

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.05.001

· 专家论坛 ·

干燥综合征诊断标准的演进

陶谦, 梁培盛

中山大学附属口腔医院·光华口腔医学院·广东省口腔医学重点实验室, 广东 广州(510055)



【通信作者简介】 陶谦, 医学博士, 中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院口腔颌面外科教授, 主任医师, 博士生导师。擅长口腔颌面部肿瘤、外伤和唾液腺相关疾病的诊断与治疗。主持和参加国家自然科学基金及省、市科研基金等多项研究工作。现任广东省口腔医学会口腔颌面外科专业委员会常委, 《口腔疾病防治》及《中华口腔医学研究杂志》(电子版)编委。主编专著《颌骨肿瘤的 diagnosis 与治疗》, 在 SCI 杂志和国内专业杂志发表论文 40 余篇。

【摘要】 干燥综合征缺乏单一而客观的诊断指标, 其诊断常需要根据分类标准进行综合分析。随着对本病的研究和认识的深入, 分类标准也不断进行调整和修订, 诊断的敏感性、特异性逐渐提升, 很大程度上具备诊断标准的价值。自 1965 年至今, 先后有十余个干燥综合征诊断标准面世, 经过长期的争论及实践, 具有广泛适用性的国际性标准逐渐取代了地区性标准。诊断标准的演进中, 诊断细则及评估方法亦日趋简练而统一, 特异性差、操作难度大而不便于临床推广应用的技术陆续被淘汰, 逐渐形成了以客观检查为主、主观症状为辅的诊断体系, 其中唇腺活检以及血清自身抗体具有极为重要的诊断价值。诊断细则的优化使本疾病的诊断日益高效、科学。本文通过回顾分析干燥综合征诊断标准的特点和差异, 结合本疾病研究的发展历程, 分析不同诊断标准间相互演变和进步的内在逻辑, 希望对本疾病的诊断、治疗及相关研究有所裨益。

【关键词】 干燥综合征; 舍格伦综合征; 原发性干燥综合征; 继发性干燥综合征; 结膜角膜染色评分; 唾液流率; 诊断标准; 分类标准

【中图分类号】 R781.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)05-0273-07

【引用著录格式】 陶谦, 梁培盛. 干燥综合征诊断标准的演进[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(5): 273-279.

Evolution of diagnostic criteria for Sjögren's Syndrome TAO Qian, LIANG Peisheng. Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: TAO Qian, Email: taoqian@mail.sysu.edu.cn, Tel: 0086-20-83846030

【Abstract】 Sjögren's syndrome lacks a single and objective diagnostic index, and its diagnosis often requires comprehensive analysis according to classification criteria. With increasing research and a deepening understanding of the disease, the classification criteria are constantly being adjusted and revised. The sensitivity and specificity of the diagnosis have gradually improved, which has the value of diagnostic criteria largely. Since 1965, more than ten diagnostic criteria for Sjögren's syndrome have been published. After debate and experience, international criteria with wide applicability have gradually replaced regional criteria. In the evolution of the diagnostic criteria, the diagnostic rules and evaluation methods have become more concise and unified. Techniques with poor specificity and operative difficulty, which

【收稿日期】 2018-11-04; **【修回日期】** 2018-12-04

【基金项目】 广东省科技计划项目(2017A020211025)

【通信作者】 陶谦, 教授, 博士, Email: taoqian@mail.sysu.edu.cn, Tel: 0086-20-83846030

are not easy to popularize or apply in the clinic, have gradually been eliminated. A diagnostic system based on an objective examination and subjective symptoms has gradually formed, and lip gland biopsy and serum autoantibody sampling have demonstrated great diagnostic value. The optimization of diagnostic rules makes the diagnosis of this disease more efficient and scientific. This paper reviews the characteristics of and differences in diagnostic criteria for Sjögren's syndrome and analyzes the internal logic of the evolution of different diagnostic criteria in light of development in research on the disease with the hope of benefitting the diagnosis, treatment and related research of Sjögren's syndrome.

【Key words】 Sicca syndrome; Sjögren's syndrome; Primary Sjögren's syndrome; Secondary Sjögren's syndrome; Ocular staining score; Salivary flow rate; Diagnosis criteria; Classification criteria

干燥综合征,又称舍格伦综合征(Sjögren's syndrome, SS),是一种以唾液腺、泪腺等外分泌腺体的慢性炎症为主要特征,并累及全身多系统的自身免疫性疾病^[1]。其发病机制尚未明确,可能与外分泌腺的上皮细胞凋亡及自身抗原暴露等相关^[2]。由于缺乏单一而客观的诊断指标,干燥综合征的诊断需要进行包括主观症状以及唾液腺、眼部、血清学和组织病理学等客观检查在内的多项指标评估^[3]。综合分析上述各项指标,可以将本病患者敏感且特异地与其他风湿免疫性疾病或部分具有口眼干燥症状的疾病区分开来,并由此形成了干燥综合征的分类标准(classification criteria),很大程度上具备诊断标准的价值^[4]。半个世纪以来,先后有十余个的干燥综合征分类或诊断标准面世^[5-16],近30年,在全球化、多中心的协作组努力下,实现了从地区性标准向国际化标准的跨越,极大提高了标准的适用性及准确性^[17]。历次的标准修订反映了本领域研究的新发现,并及时将研究成果转化为临床诊断的标准性规范。本文回顾干燥综合征诊断标准的发展历史、结合各自的研究背景和成果,分析不同诊断细则的改变过程以及对临床诊断工作的促进。

1 诊断标准的发展回顾

从首个干燥综合征诊断标准“Bloch标准”^[5]到新近的美国风湿病协会-欧洲风湿病防治联合会(American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR)标准^[16],干燥综合征诊断标准经过数十年的发展,从小规模、地区性的研究逐渐发展为多中心、国际化的协作组研究,从原来复杂繁多的条目逐渐简化为简单便捷的数条指标,诊断效能日益提高^[18]。

1.1 地区性标准

受限于对本疾病的认识,早期的标准较为简

陋,如1965年的Bloch标准中认为具有口干症、干燥性角结膜炎、类风湿关节炎或其他结缔组织病中的两项,即可诊断为干燥综合征。此后的二十年间,得益于组织病理学、血清学等领域研究的长足发展,诊断标准得到补充及完善,逐渐形成了“口眼干燥等主观症状以及唾液腺、眼部、血清学和组织病理学等客观检查”相结合的诊断体系^[19]。多国的研究机构,通过回顾性分析病例的共同特征,提炼具有诊断价值的指标,先后制定了各自的地区性诊断标准,诸如圣地亚哥^[8]、日本^[9]以及希腊标准^[12]等。

地区间的研究水平以及收集病例的临床表现不尽相同,使各国对本疾病的认识存在差异,并最终体现在诊断标准中。如圣地亚哥标准认为病理学及血清学改变是本疾病的特异性表现,这两方面指标是诊断的必要条件^[8],而日本^[9]及希腊标准^[12]则更关注外分泌腺的功能障碍,病理学及血清学指标不是必要选项。为克服地区性标准的局限性及偏倚,各国积极开展合作交流,于1986年举办了第一届干燥综合征国际研讨会,为后续的国际标准建立了交流平台并奠定合作基础^[11]。

1.2 国际化标准

上世纪90年代至今,多个协作组通过全球化、多中心、大样本的前瞻性研究制定干燥综合征的国际诊断标准^[13-16]。与地区性标准相比,国际化标准的样本来源世界各地,具有更广泛的适用性,同时其制定也具有明确的目的性,并在其细则中得到体现(表1)。比如由欧洲流行病学中心主持起草的欧洲标准,选用了较宽松的纳入标准,以促进本疾病的流行病学研究^[13]。而美欧共识小组(American-European Consensus Group, AECG)标准,希望通过客观检查,将本疾病与其它具有口、眼干燥症状的疾病相鉴别,因此将唇腺淋巴细胞浸润

灶或血清自身抗体(抗SSA抗体/抗SSB抗体)阳性等特异性改变列为诊断的必要指标之一^[14]。2012年美国风湿病协会标准,旨在对疾病进行分类,筛选适合进行生物制剂临床试验的病例,只保留了重复性良好、特异性强的3项客观检查(角结膜染色、唇腺活检及血清自身抗体)^[15]。尽管AECG和

ACR标准的诊断效能接近^[20],然而两者的检查项目及评价方法有较大差异,不利于临床上推广引用,欧美呼吁进行标准的更新及统一^[19]。2016年ACR/EULAR标准在此背景下出版,该标准综合了AECG和ACR标准的检查条目及评分标准,成为被广泛认可及应用的国际化标准^[16, 21]。

表1 常用国际化标准¹⁾
Table 1 Common international classification criteria¹⁾

项目	欧洲标准, 1993 ^[13]	AECG标准, 2002 ^[14]	ACR标准, 2012 ^[15]	ACR/EULAR标准, 2016 ^[16]
I 眼部症状	有	有	无	无 ¹⁾
II 口腔症状	有	有	无	无 ¹⁾
III 眼部体征	Schirmer 试验 I	≤ 5 mm/5 min	无	≤ 5 mm/5 min (1分)
	角结膜染色	VBS ≥ 4	VBS ≥ 4	OSS ≥ 5 ³⁾ 或 VBS ≥ 4 (1分)
IV 组织学检查	FS ≥ 1	FS ≥ 1	FS ≥ 1	FS ≥ 1 (3分)
V 唾液腺检查	静息相唾液流率	≤ 1.5 mL/15 min	无	≤ 0.5 mL/5 min (1分)
	腮腺造影	有	有	无
	核素扫描	有	有	无
VI 血清学检查	抗SSA抗体和(或) 抗SSB抗体阳性	抗SSA抗体和(或) 抗SSB抗体阳性	[抗SSA抗体和(或) 抗SSB抗体阳性] 或[RF和ANA ≥ 1:320]	抗SSA抗体阳性(3分)
	pSS 诊断要求	6项至少符合4项	6项至少符合4项, 必须包括IV或VI项	III、IV、VI 3项中至少 赋值总分 ≥ 4分
sSS 诊断要求	I或II符合1项, III、IV、 V 3项中至少符合2项	I或II符合1项, III、IV、 V 3项中至少符合2项	符合2项	不适用于sSS

注 AECG: 美欧共识小组; ACR: 美国风湿病协会; EULAR: 欧洲风湿病防治联合会
ANA: 抗核抗体; FS: 浸润灶评分; OSS: 结膜角膜染色评分; pSS: 原发性干燥综合征; RF: 非风湿因子; sSS: 继发性干燥综合征; VBS: van Bijsterveld 评分

1) 口腔及眼部症状被列入病例纳入标准中, 不作为诊断指标单独列出; 2) 60岁以上患者不参与唾液流率及Schirmer实验; 3) 患者近期末使用治疗青光眼的滴眼液, 5年内无角膜和美容性眼睑手术

2 诊断细则的优化

诊断标准的演进中, 诊断细则也在不断优化, 如特异性差、操作难度大而不便于临床推广应用的技术被陆续淘汰, 指标的评估方法也逐渐被统一, 这些措施使本疾病的诊断日益高效、科学。

2.1 纳入及排除标准

标准制定之初, 需要预先设定病例的纳入标准, 将收集的病例划分为“疾病组”和“对照组”^[22]。既往的纳入标准一般为主观判断, 由具有丰富临床经验的专家诊断病例是否属于“干燥综合征”。ACR标准选用了统计学的潜在类别分析(latent class analysis, LCA)模型, 设立一个客观的纳入标准, 避免了主观判断所带来的误差及偏倚^[15, 23]。

由于缺乏单一而客观的诊断指标, 本疾病的诊断实质上是一种排他性的诊断, 通过排除部分

与干燥综合征具有类似症状及体征的疾病, 可提高诊断的特异性^[24]。随着学界的认识加深, 排除标准中的疾病愈加丰富(表2)。

2.2 疾病分类

根据是否患有其他自身免疫性疾病, 干燥综合征可分为原发性(primary Sjögren's syndrome, pSS)及继发性(secondary Sjögren's syndrome, sSS)两大类, 这一分类沿用多年, 欧洲及AECG等多个标准均分别列明pSS及sSS的诊断细则。而ACR标准认为尽管不同自身免疫性疾病所累及的靶器官有所差异, 但其本质均为自身免疫反应的紊乱, 人为将本疾病划分为pSS及sSS对临床分类及治疗的帮助不大, 因此该标准将两者统称为SS, 不再单独划分。然而该观点存在较大争议, 后续的ACR/EULAR标准仍采用传统分类方法, 但是仅列出针对pSS的诊断标准。pSS及sSS两者之间的关系及诊断仍需要更多的研究进行理清。

表2 排除标准的演进

Table 2 Evolution of exclusion criteria

分类(诊断)标准	排除标准
Bloch 标准 ^[5]	其他已知原因引起的唾液腺及泪腺疾病
圣地亚哥标准 ^[8]	结节病、已存在的淋巴瘤、获得性免疫缺陷综合征及其他已知原因引起的角膜干燥或唾液腺肿大
欧洲标准 ^[13]	结节病、已存在的淋巴瘤、获得性免疫缺陷综合征、 <u>移植物抗宿主病</u> 、 <u>服用抗乙酰胆碱药</u> 、 <u>服用抗抑郁药</u> 、 <u>服用降压药</u> 、 <u>服用抗精神病药</u>
AECG 标准 ^[14]	既往头颈部放疗史、 <u>丙肝病毒感染</u> 、结节病、已存在的淋巴瘤、获得性免疫缺陷综合征、移植物抗宿主病、 <u>服用抗胆碱能药物(未达到药物半衰期4倍)</u>
ACR 标准 ^[15]	既往头颈部放疗史、丙肝病毒感染、结节病、获得性免疫缺陷综合征、移植物抗宿主病、 <u>淀粉样变</u> 、 <u>IgG4 相关性疾病</u>
ACR/EULAR 标准 ^[16]	既往头颈部放疗史、 <u>活动性丙肝病毒感染(经 PCR 检查确认)</u> 、结节病、获得性免疫缺陷综合征、移植物抗宿主病、 <u>淀粉样变</u> 、 <u>IgG4 相关性疾病</u>

注 下划线为与前一标准相比有补充或改动之处。AECG: 美欧共识小组; ACR: 美国风湿病协会; EULAR: 欧洲风湿病防治联合会

2.3 主观症状

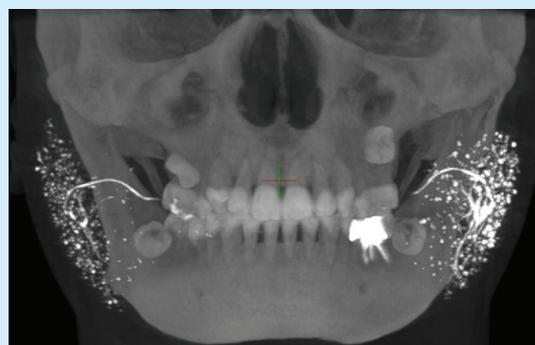
口、眼干燥是干燥综合征的常见主诉,对疾病诊断具有重要参考价值。然而这种主观症状的衡量及评定具有显著的个体及地区差异,特异性较差^[25]。Rasmussen 等^[20]发现无主观症状指标的 ACR 标准与含有主观症状指标的 AECG 标准在诊断的敏感性及特异性上无显著差异,引发了“在诊断标准中是否必须包括眼和口腔的主观症状?”的争论。ACR/EULAR 标准选择了一个折中方式:口腔和眼部症状归类至病例纳入标准,而不作为诊断指标单独列出,降低了主观症状的诊断权重^[16]。

2.4 客观检查

2.4.1 唾液腺 唾液腺检查主要包括组织病理学及唾液腺功能检测。干燥综合征具有唾液腺淋巴细胞灶性浸润的特征性组织病理学改变,而浸润灶评分(focus score, FS)是诊断本病的关键指标。不同标准对 FS 的要求并不一致,如哥本哈根标准^[10]要求 $FS > 1$,圣地亚哥标准^[8]则需要 $FS \geq 2$ 。Vitali 等^[26]在验证欧洲标准时,发现过高的 FS 会降低诊断的敏感性,导致部分唾液腺受累较轻或者处于疾病早期的患者被漏诊,而 $FS \geq 1$ 时,则可以同时兼顾特异性及敏感性。此后的诊断标准达成共识,均采用 $FS \geq 1$ 的指标。

传统的唾液腺功能检测方法如唾液流率测定、腮腺造影及核素扫描等,在多个版本的标准中均有应用。然而其应用价值有限,自 AECG 标准之后已逐渐减少使用,可能与以下原因有关:唾液流率的个体差异较大、采集方法不统一;腮腺造影尽管具有一定的诊断价值,但操作难度较大也不利于推广应用;核素扫描仅能反映唾液腺的摄取及分泌功能,用于诊断时特异性欠佳等^[20]。对此,本

课题组进行方法学的改进,如经锥型束 CT (cone beam computed tomography, CBCT) 三维重建的腮腺造影可以清晰显示腺体的受累情况(图 1)^[27],利用微型聚乙烯导管进行唾液腺导管置管实现完成单个大唾液腺的唾液收集及流率测定,协助评估唾液腺的分泌功能(图 2)^[28],可以显著增加其应用价值。



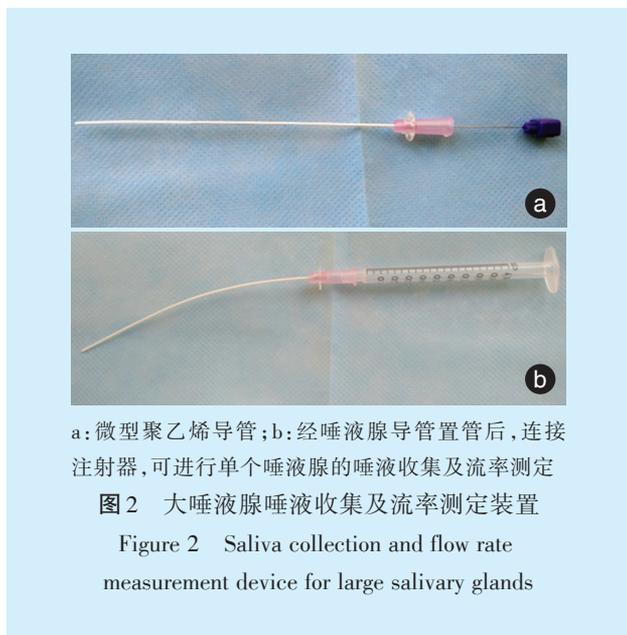
双侧腮腺造影显示,患者双侧腮腺末梢导管及腺体呈点球状扩张

图1 基于CBCT三维重建的腮腺造影

Figure 1 Parotid gland angiography based on three-dimensional CBCT reconstruction

值得注意的是,近年来部分研究探讨了腮腺超声检查在诊断本疾病时的应用前景,尽管超声检查具有无创、简便、可重复测量等优势^[29-30],但是尚缺乏大样本量的队列研究以及统一的评价标准,因此暂未被纳入现有诊断标准中^[31]。

2.4.2 眼 干燥性角结膜炎在本疾病中常见,通过结膜角膜染色可协助诊断。传统的结膜角膜染



色采用玫瑰红染色及 van Bijsterveld (VBS) 标准量化评分^[32]。ACR 标准中考虑到玫瑰红对上皮细胞具有毒性, 改用了荧光素及丽丝胺绿染色, 评分标准则使用了结膜角膜染色评分 (ocular staining score, OSS)^[33]。ACR/EULAR 标准加入了 VBS 与 OSS 评分的换算方法, 方便与旧标准进行对照研究。

施墨试验可评价泪腺的分泌功能, 但其参数在各个标准中有较大差异。早期标准的指标较为宽松且不统一, 如哥本哈根标准及圣地亚哥标准分别要求 $\leq 10 \text{ mm}/5 \text{ min}$ 及 $< 8 \text{ mm}/5 \text{ min}$ 。而欧洲标准、AEGG 及 ACR/EULAR 等国际化标准均统一采纳了 $5 \text{ mm}/5 \text{ min}$ 的新指标。ACR 标准则认为施墨试验个体差异大, 特异性欠佳, 未纳入标准中。

除了上述两种检查外, 其他眼部检查由于各自的原因, 如泪膜破裂试验缺乏特异性, 泪腺活检难以被患者接受等, 已逐渐淡出现有标准。

2.4.3 血清学 血清自身抗体检测诊断具有微创、特异等优势, 被广泛应用于自身免疫性疾病的诊断。从圣地亚哥标准开始, 血清抗 SSA 抗体及抗 SSB 抗体成为本疾病诊断不可或缺的指标之一^[34]。传统观点认为“抗 SSA 抗体和(或)抗 SSB 抗体阳性”具有诊断意义, 然而 Baer 等^[35]发现抗 SSA 抗体阴性抗 SSB 抗体阳性的病例罕见, 仅占全部病例的 2%, 而且该部分病例的其他指标与典型 SS 病例有显著差异, 由此暂无充分依据将单纯 SSB 抗体阳性作为本疾病的诊断指标, ACR/EULAR 标准据此将血清学指标简化为“抗 SSA 抗体阳性”。

自身抗体尽管具有重要的诊断价值, 但约有三分之一患者抗体阴性^[36]。为减少漏诊, 圣地亚哥及 ACR 标准增加了类风湿因子及抗核抗体等血清学指标。然而 Rasmussen 等^[20]发现添加上述指标后, 仅增加了约 3% 的漏诊病例。ACR/EULAR 标准认为该指标对诊断本疾病贡献较小, 未纳入至诊断指标中。

3 国内标准的演进及应用

近年来, 干燥综合症的临床诊疗和科研逐渐从口腔、眼科等集中到风湿免疫科, 形成相对规范和统一的、具有中国特色的诊断标准和治疗规范。回顾国内干燥综合症的研究历程后发现, 对于本疾病的认识和研究起步较晚, 早年的临床诊断主要沿用哥本哈根或圣地亚哥标准等国外的地区性标准。然而我国的干燥综合症患者其内脏器官受累远较国外常见, 简单套用基于国外病例制定的诊断标准, 显然不合适。北京协和医院董怡教授等^[37]于 1996 年提出将“肾小管酸中毒、高球蛋白血症或高球蛋白血症性紫癜等系统受累症状”纳入诊断指标, 这个新标准与国外的地区性标准相比, 具有较高的敏感性及特异性, 也有助于判断疾病的预后。

除了制定国内标准外, 我国学者通过加入国际化、多中心的临床协作组, 广泛收集病例进行前瞻性研究, 积极参与国际化标准的起草工作。2004 年北京协和医院成为干燥综合症国际合作临床联盟 (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance, SICCA) 的成员, 先后为 ACR 标准的制定提供了 300 余例临床病例及技术支持。随着国际化标准的推广, 中华医学会风湿病分会于 2003 年及 2010 年先后发表了《干燥综合症诊治指南(草案)》和《干燥综合症诊断及治疗指南》^[38-39], 其中的诊断标准均沿用了 2002 年出版的 AECG 国际分类(诊断)标准(表 3)。

干燥综合症诊断标准的演变是基于对本疾病认识及研究的不断深入, 从制定方式到诊断细则均有了推陈出新的变革, 使诊断日趋高效而简练。现行的干燥综合症诊断标准是通过归纳分析和总结大规模、多中心的临床研究而制定的, 克服了地区性标准的局限性, 具有更广泛的适用性和更高的可靠性, 已成为口腔科、眼科及风湿免疫科通用的诊断标准。

从诊断标准的上述演进过程可以看出, 组织

表3 2002年干燥综合征国际分类(诊断)标准

Table 3 Classification criteria for Sjögren's syndrome (AECG, 2002)

项目	内容
I. 口腔症状	3项中有1项或1项以上:①每日感口干持续3个月以上;②成年后腮腺反复或持续肿大;③吞咽干性食物时需用水帮助
II. 眼部症状	3项中有1项或1项以上:①每日感到不能忍受的眼干持续3个月以上;②有反复的砂子进眼或砂磨感觉;③每日需用人工泪液3次或3次以上
III. 眼部体征	下述检查任1项或1项以上阳性:①Schirmer试验(+)(≤5 mm/5 min);②角膜染色(+)(≥4 VBS)
IV. 组织学检查	下唇腺病理活检示淋巴细胞灶≥1
V. 涎腺受损	下述检查任1项或1项以上阳性:①唾液流率≤1.5 mL/15 min;②腮腺造影(+);③涎腺同位素检查(+)
VI. 自身抗体	抗SSA抗体或抗SSB抗体阳性(双扩散法)
具体分类	无任何潜在疾病的情况下,符合有下述任1条则可诊断:①符合4条或4条以上,但必须含有条目IV(组织学检查)和/或条目(自身抗体);②条目III、IV、V、VI 4条中任3条阳性6项至少符合4项,必须包括IV或VI项
pSS	
sSS	患者有潜在的疾病(如任一结缔组织病),而符合I和II中任1条,同时符合条目III、IV、V中任2条
必须除外	颈头面部放疗,丙型肝炎病毒感染,获得性免疫缺陷综合征,淋巴瘤,结节病,移植抗宿主病,抗乙酰胆碱药的应用(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等)

注 pSS:原发性干燥综合征; sSS:继发性干燥综合征

学和血清学检查等客观性指标的权重不断提高,施墨试验和唾液流率等可重复测量指标被继续采用,而口眼干燥等主观症状在本疾病的诊断中只能起到“临床线索”的价值。随着干燥综合征新型生物标志物(CXCL13^[40]、白细胞介素-25^[41]、CTNNA3^[42]等)及诊断技术(质谱、高通量测序)的研发及推广,相关的分子诊断指标^[43]有望被引入后续诊断标准中。

参考文献

[1] Sumida T, Azuma N, Moriyama M, et al. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017[J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(3): 383-408.

[2] Sandhya P, Kurien BT, Danda D, et al. Update on pathogenesis of sjögren's syndrome[J]. Curr Rheumatol Rev, 2017, 13(1): 5-22.

[3] Del Papa N, Vitali C. Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2018, 10(2): 39-54.

[4] Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli LA. The 2016 classification criteria for primary Sjögren's syndrome: what's new?[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 69.

[5] Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, et al. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases[J]. Medicine (Baltimore), 1965, 44: 187-231.

[6] Daniels TE, Jr SS, Michalski JP, et al. The oral component of Sjögren's syndrome[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1975, 39(6): 875-885.

[7] Strand V, Talal N. Advances in the diagnosis and concept of Sjögren's syndrome(autoimmune exocrinopathy)[J]. Bull Rheum Dis, 1979, 30(9): 1046.

[8] Fox RI, Robinson C, Curd J, et al. First international symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification[J].

Scand J Rheumatol Suppl, 1986, 61: 28-30.

[9] Homma M, Tojo T, Akizuki M, et al. Criteria for sjogrens - syndrome in Japan[J]. Scand J Rheumatol, 1986, 61: 26-27.

[10] Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, et al. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome[J]. Scand J Rheumatol, 1986, 61: 19-21.

[11] Prause JU, Manthorpe R, Oxholm P, et al. Definition and criteria for Sjögren's syndrome used by the contributors to the First International Seminar on Sjögren's syndrome—1986[J]. Scand J Rheumatol Suppl, 1986, 61: 17-18.

[12] Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, et al. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome[J]. Scand J Rheumatol Suppl, 1986, 61: 22-25.

[13] Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community [J]. Arthritis Rheum, 1993, 36(3): 340-347.

[14] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American - European Consensus Group[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6): 554-558.

[15] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American college of rheumatology classification criteria for sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the sjögren's international collaborative clinical alliance cohort[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(4): 475-487.

[16] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for primary sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 69(1): 35-45.

[17] An BE, Akpek EK, Alevizos I, et al. 14th international symposium on sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(3): 241-255.

[18] Shen L, Autoantibodies SL. Detection methods and panels for diag-

- nosis of sjögren's syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2017, 182: 24-29.
- [19] Bowman SJ, Fox RI. Classification criteria for Sjögren's syndrome: nothing ever stands still[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): 1-2.
- [20] Rasmussen A, Ice JA, Li H, et al. Comparison of the American-European consensus group sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American college of rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): 31-38.
- [21] Billings M, Amin HM, Alevizos I. Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjögren's syndrome: Findings from the NIH cohort[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(1/2): 184-190.
- [22] Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient - reported indexes (ESSPRI) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 382-389.
- [23] Kongsted A, Nielsen AM. Latent class analysis in health research [J]. *J Physiother*, 2017, 63(1): 55-58.
- [24] Mariette X, Criswell LA. Primary sjögren's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(10): 931-939.
- [25] Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR sjögren's syndrome patient reported index(ESSPRI): development of a consensus patient index for primary sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 968-972.
- [26] Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55(2): 116-121.
- [27] Zhu WY, Hu FC, Liu XG, et al. Role of the accessory parotid gland in the etiology of parotitis: statistical analysis of sialographic features[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0150212.
- [28] Wang DH, Fu HJ, Zeng RS, et al. Changes of mandibular movement tracings after the correction of mandibular protrusion by bilateral sagittal split ramus osteotomy[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67(10): 2238-2244.
- [29] Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin SA, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 269.
- [30] Tumaoglu H, Kural RF, Pamukcu M, et al. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging in the assessment of salivary gland involvement in primary Sjögren's syndrome[J]. *Med Ultrason*, 2018, 20(3): 313-318.
- [31] 陶谦, 朱王勇. 一种用于采集人体单个大唾液腺分泌唾液的装置: CN206675542U[P]. 2017-11-28.
- [32] Kuklinski E, Asbell PA. Sjögren's syndrome from the perspective of ophthalmology[J]. *Clin Immunol*, 2017, 182(SI): 55-61.
- [33] Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the sjögren's syndrome international registry[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(3): 405-415.
- [34] Tong L, Koh V, Thong BY. Review of autoantigens in Sjögren's syndrome: an update[J]. *J Inflamm Res*, 2017, 10: 97-105.
- [35] Baer AN, Mcadams DM, Shiboski SC, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(8): 1557-1561.
- [36] Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes and regulatory mechanisms[J]. *J Autoimmun*, 2014, 51: 67-74.
- [37] 董怡, 赵岩, 郭晓萍, 等. 原发性干燥综合征诊断标准的初步研究[J]. *中华内科杂志*, 1996, 35(2): 43-46.
- [38] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊治指南(草案)[J]. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7(7): 446-448.
- [39] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(11): 766-768.
- [40] Mandal SK, Sandhya P, Kabeerdoss J, et al. CXCL13 levels in serum but not in saliva are elevated in Asian Indian patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(5): 831-836.
- [41] Guggino G, Lin X, Rizzo A, et al. Interleukin-25 axis is involved in the pathogenesis of human primary and experimental murine sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(8): 1265-1275.
- [42] Liang PS, Zhu WY, Lan TJ, et al. Detection of salivary protein biomarkers of saliva secretion disorder in a primary Sjögren's syndrome murine model[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 154: 252-262.
- [43] Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, et al. Current concepts on Sjögren's syndrome-classification criteria and biomarkers[J]. *Eur J Oral Sci*, 2018, 126(Suppl 1): 37-48.

(编辑 张琳, 刘曙光)