

# 医学参考报

# 风湿免疫专刊

## Rheumatology & Immunology

第八期 NO.08

## 侵蚀性手骨关节炎的最新发现和展望

【据《Nat Rev Rheum》2022年3月报道】题：侵蚀性手骨关节炎的最新发现和展望（意大利帕多瓦大学医院 作者 Marta Favero 等）  
手骨关节炎（hand osteoarthritis, HOA）临床上将其分为侵蚀性HOA（erosive hand osteoarthritis, EHOA）、结节性HOA及第一腕掌关节HOA。EHOA是最具破坏性的HOA，其临床症状严重，可导致关节损伤和残疾。放射学特征为中心性骨侵蚀、锯齿状和鸡翼样改变。

近日，Favero 等对 EHOA 的流行病学、临床和影像学特征、分子机制和治疗等进行了阐述（图1）。本文对该综述进行了摘译，旨在引起同道对 EHOA 的关注，以利于相关的临床和基础研究。

### 一、EHOA 的概念及临床特点

EHOA 是一种侵袭性手骨关节炎，其特征是远端指间关节（distal interphalangeal joint, DIPJs）及近端指间关节（proximal interphalangeal joint, PIPJs）的炎症和侵蚀。EHOA 的概念在 1966 年被首次提出，之后相继出现多个相关的大队列临床研究。由于缺乏明确的诊断标准，EHOA 的流行病学研究较少。各项调查显示 EHOA 患病率为 2.8% ~ 14.9%，但在比利时的一项横断面研究中，270 例 HOA 患者中，61.9% 患有 EHOA。

EHOA 的临床症状包括关节的急性疼痛、肿胀和发红，可在大多数患者中观察到指间关节的功能受限，部分患者可出现指尖感觉异常。相较于非 EHOA，EHOA 为多关节受累且病程持续，患者疼痛负担更大。在 EHOA 患者中，DIPJs 比 PIPJs 更易受累及，而掌指关节和拇指关节通常不受影响。此外，EHOA 的特殊畸形是关节的不稳定性。

### 二、EHOA 的发病机制

EHOA 的病因尚不清楚，目前对 EHOA 发病机制的认识主要基于对遗传易感性、危险因素和血清标志物的研究。

1989 年发表的一项研究中提示，*SERPINA1-PI\*MS* 基因型在 EHOA 患者中更常见。另一项研究对患者进行了分层，结果显示与非 EHOA 患者相比，EHOA 患者中 *HLA-DRB1\*07* 等位基因的存在与疾病严重程度相关。基因组区域中编码 IL-1 $\beta$  的单核苷酸多态性（*IL1B 5810G > A*）与滑膜炎和软骨退化有关。

EHOA 易累及女性，其他的危险因素为肥胖、高血压和血脂异常。2 型糖尿病与



图2 侵蚀性手骨关节炎的放射学特征

a. EHOA 的 X 线片，显示“鸡翼”外观（红色星号）和关节间隙变窄（白色箭头）。b. EHOA 的 X 线片，显示“锯齿”外观（红色星号）

EHOA 中的手部疼痛有关，需要进一步的研究来确定全身代谢紊乱在 EHOA 中的作用。

EHOA 的生物标记物已有不少研究。红细胞沉降率和 CRP 对 EHOA 的敏感性较差，但可溶性 IL-2 受体浓度的升高有一定临床意义。骨与软骨代谢相关的 CTX I、Col2-3/4Cshort、C2C、CS864 和透明质酸可作为潜在的 EHOA 生物标记物。Col21-NO<sub>2</sub>、髓过氧化物酶的高表达提示 EHOA 中存在高氧化应激水平。在脂肪因子中，内脂素、抵抗素和聚集素亦可作为潜在的标志分子。

### 三、EHOA 的影像学特征

X 线检查对 EHOA 的诊断有重要意义，通常在 HOA 的 X 线片上观察到的放射学异常是由关节间隙狭窄、骨赘形成、软骨下硬化和软骨下囊肿形成，而 EHOA 的典型特征是中央性软骨下骨侵蚀，可进展为明显的骨和软骨破坏、骨强直。近端骨表面通常表现为中央塌陷，导致典型的鸡翼外观，同时伴有硬化和骨赘的存在（图 2a）。X 线上表现为特征性锯齿状外观的 EHOA，更易发展成关节强直（图 2b），其在 PIPJs 中更为普遍。此外，在疾病的晚期 PIPJs 可发生不常见的碎屑样侵蚀，其特征是近端软骨下区域有孔隙，最终导致骨融合。

下转第 7 版 ▶

### 本期执行主编简介



王国春 教授

现任中日友好医院风湿免疫科主任、炎性肌病重点实验室主任，北京大学医学部教授，北京大学医学部风湿免疫学系副主任，北京大学医学部及北京协和医学院博士研究生导师。

社会兼职：中国医师协会风湿免疫科医师分会常委，北京医师协会风湿免疫科医师分会副会长，北京医师协会中西医结合分会副会长，欧洲肌炎注册委员会执委会成员（Euromyositis Registry Steering Committee Member），国际肌炎学会执委会成员（International Myositis Society Steering Committee Member），第 1-4 届全球肌炎大会执委会成员（GCOM Steering Committee Member），欧洲神经肌肉疾病中心委员（ENMC Member），欧洲血管炎学会委员（European Vasculitis Society Member）。

*Arthritis & Rheum* 等 20 多种国际专业杂志审稿人，国家科技进步奖评审专家，中央保健委员会保健会诊专家，享受国务院政府特殊津贴。

### 导读

- 抗 Mi-2 抗体阳性皮肌炎的病理学特征分析 2 版
- 肌肉 ISG15 表达与幼年型皮肌炎强相关 4 版
- 与 CCAR1 和其他皮肌炎自身抗原的免疫反应可减少肿瘤的发生 6 版
- 聚焦前沿，乘“风”而上：2022 欧洲抗风湿病联盟年会精选 8 版

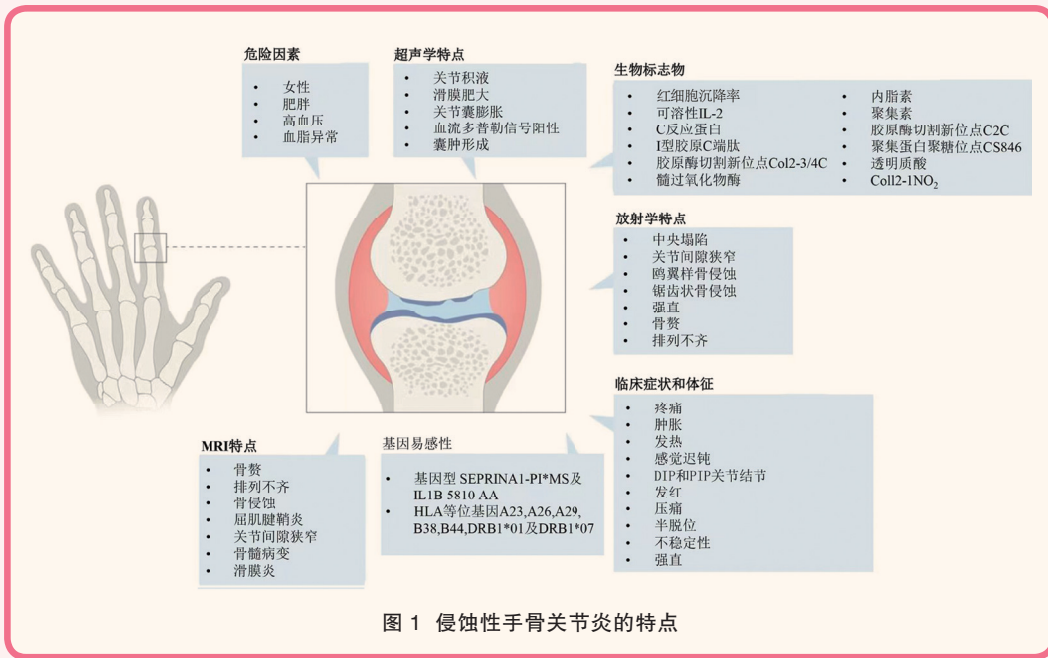


图1 侵蚀性手骨关节炎的特点

广告

纷乐®  
硫酸羟氯喹片

经典的DMARDs药物  
——缤纷快乐，一路有您

上海医药股份有限公司  
上海医药集团股份有限公司



敬请关注风湿免疫专刊微信

## 抗 Mi-2 抗体阳性皮炎的病理学特征分析

【据《Neurology》2021年1月报道】题:抗 Mi-2 抗体阳性皮炎的病理学特征(日本大阪大学 作者 Jantima Tanboon 等)

日本的研究人员进行了一项研究,旨在确定抗核小体重塑与组蛋白去乙酰化酶复合物(Mi-2)抗体阳性皮炎(DM)患者的病理学特征。

研究人员对188个肌肉穿刺样本数据进行了分析。患者病理表现均为黏病毒抗性蛋白A在肌质中表达。患者的血清学阳性标准为,5种DM特异性自身抗体(dermatomyositis specific autoantibody, DMSAs)至少有1种为阳性。抗 Mi-2 抗体阳性30例,其他特异性抗体阳性152例,5种抗体均阴性的有6例。还比较了抗 Mi-2 抗体阳性DM患者、抗 Mi-2 抗体阴性DM患者和抗合成酶综合征(anti-synthetase

syndrome, ASS)(n=122)患者的组织病理学和免疫组化特征。

结果显示,抗 Mi-2 抗体阳性DM患者的肌纤维严重度评分和炎症评分高于抗 Mi-2 抗体阴性患者。抗 Mi-2 抗体阳性DM的肌束边缘坏死、外肌束膜碱性磷酸酶活性增加和肌质膜攻击复合物沉积更常见( $P < 0.01$ )。邦弗朗尼校正后,抗 Mi-2 抗体阳性DM和ASS患者之间病理学特征没有显著差异。

该研究表明,抗 Mi-2 抗体阳性皮炎患者肌束边缘坏死和外肌束膜的病理改变(曾报道的抗合成酶综合征的相关病理表现),更常见。这提示,该研究结论有利于抗 Mi-2 抗体阳性和其他类型DM患者之间的鉴别诊断,也提示抗 Mi-2 抗体阳性与抗合成酶综合征之间存在共同的作用机制。(彭清林 编译)

## 皮炎特异性抗体与肌肉病理学特征

【据《Neurology》2022年1月报道】题:皮炎——以抗体亚型为依据进行肌肉病理分型(日本庆应义塾大学医学院 作者 Jantima Tanboon 等)

随着不同种类的皮炎特异性抗体(dermatomyositis specific autoantibody, DMSAs)不断被发现,亦不断揭示不同抗体亚型间肌肉病理的多样性。然而,仅束周萎缩和束周黏病毒抗性蛋白A(myxo virus resistance protein A, MxA)过表达纳入皮炎病理分类标准。最近,研究人员进行一项回顾性研究,评估MxA阳性皮炎的肌肉病理学特征,以确定不同DMSA亚型的肌肉病理学特征。

该研究纳入2009年1月到2020年12月之间一个肌肉疾病转诊实验室中经肌肉穿刺确诊的皮炎患者,标准包括肌质中MxA表达和DMSAs血清学阳性。肌质中MxA阳性而DMSAs阴性者定义为血清阴性皮炎。研究人员依据4种病理学表现(肌纤维、炎症、血管和结缔组织)及组织化学、酶联组织化学和免疫组织化学研究中筛选出的组织学特征,来确定组织学特征的分类。还对54个样本进行超微结构研究。

结果显示,256例患者纳入研究,其中249例有1种DMSA阳性,包括87例抗转录中介因子1(transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$ , TIF1- $\gamma$ )、40例抗核小体重塑与组蛋白去乙酰化酶复合物(Mi-2)、29例抗黑色素瘤分化基因5(melanoma differentiation related gene 5, MDA5)、83例抗核基质蛋白2(nuclear matrix protein 2, NXP-2)和10例抗小泛素样修饰物活化酶(small ubiquitin-like modifier-activating enzyme, SAE)阳性皮炎患者,还有7例5种DMSAs均为阴性患者。每种DMSA亚型的肌病特征如下:抗TIF1- $\gamma$ 抗体阳性者,HLA-ABC染色可见空泡样纤维(64.7%,  $P=0.02$ )和束周加强(75.9%,  $P < 0.001$ );抗Mi-2抗体阳性者,可见肌纤维损伤严重(评分 $4.9 \pm 2.1$ ,  $P < 0.001$ ),炎症细胞浸润(评分 $8.0 \pm 3.0$ ,  $P=0.002$ ),束周萎缩(67.5%,  $P < 0.001$ ),束周坏死(52.5%,  $P < 0.001$ ),肌束膜碱性磷酸酶活性增加(70.0%,  $P < 0.001$ ),中央坏死而周围出现再生纤维(45.0%,  $P=0.002$ ),肌质膜攻击复合物沉积;抗MDA5抗体阳性者,可见MxA弥散染色(65.5%,  $P < 0.001$ )(图1),肌肉很少出现病理表现和炎症;抗NXP-2抗体阳性者,可见微小梗死(26.5%,  $P < 0.001$ );抗SAE抗体阳性者,可见血清阴性皮炎(50.0%,  $P=0.02$ )且HLA-DR表达(57.1%,  $P=0.02$ )。

该研究表明,皮炎特异性抗体可界定肌病的病理学特征,这提示每种抗体亚型的皮炎患者病理学机制存在差异。

(彭清林 编译)

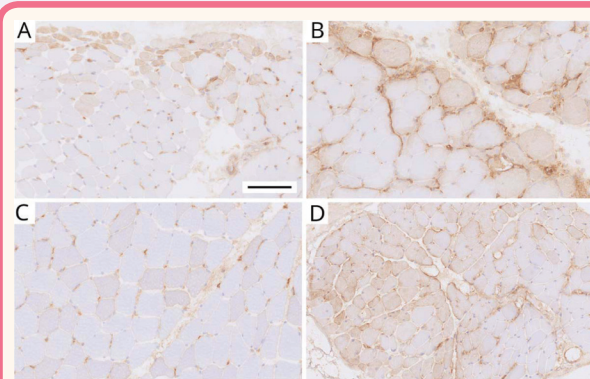


图1 皮炎患者MxA表达

## 白芍总苷胶囊在干燥综合征合并原发性胆汁性肝硬化中对肝功能具有保护作用

【据《J Clin Exp Med》2020年12月报道】题:白芍总苷胶囊在干燥综合征合并原发性胆汁性肝硬化中对肝功能具有保护作用(中国安徽省立医院 作者 Sun XG 等)

此前前瞻性研究旨在探讨白芍总苷胶囊在干燥综合征(SS)合并原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)中对肝功能的保护作用。研究纳入符合标准的SS和PBC诊断患者80例,随机分为对照组和观察组。对照组给予醋酸泼尼松和熊去氧胆酸治疗,观察组在对照组基础上再口服白芍总苷胶囊,疗程均为6个月。治疗前两组差异无统计学意义。在治疗6个月后,观察组总有效率为92.5%,明显高于对照组70%( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者黄疸、肝区不适和乏力症状积分均低于治疗前,且观察组积分显著低于对照组( $P < 0.05$ )。同时,两组患者治疗后血清ALT、GGT和AST显著降低,且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。此外,治疗后两组患者血清LN、PC-III和IV-C浓度明显降低,且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。

目前,西医针对SS患者主要采用免疫抑制剂、糖皮质激素及非甾体消炎药等药物,均为对症治疗,但其疗效并不十分满意。而针对PBC传统治疗主要为熊去氧胆酸胶囊,具有免疫调节、降酶、降黄、保护肝细胞及溶石等功效,可获得一定效果,但也并不十分理想。因此,寻找一种安全有效治疗SS合并PBC方法尤为重要。现代药理研究表明,白芍总苷具有抗炎、镇痛作用,预防SS患者并发症肾和肝等重要脏器组织损伤,对肾、肝和心血管系统具有良好保护作用。此研究结果表明加用白芍总苷治疗SS合并PBC可获得良好疗效,6个月总有效率高于对照组,患者黄疸、肝区不适和乏力症状改善优于对照组。加用白芍总苷可更好地改善患者肝功能,显著降低血清ALT、GGT和AST。同时加用白芍总苷更好地改善患者肝纤维化,降低血清LN、PC-III和IV-C水平。

因此,白芍总苷胶囊治疗SS合并PBC患者疗效良好,且具有良好保护患者肝功能作用,有一定的临床应用价值。

(鹿莉萍 编译)

### 医学参考报

理事长兼总编辑: 巴德年  
副理事长兼副总编辑: 曹雪涛等  
理事会秘书长: 周赞

社长: 魏海明  
副社长: 吕春雷  
副社长: 周赞

社址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编: 100055  
总机: 010-63265066  
网址: www.yxckb.com

### 风湿免疫专刊

主编: 栗占国  
顾问: 伍沪生 张春春 顾越英  
副主编: (按姓氏笔画排序) 古洁若 朱平 孙凌云 苏茵 张志毅 赵岩 徐沪济 黄慈波 曾小峰 鲍春德

常务编委: (按姓氏笔画排序) 王轶 王吉波 王国春 左晓霞 毕黎琦 刘毅 李小峰 李向培 李兴福 杨程德 肖卫国 吴华香 张焜 张缪佳 赵丽君 赵东宝 陶怡

编委: (按姓氏笔画排序) 于清宏 王永福 王晓非 方勇飞 厉小梅 石柱秀 帅宗文 叶霜 田新平 白玛央金 冯学兵 吕良敏 吕昭萍 朱剑 向阳

刘升云 齐文成 孙尔维 孙红胜 李芹 李挺  
李茹 李洋 李小霞 李忆农 李占全 李胜光  
李振彬 李梦涛 李彩凤 李彩萍 李鸿斌 杨旭燕  
杨岫岩 杨念生 吴振彪 何岚 何东仪 沈海丽  
张岩 张育 张凤肖 张莉芸 陈进伟 陈海英  
林禾 林进 林玲 竺红 周彬 郑毅  
赵铨 胡绍先 段新旺 侯勇 施春花 姜林娣  
袁国华 贾俊峰 柴克霞 崔刘福 董凌莉 鲁静  
靳洪涛 路跃武 詹锋 管剑龙 戴冽 戴生明  
魏蔚

本期执行主编: 王国春

主编助理: 李茹 李静  
编辑部主任: 丛阿鹏  
投稿邮箱: c011402@126.com

## 抗 MDA5 阳性 DM 患者与 ASS 患者之间发生 RP-ILD 的死亡率和风险因素不同

【据《Front Immunol》2022年3月报道】题:抗 MDA5 阳性皮炎和抗合成酶综合征患者发生快速进展的间质性肺病的风险因素(中国中日友好医院 作者 Yu Zuo 等)

抗 MDA5 阳性皮炎(DM)和抗合成酶综合征(anti-synthetase syndrome, ASS)患者均可见间质性肺病(interstitial lung disease, ILD),而快速进展 ILD(RP-ILD)往往预后差。最近,研究人员进行一项回顾性研究,评估抗 MDA5 阳性 DM 和 ASS 患者发生 RP-ILD 的多变量预测风险因素。

333 例特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)相关 ILD 患者纳入研究。研究人员通过单变量和多变量模型分析抗 MDA5 阳性 DM 和

ASS 患者的 RP-ILD 风险因素,并采用 KM 分析死亡率。

结果显示:抗 MDA5 阳性 DM 患者发生 RP-ILD 的频率高于 ASS 患者。抗 MDA5 抗体阳性 DM-RP-ILD 患者的生存率显著低于 ASS 患者。抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者发生 RP-ILD 的独立危险因素为发热( $OR=3.67$ ,  $95\%CI$  1.79 ~ 7.52)、淋巴细胞减少症( $OR=2.14$ ,  $95\%CI$  1.01 ~ 4.53),尤其是  $CD3^+$ T 细胞水平减少( $OR=2.56$ ,  $95\%CI$  1.17 ~ 5.61),  $CD3^+CD4^+$ T 细胞水平减低( $OR=2.80$ ,  $95\%CI$  1.37 ~ 5.73),  $CD3^+CD8^+$ T 细胞水平减低( $OR=2.18$ ,  $95\%CI$  1.05 ~ 4.50),  $CD5^+CD19^+$ B 细胞水平升高( $OR=3.17$ ,  $95\%CI$  1.41 ~ 7.13), ALT 升高( $OR=2.36$ ,  $95\%CI$  1.15 ~

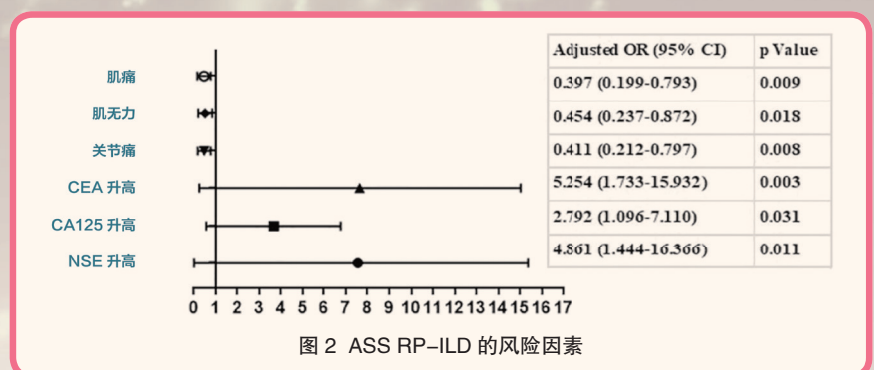


图2 ASS RP-ILD 的风险因素

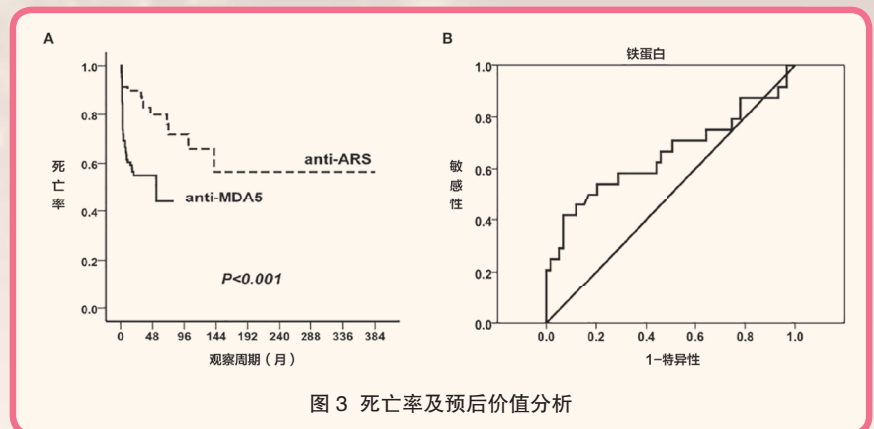


图3 死亡率及预后价值分析

4.81), 乳酸脱氢酶(LDH)偏高( $OR=3.08$ ,  $95\%CI$  1.52 ~ 6.27), 高铁蛋白血症( $OR=4.97$ ,  $95\%CI$  1.97 ~ 12.50), CEA 升高( $OR=2.28$ ,  $95\%CI$  1.13 ~ 4.59), CA153 升高( $OR=3.31$ ,  $95\%CI$  1.50 ~ 7.27)(图1)。ASS 患者发生 RP-ILD 的独立危险因素是 CEA ( $OR=5.25$ ,  $95\%CI$  1.73 ~ 15.93) 升高, CA125 ( $OR=2.79$ ,  $95\%CI$  1.10 ~ 7.11) 和 NSE ( $OR=4.86$ ,  $95\%CI$  1.44 ~ 16.37) 升

高(图2)。重要的是,血清铁蛋白 > 2 200 ng/ml 可预测抗 MDA5 阳性 DM-RP-ILD 患者半年内将死亡,而非 ASS 患者(图3)。

该研究表明,抗 MDA5 阳性 DM 患者与 ASS 患者之间发生 RP-ILD 的死亡率和风险因素不同。IIM 患者疾病严重性和预后的风险评估有助于患者临床获益,有一定的临床应用价值。

(舒晓明 编译)

## DM-ILD 患者抗 MDA5 IgG 亚型的预后价值的评估及验证

【据《Rheumatology (Oxford)》2022年4月报道】题:皮炎相关间质性肺病患者抗 MDA5 IgG 亚型的预后价值的评估及验证(中国北京中日友好医院 作者 Yue-Tong Xu 等)

研究人员进行一项回顾性研究,观察抗 MDA5 IgG 亚型与皮炎相关间质性肺病(dermatomyositis-associated interstitial lung disease, DM-ILD)之间的关系。

该研究纳入两个队列:评估队列,2017年10月到2022年10月间,122例抗 MDA5 阳性 DM-ILD 患者;验证队列,2014年8月到2017年9月间,68例抗 MDA5 阳性 DM-ILD 患者。研究人员通过酶联免疫吸附法检测抗 MDA5 总 IgG 水平和 IgG 亚型水平,并进行与患者预后之间的相关性分析。

结果显示:评估队列中,死亡患者中抗 MDA5 IgG1 和 IgG3 水平显著高于存活者( $P < 0.05$ ),而两者的 IgG2 和 IgG4 水平无差异。KM 生存曲线显示,抗 MDA5 总 IgG、IgG1 和 IgG3 水平与死亡相关( $P < 0.05$ )。多变量分析发现,抗 MDA5 IgG1 > 13 U/ml 和抗 MDA5 IgG3 > 11 U/ml 是 DM-ILD 患者死亡的独立风险因素( $P < 0.05$ )。验证队列结果显示,抗 MDA5 IgG1 是患者死亡的独立风险因素,而抗 MDA5 IgG3 不是。抗 MDA5 IgG1 对预后的预测能力(约登指数 0.494)要高于抗 MDA5 总 IgG、IgG3 或两者联合(分别为 0.356、0.32 和 0.447)。

该研究表明,抗 MDA5 IgG1 和 IgG3 水平与 DM-ILD 患者预后差显著相关,其中抗 MDA5 IgG1 作为预后预测的标记物的效力更强。(舒晓明 编译)

## 模型“FLAW”有助于预测抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者发生 RP-ILD 的风险

【据《Rheumatology (Oxford)》2022年2月报道】题:抗 MDA5 抗体阳性皮炎患者快速进展的间质性肺病的预测因素以及死亡率(中国香港威尔斯亲王医院 作者 Jacqueline So 等)

中国香港的研究人员进行一项多中心回顾性研究,评估抗 MDA5 抗体阳性皮炎(DM)患者快速进展的间质性肺病(rapid progressive interstitial lung disease, RP-ILD)的预测因素及死亡率。

研究人员从中国香港肌炎登记中心筛选抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者的临床数据,并系统分析 RP-ILD 的预测因素及患者的死亡率。

结果显示:116 例患者数据纳入分析,其中 100 例(86.2%)为 ILD,47 例(40.5%)有 RP-ILD,44 例(37.9%)患者死亡。Cox 回归分析显示,RP-ILD ( $HR=9.735$ ,  $95\%CI$  3.905 ~ 24.272)、年龄 > 52 岁 ( $HR=4.750$ ,  $95\%CI$  1.692 ~ 13.333)、铁蛋白水平 > 2 800 pmol/L ( $HR=3.042$ ,  $95\%CI$  1.323 ~ 6.997)、

乳酸脱氢酶(LDH) > 400 U/L ( $HR=2.290$ ,  $95\%CI$  1.009 ~ 5.198) 是患者死亡的独立预测因素。RP-ILD 的预测因素包括,年龄 > 50 岁 ( $HR=2.640$ ,  $95\%CI$  1.277 ~ 5.455)、LDH > 300 U/L ( $HR=3.189$ ,  $95\%CI$  1.469 ~ 6.918)、发热 ( $HR=1.903$ ,  $95\%CI$  0.956 ~ 3.790) 和中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR) > 7.0 ( $HR=1.967$ ,  $95\%CI$  0.942 ~ 4.107)。研究人员建立了一个预测模型,包含发热、LDH、年龄和白细胞计数(FLAW),旨在对 RP-ILD 的发生风险进行分层。阈点评分为 4,当评分为 4 时,发生 RP-ILD 的可能性为 100%。应用此预测模型对一个小型的验证队列进行分析,结果显示评分为 0、1、2 和 3 时 RP-ILD 的发生概率分别为 0、0、42.90% 和 75%。

该研究表明,抗 MDA5 抗体阳性皮炎发生 RP-ILD 的预后较差,死亡风险高。该研究建立的“FLAW”模型有助于预测患者发生 RP-ILD 的风险。(舒晓明 编译)



## 肌肉 ISG15 表达与幼年型皮炎强相关

【据《Arthritis Rheumatol》2021年6月报道】题:诊断到预后——幼年型炎性肌病患者肌肉 ISG15 过表达的探讨(法国东大 作者 Cyrielle Hou 等)

幼年型特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)是一种高度异质性疾病,这为诊断和治疗带来巨大的挑战。目前,循环中肌炎特异性抗体(myositis-specific autoantibodies, MSAs)可以区分不同的亚型。由于 I

型 IFN 上调在幼年型 IIM 中的重要作用,研究人员进行了以下研究,旨在观察 IFN 诱导的 15kD 蛋白(interferon stimulated gene 15, ISG15)是否可作为不同亚型诊断的标记物,以更好地理解其在幼年型 IIM 病理中的作用。

该研究纳入 56 例 IIMs 患者,其中 24 例为皮炎(dermatomyositis, DM),12 例为幼年重叠肌炎(overlap myositis, OM),10 例杜氏肌营养不良症,10 例先天性肌病。

研究人员通过免疫组化、免疫印迹和实时定量聚合酶链反应评估肌穿样本。分析 I 型 IFN 的负调控因子(ISG15 和 USP18)和正调控因子(DDX58 和 IFIH1)的情况。

结果显示:ISG15 可区分幼年型 IIM 与非免疫性肌病患者,亦可以区分 DM 和 OM 患者。不考虑 MSA 状态,DM 患者的 I 型 IFN 正调节因子 DDX58 和 IFIH1 相似。MDA5 阳性的患者可见 ISG15 水平最高。ISG15 水平与肌肉组织异常的程度负相关,

与肌炎相关表现正相关,这与儿童肌炎评估量表和手工肌力检测的结果一致。

该研究表明,肌肉 ISG15 表达与幼年型皮炎强相关,且按照特异性肌炎抗体分类皮炎患者表现出不同的 ISG15 状态。MDA5 阳性的幼年皮炎患者无论是 ISG15 基因还是 ISG15 蛋白的表达均高于其他亚组。这提示,幼年型特发性炎性肌病患者中 I 型 IFN 的负调控机制与轻度的肌肉受累有关。(葛勇鹏 编译)

## 不同亚型幼年型特发性炎性肌病患者的形态学特征存在差异

【据《Cells》2021年12月报道】题:幼年型特发性炎性肌病的形态学特征(德国吉森大学 作者 Anne Schänzer 等)

新型的治疗策略需要更为精确的分层诊断,而幼年型特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)患者不同亚型的形态学特征尚缺乏这方面的界定,因此,德国的研究人员进行了以下研究。

该研究纳入 22 例受试者,其中 15 例 IIMs 患者和 7 例对照,采用免疫组化和透射电镜等方法分析样本。并评估临床及实验室数据。

该研究显示:患者年龄 8 岁(范围 3~17 岁),其中 73% 为女性。近端肌无力和皮肤表现是患者的主要临床特征。9 例患者确诊为皮炎(DM),4 例为抗合成

酶综合征(anti-synthetase syndrome, ASS),2 例为重叠肌炎(overlap myositis, OM)。骨骼肌组织分析显示,可见炎性细胞增多和 MHC I 所有亚型均上调。形态学的主要发现:DM 中主要病理特征为肌纤维缺乏细胞色素 C 氧化酶,抗 Jo-1 合成酶综合征表现为弱到中等程度的碱性磷酸酶阳性。两组中, I 型干扰素标记物

MxA 的血管染色均与内皮网状包涵体有关。在抗 PL7 ASS 阳性和 OM 患者中,均未发现以上形态学表现。

该研究表明,幼年型特发性肌病患者不同亚型的形态学特征存在差异,这提示不同亚型的病因学机制不同,对待这类患者建议采取个性化策略以及靶向治疗。

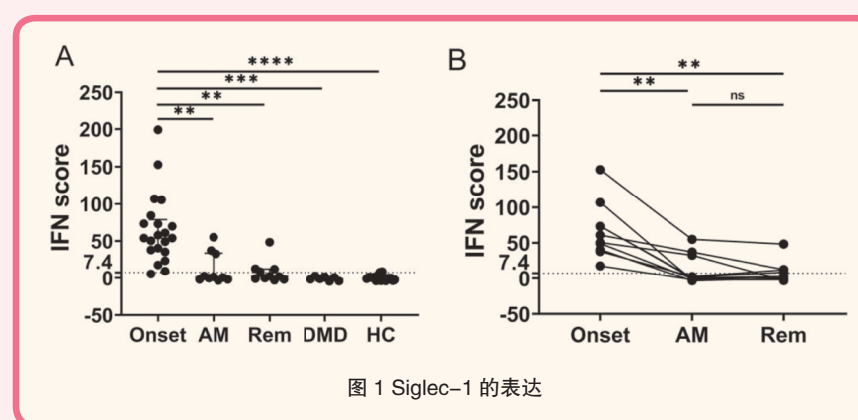
(葛勇鹏 编译)

## Siglec-1 可作为幼年型皮炎患者疾病活动性及预测治疗反应的标记物

【据《Rheumatology (Oxford)》2022年5月报道】题:单核细胞上 Siglec-1 表达与幼年型皮炎干扰素信号有关,可预测治疗反应(泰国玛希隆大学 作者 Butsabong Lerkvaleekul 等)

泰国的研究人员进行一项研究,旨在明确幼年型皮炎(juvenile dermatomyositis, JDM)患者单核细胞 Siglec-1 表达是否可作为 IFN 诱导地评估疾病活动性的标记物,并预测治疗反应。

研究人员通过流式细胞仪检测 21 例 JDM 患者在开始治疗前循环单核细胞上 Siglec-1 表达,并在随访期间检测其中 10 例患者。5 种 IFN-I 激活基因,



*MX1*、*IFI44*、*IFI44L*、*LY6E* 和 *IFIT3*, 采用反转录聚合酶链反应明确 IFN 的基因特征,并计算 IFN 评分。通过多

重免疫检测法测量 IFN 诱导的血浆蛋白 CXCL10 和 Galectin-9 的水平。

结果显示:JDM 患者的 Siglec-1

和 IFN 评分增加,高于对照者,且与疾病活动性相关(图 1)。通过诊断时的 Siglec-1 表达水平可分层患者,诊断时 Siglec-1 高水平表达的患者,在诊断后 3 个月有强化治疗的风险(55% 比 0,  $P=0.01$ )。Siglec-1 表达与血浆 CXCL10 ( $rs=0.81$ ,  $P < 0.0001$ ) 和 Galectin-9 ( $rs=0.83$ ,  $P < 0.0001$ ) 水平强相关,在预测治疗反应方面优于 IFN 评分(AUC 0.87 比 0.53,  $P=0.01$ )。

该研究表明,单核细胞上 Siglec-1 可作为幼年型皮炎患者疾病活动性以及预测治疗反应的标记物,但尚需进一步研究验证以上结果。

(葛勇鹏 编译)

## 幼年型皮炎患者激素减停、完全临床反应和缓解的相关分析

【据《Rheumatology (Oxford)》2021年5月报道】题:幼年型皮炎患者的激素减停、完全临床反应和缓解(美国国立健康卫生院 作者 Takayuki Kishi 等)

研究人员对北美幼年型皮炎(juvenile dermatomyositis, JDM)登记中心的数据进行分析,采用多种模型评估 JDM 患者激素减停、完全临床反应和缓

解的概率( $n=307$ )、条件概率及显著预测因素。

结果显示:105 例 JDM 患者在治疗后 60 个月时,激素减停的概率是 56%,完全临床反应和缓解分别为 38% 和 30%。缓解的概率是建立在激素减停和完全临床反应的基础上。光敏、挛缩和达完全临床反应的时间更长可预测激素停药的时间。抗 MJ (NXP2) 抗体阳

性和居住在西北地带可预测达完全临床反应的时间更短,而吞咽困难、挛缩、24 个月内用药增加和达激素停药的时间更长与达完全临床反应的时间更长有关。抗 p155/140 (TIF1) 抗体,12~24 个月用药增加,或达激素停药和完全临床反应的时间更长与达缓解的时间更长有关。

该研究表明,幼年型皮炎患者

可以实现比较理想的预后,如激素停药、完全临床反应和缓解,尽管达到的时间可能会比较长,几年甚至更长。这些因素相互影响,相互制约,彼此之间均可以成为比较强的预测因素。相关临床特征及肌炎的自身抗体也与激素停药、完全临床反应和缓解有关。

(葛勇鹏 编译)

## DM-RP-ILD 患者的肾上腺髓质素水平上调

【据《Front Immunol》2022年2月报道】题：肾上腺髓质素表达与皮肤炎患者间质性肺病的严重性和预后差相关（中国北京中日友好医院风湿免疫科 作者 Lifang Ye 等）

研究人员进行以下研究，评估皮肤炎（DM）患者外周血单核细胞（PBMCs）中肾上腺髓质素 mRNA 水平，以及其与间质性肺病（interstitial lung disease, ILD）严重性之间的关系。

该研究共纳入 41 例 DM 患者，7 例免疫介导的坏死性肌病（immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM）及 21 例健康对照者。通过定量反转录酶联反应检测 PBMCs 中肾上腺髓质素 mRNA 水平，分析肾上腺髓质素表达水平与重要的临床表现、实验室数据、肺功能特征，以

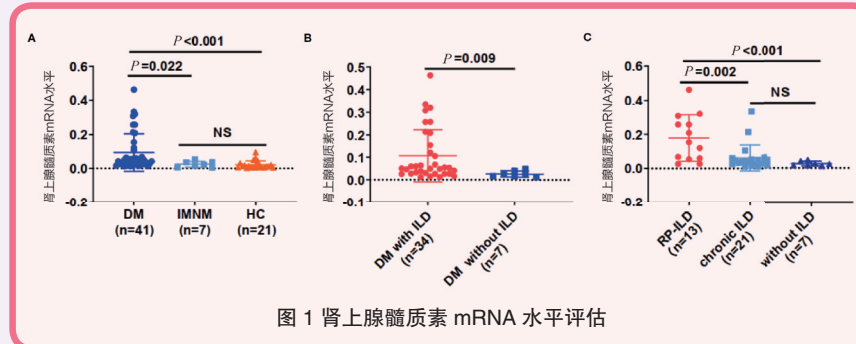


图 1 肾上腺髓质素 mRNA 水平评估

及 DM-ILD 患者预后之间的关系，并对 DM-ILD 患者肺组织进行免疫组化分析以明确肾上腺髓质素的表达情况。

结果显示：DM 患者 PBMCs 中肾上腺髓质素 mRNA 水平显著高于 IMNM 患者 ( $P=0.022$ ) 和对照者 ( $P < 0.001$ ) (图 1)。DM 患者中，快速进展的 ILD (RP-

ILD) 者的肾上腺髓质素 mRNA 水平显著高于缓慢进展的 ILD 者 ( $P=0.002$ ) 或者无 ILD 者 ( $P < 0.001$ )。DM-ILD 患者的肾上腺髓质素 mRNA 水平与血清铁蛋白 ( $r=0.507, P=0.021$ )、乳酸脱氢酶 ( $r=0.350, P=0.045$ ) 和肺视觉模拟评分 ( $r=0.392, P=0.002$ ) 正相关；与肺功能

负相关，肺功能参数包括预测用力肺活量 ( $r=-0.523, P=0.025$ )、1 秒钟用力呼气容积 ( $r=-0.539, P=0.020$ ) 和一氧化碳弥散量 ( $r=-0.495, P=0.036$ )。免疫组化分析显示，DM-RP-ILD 患者的肺泡上皮细胞和巨噬细胞中，肾上腺髓质素高表达。DM-ILD 患者中，6 名死者中肾上腺髓质素水平高于 20 名存活者 ( $P=0.042$ )。肾上腺髓质素水平  $> 0.053$  者的累积生存率显著低于肾上腺髓质素水平  $< 0.053$  者 (62.5% vs 100%,  $P=0.005$ )。

该研究表明，DM-RP-ILD 患者的肾上腺髓质素水平上调，且与 ILD 严重性和预后差相关。肾上腺髓质素可能是 DM-ILD 患者预后的预测因素，但尚需进一步的观察研究。（卢昕 编译）

## 支气管肺泡灌洗在 DM-ILD 中的临床意义

【据《Rheumatology (Oxford)》2021年12月报道】题：支气管肺泡灌洗在皮肤炎相关间质性肺病的临床意义（中国北京免疫介导的炎性肌病重点实验室作者 Linrong He 等）

研究人员进行一项回顾性研究，观察皮肤炎相关间质性肺病 (DM-associated interstitial lung disease, DM-ILD) 患者进行支气管肺泡灌洗的临床意义。

研究人员分析 2015 年 10 月到 2019

年 9 月之间进行支气管肺泡灌洗的 DM-ILD 患者的医学数据，并评估患者的临床特征、实验室数据和肺泡支气管镜结果。该研究截止至 2020 年 5 月 1 日。

结果显示：113 例 DM-ILD 纳入该研究，其中 27 例为急性/亚急性间质性肺炎 (acute/subacute interstitial pneumonia, A/SIP) 和 86 例慢性间质性肺炎 (chronic interstitial pneumonia, CIP)。A/SIP 组支气管肺泡液 (bronchoalveolar

lavage fluid, BALF) 中淋巴细胞和嗜酸粒细胞的比例显著低于 CIP 组，而中性粒细胞比例明显增高。28 例 (24.8%) 患者 BALF 中可见病原体。依据肺泡支气管镜结果，25 例 (22.1%) 患者加入抗生素或转换抗生素治疗。淋巴减少症和重症监护室治疗与病原体阳性的 BALF 结果显著相关。9 例 (8.0%) 可见肺泡支气管镜并发症，其中发热 (5.3%) 最常见。22 个月的随访期中 25

例 (25/106, 23.6%) 死亡。年龄、A/SIP 和抗 MDA5 抗体是预后差的独立预测因素，而机械手是独立的保护因素。BALF 中细胞和病原体的结果对 30 天死亡率或总死亡率无显著影响。

该研究表明，肺泡支气管镜对 DM-ILD 患者是一项有一定诊疗价值的检查，支气管肺泡灌洗术有益于支气管感染的诊断。然而，BALF 中细胞和病原体结果对预后无显著影响。（卢昕 编译）

## DM-ILD MSA<sup>-</sup>/MAA<sup>-</sup> 患者的远期结局更好

【据《Front Immunol》2022年5月报道】题：无肌炎特异性或相关性自身抗体的皮肤炎并发间质性肺病（中国北京中日友好医院 作者 Fang Chen 等）

先前的研究尚未描述肌炎特异性自身抗体 (myositis-specific autoantibodies, MSA) 和肌炎相关自身抗体 (myositis-associated autoantibodies, MAA) 阴性的皮肤炎 (DM) 患者并发间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的临床特征，为此，中日友好医院的 Fang Chen 等进行了此方面的研究。

该研究筛选 2006—2022 年间 1 125 例特发性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathies, IIM) 患者。最终纳入 ILD 患者，且 MSA 和 MAA 均阴性，评估并比较了抗 MDA5 阳性 DM 患者和抗合成酶综合征 (anti-synthetase syndrome, ASS) 患者的临床特征和结局。

结果显示：1 125 例 IIM 患者平均随访了 6 年，其中 154 例 DM 患者 MSA 和 MAA 均阴性，ILD 的发生率为 46.8%。与抗 MDA5-DM-ILD 患者和 ASS-ILD 患者比较，DM-ILD MSA<sup>-</sup>/MAA<sup>-</sup> 患者的临床特征为，发病年龄小 ( $P < 0.001$ )、CA153 升高较少发生 ( $P=0.03$ )、发热

多见 ( $P=0.04$ )。ILD 的高分辨率 CT 结果为多为非特异性间质性肺炎 (66.6%)，MSA/MAA 阴性者多为机化性肺炎。抗 MDA5-DM-ILD 患者机化性肺炎更常见 (69.7%)，ASS-ILD 患者非特异性间质性肺炎 (51.3%) 和机化性肺炎 (48.7%) 的比例相近。DM-ILD MSA<sup>-</sup>/MAA<sup>-</sup> 患者中，25% 发生快速进展的 ILD (rapidly progressive interstitial lung disease, RP-ILD)。与缓慢进展的 ILD 患者比较，RP-ILD 患者的病程较短 ( $P=0.002$ )，ANA 阳性比例较高 ( $P=0.01$ )，机化性肺炎常见 ( $P=0.04$ )，CYFRA211 更高 ( $P=0.04$ ) 及  $FiO_2/PaO_2$  值更小 ( $P < 0.001$ )。RP-ILD MSA<sup>-</sup>/MAA<sup>-</sup> 患者机化性肺炎的发生率低于 RP-ILD-抗 MDA5-DM (75%) 或 -ASS 患者 (89%) ( $P=0.006$ )。DM-ILD MSA<sup>-</sup>/MAA<sup>-</sup> 患者的 5 年和 10 年累积生存率分别 91% 和 88%，高于 ILD-抗 MDA5-DM 和 ILD-ASS 患者 ( $P < 0.001$ )。 $FiO_2/PaO_2$  值小是预后的独立预测因素 ( $HR=0.97, P=0.004$ )。

该研究表明，DM-ILD MSA<sup>-</sup>/MAA<sup>-</sup> 患者的远期结局更好。基线  $FiO_2/PaO_2$  小是预后的独立预测因素。

（卢昕 编译）

## RTX 治疗抗 MDA5 DM-ILD 患者有效，但需防范感染风险

【据《Front Immunol》2022年2月报道】题：利妥昔单抗治疗抗 MDA5 阳性皮肤炎的肺间质病——一篇系统综述（四川大学华西医院 作者 Chenjia He 等）

利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 治疗抗 MDA5 阳性皮肤炎患者的肺间质病 (抗 MDA5 DM-ILD) 有效，不过仅有病例报告或者小型的系列研究。该综述全面阐述当前抗 MDA5 DM-ILD 治疗的最新证据。

研究人员搜索 Pubmed、Web of Science、Embase 和 Cochrane 中的关于抗 MDA5 DM-ILD 和 RTX 治疗文献，时间截至 2021 年 8 月，语言为英文。ILD 确诊采用高分辨率 CT 和 (或) 肺功能检测。

结果显示：共筛选了 145 篇文献，其中 17 篇符合要求，有 35 例抗 MDA5 DM-ILD 患者的数据。患者的人口统计学数据包括，13 例男性，22 例女性，发病年龄 ( $47.60 \pm 13.72$ ) 岁。4 例 (11.43%) 患者为慢性 ILD (C-ILD)，31 例为快速进展的 ILD (RP-ILD)。大多数患者 (29/30) 有典型的 DM 皮疹。RTX 治疗前，大多数患者 (27/35) 采用中等剂量或高剂量激素，至少使用一种免疫治疗药物。71.43% 对 RTX 治疗有反应。且 50% 以上的患者治疗后皮疹亦好转。最常见的不良反应是感染，37.14% (13/35) 患者可见。

该研究表明，RTX 治疗抗 MDA5 DM-ILD 患者有效，不过在治疗前应评估感染风险。此外，尚需要前瞻性研究明确最佳的治疗方案。

（卢昕 编译）

## 与 CCAR1 和其他皮肤炎自身抗原的免疫反应 可减少肿瘤的发生

【据《J Clin Invest》2022年2月报道】题：与 CCAR1 和其他皮肤炎自身抗原的免疫反应可减少肿瘤的发生（美国斯坦福大学医学院 作者 David F Fiorentino 等）

皮肤炎（DM）发病时往往伴有肿瘤，这与转录中介因子（transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$ , TIF1- $\gamma$ ）与自身抗体的反应有关。但是，一些抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性的患者并未发生肿瘤。因此，研究人员进行以下研究，观察抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性未伴发肿瘤的患者是否存在其他类型的自身抗体。

研究人员通过蛋白组学的方法，在 5 例抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性未发生肿瘤的患者中确定了 10 个（先前已被研究的）自身抗体。以上抗体分别在抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性的 DM 的发现队列（ $n=110$ ）

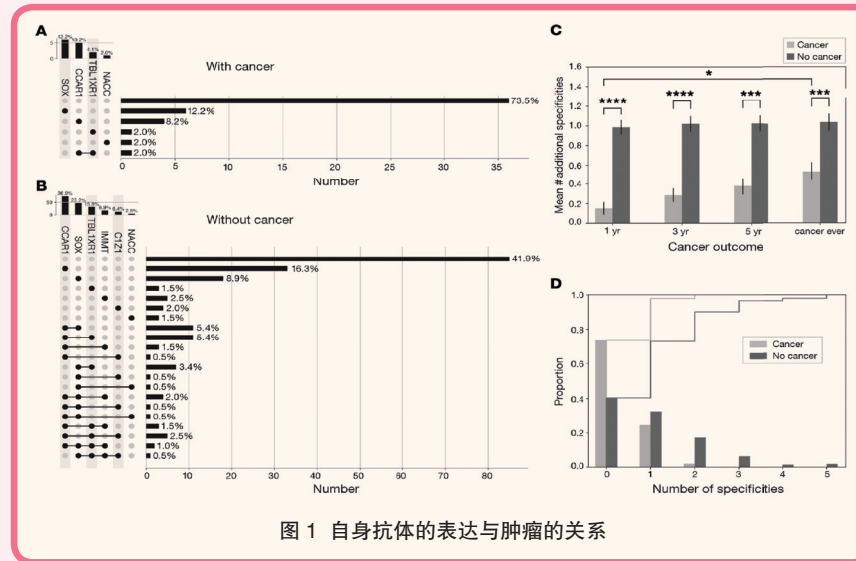


图 1 自身抗体的表达与肿瘤的关系

和验证队列（ $n=142$ ）进行检测。

结果显示：在两个独立的队列中，10 个自身抗体中有 6 个的频率范围为

3% ~ 32%。自身抗体识别细胞周期和凋亡调节蛋白 1（cell division cycle and apoptosis regulator protein 1, CCAR1）最

常见，其与伴发肿瘤显著负相关（发现队列  $OR=0.27$ ,  $95\%CI$  0.7 ~ 1.00,  $P=0.050$ ；验证队列  $OR=0.13$ ,  $95\%CI$  0.03 ~ 0.59,  $P=0.008$ ）（图 1）。肿瘤发生时，抗 CCAR1 抗体阳性患者 CCAR1 出现显著晚于抗 CCAR1 抗体阴性患者（从 DM 发病计算，分别为 4.3 年和 0.85 年， $P=0.006$ ）。原位肿瘤的可能性更高，有 89% 抗 CCAR1 抗体阳性肿瘤是 0 期或 1 期，而抗 CCAR1 抗体阴性患者有 42%（ $P=0.02$ ）。抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性 DM 患者出现其他自身抗体的数量增加，而肿瘤的频率减低（ $P < 0.001$ ）。

该研究表明，抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性 DM 患者的免疫反应多样，而肿瘤的出现减少。这有助于 DM 患者的风险分层管理，以及拓展对肿瘤自然免疫调控的认识。

（彭清林 编译）

## 抗细胞皮质区肌动蛋白结合 蛋白抗体与成年人肌炎的主要 临床特征有关

【据《Arthritis Rheumatol》2022年2月报道】题：抗细胞皮质区肌动蛋白结合蛋白抗体与成年人肌炎的主要临床特征有关，而非幼年型肌炎（西班牙约翰霍普金斯大学医学院 作者 Iago Pinal-Fernandez 等）

研究人员进行以下纵向队列研究，旨在确定成年人及幼年型肌炎中抗细胞皮质层肌动蛋白结合蛋白抗体的情况及临床表型。

该研究纳入 670 例成年肌炎患者，343 例幼年型肌炎患者，202 名成年人健康对照及 90 名幼年健康对照，通过 ELISA 检测抗细胞皮质区肌动蛋白结合蛋白抗体的滴度，并比较有 / 无抗体滴度患者的临床特征差异。

结果显示，成年人皮肤炎（DM）患者的抗细胞皮质层肌动蛋白结合蛋白抗体阳性更常见（15%， $P=0.005$ ），尤其是合并抗 Mi-2 自身抗体（24%， $P=0.03$ ）或抗 NXP2 自身抗体（23%， $P=0.04$ ）。成年肌炎患者的抗细胞皮质层肌动蛋白结合蛋白抗体与皮肤炎的皮肤表现（有 / 无抗体患者出现皮肤表现的比例分别为 62% 和 38%， $P=0.03$ ），吞咽困难（36% 和 17%， $P=0.02$ ）及合并抗 Mi-2 自身抗体（47% 和 26%， $P=0.001$ ）或抗 NXP2 自身抗体（59% 和 33%， $P=0.001$ ）有关。有间质性肺病的患者抗细胞皮质层肌动蛋白结合蛋白抗体滴度较高（0.15 U 和 0.12 U， $P=0.03$ ）。幼年型肌炎患者（2%）或幼年肌炎亚组的抗细胞皮质层肌动蛋白结合蛋白抗体的阳性率均与幼年健康对照者（4%）没有差异。抗体阳性的幼年肌炎患者机械手的患病率更高（25% 和 7%， $P=0.03$ ），住院更常见（2.9 比 1.3， $P=0.04$ ），肌酸激酶峰值较低（368 U/L 和 818 U/L； $P=0.02$ ）。

该研究表明，成年皮肤炎患者抗 Mi2 抗体和抗 NXP-2 抗体阳性，出现抗细胞皮质层肌动蛋白结合蛋白抗体阳性的概率高。抗细胞皮质层肌动蛋白结合蛋白抗体与吞咽困难和间质性肺病有关。

（彭清林 编译）

## 炎性肌病患者通过自身抗体靶向作用于 细胞表面表达的 Ro52/IgG/HLA-DR 复合体

【据《J Autoimmun》2022年1月报道】题：炎性肌病患者通过自身抗体靶向作用于细胞表面表达的 Ro52/IgG/HLA-DR 复合体（日本大阪大学医学研究生院 作者 Noriko Arase 等）

在自身免疫疾病中，细胞内蛋白往往是自身抗体的靶标，但是，相关机制尚不清楚。研究人员前期的研究发现，细胞内的错误折叠蛋白通过人类白细胞抗原 - II（HLA- II）分子被转运到细胞表面，且被自身抗体所识别，这些自身免疫病诸如，类风湿关节炎、抗磷脂综合征和显微镜下多血管炎。Ro52 是一种细胞内 Fc 受体，可成为肌炎相关自身抗体的靶标。

研究人员分析了 HLA II 分子在可识别 Ro52 的自身抗体中的作用。通过 HLA II 分子，Ro52 不能单独转运至细胞表面，但是，其可以通过形成 Ro52/IgG/HLA-DR 复合体的形式转运至细胞表面。某些炎

性肌病患者的自身抗体可特异性识别 Ro52/IgG/HLA-DR 复合体。该研究分析了炎性肌病患者四种类型肌炎相关抗体与 Ro52/IgG/HLA-DR 复合体之间的作用。

结果显示：该研究纳入 120 例炎性肌病患者，其中抗 MDA5 抗体阳性患者中 90% 有自身抗体与 Ro52/IgG/HLA-DR 复合体之间的相互作用，抗 ARS 抗体阳性患者中 93% 出现这种作用。在以上两种抗体阳性炎性肌病的个别患者中，血清抗 Ro52/IgG/HLA-DR 特异性抗体滴度变化始终与 KL-6（抗 MDA5 抗体阳性皮肤炎患者， $r=0.51$ ；抗 ARS 抗体阳性有呼吸症状的多肌炎 / 皮肤炎患者， $r=0.67$ ）和 CK（抗 ARS 抗体阳性有肌肉受累的多肌炎 / 皮肤炎患者， $r=0.63$ ）相关。

该研究表明，自身抗体识别细胞表面的 Ro52/IgG/HLA-DR 复合体所导致的效应可能参与炎性肌病的发病。（彭清林 编译）

## TIF1 $\gamma$ 可诱导实验性肌炎

【据《Ann Rheum Dis》2021年9月报道】题：对皮肤炎特异性自身抗原、转录中介因子 1 $\gamma$  的免疫反应可导致实验性肌炎（日本筑波大学 作者 Naoko Okiyama 等）

研究人员进行一项研究，观察对转录中介因子（transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$ , TIF1- $\gamma$ ）的自身免疫是否是炎性肌病的发病机制之一。

野生型、 $\beta_2$  微球蛋白  $\gamma$  穿孔素  $\gamma$  Ig $\mu$   $\gamma$  干扰素  $\alpha/\beta$  受体（IFNAR） $\gamma$  鼠使用重组人源 TIF1 $\gamma$  全蛋白进行免疫。胸腺嘧啶核苷掺入检查法应用于来自 TIF1 $\gamma$  免疫鼠的淋巴结 T 细胞。采用免疫印迹和酶联免疫吸附法和免疫共沉淀法分析血浆。大腿部肌肉采用组织学方法和免疫组化的方法进行评估。从淋巴结 T 细胞分离出 CD8 $^+$  或 CD4 $^+$  T 细胞，以及从血浆纯化出的 IgG，被过继转移至天然免疫

小鼠。TIF1 $\gamma$  免疫后的鼠采用抗 CD8 消耗性抗体和 JAK 抑制剂托法替布进行处理。

结果显示：TIF1 $\gamma$  诱导实验性肌炎鼠模型中可见肌纤维坏死或萎缩，CD8 $^+$ T 细胞浸润，以及 TIF1 $\gamma$  特异性 T 细胞和抗人源 / 鼠源 TIF1 $\gamma$  IgG 抗体。在  $\beta_2$  微球蛋白  $\gamma$  穿孔素  $\gamma$  CD8 $^+$ IFNAR $^+$  鼠模型中肌炎的发病和严重性较低，而 Ig $\mu$  $^-$  鼠肌炎的发生率正常。CD8 $^+$ T 细胞过继转移诱导受体发生肌炎，而 CD4 $^+$ T 细胞或 IgG 过继转移未发生肌炎。TIF1 $\gamma$  免疫后的鼠经托法替布处理后，可抑制 TIF1 $\gamma$  诱导的肌炎。

该研究表明，TIF1 $\gamma$  可诱导实验性肌炎，同时可见 CD8 $^+$ T 细胞、I 型干扰素，而非 CD4 $^+$ T 细胞、B 细胞或抗体。该研究中的鼠模型是一种有效的工具，可用于探讨皮肤炎的发病机制。（彭清林 编译）

## 发展中的北京中日友好医院风湿免疫科

北京中日友好医院风湿免疫科是国内成立最早的风湿免疫学科之一,是国家风湿免疫病临床重点专科,中央高水平医院临床研究项目资助科室,拥有国内首个炎性肌病重点实验室,连续多年在复旦大学全国医院最佳专科排行榜中排名前10名;北京协和医学院及北京大学医学部硕士和博士研究生培养点,北京市住院医师和风湿免疫内科专科医师规范化培训基地,国家药物临床试验机构,国家卫生健康委员会骨质疏松规范化诊疗基地;国际肌炎评估和临床研究成员单位,欧洲肌炎注册研究组成员单位,欧洲神经肌病中心成员单位,欧洲血管炎研究组单位。

### 科室人员构成

科室主任为王国春教授,科室副主任为卢昕教授,护士长为张影。主任医师5人、副主任医师4人、

主治医师7人、住院医师5人、技师2人、护师15人等。实验室研究人员6人,其中副研究员1人,助理研究员3人,技术员2人。多人先后兼任中华医学会风湿病学分会副主任委员、中华医学会风湿病学分会秘书长、中国医师协会风湿免疫科医师分会顾问、《中华风湿病学》杂志副主编及国际肌炎协会执委等学术职务。

### 科室诊疗特色

门诊、病房设置:住院病床共40张。诊疗设备介绍:科室拥有先进抗核抗体检测设备、肌肉病理全套完整设备、流式细胞仪等。

1. 多发性肌炎/皮肌炎:“肌炎/皮肌炎”的诊断和治疗是科室重要特色,特别是对复发、疑难或危急重症肌炎/皮肌炎的处理具有丰富的临床经验。诊治水平处于国际及国内先进水平。

2. 各种常见风湿病、危急重症与疑难风湿病:以常见和疑难的风湿病的诊疗为基础,以内科危重及各种疑难病为特色综合发展,成立了良好的亚科学科骨干梯队(教授-副教授-主治医师-住院医师诊治队伍)。在国内有相当高的知名度、很强的影响力和辐射力,大多数患者来自全国各地。

3. 风湿病新药临床试验基地:是全国较早批准的风湿病新药临床试验基地之一,为患者提供国内外最新药物治疗方案。

### 科室科研

科室承国家及省部级科研课题50余项。主要围绕“炎性肌病”的发病机制及临床诊治开展研究,取得了丰硕的成果(具体详见本期其他版面)。科研成果获得北京市科技进步奖。

(王国春报道)

## 特发性炎性肌病肌细胞死亡的机制探讨

【据《Arthritis Rheumatol》2022年6月报道】题:特发性炎性肌病肌细胞死亡的机制探讨(北京中日友好医院 作者 Peng QL等)

特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)是一组以骨骼肌受累为主要临床表现的异质性自身免疫病。骨骼肌损伤是肌病的显著特征,但是机制不明。早期的研究证实肌细胞上调表达X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、细胞FLICE样抑制蛋白(cFLIP)等抗凋亡蛋白,因此,典型的细胞凋亡性死亡在肌肉组织中并不明显。近年有报道,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)诱导的自噬、CD28null T细胞介导的T细胞杀伤、炎症小体相关的细胞焦亡都是IIM肌细胞损伤的机制。这些研究提示IIM肌细胞死亡机制非常复杂,多种因素参与其中。肌细胞坏死是IIM患者肌肉活检组织中常见的病理改变,但鲜有研究探索其中机制。

中日友好医院风湿免疫科的科研团队近期的一项研究报道了程序性坏死是IIM肌细胞死亡的一种新机制。该研究发现,IIM患者肌肉组织程序性坏死相关的标志性分子——丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RIP3)、混合系激酶区域样蛋白(MKL)及其磷酸化形式显著性高表达,并且其表达水平与患者肌肉组织病变程度、肌无力水平等显著相关,提示程序性坏死在IIM肌肉组织中高度活化。组织学分析提示,MLKL等蛋白主要表达于坏死性肌纤维。通过共表达分析,发现MLKL阳性的坏死性肌纤维表达高水平的HMGB1、IL33等炎症分子。细胞层面,通过对成肌细胞C2C12进行TNF刺激,发现在加入泛caspase抑制剂z-VAD时,成肌细胞发生显著的程序性坏死活化和细胞死亡;使用程序性坏死抑制剂Necrostatin-1s,或者敲低MLKL表达,能够有效抑制程序性坏死诱导的细胞死亡。

这些研究结果证实程序性坏死是IIM肌细胞死亡的重要机制,提示抑制程序性坏死是IIM治疗的潜在策略。日本学者Kamiya等发表于*Nat Commun*的一项研究同样证实程序性坏死在IIM肌肉组织中的过度活化,并且在动物模型中证实靶向程序性坏死的策略能够减轻IIM肌细胞损伤。针对这两项研究,《Ann Rheum Dis》杂志邀请美国著名肌炎学者Kanneboyina Nagaraju教授作专家评述,评述中,Nagaraju教授指出,进一步明确IIM肌细胞死亡的主要机制,将有助于新治疗靶点的开发。

(彭清林报道)

## 皮肌炎中I型IFN信号参与肌肉干细胞的增殖过程

【据《Neurology》2022年5月报道】题:皮肌炎中I型IFN信号参与肌肉干细胞的增殖过程(法国巴黎东大 作者 Laure Gallay等)

皮肌炎(DM)的肌肉组织可见肌肉再生的信号。其中肌肉干细胞(muscle stem cells, MuSCs)可能参与。因而,研究人员进行了以下研究,观察I型干扰素(IFN-I)在干细胞修复肌肉中的作用。

研究人员从正常肌肉组织及成年(n=8)和幼年型(n=3)DM患者肌肉组织中分离MuSCs,在培养皿中培养,离体分析MuSCs的增殖特性、促肌肉生成的能力和衰老。通过功能获得和缺失的试验评估IFN-I信号在干细胞增殖力中的作用。

结果显示:与正常肌组织的干细胞相比,DM-MuSCs的增殖力明显减少(轻度到重度为-31%~-43%),导致肌管形成不良(-36%~-71%)。DM-MuSCs在衰老的β-半乳糖苷酶阳性细胞中常见,这可能部分解释干细胞增殖力不足。高水平的IFN-I可减少健康MuSCs的增殖力。来源DM-MuSCs的培养基亦可以减少健康MuSCs的增殖力(-15%~-22%),提示培养中存在有相同作用的自分泌因子。DM-MuSCs中,IFN信号的药理学阻断(鲁索利替尼和抗IFN受体抗体)可恢复增殖力,直至对照组水平。

该研究表明,自分泌IFN信号可阻止MuSC扩增,从而导致肌肉修复不良。这可以解释为何在严重DM患者中可观察到持续的肌无力。(卢昕编译)

### ◀上接第1版

#### 四、EHOA的治疗

EHOA的非药物治疗包括患者教育、夹板和手部物理治疗,这些治疗通常与口服和局部非甾体抗炎药(NSAIDs)等药物治疗结合使用以减轻疼痛。外用NSAIDs是一线治疗药物,其次是口服NSAIDs,由于存在不良反应,仅建议短期使用。目前有多项研究验证不同药物对EHOA的治疗效果,如低剂量甲氨蝶呤、羟氯喹在EHOA中未见明显疗效。多项临床试验提示TNF拮抗剂阿达木单抗治疗EHOA不能明显改善疾病症状。但依那西普治疗可缓解受累关节的异常软骨下骨变化,减少MMP-3的分泌。而英夫利西单抗、阿那白滞素和鲁吉珠单抗都与EHOA患者的部分疼痛缓解有关。但是,这些结果需得到大样本研究的验证。

总之,有证据支持EHOA是HOA的一种特殊类型,其具有特定的临床和放射学特征。目前,主要的问题是缺乏特异性分子标志物和临床标准。临床上需要进行大样本的前瞻性研究和临床观察以进一步了解EHOA危险因素和发病机制。研究规范的治疗方法和药物势在必行。(北京大学人民医院风湿免疫科 饶佩诗 任立敏 编译)

# 聚焦前沿, 乘“风”而上: 2022 欧洲抗风湿病联盟年会精选

欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 是代表所有欧洲国家风湿病患者, 健康专业人士和科学社团的组织。为方便国内风湿免疫相关医务工作者及时了解 EULAR 大会最前沿、最关键的学术信息, Wiley 出

版社和礼来公司合作将最新的 EULAR 内容以系列报道的形式带进中国, 开展了共计 5 期的会议报道推送, 共涵盖了 10 个风湿免疫领域的话题。会议报道在 *Immune Forum* 及《医学参考报·风湿免

疫专刊》多渠道进行推送, 共实现了 20 949 人次阅读量。

本文对往期推送进行了整理, 与您共同回顾此次 EULAR 会议报道的精彩内容。

## 类风湿关节炎管理指南更新, 多个热点话题受关注

EULAR 指南一直是风湿领域的权威指南, 备受学者关注。本次 EULAR 大会上, Josef S. Smolen 教授总结了 2022 年 EULAR 关于类风湿关节炎 (RA) 管理建议的更新。该版指南在 2019 版指南的基础上更新修订, 形成 5 条总体原则、11 条具体推荐意见 (图 1)。2022 年指南大部分内容与 2019 年指南相同。2022 指南主要更新集中于糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 和 JAK 抑制剂的使用建议。2022 指南建议更严格地进行 GC 治疗, 强调短期应用和停用。对于 JAK 抑制剂, 则是建议将相关心血管事件和恶性肿瘤的风险因素纳入考量范围, 包括 65 岁以上、吸烟史 (既往/现在)、有其他心血管风险因素、有其他恶性肿瘤风险因素、有血栓栓塞事件风险因素。

对于达标治疗和难治性 RA 热点话题, 本次也有相关报道。达标治疗 (T2T) 是 RA 管理中不可或缺的一环, 但临床实践结果并不理想。Laure Gossec 教授总结了 RA 相关 T2T 障碍和促进因素, 以及改善 T2T 的干预措施。这些障碍和促进因素涵盖了医疗保健专业人员或患者的认知、患者的临床或社会状况、医患沟通、时间、资源等多个方面。而在难治性 RA 方面, Jacob M van Laar 教授回顾了难治性 RA 治疗过程中常遇到的困难, 并详细介绍了 EULAR 关于难治性 RA 患者治疗指南内容。

此外, 本次还报道了 RA 分类标准的血清学评分、RA 相关心血管共病、生物类改善病情抗风湿药 (bDMARDs) 和靶向合成类 DMARDs (tsDMARDs) 对 GC 快速减量和停用的影响等多项研究最新结果。

## axSpA 管理指南更新, 关注 AS 影像学检查和共病进展

时隔 6 年, 国际脊柱关节炎协会 (ASAS) / EULAR 委员会更新了中轴型脊柱关节炎 (axSpA) 管理的 ASAS/EULAR 建议。本次大会上, Sofia Ramiro 博士总结了 2022 年 ASAS/EULAR 关于 axSpA 指南的更新。该版指南在 2016 版指南的基础上更新修订, 形成 5 条总体原则、15 条具体推荐意见 (图 2)。2022 年指南中非甾体抗炎药仍为 axSpA 一线治疗药物, 强直性脊

柱炎疾病活动性评分 (ASDAS)  $\geq 2.1$  为高疾病活动度的标准。2022 年指南进一步明确了 b/tsDMARDs 的使用标准, 包括其启用、停用、转换治疗的标准 (图 3)。

对于临床关注的影像学检查, 本次报道了 ASAS 工作组对疑似 axSpA 患者影像学检查的要求和报告。Torsten Diekhoff 博士具体介绍了 ASAS 工作组提出的 6 条影像学要求和 11 条放射学报告建议, 这将有利于标准

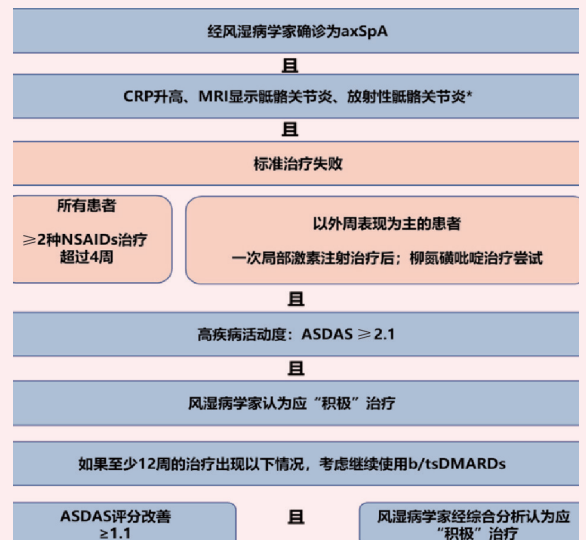


图 3 ASAS/EULAR 关于 bDMARDs 或 tsDMARDs 的建议

化风湿科医生和放射科医生之间的沟通。另一方面, 在 AS 影像学进展的预测上, 对新方法组基轨迹建模和决策树分析预测 AS 影像学进展的研究也进行了相关报道。

此外, 研究显示, AS 最常见的共病为抑郁, 其次是高血压。最常见的肌肉骨骼外表现为葡萄膜炎。其中抑郁与 AS 患者较差的疾病活动和功能状态显著相关。(顾培勤报道)

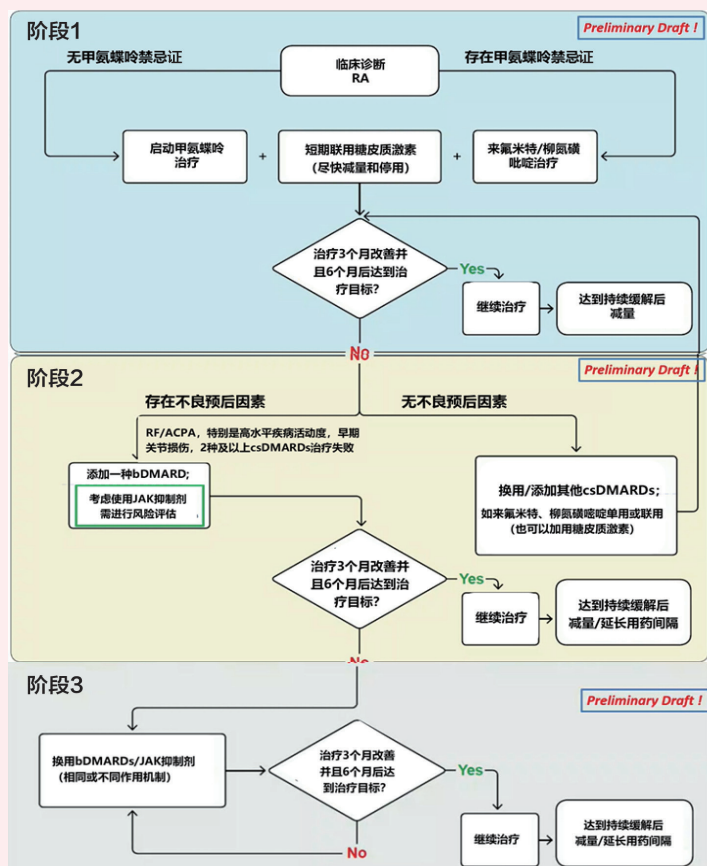


图 1 2022 年 EULAR RA 管理建议

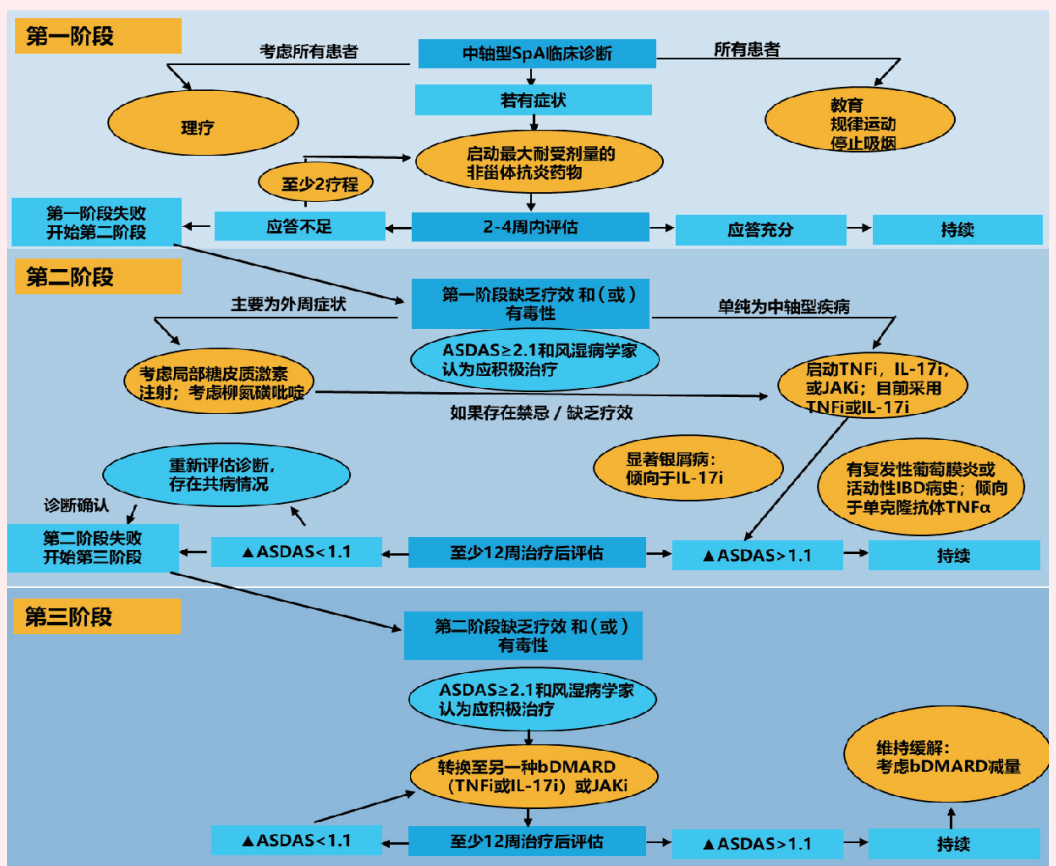


图 2 2022 更新 ASAS/EULAR 关于 axSpA 管理的推荐

## 风湿免疫专刊长期合作伙伴

