诊治指南·

多发性肌炎和皮肌炎诊断及治疗指南

中华医学会风湿病学分会

1 概　　述

特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies,IIM)是一组以四肢近端肌肉受累为突出表现的异质性疾病,其中以多发性肌炎(polymyositis,PM)和皮肌炎(dermatomyositis,DM)最为常见。我国 PM/DM 的发病率尚不十分清楚,国外报告的发病率约为(0.6~1)/万,女性多于男性,DM 比 PM 更多见。

2 临床表现

2.1 症状和体征

PM 主要见于成人,儿童罕见。DM 可见于成人和儿童。PM/DM 常呈亚急性起病,在数周至数月内出现对称性的四肢近端肌肉无力,仅少数患者(特别是 DM)可急性起病。PM/DM 常伴有全身性的表现,如乏力、厌食、体质量下降和发热等。

2.1.1 骨骼肌受累的表现

对称性四肢近端肌无力是 PM/DM 的特征性表现,约 50%的患者可同时伴有肌痛或肌压痛。上肢近端肌肉受累时,可出现抬臂困难,不能梳头和穿衣。下肢近端肌受累时,常表现为上楼梯和上台阶困难,蹲下或从座椅上站起困难。PM/DM 患者远端肌无力不常见,但在整个病程中患者可有不同程度的远端肌无力表现。随着病程的延长,可出现肌萎缩。约一半的患者有颈屈肌无力,表现为平卧时抬头困难,头常呈后仰。眼轮匝肌和面肌受累罕见,这有助于与重症肌无力鉴别。

2.1.2 皮肤受累的表现

DM 除了肌肉受累外,还有特征性的皮肤受累表现。皮肤病变可出现在肌肉受累之前,也可与肌炎同时或在肌炎之后出现。DM 常见的皮肤病变包括:①眶周皮疹(heliotrope rash):这是 DM 特征性的皮肤损害,发生率约为 60%~80%。表现为上眼睑或眶周的水肿性紫红色皮疹,可为一侧或双侧,光照加重。这种皮疹还可出现在两颊部、鼻梁、颈部、前胸 V 形区和肩背部(称为披肩征)。② Gottron 征:出现在关节的伸面,特别是掌指关节、指间关节或肘关节伸面的红色或紫红色斑丘疹,边缘不整或融合成片,常伴有皮肤萎缩、毛细血管扩张和色素沉着或减退,偶有皮肤破溃,发生率约 80%。此类皮损亦可出现在膝关节伸面及内踝等处,表面常覆有鳞屑或有局部水肿。这是 DM 另一特征性的皮肤损害。③甲周病变:甲根皱襞处可见毛细血管扩张性红斑或瘀点,甲皱及甲床有不规则增厚,局部出现色素沉着或色素脱失。④"技工手":在手指的掌面和侧面皮肤过多角化、裂纹及粗糙、类似于长期从事手工作业的技术工人手,故名"技工手"。还可出现足跟部的皮肤表皮增厚,粗糙和过度角化,此类患者常常血清抗 Mi-2 抗体阳性。⑤其他皮肤黏膜改变:皮肤血管炎和脂膜炎也是 DM 较常见的皮肤损害;另外还可有手指的雷诺现象、手指溃疡及口腔黏膜红斑。部分患者还可出现肌肉硬结、皮下小结或皮下钙化等改变。

2.1.3 皮肤和骨骼肌外受累的表现

2.1.3.1 肺部受累:间质性肺炎、肺纤维化、胸膜炎是 PM/DM 最常见的肺部表现,可在病程中的任何时候出现。表现为胸闷、气短、咳嗽、咯痰、呼吸困难和紫绀等。少数患者有少量胸腔积液,大量胸腔积液少见。喉部肌肉无力可造成发音困难和声哑等。膈肌受累时可表现为呼吸表浅、呼吸困难或引起急性呼吸功能不全。肺部受累是影响 PM/DM 预后的重要因素之一。

2.1.3.2 消化道受累:PM/DM 累及咽、食管上端横纹肌较常见,表现为吞咽困难,饮水发生呛咳、液体从鼻孔流出。食管下段和小肠蠕动减弱与扩张可引起反酸、食管炎、咽下困难、上腹胀痛和吸收障碍等,这些症状同硬皮病的消化道受累相似。

2.1.3.3 心脏受累:PM/DM 心脏受累的发生率为 6%~75%,但有明显临床症状者较少见,最常见的表现是心律不齐和传导阻滞。较少见的严重表现是充血性心力衰竭和心包填塞,这也是患者死亡的重要原因之一。

2.1.3.4 肾脏受累:少数 PM/DM 可有肾脏受累的表现,如蛋白尿、血尿、管型尿。罕见的暴发型 PM 可表现为横纹肌溶解、肌红蛋白尿及肾功能衰竭。

2.1.3.5 关节表现:部分 PM/DM 可出现关节痛或关节炎表现,通常见于疾病的早期,可表现为 RA 样关节症状,但一般较轻。重叠综合征者关节症状较多见。儿童 DM 关节症状也相对较多见。

2.2 辅助检查

2.2.1 一般检查

患者可有轻度贫血、白细胞增多。约 50%的 PM 患者红细胞沉降率(ESR)和 C 反应蛋白可以正常,只有 20%的 PM 患者活动期 ESR>50 mm/1 h。因此,ESR 和 C 反应蛋白的水平与 PM/DM 疾病的活动程度并不平行。血清免疫球蛋白、免疫复合物以及 α2 和 γ 球蛋白可增高。补体 C3、C4 可减少。急性肌炎患者血中肌红蛋白含量增加,血清肌红蛋白含量的高低可估测疾病的急性活动程度,加重时增高,缓解时下降。当有急性广泛的肌肉损害时,患者可出现肌红蛋白尿,还可出现血尿、蛋白尿、管型尿,提示有肾脏损害。

2.2.2 肌酶谱检查

PM/DM 患者急性期血清肌酶明显增高。如肌酸磷酸激酶(CK)、醛缩酶、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.12.008

万方数据

及乳酸脱氢酶(LDH)等,其中临床最常用的是 CK,它的改变对肌炎最为敏感,升高的程度与肌肉损伤的程度平行。PM/DM 血清 CK 值可高达正常上限的 50 倍,但很少超过正常上限的 100 倍。肌酶改变先于肌力和肌电图的改变,肌力常滞后于肌酶改变 3~10 周,而复发时肌酶先于肌力的改变。少数患者在肌力完全恢复正常时 CK 仍然升高,这可能与病变引起的肌细胞膜"漏"有关。相反,少数患者活动期 CK 水平可以正常,这种情况 DM 比 PM 更常见。CK 正常的 PM/DM 患者应做仔细的鉴别诊断,一般而言肌炎活动期,特别是 PM 患者其 CK 水平总是升高的,否则诊断的准确性值得怀疑。

2.2.3 自身抗体

2.2.3.1 肌炎特异性抗体:PM/DM 的抗体可分为肌炎特异性自身抗体(myositis-specific autoantibodies,MSAs)和肌炎相关性抗体 2 大类。MSAs 主要包括抗氨基酰 tRNA 合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase,ARS)抗体、抗信号识别颗粒(signal recognition particle,SRP)抗体和抗 Mi-2 抗体 3 大类。目前发现的抗 ARS 抗体有针对组氨酸(Jo-1)、苏氨酸、丙氨酸、氨基乙酰等氨酰基合成酶的抗体 10 余种,其中抗 Jo-1 抗体最常见也最具临床意义。抗 Jo-1 抗体在 PM/DM 中阳性率为 10%~30%。抗 ARS 抗体阳性的患者常有发热、肺间质病变、关节炎、雷诺现象和"技工手"等临床表现而被称为"抗合成酶综合征(antisynthetase syndrome,ASS)"。但部分 ASS 并不会出现上述所有症状,也有的 ASS 可以无肌炎的表现。

抗 SRP 抗体主要见于 PM,阳性率约为 4%~5%。以往认为抗 SRP 抗体阳性者常在秋冬季发病,表现为急性发作的严重肌炎,且常伴有心脏受累,无肺间质病变和关节炎,对激素及免疫抑制剂治疗反应差,预后较差。但最近不少研究证明抗 SRP 阳性的患者发病并无明显季节性,心脏受累也不明显,临床表现呈异质性,可有肺间质病变,也可见于 DM 患者,预后及生存率与抗 SRP 阴性患者相比也无明显差别(甚至好于阴性患者)。因此抗 SRP 阳性患者确切的临床特点及预后尚需要更大样本的观察分析。但抗 SRP 阳性患者的病理特点常较一致,表现为明显的肌纤维坏死,但常无炎性细胞的浸润,肌细胞表达主要组织相容性复合物(MHC)Ⅰ分子也不明显,这种表现非常类似免疫介导的坏死性肌炎。抗 SRP 还可偶见于非 IIM 的萎缩性肌病患者。

抗 Mi-2 抗体在 PM/DM 患者中的阳性率约 4%~20%。多见于 DM,而 PM 中较少见,故有人认为这是 DM 的特异性抗体,与 DM 患者的皮疹有关。

2.2.3.2 肌炎相关性抗体:PM/DM 还存在一些非特异性的肌炎相关抗体,约 60%~80%的患者可出现抗核抗体(ANA)。约 20%的患者类风湿因子(RF)可阳性,但滴度较低。另外部分患者血清中还可检测出针对肌红蛋白、肌球蛋白、肌钙蛋白或原肌球蛋白等抗原的非特异性抗体。抗 Scl-70 抗体常出现在伴发系统性硬化病(SSc)的 DM 患者中;抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体见于伴发干燥综合征(SS)或系统性红斑狼疮(SLE)的患者中;抗 PM-Scl 抗体见于 10%的肌炎患者,其中一半合并有硬皮病。另外,约 1/3 的患者可出现抗 Ku 抗体。

2.2.4 肌电图

肌电图检查对 PM/DM 而言是一项敏感但非特异性的指标。90%的活动性患者可出现肌电图异常,约 50%的患者可表现为典型三联征改变:①时限短的小型多相运动电位。②纤颤电位,正弦波,多见于急性进展期或活动期,经过激素治疗后这种自发电位常消失;③插入性激惹和异常的高频放电,这可能为肌纤维膜的弥漫性损害所致。另有 10%~15%的患者肌电图检查可无明显异常,少数患者即使有广泛的肌无力,而肌电图检查也只提示有脊柱旁肌肉的异常。另外,晚期患者可出现神经源性损害的表现,呈神经源性和肌源性损害混合相表现。

2.2.5 肌肉病理

2.2.5.1 PM 的病理学特征:肌活检病理是 PM/DM 诊断和鉴别诊断的重要依据。PM 肌活检标本的普通苏木素-伊红(HE)染色常表现为肌纤维大小不一、变性、坏死和再生,以及炎性细胞的浸润。这种表现并不具有特异性,可见于各种原因引起的肌肉病变,不能用之将 PM 与其他肌病相鉴别。免疫组织化学检测可见肌细胞表达 MHC Ⅰ分子,浸润的炎性细胞主要为 $CD8^+$T 细胞,呈多灶状分布在肌纤维周围及肌纤维内,这是 PM 较特征性的表现,也是诊断 PM 最重要的病理标准。因为可以用它区分药物性、代谢性等非 IIM 肌病,这些非 IIM 肌病主要表现为巨噬细胞而非 $CD8^+$T 细胞的浸润,且肌细胞不表达 MHC Ⅰ分子。

2.2.5.2 DM 的病理学特征:DM 的肌肉病理特点是炎症分布位于血管周围或在束间隔及其周围,而不在肌束内。浸润的炎性细胞以 B 细胞和 $CD4^+$T 细胞为主,与 PM 有明显的不同。但肌纤维表达 MHC Ⅰ分子也明显上调。肌内毛细血管密度减低但剩余的毛细血管管腔明显扩张。肌纤维损伤和坏死通常涉及部分肌束或束周而导致束周萎缩。束周萎缩是 DM 的特征性表现,有学者认为如果肌活检见有束周萎缩的表现,即使未见明显的炎症表现也可诊断 DM。

3 诊断要点

3.1 诊断标准:目前临床上大多数医生对 PM/DM 的诊断仍然采用 1975 年 Bohan/Peter 建议的诊断标准(简称 B/P 标准,见表 1。

B/P 标准会导致对 PM 的过度诊断,它不能将 PM 与包涵体肌炎(IBM)等其他炎性肌病相鉴别。因此欧洲神经肌肉疾病中心和美国肌肉研究协作组(ENMC)在 2004 年提出了另一种 IIM 分类诊断标准,见表 2。该标准与 B/P 标准最大的不同是:①将 IIM 分为 5 类:PM、DM、包涵体肌炎(IBM)、非特异性肌炎(nonspecific myositis,NSM)和免疫介导的坏死性肌炎(immune-mediated necrotizing myopathy,IMNM),其中 NSM 和 IMNM 是首次被明确定义。②对无肌病性皮肌炎(amyopathic dermatomyositis,ADM)提出了较明确的诊断标准。但应注意的是 ADM 并不是固定不变的,部分患者经过一段时间可发展成典型的 DM。另外,AMD 可出现严重的肺间质病变及食管病变,也可伴发肿瘤性疾病。

3.2 鉴别诊断:多种疾病可引起皮肤及肌肉病变。如果有典型的皮疹和肌无力的表现,DM 一般不难诊断。临床上最容易

万方数据

表 1　Bohan/Peter 建议的 PM/DM 诊断标准

1. 对称性近端肌无力表现：肩胛带肌和颈前伸肌对称性无力，持续数周至数月，伴或不伴食道或呼吸道肌肉受累。
2. 肌肉活检异常：肌纤维变性、坏死，细胞吞噬、再生、嗜碱变性，核膜变大，核仁明显，筋膜周围结构萎缩，纤维大小不一，伴炎性渗出。
3. 血清肌酶升高：血清肌酶升高，如 CK、醛缩酶、ALT、AST 和 LDH。
4. 肌电图示肌源性损害：肌电图有三联征改变：即时限短、小型的多相运动电位；纤颤电位，正弦波；插入性激惹和异常的高频放电。
5. 典型的皮肤损害：①眶周皮疹：眼睑呈淡紫色，眶周水肿；② Gottron 征：掌指及近端指间关节背面的红斑性鳞屑疹；③膝、肘、踝关节、面部、颈部和上半身出现的红斑性皮疹

判定标准：确诊 PM 应符合所有 1~4 条标准；拟

判定标准：确诊 PM 应符合1~4 条中的任何 3 条标准；可疑 PM 符合 1~4 条中的任何 2 条标准。确诊 DM 应符合第 5 条加 1~4 条中的任何 3 条；拟诊 DM 应符合第 5 条及 1~4 条中的任何 2 条；可疑 DM 应符合第 5 条及 1~4 条中的任何 1 条标准。

误诊的是 PM，它需要与多种类型的肌病作鉴别。PM 应鉴别的肌病类型主要包括：感染相关性肌病、IBM、甲状腺相关性肌病、代谢性肌病、药物性肌病、激素性肌病、肌营养不良症、嗜酸性粒细胞增多性肌炎以及肿瘤相关性肌病等。

4　治疗方案及原则

PM/DM 是一组异质性疾病，临床表现多种多样且因人而异，治疗方案也应遵循个体化的原则。

4.1　糖皮质激素

到目前为止，糖皮质激素仍然是治疗 PM 和 DM 的首选药物，但激素的用法尚无统一标准，一般开始剂量为泼尼松 1~2 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$（60~100 mg/d）或等效剂量的其他糖皮质激素。常在用药 1~2 个月后症状开始改善，然后开始逐渐减量。激素的减量应遵循个体化原则，减药过快出现病情复发，则须重新加大剂量控制病情。对于严重的肌病患者或伴严重吞咽困难、心肌受累或进展性肺间质病变的患者，可加用甲泼尼龙冲击治疗，方法是甲泼尼龙每日 500~1000 mg，静脉滴注，连用 3 d。对激素治疗无效的患者首先应考虑诊断是否正确，诊断正确者应加用免疫抑制剂治疗；另外，还应考虑是否初始治疗时间过短或减药太快所致；是否出现了激素性肌病。

4.2　免疫抑制剂

4.2.1　甲氨蝶呤（MTX）：MTX 是治疗 PM/DM 最常用的二线药。MTX 不仅对控制肌肉的炎症有帮助，而且对改善皮肤症状也有益处，且起效比硫唑嘌呤（AZA）快。常用的剂量 7.5~20 mg 口服，每周 1 次。

4.2.2　AZA：AZA 治疗 PM/DM 的剂量为口服 1~2 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。AZA 起效时间较慢，通常应在用药 6 个月后才能判断是否对 PM/DM 有明显的治疗效果。

4.2.3　环孢素 A（CsA）：目前 CsA 用于 PM/DM 的治疗逐渐增多，主要用于 MTX 或 AZA 治疗无效的难治性病例，CsA 起效时间比 AZA 快，常用的剂量为 3~5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。用药期间主要应监测血压及肾功能，当血清肌酐增加>30%时应停药。

4.2.4　环磷酰胺（CTX）：CTX 在治疗肌炎中不如 MTX 和 AZA 常用，且单独对控制肌肉炎症无效，主要用于伴有肺间质病变的病例。用法为口服 2~2.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$，或每月静脉滴注 0.5~1.0 g/m^2，后者更为常用。

4.2.5　抗疟药：对 DM 的皮肤病变有效，但对肌肉病变无明显作用。治疗剂量为羟氯喹 300~400 mg/d。应注意的是抗疟药可诱导肌病的发生，患者出现进行性肌无力，易与肌炎进展混淆。此时肌肉活检有助于肌病的鉴别。

4.3　静脉注射免疫球蛋白（IVIg）

对于复发性和难治性的病例，可考虑加用 IVIg。常规治疗剂量是 0.4 $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$，每月用 5 d，连续用 3~6 个月以维持疗效。对于 DM 难治性的皮疹加用小剂量的 IVIg（0.1 $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$，每月连用 5 d，共 3 个月）可取得明显效果。总的来说 IVIg 不良反应较少，但可有头痛、寒战、胸部不适等表现，对于有免疫球蛋白缺陷的患者应禁用 IVIg。

4.4　生物制剂

近年来有不少用抗肿瘤坏死因子单抗、抗 B 细胞抗体或抗补体 C5 治疗难治性的 PM 或 DM 可能有效。但大部分研究都是小样本或个案报告，确切的疗效有待于进一步的大样本研究。

4.5　血浆置换疗法

有研究表明血浆置换治疗对 PM/DM 治疗无明显效果，可能只有“生化的改善”，即短暂的肌酶下降而对整体病程无明显的作用。

4.6　免疫抑制剂的联合应用

2 种或 2 种以上免疫抑制剂联合疗法主要用于复发性或难治性 PM/DM 病例，但目前只见于个案报道，无系统性临床研究结果。有报道 MTX+CsA 联合治疗激素抵抗型肌病有效；CYC+CsA 治疗 DM 的肺间质病变有效；激素+CsA+IVIg 联合比激素+CsA 治疗更易维持肌病的缓解状态。

万方数据

表 2 国际肌病协作组建议的 IIM 分类诊断标准

诊断要求	诊断标准
1. 临床标准 包含标准： A. 常>18 岁发作，非特异性肌炎及 DM 可在儿童期发作 B. 亚急性或隐匿性发作 C. 肌无力：对称性近端>远端，颈屈肌>颈伸肌 D. DM 典型的皮疹：眶周水肿性紫色皮疹；Gottron 征，颈部 V 型征，披肩征 排除标准： A. IBM 的临床表现：非对称性肌无力，腕/手屈肌与三角肌同样无力或更差，伸膝和(或)踝背屈与屈髋同样无力或更差 B. 眼肌无力，特发性发音困难，颈伸>颈屈无力 C. 药物中毒性肌病，内分泌疾病(甲状腺功能亢进症，甲状旁腺功能亢进症，甲状腺功能低下)，淀粉样变，家族性肌营养不良病或近端运动神经病 2. 血清 CK 水平升高 3. 其他实验室标准 A. 肌电图检查 包含标准：(Ⅰ)纤颤电位的插入性和自发性活动增加，正相波或复合的重复放电；(Ⅱ)形态测定分析显示存在短时限，小幅多相性运动单位动作电位(MUAPs)； 排除标准：(Ⅰ)肌强直性放电提示近端肌强直性营养不良或其他传导通道性病变；(Ⅱ)形态分析显示为长时限，大幅多相性 MUAPs；(Ⅲ)用力收缩所募集的 MUAP 类型减少 B. 磁共振成像(MRI) STIR 显示肌组织内弥漫或片状信号增强(水肿) C. 肌炎特异性抗体 4. 肌活检标准 A. 炎性细胞(T 细胞)包绕和浸润至非坏死肌内膜 B. $CD8^+$T 细胞包绕非坏死肌内膜但浸润至非坏死肌内膜不确定，或明显的 MHC-Ⅰ分子表达 C. 束周萎缩 D. 小血管膜攻击复合物(MAC)沉积，或毛细血管密度降低，或光镜见内皮细胞中有管状包涵体，或束周纤维 MHC-Ⅰ表达 E. 血管周围，肌束膜有炎性细胞浸润 F. 肌内膜散在的 $CD8^+$T 细胞浸润，但是否包绕或浸润至肌纤维不肯定 G. 大量的肌纤维坏死为突出表现，炎性细胞不明显或只有少量散布在血管周，肌束膜浸润不明显 H. MAC 沉积于小血管或 EM 见烟斗柄状毛细管，但内皮细胞中是否有管状包涵体不确定 I. 可能是 IBM 表现：镶边空泡，碎片性红纤维，细胞色素过氧化物酶染色阴性 J. MAC 沉积于非坏死肌纤维内膜，及其他提示免疫病理有关的肌营养不良	多发性肌炎(PM) 确诊 PM： 1. 符合所有临床标准，除外皮疹 2. 血清 CK 升高 3. 肌活检包括 A，除外 C，D，H，I 拟诊 PM (probable PM)： 1. 符合所有临床标准，除外皮疹 2. 血清 CK 升高 3. 其他实验室标准中的 1/3 条 4. 肌活检标准包括 B，除外 C，D，H，I 皮肌炎(DM) 确诊 DM： 1. 符合所有临床标准 2. 肌活检包括 C 拟诊 DM： 1. 符合所有临床标准 2. 肌活检标准包括 D 或 E，或 CK 升高，或其他实验室指标的 1/3 条 无肌病性皮肌炎： 1. DM 典型的皮疹：眶周皮疹或水肿，Gottron 征，V 型征，披肩征 2. 皮肤活检证明毛细血管密度降低，沿真皮-表皮交界处 MAC 沉积，MAC 周伴大量角化细胞 3. 没有客观的肌无力 4. CK 正常 5. EMG 正常 6. 如果做肌活检，无典型的 DM 表现 可疑无皮炎性皮肌炎(possible DM sine dermatitis)： 1. 符合所有临床标准，除外皮疹 2. 血清 CK 升高 3. 其他实验室指标的 1/3 条 4. 肌活检标准中符合 C 或 D 非特异性肌炎： 1. 符合所有临床标准，除外皮疹 2. 血清 CK 升高 3. 其他实验室指标的 1/3 条 4. 肌活检包括 E 或 F，并除外所有其他表现 免疫介导的坏死性肌病： 1. 符合所有临床标准，除外皮疹 2. 血清 CK 升高 3. 其他实验室指标的 1/3 条 4. 肌活检标准包括 G，除外所有其他表现

(收稿日期：2010-11-19)
(本文编辑：臧长海)

万方数据