

·论著·

张明^{1,2},周淑红³,张凯⁴,陈英³,梁刘娜³,张兆翠³,潘亮³

(1.甘肃中医药大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;

2.张掖市第二人民医院风湿免疫科,甘肃 张掖 734000;

3.甘肃省人民医院免疫风湿科,甘肃 兰州 730000;

4.陕西省第二人民医院老年病科,陕西 西安 710000)

摘要:目的 比较特发性肌炎间质性肺病(PM/DM-ILD)与特发性间质性肺纤维化(IPF)的临床特点。方法 选取我院2018年10月-2021年10月住院治疗的43例诊断为PM/DM-ILD患者,按MDA5抗体检测结果分为MDA5-ILD组($n=13$),非MDA5-ILD组($n=30$),另外选取同期住院治疗的40例IPF患者作为IPF组。对三组患者一般情况、临床症状、实验室检查、肺功能、胸部HRCT进行回顾性分析。结果 MDA5-ILD组病程短于非MDA5-ILD组及IPF组,丙氨酸转氨酶、GCO评分高于IPF组,高密度脂蛋白低于IPF组,丙氨酸转氨酶、GCO评分高于非MDA5-ILD组($P<0.016$);非MDA5-ILD组ARS抗体阳性率高于MDA5-ILD组($P<0.016$),肌酶升高阳性率IPF组($P<0.016$),IPF组男性患者、发病年龄、DLCO%pre降低程度、F评分、C评分高于MDA5-ILD组和非MDA5-ILD组($P<0.016$)。三组患者肺功能表现为限制性通气功能障碍伴弥散功能障碍为主,MDA5-ILD组HRCT分型以AIP和OP多见,非MDA5-ILD组HRCT分型以NSIP多见,IPF组HRCT分型以UIP多见。结论 PM/DM-ILD与IPF组临床特点完全不同,MDA5-ILD与非MDA5-ILD临床特点存在差异,其中肌炎抗体、HRCT对ILD的诊治发挥重要作用。

关键词:间质性肺疾病;特发性肌炎;特发性肺纤维化;MDA5抗体

中图分类号:R563.1+3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.07.010

文章编号:1006-1959(2025)07-0060-08

Clinical Comparison Between Idiopathic Myositis-associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis

ZHANG Ming^{1,2}, ZHOU Shuhong³, ZHANG Kai⁴, CHEN Ying³, LIANG Liuna³, ZHANG Zhaocui³, PAN Liang³

(1.The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2.Department of Immunorheumatology, Zhangye Second People's Hospital, Zhangye 734000, Gansu, China;

3.Department of Immunorheumatology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China;

4.Department of Geriatrics, Shaanxi Second Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi, China)

Abstract: Objective To compare the clinical characteristics of idiopathic myositis interstitial lung disease (PM/DM-ILD) and idiopathic interstitial pulmonary fibrosis (IPF). **Methods** A total of 43 patients diagnosed with PM/DM-ILD who were hospitalized in our hospital from October 2018 to October 2021 were selected. According to the results of MDA5 antibody test, they were divided into MDA5-ILD group ($n=13$) and non-MDA5-ILD group ($n=30$). In addition, 40 patients with IPF who were hospitalized during the same period were selected as IPF group. The general condition, clinical symptoms, laboratory examination, pulmonary function and chest HRCT of the three groups were retrospectively analyzed. **Results** The course of disease in MDA5-ILD group was shorter than that in non-MDA5-ILD group and IPF group, alanine aminotransferase and GCO scores were higher than those in IPF group, high density lipoprotein was lower than that in IPF group, alanine aminotransferase and GCO scores were higher than those in non-MDA5-ILD group ($P<0.016$). The positive rate of ARS antibody in non-MDA5-ILD group was higher than that in MDA5-ILD group ($P<0.016$). The positive rate of muscle enzyme elevation in IPF group was higher than that in MDA5-ILD group ($P<0.016$). Male patients, age of onset, DLCO% pre reduction, F score and C score in IPF group were higher than those in MDA5-ILD group and non-MDA5-ILD group ($P<0.016$). The lung

基金项目:甘肃省自然科学基金(编号:22JR5RA68)

作者简介:张明(1980.10-),男,甘肃天水人,硕士研究生,副主任医师,主要从事特发性炎症性疾病的表现遗传学研究

通讯作者:周淑红(1973.9-),女,甘肃平凉人,博士,教授,主任医师,主要从事皮肌炎肺间质纤维化机制研究

function of the three groups showed restrictive ventilation function with diffusion dysfunction. The HRCT classification of the MDA5-ILD group was more common with AIP and OP. The HRCT classification of the non-MDA5-ILD group was more common with NSIP. **Conclusion** The clinical characteristics of PM/DM-ILD are completely different from those of IPF group. There are differences in clinical characteristics between MDA5-ILD and non-MDA5-ILD. Myositis antibody and HRCT play an important role in the diagnosis and treatment of ILD.

Key words: Interstitial lung disease; Idiopathic myositis; Idiopathic pulmonary fibrosis; MDA5 antibody

多发性肌炎(polymyositis, PM)和皮肌炎(dermatomyositis, DM)是一组以骨骼肌的免疫炎症为主的自身免疫性疾病,为特发性肌炎(Idiopathic inflammatory myopathies, IIMs)中最常见的两种类型,可累及皮肤、肺脏、关节等全身器官;累及肺脏出现间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是导致患者死亡最重要因素。目前 IIMs 中已检测到多种自身抗体,包括肌炎特异性自身抗体(myositis-specific autoantibodies, MSAs)和肌炎相关自身抗体(myositis-associated autoantibodies, MAAs)^[1]。研究发现抗 Jo-1 抗体阳性患者和抗黑色素瘤分化相关基因 5 (anti-melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)抗体的患者比其他 MSA 阳性患者更容易发生 ILD^[2,3],其中 MDA5 抗体阳性易合并快速进展型 ILD。PM/DM 患者中 ILD 的全球患病率约为 41%,亚洲人占主导地位,而在 ILD 中特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)发病率是 46/10 万人。本研究对 43 例 PM/DM-ILD 按 MDA5 抗体是否阳性分组后与 40 例 IPF 患者为 IPF 组进行回顾性分析,对其临床表现、实验室检查、胸部 HRCT、治疗及预后进行比较,以提高对 ILD 的认识与鉴别,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集甘肃省人民医院 2018 年 10 月-2021 年 10 月明确诊断为 PM/DM-ILD 和同期 IPF 的住院患者临床资料。PM/DM 的诊断标准参考 Bohan 和 Peter 标准和第 224 届欧洲神经肌肉中心国际研讨会指南^[4,5],PM/DM 诊断明确后依据高分辨率 CT (high-resolution computed tomography, HRCT) 诊断肺间质病变,特发性肺纤维化的诊断标准依据 2018 年美国胸科协会的指南^[6]。共收集 43 例 PM/DM-ILD,按 MDA5 抗体是否阳性分为 MDA5 组($n=13$ 例)、非 MDA5 组($n=30$ 例),同期住院的 40 例 IPF 患者为 IPF 组($n=40$)。

1.2 方法 收集患者的临床症状、常规实验室检查、

肌炎抗体谱、肺功能、HRCT 表现、治疗与转归情况,以上资料通过搜索我院电子病历获取;临床症状包括首发症状、皮肤症状如 Gottron、向阳征、颈部及胸部“V”字形皮疹、颜面部、颈背部皮疹等、肌肉症状如肌痛、肌无力、肌酸、关节症状如关节肿胀、关节疼痛、关节畸形,呼吸系统症状如咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难、胸痛等。常规实验室检查包括血红蛋白、白细胞、血小板、白介素-6、降钙素原、血沉、C 反应蛋白、结核感染 T 细胞斑点试验、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、转氨酶。对胸部 HRCT 表现类型依据胸科学会/欧洲呼吸学会指南分型^[7],依据 CT Camiciottoli 评分标准:由肺实质病变的类型和各自范围组成:前者包括磨玻璃影(1 分)、肺实变影(2 分)、小叶间隔增粗(3 分)、网格状影(4 分)及蜂窝影(5 分),后者根据支气管肺段累及分段数目 1~3 个(1 分)、4~9 个(2 分)、9 个以上(3 分),两者相加得到总评分值(0~30 分),进行 CT 分级,其中轻度(0~10 分)、中度(11~20 分)、重度(21~30 分)^[8];依据磨玻璃影评分(ground glass opacity, GGO, G 评分)和纤维化评分(fibrosis score, F 评分):将左、右肺野分为 3 个区域,共 6 个肺区分别进行评分:上(主动脉弓区)、中(气管分叉区)和下(膈上区)。每个区域的 G 和 F 评分按 0~3 分进行评分。其中 G 评分标准:1 分为主要胸膜下部分,2 分为相对于评分 1 分的 GGO 更明显,3 分为弥漫 GGO 扩展范围较广。F 评分标准如下:1 分为小叶间隔部分增厚纤维化,主要在胸膜下,2 分为纤维化和支气管扩张较明显,3 分为弥散性和广泛性纤维化、蜂窝肺和支气管扩张^[9]。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验组间比较,不满足 χ^2 检验则用 Fisher 确切概率法比较;计量资料满足正态分布用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,不满足则用 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,若同时满足正态性和方差齐性,采用多组间比较单因素方差分析,否则采用秩和检验。多组间两两比较采用 Bonferroni 法调整检验水准, $P < 0.016$

表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般情况 MDA5-ILD 组男 5 例,女 8 例,非 MDA5-ILD 组男 12 例,女 18 例,IPF 组男 30 例,女 10 例,MDA5-ILD 组平均年龄为 (46.60 ± 18.40) 岁,非 MDA5-ILD 组平均年龄为 (51.20 ± 13.90) 岁,IPF 组平均年龄为 (65.40 ± 9.40) 岁,三组间性别比例、发病年龄、病程、出现呼吸系统症状时间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.016$); 进一步两两比较,MDA5-ILD 组和非 MDA5-ILD 组较 IPF 组女性患者多,发病年龄小,出现呼吸系统症状时间短,差异有统计学意义 ($P < 0.016$);MDA5-ILD 组较 IPF 组和非 MDA5 组病程更短,差异有统计学意义 ($P < 0.016$);MDA5-ILD 组与非 MDA5-ILD 组性别比例、

发病年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.016$),见表 1。

2.2 三组临床症状比较 三组患者间皮疹、关节肿痛、肌痛、肌无力、咳嗽、咳痰、气短以及首发症状比较,差异有统计学意义 ($P < 0.016$);两组之间进一步分析,非 MDA5-ILD 组以皮肤关节肌肉症状为首发表现,IPF 组以主要呼吸系统症状为首发表现,差异有统计学意义 ($P < 0.016$);MDA5-ILD 组以呼吸系统症状合并皮肤关节肌肉症状为首发表现且呼吸系统症状阳性率高于非 MDA5-ILD 组,差异无统计学意义 ($P > 0.016$);MDA5 组 and IPF 组出现咳嗽、咳痰、气短症状者多于非 MDA5 组,差异有统计学意义 ($P < 0.016$);三组间全身症状比较,差异无统计学意义 ($P > 0.016$),见表 2。

表 1 三组一般情况比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

项目	MDA5-ILD 组 ($n=13$)	非 MDA5-ILD 组 ($n=30$)	IPF 组 ($n=40$)	统计值	P
性别 [$n(\%)$]				$\chi^2=10.621$	0.005
男	5(38.46)	12(40.00)	30(75.00)		
女	8(61.53)	18(60.00)	10(25.00)		
年龄(岁)	46.61 ± 18.41	51.23 ± 13.97	65.40 ± 9.41	$F=15.812$	0.000
病程(月)	$2.00(0.83, 4.50)$	$15.00(2.00, 50.25)$	$24.00(4.00, 60.00)$	$Z=13.094$	0.001
呼吸症状出现时间(月)	$2.00(0.25, 4.50)$	$1.00(0.00, 7.50)$	$24.00(4.00, 60.00)$	$Z=25.799$	0.000

表 2 三组临床症状比较 [$n(\%)$]

项目	MDA5-ILD 组 ($n=13$)	非 MDA5-ILD 组 ($n=30$)	IPF 组 ($n=40$)	χ^2	P
首发症状					
呼吸系统症状	1(7.69)	3(23.07)	40(100.00)	57.749	0.000
皮肤/关节/肌肉症状	5(38.46)	17(56.66)	0	34.203	0.000
皮肤/关节/肌肉症状+呼吸症状	7(53.84)	10(33.33)	0	25.097	0.000
皮疹	9(69.23)	9(30.00)	0	30.874	0.000
肌痛	3(23.07)	11(36.66)	0	19.096	0.000
肌无力	6(46.15)	15(50.00)	0	19.464	0.000
关节痛	9(69.23)	14(46.66)	0	36.885	0.000
关节肿	5(38.46)	7(23.33)	0	16.304	0.000
口腔溃疡	1(7.69)	2(6.66)	0	3.378	0.168
乏力	3(23.07)	2(6.66)	8(20.00)	3.162	0.215
发热	4(30.76)	7(23.33)	6(15.00)	1.911	0.380
体重减轻	3(23.07)	3(10.00)	2(5.00)	3.377	0.140
咳嗽	7(53.84)	9(30.00)	29(72.50)	12.506	0.002
咳痰	7(53.84)	9(30.00)	26(63.41)	7.814	0.021
气短	8(61.53)	11(36.66)	31(77.50)	11.863	0.003
呼吸困难	3(23.07)	2(6.66)	2(5.00)	3.723	0.206
胸痛	0	0	3(7.50)	2.262	0.276

2.3 实验室检查

2.3.1 三组常规实验室检查结果比较 三组患者间丙氨酸转氨酶、高密度脂蛋白、甘油三脂异常比较,差异有统计学意义 ($P<0.016$); 两组间比较,MDA5-ILD 组谷丙转氨酶异常升高患者较非 MDA5-ILD 组和 IPF 组多,MDA5-ILD 组谷草转氨酶异常升高及高密度脂蛋白异常降低患者较 IPF 组多,非 MDA5

组甘油三脂异常升高患者较 MDA5 组和 IPF 组多,差异有统计学意义 ($P<0.016$);MDA5-ILD 组与非 MDA5-ILD 组患者肌酶、谷草转氨酶、高密度脂蛋白异常比较,差异无统计学意义 ($P>0.016$);三组其余常规实验室及结核感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT) 结果比较,差异无统计学意义 ($P>0.016$),见表 3。

表 3 三组常规实验室检查结果比较[n(%)]

项目	MDA5-ILD 组 (n=13)	非 MDA5-ILD 组 (n=30)	IPF 组 (n=40)	χ^2	P
C 反应蛋白>10 mg/L	9(69.23)	15(50.00)	21(52.50)	1.443	0.053
红细胞沉降率升高	6(46.15)	14(46.67)	17(42.50)	0.136	0.955
白介素-6>7 pg/ml	9(69.23)	13(43.33)	19(46.34)	2.545	0.280
降钙素原>0.5 ng/ml	3(23.07)	5(23.67)	8(27.50)	1.140	0.565
谷草转氨酶>35 U/L	9(69.23)	14(48.28)	6(15.00)	15.895	0.000
谷丙转氨酶>40 U/L	12(92.31)	9(30.00)	6(15.00)	26.853	0.000
胆固醇>5.2 mmol/L	1(7.69)	7(23.33)	4(10.00)	3.035	0.259
甘油三脂>1.7 mmol/L	4(30.77)	14(46.67)	5(12.50)	10.062	0.006
高密度脂蛋白<1 mmol/L	10(76.92)	13(33.33)	14(35.00)	7.009	0.029
低密度脂蛋白>3.4 mmol/L	1(7.69)	1(3.33)	4(10.00)	1.141	0.743
肌酸激酶>200 mmol/L	4(30.76)	8(26.66)	0	13.173	0.002
肌酸激酶同工酶>24 mmol/L	3(23.07)	7(23.33)	1(2.50)	7.766	0.024
乳酸脱氢酶>250 U/L	8(61.53)	18(60.00)	23(57.50)	0.084	1.000
血液系统受累	3(23.07)	2(6.67)	1(2.50)	5.150	0.051
T-SPOT 阳性	2(16.67)	4(13.30)	8(20.00)	0.540	0.763

2.3.2 三组肌炎抗体检测结果比较 对患者肌炎抗体谱分析,MDA5-ILD 组患者中 MDA5 抗体阳性率为 100.00%,余肌炎特异性自身抗体(MSA)阳性率为 46.20%,其中 MDA5 抗体合并 SAE 抗体、Mi-2 β 抗体、TIF2 γ 抗体阳性各 1 例,合并 Jo-1 抗体阳性 3 例,合并肌炎相关性抗体(MAA)阳性率为 69.23%,其中合并 RO-52 抗体阳性 8 例,KU 抗体阳性 1 例,非 MDA5-ILD 组中非 ARS 抗体的 MSA 抗体阳性率为 53.3%,以 NXP2 抗体、Mi-2 β 、SRP 多见,ARS 抗体阳性率为 50%,以 Jo-1 多见,MAA 抗体阳性率为 53.8%,以 RO-52 抗体多见;三组间非 ARS 的 MSA 抗体、ARS 抗体、MAA 抗体阳性率比较,差异有统计学意义 ($P<0.016$),见表 4。

2.4 三组肺功能比较 83 例患者中有 3 例患者未行肺功能检查,80 患者肺功能以限制性通气功能

障碍和弥散功能障碍为主;对检查指标肺活量 (VC)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、肺一氧化碳弥散量(DLCO)实测值占预计值百分比进行分析,IPF 组 DLCO 预计值百分比降低程度高于 MDA5-ILD 组和非 MDA5-ILD 组,差异具有统计学意义 ($P<0.016$),MDA5-ILD 与非 MDA5-ILD 组上述指标比较,差异无统计学意义 ($P>0.016$),见表 5。

2.5 胸部 HRCT

2.5.1 三组 HRCT 分型比较 MDA5-ILD 组以急性间质性肺炎(AIP)患者较非 MDA5 组和 IPF 组多见,且 MDA5 组和非 MDA5 组患者机化性肺炎(OP)、非特异性间质性肺炎(NSIP)及 NSIP 合并 OP 患者较 IPF 组多见,IPF 组以普通型间质性肺炎(UIP)多见,差异均有统计学意义 ($P<0.016$),见表 6。

表 4 三组肌炎抗体检测结果比较[n(%)]

项目	MDA5-ILD 组 (n=13)	非 MDA5-ILD 组 (n=30)	IPF (n=40)	χ^2	P
MAD5	13(100.00)	0	0	83.000	0.000
其余非抗 ARS	3(23.07)	16(53.33)	0	30.425	0.000
SAE	1(7.69)	0	0	5.450	0.157
Mi-2 β	1(7.69)	4(13.33)	0	5.670	0.046
NXP2	0	4(13.33)	0	5.663	0.026
SRP	0	5(16.67)	0	7.465	0.011
TIF2 γ	1(7.69)	3(10.00)	0	4.262	0.078
抗 ARS	3(23.07)	15(50.00)	0	27.91	0.000
JO-1	3(23.07)	8(26.67)	0	13.762	0.001
PL-7	0	4(13.33)	0	5.663	0.026
PL-12	0	3(10.00)	0	4.041	0.107
MAA	9(69.23)	15(50.00)	0	30.707	0.000
RO-52	8(61.5)	12(40.00)	0	30.711	0.000
KU	1(7.69)	1(3.30)	0	2.912	0.138
PM-scl	0	2(6.67)	0	2.702	0.265

表 5 三组肺功能比较[M(Q₁, Q₃)]

项目	MDA5-ILD 组 (n=11)	非 MDA5-ILD (n=30)	IPF 组 (n=39)	Z	P
VC%pre	60.00(55.00, 82.85)	78.00(70.50, 87.00)	72.00(60.00, 80.00)	0.280	0.757
FVC%pre	65.00(54.00, 78.00)	68.00(54.25, 83.00)	70.00(60.50, 80.00)	0.395	0.675
FEV ₁ %pre	57.00(56.50, 72.00)	80.00(62.00, 93.50)	78.80(69.00, 88.00)	2.186	0.199
DLC0%pre	71.00(70.00, 80.00)	67.00(50.25, 87.75)	48.00(36.00, 59.00)	11.020	0.000

表 6 三组 HRCT 分型比较[n(%)]

项目	n	UIP	可能 UIP	NSIP	NSIP+OP	OP	AIP
MDA5-ILD 组	13	0	1(7.69)	2(15.38)	2(15.38)	4(30.77)	4(30.77)
非 MDA5-ILD 组	30	2(6.67)	5(16.67)	12(40.00)	6(20.00)	6(20.00)	0
IPF 组	40	26(65.00)	14(35.00)	0	0	0	0
χ^2		33.942	5.418	19.585	9.646	12.844	12.955
P		0.000	0.067	0.000	0.005	0.000	0.000

2.5.2 三组 CT 评分及分级比较 参考 Camiciottoli 评分标准对三组患者胸部 HRCT 进行分级,MDA5-ILD 组与非 MDA5-ILD 组 HRCT 表现以轻度为主,IPF 组表现以中度为主,见表 7。三组间 Camiciottoli 评分(C 评分)、G 评分及 F 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.016$),其中 MDA5-ILD 组 G 评分高于 IPF 组及非 MDA5-ILD 组,而 MDA5-ILD 组 C 评分及 F 评分低于 IPF 组,差异有统计学意义

($P<0.016$),MDA5 组和非 MDA5 组 C 评分及 F 评分比较,差异无统计学意义($P>0.016$),见表 8。

2.6 治疗与转归 83 例患者住院期间,MDA5-ILD 组 13 例患者(100.00%)均使用激素联合免疫抑制剂(他克莫司、环孢素 A、环磷酰胺、硫唑嘌呤)治疗,其中 6 例(46.15%)患者联合丙种球蛋白治疗,9 例(69.23%)患者联合抗感染治疗,1 例(7.69%)患者使用呼吸机辅助治疗,5 例(38.46%)患者联合抗纤维

化治疗;非 MDA5-ILD 组中 4 例(13.33%)患者使用激素治疗,18 例(60.00%)患者使用激素联合免疫抑制剂环孢素 A、他克莫司、硫唑嘌呤、环磷酰胺、羟氯喹治疗,其中 1 例(3.33%)患者联合静丙治疗;7 例(23.33%)患者联合抗感染治疗,6(20.00%)例患者联合抗纤维化治疗;IPF 组中 11 例(27.50%)患者使

用激素联合抗纤维化治疗,18(45.00%)例患者单独使用抗纤维化治疗,8 例(20.00%)患者单独使用激素治疗,1 例患者使用雷公藤联合羟氯喹治疗。治疗过程中 MDA5 组 2 例(25.00%)患者死亡,IPF 组中 2 例(5.00%)患者出现死亡,三组患者死亡率比较,差异有统计学意义($P<0.016$)。

表 7 三组 CT 评分分级比较[n(%)]

项目	MDA5-ILD 组(n=13)	非 MDA5-ILD 组(n=30)	IPF 组(n=40)	χ^2	P
轻度	11(84.62)	25(83.33)	13(32.50)	24.488	0.000
中度	2(7.14)	3(10.00)	23(57.50)	19.624	0.000
重度	0	2(6.67)	4(10.00)	1.485	0.052

表 8 三组 CT 评分比较[M(Q₁, Q₃), 分]

指标	MDA5-ILD 组(n=13)	非 MDA5-ILD 组(n=30)	IPF 组(n=40)	Z	P
C 评分	6.00(5.00, 9.50)	6.00(5.00, 8.00)	12.00(9.00, 14.00)	28.962	0.000
G 评分	7.00(5.00, 12.50)	2.50(0.00, 6.25)	2.00(0.00, 3.00)	18.410	0.000
F 评分	3.00(2.00, 5.00)	5.50(3.25, 8.00)	10.00(6.50, 12.00)	39.548	0.000

3 讨论

本研究发现,三组患者易感人群临床特点有所不同,其中 MDA5 抗体阳性肌炎患者发病时间更短,肺脏更容易受累。在腺苷脱氨酶作用于 RNA 家族中 ADR1 已经被证实可参与局部及全身炎症反应,MDA5 是其下游效应因子,在小鼠体内敲除 ADR1 基因后可由 MDA5 介导的显著炎症反应,并伴有广泛的细胞凋亡,引起严重的肺损伤,在心脏、肝脏中未发现严重损伤^[1]。研究发现在全身炎症反应时,肺部血管通透性增加,导致肺气体交换及血流动力学改变,可引发急性肺损伤^[12]。

本研究发现,MDA5 抗体阳性患者较 MDA5 抗体阴性患者更容易出现谷丙转氨酶水平异常升高,在一项 115 例 PM/DM 患者临床及肝脏组织特征研究中发现 40 例 DM 患者中 20%患者出现肝功能异常,所有肝功能异常患者中均出现 MDA5 抗体阳性,其中 6 例患者进行肝脏组织学检查发现肝脏组织中广泛分布脂肪变性和肝细胞膨胀^[13]。这进一步证实本研究结果,所以在 MDA5 抗体阳性患者中出现转氨酶异常可能存在肝脏损害,后期需扩大样本量及进行组织学活检以研究。

本研究对三组患者血清中血脂水平比较发现,MDA5 抗体阳性患者高密度脂蛋白(HDL)水平降低,在一项未治疗的 MDA5 抗体阳性患者的脂质代谢特征中发现 HDL 和载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)水平降低是抗 MDA5 阳性患者预后不良的重要指标,MDA5 死亡组患者 HDL 和 ApoA1 水平更低^[14],这与本研究结果相符。有研究提出 HDL 具有对抗氧化磷脂的氧化损害而发挥抗氧化作用,而在 IIMs 患者中 HDL 的抗氧化功能受损,其中以 MDA5 抗体阳性患者中 HDL 抗氧化功能受损最为严重,进而产生更多具有生物活性的脂质介质花生四烯酸,5-花生四烯酸与肺疾病的严重程度相关,且 5-花生四烯酸已被证实可能在肺纤维化中参与富含中性粒细胞的肺炎症反应^[15]。研究发现 HDL 可以影响巨噬细胞中的抗原递呈功能以及 B 和 T 细胞的激活,也可调节巨噬细胞和淋巴细胞的功能,同时 HDL 也是巨噬细胞炎症反应的关键调节因子^[16]。另有研究证实,MDA5 抗体阳性肌炎可能是一种巨噬细胞活化综合征,活化的巨噬细胞可参与肌炎相关的进快速进展性间质性肺疾病的发病机制^[17, 18]。本研究提示,在肌炎相关间质性肺疾病患者中 HDL

水平降低需引起临床医生高度注意,但对于 HDL 水平降低与 MDA5 抗体阳性患者巨噬细胞活化、肺损伤严重程度的相关性及其不良预后需进一步深入研究。

本研究显示,三组患者的胸部 HRCT 类型有所不同,MDA5-ILD 组患者 AIP 型和 OP 型较多,非 MDA5-ILD 组患者以 NSIP 型较多,IPF 组患者则表现为 UIP 型较多,其中 MDA5-ILD 组中 2 例死亡患者为 AIP 型。在 MDA5 抗体阳性合并快速进展型 ILD 患者肺活检中发现,病理组织为典型的弥漫性肺泡损伤^[19,20],而在 HRCT 诊断为 AIP 的病例中,许多病理学家可能能够作出的最佳诊断是“病因不明的弥漫性肺泡损伤”^[7]。因此,AIP 型影像学病变可能是 MDA5 抗体相关间质性肺疾病不良预后的指标。进一步对三组患者的 HRCT 进行评分发现,MDA5-ILD 组的 G 评分高于非 MDA5-ILD 抗体阳性组和 IPF 组,其以急性期肺间质改变为主;IPF 组患者 C 评分及 F 评分升高,表现为慢性肺纤维化,提示病程较长。本研究采用 CT 评分对三组患者肺实变程度未进行半定量评分,后期应用人工智能评分法对 MDA5 抗体阳性相关间质性肺部无偏定性成像评价可对疾病的严重程度及预后发挥重大作用。

治疗方面,MDA5-ILD 组与非 MDA5-ILD 组患者住院期间大部分使用激素联合免疫抑制治疗为主,而 IPF 组大部分以抗纤维化治疗为主。在治疗随访过程中,MDA5 组 2 例患者死亡,3 例患者失访,8 例患者好转继续规律治疗,IPF 组患者出现 1 例死亡,非 MDA5 组患者暂未发现死亡病例,患者死亡原因为肺部感染、呼吸功能衰竭、治疗不配合等原因,后期应延长随访治疗对患者详细转归情况分型。

综上所述,皮肌炎/多发性肌炎合并肺间质病变与特发性肺纤维化患者的临床特点完全不同,MDA5 抗体阳性患者与非 MDA5 抗体阳性患者的临床特点也存在差异。因此对于肺间质疾病肺患者群应详细询问病史、积极完善肌炎抗体/常规实验室检查、肺功能、HRCT,以期对疾病的早期诊断、严重程度以及治疗方案的选择、预后的评估提供参考。

参考文献:

[1]Nakashima R.Clinical significance of myositis-specific autoantibodies[J].Immunological Medicine,2018,41(3):103-112.

[2]Sun KY,Fan Y,Wang YX,et al.Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis from 2000 to 2020 [C]//Seminars in arthritis and rheumatism. WB Saunders,2021,51(1):175-191.

[3]Kaul B,Cottin V,Collard HR,et al.Variability in global prevalence of interstitial lung disease [J].Frontiers in Medicine,2021,8:751181.

[4]Long K,Danoff SK.Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis[J].Clinics in Chest Medicine,2019,40(3):561-572.

[5]Allenbach Y,Mammen AL,Benveniste O,et al.224th ENMC International Workshop:Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14 - 16 October 2016[J].Neuromuscular Disorders, 2018,28(1):87-99.

[6]Raghu G,Remy-Jardin M,Richeldi L,et al.Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J].American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,2022,205(9):e18-e47.

[7]Oliveira DS,Araújo Filho JA,Paiva AFL,et al.Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification[J].Radiologia Brasileira,2018,51:321-327.

[8]Saldana DC,Hague CJ,Murphy D,et al.Association of computed tomography densitometry with disease severity, functional decline, and survival in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J].Annals of the American Thoracic Society,2020,17(7):813-820.

[9]Ishikawa Y,Iwata S,Hanami K,et al.Relevance of interferon-gamma in pathogenesis of life-threatening rapidly progressive interstitial lung disease in patients with dermatomyositis[J].Arthritis Research & Therapy,2018,20:1-10.

[10]Wang H,Shi X,Yang H,et al.Metagenomic next-generation sequencing shotgun for the diagnosis of infection in connective tissue diseases: A retrospective study [J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,2022,12:865637.

[11]Wang XL,Yan R,Zhang Z,et al.Endothelial cell-specific deficiency of the adenosine deaminase ADAR1 aggravates LPS-induced lung injury in mice via an MDA5-independent pathway[J].FEBS letters,2020.

[12]Cheng KT,Xiong S,Ye Z,et al.Metagenomic next-generation sequencing shotgun for the diagnosis of infection in connective tissue diseases: A retrospective study [J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,2022,12:865637.

(上接第66页)

- [13]Nagashima T,Kamata Y,Iwamoto M,et al.Liver dysfunction in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive patients with dermatomyositis[J].Rheumatology International,2019,39(5):901-909.
- [14]Huang W,Ren F,Luo L,et al.Clinical Characteristics of Lipid Metabolism in Untreated Patients with Anti-MDA5 Antibody-Positive [J].International Journal of General Medicine,2021,14: 2507-2512.
- [15]Bae SS,Lee YY,Shahbazian A,et al.High-density lipoprotein function is abnormal in idiopathic inflammatory myopathies [J].Rheumatology,2020,59(11):3515-3525.
- [16]Morris G,Gevezova M,Sarafian V,et al.Redox regulation of the immune response [J].Cellular & Molecular Immunology, 2022,19(10):1079-1101.
- [17]Kogami M,Abe Y,Ando T,et al.Changes in anti-MDA5 antibody titres and serum cytokine levels before and after diagnosis of anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis [J].Rheumatology,2023,62(7):2525-2533.
- [18]Zuo Y,Ye L,Liu M,et al.Clinical significance of radiological patterns of HRCT and their association with macrophage activation in dermatomyositis [J].Rheumatology,2020,59 (10):2829-2837.
- [19]Ishihara H,Kataoka K,Takei R,et al.Anti MDA5 antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis with diffuse alveolar damage diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy: A case report[J].Respirology Case Reports,2021,9(11):e0865.
- [20]Wu W,Guo L,Fu Y,et al.Interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis [J].Clinical Reviews in Allergy & Immunology,2021,60:293-304.

收稿日期:2024-07-08;修回日期:2024-08-26

编辑/成森