

中医药治疗干燥综合征的作用机制研究进展

王钢¹, 漆文霞^{2*}, 闫彦峰³, 王涛¹, 邹芳霞², 姜刚刚², 李志婷²

(1. 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730020;

2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;

3. 甘肃中医药大学第四附属医院, 兰州 730060)

[摘要] 干燥综合征是一种慢性自身免疫性疾病,以免疫细胞浸润,唾液腺和泪腺的进行性损伤为主要特征,除了影响泪腺和唾液腺,导致眼睛干涩和口干症状外,还会累及人体心、肺、肾和中枢神经等多个系统,严重影响人体身心健康。虽然近年来西医在该病的诊断和治疗方面有了广泛和深入的研究,但目前还没有针对潜在病因的治疗方法。中医药在整体观的基础上,能够辨证施治,随证遣方,具有多靶点、多层次、多途径的治疗特点。目前随着中医药现代化研究的进展,发现其在治疗本病方面有着独特的优势,在调节免疫、降低炎症反应及上调水通道蛋白等方面有着较好的作用,既能缓解临床症状,延缓病情,又能够减轻激素等药物的不良反应。通过回顾近年来关于中医药治疗干燥综合征(SS)的相关文献,对其发病机制及中医药作用的相关机理做了进一步的总结,本文拟从调节免疫、上调水通道蛋白及抗氧化应激等方面就中医药治疗本病的相关机制做一研究归纳,以期对相关实验研究及临床提供更多的理论依据。

[关键词] 干燥综合征; 中医药; 调节免疫; 水通道蛋白; 抗氧化

[中图分类号] R25;R242;R2-031;R856.5;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)20-0227-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212093

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210903.1309.003.html>

[网络出版日期] 2021-09-03 15:27

Mechanism of Chinese Medicine Against Sjögren Syndrome: A Review

WANG Gang¹, QI Wen-xia^{2*}, YAN Yan-feng³, WANG Tao¹, ZOU Fang-xia²,

JIANG gang-gang², LI Zhi-ting²

(1. *Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730020, China;*

2. Gansu University of TCM, Lanzhou 730000, China;

3. The Fourth Affiliated Hospital of Gansu University of TCM, Lanzhou 730060, China)

[Abstract] Sjögren syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease characterized by immune cell infiltration and progressive destruction of salivary and lacrimal glands. It not only affects the lacrimal and salivary glands, manifested as dry eyes and dry mouth, but also involves heart, lung, kidney, and central nervous system, seriously affecting human physical and mental health. Although western medicine has made extensive and in-depth research on the diagnosis and treatment of this disease in recent years, there is no effective treatment targeting the potential causes. Chinese medicine emphasizes the concept of holism, treatment and prescription formulation based on syndrome differentiation, and effect exertion via multiple targets, multiple levels, and multiple pathways, exhibiting great advantages in the treatment of SS. This paper reviews the mechanisms of Chinese medicine in treating SS from the perspectives of immunity regulation, aquaporin up-

[收稿日期] 20210525(016)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860858);甘肃省中医药管理局科技计划项目(GZK-2019-34);甘肃中医药大学附属医院创新基金项目(gzfy-2018-02)

[第一作者] 王钢,主任医师,博士生导师,从事中西医结合治疗自身免疫性疾病的临床与实验研究,E-mail:1256935844@qq.com

[通信作者] *漆文霞,在读硕士,从事中西医结合防治风湿病研究,E-mail:2716633581@qq.com

regulation, and anti-oxidative stress reported in the related literature, so as to provide more theoretical basis for the research and clinical treatment of SS.

[Keywords] Sjögren syndrome (SS); traditional Chinese medicine; immunity regulation; aquaporins; anti-oxidation

干燥综合征(SS)是一种主要侵犯唾液腺、泪腺等外分泌腺,以口干、眼干为主要临床表现的自身免疫性疾病。病情严重者可累及心、肺等器官,表现为多系统、多脏器损害。据目前流行病学调查显示,目前估测我国SS的患病率为0.29%~0.77%,好发年龄为30~60岁,女性多见,男女比为1:10~1:9^[1]。现代医学认为SS的病因可能与基因遗传、病毒感染及免疫功能异常等因素相关^[2]。其病理特征一般表现为腺体间质大量淋巴细胞浸润,外分泌腺上皮细胞破坏和萎缩,腺体导管管腔扩张和狭窄等^[3]。

SS在中医属于“燥痹”范畴,其病机为阴虚为本,燥热为标,燥热行于血中,灼血成瘀,虚、瘀、毒相互交结,虚实夹杂,缠绵难愈。目前,西医对于本病的治疗主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等,但因服药周期长,价格昂贵,不良反应多,给患者和临床工作带来了诸多不便。中医对于SS的治疗主要以养阴润燥、滋补肝肾、活血通络为主要原则,注重酸甘化阴、活血生津、咸寒补阴及益气生津等方法的应用,在改善中医证候的同时,能够延缓病情发展,预防其他脏器受损,在治疗本病具有广阔的发展前景。中医实验研究证实中医药对SS模型鼠具有保护颌下腺、调节水通道蛋白和调节免疫相关细胞因子以及细胞亚群等作用。本文通过对中医药治疗干燥综合征的作用机制做一归纳总结,旨在为其治疗提供更充足的科学依据。

1 调节免疫

1.1 调控B细胞的异常活化 外周B细胞的增殖及亚细胞的紊乱是SS发病的关键^[4]。研究发现,SS患者血清及靶器官中B细胞激活因子(BAFF)水平均升高^[5]。BAFF是B细胞存活的关键因子,一方面,BAFF及其受体(BAFF-R)结合促进B细胞的生存、增殖,其异常表达可引起B细胞功能紊乱,打破免疫平衡^[6];另一方面,SS患者血浆BAFF水平与自身抗体(抗SSA/SSB)水平正相关^[7]。此外BAFF还可与受体BR3结合来激活磷脂酰肌醇3-激酶 δ 亚型信号通路,调节B细胞生长^[8]。BAFF可通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B)途径介导B淋巴细胞的存活,NF- κ B可诱导生成B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),而Bcl-2

家族成员能够调控细胞亡,介导自身反应性B细胞的存活,进而产生自身抗体,诱导发病^[9]。Toll样受体(TLR)/干扰素(IFN)/BAFF信号传导通路广泛参与SS发病。机体在受到侵袭后,活化的TLR诱导炎症细胞因子,IFN和趋化因子等多个蛋白质家族的表达,激活浆细胞样树突状细胞(pDC),分泌大量的IFN,通过级联反应刺激B细胞产生抗体,活化细胞毒性细胞产生抗原,两者结合形成免疫复合物,被TLRs识别,持续激活局部pDCs,诱导新IFN的产生。研究显示SS患者的单核细胞比健康人群受到IFN刺激后更容易促进BAFF的表达和分泌^[6,10]。此外,pDCs大量表达TLR7和TLR9,经过细胞中的某些核酸物质激活TLR7和TLR9信号通路时,就可以产生大量IFN- α ^[11]。中药提取物白芍总苷能够抑制B细胞增殖及降低抗SSA/SSB和淋巴细胞浸润灶^[12-13]。雷公藤能够抑制B细胞增殖^[14]。酸甘生津方及其拆方能有效降低SS模型小鼠血清免疫球蛋白G(IgG)含量,抑制小鼠颌下腺组织BAFF过度表达^[15-16]。解毒通络生津方通过降低BAFF水平,减慢B细胞的增殖,进而减少抗体和Ig的产生发挥治疗作用^[17]。许超等^[18]研究发现经津血源颗粒治疗后,SS大鼠病理学提示治疗组颌下腺B淋巴细胞浸润程度明显低于模型组。活血解毒方可减轻非肥胖糖尿病(NOD)小鼠颌下腺炎症,改善小鼠唾液流率,增加唾液分泌量,其机制与降低血清中BAFF,BAFF-R,IFN- γ ,白细胞介素(IL)-6,IL-21及颌下腺BAFF,BAFF-R的水平有关^[19-20]。益气养阴祛瘀方可能通过下调TLR9,TLR5,IFN- α ,BAFF表达,阻断TLR,IFN- α ,BAFF之间的信号转导,纠正异常并持续活化的自身反应性B细胞而实现对TLR/IFN/BAFF信号通路调控,而发挥治疗作用^[21-24]。

1.2 调控T细胞的异常活化 辅助性T细胞(Th)1和Th2细胞平衡对免疫系统的调节发挥关键性作用。IFN- γ 是Th1细胞的标志性细胞因子,与SS的发病明确相关^[25],其可激活死亡受体/死亡受体配体(Fas/FasL)信号通路,加速唾液腺上皮细胞凋亡^[26]。Th2主要通过分泌IL-4等细胞因子刺激B细胞的分化、增殖,产生免疫球蛋白影响淋巴细胞浸润。

T盒转录因子(T-bet)为Th1细胞特异的转录因子,诱导IFN- γ 的产生,锌指蛋白3(GATA3)是Th2细胞特异性转录因子,抑制IFN- γ 的表达,导致Th1和Th2失衡^[27]。Bcl-6是滤泡辅助性T细胞(Tfh)的特异性转录因子,趋化因子受体5(CXCR5)为其表面标志物,Tfh通过CXCR5定位到生发中心参与免疫应答,通过促进B淋巴细胞的增殖与存活,促使产生免疫球蛋白而参与发病^[28]。Th17/Treg免疫失衡是SS发病的关键因素,可诱发或加重腺体的侵害^[29]。Th17通过分泌IL-17,IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等多种细胞因子参与发病,而Treg对亢进的Th17有抑制作用。叉头框蛋白3(Foxp3)是表达调节性T细胞(Treg)内的标记分子。SS患者唇腺组织组织内,Foxp3的mRNA表达明显降低^[30],Foxp3和维甲酸相关孤儿核受体 γ t(ROR γ t)/ROR α 可以相互约束,抑制彼此的功能^[31]。血管活性肠肽(VIP)能够抑制Th1细胞因子的产生而促进Th2细胞因子的生成^[32-33],下调NOD小鼠脾细胞悬液IL-17的浓度,使Treg细胞活化^[34]。研究发现白芍总苷通过调节NOD小鼠血清及颌下腺Th1/Th2细胞平衡和Fas/FasL而增加唾液分泌^[35]。养阴益气活血方^[36],滋阴益气活血方^[37]可降低NOD小鼠血清和颌下腺中Th1和Th2相关细胞因子的水平及IFN- γ 水平和IFN- γ /IL-4,达到平衡Th1/Th2的效果。增液汤保护NOD小鼠颌下腺的结构与功能,与其纠正Th1/Th2免疫失衡有关,并与VIP水平的逐步下降有关^[38]。中药复方如补气活血方^[39],解毒化痰生津方^[40],燥毒汤^[41]等均可调节Th1,Th2相关细胞因子发挥治疗作用。活血解毒方^[42],桑珠滋阴口服液^[43],半夏芩连汤^[44]可以调整SS患者血清Th17/Treg失衡状态。麦冬地芍汤通过调节Th1/Th2与Th17/Treg免疫平衡改善SS症状^[45]。润燥灵能降低T-bet含量,提高GATA3含量,降低Foxp3和ROR γ t mRNA的表达,而促进免疫平衡^[46-47]。

2 上调水通道蛋白

水通道蛋白家族(AQPs)是一组位于细胞膜上的跨膜蛋白,因其表达组织及具体部位的不同,又发挥不同的生理作用。AQP5主要分布于分泌性上皮细胞及腺体处,是唾液腺、泪腺分泌的调节蛋白^[48]。研究显示,AQP5的分布及转运异常可能是造成SS的主要病因^[49]。一般情况下,AQP5主要分布于涎腺腺泡细胞顶质膜以及腺泡细胞之间的小导管游离面和导管上皮细胞等部位。SS患者和模型小鼠其涎腺腺泡细胞顶质膜上AQP5的分布显著减少,

而基底膜上表达量却增加^[50]。相较于健康人,AQP5在SS患者表达明显增高。且主要定位在基底外侧膜而非顶膜^[51-52]。因此推测AQP5的表达量减少及移位表达是导致腺体分泌减少的主要原因。AQP5是抗Ⅲ型毒蕈碱样胆碱能受体(M3R)胞内信号传导下游的效应蛋白之一,M3R激活能使AQP5蛋白上调。乙酰胆碱和肾上腺素分别激活M3R和 α 1肾上腺素受体,增加细胞内Ca²⁺浓度,诱导腺体分泌^[53]。此外,刺激分泌唾液腺的关键因子蛋白激酶A(PKA),蛋白激酶C(PKC)及环磷酸腺苷(cAMP)都是通过作用于AQP5而影响唾液腺的分泌^[54-55]。信号通路对AQP5的调节也具有重要的作用。NF- κ B是AQP5的上游启动序列之一,激活NF- κ B可以使AQP5表达降低。研究表明TLR4/髓样分化蛋白88(MyD88)/NF- κ B/AQP5信号通路与AQP5高度相关^[56]。白芍总苷^[57],雷公藤多苷^[58]可能通过上调AQP5及其在下颌下腺的mRNA表达来改善NOD小鼠颌下腺的病理损害。麦冬多糖可以通过TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路调控AQP5,从而取得一定的疗效^[56,59]。芍药苷、麦冬皂苷激动M3R,促使PKC活化,促进颌下腺细胞Ca²⁺通道开放,增加胞内Ca²⁺浓度,增加AQP5表达,促进唾液分泌^[60]。青蒿、大青叶、半枝莲、可以通过对颌下腺AQP5的调节而增加SS小鼠降低饮水量、唾液流量^[61]。铁皮石斛能够改善腺体的淋巴浸润状态,推测可能与其调节SS患者TNF- α ,IL-1 β 和AQP5 mRNA的表达有关^[62]。李晓萌等^[63]利用动物模型证实人参皂苷Rb₁药物可通过促进SS鼠唾液腺的分泌,上调颌下腺AQP5的蛋白表达,而缓解干燥症状。中药复方如麦冬地芍汤^[64],养肺滋阴汤^[65],解毒化痰生津方^[66],增液润燥汤^[67]等均可上调模型鼠颌下腺AQP5的表达。芍药甘草汤可通过调节cAMP/PKA信号通路并增加AQP5和M3R水平来改善SS症状^[54]。研究证实益气养阴祛瘀方能够上调大鼠颌下腺细胞中AQP5及M3R蛋白的表达,对NOD小鼠的唾液分泌量、颌下腺损伤指数也有明显的改善作用^[68-69]。赵红玉^[70]研究证实增液汤可能通过TNF- α /肿瘤坏死因子受体(TNFR)/核转录因子- κ B抑制蛋白(I κ B)激酶(IKK)/NF- κ B,丝裂原活化蛋白激酶激酶(MKK)/p38/c-Fos,肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)/c-Jun氨基末端酶(JNK)/c-Jun这三条相关的信号通路调控水通道蛋白的表达。

3 抗氧化应激(OS)

OS被认为通过增强炎症,诱导凋亡细胞死亡并

破坏免疫耐受性而在免疫性疾病中发挥重要作用^[71]。研究显示SS患者体内活性氧(ROS),丙二醛(MDA)含量明显增多,而超氧化物歧化酶(SOD),抗氧化原件总抗氧化能力(TAC)显著降低,机体整体呈氧化与抗氧化失衡状态^[72-73]。通过对SS患者唾液中8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OHdG)和己酰基赖氨酸(HEL)等氧化标志物的测定,发现OS参与SS发病^[72]。通过评估SS患者结膜上皮SOD,过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达及对HEL和4-羟基-2-壬烯醛(4HNE)蛋白质加合物的测定,发现结膜上皮中抗氧化活性表达的显著降低^[74-75]。ROS通过激活信号转导及转录激活因子3(STAT3)诱导细胞内黏附分子-1(ICAM-1)和程序性死亡受体-配体1(PD-L1)的表达进而导致淋巴细胞浸润^[76]。研究显示ROS引起的继发性OS反应对SS腺外心肌细胞凋亡、肺间质病变有重要作用^[77-78]。SS大鼠心功能降低,其机制可能与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)/核因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号传导通路有关^[79]。Keap1/Nrf2/ARE是体内重要的抗氧化调节通路。Nrf2被激活,协同Keap1在细胞核内与ARE结合,激活血红素加氧酶-1(HO-1)及GSH-Px, CAT等表达,发挥抗氧化作用^[80]。研究表明黄芪多糖能下调氧化反应元件MDA, ROS, HO-1, γ -谷氨酰半胱氨酸合酶(γ -GCS)蛋白表达,上调抗氧化反应元件SOD, TAC, 同时下调血清TNF- α 水平,上调抑炎因子IL-35,减少炎症反应对心肌组织的损伤而改善心功能,其机制可能与Keap1/Nrf2/ARE信号通路有关^[81]。麦冬多糖可增加血清和颌下腺中SOD的活性,降低MDA含量,提高Nrf2和的HO-1水平而改善干燥症状^[56]。雷公藤对SS的治疗作用可能与其主要成分山柰酚调控AMPK/Nrf2/HO-1信号通路缓解OS介导的内皮细胞损伤有关^[82-83]。有研究发现新风胶囊通过下调氧化反应原件MDA, ROS表达量,上调抗氧化反应原件SOD, TAC表达量,降低免疫复合物的沉积从而减少炎症反应对心肌组织的损伤^[73]。

4 干燥综合征常见动物模型

迄今为止,已有约20种SS模型,包括诱导模型和遗传模型,尽管这些模型仅部分显示了SS的免疫学和临床特征,但对于了解该疾病意义重大。

4.1 诱导性SS动物模型 诱导性小鼠模型是指通过对正常的鼠做出一些相关的处理,以诱导其产生干燥综合征的症状。目前使用的主要诱导方法为

注射同种鼠或异种鼠的抗原或组织匀浆进行免疫,或用佐剂及通过接种病毒进行诱导。目前存在的主要有唾液腺蛋白诱导,碳酸酐酶II诱导, M3R免疫诱导, RO60肽诱导, 鼠巨细胞病毒(MCMV)诱导,腺病毒5诱导等多种小鼠模型^[84]。通过诱导小鼠模型已经发现了SS的一些潜在病因,如病毒感染、雌激素缺乏和外分泌腺上皮细胞的凋亡等^[85]。小鼠模型已经证明SS中的致病性自身免疫可能是由失调的T, B细胞的异常激活而引起的。此外,诱导小鼠模型表明,唾液腺蛋白, M3R和CA II的自身免疫可能在SS的发展中发挥作用。

4.2 NOD小鼠 NOD小鼠是类似人类糖尿病自发性遗传模型,目前是干燥综合征实验室常用动物模型。NOD小鼠的特征是外分泌腺中的炎症细胞浸润以及唾液和眼泪的分泌受损,这与SS的症状类似。研究发现,许多与SS相关的自身抗体,如抗SSA/Ro, 抗SSB/La, 抗 α -胞衬蛋白(α -fodrin)和M3Rs存在于NOD小鼠的血清中。NOD小鼠10周龄时出现明显的淋巴细胞浸润灶,15周龄时明显加重,较其他干燥综合征动物模型要早要快。目前另一种小鼠模型的NOD衍生品系C57BL/6.NOD-Aec1Aec2逐渐被应用,其携带来自NOD小鼠的两个自身免疫性外分泌病变位点,会出现唾液和眼泪的产生受损、唾液蛋白含量增加、蛋白水解酶活性异常以及腺淋巴细胞局灶性浸润等表现^[86-87]。

5 小结及展望

目前中医药广泛被应用于治疗SS,且取得了不错的疗效。通过对相关文献的总结,发现其作用机制主要集中在调节免疫、上调AQP及抗OS等发面,中医药治疗SS的作用机制见表1,2。

本文通过从调节免疫、上调AQP及抗OS等方面就本病发病机制及中医药的作用机理做了简单的总结。但目前本病发病原因及病理机制尚未完全明确,且中药成分复杂,作用机制研究往往不够透彻,容易受多种混杂因素的影响,仍然存在很大的不足。因此,在今后的研究中应当重视中药对本病的治疗作用,利用现代分子生物学、网络药理学及蛋白组学等进一步明确中药有效成分中的分子作用靶点。根据中医辨证论治的特点,使得动物模型的制备实现精确化与标准化。其次,就临床试验而言,应增加样本量,延长观察周期,规范中医辨证及疗效评价标准,进一步提高中医药治疗的整体水平,提高中医药的科学性,发挥中医的独特优势,提高临床疗效,造福于广大患者。

表 1 中药复方治疗 SS 作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine compound in treatment of SS

| 名称 | 模型 | 作用机制 |
|------------------------------|---|---|
| 酸甘生津方及其拆方 ^[15-16] | BALB/c 小鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导[完全弗氏佐剂(CFA)+百日咳疫苗] | 抑制小鼠颌下腺 BAFF 过度表达,抑制 B 细胞异常活化;降低血清 IgG 含量 |
| 津血源颗粒 ^[18] | Wistar 大鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+百日咳疫苗) | 减轻大鼠颌下腺病理损伤;降低血清 BAFF,BAFF-R,IFN- γ 及颌下腺 BAFF,BAFF-R 的水平;抑制 B 细胞异常活化;抑制 IL-6/IL-21 轴从而调节 B 细胞稳态改善模型鼠唾液流速 |
| 益气养阴祛瘀方 ^[21-24] | NOD 小鼠 | 降低小鼠每日平均饮水量,增加唾液分泌量;改善小鼠的胸腺,脾脏和颌下腺指数;抑制小鼠体内异常活化的 TLR,减少 IFN- α 的产生,使过量表达的 BAFF 得到改善;降低小鼠血清 TNF- α ,IL-6,IgG 水平,升高脱氢表雄酮(DHEA),雌二醇(E ₂)水平,抑制自身免疫炎症;降低小鼠 PBMC 中 TLR5,IFN- α ,BAFF mRNA 及脾脏,颌下腺组织 LR5,IFN- α ,BAFF mRNA 蛋白表达;调节 TLR/IFN/BAFF 信号通路来发挥治疗作用;纠正自身免疫性 T,B 细胞的异常活化;上调颌下腺细胞中 AQP5 及 M3R 蛋白的表达,而且与之成一定的剂量依赖关系 |
| 养阴益气活血汤 ^[36] | NOD 小鼠 | 降低小鼠血清及颌下腺中 Th1,Th2 相关细胞因子水平及 IFN- γ /IL-4;调节 SS 小鼠 Th1/Th2 免疫平衡达到治疗效果 |
| 增液汤 ^[38] | NOD 小鼠 | 保护小鼠 SMGs 的结构和功能;纠正 Th1/Th2 细胞因子失衡;防止 VIP 水平逐渐下降 |
| 增液汤 ^[70] | BALB/c 小鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+P5 蛋白) | 通过 NF- κ B,c-Jun,p38 3 个关键的因子参与的信号通路调控 AQP1/AQP5 表达,进而发挥对 SS 小鼠模型“增水行舟”作用;抑制 TNF- α /TNFR/IKK/NF- κ B,TRAF6/JNK/c-Jun,MKK/p38/c-Fos 3 条相关信号通路上关键蛋白调控水通道蛋白表达 |
| 解毒化痰生津方 ^[40,66] | C57BL/6 小鼠;佐剂辅助抗原蛋白诱导(CFA+百日咳疫苗) | 降低小鼠颌下腺 IFN- γ ,IL-4 蛋白含量;恢复 Th1 Th2 的平衡稳态;减轻颌下腺病理损伤;增加唾液分泌量;上调颌下腺 AQP5 的表达 |
| 燥毒汤 ^[41] | C57BL/6 小鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+百日咳疫苗) | 减少颌下腺萎缩,增加颌下腺指数;减少胸腺指数,减少自身免疫的发生;减少淋巴细胞的浸润,修复腺泡及导管内壁,减少颌下腺及血清中促炎因子 IL-6,IFN- α 的含量,其中以降低血清中 IL-6 的含量为优势 |
| 半夏芩连汤 ^[44] | NOD 小鼠 | 下调小鼠颌下腺,腮腺组织及血清 IL-17,IL-6,M3R,AQP5 mRNA 转录及蛋白表达水平;与调控 Th17/IL-17 免疫炎症途径相关 |
| 麦冬地芍汤 ^[45] | NOD 小鼠 | 上调 VIP 的表达;调节 Th1/Th2,Th17/Treg 免疫平衡 |
| 润燥灵 ^[46-47] | C57BL/6 小鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+百日咳疫苗) | 降低 T-bet 含量,提高 GATA3 含量,促进 Th1/Th2 免疫平衡;抑制小鼠 ROR γ t 和 Foxp3 mRNA 表达量,调节 Th17/Treg 细胞平衡 |
| 津血源颗粒 ^[60] | SD 大鼠 | 明显上调颌下腺上 AQP5 mRNA 的表达;促进颌下腺细胞钙离子通道开放,增加胞内 Ca ²⁺ 浓度,从而使 AQP5 在 AMP 表达增加,导致涎腺分泌唾液增加;与 M3-Ca ²⁺ -AQP5 相关 |
| 养肺滋阴汤 ^[65] | C57BL/6 小鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+百日咳疫苗) | 缓解小鼠口干,口渴症状;减低血清 TNF- α ,IL-6 水平;上调 AQP5 的表达;改善颌下腺病理损伤 |
| 增液润燥汤 ^[67] | C57BL/6 小鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+百日咳疫苗) | 降低小鼠血清中 IFN- γ ,TNF- α 的水平;上调 AQP5 的表达;间接抑制 Th1 细胞的分化与增殖 |
| 芍药甘草汤 ^[54] | NOD 小鼠 | 调节调节 cAMP/PKA 信号通路;提高 AQP5 和 M3R 水平;改善小鼠口干,眼干症 |
| 生津润燥方 ^[88] | BALB/c 小鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+P5 蛋白) | 抑制过度亢进的 Th17;减少自身反应性 T 淋巴细胞作用 |
| 活血解毒方 ^[89] | NOD 小鼠 | 降低血清中的 C-C 趋化因子配体 5(CCL5),IFN- γ 表达水平;下调小鼠颌下腺 LincR-Ccr2-5'AS 表达 |
| 三参饮 ^[90] | NOD 小鼠 | 降低 PD-1 和 PD-L1 的表达;增加细胞因子 IL-10,降低 IL-17 的表达;调节 Treg/Th17 细胞之间的平衡 |
| 补气活血汤 ^[39] | NOD 小鼠 | 减低小鼠血清及颌下腺 TNF- α ,IL-1 β 水平;调节 Th1/Th2 细胞因子;改善颌下腺病理损伤 |

表2 中药有效成分治疗SS作用机制

Table 2 Mechanism of effective components of traditional Chinese medicine compound in treatment of SS

| 有效成分 | 模型 | 作用机制 |
|----------------------------|---------------------------------|---|
| 白芍总苷 ^[57-60,13] | NOD小鼠 | 上调下颌腺AQP5及其mRNA表达;改善小鼠下颌腺病理损伤;增加唾液流量;降低器官指数和血清IL-6和IFN- γ 浓度;降低血清,下颌腺中TNF- α ,IL-6的浓度,下调IL-17A,TNF- α ,趋化因子9(CXCL9),CXCL13和BAFF的mRNA表达;降低血清SSA/Ro,SSB/La和 α -fodrin浓度;降低BAFF蛋白表达;与M3-Ca ²⁺ -AQP5相关 |
| 雷公藤多苷 ^[58] | NOD小鼠 | 减低TNF- α ,IL-1 β 的水平;上调AQP5表达 |
| 麦冬皂苷 ^[59] | SD大鼠 | 上调AMP上AQP5mRNA的表达;促进颌下腺钙离子通道开放,增加胞内Ca ²⁺ 浓度增加AQP5在APM表达;与M3-Ca ²⁺ -AQP5相关 |
| 麦冬多糖 | C57BL/6小鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+百日咳疫苗) | 增加小鼠体重,降低颌下腺指数;增加小鼠血清和颌下腺SOD活性,降低血清和颌下腺中的MDA含量;降低小鼠血清和颌下腺的TLR4,MyD88蛋白表达含量;增加颌下腺中的AQP5蛋白表达含量;降低颌下腺淋巴细胞浸润度,上调颌下腺AQP5和VIP mRNA表达;调节小鼠唾液腺的Nrf2/HO-1/NF- κ B信号通路 |
| 黄芪多糖 ^[81] | Wistar大鼠;佐剂辅助蛋白抗原诱导(CFA+百日咳疫苗) | 下调氧化反应元件MDA,ROS,HO-1, γ -GCS蛋白表达量;上调抗氧化反应元件SOD,TAC;下调TNF- α 水平,IL-35的表达,抑制炎症反应;与Keap1/Nrf2/ARE信号传导通路相关 |

[参考文献]

[1] 阿古达木,陈薇薇,夏嘉,等. 苏晓从三焦辨治干燥综合征的经验[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(5): 27-29.

[2] GOULES A V, TZIOUFAS A G. Primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers[J]. Immunol Res, 2017, 65(1):331-344.

[3] BJORDAL O, NORHEIM K B, RØDAHL E, et al. Primary Sjögren's syndrome and the eye [J]. Surv Ophthalmol, 2020, 65(2): 119-132.

[4] 侯佳奇,薛鸾. 原发性干燥综合征发病机制概述[J]. 现代免疫学, 2019, 39(1): 60-65.

[5] VARIN M M, LE POTTIER L, YOUINOU P, et al. B-cell tolerance breakdown in Sjögren's syndrome: focus on BAFF[J]. Autoimmun, 2010, 9(9):604-608.

[6] QUARTUCCIO L, SALVIN S, FABRIS M, et al. BlyS upregulation in Sjogren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands [J]. Rheumatology, 2013(2):276-281.

[7] JIN J O, KAWAI T, CHA S, et al. Interleukin-7 enhances the Th1 response to promote the development of Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy in mice[J]. Arthritis Rheum, 2014, 65(8):2132-2142.

[8] KONSTA O D, CHARRAS A, DANTEC C L, et al. Epigenetic modifications in salivary glands from patients with Sjogren's syndrome affect cytokeratin 19 expression [J]. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol, 2016, 53(1):e01.

[9] MUKHOPADHYAY A, JIAN N, ZHAI Y F, et al. Identification and characterization of a novel cytokine, THANK, a tnf homologue that activates apoptosis, nuclear factor- κ B, and c-Jun NH2-terminal kinase [J]. J Biol Chem, 1999, 274(23): 15978-15981.

[10] YOSHIMOTO K, TANAKA M, KOJIMA M, et al. Regulatory mechanism for the production of BAFF and IL-6 are impaired in monocytes of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. Arthritis Res Ther, 2011, doi: 10.1186/ar3493.

[11] SWIECKI M, COLONNA M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cell [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(8):471-485.

[12] LI C L, HE J, LI Z G, et al. Effects of total glucosides of paeony for delaying onset of : an animal study [J]. Craniomaxillofac Surg, 2013, 41(7):610-615.

[13] LI B, LIU G, LIU R, et al. Total glucosides of paeony (TGP) alleviates Sjogren's syndrome through inhibiting inflammatory responses in mice [J]. Phytomedicine, 2020, 1: 153203.

[14] 柯晓云,张汗承. 口服雷公藤多甙治疗Sjogren综合征的疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2007, 25(3): 315-316.

[15] 邓予新,张瑾,杨娅男,等. 酸甘生津方及其拆方对干燥综合征小鼠血清IgG含量及颌下腺BAFF表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(5):79-81.

[16] 顾军花,杨娅男,张瑾,等. 酸甘生津方及其拆方对干燥综合征模型小鼠颌下腺BAFF的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(5):384-387.

[17] 王丹,薛鸾,陆秋菊. 解毒通络生津法对干燥综合征大鼠免疫功能影响的初步研究[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(11):837-839.

[18] 许超,钱先,汪红仪. 津血源颗粒对干燥综合征模型大鼠治疗作用的初步探讨[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1):86-88.

[19] 史云晖,柳洋,韦尼,等. 活血解毒方对干燥综合征小

- 鼠干扰素- γ 、B细胞活化因子及其受体的干预作用研究[J]. 环球中医药, 2016, 9(1): 20-24.
- [20] 丁明辉, 郑炜, 胡胜华, 等. 活血解毒方对干燥综合征小鼠的干预机制[J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1705-1709.
- [21] 林崇泽, 黄绥心, 秦源, 等. 益气养阴祛瘀中药对干燥综合征NOD小鼠颌下腺TLR-IFN-BAFF信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12): 1487-1490.
- [22] 林崇泽, 严海君, 秦源, 等. 益气养阴祛瘀中药对干燥综合征患者血清TLR9表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1): 85-88.
- [23] 林崇泽, 秦源, 孙晗, 等. 益气养阴祛瘀方对干燥综合征患者血清TLR-IFN-BAFF信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3706-3709.
- [24] 秦源, 林崇泽, 孙晗, 等. 益气养阴祛瘀方对NOD小鼠TLR-IFN α 通路调控作用的研究[J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(1): 13-17.
- [25] ALESSIA A, FRANCESCO C, ONELIA B, et al. T regulatory and T helper 17 cells in primary Sjögren's syndrome: facts and perspectives. [J]. Mediators Inflamm, 2015, doi: 10. 1155/2015/243723.
- [26] 周强, 柏涛, 吴鸿雁. 干燥综合征患者唇腺黏膜淋巴细胞Th1/Th2和Fas/FasL表达的相关性研究[J]. 徐州医学院学报, 2008, 28(1): 28-30.
- [27] 董萍云, 王娟, 李立红. T-bet/GATA-3调控Th1/Th2分化失衡疾病的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008, 22(1): 53-54.
- [28] MAEHARA T, MORIYAMA M, HAYASHIDA J N, et al. Selective localization of T helpersubsets in labial salivary glands from primary Sjögren's syndrome patient[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 169(2): 89-99.
- [29] HAO L R, LI X F, GAO C, et al. Th17/Treg cell level and clinical characteristics of peripheral blood of patients with Sjogren's syndrome complicated with primary biliary cirrhosis[J]. Medicine, 2019, 98(24): 15952.
- [30] KATSIFIS G E, REKKA S, MOUTSOPOULOS N M, et al. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis[J]. Am J Pathol, 2009, 175(3): 1167-1177.
- [31] TERRAZA-AGUIRRE C, CAMPOS-MORA M, ELIZONDO-VEGA R, et al. Mechanisms behind the immunoregulatory dialogue between mesenchymal stem cells and Th17 cells[J]. Cells, 2020, 9(7): 1660.
- [32] CHANDRASEKHARAN B, NEZAMI B G, SRINIVASAN S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 304(11): 949-957.
- [33] WASCHEK J A. VIP and PACAP: neuropeptide modulators of CNS inflammation, injury, and repair [J]. Br J Pharmacol, 2013, 169(3): 512-523.
- [34] JIMENO R, GOMARIZ R P, GUTIÉRREZ-CAÑAS I, et al. New insights into the role of VIP on the ratio of T-cell subsets during the development of autoimmune diabetes [J]. Immunol Cell Biol, 2010, 88(7): 734-745.
- [35] 吴国琳. 白芍总苷对干燥综合征NOD小鼠血清及颌下腺Th1/Th2细胞平衡和Fas/FasL表达的影响[C]//中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会. 第十六届中国中西医结合风湿病学术年会论文集. 广州: 出版者不详, 2018: 2.
- [36] WU G L, PU X H, LI T Y, et al. Effect of Yangyin Yiqi Huoxue recipe on immune balance of Th1/Th2 in serum and submaxillary glands of NOD mice with Sjogren's syndrome[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2013, 33(12): 1653-1657.
- [37] WU G L, LI T Y, FAN Y S, et al. Effect of Chinese herbal medicine for nourishing yin, supplementing qi, and activating blood on the Th1/Th2 immune balance in peripheral blood in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(9): 696-700.
- [38] LI C Y, WU S L, SUN L X, et al. Protective effect of Zengye decoction on submandibular glands in nonobese diabetic mice [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(1): 45-50.
- [39] WU G L, LI T Y, PU X H, et al. Effect of prescriptions replenishing vital essence, tonifying Qi and activating blood on TNF-alpha, IL-1beta expressions in serum and submaxillary gland of NOD mice with Sjögren's syndrom [J]. Chin J Chin Mater Med, 2013, 38(3): 413-416.
- [40] 姜兆荣, 高明利, 刘岩岩, 等. 解毒化瘀生津方对干燥综合征模型小鼠颌下腺IFN- γ 、IL-4影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 51-54.
- [41] 李略. 中药复方“燥毒汤”治疗干燥综合征模型小鼠的疗效观察[C]//中国中西医结合学会. 2017年第五次世界中西医结合大会论文摘要集(下册). 广州: 出版者不详, 2017: 1.
- [42] 霍晓萌. 活血解毒方联合硫酸羟氯喹治疗干燥综合征疗效及对Th17/Treg免疫失衡的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(12): 1331-1333.
- [43] 赵浩, 王丹, 薛鸾, 等. 桑珠滋阴口服液对干燥综合征患者血清Th17/Treg及免疫功能影响研究[J]. 辽宁

- 中医药学报,2017,19(3):88-90.
- [44] 陆妍,陈祎,王亚南,等.半夏芩连汤对干燥综合征模型NOD小鼠Th17/IL-17免疫炎性途径的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,3(5):612-617.
- [45] 张可可,汪悦,王婷婷,等.麦冬地芍汤对NOD小鼠血清及颌下腺中VIP及Th1/Th2,Th17/Treg免疫平衡的影响[J].山东中医杂志,2019,38(8):778-782.
- [46] 侯雷,曾苹,和秀丽,等.润燥灵对干燥综合征模型小鼠Th17/Treg细胞的影响[J].中药药理与临床,2017,33(2):160-164.
- [47] 马武开,和秀丽,曾苹,等.润燥灵方对干燥综合征模型小鼠血清Th1/Th2的影响[J].中医杂志,2017,58(4):329-333.
- [48] JEON S, LEE J, PARK S H, et al. Associations of anti-aquaporin 5 autoantibodies with serologic and histopathological features of Sjögren's syndrome [J]. Clin Med, 2019, 8(11):1863.
- [49] ICHIYAMA T, NAKATANI E, TATSUMI K, et al. Expression of aquaporin 3 and 5 as a potential marker for distinguishing dry mouth from Sjögren's syndrome [J]. Oral Sci, 2018, 60(2):212-220.
- [50] 李明勇,薛鸾. AQP5在干燥综合征发病机制中的作用[J].中华中医药学刊,2019,37(10):2369-2372.
- [51] YOSHIMURA S, NAKAMURA H, HORAI Y, et al. Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands is associated with poor saliva secretion in patients with Sjögren's syndrome including neuromyelitis optica complicated patients [J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(3):384-390.
- [52] 樊丽苹,黄春艳,巩思静,等.水通道蛋白在干燥综合征中的表达及意义[J].临床荟萃,2019,34(9):805-808.
- [53] RIEGER M E, ZHOU B, OLOMON N, et al. p300/ β -catenin interactions regulate adult progenitor cell differentiation downstream of Wnt 5a/protein kinase C (PKC)[J]. Biol Chem, 2016, 291(12):6569-6582.
- [54] WANG D, ZHAO H, LI B, et al. Mechanism of cAMP-PKA signaling pathway mediated by Shaoyao Gancao decoction on regulation of aquaporin 5 and muscarinic receptor 3 levels in Sjögren's syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(7):502-509.
- [55] 沙明慧,吴素玲.水通道蛋白5在干燥综合征中的作用综述[J].药学与临床研究,2019,27(2):113-116.
- [56] 沙明慧.麦冬多糖基TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路调控干燥综合征颌下腺炎性微环境的机制[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [57] WU G L, PU X H, YU G Y, et al. Effects of total glucosides of peony on AQP-5 and its mRNA expression in submandibular glands of NOD mice with Sjögren's syndrome [J]. Eur Rev Med Pharmacol, 2015, 19(1):173-178.
- [58] 胡旭君,宋欣伟.雷公藤多苷联合甲氨蝶呤对干燥综合征NOD小鼠治疗作用及TNF- α 、IL-1 β 、AQP-5的表达[J].中华中医药杂志,2014,29(7):2362-2366.
- [59] 陶依凤,李成荫,汪悦,等.麦冬多糖对NOD小鼠颌下腺AQP5和VIP mRNA表达的影响[J].时珍国医国药,2014,25(9):2072-2074.
- [60] 陈剑梅.津血源及其标志性单体对干燥综合征模型鼠唾液腺M3-Ca²⁺-AQP5途径的影响[D].南京:南京中医药大学,2018.
- [61] 郝桂锋,温成平,李涯松.不同清热中药对干燥综合征小鼠颌下腺水分子转运功能的调控作用[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(2):178-181.
- [62] 肖胤,罗玲,杨军,等.铁皮石斛对干燥综合征患者的治疗作用及其可能机制的研究[J].检验医学与临床,2017,14(23):3464-3466.
- [63] 李晓萌,李江,杨柳,等.AQP5启动子荧光素酶报告基因的重组与药物筛选应用:中国, CN201510505111.2[P]. 2015-12-02.
- [64] 张可可,汪悦.麦冬地芍汤治疗干燥综合征[J].吉林中医药,2016,36(4):430-432.
- [65] 田孟江,胡瑞,朱萱萱,等.养肺滋阴汤对干燥综合征小鼠模型干预作用[J].中国中西医结合杂志,2016,36(1):63-68.
- [66] 姜兆荣,刘岩岩,王春波.解毒化痰生津方对干燥综合征模型小鼠颌下腺AQP5表达的影响[J].中医学报,2017,32(11):2144-2148.
- [67] 袁斯远,温彬宇,张允岭,等.增液润燥汤对干燥综合征NOD小鼠颌下腺中T、B淋巴细胞浸润及AQP5表达水平的影响[J].中华中医药杂志,2017,5(8):165-168.
- [68] 刘丹,秦源,谢志敏,等.益气养阴祛瘀方含药血清对干燥综合征人颌下腺细胞AQP5和M3R表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2019,39(3):330-334.
- [69] 王新昌,范永升,冯健.益气养阴祛瘀中药对干燥综合征自发性模型非肥胖糖尿病小鼠的治疗作用及机制[J].浙江中医药大学学报,2012,36(2):171-174.
- [70] 赵红玉.增液汤对干燥综合征模型小鼠颌下腺水通道蛋白的调控机制研究[D].北京:北京中医药大学,2016.
- [71] DOGRU M, KOJIMA T, SIMSEK C, et al. Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(14):163-168.
- [72] NORHEIM K B, JONSSON G, HARBOE E, et al. Oxidative stress, as measured by protein oxidation, is

- increased in primary Sjögren's syndrome [J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(2): 141-146.
- [73] 王桂珍,刘健,范海霞,等. 基于氧化应激探讨新风胶囊对干燥综合征患者心功能的影响[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(7): 1672-1674.
- [74] CEJKOVÁ J, ARDAN T, SIMONOVÁ Z, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes in the conjunctival epithelium of dry eye (Sjögren's syndrome) and its possible contribution to the development of ocular surface oxidative injuries [J]. *Histol Histopathol*, 2008, 3(12): 1477-1483.
- [75] WAKAMATSU T H, MURAT D, YUKIHIRO M, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjögren syndrome patients. [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 201-210.
- [76] CHARRAS A, ARVANITI P, LE DANTEC C, et al. JAK inhibitors and oxidative stress control [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2814.
- [77] 冯云霞,刘健,万磊,等. 干燥综合征模型大鼠心肺功能变化与调节性T细胞的相关性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(9): 2740-2744.
- [78] 董润,刘敏,黄骁舫,等. 富勒烯C60对博来霉素诱导的小鼠肺纤维化的影响[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(22): 1740-1744.
- [79] WANG F, LIU J, YE Y, et al. Mechanism of cardiac function changes in rat models of Sjögren's syndrome based on Keap1-Nrf2/ARE signaling pathways [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2014, 30(5): 497-501.
- [80] 童海达,王佳茗,宋英,等. Keap1-Nrf2-ARE在机体氧化应激损伤中的防御作用[J]. *癌变·畸变·突变*, 2013, 25(1): 71-75.
- [81] 王芳,刘健,叶英法,等. 基于Keap1-Nrf2/ARE信号传导通路探讨黄芪多糖改善干燥综合征模型大鼠心功能的机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(5): 566-574.
- [82] 康桂兰,景增秀. 山奈酚通过调控AMPK/Nrf2/HO-1信号通路缓解ox-LDL介导的内皮细胞损伤[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(4): 525-530.
- [83] 杨少宁,孙倩,李姗姗,等. 基于网络药理学的雷公藤治疗干燥综合征作用机制研究[J]. *世界中医药*, 2021, 16(1): 63-70.
- [84] GAO Y, CHEN Y, ZHANG Z, et al. Recent advances in mouse models of Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2020, 30(30): 1158.
- [85] TILI E, MICHAILLE J J, LIU C G, et al. GAM/ZFP/ZNF512B is central to a gene sensor circuitry involving cell-cycle regulators, TGFβ effectors, drosha and microRNAs with opposite oncogenic potentials [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(24): 7673-7688.
- [86] NGUYEN C, SINGSON E, KIM J, et al. Sjögren's syndrome-like disease of C57BL/6. NOD-Aec1 aec2 mice: gender differences in keratoconjunctivitis sicca defined by a cross-over in the chromosome 3 Aec1 locus [J]. *Scand J Immunol*, 2006(64): 295-307.
- [87] CHA S, NAGASHIMA H, BROWN V, et al. Two NOD Idd-associated intervals contribute synergistically to the development of autoimmune exocrinopathy (Sjögren's syndrome) on a healthy murine background [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(4): 1390-1398.
- [88] 朱浩涵. 生津润燥方治疗干燥综合征及调控CD4⁺CD25⁺Foxp3T细胞、Th17细胞机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [89] 宋陈惠. 活血解毒方对干燥综合征模型小鼠LincR-Ccr2-5'AS—CCR5/CCL5的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [90] 陈月月. 三参饮对原发性干燥综合征PD-1/PD-L1信号通路调控机制的影响[D]. 南京:南京中医药大学, 2019.

[责任编辑 王鑫]