

# 特发性炎性肌病进展

袁云

【关键词】 肌炎； 综述

【Key words】 Myositis; Review

## The advance of idiopathic inflammatory myopathy

YUAN Yun

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Email: yuanyun2002@126.com)

This study was supported by Major New Drugs Innovation and Development of Important National Science & Technology Specific Projects (No. 2011ZX09307-001-07).

特发性炎性肌病(IIM)是一组具有不同临床表现和病理学特点的骨骼肌免疫性疾病,通常包括多发性肌炎(PM)、皮肌炎(DM)、免疫性坏死性肌病(NAM)、包涵体肌炎(IBM)、结缔组织病相关性免疫性坏死性肌病和罕见类型的炎性肌病。炎性肌病不同类型构成比随疾病研究的深入显著改变,其中95%曾诊断的多发性肌炎重新经病理学和免疫学评估而改变诊断。多发性肌炎除名称外可能已不复存在<sup>[1-2]</sup>,更多可能是伴特殊抗体的炎性肌病、重叠性肌炎或结缔组织病相关性免疫性坏死性肌病<sup>[3]</sup>,疾病谱的改变需临床医师重新认识不同炎性肌病的临床表现。

### 一、临床表现

1. 皮肌炎 系主要累及皮肤和骨骼肌的炎症性微血管病,根据发病年龄分为青少年型和成年型,其中间质性肺病多发生于后者<sup>[4]</sup>。合并其他结缔组织病时称皮肌炎叠加综合征,包括系统性硬化症、类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)和结节性多动脉炎。皮肌炎亦可伴恶性肿瘤,发生率约30%<sup>[5]</sup>,好发于成年型患者<sup>[6]</sup>,一般不发生于皮肌炎叠加综合征患者。应注意皮疹和肌无力可发生于疾病进程的任何阶段,存在特

征性皮炎皮损而无肌肉损害者称为无肌病性皮炎,占皮肌炎的5%~20%,常伴肺间质纤维化、关节炎<sup>[5]</sup>;存在肢体无力、无皮肌炎皮损者称为无皮肌性皮炎<sup>[6]</sup>。此外,多种药物可以导致皮肌炎样综合征,包括干扰素- $\alpha$ 2b(IFN- $\alpha$ 2b)和静脉注射免疫球蛋白(IVIg)<sup>[7]</sup>。

2. 免疫性坏死性肌病 系以肌纤维坏死而缺乏炎症细胞浸润为主要病理学特点的炎性肌病<sup>[8]</sup>,包括多种具有相似临床表现的亚型,可发生于任何年龄阶段,呈急性或亚急性发病,临床主要表现为对称性近端肌无力,目前已知的亚型包括副肿瘤综合征(PNS)、伴结缔组织病、伴抗信号识别颗粒(SRP)抗体<sup>[9]</sup>和伴抗3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)抗体,其中,仅少数伴抗HMGCR抗体的患者曾使用他汀类调脂药<sup>[8,10-11]</sup>。

3. 抗合成酶抗体综合征 系一类从其他炎性肌病中独立出来的抗体相关性疾病,好发于成人,临床主要表现为肢体无力、关节炎和间质性肺病3种主要症状,可同时或相继发生,仅少数患者出现技工手和雷诺现象<sup>[12-13]</sup>。

4. 包涵体肌炎 是一种出现炎症性改变的骨骼肌变性病,发病年龄40岁以上,起病隐匿、进展缓慢,发病较晚者进展较快。临床主要表现为进行性非对称性肌无力,尤以股四头肌无力和足背屈无力显著,亦可出现屈指和屈腕无力,约30%患者出现吞咽困难,可伴与肌无力平行的肌萎缩<sup>[14]</sup>,还可伴周围神经病变<sup>[15]</sup>和糖尿病。

5. 结缔组织病伴肌炎 除前述的皮肌炎叠加综

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.10.001

基金项目: 国家科技重大专项课题-重大新药创制(项目编号: 2011ZX09307-001-07)

作者单位: 100034 北京大学第一医院神经内科,

Email: yuanyun2002@126.com

合征外,还有一些混合性或未分型的结缔组织病可以表现为肌炎改变,多发生于 36~48 岁,偶见于儿童,呈急性或亚急性发病,也可出现相对轻微或缓慢的病程进展。临床主要表现为对称性肢带型肌无力,少数出现肌肉钝痛、吞咽困难和痉挛。结缔组织病表现为间质性肺病、对称性远端关节炎、雷诺现象、淋巴结肿大、脑膜炎和发热等<sup>[3,16-17]</sup>。

6. 罕见类型的炎性肌病 系一组具有特殊临床病理学表现的炎性肌病,包括风湿性多肌痛、肌筋膜炎、慢性移植物抗宿主病(GVHD)相关多发性肌炎、儿童急性良性肌炎、局灶性肌炎、肉芽肿性肌炎、普通多发性免疫缺陷病伴肌炎<sup>[18]</sup>、颈臂炎性肌病、坏死性肌病伴“烟斗干”样毛细血管、嗜酸性多发性肌炎、炎性肌病伴大量巨噬细胞、炎症性肌营养不良症。此类患者出现肢体无力的同时,还表现出各自的临床或辅助检查特点,如风湿性多肌痛发病年龄一般为 50 岁以上,全身疼痛,缺乏其他临床表现。

## 二、辅助检查

血清肌酸激酶(CK)水平升高和肌电图呈现肌源性损害仅提示病变位于骨骼肌。血清肌酸激酶在免疫性坏死性肌病中升高最明显,而醛缩酶在皮肌炎中升高最明显。肌炎特异性抗体(MSAs)、肌肉影像学 and 肌肉组织活检术等辅助检查方法具有更高的临床价值。

1. 抗体检测 包括肌炎相关抗体和肌炎特异性抗体,前者多出现于皮肌炎重叠综合征;后者与肌炎类型或特殊表现有关,出现于约 16.5%的炎性肌病中,包括抗 SRP 抗体、抗合成酶抗体、抗转录中介因子 1- $\gamma$ (TIF1- $\gamma$ )抗体、抗核基质蛋白 2(NMP-2)抗体、抗 HMGCR 抗体、抗黑色素瘤分化相关基因-5(MDA-5)抗体、抗小泛素修饰符激活酶异质二聚体亚单位抗体和抗细胞基质 5'-核苷酸酶 1A 抗体<sup>[19]</sup>,上述抗体阳性可资与肌营养不良症相鉴别<sup>[14]</sup>,但偶见于遗传性肌病。上述抗体亦是区分不同临床状态的重要参考指标,如伴抗 TIF1- $\gamma$ 抗体皮肌炎患者与肿瘤相关性较高,伴抗 MDA-5 抗体患者与间质性肺病相关性较高<sup>[20]</sup>。

2. 骨骼肌 MRI 检查 用以发现病变在不同肌肉组织的分布差异,从而指导活检部位的选择,亦可资与肌营养不良症相鉴别。主要表现为骨骼肌和肌筋膜水肿,皮肌炎还可出现皮下脂肪弥漫性水肿。伴抗 SRP 抗体免疫性坏死性肌病可以出现部

分肌肉水肿<sup>[21]</sup>,包涵体肌炎可见明显脂肪化改变伴轻度水肿<sup>[22]</sup>。其他类型肌炎在疾病晚期常出现大腿后部肌肉脂肪化伴肌萎缩。

3. 肌肉组织活检术 病理学检查是炎性肌病的诊断“金标准”,短期应用糖皮质激素并不影响活检结果<sup>[23]</sup>。光学显微镜观察,免疫性坏死性肌病可见肌纤维坏死,并缺乏淋巴细胞浸润;抗合成酶抗体综合征可见肌束衣断裂、少量炎性细胞浸润、束周肌纤维坏死和肌纤维内肌球蛋白丝样包涵体<sup>[12-13]</sup>。仅少数他汀相关性免疫性坏死性肌病患者发生明显的肌纤维坏死<sup>[11]</sup>。多数皮肌炎患者可见束周肌纤维缺血性损害,伴束周毛细血管缺失和以肌束衣为主的炎性细胞浸润,少数患者可见小灶性骨骼肌梗死改变<sup>[24]</sup>。包涵体肌炎表现为炎性细胞浸润、肌纤维镶边空泡、P62 沉积、管丝包涵体<sup>[14]</sup>。值得注意的是,部分肌营养不良症可见炎性细胞浸润<sup>[25]</sup>。

## 三、诊断

首先应根据临床表现特别是发病时情况。然而值得注意的是,临床并非均以肢体无力症状首发,而是先出现皮肤、肺部、心脏、关节损害,因此,对炎性肌病应进行多种临床表现的评估<sup>[26]</sup>;其次,进行骨骼肌 MRI 检查和肌肉组织活检术,对疾病诊断至关重要,一般先行肌肉 MRI 检查,应注意炎性肌病可以存在不同临床亚型重叠或伴发其他疾病<sup>[27]</sup>。炎性肌病的诊断主要排除伴发的其他非炎性肌病,特别是肌营养不良症<sup>[1]</sup>,肌肉 MRI 检查和肌炎特异性抗体检测具有重要提示意义。

## 四、治疗与随访

治疗目标是尽快恢复肌肉力量、减少药物不良反应、降低治疗费用。

1. 基础处理 急性期适当进行肢体被动活动,防止过度活动加重肌肉损害或不活动出现废用性肌萎缩;稳定期的活动量应达正常活动量的 30%;恢复期可根据肌肉力量确定增加活动的频率、强度、时间和类型<sup>[28]</sup>,以不感到肌肉疼痛、疲劳加重和血清肌酸激酶水平升高为度。同时注意予高蛋白、高热量饮食以维持正氮平衡,并常规予维生素 D<sub>3</sub>。

2. 药物治疗 治疗原则是及时、足量和足疗程。泼尼松为初始治疗药物,出现肺部疾病、吞咽困难、严重肌无力和广泛性皮炎者可予甲泼尼龙冲击治疗<sup>[29]</sup>。出现下列情况时应予二线免疫治疗药物:绝经后女性、50 岁以上男性、严重肌无力威胁生命、慢性病程 > 1 年、局灶性或非对称性肌无力而血

清肌酸激酶水平不升高、泼尼松耐药或药物减量期间复发;病理改变为炎性细胞浸润局部肌纤维,肌内衣、肌纤维内空泡或物质聚集,血管或肌束衣无碱性磷酸酶反应,肌纤维内线粒体异常。无肺部损害的患者予甲氨蝶呤;存在肺部损害的患者予硫唑嘌呤、他克莫司或霉酚酸酯。亦可静脉注射免疫球蛋白,静脉注射困难者可皮下注射。泼尼松联合静脉注射免疫球蛋白为最佳二线免疫治疗方案,合并间质性肺病、心肌炎、吞咽困难者可早期应用。对于儿童皮炎患者,泼尼松联合甲氨蝶呤的疗效优于泼尼松单药治疗<sup>[30]</sup>。如上述药物治疗反应较差,可予环磷酰胺、环孢霉素或静脉注射免疫球蛋白。耐药的儿童炎性肌病患者可予促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)。肌炎伴线粒体改变患者可予甲氨蝶呤。皮炎钙化或肌肉出现补体沉积患者可静脉注射免疫球蛋白<sup>[31]</sup>,也可予甲氨蝶呤联合高剂量磷酸二钠。激素性肌病需联合应用支链氨基酸。

3. 随访 应了解药物起效时间,早期间隔 1 个月、后期间隔 3~6 个月随访一次,随访内容包括临床症状、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、肌酸激酶、醛缩酶、肺功能和肺部高分辨力 CT、心功能和心电图、肌肉 MRI,用于评价疾病活动度和诊断激素性肌病,如果患者肢体无力未见好转而血清肌酸激酶水平正常、肌肉 MRI 未见水肿,可考虑激素性肌病,再行肌肉组织活检术加以明确<sup>[32]</sup>。停药指标为肌肉力量稳定、血清肌酸激酶水平正常和肌肉 MRI 无水腫改变。由于炎性肌病可以增加脑卒中风险,还需长期随访脑血管状态。

炎性肌病的诊断主要与进行性肌营养不良症相鉴别,除肌肉组织活检术外,肌炎抗体检测、骨骼肌 MRI 检查和肌营养不良症基因检测均具有重要作用。炎性肌病各临床亚型分析对治疗药物的选择也具有重要指导意义,特别是关于肌炎特异性抗体的研究将在炎性肌病精准医疗方面发挥更重要的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. The diagnosis and classification of polymyositis. *J Autoimmun*, 2014, 48/49: 118-121.
- [2] Mamyrova G, Katz JD, Jones RV, Targoff IN, Lachenbruch PA, Jones OY, Miller FW, Rider LG; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Clinical and laboratory features distinguishing juvenile polymyositis and muscular dystrophy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65: 1969-1975.
- [3] Vilela VS, Prieto-González S, Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. Polymyositis, a very uncommon isolated disease: clinical and histological re-evaluation after long-term follow-up. *Rheumatol Int*, 2015, 35:915-920.
- [4] Tansley SL, McHugh NJ, Wedderburn LR. Adult and juvenile dermatomyositis: are the distinct clinical features explained by our current understanding of serological subgroups and pathogenic mechanisms? *Arthritis Res Ther*, 2013, 15:211.
- [5] Sunderkötter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dörner T, Ganter H, Hohlfeld R, Melms A, Melzer N, Rösler K, Schmidt J, Sinnreich M, Walter MC, Wanschitz J, Wiendl H. Guidelines on dermatomyositis - excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016, 14:321-338.
- [6] Troyanov Y, Targoff IN, Payette MP, Raynauld JP, Chartier S, Goulet JR, Bourré-Tessier J, Rich E, Grodzicky T, Fritzlér MJ, Joyal F, Koenig M, Sénécal JL. Redefining dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93:318-332.
- [7] Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, Donahue H, Todd DJ, Werchniak A, Vleugels RA. Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade. *JAMA Dermatol*, 2015, 151:195-199.
- [8] Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol*, 2015, 72:996-1003.
- [9] Wang L, Liu L, Hao H, Gao F, Liu X, Wang Z, Zhang W, Lv H, Yuan Y. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24:335-341.
- [10] Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*, 2016, 280:39-51.
- [11] Meng LC, Lu YY, Zhang W, Wang ZX, Lü H, Yuan Y. The clinical and muscular pathological features of statin-induced myopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2015, 54:716-720. [孟令超, 鹿媛媛, 张巍, 王朝霞, 吕鹤, 袁云. 他汀类药物相关肌病的临床和骨骼肌病理特点. *中华内科杂志*, 2015, 54:716-720.]
- [12] Aouizerate J, De Antonio M, Bassez G, Gherardi RK, Berenbaum F, Guillemin L, Berezne A, Valeyre D, Maisonobe T, Dubourg O, Cosnes A, Benveniste O, Authier FJ. Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2:154.
- [13] Mescam-Mancini L, Allenbach Y, Hervier B, Devilliers H, Mariampillay K, Dubourg O, Maisonobe T, Gherardi R, Mezin P, Preusse C, Stenzel W, Benveniste O. Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain*, 2015, 138:2485-2492.
- [14] Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: a review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *J Clin Neurosci*, 2015, 22:6-13.
- [15] Hori H, Yamashita S, Tawara N, Hirahara T, Kawakami K, Nishikami T, Maeda Y, Ando Y. Clinical features of Japanese patients with inclusion body myositis. *J Neurol Sci*, 2014, 346: 133-137.
- [16] Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, Bombardieri S. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun*, 2014, 48/49:46-49.
- [17] Colafrancesco S, Priori R, Gattamelata A, Picarelli G, Minniti A, Brancatisano F, D'Amati G, Giordano C, Cerbelli B, Maset

- M, Quartuccio L, Bartoloni E, Carubbi F, Cipriani P, Baldini C, Luciano N, De Vita S, Gerli R, Giacomelli R, Bombardieri S, Valesini G. Myositis in primary Sjögren's syndrome: data from a multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33:457-464.
- [18] Li Y, Zhang W, Feng LQ, Yuan Y. Polymyositis with myotonia in a patient with common variable immunodeficiency. *Neurol India*, 2014, 62:68-70.
- [19] Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*, 2016, 280:8-23.
- [20] Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49:1726-1733.
- [21] Zheng Y, Liu L, Wang L, Xiao J, Wang Z, Lv H, Zhang W, Yuan Y. Magnetic resonance imaging changes of thigh muscles in myopathy with antibodies to signal recognition particle. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54:1017-1024.
- [22] Tasca G, Monforte M, De Fino C, Kley RA, Ricci E, Mirabella M. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*, 2015, 52:956-962.
- [23] Pinhata MM, Nascimento JJ, Marie SK, Shinjo SK. Does previous corticosteroid treatment affect the inflammatory infiltrate found in polymyositis muscle biopsies? *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33:310-314.
- [24] Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L, Corse AM, Mammen AL. The prevalence of individual histopathologic features varies according to autoantibody status in muscle biopsies from patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2015, 42:1448-1454.
- [25] Vattei G, Mirabella M, Guglielmi V, Lucchini M, Tomelleri G, Ghirardello A, Doria A. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Auto Immun Highlights*, 2014, 5:77-85.
- [26] Chhibber S, Amato AA. Clinical evaluation and management of inflammatory myopathies. *Semin Neurol*, 2015, 35:347-359.
- [27] Delman D, Peng X, Zedek DC, Jewells V, Chahin N, Markovic-Plese S. Dermatomyositis as a presentation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol*, 2015, 278:108-111.
- [28] Baschung Pfister P, de Bruin ED, Tobler-Ammann BC, Maurer B, Knols RH. The relevance of applying exercise training principles when designing therapeutic interventions for patients with inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Int*, 2015, 35:1641-1654.
- [29] Moghadam - Kia S, Aggarwal R, Oddis CV. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11:1265-1275.
- [30] Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain - Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*, 2016, 387:671-678.
- [31] Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin for treatment of dermatomyositis - associated dystrophic calcinosis. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73:174-176.
- [32] Dalakas MC. Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24:457-462.

(收稿日期:2016-08-12)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- 白细胞介素-2 interleukin-2(IL-2)
- 伴海马硬化的颞叶癫痫  
temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis  
(TLE-HS)
- 伴神经迷芽瘤的垂体腺瘤  
pituitary adenoma with neuronal choristoma(PANCH)
- 包涵体肌炎 inclusion body myositis(IBM)
- 重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)
- 促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)
- 促肾上腺皮质激素释放激素  
corticotropin-releasing hormone(CRH)
- 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 单纤维肌电图 single-fiber electromyography(SFEMG)
- 胆碱 choline(Cho)
- 癫痫持续状态 status epilepticus(SE)
- 动脉-静脉血氧含量差  
arterio-venous oxygen content difference(Da-jvO<sub>2</sub>)
- 动脉血氧饱和度 artery oxygen saturation(SaO<sub>2</sub>)
- 动脉血氧分压 arterial partial pressure of oxygen(PaO<sub>2</sub>)
- 动脉血氧含量 arterial oxygen content(CaO<sub>2</sub>)
- 动态磁敏感增强灌注成像  
dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI  
(DSC-MRI)
- 动态脑电图 ambulatory electroencephalography(AEEG)
- 短时间反转恢复 short-tau inversion recovery(STIR)
- 多重危险因素干预试验  
Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT)
- 多发性肌炎 polymyositis(PM)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 放射免疫沉淀法 radioimmunoprecipitation assay(RIPA)