

多发性肌炎/皮肌炎病因和发病机制研究进展

赵云(综述) 吕玲[△](审校)

(复旦大学附属华山医院风湿科 上海 200040)

【摘要】 多发性肌炎 (polymyositis, PM) 和皮肌炎 (dermatomyositis, DM) 是累及全身骨骼肌为主的慢性炎症性肌病, 其确切发病机制未明。随着对该病研究的不断深入和新的研究技术的使用, 近年来人们对该病发病机制的认识不断加深, 大都认为本病与自身免疫异常有关, 非免疫机制亦有所研究。但目前国内外尚无全面描述这些进展的相关综述, 本文就该病发病机制的研究进展做一综述, 并将各种机制假说有机联系起来以使人们更加深刻地认识该病。

【关键词】 多发性肌炎; 皮肌炎; 发病机制

【中图分类号】 R 593.26 **【文献标志码】** B

Advancement in the study of pathogenesis of polymyositis/dermatomyositis

ZHAO Yun, LV Ling[△]

(Department of Rheumatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are inflammatory myopathies and slowly advanced of unknown etiology that affect the skeletal muscles. With the advancement of the constant research on the disease and use of new technology, people have a penetrating realization about the pathogenesis. The disease is thought to be associated with autoimmune as well as nonimmune mechanism. By now, there is no overall summary on the newest advancement of the pathogenesis. We summarized the progress on the pathogenesis of the disease in order to make it more clear to physicians.

【Key words】 polymyositis; dermatomyositis; pathogenesis

特发性炎症性肌病 (idiopathic inflammatory myopathies, IIM) 是一组以慢性肌肉炎症反应导致进行性肌萎缩为特点的系统性自身免疫病, 包括多发性肌炎 (polymyositis, PM)、皮肌炎 (dermatomyositis, DM) 和包涵体肌炎 (inclusion-body myositis, IBM)。1975 年 Bohan 和 Peter^[1] 首先提出了 IIM 的诊断标准, 即对称性近端肌无力, 肌酶谱升高, 典型的肌电图改变及典型的肌活检改变; 若有典型的皮疹损害, 则诊断为 PM。虽然诊断中只涉及肌组织受损的证据, 但绝大部分病人都有多系统受损的表现和客观证据, 这表明 IIM 是一种系统性疾病。因为有特异性的皮疹, 而且其大多在病程的早期就出现, 因此 DM 不难诊断; PM 的诊断仍然比较困难, Bohan 和 Peter 提出的诊断标准不能把许多类似 PM 的疾病排除, 例如营养不良性肌病, 代谢性疾病, 酒精性肌病, 药物性肌病等, 而且作为诊断 PM 金标准的肌活检也不能将其排除^[2]。最近有学者将 MHC-I/CD8 复合物作为 PM 肌活检的标志^[3], 但许多单位尚未开展, 而且其特异性尚有待进一步的验证。IBM 呈慢性进展, 较早累及指屈肌或股四头肌, 肌束周围炎症明显且

有空泡形成, 对激素治疗反应性差^[4]。但目前国内外尚无全面描述这些进展的相关综述, 本文就该病发病机制的研究进展做一综述。

遗传因素在发病机制中的新发现 尽管确切的发病机制尚不清楚, 但 IIM 被认为是环境因素作用于遗传易感者而产生。已经证明 HLA-DR 与 PM 高度相关^[5], 已有许多的研究证实 HLA-DRB1 * 0301 及与它连锁的等位基因 DQA1 * 0501 是与 PM/DM 关联的主要遗传易感基因^[6], HLA-DRB1 * 07 则是 PM 的保护基因, 同时又是 DM 的致病基因^[5]。HLA-II 单倍体因其在幼年型皮肌炎 (juvenile dermatomyositis, JDM) 发病中的重要作用而受到关注, 其与临床表现及血清学改变之间的关系正在被研究, 它可能是预测 JDM 病程与疾病亚型的一个较好指标^[3]。某些非 HLA 基因在 PM/DM 的发病机制中也可能也扮演着重要的角色, 如免疫球蛋白基因、细胞因子及其受体基因、T 细胞受体基因等^[7,8]。Rider 等^[9] 分析了编码 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 基因的可变数量串联重复 (variable number tandem repeat,

[△]Corresponding author E-mail: huashanlvling@sina.com

VNTR)的多态性,发现编码 IL-1Ra 的 IL-1RN A1 等位基因与白种人的儿童 DM 有关联。而在非洲裔美国人中, A3 等位基因则可能为高危因素。Pachman 等^[10]报道在儿童 DM 中肿瘤坏死因子 α (TNF α) 的启动子区域的 TNF α -308A 等位基因比正常对照更常见,携带 TNF α -308A 等位基因的患者需要更长时间的免疫抑制剂治疗,发生钙化及毛细血管闭塞更常见,肌肉活检标本中 TNF α 表达比携带 TNF α -308G 等位基因的对照要高($P = 0.001$)。另外, Ichikawa 等^[11]报道了 1 例 DM 患者存在补体 C9 的遗传缺陷,推测补体的缺陷可能与 DM 的发病有关。

感染是引起发病的主要始动者 环境因素中,微生物感染被认为是主要的原因。许多病原微生物被认为是 IIM 的发病始动者,如柯萨奇病毒、细小病毒属、肠道病毒、反转录病毒,特别是人 T-淋巴滋养性病毒。关于微生物感染如何引起遗传易感者发病,目前主要存在 3 种理论:①微生物与宿主细胞组成性蛋白相互作用而使后者暴露于机体的免疫系统,这种蛋白在个体的生长发育中从未与机体的免疫系统接触被识别,因此被视为非己,这就引发了自身免疫反应;②触发机体产生有致病作用的自身抗体(抗独特性抗体);③病毒通过分子模拟机制产生与宿主蛋白相似的蛋白质,这使得宿主在清除异体蛋白时也引起自身组织受损。有研究表明,组氨酰-tRNA 合成酶与 Epstein Barr(爱泼斯坦-巴尔病毒)的 EC-RF4 蛋白有同源性;氨基酰-tRNA 合成酶与肠道病毒 2 的蛋白、爱泼斯坦-巴尔病毒蛋白及流感病毒蛋白有同源性^[4];另一项研究表明, A 组链球菌的 5M 蛋白与人类骨骼肌肌球蛋白有同源序列,这些同源序列是 JDM 患者体内免疫反应的靶点^[6];还有学者发现, JDM 患者抗 Jo-1 抗体和抗 SRP 抗体的阳性存在季节性,推测这可能与不同季节不同的病原微生物有关^[12]。但是,目前尚无可靠的证据证明病毒感染是 IIM 的直接原因。

肌炎特异性 CD8⁺ T 细胞在肌炎致病中的作用 免疫系统活化后,被激活的巨噬细胞,单核细胞及树突状细胞产生以 IL-1 α/β 和 TNF- α 为主的促炎性细胞因子。这些细胞因子可促进炎症细胞活化,包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞及其它抗原提呈细胞的移动、分化及成熟。在 DM 中,自身抗体攻击皮肤或肌束周围的毛细血管内皮细胞,激活补体 C3 而启动补体活化途径,继而 C5-9 膜攻击复合物(MAC)形成补体并沉积于内皮细胞而产生炎症反应。补体沉积可导致内皮细胞溶解、毛细血管内微血栓形成及毛细血管坏死、趋化以 CD4⁺ T 细胞和 B 细胞为主的单核细胞在血管周围浸润而形成血管炎和缺血性肌坏死,最终导致皮肤损害或肌束周围肌纤维萎缩。这意味着体液免疫在 DM 的发病中起主要作用。在 PM 和 IBM 中,表达 MHC-I 抗原的肌纤维周围有大量的 CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞浸润,这种 T 细胞呈单克隆增殖且有很强的肌细胞毒性,被称为肌炎特异性 CD8⁺ T 细胞(myositis-specific CD8⁺ T cells, MS-CD8⁺ T),炎症肌组织内上调的细胞因子、趋化因子及黏附分子加强了这种 T 细胞从血液循环向肌组织内的转移,肌组织内的 MS-CD8⁺ T 通过抗原特异性受体及协同刺激分子与肌纤维结合,而后分泌大量的穿孔素、粒酶及粒溶素而直接造成肌细胞的损伤,这可能是 PM 和 IBM 发病的主要机制,这意味着

细胞免疫在 PM 和 IBM 的发病中起主要作用。尽管 IBM 对治疗的反应性差,但它与 PM 的免疫发病机制是相似的^[2-4,13]。成熟的肌纤维不表达 MHC,成肌细胞表达 MHC-I, MHC-I 的出现说明在肌炎组织中既有凋亡的肌纤维也有再生的肌纤维。DM 肌炎组织中亦可见到 MHC-I 的表达^[14]。一项关于转基因小鼠肌纤维 MHC-I 表达增加而引起肌无力的研究支持了 MHC-I 在产生肌无力中的作用^[15]。

但是,是什么因素导致 PM 中 MS-CD8⁺ T 的浸润和 DM 中补体的活化还不清楚。总之, IIM 的发病是一个复杂的过程,各种细胞因子、趋化因子、黏附分子及金属蛋白酶作用于炎性细胞、肌细胞及血管内皮细胞维持免疫反应的持续进行^[16-18]。持续进行的炎症反应使肌细胞代谢紊乱并最终导致肌细胞损伤,损伤的肌细胞本身亦参与这种炎症反应的形成^[16]。在 PM 和 IBM 中,肌纤维表达可诱导协同刺激配体(ICOS),而自身侵袭性 T 细胞表达可诱导协同刺激物,这也支持了肌纤维本身也可作为抗原递呈细胞^[17]。用免疫组化和免疫细胞化学染色的方法在肌炎组织中发现了许多细胞因子及它们的 mRNA,包括白介素(IL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)及转移生长因子(TGF- β),这些细胞因子在白细胞的活化和转移中起着重要的作用。

趋化样因子 随着对 IIM 发病机制研究的不断深入,各种新的细胞因子不断被发现。最近,一种新的细胞因子,趋化样因子(chemokine-like factor, CKLF)被发现,它对许多炎性细胞都具有趋化效应,在肌细胞内及肌管中的表达不同,凝血酶可能是其中较强的调节剂。CKLF 在再生的肌纤维中免疫组化染色阳性,它可能是炎症性肌病中肌纤维再生的一个较好的标志^[17]。随着研究的不断深入,新的方法不断被采用。一项采用微阵列方法的研究发现,类浆细胞和树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells)在 DM、PM 和 IBM 的肌组织中大量存在,它是专职产生 IFN-1 α/β 的细胞(浆细胞和骨髓来源的树突状细胞在 PM 和 IBM 的肌组织中大量存在)。在 DM 肌组织和血液中, IFN-1 大量表达,这与疾病的活动性有关,阻断 IFN-1 α/β 通路可能会为 DM 的治疗带来新的途径^[18]。

非免疫介导作用 骨骼肌炎性细胞浸润的程度与肌无力的程度缺乏相关性,因此,非免疫介导机制有可能参与肌纤维损伤。Nagaraju^[19]等研究发现炎症性肌病人骨骼肌纤维表面及其内质网 MHC-I 上调,炎症性肌病人及小鼠模型肌组织内内质网应激反应、葡萄糖调节蛋白-78 途径及内质网超负荷反应 3 条通路被激活。野生型小鼠 MHC-I (H-2Kb)的异位表达及 H-2Kb 糖基化突变的增加诱导了骨骼肌细胞内质网的应激性反应。这些结果表明内质网负荷表达可能是炎症性肌病骨骼肌损伤及功能障碍的非免疫机制。

总之, IIM 的病因和发病机制仍未阐明,但环境因素作用于遗传易感者并导致机体一系列上述所述的免疫异常,这一理论已被接受。

参 考 文 献

[1] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis[J]. N

- Engl J Med*,1975,292(7):344-347.
- [2] Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28: 779-798.
- [3] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis [J]. *Lancet*,2003,362:971-982.
- [4] Dalakas MC. Understanding the immunopathogenesis of inclusion body myositis; present and future prospects [J]. *Rev Neurol*,2002,158:948-958.
- [5] Akira I, Sato K, Yideng L. Expression of HLA-DR and its enhancing molecules in muscle fibers in polymyositis [J]. *Muscle Nerve*,2000,23:385-392.
- [6] Walker EJ, Jeffrey PD. Polymyositis and molecular mimicry, a mechanism of autoimmunity [J]. *Lancet*,1986,13:605-607.
- [7] Shamim EA, Rider LG, Pandey JP. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis [J]. *Arthritis Rheum*,2002,46:1885-1893.
- [8] Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK. TNF α -308A allele in juvenile dermatomyositis; association with increased production of tumor necrosis factor α , disease duration, and pathologic calcifications [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 2368-2377.
- [9] Rider LG, Artlett CM, Foster CB. Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies [J]. *Clin Exp Immunol*,2000,121:47-52.
- [10] Pachman LM, Fedczyna TO, Lechman TS. Juvenile dermatomyositis; the association of the TNF α -308A allele and disease chronicity [J]. *Curr Rheumatol Rep*,2001,3(5): 379-386.
- [11] Ichikawa E, Furuta J, Kawachi Y. Hereditary complement (C9) deficiency associated with dermatomyositis [J]. *Br J Dermatol*,2001,144(5):1080-1083.
- [12] Walker EJ, Jeffrey PD. Polymyositis and molecular mimicry, a mechanism of autoimmunity [J]. *Lancet*,1986,13:605-607.
- [13] Chowdhury MH, Nagai A, Terashima M. Chemokine-like factor expression in the idiopathic inflammatory myopathies [J]. *Acta Neurol Scand*,2008,118:106-114.
- [14] Engel AG, Arahata K, Emslie-Smith A. Immune effector mechanisms in inflammatory myopathies [J]. *Res Nerv Ment Dis*,1990,68:141.
- [15] Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 9209-9214.
- [16] Albani S. Infection and molecular mimicry in autoimmune disease of childhood [J]. *Clin Exp Rheumatol*,1994,12(Suppl 10):S35-S41.
- [17] Figarella-Branger D, Civate M, Bartoli C. Cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules in inflammatory myopathies [J]. *Muscle Nerve*,2003,28:659-682.
- [18] Choi Y, Dalakas MC. Expression of matrix metalloproteinases in the muscle of patients with inflammatory myopathies [J]. *Neurology*,2000,54:65-71.
- [19] Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis; potential role in muscle fiber damage and dysfunction [J]. *Arthritis Rheum*,2005,52:1824-1835.

(收稿日期:2009-02-09;编辑:张秀峰)