

# 免疫介导坏死性肌病发病机制的研究进展

林天昌<sup>1,2</sup>, 朱春燕<sup>3</sup>, 谈颂<sup>2</sup>

1. 川北医学院临床医学院, 四川 南充 637000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)神经内科, 四川 成都 610072; 3. 川北医学院附属四川宝石花医院神经内科, 四川 成都 610213

**【摘要】** 免疫介导的坏死性肌病(IMNM)是一种罕见的自身免疫性疾病,其发病机制复杂尚不明确。本文首先从自身抗原致病性、特异性抗体致病性、补体及其激活途径、细胞因子及趋化因子等方面介绍了免疫因素的重要作用,然后从遗传易感性、他汀类药物、内质网应激与自噬等讨论了非免疫因素对IMNM发病机制的影响,以期提高对本病发病机制的深入认识,并为临床治疗决策及药物研发等提供一定思路。

**【关键词】** 免疫介导坏死性肌病;抗3-羟-甲基戊二酰辅酶A还原酶;抗信号识别颗粒;发病机制;进展

**【中图分类号】** R746 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2024)05-0035-07

**Research progress on the pathogenesis of immune-mediated necrotizing myopathy** LIN Tianchang<sup>1,2</sup>, ZHU Chun-yan<sup>3</sup>, TAN Song<sup>2</sup> 1. School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Department of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (The Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 3. Department of Neurology, Sichuan GEM Flower Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Chengdu 610213, China

**【Corresponding author】** TAN Song

**【Abstract】** Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) is a rare autoimmune disease. Its pathogenesis is complex and not clear yet. This article first introduces the important role of immune factors such as autoantigen, specific antibodies, complement and its activation pathways, cytokines, and chemokines. Then, it discusses the influence of non-immune factors such as genetic susceptibility, statin use, endoplasmic reticulum stress, and autophagy on the pathogenesis of IMNM. The aim of this article is to enhance the understanding of the disease mechanism and to provide insights for clinical treatment decisions and drug development.

**【Key words】** IMNM; 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR); Signal recognition particle (SRP), Pathogenesis; Progress

免疫介导坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)是独立于皮炎、包涵体肌病、多发性肌炎、抗合成酶抗体综合征及结缔组织病相关重叠综合征的一种自身免疫性、特发性炎性肌病亚型<sup>[1]</sup>。IMNM以近端肌肉无力为主要临床表现,血生化可见明显升高的肌酸激酶(Creatine Kinase, CK),肌肉病理提示存在肌纤维的坏死和再生,往往不伴或仅伴少量淋巴细胞浸润<sup>[2]</sup>。对于IMNM的发病机制目前仍不十分明确,考虑环境、遗传因素、先天免疫和适应性免疫以及一些非免疫机

制在发病过程中起着关键作用。

## 1 特异性抗体

根据血清学特异性抗体检测结果可将IMNM划分为三种亚组,即①抗HMGCR抗体型(抗3-羟-甲基戊二酰辅酶A还原酶抗体阳性、HMG-CoA还原酶抗体阳性)、②抗SRP抗体型(抗信号识别颗粒抗体阳性)、③血清抗体阴性(serum autoantibodies negative, SN),对于抗体阳性的患者,可根据临床表现及血生化检查进行诊断,而抗体阴性患者的诊断需结合肌肉病理结果(见表1)<sup>[3]</sup>。此外,部分IMNM患者可合并有如抗核抗体谱等自身抗体阳性,这可能提示还有潜在的特异性致病抗体有待进一步探索。

**1.1 抗HMGCR抗体** HMGCR是具有1个小的胞外结构域、7个跨膜结构域和1个胞内催化结构域的膜蛋白。由美国约翰霍普金斯肌炎中心(Johns Hopkins Myositis Center, JHMC) Christopher Stine等首次在一组自身抗体检测阴性IMNM患者进行血清免疫沉淀分离时发现并命名,该蛋白的C端可与抗HMGCR抗体结合,参与自身免疫损伤<sup>[4,5]</sup>。HMGCR除定位于内质网上外,还可在肌膜上表达,

**【基金项目】** 四川省科技厅重点研发项目(编号: 2021YFS0376)

**【通讯作者简介】** 谈颂,女,博士,博士后,主任医师,教授,硕士研究生导师。中华医学会神经病学委员会委员兼神经肌病学组委员,中国医院协会罕见病专委会委员,中国罕见病联盟/北京罕见病诊疗与保障学会重症肌无力协作组成员,四川省医学会罕见病专委会副主任委员,四川省医师学会罕见病专委会副主任委员,四川省中西医结合学会神经病学专委会副主任委员,四川省医创会神经免疫专委会副主任委员,四川省康复医学会神经病学专委会神经肌病学组组长等。主要研究方向:神经肌病和神经免疫等神经系统罕见病。

在再生肌纤维上常可出现高表达<sup>[6]</sup>。

**1.2 抗 SRP 抗体** 信号识别颗粒(SRP)是一种广泛存在于细胞质中的 RNA-蛋白复合物,它通过 SRP 循环参与了蛋白质的初步合成中的共翻译,并可以介导大约 30% 的新生蛋白质定向分泌或转运至内质网膜,此外还具有 GTP 酶活性<sup>[7]</sup>。SRP 由 SRP72、68、54、19、14、9 及一个 7sRNA 构成,其中 SRP72、68、54 组成 S 结构域,其余部分组成 Alu 结构域,SRP54 又可划分为 NG 结构与 M 结构<sup>[8]</sup>。在 SRP 循环中,由 M 结构识别并结合新生肽链(RNC)形成 SRP-RNC 复合物,并通过 GTP 依赖途径使 NG 结构识别并结合内质网膜上 SRP 受体的  $\alpha$  亚基(SR $\alpha$ ),在 SR $\alpha$  的介导下,NG 结构识别内质网膜上的 Sec61 复合物,将新生肽链转运到内质网腔内,同时 SRP54 与 SR $\alpha$  相互激活并水解 GTP 使 SRP 与 SR 分离并重新进入 SRP 循环<sup>[9]</sup>。抗 SRP 抗体型 IMNM 是致残性最强的自身免疫性肌病之一,与抗 HMGCR 抗体型 IMNM 相比,该类型 IMNM 有更为

严重的肌肉损伤,且在起病初期即可出现严重的肢体无力,经治疗后其肌力恢复效果也较差<sup>[3,6,10~12]</sup>。

**1.3 抗体阴性 IMNM** 约三分之一的患者无法检测到抗 SRP 或抗 HMGCR 抗体,这部分患者被称为血清阴性 IMNM(SN)。有研究报道与抗体阳性 IMNM 相比,SN 患者在发病时更容易出现明显的肌痛症状,并且更常伴有如皮疹、间质性肺疾病等肌肉以外的症状,这些伴随症状无法完全通过合并结缔组织相关疾病进行解释,部分患者还可能如心律失常、传导阻滞等亚临床心脏受累的表现<sup>[10,13,14]</sup>。SN 患者合并肿瘤的风险可能升高,在诊断及长期随访时应注意进行肿瘤筛查<sup>[12,15]</sup>。有研究对抗体阳性及 SN 患者进行肌肉病理学对比分析发现,SN 患者往往显示较少的膜攻击复合物在肌纤维上沉积,这可能提示体液免疫介导的免疫损伤在 SN 的发病过程中不起关键作用,此外 SN 患者在接受治疗后病情改善较抗体阳性患者明显<sup>[14]</sup>。

表 1 IMNM 病理诊断标准<sup>[3]</sup>

诊断类别	诊断条件
支持标准	<p>必备条件</p> <p>散在分布的坏死肌纤维(病情较轻者可无坏死肌纤维)</p> <p>存在不同阶段的坏死、再生、肌肉吞噬</p> <p>以巨噬细胞为主,伴或不伴少量淋巴细胞浸润</p> <p>支持条件</p> <p>在非坏死/非再生纤维上可以看到肌层 MHC I 类表达</p> <p>肌膜补体斑片状沉积</p> <p>突出的肌内膜纤维化和增生</p> <p>明显扩张的毛细血管</p>
排除标准	<p>药物、毒素引起的肌病</p> <p>T 细胞围绕或侵袭非坏死肌纤维的内肌周围浸润</p> <p>周筋膜萎缩</p> <p>边缘空泡、破碎红细胞颗粒、细胞色素 c 氧化酶阴性纤维</p>

## 2 免疫因素

**2.1 自身抗原致病性** Pinal Fernandez 等的研究指出,特发性炎性肌病患者多种肌炎相关自身抗体(MSA)出现高表达,并与再生肌纤维呈正相关,但较多情况下特发性炎性肌病患者仅有一种 MSA 阳性,可能与其中某种高表达的肌相关自身抗原蛋白出现异常翻译后加工、转移和定位错误,以及体内存在与之分子结构相似的抗原(如肿瘤相关抗原等)和(或)存在易感基因等因素相关<sup>[16,17]</sup>。因此,抗原驱动理论在 IMNM 的发病过程中可能起重要作用,肌纤维在遭受药物、毒物、病毒等环境因素或未知的自身因素攻击、破坏后出现损伤及修复,修复再生的肌纤维高表达 SRP 和 HMGSR 等蛋白,这些蛋白可因异常翻译后加工等因素可转变为自身抗

原,并在疾病的发生发展过程中起直接致病作用。

自身抗原的产生量与肌纤维的分化程度密切相关,自身抗原持续产生主要依赖于再生肌纤维,而颗粒酶 B 在特定点位可将部分自身抗原裂解为多个抗原片段,这些片段比完整的自身抗原更具免疫原性,并且能够激活凋亡相关蛋白酶活性,进而促进肌细胞凋亡<sup>[16,18]</sup>。同时,抗原片段能够与 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞以及未成熟树突状细胞表面的 C-C 趋化因子受体 5 型结合发挥趋化作用,促使这些细胞聚集在肌肉损伤部位<sup>[18]</sup>。此外,抗原提呈细胞将这些自身抗原或抗原片段呈递给细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 B 细胞,从而激活并诱导抗体和炎性细胞因子的产生。

**2.2 特异性抗体致病性** Arouche 等将抗 HMGCR

抗体/抗 SRP 抗体型患者血清及纯化的抗体分别与原代人体肌细胞、分化的肌管进行体外培养,培养的肌细胞/肌管在经 3 天的孵育后均监测到存在明显萎缩,标志肌肉萎缩相关基因 MAFbx/Atrogin-1 和 TRIM63/MURF1 转录水平以及介导免疫损伤的炎症因子 TNF、IL-6 和活性氧水平显著升高,而促进卫星细胞融合的 IL-4 和 IL-13 水平则下降<sup>[19]</sup>。在小鼠过继转移实验中也证实了抗体的致病性,将患者的抗 HMGR/抗 SRP IgG 型抗体注射给小鼠,实验小鼠均出现了肌力下降,同时伴有坏死肌纤维增加、肌吞噬及膜攻击复合物 C5b-9 沉积,抗 SRP 抗体阳性组呈现更为严重的肌纤维坏死<sup>[20]</sup>。肌肉坏死和再生过程均受到多种不同因素的严格控制,再生发生在损伤之后,涉及卫星细胞的激活、分化和融合,而具有干细胞功能的卫星细胞的融合需要 IL-4 和 IL-13 参与,抗 HMGR 抗体和抗 SRP 抗体可通过降低 IL-4 和 IL-13 的分泌抑制成肌细胞的融合影响肌纤维再生,同时提高多种炎症因子水平及增加萎缩相关基因的转录水平引起肌肉的损伤及坏死。此外,抗 SRP 抗体可通过干扰 SRP 的正常功能导致发病。大多数抗 SRP 抗体靶向 SRP54 的 NG 结构,少数靶向 7sRNA<sup>[21]</sup>,其中靶向 SRP54 的抗体可导致 SRP 循环及共翻译障碍,引起新生肽链的转运障碍及缺陷多肽链增多,并导致内质网应激<sup>[22]</sup>,此部分将在下文进一步讨论。

JHMC 对 55 例抗 HMGR 型 IMNM 诊断时抗体滴度、肌力测定及血清 CK 水平进行分析提出,诊断时抗体滴度与血清 CK 水平呈正相关,与肌力呈负相关<sup>[23]</sup>。欧洲和中日友好医院分别对 44 名和 22 名抗 HMGR 抗体型 IMNM 诊断时抗体滴度与血清 CK 水平及肌力分析,结论与 JHMC 一致<sup>[24, 25]</sup>。JHMC 该对项研究中的 17 例患者在免疫治疗后进行至少 5 次血清抗体滴度与同期 CK 水平、肌力监测,结果发现有他汀类药物服用史的患者(12 例)抗体滴度下降后肌力改善、CK 水平下降,而无他汀服用史的患者(5 例)治疗后抗体滴度变化与血清 CK 水平及肌力变化无明显相关性。中日友好医院的类似研究结论与 JHMC 并不完全一致,该中心未进行他汀暴露及非他汀暴露进行分层分析,其研究提出治疗后抗体滴度变化与血清 CK 水平及肌力变化无明显相关性<sup>[25]</sup>。两中心研究结论不一致可能与纳入的患者例数、他汀暴露/非他汀暴露比(JHMC 为 12 : 5,中日友好医院为 3 : 18)、遗传背景等不同相关。

Benvniste 等通过对 8 例抗 SRP 抗体型患者连续多次进行血清抗体滴度、肌力及 CK 水平进行监

测发现,随着治疗后患者抗体滴度的降低,血清 CK 水平下降,肌力获得改善,且抗体滴度与血清 CK 水平具有显著相关性,即抗 SRP 抗体滴度可反应抗 SRP 型 IMNM 的活动性<sup>[26]</sup>。

**2.3 补体及其激活途径** 一项转录组学的多中心研究指出,IMNM 患者肌肉病理检查可见补体 C1-C5 高表达,且补体的局部表达与肌肉再生标志物(NCAM1、MYOG、PAX7、MYH3、MYH8)以及典型 T 细胞、单核/巨噬细胞标志物(CD3E、CD4、CD8A、CD14、CD68)呈正相关<sup>[27]</sup>。Bergua 等对 C3 补体片段(C3-/-)缺乏的小鼠进行被动免疫,结果显示与野生型(C3wt)相比,接受抗 SRP 抗体或抗 HMGR 抗体血清 IgG 注射的 C3-/-小鼠肌肉力量下降并不明显,这表明致病性抗体依赖于补体的存在<sup>[20]</sup>。IMNM 患者肌肉病理检查可见在非坏死纤维肌膜表面 MHC I 类蛋白水平显著上升,免疫球蛋白 IgG、C1q 及膜攻击复合物(C5b-9)在肌束中散在沉积,且膜攻击复合物含量与肌纤维的坏死存在相关<sup>[6, 28]</sup>。C1q 的存在提示补体激活的经典途径参与了抗体阳性 IMNM 肌纤维免疫损伤及坏死过程。

**2.4 细胞因子及趋化因子** IMNM 患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )以及白细胞介素-1 受体拮抗剂、白介素 6、白介素 7(IL-1 Ra、IL-6、IL-7)等水平上调,与血清 CK 水平、病程、肌力等临床特征相关,这些细胞因子和趋化因子来源于免疫细胞、内皮细胞及骨骼肌细胞等,它们可能共同参与 IMNM 的发病<sup>[29]</sup>。

**2.4.1 巨噬细胞活化因子** IMNM 患者血清 IP-10 与 MIP-1 $\alpha$  上调水平与血清 CK 水平正相关,而经免疫治疗后,IP-10、MIP-1 $\alpha$  水平显著降低,Fumiko Oda 等人认为这两个因子能通过活化巨噬细胞参与 IMNM 发病,同时提出这两种趋化因子具有相当大的研究和治疗价值<sup>[29]</sup>。

**2.4.2 IFN- $\gamma$**  IFN- $\gamma$  来源于巨噬细胞、自然杀伤细胞以及 Th1 型 T 细胞<sup>[6]</sup>。IFN- $\gamma$  可诱导成肌细胞、巨噬细胞的补体表达上调,这种作用不仅可以诱导更多的细胞分泌补体,而且诱导细胞分泌补体的作用更强,同时补体基因的表达与 IFN- $\gamma$  的表达高度相关<sup>[27]</sup>。

**2.4.3 IL-6** IL-6 在骨骼肌的再生和萎缩中具有双重作用,低水平 IL-6 可促进肌肉卫星细胞的激活、增值与肌管的分化,但长期高表达的 IL-6 则可抑制肌纤维再生。在抗体阳性的 IMNM 患者肌肉存在 IL-6 表达水平上调并与肌纤维再生受阻相关,中日

友好医院一项开放性研究纳入 11 例难治性 IMNM 患者使用 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗进行治疗,结果提示阻断 IL-6 信号通路后这些患者的肌纤维再生得到改善,因此 IL-6 信号通路可能参与了 IMNM 的发病过程<sup>[6,30]</sup>。长期高表达的 IL-6 可通过激活 JAK/STAT3、Ras/MAPK 和 PI3K-PKB/Akt 信号通路抑制肌纤维再生,其中关键步骤是激活 IL-6/JAK/STAT3 途径<sup>[31]</sup>。激活 JAK/STAT3 途径一方面可通过激活 STAT3 抑制卫星细胞增殖干扰肌纤维的再生<sup>[32]</sup>,另一方面促进该途径负反馈调节因子如细胞因子信号抑制因子 3(SOCS-3)的表达,该因子可能通过降低胰岛素样生长因子的表达参与肌纤维萎缩过程。此外,IL-6 还可以与树突状细胞上表达的 IL-6 $\alpha$  受体分子结合,作为信号转导簇直接激活 CD4<sup>+</sup>T 细胞,并在转化生长因子- $\beta$  作用下使激活的 CD4<sup>+</sup>T 细胞转化为 Th17 细胞,促进 IL-17 的分泌。IL-17 水平已被证实与 IMNM 患者血清 CK 水平呈正相关,与 IMNM 患者病程呈负相关<sup>[29]</sup>。而 Ras/MAPK 和 PI3K-PKB/Akt 信号通路最终靶向细胞核内 NF- $\kappa$ B,引起萎缩基因的表达。

**2.4.4 B 细胞活化因子(BAFF)** 是 TNF 配体超家族的成员,在增强先天免疫和适应性免疫以及与其他细胞因子合作促进效应免疫细胞的活化和分化方面起重要作用<sup>[33]</sup>。BAFF 结合 BAFF-R 可激活 TRAF3/NIK/IKK1 的非经典 NF- $\kappa$ B 通路以促进成熟 B 细胞的存活,还可以激活经典的 NF- $\kappa$ B 通路、ERK 和 PI3-kinase/AKT 通路或发挥其他作用<sup>[33,34]</sup>。此外,BAFF 还可通过促进 IL-6 的释放参与 IMNM 的发病<sup>[33]</sup>。Zhao 等研究了抗 SRP 抗体型 IMNM 中 B 细胞的作用,发现这类患者的肌肉纤维中存在 BAFF 和 BAFF-R 的阳性表达,难治性患者中 BAFF-R 的表达显著高于非难治性患者,因此预测 BAFF-R 可能作为 IMNM 不良预后的预测指标<sup>[35]</sup>。有研究团队运用皮质醇激素联合 BAFF 抑制剂倍力木单抗(Belimumab)治疗一例难治性抗 SRP 抗体型 IMNM 患者,患者经联合治疗后临床症状得到明显改善,这提示了 BAFF 在抗 SRP 型 IMNM 中具有一定的致病作用<sup>[36]</sup>。目前,针对于抗 HMGCR 抗体型 IMNM 的 BAFF 相关临床研究报道较少。

**2.4.5 其他细胞因子及趋化因子血管生长因子 VEGF 和 CXCL12 等在 IMNM 患者体内高表达,二者在促进坏死肌纤维修复起积极作用,二者在不同亚型中的表达存在差异,抗 HMGCR 抗体型表达水平最高,这可能是该型预后相对较好的原因之一<sup>[37]</sup>。TNF、IL-1 等因子可以激活 NF- $\kappa$ B 通路,诱**

导萎缩基因的表达<sup>[19]</sup>。

### 3 非免疫因素

**3.1 遗传易感性** HLA 等位基因 DRB1 \* 11:01 是目前被报道最多的抗 HMGCR 抗体型 IMNM 遗传易感基因<sup>[38-40]</sup>。JHMC 的研究发现,携带 DRB1 \* 11:01 基因白人和美国非裔可增加患抗 HMGCR 抗体型 IMNM 风险,这一基因的存在可使得某些来源于 HMGCR 相关蛋白(HMGCR 衍生肽)具有更强的免疫原性<sup>[40]</sup>。儿童患者报道的等位基因则为 DRB1 \* 07:01<sup>[41]</sup>。Morales-rosado 等在 2023 年报道了 5 个家系 HMGCR 双等位基因变异,该研究中,约一半的患者存在抗 HMGCR 抗体阳性,但这些患者与抗 HMGCR 型 IMNM 在临床表现、肌肉病理等方面存在差异,均被诊断为常染色体隐性遗传肢带型肌营养不良<sup>[42]</sup>。

而抗 SRP 抗体型 IMNM 的遗传易感基因位点在不同种族报道存在差异,亚裔为 HLA-DRB1 \* 08:03、HLA-DRB1 \* 14:03,欧裔为 HLA-B \* 50:01、HLA-DQA1 \* 01:04,非裔则为 HLA-DQA1 \* 01:02<sup>[43]</sup>。

**3.2 他汀类药物与抗 HMGCR 抗体型 IMNM 的关系** HMGCR 是体内合成胆固醇的关键酶,催化 HMG-CoA 转化成甲羟戊酸,他汀类药物通过抑制 HMGCR 发挥降低血胆固醇水平的作用。抗 HMGCR 抗体首先在有他汀暴露史的 IMNM 患者血清中发现<sup>[4]</sup>,起初被认为是他汀相关 IMNM 的特异性标志抗体,但随着全球多个中心研究发现,抗 HMGCR 抗体也可在无他汀暴露史的患者中检测出,且无他汀暴露史的 IMNM 患者呈现出病情更重、预后更差的特点<sup>[44]</sup>。全球各地区抗 HMGCR 抗体型 IMNM 患者起病前他汀暴露比例差距较大,亚洲暴露比较低,这可能与各地区饮食及用药习惯、遗传基因等相关。他汀暴露相关 IMNM 在人群中的发病率相对低<sup>[45]</sup>,尤其是国内。他汀暴露后发病时间存在较大差异,且跨度极大,与其他他汀相关肌病不同,在停用该药物后病情仍可进一步进展,需进行免疫治疗。既往多项研究证实,服用他汀类药物后可诱导机体肌肉及其他组织的 HMGCR 相关蛋白高表达,这些蛋白可促进抗原呈递细胞的异常加工,并在自身免疫反应中起到重要作用<sup>[38-40]</sup>。

**3.3 内质网应激与自噬内质网(ER)** 参与了蛋白质的合成、折叠组装运输及降解等过程,并通过未折叠蛋白反应(UPR)、自噬和蛋白酶体依赖的内质网相关降解(ERAD)组成的一个相互关联、调控严格的内质网蛋白质稳态调节系统<sup>[46]</sup>。当细胞遭受损伤后,内质网的蛋白质合成、折叠等功能因受

到影响而产生错误折叠或未折叠的蛋白质,这些蛋白质在内质网内积累导致内质网腔内压力上升,当积累的错误折叠或未折叠的蛋白质超过内质网分子伴侣协助折叠能力时内质网蛋白质稳态被破坏,诱发内质网应激<sup>[47]</sup>。此外,抗 SRP 抗体可通过与 SRP 结合形成抗原-抗体复合物,干扰新生肽链的 SRP 循环过程诱发内质网应激,同时也可作为底物直接诱发内质网应激<sup>[43]</sup>。UPR 通过肌醇需求因子 1 $\alpha$  (IRE1 $\alpha$ ) 蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK) 活性转录因子 6 (ATF6) 三种跨膜蛋白感受内质网腔内压力<sup>[48]</sup>。正常生理条件下,上述三种跨膜蛋白与免疫球蛋白重链结合蛋白 (BiP) 结合以保持三条通道失活,当未折叠或错误折叠的蛋白质过度积累,可引起 BiP 与三种跨膜蛋白解离,进一步导致 PERK-eIF2 $\alpha$ 、IRE1 $\alpha$ -JNK 及 ATF6 三个跨膜感受器激活经典 UPR 通路<sup>[47,49]</sup>。UPR 的激活旨在恢复细胞稳态,但持续的内质网应激会导致终末性内质网应激反应活动,最终导致细胞死亡<sup>[50]</sup>。Ma 等的一项对 37 例 IMNM 患者的肌肉组织进行免疫印记检测等的研究发现,与对照组相比 IMNM 患者 BiP 表达水平增高 2.7 倍,且 BiP 的表达水平与肌纤维的萎缩、坏死、再生程度呈正相关<sup>[51]</sup>。

自噬是细胞内一种重要的降解途径,用于回收和降解受损的细胞器、蛋白聚集体以及受损的蛋白质,根据不同的转运体,自噬可分为巨自噬、小自噬和伴侣介导选择性自噬 (CASA)<sup>[52]</sup>。Beclin-1 及 ATG12 分别参与自噬体形成的起始和形成的过程,二者在 IMNM 患者肌肉组织中表达增高,此外,IMNM 患者的 EDEM1、XBPI 和 PINK1 基因表达水平亦上调,此三者表达的蛋白质分别参与错误折叠蛋白质相结合从而使其加速降解、诱导 EDME 参与错误折叠蛋白的降解、参与线粒体自噬过程<sup>[51]</sup>。Fischer 等发现 P62 与伴侣蛋白 hsp70 和  $\alpha$ B-晶体在 IMNM 患者活检肌纤维中出现共同定位,且 Bc12 相关基因阳性表达,这表明 CASA 参与了错误折叠蛋白的降解<sup>[22]</sup>。

目前普遍认为内质网应激可激活细胞自噬<sup>[50,51]</sup>。内质网应激及自噬在 IMNM 的发病过程中具有双重作用,既可恢复细胞稳态,也能诱发及放大组织病变<sup>[47,50,53]</sup>。内质网应激及自噬可能是 IMNM 药物研发的一个重要方向,但应关注二者的双重作用。IMNM 患者萎缩基因 MuRF1 和 MAFbx 的表达水平显著增加并 BiP 的表达比例存在显著相关性,同时,可将错误折叠蛋白运输至自噬体中进行降解的 Sequestosome-1 (p2) 亦出现高表达<sup>[51]</sup>,这提示内质网应激激活的通道蛋白及高水平 p62 可能

通过激活 NF- $\kappa$ B 通路,使其下游多种萎缩基因及细胞因子表达上升,维持 IMNM 的发生及发展。

#### 4 总结

IMNM 的发病机制十分复杂,目前尚不十分明确。本文从抗原、抗体、细胞因子及趋化因子、内质网应激、自噬等方面进行综述,其中部分内容尚有争议,需进一步探索。目前,全球有多种针对特发性炎性肌病发病机制的靶点药物在研,包括 BAFF 抑制剂、信号通路抑制剂、FC 受体拮抗剂等<sup>[12,54]</sup>,这些研究的结果亦可反向验证特发性炎性肌病的发病机制。IMNM 作为特发性炎性肌病的一员,自然也被纳入多数研究之中,有望加深对该病发病机制的认识。针对抗体阴性型 IMNM 发病机制相关研究甚少,可能存在尚未明确的致病抗体,部分学者将抗体阴性型 IMNM 称为未知抗体型 IMNM,目前的研究认为体液免疫在抗体阴性患者发病过程中不起关键作用。

#### 【参考文献】

- [1] Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands [J]. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14(5): 337-345.
- [2] Ohnuki Y, Suzuki S, Uruha A, et al. Association of immune-mediated necrotizing myopathy with HLA polymorphisms [J]. *HLA*, 2023, 101(5): 449-457.
- [3] 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.
- [4] Christopher-stine L, Casciola-rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2757-2766.
- [5] Mammen AL, Chung T, Christopher-stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3): 713-721.
- [6] Allenbach Y, Arouche-delaperche 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.
- [7] Lee JH, Chandrasekar S, Chung S, et al. Sequential activation of human signal recognition particle by the ribosome and signal sequence drives efficient protein targeting [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(24): E5487-E5496.
- [8] Walter P, Blobel G. Signal recognition particle contains a 7S RNA essential for protein translocation across the endoplasmic reticulum [J]. *Nature*, 1982, 299(5885): 691-698.

- [9] Wild K, Rosendal KR, Sinning I. A structural step into the SRP cycle [J]. *Mol Microbiol*, 2004, 53(2): 357-363.
- [10] 乔凌亚, 石强, 蔺颖, 等. 免疫介导坏死性肌病患者临床、股部磁共振及电生理特征分析 [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61: (10): 1144-1151.
- [11] 杨红霞, 田小兰, 江薇, 等. 免疫介导坏死性肌病的临床和病理特征分析 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(6): 989-995.
- [12] Connolly CM, Plomp L, Paik JJ, et al. Possible future avenues for myositis therapeutics; DM, IMNM and IBM [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2022, 36(2): 101762.
- [13] Wang CH, Liang WC. Pediatric immune-mediated necrotizing myopathy [J]. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14:1123380.
- [14] Ma X, Xu L, Ji S, et al. The Clinicopathological Distinction Between Seropositive and Seronegative Immune-Mediated Necrotizing Myopathy in China [J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12:670784.
- [15] Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies; usefulness of myositis specific antibody [J]. *Brain*, 2016, 139(8): 2131-2135.
- [16] Pinal-fernandez I, Amici DR, Parks CA, et al. Myositis Autoantigen Expression Correlates With Muscle Regeneration but Not Autoantibody Specificity [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2019, 71(8): 1371-1376.
- [17] Casciola-rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2005, 201(4): 591-601.
- [18] Darrah E, Rosen A. Granzyme B cleavage of autoantigens in autoimmunity [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2010, 17(4): 624-632.
- [19] Arouche-delaperche 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.
- [20] 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 necrotising myopathy [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(1): 131-139.
- [21] Romisch K, Miller FW, Dobberstein B, et al. Human autoantibodies against the 54 kDa protein of the signal recognition particle block function at multiple stages [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(2): R39.
- [22] Fischer N, Preusse C, Radke J, et al. Sequestosome-1 (p62) expression reveals chaperone-assisted selective autophagy in immune-mediated necrotizing myopathies [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(2): 261-271.
- [23] Werner JL, Christopher-stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(12): 4087-4093.
- [24] Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies; inconstant exposure to statin [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(3): 150-157.
- [25] Ge Y, Lu X, Peng Q, et al. Clinical Characteristics of Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Antibodies in Chinese Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141616.
- [26] Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(7): 1961-1971.
- [27] Casal-dominguez M, Pinal-fernandez I, Pak K, et al. Coordinated local RNA overexpression of complement induced by interferon gamma in myositis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2038.
- [28] Chung T, Christopher-stine L, Paik JJ, et al. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(2): 189-195.
- [29] Fumiko O, Uzawa A, Yukiko O, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with immune-mediated necrotizing myopathy [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2022, 365:577833.
- [30] Li S, Li W, Jiang W, et al. The Efficacy of Tocilizumab in the Treatment of Patients with Refractory Immune-Mediated Necrotizing Myopathies; An Open-Label Pilot Study [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12:635654.
- [31] Serrano AL, Baeza-rajá B, Perdiguero E, et al. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy [J]. *Cell Metabolism*, 2008, 7(1): 33-44.
- [32] Tierney MT, Aydogdu T, Sala D, et al. STAT3 signaling controls satellite cell expansion and skeletal muscle repair [J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(10): 1182-1186.
- [33] Moisini I, Davidson A. BAFF; a local and systemic target in autoimmune diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 158(2): 155-163.
- [34] Claudio E, Brown K, Park S, et al. BAFF-induced NEMO-independent processing of NF-kappa B2 in maturing B cells [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(10): 958-965.
- [35] Zhao Y, Zhang W, Liu Y, et al. Factors associated with refractory autoimmune necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 181.
- [36] Cui BB, Tian YR, Ma XY, et al. Belimumab for Immune-Mediated Necrotizing Myopathy Associated With Anti-SRP Antibodies: A Case Report and Retrospective Review of Patients Treated With Anti-B-Cell Therapy in a Single Center and Literature [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 777502.
- [37] Lia A, Annese T, Fornaro M, et al. Perivascular and endomysial macrophages expressing VEGF and CXCL12 promote angiogenesis in anti-HMGCR immune-mediated necrotizing myopathy [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(8): 3448-3460.
- [38] Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(2): 196-203.
- [39] Prieto-pena D, Ocejó-vinyals JG, Mazariegos-cano J, et al. Epidemiological and genetic features of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-

- CoA reductase necrotizing myopathy: Single-center experience and literature review [J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 101: 86-92.
- [40] Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, et al. Increased frequency of DRB1 \* 11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(8): 1233-1237.
- [41] Kishi T, Rider LG, Pak K, et al. Association of Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Autoantibodies With DRB1 \* 07:01 and Severe Myositis in Juvenile Myositis Patients [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(7): 1088-1094.
- [42] Morales-rosado JA, Schwab TL, Macklin-mantia SK, et al. Biallelic variants in HMCCR cause an autosomal-recessive progressive limb-girdle muscular dystrophy [J]. *Am J Hum Genet*, 2023, 110(6): 989-997.
- [43] Qiu R, Wang Z, Wei X, et al. The pathogenesis of anti-signal recognition particle necrotizing myopathy: A Review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113936.
- [44] Lim J, Rietveld A, De Bleecker JL, et al. Seronegative patients form a distinctive subgroup of immune-mediated necrotizing myopathy [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(1): e513.
- [45] Allenbach Y, Benveniste O. Diagnostic Utility of Auto-Antibodies in Inflammatory Muscle Diseases [J]. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2015, 2(1): 13-25.
- [46] Hetz C, Chevet E, Oakes SA. Proteostasis control by the unfolded protein response [J]. *Nature Cell Biology*, 2015, 17(7): 829-838.
- [47] You K, Wang L, Chou CH, et al. QRI1 dictates the outcome of ER stress through transcriptional control of proteostasis [J]. *Science*, 2021, 371(6524): eabb6896.
- [48] Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-335.
- [49] Roussel BD, Kruppa AJ, Miranda E, et al. Endoplasmic reticulum dysfunction in neurological disease [J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(1): 105-118.
- [50] Song S, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk of autophagy and apoptosis: Involvement of the dual role of autophagy under ER stress [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(11): 2977-2984.
- [51] Ma X, Gao HJ, Zhang Q, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Is Involved in Muscular Pathogenesis in Idiopathic Inflammatory Myopathies [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 791986.
- [52] Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes [J]. *EMBO J*, 2017, 36(13): 1811-1836.
- [53] Wang L, Liu L, Hao H, et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients [J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(4): 335-341.
- [54] Neves A, Viveiros L, Venturelli V, et al. Where are we now in biological drugs for myositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, Advance online publication.

(收稿日期:2024-08-15;修回日期:2024-08-17)

(本文编辑:林 贇)

## 《实用医院临床杂志》征订启事

《实用医院临床杂志》(CN 51-1669/R,ISSN 1672-6170)是由国家新闻出版总署批准,四川省卫生健康委员会主管,四川省医学科学院·四川省人民医院主办的临床医学综合期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),本刊以每期进行专题讨论为特色,主要栏目有专题讨论、专家论坛、基础研究、临床研究与实践、综述等。围绕医学领域内的热点、难点问题进行讨论,介绍各专业领域新理论、新观念、新知识、新技术、新名词,充分体现了临床实用性和多学科综合性的特点,对各级医务人员的临床实践具有较好的指导作用。希望广大读者一如既往的关心和支持本刊,积极订阅。

本刊为双月刊,大16开本,200页,每册20.00元,全年120元,全国各地邮局均可订阅(邮发代号:62-261)。

通信地址:四川省成都市一环路西二段32号四川省医学科学院·四川省人民医院内《实用医院临床杂志》编辑部,邮编:610072。

官网:<http://syyylczz.scsyxxx.com>;8907

电话:028-87394696,87394697,87714683

Email:syyylc@vip.sina.com

本刊编辑部