

- [17] Bregy A, Wong TM, Shah AH, et al. Active immunotherapy using dendritic cells in the treatment of glioblastoma multiforme [J]. Cancer treatment reviews, 2013, 39 (8): 891-907.
- [18] Antonios JP, Soto H, Everson RG, et al. Immunosuppressive tumor-infiltrating myeloid cells mediate adaptive immune resistance via a PD-1/PD-L1 mechanism in glioblastoma [J]. Neuro-oncology, 2017, 19 (6): 796-807.
- [19] Jin L, Ge H, Long Y, et al. CD70, a novel target of CAR T-cell therapy for gliomas [J]. Neuro-oncology, 2017, 20 (1): 55-65.
- [20] O' rourke DM, Nasrallah ML, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma [J]. Science translational medicine, 2017, 9 (399): eaaa0984.
- [21] Pellegatta S, Savoldo B, Di Ianni N, et al. Constitutive and TNF $\alpha$ -inducible expression of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in glioblastoma and neurospheres: Implications for CAR-T cell therapy [J]. Science translational medicine, 2018, 10 (430): eaao2731.
- [22] Rainov NG. A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme [J]. Human Gene Therapy, 2000, 11 (17): 2389-2401.
- [23] Friedman GK, Nan L, Haas MC, et al.  $\gamma$ 134.5-Deleted HSV-1 Expressing Human Cytomegalovirus IRS1 Gene Kills Human Glioblastoma Cells as Efficiently as Wild-type HSV-1 in Normoxia or Hypoxia [J]. Gene Therapy, 2015, 22 (4): 348-355.
- [24] Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus [J]. New England Journal of Medicine, 2018, 379 (2): 150-161.

## 特发性炎性肌病的相关特异性抗体的研究进展

邹慧敏<sup>1,2</sup> 综述 郝延磊<sup>1</sup> 审校

1. 济宁医学院附属医院神经内科, 山东省济宁市 272000
2. 济宁医学院临床医学院 2017 级研究生, 山东省济宁市 272000

**摘 要:**特发性炎性肌病 (IIM) 主要包括多肌炎、皮肌炎和免疫性坏死性肌病等。近年来已在青少年和成人 IIM 中鉴定出不同的抗体, 例如抗 Jo-1 抗体、抗 NXP2 抗体、抗 MDA5 抗体和抗 HMGR 抗体等。这些抗体阳性的 IIM 可表现出不同的临床、病理表现, 并且可以帮助临床医生区分更精确的亚型, 从而指导治疗及评估预后。

**关键词:**特发性炎性肌病; 肌炎特异性抗体; 抗 Jo-1 抗体; 抗 Mi-2 抗体; 抗 SRP 抗体

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.019

炎性肌病 (inflammatory myopathy, IM) 是一组以骨骼肌炎性细胞浸润和肌纤维坏死为主要病理特征的异质性肌病。临床常以四肢近端肌无力、血清肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 升高和肌电图呈现活动性肌病改变为主要表现, 常常伴有间质性肺病, 并增加关节病变和肿瘤的风险。IM 按病因分类主要包括两大类, 一类为具有明确病因的感染性肌病, 如病毒性肌炎、寄生虫性肌炎和细菌性肌炎

等; 另一类为病因未明但与自身免疫有关的特发性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathy, IIM), 通常包括多发性肌炎 (polymyositis, PM)、皮肌炎 (dermatomyositis, DM)、免疫性坏死性肌病 (immune necrotizing autoimmune myositis, INAM)、包涵体肌炎 (inclusion body myositis, IBM)、结缔组织病相关性免疫性坏死性肌病和罕见类型的炎性肌病<sup>[1]</sup>。研究发现, 95% 曾诊断为 PM 的患者经病理学和免疫

**基金项目:**国家自然科学基金 (81271398); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2011HZ016)

**收稿日期:**2018-06-07; **修回日期:**2018-09-20

**作者简介:**邹慧敏 (1993-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事神经肌肉病方面研究。

**通信作者:**郝延磊 (1966-), 男, 主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 主要从事神经肌肉病方面研究。

学重新评估后,诊断发生改变<sup>[2]</sup>。有文献指出 PM 除名称外可能已不复存在,更多可能是伴特殊抗体的炎性肌病、重叠性肌炎 (overlap myositis, OM) 或结缔组织病相关性免疫性坏死性肌病<sup>[3]</sup>。

自从 20 世纪 70 年代以来,肌炎相关性抗体 (myositis-associated autoantibodies, MAAs) 和肌炎特异性抗体 (myositis-specific autoantibodies, MSAs) 逐渐在 IIM 患者的血清中检测出来。MSAs 主要包括抗 Mi-2 抗体、抗信号识别颗粒 (signal recognition particle, SRP) 抗体和抗氨基酰 tRNA 合成酶 (aminoacyl-tRNA synthetase, ARS) 抗体等。这些抗体可以帮助临床医生将肌炎病人进一步区分为更加精确的亚型,从而指导治疗以及评估预后,自身抗体作为重要的生物标志物已成为 IIM 病人诊断和治疗的有力工具。本文就 IIM 的相关特异性抗体的研究进展予以综述,以期对临床和从事肌病研究的医生有所帮助。

## 1 重叠性肌炎

OM 为 IIM 合并系统性狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、硬皮病和其他结缔组织疾病,主要表现为肢体无力、关节炎和间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 等,可同时或相继发生。据相关文献报道,OM 中最常表现为抗合成酶抗体综合征 (anti-synthetase syndrome, ASS),也可被认为是肌炎的独立亚型。ASS 的主要临床表现为雷诺现象、关节炎、技工手、ILD 和抗 ARS 抗体的存在。

### 1.1 抗 ARS 抗体

抗 ARS 抗体主要包括:抗组氨酸 (Jo-1) 抗体、抗苏氨酸 (PL-7) 抗体、抗丙氨酸 (PL-12) 抗体、抗甘氨酸 (EJ) 抗体、抗异亮氨酸 (OJ) 抗体和抗天冬氨酸 (KS) 抗体等。其中,抗 Jo-1 抗体阳性率最高,ILD 在抗 Jo-1 抗体阳性患者中发生率高,为患者主要死因<sup>[4]</sup>。有学者研究<sup>[5]</sup>发现,在抗 Jo-1 抗体阳性伴有心血管疾病的患者中,高尿酸血症和高 C-反应蛋白与之密切相关,但具体机制仍不清楚。

### 1.2 其他类型抗体

抗 PM/Scl 抗体和抗 Ro-52 抗体等常可引起与 ASS 或某些特征相同的临床综合征。研究<sup>[6]</sup>表明,在 OM 合并系统性硬化症的患者中,抗 PM/Scl 抗体阳性的患者多达 12%,并且 Plestilova 等<sup>[7]</sup>研究证实,PM/Scl 的水平与患者体内的 CK 水平相关,从长期预后方面来看,抗 PM/Scl 抗体阳性的患者约有 20% 的临床状况恶化。而抗 Ro-52 抗体常常

伴随抗 Jo-1 抗体的出现,这些抗体双阳性患者患恶性肿瘤的风险高,预后较差<sup>[8]</sup>。

## 2 皮肤炎

DM 是主要累及皮肤和骨骼肌的炎症性微血管病,根据发病年龄分为青少年型 (juvenile dermatomyositis, JDM) 和成年型,其中 ILD 多发生于后者。主要抗体包括抗 Mi-2 抗体、抗转录中介因子 1- $\gamma$  (transcriptional mediator 1- $\gamma$ , TIF1- $\gamma$ ) 抗体、抗黑素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 抗体和抗基质蛋白 2 (nuclear matrix protein-2, NXP2) 抗体。

### 2.1 抗 Mi-2 抗体

Mi-2 蛋白是乙酰蛋白复合体的成分,后者含有组氨酸去乙酰酶,通过调节 DNA 与组氨酸的结合从而控制基因转录,并参与 ATP 依赖性核小体重组过程<sup>[9]</sup>,此过程在肿瘤细胞的形成中也是不可缺少的。所以在一些研究<sup>[10]</sup>中表明,抗 Mi-2 抗体阳性的患者发生肿瘤的风险增高,但缺乏相应的大型流行病学研究来说明二者的相关性。而在 IIM 的患者中,抗 Mi-2 抗体阳性主要见于 DM 患者中,并且发现与皮肤损害有密切关系,此类患者常具有 Heliotrope 疹、V 型疹、披肩征样皮疹及皮肤过角化等特征性的皮肤表现。近些年有学者研究<sup>[11]</sup>发现,中美洲和南美洲的国家抗 Mi-2 抗体阳性率较高,DM 的发展和抗 Mi-2 抗体的产生可能与紫外线辐射有关,但具体机制仍不清楚。抗 Mi-2 抗体阳性患者的病理表现为束周肌纤维缺血性损害,伴束周毛细血管缺失和以肌束衣为中心的炎性细胞浸润。在治疗方面,有研究<sup>[12]</sup>表明,糖皮质激素和利妥昔单抗对抗 Mi-2 抗体阳性的患者治疗效果较好。

### 2.2 抗 TIF1- $\gamma$ 抗体

抗 TIF1- $\gamma$  抗体在 JDM 和成年型 DM 患者中均可见到。在 JDM 患者中,抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性常伴更严重的皮肤损害,如 Gottron 丘疹、颧部皮疹、甲周毛细血管病变、V 形征或披肩征样皮疹以及表皮增生<sup>[13]</sup>;与关节痛/关节炎和 ILD 的低患病率显著相关;CK 大幅度降低;晚期出现一些严重的并发症,如脂肪代谢障碍<sup>[14]</sup>。在年龄大于 40 岁的成年患者中,常伴有恶性肿瘤的发生。Mohassel 等<sup>[15]</sup>的研究发现,DM 患者的再生纤维高表达 TIF1- $\gamma$ 。来自日本的一篇病例报告<sup>[15]</sup>发现,在 1 例抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性伴子宫内膜癌的 DM 患者中,其肿瘤细胞高表达 TIF1- $\gamma$ ,推测抗 TIF1- $\gamma$  抗体是细胞在抗肿

瘤过程中产生的。已有的 Meta 分析<sup>[16]</sup>发现抗 TIF1- $\gamma$  抗体可作为早期诊断 DM 合并肿瘤的特异且敏感的血清学指标,其特异性达 89%,敏感性达 70%。而在 JDM 患者中,未观察到出现恶性肿瘤。在抗 TIF1- $\gamma$  抗体阳性的 DM 患者肌肉病理中可见典型的束周萎缩,MHC-I 染色阳性并向中心束区域呈典型的梯度改变<sup>[17]</sup>,并可见膜攻击复合物(C5-9)在毛细血管处沉积<sup>[11]</sup>。

### 2.3 抗 MDA5 抗体

一项关于我国和日本 DM 患者的队列研究<sup>[18]</sup>表明,我国抗 MDA5 抗体阳性的 DM 患者 36.6% (53/145) 高于日本患者 15.8% (26/165),并且抗 MDA5 抗体阳性的患者大多数为经典皮肌炎而不是无肌病性皮肌炎 (clinical amyopathic dermatomyositis, CADM)。不同于亚洲地区,欧美地区的抗 MDA5 抗体的阳性率较低,美国 13% (10/77)<sup>[19]</sup>,欧洲为 12% (14/144)<sup>[20]</sup>。抗 MDA5 抗体阳性的患者常常伴有急进型 ILD,一项 Meta 分析<sup>[21]</sup>表明,抗 MDA5 抗体阳性作为诊断急进型 ILD 的敏感性和特异性分别为 77% 和 86%,并且抗 MDA5 抗体阳性的患者累积生存率低于其他抗体阳性的患者。抗 MDA5 抗体阳性患者常表现为皮肤溃疡和手掌丘疹,且皮肤溃疡的频率较其他类型较高。在抗 MDA5 抗体阳性的 JDM 患者中常伴随出现 ILD。Sato 等<sup>[22]</sup>发现日本 JDM 合并 ILD 发病率为 27.6%,而美国、英国发病率为 4.8% 及 19%。我国学者的通过对抗 MDA5 抗体阳性的患者随访表明,抗 MDA5 抗体对 DM 合并 ILD 患者具有重要诊断价值,其诊断敏感性和特异性分别为 72% (26/36)、100% (28/28);并且抗 MDA5 抗体阳性的患者预后较差<sup>[23]</sup>。有学者研究表明,JDM 较成人 DM 早期对激素治疗反应较好,通常累及内脏器官较成人少。

### 2.4 抗 NXP2 抗体

抗 NXP2 抗体在 JDM 和成年型 DM 患者中均可出现,而在重叠性肌炎和坏死性肌病中出现的概率较小。在抗 NXP2 抗体阳性的 JDM 中,常出现更严重的肌无力、肌肉缺血及肌肉萎缩。Aouizerate 等<sup>[24]</sup>学者通过比较抗 NXP2 抗体阳性与抗体阴性的 JDM 患者同样发现,抗 NXP2 抗体阳性的患者肌肉受累更重,治疗的时间需要更长。钙沉积症是抗 NXP2 抗体阳性的患者另一常出现的症状,在 JDM 及成人 DM 中均可出现,在 JDM 患者中大约占

44% ~ 70% 左右,在成人 DM 患者中大约占 5% ~ 10%。有学者通过对 285 例 JDM 患者按病因分层分析后发现,抗 NXP2 抗体大大增加了钙沉积症的风险,并与肌病的严重程度有关<sup>[25]</sup>。Valenzuela 等<sup>[26]</sup>报道,钙沉积症与 NXP2 抗体呈正相关,并伴随着较长的病程和指尖溃疡。在成人 DM 患者中,抗 NXP2 抗体可能与恶性肿瘤的发生有关。一项来自日本的队列研究<sup>[27]</sup>表明,37.5% 抗 NXP2 抗体阳性的患者伴有恶性肿瘤,随后有其他学者进一步证实了抗 NXP2 抗体与恶性肿瘤的关系。

### 3 免疫性坏死性肌病

INAM 主要为肌纤维坏死而缺乏炎性细胞浸润为主要病理学特点的炎性肌病。其相应抗体主要为抗 SRP 抗体和抗 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) 抗体。

#### 3.1 抗 SRP 抗体

研究显示,抗 SRP 抗体与 INAM 具有相关性,约 20% 的 INAM 患者血清中抗 SRP 抗体阳性<sup>[28]</sup>。其靶抗原为胞浆内的核糖核蛋白复合体,负责将蛋白转运至内质网<sup>[29]</sup>。Allenbach 等<sup>[30]</sup>研究发现,在抗 SRP 抗体阳性的患者中,肌无力和肌萎缩症状较抗 Jo-1 抗体和抗 HMGCR 抗体阳性患者的表现更为严重。Benveniste 等<sup>[31]</sup>学者通过随访并使用 ALBIA 法测定抗 SRP 抗体阳性的患者发现,抗 SRP 抗体滴度与 CK 水平呈正相关性,即抗 SRP 抗体含量随着肌酶 CK 水平升高而增加,与疾病持续时间无关。抗 SRP 抗体阳性 INAM 患者肌肉病理表现为肌纤维坏死伴极少量炎性细胞浸润,部分有皮肤炎样改变,如毛细血管数量减少,残余毛细血管代偿性扩张和管壁补体的沉积<sup>[32]</sup>。免疫组化显示 MHC-I 散在分布,并且一些 CD8<sup>+</sup> T 细胞和巨噬细胞在坏死肌纤维和部分肌束膜上表达。

#### 3.2 抗 HMGCR 抗体

近些年的研究<sup>[33]</sup>发现,在部分 INAM 患者的血清中进一步发现了抗 HMGCR 抗体,该抗体与他汀类药物均作用于 HMGCR。Kassardjian 等<sup>[34]</sup>统计结果显示,INAM 患者血清中的抗 HMGCR 抗体阳性者占 1/3,提示血清抗 HMGCR 抗体检测在 INAM 诊断中的必要性。Mohassel 等<sup>[35]</sup>通过免疫荧光检测发现 HMGCR 在再生肌纤维上的表达显著上调。Silva 等<sup>[36]</sup>的研究表明不同种类的他汀类药物产生肌病的风险和严重程度不同。Allenbach 等<sup>[30]</sup>研究发

现,抗 HMGCR 抗体阳性的患者患恶性肿瘤的风险是 11.5%,平均诊断年龄在  $(67 \pm 15)$  年,说明有必要在抗 HMGCR 阳性的患者进行癌症的筛查,但遗憾的是并没有明确的指出相关癌症类型。抗 HMGCR 抗体阳性 INAM 患者肌肉病理可见肌细胞大小不等,中央核并不少见,肌细胞以变性、坏死和新生为主,较少出现炎症细胞浸润<sup>[37]</sup>。多项研究<sup>[38]</sup>发现半数以上患者非坏死性肌细胞 MHC-I 弥漫或多灶性表达上调,膜攻击复合物(C5-9)表达水平在不同研究中的差异性较大,肌束间结缔组织增生。其他类型的 IIM 发病率相对较低,且相关 MSAs 研究较少,故不再进行阐述。

#### 4 小结

本文总结了 MSAs 在 IIM 病人中的表达特异性,其中许多 MSAs 还可导致特征性的临床表现。随着研究的深入,MSAs 将有助于更准确地诊断 IIM,进而制定精准的治疗方案并有效地评估疾病预后。但 MSAs 的致病机制尚不明确,仍有待进一步阐明。

#### 参 考 文 献

- [1] Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases [J]. *New Engl J Med*, 2015, 373(4): 393-394.
- [2] Szalmás O, Nagy-Vince M, Dankó K. Clinical features of patients with juvenile and adult dermatomyositis [J]. *Orvosi Hetilap*, 2015, 156(37): 1491-1496.
- [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(10): 647-650.
- [4] Zhang SH, Peng Y, Xie QB, et al. Risk Factors of Respiratory Failure in the Dermatomyositis Patients with Interstitial Lung Disease [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, 49(2): 188-194.
- [5] 汪汉,蔡琳,彭方琴,等. 抗 Jo-1 抗体阳性皮肌炎患者心血管危险因素的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(3): 407-411.
- [6] Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2018, 5(2): 109-129.
- [7] Betteridge Z. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis [J]. *J Internal Med*, 2016, 280(1): 8-23.
- [8] Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcome of anti-Jo1-positive patients with anti-Ro52 antibody [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 41(6): 890-899.
- [9] Ghirardello A, Borella E, Beggio M, et al. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes [J]. *Auto Immun Highlights*, 2014, 5(3): 69-75.
- [10] 王涛,石景丽,张亚妹,等. 抗 Mi-2 抗体不同亚型的临床异质性研究 [J]. *中日友好医院学报*, 2017, 31(1): 7-10 + 17.
- [11] Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(1): 1-19.
- [12] Benveniste O, Stenzel W. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies [J]. *Curr Opinion Neurology*, 2016, 29(5): 662-673.
- [13] Wolstencroft PW. Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis-Specific Autoantibodies [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(5): 28.
- [14] Sarah L. Antibodies in juvenile-onset myositis [J]. *Curr Opinion Rheumatol*, 2016, 28(6): 645-650.
- [15] Mohassel P, Rosen P, Casciola-Rosen L, et al. Expression of the dermatomyositis autoantigen transcription intermediary factor 1 $\gamma$  in regenerating muscle [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(1): 266-272.
- [16] Kasuya A, Hamaguchi Y, Fujimoto M. TIF1  $\gamma$ -overexpressing, highly progressive endometrial carcinoma in a patient with dermato-myositis positive for malignancy-associated anti-p155/140 autoantibody [J]. *Acta Derm Venereol*, 2013, 93(6): 715-716.
- [17] Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1 $\gamma$  antibodies in adults with dermatomyositis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(3): 449-455.
- [18] Chen Z, Hu W, Wang Y, et al. Distinct profiles of myositis-specific autoantibodies in Chinese and Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(9): 1627-1631.
- [19] Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, et al. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(5): 689-694.
- [20] Fujimoto M. Dermatomyositis and Autoantibodies [J]. *Brain Nerve*, 2018, 70(4): 427-438.
- [21] Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(2): 395-402.
- [22] Sato S, Uejima Y, Nanbu M, et al. Clinical analysis and outcome of interstitial lung disease complicated with juvenile dermatomyositis and juvenile polymyositis [J]. *Mod Rheuma-*

tol, 2017, 27(4): 652-656.

- [23] 陈智勇. 抗 MDA5 抗体在皮肌炎合并肺间质疾病中的诊断和预后评估价值 [A]. 中华医学会, 中华医学会儿科学分会. 第 17 次全国风湿病学学术会议论文集 [C]. 2012, 2.
- [24] Aouizerate J, De Antonio M, Bader-Meunier B, et al. Musclicleischemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2018, 57(5): 873-879.
- [25] Fredi M, Bartoli F, Cavazzana I, et al. Calcinosis in polydermatomyositis: clinical and laboratory predictors and treatment options [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(2): 303-308.
- [26] Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, et al. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis [J]. *JAMA Dermatol*, 2014; 150(7): 724-729.
- [27] Ramírez-Bellver JL, Macías E, Bernárdez C, et al. Anti-NXP2-Positive Paraneoplastic Dermatomyositis with Histopathologic Changes Confined to the Acrosyngia [J]. *Am J Dermatopathol*, 2017, 39(1): e3-e7.
- [28] Yang H, Peng Q, Yin L, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study [J]. *Arthritis Res Therapy*, 2017, 19(1): 259.
- [29] Melguizo Madrid E, Fernández Riejos P, Toyos Sáenz de Miera FJ, et al. Coexistence of anti-Jo1 and anti-signal recognition particle antibodies in a polymyositis patient [J]. *Rheumatol Clin*, 2018.
- [30] Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 8): 2131-2135.
- [31] 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 [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(7): 1961-1971.
- [32] 王琼, 李悦, 徐莉, 等. 坏死性自身免疫性肌病的生物学标志物研究进展 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2015, 22(2): 126-129 + 138.
- [33] Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(7): 664-649.
- [34] Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(9): 996-1003.
- [35] Mohassel P. Anti-HMGCR Myopathy [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2018, 5(1): 11-20.
- [36] Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(3): 215-224.
- [37] Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, et al. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(4): e124.
- [38] 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(2): 191-197.