

抗HMGC/SRP抗体阳性的特发性炎性肌病特点分析

曾艳平, 柳胤, 解燕春, 梁静静, 卢祖能

摘要 目的:探讨抗HMGC/SRP抗体阳性的特发性炎性肌病(IIM)的临床和病理特点。**方法:**收集HMGC/SRP抗体阳性的IIM患者5例,对其危险因素、临床表现、实验室检查、肌电图、肌肉MRI、肌肉病理、肌炎自身抗体及药物治疗进行分析。**结果:**抗HMGC/SRP抗体阳性的IIM患者临床变异较大,但大多有肌肉无力;血清肌酸激酶均较高;5例患者肌电图均表现为典型的肌源性损害。肌肉MRI主要表现为肌肉水肿。3例为典型坏死性肌病表现,1例镜下偶见肌细胞坏死,1例为多发性肌炎表现。HMGC/SRP抗体阳性患者其中1例为正服用他汀药物,另一患者服用抗精神病药物;SRP抗体阳性患者1例为自身免疫性疾病患者,1例长期服用他汀,另1例病因未明确。激素治疗效果不一,2例加用丙种球蛋白治疗,1例加用免疫抑制剂治疗。**结论:**抗HMGC/SRP抗体阳性的IIM临床表现各异,肌电图仅能定位肌肉损害,主要依靠肌肉活检,肌炎自身抗体检查更有助于诊断和具体分型,疗效各型不一。

关键词 特发性炎性肌病;免疫坏死性肌病;肌炎自身抗体;肌肉病理

中图分类号 R741;R746 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.07.003

曾艳平, 柳胤, 解燕春, 等. 抗HMGC/SRP抗体阳性的特发性炎性肌病特点分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(7): 333-335, 341.

作者单位

武汉大学人民医院
神经内科
武汉 430060

基金项目

武汉大学自主科研项目(No.2042018k f0128)

收稿日期

2018-12-07

通讯作者

曾艳平
25307981@qq.com

Characteristics of Idiopathic Inflammatory Myopathy with Anti-HMGC or Anti-SRP Antibodies ZENG Yang-ping, LIU Yin, XIE Yan-chun, LIANG Jing-jing, LU Zu-neng. Department of Neurology, Renming Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract Objective: To explore clinical and pathological characteristics of idiopathic inflammatory myopathy with anti-HMGC or anti-SRP antibodies. **Methods:** Total 5 patients positive for anti-HMGC/anti-SRP antibody with idiopathic inflammatory myopathy were enrolled in this study. Risk factors, clinical manifestations, laboratory findings, electromyography, muscle MRI, muscle pathology, myositis autoantibody, and drug treatment information were collected and analyzed. **Results:** Idiopathic inflammatory myopathy patients that were anti-HMGC/anti-SRP antibody-positive displayed a large variation in clinical symptoms with most patients showing muscle weakness. Serum creatine kinase level was elevated in all patients. Electromyographical studies showed typical myogenic impairments in all patients. Muscle MRI was mainly characterized by muscle edema. Pathological manifestations of muscle biopsy showed necrotizing myopathy in 3 patients that were anti-HMGC/anti-SRP antibody-positive, occasionally seen muscle fiber necrosis in 1 patient, and polymyositis in 1 patient. Of the 2 patients that were anti-HMGC antibody-positive, 1 was taking statin, and the other was taking antipsychotics. Of the 3 patients that were anti-SRP antibody-positive, 1 patient had autoimmune disease, 1 patient had been taking statin long-term, and the other patient had no clear cause of disease. Results of hormone therapy varied; 2 patients received gamma globulin therapy, and 1 patient received immunization inhibitor treatment. **Conclusion:** The clinical manifestations of idiopathic inflammatory myopathy with anti-HMGC/anti-SRP antibody are different. EMG can only be used to assess muscle damage, and muscle biopsy and myositis autoantibodies antibody are more helpful for diagnosis and determination of myopathy type. The curative effect varies from type to type.

Key words idiopathic inflammatory myopathy; necrotizing myopathy; myositis antibody; muscle pathology

炎性肌肉疾病不仅属于神经病学和风湿免疫学的一个交叉学科,还有很多皮肌炎患者就诊于皮肤科,因此统一规范化的诊断和治疗非常重要。临床各相关科室通常将炎性肌肉疾病分成特定病因的炎症性肌肉疾病、伴发结缔组织的炎症性肌肉疾病和特发性炎性肌肉疾病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)^[1,2]。2004年欧洲神经肌肉疾

病中心和美国肌肉研究协作组^[3]将IIM分为多发性肌炎(polymyositis, PM)、皮肌炎(dermatomyositis, DM)、包涵体肌炎、非特异性肌炎(nonspecific myositis, NSM)和免疫介导性坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM),并将肌炎自身抗体作为其他实验室检查的一项加入诊断标准。这表明肌炎自身抗体对IIM的诊

断、分型、治疗和预后有重要意义。现就5例抗3-羧基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase, HMGCR)抗体或抗信号识别颗粒(signal recognition particle, SRP)抗体阳性的IIM患者的危险因素、临床、病理和实验室检查等特点进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2017年6月至2018年9月因“肌无力、肌萎缩、肌僵直、肌痛、发现血清肌酸激酶升高等”就诊于我科,肌电图检测显示肌源性损害,符合2004年欧洲神经肌肉病中心公布的IIM分类标准,且抗HMGCR/SRP抗体阳性患者5例,男4例,女1例;年龄15~66岁;发病时间3月至4年。

1.2 方法

1.2.1 病例资料收集 收集患者的详细病史、体检、肌电图、肌肉磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、血清肌酸激酶等资料。

1.2.2 肌活检和病理检查 5例患者均在签署知情同意后,由我科有资质的专科医师,根据病情在相应部位进行开放性手术获取肌肉、筋膜和皮肤标本,然后进行病理检查。新鲜肌肉标本由黄芪胶固定,在液氮冷却的异戊烷下迅速冷冻,在冰冻切片机(莱卡、CM1950)7 μm连续切片;脂肪细胞过多时10~20 μm切片。分别进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)、改良Gomori三色、还原型辅酶I四氮唑还原酶、琥珀酸脱氢酶、单胺氧化酶、细胞色素C氧化酶、酸性磷酸酶、腺苷三磷酸环化酶、过碘酸Shift、苏丹蓝和油红O染色。皮肤及筋膜甲醛固定,常规石蜡包埋和切片,行HE染色。

1.2.3 血清肌炎抗体检测 由北京欧盟生物技术有限公司提供的检测试剂盒,采用免疫印迹法检测患者血清中肌炎特异性自身抗体(myositis specific autoantibodies, MSAs)和肌炎相关性自身抗体(myositis associated autoantibodies, MAAs)。MSAs包括抗Mi-2i、Mi-2β、Jo-1、SRP、PL-7、PL-12、EJ、OJ、TIF1γ、MDA5、NXP2、SAE1、HMGCR抗体;MAAs包括抗Ku、Pm-scl100、Pm-scl75、Ro-52;共17种肌炎自身抗体。

2 结果

2.1 临床表现

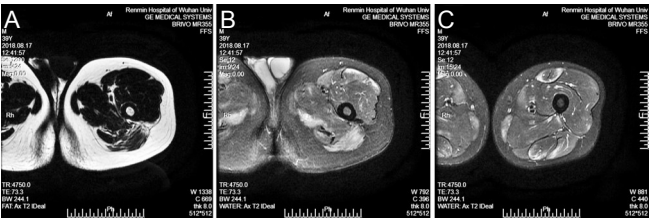
5例患者中,服用他汀类药物2例,服用抗精神病药

物1例,合并结缔组织疾病1例,无明确病因及危险因素1例。4例均有近端肌无力,3例下肢重于上肢;另1例感轻度肌僵直(表1)。仅1例患者有肌痛。病程最长者有肌萎缩表现。所有患者肌电图检查均显示肌源性损害;肌肉MRI表现为肌肉软组织水肿、坏死、萎缩、腱鞘滑膜炎、关节炎(图1)。血清肌酸激酶中-重度升高(3 157~8 352)U/L。5例均行17种肌炎自身抗体检查,抗HMGCR抗体阳性(图2)2例,抗SRP抗体阳性3例。

表1 抗HMGCR/SRP抗体阳性的IIM患者临床、病理及治疗

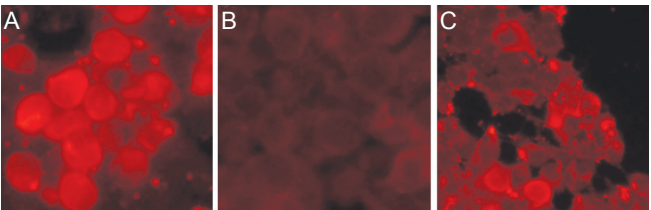
患者	危险因素	临床表现	抗体
例1	他汀	肌无力	SRP
例2	他汀	肌无力	HMGCR
例3	精神病药物	肌僵直	HMGCR
例4	结缔组织病	肌无力、萎缩、疼痛	SRP
例5	无	肌无力	SRP

患者	病理	治疗
例1	坏死	激素+丙球
例2	坏死	激素
例3	偶见坏死	激素
例4	多发性肌炎	激素+丙球+免疫抑制剂
例5	坏死	激素



注:患者MRI平扫及增强显示大腿肌肉广泛性水肿

图1 患者肌肉MRI图像

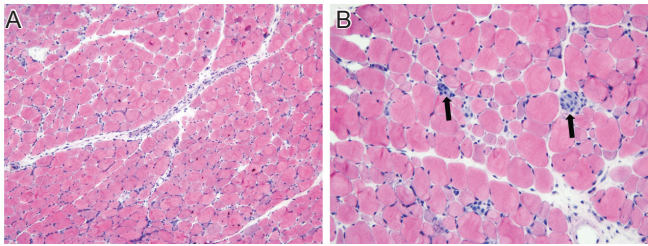


注:A:阳性对照,B:阴性对照,C:样本血清(×200)

图2 抗HMGCR抗体结果

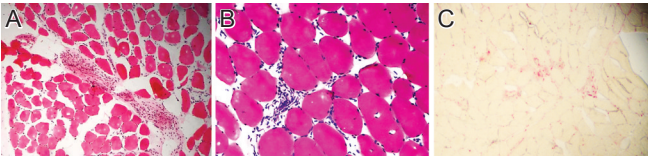
2.2 肌肉病理

肌肉活检部位分别为股四头肌2例、肱二头肌2例、腓肠肌1例。3例呈典型的坏死性肌病表现(图3),镜下可见明显的变性、坏死和再生肌纤维,肌纤维间可见少量炎性细胞。1例以炎性细胞浸润为主,镜下仅见少数肌纤维变性、坏死和再生肌纤维(图4)。另外1例所取肌肉组织偶见坏死,未见明显炎性细胞浸润。5例患者中,有4例行皮肤及筋膜检查,均未见明显异常。



注:肌纤维大小不一,可见大量肌纤维坏死、变性、再生(如箭头所示),无明显炎症细胞浸润

图3 坏死性肌病患者病理(HE染色,A:×100,B:×200)



注:肌纤维大小不一,可见炎症浸润,并包绕非坏死肌纤维,酸性磷酸酶染色活性增加

图4 PM患者病理(A:HE染色,×100;
B:HE染色,×400;C:酸性磷酸酶染色,×100)

2.3 治疗

5例患者都采取一线激素治疗,均可使血清肌酸激酶一定程度下降,肌无力改善。1例患者反复复发,第一次复发后予以激素联合丙种球蛋白治疗后明显好转,但患者1年后再复发,继续激素联合丙种球蛋白,再加以免疫抑制剂,患者目前预后较好。1例患者停用他汀并加用激素治疗后肌酸激酶明显改善,但肌无力无明显改善,后加用免疫抑制剂后肌无力改善较明显,现小剂量激素继续口服维持随访中,未复发。另外3例症状较轻患者单用激素治疗随访中,症状好转,未复发。

3 讨论

IIM是一组主要表现为近端肌无力、血清肌酸激酶水平升高、肌电图表现为肌源性损害、肌肉炎症性改变为特征的具有临床异质性的自身免疫性疾病^[4,5]。

继2004年欧洲神经肌肉病中心IIM分类后,2015年Dalaka^[6]在原有的基础上加入重叠性肌炎亚型。从临床表现、肌电图结果、肌肉MRI、一般实验室检查结果及治疗和预后均难以鉴别PM和IMNM,其鉴别主要依赖于肌肉活检。2004年欧洲神经肌肉疾病中心^[3]提出PM的病理表现为肌内膜炎细胞(T细胞)围绕并侵入非坏死肌纤维;或肌内膜炎细胞(T细胞)围绕,但不一定侵入非坏死肌纤维;或MHC-1广泛表达。而IMNM的病理表现为肌纤维坏死为主,很少炎症细胞浸润或仅在血管周围少量炎症细胞浸润,肌内膜炎细胞浸润不明显。本研究中5例患者外院均未明确诊断,表中例1、2、5患者均在外院考虑PM,但入我科肌

肉活检后肌肉病理主要表现为肌细胞坏死。病例3在外院检查示抗SRP抗体阳性,考虑为IMNM,但肌肉活检后肌肉病理主要表现为炎症细胞浸润并围绕肌肉细胞^[7]。病例3临床症状不明显,外院考虑无症状性高肌酸激酶血症,但结合肌肉病理和肌炎自身抗体结果仍考虑为IMNM。因此,此类疾病建议行肌肉活检并结合肌炎自身抗体。

大多数IIM患者血清中可存在肌炎抗体,Targoff等^[8]将肌炎抗体分为3类,包括MSAs、MAAs和组织特异性抗体。目前研究发现的抗体有22种,存在于不同类型的IIM中^[9]。SRP和HMGCR是最常见的坏死性肌病抗体^[10]。IMNM根据实验室检查结果可分为抗SRP抗体阳性、抗HMGCR抗体阳性及其它抗体阳性IMNM或病因未明的IMNM^[6,11]。

1986年,Reeves等^[12]在PM患者血清中发现一种针对信号识别颗粒的MSAs,称为抗SRP抗体,在PM中的阳性率为4%~6%^[13],而在IMNM中阳性率约为16%^[14]。抗SRP抗体在PM中阳性率明显小于IMNM,有学者将抗SRP抗体作为IMNM的标志性抗体。研究显示,血清抗SRP抗体与IMNM相关,约20%患者血清抗SRP抗体阳性^[11]。因此,在临床诊疗中,抗SRP抗体阳性常被认为是IMNM的特异性指标,易被误诊为IMNM。本研究中,病例4就曾被考虑为IMNM。其实,抗SRP抗体亦可出现在DM、PM中。因此,最终诊断要进行综合分析。

2010年Christopher-Stine等^[14]在肌肉病理表现为坏死性肌病的患者中发现一种拮抗相对分子质量为100 000/200 000抗原的新抗体,2011年Mammen等^[15]证实该新抗体与他汀类药物的作用靶点相同,两者均作用于HMGCR,因此将该抗体命名为抗HMGCR抗体,抗HMGCR抗体阳性坏死性肌病患者有66.7%服用他汀类药物史,且在老年患者中高达92.3%^[15]。后续大量研究发现,抗HMGCR抗体在无他汀类药物暴露史的患者也可产生^[16]。抗HMGCR抗体与患者是否服用他汀类药物无明确相关性,但抗HMGCR抗体阳性患者多数有他汀类药物服用史^[11,15]。本研究中,病例2为他汀类药物相关抗HMGCR抗体介导坏死性肌病,但病例2未服用他汀类药物,仅服用精神病药物,无其他特殊病因及诱因和危险因素。病例1服用过他汀类药物,病理为坏死性肌病表现,但肌炎自身抗体检查血清抗SRP抗体阳性,并非抗HMGCR抗体阳性。

激素仍为IIM一线治疗方案,但单纯激素治疗血清抗HMGCR和SRP抗体阳性患者难以见效,需结合丙种

(下转第341页)

40: 515-517.

[16] Murate Y, Watanabe O, Taniguchi G, et al. A case of autoimmune epilepsy associated with anti-leucine-rich glioma inactivated subunit 1 antibodies manifesting electrical shock-like sensations and transparent sadness [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 4: 92-93.
 [17] 周琳, 沈颖. 亮氨酸富集蛋白 LGI1 在癫痫发生中的作用及机制[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40: 633-639.
 [18] Li Z, Cui T, Shi W, et al. Clinical analysis of leucine-rich glioma inactivated-1 protein antibody associated with limbic encephalitis onset with seizures [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e4244.
 [19] Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up[J]. *Neurology*, 2016, 87: 1449-1456.
 [20] Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions [J]. *Seizure*, 2016, 41: 26-41.
 [21] Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune Epilepsy[J]. *Semin Neurol*, 2015, 35: 245-258.

[22] Byun JI, Lee ST, Jung KH, et al. Effect of Immunotherapy on Seizure Outcome in Patients with Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Registry Study [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e146455.
 [23] Pandit AK, Ihtisham K, Garg A, et al. Autoimmune encephalitis: A potentially reversible cause of status epilepticus, epilepsy, and cognitive decline [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2013, 16: 577-584.
 [24] Dubey D, Konikkara J, Modur PN, et al. Effectiveness of multimodal-ity treatment for autoimmune limbic epilepsy[J]. *Epileptic Disord* 2014, 16: 494-499.
 [25] Dubey D, Alqallaf A, Hays R, et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74: 397-402.
 [26] Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, et al. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors[J]. *Epilepsia*, 2015, 56: 133-138.
 [27] Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy. Clinical characteristics and response to immunotherapy[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69: 582-593.

(本文编辑:王晶)

(上接第335页)

球蛋白,甚至免疫抑制剂^[17]。本研究中病程较长,症状较重者的病例1和病例4激素治疗后联用其他治疗。

总之,肌肉活检病理未见异常,不能排除IIM,因为肌肉取材受时间和部位的限制;血清抗SRP抗体阳性不一定是免疫介导性坏死性肌病,有可能是其它类型的IIM;服用他汀的坏死性肌病不一定是抗HMGCR抗体阳性的他汀相关性坏死性肌病;血清抗HMGCR抗体阳性的坏死性肌病更不一定服用过他汀,还有很多其他病因。因此,最终诊断要根据危险因素、临床、肌肉活检病理学检查并结合实验室检查特别是肌炎自身抗体检查进行综合分析来具体分型。

参考文献

[1] Hilton-Jones D. Observations on the classification of the inflammatory myopathies[J]. *Presse Med*, 2011, 40: e199-208.
 [2] Vincze M, Danko K. Idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26: 25-45.
 [3] 袁云. 特发性炎性肌病进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16: 647-650.
 [4] 张巍. 特发性炎性肌病诊断发展历程[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16: 651-655.
 [5] Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands[J]. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14: 337-345.

[6] Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1734-1747.
 [7] 曾艳平, 柳胤, 解燕春, 等. 抗SRP抗体阳性和抗PM/ScI抗体阳性多发性肌炎1例并文献复习[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 322-324.
 [8] Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12: 475-481.
 [9] Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies[J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29: 662-673.
 [10] 李珊珊, 王国春. 免疫介导坏死性肌病研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20: 783-786.
 [11] Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, et al. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72: 996-1003.
 [12] Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83: 9507-9511.
 [13] Dimitri D, Andre C, Roucoules J, et al. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35: 389-395.
 [14] Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2757-2766.
 [15] Mammen AL, Chung T, christopher-stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63: 713-721.
 [16] 焦宇琼, 林洁, 蔡爽, 等. 他汀类药物相关抗HMGCR抗体介导坏死性肌病的研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25: 191-197.
 [17] 梁惠玉, 卢家红. 免疫抑制剂在特发性炎性肌病治疗中的应用[J]. *上海医药*, 2016, 37: 21-24.

(本文编辑:王晶)