

# 多发性肌炎/皮肌炎患者糖皮质激素受体与微量元素的改变及意义

## Changes of glucocorticoid receptors and microelements in patients with polymyositis/dermatomyositis

陈向芳<sup>1</sup>, 林炜栋<sup>2</sup>, 张汝芝<sup>3</sup>, 陈军<sup>4</sup>, 刘志民<sup>1\*</sup>

(1. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003; 2. 武警上海市消防总队医院灼伤整形科, 上海 200233; 3. 蚌埠医学院, 蚌埠 233003; 4. 第二军医大学长征医院实验诊断科, 上海 200003)

**[摘要]** **目的:**探讨多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)患者外周血白细胞糖皮质激素受体(GR)和血清微量元素的变化及其发病机制。**方法:**应用放射配体结合法,以<sup>3</sup>H标记地塞米松(<sup>3</sup>H-Dex)为配体,测定24例PM/DM患者外周血白细胞GR的变化,并采用放射免疫分析法测定血浆皮质醇浓度,同时采用原子吸收法检测血清微量元素(包括Zn、Cu、Fe、Ca和Mg)的水平。**结果:**PM/DM患者其外周血白细胞GR特异结合容量为(3 673±1 195)位点/细胞,低于正常对照组的(4 966±1 210)位点/细胞,有显著性差异( $P<0.01$ )。PM与DM患者组间外周血白细胞GR特异结合容量无显著性差异( $P>0.05$ )。PM/DM患者其GR水平与相对应的血浆皮质醇浓度之间无相关性( $P>0.05$ )。**结论:**PM/DM患者外周血白细胞GR水平的变化以及血清微量元素含量的降低与PM/DM的发病机制、应用肾上腺糖皮质激素治疗的疗效判定、预测预后等可能有密切关系,但尚需进一步深入研究。

**[关键词]** 受体,糖皮质激素;糖皮质激素;微量元素;多发性肌炎;皮肌炎

**[中图分类号]** R 593.26 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)07-0793-03

多发性肌炎(polymyositis, PM)和皮肌炎(dermatomyositis, DM)是一组横纹肌非化脓性炎症性肌病,其发病机制不明,与自身免疫、病毒感染、微量元素的缺乏等有一定关系。该病病情为进行性,很少有自行缓解<sup>[1-2]</sup>。目前,首选药物为肾上腺糖皮质激素(GC),相当一部分患者获得明显缓解,但少数患者不能达到预期效果<sup>[3]</sup>。GC发挥作用的中介物是糖皮质激素受体(GR)<sup>[4]</sup>,本研究通过采用放射配体结合法检测PM/DM患者外周血白细胞GR的结合容量以及血清微量元素水平,以探讨GR结合容量的变化、微量元素的浓度变化等与PM/DM的发病机制的关系。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 24例PM/DM患者为初诊或复发患者,均符合1975年Bohan和Peter发表的PM/DM诊断标准,其中男4例,女20例,21例为DM,3例为PM,年龄16~55岁,中位年龄为34岁,均未曾使用GC或停用GC6个月以上。正常对照组:25例健康师生,男10例,女15例,年龄17~59岁,中位年龄38.9岁。

**1.2 试剂和仪器** 1,2,4-<sup>3</sup>H地塞米松(Dex),系英国放化中心产品,纯度99%,用双蒸水1:100稀释成浓度为 $3.7 \times 10^5$  Bq/ml; Dex为美国Sigma公司产品; PBS溶液、3%葡聚糖T500溶液、Tris-NH<sub>4</sub>Cl溶液、闪烁液等为本室配置;皮质醇放射免疫试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。FJ-353型双道液

体闪烁计数器和FJ-2008P型 $\gamma$ 放射免疫计数器,均系国营二六二厂产品。

**1.3 外周血白细胞GR测定** 参考刘志民等<sup>[5]</sup>建立的方法并略加改进。上午8:00左右取空腹静脉血,肝素抗凝,以3%葡聚糖T500促沉淀并分离白细胞,浓度调至 $(4\sim7) \times 10^6$  /ml,分成总结合管和非特异结合管,两管均加入<sup>3</sup>H-Dex,非特异结合管再加入Dex(其浓度为<sup>3</sup>H-Dex的2 000倍),20℃水浴3 h后,用冷PBS终止反应,洗去游离<sup>3</sup>H-Dex,再加入闪烁液,置于液闪仪内测量。将总结合管的cpm减去非特异结合管的cpm,所得特异结合cpm值,再换算成<sup>3</sup>H-Dex特异结合容量(位点/细胞)。

**1.4 血浆皮质醇测定** 采用放射免疫分析法,具体步骤详见说明书。

**1.5 微量元素的检测** 采用原子吸收法<sup>[6]</sup>,微量元素包括Zn、Cu、Fe、Ca和Mg。

**1.6 血清肌浆酶和24 h尿肌酸值检测** 应用罗氏全自动生化分析仪进行相关指标测定。血清肌浆酶包括肌酸磷酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)。

**1.7 统计学处理** 采用 $q$ 检验、直线相关分析和 $t$ 检验。

**[基金项目]** 长征医院“三重三优”基金。Supported by Key Superior Program of Changzheng Hospital.

**[作者简介]** 陈向芳,博士,讲师、主治医师。

\* Corresponding author. E-mail: LZM@sh163.net

## 2 结果

### 2.1 血清肌酶谱和 24 h 尿肌酸测定 见表 1。

表 1 PM/DM 组及正常对照组血清肌酶谱和 24 h 尿肌酸测定

( $\bar{x} \pm s$ )						
组别	例数	CK (U · L <sup>-1</sup> )	LDH (U · L <sup>-1</sup> )	ALT (U · L <sup>-1</sup> )	AST (U · L <sup>-1</sup> )	24 h 尿肌酸 (m/mg)
正常对照组	25	89.2 ± 13.6	169.3 ± 20.3	18.3 ± 5.5	16.1 ± 4.4	106.5 ± 11.2
PM/DM 组	24	726.5 ± 208.1**	620.3 ± 158.9**	300.7 ± 50.4**	250.6 ± 41.9**	1 280.8 ± 458.3**

\*\* P < 0.01 与正常对照组比较

### 2.2 外周血白细胞 GR 及血浆皮质醇测定结果 见表 2。

表 2 外周血白细胞 GR 及皮质醇测定结果

( $\bar{x} \pm s$ )			
组别	例数	GR (位点/细胞)	血浆皮质醇 (c <sub>B</sub> /nmol · L <sup>-1</sup> )
正常对照组	25	4 966 ± 1 210	442 ± 134
PM/DM 组	24	3 673 ± 1 195**	394 ± 168
DM 组	21	3 587 ± 1 598	408 ± 153
PM 组	3	4 274 ± 1 196	296 ± 171

\*\* P < 0.01 与正常对照组比较

表 3 PM/DM 组及正常对照组血清微量元素测定结果

( $\bar{x} \pm s$ )						
组别	例数	Zn (c <sub>B</sub> /μmol · L <sup>-1</sup> )	Cu (c <sub>B</sub> /μmol · L <sup>-1</sup> )	Fe (c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	Ca (c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	Mg (c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )
正常对照组	25	15.21 ± 3.21	16.79 ± 4.53	20.93 ± 6.64	2.31 ± 0.42	0.77 ± 0.15
PM/DM 组	24	13.01 ± 3.68**	14.55 ± 5.59	18.67 ± 7.04	2.65 ± 0.91	0.88 ± 0.35

\*\* P < 0.01 与正常对照组比较

2.4 合并肿瘤的 PM/DM 患者与无合并肿瘤的患者 GR 结合容量比较 有 3 例患者入院后体检发现患有肿瘤(鼻咽癌、卵巢癌、肺癌各 1 例),应用 GC 治疗前后 GR 的结合容量分别为[(1 933 ± 624)位点/细胞, (1 261 ± 309)位点/细胞],均低于无合并肿瘤的 PM/DM 患者[(3 922 ± 1 041)位点/细胞, (3 261 ± 1 108)位点/细胞]。

## 3 讨论

PM/DM 是一组病因未明的横纹肌非化脓性炎症性肌病,其主要临床表现是对称性四肢近端肌群发生非感染性弥漫性炎症,出现肌痛及肌无力现象,只出现肌痛肌无力现象者称多发性肌炎,在肌炎的基础上,出现典型皮疹者称皮肌炎<sup>[1]</sup>。伴随 PM/DM 的发生,患者可出现内脏器官损害,甚至发生肿

PM/DM 组血清肌酶谱(CK、LDH、ALT、AST)及 24 h 尿肌酸明显高于正常对照组(P < 0.01)。

PM/DM 组 GR 结合容量与正常对照组相比明显降低(P < 0.01),血浆皮质醇含量和正常对照组差异均无显著性(P > 0.05)。PM 组 GR 结合容量、血浆皮质醇含量与 DM 组相比无显著性差异(P > 0.05)。

2.3 血清微量元素测定结果 见表 3。PM/DM 组血清 Zn 含量明显低于正常对照组(P < 0.01),但 Cu、Fe、Ca、Mg 含量与正常对照组相比均无显著差异(P > 0.05)。

瘤和其他结缔组织病。肌酶是多发性肌炎和皮肌炎的主要诊断依据之一,包括 CK、LDH、醛缩酶(ALD)、ALT、AST 和碳酸酐酶Ⅲ等,可作为诊断疾病、估计病情和判断疗效的依据。其中 CK 最为敏感,而 LDH 恢复较慢<sup>[7]</sup>。本研究发现,PM/DM 组血清肌酶包括 CK、LDH、ALT、AST 均显著高于正常对照组;同时发现,PM/DM 患者 24 h 尿肌酸排出量远远高于正常对照组,说明该综合征病变累及四肢肌群。目前,治疗该病首选药物为 GC,有效率在 60%~70%。

GC 必须与其受体即 GR 结合,才能更好地发挥其生理和药理作用<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,PM/DM 患者应用 GC 治疗前外周血白细胞 GR 结合容量降低,但同时患者血浆皮质醇浓度均在正常范围内,因此排除了治疗前 PM/DM 患者外周血白细胞 GR 减

少是由 GC 降调节所致<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[8-9]</sup>发现,PM 患者的肌肉组织中 GR 含量明显减低,因此推测在神经性肌病中肌肉对 GC 的敏感性降低,与外周血 GR 含量的改变必然也存在一定联系。

GR 的减少通常与其本身代谢过程有关<sup>[10]</sup>,推测可能是由于本身功能障碍,亦可能是由于 GR 合成减少或分解加速。GR 由非结合型 GR 转化为结合型 GR 需要 ATP 的参与,提示本病可能存在能量代谢紊乱,ATP 减少导致有活性的结合型 GR 减少。

此外,本病患者血清微量元素中锌元素明显低于正常对照组。研究<sup>[10]</sup>证明,GR 分子中部为 DNA 结合区,富含碱性氨基酸,便于与带负电荷的 DNA 相互作用,而锌离子与半胱氨酸所形成的 2 个锌指结构为受体和 DNA 相互作用所必需。因此推测,锌离子的缺乏可导致 GR 与 DNA 结合时特异性降低,作用减弱,使 GR 与 DNA 相互作用发生障碍,进一步影响 GC 的生物效应,且与 PM/DM 的发生、发展有关。而生理剂量的 GC 通过 GR 介导对机体免疫功能有重要调节作用,GR 的减少必然会影影响内源性 GC 对免疫系统的抑制作用。

无论是外界因素对 GC-GR 系统的直接作用,还是 GC-GR 系统对外界因素的自身调节,都会导致 GC-GR 系统失衡,免疫功能紊乱,使淋巴细胞特别是 T 辅助细胞转移到骨髓,使 T 辅助细胞/T 抑制细胞比值降低,抑制 B 细胞产生抗体<sup>[11]</sup>,甚至自身免疫性疾病的发生,因此我们认为 GC-GR 异常可能与 PM/DM 的发生有关。

PM/DM 常伴发恶性肿瘤,发生率约占 PM 和 DM 总数的 10% 左右。PM 和 DM 可先于肿瘤 1~2 年出现,也可同时出现,或后于肿瘤出现。临床上如果 GC 治疗的疗效不显著,应高度怀疑恶性肿瘤存在的可能性<sup>[12-13]</sup>。本组患者中仅发现 3 例伴发恶性肿瘤者,其 GR 结合容量低于未并发肿瘤者,且对激素抵抗。由于例数较少以及追踪随访时间较短,尚需进一步研究。

总之,本研究发现了 PM/DM 患者外周血白细胞 GR 结合容量的降低和血清微量元素浓度的改变,对于探讨 PM/DM 的发病机制、确定治疗方案、观察疗效及评估预后奠定了一定的理论基础,但仍

需进一步深入研究。

## [参考文献]

- [1] Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen L J. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65:1233-1236.
- [2] Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52:3570-3578.
- [3] Edge J C, Outland J D, Dempsey J R, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis[J]. *Arch Dermatol*, 2006, 142:65-69.
- [4] Okre S, Poellinger L, Dong Y, et al. Down-regulation of glucocorticoid receptor mRNA by glucocorticoid hormones and recognition by the receptor of a specific binding sequence within a receptor cDNA clone[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83:5899-5903.
- [5] 刘志民, 张家庆, 徐仁宝. 人外周血单个核及多形核白细胞糖皮质激素受体的测定及其临床意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1989, 5:84-87.
- [6] 龙源源, 许怀麟, 李秀生, 等. 皮肌炎病人血清的微量元素测定[J]. *中华皮肤科杂志*, 1994, 27(9):100-101.
- [7] Naim M Y, Reed A M. Enzyme elevation in patients with juvenile dermatomyositis and steroid myopathy[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33:1392-1394.
- [8] De Bleeker J L, De Paepe B, Vervaeke V L, et al. Distribution of glucocorticoid receptor alpha and beta subtypes in the idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17:186-193.
- [9] Stuerenburg H J, Kunze K. Glucocorticoid receptor concentrations in muscle biopsies from patients with neuromuscular diseases[J]. *Eur J Neurol*, 1999, 6:469-472.
- [10] Bamberger C M, Bamberger A M, De Castro M, et al. Glucocorticoid receptor  $\beta$ , a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95:2435-2441.
- [11] Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97:2905-2910.
- [12] Hu W J, Chen D H, Min H Q. Study of 45 cases of nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis[J]. *Am J Clin Oncol*, 1996, 19:35-38.
- [13] Noss E H, Hausner-Sypek D L, Weinblatt M E. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33:1021-1026.

[收稿日期] 2007-05-20

[修回日期] 2007-06-12

[本文编辑] 尹 茶