

Ro52 - Ab 和 CRP 联合检测在抗 MDA5 抗体阳性中青年 皮炎炎合并快速进展性间质性肺病中的临床意义

何姣姣 周冬梅 宋远圆 马 华 殷松楼 殷寒秋

摘 要 **目的** 分析抗 Ro52 抗体 (Ro52 - Ab) 和 C 反应蛋白 (C - reactive protein, CRP) 在抗黑色素瘤分化相关基因 5 (MDA5) 抗体阳性中青年皮炎炎 (dermatomyositis, DM) 患者合并快速进展性间质性肺病 (rapidly progressive interstitial lung disease, RP - ILD) 中的特点, 探讨其在 RP - ILD 早期诊断中的价值。**方法** 选取抗 MDA5 抗体阳性的中青年 (18 ~ 44 岁为青年, 45 ~ 59 岁为中年) DM 患者 169 例, 根据有无合并 RP - ILD 将其分为 DM 组 ($n = 119$, 无 RP - ILD) 和 DM - RPILD 组 ($n = 50$, 有 RP - ILD), 比较两组患者的 CRP 和 Ro52 - Ab 水平, 分析其对抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者合并 RP - ILD 的诊断价值。**结果** 在 DM - RPILD 组中, 患者 AST、LDH、ESR、CRP、SF 水平、Ro52 - Ab 阳性率及病死率均高于 DM 组 ($P < 0.05$)。Ro52 - Ab 和 CRP 是抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者发生 RP - ILD 的危险因素 ($P < 0.05$)。Ro52 - Ab、CRP 及二者联合检测诊断抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者合并 RP - ILD 的曲线下面积分别为 0.648、0.627、0.765, 二者联合检测的曲线下面积及敏感度均高于任一单一指标检测, 特异性高于 Ro52 - Ab 单一检测。**结论** Ro52 - Ab 阳性和 CRP 水平升高可能与抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者发生 RP - ILD 密切相关, 二者联合检测更有利于 RP - ILD 早期诊治。

关键词 中青年皮炎炎 抗 MDA5 抗体 快速进展性间质性肺病 抗 Ro52 抗体 C 反应蛋白

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.031

Clinical Significance of Combined Detection of Ro52 - Ab and CRP in Young and Middle - aged Patients with Anti - MDA5 Antibody Positive Dermatomyositis Complicated with Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. HE Jiaojiao, ZHOU Dongmei, SONG Yuanyuan, et al. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To analyze the characteristics of anti - Ro52 antibody (Ro52 - Ab) and C - reactive protein (CRP) in young and middle - aged patients with dermatomyositis (DM) with positive anti - melanoma differentiation - associated gene 5 (MDA5) antibody complicated with rapidly progressive interstitial lung disease (RP - ILD), and to explore their value in the diagnosis of RP - ILD. **Methods** A total of 169 young (aged 18 - 44 years old) and middle - aged DM patients (aged 45 - 59 years old) with positive anti - MDA5 antibody were divided into DM group ($n = 119$, without RP - ILD) and DM - RPILD group ($n = 50$, with RP - ILD) according to the presence or absence of RP - ILD. The levels of CRP and Ro52 - Ab in the two groups were compared, and the diagnostic value of them in young and middle - aged DM patients with positive anti - MDA5 antibody was analyzed. **Results** In DM - RPILD group, the levels of AST, LDH, ESR, CRP, SF, the positive rate of Ro52 - Ab and mortality were higher than those in DM group ($P < 0.05$). The Ro52 - Ab and CRP are the risk factors of RP - ILD in young and middle - aged DM patients with positive anti - MDA5 antibody ($P < 0.05$). The areas under the curve of Ro52 - Ab, CRP and their combined detection in diagnosis of RP - ILD in young and middle - aged DM patients with positive anti - MDA5 antibody were 0.648, 0.627 and 0.765, respectively. The areas under the curve and sensitivity of the combined detection of the two were higher than those of any single index detection, and the specificity was higher than that of the single detection of Ro52 - Ab. **Conclusion** Positive Ro52 - Ab and elevated CRP level may be closely related to occurrence of RP - ILD in young and middle - aged DM patients with positive anti - MDA5 antibody. Combined detection of the two is more beneficial to early diagnosis and treatment of RP - ILD.

Key words Young and middle - aged dermatomyositis; Anti - MDA5 antibody; Rapidly progressive interstitial lung disease; Anti - Ro52 antibody; C - reactive protein

作者单位: 221000 徐州医科大学 (何姣姣); 221002 徐州医科大学附属医院风湿免疫科 (周冬梅、宋远圆、马华、殷松楼、殷寒秋)

通信作者: 殷寒秋, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: 18052268297@189.cn

皮炎炎 (dermatomyositis, DM) 是一种累及肌肉、皮肤、肺和其他器官的自身免疫性疾病, 间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 是其最常见的肺部并发症^[1]。快速进展性间质性肺病 (rapidly progressive in-

terstitial lung disease, RP - ILD) 是 DM - ILD 的一个亚型,病情进展迅速,治疗困难且病死率高,是影响疾病预后的重要因素^[2,3]。

抗黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation associated gene 5, MDA5) 抗体阳性 DM 是炎症性肌病的一个严重亚型,RP - ILD 是抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者死亡的主要原因,因预后差及病死率高而引起重视^[4]。抗 MDA5 抗体阳性 DM - RPILD 的早期诊断对提高治疗效果及改善预后十分重要^[5]。临床上需依靠临床表现、病理学特征及影像学特征等对 RP - ILD 进行综合诊断,但每种方法都有缺点,因此,寻找敏感度和特异性高的简单易行的血清学标志物对早期筛查抗 MDA5 抗体阳性 DM 并发 RP - ILD 具有重要的临床意义。

抗 Ro52 抗体 (anti - Ro52 antibody, Ro52 - Ab) 是一种肌炎相关性自身抗体,经常在抗 MDA5 抗体阳性的 DM 患者中出现。据报道, Ro52 - Ab 和抗 MDA5 抗体双阳性的 DM 患者发生 RP - ILD 的风险较无 Ro52 - Ab 的 DM 患者高^[6]。C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 是一种炎性指标,其与抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者并发 RP - ILD 的关系尚不明确。本研究将通过分析中青年 DM 组、DM - RPILD 组中的 Ro52 - Ab 和 CRP 水平的不同,以探讨 Ro52 - Ab 和 CRP 联合检测对 DM - RPILD 的诊断意义。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性选取南京医科大学炎性肌病及 CTD 相关 ILD 专病联盟组织结构 (联盟编号: 2021030203) 收集的 2014 年 12 月 ~ 2021 年 5 月初诊治的抗 MDA5 抗体阳性的中青年 DM 患者 169 例,该组织结构由华东地区的 10 家三级医院组成。纳入标准:①所有患者均符合 1975 年 Bohan 等^[7] 的 DM 诊断标准;②临床资料完整;③患者年龄均 ≥ 18 岁,且 < 60 岁 (18 ~ 44 岁为青年,45 ~ 59 岁为中年)^[8,9]。排除标准:①合并其他相关性肌病;②合并其他结缔组织病;③合并恶性肿瘤;④存在严重肝脏、肾脏、心脏功能不全者。RP - ILD 定义为呼吸困难和低氧血症在呼吸系统症状出现后 1 个月内进行性加重,伴放射学上的肺间质病变加重^[10]。该研究得到徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会批准 (伦理审批号: XYFY2021 - KL253)。

2. 研究方法:根据有无合并 RP - ILD 将其分为 DM 组 (119 例,无 RP - ILD) 和 DM - RPILD 组 (50 例,有 RP - ILD)。收集患者的一般资料、临床表现、

实验室检查及 HRCT 结果,电话随访生存情况。如果患者在随访期间出现死亡,则被记录为研究终点。采用免疫比浊法检测 CRP,试剂购自美国 Beckman Coulter 公司。Ro52 - Ab 和抗 MDA5 抗体由同一中心实验室使用免疫印迹法测量,试剂购自德国 EU-ROIMMUN 公司。

3. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料的描述根据资料分布类型采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位数间距) [M (Q1, Q3)] 的形式,组间比较选用独立样本 *t* 检验或非参数检验。计数资料的描述采用例数 (百分比) [n (%)] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归分析评估抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者发生 RP - ILD 的危险因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 Ro52 - Ab 和 CRP 对 RP - ILD 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 抗 MDA5 抗体阳性的中青年 DM - RPILD 患者的临床特点:研究入组的是抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者 169 例,其中 DM - RPILD 组 50 例,DM 组 119 例。DM - RPILD 患者与 DM 患者的临床特征详见表 1。两组患者的性别、年龄、病程、吸烟史、临床表现,丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 及肌酸激酶 (CK) 水平差异无统计学意义,但是 DM - RPILD 组患者的天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、红细胞沉降率 (ESR)、CRP、血清铁蛋白 (SF) 水平显著高于 DM 组患者。本研究中有 100 例 (59.17%) 抗 MDA5 抗体阳性的中青年 DM 患者合并 Ro52 - Ab 阳性,且 DM - RPILD 组患者的 Ro52 - Ab 阳性率显著高于无 RP - ILD 组 (80.00% 与 50.42%, $P < 0.05$)。DM - RPILD 组有 24 例 (48%) 患者死亡,病死率显著高于无 RP - ILD 组且生存中位时间明显小于无 RP - ILD 组。

2. 抗 MDA5 抗体阳性的中青年 DM 患者发生 RP - ILD 的危险因素:对可能危险因素进行二元 Logistic 回归分析,将 AST、LDH、ESR、CRP、SF 及 Ro52 - Ab 作为自变量,以抗 MDA5 抗体阳性的中青年 DM 患者是否发生 RP - ILD 作为因变量。CRP 水平升高及 Ro52 - Ab 阳性是抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者发生 RP - ILD 的危险因素,且 Ro52 - Ab 阳性的抗 MDA5 阳性中青年 DM 患者并发 RP - ILD 是 Ro52 - Ab 阴性患者的 1.694 倍,详见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	DM - RPILD($n = 50$)	DM($n = 119$)	t, χ^2, Z	P
男性	18(36. 00)	31(26. 05)	1. 693	0. 193
年龄(岁)	50. 00(46. 50, 54. 00)	49. 00(38. 00, 53. 00)	1. 757	0. 079
病程(月)	6. 00(1. 00, 9. 25)	3. 00(1. 00, 7. 00)	1. 530	0. 126
吸烟史	12(24. 00)	23(19. 33)	0. 468	0. 494
肌无力	22(44. 00)	55(46. 22)	0. 070	0. 792
皮疹	48(96. 00)	113(94. 96)	0. 085	0. 771
Gotttron 征	37(74. 00)	79(66. 39)	0. 948	0. 330
向阳疹	26(52. 00)	72(60. 50)	1. 045	0. 307
V 字征	18(36. 00)	49(41. 18)	0. 394	0. 530
披肩疹	12(24. 00)	28(23. 53)	0. 004	0. 948
甲周红斑	11(22. 00)	23(19. 33)	0. 156	0. 692
关节炎	19(38. 00)	45(37. 82)	0. 001	0. 982
技工手	13(26. 00)	31(26. 05)	0. 000	0. 995
皮肤溃疡	8(16. 00)	15(12. 61)	0. 345	0. 557
ALT(U/L)	48. 00(30. 08, 108. 00)	51. 30(29. 00, 95. 00)	0. 386	0. 700
AST(U/L)	64. 50(45. 50, 124. 25)	52. 00(31. 00, 84. 80)	2. 039	0. 041
LDH(U/L)	379. 50(287. 25, 547. 00)	328. 00(246. 90, 400. 00)	2. 454	0. 014
CK(U/L)	101. 00(36. 25, 219. 50)	62. 00(37. 00, 141. 00)	1. 287	0. 198
ESR(mm/h)	44. 86 $\pm$ 21. 85	35. 99 $\pm$ 20. 96	2. 481	0. 014
CRP(mg/L)	7. 00(3. 14, 24. 10)	4. 70(2. 70, 7. 70)	2. 611	0. 009
SF(ng/ml)	1500. 00(660. 18, 2267. 14)	868. 78(308. 00, 868. 78)	4. 824	< 0. 001
ARS - Ab	4(8. 00)	8(6. 72)	0. 087	0. 768
ANA	30(60. 00)	60(50. 42)	1. 298	0. 255
Ro52 - Ab	40(80. 00)	60(50. 42)	18. 630	< 0. 001
死亡人数	24(48. 00)	6(5. 04)	44. 500	< 0. 001
生存时间(月)	3. 50(3. 00, 6. 00)	9. 50(6. 00, 32. 75)	2. 495	0. 013

ANA. 抗核抗体;ARS - Ab. 抗氨酰 tRNA 合成酶抗体

表 2 抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者发生 RP - ILD 的二元 Logistic 分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
AST	0. 001	0. 001	0. 924	0. 337	1. 001(0. 999 ~ 1. 004)
LDH	0. 000	0. 001	0. 001	0. 972	1. 000(0. 999 ~ 1. 001)
ESR	0. 008	0. 010	0. 589	0. 443	1. 008(0. 988 ~ 1. 027)
CRP	0. 051	0. 019	7. 019	0. 008	1. 052(1. 013 ~ 1. 093)
SF	0. 000	0. 000	1. 480	0. 224	1. 000(1. 000 ~ 1. 001)
Ro52 - Ab	1. 694	0. 473	12. 841	0. 000	5. 444(2. 155 ~ 13. 754)

3. CRP、Ro52 - Ab 及联合检测诊断抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者合并 RP - ILD 的价值: 由 ROC 曲线可知, CRP、Ro52 - Ab 及二者联合检测诊断 RP - ILD 的曲线下面积分别为 0. 627、0. 648 和 0. 765, 各指标诊断 RP - ILD 的价值比较, 差异均有

统计学意义($P < 0. 05$), 详见表 3、图 1。各指标曲线下面积经 Z 检验结果显示, CRP + Ro52 - Ab 联合检测的曲线下面积明显高于 CRP、Ro52 - Ab 单一检测, 差异均有统计学意义($P < 0. 05$), 详见表 4。

表 3 ROC 曲线参数

项目	AUC(95% CI)	P	约登指数	敏感度(%)	特异性(%)
CRP	0. 627(0. 529 ~ 0. 726)	0. 009	0. 276	36. 0	91. 6
Ro52 - Ab	0. 648(0. 560 ~ 0. 736)	0. 002	0. 296	88. 0	49. 6
CRP + Ro52 - Ab	0. 765(0. 693 ~ 0. 837)	< 0. 001	0. 458	92. 0	53. 8

表 4 ROC 曲线下面积比较

指标	Z	P
CRP - Ro52	-0.293	0.769
CRP - CRP + Ro52	-3.684	0.000
Ro52 - CRP + Ro52	-2.849	0.004

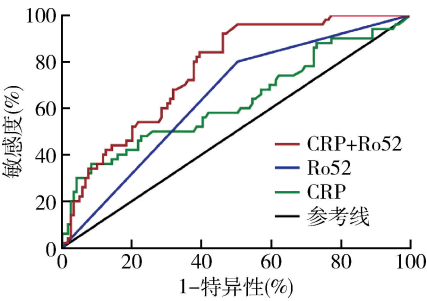


图 1 CRP、Ro52 - Ab 及联合检测评估抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者是否合并 RP - ILD 的 ROC 曲线

讨 论

RP - ILD 是抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者常见且病死率较高的并发症,在中国、日本等东亚国家相关报道较多^[11-13]。Moghadam - Kia 等^[14]随访发现,抗 MDA5 抗体阳性 DM - RPILD 患者的早期(随访 1 年)病死率高达 71.4%。本研究结果显示,抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM - RPILD 患者临床表现与抗 MDA5 阳性中青年 DM 患者差异无统计学意义,但 AST、LDH、ESR、CRP、SF、Ro52 - Ab 水平及病死率显著高于无 RP - ILD 患者,且病死率大约是 RP - ILD 阴性组的 10 倍。Yamaguchi 等^[8]报道抗 MDA5 抗体阳性的老年(年龄 ≥ 60 岁)与中青年(年龄 < 60 岁)DM 患者存在临床特征差异,而笔者进行相关研究后所得结论相同。因此本研究选取抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者作为研究对象,进一步分析了 Ro52 - Ab、CRP 与 RP - ILD 之间的关系,及二者联合检测诊断 RP - ILD 的价值。

众所周知,虽然 Ro52 - Ab 是最常用于干燥综合征诊断的血清学标志物,但也有文献报道抗 MDA5 抗体阳性的皮肌炎患者,其 Ro52 - Ab 阳性率也较高,同时有大部分研究发现该抗体与 DM 患者合并 RP - ILD 及不良预后相关。例如,Sabbaghd 等^[15]研究显示,Ro52 - Ab 阳性青少年 DM 患者更容易合并 ILD,预后更差。Xu 等^[6]分析 83 例抗 MDA5 抗体阳性的临床无肌病性皮肌炎(clinically amyopathic dermatomyositis,CADM)患者,发现 Ro52 - Ab 在抗 MDA5 抗体阳性 CADM - ILD 中阳性率达 74.7%,Ro52 - Ab 和

抗 MDA5 抗体双阳性 CADM 患者 RP - ILD 发生率较抗 MDA5 抗体单阳性患者高(54.8% vs 23.8%),预后差。但也有少部分研究报道抗 MDA5 抗体阳性的 CADM 患者合并其他肌炎相关性抗体(包括 Ro52 - Ab)时,预后较抗 MDA5 抗体单阳性患者好^[16]。本研究发现在抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者中,与无 RP - ILD 患者比较,RP - ILD 患者有更高的 Ro52 - Ab 阳性率,且二元 Logistic 回归分析显示其为抗 MDA5 阳性中青年 DM - RPILD 的危险因素,这与既往研究结果相同^[6,15,17]。

有相关研究显示,CRP 在诊断细菌感染时特异性不佳,但其浓度上升是各种原因引起的炎症反应和组织损伤的灵敏指标,CRP 水平与炎症的严重程度具有相关性。因此,CRP 是一种敏感度较高而特异性较低的全身性炎症、组织损伤、感染的标志物。ILD 是一种炎症反应过程,多种细胞因子及炎症介质可刺激成纤维细胞使其过度增生,导致肺间质纤维化的形成。Loh 等^[18]研究显示,肺纤维化急性加重时 CRP 水平升高。CRP 可反映抗 MDA5 抗体阳性 DM 的病情活动程度,在大部分抗 MDA5 抗体阳性 DM - RPILD 患者中显著升高,但因其特异性较低,所以对 DM - RPILD 的诊断价值少有研究。本研究通过 Logistics 回归分析得出 CRP 水平升高是抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者发生 RP - ILD 的危险因素($P < 0.05$),进一步行 ROC 曲线显示血清 CRP 在诊断抗 MDA5 抗体阳性 DM 并发 RP - ILD 时的特异性为 91.6%,这与既往报道 CRP 特异性较低不一致,不排除样本量少所致,可扩大样本量,进一步探讨 CRP 诊断 RP - ILD 的价值。

对抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者并发 RP - ILD 进行早期诊断,有利于及时干预、治疗及改善患者预后,联合检测是其重要方法之一。本研究通过对 Ro52 - Ab、CRP 进行联合检测,其 ROC 曲线下面积最大,诊断的真实性及价值较单一指标检测均明显提高,敏感度为 92.0%,明显高于 Ro52 - Ab 和 CRP (88.0% 和 36.0%)。

本研究也存在一定的不足,没有纳入肺功能数据,以及存在回顾性研究固有的局限性。总之,Ro52 - Ab 阳性和 CRP 水平升高是抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者发生 RP - ILD 的危险因素,虽然两者单一检测对诊断抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者并发 RP - ILD 有一定的价值,但二者联合检测对诊断抗 MDA5 抗体阳性中青年 DM 患者并发 RP - ILD 的价值更高。

参考文献

- 1 Ren Z, Laumann AE, Silverberg JI. Association of dermatomyositis with systemic and opportunistic infections in the United States[J]. Arch Dermatol Res, 2019, 311(5): 377-387
 - 2 Ye S, Chen XX, Lu XY, *et al.* Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: a retrospective cohort study[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(10): 1647-1654
 - 3 Sakamoto N, Ishimoto H, Nakashima S, *et al.* Clinical features of anti-mda5 antibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease without signs of dermatomyositis[J]. Intern Med, 2019, 58(6): 837-841
 - 4 Huang W, Ren F, Wang Q, *et al.* Clinical features of thirty-two patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(5): 803-807
 - 5 Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: a concise review with an emphasis on distinctive clinical features[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 8(4): 776-785
 - 6 Xu A, Ye Y, Fu Q, *et al.* Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(7): 3343-3351
 - 7 Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)[J]. N Engl J Med, 1975, 292(7): 344-347
 - 8 Yamaguchi K, Yamaguchi A, Onuki Y, *et al.* Clinical features of dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibodies by age[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(1): 177-185
 - 9 熊筱璐, 马一鸣, 周卫红, 等. 南京某医院中青年体检人群高血压前期和高血压病流行现状及其危险因素分析[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 338-344
 - 10 Sato S, Hirakata M, Kuwana M, *et al.* Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(5): 1571-1576
 - 11 Cao H, Pan M, Kang Y, *et al.* Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1602-1610
 - 12 Chen Z, Cao M, Plana MN, *et al.* Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(8): 1316-1324
 - 13 Sato S, Kuwana M, Fujita T, *et al.* Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease[J]. Mod Rheumatol, 2013, 23(3): 496-502
 - 14 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[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(5): 689-694
 - 15 Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, *et al.* Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(7): 988-995
 - 16 Yamaguchi K, Yamaguchi A, Kashiwagi C, *et al.* Differential clinical features of patients with clinically amyopathic dermatomyositis who have circulating anti-MDA5 autoantibodies with or without myositis-associated autoantibodies[J]. Respir Med, 2018, 140: 1-5
 - 17 徐婷, 张光峰, 林浩博, 等. 抗黑色素瘤分化相关基因5抗体阳性皮肤炎合并快速进展性间质性肺病的临床及预后分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(6): 361-367
 - 18 Loh G, Ryaboy I, Skabelund A, *et al.* Procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis[J]. Clin Respir J, 2018, 12(4): 1545-1549
- (收稿日期: 2021-08-27)
(修回日期: 2021-09-17)
-
- (接第 140 页)
- 5 杨鹤, 郑莉, 张晔, 等. 异丙酚对脓毒症小鼠中性粒细胞胞外诱捕网生成和炎症因子表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(11): 1135-1138
 - 6 Sibaev A, Yucel B, Allescher HD, *et al.* The endocannabinoid anandamide regulates the peristaltic reflex by reducing neuro-neuronal and neuro-muscular neurotransmission in ascending myenteric reflex pathways in rats[J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(2): 256-263
 - 7 Pagano E, Capasso R, Piscitelli F, *et al.* An orally active cannabis extract with high content in cannabidiol attenuates chemically-induced intestinal inflammation and hypermotility in the mouse[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 341
 - 8 Hasenoehl C, Storr M, Schicho R. Cannabinoids for treating inflammatory bowel diseases: where are we and where do we go? [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(4): 329-337
 - 9 DiPatrizio NV. Endocannabinoids in the gut[J]. Cannabis Cannabinoid Res, 2016, 1(1): 67-77
 - 10 Brehmer A, Rupprecht H, Neuhuber W. Two submucosal nerve plexuses in human intestines[J]. Histochem Cell Biol, 2010, 133(2): 149-161
 - 11 Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(5): 286-294
 - 12 Kulkarni S, Micci MA, Leser J, *et al.* Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(18): E3709-E3718
 - 13 Landi M, Croci T, Rinaldicarmona M, *et al.* Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB(1) receptors[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 450(1): 77-83
 - 14 Li YY, Li YN, Ni JB, *et al.* Involvement of cannabinoid-1 and cannabinoid-2 receptors in septic ileus[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(3): 350-388
 - 15 Anne Stetler R, Leak RK, Gao Y, *et al.* The dynamics of the mitochondrial organelle as a potential therapeutic target[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(1): 22-32
 - 16 Viader A, Wrightjin EC, Vohra BP, *et al.* Differential regional and subtype-specific vulnerability of enteric neurons to mitochondrial dysfunction[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27727
 - 17 Fg A, Fz A, Lm A, *et al.* NRF-1 and HIF-1 α contribute to modulation of human VDAC1 gene promoter during starvation and hypoxia in HeLa cells-ScienceDirect[J]. Biochim Biophys Acta (BBA) - Bioenerget, 2020, 1861(12): 148289
 - 18 Hf A, Rui DC, Wl A, *et al.* Heat shock protein 22 modulates NRF1/TFAM-dependent mitochondrial biogenesis and DRP1-sparked mitochondrial apoptosis through AMPK-PGC1 α signaling pathway to alleviate the early brain injury of subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Redox Biol, 2021, 40: 101856
- (收稿日期: 2021-08-25)
(修回日期: 2021-10-01)