

散发性包涵体肌炎的研究进展

杨洋 黄莉 张华莉

410005 长沙,中南大学湘雅医学院基础医学院病理生理学系

通信作者:张华莉,Email:zhanghuali@csu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2018.01.023

【摘要】 散发性包涵体肌炎(sporadic inclusion body myositis, sIBM)是特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)的一种,好发于年龄大于50岁的男性人群;患者通常隐匿起病,随后出现缓慢进行性肌无力和肌萎缩;该病可能与多种因素有关。实验室检查显示患者肌酶水平正常或轻度升高,肌活检提示肌内膜炎性细胞浸润、肌纤维内出现镶边空泡、淀粉样蛋白沉积以及肌纤维数量的减少,电镜下可见管状细丝包涵体。在2011年召开的第188届欧洲神经肌肉中心(European Neuromuscular Center, ENMC)会议上确立了诊断该疾病的最新标准。近几年研究者发现了一种新的自身抗体—抗cN1A自身抗体(cytoplasmic 5'-nucleotidase 1A, cN1A),并证实与sIBM存在相关性。包涵体肌炎对免疫治疗的反应性欠佳,其预后与患者的年龄、肌纤维的受累情况、是否合并其他疾病有关。因而研究该病的流行病学、病因及发病机制、临床表现、实验室检查、诊断及治疗具有重要意义。

【关键词】 散发性包涵体肌炎;特发性炎性肌病;镶边空泡;欧洲神经肌肉中心;抗cN1A自身抗体

Research progress of sporadic inclusion body myositis Yang Yang, Huang Li, Zhang Huali

Department of Pathophysiology School of Xiang Ya Medical College, Central South University, Changsha 410005, China

Corresponding author: Zhang Huali, Email: zhanghuali@csu.edu.cn

【Abstract】 Sporadic inclusion body myositis (sIBM) belongs to the idiopathic inflammatory myopathy (IIM). sIBM often affect old male over 50 years of age with usually insidious onset, followed by a slowly progressive muscle weakness and atrophy. Laboratory examination shows the muscle enzyme level in patients is normal or mildly elevated. Muscle biopsy is characterized with endomysial inflammatory cell infiltration, rimmed vacuoles within muscle fibers, amyloid deposition and decreased muscle fibers. Under electron microscope, tubular filament inclusion is often observed. The new standard for the diagnosis of sIBM was established by the european neuromuscular center (ENMC) in 2011. In recent years, researchers have discovered a new autoantibody, the anti-cN1A (cytoplasmic 5'-nucleotidase 1A, cN1A) autoantibody, and confirmed its correlation with sIBM. Inclusion body myositis responds to immunotherapy poorly. The prognosis of the patients is related with patients' age, involvement of muscle fiber, and the combination of other diseases. It is important to discuss the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis and treatment of sIBM.

【Key words】 Sporadic inclusion body myositis; Idiopathic inflammatory myopathy; Rimmed vacuoles; European Neuromuscular Center; Anti cN1A autoantibodies

散发性包涵体肌炎(sporadic inclusion body myositis, sIBM)是一种特发性的且难以治愈的炎性肌病,尤其好发于年龄大于50岁的人群,是老年人群最常见的肌病;患者通常表现为下肢近端或上肢远端进行性无痛性肌无力。肌活检可观察到肌纤维变性坏死、蛋白沉积、镶边空泡等典型的病理学改变。

疾病晚期(平均发病后10年左右),绝大多数患者只能依靠轮椅生活,目前尚无明确统一的诊断标准及有效治疗该疾病的方法。

1 流行病学及分类

包涵体肌炎是一种罕见的疾病,任何年龄段均

可发病,但以 30 岁以上人群多见,且 50 岁以上老年人群发病率最高,尤其在西方国家。患者男女比例在 2:1 至 3:1 之间。我国有关 IBM 的病例报道较少,而在国外报道中 IBM 占特发性炎性肌病的概率达 10% ~ 30%。目前的调查结果显示:北美、澳洲人发病率较高,约为 50.5 人/100 万;美国北部等地区则约为 70.6/100 万人;而在亚洲、欧洲等地区则发病率相对较低,如在挪威,患病率仅为 2.6 人/100 万,在日本等亚洲国家,发病率约为 9.83 人/100 万^[14]。根据其临床表现以及病理学特点,包涵体肌炎可分为散发性包涵体肌炎(sporadic inclusion body myositis, sIBM)和遗传性包涵体肌病(hereditary inclusion body myopathy, h-IBM)两类。

2 病因和发病机制

目前为止, sIBM 的病因尚不完全清楚,据相关研究表明:该病可能与自身免疫、肌纤维变性、病毒感染、遗传等多种因素有关。根据现有研究结果显示, sIBM 的发病机制主要有两种学说:①sIBM 是以炎性细胞浸润为主的一种特发性炎性肌病;②sIBM 是一种以肌纤维退行性病变为主的肌病,且肌活检可见损伤的肌纤维内存在沉积蛋白、镶边空泡等典型病理学改变^[5]。其具体机制可能为:某些因素如病毒感染、肌肉老化、蛋白质稳态的异常、HLA 基因型、自噬作用等都可能使细胞发生应激反应以及导致某些异常蛋白,如 β 淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)、泛素(Ub)、磷酸化 tau 蛋白及载脂蛋白 E 等在肌纤维中的沉积,从而出现 sIBM 的一些典型的病理学表现^[6]。

2.1 自身免疫反应

许多研究都证实自身免疫反应是 sIBM 主要的发病机制。在 sIBM 患者的肌肉活检中,可观察到肌内膜存在大量的 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞,而且非坏死的肌纤维膜上主要组织相容性复合物-I (MHC-I) 的表达明显上调,它可与活化的 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞结合,从而使其选择性浸润非坏死的肌纤维,这些细胞毒性 T 淋巴细胞通过释放穿孔素或经 Fas/Fas 配体通路途径来破坏肌纤维,受损的肌纤维表面进一步表达 MHC-I 分子和协同刺激分子,从而加重肌纤维的破坏,可引发肌无力等一系列 sIBM 典型的临床表现^[7]。而 MHC-I 的过表达可能是由于活化的 T 细胞分泌细胞因子所致,也

可能与内质网应激有关:各种应激导致内质网修饰蛋白的功能受到抑制,从而引起泛素化蛋白异常聚集,内质网糖调节蛋白 GRP78 (glucose-regulated protein, GRP) 和 GRP94 表达上调,进而使得 APP 过度表达及聚集,从而使得 MHC-1 提呈并活化^[8]。研究发现,骨骼肌纤维过度表达环指蛋白 5 (Ring Finger Protein 5, RNF5) 也可能导致内质网应激,进而引发一系列免疫炎症反应^[9]。另外,除了 CD8⁺ T 细胞等细胞免疫因素在 sIBM 的发病机制起作用以外,某些体液免疫因素(如自身抗体)也可能与 sIBM 的发生发展息息相关。2011 年,研究者用免疫印迹的方法在部分 sIBM 病人的血清中发现了一种新的自身抗体,即抗 cN1A 自身抗体(anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies)^[10]。目前,已知道 cN1A 蛋白与肌纤维中的蛋白溶解作用有关,如此蛋白被破坏,会导致某些蛋白无法正常溶解,从而使无法溶解的蛋白沉积在肌纤维之中。胞质内 5' 核苷酸酶(cytosolic 5'-nucleotidase)是一种含 7 种酶的核苷酸酶家族,该酶在骨骼肌内含量最高。它的主要作用为:①催化水解核苷,使之转化为核苷酸,可在核酸降解形成脱氧核苷酸的过程中起调节作用;②参与和 DNA 修复相关的几种酶的活性调节,表明该核苷酸酶可能参与 DNA 的修复;③通过去磷酸化作用,使细胞内单磷酸核苷转化为无机磷酸盐,并通过抑制脂质氧化和葡萄糖转化,参与细胞的多种基本功能,如细胞的能量平衡,代谢以及增殖等^[11-12]。已有研究表明,该酶可降低细胞质内 AMPK (AMP-activated protein kinase) 的含量,从而抑制生物体糖酵解,使机体可以更多的通过有氧呼吸来摄取能量,这有助于细胞维持其正常的能量状态^[13]。而该酶是如何影响生物体其他功能的目前仍在进一步研究当中。

2.2 肌纤维退行性病变

另外,还有学者通过研究得出结论:sIBM 是一种以肌纤维退行性病变为主的肌病。sIBM 病人肌纤维的超微结构显示,除了肌内膜炎性细胞浸润,还发现了镶边空泡和蛋白聚集^[14]。Greenberg 等^[15]通过对肌活检进行 HE 染色、刚果红染色后再观察发现,在镶边空泡里,含有大量的核膜蛋白,如伊默菌素(Emerin)和核纤层蛋白 A/C (LaminA/C),这表明镶边空泡的形成与肌核破碎有关^[15]。研究还发现,核内组蛋白 H1 (Histone-1) 大量存在于镶边空

泡中^[16]。以上研究均说明,肌核变性是 sIBM 区别于其他炎性肌病的最突出的特点。另外,研究者通过免疫组化的方法,在 sIBM 镶边空泡内发现了一些与细胞自噬相关的标记物,如 LC3 (Microtubule-associated protein 1 light chain 3) 和 p62 基因等,这些基因的发现证明了肌活检当中的这些特征性改变很可能与细胞自噬作用息息相关,它通过破坏肌纤维当中某些正常的成分,影响肌纤维的正常功能,从而导致肌纤维肌纤维退行性病变^[17]。具体机制可能是:在某些体内因素如氧化应激、病毒感染、老化等作用的影响下,某些蛋白发生未折叠或错误折叠,这些异常的蛋白由于结构改变而沉积在肌纤维中,从而引发炎症细胞的浸润以及镶边空泡的形成,对肌纤维的生理功能产生一定的影响。另外,还有研究显示,Ca²⁺ 的上调,会降低钙蛋白酶-3 的表达,使得钙蛋白酶-1 被激活,引发异常的蛋白水解机制,从而阻碍了未折叠蛋白反应 (unfolded protein reaction, UPR) 中蛋白的转化。Ca²⁺ 可能通过某种途径,促进/抑制某些蛋白酶的活性、影响某些基因的表达、破坏肌细胞内蛋白质平衡改变线粒体功能等方式导致肌纤维变性,进而导致肌肉的萎缩和肌力的减弱^[18]。然而,上述的异常蛋白质折叠以及聚积的理论研究仅适用于 sIBM,目前研究者并未在遗传性包涵体肌病 (hIBM) 中发现类似的未折叠蛋白,这表明二者虽然临床表现相似,但可能存在着不同的发病机制^[19]。还有学者研究证实:沉积蛋白的发现不仅有助于机制的研究,还可以提示肌纤维发生了某些特征性的改变,如磷酸化神经丝重链亚单位蛋白 (SMI-31, SMI-310) 在绝大多数含有空泡的肌纤维中可被检测出来,在无空泡的肌纤维中却很少出现,该蛋白可用来帮助判断肌纤维的分化程度,可以表明被检测标本发生了炎性反应并且含有空泡^[20]。目前,在 sIBM 病人的肌纤维内,已发现多种异常聚积的蛋白质,如 APP、泛素 (Ub)、磷酸化 tau 蛋白及载脂蛋白 E 等,这些蛋白在肌纤维当中的沉积是 sIBM 的一个重要特征,它们可能与镶边空泡的形成有关^[21-22]。

3 临床表现

绝大多数患者隐匿性起病,出现下肢近端或上肢远端进行性无痛性肌无力。其中以股四头肌受累最为常见,前臂屈肌重于伸肌。在发病早期,指深屈

肌和拇长屈肌受累明显。面肌、颈肌、延髓肌随疾病进展偶可受累,眼外肌不受累,肌萎缩程度比相应的肌无力严重得多。由于手指屈肌、前臂肌无力,患者可出现提重物、梳头等动作无法完成,某些精细运动,如:系钮扣、缝纫、编织或书写等则发生相对较晚;因咽肌、颈屈肌受累,可出现吞咽困难或抬头困难;由于股四头肌萎缩,患者可出现无法从座位上站起、上楼困难,严重者可出现跌倒、膝部弯曲费力等症状,但 sIBM 患者感觉功能多无异常^[23]。

综上,sIBM 患者的临床表现具有以下特点:①屈指无力。②屈腕无力重于伸腕无力。③股四头肌无力 (≤IV 级),一般无三角肌、胸肌、手骨间肌和面肌的累及。sIBM 可合并其他疾病,特别是免疫性疾病,如皮炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等,部分患者合并糖尿病或周围神经病,一般不合并心肌炎、肺间质病变或恶性肿瘤。

4 实验室检查

4.1 血清酶学检查

大多数患者血清肌酸激酶 (CK) 正常或升高,最高可达到正常的 12 到 15 倍。乳酸脱氢酶 (LDH)、谷丙转氨酶 (ALT) 等也可正常或轻度增高,一般不超过正常上限的 10 ~ 15 倍,多于发病早期明显升高,后期逐渐下降,这可能与发病早期肌纤维坏死较多有关。

4.2 肌电图

多呈肌源性损害,包括短时限、低波幅、多相波、自发电位增多,提示肌源性损害,有助于 IBM 诊断。也可见神经源性损害,但运动、感觉神经传导速度正常。

4.3 核磁共振成像

核磁共振成像 (MRI) 既可以用来检测肌肉或者韧带是否出现水肿、炎症、脂肪浸润、纤维化以及萎缩等病变,还可以用于评估肌肉的受损伤程度,协助临床医生筛选用来做肌肉活检的合适的标本,有辅助诊断的作用^[24]。

4.4 肌活检

肌活检是目前公认的最准确的辅助检查方法。最适合的部位是股外侧肌,如果萎缩严重可以选择肱二头肌、三角肌、胫前肌或腓肠肌等。病理特点主要包括:①炎性细胞浸润:主要分布在肌内膜下,还可以看到单核细胞侵入非坏死的肌纤维内,表现为

多个炎性细胞侵入 1 个肌纤维的局部,而这个纤维的其他部分未被破坏。②肌纤维坏死与再生并存:肌纤维形状大小不等,萎缩纤维以小角形、条形及不规则形为主,与肥大的纤维并存。③镶边空泡:1 个肌纤维可以出现 1 个或多个空泡,用改良刚果红染色后,显微镜下可见无形物质。④电镜检查发现胞质内或核内出现管状细丝包涵体。管状细丝包涵体为一双螺旋细丝结构,直径为 15 ~ 18 nm,多分布在胞核和胞质内,可以呈相互平行或向心性排列,也可以杂乱无序,是 IBM 特征性病理改变^[24-25]。

4.5 自身抗体的检测

到目前为止,在 sIBM 病人的血清中仅发现了一种自身抗体—抗 cN1A (cytoplasmic 5'-nucleotidase 1A, cN1A) 自身抗体。在 2016 年,研究者用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 的方法,对抗 cN1A 自身抗体在不同国家和不同疾病当中的阳性率进行研究,结果显示,该抗体在 sIBM 病人中具有较高的检出率 (37%),且具有较高的敏感性 (49% ~ 53%) 和特异性 (94% ~ 96%)。因此认为,抗 cN1A 自身抗体是一种新的血清学标志物,可用来辅助诊断 sIBM。目前有以下几种方法可检测该自身抗体:①ELISA 检测^[26-27]:将病人血清稀释后,滴入到包被了 cN1A 抗原的反应孔中,赋予一段时间后,再用酶标仪检测 450nm 的光密度 (OD450) 值,并与标准的 OD 值 (也称 cutoff 值 = 平均值 + 3 倍的标准差) 作对比,如样本的 OD450 值/标准的 OD450 值 ≥ 1.0 ,可认为被检者血清中存在抗 cN1A 自身抗体。实验证明,该方法抗 cN1A 抗体的检出率约为 39.2% (20/51)。②免疫沉淀法 (immunoprecipitation) 检测^[28]:先将病人的血清与 A-琼脂糖珠 (A-agarose beads) 结合,4℃ 孵育过夜后,再加入用 35S 标记的重组的 cN1A 蛋白 4℃ 孵育 2 h。最后进行 SDS-PAGE 电泳,通过荧光成像来定量检测 cN1A。实验证明,该方法抗 cN1A 抗体的检出率约为 33% (31/94)。③以细胞为基础的检测法 (cell-based assay) 检测^[29]:先将 cN1A 质粒转染进已用绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 标记的 COS7 细胞,并成功表达 cN1A 蛋白。将转染后该细胞与病人血清室温下孵育,再与 Alexa Fluor 594 标记的驴抗-人 IgG 抗体室温孵育。最后在荧光显微镜下观察,如能看到 Alexa Fluor 594 荧光信号,即证明被检者血清中存在抗 cN1A 自身抗体;反之,

则证明无抗 cN1A 自身抗体。实验证明,该方法抗 cN1A 抗体的检出率约为 35.8% (24/67)。上述几种检测方法经实验证明均具有较高的敏感性及特异性,未来可能会运用到临床检验当中。这不仅可以对 sIBM 的诊断起到一定的辅助作用,还可以把它作为区分包涵体肌炎和多发性肌炎的标准,更重要的是避免了肌活检给患者带来的痛苦^[30]。

5 诊断

最初的 IBM 诊断标准是研究者在 1995 年提出的。在这个诊断标准里,第一次提出“确定的 IBM”的定义,它主要根据组织病理学特点来诊断,而对临床表现未作严格要求,即当病人的肌肉活检满足了 IBM 主要的病理学特点 (肌内膜炎性细胞浸润、空泡形成、淀粉样蛋白沉积和管状细丝包涵体) 时,就可诊断为 IBM^[31-32]。但是,大量的临床研究及广泛的临床经验证明,用此标准诊断 IBM 存在较高的漏诊率或误诊率。因此,近十几年,欧洲神经肌肉中心 (European neuromuscular center, ENMC) 一直致力于解决这些问题,目的是制定出更加完善的,而且可靠的包涵体肌炎的诊断标准。2011 年,在荷兰纳尔登召开的第 188 届欧洲神经肌肉中心会议上,有关专家确定了新的 IBM 新的诊断标准。目前,IBM 的诊断标准仍在进一步研究完善过程中。

6 鉴别诊断

sIBM 属于特发性炎性肌病的一种亚型,因此,首先应与多发性肌炎和皮肌炎相区分。尽管这几种肌病的临床表现类似,但在血清学检查、肌活检、肌电图等实验室检查、并发症、激素的治疗效果等方面还是有显著差异。另外,sIBM 还应与某些代谢性疾病,如脂质沉积病;某些运动神经元性疾病,如肌萎缩侧索硬化症、进行性肌肉萎缩等进行区分。

7 治疗与预后

糖皮质激素与免疫抑制剂对 sIBM 患者的肌无力症状可起到暂时缓解的效果,但无法持续长久。大剂量静注免疫球蛋白可改善部分患者的生活质量和吞咽功能,因此,可以试验性给予免疫抑制剂或免疫调节药物进行治疗^[33]。有研究表明,累及颈肌及延髓肌的患者有时需行环甲肌切开术,一般可取得满意疗效。近年研究发现, sIBM 患者进行适度的

有氧运动可增加线粒体的功能和毛细血管网的密度,降低肌肉内乳酸水平,可提高患者的有氧运动能力和肌肉力量。故提出 sIBM 患者可采取中等强度训练,安全有效,并可延缓疾病的进展^[34]。研究者在对 15 名 sIBM 病人达 12 年的跟踪观察研究显示:所有病人(n = 15)在疾病发生的 5 年后均出现行走困难,10 年后有 47% (n = 7) 完全依靠轮椅生活。这表明该疾病有很高的致残率,且发现部分患者因呼吸肌无力导致死亡^[35]。sIBM 预后与患者的年龄明显相关,年龄越大,预后越差,同时还与是否并发免疫性疾病有一定的相关性。

8 结语

sIBM 是一种预后较差的特发性炎性肌病,对免疫治疗的反应性欠佳,在诊断、治疗上仍需完善。最新的诊断标准仍主要依赖于肌肉的活检。sIBM 病人血清中的自身抗体—抗 cN1A 抗体,可望成为一种新的血清学标志物,可以区分临床表型和肌肉组织病理难以鉴别的多发性肌炎与散发性包涵体肌炎,并且对阐明 sIBM 的发病机制具有重要意义。因此,未来的研究可以去发现更多的与 sIBM 相关的自身抗体,探究该病的发病机制,进一步完善其诊断标准,使病人在发病早期即可以确诊,尽早开始治疗。另外,可利用某些药物,增强线粒体保护机制或者降低内质网应激反应的危险性的方法,来达到减缓病人肌纤维的破坏的目的。总之,深入研究 sIBM 的发病机制,探究出一些更加行之有效的方法干预疾病的发生发展,从而帮助病人解除痛苦,提高病人的生存质量,降低致残率,这将是散发性包涵体肌炎未来的主要研究方向。

参考文献

- [1] Molberg O, Dobloug C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(6): 657-660. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000327.
- [2] Tan JA, Roberts-Thomson PJ, Blumbergs P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in South Australia: a 30-year epidemiologic study of histology-proven cases[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(3): 331-338. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01669.x.
- [3] Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(4): 641-672. DOI: 10.1111/ene.12627.
- [4] Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, et al. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan[J]. *J Neurol*, 2012, 259(3): 554-556. DOI: 10.1007/s00415-011-6185-8.
- [5] Weihl CC, Mammen AL. Sporadic inclusion body myositis—a myo-degenerative disease or an inflammatory myopathy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2017, 43(1): 82-91. DOI: 10.1111/nan.12384.
- [6] Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(4): 393-394. DOI: 10.1056/NEJMc1506827.
- [7] Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, et al. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia[J]. *Brain*, 2016, 139(5): 1348-1360. DOI: 10.1093/brain/aww024
- [8] Nogalska A, Wojcik S, Engel WK, et al. Endoplasmic reticulum stress induces myostatin precursor protein and NF-kappaB in cultured human muscle fibers; relevance to inclusion body myositis[J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(2): 610-618. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.12.014.
- [9] Delaunay A, Bromberg KD, Hayashi Y, et al. The ER-bound RING finger protein 5 (RNF5/RMA1) causes degenerative myopathy in transgenic mice and is deregulated in inclusion body myositis[J]. *PLoS One*, 2008, 3(2): e1609. DOI: 10.1371/journal.pone.0001609.
- [10] Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20266. DOI: 10.1371/journal.pone.0020266.
- [11] Careddu MG, Allegrini S, Pesi R, et al. Knockdown of cytosolic 5'-nucleotidase II (cN-II) reveals that its activity is essential for survival in astrocytoma cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(8): 1529-1535. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.03.018.
- [12] Lloyd T E, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, et al. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases[J]. *Arthritis Care Res*, 2016, 68(1): 66-71. DOI: 10.1002/acr.22600.
- [13] Kulkarni SS, Karlsson HK, Szekeres F, et al. Suppression of 5'-nucleotidase enzymes promotes AMP-activated protein kinase (AMPK) phosphorylation and metabolism in human and mouse skeletal muscle[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 34567-34574. DOI: 10.1074/jbc.M111.268292.
- [14] Pestronk A. Acquired immune and inflammatory myopathies: pathologic classification. [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(6): 595-604. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834bab42.
- [15] Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA. Nuclear membrane proteins are present within rimmed vacuoles in inclusion-body myositis[J]. *Muscle Nerve*, 2006, 34(4): 406-416. DOI: 10.1002/mus.20584.
- [16] Greenberg SA, Watts GD, Kimonis VE, et al. Nuclear localization of valosin-containing protein in normal muscle and muscle affected by inclusion-body myositis[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 36(4): 447-454. DOI: 10.1002/mus.20823.
- [17] Hiniker A, Daniels BH, Lee HS, et al. Comparative utility of LC3,

- p62 and TDP-43 immunohistochemistry in differentiation of inclusion body myositis from polymyositis and related inflammatory myopathies [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1 : 29. DOI: 10.1186/2051-5960-1-29.
- [18] Amici DR, Pinal-Fernandez I, Múzala DA, et al. Calcium dysregulation, functional calpainopathy, and endoplasmic reticulum stress in sporadic inclusion body myositis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1) : 24. DOI: 10.1186/s40478-017-0427-7.
- [19] Nogalska A, D'Agostino C, Engel WK, et al. Activation of the Unfolded Protein Response in Sporadic Inclusion-Body Myositis but Not in Hereditary GNE Inclusion-Body Myopathy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(6) : 538-546. DOI: 10.1097/NEN.000000000000196.
- [20] Dubourg O, Wanschitz J, Maisonneuve T, et al. Diagnostic value of markers of muscle degeneration in sporadic inclusion body myositis [J]. *Acta Myol*, 2011, 30(2) : 103-108.
- [21] Güttches AK, Brady S, Krause K, et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2) : 227-239. DOI: 10.1002/ana.24847.
- [22] Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle disease associated with aging: current concepts of pathogenesis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(6) : 550-559. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282efdc7c.
- [23] Badrising UA, Maat-Schieman ML, van Houwelingen JC, et al. Inclusion body myositis. Clinical features and clinical course of the disease in 64 patients [J]. *J Neurol*, 2005, 252(12) : 1448-1454. DOI: 10.1007/s00415-005-0884-y.
- [24] Del GF, Carrino JA, Del GM, et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2011, 22(2) : 39-43. DOI: 10.1097/RMR.0b013e31825b2c35.
- [25] Li K, Pu C, Huang X, et al. Clinicopathologic features of sporadic inclusion body myositis in China [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2015, 49(4) : 245-250. DOI: 10.1016/j.pjnms.2015.06.004.
- [26] Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM, et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4) : 696-701. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206691.
- [27] Kramp SL, Karayev D, Shen G, et al. Development and evaluation of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against cN-1A (Mup44, NT5C1A) in sporadic inclusion body myositis [J]. *Auto Immun Highlights*, 2016, 7(1) : 16. DOI: 10.1007/s13317-016-0088-8.
- [28] Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(3) : 408-418. DOI: 10.1002/ana.23840.
- [29] Tawara N, Yamashita S, Zhang X, et al. Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(4) : 512-525. DOI: 10.1002/ana.24919.
- [30] Greenberg SA. Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: Isotypes and diagnostic utility [J]. *Muscle Nerve*, 2014, 50(4) : 488-492. DOI: 10.1002/mus.24199.
- [31] Hilton-Jones D, Brady S. Diagnostic criteria for inclusion body myositis [J]. *J Intern Med*, 2016, 280(1) : 52-62. DOI: 10.1111/joim.12480.
- [32] Rose MR, ENMC IBM Working Group 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands [J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(12) : 1044-1055. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.08.007.
- [33] Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(7) : 620-631. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70171-0.
- [34] Alemo Munters L, Alexanderson H, Crofford LJ, et al. New Insights into the Benefits of Exercise for Muscle Health in Patients with Idiopathic Inflammatory Myositis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(7) : 429. DOI: 10.1007/s11926-014-0429-4.
- [35] Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, et al. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities [J]. *Brain*, 2011, 134(11) : 3167-3175. DOI: 10.1093/brain/awr217.

(收稿日期: 2017-09-17)