

抗MDA5抗体阳性皮肤炎继发间质性肺疾病 患者的临床特征和预后分析

马宗伯¹, 赵 铨², 覃 芳², 陈战瑞², 潘冬梅², 曾 雯², 廖晓玲², 雷 玲²

(1. 南宁市第一人民医院风湿免疫科, 南宁 530022; 2. 广西医科大学第一附属医院风湿免疫科, 南宁 530021)

摘要 目的: 分析抗黑色素瘤分化相关基因5(MDA5)阳性皮肤炎(DM)继发间质性肺疾病(ILD)患者的临床特征及预后影响因素。**方法:** 回顾性分析2018年1月至2022年12月广西医科大学第一附属医院收治的97例DM-ILD患者的临床资料, 分为抗MDA5阳性组与抗MDA5阴性组, 比较两组临床特点、生存率, 分析预后的影响因素。**结果:** 与抗MDA5阴性组相比, 抗MDA5阳性组病程短, 出现胸闷、快速进展(RP)-ILD、肺部感染、皮肤溃疡的比例增高, 肺动脉高压(PAH)比例下降, 白细胞、血小板、肌酸激酶水平降低, 血清铁蛋白水平升高(均 $P<0.05$)。与抗MDA5阴性组相比, 抗MDA5阳性组联用2种免疫抑制剂、使用丙种球蛋白及首次住院使用抗生素的比例增高(均 $P<0.05$)。中位随访17.5月, 抗MDA5阳性组总死亡率45.5%, 6个月、12个月、36个月存活率分别为61.43%、58.57%、55.71%。Cox回归分析显示, RP-ILD、Velcro啰音、癌胚抗原(CEA)升高均为抗MDA5阳性ILD预后的危险因素(均 $P<0.05$)。**结论:** 抗MDA5阳性ILD患者病程较短, 易出现皮肤溃疡、肺部感染, PAH发生率低, 免疫抑制剂联用、抗菌素使用比例高, RP-ILD、Velcro啰音、CEA升高是预后的危险因素。

关键词 抗黑色素瘤分化相关基因5; 皮肤炎; 间质性肺疾病; 临床特征; 预后

中图分类号: R593.26 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-930X(2024)12-1628-09

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.007

Clinical characteristics and prognosis of anti-MDA5 antibody positive dermatomyositis patients with secondary interstitial lung disease

MA Zongbo¹, ZHAO Cheng², QIN Fang², CHEN Zhanrui², PAN Dongmei², ZENG Wen², LIAO Xiaoling², LEI Ling². (1. Department of Rheumatology and Immunology, the First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics and prognostic factors of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-positive dermatomyositis (DM) patients with secondary interstitial lung disease (ILD). **Methods:** A retrospective collection was conducted on 97 patients with DM-ILD admitted to the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2018 to December 2022. They were divided into anti-MDA5 positive group and anti-MDA5 negative group. The clinical characteristics and survival rate of the two groups were compared, and the influencing factors of prognosis were analyzed. **Results:** Compared with the anti-MDA5 negative group, the disease duration of the anti-MDA5 positive group was shorter, the proportion of chest tightness, rapid progress (RP)-ILD, pulmonary infection and skin ulcers was increased, the proportion of pulmonary arterial hypertension (PAH) was decreased, the levels of white blood cells, platelets and creatine kinase were decreased, and the serum ferritin levels were increased (all $P<0.05$). Compared with the anti-MDA5 negative group, the proportions of combination of two immunosuppressants, use of gamma globulin and the first use of antibiotics during hospitalization were higher in the anti-MDA5 positive group (all $P<0.05$). With a median follow-up of 17.5 months, the overall mortality rate of anti-MDA5 positive group was 45.5%, and the 6-month, 12-month and 36-month survival rates were 61.43%, 58.57% and 55.71%, respectively. Cox regres-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82060300); 广西自然科学基金资助项目(No. 2023GXNSFDA026061); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(No. S2022075)

[通信作者] 雷玲, E-mail: leiling1972@aliyun.com

[收稿日期] 2024-08-28

sion analysis showed that the risk factors for the prognosis of anti-MDA5 positive ILD were RP-ILD, Velcro rales and elevated carcinoembryonic antigen (CEA) (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Patients with anti-MDA5 positive ILD have a shorter disease duration. They are prone to skin ulcers and lung infections, have a low incidence of PAH, and have a high proportion of immunosuppressive agents combination and antibiotic use. The occurrence of RP-ILD, Velcro rales, and elevated CEA are risk factors for prognosis.

Keywords anti-melanoma differentiation-associated gene 5; dermatomyositis; interstitial lung disease; clinical characteristics; prognosis

特发性炎症性肌病 (idiopathic inflammatory myopathies, IIM) 是一组累及皮肤肌肉, 具有不同临床表现的异质性自身免疫性疾病。间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 是 IIM 除皮肤和肌肉症状以外最常见的受累系统, 是 IIM 患者主要的死亡因素。皮肤炎 (dermatomyositis, DM) 是 IIM 一种重要的亚型, ILD 发生率为 73.6%^[1-2], DM 相关的 ILD 因不同的亚型、临床特征、抗黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 抗体、发展过程、对治疗反应等, 预后有所差异。抗 MDA5 阳性的 DM 常出现快速进展性间质性肺疾病 (rapid progress-interstitial lung disease, RP-ILD), 死亡率高, 预后较差^[3]。2012 年日本学者最早报道 5 例抗 MDA5 阳性 DM-ILD 患者^[4], 最终全部死亡。近年来随着新型冠状病毒肺炎疫情的爆发, 抗 MDA5 阳性 DM-ILD 的发病率明显增加, 部分病例出现 RP-ILD, 对药物治疗反应差, 死亡率高。有研究显示抗 MDA5 阳性 DM-ILD 患者起病 6 个月内病死率高达 33%~66%^[5-7], 病情进展和肺部感染是最常见的死因^[8]。因此提高对抗 MDA5 阳性 DM-ILD 的认识, 及早诊断, 发现病情进展, 积极治疗对改善患者预后有重要的意义, 本文通过总结和分析抗 MDA5 阳性 DM-ILD 患者的临床特征、生存率及预后的影响因素, 提高临床医师对抗 MDA5 阳性 DM-ILD 的认识和诊治水平。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2018 年 1 月至 2022 年 12 月在广西医科大学第一附属医院风湿免疫科住院治疗的 97 例 DM-ILD 患者的临床资料。根据患者抗 MDA5 抗体结果, 分为抗 MDA5 阳性组和抗 MDA5 阴性组。病例纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁。(2) DM 的诊断符合

2017 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会关于成人和幼年型炎症性肌病及其主要亚型分类标准^[9], 2018 年欧洲神经肌肉中心制定的皮肤炎 (2018EN-MC-DM) 标准^[10]。ILD 诊断依据: 满足以下 2 项中的任意 1 项: ①胸部 X 线片提示肺纤维化改变, 存在或不存肺功能检查提示限制性通气功能障碍; ②胸部高分辨率 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 满足以下至少 1 种表现: a. 网格影; b. 磨玻璃影; c. 蜂窝征; d. 牵拉性支气管扩张。RP-ILD 定义为^[11]ILD 在 3 个月内进行性恶化, 出现劳力性气促加重, 急性呼吸衰竭, 并伴有下列任意一项: ①胸部高分辨 CT 表现进展; ②动脉血气氧分压下降 > 1.33 kPa。排除标准: (1) 年龄 < 18 岁。(2) 合并其他结缔组织病。(3) 已经明确病因的 ILD 患者, 如尘肺、药物、过敏性肺炎、放射性肺炎等。(4) 合并严重心脑血管和肝肾功能不全者。(5) 合并严重感染。(6) 病史及临床资料不完整。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料及临床表现 收集患者一般资料和临床表现, 呼吸系统症状包括咳嗽、咳痰、呼吸困难; 肌肉症状包括肌肉痛、肌无力; 特异的皮疹包括 Gottron 征、V 字征、向阳征及披肩征、眶周紫红色水肿斑、甲周红斑; 心脏受累定义为: 出现胸闷、胸痛、心悸、气促等症状, 心电图出现心律失常或传导阻滞, 心脏彩超提示瓣膜异常、心包炎、射血分数降低、肺动脉高压 (PAH, 肺动脉收缩压 > 5.32 kPa)。

1.2.2 实验室检查 (1) 血常规 (白细胞计数 (WBC)、血红蛋白 (HGB)、血小板 (PLT))、肝功能 (白蛋白 (ALB)、球蛋白 (GLO))、肾功能、心肌酶谱 (肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB))、血脂、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、糖基抗原 (carbohydrate antigen, CA) 125、CA153、CA199 等。(2) 免疫学指标: 类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、血清铁

蛋白 (serum ferritin, SF)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G、IgM、IgA、抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA)、抗可提取性核抗原 (extractable nuclear antigen, ENA) 抗体谱、肌炎抗体谱等。(3) 血气分析: 在海平面附近、静息状态下测定, 患者的动脉血氧分压 (PaO_2) $< 7.98 \text{ kPa}$, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) 降低或正常, 且除外其它因素 (如心脏内分流) 所致的低氧血症定义为发生 I 型呼吸衰竭。(4) 心电图、胃肠镜检查、心脏彩超等。(5) 肺功能: 包括用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume at 1 second, FEV1)、FEV1/FVC、肺总量 (total lung capacity, TLC)、肺活量 (vital capacity, VC)、一氧化碳弥散量 (diffusing capacity of carbon monoxide, DLCO)、残气量 (residual volume, RV)。(6) 胸部 HRCT 分型: 根据 2013 年 ATS/ERS 的特发间质性肺病诊断标准^[12-13]评价最符合的影像学分类, 主要分为 5 种类型: 非特异性间质性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP)、普通型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP)、机化性肺炎 (organizing pneumonia, OP)、急性间质性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP)^[14]、未分类间质性肺炎 (unclassified interstitial lung disease, U-ILD)。由 1 名有经验风湿免疫科医师及 1 名放射科医师分别阅片, 意见不统一时讨论决定。

1.3 治疗方案 (1) 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC), 包括泼尼松、甲泼尼龙等, 起始量 $1 \sim 2 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$, 4 周后减量, 每 10 d 至 2 周减泼尼松 (或相当于) 5 mg ; 激素冲击指甲基强的松龙 $200 \sim 1\,000 \text{ mg/d}$ 的剂量, 连续 3 d。(2) 免疫抑制剂: 包括环磷酰胺、环孢

素、他克莫司、甲氨蝶呤、沙利度胺等;(3)生物制剂或小分子靶向药物:利妥昔单抗注射液,托法替布,以及丙种球蛋白等;(4)抗肺纤维化药物:尼达尼布、吡啡尼酮等。

1.4 随访及预后

通过查阅门诊病历、再次住院病历或电话随访询问患者生存情况,记录死亡时间、死亡原因,并计算 6、12、36 个月的生存率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,计数资料使用百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料且服从正态分布用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,不服从正态分布的计量资料用中位数和四分位间距 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示,组间比较采用秩和检验;应用 Kaplan-Meier 方法计算患者的生存时间,Log Rank 检验法比较两组间生存率,GraphPad Prism 9.3 作图并绘制生存曲线;Cox 回归分析方法分析患者预后的不良因素,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DM-ILD 患者抗 MDA5 阳性组和抗 MDA5 阴性组的一般资料比较

DM-ILD 患者 97 例中,男 27 例 (27.8%),女 70 例 (72.2%),平均发病年龄为 (49.4 ± 10.7) 岁,中位病程为 3 (1~5) 个月,中位首次住院时间为 14 (10.5~19) d。根据肌炎抗体谱检测结果,分为抗 MDA5 阳性组 (70 例) 和抗 MDA5 阴性组 (27 例),其中抗 MDA5 阳性组中位病程短于抗 MDA5 阴性组 ($P < 0.05$),见表 1。

表1 DM-ILD 患者抗MDA5 阳性组与阴性组的一般资料比较

组别	总体 (<i>n</i> =97)	抗MDA5 阳 性组(<i>n</i> =70)	抗MDA5 阴 性组(<i>n</i> =27)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
发病年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	49.4 $\pm$ 10.7	49.1 $\pm$ 11.1	49.9 $\pm$ 9.5	0.307	0.760
性别, <i>n</i> (%)					
男	27(27.8)	19(27.1)	8(29.6)	0.060	0.807
女	70(72.2)	51(72.9)	19(70.4)		
病程/月, $M(P_{25} \sim P_{75})$	3(1~5)	2(1~25)	3(2~6)	-2.640	0.008
首次住院时间/d, $M(P_{25} \sim P_{75})$	14(10.5~19.0)	14.5(11~20)	12(9~17)	-2.112	0.035
吸烟, <i>n</i> (%)	17(17.5)	12(17.1)	5(18.5)	0.000	1.000

2.2 抗MDA5阳性组和抗MDA5阴性组临床特征比较

抗MDA5阳性组出现胸闷、RP-ILD、肺部感染、皮肤溃疡的比例高于抗MDA5阴性组,PAH比例低于抗MDA5阴性组(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 抗MDA5阳性组和抗MDA5阴性组实验室指标、肺功能及胸部CT比较

与抗MDA5阴性组相比,抗MDA5阳性组WBC、PLT、CK水平显著降低,但SF水平显著升高($P<0.05$)。抗MDA5阳性组25例(64.1%),阴性组14例(35.9%)完成肺功能检查,主要为弥散功能障碍27例(69.2%),限制性通气功能障碍18例(46.2%),两组患者FEV1、FVC、FEV1/FVC、DLCO、VC、RV、TLC水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。胸部HRCT结果显示,两组HRCT分型均以NSIP多见,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 DM-ILD患者抗MDA5阳性组和抗MDA5阴性组的治疗方案比较

所有DM-ILD患者均使用GC,免疫抑制剂抗MDA5阳性组更多用2种,抗MDA5阴性组更多使用1种;利妥昔单抗、托法替布、抗纤维化药物及血浆置换治疗,见表4;与抗MDA5阴性组相比,抗MDA5阳性组使用丙种球蛋白及首次住院使用抗生素比例升高(均 $P<0.05$),见表4。

2.5 生存分析

本研究DM-ILD 97例,随访1~69个月,中位随访时间17.5月,截至2023年2月28日随访结束,共41例死亡,总死亡率42.3%,抗MDA5阳性组总死亡率(32/70)45.7%与抗MDA5阴性组(9/27)33.3%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。抗MDA5阳性组与抗MDA5阴性组患者6个月、12个月、36个月生存率分别为61.43% vs. 88.89%、58.57% vs. 77.78%、55.71% vs. 74.07%,Log rank检验显示,抗MDA5阳性组患者的生存时间与抗MDA5阴性组比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.44, P=0.118$),见图1。

表2 DM-ILD患者抗MDA5阳性组与阴性的临床特征比较

项目	n(%)				
	总体 (n=97)	抗MDA5阳 性组(n=70)	抗MDA5阴 性组(n=27)	χ^2	P
咳嗽	65(67.0)	47(67.1)	18(66.7)	0.002	0.964
胸闷	21(21.6)	19(27.1)	2(7.4)	4.474	0.034
活动后气促	54(55.7)	41(58.6)	13(48.1)	0.858	0.354
发热	49(50.5)	37(52.9)	12(44.4)	0.552	0.458
肌肉症状	62(63.9)	44(62.9)	18(66.7)	0.123	0.726
关节痛	64(66.0)	48(68.6)	16(59.3)	0.753	0.386
吞咽困难	18(18.6)	13(18.6)	5(18.5)	0.000	0.995
纵隔气肿	7(7.2)	6(8.6)	1(3.7)	0.154 ^a	0.695
皮肤溃疡	20(20.6)	20(28.6)	0(0.0)	9.718	0.002
Velcro啰音	30(30.9)	23(32.9)	7(25.9)	0.438	0.508
特异性皮疹	92(94.8)	66(94.3)	26(96.3)	0.000 ^a	1.000
RP-ILD	30(30.9)	26(37.1)	4(14.8)	4.547	0.033
I型呼吸衰竭	17(17.5)	15(21.4)	2(7.4)	1.769 ^a	0.184
肺部感染	39(40.2)	34(48.6)	5(18.5)	7.320	0.007
胸腔积液	11(11.3)	10(14.3)	1(3.7)	1.245 ^a	0.264
PAH	12(12.4)	4(5.7)	8(29.6)	8.192 ^a	0.004

a表示连续性校正 χ^2 值。

表3 DM-ILD患者抗MDA5抗体阳性组与阴性组的实验室指标及胸部HRCT比较

组别	总体(n=97)	抗MDA5阳性组(n=70)	抗MDA5阴性组(n=27)	$\chi^2/Z/t$	P
WBC/($\times 10^9/L$, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	6.12(4.34~8.245)	5.88(4.08~7.65)	7.6(6.05~10.68)	-3.155	0.002
HGB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	115.30 $\pm$ 16.87	114.27 $\pm$ 17.40	117.99 $\pm$ 15.37	0.975	0.332
PLT/($\times 10^9/L$, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	239.5(181.1~311.35)	228(175.5~290.8)	294(202.3~372.6)	-1.884	0.06
CK/(U/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	104(50~338)	93(45~232.25)	235(63~1 166)	-2.185	0.029
CK-MB/(U/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	20(15.1~30.3)	19.85(15.8~25.78)	23(15~44)	-1.583	0.113
ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	31.14 $\pm$ 4.90	30.79 $\pm$ 4.69	32.03 $\pm$ 5.41	1.116	0.267
GLO/(g/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	32.3(27.9~37.4)	32.55(27.98~37.4)	32.3(27.4~37.5)	-0.278	0.781
CRP/(mg/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	6.17(2.55~17.105)	6.11(2.24~18.36)	6.7(3.20~10.92)	-0.153	0.878
ESR/(mm/h, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	36(17~51)	39(19.5~59.5)	31(14~44)	-1.731	0.083
SF/(ng/mL, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	1 441.8 (442.79~2 276.95)	1 759.95 (840.37~2 844.96)	552.07 (290.70~1 759.95)	-3.224	0.001
RF/(IU/mL, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	9.2(4.70~16.14)	8.2(4.98~16.14)	9.9(4.20~16.14)	-0.137	0.891
补体C3/(g/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	1.12(1.03~1.24)	1.12(1.03~1.22)	1.12(0.92~1.28)	-0.516	0.606
补体C4/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.34 $\pm$ 0.11	0.34 $\pm$ 0.10	0.34 $\pm$ 0.14	0.088	0.930
IgG/(g/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	14.51(11.73~17.33)	15.4(12.18~18.14)	12.91(11.07~16.23)	-1.807	0.071
IgA/(g/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	2.62(1.94~3.17)	2.675(2.01~3.35)	2.517(1.89~2.86)	-1.698	0.089
IgM/(g/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$)	1.45(1.00~2.21)	1.48(1.00~2.17)	1.4(0.92~2.59)	-0.076	0.939
CEA升高, n(%)	34(35.1)	28(40.0)	6(22.2)	2.705	0.100
CA125升高, n(%)	7(7.2)	4(5.7)	3(11.1)	0.233 ^a	0.629
CA153升高, n(%)	26(26.8)	18(25.7)	8(29.6)	0.152	0.696
抗Ro-52抗体阳性	54(55.7)	39(55.7)	15(55.6)	0.000	0.989
CT分型, n(%)					
NSIP	52(53.6)	35(50.0)	17(63.0)		
UIP	4(4.1)	3(4.3)	1(3.7)		
OP	19(19.6)	14(20.0)	5(18.5)	4.421 ^b	0.321
AIP	18(18.6)	16(22.9)	2(7.4)		
U-ILD	4(4.1)	2(2.9)	2(7.4)		

a表示连续性校正 χ^2 值;b表示Fisher确切概率法。

表4 DM-ILD患者抗MDA5抗体阳性组与阴性组的治疗方案

组别	总体(n=97)	抗MDA5阳性组(n=70)	抗MDA5阴性组(n=27)	χ^2	P
GC, n(%)	97(100.0)	70(100.0)	27(100.0)	-	-
激素冲击, n(%)	2(2.1)	1(1.4)	1(3.7)	-	0.481 ^b
免疫抑制剂, n(%)	91(93.8)	67(95.7)	24(88.9)	0.609 ^a	0.435
联合免疫抑制剂数量, n(%)					
0种	6(6.2)	3(4.3)	3(11.1)		
1种	29(29.9)	16(22.9)	13(48.1)	8.643 ^b	0.028
2种	47(48.5)	39(55.7)	8(29.6)		
3种	15(15.5)	12(17.1)	3(11.1)		
利妥昔单抗, n(%)	4(4.1)	4(5.7)	0(0.0)	0.488 ^a	0.485
托法替布, n(%)	14(14.4)	12(17.1)	2(7.4)	0.811 ^a	0.368
抗肺纤维化药, n(%)	35(36.1)	29(41.4)	6(22.2)	3.116	0.078
丙种球蛋白, n(%)	32(33.0)	31(44.3)	1(3.7)	14.516	<0.001
血浆置换, n(%)	4(4.1)	4(5.7)	0(0.0)	0.488 ^a	0.485
首次住院使用抗生素, n(%)	43(44.3)	34(48.6)	9(33.3)	11.409	0.001
死亡例数, n(%)	41(42.3)	32(45.7)	9(33.3)	1.224	0.269

a表示连续性校正 χ^2 值;b表示Fisher确切概率法。

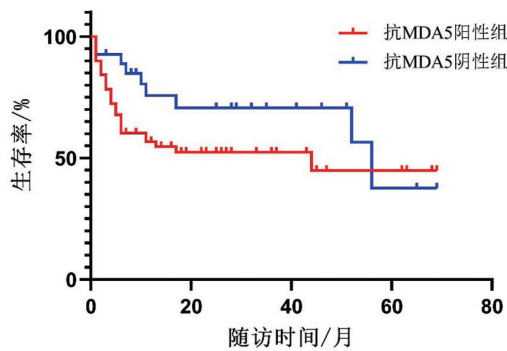


图1 两组患者的生存曲线图

2.6 抗MDA5阳性组预后不良因素分析

抗MDA5阳性患者70例,截至2023年2月28日随访结束,共32例患者死亡,存活38例。本研究将可能影响预后的指标纳入单因素Cox回归分析,发现抗MDA5阳性ILD预后的危险因素是RP-ILD、呼吸困难、纵隔气肿、Velcro啰音、肺部感染、CRP升高、CEA升高,而关节痛、特异性皮疹为保护性因素。胸部HRCT AIP分型较NSIP分型死亡风险增加。最终将单因素分析有意义的指标9个纳入多因素Cox回归,发现RP-ILD、Velcro啰音、CEA升高为预后的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表5。

表5 Cox回归分析患者的影响因素

变量		单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别	女	0.943(0.436~2.040)	0.881		
	男				
年龄	>60岁	1.252(0.541~2.896)	0.590		
	≤60岁				
PAH		1.999(0.607~6.587)	0.255		
CK升高		1.639(0.818~3.286)	0.164		
SF升高		1.772(0.241~13.011)	0.574		
吞咽困难		1.786(0.825~3.866)	0.141		
抗Jo-1抗体阳性		0.466(0.063~3.422)	0.453		
抗Ro-52抗体阳性		1.262(0.622~2.562)	0.519		
皮肤溃疡		1.038(0.491~2.197)	0.922		
呼吸困难		3.538(1.558~8.038)	0.003	1.760(0.63~4.922)	0.281
关节痛		0.478(0.234~0.976)	0.043	0.624(0.255~1.525)	0.301
纵隔气肿		3.477(1.312~9.218)	0.012	2.544(0.725~8.927)	0.145
Velcro啰音		3.458(1.712~6.984)	0.001	7.427(2.716~20.309)	<0.001
特异性皮疹		0.264(0.089~0.780)	0.016	0.376(0.104~1.357)	0.135
RP-ILD		4.048(1.975~8.299)	<0.001	4.595(1.772~11.919)	0.002
肺部感染		4.506(2.051~9.901)	<0.001	2.516(0.875~7.235)	0.087
CRP升高		2.157(1.069~4.352)	0.032	1.041(0.429~2.528)	0.930
CEA升高		2.253(1.119~4.536)	0.023	2.756(1.045~7.266)	0.040
CT分型	NSIP	1		1	
	AIP	4.949(2.178~11.245)	<0.001	1.697(0.604~4.766)	0.315

3 讨论

抗MDA5抗体是DM特异的抗体,在亚洲人群阳性率较高,国内外多个研究^[1, 15-16]表明抗MDA5阳性的DM患者合并ILD比例高,容易发展成RP-

ILD。本研究显示,抗MDA5阳性DM-ILD继发RP-ILD的比例是37.1%,较抗MDA5阴性的患者明显增多,且RP-ILD是预后不良的独立危险因素。Xu等^[17]认为抗MDA5阳性DM患者发展为RP-ILD的概率为32.9%~85.2%,死亡率为3.7%~60%。本研究发现抗MDA5阳性组出现皮肤溃疡显著高于抗

MDA5 阴性组,与 Cao 等^[18]、Fiorentino 等^[19]研究发现相符。Sugiyama 等^[20]的研究发现 11 例 CADM 合并 RP-ILD 的患者中有 6 例(55%)出现了皮肤溃疡,提示皮肤溃疡与 RP-ILD 相关,为抗 MDA5 抗体阳性 DM-ILD 的一种特异性临床特征,也是预后不良因素^[21]。

本研究发现,抗 MDA5 阳性组 WBC、PLT 水平显著性降低,与武雅楠等^[22]的研究相符,提示抗 MDA5 阳性患者可能更易出现血液系统受累导致 WBC、PLT 减少。SF 是抗 MDA5 阳性 DM 的一种血清标志物,与 ILD 的严重程度有关^[23],被证实为抗 MDA5 阳性 DM 患者的预后不良的危险因素,尤其 $>2\ 200\ \text{ng/mL}$,半年内死亡风险明显高^[24-25]。本研究抗 MDA5 阳性组 SF 水平显著性升高,考虑抗 MDA5 阳性 ILD 患者体内存在严重的炎症状态,炎症细胞因子促进 SF 水平增高^[26]。

研究证实抗 MDA5 抗体与 RP-ILD 及生存率低相关^[27]。本研究中抗 MDA5 阳性组总死亡率 45.5%,有高于抗 MDA5 阴性组 33.3% 的倾向,但差异无统计学意义。主要原因我们治疗上加强对抗 MDA5 阳性患者的激素和免疫抑制剂治疗的力度,加强丙球冲击,其次考虑样本量相对少,可增加样本量进一步观察。我们同时发现抗 MDA5 阳性患者出现肺部感染比例高,Liu 等^[21]研究也发现抗 MDA5 阳性 DM 死亡率 30.14%,严重感染发生率 24.88%,复方新诺明预防感染可改善预后。

本研究所有患者均使用 GC 治疗,抗 MDA5 阳性组更多联用 2 种免疫抑制剂,使用丙种球蛋白及首次住院使用抗生素比例较高。日本学者研究认为,大剂量的 GC+他克莫司+CTX 冲击治疗抗 MDA5 阳性 ILD 患者 6 个月,存活率明显增高^[28]。多项研究^[21,29-30]支持这个结果。激素冲击联合 2 种改变病情的抗风湿药强化免疫抑制治疗可改善预后^[31],但也有研究^[32-33]表明,对于 RP-ILD,大剂量激素冲击治疗可能会短暂地改善患者的一般状况和氧合指数,但对预后改善无效,且明显增加感染和死亡的风险。Chen 等^[34]使用托法替布可改善抗 MDA5 抗体阳性的 ADM 并发 ILD 早期患者的生存率。

本研究发现,CEA 升高为影响患者预后的独立危险因素。CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的

酸性糖蛋白,可作为早期诊断结肠癌和直肠癌的特异性标志物^[35]。血清 CEA 和 CA153 水平可评价 DM 的病情严重程度^[36],Zuo 等^[25]研究也显示,血清 CEA 水平增高是抗 MDA5 阳性 ILD 的预后不良因素。CRP 和 KL-6 是 PM/DM-ILD 预后独立的预测因子,联合抗 MDA5 抗体阳性可以建立预后模型,我们发现 CRP 也可能与患者的预后有关,提示抗 MDA5 阳性患者,体内炎症水平较高^[37]。

本研究结果显示,两组患者的胸部 HRCT 表现以 NSIP 多见,AIP 分型较 NSIP 分型死亡风险增加。AIP 是以急进性的肺纤维化为特征性改变,病情进展迅速,容易合并肺部感染,出现呼吸衰竭,病死率较高。肺弥漫病变,磨玻璃样阴影与抗 MDA5 阳性 ILD 预后差有关^[30,38],Chen 等^[39]研究认为 NSIP+OP 或 DAD 患者预后差,提示可通过胸部 HRCT 进行 ILD 形态监测,及时发现 AIP,给予积极干预治疗,改善预后。

综上,抗 MDA5 阳性 ILD 患者易出现 RP-ILD、皮肤溃疡、肺部感染,PAH 发生率相对低,免疫抑制剂联用、抗菌素使用比例高,RP-ILD、Velcro 啰音、CEA 升高为抗 MDA5 阳性 ILD 患者死亡的独立危险因素,抗 MDA5 阳性 ILD 患者发病较急,死亡率高,早期诊断,积极治疗,可改善预后。本研究是一项单中心回顾性研究,样本量不大,排除了部分未行肌炎抗体检测的患者以及随访时间短,今后有待扩大样本量、延长随访时间进一步观察。

参考文献:

- [1] SUN K Y, FAN Y, WANG Y X, et al. Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A meta-analysis from 2000 to 2020 [J]. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2021, 51(1): 175-191.
- [2] LI S, SUN Y, SHAO C, et al. Prognosis of adult idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease: a retrospective study of 679 adult cases [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2021, 60(3): 1195-1204.
- [3] ALLENBACH Y, UZUNHAN Y, TOQUET S, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases [J]. *Neurology*, 2020, 95(1): e70-e78.
- [4] SATO S, HIRAKATA M, KUWANA M, et al. Autoanti-

- bodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis [J]. *Arthritis and rheumatism*, 2005, 52(5): 1571-1576.
- [5] KOGA T, FUJIKAWA K, HORAI Y, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2012, 51(7): 1278-1284.
- [6] GONO T, SATO S, KAWAGUCHI Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2012, 51(9): 1563-1570.
- [7] YE S, CHEN X X, LU X Y, et al. Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: a retrospective cohort study [J]. *Clinical rheumatology*, 2007, 26(10): 1647-1654.
- [8] MEHTA P, AGARWAL V, GUPTA L. High early mortality in idiopathic inflammatory myopathies: results from the inception cohort at a tertiary care centre in northern India [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2021, 60(9): 4281-4290.
- [9] LUNDBERG I E, TJÄRNLUND A, BOTTAI M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017, 76(12): 1955-1964.
- [10] MAMMEN A L, ALLENBACH Y, STENZEL W, et al. 239th ENMC international workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018 [J]. *Neuromuscular disorders : NMD*, 2020, 30(1): 70-92.
- [11] SONTHEIMER R D. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002, 46(4): 626-636.
- [12] TRAVIS W D, COSTABEL U, HANSELL D M, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2013, 188(6): 733-748.
- [13] 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 成人皮肤炎诊疗中国专家共识(2022年) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(11): 939-948.
- [14] HANSELL D M, BANKIER A A, MACMAHON H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging [J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 697-722.
- [15] LABRADOR-HORRILLO M, MARTINEZ M A, SELVA-O'CALLAGHAN A, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis[J]. *Journal of immunology research*, 2014, 2014: 290797.
- [16] LONG K, DANOFF S K. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis[J]. *Clinics in chest medicine*, 2019, 40(3): 561-572.
- [17] XU L, YOU H, WANG L, et al. Identification of three different phenotypes in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis patients: Implications for prediction of rapidly progressive interstitial lung disease [J]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2023, 75(4): 609-619.
- [18] 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 & research*, 2012, 64(10): 1602-1610.
- [19] FIORENTINO D, CHUNG L, ZWERNER J, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011, 65(1): 25-34.
- [20] SUGIYAMA Y, YOSHIMI R, TAMURA M, et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *Arthritis research & therapy*, 2018, 20(1): 7.
- [21] LIU L, ZHANG Y, SHU X, et al. Predictors of mortality for dermatomyositis patients positive with anti-melanoma differentiation-related gene 5 and optimal treatment [J]. *Clinical and experimental rheumatology*, 2023, 42(2): 246-252.
- [22] 武雅楠, 王颖媛, 祁福敏, 等. 抗黑色素瘤分化相关蛋白-5抗体阳性炎性肌病临床特征分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26(2): 105-114, C2-2.
- [23] GONO T, KAWAGUCHI Y, SATOH T, et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma

- differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2010, 49(9): 1713-1719.
- [24] 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]. *Modern rheumatology*, 2019, 29(5): 814-820.
- [25] ZUO Y, YE L, CHEN F, et al. Different multivariable risk factors for rapid progressive interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis and anti-synthetase syndrome [J]. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 845988.
- [26] WANG W, KNOVICH M A, COFFMAN L G, et al. Serum ferritin: Past, present and future [J]. *Biochimica et biophysica acta*, 2010, 1800(8): 760-769.
- [27] MOGHADAM-KIA S, ODDIS C V, 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 & research*, 2016, 68(5): 689-694.
- [28] TSUJI H, NAKASHIMA R, HOSONO Y, et al. Multi-center prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis [J]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2020, 72(3): 488-498.
- [29] MCPHERSON M, ECONOMIDOU S, LIAMPAS A, et al. Management of MDA-5 antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis associated interstitial lung disease: A systematic review [J]. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2022, 53: 151959.
- [30] SELVA-O'CALLAGHAN A, ROMERO-BUENO F, TRALLERO-ARAGUÁS E, et al. Pharmacologic treatment of anti-MDA5 rapidly progressive interstitial lung disease [J]. *Current treatment options in rheumatology*, 2021, 7(4): 319-333.
- [31] 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.
- [32] KASHIWABARA K, OTA K. Rapidly progressive interstitial lung disease in a dermatomyositis patient with high levels of creatine phosphokinase, severe muscle symptoms and positive anti-Jo-1 antibody [J]. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 2002, 41(7): 584-588.
- [33] NAKASHIMA R, IMURA Y, KOBAYASHI S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2010, 49(3): 433-440.
- [34] CHEN Z, WANG X, YE S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 381(3): 291-293.
- [35] 胡 楠, 刘 琳, 曾 媛, 等. 血清癌胚抗原与肺癌关系的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(06): 547-548, 602.
- [36] WANG Q, GAO C, ZHANG C, et al. Tumor markers are associated with rapidly progressive interstitial lung disease in adult-dermatomyositis [J]. *Clinical rheumatology*, 2022, 41(6): 1731-1739.
- [37] GONO T, MASUI K, NISHINA N, et al. Risk prediction modeling based on a combination of initial serum biomarker levels in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2021, 73(4): 677-686.
- [38] COBO-IBANEZ T, LOPEZ-LONGO F J, JOVEN B, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease [J]. *Clinical rheumatology*, 2019, 38(3): 803-815.
- [39] CHEN X X, JIANG W, JIN Q W, et al. Clinical, radiological and pathological features of anti-MDA5 antibody-associated interstitial lung disease [J]. *RMD open*, 2023, 9(2): e003150.

本文引用格式:

马宗伯, 赵 铖, 覃 芳, 等. 抗 MDA5 抗体阳性皮肤炎继发间质性肺疾病患者的临床特征和预后分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(12): 1628-1636. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r. 2024.12.007

MA Z B, ZHAO C, QIN F, et al. Clinical characteristics and prognosis of anti-MDA5 antibody positive dermatomyositis patients with secondary interstitial lung disease [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(12): 1628-1636. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r. 2024.12.007