

皮炎炎相关间质性肺病发病机制研究进展

卯奕, 李晓岚

昆明医科大学第二附属医院皮肤病与性病科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月19日; 录用日期: 2026年3月12日; 发布日期: 2026年3月23日

摘要

皮炎炎(dermatomyositis, DM)是一种以皮肤损害和肌无力为典型表现的系统性自身免疫性疾病, 其并发症间质性肺病(dermatomyositis-associated interstitial lung disease, DM-ILD)显著影响患者的生活质量并决定远期预后。近年来, 对DM-ILD的研究不断深入, 但其发病机制尚未完全阐明。现有证据提示, DM-ILD的发生发展与异常自身免疫应答、I型干扰素(type I interferon, IFN-I)通路持续激活以及肺组织损伤后修复失衡密切相关。本文旨在系统梳理上述机制, 以期对DM-ILD的早期识别、风险评估及潜在治疗靶点的探索提供理论依据。

关键词

皮炎炎, 间质性肺病, 自身免疫, 干扰素I型

Recent Advances in the Pathogenesis of Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease

Yi Mao, Xiaolan Li

Department of Dermatology and Venereology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 19, 2026; accepted: March 12, 2026; published: March 23, 2026

Abstract

Dermatomyositis (DM) is a systemic autoimmune disease classically characterized by cutaneous manifestations and muscle weakness. Among its complications, dermatomyositis-associated interstitial lung disease (DM-ILD) markedly compromises patients' quality of life and is a major determinant of long-term prognosis. In recent years, research on DM-ILD has advanced substantially;

however, its pathogenesis has not yet been fully elucidated. Accumulating evidence suggests that the onset and progression of DM-ILD are closely associated with dysregulated autoimmune responses, persistent activation of the type I interferon (IFN-I) signaling pathway, and an imbalance between injury and repair following lung tissue damage. This article aims to systematically synthesize these mechanisms, with the goal of providing a theoretical basis for early identification, risk stratification, and the exploration of potential therapeutic targets in DM-ILD.

Keywords

Dermatomyositis, Interstitial Lung Diseases, Autoimmunity, Interferon Type I

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

皮肤炎是一种罕见的系统性自身免疫性疾病,除皮肤与肌肉受累外,还可累及多器官系统,其中肺部受累尤为严重。DM-ILD 不仅是 DM 患者的重要并发症,也与较差预后及早期死亡风险密切相关[1]。然而,DM-ILD 的确切发病机制尚未完全明确,现有研究认为其发生发展涉及自身免疫反应异常、炎症微环境持续激活、肺组织修复失衡及纤维化重构等多因素的共同作用[2]。因此,深入探讨其发病机制对于早期诊断,精准治疗以及个体化治疗策略的制定具有重要意义。

2. 主体

2.1. 自身免疫反应

2.1.1. T 细胞介导的免疫反应

在 DM-ILD 的免疫病理过程中, T 细胞的异常活化及其介导的肺局部免疫起关键作用[3]。单细胞转录组学研究显示,抗黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 抗体阳性皮肤炎(MDA5⁺ DM)患者中, CD8⁺ T 细胞显著活化并克隆扩增,尤其是 ISG⁺GZMB⁺表型的 CD8⁺ T 细胞亚群在肺间质高度浸润,并表达颗粒酶(GZMK/GZMB)、增殖标志物 Ki-67 及干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)等与组织损伤相关的分子,提示其可能参与肺组织损伤[4]。此外,支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)免疫分型研究提示,肺局部存在 T 细胞富集与激活表型,如 CD8⁺ T 细胞比例升高及部分激活或衰竭相关标志物(如 PD-1、TIM-3)上调,同时伴随肺泡巨噬细胞活化,提示肺内免疫细胞的持续激活可能参与疾病维持与组织损伤[5],除 CD8⁺ T 细胞外, CD4⁺ T 细胞在纤维性肺疾病的发生与进展中亦可能发挥驱动作用,其通过识别基底膜或细胞外基质相关抗原引发局部免疫反应,同时 Th2、Th17 功能增强而 Treg 功能不足等免疫失衡可通过细胞因子网络放大促纤维化效应[6]。

2.1.2. 自身抗原的识别机制

自身抗原的异常识别并引发免疫级联反应,是 DM-ILD 免疫反应启动与持续放大的重要基础。以 MDA5⁺DM 为例,MDA5 蛋白作为模式识别受体,定位于肺泡上皮细胞及气道上皮细胞等细胞的胞质,可识别病毒来源或内源性异常的双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA)。当 dsRNA 与 MDA5 结合后,诱导其构象改变,并通过 caspase activation and recruitment domain (CARD)与线粒体抗病毒信号蛋白

(mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS)相互作用, 激活下游激酶级联反应, 最终促使 I 型干扰素 (IFN- α/β)及多种促炎因子释放, 形成显著的 IFN 相关炎症反应, 驱动肺部炎症反应并促进纤维化进展[7]。

另一方面, 适应性免疫层面同样存在“自身抗原-T 细胞反应”的证据, 如在抗 Jo-1 阳性抗合成酶综合征患者的外周血及肺部微环境中, 可检测到针对组氨酰-tRNA 合成酶(HisRS)的自身反应性 CD4⁺ T 细胞, 利用人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DRB1*03:01 四聚体技术验证 HisRS 蛋白 41-55 位氨基酸序列可作为 T 细胞表位, 在 HLA 背景下被有效呈递并诱导特异性 CD4⁺ T 细胞活化增殖, 这些细胞可表达 PD-1、CD137 等活化标志物并分泌 IFN- γ 等促炎因子, 提示抗原特异性适应性免疫应答参与疾病进程[8]。该证据主要来自抗合成酶综合征/IM-ILD, 但为理解 DM-ILD 的抗原驱动免疫链条提供了参考。结合前述 CD4⁺ T 识别肺部相关自身抗原的研究线索[6], 提示“自身抗原异常识别-T 细胞活化及克隆扩增-局部免疫反应持续”这一过程, 很可能是 DM-ILD 免疫病理进展中的核心环节, 并由此驱动后续的炎症级联放大与纤维化进程的启动。

2.1.3. B 细胞及自身抗体的作用

体液免疫异常在 DM-ILD 免疫反应中占据重要地位。临床观察提示, 特定自身抗体与肺部受累的发生率及预后密切相关, 其中抗 MDA5 抗体阳性患者往往伴随更高更早的 ILD 发生风险和更差结局[7][9], 相关机制可能与免疫复合物在肺部异常沉积、诱发组织损伤并加重肺功能障碍有关[10]。此外, 抗 Ro52 抗体可能通过慢性纤维化机制而非急性炎症导致 ILD 进展[11]。抗 Jo-1 (HisRS)抗体类型也与肺部受累密切相关。诊断早期, 血清及肺泡灌洗液中该抗体即对 HisRS 全长蛋白及 WHEP 结构域呈现高反应性与高亲和力。血清抗 HisRS-FL 水平较高的患者更易合并间质性肺病与关节炎; 同时, BALF 内抗 WHEP 的 IgG 反应与肺功能下降相关, 且抗 HisRS-FL 抗体滴度随 ILD 活动度呈动态变化, 提示其兼具表型关联与疾病活动监测的潜在价值[12]。另一方面, 肺内慢性炎症可能推动三级淋巴样结构形成, 其中聚集的 B 细胞与滤泡辅助性 T 细胞可为局部自身抗体产生及 T 细胞再活化提供微环境支持, 从而使免疫反应由“短暂启动”转为“持续维持”[6]。综上, DM-ILD 的自身免疫反应既包括抗原驱动的 T 细胞效应化, 也有 B 细胞及自身抗体介导的放大和维持效应, 为后续炎症介质网络扩增及肺组织损伤-修复失衡提供基础。

2.2. 炎症激活

2.2.1. 炎症介质的释放: I 型干扰素的核心驱动与多元介质网络

在 DM-ILD 中, I 型干扰素(IFN-I)信号通路的持续异常激活被认为是炎症反应的重要起点与核心环节[4][5][13]-[16]。IFN-I 的异常产生可通过多途径触发, 从固有免疫角度来看, 抗 MDA5 抗体的靶抗原 MDA5 为胞内病毒 RNA 传感器, 其相关刺激可模拟或放大持续“核酸信号”, 促使树突状细胞等固有免疫细胞产生大量 IFN- α/β [4]。研究提示, 抗 MDA5 阳性 DM 患者的 I 型干扰素相关评分(IFN-I score)与血清 IFN- α 、铁蛋白水平及疾病严重度/预后密切相关, 提示 IFN-I 轴可能构成驱动快速进展与高风险表型的重要枢纽[15]。

与此同时, 适应性免疫应答与自身抗体共同介导了炎症反应的持续放大, 相关自身抗体及免疫复合物可进一步激活补体、招募炎症细胞, 放大局部及全身炎症反应。在分子机制层面, 生物信息学分析显示, DM 与 ILD 存在共有的差异表达基因, 包括 SLAMF7、SPP1、TDO2、VCAM1 等, 这些基因显著富集于 PI3K-Akt、MAPK 及细胞因子-受体相互作用等通路[17], 提示它们可能参与 T 细胞活化、淋巴细胞分化与增殖等过程, 为机体处于促炎与促纤维化状态提供分子基础。IFN-I 信号持续激活时, 下游干扰素刺激基因(ISGs)及其效应分子(如 MxA)的表达随之升高[13], 诱导 IL-6、TNF- α 、CXCL10 (IP-10)等多种细胞因子与趋化因子释放, 促成一个更为复杂的炎症介质网络。在一项针对成人 DM 的随机对照 II 期

试验中, IFN β 特异性单克隆抗体(dazukibart)能够下调 IP-10 及干扰素特征基因的表达, 这从治疗角度支持 IFN-I 信号在 DM 系统性炎症中的关键地位[14], 但其对 DM-ILD 肺部结局的直接影响仍有待进一步研究。以 IFN-I 为核心的介质网络持续运行, 常通过免疫细胞浸润与组织损伤信号的共同作用, 推动炎症反应向肺实质损伤与组织重构发展。

2.2.2. 宏观及微观的炎症反应

DM-ILD 的炎症反应在临床表型以及免疫学和组织学层面均有体现。宏观层面患者常出现呼吸困难、低氧血症等一系列典型症状。影像学检查可发现弥漫性磨玻璃影、牵拉性支气管扩张、皮下气肿、小叶间间隔增厚等间质性肺病的特征性表现[1] [18] [19]。微观层面, 炎症反应在外周循环与肺局部组织两个维度同时推进, 且二者相互影响。有研究针对 DM-ILD (尤其是快速进展型间质性肺病(rapidly progressive interstitial lung disease, RP-ILD))患者中展开观察, 发现其外周免疫表型的改变, 例如部分 T 细胞亚群比例或计数异常及 CD4⁺/CD8⁺比值改变发生变化, 但不同研究与人群之间存在一定差异, 解读时需结合队列特征综合考量[17]。在 MDA5⁺ DM 患者中, 存在表达干扰素刺激基因(ISGs)的 CD8⁺ T 细胞亚群, 这类细胞代谢重编程活跃, 能够维持持续的活化与增殖状态[4]。抗 Jo-1 阳性患者也有抗原特异性 CD4⁺ T 细胞克隆扩增与活化的证据。与外周免疫失衡相互对应, BALF 中的免疫细胞组成及其活化状态的差异, 能够直观反映肺局部炎症微环境的特征, 提示肺内免疫生态在疾病进展中可能起着关键的驱动作用[5]。在炎症介质层面, 活化的免疫细胞(如 T 细胞、巨噬细胞与单核细胞)可释放 IL-1、IL-6、IL-18、TNF- α 等促炎细胞因子, 促进炎症放大并影响组织修复过程[20]。此外, 有研究提示中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)可能参与 anti-MDA5⁺ DM-ILD 的炎症放大过程。抗 MDA5 抗体阳性患者血清中可诱导中性粒细胞形成 NETs, 且 NETs 相关指标与肺损伤标志物存在相关性, 这提示 NETs 与 ILD 表型及肺损伤程度相关[21]。临床研究和系统评价表明, Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂(如托法替布)可使部分新发或难治性的 MDA5⁺ DM-ILD (包括 RP-ILD)患者获益, 这从临床方面为该信号通路作为治疗靶点提供了支持[22]-[24]。组织层面可见多种免疫细胞浸润, 如活化的 CD4⁺记忆 T 细胞、M1 型巨噬细胞、浆细胞等[17], 基因分析显示, SPP1、VCAM1 等分子高表达与细胞浸润程度呈正相关[17]。另外, dazukibart 相关临床试验显示, 皮损活检中可见界面性皮炎减轻、淋巴细胞浸润减少等组织学改善[14]。上述结果从组织病理层面表明, 调控 IFN 轴可能有助于缓解 DM 的全身性炎症反应。

2.2.3. 炎症对肺部组织的影响

在 DM-ILD 中, 持续失控的炎症不仅直接损伤肺实质, 还会促进不可逆纤维化发生, 诱发急性呼吸窘迫综合征、呼吸功能衰竭等严重并发症[1] [10]。IFN-I、TNF- α 及活性氧等炎症介质, 主要损伤 II 型肺泡上皮细胞, 致其功能异常, 并促进细胞损伤相关信号释放[4]。受损细胞释放的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs), 会进一步放大固有免疫反应, 形成恶性循环。

炎性微环境是成纤维细胞活化的重要诱因。TGF- β 、IL-21、PDGF 等细胞因子可诱导肺成纤维细胞活化, 并向肌成纤维细胞分化[4]。同时, SPP1 表达上调, 转录组研究显示其与纤维化相关基质基因(如 COL1A1)表达相关, 提示其可能参与疾病进展[6] [17]。VCAM1 高表达与活化 CD4⁺记忆 T 细胞浸润相关, 可能参与炎症细胞在肺血管内皮的黏附与迁移, 放大局部损伤与重塑。TDO2 高表达提示犬尿氨酸通路可能参与免疫代谢调控、塑造促纤维化微环境, 但其因果机制有待进一步实验验证[17]。相关实验研究与综述表明, 犬尿氨酸通路可能在肺纤维化的免疫—间质互作中发挥作用, 为“免疫代谢—纤维化”假说提供背景依据[25]。与此同时, 炎症还会损伤肺微血管内皮、致其功能紊乱, 微血栓形成与血管重塑引发气体交换障碍和组织缺氧, 而缺氧又会成为促纤维化刺激因素, 加重病情。临床上, DM-ILD 患者血清 LIGHT 水平升高与肺弥散功能下降及高分辨率计算机断层扫描(high-resolution computed tomography,

HRCT)磨玻璃影评分呈正相关,提示其可作为反映疾病严重程度的炎症标志物[26]。综上,持续炎症既是肺组织损伤的直接诱因,也是推动病程进展至间质活化与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积的关键因素,为纤维化表型形成创造了条件。

2.3. 纤维化重构机制

2.3.1. 肺纤维化的病理生理

肺纤维化的发生并非单纯源于炎症的持续存在,关键在于损伤后的修复过程偏离了正常的再生轨迹。机体在持续免疫攻击与炎症刺激的大环境下,肺泡上皮细胞反复受到损伤,且修复过程出现异常,这被认为是肺间质纤维化形成的关键病理机制之一[27]。当修复过程中的信号平衡被打破时,会大量释放促炎与促纤维化介质,使原本应朝着“上皮再生”方向进行的修复,偏移至“间质活化”[6]。此后,ECM出现无序沉积,进而导致肺泡隔增厚、毛细血管床遭到破坏,最终引发不可逆的结构重塑。以特发性肺纤维化(IPF)为例,同样强调上皮细胞的反复损伤与异常修复这一过程。在此过程中,转化生长因子 β (TGF- β)等促纤维化因子会驱动成纤维细胞发生转分化并造成肺组织结构重塑[27]。由此可见,“修复偏移”是把炎症性ILD推向纤维化表型的关键拐点。

2.3.2. 纤维化相关细胞的功能

在纤维化进程中,成纤维细胞及其衍生的肌成纤维细胞占据核心地位。在机体正常状态下,成纤维细胞承担着维持组织基质稳态以及参与损伤修复的重要职责。然而,当处于纤维化微环境时,成纤维细胞的增殖、迁移及合成活性会出现异常增强的情况,导致ECM过度沉积。持续激活的TGF- β 等信号,能够诱导肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化[27][28]。肌成纤维细胞具有强大的ECM合成能力,其持续增殖与过度活化会促进胶原等基质大量沉积,使得肺组织弹性降低,进而出现不可逆的功能受损[27]。

除间质细胞外,巨噬细胞在纤维化不同阶段也发挥关键的调节作用。有研究表明,在炎症早期阶段,具有高表达信号的淋巴细胞激活分子(SLAMF7)、分泌型磷蛋白1(SPP1)、血管细胞粘附分子1(VCAM1)特征的巨噬细胞亚群会显著富集[17],这类巨噬细胞能够分泌TGF- β 、血小板衍生生长因子(PDGF)等促纤维化因子,直接促进成纤维细胞活化及转分化进程。此外,淋巴细胞同样参与纤维化微环境维持:发生克隆性扩增的CD8⁺T细胞以及针对自身抗原特异性的CD4⁺T细胞,可通过持续免疫激活与细胞因子释放,维持慢性炎症背景并放大促纤维化信号[6][17]。

2.3.3. 纤维化的分子机制

TGF- β /SMAD通路持续激活是推动肺纤维化发生发展的关键机制之一。该通路激活后,会促使成纤维细胞朝着肌成纤维细胞分化并增强ECM的合成能力[27][28]。不仅如此,多种细胞因子在不同阶段协同作用。例如,PDGF能够促进成纤维细胞增殖与迁移;TGF- α 与TNF- α 则可通过调控炎症与修复反应,持续推动纤维化进程。

在转录后调控层面,非编码RNA也参与了纤维化相关基因的调节过程。其中,促纤维化为微小RNA(microRNA, miRNA),像miR-21可通过抑制Smad7、PTEN等负调控因子增强TGF- β 信号的活性,而抗纤维化miRNA,如miR-29a,在肺纤维化过程中表达下调,解除了其对COL1A1、COL3A1等ECM基因的抑制作用,进而推动胶原沉积[28]。到了纤维化后期,异常累积的ECM本身会塑造纤维化微环境,形成“ECM沉积-细胞激活-进一步ECM沉积”的正反馈循环,不断推动肺纤维化持续进展。

2.4. 不同临床表型的致病机制差异

DM-ILD的不同抗体表型间临床异质性显著。MDA5⁺DM患者更易合并RP-ILD,MDA5作为胞内

RNA 传感器, 可在病毒感染后过度激活, 驱动 IFN 大量释放且诱导产生铁蛋白的 M2 样巨噬细胞过度活化, 肺内浸润[2] [15]。此外, 抗 MDA5 抗体可直接诱导中性粒细胞释放 NETs, 刺激肺成纤维细胞增殖活化, 促进肺间质纤维化形成。血清铁蛋白是一种反映巨噬细胞活化的生物标志物, 在 MDA5⁺ DM 患者中, 血清铁蛋白水平升高与疾病活动度和严重程度相关。IL-18 与血清铁蛋白同步升高, 高水平的 IL-18 进一步刺激 NK 细胞和 T 细胞分泌 IFN, 形成类似巨噬细胞活化综合征(MAS)的正反馈通路[20]。最终导致肺泡上皮细胞广泛坏死、血管通透性增加及微血栓形成, 进而在短时间内引发急性呼吸衰竭。

与之不同的是, 抗合成酶抗体综合征更易合并慢性 ILD, 在病理上多表现为非特异性间质性肺炎(NSIP)或机化性肺炎(OP)。在抗合成酶综合征患者的肺组织中常可见 BALT 增生及生发中心形成, 提示 T 细胞与 B 细胞在局部建立了稳固的免疫互作环境[6] [12]。这种微环境的存在可持续产生自身抗体并招募炎症细胞, 导致肺泡腔内肉芽组织及间质淋巴细胞浸润, 相比于 RP-ILD 中高水平的 IL-18 和铁蛋白引发的全身性炎症风暴, 抗合成酶综合征中的 ILD 往往损伤较轻, 持续时间更长, 呈现出损伤与异常修复并存的慢性病程, 对糖皮质激素的初始反应性也相对更好。

2.5. 基因和环境的相互作用

DM-ILD 的发生并非单一遗传或环境因素独立引发, 而是遗传易感性与环境暴露长期相互作用的结果。遗传变异能够影响免疫相关基因表达以及通路活性, 进而改变个体免疫应答的阈值, 使其对外界刺激更为敏感。环境因素则可能将这种潜在的易感性转化为临床上可见的肺部病变, 并影响疾病的进展速度和严重程度[29]。

既往全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)提示, 存在一些遗传位点与 DM-ILD 风险相关[29]-[31]。更具有针对性的证据表明, 在特定人群中, 携带特定 HLA-DRB1 等位基因的个体, 更容易产生抗 MDA5 抗体且合并 ILD 的风险增加。这提示宿主的遗传背景可能会在感染等环境刺激下, 加强免疫系统的异常应答[32]。

2.5.1. 非编码 RNA 调控失衡

miRNA 的异常表达可在转录后层面改变免疫信号的强度与持续性。miR-146a 通常参与 TLR/NF- κ B 通路的负反馈调控, 已知靶点包括 IRAK1、TRAF6 等关键接头分子。当 miR-146a 下调时, 上述分子的抑制解除, 炎症相关转录更易维持在较高水平[33] [34]。在 PM/DM 人群研究中观察到 miR-146a 的降低, 并与炎性巨噬细胞迁移增强相关, 提示其下调可能促进炎症细胞募集与局部免疫放大[34]。miR-21 则更偏向纤维化端的调控。TGF- β 相关刺激可促进 miR-21 成熟与上调, miR-21 通过靶向抑制 PTEN, 推动肺间质来源细胞向肌成纤维细胞表型转化并上调 α -SMA、I 型胶原等标志, 干预 miR-21 或恢复 PTEN 表达可逆转该分化趋势[35]。miR-21 还可下调 SMAD7 等 TGF- β 信号抑制因子, 增强 SMAD 依赖的促纤维化转录程序[36]。

2.5.2. 病毒介导的甲基化调控紊乱

外源性 RNA 病毒(如柯萨奇病毒、流感病毒等)感染后, 通过影响宿主免疫相关基因的表现遗传调控(包括 DNA 甲基化与染色质修饰等)参与免疫稳态破坏并促进自身免疫反应的发生[37] [38]。DM 患者外周血细胞中可见显著的 IFN 转录特征, 其上调基因簇包括 MX1、MX2 等典型的干扰素刺激基因(ISGs), 且该特征水平与疾病活动度相关[39]。进一步研究提示, DM 患者外周血细胞中反转座子(如 LINE-1)的表达与 I 型及 III 型干扰素通路呈协同上调, 同时伴有 LINE-1 启动子区甲基化水平降低及 DNA 甲基转移酶 3A (DNMT3A)表达下调[40]。这些发现从机制层面支持“内源性核酸/类病毒信号”参与促发并维持干扰素通路的激活[40]。此外, 在组织层面亦可检出干扰素诱导蛋白 MxA 与 ISG15 的表达[40]。

2.5.3. 药物及紫外线诱导的表现修饰

在环境层面, 紫外线、药物暴露以及硅尘、污染物等因素都可能成为触发或加重 DM-ILD 的因素。更重要的是, 这些外界因素可能通过表观遗传机制影响疾病进程。在不改变 DNA 序列的前提下, 污染物、化学物质与感染因素可通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 调控等途径改变相关基因的表达, 形成“环境暴露 - 表观遗传修饰 - 免疫异常激活”的链式效应, 进而在易感个体中促使免疫紊乱更易长期维持。

紫外线暴露可影响组蛋白乙酰化水平并改变染色质构象[41] [42]。并可伴随多种 HDAC、SIRT 表达下调及去乙酰化活性降低, 从而进一步影响染色质状态与转录调控[41]。上述染色质与蛋白修饰改变可能促进自身抗原修饰、新表位形成或隐蔽抗原暴露, 从而提高其被免疫识别的概率[43] [44]。在自身免疫易感背景下, 这一过程可为自身反应性 T 细胞应答的启动与放大提供条件, 降低对自身组织的免疫反应阈值并促成持续免疫攻击[45]。

此外, 药物诱发皮炎的系统综述已将免疫检查点抑制剂列为明确相关的致病药物类别之一[46]。免疫检查点抑制剂可在外周靶组织层面解除 PD-1/CTLA-4 介导的局部抑制, 自身反应性 T 细胞更易被激活并扩增[47]。药物与 DM 的关联亦可在基于 FAERS 的药物警戒分析中获得支持[48]。

因此, 相同的暴露并不一定会导致相同的结果, 其临床效应往往取决于宿主易感性基础。综上, 基因 - 环境互作解释了 DM-ILD 的临床异质性。遗传背景设定了免疫应答的阈值, 环境与表观遗传调控提供了触发与放大的条件, 二者的叠加作用决定了肺部受累的发生概率与进展速度, 同时也为风险评估与个体化干预提供了机制依据[29]-[31] [49]。

2.6. 临床表现及诊断

随着对 DM-ILD 研究的持续深入, 诊断标准也在不断更新。现阶段更重视对特定自身抗体的检测, 像抗 MDA5 抗体、抗 TIF-1 γ 抗体等, 这些特定自身抗体的检测结果与疾病严重程度及预后密切相关[1] [10]。与此同时, 临床需结合症状与影像学检查等进行综合评估。近期, 美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)与美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, CHEST)联合发布的相关指南针对系统性自身免疫性风湿病(systemic autoimmune rheumatic diseases, SARD)相关 ILD (包括 DM-ILD)的筛查与监测提供了系统性建议, 为临床分层评估和随访管理提供了重要参考[50]。基于临床表现、影像学与抗体谱的多维度识别, 有助于提高早期诊断与及时干预的可能性。

3. 结论

DM-ILD 的核心病理过程呈现多阶段、多因素相互作用的特征。其核心始于抗原驱动的自身免疫异常启动, 并在 IFN-I 相关炎症网络的持续刺激下, 进一步导致肺泡上皮细胞与内皮细胞损伤, 修复过程失调, 最终推动间质活化、ECM 沉积及不可逆肺组织结构重塑[7] [27]。具体而言, 在上游阶段, T 细胞的效应分化与克隆扩增构成了持续的免疫驱动[4] [6] [8], 体液免疫异常则进一步加剧并维持免疫反应[10] [11]; 中游阶段, IFN-I 相关信号通路将免疫异常转化为组织损伤与重构的关键信号[13]-[15]; 至下游阶段, TGF- β /SMAD 等纤维化通路与转录后调控机制共同介导了从炎症向纤维化的转变[27] [28]。

需指出的是, DM-ILD 临床异质性, 可能与免疫炎症强度、遗传易感性以及环境触发因素之间的叠加作用有关[29]-[31]。未来研究若能系统整合抗体谱、免疫细胞亚群特征及关键分子标志物与影像学、肺功能变化的相关性, 将有助于更准确地进行风险分层并识别潜在治疗靶点性[49]。近年来, 针对 IFN-I-JAK/STAT 信号轴的靶向治疗(如托法替布)已在真实世界研究和系统评价中显示出对 MDA5⁺ DM-ILD 患者的潜在临床获益[19] [22]-[24]。这进一步提示机制研究与临床结局整合的重要转化意义。

参考文献

- [1] Hu, Q., Huang, K., Goh, C.H., Tsuchiya, Y., Liu, Y. and Qiu, H. (2023) Characteristics and Risk of Interstitial Lung Disease in Dermatomyositis and Polymyositis: A Retrospective Cohort Study in Japan. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 17172. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44092-9>
- [2] Lu, X., Peng, Q. and Wang, G. (2023) Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis: Pathogenesis and Clinical Progress. *Nature Reviews Rheumatology*, **20**, 48-62. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01054-9>
- [3] Weng, C., Liu, E., Zheng, H., Wen, Z., Ji, Y., Wang, G., et al. (2025) Single-Cell Sequencing Reveals Distinct Peripheral Immune Responses in Anti-MDA5 Antibody Positive Dermatomyositis with Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Arthritis Research & Therapy*, **27**, Article No. 189. <https://doi.org/10.1186/s13075-025-03639-z>
- [4] Ye, Y., Chen, Z., Jiang, S., Jia, F., Li, T., Lu, X., et al. (2022) Single-Cell Profiling Reveals Distinct Adaptive Immune Hallmarks in MDA5+ Dermatomyositis with Therapeutic Implications. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6458. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34145-4>
- [5] Nishidate, A., Piruzyan, M., Kikuchi, M. and Koda, Y. (2025) Recent Advances in Immunological Mechanisms and Murine Disease Models of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Inflammation and Regeneration*, **45**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s41232-025-00395-0>
- [6] Lai, Y., Wei, X., Ye, T., Hang, L., Mou, L. and Su, J. (2021) Interrelation between Fibroblasts and T Cells in Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 747335. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747335>
- [7] Hervier, B. and Uzunhan, Y. (2020) Inflammatory Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Frontiers in Medicine*, **6**, Article ID: 326. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00326>
- [8] Galindo-Feria, A.S., Sharma, R.K., Dubnovitsky, A., Gerstner, C., Kozhukh, G., Van Vollenhoven, A., et al. (2026) Autoreactive T Cells Identified in Patients with Anti-Jo1+ Antisynthetase Syndrome Recognise a New Epitope on Histidyl T-RNA Synthetase. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **85**, 360-369. <https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.09.015>
- [9] Li, X., Liu, Y., Cheng, L., Huang, Y., Yan, S., Li, H., et al. (2022) Roles of Biomarkers in Anti-MDA5-Positive Dermatomyositis, Associated Interstitial Lung Disease, and Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24726. <https://doi.org/10.1002/jcla.24726>
- [10] Zaizen, Y., Okamoto, M., Azuma, K., Fukuoka, J., Hozumi, H., Sakamoto, N., et al. (2023) Enhanced Immune Complex Formation in the Lungs of Patients with Dermatomyositis. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02362-0>
- [11] Ceribelli, A., Tonutti, A., Isailovic, N., De Santis, M. and Selmi, C. (2023) Interstitial Lung Disease Associated with Inflammatory Myositis: Autoantibodies, Clinical Phenotypes, and Progressive Fibrosis. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1068402. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1068402>
- [12] Notarnicola, A., Preger, C., Lundström, S.L., Renard, N., Wigren, E., Van Gompel, E., et al. (2022) Longitudinal Assessment of Reactivity and Affinity Profile of Anti-Jo1 Autoantibodies to Distinct HisRS Domains and a Splice Variant in a Cohort of Patients with Myositis and Anti-Synthetase Syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, **24**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02745-6>
- [13] Greenberg, S.A., Pinkus, J.L., Pinkus, G.S., Burleson, T., Sanoudou, D., Tawil, R., et al. (2005) Interferon- α/β -Mediated Innate Immune Mechanisms in Dermatomyositis. *Annals of Neurology*, **57**, 664-678. <https://doi.org/10.1002/ana.20464>
- [14] Fiorentino, D., Mangold, A.R., Werth, V.P., Christopher-Stine, L., Femia, A., Chu, M., et al. (2025) Efficacy, Safety, and Target Engagement of Dazukibart, an Ifn β Specific Monoclonal Antibody, in Adults with Dermatomyositis: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet*, **405**, 137-146. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02071-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02071-3)
- [15] Qian, J., Li, R., Chen, Z., Cao, Z., Lu, L. and Fu, Q. (2023) Type I Interferon Score Is Associated with the Severity and Poor Prognosis in Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis Patients. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1151695. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151695>
- [16] Zhang, S.H., Zhao, Y., Xie, Q.B., Jiang, Y., Wu, Y.K. and Yan, B. (2018) Aberrant Activation of the Type I Interferon System May Contribute to the Pathogenesis of Anti-melanoma Differentiation-associated Gene 5 Dermatomyositis. *British Journal of Dermatology*, **180**, 1090-1098. <https://doi.org/10.1111/bjd.16917>
- [17] Liu, C. and Ge, Y. (2024) Immune-Related Genes Associated with Interstitial Lung Disease in Dermatomyositis. *International Journal of General Medicine*, **17**, 5261-5271. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s490294>
- [18] Bhandari, S., Zickuhr, L., Baral, M.R., Bhalla, S., Jones, H., Bucelli, R., et al. (2024) A Review of MDA-5 Dermatomyositis and Associated Interstitial Lung Disease. *Rheumato*, **4**, 33-48. <https://doi.org/10.3390/rheumato4010004>
- [19] You, N., Cao, X., Nie, H., Su, T., Song, H., Jin, Z., et al. (2025) Quantitative Analysis of Chest CT with Deep Learning to Assess the Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Anti-MDA5⁺ Dermatomyositis. *Medicina Clínica*, **165**, Article 107206. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.107206>

- [20] Yoshida, T. and Nakashima, R. (2025) Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibody Positive Dermatomyositis: Recent Progress in Pathophysiology and Treatment. *Current Rheumatology Reports*, **27**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1007/s11926-025-01188-7>
- [21] Peng, Y., Zhang, S., Zhao, Y., Liu, Y. and Yan, B. (2017) Neutrophil Extracellular Traps May Contribute to Interstitial Lung Disease Associated with Anti-MDA5 Autoantibody Positive Dermatomyositis. *Clinical Rheumatology*, **37**, 107-115. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3799-y>
- [22] Wu, W., Guo, B., Sun, W., Chen, D., Xu, W., Chen, Z., *et al.* (2025) Effectiveness and Safety of Tofacitinib versus calcineurin Inhibitor in Interstitial Lung Disease Secondary to Anti-MDA5-Positive Dermatomyositis: A Multicentre Cohort Study. *European Respiratory Journal*, **65**, Article 2401488. <https://doi.org/10.1183/13993003.01488-2024>
- [23] Wang, Y., Luo, J., Lv, X., Li, Y., An, Q., Mo, L., *et al.* (2023) Tofacitinib for New-Onset Adult Patients with Anti-Melanoma Differentiation-Associated 5 Gene Antibody Positive Dermatomyositis. *Clinical Rheumatology*, **42**, 1847-1853. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06567-y>
- [24] Shih, P., Lee, Y., Huo, A. and Leong, P. (2024) Advance in Management of Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis: Conquering Therapeutic Obstacles. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **27**, e15401. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.15401>
- [25] Carter, H., Costa, R.M., Adams, T.S., Gilchrist, T.M., Emch, C.E., Bame, M., *et al.* (2025) CD103+ Dendritic Cell-Fibroblast Crosstalk via TLR9, TDO2, and AHR Signaling Drives Lung Fibrogenesis. *JCI Insight*, **10**, e177072. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.177072>
- [26] Kotani, T., Takeuchi, T., Ishida, T., Masutani, R., Isoda, K., Hata, K., *et al.* (2015) Increased Serum LIGHT Levels Correlate with Disease Progression and Severity of Interstitial Pneumonia in Patients with Dermatomyositis: A Case Control Study. *PLOS ONE*, **10**, e0140117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140117>
- [27] Glass, D.S., Grossfeld, D., Renna, H.A., Agarwala, P., Spiegler, P., Kasselmann, L.J., *et al.* (2020) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Molecular Mechanisms and Potential Treatment Approaches. *Respiratory Investigation*, **58**, 320-335. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.04.002>
- [28] Xue, T., Qiu, X., Liu, H., Gan, C., Tan, Z., Xie, Y., *et al.* (2021) Epigenetic Regulation in Fibrosis Progress. *Pharmacological Research*, **173**, Article 105910. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105910>
- [29] Zhang, H., Zhang, Z., Fan, K., Chen, H., Guo, Y. and Mo, X. (2024) Decoding the Genetic Landscape of Juvenile Dermatomyositis: Insights from Phosphorylation-Associated Single Nucleotide Polymorphisms. *Immunogenetics*, **76**, 291-304. <https://doi.org/10.1007/s00251-024-01350-y>
- [30] Guo, L., Zhang, X., Pu, W., Zhao, J., Wang, K., Zhang, D., *et al.* (2023) WDFY4 Polymorphisms in Chinese Patients with Anti-MDA5 Dermatomyositis Is Associated with Rapid Progressive Interstitial Lung Disease. *Rheumatology*, **62**, 2320-2324. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead006>
- [31] Bax, C.E., Maddukuri, S., Ravishankar, A., Pappas-Taffer, L. and Werth, V.P. (2021) Environmental Triggers of Dermatomyositis: A Narrative Review. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 434-434. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3719>
- [32] Chen, Z., Wang, Y., Kuwana, M., Xu, X., Hu, W., Feng, X., *et al.* (2017) HLA-DRB1 Alleles as Genetic Risk Factors for the Development of Anti-MDA5 Antibodies in Patients with Dermatomyositis. *The Journal of Rheumatology*, **44**, 1389-1393. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170165>
- [33] Gronau, L., Duecker, R.P., Jerkic, S., Eickmeier, O., Trischler, J., Chiocchetti, A.G., *et al.* (2024) Dual Role of MicroRNA-146a in Experimental Inflammation in Human Pulmonary Epithelial and Immune Cells and Expression in Inflammatory Lung Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 7686. <https://doi.org/10.3390/ijms25147686>
- [34] Jiang, T., Huang, Y., Liu, H., Xu, Q., Gong, Y., Chen, Y., *et al.* (2020) Reduced Mir-146a Promotes REG3A Expression and Macrophage Migration in Polymyositis and Dermatomyositis. *Frontiers in Immunology*, **11**, 252-256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00037>
- [35] Lu, Y., Liu, Z., Zhang, Y., Wu, X., Bian, W., Shan, S., *et al.* (2023) METTL3-Mediated M6a RNA Methylation Induces the Differentiation of Lung Resident Mesenchymal Stem Cells into Myofibroblasts via the miR-21/PTEN Pathway. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 300. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02606-z>
- [36] Wang, S., Yu, H., Liu, S., Liu, Y. and Gu, X. (2024) Regulation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Cross-Talk between TGF- β Signaling and MicroRNAs. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1415278. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1415278>
- [37] Lefkowitz, R.B., Miller, C.M., Martinez-Caballero, J.D. and Ramos, I. (2024) Epigenetic Control of Innate Immunity: Consequences of Acute Respiratory Virus Infection. *Viruses*, **16**, Article 197. <https://doi.org/10.3390/v16020197>
- [38] Smatti, M.K., Cyprian, F.S., Nasrallah, G.K., Al Thani, A.A., Almishal, R.O. and Yassine, H.M. (2019) Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*, **11**, Article 762. <https://doi.org/10.3390/v11080762>

- [39] Baechler, E.C., Bauer, J.W., Slattery, C.A., Ortmann, W.A., Espe, K.J., Novitzke, J., *et al.* (2007) An Interferon Signature in the Peripheral Blood of Dermatomyositis Patients Is Associated with Disease Activity. *Molecular Medicine*, **13**, 59-68. <https://doi.org/10.2119/2006-00085.baechler>
- [40] Kuriyama, Y., Shimizu, A., Kanai, S., Oikawa, D., Motegi, S., Tokunaga, F., *et al.* (2021) Coordination of Retrotransposons and Type I Interferon with Distinct Interferon Pathways in Dermatomyositis, Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmune Blistering Disease. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 23146. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02522-6>
- [41] Lee, Y., Shin, M.H., Kim, M., Kim, Y.K., Shin, H.S., Lee, D.H., *et al.* (2021) Increased Histone Acetylation and Decreased Expression of Specific Histone Deacetylases in Ultraviolet-Irradiated and Intrinsically Aged Human Skin *in Vivo*. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 2032. <https://doi.org/10.3390/ijms22042032>
- [42] Zhang, X., Kluz, T., Gesumaria, L., Matsui, M.S., Costa, M. and Sun, H. (2016) Solar Simulated Ultraviolet Radiation Induces Global Histone Hypoacetylation in Human Keratinocytes. *PLOS ONE*, **11**, e0150175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150175>
- [43] Caricchio, R., McPhie, L. and Cohen, P.L. (2003) Ultraviolet B Radiation-Induced Cell Death: Critical Role of Ultraviolet Dose in Inflammation and Lupus Autoantigen Redistribution. *The Journal of Immunology*, **171**, 5778-5786. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.11.5778>
- [44] Zavala-Cerna, M.G., Martínez-García, E.A., Torres-Bugarín, O., Rubio-Jurado, B., Riebeling, C. and Nava, A. (2014) The Clinical Significance of Posttranslational Modification of Autoantigens. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **47**, 73-90. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8424-0>
- [45] Wolf, S.J., Estadt, S.N., Gudjonsson, J.E. and Kahlenberg, J.M. (2018) Human and Murine Evidence for Mechanisms Driving Autoimmune Photosensitivity. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article ID: 2430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02430>
- [46] Caravan, S., Lopez, C.M. and Yeh, J.E. (2024) Causes and Clinical Presentation of Drug-Induced Dermatomyositis. *JAMA Dermatology*, **160**, 210-217. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.5418>
- [47] Carbone, F.R. and Mackay, L.K. (2023) Functional T Cell Tolerance by Peripheral Tissue-Based Checkpoint Control. *Nature Immunology*, **24**, 1224-1225. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01574-2>
- [48] Bi, J., Xie, H., Yang, Y., Chen, Q., Cui, B. and Xiao, Z. (2025) Drug-induced Dermatomyositis: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1526836. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1526836>
- [49] Cassard, L., Seraly, N., Riegert, M., Patel, A. and Fernandez, A. (2024) Dermatomyositis: Practical Guidance and Unmet Needs. *ImmunoTargets and Therapy*, **13**, 151-172. <https://doi.org/10.2147/itt.s381472>
- [50] Johnson, S.R., Bernstein, E.J., Bolster, M.B., Chung, J.H., Danoff, S.K., George, M.D., *et al.* (2024) 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (Chest) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatology*, **76**, 1201-1213. <https://doi.org/10.1002/art.42860>