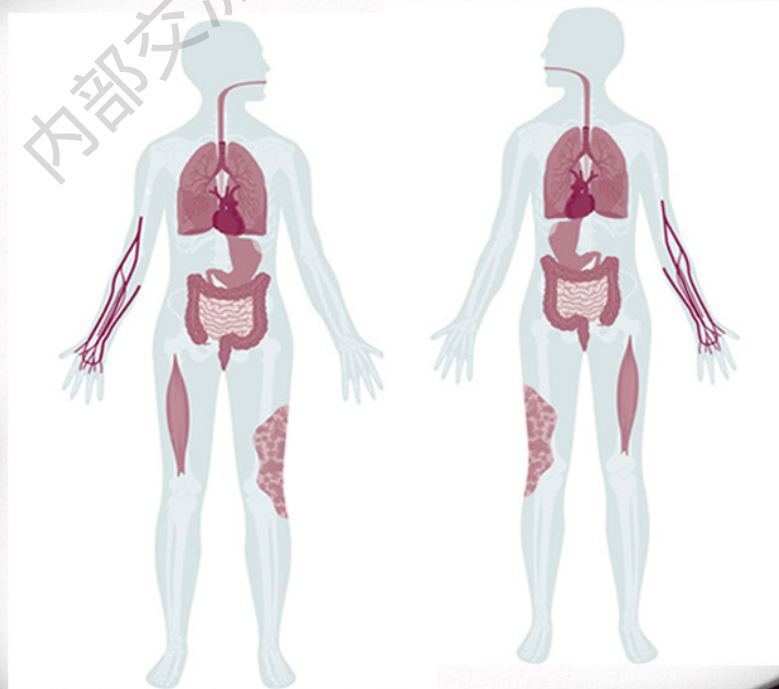


生命真秋

总 152 期 / 2024/05

LIFEOMICS

专题：特发性炎症性肌病（IIM）



无奇不有
生命世界

解读生命
走进科学

内部交流资料 勿外传

目录 CONTENTS

专题：特发性炎症性肌病（IIM）

前言

一、特发性炎症性肌病（IIM）	5
1. 流行病学.....	9
2. 机制/病理生理学	12
3. 诊断、筛查及预防.....	18
4. 管理.....	37
5. 生活质量.....	48
6. 展望.....	50
二、炎症性肌病的生物疗法	53
1. 在 IIM 患者中静脉注射免疫球蛋白.....	53
2. 利妥昔单抗在 IIM 中的应用	55
3. 酪氨酸激酶抑制剂在 IIM 中的应用	57
4. 阿巴西普在 IIM 中的应用	58
5. 托珠单抗在 IIM 中的应用	59
6. 肌炎和抗肿瘤坏死因子.....	60
7. Lenabasum 和皮肌炎	60
8. 生物缓解病情抗风湿药物在肌炎相关间质性肺疾病中的应用.....	61
9. 结论.....	62

凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。

本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考

专题：特发性炎症性肌病（IIM）

前言

特发性炎症性肌病（Idiopathic inflammatory myopathies, IIM），也称为肌炎，是一组异质性自身免疫性疾病，其临床表现、治疗反应和预后各不相同。肌肉无力通常是典型的临床表现，也可能累及其它器官，例如皮肤、关节、肺、心脏和胃肠道，上述器官的症状甚至可能成为主要表现，因此 IIM 是一种全身性炎症性疾病。

根据已发现的不同的肌炎特异性自身抗体以及临床、组织病理学和血清学特征，将 IIM 分为几个亚组，即皮肌炎（包括无肌病性皮肌炎）、抗合成酶综合征、免疫介导的坏死性肌病、包涵体肌炎、多发性肌炎和重叠性肌炎。这些亚组的预后、治疗反应和器官表现各不相同，表明每个亚组有不同的病理生理机制。更深入地了解发病机制背后的分子途径，以及识别这些亚组中免疫反应的自身抗原对于改善治疗结果至关重要。

[开启阅读](#)

一、特发性炎症性肌病 (IIM)

特发性炎症性肌病 (Idiopathic inflammatory myopathies, IIM), 也称为肌炎, 是一组异质性自身免疫性疾病, 通常以肌肉慢性炎症为特征, 除此之外, 临床表现、治疗反应和预后各不相同。肌肉无力、肌肉耐力低下和肌痛是普遍且共有的症状, 同时皮疹、关节炎、间质性肺病 (Interstitial lung disease, ILD) 和心脏受累等肌肉外表现也很常见, 这表明 IIM 疾病的全身炎症性特质 (图 1)。在一些患者中, 肌肉外表现占主导地位, 而且可能无肌无力表现, 因此对这些患者进行诊断具有巨大的挑战性。肌炎领域的一项重大进展是发现了肌炎特异性自身抗体 (Myositis-specific autoantibody, MSA; 高达 60% 的 IIM 患者中存在此类抗体), 有助于确定 IIM 的诊断。此外, MSA 与不同的临床表型密切相关, 因此对于预测器官表现并预测预后至关重要。除 MSA 外, IIM 患者还可能具有其它例如系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE)、系统性硬化症或干燥综合征等自身免疫性疾病中存在的自身抗体。这些自身抗体通常被称为肌炎相关自身抗体 (Myositis-associated autoantibody, MAA), 最常见的是抗 Ro52、抗 PMScl、抗 Ku 和抗 U1RNP。大约 20-30% 的 IIM 患者没有已知的自身抗体, 可归类为血清阴性 IIM。

从历史上看, 多发性肌炎是这些疾病的总称。1863 年, 科研人员发现了一种伴有皮疹的疾病亚组, 将其命名为皮肌炎。直到 20 世纪 50 年代, 科研人员才提出了多发性肌炎和皮肌炎的临床定义。后来, 根据

肌肉组织的临床和组织病理学表现，IIM 被分为皮肤炎（Dermatomyositis, DM; 幼年和成年发病）、多发性肌炎（Polymyositis, PM）、包涵体肌炎（Inclusion body myositis, IBM）和无肌病性皮肤炎（Amyopathic dermatomyositis, ADM）四个亚组。PM 的定义一直存在争议，从最初的临床定义到基于特定组织病理学特征的定义（组织病理学需要通过免疫组织化学对肌肉组织切片进行染色，以确定是否存在 T 淋巴细胞的浸润）。在 MSA 的基础上，已经确定了具有不同临床表现和肌肉组织病理学特征的全新 IIM 亚组，其中包括 20 世纪 90 年代的抗合成酶综合征（Antisynthetase syndrome, ASyS）和 2006 年的免疫介导坏死性肌病（Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM）。许多以前被归类为 PM 的患者都归入了这些新的亚组，导致 PM 亚组中的患者人数不断减少。另外，IIM 亚组还包括癌症相关型肌炎和重叠型肌炎（与另一种自身免疫性疾病共存的肌炎）。

由于新的观察结果表明 IIM 患者经常存在自身抗体，并且一些患者的肌肉活检样本中可能没有淋巴细胞浸润，因此有科研人员建议将 IIM 的命名更改为系统性自身免疫性肌病（Systemic autoimmune myopathy, SAM），以更好地反映其发病机制。然而，由于这一名称更改尚未得到肌炎界的广泛认可，因此 Lundberg 等人在本文中保留了 IIM 这一术语。

IIM 及其亚组的诊断基于临床症状和体征的综合，包括肌肉活检特征、磁共振成像模式、血清学评估和血清肌酶水平。治疗方法主要基于高剂量糖皮质激素与其它免疫抑制药物的联合应用，疗效各不相同，因

此目前新治疗方法开发不够。迄今为止的研究主要集中于 DM、PM 和 IBM 患者。对肌炎进行细化分组，通过临床、组织病理学和血清学数据进行更统一的分类，对于更好地了解肌炎的疾病机制和肌外表现，改善疗效和患者预后非常重要。此外，临床试验的数据主要基于传统的 PM、DM 和 IBM 亚组，因此还需要更多包括 MSA 定义的亚组临床试验。

在本文中，Lundberg 等人讨论了公认的传统肌炎亚组：DM、ADM、IBM 和 PM，以及新分类的亚组 ASyS 和 IMNM，并重点介绍了其流行病学、病理生理学和诊断。此外还概述了 IIM 的临床管理并重点介绍了新兴的治疗选择。最后，回顾该领域亟待解决的问题，并提出未来的研究方向。

内部交流汇报资料

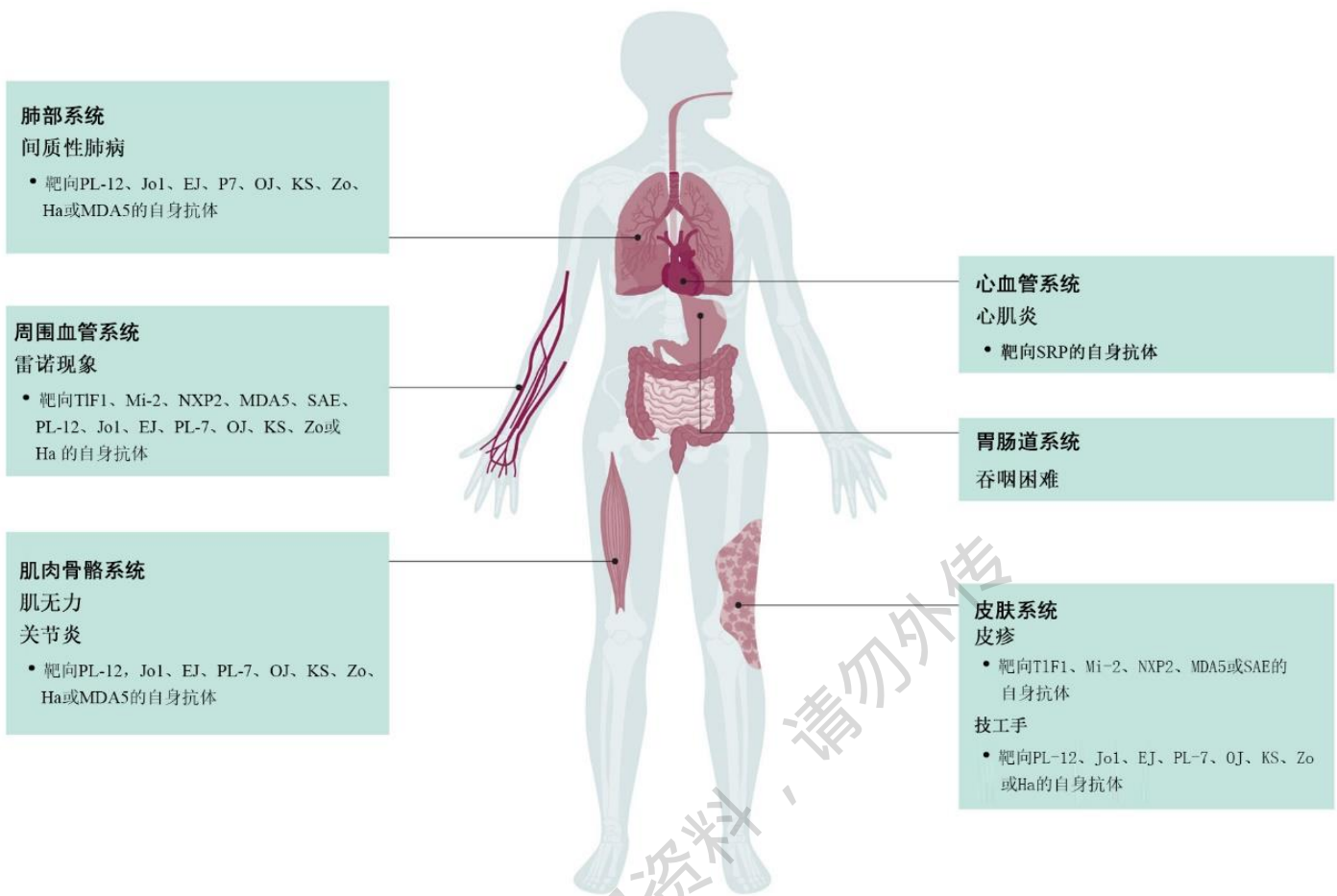


图 1. 特发性炎症性肌病 (Idiopathic inflammatory myopathies, IIM) 的表现形式。

IIM 不仅会出现肌炎，还会出现各种肌外并发症。某些表现与存在特异性循环自身抗体密切相关。MDA5 (Melanoma differentiation-associated gene 5): 黑色素瘤分化相关基因 5; NXP2 (Nuclear matrix protein 2): 核基质蛋白 2; SAE (Small ubiquitin-like modifier activating enzyme): 小泛素样修饰剂激活酶; SRP (Signal recognition particle): 信号识别颗粒; TIF1 (Transcriptional intermediary factor 1): 转录中间因子 1。

1. 流行病学

研究炎症性肌病的分布和决定因素具有挑战性，部分原因是难以在基于人群的数据中识别炎症性肌病的相关代表性患者。以对 IIM 严重病例进行监测的大学医院临床队列为基础的研究，或以活检验证的 IIM 为基础的研究都可能低估了真实的疾病发病率和患病率。而以患者登记为基础的研究（包括所有类型的医疗保健）则可能会高估真实的发病率和患病率——因为非 IIM 专业医生会增加错误分类的可能性。目前基于患者登记的流行病学研究的一个局限性是缺乏特定的国际疾病分类（International Classification of Diseases ICD）代码和针对不断变化的 IIM 新亚组分类系统。例如，抗合成酶综合征（Antisynthetase syndrome, ASyS）和免疫介导坏死性肌病（Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM）患者通常使用 PM 的 ICD 编码。

1.1 发病率和患病率

目前已经发表了多种关于 IIM 发病率和患病率以及疾病风险因素的估计值。其中大多数研究来自亚洲、欧洲和北美，发病率估计范围为每 100 万人中有 11 至 660 名新诊断的 IIM 患者，每 10 万人中有 2.9 至 34 人被认为患有该疾病。目前还没有明确的数据表明不同地区或种族之间的发病率和患病率存在显著性差异，只不过欧洲和北美都出现了由北向南的梯度，靠近赤道的地区皮肌炎（Dermatomyositis, DM）患病率较高。全部现有数据表明，多发性肌炎（Polymyositis, PM）、DM 和 IMNM 在女性中比男性更常见，而包涵体肌炎（Inclusion body

myositis, IBM) 在男性中更常见。发病率随着年龄的增长而增加, 欧洲和北美的发病高峰年龄均为 50 岁。

1.2 环境风险因素

根据动物模型和临床观察的数据表明, 一些环境因素与 IIM 相关, 包括传染性病原体。这些观察结果包括: PM 同时存在乙型肝炎病毒感染, 以及 HIV 或人类 T 细胞白血病病毒 1 型 (HIV or human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1) 感染作为 PM、DM 和 IBM 的触发因素。在尚未重复的小型观察性研究中发现, 丙型肝炎病毒感染与 IBM 相关; 胃肠道和下呼吸道感染被认为是 IIM (主要是 PM 或 DM) 的风险因素; 而上呼吸道感染被认为可降低患病风险。值得注意的是, 一些临床患者和自身抗体群体的产生时间和发病日期存在季节性。此外, 还观察到在世界贸易中心 (World Trade Center) 长期从事救援工作的人员自身免疫性疾病 (包括肌炎) 有所增加。在一项小型病例对照研究中, 大量体力消耗被认为是 PM 和 DM 的风险因素。其它重要发现包括: 疫苗与 PM 和 DM 无关; 暴露于紫外线辐射与 DM 的发展相关; 吸烟与抗 Jo1 自身抗体阳性 ASyS 相关。

1.3 遗传风险因素

主要的遗传风险因素与免疫调节有关, 其中 HLA 区域的关联性最强。肌炎遗传学联盟 (Myositis Genetics Consortium) 的一项研究纳入了超过 2500 名主要为欧洲血统的炎症性肌病患者, 研究发现 8.1 祖先单

倍型等位基因与 PM 和 DM 之间存在很强的关联性。此外，一些非 HLA 基因位点与欧洲人群中的炎症性肌病相关，如 STAT4、TRAF6 和 UBE2L3 与 IIM 整体相关；PTPN 与 PM 相关；PLCL1 和 BLK 与 DM 相关；CCR5 与 IBM 相关。

1.4 死亡率

死亡率估计值也在不同研究中显示出巨大差异。在欧洲、北美和日本的研究中，10 年生存率介于 20%到 90%之间，具体取决于研究设计和患者选择。一项以人群为基础的大型队列研究比较了在 2003 年至 2012 年间挪威南部地区 326 名被诊断为 IIM 的患者的死亡率与普通人群的死亡率。结果显示，与普通人群相比，PM、DM 和 IBM 的死亡率分别为 2.4、2.6 和 1.7。随后的一项研究表明，IIM 的总体死亡率在确诊后第一年最高，随后有所下降，而普通人群的死亡率在 10 年以上的随访期间呈上升趋势。这种发展的原因尚不清楚。IIM 患者的主要死亡原因是恶性肿瘤、心血管疾病和肺部疾病。不过可以推测，诊断后不久死亡的患者是由于与 IIM 相关的因素(如快速进展的 ILD)，而后期死亡的患者则是由于恶性肿瘤等因素。

2. 机制/病理生理学

与其它类型的自身免疫一样，IIM 表型被认为是在相对缺乏保护因素的情况下，必要且充分的遗传和环境风险因素之间相互作用的结果。尽管对这些过程的了解有限，但似乎适应性和先天性免疫机制以及非免疫机制都在不同程度上参与了不同类型的 IIM。值得注意的是，早期的病理观察是在被诊断为 PM 的患者身上进行的，而目前这类患者中的多数将被归类为 IMNM 或 ASyS。现在的新数据表明，各种风险因素引起的不同临床和肌炎自身抗体定义的表型，在许多临床特征、治疗反应和结果方面都有所不同。不同表型之间的致病途径似乎并不一致。因此，在讨论发病机制时，应将重点放在 IIM 的主要表型 DM、ASyS、IMNM、IBM 和 PM 上，因为目前关于这些表型的信息最多。由于重叠性肌炎的异质性，本文将不讨论该亚组的发病机制。关键是，每种亚组都有不同的靶组织谱：IMNM 和 IBM 主要影响骨骼肌，而 DM 和 ASyS 是多器官疾病，经常影响皮肤、肺和/或关节。此外，IMNM 和 IBM 肌肉活检样本具有典型的组织病理学特征，可以与 DM 或 ASyS 样本区分开来。不过尽管 DM 和 ASyS 肌肉样本在组织学上具有相似性，例如明显的肌束周围受累，但转录组分析表明，两者分别具有独特的基因表达谱。例如，1 型干扰素诱导基因在 DM 中的表达明显高于 ASyS。事实上，仅使用肌肉活检样本的转录组数据就可以识别 DM、ASyS、IMNM 或 IBM 患者，且准确度超过 90%。

2.1 皮肤炎

尽管某些遗传和环境因素与成人发病的 DM 有关，但 DM 患者自身免疫的触发因素仍不清楚，而且潜在的自身免疫机制也不甚明朗。事实上，在肌肉组织内，肌肉细胞、血管和/或结缔组织是否为免疫系统的直接靶点仍有待研究。比如萎缩和坏死的束周肌纤维异常是 DM 患者肌肉标本的典型组织学特征（也可能出现在一些 ASyS 患者中）。相比之下，IMNM 和 IBM 中的肌纤维坏死和炎症则在整个肌束中均匀分布。一项对 DM 肌肉标本的详细组织学研究表明，束周萎缩区域的肌内膜毛细血管数量和大小均减少，对剩余的内皮细胞进行染色后激活的膜攻击复合物呈阳性。而膜攻击复合物沉积是否是 DM 内皮细胞损伤的原因或影响尚不清楚。值得注意的是，异常的周围束样区域首选位于有浸润性炎症细胞和残留血管的周围肌束膜附近，而非完整的中等大小血管附近。综上所述，这些观察结果提示了一种可能性，即免疫介导的血管损伤可能会引起距完整血管供应最远的肌内膜区域的肌纤维和毛细血管损伤。

目前尚不清楚 DM 患者肌束膜中的中等大小血管如何受损和被破坏。在这些血管结构周围可发现作为干扰素有效来源的浆细胞样树突状细胞。此外，1 型干扰素诱导基因是 DM 患者肌肉、皮肤和外周血中表达上调最多的基因之一，这进一步支持 1 型干扰素在 DM 病理生理学中的作用。这一发现可能有助于解释针对该通路的 JAK-STAT 抑制剂能够有效治疗皮肤、肌肉和肺部中与 DM 相关的损伤机制。

值得注意的是，上面提到的大多数 DM 研究并未进行控制 DM 特异

性自身抗体状态的亚分析。现在人们认识到，每种 DM 特异性自身抗体都与独特的临床表现、组织学特征和转录组学特征相关，因此将这些因素分组在一起可能是上述研究的局限性。

2.2 抗合成酶综合征

ASyS 的特征是针对多种氨酰基转移 RNA (transfer RNA, tRNA) 合成酶之一的自身抗体。与大多数其它形式的肌炎一样，ASyS 与遗传和环境相关，但触发这种免疫反应的具体因素仍不清楚。在肌炎中涉及抗原驱动的 B 细胞反应的适应性免疫机制的第一个例子是发现了针对组氨酰-tRNA 合成酶的抗 Jo1 自身抗体，其在临床疾病发生前几个月出现，并且除了谱型拓宽和类别转换之外，还经历了对该抗原的亲和力成熟。随后的研究表明，抗 Jo1 自身抗体与常见的自身表位结合，滴度随疾病活动而变化，因此受到与这些患者肌炎密切相关的免疫反应的调节。

与 DM 患者相比，ASyS 患者的肌肉活检样本包含束周围坏死区域的可能性更大 (79% vs 35%)。此外，在对 IBM 的观察中，ASyS 样本包含克隆扩增 T 细胞的肌内膜浸润。有趣的是，ASyS 患者的血液和肺部中都存在对组氨酰-tRNA 合成酶具有反应性的 CD4⁺T 细胞。综上所述，这些观察结果表明 ASyS 中的免疫反应可能针对内皮细胞、肌肉细胞和肺组织。值得注意的是，用组氨酰-tRNA 合成酶免疫的小鼠会产生抗合成酶自身抗体，并伴有肌肉和肺部浸润，这一发现证实了针对氨酰-tRNA 合成酶蛋白的免疫反应与 ASyS 患者的肌肉和肺部

损伤有关的可能性。

鉴于上述提到的大多数研究并没有进行控制 DM 特异性皮疹的亚分析，因此纳入了传统上定义 PM 或 DM 患者，但二者似乎有不同的危险因素和结局。因此，将这些群体分组在一起可能也是这些研究的局限性。

2.3 免疫介导的坏死性肌病

IMNM 患者通常具有识别 3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶 (3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR) 或信号识别颗粒 (Signal recognition particle, SRP) 的自身抗体。HLA II 类 DRB1*11:01 等位基因存在于超过 70% 的 IMNM 和抗 HMGCR 自身抗体患者中，但仅存在于不到 20% 的普通人群中。因此，DRB1*11:01 是已知发生自身免疫性疾病的最强免疫遗传风险因素之一。此外，已知使用他汀类药物会使个体易患抗 HMGCR 阳性肌炎。因为他汀类药物暴露后，在肌肉和其它组织中的 HMGCR 表达上调，因此有假设认为这些药物引起的 HMGCR 表达增加和/或构象变化可能会破坏遗传易感个体的耐受性，从而发展为坏死性肌病。

HMGCR 和 SRP 自身抗体呈阳性的患者的肌肉标本在组织学上难以区分。而且这两种类型的 IMNM 基因表达谱仅有微小差异。因此，这些 IMNM 亚型的肌肉损伤机制虽然不相同，但可能相似。

观察到抗 SRP 和抗 HMGCR 自身抗体滴度与肌肉无力和肌酐激酶水

平升高高度相关（肌酐激酶从受损的肌纤维释放到血流中），这与其在疾病过程中的病理作用一致。研究证明，SRP 和 HMGCR 蛋白定位于肌肉细胞膜表面。抗 SRP 和抗 HMGCR 自身抗体可与培养的肌肉细胞表面结合，并且在 IMNM 肌肉标本的非坏死肌纤维表面观察到了膜攻击复合物（可被抗体激活）。最重要的是，一项研究表明，将抗 SRP 或抗 HMGCR 自身抗体被动转移到免疫缺陷小鼠体内会引起肌纤维坏死和无力，这依赖于完整的补体系统。鉴于有大量证据表明自身抗体介导的补体激活可能导致 IMNM 的肌肉损伤，Lundberg 等人在抗 SRP 阳性和抗 HMGCR 阳性患者中进行了一项 C5 补体抑制剂的 2 期多中心安慰剂对照试验。令人意外的是，补体抑制剂并没有改善 IMNM 患者的肌酐激酶水平、肌肉力量和其它相关结果指标。因此，IMNM 肌肉损伤的病理生理机制仍有待阐明。

2.4 包涵体肌炎

能够证明 IBM 是一种自身免疫性疾病的证据包括：存在易感免疫遗传风险因素、IBM 肌肉组织内存在大量分泌抗体的浆细胞，以及 IBM 患者血液中频繁出现识别 NT5C1A 蛋白的自身抗体。此外，在 IBM 肌肉标本中观察到细胞毒性 CD8+T 细胞包围并侵入肌纤维，这为 T 细胞可能介导肌肉损伤提供了早期证据。事实上，随后的研究表明，CD8+T 细胞在肌肉组织中克隆扩增，并且在同一患者的血液和多块肌肉中都发现了相同的克隆，并且持续存在。尽管 T 细胞靶标仍然未知，但这些发现表明相关自身抗原对 T 细胞的刺激在这些患者中会持

续存在多年。有趣的是，不同 IBM 患者之间能够共享这些 T 细胞克隆特性，这表明 IBM 患者中有一个未知的共同自身抗原靶标。研究表明 IBM 患者的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞都具有不寻常的特性，包括 CD28 或 CD5 表达异常丧失而 CD16、CD94 和 CD57 表达增加，这与终末分化 T 细胞相关。IBM 中的浸润性 T 细胞与 T 细胞大粒细胞白血病患者中的异常淋巴细胞表型相似，预计其也具有增加细胞毒性潜力和抗凋亡的能力。这些特征可能有助于解释为什么 IBM 对糖皮质激素和其它免疫调节疗法无效，而这一 T 细胞群也可能成为治疗干预的一个理想目标。

除了 CD8⁺T、CD57⁺T 细胞对肌纤维的侵袭之外，IBM 肌肉标本还因肌纤维内存在边缘空泡和蛋白质内含物而引人注目。例如，在一项研究中，在 12% 的 IBM 肌纤维中发现了 p62 和 TDP43 蛋白的聚集体，但在其它 IIM 亚型中很少发现。其它报告表明 p62 积累可能是 IIM 的非特异性特征，TDP43 阳性被认为是 IBM 的高度特异性特征。因此，IBM 可能具有相当大的退行性成分，但尚未表明这些蛋白质的积累是否会引起肌肉细胞退化。此外，目前尚不清楚这些变化是否对强烈的免疫介导损伤的反应，还是反映了其它一些潜在的非免疫病理过程。

2.5 多发性肌炎

PM 是一种肌炎表型，伴有慢性肌无力、无皮肤受累，主要涉及细胞毒性 T 细胞机制。在过去的二十年中，PM 常被过度诊断，大多数以前诊断为 PM 的患者目前可被归类为 IBM、IMNM、ASyS 或遗传性肌肉疾病。然而，一些 IIM 患者没有 DM、ASyS、IBM、IMNM 或肌炎自身抗体，但具有 PM 的典型临床和病理结果。因此虽然这些患者现在是 IIM 患者的一小部分，但根据目前公认的标准，可以归类为 PM。然而，大多数 PM 的历史研究包括来自现在被分类为 IMNM 和 ASyS 且无皮疹的患者的样本，这些疾病现在被认为在病理上彼此不同。因此，未来的研究需要更完整地确定 PM 中肌肉炎症和损伤的风险因素和机制。

3. 诊断、筛查及预防

3.1 临床亚组

皮肤炎——DM 的定义是存在特征性皮肤表现和肌炎。DM 原型（即典型 DM）表现为肌肉和皮肤同时受累，尽管实验室检查显示罹患肌炎（肌功能减退性 DM，Hypomyopathic DM, HDM），但患者也可能无肌肉疾病（ADM）或明显的肌肉症状。当 ADM 和 HDM 的病情持续时间不少于 6 个月时，统称为临床 ADM（Clinically ADM, CADM）。CADM 的皮肤表现与典型 DM 相同，患者还会可能出现全身受累，例如间质性肺病（Interstitial

lung disease, ILD) 和吞咽困难。而没有皮疹但患有肌肉疾病、且肌肉活检具有典型 DM 组织病理学特征的患者被称为“无皮炎型皮肌炎”。恶性肿瘤偶尔与 DM 相关 (癌症相关 DM, Cancer-associated DM), 但也可能发生在其它形式的 IIM 中。

大多数 DM 患者具有以下肌炎特异性自身抗体之一: 抗 Mi-2106、抗黑色素瘤分化相关基因 5 (Melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)、抗转录中间因子 1 (Transcriptional intermediary factor 1, TIF1)、抗核基质蛋白 2 (Nuclear matrix protein 2, NXP2) 或抗小泛素样修饰激活酶 (Small ubiquitin-like modifier activating enzyme, SAE) 抗体。这些自身抗体与不同的临床表型密切相关, 因此有人提议将 DM 分为六种不同的亚型, 即抗 Mi-2 DM、抗 MDA5 DM、抗 TIF1- γ DM、抗 NXP2 DM、抗 SAE DM 和自身抗体阴性 DM (图 2, 3)。抗 Mi-2 DM 和抗 NXP2 DM 患者通常有明显的肌炎症状, 而抗 MDA5、抗 TIF1 和抗 SAE DM 患者的肌炎较轻, 通常无症状。除了严重程度之外, 这些不同亚型的 DM 还与特征性皮疹相关。

抗 Mi-2 与典型 DM 表型相关, 具有高肌酸酐激酶水平、良好的治疗反应及预后, 但复发频繁; ILD 在抗 Mi-2 DM 中较少见。

抗 MDA5 DM 患者通常患有轻度肌肉疾病或无肌肉疾病 (ADM)。在大多数地区和种族中, 抗 MDA5 DM 与 ILD 密切相关。预后不良的快速进展型 ILD 通常发生在亚洲, 患者有特征性的皮肤表现, 包括手掌丘疹和关节深度溃疡, 以及关节炎。

抗 TIF1 DM 型特点是广泛的皮疹和相对轻微的肌炎，并常见吞咽困难，且时而症状严重。抗 TIF1 DM 与恶性肿瘤的高风险相关，而抗 NXP2 DM 患者通常皮肤表现相对轻微，肌肉疾病明显，某些患者可能无标志性的皮疹（DM sine dermatitis）表现。抗 NXP2 DM 患者发生钙质沉着的风险增加、皮下水肿也是特征之一。有报道称，抗 NXP2 DM 具有较高的恶性肿瘤风险，但该结论尚存在争议。

在抗 SAE DM 患者中，皮肤表现通常先于肌肉症状出现，可能存在广泛皮疹及吞咽困难、同时伴有轻度 ILD，也有报道称其与恶性肿瘤有关。

抗合成酶综合征——抗合成酶自身抗体与氨酰-tRNA 合成酶结合并抑制其功能。迄今为止，已在 ASyS 患者中鉴定出八种自身抗体（表 1）。ASyS 是一种相对单一但累及多系统的疾病（图 4），尽管肌炎并非经常存在，但其通常被归类为 IIM。相反，慢性、进行性的 ILD 是最常见的表现。患有 ASyS 和抗 PL-7/抗 PL-12 自身抗体的患者相比于抗 Jo1 自身抗体的患者具有更高的 ILD 发生率和死亡率。

免疫介导的坏死性肌病——IMNM 的特征是呈对称性分布的近端肌肉无力、血清肌酶水平极高、肌电图呈肌病模式、肌肉标本显示坏死或再生、淋巴细胞浸润极少（图 5）。患者少有如皮疹、关节炎或 ILD 等明显的全身表现。IMNM 并非同质，其公认有

三个亚组，即抗 HMGCR⁵¹、抗 SRP¹²⁶ 和自身抗体阴性 IMNM，其中需要排除与恶性肿瘤相关或由药物或毒素诱发的肌病。

与抗 HMGCR 肌病患者相比，抗 SRP 肌病患者通常有更严重的肌肉疾病和肌外表现（包括心脏受累和吞咽困难）。

抗 HMGCR 肌病患者主要患有骨骼肌疾病，病情不一，但大多为重症肌无力，无其它器官受累表现。HMGCR 是他汀类药物的药理学靶点，抗 HMGCR 肌病与他汀类药物的使用相关，但也存在于以前未使用过他汀类药物的个体中。

对于自身抗体阴性 IMNM 的描述很少。据报道，其特征是系统性硬化症等结缔组织疾病频繁发生，与血清反应阳性的 IMNM 患者相比，肌肉外表现的发生率也更高。

包涵体肌炎——IBM 的临床特征是近端和远端肌肉不对称无力，通常包括股四头肌和长指屈肌（图 6）。IBM 主要发生于 50 岁以上的个体，50%以上的患者会出现吞咽困难，而其它肌肉外表现则很少见。肌肉组织病理学发现的标志包括肌内膜 T 细胞浸润和由膜质细胞质物质包围的空泡。IBM 可能与干燥综合征（Sjogren's syndrome）和其它结缔组织疾病有关。也有报道称 IBM 与肉样肌病同时发生。IBM 病程较为缓慢，可持续数十年，通常免疫抑制疗法无效。

多发性肌炎——PM 的定义为近端肌肉的炎症性疾病、肌肉标本上 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的肌内膜浸润以及皮肤受累不显著。PM 目前被认为是 IIM 的一种罕见形式。大多数先前诊断为 PM 的

患者目前被分类为 ASyS、IMNM、IBM 或重叠性肌炎，根据新分类，没有特定的自身抗体与 PM 相关。

重叠性肌炎——肌炎可与其它结缔组织疾病同时发生，例如系统性红斑狼疮、系统性硬化症、干燥综合征或类风湿性关节炎。重叠性肌炎是一个异质性亚组，临床和组织学结果各不相同。在重叠性肌炎中检测到的自身抗体包括抗 U1RNP、抗 Ku、抗 PM/Scl、抗 RuvBL1 和抗 RuvBL2、抗 Ro/SS-A 和抗 La/SS-B。具有硬皮病和肌炎特征的患者被认为患有硬化性肌炎。常见症状为头部下垂和远端无力，并且在没有硬皮病相关抗体的患者中发现肌肉外表现的发生率增加。上述患者有包括坏死性肌病在内的不同组织病理学结果。

内部交流汇报资料

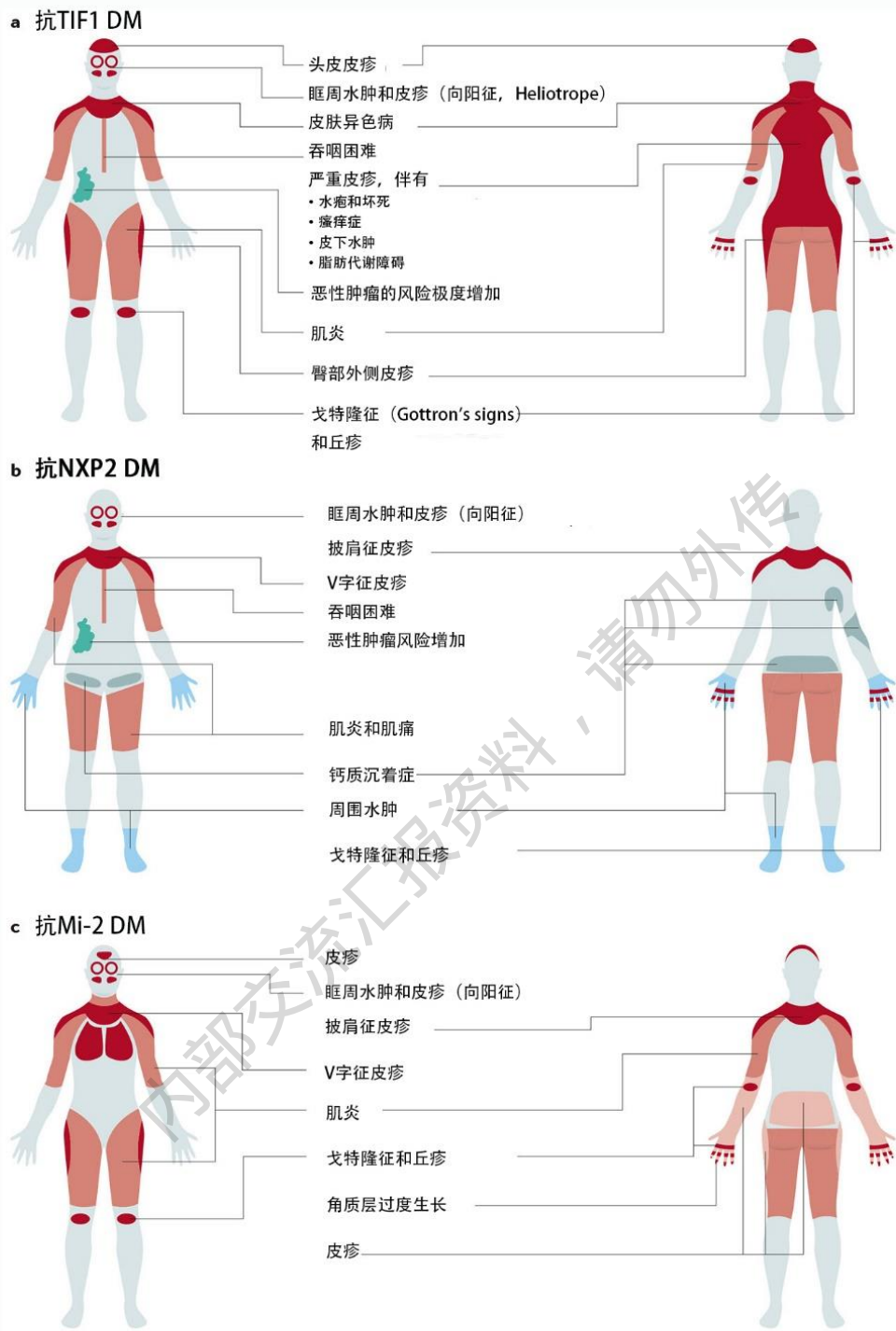


图 2. 皮肌炎患者抗 TIF1 γ 、抗 NXP2 和抗 Mi-2 自身抗体的临床表现。包括无肌病性皮肌炎 (Dermatomyositis, DM) 在内的 DM 是 IIM 的经典亚组之一。根据特异性自身抗体类型 (表现出各种特征性表现, 如肌无力的分布和肌肉外表现), DM 还可进一步细分为: a. 抗 TIF1 DM; b. 抗 NXP2 DM; c. 抗 Mi-2 DM。

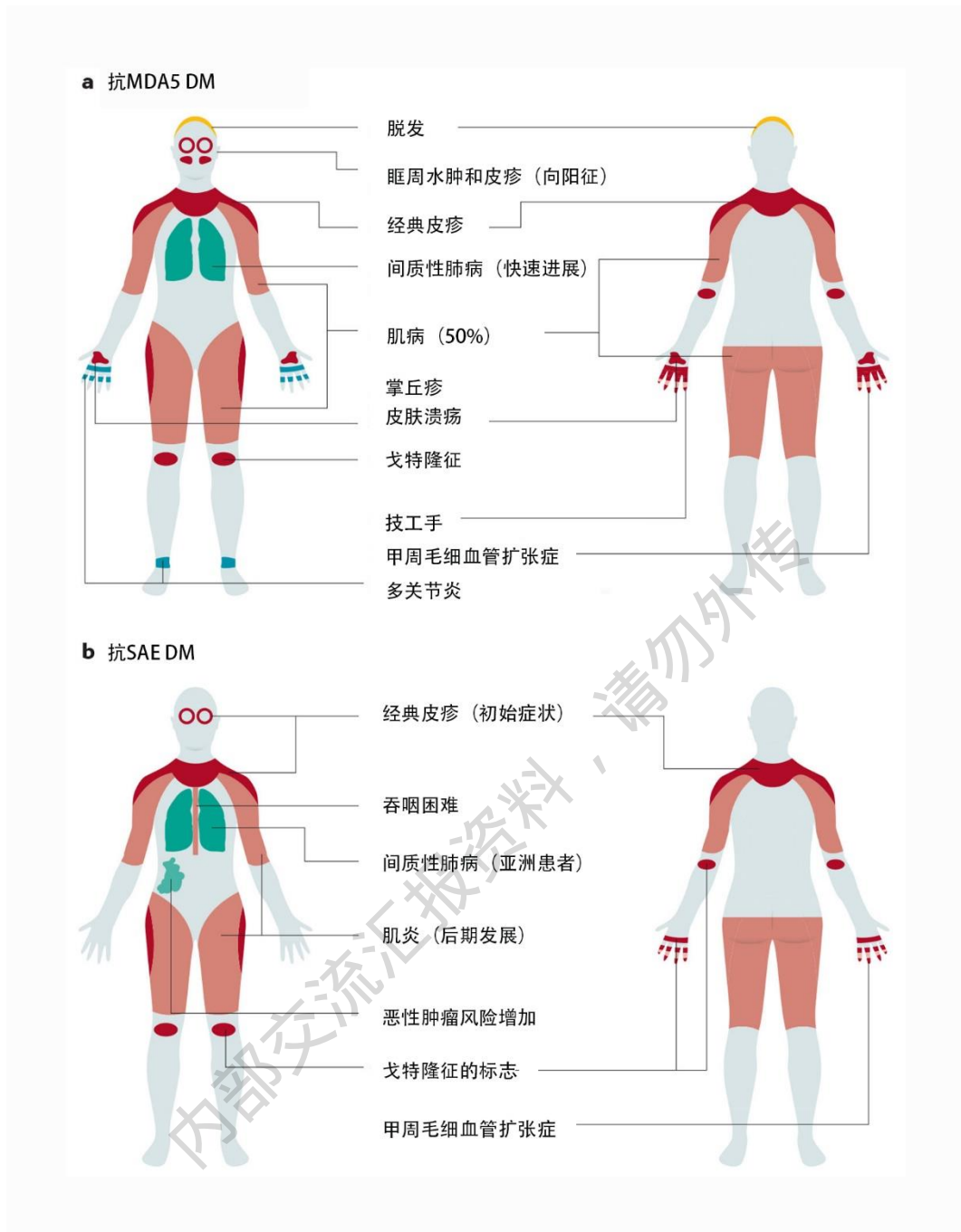


图 3. 皮肌炎患者抗 MDA5 和抗 SAE 自身抗体的临床表现。包括无肌病性 DM 在内的 DM 是 IIM 的经典亚组之一。根据特异性自身抗体类型（表现出各种特征性表现，如肌无力的分布和肌肉外表现），DM 可进一步细分为：a. 抗 MDA5 DM；和 b. 抗 SAE DM。

表 1. 成人 IIM 自身抗体的主要临床关联

自身抗体	靶抗原	肌炎的频率	主要临床关联	HEp-2 细胞的间接免疫荧光模式
肌炎特异性抗体				
抗 Jo1	组氨酰-tRNA 合成酶	15-30%	ASyS	细胞质细小斑点
抗 Ha/YRS	酪氨酰-tRNA 合成酶	<1%	ASyS	细胞质细小斑点
抗 Zo	苯丙氨酰-tRNA 合成酶	<1%	ASyS	细胞质细小斑点
抗 EJ	甘氨酰-tRNA 合成酶	<2%	ASyS	细胞质细小斑点
抗 PL-7	苏氨酰-tRNA 合成酶	5-10%	ASyS	不一致的细胞质致密细小斑点
抗 OJ	异亮氨酰-tRNA 合成酶	<2%	ASyS	细胞质细小斑点
抗 KS	天冬酰胺酰-tRNA 合成酶	<2%	ASyS, 通常仅有 ILD、关节炎	细胞质细小斑点
抗 PL-12	丙氨酰-tRNA 合成酶	<5%	ASS, 通常仅有 ILD	细胞质致密, 有细小斑点
抗 Mi-2	核小体重塑脱乙酰酶复合物	4-20%	经典 DM	核质细小斑点
抗 TIF1	转录中间因子 1	10-20%	仅有 DM, 成人通常为 CDM (40-75%), 疾病更严重	核质细小斑点
抗 MDA5	黑色素瘤分化相关蛋白 5	13-30%	C-ADM (ILD), 严重皮肤表现	阴性或细胞质
抗 SAE	小泛素样修饰剂激活酶	<10%	最初为典型的皮肤病, 随后常发展为肌炎	核质细小斑点
抗 NXP2	核基质蛋白 2	3-24%	DM、钙质沉着症、成人 CDM 风险增加	核质细小斑点、核多点
抗 SRP	信号识别颗粒	5-15%	IMNM	细胞质细小斑点
抗 HMGCR	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶	6-10%	IMNM, 通常与他汀	阴性

	A 还原酶		类药物相关	
抗 FHL1 ^a	四个半 LIM 域 1	5-10%	IIM, 通常伴有严重肌肉受累	未知
肌炎相关抗体				
抗 PM-Scl	人外泌体蛋白复合物	8-10%	PM、DM, 与硬皮病重叠	核仁同质
抗 U1RNP	U1 小核 RNP	10%	MCTD	核粗斑点
抗 Ku	DNA 依赖性蛋白激酶调节亚基	<2%	与硬皮病重叠, ILD	核质细小斑点
抗 RuvBL1 和抗 RuvBL2 ^a	核蛋白 RuvBL1/2	3%	与硬皮病重叠	核斑点
抗 Ro (52, 60)	TRIM21, 环状蛋白结合 Y RNA	10-40%	通常存在第二种自身抗体, 会发生包括 ILD 在内更严重的疾病	阴性或细胞质
抗 cN-1A	胞质 5'-核苷酸酶 1A	4-21%	IBM、pSS、SLE	阴性

肌炎特异性自身抗体仅在 IIM 患者中发现, 在其他疾病中未发现。肌炎相关抗体对 IIM 不具有特异性, 也可在其他例如 SLE、pSS 或硬皮病等结缔组织疾病中检测到。

^a 常规检测不可用。ARS (Aminoacyl-tRNA synthetase): 氨酰基-tRNA 合成酶; ASS (Antisynthetase syndrome): 抗合成酶综合征; CDM (Cancer associated DM): 癌症相关 DM; C-ADM (Clinically amyopathic DM): 临床无肌病 DM; MCTD (Mixed connective tissue disease): 混合结缔组织病; pSS (Primary Sjögren's syndrome): 原发性干燥综合征; SLE (Systemic lupus erythematosus): 系统性红斑狼疮。PM-Scl (Polymyositis-scleroderma): 多发性肌炎-硬皮病; RNP (Ribonucleoprotein): 核糖核蛋白。

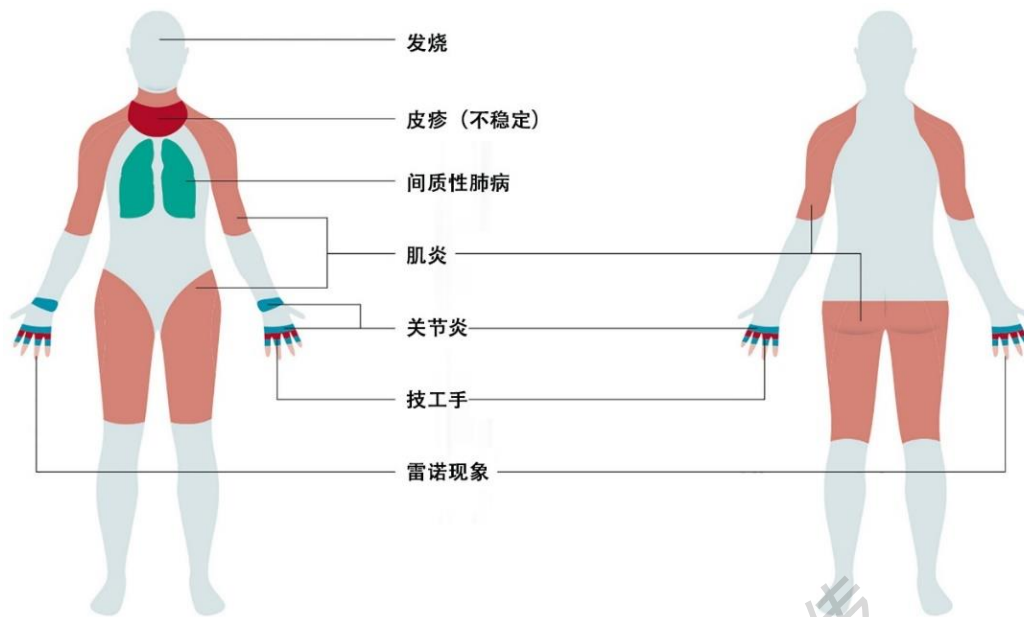


图 4. 抗合成酶综合症的临床表现。抗合成酶综合征的特征是存在八种已知的抗氨酰转移 RNA (transfer RNA, tRNA) 合成酶的自身抗体之一。根据氨基酰 tRNA 合成酶自身抗体的类型，症状的频率和组合可能会有所不同。有些患者可能只存在肺部疾病，而无肌肉受累。

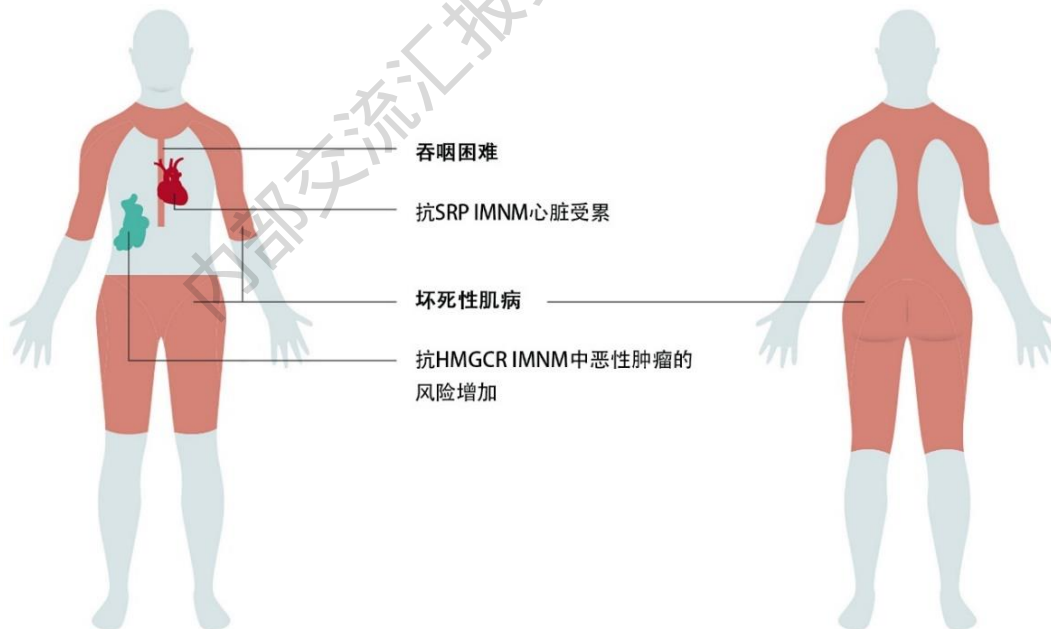


图 5. 免疫介导的坏死性肌病的临床表现。大多数免疫介导坏死性肌病 (Immune mediated necrotizing myopathy, IMNM) 患者体内存在能识别 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR) 或 SRP 的自身抗体。严重

的肌肉疾病是 IMNM 的主要表现。抗 SRP 阳性患者的病情通常更为严重，常常伴有吞咽困难，有时还会累及心脏。抗 HMGCR 阳性的患者以坏死性肌病为主。

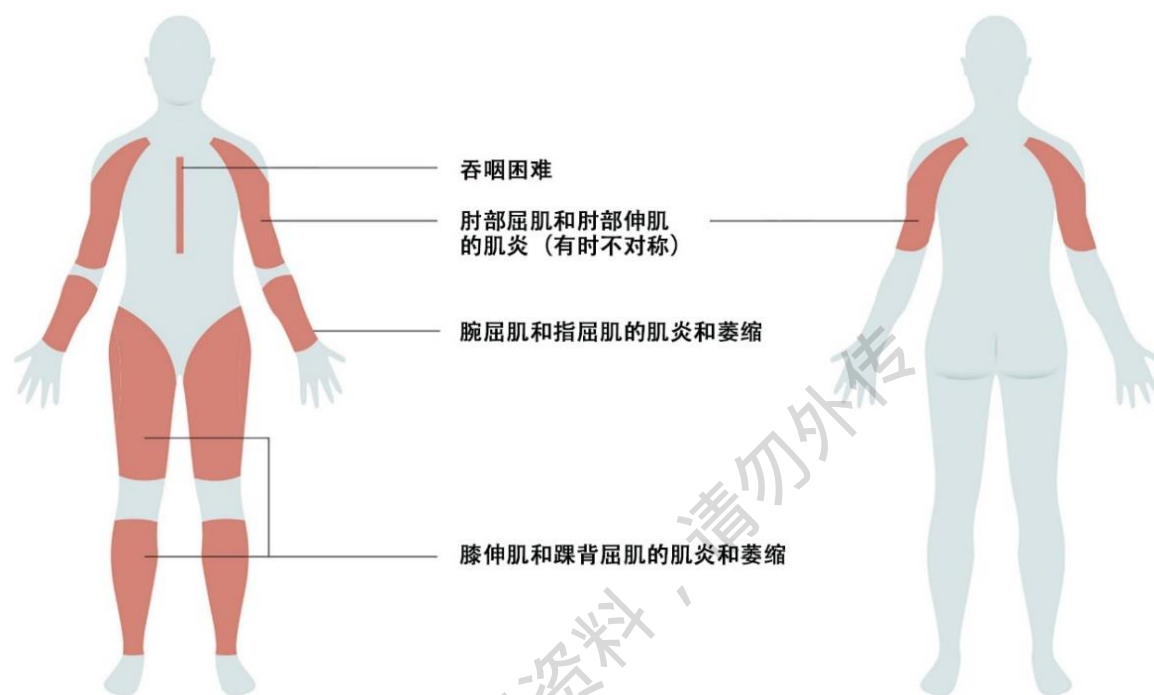


图 6. 包涵体肌炎的临床表现。包涵体肌炎 (Inclusion body myositis, IBM) 的特点是缓慢进行性肌无力，主要影响股四头肌和前臂肌肉。肌肉受累可能不对称。该疾病会导致严重的肌肉萎缩和严重的残疾。50%以上的患者会出现吞咽困难。

3.2 临床表现

疑似 IIM 的最典型症状是近端肌肉无力、呈对称分布、有时伴有疼痛。可能累及上肢和下肢的肌肉，其中臀部和腿部肌肉最常受累。颈部肌肉 (最典型的是屈肌，但有时也会累及伸肌) 可能也会受到影响。发病可为急性、亚急性或慢性。患者主诉从坐位起身、爬台阶或抬起手臂、头部困难。常见血清肌酸激酶、醛缩

酶、乳酸脱氢酶和天门冬氨酸转氨酶水平升高。肌纤维的异常电活动、肌肉水肿的迹象或组织病理学标本中免疫介导的变化可以通过肌电图、成像和肌肉活检来检测。在 DM 和 ASyS 中，肌肉可能并无受累。许多患者会出现肌肉外症状，多为皮疹、（多）关节炎和 ILD。

3.3 肌外表现

皮肤表现——在 DM 中，高度特征性的皮肤病变通常包括伴有水肿的眶周紫红斑（日光疹）、红斑至剧烈丘疹（Gottron 丘疹）和关节伸展面的斑丘疹（Gottron 征）。此外，在 DM 患者中还经常可观察到甲周红斑伴角质层点状出血。颈部前下方和胸部上方（V 征）、肩部后方、颈部和背部上方（披肩征）的红斑也是特征性症状。这些皮肤变化可导致同时出现色素沉着过度与不足、毛细血管扩张和表皮萎缩的皮肤异色症。

瘙痒也是 DM 的一个重要症状。抗 MDA5 型 DM 患者经常出现关节溃疡和手掌丘疹；抗 TIF1 型和抗 SAE 型 DM 患者会出现广泛的皮肤受累；ASyS 患者、DM 患者和具有抗 PM/Sc1 抗体的患者会出现被称为“机械手”的标志性皮肤特征，即手指外侧表面出现非瘙痒性角化过度皮疹。以青少年为代表的 DM 患者中，皮肤和皮下组织中会出现不溶性钙盐的异常沉积，而在抗 NXP2 型 DM 患者中常见在遭受微小创伤部位的钙质沉着症。

DM 皮肤标本的组织学可见伴有角化不良的界面皮炎、真皮粘蛋白沉

积、血管周围炎症浸润以及血管扩张和/或损伤。但这些症状无法将 DM 患者与 SLE 患者进行区分，因此建议对无肌肉受累的患者（CADM）进行皮肤活检。

肺部受累——高达 78%以 ASyS 和抗 MDA5 型 DM 为代表的 IIM 患者会出现 ILD。临床上最令人担忧的亚型是与抗 MDA5 自身抗体相关的急性快速进展性 ILD（Rapidly progressive ILD, RP-ILD），因其可发展为成人呼吸窘迫综合征和呼吸衰竭，且预后不良。高分辨率 CT 显示小肺叶周围阴影，迅速进展为磨玻璃样实变，并在后期发展为牵引性支气管扩张，肺下部区域实变与 RP-ILD 格外相关。某些 ASyS 患者的高分辨率 CT 表现为组织性肺炎和非特异性间质性肺炎，这些患者也可能发展为 RP-ILD。但通常情况下，与抗 MDA5（DM）阳性患者相比，ASyS 患者的 ILD 较轻，且 RP-ILD 的发生率也明显降低。一般来说，CT 所示的非特异性间质性肺炎是 IIM 患者的有利预后因素。大多数具有抗 PM/Scl 或抗 SAE 自身抗体的患者以及 IIM 患者的 ILD 病程为亚急性或慢性，甚至可能无症状或具有隐匿性，而且可对治疗产生积极的响应。

心脏受累——心脏受累包括心肌炎、心脏传导系统炎症浸润和替代性纤维化。只有约 10%的 IIM 患者有明显的临床心脏病，高达 75%的患者为亚临床受累。最初发现抗 SRP 自身抗体阳性的患者心脏受累更常见，但由于重叠性肌炎和系统性硬化症患者更易受累，因此这一发现目前尚存争议。即使患者还未出现任何症状，灵敏的心脏磁共振成像技术也可以尽早发现心肌炎症或不可逆转的病变。由于肌钙蛋白

T 的水平也可因非心脏横纹肌的炎症而升高，因此血清心肌肌钙蛋白 I 是心脏受累敏感且特异的测量指标。

食管受累——吞咽困难由咽部肌肉或食道上部肌肉无力引起，是吸入性肺炎的危险因素，但其应被视为肌肉表现还是肌外表现目前仍有争议。高达 60% 的以 IBM 为代表的肌炎患者和继发性干燥综合征的患者（可引起口干）都会出现吞咽困难，严重时可能丧失吞咽液体的能力。

关节受累——关节炎常见于 ASyS 为代表的 IIM 患者。在某些患者中，关节炎可能是一个主要症状，而且由于它通常对称地影响手部小关节，因此最初可能会被误诊为类风湿性关节炎。

3.4 诊断

当出现典型的临床和实验室指标并且可排除其他可能的病因时，即可诊断为肌炎。然而，目前仍无正式的诊断标准，仍在使用分类标准作为指导。欧洲抗风湿病联盟（European League Against Rheumatism, EULAR）和美国风湿病学会（American College of Rheumatology, ACR）于 2017 年发布的最新分类标准可以帮助识别主要的肌炎亚组，即 DM、PM、ADM、青少年肌炎和 IBM。互联网上的计算器系统有助于评估患病概率，同时通过手动肌肉测试所示的肌无力或使用功能指数提示的肌耐力可评估肌肉能力。

由于 IIM 是一种异质性病症，因此根据临床表型、自身抗体谱和组织病理学结果的综合基础将其诊断为不同的亚组（表 2，图 7）。对于新的 IMNM 亚组，目前已有分类标准。但目前尚无既定的 ASyS 诊断或

分类标准。当检测到八种抗合成酶自身抗体中的一种，并同时伴有肌炎、关节炎、ILD、机械手或雷诺现象等一种或多种临床特征时，可诊断为 ASyS。欧洲神经肌肉中心（European Neuromuscular Centre, ENMC）于 2011 年提出了 IBM 的诊断标准，即合并或单独出现的膝关节伸展无力多于髋部屈曲无力，手指屈曲无力多于肩部外展无力，年龄和持续时间限制、以及肌肉组织的组织病理学特征，根据以上症状认定临床病理学定义的 IBM、临床定义的 IBM 和可能的 IBM。目前最新的 IBM 诊断标准是通过手指屈指肌或股四头肌、肌无力、肌内膜炎症和非坏死肌纤维的侵袭或边缘空泡的存在进行评估。

实验室检测——大多数患有活动性肌肉疾病的患者血清中的肌源性酶会升高。肌酐激酶是活动性肌肉疾病最敏感的标记物，具有诊断和监测作用。然而在一些活动性 DM、ASyS 或 IBM 患者中，肌酸激酶水平未见异常。血清醛固酮酶水平选择性升高而肌酸激酶水平不升高的情况十分罕见。在 HEp-2 细胞上进行间接免疫荧光实验是抗核抗体的标准筛选方法，但由于许多 MSA 和 MAA 以细胞质抗原为靶点，产生的核染色较弱或为阴性，且核染色模式不清晰，因此该方法在筛选 MSA 和 MAA 时的能力有限。同时虽然免疫沉淀是鉴定大多数 MSA 和 MAA 的金标准，但由于其耗时长并不适合常规检测。目前针对几种 MSA 和 MAA 的酶联免疫吸附测定和线印迹测定法正在准备上市，但其可靠性需要进一步验证（抗 Jo1 抗体除外）。

组织学——肌肉活检是诊断 IIM、确认炎症体征、鉴别 IIM 不同亚型体征以及排除其它肌病的重要工具（主要亚型组织病理学研究的主要

内容总结于表 2 和图 7 中)。某些检查指标在各种亚型中均可见，即使对于临床表现不典型的患者也能通过这些结果确诊。而某些特征则具有非特异性，而且在不同的肌炎亚型以及其他肌病中以不同的频率出现，例如坏死或再生的肌纤维。对病理结果的解释有时十分困难，在诊断个体肌肉样本时，评定者之间也存在差异。

内部交流汇报资料，请勿外传

表 2. 不同 IIM 亚型的组织病理学结果

肌炎亚型	肌肉纤维和组织	炎症细胞浸润	MHC-I 表达	MAC 沉积	其它具体发现
皮肤炎	束周萎缩 毛细血管数量减少	血管周围、肌周、T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、浆细胞样树突状细胞	束周纤维	小血管	肌浆 MxA 表达
多发性肌炎	变性、坏死、再生	肌内膜炎症浸润, T 细胞通常围绕和/或侵入非坏死肌纤维	弥漫性分布	无特异性发现	无边缘空泡
免疫介导的坏死性肌病	坏死纤维散在分布, 处于坏死、噬肌和再生的不同阶段, 肌内膜纤维化和增生	以巨噬细胞为主, 少量淋巴细胞浸润	弥漫性分布, 有时仅微弱表达	肉芽肿和/或小血管上的肉芽肿	无特异性发现
抗合成酶综合征	肌束膜水肿和/或破碎, 碱性磷酸酶染色, 有时会出现束周肌纤维坏死	散在的肌束 CD68+、CD4+、CD8+细胞	束周占主导地位	邻近肌束膜的纤维, 非坏死纤维上的肌膜	电子显微镜下可见肌核肌动蛋白丝包涵体, 缺乏 MxA 表达
包涵体肌炎	边缘空泡、参差不齐的红色纤维、纤维呈细胞色素氧化酶阴性、纤维组萎缩	肌内膜炎症浸润, 主要为 CD8+细胞围绕和/或侵入非坏死性肌纤维	弥漫性分布	无特异性发现	电子显微镜下的 TDP 43、p62 聚合体、15-18 纳米细丝状

TDP 43 (AR DNA binding protein 43): TAR DNA 结合蛋白 43; MxA (Myxovirus-resistance protein A): 粘病毒抗性蛋白 A; p62 (Ubiquitin binding protein p62): 泛素结合蛋白 p62。

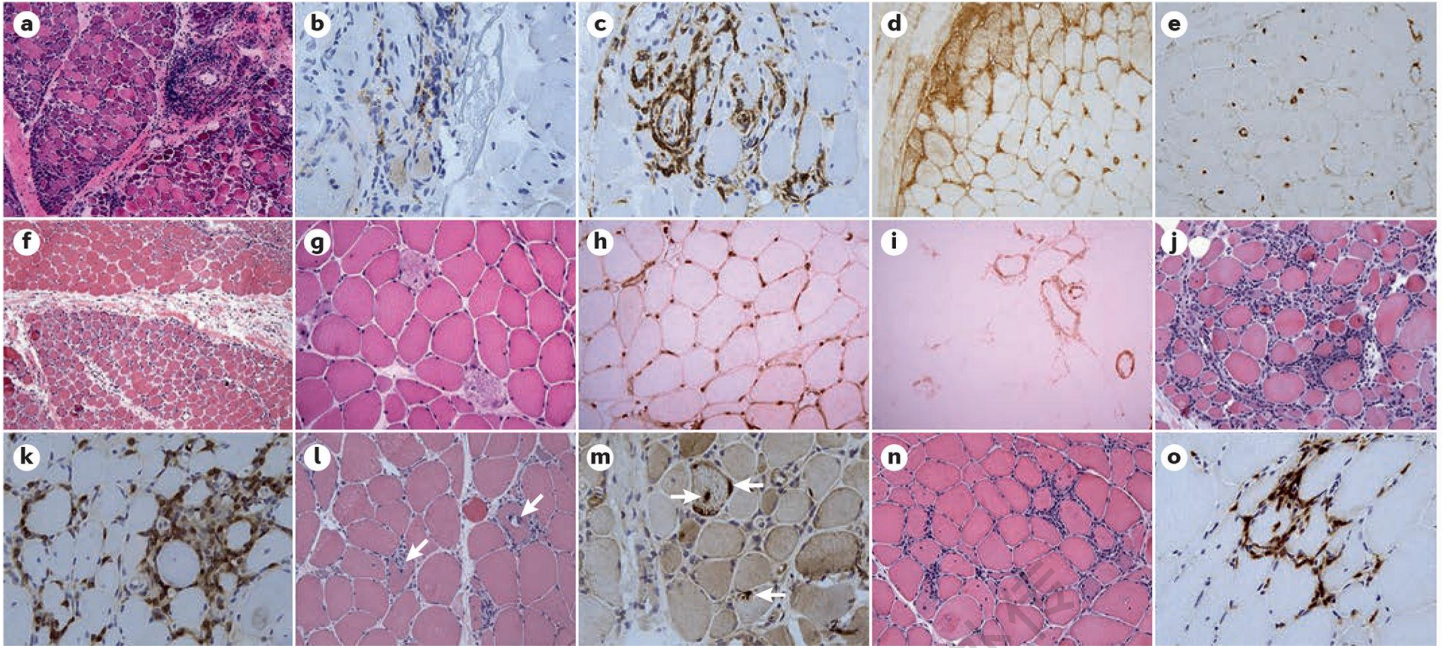


图 7. IIM 亚组的典型组织病理学变化。皮肤炎：a) 束周萎缩和血管周围炎症浸润，b) CD4+细胞炎症浸润，c) B 细胞炎症浸润，d) MHC I 在肌纤维上表达，尤其是在束周上表达，e) 毛细血管中膜攻击复合物沉积。

抗合成酶综合征：f) 束周肌纤维坏死、束周萎缩、肌周碎裂。

免疫介导的坏死性肌病：g) 肌纤维坏死，h) 肌纤维肌膜上 MHC I 过度表达，i) 肌纤维毛细血管和肌膜上膜攻击复合物沉积。

包涵体肌炎：j) 淋巴细胞和巨噬细胞在肌内膜聚集并侵入肌纤维，k) CD8+阳性炎症浸润，l) 边缘空泡（箭头），m) p62 染色（箭头）。

多发性肌炎：n) 肌内膜浸润周围并侵入非坏死肌纤维，o) CD8+细胞周围并侵入非坏死肌纤维。

原始放大倍数 40 倍（1, 6）和 200 倍（2-5, 7-15）。

3.5 鉴别诊断

多种疾病共存可诱发肌炎。其中，肌无力是肌炎的主要临床表现，也是一种非特异性症状，当缺乏典型皮肤表现和/或肌炎特异性抗体时，有可能出现误诊。例如，肌炎与肌肉萎缩症、代谢性肌病、线粒体肌病、内分泌性肌病或中毒性肌病等疾病通常就无法鉴别，其中鉴别缓慢进行性肌炎和肌肉营养不良尤其困难。仔细询问病史、体格检查、肌电图检查、实验室和肌肉活检分析以及基因检测能够十分有效地避免误诊。当出现一些指向其它疾病的警告信号时应引起注意，并及时进行验证，例如家族性肌无力病史、多年来缓慢进行性肌无力演变以及不对称且相当严重的远端肌无力。

3.6 癌症协会和筛查

与普通人群相比，ASyS 和 IBM 之外的所有成人肌炎亚组恶性肿瘤风险增加了 2 至 7 倍。以抗 TIF1 或抗 NXP2 自身抗体的患者、以及具有自身抗体阴性 IMNM 的患者为代表的 DM 患者恶性肿瘤风险尤其高。肌炎诊断前后 1 年内风险最高，其后较长一段时间内仍然有较高风险，某些亚组甚至能持续 10 年。

IIM 患者可能出现多种类型的恶性肿瘤。最常见的恶性肿瘤与普通人群相同，即肺癌、乳腺癌和卵巢癌、淋巴瘤。癌症筛查包括体格检查、乳房、骨盆、睾丸和前列腺检查、胸部、腹部和骨盆 CT、腹部超声检查、胃镜检查 and 结肠镜检查，以及女性盆腔超声检查和乳房 X 光检查。对于某些患者来说，由于 PET 成像技术的性能以及与需要多次

检查的广泛传统筛查相当，因此其用处十分广泛。

3.7 预防

目前尚无科学的能够明确预防 IIM 进展的方法。一些数据表明，在抗 Jo1 抗体和/或 HLA-DRB1*03 阳性的患者中，吸烟是 IIM 的一个危险因素。不过当患者患病后，可以采取一些措施来预防疾病发作。对于抗 HMGCR IMNM 患者，应避免使用他汀类药物和如平菇、红曲米与普洱茶在内的含他汀类成分的食物。虽然在其它肌炎亚型中，科研人员将他汀类药物和其它降脂药物作为治疗方案十分罕见，但大多数专家仍赞成使用这些药物。此外，使用如免疫检查点抑制剂、肿瘤坏死因子 α 拮抗剂和 I 型干扰素等免疫调节药物可引起肌炎，但仍然建议在有治疗指征时（例如由于恶性肿瘤）给药。另外，皮疹患者需保护自身免受紫外线照射。

4. 管理

由于肌炎的罕见性和异质性，因此肌炎的管理具有挑战性。其治疗的复杂性还源于多变的临床表现和疾病过程，以及其多器官和系统特征。由于肌炎的临床试验缺乏有力的临床证据，目前尚无以共识为导向的综合准则（Comprehensive consensus-driven guidelines）或 FDA 批准的行之有效的疗法。不过令人欣喜的是，目前越来越多采用经过验证的疾病分类和结果测量方法的新疗法正在进行 2 期或 3 期临床试验，

以期改善患者的症状，使患者的功能水平恢复到接近基线，并且控制非肌肉症状，令其日常生活活动不受影响。除静脉注射免疫球蛋白（Intravenous immunoglobulin, IVIg）、利妥昔单抗和运动疗法有随机对照研究外，其它疗法的证据均来自回顾性队列研究。

4.1 糖皮质激素

尽管缺乏已证实疗效的临床对照试验，但口服糖皮质激素仍然是大多数 PM、DM、ASyS 或 IMNM 患者、以及肌肉严重无力和 ILD 患者的一线或初始治疗方法（图 8）。对于患有严重肌炎或肌肉外表现（例如 ILD）的患者，可静脉注射甲基强的松（Methyl prednisone）进行糖皮质激素冲击治疗。但由于糖皮质激素的不良反应和长期并发症的发生率较高，因此不宜长期使用。临床研究表明，使用糖皮质激素能使肌酶水平正常化并改善肌肉力量，但其本身也会引起 IIM 高发作率、低缓解率以及肌肉力量或功能无法完全恢复。

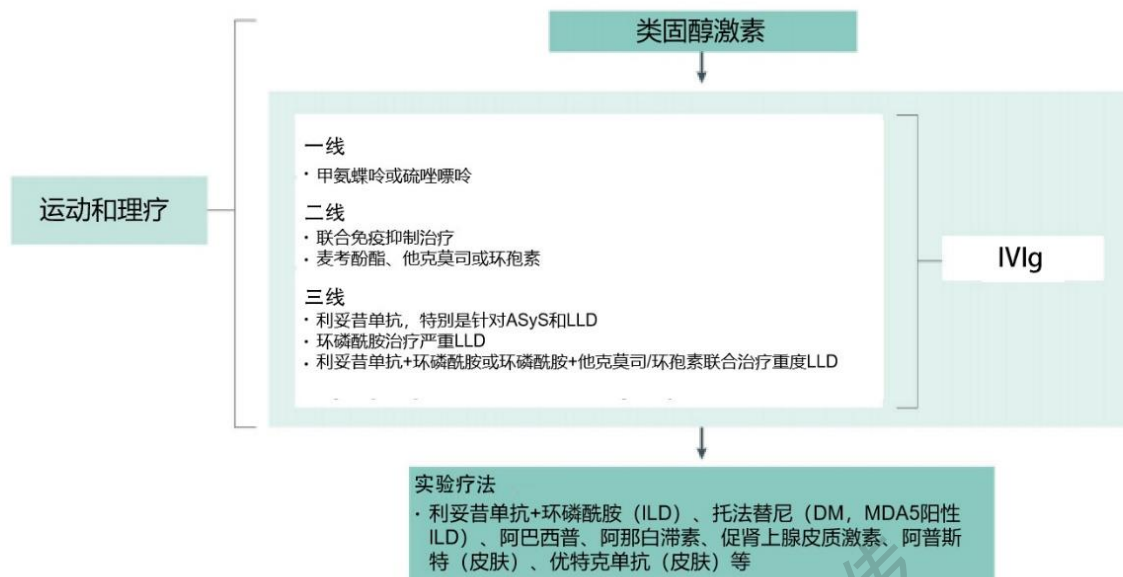


图 8. IBM 之外 IIM 的常见药物和其它疗法。IVIg (Intravenous Immunoglobulins): 静脉注射免疫球蛋白; ILD (Interstitial Lung Disease): 间质性肺病; ASyS (Antisynthetase syndrome): 抗合成酶综合征。

4.2 促肾上腺皮质激素

长效促肾上腺皮质激素注射液 (Repository corticotropin injection, RCI) 是一种含有促肾上腺皮质激素和其他阿片黑皮质素原肽 (Proopiomelanocortin peptide) 的制剂, 可刺激黑皮质素受体, 从而产生糖皮质激素依赖性和非依赖性的抗炎作用机制。在一项开放标签试验中, 10 名难治性 PM 或 DM 患者接受了每 2 周一次、为期 24 周的 RCI 治疗, 其中 70% 的患者达到了国际肌炎评估和临床研究小组 (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group, IMACS) 提出的改良主要疗效终点。RCI 是 FDA 批准的 PM 和 DM 治疗方法, 然而由于其缺乏随机对照试验数据且在美国的使用成本较高, 因此仅

用作三线或更靠后的疗法。此外，该药物目前尚未在美国境外获得批准或上市。

4.3 传统免疫抑制剂

传统的免疫抑制剂常与糖皮质激素联合使用，但其对 IIM 的疗效证据十分薄弱。除非患者存在禁忌症，否则大多数临床医生都会将甲氨蝶呤（Methotrexate）或硫唑嘌呤（Azathioprine）与糖皮质激素联合使用作为肌炎的初始治疗方案（图 8）。几项回顾性研究和一项前瞻性开放标签对照研究支持上述药物在 PM、DM 和青少年皮肌炎中用于治疗肌肉和皮肤疾病。硫唑嘌呤是酗酒、肝病或合并 ILD 患者的首选，并且在妊娠期相对安全。随着越来越多的回顾性和前瞻性研究支持吗替麦考酚酯（Mycophenolate）在肌炎以及相关疾病（如 ILD 和难治性 DM 皮疹）中的疗效，使其多年来在肌炎中的使用不断增加。吗替麦考酚酯通常用作二线药物，但对于患有 ILD 相关的中度至重度肌炎的患者，其可以作为一线药物。环孢素（Cyclosporine）和他克莫司（Tacrolimus）都是钙调神经磷酸酶抑制剂，最终会抑制 T 细胞活化。两者均用作治疗伴有肌无力或相关 ILD 的难治性肌炎患者的二线药物（图 9）。钙调神经磷酸酶抑制剂的毒性作用需通过定期检查血药浓度在内的积极监测计划来完成。环磷酰胺（Cyclophosphamide）的使用仅限于与 PM 或 DM 相关的严重难治性肌无力、快速进展的 ILD 或全身性血管炎。据报道，在一组以抗 MDA5 自身抗体阳性的患者为代表的抗合成酶自身抗体阳性和严重 ILD 的患者中，环磷酰胺有

时与利妥昔单抗联合使用，但环磷酰胺也与高感染风险相关。

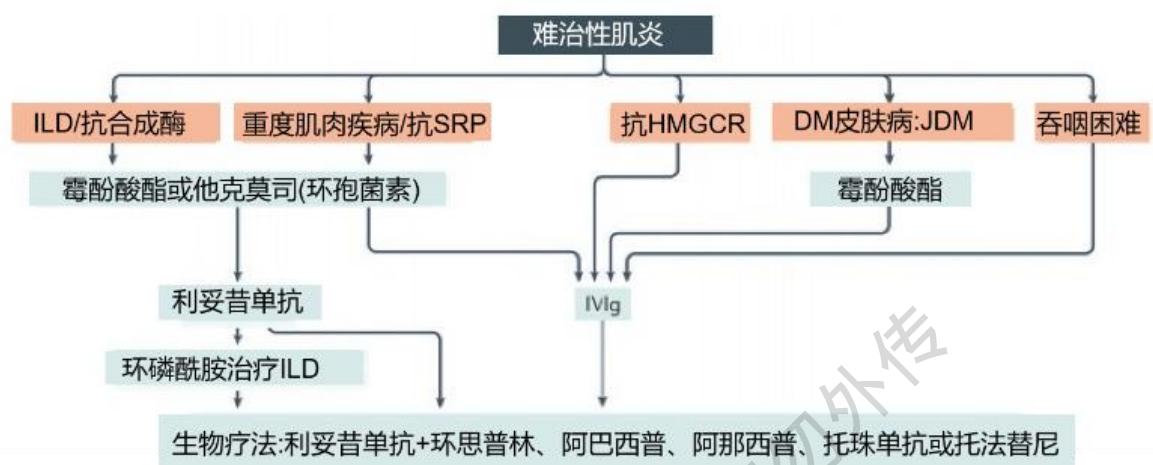


图 9. 基于临床血清学表现的难治性肌炎患者的治疗考虑。IVIg (intravenous immunoglobulin): 静脉注射免疫球蛋白; ILD (Interstitial lung Disease): 间质性肺病; DM (dermatomyositis): 皮肌炎; JDM (juvenile dermatomyositis): 幼年皮肌炎; Anti-SRP (Anti-Signal recognition particle): 信号识别颗粒抗体; Anti-HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase): 3-羟基-3-甲基戊二酰 CoA 还原酶。

4.4 免疫球蛋白

IVIg 是一种具有抗炎和免疫调节机制、但没有直接免疫抑制作用的药物。目前，IVIg 被用作 IIM 的二线或三线治疗药物，可与糖皮质激素和/或其他免疫抑制药物联合使用，也可在糖皮质激素和/或其他免疫抑制药物失效后使用。其也越来越多地被用作治疗以 IMNM 为代表的肌炎一线药物。一项对 15 名难治性 DM 患者进行的双盲、交叉对照试验首次报道了 IVIg 的疗效和安全性。最近，以摘要形式发表的

一项重要的大型随机、安慰剂对照 3 期研究证实了 IVIg 在伴有肌无力和皮疹的难治性 DM 中的有效性和安全性。该试验促使 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准通过以泵给药皮下注射 γ 免疫球蛋白的方式治疗成人皮肌炎。IVIg 具有多种优点, 例如: 其可以与其它免疫抑制药物同时使用, 也可在妊娠、感染或恶性肿瘤的情况下使用。然而, 这种治疗方法价格昂贵, 在后勤管理上具有挑战性, 并且在一些国家的供应有限。

4.5 生物制品和新兴药物

利妥昔单抗 (Rituximab) ——利妥昔单抗能清除参与某些肌炎亚群发病机制的 CD20 阳性 B 细胞。几项开放标签研究报告了其包括具有抗 SRP 自身抗体 (一种不良预后标志物) 的 IMNM 患者亚群在内的严重难治性肌炎患者的安全性和有效性。一项针对 DM、PM 和青少年 DM 的大型随机、双盲、安慰剂对照临床试验 (利妥昔单抗治疗肌炎 (Rituximab in Myositis, RIM) 试验) 未能达到其主要或次要终点。然而, 83% 对多种免疫抑制剂耐药的患者在一年内表现出肌肉和皮肤疾病的临床改善以及糖皮质激素使用的减少。此外, 利妥昔单抗在该患者群体中被认为相对安全且耐受性良好。抗合成酶自身抗体、抗 Mi2 自身抗体、青少年 DM 以及试验开始时的低疾病损害, 都是预测利妥昔单抗疗效的有力因素。利妥昔单抗越来越多地用于治疗以 ASyS 为代表的肌炎相关 ILD, 并在回顾性和前瞻性研究中取得了积极的结果。然而, 迄今为止尚未进行随机对照试验。

肿瘤坏死因子拮抗剂——尽管肿瘤坏死因子（Tumour necrosis factor, TNF）与肌炎的发病机制有关，但依那西普（Etanercept）和英夫利昔单抗（Infliximab）等肿瘤坏死因子拮抗剂的疗效却令人失望。使用依那西普治疗 5 名 DM 患者的系列病例、使用英夫利昔单抗治疗 13 名难治性肌炎患者的开放标签临床试验、以及使用英夫利昔单抗治疗 12 名 PM 或 DM 患者的随机双盲安慰剂对照试验结果均与预期相反。不过，一项针对 DM 患者的随机双盲安慰剂对照试验显示，依那西普的治疗效果良好。虽然，目前肿瘤坏死因子拮抗剂治疗在治疗青少年皮肌炎的钙质沉着症中发挥作用，但仍不是成人肌炎患者治疗的首选药物。

4.6 特殊治疗注意事项

大多数关于肌炎的研究是在 PM（polymyositis，多发性肌炎）或 DM（dermatomyositis, 皮肤肌炎）中进行的，因此，大多数数据与这两个临床亚群有关，其中肌肉和/或皮肤通常是主要受累器官。在过去二十年中发现的新的临床和血清学亚型中，略有不同的治疗方法可能是有益的。此外，鉴于疾病的异质性表现，治疗通常必须针对器官表现或相关疾病，如 ILD（interstitial lung disease, 间质性肺病）或吞咽困难。其它治疗方法正在探索中，期待最终会有所帮助。三个主要的随机临床试验已经完成，目前只有一线或抽象的结果。IVIg 治疗成人皮肌炎的试验取得了积极结果，因此获得了 FDA 和 EMA 的批准。不幸的是，另外两项试验，abatept 在成人 IIM 中的应用，包括 DM、PM 或

IMNM (Immune-mediated necrotizing myopathy, 免疫介导的坏死性肌病) 患者, 以及 lenabasum 在成人 DM 中的应用, 均未能达到主要终点或关键的次要终点。

免疫介导的坏死性肌病——在 IMNM 患者中, 通常使用高剂量糖皮质激素与甲氨蝶呤或硫唑嘌呤一起作为诱导治疗。然而, 一些病例系列表明, 在这些患者中使用利妥昔单抗和/或 IVIg 是一种更积极的方法, 特别是针对疾病的难治性, 以及抗 srp 阳性患者早期肌肉萎缩的风险 (图 9)。此外, 需要考虑抗 hmgcr 自身抗体的老年患者长时间使用高剂量糖皮质激素治疗的风险。一些报道表明, 在不使用糖皮质激素的情况下, 使用高剂量 IVIg 作为单药治疗可能对抗 hmgcr 自身抗体的患者有效。

ASyS 相关的间质性肺病——ASyS 的主要难愈性疾病通常是 ILD (图 9)。此外, ILD 是一般肌炎 (特别是 ASyS) 中死亡和发病的主要原因。霉酚酸酯优先用于中度至重度 ILD 患者的一线治疗, 包括 ASyS 患者。抗 T 细胞疗法, 如他克莫司或环孢素, 已被用于 ASyS 患者, 特别是 ILD 患者, 取得了良好的效果。在一项小型研究中, 包括 13 例抗合成酶自身抗体阳性的 ILD 患者, 他克莫司促进所有肺功能测试参数的改善。此外, 亚洲的几项研究表明糖皮质激素与他克莫司或环孢素联合使用可提高生存期。利妥昔单抗越来越多地用于肌炎相关的 ILD, 特别是 ASyS 患者。一项对 24 例 ASyS 合并严重 ILD 患者的回顾性研究显示, 利妥昔单抗治疗后肺功能有显著改善。同时, 与传统免疫抑制剂相比, 17 例抗 jo1 自身抗体患者中有 16 例接受利妥

昔单抗治疗，显示出更快速和显著的反应。

CADM——CADM（clinically amyopathic dermatomyositis，临床淀粉性肌炎）是一种独特的临床表型，与 antiMDA5 自身抗体的存在高度相关，其特征是严重的皮疹，经常伴有 RP-ILD（rapidly progressive interstitial lung disease，rapidly progressive interstitial lung disease），但没有客观的肌肉无力。这些患者往往死亡率高，需要联合免疫抑制作为一线治疗，包括糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂和环磷酰胺（图 9）。利妥昔单抗联合或不联合环磷酰胺常用于呼吸状况恶化的早期患者。来自中国的一项前瞻性、开放标签研究表明，与历史对照相比，糖皮质激素与托法替尼联用的疗效和生存期均有改善。

包涵体肌炎（IBM）——与 DM 和 PM 不同，IBM（Inclusion body myositis，包涵体肌炎）对免疫治疗通常不敏感。虽然糖皮质激素和其它免疫抑制疗法尚未在随机对照试验中进行测试，但普遍的共识是它们无效，尽管糖皮质激素可能在短期内改善肌肉酶水平，并可能改善某些人的吞咽困难。IVIg 可能会减缓疾病进展，但其长期有效性尚不清楚。甲氨蝶呤通常用于其它形式的肌炎，但在 IBM 患者的一项小型随机双盲安慰剂对照研究中，甲氨蝶呤未能减缓肌肉无力的进展。科学家们在迄今为止最大的 IBM 3 期临床试验中评估了静脉注射 bimagrumab——一种抗 II 型受体抗体——的疗效，但结果未能达到 52 周时 6 分钟步行距离的主要终点。阿利莫洛莫尔通过延长热休克因子-1 的激活来共同诱导热休克反应，促进肌肉内蛋白质处理的正常化，而雷帕霉素（西罗莫司）则抑制蛋白激酶，调节细胞内的一些过

程，包括细胞存活、蛋白质合成和自噬，这些初步研究已经显示出令人鼓舞的结果，还需进一步证实。不幸的是，在 IBM 亚型中进行的阿利莫洛尔 2/3 期临床试验未能达到其主要终点；雷帕霉素的 3 期临床试验正在进行中。锻炼是目前唯一的治疗方法，它在 IBM 中一直显示出不同程度的益处，尽管最佳的锻炼计划类型尚未确定。

吞咽困难——近端吞咽困难可能是肌炎的严重和危及生命的表现，难治性吞咽困难患者应进行充分的检查，以确定吞咽困难的原因并进行适当的治疗。虽然大多数患者对常规剂量的糖皮质激素和免疫抑制剂有反应，也有一些研究建议使用 IVIg 治疗难治性吞咽困难。

钙质沉着症——钙质沉着症是糖尿病最严重和最具挑战性的表现。用传统的免疫抑制剂控制活动性疾病是必要的，但通常不足以治疗钙质沉着症。双膦酸盐、地尔硫卓、利妥昔单抗、IVIg 和硫代硫酸钠在钙沉着症患者中的应用取得了一些成功。

4.7 运动及物理治疗

新出现的数据支持 IBM 成人运动的安全性和有效性。运动后肌肉功能和生活质量都得到改善。提高力量和功能的锻炼计划已被证明可以激活调节有氧能力、毛细血管生长和肌肉重塑的分子途径，同时减轻患者肌肉的炎症反应。因此，运动，特别是在物理治疗师的指导下，应根据个人情况，尽早逐步进展。大多数病人能忍受运动并且没有副作用。体育锻炼应被视为成人和青少年肌炎的标准治疗方法。

4.8 病情测量指标

名为 IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies, 国际肌炎评估和临床研究组) 的肌炎研究人员国际网络开发并验证了用于临床试验、评估疾病活动的标准化措施, 也就是核心测量指标。这些在临床实践中都是有用的工具。核心测量指标包括医生和患者的整体疾病活动度和 10 厘米疼痛视觉模拟标尺, 以及肌肉酶分析、手工肌肉测试和患者报告的健康评估问卷。使用这些核心测量指标加权变化的复合反应标准已被开发并验证用于成人和青少年肌炎患者。还有一些额外的肌肉力量测量(如手持式测力法)和功能测量(功能指数, 计时起身和行走或坐立), 以及其它器官表现评估, 如 ILD (肺功能研究) 或 DM 皮疹 (皮肤病面积和严重程度指数 (CDASI, Cutaneous Disease Area and Severity Index)), 都越来越多地被用作次要结果测量。此外, 各种患者报告的结果测量, 特别是经过验证的患者报告结果测量信息系统 (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS) 仪器, 正在用于评估肌炎患者。MRI 和肌肉超声检查以及身体活动监测是很有前途的工具, 可以提供肌炎急需的客观病情评估。

5. 生活质量

科研人员在不断强调应通过临床试验和观察性研究评估对患者而言最重要的结果。肌炎无疑会影响患者的生活质量 (Quality of life, QoL), 并可导致部分患者长期残疾。但如何以系统、有效和可量化的方式评估 IIM 患者生活质量则具有挑战性。由于该疾病可影响肌肉以外的器官, 因此能涵盖该疾病系统性的健康相关的生活质量 (Healthrelated quality of life, HRQoL) 指数固然理想, 但在很大程度上仍未得到探索和验证。

大多数评估 IIM 的仪器要么是共用, 要么是从其它风湿病或神经肌肉疾病中借用。只有肌炎活动档案 (Myositis Activities Profile, MAP) 是专为成人 PM 和 DM 而创, 而且麦克马斯特-多伦多关节炎患者偏好残疾问卷 (McMaster-Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire, MACTAR) 针对这两种诊断进行了调整。此外, 还为 IBM 患者创建并验证了 IBM 功能评定量表 (IBM Functional Rating Scale, IBMFRS)。然而, 这些指数皆以提供者的角度出发制定, 很少有患者参与其制定或改进过程, 肌炎患者对调查工具审查后表明, 一些问题含糊不清或无关紧要。患者通过参与焦点小组和随后的德尔菲流程 (Delphi processes) 后表示, 除了身体功能之外, 评估工具还需将疼痛和疲劳考虑在内。

除了体格检查和实验室测量之外, IMACS 核心测量集还包括患者报告的结果测量 (Patient-reported outcome measures, PROMS), 例如患者/家长的疾病活动报告。IMACS 还建议纳入 HRQoL 衡量标准, 例

如临床研究中的 ShortForm-36 调查 (SF-36)。疾病活动性和损害核心组测量指标已得到验证，但尚未在 IMACS 的支持下开发出具体的 PROM。同样，在缺乏患者意见的情况下，通过数据驱动方法制定了仅包括通用患者视觉模拟量表的 DM 和 PM 临床反应 ACR-EULAR 标准。风湿病结果衡量 (Outcome Measures in Rheumatology, OMERACT) 框架提供了一种互补、非重叠的方法，将主要利益相关者聚集在“患者研究合作伙伴”框架内，以制定 PROMS。

在开发出肌炎专用工具之前，可以使用通用工具来评估 HRQoL。然而，今后的工作重点必须是在研究和临床实践中标准化 PROM 的使用，以避免在解释不同队列和不同试验数据时出现歧义。国际组织需要在 IIM 研究中推广和使用高质量、经过验证的 PROM。这种方法对于汇总收集的数据至关重要，例如在研究一系列罕见疾病时必须进行 Meta 分析。

PROM 在与临床测量结合使用时，可以提醒患者重视对疾病重要但常被忽略的方面。并且 PROM 的实施可以改善医患关系，提高医生满意度，并通过共同决策来进一步改善患者护理。鉴于患者和医生的信念和观点可能不具有可比性，因此通过患者与医生的合作关系得出的肌炎特异性 HRQoL 工具的验证和采用对于高质量护理和研究至关重要。

6. 展望

自 21 世纪初以来，科研人员对 IIM 及其亚组的病理生理学的见解取得了重大进展。这得益于肌炎特异性自身抗体的鉴定和分子生物学的进步。IIM 中常见的自身抗体强调了免疫系统对这些疾病的病理生理学的影响。炎症细胞及其产物在最常受累的器官肌肉和皮肤表型中，以及在新发现的由 MSA 定义的 IIM 亚型中肺表型均有报道。然而，科研人员对 IIM 的理解仍然存在一定差异，需要在未来的研究加以解决，以改善治疗和预后。未来研究和临床管理的一个重点是为 IIM 及其亚组制定能被一个广泛接受的命名法，这是诸如 IMACS 网络等国际肌炎网络的任务之一。

肌炎临床治疗的一个主要挑战是研究人员不明确患者会对何种治疗产生反应。目前使用的免疫抑制治疗对免疫系统具有广泛影响，但不良反应也十分常见。此外，在一组 PM 或 DM 患者中，只有 20% 的患者完全缓解。由于慢性炎症过程往往引起不可逆的组织损伤，因此患者对新疗法的需求很高。对于更具体的靶向治疗，则需要更详细的包括免疫反应靶点的特异性在内的分子通路信息，此外还缺乏治疗反应和预后的生物标志物。如果能获得预测治疗反应、预后和结果的数据，从而为个性化医疗方法定制治疗方案，那么将会是一个重大的进步。为了避免慢性化和组织损伤，医生需要更早地发现患者并对其进行更积极的治疗。通过提高医生对 IIM 及其临床表型的认知，以及在患者疑似 IIM 时转诊至专科诊所进行诊断评估，可以实现早期诊断。一旦确诊，就应及早开始紧急而有针对性的治疗。

可以通过多种方法改善治疗，而更好地了解 IIM 的病理生理学是一个重要方面。因为具有不同临床特征以及与不同 HLA DRB1 等位基因相关的不同 MSA 亚型之间，免疫系统的目标会有所不同，所以阐明 IIM 亚型的免疫特异性至关重要。了解引起自身免疫性疾病的免疫反应发生部位对于了解引起慢性疾病的分子途径并及早阻止疾病进程也十分重要。气道或肠道中的皮肤和粘膜部位因作为可能引发免疫反应的龛位而受到关注。在这种情况下，具有以 HLA8.1 祖先单倍型密切相关的抗 Jo1 自身抗体为代表的抗合成酶自身抗体患者是一个有趣的 IIM 亚组，他们患 ILD 和肌炎的概率更高，而吸烟是其一个危险因素，肺部疾病往往是其早期表现。在该亚组中，已在外周血中发现了抗 Jo1 自身抗体的靶标：组氨酰-tRNA 合成酶片段和肽的抗原反应性促炎性 CD4+T 细胞，并在支气管肺泡灌洗液中鉴定出高反应性的 CD4+T 细胞。识别激活 T 细胞的抗原特异性肽是开发免疫耐受疗法的重要步骤，这能“重新教导”免疫系统，从而治愈患者。在 IIM 患者中，目前已知多种自身抗体靶向的特异性自身抗原与不同的临床表型和基因型相关。这些自身抗原是确定可诱导 T 细胞反应性肽的潜在候选者。自身抗原特异性 T 细胞的鉴定将是开发免疫耐受疗法的重要步骤，并且在未来 5-10 年内应成为研究的重中之重。通过 T 细胞四聚体鉴定自身抗原特异性 T 细胞将是监测未来特异性免疫疗法的绝佳工具。

确定治疗反应和预后的生物标志物是改善治疗的另一个重要方法，可通过大量具有良好特征的患者和纵向数据的观察性研究来实现。由于

IIM 是一种具有多个临床和血清学亚组的罕见疾病，因此可以通过使用经过验证的分类标准和结果测量的国际网络注册来促进必要的国际多中心合作。IMACS 网络已经采取一些主要步骤，开发了对疾病活动和损害进行评分的工具以及响应标准。IIM100 的 EULAR-ACR 分类标准也是协调多中心研究患者队列的重要步骤。

肌肉活检对于 IIM 及其亚组的诊断、排除相似病症仍然十分重要。并且在纵向研究中，其对于深入研究经临床确诊的患者的分子表达以更好地了解 IIM 病理生理学也十分重要。但肌肉样本特征是否可以作为 IIM 成人的生物标志物，目前尚不清楚。由于经验丰富的肌肉病理学家对活检样本的评估存在很大差异，因此无论是在临床还是实验研究中，标准化肌肉活检评估都至关重要。未来的一个重要项目将是推进肌肉活检评估的标准化，包括成立一个国际肌肉病理学家小组，共同审查肌肉活检，这已成为癌症诊断中的一项常规工作。

另一个需要评估和标准化的领域是商用自身抗体检测的性能。新 MSA 的发现确定了新的 IIM 亚组，例如：与抗 HMGCR 或抗 SRP 自身抗体相关的 IMNM，以及与抗 TIF1 γ 自身抗体密切相关的成年 DM 患者的癌症风险。上述 MSA 是可以预测预后的生物标志物。然而，不同的自身抗体检测方法对抗 TIF1 γ 自身抗体和其它几种 MSA 的敏感性和特异性各不相同。因此，需要利用纵向数据对大型队列中市售自身抗体测定进行验证，这是未来几年内国际肌炎界的当务之急。

二、炎症性肌病的生物疗法

IIM 是一类罕见的疾病，会出现进行性免疫介导的骨骼肌破坏，以及皮肤、肺和关节受累等特征。IIM 的受累器官和疾病严重程度往往各不相同。在某些情况下，病程为单相且短暂，有的会出现持续的疾病活动，病情也时好时坏。研究表明，特定的疾病表型通常具有独特的血清学实验室检查结果，可能与 IIM 患者的病程和预后相关。治疗以糖皮质激素疗法为基础，并使用如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和吗替麦考酚酯等类固醇药物来控制疾病活动。IIM 的定义为至少 3 个月内对至少两种类固醇药物响应不佳。在这种情况下，为了最大限度地减少疾病负担、避免内脏器官损伤和类固醇毒性，降低死亡率，需要采用二线疗法，其中包括 bDMARD 和 TSD。本文回顾了目前 bDMARD 和 TSD 在治疗 IIM 中的使用情况，包括其适应症、有效性和安全性。

1. 在 IIM 患者中静脉注射免疫球蛋白

静脉注射免疫球蛋白（Intravenous immunoglobulin, IVIg）是一种从人血浆中浓缩的纯化液体 IgG，已获得 FDA 批准，用于治疗成人皮肌炎（dermatomyositis, DM）。对于高危患者（例如吞咽困难、严重虚弱），IVIg 可作为一线治疗药物。IVIg 对 IIM 的治疗作用通过多种机制，包括：(1) 抑制补体激活和毛细血管膜攻击复合物（Membrane attack complex, MAC）的沉积；(2) 下调与炎症相关的基因，例如 IL-2、KAL-

1、ICAM-1、C1q; (3) 上调趋化因子 CXCL9 和 CXCL11 相关基因;

(4) 阻断自身抗体上的 Fc 受体,从而阻止抗体结合细胞的吞噬作用。

1993 年, Dalakas 等人在一项对 15 名患者进行的随机对照试验中报道, IVIg 改善了肌肉力量并减少了神经肌肉症状。随后, 在 2002 年的一项对 35 名患者使用 IVIg 的开放标签试验中, 50%的患者疾病活动明显改善, 疗效持续了三年。在 Aggarwal 等人最近的随机对照试验 (ProDERM 试验) 中, 难治性 IIM 患者或同时接受糖皮质激素和免疫抑制药物治疗的患者在接受 IVIg (剂量为每公斤体重 2.0 克) 治疗后发现病情显著改善。第 16 周时, IVIg 组中 79%的患者 (37 例/47 例) 和安慰剂组中 44%的患者 (21 例/48 例) 在疾病活动性综合评分方面略有改善 ($P < 0.001$)。此外, 使用 IVIg 达到至少适度改善的中位时间为 35 天, 而使用安慰剂的中位时间为 115 天。据报道, 静脉注射 Ig 对肌炎相关的吞咽困难 (一种危及生命的肌炎表现) 也非常有效。在一项回顾性分析中, 在接受 IVIg 治疗的 18 名难治性吞咽困难的患者中, 有 12 名在第 52 周时完全康复。此外, 据报道 IVIg 对治疗皮肌炎效果显著。一项回顾性研究纳入了 42 名接受 IVIg 治疗的难治性皮肌炎患者。结果显示, 57%的患者在一个 IVIg 给药周期后出现响应, 80%的患者在两个 IVIg 给药周期后出现改善, 且与性别、吸烟状况、DM 亚型、使用 IVIg 的原因、DM 诊断到开始 IVIg 治疗的天数、具体皮肤表现或血清学发现无关。且发现 IVIg 治疗后患者能够逐渐减少类固醇用量并停止使用类固醇免疫抑制剂。Goswami 等人最近的一项 Meta 分析纳入了 29 项研究 (总共 576 名接受 IVIg 治疗

的患者)。他们报告称，根据国际肌炎评估和临床研究（International Myositis Assessment and Clinical Studies, IMACS）标准，一线使用 IVIg 的综合肌肉力量改善率至少为 77.07%。总体平均反应时间为 2.9 个月，对皮肤疾病症状和吞咽困难有显著的治疗反应。据报告，类固醇和免疫调节剂的疗效为 40.9%。

在安全性方面，除了众所周知的 IVIg 不良反应（包括恶心、头痛和发烧）外，IVIg 治疗和炎性肌病都可能增加静脉血栓栓塞（Venous thromboembolism, VTE）的风险，因此 VTE 尤其值得关注。在 ProDERM 试验中，接受 IVIg 治疗的 6 名患者经历了 8 次血栓栓塞事件（1.54 次/100 名患者/月）。根据这一观察结果，医生改变了 IVIg 输注速度，以尽量降低血栓栓塞的发生率。

2. 利妥昔单抗在 IIM 中的应用

利妥昔单抗（Rituximab）是一种嵌合型抗 CD20 单克隆抗体，用于治疗类风湿性关节炎和血管炎等多种疾病。幼年型皮肌炎（Juvenile dermatomyositis, JDM）的特点是 1 型干扰素（Interferon, IFN）和未成熟的过渡性 B 细胞大量增加，这为 B 细胞参与 IIM 的病因学提供了证据。此外，IIM 的血清和肌纤维中肿瘤坏死因子（Tumor necrosis factor, TNF）家族的成员 B 细胞激活因子水平较高。这些发现支持了一个假设，即：B 细胞耗竭可能会减轻 IIM 的严重程度，并对其疾病负担产生有益影响。根据利妥昔单抗在 IIM 中使用的一项标志性研

究，即利妥昔单抗治疗肌炎（Rituximab in Myositis, RIM）试验，是一项针对成人难治性 IIM 患者的随机安慰剂阶段对照临床试验。8 周后，共有 200 名患者被纳入“利妥昔单抗早期”或“利妥昔单抗晚期”研究组。根据国际肌炎评估和临床研究（International Myositis Assessment and Clinical Studies, IMACS），尽管各治疗组在达到改善定义（Definition of improvement, DOI）的时间（20 周）上没有明显差异，但高达 83% 的患者在第 44 周达到了 DOI，并能够逐渐减少糖皮质激素的用量，总体反应率良好。最近的一项 Meta 分析（包括 26 项研究和近 450 名 IIM 患者）显示，利妥昔单抗的总体有效率为 65%，7 项试验（121 名患者）报告的完全缓解率为 35%，大多数患者的肌肉力量、皮肤受累负担和肺功能测试/肺部影像学检查结果均有所改善。

抗合成酶综合征（Anti-synthetase syndrome, ASS）是 IIM 的一个亚类，根据 Allenbach 等人的研究，接受利妥昔单抗治疗的难治性 ASS 患者中，只有 20% 达到了肌肉力量增加的主要终点，也有其他研究表明，利妥昔单抗治疗 ASS 的综合有效性为 62%。

还有一项观察性研究表明，与类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮患者相比，接受利妥昔单抗治疗的 IIM 患者的副作用更少且更轻。出于成本考量以及引起机会性感染和病毒感染（例如新冠肺炎病毒感染）的易感性增加，利妥昔单抗的使用剂量至关重要。因此，一些研究人员评估了低剂量和超低剂量利妥昔单抗对 IIM 的疗效。Janardana 等人的一项研究表明，相隔 2 周每次给予 0.5 克利妥昔单抗的治疗方案与每次给予 1 克的方案具有相似的效果。Mao 等人使用超低剂量的利妥

昔单抗（100 毫克）作为抗 MDA5 阳性间质性肺病（Interstitial lung disease, ILD）患者的附加疗法，结果显示 B 细胞耗竭持续了 180 天，并可降低死亡率。

3. 酪氨酸激酶抑制剂在 IIM 中的应用

酪氨酸激酶/信号转导和转录激活剂（Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT）通路在炎症细胞因子信号传导和免疫调节中发挥重要作用。JAK1/2 的激活会诱导 STAT1 磷酸化，STAT1 是介导 IFN-I 信号传导的关键转录因子。在肌炎患者中，外周血、肌肉、皮肤和内皮细胞中 I 型 IFN 调节基因的上调以及血清 IFN- α 血清升高与疾病活动性相关。IFN-I 似乎在肌炎的发生中也发挥着至关重要的作用。一项研究表明，鲁索利替尼（Ruxolitinib）可抑制 IFN-I 在肌肉和内皮细胞中的致病作用。

酪氨酸激酶抑制剂（Janus kinase inhibitor, JAKI）对 IIM 有效性的早期证明之一来自一份病例报告，该报告描述了一名患有严重肌肉和皮肤肌炎的 72 岁女性，其在肌炎确诊一年后被诊断患有 JAK2-V617F 突变阳性型骨髓纤维化，并接受了鲁索利替尼治疗，结果其肌肉和皮肤症状迅速缓解。后来糖皮质激素、霉酚酸酯和 IVIg 逐渐减量并最终停药。Kim 等人报道了 4 名难治性 JDM 患者每天使用 4 毫克巴瑞替尼，到第 4 周时肌肉和皮肤表现显著改善，且无严重不良反应报告。此外，在一项纳入 10 名新发或难治性 JDM 患者（特别是抗 MDA5

或抗 NXP2 阳性患者) 的回顾性研究中, 鲁索利替尼或巴瑞替尼治疗使 50% 的患者在 6 个月内 JDM 处于临床非活动期。关于托法替尼疗效的证据最初在 4 名难治性皮炎患者的系列病例中报告, 这些患者对托法替尼反应良好, 皮肤、肌肉和关节症状得到改善。此外, 在一项开放标签的前瞻性临床试验中, 10 名皮肤为主型且根据皮肤皮肌炎疾病面积和严重程度指数 (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index, CDASI) 至少为中等活动度的皮肤病患者接受了托法替尼治疗。根据 IMACS 组 DOI, 5 名患者的疾病活动度得到中度改善, CDASI 评分平均降低了 18.5。最后, 对包括 53 名难治性皮炎患者在内的 14 项研究进行了回顾, 结果显示, 使用 JAKI 后, 其皮肤症状和肌肉力量得到了显著而持久的改善, 而且大多数患者能够逐渐减少类固醇的用量。

尽管 JAKI 报告最多的不良反应是轻度至中度带状疱疹感染, 但静脉血栓栓塞症 (Venous thromboembolism, VTE) 非常值得关注, 因为 IIM 和 JAKI 都与 VTE 风险增加相关。

4. 阿巴西普在 IIM 中的应用

在皮炎和多发性肌炎肌肉活检的炎症浸润中, T 细胞占主导地位, 这证明 T 细胞在其发病机制中的作用。此外, CTLA-4、CD28、CD86 和 CD40 的表达也有所增加。

阿巴西普 (Abatacept) 是 CTLA4 和人 IgG1 的 Fc 部分的全人源融合

蛋白，是 T 细胞共刺激分子 CD28 的生理拮抗剂。Tjärnlund 等人进行的研究结果显示，根据 IMACS 组 DOI，早期接受阿巴西普治疗的肌炎患者中有 42% 的患者疾病活动度降低，还有手动肌肉测试（Manual muscle tests, MMT）8 评分（一种基于八组肌肉力量评估的有效工具）的显著改善。事后分析显示了一个有趣的发现，即基线时外周血样本中的 CD4/CD8 比率与治疗后肌肉耐力改善之间呈正相关。然而，没有观察到循环 T 细胞和 B 细胞水平的显著变化。阿巴西普似乎是一种相对安全的生物制剂。所有不良反应的严重程度均为轻度或中度，其中最常报告的不良反应是上呼吸道感染，其次是对心血管系统的影响。

5. 托珠单抗在 IIM 中的应用

白细胞介素-6（Interleukin-6, IL-6）是肌肉炎症的介质。临床前研究表明，IL-6 的分泌失调是引起皮炎的发病机制之一。此外，托珠单抗（Tocilizumab，一种 IL6 受体拮抗剂）对小鼠模型中的肌炎具有良好的作用。研究表明，成人和青少年皮炎中的血清 IL-6 水平与疾病活动平行，少数难治性多发性肌炎患者对托西珠单抗的治疗反应良好。一项前瞻性 2b 期临床试验进一步证明了托珠单抗的耐受性，该试验将 36 名肌炎患者按 1:1 随机分配，在 24 周内每 4 周接受一次托珠单抗或安慰剂治疗。结果显示托珠单抗耐受性良好，但疗效却并未优于安慰剂组。而在一项病例对照研究中，有 11 名难治性免疫介导的坏

死性肌病患者参与（包括 3 名抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶患者和抗信号识别颗粒阳性患者），63% 的患者取得了显著的临床应答。与无应答者相比，应答者的基线血清 IL-6 和肌肉 IL-6 mRNA 水平较高，CD56 阳性肌纤维的百分比也较高。另一项研究表明，托珠单抗作为三线生物制剂对难治性 ASS 患者具有良好疗效。其它使用抗 IL-6 的病例对照研究表明，托珠单抗可作为一种挽救疗法，用于治疗对强化免疫抑制疗法效果不佳的快速进展性间质性肺病患者。

6. 肌炎和抗肿瘤坏死因子

由于抑制 TNF 会增加 I 型 IFN 的产生，因此使用 TNF 阻滞剂可能是引发或加剧炎症性肌病的潜在诱因。尽管一些病例报告显示抗 TNF 对肌炎（尤其是以关节或皮肤为主的疾病）有一定疗效，但回顾性研究数据显示抗 TNF 会增加 ASS 和 IIM 相关 ILD 恶化的风险。

7. Lenabasum 和皮炎

Lenabasum 是一种非免疫抑制、非精神活性大麻素 2 型受体反向激动剂，最近被用于皮炎的研究中。大麻素 2 型受体的激活已被证明可以减少与皮炎相关的几种重要的促炎细胞因子。在近期的一项双盲、随机、安慰剂对照试验中，22 名患者被随机分配接受 lenabasum 或安慰剂治疗。结果显示，Lenabasum 治疗可显著改善 CDASI 活动且未

引发严重不良反应。

8. 生物缓解病情抗风湿药物在肌炎相关间质性肺疾病中的应用

除了上面讨论的生物缓解病情抗风湿药物（biological diseasemodifying antirheumatic drug, bDMARD）在难治性炎症性肌病中的应用外，人们对在肺部受累的肌炎综合征中使用这些药物的兴趣也在增加。尽管肌炎相关ILD的发病率、病程、组织病理学和严重程度因多种因素而存在很大差异，但肌病性皮肌炎、MDA5和ASS等几种亚型值得特别关注。

据报道，静脉注射Ig在一些进展性ILD伴有肌炎的病例和系列病例中非常有效。在MDA5综合征迅速恶化的病例中，静脉注射Ig也被证明有作用。

有关利妥昔单抗用于多发性肌炎或DM（包括ASS）进展性ILD患者的病例系列数据正在不断积累。此外，RECITAL试验表明，利妥昔单抗治疗肌炎相关性ILD的效果似乎与环磷酰胺相同，且不良反应较少。另有关于MDA5抗体患者的病例报告显示，在其它免疫抑制疗法失败后，利妥昔单抗可改善ILD。

此外，在肌炎相关ILD患者的病例系列中，将26名接受托法替尼治疗的患者与35名接受他克莫司（Tacrolimus）治疗的患者进行了比较。托法替尼组的6个月和1年死亡率显著低于他克莫司组。还有一项开

放标签研究比较了托法替尼 JAK1 和 MDA5 抗体患者的免疫调节药物标准方案，结果显示，托法替尼组患者的 6 个月存活率（18 名患者存活率为 100%）明显高于他克莫司组 78% 的存活率（32 名患者中有 25 名存活）（ $P = 0.04$ ）。并且托法替尼还改善了一氧化碳的弥散能力和高分辨率计算机断层扫描结果。

近年来，抗纤维化药物（一组在治疗特发性间质性肺纤维化方面经过充分研究的药物），如尼达尼布（Nintedanib）和吡非尼酮（Pirfenidone），被用于治疗自身免疫相关的 ILD，包括肌炎相关的 ILD。在对 IIM-ILD 患者进行的回顾性研究中，酪氨酸激酶抑制剂尼达尼布似乎对快速进展性 ILD 的发展具有保护作用，并与肌炎相关 ILD 存活率的改善有关。Wang 等人进行的一项前瞻性对照队列研究也显示了类似的有益效果，其中吡非尼酮改善了 IIM-ILD 患者的肺功能测试、影像学检查结果和死亡率。

9. 结论

炎症性肌病综合征是相对罕见的疾病。尽管缺乏大型队列随机对照试验，但在过去几年间，基于对这些综合征致病机制的了解，使用先进的生物疗法（如 IVIg 和利妥昔单抗）已获得了很多确凿证据。JAK1 的使用前景似乎十分明朗。虽然许多患者可以在门诊接受治疗，但患有活动性肌炎或肺部疾病恶化的急性患者必须接受住院治疗，在某些情况下还须处于医疗重症监护病房。为了优化高质量的护理，上述患

者应由风湿病专家、胸科专家和皮肤科专家组成的技术娴熟的多学科团队进行护理。

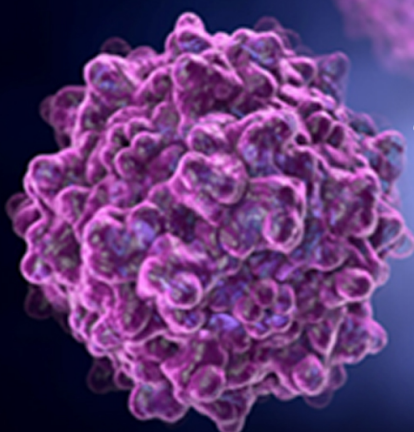
虽然过去几年在治疗 IIM 方面取得了进展，但仍有许多未知之处，因此应更努力地根据临床表现、器官受累情况和生化指标为患者提供更精确的治疗。

原文检索：

Ingrid E. Lundberg. (2023) Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*, 7 (1): 87. doi:10.1038/s41572-021-00325-7.

Abd El Haleem Natour and Shaye Kivity. (2023) Biological therapies in inflammatory myopathies. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 14(2): 1-8.

张洁、Kiri/编译



AAVPrime™ 腺相关病毒颗粒

- 定制包装服务范围：ORF/cDNA, shRNA, CRISPR sgRNA, SaCas9, miRNA / inhibitor
- 免质粒使用费，保证全长测序

产品优势

- ◆ **高滴度**：纯化型 AAV 病毒滴度可达 10^{14} GC/mL
- ◆ **适用性广泛**：广泛适用于多种分裂及非分裂宿主细胞 / 组织
- ◆ **低免疫原性**：进行活体实验时，实验动物免疫反应小
- ◆ **多种选择**：多种血清型、启动子和报告基因可供选择
- ◆ **生物安全级别高**：对人体无致病性
- ◆ **免使用费**：全球最大现货质粒库免使用费，保证全长测序
- ◆ **周期短**：定制产品仅需 10 个工作日即可交付



扫码查看产品详情

主要适用组织

血清型	视网膜	神经元	脑	肺	心脏	肝脏	肌肉	肾脏	胰腺
AAV-1		√			√		√		√
AAV-2	√	√	√			√	√	√	
AAV-3	√			√		√	√		
AAV-4	√	√	√				√		
AAV-5	√	√		√					
AAV-6				√	√	√	√		
AAV-7	√	√				√	√		√
AAV-8	√		√			√	√		
AAV-9			√	√	√	√	√	√	√
AAV-10		√		√	√	√	√		
AAV-DJ	广泛适用多种细胞的体外实验								
AAV-DJ/8	广泛适用活体实验，提高在非肝源细胞的感染效率								
MyoAAV	肌肉组织，对肌肉组织的特异性较好								
AAV-MG	小胶质细胞，对大脑中小胶质细胞的特异性较好								
PHPeB	中枢神经系统，跨血脑屏障进入中枢神经系统								

血清型	AAV-1、AAV-2、AAV-3、AAV-4、AAV-5、AAV-6、AAV-7、AAV-8、AAV-9、AAV-10、AAV-DJ、AAV-DJ/8、MyoAAV、AAV-MG、PHPeB
启动子 *	TRE3G、CMV、EFS、EF1a、CAG、CBH、SV40、hPGK、UBC、CaMKIIa、hSyn、GFAP、aMHC、MHCK7、ALB、TBG、cTnT、MBP、MCK 等
对照颗粒	GFP、IRES-GFP、LacZ、CRE、mCherry、FLuc、GLuc

* 更多选择请查看官网



AAVPrime™腺相关病毒系列产品

AAV 血清型筛选试剂盒

- ◆ 包含了 9 种或 12 种预制的过表达 GFP 的 AAV
- ◆ 用于测试不同血清型对于不同细胞嗜性，为您的靶向细胞或组织快速筛选出合适的 AAV 血清型



扫码查看产品详情

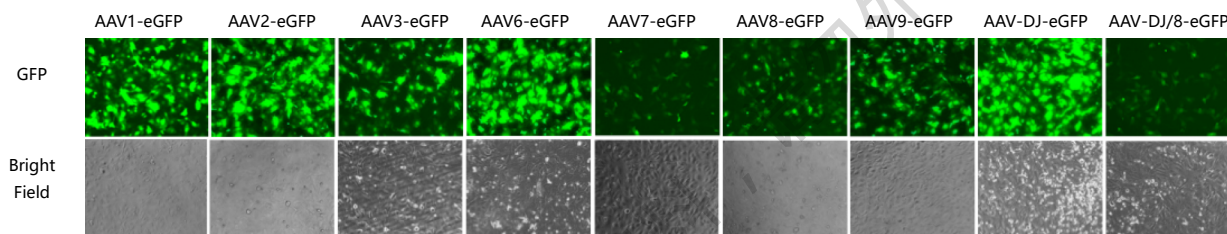


图1. 用 AAV 血清型筛选试剂盒感染 HT1080 细胞 (MOI=20,000)

产品名称	货号	产品规格	目录价
AAVPrime™ AAV Serotype Testing Kit	AA320	9 x 25 µl	¥ 3800
AAVPrime™ AAV Serotype Testing Kit Plus	AA321	12 x 25 µl	¥ 6800

AAVPrime™ 腺相关病毒包装系统

293Ta 腺相关病毒包装细胞系

- ◆ 用于 AAV 病毒包装的专用工具细胞，转染效率高，能够实现病毒蛋白高水平的表达

腺相关病毒滴度检测试剂盒

- ◆ 采用 TaqMan 探针法，可用于检测各种不同的血清型
- ◆ 可高效、快速、准确地测定病毒拷贝数，并确定病毒包装是否成功

支原体检测试剂盒

- ◆ 采用 PCR 法和化学发光法快速检测常见的各种支原体



扫码查看产品详情

产品名称	货号	产品规格	目录价
AAVPrime™ AAV qPCR 滴度检测试剂盒	AA301	20次DNase反应+50次qPCR反应	¥ 3080
	AA302	40次DNase反应+100次qPCR反应	¥ 4530
293Ta AAV 病毒颗粒包装细胞系	AA316	1.5 x 10 ⁶ cells	¥ 1500
MycGuard™ Mycoplasma Bioluminescent Detection Kit (生物化学发光法)支原体检测试剂盒	MP002	10 rxns	¥ 1700
	MP003	50 rxns	¥ 5000
MycGuard™ Mycoplasma PCR Detection Kit 2.0 (PCR法)支原体检测试剂盒	MP004	50 rxns	¥ 1250

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com



内部资料 请勿外传

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

内部交流汇报资料，请勿外传

www.LifeOmics.com