

# 原发性干燥综合征对心血管风险的研究进展

薛嘉辉<sup>1</sup>, 罗良平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

<sup>2</sup>暨南大学附属第五医院(深河人民医院)影像科, 广东 河源

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

## 摘要

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种常见的系统性自身免疫病, 近年来其心血管系统受累的临床意义日益受到关注。本文系统综述了pSS合并心血管疾病的流行病学、病理生理学机制、临床结局、评估监测手段及当前管理挑战。流行病学研究表明, pSS患者心血管及脑血管事件风险显著高于一般人群, 尤其是心力衰竭、心肌梗死及卒中发生率升高, 亚临床动脉粥样硬化(如颈动脉内中膜增厚、斑块形成)普遍存在。病理生理学机制涉及慢性炎症驱动、B细胞活化、自身抗体介导的血管损伤、I型干扰素通路激活及遗传易感性等多维度因素, 其中IL-6、oxLDL抗体、Treg%等生物标志物在风险预测中展现出潜力。临床评估方面, ESSDAI疾病活动指数、器官受累评估、影像学技术(如颈动脉超声、超声心动图、心脏磁共振)及多种生物标志物共同构成多维度的风险评估体系。然而, 当前领域仍面临证据基础薄弱、疾病异质性干扰、检测标准不统一、治疗与监测空白等挑战。未来需开展前瞻性多中心研究, 建立标准化评估方案, 整合疾病特异性因素优化风险分层, 并探索靶向治疗等对心血管结局的影响, 以改善pSS患者的长期预后。

## 关键词

原发性干燥综合征, 心血管疾病

# Research Progress on Cardiovascular Risk in Primary Sjögren's Syndrome

Jiahui Xue<sup>1</sup>, Liangping Luo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical School of Jinan University, Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>Department of Radiology, The Fifth Affiliated Hospital of Jinan University (Shenhe People's Hospital), Heyuan Guangdong

Received: April 22, 2026; accepted: May 16, 2026; published: May 26, 2026

\*通讯作者。

## Abstract

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a common systemic autoimmune disease, and its clinical significance of cardiovascular system involvement has attracted increasing attention in recent years. This article systematically reviews the epidemiology, pathophysiological mechanisms, clinical outcomes, evaluation and monitoring methods, and current management challenges of pSS with cardiovascular disease. Epidemiological studies have shown that the risk of cardiovascular and cerebrovascular events in pSS patients is significantly higher than that of the general population, especially the incidence of heart failure, myocardial infarction and stroke, and subclinical atherosclerosis (such as thickening of the carotid artery intima, plaque formation) is prevalent. The pathophysiological mechanism involves multi-dimensional factors such as chronic inflammatory driver, B cell activation, autoantibody-mediated vascular injury, type I interferon pathway activation, and genetic susceptibility, among which biomarkers such as IL-6, oxLDL antibody, and Treg% have shown potential in risk prediction. In terms of clinical evaluation, ESSDAI disease activity index, organ involvement assessment, imaging techniques (such as carotid ultrasound, echocardiography, cardiac magnetic resonance) and various biomarkers together form a multi-dimensional risk assessment system. However, the current field still faces challenges such as weak evidence base, interference with disease heterogeneity, inconsistent testing standards, and gaps in treatment and monitoring. In the future, prospective multicenter studies need to be carried out, standardized assessment protocols should be established, disease-specific factors should be integrated to optimize risk stratification, and the impact of targeted therapy on cardiovascular outcomes should be explored to improve the long-term prognosis of pSS patients.

## Keywords

Primary Sjögren's Syndrome, Cardiovascular Disease

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种以淋巴细胞增殖及进行性外分泌腺体损伤为特征的慢性炎症性自身免疫病。SS分为原发性SS(primary SS, pSS)和继发性SS。超过三分之一的pSS患者存在腺体外受累,心脏是重要的靶器官[1],因此继发心血管疾病是导致原发性干燥综合征患者死亡的主要原因之一。

## 2. 流行病学

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)作为一种常见的系统性自身免疫病,其心血管系统受累的临床意义日益受到关注。近年研究指出,尽管传统上未将心血管事件列为pSS的核心特征,但心血管及脑血管事件已成为该患者群体的重要疾病负担,其“总体风险”显著高于一般认知[2]。在系统性免疫介导疾病谱系中,pSS患者心血管损害的流行病学特征虽较类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等疾病研究较少,但现有证据提示其风险不容忽视[3]。多项大规模人群研究为pSS患者的心血管事件风险提供了重要数据。丹麦全国性队列研究首次系统评估了pSS患者的长期心血管结局,显示与匹配的一般人群相比,pSS患者新发心力衰竭、心肌梗死及卒中的累积发生率显著升高;进一步分析发现,合并pSS病史的心力衰竭患者全因死亡率亦高于无自身免疫背景的心衰患者,提示pSS可能加重心血管事件的不良

预后[4]。法国一项荟萃分析同样支持 pSS 患者存在更高的心血管事件风险[5]。国内一项大规模横断面队列研究发现 pSS 患者更易感染心血管疾病(CVD), 且研究发现唾液腺/泪腺外器官受累与 pSS 患者的心血管受累独立相关[6]。但需注意不同研究在诊断标准、随访时长及混杂因素校正方面存在异质性[7]。

除了临床心血管事件, 亚临床动脉粥样硬化的证据也进一步证实了 pSS 患者的心血管风险。多项研究显示, 颈动脉内中膜厚度、冠状动脉钙化评分等影像学指标在 pSS 患者中显著高于健康对照, 提示早期血管结构改变普遍存在[8] [9]。系统综述汇总现有证据指出, pSS 患者亚临床动脉粥样硬化风险升高, 但各研究间结果存在一定差异, 可能与检测方法、人群选择及疾病活动度评估标准不同相关[9]。此外, 氧化型低密度脂蛋白抗体水平在部分研究中被证实与血管损伤程度正相关, 提示其可能作为血管内皮功能障碍的潜在生物标志物[8]。

pSS 患者的心血管风险呈现多因素交互作用模式。疾病特异性因素如器官受累(肺、肾、神经系统累及)、高疾病活动度(以 ESSDAI 评分衡量)与亚临床动脉粥样硬化程度呈正相关[8]; 抗 SSA/SSB 抗体阳性、B 细胞活化标志物异常亦被关联至更高的血管风险[10]。炎症与免疫机制在其中发挥关键作用: 外周血白细胞介素-6 水平升高、调节性 T 细胞比例降低构成冠心病风险预测模型的关键参数, 提示慢性炎症与免疫失衡在血管损伤中的作用[11]; I 型干扰素通路活化亦被推测参与内皮功能障碍[12]。此外, 传统心血管危险因素(如高血压、血脂异常、吸烟)与疾病相关机制共同构成复杂风险网络[2], 值得注意的是, 部分研究提示 pSS 患者中心血管风险可能独立于传统危险因素存在[13]。遗传关联方面, 双向孟德尔随机化分析初步揭示干燥综合征与缺血性心脏病存在潜在遗传关联, 多个共享易感基因位点可能介导共病机制[13]。

在特殊人群与预后方面, 妊娠期心血管风险值得关注。现有队列研究(如法国 GR2 registry)显示, pSS 孕妇整体不良妊娠结局风险未显著高于匹配对照人群(OR = 1.31, 95% CI: 0.53~2.98), 但合并抗磷脂抗体或抗 RNP 抗体者需警惕血栓事件风险。死亡归因分析方面, 大型注册研究(n = 11,372)证实 pSS 患者全因死亡率升高, 其中系统性病变(尤其淋巴瘤、严重器官受累)是明确的死亡预测因子; 虽未单独列出心血管死亡占比, 但心血管事件作为系统性炎症的终末表现, 其贡献需结合临床综合评估[14]。当前针对 pSS 患者的心血管风险防控指南尚未实现个体化, 多数仍参照普通人群标准; 欧洲抗风湿病联盟正推动制定包括 pSS 在内的多种风湿病心血管风险管理共识, 强调需整合疾病活动度、器官受累及传统危险因素进行分层干预。

现有流行病学证据仍存挑战: 多数研究为观察性设计, 样本量有限; 亚临床动脉粥样硬化检测方法尚未统一; 不同地域人群(如亚洲与欧洲)的疾病表型差异对心血管风险的影响需进一步验证[15]。未来需依托多中心前瞻性队列, 结合多组学数据(如代谢组、免疫细胞图谱)及标准化心血管终点, 明确 pSS 相关心血管疾病的自然史、关键驱动因素及高危人群识别策略, 为精准预防提供依据。

### 3. 病理生理学

现有证据表明, pSS 患者存在更高的“总体心血管及脑血管事件风险”, 且心血管并发症已成为影响患者预后的重要负担[2]。值得注意的是, 相较于其他自身免疫病(如系统性红斑狼疮), pSS 相关心血管损害的研究仍显不足, 临床认知有待深化[3]。

亚临床动脉粥样硬化被认为是 pSS 心血管损害的病理生理学核心观察环节。多项研究聚焦于 pSS 患者亚临床动脉粥样硬化的发生, 系统综述整合现有证据指出, pSS 患者存在明确的亚临床动脉粥样硬化风险, 提示血管损伤在疾病早期即已启动[9]。一项荟萃分析通过测量脉冲波速度(PWV)和内膜介质厚度(IMT)评估原发性干燥综合征、亚临床动脉粥样硬化与动脉僵硬之间的关联, 结果中 PWV 显著增加, IMT 也明显提高, 表明 pSS 与亚临床动脉粥样硬化相关[16]。某研究证明 pSS 可导致血管层修复缺陷和内皮

功能障碍[17], 研究通过影像学及生物标志物评估发现, 血管内皮功能障碍与动脉壁结构改变在 pSS 中较为普遍, 且与疾病活动度、器官受累程度呈相关性[8]; 另一项研究通过评估对比 pSS 患者与健康人群的内膜-内层厚度评分(IMT)、颈动脉/股动脉斑块形成情况, 认为 pSS 可作为动脉壁增厚的独立危险因素[18]。但值得注意的是, 目前针对 pSS 患者的动脉粥样硬化防治指南尚未与普通人群区分, 凸显该领域临床管理的滞后性[9]。

为理解其内在机制, 需从以下层面剖析疾病特异性致病途径。首先, 慢性炎症与免疫激活是 pSS 的病理核心, 其特征为 B 细胞高度活化及淋巴细胞浸润, 伴随多种促炎细胞因子(如 IL-6)持续释放[19]。这种慢性系统性炎症状态可促进内皮损伤、氧化应激及血管重塑。研究显示, 外周血 IL-6 水平与调节性 T 细胞比例(Treg%)联合构建的模型, 可有效预测 pSS 患者冠心病风险, 提示炎症-免疫失衡在心血管损伤中的关键作用[11]。其次, 自身抗体可能直接介导血管损伤。抗 SSA/SSB 抗体阳性患者更易出现系统性表现及不良预后[10], 抗 SSA/SSB 抗体与 pSS 患者血脂异常及心血管疾病发病机制相关[20]。氧化型低密度脂蛋白抗体(oxLDL ab)在 pSS 患者中被检测为潜在血管损伤生物标志物, 其水平与亚临床动脉粥样硬化程度相关, 提示自身免疫反应可能直接参与脂质氧化及斑块形成过程[8][21]。此外, 抗 Ro52 (TRIM21) 等自身抗体在结缔组织病中广泛存在, 其与血管内皮功能障碍的潜在关联值得进一步探讨。

干扰素信号通路亦是连接免疫异常与血管病变的关键枢纽。I 型干扰素(IFN-I)信号在 pSS 患者中高度活跃, 通过 B 细胞表面的 IFNAR 受体直接作用, 增强 B 细胞受体(BCR)与 Toll 样受体(尤其是 TLR7)的协同信号, 促进自反应性 B 细胞异常活化, 导致自身抗体(如抗核抗体、抗水通道蛋白 4 抗体)持续产生[22]; 另外 IFN-I 信号降低滤泡调节性 T 细胞(Tfr)与 Tfh 比例(Tfr/Tfh↓), 削弱生发中心内对 B 细胞克隆的选择压力, 导致高亲和力自身反应性 B 细胞逃逸[23]。最终自身抗体(如抗 dsDNA、抗 AQP4)与免疫复合物沉积激活补体、中性粒细胞胞外诱捕网(NETosis), 形成 IFN-I 与 NETs 的正反馈环路, 导致内皮功能障碍、泡沫细胞形成及动脉粥样硬化斑块不稳[24]。IFN-I 通过驱动 B 细胞异常活化与 T 滤泡辅助细胞反应, 促进炎症微环境加剧血管损伤[12][25]。研究发现通过干燥综合征患者唾液腺活检获得的数据显示 IFN- $\alpha$  诱导基因表达增加[26], pSS 可诱导 I 型干扰素产生[27][28], 表明 pSS 可通过干扰素信号通路促进炎症, 从而导致心血管损伤病变。干扰素诱导基因特征与疾病活动度相关, 提示该通路可能是连接自身免疫与心血管病理的分子桥梁。在更深层的致病基础上, 遗传与多效性关联提供了易感背景。孟德尔随机化分析揭示干燥综合征与缺血性心脏病存在遗传层面的关联, 提示共享的遗传易感位点可能介导两类疾病的共病机制。另外, HLA 及非 HLA 区域多个基因参与 pSS 易感性与表型形成, 部分基因可能通过影响免疫调节间接调控心血管风险。

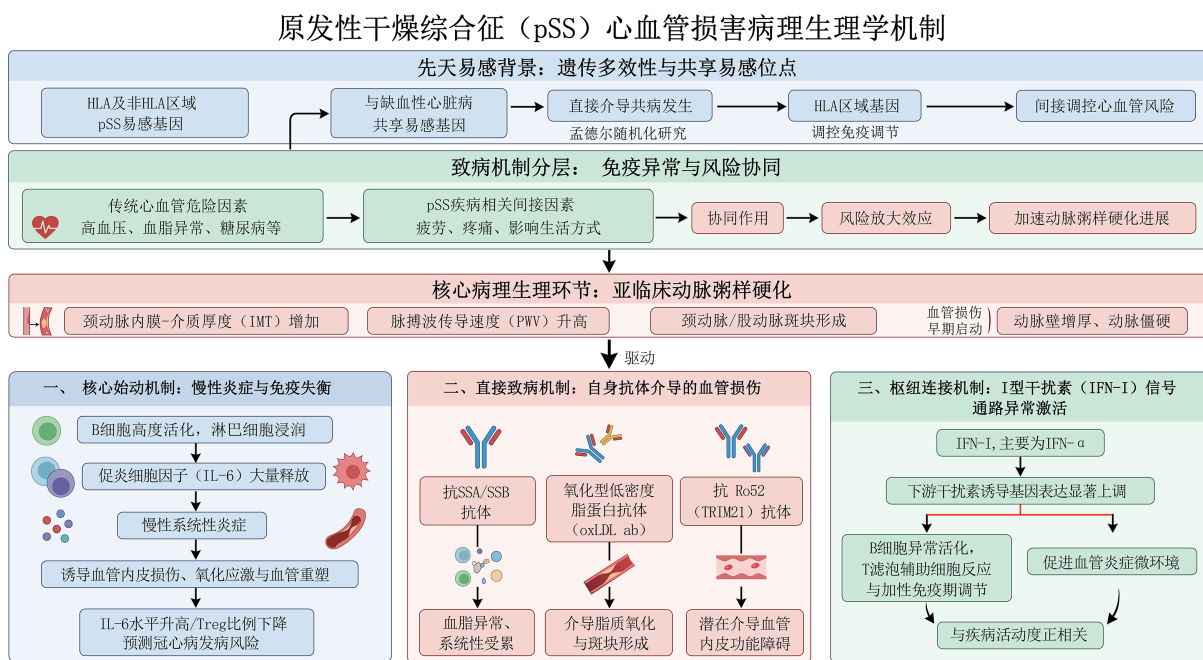
在整体风险格局中, 心血管风险是传统危险因素(如高血压、血脂异常)与疾病特异性机制复杂交织的结果[2]。pSS 患者常伴疲劳、疼痛等高症状负荷, 可能间接影响生活方式及代谢状态; 同时, 慢性炎症本身可加速动脉粥样硬化进程, 形成“炎症-代谢-血管”恶性循环。值得注意的是, 部分研究提示 pSS 合并其他结缔组织病时, 淋巴瘤风险升高, 而系统性病变(如显著器官受累)亦是心血管不良预后的潜在预测因子。

综上所述, pSS 合并心血管疾病的病理生理涉及慢性炎症驱动、自身免疫介导的血管损伤、干扰素通路激活及遗传易感性等多维度机制, 见图 1。当前研究已初步揭示亚临床动脉粥样硬化在 pSS 中的普遍性, 并识别出 oxLDL 抗体、IL-6、Treg% 等潜在生物标志物[8][11]。

#### 4. 心血管结局

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种以淋巴细胞浸润外分泌腺(尤其是唾液腺和泪腺)为特征的慢性系统性自身免疫病, 临床表现涵盖口干、眼干及多系统受累[29][30]。近年来, 系统

性免疫介导疾病中心血管系统损害的关联日益受到关注。尽管 pSS 是中年人群中最常见的自身免疫病之一, 但其心血管表型的研究远少于其他自身免疫病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎) [3]。值得注意的是, 心血管事件虽非常规疾病特征, 却已成为 pSS 患者的重要疾病负担[2]。目前临床指南对 pSS 患者动脉粥样硬化的防治策略尚未区别于普通人群[9], 凸显该领域循证依据的不足。



**Figure 1. Pathophysiological mechanisms of cardiovascular involvement in primary Sjögren's syndrome**  
**图 1. 原发性干燥综合征心血管损害病理生理学机制**

心血管事件风险的流行病学证据正逐步积累。多项研究提示 pSS 患者存在心血管及脑血管事件“总体风险”升高, 这种风险源于传统危险因素与疾病特异性机制(如慢性炎症、自身抗体、血管内皮损伤)的复杂交互作用[2]。基于大样本队列研究, 原发性干燥综合征与系统性红斑狼疮、系统性硬化症及系统性血管炎一同被证实与早发冠状动脉疾病风险显著增加相关。丹麦全国性队列研究首次系统评估了 pSS 患者长期心血管结局, 发现其新发心力衰竭及其他不良心血管终点的发生率显著高于普通人群; 同时, 合并 pSS 病史的心力衰竭患者全因死亡率亦更高[4]。该研究为 pSS 心血管预后提供了关键人群证据。另一项研究通过回顾性分析, 发现脑血管事件(2.5%对比 1.4%,  $P = 0.005$ )和心肌梗死(MI) (1.0%对 0.4%,  $P = 0.002$ )在 pSS 患者中更为常见[31], 表明 pSS 与脑血管事件和心肌梗塞风险增加相关。此外, 与普通人群相比, 成年 pSS 患者的心律失常率更高(OR = 1.32, 95% CI: 1.03~1.71) [1]。在亚临床动脉粥样硬化层面, 系统综述汇总了多项初级研究, 证实 pSS 患者亚临床动脉粥样硬化(如颈动脉内中膜增厚、斑块形成)的患病率升高[9]。进一步研究显示, 氧化型低密度脂蛋白抗体水平与血管损伤程度相关, 提示其可能作为血管损伤的潜在生物标志物[8]。此外, 基于外周血白细胞介素-6 水平与调节性 T 细胞百分比构建的冠心病风险预测模型, 为 pSS 患者早期识别高危个体提供了新工具[11]。双样本孟德尔随机化分析还揭示了干燥综合征与缺血性心脏病等心血管结局存在潜在遗传关联, 并鉴定出多个共享的多效性易感基因, 为“免疫-心血管”共通路提供了遗传学依据。

pSS 相关心血管损伤的病理生理机制具有多因素特性。慢性炎症驱动是关键环节之一, 持续免疫激活(如干扰素信号通路、B 细胞过度活化)促进内皮功能障碍与动脉粥样硬化进程[2]。自身抗体也可能通

过分子模拟或免疫复合物沉积参与血管损伤[32]。此外, pSS 患者普遍存在自主神经系统功能异常, 可导致心率变异性降低、血压调节障碍, 间接增加心血管事件风险[33]。最新研究提示, CD8<sup>+</sup>组织驻留记忆 T 细胞在唾液腺等组织中持续存在, 通过分泌促炎因子(如 IFN- $\gamma$ )维持局部及系统性炎症微环境, 可能加速血管损伤[34]。

心血管事件显著影响 pSS 患者长期生存。队列研究显示, 腺外系统受累(尤其心血管、肺、肾等)是全因死亡的重要预测因子[14]。在新发心力衰竭患者中, 合并 pSS 病史者死亡风险进一步升高[4], 提示心血管并发症是 pSS 预后恶化的关键环节。值得注意的是, 尽管 pSS 患者总体死亡率是否高于普通人群尚存争议, 但心血管相关死亡在系统性表现突出的亚群中占比显著。

## 5. 临床评估与检测

欧洲抗风湿病联盟干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)是评估 pSS 系统性活动的核心工具, 其评分与器官受累程度密切相关[35]-[37]。研究提示, 高疾病活动度(如 ESSDAI  $\geq 6$ )可能与心血管风险累积相关, 需纳入综合评估框架[38] [39]。同时, 器官受累(如肺、肾、神经系统)的详细评估有助于识别高危亚群[8] [40]。

多项研究聚焦亚临床动脉粥样硬化的检测。氧化型低密度脂蛋白抗体(oxLDL ab)被探索作为血管损伤的潜在生物标志物, 其水平与 pSS 患者血管病变程度存在相关性[8]。系统评价强调, 当前针对 pSS 患者的动脉粥样硬化预防与管理指南未区别于普通人群, 但证据提示需加强亚临床病变的早期识别[9]。动脉壁增厚和内皮损伤增加常发生在亚临床心血管器官损伤的早期阶段, 研究发现三分之二的 pSS 患者动脉壁增厚增加(IMT  $> 0.9$  毫米) [41]。此外, pSS 患者中 ADMA 和 PWV 水平较高, 且其水平与动脉硬化成正比[41]。ABI 是一种公认的亚临床动脉粥样硬化检测方法[42]。较低的 ABI (ABI  $< 1.0$ )被认为有较高动脉粥样硬化风险[42]。

生物标志物与分子分型方面, B 细胞活化相关指标(如抗 SSA/SSB 抗体状态)与系统性表现及不良预后相关, 可能间接反映心血管风险[10]。I 型干扰素(IFN-I)通路激活在 pSS 发病中具核心地位, 其活性评分(如 DNA 甲基化 IFN 评分)与特定临床表型关联, 未来或可整合至心血管风险评估体系[12]。基于外周血白细胞介素-6 (IL-6)水平与调节性 T 细胞比例(Treg%)构建的冠心病风险预测模型, 为个体化风险分层提供新思路[11]。钙卫蛋白被认为是动脉粥样硬化标志物[43], 是先天免疫的重要促炎因子, 通过 TLR-4 激活作为内源性损伤相关分子模式分子, 其水平还与 CRP 相关, 表明钙卫蛋白可能通过炎症过程参与冠心病的发病机制[43]。此外, 代谢组学与机器学习结合的策略正探索早期生物标志物, 助力识别血管损伤高危患者。

随着成像技术的发展, 过往 pSS 患者在亚临床阶段难以发现的心脏结构异常, 目前更容易诊断。采用标准二维(2D)超声心动图、M 模式超声心动图、脉冲波(PW)多普勒及组织多普勒成像对 SS 患者及健康人进行分析, 与健康对照组相比, SS 患者的收缩期心肌波(Sm)和早期舒张期心肌波 Em/晚期舒张期心肌波 Am 比率显著较低, 心肌等容松弛时间(IVRTm)和心肌表现指数(MPI)值也显著更高[44], 表明 SS 患者的左心室收缩压和舒张功能均受到干扰, 且可通过成像技术发现。近期一项研究使用振荡超、灰度超声和新型彩色多普勒超声(超声)组合, 发现 pSS 患者的主动脉僵硬度和动脉粥样硬化程度显著高于对照组[45], 同时也提示颈动脉超声可有助于识别动脉粥样硬化, 辅助 pSS 患者中心血管事件的筛查。近期另一项研究评估一组男女干燥综合征患者中肺动脉高压的患病率, 并比较超声心动参数上的差异, 结果表明男性患者表现出更高的肺动脉高压易感, 表现为呼吸功能改变和早期舒张功能障碍, 并建议男性患者, 尤其是早期结构或功能性心脏变化者, 定期进行超声心动图监测[46], 研究通过超声心动图发现 pSS 患者二尖瓣早期舒张波(E)明显降低, 等容舒张时间和减速时间明显延长, 提示左心室舒张功能受损[47]。

此外, 主动脉僵硬度与干燥综合征患者左心室舒张功能障碍之间存在显著关联。通过二维超声心动图测量的主动脉弹性参数有助于预测干燥综合征早期心血管风险[48]。利用超声射频数据技术测量颈动脉内膜介质厚度(CIMT), 可用于检测 pSS 患者是否存在亚临床动脉粥样硬化[49]。而心脏磁共振(CMR)可用于评估左心室(LV)区域功能障碍, 测量 pSS 患者和无心血管疾病的对照组左心室的全线纵应变(GLS)、全线环应变(GCS)和全轴径应变(GRS), 结果提示 pSS 组的 GLS ( $P = 0.015$ )和 GCS ( $P = 0.008$ )显著低于对照组[50], 表明 CMR 可揭示无心血管病患者的 pSS 患者的亚临床左心室区域功能障碍。心脏磁共振还可评估 pSS 中的心肌纤维化[51], 以预测 pSS 患者发生重大心血管事件风险。

## 6. 管理现状与挑战

当前关于原发性干燥综合征(pSS)长期心血管结局的高质量研究仍显不足, 证据基础较为薄弱。多数现有数据源于回顾性分析或小样本研究, 缺乏前瞻性、大规模队列的系统评估[3][4]。此外, 亚临床动脉粥样硬化的检测手段(如颈动脉超声、冠脉钙化评分)在 pSS 人群中尚未形成统一的标准化评估方案, 限制了研究结果的可比性与临床转化[9]。

疾病的高度异质性进一步干扰了心血管风险的精准评估。pSS 临床表型多样, 从局限于腺体的轻症到累及多系统的重症(如肺、肾、神经系统受累) [30] [52]。研究提示, 器官受累(OI)与疾病活动度(常以 ESSDAI 评分评估)可能独立影响心血管风险[8], 但如何将这些疾病特异性因素有效整合至通用风险分层模型中, 目前仍缺乏共识。

机制的复杂性与生物标志物的局限性也是当前面临的重要挑战。pSS 患者的心血管风险不仅关联传统因素(如高血压、血脂异常), 更涉及免疫-代谢交互作用(如脂质代谢异常在炎症环境中的角色)、B 细胞活化、I 型干扰素通路等疾病特异性机制[12][53]。尽管 oxLDL 抗体、IL-6 等标志物已被初步验证与血管病变相关[8][11], 但其预测效能、临床适用性及与硬终点(如心肌梗死、卒中)的关联仍需大样本研究进一步验证。

在治疗与监测层面, 目前 pSS 治疗以对症支持为主, 尚无获批的靶向病因药物, 免疫抑制治疗对心血管结局的潜在影响(如是否可延缓动脉粥样硬化进展)证据严重不足。同时, 临床上缺乏针对 pSS 患者的动态心血管风险监测路径, 尤其在疾病活动波周期(如妊娠期)的风险管理策略尚不明确。患者分层与个体化管理的困难同样突出: 抗 Ro/SSA、抗 SSB 抗体阳性者更易出现系统性表现及不良预后[10], 抗磷脂抗体或抗 RNP 抗体阳性者妊娠期血栓风险升高, 但这些血清学指标能否用于心血管风险分层仍待研究。此外, 疾病活动度(ESSDAI)、患者报告症状(ESSPRI)与心血管事件的时序关联尚未阐明。

## 7. 结论与展望

综上所述, 原发性干燥综合征合并心血管疾病的研究已取得重要进展, 明确了 pSS 患者心血管风险显著升高的流行病学特征, 揭示了慢性炎症、免疫失衡、自身抗体及干扰素通路等多维度机制在血管损伤中的协同作用, 并初步建立了基于疾病活动度、器官受累、影像学及生物标志物的临床评估体系。然而, 该领域仍面临诸多挑战: 高质量前瞻性队列研究稀缺, 亚临床动脉粥样硬化检测方法尚未标准化, 疾病高度异质性干扰风险精准分层, 生物标志物的预测效能需大样本验证, 且缺乏针对 pSS 患者的特异性心血管风险管理指南。未来研究方向应聚焦于以下关键领域: 第一, 开展大规模多中心前瞻性队列研究, 明确 pSS 心血管事件的独立危险因素及自然病程, 建立基于多组学数据(如代谢组、免疫细胞图谱)的个体化风险预测模型。第二, 推动亚临床动脉粥样硬化筛查方法的标准化, 将颈动脉超声、超声心动图及心脏磁共振等影像技术纳入高危患者的常规随访体系。第三, 深化机制研究, 探索 B 细胞靶向疗法、干扰素通路抑制剂等新型治疗策略对心血管硬结局的潜在获益, 为临床干预提供循证依据。第四, 加速

风湿病心血管风险管理共识的落地实施, 结合 pSS 特异性因素(如器官受累模式、血清学特征、疾病活动度波动)优化风险评估工具, 特别关注妊娠期、高疾病活动期等特殊时期的动态监测策略。唯有整合流行病学、机制研究、临床评估与个体化管理, 方能突破当前瓶颈, 切实改善 pSS 患者的长期心血管预后。

## 参考文献

- [1] Qin, L., Zhang, Y., Yang, X., Luo, Q. and Wang, H. (2021) Cardiac Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology International*, **42**, 179-189. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04970-9>
- [2] Atzeni, F., Gozza, F., Cafaro, G., Perricone, C. and Bartoloni, E. (2022) Cardiovascular Involvement in Sjögren's Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 879516. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.879516>
- [3] Casian, M., Jurcut, C., Dima, A., Mihai, A., Stanciu, S. and Jurcut, R. (2022) Cardiovascular Disease in Primary Sjögren's Syndrome: Raising Clinicians' Awareness. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 865373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.865373>
- [4] Sun, G., Fosbøl, E.L., Yafasova, A., Faurschou, M., Lindhardsen, J., Torp-Pedersen, C., et al. (2023) Long-Term Risk of Heart Failure and Other Adverse Cardiovascular Outcomes in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Internal Medicine*, **293**, 457-469. <https://doi.org/10.1111/joim.13595>
- [5] Beltai, A., Barnetche, T., Daien, C., Lukas, C., Gaujoux-Viala, C., Combe, B., et al. (2020) Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research*, **72**, 131-139. <https://doi.org/10.1002/acr.23821>
- [6] Cai, X., Luo, J., Wei, T., et al. (2019) Risk of Cardiovascular Involvement in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Large-Scale Cross-Sectional Cohort Study. *Acta Reumatologica Portuguesa*, **44**, 71-77.
- [7] Seror, R., Chiche, L., Beydon, M., Desjeux, G., Zhuo, J., Vannier-Moreau, V., et al. (2024) Estimated Prevalence, Incidence and Healthcare Costs of Sjögren's Syndrome in France: A National Claims-Based Study. *RMD Open*, **10**, e003591. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003591>
- [8] Zehrfeld, N., Abelmann, M., Benz, S., Zippel, C.L., Beider, S., Kramer, E., et al. (2024) Primary Sjögren's Syndrome Independently Promotes Premature Subclinical Atherosclerosis. *RMD Open*, **10**, e003559. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003559>
- [9] Karakasis, P., Patoulias, D., Pamporis, K., Stachteas, P., Lefkou, E., Bougioukas, K.I., et al. (2024) Risk of Subclinical Atherosclerosis in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Internal Medicine*, **122**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.11.007>
- [10] Arvidsson, G., Czarnewski, P., Johansson, A., Raine, A., Imgenberg-Kreuz, J., Nordlund, J., et al. (2024) Multimodal Single-Cell Sequencing of B Cells in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, **76**, 255-267. <https://doi.org/10.1002/art.42683>
- [11] Wang, X., Huang, L., Hu, B., Yang, B., Wei, R., Rong, S., et al. (2024) Establishment and Evaluation of a Risk Prediction Model for Coronary Heart Disease in Primary Sjögren's Syndrome Based on Peripheral Blood IL-6 and Treg Percentages. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1440370. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1440370>
- [12] Chen, Y., Yu, S., Li, P.H., Yan, H., Xie, J., Tang, I.Y., et al. (2025) The Sting/Type I Interferon Axis Drives the Interplay between Marginal Zone B Cells and T Follicular Helper Cells in Sjögren's Disease. *Cellular & Molecular Immunology*, **22**, 1444-1458. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01346-y>
- [13] Yi, X., Liu, E. and Wang, Y. (2025) Post-Genome-Wide Association Study Dissects Genetic Vulnerability and Risk Gene Expression of Sjögren's Disease for Cardiovascular Disease. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 531. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06568-2>
- [14] Brito-Zerón, P., Flores-Chávez, A., Horváth, I.F., et al. (2023) Mortality Risk Factors in Primary Sjögren Syndrome: A Real-World, Retrospective, Cohort Study. *EClinicalMedicine*, **61**, Article ID: 102062.
- [15] Beydon, M., et al. (2024) Epidemiology of Sjögren Syndrome. *Nature Reviews. Rheumatology*, **20**, 158-169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38110617/>
- [16] Yong, W.C., et al. (2019) Association between Primary Sjögren's Syndrome, Arterial Stiffness, and Subclinical Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Rheumatology*, **38**, 447-455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178172/>
- [17] Bartoloni, E., Alunno, A., Bistoni, O., Caterbi, S., Luccioli, F., Santoboni, G., et al. (2015) Characterization of Circulating Endothelial Microparticles and Endothelial Progenitor Cells in Primary Sjögren's Syndrome: New Markers of Chronic Endothelial Damage? *Rheumatology*, **54**, 536-544. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu320>
- [18] Gravani, F., Papadaki, I., Antypa, E., Nezos, A., Masselou, K., Ioakeimidis, D., et al. (2015) Subclinical Atherosclerosis and Impaired Bone Health in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: Prevalence, Clinical and Laboratory

- Associations. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0613-6>
- [19] Tang, Y., Zhou, Y., Wang, X., Che, N., Tian, J., Man, K., *et al.* (2024) The Role of Epithelial Cells in the Immunopathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Journal of Leukocyte Biology*, **115**, 57-67. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiad049>
- [20] Migkos, M.P., Markatseli, T.E., Iliou, C., Voulgari, P.V. and Drosos, A.A. (2014) Effect of Hydroxychloroquine on the Lipid Profile of Patients with Sjögren Syndrome. *The Journal of Rheumatology*, **41**, 902-908. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131156>
- [21] Matsuura, E. and Lopez, L.R. (2004) Are Oxidized Ldl/ $\beta$ 2-Glycoprotein I Complexes Pathogenic Antigens in Autoimmune-Mediated Atherosclerosis?. *Journal of Immunology Research*, **11**, 103-111. <https://doi.org/10.1080/10446670410001722186>
- [22] Corneth, O.B.J., Neys, S.F.H. and Hendriks, R.W. (2022) Aberrant B Cell Signaling in Autoimmune Diseases. *Cells*, **11**, Article No. 3391. <https://doi.org/10.3390/cells11213391>
- [23] Laulhé, X., Adda-Bouchard, Y., Lopez, G., Chamberlain, G., Dubreuil, A., Charpentier, T., *et al.* (2026) B Cell-Intrinsic Type I Interferon Signaling Contributes to Defective Antibody Responses to a Model Antigen during Persistent LCMV Infection. *Cell Reports*, **45**, Article ID: 117145. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2026.117145>
- [24] Cao, S. and Wang, C. (2026) Immunopathogenesis of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: From Innate and Adaptive Dysregulation to Clinical Implications. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article ID: 1766970. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1766970>
- [25] Cooles, F.A.H. and Isaacs, J.D. (2022) The Interferon Gene Signature as a Clinically Relevant Biomarker in Autoimmune Rheumatic Disease. *The Lancet Rheumatology*, **4**, e61-e72. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00254-x](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00254-x)
- [26] Lisi, S., Sisto, M., D'Amore, M., Lofrumento, D.D. and Ribatti, D. (2013) Emerging Avenues Linking Inflammation, Angiogenesis and Sjögren's Syndrome. *Cytokine*, **61**, 693-703. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.12.021>
- [27] Båve, U., Nordmark, G., Lövgren, T., Rönnelid, J., Cajander, S., Eloranta, M., *et al.* (2005) Activation of the Type I Interferon System in Primary Sjögren's Syndrome: A Possible Etiopathogenic Mechanism. *Arthritis & Rheumatism*, **52**, 1185-1195. <https://doi.org/10.1002/art.20998>
- [28] Peng, Y., Wu, X., Zhang, S., Deng, C., Zhao, L., Wang, M., *et al.* (2022) The Potential Roles of Type I Interferon Activated Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, **24**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02860-4>
- [29] Chang, L., Zheng, Z., Xiao, F., Zhou, Y., Zhong, B., Ni, Q., *et al.* (2024) Single-Cell Clonal Tracing of Glandular and Circulating T Cells Identifies a Populating of CD9+ CD8+ T Cells in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Leukocyte Biology*, **115**, 804-818. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiad071>
- [30] Huo, R., Yang, Y., Wei, C., Yang, Y., Meng, D., Lin, J., *et al.* (2026) mTOR Signaling Pathway in Primary Sjögren's Syndrome: Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **57**, Article No. 104. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2026.5775>
- [31] Bartoloni, E., Baldini, C., Schillaci, G., Quartuccio, L., Priori, R., Carubbi, F., *et al.* (2015) Cardiovascular Disease Risk Burden in Primary Sjögren's Syndrome: Results of a Population-Based Multicentre Cohort Study. *Journal of Internal Medicine*, **278**, 185-192. <https://doi.org/10.1111/joim.12346>
- [32] Sinha, T., Fu, J., Bains, A. and Gangemi, A. (2024) A Case of Persistent Lung Masses after Treatment of Hodgkin Lymphoma. *CHEST*, **165**, e79-e84. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.11.010>
- [33] Davies, K. and Ng, W. (2021) Autonomic Nervous System Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 702505. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.702505>
- [34] Li, D. and Zhang, S. (2024) A Stitch of CD9 Saves Nine: CD9+ Tissue-Resident Memory T Cells in Sjögren's Syndrome and Autoimmunity. *Journal of Leukocyte Biology*, **115**, 801-803. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiad096>
- [35] Arends, S., de Wolff, L., van Nimwegen, J.F., Verstappen, G.M.P.J., Vehof, J., Bombardieri, M., *et al.* (2021) Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS): Development and Validation of a Novel Outcome Measure. *The Lancet Rheumatology*, **3**, e553-e562. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00122-3](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00122-3)
- [36] Ciurtin, C., Peng, J., Taylor-Gotch, R., Peckham, H., Wilson, R., Al Obaidi, M., *et al.* (2026) Clinical Phenotypes, Classification, and Long-Term Outcomes of Childhood-Onset Sjögren's Disease into Adulthood: A Single-Centre Cohort Study. *The Lancet Rheumatology*, **8**, e204-e216. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(25\)00283-8](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(25)00283-8)
- [37] de Wolff, L., Verstappen, G., Stel, A., van Zuiden, G., van Nimwegen, J., Vissink, A., *et al.* (2025) Systemic Disease Activity Measured with ESSDAI Varies Largely over 5 Years in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients with Sjögren's Disease. *RMD Open*, **11**, e004753. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2024-004753>
- [38] Bowman, S.J., Fox, R., Dörner, T., Mariette, X., Papas, A., Grader-Beck, T., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Subcutaneous Ianalumab (VAY736) in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Dose-Finding Trial. *The Lancet*, **399**, 161-171. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02251-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02251-0)

- [39] Noaiseh, G., Sivils, K.L., Campbell, K., Idokogi, J., Lo, K.H., Liva, S.G., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Nipocalimab in Patients with Moderate-to-Severe Sjögren's Disease (DAHLIAS): A Randomised, Phase 2, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *The Lancet*, **406**, 2435-2448. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01430-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01430-8)
- [40] Wang, C., Simpkin, C., Vielkind, M., Galambos, C., Lin, C., Liptzin, D.R., *et al.* (2021) Childhood-Onset Sjögren Syndrome Presenting as Pulmonary Hemorrhage. *Pediatrics*, **148**, [page]. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-042127>
- [41] Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., Signorello, M.C., *et al.* (2014) New Parameters for Identifying Subclinical Atherosclerosis in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Pilot Study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **32**, 361-368.
- [42] Rachapalli, S.M., Kiely, P.D. and Bourke, B.E. (2009) Prevalence of Abnormal Ankle Brachial Index in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Clinical Rheumatology*, **28**, 587-590. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1099-x>
- [43] Bartoloni, E., Alunno, A., Cafaro, G., Valentini, V., Bistoni, O., Bonifacio, A.F., *et al.* (2019) Subclinical Atherosclerosis in Primary Sjögren's Syndrome: Does Inflammation Matter? *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 817. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00817>
- [44] Bayram N.A., *et al.* (2013) Assessment of Left Ventricular Functions in Patients with Sjögren's Syndrome Using Tissue Doppler Echocardiography. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **16**, 425-429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992263/>
- [45] Triantafyllias, K., Bach, M., Bögel, S., Muthuraman, M., Bertsias, G., Boumpas, D., *et al.* (2025) Oscillometric, Grey-scale- and Novel Color-Doppler-Ultrasound Indices of Macrovascular Damage in Sjögren's: The SICARD Cohort Study. *Arthritis Research & Therapy*, **27**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s13075-025-03625-5>
- [46] Coppi, F., Cavalletti, A., Pagnoni, G., Campani, C., Grossule, F., Maini, A., *et al.* (2025) Pulmonary Hypertension in Patients with Sjögren's Syndrome: Gender Differences in Cardiovascular Risk Factors and Instrumental Data. *International Journal of Cardiology*, **428**, Article ID: 133131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.133131>
- [47] Nagueh, S.F., Sanborn, D.Y., Oh, J.K., Anderson, B., Billick, K., Derumeaux, G., *et al.* (2025) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **38**, 537-569. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2025.03.011>
- [48] Çiçek, Ö.F., Bayram, N.A., Ayhan, H., Erten, Ş., Aslan, A.N., Sarı, C., *et al.* (2014) Assessment of the Relationship between Aortic Stiffness and Left Ventricular Functions with Echocardiography in Patients with Sjögren's Syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **17**, 658-663. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.12258>
- [49] Ozisler, C. and Kaplanoglu, H. (2019) Evaluation of Subclinical Atherosclerosis by Ultrasound Radiofrequency Data Technology in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Clinical Rheumatology*, **38**, 709-717. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4330-9>
- [50] Yokoe, I., Kobayashi, H., Nishiwaki, A., Nagasawa, Y., Kitamura, N., Haraoka, M., *et al.* (2021) Asymptomatic Myocardial Dysfunction Was Revealed by Feature Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **24**, 1482-1490. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.14227>
- [51] Nishiwaki, A., Kobayashi, H., Ikumi, N., Kobayashi, Y., Yokoe, I., Sugiyama, K., *et al.* (2021) Salivary Gland Focus Score Is Associated with Myocardial Fibrosis in Primary Sjögren Syndrome Assessed by a Cardiac Magnetic Resonance Approach. *The Journal of Rheumatology*, **48**, 859-866. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200352>
- [52] Seror, R., Nocturne, G. and Mariette, X. (2021) Current and Future Therapies for Primary Sjögren Syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 475-486. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00634-x>
- [53] Punnaitinont, A., Kasperek, E.M., Zhu, C., Yu, G., Miecznikowski, J.C. and Kramer, J.M. (2024) TLR7 Activation of Age-Associated B Cells Mediates Disease in a Mouse Model of Primary Sjögren's Disease. *Journal of Leukocyte Biology*, **115**, 497-510. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiad1135>