



电子、语音版

·论著·

免疫介导的坏死性肌病重叠综合征患者的临床特点分析

徐莉, 杨梦歌, 张清, 季苏琼

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科, 湖北 武汉 430000

摘要:目的 总结归纳免疫介导的坏死性肌病(IMNM)重叠综合征患者的临床特点。方法 收集2011年至2020年武汉同济医院确诊的15例重叠综合征患者,根据重叠不同结缔组织病(CTD)分为IMNM重叠干燥综合征(SS)组(10例)、重叠类风湿性关节炎(RA)组(4例)、重叠系统性红斑狼疮(SLE)组(1例)。对3组患者的临床表现、实验室检查、治疗和预后等资料进行分析。结果 IMNM-SS组患者中女性发病占比较高;血清肌酸激酶(CK)平均水平(3129 ± 4719)u/L,在3组中最高。IMNM-RA组患者平均病程(3.7 ± 1.7)个月,在3组中最短。IMNM-SLE组患者平均发病年龄23岁,在3组中最年轻。IMNM-SS和IMNM-RA组患者间质性肺病(ILD)和心脏功能受累比例高;血清肌炎抗体以抗SRP、抗SS-A/Ro-52抗体表达比例最高。3组患者多采用激素联合免疫抑制剂治疗方法(IMNM-SS患者占比80%;IMNM-RA患者占比75%;IMNM-SLE患者占比100%),其中47.6%患者采用了糖皮质激素联合他克莫司治疗。2例(13.3%)患者基本恢复正常,12例(80%)患者病情得到好转。结论 不同类型重叠综合征患者临床特异性症状不显著。IMNM-SS和IMNM-RA患者合并心脏和(或)肺部损害比例较高,建议临床尽早完善患者心脏和肺部检查。多数患者采用激素联合免疫抑制剂治疗后临床症状好转,预后较好。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 7-12]

关键词:坏死性肌病;免疫介导;重叠综合征;干燥综合征;类风湿性关节炎;系统性红斑狼疮

中图分类号:R746.9

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.002

Clinical features of immune-mediated necrotizing myopathy overlap syndrome

XU Li, YANG Meng-Ge, ZHANG Qing, JI Su-Qiong

Department of Neurology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China

Corresponding author: JI Su-Qiong, Email: jisuqiong@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features of patients with immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) overlap syndrome. **Methods** A total of 15 patients with overlap syndrome who were diagnosed in Tongji Hospital from 2011 to 2020 were enrolled, and according to the type of connective tissue disease overlapped, they were divided into IMNM-Sjogren's syndrome (SS) group with 10 patients, IMNM-rheumatoid arthritis (RA) group with 4 patients, and IMNM-systemic lupus erythematosus (SLE) group with 1 patient. The three groups were analyzed in terms of clinical manifestation, laboratory examination, treatment, and prognosis. **Results** The IMNM-SS group had a relatively high proportion of female patients and the highest serum creatine kinase level of 3129 ± 4719 u/L among the three groups. The IMNM-RA group had a mean course of disease of 3.7 ± 1.7 months, which was the shortest among the three groups. The IMNM-SLE group had a mean age of onset of 23 years, which was the youngest among the three groups. The IMNM-SS and IMNM-RA groups had a relatively high proportion of patients with interstitial lung disease or cardiac involvement and the highest proportion of the patients with the expression of anti-SRP and anti-SS-A/Ro-52 antibodies among serum myositis antibodies. Most patients in the three groups received glucocorticoid combined with immunosuppressant, accounting for 80% in the IMNM-SS group, 75%

收稿日期:2022-03-25;修回日期:2022-09-07

作者简介:徐莉(1987—),女,主管技师,硕士,研究方向为神经免疫性疾病及神经肌肉病。Email:lilizhouxu@163.com。

通信作者:季苏琼(1987—),女,主治医师,博士,研究方向为神经免疫性疾病及神经肌肉病。Email:jisuqiong@163.com。

in the IMNM-RA group, and 100% in the IMNM-SLE group, and 47.6% of these patients were treated with glucocorticoids combined with tacrolimus. Of all patients, 2 patients (13.3%) basically returned to normal and 12 (80%) had achieved marked improvement. **Conclusions** There is a lack of marked specific clinical symptoms for different types of overlap syndrome. IMNM-SS and IMNM-RA tend to have a high proportion of patients with cardiac and/or pulmonary injury, and it is recommended to perform heart and lung examinations as early as possible in clinical practice. Most patients can achieve the improvement in clinical symptoms and have good prognosis after the treatment with glucocorticoid and immunosuppressant.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(5): 7-12]

Keywords: necrotizing myopathy; immune-mediated; overlap syndrome; Sjogren's syndrome; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus

免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)是特发性炎症肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)中一种重要的肌病亚型,主要临床表现为近端肢体无力,伴血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平升高,可累及骨骼肌及骨骼肌外器官,如肺部[间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)]、心肌等。骨骼肌病理可见少量或无炎症细胞浸润,伴随主要组织相容性复合物 I (major histocompatibility complex, MHC-I)及(或)膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)水平上调^[1-2]。根据IMNM患者血清特异性肌炎抗体类型不同可分为:抗信号识别颗粒抗体(anti-signal recognition particle, SRP)阳性IMNM、抗羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抗体(anti-HMG-CoA reductase, HMGCR)阳性IMNM、血清抗体阴性IMNM^[3]。结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一类以侵犯全身结缔组织和血管,并且累及多器官系统的自身免疫性疾病的总称,该病具有较大临床多样性和异质性^[4]。当IIM患者合并1种及1种以上的CTD时被称为重叠综合征(overlap syndrome, OS),IIM患者可合并干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)等^[5-6]。

目前OS患者报道以皮炎肌炎(dermatomyositis, DM)、多发性肌炎(polymyositis, PM)及包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM)重叠CTD为常见发病群体,IMNM合并CTD的OS患者的临床特征研究报道少见,偶见病例报告研究^[7-8]。本研究回顾性分析我院IMNM重叠SS、RA、SLE患者的临床资料,通过总结归纳患者临床、血清学、治疗及预后的特点,加强对该类患者的临床特征的了解与识别,提高早期诊断效率。

1 对象与方法

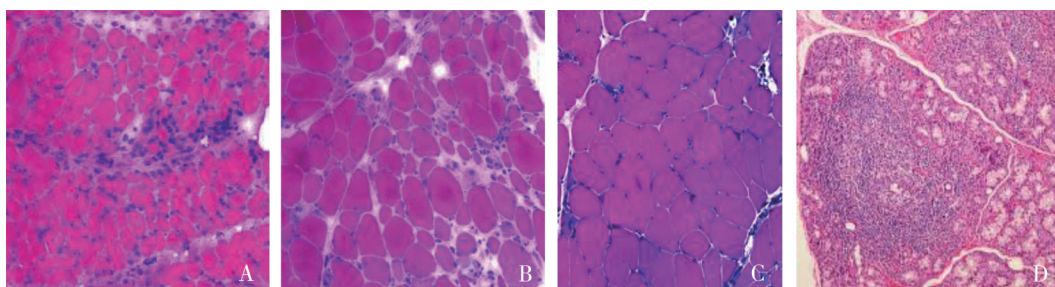
1.1 研究对象

回顾性收集2011年至2020年武汉同济医院收治的确诊为IMNM^[1]的患者117例,所有患者均行骨骼肌活检,病理报告结果为:可见肌纤维不同程度坏死、退变、再生、萎缩,可见或偶见炎症反应,免疫指标表达上调,符合IMNM的病理学特点。见图1。

1.2 观察内容

回顾性分析患者的临床资料,包括临床表现、实验室检查、治疗与转归。患者胸部功能检查包括胸部X线、胸部计算机断层摄影(CT)和肺功能检查。心脏功能检查包括心电图、心脏彩超及心脏磁共振检查。

所有患者均由同1名神经内科医生进行英国医学研究委员会系统量表(the UK Medical Research Council Sys-



A: 1例抗SRP抗体(+)IMNM-SS患者,可见肌纤维坏死、退变、萎缩以及伴有炎症细胞浸润,标尺为100 μm ; B: 1例抗SRP抗体(+)IMNM-RA患者,可见显著的肌纤维坏死、退变以及萎缩,罕见炎症细胞浸润,标尺为100 μm ; C: 1例抗体阴性IMNM-SLE患者,可见肌纤维坏死、退变,罕见炎症细胞浸润,标尺为100 μm ; D: A患者的下唇唇腺活检,可见淋巴细胞的浸润灶,标尺为200 μm 。病理图片由数字病理切片扫描仪KF-FL-400进行拍摄,K-VIEWER软件进行采集

图1 3组OS患者代表性病理图片

tem Scale, MRC)评估(0~5分)和徒手肌力评分(Manual Muscle Test, MMT)^[9]。

对所有患者进行每3个月1次随访,随访包括MRC肌力评估、MMT评分及血清学检查。MRC肌力评估由同1神经内科医生完成,血清学检查包括CK、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌红蛋白(myoglobin, Myo)、肝肾功能、血常规等项目。

根据患者MRC评分和日常生活能力,预后按基本正常、好转、复发评定。好转是指患者骨骼肌症状得到明显好转,血清CK水平从显著升高降至接近正常水平范围,恢复大部分日常生活能力。复发是指患者症状再次出现或患者缓解后,CK水平从接近正常范围明显上升至较高水平。

1.3 血清肌炎抗体谱检测

血清自身免疫性抗体检测包括风湿全套、肌炎特异性抗体(myositis-specific antibodies, MSA)和肌炎相关性抗体(myositis-associated antibodies, MAA)。风湿全套检测包括抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、抗双链DNA抗体(anti-dsDNA)、抗Sm抗体、抗SS-A、抗SS-B、抗Scl70抗体、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic peptide containing citrulline, anti-CCP)、抗-RA33抗体、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)。MSA包括抗信号识别颗粒抗体(anti-signal recognition particle, anti-SRP)、抗3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, anti-HMGCR)、抗Jo-1、抗PL-12、抗EJ和抗Mi-2抗体。MAA包括抗SS-A/Ro-52、抗PM-Scl75、抗PM-Scl100、抗Ku抗体、抗U1小核糖核蛋白抗体(抗U1-RNP抗体)。以上检测由同济医院风湿免疫实验室完成,采用免疫印迹法检测(欧蒙肌炎抗体检测试剂盒)。

2 结果

2.1 一般资料

117例IMNM患者中有15例OS患者(12.8%)纳入研究,其中10例为IMNM合并SS^[10](以下简称为IMNM-SS)患者(8.5%);4例为IMNM合并RA^[11](以下简称为IMNM-RA)患者(3.8%);1例为IMNM合并SLE^[12](以下简称为IMNM-SLE)患者(0.8%)。

10例IMNM-SS患者包括8例SRP抗体(+)患者和2例血清肌炎抗体阴性患者;4例IMNM-RA患者包括2例SRP(+)患者和2例血清肌炎抗体阴性患者;1例IMNM-SLE患者为血清肌炎抗体阴性。

2.2 临床表现和实验室检查

10例IMNM-SS患者中女性患者8例(80%),占发病优势;患者发病平均年龄为(45±15.6)岁。临床表现:肌肉萎缩1例(10%);肌肉疼痛3例(30%),其中1例同时出现肌肉疼痛和皮疹;呼吸困难1例(10%);吞咽困难1例

(10%);Gower征阳性1例(10%)。6例(60%)IMNM-SS患者出现甲状腺功能异常。见表1。

表1 3组OS患者的临床、实验室检查、治疗及预后特征

指标	IMNM-SS (n=10)	IMNM-RA (n=4)	IMNM-SLE(n=1)
肌病类型			
SRP(+)IMNM/例	8	2	0
血清阴性IMNM/例	2	2	1
基本信息			
性别/例;女	8	2	1
平均发病年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	45±15.6	59.2±13.8	23
平均住院年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	45.9±15.7	59.2±13.8	25
平均病程/个月; $(\bar{x}\pm s)$	13.8±23	3.7±1.7	24
体格检查(肌力)			
上肢近端/级	4	4	5
上肢远端/级	5	5	5
下肢近端/级	3	4	4
下肢远端/级	4	4	5
临床症状			
肌肉萎缩/例	1	1	0
呼吸困难/例	1	0	0
吞咽困难/例	1	2	0
肌肉疼痛/例	3	1	0
骨关节异常/例	0	2	0
皮疹/例	1	0	0
Gower征/例	1	1	0
实验室检查			
甲状腺功能异常/例	6	2	0
肌酸激酶/(u/L); $(\bar{x}\pm s)$	3129±4719	2204±3107	69
乳酸脱氢酶/(u/L); $(\bar{x}\pm s)$	645±412	415±254	163
谷草转氨酶/(u/L); $(\bar{x}\pm s)$	114±123	58.5±56	17
谷丙转氨酶/(u/L); $(\bar{x}\pm s)$	83.9±64.2	66.5±71.8	16
肌酐/(μmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	48.2±16.5	58.3±18.1	55
肌红蛋白/(ng/mL); $(\bar{x}\pm s)$	830±445	613±829	148
MB同工酶/(ng/mL); $(\bar{x}\pm s)$	89±58	33±46.8	0
肌钙蛋白I/(pg/mL); $(\bar{x}\pm s)$	16.3±14.7	6.2±6.3	0
NI-PRO-BNP/(pg/mL); $(\bar{x}\pm s)$	142.6±130	155±53	0
血沉/(mm/h); $(\bar{x}\pm s)$	15.5±12.3	9.7±6.3	8
hsCRP/(mg/L); $(\bar{x}\pm s)$	8.6±12	2.4±0.3	0.4
血糖/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	4.25±1.7	4.6±0.3	4.15
白细胞计数/(10 ⁹ /L); $(\bar{x}\pm s)$	9.7±4.5	8.2±4.4	10.02
中性粒细胞计数/(10 ⁹ /L); $(\bar{x}\pm s)$	6.4±3.7	6.2±4.4	6.09
淋巴细胞计数/(10 ⁹ /L); $(\bar{x}\pm s)$	2.4±1.3	1.4±0.3	3.31
免疫球蛋白A/(g/L); $(\bar{x}\pm s)$	2.5±1.3	2.2±0.67	2.13
免疫球蛋白G/(g/L); $(\bar{x}\pm s)$	18±7	12.3±3.0	11.27
免疫球蛋白M/(g/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.3±0.54	1.0±0.6	1.06
补体C3/(g/L); $(\bar{x}\pm s)$	0.7±0.2	0.87±0.09	1.1
补体C4/(g/L); $(\bar{x}\pm s)$	0.13±0.03	0.22±0.04	0.19
辅助检查			
间质性肺病/例	6	1	0
心脏功能异常/例	5	2	0
心脏彩超射血分数/%; $(\bar{x}\pm s)$	0.67±0.05	0.66±0.02	0.69

续表1

指标	IMNM-SS (n=10)	IMNM-RA (n=4)	IMNM-SLE(n=1)
MMT;(x±s)	191±32	183±27	238
治疗			
激素/例	4	1	0
激素+免疫抑制剂/例	6	2	1
丙种球蛋白/例	0	1	0
随访			
随访时间/个月;(x±s)	46±24	29±17	24
失访/例	0	1	0
转归			
基本正常/例	2	0	0
好转/例	8	3	1
复发/例	1	0	0

注:x±s为平均值±标准差;NI-PRO-BNP为B型钠尿肽前体;hsCRP为超敏C反应蛋白

2.3 血清学检查

3组OS患者血清ANA均呈阳性表达。其中7例(70%)IMNM-SS、3例(75%)IMNM-RA、1例IMNM-SLE患者ANA呈高滴度表达(1:3 200和1:1 000)。

IMNM-SS组患者血清抗体阳性抗SS-A/Ro-60抗体10例(100%)、抗SRP抗体7例(70%)、抗SS-A/Ro-52抗体5例(50%)、抗Sm抗体1例(10%)、抗SS-B抗体4例(40%)、抗dsDNA抗体1例(10%)。IMNM-RA组患者阳性表达抗SRP抗体2例(50%)、抗CCP抗体2例(50%)、抗PM-Scl75抗体1例(25%)、抗Jo-1抗体1例(25%)、抗PL-7抗体1例(25%)。类风湿检测阳性表达RF因子2例(50%)、类风湿因子IgA/G/M各2例(50%)。

IMNM-SLE患者阳性表达抗Sm抗体、抗RNP抗体、抗CCP抗体。见表2。

2.4 辅助检查

ILD发病比例在IMNM-SS组(60%)患者中最高,IMNM-RA组(25%)次之。IMNM-SS和IMNM-RA组患者心脏功能异常发病比例各占50%,IMNM-SLE组患者未见心肺功能异常。骨骼肌磁共振成像结果显示3组患者受累肌群或(和)肌筋膜均出现不同程度的萎缩、水肿和脂肪浸润。肌电图检查均提示呈肌源性损害。

2.5 治疗、随访与转归

15例OS患者在IMNM确诊后接受糖皮质激素治疗,部分患者采用了激素加免疫抑制剂进行治疗。IMNM-SS组患者中4例(40%)患者单用糖皮质激素治疗,6例(60%)联合他克莫司治疗。IMNM-RA组患者中1例(25%)单用糖皮质激素治疗,2例(50%)联合他克莫司治疗,1例(25%)采用糖皮质激素联合羟氯喹及柳氮磺胺吡啶磺胺类抗菌药物联合治疗。IMNM-SLE组患者采用糖皮质激素联合甲氨蝶呤治疗。

表2 3组OS患者自身抗体分布特征 (例)

抗体	IMNM-SS(n=10)	IMNM-RA(n=4)	IMNM-SLE(n=1)
ANA			
1:100	0	0	0
1:320	3	1	0
1:1 000	6	0	0
1:3 200	1	3	1
抗CCP	0	2	1
RF	1	2	1
抗Sm	1	0	1
抗dsDNA	1	0	0
抗Scl70	0	0	0
抗RA33	0	0	0
抗SS-A/Ro-60	10	0	0
抗SSB	4	0	0
狼疮抗凝物	0	0	1
类风湿因子IgA	0	2	0
类风湿因子IgG	0	2	0
类风湿因子IgM	0	2	0
MAA			
抗PM-Scl75	0	1	0
抗SS-A/Ro-52	5	0	0
抗U1RNP	0	0	1
MSA			
抗SRP	7	2	0
抗Jo-1	0	1	0
抗PL-7	0	1	0

所有患者均接受定期门诊或电话随访。2例(13.3%)OS患者基本恢复正常,12例(80%)OS患者病情得到好转,1例(6.7%)OS患者复发。

3 讨论

IMNM与CTD均属于自身免疫性疾病,两者发病机制均与免疫、遗传、环境等因素所致的免疫系统失衡有关。IMNM合并CTD患者在既往文献中仅可见病例报道。本研究IMNM合并CTD患者均为女性发病优势,与文献报道一致^[13-15]。本研究OS患者占IMNM患者比例为12.8%,低于大部分研究报道的DM/PM合并CTD的患病率^[13]。本研究IMNM-SS患者占IMNM患者比例为8.5%,符合既往研究报道肌炎重叠SS患者的0.85%~14%发病率^[15]。IMNM-SS患者临床以肌无力和肌肉疼痛为主,血清CK水平呈几十倍升高,在3组患者中最为显著。本研究中IMNM-RA患者占IMNM患者比例为3.8%,与既往研究报道DM/PM重叠RA患者的3%~5%发病率较为相似^[16]。IMNM-RA患者吞咽困难显著,与研究报道基本一致^[17];平均病程在3组患者中最短,既往研究认为自身免疫性肌病是RA早期严重并发症^[17];本研究中IMNM-RA患者平均发病年龄是3组患者年龄中最大,因此尽早确诊对IMNM-RA患者的治疗至关重要。由于本研究IMNM-

SLE患者仅入组1例,占IMNM患者比例为0.8%,显著低于文献报道中IIM-SLE患者4%~16%的发病率^[18],但较符合文献报道IIM患者合并SLE后发病时间更早^[19]。尽管IMNM重叠CTD患者虽在既往文献中未见报道,但本研究发现该类患者并不罕见。IMNM重叠CTD患者的肌肉症状、骨关节异常以及血清CK水平显著升高不具有临床诊断的特异性,该类患者临床表现隐匿,较难通过临床表现和血清学指标与独立的自身免疫性肌病相鉴别。

近年来血清学自身免疫性抗体谱的完善为自身免疫性肌病的诊断增加了诊断筹码。IMNM与CTD患者均可见血清肌炎自身抗体阳性表达。近年来研究发现,IMNM致病机制与其抗SRP、HMGR抗体有密切关联,患者血清SRP、HMGR抗体通过调控肌纤维萎缩和再生因子发挥致病作用^[20];或通过体液免疫介导补体经典途径^[21],通过Th1免疫环境促进肌纤维坏死机制^[22]。相较于IIM,MSA和MAA在OS患者中更常见,文献证实血清肌炎自身抗体与OS患者ILD和心脏功能损害发生密切相关,比如抗SRP、抗Ro-52、抗PL-7、抗Jo-1抗体^[23]。ILD是一种主要累及肺泡及其周围组织、肺间质的疾病,以活动后呼吸困难为主要表现,常继发于各类结缔组织病,最终导致有效肺通气单位的减少甚至呼吸功能衰竭,严重影响患者生存期^[4]。IMNM相关的心脏损害多为亚临床的表现,严重影响预后^[24]。本研究发现,有心肺并发症的IMNM-SS和IMNM-RA患者的自身血清肌炎抗体以抗SRP、抗SS-A/Ro-52抗体表达比例最高。

OS患者一般以免疫治疗为主^[25]。常采用糖皮质激素作为一线药物,根据患者临床症状和病情严重程度加用免疫抑制剂,常用的免疫抑制剂有硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、他克莫司等^[26]。他克莫司(tacrolimus),又名FK506,是一种较新的大环内酯类钙调磷酸酶抑制剂,通过抑制T淋巴细胞产生钙离子依赖型讯息传导通路而抑制以白细胞介素-2为主的细胞因子转录,从而抑制T淋巴细胞的活化和增殖^[27-28]。他克莫司对多种自身免疫性疾病的临床治疗有效,如重症肌无力^[29]、视神经脊髓炎^[30]等。目前尚未见他克莫司用于治疗坏死性肌病重叠综合征患者治疗的病例报道,本研究采用激素联合免疫抑制剂治疗在3组OS患者中均占较高比例,部分患者(47.6%)采用了激素联合他克莫司治疗方案,通过定期对患者门诊或电话随访评估,13.3%患者预后基本正常,80%患者CK值显著下降,临床肌无力症状得到明显好转,生活质量得到较好的改善。

本研究是一项回顾性研究,研究入组病例数相对较少,且由于本研究中心重叠综合征患者并无合并其他CTD疾病,比如系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、血管炎等,所以未能纳入讨论,后续需进一步扩大样本量延长随访时间,进行多疾病组大样本量的组间临床资料分

析,完善肌病重叠综合征患者临床特异性诊断特征,达到早期诊断早期治疗的目的。

4 总结

不同类型的OS患者临床特异性症状不显著,IMNM-SS患者肌无力和肌肉疼痛症状明显,血清CK水平升高程度最显著,IMNM-SLE患者发病年龄较轻,IMNM-SS和IMNM-RA患者合并更多心脏和(或)肺部损害,血清肌炎抗体以抗SRP、抗SS-A/Ro-52抗体阳性表达为主。OS患者可采用单用激素或激素联合免疫抑制剂治疗,糖皮质激素联合他克莫司治疗有效,多数患者肌无力预后较好。本研究为更好地了解OS患者的临床特征、治疗转归及预后提供了参考。建议临床尽早完善OS患者心脏和肺部检查,力争早期诊断和早期治疗。

参 考 文 献

- [1] 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]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(1): 87-99.
- [2] MA X, XU L, JI SQ, et al. The clinicopathological distinction between seropositive and seronegative immune-mediated necrotizing myopathy in China[J]. Front Neurol, 2021, 12: 670784.
- [3] MILONE M. Diagnosis and management of immune-mediated myopathies[J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(5): 826-837.
- [4] 张超艺,傅自力. 结缔组织病相关间质性肺炎的治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(3): 435-440.
- [5] MIMURA Y, IHN H, JINNIN M, et al. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy[J]. Clin Rheumatol, 2005, 24(2): 99-102.
- [6] SHARMA S, KUMAR U. Scleroderma overlap syndromes[J]. Int J Rheum Dis, 2016, 19(9): 831-833.
- [7] TAKADA T, HIRAKATA M, SUWA A, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies[J]. Mod Rheumatol, 2009, 19(2): 156-164.
- [8] YATES DA. Muscular changes in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1963, 22(5): 342-347.
- [9] VÁNCSA A, GERGELY L, PONYI A, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatomyositis: relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients[J]. Joint Bone Spine, 2010, 77(2): 125-130.
- [10] SHIBOSKI SC, SHIBOSKI CH, LACRISWELL, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(4): 475-487.
- [11] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative ini-

- tative[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [12] ARINGER M, TEKTONIDOU MG, BOUMPAS D, et al. European league against rheumatism (EULAR) recommendations and EULAR/American college of rheumatology criteria-documenting progress in lupus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(6): 2976-2978.
- [13] LAAGUILA, LOPES MRU, PRETTI FZ, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(8): 1093-1098.
- [14] NUÑO-NUÑO L, JOVEN BE, CARREIRA PE, et al. Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(8): 1393-1401.
- [15] FELTEN R, GIANNINI M, NESPOLA B, et al. Refining myositis associated with primary Sjögren's syndrome: data from the prospective cohort ASSESS[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(2): 675-681.
- [16] TYMMS KE, WEBB J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases[J]. *J Rheumatol*, 1985, 12(6): 1140-1148.
- [17] JO D, POMPA T, KHALIL A, et al. Rheumatoid myositis leading to acute lower extremity compartment syndrome: a case-based review[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(10): 1813-1816.
- [18] RECORD JL, BEUKELMAN T, CRON RQ. High prevalence of myositis in a southeastern United States pediatric systemic lupus erythematosus cohort[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2011, 9: 20.
- [19] GARTON MJ, ISENBERG DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases[J]. *Br J Rheumatol*, 1997, 36(10): 1067-1074.
- [20] AROUCHE-DELAPERCHÉ L, ALLENBACH Y, AMELIN D, et al. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(4): 538-548.
- [21] BERGUA C, CHIAVELLI H, ALLENBACH Y, et al. In vivo pathogenicity of IgG from patients with anti-SRP or anti-HMGCR autoantibodies in immune-mediated necrotizing myopathy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(1): 131-139.
- [22] ALLENBACH Y, AROUCHE-DELAPERCHÉ L, PREUSSE C, et al. Necrosis in anti-SRP⁺ and anti-HMGCR⁺ myopathies: role of autoantibodies and complement[J]. *Neurology*, 2018, 90(6): e507-e517.
- [23] HENGSTMAN GJD, LAAK HJTER, VREE EGBERTS WTM, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(12): 1635-1638.
- [24] 季苏琼,李悦,徐丽,等. 肌钙蛋白对于免疫介导的坏死性肌病合并心脏损伤患者的意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(4): 201-203, 206.
- [25] IACCARINO L, GATTO M, BETTIO S, et al. Overlap connective tissue disease syndromes[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(3): 363-373.
- [26] RADULESCU D, PRIPON S, CIOVICESCU F, et al. A rare case of systemic autoimmune disease with intricate features of systemic sclerosis, lupus, polymyositis and rheumatoid arthritis. Overlap syndrome or mixed connective tissue disease?[J]. *Acta Rheumatol Port*, 2007, 32(3): 292-297.
- [27] TOCCI MJ, MATKOVICH DA, COLLIER KA, et al. The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes[J]. *J Immunol*, 1989, 143(2): 718-726.
- [28] SAWADA S, SUZUKI G, KAWASE Y, et al. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation[J]. *J Immunol*, 1987, 139(6): 1797-1803.
- [29] LIU CC, GUI MC, CAO YY, et al. Tacrolimus improves symptoms of children with myasthenia gravis refractory to prednisone[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 77: 42-47.
- [30] CHEN B, WU Q, KE GT, et al. Efficacy and safety of tacrolimus treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 831.

责任编辑:龚学民