

伴抗 Ku 或抗 PM-Scl 抗体阳性硬化性肌炎 临床及病理学特征分析

张歆雨 赵亚雯 张巍 王朝霞 袁云

【摘要】 目的 总结抗 Ku 或抗 PM-Scl 抗体阳性硬化性肌炎患者临床表现及骨骼肌组织病理学特征。方法与结果 回顾分析 2010 年 1 月至 2023 年 3 月北京大学第一医院明确诊断的 70 例硬化性肌炎患者临床资料, 中位发病年龄 36.00 (20.75, 51.25) 岁, 77.14% (54/70) 以肌无力首发, 且以四肢近端肌无力为主 [74.29% (52/70)], 多呈轻至中度 [77.14% (54/70)]; 52.86% (37/70) 病程中伴疲劳感、皮肤受累等全身症状; 血清肌酸激酶中位值为 2775.00 (995.50, 4995.75) U/L, 32.86% (23/70) 抗 Ku 抗体阳性、65.71% (46/70) 抗 PM-Scl 抗体阳性、1.43% (1/70) 二者皆阳性, 27.14% (19/70) 同时合并其他肌炎抗体阳性。组织病理改变以炎症性 [41.43% (29/70)] 或坏死性 [24.29% (17/70)] 肌病样改变为主, 呈肌纤维萎缩 [91.43% (64/70)]、坏死 [68.57% (48/70)] 和再生 [85.71% (60/70)]。抗 Ku 抗体阳性与抗 PM-Scl 抗体阳性患者症状与体征以及骨骼肌组织病理学特征比较, 抗 Ku 抗体阳性患者女性 ($\chi^2 = 4.381, P = 0.036$) 和补体 C5b9 沉积 ($\chi^2 = 4.725, P = 0.030$) 比例高于抗 PM-Scl 抗体阳性患者。结论 伴抗 Ku 或抗 PM-Scl 抗体阳性硬化性肌炎患者多于中青年期发病, 表现为四肢近端轻至中度肌无力, 骨骼肌炎症性或坏死性肌病样损害为特征性病理改变; 与抗 PM-Scl 抗体阳性患者相比, 抗 Ku 抗体阳性硬化性肌炎患者以女性居多且骨骼肌补体沉积更为明显。

【关键词】 肌炎; 硬皮病, 系统性; 抗体; 肌无力; 病理学; 免疫组织化学

Analysis of clinical and pathological characteristics of scleromyositis patients with positive anti-Ku or anti-PM-Scl antibodies

ZHANG Xin-yu, ZHAO Ya-wen, ZHANG Wei, WANG Zhao-xia, YUAN Yun

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

Corresponding author: ZHAO Ya-wen (Email: 18813187041@163.com)

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical manifestations and histopathological characteristics of skeletal muscle in scleromyositis patients with positive anti-Ku or anti-PM-Scl antibodies. **Methods and Results** Retrospective collection of clinical data from 70 scleromyositis patients diagnosed at Peking University First Hospital from January 2010 to March 2023, analysis showed the average onset age of patients was 36.00 (20.75, 51.25) years old. The initial symptoms of 77.14% (54/70) patients was mainly in the proximal limbs myasthenia [74.29% (52/70)], mild to moderate [77.14% (54/70)], and 52.86% (37/70) patients had systemic symptoms such as fatigue or skin involvement during the course of the disease. The serum creatine kinase (CK) level was 2775.00 (995.50, 4995.75) U/L. About 32.86% (23/70) were positive for anti-Ku antibody, 65.71% (46/70) were positive for anti-PM-Scl antibody, 1.43% (1/70) were both positive, and 27.14% (19/70) could also had increased level of other myositis antibodies. The main histopathological changes were inflammatory [41.43% (29/70)] or necrotic [24.29% (17/70)] myopathic pathological changes, presenting as muscle fiber atrophy [91.43% (64/70)], necrosis [68.57% (48/70)] or regeneration [85.71% (60/70)]. Comparison of symptoms, signs and histopathological characteristics of skeletal muscle between patients with positive anti-Ku antibody and with positive anti-PM-Scl antibody, female proportion ($\chi^2 = 4.381, P = 0.036$) and C5b9 deposition damage ($\chi^2 = 4.725, P = 0.030$) were higher in the former than those in the latter. **Conclusions** Scleromyositis patients with positive anti-Ku or anti-PM-

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.004

基金项目: 北大医学青年科技创新培育基金资助项目 (项目编号: BMU2020PYB012)

作者单位: 100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者: 赵亚雯, Email: 18813187041@163.com

Scl antibodies mostly started in young and middle age, mainly manifesting as mild to moderate myasthenia in the proximal limbs, and skeletal muscle inflammatory or necrotic myopathic lesions as characteristic pathological changes. Compared with positive anti-PM-Scl antibody patients, positive anti-Ku antibody scleromyositis patients were mainly female, and skeletal muscle complement deposition was more notable.

【Key words】 Myositis; Scleroderma, systemic; Antibodies; Muscle weakness; Pathology; Immunohistochemistry

This study was supported by Peking University Health Science Center Youth Science and Technology Innovation Training Fund (No. BMU2020PYB012).

Conflicts of interest: none declared

系统性硬化(SSc)是一种以小血管病变、免疫功能失调和多器官广泛纤维化为特征的自身免疫性疾病,又称硬皮病,具有临床异质性^[1]。肌炎也是一种临床异质性较大的自身免疫性肌肉病,包括免疫坏死性肌病、抗合成酶综合征、皮炎和包涵体肌炎^[2]。长期临床实践发现,部分系统性硬化患者可与肌炎重叠发生,即系统性硬化/肌炎重叠综合征,或称硬化性肌炎(scleromyositis)^[3]。硬化性肌炎的临床表现复杂多样,易与单纯系统性硬化或肌炎相混淆,抗Ku抗体和抗PM-Scl抗体(又称抗多发性肌炎/系统性硬化抗体)是相对特异的实验室指标,但这两项指标目前并未被纳入诊断与分类标准^[4-5]。由于目前对抗Ku抗体或抗PM-Scl抗体阳性硬化性肌炎,特别是骨骼肌组织病理的专项研究较少,使适用于此类患者的指南或共识缺乏,为提高对该疾病的认识,减少漏诊、误诊,本研究以北京大学第一医院近10余年诊断与治疗的70例血清抗Ku抗体和(或)抗PM-Scl抗体阳性硬化性肌炎患者为对象,总结分析其临床表现与骨骼肌组织病理学特征,以为临床医师提供参考。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1)表现有肢体无力和(或)肌肉疼痛,伴或不伴皮肤受累,或血清肌酸激酶(CK)升高(正常参考值25~195 U/L),或四肢骨骼肌MRI显示肌肉水肿改变。(2)血清抗Ku抗体和(或)抗PM-Scl抗体阳性。(3)经骨骼肌组织活检明确诊断。(4)排除因甲状腺疾病、感染、中毒或药物所致获得性肌肉损害,以及遗传性肌肉病致病性基因变异患者(如DYSF、CAPN3或ETFDH基因变异)。(5)本研究所采集骨骼肌标本经北京大学第一医院伦理委员会审核批准(审批号:2019-181),所有患

者或其监护人对各项检查知情同意并签署知情同意书。

2. 一般资料 选择2010年1月至2023年3月我院神经内科明确诊断的硬化性肌炎患者共70例。(1)性别与年龄:男性27例,女性43例;发病年龄为1~79岁,中位值36.00(20.75,51.25)岁,不同年龄段所占比例0~10岁5例(7.14%)、11~20岁15例(21.43%)、21~30岁11例(15.71%)、31~40岁8例(11.43%)、41~50岁14例(20%)、51~60岁11例(15.71%)、61~70岁5例(7.14%)、71~80岁1例(1.43%)。(2)病程:<1个月5例(7.14%)、1≤病程<3个月8例(11.43%)、3~6个月13例(18.57%)、>6个月44例(62.86%)。(3)骨骼肌症状:87.14%(61/70)患者存在一种或多种骨骼肌症状,肌无力占77.14%(54/70),其中,轻度33例、中度21例,上肢无力8例、下肢无力19例、四肢无力27例,以近端肌无力为主者52例、远端肌无力2例;其他骨骼肌症状包括颈部无力51.43%(36/70)、肌肉疼痛32.86%(23/70)、吞咽困难21.43%(15/70)、肌萎缩17.14%(12/70)、呼吸困难15.71%(11/70)。极少数病例呈现面肌无力(5.71%,4/70)或翼状肩胛(2.86%,2/70)。(4)全身症状:52.86%(37/70)患者伴一种或多种全身症状,皮肤受累占28.57%(20/70)、关节受累27.14%(19/70)、体重减轻21.43%(15/70)、疲劳感14.29%(10/70)、间质性肺病12.86%(9/70)、发热11.43%(8/70)、雷诺现象11.43%(8/70)、心悸1.43%(1/70)。(5)肌酸激酶检测:受检者62例,血清水平于18~31851 U/L,中位值2775.00(995.50,4995.75) U/L。(6)免疫学指标:共31例行血清抗核抗体(ANA)检测,阳性者占64.52%(20/31)。所有患者均行血清抗Ku和抗PM-Scl抗体检测,32.86%(23/70)抗Ku抗体阳性、65.71%(46/70)抗PM-Scl抗体阳性、二者均阳性仅为1.43%(1/70);伴其他肌炎

表 1 抗 Ku 抗体阳性组与抗 PM-Scl 抗体阳性组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data in patients between anti-Ku antibody positive group and anti-PM-Scl antibody positive group

观察指标	抗 Ku 抗体阳性组 (n=23)	抗 PM-Scl 抗体阳性组 (n=46)	χ^2 或 Z 值	P 值
性别 [例 (%)]			4.381	0.036
男性	5 (21.74)	22 (47.83)		
女性	18 (78.26)	24 (52.17)		
发病年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	33.00 (21.00, 53.00)	36.00 (19.50, 49.25)	-0.446	0.656
病程 ≥ 3 个月 [例 (%)]	18 (78.26)	38 (82.61)	0.012*	0.913
肌无力症状 [例 (%)]	20 (86.96)	34 (73.91)	0.338	0.561
全身症状 [例 (%)]	16 (69.57)	21 (45.65)	3.526	0.060
ANA 检测	12	18		
ANA 阳性 [例 (%)]	8 (8/12)	11 (11/18)	—	1.000
血清 CK [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	3599.00 (2339.50, 4901.75)	1660.00 (703.00, 5029.25)	-1.927	0.054
合并其他肌炎抗体 [例 (%)]	7 (30.43)	11 (23.91)	0.338	0.561

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。*adjusted χ^2 value, 校正 χ^2 值。Mann-Whitney *U* test for comparison of age of onset and serum CK, and χ^2 test for comparison of others, 发病年龄和血清 CK 的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 其余各项的比较采用 χ^2 检验。ANA, anti-nuclear antibody, 抗核抗体; CK, creatine kinase, 肌酸激酶

抗体阳性者占 27.14% (19/70), 分别为抗 Ro-52 抗体 (10 例)、抗组氨酰 tRNA 合成酶 (Jo-1) 抗体 (2 例)、抗 Mi-2 α 抗体 (1 例)、抗苏氨酰 tRNA 合成酶 (PL-7) 抗体 (1 例)、抗异亮氨酰 tRNA 合成酶 (OJ) 抗体 (1 例)、抗甘氨酰 tRNA 合成酶 (EJ) 抗体 (1 例)、抗 Mi-2 α 抗体合并抗 Ro-52 抗体 (1 例)、抗信号识别颗粒 (SRP) 抗体合并抗 Ro-52 抗体 (1 例) 和抗 PL-7 抗体合并抗 EJ 抗体 (1 例)。除 1 例抗 Ku 和抗 PM-Scl 抗体均阳性外, 余 69 例根据是否合并抗 Ku 抗体或抗 PM-Scl 抗体分为抗 Ku 抗体阳性组 (23 例) 和抗 PM-Scl 抗体阳性组 (46 例), 各项指标比较, 仅性别一项抗 Ku 抗体阳性组女性比例高于抗 PM-Scl 抗体阳性组 ($P=0.036$), 其余指标组间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$, 表 1)。

二、研究方法

1. 组织病理学检查 (1) HE 染色: 观察骨骼肌病理改变, 包括肌束衣水肿、肌束衣结缔组织增生、肌束衣炎性细胞浸润、肌内衣增生、肌纤维萎缩、肌纤维肥大、肌纤维坏死、肌纤维再生等病理改变; 半定量计数分为 4 个等级, 无 (肌纤维异常比例为 0%)、少数 ($0% < \text{肌纤维异常比例} < 3%$)、部分 ($3\% \leq \text{肌纤维异常比例} \leq 10\%$) 和许多 (肌纤维异常比例 $> 10\%$) [6]。(2) 免疫组化染色: 主要观察膜攻击复合物 (MAC, 也称 C5b9) 沉积, 以及主要组织相容性复合体 I (MHC I)、CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD20⁺B 淋巴细胞、CD68⁺巨

噬细胞表达变化; 半定量计数分为 4 个等级, 正常 [< 5 个浸润细胞/高倍视野 (HPF)]、少数 (5~20 个浸润细胞/HPF)、部分 (21~50 个浸润细胞/HPF) 和许多 (> 50 个浸润细胞/HPF) [6]。同时, 观察抗 dystrophin-N、-C、-R, α -、 β -、 γ -sarcoglycan, dysferlin 和结蛋白表达。

2. 辅助检查 包括肌电图 (有无神经源性或肌源性损害)、心电图 (有无心脏传导异常)、超声心动图 (有无心脏结构病变) 和骨骼肌 MRI (肌肉组织有无脂肪浸润或水肿改变) 等检查。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kolmogorov-Smirnova 检验行正态性检验, 呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本的 *t* 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、辅助检查

两组患者病程中均伴不同程度生物电和影像学异常改变。(1) 肌电图: 抗 Ku 抗体阳性组呈肌源性损害 11/14 例、神经源性损害 1/14 例、正常 2/14 例, 抗 PM-Scl 抗体阳性组为 19/26 例、2/26 例和 5/26 例。

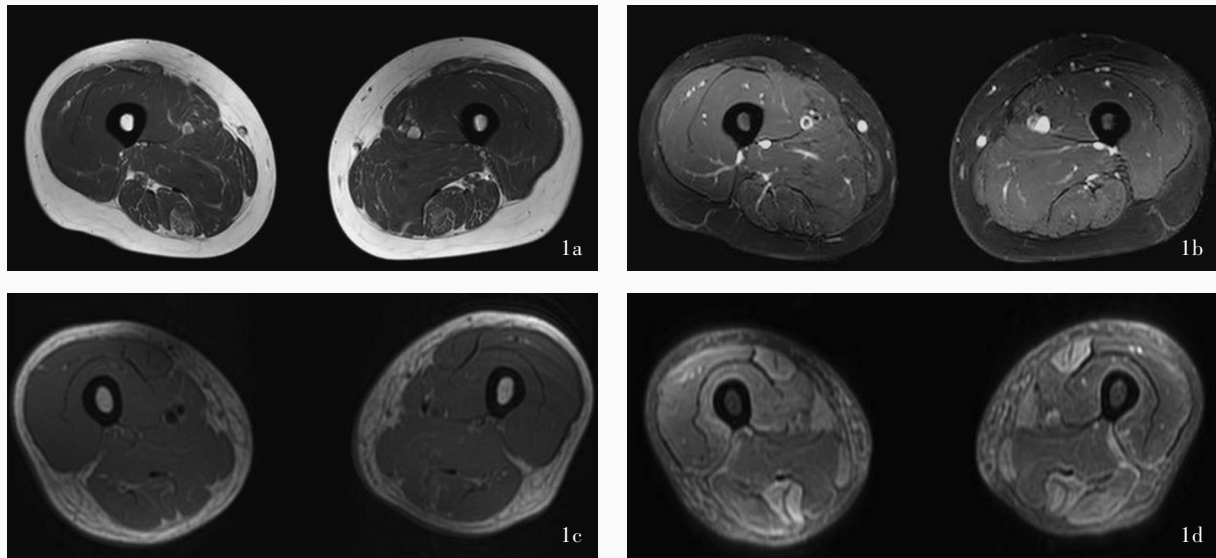


图 1 双侧大腿骨骼肌 MRI 检查所见 1a 横断面 T₁WI 显示抗 Ku 抗体阳性患者大腿肌肉呈弥漫性轻度脂肪化 1b 横断面抑脂 T₂-FLAIR 成像显示抗 Ku 抗体阳性患者大腿前后肌群呈轻度水肿 1c 横断面 T₁WI 显示抗 PM-Scl-100 抗体阳性患者大腿后肌群呈轻度脂肪化 1d 横断面抑脂 T₂-FLAIR 成像显示抗 PM-Scl-100 抗体阳性患者大腿前后肌群和内侧肌群部分肌肉呈中至重度水肿

Figure 1 Bilateral thigh muscle MRI findings Axial T₁WI showed diffuse mild adiposity of thigh muscle in patients with positive anti-Ku antibody (Panel 1a). Axial fat suppression T₂-FLAIR showed mild edema of the anterior and posterior thigh muscles in patient with positive anti-Ku antibody (Panel 1b). Axial T₁WI showed mild adiposity of thigh posterior muscle in patient with positive anti-PM-Scl-100 antibody (Panel 1c). Axial fat suppression T₂-FLAIR showed moderate to severe edema in the anterior and posterior thigh muscles and some medial muscles in patient with positive anti-PM-Scl-100 antibody (Panel 1d).

(2)心电图:两组共有 6 例接受心电监测,抗 Ku 抗体阳性组仅见左心室高电压(1 例);抗 PM-Scl 抗体阳性组心电图变化呈多样性,包括窦性心动过速(2 例)、左心室高电压(1 例)、预激综合征(1 例)或完全性右束支传导阻滞(1 例)。(3)超声心动图:抗 Ku 抗体阳性组(共 4 例)主要表现为室间隔基底段增厚、主动脉瓣钙化伴少量反流、二尖瓣反流(1 例),升主动脉增宽、左心室舒张功能减低、三尖瓣及主动脉瓣轻度反流(1 例),或无明显异常(2 例);抗 PM-Scl 抗体阳性组(共 3 例)可见左心室舒张功能降低(1 例),左心房偏大、二尖瓣及三尖瓣中度反流(1 例),左心室增大和舒张功能降低(1 例)。(4)肌肉 MRI:抗 Ku 抗体阳性组仅有 1 例行双侧大腿 MRI 检查,呈弥漫性轻度脂肪浸润、水肿(图 1a, 1b);抗 PM-Scl 抗体阳性组 6 例主要表现为大腿肌肉弥漫性萎缩、脂肪浸润(1 例),轻度(1 例)至中重度(1 例)水肿(图 1c, 1d),大腿肌群、盆底肌群、臀部肌群广泛性脂肪浸润、水肿(1 例),臀部和腿部肌肉明显萎缩、水肿(1 例),大腿后肌群和前肌群股中间肌脂肪浸润明显(1 例)。

二、组织病理学检查

本组 70 例患者均行骨骼肌组织活检术,最终有

68 例获得取材部位记录,主要包括左侧肱二头肌(31 例)及筋膜(3 例)、右侧肱二头肌(11 例)、左侧股四头肌(7 例)、右侧股四头肌(8 例)及筋膜(1 例)、左侧腓肠肌(3 例)、左侧股外侧肌(2 例)、右侧股外侧肌(1 例)、右侧半腱肌(1 例)。(1)HE 染色(70 例):光学显微镜下可见炎症性[41.43%(29/70)]或坏死性[24.29%(17/70)]肌病样改变,部分患者呈轻微炎症反应(9 例)或肌营养不良(5 例)、肌病样改变(4 例),以及神经源性骨骼肌损害(4 例),重症病例呈终末期改变(2 例)。组织病理改变以肌纤维萎缩最为常见[91.43%(64/70)],其次依次为坏死[68.57%(48/70)]、再生[85.71%(60/70)];部分患者可见肌束衣及肌内衣结缔组织增生、水肿和炎性细胞浸润,以及肌内衣增生和肌纤维肥大(表 2)。(2)免疫组化染色(68 例):肌营养不良膜蛋白染色(55 例)显示,肌膜蛋白阳性[83.64%(46/55)]或轻度表达下调[16.36%(9/55)],dystrophin 6 例次、sarcoglycan 6 例次、dysferlin 3 例次。白细胞分化抗原染色有 82.09%(55/67)患者存在不同程度的淋巴细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺)和 CD68⁺巨噬细胞浸润(表 3);89.71%(61/68)MHC I 表达上调,呈现弥漫

表 2 骨骼肌组织活检 HE 染色结果 [n = 70, 例 (%)]**Table 2.** HE staining results of skeletal muscle tissue biopsy [n = 70, case (%)]

观察指标	无	少数	部分	许多
肌内衣增生	58(82.86)	0(0.00)	12(17.14)	0(0.00)
肌束衣水肿	53(75.71)	0(0.00)	17(24.29)	0(0.00)
肌束衣炎性细胞浸润	36(51.43)	0(0.00)	34(48.57)	0(0.00)
肌束衣结缔组织增生	49(70.00)	10(14.29)	6(8.57)	5(7.14)
肌纤维肥大	54(77.14)	8(11.43)	8(11.43)	0(0.00)
肌纤维萎缩	6(8.57)	40(57.14)	16(22.86)	8(11.43)
肌纤维坏死	22(31.43)	36(51.43)	7(10.00)	5(7.14)
肌纤维再生	10(14.29)	42(60.00)	12(17.14)	6(8.57)

表 3 骨骼肌组织活检免疫组化染色结果 [n = 67, 例 (%)]**Table 3.** Immunohistochemical staining results of skeletal muscle tissue biopsy [n = 67, case (%)]

观察指标	正常	少数	部分	许多
CD3 ⁺ T 淋巴细胞浸润	39(58.21)	20(29.85)	6(8.96)	2(2.99)
CD4 ⁺ T 淋巴细胞浸润	34(50.75)	21(31.34)	8(11.94)	4(5.97)
CD8 ⁺ T 淋巴细胞浸润	31(46.27)	33(49.25)	2(2.99)	1(1.49)
CD20 ⁺ B 淋巴细胞浸润	47(70.15)	13(19.40)	4(5.97)	3(4.48)
CD68 ⁺ 巨噬细胞浸润	8(11.94)	33(49.25)	12(17.91)	14(20.90)

性肌膜和部分胞质阳性 [44.12% (30/68)] 或部分肌膜和胞质阳性 [45.59% (31/68)]。约 69.12% (47/68) 患者可见补体 C5b9 沉积, 其中以坏死和非坏死性肌纤维 [33.82% (23/68)] 或单纯坏死性肌纤维 [35.29% (24/68)] 补体沉积为主 (图 2, 3)。各项组织病理学指标比较, 抗 Ku 抗体阳性组 C5b9 沉积比例高于抗 PM-Scl 抗体阳性组 ($P = 0.030$), 余项指标组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 4)。

讨 论

抗 PM-Scl 抗体于 1977 年首次在硬化性肌炎患者的骨骼肌中被检出^[7], 其靶抗原主要位于核仁的颗粒成分中, 所识别的抗原复合物由 11 ~ 16 种多肽组成, PM-Scl-75 和 PM-Scl-100 为其主要抗原, 二者相对分子质量分别为 75×10^3 和 100×10^3 ^[8-9]。既往文献多将这两种抗体统称为抗 PM-Scl 抗体^[10], 本研究借鉴前人经验, 采用 PM-Scl-75 和 PM-Scl-100 两种标志物标记 PM-Scl 抗原, 最终纳入的抗 PM-Scl 抗体阳性硬化性肌炎患者包括抗 PM-Scl-75 抗体和 (或) 抗 PM-Scl-100 抗体阳性。

1981 年, Mimori 等^[11]首次报告硬化性肌炎患者体内存在抗 Ku 抗体; 其后的研究发现, 系统性红斑

狼疮 (SLE)、系统性硬化症等多种自身免疫性疾病患者血液中亦可检出抗 Ku 抗体和抗 PM-Scl 抗体^[12-13], 前者在硬化性肌炎患者血清中的阳性率高达 55%^[14], 后者虽然在结缔组织病中的阳性率较低 (< 10%), 但在多发性肌炎、系统性硬化症或重叠综合征患者体内均呈高表达, 因此对于血清抗 PM-Scl 抗体水平升高的自身免疫性疾病患者提示硬化性肌炎的可能, 两种抗体均为诊断硬化性肌炎的重要生物学标志物^[10]。

既往研究显示, 硬化性肌炎具有性别、年龄分布特征, 以中青年女性居多, 平均发病年龄约为 42 岁, 女性占比 76.92% 甚至更高, 可达约 94.9%^[15-16]。本研究入组病例亦具备上述流行病学特征, 中青年期发病, 平均发病年龄 36.14 岁, 女性占 61.43% (43/70)。硬化性肌炎患者肌无力以四肢近端肌无力为主, 多出现雷诺现象 [84% (21/25)] 或诱发间质性肺病 (15/18); 心电图检查以肌源性损害为主 [88% (22/25)], 心脏超声部分患者 (7/19) 伴心脏舒张功能障碍^[17]。本研究分析结果与既往研究基本一致, 77.14% (54/70) 患者存在肌无力症状且以四肢近端肌无力为主 [74.29% (52/70)], 多为轻至中度 [77.14% (54/70)], 其他症状依次为颈部无力 [51.43% (36/70)]、肌肉疼痛 [32.86% (23/70)]、吞咽困难 [21.43% (15/70)]、肌萎缩 [17.14% (12/70)] 和呼吸困难 [15.71% (11/70)]; 全身症状中除雷诺现象和间质性肺病, 亦可伴疲劳感、关节受累、皮肤受累、体重减轻等; 心电图检查以肌源性损害为主, 超声心动图提示左心室增厚或左心室舒张功能障碍。但与 Szabó 等^[16]报告的实验室指标相比, 本组患者血清肌酸激酶水平为 2775.00 (995.50, 4995.75) U/L, 明显高于其 (725.67 ± 360.58) U/L, 考虑由于本研究重点观察硬化性肌炎骨骼肌病理改变, 因此纳入患者均进行骨骼肌组织活检术, 其骨骼肌受累可能相对更重。

Giannini 等^[18]对硬化性肌炎患者的骨骼肌组织活检结果显示, 各种组织病理学改变所占比例分别为炎性细胞浸润 56.98% (294/516)、肌纤维萎缩 58.84% (173/294)、骨骼肌坏死 56.44% (219/388)、再生 44.61% (87/195); 其中 77.55% (114/147) 骨骼肌 MHC I 阳性, 38.88% (28/72) 存在补体 C5b9 沉积。Bhansing 等^[17]的结果略高于 Giannini 等^[18], 24 例硬化性肌炎患者中 95.83% (23/24) 存在肌纤维坏死、

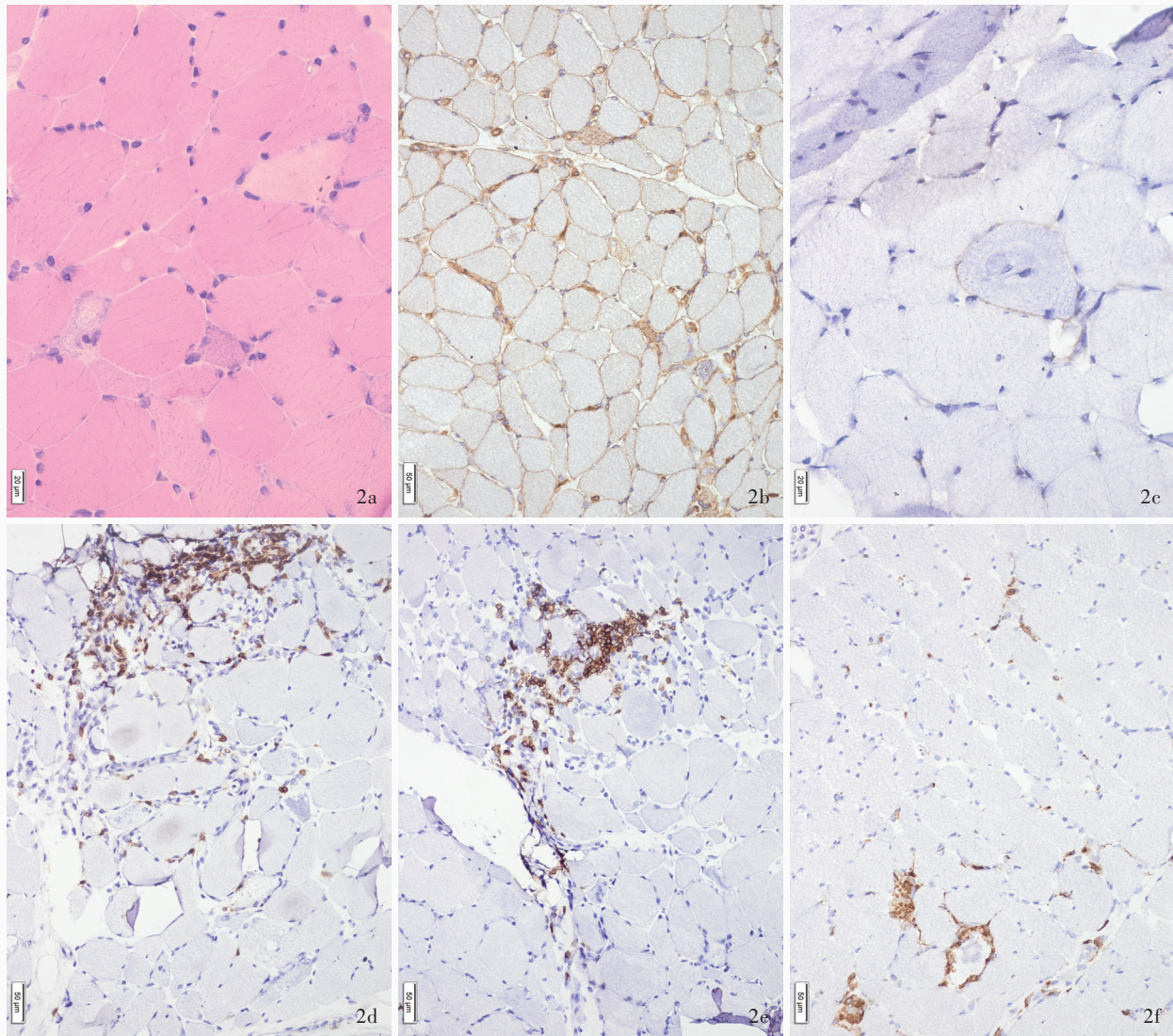


图 2 抗 Ku 抗体阳性硬化性肌炎患者光学显微镜下骨骼肌组织病理学观察所见 2a 肌纤维坏死及再生 HE 染色 高倍放大 2b 肌膜 MHC I 表达呈强阳性 免疫组化染色(EnVision 二步法) 中倍放大 2c 少数非坏死性肌膜补体 C5b9 沉积 免疫组化染色(EnVision 二步法) 高倍放大 2d~2f 肌束衣及肌内衣可见 CD3⁺T 淋巴细胞、CD20⁺B 淋巴细胞及 CD68⁺巨噬细胞浸润 免疫组化染色(EnVision 二步法) 中倍放大

Figure 2 Histopathological findings of skeletal muscle in patients with sclerosing myositis with positive anti-Ku antibody under light microscopy Muscle fiber necrosis and regeneration (Panel 2a). HE staining High power magnified Diffuse positive expression of MHC I in the sarcolemma (Panel 2b). Immunohistochemical staining (EnVision) Median power magnified C5b9 deposition in some non-necrotic sarcolemma (Panel 2c). Immunohistochemical staining (EnVision) High power magnified CD3⁺ T lymphocytes, CD20⁺ B lymphocytes, and CD68⁺ macrophages infiltration in the perimysium and endomysium (Panel 2d-2f). Immunohistochemical staining (EnVision) Median power magnified

79.17% (19/24) 伴有炎症性改变, 绝大多数 [91.67% (11/12)] 患者高表达 MHC I。本组病例以炎症性和坏死性肌病为主要病理特征, 多发生肌纤维萎缩 [91.43% (64/70)]、坏死 [68.57% (48/70)] 和再生 [85.71% (60/70)], MHC I 呈高表达 [89.71% (61/68)] 并伴补体沉积 [69.12% (47/68)], 与既往研究报道的骨骼肌组织病理特征相似。此外, 本研究有 88.06% (59/67) 患者存在 CD68⁺ 巨噬细胞浸润, 提示

肌纤维破坏后单核-巨噬细胞吞噬并参与修复机制。

本研究通过对抗 Ku 抗体阳性与抗 PM-Scl 抗体阳性硬化性肌炎患者的对比分析, 发现抗 Ku 抗体阳性患者女性比例高于抗 PM-Scl 抗体阳性患者。抗 Ku 抗体参与多种结缔组织病的病理过程, 如系统性红斑狼疮、干燥综合征、硬化性肌炎等, 其中系统性红斑狼疮患者血清抗 Ku 抗体阳性率高于系统性硬化症和自身免疫性肌炎^[12], 而系统性红斑狼疮患者

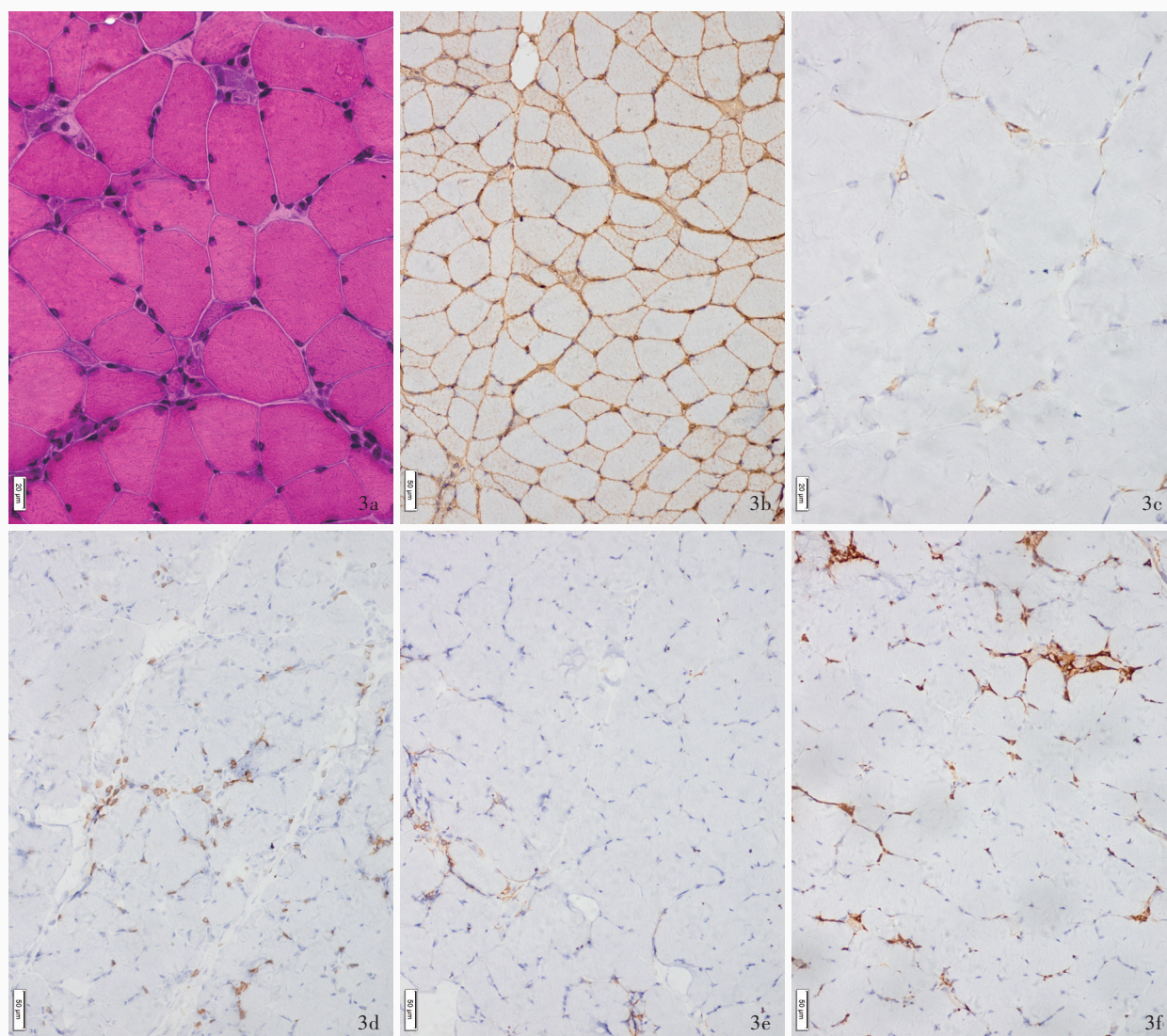


图3 抗PM-Scl抗体阳性硬化性肌炎患者光学显微镜下骨骼肌组织病理学观察所见 3a 肌纤维坏死、再生及炎性细胞浸润 HE染色 高倍放大 3b 肌膜MHC I表达呈强阳性 免疫组化染色(EnVision二步法) 中倍放大 3c 肌内衣毛细血管、非坏死性肌膜补体C5b9沉积 免疫组化染色(EnVision二步法) 高倍放大 3d~3f 肌束衣、肌束衣血管周围及肌内衣可见部分CD3⁺T淋巴细胞、少数CD20⁺B淋巴细胞及较多CD68⁺巨噬细胞浸润 免疫组化染色(EnVision二步法) 中倍放大

Figure 3 Histopathological findings of skeletal muscle in patients with sclerosing myositis with positive anti-PM-Scl antibody under light microscopy Muscle fiber necrosis, regeneration and inflammatory cells infiltration (Panel 3a). HE staining High power magnified Diffuse positive expression of MHC I in the sarcolemma (Panel 3b). Immunohistochemical staining (EnVision) Median power magnified C5b9 deposition in the endomysial capillaries and non-necrotic sarcolemma (Panel 3c). Immunohistochemical staining (EnVision) High power magnified Some CD3⁺ T lymphocytes, few CD20⁺ B lymphocytes, and a large number of CD68⁺ macrophages infiltration in the perimysium, nearing blood vessels, and endomysium (Panel 3d-3f). Immunohistochemical staining (EnVision) Median power magnified

又以女性居多^[19],推测抗Ku抗体阳性患者女性比例高可能与此有关。对本组病例的观察发现,抗Ku抗体阳性硬化性肌炎患者补体沉积较抗PM-Scl抗体阳性患者更为明显,提示抗Ku抗体阳性患者补体介导的肌纤维破坏程度更为严重。Lefebvre等^[20]汇总分析77项不同研究,发现抗PM-Scl抗体阳性硬化性肌炎患者骨骼肌炎性细胞浸润比例明显高于抗

Ku抗体阳性患者,但本研究并未发现两组之间存在明显差异,一方面可能由于本研究部分患者组织病理表现为坏死性肌病,而坏死性肌病以肌纤维坏死和再生为主要病理改变,不伴或仅伴少量炎性细胞浸润;另一方面可能与不同研究入组患者存在异质性有关,今后需纳入与排除标准一致的大样本临床试验加以验证。

表 4 抗 Ku 抗体阳性组与抗 PM-Scl 抗体阳性组患者骨骼肌组织病理学指标的比较 [例 (%)]**Table 4.** Comparison of skeletal muscle histopathology data between anti-Ku antibody positive group and anti-PM-Scl antibody positive group [case (%)]

观察指标	抗 Ku 抗体阳性组 (n = 23)	抗 PM-Scl 抗体阳性组 (n = 46)	统计量值	P 值
HE 染色	23	44		
肌内衣增生	6(26.09)	6(13.04)	1.021*	0.312
肌束衣水肿	7(30.43)	10(21.74)	0.624	0.429
肌束衣炎性细胞浸润	14(60.87)	20(43.48)	1.855	0.173
肌束衣结缔组织增生	7(30.43)	14(30.43)	0.000	1.000
肌纤维萎缩	22(95.65)	41(89.13)	—	0.656
肌纤维肥大	3(13.04)	13(28.26)	1.994	0.158
肌纤维坏死	18(78.26)	30(65.22)	1.232	0.267
肌纤维再生	20(86.96)	40(86.96)	0.000*	1.000
免疫组化染色	23	44		
CD3 ⁺ T 淋巴细胞浸润	12(52.17)	16(36.36)	1.552	0.213
CD4 ⁺ T 淋巴细胞浸润	14(60.87)	18(40.91)	2.412	0.120
CD8 ⁺ T 淋巴细胞浸润	14(60.87)	22(50.00)	0.718	0.397
CD20 ⁺ B 淋巴细胞浸润	7(30.43)	13(29.55)	0.006	0.940
CD68 ⁺ 巨噬细胞浸润	22(95.65)	36(81.82)	2.486*	0.115
C5b9 沉积	20(86.96)	27(61.36)	4.725	0.030
MHC I 阳性	22(95.65)	38(86.36)	—	0.408

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。*adjusted χ^2 value, 校正 χ^2 值。MHC I, major histocompatibility complex I, 主要组织相容性复合体 I

综上所述,硬化性肌炎多于中青年期发病,表现为轻至中度四肢近端肌无力,可合并全身症状;骨骼肌病理呈炎症性及坏死性肌病改变,可见大量 CD68⁺巨噬细胞浸润、MHC I 阳性及补体沉积。与抗 PM-Scl 阳性硬化性肌炎患者相比,抗 Ku 抗体阳性者以女性居多且骨骼肌补体沉积病变程度更加严重。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis[J]. Lancet, 2023, 401:304-318.
- [2] Tanboon J, Nishino I. Classification of idiopathic inflammatory myopathies: pathology perspectives[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32:704-714.
- [3] Landon-Cardinal O, Baril-Dionne A, Hoa S, Meyer A, Leclair V, Bourré - Tessier J, Mansour AM, Zarka F, Makhzoum JP, Nehme J, Rich E, Goulet JR, Grodzicky T, Koenig M, Joyal F, Richard I, Hudson M, Targoff I, Satoh M, Fritzler MJ, Troyanov Y, Sénécal JL. Recognising the spectrum of scleromyositis: HEp-2 ANA patterns allow identification of a novel clinical subset with anti-SMN autoantibodies[J]. RMD Open, 2020, 6:e001357.
- [4] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72:1747-1755.
- [5] Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Dankó K, Dimachkie MM, Feldman BM, Torre IG, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska - Sak L, Sanner H, Selva - O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, The Euromyositis Register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76:1955-1964.
- [6] Yang M, Ji S, Xu L, Zhang Q, Li Y, Gao H, Bu B. The clinicopathological distinction between immune - mediated necrotizing myopathy and limb - girdle muscular dystrophy R2: key points to prevent misdiagnosis[J]. J Clin Med, 2022, 11: 6566.
- [7] Wolfe JF, Adelstein E, Sharp GC. Antinuclear antibody with distinct specificity for polymyositis[J]. J Clin Invest, 1977, 59: 176-178.
- [8] Brouwer R, Vree Egberts WT, Hengstman GJ, Raijmakers R,

- van Engelen BG, Seelig HP, Renz M, Mierau R, Genth E, Pruijn GJ, van Venrooij WJ. Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex, the human exosome [J]. *Arthritis Res*, 2002, 4:134-138.
- [9] Lazzaroni MG, Marasco E, Campochiaro C, DeVries-Bouwstra J, Gonzalez-Perez MI, Rojas-Serrano J, Hachulla E, Zanatta E, Barsotti S, Furini F, Triantafyllias K, Abignano G, Truchetet ME, De Luca G, De Langhe E, Hesselstrand R, Ingegnoli F, Bertoldo E, Smith V, Bellando-Randone S, Poormoghim H, Colombo E, Ceribelli A, Furloni A, Zingarelli S, Cavazzana I, Franceschini F, Del Galdo F, Denton CP, Cavagna L, Distler O, Allanore Y, Airò P; EUSTAR Co - authors. The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti - PM/Scl antibodies: results from the EUSTAR cohort [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60:5028-5041.
- [10] Li GN, Cai JX, Chen JC, Lin QQ, Chen R. The value of anti - PM - Scl antibody detection in the diagnosis and differential diagnosis of overlap syndrome of connective tissue disease [J]. *Jian Yan Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2020, 17:2140-2142. [李格宁, 蔡洁新, 陈绩才, 林秋强, 陈韧. 抗 PM-Scl 抗体检测对结缔组织病重叠综合征的诊断和鉴别诊断价值 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17:2140-2142.]
- [11] Mimori T, Akizuki M, Yamagata H, Inada S, Yoshida S, Homma M. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis - scleroderma overlap [J]. *J Clin Invest*, 1981, 68:611-620.
- [12] Mahler M, Swart A, Wu J, Szymrka-Kaczmarek M, Senécal JL, Troyanov Y, Hanly JG, Fritzler MJ. Clinical and serological associations of autoantibodies to the Ku70/Ku80 heterodimer determined by a novel chemiluminescent immunoassay [J]. *Lupus*, 2016, 25:889-896.
- [13] Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights [J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6:432-437.
- [14] Belizna C, Henrion D, Beucher A, Lavigne C, Ghaali A, Lévesque H. Anti - Ku antibodies: clinical, genetic and diagnostic insights [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9:691-694.
- [15] Vánca A, Gergely L, Panyi A, Lakos G, Németh J, Szodoray P, Dankó K. Myositis - specific and myositis - associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis. Relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients [J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77:125-130.
- [16] Szabó K, Bodoki L, Nagy-Vincze M, Béli T, Vincze A, Zilahi E, Varga J, Szűcs G, Dankó K, Griger Z. Clinical, serological, and genetic characteristics of a Hungarian myositis-scleroderma overlap cohort [J]. *Biomed Res Int*, 2022:6251232.
- [17] Bhansing KJ, Lammens M, Knaapen HK, van Riel PL, van Engelen BG, Vonk MC. Scleroderma - polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16:R111.
- [18] Giannini M, Ellezam B, Leclair V, Lefebvre F, Troyanov Y, Hudson M, Senécal JL, Geny B, Landon-Cardinal O, Meyer A. Scleromyositis: a distinct novel entity within the systemic sclerosis and autoimmune myositis spectrum. Implications for care and pathogenesis [J]. *Front Immunol*, 2023, 13:974078.
- [19] Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, Izmirly PM, Buyon JP. Sex differences in systemic lupus erythematosus: epidemiology, clinical considerations, and disease pathogenesis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95:384-394.
- [20] Lefebvre F, Giannini M, Ellezam B, Leclair V, Troyanov Y, Hoa S, Bourré-Tessier J, Satoh M, Fritzler MJ, Senécal JL, Hudson M, Meyer A, Landon-Cardinal O. Histopathological features of systemic sclerosis-associated myopathy: a scoping review [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20:102851.

(收稿日期:2023-07-05)

(本文编辑:袁云)

《中国现代神经疾病杂志》2023 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)和 2020 年版(即第 9 版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020、2021 和 2022 科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简洁,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email:xdsjbbz@263.net.cn。