

· 论 著 ·

肌炎抗体谱与特发性炎性肌病的临床分析

姚奇岑, 邢诒喜, 林千祺, 梁金, 黄美琼, 许夏雨, 陈艺玲, 陈玉雅, 陈维飞

海南医学院第二附属医院风湿免疫科, 海南 海口 571100

摘要: **目的** 分析海南地区特发性炎性肌病(IIMs)患者肌炎特异性抗体(MSAs)和肌炎相关性抗体(MAAs)的阳性率及临床相关性。**方法** 收集2018年1月至2021年3月在海南医学院第二附属医院风湿免疫科住院确诊IIMs患者78例病例资料进行回顾性分析。通过免疫印迹法检测患者的MSAs和MAAs的阳性率,分析其与临床资料的相关性。**结果** 根据最新EULAR/ACR分类标准,本队列中33.3%的患者被确定为可疑IIMs。多发性肌炎(PM)是最常见的临床亚型。MSA的阳性率为82.1%,其中以抗Jo-1抗体、抗SRP抗体最常见,阳性率分别为41.0%、25.6%。在IIMs的4个临床亚型中,仅有抗MDA5抗体在无肌病性皮肌炎(ADM)阳性率明显升高,抗MDA5抗体阳性患者肺部损害严重,尤其以快速进展性的肺疾病为主,并与皮肌炎(DM)经典皮疹呈相关性。抗合成酶抗体(ASAs)与关节炎、间质性肺疾病(ILD)呈相关性。抗SRP抗体阳性率为25.6%,90.0%患者出现在PM,与血清CK、LDH、吞咽困难呈相关性。抗NXP2抗体、抗TIF1- γ 抗体阳性率低,其中1例抗TIF1- γ 抗体患者病理诊断为胆管癌。MAAs阳性率为61.5%,最常见的MAAs是抗RO-52抗体(56.4%),并与关节炎、技工手呈相关性。抗Ro-52抗体与抗Jo-1抗体显著相关。**结论** 大多数IIMs患者存在MSAs和MAAs阳性,并与临床亚型、临床特征存在一定相关性。因此,MSAs可能在IIMs诊断、治疗及预后的评估中具有重要作用。

关键词: 肌炎特异性抗体; 肌炎相关抗体; 特发性炎性肌病; 肌炎自身抗体; 海南; 热带

中图分类号: R685 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0747-08

Myositis autoantibody profiles and idiopathic inflammatory myopathies

YAO Qi-cen, XING Yi-xi, LIN Qian-qi, LIANG Jin, HUANG Mei-qiong, XU Xia-yu, CHEN Yi-ling, CHEN Yu-ya, CHEN Wei-fei

*Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of**Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571100, China**Corresponding author: CHEN Wei-fei, E-mail: 13098955881@163.com*

Abstract: Objective To analyze the prevalence of myositis specific autoantibodies (MSAs) and myositis associated autoantibodies (MAAs) and their clinical correlations in the patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) in Hainan. **Methods** A total of 78 IIMs inpatients confirmed in the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2018 to March 2021 were selected. By immunoblotting, the prevalence of MSAs and MAAs were detected to analyze their correlations with clinical data in all patients. **Results** According to the latest EULAR/ACR classification criteria, 33% of patients in this cohort were identified as suspicious IIMS. Polymyositis (PM) was the most common clinical subtype of IIMs. MSAs was found in 82.1% of patients. The most frequently detected autoantibodies were anti-Jo-1 (41.0%) and anti-SRP (25.6%). Among the four clinical subgroups of IIMs, anti-MDA5 positivity was significantly associated with amyopathic dermatomyositis (ADM), which presented severe lung damage, especially in rapidly progressive pulmonary disease and was correlated with classic dermatomyositis (DM) rash. The anti-synthetase antibodies (ASAs) was correlated with arthritis and interstitial lung disease (ILD). The anti-signal recognition particle (anti-SRP) positive rate (25.6%) was 90.0% of PM patients, and was related with serum creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and dysphagia. The positivities of anti-nuclear matrix protein 2 (NXP2) and anti-transcription intermediary factor 1 (TIF1- γ) were low, appearing in 1 case of pathologically diagnosed as cholangiocarcinoma. The positive anti-Ro-52 (56.4%) in the most common detected MAAs (61.5%) was associated

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.002

基金项目: 海南医学院第二附属医院科研培育基金(2018-19)

通信作者: 陈维飞, E-mail: 13098955881@163.com

出版日期: 2022-06-20

with arthritis and mechanic's hands. Anti-Ro-52 was significantly correlated with anti-Jo-1. **Conclusion** MSAs and MAAs appear in the majority of IIMs patients and are related to clinical subtypes and clinical characteristics. Therefore, MSAs may play an important role in the diagnosis, treatment and prognosis of IIMs.

Keywords: Myositis specific autoantibodies; Myositis associated autoantibodies; Idiopathic inflammatory myopathies; Myositis autoantibodies; Hainan; Tropics

Fund program: Research and Development Project of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University (2018-19)

特发性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathies, IIMs) 是一种以骨骼肌炎症病变和多器官损害表现的异质性自身免疫性疾病。目前临床中常用的诊断标准是 1975 年的 Bohan 和 Peter 分类^[1], 该标准将 IIMs 分为多发性肌炎 (polymyositis, PM)、皮肌炎 (dermatomyositis, DM)、恶性肿瘤相关性的 IIMs、血管炎相关性儿童 IIMs、胶原血管病相关性 IIMs。但该标准无法鉴别 PM、包涵体肌炎 (inclusion body myositis, IBM) 及其他肌营养不良等肌病。1991 年, Dalakas^[2] 提出了目前临床上最常用 IIMs 亚型分类方法是根据临床、免疫学和组织病理学特征将 IIMs 分为 PM、DM 和 IBM 三个亚型。2002 年, Sontheimer^[3] 建议将无肌病性皮肌炎 (amyopathic dermatomyositis, ADM) 纳入 DM 疾病谱, 后在 2003 年修订标准中纳入 ADM^[4]。2004 年, 欧洲神经肌肉中心标准结合临床、MRI、部分肌炎特异性抗体 (myositis-specific autoantibodies, MSAs) 及组织病理将 IIMs 分为七类, 其中提出了 PM 谱的亚型^[5]: 免疫介导的坏死性肌炎 (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)。2017 年欧洲抗风湿病联盟 (EULAR)/美国风湿病学会 (ACR) 联合提出了新的 IIMs 分类标准^[6], 主要根据临床及组织病理将成人 IIMs 分类为 DM 或 ADM、PM、IBM, 但由于样本量小, IMNM、轻肌病型 DM 不能再细分, 该标准亦存在一定局限性, 比如没有纳入肌电图、肌肉磁共振及肌炎自身抗体谱。

IIMs 确切发病机制尚未明确, 但与自身免疫密切相关, 大多数患者可产生多种自身抗体。近年来, 随着 IIMs 临床亚型和发病机制的深入研究, 新的肌炎抗体的不断发现对 IIMs 的辅助诊断、临床分型及预测并发症、预后具有指导意义^[7]。根据自身抗体对 IIMs 的诊断价值, 将与肌炎相关的自身抗体分为 MSAs 和肌炎相关性抗体 (myositis-associated autoantibodies, MAAs), 其中包含抗合成酶抗体 (anti-synthetase antibodies, ASAs): 抗 Jo-1 抗体、抗苏氨酸 tRNA 合成酶 (PL-7)、抗丙氨酸 tRNA 合成酶 (PL-12)、抗甘氨酸 tRNA 合成酶 (EJ)、抗亮氨酸 tRNA 合

成酶 (OJ)、抗门冬氨酸 tRNA 合成酶 (KS)、抗苯丙氨酸 tRNA (zo) 抗体等^[8]。MSAs 被认为是 IIMs 的特异性抗体, 后者主要与重叠的结缔组织病相关。然而, 研究发现不同地域和种族人群, MSAs/MAAs 的患病率和临床相关性研究存在一定差异^[9-11], 提示基因、环境因素可能影响 MSAs/MAAs 的发病过程。因此, 本研究通过检测热带海南地区 IIMs 患者自身抗体谱以及其临床相关性研究, 探讨肌炎自身抗体谱在 IIMs 的研究中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2018 年 1 月至 2021 年 3 月在海南医学院第二附属医院风湿科住院的 IIMs 患者 78 例的临床资料, 所有 IIMs 患者中 PM/DM 诊断均符合 1975 年的 Bohan 和 Peter 分类标准, IBM 诊断均符合 2017 年 EULAR/ACR 关于成人及幼年性炎性肌病及主要临床亚型的分类标准, 重叠其他结缔组织病的患者分别符合 2012 年系统性红斑狼疮 (SLE) SLICC 分类标准^[12]、2012 年干燥综合征 (PSS) ACR 分类标准^[13] 及 2013 年 ACR/EULAR 系统性硬化症 (SSc) 分类标准^[14]。78 例患者均行抗核抗体检测和肺部高分辨率 CT (HRCT) 检查, 并由 2 名以上影像科医生和 1 名风湿免疫科医生共同阅片, 影像学改变提示斑片影、磨玻璃影、网格状影、蜂窝样改变、实变、支气管牵拉扩张及不规则线状影, 则认为存在间质性肺疾病 (ILD)。排除标准: 感染性的肌病、内分泌及代谢性肌病、神经肌肉疾病、营养障碍性肌病、药物性肌病 (糖皮质激素、他汀类等) 及肿瘤相关性肌病。

1.2 临床指标 详细记录患者基本资料: 性别、年龄、病程、临床表现 (发热、雷诺现象)、骨骼肌肉症状 (肌痛、肌无力、吞咽困难、关节炎); 皮肤表现 (眶周皮疹、Gottron 征、V 形疹、披肩征、技工手、皮下钙化、甲周红斑)、肿瘤风险 (肿瘤标志物升高及实体肿瘤证据)、ILD、血清学检查 [肌酸磷酸激酶 (CK)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 及乳酸脱氢酶 (LDH)]。

1.3 MSAs 与 MAAs 检测 78 例患者通过分离血清, 采用免疫印迹法 (IB) (试剂盒: 肌炎自身抗体谱, Euroimmun) 检测 MSAs 与 MAAs。检测具体项目包括 MSAs: 抗 Mi-2 α 抗体、抗 Mi-2 β 抗体、抗 TIF1 γ 抗体、抗 NXP2 抗体、抗 SRP 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 SAE1 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体。MAAs: 抗 PM-Scl100 抗体、抗 PM-Scl75 抗体、抗 Ku 抗体、抗 Ro-52 抗体。MSAs 和 MAAs 诊断结果分别为阴性、弱阳性 (+)、阳性 (+) 和强阳性 (+++), 结果判读由 2 位实验室人员独立审核且对患者临床资料未知情, 并结合抗核抗体结果综合判定, 结果以阳性 (+) 及 ANA (+) 或强阳性 (+++) 认为有意义。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行分析。计量资料中符合正态分布或近似正态分布的应用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用方差分析, 非正态分布数据采用中位数 (四分位数间距) [M (IQR)] 表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料采用例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IIMs 患者的一般资料分析 该队列研究包括 78 例患者, 其中 52 例为女性 (66.7%), 年龄 (51.7 \pm

13.0) 岁。根据 2017 年 EULAR/ACR 分类标准对 78 例患者进行诊断评分, 其中 20.5% 患者划分为肯定 IIMs (概率 98.1% \pm 7.1%, 无肌肉活检最低评分为 7.5, 有肌肉活检最低评分为 8.9), 46.2% 患者划分为可能 IIMs (概率 68.5% \pm 10.8%, 无肌肉活检最低评分为 6.0, 有肌肉活检最低评分为 7.4), 33.3% 患者划分为可疑 IIMs (概率 52.1% \pm 1.5%, 无肌肉活检最低评分为 4.3, 有肌肉活检最低评分为 6.5)。本研究 IIMs 患者分类为: PM 42 例 (53.8%), DM 22 例 (28.2%), ADM 10 例 (12.8%)、IBM 4 例 (5.1%)。临床表现: DM、PM、IBM 均有肌痛、肌无力表现, 而 ADM 无肌痛、肌无力。DM、ADM 的经典皮肤表现 (眶周皮疹、V 形疹、Gottron 征、甲周红斑) 普遍存在, 而 PM、IBM 则无该皮疹表现。在 DM、ADM 中, 眶周皮疹和 V 形疹的频率相近, Gottron 征 DM 组出现的频率较高。ADM 继发 ILD 的发生率明显高于 PM、DM、IBM (P<0.05)。在发热的表现上, PM、DM 分别与 IBM 存在显著差异 (P<0.05)。ADM 与其他 IIMs 亚型相比, CK、LDH 水平明显减低 (P<0.01), 在 AST、ALT 水平, 在四种亚型间差异有统计学意义 (P<0.05)。在 IIMs 四种亚型之间, 病程、年龄、雷诺现象、吞咽困难、披肩征、技工手等临床表现与肿瘤风险的差异均无统计学意义 (P>0.05)。见表 1。

表 1 IIMs 亚型临床资料情况

Tab. 1 The correlation between IIMs subtypes and demographic, clinical manifestations and laboratory characteristics

指标	PM (n=42)	DM (n=22)	ADM (n=10)	IBM (n=4)	$z/\chi^2/F$ 值	P 值
病程 [月, M (IQR)]	12 (37)	2 (70)	3 (25)	26 (45)	1.544	0.672
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	51.1 \pm 12.6	50.5 \pm 16.2	57.2 \pm 11.1	52.0 \pm 1.4	0.656	0.581
女性 [例 (%)]	26 (61.9)	16 (72.7)	10 (100.0)	0	13.792	0.003
临床特征 [例 (%)]						
发热	18 (42.9)	8 (36.4)	0	0	8.805	0.032
雷诺现象	4 (9.5)	2 (9.1)	2 (20.0)	0	1.546	0.672
肌痛肌无力	40 (95.2)	20 (90.9)	0	4 (100.0)	52.721	<0.001
吞咽困难	2 (4.8)	2 (9.0)	0	0	1.478	0.692
关节炎/疼	30 (71.4)	12 (54.5)	4 (40.0)	0	10.109	0.018
眶周皮疹	0	18 (81.8)	10 (100.0)	0	63.778	<0.001
披肩征	0	2 (9.1)	0	0	5.225	0.156
V 形疹	0	12 (54.5)	4 (40.0)	0	29.828	<0.001
Gottron 征	0	16 (72.7)	0	0	51.238	<0.001
技工手	8 (19.0)	4 (18.2)	4 (40.0)	0	3.490	0.322
甲周红斑	0	6 (27.3)	2 (20.0)	0	13.209	0.004
肿瘤风险	4 (9.5)	6 (27.3)	4 (40.0)	0	7.500	0.058
ILD	26 (61.9)	14 (63.6)	8 (80.0)	0	7.883	0.048
实验室指标 [M (IQR)]						
CK (u/L)	1 991 (4 200)	1 411 (1 485)	67 (25)	312 (416)	29.547	<0.001
AST (u/L)	85 (344)	75 (64)	56 (41)	54 (49)	9.699	0.021
ALT (u/L)	55 (78)	97 (108)	44 (29)	70 (35)	11.528	0.009
LDH (u/L)	431 (384)	358 (497)	187 (85)	218 (139)	19.591	<0.001

2.2 MSAs、MAAs 与 IIMs 亚型的相关性 本研究 87.2% 患者 MSAs 或 MAAs 阳性, 其中 MSAs 阳性率为 82.1% (64/78), MAAs 阳性率为 61.5% (48/78), MSAs 和 MAAs 均阳性为 56.4% (44/78), MSAs 和 MAAs 均阴性为 12.8% (10/78)。在 MSAs 中, ASAs (包括抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体) 阳性率达 69.2% (54/78), 其中抗 Jo-1 抗体在整个队列中阳性率最高(41.0%)。其他 MSAs 为抗 SRP 抗体 25.6%, 抗 MDA5 抗体 10.3%, 抗 Mi-2 β 抗体 10.3%。在 MAAs 中, 抗 Ro-52 抗体是最常检测到的抗体(阳性率达 56.4%)。在 IIMs 的亚型中, ADM 组的抗 MDA5 抗体阳性率(60.0%)与 DM、PM 及 IBM 组相比差异具有统计学意义($P < 0.01$)。PM 组的抗 SRP 抗体阳性率(42.9%)与 DM、ADM 及 IBM 组相比差异具有统计学意义($P < 0.01$), 且 IBM 组患者均未检测到 MSAs 及 MAAs。然而, 值得注意的是, 该队列中有 20 例患者抗 SRP 阳性, 其中 18 例出现在 PM 组。在整个队列中, 只有 4 例患者在 DM/ADM 中检测到抗 NXP2 阳性, 并且抗 Jo-1、抗 Mi-2 β 和 ASAs 在 PM、DM 和 ADM 组中均匀分布。见表 2。

2.3 MSAs、MAAs 与临床特征、血清学指标的关系 根据 IIMs 患者的肌炎自身抗体是否阳性进行分层。

ASAs 阳性与阴性患者相比, 前者出现关节炎、ILD 的频率更高($P < 0.01$), 雷诺现象、肌炎及技工手倾向于 ASAs 阳性患者。抗 SRP 抗体阳性与阴性患者相比, 阳性患者血清 CK、LDH 升高率更高($P < 0.01$), 吞咽困难出现的频率更高($P < 0.01$), 抗 SRP 抗体阴性患者出现经典皮疹(Gottron 征、眶周皮疹、V 形疹)的频率较高($P < 0.01$)。然而, 与抗 MDA5 抗体阴性患者对比, Gottron 征、眶周皮疹、甲周红斑及 V 形疹在抗 MDA5 抗体阳性患者中发生率更高($P < 0.01$), 抗 MDA5 抗体阴性患者血清 CK、LDH 升高率更高($P < 0.01$)。抗 Ro-52 阳性患者出现关节炎、ILD、技工手、雷诺现象及甲周红斑发生率更高($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 3。

2.4 MSAs 与 MAAs 的相关性 在 MSAs 或 MAAs 阳性患者中, 44.1% 的患者具有双重肌炎自身抗体阳性, 13.2% 的患者出现 3 种肌炎自身抗体阳性, 而只有 5% 的患者出现 3 种以上的肌炎自身抗体阳性, MSAs 与 MAAs 可重叠检测出阳性。在本队列中, 22 例患者共同出现抗 Ro-52 抗体与抗 Jo-1 抗体阳性($P < 0.05$), 8 名患者抗 Ro-52 抗体与抗 MDA5 抗体阳性($P < 0.01$), 6 名患者分别发现抗 Ro-52 抗体与抗 SRP 抗体、抗 PL-7 抗体同时阳性($P < 0.01$)。见表 4。

表 2 IIMs 各亚组中 MSAs、MAAs 的阳性率和相关性 [例(%)]
Tab. 2 The positive rate and correlation of MSAs and MAAs in IIMS subgroups [case(%)]

肌炎自身抗体	PM (n=42)	DM (n=22)	ADM (n=10)	IBM (n=4)	χ^2 值	P 值
肌炎自身抗体阳性	38(90.5)	20(90.9)	10(100.0)	0	29.353	<0.001
MSAs	38(90.5)	18(81.8)	8(80.0)	0	20.339	<0.001
Anti-Mi-2 β	4(9.5)	2(9.1)	2(20.0)	0	1.546	0.672
Anti-TIF1 γ	0	2(9.1)	0	0	5.225	0.156
Anti-NXP2	0	2(9.1)	2(20.0)	0	7.743	0.052
Anti-SRP	18(42.9)	2(9.1)	0	0	14.517	0.002
Anti-MDA5	0	2(9.1)	6(60.0)	0	32.172	<0.001
Anti-SAE1	0	2(9.1)	0	0	5.225	0.156
Anti-Jo-1	20(47.6)	8(36.4)	4(40.0)	0	3.739	0.291
Anti-PL7	6(14.3)	6(27.3)	0	0	4.973	0.174
Anti-PL12	4(9.5)	0	0	0	3.614	0.306
Anti-EJ	0	0	2(20.0)	0	13.958	0.003
Anti-OJ	0	2(9.1)	2(20.0)	0	7.743	0.052
ASAs	32(76.2)	14(63.6)	6(60.0)	0	6.387	0.094
MAAs	30(71.4)	12(54.5)	6(60.0)	0	8.600	0.035
Anti-PM-Scl75	2(4.8)	0	0	0	1.759	0.624
Anti-Ku	2(4.8)	2(9.1)	0	0	1.478	0.687
Anti-Ro-52	28(66.7)	10(45.5)	6(60.0)	0	8.100	0.044

表 3 MSAs、MAAs 与临床特征、血清学指标的关系 [例(%)]
Tab. 3 The correlation between MSAs/MAAs and clinical features, serological indicators [case(%)]

项目	Anti-ASAs		Anti-SRP		Anti-MDA5		Anti-Ro-52	
	+	-	+	-	+	-	+	-
例数	42	36	20	58	8	70	44	34
关节炎	32(76.2) ^a	14(38.9)	14(70.0)	32(55.2)	3(37.5)	43(61.4)	32(72.7)	14(41.1)
ILD	40(95.2) ^a	6(16.7)	16(80.0)	30(51.7)	6(75.0)	40(57.1)	31(70.5) ^b	15(44.1)
肌痛、肌无力	38(90.5)	26(72.2)	19(95.0)	45(77.6)	2(25.0)	62(88.6)	38(79.5)	26(76.5)
技工手	10(23.8)	6(16.7)	3(15.0)	13(22.4)	4(50.0)	12(17.1)	14(31.8) ^a	2(5.9)
雷诺现象	6(14.3)	2(5.6)	2(10.0)	6(10.3)	2(25.0)	6(9.0)	8(18.2) ^a	0
吞咽困难	3(7.0)	1(3.0)	4(20.0) ^a	0	0	4(6.0)	2(6.0)	2(6.0)
Gottron 征	12(28.6)	8(22.2)	0 ^a	20(34.5)	6(75.0) ^a	14(20.0)	14(31.8)	6(17.6)
眶周皮疹	16(38.0)	12(33.3)	2(10.0) ^a	26(44.8)	8(100.0) ^a	20(28.6)	14(31.8)	14(41.2)
V形疹	6(14.2)	10(27.7)	0 ^a	16(27.6)	6(75.0) ^a	10(14.2)	7(15.9)	9(26.5)
甲周红斑	4(9.5)	4(11.1)	0	8(13.7)	4(50.0) ^a	4(5.0)	8(18.2) ^a	0
CK>310 u/L	27(64.3)	11(30.6)	18(90.0) ^a	20(34.5)	0 ^a	38(54.3)	26(59.0)	12(35.3)
LDH>250 u/L	20(47.6)	18(50.0)	16(80.0) ^a	22(37.9)	0 ^a	38(54.3)	24(54.5)	14(41.2)

注:与阴性组相比,^aP<0.01,^bP<0.05。

表 4 MSAs 与 MAAs 的重叠
Tab. 4 Co-existence of MSAs and MAAs

项目	Anti-Mi-2β	Anti-TIF1γ	Anti-SRP	Anti-MDA5	Anti-Jo-1	Anti-PL7	Anti-PL12	Anti-EJ	Anti-PM-Scl75
Anti-Mi-2β	-	-	-	-	-	2	1	-	-
Anti-NXP2	-	-	-	-	4	-	-	-	-
Anti-SRP	4	-	-	-	2	4	2	-	-
Anti-MDA5	-	-	-	-	2	-	-	1	-
Anti-OJ	-	-	1	-	2	-	-	-	-
Anti-PM-Scl75	1	-	-	-	-	2	-	-	-
Anti-Ku	2	2	2	-	-	2	-	-	2
Anti-Ro-52	2	-	6 ^a	8 ^a	22 ^a	6 ^a	2	2	-

注:a 表示 P<0.01。

3 讨论

在本研究中,笔者根据 2017 年 IIMs 分类标准将所有入组病例再次评分并分为 PM、DM、ADM 及 IBM。结果显示 33.3%患者划分为可疑 IIMs,但该部分患者根据 1975 年的 Bohan 和 Peter 分类标准可诊断 IIMs。此类患者均为 PM 和 IBM,具有肌痛肌无力、血清 CK/LDH 升高、MSAs/MAAs 阳性、ILD、肌电图、MRI 和组织病理表现。因此,2017 年 EULAR/ACR 新的炎性肌病分类标准仍存在一定局限性,需要更多的临床研究数据证实 MSA/MAAs、MRI 及 ILD 等对 IIMs 的诊断价值。Okada^[11]研究发现紫外线是 DM 发病的危险因素之一。但在笔者队列中,PM 是 IIMs 最常见的临床亚型,这与欧洲大型多中心研究及印度报道以 DM 为主的不同^[15-16]。因此,结合笔者研究结果可能提示热带地区紫外线环境对 DM 的发病率影响不大,但不排除本研究样本量小的原因。

通过免疫印迹法对肌炎自身抗体进行检测,笔者分析了 MSAs/MAAs 的发生频率、相互联系以及自身

抗体和临床表现、血清学指标的相关性。免疫沉淀法(IP)是检测大多数 MSAs/MAAs 比较可靠的方法,但主要应用于研究型实验室。免疫印迹法是临床上较为常用的检测手段。经过一些临床实践及研究验证其是比较可靠的检测方法^[17],同时结合免疫荧光法检测 ANA 会提高肌炎抗体判断的准确性^[18]。

笔者队列中的 IIMs 自身抗体阳性率达 87.2%,其中 MSAs 阳性率为 82.1%,以 ASAs 为主,其中抗 Jo-1 抗体高达 41.0%。MAAs 阳性率为 61.5%,其中抗 Ro-52 抗体阳性率高达 56.4%。与地理区域性的队列研究^[9-10,16,19-20]相比(表 5),笔者自身抗体阳性的特点基本与其一致,但笔者阳性率更高。这种差异的原因可能是笔者队列入组病例均为明确 IIMs 住院患者,其中 61.5%的患者合并 ILD,病情相对复杂,但不排除自身抗体检测方法不同。一项通过酶联免疫吸附法(ELISA)及 IP 测定 88 例地中海患者的研究中,30%的患者 MSAs 阳性,48%的患者 MAAs 阳性^[9]。因此,仍需大量的研究来验证其准确性。在整个队列中,抗 RO-52 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 Mi-2β

表 5 IIMs 患者不同地区和人群中 MSAs/MAAs 患病率的比较
Tab. 5 Comparison of prevalence of MSAs/MAAs in different regions and populations of IIMs patients

项目	本队列	欧洲 ^[19]	希腊 ^[20]	印度 ^[16]	巴西 ^[10]	地中海地区 ^[9]
年份	2020	2019	2019	2016	2013	2006
样本量	78	1637	95	124	222	88
IIMs 亚型	DM,PM,ADM,IBM	DM,PM	DM,PM,ADM,IBM,JDM	DM,PM,JDM,CTDM	DM,PM	DM,PM,CAM,MOS,IBM
检测方法	IB	IP/ELISA	IB	IB	IB	IP
MSAs(%)	82.1	-	44	49.2	34.4	30
Anti-Mi-2α(%)	0	5.4	6	20.9	8.1	7
Anti-Mi-2β(%)	10.3		6			
Anti-TIF1γ(%)	2.6	7.0	7	-	-	-
Anti-NXP2(%)	5.1	2.3	4	-	-	-
Anti-SRP(%)	25.6	2.4	13	4.8	3.2	-
Anti-MDA5(%)	10.3	1.3	1	-	-	-
Anti-SAE1(%)	2.6	2.6	6	-	-	-
Anti-Jo-1(%)	41.0	18.7	22	11.3	18.9	16
Anti-PL7(%)	15.4	1.3	1	-	3.2	-
Anti-PL12(%)	15.4	0.7	3	-	2.7	-
Anti-EJ(%)	2.6	0.3	1	-	-	-
Anti-OJ(%)	5.1	0.6	1	-	-	-
MAAs(%)	61.5	22.5	23	61.3	41.4	48
Anti-PM-Scl100(%)	0	7.9	4	4	2.7	11
Anti-PM-Scl75(%)	2.6		9	10.5	2.7	
Anti-Ku(%)	5.1	1.5	6	10.5	4.1	2
Anti-Ro-52(%)	56.4	-	30	36.3	36.9	20

注: 结缔组织病相关肌炎(CTDM); 肌炎重叠综合征(MOS); 肿瘤相关性肌炎(CAM)。

抗体均匀分布在 DM、PM 及 ADM 组。提示以上抗体对临床亚型的诊断特异性差。

目前认为抗合成酶综合征(ASS) 是一组以 ASAs 阳性为特征的 IIMs 亚型, 临床表现为肌炎、ILD、发热、关节炎、技工手、雷诺现象。本队列 ASAs 阳性率为 69.2%, 以抗 Jo-1 抗体阳性率(41.0%) 最高, 抗 PL-7 抗体 15.4%、抗 PL-12 抗体 15.4%、抗 OJ 抗体 5.1%、抗 EJ 抗体 2.6%, 但阳性率与其他地区相比最高^[9-10,16,19-20]。通过与临床表现相关研究发现 ASAs 与关节炎、ILD 具有明显差异, 与目前的研究基本一致^[9-10,16,19-21], 然而与发热、雷诺现象、技工手、肌炎无相关性, 可能与本研究样本量较小有关。

Sato 等^[22]报道了抗 MDA5 抗体与快速进展性的 ILD(RP-ILD) 存在相关性, 目前研究认为抗 MDA5 抗体的阳性率约为 1%~30%^[23]。本研究中抗 MDA5 抗体主要分布于 ADM, 其次为 DM, 总阳性率达 10.3%, 这一结果均比欧洲、希腊的数据高。一项来自中国和日本的数据显示抗 MDA5 抗体阳性率分别为 36.6%和 15.8%, 且主要分布在 DM/ADM^[24]。抗 MDA5 抗体阳性与 RP-ILD 的关系是造成东方人群阳性率明显升高的原因^[25]。日本一项小样本研究表明 DRB1a0101/a0405 基因与抗 MDA5 抗体存在相关性^[26]。抗 MDA5 抗体阳性患者大多数出现经典皮疹、肺损害严重(尤其是 RP-ILD), 肌肉损害轻微^[23]。

本队列中抗 MDA5 抗体患者均出现经典的皮疹, 而血清 CK 水平明显比阴性患者低, 4 例抗 MDA5 抗体阳性患者临床上肺部损害严重, 其中 2 例为 RP-ILD, 1 例因呼吸衰竭死亡, 笔者结果与目前相关研究一致。本队列中抗 MDA5 抗体阳性与阴性患者在 ILD 方面差异无统计学意义, 其原因可能是该队列中以抗 Jo-1 抗体为主的 ASAs 阳性患者较多, 并且与 IIMs-ILD 明显相关。综合以上研究结果, 提示 ASAs 与抗 MDA5 抗体是 IIMs-ILD 的危险因素之一, 尤其对抗 MDA5 抗体阳性者需注意 RP-ILD 的诊治。

目前多项研究表明抗 SRP 抗体与 IMNM 相关, 并且阳性患者往往肌肉损害严重和普遍出现肌肉外表现^[27]。本研究结果显示抗 SRP 抗体阳性率为 25.6%, 高于欧洲、印度及巴西队列, 且多数抗 SRP 抗体阳性出现在 PM 患者中, 20 例抗 SRP 阳性的患者无 IMNM, 可能原因是部分 PM 患者未行组织病理确诊。抗 SRP 抗体阳性患者血清 CK、LDH 水平明显升高, 阴性患者常表现为非典型皮疹。值得注意的是抗 SRP 抗体阳性中 4 例患者出现吞咽困难。Watanabe 等^[28]的研究发现, 抗 SRP 抗体比抗 HMGCR 抗体更容易出现严重的肢体无力、颈部无力、吞咽困难、呼吸功能不全和肌肉萎缩。治疗上除应用糖皮质激素外, 往往需要加用免疫抑制剂控制病情。以上特点提示

抗 SRP 抗体可能与 IIMs 严重的肌肉损害和肌萎缩的亚型有关。研究表明抗 Mi2 抗体与经典 DM 皮疹密切相关,其肌肉症状往往比较轻微,主要分布在 DM 中,成人发生率为 5%~10%^[23]。但本队列抗 Mi-2 β 抗体分散在 DM、PM 及 ADM 中,与经典皮疹、肌痛、肌无力及血清 CK 水平无明显相关性。然而相关报道显示抗 Mi2 抗体阳性患者肌肉损害症状明显及血清 CK 水平升高^[29],是否因地域原因引起不同,从目前研究中尚不能阐释。研究表明抗 Mi2 抗体降低恶性肿瘤风险^[23],本队列中患者未发现实体肿瘤,肿瘤相关血清学检测均正常。但是 2006 年、2017 年有文献报道抗 Mi2 抗体阳性患者合并恶性肿瘤,但差异无统计学意义^[30-31]。因此,抗 Mi2 抗体与恶性肿瘤的相关性仍存在争议,需要更大的样本研究证实。有趣的是一项来自中国的 627 例 IIMs 患者纵向队列研究表明,抗 SAE1 抗体、抗 TIF1- γ 抗体和抗 NXP2 抗体增加肿瘤风险,而抗 Mi2 抗体与肿瘤的相关性未得到验证^[32]。根据目前报道抗 SAE1 抗体、抗 TIF1- γ 抗体和抗 NXP2 抗体的阳性率分别为 3%、7%、2%~17%^[23]。本队列的阳性率与其基本一致,其中 4 例抗 NXP2 抗体阳性患者血清中分别发现甲胎蛋白升高,另外 2 例抗 TIF1- γ 抗体阳性患者血清中甲胎蛋白、鳞状细胞癌抗原,其中 1 例老年患者经病理活检明确诊断为胆管癌。因此,当 IIMs 患者血清中出现抗 SAE1 抗体、抗 TIF1- γ 抗体和抗 NXP2 抗体阳性时,需注意排查恶性肿瘤的可能。

已知 MAAs 与 IIMs 重叠的结缔组织病相关^[23]。本队列中合并重叠综合征 10 例,抗 Ro-52 是 MAAs 中阳性率最高的抗体,与关节炎、技工手呈相关性。其余的 MAAs 抗体阳性率低,与目前的其他队列研究一致^[9-10,16,19-20]。其中抗 PM-Scl75 阳性率为 3%,出现在 PM-SSc 患者中。抗 Ro-52 抗体是个敏感性较高的自身抗体,也可出现在 SLE、PSS 等结缔组织病中,其对 IIMs 的重要性要小于 MSAs。同时,近期研究发现抗 Ro-52 抗体与其他的 MSAs(尤其是 ASAs)呈一定相关性^[33],本队列数据发现抗 Ro-52 抗体与抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体呈相关性,尤其与抗 Jo-1 抗体相关性最明显,与 Sabbagh^[34]等在青少年肌炎的研究结果基本一致。因此,有研究建议临床上怀疑 IIMs 时,建议将 ANA(免疫荧光法)、抗 Ro-52 抗体与抗 Jo-1 抗体联合判断抗体阳性意义^[35]。笔者发现抗 Ro-52 抗体与抗 MDA5 抗体、抗 SRP 抗体均呈一定相关性,这是否提示抗 Ro-52 抗体与 IIMs 的肌肉损害和 ILD 同样相关,但从笔者研究中发现抗 Ro-52 抗体与关节

炎、技工手呈一定相关性,而与 CK、ILD 无相关性。

综上所述,MSAs 和 MAAs 存在于多数 IIMs 患者中,不同的自身抗体与临床亚型、临床症状及血清学指标呈一定相关性,MSAs 比 MAAs 在 IIMs 的评估更具有临床生物标志的作用。将 MSAs 纳入分类标准可助于提高 IIMs 诊断的正确性。但笔者的样本量较小,以上的结论仍需更大的队列研究验证。

参考文献

- [1] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(7): 344-347.
- [2] Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(21): 1487-1498.
- [3] Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46(4): 626-636.
- [4] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis [J]. *Lancet*, 2003, 362(9388): 971-982.
- [5] Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands [J]. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14(5): 337-345.
- [6] Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(12): 2271-2282.
- [7] Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis [J]. *J Intern Med*, 2016, 280(1): 8-23.
- [8] Gunawardena H. The clinical features of myositis-associated autoantibodies: a review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(1): 45-57.
- [9] Selva-O'callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 55(5): 791-798.
- [10] Cruellas MGP, Viana V, Levy-Neto M, et al. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(7): 909-914.
- [11] Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, et al. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(8): 2285-2293.
- [12] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification

- criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8):2677-2686.
- [13] 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.
- [14] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis; an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11):1747-1755.
- [15] Lilleker JB, Vencovsky J, Wang GC, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1):30-39.
- [16] Srivastava P, Dwivedi S, Misra R. Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in Indian patients with inflammatory myositis [J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(7):935-943.
- [17] Vulsteke JB, de Langhe E, Claeys KG, et al. Detection of myositis-specific antibodies [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(1):e7.
- [18] Infantino M, Tampoia M, Fabris M, et al. Combining immunofluorescence with immunoblot assay improves the specificity of autoantibody testing for myositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(7):1239-1244.
- [19] Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients [J]. *J Autoimmun*, 2019, 101:48-55.
- [20] Zampeli E, Venetsanopoulou A, Argyropoulou OD, et al. Myositis autoantibody profiles and their clinical associations in Greek patients with inflammatory myopathies [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(1):125-132.
- [21] Jensen ML, Løkke A, Hilberg O, et al. Clinical characteristics and outcome in patients with antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study [J]. *Eur Clin Respir J*, 2019, 6(1):1583516.
- [22] Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis; association with rapidly progressive interstitial lung disease [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(7):2193-2200.
- [23] McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(5):290-302.
- [24] Chen ZY, Hu W, Wang Y, et al. Distinct profiles of myositis-specific autoantibodies in Chinese and Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(9):1627-1631.
- [25] Chen ZY, Cao MS, Plana MN, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(8):1316-1324.
- [26] Gono T, Kawaguchi Y, Kuwana M, et al. Brief report: association of HLA-DRB1*0101/*0405 with susceptibility to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(11):3736-3740.
- [27] Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, et al. Necrosis in anti-SRP+ and anti-HMGCR+ myopathies: role of autoantibodies and complement [J]. *Neurology*, 2018, 90(6):e507-e517.
- [28] Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(10):1038-1044.
- [29] Pinal-Fernandez I, Mecoli CA, Casal-Dominguez M, et al. More prominent muscle involvement in patients with dermatomyositis with anti-Mi2 autoantibodies [J]. *Neurology*, 2019, 93(19):e1768-e1777.
- [30] Hengstman GJD, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(2):242-245.
- [31] Ceribelli A, Isailovic N, de Santis M, et al. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(2):469-475.
- [32] Yang HB, Peng QL, Yin LG, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):259.
- [33] Yamasaki Y, Satoh M, Mizushima M, et al. Clinical subsets associated with different anti-aminoacyl transfer RNA synthetase antibodies and their association with coexisting anti-Ro52 [J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(3):403-409.
- [34] Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(7):988-995.
- [35] Infantino M, Manfredi M, Grossi V, et al. An effective algorithm for the serological diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies: the key role of anti-Ro52 antibodies [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475:15-19.

收稿日期:2021-10-15 修回日期:2022-03-02 编辑:叶小舟