

B 细胞在原发性干燥综合征发病机制及治疗中的研究进展

高雅静¹, 王 慧¹, 王永福^{1,2}

(1. 包头医学院第一附属医院 风湿免疫科/包头医学院风湿免疫研究所, 内蒙古 包头, 014010;

2. 内蒙古自治区自体免疫学重点实验室, 内蒙古 包头, 014010)

摘要: 原发性干燥综合征(pSS)是一种全身性自身免疫性疾病,临床以免疫介导的腺体受累导致眼干、口干为主要特征,可伴有疲劳、骨骼肌疼痛和其他全身症状。B 淋巴细胞活化是 pSS 的一个主要特征, B 细胞活化因子(BAFF)水平升高与疾病活动度、异位生发中心形成和血清自身抗体水平相关。目前针对 pSS 的治疗方法非常有限,基本为致力于改善干燥症状,故需逐渐探索与 pSS 相关的特异性免疫疗法。作者对改善病情抗风湿药(DMARDs)调节 B 细胞治疗 pSS 的现状进行综述并展望。

关键词: 原发性干燥综合征; B 细胞; B 细胞活化因子; 靶向治疗; 抗体

中图分类号: R 593.2; R 392 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)14-108-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211343

Research progress of B cells in pathogenesis and treatment of primary Sjögren's syndrome

GAO Yajing¹, WANG Hui¹, WANG Yongfu^{1,2}

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Institute of Rheumatology

and Immunology of Baotou Medical College, First Affiliated Hospital of Baotou

Medical College, Baotou, Inner Mongolia, 014010; 2. Key Laboratory of Autoimmunology

in Inner Mongolia Autonomous Region, Baotou, Inner Mongolia, 014010)

Abstract: Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease characterized by dry eyes and dry mouth due to immune-mediated glandular involvement, patients with pSS may accompany by fatigue, skeletal muscle pain, and other systemic symptoms. B lymphocyte activation is a major feature of pSS, and elevated level of B-cell activating factor (BAFF) is associated with disease activity, ectopic germinal center formation, and serum autoantibody levels. Currently, the treatment methods for pSS are very limited, mainly focusing on improving dry symptoms, so it is necessary to gradually explore specific immunotherapy related to pSS. In this paper, the status quo of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) regulating B cell therapy for PSS was reviewed and prospected.

Key words: primary Sjögren's syndrome; B cell; B-cell activating factor; targeted therapy; antibody

干燥综合征(SS)是一种常见的进展缓慢的系统性自身免疫性疾病,可以单独发生,被称为原发性干燥综合征(pSS),也可以继发于其他自身免疫性疾病,被称为继发性干燥综合征(sSS)。pSS的特征是淋巴细胞浸润、唾液腺和泪腺功能丧失、口干、眼干、乏力和关节痛等症状,严重者影响生活质量^[1]。高达40%的pSS患者会出现全

身性损害,如间质性肺病等^[1]。B细胞在pSS发病机制中的作用已得到证实,固有免疫及适应性免疫中的体液免疫、细胞免疫均参与了该病的发生发展^[2]。2019年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定了首个基于证据和共识的pSS患者局部和全身药物治疗建议,其中提到对于患有严重难治性全身疾病的pSS患者可考虑采用B细胞靶向疗法^[3],

同时针对 B 细胞的许多新疗法正在临床试验中。本文对生物改善病情抗风湿药 (DMARDs) 调节 B 细胞治疗 pSS 患者的相关研究及未来治疗方向进行综述和展望。

1 B 细胞在 pSS 发病中的作用

pSS 的病理生理学改变主要为小唾液腺内淋巴细胞浸润,这种细胞浸润以 T、B 淋巴细胞为主,只有约 10% 的巨噬细胞和树突状细胞浸润^[4],在这些细胞中,B 细胞在 pSS 的发病中起中心作用。

1.1 B 细胞活化的驱动因素

B 细胞活化是 pSS 的一个主要特征,但 B 细胞活化在 pSS 中的驱动因素目前尚不清楚。一项研究^[5]结果显示,边缘区 (MZ) 周围的中性粒细胞通过产生 B 细胞活化因子 (BAFF)、B 细胞表达增殖诱导配体 (APRIL) 和白细胞介素 (IL)-21 促进 B 细胞的分化和活化。B 细胞亚群中,CD27⁻ 原始 B 细胞比例增加、CD27⁺ 记忆性 B 细胞比例减少^[6]、边缘区 B 细胞活化、IL-10⁺ 和 IL-35⁺ 调节性 B 细胞功能缺陷也是参与 B 细胞活化的关键因素^[7]。此外,Toll 样受体 (TLR) 介导的信号转导通路也是 B 细胞活化的重要途径^[8]。

1.2 BAFF

1.2.1 BAFF 激活 B 细胞: 在 pSS 患者血清中 BAFF 的浓度明显增加,同时唾液腺组织中上皮细胞、B 细胞、T 细胞等均可以分泌表达 BAFF^[9]。BAFF 是调节免疫反应的肿瘤坏死因子 (TNF) 超家族成员,能够促进 B 细胞的存活、成熟和分化。BAFF 由多种细胞产生,包括抗原提呈细胞、中性粒细胞、上皮细胞和活化的 T 细胞^[10]。BAFF 是一种 II 型膜结合蛋白,C 末端可以从细胞中释放出来,以可溶性蛋白的形式表达,并与其受体跨膜激活剂和钙调节亲环素配体 (TACI)、B 细胞成熟抗原 (BCMA) 和 B 细胞活化因子受体 (BR3 或 BAFF-R) 结合。其中,BAFF 与 TACI 结合可调节抗体的产生,而 BAFF 与 BCMA 结合能促进 B 细胞的存活、成熟和分化,BR3 可表达于 B 细胞、活化的 T 细胞和树突状细胞上,在 B 细胞的成熟中起重要作用^[11]。

1.2.2 BAFF 与 pSS 的相关研究: GROOM J 等^[12]首先证实了 BAFF 与 pSS 的关系,BAFF 过表达的小鼠出现了类似于 pSS 的病理生理表现,如唾液腺炎及唾液分泌减少,下颌下腺破坏及炎

症等,提示 BAFF 过表达与 pSS 发病相关。随后 MARIETTE X 等^[13]研究发现抗 Ro/SSA 抗体、抗 La/SSB 抗体阳性及类风湿因子 (RF) 水平升高的 pSS 患者,其血清 BAFF 水平显著升高,提示 BAFF 可能在激活特异性自身反应性 B 细胞及调节自身抗体产生方面发挥作用。pSS 患者的唾液腺中也检测到 BAFF 水平较高^[14]。YOSHIMOTO K 等^[15]研究发现,pSS 患者外周血单核细胞上 BR3 表达升高与患者血清免疫球蛋白 (Ig) G、IgM 水平及干燥综合征疾病活动指数 (ESSDAI) 评分呈正相关。pSS 患者血清中 BAFF 水平显著增加,同时唾液腺上皮细胞、B 细胞等也可分泌表达 BAFF^[9, 14]。此外,有淋巴瘤或淋巴结前病变的 pSS 患者血清 BAFF 水平较无淋巴瘤或淋巴结前病变的 pSS 患者升高,且与 ESSDAI 评分显著相关。唾液腺中克隆性 B 细胞的扩增与较高的血清 BAFF 水平相关,但主要为单克隆性扩增^[16]。这提示 BAFF 水平增高和组织单克隆性 B 细胞增殖是 pSS 合并有 B 细胞淋巴瘤患者的特征。

2 B 细胞靶向治疗 pSS 的临床试验

2.1 CD20

利妥昔单抗 (RTX) 是一种针对 B 细胞及其前体的 CD20 细胞表面标记的人-鼠嵌合单克隆抗体,可直接靶向并清除 B 淋巴细胞,现已作为一种既定有效的生物疗法治疗一些自身免疫性疾病。但是 RTX 在治疗 pSS 中的作用仍有待确定,对于其疗效仍存在争议。早期的小型随机对照试验显示其有治疗效果^[17-18]。2010 年发表的一项 RCT 报告称,RTX 治疗显著改善了非刺激性全唾液腺流率 (UWS) 和其他几个变量,包括 B 细胞和 RF 因子水平、干燥症状的视觉模拟评分法 (VAS) 评分和泪腺功能^[18],而且 RTX 对泪腺功能的影响也在其他研究^[19]中观察到。对以全身受累的患者为重点的研究^[20]表明,RTX 有良好的疗效和安全性,尤其是紫癜、冷球蛋白血症诱发血管炎或者有持续或复发性腮腺肿大的患者^[21]。还有一些研究显示 RTX 可以改善患者疲劳、疼痛症状以及提高生活质量。然而,一项包括 120 例患者的较大规模临床试验发现,RTX 和安慰剂治疗的患者之间没有明显差异,RTX 既不能降低 ESSDAI 评分,也不能减少关节受累或腮腺肿胀,尽管研究者在早期 (研究至 6 周时) 观察到针对疲劳有改善效果^[22]。因此,虽然 RTX 不能作为 pSS

的一般常规治疗,但其可能对 pSS 患者的特定的、尚未确定的亚组有效^[23]。研究^[24]表明 pSS 患者对 RTX 的不同反应与治疗前 BAFF 水平和随后 B 细胞活化相关,这表明血液或唾液腺 B 细胞相关生物标记物在 pSS 患者靶向 B 细胞治疗中的个性化应用,可能是未来需要研究的方向。

2.2 BAFF

目前针对 BAFF(贝利尤单抗)和 BAFF 受体 BR3(Ianalumab, VAY736)的药物已经进行了临床试验。

2.2.1 贝利尤单抗:贝利尤单抗是一个靶向 BAFF 的全人源化的抗 BAFF 单克隆抗体,通过结合可溶性 BAFF,阻断 B 淋巴细胞分化未浆细胞,促使 B 淋巴细胞凋亡,抑制 B 淋巴细胞的存活,现已被证实对系统性红斑狼疮(SLE)有较好的治疗作用,并已应用于临床。BELISS 是一项评估贝利尤单抗在 pSS 患者中疗效及安全性的开放性 II 期试验,该试验共纳入了 30 例 pSS 患者,在 28 周时进行评估,评估依据是以下 5 项疾病指标(干燥、疼痛、疲劳、ESSDAI 测量的全身性疾病活动度和 B 细胞生物标志物)中至少有 2 项获得改善,结果为 60% 的患者达到了主要终点,但唾液流量或泪液分泌(Schirmer 试验)均未有显著改善^[25]。随后对其中 13 例患者进行随访,结果发现,血清中的 RF 和 BAFF 水平在停药 12 个月后明显升高,提示贝利尤单抗靶向 BAFF 治疗 pSS 有效,并能够抑制 RF 阳性 B 细胞的增殖^[26]。但对于该药仍需要更大样本量、更长疗程的临床随机对照研究来证实其在 pSS 患者中的治疗作用。

2.2.2 VAY376:VAY376 是一种清除 B 细胞、阻断 BAFF 受体的人 IgG1/ κ 单克隆抗体。目前,一项评估 VAY736 疗效的盲、安慰剂对照 II 期单中心研究发现,VAS 和 36 项健康调查(SF-36)评分有所改善,提示 VAY736 可以持续耗竭 B 细胞,从而为 pSS 患者提供治疗,同时该治疗有可能长期改善疾病进展,因此 VAY736 在 pSS 的治疗中具有前景,但可能需要更多的数据支持,目前对 pSS 患者正在进行更大的 II 期研究^[27](NCT 02962895)。

2.3 依帕珠单抗(CD22)

CD22 是一种在大多数成熟 B 细胞上表达的 I 型跨膜蛋白,是 B 细胞受体(BCR)的抑制性辅助受体。依帕珠单抗是一种直接靶向并调节 B 淋巴细胞功能的抗 CD22 受体的人源化 IgG1 κ 单

克隆抗体,其与 CD22 结合并增强 CD22 磷酸化,导致 BCR 复合物从细胞表面移除,下调 BCR 下游信号的活性,从而抑制 B 细胞的功能^[28]。在一项 pSS 的小型开放性 II 期试验研究^[29]中,16 例患者接受了 4 个月的依帕珠单抗治疗,结果显示 53% 的患者获得了满意的临床疗效,疲劳、VAS 评分、Schirmer 试验、UWS 和医生的总体评估都有显著改善。最近一项针对 SLE 相关 SS 患者的研究^[30]发现,使用依帕珠单抗治疗可改善 SLE 相关 SS 患者的疾病活动度,同时 B 细胞数量、IgM 水平和抗 SSA 水平持续降低,这在没有 SLE 相关的 SS 患者中没有观察到。但是对于该药物在 pSS 患者中的应用,还需进行随机试验验证。

3 pSS 的治疗前景展望

目前对 pSS 的治疗主要集中在免疫调节方面,而不是恢复唾液腺功能。针对唾液腺功能丧失的局部治疗方法的研究已取得一定的效果。

3.1 水通道蛋白

使用重组腺病毒作为基因载体,传递水通道蛋白(AQP)1 恢复唾液腺的膜通透性被证实安全有效,可使一些放射性口干症患者的唾液流量持续增加^[31]。在 SS 小鼠模型的唾液腺中表达 AQP1,恢复了膜通透性,并且降低了疾病相关的 IL-1 β 和 TNF- α 等多种促炎细胞因子和部分趋化因子的水平,提示使用 AQP 改善 pSS 患者唾液腺缺陷的可能性^[32]。

3.2 SMAD 蛋白调节

研究^[32-33]表明,骨形态发生蛋白 6(BMP6)在 pSS 患者的唾液腺中过度表达,与唾液腺功能下降有关。BMP6 信号通过 I 型受体,导致 SMAD1/5/8 磷酸化,最终改变细胞核内的基因表达。BMP6 的受体存在于唾液腺的导管细胞、腺泡细胞以及许多免疫细胞上,提示 BMP6 可能是调节腺体活动和细胞免疫的一个干预点。研究^[34]表明 pSS 的发病机制可能与唾液腺来源的间充质干细胞(SGMSCs)功能受损有关。体外研究^[34]表明,BMP6 可通过 DNA 结合蛋白抑制剂-1 下调前列腺素 E2 合酶,从而影响正常 SGMSCs 的免疫调节功能。小分子对 SMAD 磷酸化的调节可使液体运动恢复。目前,有针对 BMP 受体抑制剂 LDN-212854 和 LDN-193189 的研究,用 LDN-212854 或 LDN-193189 处理 BMP6 过表达小鼠或 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠,阻断了

BMP6 诱导的 SMAD1/5/8 磷酸化,并随着 AQP5 表达的增加而降低 DNA 结合蛋白 3 抑制因子 ID3 (pSMAD1/5/8 应答基因)的表达,治疗虽没有改变淋巴细胞浸润面积的大小,但减少了小鼠颌下腺中 Th1 细胞的相对数量^[35]。

3.3 BCR 信号传导

Bruton's 酪氨酸激酶 (BTK) 是 B 细胞生存、增殖和分化所必需的。BTK 蛋白在体外活化的 B 细胞中表达上调,并与 BTK 磷酸化相关。研究^[36]发现,大部分 pSS 患者外周血 BTK 蛋白表达增加,并且 pSS 患者 B 细胞中 BTK 表达水平与血清自身抗体及唾液腺 T 细胞浸润相关。目前,用于治疗 B 细胞恶性肿瘤的 BTK 抑制剂 tirabrutinib (ONO-4059/GS-4059) 也被考虑用于治疗 SS 患者 (NCT03100942)^[37]。

磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 信号在 B 细胞发育过程中起关键作用,参与 BCR 下游成熟 B 细胞的信号传导。PI3K δ 在 B 细胞增殖、迁移中起重要作用,并已成功用于 B 细胞恶性肿瘤的靶向治疗。NAYAR S 等^[38]在模仿 pSS 某些特征的局灶性唾液腺炎小鼠模型中,使用选择性 PI3K δ 抑制剂 seletalisib (UCB5857) 后,减少了小鼠腺体内淋巴细胞和浆细胞的蓄积,且显著减少了与异位淋巴细胞生成有关的趋化因子、细胞因子以及自身抗体的产生,同时显著改善了小鼠的唾液流量,该结果证实 PI3K δ 活性在 pSS 发病机制中的作用,为下一步 pSS 患者的临床试验的进行与评估提供了依据。

3.4 上皮细胞

pSS 患者唾液腺功能中其他关键通道的失调可导致腺体功能丧失。囊性纤维化跨膜转导调节因子 (CFTR) 是导管液分泌的重要通道,在 SS 小鼠模型^[39]中,导管氯离子通道的 CFTR 的表达显著降低。用小分子药物 (C18、VX770) 治疗小鼠,改善 CFTR 的活性或运输,恢复唾液腺活性,减少组织炎症和纤维化,并增加其他功能,包括钙信号转导和腺泡细胞中 AQP5 的表达。在临床试验开始之前,有必要进行相关研究评估该药物在 pSS 患者中的应用效果。

3.5 Ly9

Ly9 是细胞表面受体的淋巴细胞活化分子 (SLAM) 家族成员,存在于 B 细胞和 T 淋巴细胞上,在自然杀伤 T 细胞和边缘区 B 细胞上高表达^[40]。在同时表现腺体和腺外炎症特征的

NOD. H-2h4 小鼠模型中^[41],研究者发现激活 Ly9 可改善唾液腺炎症和减少自身抗体产生,这提示 pSS 的潜在治疗策略。

4 总 结

综上所述,B 细胞活化在 pSS 患者发病机制中具有重要作用。近年来,针对 pSS 的药物临床试验较少。由于 pSS 相关临床表型的异质性和复杂的潜在分子发病机制,pSS 进行的小型随机对照试验中经常获得阴性结果。因此,今后应对 pSS 患者亚组进行仔细选择和鉴定,以达到最优疗效,同时减少副作用,此外仍需要进行更多研究以获得更安全有效的治疗方法。

参考文献

- [1] MARIETTE X, CRISWELL L A. Primary Sjögren's syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 378(10): 931-939.
- [2] NOCTURNE G, MARIETTE X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(9): 544-556.
- [3] 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.
- [4] CHRISTODOULOU M I, KAPSOGEORGOU E K, MOUTSOPOULOS H M. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome[J]. J Autoimmun, 2010, 34(4): 400-407.
- [5] PUGA I, COLS M, BARRA C M, et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen[J]. Nat Immunol, 2012, 13(2): 170-180.
- [6] BARCELOS F, MARTINS C, PAPOILA A, et al. Association between memory B-cells and clinical and immunological features of primary Sjögren's syndrome and Sicca patients[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(6): 1063-1073.
- [7] WANG R X, YU C R, DAMBUZA I M, et al. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease[J]. Nat Med, 2014, 20(6): 633-641.
- [8] GREEN N M, MARSHAK-ROTHSTEIN A. Toll-like receptor driven B cell activation in the induction of systemic autoimmunity[J]. Semin Immunol, 2011, 23(2): 106-112.
- [9] LAVIE F, MICELI-RICHARD C, ITTAH M, et al. B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family expression in blood monocytes and T cells from patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Scand J Immunol, 2008, 67(2): 185-192.
- [10] SCHNEIDER P, TSCHOPP J. BAFF and the regulation of B cell survival[J]. Immunol Lett, 2003, 88(1): 57-62.
- [11] KAMPA M, NOTAS G, STATHOPOULOS E N, et al. The TNFSF members APRIL and BAFF and their receptors TACI, BCMA, and BAFFR in oncology, with a special focus in breast cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 827.
- [12] GROOM J, KALLED S L, CUTLER A H, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentia-

- tion with Sjögren's syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(1): 59-68.
- [13] MARIETTE X, ROUX S, ZHANG J, *et al.* The level of BlyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(2): 168-171.
- [14] LAVIE F, MICELI-RICHARD C, QUILLARD J, *et al.* Expression of BAFF(BlyS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome[J]. *J Pathol*, 2004, 202(4): 496-502.
- [15] YOSHIMOTO K, SUZUKI K, TAKEI E, *et al.* Elevated expression of BAFF receptor, BR3, on monocytes correlates with B cell activation and clinical features of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 157.
- [16] QUARTUCCIO L, SALVIN S, FABRIS M, *et al.* BlyS up-regulation in Sjögren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands[J]. *Rheumatology: Oxford*, 2013, 52(2): 276-281.
- [17] DASS S, BOWMAN S J, VITAL E M, *et al.* Reduction of fatigue in Sjögren's syndrome with rituximab; results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(11): 1541-1544.
- [18] 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.
- [19] CARUBBI F, CIPRIANI P, MARRELLI A, *et al.* Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5): R172.
- [20] GOTTENBERG J E, CINQUETTI G, LARROCHE C, *et al.* Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 1026-1031.
- [21] HASEGAWA J, HAYAMI N, HOSHINO J, *et al.* Cryoglobulinemic vasculitis with primary Sjögren's syndrome: a case report[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(3): 570-574.
- [22] DEVAUCHELLE-PENSEC V, MARIETTE X, JOUSSE-JOULIN S, *et al.* Treatment of primary Sjögren's syndrome with rituximab; a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(4): 233-242.
- [23] BOOTSMA H, KROESE F G M, VISSINK A. Editorial: rituximab in the treatment of Sjögren's syndrome: is it the right or wrong drug[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7): 1346-1349.
- [24] 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.
- [25] MARIETTE X, SEROR R, QUARTUCCIO L, *et al.* Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): 526-531.
- [26] QUARTUCCIO L, SALVIN S, CORAZZA L, *et al.* Efficacy of belimumab and targeting of rheumatoid factor-positive B-cell expansion in Sjögren's syndrome: follow-up after the end of the phase II open-label BELISS study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2): 311-314.
- [27] DÖRNER T, POSCH M G, LI Y, *et al.* Treatment of primary Sjögren's syndrome with ivalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(5): 641-647.
- [28] SIEGER N, FLEISCHER S J, MEI H E, *et al.* CD22 ligation inhibits downstream B cell receptor signaling and Ca²⁺ flux upon activation[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3): 770-779.
- [29] STEINFELD S D, TANT L, BURMESTER G R, *et al.* Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(4): R129.
- [30] GOTTENBERG J E, DÖRNER T, BOOTSMA H, *et al.* Efficacy of epratuzumab, an anti-CD22 monoclonal IgG antibody, in systemic lupus erythematosus patients with associated Sjögren's syndrome: post hoc analyses from the EMBODY trials[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(5): 763-773.
- [31] ALEVIZOS I, ZHENG C, COTRIM A P, *et al.* Late responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 gene for radiation-induced salivary hypofunction[J]. *Gene Ther*, 2017, 24(3): 176-186.
- [32] LAI Z, YIN H, CABRERA-PÉREZ J, *et al.* Aquaporin gene therapy corrects Sjögren's syndrome phenotype in mice[J]. *PNAS*, 2016, 113(20): 5694-5699.
- [33] YIN H, CABRERA-PÉREZ J, LAI Z, *et al.* Association of bone morphogenetic protein 6 with exocrine gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome and in mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(12): 3228-3238.
- [34] XU J, SU Y, HU L, *et al.* Effect of bone morphogenetic protein 6 on immunomodulatory functions of salivary gland-derived mesenchymal stem cells in Sjögren's syndrome[J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(22): 1540-1548.
- [35] YIN H, KALRA L, LAI Z, *et al.* Inhibition of bone morphogenetic protein 6 receptors ameliorates Sjögren's syndrome in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2967.
- [36] CORNETH O B J, VERSTAPPEN G M P, PAULISSEN S M J, *et al.* Enhanced bruton's tyrosine kinase activity in peripheral blood B lymphocytes from patients with autoimmune disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1313-1324.
- [37] MUNAKATA W, ANDO K, HATAKE K, *et al.* Phase I study of tirabrutinib (ONO-4059/GS-4059) in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies in Japan[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5): 1686-1694.
- [38] NAYAR S, CAMPOS J, SMITH C G, *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase delta pathway: a novel therapeutic target for Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(2): 249-260.
- [39] ZENG M, SZYMCAK M, AHUJA M, *et al.* Restoration of CFTR activity in ducts rescues acinar cell function and reduces inflammation in pancreatic and salivary glands of mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4): 1148-1159.
- [40] SINTES J, VIDAL-LALIENA M, ROMERO X, *et al.* Characterization of mouse CD229 (Ly9), a leukocyte cell surface molecule of the CD150 (SLAM) family[J]. *Tissue Antigens*, 2007, 70(5): 355-362.
- [41] BRALEY-MULLEN H, YU S. NOD. H-2h4 mice: an important and underutilized animal model of autoimmune thyroiditis and Sjögren's syndrome[J]. *Adv Immunol*, 2015, 126: 1-43.