

## 医工结合创新研究专题

## 肌炎抗体在炎性肌病中的表达及意义

李 然, 左 婷, 王璐瑶, 陆带果, 左正才, 王贵红

(安徽医科大学附属安庆医院 风湿免疫科, 安徽 安庆, 246000)

**摘要:**目的 探讨肌炎抗体在特发性炎性肌病(IIM)患者中的表达及意义。方法 收集2018年8月—2021年4月在安徽医科大学附属安庆医院住院的49例行肌炎抗体检测的IIM患者的临床资料,分析肌炎抗体与IIM患者的临床特征、实验室指标和预后的关系。结果 49例IIM患者中,肌炎抗体阳性者37例。肌炎特异性抗体(MSAs)中以抗氨基酸-tRNA合成酶(ARS)抗体(32.7%)和抗黑色素瘤分化相关基因5(MDA5)抗体(30.6%)阳性率最高;抗SSA/Ro抗体这种肌炎相关性抗体(MAA)亦有极高的阳性率(49.0%),多与MSAs合并出现。抗ARS抗体阳性者较少出现向阳性皮疹、“V”字征、披肩征、Gottron征,易出现技工手、肌痛、肺间质病变,淋巴细胞计数较阴性者高( $P < 0.05$ );抗SSA/Ro抗体阳性者易出现肺间质病变,病死率较高( $P < 0.05$ );抗Mi-2抗体阳性者易出现吞咽困难,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)较阴性者高( $P < 0.05$ );抗转录中介因子1 $\gamma$ (TIF1 $\gamma$ )抗体阳性者易合并肿瘤( $P = 0.015$ );抗MDA5抗体多见于皮肌炎(DM)和无肌病皮肌炎(ADM)患者,阳性者较阴性者易出现发热、向阳性皮疹、披肩征、Gottron征、关节痛、肺间质病变,病死率高,较少出现肌痛、肌无力,淋巴细胞计数、CK、LDH更低( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析发现抗ARS抗体是“V”字征、Gottron征的保护因素( $P < 0.05$ );抗组氨酰-tRNA合成酶(Jo-1)抗体是技工手的独立危险因素( $OR = 15.417$ , 95% CI为2.641~90.000,  $P = 0.002$ );抗Mi-2抗体是吞咽困难的独立危险因素( $OR = 21.000$ , 95% CI为1.544~285.685,  $P = 0.022$ );抗TIF1 $\gamma$ 抗体是肿瘤的独立危险因素( $OR = 44.000$ , 95% CI为2.709~714.585,  $P = 0.008$ );抗MDA5抗体是发热、向阳性皮疹、关节痛、肺间质病变的独立危险因素,是肌痛、肌无力的保护因素( $P < 0.05$ )。Cox回归分析发现抗MDA5抗体是IIM患者死亡的独立危险因素( $HR = 16.023$ , 95% CI为1.944~135.066,  $P = 0.010$ )。结论 肌炎抗体在IIM患者中阳性率高,其亚型与患者的临床特征、实验室指标及预后密切相关。检测肌炎抗体对指导IIM患者的诊治和预后判断具有重要意义。

**关键词:** 肌炎抗体; 特发性炎性肌病; 肌炎相关性抗体; 临床特征; 实验室指标; 预后

中图分类号: R 593.2; R 392.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)15-008-06 DOI: 10.7619/jcmp.20212570

## Expression and significance of myositis antibodies in inflammatory myopathy

LI Ran, ZUO Ting, WANG Luyao, LU Daiguo, ZUO Zhengcai, WANG Guihong

(Department of Rheumatology and Immunology, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing, Anhui, 246000)

**Abstract: Objective** To explore the expression and significance of myositis antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy (IIM). **Methods** The medical materials of 49 IIM hospitalized patients with myositis antibodies detection in Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University from August 2018 to April 2021 were collected, and the correlations between myositis antibodies and clinical features, laboratory indexes and prognosis of IIM patients were analyzed. **Results** Among 49 IIM patients, 37 cases were positive for myositis antibodies. The positive rates of anti ARS antibody (32.7%) and anti MDA5 antibody (30.6%) were the highest among the myositis specific autoantibodies (MSAs), and anti SSA/Ro antibody, a myositis associated antibody (MAA), also had a very high positive rate (49.0%), most of patients were combined with MSAs. Patients with positive anti-ARS antibodies were less likely to have heliotrope rash, V-shaped sign, shawl sign and Gottron sign, and were more likely to have mechanic's hand, myalgia and interstitial lung disease, and also had a high lymphocyte count than patients who were negative for anti-ARS ( $P < 0.05$ ). Patients with anti-SSA/Ro-positive antibody were prone to occur interstitial lung disease and had a higher mortality ( $P < 0.05$ ).

收稿日期: 2021-06-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573222)

通信作者: 王贵红, E-mail: aqfsm@163.com

Patients with positive anti-Mi-2 antibody had higher incidence rates of dysphagia and higher levels of aspartate transaminase (AST), creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) than patients who were negative for anti-Mi-2 ( $P < 0.05$ ). Patients with positive anti-transcription intermediary factor-1  $\gamma$  (anti-TIF1 $\gamma$ ) antibody were more likely to have tumors ( $P = 0.0015$ ). Anti-MDA5 antibody was more common in dermatomyositis (DM) and amyopathic dermatomyositis (ADM) patients. Compared with negative patients, positive patients were more likely to have fever, heliotrope rash, shawl sign, Gottron sign, arthralgia, interstitial lung disease, higher mortality, less myalgia and muscle weakness, lower levels of lymphocyte count, CK and LDH ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis identified anti-ARS-antibodies as a protective factor for V-shaped sign and Gottron sign ( $P < 0.05$ ), aminoacyl-tRNA synthetase (Jo-1) antibody as an independent risk factor for the mechanic's hand ( $OR = 15.417$ , 95% CI was 2.641 to 90.000,  $P = 0.002$ ), anti-Mi-2 antibody as independent risk factor for dysphagia ( $OR = 21.000$ , 95% CI, 1.544 to 285.685,  $P = 0.022$ ), anti-TIF1 $\gamma$  antibody as an independent risk factor for tumors ( $OR = 44.000$ , 95% CI, 2.709 to 714.585,  $P = 0.008$ ), anti-MDA5 antibody as an independent risk factor for fever, heliotrope rash, arthralgia, interstitial lung disease and a protective factor for myalgia, muscle weakness ( $P < 0.05$ ). Cox regression analysis identified anti-MDA5 antibody as an independent risk factor for death in IIM patients ( $HR = 16.023$ , 95% CI, 1.944 to 135.066,  $P = 0.010$ ). **Conclusion** Myositis antibodies are highly positive in IIM patients, and their subtypes are closely related to clinical features, laboratory indexes and prognosis of patients. Detection of myositis antibodies has great significance in guiding the diagnosis, treatment and prognosis of IIM patients.

**Key words:** myositis antibodies; idiopathic inflammatory myopathy; myositis associated antibody; clinical features; laboratory indexes; prognosis

特发性炎性肌病 (IIM) 是一类病因未明的易累及骨骼肌和皮肤的结缔组织病,患者多伴有发热、关节痛、肺间质病变 (ILD) 甚至恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。IIM 有多发性肌炎 (PM)、皮肌炎 (DM)、免疫介导的坏死性肌病、包涵体肌炎和重叠性肌炎 (含抗合成酶综合征) 等多种亚型,临床上以 PM 和 DM 最为常见,其中无或仅有轻微肌损害的 DM 被称为无肌病皮肌炎 (ADM)。不同亚型 IIM 的临床特征和预后差异极大,起初其诊断和分型主要采用 1975 年 Bohan 和 Peter 的诊断标准,而近年来发现多种自身抗体对 IIM 的诊断、分型和预后判断具有重要意义,这些抗体被称为肌炎抗体,包括肌炎特异性抗体 (MSAs) 和肌炎相关性抗体 (MAAs)<sup>[2]</sup>。本研究回顾性分析 2018 年 8 月—2021 年 4 月安徽医科大学附属安庆医院住院的 IIM 患者的临床特征、实验室指标和预后情况,分析肌炎抗体在 IIM 患者中的表达意义,现将结果报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 8 月—2021 年 4 月安徽医科大

学附属安庆医院住院的 49 例行肌炎抗体检测的 IIM 患者,均符合 2017 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟 (ACR/EULAR) 的诊断标准<sup>[3]</sup>。

### 1.2 临床特征

肌炎类型、性别、年龄、病程 (发病至行肌炎抗体检测的时间)、发热、向阳性皮疹、“V”字征、披肩征、Gottron 征、技工手、肌痛、肌无力、关节痛、吞咽困难、雷诺现象、是否合并 ILD (通过胸部高分辨率 CT 判断)、肿瘤及预后。

### 1.3 实验室指标

实验室指标主要包括外周血淋巴细胞计数 (LC)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、血清铁蛋白 (SF)。

### 1.4 肌炎抗体检测

抽取患者清晨空腹静脉血送合肥金域医学检验实验室检测,分离血清 1~2 mL,采用 BLUE-DOT 公司提供的试剂盒,按照免疫印迹法标准流程检测,包括抗组氨酰 tRNA 合成酶 (Jo-1) 抗体、抗甘氨酸 tRNA 合成酶 (EJ) 抗体、抗苏氨酸 tRNA 合成酶 (PL-7) 抗体、抗丙氨酸 tRNA 合成酶

(PL-12)抗体、抗信号识别(SRP)抗体、抗 Mi-2 抗体、抗转录中介因子 1 $\gamma$ (TIF1 $\gamma$ )抗体、抗黑色素瘤分化相关基因 5 (MDA5) 抗体、抗核基质蛋白 2 (NXP2)抗体、抗小泛素样修饰物激活酶(SAE)抗体和抗 3-羟基-3-甲酰基辅酶 A 还原酶(HMGCR)抗体等共 11 种 MSAs 和 1 种抗 SSA/Ro 抗体 MAA。本研究中抗 Jo-1 抗体、抗 EJ 抗体、抗 PL-7 抗体及抗 PL-12 抗体统称抗氨基酰 t-RNA 合成酶(ARS)抗体。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理,计数资料的比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验;符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,组间比较采用秩和检验;采用多因素非条件 Logistic 回归分析确定肌炎抗体是否为 IIM 患者临床特征的独立危险因素或保护因素,采用 Cox 回归分析探讨肌炎抗体与预后的关系,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

49 例 IIM 患者中 PM 10 例, DM 30 例, ADM

9 例;男 16 例,女 33 例;年龄 35 ~ 77 岁,平均年龄 (56.7  $\pm$  10.7)岁;病程 1 d ~ 13 年,中位病程 2(1, 12)个月;并发 ILD 34 例,肿瘤 4 例,死亡 7 例。

### 2.2 各肌炎抗体的阳性率及分布特征

49 例 IIM 患者中,肌炎抗体阳性者 37 例,其中 36 例患者出现 MSAs 阳性(阳性率 73.5%),以抗 ARS 抗体(16 例,阳性率 32.7%)和抗 MDA5 抗体(15 例,阳性率 30.6%)最为常见,其他 MSAs 阳性率均较低。抗 SSA/Ro 抗体这种 MAA 亦有极高的阳性率(24 例,阳性率 49.0%),但其在 IIM 患者中多与 MSAs 合并存在,49 例 IIM 患者中仅有 1 例 DM 患者未见 MSAs 阳性,单独出现抗 SSA/Ro 抗体阳性。通过 Fisher 精确检验分析各肌炎抗体与 PM、DM、ADM 这 3 种肌炎类型的相关性,发现抗 MDA5 抗体均分布在 DM 和 ADM 患者中( $P = 0.005$ ),其余肌炎抗体在 3 种肌炎类型患者中的分布无差异。进一步比较抗 MDA5 抗体在 DM 和 ADM 患者中的分布情况,差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.536, P = 0.111$ )。见表 1。

### 2.3 各肌炎抗体与患者临床特征的相关性

本研究中发热 11 例,向阳性皮疹 27 例,“V”字征 16 例,披肩征 11 例,Gottron 征 29 例,技工手 8 例,肌痛 26 例,肌无力 33 例,关节痛 18 例,吞咽

表 1 各肌炎抗体的阳性率及分布特征

肌炎抗体	阴性	阳性	阳性率/%	PM	DM	ADM	<i>P</i>
抗 ARS 抗体	33	16	32.7	5	10	1	0.203
抗 Jo-1 抗体	40	9	18.4	2	6	1	1.000
抗 EJ 抗体	44	5	10.2	2	3	0	0.535
抗 PL-7 抗体	46	3	6.1	2	1	0	0.184
抗 PL-12 抗体	48	1	2.0	0	1	0	1.000
抗 SSA/Ro 抗体	25	24	49.0	5	16	3	0.612
抗 SRP 抗体	45	4	8.2	2	2	0	0.322
抗 Mi-2 抗体	46	3	6.1	1	2	0	1.000
抗 TIF1 $\gamma$ 抗体	46	3	6.1	0	3	0	0.764
抗 MDA5 抗体	34	15	30.6	0	9	6	0.005
抗 NXP2 抗体	48	1	2.0	0	0	1	0.184
抗 SAE 抗体	48	1	2.0	0	1	0	1.000
抗 HMGCR 抗体	48	1	2.0	0	0	1	0.184

PM: 多发性肌炎; DM: 皮肌炎; ADM: 无肌病皮肌炎; ARS: 氨基酰 t-RNA 合成酶; Jo-1: 组氨酰 tRNA 合成酶; EJ: 甘氨酸 tRNA 合成酶; PL-7: 苏氨酸 tRNA 合成酶; PL-12: 丙氨酸 tRNA 合成酶; SRP: 信号识别; TIF1 $\gamma$ : 转录中介因子 1 $\gamma$ ; MDA5: 黑色素瘤分化相关基因 5; NXP2: 核基质蛋白 2; SAE: 小泛素样修饰物激活酶; HMGCR: 3-羟基-3-甲酰基辅酶 A 还原酶。采用 Fisher 精确检验。

困难 6 例,雷诺现象 4 例,ILD 34 例,肿瘤 4 例。将上述临床特征及性别、年龄、病程等共 16 项临床特征与各肌炎抗体进行相关性分析,发现与阴性者相比,抗 ARS 抗体阳性者较少出现向阳性皮

疹、“V”字征、披肩征、Gottron 征,易出现技工手、肌痛、ILD;与阴性者相比,抗 Jo-1 抗体阳性者年龄较小,易出现技工手;抗 EJ 抗体阳性者易出现 Gottron 征;抗 SSA/Ro 抗体阳性者易出现 ILD;

抗 Mi-2 抗体阳性者病程较长,易出现吞咽困难;抗 TIF1 $\gamma$  抗体阳性者易合并肿瘤;抗 MDA5 抗体阳性者较阴性者病程较短,易出现发热、向阳性皮疹、披肩征、Gottron 征、关节痛、ILD,较少出现肌痛、肌无力;抗 SAE 抗体阳性者与阴性者相比年龄较轻。见表 2-1、2-2。

进一步行多因素非条件 Logistic 回归分析发现,抗 ARS 抗体是“V”字征 ( $OR = 0.194$ ,  $95\% CI$  为  $0.038 \sim 0.994$ ,  $P = 0.049$ )、Gottron 征 ( $OR = 0.111$ ,  $95\% CI$  为  $0.019 \sim 0.636$ ,  $P = 0.014$ ) 的保护因素;抗 Jo-1 抗体是技工手的独立危险因素 ( $OR = 15.417$ ,  $95\% CI$  为  $2.641 \sim 90.000$ ,  $P = 0.002$ );抗 Mi-2 抗体是吞咽困难的独立危险因

素 ( $OR = 21.000$ ,  $95\% CI$  为  $1.544 \sim 285.685$ ,  $P = 0.022$ );抗 TIF1 $\gamma$  抗体是肿瘤的独立危险因素 ( $OR = 44.000$ ,  $95\% CI$  为  $2.709 \sim 714.585$ ,  $P = 0.008$ );抗 MDA5 抗体是发热 ( $OR = 6.563$ ,  $95\% CI$  为  $1.532 \sim 28.120$ ,  $P = 0.011$ )、向阳性皮疹 ( $OR = 9.286$ ,  $95\% CI$  为  $1.805 \sim 47.769$ ,  $P = 0.008$ )、关节痛 ( $OR = 4.167$ ,  $95\% CI$  为  $1.154 \sim 15.040$ ,  $P = 0.029$ )、ILD ( $OR = 14.000$ ,  $95\% CI$  为  $1.200 \sim 163.367$ ,  $P = 0.035$ ) 的独立危险因素,是肌痛 ( $OR = 0.198$ ,  $95\% CI$  为  $0.052 \sim 0.760$ ,  $P = 0.018$ )、肌无力 ( $OR = 0.107$ ,  $95\% CI$  为  $0.027 \sim 0.430$ ,  $P = 0.002$ ) 的保护因素。

表 2-1 各肌炎抗体与患者临床特征的相关性

肌炎抗体	性别		年龄		病程		发热		向阳疹		“V”字征		披肩征		Gottron 征	
	$\chi^2$	$P$	$t$	$P$	$Z$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$
抗 ARS 抗体	1.330	0.249	1.617	0.113	-0.204	0.838	0.000	1.000	5.463	0.019	4.388	0.036	5.096	0.024	11.492	0.001
抗 Jo-1 抗体	1.509	0.219	2.067	0.044	-0.078	0.938	0.000	1.000	—	0.266	3.681	0.055	1.807	0.179	1.880	0.170
抗 EJ 抗体	—	0.313	0.412	0.682	-0.100	0.921	—	1.000	—	0.160	—	1.000	—	0.574	—	0.008
抗 PL-7 抗体	—	1.000	1.347	0.185	-0.210	0.834	—	0.542	—	0.581	—	0.541	—	1.000	—	0.062
抗 PL-12 抗体	—	1.000	-1.965	0.055	-0.747	0.455	—	0.224	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	1.000
抗 SSA/Ro 抗体	0.010	0.921	1.814	0.076	-0.403	0.687	3.201	0.074	0.495	0.482	0.010	0.921	0.903	0.342	0.490	0.484
抗 SRP 抗体	—	0.289	0.181	0.857	-1.452	0.147	—	0.562	—	1.000	—	0.289	—	0.562	—	1.000
抗 Mi-2 抗体	—	0.245	-1.812	0.076	-2.015	0.044	—	1.000	—	0.581	—	0.245	—	0.542	—	1.000
抗 TIF1 $\gamma$ 抗体	—	0.245	1.231	0.224	-0.672	0.502	—	0.542	—	1.000	—	1.000	—	0.542	—	1.000
抗 MDA5 抗体	0.854	0.355	0.585	0.562	-2.282	0.023	5.416	0.020	8.706	0.003	2.958	0.085	5.416	0.020	14.909	0.000
抗 NXP2 抗体	—	1.000	0.438	0.664	-0.107	0.915	—	0.224	—	0.449	—	1.000	—	1.000	—	1.000
抗 SAE 抗体	—	1.000	2.112	0.040	-0.925	0.355	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	1.000
抗 HMGR 抗体	—	1.000	0.438	0.664	-0.107	0.915	—	0.224	—	0.449	—	1.000	—	1.000	—	1.000

表 2-2 各肌炎抗体与患者临床特征的相关性

肌炎抗体	技工手		肌痛		肌无力		关节痛		吞咽困难		雷诺现象		ILD		肿瘤	
	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$
抗 ARS 抗体	5.665	0.017	4.591	0.032	0.633	0.426	0.308	0.579	—	0.159	—	0.096	8.451	0.004	—	0.588
抗 Jo-1 抗体	9.151	0.002	—	0.472	0.119	0.730	0.022	0.882	—	0.577	—	0.149	3.259	0.071	—	0.149
抗 EJ 抗体	—	1.000	—	0.353	—	1.000	—	0.143	—	1.000	—	1.000	—	0.306	—	0.359
抗 PL-7 抗体	—	1.000	—	0.000	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	0.230	—	0.543	—	1.000
抗 PL-12 抗体	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	0.367	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	1.000
抗 SSA/Ro 抗体	—	0.463	0.525	0.469	0.503	0.478	0.492	0.483	—	0.189	—	0.349	20.753	0.000	—	0.349
抗 SRP 抗体	—	1.000	—	0.612	—	1.000	—	0.618	—	1.000	—	1.000	—	0.298	—	0.297
抗 Mi-2 抗体	—	1.000	—	0.237	—	0.541	—	1.000	—	0.036	—	1.000	—	0.218	—	1.000
抗 TIF1 $\gamma$ 抗体	—	0.421	—	0.237	—	0.541	—	0.288	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	0.015
抗 MDA5 抗体	0.633	0.426	6.047	0.014	9.253	0.002	5.035	0.025	—	0.652	—	0.298	4.324	0.038	—	1.000
抗 NXP2 抗体	—	0.163	—	0.469	—	0.327	—	0.367	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	1.000
抗 SAE 抗体	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	0.367	—	1.000	—	0.082	—	1.000	—	1.000
抗 HMGR 抗体	—	0.163	—	0.469	—	0.327	—	0.367	—	1.000	—	1.000	—	1.000	—	1.000

ILD: 肺间质病变; ARS: 氨基酰 t-RNA 合成酶; Jo-1: 组氨酰 tRNA 合成酶; EJ: 甘氨酸 tRNA 合成酶; PL-7: 苏氨酸 tRNA 合成酶; PL-12: 丙氨酸 tRNA 合成酶; SRP: 信号识别; TIF1 $\gamma$ : 转录中介因子 1 $\gamma$ ; MDA5: 黑色素瘤分化相关基因 5; NXP2: 核基质蛋白 2; SAE: 小泛素样修饰物激活酶; HMGR: 3-羟基-3-甲酰辅酶 A 还原酶。

2.4 各肌炎抗体与患者实验室指标的相关性

将 LC、ALT、AST、CK、LDH、ESR、CRP、SF 等 8 个指标与各肌炎抗体进行相关性分析,发现抗 ARS 抗体阳性者、抗 Jo-1 抗体阳性者较阴性者淋巴细胞计数更高,抗 Mi-2 抗体阳性者较阴性者 AST、CK、LDH 更高,抗 MDA5 抗体阳性者较阴性

者淋巴细胞计数、CK、LDH 更低,见表 3。

2.5 各肌炎抗体与患者预后的关系

本研究 49 例 IIM 患者均随访至 2021 年 4 月,共 7 例患者死亡,单因素分析各肌炎抗体与患者预后的关系,发现抗 SSA/Ro 抗体阳性者和抗 MDA5 抗体阳性者病死率较高,其他抗体与患者

预后无相关性,见表 4。进一步行 Cox 回归分析发现,抗 MDA5 抗体阳性是 IIM 患者死亡的独立危险因素 ( $P = 0.010$ ),其死亡风险是抗 MDA5

抗体阴性者的 16.023 倍 ( $HR = 16.023$ , 95% CI 为 1.944 ~ 135.066)。

表 3 各肌炎抗体与患者实验室指标的相关性

肌炎抗体	LC		ALT		AST		CK		LDH		ESR		CRP		SF	
	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P
抗 ARS 抗体	-2.292	0.022	-0.117	0.907	-0.618	0.536	-1.482	0.138	-0.640	0.522	-0.788	0.431	-1.498	0.134	-0.766	0.444
抗 Jo-1 抗体	-2.039	0.041	-0.659	0.510	-1.382	0.167	-0.374	0.708	-0.284	0.776	-1.057	0.291	-1.070	0.285	-0.317	0.751
抗 EJ 抗体	-1.235	0.217	-1.388	0.165	-0.661	0.509	-1.850	0.064	-1.718	0.086	-0.557	0.577	-0.304	0.761	-0.540	0.589
抗 PL-7 抗体	-1.409	0.159	-0.292	0.770	-0.688	0.491	-0.375	0.707	-0.605	0.545	-0.533	0.594	-0.149	0.881	-0.618	0.537
抗 PL-12 抗体	-1.701	0.089	-0.141	0.888	-0.990	0.322	-0.283	0.777	-0.248	0.805	-0.542	0.588	-0.469	0.639	-1.552	0.121
抗 SSA/Ro 抗体	-0.424	0.672	-0.810	0.418	-0.080	0.936	-0.580	0.562	-0.490	0.624	-1.661	0.097	-0.474	0.635	-1.021	0.307
抗 SRP 抗体	-0.636	0.525	-0.530	0.596	-0.383	0.701	-0.621	0.535	-1.607	0.108	-0.019	0.985	-0.093	0.926	-0.373	0.709
抗 Mi-2 抗体	-0.278	0.781	-1.669	0.095	-2.127	0.033	-2.043	0.041	-2.502	0.012	-0.064	0.949	-1.171	0.241	-1.853	0.064
抗 TIF1 $\gamma$ 抗体	-0.833	0.405	-0.480	0.631	0.000	1.000	-0.334	0.739	-0.042	0.967	-0.043	0.966	-0.660	0.509	-0.618	0.537
抗 MDA5 抗体	-2.695	0.007	-0.488	0.625	-0.087	0.931	-3.818	0.000	-1.963	0.050	-0.624	0.533	-0.953	0.341	-1.384	0.166
抗 NXP2 抗体	-1.194	0.232	-1.627	0.104	-1.521	0.128	-1.308	0.191	-1.344	0.179	-1.408	0.159	-0.325	0.745	-1.263	0.206
抗 SAE 抗体	-0.145	0.885	-0.778	0.437	-0.530	0.596	-0.707	0.479	-0.424	0.671	-1.697	0.090	-1.335	0.182	-0.614	0.539
抗 HMGR 抗体	-1.194	0.232	-1.627	0.104	-1.521	0.128	-1.308	0.191	-1.344	0.179	-1.408	0.159	-0.325	0.745	-1.263	0.206

LC: 淋巴细胞计数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; CK: 肌酸激酶; LDH: 乳酸脱氢酶; ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白; SF: 血清铁蛋白。

表 4 各肌炎抗体与患者预后的关系

肌炎抗体	阳性总例数	死亡例数	$\chi^2$	P
抗 ARS 抗体	16	2	—	1.000
抗 Jo-1 抗体	9	1	0	1.000
抗 EJ 抗体	5	1	—	0.554
抗 PL-7 抗体	3	0	—	1.000
抗 PL-12 抗体	1	1	—	0.143
抗 SSA/Ro 抗体	24	6	—	0.049
抗 SRP 抗体	4	0	—	1.000
抗 Mi-2 抗体	3	0	—	1.000
抗 TIF1 $\gamma$ 抗体	3	1	—	0.377
抗 MDA5 抗体	15	6	—	0.002
抗 NXP2 抗体	1	0	—	1.000
抗 SAE 抗体	1	0	—	1.000
抗 HMGR 抗体	1	0	—	1.000

ARS: 氨基酰 t-RNA 合成酶; Jo-1: 组氨酰 tRNA 合成酶; EJ: 甘氨酸 tRNA 合成酶; PL-7: 苏氨酸 tRNA 合成酶; PL-12: 丙氨酸 tRNA 合成酶; SRP: 信号识别; TIF1 $\gamma$ : 转录中介因子 1 $\gamma$ ; MDA5: 黑色素瘤分化相关基因 5; NXP2: 核基质蛋白 2; SAE: 小泛素样修饰物激活酶; HMGR: 3-羟基-3-甲酰辅酶 A 还原酶。

### 3 讨论

本研究 49 例 IIM 患者中 MSAs 阳性 36 例 (73.5%), 可见 MSAs 在 IIM 患者中阳性率较高, 具有极高的诊断价值, 与国内外共识<sup>[4-7]</sup> 基本一致。多项研究<sup>[4,7-9]</sup> 表明, 不同种族 IIM 患者 MSAs 的分布各不相同。欧洲的一项 1 637 例大样本研究中, 抗 Jo-1 抗体 (18.7%) 和抗 TIF1 $\gamma$  抗体 (7.0%) 阳性率最高, 而抗 MDA5 抗体仅有 1.3% 的阳性率<sup>[7]</sup>。一项中日合作的研究中, CHEN Z

等<sup>[8]</sup> 发现中国 IIM 患者抗 MDA5 抗体阳性率 (36.6%) 较日本患者 (15.8%) 显著升高, 而抗 ARS 抗体 (27.6%) 较日本患者 (40%) 显著降低, 认为遗传和环境因素会影响 MSAs 的分布。本研究 MSAs 中抗 ARS 抗体 (32.7%) 和抗 MDA5 抗体 (30.6%) 阳性率最高, 其他 MSAs 阳性率均较低, 与中日合作的研究结果相近, 与欧洲的研究结果差异较大。

近年来国内外多数研究中抗 ARS 抗体均有较高的阳性率, 其中又以抗 Jo-1 抗体最为常见。此类抗体阳性患者常出现发热、技工手、肌炎、关节痛、雷诺现象、ILD, 较少出现皮疹, 被称为抗合成酶抗体综合征<sup>[6-10]</sup>。本研究中抗 ARS 抗体阳性率高达 32.7%, 其中抗 Jo-1 抗体占比 56.25%。卡方检验和 Fisher 精确检验发现抗 ARS 抗体阳性者较少出现向阳性皮疹、“V”字征、披肩征、Gottron 征等皮肌炎典型皮疹, 易出现技工手、肌痛、ILD, Logistic 回归分析发现抗 ARS 抗体是“V”字征、Gottron 征的保护因素, 抗 Jo-1 抗体是技工手的独立危险因素, 与国内外研究基本一致。

有研究<sup>[11]</sup> 报道 IIM 患者中抗 Mi-2 抗体的阳性率为 5.2% ~ 15.5%, 阳性者多见于 DM, 常发生皮肌炎典型皮疹、骨骼肌受累及吞咽困难, 高滴度抗 Mi-2 抗体与血清 CK > 10 000 IU/L 呈正相关, 肌肉活检可见明显束周肌纤维坏死和肌周结缔组织损伤、碱性磷酸酶活性增加及大量免疫复合物沉积<sup>[12-13]</sup>。本研究中抗 Mi-2 抗体阳性率 6.1%, 其阳性者易出现吞咽困难, AST、CK、LDH

升高,提示此抗体阳性者肌肉受累较为明显。进一步行 Logistic 回归分析发现,抗 Mi-2 抗体是吞咽困难的独立危险因素,与国内外文献结论基本一致,但未发现其与肌炎类型、皮炎炎典型皮疹具有相关性,可能与本研究中抗 Mi-2 抗体阳性例数较少有关。

IIM 患者常伴发实体肿瘤,近年来学术界对抗 TIF1 $\gamma$  抗体与肿瘤的密切相关性已达成共识<sup>[4-10, 14-16]</sup>。本研究中 Fisher 精确检验发现抗 TIF1 $\gamma$  抗体阳性者易合并肿瘤,进一步行 Logistic 回归分析亦证实该抗体阳性是 IIM 患者合并肿瘤的独立危险因素,其合并肿瘤风险为阴性者的 44 倍( $OR = 44.000$ ,  $95\% CI$  为  $2.709 \sim 714.585$ ,  $P = 0.008$ ),与学术界共识相符。抗 TIF1 $\gamma$  抗体阳性者易出现吞咽困难<sup>[10]</sup>及难治性皮疹,尤以向阳性皮疹多见<sup>[15-17]</sup>,但本研究未发现其与吞咽困难及皮疹相关,可能与本研究中抗 TIF1 $\gamma$  抗体阳性率偏低有关。

近年来国内外大量研究<sup>[4-12, 15-16, 18-19]</sup>表明抗 MDA5 抗体阳性多见于 DM 尤其是 ADM,此类患者易出现发热、皮疹、关节痛、ILD,肌肉受累往往较轻,常出现快速进展型 ILD,预后较差。本研究中抗 MDA5 抗体均为 DM 和 ADM 患者,阳性者易出现发热、向阳性皮疹、披肩征、Gottron 征、关节痛、ILD,病死率高,较少出现肌痛、肌无力,淋巴细胞计数、CK、LDH 较阴性者为低。进一步行 Logistic 回归分析发现抗 MDA5 抗体是发热、向阳性皮疹、关节痛、ILD 的独立危险因素,是肌痛、肌无力的保护因素, Cox 回归分析发现抗 MDA5 抗体阳性是 IIM 患者死亡的独立危险因素,其死亡风险是该抗体阴性者的 16.023 倍( $HR = 16.023$ ,  $95\% CI$  为  $1.944 \sim 135.066$ ,  $P = 0.010$ ),与近年来国内外研究结论基本一致。近期数项研究<sup>[45, 20]</sup>均发现 MAAs 中抗 SSA/Ro52 抗体阳性率最高,多与 MSAs 合并出现,当其合并抗 MDA5 抗体阳性时,其预后较单独抗 MDA5 抗体阳性者更差。本研究中抗 SSA/Ro 抗体阳性率 49.0%,除 1 例患者外均与 MSAs 合并存在,且该抗体阳性者易出现 ILD,病死率高,与 GAN Y Z 等<sup>[15]</sup>及 XU A 等<sup>[20]</sup>研究结论相符。这提示对抗 MDA5 抗体阳性尤其是合并抗 SSA/Ro 抗体阳性者,需早期积极筛查胸部 HRCT,一旦发现 ILD 应尽早干预以改善预后。

综上所述,本研究通过分析安徽医科大学附

属安庆医院所有进行过肌炎抗体检测患者的临床资料,发现肌炎抗体在 IIM 患者中有较高的阳性率,其亚型与患者的临床特征、实验室指标及预后密切相关,验证了国内外最新研究的主要结论。同时,在肌炎抗体的分布、抗 Mi-2 及抗 TIF1 $\gamma$  等抗体的表达意义方面得出了不同结论,亦提出了抗 SSA/Ro 抗体这种 MAA 也与患者预后密切相关的新颖观点,对炎性肌病的诊疗和预后判断有着重要的指导意义。因炎性肌病并非多发常见病,而肌炎抗体检测作为近年来刚开展的新兴项目,国内研究较为缺乏,本院开展肌炎抗体检测的时间亦相对较晚,样本量相对不足,故部分抗体的深层意义还需在后续临床工作中采集更大的样本量以进行更为长期的随访研究。

#### 参考文献

- [1] FINDLAY A R, GOYAL N A, MOZAFFAR T. An overview of polymyositis and dermatomyositis[J]. Muscle Nerve, 2015, 51(5): 638-656.
- [2] SELVA-O'CALLAGHAN A, PINAL-FERNANDEZ I, TRALLERO-ARAGUÁS E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(9): 816-828.
- [3] RIDER L G, AGGARWAL R, PISTORIO A, 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[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(5): 782-791.
- [4] 石景丽, 李珊珊, 杨澜波, 等. 肌炎特异性自身抗体对多发性肌炎/皮炎炎患者预后影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(1): 9-15.
- [5] LUNDBERG I E, MILLER F W, TJÄRN LUND A, et al. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies[J]. J Intern Med, 2016, 280(1): 39-51.
- [6] SATOH M, TANAKA S, CERIBELLI A, et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2017, 52(1): 1-19.
- [7] BETTERIDGE Z, TANSLEY S, SHADDICK G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients[J]. J Autoimmun, 2019, 101: 48-55.
- [8] CHEN Z, HU W, WANG Y, et al. Distinct profiles of myositis-specific autoantibodies in Chinese and Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(9): 1627-1631.

(下转第 17 面)

- pedance tomography-a randomized controlled trial[J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1): 42.
- [5] BORGES J B, CRONIN J N, CROCKETT D C, *et al.* Real-time effects of PEEP and tidal volume on regional ventilation and perfusion in experimental lung injury[J]. Intensive Care Med Exp, 2020, 8(1): 10.
- [6] FRERICHS I, AMATO M B, VAN KAAM A H, *et al.* Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDY group[J]. Thorax, 2017, 72(1): 83–93.
- [7] GONG B, KRUEGER – ZIOLEK S, MOELLER K, *et al.* Electrical impedance tomography: functional lung imaging on its way to clinical practice [J]. Expert Rev Respir Med, 2015, 9(6): 721–737.
- [8] SUN X M, CHEN G Q, ZHOU Y M, *et al.* Airway closure could be confirmed by electrical impedance tomography[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(1): 138–141.
- [9] HUANG S W, CHENG H M, LIN S F. Improved imaging resolution of electrical impedance tomography using artificial neural networks for image reconstruction[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2019, 2019: 1551–1554.
- [10] GIBAS C, GRUNEWALD A, WUNDERLICH H W, *et al.* A wearable EIT system for detection of muscular activity in the extremities[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2019, 2019: 2496–2499.
- [11] CAO L, LI H T, FU D C, *et al.* Real-time imaging of infarction deterioration after ischemic stroke in rats using electrical impedance tomography[J]. Physiol Meas, 2020, 41(1): 015004.
- [12] WEI J L, GAO L, SUN F F, *et al.* Volume of tidal gas movement in the nonventilated lung during one-lung ventilation and its relevant factors [J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1): 20.
- [13] GREENWALD R, HAYAT M J, DONS E, *et al.* Estimating minute ventilation and air pollution inhaled dose using heart rate, breath frequency, age, sex and forced vital capacity: a pooled – data analysis [J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0218673.

(本文编辑:周娟)

## (上接第 13 面)

- [9] GUPTA L, NAVEEN R, GAUR P, *et al.* Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in a large Indian cohort of inflammatory myositis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(1): 113–120.
- [10] 李珊珊, 葛永鹏, 杨澜波, 等. 皮肌炎患者 427 例肌炎特异性抗体谱及与临床特征相关性分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(9): 585–594.
- [11] 张寅丽, 杨澜波, 赵于子, 等. 抗 Mi-2 抗体阳性的皮肌炎患者的临床和肌组织病理特征[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(2): 67–70, 76, 64.
- [12] NGUYEN M, DO V, YELL P C, *et al.* Distinct tissue injury patterns in juvenile dermatomyositis auto-antibody subgroups[J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1): 125.
- [13] TANBOON J, INOUE M, HIRAKAWA S, *et al.* Pathologic features of anti-mi-2 dermatomyositis[J]. Neurology, 2021, 96(3): e448–e459.
- [14] OLDROYD A G S, ALLARD A B, CALLEN J P, *et al.* A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Rheumatology: Oxford, 2021, 60(6): 2615–2628.
- [15] GAN Y Z, LI Y H, ZHANG L H, *et al.* Comparison of clinical and immunological features between clinically amyopathic dermatomyositis and typical dermatomyositis[J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2020, 52(6): 1001–1008.
- [16] WONG V T, SO H, LAM T T, *et al.* Myositis-specific autoantibodies and their clinical associations in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Acta Neurol Scand, 2021, 143(2): 131–139.
- [17] DIDONA D, JURATLI H A, SCARSELLA L, *et al.* Amyopathic and anti-TIF1 gamma-positive dermatomyositis: analysis of a monocentric cohort and proposal to update diagnostic criteria[J]. Eur J Dermatol, 2020, 30(3): 279–288.
- [18] TEMMOKU J, SATO S, FUJITA Y, *et al.* Clinical significance of myositis-specific autoantibody profiles in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis [J]. Medicine: Baltimore, 2019, 98(20): e15578.
- [19] MEHTA P, MACHADO P M, GUPTA L. Understanding and managing anti-MDA 5 dermatomyositis, including potential COVID-19 mimicry[J]. Rheumatol Int, 2021, 41(6): 1021–1036.
- [20] XU A, YE Y, FU Q, *et al.* Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease[J]. Rheumatology: Oxford, 2021, 60(7): 3343–3351.

(本文编辑:梁琰)