・实践与交流・

抗合成酶综合征16例临床特点分析

董素素, 王天立, 谭亚芬, 肖 强



中南大学湘雅医学院附属常德医院呼吸与危重症医学科(湖南常德 415000)

【摘要】目的 分析抗合成酶综合征(antisynthetase syndrome, ASS)的临床表现、诊断和治疗,提高临床医生对 ASS 的认识。方法 回顾性分析中南大学湘雅医学院附属常德医院(常德市第一人民医院)收治的 16 例 ASS 患者的临床资料,总结 ASS 的临床特点、治疗和预后。结果 16 例患者中女性 11 名、男性 5 名,主要症状为气促。抗组氨酰 tRNA 合成酶(Jo-1)抗体阳性 10 例,抗苏氨酰 tRNA 合成酶(PL-7)抗体阳性 2 例,抗甘氨酰 tRNA 合成酶(EJ)抗体阳性 2 例,抗 Jo-1 抗体、抗亮氨酰 tRNA 合成酶(OJ)抗体同时阳性 1 例,抗天冬酰胺基 tRNA 合成酶(KS)抗体、抗 PL-7 抗体、抗丙氨酰 tRNA 合成酶(PL-12)抗体同时阳性 1 例。肺泡灌洗液细胞学分类检查以中性细胞、嗜酸细胞升高为主,肺功能提示不同程度限制性通气功能障碍及不同程度弥散功能下降。胸部 CT 主要表现为双下肺胸膜下分布的蜂窝影、网格状影、磨玻璃影及实变影,2 名患者合并胸腔积液。治疗上予以糖皮质激素及环磷酰胺治疗,疗效良好。结论 ASS主要表现为气促、发热、关节疼痛,血清抗氨基酰 tRNA 合成酶(anti-aminoacyl tRNA synthetase, ARS)抗体呈阳性。临床医生应加强对 ASS 的认识,对存在发热、气促、关节疼痛、雷诺现象、技工手的患者,应考虑 ASS 的诊断,尽早筛查抗 ARS 抗体。

【关键词】抗合成酶综合征;间质性肺炎;抗氨基酰 tRNA 合成酶抗体

Clinical characteristics of sixteen cases of antisynthase syndrome

Su-Su DONG, Tian-Li WANG, Ya-Fen TAN, Qiang XIAO

Department of Respiratory and Critical Medicine, Changde Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Changde 415000, Hunan Province, China Corresponding author: Tian-Li WANG, Email: tianlw66@163.com

[Abstract] Objective To analyze the clinical manifestation, diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome (ASS) and improve clinicians' understanding of ASS. Methods The clinical data of sixteen ASS patients admitted to Changde Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University (The First People's Hospital of Changde City) were analyzed retrospectively, and the clinical characteristics, treatment and prognosis of the disease were summarized. Results Among the 16 patients, 11 were female and 5 were males, with the main symptom being shortness of breath. Of the antisynthetase antibodies, there were 10 cases with positive anti-histidine tRNA synthetase (Jo-1) antibody, 2 cases with positive anti-threonyl tRNA synthetase (PL-7) antibody, 2 cases with positive anti-leucyl tRNA synthetase (GJ) antibody, 1 case with positive anti-Jo-1 antibody and positive anti-leucyl tRNA synthetase (OJ) antibody, and 1 case with positive anti-asparaginyl tRNA synthetase (KS) antibody, positive

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202308199

anti-PL-7 antibody and positive anti-alanyl tRNA synthetase (PL-12) antibody. Cytologic classification test through alveolar lavage fluid mainly showed that neutrophils and eosinophils increased. Pulmonary function indicated different degrees of restrictive ventilatory dysfunction and decreased diffusing capacity. The chest CT is mainly manifested as honeycomb shadow, grid shadow, ground glass opacities or consolidation and predominantly in the subpleural with bilateral lower lungs predilection. Two patients also had pleural effusion. Glucocorticoid and cyclophosphamide were used in the treatment, and a certain effect was achieved. Conclusion The main symptoms of ASS are shortness of breath, fever and joint pain. Serum anti-aminoacyl tRNA synthetase (ARS) antibody is positive. Clinicians should strengthen the understanding of ASS, and take the diagnosis of ASS into account for patients with fever, shortness of breath, polyarthritis, Raynaud's phenomenon and mechanician hands, so as to check anti-ARS antibody as early as possible.

【Keywords 】 Antisynthetase syndrome; Interstitial lung disease; Anti-aminoacyl tRNA synthetase antibody

抗合成酶综合征(antisynthetase syndrome, ASS)是特发性炎症性肌病的一个亚组,与抗氨 酰转移核糖核酸(transfer ribonucleic acid, tRNA) 合成酶的自身抗体有关。目前已鉴定出8种抗 氨基酰 tRNA 合成酶 (aminoacyl tRNA synthetase, ARS)抗体,即抗组氨酰tRNA合成酶(Jo-1)抗体、 抗苏氨酰 tRNA 合成酶 (PL-7) 抗体、抗丙氨酰 tRNA 合成酶 (PL-12) 抗体、抗甘氨酰 tRNA 合 成酶(EJ)抗体、抗亮氨酰 tRNA 合成酶(OJ) 抗体、抗天冬酰胺基 tRNA 合成酶(KS)抗体、 抗苯丙氨酰 tRNA 合成酶 (Zo) 抗体和抗酪氨酰 tRNA 合成酶(YRS/HA)抗体,其中最常见的是 抗 Jo-1, 占 60%~80%[1]。ASS 是一种严重的自身 免疫性疾病,与其他炎症性肌病不同,该病的症 状不仅局限于肌肉,还涉及肺、皮肤和关节,表 现出特异性。ASS 有一组特殊的症候群,即肌炎、 间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)、关 节炎、发热、雷诺现象和技工手,这些症状可能 在发病时出现, 也可能随着疾病的进展而出现。 ASS 常伴有肺部表现,特别是 ILD, 部分病人以 ILD 为首发症状或者因肺部症状就诊, ILD 是影 响 ASS 患者预后的主要因素,也是全身皮质类固 醇联合或不联合免疫抑制的指征^[2]。由于 ASS 症 状较多,可累及多个系统,患者就诊的科室涉及 神经内科、皮肤科、呼吸科、风湿科,很容易误诊。 常德市第一人民医院呼吸与危重症医学科在2019 至 2022 年间收治了 16 例 ASS 患者, 患者均因气

促入院,入院后确诊为 ASS。本研究旨在回顾性

分析和总结 ASS 的临床特点、治疗和预后,以期提高临床医师对 ASS 的认识,促进 ASS 的早期诊断和治疗,改善 ASS 患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2019 年 1 月至 2022 年 10 月在常德市第一人民医院呼吸与危重症医学科住院确诊的 16 例 ASS 患者为研究对象。ASS 的诊断满足 Connor等 ^[3] 提出的 ASS 诊断标准,即血清抗合成酶抗体阳性,并至少具有以下一项临床表现:多发性肌炎/皮肌炎、ILD、关节炎、不明原因的持续发热、雷诺现象、技工手。本研究经常德市第一人民医院医学伦理委员会批准通过(YX-2023-396-02)。

1.2 数据来源

本研究基于医院电子病历系统,收集 16 例 ASS 患者的基本情况、症状、体征、实验室检查、肺部 CT、治疗方案、临床转归等数据,进行回顾性分析。

1.3 观察指标

包括一般资料、临床症状及体征、实验室检查结果、肺泡灌洗液细胞学分类、肺功能、肺部CT 变化及预后情况。一般资料包括性别、ASS 发病年龄、ASS 确诊时病程、肿瘤家族史,实验室检查结果包括肌炎谱、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗 ARS 抗体、抗环瓜氨酸肽(cyclic citrulline peptide, CCP) 抗体、抗核抗体、白细胞(white blood cell, WBC)、丙氨酸氨基转移酶

(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ERS)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、涎液化糖链抗原-6(krebs von den lungen-6, KL-6)等。

1.4 统计分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析, 计数资料以频数和百分比 (n, %) 表示; 正态分布的计量资料以均数和标准差 $(\bar{x}\pm s)$ 表示, 非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

16 例患者中女性 11 人、男性 5 人,发病时平均年龄(57.56±8.70)岁,ASS 确诊时病程为1.5(0.8,8.3)个月,均无肿瘤家族史。

2.2 临床症状及体征

16 例患者均出现咳嗽、气促,10 例(62.5%) 出现关节疼痛,6 例(37.5%)出现发热,4 例(25.0%)出现肌无力,3 例(18.8%)出现雷诺现象,2 例(12.5%)出现肌痛,1 例(6.3%)出现技工手。7 例(43.8%)出现低氧血症,予以吸氧;9 例(56.3%)出现呼吸衰竭,其中7 例在予以无创呼吸机辅助通气或高流量湿化氧疗(氧浓度60%以上)后呼吸困难有好转,2 例患者予以高流量湿化氧疗后病情加重,其中1 例拒绝气管插管后死亡,1 例改用气管插管+有创呼吸机辅助通气。体格检查肺部可闻及湿性啰音,部分患者可闻及 Velcro 啰音。

2.3 实验室检查结果

3 例患者既往有类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)病史数年,平时未规律治疗,后发现合并 ASS。这 3 例患者 RF、抗 CCP 抗体均阳性,且滴度很高。1 例患者抗髓过氧化物酶抗体(MPO-Ab)阳性、抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)阳性,不排除同时与血管炎重叠。12 例患者抗核抗体阳性。16 例 ASS 患者中,10 例

抗 Jo-1 抗体阳性、2 例抗 PL-7 抗体阳性、2 例 抗 EJ 抗体阳性,1 例抗 Jo-1、抗 OJ 抗体同时阳性,1 例抗 KS 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体同时阳性。抗 KS、抗 PL-7、抗 PL-12 抗体同时阳性的1 例患者经积极治疗后仍死亡。16 例患者的 PCT 基本正常,ALB 均有降低,ERS、CRP、LDH、KL-6 大部分升高,见表 1。

2.4 肺泡灌洗液细胞学分类检查、肺功能、 肺部CT检查结果

肺泡灌洗液细胞学分类检查以中性细胞、嗜酸细胞分类升高为主。肺功能提示不同程度限制性通气功能障碍及不同程度弥散功能下降。从肺部 CT 来看,肺部病灶多见于双侧胸膜下,7 例患者胸膜下可见蜂窝影、网格状影,2 例胸膜下可见磨玻璃影,5 例肺部可见磨玻璃影、实变影,2 例肺部磨玻璃影合并胸腔积液。见图 1。

表1 患者实验室检查结果(n=16)

Table 1. The laboratory test results of patients (n=16)

(' ' ' ' ' ' ' '		
项目	例数	(n, %)
抗核抗体阳性	12	(75.0)
RF阳性	4	(25.0)
抗CCP抗体阳性	3	(18.8)
pANCA阳性	1	(6.3)
抗Jo-1抗体阳性	10	(62.5)
抗PL-7抗体阳性	2	(12.5)
抗EJ抗体阳性	2	(12.5)
抗KS抗体、抗PL-7、抗PL-12抗体均阳性	1	(6.3)
抗Jo-1抗体、抗OJ抗体均阳性	1	(6.3)
WBC升高	7	(43.8)
ERS升高	13	(81.3)
CRP升高	11	(68.8)
PCT升高	0	(0)
LDH升高	15	(93.8)
CK升高	8	(50.0)
CK-MB升高	6	(37.5)
ALT升高	4	(25.0)
AST升高	4	(25.0)
ALB降低	16	(100.0)
KL-6升高	14	(87.5)

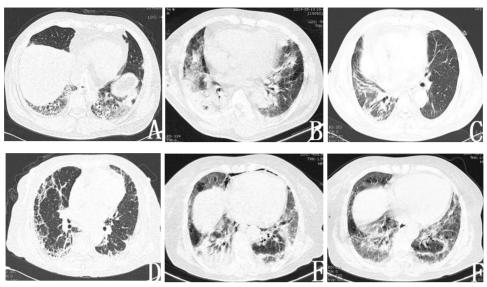


图1 患者肺部CT检查结果

Figure 1. Lung CT test results of patients

注: A. 病例1的肺部CT表现,双下肺毛玻璃样影伴牵拉性支气管扩张; B~C. 病例2治疗前后的肺部CT对比,B示右下肺可见实变影,周围可见毛玻璃样影,C示经治疗后右下肺病灶较前吸收好转;D. 病例3的肺部CT表现,双侧胸膜下蜂窝样、网格状影;E~F. 病例4治疗前后的肺部CT对比,E示双肺磨玻璃影并实变影,F示经治疗后病灶吸收好转。

2.5 治疗及转归

7例患者予以糖皮质激素联合环磷酰胺治疗, 其中1例死亡(高流量湿化氧疗及无创机械通气 后仍氧合差,家属拒绝插管),其余6例症状均 好转出院,出院后激素缓慢减量。3例患者予以 糖皮质激素联合丙种球蛋白治疗,6例予以糖皮 质激素治疗,症状均有所改善,后转人风湿科行 环磷酰胺治疗。目前15例患者仍在随访中,2例 因经济原因未继续治疗,13例在风湿科规律环磷 酰胺+口服激素治疗,其中6例因肺部病灶进展, 同时服用吡非尼酮。

3 讨论

ASS 的诊断需要综合临床表现、实验室检查和辅助检查。Connor 等^[3] 于 2010 年提出 ASS 的诊断标准,Solomon 等^[4] 于 2011 年提出了更全面的诊断标准,即抗 ARS 抗体阳性,并同时满足两个主要标准或一个主要和两个次要标准,主要标准:ILD(不可归因于其他原因)、多发性肌炎或皮肌炎;次要标准:关节炎、雷诺现象、技工手。本研究 16 例患者因气促入我院,大部分合并 I 型呼吸衰竭,肺部 CT 提示 ILD,人院后查抗 ARS 抗体阳性而诊断,其临床特征与以往报道的性别和年龄分布一致^[5]。典型的 ILD、肌炎和关节炎三联征占 ASS 的 90%。然而,最近的研究报告显示,

单器官受累的 ASS 确诊病例有所增加 ^[6]。Pinal-Fernandez 等 ^[7] 发现超过 60% 的 ASS 患者存在肺部和肌肉受累,但不一定同时受累,Cavagna 等 ^[8] 研究结果与其一致。本研究 16 例患者中,部分患者表现为 ILD、肌炎、关节炎,并未都出现典型的三联征。ILD 也可能是该病的唯一初始表现,16 例患者均因 ILD 就诊。如采用 Solomon 等 ^[4] 提出的诊断标准,可能导致部分患者漏诊。

RA 和 ASS 是两种不同的临床综合征,两 者可以同时存在,但比较少见。Park 等曾报道 一例 56 岁持续 3 年的 RA 女性患者突然发展为 ASS^[9]。本研究中有 3 例患者与之类似,既往有 RA 病史多年,平时有晨僵、对称性的近端指间 关节、掌指关节、腕关节、肘关节疼痛, 无其他 关节外表现,未规律治疗,后突发气促、发热, 出现急性呼吸衰竭, 肺高分辨率 CT 显示双肺广 泛的磨玻璃样影并实变影。起初医师判断这3例 患者是由于RA所致ILD、但抗ARS抗体检查 结果显示抗 Jo-1 抗体呈阳性, 而抗 Jo-1 阳性是 ASS 的一种表现、解释了 ILD 的快速发展。ASS 可能与RA 重叠,因此对RA 相关性ILD 的准确 诊断和治疗需要综合判断,建议在单独出现关节 炎的患者中, 甚至在满足 RA 诊断标准的患者中, 早期筛查抗 ARS 抗体。但是,对于抗 ARS 抗体 阳性的患者,应确认他们是否同时合并 RA。ASS 患者的关节炎是多关节炎,以对称性小关节炎为主,如腕掌指关节及近指间关节,这与 RA 关节受累非常相似^[3]。抗 CCP 抗体和 RF 在 ASS 患者中呈阳性,可导致 RA 的假诊断^[9]。本研究中有 1 例患者 RF 呈阳性、抗 CCP 抗体呈阴性,无晨僵,无关节疼痛、肿胀、畸形,因此并不考虑同时合并 RA。

ASS 不仅可以与 RA 重叠,也可以与其他结缔组织病重叠。在一项回顾性队列研究中,220例炎症性肌病患者中有31例被诊断为重叠综合征,48.4%患者合并硬皮病,29.0%合并系统性红斑狼疮,22.6%合并 RA^[10]。本研究中有1例患者 MPO-Ab 呈阳性,pANC 呈阳性,不排除同时与血管炎重叠。经支气管肺活检在诊断抗合成酶抗体综合征相关间质性肺病(antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease, ASS-ILD)方面作用有限,其对预后和治疗选择的作用尚缺乏足够的文献支持,抗 ARS 抗体在诊断ASS-ILD 方面较病理检查更具特异性 [11]。因此,该病例并未行支气管镜下肺活检。

ASS 的治疗具有挑战性。由于单用皮质类固醇治疗的患者复发率很高,目前常使用皮质类固醇和其他免疫抑制剂,如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺和霉酚酸酯。免疫抑制剂的选择主要取决于疾病的严重程度,相关文献推荐糖皮质激素联合硫唑嘌呤、霉酚酸酯治疗轻中度病例,而严重病例建议使用糖皮质激素联合环磷酰胺冲击治疗后,症状均明显改善。近年来,以利妥昔单抗作为 ASS-ILD 初始治疗的治疗方案逐渐出现。有文献报道,利妥昔单抗对于皮质类固醇和免疫抑制药物难治的病例具有显著疗效 [13]。本研究中糖皮质激素联合环磷酰胺治疗对患者有效,因此未使用利妥昔单抗。

ASS 患者常因气促、发热就诊,容易被误诊。 因此,在临床工作中应加强对 ASS 的认识,对于存在发热、气促、关节疼痛、雷诺现象、技工手的患者,应尽早筛查抗 ARS 抗体,必要时积极组织包括呼吸与危重症医学科、风湿科、神经内科的多学科会诊,进行专科检查,力争早期诊断和治疗,改善患者预后。对于已确诊的 ASS 患者,若出现新的临床症状,应考虑重叠综合征,警惕合并系统性红斑狼疮、硬皮病等其他结缔组织病。 本研究存在一定的局限性: 首先, 仅纳入我院 16 例 ASS 患者, 样本量较小; 其次, 由于样本量限制, 未分析不同抗 ARS 抗体阳性患者的临床特点, 未来有待更大样本、高质量的研究进一步探究。

参考文献

- 1 Zanframundo G, Faghihi-Kashani S, Scirè CA, et al. Defining anti-synthetase syndrome: a systematic literature review[J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(2): 309-319. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/8xj0b9.
- Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(4): 101503. DOI: 10.1016/ j.berh.2020.101503.
- 3 Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years?[J]. Chest, 2010, 138(6): 1464-1474. DOI: 10.1378/chest.10-0180.
- 4 Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome[J]. J Bras Pneumol, 2011, 37(1): 100-109. DOI: 10.1590/ s1806-37132011000100015.
- 5 Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: a distinct disease spectrum[J]. J Scleroderma Relat Disord, 2020, 5(3): 178–191. DOI: 10.1177/2397198320902667.
- 6 刘嘉林,石伊宁,王敏,等. 肌炎特异性抗体阳性的多发性肌炎/皮肌炎相关间质性肺疾病22例临床特点分析[J]. 临床肺科杂志,2022,27(7):987-992. [Liu JL, Shi YN, Wang M, et al. Analysis of clinical characteristics of 22 cases of polymyositis/dermatomyositis-related interstitial lung disease with positive myositis-specific antibodies[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2022, 27(7):987-992.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2022.07.003.
- Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(6): 999-1007. DOI: 10.1093/rheumatology/kex021.
- 8 Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome: results from an international retrospective multicenter

- study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(32): e1144. DOI: 10.1097/MD.000000000001144.
- 9 Park CK, Kim TJ, Cho YN, et al. Development of antisynthetase syndrome in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(4): 529-532. DOI: 10.1007/s00296-009-1222-y.
- 10 Mumm GE, McKown KM, Bell CL. Antisynthetase syndrome presenting as rheumatoid-like polyarthritis[J]. J Clin Rheumatol, 2010, 16(7): 307-312. DOI: 10.1097/ RHU.0b013e3181f3bf9c.
- 11 Aguila LA, Lopes MR, Pretti FZ, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(8): 1093–1098. DOI:

10.1007/s10067-014-2730-z.

- 12 许航,林明,谢宝松.抗合成酶抗体综合征相关性间质性肺疾病临床分析[J]. 创伤与急诊电子杂志,2022,10(1):22-28,31. [Xu H, Lin M, Xie BS. Clinical analysis of antisynthetase syndrome-related interstitial lung disease[J]. Journal of Trauma and Emergency (Electronic Version), 2022, 10(1):22-28,31.] DOI: 10.16746/j.cnki.11-9332/r.2022.01.004.
- 13 Marin FL, Sampaio HP. Antisynthetase syndrome and autoantibodies: a literature review and report of 4 cases[J]. Am J Case Rep, 2019, 20: 1094–1103. DOI: 10.12659/ AJCR.916178.

收稿日期: 2023 年 08 月 29 日 修回日期: 2023 年 11 月 28 日本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文:董素素,王天立,谭亚芬,等. 抗合成酶综合征16例临床特点分析[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(12): 944–949. DOI: 10.12173/j.issn.1004–4337.202308199

Dong SS, Wang TL, Tan YF, et al. Clinical characteristics of sixteen cases of antisynthase syndrome[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2023, 36(12): 944–949. DOI: 10.12173/j.issn.1004–4337.202308199