

抗黑色素瘤分化相关蛋白-5 抗体、抗 Ro-52 抗体双阳性的皮肤炎临床特征分析

胡银秀 王鹏宇 冯 媛 贾淑媛 任 英 刘 洁 曹 雪 张 岩

摘 要 **目的** 探讨抗黑色素瘤分化相关蛋白-5 (melanoma differentiation associated protein-5, MDA5) 抗体、抗 Ro-52 抗体双阳性皮肤炎的临床特征及预后情况。**方法** 收集 2018 年 8 月~2022 年 7 月空军军医大学第二附属医院唐都医院收治的抗 MDA5 抗体阳性的 47 例皮肤炎患者,根据抗 Ro-52 抗体是否阳性,分为 MDA5 + Ro-52 阳性组 ($n=23$),MDA5 + Ro-52 阴性组 ($n=24$),回顾性分析其临床资料,比较两组患者的临床特征、实验室指标、快速进展性肺间质病变发生率及病死率的差异。**结果** 两组比较,MDA5 + Ro-52 阳性组 Gotton 疹、声音嘶哑发生率高于 MDA5 + Ro-52 阴性组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);皮肤破溃、甲周红斑、向阳疹、披肩征、发热、关节疼痛、咽痛等发生率比较,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05);MDA5 + Ro-52 阳性组淋巴细胞计数 $[0.65(0.50, 0.81) \times 10^9/L$ vs $1.18(0.91, 1.63) \times 10^9/L, z = -3.821, P = 0.001]$ 、血清白蛋白 $[33.40(29.40, 35.67) g/L$ vs $37.25(32.65, 40.27) g/L, z = -3.325, P = 0.001]$ 、动脉氧分压 $[66.60(58.60, 86.80) mmHg$ vs $88.60(75.67, 95.72) mmHg, z = -2.373, P = 0.018]$ 、血氧饱和度 $[90.40\%(89.00\%, 95.00\%)$ vs $94.90\%(90.50\%, 97.73\%), z = -2.353, P = 0.019]$ 低于 MDA5 + Ro-52 阴性组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),红细胞沉降率 $[41.00(30.00, 62.50) mm/h$ vs $28.50(21.50, 48.75) mm/h, z = 2.161, P = 0.031]$ 、血清乳酸脱氢酶水平 $[426.00(335.50, 605.50) U/L$ vs $260.00(217.50, 373.25) U/L, z = 3.313, P = 0.011]$ 、血清铁蛋白水平 $[1210.00(465.50, 2749.00) \mu g/L$ vs $366.00(150.25, 629.25) \mu g/L, z = 2.856, P = 0.004]$ 、快速进展性肺间质病变发生率 $(73.91\%$ vs $25.00\%, \chi^2 = 11.245, P = 0.001)$ 及病死率 $(43.47\%$ vs $8.33\%, \chi^2 = 7.63, P = 0.006)$ 均高于抗 MDA5 + Ro-52 阴性组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 抗 MDA5 抗体、抗 Ro-52 抗体双阳性的皮肤炎患者易出现血清乳酸脱氢酶、铁蛋白水平增高,血清白蛋白、外周血淋巴细胞计数减低,且更易合并快速进展性肺间质病变,出现低氧血症,预后差,病死率高,需引起临床医师的重视。

关键词 皮肤炎 抗黑色素瘤分化相关蛋白-5 抗体 抗 Ro-52 抗体 快速进展性肺间质病变

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.006

Clinical Characteristics of Dermatomyositis with Double-positive Anti-melanoma Differentiation Associated Protein-5 Antibody and Anti-Ro-52 Antibody. HU Yinxiu, WANG Pengyu, FENG Yuan, et al. Rheumatology and Immunology Department of The Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Tangdu Hospital, Shaanxi 710038, China

Abstract Objective To investigate the clinical features and prognosis of melanoma differentiation associated protein-5 (MDA5) antibody and anti-Ro-52 antibody in double-positive dermatomyositis. **Methods** Forty-seven dermatomyositis patients with anti-MDA5 antibody positive admitted to the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Tangdu Hospital from August 2018 to July 2022 were collected. According to whether anti-Ro-52 antibody was positive, they were divided into MDA5 + Ro-52 positive group ($n=23$) and MDA5 + Ro-52 negative group ($n=24$). The clinical data of the two groups were retrospectively analyzed, and the differences in the clinical characteristics, laboratory indicators, incidence of rapidly progressive interstitial lung disease and mortality between the two groups were compared. **Results** Compared between the two groups, the incidence of Gotton rash and hoarseness in the MDA5 + Ro-52 positive group was higher than that in the MDA5 + Ro-52 negative group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant difference in the incidence of skin ulcers, periapillary erythema, positive rash, cape sign, fever, joint pain and sore throat ($P > 0.05$). Lymphocyte count $[0.65(0.50, 0.81) \times 10^9/L$ vs $1.18(0.91, 1.63) \times 10^9/L, z = -3.821, P = 0.001]$ and serum albumin $[33.40(29.40, 35.67) g/L$ vs $37.25(32.65, 40.27) g/L, z = -3.325, P = 0.001]$, oxygen partial pressure $[66.60(58.60, 86.80) mmHg$ vs $88.60(75.67, 95.72) mmHg, z = -2.373, P = 0.018]$, blood oxygen saturation $[90.40\%(89.00\%, 95.00\%)$ vs $94.90\%(90.50\%, 97.73\%), z = -2.353, P = 0.019]$ in MDA5 + Ro-52 positive group were lower than those in MDA5 + Ro-52 negative group, and the difference were statistically significant ($P < 0.05$). Erythrocyte sedimenta-

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81401337)

作者单位:710038 西安,空军军医大学第二附属医院唐都医院风湿免疫科

通信作者:张岩,电子信箱:zyhphc@fmmu.edu.cn

tion rate [41.00 (30.00, 62.50) mm/h vs 28.50 (21.50, 48.75) mm/h, $z=2.161$, $P=0.031$] and serum lactate dehydrogenase levels [426.00 (335.50, 605.50) U/L vs 260.00 (217.50, 373.25) U/L, $z=3.313$, $P=0.011$], serum ferritin level [1210.00 (465.50, 2749.00) $\mu\text{g/L}$ vs 366.00 (150.25, 629.25) $\mu\text{g/L}$, $z=2.856$, $P=0.004$], the incidence of rapidly progressive interstitial lung disease (73.91% vs 25.00%, $\chi^2=11.245$, $P=0.001$) and mortality (43.47% vs 8.33%, $\chi^2=7.630$, $P=0.006$) in MDA5 + Ro - 52 positive group were higher than those in anti - MDA5 + Ro - 52 negative group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion Dermatomyositis patients with double - positive anti - MDA5 antibody and anti - Ro - 52 antibody are more likely to have increased serum serum lactate dehydrogenase and serum ferritin, decreased serum albumin and peripheral blood lymphocyte count, and more likely to be complicated with rapidly progressive interstitial lung disease and hypoxemia. The prognosis is poor and the mortality is high, which should be paid attention to by clinicians.

Key words Dermatomyositis; Anti - melanoma differentiation - associated protein 5 antibody; Anti - Ro - 52 antibody; Rapidly progressive interstitial lung disease

皮炎 (dermatomyositis, DM) 是一种以肌肉和皮肤损害 (如 Guttorm 征和向阳性皮疹) 为主要表现的系统性炎性疾病, 间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 是 DM 的常见并发症, 也是增加 DM 发生率和病死率的重要原因。DM 患者体内存在多种自身抗体, 包括肌炎特异性抗体 (myositis specific autoantibody, MSA) 和肌炎相关性抗体 (myositis associated autoantibody, MAA)。抗 MDA5 抗体为肌炎特异性抗体之一, 该抗体阳性 DM 患者常合并快速进展性肺间质病变 (rapidly progressive interstitial lung disease, RP - ILD), 病死率明显增高, 多数患者死于进行性呼吸衰竭^[1,2]。

在临床工作中抗 MDA5 抗体阳性越来越受到关注, 然而人们关注的焦点通常在 MSAs, 大多时间忽略了肌炎相关性抗体的作用, 抗 Ro - 52 抗体是最常见的 MAA, 该抗体可以和 MSA 同时出现, 与 DM 患者的肺间质纤维化及其严重程度可能有关^[3]。研究显示, 抗 MDA5、抗 Ro - 52 抗体双阳性的 DM 患者较单纯抗 MDA5 抗体阳性的患者预后更差, 病死率更高, 但关于抗 MDA5、抗 Ro - 52 抗体双阳性患者的临床特征描述较少^[4,5]。高彦露等^[6]研究了抗 MDA5、抗 Ro - 52 抗体双阳性 DM 患者的临床特征, 但病例较少, 仅有 5 例。本研究回顾性分析了 47 例抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者的临床资料, 旨在了解抗 MDA5 抗体、抗 Ro - 52 抗体双阳性 DM 患者的临床特征及预后情况, 以期提高临床医师对其的认识水平, 最大程度地改善患者预后。

对象与方法

1. 研究对象: 收集 2018 年 8 月 ~ 2022 年 7 月在空军军医大学第二附属医院唐都医院收治的抗 MDA5 抗体阳性的 47 例 DM 患者, 其中女性 30 例, 男性 17 例, 男女性别比例为 1:1.76; 患者年龄为 19 ~ 81 岁, 平均年龄为 49.46 ± 14.27 岁。纳入标准: ①所有患者均满足 Bohan 等^[7]提出的 DM 分类标准; ②临床资料完整。排除标准: ①合并其他相关性肌病, 如代谢相关性肌

病、药物相关性肌病、肌营养不良等; ②合并其他结缔组织病者, 如系统性红斑狼疮、系统性硬化、重叠综合征等者; ③合并恶性肿瘤者; ④存在严重肝脏、肾脏、心脏疾病者; ⑤有慢性支气管炎、肺气肿、支气管哮喘、支气管扩张等呼吸系统疾病者。该研究得到空军军医大学第二附属医院唐都医院医学伦理学委员会批准 (伦理学审批号: TDLL - 第 202210 - 11 号)。

2. 研究方法: 根据抗 Ro - 52 抗体是否阳性, 将 47 例抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者分为 MDA5 + Ro - 52 阳性组 ($n=23$) 和 MDA5 + Ro - 52 阴性组 ($n=24$)。收集患者的相关信息, 详细记录这些患者的一般资料 (年龄、性别、病程)、临床表现 (发热、皮疹、皮肤溃疡、甲周红斑、肌痛、关节疼痛、气短、乏力、咽痛、声音嘶哑、纵隔气肿)、实验室指标 [血常规、肝功能、肾功能、心肌酶谱、凝血系列、免疫球蛋白补体系列、凝血系列、铁蛋白 (serum ferritin, SF)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C reactive protein CRP) 等]、辅助检查 (胸部 CT、血气分析结果等)。电话随访患者生存情况 (是否死亡及死亡时间), 随访截止时间为 2022 年 9 月 30 日。抗 MDA5 抗体、抗 Ro - 52 抗体均由德国欧盟公司肌炎抗体免疫印迹法检测。

3. 统计学方法: 应用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M(Q1, Q3)$] 表示, 组间比较采用 Mann - Whitney U 检验; 计数资料以例数 (百分比) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料及临床表现比较: 两组患者性别、年龄比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。MDA5 + Ro - 52 阳性组皮肤破溃、甲周红斑、向阳疹、

V 字征、咽痛、气短、肌肉无力、吞咽困难、纵隔气肿发生率均高于 MDA5 + Ro - 52 阴性组,但差异均无统计学意义(P 均 >0.05),MDA5 + Ro - 52 阳性组 Gotton 征发生率(95.65% vs 62.5%, $P=0.01$)及声音嘶哑发生率(69.56% vs 37.5%, $P=0.028$)高于 MDA5 + Ro - 52 阴性组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),详见表 1。

2. 两组患者实验室指标比较:两组患者的白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血清球蛋白、肌酐、尿酸、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4、C 反应蛋白、FDP、D - 二聚体比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。MDA5 + Ro - 52 阳性组淋巴细胞计数[0.65(0.50, 0.81) $\times 10^9/L$ vs 1.18(0.91, 1.63) $\times 10^9/L$, $z=-3.821$, $P=0.001$]、血清白蛋白[33.40(29.40, 35.67) g/L vs 37.25(32.65, 40.27) g/L, $z=-3.325$, $P=0.001$]均低于 MDA5 + Ro - 52 阴性组,乳酸脱氢酶水平[426.00(335.50, 605.50) U/L vs 260.00(217.50, 373.25) U/L, $z=3.313$, $P=0.011$]、血清铁蛋白水平[1210.00(465.50, 2749.00) $\mu g/L$ vs 366.00(150.25, 629.25) $\mu g/L$, $z=2.856$, $P=$

0.004]均高于 MDA5 + Ro - 52 阴性组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),详见表 2。

表 1 两组患者一般资料及临床表现比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]				
项目	MDA5 + Ro - 52 阳性组($n=23$)	MDA5 + Ro - 52 阴性组($n=24$)	χ^2/t	P
性别			0.171	0.679
男性	9(39.13)	8(33.33)		
女性	14(60.87)	16(66.67)		
年龄(岁)	49.62 $\pm$ 11.72	49.30 $\pm$ 16.85	0.070	0.940
皮肤破溃	12(52.17)	6(25.00)	3.670	0.550
甲周红斑	12(52.17)	8(33.33)	1.705	0.192
向阳疹	17(73.91)	16(66.67)	0.295	0.587
V 字征	13(56.52)	10(41.67)	1.037	0.308
披肩征	12(52.17)	17(70.83)	1.730	0.188
Gotton 征	22(95.65)	15(62.50)	-	0.010
发热	6(26.08)	7(29.17)	0.560	0.813
关节疼痛	12(52.17)	14(58.33)	0.180	0.671
咽痛	8(34.78)	5(20.83)	1.142	0.285
气短	15(65.21)	10(41.67)	2.616	0.106
肌肉疼痛	5(21.73)	8(33.33)	0.789	0.374
肌无力	14(60.87)	9(37.50)	2.567	0.109
吞咽困难	11(47.82)	5(20.83)	3.811	0.051
声音嘶哑	16(69.56)	9(37.50)	4.850	0.028
纵隔气肿	2(8.69)	0(0)	-	0.234
技工手	9(39.13)	12(50.00)	0.561	0.454

- . Fisher 确切概率法

表 2 两组患者实验室指标比较[M(Q1,Q3)]				
项目	MDA5 + Ro - 52 阳性组($n=23$)	MDA5 + Ro - 52 阴性组($n=24$)	z	P
WBC($\times 10^9/L$)	3.75(3.13,5.67)	5.145(3.12,7.85)	-1.382	0.167
Lym($\times 10^9/L$)	0.65(0.50,0.81)	1.18(0.91,1.63)	-3.821	<0.001
Neu($\times 10^9/L$)	2.53(2.03,4.44)	3.44(1.44,5.46)	-0.535	0.593
HGB(g/L)	111.00(105.00,125.00)	123.00(108.50,135.75)	-1.239	0.215
PLT($\times 10^9/L$)	168.00(136.00,196.50)	219.00(138.00,252.00)	-1.474	0.141
ALT(U/L)	69.00(37.00,87.00)	46.50(22.00,88.50)	1.043	0.297
AST(U/L)	59.00(36.00,98.00)	45.50(23.75,63.5)	1.458	0.145
ALB(g/L)	33.40(29.40,35.67)	37.25(32.65,40.27)	-3.325	0.001
GLO(g/L)	26.70(24.90,31.50)	24.90(22.97,28.65)	1.639	0.101
Cr($\mu mol/L$)	46.00(36.80,57.00)	56.00(43.25,67.25)	-1.756	0.079
UA($\mu mol/L$)	268.00(202.00,349.00)	225.50(207.50,288.50)	1.245	0.213
CK(U/L)	78.00(36.50,231.50)	54.50(23.25,144.25)	1.122	0.262
LDH(U/L)	426.00(335.50,605.50)	260.00(217.50,373.25)	3.313	0.001
IgG(g/L)	13.60(12.20,15.20)	12.35(10.82,14.75)	1.011	0.312
IgA(g/L)	2.47(1.81,2.93)	2.05(1.71,2.88)	0.734	0.463
IgM(g/L)	1.25(0.67,1.68)	0.99(0.80,1.77)	0.404	0.686
C3(g/L)	0.95(0.75,1.07)	0.98(0.86,1.21)	-1.450	0.145
C4(g/L)	0.30(0.23,0.34)	0.30(0.21,0.38)	-0.106	0.915
ESR(mm/h)	41.00(30.00,62.50)	28.50(21.50,48.75)	2.161	0.031
CRP(mg/L)	5.38(3.04,19.45)	2.61(1.84,7.98)	1.526	0.127
SF($\mu g/L$)	1210.00(465.50,2749.00)	366.00(150.25,629.25)	2.856	0.004
FDP($\mu g/ml$)	4.30(3.47,7.24)	3.45(2.91,5.56)	1.277	0.202
D - D(mg/L)	1.43(1.05,2.16)	1.22(0.84,2.48)	0.426	0.670

WBC. 白细胞计数;Lym. 淋巴细胞计数;Neu. 中性粒细胞计数;HGB. 血红蛋白;PLT. 血小板计数;ALT. 丙氨酸氨基转移酶;AST. 天冬氨酸氨基转移酶;ALB. 血清白蛋白;GLO. 血清球蛋白;Cr. 肌酐;UA. 尿酸;CK. 肌酸激酶;LDH. 乳酸脱氢酶;IgG. 免疫球蛋白 IgG;IgA. 免疫球蛋白 IgA;IgM. 免疫球蛋白 IgM;C3. 补体 C3;C4. 补体 C4;ESR. 红细胞沉降率;CRP. C 反应蛋白;SF. 血清铁蛋白;FDP. 纤维蛋白降解产物;D - D. D - 二聚体

3. 两组患者血气、RP-ILD 发生率比较:MDA5 + Ro-52 阳性组动脉氧分压 [66.60 (58.60, 86.80) mmHg vs 88.60 (75.67, 95.72) mmHg, $z = -2.373, P = 0.018$], 动脉血氧饱和度 [90.40% (89.00%, 95.00%) vs 94.90% (90.50%, 97.73%), $z = -2.353, P = 0.019$] 均低于 MDA5 + Ro-52 阴性组, 差异有统计

学意义 ($P < 0.05$), 肺间质病变的发生率 (86.95% vs 70.83%) 高于 MDA5 + Ro-52 阴性组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 RP-ILD 发生率 [73.91% vs 25.00%, $\chi^2 = 11.245, P = 0.001$] 及病死率 (43.47% vs 8.33%, $\chi^2 = 7.630, P = 0.006$) 均高于 MDA5 + Ro-52 阴性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3、表 4。

表 3 两组患者血气分析的比较 [M (Q1, Q3)]

项目	MDA5 + Ro-52 阳性组 (n = 23)	MDA5 + Ro-52 阴性组 (n = 24)	z	P
pH 值	7.43 (7.38, 7.47)	7.41 (7.39, 7.45)	-0.852	0.394
PaO ₂ (mmHg)	66.60 (58.60, 86.80)	88.60 (75.67, 95.72)	-2.373	0.018
PaCO ₂ (mmHg)	29.40 (27.30, 30.70)	29.20 (26.25, 30.47)	-0.873	0.382
SaO ₂ (%)	90.40 (89.00, 95.00)	94.90 (90.50, 97.73)	-2.353	0.019

PaCO₂: 动脉二氧化碳分压; PaO₂: 动脉氧分压; SaO₂: 动脉血氧饱和度

表 4 两组患者 RP-ILD 发生率及预后情况比较 [n (%)]

组别	n	ILD	RP-ILD	死亡
MDA5 + Ro-52 阳性组	23	20 (86.95)	17 (73.91)	10 (43.47)
MDA5 + Ro-52 阴性组	24	17 (70.83)	6 (25.00)	2 (8.33)
χ^2		-	11.245	7.630
P		0.286	0.001	0.006

ILD: 间质性肺病; RP-ILD: 快速进展性肺间质病变; -: Fisher 确切概率法

4. 两组患者预后分析:47 例患者随访时间为 0.5~47.0 个月, 中位随访时间为 16 个月。MDA5 + Ro-52 阳性组死亡 10 例 (43.47%), 其中 6 例死于 RP-ILD, 3 例死于感染, 1 例死于心力衰竭; MDA5 + Ro-52 阴性组死亡 2 例 (8.33%), 均死于 RP-ILD。两组患者病死率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.630, P = 0.006$), 生存曲线详见图 1。

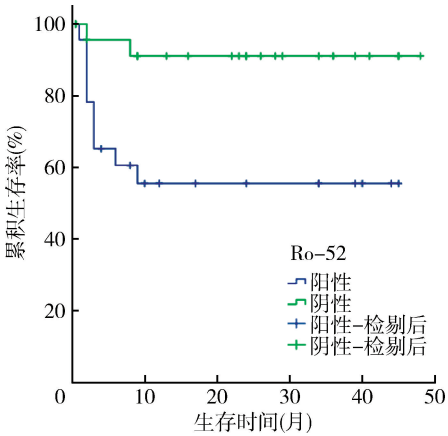


图 1 两组患者生存曲线图

讨 论

抗 MDA5 抗体作为一种肌炎特异性抗体, 在 DM

的诊断中有极其重要的意义, 该抗体由 Sato 等^[8]于 2005 年在日本患者中发现, 该抗体阳性的 DM 具有独特的临床特征, 包括典型的皮肤损害、血清铁蛋白升高, 且合并 RP-ILD 的发生率高, 总生存率低。研究认为, RP-ILD 是抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者死亡的主要原因, 因其预后差及病死率高而受到重视^[9]。Ro-52 蛋白是一种重要的免疫调节蛋白, 当免疫调节系统的某些环节出现紊乱时, Ro-52 蛋白周围的生存环境遭到破坏, 从而表现为免疫应答能力过强, 诱发自身免疫性疾病的发生^[10,11]。抗 Ro-52 抗体曾被认为是干燥综合征的特异性抗体, 近年来研究表明, 抗 Ro-52 抗体在许多自身免疫性疾病中均有表达, 在多发性肌炎/皮肌炎中具有诊断价值^[12,13]。研究表明, 单独抗 Ro-52 抗体阳性的 DM 患者可以快速发展为 RP-ILD, 甚至有研究认为, 抗 Ro-52 抗体阳性是炎性肌病预后不良的因素^[14]。抗 MDA5 抗体和抗 Ro-52 抗体由干扰素诱导, 或许两者之间可形成特殊的具有免疫原性的新复合物。

既往研究显示, 抗 Ro-52 抗体、抗 MDA5 抗体双阳性的 DM 患者较单纯抗 MDA5 抗体阳性的患者预后更差, 病死率更高^[4]。本研究中共纳入 47 例 MDA5 阳性病例, 其中 MDA5 + Ro-52 阳性组有 20

例出现 ILD, MDA5 + Ro - 52 阴性组有 17 例出现 ILD, 差异无统计学意义, 但 MDA5 + Ro - 52 阳性组有 17 例出现 RP - ILD (73.91%), MDA5 + Ro - 52 阴性组仅出现 6 例 RP - ILD (25%), 且 MDA5 + Ro - 52 阳性组患者病死率为 43.47% ($n = 10$), MDA5 + Ro - 52 阴性组病死率为 8.33% ($n = 2$), 两者比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 这与 Temmoku 等^[5] 研究结果一致。

血清铁蛋白是一种主要与巨噬细胞活化相关的炎性细胞因子, 血清铁蛋白水平升高已被认为是抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者 RP - ILD 预后不良的危险因素之一, 并且血清铁蛋白水平与 ILD 的疾病活动度相关^[15]。血清乳酸脱氢酶几乎存在于所有组织细胞中, 在组织发生损伤时, 血清乳酸脱氢酶即释放至细胞外, 引起循环血中血清乳酸脱氢酶增高, 在结缔组织病相关的 ILD 中, 肺泡损伤时肺 II 型上皮细胞与内质细胞、中性粒细胞可产生大量血清乳酸脱氢酶并释放入血, 进而引起血清乳酸脱氢酶水平增高^[16]。血清乳酸脱氢酶水平也可以在一定程度上反映出肺部病变的活动程度。

本研究结果显示, 与 MDA5 + Ro - 52 阴性组比较, MDA5 + Ro - 52 阳性组血清铁蛋白、血清乳酸脱氢酶均明显增高, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 提示抗 MDA5 + Ro - 52 阳性组更易出现严重的肺部病变。另外, 在本研究所收集的 47 例患者中, 有 2 例出现纵隔气肿, 纵隔气肿是 DM 的罕见及严重并发症。Gono 等^[17] 研究显示, 纵隔气肿在抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者中的发生率为 15.04%, 其中高达 45% 的患者在 1 个月内死亡。Zhou 等^[18] 报道了抗 MDA5 抗体阳性 DM 合并纵隔气肿死亡病例的血清乳酸脱氢酶水平高于存活者。本研究所收集的 2 例纵隔气肿患者均在 MDA5 + Ro - 52 阳性组, 且均发生 RP - ILD, 并在 1 个月内死亡, 而且本研究发现, 该 2 例患者血清乳酸脱氢酶、血清铁蛋白水平均明显增高。

本研究结果还发现, 抗 MDA5 + Ro - 52 阳性组与 MDA5 + Ro - 52 阴性组比较, 血清白蛋白及外周血淋巴细胞计数均降低。血清白蛋白水平低, 可能与 DM 患者血管病变多见、肌肉和其他靶器官中受损的毛细血管渗漏增加和胃肠道吸收异常有关。但 Xu 等^[19] 研究结果显示, 抗 Ro - 52 抗体阳性患者与阴性患者比较, 血清白蛋白水平无差异。这可能与纳入的患者病情严重程度不同及样本量偏小有关, 尚需进一

步扩大样本量。另外, 有研究报道, 合并 ILD 的抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者肺泡灌洗液中存在大量淋巴细胞, 且 CD4/CD8 比例增高, 故推测发生外周血淋巴细胞减少的抗 MDA5 抗体阳性的患者可能是大量血清中的淋巴细胞迁移到肺泡参与该部位的免疫反应, 导致血液中游离淋巴细胞减少, 而迁移到肺泡的淋巴细胞激活细胞因子形成炎症风暴, 最终导致呼吸衰竭而死亡^[20]。本研究结果显示, MDA5 + Ro - 52 阳性组动脉氧分压及动脉血氧饱和度均低于 MDA5 + Ro - 52 阴性组, 提示抗 MDA5 抗体、抗 Ro - 52 抗体双阳性 DM 患者预后更差, 病死率更高。

既往研究显示, 合并抗 Ro - 52 抗体与否与患者的年龄、性别以及是否有吞咽困难等无关, 但出现抗 Ro - 52 抗体的患者可能更容易出现关节疼痛、技工手及 ILD 等。本研究结果显示, MDA5 + Ro - 52 阳性组 Gotton 征、声音嘶哑的发生率高于 MDA5 + Ro - 52 阴性组, 差异有统计学意义, 而关节疼痛、技工手、吞咽困难等其他临床表现在两组间比较, 差异均无统计学意义, 这可能是因为本研究对象都是住院患者, 样本量小, 不能反映整体人群的情况。

综上所述, 抗 MDA5 抗体、抗 Ro - 52 抗体双阳性的 DM 患者更容易出现血清乳酸脱氢酶、血清铁蛋白水平增高, 血清白蛋白、外周血淋巴细胞计数降低, 且更易合并 RP - ILD 和低氧血症, 预后差, 病死率高, 需引起临床医生的重视。在临床治疗过程中, 需密切监测患者的血清乳酸脱氢酶、血清铁蛋白、血清白蛋白、外周血淋巴细胞计数及血气分析等指标, 评估病情, 及时调整治疗方法。未来也有待于进一步扩大样本量, 同时进行更为深入的生存分析, 探究抗体与疾病之间的关系, 为临床提供更多循证学证据。

参考文献

- 1 Motegi SI, Sekiguchi A, Toki S, *et al.* Clinical features and poor prognostic factors of anti - melanoma differentiation - associated gene 5 antibody - positive dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease [J]. *Eur J Dermatol*, 2019, 29(5): 511 - 517
- 2 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, 78(4): 776 - 785
- 3 Dunga SK, Kavadiachanda C, Gupta L, *et al.* Disease characteristics and clinical outcomes of adults and children with anti - MDA - 5 antibody - associated myositis: a prospective observational bicentric study [J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(7): 1155 - 1165
- 4 Huang K, Vinik O, Shojania K, *et al.* Clinical spectrum and therapeutics in Canadian patients with anti - melanoma differentiation - as-

- sociated gene 5 (MDA5) – positive dermatomyositis; a case – based review[J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(11): 1971 – 1981
- 5 Temmoku J, Sato S, Fujita Y, *et al*. Clinical significance of myositis – specific autoantibody profiles in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis[J]. *Medicine*; Baltimore, 2019, 98(20): e15578
- 6 高彦露, 王子隼, 魏晓晶, 等. 抗 MDA5 抗体和抗 SSA_ Ro52 抗体双阳性皮肌炎的临床分析(附 5 例报告及文献复习[J]. *中国临床神经科学*, 2020, 28(2): 169 – 176
- 7 Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis[J]. *New Eng J Med*, 1975, 292(7): 344 – 347
- 8 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
- 9 Gupta R, Kumar S, Gow P, *et al*. Anti – MDA5 – associated dermatomyositis[J]. *Intern Med J*, 2020, 50(4): 484 – 487
- 10 万姝岑, 周炜. Ro52 表达水平下降与系统性红斑狼疮患者 B 细胞异常激活的相关性[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2016, 3(10): 219 – 224
- 11 钟运华, 黄宪章, 杨自华, 等. HCV 感染者检测抗 SSA/Ro52 抗体及其 IgG 亚型的意义[J]. *临床检验杂志*, 2014, 1(32): 56 – 58
- 12 Lee AYS. A review of the role and clinical utility of anti – Ro52/TRIM21 in systemic autoimmunity[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(8): 1323 – 1333
- 13 Chen F, Zuo Y, Li S, *et al*. Clinical characteristics of dermatomyositis patients with isolated anti – Ro – 52 antibody associated rapid progressive interstitial lung disease: data from the largest single Chinese center[J]. *Respir Med*, 2019, 155: 127 – 132
- 14 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
- 15 Nishioka A, Tsunoda S, Abe T, *et al*. Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin – 2 receptor, KL – 6 and anti – MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti – MDA5 antibody – positive dermatomyositis[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(5): 814 – 820
- 16 徐玥彤, 张永峰, 李一帆, 等. 血清标志物对原发性干燥综合征合并间质性肺炎预后影响的分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 6(23): 397 – 401
- 17 Gono T, Kawaguchi Y, Ozeki E, *et al*. Serum ferritin correlates with activity of anti – MDA5 antibody – associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis[J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21(2): 223 – 227
- 18 Zhou M, Ye Y, Yan N, *et al*. Noninvasive positive pressure ventilator deteriorates the outcome of pneumomediastinum in anti – MDA5 antibody – positive clinically amyopathic dermatomyositis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(6): 1919 – 1927
- 19 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
- 20 Wu W, Guo L, Fu Y, *et al*. Interstitial lung disease in anti – MDA5 positive dermatomyositis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 60(2): 293 – 304

(收稿日期: 2022 – 10 – 18)

(修回日期: 2022 – 11 – 23)

外周血单核细胞水平与老年术后认知功能障碍的相关性研究

郑惠文 陈倩敏 张靖悦 任柏青 刘 超 刘天雅 王志萍

摘 要 目的 探讨外周血单核细胞水平与老年术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的相关性。**方法** 采用前瞻性观察性临床研究方法,选取 2021 年 10 月~2022 年 3 月于徐州医科大学附属医院全麻下行择期全髋关节置换术的 96 例老年患者,术后 7 天根据简易精神状态量表(mini – mental state examination, MMSE)评分将患者分为 POCD 组($n = 26$)和非 POCD 组($n = 70$)。记录术前和术后 1 天单核细胞及其他相关指标。根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析单核细胞对老年全髋关节置换术患者发生 POCD 的预测价值。使用单因素和多因素 Logistic 回归分析评价危险因素。**结果** 术前单核细胞水平预测老年全髋关节置换术患者发生 POCD 的最佳截断值为 $0.55 \times 10^9/L$, ROC 曲线下面积为

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270059);江苏省自然科学基金资助项目(BK20221222);江苏省卫生健康委员会医学科研重点项目(K2019003);江苏省徐州市科技项目(KC21154);中国初级卫生保健基金会项目(YLGX – MZ – 2022004)

作者单位:221004 徐州医科大学研究生医学院麻醉系(郑惠文、张靖悦、任柏青、刘超);221006 徐州医科大学附属医院麻醉科(陈倩敏、刘天雅、王志萍)

通信作者:王志萍,电子信箱:zhpsqxt@163.com