



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.003>

· 综述与讲座 ·

抗 MDA5 抗体阳性皮肤炎合并快速进展型间质性肺病的早期识别

徐凌霄 谈文峰

【摘要】 抗 MDA5 抗体阳性皮肤炎(MDA5⁺DM)患者易合并快速进展型间质性肺病(RPILD),常对现有的治疗存在抵抗性,死亡率高。早期识别可能进展为 RPILD 的高危患者及早期治疗对改善临床救治效果、降低患者死亡率至关重要。如何早期识别 RPILD 的高危患者,一直是临床关注的难点问题。本文总结了目前研究报道的与抗 MDA5⁺DM 患者 RPILD 发生、发展相关的危险因素及预后评估方法,希冀对临床 RPILD 早期预警提供一定帮助。

【关键词】 抗 MDA5 抗体阳性皮肤炎; 快速进展型间质性肺病; 危险因素; 预警模型

【中图分类号】 R593.26 **【文献标识码】** A

抗 MDA5 抗体阳性皮肤炎(MDA5⁺DM)是皮肤炎的一种亚型,通常肌无力和皮疹较轻,既往又称为临床无肌病性皮肤炎(CADM)。该类患者易出现间质性肺病(ILD),特别是快速进展型间质性肺病(RPILD)^[1-2]。约 90% 抗 MDA5⁺DM 患者合并 ILD,其中约 30% 患者进展为 RPILD。发生 RPILD 后,常对糖皮质激素和免疫抑制剂治疗抵抗。尽管进行积极治疗,死亡率仍高达 50%~70%,严重危害患者生命安全^[3-4]。抗 MDA5⁺DM 合并高 RPILD 发生率,出现重度肺损伤的机制尚不明确。随着 2019 年新型冠状病毒感染(COVID-19)爆发,大量研究显示抗 MDA5⁺DM 合并 RPILD 与重症 COVID-19 有诸多相似之处,如迅速出现弥漫性肺损伤、低氧血症、呼吸衰竭、血清中存在高炎症因子状态,甚至炎症风暴、高死亡率等。因此,推测抗 MDA5⁺DM 肺损伤可能与病毒触发引起体内强烈的自身免疫和炎症反应有关^[5-6]。与 COVID-19 救治经验相似,早期诊断和治疗是提高抗 MDA5⁺DM 合并 RPILD 患者生存率的关键。抗 MDA5⁺DM 异质性很强,临床表型复杂,不同临床表型之间预后差异很大,而一旦发生 RPILD 后进展迅速,患者对治疗抵抗,死亡率高。因此,在发病早期识别发生 RPILD 的高危患者至关重要。本文总结了目前研究报道的与抗 MDA5⁺DM 患者 RPILD 发生、发展相关的危险因素及预后评估方法,希冀对临床 RPILD 早期预警提供一定帮助。

一、遗传因素

抗 MDA5⁺DM 及 RPILD 在东亚人群中报道较多,西方报道的抗 MDA5⁺DM 肺损伤一般较东亚人群轻,表明其临床表型存在遗传及种族差异性^[7-8]。日本学者报道抗 MDA5⁺DM 患者遗传位点主要与人类白细胞抗原(HLA)-DRB1*0101 和 DRB1*0405 基因型相关^[9]。随后我国学者的研究证实 HLA-DRB1*0901 及 HLA-DRB1*1201 为我国汉族成人型 DM 遗传易感位点^[10-11]。其中,携带 HLA-DRB1*1201 基因型与抗 MDA5⁺DM 显著相关,携带 HLA-DRB1*0901 等位基因的抗 MDA5 抗体阳性患者预后差。

除 HLA 位点外,通过全基因组关联研究(GWAS),在日本人群中发现 WDFY4 基因变异(SNPs7919656)与 CADM 密切相关^[12]。WDFY4 和其变构体 tr-WDFY4 能与模式识别受体 Toll 样受体(TLR)3、TLR4、TLR9 及 MDA5 相互作用,增强核因子(NF)-κB 活性,可能在 CADM 的发病过程中起关键作用。

二、季节与环境因素

MDA5 是一种重要的细胞质病毒传感器,可识别小核糖核酸病毒。在病毒感染的情况下,MDA5 的激活能够诱导 I 型干扰素(IFN)和促炎细胞因子的转录。因此认为,抗 MDA5⁺DM 与病毒感染可能存在一定联系,但尚缺乏直接证据。多项研究表明抗 MDA5⁺DM 的发病似乎与季节及环境因素相关,为病毒感染触发提供了间接证据^[13-14]。

日本的一项研究分析日本某地区 2011 年 10 月 ~ 2015 年 10 月肌炎相关 ILD 患者疾病发作月份并根据发病时患者住所的邮政编码进行区域分析(确定是否靠近水源),结果显示,抗 MDA5⁺ DM 患者发病月份并非随机分布,而是在 1 月达到顶峰,在 10 月 ~ 次年 3 月处于流行期($P=0.03$)。相反,在抗氨酰基 tRNA 合成酶(ARS)阳性、抗 MDA5⁻/ARS⁻患者中均未发现季节性聚集现象;与抗 ARS 阳性或抗 MDA5⁻/ARS⁻患者相比,抗 MDA5 阳性患者的居住地距水域更近^[13]。香港中文大学医学院团队同样在我国患者中验证了抗 MDA5⁺ DM 患者较少在 7 ~ 9 月发病,而 RPILD 更多见于 10 ~ 12 月发病的患者^[14]。10 月 ~ 次年 3 月一般是秋冬季或冬春季呼吸道病毒流行季节,抗 MDA5⁺ DM 发病季节的聚集性提示某种环境因素(如病毒感染)可能参与发病过程。

随着 2019 年 COVID-19 的爆发,越来越多研究关注到抗 MDA5⁺ DM 患者的 RPILD 与其 COVID-19 存在相似性^[5-6]。抗 MDA5⁺ DM 合并 RPILD 患者体内存在明显的高炎症因子状态,与严重 COVID-19 的细胞因子风暴相似。其次,抗 MDA5⁺ DM 患者的胸部 CT 表现与 COVID-19 相似,磨玻璃样影分布于双肺下叶背段和外周带,伴或不伴实变,这与其他肌炎相关 ILD 的支气管血管周围实变存在明显区别。这些相似性促使临床重新思考病毒感染在抗 MDA5⁺ DM 合并 RPILD 发生、发展中的作用。值得关注的是,北京大学课题组调查发现,48.2% (132/274) 的 COVID-19 患者中存在抗 MDA5 抗体阳性^[15]。存在抗 MDA5 抗体阳性 COVID-19 患者易表现出高炎症状态,更易伴发重症肺损伤并出现预后不良。

上述研究表明,环境因素和病毒感染的触发是抗 MDA5⁺ DM 患者发病和发生 RPILD 的重要因素之一。同时一定程度上提醒我们在抗 MDA5⁺ DM 临床诊疗工作中需注意感染风险,避免使用大剂量糖皮质激素和强免疫抑制剂。

三、RPILD 的“危险时间窗”

既往研究表明,大多数 RPILD 和死亡发生在抗 MDA5⁺ DM 发病早期阶段。南京医科大学第一附属医院团队对 272 例抗 MDA5⁺ DM 患者研究分析显示,82.7% 患者发生 ILD,其中有 33.8% 发展为 RPILD^[16]。RPILD 及死亡的发生明显与时间分布密切相关,约 90% 的 RPILD 发生在发病后的前 6 个月内。其中,约 50% 发生在发病后的前 3 个月内,40.22% 发生在发病后的前 3 ~ 6 个月内;相反,在发病 6 个月后,仅 9.78% 的患者发生 RPILD。同样,约 84% 的死亡发生在发病后

的前 6 个月内;46.15% 的患者死于发病后的前 3 个月内,3 ~ 6 个月内有 38.46% 的患者死亡,而 6 个月后死亡患者数量明显下降,仅占 15.38%。通过计算时间依赖风险,发现 RPILD 和死亡的风险均随着病程延长而降低,发病 6 个月后发生不良结局风险下降趋势逐渐变缓,并趋于稳定。该研究数据表明抗 MDA5⁺ DM 患者的 RPILD 和死亡风险存在显著的时间依赖性变化。发病后的前 6 个月,特别是前 3 个月,是抗 MDA5⁺ DM 患者发生 RPILD 及死亡的高危时间窗;而在 6 个月之后,不良预后的风险逐渐降低。

上述研究表明需密切监测抗 MDA5⁺ DM 患者发病前 6 个月,尤其是其 3 个月的情况,这是不良预后的高危时间窗,同时也是积极治疗的关键时间窗^[16-17]。帮助患者安全度过这 6 个月,对减少不良预后、延长生存期具有重大意义。

四、抗 MDA5 与 Ro52 抗体

抗 MDA5 抗体是诊断本病的标记性抗体。近年来多项研究已证实血清抗 MDA5 抗体滴度与 DM 患者的疾病活动性紧密相关,可作为预测患者可能发展为 RPILD 及死亡的血清学标记^[18]。在一些小样本研究中还发现,该抗体未转阴者 RPILD 的复发率明显高于抗体转阴者,表明抗 MDA5 抗体不仅是诊断标记,其滴度还与疾病活动度及复发相关^[19]。

除抗体的滴度外,上海交通大学医学院附属瑞金医院团队发现抗 MDA5 抗体的主要类型是 IgA 和 IgG^[20]。抗 MDA5 IgG1 是抗 MDA5 IgG 的主要亚型,抗 MDA5 IgG1 阳性组 RPILD 的发生率和死亡率均显著高于阴性组,抗 MDA5 IgG1 和 IgG4 同时阳性是 ILD 预后不佳的有效预测指标。因此,分析抗 MDA5 抗体水平、抗体类别及亚型可能有助于预测其 ILD 病情。

Ro52 作为 TRIM21 编码蛋白,是一种 IFN 诱导蛋白,与 IFN、病毒感染同样存在关联。抗 Ro52 抗体可出现在多种自身免疫性疾病中,也是抗 MDA5⁺ DM 中常见抗体。近年来有研究表明抗 Ro52 抗体与 ILD 密切相关^[21]。在幼年皮肌炎中证实抗 Ro52 抗体与 ILD 的发生及其严重性显著相关^[22]。

南京医科大学第一附属医院团队通过对 246 例抗 MDA5⁺ DM 患者临床数据进行分析,发现抗 Ro52 抗体阳性率为 64.22% (158/246),表明抗 Ro52 抗体易出现在抗 MDA5⁺ DM 中^[23]。抗 MDA5 抗体与抗 Ro52 抗体共存患者更易发生 RPILD,死亡比例增加约 3 倍。以上研究表明联合分析抗 MDA5 抗体滴度和抗 Ro52 抗体状态,有助于对 RPILD 进行早期预警。

五、预测模型与危险分层

多项研究表明年龄、皮肤溃疡、血清 C 反应蛋白 (CRP)、涎液化糖链抗原 (KL)-6、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平及肺功能中用力肺活量 (FVC) 等多个因素与 RPILD 进展及死亡有关。但抗 MDA5⁺ DM 临床表型复杂,这些单一的预后不良因子具有局限性,预测效率较低,难以应用于指导临床实践。国内外众多课题组已展开相关研究,建立了不同的临床预测模型和危险分层方法,对患者临床预后进行预测和评估。

1. FLAIR 模型:上海交通大学医学院附属仁济医院团队于 2019 年建立了 FLAIR 模型以预测无肌病皮肤肌炎的死亡风险^[24]。该模型通过训练队列和验证队列的验证,纳入铁蛋白、LDH、抗 MDA5 抗体、高分辨率 CT (HRCT) 评分、RPILD (FLAIR) 5 个因素,最终建立死亡风险评分系统。该模型评分 0~4 分为低危组,5~9 分为中危组,10~13 分为高危组,高危组死亡患者比例明显增加。利用这一评分对抗 MDA5⁺ DM 患者病情严重程度和死亡风险进行预测和分层,可帮助临床医师识别高危患者,指导进一步的治疗方案。

2. 临床亚型:南京医科大学第一附属医院团队通过抗 MDA5⁺ DM 患者相关参数进行机器学习,无监督聚类分析,成功将抗 MDA5⁺ DM 患者分为低、中及高 RPILD 风险组 3 种临床亚型,发现患者的皮疹和炎症状态[红细胞沉降率 (ESR)、CRP、ALT、AST 和 LDH] 是区分群组的重要特征^[4]。低风险组患者 RPILD 的发生率为 14.8%,死亡率为 3.7%,以明显的皮肤炎皮疹、肌无力、相对较低的血清炎症状态为特征;中风险组患者 RPILD 的发生率为 26.4%,死亡率为 9.7%,大多数患者具有关节炎症,有典型的皮肤炎皮疹和肌无力、相对中等水平的血清炎症状态;高风险组患者 RPILD 的发生率为 67.1%,死亡率高达 60.0%,突出体征是高水平的血清炎症状态,而皮疹和肌无力较轻。抗 Ro52 抗体阳性与高滴度抗 MDA5 抗体阳性常共存于高风险组。该研究通过对不同临床亚型的抗 MDA5⁺ DM 患者 RPILD 风险进行分层,为 RPILD 患者的早期甄别和预警提供了重要线索。

3. 法国 Yves 模型:法国 Yves Allenbach 等课题组采集抗 MDA5⁺ DM 患者相关临床信息后进行无监督聚类分析,确定了 3 个亚组:RPILD 组 (18.1%),易发生 RPILD 患者 (93.3%),具有高死亡率;关节炎组 (55.4%),以结缔组织风湿病症状(以关节痛为主要特征,82.6%)为主,女性占优势,且预后良好;血管炎组,主要是男性 (72.7%),往往伴有严重的皮肤血管病变、肌炎(近端无力,68.2%),预后中等^[25]。

六、免疫学分层

1. IFN 的异常活化

MDA5 蛋白可识别病毒双链 RNA,触发编码 I 型 IFN 的基因转录^[26]。有假说认为病毒可能诱发 I 型 IFN 的过量表达,从而促进抗 MDA5⁺ DM 的发病^[6]。Kato 等^[27]的研究发现,当皮肤或肺上皮细胞感染病毒后,可导致 MDA5 蛋白水解片段及病毒核糖核酸与 MDA5 复合体的释放,进而对感染细胞产生细胞毒作用。随后触发抗 MDA5 抗体和 I 型干扰素的产生,发挥生物学活性。来自上海交通大学医学院附属仁济医院的研究证明,由 MDA5 和抗 MDA5 抗体形成的免疫复合物 (ICs) 可在体外以 RNA 依赖的方式通过 TLR7 有效刺激 IFN- α 的产生,此 ICs 可能作为抗 MDA5⁺ DM 中的内源性 I 型 IFN 诱导物^[28]。

诸多实验结果支持抗 MDA5⁺ DM 患者外周血、皮肤组织中 I 型 IFN 通路异常激活^[28-30]。既往研究结果显示,CADM 患者合并 ILD 时,IFN- α 水平显著升高,且是 CADM-ILD 预后不良的预测因素,提示 IFN 系统在 CADM 发病中起作用,并可作为 CADM-ILD 病情严重程度的评估指标^[30]。

2. 外周血免疫表型谱

上海交通大学医学院附属仁济医院研究团队通过多维流式细胞术检测 CADM-ILD 患者外周血中 42 种免疫细胞表型,筛选出特异性高度活化的 CD8⁺ 淋巴细胞亚群^[31]。根据外周血免疫表型谱,CADM-ILD 患者可被分成有不同疾病活动度和临床结局的 Cluster 1 和 Cluster 2 两型。Cluster 1 中富集活化的 CD45RA⁺ HLA-DR⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞,而 CD56^{dim} 自然杀伤 (NK) 细胞比例降低,该分型患者出现 RPILD 的比例及死亡率均更高。相比之下,Cluster 2 以固有免疫细胞为主,显示出良好的临床结果和高生存率。有数据显示,Cluster 1 是 CADM-ILD 患者 1 年生存率的独立危险因素。从而表明外周血免疫学特征可预测 CADM-ILD 的预后,可能对临床结局、发病机制研究和个体化治疗产生影响。

3. ISG15⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞

上海交通大学医学院附属仁济医院研究团队进一步应用单细胞测序技术分析抗 MDA5⁺ DM 患者外周血和受累肺组织的免疫学特征,结果显示,抗 MDA5⁺ DM 患者外周浆细胞和增殖性 CD8⁺ T 淋巴细胞显著增高,且受累肺组织中存在大量活化的 CD8⁺ T 淋巴细胞;此外, I 型 IFN 信号通路在患者外周血和肺组织中过度活化,表达 IFN 诱导基因 ISG15 的 CD8⁺ T 淋巴细胞比例增高是抗 MDA5⁺ DM 典型的免疫学标记,与不

良预后密切相关^[32]。

进一步发现使用靶向 IFN 通路的 JAK 抑制剂和靶向 T 淋巴细胞的钙调磷酸酶抑制剂联合治疗组抗 MDA5⁺ DM 患者 6 个月生存率显著高于钙调磷酸酶抑制单用组。表明对抗 MDA5⁺ DM 患者 T、B 淋巴细胞及 I 型 IFN 信号通路的活化情况进行分析,有助于识别高危患者,指导临床精准治疗。

七、总结

近年来,随着国内及国际多项研究报道,包括基础研究和临床相关研究,人们对抗 MDA5⁺ DM 疾病的认识有了极大提高,使得其临床表型和血清表型亦得到更加全面的描述。随着更加精准及有效的临床预警模型建立,临床中对抗 MDA5⁺ DM 的风险分层得以运用,指导临床实践及治疗,并有助于进一步临床设计。然而,目前为止,抗 MDA5⁺ DM 的死亡率仍较高,尤其是合并 RPILD 患者,行之有效的治疗手段并不丰富。抗 MDA5⁺ DM 患者仍迫切需要更有效、更高循证级别的预警因素和临床大规模队列提供新的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Wu W, Guo L, Fu Y, et al. Interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 60(2): 293-304.
- [2] McPherson M, Economidou S, Liampas A, et al. Management of MDA-5 antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis associated interstitial lung disease: A systematic review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2022, 53: 151959.
- [3] Huang L, Fu Q, Ye Y, et al. High incidence and mortality of Pneumocystis jirovecii infection in anti-MDA5-antibody-positive dermatomyositis: experience from a single center[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 232.
- [4] Xu L, You H, Wang L, et al. Identification of three different phenotypes in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients: implications for rapidly progressive interstitial lung disease prediction[J]. Arthritis Rheumatol, 2022. [Epub ahead of print]
- [5] De Lorenzis E, Natalello G, Gigante L, et al. What can we learn from rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 dermatomyositis in the management of COVID-19? [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(11): 102666.
- [6] Xu L, Wang L, Lv C, et al. Anti-MDA-5-positive dermatomyositis associated rapidly progressive interstitial lung disease, a virus-triggered autoimmune-like symptom? [J]. Rheumatology, 2021, 60(9): 4428-4429.
- [7] Fuzzi E, Gatto M, Zen M, et al. Anti-MDA5 dermatomyositis: an update from bench to bedside[J]. Curr Opin Rheumatol, 2022, 34(6): 365-373.
- [8] Castro-Molina SA, Méndez-Flores S. Anti-MDA5 dermatomyositis. Literature review[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2023, 61(1): 99-105.
- [9] 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.
- [10] Lin J, Zhang Y, Peng Q, et al. Genetic association of HLA-DRB1 multiple polymorphisms with dermatomyositis in Chinese population[J]. HLA, 2017, 90(6): 354-359.
- [11] Chen Z, Wang Y, Kuwana M, et al. HLA-DRB1 alleles as genetic risk factors for the development of anti-MDA5 antibodies in patients with dermatomyositis[J]. J Rheumatol, 2017, 44(9): 1389-1393.
- [12] Kochi Y, Kamatani Y, Kondo Y, et al. Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(4): 602-611.

- [13] Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis[J]. J Rheumatol, 2007, 34(5): 1012-1018.
- [14] So H, So J, Lam TT-O, et al. Seasonal effect on disease onset and presentation in anti-mda5 positive dermatomyositis[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 837024.
- [15] Wang G, Wang Q, Wang Y, et al. Presence of anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: a retrospective cohort study[J]. Front Immunol, 2021, 12: 791348.
- [16] You H, Wang L, Wang J, et al. Time-dependent changes in RPILD and mortality risk in anti-MDA5⁺ DM patients: a cohort study of 272 cases in China[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 12: keac450.
- [17] Wu W, Xu W, Sun W, et al. Forced vital capacity predicts the survival of interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis: a multi-centre cohort study[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(1): 230-239.
- [18] Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease[J]. Mod Rheumatol, 2013, 23(3): 496-502.
- [19] Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, et al. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with Amyopathic and Myopathic dermatomyositis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(5): 689-694.
- [20] Chen M, Zhao Q, Diao L, et al. Distribution of anti-melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) IgG subclasses in MDA5⁺ dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(1): 430-439.
- [21] Xu A, Ye Y, Fu Q, et al. Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(7): 3343-3351.
- [22] 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.
- [23] Lv C, You H, Xu L, et al. Coexistence of Anti-Ro52 Antibodies in Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis Is Highly Associated With Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease and Mortality Risk[J]. J Rheumatol, 2023, 50(2): 219-226.
- [24] Lian X, Zou J, Guo Q, et al. Mortality risk prediction in amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease: the FLAIR model[J]. Chest, 2020, 158(4): 1535-1545.
- [25] Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: study of 121 cases[J]. Neurology, 2020, 95(1): e70-e78.
- [26] Junior AGD, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation[J]. Trends Microbiol, 2019, 27(1): 75-85.
- [27] Kato H, Takeuchi O, Sato S, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses[J]. Nature, 2006, 441(7089): 101-105.
- [28] Wang K, Zhao J, Wu W, et al. RNA-containing immune complexes formed by anti-melanoma differentiation associated gene 5 autoantibody are potent inducers of IFN- α [J]. Front Immunol, 2021, 12: 743704.
- [29] Ono N, Kai K, Maruyama A, et al. The relationship between type 1 IFN and vasculopathy in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(5): 786-791.
- [30] Horai Y, Koga T, Fujikawa K, et al. Serum interferon- α is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis[J]. Mod Rheumatol, 2015, 25(1): 85-89.
- [31] Ye Y, Zhang X, Li T, et al. Two Distinct Immune Cell Signatures Predict the Clinical Outcomes in Patients With Amyopathic Dermatomyositis With Interstitial Lung Disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(11): 1822-1832.
- [32] Ye Y, Chen Z, Jiang S, et al. Single-cell profiling reveals distinct adaptive immune hallmarks in MDA5⁺ dermatomyositis with therapeutic implications[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6458.

(收稿日期: 2023-02-23)

(本文编辑: 周三凤)