



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.001>

· 综述与讲座 ·

特发性炎性肌病的分子病理研究进展

夏邢宇 高名士 朱雯华

[摘要] 特发性炎性肌病(IIM)是一组临床特点、病理表现和治疗预后各异的自身免疫性疾病。主要临床表现为肌无力,也可影响包括皮肤、关节、肺脏、心脏和消化道等多个骨骼肌外系统和器官,有些 IIM 的亚型甚至以肌外系统损害为主要表现。近年来发现了多种肌炎特异性抗体与 IIM 密切相关,不同抗体相关的临床表型、病理改变和对治疗的反应均各不相同,提示存在不同的病理生理机制。目前比较公认基于临床-病理-血清学特点,将 IIM 进一步分为皮肌炎、抗合成酶抗体综合征、免疫介导坏死性肌病、包涵体肌炎和多发性肌炎这几种亚型。本文介绍了 IIM 各亚型的分子病理研究的最新进展,以期临床和病理医生提供参考。

[关键词] 特发性炎性肌病; 皮肌炎; 免疫介导坏死性肌病; 散发性包涵体肌炎; 分子病理

[中图分类号] R593**[文献标识码]** A

特发性炎性肌病(IIM)是一组以累及骨骼肌系统为共同特征,而临床特点、病理表现和治疗预后又具有异质性的自身免疫性疾病。除骨骼肌受累(表现为肌无力、易疲劳、肌痛等)外,肌外系统包括皮肤、肺脏、关节、心脏等多个器官和系统损害也较常见,部分患者甚至以肌外系统受累为主要表现甚至是唯一表现,给诊断带来困难^[1]。随着近年来越来越多肌炎特异性抗体(MSA)被发现,对 IIM 的临床、血清学特点和发病机制的研究也不断深入。大量研究表明,MSA 与临床表型、治疗预后关系密切,相应的肌肉病理表现也有不同特征^[2]。IIM 可合并肿瘤而发生,特别是某些皮肌炎与肿瘤关系密切^[3]。广义的炎性肌病除 IIM 外还包括重叠性肌炎(全身性结缔组织病累及肌肉的表现)、感染性肌炎及局灶性肌炎等,在本文中不作讨论。

在过去较长一段时间,IIM 仅根据临床上是否存在皮肤损害,而被简单区分为皮肌炎(DM)和多发性肌炎(PM)。随着研究深入,发现部分 PM 患者具有独特的病理特征和预后,如散发性包涵体肌炎(sIBM)在病理上表现为镶边空泡和核内包涵体,对免疫治疗反应不佳^[4]。此外,MSA 的发现有助于进一步区分出新的

临床亚型,如临床上以“发热、肌炎、间质性肺病”三联征为主要表现的抗合成酶抗体综合征(ASS)和病理以肌细胞坏死为特征的免疫介导坏死性肌病(IMNM)。目前比较公认的是基于不同临床-病理-血清学特点,将 IIM 分为 DM、ASS、IMNM、sIBM 及 PM 这 5 种亚型。进一步细分使得 IIM 研究能够聚焦于患者均质性较好的特定亚型,对于致病机制的研究、临床试验的设计及其后续数据分析也更具指导意义^[5]。本文就 IIM 各亚型分子病理研究的最新进展进行逐一综述。

一、DM

DM 是一组以肌肉和皮肤损害为主的自身免疫性疾病,其临床特点包括特征性皮疹和近端肌无力;其他器官和系统(如肺脏和关节)也可受累;血清肌酸激酶升高;心电图呈肌源性改变。目前发现的 DM 特异性抗体有 5 种^[6]:(1)抗 Mi-2 抗体:其抗原为核小体改构(NuRD)复合体的蛋白螺旋部分。抗 Mi-2 抗体相关 DM 临床上起病较急,以轻-中度肌肉症状和典型皮损为主要表现,较少伴肺间质病变,几乎所有患者均伴抗核抗体(ANA)阳性;(2)抗转录中介因子 1(TIF1)- γ 抗体:其抗原为转录中介因子——含三方基序 33 蛋白(TRIM33)。抗 TIF1- γ 抗体相关 DM 临床上与肿瘤呈强相关,男女患病比例相当,大多 60 岁以上起病,患者肌肉轻度受累,一般伴有明显皮疹,有时可表现为无肌肉表现的 DM;(3)抗 NXP2 抗体:其抗原为核基质蛋

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81801242,8217052229);上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目(20S31904200)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科 华山罕见病中心 国家神经疾病医学中心(夏邢宇、朱雯华),病理科(高名士)

通讯作者:朱雯华,E-mail:whzhu@fudan.edu.cn

白 2(NXP2)。抗 NXP2 抗体相关 DM 临床上表现为轻-中度肌肉受累(易累及延髓肌群出现咀嚼和吞咽困难)、水肿性皮疹,30% 患者的皮损有钙化,易合并恶性肿瘤;(4)抗 MDA5 抗体:其抗原为黑色素瘤分化相关基因 5 蛋白(MDA5),识别病毒的单链 RNA 并诱发干扰素合成,在固有免疫中发挥重要作用。抗 MDA5 抗体相关 DM 在日本和中国等东亚国家报道较多,临床上表现为严重皮疹伴致死性间质性肺炎,肌肉无受累或受累较轻;(5)抗原泛素样改良酶(SAE)抗体:其抗原为小泛素样改良酶(SUMO),临床上多成人起病,主要表现为轻-中度肌肉受累伴典型皮疹。

DM 的肌肉病理主要特点为肌束外周的肌纤维萎缩(简称束周萎缩)、肌束内毛细血管数量减少、毛细血管内皮细胞坏死和补体沉积、残存的血管内皮细胞内出现管网包涵体,其中束周肌纤维萎缩是 DM 的典型病理表现。Greenberg 等^[7]通过比对表达谱芯片发现,DM 肌肉组织中一系列干扰素(IFN)诱导的基因表达上调,其中包括黏病毒抗性蛋白 A(MxA)。MxA 是干扰素诱导蛋白之一,属于大分子 GTP 酶发动蛋白超家族,通过抑制病毒蛋白和诱导细胞凋亡发挥抗病毒作用。近年来研究发现,与 DM 经典病理改变“束周萎缩和小血管补体沉积”相比,MxA 免疫组化染色对 DM 病理诊断具有更高的敏感度和特异度^[8]。MxA 诊断 DM 的敏感度和特异度分别为 83% 和 100%,而束周萎缩分别为 72% 和 95%,毛细血管补体沉积分别为 39% 和 81%。在青少年 DM(JDM)中,MxA 表达上调程度与疾病活动程度及肌力损害严重程度呈正相关。MxA 表达上调在抗 NXP2 抗体相关 JDM 中更显著,而在抗 MDA5 抗体相关 JDM 中十分微弱。因此,MxA 染色对 DM 的诊断具有较高参考价值。此外,有观点认为毛细血管密度减低与 DM 的致病机制有关,围绕束周肌纤维走行的拱形血管及其小动脉分支发生微梗死和管腔闭塞^[9],从而引起局部缺血缺氧及继发缺血再灌注损伤,并激活补体级联反应对肌纤维造成破坏^[10]。

二、ASS

ASS 为一组以“发热、炎性肌病、间质性肺炎”三主征为特点的临床综合征,其他表现还包括关节炎、雷诺现象、技工手(手掌干燥、有裂纹、粗糙)等。不同病例可以某个或某几个器官受累为主,而并非一定有全部临床表现,患者血清中测出抗合成酶抗体(ASA)即可诊断。ASA 根据所针对的转运核糖核酸(tRNA)合成酶识别氨基酸的不同命名,目前发现的 ASA 共有 11 种:抗 Jo-1(组氨酸)、PL-7(苏氨酸)、PL-12(丙氨酸)、EJ(甘氨酸)、OJ(异亮氨酸)、KS(天冬氨酸)、Zo

(苯丙氨酸)、Ha(酪氨酸)、SC(赖氨酸)、JS(谷氨酸)、anti-tryptophanyl(色氨酸)。抗 Jo-1 针对的抗原为组氨酰-tRNA 合成酶,主要分布于胞浆,参与 tRNA 合成,是 ASS 目前最常见的抗体。ASS-Jo-1 在临床上大多表现为轻-中度肌肉病变和进展性肺间质病变,多伴有肌痛,约 50% 患者有发热、DM 样皮损、技工手和雷诺现象等,是较典型的 ASS。抗 PL-7 抗体和抗 PL-12 抗体分别识别苏氨酰-tRNA 和丙氨酰-tRNA 合成酶。ASS-PL-7/12 临床上女性更多见,间质性肺病较重而肌肉病变较轻。ASS-EJ 临床上女性约占 50%,肺间质病变常见,30% 有皮损,约一半患者合并有不能归类的结缔组织病,有肌肉病变者比例少。ASS-OJ 临床上几乎所有患者均有间质性肺炎,一半以上有肌肉病变,部分患者合并有类风湿关节炎,不伴有皮损。

既往认为 ASS 与 DM 具有相似的肌肉病理表现。2015 年 Mescam-Mancini 等^[11]首次提出,ASS-Jo-1 的典型病理特征为“束周肌纤维坏死”,而 DM 患者则更易出现束周萎缩;坏死肌纤维上攻膜复合物(MAC)的沉积主要集中在束周区域,大量炎症细胞浸润肌束膜(而非肌束内部)和血管周围;此外,人类主要组织相容性复合物 I 类分子(MHC-I)和 II 类分子(MHC-II)在束周区域均可见到显著上调。尤其与 DM 不同的是,ASS 不伴毛细血管 MAC 沉积,也未见明显 MxA 表达上调,提示两者间存在病理生理机制的显著差异。

三、IMNM

IMNM 是以四肢近端肌无力、肌酸激酶显著升高、肌肉病理以肌纤维坏死及新生为著、较少淋巴细胞浸润为特点的自身免疫性疾病^[12]。临床表现为亚急性或慢性进展的对称性四肢无力,可伴吞咽、咀嚼困难,部分患者可出现间质性肺炎和心肌损害。目前发现与 IMNM 相关的自身抗体有抗信号识别颗粒(SRP)抗体与抗 3-羟基-3-甲基-辅酶 A 还原酶(HMGCR)抗体,约 2/3 的 IMNM 患者伴有两种抗体之一。抗 SRP 抗体相关 IMNM 以女性患者更多见,往往表现为快速进展的严重肌无力,可有明显的中轴肌无力,合并心血管系统损害也更为多见。抗 HMGCR 抗体在他汀类药物暴露史的 IMNM 中阳性率约为 60%,但在无他汀类用药史的儿童患者中也可发现。由于儿童抗 HMGCR 抗体相关 IMNM 可慢性隐匿性起病,需注意与肌营养不良相鉴别。有报道抗 SRP 抗体相关坏死性肌病的肌无力症状较抗 HMGCR 抗体相关坏死性肌病更严重,肺部受累及吞咽受累较抗 HMGCR 抗体相关坏死性肌病更常见。IMNM 也可作为副肿瘤综合征的表现之一。

IMNM 肌肉病理特征主要表现为肌束内散在的肌

纤维坏死、新生,伴巨噬细胞浸润,伴或不伴 MHC-I 广泛上调,单个核细胞浸润少见^[13]。此外肌束内非坏死肌纤维膜可见膜 MAC 沉积是 IMNM 典型病理特点之一,补体沉积和纤维坏死之间显示出较强的相关性^[5]。此外,Zhao 等^[14]发现在 IMNM 患者,特别是对激素反应较差的难治性抗 SRP 肌炎患者中,肌肉组织中 B 淋巴细胞活化因子(BAFF)及其受体表达阳性的肌纤维较正常对照者更高。1 例难治性抗 SRP 肌炎患者采用糖皮质激素联合贝利木单抗(可溶性 BAFF 抑制剂)治疗后患者临床症状好转,提示 BAFF 可能参与了致病过程^[15]。Peng 等^[16]发现,与健康个体相比,肌炎患者的肌肉组织中受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)和混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)及其磷酸化形式的表达水平升高,且升高程度与肌肉病理及肌无力症状的严重程度相关;此外,RIPK3 或 MLKL 基因敲除小鼠表现出对诱导肌肉损伤的抵抗能力。以上研究提示程序性坏死通路的激活在 IMNM 的发病机制中起重要作用,可能为新的潜在治疗靶点^[16-17]。

早在 1991 年,Emslie-Smith 等^[18]描述了一种罕见的伴有显著的毛细血管壁增厚、补体沉积的坏死性肌病,电镜下表现为血管基底膜的显著增厚。这种血管改变被称为烟斗管样毛细血管,被认为是全身性血管炎症在骨骼肌的表现之一。但近年来也有人提出,烟斗管样毛细血管可能是 IMNM 的病理特点之一。IMNM 患者的肌内膜毛细血管密度较其他类型 IIM 更高,这可能与巨噬细胞浸润于血管周围肌内膜、并表达血管内皮生长因子等促血管成分有关^[19]。而对血管壁的超微结构进行定量分析发现,IMNM 的毛细血管伴基底膜增厚(>300 nm)的比例较 DM、sIBM 等其他类型 IIM 更高^[20]。IMNM 患者肌束血管改变的具体机制仍不清楚,这种不同于 DM 以束周区域毛细血管密度减低、管腔内微血栓和梗死为特点的血管改变,提示未来对肌束内小血管及内皮细胞的关注可能是研究 IMNM 致病机制和潜在治疗靶点的方向之一。

四、sIBM

sIBM 常见于 50 岁及以上人群,隐袭性起病,慢性进展,主要表现为无痛性肌无力,往往以单侧或双侧股四头肌起病最多见,随后在数月或数年内扩展至前臂屈肌及其他肌群。不同于其他类型的 IIM,sIBM 对类固醇或其他免疫调节疗法反应不佳,肌无力和肌萎缩持续进展。因此,长期以来对于 sIBM 的肌肉炎症到底是一种原发性自身免疫反应,还是肌肉退行性病变过程中的继发改变一直存在争论。抗胞浆 5'-核苷酸酶(cN-1A)抗体是目前已知唯一的 sIBM 血清生物标

志物,但其敏感度和特异度尚未得到一致公认。

许多证据支持自身免疫在 sIBM 中的主要作用。首先,肌肉病理除典型的镶边空泡外,可见非坏死肌纤维内有大量浆细胞浸润;此外,人类主要组织相容性复合物 II 类分子(MHC-II)等位基因 DRB1*03:01 与 sIBM 患者的遗传背景相关^[21]。既往研究表明,表达 KLRG1(一种高分化免疫细胞的标志物)的 CD8⁺T 淋巴细胞侵入 sIBM 患者的肌细胞并在血液中循环^[22]。因为这种细胞毒性 T 淋巴细胞对糖皮质激素耐药,部分解释了为什么常规的免疫抑制策略对 sIBM 无效。这一发现也提高了用治疗性单克隆抗体选择性靶向 KLRG1⁺T 淋巴细胞的可能性。Goyal 等^[23]研究者也证实,由于慢性抗原的刺激,sIBM 患者血液中存在过度表达 KLRG1 的高度分化 CD8⁺T 淋巴细胞。另一方面,sIBM 患者肌肉中一些退行性变的标志物,如 p62、微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3B 和 TAR DNA 结合蛋白(TDP)-43 均有阳性表达。Britson 等^[24]将 sIBM 患者的肌肉组织移植至免疫缺陷小鼠的腿部,复制了上述病理特征;CD3 抗体治疗虽然能减少 T 淋巴细胞浸润,但再生的肌纤维仍具有镶边空泡和 TDP-43 阳性等形态学特征,提示 sIBM 患者肌肉中尚存在独立于自身免疫的致病机制。

五、PM

PM 是指慢性肌肉无力不伴皮肤损害、病理以细胞毒性 T 淋巴细胞围绕和侵入非坏死肌纤维为特征的一种自身免疫性疾病。既往由于缺乏血清学和肌肉病理的研究手段,相当数量的 sIBM、IMNM 和 ASS 也被归为“PM”,从而导致 PM 的过度诊断。随着 sIBM、IMNM 和 ASS 诊断标准的不断完善,尚未能进一步归类的炎性肌病则被纳入 PM 的范畴。目前 PM 这一亚组患者数量逐渐减少,且患者群体仍存在一定异质性,其致病原因和病理生理机制仍需进一步阐明。

六、小结与展望

随着 MSA 不断被发现,人们对 IIM 及其亚型的病理生理学认识取得了重大进展,其诊断和分类已越来越精准。但仍有一定比例血清学阴性的患者,需要依赖病理进行诊断和分型。且对于 MSA 阳性的患者,血清型-病理表型的相关性研究也有望为深入理解各种炎性肌病的发病机理进一步提供依据和参考。此外,对分子病理机制的进一步深入研究将有助于疾病的早期识别、加快靶向治疗药物开发;并有利于探索相关生物标志物,为治疗反应和预后提供预测,从而帮助临床医生为患者制定更加个体化的治疗方案。



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.002

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.002

· 综述与讲座 ·

特发性炎性肌病的评估与监测

潘蕾 谢娟 李嘉欣 沙铭 扶琼

【摘要】 特发性炎性肌病(IIM)是一种慢性近端肌肉炎症,并以肌无力为主要特征的全身性自身免疫性疾病,可累及多个系统及器官。由于疾病活动,IIM 患者日常生活质量和工作均受到不同程度的影响,临床缓解是患者追求的现实目标,对 IIM 的疾病全面评估和监测可准确反映患者疾病变化的全貌。本文结合国际肌炎评估和临床研究小组(IMACS)开发的肌炎疾病活动和器官损害的评估工具及其他临床常用评估工具,为临床 IIM 的疾病活动度评估和监测提供新思路。

【关键词】 特发性炎性肌病; 疾病活动度; 评估; 监测

【中图分类号】 R593

【文献标识码】 A

特发性炎性肌病(IIM)常累及包括骨骼肌、皮肤、肺、关节等在内的多个器官或系统。2018 年提出的

基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才护理项目;上海交通大学医学院护理学科建设项目;上海市医院协会医院管理研究基金青年项目(Q2022021)

作者单位:200120 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院护理部(潘蕾、谢娟、李嘉欣、沙铭),风湿科(扶琼)

通讯作者:扶琼,E-mail:fuqiong@renji.com

参 考 文 献

- [1] 吕传真,周良辅.实用神经病学[M].第五版.上海:上海科学技术出版社,2020:1156-1160.
- [2] Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies[J]. Curr Opin Neurol, 2016, 29(5): 662-673.
- [3] Lu X, Peng Q, Wang G. The role of cancer-associated autoantibodies as biomarkers in paraneoplastic myositis syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(6): 643-649.
- [4] Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(5): 257-272.
- [5] Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 86.
- [6] Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, et al. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies[J]. Curr Opin Rheumatol, 2016, 28(6): 636-644.
- [7] Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis[J]. Ann Neurol, 2005, 57(5): 664-678.
- [8] Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis[J]. Neurology, 2017, 88(5): 493-500.
- [9] Gitiaux C, Kostallari E, Lafuste P, et al. Whole microvascular unit deletions in dermatomyositis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2013, 72(3): 445-452.
- [10] Lahoria R, Selcen D, Engel A G. Microvascular alterations and the role of complement in dermatomyositis[J]. Brain, 2016, 139(Pt 7): 1891-1903.
- [11] Messemancini L, Allenbach Y, Hervier B, et al. Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis[J]. Brain, 2015, 138(Pt 9): 2485-2492.
- [12] 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.
- [13] De Bleecker JL, De Paep B, Aronica E, et al. 205th ENMC International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies part II 28-30 March 2014, Naarden, The Netherlands[J]. Neuromuscul Disord, 2015, 25(3): 268-272.

IIM 分类包括成人和青少年皮肌炎(DM)、多发性肌炎(PM)、散发性包涵体肌炎(sIBM)、免疫介导的坏死性肌病(IMNM)和重叠性肌炎(OM)^[1-2]。DM 发病高峰在 4~14 岁和 40~60 岁,女性发病率更高^[3],美国 DM 的发病率为 1~6/100 000 人^[4]。由于 IIM 病情复杂,不同亚型的肌炎有不同的临床表现,临床疾病评估显得尤为重要,通过对患者病情的评估并结合血清肌

- [14] Zhao Y, Zhang W, Liu Y, et al. Factors associated with refractory autoimmune necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 181.
- [15] Cui BB, Tian YR, Ma XY, et al. Belimumab for Immune-Mediated Necrotizing Myopathy Associated With Anti-SRP Antibodies: A Case Report and Retrospective Review of Patients Treated With Anti-B-Cell Therapy in a Single Center and Literature[J]. Front Immunol, 2021, 12: 777502.
- [16] Peng QL, Zhang YM, Liu YC, et al. Contribution of Necroptosis to Myofiber Death in Idiopathic Inflammatory Myopathies[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(6): 1048-1058.
- [17] Nagaraju K, Morales M. Targeting necroptosis for the treatment of myositis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(6): 307-308.
- [18] Emslie-Smith AM, Engel AG. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex(MAC), and minimal cellular infiltration[J]. Neurology, 1991, 41(6): 936-939.
- [19] Lia A, Annesse T, Fornaro M, et al. Perivascular and endomysial macrophages expressing VEGF and CXCL12 promote angiogenesis in anti-HMGR immune-mediated necrotizing myopathy[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(8): 3448-3460.
- [20] Ellezam B, Leclair V, Troyanov Y, et al. Capillary pathology with prominent basement membrane reduplication is the hallmark histopathological feature of scleromyositis[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2022, 48(7): e12840.
- [21] Rothwell S, Cooper RG, Lundberg IE, et al. Immune-Array Analysis in Sporadic Inclusion Body Myositis Reveals HLA-DRB1 Amino Acid Heterogeneity Across the Myositis Spectrum[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(5): 1090-1099.
- [22] Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, et al. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia[J]. Brain, 2016, 139(Pt 5): 1348-1360.
- [23] Goyal NA, Coulis G, Duarte J, et al. Immunophenotyping of Inclusion Body Myositis Blood T and NK Cells[J]. Neurology, 2022, 98(13): e1374-e1383.
- [24] Britton KA, Ling JP, Braunstein KE, et al. Loss of TDP-43 function and rimmed vacuoles persist after T cell depletion in a xenograft model of sporadic inclusion body myositis[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(628): eabi9196.

(收稿日期:2023-02-22)

(本文编辑:周三凤)