

引用本文:戴敏,刘婷,许滢月,等.原发性干燥综合征抑郁的研究进展[J].安徽医药,2024,28(3):436-440.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.003.



◇ 综述 ◇

原发性干燥综合征抑郁的研究进展

戴敏,刘婷,许滢月,王莎莎

作者单位:重庆市中医院风湿科,重庆400021

通信作者:王莎莎,女,中西医结合副主任医师,研究方向为风湿病,Email:frencence@163.com

基金项目:重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0404);重庆市技术创新与应用示范专项社会民生类重点研发项目(cstc2018jscx-mszdx0092);重庆市科研院所绩效激励引导专项项目(cstc2017jxjl130033);重庆市科卫联合中医药技术创新与应用发展项目(2020ZY3603);成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升项目(yyzx2020056)

摘要 原发性干燥综合征(pSS)是一种需要引起足够重视的慢性身心疾病。在pSS中,抑郁比口干眼干引起更多的个人和社会负担,抑郁症应作为pSS治疗的重要目标之一。pSS抑郁的患病率为8.33%~75.56%,其中女性,年龄在65~80岁,以及诊断干燥综合征后的第1年和第5年发生风险最高。pSS抑郁与pSS疾病本身免疫炎症、临床症状以及病人承受的社会压力等多种因素有关。寻找与pSS抑郁发病密切相关的细胞因子,并阐明其介导抑郁发病的可能机制是目前研究的重点。抑郁常干扰pSS的治疗效果,早期诊治pSS抑郁对病人生活质量和疾病结局的改善至关重要。在原发病治疗的基础上,联合抗抑郁治疗,可提高临床疗效。利妥昔单抗在改善干燥临床症状和神经系统受累方面均有一定疗效,可能成为pSS抑郁病人的不错选择,但需要更多的临床证据支撑。鉴于中医药在治疗pSS抑郁中的有效性和协同作用,临床治疗中可尽早考虑。

关键词 原发性干燥综合征; 抑郁; 利妥昔单抗; 医学,中国传统; 进展

Progress in the study of depression in primary Sjögren syndrome

DAI Min, LIU Ting, XU Yingyue, WANG Shasha

Author Affiliation: Rheumatology Department, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China

Abstract Primary Sjögren syndrome (pSS) is a chronic physical and mental disease that needs enough attention. Depression in pSS causes higher personal and social burdens than dry mouth and eye, and it should be more recognized as a pSS treatment goal. Prevalence of pSS depression is estimated to be between 8.33% and 75.56%, with female, aged 65-80, and the highest risk of occurrence in the first and fifth years after diagnosis of dry syndrome. pSS depression is associated with immune inflammation, clinical symptoms and social pressure on patients. Finding cytokines closely related to the pathogenesis of pSS depression and clarifying its possible mechanism is the focus of current research. Depression often interferes with the therapeutic effect of pSS. Early recognition, diagnosis pSS treatment of depression are essential for the improvement of patients' quality of life and disease outcome. On the basis of primary disease treatment, combined with antidepressant treatment can improve clinical efficacy. Rituximab has a certain effect in improving dry clinical symptoms and nervous system involvement, which may be a good choice for patients with pSS depression, but it needs more clinical evidence to support it. Given the effectiveness and synergy of traditional Chinese medicine in the treatment of pSS depression, clinical treatment can be considered as early as possible. On the whole, the existing antidepressants and treatment methods can not meet the clinical needs of pSS depression. We need to further strengthen the mechanism of pSS depression, find potential therapeutic targets, and develop new, more effective and specific drugs.

Keywords Primary Sjögren syndrome; Depression; Rituximab; Medicine, Chinese traditional; Progress

原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)是一种累及多系统的自身免疫性疾病,主要导致外分泌腺的破坏,口干和眼干是最突出的症状,还可以表现出广泛的腺外特征,通过免疫介导的炎症导致多器官损伤,可能发生在肺、肾、神经系统、皮肤、甲状腺、胃、肝、关节或肌肉等多器官^[1-2]。据报道,pSS的全球发病率为0.04%~4.80%,好发于中

老年女性,发病年龄(44.6±12.0)岁,男女患病比大约1:17,据估计是仅次于类风湿性关节炎的第二常见结缔组织疾病^[3]。pSS这种疾病持续时间长、不易治愈,严重影响病人的心理和社会功能^[4-5]。抑郁是伴随无价值感、决策能力受损和欣快感消失的一种情绪障碍,并可伴有躯体方面的特征,如体质量下降、疲劳感、睡眠障碍和疼痛等,抑郁持续时间过长

不但使躯体疾病恶化,而且造成社会功能缺陷,甚至增加自残和自杀的风险^[6]。抑郁症与pSS常相互影响,早期认识及诊治pSS抑郁对病人生活质量和疾病结局的改善至关重要^[7-9]。

1 pSS抑郁的发病情况及危害

英国一项研究显示pSS的抑郁焦虑量表平均得分显著高于对照组,临床抑郁症发生率15%^[10]。墨西哥风湿病病人进行的抑郁焦虑评估,结果显示pSS抑郁发生率为12%,高于类风湿关节炎及系统性红斑狼疮^[11]。Cui等^[12]报道国内pSS病人中焦虑占33.8%,抑郁占36.9%,明显高于对照组。另外研究显示pSS抑郁焦虑障碍,其中女性抑郁障碍为主,男性焦虑症更多见,65~80岁年龄组中患抑郁症的风险最高^[13]。一项大样本研究报道pSS最常见的精神障碍是抑郁障碍,且新诊断的抑郁障碍风险仅在pSS诊断后的第1年和第5年显著升高^[14]。一项对土耳其pSS的研究显示,31.1%的pSS病人有抑郁,30%的病人有焦虑;在焦虑或抑郁病人中,生活质量评分大多数明显比对照组差^[15]。一项荟萃分析显示,pSS中抑郁症的患病率估计在8.33%~75.56%^[16]。在pSS中,抑郁比口眼干引起更高的个人和社会负担,抑郁症应作为pSS的治疗目标得到更多认可。

2 pSS抑郁的发病原因及机制研究进展

2.1 pSS抑郁与神经-内分泌-免疫网络功能紊乱可能有关

抑郁假说提示额叶、颞叶、丘脑等部位是抑郁相关的神经回路,造成该区域神经元、神经纤维的损伤,以及递质受体功能受损是导致抑郁的重要原因^[17]。钟静玫等^[18]对pSS病人进行脑磁共振平扫加权与磁敏感加权扫描检测,结果显示抑郁组额叶、颞叶、枕叶、基底节区的缺血性脑血管病和出血性脑血管疾病的发生率均高于对照组,pSS抑郁可能与pSS免疫炎症介导的脑血管损伤^[19],即与情绪相关脑区缺血、出血有关^[20]。中枢神经系统白质病变(WML)与抑郁症有关,而pSS病人WML的频率有所增加,pSS病人脑内WML升高可能导致随后的抑郁^[21]。5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素、甲状腺素、性激素等水平与抑郁等精神障碍有关,研究显示pSS常导致神经内分泌轴(肾上腺、性腺及甲状腺轴)功能相对低下^[22]。钟静玫等^[18]研究显示pSS中抑郁组促甲状腺素、甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺微粒体抗体水平均高于对照组,三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸水平均低于对照组。血清硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)与抑郁、幸福感等强相关,而pSS病人DHEA-S水平明显低于对照组^[23]。研究发现血清中抗N-甲基-D-天冬氨酸受体亚型

NR2抗体与系统性红斑狼疮抑郁相关,在pSS病人中,抑郁者较非抑郁者,该抗体水平高于临界值的比例更高^[24]。抑郁的细胞因子学说认为抑郁症可能与免疫激活导致细胞因子的过度分泌有关^[25]。动物实验数据证实,中枢神经系统内产生的局部细胞因子可能在调节疲劳、抑郁和可能的轻度认知障碍中发挥作用^[26],但具体机制暂不清楚。研究显示在哺乳动物,与抑郁密切相关的神经递质5-HT的合成原料色氨酸有两条不同的代谢通路,分别是犬尿氨酸通路(kynurenine pathway, KP)和5-HT通路,其中90%的色氨酸通过KP代谢^[27]。吲哚胺2,3双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)是KP通路的第1个限速酶,将底物色氨酸催化生成犬尿氨酸;IDO是炎症诱导型酶,可被多种炎症因子所诱导,其中干扰素(IFN)- γ 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 是其强诱导剂。抑郁病人可能在IFN- γ 和其他细胞因子的刺激下激活IDO,从而激活KP代谢途径,干扰5-HT能和谷氨酸能神经传递,因此诱发神经系统表现,出现痛觉过敏和抑郁表现^[28]。研究显示抑郁症病人的血清TNF、白细胞介素(IL)-1和IL-6水平明显高于非抑郁病人^[29-30]。而外周活化的促炎细胞因子信号可以通过体液和神经两种途径进入中枢参与神经精神性障碍的病理进程^[26]。pSS的特征是慢性炎症,pSS中IL-1、IL-6、TNF- α 和IFN- α 常升高^[31]。pSS抑郁是否与血IL-1、IL-6、TNF- α 和IFN- α 升高有关目前暂不清楚,IDO在抑郁症细胞因子学说中的地位至关重要,但IDO是否介导pSS抑郁行为的发生需要更多研究去证实。综上所述pSS抑郁与pSS疾病本身神经-内分泌-免疫网络功能紊乱可能有关。

2.2 pSS抑郁与临床症状有关

pSS临床表现多种多样,口干、眼干、疲劳、睡眠障碍等症状往往长期伴随病人,可对病人心理造成严重不良影响^[32-33]。研究显示干燥症状如口舌干燥、眼干均可引起抑郁、焦虑和睡眠障碍^[34-35]。吴建坤^[36]研究表明pSS口腔健康与病人抑郁程度呈正相关。Gonzales等^[37]研究显示伴干眼症的pSS抑郁率升高;有特殊眼部感觉(如沙砾感、光敏感和灼烧感)的病人抑郁概率更高。Segal等^[26]研究中有67%的SS病人存在异常疲劳,41%疲劳的病人又存在抑郁,抑郁与疲劳程度相关。荷兰的研究指出,有46.1%的pSS病人睡眠质量差,睡眠不良者的抑郁患病率明显高于睡眠良好者,在多变量分析中,抑郁与睡眠质量不良独立相关^[38]。此外Cui等^[16]显示抑郁的pSS病人有更高的疾病活动评分、更高的血沉、更高的失业率、更低的受教育程度、更严重的疼痛。由此可见,pSS

的多种临床症状亦是 pSS 高抑郁的可能原因。

综上, pSS 抑郁与 pSS 疾病本身免疫炎症、临床症状以及病人承受的社会压力等多种因素有关, 但其中起主导作用的因素, 主要的预测因素有哪些, 需要进一步研究解答。细胞因子的研究目前多为动物实验及理论假说, 这些假说均需要进一步证实。pSS 病人的血清 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 水平是否与 pSS 的发生相关, 是否能预测 pSS 抑郁的发生, 是否通过激活 IDO 诱导 pSS 抑郁行为的发生等均尚不明确, 寻找与 pSS 抑郁发病密切相关的细胞因子, 并阐明其介导抑郁发病的可能机制仍是目前研究的重点。

3 pSS 抑郁的治疗进展

对于 pSS 抑郁的治疗, 既需强调原发病的治疗, 又需选择适当的抗抑郁药干预^[7], pSS 抑郁治疗后的变化应作为 pSS 疗效评价的一个方面, 才更有利于全面了解疾病的恢复状况。

目前 pSS 尚不能完全治愈, 以改善干燥症状, 控制和延缓系统性损害为治疗目标^[39-40]。溴己新常被用来增加唾液分泌^[41-42], 但随机安慰剂对照试验未被证实有效; 盐酸毛果芸香碱被证明能有效增加唾液分泌和泪液分泌^[43], 其推荐维持剂量为每天 4 次, 每次 4 mg^[44], 但病人耐受性较差; 人工泪液、环孢素滴眼液常用于改善眼干^[45]; 口服 IFN- α (150 单位, 每日 3 次) 可改善干燥症状^[46], 但需进一步研究明确; 抗体英夫利昔单抗、利妥昔单抗对于口腔干燥、疲劳、睡眠障碍等症状改善有一定疗效^[47-49], 但需要更多的数据证实^[50]; 其他二线药没有被证明能有效降低干燥临床表现; 非甾体抗炎止痛药、小剂量激素、甲氨蝶呤可改善关节疼痛^[51]; 糖皮质激素、免疫抑制剂治疗 pSS 伴系统损害的病人, 有明确疗效, 对于神经系统受累的 pSS, 中大剂量的激素、丙种球蛋白、环磷酰胺、利妥昔单抗等可被选用^[52]。整体而言, 对于口眼干燥、疲劳等症状, 目前西医治疗疗效稍欠佳, 而这些症状又均与 pSS 抑郁相关。

对于抑郁症的治疗, 首先给予病人心理治疗, 与病人建立良好的医患关系, 给病人树立战胜疾病的信心。另外运动也是治疗抑郁的良好方式, 有研究显示有氧运动可改善 pSS 抑郁、疲劳等症状^[53]。药物治疗方面, 5-HT 回收抑制剂具有抗焦虑抑郁作用, 且很少或没有引起干燥^[54], 帕罗西汀是其中的一种, 一项研究用帕罗西汀 (起始剂量 10 mg, 根据病人情况可加量至每晚 20~40 mg, 疗程 12 周), 联合 pSS 原发病药物治疗 pSS 抑郁焦虑症, 总有效率 86.7%, 明显高于单纯 pSS 原发病药物治疗组^[55]。而治疗抑郁的苯二氮草类药物如氯硝西泮, 三环类抗

抑郁药 (如阿米替林和诺替林) 有加重干燥症状的可能^[56], 故临床运用时需慎重, 即使运用亦需低剂量使用 (15~20 mg/d)^[47]。由于现有抗抑郁药存在严重副作用, 临床起效慢; 另一方面, 相当一部分抑郁病人对现有抗抑郁药无疗效反应, 且近半数抑郁病人治疗停止后出现复发, 临床中发现 pSS 病人对于运用抗抑郁焦虑西药存在明显抵抗。因此, 多角度阐明 pSS 抑郁的机制, 寻找潜在治疗靶点, 开发新的、更有效、更特异的药物, 具有重要的理论价值和现实意义。

祖国医学很早就有对干燥综合征的症状有记载, 称为“燥证”“痹病”“燥毒”, 多项研究显示中医药能有效改善干燥综合征症状, 特别是改善口干、眼干、疲劳等症状^[57]。另外中医药在改善 pSS 焦虑抑郁状态和生活质量方面亦取得一定的进展^[56]。任丽华^[58]以疏肝理气、滋阴解郁为治疗原则, 自拟滋阴解郁汤 (柴胡、郁金、太子参、白术、茯苓、白芍、当归、女贞子、旱莲草、生地黄、熟地黄、玉竹、甘草等) 治疗 pSS 伴焦虑抑郁者, 取得一定疗效。刘维、丁园园^[59]选用三甲复脉汤加减治疗燥痹迁延合并焦虑抑郁, 取得一定疗效。有研究者予新风胶囊 (主要成分为黄芪、雷公藤、薏苡仁、蜈蚣等) 和羟氯喹治疗 pSS, 3 个月后发现新风胶囊在改善病人总体生活质量和焦虑抑郁情绪方面均较羟氯喹有更好的疗效^[60-61]。吴国琳等^[62]用养阴益气活血方 (太子参、黄精、白芍、五味子、山茱萸、女贞子、肿节风、红景天、丹参、郁金、淮小麦等) 治疗 pSS 焦虑抑郁状态, 取得一定疗效。中医药不仅可以缓解干燥综合征临床症状, 还可减轻焦虑和抑郁情绪, 鉴于中医药在治疗 pSS 并抑郁中的有效性和协同作用, 临床治疗中可尽早考虑^[63]。但目前中药临床运用仍存在一些问题, 目前中医药治疗 pSS 抑郁焦虑多为经验报道, 随机对照研究比较少; 临床辨证证型较多, 治疗处方较多, 不利于广泛推广运用, 故目前仍需进一步加强临床研究, 提供更多的临床有效数据, 便于推广运用。

4 结语

pSS 不仅损伤病人身体功能, 还干预病人身心健康, 影响病人社会功能, 是一种需要引起足够重视的慢性身心疾病。pSS 抑郁的发生虽然与口眼干燥、疲劳等临床症状有关, 但不仅仅是对疾病压力和不适症状的反应, 还与 pSS 自身免疫炎症有关, 可能是 pSS 疾病过程的一部分, 抑郁症状出现时, 神经-内分泌-免疫网络的异常应作为排查的目标。对于 pSS 抑郁的发病机制研究需进一步深入, 可基于抑郁的细胞因子学说开展更多的研究探讨, 亦可结

合基因组学、功能影像学技术,从分子水平探明病因与发病机制。抑郁常干扰pSS的治疗效果,临床需早期诊断及时干预,在原发病治疗的基础上,联合抗抑郁治疗,提高临床疗效。利妥昔单抗在改善干燥临床症状和神经系统受累方面均有一定疗效,可能成为pSS抑郁病人的不错选择,但需要更多的临床证据支撑。鉴于中医药在治疗pSS抑郁中的有效性和协同作用,临床治疗中可尽早考虑。但整体而言目前现有抗抑郁药和治疗手段尚不能满足pSS抑郁临床需要,需要进一步加强pSS抑郁的机制研究,寻找潜在治疗靶点,机制研究,开发新的、更有效、更特异的药物。

参考文献

- [1] MARIETTE X, CRISWELL LA. Primary Sjögren's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(10): 931-939.
- [2] 沈正东, 张赛, 徐江喜, 等. 基于CiteSpace可视化分析的干燥综合征研究进展及热点预测[J]. *安徽医药*, 2021, 25(6): 1061-1065.
- [3] CUI Y, LI J, LI L, et al. Prevalence, correlates, and impact of sleep disturbance in Chinese patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(3): 367-373.
- [4] WESTHOFF G, DÖRNER T, ZINK A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjögren's syndrome: results from a cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(2): 262-269.
- [5] TARN J, LENDREM D, MCMEEKIN P, et al. Primary Sjögren's syndrome: longitudinal real-world, observational data on health-related quality of life[J]. *J Intern Med*, 2022, 291(6): 849-855.
- [6] MALHI GS, MANN JJ. Depression[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [7] 梅寒颖. 早期抗焦虑在原发性干燥综合征患者中的疗效观察[J]. *中国医学创新*, 2020, 17(30): 113-116.
- [8] SANDOVAL-FLORES MG, CHAN-CAMPOS I, HERNÁNDEZ-MOLINA G. Factors influencing the EULAR Sjögren's syndrome patient-reported index in primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39 Suppl 133(6): 153-158.
- [9] GOULABCHAND R, CASTILLE E, NAVUCET S, et al. The interplay between cognition, depression, anxiety, and sleep in primary Sjögren's syndrome patients[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13176.
- [10] STEVENSON HA, JONES ME, ROSTRON JL, et al. UK patients with primary Sjögren's syndrome are at increased risk from clinical depression[J]. *Gerodontology*, 2004, 21(3): 141-145.
- [11] PÉREZ-GARCÍA LF, SILVEIRA LH, MORENO-RAMÍREZ M, et al. Frequency of depression and anxiety symptoms in Mexican patients with rheumatic diseases determined by self-administered questionnaires adapted to the Spanish language[J]. *Rev Invest Clin*, 2019, 71(2): 91-97.
- [12] CUI Y, XIA L, LI L, et al. Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 131.
- [13] HSIEH MC, HSU CW, LU MC, et al. Increased risks of psychiatric disorders in patients with primary Sjögren's syndrome-a secondary cohort analysis of nationwide, population-based health claim data[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(11): 3195-3203.
- [14] SHEN CC, YANG AC, KUO BI, et al. Risk of psychiatric disorders following primary Sjögren syndrome: a nationwide population-based retrospective cohort study[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(7): 1203-1208.
- [15] INAL V, KITAPCIOGLU G, KARABULUT G, et al. Evaluation of quality of life in relation to anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome[J]. *Mod Rheumatol*, 2010, 20(6): 588-597.
- [16] CUI YF, LI L, YIN RL, et al. Depression in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychol Health Med*, 2018, 23(2): 198-209.
- [17] MCCARRON RM, SHAPIRO B, RAWLES J, et al. Depression[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5): ITC65-ITC80. DOI: 10.7326/AITC202105180.
- [18] 钟静玫, 张虹, 武绍远, 等. 干燥综合征并发抑郁的神经内分泌病因分析[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(20): 2448-2451.
- [19] SHARMA A, DHOORIA A, AGGARWAL A, et al. Connective tissue disorder-associated vasculitis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(6): 31.
- [20] CHAUDHURY D, WALSH JJ, FRIEDMAN AK, et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons[J]. *Nature*, 2013, 493(7433): 532-536.
- [21] AKASBI M, BERENGUER J, SAIZ A, et al. White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome[J]. *QJM*, 2012, 105(5): 433-443.
- [22] 方毅, 张玉琴, 韩岱. 干燥综合征患者的心理健康情况调查[J]. *神经损伤与功能重建*, 2010, 5(3): 232-233.
- [23] VALTYSDOTTIR ST, WIDE L, HALLGREN R. Mental wellbeing and quality of sexual life in women with primary Sjögren's syndrome are related to circulating dehydroepiandrosterone sulphate[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(9): 875-879.
- [24] LAUVSNES MB, MARONI SS, APPENZELLER S, et al. Memory dysfunction in primary Sjögren's syndrome is associated with anti-NR2 antibodies[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(12): 3209-3217.
- [25] 彭云丽, 王雯英, 蒋春雷, 等. 应激诱发抑郁症的细胞因子机制研究进展[J]. *生理学报*, 2013, 65(2): 229-236.
- [26] SEGAL B, BOWMAN SJ, FOX PC, et al. Primary Sjögren's syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2009, 7: 46.
- [27] D'MELLO C, LE T, SWAIN MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor- α signaling during peripheral organ inflammation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(7): 2089-2102.
- [28] DE OLIVEIRA FR, FANTUCCI MZ, ADRIANO L, et al. Neurological and inflammatory manifestations in Sjögren's syndrome: the role of the kynurenine metabolic pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3953.
- [29] TOMITA M, HOLMAN BJ, SANTORO TJ. Aberrant cytokine gene expression in the hippocampus in murine systemic lupus erythematosus[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 302(2/3): 129-132.
- [30] BERK M, WILLIAMS LJ, JACKA FN, et al. So depression is an

- inflammatory disease, but where does the inflammation come from? [J]. BMC Med, 2013, 11: 200.
- [31] GRYGIEL-GÓRNIAK B, LIMPHAIBOOL N, PUSZCZEWICZ M. Cytokine secretion and the risk of depression development in patients with connective tissue diseases [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2019, 73(6): 302-316.
- [32] CHO HJ, YOO JJ, YUN CY, et al. The EULAR Sjögren's syndrome patient reported index as an independent determinant of health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome patients: in comparison with non-Sjögren's sicca patients [J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(12): 2208-2217.
- [33] HUANG T, LI Y, LUO Y, et al. Research progress on the pathogenesis and quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome complicated by depression [J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(3): 647-654.
- [34] MILIN M, CORNEC D, CHASTAING M, et al. Sicca symptoms are associated with similar fatigue, anxiety, depression, and quality-of-life impairments in patients with and without primary Sjögren's syndrome [J]. Joint Bone Spine, 2016, 83(6): 681-685.
- [35] BERGDAHL J, BERGDAHL M. Environmental illness: evaluation of salivary flow, symptoms, diseases, medications, and psychological factor [J]. Acta Odontol Scand, 2001, 59(2): 104-110.
- [36] 吴建坤. 干燥综合征患者心理及口腔健康相关生活质量的研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [37] GONZALES JA, CHOU A, ROSE-NUSSBAUMER JR, et al. How are ocular signs and symptoms of dry eye associated with depression in women with and without Sjögren syndrome? [J]. Am J Ophthalmol, 2018, 191: 42-48.
- [38] CHUNG SW, HUR J, HA YJ, et al. Impact of sleep quality on clinical features of primary Sjögren's syndrome [J]. Korean J Intern Med, 2019, 34(5): 1154-1164.
- [39] THALAYASINGAM N, BALDWIN K, JUDD C, et al. New developments in Sjögren's syndrome [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(Suppl 6): vi53-vi61.
- [40] CHU LL, CUI K, POPE JE. Meta-analysis of treatment for primary Sjögren's syndrome [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(7): 1011-1021.
- [41] 周林, 庞国勋, 石岩硕. 超说明书应用盐酸溴己新葡萄糖注射液佐治干燥综合征的合理性分析 [J]. 药学服务与研究, 2017, 17(4): 316-318.
- [42] WANG L, YU L, LI N, et al. Bromhexine elevates REP2 expression to stimulate secretion from human primary conjunctiva fornix epithelial cells [J]. FEBS Lett, 2020, 594(1): 153-160.
- [43] HAMAD AAL, LODI G, PORTER S, et al. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Oral Dis, 2019, 25(4): 1027-1047.
- [44] 王小冬, 丁振华, 熊俊慧, 等. 毛果芸香碱治疗原发性干燥综合征 44 例疗效观察 [J]. 海峡药学, 2009, 21(6): 119-120.
- [45] CUBUK MO, UCGUL AY, OZGUR A, et al. Topical cyclosporine a (0.05%) treatment in dry eye patients: a comparison study of Sjögren's syndrome versus non-Sjögren's syndrome [J]. Int Ophthalmol, 2021, 41(4): 1479-1485.
- [46] GARLAPATI K, KAMMARI A, BADAM RK, et al. Meta-analysis on pharmacological therapies in the management of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(2): 312-318.
- [47] MARIETTE X. Current and potential treatments for primary Sjögren's syndrome [J]. Joint Bone Spine, 2002, 69(4): 363-366.
- [48] CHEN YH, WANG XY, JIN X, et al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 731122. DOI: 10.3389/fphar.2021.731122.
- [49] GANDOLFO S, DE VITA S. Emerging drugs for primary Sjögren's syndrome [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2019, 24(2): 121-132.
- [50] 史云佳, 李延萍, 吴斌. 原发性干燥综合征疲劳的机制与治疗进展 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(9): 1818-1823.
- [51] 吴桐, 明冰霞, 董凌莉. 干燥综合征的诊治现状 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(2): 95-97, 102.
- [52] 许砚秋, 杨恩浩, 朱丰林, 等. 原发性干燥综合征神经系统受累的诊治进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(12): 1516-1522.
- [53] MIYAMOTO ST, VALIM V, CARLETTI L, et al. Supervised walking improves cardiorespiratory fitness, exercise tolerance, and fatigue in women with primary Sjögren's syndrome: a randomized-controlled trial [J]. Rheumatol Int, 2019, 39(2): 227-238.
- [54] MCCOY SS, BAER AN. Neurological complications of Sjögren's syndrome: diagnosis and management [J]. Curr Treatm Opt Rheumatol, 2017, 3(4): 275-288.
- [55] 邹晋梅, 杨静, 邓代华. 帕罗西汀治疗干燥综合征相关焦虑抑郁障碍的疗效观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(5): 101-103.
- [56] MITSUO A, AOTSUKA S, IWATA H, et al. Psychiatric dysfunction in connective tissue diseases: association with Sjögren's syndrome [J]. Mod Rheumatol, 2001, 11(3): 197-204.
- [57] LIU J, ZHOU H, LI Y, et al. Meta-analysis of the efficacy in treatment of primary sjögren's syndrome: traditional Chinese medicine vs western medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(5): 596-605.
- [58] 任丽华. 自拟滋阴解郁汤联合西药治疗干燥综合征患者焦虑抑郁 50 例 [J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(3): 205.
- [59] 刘维, 丁园园. 从三焦论治干燥综合征 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 87-88.
- [60] 王桂珍, 刘健, 范海霞, 等. 新风胶囊对 20 例干燥综合征患者生活质量的影响 [J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(3): 9-13.
- [61] 王芳, 刘健, 叶英法. 新风胶囊对 32 例干燥综合征患者的疗效及生活质量的影响 [J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(11): 15-19, 22.
- [62] 吴国琳, 陈忆莲, 李天一, 等. 养阴益气活血方改善原发性干燥综合征患者焦虑抑郁状态及病情活动的研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(1): 8-12.
- [63] WU GL, LI TY. Focus on effects of Chinese medicine on improving anxiety-depression and quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(7): 486-489.

(收稿日期: 2022-08-23, 修回日期: 2022-10-08)