论著

文章编号:1000-5404(2010)08-0842-04

90例多发性肌炎和皮肌炎预后影响因素随访研究

骆文静,蒲传强,石 强 (100853 北京,中国人民解放军总医院神经内科)

[摘要] **目的** 研究多发性肌炎(polymyositis,PM)和皮肌炎(dermatomyositis,DM)的预后及其影响因素。**方法** 根据Bohan和Peter诊断标准,选择2000-2008年本院DM($n=60$)和PM($n=30$)住院患者作为研究对象。患者随访至2009年8月或死亡时。性别、发病年龄、病程、血清肌酸激酶、肺病、心脏受累、伴发结缔组织病、恶性肿瘤、强的松、丙种球蛋白及免疫抑制剂治疗作为评估预后的指标。分析20例行肌活检检查的特点。**结果** 90例患者平均51岁(6~74岁),其中男性29例,女性61例。四肢近端肌肉为最常见受累肌(83.3%),其次依次为颈肌(25.6%)、咽喉肌(12.2%)和咀嚼肌(2.2%)。42例(46.7%)并发肺部疾患,其中29例(32.2%)确诊为肺间质病变。13例(14.4%)合并心脏受累。13例合并其他结缔组织病,其中DM合并结缔组织病9例,PM合并4例。PM和DM各合并恶性肿瘤2例。20例行肌活检示11例有典型炎性细胞浸润,4例有皮肌炎病理学改变,未见明显异常2例。随访期间死亡18例,其中PM死亡5例(16.67%),DM死亡13例(21.67%)。发病1年生存率为90.0%,5年生存率为84.4%,9年生存率为80.0%。痊愈率为22.2%,部分缓解率36.7%,复发率为20.0%。发病年龄较大($P=0.003\ 8$)、合并间质性肺炎($P=0.013\ 3$)和恶性肿瘤($P=0.004\ 9$)是主要死因。恶性肿瘤($RR=6.34$,$P=0.001\ 2$)是预后差的预测因素,持续激素治疗($RR=0.05$,$P=0.004\ 7$)和持续免疫抑制治疗($RR=0.10$,$P=0.027\ 6$)则是PM和DM的保护因素。**结论** 58.9%的患者可获得痊愈或部分缓解。发病年龄较大,合并间质性肺炎、恶性肿瘤是PM和DM预后差主要因素,而持续激素治疗及免疫抑制剂治疗则是保护因素。

[关键词] 多发性肌炎;皮肌炎;随访;预后;间质性肺病;恶性肿瘤

[中图法分类号] R593.26;R181.32 **[文献标志码]** A

Factors influencing prognosis of 90 polymyositis and dermatomyositis patients

Luo Wenjing, Pu Chuanqiang, Shi Qiang (Department of Neurology, General Hospital of PLA, Beijing, 100853, China)

[Abstract] **Objective** To study the prognosis of polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) patients and its influence factors. **Methods** Sixty DM and 30 PM patients diagnosed according to the diagnostic criteria of Bohan and Peter in our hospital during 2000-2008 were used as study subjects. The patients were followed up till their death or to August 2009. Gender, age of disease onset, disease course, serum creatine kinase, interstitial lung disease, heart involvement, connective tissue disease (CTD), malignancies, and treatment with corticosteroids, immunoglobulin and immunosuppressive agents were assessed as predictive factors for the prognosis of patients. Characteristics of muscular biopsy from 20 cases were analyzed. **Results** The median age of the 90 patients (29 males and 61 females) was 51 years (range 6-74 years). The male and female ratio was 1:2. The most commonly involved muscles were the proximal muscles of limbs (83.3%), followed by neck muscles (25.6%), laryngea pharyngeal muscles (12.2%) and masticatory muscles (2.2%). Among the 42 patients (46.7%) with lung disease, interstitial lung disease and hear involvement were found in 29 (32.2%) and 13 (14.4%) patients, respectively. Of the 13 patients complicated by connective tissue disease, DM and PM accompanying connective tissue disease were diagnosed in 9 and 4, respectively, and DM and PM accompanying malignancies were observed in 2 patients. Muscular or skin biopsy was performed for 23 patients, which showed typical inflammatory infiltration in 13, dermatomyositis in 3, and no significant lesion in 2 patients, respectively. Of the 18 patients who died during the follow-up, 5 (16.67%) and 13 (21.67%) died of PM and DM, respectively. Seventy-two patients survived. Their 1-, 5-, and 9- year survival rate was 90%, 84.4%, and 80%, respectively. The complete and partial remission rate was 22.2% and 36.7%, respectively, with a relapse rate of 20%. Advanced age of disease onset ($P=0.003\ 8$), interstitial lung disease ($P=0.011\ 3$) and malignancies ($P=0.004\ 9$) were main causes of death. Malignancy (RR=6.34, $P=0.001\ 2$) was the factor for poor prognosis and long-term treatment with hormones and immunosuppressive

[通信作者] 蒲传强,电话:(010)66936391,E-mail:pucq30128@yahoo.com.cn

agents is the protective factor for PM and DM. **Conclusion** Complete and partial remission can be achieved in 58.9% patients with DM and PM. Advanced age of disease onset, interstitial lung disease and malignancy are the factors for poor prognosis of such patients. Long-term treatment with corticosteroids and immunosuppressive agents are the protective factors.

[Key words] polymyositis; dermatomyositis; follow up; prognosis; interstitial lung disease; malignancy

Corresponding author: Pu Chuanqiang, Tel: 86-10-66936391, E-mail: pucq30128@yahoo.com.cn

多发性肌炎(polymyositis, PM)和皮肌炎(dermatomyositis, DM)为特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)中最常见的两类疾病,临床特点为亚急性起病,特征性皮疹(DM特有),对称性四肢近端无力,实验室检查血清肌酶水平增高、肌电图示肌源性损害、肌活检示肌组织内炎性细胞浸润等。PM/DM还可合并其他器官受累,如肺、心脏、胃肠道及关节,其年发病率为(2.1~7.7)/100万[1]。尽管PM和DM为可治性疾病,但关于国人PM和DM预后及其影响因素的随访报道较少且结果不一[2,3],预后差的影响因素有高龄、男性、吞咽困难、延误诊断治疗、肺及心脏受累、抗合成酶抗体阳性等。随着近年来检查和治疗方法的不断进展,PM和DM预后再次成为我们关注的焦点。本研究选择2000-2008年90例我院收治诊断为PM/DM的患者,对其临床特点和随访资料进行回顾性研究,以探索影响疾病预后的相关因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集本院2000-2008年住院患者,根据Bohan和Peter的诊断标准[4,5]诊断为确定或可能的PM/DM患者共90例,其中PM 30例,DM 60例。采集患者入院时间、性别、发病年龄、病程、住院期间体温、肌力测定、伴发的结缔组织病、恶性肿瘤、血清肌酶、自身抗体、胸片和(或)肺部CT、心脏超声、肌电图、肌肉活检、治疗药物、疗效等信息。

1.2 随访

随访至2009年8月或死亡时。采用电话或门诊常规复诊方式对患者进行随访调查,填写随访表格,以观察病程、伴发间质性肺病、心脏病、其他结缔组织病及恶性肿瘤、继续治疗等情况。

1.3 预后评价

疾病活动期定义为:①持续或进展性肌力下降;②血清肌酸激酶(creatinine kinase, CK)和(或)乳酸脱氢酶(lactate acid dehydrogenase, LDH)活性升高;③DM表现出特征性皮疹。缓解定义为:①肌力稳定提高或恢复正常;②血清CK和/或LDH正常;③皮疹消失。痊愈定义为肌力恢复正常,皮疹消失且不再需要继续治疗。疾病非活动期定义为已经获得缓解,部分患者需要持续服药以维持缓解。根据以上标准,患者转归情况分为:①痊愈;②部分缓解;③复发;④加重死亡。

1.4 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$(正态分布)、中位数(偏态分布)表示,计数资料采用频数或百分比表示,计量资料的对比使用 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验,应用COX比例风险模型(COX proportional hazard model)分析各因素对生存时间的影响。

2 结果

2.1 性别、年龄及病程

患者男性29例,女性61例,性别构成比男:女=1:2。发病年龄平均51岁(6~74岁),老年(>60岁)25例(27.8%),中青年(18~60岁)62例(68.9%),青少年(<18岁)3例(3.3%)。病程平均7个月(10 d至240个月),其中PM平均12个月(10 d至240个月),DM平均6个月(10~120个月)。

2.2 临床表现和实验室检查

主要表现为四肢近端肌无力、肌痛。受累肌分布情况:四肢近端肌受累75例(83.3%),咀嚼肌受累2例(2.2%),咽喉肌受累11例(12.2%),颈肌受累23例(25.6%)。CK平均449.8U/L(20.0~7 572.5 U/L)。血清自身抗体阳性检出率16.7% (15/90),其中10例同时合并间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)。20例行肌活检(PM、DM各10例),PM见肌内膜炎性细胞浸润,DM见束周萎缩。

2.3 并发疾病

伴发间质性肺病29例(32.2%),其他结缔组织病13例(14.4%),心脏受累13例(14.4%)。恶性肿瘤5例(5.6%),平均发病年龄58岁,肿瘤早于PM/DM发现的2例,诊断PM/DM后发现的3例;DM合并肿瘤3例,分别为胃癌1例(死亡),食管癌1例(死亡),骨髓增生异常综合征1例(死亡),肿瘤发生率5.0%(3/60);PM合并肿瘤2例,分别为鼻咽癌、宫颈癌、左乳腺导管乳头瘤1例(存活),卵巢癌1例(死亡),肿瘤发生率6.7%(2/30)。

2.4 随访病死率、生存率

存活72例,死亡18例,病死率为20.0%,PM死亡5例(16.7%,5/30),DM死亡13例(21.7%,13/60)。发病第1、5、9年死亡数分别为9例(10.0%)、5例(5.6%)、4例(4.4%);PM/DM发病1年生存率为90.0%,5年生存率为84.4%,9年生存率为80.0%。比较2组预后情况,显示PM痊愈率较DM高(36.6% *vs* 15.0%, $P=0.019\ 8$)。

2.5 随访治疗及预后

随访1~9年。存活72例,其中痊愈20例,部分缓解者33例,加重1例,复发18例。复发或加重诱因有:激素减量过程中复发9例,不明原因3例,停用激素、免疫抑制剂2例,劳累、感冒后3例,注射疫苗后1例。继续使用激素47例,7例因复发加重使用丙种球蛋白冲击治疗,29例继续使用免疫抑制剂。

2.6 死亡原因分析

性别、发病年龄、病程、病种、恶性肿瘤、肺间质病变、结缔组织病、心脏疾患、治疗对死亡的影响见表1。发病年龄较大、合并恶性肿瘤、间质性肺病者预后差。

表1 2组患者死亡原因分析

组别	n	性别(男/女)	平均发病年龄(岁)	平均病程(月)	病种(PM/DM)	恶性肿瘤(例)	间质性肺炎(例)	结缔组织病(例)	心脏疾患(例)	甲泼尼龙冲击治疗(例)	免疫抑制剂治疗(例)	丙种球蛋白治疗(例)
生存组	72	22/50	50	7	25/47	1	21	9	9	43	52	35
死亡组	18	7/11	58	6.5	5/13	4	11	4	4	7	9	6
P		0.498 6	0.003 8	0.245 5	0.576 2	0.004 9	0.011 3	0.499 9	0.499 9	0.111 6	0.071 2	0.244 4

2.7 影响生存时间因素分析

性别、年龄、病种、初始治疗(甲泼尼龙冲击、免疫抑制剂、丙种球蛋白)、合并间质性肺病、结缔组织病等对生存时间的影响不大。而合并恶性肿瘤($RR=6.34$,$P=0.001\ 2$)是影响生存时间的不利因素,持续激素治疗($RR=0.05$,$P=0.004\ 7$)和持续免疫抑制治疗($RR=0.10$,$P=0.027\ 6$)则是PM/DM的保护因素。

3 讨论

本研究选取近年来在我院就诊的PM和DM患者为研究对象,进行回顾性研究和为期1~9年的随访,观察疾病的临床特点和预后并分析影响预后的因素。从临床特征来看,女性多于男性,多为亚急性起病,四肢近端肌肉最常受累(83.3%),DM均有典型的皮疹,肌酶升高(56.7%),肌电图呈特征性肌源性损害,肌活检炎性细胞浸润符合既往有关国人PM和DM的临床报道[6-8]。自身抗体阳性检查15例(16.7%),其中10例合并ILD,提示自身抗体与ILD有关。并发疾病依次为ILD(32.2%)、心脏疾病(14.4%)、结缔组织病(14.4%)及恶性肿瘤(4.4%)。

一项芬兰248例PM/DM为期10年的随访研究中,PM 5年生存率为75%,DM为63%,10年生存率分别为55%和53%,PM和DM中位生存期分别为11年和12.3年[9]。本研究预后分析PM痊愈率较DM高(36.6% *vs* 15.0%,$P=0.019\ 8$),而PM与DM在改善率、恶化率、复发率及死亡率方面差异无统计学意义($P>0.05$),说明PM与DM预后相似,经治疗后PM痊愈可能性更大。随访示PM/DM长期预后并不理想,发病5年生存率84.4%,9年生存率80.0%,生存组中痊愈者仅占27.8%,部分缓解占45.8%,复发占25.0%,其中47例仍需长期服用激素,25例需联合免疫抑制剂维持治疗。

文献报道的PM/DM病死率为4%~45%,关于国人PM/DM病死率和生存率的报道有限且结果不一,病死率介于21.2%~31.3%,长期生存率介于68.8%~74.6%[2,3,10]。我们的随访显示总病死率20.0%,其中PM病死率为16.7%,DM为21.7%。发病第1年的病死率最高,占总死亡人数的50.0%(9/18),死亡主要原因为肺部感染($n=4$)、呼吸衰竭($n=3$)和恶性肿瘤($n=2$)。发病1年以上的死亡原因与1年内相似,间质性肺炎及合并的肺部感染、呼吸衰竭仍是主要死因($n=7$),死于原发PM的仅2例,说明影响患者预后的主要因素为肺部受累及恶性肿瘤。既往有研究[11]认为心脏受累是发病5年以后的主要死因,本研究明确有心脏疾患13例,但对预后的影响并不明显。此外,研究显示发病年龄是预后差的重要预测因素[12],我们的研究也证实发病年龄较大预示着预后不佳,而性别及病程对预后的影响并不明显。

ILD与肌炎发病率和病死率密切相关,肌炎患者呼吸系统受累多缘于合并的ILD和(或)呼吸肌无力、吞咽困难,上述原因均可导致肺部感染,从而影响疾病的预后。本研究结果显示,患者主要死因系肺部感染及呼吸衰竭,尤其是病程小于1年的患者,易因急性呼吸衰竭死亡。因此,对于PM/DM患者常规胸片及肺功能检查十分必要,如怀疑ILD需行高分辨胸部CT扫描以确认,从而开始早期足量的激素治疗以利改善预后。

关于肌炎与恶性肿瘤的确切关系一直存在争议,肌炎患者恶性肿瘤发病率高于正常人,且与DM关系可能更密切。肿瘤与肌炎有关的可能机制有:副肿瘤综合征,即肿瘤产生的生物活性介质促发了针对肌纤维和皮肤的免疫反应;免疫力缺陷导致肿瘤和肌炎的爆发;治疗肌炎的细胞毒性药物诱导组织恶变等[12]。关于国人IIM合并恶性肿瘤的大宗临床研究仅见于一项台湾地区1 720例炎性肌病患者的大规模调查,显示DM恶性肿瘤发病率为12.8%,PM为7.0%,DM患者倾向于发生鼻咽癌、肺癌和乳腺癌,PM患者易患乳腺癌、宫颈癌和肺癌,DM患癌症危险性较正常人高10倍,PM高6倍[13]。我们随访90例PM/DM患者合并恶性肿瘤5例,发病率为5.6%,DM恶性肿瘤发病率为5.0%,PM为6.7%,4例均死于所患的恶性肿瘤,1例DM患者先后出现鼻咽癌、宫颈癌前病变、乳腺癌,手术治疗仍存活,因乳腺癌复发2次停用免疫抑制剂(硫唑嘌呤、甲氨喋呤)。预后分析显示死亡组恶性肿瘤发病率高于生存组。

肌炎治疗的目的是改善肌力和取得缓解,或临床症状的稳定,治疗方法主要有皮质激素、免疫抑制剂、静脉注射丙种球蛋白(IVIG)。尽管皮质激素的有效性并未得到随机、安慰剂对照实验的充分证明,但它仍是治疗的首选。对于急性期、重症或激素减量复发的病例,采取静脉滴注1 g甲泼尼龙,连用3 d的治疗方案可能使疾病快速缓解。由此我们分析了初始激素治

疗对预后的影响,住院期间50例患者接受大剂量甲泼尼龙冲击治疗,部分患者还使用丙种球蛋白和联用免疫抑制剂治疗,但与预后无明显关系。激素减量过程中或停用容易出现复发,本研究复发的18例中因激素减量诱发的有9例,停用的有2例。我们发现合并恶性肿瘤对于延长生存时间是不利因素,而持续使用激素、免疫抑制剂可使患者受益,是减少相对危险度,提高生存时间的主要因素。

参考文献:

[1] Mastaglia F L, Phillips B A. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2002, 28(4): 723-741.
[2] 刘明, 刘银红, 许贤豪, 等. 影响多发性肌炎、皮肌炎患者预后的相关因素研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2005, 12(3): 143-147.
[3] 王红, 丁丛珠, 张华勇, 等. 64例多发性肌炎/皮肌炎的预后及死亡因素的相关性分析[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(4): 527-529.
[4] Bohan A, Peter J B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)[J]. N Engl J Med, 1975, 292(7): 344-347.
[5] Bohan A, Peter J B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts)[J]. N Engl J Med, 1975, 292(8): 403-407.
[6] 宁景春, 杨晓苏, 肖波, 等. 多发性肌炎/皮肌炎临床和病理研究(附305例分析)[J]. 脑与神经疾病杂志, 2003, 11(1): 21-24.
[7] 段宏伟, 陈琳, 郭玉璞. 多发性肌炎和皮肌炎201例临床病理研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 1997, 5(5): 259-262.
[8] 冯辉亮, 李开龙, 左洪炜. 多发性肌炎合并肾、肺、心和肝等多脏器损害1例[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(21): 1993, 1997.
[9] Ario A, Kautianinen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients[J]. Clin Rheumatol, 2006, 25(2): 234-239.
[10] 马丽, 王丽英, 侯广庆, 等. 皮肌炎/多发性肌炎59例长期随访[J]. 中华风湿病学杂志, 2001, 5(1): 59-61.
[11] Danko K, Ponyi A, Constantin T, *et al*. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features-A longitudinal study of 162 cases[J]. Medcine(Baltimore), 2004, 83(1): 35-42.
[12] Naschitz J E, Rosner I, Rozenbaum M, *et al*. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia[J]. Semin Arthritis Rheum, 1999, 29(1): 43-55.
[13] Huang Y L, Chen Y J, Lin M W, *et al*. Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population-based study[J]. Br J Dermatol, 2009, 161(4): 854-860.

(**收稿**:2010-02-28;**修回**:2010-03-09)
(编辑 汪勤俭)

文章编号:1000-5404(2010)08-0845-01

个案与短篇

胰高血糖素瘤综合征1例

乔 丽,田 蓉,杨志勇,段丽娜,赵 广 (100036 北京,空军总医院皮肤科)

[关键词] 胰高血糖素瘤综合征;躯干;四肢;皮肤
[中图法分类号] R735.9 **[文献标志码]** B

胰高血糖素瘤是一种少见的胰腺内分泌肿瘤,自1927年Wilder报道该病的首例以来,至2000年国外文献仅收集到500余例[1]。本科于2009年9月收治1例胰高血糖素瘤综合征患者,现报告如下。

1 临床资料

患者男性,79岁。躯干、四肢红斑、糜烂、渗出伴瘙痒3个月,加重1个月,于2009年9月收入院。患者3个月前无诱因前胸、上臂出现散在黄豆至花生米大小红斑、小红丘疹,伴糜烂、渗出,瘙痒明显。数日后局部出现散在水疱、脓疱,当地医院诊断为"湿疹",给予口服及外用药物治疗(具体用药不详),病情未得到控制。近1个月来病情明显加重,体质量下降。既往患"前列腺增生、泌尿系结石"20余年,未治疗;患"脑梗死"、"脑萎缩"10余年;患"高血压"多年,间断口服药物维持治疗;否认"冠心病"、"糖尿病"等慢性系统性疾病史;否认"肝炎"、"结核"等传染病史,否认家族中有类似病史。

皮肤科检查:眶周、躯干、四肢可见广泛片状红斑、糜烂、渗出,为淡黄色清亮液体,伴少量脓液,表面少量脱屑和黄色结痂,Nikolsky征阳性,未见明显水疱、脓疱,口腔黏膜、肛门及外生殖器未见异常(图1A、B)。



A:面部皮损;B:躯干、四肢皮损
图1 胰高血糖素瘤综合征患者的皮肤表现

实验室检查:血常规示白细胞14.6×10^9/L,嗜中性粒细胞11.4×10^9/L,比例78.4%,余基本正常;生化全套示:空腹血糖7.8 mmol/L,余基本正常;尿糖阴性。空腹胰高血糖素318.2 pg/ml(正常值<200 pg/ml)。腹部B超:脂肪肝、左肾囊肿;肿瘤全套无异常。

组织病理:表皮内明显水肿,表皮角化过度伴角化不全,海绵性水肿及Kogoj微脓疡,表皮内可见有角化不良细胞,真皮乳头及浅层水肿,血管扩张,见有较多嗜酸性粒细胞(图2)。PET-CT检查结果:胰腺体部结节状占位性病变。

最终诊断:胰高血糖素瘤综合征。

[通信作者] 乔 丽,电话:(010)66726645,E-mail:winhp2006@yahoo.com.cn

(下转849页)