

# 利妥昔单抗治疗原发性干燥综合征疗效及安全性的Meta分析<sup>Δ</sup>

李纪高\*,刘瑞林,王子华,王荷璿,苏培培,周全<sup>#</sup>(河南中医药大学第一附属医院风湿病科,郑州 450099)

中图分类号 R986;R593.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)05-0619-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.05.20



**摘要** 目的 评价利妥昔单抗(RTX)治疗原发性干燥综合征(pSS)的疗效及安全性。方法 检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、Medline、Web of Science、维普网、中国知网、万方数据等数据库,收集RTX(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗pSS的随机对照试验(RCT),检索时限为建库至2024年2月。对文献进行资料提取和质量评价后,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 最终纳入7篇RCT,共计518例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的欧洲抗风湿病联盟干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)评分[MD=-1.17,95%CI(-1.52,-0.82), $P<0.000\ 01$ ]、口干视觉模拟(VAS)评分[MD=-3.97,95%CI(-5.08,-2.86), $P<0.000\ 01$ ]均显著低于对照组,未刺激唾液流速[SMD=0.64,95%CI(0.41,0.87), $P<0.000\ 01$ ]、希尔默试验(Schirmer)评分[MD=0.19,95%CI(0.18,0.20), $P<0.000\ 01$ ]均显著高于对照组;两组患者的应答率[RD=0.10,95%CI(-0.04,0.23), $P=0.16$ ]、疲乏VAS评分[MD=-12.50,95%CI(-35.14,10.15), $P=0.28$ ]、欧洲抗风湿病联盟干燥综合征患者自我报告指数(ESSPRI)评分[MD=0.33,95%CI(-0.53,1.18), $P=0.46$ ]、健康调查简表-物理部分(SF36-PCS)评分[MD=0.90,95%CI(-2.97,4.78), $P=0.65$ ]、健康调查简表-心理部分(SF36-MCS)评分[MD=0.11,95%CI(-0.41,0.63), $P=0.68$ ]、总唾液腺超声评分[SMD=-1.91,95%CI(-4.01,0.19), $P=0.07$ ]、不良反应发生率[OR=1.15,95%CI(0.62,2.13), $P=0.66$ ]比较,差异均无统计学意义。结论 RTX可改善pSS患者的ESSDAI评分、未刺激唾液流速、Schirmer评分和口干VAS评分,且安全性较好,但对改善疲乏VAS评分、ESSPRI评分、SF36-PCS评分、SF36-MCS评分和应答率无显著优势。  
**关键词** 原发性干燥综合征;利妥昔单抗;疗效;安全性;Meta分析

## Meta-analysis of the efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary Sjögren syndrome

LI Jigao, LIU Ruilin, WANG Zihua, WANG Hejun, SU Peipei, ZHOU Quan (Dept. of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of rituximab (RTX) in the treatment of primary Sjögren syndrome (pSS). **METHODS** Randomized controlled trials (RCTs) on the effects of RTX (trial group) versus placebo (control group) in the treatment of pSS were searched from the Cochran Library, PubMed, Embase, Medline, Web of Science, VIP, CNKI, Wanfang, and other databases during the inception to February 2024. After literature screening and quality evaluation, meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** Seven RCTs were finally included, involving a total of 518 patients. Results of meta-analysis showed that European League Against Rheumatism Sjögren syndrome disease activity index (ESSDAI) score [MD=-1.17, 95%CI(-1.52, -0.82),  $P<0.000\ 01$ ] and oral dryness visual analogue scale (VAS) score [MD=-3.97, 95%CI(-5.08, -2.86),  $P<0.000\ 01$ ] in the trial group were significantly lower than the control group; unstimulated salivary flow rate [SMD=0.64, 95%CI(0.41, 0.87),  $P<0.000\ 01$ ] and Schirmer score [MD=0.19, 95%CI(0.18, 0.20),  $P<0.000\ 01$ ] were significantly higher than the control group. There was no statistical significance in response rate [RD=0.10, 95%CI(-0.04, 0.23),  $P=0.16$ ], fatigue VAS score [MD=-12.50, 95%CI(-35.14, 10.15),  $P=0.28$ ], European League Against Rheumatism Sjögren syndrome patient reported index (ESSPRI) score [MD=0.33, 95%CI(-0.53, 1.18),  $P=0.46$ ], Short-form 36 health survey physical component summary (SF36-PCS) score [MD=0.90, 95%CI(-2.97, 4.78),  $P=0.65$ ], SF-36 mental component summary (SF36-MCS) score [MD=0.11, 95%CI(-0.41, 0.63),  $P=0.68$ ], total salivary gland ultrasound score [SMD=-1.91, 95%CI(-4.01, 0.19),  $P=0.07$ ] or the incidence of adverse drug reactions [OR=1.15, 95%CI(0.62, 2.13),  $P=0.66$ ] between 2 groups. **CONCLUSIONS** RTX has advantages in the improvement of ESSDAI score, unstimulated salivary flow rate, Schirmer score and oral dryness VAS score in pSS patients, and has a good safety profile. However, it did not exhibit significant improvement in fatigue VAS score, ESSPRI score, SF36-PCS score, SF36-MCS score or response rates.  
**KEYWORDS** primary Sjögren syndrome; rituximab; efficacy; safety; meta-analysis

<sup>Δ</sup>基金项目 河南省中医药科学研究专项课题(No.2023ZXZX-1071);河南省第二批中医药青苗人才培养项目(No.豫卫中医函[2023]64号)

\*第一作者 副主任医师,硕士。研究方向:中西医结合防治风湿病。E-mail:1019322553@qq.com

<sup>#</sup>通信作者 副主任医师,博士。研究方向:中医药防治风湿病。E-mail:doctorzq@sina.com

原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)为一种慢性自身免疫性疾病,以眼睛和口腔干燥为主要症状,同时可能伴随全身多器官受累,严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。pSS的病理过程涉及多种免疫细胞和炎症介质的异常活化<sup>[2]</sup>,然而其确切病因和病机仍不明晰。近年来,随着pSS诊断标准的完善和临床对pSS认

识的提高,我国pSS的发生率呈上升趋势<sup>[3]</sup>,日益成为一个需审慎对待的公共卫生问题。然而,pSS异质性较高,临床症状轻重不同,治疗方案也因病情而异,目前尚未形成统一的治疗方案<sup>[3-4]</sup>。利妥昔单抗(rituximab, RTX)为一种靶向B细胞CD20抗原的生物制剂,可促进B细胞耗竭,调节辅助性T细胞1(T helper cell1, Th1)/Th2细胞平衡及人体免疫系统功能,对系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的治疗效果较好,有望成为pSS患者的新治疗选择<sup>[5]</sup>。然而,有关RTX治疗pSS的临床有效性尚存争议,部分研究报告了积极的结果<sup>[6-7]</sup>,部分研究却为阴性结果<sup>[8]</sup>。因此,本研究对采用RTX治疗pSS的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究进行Meta分析,以期明确其临床疗效和安全性,旨在为临床治疗提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)研究类型为公开发表的前瞻性RCT。(2)研究对象为pSS成年患者。(3)干预措施为试验组患者采用任何剂量的RTX,对照组患者采用安慰剂,治疗至少12周。(4)结局指标包含以下一项或多项——应答率、欧洲抗风湿病联盟干燥综合征疾病活动指数(European League against Rheumatism Sjögren syndrome disease activity index, ESSDAI)评分、未刺激唾液流速、希尔默试验(Schirmer)评分、疲乏视觉模拟(visual analogue scale, VAS)评分、口干VAS评分、欧洲抗风湿病联盟干燥综合征患者自我报告指数(European League Against Rheumatism Sjögren syndrome patient reported index, ESSPRI)评分、健康调查简表(short-form 36 health survey, SF-36)评分[包括SF-36物理部分(SF-36 physical component summary, SF36-PCS)评分和SF-36心理部分(SF-36 mental component summary, SF36-MCS)评分]、总唾液腺超声评分、不良反应(严重过敏、心肌梗死、关节痛、呼吸短促等)发生情况。

本研究的排除标准包括:(1)未提供基线资料等主要数据的文献;(2)荟萃分析、案例报告、综述或评论性文献;(3)疑似重复发表的文献。

### 1.2 文献检索策略

在Cochrane Library、PubMed、Embase、Medline、Web of Science、维普网、中国知网、万方数据等中英文数据库中,收集RTX治疗pSS的相关RCT,检索时限为建库至2024年2月。中文检索词为“利妥昔单抗”“原发性干燥综合征”“B细胞靶向疗法”;英文检索词为“rituximab”“primary Sjögren syndrome”“RTX”“pSS”。采用主题词与自由词结合的方式检索,必要时与作者联系以获取详细信息。以PubMed为例,检索式如下:#1“rituximab”[Mesh];#2“RTX”[Mesh];#3“primary Sjögren syndrome”[Mesh];#4“pSS”[Mesh];#5 #1OR#2;#6 #3OR#4;#7 #5AND#6。

### 1.3 文献筛选及质量评价

由2名研究者独立完成文献筛选和评价,若出现分

歧则协商解决。根据Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评价工具评价RCT的质量,具体评价指标包括:分配隐藏、随机序列的实现、受试者和实施者双盲、结局评测盲法、选择性报告结果、结果数据的完整性和其他偏倚来源,以“不清楚”“高风险”“低风险”来评价各项指标的风险程度<sup>[9]</sup>。提取信息包括:文献题目、第一作者、发表年份、样本量、治疗方法、干预时间、结局指标等。由另外2名研究者核对提取的文献信息和数据,确认无误后进行分析。

### 1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。应答率采用危险度差异(risk difference, RD)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示;ESSDAI评分、Schirmer评分、疲乏VAS评分、口干VAS评分、ESSPRI评分、SF36-PCS评分和SF36-MCS评分采用均数差(mean difference, MD)及其95%CI表示;未刺激唾液流速、总唾液腺超声评分采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及其95%CI表示;不良反应发生率采用优势比(odds ratio, OR)及其95%CI表示。采用 $\chi^2$ 检验结合 $I^2$ 定量评价各研究间的异质性,若 $I^2 < 50\%$ 、 $P > 0.1$ ,则表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型;反之则采用随机效应模型。采用逐步剔除法行敏感性分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献检索和质量评价结果

根据既定的检索策略在各数据库中初检得到相关文献731篇;剔除重复文献293篇,依据纳入与排除标准,通过阅读题目和复筛摘要,剔除注册类文献、综述文献及无关文献421篇;通过阅读全文,排除回顾性RCT 2篇、非RCT 5篇、结局指标不符合要求的文献3篇,最终纳入7篇文献<sup>[6-8,10-13]</sup>,共计518例患者,其中试验组272例、对照组246例。文献基本信息见表1,质量评价结果见图1。纳入的7项RCT研究都以随机方法分组,均采用双盲法<sup>[6-8,10-13]</sup>;除Fisher等<sup>[13]</sup>的研究结果分析方法不明外,其余6项研究的结果分析均采用盲法;4项研究报道了退出和失访情况<sup>[8,10-12]</sup>;3项研究不清楚是否存在其他偏倚来源<sup>[6-7,11]</sup>。

### 2.2 Meta分析结果

#### 2.2.1 应答率

4项研究报道了应答率<sup>[6,8,10-11]</sup>,各研究间无统计学异质性( $I^2 = 30\%$ ,  $P = 0.23$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,2组患者的应答率比较差异无统计学意义[RD=0.10, 95%CI(-0.04, 0.23),  $P = 0.16$ ]。结果见图2(部分患者有退出,下文同)。

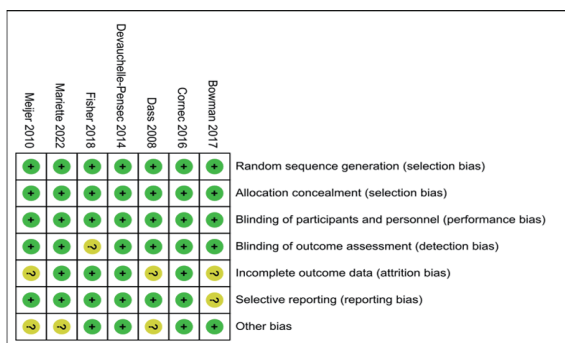
#### 2.2.2 ESSDAI评分

3项研究报道了ESSDAI评分<sup>[8,11-12]</sup>,各研究间无统计学异质性( $I^2 = 21\%$ ,  $P = 0.28$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的ESSDAI评分显著低于对照组[MD=-1.17, 95%CI(-1.52, -0.82),  $P < 0.000 01$ ]。结果见图3。

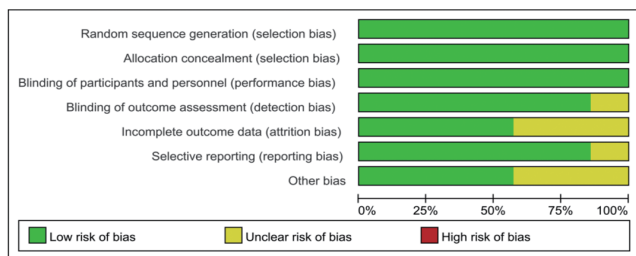
表1 纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	例数		用药方法		干预时间	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Dass 2008 <sup>[6]</sup>	8	9	第1、15天静脉输注RTX 1 000 mg	安慰剂	24周	①⑩
Meijer 2010 <sup>[7]</sup>	20	10	第1、15天静脉输注RTX 1 000 mg	安慰剂	48周	③④⑤⑥⑩
Bowman 2017 <sup>[8]</sup>	67	66	第0、2、24、26周静脉输注RTX 1 000 mg	安慰剂	48周	①②③④⑤⑥⑦⑧⑩
Cornec 2016 <sup>[10]</sup>	63	63	第0、2周静脉输注RTX 1 000 mg	安慰剂	24周	①⑩
Mariette 2022 <sup>[11]</sup>	25	13	每周皮下注射安慰剂至第51周,第8、10周静脉输注RTX 1 000 mg	安慰剂	68周	①②③④⑦⑩
Devauchelle-Pensec 2014 <sup>[12]</sup>	63	59	第0、2周静脉输注RTX 1 000 mg	安慰剂	24周	②③④⑤⑥⑧
Fisher 2018 <sup>[13]</sup>	26	26	第0、2、24、26周静脉输注RTX 1 000 mg	安慰剂	48周	⑨

①: 应答率; ②: ESSDAI评分; ③: 未刺激唾液流速; ④: Schirmer评分; ⑤: 疲乏VAS评分; ⑥: 口干VAS评分; ⑦: ESSPRI评分; ⑧: SF-36评分; ⑨: 总唾液腺超声评分; ⑩: 不良反应发生率。



A. 偏倚风险总结



B. 偏倚风险条形图

图1 文献质量评价结果

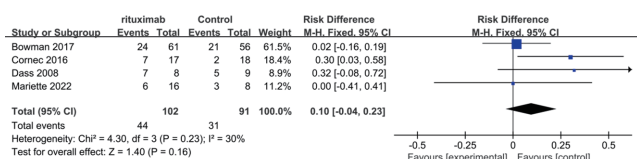


图2 2组患者应答率的Meta分析森林图

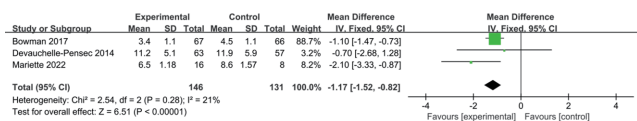


图3 2组患者ESSDAI评分的Meta分析森林图

### 2.2.3 未刺激唾液流速

4项研究报道了未刺激唾液流速<sup>[7-8,11-12]</sup>,各研究间无统计学异质性( $I^2=0, P=0.53$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的未刺激唾液流速显著高于对照组[SMD=0.64, 95%CI(0.41, 0.87),  $P<0.00001$ ]。结果见图4。

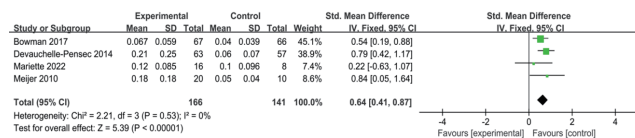


图4 2组患者未刺激唾液流速的Meta分析森林图

### 2.2.4 Schirmer评分

4项研究报道了Schirmer评分<sup>[7-8,11-12]</sup>,各研究间无统计学异质性( $I^2=0, P=0.51$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的Schirmer评分显著高于对照组[MD=0.19, 95%CI(0.18, 0.20),  $P<0.00001$ ]。结果见图5。

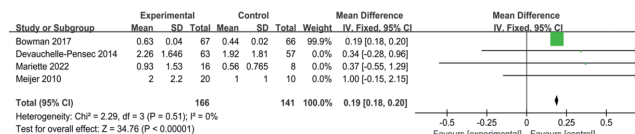


图5 2组患者Schirmer评分的Meta分析森林图

### 2.2.5 口干VAS评分和疲乏VAS评分

3项研究报道了口干VAS评分<sup>[7-8,12]</sup>,各研究间无统计学异质性( $I^2=49%, P=0.14$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的口干VAS评分显著低于对照组[MD=-3.97, 95%CI(-5.08, -2.86),  $P<0.00001$ ]。3项研究报道了疲乏VAS评分<sup>[7-8,12]</sup>,各研究间有统计学异质性( $I^2=99%, P<0.00001$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,2组患者的疲乏VAS评分比较,差异无统计学意义[MD=-12.50, 95%CI(-35.14, 10.15),  $P=0.28$ ]。结果见图6、图7。

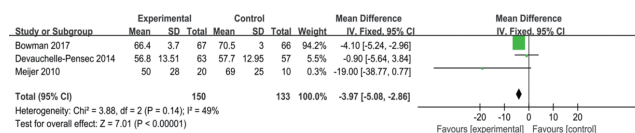


图6 2组患者口干VAS评分的Meta分析森林图

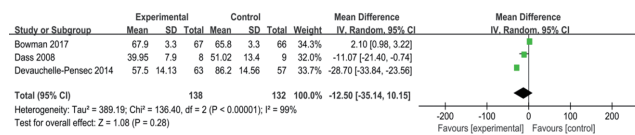


图7 2组患者疲乏VAS评分的Meta分析森林图

### 2.2.6 ESSPRI评分

2项研究报道了ESSPRI评分<sup>[8,11]</sup>,各研究间有统计学异质性( $I^2=56%, P=0.13$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,2组患者的ESSPRI评分比较,差异无统计学意义[MD=0.33, 95%CI(-0.53, 1.18),  $P=0.46$ ]。结果见图8。

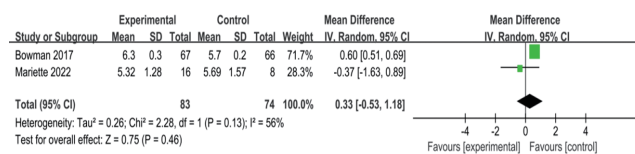


图8 2组患者ESSPRI评分的Meta分析森林图

### 2.2.7 SF-36评分

2项研究报道了SF36-PCS评分<sup>[8,12]</sup>,各研究间有统计学异质性( $I^2=85\%$ , $P=0.01$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,2组患者的SF36-PCS评分比较,差异无统计学意义[MD=0.90,95%CI(-2.97,4.78), $P=0.65$ ]。2项研究报道了SF36-MCS评分<sup>[8,12]</sup>,各研究间无统计学异质性( $I^2=0$ , $P=0.81$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,2组患者的SF36-MCS评分比较,差异无统计学意义[MD=0.11,95%CI(-0.41,0.63), $P=0.68$ ]。结果见图9、图10。

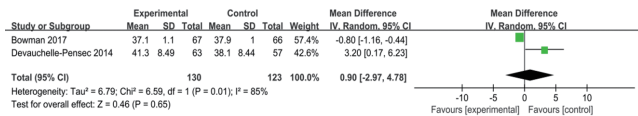


图9 2组患者SF36-PCS评分的Meta分析森林图

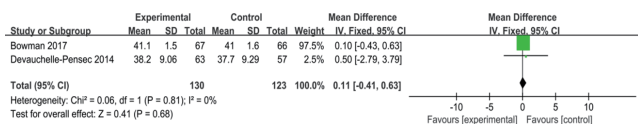


图10 2组患者SF36-MCS评分的Meta分析森林图

### 2.2.8 总唾液腺超声评分

2项研究报道了总唾液腺超声评分<sup>[10,13]</sup>,各研究间有统计学异质性( $I^2=91\%$ , $P=0.0009$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,2组患者的总唾液腺超声评分比较,差异无统计学意义[SMD=-1.91,95%CI(-4.01,0.19), $P=0.07$ ]。结果见图11。

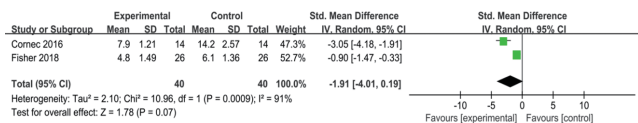


图11 2组患者总唾液腺超声评分的Meta分析森林图

### 2.2.9 不良反应发生率

5项研究报道了不良反应发生率<sup>[6-8,11-12]</sup>,包括血液严重过敏、关节痛、呼吸短促等,各研究间无统计学异质性( $I^2=16\%$ , $P=0.32$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=1.15,95%CI(0.62,2.13), $P=0.66$ ]。结果见图12。

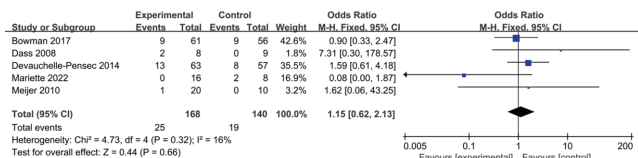


图12 2组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

### 2.3 敏感性分析

本研究采用逐步剔除法进行敏感性分析,结果显示,应答率、ESSDAI评分、未刺激唾液流速、Schirmer评分等主要指标在剔除前后无明显变化,说明本Meta分析结果较为稳健。

## 3 讨论

B细胞可通过持续异常活化,释放致病性自身抗体来攻击唾液腺等组织器官,造成浸润损伤和炎症病变,是pSS的重要发病机制<sup>[1]</sup>。B细胞定向疗法可通过减少血清中的免疫复合物和唾液腺中的淋巴聚集体来缓解组织损伤<sup>[4]</sup>,具有治疗pSS的潜力。RTX是一种嵌合抗CD20单克隆抗体,可通过多种机制抑制B细胞分化,消耗CD20 B细胞<sup>[5]</sup>,从而发挥治疗pSS的作用。我国《原发性干燥综合征诊疗规范》建议,对于常规治疗效果不理想者,尤其是伴严重关节炎等的pSS患者,可考虑使用RTX等生物制剂,施行B细胞清除治疗,以改善病情<sup>[3]</sup>。但目前针对B细胞靶点的RTX临床试验并未得出统一的结果,尚待进一步探讨。

pSS治疗的最终目标是终止或限制患者的异常免疫反应,保护/保障外分泌腺体和内部脏器的结构和功能<sup>[3-4]</sup>。然而,常规治疗方法集中于缓解干燥等局部症状,而对更严重的器官受累,则是根据有类似特征的风湿病治疗方法进行干预。目前,关于RTX治疗pSS的研究有限,其中一项Meta分析结果显示,RTX可有效改善pSS患者的唾液流速,增强唾液腺功能,但对口干症效果不明显<sup>[15]</sup>。本研究基于RTX治疗pSS的RCT进行Meta分析后发现,经RTX治疗后,患者的ESSDAI评分和口干VAS评分均较对照组显著降低,而未刺激唾液流速和Schirmer评分均显著升高,提示RTX可减少pSS的病情活动度,增强患者的唾液腺和泪腺功能,改善口腔干燥症状。然而,本Meta分析结果也显示,RTX对pSS患者的应答率、疲乏VAS评分、ESSPRI评分和SF-36评分均无明显的改善作用,这可能与患者使用的应答率标准不同有关,还可能与纳入患者的腺体疾病程度及自我感受敏感程度不同有关。另外,有研究显示,RTX对pSS的改善作用并未随干预时间的延长而增强<sup>[12]</sup>。分析其原因可能为:一方面,RTX不会始终导致外周血B细胞完全或长期耗竭,且淋巴组织内的B细胞也不可能完全耗竭<sup>[6]</sup>;另一方面,RTX还可能引起B细胞活化因子的大幅增加,而B细胞活化因子会拮抗RTX诱导的B细胞耗竭,从而限制RTX的疗效<sup>[17]</sup>。针对B细胞耗竭不充分导致RTX疗效受限这一问题,Mariette等<sup>[11]</sup>开展了贝利尤单抗和RTX序贯治疗pSS的随机II期研究,结果显示,序贯疗法可促进患者的唾液腺B细胞耗竭,有望改善临床结果,然而具体疗效仍有待更多研究验证。

免疫异常介导的淋巴细胞过度激活、炎症细胞活化会导致pSS患者外分泌腺结构和功能的损害,组织病变往往先于临床症状出现<sup>[18]</sup>。相较于ESSDAI评分、唾液流速等指标,唾液腺活检能提供具体的组织学变化,然而因其具有侵入性,故临床价值有限。唾液腺超声是无创的,可通过超声影像特征反映腺体组织情况,具有很高的灵敏度和特异性,可作为补充项目用于诊断pSS和评估治疗效果<sup>[19]</sup>。pSS患者的唾液腺可能存在多个低回声或异质回声区域,腺体边缘也可能模糊性丧失<sup>[19]</sup>。本

研究结果显示,相比于安慰剂,RTX对总唾液腺超声评分无显著影响,提示RTX对唾液腺组织病变的控制作用有限。然而,本研究仅纳入了2篇有唾液腺总超声评分相关结果的文献,不足以明确RTX治疗对总唾液腺超声评分的影响。在安全性方面,RTX与安慰剂的不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示RTX的安全性较好。

综上所述,RTX可改善pSS患者ESSDAI评分、未刺激唾液流速、Schirmer评分和口干VAS评分,且安全性较好。本研究的局限性包括:(1)纳入的样本量较小,且个别指标可分析的数据较少、异质性偏高,可能对分析结果有一定影响。(2)纳入的文献均为英文文献,国内尚缺乏高质量的RCT,对中国pSS人群的治疗效果尚不清楚。(3)由于纳入研究数量较少,故未进行发表偏倚分析。因此,本研究所得结论仍有待更多高质量的前瞻性RCT或新的结局指标来进一步验证。

### 参考文献

[1] NEGRINI S, EMMI G, GRECO M, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease[J]. *Clin Exp Med*, 2022, 22(1):9-25.

[2] VERSTAPPEN G M, PRINGLE S, BOOTSMA H, et al. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(6):333-348.

[3] 张文,陈竹,厉小梅,等.原发性干燥综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(9):1059-1067.

ZHANG W, CHEN Z, LI X M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome in China[J]. *Chin J Intern Med*, 2023, 62(9):1059-1067.

[4] 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.

[5] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ANDERSEN J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(1):15-29.

[6] DASS S, BOWMAN S J, VITAL E M, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(11):1541-1544.

[7] MEIJER J M, MEINERS P M, VISSINK A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4):960-968.

[8] BOWMAN S J, EVERETT C C, O' DWYER J L, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7):1440-1450.

[9] ZENG X, ZHANG Y, KWONG J S, et al. The metho-

dological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1):2-10.

[10] CORNEC D, JOUSSE-JOULIN S, COSTA S, et al. High-grade salivary-gland involvement, assessed by histology or ultrasonography, is associated with a poor response to a single rituximab course in primary Sjögren's syndrome: data from the TEARS randomized trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162787.

[11] MARIETTE X, BARONE F, BALDINI C, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(23):e163030.

[12] DEVAUCHELLE-PENSEC V, MARIETTE X, JOUSSE-JOULIN S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(4):233-242.

[13] FISHER B A, EVERETT C C, ROUT J, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3):412-416.

[14] PONTARINI E, SCIACCA E, CHOWDHURY F, et al. Serum and tissue biomarkers associated with composite of relevant endpoints for Sjögren syndrome (CRESS) and Sjögren tool for assessing response (STAR) to B cell-targeted therapy in the trial of anti-B cell therapy in patients with primary Sjögren syndrome (TRACTISS) [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(5):763-776.

[15] GUEIROS L A, FRANCE K, POSEY R, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: immunobiologics for salivary gland disease in Sjögren's syndrome: a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(1):102-110.

[16] CORNEC D, COSTA S, DEVAUCHELLE-PENSEC V, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome[J]. *J Autoimmun*, 2016, 67:102-110.

[17] REDDY V R, PEPPER R J, SHAH K, et al. Disparity in peripheral and renal B-cell depletion with rituximab in systemic lupus erythematosus: an opportunity for obinutuzumab?[J]. *Rheumatology*, 2022, 61(7):2894-2904.

[18] ZABOTTI A, GIOVANNINI I, LONGHINO S, et al. Nuts and bolts of salivary gland pathology in primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(12):2525-2537.

[19] ZHANG X, FENG R L, ZHAO J X, et al. Salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome from diagnosis to clinical stratification: a multicentre study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):305.

(收稿日期:2024-08-17 修回日期:2024-12-10)

(编辑:刘明伟)