Martinez, J., et al. Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells. Nature 2016; 533: 115.	**自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)**
• Shiozawa, S., et al. DOCK8-expressing T follicular helper cells newly generated beyond self-organized criticality cause systemic lupus erythematosus. iScience 2021; 25: 103537.	
干燥综合征	
• Kramer, J.M., et al. Analysis of IgM antibody production and repertoire in a mouse model of Sjögren's syndrome. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 99: 321.	**自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)**
类风湿性关节炎	
• Huang, Q-q., *et al.* CD11c-mediated deletion of Flip promotes autoreactivity and inflammatory arthritis. *Nat. Commun* .2015; 6: 7086.	**自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)**
慢性阻塞性肺病	
• Cass, S.P., et al. Differential expression of sputum and serum autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2021; 320: L1169	**自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)**
过敏性疾病	
• Turner, J.A., *et al*. Regulatory T Cell-Derived TGF-β1 Controls Multiple Checkpoints Governing Allergy and Autoimmunity. *Immunity* 2020; 53: 1202.	**自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)**
硬斑病	
• Zhu, J.L., *et al*. Autoantigen microarrays reveal myelin basic protein autoantibodies in morphea. *J. Transl. Med*. 2022; 20: 41.	**神经免疫相关抗体检测 (PA002)**
遗传性 α- 胰蛋白酶血症	
• Konnikova, L., *et al*. Small intestinal immunopathology and GI-associated antibody formation in hereditary alpha-tryptasemia. *J. Allergy and Clinical Immunology* 2021; 148: 813.	**自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)**

生命奥秘电子杂志

服务引用文献	芯片类型
新型冠状病毒肺炎	
• Muthukumar, A., *et al*. In-Depth Evaluation of a Case of Presumed Myocarditis After the Second Dose of COVID-19 mRNA Vaccine. *Circulation* 2021; 144: 487.	**COVID-19 冠状病毒变异抗原的抗体检测 (PA013)**
• Rojas, M., *et al*. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J. Transl. Med*. 2022; 20: 129.	**冠状病毒感染相关自身抗体检测 (PA012)**
• Jiang W, *et al*. COVID-19 is associated with bystander polyclonal autoreactive B cell activation as reflected by a broad autoantibody production, but none is linked to disease severity. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28134.	**自身免疫疾病相关抗体检测（PA001） 干扰素，感染和自身免疫性相关 自身免疫抗体检测（PA011）**
与疫苗相关的自身免疫	
• Labombarde, J.G., *et al*. Induction of broadly reactive influenza antibodies increases susceptibility to autoimmunity. *Cell Rep*. 2022; 38: 110482.	**自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)**
• Ning W, *et al*. COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 induces autoantibodies against type I interferons in a healthy woman. *J Autoimmun*. 2022;132:102896	**干扰素，感染和自身免疫性相关 自身免疫抗体检测（PA011）**
肿瘤免疫治疗	
• Ghosh. N., *et al*. Lower baseline autoantibody levels are associated with immune-related adverse events from immune checkpoint inhibition. *J. Immunother. Cancer* 2022; 10: e004008.	**癌症相关的自身抗体检测 (PA003)**
• Yang B, *et al*. An Asia-specific variant of human IgG1 represses colorectal tumorigenesis by shaping the tumor microenvironment. *J Clin Invest*. 2022;132(6):e153454.	
泛自身免疫	
• Rojas M, *et al*. New insights into the taxonomy of autoimmune diseases based on polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2022;126:102780.	**自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)**
• Ghosh N, *et al*. Lower baseline autoantibody levels are associated with immune-related adverse events from immune checkpoint inhibition. *J Immunother Cancer*. 2022;10(1):e004008.	
• Pichilingue-Reto, P., *et al*. Serum IgG Profiling of Toddlers Reveals a Subgroup with Elevated Seropositive Antibodies to Viruses Correlating with Increased Vaccine and Autoantigen Responses. *J. Clin. Immunol*. 2021; 41: 1031	**病原体和自身抗体检测 (PA010)**
抗磷脂综合症	
• Zuo Y, *et al*. Anti-Neutrophil Extracellular Trap Antibodies in Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: Results From the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking Clinical Database and Repository. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(8):1407-1414.	**抗磷脂综合症和中性粒细胞胞外捕获物相关的天然形式蛋白自身抗体检测 (PA004) 抗磷脂综合症和中性粒细胞胞外捕获物相关的瓜氨酸化蛋白自身抗体检测 (PA005)**
糖尿病	
• Yadav R, *et al*. Cystic fibrosis autoantibody signatures associate with Staphylococcus aureus lung infection or cystic fibrosis-related diabetes. *Front Immunol*. 2023;14:1151422.	**抗磷脂综合症和中性粒细胞胞外捕获物相关的瓜氨酸化蛋白自身抗体检测 (PA005)**

生命奥秘电子杂志

如您对 OmicsArray ™抗原蛋白芯片感兴趣，请您与我们联系，我们将为您提供热忱和专业的技术服务

电话：4006-020-200　**邮箱**：sales@igenebio.com 或 chenliang@igenebio.com

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

生命奥秘电子杂志

职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
2.具备良好的生命科学前沿触觉；
3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

广命奥秘电子杂志

生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com