



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.004

重视肌炎诊疗中的感染及其对策

葛勇鹏 舒晓明

[摘要] 特发性炎性肌病(IIM)尤其是 MDA5 抗体皮肌炎(DM)与包括新型冠状病毒感染(COVID-19)在内的各种感染关系密切。感染不仅诱发 IIM 起病,且在免疫治疗过程中,IIM 易合并感染,导致预后不佳。本文从 IIM 发病前及治疗中的感染情况、感染发生的危险因素及对感染的管理等多个角度进行阐述。

[关键词] 特发性炎性肌病; 感染

[中图分类号] R593 **[文献标识码]** A

特发性炎性肌病(IIM)为一组临床异质性免疫疾病,常累及骨骼肌、皮肤、关节、肺脏、心脏等器官,临床分为皮肌炎(DM)、抗合成酶综合征(ASS)、免疫介导坏死性肌病(IMNM)、多发性肌炎(PM)、包涵体肌炎(IBM)等亚型。IIM 的发病原因及机制尚不清楚,但有研究表明感染尤其是病毒感染可能参与 IIM 的发病。此外,IIM 在糖皮质激素、免疫抑制剂治疗过程中发生感染并不少见。本文结合相关文献及临床实践,阐述感染对 IIM 发病及预后的影响,以期促进对 IIM 患者感染的认识。

一、IIM 发病前感染情况

多项研究表明,炎性肌病的发病与感染之间可能存在联系。某些抗体相关的 IIM 发病具有季节性,提示可能与感染有关。ASS 倾向于在春季发病,而抗信号识别颗粒(SRP)抗体阳性 IIM 似乎更多在秋季发病^[1]。一项针对幼年 DM 的研究发现,一半以上的患者在发病前有过感染病史,尤其是呼吸道感染^[2]。丹麦 1945~2010 年出生的 450 万人,从 1977 年随访至 2012 年,IIM 发病 756 例,超过 1/3 的患者在发病前有感染史^[3]。瑞典全国注册登记病例对照研究显示,胃肠道或呼吸道感染增加成人 DM 的发病风险,且随着感染次数的增加,DM 发病风险进一步增加^[4]。

1. 感染参与 IIM 的发病

有研究发现,与健康对照组相比,IIM 患者柯萨奇

B 病毒和人类 T 细胞嗜淋巴细胞病毒(HTLV-1)抗体出现的频率更高^[5]。柯萨奇 B 病毒抗体在幼年 DM 中具有较高的流行率,这些均表明柯萨奇病毒可能在疾病过程中发挥作用^[6]。目前被认为是肌炎诱因的病毒包括柯萨奇 B 病毒、微小病毒、肠道病毒、HTLV-1 和 HIV。许多病毒具有嗜肌肉的特性,如柯萨奇 B1 病毒甚至被用作肌炎的动物模型制作^[7]。IIM 患者频繁检测出病毒抗体可能是由免疫失调、潜在炎症过程和免疫抑制导致的较高感染风险所引起。病毒诱导 IIM 发病的一个假设是肌肉中潜在的病毒感染可能驱动对肌肉的持续免疫反应。有研究显示能够在 IIM 患者肌肉中检测出病毒 DNA^[8]。Chevrel 等^[9]在 1 例 PM 患者的肌肉组织活检中发现了细小病毒 B19 DNA。新近我们团队的研究结果显示,部分 IIM 患者在未治疗的发病初期即能检测到病毒或其他病原体^[10]。这些研究均提示感染可能参与 IIM 的发病过程。

2. 感染引发 IIM 的机制

(1)病原体可能与细胞蛋白相互作用,从而改变其被免疫系统识别的方式。如宿主 tRNA 合成酶用于病毒复制,当 tRNA 合成酶与病毒蛋白结合并呈现给免疫系统时,免疫耐受可能被破坏。感染性病原体也可能通过改变细胞蛋白的构象和暴露隐性表位来打破自我耐受^[11]。

(2)感染还可诱导自身抗体的产生,并可增强和激活自身反应 B 淋巴细胞^[12]。MDA5 是一种胞浆病毒 RNA 传感器,通常会触发天然免疫反应,随后产生细胞因子,激活巨噬细胞和辅助性 T 淋巴细胞。RNA 病毒可能上调组织中 MDA5 的表达,随后的病毒复制和细胞裂解将释放 MDA5 或病毒-MDA5 复合物,并产生抗 MDA5 抗体,可能进一步导致细胞损伤、自身抗

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82272398);中央高水平临床业务费专项临床研究项目(2022-NHLHCRF-YS-02-05);中日友好医院“菁英计划”人才培养工程资助项目(ZRJY2021-GG14)

作者单位:100029 北京,中日友好医院风湿免疫科 肌炎重点实验室
通讯作者:舒晓明,E-mail:sxm992283@hotmail.com

原暴露及随后产生的免疫反应失调^[13]。

(3) 分子模拟也可能在感染引起的自身免疫中发挥重要作用。病原体和宿主蛋白的序列相似性可能导致病原体特异性免疫应答和自身抗原的交叉反应^[14]。有研究发现,幼年 DM 中有针对 A 组链球菌 5M 型蛋白和骨骼肌肌球蛋白的同源序列免疫反应^[15]。另有研究显示,合成酶抗原组氨酸 tRNA 合成酶(Jo-1)和丙氨酰 tRNA 合成酶(PL-12)与包括 EB 病毒(EBV)、腺病毒和流感病毒在内的病原体上的各种蛋白质之间有同源性。此外,抗原 PL-12 与原肌球蛋白及角蛋白之间存在相当大的相似性,表明抗 PL-12 抗体与肌肉及结缔组织的交叉反应可能导致组织损伤^[16]。

二、感染对 IIM 的影响

IIM 整体上治疗难度较大,且疾病易复发,治疗周期长;常用治疗药物为糖皮质激素和(或)免疫抑制剂甚至生物制剂。因此在治疗过程中,患者处于免疫抑制的现象较普遍,因此相对易引起感染的发生、发展。

1. IIM 感染发生率及感染部位

通过对 2007 ~ 2011 年全美住院 DM/PM 患者调查发现,与同期住院的一般人群相比,大部分细菌、机会性真菌、分枝杆菌和病毒感染在 DM/PM 住院患者中发生率较高。感染是 DM/PM 患者死亡的最强预测因素,感染后死亡几率增加了 4.2 倍,尤其是肺部感染、菌血症和机会性真菌感染与死亡率显著相关^[17]。

巴西一项回顾性研究对圣保罗州 1985 ~ 2007 年 23 年间 634 例死亡 IIM 患者(DM 318 例,PM 316 例)的死亡率变化情况进行分析,结果发现 43% DM 患者有过肺部感染,而死亡 PM 患者中 34% 患有肺炎^[18]。

我国台湾地区的一项研究回顾了 1999 ~ 2008 年 192 例 IIM 患者,其中 53 例患者合并感染,最常见的感染部位为肺部感染,其次为软组织感染。常见的病原微生物为金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯杆菌、肠杆菌、分枝杆菌^[19]。

我院 10 年间(2008 ~ 2017 年)住院的 779 例 IIM 患者中,约 28% 的患者发生过感染,大多数感染发生在起病后 1 年内;感染组的生存率明显低于非感染组,且一旦发生感染,死亡风险增加 2.8 倍。常见的感染部位为肺部和上呼吸道,细菌感染常见肺炎克雷伯杆菌、链球菌、葡萄球菌;病毒感染以 EBV、巨细胞病毒(CMV)多见;真菌感染中可见念珠菌、酵母菌、卡氏肺孢子菌、曲霉等^[10,20]。

2. 不同肌炎抗体类型的 IIM 感染情况

不同肌炎亚型的感染发生率不尽相同,结合我们团队的研究,发现最易发生感染的为抗 MDA5 抗体阳

性 DM,约 50% 合并各种感染,其次为抗 NXP2 抗体阳性 DM;而在 ASS 患者中,携带抗 PL-7 抗体者易合并感染;在 IMNM 患者中,抗 SRP 抗体与抗 HMGCR 抗体阳性患者发生感染的几率差异不大,均较低^[20]。

3. 抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者与感染

抗 MDA5 抗体阳性 DM 常合并间质性肺炎(ILD),部分呈快速进展型 ILD,对治疗反应不佳,预后较差,且是各种 IIM 亚型中最易合并感染的类型,其感染发生率占 IIM 感染总体的 31.6%。目前关于抗 MDA5 抗体阳性 DM 易感病原体种类的研究有限。我们近期总结了该院行支气管肺泡灌洗液(BALF)宏基因组二代测序(mNGS)患者的病原数据,发现抗 MDA5 抗体阳性 DM 最常合并细菌感染(78.6%),其次分别是真菌(38.6%)、病毒(18.6%)和分枝杆菌(5.7%),多重感染比例达 55.7%^[20]。或与 MDA5 蛋白识别感染相关病原机制缺陷有关,机会性感染在抗 MDA5 抗体阳性 DM 中尤其多见。国内外多项研究结果提示,卡氏肺孢子菌肺炎(PJP)在抗 MDA5 抗体阳性 DM 中的发生率为 7.0% ~ 50.0%^[21-23],CMV 感染发生率为 19.1%^[24],而侵袭性肺曲霉病(IPA)也有相关病例(待发表)。

三、IIM 发生感染的危险因素

部分研究探讨了 IIM 发生感染的危险因素。法国一项研究结果表明,伴有吞咽困难、ILD、肌痛、合并肿瘤及应用甲氨蝶呤的 IIM 患者更易发生感染,其中 ILD 患者发生感染的风险最高^[25]。我国台湾地区一项研究认为 IIM 发生感染的危险因素依次为 ILD、应用硫唑嘌呤、患有有关节炎、年龄 > 45 岁^[19]。我院通过多因素分析发现 IIM 患者发生感染的风险依次为大剂量糖皮质激素冲击治疗(500 mg 或 1 000 mg)、淋巴细胞减少、ILD、抗 MDA5 抗体阳性及年龄 > 50 岁^[20]。

四、新型冠状病毒感染(COVID-19)与 IIM

2019 年出现的 COVID-19 给全世界带来了巨大影响,严重干扰了人类的生活。COVID-19 可引起发热、肌痛、乏力、ILD 等,可诱发或加重各类免疫性疾病。Movahedi 等^[26]注意到在 COVID-19 大流行期间幼年 DM 新发病例增多。目前有关于 COVID-19 后诱发 DM 的散发病例报道。Albaki 等^[27]总结了 COVID-19 后 DM 的临床特征及两者的时间关系,发现 COVID-19 诱发的 DM 一般发生在感染后 2 个月内,可引起不同类型抗体阳性的 DM,如抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 SAE1 抗体、抗 Jo-1 抗体等。同时 COVID-19 也会导致 DM 疾病复发或病情加重。

五、感染的对策及防治

目前国内外尚无关于 IIM 感染方面诊治的共识或指南。IIM 患者尤其伴有 ILD 者发生感染后,预后不佳。因此一旦有感染证据就应及时经验性抗感染治疗;同时留取痰液、BLAF 或病变组织送检微生物培养及 mNGS 检测,鉴定出具体病原微生物后予以针对性抗感染治疗^[10]。由于抗 MDA5 抗体阳性 DM 感染风险高,因而在使用大剂量糖皮质激素和免疫抑制剂时积极预防感染是合理的。本文作者最新的初步研究结果提示预防性使用复方磺胺甲噁唑(TMP/SMZ)可有效减少 PJP 的发生,同时降低死亡风险^[28],该研究首次为 TMP/SMZ 预防 IIM 中卡氏肺孢子虫感染提供了临床研究依据。然而针对此类患者 TMP/SMZ 的具体预防剂量、使用时长、停用条件等尚不清楚,现仍参考基于 HIV 患者的使用数据^[29]。伏立康唑是否需用以预防曲霉感染?在此类患者中的经济效益及不良反应如何?这些尚需未来的临床研究进一步探索。由于抗 MDA5 抗体阳性 DM 易感病原种类复杂,以混合感染为主,且感染后死亡率显著升高,因而在临床考虑存在感染时可结合患者个体情况联合使用广谱抗生素、抗病毒及抗真菌药物,但此方案亦有待验证。

六、结语

鉴于感染病原体的多样性、多重性,较难进行大规模前瞻性研究。但 COVID-19 带给我们感染可影响 IIM 病情的启示。因此对于平时规律治疗、病情出现加重者,除考虑原发疾病活动,还需始终对感染保持警惕。预防和治疗感染应贯穿于 IIM 整个诊治过程。

参 考 文 献

- [1] Leff RL, Burgess SH, Miller FW, et al. Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy in patients with anti-joint and anti-signal recognition particle autoantibodies [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 34(11):1391-1396.
- [2] Manliot C, Liang L, Tran D, et al. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(4):526-529.
- [3] Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, et al. Infections as risk factor for autoimmune diseases-A nationwide study [J]. *J Autoimmun*, 2016, 74:176-181.
- [4] Svensson J, Holmqvist M, Lundberg IE, et al. Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case-control study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(11):1803-1808.
- [5] Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, et al. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica [J]. *Lancet*, 1989, 2(8673):1184-1187.
- [6] Christensen ML, Pachman LM, Schneiderman R, et al. Prevalence of coxsackie b virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis [J]. *Arthritis Rheum*, 1986, 29(11):1365-1370.
- [7] Strongwater SL, Dorovini-zis K, Ball RD, et al. A Murine Model of Polymyositis Induced by Coxsackievirus B1 (Tucson Strain) [J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(4):433-442.
- [8] Yousef GE, Isenberg DA, Mowbray JF. Detection of enterovirus specific

RNA sequences in muscle biopsy specimens from patients with adult-onset myositis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1990, 49(5):310-315.

- [9] Chevrel G, Calvet A, Belin V, et al. Dermatomyositis associated with the presence of parvovirus B19 DNA in muscle [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39(9):1037-1039.
- [10] He L, Ge Y, Li S, et al. Clinical role of bronchoalveolar lavage in dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61(1):345-354.
- [11] Zampieri S, Valente M, Adami N, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(6):449-453.
- [12] Soulas P, Woods A, Jaulhac B, et al. Autoantigen, innate immunity, and T cells cooperate to break B cell tolerance during bacterial infection [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8):2257-2267.
- [13] Mehta P, Machado PM, Gupta L. Understanding and managing anti-MDA 5 dermatomyositis, including potential COVID-19 mimicry [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41(6):1021-1036.
- [14] Albert LJ, Inman RD. Molecular Mimicry and Autoimmunity [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(27):2068-2074.
- [15] Massa M, Costouros N, Mazzoli F, et al. Self epitopes shared between human skeletal myosin and *Streptococcus pyogenes* M5 protein are targets of immune responses in active juvenile dermatomyositis [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(11):3015-3025.
- [16] Walker E, Jeffrey P. Polymyositis and molecular mimicry, a mechanism of autoimmunity [J]. *Lancet*, 1986, 328(8507):605-607.
- [17] Murray SG, Schmajak G, Trupin L, et al. A population-based study of infection-related hospital mortality in patients with dermatomyositis/polymyositis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(5):673-680.
- [18] Santo AH, Souza JM, Pinheiro CE, et al. Trends in dermatomyositis- and polymyositis-related mortality in the state of São Paulo, Brazil, 1985-2007: multiple cause-of-death analysis [J]. *BMC Public Health*, 2010, 10:597.
- [19] Chen JJ, Tsai WP, Wu YJ, et al. Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(12):2429-2437.
- [20] Ge YP, Shu XM, He LR, et al. Infection is not rare in patients with idiopathic inflammatory myopathies [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(2):254-259.
- [21] Chen X, Shu X, He L, et al. High prevalence and mortality of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023. [Epub ahead of print]
- [22] Huang L, Fu Q, Ye Y, et al. High incidence and mortality of *Pneumocystis jirovecii* infection in anti-MDA5-antibody-positive dermatomyositis: experience from a single center [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):232.
- [23] Billet AC, Barba T, Coutant F, et al. Infection Risk in Patients with Dermatomyositis Associated with Anti-MDA5 Antibodies: A Historical Cohort Study [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12):3176.
- [24] Huang L, Zhu W, Ye Y, et al. Association of Cytomegalovirus Infection With Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis: A Prospective Cohort Study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:740154.
- [25] Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41(1):48-60.
- [26] Saud A, Naveen R, Aggarwal R, et al. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(8):63.
- [27] Movahedi N, Ziaee V. COVID-19 and Myositis; True Dermatomyositis or Prolonged Post Viral Myositis? [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021, 19(1):86.
- [28] Liu L, Zhang Y, Liu S, et al. Compound sulfamethoxazole improved the prognosis of dermatomyositis patients positive with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023. [Epub ahead of print]
- [29] U. S. Public Health Service Task Force on Antipneumocystis Prophylaxis for Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus [J]. *MMWR Recomm Rep*, 1992, 41(RR-4):1-11.

(收稿日期:2023-02-23)

(本文编辑:周三凤)