

免疫细胞调控骨骼肌炎症转归的研究进展

黄姝贤, 赵永铃, 辛远鹏, 姚梓琦, 蔡祺晖, 罗梓丹, 廖钊宏* (佛山科学技术学院医学院检验系教研室, 广东佛山 528000)

摘要: 骨骼肌炎症的现象逐年递增, 轻则影响人日常运动作息, 重则引起人的急性器官衰竭。在骨骼肌炎症中, 损伤肌内免疫细胞释放的各种细胞因子精细地调控着骨骼肌炎症的转归。该文通过回顾国内外学者对骨骼肌炎症的研究, 从免疫细胞调控方面分别对急、慢性骨骼肌炎症的炎症转归机制作一综述, 旨在为学者对骨骼肌炎症的深入研究提供理论基础, 从而为临床治疗骨骼肌炎症的药物研发方面提供参考价值。

关键词: 骨骼肌炎; 器官衰竭; 免疫细胞; 细胞因子; 调控

中图分类号: R 322.7⁺⁴

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 03-0313-10

Advances in the Regulation by Immune Cells of Skeletal Myositis Outcome

HUANG Shu-xian, ZHAO Yong-ling, XIN Yuan-peng, YAO Zi-qi, CAI Qi-hui, LUO Zi-dan, LIAO Zhao-hong* (Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Foshan University, Foshan 528000, China)

Abstract: The phenomenon of skeletal myositis is increasing with each passing year, ranging from affecting on people's daily exercise routine to causing acute organ failure. In this paper, by summarizing the research of domestic and foreign scholars on skeletal myositis, the inflammatory outcome mechanism of acute and chronic skeletal myositis was elaborated from the aspect of immune cell regulation, aiming to provide a theoretical basis for scholars' in-depth research on skeletal myositis, so as to provide precise reference value for the clinical treatment and drug development of skeletal myositis.

Key words: skeletal myositis; organ failure; immune cells; cytokines; regulation

骨骼肌约占人体质量的40%, 在产生运动、维持姿势、保护内部结构稳定、产热保温、血液与淋巴液回流等方面有重要作用^[1]。同时, 它在维持机体新陈代谢和生命体征稳态中具有重要贡献。生命有机体的骨骼肌功能可随着年龄、遗传、疾病、机械性损伤等因素而发生机能改变, 于微观上骨骼肌周围的微环境存在着一种或以上的信号机制调节骨骼肌的功能, 免疫细胞如肥大细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等主要参与其中^[2]。免疫细胞通过分泌各类细胞因子精准地影响肌卫星细胞、成肌细胞、肌管的发展进程, 以调控骨骼肌炎症的转归, 如图1所示^[3-13]。骨骼肌炎症主要分为急性肌炎和慢性肌炎。当肌损伤的程度不严重时, 机体能够通过代偿作用进行肌肉再生与修复。在肌损伤的严重程度较高, 则容易转变为慢性肌炎, 乃至器官衰竭, 如急性肾衰竭^[3]。

另外, 某些信号错误的表达会让机体无法进行复位性修补, 导致更为严重的不可逆的慢性疾病, 如杜氏肌营养不良症、自身免疫学重症肌无力、特发性肌炎、免疫坏死性肌病等发生。

本文对急性骨骼肌炎(外伤性、无菌性、缺血性等)和慢性骨骼肌炎(杜氏肌营养不良症、自身免疫学重症肌无力、特发性肌炎等)的炎症转归机制进行分析, 旨在阐明免疫细胞在不同骨骼肌炎症中的作用, 为学者对骨骼肌炎症的深入研究提供理论基础, 为临床治疗骨骼肌炎症的药物研发方面提供参考。

1 免疫细胞调控急性骨骼肌炎

1.1 外伤性急性肌炎

外伤性急性肌炎主要与物理损伤、冲击、韧带撕裂等有关。肌肉损伤后, 肌纤维膜受损, 细胞内容物

收稿日期: 2024-03-29

基金项目: 佛山科学技术学院高层次人才及岭南学者科研启动项目(BKS209127)

作者简介: 黄姝贤(2002-), 女, 本科生, E-mail: 15260177636@163.com

通信作者: 廖钊宏(1993-), 男, 博士, 讲师, E-mail: liao1219315353@163.com

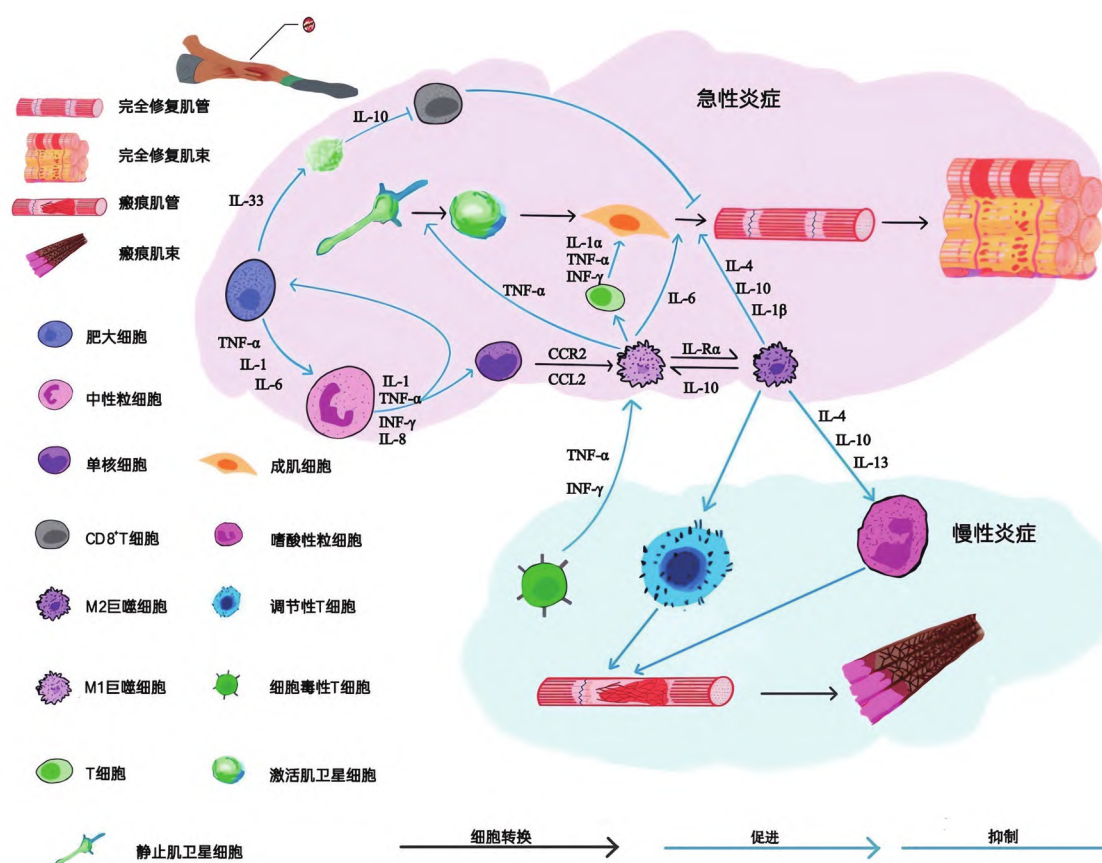


图1 免疫细胞在骨骼肌炎中的作用机制

释放到细胞外激活补体系统,促使C3a、C4a在血液中含量升高,导致中性粒细胞与巨噬细胞浸润^[14]。同时在骨骼肌中常驻的中性粒细胞及肥大细胞被迅速激活并释放TNF- α 、IL-1和IFN- γ 等促炎因子,将更多外周血中的其他免疫细胞募集到损伤部位,此举可导致2 h内大量的中性粒细胞快速浸润到损伤的部位并在6~24 h内达到峰值^[15]。中性粒细胞产生IL-1和IL-8诱导血液中的单核细胞浸润,同时C-C趋化因子受体2型(C-C chemokine receptor type 2, CCR2)与C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)之间的相互作用促进了Ly6C⁺单核细胞向促炎M1分化,M1分泌的大量细胞因子(如TNF- α 、IL-6和IL-1 β)对骨骼肌炎症的再生起重要作用^[15]。同时M1高度表达诱导性一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)可产生活性的自由基一氧化氮(Inducible nitric oxide, NO),高浓度的NO可以诱导受损细胞的凋亡^[16]。

M1细胞还可以募集T细胞浸润。在Fu等^[17]的研究中揭示了T细胞与肌肉干细胞的直接联系,其分泌的IL-1 α 、IL-13、IFN- γ 等细胞因子助于维持肌肉干细

胞的活性,T细胞与急性炎症为肌肉干细胞增殖提供了关键微环境。当肌肉干细胞达到峰值,损伤肌内M1向M2转变,M2分泌IL-4、IL-10和IL-13等抗炎因子抑制局部炎症反应,促进肌肉干细胞向肌管分化,促进肌再生^[18]。同时,Tregs分泌IL-10和其他细胞因子以促进M1向M2的转化,且M2的缺失会抑制肌肉分化和再生。因此,巨噬细胞表型的转变是急性或慢性肌损伤后体内肌再生的重要组成部分。

1.2 运动性急性肌炎

此类肌炎通常由过度运动诱发,适度的急性骨骼肌炎症反应对于骨骼肌和肌肉修复具有益处。在早期炎症反应中,线粒体在骨骼肌炎症调节中发挥重要作用,控制细胞对压力的基本反应^[19]。线粒体通过释放线粒体内源性损伤相关分子模式(Mitochondrial endogenous damage-associated molecular patterns, MTDs),被先天免疫系统识别为类似于细菌的成分(Pathogen related molecular patterns, PAMPs),通过甲酰肽受体-1和TLR9激活人中性粒细胞^[19]。MTDs促进多形核白细胞(Polymorphonuclear leukocyte, PMN)Ca²⁺通量和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-

activated protein kinase, MAPK) 磷酸化, 导致PMN迁移和颗粒物释放^[20]。中性粒细胞浸润, 坏死肌纤维被清除。过度的MTDs信号释放导致线粒体功能障碍, 不利于肌肉功能恢复。细胞受损、死亡或处于应激状态时通过DAMPs激活免疫应答主要汇聚于NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体的共同途径, 通过半胱天冬酶-1 (Caspase-1) 依赖性分泌促炎细胞因子IL-18和IL-1 β 介导炎症信号^[21-22]。

随后出现的是促炎M1期(即IL-1 β 、IFN- γ 、ROS), 支持吞噬作用、免疫细胞募集和肌母细胞增殖^[23]。不久后由于IL-10和IL-1R水平升高促进抗炎M2期产生^[24]。虽然促炎细胞因子的短暂上调可改善肌肉再生, 但长期存在促炎状态容易具有致病性。主要是因为急性炎症反应因炎症加剧的骨骼肌病变后, 线粒体应激产生正反馈回路^[25]。慢性或异常的下游细胞因子信号传导(例如IL-6和IL-1 β)可能进一步增强线粒体应激和功能障碍, 从而阻碍损伤骨骼肌及时有效的功能恢复。此外, 未能及时转向抗炎M2期会引发肌肉萎缩并限制对受损组织的修复^[26]。研究发现影响骨骼肌损伤和再生行为的特定细胞因子(例如IL-6、IL-1 β 、CXCL1、MCP-1等)及其构成的细胞因子调节网络具有多效性^[19]。深入研究这些细胞因子在骨骼肌急性损伤中的作用可能有助于开发靶向药物。

1.3 缺血性急性骨骼肌炎

骨骼肌缺血再灌注损伤(Ischemia-reperfusion injury, IRI)是指组织缺血后进行血流灌注造成细胞损伤和组织器官功能性障碍, 引起急性炎症反应, 多为临床手术并发症^[27]。即骨骼肌血管遭受大范围破坏下, 机体立即启动“损伤控制”过程。血小板附着在暴露的胶原蛋白上, 损伤肌组织开始释放促炎症介质, 如5-羟色胺、组胺和花生四烯酸A2 (Arachidonic acid A2, TXA2)以及C5补体分子。前列腺素和白三烯的释放在形成血小板栓和控制出血之后, 血液中的免疫细胞开始迁入组织受损区域, 促进局部炎症, 主要是大量的中性粒细胞浸润并在24~48 h内达到峰值, 分泌细胞因子(如IL-1和IL-8), 以招募循环巨噬细胞到损伤部位^[28]。

细胞因子参与长时间缺血后严重损害的再灌注损伤, 作用于血管内皮细胞和肌细胞。IL-6和TNF黏附在内皮细胞表面, 内皮细胞产生大量超氧化物阴离子和活性氧自由基(Reactive oxygen species,

ROS)^[29]。其中ROS的产生伴随内皮细胞功能性失调, 增加了中性粒细胞和内皮细胞的相互作用^[29]。该相互作用是坏死和损伤细胞释放内源性损伤相关分子模式(Damage associated molecular patterns, DAMPs), 激活模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)后, 诱导IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8、MCP-1产生, 形成信号传导的过程^[30]。中性粒细胞还会活化刺激TXA2, 产生白三稀B4和血小板凝集因子, 诱导更多的中性粒细胞进入受累的肌组织, 血管渗漏增加, 放大肌肉损伤区域, 从而造成远端器官衰竭。炎症消退过程中, 促消退介质(Specialized pro-resolving lipid mediators, SPMs)能对再灌注损伤的组织进行修复, 由中性粒细胞、巨噬细胞和内皮细胞等产生^[31]。SPMs诱导粒细胞凋亡, 使巨噬细胞从M1转化为M2, 并调节原始肌细胞活化, 修复肌纤维和血管。因此, 在缺血性急性骨骼肌炎中, 急性损伤肌内SPMs诱导细胞凋亡的机制需进一步探讨, 以期促使急性骨骼肌炎炎症撤退与肌纤维再生修复。

总之, 通过肥大细胞、中性粒细胞、组织驻留巨噬细胞、M1巨噬细胞、M2巨噬细胞、T细胞、调节性T细胞、内皮细胞等免疫细胞的先后相互作用贯穿于急性骨骼肌损伤(如外伤性急性肌炎、运动性骨骼肌炎、缺血性骨骼肌炎)的各个阶段^[5-31], 急性骨骼肌炎的转归被精准地调控, 如表1所示。

2 免疫细胞调控慢性骨骼肌炎

2.1 杜氏肌营养不良症

杜氏肌营养不良症(Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)为X-连锁隐性遗传^[32]。由于抗肌萎缩蛋白(Dystrophin)作为DMD的靶细胞定位于肌膜内表面, 其与内膜相关成分的结合, 具有稳定肌细胞膜的作用^[32]。在DMD患者中, 由于Dystrophin蛋白的缺乏以及抗肌萎缩蛋白相关糖蛋白(Dystrophin related glycoprotein, DAGs)的丢失, 导致肌细胞的稳态失衡。同时, 拉伸收缩引起ROS(活性氧)的产生, ROS可激活非受体酪氨酸激酶(Non-receptor tyrosine kinase, SRC)后导致拉伸激活通道(Stretch-activated channels, SAC)的开放, 促进Ca²⁺的内流^[33], Ca²⁺浓度的异常升高促使肌细胞结构改变和功能失调。

受损的肌纤维释放DAMPs, 氧化应激的增加和钙处理缺陷, 使先天性免疫细胞激活, 分泌促炎细胞因子和趋化因子, 进而使肥大细胞及中性粒细胞聚集。此时M1被激活并增殖, 分泌TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等

表1 各类免疫细胞调控急性骨骼肌炎

细胞类型	肌肉损伤阶段	炎症阶段	再生阶段
肥大细胞	分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6、组胺,吸引肥大细胞和中性粒细胞等白细胞迅速浸润,促炎	—	—
中性粒细胞	分泌 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-8,促进外周血的中性粒细胞与肥大细胞快速浸润 释放 ROS,强化中性粒细胞与内皮细胞相互作用,引起细胞损伤	—	分泌 ROS,帮助缺血再灌注损伤纤维降解与血管损伤恢复
组织驻留巨噬细胞	释放 TNF、IL-1、CXCL1、CXCL2 等促进外周血中性粒细胞与单核细胞浸润	—	—
M1 巨噬细胞	—	清除创伤产生的肌肉碎片表达 iNOS、促炎细胞因子(例如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12) 募集 T 细胞浸润	吸引肌肉干细胞到损伤部位并刺激肌肉干细胞的增殖,同时抑制其分化
M2 巨噬细胞	—	—	释放 IL-4、IL-10 和 IL-13,抑制局部炎症反应;促进肌肉干细胞分化为肌管;产生多种促消退介质来调节肌肉祖细胞活化并协调肌肉修复。
T 细胞	—	释放 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-4 等细胞因子,促进肌肉干细胞增殖	—
调节性 T 细胞	—	—	分泌 IL-10 和其他细胞因子以促进 M1 向 M2 转化,从而促进肌母细胞分化,减少常规 T 细胞的数量
内皮细胞	表达黏附因子和血小板激动因子,趋化中性粒细胞脱颗粒、粘附于内皮细胞,使其大量集聚,扩大损伤范围	—	产生 SPM 前体,导致体内生物活性化合物阻断 PMN 跨内皮迁移和浸润,促进炎症消退

细胞因子。同时 CD4⁺、CD8⁺T 细胞被激活,后者发育成 CTLs,前者辅助其杀伤作用。炎症细胞决定 IL-10、IL-4 和双调蛋白 (Amphiregulin, Areg) 的下调,从而抑制 M2 和 Tregs 等细胞的增殖^[34],并迅速诱导肌肉坏死。而在病理学的急性峰值过渡到再生阶段的过程中,IL-4 和 IL-10 的表达会增加,促进 M1 向 M2 转变,从而促进肌肉修复^[35]。但在 DMD 中,损伤肌内的 IL-4 和 IL-10 是通过什么信号通路促进肌修复? 需要进一步探讨。

2.2 自身免疫学重症肌无力

重症肌无力 (Myasthenia Gravis, MG) 是一种由神经-肌肉接头处传递功能障碍所引起的自身免疫性疾病。MG 是因 T 细胞失调,由 B 细胞介导的自身免疫学疾病,其最主要的临床表现是出现骨骼肌的无力,患者往往出现易疲劳的现象^[36]。其抗体针对骨骼肌烟

碱乙酰胆碱受体 (Acetylcholine receptor, AChR)、肌肉特异性激酶 (Muscle specific kinase, MuSK) 以及可能集中在神经肌肉连接处的其他蛋白质^[37-38],导致神经肌肉信号传导减少, MG 患者肌肉无力和肌肉疲劳性增加。

不同亚型的 MG 患者具有相似的疾病表现,但潜在免疫病理学不同。AChR-MG 的免疫病理学特征是 IgG1、IgG2 和 IgG3 抗体阳性,而 MuSK-MG 由 IgG4 的自身抗体引起^[39]。因 AChR-MG 更为常见,故下文主要描述 AChR-MG 有关机制。

由遗传或胸腺发育不良等原因导致机体免疫平衡被破坏这涉及 T 细胞的阴性选择,有助于自身反应性 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的释放^[39]。自身抗原提呈给幼稚 CD4⁺T 细胞后, Th1/Th2 的平衡被打破 AChR 特异性 CD4⁺T 细胞在 AChR 肽刺激下产生 IFN- γ 和 IL-

17, 促使 Th1 和 Th17 细胞在 MG 发病机制中的作用^[40]。较低的 Treg 抑制能力可能会促进 IL-6、IL-17 和 IFN- γ 等促炎因子的产生^[42]。同时存在滤泡性辅助 T 细胞 (Follicular helper T cells, Tfh) 的上调和调节性 B 细胞 (Regulatory B cells, Bregs) 的下调, 而生发中心 (Germinal Center, GC) 为二者提供了相互作用的微环境^[43]。此外, T 细胞亚群失衡和细胞因子失调导致 GC 中 B 细胞活化分化为自身反应性 B 细胞和浆细胞生成 GC 所需的 Tfh 产生 IL-21 并诱导免疫球蛋白类转换^[39]。Lee 等^[44]发现 B 细胞中心耐受检查点在 AChR 和 MuSK-MG 患者中存在功能失调, 其机制可能是由于 IL-17 升高导致 GC 内的 B 细胞迁移减少, 并增加 Tfh 与 B 细胞之间的接触^[45], 位于 GC 内的 Tfh 细胞驱动可产生高亲和力受体的 B 细胞的阳性选择, 以推动生成病原性多反应自抗体 B 细胞的进程。由此, 在 MG 中, 可以进一步探究 Tfh 的产生与其释放的细胞因子信号 (IL-21、IL-17), 并且通过阻断其相应的产生或者其细胞因子的释放, 以阻断其产生高亲和力受体的 B 细胞阳性选择。

2.3 皮肤炎

皮肤炎 (Dermatomyositis, DM) 是一种罕见的自身免疫性疾病, 属于特发性炎性肌病的一个亚类, 临床表现为近端肌无力、肌肉炎症和皮疹^[46]。在皮肤炎中, 炎症浸润有血管周浸润、肌周浸润、肌内膜浸润, 肌内膜浸润主要是由 CD8⁺T、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞和树突细胞引起^[47]。皮肤炎中, CD4⁺T 细胞被激活产生大量的 IFN- α 与 IFN- β , 导致维持正常细胞生存的必需的抗凋亡蛋白髓细胞白血病基因-1 (Myeloid cell leukemia-1, Mcl-1) 的转录激活^[48]。另外, 细胞缺氧, 使 Mcl-1 过表达, 使局部浸润的炎症细胞、血管内皮表现为增殖状态, 炎症状态持续存在^[48]。在炎症浸润中有一种新的 CD28⁺T 细胞亚群, 它们可以分泌大量炎症因子和细胞毒性分子。如由 Th17 细胞释放的 IL-17 触发促炎性 Th1 细胞因子 (如 IL-2、IL-1、IL-6 和 IL-15) 的释放, 可诱导肌纤维 MHC 类表达的增加^[49]。坏死成肌细胞通过 TLR3 刺激 DM 成肌细胞产生 IL-6、IL-17 等, 也可与 TLR3 激动剂协同增加成肌细胞产生 IL-6。IL-6 在 DM 响应于炎症刺激, 可以促进单核细胞募集并可能使慢性炎症永久化^[50]。此外, 炎症中的 Th1 分泌的 IL-18 与 IL-12 相互作用产生 IFN- γ 并也可诱导幼稚 T 细胞的增殖和分化^[10], 从而诱导 DM。因此, 在 DM 中, 可能需要探究的是通过阻断 IL-18 与 IL-12 的产生或阻断两者之间的相互作用, 以延缓 DM 的发展进程。

2.4 包涵体肌炎

包涵体肌炎 (inclusion body myositis, IBM) 是 50 岁以后最常见的获得性肌病, 丧失行走能力和吞咽困难是这种疾病的主要并发症, 其特征是炎症细胞围绕并局部侵入非坏死肌纤维^[51]。研究表明 IBM 肌肉含有丰富的 T 细胞、巨噬细胞、浆细胞、髓样消化细胞和许多炎症分子 (如 IFN- γ 、趋化因子、颗粒酶), 这些免疫系统成分都参与了 IBM 致病级联反应^[52]。IBM 主要由非分泌肌纤维周围的 CD8⁺CTL 浸润引起。CTL 侵入 IBM 肌肉中的非坏死肌纤维, 而且肌纤维可以归类为兼性抗基因呈递细胞, 在促炎环境中可以上调 MHC II 类分子, 又可表达细胞间粘附分子 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 ICOS 配体 (Inducible costimulator ligand, ICOS-L)^[52]。CD3 连接后的 CD8⁺CD28⁺T 细胞依次上调选择性共刺激分子 (Inducible costimulator, ICOS)、CD134 和 CD137, 它们可以促进 T 细胞与肌纤维的相互作用^[53]。在肌肉活检中发现了 CD8⁺T 细胞的克隆持久性, 表明 IBM 可能是通过持续的抗原驱动的 T 细胞反应来维持的。CD8⁺终末分化效应记忆 (Terminally differentiated effector memory, TEMRA) T 细胞被它们的同源肌肉抗原激活, 导致 IFN- γ 和细胞毒性酶 (如颗粒酶、穿孔素) 的产生, 诱导肌纤维损伤。IFN- γ 可导致线粒体功能障碍和内质网应激并诱导 MHC-I 过度表达^[52,54], 进一步引起氧化应激, 损害蛋白酶体功能。内质网应激和蛋白酶体功能障碍可诱发未折叠和错误折叠蛋白的积累, 导致边缘空泡形成和变性特征^[53]。因此, 在 IBM 中, 抑制损伤肌内 CD8⁺T 细胞的产生, 或者通过拮抗其释放的细胞因子 IFN- γ , 有助于调控线粒体功能障碍和内质网应激, 从而延缓它的发展进程。

2.5 多发性肌炎

多发性肌炎 (polymyositis, PM) 是特发性炎性肌病中的一种亚型, 临床特征包括进行性对称, 主要是近端肌无力^[55]。PM 的主要组织学特征是纤维大小变异性、散在的坏死和再生纤维、血管周围和肌内膜细胞浸润^[55]。该炎症浸润由巨噬细胞和活化的 CD8⁺CTLs, 偶尔可以看到侵袭表达 MHC-I 的非坏死肌纤维。在 PM 中, 抗原导向的 CD8⁺CTLs 围绕并攻击表达 MHC-I 的肌纤维。共刺激分子 (BB1 和 ICOSL) 及其配体 (CD28、CTLA-4 和 ICOS) 以及 ICAM-1 或 LFA-1 分子的上调稳定了 CD8⁺T 细胞和 MHC-I 之间的突触相互作用肌纤维^[56]。活化后, 穿孔素颗粒由自身攻击性 CD8⁺T 细胞释放, 并介导肌纤维坏死^[56-57]。PM 患者肌肉中的 T

细胞浸润主要由缺乏CD28的细胞主导。这些T细胞是长寿的、促炎的和终末分化的T细胞,它们与对免疫抑制和不良临床表现的抗性有关^[56-57]。

PM患者的肌肉组织中存在B细胞抗原特异性反应,而且B细胞和克隆扩增的浆细胞存在于炎症浸润中,为慢性抗原驱动的体液免疫反应提供了支持^[58]。在PM活检中,克隆衍生的免疫球蛋白转录本以及B细胞激活因子(B-cell activating factor, BAFF)的显著上调表明B细胞向浆细胞的成熟发生在肌肉局部为肌炎情况的发生提供了一个允许的环境^[59]。因此,在PM中,抑制损伤肌内CD8⁺T细胞、B细胞或浆细胞的产生,或者通过拮抗其释放的细胞因子,有助于延缓它的发展进程。

2.6 免疫介导坏死性肌病

免疫介导坏死性肌病(Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)是一组特定抗体相关性肌病,肌纤维损伤与补体依赖的抗体介导的损伤相关,病理上表现以巨噬细胞吞噬坏死肌纤维为主^[60]。反信号识别粒子(Anti-signal recognition particles, anti-SRP, 即抗SRP和抗羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(Anti-hydroxymethyl glutaryl CoA reductase, anti-HMGCR), 即抗HMGCR特异性抗体,可诱导肌纤维萎缩,并损害体外成肌细胞融合^[61]。抗-SRP和抗-HMGCR抗体在肌纤维萎缩涉及促进促炎分子(IL-6、TNF和ROS)、抑制两个抗炎细胞因子(IL-4和IL-13)以抑制成肌细胞融合,导致纤维直径减少^[62]。来自IMNM患者的活检标本显示,在肌内膜和肌周膜中有许多CD68⁺巨噬细胞、CD4⁺和CD8⁺T细胞浸润^[60]。MHC类分子的显著表达和骨骼肌毛细血管上补体的显著沉积也是导致炎症的原因。IMNM中的免疫反应本质上是以Th1-M1介质为特征。Th1主要细胞因子IFN- γ 的高表达,而IFN- γ 和TNF- α 又是主要组织相容性复合体的主要诱导剂,导致MHC类分子的跨肌膜上调^[60]。由此可见,在PM中,拮抗损伤肌内Th1细胞或浆细胞的产生,或者通过拮抗Th1细胞释放的细胞因子IFN- γ ,有助于延缓它的发展进程。

综上,某些信号错误的表达会让机体无法复位性修补的慢性骨骼肌炎(如DMD、MG、DM、IBM、PM、IMNM)的转归会由机体内更多的免疫细胞进行调控^[32-63],如表2所示。

3 问题与展望

在急性骨骼肌炎中,中性粒细胞、肥大细胞、M1、

M2和T细胞等免疫细胞贯穿炎症的转归^[64]。当损伤程度超过机体代偿时,则会转化为慢性肌炎,表现为中性粒细胞、巨噬细胞等持续浸润并攻击肌纤维,致其进一步损伤或坏死。由此可见,免疫细胞在骨骼肌炎症的转归机制中至关重要。

其中,巨噬细胞表型的转变是急性或慢性肌肉损伤后体内肌肉再生的重要组成部分。理解巨噬细胞表型转变以及巨噬细胞上下游免疫细胞之间互相的影响,继而探讨它们如何影响肌修复与再生,可能会揭示潜在的治疗靶点。目前市面上关于骨骼肌炎症的治疗药物有儿大类,如糖皮质激素、传统免疫抑制剂、免疫球蛋白类、生物制剂和新兴药物、抗肿瘤坏死因子药物^[65]。其中,口服糖皮质激素的副作用较高,传统的免疫抑制剂和免疫球蛋白类药物较多做一线或二线使用^[66-67],而抗肿瘤坏死因子则不推荐使用于成人肌炎患者。在DMD中可以采用基因编辑获得永久性Dystrophin蛋白的表达,来纠正基因组缺陷,或将自体或同种异体干细胞移植到DMD患儿体内,使其分化成肌细胞并重建Dystrophin蛋白的表达,从而恢复其运动功能^[68-69]。

而将免疫细胞与治疗结合,或将拓展临床的治疗思路。例如,IL-4、IL-10、IL-13等细胞因子具有抗炎的作用,且细胞因子之间存在网络型的结构作用机制^[70]。学者可以据此特性,开发适用于临床治疗的细胞因子试剂,以降低药物毒性对机体的影响。特别地,IL-6在不同时期分别有着促炎和促再生的作用^[71],日后在研发此类细胞因子试剂时应特别注意其临床适应证。

同样值得注意的是,如在外伤性急性肌炎中,CCR2和CCL2之间的相互作用,促进了M1的生成^[72]。由此我们推测,活化的补体系统可以通过调节巨噬细胞的浸润促进骨骼肌再生的分子机制,以此基础为骨骼肌炎症提供新的治疗靶点。某些信号错误的表达会让机体无法复位性修补的慢性骨骼肌炎(如DMD、MG、DM、IBM、PM、IMNM)的转归会由机体内更多的免疫细胞(如树突状细胞、浆细胞、Breg、Tfh、CD28T细胞、Th1等)进行调控,此类慢性肌炎通常靠机体自身的免疫细胞调控难以达到肌纤维完全修复的阶段。值得一提的是,在MG、PM等慢性肌炎中,B细胞也参与骨骼肌炎的调控^[73-74],但目前报道较为罕见。

在特发性肌病中,诊断的依据是通过病理学或血清学的方法,其中肌肉活检可能导致感染,而以淋巴细

表2 各类免疫细胞调控慢性骨骼肌炎

疾病	细胞	细胞因子	调控机制
DMD	中性粒细胞	IL-6、TNF- α	激活M1
	肥大细胞	组胺、TNF- α	促炎
	M1巨噬细胞	IFN- γ 、NF- κ B、IL-6 TNF- α 、TGF- β	促炎 激活FAPs
	M2巨噬细胞	IL-4、IL-10	抑制M1转为M2; 抑制Treg生成
	树突状细胞	TGF- β 、IFN- γ	激活CD4 ⁺ T细胞、CD8 ⁺ T细胞
	CD4 ⁺ T细胞	TNF- α 、IL-6、INF- γ	辅助CTLs的杀伤作用
	CD8 ⁺ T细胞		发育成CTLs
MG	CD4 ⁺ T细胞	IFN- γ 、IL-17	Th1/Th2平衡打破; 支持Th1、Th17细胞在MG发病机制中的作用
	Treg	IL-6、IL-17、IFN- γ	抑制上述促炎细胞因子的释放
	Breg	IL-10、TGF- β 、IL-35	促进T细胞分化为Tregs
	Tfh	IL-21、IL-17	与疾病严重程度相关
	浆细胞	IgG1、IgG2、IgG3	形成免疫复合物
	自身反应性B细胞	IL-21、Tfh	诱导免疫球蛋白类转换
	CD4 ⁺ T细胞	IFN- α 、IFN- β	导致Mcl-1蛋白的转录激活
DM	CD8 ⁺ T细胞	—	内膜浸润
	CD28 ⁺ T细胞	IL-2、IL-1、IL-6、IL-15	诱导肌肉上MHC类表达的增加
	巨噬细胞	HMGB1	诱导产生其他促炎细胞因子(IL-1、TNF)
	树突状细胞	IFN type 1	激活淋巴细胞
IBM	CD28 ⁺ T细胞	ICOS、CD134、CD137	促进自身抗体产生
	CD8 ⁺ T细胞	IFN- γ 细胞毒性酶	与CD8 ⁺ T细胞结合后,上调选择性共刺激分子 导致线粒体功能障碍和内质网应激,并诱导MHC-I过度表达 诱导肌纤维损伤
PM	CD8 ⁺ T细胞	穿孔素颗粒	侵袭表达MHC-I的非坏死肌纤维; 介导肌纤维坏死
	CD28 ⁺ T细胞	—	炎症浸润
	B细胞	—	为慢性抗原驱动的体液免疫反应提供了支持
IMNM	CD68 ⁺ 巨噬细胞	—	导致肌内膜和肌周膜的炎症浸润; 吞噬坏死肌纤维
	CD4 ⁺ T细胞	IFN- γ	导致壁周和肌内膜的炎症浸润;
	CD8 ⁺ T细胞	—	CD4 ⁺ T细胞通过IFN- γ 明确的刺激作用产生活跃的Th1-M1反应
	浆细胞	抗SRP、抗HMGR特异性抗体、IL-6、TNF、ROS、IL-4、IL-13	抗SRP、抗HMGR特异性抗体增加促炎分子(IL-6、TNF和ROS); 降低水平的两个抗炎细胞因子(IL-4和IL-13);
	Th1	IFN- γ	抑制成肌细胞融合,导致纤维直径减少; 与TNF- α 协同诱导组织相容性复合体的产生

胞为主的炎细胞浸润又是唯一的自身免疫证据^[75-76],这意味着我们应该更深入地研究特发性肌炎的基础机制,为其寻找新的诊断依据。同时,有的特发性肌炎亚类则容易引起并发症,如抗合成酶综合征,患者不全是肌炎为临床表现,大部分患者发展为间质性肺部病变^[77],所以在临床需加以鉴别,以助精准用药。

参考文献:

- [1] WU C, SUZUKI K. The effects of flavonoids on skeletal muscle mass, muscle function, and physical performance in individuals with sarcopenia: A systematic review of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2023, 15(18):3897-3910.
- [2] FURRER R, HAWLEY J A, HANDSCHIN C. The molecular athlete: Exercise physiology from mechanisms to medals[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(3):1693-1787.
- [3] COSTANTINI A, MOLETTA L, PIEROBON E S, et al. Paraneoplastic myopathy-related rhabdomyolysis and pancreatic cancer: A case report and review of the literature[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(28):6823-6830.
- [4] THERET M, ROSSI F M V, CONTRERAS O. Evolving roles of muscle-resident fibro-adipogenic progenitors in health, regeneration, neuromuscular disorders, and aging[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:673404-673426.
- [5] MILLER A S, HIDALGO T N, ABRAHAMS V M. Human

- fetal membrane IL-1 β production in response to bacterial components is mediated by uric-acid induced NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 149:103457-103473.
- [6] JIANG L, LIU T, LYU K, et al. Inflammation-related signaling pathways in tendinopathy[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1):20220729-20220745.
- [7] GANASSI M, ZAMMIT P S. Involvement of muscle satellite cell dysfunction in neuromuscular disorders: Expanding the portfolio of satellite cell-opathies[J]. *Eur J Transl Myol*, 2022, 32(1):10064-10081.
- [8] SCHIAFFINO S, PEREIRA M G, CICILIOT S, et al. Regulatory T cells and skeletal muscle regeneration[J]. *FEBS J*, 2017, 284(4):517-524.
- [9] KUSWANTO W, BURZYN D, PANDURO M, et al. Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells[J]. *Immunity*, 2016, 44(2):355-367.
- [10] PATWARDHAN A, SPENCER C H. Biologics in refractory myositis: experience in juvenile vs adult myositis; Part II: Emerging biologic and other therapies on the horizon[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1):56-65.
- [11] LAMBERT K, COISY-QUIVY M, BISBAL C, et al. Grape polyphenols supplementation reduces muscle atrophy in a mouse model of chronic inflammation[J]. *Nutrition*, 2015, 31(10):1275-1283.
- [12] KAWASUMI H, GONO T, KAWAGUCHI Y, et al. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:815245-815250.
- [13] WASGEWATTE WIJESINGHE D K, MACKIE E J, PAGEL C N. Normal inflammation and regeneration of muscle following injury require osteopontin from both muscle and non-muscle cells[J]. *Skelet Muscle*, 2019, 9(1):6-18.
- [14] SELDEEN K L, THIYAGARAJAN R, REDAE Y, et al. Absence of complement factor H reduces physical performance in C57BL6 mice[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(5): 152003-152027.
- [15] CASTRO PATS, MACHANOCKER D H, LUNA G F, et al. Clinical-Like cryotherapy in acute knee arthritis protects neuromuscular junctions of quadriceps and reduces joint inflammation in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:7442289-7442297.
- [16] VENTER C, MYBURGH K H, NIESLER C U. Co-culture of pro-inflammatory macrophages and myofibroblasts: Evaluating morphological phenotypes and screening the effects of signaling pathway inhibitors[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(2):e14704-e14714.
- [17] FU X, XIAO J, WEI Y, et al. Combination of inflammation-related cytokines promotes long-term muscle stem cell expansion[J]. *Cell Res*, 2015, 25(6):655-673.
- [18] SHEN L, LIAO T, CHEN Q, et al. tRNA-derived small RNA, 5' tRNA-Gly-CCC, promotes skeletal muscle regeneration through the inflammatory response[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(2):1033-1045.
- [19] QUALLS ANITA E, SOUTHERN W MICHAEL, CALL JARROD A. Mitochondria-Cytokine crosstalk following skeletal muscle injury and disuse: A mini-review[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(5):C681-C688.
- [20] ZHANG Q, RAOOF M, CHEN Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury[J]. *Nature*, 2010, 464(7285):104-107.
- [21] ZHAN X, LI Q, XU G, et al. The mechanism of NLRP3 inflammasome activation and its pharmacological inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2023, 13:1109938-1109951.
- [22] DE BIASE D, PIEGARI G, PRISCO F, et al. Implication of the NLRP3 inflammasome in bovine age-related sarcopenia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3609-3622.
- [23] WANG X L, SUN R X, LI D X, et al. Salidroside regulates mitochondrial homeostasis after polarization of raw264.7 macrophages[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 81(1):85-92.
- [24] CORTÉS-MORALES V A, CHÁVEZ-SÁNCHEZ L, ROCHA-ZAVALA L, et al. Mesenchymal stem/stromal cells derived from cervical cancer promote m2 macrophage polarization[J]. *Cells*, 2023, 12(7):1047-1070.
- [25] HONG X, ISERN J, CAMPANARIO S, et al. Mitochondrial dynamics maintain muscle stem cell regenerative competence throughout adult life by regulating metabolism and mitophagy[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(9):1298-1314.e10.
- [26] HOWARD E E, PASIAKOS S M, BLESSO C N, et al. Divergent roles of inflammation in skeletal muscle recovery from injury[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:87-99.
- [27] MENDHE B, KHAN M B, DUNWODY D, et al. Lyophilized extracellular vesicles from adipose-derived stem cells increase muscle reperfusion but degrade muscle structural proteins in a mouse model of hindlimb ischemia-reperfusion injury[J]. *Cells*, 2023, 12(4):557-568.
- [28] SUGIMOTO M A, VAGO J P, PERRETTI M, et al. Mediators of the resolution of the inflammatory response[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(3):212-227.
- [29] HAN Y, MIAO W, HAO Z, et al. The protective effects on ischemia-reperfusion injury mechanisms of the thoracic aorta in daurian ground squirrels (*spermophilus dauricus*) over the torpor-arousal cycle of hibernation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18):10248-10266.
- [30] CORRICK M R, TU H, ZHANG D, et al. Dexamethasone protects against tourniquet-induced acute ischemia-reperfu-

- sion injury in mouse hindlimb[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:244-254.
- [31] DÍAZ DEL CAMPO L S, RODRIGUES-DÍEZ R, SALAICES M, et al. Specialized pro-resolving lipid mediators: New therapeutic approaches for vascular remodeling[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3592-3610.
- [32] CORRICK R M, TU H, ZHANG D, et al. Dexamethasone protects against tourniquet-induced acute ischemia-reperfusion injury in mouse hindlimb[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 244-254.
- [33] 赵治鹏, 李善刚. DMD的肌膜损伤机制及其修复治疗的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(6):93-99.
- [34] TRIPODI L, VILLA C, MOLINARO D, et al. The immune system in duchenne muscular dystrophy pathogenesis[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10):1447-1463.
- [35] LAURILA P P, LUAN P, WOHLWEND M, et al. Inhibition of sphingolipid de novo synthesis counteracts muscular dystrophy[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(4):eab4423-eab4436.
- [36] GILHUS N E. Myasthenia gravis, respiratory function, and respiratory tract disease[J]. *J Neurol*, 2023, 270(7):3329-3340.
- [37] WANG S, BRESKOVSKA I, GANDHY S, et al. Advances in autoimmune myasthenia gravis management[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(7):573-588.
- [38] FICHTNER M L, JIANG R, BOURKE A, et al. Autoimmune pathology in myasthenia gravis disease subtypes is governed by divergent mechanisms of immunopathology[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:776-793.
- [39] DRESSER L, WLODARSKI R, REZANIA K, et al. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11):2235-2251.
- [40] YI JOHN S, GUPTILL J T, STATHOPOULOS P, et al. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57(2):172-184.
- [41] DANIKOWSKI K M, JAYARAMAN S, PRABHAKAR B S. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):117-132.
- [42] UZAWA A, KUWABARA S, SUZUKI S, et al. Roles of cytokines and T cells in the pathogenesis of myasthenia gravis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(3):366-374.
- [43] DRESSER L, WLODARSKI R, REZANIA K, et al. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11):2235-2251.
- [44] LEE J Y, STATHOPOULOS P, GUPTA S, et al. Compromised fidelity of B-cell tolerance checkpoints in AChR and MuSK myasthenia gravis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(6):443-454.
- [45] SCHAFFERT H, PELZ A, SAXENA A, et al. IL-17-producing CD4(+) T cells contribute to the loss of B-cell tolerance in experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(5):1339-1347.
- [46] PAIK J J, LUBIN G, GROMATZKY A, et al. Use of Janus kinase inhibitors in dermatomyositis: A systematic literature review[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(2):348-358.
- [47] PATEL J, MADDUKURI S, LI Y, et al. Highly multiplexed mass cytometry identifies the immunophenotype in the skin of dermatomyositis[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(9):2151-2160.
- [48] CRAIG R W. MCL1 provides a window on the role of the BCL2 family in cell proliferation, differentiation and tumorigenesis[J]. *Leukemia*, 2002, 16(4):444-454.
- [49] THOMPSON C, PIGUET V, CHOY E. The pathogenesis of dermatomyositis[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(6):1256-1262.
- [50] PATEL J, RAVISHANKAR A, MADDUKURI S, et al. Identification of similarities between skin lesions in patients with antisynthetase syndrome and skin lesions in patients with dermatomyositis by highly multiplexed imaging mass cytometry[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(5):882-891.
- [51] MICHELLE E H, PINAL-FERNANDEZ I, CASALDOMINGUEZ M, et al. Clinical subgroups and factors associated with progression in patients with inclusion body myositis[J]. *Neurology*, 2023, 100(13):e1406-e1417.
- [52] KELLER C W, SCHMIDT J, LÜNEMANN J D. Immune and myodegenerative pathomechanisms in inclusion body myositis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(6):422-445.
- [53] GREENBERG S A. Pathogenesis of inclusion body myositis[J]. *Curr opin rheumatol*, 2020, 32(6):542-547.
- [54] AGUILAR-VAZQUEZ A, CHAVARRIA-AVILA E, SALAZAR-PARAMO M, et al. Impaired muscle strength is associated with ultrastructure damage in myositis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):17671-17684.
- [55] CHEN K, ZHU C Y, BAI J Y, et al. Identification of feature genes and key biological pathways in immune-mediated necrotizing myopathy: High-throughput sequencing and bioinformatics analysis[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21:2228-2240.
- [56] YANG S H, CHANG C, LIAN Z X. Polymyositis and dermatomyositis - challenges in diagnosis and management[J]. *J Transl Autoimmun*, 2019, 2:100018-100030.
- [57] IANNONE F, LOPALCO G, CAULI A, et al. Circulating CD8+CD28null T cytotoxic cells in polymyositis-a possible biomarker? comment on the article by pandya et al[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(1):243.
- [58] CARSTENS P O, MÜLLER L M, WREDE A, et al. Skeletal muscle fibers produce B-cell stimulatory factors in chronic myositis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1177721-1177730.
- [59] KRYŠTŮFKOVÁ O, HULEJOVÁ H, MANN HF, et al. Serum levels of B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) correlate with anti-Jo-1 autoantibodies levels and disease activity in patients with anti-Jo-1 positive polymyositis

- and dermatomyositis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):158-170.
- [60] PREUSSE C, GOEBEL H H, Held J, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy is characterized by a specific th1-m1 polarized immune profile[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(6):2161-2171.
- [61] 杨红霞, 田小兰, 江薇, 等. 免疫介导坏死性肌病的临床和病理特征分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(6): 989-995.
- [62] AROUCHE-DELAVERCHE L, ALLENBACH Y, AMELIN D, et al. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: Myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(4): 538-548.
- [63] CORINNA PREUßE, HANS H GOEBEL, JOSEPHIN HELD, et al. Immune-Mediated necrotizing myopathy is characterized by a specific th1-m1 polarized immune profile[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(6):2161-2171.
- [64] TORRES-RUIZ J, ALCALÁ-CARMONA B, ALEJANDRE-AGUILAR R, et al. Inflammatory myopathies and beyond: The dual role of neutrophils in muscle damage and regeneration[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1113214-1113225.
- [65] KHUU S, FERNANDEZ J W, HANDSFIELD GG. Delayed skeletal muscle repair following inflammatory damage in simulated agent-based models of muscle regeneration[J]. *PLoS Comput Biol*, 2023, 19(4): e1011042-e1011063.
- [66] ŠVEC X, ŠTORKÁNOVÁ H, ŠPIRITOVIC M, et al. Hsp90 as a Myokine: Its association with systemic inflammation after exercise interventions in patients with myositis and healthy subjects[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11451-11467.
- [67] NATOUR A E H, KIVITY S. Biological Therapies in inflammatory myopathies[J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2023, 14(2):e0008-e0015.
- [68] HAPPI MBAKAM C, ROUSTANT J, ROUSSEAU J, et al. Prime editing strategies to mediate exon skipping in DMD gene[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1128557-1128570.
- [69] WANG P, LI H, ZHU M, et al. Correction of DMD in human iPSC-derived cardiomyocytes by base-editing-induced exon skipping[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, 28: 40-50.
- [70] KAWASUMI H, GONO T, KAWAGUCHI Y, et al. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:815245-815250.
- [71] HUNTER D J, JAMES L S, HUSSEY B, et al. Impacts of eccentric resistance exercise on dna methylation of candidate genes for inflammatory cytokines in skeletal muscle and leukocytes of healthy males[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(2): 478-494.
- [72] KWAK M K, HA E S, L E E J, et al. C-C motif chemokine ligand 2 promotes myogenesis of myoblasts via the AKT-mTOR pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(24):9860-9876.
- [73] OH S, MAO X, MANFREDO-VIEIRA S, et al. Precision targeting of autoantigen-specific B cells in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis with chimeric autoantibody receptor T cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(9):1229-1238.
- [74] TANG Q, RAMSKÖLD D, KRYSTUFKOVA O, et al. Effect of CTLA4-Ig (abatacept) treatment on T cells and B cells in peripheral blood of patients with polymyositis and dermatomyositis[J]. *Scand J Immunol*, 2019, 89(1): e12732-e12740.
- [75] HOFF L S, RAVICHANDRAN N, SHINJO S K, et al. COVID-19 severity and vaccine breakthrough infections in idiopathic inflammatory myopathies, other systemic autoimmune and inflammatory diseases, and healthy controls: A multicenter cross-sectional study from the COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) survey[J]. *Rheumatol Int*, 2023, 43(1): 47-58.
- [76] NELKE C, PAWLITZKI M, SCHROETER C B, et al. High-Dimensional cytometry dissects immunological fingerprints of idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3330-3346.
- [77] 严远飞, 陈群, 陈洁, 等. 抗合成酶综合征患者 74 例分析[J]. *江苏医药*, 2022, 48(5): 488-491.

(责任编辑: 林加西)