

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.03.006

干燥综合征分层诊治研究现状与思考

刘文靖, 周新尧[✉], 姜泉

中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053

[摘要] 分层诊治是疾病精准医疗的关键策略, 旨在基于临床表现、生物标志物、病理特征等信息进行分组以优化诊疗。系统梳理干燥综合征(SS)分层诊治研究进展, 目前已有研究从临床阶段、症状特点、年龄、基因表达及病理特征等角度提出多种中西医分层方法, 为SS早期诊断、风险评估及个体化治疗提供重要依据。基于此提出SS干预时间前移, 发挥中医药“先安未受邪之地”之效; 中西结合优化SS分层工具, 实现从免疫功能到体质辨识的精准治疗; 探索不同策略临床试验设计、完善中医药多维度的疗效评估体系; 构建多因素风险预测模型和影像数字化技术、探索中医药特色疗法的作用机制; 建立中西结合的SS预后评估模型, 实现个性化随访与大数据分析驱动的精准治疗, 为SS精准医疗提供思路。

[关键词] 干燥综合征; 燥痹; 精准医疗; 分层诊治

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是以淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺损伤为特征的慢性炎症性自身免疫病, 分为原发性干燥综合征和继发性干燥综合征^[1]。SS属全球性疾病, 患病率约为0.01%~0.77%, 以女性多见, 男女比为1:14^[2], 表现为口眼干燥为主的典型症状和疲劳、肌肉关节疼痛等全身症状, 以及皮肤、血管、呼吸等多系统受累, 严重影响患者的生活质量, 还会引发焦虑、抑郁等心理问题^[3-4]。SS是一种病情发展和演变过程极为复杂的异质性疾病, 虚实夹杂、缠绵难愈^[5], 其起病隐匿, 早期症状不典型或不突出, 易被忽视, 诊断延误十分常见^[6], 且临床表现呈多样化, 异质性较强, 缺乏特异性、标记性和高度特异性抗体^[7]。疾病分层是近年来在复杂疾病诊治中提出的重要概念, 旨在根据患者的临床表现、生物标志物、病理特征或其他相关信息, 将患者分为不同亚组, 以更精准地制定治疗策略^[8]。在SS中, 由于疾病异质性极强, 不同患者的症状表现、疾病进展及治疗反应均有所差异, 传统治疗模式难以满足个性化需求。通过疾病分层研究, 不仅可以优化早

期诊断的敏感性和特异性, 还可为个体化治疗提供依据。因此, SS临床疾病分层具有一定重要性和必要性, 能揭示疾病异质性的根源, 为精准医疗提供依据。本文系统梳理国内外关于SS分层诊治研究方法并探讨分层诊治方法的优化, 提出早期干预、优化治疗策略和改进临床评估工具等建议, 为未来SS分层诊治提供参考。

1 SS分层诊治研究现状及分析

1.1 现代医学研究现状

1.1.1 基于临床及实验证据分层 根据早期的SS临床和实验证据, 有学者将SS发展过程定义为4个阶段^[9-10]: 1) 起始阶段: 此阶段患者无临床症状, 且自身抗体如抗核抗体(ANA)或抗SSA抗体常呈阴性。2) 临床前阶段: 此阶段患者无干燥症状, 但免疫相关抗体如ANA呈阳性。3) 无症状阶段: 患者血清中自身抗体如抗SSA抗体或抗SSB抗体呈阳性, 且唇腺活检组织检查发现局灶性淋巴细胞浸润, 但患者仍无临床典型症状。4) 显性临床阶段: 腺功能已明显受损, 临床干燥症状明显, 可出现全身表现。

由于SS存在极强的异质性, 上述根据临床和实验证据定义的SS分期并不能推广到所有SS患者, 但有充分证据表明SS存在早期阶段^[11], 利用此方

基金项目:国家自然科学基金(82374285);中国中医科学院科技创新工程(CI2021A01502, CI2021A01510);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(ZZ15-YQ-023)

[✉] 通讯作者:xyz_1102@126.com

法重新定义 SS 分期有助于早期诊断 SS 并改进治疗策略。临床前阶段和无症状阶段可理解为早期阶段,对于此类患者,保护外分泌腺功能或抑制自身免疫攻击的早期干预措施可能是延缓 SS 进展的可行策略,如上皮细胞缺陷在 SS 的发展过程中起着重要作用,是早期治疗干预的潜在目标^[11-13]。此外,基于对 SS 局限性的认识,在未来的研究中仍需克服多种问题,需解决 SS 早期诊断生物标志物缺乏的问题,同时开发结合血清学、临床特征和转录组特征的风险预测模型,以提升诊断准确性,识别高风险人群。对于血清阳性且发病风险较高者,延缓疾病进展的早期干预亦值得探索。

1.1.2 基于临床症状分层 为了寻求基于临床症状的分层方法及探索与疾病病理、治疗反应的关系,有研究^[14]对 SS 常见的临床症状(疼痛、乏力、干燥、焦虑、抑郁)进行荟萃分析,并利用英国 SS 注册数据库(UKSSR)进行回归分析,定义出 4 个亚组:少症状组(LSB),多症状组(HSB),主要伴发乏力的干燥组(DDF),主要伴发乏力的疼痛组(PDF);该研究结果还显示,各组之间外周血抗 SSA、抗 SSB 抗体、免疫球蛋白 G(IgG)、 $\beta 2$ 微球蛋白、趋化因子 CXC 配体 13(CXCL13)浓度及转录组学模型差异有统计学意义,采用挪威及法国的 SS 注册数据库进行验证亦呈现同样的结果。基于此分层结果,临床试验再分析发现,在 HSB 组硫酸羟氯喹治疗较安慰剂组差异有统计学意义,而在 DDF 组利妥昔单抗治疗较安慰剂组差异有统计学意义。

此项研究数据对未来的研究、临床实践、试验设计具有重要意义。首先,此研究首次报道免疫介导的炎症性疾病的不同亚群分层,并将临床和病理生物学的异质性相结合,具有直接的临床应用价值,为进一步探索 SS 发病机制开辟了新的研究方向。其次,不同分层的患者对硫酸羟氯喹和利妥昔单抗的反应差异,有助于 SS 患者的个性化诊疗,从治疗的角度看,4 个亚组之间的生物学差异可能会为未来的分层诊治提供有价值的指导。如针对 T 细胞的治疗可能对 LSB 亚组有效,但对以疲劳为主的 DDF 亚组无效,而针对 CXCL13 或 B 细胞的治疗可能是 DDF 亚组的首选策略;针对干扰素途径的治疗可能对 DDF 和 LSB 亚组更有效。再次,基于症状的亚组分层方法可快速制定分层和临床管理方案,而无需复杂的实验室分析。最后,此研究提出的分层诊治工具对临床试验设计可产生实质性影

响。在未来的临床试验中,主要终点的选择会因基于症状的亚组而有所不同,这对评估干预措施的结果至关重要,可进一步提高效率并降低药物开发成本。

1.1.3 基于患者年龄分层 有研究将 SS 按照年龄分为早发型 SS、晚发型 SS 两种^[6,15],通常以年龄 35 岁为界定义早发型和晚发型,其中早发型约占 9%~19%。早发型 SS 患者口眼干燥并不常见,甚至部分患者无此临床表现,而是常见非特异性症状及体征,如关节疼痛、雷诺现象、反复的腮腺肿大、不明原因的高球蛋白血症或其他系统性损害等,且唇腺活组织检查也多数没有典型的淋巴细胞浸润灶,极易造成漏诊或误诊^[16]。早发型 SS 具有独特的临床表现、生物学和预后特征。一项国外回顾性研究^[17]比较 SS 患者不同年龄段起病的临床和血清学特征,结果发现青年起病的 SS 患者特点为口眼干不明显、系统损害较少见,以雷诺现象、淋巴结肿大及腮腺肿大多发,且 La 抗体比例高,而老年起病的 SS 患者特点为口眼干、肺部受累及淋巴瘤高发,且 Ro、La 抗体比例低。另有研究^[18]显示,肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6、白细胞介素 17、白细胞介素 10 均在早发型原发性 SS 疾病发生与进展中发挥重要作用。

早发型 SS 患者患病期间机体多项炎症因子水平平均呈现升高趋势,且在长期炎症反应作用下,患者疾病程度也明显加重,临床症状和免疫学特征也更严重,循环 T 细胞激活增加,预后不利^[19],需要使用糖皮质激素和/或免疫抑制剂进行积极治疗,且需更密切的随访和定期监测。此外,临床对早发型 SS 患者进行血清学炎症因子水平检测可为其疾病严重程度的评估提供数据支持,配合疾病活动度评分、疾病损伤评分等工具可对疾病作出较准确的评估,对治疗方案的制定与预后的判断提供数据参考,可考虑将其应用于临床。

1.1.4 基于基因转录模块的表达和细胞因子分层 在既往从临床表型对 SS 患者进行分层的基础上,有研究^[20]尝试根据基因转录模块的表达和细胞因子将 SS 患者分成 3 群,第 1 群干扰素(IFN)等炎症因子不高;第 2 群 IFN 炎症因子网络明显强,且血浆 CXC 基序趋化因子配体 10(CXCL10)、CXC 基序趋化因子配体 9(CXCL9)、B 细胞活化因子(BAFF)等细胞因子水平升高;第 3 群 IFN 水平中等, CXCL10、CXCL9、BAFF、白细胞介素 1a、白细胞介素 21 等升高。这类分层研究方法对未来的临床试验和研究中对象的分层入组是有意义的,而

其他意义还有待进一步研究。

上述结果证明了使用广泛的分子标记定义 SS 患者亚群的可行性,不同亚群的患者可能对改善病情的治疗有不同的反应,与治疗效果相关的特征可能有助于临床试验设计或治疗选择。此外,纵向变化的分子特征可能有助于监测疾病的活动或进展^[21],但需要进一步的研究来验证并描述分子定义的 SS 患者亚群的致病机制。

1.1.5 基于小唾液腺病理特征及炎症严重程度指数分层 SS 发病机制尚且不明,SS 患者的小唾液腺 (MSG) 所显示的异质性亟待解决,这也使相关研究工作面临挑战。一项横断面研究^[22]采用炎症严重程度指数将 85 例 SS 患者分为 3 个阶段,轻度病变 [病灶评分 (FS) ≤ 1] 患者为第一阶段 (S1),中度病变 (FS ≥ 2) 患者为第二阶段 (S2),MSG 组织中显示重度病变和生发中心 (GC) 的患者 (FS ≥ 2 并且 GC⁺) 被归入第三阶段 (S3) [病灶评分 FS: 描述 4 mm² 内至少有 50 个单核细胞浸润的细胞数量 (即病灶浸润)]。该研究^[22]结果发现,相较于 S1 组, S2 患者 MSG 局灶浸润中的 CD4⁺ T 辅助细胞数量减少;相较于 S1、S2 组, S3 组患者的 CD138⁺ 浆细胞减少,而 CD20⁺ B 细胞、抗 Ro/SSA 阳性、抗 La/SSB 阳性和类风湿因子阳性的患者比例随 S1 到 S3 的炎症进展逐步递增,与 S1 组和 S3 组患者比较, S2 组患者测得的平均唾液流量更高。

此研究提出的炎症严重程度指数分层法揭示了炎症进展过程中的 MSG 成分病理细胞和组织的异常以及与临床结果的相关性,可直接用于优化针对处于不同炎症疾病严重程度阶段 SS 患者的现有诊断策略。此外,应鼓励在唾液腺免疫病理细胞畸变的背景下进一步评估萎缩和脂肪组织,例如通过成像模式 (如 MRI、超声、CT 等) 和细胞测量平台 (如流式细胞术、免疫组织化学、细胞成像等) 提供高分辨率的图像和细胞级别的数据,有助于更早期、准确地发现疾病的微小变化,尤其是在疾病的早期或无症状阶段。

1.1.6 基于临床和生物学表现的聚类分析分层 一项研究^[23]通过分层聚类分析显示出 3 个不同的 SS 患者亚群: B 细胞活动性疾病和低症状负担患者 (BALS) 组、高全身性疾病活动性患者 (HSA) 组以及低全身性疾病活动性和高症状负担患者 (LSAHS) 组; BALS 组为全身症状较轻,但 B 细胞活化特征显著,如高水平的抗 SSA、抗 SSB 抗体等; HAS 组为干燥和疲劳症状明显,全身性疾病活

动性高,如皮肤、呼吸和周围神经系统损害,以及自身抗体的存在,如抗核糖核蛋白抗体 (Anti-RNP)、抗着丝粒抗体以及低温球蛋白血症; LSAHS 组为主观症状负担高但全身性疾病活动性低,大多数疾病活动涉及关节、腺体等。除描述不同 SS 患者亚群外,此研究还评估了其长期预后,包括全身活动性、症状演变和淋巴瘤风险,在 BALS 组中,淋巴瘤发生的时间晚于 HSA 组,并且 5 年后该组的全身表现与 HSA 组相似^[23]。因此, BALS 组可能代表了疾病的早期阶段,并有可能向更系统的表型发展的风险。

此项研究是首次根据患者报告结局、客观指标和生物学表现来确定不同的 SS 患者亚群,其预后也各不相同。此分层方法有助于识别全身疾病活动性高的患者、淋巴瘤风险高的患者以及全身和症状演变风险最高的患者,还可与基于症状的分层方法互为补充。

1.2 中医药分层研究现状

中医学对 SS 的分层方法根据临床经验各有不同,如从“燥金气化”角度探讨 SS 发生进展,认为“燥毒”随疾病进展演变出现化火热、化湿热、化痰瘀之征象,并以此分为 3 个阶段论治^[24];结合三焦辨证将 SS 分为失津期、干燥期、耗伤期、瘀毒期 4 期,同时依据分期利用三焦分层用药并辅佐活血化瘀解毒之法进行治疗^[25];从三焦论治该病,认为 SS 可为自上焦之肺“顺传”至下焦之肝肾,若仅见上焦肺同中焦脾胃之病变,即为系统损害较轻,若累及下焦之肝肾,则可发为痹证、痿证,或见水肿、长期蛋白尿等较为严重的临床表现^[26]。

证候演变规律相关研究^[27]发现, SS 患者总体以气阴两虚证和阴虚津亏证为主,而阴虚热毒证的占比会随着治疗趋势下降,后期气阴两虚证及阴虚血瘀证占比有上升趋势;亦有研究^[28]从病机演变规律发现,单一病机证素火、热、血瘀以及兼夹复合病机瘀火、火热、瘀热是初发或急性发作期的主要病机证素,且有向气虚、阴虚、气阴两虚转化的趋势,而单一病机证素气虚、阴虚、燥以及兼夹复合病机证素气阴两虚、燥和阴虚、燥和气虚是慢性缓解期主要的病机证素。

2 基于 SS 分层诊治寻找阻断 SS 疾病进展突破点

2.1 SS 干预时间前移,发挥中医药“先安未受邪之地”之效

研究^[9, 29-30]发现, SS 的治疗窗口期较晚,诊疗

时间较为延误,其确诊的平均时间为2~6年。早期SS患者可能不表现出典型的干燥症状,许多患者只有出现明显的干燥症状和唾液腺淋巴细胞浸润后才会被诊断^[31],这会阻碍SS患者的及时治疗。诊断延迟一直是SS诊疗中亟待解决的关键问题^[32],因此,早期识别和干预对有效治疗SS至关重要。基于以上分层研究,我们认为针对早期阶段(如起始阶段、临床前阶段和无症状阶段)的患者,识别早期阶段免疫相关分子的异常表达,可为早期无创筛查和诊断提供新的工具,同时可考虑采取保护外分泌腺功能或抑制自身免疫攻击的早期干预措施,如利用唾液腺干细胞补充以维持腺体的稳态、基于腺体上皮细胞缺陷的控制炎症和防止上皮细胞老化等。此外,建议对具有干燥症状的年轻患者(35岁以下)进行更严格的筛查,包括常规监测血清免疫球蛋白水平、补体水平、自身抗体(如抗SSA和SSB)等免疫标志物,以便尽早识别SS。中医学“未病先防”理念与现代医学提倡的早期干预主张相符,其优势在于注重早期的体质辨识和症状预防,通过辨证论治达到“先安未受邪之地”的效果,而舌象的变化同样在SS中极具特点^[33-34],可作为本病早期诊断的关键要素之一。如有研究^[33]发现SS在病程早期多表现为燥湿同病,易见厚腻苔、痰湿证,中后期则气阴两虚加重,更易见剥脱苔、气虚证,临床可依据患者不同病程的舌象与证候变化进行辨证用药。脾胃为后天之本,气血生化之源,配合中药调理脾胃鼓舞正气以减少病情反复^[35],如气虚或阴虚的患者,可采用黄芪、党参、枸杞等补气养阴的药物或配合针刺增强人体免疫力,调理气血阴阳,改善全身症状,防止病情反复^[36]。

2.2 中西医结合优化SS分层工具,实现从免疫功能到体质辨识的精准治疗

现有的临床活动性评估工具可能无法充分反映潜在的免疫功能障碍,因此需要开发更精细的临床评估工具,SS分层工具(the Newcastle Sjögren's Stratification Tool, NSST)^[14]可作为模型进一步验证和改进,以适应更广泛的临床应用。从中医学角度而言,可通过进一步优化分层工具,如将体质与免疫反应结合^[37],即通过中医辨识患者的体质类型(如阴虚、气虚、湿热等),结合分层工具的免疫特征,对于免疫功能较弱的患者(气虚、阳虚)可选择补气养阴的中药(黄芪、党参、枸杞等)来提升免疫力,而免疫反应较强的患者(湿热)则可采用清热解毒、调理脾胃的方剂,或病程与症状监

测结合,即通过舌象、脉象、症状等细致评估患者的病情变化,为现代分层工具提供补充。此外,中医药在SS诊疗中的个体化优势可与现代临床评估工具和分层方法结合,优化患者的治疗策略,达到更精准、更有效的治疗效果。例如,处于早期或显性阶段的患者可针对特定免疫途径的免疫调节剂或生物制剂治疗,联合中医药治疗可增加患者唾液,改善干燥症状^[38],而晚期阶段患者则需要更综合的治疗方案;针对全身症状较轻,但B细胞活化特征显著的BALS组患者,在随访期间有活动度恶化及较高的淋巴瘤发生风险,在疾病早期应采取更积极的B细胞靶向治疗以防止系统性进展或淋巴瘤的发生,中医药可通过调节脾胃、滋阴养血、活血化瘀来减少免疫过度激活和组织损伤,同时通过中药抗炎作用来预防淋巴瘤等并发症,也通过调整体质,减少免疫系统的过度反应,辅以药物对免疫耐受性的增强。

2.3 探索不同策略临床试验设计,完善中医药多维度的疗效评估体系

SS临床表现异质性较大,可通过实施分层达标治疗模式,以全面提高临床疗效,即SS患者按照系统受累与否和/或SS疾病活动指数(EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index, ESSDAI)评分进行分层,设定不同治疗目标人群;经中西医结合治疗后,再以SS患者报告指数(EULAR Sjögren's Syndrome patient reported index, ESSPRI)、吸墨试验、唾液流率、IgG等疗效指标进行评估,针对已分层评估的不同临床表现的人群给予相应的中西医结合治疗方案。对以外分泌腺受累、以干燥为主要临床表现的人群,实施针药并用的治疗方案,重在改善症状、提高生活质量;对于系统受累如肺间质病变、肾小管酸中毒、高球蛋白血症、血液系统损害等,重在中西医结合缓解和控制病情。此外,需要根据不同亚群的临床特征、结合患者自述的症状负担和客观的系统性评估结果选择合适的临床终点,评估治疗的效果,关注患者报告的症状(如疲劳、干燥和疼痛)和疾病活动度,如早期发病且表现出高ESSDAI、低补体水平和抗SSA/SSB抗体阳性者,需更频繁地随访和监测,以便早期发现和干预潜在的严重并发症(如淋巴瘤或系统性红斑狼疮的发生)。

2.4 构建多因素风险预测模型和影像数字化技术,探索中医特色疗法的作用机制

开发多因素综合的风险预测模型有助于提高诊

断的准确性,识别高风险个体,从而进行适当的筛查,可促进早期检测。此外,可利用先进的影像学(如多光子显微镜、光声成像)和数字病理分析(如机器学习算法)来更准确地量化和表征唾液腺组织中的细胞和结构变化,以揭示疾病的动态变化和进展规律。SS作为中医优势病种,其中医疗法多样化,除方药治疗外,还有中医特色疗法如针刺、揸针、中药雾化、针刀等,疗效满意,患者接受度较高^[39]。未来研究可探索针灸、推拿、中药雾化等中医特色疗法在SS分层治疗中的作用机制,结合现代医学影像技术进行疗效评价,研究中药复方联合针灸、推拿等治疗方案,比较不同疗法在不同证候类型和分期患者中的效果,以优化综合治疗方案。

2.5 建立中西结合的SS预后评估模型,实现个性化随访与大数据分析驱动的精准治疗

结合中医证候类型、临床症状和生物标志物,建立多因素综合预后评估模型,用于预测不同分层患者的疾病进展和治疗反应,对于不同分层的SS患者,制定个性化的随访计划,通过定期评估患者的中医证候和西医指标,及时调整治疗方案,以改善患者预后。未来研究应包括更大的患者队列和更广泛的多中心数据,进行更大规模的前瞻性研究,以进一步验证中医证候分层和西医分层的可靠性和临床相关性,并进行优化,包括在不同种族和地域的患者中验证以上分层方法的有效性,以便应用于临床及指导科研。此外,未来研究还应收集和整理大量SS患者的中医证候类型、临床表现、实验室指标等数据,建立一个综合的中医数据库,便于大数据分析和证候特征研究。

3 小结

异质性是研究SS患者的有效治疗方法的主要障碍之一,其精准分层诊治具有重要意义。本文通过综述国内外SS分层诊治研究的现状与进展,从现代医学的临床表现、生物标志物、基因转录特征到中医学的证候分型与辨证论治,提出了未来研究与实践的优化方向。SS的精准分层诊治不仅能揭示疾病异质性的本质,为个体化治疗提供科学依据,亦能通过中西医结合提升早期诊断与治疗的有效性,进一步改善患者预后。未来,应重点推动早期干预策略的研究与应用,通过构建多因素风险预测模型、开发创新的影像学 and 数字化技术,完善中西医结合的疗效评估体系,并探索中医特色疗法在

SS分层治疗中的作用机制。同时,通过建立大规模的多中心数据库和个性化随访模式,可进一步验证和优化分层诊治方法,从而为阻断SS疾病进展和提高患者生活质量提供新的突破点,为SS精准医疗贡献更大的力量。

参考文献

- [1] PATEL R, SHAHANE A. The epidemiology of Sjögren's syndrome [J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 247-255. doi: 10.2147/CLEP.S47399.
- [2] BEYDON M, MCCOY S, NGUYEN Y, et al. Epidemiology of Sjögren syndrome [J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(3):158-169.
- [3] SEGAL BM, POGATCHNIK B, HOLKER E, et al. Primary Sjögren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance [J]. Acta Neurol Scand, 2012, 125(4):272-278.
- [4] RIFOX. Sjögren's syndrome [J]. Lancet, 2005, 366(9482): 321-331.
- [5] 颜淑敏, 张文, 李梦涛, 等. 原发性干燥综合征 573 例临床分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 223-227.
- [6] GOULES AV, ARGYROPOULOU OD, PEZOULAS VC, et al. Primary Sjögren's syndrome of early and late onset: distinct clinical phenotypes and lymphoma development [J]. Front Immunol, 2020, 11: 594096. doi: 10.3389/fimmu.2020.594096.
- [7] 陶庆文, 罗静, 王建明, 等. 原发性干燥综合征中西医结合医疗质量控制指标专家共识(2021版) [J]. 中日友好医院学报, 2021, 35(2): 70-72.
- [8] HOPP WJ, LI J, WANG G. Big data and the precision medicine revolution [J]. Prod Oper Manag, 2018, 27(4): 1647-1664.
- [9] WANG B, CHEN S, ZHENG Q, et al. Early diagnosis and treatment for Sjögren's syndrome: current challenges, redefined disease stages and future prospects [J]. J Autoimmun, 2021, 117: 102590. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102590.
- [10] LIN DF, YAN SM, ZHAO Y, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(22): 3252-3257.
- [11] NOCTURNE G, MARIETTE X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(9): 544-556.
- [12] ASAM S, NEAG G, BERARDICURTI O, et al. The role of stroma and epithelial cells in primary Sjögren's syndrome [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(8): 3503-3512.
- [13] VAKRAKOU AG, POLYZOS A, KAPSOGEORGOU EK,

- et al. Impaired anti-inflammatory activity of PPAR γ in the salivary epithelia of Sjögren's syndrome patients imposed by intrinsic NF- κ B activation[J]. J Autoimmun, 2018, 86:62-74. doi:10.1016/j.jaut.2017.09.007.
- [14] TARN JR, HOWARD-TRIPP N, LENDREM DW, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials[J]. Lancet Rheumatol, 2019, 1(2):e85-e94.
- [15] LUO J, ZHANG Y, CHEN JQ, et al. Distinct clinical phenotypes of primary Sjögren's syndrome differ by onset age: a retrospective study of 742 cases and review of the literature[J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(12):2373-2380.
- [16] WEI L, XIN ZF, NING XR, et al. Patients with early-onset primary Sjögren's syndrome have distinctive clinical manifestations and circulating lymphocyte profiles[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(2):597-605.
- [17] BOTSIOS C, FURLAN A, OSTUNI P, et al. Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients[J]. Joint Bone Spine, 2011, 78(2):171-174.
- [18] 郑可弟, 周泽绚, 王育凯. 早发型原发性干燥综合征患者疾病严重程度与血清炎症因子表达水平的相关性研究[J]. 中外医学研究, 2023, 21(14):67-71.
- [19] 郑健, 竺红. 原发性干燥综合征患者外周血调节性 B 细胞表达水平及意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(12):1411-1414.
- [20] JAMES JA, GUTHRIDGE JM, CHEN H, et al. Unique Sjögren's syndrome patient subsets defined by molecular features[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(4):860-868.
- [21] BANCHEREAU R, HONG S, CANTAREL B, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients[J]. Cell, 2016, 165(3):551-565.
- [22] BHARAJ TK, AQRAWI LA, FROMREIDE S, et al. Inflammatory stratification in primary Sjögren's syndrome reveals novel immune cell alterations in patients' minor salivary glands[J]. Front Immunol, 2012, 12:701581. doi:10.3389/fimmu.2021.701581.
- [23] NGUYEN Y, NOCTURNE G, HENRY J, et al. Identification of distinct subgroups of Sjögren's disease by cluster analysis based on clinical and biological manifestations: data from the cross-sectional Paris-Saclay and the prospective ASSESS cohorts[J]. Lancet Rheumatol, 2024, 6(4):e216-e225.
- [24] 张皓瑜, 韩淑花, 董菲, 等. 房定亚从燥毒分阶段论治干燥综合征经验[J]. 中医杂志, 2024, 65(15):1550-1554.
- [25] 郑新璐, 陈霞, 韦尼. 三焦辨证与分期论治相结合辨治原发性干燥综合征经验[J]. 环球中医药, 2024, 17(5):891-894.
- [26] 鲁璐, 王静宇, 魏刚. 金实从三焦论治干燥综合征经验探析[J]. 江苏中医药, 2019, 51(8):18-20.
- [27] 孙梓睿. 干燥综合征患者证候演变及证素分布规律的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [28] 丁德经. 干燥综合征病机演变规律流行病学调查研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [29] KABASAKAL Y, KITAPÇIOĞLU G, KARABULUT G, et al. Criteria sets for primary Sjögren's syndrome are not adequate for those presenting with extraglandular organ involvements as their dominant clinical features[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(5):675-684.
- [30] JONSSON R, THEANDER E, SJÖSTRÖM B, et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome[J]. JAMA, 2013, 310(17):1854-1855.
- [31] BRITO-ZERON P, THEANDER E, BALDINI C, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12(2):137-156.
- [32] BECKMAN KA, LUCHS J, MILNER MS, et al. The potential role for early biomarker testing as part of a modern, multidisciplinary approach to Sjögren's syndrome diagnosis[J]. Adv Ther, 2017, 34(4):799-812.
- [33] 罗静, 张丽宁, 陈嘉琪, 等. 原发性干燥综合征患者舌象特点及其与证候的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6):3653-3656.
- [34] 张丽宁, 陈嘉琪, 胡琪, 等. 不同舌象原发性干燥综合征患者的免疫炎症特点[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9):1710-1713.
- [35] 王晶. 治未病思想在干燥综合征防治中的运用[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(4):549-550.
- [36] 张淑君, 高好, 原莎莎, 等. 干燥综合征的针灸预防[J]. 中医研究, 2020, 33(3):59-62.
- [37] 陈雪梅, 李英帅, 王济, 等. 从免疫学角度探讨中医体质学的调体用药[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8):2668-2670.
- [38] 丁洋, 韩建民, 韩梅, 等. 中医药治疗口腔干燥综合征疗效的 meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(9):1213-1220.
- [39] 中华中医药学会风湿病分会. 干燥综合征病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2024, 65(4):434-444.

Current Status of Stratified Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome and Reflections on It

LIU Wenjing, ZHOU Xinyao, JIANG Quan

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053

ABSTRACT Stratified diagnosis and treatment is a crucial approach in precision medicine, aiming to optimize medical care by grouping patients based on clinical manifestations, biomarkers, and pathological characteristics. Based on clinical stages, symptoms, age, gene expression, and pathology, research on Sjögren's syndrome (SS) has proposed various stratification methods, incorporating both traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine perspectives. These methods provide essential support for early diagnosis, risk assessment, and personalized treatment. Key strategies include moving SS intervention time forward, to leverage TCM's preventive principles, integrating TCM and Western tools to enhance precision, innovating clinical trial designs, developing multifactorial risk prediction models and digital imaging technologies, and constructing combined prognostic models for personalized follow-up and big data-driven treatment. These insights offer a comprehensive framework for advancing SS precision medicine.

Keywords Sjogren's syndrome; dry impediment; precision medicine; stratified diagnosis and treatment

(收稿日期: 2024-05-30; 修回日期: 2024-11-07)

[编辑: 果 彤, 姜 冰]

(上接第 243 页)

The Influence of Time Rhythm and Immune System on the Pathogenesis of Ulcerative Colitis Based on the Theory of *Wei Qi*

ZHANG Xiaosi¹, YANG Anqi¹, SHI Lei², LI Junxiang²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT The movement of *wei qi* (defensive *qi*) follows the circadian rhythm of "circulating on the *yang* during the day, and on the *yin* at night" and serves a defensive function to protect the body. Guided by the theory of *wei qi*, it is believed that time rhythms and the immune system play significant roles in the pathogenesis of ulcerative colitis (UC). Dysfunction in *wei qi* circulation, particularly when "*yang* fails to enter *yin*", can lead to the onset of UC; the cyclical nature of *wei qi*'s movement results in disease patterns characterized by "morning relief, daytime stability, evening aggravation, and nighttime worsening", which align with the rhythmic characteristics of immune responses. The defensive function of *wei qi* is crucial in maintaining intestinal immunity of patients with UC, and the spleen and stomach, the sources of *wei qi*, are key to sustaining intestinal mucosal immune homeostasis. Additionally, obstruction in the ascending and descending movements of *wei qi*, internal disruption, and latent pathogen in the intestines lead to the development of UC. Based on the theory of *wei qi*, treatment approaches for UC are proposed, including time-based dietary adjustments and chronotherapy to harmonize human activities with natural rhythms; these approaches emphasize protecting the spleen and stomach while also considering the lungs and kidneys, balancing *sanjiao*, and harmonizing *ying qi* and *wei qi*, so as to improve the clinical effectiveness of UC treatment.

Keywords ulcerative colitis; *wei qi*; time rhythm; immune system

(收稿日期: 2024-07-23; 修回日期: 2024-08-17)

[编辑: 王利芬]