

皮肤炎的研究进展

沈光莉 吕鹤 袁云*

[关键词] 皮肤炎;病因;病理;治疗;综述

中图分类号:R685.2 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)07-0558-03

[本文著录格式] 沈光莉,吕鹤,袁云.皮肤炎的研究进展[J].中国康复理论与实践,2005,11(7):558—560.

皮肤炎(DM)属于特发性炎性肌肉病范畴,按照发病年龄分为青少年型(JDM)和成年型(ADM)两类。临床特点是特征性皮疹,对称性四肢近端肌肉无力,血清肌酸激酶升高,肌电图呈肌源性改变,肌肉病理表现为束周分布的肌纤维坏死、再生、变性以及肌束衣内为主的炎细胞浸润,可以伴随其他系统和器官损害或伴发恶性肿瘤。治疗首选皮质激素和免疫抑制剂。本文对近年来的研究进展作一综述。

1 发病机制

DM是一种补体介导的自身免疫性微血管病,细胞免疫和体液免疫激活的免疫过程以及其他因素起着重要作用。其中体液免疫激活免疫过程,补体激活,膜攻击复合物形成,毛细血管内皮细胞破坏而产生微栓塞,导致肌纤维、皮肤、肺、心脏及胃肠道损害。目前认为,DM的肌肉损害是继发于血管病变。在DM的肌肉组织中可检测到白细胞介素-1 α (IL-1 α)、IL-1 β 、转化生长因子 β (TGF β)、巨噬细胞炎症蛋白1 α (MIP-1 α)、高泳动类箱染色体蛋白1(HMGB1),说明促炎症细胞因子在DM发病中也有一定作用。此外,遗传因素在JDM的发病机制中起重要作用。

1.1 人类白细胞抗原(HLA)^[1] HLA-DQA1*0501与高加索人的特发性炎性肌肉病有关联,在非洲、美洲和西班牙儿童中是一种重要的JDM偏好因素,在所有黑种人中未被证实;此外HLA-DRB1*15021及近HLA-DRB1位点是日本人JDM主要的等位基因;在韩国人未发现HLA是一种危险因素。提示遗传学危险因素为多因素,可能存在地域性差异。

1.2 免疫异常

1.2.1 环境和感染因素 本病春季和夏季好发,可能和暴露在阳光下可诱发细胞产生TNF- α 有关。暴露在阳光下时间越长,紫外线诱导的免疫失调,发生皮肤炎的可能性越大,出现抗M μ -2抗体阳性。该抗体出现与HLA-DRB1*0701相关。

微生物抗原与自身抗原可能具有同源性(分子模拟),对微生物抗原的异常反应直接或间接导致了疾病的发展。有关的微生物包括病毒、寄生虫、细菌。可疑的其他非感染因素是疫苗、药物。

1.2.2 细胞因子改变

1.2.2.1 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[1] TNF- α 308A等位基因在未经治疗的白种人JDM存在G \rightarrow A替换的发生率较高,使

TNF- α 产生增加。TNF- α 308A等位基因与血浆血小板刺激素-1(TSP-1)水平相关,后者是抗血管生成的有效介质,导致内膜增生,管腔狭窄,致血管闭塞。大多数TNF- α 308A等位基因阳性的JDM儿童比类似的TNF- α 308G和对照组产生更多的TSP-1。此外TNF- α 308A等位基因与慢性病程、毛细血管闭塞、免疫抑制剂治疗抵抗相关,出现病理性钙化的发生率较高。TNF- α 在萎缩肌纤维表达增强^[2],与肌纤维的变性相关。

1.2.2.2 协同刺激分子 在干扰素 γ (INF- γ)存在的条件下,培养人的成肌细胞表达协同刺激分子B7-H1;在炎性肌病中B7-H1均表达,阳性肌纤维直接与T细胞相关,与炎细胞和非坏死肌纤维相并存,提示肌细胞具有免疫调节特性,B7-H1在通过INF- γ 诱导的主要组织相容性抗原(MHC)表达的肌细胞的损伤反应活化中起到保护作用^[3]。可诱导的协同刺激分子配体(ICOSL)通过与活化T细胞表面的受体ICOS相互作用,诱导T细胞增生,促进IL-4、IL-10和INF- γ 的产生,进一步扩大和增强免疫应答。ICOSL-ICOS相互作用在炎性肌肉病的发病中起抗原呈递作用^[4]。

1.2.2.3 趋化因子 α 趋化因子及其受体CXCR4/SDF-1的相互作用代表一种涉及到淋巴细胞的聚集、迁移、活化的调节系统^[5],CXCR4阳性细胞通过局部SDF-1分泌选择性聚集到炎症部位,或者膜的CXCR4分泌是局部上调的。Civatta等研究显示, β 趋化因子CCL4(MIP-1 β)在皮肤炎所有血管均表达^[6]。

1.2.2.4 粘附分子 细胞间粘附分子(ICAM-1)可能是检测疾病活动性的有效指标。淋巴细胞ICAM-1的上调,加上血管平滑肌细胞的增殖,导致JDM的小血管闭塞。Sallum等研究了27例未治疗的JDM,结果显示,ICAM-1在肌肉血管表达,主要在毛细血管;血管细胞粘附分子(VCAM-1)则表达程度减少,在炎细胞浸润的肌肉血管表达^[7]。

1.2.3 补体的作用 早期的研究已经建立了补体介导的血管损伤作用,证据是通过膜攻击复合物(MAC)介导,激活补体瀑布,导致毛细血管损伤。在出现肌肉损伤前,小血管就出现内皮细胞肿胀、坏死、栓塞、管腔堵塞;继以血管周围出现大量B淋巴细胞和CD $_4^+$ T淋巴细胞的浸润。这些小血管病变可能与MAC有关。在DM肌肉标本的小血管壁可以明确看到MAC的沉积。这说明DM的发病机制更多的和体液免疫和小血管病变有关。MAC在小血管的沉积部分通过CD $_{59}$ 阻止MAC的装配来调节^[8]。由于与补体激活相关的细胞因子和化学因子释放,上调内皮细胞的VCAM-1和ICAM-1表达,促进活化T细胞游离到肌束周和肌束间。T细胞和巨噬细胞通过整合素(VLA-4和LFA-1)结合到内皮细胞的粘附分子上,到达血管周围。

作者单位:1.100034北京市,北京大学第一医院神经内科(沈光莉、吕鹤、袁云);2.100038北京市,北京世纪坛医院神经内科(沈光莉)。作者简介:沈光莉(1968-),女,江苏苏州市人,硕士,博士研究生,主治医师,主要从事神经肌肉病的研究。*通讯作者:袁云。

1.2.4 氧化应激 在炎性肌肉病,半卡巴肼敏感性胺氧化酶(SSAO)脱氨基作用增强,导致氧化应激产物生成,在皮肤炎的变化和再生肌纤维 SSAO 过度表达的,提示肌纤维的损伤是氧化应激所诱导的,也可能是肌纤维损伤的结果^[9]。

1.3 结构蛋白和酶改变

1.3.1 肌球蛋白重链 肌膜有 MHC I 类抗原过度表达,且不受短期(不超过 4 周)免疫抑制剂治疗的影响,也见于缺乏淋巴细胞浸润和肌肉损害的患者,在束周萎缩的肌纤维表达有助于 DM 的诊断^[10]。

1.3.2 谷氨酰胺转移酶 2(TGase2) 一种钙依赖性交联酶,细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 可刺激 TGase2 表达,使 TGase2 表达水平升高^[11]。

1.3.3 骨髓相关蛋白(MRP) MRP8 和 MRP14 是属于 S100 家族中的两种钙粘蛋白。Seeliger 等研究提示,活化的巨噬细胞通过分泌 MRP8 和 MRP14 能促进肌纤维的损害和再生^[12]。

2 病理改变

2.1 肌肉 血管内皮细胞损伤,微血管病变是皮肤炎早期主要的病理改变^[13-14],而后出现束周肌纤维萎缩。首先 MAC 沉积在毛细血管周围,诱导内皮细胞肿胀、空泡形成和坏死,出现血管周围炎细胞浸润和肌纤维缺血坏死。束周肌纤维萎缩的特点反应了肌束内的低灌注状态。束周的毛细血管数量显著减少,遗留的毛细血管代偿性扩张。血管内皮细胞的 VCAM-1 和 ICAM-1 表达增加,浸润的淋巴细胞是 B 细胞和 CD4⁺ T 细胞。

2.2 皮肤 突出特点包括表皮基底细胞层空泡变性,角质形成细胞坏死和血管扩张。皮损处浸润细胞是活化的 CD4⁺ 辅助淋巴细胞,CD4⁺ / CD8⁺ 比值约为 2.5^[15]。

2.3 肺 非特异性间质性肺炎是最常见的组织类型。弥漫性肺泡损伤仅见于皮肤炎伴发的间质性肺病。

3 临床表现及其多样性

DM 可在任何年龄发病,好发年龄在人群中两个高峰,第 1 个高峰在 5~14 岁,第 2 个高峰在 45~64 岁。

3.1 经典皮肤炎 肌肉出现不同程度的对称性无力。远端肌肉力量相对较好,但晚期也受累及。感觉正常,腱反射存在。肌痛不常见,发生率不超过 30%。

皮肤的临床表现具有异质性。有特征性的皮疹,常见于肌无力发生之前,25% 的患者最先的主诉是皮疹,常先于肌炎的临床症状至少几个月,有报道可高达 2 年或更多。38% 的患者最先去皮肤科就诊。临床表现包括:①特征性脸淡紫色皮疹,一侧或双侧眼睑出现,常伴眼睑或面部水肿;②特征性 Gottron 征:皮疹位于关节伸面,多见于肘、掌指、近端指间关节处;③暴露部位皮疹,在太阳光照射下加重;④技工手:手指的侧面、掌面皮肤过度角化、脱屑伴皲裂;⑤甲皱毛细血管扩张和甲周红斑,常见于成人皮肤炎,可见腊肠样扩张的毛细血管,血管丢失;⑥皮肤异色病样(poikiloderma vasculare atrophicans)改变和获得性鱼鳞病等。瘙痒是皮肤炎患者常见的主诉,常伴有继发性的表皮脱落和糜烂。

间质性肺病(ILD):包括间质性肺炎、肺纤维化、弥漫性肺泡损伤。多数患者有肺受累及的证据^[16],男性多于女性。关节炎和抗 Jo-1 抗体能预测并发肺受累。病情进展的患者在 CT 上可见网状和毛玻璃样改变。弥漫性肺泡损伤预后极差,对皮

质激素治疗反应差,死亡率高。

3.2 少见类型皮肤炎 JDM 是最常见的儿童肌炎,常发生于 5~14 岁,具有经典皮肤炎的特点,还可以有:①多伴发血管炎,出现消化道出血、胃肠黏膜坏死、胃肠穿孔或视网膜血管炎等;②起病较成年人急,肌水肿明显;③后期大多发生皮下和肌肉钙化和挛缩。皮肤损害无特异性,常延误诊断。血管病、钙化、脂肪营养不良更常见。JDM 的死亡率较低,预后好。

无肌病皮肤炎:一般具有特征性的皮损持续 6 个月以上;无肌无力及肌酶谱异常的临床证据;肌电图、肌活检、磁共振等检查的结果在正常范围内,不包括最初 6 个月经过系统的免疫抑制剂治疗连续 2 个月以上者,或使用了能导致皮肤炎样皮肤损害的药物。这类患者皮肤的损害更多见于肢体,而非面部和躯干。

皮肤炎伴发恶性肿瘤:可早于、同时或晚于皮肤炎的诊断。多见于 50 岁以上的患者。亚洲男性患者年龄大于 45 岁,恶性肿瘤是独立的预后不良因素。总危险性增加 3~6 倍,女性是男性的 2 倍。危险性增加的时期在该病诊断的前后 4 年内。诊断 5 年后发生恶性肿瘤的危险性逐渐降低。恶性肿瘤的危险性在经典皮肤炎较高,肿瘤谱和一般人群相似,女性常见乳腺癌和卵巢癌,男性为肺癌和胃肠道癌。亚洲报道鼻咽癌与皮肤炎相关。与恶性肿瘤相关的皮肤炎,7%~55% 的患者出现皮肤坏死。瘙痒与恶性肿瘤有潜在的相关性,尤其是淋巴瘤和白血病。持续的瘙痒常提示潜在的恶性肿瘤,尤其老年人。

4 实验室检查

4.1 常规检查 ①血清肌酶:肌酸磷酸肌酶在活动期可升高到 50 倍,其他酶如天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、醛缩酶也升高;②甲皱微循环检查:甲皱毛细血管检查可以监测疾病的活动性、预测严重性;③肌电图检查显示肌源性损害;④肌肉活检发现炎细胞浸润和肌纤维坏死。血管内皮细胞坏死和出现管网包涵体是该病典型的超微病理改变。

4.2 血清抗体 抗 Jo-1 抗体出现在 11%~20% 的成人 DM 患者,在抗合成酶综合征有高度特异性,与间质性肺病、关节炎、雷诺氏现象、技工手相关。抗 Mif-2 抗体出现在 5%~10% 的成人 DM 患者,常出现 V 字征、披肩征、表皮过度生长。抗 Mif-2 抗体阳性 JDM 的临床特点与成人类似,常表现为单相病程,对治疗反应好,常出现阳性红斑、Gottron 丘疹。抗 KL-6 抗体阳性是间质性肺病的标志。56-kD 核抗原相关性自身抗体对 JDM 多数敏感。60% 的 JDM 患者有抗附加素 XI 抗体,并且与 HLA-DQA1*0501 等位基因的存在相关,与系统性自身免疫性疾病中众多疾病的血栓形成相关。155-kD 蛋白自身抗体在成人患者阳性高度提示患恶性肿瘤的危险性增加。

5 治疗

传统的治疗是采用免疫抑制剂和免疫调节剂,一线药物是皮质类固醇激素,强的松是初始的治疗。单独应用强的松治疗,30%~66% 的患者恢复正常肌力。如果患者用强的松治疗 4~6 个月后病情客观上无改善,或者在减量期间病情出现恶化,则需要加二线药物:氨甲喋呤、硫唑嘌呤、静脉用免疫球蛋白;同时,强的松剂量加倍。静脉用免疫球蛋白治疗可以增加肌纤维直径,使毛细血管直径和数量增加和其周围沉积的补体减少,ICAM-1 和 MHC I 表达降低。对皮质类固醇和二线药物反应差的 DM 患者,可试用三线药物,包括环磷酰胺、苯丁酸

氮芥、环孢素 A。这些药物比皮质类固醇和二线药物毒性大,价格昂贵。

对皮炎的皮下钙化结节尚无肯定有效的治疗方法,可以给予氢氧化铝、地尔硫卓、丙磺舒、小剂量华法令、阿仑磷酸钠、羧苯磺胺等药物。

抗 TNF- α 治疗的有效性已经有报道,下列药物还在研究之中,包括阻止 T 淋巴细胞的信号传导的制剂如 FK506、CAMPATH,针对复合刺激分子 CD28/CTLA-4 的单克隆抗体,针对细胞因子的制剂如攻击 TNF- α 的单克隆抗体、TNF- α 和 β 干扰素受体的制剂,以及干扰整合素及其受体的制剂等。

预后差的因素有:年龄大、男性、非洲-美洲种族、出现吞咽困难、发音困难、心肌受累、呼吸肌受累,伴发恶性肿瘤、间质性肺病、抗 Jo-1 抗体阳性、抗 SRP 抗体阳性、延误治疗或治疗不足。心肌和呼吸肌受累及是引起死亡的主要原因,尤其是心肌受累^[17]。

6 评估

近年来报道肌炎治疗指数(MITAX)、肌炎活动性评价量表(MYOACT)、肌炎损伤指数(MDI)是一种有效的定量评估肌炎的试验方法,能提高疾病活动性和损伤评估的一致性、全面性、可靠性^[18]。

DM 是一种微血管病,是否是抗体介导攻击内皮细胞;膜攻击复合物的活化是抗体依赖性或是独立的;肌肉间的 B 细胞是抗原特异性的还是合成特异性抗体的;管网包涵体的存在是先于、随后、或独立于膜攻击复合物的沉积;束周萎缩的机制是什么;皮炎炎和系统性红斑狼疮间的关系是什么,等问题还不清楚,有待于进一步研究^[19]。

[参考文献]

- [1] Chinoy H, Ollier WER, Cooper RG. Have recent immunogenetic investigations increased our understanding of disease mechanisms in the idiopathic inflammatory myopathies[J]? Curr Opin Rheumatol, 2004, 16: 707 - 713.
- [2] Kuru S, Inukai A, Kato T, et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha in regenerating muscle fibers in inflammatory and non-inflammatory myopathies[J]. Acta Neuropathol (Berl), 2003, 105: 217 - 224.
- [3] Wiendl H, Mitsdoerffer M, Schneider D, et al. Human muscle cells express a B7-related molecule, B7-H1, with strong negative immune regulatory potential: a novel mechanism of counterbalancing the immune attack in idiopathic inflammatory myopathies[J]. FASEB J, 2003, 17: 1892 - 1894.

- [4] Wiendl H, Mitsdoerffer M, Schneider D, et al. Muscle fibres and cultured muscle cells express the B7.1/2-related inducible co-stimulatory molecule, ICOSL: implications for the pathogenesis of inflammatory myopathies[J]. Brain, 2003, 126: 1026 - 1035.
- [5] De Paete B, Schroder JM, Martin JJ, et al. Localization of the alpha chemokine SDF-1 and its receptor CXCR4 in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Neuromuscul Disord, 2004, 14: 265 - 273.
- [6] Civatte M, Bartoli C, Schleinitz N, et al. Expression of the beta chemokines CCL3, CCL4, CCL5 and their receptors in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2005, 31: 70 - 79.
- [7] Sallum AE, Marie SN, Wakamatsu A, et al. Immunohistochemical analysis of adhesion molecule expression on muscle biopsy specimens from patients with juvenile dermatomyositis[J]. J Rheumatol, 2004, 31: 801 - 807.
- [8] Gendek-Kubiak H, Gendek EG. Immunolocalization of protectin (CD59) and macrophages in polymyositis and dermatomyositis[J]. J Neuroimmunol, 2004, 149: 187 - 194.
- [9] Olive M, Unzeta M, Moreno D, et al. Overexpression of semicarbazide-sensitive amine oxidase in human myopathies[J]. Muscle Nerve, 2004, 29: 261 - 266.
- [10] van der Pas J, Hengstman GJ, ter Laak HJ, et al. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75: 136 - 139.
- [11] Chio YC, Kim TS, Kim SY. Increase in transglutaminase 2 in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Eur Neurol, 2004, 51: 10 - 14.
- [12] Seeliger S, Vogl T, Engels IH, et al. Expression of calcium binding proteins MRP8 and MRP14 in inflammatory muscle diseases[J]. Am J Pathol, 2003, 163: 947 - 956.
- [13] 袁云, 王朝霞, 陈清棠. 成年型皮肌炎的早期主要病理改变[J]. 中华神经科杂志, 2000, 33: 36 - 38.
- [14] 吕鹤, 袁云, 张巍, 等. 青少年型皮肌炎的病理特点(附 6 例报告)[J]. 中风与神经疾病杂志, 2003, 20: 345 - 347.
- [15] Caproni M, Torchia D, Cardinali C, et al. Clinical cells, related cytokines and chemokine receptors in lesional skin of patients with dermatomyositis[J]. Br J Dermatol, 2004, 151: 784 - 791.
- [16] Fathi M, Dastmalchi M, Ras mussen E, et al. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63: 297 - 301.
- [17] Danko K, Panyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: A longitudinal study of 162 cases[J]. Medicine, 2004, 83: 35 - 42.
- [18] Isenberg DA, Allen E, Farewell V, et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease[J]. Rheumatology, 2004, 43: 49 - 54.
- [19] Greenberg SA, Amato AA. Uncertainties in the pathogenesis of adult dermatomyositis[J]. Curr Opin Neurol, 2004, 17: 359 - 364.

(收稿日期: 2005-03-25)