

抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抗体实验室检测及临床意义

罗晶晶 高枫 闻洁曦 郝洪军 郭晶 黄一宁

【摘要】 抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抗体是新近发现的一种自身抗体,与他汀类调脂药密切相关,可以作为免疫性坏死性肌病的免疫学标志物。本文拟就该抗体的发现、检测方法和临床意义进行简要综述。

【关键词】 羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶类; 免疫测定; 降血脂药; 综述

Laboratory tests and clinical significance of anti - 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl coenzyme A reductase antibody

LUO Jing-jing, GAO Feng, WEN Jie-xi, HAO Hong-jun, GUO Jing, HUANG Yi-ning

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: HUANG Yi-ning (Email: ynhuang@bjmu.edu.cn)

【Abstract】 Anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGR) antibody is a newly recognized autoantibody, which is associated with the use of statins and is considered as an immunological marker of necrotizing autoimmune myopathy (NAM). This article summarizes the discovery, laboratory tests and clinical significance of anti-HMGR antibody.

【Key words】 Hydroxymethylglutaryl CoA reductases; Immunoassay; Antilipemic agents; Review

This study was supported by the Foundation for Young Scientists by Peking University First Hospital in 2014.

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGR), 又称羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶,是肝脏合成内源性胆固醇过程中的关键酶,也是目前临床常用的他汀类调脂药的作用靶点。近年研究显示,抗 HMGR 抗体与免疫性坏死性肌病(NAM)相关,可作为其免疫学标志物。本文拟就抗 HMGR 抗体的发现、检测方法和临床意义进行综述。

一、抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抗体的发现

2010 年,Christopher-Stine 等^[1]在临床考虑肌肉病并行肌肉组织活检术的 225 例患者中发现,38 例病理学证实存在明显的肌纤维坏死,其中仅 12 例病因明确[10 例检出已知的自身免疫性肌病相关抗

体、1 例为甲状腺功能减退性肌病、1 例为肢带型肌营养不良症(LGMD)2B 型],采用免疫沉淀法(IP)在 16 例患者血清中检测到相对分子质量为 200×10^3 和 100×10^3 的蛋白质,该蛋白质与已知的自身免疫性肌病特异性抗原不同,提示患者血清中存在抗 200×10^3 和(或) 100×10^3 蛋白质抗体。后续研究证实,抗 100×10^3 蛋白质抗体的特异性抗原即为 HMGR 且识别位点为羧基末端(C 末端)催化区^[2],目前尚未发现抗 200×10^3 蛋白质抗体特异性抗原。

抗 HMGR 抗体的产生机制尚不十分清楚,有研究显示其与人类白细胞抗原 II 类(HLA-II)等位基因 *DRB1*11:01* 密切相关^[3],而与自限性他汀相关性肌病(SIM)相关的单核苷酸多态性(SNP)基因 rs4149056C 位点在抗 HMGR 抗体阳性的免疫性坏死性肌病患者中的出现率并未增加^[2]。

二、抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抗体的检测方法

抗 HMGR 抗体的检测方法主要包括 IP 法、酶

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.09.005

基金项目:2014 年度北京大学第一医院青年科研基金资助项目

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:黄一宁 (Email: ynhuang@bjmu.edu.cn)

联免疫吸附试验(ELISA)和激光寻址免疫磁珠分析法(ALBIA)等。2011年, Mammen等^[2]采用体外转录和翻译技术(IVTT)获得 HMGR, 并以³⁵S-蛋氨酸(³⁵S-Met)标记, 再采用 IP 法检测是否存在抗 HMGR 抗体, 该检测方法是目前公认的“金标准”。此后, 该研究团队采用 ELISA 法检测 750 例怀疑肌肉病患者的血液标本, 结果显示, 45 例血清抗 HMGR 抗体呈阳性; 为检测 ELISA 法的准确性, 377 例患者同时采用 IP 法和 ELISA 法检测抗 HMGR 抗体, 17 例两种检测方法均呈阳性、1 例 ELISA 法呈阳性而 IP 法呈阴性, 结合该例患者临床表现及其他辅助检查结果最终判定为血清抗 HMGR 抗体阳性, 证实两种检测方法具有高度的一致性^[1]。此外, 该研究团队还对 1966 例无肌肉病表现的社区人群进行血清抗 HMGR 抗体检测, 结果显示, 14 例 ELISA 法呈阳性而 IP 法呈阴性^[4]。上述研究显示, ELISA 法检测抗 HMGR 抗体的灵敏度为 94%、特异度达 99%^[4]。证实 ELISA 法是检测血清抗 HMGR 抗体的可靠、有效方法, 目前也有商业化的 ELISA 检测试剂盒用于血清抗 HMGR 抗体的检测, 但假阳性率达 0.7%^[4], 因此, 检测结果的判定需密切结合临床。2014 年, Drouot 等^[5]采用 ALBIA 法检测血清抗 HMGR 抗体, 150 例疑诊坏死性肌病患者中 37 例阳性, 与 IP 法具有较好的一致性, 同时, 该项检测方法还可以定量测定抗体滴度。此外, 还可以采用化学发光免疫分析法(CIA)检测血清抗 HMGR 抗体水平^[6]。

三、抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抗体的临床意义

与抗信号识别颗粒(SRP)抗体相同, 抗 HMGR 抗体也是免疫性坏死性肌病的特异性免疫学标志物。作为特发性炎性肌病的亚型, 免疫性坏死性肌病可由肿瘤、急性病毒感染、他汀类调脂药或自身免疫等多种因素引起, 而血清抗 HMGR 抗体主要见于他汀类调脂药导致的免疫性坏死性肌病患者, 而在服用他汀类调脂药但无肌肉损害或自限性他汀相关性肌病患者中未见该抗体。Mammen 等^[2]检出的 45 例抗 HMGR 抗体阳性患者中 30 例有他汀类调脂药使用史, 且在 50 岁及以上患者中比例更高, 达 92.31%(24/26)。Christopher-Stine 等^[1]研究显示, 血清抗 HMGR 抗体阳性的免疫性坏死性肌病患者中他汀类调脂药使用率达 10/16, 50 岁及以上患者达 10/12。Ge 等^[7]报告的我国 22 例抗

HMGR 抗体阳性患者中仅 3 例曾服用过他汀类调脂药, 与国外研究结果不尽一致。

抗 HMGR 抗体阳性的免疫性坏死性肌病患者临床表现为急性或亚急性发病的对称性近端肌无力, 部分患者出现肌肉疼痛、关节痛和吞咽困难等; 血清肌酸激酶(CK)水平达正常参考值上限 10 倍以上; 肌电图呈肌源性损害; 肌肉 MRI 显示肌肉水肿; 肌肉组织活检术可见以肌细胞坏死和再生为主, 伴或不伴轻度炎性细胞浸润, 肌细胞膜可见弥漫性或灶性主要组织相容性复合物 I (MHC-I) 表达上调。治疗方面, 单纯应用糖皮质激素效果欠佳, 常需联合应用免疫抑制剂如甲氨蝶呤、利妥昔单抗等^[8], 静脉注射免疫球蛋白(IVIg)亦可改善临床症状^[9]。患者临床症状和血清肌酸激酶水平降低后可逐渐减药, 但减药过程应严密监测, 多数患者需长期小剂量糖皮质激素维持治疗^[1,10-11]。对于有他汀类调脂药使用史的患者, 应先停药, 少部分患者停药后症状可自行缓解^[12]。此外, 尚有约 1/3 的抗 HMGR 抗体阳性的免疫性坏死性肌病患者无他汀类调脂药使用史, 此类患者发病年龄更轻、对免疫抑制剂的治疗反应更差。Werner 等^[13]研究显示, 初始血清抗 HMGR 抗体水平与疾病活动性相关, 且经免疫抑制剂治疗后该抗体水平下降、肌力改善, 因此, 血清抗 HMGR 抗体亦可以作为随访指标。

综上所述, 抗 HMGR 抗体是新近发现的免疫性坏死性肌病特异性免疫学标志物, 与他汀类调脂药密切相关, 是他汀类调脂药介导的免疫性坏死性肌病的特异性抗体。抗 HMGR 抗体阳性的免疫性坏死性肌病患者临床表现为对称性近端肌无力, 部分伴肌肉疼痛、吞咽困难, 需糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 且抗 HMGR 抗体可用于疗效评价和随访研究。目前采用的检测方法主要有 IP 法和 ELISA 法, 但需注意假阳性结果。抗 HMGR 抗体的产生机制和致病机制尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*, 2010, 62:2757-2766.
- [2] Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*, 2011, 63:713-721.
- [3] Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd

- TE, Leffell MS, Zachary AA. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64:1233-1237.
- [4] Mammen AL, Pak K, Williams EK, Brisson D, Coresh J, Selvin E, Gaudet D. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64:269-272.
- [5] Drouot L, Allenbach Y, Jouen F, Charuel JL, Martinet J, Meyer A, Hirschberger O, Bader-Meunier B, Kone-Paut I, Campana-Salort E, Eymard B, Tournadre A, Musset L, Sibilia J, Marie I, Benveniste O, Boyer O; French Myositis Network [CN]. Exploring necrotizing autoimmune myopathies with a novel immunoassay for anti-3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase autoantibodies. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16:R39.
- [6] Musset L, Miyara M, Benveniste O, Charuel JL, Shikhman A, Boyer O, Fowler R, Mammen A, Phillips J, Mahler M. Analysis of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase using different technologies. *J Immunol Res*, 2014: ID405956.
- [7] Ge Y, Lu X, Peng Q, Shu X, Wang G. Clinical characteristics of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase antibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *PLoS One*, 2015, 10:E0141616.
- [8] Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*, 2015, 373:393-394.
- [9] Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med*, 2015, 373:1680-1682.
- [10] Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve*, 2010, 41:185-190.
- [11] Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17:194-200.
- [12] Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, Maisonnobe T, Dubourg O, Behin A, Laforet P, Stojkovic T, Eymard B, Costedoat-Chalumeau N, Campana-Salort E, Tournadre A, Musset L, Bader-Meunier B, Kone-Paut I, Sibilia J, Servais L, Fain O, Larroche C, Diot E, Terrier B, De Paz R, Dossier A, Menard D, Morati C, Roux M, Ferrer X, Martinet J, Besnard S, Bellance R, Cacoub P, Arnaud L, Grosbois B, Herson S, Boyer O, Benveniste O; French Myositis Network. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93:150-157.
- [13] Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, Lloyd TE, Mammen AL. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*, 2012, 64:4087-4093.

(收稿日期:2016-07-07)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 急性播散性脑脊髓炎 acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
- 急性感觉神经病 acute sensory neuropathy(ASN)
- 急性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病 acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)
- 急性运动感觉轴索性神经病 acute motor-sensory axonal neuropathy(AMSAN)
- 急性运动轴索性神经病 acute motor axonal neuropathy(AMAN)
- 继发进展型多发性硬化 secondary progressive multiple sclerosis(SPMS)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)
- 简单视觉空间记忆测验修订版 Brief Visuospatial Memory Test-Revised(BVMT-R)
- 简易智能状态检查量表 Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 间接免疫荧光法 indirect immunofluorescence assay(IFA)
- Virchow-Robin 间隙 Virchow-Robin space(VRS)
- 剑桥语境阅读测验 Cambridge Contextual Reading Test(CCRT)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 结蛋白 desmin(Des)
- 进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)
- 颈内动脉 internal carotid artery(ICA)
- 颈外动脉 external carotid artery(ECA)
- 颈总动脉 common carotid artery(CCA)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
- 巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)
- 柯萨奇病毒 Coxsackie virus(CV)
- 空肠弯曲菌 *Campylobacter jejuni*(Cj)
- 扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)
- 扩展残疾状态量表 Expanded Disability Status Scale(EDSS)
- 类风湿性关节炎 rheumatoid arthritis(RA)
- 临床孤立综合征 clinically isolated syndrome(CIS)
- 颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)
- 滤泡辅助性T细胞 T follicular helper cell(Tfh)
- 慢性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)
- 酶联免疫吸附试验 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
- 美国国立卫生研究院卒中量表 National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国食品与药品管理局 Food and Drug Administration(FDA)