

血清抗转录中介因子 1- γ 抗体 在多发性肌炎/皮肌炎合并 肿瘤诊断中的价值

杨澜波 舒晓明 彭清林 王艳 王国春 卢昕

【摘要】目的 探讨抗转录中介因子(TIF)1- γ 抗体在多发性肌炎/皮肌炎患者血清中的分布状况及其在多发性肌炎/皮肌炎合并肿瘤早期诊断中的价值。**方法** 多发性肌炎和皮肌炎患者共 146 例[多发性肌炎 50 例,皮肌炎 96 例,其他结缔组织病组 95 例(系统性红斑狼疮(SLE) 33 例,类风湿关节炎(RA) 54 例,硬皮病(SSc) 8 例)]。健康对照 40 名。免疫沉淀非标记抗原法检测血清抗 TIF1- γ 抗体,分析该抗体在各组疾病中的阳性率及其与肌炎合并肿瘤的相关性。采用 *t* 检验, Mann-Wittney *U* 检验, χ^2 检验及 Fisher 确切概率法进行统计学分析。**结果** 96 例皮肌炎患者中共有 17 例(18%)患者抗 TIF1- γ 抗体阳性,阳性率为 18%,其中典型皮肌炎 5 例(7%),儿童皮肌炎 1 例(17%),无肌病性皮肌炎 2 例(25%),皮肌炎合并恶性肿瘤 9 例(64%);50 例多发性肌炎中仅有 1 例阳性(2%);其余结缔组织病和健康对照组均为阴性。14 例肌炎合并肿瘤患者均为皮肌炎患者。血清抗 TIF1- γ 抗体在皮肌炎合并肿瘤中的阳性率为 64%,在皮肌炎不合并肿瘤中的阳性率为 7%,与皮肌炎合并肿瘤呈正相关($OR=17.74, 95\%CI 5.7\sim 55.4$);其诊断皮肌炎合并肿瘤敏感性为 64.3%,特异性为 92.7%,阳性预测值为 56.3%,阴性预测值为 90.8%。抗 TIF1- γ 抗体阳性的患者发病年龄显著高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.01$),与抗 TIF1- γ 抗体阴性组相比,抗体阳性组合并肺间质疾病的发生率低($P<0.01$),伴发 V 字疹的阳性率高($P<0.05$),差异均有统计学意义。**结论** 血清抗 TIF1- γ 抗体是皮肌炎合并肿瘤敏感和特异的血清学指标,它为筛查皮肌炎合并肿瘤提供有效的手段,对于皮肌炎的患者可在确诊的同时检测抗 TIF1- γ 抗体,可用于早期诊断肿瘤,对改善预后具有重要的意义。

【关键词】 多发性肌炎; 皮肌炎; 肿瘤, 继发原发性; 抗转录中介因子 1- γ 抗体

Anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody is a useful serum marker for cancer-associated myositis YANG Han-bo*, SHU Xiao-ming, PENG Qing-lin, WANG Yan, WANG Guo-chun, LU Xin.

*Peking University, China-Japan Friendship Clinical Medical College, Beijing 100029, China

Corresponding author: LU Xin, Email: luxin_n@163.com

【Abstract】Objective To identify the prevalence of anti-transcriptional intermediary factor (TIF)1- γ antibody in Chinese patients with idiopathic inflammatory myositis and to define its role in the assessment of early diagnosis of cancer associated myositis (CAM) in a large cohort. **Methods** Sera from 96 Chinese patients with dermatomyositis (DM), 50 patients with polymyositis (PM), 33 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 54 patients with rheumatoid arthritis (RA), 8 patients with systemic sclerosis (SSc), and 40 healthy controls were examined by immunoprecipitation assays followed by Western blotting. The distribution of these antibodies in each group was assessed and the association between this autoantibody and CAM in a large cohort was further revealed. *T* test, Mann-Wittney *U* test, Chi-square test and Fisher exact test were used for statistical analysis. **Results** Sera from 17 of 96 DM patients (18%), including 1 with juvenile dermatomyositis (JDM) (17%), 2 with clinical amyopathic dermatomyositis (CADM) (25%), and 9 with CAM (64%) were found to have anti-TIF1- γ antibody by immunoprecipitation assays followed by Western

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2013.01.003

基金项目:北京市科委资助项目(Z111107058811084)

作者单位:100029 北京大学中日友好临床医学院(杨澜波);中日友好医院风湿免疫科(舒晓明、彭清林、王艳、王国春、卢昕)

通信作者:卢昕, Email: luxin_n@163.com

blotting. Only 1 patient with PM (2%) was observed with anti-TIF1- γ autoantibody, and no patients with other connective tissue disease patients as well as healthy controls were positive for this autoantibody. The risk of developing CAM in anti-TIF1- γ -positive patients was significantly increased compared to the anti-TIF1- γ negative group, with an OR of 17.74 (95%CI, 5.68-55.40). In DM, the negative and positive predictive value of anti-TIF1- γ autoantibody for the diagnosis of CAM was 90.8% and 56.3%, respectively. Anti-TIF1- γ -positive DM patients were significantly older than anti-TIF1- γ -negative DM patients (63 ± 11 vs 48 ± 14 , $P < 0.01$). Notably, three of the anti-TIF1- γ -positive patients had ILD, one patient was classified as having CAM and the other two were DM patients without cancer, but anti-TIF1- γ -positive patients still had a significantly lower incidence of interstitial lung disease (19% vs 54%, $P < 0.05$). In contrast to anti-TIF1- γ -negative DM patients, anti-TIF1- γ antibody-positive patients were more frequently (81% vs 50%, $P < 0.01$). There was no significant difference between these groups in terms of other clinical and laboratory parameters. **Conclusion** Anti-TIF1- γ antibodies may act as a useful diagnostic serological marker for early diagnosis of CAM in Chinese patients. For patients with DM, anti-TIF1- γ antibodies should be assessed at the time of disease diagnosis. This antibody may have important significance in the early diagnosis of tumor and improving prognosis.

【Key words】 Polymyositis; Dermatomyositis; Neoplasms, second primary; Anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody

多项回顾性队列研究证实特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)的患者合并肿瘤的风险性显著升高, 大约在 3%~40%^[1], 尤其见于皮肌炎患者。肿瘤可先于、同时或后于 IIM 发生, 绝大部分的肿瘤发生于肌炎诊断的前后 3 年, 但也有报道显示肌炎诊断后 5 年其合并肿瘤的风险依然很高。合并肿瘤给 IIM 治疗带来困难, 长期生存率明显下降, 是影响患者预后的重要因素, 因此, 对 IIM 合并肿瘤早发现、早诊断、早治疗是改善患者预后的关键。然而, 目前对于肌炎患者筛查肿瘤的方法以及今后几年定期随访检测频率都未达成共识。血清抗转录中介因子 1- γ (transcriptional intermediary factor 1- γ , TIF1- γ) 于 2006 年由美国学者 Targoff 等^[2]首次报道, 该项研究中发现该抗体与肌炎合并肿瘤密切相关, 之后陆续有类似的报道, 但其研究样本均较小, 且采用的方法为放射性核素标记免疫沉淀法。本研究采用免疫沉淀非标记抗原检测法, 探讨抗 TIF1- γ 抗体在我国多发性肌炎/皮肌炎患者血清中的分布状况, 分析其与多发性肌炎/皮肌炎临床特点的关系, 以及在多发性肌炎/皮肌炎合并肿瘤诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 多发性肌炎/皮肌炎组: 选取 1992 年 12 月至 2012 年 3 月我院收治的多发性肌炎/皮肌炎患者 146 例, 其中男性 45 例, 女性 101 例, 年龄 11~81 岁, 平均(48 ± 16)岁; 病程 0.5~216 个月, 平均(23 ± 39)个月; 其中多发性肌炎 50 例, 皮肌炎 96 例。皮肌炎中包括经典皮肌炎(classic dermatomyositis, CDM) 68 例, 无肌病性皮肌炎(clinical amyopathic dermatomyositis, CADM) 8 例, 儿童皮肌炎(juvenile dermato-

myositis, JDM) 6 例, 皮肌炎合并肿瘤(cancer-associated myositis, CAM) 14 例。多发性肌炎, CDM 及 JDM 患者均符合 Bohan/Peter 诊断标准, 且 JDM 的发病年龄 < 18 岁, CADM 患者符合 Sontheimer^[3]诊断标准(即有典型皮肌炎皮肤病变或皮肌炎样皮肤病变, 但无肌病表现, 时间超过 6 个月以上)。AM 患者中对于恶性肿瘤的诊断均依据相应的临床诊断标准。

1.1.2 其他结缔组织病组: 系统性红斑狼疮(SLE)患者 33 例, 男性 6 例, 女性 27 例, 年龄 16~76 岁, 平均(46 ± 16)岁。类风湿关节炎(RA)患者 54 例, 男性 13 例, 女性 41 例, 年龄 25~85 岁, 平均(52 ± 18)岁。硬皮病患者 8 例, 男性 2 例, 女性 6 例, 年龄 20~65 岁, 平均(38 ± 15)岁。均符合相应的疾病诊断分类标准, 且各组年龄分布上与多发性肌炎/皮肌炎组差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.1.3 健康对照组: 选取年龄、性别相匹配的健康人共 40 名, 其中男性 12 名, 女性 28 名, 年龄 18~71 岁, 平均(47 ± 16)岁。本研究已获得北京中日友好医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

采集多发性肌炎/皮肌炎、SLE、RA、硬皮病患者及健康人血清标本, 分装后保存于 -80 °C 冰箱, 待测。血清抗 TIF1- γ 抗体的测定采用免疫沉淀非标记抗原检测法。阳性对照血清由日本金泽大学医学部 Fujimoto 教授友情馈赠。具体实验步骤如下: ①核蛋白的提取(核蛋白抽提试剂盒, 购于上海生工生化公司); 购买人慢性粒细胞白细胞 K562 细胞株进行细胞培养; 细胞计数板计数, 冷磷酸盐缓冲液(PBS)洗 2 次, 每 10^7 个细胞加入 1 ml 的低渗缓冲液, 静置 10 min, 离心, 弃上清, 获得细胞核沉淀; 加入高盐的

核蛋白裂解液,振荡,静置 20 min,离心,弃沉淀,上清即为核蛋白。②高盐缓冲体系的置换:高盐缓冲体系将影响下游免疫沉淀中抗原抗体的结合,故采用重力型 sephadex 脱盐柱(上海生工生物公司)脱盐,并替换为免疫沉淀缓冲液 [10 mmol/L Tris-Hcl(pH 8.0),50 mmol/L Nacl,0.1%NP-40]。③免疫沉淀法富集抗原:每 20 μl 的 Protein G 琼脂糖珠(GE 公司)中加入 10 μl 的患者血清,500 μl 的免疫沉淀缓冲液,室温轻摇 1 h。离心,弃上清。免疫沉淀缓冲液洗 4 次,沉淀中加入上一步中已制备的核蛋白提取液 30 μl,500 μl 的免疫沉淀缓冲液,室温轻摇 1 h。离心,弃上清。免疫沉淀缓冲液洗 4 次。加入 15 μl 的 3x 上样缓冲液煮沸,离心后上样。④蛋白印迹法检测 TIF1-γ 抗原,从而间接证明抗 TIF1-γ 抗体的存在。上步制备的样品于 8%的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)中电泳,半干转法将目的蛋白转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,PVDF 膜在含 5%脱脂奶粉的磷酸盐吐温缓冲液(PBST)(封闭液)中封闭过夜,洗涤。加入封闭液稀释的(1:500)的抗 TIF1-γ 抗体(Abcam 公司),室温孵育 2 h。封闭液漂洗 3 次,每次 5 min 后,再加入封闭液稀释的(1:4000)的羊抗鼠辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(Santa cruz 公司)。室温孵育 1 h,含 1%吐温的 PBST 缓冲液漂洗 3 次,每次 5 min,用预混的化学发光底物(Pierce 公司)检测蛋白。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件。对于计量资料,2 组样本比较使用单样本 K-S 拟合优度检验判断数据是否为正态分布,如为正态分布使用 *t* 检验,如为非正态分布则使用 Mann-Wittney *U* 检验。计数资料使用 χ^2 检验,若四格表中理论数<1,则采用 Fisher 确切概率法检验。采用四格表计算抗 TIF1-γ 抗体的敏感性和特异性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清抗 TIF1-γ 抗体在各研究组的分布:见表 1。皮炎组血清抗 TIF1-γ 抗体阳性率(18%)明显高于多发性肌炎组阳性率(2%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。多发性肌炎、SLE、RA、硬皮病及健康对照组各组间阳性率差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.2 血清抗 TIF1-γ 抗体与皮炎患者临床特点的相关性:本研究检测多发性肌炎/皮炎患者血清中的抗 TIF1-γ 抗体发现,多发性肌炎患者中仅有 1 例为抗 TIF1-γ 抗体阳性,而在皮炎患者中有 17 例,

表 1 抗 TIF1-γ 抗体在各研究组中的阳性率

组别	例数	阳性例数	阳性率(%)
皮炎组	96	17	18 ^a
CDM	68	5	7 ^c
CADM	8	2	25 ^a
JDM	6	1	17
CADM	14	9	64 ^a
多发性肌炎组	50	1	2
SLE 组	33	0	0
RA 组	54	0	0
硬皮病组	8	0	0
健康对照组	40	0	0

注:^a与健康对照组比较 *P*<0.01;^b与多发性肌炎组比较 *P*<0.01;
^c与 SLE、RA、硬皮病、健康对照组同时比较 *P*<0.01

其他结缔组织病与健康对照均无阳性。对比分析成人皮炎患者临床特点及实验室指标与抗 TIF1-γ 抗体的关系,见表 2。发现抗 TIF1-γ 抗体阳性组在皮炎发病年龄要显著高于抗 TIF1-γ 抗体阴性组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。此外,皮炎患者的皮损表现中抗 TIF1-γ 抗体阳性组伴发向阳疹、V 字疹、Gottron 疹以及披肩征的阳性率均高于抗 TIF1-γ 抗体阴性组,但仅 V 字疹阳性率差异有统计学意义(*P*<0.05)。抗 TIF1-γ 抗体阳性组较阴性组合并肺间质疾病的概率要显著降低(19%与 54%,*P*<0.05),而合并恶性肿瘤的概率则要显著升高(56%与 7%,*P*<0.01)。其他各项临床指标,包括男女比例,肌力状况,有无关节受累或吞咽困难及血清肌酸激酶浓度、红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)水平、各项肿瘤标记物的阳性率等在抗 TIF1-γ 抗体阳性组与阴性组差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

2.3 血清抗 TIF1-γ 抗体与 CAM 的相关性:本研究共纳入 CAM 患者 14 例,合并恶性肿瘤的类型包括:肺癌 5 例,乳腺癌 3 例,鼻咽癌 1 例,前列腺癌 1 例,宫颈癌 1 例,胃癌 1 例,肝癌 1 例,恶性胸腺瘤 1 例,腺癌是合并恶性肿瘤的主要类型(79%)。共有 10 例患者在皮炎确诊后的 3 年内发现恶性肿瘤,其中有 6 例是在确诊后的 1 年内即发现恶性肿瘤。2 例患者在皮炎确诊同时发现恶性肿瘤,剩余 2 例患者分别于皮炎确诊前的 12,14 个月发现恶性肿瘤。皮炎合并恶性肿瘤的特征见表 3。14 例 CAM 患者中,共有 9 例抗 TIF1-γ 抗体阳性(64%),而在 76 例单纯皮炎患者中(CDM+CADM),仅有 7 例抗 TIF1-γ 抗体阳性(7%),2 组抗 TIF1-γ 抗体阳性率相较,差异有统计

表 2 成人皮肌炎患者临床特点及实验室指标与血清抗 TIF1- γ 抗体的相关性分析

组别	例数	肌炎发病年龄 (岁)		性别		向阳疹		V 字疹		披肩征	
		例数	%	男性	女性	例数	%	例数	%	例数	%
抗 TIF1- γ 抗体阳性	16	63 \pm 11		6	10	13	81	13	81	9	56
抗 TIF1- γ 抗体阴性	74	48 \pm 14		19	55	49	66	37	50	32	43
t 值或 χ^2 值		3.94		0.42		0.78		5.20		0.90	
P 值		<0.01		>0.05		>0.05		<0.05		>0.05	

组别	例数	Gottron 疹		钙化		近端肌无力		雷诺现象		关节炎	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
抗 TIF1- γ 抗体阳性	16	14	88	0	0	10	63	1	6	2	13
抗 TIF1- γ 抗体阴性	74	48	65	3	4	55	74	15	20	25	34
χ^2 值		2.18		-		0.42		0.94		1.92	
P 值		>0.05		>0.05*		>0.05		>0.05		>0.05	

组别	例数	吞咽困难		肺间质病变		恶性肿瘤		胃肠道受累		肌酸激酶升高	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
抗 TIF1- γ 抗体阳性	16	8	50	3	19	9	56	0	0	7	44
抗 TIF1- γ 抗体阴性	74	21	28	40	54	5	7	5	7	33	45
χ^2 值		2.82		6.57		20.91		-		0.004	
P 值		>0.05		<0.05		<0.01		>0.05*		>0.05	

组别	例数	ESR 升高		CRP 升高		CA199		CA125		CA153		癌胚抗原	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
抗 TIF1- γ 抗体阳性	16	9	56	3	19	3	19	1	6	2	13	1	6
抗 TIF1- γ 抗体阴性	74	55	74	30	41	7	10	3	4	12	16	13	18
χ^2 值		1.31		2.69		0.40		-		-		-	
P 值		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05*		1*		>0.05*	

注: * 采用 Fisher 确切概率法检验

学意义 ($P < 0.01$), 血清抗 TIF1- γ 抗体阳性与皮肌炎合并肿瘤显著相关 ($OR = 17.74; 95\%CI 5.68 \sim 55.40$)。抗 TIF1- γ 抗体诊断 CAM 的敏感性为 64.3%, 特异性为 92.7%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 56.3%, 90.8%, 阳性似然比为 8.81, 阴性似然比为 0.39。

3 讨论

IIM 和肿瘤的关系的生物学机制仍不明确, 伴发恶性肿瘤的肌炎的临床表现与普通肌炎的相似, 临床上难以通过询问病史和疾病特征寻找肿瘤的线索。目前对肿瘤的筛查主要包括血清肿瘤标记物的检查, 但它们的敏感性和特异性差; B 超、X 线、CT、磁共振成像 (MRI) 等影像学检查只能发现已患病的肿瘤, 且易漏诊体积太小或位于体内特殊位置的肿瘤, 对肿瘤不能做到早期诊断和预测; 正电子发射计算机断层扫描 (PET)-CT 现已用于肿瘤的早期筛查, 但价格昂贵, 受医疗条件的限制, 不适合作为筛查的手段。至今临床上尚无简便、实用、敏感而又特异的指标用于 IIM 合并肿瘤的早期诊断, 缺乏可以预测

肿瘤发生发展的有效手段。

早在 2006 年, Targoff 等^[4]通过放射性核素标记免疫沉淀法报道了在皮肌炎患者体内存在一个针对相对分子质量为 155 000 的蛋白质的自身抗体, 该抗体仅在 SLE 患者中发现 1 例, 且在其他结缔组织病和非炎症性肌病患者体内不存在, 似乎是皮肌炎的特异性自身抗体, 并且发现该抗体与合并肿瘤的成人皮肌炎相关。随后的研究发现, 该抗体识别的靶抗原是 TIF1- γ 蛋白。

本研究首次检测了我国多发性肌炎/皮肌炎及其他结缔组织病患者血清中的抗 TIF1- γ 抗体, 发现该抗体仅存在于 1 例多发性肌炎、17 例皮肌炎患者中, 其他结缔组织病及健康对照组均无阳性。据此, 结合国外既往的研究报道, 说明抗 TIF1- γ 抗体主要存在于皮肌炎患者中, 仅有 1 项研究报道该抗体存在于 SLE 患者中^[4], 另有 1 项报道也发现该抗体存在于多发性肌炎中^[5]。抗 TIF1- γ 抗体是否可以成为一种特异的诊断多发性肌炎/皮肌炎的血清学指标

表 3 皮肤炎合并肿瘤患者特征

序号	性别	诊断	肌炎初次发病 年龄(岁)	合并肿瘤 类型	发现肿瘤与诊断皮肤炎 相距时间(月)	其他抗体	抗 TIF1- γ 抗体
1	男	皮肤炎	71	肺癌	3.5	-	有
2	女	皮肤炎	57	乳腺癌	24	-	有
3	男	皮肤炎	60	恶性胸腺瘤	8	-	有
4	女	皮肤炎	69	肺癌	2.5	-	有
5	女	皮肤炎	81	肺癌	3	-	有
6	男	皮肤炎	68	前列腺癌	31	-	有
7	男	皮肤炎	56	鼻咽癌	7	-	有
8	男	皮肤炎	73	肺癌	同时	-	有
9	女	皮肤炎	49	宫颈癌	-12	-	有
10	女	皮肤炎	81	肺癌	5	抗线粒体抗体-M2, 抗心磷脂抗体	无
11	女	皮肤炎	56	乳腺癌	24	-	无
12	女	皮肤炎	46	乳腺癌	-14	抗 SSA52 抗体	无
13	女	皮肤炎	64	胃癌	同时	-	无
14	女	皮肤炎	79	肝癌	15.5	-	无

及其与其他自身免疫病的关系,有待更多大样本的进一步研究。

本研究中我们还发现 CAM 组血清抗 TIF1- γ 抗体的阳性率较单纯皮肤炎组显著升高,大约是单纯皮肤炎组的 17 倍,它对诊断 CAM 的敏感性和特异性分别为 64.3%、92.7%,且阳性预测值和阴性预测值分别为 56.3%、90.8%。从此数据中可以看出,抗 TIF1- γ 抗体对于诊断 CAM 的敏感性与特异性均较高,且由于其很高的阴性预测值,所以可以作为排除 CAM 的血清学指标。该结果与国外既往的研究报道基本一致^[2,4-10],说明在中国人群中抗 TIF1- γ 抗体可以作为一项敏感及特异的血清学指标诊断 CAM。

目前对于抗 TIF1- γ 抗体与临床特点的相关性众说纷纭,在本研究中发现抗 TIF1- γ 抗体阳性的患者在发病年龄上要显著高于阴性患者,这可能与该抗体阳性主要分布于 CAM 患者中有关。此外,抗 TIF1- γ 抗体阳性的患者的皮损表现也要比阴性患者多见,尤其见于 V 字疹。最初的研究报道抗 TIF1- γ 抗体阳性的患者无一例合并肺间质疾病,但之后的研究发现抗 TIF1- γ 抗体与肺间质疾病亦可以共存^[1],本研究中共有 3 例抗 TIF1- γ 抗体阳性且合并有肺间质疾病的患者,其中 1 例同时合并有恶性肿瘤,另 2 例分别为 CDM 和 CADM 患者,但与该抗体阴性组相比较,合并肺间质疾病的概率要显著降低($P < 0.05$)。Kaji 等^[4]和 Gunawardena 等^[7]的研究也发现该现象,提示抗 TIF1- γ 抗原可能广泛存在于该

部分患者的皮肤,而较少或不存在于肺组织中。我们首次分析了抗 TIF1- γ 抗体与肿瘤标记物的关系。Amoura 等^[12]评估血清肿瘤标记物在辅助 CAM 诊断中的价值发现,CA199 和 CA125 与 CAM 显著相关,可以作为筛查 CAM 的血清学指标,故推荐临床常规应用。然而在接下来的几项研究中均未发现该 2 项指标对于诊断 CAM 的有效性^[13-14]。本研究中亦分析了 4 种肿瘤标记物(CA199, CA125, CA153, 癌胚抗原)与 CAM 的相关性,发现四者与 CAM 均无直接联系,且该 4 种肿瘤标记物在抗 TIF1- γ 抗体阳性组与阴性组差异均无统计学意义。

目前关于抗 TIF1- γ 抗体的研究主要是针对美国、日本及西班牙国家的人群,且早期的研究采用的是放射性核素标记的免疫沉淀法,该方法不仅对实验人员存在污染,且针对同一相对分子质量的抗原不易辨别,易产生误差。如 Mi-2 蛋白电泳后的分子条带在 150 000^[5],与 155 000 的 TIF1- γ 蛋白容易混淆,产生假阳性。而传统的蛋白印迹法由于无法识别针对抗原构象表位的抗体,故易发生遗漏,造成假阴性。本研究采用的非标记抗原免疫沉淀法,免疫沉淀富集抗原,用蛋白印迹法间接证明抗体的存在,则可在最大程度上避免假阳性和假阴性,准确率最高,可以作为今后检测抗体的金标准。但本研究仍有局限性,我们的研究是一项横断面研究,未对所有患者进行长时期的随访,有可能漏掉部分合并恶性肿瘤的患者,我们将在今后几年内对所有患者进行长时期

的随访,进一步分析抗 TIF1- γ 抗体对于 CAM 的发生发展的预测价值。

综上所述,本研究的结果显示,血清抗 TIF1- γ 抗体可作为 CAM 的敏感而特异的血清学指标。它可用于早期诊断皮 CAM,在皮肤科患者中开展血清抗 TIF1- γ 抗体水平的测定对于恶性肿瘤的早期诊断及改善预后具有重要的临床指导意义。但抗 TIF1- γ 抗体在 CAM 发病机制中的作用以及该抗体对于 CAM 的确切预测价值将有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Zampieri S, Valente M, Adami N, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev*, 2010, 9: 449-453.
- [2] Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155 kD protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 3682-3689.
- [3] Santheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine' myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46: 626-636.
- [4] Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 25-28.
- [5] Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89: 47-52.
- [6] Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 1345-1349.
- [7] Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa double protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47: 324-328.
- [8] Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K et al. Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*, 2009, 42: 1-5.
- [9] Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-MDA5 and anti-TIF1- γ antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49: 1726-1733.
- [10] Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendás JA, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 523-532.
- [11] Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 513-522.
- [12] Amoura Z, Duhaut P, Huong DL. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14: 1279-1282.
- [13] Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatine kinase elevation: a poor prognostic sign. *Am J Med*, 1986, 80: 329-332.
- [14] Andras C, Ponyi A, Csiki Z, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*, 2008, 35: 438-444.
- [15] Ge Q, Nilasena DS, O'Brien CA, et al. Molecular analysis of a major antigenic region of the 240-kD protein of Mi-2 autoantigen. *J Clin Invest*, 1995, 96: 1730-1737.

(收稿日期:2012-07-09)

(本文编辑:臧长海)

·消息·

本刊加入“万方数据——数字化期刊群”的声明

为了实现期刊编辑、出版工作的网络化,我刊现已入网“万方数据——数字化期刊群”,所以,向本刊投稿并录用的稿件文章,将一律由编辑部统一纳入“万方数据——数字化期刊群”,进入因特网提供信息服务。凡有不同意见者,请另投他刊或特别声明需另作处理。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬,不再另付。

“万方数据——数字化期刊群”是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作,读者可上网查询浏览本刊内容,并征订本刊。

本刊编辑部