

- disease: case presentation and literature review. Intern Med, 2012, 51: 935-941.
- [12] Lim EJ, Kim SH, Lee SH, et al. Reversible Sensorineural Hearing Loss due to Pachymeningitis Associated with Elevated Serum MPO-ANCA. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2011, 4: 155-158.
- [13] Hiraka T, Koyama S, Kurokawa K, et al. Reversible distension of the subarachnoid space around the optic nerves in a case of idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Magn Reson Med Sci, 2012, 11: 141-144.
- [14] Hayashi S, Sugeno N, Nishiyama S, et al. Unusual visual impairments in a case of MPO-ANCA associated hypertrophic pachymeningitis. Rinsho Shinkeigaku, 2012, 52: 152-155.
- [15] Assiotis A, Hadjivassiliou M. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis responsive to mycophenolate. Acta Neurol Belg, 2011, 111: 252-254.
- [16] Ito F, Kondo N, Fukushima S, et al. Catatonia induced by idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Gen Hosp Psychiatry, 2010, 32: 447-447; e410.
- [17] Park IS, Kim H, Chung EY, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis misdiagnosed as acute subdural hematoma. J Korean Neurosurg Soc, 2010, 48: 181-184.
- [18] Kato H, Nakajima M, Ichikawa H, et al. Hypertrophic pachymeningitis in an immunocompetent adult with positive Aspergillus DNA in the cerebrospinal fluid. Neurol India, 2011, 59: 111-113.
- [19] Ueda A, Ueda M, Mihara T, et al. Hypertrophic pachymeningitis: three adult cases and a review of the literature. Rinsho Shinkeigaku, 2011, 51: 243-247.
- [20] Kim JH, Park YM, Chin DK. Idiopathic hypertrophic spinal pachymeningitis: report of two cases and review of the literature. J Korean Neurosurg Soc, 2011, 50: 392-395.
- [21] 孙祥荣, 杨德本, 王小明, 等. 肥厚性硬脑膜炎 2 例报道及文献复习. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38(4): 327-329.
- [22] Kobayakawa Y, Tanaka K, Matsumoto S, et al. Recurrent idiopathic hypertrophic pachymeningitis after surgery of chronic otitis media with cholesteatoma: a case report. Rinsho Shinkeigaku, 2010, 50: 489-492.

抗信号识别颗粒抗体阳性坏死性肌病研究进展

汪茜^{1,2} 综述 蒲传强¹ 审校

1. 解放军总医院神经内科, 北京市 100853
2. 武警总医院急救医学中心, 北京市 100039

摘要: 以抗信号识别颗粒(SRP)抗体阳性为标志的坏死性肌病,因其起病急、病情重、进展快,单用类固醇激素疗效差,成为近年特发性炎性肌病领域中备受关注的热点。本综述回顾了近年来国内外坏死性肌病相关文献,分析SRP⁺NM与IMNM临床表现及病理改变的异同,阐述SRP抗原免疫原性改变和线粒体能量代谢异常两因素在坏死性肌病致病机制中的作用,认为抗SRP抗体的早期检测有益于SRP⁺NM的针对性治疗及预后。

关键词: 抗信号识别颗粒抗体; 细胞能量代谢; 坏死性肌病

以血清抗信号识别颗粒(signal recognition particle, SRP)抗体阳性为标志的坏死性肌病(anti-SRP antibody positive necrotizing myopathy, SRP⁺NM)是近年来开始重视的一类炎性肌病,其病因多样,发病机制复杂、病理具有特殊性,临床表现及治疗个体

差别大。本综述扼要介绍了国内外相关研究的进展及该病的临床和病理学特点。

1 坏死性肌病简介

坏死性肌病(necrotizing myopathy, NM)又称无炎性细胞浸润的坏死性肌炎,是自身免疫介导的骨

基金项目:首都特色临床医学应用发展基金(Z111107058811108)

收稿日期:2013-06-18;修回日期:2013-09-11

作者简介:汪茜(1972-),女,副主任医师,博士,主要从事神经肌肉病、脑血管病研究。

通讯作者:蒲传强,Email:puqc30128@sina.cn。

骨骼肌疾病,属特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)。其临床表现和实验室检查与多发性肌炎(polymyositis, PM)酷似,呈亚急性或隐匿起病。首发症状常为疲乏、倦怠,主要表现为近端肢体对称性无力,可有肌肉疼痛,血清肌酶特别是肌酸磷酸激酶(CK)升高,为正常值上限的3~10倍,最高达100倍。肌电图呈肌源性损伤。NM是一类以肌纤维变性、坏死、吞噬、再生,且不伴有炎症细胞浸润为主要病理特征的异质性肌病,病因涉及恶性肿瘤,他汀类药物或毒物接触及其他结缔组织病^[1-4]等多种疾患。

1969年Smith等报道了2例癌症引起的肌病,肌活检可见肌纤维变性坏死,但无明显炎症细胞浸润,首次提出坏死性肌病概念。1991年Emslio-Smith对3例NM患者研究发现,肌肉内许多毛细血管有严重的玻璃样变性,称“杆状毛细血管”,电镜下毛细血管数量显著减少,管壁有膜攻击复合物MAC沉积,病变微血管内皮细胞均有不同程度损害。

2004年欧洲神经肌肉疾病中心(ENMC)和美国肌病研究协作组综合以往研究成果,提出了新的IIM分类诊断标准^[5],该标准将IIM分为:多肌炎(PM)、皮肌炎(DM)、包涵体肌炎(IBM)、免疫介导性坏死性肌病(IMNM)和非特异性肌炎(NSM)五类,首次明确了IMNM的定义,强调其病理学检查突出表现为大量肌纤维坏死,炎症细胞不明显或只有少量分布在血管周围,激素治疗有效。

2005年刘芳等^[6]报道了9例NM患者,其肌肉病理仅见大片或灶性肌纤维变性和坏死,即无炎症细胞浸润,亦无杆状毛细血管表现。临床治疗单用皮质类固醇激素疗效欠佳,但联用免疫调节剂后症状明显改善,提示发病与免疫介导有关。体液免疫可能起主导作用,其肌纤维坏死很可能是抗体依赖的补体所介导的免疫反应造成肌纤维膜的溶解所致。

2012年丛璐等^[7]对4例NM患者的肌肉组织进行了膜攻击复合物C5b-9的免疫组化染色,结果显示肌肉组织的小动脉和小静脉血管壁、内皮细胞及平滑肌细胞均出现强阳性表达,相关坏死和萎缩的肌纤维也出现明显阳性表达,提示C5b-9可能参与NM的肌纤维坏死和血管损伤过程。

2 信号识别颗粒简介

人类抗信号识别颗粒(signal recognition particle,

SRP)抗体属于肌炎特异性自身抗体(myositis-specific autoantibodies, MSAs),是由分子量分别为9000、14000、19000、54000、68000和72000的6条多肽链以及1个7SL的RNA分子,折叠成Y型双链次级结构的复合体,广泛分布于骨骼肌细胞质。在分泌蛋白的合成过程中,是引领携带新生肽链的核糖体转移至内质网的关键伴侣分子,参与新生蛋白的合成及转运。

1986年Reeves首次发现多肌炎患者血清中存在抗SRP抗体。随后的研究证实SRP多存在多肌炎患者血清中,其阳性率仅为4.8%^[8],且并发恶性肿瘤少见^[3]。2002年美国Miller等^[9]发现7例NM患者血清中抗SRP抗体阳性,临床表现为进行性近端肢体肌无力,5个月就可使患者肌力完全丧失(MRC评级为0分),肌肉病理符合NM表现,但治疗上对皮质类固醇反应欠佳。自此,SRP与NM相关性的探索成为该领域研究的热点。

2006年荷兰Hengstman等^[10]对23名抗SRP抗体阳性肌炎患者研究发现,该病对免疫支持和免疫调节敏感,经皮质类固醇联合其他免疫调节药治疗,尽管大多数患者有残留的肌无力,但仍能达到较好的临床疗效。强调抗SRP抗体阳性的患者病情更重,吞咽困难是该病的突出症状。同时,Hengstman特别指出,SRP⁺NM可能是一种独特的亚型,属于IMNM范畴,抗SRP抗体是其重要标志。

2011年Benveniste等^[11]使用一种新的寻址激光免疫测定技术,对8例抗SRP阳性患者进行治疗前后抗SRP抗体的定量测定,对其与肌酸激酶(CK)以及患者肌力之间的关系进行了分析,发现治疗开始时,各患者CK和抗SRP水平与肌力并不相关,有的症状轻,CK及抗SRP水平较高,有的症状虽重,CK及抗SRP水平却较低;治疗开始后,所有患者CK值均随着症状的减轻而下降,抗SRP抗体水平与CK值变化之间呈现明显正相关,抗SRP抗体水平随CK值升降。该结果提示抗SRP抗体在NM中有重要的作用,并建议在治疗过程中检测抗SRP抗体水平。

3 SRP⁺NM发病机制与病理改变

3.1 发病机制

根据分泌蛋白合成机制的信号假说,在分泌蛋白合成全过程中,可能存在着两个干扰合成、影响细胞坏死的重要因素,一是SRP异常参与,二是能量代谢异常。

有学者认为,如果 SRP 受物理、化学和生物因素影响,可发生抗原免疫原性改变,被机体视为“异己抗原”加以攻击,激活的凋亡蛋白酶可将构想改变的 SRP 分子切割成多个具有趋化活性的抗原多肽片段,成为“内源性抗原”,通过巨噬细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、树突细胞的抗原呈递作用,激活 T、B 淋巴细胞,启动免疫应答机制,分泌抗 SRP 抗体和细胞因子,致使毛细血管 C5b-9 沉积和肌纤维坏变,引发 NM^[12]。

机体能量主要由线粒体有氧呼吸提供,蛋白质合成过程中所需 ATP 或 GTP 的能量均来自线粒体,如果线粒体有氧呼吸能量供给异常,将直接影响细胞的最终转归^[13,14]。2009 年张端午等^[15]发现,细胞中蛋白激酶 RIP3 含量的变化与细胞坏死密切相关,是启动细胞坏死的重要分子开关。当 RIP3 表达上调时,细胞线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)异常开放,线粒体电子传递链可产生过量的细胞毒性活性氧(ROS)产物,最终导致非凋亡酶依赖的细胞死亡^[16]。

3.2 SRP⁺NM 的病理特点

许多研究表明 SRP⁺NM 的病理结果不一。Emslio-Smith 提出 NM 患者肌肉组织中,许多毛细血管有严重的玻璃样变性,存在特征性“杆状毛细血管”现象,电镜下毛细血管数量显著减少,管壁有膜攻击复合物 MAC 沉积,病变微血管内皮细胞均有不同程度损害。Miller 等^[10]指出 SRP⁺NM 患者主要表现为肌活检有明显的肌纤维坏死,无炎性细胞浸润,肌细胞不表达主要组织相容性复合物(MHC-I)分子,MAC 沉积只发生在坏死性肌纤维中,不累及毛细血管,无杆状毛细血管异常。Dimi- tri 等^[3]观察到 SRP⁺NM 患者肌肉病理表现为膜攻击复合物 C5b-9 不规则、不连续沉积,毛细血管密度减少,管腔增大,与皮肤炎血管性改变类似。Takada 等^[17]等发现 SRP⁺NM 患者肌肉病理可观察到独特的“I 型肌纤维优势现象”,认为抗 SRP 抗体阳性与 I 型肌纤维优势之间有独特、密切的相关性,提出此现象可能与 SRP⁺NM 治疗时类固醇激素抵抗有关。以上观察结果的差异可能与临床观察病例数较少以及人种差异等多因素有关。

4 临床表现与治疗

多数学者对 SRP⁺NM 主要表现已成共识^[3,10,11,18]。患者主要表现四肢近端肌对称无力,

吞咽困难表现突出,有起病急、病情重、进展快的特色,5 个月可致肌力完全丧失(肌力分级为 0 级),血清 CK 显著升高,可达 3000~25000 IU/L,单用类固醇激素治疗效果欠佳,对免疫抑制剂有效,对免疫支持和免疫调节敏感,复发率高。IMNM 虽也主要表现为四肢近端肌的对称无力,但多呈亚急性及隐匿性起病,表现为轻到中度的肌无力,对皮质类固醇激素治疗有效。因此,人们认为,尽管二者在临床和病理上有许多共同之处,仍可据其对皮质类固醇激素的反应性区分开来。

除了上述主要的临床表现以外,对 SRP⁺NM 其他临床特点观察的差异性较大,尤其是在季节性发病特点、男女发病性别优势以及肌外多器官受累等方面^[9,10]。儿童中 SRP⁺NM 患者报道较少^[19],但在儿童多肌炎患者中早期检测抗 SRP 抗体也有益于 SRP 抗体阳性多肌炎患儿的预后^[20]。部分病程缓慢的 SRP⁺NM 患者容易与某些先天性肌病相混淆,其临床和病理特征与肢带肌营养不良等一致,可能会导致不恰当的免疫抑制剂治疗,或者错误地放弃治疗^[21]。早期抗 SRP 抗体的检测可以区分 SRP⁺NM 和肢带型肌营养不良患者,指导临床治疗。

对于 SRP⁺NM 的治疗策略,一般认为该病具有糖皮质激素抵抗性,使用丙种球蛋白会有更好的效果。自 2006 年 Arlet 等^[22]对 2 例难治性 SRP⁺NM 患者应用强的松、血浆置换、利妥昔单抗联合治疗取得显著疗效后,2012 年 Savey 等^[23]用血浆置换和利妥昔单抗治疗 SRP⁺NM 也取得较好疗效。目前,多数情况下,出于经济学角度考虑,仍常用糖皮质激素联用依木兰或甲氨蝶呤等免疫抑制剂治疗包括 SRP⁺NM 在内的大部分免疫性肌病,随抗 SRP 抗体的早期诊断,可预见对 SRP⁺NM 患者的治疗采用利妥昔单抗、丙种球蛋白和血浆置换必将有更好的收益,更广阔的前景。

综上所述,SRP⁺NM 具有独特的临床和病理特点,以免疫介导为主要发病机制,伴有细胞线粒体能量代谢异常。抗 SRP 抗体参与 SRP⁺NM 具体、复杂的发病过程。SRP⁺NM 对糖皮质激素有抵抗性,但应用利妥昔单抗、丙种球蛋白治疗有效果且比较安全。

参 考 文 献

- [1] Ellis E, Ann Tan J, Lester S, et al. Necrotizing myopathy:

- clincoserologic associations. *Muscle Nerve*, 2012, 45(2): 189-194.
- [2] Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord*, 2006, 16(5): 334-336.
- [3] Dimitri D, Andre C, Roucoules J, et al. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereo-typed histopathology. *Muscle Nerve*, 2007, 35(3): 389-395.
- [4] Suzuki S, Satoh T, Sato S, et al. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(10): 1539-1542.
- [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. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14(5): 337-345.
- [6] 刘芳, 蒲传强, 罗平, 等. 坏死性肌病9例临床与病理分析. *卒中与神经疾病*, 2005, 12(3): 149-151.
- [7] 丛璐, 蒲传强, 毛燕玲, 等. C5b-9在坏死性肌病肌肉血管组织的表达及意义. *南方医科大学学报*, 2012, 32(5): 714-717.
- [8] Chinoy H, Salway F, Fertig N, et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(1): R13.
- [9] Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathologic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73: 420-428.
- [10] Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(12): 1635-1638.
- [11] Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis and rheumatism*, 2011, 63(7): 1961-1971.
- [12] Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine*, 2006, 73(6): 646-654.
- [13] Janda CY, Li J, Oubridge C, et al. Recognition of a signal peptide by the signal recognition particle. *Nature*, 2010, 465(7297): 507-510.
- [14] Romisch K, Miller FW, Dobberstein B, et al. Human autoantibodies against the 54 kDa protein of the signal recognition particle block function at multiple stages. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(2): R39.
- [15] Zhang DW, Shao J, Lin J, et al. RIP3, an Energy Metabolism Regulator that Switches TNF-Induced Cell Death from Apoptosis to Necrosis. *Science*, 2009, 325(7): 332-336.
- [16] 郭建英, 李英, 潘家强, 等. 线粒体通透性转换孔及其与细胞凋亡的关系. *动物学进展*, 2009, 30(8): 101-105.
- [17] Takada T, Hirakata M, Suwa A, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol*, 2009, 19(2): 156-164.
- [18] Dimitri D. Inflammatory myopathies: diagnosis and classifications. *Presse Med*, 2009, 38(7-8): 1141-1163.
- [19] Kawabata T, Komaki H, Saito T, et al. A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev*, 2012, 34(10): 877-880.
- [20] Rouster-Stevens KA, Pachman LM. Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. *J Rheumatol*, 2008, 35(5): 927-929.
- [21] Hanisch F, Müller T, Stoltzenburg G, et al. Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP antibodies. *Rheumatol Int*, 2013, 33(5): 1371-1372.
- [22] Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord*, 2006, 16(5): 334-336.
- [23] Savey L, Bussone G, Lannuzel A. Necrotizing myopathy associated with anti-SRP autoantibodies: Transient efficacy of a therapeutic strategy associating plasma exchanges and rituximab. *Presse Med*, 2012, 41(10): 1035-1037.