

诊治指南·

多发性肌炎和皮炎诊断治疗指南

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:甲根皱皱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/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 α_2 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)

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、氨基乙酰等氨基酰合成酶的抗体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(antisyntetase 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,ADM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

表 1 Bohan/Peter 建议的 PM/DM 诊断标准

<p>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。</p> <p>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。</p> <p>3. 血清肌酶升高:血清肌酶升高,如 CK、醛缩酶、ALT、AST 和 LDH。</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>判定标准:确诊 PM 应符合所有 1-4 条标准;拟</p>
--

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·kg⁻¹·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·kg⁻¹·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·kg⁻¹·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·kg⁻¹·d⁻¹,或每月静脉滴注 0.5-1.0 g/m²,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·kg⁻¹·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·kg⁻¹·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。

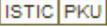
表 2 国际肌病协作组建议的 IIM 分类诊断标准

诊断要求	诊断标准
<p>1. 临床标准</p> <p>包含标准:</p> <p>A. 常>18 岁发作,非特异性肌炎及 DM 可在儿童期发作</p> <p>B. 亚急性或隐匿性发作</p> <p>C. 肌无力:对称性近端>远端,颈屈肌>颈伸肌</p> <p>D. DM 典型的皮疹:眶周水肿性紫色皮疹;Gottron 征,颈前 V 型征,披肩征</p> <p>排除标准:</p> <p>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</p> <p>B. 眼肌无力,特发性发音困难,颈伸>颈屈无力</p> <p>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</p> <p>2. 血清 CK 水平升高</p> <p>3. 其他实验室标准</p> <p>A. 肌电图检查</p> <p>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);</p> <p>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</p> <p>B. 磁共振成像(MRI)</p> <p>STIR 显示肌组织内弥漫或片状信号增强(水肿)</p> <p>C. 肌炎特异性抗体</p> <p>4. 肌活检标准</p> <p>A. 炎性细胞(T 细胞)包绕和浸润至非坏死肌内膜</p> <p>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</p> <p>C. 束周萎缩</p> <p>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</p> <p>E. 血管周围,肌束膜有炎性细胞浸润</p> <p>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确定</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>1. 可能是 IBM 表现:镶边空泡,碎片性红纤维,细胞色素过氧化酶染色阴性</p> <p>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</p>	<p>多发性肌炎(PM)</p> <p>确诊 PM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>拟诊 PM (probable PM):</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>皮肌炎(DM)</p> <p>确诊 DM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 符合所有临床标准 2. 肌活检包括 C <p>拟诊 DM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>无肌病性皮肌炎:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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 <p>可疑无皮炎性皮肌炎(possible DM sine dermatitis):</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>非特异性肌炎:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>免疫介导的坏死性肌病:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)

多发性肌炎和皮肌炎诊断及治疗指南

作者: [中华医学会风湿病学分会](#)
作者单位:
刊名: [中华风湿病学杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY](#)
年, 卷(期): 2010, 14(12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201012008.aspx