

MDA5 抗体阳性皮肤炎合并快速进展性肺间质病变的诊治进展^{*}

姜丽丽¹ 刘娜² 段利华^{1,2*}

¹江西省人民医院(南昌医学院第一附属医院)风湿免疫科,江西南昌 330006

²南昌大学医学院,江西南昌 330006

摘要 抗黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)抗体阳性的皮肤炎(DM)是炎性肌病的特殊亚型,较易合并快速进展的肺间质病变(RPILD),死亡率高。遗传和环境因素可能共同参与了该病的致病过程;临床表现、呼吸生理参数、影像学特征及血清学标记物可用于判断 RPILD 发生风险及评估预后。对于 MDA5 + DM-RPILD 目前尚缺乏基于高质量循证医学证据的治疗策略,主流治疗方法是激素 + 钙调神经磷酸酶抑制剂 + 环磷酰胺的“三联疗法”和基于 JAK 抑制剂的方案,早期诊断、准确分层以及个体化治疗是获得良好预后的关键。

关键词 皮肤炎;黑色素瘤分化相关基因 5;快速进展性肺间质病变

中图分类号 R593.26;R563

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230204

Advances in diagnosis and treatment of anti-MDA5 positive dermatomyositis complicated with rapidly progressive interstitial lung disease JIANG Li-li¹, LIU Na², DUAN Li-hua^{1,2*}. ¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Jiangxi Provincial People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College, Jiangxi Nanchang 330006, China; ²Medical College of Nanchang University, Jiangxi Nanchang 330006, China

Corresponding author: DUAN Li-hua, E-mail: lh-duan@163.com

Abstract Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis (anti-MDA5 + DM) is a special subtype of idiopathic inflammatory myopathy, which is significantly associated with rapidly progressive interstitial lung disease (RPILD), resulting in high mortality rates. Both genetic and environmental factors are supposed to play a role in the development of the disease. Clinical manifestations, respiratory physiology parameters, imaging features and serological markers are indicators of disease risk and prognosis. Nowadays, triple therapy (combination of glucocorticoids, tacrolimus, and intravenous cyclophosphamide) and JAK inhibitor-based therapy are the mainstream treatment strategy for MDA5 + DM-RPILD, but overall lack high quality evidence. Early diagnosis, accurate risk stratification and individualized treatment are essential for a favorable outcome.

Key words Dermatomyositis; Melanoma differentiation-associated gene 5; Rapidly progressive interstitial lung disease

皮肤炎(dermatomyositis, DM)是一类以皮肤和肌肉受累为典型表现的自身免疫性疾病,常常合并其他内脏器官受累,其中间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是影响预后的主要因素之一。抗黑色素瘤分化相关基因 5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)抗体阳性的 DM 一类特殊的亚型,其特征是具有 DM 典型的皮损而无或仅有轻微肌肉受累,但高达 50% ~ 100% 的患者会出现 ILD^[1,2],尤其是快速进展的肺间质病变(rapidly progressive interstitial lung disease, RPILD),病情进展迅速,死亡率高。近年来国内外学者围绕 MDA5 + DM

合并 RPILD 的发病机制、临床特点、生物标记物、风险预测模型及治疗策略等展开了一系列研究,但总体死亡率仍居高不下,治疗仍充满挑战。

MDA5 + DM-RPILD 的概念、病因和发病机制

概念 关于 RPILD 的概念目前尚未达成普遍共识,主流文献一般参考美国胸科协会(American thoracic society, ATS)对特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)中的进行性肺纤维化的概念对其定义^[3],即呼吸困难和影像学表现(CT)在 1 个月内恶化,或在呼吸道症状出现后的 3 个月内进展

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:81960296;81871286);江西省风湿免疫疾病临床医学研究中心(No. 20192BCD42005);江西省医学领先学科项目(风湿病学与自体免疫病学);江西省医学学科省市共建项目(风湿病学与自体免疫学)

^{*}通信作者:段利华, E-mail: lh-duan@163.com, 江西省南昌市东湖区爱国路 152 号

为呼吸衰竭^[1,4]。依据这一定义,MDA5 + DM 患者发生 RPILD 的比例在 39% ~ 78%^[2,5~7]。

病因 MDA5 + DM 患者发生 RPILD 的病因和发病机制目前仍不清楚,推测可能是遗传易感性和环境因素共同作用的结果。

环境因素:MDA5 是由 IFIH1 基因编码的视黄酸诱导基因 I (RIG-I) 样受体 (RLRs) 之一,是病毒 dsRNA 的关键感应蛋白。多种病毒,如甲型肝炎病毒、柯萨奇 B 病毒、肠道病毒和鼻病毒等,均可通过产生 I 型干扰素和其他炎性细胞因子促进 MDA5 高表达。Wang 等^[8]报道抗 MDA5 抗体在新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 患者中也普遍存在 (132/274),且该抗体滴度与疾病严重程度正相关,提示预后不良。因此,有观点认为病毒感染可能是 MDA5 + DM 发展的始动因素之一。一项日本的大型队列研究显示 MDA5 + DM 患者 ILD 主要发生在 10 月至次年 3 月居住在淡水附近的个体中,再次表明环境因素在诱发 MDA5 + DM-ILD 中发挥一定作用^[9]。

遗传因素:不同人种对 MDA5 + DM 的易感基因可能并不相同,例如 HLA-DRB1 × 0101/ × 0405 基因阳性的日本人对 MDA5 + DM 易感^[10],在中国人群中则是 HLA-DRB1 × 0401/ × 1202 基因阳性者对 MDA5 + DM 易感^[11],而在白种人中则没有观察到抗 MDA5 + DM 和 HLA 等位基因的关联性^[12]。最近,一项日本的全基因组关联研究在临床无肌病皮肌炎 (amyopathic dermatomyositis, ADM) 患者中 (MDA5 抗体阳性率为 72.2%) 发现了 WDFY4 rs7919656 基因的变体 tr-WDFY4,功能研究表明,tr-WDFY4 和 WDFY4 都可以通过增强 NK-κB 的激活促进 MDA5 诱导的细胞凋亡^[13],表明 WDFY4 及其变体可能在 MDA5 + DM 的发病机制中发挥关键作用;而来自中国人群的研究发现 WDFY4 变体与 MDA5 + DM 的易感性无显著相关,但发生 RPILD 的风险增加^[14]。

发病机制 尽管发病机制尚不清楚,但针对皮肤、肌肉以及肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 的转录组分析表明 I 型 IFN 通路可能在 MDA5 + DM 的发病机制中发挥着核心作用^[15~17]。炎症高度活化是 MDA5 + DM-ILD 的另一突出特征:研究发现 MDA5 + DM 患者体内 IL-18 水平显著高于抗合成酶综合征相关 ILD 的患者^[18];在 DM-ILD 患者中,RPILD 组患者血清 IFN-γ、IL-1β、IL-12 水平显著高于非 RPILD 组,RPILD 患者肺部和肺门淋巴

结存在强烈的 INF-γ 相关免疫反应等^[19]。

MDA5 + DM-RPILD 的临床特点

一般临床表现 MDA5 + DM 以女性多见,中位发病年龄 50 岁左右,最常见的临床表现为特征性的皮损,如向阳疹,Gottron 疹/征,其他常见的临床表现包括 RPILD、技工手、皮肤溃疡、发热、关节痛、肌痛、肌无力、声音嘶哑、吞咽困难、自发性纵隔气肿 (spontaneous pneumomediastinum, SPM) 或气胸等^[5,6,20,21]。

值得关注的是,MDA5 + DM 的患者在临床表现上存在一定的异质性。法国的全国多中心回顾性队列研究提出了 3 种临床表型:以关节炎和典型皮损为主要表现的“类风湿型”、以雷诺现象和严重血管炎表现为主的“血管病型”以及“RPILD 型”,前两者 RPILD 发生的风险较低,而最后一种亚型 RPILD 的发生率和死亡率极高^[22]。来自中国的单中心回顾性研究队列也发现 3 种不同的亚型,其中 2 组与法国队列类似,分别以“关节炎和技工手”以及 RPILD 为主要表现,而第 3 组则以典型皮损和肌炎为主要表现^[23]。

影像学特点 胸部高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 是诊断 ILD 的主要手段,Tanizawa 等^[24]分析了 12 例 MDA5 + DM-ILD 的 HRCT 表现,发现下肺实变或磨玻璃影、随机分布的磨玻璃影是最主要表现,而无小叶内网格影;陈望等^[25]总结了 27 例 MDA5 + DM-ILD 的影像学特征,发现磨玻璃影、胸膜下弧线及小叶间隔增厚是最主要表现,蜂窝影少见,且急性/亚急性进展组表现为磨玻璃影的比例显著高于与慢性进展组。

SPM 可见于 13% ~ 35% 的 MDA5 + DM 患者,被认为是 MDA5 + DM-ILD 的严重并发症,死亡风险进一步上升^[4,26],在一项纳入 133 名 MDA5 + DM 的研究中,有 20 例患者被诊断为 SPM,这一亚组的 1 年生存率仅为 40%^[27]。

MDA5 + DM-RPILD 的早期诊断策略

典型的临床表现结合肌炎特异性自身抗体以及 HRCT,诊断 MDA5 + DM 并不困难,鉴于 RPILD 是影响该类型肌炎预后不良的最主要因素,临床上早期识别 RPILD 至关重要。

Zuo 等^[28]发现发热,谷丙转氨酶、乳酸脱氢酶、血清铁蛋白、CEA、CA153 升高以及外周血低淋巴细胞计数是 RPILD 的危险因素^[28],而来自香港的多

中心回顾性临床研究还发现年龄 > 50 岁、中性粒细胞和淋巴细胞比例 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) > 7 也是 RPILD 的危险因素^[29]。此外, Xu 等^[30]通过对 40 例 ADM 患者的研究发现, 皮肤溃疡也是发生 RPILD 的独立危险因素。因此, 临床上对于有上述特征的 MDA5 + DM 患者要提高警惕, 密切随访, 以期早期发现 RPILD、早期干预。

预后影响因素和风险预测模型

MDA5 + DM-RPILD 预后不良因素包括呼吸生理参数、影像学特征及血清学标记物等。

呼吸生理参数 低动脉血氧分压 (PaO_2)、高肺泡动脉氧梯度 ($\text{P}[\text{A-a}]\text{O}_2$) 和 MDA5 + DM-RPILD 不良预后相关^[2,31], 最佳界值因纳入人群不一而有所不同。Fujiki 等^[31]对 18 例 MDA5 + DM 患者进行预后分析发现, 肺泡动脉氧梯度 ($\text{P}[\text{A-a}]\text{O}_2$) ≥ 30 mmHg 的患者生存率显著低于 ($\text{P}[\text{A-a}]\text{O}_2$) < 30 mmHg 的患者。

基线用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) % 可能是预测 6 个月全因死亡率的重要因素, Wu 等^[4]依据 FVC% 将患者分为早期 (FVC% $\geq 50\%$) 和进展期 (FVC% < 50% 或无法完成肺功能检查) 两个阶段, 前者病死率低于 15%, 而后者病死率可高达 70%。

影像学特征 Zuo 等^[32]分析 62 例 MDA5 + DM 患者影像学发现, 下肺区域的实变影与发生 RPILD 相关。为进一步对 HRCT 进行定量分析, 研究者们还尝试建立 HRCT 评分系统, 但目前尚无公认的针对 MDA5 + DM-ILD 的 HRCT 评分系统。Zou 等^[33]借鉴 IPF 评分的半定量 HRCT 计分方法对 MDA5 + DM-ILD 进行评估, 发现该 HRCT 评分是 1 年死亡率的独立危险因素, 但该评分方法中, 纤维化所占权重很大, 并不完全适用于 MDA5 + DM-ILD 的评估。日本学者建立了另一种相对简化的 HRCT 评分方法, 但其仅对磨玻璃影和纤维化的成分进行评估, 忽略了以实变为主的表现, 同样不适用于 MDA5 + DM-ILD 的评估^[26]。

生物标记物

1. MDA5 抗体滴度: 关于 MDA5 抗体滴度和疾病活动度及预后的关系尚存争议。Matsushita 等^[34]观察了 12 例 MDA5 + DM-RPILD 患者, 发现在经过联合免疫治疗病情好转的患者中, MDA5 抗体滴度显著降低, 其中 6 名患者抗体转阴, 同时发现 MDA5 抗体持续阳性者较抗体阴性者更易复发, 复发后

MDA5 抗体滴度再次升高, 提示 MDA5 抗体滴度可用于评估治疗反应及监测疾病复发。而 Abe 等^[20]则发现大部分 MDA5 + DM 患者在启动治疗后 MDA5 抗体滴度均会下降, 即使在死亡组也观察到同样的现象。因此, 认为 MDA5 抗体滴度并不能很好的预测短期治疗反应。Nishioka 等^[35]报道治疗后 MDA5 抗体滴度下降缓慢, 即使在治疗后 1 年仍处于较高水平, 因此, 认为 MDA5 抗体滴度不是监测疾病活动度的灵敏指标, 但可以用于判断疾病是否处于稳定状态, 滴度升高则可能提示疾病复发。

2. 血清铁蛋白: 血清铁蛋白虽然是非特异性炎症指标, 却是提示 MDA5 + DM-RPILD 预后不良的指标, 且和疾病严重程度正相关, 不同研究的界值不一, 范围约 450 ~ 2 000 ng/mL^[2,5,30,31]。

3. 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 和涎液化糖链抗原 (Krebs Von den Lungen-6, KL-6): LDH 可以反映肺损伤, 是经典的 ILD 生物标记物, 尽管对肺部病变特异性不高, 但基于 ADM-ILD (78% 的患者 MDA5 抗体阳性) 患者的队列研究提示血清 LDH > 355 U/L 是预后不良的独立危险因素^[6]。KL-6 是在 II 型肺泡上皮细胞和细支气管上皮细胞中表达的一种粘蛋白样高分子量糖蛋白, 被认为与 ILD 疾病严重程度、治疗反应以及不良预后相关^[36]。Ye 等^[37]报道, 血清 KL-6 水平和 MDA5 + DM-ILD 严重程度以及 HRCT 评分呈正相关, 且在疾病缓解后 KL-6 水平下降, 以 792 U/mL 为界值, KL-6 高水平组的患者生存率显著低于 KL-6 低水平组患者。

4. 细胞因子: 多种细胞因子可能和 MDA5 + DM-ILD 的预后相关。IL-15 由上皮细胞、骨骼肌细胞、巨噬细胞等多种细胞分泌, 新近发现, DM-RPILD 组血清和 BALF 中的 IL-15 水平显著高于非 RPILD 组, 在肺组织中也显著高表达, 是反映疾病严重程度和预测 RPILD 的重要因子^[38]。

小样本临床研究还发现了其他可能和 MDA5 + DM-RPILD 预后相关的细胞因子。一项纳入 12 例 ADM-RPILD 患者 (11 例 MDA5 阳性) 的病例对照研究发现, 死亡组 ($n = 6$) 血清 IL-6 水平显著高于存活组, 血清 IL-6 水平 $\geq 9\text{pg/mL}$ 的患者生存率显著低于 IL-6 < 9pg/mL 的患者^[39]; 另外一项纳入 27 例 MDA5 + DM 患者的研究提示血清 IL-18 的水平和治疗反应相关^[21]; Horai 等^[40]发现与 MDA5-DM 患者相比, MDA5 + DM 患者血清 IFN- γ 水平显著升高, 且更易出现 RPILD。

5. 其他:YKL-40 是由巨噬细胞、中性粒细胞等分泌的几丁质酶样蛋白,其参与炎症、细胞增殖和组织重塑等多种病理生理过程。我们前期研究发现血清 YKL-40 和 MDA5 + DM-ILD 的疾病严重程度、治疗反应及不良预后相关^[5]。

在未控制稳定的 MDA5 + DM 患者中,外周血淋巴细胞减少的现象非常普遍,有研究表明,外周血 CD3 + T 细胞计数减低提示预后不良^[5]。Wang 等^[41]在外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)中发现了一类特殊的 T 细胞亚群,即 CD4 + CXCR4 + T 细胞,在 DM-ILD 患者外周血中 CD4 + CXCR4 + T 细胞计数显著升高,且和 HRCT 评分、肺功能受损(FVC%)以及 MDA5 抗体阳性显著相关,预后分析提示 CD4 + CXCR4 + T 细胞比例 $\geq 30\%$ 的患者预后不良。体外研究发现 CD4 + CXCR4 + T 细胞能够通过 IL-21/JAK 依赖途径促进肺成纤维细胞的增殖,而中和 IL-21 或使用 JAK 抑制剂阻断 IL-21 信号传导可以抑制这一效应,可能为今后的靶向治疗提供线索。

风险预测模型 为了判断疾病预后,从而对患者进行分层治疗,业内学者积极探索疾病风险预测模型。来自上海仁济医院的研究团队基于该中心大规模队列($n = 207$)提出了“FLAIR 评分”,用于预测 ADM 相关 ILD 的死亡风险。该评分系统包括 SF 和 LDH 水平、MDA5 抗体(半定量)、肺 HRCT 评分和 RPILD/非 RPILD 五个变量,将患者分为低、中、高三个风险等级,用于指导临床决策,但该研究为回顾性设计,且高达 22% 的患者 MDA5 抗体阴性,尚不能直接用于 MDA5 + DM-ILD 的预后判断^[6]。

针对上述模型的短板,Xu 等^[42]基于大型多中心 MDA5 + DM-ILD 队列,通过放射组学方法定量分析基线肺部 HRCT 图像,并生成放射学评分(Rad 评分),再将通过单变量 Cox 回归选择的临床预测因子与 Rad 评分进一步结合,建立最终的疾病预测模型(Rad 评分加模型),该模型对 MDA5 + DM-ILD 患者 6 个月死亡率具有较好的预测效能。

治疗策略

针对这一进展迅速、死亡率高的疾病,目前尚无基于高质量循证医学证据的治疗策略,早期诊断、准确进行危险分层以及个体化治疗是获得良好预后的关键。目前 MDA5 + DM-ILD 的主流治疗方法是激素 + 钙调神经磷酸酶抑制剂(他克莫司或环孢素) + 环磷酰胺的“三联疗法”和基于 JAK 抑制剂的治

疗,其他疗法多基于小样本病例研究或个案报道。

三联疗法 一项日本的多中心前瞻性研究显示,三联疗法组($n = 29$)的 6 个月生存率显著高于先接受大剂量激素再逐步联合其他免疫抑制剂的治疗组($n = 15$),生存率分别为 89% 和 33%^[43]。但三联疗法组基线平均 FVC% 为 78.8%,意味着大多数患者处于早期阶段,因此该疗法对中晚期患者是否同样适用仍缺乏依据。此外,治疗过程中出现的机会性感染(如巨细胞病毒)等也是不容忽视的问题,这往往会使 ILD 急性加重^[44]。

JAK 激酶抑制剂 Chen 等^[45]在 18 例早期 MDA5 + DM-ILD 患者中(基线平均 FVC% 73.4%)探索了激素[最大剂量(78.0 ± 54.4)mg/d]联合托法替布(Tofacitinib,一种 JAK 激酶抑制剂,5mg,2 次/d)的疗效与安全性,结果显示,与采用经典方案治疗(激素联合免疫抑制剂)的患者相比,前者 6 个月生存率更高(分别为 100% 和 66%),且安全性在可接受范围内。目前尚无法判断上述疗法孰优孰劣,但二者共同的缺憾是没有在病程偏晚期的患者中开展疗效和安全性研究,未来需要开展更多前瞻性研究进一步验证。

生物制剂和血浆置换 生物制剂和血浆置换的疗效主要来自个案报道。Huang 等^[46]统计了 28 例使用利妥昔单抗(Rituximab,RTX)治疗的难治性 DM-RPILD 患者,其中 15 例对治疗有反应(RTX 1 000 mg 静脉滴注,第 0 天和第 14 天各 1 次,共 2 次;或者 375 mg/m²,每周 1 次,共 4 次);Ge 等^[47]报道了 11 例 MDA5 + DM-ILD 的病例,其中 8 例为 RPILD,接受常规剂量(RTX 375 mg/m²,第 0 天和第 14 天各 1 次,共 2 次)或低剂量 RTX(每次 100 mg 静脉滴注,每周 1 次共 4 次)治疗后,5 例患者存活,且常规剂量组和低剂量组显示出近似的疗效,提示 RTX 可能是治疗该类患者的方法之一。

Zou 等^[48]报道了应用巴利昔单抗(Basiliximab,一种抗 CD25/sIL-2R 的单克隆抗体)与激素及环孢素联合治疗的 4 例 MDA5 + DM-RPILD 患者,其中 3 例患者在治疗后 HRCT 评分、肺功能以及血清铁蛋白得到明显改善。

血浆置换可以去除炎性细胞因子和趋化因子,理论上可能起到改善 MDA5 + DM-RPILD 病情的作用。日本的一项研究报道了 6 例经联合免疫抑制治疗无效的 RPILD 患者,联合血浆置换作为辅助治疗成功的病例,提示难治性 RPILD 或者合并活动性感染性疾病(如肺孢子菌感染等)的患者可能从血浆

置换中获益^[49]。

其他支持治疗

1. 抗纤维化治疗: 开放标签的临床研究发现常规免疫抑制联合使用 1800 mg/d 的吡非尼酮(Pirfenidone)并未进一步提高存活率^[50];而 Liang 等^[51]则报道联合使用尼达尼布(Nintedanib)的炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)相关 ILD 患者(36/151)较未联用尼达尼布的 IIM-ILD 患者(115/151)进展为 RPILD 的比例更低,生存率更高,但该研究未进一步对 MDA5 + DM 的患者进行亚组分析。

2. 肺移植:肺移植可能是难治性 MDA5 + DM-ILD 的最终选择。Huang 等^[52]报道了 4 例经免疫抑制治疗无效的 MDA5 + DM-RPILD 患者,在移植前使用体外膜肺氧合作为桥接,最终成功接受双侧肺移植并存活 12 个月以上。

结 语

距首次在肌炎患者中发现 MDA5 抗体至今已有近 20 年,学界对 MDA5 + DM 的认识已经有了显著的提高,包括病因和发病机制、临床表现及影响预后的因素等等,然而合并 RPILD 的患者总体预后仍然较差,即使经过积极的免疫抑制治疗,大多数中心报道的 1 年内死亡率仍然超过 40%^[4,5,43],未来需要更多高水平的研究促进这一疾病诊治水平的提高,降低死亡率。

参 考 文 献

- Moghadam-Kia S, Oddis CV, 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 Res (Hoboken)*, 2016, 68(5): 689-694.
- Motegi SI, Sekiguchi A, Toki S, et al. Clinical features and poor prognostic factors of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease[J]. *Eur J Dermatol*, 2019, 29(5): 511-517.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824.
- Wu W, Guo L, Fu Y, et al. Interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 60(2): 293-304.
- Jiang L, Wang Y, Peng Q, et al. Serum YKL-40 level is associated with severity of interstitial lung disease and poor prognosis in dermatomyositis with anti-MDA5 antibody[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(6): 1655-1663.
- Lian X, Zou J, Guo Q, et al. Mortality risk prediction in amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease: the FLAIR model[J]. *Chest*, 2020, 158(4): 1535-1545.
- Chen F, Wang D, Shu X, et al. Anti-MDA5 antibody is associated with A/SIP and decreased T cells in peripheral blood and predicts poor prognosis of ILD in Chinese patients with dermatomyositis[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(12): 3909-3915.
- Wang G, Wang Q, Wang Y, et al. Presence of anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: a retrospective cohort study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 791348.
- Nishina N, Sato S, Masui K, et al. Seasonal and residential clustering at disease onset of anti-MDA5-associated interstitial lung disease[J]. *RMD Open*, 2020, 6(2): e001202.
- Gono T, Kawaguchi Y, Kuwana M, et al. Brief report: Association of HLA-DRB1 *0101/*0405 with susceptibility to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(11): 3736-3740.
- Chen Z, Wang Y, Kuwana M, et al. HLA-DRB1 alleles as genetic risk factors for the development of anti-MDA5 antibodies in patients with dermatomyositis[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(9): 1389-1393.
- Rothwell S, Chinoy H, Lamb JA, et al. Focused HLA analysis in caucasians with myositis identifies significant associations with autoantibody subgroups[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(7): 996-1002.
- Kochi Y, Kamatani Y, Kondo Y, et al. Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(4): 602-611.
- Guo L, Zhang X, Pu W, et al. WDFY4 polymorphisms in Chinese patients with anti-MDA5 dermatomyositis is associated with rapid progressive interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, koad006[online ahead of print].
- Cassius C, Amode R, Delord M, et al. MDA5(+) dermatomyositis is associated with stronger skin type I interferon transcriptomic signature with upregulation of IFN- κ transcript[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(6): 1276-1279.
- Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Derfoul A, et al. Machine learning algorithms reveal unique gene expression profiles in muscle biopsies from patients with different types of myositis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(9): 1234-1242.
- Zhang SH, Zhao Y, Xie QB, et al. Aberrant activation of the type I interferon system may contribute to the pathogenesis of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 dermatomyositis[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(5): 1090-1098.
- Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(12): 2196-2203.
- Ishikawa Y, Iwata S, Hanami K, et al. Relevance of interferon-gamma in pathogenesis of life-threatening rapidly progressive interstitial lung disease in patients with dermatomyositis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 240.
- Abe Y, Matsushita M, Tada K, et al. Clinical characteristics and change in the antibody titres of patients with anti-MDA5 antibody-positive inflammatory myositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(9): 1492-1497.
- 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)*, 2012, 51(9): 1563-1570.
- 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.
- Yang Q, Lyu K, Li J, et al. Anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis exhibit three clinical phenotypes with different prognoses[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(2): 304-308.
- Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody[J]. *Respir Med*, 2011, 105(9): 1380-1387.

- 25 陈望,史晓飞,陈殿森,等. 抗黑色素瘤分化相关基因5 抗体阳性皮肤炎的胸部高分辨率CT 分析与临床特征[J]. 中华风湿病学杂志,2022,26(1):22-26.
- 26 Yamaguchi K, Yamaguchi A, Itai M, et al. Clinical features of patients with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody-positive dermatomyositis complicated by spontaneous pneumomediastinum[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(12):3443-3450.
- 27 Zhou M, Ye Y, Yan N, et al. Noninvasive positive pressure ventilator deteriorates the outcome of pneumomediastinum in anti-MDA5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(6):1919-1927.
- 28 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]. Front Immunol, 2022, 13:845988.
- 29 So J, So H, Wong VT, et al. Predictors of rapidly progressive interstitial lung disease and mortality in patients with autoantibodies against melanoma differentiation-associated protein 5 dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(11):4437-4444.
- 30 Xu Y, Yang CS, Li YJ, et al. Predictive factors of rapidly progressive-interstitial lung disease in patients with clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(1):113-116.
- 31 Fujiki Y, Kotani T, Isoda K, et al. Evaluation of clinical prognostic factors for interstitial pneumonia in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients[J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(1):133-140.
- 32 Zuo Y, Ye L, Liu M, et al. Clinical significance of radiological patterns of HRCT and their association with macrophage activation in dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(10):2829-2837.
- 33 Zou J, Guo Q, Chi J, et al. HRCT score and serum ferritin level are factors associated to the 1-year mortality of acute interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis patients[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(4):707-714.
- 34 Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis[J]. Br J Dermatol, 2017, 176(2):395-402.
- 35 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]. Mod Rheumatol, 2019, 29(5):814-820.
- 36 Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, et al. Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis[J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59(4):257-262.
- 37 Ye Y, Fu Q, Wang R, et al. Serum KL-6 level is a prognostic marker in patients with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis associated with interstitial lung disease[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(8):e22978.
- 38 Shimizu T, Koga T, Furukawa K, et al. IL-15 is a biomarker involved in the development of rapidly progressive interstitial lung disease complicated with polymyositis/dermatomyositis[J]. J Intern Med, 2021, 289(2):206-220.
- 39 Nara M, Komatsuda A, Omokawa A, et al. Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease[J]. Mod Rheumatol, 2014, 24(4):633-636.
- 40 Horai Y, Koga T, Fujikawa K, et al. Serum interferon- α is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis[J]. Mod Rheumatol, 2015, 25(1):85-89.
- 41 Wang K, Zhao J, Chen Z, et al. CD4 + CXCR4 + T cells as a novel prognostic biomarker in patients with idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(3):511-521.
- 42 Xu W, Wu W, Zheng Y, et al. A Computed Tomography Radiomics-Based Prediction Model on Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5-Positive Dermatomyositis[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:768052.
- 43 Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. Multicenter 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 Rheumatol, 2020, 72(3):488-498.
- 44 Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, et al. Combined immunosuppressive therapy provides favorable prognosis and increased risk of cytomegalovirus reactivation in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis[J]. J Dermatol, 2020, 47(5):483-489.
- 45 Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease[J]. N Engl J Med, 2019, 381(3):291-293.
- 46 Huang K, Vinik O, Shojania K, et al. Clinical spectrum and therapeutics in Canadian patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-positive dermatomyositis: a case-based review[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(11):1971-1981.
- 47 Ge Y, Li S, Tian X, et al. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis responds to rituximab therapy[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(6):2311-2317.
- 48 Zou J, Li T, Huang X, et al. Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(8):1591-153.
- 49 Abe Y, Kusaoi M, Tada K, et al. Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(4):767-771.
- 50 Li T, Guo L, Chen Z, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Sci Rep, 2016, 6:33226.
- 51 Liang J, Cao H, Yang Y, et al. Efficacy and Tolerability of Nintedanib in Idiopathic-Inflammatory-Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: A Pilot Study[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:626953.
- 52 Huang K, Levy RD, Avina-Zubieta JA, Successful lung transplant in rapid progressive interstitial lung disease associated with anti-melanoma differentiation associated gene 5[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(8):2161-2163.

(2023-02-10 收稿)