

nature

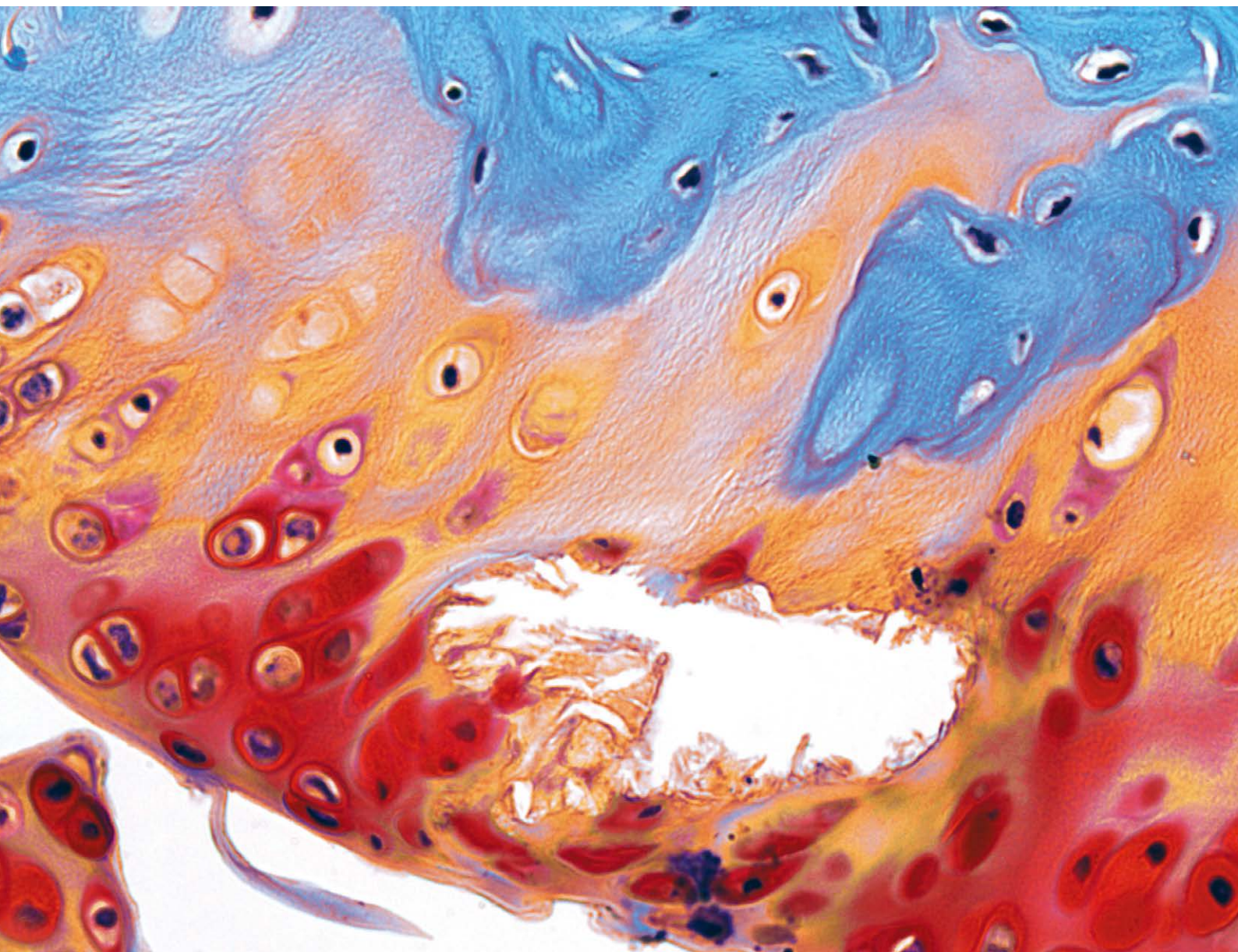
REVIEWS



February 2019 volume 5 no. 2

www.nature.com/reviews

RHEUMATOLOGY



中文版 主 编 徐沪济 (清华大学临床医学院/海军军医大学长征医院)
副 主 编 孙凌云 (南京大学医学院附属鼓楼医院)
刘 毅 (四川大学华西医院)
戴 冽 (中山大学孙逸仙纪念医院)
董凌莉 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)
朱 剑 (中国人民解放军总医院)
穆 荣 (北京大学人民医院)

顾 问 曾小峰 (北京协和医院)
张奉春 (北京协和医院)
栗占国 (北京大学人民医院)
鲍春德 (上海交通大学医学院附属仁济医院)
朱 平 (第四军医大学西京医院)
邹和建 (复旦大学华山医院)
赵 岩 (北京协和医院)
黄 烽 (中国人民解放军总医院)
毕黎琦 (吉林大学中日联谊医院)

Advisory Board

Gunnar B. J. Andersson
Rush University Medical Center, USA

Xenofon Baraliakos
Rheumazentrum Ruhrgebiet, Germany

Francis Berenbaum
AP-HP Saint-Antoine Hospital, France

Gerd-Rüdiger Burmester
Humboldt University and Free University of Berlin, Germany

Leslie J. Crofford
Vanderbilt University Medical Center, USA

Michael Doherty
University of Nottingham, UK

Gary S. Firestein
University of California, San Diego, USA

Sherine E. Gabriel
Rutgers University, USA

Steffen Gay
University Hospital of Zürich, Switzerland

Robert D. Inman
University of Toronto, Canada

David A. Isenberg
University College London, UK

Cees G. M. Kallenberg
University of Groningen, Netherlands

Ho-Youn Kim
Catholic University of Korea, Republic of Korea

Lars Klareskog
Karolinska Institute/Karolinska University Hospital, Sweden

Margreet Kloppenburg
Leiden University Medical Center, The Netherlands

Nancy E. Lane
University of California School of Medicine, Davis, USA

Chak-Sing Lau
University of Hong Kong, Hong Kong

Zhan-Guo Li
Beijing University Medical School People's Hospital, China

Matthew H. Liang
Harvard University, USA

Peter E. Lipsky
Charlottesville, USA

Professor Sir Ravinder N. Maini
Imperial College London, UK

Fiona McQueen
University of Auckland, New Zealand

Eric F. Morand
Monash University, Australia

Seza Ozen
Hacettepe University, Turkey

Janet Pope
University of Western Ontario, Canada

William Robinson
Stanford University School of Medicine, USA

Yehuda Shoenfeld
Sheba Medical Center (affiliated with Tel Aviv University), Israel

Josef S. Smolen
Medical University of Vienna, Austria

Rene Toes
Leiden University Medical Center, The Netherlands

Cornelia M. Weyand
Stanford University School of Medicine, USA

Kazuhiko Yamamoto
University of Tokyo, Japan

Editorial board, Chinese Edition

Editor-in-Chief:

Huji Xu
School of Clinical Medicine Tsinghua University, Shanghai Changzheng Hospital

Editors:

Lingyun Sun
Nanjing Drum Tower Hospital The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical school

Yi Liu
West China Hospital, Sichuan University

Lie Dai
Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University

Lingli Dong
Tongji Hospital, Tongji Medical college, Huazhong University of Science & Technology

Jian Zhu
Chinese PLA General Hospital

Rong Mu
Peking University People's Hospital

Consultants:

Xiaofeng Zeng
Peking Union Medical College Hospital

Fengchun Zhang
Peking Union Medical College Hospital

Zhanguo Li
Peking University People's Hospital

Chunde Bao
Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine

Ping Zhu
Xijing Hospital

Hejian Zou
Huashan Hospital of Fudan University

Yan Zhao
Peking Union Medical College Hospital

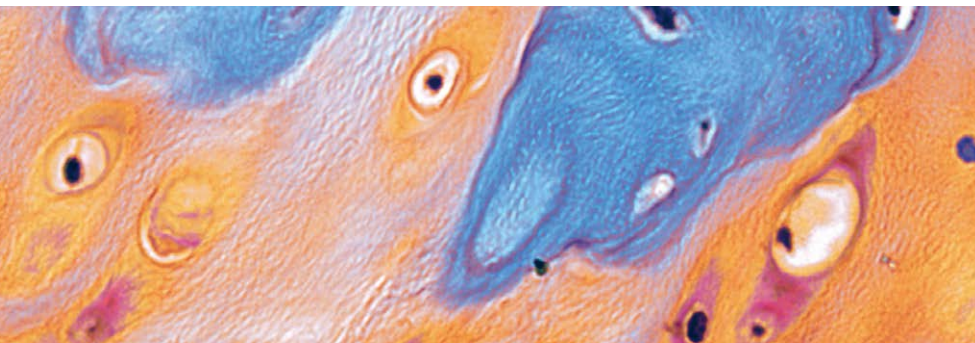
Feng Huang
Chinese PLA General Hospital

Liqi Bi
China-Japan Union Hospital of Jilin University

Journal scope

Nature Reviews' basic, translational and clinical content is written by internationally renowned basic and clinical academics and researchers and targeted towards readers in the biological and medical sciences, from postgraduate level upwards. While intended to be read by practising doctors, researchers and academics within a specialty, we aim to make all our articles accessible to readers working in any biological or medical discipline.

In-depth Reviews present authoritative, up-to-date information on a topic, placing it in the context of a field's history and development. Topical discussion and opinions are proffered in Perspectives, Comments and News & Views articles, and in the Research Highlights section we filter primary research from a range of specialty and general medical journals.





► **COVER:** Image supplied by Dr Michal Dudek from the Faculty of Life Sciences, University of Manchester, Manchester, UK. The image shows knee articular cartilage from a chondrocyte-specific Bmal1-knockout mouse. The tissue was stained with safranin O and fast green. Deletion of the transcription factor brain and muscle Arnt-like protein 1 (BMAL1, also known as aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1), a core component of the circadian clock, results in the loss of circadian rhythm and leads to degeneration of knee cartilage. The circadian clock controls the rhythmic expression of several hundred genes in cartilage and its function can be affected by inflammation and ageing, both of which are risk factors for osteoarthritis. Studies of the circadian clock will help us better understand cartilage physiology in health and disease.

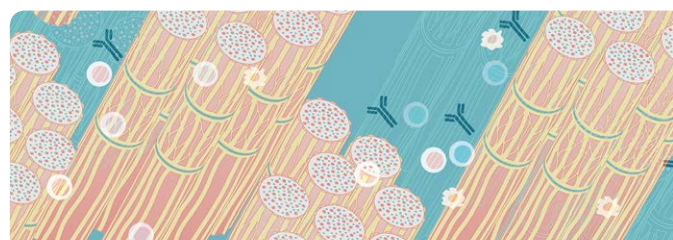
NEWS & VIEWS

1 自身抗体在坏死性肌病中是否致病?
Marinos C. Dalakas

3 炎症性肌病相关肺损伤的预后因素
Sonye K. Danoff

IN BRIEF

4 抗NXP2抗体与严重JDM相关



FOCUS ON MYOSITIS

This issue features a Focus on myositis — see the articles marked with the above logo. The five specially commissioned Reviews outline the latest research in the field. These articles can also be found online (see <https://www.nature.com/collections/myositis>)

Nature Reviews Rheumatology (ISSN 1759-4790 [print]; 1759-4804 [online]) is published monthly by Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, The Campus, 4 Crinan Street, London N1 9XW, UK. US Periodicals postage paid at Jamaica, NY, and additional mailing post offices. US POSTMASTER: Send address changes to Springer Nature, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA.

Copyright © 2018 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved. Printed in the United Kingdom. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from permissions@nature.com.

www.nature.com/nrrheum

COMPETING INTERESTS POLICY Authors of articles in *Nature Reviews Rheumatology* are required to declare any competing interests. For details, please see www.nature.com/authors/policies/competing.html

POWERPOINT SLIDES Figures and tables can be downloaded as PowerPoint files for use in presentations and for teaching.

ENHANCED PDFS All email addresses and websites are live links in the online PDFs; bookmarks are also provided for easy navigation.

ADVANCE ONLINE PUBLICATION We operate an advance online publication (AOP) service for authors and readers to view the latest articles published online ahead of print.

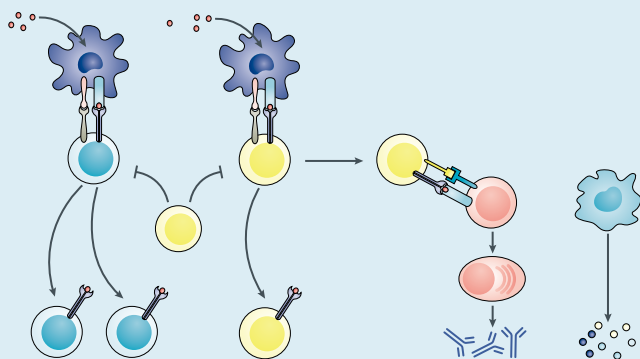
E-ALERT SIGN-UP Get FREE monthly e-mail alerts to the content of this journal by registering online. Or sign up to receive the latest content as an RSS newsfeed by visiting www.nature.com/nrrheum

SUPPLEMENTARY INFORMATION Articles may include online-only supplementary text or display items, which may be referenced separately from the article.

2-YEAR IMPACT FACTOR 12.188

2-YEAR MEDIAN 7

For more information on journal metrics, please see www.nature.com/ngp_/company_info/journal_metrics.html



Immune-mediated disease mechanisms p5

REVIEWS

5 肌炎的危险因素和发病机制

Frederick W. Miller, Janine A. Lamb, Jens Schmidt and Kanneboyina Nagaraju

多种遗传和环境因素导致发生特发性炎性肌病的风险；免疫和非免疫相关机制都参与这些疾病的发病机制，了解这些机制可能找到新的治疗方法。

19 肌炎的分类

Ingrid E. Lundberg, Marianne de Visser and Victoria P. Werth

特发性炎性肌病是一组包含骨骼肌炎症和肌肉外表现性疾病。新的分类标准广泛涵盖了的这些疾病，但未来需要纳入新的数据进一步定义。

29 肌炎的治疗

Chester V. Oddis and Rohit Aggarwal

许多免疫抑制和免疫调节疗法可供临床医生用于治疗肌炎，并且许多靶向致病靶点的生物和小分子疗法不断涌现。但是，在治疗肌外并发症时必须小心。

40 肌炎自身免疫抗体概述

Neil J. McHugh and Sarah L. Tansley

肌炎特异性或肌炎相关抗体存在于大多数肌炎患者中，与不同的疾病表型相关。这些抗体还为肌炎的发病机制提供了有价值的见解，可以帮助指导治疗。

点评：肌炎特异性和相关性抗体检测的临床意义

54 肌炎预后评估的最新进展

Lisa G. Rider, Rohit Aggarwal, Pedro M. Machado, Jean-Yves Hogrel, Ann M. Reed, Lisa Christopher-Stine and Nicolino Ruperto

特发性炎性肌病的特征为肌无力和炎症。一系列方法可用于评估肌炎治疗的结局，包括国际肌炎研机构开发的核心参数评定。

EDITORIAL & PRODUCTION OFFICE

The Campus, 4 Crinan Street,
London N1 9XW, UK
Tel: +44 (0)20 7833 4000 | Email: nrrheum@nature.com
www.nature.com/nrrheum

CHIEF EDITOR Sarah Onuora
ASSOCIATE EDITORS Joanna Collison, PhD, Jessica McHugh, PhD
SENIOR ART EDITOR Susanne Harris
PRODUCTION EDITOR Melanie Gardeur
PROOFREADERS Jordan Hindson
JOURNAL ASSISTANTS Owen Stretton, Sivanjaa Manoj
SENIOR EDITORIAL ASSISTANT Ashleigh Carver
CROSS-JOURNAL EDITORS Katharine Wrighton (Team Leader),
Caroline Barranco and Isobel Leake (Seniors), Conor Bradley,
Grant Otto and Shimona Starling (Associates)
PROOFREADING SUPERVISOR Carrie Hardy
EDITORIAL ADMINISTRATION MANAGER Rebecca Cromie
MANAGING PRODUCTION EDITOR Emma Carter
SENIOR PRODUCTION EDITOR Simon Fenwick
ASSISTANT PRODUCTION EDITOR Kate Snowdon
PRODUCTION CONTROLLER Brittany DeSalvo

OFFICE AND ADMINISTRATION MANAGER Laura Lee
EXECUTIVE EDITOR Arianne Heinrichs
NATURE EDITORIAL DIRECTOR Ritu Dhand
EDITORIAL DIRECTOR Alison Mitchell
CUSTOMER SERVICES www.nature.com/help
PERSONAL SUBSCRIPTIONS subscriptions@nature.com
REPRINTS www.nature.com/reprints
ADVERTISING & SPONSORSHIP www.nature.com/advertising
SITE LICENCES www.nature.com/libraries/site_licenses/index.html
PRESS OFFICE press@nature.com
MARKETING marketing@nature.com

MANAGEMENT OFFICES

SPRINGER NATURE LONDON The Campus, 4 Crinan Street, London,
N1 9XW, UK. Tel: +44 (0)20 7833 4000
SPRINGER NATURE NEW YORK One New York Plaza, Suite 4500,
New York, NY 10004-1562, USA. Tel: +1 212 726 9200
SPRINGER NATURE ASIA-PACIFIC Shirogaya Trust Tower 5F, 4-3-1
Toranomon, Minato-Ku, Tokyo 105-6005 Japan. Tel: +81 3 4533 8050
A list of other offices can be found at www.nature.com/ngp_/contact/offices.html

DISCLAIMER

Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements are the responsibility of the contributor or advertiser concerned. The journal may include personal opinions of the authors; therefore, it should not be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. The journal publisher, employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

肌炎

自身抗体在坏死性肌病中是否致病？

Are autoantibodies pathogenic in necrotizing myopathy?

Marinos C. Dalakas

坏死性肌病引起肌肉纤维坏死的原因是什么？一项新研究提出，特异性自身抗体通过免疫介导的过程参与疾病；但是考虑到这些过程也出现在肌营养不良中，这些抗体诱发肌纤维坏死的可能性有多大？

Refers to Allenbach, Y. et al. Necrosis in anti-SRP⁺ and anti-HMGCR⁺ myopathies: role of autoantibodies and complement. *Neurology* **6**, e507–e517 (2018).

坏死性自身免疫性肌病 (NAM) [也称为免疫介导的坏死性肌病 (IMNM)] 正日益被公认为是所有的炎性肌病 [也称为特发性炎性肌病 (IIMs)] 中除包涵体肌炎 (IBM)] 中最常见的类型^[1,2]。考虑到几年前 NAM 被认为在这些疾病中很罕见，目前这种发病率似乎很高。疾病诊断的一个重要进展是在约 60% 的 NAM 患者中发现了两种抗体，一种是针对信号识别颗粒 (SRP)，另一种是针对 3- 羟基-3- 甲基戊二酰辅酶 A- 还原酶 (HMGCR)^[1-5]。在一份新的报告中，Allenbach 等^[6] 认为这些抗体甚至有助于发现 NAM 的发病机制，但是他们的发现完全支持这个观点吗？

NAM 的临床特征是亚急性发作，通常是严重的全身性肌无力和极高肌酸激酶的水平，组织学上可见肌纤维弥漫坏死和发现巨噬细胞浸润以及大量纤维细胞中表达 MHC I 类分子^[2]。如果尽早治疗，疾病对免疫抑制治疗反应良好（糖皮质激素，

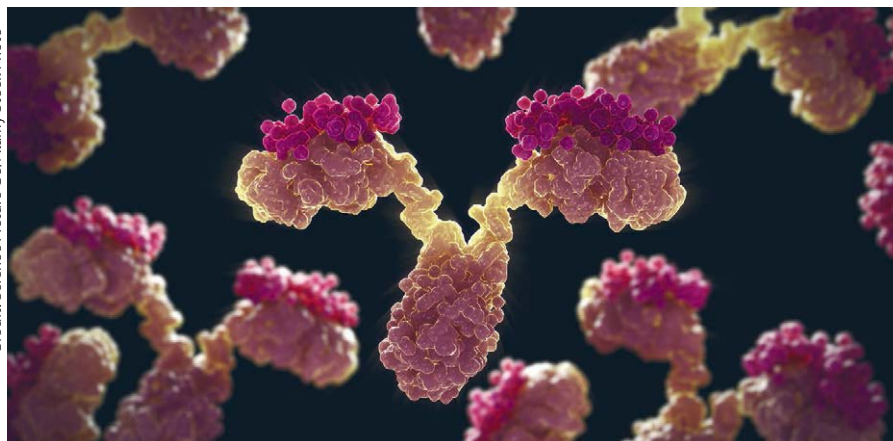
静脉应用丙种球蛋白及利妥昔单抗)^[2]。一些研究者已经发现了一些抗 SRP 和抗 HMGCR 抗体与 NAM 相关的重要发现：抗 SRP 相关的 NAM 比抗 HMGCR 相关的 NAM 更严重^[1]；抗 SRP 和抗 HMGCR 抗体有助于诊断组织学检查没有特异性的患者^[1]和一些类似于肌营养不良的有缓慢进展的病程，特别是年轻 NAM 患者^[1-3]。NAM 的自身免疫机制尚不清楚，因为抗 SRP 和抗 HMGCR 抗体的致病性尚无说服力。在此情况下，Allenbach 等人^[6] 试图阐明抗体和补体在 NAM 中的作用。

SRP 是一种与蛋白质合成有关的核糖核蛋白，而 HMGCR 是一种与胆固醇生物合成有关的酶。它们都是广泛存在的抗原，牢固地定位在内质网中；针对这些靶点的抗体如何是致病的，并导致严重细胞坏死，且有选择性地影响肌纤维？Allenbach 等人^[6] 试图阐明这些抗体的致病作用，但结果并不理想；大部分的发现基本上印证了

前期工作，但亦有些结论与先前已经确立的肌肉免疫病理学原理相悖。

在他们的研究中，Allenbach 和同事证实了先前的发现，与抗 HMGCR 抗体相比，抗 SRP 抗体与更严重的疾病和更高水平的肌坏死和肌酸激酶相关^[1,4,5]；CD68⁺ 巨噬细胞是 NAM 肌肉中最常见的浸润细胞亚型，其次是少数非特异性 CD3⁺ 细胞，后者散在或接近坏死纤维；在坏死纤维中观察到 MHC I 类分子表达和膜攻击复合体 (C5b-C9) 沉积^[2,3,5]。然而与作者的论点相反，MHC I 类分子表达和补体沉积对于 NAM 缺乏特异性，如免疫病理学研究所揭示的，因为这些成分总是在如肌营养不良等的坏死及再生的肌纤维中观察到^[7-9]。IgG 沉积也见于坏死的纤维中，与病因无关^[7-9]。

那么，这项研究的新发现及有趣的地方是什么呢？首先，在肌组织中，纤维再生比纤维坏死更常见，这一发现表明肌修复主要通过蛋白激活和卫星细胞融合发生，而不是肌纤维坏死。由于 SRP 和 HMGCR 参与蛋白质合成，它们与神经细胞粘附分子 (NCAM) 阳性再生纤维的共表达证明这些蛋白可能是促进再生而不是引发肌纤维破坏。这一发现引发了一个问题，即抗 HMGCR 和抗 SRP 抗体是否更具保护作用而非破坏？这个想法尤其令人信服，因为 HMGCR⁺ 和 / 或 SRP⁺ 再生纤维在抗 HMGCR 和 / 或抗 SRP 抗体存在下没有表现出肌纤维破坏，不同于先前设想的有抗体依赖性细胞介导的细胞毒 (ADCC) 过程



Credit: Science Picture Co/Alamy Stock Photo

发生, 尽管这些肌纤维有补体成分存在。

“这一发现引发了一个问题, 即抗 HMGCR 和抗 SRP 抗体是否更具保护作用而非破坏?”

第二, 由于巨噬细胞浸润和补体激活与肌纤维坏死相关, 作者得出结论, 补体依赖性细胞毒性 (CDC) 和 / 或 ADCC 介导肌纤维坏死, 这种观点在 NAM 上缺乏特异性, 并且与肌肉免疫病理学的基本原理相矛盾。根据现有的发现, 非免疫性肌病如肌营养不良中的所有坏死纤维无疑都会激活补体, 从而刺激巨噬细胞^[8,9]。由于任何原因引起的肌纤维坏死都涉及补体参与^[9], 因此认为抗 SRP 和抗 HMGCR 抗体通过 ADCC 引起 NAM 坏死的结论并不充分, 补体参与与 NAM 的主要病因亦无关。

第三, 在体外系统中 (即在从健康原代肌肉细胞体外形成的肌管中), 抗 SRP 和抗 HMGCR IgG 抗体预期会与它们各自的抗原结合, 而这些抗原在人肌管表面中正常表达和暴露, 结论并不显示肌管被破坏, 也不能得出抗体有致病性。因此, 不能从这些在固定细胞上进行的体外研究中得出这些 IgG 抗体能够通过 ADCC 或 CDC 引起细胞坏死。沿着这些思路, 在体内没有发现 ADCC 或 CDC 致病性的迹象: 在 NAM 患者的肌肉活检标本中, 抗 SRP 和抗 HMGCR-IgG 与肌原纤维表面的结合非常弱, 局限于少数健康肌纤维的很小面积上, 且并未发现坏死; 这种弱染色与在 NCAM 阳性再生纤维肌浆中观察到的 IgG 抗体牢固结合形成鲜明对照。

这些抗体在先前 2017 年的研究^[10]中显示出致病作用的说法是不正确的, 因为该研究没有显示抗 SRP 和 / 或抗 HMGCR 抗体诱导的肌纤维坏死, 正如 NAM 所预期的那样。相反, 该研究证实了体外诱导的非特异性肌管萎缩^[10], 这是一个多因素过

程, 与 NAM 的坏死纤维诱导无关; 毕竟所有慢性肌病都可见肌纤维萎缩。最后, 在一些炎症性肌病中, 包括皮肌炎和 IBM, 细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 的水平以及巨噬细胞转录激活因子 (STATs) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的信号转导和激活因子的表达增加^[2]。

那么, 我们身在何方? 我们仍然没有证据表明这些抗体可以导致 ADCC 介导或补体介导的肌纤维坏死。Allenbach 等报道的研究结果, 反映出那些疾病似乎像肌营养不良般显然与抗体无关^[7-9]。证明抗 SRP 和抗 HMGCR 抗体的致病性并不容易, 需要在活细胞中进行超出简单免疫病理学的动态体外实验。更可能的情况是, 这些抗体在特殊的个体中触发免疫反应, 导致释放肌细胞毒因子 (例如 IL-1 β) 进入肌膜并导致细胞溶解。识别这些因素可能运用于治疗。如果证明补体激活参与其中, 那么补体抑制剂 (例如 eculizumab) 可能值得研究; 如果涉及肌毒性细胞因子或增强体液免疫的细胞因子 (即 IL-6 或 IL-17), 则细胞因子靶向剂可能是更好的治疗药物。

阐明这些抗体致病性的一个重要手段可能是通过探讨临床病理学相关性; 鉴于该疾病在早期阶段通过静脉注射免疫球蛋白或利妥昔单抗得到改善, 在治疗前后测量免疫标志物、调节性 T 细胞、调节性 B 细胞和细胞毒性细胞因子可能提供一些证据。使用涉及多因素机制的动物模型, 例如用 NAM 患者的 IgG 抗体注入动物体内制造疾病模型, 或者用 SRP、HMGCR 和补体免疫动物诱发疾病, 可以证明比使用固定在体外培养的健康肌管更有益, 这些肌管尚未融合成肌纤维, 因为这些肌管表达一些与肌膜和完整肌纤维在体内坏死相关或非特异性的抗原。

虽然为了弄清抗体致病性的尝试时间很短, Allenbach 等的努力是刺激的。他们提出要及时由无偏见和有经验的团体领导

修订 2003 年欧洲神经肌肉中心 (ENMC) 标准; 然而目标不应该包括非特异性的补体沉积或 MHC I 类分子表达, 而是结合抗 HMGCR 和抗 SRP 抗体, 即使它们不是致病性的, 也是有用的诊断标志物。

Marinos C. Dalakas^{1,2}

¹The Department of Neurology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA.

²The Neuroimmunology Unit University of Athens Medical School, Athens, Greece.

e-mail:marinos.dalakas@jefferson.edu

doi:10.1038/nrrheum.2018.54

Published online 12 Apr 2018

参考文献

1. Watanabe, Y. et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **87**, 1038–1044 (2016).
2. Dalakas, M. C. Inflammatory muscle diseases. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1734–1747 (2015).
3. Mammen, A. L. et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* **63**, 713–721 (2011).
4. Christopher-Stine, L. & Basharat, P. Immune-mediated necrotizing myopathy: update on diagnosis and management. *Curr. Rheumatol. Rep.* **17**, 72–84 (2015).
5. Wang, L. et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients. *Neuromuscul. Disord.* **24**, 335–341 (2014).
6. Allenbach, Y. et al. Necrosis in anti-SRP⁺ and anti-HMGCR⁺ myopathies: role of autoantibodies and complement. *Neurology* **90**, e507–e517 (2018).
7. Karpati G, Poulot Y, Carpenter, S. Expression of immunoreactive major histocompatibility complex products in human skeletal muscles. *Ann. Neurol.* **23**, 64–72 (1988).
8. Spuler, D, Engel, A. G. Unexpected sarcolemmal complement membrane attack complex deposits on nonnecrotic muscle fibers in muscular dystrophies. *Neurology* **50**, 41–46 (1998).
9. Engel, A. G. & Biesecker, G. Complement activation in muscle fiber necrosis: demonstration of the membrane attack complex of complement in necrotic fibers. *Ann. Neurol.* **12**, 289–296 (1982).
10. Arouche-Delaperche, L. et al. Pathogenic role of antisignal recognition protein and anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. *Ann. Neurol.* **81**, 538–548 (2017).

利益冲突

The author declares no competing interests.

翻译: 钟驾云 (海军军医大学长征医院)

审校: 徐沪济 (清华大学临床医学院, 海军军医大学长征医院)

肌炎

炎症性肌病相关肺损伤的预后因素

Prognostic factors in 'pneumo-myositis'

Sonye K. Danoff

间质性肺病 (ILD) 是多发性肌炎或皮肌炎患者死亡和残疾的主要原因。为了开始改善患者的预后, 需要确定与多发性肌炎或皮肌炎相关的 ILD 患者预后不良相关的临床、人口统计学和治疗因素。

Refers to Sugiyama, Y. et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 7 (2018).

虽然多发性肌炎和皮肌炎的名称意味着局限于肌肉和皮肤的炎症, 但肺部受累是这些疾病的患者疾病相关死亡率的一个重要因素^[1]。许多因素被重新鉴定为与多发性肌炎或皮肌炎相关的间质性肺病 (ILD) 预后不良的预测因子, 包括高龄、种族和特异性自身抗体, 如抗黑色素瘤分化相关蛋白 (MDA5)^[2-5]。在一项新的回顾性研究中, Sugiyama 等^[5]评估了在日本横滨市立大学附属的六家医院治疗的 116 例 ILD 合并多发性肌炎或皮肌炎 (此后称为肌炎相关 ILD) 患者的与死亡率相关的特征。

Sugiyama 等^[5]特别关注 14 例在诊断为 ILD 后 6 个月内死亡的患者, 并试图从临床数据 (如疾病表现、人口学信息、抗体、生物标志物、治疗和影像学) 中识别这些患者与存活者的特征。本分析^[5]所包括的患者是肌炎相关性 ILD 的典型患者, 主要是 50 岁左右的妇女, 患有皮肌炎或临床上诊断无肌病性皮肌炎。在这些患者中见到的自身抗体范围也是典型的, 大多数抗体是抗氨基酰 RNA 合成酶 (ARS; 也称为抗合成酶) 或抗 MDA5。值得注意的是, 116 例肌炎相关性 ILD 患者中 24% 在诊断后平均 26.3 个月内死亡, 在诊断后 6 个月内发生的 14 例死亡中, 12 例 (85.7%) 与 ILD 直接相关, 表明 ILD 的存在是短期死亡率的关键因素。

“合并间质性肺炎的炎症性肌病患者有更高的风险”

Sugiyama 等人^[5]在对存活和死亡患者的多元分析中确定了几个提示不良预后的因素, 包括放射学进展的间质性肺炎, 特别是在上肺和动脉血低 CO₂ 分压 (<34.5 mmHg)。第二个感兴趣的结果是严重的感染, 这也被确认为早期死亡的危险因素。值得注意的是, 在未接受预防性治疗的患者中观察到 9 例肺孢子虫肺炎。在多变量模型中以下因素与早期死亡和严重感染相关: KL-6 水平升高 (与肺炎疾病相关的血清标志物; 也称为 MUC1)、高初始剂量的糖皮质激素、联合免疫抑制剂和男性性别是感染的独立危险因素。

从这项研究的结果能得出什么结论^[5]? 第一个也是最重要的是, 在这个患者群体中, ILD 似乎导致许多短期死亡率。肌炎相关性 ILD 患者应被视为高危患者, 并应仔细随访以寻找疾病进展的证据。在这些患者中, 胸部 CT 可能需要更详细的评估, 但是简单地说, 更快进展的肺部病变会产生更坏的预后。有趣的是低碳酸血症 (血液中 CO₂ 含量降低) 可能由呼吸急促 (快速呼吸) 引起, 被判定为与预后较差有关, 但低氧血症 (血液中 O₂ 含量降低) 则不然。这个现象可能提供一个重要的结论, 因为通常认为正常的静息氧饱和度是一个令人放心的迹象, 然而, 一个更相关的特征可能是呼吸频率。

大量数据支持死亡率与严重感染相关^[5], 虽然没有提供这些患者的具体预后, 但 9 例患者 (8% 的队列) 患有肺孢子虫肺炎, 一种很大程度可预防的感染但也可能导

致死亡的感染。另一项研究^[6]还显示, 没有接受预防性治疗的患者中肺孢子虫感染的比率很高, 尽管这些患者只在相对短的时间内接受大剂量糖皮质激素 (感染和早期死亡的危险因素^[5])。虽然没有关于糖皮质激素确切剂量或治疗时间的前瞻性数据, 但是对于接受超过 20 mg 强的松或等效糖皮质激素治疗 3 个月或更长时间的所有患者似乎需要谨慎地预防肺孢子虫。另外一个同样值得注意的发现是, 严重的感染与免疫抑制的强度有关^[5]。虽然这种联系可能是合乎逻辑的, 但它也说明了早期评估炎症性肌病相关 ILD 患者是否存在感染的重要性。

Sugiyama 等人^[5]的研究有几个局限性, 因此需要谨慎地解释其结论。一个限制是被研究的日本人口的种族同质性。来自英国^[3]和美国^[4]的队列显示黑人个体的 ILD 和死亡率都显著增加, 但是这种人群并没有被该研究所包含^[5]。另一个局限性在于与所有小型研究一样, 得出的结论可能不具有普遍性。此外, 回顾性研究总是受到医师习惯的限制, 这可能会引起意识不到的偏倚。然而, 这项研究^[5]确实强调了需要对多发性肌炎或皮肌炎患者肺部病变给予额外的关注。由于 ILD 可能是多发性肌炎或皮肌炎的首要或主要特征, 因此综合肺科和风湿科的评估对这些患者至关重要。一些与肌炎相关的 ILD 患者在没有认识到潜在的风湿性疾病的情况下死亡, 这反过来可能导致低估 ILD 对多发性肌炎或皮肌炎患者预后的影响。

关于那些有明确的肌炎特异性抗体和

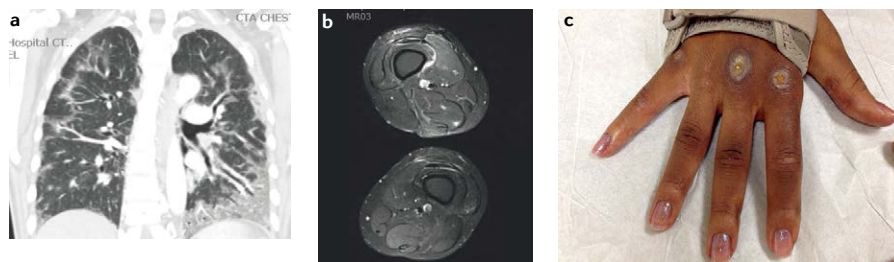


图 1 “肺肌炎”的肺部、肌肉及皮肤受损的典型表现。 a 肺部 CT 显示广泛且分散分布的毛玻璃影。b 大腿 MRI 显示肌肉水肿的微小证据。c 皮肤的侵蚀性 Gottron 丘疹。

肌炎相关抗体，以 ILD 为主要症状，但不符合免疫介导的肌炎传统诊断标准的患者，诊断仍然存在争议（图 1）。一些研究人员建议，为了研究的目的，这些患者应该被描述为具有自身免疫特征的间质性肺炎（IPAF），并且与不符合特定风湿病诊断标准的其他 ILD 患者相区分^[7]。笔者主张一种替代方法并建议取一个新的名词来命名这种疾病。其中肺损伤作为这个疾病的中心，根据 Sugiyama 等人^[5]的研究，更合适的名称可能是“肺肌炎”。通过将肺病变作为该疾病

的主要表现，在前瞻性临床研究和临床试验中，可以更加关注 ILD 的危险因素和治疗。

Sonye K. Danoff

Department of Medicine, Johns Hopkins University
School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

e-mail: sdanoff@jhmi.edu

doi: [10.1038/nrrheum.2018.55](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.55)

Published online 12 Apr 2018

参考文献

1. Johnson, C. et al. Assessment of mortality in autoimmune myositis with and without associated interstitial lung disease. *Lung* **194**, 733–737 (2016).
2. Johnson, C. et al. Clinical and pathologic differences in interstitial lung disease based on antisynthetase antibody type. *Respir. Med.* **108**, 1542–1548 (2014).

3. Chua, F. et al. Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease: ethnicity differences and lung function trends in a British cohort. *Rheumatology* **51**, 1870–1876 (2012).
4. Pinal-Fernandez, I. et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. *Rheumatology* **56**, 999–1007 (2017).
5. Sugiyama, Y. et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 7 (2018).
6. Mecoli, C. A. et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clin. Exp. Rheumatol.* **35**, 671–673 (2017).
7. Fischer, A. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* **4**, 976–987 (2015).

致谢

The work of S.K.D. is supported financially by the Huayi and Siuling Zhang Fund for Myositis.

利益冲突

The author declares no competing interests.

翻译：钟驾云（海军军医大学长征医院）

审校：徐沪济（清华大学临床医学院，海军军医大学长征医院）

IN BRIEF

肌炎

抗 NXP2 抗体与严重 JDM 相关

Anti-NXP2 antibodies associated with severe JDM

一项针对 23 例幼年皮肌炎患者的研究，对 26 种组织病理学参数进行多因素分析确定两个不同的亚组，一组患者（n=11）有着更严重的疾病，并较第二组（n=12）出现更高频率的抗核基质蛋白 2（NXP2）抗体。具有抗 NXP2 抗体的患者需要更积极的治疗，且与其他肌炎特异性抗体或没有抗体的患者相比，缓解率更低。

原文：Aouizerate, J. et al. Muscle ischaemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez516> (2018)

翻译：钟驾云（海军军医大学长征医院） 审校：徐沪济（清华大学临床医学院，海军军医大学长征医院）

肌炎的危险因素和发病机制

Risk factors and disease mechanisms in myositis

Frederick W. Miller^{1*}, Janine A. Lamb², Jens Schmidt³ 和 Kanneboyina Nagaraju⁴

¹Environmental Autoimmunity Group, Clinical Research Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.

²Centre for Epidemiology, Faculty of Biology, Medicine and Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, UK.

³Department of Neurology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany.

⁴Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Binghamton University, Binghamton, NY, USA.

*e-mail: millerf@mail.nih.gov

doi:10.1038/nrrheum.2018.48 Published online 20 Apr 2018

摘要：基因与环境之间的相互作用可以让慢性炎症发展为自身免疫性疾病。然而，自身免疫性疾病发生的具体机制仍然知之甚少。各种特发性炎性肌病 (IIM) (统称为肌炎) 新发现的危险因素和发病过程为我们理解这些疾病指明了方向。HLA 8.1 遗传单体型在某些人群中是绝大多数 IIM 的重要危险因素，一些与其他自身免疫性疾病相关的遗传位点亦被证实是 IIM 的危险因素。环境危险因素的研究不及遗传因素的研究深入，其主要包括病毒、细菌、紫外线辐射、吸烟、职业和围产期暴露以及越来越多的药物 (包括生物制剂) 和膳食补充剂。IIM 不同临床亚型其疾病机制不同，有证据显示有些亚型具有相同的固有免疫、适应性免疫和代谢途径，而另一些亚型则具有各自独特的途径。IIM 的异质性和相对少见使该疾病诊断和治疗变得复杂。目前新的方法、更明确的分型，以及国际性多学科共识促进了 IIM 的诊疗进步，并希望在疾病发生或疾病进展之前将这些方法运用到临床进行治疗性干预。未来在 IIM 发病前即进行系统的管理是有可能的。

大多数免疫介导的发病机制与器官慢性炎症相关，该炎症可由遗传和环境危险因素之间的特殊相互作用引起。在这些疾病中，免疫活化通常涉及固有免疫和适应性免疫机制以及非免疫机制。然而，详细的免疫活化通路及通路间的相互作用尚不够明确。特发性炎性肌病 (IIM, 统称为肌炎) 是一组系统性自身免疫性疾病，包括多发性肌炎、皮肌炎、坏死性肌病、与其他自身免疫性疾病相关的肌炎 (称为重叠综合征) 和包涵体肌炎 (方框 1)。特发性炎性肌病的异质性和相对少见阻碍了我们对危险因素和发病机制的理解。尽管如此，过去十年在这方面仍取得了很大进步 (图 1)。

在本综述中，我们将描述过去几年人们对不同亚型 IIM 遗传风险因素、相关环境暴露、免疫机制和非免疫介导机制认识的重大进展。考虑到版面限制，我们没有涵盖 IIM 的历史特征及不同亚型之间的细节和生物学差异。本刊的其他综述中总结了 IIM 的分类^[1]、结局评估^[2]、自身抗体及自身抗原种类^[3]以及治疗方案^[4]。

遗传危险因素

由于 IIM 相对少见，很少有 IIM 家族性发病的报道^[5,6]，因此，IIM 的遗传性是未知的。这与其他自身免疫性疾病如类风湿关节炎或 I 型糖尿病 (T1DM) (其报道的遗传率为 66%~88%) 形成明显对比。据一个小样本数据^[9,10]

发现，与健康个体相比，IIM 患者以及成人和青少年 IIM 患者的一级亲属并发自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮，自身免疫性甲状腺疾病或 I 型糖尿病) 的几率更高。相反，在台湾进行的一项研究调查了系统性红斑狼疮和系统性硬化症患者家族中自身免疫性疾病的共聚集，发现这些家族 IIM 的相对风险高于一般人群^[11,12]。中国的一项全国性研究显示，系统性硬化症患者的亲属患 IIM 和某些其他自身免疫性疾病的风险有所增加^[12]。IIM 患者家族中的自身免疫性疾病的聚集现象表明共有的遗传和/或环境因素增加了发病风险。然而，需要更大规模有效的流行病学研究来确切地评估这些数据。2015 年，一篇系统综述表明，IIM 发病率和患病率随着时间的推移而逐渐增加^[13]。虽然这一发现可能反映了疾病负担的增加，但这种增加也反映了我们对该病比以往有了更广泛的认知和更准确的疾病记录。

与那些进行了大量荟萃分析的常见的免疫介导的疾病相比，IIM 只确定了相对较少的遗传风险位点。这个较少的数字可能反映了 IIM 患者的样本量，以及这个复杂疾病明显的异质性，并突显了协作努力的重要性。大多数 IIM 的大样本基因研究都集中在欧洲血统的人群中。需要更大规模研究来确定突变或遗传位点、通路和基因-环境相互作用在不同的种族群体之间是否是相同的。

要点

- HLA 8.1 遗传单体型中多个独立的关联位点是特发性炎症性肌病 (IIM) 最关键的遗传风险因素。
- 虽然有些关联基因与其他自身免疫性疾病的关联基因重叠, 但有些遗传风险因素对某些亚型 IIM 是独特的, 这表明这些亚型 IIM 具有不同的病理生理学特征。
- 除药物性肌炎外, 流行病学数据表明感染、既往肺部疾病、体力消耗、胶原蛋白植入物、紫外线辐射和吸烟在不同亚型肌病中起作用。
- 尽管 IIM 的疾病机制不够明确, 但固有免疫 (包括细胞因子和趋化因子) 和适应性免疫 (包括自身抗体和抗原特异性 T 细胞) 都是参与其中的。
- 一些非免疫介导的因素也参与到了 IIM 的发病机制, 包括细胞应激途径、自由基、能量代谢的改变、蛋白质稳态和线粒体损伤。
- 需要多学科协作方式, 利用资源和更好的研究工具来确定更多的危险因素和保护因素以及发病机制, 以治愈和预防 IIM 的疾病进展。

IIM 相关的 HLA 基因座

对患有皮肌炎或多发性肌炎的欧洲血统成人和少年个体进行全基因组单核苷酸多态性 (SNP) 关联研究, 确定了六号染色体上的 MHC 区域 (参考文献 14,15) 与疾病有着最强的关联, 该区是基因组最复杂的区域之一, 其中绝大多数基因编码免疫功能相关的蛋白。免疫芯片 (Illumina, USA) 是一种经济有效的基因分型阵列, 其中包含约 200,000 种与自身免疫性疾病相关的遗传变异体, 并结合对来自 SNP 数据^[16]的 HLA 等位基因和氨基酸的准确归因, 大大提高了我们研究 HLA 关联分析的能力。肌炎遗传学联盟在 IIM 中进行了迄今为止最大型的遗传学研究, 其中包括来自 14 个国家的 2566 例 IIM 患者。该研究表明, *HLA-DRB1 * 03:01* 和 *HLA-B * 08:01* 分别在多发性肌炎和皮肌炎中与 HLA 8.1 遗传单倍型的等位基因有最强的相关性, 并且进一步分析显示该单倍型的多个变异体可能单独对疾病风险起一定作用^[17]。在 IBM 中, *HLA-DRB1 * 03:01*、*HLA-DRB1 * 01:01* 和 *HLA-DRB1 * 13:01* 与疾病独立相关^[18], 后两个等位基因与 IBM 有着独特的相关性。不同的危险因素见于种族群体, 包括与日本 IIM 患者^[19]相关的 *HLA-DRB1 * 08:03*, 以及与中国皮肌炎患者相关的 *HLA-DQA1 * 01:04* 和 *HLA-DRB1 * 07*^[20]。

HLA 区关联的特殊氨基酸, 例如 *HLA-DRQ1 * 03:01* 的 57 位点、*HLA-DRB1 * 03:01* 的 77 位点、*HLA-DRB1 * 03:01* 的 11、26 位点, 分别区分了皮肌炎、多发性肌炎以及包涵体肌炎^[17,18], 在不同临床亚型病理生理中占不同的主导地位。相反, 虽然不同种族人群中 HLA 等位基因的关联不同, 但氨基酸关联可能是一致的。氨基酸序列变异

可能改变 HLA 分子的肽结合槽的结构, 从而通过影响抗原组成成分和提呈给免疫系统的肽的亲和力来增加疾病易感性。如果是这样的话, 计算机模拟试验通过预测抗原-HLA 结合以识别免疫原性肽, 可以帮助确定发病机制。

有研究发现不同的 HLA 等位基因与各种肌炎特异性自身抗体 (MSA) 定义的亚型有相关性^[21], 这一发现进一步表明多种肌炎特异性自身抗体是互不相同的。一般来说, 尽管 MSA 亚型的样本量较小, 但 HLA 等位基因与 MSA 定义的亚型的相关性较其与临床定义的亚型 (同质性低于 MSA 定义的亚型) 的相关性更强。例如, IIM 中抗组氨酰-tRNA 合成酶 (抗 Jo1) 自身抗体的存在与 HLA 8.1 单倍型的多个等位基因有强相关性, 包括 *HLA-B * 08:01*、*DQB1 * 02:01* 和 *DRB1 * 03:01*, 特别是当多个等位基因同时被认为是单体型时^[15]。其他自身抗体已经确定与特定的 HLA 等位基因有关^[21,22], 包括抗 Mi2 抗体、抗泛素样修饰激活酶 (SAE) 抗体、抗黑色素瘤分化相关蛋白 5 (MDA5) 抗体、抗信号识别颗粒 (SRP) 抗体、抗转录中间因子 1 (TIF1) 抗体和抗 PL7 抗体。尽管大多数 HLA 在成人和少年 IIM 亚型中的相关性是相同的, 但在成人和少年患者之间的 HLA 相关性偶尔也会有所不同, 如抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 抗体的情况就是如此, 在成人和少年 IIM 患者中分别与 *HLA-DRB1 * 11:01* 和 *HLA-DRB1 * 07:01* 相关^[23,24]。

IIM 相关的非 HLA 基因座

一些非 HLA 基因座 (表 1), 包括 *PTPN22* (参考文献 17, 25), 与 IIM 相关。该位点与多发性肌炎有关 (达到全基因组显著水平, $P < 5 \times 10^{-8}$), 但与成人或幼年皮肌炎无关^[17], 这再次表明不同的临床亚型具有不同的病理生理学特性。其他基因, 包括 IIM 各种亚型中的 *STAT4*、*TRAF6* 和 *UBE2L3*^[17,26], 皮肌炎中的 *PLCL1* 和 *BLK*^[14,27], 包涵体肌炎中的 *CCR5*^[18], 均与疾病有关, 并达到了显著性水平 ($P < 2.25 \times 10^{-5}$)。一项研究将由由于拷贝数变异而引起的补体 4A (C4A) 缺陷与发生幼年皮肌炎的风险增加关联在一起, 尽管该研究中确定的最强的危险因素是 *HLA-DRB1 * 03:01* 和 C4A 缺陷共存^[28]。在 IBM 中, 对参与相关神经肌肉或神经退行性疾病的候选基因进行测序^[29,30]和对 IBM 患者编码骨骼肌边缘空泡中过度表达蛋白的基因进行全外显子测序^[31]后, 发现与 IBM 相关的 *VCP*、*SQSTM1* 和 *FYCO1* 罕见变异, 提示自噬受损是

方框 1 特发性炎性肌病

- 特发性炎性肌病 (IIMs) 或肌炎是少见的异质性系统性疾病, 可累及多个器官系统, 但主要是慢性肌肉炎症
- 主要的 IIM 亚型包括皮肌炎、多发性肌炎、女性多发的坏死性肌病^[84]、和男性多发的包涵体肌炎^[192]
- 儿童期发病和成人发病的 IIM 具有许多相同的临床、病理和遗传学特征, 但在特定亚型出现频率、对治疗方法的反应和预后方面有所不同
- 仅在 IIM 中发现的针对翻译和转录组分的某些自身抗体与 IIM 独特的临床、遗传和预后相关
- 免疫和非免疫途径都会导致肌肉损伤和肌肉无力
- IIM 治疗主要包括运用免疫抑制剂减轻炎症, 以及康复锻炼以强壮剩余肌肉

IBM 发病的机制之一。

IIM 发病机制相关的途径

通过鉴定与 IIM 相关的基因, 研究可以集中于所涉及的分子途径, 从而加深我们对 IIM 发病机制的理解。IIM 亚型与 *HLA-DR* 和 *HLA-DQ* 基因之间的强烈关联支持了适应性免疫系统在 IIM 发病机制中的作用, 因为 HLA II 类分子的关键作用是将抗原呈递给 T 细胞。通过功能注释研究了其他相关变体的作用。例如, 通过 eQTLs 分析编码的变体对编码蛋白翻译的影响和 / 或非编码的变体对基因表达的调控作用。通过能影响空间和时间上基因表达、细胞对刺激的反应和 / 或反应程度的免疫细胞特异性 eQTLs 的识别, 可能有助于识别出功能相关的细胞类型。与 IIM 相关的基因 (表 1) 涉及包括固有免疫和适应性免疫, 例如通过 T 细胞受体途径中的 *PTPN22* 和 *STAT4* 或通过 B 细胞 *BLK*、*UBE2L3* 和 *TRAF6* 以及核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路。在 IBM 中, 特殊基因在疾病发病机制中牵涉炎症性和退化性变化, 包括线粒体异常。

尽管遗传变异对临床亚型的影响不大, 但针对受遗传变异影响通路的靶向药物治疗的效果仍有差异, 效果不一致。在 IIM 中, 应用曾治疗其他疾病的药物来治疗 IIM, 有助于加深我们对疾病机制的进一步理解。精准确定不同亚型的遗传因素, 对于早期有效的诊断、分类及治疗管理非常重要, 患者最有可能获得有效的靶向治疗。

遗传性缺失

IIM 的发病机制不能仅由遗传危险因素来解释。许多变异体对个体疾病风险的影响相对较小, 仅有 5.5%~16%的

变异可以通过免疫芯片研究中发现的遗传变异来解释^[32]。

在进行遗传结构模型之后发现, 包括单核苷酸变异体和拷贝数变异体在内的罕见变异体可能与 IIM 等少见疾病有关, 但尚未广泛研究。这项假设由单基因幼年发病性疾病的孟德尔形式来解释说明。该疾病与幼年性皮肌炎具有共同的临床和免疫学特征, 如伴有脂肪代谢障碍和高温 (CANDLE) 综合征的慢性非典型中性粒细胞性皮肤病^[33]。

环境风险因素

虽然许多基因与 IIMs 有关, 但这些基因的生理学效应可能取决于它们在环境因素下的激活或修饰。然而, 与遗传学研究相比, 探讨环境暴露在 IIM 发展中作用的研究更少。因此, 该领域比其他领域的研究 (例如肿瘤学) 晚了数十年, 后者已确定了针对不同癌症的可修正的危险因素和保护因素。相反, 在许多报道中, 只有一个或少数研究确定了与特定 IIM 亚型相关的特殊环境因素。

环境因素对自身免疫的影响

多种证据表明, 自身免疫性疾病具有环境危险因素, 如同卵双胞胎均患自身免疫性疾病的几率远低于 50%^[34,35]。某些暴露 (特别是传染性因素和药物) 与某些自身免疫性疾病进展之间存在很强的时间关联^[36-38]。某些个体, 在把可疑环境因素移除后 (去激发试验) 和 / 或在再次暴露于可疑因素后 (激发试验) 恶化或再次发病^[38-40]。许多自身免疫性疾病的发病率随时间增加^[41,42]。发生自身免疫性疾病的个体疾病发作和出生日期有季节性和地域性差异^[38,43-46]。来自相关动物模型的数据已经证明了潜在诱发自身免疫性疾病的多种环境因素的可信性^[47-49]。自身免疫的主要遗传危险因素是多态基因, 它们调节对环境因素的反应^[50,51]。人体免疫系统的变化主要是由非遗传影响造成的^[52]。特殊暴露与自身免疫性疾病之间的关联已被大型流行病学研究所证实^[53,54]。

除了作为自身免疫发起者的角色之外, 环境因素可能会改变临床疾病的进展速度、疾病特殊表现和 / 或疾病病程^[38,55]。在某些确定的诱发疾病暴露后, 在自身免疫性疾病出现之前可有数十年时间。并且与许多癌症一样, 伴随着免疫改变有从自身免疫性疾病到临床前期病变的阶段性进展, 来分类自身免疫性疾病。一个由美国国家环境健康科学研究所于 2012 年召集的国际研究小组确定了环境暴露与自身免疫性疾病之间的许多被强有力支持的相关性^[54],

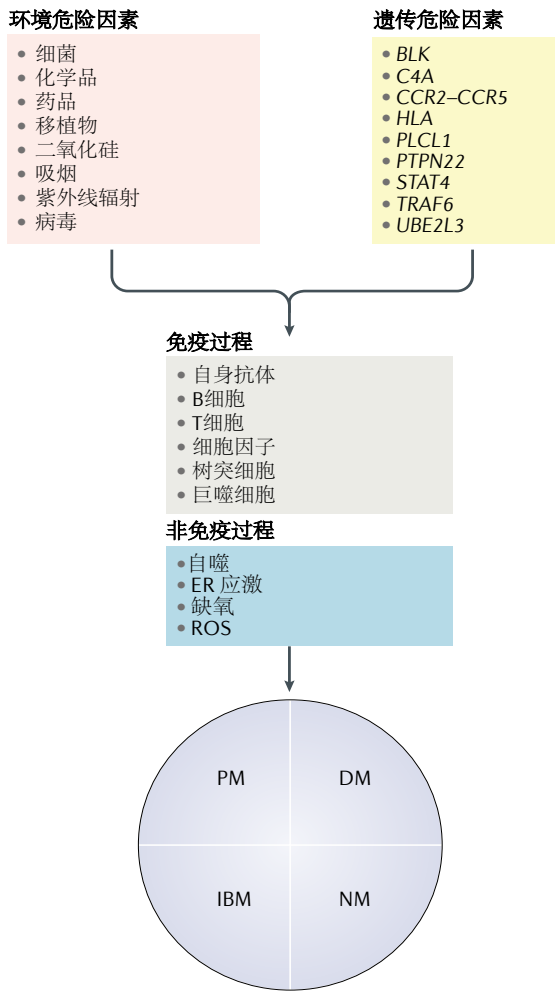


图 1 特发性炎性肌病发病的可能途径。特发性炎性肌病 (IIM) 有多种亚型组成, 每种亚型可由症状、体征和实验室异常的独特组合来定义。主要的 IIM 亚型包括多发性肌炎 (PM)、皮肌炎 (DM)、坏死性肌病 (NM) 和包涵体肌炎 (IBM), 显示在底部的圆圈中。由于遗传和环境危险因素之间的相互作用, 每种亚型可能有不同的致病机制, 包括免疫学和非免疫学过程。一些基因型和环境暴露的组合诱导某些机制和疾病亚型, 而其他组合可能没有作用或可能是保护性作用。C4A, 补体 4A; ER, 内质网; ROS, 活性氧物质。

并提出了在临床护理和流行病学环境中定义环境相关自身免疫疾病的标准^[40]。因此, 环境因素可能会通过很多可能的方式在个体的一生中施加影响, 最终导致我们今天所认知的自身免疫表型。然而, 在如何最好地识别和诊断环境相关的自身免疫问题上达成共识是至关重要的。

IIM 中的特殊环境因素

与其他自身免疫性疾病一样, IIM 中的许多环境因素研究都基于动物模型, 病例报告或病例分析, 并发现不同 IIM 临床亚型可能有不同的环境危险因素^[37,57]。这些研究调查了选定的 IIM 亚型与许多病毒、细菌和寄生虫感染^[58],

食物和膳食补充剂^[59]; 胶原蛋白和硅胶植入物^[60,61]; 数十种生物制剂和被规定为药物的化学品^[50]; 季节变化^[14]; 出生日期^[46]; 紫外线暴露^[45,62,63]; 灰尘、气体、烟雾等职业暴露^[64,65]之间的相关性。

根据已报道的疑似感染性疾病的发生或动物模型的生物合理性, 许多特定的传染因素与 IIM 发病机制有关^[56]。例如乙型肝炎病毒与多发性肌炎^[66]和皮肌炎^[67]、丙型肝炎病毒与包涵体肌炎^[68]、逆转录病毒尤其是 HIV 和人 T 淋巴细胞病毒 -1 与多发性肌炎^[69]、皮肌炎^[70]和包涵体肌炎^[71,72], 弓形虫属和疏螺旋体属与多发性肌炎、皮肌炎^[73], 以及流感、小核糖核酸病毒和埃可病毒与多发性肌炎、皮肌炎和幼年性皮肌炎^[58]。病例报告证明了 IIM 疾病进展与药物之间的关联, 包括 d-青霉胺与多发性肌炎、皮肌炎^[74]; 治疗性细胞因子尤其是干扰素^[75]、抗 TNF 生物制剂与皮肌炎^[76]; 他汀类药物与多发性肌炎、皮肌炎、坏死性肌病和抗 HMGCR 抗体阳性的 IIM^[77-79]。根据病例系列和动物模型, 疫苗 (特别是含有氢氧化铝的疫苗) 被假设为多发性肌炎、皮肌炎和局部肌炎的触发因素, 仅影响选定的肢体或身体的一部分^[80]。

由于动物模型和病例报告的局限性, 尽管 IIM 存在异质性和相对少见, 研究人员还是通过流行病学方法评估了其环境危险因素。已经讨论过的环境危险因素仅在部分情况下得到了极少数已发表的流行病学研究的支持。这些研究通常只涉及一次暴露, 并且在许多情况下没有被重复。这些研究有时有相互矛盾的结果, 可能是由于不同的方法和研究人群。迄今为止的流行病学研究揭示了一些初步的环境相关性 (图 2): 在任何感染后和胃肠道或呼吸道感染或肺部炎症后 IIM 的患病风险似乎有所增加^[81]; 上呼吸道感染后多发性肌炎和皮肌炎的风险降低^[82]; 过度体力消耗后, 多肌炎或皮肌炎的风险增加^[82]; 疫苗与多肌炎或皮肌炎没有关联^[82]; 吸烟是抗 Jo1 自身抗体阳性 IIM (可能与 HLA-DRB1 * 03 相互作用以增加这种风险^[83], 类似于类风湿关节炎中所见的 HLA-吸烟相互作用的效应) 和肌炎交叠综合征的危险因素^[84]; 牛胶原蛋白植入物与皮肌炎相关^[60]; A 组链球菌感染与幼年性皮肌炎有关^[85]。在一些小型研究中影响母亲的围产期因素, 包括空气污染、吸烟和职业性粉尘和 / 或溶剂暴露, 也被认为是幼年性皮肌炎的重要危险因素。

一些有说服力的数据揭示了环境与自身免疫之间的关系以及多种自身免疫性疾病的发病率和患病率由于未知原

表 1 特发性炎症性疾病相关的有代表性的基因座

IIM 亚型	基因或等位基因 (相关的 SNP 或氨基酸位置)	P 值	OR(95%CI)	研究类型	假定功能	相关的自身免疫性疾病	参考文献
IIM	<i>HLA-DRB1*03:01^a</i>	2.58×10^{-135}	1.88 (1.68 - 2.11)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	1 型糖尿病、系统性红斑狼疮和克罗恩病	17
	<i>HLA-B*08:01^a</i>	3.23×10^{-14}	1.58 (1.41 - 1.78)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	未知	17
	<i>STAT4</i> (rs4853540)	1.57×10^{-6}	0.83 (0.77 - 0.89)	免疫芯片	T 细胞分化	乳糜泻、克罗恩病和炎症性肠病	17
	<i>TRAF6</i> (rs570676)	9.42×10^{-6}	0.87 (0.82 - 0.92)	免疫芯片	TNF 受体信号通路	类风湿关节炎	17
	<i>UBE2L3</i> (rs5754467)	4.67×10^{-7}	1.21 (1.12 - 1.30)	免疫芯片	NF-κB 信号通路	乳糜泻、银屑病和系统性红斑狼疮	17
IIM (日本人群)	<i>HLA-DRB1*08:03</i>	0.02	1.9 (1.1 - 3.2)	候选基因	免疫系统调节	过敏性鼻炎	19
多发性肌炎	<i>HLA-DRB1*03:01^a</i>	6.11×10^{-80}	1.99 (1.67 - 2.36)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	1 型糖尿病、系统性红斑狼疮和克罗恩病	17
	<i>HLA-B*08:01^a</i>	4.17×10^{-9}	1.71 (1.43 - 2.05)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	未知	17
	<i>HLA-DRB1</i> (天冬酰胺 77)	1.65×10^{-80}	2.93 (2.53 - 3.17)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	1 型糖尿病和自身免疫性甲状腺疾病	17
	<i>PTPN22</i> (rs2476601)	7.90×10^{-11}	1.58 (1.38 - 1.81)	免疫芯片	T 细胞信号通路	类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、1 型糖尿病和自身免疫性甲状腺疾病	17
成人皮肌炎	<i>HLA-B*08:01</i>	2.46×10^{-42}	1.90 (1.66 - 2.17)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	未知	17
	<i>HLA-DQB1</i> (丙氨酸 57)	1.29×10^{-12}	1.62 (1.44 - 1.83)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	1 型糖尿病	17
成人皮肌炎 (中国人群)	<i>HLA-DQA1*01:04</i>	0.01	2.58 (1.18 - 5.64)	候选基因	免疫系统调节	未知	20
	<i>HLA-DRB1*07</i>	0.01	2.26 (1.12 - 4.59)	候选基因		未知	20
幼年性皮肌炎	<i>HLA-DRB1*03:01</i>	7.91×10^{-14}	1.90 (1.61 - 2.22)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	1 型糖尿病、系统性红斑狼疮和克罗恩病	17
	<i>C4A</i> 缺乏	8.2×10^{-6}	3.00 (1.87 - 4.79)	候选基因	经典补体途径	系统性红斑狼疮和白塞病	28
幼年和成人皮肌炎	<i>PLCL1</i> (rs7572733)	6.18×10^{-6}	0.80 (0.72 - 0.88)	GWAS、候选基因	肌糖磷脂信号通路	系统性红斑狼疮	14
	<i>BLK</i> (rs2736340)	0.000065	1.25 (1.12 - 1.40)	GWAS	B 细胞信号通路和发展	类风湿关节炎和系统性红斑狼疮	14
包涵体肌炎	<i>HLA-DRB1*03:01^a</i>	5.77×10^{-34}	7.97 (5.88 - 10.95)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	1 型糖尿病、系统性红斑狼疮和克罗恩病	18
	<i>DRB1*01:01^a</i>	1.56×10^{-16}	4.64 (3.33 - 6.49)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	类风湿关节炎	18
	<i>DRB1*13:01^a</i>	3.28×10^{-8}	3.19 (2.14 - 4.72)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	原发性硬化性胆管炎	18
	<i>HLA-DRB1</i> (酪氨酸 26)	1.19×10^{-16}	3.83 (2.80 - 5.29)	免疫芯片、HLA imputation	免疫系统调节	系统性红斑狼疮	18
	<i>CCR2-CCR5</i> 区域	1.93×10^{-6}	0.42 (0.29 - 0.60)	免疫芯片	结合促炎细胞因子	幼年特发性关节炎、溃疡性结肠炎和乳糜泻	18
	<i>VCP^b</i>	N/A	N/A	靶向测序	蛋白质稳态	IBM 伴 Paget 病 ^c 和肌萎缩侧索硬化 ^c	30、31
	<i>SQSTM1^b</i>	N/A	N/A	靶向测序	NF-κB 信号通路	肌萎缩侧索硬化 ^c	30、31
	<i>FYCO1</i>	0.003	N/A	全外显子测序	自噬衔接蛋白	未知	30、31

暴露	IIM 表型	备注	OR 或 RR (95% CI)	OR 或 RR (95% CI)	参考文献
传染性因素					
任何感染 ^a	IIM	瑞典国家登记处		1.5 (1.2–1.9)	81
胃肠道感染 ^a	IIM	瑞典国家登记处		1.9 (1.1–3.5)	81
呼吸道感染 ^a	IIM	瑞典国家登记处		2.3 (1.8–3.3)	81
上呼吸道感染 ^b	多发性肌炎和皮肌炎	问卷、病例同胞对照		0.35 (0.17–0.71)	82
炎症性肺疾病 ^c	IIM	瑞典住院患者登记处		5.3 (1.3–21.7)	193
A组链球菌	幼年型多肌炎和皮肌炎	病例对照家庭暴露		2.73 (1.14–6.53)	85
细小病毒	幼年型皮肌炎	未见相关性		0.35 (0.14–0.90)	194
非传染性因素					
强体力活动	多发性肌炎和皮肌炎	问卷、病例同胞对照		3.9 (1.8–8.2)	82
疫苗	多发性肌炎和皮肌炎	问卷、病例同胞对照		1.0 (0.5–2.2)	82
牛胶原蛋白植入物	皮肌炎	队列研究		5.05 (2.31–9.59)	60
吸烟	抗 Jo1 IIM	最强相关性见于匈牙利IIM患者以及HLA DR3相互作用		3.94 (1.53–9.89)	83
	CTD 重叠肌炎	欧洲队列比较临床表型		1.44 (1.08–1.90)	84

图 2 环境因素和特发性炎性肌病的流行病学调查。在流行病学研究中对传染性和非传染性因素进行评估，揭示了与特发性炎性肌病（IIM）亚型具有不同强度相关性的各种危险因素和保护因素。CTD，结缔组织病；OR，优势比；RR，相对风险。^a IIM 诊断前一年感染；^b 在 IIM 发病前一年感染；^c 研究包含了炎症性肺部疾病。

IIM 亚型，其临床表型谱包括间质性肺病、关节炎、雷诺现象和技工手。抗 Jo1 自身抗体的水平也与临床结局密切相关，提示抗 Jo1 自身抗体水平可能是反映疾病活动性的有意义的生物标志^[107]。此外，动物实验和体外研究表明，Jo1 自身抗原，组氨酰-tRNA 合成酶也可能诱导肌炎^[108]或作为趋化因子发挥作用^[109]。

自身抗体在引起肌肉损伤和功能障碍中的作用是有争议的，因为大多数自身抗原在细胞内，因此不易被循环的自身抗体接触。然而，考虑到它们作为独特的遗传、临床、治疗和预后的生物标志物的重要性，关注其具体作用也是有必要的。尽管自身抗体与疾病表现和活动性之间的因果关系目前尚不清楚，但自身抗体与临床表现和疾病严重程度的强相关性对 IIM 的诊断和预后非常有用。

固有免疫细胞

专职抗原递呈细胞（如树突状细胞（DC））对抗原的加工和呈递对于启动适应性免疫应答至关重要，并且 IIM 的肌肉微环境富含髓样和浆细胞样 DCs^[110-114]。骨骼肌中淋巴细胞和巨噬细胞的相对比例似乎在不同的临床实体中有所不同，例如在抗 HMGCR 肌病中，M2（选择性活化的）巨噬细胞较 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞以及 CD123⁺ 浆

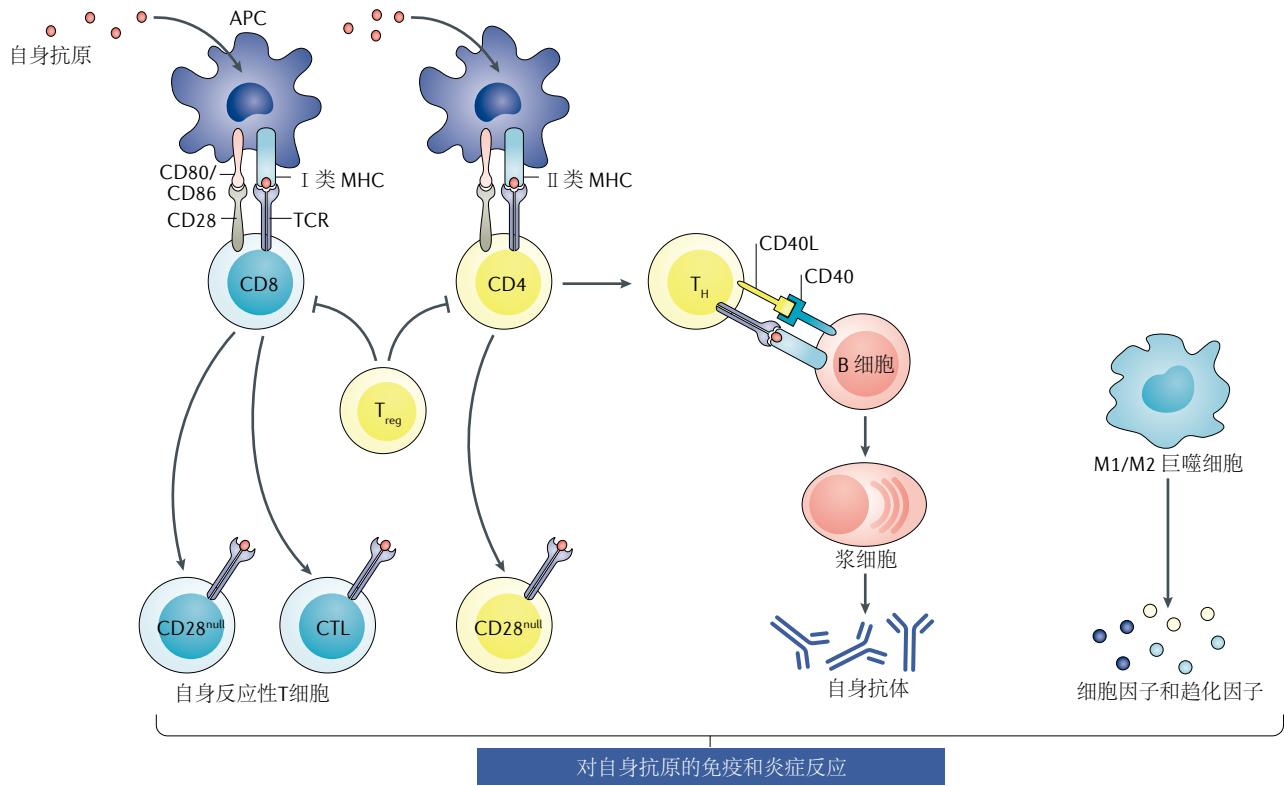
细胞 DCs 占主导地位^[115]。巨噬细胞丰富的炎症性肌病也可见骨骼肌中 M2 巨噬细胞比例占优^[116]。M2 巨噬细胞的存在与巨噬细胞在骨骼肌损伤和修复中的已知作用是一致的：M1（经典活化的）巨噬细胞在早期阶段浸润肌肉以帮助清除坏死的碎片，而 M2 巨噬细胞随后到达以维持组织愈合^[118]。

炎症介质

IIM 患者骨骼肌细胞所释放的高血清水平的肌酸激酶和其他分子可能是危险相关分子模式，有时作为内源性 Toll 样受体（TLR）的配体。骨骼肌以及细胞浸润的肌肉表达丰富的固有免疫受体，包括 TLRs^[119-121]。固有免疫受体的激活可激活 NF- κ B 信号传导以及促进促炎细胞因子和趋化因子分泌，进而促进免疫细胞进入到已经成熟的用于树突状细胞加工呈递抗原的环境。这些免疫细胞和细胞因子可以进一步激活辅助性 T 细胞 1（T_H1），T_H17 和 T_H2 细胞，以及 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞和 CD28^{null} T 细胞，这些细胞可能会损伤肌肉细胞。由这些辅助性 T 细胞亚群产生的细胞因子诱导巨噬细胞向促炎的 M1 型或促分解的 M2 型极化。

促炎和抗炎细胞因子以及 CXC-趋化因子和 CC-趋化因子均在 IIM 肌肉中表达。这些介质包括 T_H1 细胞因子

a 适应性免疫机制



b 骨骼肌中的固有免疫和非免疫机制

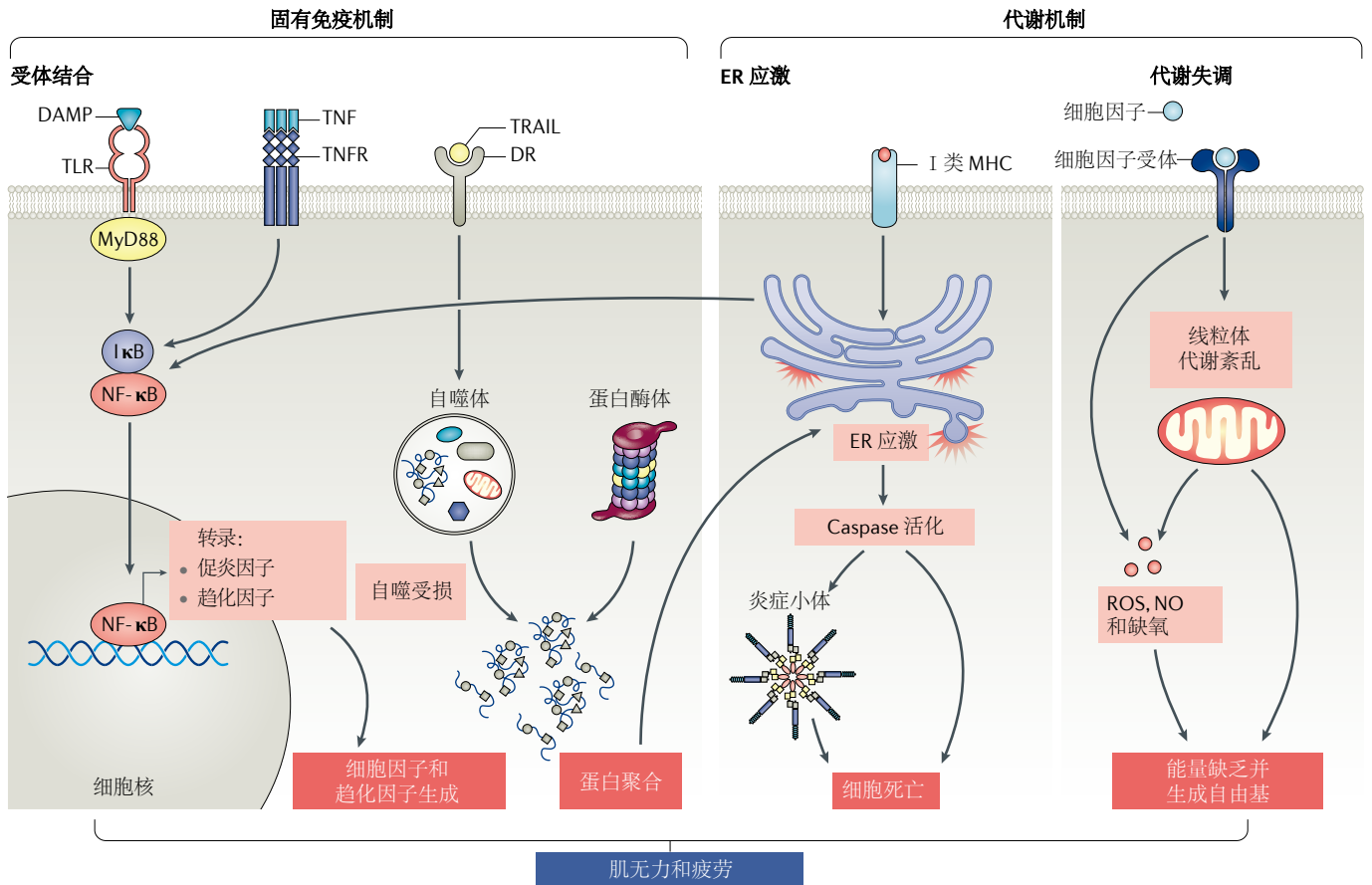


图3 特发性炎性肌病免疫介导和非免疫介导的发病机制。

免疫介导的和非免疫介导的途径都与特发性炎性肌病 (IIMs) 的发病有关。a 骨骼肌内浸润的免疫细胞由巨噬细胞 (促炎的 M1 型和促分裂 M2 型巨噬细胞)、抗原呈递细胞 (APC: 如髓样和浆细胞样树突状细胞)、T 细胞 (包括辅助性 T 细胞 (T_H) T_H1、T_H2 和 T_H17 细胞, 调节性 T 细胞 (Treg)、CD4⁺ CD28^{null} 和 CD8⁺ CD28^{null} 细胞以及细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL))、B 细胞和浆细胞组成。T_{reg} 细胞影响 CD8⁺ T 细胞以及 T_H 细胞。CTL 可能直接结合 MHC I 类分子并导致肌肉损伤, 但 CTL 介导的损伤对肌肉纤维死亡的作用程度目前尚不清楚。B 细胞在 T_H1 细胞辅助下诱导抗体产生, 包括存在于不同形式 IIM 中的肌炎特异性自身抗体。浸润的免疫细胞以及骨骼肌细胞会主动分泌各种促炎细胞因子和趋化因子。b 固有免疫机制包括细胞因子 (例如 TNF)、TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 和危险相关分子模式 (DAMP) 与骨骼肌细胞受体的结合。这些受体的结合和/或 MHC I 类分子的异常过表达可以诱导各种信号传导, 包括核因子- κ B (NF- κ B) 途径的激活和/或内质网 (ER) 应激反应。这些事件可激活蛋白酶体和自噬, 这可导致蛋白质稳态失调, 炎性小体活化, 促炎细胞因子和趋化因子的产生, 以及骨骼肌中细胞死亡机制的激活 (例如 pyroptosis 或 pyronecrosis)。通过细胞因子受体 (例如 I 型干扰素受体 (IFNAR) 和/或 IL-1 受体 (IL-1R)) 的信号传导可引起线粒体代谢功能缺陷和/或活性氧 (ROS) 和/或一氧化氮氧化物 (NO) 的产生, 可能导致骨骼肌中能量产生代谢途径的缺陷。这些非免疫机制 (单独或组合) 导致肌肉无力和疲劳, IIM 的共同特征。TCR, T 细胞受体; TLR, Toll 样受体。

(TNF、IFN γ 、IL-12 和 IL-2)、T_H2 细胞因子 (IL-4 和 IL-13)、T_H17 细胞因子 (IL-17、IL-22、IL-23、TWEAK 和 IL-6)、T_{reg} 细胞因子 [IL-10 和转化生长因子- β (TGF β)] 以及固有免疫细胞因子 (IL-1 α 、IL-1 β 和 I 型干扰素 IFN α 和 IFN β)。这些细胞因子协调各种固有免疫和适应性免疫反应途径, 其中一些细胞因子可能会引起肌肉损伤和肌肉无力, 这取决于疾病的阶段^[122,123]。类似地, CXC-趋化因子 [CXC-趋化因子配体 9 (CXCL9) 和 CXCL10] 和 CC-趋化因子 [CC-趋化因子配体 2 (CCL2), CCL3, CCL4, CCL19 和 CCL21] 在维持 IIM 肌肉中的炎症反应中起一定作用^[124]。

在皮肌炎中, 来自过去十年的证据表明患者肌肉中的 I 型干扰素水平高, 这与束周萎缩相关^[125-128]。在皮肌炎患者的肌肉, 皮肤和血液中过量表达由 I 型干扰素 (IFN α 或 IFN β) 诱导的基因, 并且在这其中的一些研究中^[129-131] (但不是全部^[132]), 这些基因的水平与疾病活动性相关。有证据表明, 髓样 DC 是皮肌炎患者肌肉中 I 型干扰素的主要来源。I 型干扰素既可以直接通过 I 型干扰素受体信号传导, 也可以间接通过诱导分泌细胞因子如 IL-15 (其调节天然杀伤细胞和记忆 CD8⁺T 细胞增殖) 或通过诱导趋化因子的产生, 亦或是通过刺激 DCs (进而激活初始 T 细胞) 或通过诱导单核-巨噬细胞谱系细胞的分化^[133] 来影

响免疫细胞。

IFN β 可诱导皮肌炎中的活性氧和线粒体损伤^[134], 这为这种疾病的功能障碍提供了重要的原因。IFN α 诱导组织炎症和自身免疫涉及对组织的直接毒性作用以及破坏性旁观者免疫反应的激发^[135]。IFN α 在非免疫细胞如人胰腺 β 细胞和甲状腺滤泡细胞 (其通常缺乏 MHC I 类表达) 中介导 MHC I 类的长效和优先过表达。这一发现提示 IFN α 可能在 T1DM 和桥本甲状腺炎中增强抗原呈递^[136,137]。IIM 患者骨骼肌细胞中 MHC I 类分子表达的增加可能导致这些细胞对细胞毒性 T 细胞攻击和内质网 (ER) 应激诱导的细胞死亡的易感性增加^[138,139]。基于这些发现, 中和 I 型干扰素已被作为皮肌炎和多发性肌炎的一项治疗选择方案^[140]。

非免疫介导的疾病机制

除了上一节讨论的炎症性病理机制之外, 越来越多的证据表明, 几种非免疫介导的机制也在 IIM 中起作用 (有关该主题的综述已在别处提供^[141,142])。一般而言, 这些机制通过正反馈循环促进炎症, 影响肌肉收缩并引起肌肉无力, 肌肉蛋白质稳态失衡并导致肌肉纤维的萎缩和大部分不可逆的结构损伤。许多关键发现提示非免疫介导的机制在临床上与 IIM 相关。这些发现有: 肌肉活检和 MRI 确定的肌肉炎症并不总是与临床严重程度相关; 免疫抑制治疗的效果可能受到限制; 在许多肌肉活检中包括细胞应激和退行性机制在内的一些非炎症性机制都很明显^[141,142]。本节讨论与 IIM 相关性最大的非免疫机制。

内质网应激

内质网应激是所有形式的 IIM 中非免疫介导骨骼肌损伤的最佳研究元素之一 (综述见参考文献^[143])。内质网应激机制包括未折叠的蛋白质反应和内质网超负荷反应。未折叠的蛋白质应答的特征是 cAMP 依赖性转录因子 6 α (ATF6 α)、真核转录起始因子 2 α -激酶 3 (EIF2 α 激酶, 也称为 PERK)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/内切核糖核酸酶 IRE1 (IRE1 α)、ER 伴侣内质素 (也称为 GRP94) 和 78-kDa 葡萄糖调节蛋白 (GRP78, 也称为 BiP) 的上调。这些分子的共同作用是减少 ER 中蛋白质超负荷和未折叠蛋白质的积累。第二个内质网应激通路, ER 超载反应, 通过上调 NF- κ B 信号传导来调节炎症。在包括 IBM 在内的所有形式的 IIM 中, 肌肉内的 ER 应激通路都被激活^[138,144,145]。过去几年的数据表明内质网应激甚至可能直

接导致 IIM 的肌肉衰弱 (另见综述^[146])。已证明 NF- κ B 途径在 IIM 中被激活^[147,148]。同时, IIM 患者的肌肉中存在免疫蛋白酶体的相关分子^[149], 例如蛋白酶体亚基- β 5 型 (PSMB5, 也被称为 β 1i) 和 PSMB8 (也被称为 β 5i)。在皮肌炎和多发性肌炎中发现包含蛋白质 3 (NLRP3) 炎症小体的 NOD-、LRR- 和 pyrin 结构域上调, 并与 IL-1 β 和 IL-18 水平升高相关 (参考文献^[150])。已知在其他细胞系统中内质网应激诱导 NLRP3 炎症小体^[151], 内质网应激可能是 IIM 肌肉病理的关键因素, 主要通过诱导炎症小体和免疫蛋白酶体通路的分子。

其他关键因素

自由基是所有形式的 IIM 肌肉纤维损伤的关键因素^[152,153], 研究推测这些分子直接导致肌肉无力^[146]。在慢性炎症的小鼠模型 (过度表达 TGF β 的小鼠) 中, 肌肉萎缩由炎症、活性氧、线粒体损伤和半胱天冬酶活化介导。尽管小鼠表现出持续的肌肉炎症, 但在补充红葡萄多酚 (一种潜在的膳食抗氧化剂) 之后, 线粒体损伤和肌肉萎缩被有效地下调^[154]。

TNF 相关的凋亡诱导配体 (TRAIL) 表达上调并与 IIM 患者的骨骼肌中的自噬和细胞死亡相关^[155]。在 IIM 肌纤维中, 与健康对照相比, 热休克蛋白 HSP70 和 HSP90 (参考文献^[156]) 和警报素高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)^[157] 的表达增加。HMGB1 通过 TLR4 起作用并被认为是介导肌肉炎症和肌肉无力^[158-160]。在啮齿动物自身免疫性肌炎的实验模型研究中报道了与 HMGB1 表达增加相一致的发现^[161]。HMGB1 的失调也可能与 IIM 骨骼肌的再生潜能有关, 因为 HMGB1 是修复的重要因素, 并且是患者在严重损伤后重新获得肌肉功能所需的。因此, HMGB1 可作为严重 IIM 的预后指标^[163]。

包涵体肌炎

IIM 中非免疫介导机制的最大证据可见于 IBM^[164]。IBM 的发病机制涉及多种蛋白质稳态和细胞应激机制的途径, 其中几条途径似乎与炎症直接相关。

蛋白质稳态和热休克反应 一些应该从细胞中清除的机体不需要的或有缺陷的蛋白质, 包括 β -淀粉样蛋白及其相关蛋白质, 可以积累在 IBM 患者的肌肉中^[165-167]。在 IBM 中, 假定肌肉纤维中异常或不再需要的蛋白质的胞内

聚集, 可引起或加重细胞应激途径, 从而导致纤维的结构损伤和无力。在患有 IBM 的患者中, 空泡化纤维的蛋白质组学分析确定了自噬衔接蛋白 FYVE 结构域和含卷曲螺旋结构域蛋白 1 (FYCO1) 是边缘空泡中的新组分^[131]。11% 的 IBM 患者中 FYCO1 的累积与 *FYCO1* 的错义突变相关, 这支持 IBM 中自噬活性受损的假说。

热休克蛋白表达已经在 IBM 患者肌肉以及在模拟炎症或退行性病变的实验条件下培养的人类肌肉纤维中得到证实^[168,169]。IBM 中最常见的热休克蛋白之一 α -晶体蛋白 B 链 (也称为 α B 晶体蛋白或 CRYAB 或 HSPB5) 似乎是病理级联中的早期因子, 因为该蛋白在健康肌纤维中表达上调^[168,170]。热休克因子蛋白 1 (HSF1) 可以改善由 TAR DNA 结合蛋白 43 (TDP43) 在肌肉细胞中聚集所引起的细胞应激^[171]。在细胞培养和具有 IBM 病理特征的动物模型研究中, 用热休克反应调节剂阿里莫酚处理可以保护骨骼肌细胞抵抗蛋白质积累和细胞应激^[172]。同样的研究表明, 阿里莫酚对于 IBM 患者安全且耐受性良好^[172]。总的来说, 这些数据表明蛋白质稳态失衡是 IBM 病理学中重要的非免疫因素, 并且这一过程与热休克反应有关, 可能成为未来临床试验中合适的治疗靶点。

自噬失调 有几条证据表明 IBM 中自噬机制出现故障^[173,174]。宏自噬 β 淀粉样蛋白在空泡中的积累期间是活跃的 (尽管宏自噬是否导致 β -淀粉样蛋白积累尚不清楚)^[175], 并且这个过程依赖于胞外信号调节激酶 (ERK) 信号传导^[176]。涉及 IBM 的其他自噬接头分子, 包括与 BRCA1 基因 1 蛋白 (NBR1)^[178,179] 和核因子红细胞 2 相关因子 2 (NRF2; 也被称为 NFE2L2)^[180] 紧邻的自噬接头蛋白 1 (SQSTM1; 也称为 p62)^[177]。总的来说, 这些数据表明自噬是 IBM 病理学的相关机制, 并且为最近完成的一项在 IBM 患者中进行的有安慰剂对照的雷帕霉素 (一种可激活巨噬细胞活性的免疫抑制剂) 临床试验提供了逻辑依据 (其结果尚未出版)^[181]。

线粒体异常和自由基 除了炎症和蛋白质积累之外, 线粒体异常 (例如肌纤维中的细胞色素 C 氧化酶缺陷) 也是 IBM 的标志。已经证实在 IBM 患者的肌肉组织中几种线粒体缺陷^[182]。这种线粒体改变与氧化损伤^[183]、炎症介质^[184] 和肌肉力量功能性受损^[185] 有关。在 IBM 的小鼠模型中也出现线粒体功能失调的现象, 其中过表达人淀粉样蛋白前体蛋白的小鼠, 由于体外腺病毒介导的淀粉样前体

蛋白上调,使得淀粉样前体蛋白在骨骼肌^[186]和人类肌肉细胞中积累,从而发展出类似于IBM的病理学特征^[187]。

除了IIM中自由基生成的报道外,已证实IBM中氧化氮的产生与骨骼肌中 β -淀粉样蛋白的积累和炎症以及模拟IBM相关方面的不同细胞培养系统有关^[188,189]。

靶向非免疫介导的途径 非免疫介导的机制在所有IIM临床亚型中都发挥作用,并且可以导致肌肉纤维的结构损伤,直接引起肌肉无力或相互促进炎症细胞应激途径。许多这些途径远未被理解,目前仍是机制研究和治疗方法的全新领域。IIM的新治疗策略包括用硼替佐米抑制骨骼肌中泛素蛋白酶体途径^[190]。未来的治疗应该包括清除自由基和/或靶向其他损伤信号的治疗,如警报素和非炎症介质。这种疗法可以减少对肌肉纤维的结构损伤并改善肌无力,特别是当这些特征是由肌肉稳态和能量代谢的功能损伤(例如线粒体功能障碍)所介导。

结论

过去十年的研究阐明了不同IIM亚型可能的遗传和环境风险因素,以及可能的免疫和非免疫机制。然而,目前的数据往往偏向于某些假设,运用了非标准化的疾病种类和亚型定义,这些限制了我们的理解,并导致不同研究者对研究的评估不同。目前的研究强调了使用互不干扰稳定的亚型来减少混杂因素的影响,并通过利用同质性更高的群体和更小的样本量来提供更大的统计学效力,这对于IIM等少见疾病是必要的。多学科IIM合作研究组在制定关于如何定义和研究IIM亚型的共识方面发挥了关键作用(参见Lundberg等^[1]和Rider等^[2]的综述,分别是疾病分类和结局评估)。

在未来,重点应放在多学科协作,在均一的具明确定义的亚型中研究遗传和环境风险因素及其之间的相互作用,以及致病机制。利用大量成熟的IIM登记档案和储存库最大限度地提高成本效益^[191,84]。随着疾病新途径的发现,应在这些领域投入更多以探讨预防策略及疾病新的治疗方法。

参考文献

- Lundberg, I. E., de Visser, M. & Werth, V. P. Classification of myositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* <https://doi.org/nrrheum.2018.41> (2018).
- Rider, L. G. et al. Update on outcome assessment in myositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* <https://doi.org/nrrheum.2018.33> (2018).
- McHugh, N.J. & Tansley, S.L. Autoantibodies in myositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.56> (2018).
- Oddis, C. V. & Aggarwal, R. Treatment in myositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.42> (2018).
- Ozaki, T. et al. Two patients in the same family with anti-ARS antibody-associated myositis. *Mod. Rheumatol.* **24**, 699–700 (2014).
- Rider, L. G. et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* **41**, 710–719 (1998).
- Hyttinen, V., Kaprio, J., Kinnunen, L., Koskenvuo, M. & Tuomilehto, J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* **52**, 1052–1055 (2003).
- van der Woude, D. et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **60**, 916–923 (2009).
- Ginn, L. R. et al. Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* **41**, 400–405 (1998).
- Niewold, T. B., Wu, S. C., Smith, M., Morgan, G. A. & Pachman, L. M. Familial aggregation of autoimmune disease in juvenile dermatomyositis. *Pediatrics* **127**, e1239–e1246 (2011).
- Kuo, C. F. et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern. Med.* **175**, 1518–1526 (2015).
- Kuo, C. F. et al. Familial risk of systemic sclerosis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families. *Arthritis Res. Ther.* **18**, 231 (2016).
- Meyer, A. et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology* **54**, 50–63 (2015).
- Miller, F. W. et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. *Arthritis Rheum.* **65**, 3239–3247 (2013).
- Miller, F. W. et al. Genome-wide association study identifies HLA 8.1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes Immun.* **16**, 470–480 (2015).
- Jia, X. et al. Imputing amino acid polymorphisms in human leukocyte antigens. *PLoS ONE* **8**, e64683 (2013).
- Rothwell, S. et al. Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1558–1566 (2016).
- Rothwell, S. et al. Immune-array analysis in sporadic inclusion body myositis reveals HLA-DRB1 amino acid heterogeneity across the myositis spectrum. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 1090–1099 (2017).
- Furuya, T. et al. Immunogenetic features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy. *J. Rheumatol.* **31**, 1768–1774 (2004).
- Gao, X. et al. HLA class II alleles may influence susceptibility to adult dermatomyositis and polymyositis in a Han Chinese population. *BMC Dermatol.* **14**, 9 (2014).
- O'Hanlon, T. P. et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine* **85**, 111–127 (2006).
- O'Hanlon, T. P. & Miller, F. W. Genetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* **11**, 287–294 (2009).
- Mammen, A. L. et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res.* **64**, 1233–1237 (2012).
- Kishi, T. et al. Association of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies with DRB1*07:01 and severe myositis in juvenile myositis patients. *Arthritis Care Res.* **69**, 1088–1094 (2017).
- Chinoy, H. et al. The protein tyrosine phosphatase N22 gene is associated with juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathy independent of the HLA 8.1 haplotype in British Caucasian patients. *Arthritis Rheum.* **58**, 3247–3254 (2008).
- Sugiura, T. et al. Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1646–1650 (2012).
- Wang, Q. et al. Positive association of genetic variations in the phospholipase C-like 1 gene with dermatomyositis in Chinese Han. *Immunol. Res.* **64**, 204–212 (2016).
- Lintner, K. E. et al. Gene copy-number variations (CNVs) of complement C4 and C4A deficiency in genetic risk and pathogenesis of juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1599–1606 (2016).
- Gang, Q. et al. Rare variants in SQSTM1 and VCP genes and risk of sporadic inclusion body myositis. *Neurobiol. Aging* **47**, 218.e1–218.e9 (2016).
- Weihl, C. C. et al. Targeted sequencing and identification of genetic variants in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul. Disord.* **25**, 289–296 (2015).
- Guttsches, A. K. et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann. Neurol.* **81**, 227–239 (2017).
- Rothwell, S., Lamb, J. A. & Chinoy, H. New developments in genetics of myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **28**, 651–656 (2016).
- Torrelo, A. CANDLE syndrome as a paradigm of

- proteasome-related autoinflammation. *Front. Immunol.* **8**, 927 (2017).
34. Wakeland, E. K., Liu, K., Graham, R. R. & Behrens, T. W. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity* **15**, 397–408 (2001).
 35. Svendsen, A. J. et al. On the origin of rheumatoid arthritis: the impact of environment and genes — a population based twin study. *PLoS ONE* **8**, e57304 (2013).
 36. Love, L. A. & Miller, F. W. Noninfectious environmental agents associated with myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **5**, 712–718 (1993).
 37. Reed, A. M. & Ytterberg, S. R. Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **28**, 891–916 (2002).
 38. Miller, F. W. in *The Autoimmune Diseases* Vol. 4 (eds Rose, N. R. & Mackay, I. R.) 297–308 (Elsevier, 2006).
 39. Miller, F. W. et al. Approaches for identifying and defining environmentally associated rheumatic disorders. *Arthritis Rheum.* **43**, 243–249 (2000).
 40. Miller, F. W. et al. Criteria for environmentally associated autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* **39**, 253–258 (2012).
 41. Fazeli Farsani, S. et al. Increasing trends in the incidence and prevalence rates of type 1 diabetes among children and adolescents in the Netherlands. *Pediatr. Diabetes* **17**, 44–52 (2016).
 42. Bach, J. F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* **347**, 911–920 (2002).
 43. Leff, R. L. et al. Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy in patients with anti-Jo-1 and anti-signal recognition particle autoantibodies. *Arthritis Rheum.* **34**, 1391–1396 (1991).
 44. Willer, C. J. et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* **330**, 120 (2005).
 45. Sarkar, K. et al. Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups. *Arthritis Rheum.* **52**, 2433–2438 (2005).
 46. Vegosen, L. J. et al. Seasonal birth patterns in myositis subgroups suggest an etiologic role of early environmental exposures. *Arthritis Rheum.* **56**, 2719–2728 (2007).
 47. Rose, N. R. The role of infection in the pathogenesis of autoimmune disease. *Semin. Immunol.* **10**, 5–13 (1998).
 48. Oldstone, M. B. Viruses and autoimmune diseases. *Scand. J. Immunol.* **46**, 320–325 (1997).
 49. Grommolec, D., Kono, D. H., Pfau, J. C. & Pollard, K. M. Animal models used to examine the role of the environment in the development of autoimmune disease: findings from an NIEHS Expert Panel Workshop. *J. Autoimmun.* **39**, 285–293 (2012).
 50. Miller, F. W. Environmental agents and autoimmune diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* **711**, 61–81 (2011).
 51. Knight, J. C. Genomic modulators of the immune response. *Trends Genet.* **29**, 74–83 (2013).
 52. Brodin, P. et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* **160**, 37–47 (2015).
 53. Gourley, M. & Miller, F. W. Mechanisms of disease: environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **3**, 172–180 (2007).
 54. Miller, F. W. et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J. Autoimmun.* **39**, 259–271 (2012).
 55. Mamyrova, G. et al. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology* **56**, 1342–1347 (2017).
 56. Holers, V. M. Insights from populations at risk for the future development of classified rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **40**, 605–620 (2014).
 57. Miller, F. W. in *Inflammatory Myopathies* (ed. Kagen, L.) 15–28 (Humana Press, 2009).
 58. Gan, L. & Miller, F. W. State of the art: what we know about infectious agents and myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **23**, 585–594 (2011).
 59. Allen, J. A. et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthritis Rheum.* **63**, 3633–3639 (2011).
 60. Cukier, J. et al. Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann. Intern. Med.* **118**, 920–928 (1993).
 61. O’Hanlon, T. et al. Immunogenetic differences between Caucasian women with and those without silicone implants in whom myositis develops. *Arthritis Rheum.* **50**, 3646–3650 (2004).
 62. Shah, M., Targoff, I. N., Rice, M. M., Miller, F. W. & Rider, L. G. Brief report: ultraviolet radiation exposure is associated with clinical and autoantibody phenotypes in juvenile myositis. *Arthritis Rheum.* **65**, 1934–1941 (2013).
 63. Love, L. A. et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum.* **60**, 2499–2504 (2009).
 64. Webber, M. P. et al. Nested case–control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 1369–1376 (2015).
 65. Labirua-Iltururu, A. et al. Occupational exposure in patients with the antisynthetase syndrome. *Clin. Rheumatol.* **33**, 221–225 (2014).
 66. Nojima, T. et al. A case of polymyositis associated with hepatitis B infection. *Clin. Exp. Rheumatol.* **18**, 86–88 (2000).
 67. Chou, J. W., Lin, Y. L., Cheng, K. S., Wu, P. Y. & Reanne Ju, T. Dermatomyositis induced by hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *Intern. Med.* **56**, 1831–1837 (2017).
 68. Uruha, A. et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: a case-control study. *Neurology* **86**, 211–217 (2016).
 69. Johnson, R. W., Williams, F. M., Kazi, S., Dimachkie, M. M. & Reveille, J. D. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum.* **49**, 172–178 (2003).
 70. Carroll, M. B. & Holmes, R. Dermatomyositis and HIV infection: case report and review of the literature. *Rheumatol. Int.* **31**, 673–679 (2011).
 71. Dalakas, M. C. et al. Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann. Neurol.* **61**, 466–475 (2007).
 72. Matsuura, E. et al. Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from an endemic area in Japan. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **67**, 41–49 (2008).
 73. Calore, E. E. et al. Skeletal muscle pathology in 2 siblings infected with *Toxoplasma gondii*. *J. Rheumatol.* **27**, 1556–1559 (2000).
 74. Carroll, G. J., Will, R. K., Peter, J. B., Garlepp, M. J. & Dawkins, R. L. Penicillamine induced polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* **14**, 995–1001 (1987).
 75. Somani, A. K., Swick, A. R., Cooper, K. D. & McCormick, T. S. Severe dermatomyositis triggered by interferon beta-1a therapy and associated with enhanced type I interferon signaling. *Arch. Dermatol.* **144**, 1341–1349 (2008).
 76. Liu, S. W. et al. Dermatomyositis induced by anti-tumor necrosis factor in a patient with juvenile idiopathic arthritis. *JAMA Dermatol.* **149**, 1204–1208 (2013).
 77. Jones, J. D., Kirsch, H. L., Wortmann, R. L. & Pillinger, M. H. The causes of drug-induced muscle toxicity. *Curr. Opin. Rheumatol.* **26**, 697–703 (2014).
 78. Borges, I. B. P., Silva, M. G., Misse, R. G. & Shinjo, S. K. Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review. *Rheumatol. Int.* **38**, 293–301 (2018).
 79. Musset, L. et al. Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: a history of statins and experience from a large international multi-center study. *Autoimmun. Rev.* **15**, 983–993 (2016).
 80. Orbach, H. & Tanay, A. Vaccines as a trigger for myopathies. *Lupus* **18**, 1213–1216 (2009).
 81. Svensson, J., Holmqvist, M., Lundberg, I. E. & Arkema, E. V. Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case–control study. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1803–1808 (2017).
 82. Lyon, M. G., Bloch, D. A., Hollak, B. & Fries, J. F. Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nationwide survey. *J. Rheumatol.* **16**, 1218–1224 (1989).
 83. Chinoy, H. et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 961–965 (2012).
 84. Lilleker, J. B. et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 862–868 (2017).
 85. Koch, M. J., Brody, J. A. & Gillespie, M. M. Childhood polymyositis: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* **104**, 627–631 (1976).
 86. Orione, M. A. et al. Risk factors for juvenile dermatomyositis: exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy. *Arthritis Care Res.* **66**, 1571–1575 (2014).
 87. Oddis, C. V., Conte, C. G., Steen, V. D. & Medsger, T. A. Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963–1982. *J. Rheumatol.* **17**, 1329–1334 (1990).
 88. Jacobson, D. L., Gange, S. J., Rose, N. R. & Graham, N. M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **84**, 223–243 (1997).
 89. Goebels, N. et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J. Clin. Invest.* **97**, 2905–2910 (1996).
 90. Orimo, S. et al. Immunohistochemical analysis of perforin and granzyme A in inflammatory myopathies. *Neuromuscul. Disord.* **4**, 219–226 (1994).
 91. Greenberg, S. A., Pinkus, J. L., Amato, A. A., Kristensen, T. & Dorfman, D. M. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain* **139**, 1348–1360 (2016).
 92. Hohlfeld, R., Engel, A. G., li, K. & Harper, M. C. Polymyositis mediated by T lymphocytes that express the gamma/delta receptor. *N. Engl. J. Med.* **324**, 877–881 (1991).
 93. Wiendl, H. et al. An autoreactive $\gamma\delta$ TCR derived from a polymyositis lesion. *J. Immunol.* **169**, 515–521 (2002).
 94. Bruder, J. et al. Target specificity of an autoreactive pathogenic human $\gamma\delta$ -T cell receptor in myositis. *J. Biol. Chem.* **287**, 20986–20995 (2012).
 95. Yamashita, T. et al. A case of myositis associated with clonal expansion of $\gamma\delta$ T cells in peripheral blood and bone marrow [Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* **52**, 227–233 (2012).
 96. Fasth, A. E. et al. T cell infiltrates in the muscles of patients with dermatomyositis and polymyositis are dominated by CD28null T cells. *J. Immunol.* **183**, 4792–4799 (2009).
 97. Pandya, J. M. et al. Expanded T cell receptor V β -restricted T cells from patients with sporadic inclusion body myositis are proinflammatory and cytotoxic CD28null T cells. *Arthritis Rheum.* **62**, 3457–3466 (2010).
 98. Pandya, J. M. et al. CD4+ and CD8+ CD28null

- T cells are cytotoxic to autologous muscle cells in patients with polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 2016–2026 (2016).
99. Waschbisch, A., Schwab, N., Ruck, T., Stenner, M. P. & Wiendl, H. FOXP3+ T regulatory cells in idiopathic inflammatory myopathies. *J. Neuroimmunol.* **225**, 137–142 (2010).
 100. Vercoulen, Y. et al. Increased presence of FOXP3+ regulatory T cells in inflamed muscle of patients with active juvenile dermatomyositis compared to peripheral blood. *PLoS ONE* **9**, e105353 (2014).
 101. Burzyn, D. et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell* **155**, 1282–1295 (2013).
 102. Greenberg, S. A. et al. Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis. *Neurology* **65**, 1782–1787 (2005).
 103. Greenberg, S. A. et al. Molecular profiles of inflammatory myopathies. *Neurology* **59**, 1170–1182 (2002).
 104. Bradshaw, E. M. et al. A local antigen-driven humoral response is present in the inflammatory myopathies. *J. Immunol.* **178**, 547–556 (2007).
 105. Gunawardena, H., Betteridge, Z. E. & McHugh, N. J. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology* **48**, 607–612 (2009).
 106. Betteridge, Z. & McHugh, N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J. Intern. Med.* **280**, 8–23 (2016).
 107. Aggarwal, R. et al. Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatology* **55**, 991–999 (2016).
 108. Katsumata, Y. et al. Species-specific immune responses generated by histidyl-tRNA synthetase immunization are associated with muscle and lung inflammation. *J. Autoimmun.* **29**, 174–186 (2007).
 109. Howard, O. M. et al. Histidyl-tRNA synthetase and asparaginyl-tRNA synthetase, autoantigens in myositis, activate chemokine receptors on T lymphocytes and immature dendritic cells. *J. Exp. Med.* **196**, 781–791 (2002).
 110. Merad, M., Sathe, P., Helft, J., Miller, J. & Mortha, A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu. Rev. Immunol.* **31**, 563–604 (2013).
 111. Greenberg, S. A., Pinkus, G. S., Amato, A. A. & Pinkus, J. L. Myeloid dendritic cells in inclusion-body myositis and polymyositis. *Muscle Nerve* **35**, 17–23 (2007).
 112. Gendek-Kubiak, H. & Gendek, E. G. Fascin-expressing dendritic cells dominate in polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* **40**, 186–191 (2013).
 113. Nagaraju, K. et al. Endothelial cell activation and neovascularization are prominent in dermatomyositis. *J. Autoimmune Dis.* **3**, 2 (2006).
 114. Maddur, M. S. et al. Contribution of myeloid dendritic cells to type I interferon-induced cytokines and chemokines: comment on the article by Bilgic et al. *Arthritis Rheum.* **62**, 2181–2182 (2010).
 115. Chung, T., Christopher-Stine, L., Paik, J. J., Corse, A. & Mammen, A. L. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve* **52**, 189–195 (2015).
 116. Rinnenthal, J. L. et al. Inflammatory myopathy with abundant macrophages (IMAM): the immunology revisited. *Neuromuscul. Disord.* **24**, 151–155 (2014).
 117. Liu, X. et al. Macrophage depletion impairs skeletal muscle regeneration: The roles of regulatory factors for muscle regeneration. *Cell Biol. Int.* **41**, 228–238 (2017).
 118. Rigamonti, E., Zordan, P., Sciorati, C., Rovere-Querini, P. & Brunelli, S. Macrophage plasticity in skeletal muscle repair. *Biomed. Res. Int.* **2014**, 560629 (2014).
 119. Tournadre, A., Lenief, V., Eljaafari, A. & Miossec, P. Immature muscle precursors are a source of interferon- β in myositis: role of Toll-like receptor 3 activation and contribution to HLA class I up-regulation. *Arthritis Rheum.* **64**, 533–541 (2012).
 120. Tournadre, A., Lenief, V. & Miossec, P. Expression of Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7 in muscle is characteristic of inflammatory myopathy and is differentially regulated by Th1 and Th17 cytokines. *Arthritis Rheum.* **62**, 2144–2151 (2010).
 121. Cappelletti, C. et al. Type I interferon and Toll-like receptor expression characterizes inflammatory myopathies. *Neurology* **76**, 2079–2088 (2011).
 122. Moran, E. M. & Mastaglia, F. L. Cytokines in immune-mediated inflammatory myopathies: cellular sources, multiple actions and therapeutic implications. *Clin. Exp. Immunol.* **178**, 405–415 (2014).
 123. Rayavarapu, S., Coley, W., Kinder, T. B. & Nagaraju, K. Idiopathic inflammatory myopathies: pathogenic mechanisms of muscle weakness. *Skelet. Muscle* **3**, 13 (2013).
 124. De Paepe, B., Creus, K. K. & De Bleecker, J. L. Role of cytokines and chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **21**, 610–616 (2009).
 125. Greenberg, S. A. et al. Interferon- α/β -mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann. Neurol.* **57**, 664–678 (2005).
 126. Salajegheh, M. et al. Interferon-stimulated gene 15 (ISG15) conjugates proteins in dermatomyositis muscle with perifascicular atrophy. *Ann. Neurol.* **67**, 53–63 (2010).
 127. Liao, A. P. et al. Interferon β is associated with type I interferon-inducible gene expression in dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 831–836 (2011).
 128. Greenberg, S. A. Dermatomyositis and type 1 interferons. *Curr. Rheumatol. Rep.* **12**, 198–203 (2010).
 129. Baechler, E. C. et al. An interferon signature in the peripheral blood of dermatomyositis patients is associated with disease activity. *Mol. Med.* **13**, 59–68 (2007).
 130. Greenberg, S. A. et al. Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine- inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis. *Genes Immun.* **13**, 207–213 (2012).
 131. Walsh, R. J. et al. Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum.* **56**, 3784–3792 (2007).
 132. Krol, P. et al. Serum levels of interferon α do not correlate with disease activity in patients with dermatomyositis/polymyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 879–880 (2011).
 133. Hervas-Stubbs, S. et al. Direct effects of type I interferons on cells of the immune system. *Clin. Cancer Res.* **17**, 2619–2627 (2011).
 134. Meyer, A. et al. IFN- β -induced reactive oxygen species and mitochondrial damage contribute to muscle impairment and inflammation maintenance in dermatomyositis. *Acta Neuropathol.* **134**, 655–666 (2017).
 135. Akeno, N. et al. IFN- α mediates the development of autoimmunity both by direct tissue toxicity and through immune cell recruitment mechanisms. *J. Immunol.* **186**, 4693–4706 (2011).
 136. Coomans de Brachene, A. et al. IFN- α induces a preferential long-lasting expression of MHC class I in human pancreatic beta cells. *Diabetologia* **61**, 636–640 (2018).
 137. Atta, M. S., Irving, W. L., Powell, R. J. & Todd, I. Enhanced expression of MHC class I molecules on cultured human thyroid follicular cells infected with reovirus through induction of type 1 interferons. *Clin. Exp. Immunol.* **101**, 121–126 (1995).
 138. Nagaraju, K. et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum.* **52**, 1824–1835 (2005).
 139. Nagaraju, K. et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **97**, 9209–9214 (2000).
 140. Higgs, B. W. et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- α monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 256–262 (2014).
 141. Manole, E., Bastian, A. E., Butoianu, N. & Goebel, H. H. Myositis non-inflammatory mechanisms: an updated review. *J. Immunoassay Immunochem.* **38**, 115–126 (2017).
 142. Coley, W., Rayavarapu, S. & Nagaraju, K. Role of non-immune mechanisms of muscle damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res. Ther.* **14**, 209 (2012).
 143. Rayavarapu, S., Coley, W. & Nagaraju, K. Endoplasmic reticulum stress in skeletal muscle homeostasis and disease. *Curr. Rheumatol. Rep.* **14**, 238–243 (2012).
 144. Vitadello, M., Doria, A., Tarricone, E., Chirardello, A. & Gorza, L. Myofiber stress-response in myositis: parallel investigations on patients and experimental animal models of muscle regeneration and systemic inflammation. *Arthritis Res. Ther.* **12**, R52 (2010).
 145. Vattei, G., Engel, W. K., McFerrin, J. & Askanas, V. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in inclusion body myositis muscle. *Am. J. Pathol.* **164**, 1–7 (2004).
 146. Lightfoot, A. P., Nagaraju, K., McArdle, A. & Cooper, R. G. Understanding the origin of non-immune cell-mediated weakness in the idiopathic inflammatory myopathies – potential role of ER stress pathways. *Curr. Opin. Rheumatol.* **27**, 580–585 (2015).
 147. Monici, M. C., Aguenouz, M., Mazzeo, A., Messina, C. & Vita, G. Activation of nuclear factor- κ B in inflammatory myopathies and Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* **60**, 993–997 (2003).
 148. De Paepe, B. et al. Activation of osmolyte pathways in inflammatory myopathy and Duchenne muscular dystrophy points to osmoregulation as a contributing pathogenic mechanism. *Lab. Invest.* **96**, 872–884 (2016).
 149. Bhattarai, S. et al. The immunoproteasomes are key to regulate myokines and MHC class I expression in idiopathic inflammatory myopathies. *J. Autoimmun.* **75**, 118–129 (2016).
 150. Yin, X., Han, C. C., Jiang, X. W., Shi, Q. & Pu, C. Q. Increased expression of the NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome in dermatomyositis and polymyositis is a potential contributor to their pathogenesis. *Chin. Med. J.* **129**, 1047–1052 (2016).
 151. Bae, H. R. et al. β -Hydroxybutyrate suppresses inflammasome formation by ameliorating endoplasmic reticulum stress via AMPK activation. *Oncotarget* **7**, 66444–66454 (2016).
 152. Wanchu, A., Khullar, M., Sud, A. & Bamberg, P. Nitric oxide production is increased in patients with inflammatory myositis. *Nitric Oxide* **3**, 454–458 (1999).
 153. Tews, D. S. & Goebel, H. H. Cell death and oxidative damage in inflammatory myopathies. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **87**, 240–247 (1998).
 154. Lambert, K. et al. Grape polyphenols supplementation reduces muscle atrophy in a mouse model of chronic inflammation. *Nutrition* **31**, 1275–1283 (2015).
 155. Alger, H. M. et al. The role of TRAIL in mediating autophagy in myositis skeletal muscle: a potential nonimmune mechanism of muscle damage. *Arthritis Rheum.* **63**, 3448–3457 (2011).
 156. De Paepe, B., Creus, K. K., Martin, J. J., Weis, J. & De Bleecker, J. L. A dual role for HSP90 and HSP70 in the inflammatory myopathies: from muscle fiber protection to active invasion by macrophages. *Ann. NY Acad. Sci.* **1173**, 463–469 (2009).

157. Grundtman, C. et al. Effects of HMGB1 on in vitro responses of isolated muscle fibers and functional aspects in skeletal muscles of idiopathic inflammatory myopathies. *FASEB J.* **24**, 570–578 (2010).
158. Ulfgren, A. K. et al. Down-regulation of the aberrant expression of the inflammation mediator high mobility group box chromosomal protein 1 in muscle tissue of patients with polymyositis and dermatomyositis treated with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* **50**, 1586–1594 (2004).
159. Zong, M. et al. TLR4 as receptor for HMGB1 induced muscle dysfunction in myositis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1390–1399 (2013).
160. Harris, H. E., Andersson, U. & Pisetsky, D. S. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* **8**, 195–202 (2012).
161. Wan, Z. et al. TLR4-HMGB1 signaling pathway affects the inflammatory reaction of autoimmune myositis by regulating MHC-I. *Int. Immunopharmacol.* **41**, 74–81 (2016).
162. Cseri, K. et al. HMGB1 expression and muscle regeneration in idiopathic inflammatory myopathies and degenerative joint diseases. *J. Muscle Res. Cell. Motil.* **36**, 255–262 (2015).
163. Shu, X., Peng, Q., Lu, X. & Wang, G. HMGB1 may be a biomarker for predicting the outcome in patients with polymyositis/dermatomyositis with interstitial lung disease. *PLoS ONE* **11**, e0161436 (2016).
164. Keller, C. W., Schmidt, J. & Lunemann, J. D. Immune and myodegenerative pathomechanisms in inclusion body myositis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **4**, 422–445 (2017).
165. Vatteemi, G. et al. Amyloid-β42 is preferentially accumulated in muscle fibers of patients with sporadic inclusion-body myositis. *Acta Neuropathol.* **117**, 569–574 (2009).
166. Askanas, V., Engel, W. K. & Nogalska, A. Sporadic inclusion-body myositis: a degenerative muscle disease associated with aging, impaired muscle protein homeostasis and abnormal mitophagy. *Biochim. Biophys. Acta* **1852**, 633–643 (2015).
167. Askanas, V. & King Engel, W. Update on neuromuscular diseases: pathology and molecular pathogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* **1852**, 561–562 (2015).
168. Muth, I. E., Barthel, K., Bahr, M., Dalakas, M. C. & Schmidt, J. Pro-inflammatory cell stress in sporadic inclusion body myositis: overexpression of αB-crystallin is associated with amyloid precursor protein and accumulation of α-amyloid. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **80**, 1344–1349 (2009).
169. Wojcik, S., Engel, W. K., McFerrin, J., Paciello, O. & Askanas, V. AβPP-overexpression and proteasome inhibition increase αB-crystallin in cultured human muscle: relevance to inclusion-body myositis. *Neuromuscul. Disord.* **16**, 839–844 (2006).
170. Banwell, B. L. & Engel, A. G. αB-crystallin immunolocalization yields new insights into inclusion body myositis. *Neurology* **54**, 1033–1041 (2000).
171. Wang, P., Wander, C. M., Yuan, C. X., Bereman, M. S. & Cohen, T. J. Acetylation-induced TDP-43 pathology is suppressed by an HSF1-dependent chaperone program. *Nat. Commun.* **8**, 82 (2017).
172. Ahmed, M. et al. Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis. *Sci. Transl. Med.* **8**, 331ra41 (2016).
173. Nogalska, A., D'Agostino, C., Terracciano, C., Engel, W. K. & Askanas, V. Impaired autophagy in sporadic inclusion-body myositis and in endoplasmic reticulum stress-provoked cultured human muscle fibers. *Am. J. Pathol.* **177**, 1377–1387 (2010).
174. Cacciottolo, M., Nogalska, A., D'Agostino, C., Engel, W. K. & Askanas, V. Chaperone-mediated autophagy components are upregulated in sporadic inclusion-body myositis muscle fibres. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **39**, 750–761 (2013).
175. Lunemann, J. D. et al. Beta-amyloid is a substrate of autophagy in sporadic inclusion body myositis. *Ann. Neurol.* **61**, 476–483 (2007).
176. Schmidt, K. et al. IL-1β-induced accumulation of amyloid: macroautophagy in skeletal muscle depends on ERK. *Mediators Inflamm.* **2017**, 5470831 (2017).
177. Nakano, S., Oki, M. & Kusaka, H. The role of p62/SQSTM1 in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul. Disord.* **27**, 363–369 (2017).
178. Nicot, A. S. et al. Phosphorylation of NBR1 by GSK3 modulates protein aggregation. *Autophagy* **10**, 1036–1053 (2014).
179. D'Agostino, C., Nogalska, A., Cacciottolo, M., King Engel, W. & Askanas, V. Abnormalities of NBR1, a novel autophagy-associated protein, in muscle fibers of sporadic inclusion-body myositis. *Acta Neuropathol.* **122**, 627 (2011).
180. Duleh, S., Wang, X., Komirenko, A. & Margeta, M. Activation of the Keap1/Nrf2 stress response pathway in autophagic vacuolar myopathies. *Acta Neuropathol. Commun.* **4**, 115 (2016).
181. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02481453> (2017).
182. Oldfors, A. et al. Mitochondrial abnormalities in inclusion-body myositis. *Neurology* **66**, S49–S55 (2006).
183. Catalán-García, M. et al. Mitochondrial DNA disturbances and deregulated expression of oxidative phosphorylation and mitochondrial fusion proteins in sporadic inclusion body myositis. *Clin. Sci.* **130**, 1741–1751 (2016).
184. Rygiel, K. A. et al. Mitochondrial and inflammatory changes in sporadic inclusion body myositis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **41**, 288–303 (2015).
185. Joshi, P. R. et al. Functional relevance of mitochondrial abnormalities in sporadic inclusion body myositis. *J. Clin. Neurosci.* **21**, 1959–1963 (2014).
186. Boncompagni, S. et al. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of amyloid precursor protein-overexpressing mice. *J. Biol. Chem.* **287**, 20534–20544 (2012).
187. Askanas, V. et al. Transfer of beta-amyloid precursor protein gene using adenovirus vector causes mitochondrial abnormalities in cultured normal human muscle. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **93**, 1314–1319 (1996).
188. Schmidt, J. et al. Nitric oxide stress in sporadic inclusion body myositis muscle fibres: inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents interleukin-1β-induced accumulation of β-amyloid and cell death. *Brain* **135**, 1102–1114 (2012).
189. Baron, P. et al. Synergistic effect of β-amyloid protein and interferon gamma on nitric oxide production by C2C12 muscle cells. *Brain* **123**, 374–379 (2000).
190. Rayavarapu, S. et al. Activation of the ubiquitin proteasome pathway in a mouse model of inflammatory myopathy: a potential therapeutic target. *Arthritis Rheum.* **65**, 3248–3258 (2013).
191. Rider, L. G., Danko, K. & Miller, F. W. Myositis registries and biorepositories: powerful tools to advance clinical, epidemiologic and pathogenic research. *Curr. Opin. Rheumatol.* **26**, 724–741 (2014).
192. Molberg, O. & Dobloug, C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **28**, 657–660 (2016).
193. Helmers, S. B. et al. Inflammatory lung disease a potential risk factor for onset of idiopathic inflammatory myopathies: results from a pilot study. *RMD Open* **2**, e000342 (2016).
194. Mamyrova, G., Rider, L. G., Haagensohn, L., Wong, S. & Brown, K. E. Parvovirus B19 and onset of juvenile dermatomyositis. *JAMA* **294**, 2170–2171 (2005).

致谢

The authors thank L. Rider, I. Lundberg, A. Mammen and C. Parks for many useful discussions of concepts in this area and for helpful comments on the manuscript, and are grateful to L. Maroski for her technical assistance. The authors' work is supported in part by the Intramural Research Program of the NIH National Institute of Environmental Health Sciences. K.N. is supported by the NIH (1R21AI128248-01, K26OD011171), The Myositis Association and the US Department of Defense (W81XWH-11-1-0809 (K.N. and F.W.M.), W81XWH-11-1-0782 (K.N.)). J.L. is supported by the Medical Research Council, UK (MR/N003322/1) and The Myositis Association.

作者贡献

All authors researched data for the article, made substantial contributions to discussions of the content, wrote the article and contributed equally to reviewing and/or editing the manuscript before submission.

利益冲突

The authors declare no competing interests.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

翻译: 明冰霞 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)
 审校: 董凌莉 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)

肌炎的分类

Classification of myositis

Ingrid E. Lundberg^{1,2*}, Marianne de Visser³ 和 Victoria P. Werth⁴

¹ Division of Rheumatology, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet, and Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

² Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

³ Department of Neurology, Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands.

⁴ Department of Dermatology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

*email: Ingrid.Lundberg@ki.se

doi:10.1038/nrrheum.2018.41 Published online 12 Apr 2018

摘要: 特发性炎性肌病 (IIMs), 又称为肌炎, 是一组以骨骼肌慢性炎症为特点的异质性疾病, 可以导致肌无力。IIMs 常伴有其他器官受累, 例如皮肤、关节、肺、消化道和心脏。通常将 IIMs 分为多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎。这种分类也存在局限性, 不同亚型之间常有重叠的临床和组织病理学特征, 而同一亚型的肌病临床疗效也不同, 另外这种分类没有囊括无明显肌病表现的亚型。新的方法是基于肌炎特异性自身抗体进行分类。这些自身抗体与不同的临床表现有关, 在肌肉症状轻微或者缺乏时有助于鉴别以肌肉外表现为主的 IIMs 亚型, 如皮肤表现、关节炎以及间质性肺病。识别肌肉以外的单器官受累亚型, 对疾病的早期诊断、临床护理管理以及临床研究设计十分重要, 并且还有助于提高对异质性疾病的理解, 从而开发新疗法。

特发性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathies, IIMs), 统称为肌炎, 包含一系列临床表现。典型的临床表现如肌无力, 这与骨骼肌慢性炎症有关。这种炎症常累及其他器官, 包括皮肤、关节、肺、消化道和心脏, 因而具有系统性。目前, 根据肌肉症状、皮疹以及异质性表现, IIMs 又被细分为不同亚型, 包括皮肌炎、多发性肌炎、包涵体肌炎 (inclusion body myositis, IBM) 以及免疫介导的坏死性肌病 (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)^[1,2]。到目前为止, IIMs 的分类仍以这些亚型为主。这种分类的局限性在于不同亚型之间的组织病理学特征可能存在重叠, 并且一些特征 (如炎症或边缘空泡) 并非 IIMs 所特有, 在其他肌病中也存在。另外, 一些 IIM 患者的组织病理学特征并不特异, 具有离散性, 或者接近正常, 因此在 IIMs 分类中需要将组织病理学特征与临床和血清学数据结合起来。另外, 同一亚型的疗效和预后也不尽相同, 提示发病机制可能不同。

为了增强我们对疾病机制的理解并开发新的治疗方法, IIM 疾病谱需要新的分类标准, 用以区分 IIM 患者与其他肌病患者, 或发现一些轻度或无明显肌无力, 以肌外表现为主的患者, 如无肌病性皮肌炎和抗合成酶综合征 (antisyntetase syndrome, ASS)^[3,4]。由于是少见病, 并且临床和肌肉组织变量很少被定义或验证, IIMs 分类标准的开发存在一些挑战, 这在之前出版的标准中已经被详细讨论过^[5]。迄今为止大多数可用的分类标准都是基于专家意见, 其中一部分标准主要包括临床变量, 而另一部

分则侧重于组织病理学。对新分类标准的强烈需求促成了成人和青少年 IIMs 及其主要亚型的 EULAR-ACR 分类标准的制定^[6,7]。这些标准包含了对变量的定义, 是由国际多学科合作并且根据数据制定的。

在本综述中, 我们讨论了新的 EULAR-ACR 分类标准。在此背景下, 我们还讨论了从具有广泛临床表现的 IIMs 患者中鉴别无明显肌肉异常个体 (如无肌病性皮肌炎和 ASS 患者) 的重要性, 这些需要在未来版本的 IIM 分类标准中进一步定义。

临床定义的 IIM

第一套 IIM 现代标准在 20 世纪 70 年代由 Medsger 等^[8]及 DeVere 和 Bradley^[9]提出, 1975 年 Bohan 和 Peter^[10,11]提出的标准被发表并成为 40 多年来最广泛使用的标准 (图 1)。Bohan 和 Peter 标准是在专家共识和来自单一中心的数据基础上提出的, 并作为诊断标准以及分类标准。Bohan 和 Peter 提出了几个亚型: 多发性肌炎、皮肌炎、青少年皮肌炎、重叠肌炎 (定义为存在肌炎并合并其他风湿性疾病) 以及与肿瘤相关的肌炎。这些标准有一些局限性, 包括没有将 IBM 作为一种亚型。这一标准包括肌肉和皮肤表现, 因为根据定义, 可能或明确的多发性肌炎和皮肌炎需要将肌病的表征作为其分类的依据。Bohan 和 Peter 标准还排除了其他的情况如肌肉营养不良, 这可能与炎症有关。Bohan 和 Peter 后来提供了 153 例他们认为符合多发性肌炎和皮肌炎患者的详细临床数据^[12]。有趣的是, 心肺表现方面并未提

要点

- 特发性炎性肌病 (IIMs) 的临床范围已经从以肌无力为主要表现的疾病扩展到多器官受累的全身性炎症性疾病。
- 成人和青少年 IIMs 以及主要亚型的 EULAR-ACR 分类标准囊括了有典型的皮炎皮疹但没有肌无力的患者 (无肌病性皮肌炎)。
- 肌炎特异性自身抗体 (MSAs) 有助于诊断、IIMs 分类和亚分类, 但对肌肉活检进行组织病理学及免疫组化评估在许多情况下仍然很重要, 可以用以排除其他肌病。
- 建议根据三个特征对包涵体肌炎进行分类: 手指屈肌或股四头肌无力、肌内膜炎症和非坏死性肌纤维的浸润或出现边缘空泡。
- 免疫介导的坏死性肌病的特征是存在坏死的肌纤维, 通常伴有稀少或无炎症细胞浸润, 并存在特定的 MSAs。
- 抗合成酶综合征的特征是存在肌炎、间质性肺疾病、技工手、关节炎和雷诺现象 (尽管其中有些特征可能占优) 及抗合成酶抗体。

及间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD)。

1995 年, Tanimoto 等^[13] 提出了多发性肌炎和皮肌炎的分类标准, 与 Bohan 和 Peter 标准相似, 都非常强调肌肉表现。Tanimoto 标准包括了 Bohan 和 Peter 标准的五个项目, 但也有额外的项目: 肌痛、非侵蚀性关节炎、发烧, 并且第一次提出了抗组氨酰转移 RNA 合成酶 (Jo-1) 自身抗体也属于肌炎特定的自身抗体 (myositis-specific autoantibodies, MSAs)^[13]。Targoff 和同事们^[14] 也进一步扩展了 Bohan 和 Peter 标准, 添加了新的 MSAs [特定识别氨酰基转移 RNA 合成酶的抗体 (aminoacyl transfer RNA synthetases, ARSs)、信号识别颗粒 (signal recognition particle, SRP) 或 Mi2 自身抗原], 并且他们还修改了标准, 通过 MRI 确定骨骼肌炎症可以代替临床肌无力或血清中增强的肌酶活性。2015 年, Troyanov 及其同事^[15] 提出了另一种基于临床血清学定义的分类系统, 其中引入了新的临床亚型, 称为临床血清学重叠肌炎, 它的定义是有肌炎存在以及至少一种临床重叠特征和/或重叠自身抗体, 包括抗 ARS 自身抗体 (通常称为抗合成酶抗体)、抗 SRP 抗体、系统性硬化相关抗体 (包括着丝粒抗体、拓扑异构酶 I、Th/To 自身抗原、RNA 聚合酶 I 或 III、Pm/Scl、U1 核糖核蛋白或 Ku 蛋白), 以及抗核孔蛋白抗体。这个分类系统比以前的标准包含得更广, 但仍然需要患者出现炎症性肌病特征才能被定义为患有 IIM。

在过去的 10 年中, 我们已经看到了 IIM 疾病范畴在不断扩展, 从以肌无力和部分皮疹为主要症状的疾病到如今复杂的, 有时是致命的, 多器官受累的疾病。近年来合并 ILD 的独特患者群体越发明显, 他们的发病可能很严重甚至致命^[16]。另一个“新的”群体包括在早期关节炎诊所

就诊的患者, 他们的症状类似于类风湿性关节炎, 但类风湿因子和抗瓜氨酸蛋白抗体呈阴性而抗 ARS 抗体呈阳性 (最常见的是抗 Jo1 自身抗体), 代表一种名为 ASS 的亚型^[4,17]。由于发现了 MSAs, 在 IIM 疾病谱中鉴定这些亚型成为可能^[4,18]。MSAs 不仅与不同的临床表型相关, 而且正如 McHugh 和 Tansley 在本期 *Nature Reviews Rheumatology* 中讨论的那样^[19], 其与不同的 HLA-DR 等位基因也存在关联。此外, MSAs 也与不同的组织病理学相关, 这将在本篇综述中讨论。另一个发现是前期基于肌肉活检样本的组织病理学表现 (如在正常肌纤维周围存在 T 细胞浸润和/或 T 细侵入且无边空泡) 被诊断患有多发性肌炎的患者, 现在可以根据有 IBM 的典型临床特征而认为是 IBM, 强调了临床和组织病理学特征在 IIM 亚型的分类中都非常重要^[20]。

皮肌炎亚型

在过去的几十年中, 新的皮肌炎亚型已经逐渐被认可。皮肌炎患者可以根据有无临床或实验室肌肉特点的存在, 或者根据是否存在特定的 MSAs 的这一新方法进行分类。

临床无肌病性皮肌炎 临床无肌病性皮肌炎 (clinically amyopathic dermatomyositis, CADM) 是指患有皮肌炎和以皮肤损害为主要临床特征的一类患者, 包括患有无肌病性皮肌炎和少肌病性皮肌炎的患者。无肌病性皮肌炎的典型定义为出现 6 个月及以上并且得到活检证实的皮肌炎标志性皮肤改变, 无肌肉无力的临床证据且血清的肌酶水平无异常^[21,22]。患者的肌肉强度检查以及实验室和/或影像学检查应当提示肌肉功能正常。与患有经典皮肌炎的患者相同, 无肌病性皮肌炎患者也有皮肤表现 (图 2), 包括向阳疹 (图 2d)、关节上红斑 (Gottron 征) 和关节上的丘疹 (Gottron 丘疹)。Gottron 征 (图 2a-c) 和 Gottron 丘疹 (图 2f) 可见于拉伸后的皮肤区域, 包括掌指关节、近端和远端指间关节、膝盖和肘部。当皮肌炎的活动性皮损缓解后, 经常会出现皮肤异色症 (图 2e), 即病变部位出现色素减退、色素沉着过度以及表皮毛细血管扩张和萎缩^[3]。少肌病性皮肌炎患者与无肌病性皮肌炎患者有相同的临床皮肤表现, 但在实验室检查中可以查出临床中难以察觉的肌肉异常^[23]。

在条件允许的情况下, 应进行皮肤活检以确诊皮肌炎。皮肤活检的阳性样本一般都显示界面性皮炎, 通常伴有粘

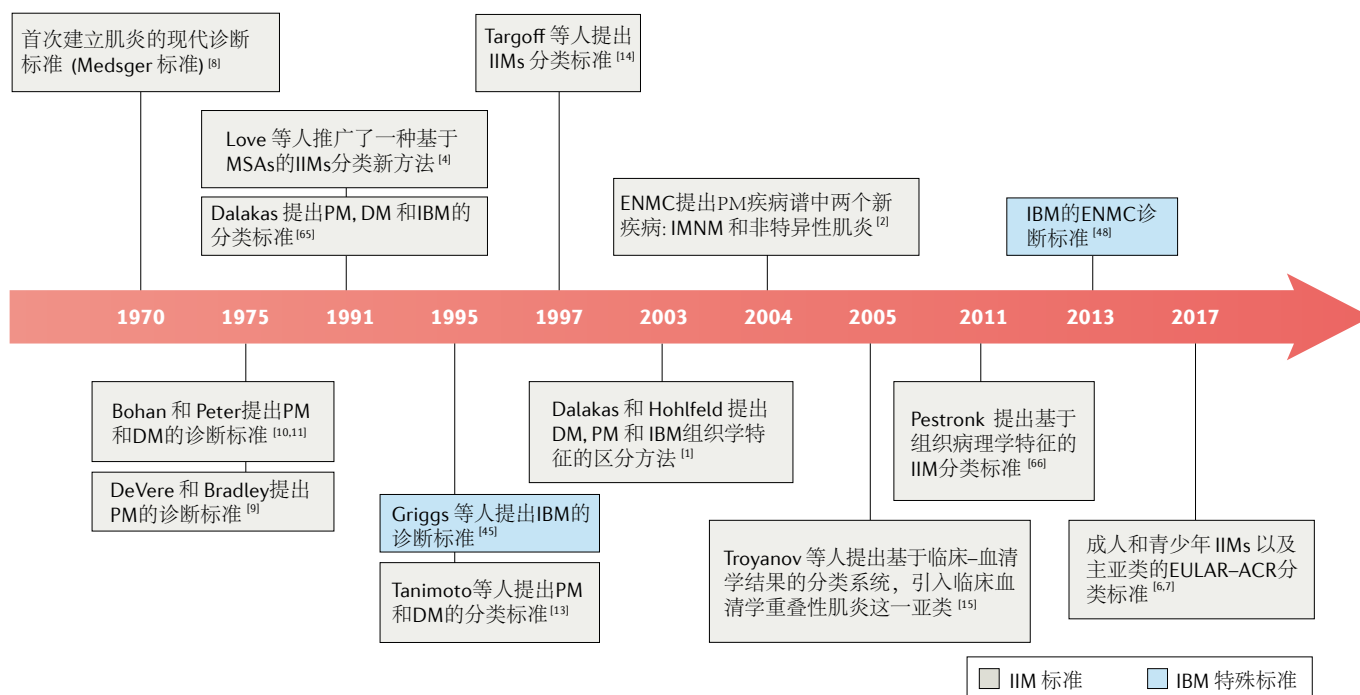


图 1 特发性炎性肌病的分类及诊断标准发展史。自 20 世纪 70 年代以来，有关特发性炎性肌病（idiopathic inflammatory myopathies, IIMs）的多种分类和（或）诊断标准相继问世，其中包括了包涵体肌炎（inclusion body myositis, IBM）的特异性标准（图中蓝色方框）。DM（dermatomyositis），皮肌炎；ENMC（European Neuromuscular Centre），欧洲神经肌肉中心；IMNM（immune-mediated necrotizing myopathy），免疫介导的坏死性肌病；MSAs（myositis-specific autoantibodies），肌炎特异性抗体；PM（polymyositis），多发性肌炎。

激素积聚和血管周围炎症（图 2g），而皮肤狼疮患者有时也存在这些表现。为了排除牛皮癣、湿疹和多中心网状组织细胞增多症（multicentric reticulohistiocytosis, MRH）^[24]等与皮肌炎临床特征相似的其他疾病，皮肤活检也非常必要。

在皮肌炎患者的肌肉活检样本中也可以观察到膜攻击复合物或 C5b-C9 在血管壁中沉积。

皮肤表现和肌炎特异性自身抗体 有些 MSAs 与皮肌炎明确的皮肤临床表现相关^[25-27]。抗 Mi2 抗体是首个被报道的皮疹相关 MSA。抗 Mi2 抗体阳性的皮肌炎患者暴露于阳光的部位经常会出现典型的皮疹^[27]，而抗黑素瘤分化相关蛋白 5（anti-melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5）抗体阳性的患者经常出现指间关节溃疡、指间关节褶皱处的红斑和丘疹，还有手掌和指尖散在的红斑^[25,26]。抗 MDA5 抗体也与 CADM 以及 ILD 的高发病率相关。对日本患者的研究表明，93% 的抗 MDA5 抗体阳性患者，77% 的 CADM 阳性患者都合并有 ILD^[25]。总之，快速进展性的 ILD 导致 CADM 患者死亡率比皮肌炎和 ILD 患者死亡率高，因此对这种 IIM 亚型的早期识别非常必要^[28]。

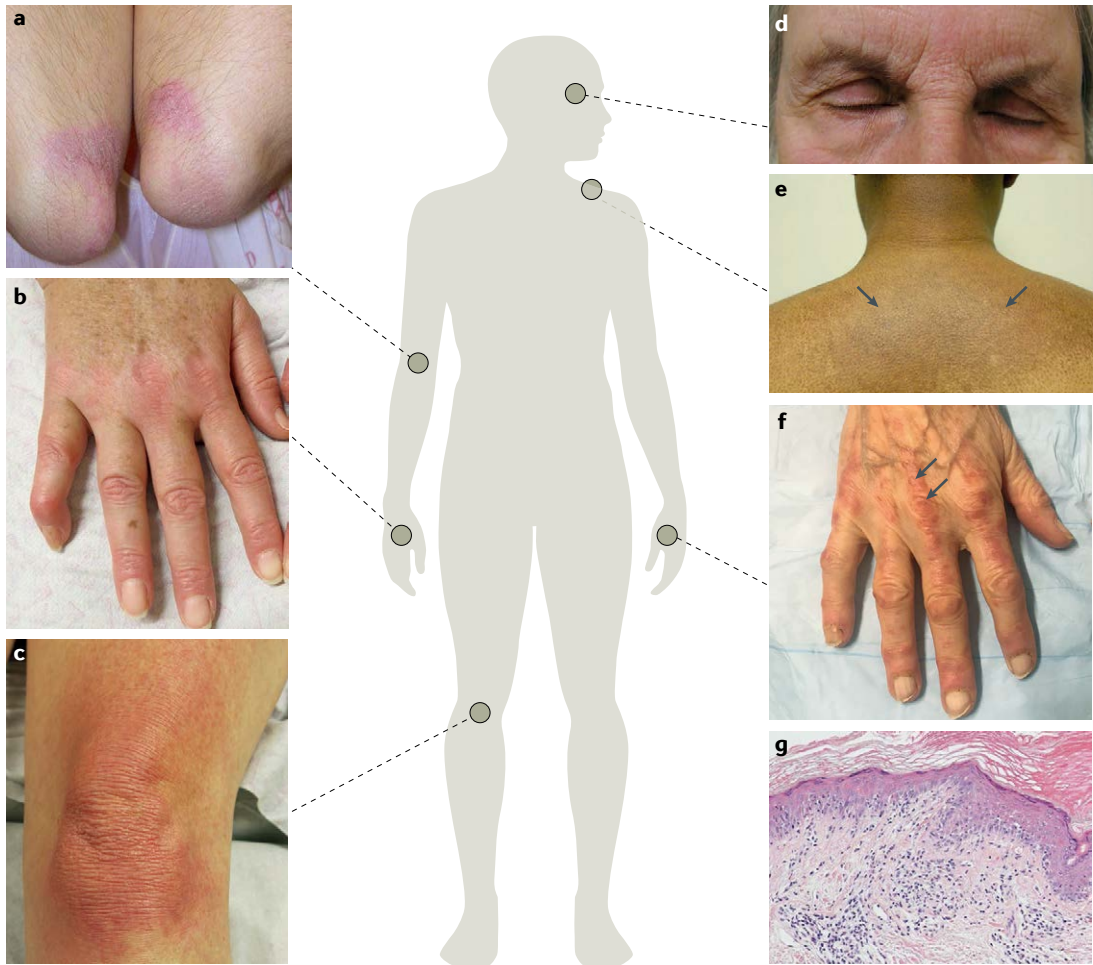
抗 ARS 抗体阳性的患者有典型的技工手^[4]，抗 ARS 抗体阳性或阴性的皮肌炎患者也常表现出技工手^[27,29]。技工手的定义为手指侧面有对称的、非瘙痒的、过度角化的、鳞状的或裂纹、线性丘疹或斑块。这些特征在拇指的尺骨表面以及食指和中指的桡面上最突出，并且可以延伸到手掌表面和指尖。相似的，在患有抗 ARS 抗体的患者中也可以观察到皮肌炎的其他皮肤表现；因此，认识 IIM 各亚型之间皮肤症状的重叠是很重要的^[29]。

有皮肌炎和抗转录中间因子 1 γ （anti-transcription intermediary factor 1 γ , TIF1 γ ；也称为 TRIM33）抗体的患者通常比没有抗 TIF1 γ 抗体的患者具有更广泛的皮肤受累，包括过度角化性丘疹、牛皮癣样病变、色素减退和毛细血管扩张斑块和钙化物减少^[25,30]。此外，抗 TIF1 γ 抗体的存在还与癌症有关^[31]。抗核基质蛋白 2（antibodies against nuclear matrix protein 2, NXP2；也称为 MORC3）的抗体的存在除了与成人皮肌炎患者中^[32]外周水肿、钙质沉着、轻微的皮肤损伤（相较于其他自身抗体相关的皮肌炎）和 Gottron 征的频率降低相关外，也与癌症相关。抗小泛素样修饰物激活酶（anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme, SAE）抗体通常与最初出现的肌萎缩性皮肌炎有

关，有时伴有严重的皮疹，随后发展为易发生严重吞咽困难的 IIM^[33]。皮肌炎的另一个重要特征是严重的瘙痒症，尽管这一特征与特定的自身抗体无明显关联。总体而言，不同皮肤特征与不同的 MSAs 相关，表明具有不同自身抗体谱的皮肌炎亚型分子途径不同。

评估皮肤严重程度 皮肤是皮肌炎的突出和反应性特征，因此，测量疾病活动和皮肤损伤对于临床和探索性研究非常重要。皮损范围和严重指数 (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index, CDASI) 用来测量疾病活动的关键特征 (红斑、鳞屑、侵蚀和 / 或溃疡和甲襞毛细血管扩张) 以及损伤 (皮肤异色、钙质

皮肤炎



湿疹



图 2 皮肌炎和类皮肌炎皮肤的临床及组织学特征。 皮肌炎皮肤的临床表现包括 Gottron 征，表现为伸展区出现红疹，包括肘部 (a)，掌指关节、近指间关节和远指间关节 (b) 和膝关节 (c)；眼脸上出现红斑 (d)；皮肤异色病，包括上背部色素沉着过度，被称为披肩标志 (如箭头所示；e)；和 Gottron 丘疹，表现为手关节红斑状丘疹 (如箭头所示；f)。皮肌炎的组织学特征之一是皮肤界面性皮炎，表现为真 - 表皮连接处出现蕈状炎症、表皮空泡以及血管周围炎症 (g)。很多情况下的皮肤改变与皮肌炎类似，包括湿疹，湿疹患者表现为手关节处出现皮肤棘细胞层水肿样红斑，符合手部皮炎，但不是皮肌炎。

沉着和瘢痕)，该评估具有可靠性并且反应较好^[34-38]。CDASI的第二个修订版本，将疾病活动测量中的表皮脱落和溃疡单独评估整合为一项并进行了微小修改，也得到了验证，具有与初始版本相似的可靠性^[39,40]。来自2017年研究的数据表明，CDASI评分与I型干扰素途径的遗传标志物的表达高度相关（称为I型干扰素特征）^[41]。CDASI的第二版正在国际试验中使用，并且公布的数据表明，CDASI评分可以区分安慰剂组和治疗组，且与生活质量的改善相关^[38,42]。

肌肉活检结果

对炎性肌病患者进行分类和细分的另一种方法是基于临床表现，主要是肌肉活检结果。在20世纪80年代和90年代，大量免疫组织化学研究表明，皮肌炎患者的肌肉活检组织样本中主要存在C5b-C9沉积在骨骼肌微血管中，而在患有多发性肌炎或IBM的患者中，非坏死性肌肉纤维被CD8⁺T细胞包围，表明存在对肌纤维的免疫攻击^[43,44]。

包涵体肌炎定义的演变 根据Griggs和同事制定的标准^[45]，IBM的诊断要求存在边缘空泡和其他组织病理学特征。但是，这些标准对于确定IBM的分类敏感性非常低。此外，研究人员报道了CD8⁺T细胞在患者非坏死性肌纤维中的肌内膜浸润，没有边缘空泡，显示出临床特有的IBM表型，即使重复肌肉活检也是如此^[46]。过去5年的研究已经证实，满足所有组织病理学标准的IBM患者与满足临床而非所有组织病理学标准的患者之间的疾病进程或对治疗的反应没有差异^[47]。在欧洲神经肌肉中心（European Neuromuscular Centre, ENMC）的一个研讨会上，专家们同意对患有“典型”虚弱症状（即膝关节伸展无力大于或等于髌关节屈曲无力的患者和手指屈曲无力大于或等于肩外展无力）的患者采用一套“临床定义”标准^[48]。然而，这些标准敏感性似乎很低，特别是有相当一部分患者不能满足“膝关节伸展无力大于髌关节屈曲无力”^[49]。在深入研究患者数据的基础上，一套相对简单且在临床上有用的IBM标准被提出，其灵敏度为90%，特异性为96%^[49]。这些标准包括手指屈肌或股四头肌无力、肌内膜炎症以及非坏死性肌纤维中CD8⁺T细胞的侵袭或边缘空泡的存在。因此，如果组织病理学改变由肌内膜炎症主导，可以积极寻找其他组织学特征（例如，线粒体改变和p62沉积），以及指向IBM诊断的临床特征，包括远端肌肉（如深指屈

肌或胫前肌）的不对称无力。

多发性肌炎定义的演变 正如前面部分所讨论的，IBM中也会存在CD8⁺T细胞在肌内膜浸润，利用该组织病理学表现来定义多发性肌炎受到质疑。在2004年举行的ENMC研讨会上提出了多发性肌炎的两种新类型：IMNM和所谓的非特异性肌炎（nonspecific myositis, NSM）^[2]。前者以肌肉纤维坏死为主要特点（图3a），通常没有或者只有极少的炎性浸润，有时候会伴有明显的子宫内肌纤维化^[50]。IMNM患者血浆中肌酸激酶活性显著升高。2016年ENMC组织了一次研讨会重点讨论IIMs的这种新分类，包括它的治疗建议。IMNM可以被分为三个亚型：抗3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶A还原酶（anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase, HMGCR）阳性的IMNM（有或无他汀类药物接触），这一型与成人癌症风险增加有关；抗SRP阳性的IMNM；血清反应阴性的IMNM。前面两种亚型也在儿童中也发现过^[51]。NSM主要特点是组织病理学上血管周围有大量巨噬细胞浸润，这与皮肌炎中观察到的相似，但是没有皮疹^[52]。跟皮肌炎相比，NSM患者不会出现束周萎缩。NSM与结缔组织病（connective tissue disorders, CTDs）或者CTD样表现（20%~40%患者出现^[52]）相关，Trojanov认为这与重叠肌炎亚群相似。但是在Trojanov等^[15]的研究中没有进行组织病理学分析。

组织病理学和肌炎特异性自身抗体 在过去的5年，已经有研究报道肌肉组织的不同组织病理学特征与不同MSA谱相关^[50,53,54]。抗Mi2阳性的皮肌炎患者的典型表现为肌肉出现“血管病变”（例如毛细血管减少、毛细血管C5b-C9沉积以及出现内皮微管包涵体）^[54]。另外，这些患者肌肉活检组织中会出现束周萎缩、MHC I类分子增多（虽然经常作为晚期表现）、正在进行吞噬的坏死肌纤维、肌束膜中血管周围淋巴细胞和巨噬细胞浸润^[53,54]。相反，抗MDA5阳性的患者没有抗Mi2阳性皮肌炎患者的这些典型形态学特征^[54]。抗NXP2阳性患者的肌肉活检与抗TIF1 γ 阳性的患者相似，包括束周萎缩、束周萎缩的肌纤维中MHC I类分子增多和血管周围炎症，但是几乎没有证据表明有原发性炎症（即单核细胞侵袭非坏死性纤维）^[53,54]。ARS抗体与一些皮肌炎相关的表现有关（如微血管的异常），但是又与皮肌炎非特异的症状相关，如束周肌纤维坏死而非萎缩（图3b）、肌束膜分裂及碱性磷酸酶活性增

强^[55-60]。所有的这些特点都在 ARS 阳性亚群即抗 Jo1 阳性患者中最为常见。

在 IMNM 中，抗 HMGCR 和抗 SRP 抗体与坏死纤维的出现以及肌纤维中较少的炎症有关^[50,61]。值得注意的是，一部分皮肌炎患者组织病理学与 IMNM 相似，包括肌纤维退化、坏死和吞噬，但是没有血管周围炎症、束周萎缩和内皮微管包涵体^[51,62]。

对于大多数无皮肌炎皮肤表现而怀疑为 IIM 的患者仍然推荐肌肉活检，因为只有一半的 IIM 患者能发现 MSAs^[18]。自身抗体谱和肌肉形态的关系还未完全清楚，肌肉活检对于一些肌肉萎缩症尤为有用，如铁蛋白异常病与炎性肌炎类似^[54]。但即使是专家，对某些组织病理学切片的判读也感到很棘手。因此，我们应该对拟议的肌肉活检组织评分系统达成共识，而这一点在青少年皮肌炎的诊断中已经做到了^[63]。

新 EULAR-ACR 分类标准

自 1970 年以来，针对 IIM 已经制定了几个分类标准，都具有不同的侧重点，主要以临床表现或肌肉活检特征为基础（图 1）。在过去的 15 年中，我们看到了所提议标准的数量在增长；然而，这些标准大部分有局限性，例如仅能确定具有部分 IIM 特征的患者，且缺乏数据支持。因此，在 2004 年，开始为 IIM 制定新的分类标准。这项工作由成人和儿科风湿病学、神经病学、皮肤病学、流行病学和生物统计学等领域的国际专家参与，并促成了 EULAR-ACR 针对成人和青少年 IIM 及其主要亚型的分类标准的更新^[6,7]。

制定新标准 候选标准的制定是根据 IIM 现有标准及专家意见^[6,7]。由诊治 IIM 患者的专家组成的大型组织 [包括 EULAR、ACR 和国际肌炎评估和临床研究组 (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group, IMACS)] 很支持该项目，并认可了标准的最终版本。

在开发新标准中测试的几个模型中，一种新的概率评分模型在鉴别诊断 IIM 和其他患者时表现最好。在这个模型中，确定了 16 个变量，并且每个变量都根据其预测能力得分（方框 1）。获得的综合评分对应于患有 IIM 的概率。将患者归类为 IIM 所需的最小概率必须≥ 55%，其灵敏度和特异性均较好^[6,7]。患 IIM 概率为 55-75%（有肌肉活检数据）对应的总分为≥6.7 且≤7.6，患 IIM 概率为 55~60%（无肌肉活检数据）对应综合评分≥ 5.5 且≤5.7。分类树法是首次满足 IIM 的分类标准的患者确定其 IIM 亚型的最好方法。通过该分类树，可以对青少年或成人皮肌炎患者、肌萎缩性皮肌炎、IBM 或多发性肌炎进行细分。

这些标准与先前的标准相比具有几个创新点（方框 2）。概率模型的实际意义和每个变量的不同权重意味着只需要测试足够的变量从而达到预设的对应概率（对应汇总分数），为分类标准提供了灵活性。值得注意的是，新标准变量中抗 Jo1 自身抗体的存在得分最高，表明了这个单一标准的高度特异性。在该模型中，有两套得分系统：一个用于有肌肉活检数据的情况，另一个用于无法获得肌肉活检数据的情况，后者可适用于有典型皮肌炎皮疹的患者。重要的是，没有典型皮疹症状的患者需要进行肌肉活检。随着新的 EULAR-ACR 分类标准，无肌无力症状的皮肌炎

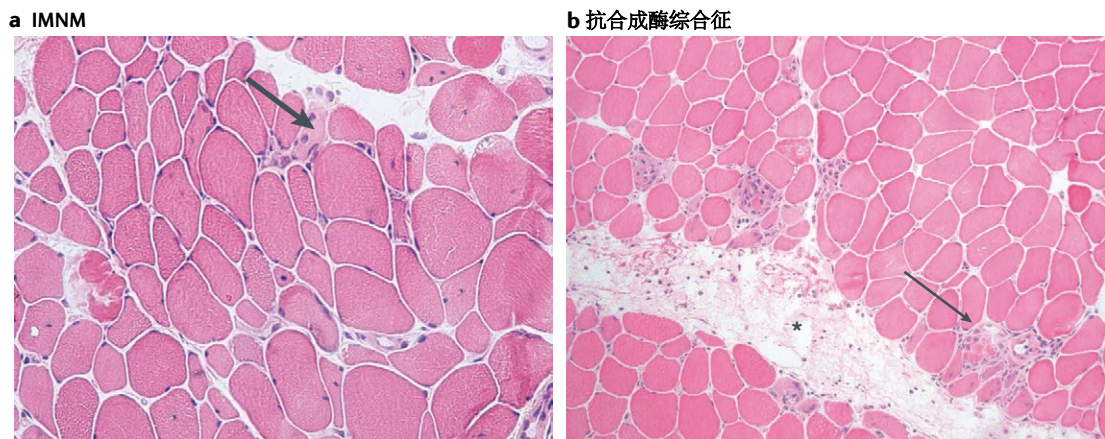


图 3 对两种不同的特发性炎性肌炎患者的肌肉活检结果。 a 免疫介导的坏死性肌病 (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) 患者的肌肉活检样本 (苏木精和伊红染色)，表现为散在的正在进行吞噬的坏死性肌纤维 (箭头)。b 抗合成酶综合征患者的肌肉活检样本 (苏木精和伊红染色)，表现为正在进行吞噬的束周坏死肌纤维 (箭头) 和结缔组织肌束膜分裂 (星号)。两张图片均由荷兰阿姆斯特丹学术医学中心病理学系 E. Aronica 提供。

方框 1 成人和青少年 IIMs 及其主要亚组的 EULAR-ACR 分类标准^[6,7]**进行肌肉活检**

- 可能为特发性炎症性肌病 (IIMs)：综合评分 (概率 $\geq 55\%$ 且 $< 90\%$) ≥ 6.7 且 < 8.7
- 明确为 IIMs：综合评分 (概率 $\geq 90\%$) ≥ 8.7

未进行肌肉活检

- 可能为 IIMs：综合评分 (概率 $\geq 55\%$ 且 $< 90\%$) ≥ 5.5 且 < 7.5
- 明确为 IIMs：综合评分 (概率 $\geq 90\%$) ≥ 7

变量	得分	
	未进行肌肉活检	进行肌肉活检
与疾病相关的首发症状的发病年龄 ≥ 18 岁且 < 40 岁	1.3	1.5
与疾病相关的首发症状的发病年龄 ≥ 40 岁	2.1	2.2
肌无力		
近端上肢对称性无力, 通常是进展型的	0.7	0.7
近端下肢对称性无力, 通常是进展型的	0.8	0.5
颈部屈肌比伸肌肌力更弱	1.9	1.6
腿部近端肌肉比远端肌肉肌力更弱	0.9	1.2
皮肤表现		
向阳疹	3.1	3.2
Gottron 丘疹	2.1	2.7
Gottron 征	3.3	3.7
其他临床表现		
吞咽困难或食管动力障碍	0.7	0.6
实验室检查		
抗组氨酰转移 RNA 合成酶 (Jo1) 自身抗体阳性	3.9	3.8
以下任一酶的血清水平升高 ^a : 肌酸激酶、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶	1.3	1.4
肌肉活检特征——存在以下情况		
肌内膜有单核细胞浸润, 但不侵入肌纤维	–	1.7
肌束膜和 / 或血管周围有单核细胞浸润	–	1.2
束周萎缩	–	1.9
边缘空泡	–	3.1

表格改编自 Lundberg, I. E et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1955–1964 (2017) (参考文献 6) 并且获得了参考文献 7 的允许, Wiley。^a 血清水平高于正常上限。

患者 (无肌病性皮炎) 可以被归类为 IIM。在这些患者中, 需进行皮肤活检以排除其他原因导致的皮疹。

在 EULAR-ACR 分类标准中皮肤变量的评估 在 EULAR-ACR IIM 标准的准备项目中, 皮肤变量被回顾性

收集, 并且皮肤改变可以出现在疾病过程中的任何时间。

从皮炎患者收集的数据用于制定标准, 包括 236 例成人皮炎、251 例青少年皮炎和 56 例 CADM 患者 (44 例患有无肌病性皮炎和 12 例肌病性肌炎)。选择用于评估的 CADM 患者均有皮肤活检证实皮肤存在典型变化, 包

方框 2 IIMs 及其主要亚类的 EULAR-ACR 分类标准的优势^[6,7]

- 标准是数据驱动的。
- 概率评分模型使所需测量的变量数据具有灵活性，并可以在检测新的队列后实现标准的进一步完善。
- 开发了两套模型，一套模型有肌肉活检数据，另一套模型没有肌肉活检数据，适用于有典型皮肌炎皮疹但不能进行活检的患者。
- 每个变量对综合得分贡献的权重不同。
- 通过分类树可以对特发性炎症性肌病 (IIM) 患者进行亚型分类。
- 根据新的标准，无临床肌无力 (即无肌病性皮肌炎) 的患者可以归类为 IIM。
- 开发了一个基于 web 的计算器用于计算 IIMs 的概率得分，以便进行 IIMs 亚型分类。

括界面皮炎和血管周围炎症。在皮肤红斑狼疮中可以看到相同的皮肤活检变化；因此，确定包括皮肤变量在内的临床变量与何种病理情况相关至关重要。皮肤活检可以排除和皮肌炎类似的疾病，如牛皮癣、湿疹 (图 2) 或 MRH，并确认变化与皮肌炎的诊断一致。

新的 EULAR-ACR 标准包括三个皮肤变量：向阳疹、Gottron 丘疹和 Gottron 斑点。即使在缺乏肌肉方面疾病证据的情况下，存在这三个中的两个就可以诊断 CADM，但最好是皮肤活检确认之后。来自欧洲皮肌炎登记处的验证样本中，仅有四例样本确诊为 CADM，因此难以证实 CADM 患者的皮肤标准。随后的分析使用了前瞻性皮肌炎数据库，明确新的分类标准可以涵盖近 75% 的无肌病性皮肌炎患者；因此，新的分类在诊断 CADM 方面明显优于以前的 IIM 分类标准^[64]。

标准限制 为了发展 EULAR-ACR 分类标准，从欧洲、南北美洲和亚洲的 47 个中心招募了 IIM 及非 IIM 患者，包括了来自风湿病学、神经病学和皮肤病学中心的成年患者以及来自小儿风湿病中心的青少年患者。共有来自不同种族的 976 例 IIM 患者 (74.5% 为成人；25.5% 的儿童) 和 624 例与 IIM 类似而非 IIM 的患者 (81.6% 为成人；18.4% 为儿童) 被招募^[6,7]。为了确保在未来的试验中新标准应用的可行性，新标准中所包含的变量应当在全世界范围内的多数医疗中心都能进行检测，这一点非常重要。因此，一些新的变量没有被纳入新的标准，比如在我们的研究队列中不到 38% 的患者能够进行的 MRI 检查。这个理由也适用于大多数的 MSAs，因为在项目开始时，商品化的 MSAs 检测试剂很少，并且一些 MSAs 尚未被识别 (例如，与 IMNM 相关的抗 HMGCR 抗体)。

EULAR-ACR 分类标准的局限性在于，仅有很少具有 IMNM 临床特征的患者被纳入研究，因为在 2004 年该项

目启动时这类患者才刚刚被定义^[2,6,7]。因此，多发性肌炎亚型可能包含有 IMNM 患者。ASS 患者也存在类似限制，纳入的患者没有被明确鉴定。另一个局限性涉及到被分类为 IBM 的患者，因为在数据收集的时候，大多数专家依赖于组织病理学变量来定义 IBM，如存在边缘空泡和肌内 T 细胞浸润，然而 IBM 临床标准已经在后来被提出^[48]。最后，还有一些患者也可能被误归类为 IIM，而他们实际上是与 IIMs 类似的伴有炎症浸润的肌肉萎缩症。

IIMs 的 EULAR-ACR 标准在 IIMs 患者的外部队列中得到验证，并在对 IIMs 和 IIMs 亚型进行分类时表现出优异的性能 (测量灵敏度)^[6,7]。重要的是，这些外部队列没有纳入无 IIMs 的患者。因此，IIMs 的 EULAR-ACR 分类标准需要通过外部队列进一步验证，而外部队列中应该包含 IIMs 患者的所有新亚型，包括 IMNM 患者、没有肌病的患者如无肌病性皮肌炎和 ASS、根据临床特征而不是边缘空泡诊断的 IBM、各种 MSAs 阳性的患者以及没有 IIMs 的患者作为对照。MSAs 的检测也需要进行验证。使用概率模型的一个优点是，它可以进一步完善这些标准。在对 IIMs 患者和类似 IIMs 患者的新数据收集和测试之后，可以引入新变量或更改不同变量的权重。考虑到 IIMs 领域出现的新兴科学信息，应当促进多学科交叉和国际合作来开展这些验证过程并不断完善这一标准。

结论

总之，在过去的几十年中，随着越来越多的 MSAs 的发现，研究人员逐渐认识到 IIM 涵盖的疾病范围很广，包括多器官受累患者、病情危重的个体以及无肌肉症状的患者。未来临床试验的分类标准需要涵盖所有 IIMs 亚型。新的成人和青少年 IIMs 及其主要亚型的 EULAR-ACR 分类标准在这方面有所提高，因为新的标准涵盖了无临床肌肉症状的亚型，如无肌病性皮肌炎，但这个标准可能还是遗

漏了一些患者类别（例如那些只有ILD和MSA的患者）。因此，新的分类标准还需要在患者群体中不断地完善和验证，这些群体包括已经利用验证分析完成MSAs检测的患

者和对照。这种持续发展需要多学科和国际合作，并且可以借助概率模型来完成，有新数据时可以通过该模型对标准进行修改。

向阳疹

眼睛和眼睑周围有粉色、红色或紫色的斑点，有或无水肿。

Gottron征

在手指的掌指、指间关节以及膝盖、肘部的伸肌表面出现对称的、偶尔鳞片状的红斑疹。

Gottron丘疹

覆盖于手指的掌指、指间关节伸肌表面的红色丘疹，通常呈鳞片状。

皮肤异色症

病变部位出现色素减退、色素沉着过度、毛细血管扩张和皮肤萎缩。

毛细血管扩张

可见于皮肤异色症或近端甲襞扩张的毛细血管。

界面皮炎

炎症主要发生在真皮-表皮交界处，出现基底细胞空泡化、凋亡的角质细胞、炎性细胞带样浸润；其他特征包括血管周围淋巴细胞浸润以及间质粘液沉积。

技工手

手指外侧出现脱屑、裂纹、色素沉着和角化，有时还会出现在手掌表面、指尖和远端皮肤以及足部。

手掌角化性丘疹

手掌上有鳞的疣状丘疹。

参考文献

- Dalakas, M. & Hohlfeld, R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* **362**, 971–982 (2003).
- Hoogendijk, J. E. 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. *Neuromuscul. Disord.* **14**, 337–345 (2004).
- Euwer, R. & Sontheimer, R. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* **24**, 959 (1991).
- Love, L. A. et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* **70**, 360–374 (1991).
- Lundberg, I. E., Miller, F. W., Tjärnlund, A. & Bottai, M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J. Intern. Med.* **280**, 39–51 (2016).
- Lundberg, I. E. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1955–1964 (2017).
- Lundberg, I. E. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 2271–2282 (2017).
- Medsger, T. A. Jr, Dawson Jr, W. N. & Masi, A. T. The epidemiology of polymyositis. *Am. J. Med.* **48**, 715–723 (1970).
- DeVere, R. & Bradley, W. G. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain* **98**, 637–666 (1975).
- Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* **292**, 344–347 (1975).
- Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* **292**, 403–407 (1975).
- Bohan, A. & Peter, J. B. Bowman, R. L. & Pearson, C. M. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* **56**, 255–286 (1977).
- Tanimoto, K. et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* **22**, 668–674 (1995).
- Targoff, I. N. et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **9**, 527–535 (1997).
- Troyanov, Y. et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine* **84**, 231–249 (2005).
- Moghdam-Kia, S., Oddis, C. V., Sato, S., Kuwana, M. & Aggarwal, R. Antimelanoma differentiation-associated gene 5 antibody: expanding the clinical spectrum in North American patients with dermatomyositis. *J. Rheumatol.* **44**, 319–325 (2017).
- Trallero-Aragués, E. et al. Clinical manifestations and long-term outcome of antiJo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IM group. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 225–231 (2016).
- Betteridge, Z. & McHugh, N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J. Intern. Med.* **280**, 8–23 (2016).
- McHugh, N. J. & Tansley, S. L. Autoantibodies in myositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* <https://doi.org/10.1038/nheum.2018.56> (2018).
- Machado, P. M. et al. Ongoing developments in sporadic inclusion body myositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **16**, 477 (2014).
- Pearson, C. M. in *Arthritis (and Allied Conditions)* (ed. McCarty, D. J.) 742–761 (Lea & Febiger, Philadelphia, 1979).
- Euwer, R. & Sontheimer, R. D. Amyopathic dermatomyositis: a review. *J. Invest. Dermatol.* **100**, 124S–127S (1993).
- Gerami, P., Schöpe, J. M., McDonald, L., Walling, H. W. & Sontheimer, R. D. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J. Am. Acad. Dermatol.* **54**, 597–613 (2006).
- Hsiung, S. H. et al. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **48** (Suppl. 2), S11–S14 (2003).
- Hamaguchi, Y. et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch. Dermatol.* **147**, 391–398 (2011).
- Fiorentino, D., Chung, L., Zwerner, J., Roen, A. & Casciola-Rosen, L. The mucocutaneous and systemic phenotype in dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM140): a retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**, 25–34 (2012).
- Muro, Y. et al. Cutaneous manifestations in dermatomyositis: key clinical and serological features — a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **51**, 293–302 (2016).
- Mukae, H. et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* **136**, 1341–1347 (2009).
- Ang, C. C. et al. Clinical signs associated with an increased risk of interstitial lung disease: a retrospective study of 101 patients with dermatomyositis. *Br. J. Dermatol.* **176**, 231–233 (2017).
- Fiorentino, D. F. et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor 1 in adults with dermatomyositis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **72**, 449–455 (2015).
- Fiorentino, D. & Casciola-Rosen, L. Autoantibodies to transcription intermediary factor 1 in dermatomyositis shed insight into the cancer-myositis connection. *Arthritis Rheum.* **64**, 346–349 (2012).
- Rogers, A., Chung, L., Li, S., Casciola-Rosen, L. & Fiorentino, D. F. The cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res.* **69**, 1909–1914 (2017).
- Fujimoto, M., Watanabe, R., Ishitsuka, Y. & Okiyama, N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **28**, 636–644 (2016).
- Klein, R. Q. et al. Comparison of the reliability and validity of outcome instruments for cutaneous dermatomyositis. *Br. J. Dermatol.* **159**, 887–894 (2008).
- Anyanwu, C. O. et al. Validation of the cutaneous dermatomyositis disease area and severity index: characterizing disease severity and assessing responsiveness to clinical change. *Br. J. Dermatol.* **173**, 969–974 (2015).
- Tiao, J. et al. Evaluation of the reliability of the cutaneous dermatomyositis disease area and severity index and the cutaneous assessment tool-binary method in juvenile dermatomyositis among paediatric dermatologists, rheumatologists and neurologists. *Br. J. Dermatol.* **177**, 1086–1092 (2017).
- Tiao, J. et al. The reliability of the cutaneous

- dermatomyositis disease area and severity index (CDASI) among dermatologists, rheumatologists and neurologists. *Br. J. Dermatol.* **176**, 423–430 (2017).
38. Robinson, E. S., Feng, R., Okawa, J. & Werth, V. P. Improvement in the cutaneous disease activity of patients with dermatomyositis is associated with a better quality of life. *Br. J. Dermatol.* **172**, 169–174 (2015).
 39. Yassaee, M., et al. Modification of the cutaneous dermatomyositis disease area and severity index, an outcome instrument. *Br. J. Dermatol.* **162**, 669–673 (2010).
 40. Goreski, R et al. Evaluation of reliability, validity, and responsiveness of the CDASI and the CATBM. *J. Invest. Dermatol.* **132**, 1117–1124 (2012).
 41. Huard, C et al. Correlation of cutaneous disease activity with type 1 interferon gene signature and interferon beta in dermatomyositis. *Br. J. Dermatol.* **176**, 1224–1230 (2017).
 42. Werth, V. P. et al. A phase 2 study of safety and efficacy of anabasum (JBT101), a cannabinoid receptor type 2 agonist, in refractory skin-predominant dermatomyositis [abstract]. *Arthritis Rheum.* **69** (Suppl.), 7L (2017).
 43. Engel, A. G. & Arahata, K. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. II: phenotypes of autoinvasive cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann. Neurol.* **16**, 209–215 (1984).
 44. Emslie-Smith, A. M. & Engel, A. G. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann. Neurol.* **27**, 343–356 (1990).
 45. Griggs, R. C., et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann. Neurol.* **38**, 705–713 (1995).
 46. Van der Meulen, M. F. et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* **12**, 316–321 (2003).
 47. Brady, S., Squier, W. & Hilton-Jones, D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **84**, 1240–1246 (2013).
 48. Rose, M. R. & ENMC IBM Working Group. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2–4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* **23**, 1044–1055 (2013).
 49. Lloyd, T. E. et al. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology* **29**, 426–433 (2014).
 50. Stenzel, W., Goebel, H. H. & Aronica, E. Review: immunemediated necrotizing myopathies— a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Appl. Neurobiol.* *Neuropathol.* **38**, 632–646 (2012).
 51. Allenbach, Y. et al. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul. Disord.* **28**, 87–99 (2018).
 52. Van de Vlekkert, J., Hoogendijk, J. E. & de Visser, M. Long-term followup of 62 patients with myositis. *J. Neurol.* **261**, 992–998 (2014).
 53. Pinal-Fernandez, I., Casciola-Rosen, L. A., Christopher-Stine, L., Corse, A. M. & Mammen, A. L. The prevalence of individual histopathologic features varies according to autoantibody status in muscle biopsies from patients with dermatomyositis. *J. Rheumatol.* **42**, 1448–1454 (2015).
 54. Allenbach, Y., Benveniste, O., Goebel, H. H. & Stenzel, W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **43**, 62–81 (2017).
 55. Noguchi, E. et al. Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome. *JAMA Neurol.* **74**, 992–999 (2017).
 56. Mozaffar, T. & Pestronk, A. Myopathy with antiJo1 antibodies: Pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **68**, 472–478 (2000).
 57. Aouizerate, J. et al. Myofiber HLADR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. *Acta Neuropathol. Commun.* **23**, 154 (2014).
 58. Mescam-Mancini, L. et al. AntiJo1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain* **138**, 2485–2492 (2015).
 59. Stenzel, W. et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy. *Neurology* **84**, 1346–1354 (2015).
 60. Uruha, A., Suzuki, S., Suzuki, N. & Nishino, I. Perifascicular necrosis in anti-synthetase syndrome beyond antiJo1. *Brain* **139**, e50 (2016).
 61. Pinal-Fernandez, I. & Mammen, A. L. Spectrum of immune-mediated necrotizing myopathies and their treatments. *Curr. Opin. Rheumatol.* **28**, 619–624 (2016).
 62. De Visser, M., Emslie-Smith, A. M. & Engel, A. G. Early ultrastructural alterations in adult dermatomyositis. Capillary abnormalities precede other structural changes in muscle. *J. Neurol. Sci.* **94**, 181–192 (1989).
 63. Wedderburn, L. R. et al. International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials. *Arthritis Rheum.* **57**, 1192–1201 (2007).
 64. Patel, B., Neelam, K. & Werth, V. P. Applicability of EULAR/ACR classification criteria for dermatomyositis to amyopathic disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.055> (2017).
 65. Dalakas, M. C. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1487–1498 (1991).
 66. Pestronk, A. Acquired immune and inflammatory myopathies: pathologic classification. *Curr. Opin. Rheumatol.* **23**, 595–604 (2011).

致谢

The authors thank A. Tjärnlund for being the research coordinator of the International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) and for the critical reading of this manuscript. The authors also thank the IMCCP consortium. The authors thank V. Leclair for her help with Fig. 1. V.P.W. was involved in the development of the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI); the copyright for this instrument is owned by the University of Pennsylvania. This work was supported by the US NIH (R21 AR066286 and K24-AR 02207) as well as a US Veterans Affairs Merit Review grant (I01BX000706) (V.P.W.). I.E.L. has received grant support from the Swedish Research Council and the Regional Agreement on Medical Training and Clinical Research between the Stockholm County Council and Karolinska Institutet.

作者贡献

All authors researched the data for the article, provided substantial contributions to discussions of its content, wrote the article and reviewed and/or edited the manuscript before submission.

利益冲突

The authors declare no competing interests.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

认证声明

Nature Reviews Rheumatology thanks W. Stenzel and the other anonymous reviewer(s), for their contribution to the peer review of this work.

更多信息

Web calculator: www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim
ALL LINKS ARE ACTIVE IN THE ONLINE PDF.

翻译: 陈经纬 (南京大学医学院附属鼓楼医院)
审校: 孙凌云 (南京大学医学院附属鼓楼医院)

肌炎的治疗

Treatment in myositis

Chester V. Oddis* 和 Rohit Aggarwal

Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

*e-mail: cvo5@pitt.edu

doi: [10.1038/nrrheum.2018.42](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.42) Published online 29 Mar 2018

摘要：与许多免疫相关性疾病的治疗类似，肌炎的治疗包括多种因素，这对治疗肌炎患者的医生而言是一项挑战。特发性炎症性肌病（IIMs，亦称为肌炎）本质上是一种异质性疾病。由于多种可导致免疫紊乱的因素参与肌炎的发病，从而导致该病具有多种临床表现。针对其中一个或多个有害通路的药物治疗可能具有合理性，但所预期的效应并不呈现一致的预测结果。当出现多种严重的肌肉外症状时，如严重的皮疹、间质性肺疾病和关节炎，肌炎的治疗更为复杂。肌炎属于罕见病，目前能用来指导临床的大规模治疗性临床试验结果很少。近几年才出现可有效评价治疗应答的结局评估方法，且包含临床核心测量指标的应答标准仍在不断发展中。尽管如此，仍有多种免疫抑制剂和免疫调节剂可用于临床治疗肌炎，并且不断出现的针对潜在致病通路的生物制剂为缓解或治愈这一组疑难杂症提供了希望。非药物治疗肌炎也出现了模式转换，更积极的锻炼方案可使患者获益，即使对活动性患者亦有效。

本综述所讨论的特发性炎症性肌病（IIMs），也称为肌炎，是一种具有明显异质性的疾病。虽然本病的名称简单，但肌炎绝非简单的肌肉组织自身免疫性炎症，肌肉外疾病表现的出现可能限制某些免疫抑制剂的使用。例如，肺部受累是肌炎最常见的特征之一，它的出现需要制定一个完善的治疗方案，这可能缩窄了目前常规治疗方法的可选范围。与肌炎发病机制相关的许多免疫紊乱的发现为肌炎治疗提供了研究方向，随着制药公司将方向转到罕见自身免疫性疾病患者的治疗，很多使用生物治疗的临床试验得以开展。此外，新的治疗进展还针对多种严重或难治性肌炎的肌肉外表现，如皮肌炎的严重皮疹、间质性肺疾病（ILD）甚至是性关节炎和吞咽困难。然而，肌炎属于罕见病，目前能用来指导临床治疗肌炎患者的大规模临床治疗试验很少。本期 *Rider* 与其同事撰写的综述中讨论了准确评估肌炎治疗效果的新的结局评估方法和应答标准^[1]。对肌炎多变的临床表现的识别、对肌炎免疫发病机制理解的进展、现有的靶向治疗以及更复杂的结局评估方法和确切的应答标准均提示制定一个全面而完善的肌炎治疗方案的必要性。

在本综述中，我们调查了许多临床医生用于治疗肌炎的免疫抑制剂和免疫调节剂，以及不断增加的针对潜在致病通路的生物制剂（图 1）。我们还讨论了运动这一在肌炎治疗中常被忽视的领域，包括其分子基础，因为这一治疗方法其实具有抗炎作用。上文也提到，皮肤表现可能是决定皮肌炎临床经过的主要因素，而 ILD 仍然是肌炎的主要并发症。因此，我们特意讨论了肌炎肌肉外炎症的治疗。

最后，我们简单展望了这一疑难自身免疫病的治疗前景。

在本综述中，我们未讨论包涵体肌炎这一众所周知的药物干预疗效欠佳的肌炎亚型的治疗方案。

致病通路提示治疗

免疫致病通路的启示

在多发肌炎或皮肌炎患者的皮肤和骨骼肌中可见 T、B 炎性细胞浸润，同时伴有肌炎相关自身抗体，明确指向对糖皮质激素和免疫抑制剂治疗有效的疾病过程。糖皮质激素和传统免疫抑制剂治疗相当于非特异性治疗方案。但是，参与肌炎发病机制的 B 细胞、T 细胞以及特异性细胞因子和受体可作为潜在治疗靶点。在多发肌炎中，髓系树突状细胞活化 B 细胞并参与自身抗体的形成^[2]，但是对于皮肌炎以及少数情况下对于多发肌炎，浆细胞样树突状细胞（专职产生 I 型干扰素）参与疾病发生。对于皮肌炎，肌肉组织高表达产生 I 型干扰素的基因（称为 I 型干扰素标记）；与之相似，免疫组织化学分析表明肌肉组织可见干扰素诱导蛋白——干扰素诱导 GTP 结合蛋白 MX1 的沉积^[3]。对于皮肌炎患者，疾病活动度与 I 型干扰素基因信号表达以及血清 IL-6 水平相关。此外，这些患者的 IL-6 水平与 I 型干扰素基因标记以及 I 型干扰素趋化因子标记的表达相关，表明对干扰素驱动的趋化因子和 IL-6 的共同调控参与皮肌炎的发病机制^[4]。

虽然 CD4⁺ T 细胞在皮肌炎发病中具有重要作用，但是 CD8⁺ T 细胞与多发肌炎皮肌炎的发病更相关。肌炎患者的肺组织和支气管肺泡灌洗液中可见活化 CD8⁺ T 细胞提

要点

- 肌炎及其全身并发症的处理对临床医生而言是一项挑战，患者通常具有重度肌无力、明显皮疹和危及生命的器官受累。
- 传统治疗通常为糖皮质激素联合一种或多种免疫抑制剂，但针对免疫致病通路的生物治疗的使用越来越多。
- 间质性肺病是肌炎发病率和死亡率高的主要原因，需要联合糖皮质激素、免疫抑制剂和调节 T 细胞功能、清除 B 细胞的药物治疗。
- 运动是曾有争议的肌炎治疗措施，现已成为一种治疗肌炎患者的重要辅助手段；分子证据表明运动具有抗炎作用，并且是安全的

示 T 细胞也与肌炎相关 ILD 的发病相关^[5,6]，而各种自身免疫性疾病（包括肌炎）相关的间质性肺炎患者调节性 T 细胞水平下降^[7]。IL-17 亦可能是肌炎炎症过程的一个潜在调节因子，该细胞因子水平与病程和 IL-15 水平相关，尤其是皮损患者^[8]。与长病程患者相反，IL-17 和 IL-23 水平在早期多发性肌炎和皮损患者中升高，为这些细胞因子可能参与疾病发生提供了证据^[9]。肌肉组织淋巴细胞浸润处存在 IL-17，这进一步证实了活化 T 细胞与 IL-17 之间的联系。

Toll 样受体 (TLRs) 联系着非特异性和特异性免疫系统。多发性肌炎或皮损患者过表达 TLR3 和 TLR7，主要在患者的肌肉组织炎性细胞浸润处可以检测到^[10]。通常认为肌炎 TLR 通路是由坏死肌肉细胞释放的介质所活化。

过去几年出现的特异性针对上述与肌炎相关的免疫靶点的生物和小分子治疗可为缓解此类疾病提供机会，这在过去可能很难实现。

非免疫通路的启示

肌炎患者可出现持续肌无力，甚至出现在无肌肉损伤的证据和/或肌肉组织中未发现炎症细胞。越来越多的证据表明非炎症或非免疫机制参与肌炎发病和肌无力。实际上，在小鼠肌炎模型，肌无力的出现先于炎症细胞浸润^[11]，且多发性肌炎或皮损患者即使肌炎相关炎症细胞浸润在治疗后已明显清除，肌无力症状仍可持续存在^[12]。肌无力中非炎症成分的具体机制目前尚不明确，但是研究者发现在肌炎中存在内质网 (ER) 应激通路的活化^[11-16]。这些通路的活化与肌炎中肌纤维退化和肌肉功能不全直接相关^[14]。在非肌细胞，ER 应激亦导致氧化还原平衡状态改变并可能影响氧化损伤^[14]。2015 年，研究者推测，结构改变活性氧 (ROS) 的产生可能与肌炎中非免疫细胞介导的肌无力相关，这一过程通过 ER 应激诱导产生，并且

针对 ROS 产生的靶向作用可能在肌炎治疗中发挥作用^[14]。

肌炎治疗策略

免疫抑制剂

糖皮质激素 肌炎的治疗并不基于指南指导；然而，虽然缺乏临床对照试验，通常认为糖皮质激素仍然是肌炎初始治疗的锚定药。起始治疗剂量根据多种因素而定（如年龄和适应症），但对于具有明显肌无力的成人，剂量约为 1 mg/(kg.d)，肌炎患者平均剂量为 60 mg/d，通常不超过 80 mg/d。若患者为重度肌炎或肌炎伴其他显著肌肉外并发症，如 ILD，可连续 3 日予甲强龙 1,000 mg 冲击治疗。减量指南各不相同，但一个较为合理的方案是每月减少现有治疗剂量的 20~25%，目标是在 6 个月内减量至泼尼松 5~10 mg/d 的低剂量。促肾上腺皮质激素 (ACTH) 凝胶，亦称为注射用库促肾上腺皮质激素 (RCI)，在 1953 年批准用于治疗多发性肌炎和皮损炎，随后在 2010 年保留其用途。这一长效制剂含有全序列 ACTH 和其他阿片 - 促黑素细胞皮质素原衍生多肽。许多免疫介导的细胞表达黑素细胞皮质素受体，这些受体的活化（如通过 ACTH）可引起抗炎和免疫调节作用^[15]。之前一系列的回顾性病例分析表明 RCI 有疗效^[16,17]。目前一项开放标签临床试验的有利结果表明，RCI 治疗对难治性肌炎患者而言是安全有效的，且可降低类固醇类药物的剂量^[18]。

甲氨蝶呤 糖皮质激素由于本身的不良反应和较高的复发率而极少单独使用。甲氨蝶呤通常与糖皮质激素联合作为肌炎患者的初始治疗，以及糖皮质激素减量后疾病复发的患者，尽管目前缺乏临床试验支持甲氨蝶呤用于治疗成人肌炎患者。较早的回顾性研究支持甲氨蝶呤治疗肌炎的一线治疗用药，给药方案可以通过口服或皮下注射，最大剂量 25mg/周^[19,20]。2016 年，一项针对初治幼年型皮损炎的开放标签、随机、安慰剂对照的多中心临床试验结果表明，泼尼松联合甲氨蝶呤的疗效优于泼尼松单药治疗^[21]。甲氨蝶呤或环孢素联合泼尼松治疗与泼尼松单药治疗相比，达到临床缓解及停用泼尼松的中位时间较短，且较晚出现治疗失败^[21]。然而，另一项在欧洲进行的比较甲氨蝶呤联合糖皮质激素以及糖皮质激素单药治疗成人皮损炎和多发性肌炎的开放标签、随机、安慰剂对照多中心临床试验 (Prometheus 试验) 未能完成患者招募（完成目标的 62%），也未达到主要研究终点^[22]。

硫唑嘌呤 硫唑嘌呤 (2~3 mg/(kg.d) 口服) 是药物前体，

一线治疗:	糖皮质激素 和	甲氨蝶呤或硫唑嘌呤	和/或	IVIG
二线治疗:	糖皮质激素 和	MMF、他克莫司或环孢素或联合甲氨蝶呤和硫唑嘌呤治疗	和/或	IVIG
三线治疗:	糖皮质激素 和	利妥昔单抗、环磷酰胺、RCI 或其他生物制剂	和/或	IVIG

图 1 特发性炎症肌病药物治疗概述。肌炎治疗并非基于指南，而是包括上图中许多免疫抑制剂、免疫调节剂和生物制剂。一线治疗几乎总是包括糖皮质激素联合甲氨蝶呤或硫唑嘌呤。二线治疗包括霉酚酸酯 (MMF)、他克莫司或环孢素或联合硫唑嘌呤和甲氨蝶呤治疗。三线治疗包括利妥昔单抗、环磷酰胺、注射用库欣肾上腺皮质激素 (RCI) 或其他试验阶段的生物制剂。静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 可单独作为一线、二线或三线用药使用，或根据临床表现或疾病难治性与其他药物联合使用。

在体内转变为活性代谢产物 6- 巯基嘌呤，它被一些临床医生选作治疗肌炎患者初始治疗的免疫抑制剂（通常联合糖皮质激素），并且比较研究表明，甲氨蝶呤与硫唑嘌呤具有相似的疗效^[23]。对于伴肝脏疾病、不愿戒酒或合并严重ILD的患者，可有优先选择硫唑嘌呤而不是甲氨蝶呤。20世纪80年代早期一项针对多发性肌炎患者的研究表明，硫唑嘌呤联合泼尼松与泼尼松单药治疗相比，两组患者在治疗3个月时肌肉强度或肌酸激酶水平（肌肉损伤标志物）无显著差异^[24,25]，但长期随访的结果则发现，硫唑嘌呤联合泼尼松在改善功能状态和减少泼尼松剂量方面优于泼尼松单药治疗^[24,25]。一项对30例初始甲氨蝶呤或硫唑嘌呤单药治疗应答不佳患者的随机交叉设计研究结果显示，甲氨蝶呤和硫唑嘌呤联合口服治疗优于甲氨蝶呤单药静脉治疗^[26]。

霉酚酸酯 霉酚酸酯 (MMF) 是霉酚酸的前体药物，它抑制嘌呤合成，通过影响B细胞和T细胞增殖发挥免疫抑制作用。MMF用于肌炎的研究主要局限于病例分析（通常剂量为2000~3000 mg/d，口服）^[27-30]，但在一项7例难治性多发性肌炎或皮肌炎患者的开放标签研究中，所有患者接受MMF联合静脉免疫球蛋白 (IVIG) 治疗后均达完全缓解^[31]。

钙调磷酸酶抑制剂 以T细胞为靶点治疗肌炎和肌炎相关ILD具有理论依据。环孢素是钙调磷酸酶抑制剂，可阻断IL-2的产生和释放并抑制IL-2诱导的T细胞活化，而他克莫司是第二代钙调磷酸酶抑制剂，通过与胞内蛋白肽酰-脯氨酰-顺反式异构酶FKBP12结合抑制T细胞活化。一项8例难治性肌炎患者的病例分析中[6例患者具有抗组氨酰-tRNA合成酶 (Jo1) 自身抗体，2例患者具有抗信号识别颗粒 (SRP) 自身抗体]，他克莫司治疗可改善肌力并

降低血清肌酸激酶水平^[32]。日本一项针对16例多发性肌炎和15例皮肌炎患者的观察性研究显示，他克莫司治疗后2~4个月可明显降低血清肌酸激酶水平，且患者肌力评分也明显改善^[33]。然而，考虑到他克莫司的药物毒性和需要监测血药浓度，通常他克莫司仅用于治疗难治性肌炎。

环磷酰胺 环磷酰胺是一种干扰细胞生长的烷化剂，通常作为严重肌炎、快速进展型ILD或重叠系统性血管炎或对多种二线或三线药物反应不佳的患者的保留治疗方案。环磷酰胺可口服或静脉给药，然而其使用因毒副作用和增加恶性肿瘤的发生风险而受到限制。

生物制剂

通常标准免疫抑制治疗是间接且非特异性的，而生物治疗可直接靶向疾病发病相关的免疫细胞或细胞因子。许多生物制剂已被研究用于肌炎治疗，包括一些大规模的临床试验（表1）。

利妥昔单抗 利妥昔单抗可清除CD20⁺B细胞，多项肌炎患者的病例报道和病例分析表明利妥昔单抗治疗有效^[34-36]，包括治疗严重的难治性抗SRP自身抗体相关的免疫介导的坏死性肌病 (IMNM)^[37]。在一项4例难治性多发性肌炎患者的开放标签试验显示，所有患者血清肌酸激酶水平显著降低，并且在利妥昔单抗治疗28周后肌力完全恢复^[38]，然而另一项8例皮肌炎患者的开放标签试验并未获得令人鼓舞的结果，治疗24周后仅3例患者肌力中度改善且所有患者的皮肤病变都没有明显改善^[39]。“利妥昔单抗治疗肌炎” (RIM) 试验是最大规模的已经完成的针对肌炎的随机、双盲、对照临床试验，195例受试者（75例多发性肌炎，72例皮肌炎和48例幼年皮肌炎）随机分组，分别在基线或8周后给予2次1g利妥昔单抗注射^[40]。入组患者均为糖皮质激素和至少一种免疫抑制剂治疗无效且入组时伴显著肌无力。该研究未达到主要研究终点，即比较在基线和8周后接受利妥昔单抗治疗患者达到国际肌炎评估和临床研究 (IMACS) 定义的改善 (DOI; 包括IMAC的六个疾病活动度核心指标) 所需的时间^[41]。但是，83%纳入主要结局分析的患者在临床研究结束时（即第44周）符合DOI，达DOI的中位数时间为20周。使用利妥昔单抗具有明显的激素助减作用，耐受性较好且无明显不良反应。RIM试验提示，入组时存在抗氨酰-tRNA合成酶抗体（尤其是抗Jo1自身抗体），通常称为抗合成酶自身抗体，以及抗Mi2自身抗体和较低的疾病损伤评分是利

妥昔单抗治疗可获得较好应答的强预测因子^[42]。在 RIM 试验中，幼年型皮肌炎患者接受 B 细胞清除治疗较其他肌炎亚型疗效更佳。

抗 TNF 治疗 虽然人们可能期待抗 TNF 治疗肌炎有效，但此类治疗报道的结果不一。一项 5 例皮肌炎患者的病例分析显示依那西普治疗导致肌无力加重、肌酸激酶水平持续升高且皮疹无明显改善^[43]。与之相反，在一项针对皮肌炎的随机、双盲、安慰剂对照试验中，治疗 24 周后，与安慰剂组相比，依那西普治疗与较晚出现治疗失败和更明显的泼尼松减量效应相关^[44]。尽管有数篇病例报道和病例分析英夫利西单抗治疗部分皮肌炎患者获得良好疗效^[45-48]，但其中两例患者的随访报导中，症状恶化，且 1 例患者在第二次英夫利西单抗输注时出现过敏反应^[49]。此外，在一项 13 例难治性肌炎的开放标签预试验中，英夫利西单抗治疗无效^[50]，随后在 2017 年一项英夫利西单抗治疗 12 例多发性肌炎或皮肌炎的随机双盲安慰剂对照交叉设计临床试验也未获得令人鼓舞的结果，治疗 14 周后患者的应答率 <33%^[51]。但是，英夫利西单抗在这些研究中具有良好的耐受性，更高剂量或更长随访周期是否会导致更好的反应率尚有待进一步明确。目前证据无法完全支持抗 TNF 治疗可用于肌炎，尤其是一些研究报道这些制剂可能导致肌炎发生^[52-54]。但是，对于某些具有明显且难治性炎症性关节炎病的患者，应考虑抗 TNF 治疗。此外，抗 TNF 抑制剂治疗可能可用于治疗幼年型皮肌炎相关钙沉着病^[55]。

托珠单抗 继托珠单抗 (IL-6 受体拮抗剂) 被批准用

于治疗类风湿关节炎 (RA) 后，越来越多的研究关注该药治疗其他自身免疫病的疗效。在对两例难治性多发性肌炎患者的治疗中，托珠单抗可降低血清肌酸激酶水平，且 MRI 显示大腿肌肉的炎症改变消失^[56]。此外，对一例皮肌炎重叠系统性硬化症且对多种治疗反应欠佳的重叠综合征患者，托珠单抗治疗可缓解皮肤症状，血清肌酸激酶逐渐下降并且肌力改善^[57]。目前正在进行一项由研究者发起的、多中心随机双盲对照临床试验，采用新修订的 DOI^[59] 评估托珠单抗治疗成人难治性多发性肌炎和皮肌炎的疗效^[58]。

阿巴西普 阿巴西普是细胞毒性 T 细胞蛋白 4 (CTLA4) 和人类 IgG1 Fc 段的全人源融合蛋白，可抑制 T 细胞共刺激信号。尽管有数篇病例报道阿巴西普治疗肌炎有效^[60-63]，但仍缺乏随机对照临床试验。2017 年一项开放标签、“延迟启动”治疗的试验结果发布；该试验评价阿巴西普治疗 20 例难治性皮肌炎 (n=11) 或难治性多发性肌炎 (n=9) 的治疗效果，研究评估了疾病活动度和肌肉活检样本改变^[64]。患者在入组时或在研究开始 3 个月后延迟接受阿巴西普积极治疗 (每月静脉注射阿巴西普)，研究主要终点是 6 个月积极治疗后达 IMACS DOI 的人数。在这一预试验中，约半数 (42%) 患者达主要终点，并且在那些重复肌肉活检的患者中，与治疗前相比，6 个月时患者肌肉组织中调节性 T 细胞标志物增加，这些结果均支持这一靶向 T 细胞治疗的益处。在这项临床试验中未发现异常的安全性问题，且治疗具有良好的耐受性。这些令人鼓舞的结果导致目前一项评估阿巴西普治疗肌炎的 III 期临床试验正在

表 1 治疗肌炎的生物制剂总结：选择的临床试验

生物制剂	治疗靶点	研究人群	研究设计	主要终点	结果	参考文献
利妥昔单抗	B 细胞	成人多发性肌炎和皮肌炎以及 JDM (n=200)	随机化、双盲、安慰剂	IMACS DOI	未达主要终点，但参与研究的受试者 83% 达到 DOI	39
		抗 SRP 阳性患者 (n=8)	开放标签	MMT 和肌酸激酶下降	8 例患者中，6 例病情改善	38
英夫利昔单抗	TNF	成人多发性肌炎和皮肌炎 (n=12)	随机、双盲、安慰剂对照和交叉设计	≥ 15% MMT 改善	缓解率 <33%	50
依那西普	TNF	成人皮肌炎 (n=16)	随机、双盲、安慰剂对照	不良事件；从随机分组至治疗失败的时间；停用泼尼松	11 例患者中，5 例停用泼尼松，43 无不良事件	43
托珠单抗	IL-6	成人多发性肌炎、皮肌炎及 IMNM(n=40)	随机、双盲、安慰剂对照	肌炎总体改善评分	研究进行中	58
阿巴西普 ^a	T 细胞	成人多发性肌炎和皮肌炎 (n=20)	随机、开放标签和“延迟启动”	IMACS DOI	约 50% 接受治疗患者疾病活动度下降	63
阿那白滞素	IL-1 受体	成人多发性肌炎、皮肌炎和 IBM(n=15)	开放标签	IMACS DOI 和功能指数	15 例患者中，7 例治疗有应答	64

DOI, 改善的定义; IBM, 包涵体型肌炎; IMAC, 国际肌炎评价和临床研究; IMNM, 免疫介导的坏死性肌病; JDM, 幼年型皮肌炎; MMT, 徒手肌力试验; SRP, 信号识别颗粒。^a 正在进行的更大规模的国际性研究^[65]。

进行^[65]。

阿那白滞素 阿那白滞素是重组 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra)，2014 年有一项研究评估本药对 15 例难治性肌炎患者的治疗效果；在该研究中，患者接受为期 12 个月的阿那白滞素 (100 mg/d 皮下注射) 治疗。根据 IMACS DOI，7 例患者有临床应答，4 例患者根据功能指数评分显示功能有改善。符合应答标准患者治疗后肌肉活检样本均表达 IL-1Ra，但在 8 例非应答患者中，仅 3 例患者表达 IL-1Ra。研究者总结难治性肌炎患者可能对阿那白滞素治疗有效，且 IL-1 α 表达可能与良好应答有关。

免疫调节作用

IVIG 可抑制免疫介导的反应，但目前尚不清楚这一免疫调节剂的确切作用机制。IVIG 通常每月输注 (2 g/kg)，但是给药剂量和间隔可以根据疾病严重程度以及患者后续治疗应答而异。当联合其他免疫制剂或合并感染或恶性疾病时，通常 IVIG 治疗会使患者获益，但因其昂贵的治疗费用和较长的给药时间，限制了其作为常规用药。

早在 25 年前，一项针对 15 例难治性皮肌炎患者的双盲、交叉、安慰剂对照临床研究已经证实 IVIG 治疗肌炎有效^[67]，并且在一项开放标签临床研究中证实，其与 70% 多发性肌炎患者持续的临床改善相关^[68]。一半的患者在停用 IVIG 后，其有效性可维持 3 年以上。但是，在日本一项涉及 26 例患者 (16 例多发性肌炎和 10 例皮肌炎，对糖皮质激素治疗无效的患者) 随机、双盲安慰剂对照临床试验中，接受 IVIG 治疗的患者与接受安慰剂对照患者相比，尽管其他次要终点确实有所改善，但肌力无改善 (经手工肌力检测评估)^[69]。目前正在进行的一项关键的双盲、随机、安慰剂对照的 III 期临床研究以确定 IVIG 治疗难治性皮肌炎患者的疗效和安全性^[70]。

通过给 7 例 (4 例皮肌炎和 3 例多发性肌炎) 患者预埋可编程注射泵皮下给予 γ 球蛋白，可使患者肌酸激酶水平下降，并改善肌力和生活质量，同时可减少激素用量及减少联合使用免疫抑制剂^[71]。

运动在肌炎管理中的作用

由于认为运动会损伤肌炎患者的肌肉，且可能导致继发炎症，过去通常不鼓励肌炎患者行积极的运动。随着越来越多的证据支持运动对成人肌炎安全、有效，这种观念已有明显转变。已有文章全面综述了物理运动在治疗成人

和幼年型肌炎中的作用^[72]，在此，我们着重强调运动干预的某些方面。

1998 年，一项对慢性病情活动性已经稳定的肌炎患者的研究最早报道了运动的安全性^[73]；在进行 6 周运动计划后，这些患者表现肌力和功能改善，对这一效果的评价时间长达 6 个月^[73]。另一项对非活动肌炎患者进行为期 12 周的抗阻力家庭运动项目的开放性研究证实了运动疗法的安全性^[74]。随后的研究对 11 例活动性或新发的多发性肌炎或皮肌炎患者进行为期 12 周抗阻力运动项目联合传统免疫抑制剂治疗亦是安全的^[75]。患者每周 5 日进行 15 分钟的抗阻力锻炼，随后步行 15 分钟。对这些患者进行肌酸激酶水平、肌肉 MRI 和重复肌肉活检并与其原始免疫组织化学结果比较，未见患者炎症增加。此外，在为期 12 周的锻炼项目中，患者肌肉功能和生活质量获得改善。虽然无法区分是运动还是药物治疗的效果，但值得注意的是，主动运动在这组小样本的活动性和新诊断的肌炎患者中具有良好的耐受性且无副作用。

一项对照的预试验研究了运动在多发性肌炎和皮肌炎中的分子效应。该研究比较了在运动量稳定的情况下 12 周耐力训练项目对骨骼肌的作用^[76]。运动项目会活化需氧表型 (即上调参与有氧代谢能力、毛细血管增生和肌肉重塑的分子通路)，同时减轻患者肌肉炎症反应，这些通过重复肌肉活检检测基因表达、蛋白组学和毛细血管密度的改变得以证实。总之，这些临床和实验性研究均支持运动在活动性和稳定性肌炎患者中均具有抗炎的益处。

特殊治疗的考量

如上所述，在临床实践中肌炎患者可具有不同的临床表现，包括坏死性肌病以及肌肉外表现，如 ILD、皮疹和吞咽困难，这些代表不同的临床表型。本综述已讨论了使用相同制剂治疗这些症状，但是考虑到这些并发症的严重性和治疗的困难性，因此对此进行单独讨论。

免疫介导的坏死性肌病

IMNM 通常是肌炎中较严重的一个亚型，往往与抗 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR)^[77] 或抗 SRP 自身抗体相关。IMNM 患者常具有显著的对称性上肢和下肢近端肌无力以及较高的血清肌酸激酶水平，但是一般无肌肉外的自身免疫症状^[77]。IMNM 患者的初始治疗应为包含大剂量糖皮质激素联合另一种免疫抑制剂的积极治

疗。该亚型肌炎的病例分析研究证实 IVIG 和 / 或利妥昔单抗治疗有效, 应当考虑在 IMNM 治疗早期使用, 并且使用与肌炎标准治疗相同的剂量^[37,78]。

间质性肺疾病

ILD 是肌炎患者主要的致病和致死因素, 并且已经研究了多种药物对此类并发症的治疗效果。肌炎相关 ILD 的治疗流程见图 2。在两个小样本肌炎相关 ILD 患者的病例研究中^[79,80], MMF 治疗获得令人振奋的结果。随后在 125 例自身免疫性 ILD 患者 (32 例多发性肌炎或皮肌炎) 大规模队列研究中, 研究了 MMF 治疗平均疗程为 897 天的患者的疗效^[81]。在该队列研究中, MMF 治疗与 52 周和 104 周时用力肺活量 (FVC) 和一氧化碳肺弥散功能 (DLCO) 的改善趋势相关。一项独立的病例研究表明 MMF 治疗一例无肌病皮肌炎患者快速进展 ILD 有效^[82]。对肌炎相关 ILD 患者的回顾性病例研究以及一个对 70 例此类患者的队列研究 (其中 25 例患者表现为症状改善) 分析发现, 硫唑嘌呤治疗可改善肺功能^[83,84]。

环磷酰胺治疗肌炎相关 ILD 主要见于病例报导和回顾性病例分析^[85-87]。在一项病例分析中, 17 例患者接受每月一次静脉环磷酰胺治疗 (300-800 mg/m²) 至少 6 个月, 其中 11 例患者吞咽困难改善, 7 例之前需吸氧治疗的患者 6 例停用吸氧^[87]。其中 12 例患者 FVC 的改善超过 10% 且高分辨 CT (HRCT) 扫描肺实质发现肺有改善。此外, 在一项随访中位数为 35 个月的前瞻性开放研究中, 环磷酰胺治疗可使进展期 ILD 患者病情稳定且功能改善^[88]。在肌炎相关 ILD 患者的病例报导中亦有使用 IVIG 治疗的介绍^[89,90], 其中某些患者, 包括一例无肌病皮肌炎相关 ILD 患者 (该患者对大剂量糖皮质激素和环孢素 A 无效) 对 IVIG 治疗有反应^[89,90]。

基于 T 细胞是治疗 ILD 的潜在靶点这一概念^[5-7], 可考虑使用环孢素和他克莫司治疗肌炎相关 ILD。在一项对 14 例皮肌炎合并间质性肺炎患者的回顾性研究中, 早期接受泼尼松和环孢素的联合治疗 (诊断 12 日内, 4 mg/(kg·d)) 可改善肺功能检测 (PFT) 和 HRCT 结果^[91]。同样地, 在 48 例皮肌炎相关 ILD 亚洲患者中, 早期接受环孢素治疗患者生存率明显优于延迟接受环孢素治疗的患者^[92]。13 例抗合成酶抗体阳性的 ILD 患者接受他克莫司治疗平均 51 个月所有 PET 参数改善^[93]。在一项对 49 例初治肌炎相关 ILD 患者的回顾性研究中, 他克莫司联合传统治疗较单

纯传统治疗具有更长的无事件存活期^[94]。此外, 在 3 个小规模既往环孢素治疗无效的肌炎相关 ILD 患者病例研究中, 他克莫司治疗可改善其肺病^[93,95,96]。接受他克莫司治疗的患者, 需监测血清低谷浓度以减少其毒性作用。

利妥昔单抗治疗肌炎相关 ILD 患者的研究越来越多, 但目前尚无随机、对照的临床试验。在一项对 50 例各种自身免疫病相关 ILD 患者的回顾性研究中, 所有这些患者中, 利妥昔单抗对肌炎相关 ILD 患者的疗效最佳。10 例此类患者中 5 例患者表现为 FVC 改善 (>10%) 和 / 或 DLCO 升高 (>15%)^[97]。在另一项对 24 例抗合成酶抗体阳性的严重 ILD 患者的回顾性研究中, 随访时间 >12 月, 利妥昔单抗治疗后患者 FVC 中位数增加 24%, 第一秒用力呼气量 (FEV1) 增加 22% 且 DLCO 升高 17%^[98]。病程 <12 个月和 / 或 ILD 急性起病或加重期的患者疗效最佳。该研究的局限性在于同时给予另一免疫抑制剂; 12 例患者中亦有 10 例患者同时接受环磷酰胺治疗。因此, 无法将治疗获益单独归因于利妥昔单抗。在一项多中心、开放标签的临床试验中, 对抗合成酶抗体阳性的难治性 ILD 患者分别在第 0 日、第 15 日和第 6 个月给予利妥昔单抗治疗, 可减少激素用量, 伴血清肌酸激酶水平下降和肌力改善。在这些患者中, 5 例患者 ILD 改善 (即 FVC 和 / 或 DLCO 增加), 且 4 例患者 FVC 保持稳定^[99]。在另一项回顾性研究中, 与 30 例接受传统免疫抑制剂治疗的患者相比, 在 17 例接受利妥昔单抗治疗的抗 Jo1 阳性患者中, 16 例患者显示更快和更明显的应答反应 (通过肌炎和 ILD 结局评估)^[100]。利妥昔单抗的通常给药剂量为间隔 2 周, 2 次 1 g 剂量, 随后给药间隔各不相同, 且目前无伴有或不伴有 ILD 肌炎的标准治疗方案。

目前一项评估阿巴西普治疗抗合成酶抗体阳性患者疗效的随机临床预试验正在进行^[101]。甲氨蝶呤因本身具有潜在肺毒性, 通常认为抗 Jo1 抗体或其他抗合成酶抗体阳性的患者禁忌使用。但是近几年这一观点有所改变, 研究发现甲氨蝶呤可显著改善抗合成酶综合征患者的肌肉和关节症状。而且, 目前关于甲氨蝶呤诱导肺炎的风险轻度增加的报道主要见于 RA 患者^[102,103]。因此, 当肌炎相关 ILD 不是治疗的主要临床表现时, 可考虑使用甲氨蝶呤治疗。

皮肌炎的皮疹

皮肌炎的皮肤表现通常较难治疗, 对于某些患者, 可能为其主要疾病表现。治疗皮肌炎的简单措施包括涂防晒

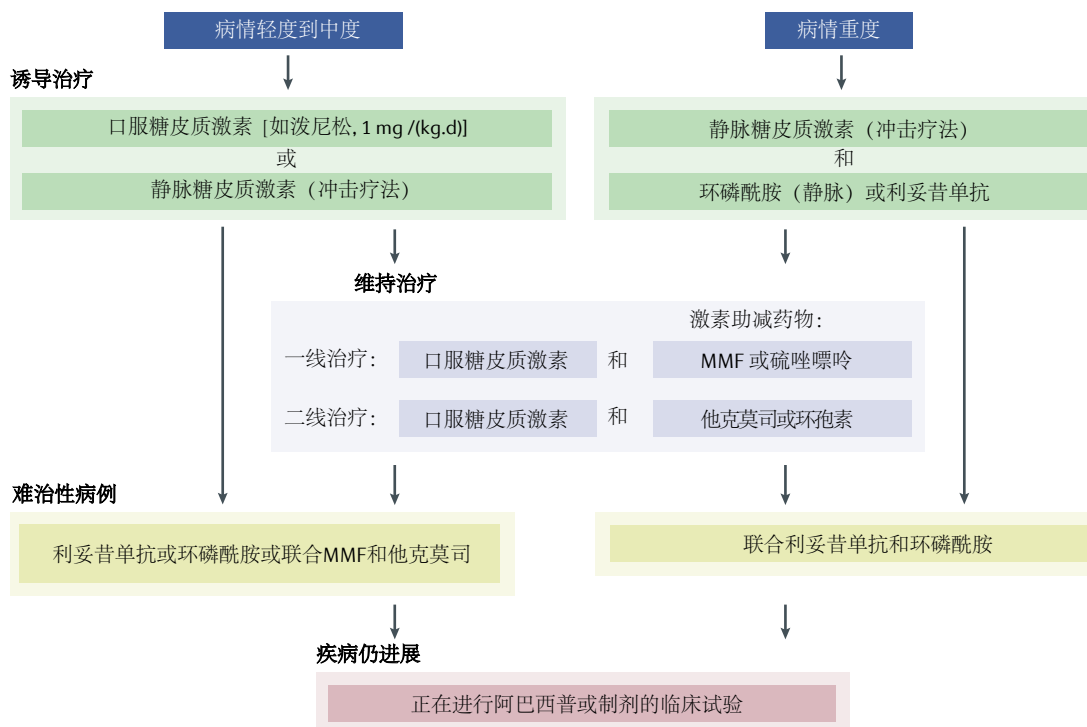


图 2 治疗肌炎相关间质性肺病的推荐方案。间质性肺病 (ILD) 的治疗方案可分为治疗轻度至中度疾病或重度疾病^[119]。对轻度至中度疾病的治疗包括一个较为积极的治疗方案, 该方案使用较高剂量的糖皮质激素 (口服或静脉给药) 作为诱导治疗, 随后维持治疗为糖皮质激素逐渐减量并增加任一种免疫抑制剂, 如霉酚酸酯 (MMF)、硫唑嘌呤、他克莫司或环孢素。如果轻度至中度疾病对该诱导治疗或维持治疗无效, 则使用更为积极治疗方案, 即利妥昔单抗或环磷酰胺或 MMF 和他克莫司的联合治疗。重度肌炎相关 ILD 的诱导治疗包括激素冲击联合较强免疫抑制剂 (如环磷酰胺或利妥昔单抗), 在病程治疗早期使用该方案, 且随后使用 MMF、他克莫司或环孢素 (或有时使用硫唑嘌呤) 的维持治疗。若病情严重对诱导或维持治疗无效, 使用利妥昔单抗联合环磷酰胺这一更为积极的治疗方案。若疾病仍继续进展, 则使用正在研究的肌炎临床试验的其他生物制剂, 如阿巴西普。所有类型的肌炎相关 ILD 的维持治疗取决于对初始治疗的反应情况和后续疾病的进展。对于复发病例, 给予大剂量激素 (口服、静脉或冲击治疗, 取决于疾病严重程度) 联合替代免疫制剂治疗 (数据未显示)。改编自参考文献 119, Future Medicine。

霜并避免使用增加光敏感的药物。有时, 若皮疹较轻且较局限, 可考虑局部使用外用糖皮质激素软膏和霜剂以及局部外用钙调神经磷酸酶抑制剂 (他克莫司和吡美莫司)。抗疟药治疗有时有效果并与其他免疫抑制剂联合使用, 但是羟氯喹可导致某些患者出现弥漫性红皮病^[104,105]。对于多数患者, 对皮肌炎皮疹的治疗通常需要和针对肌炎中肌无力治疗相似强度的治疗方案, 因此, 某些情况下推荐使用甲氨喋呤、硫唑嘌呤、MMF、IVIG 和他克莫司。两项非对照的病例分析表明 MMF 可有效治疗难治性皮肌炎的皮肤症状^[106,107]。在 RIM 临床试验中, 利妥昔单抗可显著改善成人和幼年型皮肌炎患者皮肤疾病活动度, 包括显著改善红皮病、红斑疹 (无继发溃疡或坏死改变)、向阳性皮疹、Gottron 征及 Gottron 疹^[108]。2016 年报道托法替布可有效治疗 3 例多种药物治疗无效的皮肌炎患者的皮肤表现^[109], 且在随后对另一例难治性皮肌炎患者的病例报道中, 托法替布治疗表现出相似的皮肤、关节和骨骼肌症状改善^[110]。

钙质沉着可能是肌炎患者治疗上最有挑战性和最困难的皮肤表现。抗核基质蛋白 2 (NXP2; 亦称为 MORC3) 自身抗体与成人及幼年型皮肌炎患者的钙质沉着相关^[111]。已经尝试了许多药物, 但是目前尚无一种药物取得一致疗效, 手术切除可能是严重患者的唯一选择。在一项病例分析中, 6 例幼年型皮肌炎患者经双磷酸盐结合免疫抑制剂和 / 或 IVIG 治疗可减少 4 例患者的钙质沉着症状^[112]。静脉注射或直接在钙质沉着部位给予硫代硫酸钠治疗可部分改善成人和幼年型皮肌炎患者皮肤症状结局^[113,114]。

肌炎中的吞咽困难

对于许多重度肌炎患者, 近端吞咽困难是最顽固且严重的临床表现。虽然许多患者对糖皮质激素和其他免疫抑制剂治疗有效, 对于吞咽困难患者, 应始终考虑增加 IVIG 治疗。一项对 73 例激素无效且危及生命的食管吞咽困难的多发性肌炎或皮肌炎患者的回顾性研究结果表明, 大剂量糖皮质激素联合 IVIG 的一线治疗对患者有效^[115]。与肌

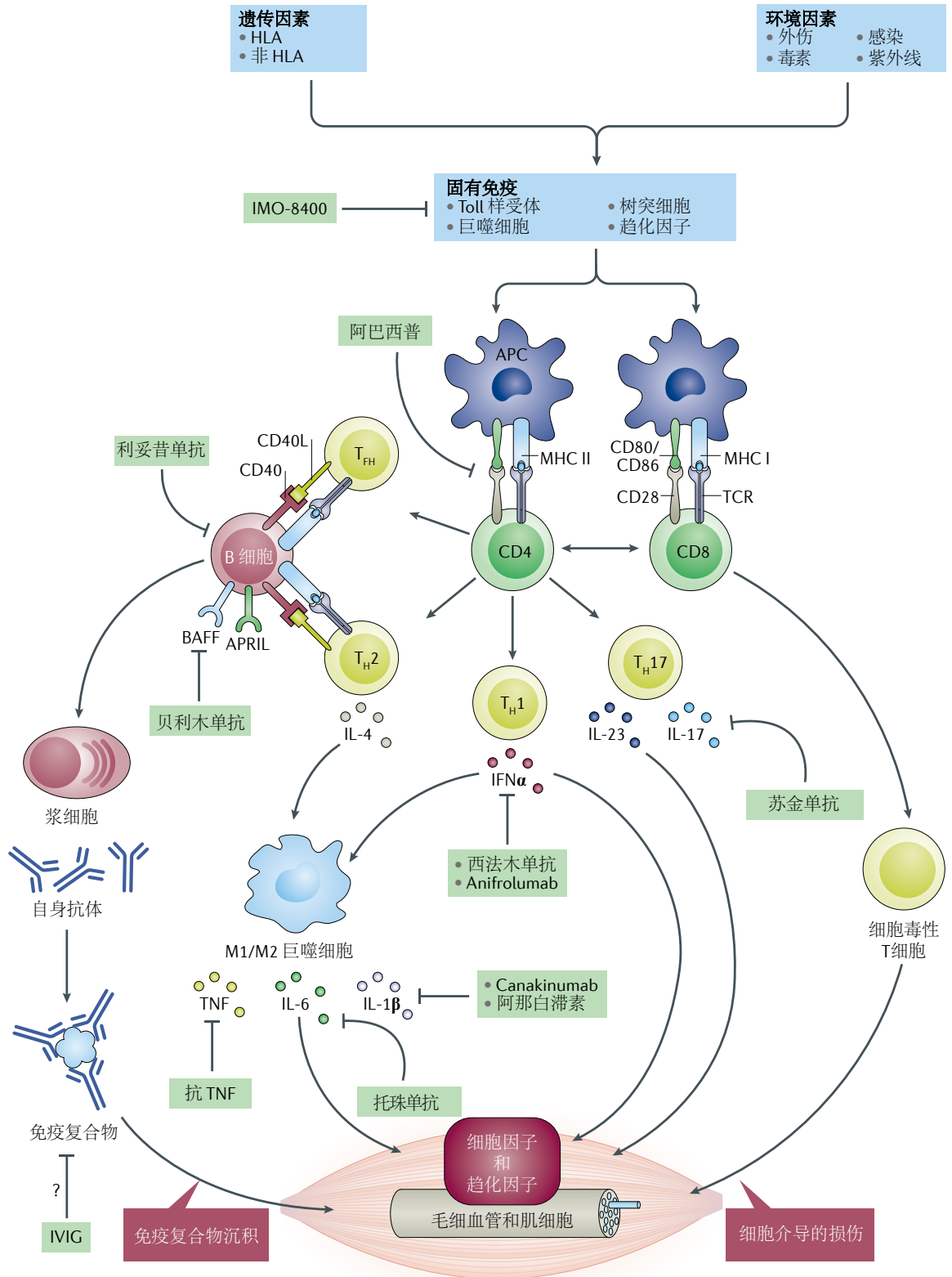


图3 肌炎中免疫相关的潜在治疗靶点。多种因素参与肌炎发病机制，这些因素涉及或活化固有免疫和获得性免疫系统，同时亦有非免疫机制参与（未显示）。现有的肌炎研究中所用的许多免疫抑制剂影响这些免疫通路，并且图中所列生物制剂更具有靶向性，可中和这些免疫介导通路的所选位点。图中所注药物为肌炎治疗过去和目前正在研究以及未来将用于临床研究的制剂。APC，抗原提呈细胞；APRIL，增殖诱导配体（亦称为 TNFSF13）；BAFF，B 细胞激活因子；CD40L，CD40 配体；IVIg，静脉注射免疫球蛋白；TCR，T 细胞受体；T_{FH}，滤泡样辅助 T 细胞；T_H，辅助性 T 细胞。

炎标准治疗相似, IVIG 可每月输注 2 g/kg 连续 2 天或需要时增加到 5 天。

展望

有许多潜在的和探索性的药物可考虑用于肌炎的治疗 (图 3)。根据皮肌炎和多发性肌炎患者在血清和组织中大量表达 I 型干扰素的特征, 开展了抗 IFN α 单克隆抗体 sifalimumab 治疗皮肌炎和多发性肌炎的研究。在 1 项 Ib 期的随机、双盲对照临床试验中, 研究者发现皮肌炎或多发性肌炎患者接受 sifalimumab 治疗后, 血清和肌肉干扰素水平均显著下降^[116]。未来的研究正考虑抗干扰素制剂的作用。与之相似, 通过口服 JAK 抑制剂阻断干扰素介导的 JAK/STAT 通路亦是值得进一步研究的领域, 尤其是皮

肌炎及难治性皮肤表现的患者^[117]。一项多中心国际研究正在评估阻断 TLRs 对皮肌炎的疗效^[118]。

结论

未来肌炎的治疗包括许多有潜力的治疗方法。本文所讨论的免疫抑制剂仍然在肌炎治疗中具有主要作用, 生物治疗因其针对参与肌炎发病通路的靶点可能具有越来越重要的治疗作用。研究者必须使用现有研究技术, 包括先进的免疫化学、基因芯片和 RAN 测序分析、细胞因子和趋化因子检测以及复杂的以流式细胞仪为基础的检测技术来确定合理的治疗靶点。虽然就肌炎治疗干预方面而言, 我们处在一个令人兴奋的时代, 但更应重视这些新型制剂潜在的短期和长期效应。

参考文献

- Rider, L. G. et al. Update on outcome assessment in myositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.33> (2018).
- Greenberg, S. A. et al. Myeloid dendritic cells in inclusion-body myositis and polymyositis. *Muscle Nerve* **35**, 17–23 (2007).
- Greenberg, S. A. et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann. Neurol.* **57**, 664–678 (2005).
- Bilgic, H. et al. Interleukin6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* **60**, 3436–3446 (2009).
- Kurasawa, K. et al. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin. Exp. Immunol.* **129**, 541–548 (2002).
- Yamadori, I. et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol. Int.* **21**, 89–93 (2001).
- Katagiri, A. et al. Decrease in CD4⁺CD25⁺ and CD8⁺CD28⁺ T cells in interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod. Rheumatol.* **18**, 562–569 (2008).
- Notarnicola, A. et al. Possible interplay between interleukin15 and interleukin17 into the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Reumatismo* **66**, 215–223 (2014).
- Shen, H. et al. Interleukin17 and interleukin23 in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Scand. J. Rheumatol.* **40**, 217–220 (2011).
- Tournadre, A., Lenief, V. & Miossec, P. Expression of Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7 in muscle is characteristic of inflammatory myopathy and is differentially regulated by Th1 and Th17 cytokines. *Arthritis Rheum.* **62**, 2144–2151 (2010).
- Nagaraju, K. Update on immunopathogenesis in inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **13**, 461–468 (2001).
- Englund, P. et al. Skeletal muscle fibers express major histocompatibility complex class II antigens independently of inflammatory infiltrates in inflammatory myopathies. *Am. J. Pathol.* **159**, 1263–1273 (2001).
- Nagaraju, K. et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum.* **52**, 1824–1835 (2005).
- Lightfoot, A. P. et al. In the idiopathic inflammatory myopathies (IIM), do reactive oxygen species (ROS) contribute to muscle weakness? *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1340–1346 (2015).
- Catania, A. et al. The melanocortin system in control of inflammation. *ScientificWorldJournal* **10**, 1840–1853 (2010).
- Levine, T. Treating refractory dermatomyositis or polymyositis with adrenocorticotropic hormone gel: a retrospective case series. *Drug Des. Devel. Ther.* **6**, 133–139 (2012).
- Patel, A., Seely, G. & Aggarwal, R. Repository corticotropin injection for treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Case Rep. Rheumatol.* **2016**, 9068061 (2016).
- Aggarwal, R. et al. Efficacy and safety of adrenocorticotropic hormone gel in refractory dermatomyositis and polymyositis. *Ann. Rheum. Dis.* <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212047> (2017).
- Joffe, M. M. et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am. J. Med.* **94**, 379–387 (1993).
- Newman, E. D. & Scott, D. W. The use of low-dose methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *J. Clin. Rheumatol.* **1**, 99–102 (1995).
- Ruperto, N. et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* **387**, 671–678 (2016).
- US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651040> (2016).
- Joffe, M. M. et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azaathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am. J. Med.* **94**, 379–387 (1993).
- Bunch, T. W. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum.* **24**, 45–48 (1981).
- Bunch, T. W. et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann. Intern. Med.* **92**, 365–369 (1980).
- Villalba, L. et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* **41**, 392–399 (1998).
- Majithia, V. & Harisdangkul, V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology* **44**, 386–389 (2005).
- Pisoni, C. N. et al. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology* **46**, 516–518 (2007).
- Rowin, J. et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* **66**, 1245–1247 (2006).
- Schneider, C. et al. Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve* **25**, 286–288 (2002).
- Danieli, M. G. et al. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun. Rev.* **9**, 124–127 (2009).
- Oddis, C. V. et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* **353**, 1762–1763 (1999).
- Mitsui, T. et al. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurol. Belg.* **111**, 188–194 (2011).
- Lambotte, O. et al. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J. Rheumatol.* **32**, 1369–1370 (2005).
- Levine, T. D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* **52**, 601–607 (2005).
- Mahler, E. A. et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology* **50**, 2206–2213 (2011).
- Valiyil, R. et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res.* **62**, 1328–1334 (2010).
- Mok, C. C., Ho, L. Y. & To, C. H. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J. Rheumatol.* **34**, 1864–1868 (2007).
- Chung, L., Genovese, M. C. & Fiorentino, D. F. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch. Dermatol.* **143**, 763–767 (2007).
- Oddis, C. V. et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and

- adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* **65**, 314–324 (2013).
41. Rider, L. G. et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum.* **50**, 2281–2290 (2004).
 42. Aggarwal, R. et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 740–749 (2014).
 43. Iannone, F. et al. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J. Rheumatol.* **33**, 1802–1804 (2006).
 44. Muscle Study, G. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann. Neurol.* **70**, 427–436 (2011).
 45. Anandacomarasamy, A., Howe, G. & Manolios, N. Advanced refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology* **44**, 562–563 (2005).
 46. Efthimiou, P., Schwartzman, S. & Kagen, L. J. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann. Rheum. Dis.* **65**, 1233–1236 (2006).
 47. Hengstman, G. J. et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumour necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur. Neurol.* **50**, 10–15 (2003).
 48. SelvaO'Callaghan, A. et al. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cystoides intestinalis treated with infliximab. *Rheumatology* **43**, 1196–1197 (2004).
 49. Hengstman, G. J., F. H. van den Hoogen & van Engelen, B. G. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor-alpha: long-term followup. *Eur. Neurol.* **52**, 61–63 (2004).
 50. Dastmalchi, M. et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 1670–1677 (2008).
 51. Schiffenbauer, A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in refractory polymyositis and dermatomyositis. *Semin. Arthritis Rheum.* <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.010> (2017).
 52. Ishikawa, Y. et al. Etanercept-induced anti-Jo1 antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* **29**, 563–566 (2010).
 53. Klein, R. et al. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch. Dermatol.* **146**, 780–784 (2010).
 54. Riolo, G. & Towheed, T. E. Anti-tumor necrosis factor inhibitor therapy-induced dermatomyositis and fasciitis. *J. Rheumatol.* **39**, 192–194 (2012).
 55. Riley, P. et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology* **47**, 877–880 (2008).
 56. Narazaki, M. et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology* **50**, 1344–1346 (2011).
 57. Kondo, M. et al. A case of overlap syndrome successfully treated with tocilizumab: a hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis? *Rheumatology* **53**, 1907–1908 (2014).
 58. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02043548> (2017).
 59. Aggarwal, R. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 898–910 (2017).
 60. Arabshahi, B. et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J. Pediatr.* **160**, 520–522 (2012).
 61. Kerola, A. M. & Kauppi, M. J. Abatacept as a successful therapy for myositis case-based review. *Clin. Rheumatol.* **34**, 609–612 (2015).
 62. Maeshima, K. et al. Successful treatment of refractory anti-signal recognition particle myopathy using abatacept. *Rheumatology* **53**, 379–380 (2014).
 63. Musuruana, J. L. & Cavallasca, J. A. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine* **78**, 431–432 (2011).
 64. Tjarnlund, A. et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 55–62 (2018).
 65. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02971683> (2018).
 66. Zong, M. et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months followup. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 913–920 (2014).
 67. Dalakas, M. C. et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* **329**, 1993–2000 (1993).
 68. Cherin, P. et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* **46**, 467–474 (2002).
 69. Miyasaka, N. et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod. Rheumatol.* **22**, 382–393 (2012).
 70. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02728752> (2018).
 71. Danielli, M. G. et al. Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. *Autoimmun. Rev.* **10**, 144–149 (2011).
 72. Alexanderson, H. Physical exercise as a treatment for adult and juvenile myositis. *J. Intern. Med.* **280**, 75–96 (2016).
 73. Wiesinger, G. F. et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br. J. Rheumatol.* **37**, 196–200 (1998).
 74. Alexanderson, H., Stenstrom, C. H. & Lundberg, I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology* **38**, 608–611 (1999).
 75. Alexanderson, H. et al. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand. J. Rheumatol.* **29**, 295–301 (2000).
 76. Munters, L. A. et al. Endurance exercise improves molecular pathways of aerobic metabolism in patients with myositis. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 1738–1750 (2016).
 77. Mammen, A. L. et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* **63**, 713–721 (2011).
 78. Mammen, A. L. & Tiniakou, E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1680–1682 (2015).
 79. Morganroth, P. A., Kreider, M. E. & Werth, V. P. Mycophenolate mofetil in refractory lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* **62**, 1496–1501 (2010).
 80. Mira-Avendano, I. C. et al. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir. Med.* **107**, 890–896 (2013).
 81. Fischer, A. et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J. Rheumatol.* **40**, 640–646 (2013).
 82. Tsuchiya, H. et al. Mycophenolate mofetil therapy for rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod. Rheumatol.* **24**, 694–696 (2014).
 83. Douglas, W. W. et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Ann. J. Respir. Crit. Care Med.* **164**, 1182–1185 (2001).
 84. Marie, I. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* **47**, 614–622 (2002).
 85. Kameda, H. et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J. Rheumatol.* **32**, 1719–1726 (2005).
 86. Mok, C. C., To, C. H. & Szeto, M. L. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scand. J. Rheumatol.* **32**, 181–183 (2003).
 87. Yamasaki, Y. et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* **46**, 124–130 (2007).
 88. Schnabel, A. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* **32**, 273–284 (2003).
 89. Bakewell, C. J. & Raghu, G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest* **139**, 441–443 (2011).
 90. Suzuki, Y. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung* **187**, 201–206 (2009).
 91. Kotani, T. et al. Combination with corticosteroids and cyclosporinA improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin. Rheumatol.* **30**, 1021–1028 (2011).
 92. Go, D. J. et al. Survival benefit associated with early cyclosporine treatment for dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Rheumatol. Int.* **36**, 125–131 (2016).
 93. Wilkes, M. R. et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* **52**, 2439–2446 (2005).
 94. Kurita, T. et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology* **54**, 39–44 (2015).
 95. Ochi, S. et al. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **23**, 707–710 (2005).
 96. Takada, K., Nagasaka, K. & Miyasaka, N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* **38**, 383–392 (2005).
 97. Keir, G. J. et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* **19**, 353–359 (2014).
 98. Andersson, H. et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology* **54**, 1420–1428 (2015).
 99. Allenbach, Y. et al. Efficacy of rituximab in refractory inflammatory myopathies associated

- with anti-synthetase auto-antibodies: an open-label, phase II trial. *PLoS ONE* **10**, e0133702 (2015).
100. Bauhammer, J. et al. Rituximab in the treatment of Jo1 antibody-associated antisynthetase syndrome: AntiRo52 positivity as a marker for severity and treatment response. *J. Rheumatol.* **43**, 1566–1574 (2016).
101. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215927> (2017).
102. Conway, R. et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 803–812 (2014).
103. Conway, R. et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **350**, h1269 (2015).
104. Pai, S. B. et al. Hydroxychloroquine-induced erythroderma. *Indian J. Pharmacol.* **49**, 132–134 (2017).
105. Slagel, G. A. & James, W. D. Plaquenil-induced erythroderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* **12**, 857–862 (1985).
106. Edge, J. C. et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch. Dermatol.* **142**, 65–69 (2006).
107. Gelber, A. C., Nousari, H. C. & Wigley, F. M. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *Rheumatol. J.* **27**, 1542–1545 (2000).
108. Aggarwal, R. et al. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. *Rheumatology* **56**, 247–254 (2017).
109. Kurtzman, D. J. et al. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: an alternative treatment. *JAMA Dermatol.* **152**, 944–945 (2016).
110. Paik, J. J. & Christopher-Stine, L. A case of refractory dermatomyositis responsive to tofacitinib. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, e19 (2017).
111. Rogers, A. et al. Cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein 2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res.* **69**, 1909–1914 (2017).
112. Tayfur, A. C. et al. Bisphosphonates in juvenile dermatomyositis with dystrophic calcinosis. *Mod. Rheumatol.* **25**, 615–620 (2015).
113. Pagnini, I. et al. Sodium thiosulfate for the treatment of calcinosis secondary to juvenile dermatomyositis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **32**, 408–409 (2014).
114. Smith, G. P., Intradermal sodium thiosulfate for exophytic calcinosis cutis of connective tissue disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* **69**, e146–147 (2013).
115. Marie, I. et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* **62**, 1748–1755 (2010).
116. Higgs, B. W. et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN-alpha monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 256–262 (2014).
117. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03002649> (2018).
118. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02612857> (2017).
119. Moghadam-Kia, S., Oddis, C. V. & Aggarwal, R. Update on the treatment of myositis. *Int. J. Clin. Rheumatol.* **9**, 505–518 (2014).

作者贡献

Both authors wrote the article, provided substantial contributions to discussions of its content and undertook review and/or editing of the manuscript before submission.

利益冲突

Both C.V.O. and R.A. receive clinical trial support from Genentech, Idera Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb and Mallinckrodt.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

翻译: 陈乐锋, 韦秀宁 (中山大学孙逸仙纪念医院)

审校: 戴 冽 (中山大学孙逸仙纪念医院)

肌炎自身免疫抗体概述

Autoantibodies in myositis

Neil J. McHugh^{1*} 和 Sarah L. Tansley¹

¹Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Bath, UK.

*e-mail: n.j.mchugh@bath.ac.uk

doi:10.1038/nrrheum.2018.56 Published online 20 Apr 2018

摘要: 特发性炎性肌病（统称为肌炎）是临床上常见的一类自身免疫病。目前在患者中检测到新型自身抗原，对肌炎的诊断和管理具有重要意义。一般来说，在肌炎患者中发现的自身免疫抗体被称作为肌炎特异性自身抗体（Myositis-specific autoantibodies, MSAs）或肌炎相关自身抗体（Myositis-associated autoantibodies, MAAs），与疾病的临床表现有关。然而，一些 MSA 与肌肉外受累症状表现出了密切相关性，如皮肤和肺部受累。同一个体中检测到多种 MSA 是非常罕见的，因此可以通过 MSA 精确划分遗传表型和疾病亚型。每种 MSA 对应不同的疾病种类或临床表型，这对于疾病诊断和个体化医疗具有重大意义。对与抗体对应的自身抗原进行功能和靶位的探究为我们了解肌炎的潜在致病机制提供了重要思路。更重要的是，目前已有证据表明，肌炎相关自身抗原在某些环境因素或肿瘤的影响下会发生突变，这种突变可能会引起自身抗体的产生。

特发性炎性肌病（Idiopathic inflammatory myopathy, IIM）包括皮肌炎、包涵体肌炎（Inclusion body myositis, IBM）和多肌炎，而多肌炎包括多个亚型，比如免疫介导的坏死性肌病（Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM）和抗心磷脂酶综合征（Antisynthetase syndrome, ASS）等。在 10 多年前，仅有少数肌炎患者，特别是儿童期起病的患者，才能够检测到肌炎相关的抗体，之后关于自身抗原特异性的研究成为了该领域的研究热点（图 1a）。某些以前认为没有自身抗体表达的患者，现在也能检测到相关抗体的表达，例如 IBM 患者^[1,2]、癌症相关肌炎患者^[3]及服用他汀类药物的患者^[4]。大约 60~70% 的 IIM 儿童及成人患者都能检出肌炎抗体的表达^[5,6]，事实上，如果 2005 年之前就有相关检测方法，现在预计肌炎自身抗体的检出率将会有所升高，成人患者将比现阶段高出 20%，儿童患者将高出约 55%（图 1b）^[5,6]。这些发现对肌炎的诊断和治疗有深远的意义，能够帮助医生尽早做出诊断、避免不必要的检查，并提供个体化的治疗方案。

一般来说，我们将肌炎患者中发现的自身抗体称为肌炎特异性自身抗体（myositis-specific autoantibodies, MSAs）^[7]或肌炎相关自身抗体（myositis-associated autoantibodies, MAAs），后者指的是在其他疾病，比如系统性硬化症（SSc）和系统性红斑狼疮并发肌炎的情况下出现的抗体。本篇综述将使用与之前研究相似的专业术语，但笔者认为一些替代术语可能更方便理解（见方框 1）。考虑到这些自身抗体相关疾病的异质性，“肌炎谱系疾病自身抗体（myositis-spectrum disease autoantibodies）”可

能是一个更合适的术语，而 MAA 则用以描述除肌炎外其他自身免疫病中的相关抗体特性，而 MSA 和 MAA 可以整合为一个术语，即肌炎关联自身抗体（myositis-related autoantibodies）。

有趣的是，尽管不同的 MAAs 可以共存^[5]，但在同一个体患者中检测到多种 MSAs 是非常罕见的。因此，MSAs 作为一类理想的生物标志物，不仅可以用于区分肌炎的亚型，还可以帮助我们进一步探索影响该疾病的潜在环境和遗传因素。此外，有关 MSAs 自身抗原结合靶点的功能及定位研究已经初步探究了肌炎潜在致病机制。本文中我们探讨近年来关于 MSAs 的研究概况，同时为 MSAs 的检测结果解读提供依据，此外详细介绍了肌炎发病机制的研究，并探讨 MSAs 的应用对未来肌炎患者的管理产生的影响。

MSAs 概述及临床相关性

某些抗原已被证明在肌纤维再生过程中表达上调^[8,9]，基于每个个体只会产生一种类型的 MSA（即单一的自身抗原），因此我们能够用一种 MSA 准确定义肌炎的一种临床亚型（表 1）。肌炎的主要临床表现包括皮肤、肌肉和肺部等组织的受累及恶性肿瘤。虽然肌炎患者临床表现不尽相同，但同一抗体对应的肌炎亚型却具有相似的临床特征。MSAs 特别适用于诊断伴有死亡率增加^[10-12]和恶性肿瘤^[3]的高危间质性肺病（ILD）患者。每种亚型的发病率及对应抗体会随着患者的种族背景和投资者的专业背景而有所不同。MAA 有时可能与 MSA 一起出现，例如抗

要点

- 肌炎特异性抗体 (MSAs) 存在于大多数特发性炎症性肌病的儿童和成人患者中, 大多数情况下不同类型的抗体是不共存的。
- 抗 TIF1 γ 、抗 NXP2 和抗 MDA5 抗体在少数儿童皮肌炎病例中被检出, 在这些病例中, 它们对应着不同的疾病亚型。
- 在成人中, 抗 TIF1 γ 抗体是肌炎相关癌症的标志物, 抗 HMGCR 抗体是他汀类药物诱导性肌炎的标志物, 而包含体肌炎的标志物为抗 cN1A 抗体。
- 在肌炎或临床无肌病皮肌炎中, 抗 MDA5 抗体是快速进展性间质性肺病的危险因素, 尤其在东亚人群中。
- 间质性肺病是抗合成酶抗体综合征的主要临床表现, 其特征抗体为抗氨基-酰基 RNA 转移酶抗体。
- 新型肌炎自身抗原的发现为我们了解肌炎发病机制, 探讨自身免疫病与癌症之间的联系提供了思路。

Ro52 抗体经常与抗氨酰基-tRNA 合成酶 (ARS, 抗心磷脂酶自身抗体) 抗体共存, 这可以用于与抗 Ro52 抗体阴性的抗合成酶抗体综合征 (ASS) 患者相鉴别。与后者相比, 抗 Ro52 抗体阴性 ASS 患者肺部受累更重, 预后更差^[13-15]。不过本文将重点阐述单个肌炎抗体所代表的临床意义。

抗合成酶抗体综合征

抗合成酶抗体综合征 (Antisynthetase syndrome, ASS) 是成人肌炎中最常见的临床表现, 在文献中也有详细描述^[16]。21 类 ARS 中, 有 8 类自身抗体已被证实与 ASS 相关。最常见的抗 ARS 抗体为抗 Jo1 (组氨酰 tRNA 合成酶) 抗体, 于 1980 年^[17] 首次被发现。虽然抗 Jo1 抗体通常被认为是多发性肌炎的典型抗体, 在 ASS 患者却可能出现典型的皮肌炎皮疹。此外, 虽然肌肉活检提示 ASS 具有独特的组织学表现, 但根据欧洲神经肌肉中心的组织学标准来看^[18], 这种表现也通常符合与皮肌炎相符。这些发现愈发凸显了基于 MSAs 分型的优势, 因为对应的组织学特征不因皮肤疾病是否存在而改变。

成人 IIM 患者中抗 Jo1 抗体的检出率高达 19%, 其他的抗 ARS 抗体包括: 抗 PL7 (抗蔗糖酰 tRNA 合成酶) 抗体、抗 PL12 (抗丙氨酰 tRNA 合成酶) 抗体、抗 -EJ (抗甘氨酰 tRNA 合成酶) 抗体、抗 OJ (抗异亮氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 Ha (抗酪氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 KS (抗天冬酰胺-tRNA 合成酶) 抗体和抗 Zo (抗苯丙氨酰-tRNA 合成酶) 抗体, 这些抗体的检出率共计 3.5%^[5]。ASS 的典型临床表现包括肌炎、ILD、“机械手”、发热、雷诺现象和关节炎, 然而, 这些症状不会一开始就表现出来, 因此 ASS 患者初期易误诊为特发性 ILD 或炎性关节炎^[19,20]。

此外, 不同抗 ARS 抗体对应的临床表现也不同。抗 Jo1 抗体、抗 PL7 抗体和抗 EJ 抗体阳性的患者, 肌肉受累最为常见^[19], 关节炎更常见于抗 Jo1 抗体阳性的患者^[20]。在大多数包括重型 ILD 患者中, 抗 PL7、抗 KS、抗 OJ 和抗 PL12 抗体更为常见^[19,21]。此外, 虽然并非所有伴随 ASS 的患者都会发展为肌炎, 但几乎所有发展为肌炎的患者最终都会并发 ILD^[19]。

抗 ARS 抗体在儿童皮肌炎中非常罕见, 检出率小于 5%^[6,22]。ASS 在儿童皮肌炎中的表现与成人相似, 约一半以上的患者并发 ILD^[6,22]。虽然儿童患者死亡病例数很少, 但 ILD 已被认为是死亡的最主要原因, 而抗 ARS 抗体阳性增加了死亡风险^[22,23]。

免疫介导的坏死性肌炎

免疫介导的坏死性肌炎 (Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) 是肌炎的另一种亚型, 与抗信号识别颗粒 (signal recognition particle, SRP) 抗体和抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 抗体密切相关。IMNM 患者行肌肉活检通常提示肌纤维坏死, 伴有微量炎性浸润或无炎性浸润。IMNM 患者通常肌酸激酶水平过高, 常伴重度肌无力, 常规免疫抑制治疗效果欠佳^[24]。

除上述特征外, 抗 SRP 抗体被证实与某些严重的肌肉疾病有关^[25-28], 一项研究认为该抗体可能还与心肌受累有关^[7], 但这一发现在后来的研究中没有得到进一步证实^[26,27]。有报道表明抗 SRP 抗体阳性的患者可伴随吞咽困难和 ILD^[27]。抗 SRP 抗体阳性的患者, 其病程进展有时可能与肌营养不良有关^[28], 因此在选择治疗方案时, 要注意鉴别。儿童皮肌炎患者抗 SRP 抗体阳性较为少见^[29], 但与成人一样, 这些患者可能患有难治性肌炎, 因此迫切需要更有效的治疗方法。

抗 HMGCR 抗体与 IMNM 和他汀类药物的服用有关, 但值得注意的是, 只有 40~60% 的抗 HMGCR 抗体阳性患者有他汀类药物服用史^[4,30]。这一发现非常有趣。HMGCR 作为靶抗原, 是胆固醇合成过程中的关键酶, 并且在肌肉再生过程中能够被他汀类药物^[4] 上调其表达。然而, 在他汀类药物诱发的肌痛患者和肌酸激酶水平轻度升高的患者中, 抗 HMGCR 抗体呈阴性, 它特异性表达在 IMNM 患者中^[4]。据报道, 抗 HMGCR 抗体阳性的患者对治疗反应非常好, 但是无他汀类药物暴露史的患者可能对免疫抑制治疗无效^[4,31], 这类患者通常发病年龄小

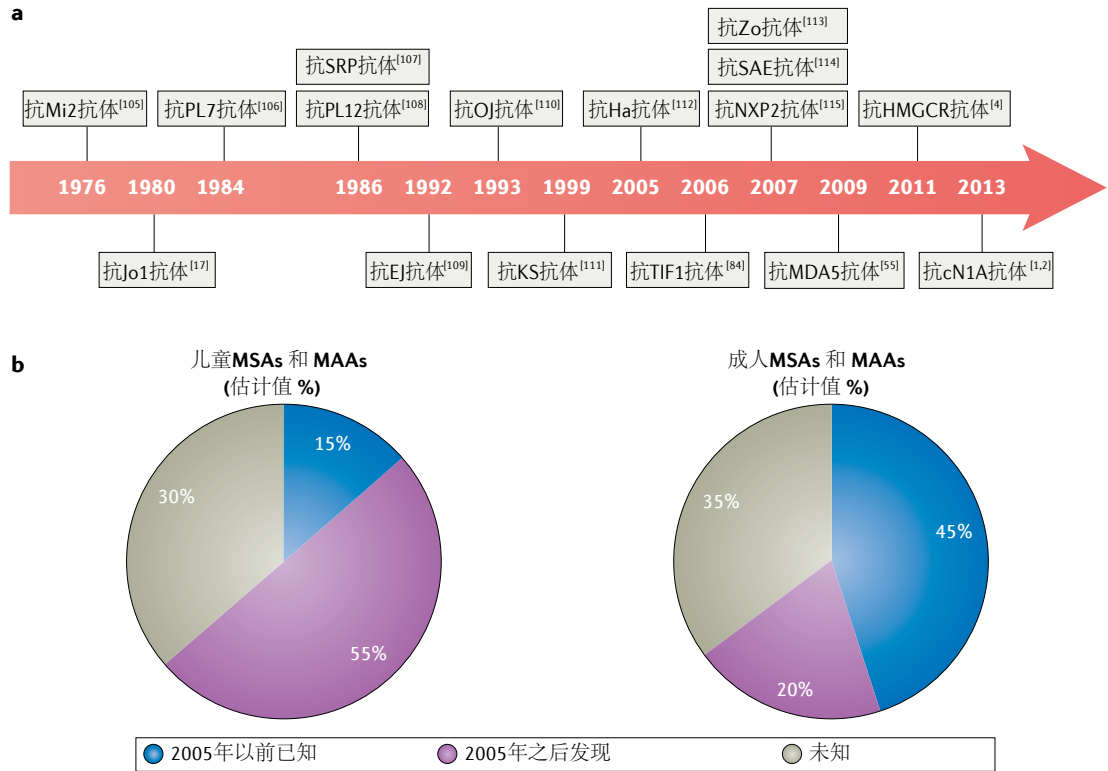


图 1 肌炎特异性抗体的发现时间和预估检出频率。 a 每种肌炎特异性自身抗体 (MSA) 的首次发现时间表。b 2005 年前后已知的儿童和成人肌炎人群中预期频率。在典型肌炎患者群体中, 通过检测 2005 年以后发现的抗体来估测发病率, 阳性率在儿童中升高 55%, 在成人中升高了 20%。值得注意的是, 存在相当大比例的患者 (在儿童和成人发病病例中分别占 30% 和 35%), 其肌炎抗体不存在或尚未被鉴定。此外, 抗黑素瘤分化相关蛋白 5 (anti-melanoma differentiation associated protein 5, 抗 MDA5) 抗体最初在 1997 年的一篇关于儿童皮肌炎的文摘中描述为抗 MJ 抗体。

(<50 岁)。抗 HMGR 抗体在儿童皮肌炎中很少见, 一旦存在则常常意味着治疗反应欠佳^[32,33]。因此难治性肌病组包括了抗 HMGR 抗体阳性的年轻成人和的儿童。2017 年的一项研究将抗 HMGR 阳性的患者根据发病年龄 (4~52 岁、53~61 岁和 61~84 岁) 分成若干组, 继而证实了抗 HMGR 阳性的年轻患者, 临床表现更重, 预后也更差。疾病的临床表现与他汀类药物暴露史呈一定相关性^[34]。

癌症相关肌炎

多年前已有研究表明, 肌炎患者, 特别是新发病的皮肌炎患者, 罹患癌症的风险增加^[35]。如果诊断肌炎 3 年内发生恶性肿瘤, 则称为癌症相关肌炎。成人肌炎被证实与恶性肿瘤有关, 而儿童肌炎则没有^[6]。对于抗转录调节因子 1γ (transcription intermediary factor 1γ, TIF1γ, 也称作 TRIM33) 抗体阳性和抗核基质蛋白 2 (nuclear matrix protein 2, NXP2; 也称为 MORC3) 抗体阳性的患者, 皮肌炎与恶性肿瘤具有极强的相关性。研究显示, 50% 以上的抗 TIF1γ 阳性的成人患者罹患癌症^[3,36]。在大多数情况下,

抗 TIF1γ 抗体与抗 TIF1α 抗体同时存在, 免疫沉淀检测显示为 155/140 kDa 的偶联体。抗 TIF1γ 抗体和抗 TIF1α 抗体双阳性的患者比抗 TIF1γ 抗体单阳性的患者更易并发恶性肿瘤^[37]。

有趣的是, 一种能够与 TIF1γ 反应的抗 155/140 kDa 偶联抗体在儿童皮肌炎患者中表达较高 (检出率高达三分之一), 且与恶性肿瘤无明显相关^[6,22]。在 40 岁以下患者中, 抗 TIF1γ 抗体阳性没有增加患恶性肿瘤的风险, 而在 40 岁以上患者中, 高于 75% 的抗 TIF1γ 阳性患者患有恶性肿瘤^[37]。

约 15% 的儿童皮肌炎患者抗 NXP2 抗体检测呈阳性^[6], 该抗体在成年患者中与恶性肿瘤有关^[38-41]。在大多数成年患者中, 抗 NXP2 抗体表达较低, 因此, 与恶性肿瘤的相关性研究很难进行。虽然目前的队列研究缺乏统计学相关性, 有报道提出抗 NXP2 阳性的成人患者恶性肿瘤发病率上升, 这一领域重新引起了人们的重视^[38-41]。

尽管包括 TIF1 蛋白在内的肌炎自身抗原已被证明在某些情况下表达上调, 但相应的肌炎抗体尚未在癌症队列中检出, 说明这些抗原是肌炎特异的^[42,43]。

方框 1 关于肌炎抗体术语的说明

肌炎特异性抗体 (Myositis-specific autoantibodies, MSA) 的抗体是指包括与肌炎的肌肉外表现 (例如肺部或皮肤病) 相关的一类抗体, 而不仅仅只与肌炎本身相关。例如, 抗氨基 tRNA 合成酶 (Anti-aminoacyl-tRNA synthetase, 抗 ARS, 通常称为抗合成酶) 抗体代表了一类临床综合征, 以间质性肺病为主要特征, 在某些情况下可能是唯一临床表现^[104]。此外, 伴发快速进展性间质性肺病和临床无肌病皮肌炎的患者近年来引起了极高的关注, 这些患者能够通过抗黑素瘤分化相关蛋白 5 (Melanoma differentiated-associated protein 5, MDA5) 抗体来检出^[65]。其他自身抗体, 例如抗 Mi2 (Chromo-domain-helicase-DNA-binding proteins, 染色体-解旋酶-DNA 结合蛋白) 抗体, 代表着一类具有特定皮肤特征和轻度肌炎的临床亚型^[7,45]。对于抗小泛素样修饰物激活酶 (Anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme, 抗 SAE) 抗体阳性的患者, 在肌炎发作前常伴有皮肤受累^[66]。显然, 一些抗体 [例如抗特异于信号识别颗粒抗体 (抗 SRP 抗体)、抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抗体 (抗 HMGCR 抗体)、抗核基质蛋白 2 抗体 (抗 NXP2 抗体) 和抗转录中间因子 1 γ 抗体 (抗 TIF1 γ 抗体)] 与肌炎存在密切的相关性^[6]; 然而, 当肌肉受累仅是疾病的次要表现或可能根本不存在的情况下, 术语 MSA 似乎就显得不太恰当了。

我们建议对抗 TIF1 γ 阳性或抗 NXP2 阳性的肌炎患者进行全面彻底的肿瘤相关筛查。具体的实施细节目前还不够完善, 考虑到肌炎并不与特定癌症种类相关联, 因此可以根据目标人群的癌症易患类型来进行筛查。澳大利亚风湿病学家于 2017 年发布的一项调查表明, 目前采用的筛查手段千差万别, 因此迫切需要清晰的指导方针^[44]。

其他可能与恶性肿瘤相关的 MSAs 包括抗 Mi2 抗体、抗 HMGCR 抗体和抗小泛素样改变激活酶 (small ubiquitin-like modifier activating enzyme, SAE) 抗体。2006 年的一项研究报道显示, 12 例抗 Mi2 肽链 N 端抗体阳性的患者中有 3 例患有癌症, 患病率明显高于抗 Mi2 其他片段的抗体阳性的患者, 以及抗 Mi2 阴性的患者 (无统计学差异)^[45], 但是目前大多数研究仍认为与抗 Mi2 抗体与恶性肿瘤发病风险呈负相关。2017 年发表的一篇文献也研究了抗 Mi2 阳性和恶性肿瘤的相关性, 但未得出统计学差异, 因为纳入患者数过少^[46]。另一项研究报道了恶性肿瘤与抗 HMGCR 抗体存在相关性的证据^[47], 但在其他研究中尚未得到重复证实。有趣的是, 中国的一项大型纵向肌炎队列研究表明, 抗 SAE 抗体、抗 TIF1 γ 抗体和抗 NXP2 抗体与癌症风险增加呈独立相关^[48]。

间质性肺炎

间质性肺炎 (Interstitial lung disease, ILD) 会增加肌炎患者的死亡率, 因此尽早诊断并积极干预显得尤为重

要^[10,11]。ILD 的发生与抗 ARS 抗体、抗 PM / Scl 抗体和抗黑素瘤分化相关蛋白 5 (melanoma differentiation associated protein 5, MDA5) 抗体相关。抗 MDA5 阳性者可能伴发快速进展型 ILD, 且死亡率极高^[12]。

并非所有表达 MSAs 和伴发 ILD 的患者都有肌肉受累表现。日本的一项队列研究显示, 约 6% 的特发性肺纤维化患者 MSAs 呈阳性, 其中的大部分患者没有除肺部以外的受累表现^[49]。这使我们意识到, 与特发性肺纤维化相比, 肌炎相关 ILD 的预后明显较好^[50], 但会随着抗 ARS 抗体种类的不同而变化, 例如, 抗 Jo1 抗体阳性的患者比其他抗 ARS 抗体阳性的患者具有更高的生存率^[51,52]。对其他抗 ARS 抗体阳性的患者来说, 诊断时间的延长可能会加大生存率的差异, 相比抗 Jo1 抗体, 抗 PL7 抗体和抗 PL12 抗体的表达都与重型 ILD 相关^[49,51]。虽然抗 PM / Scl 抗体被认为是 MAA 的一种, 因为它通常存在于叠加 SSc 症状的肌炎患者中^[54], 但抗 PM/Scl 抗体阳性患者的临床表现与抗 ARS 患者相似^[53]。

抗 MDA5 阳性的患者可能没有肌肉受累的表现。抗 MDA5 抗体在一项东亚队列研究中被首次报道, 该队列由临床性肌萎缩性肌炎 (81%) 患者和快速进展性 ILD (74%) 患者组成^[55]。高分辨 CT 提示抗 MDA5 阳性患者出现了弥漫性肺泡损害, 与其相关的死亡率更是居高不下^[55,56]。抗 MDA5 抗体也是日本儿童皮肌炎患者中最常见的 MSA, 近 40% 的受累群体被检出抗 MDA5 阳性^[57,58]。这些患者的临床表现与成年皮肌炎患者相似。急进型 ILD 是日本皮肌炎患者死亡的首要原因, 与抗 MDA5 抗体的存在高度相关^[57,58]。

在美国的一项队列研究中^[59], 抗 MDA5 抗体阳性与皮肤受累密切相关, 临床表现为皮肤粘膜溃疡、关节炎和轻度肌肉疾病。研究发现患者伴发 ILD 的风险增加, 但发生急进型 ILD 风险并不增加, 尽管有 22% 的抗 MDA5 阳性患者发展为急进型 ILD^[59]。随后另一项研究对 160 例来自美国肌炎中心的皮肌炎患者进行了队列研究报道, 其中 6.9% 的患者抗 MDA5 阳性, 其中的 11 例患者里有 8 例患 ILD, 8 例患关节炎, 这些患者与上述 ASS 患者之间存在高度相似性^[60]。另一项美国队列研究由临床性肌病患者及同等数量的皮肌炎患者构成, 在两组中发现抗 MDA5 抗体的阳性率相同 (13.1%), 且都与 ILD、急进型 ILD 和较低的生存率密切相关^[61]。英国的一项关于儿童皮肌炎患者的队列研究结果与前述队列相似, 即临床表现包括皮肤溃

表 1 不同抗体对应的临床亚型

抗体	临床表现				
	肺部疾病	皮肤疾病	肌肉疾病	恶性肿瘤	其他
肌炎特异性抗体					
抗 ARS 抗体 ^a	<ul style="list-style-type: none"> 临床特征为肺部受累和 ILD 初期无肺部受累患者易继发 ILD 	常见皮肌炎相关的皮疹	较常见，发病率随特异性抗 ARS 抗体呈较大波动	未发现显著相关	与雷诺现象（发热、关节炎、机械手）相关
抗 MDAS 抗体	<ul style="list-style-type: none"> 可以肺部受累为主要表现 可出现快速进展型 ILD，死亡率较高 	<ul style="list-style-type: none"> 大多数患者有典型皮肌炎皮疹 ILD 患者更易出现皮肤溃疡 	肌肉受累较轻或不出现	未发现显著相关	无
抗 SAE 抗体	未发现显著相关	多有典型皮肌炎皮疹	肌肉受累多出现于疾病后期	报道差异较大	无
抗 Mi2 抗体	未发现显著相关	多有典型皮肌炎皮疹	肌肉表现较轻	报道差异较大	无
抗 NXP2 抗体	未发现显著相关	多有典型皮肌炎皮疹	初期肌肉表现较重	有	无
抗 TIF1 γ 抗体	未发现显著相关	<ul style="list-style-type: none"> 多有典型皮肌炎皮疹 与重型及光敏性皮肤病有关 特异性“白底红疹” 	<ul style="list-style-type: none"> 肌肉受累较轻 报道有无肌病性肌炎 	40 岁以上患者中呈密切相关	钙质沉着症
抗 SRP 抗体	ILD 常见	不典型皮疹	初期肌肉受累较重，伴血清 CK 升高	未发现显著相关	无
抗 HMGCRC 抗体	未发现显著相关	不典型皮疹	初期肌肉受累较重，伴血清 CK 升高	1 例报道	与他汀类药物使用相关
抗 cN1A 抗体	未发现显著相关	未发现显著相关	与包涵体肌炎相似，血清 CK 水平轻度升高	未发现显著相关	可伴随其他疾病，如 SLE 和 Sjögren syndrome
常见肌炎相关抗体					
抗 PM/Scl 抗体	肺部受累常见	<ul style="list-style-type: none"> 可伴皮肌炎皮疹 硬皮病改变提示重叠其他疾病^b 	频发	未发现显著相关	常重叠伴发其他疾病 ^b ，如 SSc
抗 U1RNP 抗体	未发现显著相关	不常见	频发	未发现显著相关	常重叠伴发其他疾病 ^b ，如混合性结缔组织病
抗 Ro52 抗体	无明显相关，但常与抗合成酶抗体一起出现	与 DM 无明显相关，但常见光敏感与皮疹	未发现显著相关	未发现显著相关	常重叠伴发其他疾病 ^b
抗 Ku 抗体	未发现显著相关	未发现显著相关	未发现显著相关	未发现显著相关	常重叠伴发其他疾病 ^b

ARS, 氨酰-tRNA 合成酶; CK, 肌酸激酶; DM, 皮肌炎; HMGCRC, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶; IBM, 包涵体肌炎; ILD, 间质性肺病; MDA5, 黑色素瘤分化相关蛋白 5; NXP2, 核基质蛋白 2; SAE, 小泛素样修饰物激活酶; SSc, 系统性硬化症; SLE, 系统性红斑狼疮; SRP, 信号识别粒子; TIF1 γ , 转录中间因子 1 γ ; ^a 抗合成酶抗体包括抗 Jo1 (抗组氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 PL7 (抗苏氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 PL12 (抗丙氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 EJ (抗甘氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 OJ (抗异亮氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 Ha (抗酪氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 KS (抗天冬氨酰-tRNA 合成酶) 抗体和抗 Zo (抗苯丙氨酰-tRNA 合成酶) 抗体。^b 最常见的重叠病症是 SSc、SLE、混合性结缔组织病和 Sjögren 综合征。

病、关节炎、ILD 和轻度肌肉疾病（临床和组织学评估），一定程度上诠释了疾病的发病机制（即由潜在的系统性血管病变引起内皮损伤）^[62]。值得注意的是，抗 MDA5 阳性者皮肤溃疡的发生与 ILD 的进展有关，这从一

皮炎炎

皮肤症状是皮炎炎的重要临床特征。几种典型的皮损包括 *Gotttron* 丘疹、血性皮疹、“披肩”征和“V”征，有时受累症状轻微，常出现非典型表现，特别是在儿童患者中。皮肤症状与 *MSAs* 有着广泛而密切的联系（表 1）。在成人患者中，皮炎炎相关恶性肿瘤比其他 *IIM*^[35] 亚型相关肿瘤更为常见。这可能因为抗 *TIF1γ* 抗体不仅与成人恶性肿瘤密切相关，也与严重的皮肤症状相关^[64]。抗 *TIF1γ* 相关皮疹只有在切片曝光后才能看见，其主要特征表现为“白底红疹”^[64]。

临床无肌病皮炎炎 临床无肌病皮炎炎（Clinically amyopathic dermatomyositis, CADM）是指没有确切证据表明肌肉受累但临床上仍可出现轻度受累症状的一类皮炎炎，这类皮炎炎可伴随典型的皮肤受累特征^[65]，且与抗 *MDA5* 抗体和抗 *SAE* 抗体表达呈相关性^[56,66]。一项关于东亚人群队列的研究显示，CADM 和抗 *MDA5* 抗体（最初称为抗 *CADM-140* 抗体^[67]）与快速进展性 *ILD* 的关联最为普遍^[12,55,56]。抗 *MDA5* 阳性的患者在整个疾病过程中一般不表现或仅有轻微的肌肉症状，而抗 *SAE* 阳性的患者通常会在短短几个月内出现肌肉受累症状^[66]。

儿童皮炎炎 在儿童皮炎炎中，起病初期肌肉受累为主要临床表现，但随着病程进展，皮肤受累症状越发严重。抗 *TIF1γ* 阳性不仅意味着严重的皮肤症状，还与漫长病程密切相关^[68]。一个大型队列研究证实，在预测病程长短方面，皮肤症状远没有抗 *TIF1γ* 抗体的价值大^[68]。

现在约有 60% 的儿童皮炎炎患者可以检测到 *MSAs*，与成人患者的比例相似^[5,6]。不同 *MSAs* 亚型的肌炎发病率在成人和青少年之间有所不同（表 2），这导致了一部分临床差异。英国儿童皮炎炎患者中最常见的 *MSA* 为抗 *TIF1γ* 抗体、抗 *NXP2* 抗体和抗 *MDA5* 抗体，这些抗体在近 50% 的患者中被检测到^[6]。与成人相比，儿童抗 *TIF1γ* 抗体和抗 *NXP2* 抗体与恶性肿瘤没有明显关系^[6]。大多数患儿童患者都伴随皮肤症状，这可能由于抗 *TIF1γ* 抗体、抗 *NXP2* 抗体和抗 *MDA5* 抗体都与皮肤受累密切相关，但在一些出现皮疹的儿童患者中也检测到了非典型抗体，如抗 *SRP* 抗体和抗 *HMGCR* 抗体^[6,32]。

ILD 在儿童皮炎炎中不太常见，相关资料也非常有限，当检测到某些 *MSAs* 时，则需要谨慎考虑并发 *ILD* 的风险^[6,22,62]。儿童皮炎炎比成人皮炎炎更易出现钙沉着症，常伴随抗 *NXP2* 抗体阳性，该抗体与肌炎并发钙沉着症密切

相关^[40,69-72]，但是抗 *NXP2* 抗体阳性并不能完全解释儿童皮炎炎中钙沉着症的高发生率。在体内出现抗 *NXP2* 抗体后，起病年龄小与钙沉积的高风险呈正相关^[69]。在肌炎患者中钙沉积有不同的表现形式，有学者认为抗 *NXP2* 抗体与一种特殊的钙调蛋白有关，这种蛋白在疾病早期出现，并迅速播散^[70]。

包涵体肌炎

包涵体肌炎（Inclusion body myosi, IBM）与其他 *IIM* 的临床表现有很多不同。最显著的区别是，IBM 在男性中发病率更高，临床症状独特，主要累及手指屈肌和膝关节伸肌，发病隐匿，目前未发现儿童期起病，且对免疫抑制治疗无效^[73]。尽管 IBM 患者的肌活检样本可同时具有炎症活跃和退化特征，但受累骨骼肌的组织病理学表现有时与多发性肌炎不易区分，尤其对某些免疫治疗无效的患者，一些典型病理表现，诸如边缘空泡和嗜酸性细胞质包涵体，可能要重复二到三次肌肉活检才能看到。因此，从发病到确诊之间的时间可延迟至 5 年^[74]。此外，由于 IBM 早期易被误诊为多肌炎，患者可能会接受不必要的和潜在的有害治疗，包括高剂量糖皮质激素冲击和其他免疫抑制剂治疗^[1,73]。

在约 30%~50% 的 IBM^[1,2] 患者中发现了抗胞质 5'-核苷酸酶 1A (cytosolic 5-nucleotidase 1A, cN1A) 的自身抗体。即便在包括干燥综合征和系统性红斑狼疮在内的其他自身免疫病中也检测到了该抗体，抗 cN1A 抗体仍属于 *MAA* 而非 *MSA*。目前还不清楚抗 cN1A 抗体与 IBM 的临床表现和预后有何联系。2017 年的一项研究表明，除了肌活检提示的特定组织病理学特征和疾病初期偶尔发作的近端上肢无力之外，抗 cN1A 抗体的存在还与死亡风险增加相关，且独立于年龄、性别、合并症和吞咽困难等因素^[74]。

MSAs 的检测

以 2 型人上皮 (human epithelial type 2, HEp-2) 细胞作为底物的间接免疫荧光 (Indirect immunofluorescence, IIF) 反应是检测抗核抗体 (anti-nuclear antibody, ANA) 的标准筛选试验，尽管精确度差强人意，但也可用于 *MSAs* 的检测。IIF 能够指示由 *MSA* 识别的自身抗原所处的胞浆内位置，由于一些抗原能被特殊染料标记，因而为特殊的 *MSAs* 和 *MAAs* 检测提供了重要方式。大多数肌炎抗体对 ANA 筛查呈阳性，但 IIF 本身染色模式的缺

表 2 肌炎靶向自身抗原

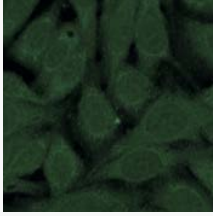
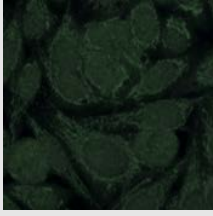
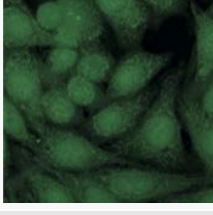

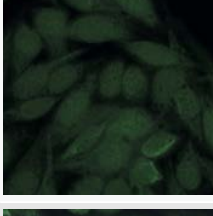
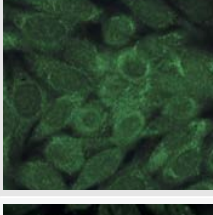
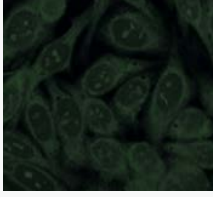

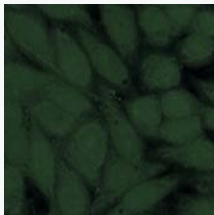
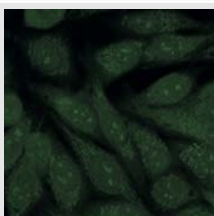
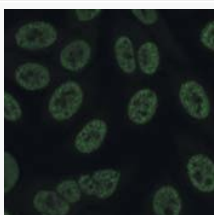
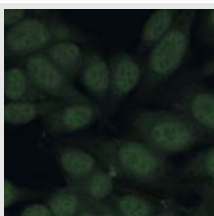
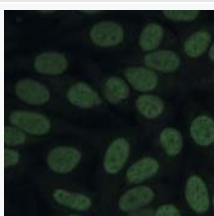
抗体	靶点	抗原作用	IIF 成像 (HEp-2 细胞)	检出率	是否在其他 CTD 中发现 ^a
抗 ARS 抗体 ^b	tRNA 合成酶	将氨基酸纳入其同源 tRNA		成人: 20~30% 儿童: 2%	否 ^c
抗 MDA5 抗体	黑色素瘤分化相关蛋白 5	RNA 特异性解旋酶参与防御病毒入侵		成人: 1~30% 儿童: 7%	否
抗 SAE 抗体	小泛素样修饰物激活酶	翻译后蛋白修饰		成人: 3% 儿童: 1%	否
抗 Mi2 抗体	核小体重塑脱乙酰酶复合物	转录调节		成人: 5~10% 儿童: 4~10%	否
抗 TIF1γ 抗体	转录中介因子 1γ	转录调节		成人: 7% 儿童: 18~30%	否
抗 NXP2 抗体	核基质蛋白 2	转录调节和 p53 基因激活		成人: 2~17% 儿童: 15~20%	否
抗 SRP 抗体	信号识别粒子	引导蛋白质进入内质网		成人: 2% 儿童: 2%	否

表 2 (接上表) 肌炎靶向自身抗原

抗体	靶点	抗原作用	IIF 成像 (HEp-2 细胞)	检出率	是否在其他 CTD 中发现 ^a
抗 HMGCR 抗体	3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 还原酶	胆固醇生物合成		成人: 6% 儿童: 1%	否
抗 cN1A 抗体	胞质 5' -核苷酸酶 1A	使核苷 - 磷酸去磷酸化		成人: 4~21% 儿童: 11~35%	是
抗 PM/Scl 抗体	外泌体 (PmScl) 复合物; 关键抗原是 75 kDa 和 100 kDa	RNA 降解		成人: 8% 儿童: 5%	是
抗 U1RNP 抗体	小核糖核蛋白	剪接 mRNA		成人: 10% 儿童: 5%	是
抗 Ro52 抗体	细胞质及细胞核内的 TRIM21	介导蛋白酶体相关的靶蛋白降解		成人: 25% 儿童: 6%	是
抗 Ku 抗体	Ku 复合体 (70 kDa 和 80 kDa 亚基异二聚体)	DNA 修复		成人: <1% 儿童: <1%	是

ARS, 氨酰基转移 RNA 合成酶; CTD, 结缔组织病; HEp-2 cell, 人 2 型上皮细胞; IIF, 间接免疫荧光。^a 在其他 CTD 或重叠疾病中发现的自身抗体通常被称为“肌炎相关自身抗体”。^b 通常称为抗合成酶抗体, 包括: 抗 Jo1 (抗组氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 PL7 (抗苏氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 PL12 (抗丙氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 EJ (抗甘氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 OJ (抗异亮氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 Ha (抗酪氨酰-tRNA 合成酶) 抗体、抗 KS (抗天冬氨酰-tRNA 合成酶) 抗体和抗 Zo (抗苯丙氨酰-tRNA 合成酶) 抗体。^c 患者偶尔被划分为具有重叠疾病或特发性间质性肺病。

陷不足以确认所检测抗体的特异性 (表 2)。此外, 某些 MSAs, 特别是抗 ARS 抗体, 对 ANA 检测可呈阴性或弱阳性^[76], 理论上应存在胞质斑点染色阳性, 但一般不做相关检测。因此, 在 ANA 检测呈阳性和抗胞质抗体筛查后,

进一步的检测对确定 MSA 的种类是极为必要的。如果高度怀疑患者体内表达肌炎抗体, 即便初筛结果呈阴性, 也应做进一步筛查。

目前许多商业化的检测手段, 包括抗体的单一筛查

和成套筛查，可检测到大部分 MSAs，但不是全部。这些检测手段包括但不限于酶联免疫吸附测定，免疫沉淀和免疫印迹杂交（如线性印迹和斑点印迹）等^[5]。从细胞系中提取自身抗原与待测血清中存在的 MSA 进行免疫沉淀，然后通过聚丙烯酰胺凝胶分离，是检测所有已知或未知的 MSAs 非常有用的技术，但普适性不强^[5]。现有的检测方法结果差异较大^[77,78]，且缺乏金标准。在出现新的检测方法之前，笔者建议将 MSA 阳性检测结果与抗核抗体的 IIF 筛查结果及临床表现进行比对，如果不一致，则应使用独立检测体系以寻求佐证。

发病机制

自身抗原

MSAs 能够与胞内抗原结合，这些抗原参与胞内一系列的信号调控，包括基因调控和蛋白的转录翻译。表 2 描述了不同 MSAs 和一些常见 MAAs 及其识别的抗原，以及每种抗原的功能，以及在成人和儿童肌炎患者中的出现频率。

遗传易感因素

确定肌炎的遗传易感因素应通过抗体的血清学检测把疾病分成不同的亚型，而不是将整体混为一谈。例如，有研究报道了 MHC II 类等位基因与某些 MSAs 之间的关联（表 3），其中最密切的关联存在于抗 Jo1 抗体与包含 *HLA-DRB1*03:01* 在内的 HLA 8.1 祖先单倍型之间（参考文献 79）。考虑到同种单体型与 MAAs（如抗 PM / Scl 和

抗 La 抗体^[79,80]）关系密切，全基因组关联分析^[81]及基于免疫芯片阵列^[82]的基因分型鉴定证明 HLA-8.1 是与肌炎最密切相关的危险因素，这个结果并不出人意料。有趣的是，其他类型的肌炎抗体分别存在与 MHC II 类分子不同程度的关联，例如日本人群中 *HLA-DRB1*01:01/*04:05* 与抗 MDA5 抗体阳性肌炎的易感性^[83]，还有 *HLA-DRB1*04* 与抗 SAE 抗体^[66]、*HLA-DQA1*03:01* 与抗 TIF1 γ 抗体、成人^[85]*HLA-DRB1*11:01* 与抗 HMGCR 抗体，以及儿童 *HLA-DRB1*07:01* 与抗 HMGCR 抗体。这些相关性可能与种族背景有关，例如非洲裔美国患者的 HLA 等位基因与抗 Mi2 抗体和抗 SRP 抗体关联紧密^[86]，但在欧洲裔美国患者中这一关联未得到证实。新发现的 MSAs（如抗 TIF1 γ 抗体）在儿童患者中是否具有相似的关联，以及是否与癌症相关都值得进一步探索。肌炎诱发产生的 MSAs 种类可能受到 CD4⁺T 细胞抗原提呈能力的影响。

环境因素

环境因素会影响 MSAs 的生成，反之，通过 MSA 鉴定也能探寻所处环境的危险因子。考虑到紫外辐射会上调角质形成细胞中 Mi2 的表达^[87]，紫外辐射强度与抗 Mi2 型皮肌炎的发病率在地理位置上呈明显相关^[88,89]，而肌炎发病率的季节性变化则取决于基于抗体检测的血清学亚型^[90]。在 MSAs 与环境因素的相关性研究里，最引人注意的是前文所提及的由他汀类药物诱导的 IMNM 与抗 HMGCR 抗体的关系。HMGCR 是胆固醇合成中的速率控制酶，亦是他汀类药物作用的直接靶点。服用他汀类药

表 3 MSAs 与 MHC II 类等位基因的关系

MSA	相关 MHC II 类等位基因	种族
抗 Jo1 抗体	<i>HLA - DRB1*03</i>	欧裔美国人 ^[79] 、英国高加索人 ^[80] 、非裔美国人 ^[86]
抗 Mi2 抗体	<ul style="list-style-type: none"> • <i>HLA - DRB1*07DQA1*02DQB1*02</i> 单倍型 • <i>HLA - DRB1*07:01</i> • <i>HLA - DRB1*03:02</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • 英国高加索人^[117] • 欧裔美国人^[86]，英国高加索人^[118] • 非裔美国人^[86]
抗 MDA5 抗体	<i>HLA - DRB1*01:01/*04:05</i>	日本人 ^[83]
抗 TIF1 γ 抗体	<i>HLA - DQA1*03:01</i>	高加索人 ^[84]
抗 SAE 抗体	<i>HLA - DRB1*04DQA1*03DQB1*03</i> 单倍型	英国高加索人 ^[66]
抗 HMGCR 抗体	<ul style="list-style-type: none"> • <i>HLA - DRB1*11:01</i> • <i>HLA - DRB1*07:01</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • 欧裔裔美国人和非裔美国人^[85] • 儿童肌炎患者^[33]
抗 SRP 抗体	<ul style="list-style-type: none"> • <i>HLA - DQA1*01:04</i> • <i>HLA - DQA1*01:02</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • 欧裔美国人^[79] • 非裔美国人^[86]

HMGCR, 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶; Jo1, 组氨酰 -tRNA 合成酶; MDA5, 黑色素瘤分化相关蛋白 5; MSA, 肌炎特异性自身抗体; SAE, 小泛素样修饰物激活酶; SRP, 信号识别粒子; TIF1 γ , 转录中间因子 1 γ 。

物^[91]和肌细胞的再生^[4,92]会刺激 HMGCR 的胞内表达上调,在其他相关因素的参与下,在特定遗传背景的患者中诱导自身免疫应答。吸烟是诱发 ASS 的另一环境因素,可能与肺部受累相关。在有吸烟史的患者中,抗 Jo1 抗体与 HLA-DRB1* 03:01 等位基因之间的相关性最强^[93],这也较好地解释了与其他类型的儿童皮肌炎相比,儿童中 ASS 发生率较低的原因^[6]。

抗肿瘤免疫应答

肌炎中与癌症相关的自身抗体的发现无疑是临床领域的重大进展,并从一个独特的角度为我们阐述了潜在治病机制(图2)。一些自身抗原如 Mi2、Jo1、TIF1 γ 和 HMGCR,不仅在再生肌细胞中过表达^[4,8,9,92,94],其血清学水平在某些癌症中也有所增加^[8]。癌症诱发的自身抗原(cancer-derived autoantigen)引发了特异性免疫应答,

这一观点在一项关于 SSc 的研究中得到证实,在 8 例 SSc 患者和抗 RNA 聚合酶 III 阳性的患者中,有 6 例患者在 POLR3A 位点发生了基因突变,包括体细胞突变和杂合性缺失,后者属于癌症免疫基因编辑的一种形式^[95]。因此,对抗 TIF1 阳性患者的肿瘤组织 DNA 进行配对外显子测序分析就显得尤为重要^[96]。首先,与抗 TIF1 γ 阴性肌炎组和相匹配的非肌炎对照组相比,抗 TIF1 γ 阳性肌炎患者的癌组织中 TIF1 γ 染色更深。其次,抗 TIF1 阳性肌炎的 7 个肿瘤样本中,编码 TIF1 的四个基因有一个甚至多个发生了突变(1 例体细胞突变和 5 例杂合性丢失),这种突变在 6 例样本中被检测到。而抗 TIF1 阴性肌炎组中,6 例中仅有 1 例呈杂合性缺失。考虑到自身抗体对健康组织中非突变抗原产生自身免疫反应的过程中需要克服免疫耐受(通过交叉反应或表位扩散)^[97],这些发现支持了癌细胞诱导自身抗原突变从而启动抗癌免疫应答的可能性。可以想象,对于不伴发癌症的抗 TIF1 阳性肌炎患者,包括儿童皮肌炎患者(抗 TIF1 抗体与癌症之间的关联未得到证实^[6]),其体内可能已产生了有效的抗癌反应,但代价是发展为慢性自身免疫病。

MSAs 与疾病管理

许多肌炎抗体具有高度特异性,因此可作为有效的诊断工具,并在一定程度上避免了其他侵入性检测,如肌肉活检等。这在儿童皮肌炎患者中显得尤为重要,因为对于这类患者,即使是 MRI 检查也通常需要全身麻醉,一旦患者出现不适,后续检查就变得尤为困难。除了方便诊断之外,MSAs 也能为预后提供有效的信息。肌炎及相关症状的临床异质性使得预测疾病活动、判断治疗反应和预后变得非常困难,因此我们应该更加重视通过 MSA 提供给患者及家属预后信息的价值。例如,抗 NXP2 阳性可能伴发钙沉着症,而抗 MDA5 阳性则意味着伴发 ILD 的风险上升^[57,69],这都应该引起医生及患者的高度重视。此外,MSAs 与临床高危疾病的关系,如 ILD 和恶性肿瘤的关联^[3,6,61],使其成为指导进一步筛查和监测的有效指标。

不同亚型的患者对常规免疫抑制治疗的反应可能有所不同,特别是抗 SRP 阳性的患者。在年轻患者中,抗 HMGCR 抗体与更严重的临床表现和治疗反应欠佳有关^[27,32,34,98]。相比起抗 TIF1 γ 阴性的患者,儿童皮肌炎患者和抗 TIF1 γ 阳性皮肌炎患者给予生物制剂联合二线治疗的方案可能效果更好^[6]。一项服用利妥昔单抗的肌炎患者队

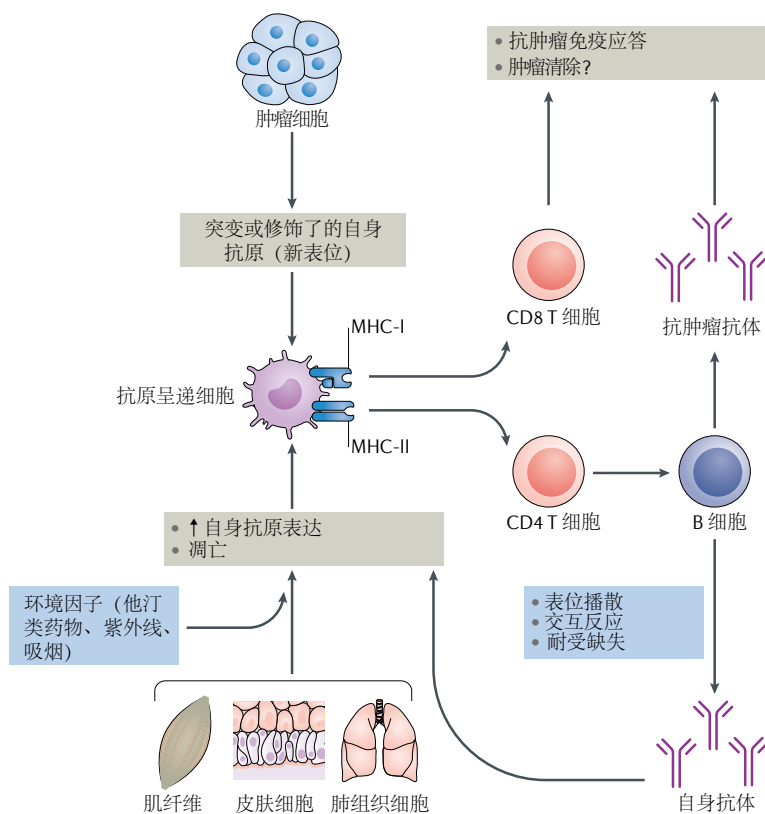


图2 肿瘤发生机制和肌炎特异性抗体的产生假说。潜在的肌炎相关自身抗原表达上调,在肿瘤发生过程中表位被重新修饰或产生突变,并被 MHC 分子识别,成为新的抗肿瘤免疫应答表位。尽管有其他免疫清除机制(包括抗肿瘤抗体)的参与,肿瘤却不一定完全被根除。一些自身抗体,比如存在于儿童皮肌炎患者中的抗转录中间因子 1 γ (anti-transcription intermediary factor 1 γ , 抗-TIF1 γ) 抗体,可能是抗癌反应的标志。然而,天然自身抗原的抗体也是通过表位扩散或与非肿瘤宿主组织中的自身抗原肽的交叉反应产生的。后一种机制由某些环境因素诱发,这些因素可以增强受损组织(例如肌肉、皮肤和肺)的再生或上调凋亡细胞中自身抗原表达,并使自身抗原驱动的免疫应答持续存在。

列研究表明,不同的肌炎亚型对B细胞阻断治疗的反应不同,表明血清中肌炎抗体的种类可影响治疗应答^[99]。尽管迄今为止,成人或儿童患者相关的随机对照试验都非常有限,但这些发现对于将来临床试验的设计具有重要意义^[100]。

定量检测技术如ELISA赋予了MSA新的临床价值,抗体浓度可用于监测疾病活动,预测治疗反应。目前,肌酸激酶和一些其他肌酶的水平常用于肌炎的疾病监测。尽管肌酶水平一般与疾病活动度和肌力密切相关^[101],但并非患者都有肌肉受累表现。此外,即使肌肉组织处于活动期炎症,肌酶水平也可正常,这是由于泼尼松抑制了肌酸激酶的释放,相当于循环内存在肌酸激酶抑制剂并发生大面积肌肉萎缩^[101]。MSAs对监测疾病活动很有帮助,几项小型研究显示,疾病活动度与自身抗体滴度之间存在关联,这些抗体包括抗Jo1抗体、抗MDA5抗体、抗HMGR抗体和抗SRP抗体^[12,56,102,103]。此外,已有研究

证明抗MDA5抗体滴度可用来预测治疗反应^[56]。因此,MSAs不仅可以更早、更准确地为临床医生提供诊断思路,还可以根据检测结果提供个体化治疗方案,监测疾病进程。

结论

绝大多数肌炎患者(包括儿童和成人)均可检测到MSAs或MAAs,除目前已知的MSAs外,未来会有更多的MSA将被发现。笔者认为,随着全自动化抗体库检测越来越普及,在诸多专业领域和特定临床背景下对MSAs的认识和解读将变得越来越重要。因此确认其诊断准确性和实用性是很有必要的,这将有助于形成新的疾病分类标准。显而易见的是,血清抗体检测能够将肌炎分成不同的亚型,这为我们提供了包括遗传易感因素、癌症、环境因素等在内的宝贵的见解。

参考文献

- Larman, H. B. et al. Cytosolic 5'nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann. Neurol.* **73**, 408–418 (2013).
- Pluk, H. et al. Autoantibodies to cytosolic 5'nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann. Neurol.* **73**, 397–407 (2013).
- Trallero-Araguas, E. et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* **64**, 523–532 (2012).
- Mammen, A. L. et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* **63**, 713–721 (2011).
- Betteridge, Z. & McHugh, N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J. Intern. Med.* **280**, 8–23 (2016).
- Tansley, S. L. et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J. Autoimmun.* **84**, 55–64 (2017).
- Love, L. A. et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* **70**, 360–374 (1991).
- Casciola-Rosen, L. et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J. Exp. Med.* **201**, 591–601 (2005).
- Mohassel, P., Rosen, P., Casciola-Rosen, L., Pak, K. & Mammen, A. L. Expression of the dermatomyositis autoantigen transcription intermediary factor 1 γ in regenerating muscle. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 266–272 (2015).
- Amaral Silva, M., Cogollo, E. & Isenberg, D. A. Why do patients with myositis die? A retrospective analysis of a single-centre cohort. *Clin. Exp. Rheumatol.* **34**, 820–826 (2016).
- Johnson, C. et al. Assessment of mortality in autoimmune myositis with and without associated interstitial lung disease. *Lung* **194**, 733–737 (2016).
- Koga, T. et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology* **51**, 1278–1284 (2012).
- Vancsa, A. et al. Characteristics of interstitial lung disease in SSA positive/Jo1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol. Int.* **29**, 989–994 (2009).
- La Corte, R., Lo Mo Naco, A., Locaputo, A., Dolzani, F. & Trotta, F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* **39**, 249–253 (2006).
- Marie, I. et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* **63**, 3439–3447 (2011).
- Witt, L. J., Curran, J. J. & Strek, M. E. The diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome. *Clin. Pulm. Med.* **23**, 218–226 (2016).
- Nishikai, M. & Reichlin, M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo1 antibody system. *Arthritis Rheum.* **23**, 881–888 (1980).
- Mescam-Mancini, L. et al. Anti-Jo1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain* **138**, 2485–2492 (2015).
- Hamaguchi, Y. et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLOS ONE* **8**, e60442 (2013).
- Klein, M. et al. Arthritis in idiopathic inflammatory myopathy: clinical features and autoantibody associations. *J. Rheumatol.* **41**, 1133–1139 (2014).
- Shi, J. et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. *J. Rheumatol.* **44**, 1051–1057 (2017).
- Rider, L. G. et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine* **92**, 223–243 (2013).
- Huber, A. M. et al. Early illness features associated with mortality in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res.* **66**, 732–740 (2014).
- Basharat, P. & Christopher-Stine, L. Immune-mediated necrotizing myopathy: update on diagnosis and management. *Curr. Rheumatol. Rep.* **17**, 72 (2015).
- Pinal-Fernandez, I. et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis Care Res.* **69**, 263–270 (2017).
- Kao, A. H., Lacomis, D., Lucas, M., Fertig, N. & Oddis, C. V. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* **50**, 209–215 (2004).
- Hengstman, G. J. et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann. Rheum. Dis.* **65**, 1635–1638 (2006).
- Suzuki, S. et al. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch. Neurol.* **69**, 728–732 (2012).
- Binns, E. L. et al. Effective induction therapy for anti-SRP associated myositis in childhood: a small case series and review of the literature. *Pediatr. Rheumatol.* **15**, 77 (2017).
- Allenbach, Y. et al. Anti-HMGR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine* **93**, 150–157 (2014).
- Mammen, A. L. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr. Opin. Rheumatol.* **26**, 679–683 (2014).
- Tansley, S. L. et al. Anti-HMGR autoantibodies identify a rare but clinically important subset of patients. *J. Rheumatol.* **44**, 488–492 (2017).
- Kishi, T. et al. Association of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies with DRB1*07:01 and severe myositis in juvenile myositis patients. *Arthritis Care Res.* **69**, 1088–1094 (2017).
- Tiniakou, E. et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology* **56**, 787–794 (2017).

35. Sigurgeirsson, B., Lindelof, B., Edhag, O. & Allander, E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N. Engl. J. Med.* **326**, 363–367 (1992).
36. Hoshino, K. et al. AntiMDA5 and antiTIF1 γ antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology* **49**, 1726–1733 (2010).
37. Fujimoto, M. et al. Myositis-specific anti155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum.* **64**, 513–522 (2012).
38. Ichimura, Y. et al. AntiNXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 710–713 (2012).
39. Fiorentino, D. F. et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis Rheum.* **65**, 2954–2962 (2013).
40. Albayda, J. et al. Dermatomyositis patients with anti-nuclear matrix protein2 autoantibodies have more edema, more severe muscle disease, and increased malignancy risk. *Arthritis Care Res.*, **69**, 1771–1776 (2017).
41. Rogers, A., Chung, L., Li, S., Casciola-Rosen, L. & Fiorentino, D. F. Cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein 2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res.* **69**, 1909–1914 (2017).
42. Kijanka, G. et al. Human IgG antibody profiles differentiate between symptomatic patients with and without colorectal cancer. *Gut* **59**, 69–78 (2010).
43. Shah, A. A. et al. Evaluation of cancer-associated myositis and scleroderma autoantibodies in breast cancer patients without rheumatic disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **35** (Suppl. 106), 71–74 (2017).
44. Dutton, K. & Soden, M. Malignancy screening in autoimmune myositis amongst Australian rheumatologists. *Intern. Med. J.* **47**, 1367–1375 (2017).
45. Hengstman, G. J. et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi2 β antigen. *Ann. Rheum. Dis.* **65**, 242–245 (2006).
46. Ceribelli, A. et al. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin. Rheumatol.* **36**, 469–475 (2017).
47. Allenbach, Y. et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain* **139**, 2131–2135 (2016).
48. Yang, H. et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **19**, 259 (2017).
49. Watanabe, K. et al. Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respir. Med.* **105**, 1238–1247 (2011).
50. Aggarwal, R. et al. Myositis-associated usual interstitial pneumonia has a better survival than idiopathic pulmonary fibrosis. *Rheumatology* **56**, 384–389 (2017).
51. Aggarwal, R. et al. Patients with nonJo1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo1 positive patients. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 227–232 (2014).
52. Hervier, B. et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun. Rev.* **12**, 210–217 (2012).
53. Lega, J. C. et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun. Rev.* **13**, 883–891 (2014).
54. Mahler, M. & Rajmakers, R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/ScI complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun. Rev.* **6**, 432–437 (2007).
55. Sato, S. 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. *Arthritis Rheum.* **60**, 2193–2200 (2009).
56. Gono, T. et al. AntiMDA5 antibody, ferritin and IL18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with antiMDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology* **51**, 1563–1570 (2012).
57. Kobayashi, I. et al. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is a diagnostic and predictive marker for interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. *J. Pediatr.* **158**, 675–677 (2011).
58. Kobayashi, N. et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* **54**, 784–791 (2015).
59. Fiorentino, D., Chung, L., Zwerner, J., Rosen, A. & Casciola-Rosen, L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM140): a retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**, 25–34 (2011).
60. Hall, J. C. et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res.* **65**, 1307–1315 (2013).
61. Moghadam-Kia, S., Oddis, C. V., Sato, S., Kuwana, M. & Aggarwal, R. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* **68**, 689–694 (2016).
62. Tansley, S. L. et al. AntiMDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R138 (2014).
63. Narang, N. S., Casciola-Rosen, L., Li, S., Chung, L. & Fiorentino, D. F. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res.* **67**, 667–672 (2015).
64. Fiorentino, D. F. et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor1 γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **72**, 449–455 (2015).
65. Bailey, E. E. & Fiorentino, D. F. Amyopathic dermatomyositis: definitions, diagnosis, and management. *Curr. Rheumatol. Rep.* **16**, 465 (2014).
66. Betteridge, Z. E. et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1621–1625 (2009).
67. Sato, S. et al. Autoantibodies to a 140kd polypeptide, CADM140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* **52**, 1571–1576 (2005).
68. Habers, G. E. et al. Association of myositis autoantibodies, clinical features, and environmental exposures at illness onset with disease course in juvenile myositis. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 761–768 (2016).
69. Tansley, S. L. et al. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both antiNXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology* **53**, 2204–2208 (2014).
70. Fredi, M. et al. Calcinosis in poly-dermatomyositis: clinical and laboratory predictors and treatment options. *Clin. Exp. Rheumatol.* **35**, 303–308 (2017).
71. Ceribelli, A. et al. AntiMJ/NXP2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res. Ther.* **14**, R97 (2012).
72. Valenzuela, A., Chung, L., Casciola-Rosen, L. & Fiorentino, D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol.* **150**, 724–729 (2014).
73. Benveniste, O. et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* **134**, 3176–3184 (2011).
74. Lilleker, J. B. et al. Cytosolic 5' nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 862–868 (2017).
75. Herbert, M. K. et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5' nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 696–701 (2016).
76. Aggarwal, R. et al. A negative antinuclear antibody does not indicate autoantibody negativity in myositis: role of anticytoplasmic antibody as a screening test for antisynthetase syndrome. *J. Rheumatol.* **44**, 223–229 (2016).
77. Bundell, C., Rojana-Udomsart, A., Mastaglia, F., Hollingsworth, P. & McLean-Tooke, A. Diagnostic performance of a commercial immunoblot assay for myositis antibody testing. *Pathology* **48**, 363–366 (2016).
78. Cavazzana, I. et al. Testing for myositis specific autoantibodies: comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera. *J. Immunol. Methods* **433**, 1–5 (2016).
79. O'Hanlon, T. P. et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine* **85**, 111–127 (2006).
80. Chinoy, H. et al. HLA-DPB1 associations differ between DRB1*03 positive antiJo1 and antiPMScl antibody positive idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology* **48**, 1213–1217 (2009).
81. Miller, F. W. et al. Genome-wide association study identifies HLA B.1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes Immun.* **16**, 470–480 (2015).
82. Rothwell, S. et al. Dense genotyping of immune-related loci in idiopathic inflammatory myopathies confirms HLA alleles as the strongest genetic risk factor and suggests different genetic background for major clinical subgroups. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1558–1566 (2016).
83. Gono, T. et al. Association of HLADRB1*0101/*0405 with susceptibility to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* **64**, 3736–3740 (2012).
84. Targoff, I. N. et al. A novel autoantibody to a 155kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* **54**, 3682–3689 (2006).
85. Mammen, A. L. et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res.* **64**, 1233–1237 (2012).
86. O'Hanlon, T. P. et al. HLA polymorphisms in African Americans with idiopathic inflammatory myopathy: allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies. *Arthritis Rheum.* **54**, 3670–3681 (2006).

87. Burd, C. J., Kinyamu, H. K., Miller, F. W. & Archer, T. K. UV radiation regulates Mi2 through protein translation and stability. *J. Biol. Chem.* **283**, 34976–34982 (2008).
88. Love, L. A. et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and antiMi2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum.* **60**, 2499–2504 (2009).
89. Okada, S. et al. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum.* **48**, 2285–2293 (2003).
90. Sarkar, K. et al. Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups. *Arthritis Rheum.* **52**, 2433–2438 (2005).
91. Morikawa, S. et al. Analysis of the global RNA expression profiles of skeletal muscle cells treated with statins. *J. Atheroscler. Thromb.* **12**, 121–131 (2005).
92. Watanabe, Y. et al. Statins and myotoxic effects associated with anti3hydroxy3methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan. *Medicine* **94**, e416 (2015).
93. Chinoy, H. et al. Interaction of HLAB*03 and smoking for the development of antiJo1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 961–965 (2012).
94. Mammen, A. L. et al. Expression of the dermatomyositis autoantigen Mi2 in regenerating muscle. *Arthritis Rheum.* **60**, 3784–3793 (2009).
95. Joseph, C. G. et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* **343**, 152–157 (2014).
96. Pinal-Fernandez, I. et al. Tumour TIF1 mutations and loss of heterozygosity related to cancer-associated myositis. *Rheumatology* **57**, 388–396 (2018).
97. Aussy, A., Boyer, O. & Cordel, N. Dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front. Immunol.* **8**, 992 (2017).
98. Pinal-Fernandez, I. et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with antiPL7 and antiPL12 autoantibodies. *Rheumatology* **56**, 999–1007 (2017).
99. Aggarwal, R. et al. Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatology* **55**, 991–999 (2016).
100. Vermaak, E., Tansley, S. L. & McHugh, N. J. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin. Rheumatol.* **34**, 2089–2095 (2015).
101. Rider, L. G. & Miller, F. W. Laboratory evaluation of the inflammatory myopathies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2**, 1–9 (1995).
102. Stone, K. B. et al. AntiJo1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* **56**, 3125–3131 (2007).
103. Muro, Y., Sugiura, K., Hoshino, K. & Akiyama, M. Disappearance of anti-MDA5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. *Rheumatology* **51**, 800–804 (2012).
104. Mahler, M., Miller, F. W. & Fritzler, M. J. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* **13**, 367–371 (2014).
105. Reichlin, M. & Mattioli, M. Description of a serological reaction characteristic of polymyositis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **5**, 12–20 (1976).
106. Mathews, M. B., Reichlin, M., Hughes, G. R. & Bernstein, R. M. Anti-threonyl-tRNA synthetase, a second myositis-related autoantibody. *J. Exp. Med.* **160**, 420–434 (1984).
107. Reeves, W. H., Nigam, S. K. & Blobel, G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **83**, 9507–9511 (1986).
108. Bunn, C. C., Bernstein, R. M. & Mathews, M. B. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNAAla coexist and are associated with myositis. *J. Exp. Med.* **163**, 1281–1291 (1986).
109. Targoff, I. N., Trieu, E. P., Plotz, P. H. & Miller, F. W. Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* **35**, 821–830 (1992).
110. Targoff, I. N., Trieu, E. P. & Miller, F. W. Reaction of anti-OJ autoantibodies with components of the multi-enzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetases in addition to isoleucyl-tRNA synthetase. *J. Clin. Invest.* **91**, 2556–2564 (1993).
111. Hirakata, M. et al. Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. *J. Immunol.* **162**, 2315–2320 (1999).
112. Hashish, L., Trieu, E. P., Sadanandan, P. & Targoff, I. N. Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with antisynthetase syndrome. *Arthritis Rheumatol.* **52**, S312 (2005).
113. Betteridge, Z., Gunawardena, H., North, J., Slinn, J. & McHugh, N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology* **46**, 1005–1008 (2007).
114. Betteridge, Z., Gunawardena, H., North, J., Slinn, J. & McHugh, N. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* **56**, 3132–3137 (2007).
115. Targoff, I. N., Trieu, E. P., Levy-Neto, M. & Oddis, C. V. Sera with autoantibodies to MJ antigen react with NXP2. *Arthritis Rheumatol.* **56**, S787 (2007).
116. Oddis, C. et al. Clinical and serological characterisation of the anti-MJ antibody in childhood myositis [abstract]. *Arthritis Rheum.* **40** (Suppl.), 139 (1997).
117. Chinoy, H. et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/ associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Res. Ther.* **8**, R13 (2006).
118. Mierau, R. et al. Strong association of dermatomyositis-specific Mi2 autoantibodies with a tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain. *Arthritis Rheum.* **39**, 868–876 (1996).

作者贡献

Both authors researched data for the article, made a substantial contribution to discussions of content, wrote the article and contributed to review and/or editing of the manuscript before submission.

利益冲突

The authors declare no competing interests.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

翻译: 杨沛青 (四川大学华西医院)

审校: 刘毅 (四川大学华西医院)

肌炎特异性和相关性抗体检测的临床意义

徐沪济 清华大学临床医学院, 海军军医大学长征医院

炎性肌病是一组发病机理不明的弥漫性骨骼肌炎症性疾病, 其患病率高、致残率高、有效治疗手段有限, 是临床疑难杂症之一。目前特发性炎性肌病的诊断除临床表现外, 很大程度上还依靠一系列辅助检查, 如实验室肌酶谱检测、自身抗体检测、肌活检、肌电图和核磁共振等影像学检查。

临床上不同肌炎类型的发病人群、临床表现、预后和个体间的治疗方案都有差异, 因而对正确的鉴别诊断和分类诊断提出了较高的要求。此外, 不同学科, 如神经内科、风湿免疫科、皮肤科、呼吸科和儿科医师对免疫性肌炎的认识也有差别, 如儿童的特殊性皮肤病变是儿童皮肌炎最特征性的表现, 经常以皮症起病, 小孩肌无力乏力发烧, 腕关节受累, 但儿童皮肌炎的首诊科室有时是呼吸科, 其危急的肺部症状容易忽视皮肌炎。因此, 肌炎的诊治关键的第一步是熟悉临床表现并及时作出诊断。

近 50 年来, 炎性肌病的临床分类诊断标准经过了多次修订。1971 年开始制定肌炎分类标准, 1975 年 Bohan & Peter 的诊断标准将肌炎分为皮肌炎和多发性肌炎, 但是仅靠病理诊断标准——肌细胞变形、坏死和再生, 炎症细胞浸润等炎症标志, 其诊断不能与多发性肌炎、包涵体肌炎和其他表现为炎症的肌肉病例区分, 如多发性肌炎中炎症细胞浸润的特征很难看到, 即使看到有时在肌营养不良中也出现, 因此据此标准进行的诊断不具备特异性。1991 年发布的 Dalaks 诊断标准是根据临床和病理将肌炎又分为皮肌炎、多肌炎和散发的包涵体肌炎, 但实际临床中看到的很多病例却表现为上述标准以外的病理现象。因此, 2004 年欧洲神经肌肉疾病中心 (EMMC) 发布的诊断标准增加了肌炎病理类型, 将肌炎分为皮肌炎、多肌炎、散发的包涵体肌炎、非特异性肌炎和免疫介导性坏死性肌炎。与此同时, 自 1976 年第一个肌炎特异性抗体——抗 Mi2 抗体被报道以来, 16 种肌炎特异性抗体陆续被发现并逐渐被临床认识和应用, 2017 年第二届国际肌炎大会最终提出了综

合血清和病理检测结果的诊断标准, 将肌炎分为多肌炎、免疫介导性坏死性肌炎、抗合成酶综合征、皮肌炎和散发的包涵体肌炎, 涵盖了病理、临床和血清学表征。

本期 *Nature Reviews Rheumatology* 专刊肌炎, 其中《肌炎的自身免疫抗体》综述较为系统而全面的介绍了至今发现的各类肌炎的特异性自身抗体, 阐述这些自身抗体的临床意义。自身抗体的新发现促使临床诊断标准及时更新, 且更加细化。自身抗体不但有助于疾病分类, 还在鉴定并发病、预测严重性和指导治疗方案的制定方面具有重要意义。例如肌营养不良和肌炎病理相似, 但特异性自身抗体检测可对两者加以鉴别; 皮肌炎中高阳性率的抗 TIF1 γ 抗体和肿瘤的发生密切相关; 临床研究表明抗 MDA5 抗体阳性患者中近 80% 表现为急性或亚急性肺间质病变, 而抗 MDA5 阴性患者中仅 3.2% 表现为肺间质病变; 又如抗 SAE 抗体阳性患者虽然表现并不凶险, 但后续有发生肿瘤的风险; 在未钙化患者中抗 NXP2 抗体的水平和肌酸磷酸激酶 (CK) 等严重性指标具有正相关关系; SRP 阳性病例的治疗则需要一线和二线药物一并采用, 抗 SRP 抗体阳性的成人患者的治疗需要更为激进的治疗方案。此外, 在各类肌炎中, 多种肌炎特异性或相关性抗体阳性率存在差异, 如有研究显示皮肌炎中抗 TIF1 γ 、MDA5、Jo1 抗体的阳性检出率高于抗 NXP2、Mi2 和其他抗合成酶抗体等, 而多肌炎中抗 Jo1、SRP 和 HMGR 抗体显著高于其他抗体。

在临床工作中, 建议对肌炎特异性和相关性抗体进行尽可能全面的检测, 一方面了解全面的抗体谱对临床诊断和治疗有重要的指导作用, 另一方面肌炎疾病及其标志物的研究仍在继续中, 含有全面的抗体谱检测结果的临床资料将对后续研究会有很大帮助。在 16 种已知的肌炎特异性自身抗体中, 目前国内能够获得确认检测的靶抗原已高达 13 种, 采用线性印迹法可实现多指标谱同时检测, 简单快速, 这大大提高了肌炎临床诊断的效率。

肌炎预后评估的最新进展

Update on outcome assessment in myositis

Lisa G. Rider^{1*}, Rohit Aggarwal², Pedro M. Machado³, Jean-Yves Hogrel⁴, Ann M. Reed⁵, Lisa Christopher-Stine⁶ 和 Nicolino Ruperto⁷

¹Environmental Autoimmunity Group, National Institute of Environmental Health Sciences, US National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

²Department of Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

³Centre for Rheumatology and MRC Centre for Neuromuscular Diseases, University College London, London, UK.

⁴Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

⁵Department of Pediatrics, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA.

⁶Division of Rheumatology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

⁷Istituto Giannina Gaslini, Clinica Pediatria e Reumatologia, PRINTO, Genoa, Italy.

*e-mail: riderl@mail.nih.gov

doi:10.1038/nrrheum.2018.33 Published online 12 Apr 2018

摘要: 成年型和幼年型的肌炎综合症, 属于特发性炎性肌病 (Idiopathic inflammatory myopathies, IIMs) 的范畴, 是一种以肌肉的无力和炎症为主要临床表现的自身免疫性疾病。目前, 国际肌炎研究机构经过多方验证, 已经总结出诸如核心参数评定 (Core set measures, CSMs) 等一系列标准化的方法用于临床试验中疾病活动性的评估。其中, 在 CSMs 的基础上进行加权计算得出的综合反应评定, 可用于对疾病的治疗效果做出轻微、中等和显著改善的评价, 目前已在成年及幼年型皮肌炎和成人多肌炎患者中得到验证。值得一提的是, 诸如肌力和肌肉功能的指标也被纳入评判体系中, 以提升评估的完整性和敏感性。一些涉及患者主观感受的评价指标也在进一步纳入 IIM 的疾病 - 健康生活质量评估体系当中。同时, 疾病状态标准, 包括疾病的非活动及缓解状态, 已经在临床试验中用作试验的次级终点。MRI 和免疫学生物标志物有望成为鉴定疾病活动度及损伤程度的有力手段和预后评价的客观指标。综上, 以上关于肌炎治疗预后评估的进展, 有望对未来 IIM 患者的治疗提供新的思路及更加规范和全面的方案。

特发性炎性肌病 (Idiopathic inflammatory myopathies, IIMs), 即肌炎, 是一组以慢性肌肉炎症和肌肉无力为主要临床表现的自身免疫性疾病。IIM 通常表现为多系统受累, 除了最常见的骨骼肌系统, 也常常累及皮肤、关节、心血管系统、呼吸系统及消化系统。其中, 成人以皮肌炎 (Dermatomyositis, DM)、多肌炎 (Polymyositis, PM) 和包涵体肌炎 (Inclusion body myositis, IBM) 常见, 儿童以幼年型皮肌炎 (Juvenile dermatomyositis, JDM) 多见。为了充分评估患者的病情、对治疗的反应及追踪长期的预后, 医生及研究者必须充分评价以下指标: 1. 疾病的活动度, 包括病理为何种 IIM 的类型、范围和严重程度, 是否可逆; 2. 疾病的损伤程度, 即之前活动的病灶已发生的持久的不可逆的改变 (瘢痕、萎缩及纤维化), 治疗及损伤造成的远期并发症; 3. 患者报告的预后参数 (patient-reported outcome measures, PROMs), 包括患者本人关于身体机能和健康相关生活质量 (health-related quality of life, HRQoL) 的评估; 4. 客观指标, 比如影像学 and 生物标志物的检查^[1]。目前, 包括国际肌炎评估和临床研究工作组 (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group, IMACS) 和国际儿科风湿病学组织 (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO)^[2]

在内的由临床医生和科研人员组成的 IIM 国际合作组已经完成了对上述指标的标准化评估和验证。这篇综述总结了近几年关于 IIM 预后评估的研究进展, 并为临床医生和科研人员提出了用于 IIM 预后评价的有力工具。

核心参数评定 (Core set measures, CSMs)

CSMs 是为全面评估疾病病情提出的精简实用的评价体系, 在临床实践及研究中发挥重要作用。IIM 国际合作组提出并验证了适用于成人皮肌炎和多肌炎及幼年型皮肌炎的 CSMs (表 1)^[3]。该评定方法具有很高的实用性, 可标准化应用于多中心的国际研究, 并且对所有的 IIM 均具参考价值。其中, 由 PRINTO 提出的关于幼年型皮肌炎疾病活动度的 CSMs 已被美国风湿病学会和欧洲风湿病防治联盟 (ACR-EULAR) 初步采纳^[3,4]。由 IMACS 提出的 CSMs 也已经被推荐应用于包涵体肌炎的患者, 但由于目前仍缺乏相关验证研究, 该标准在此型患者中的应用仍未被广泛接受^[5]。

大量临床试验结果显示, 在幼年型皮肌炎的患儿和成人皮肌炎及多肌炎患者中, 疾病活动度的 CSMs 可以很好地反映病情的变化^[6-10]。其中, IMACS 和 PRINTO 的 CSMs 评定结果若显示 ≥ 20% 的改善 (其中肌肉酶学指标

要点

- 肌炎的主要评估包括疾病活动度及疾病损伤程度的核心参数评定和患者报告的预后参数评定。
- 新的肌炎综合反应标准已经制定并生效，其结合核心参数评定加权计算对疾病的治疗效果做出轻微、中等和显著改善的区分。
- 肌力和肌肉功能的评定要按照肌炎的亚组细化，并且在肌炎患者的研究和临床试验中用作主要和次要预后指标。
- 已建立患者针对疾病报告的预后参数，包括反应患者主观感受的健康相关的生活质量评估。
- 影像学 and 免疫学生物标志物作为客观评价指标，可以根据疾病损伤程度区分疾病活动度，但还需要在临床试验中验证。

为 $\geq 30\%$ 的改善），提示临床上疾病活动度为轻微改变；同样，相应标准则提示疾病活动度的中等和显著改变^[11]。此外，每个参数或指标在疾病活动度评价中的相对重要性也经过了综合分析。分析结果显示，在上述患者中，肌力是最重要的参数，其次为医师整体活动性评估和肌肉外受累情况^[11]。

肌炎损伤指数，已被证实可以作为反映幼年型皮肌炎和成人皮肌炎及多肌炎疾病损伤程度的CSMs，目前已在多个研究中用于疾病长期预后及后遗症的评估^[3]。其他关于疾病损伤程度的评定还包括医师整体损伤评估和身体机能的评估（表1）。此外，PRINTO推荐对幼年型皮肌炎的患儿进行肌力的评估以及疾病对生长发育影响的评估^[4]。

目前，关于疾病活动度及疾病损伤程度的CSMs已被IMACS和PRINTO及其他组织机构广泛采用^[12,13]。然而，CSMs对包涵体肌炎评估的价值仍有待进一步验证，同时评估者之间对肌力及肌肉功能评定的差异性也为CSMs的限制因素之一。

IIM 治疗反应评定

治疗反应评定为准确评定疾病对于治疗的反应及效果提供了标准化的工具^[14]。其中，按照最早提出并部分验证的幼年型皮肌炎和成人皮肌炎及多肌炎的反应评定标准，判定临床上达到轻微（最小程度）改善需满足：6个疾病活动度CSMs中至少3个评定结果显示改善，且其改善总和 $\geq 20\%$ ^[15,16]。该反应评定标准作为试验的初级终点已成功应用于多个疗效评估试验，然而该标准仅仅定义了最小程度的改善，同时在灵敏度及准确性上仍需进一步提升^[6-10]。

此后，基于大规模数据及共识的综合分析，幼年型皮肌炎和成人皮肌炎及多肌炎的治疗反应评定得到了全面的改进，其中涉及诸如可定量的连续量表的应用，并对疾病

活动度的轻微、中等及显著改善均设立了标准，为临床上IIM患者的治疗反应评估翻开了崭新的一页^[11]。较前不同的是，全新的综合反应评定是对6项CSMs的数值进行加权分析（表2），而不是简单的叠加。该标准的审定经过了大样本的临床调查，运用新的联合分析方法^[17-21]，临床试验的验证及包括成人及儿童风湿免疫科、肾内科和皮科专家的共同评定。该标准已由ACR-EULAR批准为成人和儿童IIM的最终反应评定标准^[22-25]，其中成人和儿童的应用不同的标准值。

2016年ACR-EULAR的IIM治疗反应评定标准（幼年型皮肌炎和成人皮肌炎及多肌炎）为混合标准^[22-25]，即该标准既用作预后评价的连续性指标又可显示预后的分类。该标准提供了一个综合改善量表（Total improvement score, TIS；量程0-100），可以对患者在治疗期间提供量化的病情的评估。TIS量表基于6项疾病活动度CSMs的改善百分数，并根据不同CSMs与疾病活动度相关性的大小对其结果进行加权分析而得到最终的结果评分。举例来说，徒手肌力试验和医师整体评估所占比重要明显大于健康评定问卷及血清酶低活性所占比重。评估指标的连续性有助于数据的统计（尤其对于预实验）并大大提升了评估方法对疾病变化的敏感性^[26]。该标准对疾病活动度提出的轻微、中等、显著的改善分类评价有助于一部分患者对不同时期的治疗效果。然而，此标准同样具有一些局限性，比如不能用于疾病的暴发及缓解阶段（方框1）。

肌力和肌肉功能的评估

肌无力常作为IIMs的首发临床表现，其临床表型因人而异，在受累部位、严重程度及病变进展速度上可有很大差异^[27-31]。肌无力导致的肌肉功能受限可以通过标准化的运动负荷进行评价，或者通过一系列问卷和量表。虽然现有的CSMs已经将肌力和肌肉功能纳入评估体系，其他的关于肌力和功能的评估仍有望覆盖现有CSMs没有涉及的方面，从而进一步提升整体评估的准确性和敏感性，这点对于包涵体肌炎的患者尤其重要。准确的肌力和功能的评估对评估者和患者都有极高的要求，评估工具及方法的选择应建立在研究人群及研究目标的基础上。

肌力的评估 肌力的评价有多种方法（表3），通常是在肌肉等长收缩的情况下进行。徒手肌力测试（Manual muscle testing, MMT）作为目前临床最常用的方法，本

表 1 核心参数评定 (CSM) 在 IIM 临床研究及治疗试验中对疾病活动度和损伤的评价

范围	CSM	是否包括在 IMACS ^a 关于 JDM、成人 DM、PM 及 IBM 的 CSM 中 ^[4,126]	是否包括在 PRINTO ^a 关于 JDM 的 CSM 中 ^[1]
疾病活动度			
医师整体活动性评估	医师通过李克特量表或视觉模拟量表对疾病整体活动性评估	是 ^b	是 ^b
患者或亲属整体活动性评估	患者或亲属通过李克特量表或视觉模拟量表对疾病整体活动性评估	是 ^b	是 ^b
肌力	徒手肌力试验 (0~10 分量表) 或包含近远端、肩带肌肉的 5 分量表	是 ^b	是
	儿童肌炎评估量表	否	是 (首选) ^b
身体机能	• 日常活动调查问卷 (HAQ 或 CHAQ) • 儿童肌炎评估量表	是 ^b	是 ^b
实验室检查	至少 2 个肌肉相关酶学指标升高: 肌酸激酶、醛缩酶、乳酸脱氢酶、天门冬氨酸转氨酶和丙氨酸氨基转移酶	是 ^b	否
	肌炎活动度评估包括对皮肤、骨骼、胃肠道、肺和心脏活动的评估	是 ^b	是
疾病整体评估 包括肌肉外受累	疾病活动评分 (DAS)	否	是 (首选) ^b
	CHQ - PF50 机能总体评价	否	是 ^b
疾病损伤			
医生对损伤的整体评估	医师通过李克特量表或视觉量表对疾病整体活动评估	是	是
整体损伤评估工具	肌炎损伤指数	是	是
身体机能	日常活动调查问卷 (HAQ 或 CHAQ)	是	是
肌力	儿童肌炎评估量表	是	是
生长发育	身高、体重、月经初潮及性成熟	是	是
生活质量			
健康相关生活质量	SF-36 (成人)	是	否
	CHQ-PF50 机能总体评价	是	是

CHAQ, 儿童健康评估问卷; CHQ-PF50, 儿童健康问卷 - 家长版 50; DM, 皮炎; HAQ, 健康评估问卷; IBM, 包涵体肌炎; IMACS, 国际肌炎评估和临床研究工作组; IIM, 特发性炎性肌病; JDM, 幼年型皮肌炎; PM, 多肌炎; PRINTO, 国际儿科风湿病学组织; SF-36, 健康调查简表 -36。评估工具、词汇表、培训资料及其他参考见 <http://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/diseaseactivity/index.cfm>。^aIMACS 标准推荐用于成人和幼年型皮肌炎及多肌炎及包涵体肌炎, 而 PRINTO 核心参数评定则推荐用于幼年型皮肌炎。^b包括在最终核心参数活性评定用于制定 2016 年 ACR-EULAR 标准来评估成人皮肌炎及多肌炎和幼年型皮肌炎的轻微、中等和显著改善^[22,23]。改编自参考文献 127, Elsevier。

身也是 CSMs 的一项^[1,4], 适用于成人皮肌炎及多肌炎和幼年型皮肌炎的评估^[3,27], 并且已在多项 IIM 患者的治疗试验中用作初级和次级试验终点^[1,6-11]。MMT 具有很高的临床实用性和可信度, 对时间和设备的要求较低, 其结果在有经验的测试者间的可比性很高^[32]。但是, MMT 的局限性在于它对于反映肌力变化的敏感性较低, 以及它在一些自然病程研究中的地板效应和天花板效应^[3,27,33], 虽然其在另一些研究中表现尚可^[1,6-8,10]。确实, MMT 评估的肌力相较于其他 CSMs 的参数往往不能有力地反映疾病的改善^[11]。但是, 也有 2 个在皮肌炎和肌炎患者中的小规模治疗试验结果显示, MMT 和固定测力计 (最大自主等长收缩测试) 对于反映肌力的变化有着相似的敏感

性^[8,34]。另外一个 MMT 的优势在于不同肌群的评分可以整合为一个综合评分, 以用于临床实践及治疗试验中对肌力整体改善的评价, 而这是应用测力计的评估很难实现的。

目前, 测力计对于肌力的评估主要应用于包涵体肌炎和其他神经肌肉疾病, 而很少应用于多肌炎和皮肌炎的评估^[28,29]。测力计的特点体现在其计量学特性和操作程序上, 其相对于 MMT 的优点之一在于它的客观性。但由于量程限制, 该方法不适用于整合多个不同肌群的肌力。因此, 为了整体评价多肌群肌力, 可以根据患者年龄、体重、身高及性别换算出测量值占预计值 (正常值) 的百分比。针对不同测量方法, 已有相应的针对成人、青少年和儿童不同年龄设立的正常值的标准以供参考 (表 3)。此

表 2 2016 年 ACR-EULAR 确定的 JDM 和成人 DM/PM 疾病活动度的轻微、中等及显著改善的标准

CSM ^a	改善程度 (绝对百分比)	改善评分
医师整体活动性评估	小于 5%	0.0
	5~15%	7.5
	15~25%	15.0
	25~40%	17.5
	大于 40%	20.0
患者或亲属对整体活动性评估	小于 5%	0.0
	5~15%	2.5
	15~25%	5.0
	25~40%	7.5
	大于 40%	10.0
徒手肌力测试或儿童肌炎评估量表	小于 5%	0.0
	2~10%	10.0
	10~20%	20.0
	20~30%	27.5
	大于 30%	32.5
日常活动调查问卷 (HAQ、CHAQ)	小于 5%	0.0
	5~15%	5.0
	15~25%	7.5
	25~40%	7.5
	大于 40%	10.0
酶学 ^b 或 CHQ-PF50 机能总体评价	小于 5%	0.0
	5~15%	2.5
	15~25%	5.0
	25~40%	7.5
	大于 40%	10.0
肌肉外受累或疾病活动度评分小于	5%	0.0
	5~15%	7.5
	15~25%	12.5
	25~40%	15.0
	大于 40%	20.0
改善评定及总体改善评分^c		
DM、PM 总体改善评分及分级标准 ^c	轻微	≥ 20.0
	中等	≥ 40.0
	显著	≥ 60.0
JDM 总体改善评分及分级标准 ^c	轻微	≥ 30.0
	中等	≥ 45.0
	显著	≥ 70.0

DM, 皮肌炎; JDM, 幼年型皮肌炎; PM, 多肌炎。^a 应使用所有的国际肌炎评估和临床研究工作组 (IMACS) 或所有国际儿科风湿病学组织 (PRINTO) 的核心参数评定指标。^b 血清活性最不正常的肌酶 (包括肌酸激酶、醛缩酶、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和乳酸脱氢酶)。^c 总的改善评分是与每一核心参数指标变化相关的所有 6 项改善评分的总和。经批准改编自参考文献 22 和 23 (Wiley) 和参考文献 24 (BMJ Publishing Group Limited) [Aggarwal, R. et al., American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 792–801, 2017] 以及参考文献 25 [Rider, L. G. et al., American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 782–791, 2017].

方框 1 2016 年 ACR 和 EULAR 的 IIM 治疗反应评定标准的优缺点

优点

- 根据核心参数评定 (CSMs) 与疾病活动度相关性的大小对其结果进行加权分析
- 采用连续变量针对改善的连续程度进行总体改善评分
- 反应评定标准为预后分类 (轻微、中等及显著临床疗效)
- 为混合标准, 既可用于连续的预后指标也可用于分类的预后指标
- 反应评定标准不需要特发性炎性肌病 (IIM) 临床试验中的任一 CSM 基线的最低程度, 并且 CSM 中所有改善水平来自疗效
- 反应标准的改变是基于 CSM 的绝对百分比改变而不是相对百分比改变, 这是因为绝对百分比改变可能更实际、更具有表面效度
- 相同的改善定义可以用于幼年型皮肌炎和成人皮肌炎及多肌炎, 但是轻微、中等和显著改善的临界值不同, 这允许治疗性试验可同时纳入有幼年型皮肌炎的儿童和有皮肌炎及多肌炎的成年患者
- 国际肌炎评估和临床研究工作组 (IMACS) 和国际儿科风湿病学组织 (PRINTO) 的 CSM 均可用于定义幼年型皮肌炎反应标准的改善

缺点

- 该标准中基于的某些 CSM 是主观的、取决于评估者的个人判断
- 终版标准的验证和改善的临界值基于有限的数据库
- 成人皮肌炎及多肌炎显著改善的反应临界值是初步的: 需要进一步的数据来明确临界值
- 该标准未能区分疾病的无改变和恶化状态
- 该标准不能用于疾病复燃或复发
- 该标准不能定义缓解
- 该标准是针对不同的临床表型 (皮肌炎、多肌炎和幼年型皮肌炎) 制定, 尽管未验证其他表型 (免疫介导的坏死性肌病或抗合成综合征), 但是该标准可能对这些表型也适用
- 该标准如果不借助计算机很难用于每天的临床实践中






外, 测力计也具有一定的地板效应和天花板效应, 尽管小于 MMT 方法^[29]。在包涵体肌炎的研究中, 通常使用手持测力计和最大自主等长收缩测试, 但是风湿免疫科和神经内科对于方法的选择有所侧重。对于包涵体肌炎的患者, 目前认为用测力计定量测定股四头肌肌力更加适合, 因为股四头肌肌力可以很好的反映出疾病的进展及功能的减退。同时, 测力计的定量测定相较于 MMT 具有更高的敏感性, 以充分反映包涵体肌炎患者自然病程中的肌力变化^[5,28,29,35]。

肌肉功能及障碍的评估 身体机能的损伤严重影响着患者的日常生活, 这些也可以通过完成一些任务测试或者是通过功能评估问卷进行评价 (表 4)。无论成人还是儿童, 肌力的产生是为了运动的协调完成。因此, 对运动任务的完成程度的测试无疑是对肌肉功能最好的评估, 而这可以通过受试者完成测试所用的时间、方式及测试的难易程度进行评价。其中, 儿童肌炎评估量表 (Childhood Myositis Assessment Scale, CMAS) 通过对患儿肌力的评估、肌肉功能和持久力的观察, 是目前最好的功能观察测试, 也是目前幼年型皮肌炎的 CSM 之一^[3,4,7]。另一项测

试为功能索引 -2 (Functional Index-2, FI-2), 是对肌肉疲劳程度的观察性评估, 主要通过患者反复活动上、下肢的近端及远端共计 11 个肌群进行评价, 这个方法具有很好的可操作性以及可信度, 尤其适用于成人皮肌炎及多肌炎的患者^[3,36]。目前该法已作为次级终点用于皮肌炎及多肌炎的治疗观察试验中^[9,10]。FI-2 在患者中有很好的耐受性, 不需要费用高昂的仪器设备, 单侧的 FI-2 试验只需 20 分钟即可完成。目前, 一项关于幼年型皮肌炎患儿肌力及功能的综合评估已在 3 项大型国际队列研究中得到验证, 该评估包括 8 组肌肉 MMT 的评估以及 CMAS 中的 3 项评估^[37]。

在神经肌肉疾病的治疗及观察性研究中, 多项在规定时间内进行的肌肉功能测试被用于评价肌肉的功能、持久力及疲劳程度。在 FI-2 的基础上^[3,38], 还包括 2 分钟和 6 分钟步行距离测试 (2MWD 或 6MWD)^[39]、10 米步行或跑步时间^[40]、起立及行走时间 (up-and-go test, TUG)^[39,41,42]、30 秒起坐试验 (30s-CST)^[43,44]、短期体力蓄积试验^[45,46]。目前, 以上试验中仅有 6MWD 在成人及幼年型 IIM 得到验证。6MWD 已广泛用于评估步态表现和持久力, 在 2016 年的 bimagrumab 用于包涵体肌炎的临

表 3 肌力评价方法

	徒手肌力检测	手持测力计	定量肌肉测试 (固定测力法)	等速肌力测量	专用测力计
测量方法					
可操作性	非常强	强	中等	中等	中等
特殊器材及场地需求	无	有	有	有	有
器材费用	无	低廉	中等	高昂	低廉
收缩条件	动态或静态	等距或伪等距	等距	等距、等速、等长	等距
管理时间 (每分钟肌肉功能)	<1	<5	<5	5	5
变量	评分 (分级)	最佳性能 (kg)	最佳性能 (kg)	最佳性能 (Nm)	最佳性能 (kg 或 Nm)
是否线性	否	是	是	是	是
分辨率	差	0.1~1.0 kg	0.1~1.0 kg	0.5~1.0 Nm	0.001~0.100 kg
准确性	有限	0.1~1.0% 全刻度	0.1~1.0% 全刻度	0.1~1.0% 全刻度	0.001~0.100% 全刻度
虚弱病人适用	否	否	否	可能	是
强壮病人适用	否	否	是	是	是
是否有标准值	不可用	有 ^[128-130]	有 ^[131]	有 ^[132,133]	有 ^[134]
对变化敏感度	虚弱患者敏感度低	中等	中等	高	高
评分者可信度	高	高 - 极高	高 - 极高	高 - 极高	高 - 极高
评分者间可信度	中等	中等 - 极高	高 - 极高	高 - 极高	高 - 极高
杠杆臂敏感性	高	高	高	低	依设备而定
地板效应天花板效应	均有	地板效应	地板效应	地板效应	少见
综合得分	有	无	无	无	无
IMM 应用	IMACS, DM、 PM、IBM、JDM 治疗试验 ^[1,3,6-8,10]	成人 PM 和 DM ^[135,136] 、 JDM ^[58] 、IBM ^[137]	IBM ^[35,39,138,139]	成人 PM 和 DM、JDM ^[140] 、 IBM ^[28,29,35]	IBM ^[28,29]

表格中展示了临床中通常使用的检测肌力的方法的比较。各仪器的计量性能变化广泛，取决于使用的设备及其标准。照片中显示了使用各方法测定踝关节弯曲状态的例子。请注意引用的参考文献仅作为例子而不是包括所有。DM，皮肌炎；IBM，包涵体肌炎；IIM，特发性炎性肌病；IMACS，国际肌炎评估和临床研究工作组；JDM，幼年型皮肌炎；PM，多肌炎。

^a使用包含年龄、性别、体重和/或身高的公式得到标准数据。定量肌力检测（固定测力法）的图片来自参考文献 134。

床试验（至今为止最大的包涵体肌炎的临床试验）中用作试验的初级终点^[47]。与 6MWD 相比，2MWD 的可操作性及依从性更强，但其在包涵体肌炎患者中的评价结果并不能完全反映 6MWD 的结果^[48]。需要注意的是，以上观察性试验的数量不宜过多，以免患者产生疲劳。因此，测试的选择需因人而异，并且具备可标准化的要求。以上测试大多具有可供参考的正常值，因此测试获得的数据可以转换成占预计值的百分比。综上，可信的功能测试可作为

有力的次级终点应用于 IIM 的临床试验及研究中，对于有基础肌无力的患者尤其适用。

与功能测试相比，调查问卷及量表则通过患者对自身的日常肌肉功能进行评价，或通过其他测试者对患者进行评价。虽然在可操作性和管理的难易程度上占据很大优势，但功能问卷及量表并不能对身体机能进行直接准确客观的评价（详见“更多信息”）。

表 4 IMM 患者观察性肌肉功能及障碍的评估

评估方法	描述项目	IMM	时间	心理测量学特性	优势	不足	参考文献
CMAS	肌力、功能持久力等 14 项	JDM	15 min	可靠性强, 正确性及反应度高	全面, 能检测肌力、持久力、功能	时间长, 天花板效应	3,4
FI-2	肌肉持久力, 11 组肌肉群	PM、DM	30 min	实施准确性强, 评分者可信度高	无天花板效应或地板效应, 能测定持久力	时间长	3,38
2MWDT 6MWDT	肌力和持久力	IBM	5~10 min	准确性可靠性强, 也适用肌营养不良	简单, 标准化已经用于神经肌肉药物评价	地板效应需室内长距离活动	39
10 分钟步行或跑步	肌肉能力	神经受累	<1 min	在 IIM 中未知	测试可在正常、舒适或最大速度下进行	未在 IMM 验证, 变异性大	40
TUG	从坐位起立的能力和站立状态	IBM	5 min	结构效度较好	对虚弱年老病人准确度高, 简单快捷	仅评估下肢, 对运动评价差	39,41,42
30s-CST	下肢功能, 30 秒内起坐最大程度	PM、DM	<1 min	重复性好	简单快捷	地板效应仅评价下肢	43,44
短时体力蓄能测试	站立速度, 站立平衡	IBM	<15 min	重复性极好	定量了解极限运动能力	时间长	45,46
IBM 障碍综合评分	肌力和持久力	IBM	<15 min	无数据	针对 IBM 设计	仅用于 IBM	28,29,141

2MWDT, 2 分钟步行距离测试; 30sCST, 30 秒起坐试验; 6MWDT, 2 分钟步行距离测试; CMAS, 儿童肌炎评估量表; DM, 皮肌炎; FI2, 功能索引 -2; IBM, 包涵体肌炎; IIM, 特发性炎性肌病; JDM, 幼年型皮肌炎; PM, 多肌炎; TUG, 起立及行走时间。

日常体力活动的监测 日常体力活动也可以通过加速计或其他装置在家中进行评估^[49]。其中, 加速计的使用已在 IIM 患者中通过早期试验^[50], 目前在 2 个独立中心包括 50 个 IIM 患者中进行的连续性观察研究将为其提供更有力的证据。很多变量, 诸如每日平均步数及加速度矢量可用于评价日常体力活动的强度、持续时间、类型以及活动度。尽管日常体力活动监测有很好的应用前景, 其可信度及准确性的建立是日后广泛应用于 IIM 患者的前提。此外, 日常体力活动监测具有实用性, 客观性, 连续纵行监测和不受患者及监测者认知影响的优点。但是, 对结果的解读要注意排除患者行为因素产生的干扰, 源于运动能力以外的因素对结果的判定会产生很大影响。有意思的是, 一项关于幼年型皮肌炎的研究显示, 活动记录仪记录的日常体力活动与患者汇报的数值存在很大差异^[33]。因此, 监测装置的正确使用是准确记录的前提。

值得注意的是, 一些为成人设计的监测装置在应用于儿童之前应对其准确性及可行性进行评估, 尤其对于处于生长发育阶段的儿童及青少年。小于 5 岁的儿童往往不能对肌力及观察性评估进行良好的配合, 仪器和设备的型号也需要根据患儿年龄进行及时调整。

患者对预后的评价

目前, 患者自身对疾病状态及恢复程度的感知越来越

受到临床及研究的重视。患者自身的感受是疾病预后最关键的方面, 因此临床试验和观察性研究均应将 PROMs 包括在内。然而, 大多数临床上用于风湿免疫疾病评估的工具及方法很少涉及患者对疾病的评价, 即使有涉及患者的 PROMs 已在临床中使用, 该 PROMs 的内容也很少由患者参与制定, 因此其相关性、可行性及准确性均十分有限。同时需要注意的是, 因为疾病的异质性及患者的个体差异, 不是所有患同种疾病的患者均可用同一个 PROMs 进行评估。因此, 有针对性的运用合适的 PROMs 对保证临床试验的标准化至关重要。

IIM 患者的 PROMs 主要涉及评估机体功能状态、疼痛、疲劳程度以及健康相关生活质量 (health-related quality of life, HRQoL) (详见“更多信息”), 其中包括诸如用于成人的健康评估问卷 (Health Assessment Questionnaire, HAQ) 及用于儿童的健康评估问卷 (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ)。值得注意的是, 在实际操作中, CHAQ 往往由患儿家长代为填写, 因此其准确性及应用意义可能相应降低。此外, 包括 HAQ 和 CHAQ 在内的 PROMs 拥有 8 个功能模块, 涵盖了穿衣、起立、进食、行走、卫生、触及、握持及社交活动等 20 项评价身体功能的项目。患者针对自身对上述项目的完成情况对自己进行评价。目前, HAQ 和 CHAQ 在成人和儿童皮肌炎患者以及成人多肌炎患者中已得到验证, 并被翻译成多种语言,

表 5 有望应用于临床研究及治疗试验的疾病状态标准

终点	定义描述	适用于 IMM	备注	参考文献
临床不活动状态	至少满足以下 4 项中 3 项: 肌酸激酶 $\leq 150\text{U/L}$, CMAS 评分 ≥ 48 , MMT-8 评分 ≥ 78 , PGA $\leq 0.2\text{cm}$	JD	PRINTO 标准: 没有针对成人 DM、PM 及 IBM 的定义	72
临床不活动状态 (更新)	PGA $\leq 0.2\text{cm}$ 并且至少满足以下 3 项中 2 项: 肌酸激酶 $\leq 150\text{U/L}$, CMAS 评分 ≥ 48 , MMT-8 评分 ≥ 78	JDM	修改的 PRINTO 标准: 没有针对成人 DM、PM 及 IBM 的定义	73
临床完全反应状态	在接受 IIM 治疗情况下, ≥ 6 个月连续的疾病不活动状态	JDM、DM、PM、IBM	基于共识, 缺少客观数据	74
缓解状态	在不接受 IIM 治疗情况下, ≥ 6 个月连续的疾病不活动状态	JDM、DM、PM、IBM	基于共识, 缺少客观数据	74
临床缓解状态	间断治疗的情况下, ≥ 6 个月连续的疾病不活动状态	JDM	基于 PRINTO 对新发 JDM 的临床试验, 有待进一步验证	7
疾病反复或恶化	PGA 进展 $\geq 2\text{cm}$ (10 cm VAS), MMT-8 进展 $\geq 20\%$; 肌肉外疾病活动度进展 $\geq 2\text{cm}$ (10 cm VAS), 或任意 6 项 IMACS 中 3 项 CSM 进展 $\geq 30\%$	JDM、DM、PM、IBM	基于共识, 缺少客观数据	74
疾病反复	任意 6 项 CSM 中 2 项进展 $\geq 20\%$, 并且其余 4 项均没有 $\geq 30\%$ 的改善	JDM	基于 PRINTO 对新发 JDM 的临床试验, 有待进一步验证	7
停用糖皮质激素	停用口服激素	JDM	基于 PRINTO 对新发 JDM 的临床试验, 儿童关节炎及风湿病研究联盟基于共识提出的激素计量及减量标准, 依那西普治疗成人糖尿病的临床研究也提出了美国醇激素渐变的标准	7,8,142

CMAS, 儿童肌炎评估量表; CSMs, 核心参数评定; DM, 皮肌炎; IBM, 包涵体肌炎; IIM, 特发性炎性肌病; IMACS, 国际肌炎评估和临床研究工作组; JDM, 幼年型皮肌炎; MMT8, 徒手肌力测试中包含 8 块肌肉的子量表; PGA, 医生整体活动评价; PM, 多肌炎; PRINTO, 国际儿科风湿病学组织; VAS, 视觉模拟量表。

也是临床试验中 CSM 的一项^[3,4,6,7,21]。

HRQoL 是一个多维度的概念, 包含了生理、心理和社交功能在内的多个领域, 并着重强调健康状态在生活质量中的重要性。对于 IIM 的患者, 尽管患者在受到治疗后预后到改善, 这组疾病的性质决定了其对患者 HRQoL 的影响仍十分巨大^[52,53]。PROMs 对提升治疗效果和患者的生活质量都有很大意义, 与疾病活动度的管理密切相关^[54]。一项针对已发表的 IIM 患者 HRQoL 的研究综述和一项大型北美成人 IIM 随访研究均证实患任何一种 IMM 患者 (皮肌炎、多肌炎、包涵体肌炎) 的 HRQoL 均显著低于正常人群, 并且低于类风湿关节炎的患者。此外, 疾病活动期、病情程度重以及疾病慢性期均可反映生活质量的降低^[52,55]。例如, 幼年型皮肌炎的患儿的 HRQoL 相较于健康儿童严重受损, 尤其在身体机能这一项中表现出的功能下降^[53]。

目前, IMACS 推荐使用 SF-36 (Short Form-36) 及 CHQ-PF50 (Child Health Questionnaire-Parent Form 50) 分别用于成人 IIM 患者及幼年型皮肌炎的患者, 尽管 CHQ-PF50 和 SF-36 仍需进一步精简及验证^[1,53,56]。此外, PRINTO 已在很多临床试验中鉴定了 CHQ-PF50 身体机能总体评分可以用作评价幼年型皮肌炎的 CSM 之一^[4,7], 其

效力等价于 HRQoL 在评估皮肌炎、多肌炎^[57]、幼年型皮肌炎^[58]及包涵体肌炎^[59]中的价值。

尽管风湿科预后评价临床试验工作组 (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials, OMERACT) 的工作一直在进行, 我们至今仍无法确立一项针对 IIM 特异性的 PROM。OMERACT 联合了众多医疗保健提供者、患者以及其他其他机构一起, 在肌炎特殊工作组 (Myositis Special Interest Group, SIG) 的框架下对成人的 PROMs 进行评估、改进并验证^[60-62]。肌炎 SIG 对诸多针对 IIM 患者或神经肌肉疾病的研究及临床试验中的 PROMs 进行评估^[60] (详见“更多信息”), 在一项关于皮肌炎和多肌炎的肌炎活动谱的综述中提到尽管这些 PROMs 被认为与患者病情密切相关, 其中涉及的很多问题仍十分模糊, 因此其重要性仍然值得怀疑^[61]。

为了进一步评价 IIM 对患者日常生活的影响, OMERACT 的肌炎 SIG 对来自 3 个国家的皮肌炎和多肌炎的患者开展了一项半结构化的焦点小组会议。其中包括以下 5 项主题作为挑选未来 IIM 特异的 PROMs 的必要元素: 症状、活动度/参与、策略、关于疾病的以及自我管理的能力和情绪因素^[61]。经过会议的筛选, 位居前 5 的元素包

括肌肉症状、疲劳、与医疗保健提供者的互动、药物副作用以及疼痛。

总之，在 OMERACT 的工作完成之前，对成人皮肌炎和多肌炎及幼年型皮肌炎应采用 ENMC (European Neuromuscular Centre) 的关于 IIM 预后评估的推荐方案^[12]，同时对 SF-36、CHQ-PF50 和肌炎活动谱予以借鉴^[53]。对于包涵体肌炎，疾病特异的散发型包涵体肌炎机能评价^[63,64]，包涵体肌炎功能评分表 (IBM functional rating scale, IBMFRS)^[35,65] 则被广泛用于治疗试验的终点^[66]。然而，对 IBM 的 PROMs 的改进还需要进一步探讨。

其他评估手段

虽然每一项 CSM 或整合的 CSM 已作为综合评价成年和幼年皮肌炎以及成年多肌炎的反应及预后标准，并且被广泛应用到临床试验及治疗研究中，在某些特殊的方面这些 CSM 仍然不能充分的对疾病进行评估，而这些特殊的方面恰恰可能对患病的某些人群有着重要的意义。例如，在皮肌炎的患者中对皮肤病变活动度的评价以及对有肺间质疾病的皮肌炎以及多肌炎患者肺部情况的评价在疾病的整体评价中不容忽视^[3,12]。ENMC 工作组的共识提出应对皮肌炎患者皮肤的皮肌炎受累区域以及严重指数进行评估。同理，在有肺间质疾病的皮肌炎及多肌炎患者中，共识提出需将肺功能测定、补充需氧量、呼吸困难指数分级以及 6MWD^[12] 综合对肺间质病变进行评价^[67]。共识还推荐将肺间质疾病的无进展生存期或进展时间纳入综合评价的体系中，其中，用力肺活量下降 $\geq 10\%$ 与 IIM 患者的死亡率呈相关趋势^[12,67]。此外，吞咽生活质量问卷可用于存在吞咽困难的包涵体肌炎患者^[68]。

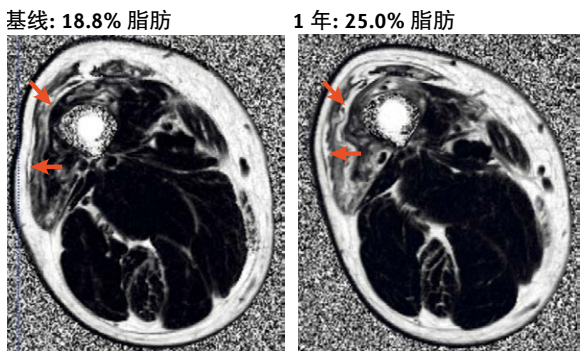


图 1 包涵体肌炎的磁共振显像 (MRI)。一例包涵体肌炎患者在基线 (左图) 和一年随访时 (右图) 大腿脂肪比例的 T1 MRI 图。在该病例中，脂肪比例的绝对百分数上升了 6.2%。箭头指出了大腿肌肉组织中脂肪浸润增加的区域。图片来自 Jasper Morrow, University College London, London, UK.

疾病状态标准

疾病状态标准作为另一类临床反应的评价有着重要意义^[14] (表 5)。新近关于幼年型皮肌炎的治疗策略^[69] 的出现意味着疾病的不活动状态正在成为该群患者的更加实际的治疗目标^[70,71]。PRINTO 的一项大型的关于幼年型皮肌炎的前瞻性研究提出了该类患者疾病的不活动状态 (疾病在临床上和生物学上的静息状态，不受治疗的影响) 的判定标准，即 4 项 CSM 中有 3 项回至正常或近于正常水平，其中包括：肌酸激酶、CMAS、MMT 和医生整体活动评价 (physician global activity, PGA)^[72] (表 5)。临床上，在患者肌肉的临床缓解标准达到后，往往仍可见残余皮疹和甲斐毛细血管改变，因此，PGA 是否正常对于疾病的不活动状态可以有很强的阳性预测价值^[73]。然而，目前还没有针对成人皮肌炎和多肌炎及包涵体肌炎疾病不活动状态的判定标准。

IMAS 基于共识对临床皮肌炎、多肌炎、幼年型皮肌炎及包涵体肌炎的疾病状态标准进行了定义。完全反应状态：在应用 IIM 治疗的基础上， ≥ 6 个月连续的无疾病活动的证据 (对比于既往的完全活动状态)；临床缓解状态：在不应用 IIM 治疗的基础上， ≥ 6 个月连续的疾病不活动状态^[74]。这些初步拟定的标准针对的是幼年型和成人型皮肌炎、多肌炎及包涵体肌炎的患者，并且有待进一步验证。目前，达到临床缓解状态的时间已在幼年型皮肌炎的治疗试验中被用作临床试验的次级终点，但仍不能作为初级终点^[7]。

IMAS 同时定义了疾病复发及恶化的初级标准，PRINTO 定义的幼年型皮肌炎的复发标准更是作为临床试验终点用于新发的幼年型皮肌炎临床试验中^[7,74] (表 5)。这些判定标准不仅可以用于临床试验的结果判定，也可以在临床中判断是否需要及时对试验性治疗进行调整。PRINTO 试验考虑到激素仍是幼年型皮肌炎的基础用药，将泼尼松停药时间作也做为一项长期预后指标，而不是仅仅考虑其对生长发育的不良反应^[7]。

影像学

影像学资料是一项关键的 CSM 及疾病反应标准的辅助工具，对 IIM 预后的评估同样具有很大意义，其更具客观性并可区分疾病活动及损伤状态。磁共振显像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 是肌肉成像首选的影像学工具，具有无创伤性、高敏感型、高效性等优点^[75,76]。此外，对

于疾病急性期及慢性期的判断是该技术的独特优势。然而，其缺陷在于目前对 IIM 患者没有统一及标准化的检查操作流程，同时缺乏 MRI 定量、定性的评估。通常，T2 加权像及脂肪抑制，比如短时反转恢复序列，用于发现积水以及肌肉水肿，可作为肌肉炎症、退化及坏死的表现；T1 加权像则通常用于发现肌肉萎缩及肌肉内脂肪沉积或纤维化，可作为慢性炎症的表现^[77]。MRI 也已用于明确患者病情是否反复即需要额外治疗，或是肌肉炎症已经消退即治疗强度需减量^[78]。

MRI 对肌肉水肿及损伤的半定量及定量评估对 IIM 患者预后的评价有着极大潜力。半定量 MRI 评分系统运用序列级量度对肌肉内脂肪浸润、肌肉水肿进行评估，也可评估肌肉萎缩以及周围、皮下、软组织的筋膜水肿，但是这些评分系统仍没有经过标准化的校正^[79]。在一项关于抗合成酶综合症患者的研究中，运用半定量评分系统获得的总体肌肉及筋膜的水肿及损伤评分与 MMT 及功能测试的结果呈高度相关^[80]；同时在多肌炎和皮肌炎患者中，肌肉水肿与 PGA、MMT 肌力、肌酸激酶高度相关^[81]；包涵体肌炎患者中，脂肪浸润和肌力及功能高度相关^[82]。关于 MRI 半定量和定量技术在 IIM 患者中评价肌肉受损的方法详见其他综述^[79]。

定量 MRI 评分系统通过连续参数标度来反映肌肉成分以及血流动力学特点。最常用的 MRI 定量肌肉显影技术是脂肪比例的测量（对组织脂肪含量进行 0~100% 的测量），相干横向弛豫时间（T2）测量及磁化转移率测量。T2 及磁化转移率对肌肉内水和脂质分布的变化极其敏感。在一项包涵体肌炎患者的前瞻性 MRI 定量研究中，小腿和大腿肌肉的脂肪比例在 1 年后显著增加，并与下肢 IBMFRS 成分高度相关^[83]（图 1）。该研究证实了核磁在疾病预后评估上的准确性及敏感性，特别是脂肪比例在包涵体肌炎患者当中，提示该技术在治疗试验中的应用价值，以及未来有望作为初级试验终点以降低早期临床试验的样本量^[83]。另一项 MRI 定量应用在成人型和幼年型皮肌炎及成人多肌炎患者的研究中，可以看到短时反转恢复序列和 T1 相良好的结构效度，以及 T2 相定量构图、脂肪校正 T2 相及下肢肌肉脂肪比例，并对疾病活动度和损伤进行的评估。此外，该 MRI 评分在一组应用利妥昔单抗的肌炎患者中可以反映出病情的变化，但该评分的变化与临床反映标准并不十分吻合，可能是由于此 MRI 评分只是针对肌肉水肿进行的^[84]。

全身 MRI 在一些医疗机构也被用于评价受累肌肉的范

围及程度，因其可提供一个全面的视图，尤其对于容易忽略的肢体近远端的肌群^[85]。全身 MRI 还可以检测到心肺疾病、无血管性坏死与恶性肿瘤^[86]，尽管它的在脂肪抑制上存在伪影。另外一些新兴但仍处于探索阶段的技术，如功能 MRI、磁共振波谱、磁共振或超声弹性成像，正在一些 IIM 患者中进行试验性评估^[75,76]。实时 MRI 在评价一些包涵体肌炎患者吞咽障碍上有很大的应用前景^[68]。最后，双能 X 射线吸收法测得的全身净重及四肢净重也被用于包涵体肌炎患者的临床预后评估^[47,66]。

生物标志物

IIM 患者中经典的评价疾病活动度的生物标志物包括血清肌酸激酶以及其他肌肉相关的酶，这些都做为 CSM 被 IMACS 及 PRINTO 所推荐。然而，血清肌肉相关酶的活性与疾病本身的活性的相关程度各有差异，特别对于成人型和幼年型皮肌炎以及包涵体肌炎的患者。因此，寻找特异性及敏感性更高的生物标志物是目前亟待解决的问题。目前认为，固有免疫、适应性免疫及非免疫肌肉相关机制的共同作用参与了 IIM 的发病机制^[87,88]。免疫激活相关的诸多基因及蛋白均有望成为 IIM 的生物标志物。但是，许多研究通常只是检测疾病的单一生物标志物，同时大多数的生物标志物均未在纵向以及多中心的研究中进行验证。在疾病的激活状态，免疫激活导致细胞因子、趋化因子以及其他蛋白释放进入血清或血浆（表 6）。这些免疫因子能做为生物标志物被提出是随着基因及蛋白表达分析的开展出现的，而这些研究的结果充分展示了 IIM 免疫系统各环节间的错综复杂。

细胞因子的表达水平在 IIM 的患者中存在严重的失调，特别是白介素 6（IL-6）。研究显示 IL-6 在免疫细胞及肌肉均有表达^[88-92]。血清 IL-6 水平在成人及幼年型皮肌炎患者的血清中显著升高，并与疾病初诊时的活动度、疾病进展、治疗反应及间质性肺疾病的发生高度相关。

T 细胞来源的生物标志物包括 T_H17 细胞来源的 IL-17 和 IL-23，其在早期皮肌炎患者的肌肉和血清中均可检测到，并与疾病的活动高度相关^[88-91,93]（表 6）。有一些生物标志物仅在某些患者亚群中有所变化，例如 B 细胞激活因子（BAFF，也称 TNFSF13B）在成人多肌炎和皮肌炎以及幼年型皮肌炎患者中均存在失调，特别是存在肺间质纤维化、抗 Jo-1 阳性的患者^[91,94,95]。

不管是成人还是幼年型皮肌炎的患者中，在疾病活

表 6 生物标志物在 IIM 中与疾病活动度的相关性

生物标志物	JDM	DM	PM	IMNM	ILD	样本来源	检测方法	参考文献
IL-6	++++	++	+	未知	+	DNA, 血清, 肌肉, 全血	基因表达, 蛋白分析, 免疫组化	88-91
T 细胞相关标志物								
IL-17, IL-23 (T _H 17 细胞)	+++	++	未知	未知	未知	DNA, 血清, 肌肉, 全血	基因表达, 蛋白分析, 免疫组化	88-91
IL-4, IL-5, IL-10 (T _H 2 细胞)	未知	++	+	未知	未知	DNA, 血清, 肌肉	基因表达, 蛋白分析	88,89
TNF, IL-2, IFN γ (T _H 1 细胞)	未知	未知	+(IFN γ , TNF, IL-12 和 STAT1)	+	+	DNA, 血清, 全血	基因表达, 蛋白分析	88-91
IL-35	未知	未知	未知	未知	++ (DM 和 PM)	血清	Elisa	143
髓系细胞及其他相关标志物								
IL-8	未知	未知	未知	未知	++ (DM 和 MDA5 阳性个体)	血清, 肌肉, 全血	基因表达, 蛋白分析, Elisa	90,96,106
IL-33, sST2	未知	++	未知	未知	未知	血清	Elisa	107
Galectin 9	+++	未知	未知	未知	未知	血浆	蛋白分析	108
Adipokines	++	++	未知	未知	未知	肌肉, 全血	基因表达	109
Mucin 1	未知	未知	未知	未知	++	血清	免疫组化	110
MRP8、MRP14	+	未知	未知	未知	未知	血清, 肌肉	免疫组化, 蛋白分析	105
BAFF	++	++	+	-	-	血清, 全血	基因表达, Elisa	91,94,95
Eotaxin	+	-	未知	未知	未知	血清	蛋白分析	111,144
其他								
1 型干扰素相关因子 (CCL2,CCL3,CCL4,CCL8, CXCL9,CXCL10,CXCL11, MX1)	+++	++	+	未知	+(DM)	血清, 全血, 肌肉	基因表达, 蛋白分析, 免疫印迹, 免疫组化	88-91、96-100
基因调节因子 (GATA3,STAT6, STAT4)	+(RORC)	+(STAT3 和 BCL-6)	未知	未知	未知	血清, 肌肉	基因表达	93
肌炎特异抗体 (>5% 阳性率)	++ (TIF1 ^a 、NXP2、MDA5、Mi2 ^a 、PM-Scl)	++ (TIF1 ^a 、Jo1 ^a 、Mi2 ^a 、SAE、MDA5、NXP2)	++ (TIF1 ^a 、Jo1 ^a 、SRP、HMGCR、)	++ (SRP、HMGCR)	++ (Jo1、MDA5、PL12)	血清	Elisa, 免疫共沉淀	114-121、145
临床试验中发现的标志物	IL-8、CCL-2、IL-6、IL-1 β 、IL-13、IL-10、IL-2、IFN γ	IL-8、CCL-2、IL-6、IL-1 β 、IL-13、IL-10、IL-2、IFN γ	IL-8、CCL-2、IL-6、IL-1 β 、IL-13、IL-10、IL-2、IFN γ	未知	未知	血清, 肌肉, 全血	Elisa, 基因表达, 蛋白分析	99,122-124

支持生物标志物的证据水平的标准: +, 1~2 参考值; ++, 2~5 参考值; +++, > 5 参考值; -, 很少或无证据。BAFF, B 细胞激活因子; BCL-6, B 细胞淋巴瘤 6- 蛋白; CCL, CC- 趋化因子配体; CXCL, CXC- 趋化因子配体; DM, 皮肌炎; ELISA, 酶联免疫吸附试验; GATA3, GATA 结合蛋白 3; HMGCR, 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰 - 辅酶 A 还原酶; ILD, 间质性肺疾病; Jo1, 组氨酰 tRNA 合成酶; MDA5, 黑色素瘤分化相关蛋白 5; MRP, 迁移抑制因子相关蛋白; MX1, 干扰素诱导的 GTP 结合蛋白 MX1; NXP2, 核基质蛋白 2; PL12, 丙氨酰 tRNA 合成酶; PM, 多肌炎; PM-Scl, 多肌炎 - 硬皮病自身抗体; RORC, RAR 相关孤儿受体 C; SAE, 小类泛素样修饰物激活酶; SPR, 信号识别颗粒; sST2, 可溶性抑制致瘤性蛋白质 T2; STAT, 信号传导子及转录激活子; T_H, 辅助 T 细胞; TIF1, 转录中介因子 1。^a 疾病活动度的改变。

动期内，其血清和肌肉中的 I 型干扰素相关的细胞因子和趋化因子都存在升高^[88-92,96-100]。在 IIM 患者中，很多典型的与疾病活动度及预后相关的生物标志物都受到 I 型干扰素的调节。例如，趋化因子配体 10、11 (CXCL10, CXCL11)，CC 趋化因子配体 2 (CCL2) 以及 IL-6 在肌肉、皮肤以及外周血中都有高水平表达，CXCL10 更是在血管内皮细胞中有高表达。此外，这些免疫因子与 IIM 疾病的活动度包括皮肤的受累高度相关^[101-104]。

此外，还有很多其他可能做为生物标志物的分子，包括髓系来源的分子，脂肪因子以及固有免疫受体，这些在成人及幼年皮肌炎的患者疾病的活动期都是升高的^[90,96,105-111]。同时，巨噬细胞和内皮细胞来源的 IL-8 与有间质纤维化的成年患者的疾病活动度高度相关^[90,92,96,106]。半乳糖凝集素 9 (galectin 9)，作为新发现的一个幼年型皮肌炎的生物标志物，与已知生物标志物肿瘤坏死因子受体 2 (TNFR2) 及 CXCL10 高度相关，并与疾病活动度及治疗反映相关^[108]。粘液素 1 主要在肺脏中表达，但在皮肌炎合并肺间质纤维化的患者的血清中有大幅升高^[110]。血清铁蛋白在皮肌炎和肌炎合并肺间质纤维化的患者中也有大幅升高，并可作为存活率的预测指标^[112]。此外，免疫介导的坏死性肌病，做为 IIM 的一类亚群，其肌肉组织中存在 T_H1 的高反应，对其机制的研究可能对未来新的生物标志物的发现起到推动作用^[113]。

肌炎特异性自身抗体 (Myositis-specific autoantibodies, MSAs) 在各种 IIM 的患者中被越来越多的熟知。对 MSA 的检测可能对未来 IIM 亚型的鉴定以及临床预后有着重大意义^[114,115,116] (表 6)。有研究显示 MSA 滴度与疾病活动度相关，也有显示血清 MSA 的水平在治疗后下降^[116,118,119]。相似的，抗 MDA5 抗体水平的下降被证实和长期缓解相关，其水平的升高则与疾病的复发相关^[120,121]。升高的 MSA 滴度也是预后不良的相关因素，例如高滴度的抗 MDA5 抗体与肺间质纤维化的快速进展相关^[122]。

目前有很多关于生物标志物的临床研究在进行中，其中包括利妥昔单抗在肌炎中的研究^[6]。研究发现干扰素趋化因子的改善程度与疾病全面特异的活动度的改善高度相关，与一些 MSA 的水平也相关^[90,99]。MSA 的滴度也随着利妥昔单抗的使用以及疾病活动度的降低而下降^[116]。此

外，血清 Jo-1 抗体的水平、转录中介因子 1 γ (TIF1 γ) 以及 Mi2 抗体均随利妥昔单抗的应用而下降，并与疾病的活动度成中等或高度的相关性。在另外一项针对 IFN α 的单抗的临床试验中，血液中及肌肉中干扰素基因的表达水平下降与肌力的改善成高度正相关^[123,124]。

连续肌肉活检也被用于评估 IIM 患者的治疗效果，特别是对某些特殊生物标志物的检测^[9,10,123,124]。该法已被证实实在幼年型皮肌炎患者中用于在受损的肌肉中评估组织学炎症的严重程度、血管病变与肌肉病变和结缔组织纤维化改变，但目前还未用于其他 IIM 疾病^[125]。然而，组织学生物标志物的检测用于疾病预后的评估因活检的有创性有其很大的局限性。

结论

近年来，许多针对 IIM 疾病活动度及损伤的预后评估方法的发展和普及大大推进了该领域的标准化诊疗，帮助我们更好地理解疾病的长程预后，促进了治疗方案的改进。新的 IIM 治疗反应标准为检测皮肌炎、多肌炎及幼年型皮肌炎的对治疗的不同幅度的反应提供了更加有力和敏感的参考终点。同时，对肌力和肌肉功能的检测，以及其他靶器官和 HRQoL 的评估，需要在未来新的技术手段精进的基础上提升检测的有效性及准确性。这些检测和评估可能也会用作临床试验的终点，可以作为未来全面治疗反应标准的一部分、某些特殊器官表现的研究（皮肤、肺脏）或者是某类疾病的特殊人群。影像学 and 生物标志物作为一类客观指标，可以有力分辨出疾病的活动度及损伤，但仍需标准化的改进以及敏感性和准确性的评估。我们认为 CSM 和疾病治疗反应标准的使用是 IIM 治疗预后评估的中心环节，有助于促进全球统一的标准化使用以及提升不同研究间的结果的可比性，进而为疾病更好的诊治提供向导。未来关于预后评估的手段将着重于针对某类疾病靶向特异的 CSM 的研究。我们愿景未来关于该类疾病的评估及预后判断的手段更加具有敏感性和特异性。此外，未来通过智能手机应用对患者病情的实时监测可能对患者的评估更有针对性和准确性。最后，目前存在的评价手段往往各具优劣，将它们各自优势相结合才是合理评价病情的策略。

参考文献

1. Miller, F. W. et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* **40**, 1262–1273 (2001).
2. Ruperto, N. & Martini, A. Networking in paediatrics: the example of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). *Arch. Dis. Child.* **96**, 596–601 (2011).
3. Rider, L. G. et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Arthritis Care Res.* **63** (Suppl. 11), S118–S157 (2011).
4. Ruperto, N. et al. The provisional Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Disease activity core set for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis: a prospective validation study. *Arthritis Rheum.* **59**, 4–13 (2008).
5. Rose, M. R. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2–4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* **23**, 1044–1055 (2013).
6. Oddis, C. V. et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* **65**, 314–324 (2013).
7. Ruperto, N. et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* **387**, 671–678 (2016).
8. Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann. Neurol.* **70**, 427–436 (2011).
9. Zong, M. et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months followup. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 913–920 (2014).
10. Tjarnlund, A. et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 55–62 (2018).
11. Rider, L. G. et al. 2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria-methodological aspects. *Rheumatology* **56**, 1884–1893 (2017).
12. Benveniste, O. & Rider, L. G. 213th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in idiopathic inflammatory myopathies, Heemskerk, The Netherlands, 18–20 September 2015. *Neuromuscul. Disord.* **26**, 523–534 (2016).
13. McCann, L. J. et al. Development of an optimal core dataset in juvenile dermatomyositis for clinical use to inform research. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 241–250 (2018).
14. Singh, J. A. et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* **55**, 348–352 (2006).
15. Rider, L. G. et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum.* **50**, 2281–2290 (2004).
16. Ruperto, N. et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* **62**, 1533–1541 (2010).
17. Hansen, P. & Ombler, F. A new method for scoring additive multi-attribute value models using pairwise rankings of alternatives. *J. Multi. Crit. Decis. Anal.* **15**, 87–107 (2008).
18. van den Hoogen, F. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* **65**, 2737–2747 (2013).
19. Neogi, T. et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* **67**, 2557–2568 (2015).
20. Neogi, T. et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum.* **62**, 2582–2591 (2010).
21. de Lautour, H. et al. Development of preliminary remission criteria for gout using Delphi and 1000Minds consensus exercises. *Arthritis Care Res.* **68**, 667–672 (2016).
22. Aggarwal, R. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 898–910 (2017).
23. Rider, L. G. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in juvenile dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 911–923 (2017).
24. Aggarwal, R. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 792–801 (2017).
25. Rider, L. G. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in juvenile dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 782–791 (2017).
26. American College of Rheumatology Committee to Reevaluate Improvement Criteria. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Rheum.* **57**, 193–202 (2007).
27. Harris-Love, M. O. et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* **48**, 134–139 (2009).
28. Hogrel, J. Y. et al. Four-year longitudinal study of clinical and functional endpoints in sporadic inclusion body myositis: implications for therapeutic trials. *Neuromuscul. Disord.* **24**, 604–610 (2014).
29. Allenbach, Y. et al. Quadriceps strength is a sensitive marker of disease progression in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul. Disord.* **22**, 980–986 (2012).
30. Albayda, J. et al. Antinuclear matrix protein 2 autoantibodies and edema, muscle disease, and malignancy risk in dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res.* **69**, 1771–1776 (2017).
31. Pinal-Fernandez, I. et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis Care Res.* **69**, 263–270 (2017).
32. Rider, L. G. et al. Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis. *J. Rheumatol.* **30**, 603–617 (2003).
33. Pinto, A. J. et al. Poor agreement of objectively measured and self-reported physical activity in juvenile dermatomyositis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* **35**, 1507–1514 (2016).
34. Rider, L. G. et al. Novel assessment tools to evaluate clinical and laboratory responses in a subset of patients enrolled in the Rituximab in Myositis trial. *Clin. Exp. Rheumatol.* **32**, 689–696 (2014).
35. Cortese, A. et al. Longitudinal observational study of sporadic inclusion body myositis: implications for clinical trials. *Neuromuscul. Disord.* **23**, 404–412 (2013).
36. Rider, L. G. et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res.* **62**, 465–472 (2010).
37. Varnier, G. C. et al. Development and testing of a hybrid measure of muscle strength in juvenile dermatomyositis for use in routine care. *Arthritis Care Res.* <https://doi.org/10.1002/acr.23491> (2017).
38. Alexander, H. et al. Functional index2: Validity and reliability of a disease-specific measure of impairment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* **55**, 114–122 (2006).
39. Lowes, L. P. et al. Knee extensor strength exhibits potential to predict function in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* **45**, 163–168 (2012).
40. Watson, M. J. Refining the ten-metre walking test for use with neurologically impaired people. *Physiotherapy* **88**, 386–397 (2002).
41. Podsiadlo, D. & Richardson, S. The timed “Up and Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* **39**, 142–148 (1991).
42. Jorgensen, A. N. et al. Physical function and muscle strength in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* **56**, E50–E58 (2017).
43. McCarthy, E. K., Horvat, M. A., Holsberg, P. A. & Wisenbaker, J. M. Repeated chair stands as a measure of lower limb strength in sexagenarian women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **59**, 1207–1212 (2004).
44. Agarwal, S. & Kiely, P. D. Two simple, reliable and valid tests of proximal muscle function, and their application to the management of idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology* **45**, 874–879 (2006).
45. Freire, A. N., Guerra, R. O., Alvarado, B., Guralnik, J. M. & Zunzunegui, M. V. Validity and reliability of the short physical performance battery in two diverse older adult populations in Quebec and Brazil. *J. Aging Health* **24**, 863–878 (2012).
46. Ostir, G. V., Volpato, S., Fried, L. P., Chaves, P. & Guralnik, J. M. Reliability and sensitivity to change assessed for a summary measure of lower body function: results from the Women’s Health and Aging Study. *J. Clin. Epidemiol.* **55**, 916–921 (2002).
47. Amato, A. A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of bimagrumab in patients with sporadic inclusion body myositis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* **68** (Suppl 10), 8L (2016).
48. Alfano, L. N. et al. The 2min walk test is sufficient for evaluating walking abilities in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul. Disord.* **24**, 222–226 (2014).
49. Jimenez-Moreno, A. C. et al. Measuring habitual physical activity in neuromuscular disorders: a systematic review. *J. Neuromuscul. Dis.* **4**, 25–52 (2017).
50. Bachasson, D., Landon-Cardinal, O., Benveniste, O., Hogrel, J. Y. & Allenbach, Y. Physical activity monitoring: a promising outcome measure in idiopathic inflammatory myopathies. *Neurology* **89**, 101–103 (2017).
51. Ruperto, N. et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child

- Health Questionnaire (CHO) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin. Exp. Rheumatol.* **19** (Suppl. 23), S1–S9 (2001).
52. Leclair, V., Regardt, M., Wojcik, S. & Hudson, M. Health-related quality of life (HRQL) in idiopathic inflammatory myopathy: A systematic review. *PLoS ONE* **11**, e0160753 (2016).
 53. Apaz, M. T. et al. Health-related quality of life of patients with juvenile dermatomyositis: results from the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum.* **61**, 509–517 (2009).
 54. van Tuyl, L. H. D. & Boers, M. Patient-reported outcomes in core domain sets for rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 705–712 (2015).
 55. Feldon, M. et al. Predictors of reduced health-related quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res.* **69**, 1743–1750 (2017).
 56. Guyatt, G. H., Feeny, D. H. & Patrick, D. L. Measuring health-related quality of life. *Ann. Intern. Med.* **118**, 622–629 (1993).
 57. Poulsen, K. B. et al. Quality of life correlates with muscle strength in patients with dermato- or polymyositis. *Clin. Rheumatol.* **36**, 2289–2295 (2017).
 58. Takken, T. et al. The physiological and physical determinants of functional ability measures in children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* **42**, 591–595 (2003).
 59. Sadjadi, R. & Rose, M. R. What determines quality of life in inclusion body myositis? *J. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 1164–1166 (2010).
 60. Alexanderson, H. et al. Patient-reported outcomes and adult patients' disease experience in the idiopathic inflammatory myopathies. report from the OMERACT 11 Myositis Special Interest Group. *J. Rheumatol.* **41**, 581–592 (2014).
 61. Regardt, M. et al. Patients' experience of myositis and further validation of a myositis-specific patient reported outcome measure - establishing core domains and expanding patient input on clinical assessment in myositis. Report from OMERACT 12. *J. Rheumatol.* **42**, 2492–2495 (2015).
 62. Park, J. K. et al. Advancing the development of patient-reported outcomes for adult myositis at OMERACT 2016: an international delphi study. *J. Rheumatol.* **44**, 1683–1687 (2017).
 63. DeMuro, C. et al. Development of the sporadic inclusion body myositis physical functioning assessment. *Muscle Nerve* **54**, 653–657 (2016).
 64. Williams, V. et al. Psychometric validation of a patient-reported measure of physical functioning in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* **54**, 658–665 (2016).
 65. Jackson, C. E., Barohn, R. J., Gronseth, G., Pandya, S. & Herbelin, L. Inclusion body myositis functional rating scale: a reliable and valid measure of disease severity. *Muscle Nerve* **37**, 473–476 (2008).
 66. Ahmed, M. et al. Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis. *Sci. Transl. Med.* **8**, 331ra41 (2016).
 67. Saketkoo, L. A. et al. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax* **69**, 428–436 (2014).
 68. Olthoff, A. et al. Evaluation of dysphagia by novel real-time MRI. *Neurology* **87**, 2132–2138 (2016).
 69. Hasija, R. et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* **63**, 3142–3152 (2011).
 70. Feldman, B. M., Rider, L. G., Reed, A. M. & Pachman, L. M. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* **371**, 2201–2212 (2008).
 71. Kim, S. et al. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum.* **60**, 1825–1830 (2009).
 72. Lazarevic, D. et al. The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 686–693 (2013).
 73. Almeida, B. et al. Analysis of published criteria for clinically inactive disease in a large juvenile dermatomyositis cohort shows that skin disease is underestimated. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 2495–2502 (2015).
 74. Oddis, C. V. et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* **52**, 2607–2615 (2005).
 75. Day, J., Patel, S. & Limaye, V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 642–649 (2017).
 76. Filli, L., Winklhofer, S., Andreisek, G. & Del Grande, F. Imaging of myopathies. *Radiol. Clin. North Am.* **55**, 1055–1070 (2017).
 77. Adams, E. M., Chow, C. K., Premkumar, A. & Plotz, P. H. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiographics* **15**, 563–574 (1995).
 78. Abdul-Aziz, R. et al. Muscle MRI at the time of questionable disease flares in juvenile dermatomyositis (JDM). *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **15**, 25 (2017).
 79. Kubinova, K., Mann, H. & Vencovsky, J. MRI scoring methods used in evaluation of muscle involvement in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **29**, 623–631 (2017).
 80. Andersson, H. et al. Comparative analyses of muscle MRI and muscular function in anti-synthetase syndrome patients and matched controls: a cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.* **19**, 17 (2017).
 81. Barsotti, S. et al. Thigh magnetic resonance imaging for the evaluation of disease activity in patients with idiopathic inflammatory myopathies followed in a single center. *Muscle Nerve* **54**, 666–672 (2016).
 82. Guimaraes, J. B. et al. Sporadic inclusion body myositis: MRI findings and correlation with clinical and functional parameters. *AJR Am. J. Roentgenol.* **209**, 1340–1347 (2017).
 83. Morrow, J. M. et al. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* **15**, 65–77 (2016).
 84. Yao, L. et al. Magnetic resonance measurement of muscle T2, fat-corrected T2 and fat fraction in the assessment of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* **55**, 441–449 (2016).
 85. Malattia, C. et al. MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 363–368 (2013).
 86. Huang, Z. G. et al. An efficacy analysis of whole-body magnetic resonance imaging in the diagnosis and followup of polymyositis and dermatomyositis. *PLoS ONE* **12**, e0181069 (2017).
 87. Manole, E., Bastian, A. E., Butoianu, N. & Goebel, H. H. Myositis non-inflammatory mechanisms: An updated review. *J. Immunoassay Immunochem.* **38**, 115–126 (2017).
 88. Olzagasti, J. M., Niewold, T. B. & Reed, A. M. Immunological biomarkers in dermatomyositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **17**, 68 (2015).
 89. Reed, A. M. et al. Changes in novel biomarkers of disease activity in juvenile and adult dermatomyositis are sensitive biomarkers of disease course. *Arthritis Rheum.* **64**, 4078–4086 (2012).
 90. Lopez De Padilla, C. M. et al. Interferon-regulated chemokine score associated with improvement in disease activity in refractory myositis patients treated with rituximab. *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, 655–663 (2015).
 91. Lopez de Padilla, C. M. et al. BAFF expression correlates with idiopathic inflammatory myopathy disease activity measures and autoantibodies. *J. Rheumatol.* **40**, 294–302 (2013).
 92. Gono, T. et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology* **53**, 2196–2203 (2014).
 93. Lopez De Padilla, C. M. et al. Gene expression profiling in blood and affected muscle tissues reveals differential activation pathways in patients with new-onset juvenile and adult dermatomyositis. *J. Rheumatol.* **44**, 117–124 (2017).
 94. Kobayashi, N. et al. Increased serum B cell activating factor and a proliferation-inducing ligand are associated with interstitial lung disease in patients with juvenile dermatomyositis. *J. Rheumatol.* **42**, 2412–2418 (2015).
 95. Krystuffkova, O. et al. Increased serum levels of B cell activating factor (BAFF) in subsets of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 836–843 (2009).
 96. De Bleecker, J. L., De Paepe, B., Vanwalleghem, I. E. & Schroder, J. M. Differential expression of chemokines in inflammatory myopathies. *Neurology* **58**, 1779–1785 (2002).
 97. O'Connor, K. A., Abbott, K. A., Sabin, B., Kuroda, M. & Pachman, L. M. MxA gene expression in juvenile dermatomyositis peripheral blood mononuclear cells: association with muscle involvement. *Clin. Immunol.* **120**, 319–325 (2006).
 98. Greenberg, S. A. et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann. Neurol.* **57**, 664–678 (2005).
 99. Reed, A. M. et al. RIM Study Group. Biologic predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory myositis. *BMC Musculoskelet. Disord.* **16**, 257 (2015).
 100. Nara, M. et al. Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod. Rheumatol.* **24**, 633–636 (2014).
 101. Baechler, E. C. et al. An interferon signature in the peripheral blood of dermatomyositis patients is associated with disease activity. *Mol. Med.* **13**, 59–68 (2007).
 102. Huard, C. et al. Correlation of cutaneous disease activity with type 1 interferon gene signature and interferon beta in dermatomyositis. *Br. J. Dermatol.* **176**, 1224–1230 (2017).
 103. Shrestha, S. et al. Lesional and nonlesional skin from patients with untreated juvenile dermatomyositis displays increased numbers of mast cells and mature plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum.* **62**, 2813–2822 (2010).
 104. Walsh, R. J. et al. Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum.* **56**, 3784–3792 (2007).
 105. Nistala, K. et al. Myeloid related protein induces muscle derived inflammatory mediators in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Res. Ther.* **15**, R131 (2013).
 106. Zou, J., Chen, J., Yan, Q., Guo, Q. & Bao, C. Serum IL8 and mRNA level of CD11b in circulating neutrophils are increased in clinically amyopathic dermatomyositis with active interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.* **35**, 117–125 (2016).
 107. Yuan, L. et al. Serum levels of soluble ST2 and interleukin33 in patients with dermatomyositis and polymyositis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **31**, 428–432 (2013).
 108. Bellutti Enders, F. et al. Correlation of CXCL10, tumor necrosis factor receptor type II, and galectin 9 with disease activity in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 2281–2289 (2014).
 109. Olzagasti, J. M. et al. Adipokine gene expression in peripheral blood of adult and juvenile dermatomyositis patients and their relation to

- clinical parameters and disease activity measures. *J. Inflamm.* **12**, 29 (2015).
110. Bandoh, S. et al. Sequential changes of KL6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **59**, 257–262 (2000).
 111. Sanner, H. et al. Increased levels of eotaxin and MCP1 in juvenile dermatomyositis median 16.8 years after disease onset; associations with disease activity, duration and organ damage. *PLoS ONE* **9**, e92171 (2014).
 112. Ishizuka, M. et al. Long-term followup of 124 patients with polymyositis and dermatomyositis: statistical analysis of prognostic factors. *Mod. Rheumatol.* **26**, 115–120 (2016).
 113. Preusse, C. et al. Immune-mediated necrotizing myopathy is characterized by a specific Th1M1 polarized immune profile. *Am. J. Pathol.* **181**, 2161–2171 (2012).
 114. Betteridge, Z. & McHugh, N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J. Intern. Med.* **280**, 8–23 (2016).
 115. Rider, L. G. & Nistala, K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J. Intern. Med.* **280**, 24–38 (2016).
 116. Aggarwal, R. et al. Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatology* **55**, 991–999 (2016).
 117. McHugh, N. J. & Tansley, S. L. Autoantibodies in myositis *Nat. Rev. Rheumatol.* <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.56> (2018).
 118. Aggarwal, R. et al. Anti-signal recognition particle autoantibody ELISA validation and clinical associations. *Rheumatology* **54**, 1194–1199 (2015).
 119. Stone, K. B. et al. AntiJo1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* **56**, 3125–3131 (2007).
 120. Matsushita, T. et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br. J. Dermatol.* **176**, 395–402 (2017).
 121. Aggarwal, R. et al. Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatology* **55**, 1710 (2016).
 122. Kobayashi, N. et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* **54**, 784–791 (2015).
 123. Higgs, B. W. et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- α monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 256–262 (2014).
 124. Nagaraju, K. et al. Muscle myeloid type I interferon gene expression may predict therapeutic responses to rituximab in myositis patients. *Rheumatology* **55**, 1673–1680 (2016).
 125. Varsani, H. et al. Validation of a score tool for measurement of histological severity in juvenile dermatomyositis and association with clinical severity of disease. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 204–210 (2015).
 126. Ruperto, N. et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* **42**, 1452–1459 (2003).
 127. Rider, L. G. Outcome assessment in the adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum. Dis. North. Am.* **28**, 935–977 (2002).
 128. Beenakker, E. A. C., van der Hoeven, J. H., Fock, J. M. & Maurits, N. M. Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4–16 years by hand-held dynamometry. *Neuromuscul. Disord.* **11**, 441–446 (2001).
 129. McKay, M. J. et al. Normative reference values for strength and flexibility of 1,000 children and adults. *Neurology* **88**, 36–43 (2017).
 130. Bohannon, R. W. Literature reporting normative data for muscle strength measured by hand-held dynamometry: a systematic review. *Isokinet. Exerc. Sci.* **19**, 143–147 (2011).
 131. Hogrel, J. Y. et al. Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **88**, 1289–1297 (2007).
 132. Harbo, T., Brincks, J. & Andersen, H. Maximal isokinetic and isometric muscle strength of major muscle groups related to age, body mass, height, and sex in 178 healthy subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* **112**, 267–275 (2012).
 133. Danneskiold-Samsøe, B. et al. Isokinetic and isometric muscle strength in a healthy population with special reference to age and gender. *Acta Physiol.* **197** (Suppl. 673), 1–68 (2009).
 134. Moraux, A. et al. Ankle dorsi- and plantar-flexion torques measured by dynamometry in healthy subjects from 5 to 80 years. *BMC Musculoskelet. Disord.* **14**, 104 (2013).
 135. Stoll, T., Bruhlmann, P., Stucki, G., Seifert, B. & Michel, B. A. Muscle strength assessment in polymyositis and dermatomyositis: evaluation of the reliability and clinical use of a new, quantitative, easily applicable method. *J. Rheumatol.* **22**, 473–477 (1995).
 136. Mahler, E. A. et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology* **50**, 2206–2213 (2011).
 137. Cox, F. M. et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology* **50**, 1153–1161 (2011).
 138. Lindberg, C. & Oldfors, A. Prognosis and prognostic factors in sporadic inclusion body myositis. *Acta Neurol. Scand.* **125**, 353–358 (2012).
 139. Alfano, L. N. et al. Modeling functional decline over time in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* **55**, 526–531 (2017).
 140. Neri, R. et al. Functional and isokinetic assessment of muscle strength in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* **39**, 255–259 (2006).
 141. Benveniste, O. et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* **134**, 3176–3184 (2011).
 142. Huber, A. M. et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res.* **64**, 546–553 (2012).
 143. Yin, L. et al. The clinical utility of serum IL35 in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin. Rheumatol.* **35**, 2715–2721 (2016).
 144. Taylor, K. E. et al. Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case-control collection and associations with clinical subphenotypes. *PLoS Genet.* **7**, e1001311 (2011).
 145. Tansley, S. L. et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J. Autoimmun.* **84**, 55–64 (2017).

致谢

The authors thank L. Maroski for assistance with references and tables, M. Ward and P. Grayson for helpful comments on the manuscript and J. Morrow for providing the MRI figure. L.G.R. was supported by the intramural research programme of the US National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences. P.M.M. was supported by the UK National Institute for Health Research (NIHR) University College London Hospitals Biomedical Research Centre. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the UK National Health Service (NHS), the NIHR, the UK Department of Health or the US Department of Health and Human Services.

作者贡献

All authors researched the data for the article, provided substantial contributions to discussions of its content, wrote the article and reviewed and/or edited the manuscript before submission.

利益冲突

The authors declare no competing interests.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

认证声明

Nature Reviews Rheumatology thanks W. Stenzel and the other anonymous reviewer(s), for their contribution to the peer review of this work.

补充信息

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.33>

翻译: 蒋欣彤 (北京大学人民医院)

审校: 穆 荣 (北京大学人民医院)

Reprinted from an article originally published in English in Nature Reviews Rheumatology. Volume 14 Issue 5, May 2018 © 2018 Springer Nature Limited

This translation is © 2019 by Shanghai Springer Information Consulting Service Co., Ltd.. All Rights Reserved

Translated and distributed by Springer Healthcare. Although great care has been taken in the translation of this publication, Springer Healthcare takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder. Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefrom. Inclusion or exclusion of any product does not imply its use is either advocated or rejected. Use of trade names is for product identification only and does not imply endorsement. Opinions expressed do not necessarily reflect the views of the Publisher, Editor or Editorial Board. Please consult the latest prescribing information from the manufacturer before issuing prescriptions for any products mentioned in this publication.



RM 408-412, Beijing Ideal Plaza, No. 58 Northwest, 4th Ring Road, Haidian District, 100080, Beijing, China
+86 10 8341 5020
www.springerhealthcare.com

Part of the Springer Nature group

Printed in Mainland China