

• 临床研究 •

抗 Jo-1 抗体综合征 15 例临床及肺部影像学分析

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院风湿免疫科 (福州 350001) 吴燕芳 高飞¹ 陈志涵 吴晨敏 林 禾

【摘要】 目的 分析 15 例抗 Jo-1 抗体综合征患者的临床特征、误诊原因及影像学资料, 提高对该病的认识。**方法** 收集 2017 年 5 月至 2019 年 12 月我科收治的 71 例特发性炎症性肌病 (IIM) 患者的临床资料, 比较 Jo-1 阴性组与 Jo-1 阳性组 IIM 患者的临床差异; 分析 15 例确诊抗 Jo-1 抗体综合征患者的临床特点及肺部高分辨计算机断层扫描 (HRCT) 特征。**结果** 1) 抗 Jo-1 抗体综合征患者临床表现以肌炎及关节炎最常见, 发生率分别为 80% (12/15)、60% (9/15); 2) 15 例 (100%) 出现间质性肺炎 (ILD), ILD 起病方式以慢性为主 (86.7%, 13/15), 肺部 HRCT 以基底部 (86.7%, 13/15) 及外周 (53.3%, 8/15) 分布为主; 磨玻璃影 (53.3%, 8/15)、网格影 (46.7%, 7/15) 及少量胸腔积液 (46.7%, 7/15) 为最常见征象; 3) 肺功能检查以混合性通气功能障碍为主 (80.0%, 12/15); 4) 15 例患者仅 5 例初诊风湿免疫科, 5 例误诊类风湿关节炎 (RA), 4 例误诊病毒性心肌炎, 3 例误诊特发性肺间质纤维化 (IPF), 平均误诊时间 6.4 个月。**结论** 抗 Jo-1 综合征以呼吸道和关节症状起病较多, 易误诊为 IPF 和 RA; 早期筛查抗 Jo-1 抗体及肺部 HRCT 检查, 利于早期诊治, 改善预后。

【关键词】 抗 Jo-1 抗体; 炎症性肌病; 临床特征; 肺部 HRCT

【中图分类号】 R593 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2020)05-0001-04

Clinical features and imaging findings in 15 patients with anti-Jo-1 syndrome WU Yanfang, GAO Fei, CHEN Zhihan, WU Chenmin, LIN He. Department of Rheumatology and Immunology, Fujian Provincial Hospital, Provincial College of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To improve the understanding of anti Jo-1 syndrome via analyzing the clinical characteristics, misdiagnosis causes and imaging data in 15 patients with this disease. **Methods** The data of 71 patients with inflammatory myopathy (IIM) were collected from our department from May 2017 to December 2019. The clinical differences between the anti-Jo-1 antibody negative group and the Jo-1 antibody positive group were compared. The clinical manifestations and HRCT features of 15 patients with anti Jo-1 syndrome were analyzed. **Results** Myositis and arthritis were the most common clinical manifestations, with an incidence of 80% (12/15) and 60% (9/15). Interstitial pneumonia (ILD) occurred in 15 (100%), and the onset of ILD was chronic (86.7%, 13/15). The lung abnormalities were predominantly basal (86.7%, 13/15) and peripheral (53.3%, 8/15); ground glass opacities (53.3%, 8/15), reticulations (46.7%, 7/15) and few pleural effusion (46.7%, 7/15) were the most common signs; mixed ventilation dysfunction was the main sign in pulmonary function examination (80.0%, 12/15). Only five patients were initially diagnosed in Rheumatology Department, five patients were misdiagnosed as rheumatoid arthritis (RA), four as viral myocarditis, and three as idiopathic pulmonary pulmonary fibrosis (IPF). **Conclusion** Anti Jo-1 syndrome usually starts with respiratory and joint symptoms, which is most likely to be misdiagnosed as RA and IPF. Early detection of anti Jo-1 antibody and lung HRCT is conducive to early diagnosis, treatment, and improvement of prognosis.

【Key words】 anti-Jo-1-antibody; inflammatory myopathy; clinical characteristics; HRCT

特发性炎症性肌病 (idiopathic inflammatory myopathy, IIM) 是一类累及横纹肌的异质性自身免疫性疾病, 常同时累及其他器官。抗氨酰 t-RNA 合成酶抗体是广泛存在于胞质内以 tRNA 及其核酸为靶点的一种肌炎特异性自身抗体, 简称抗合成酶

抗体, 包括抗 Jo-1、抗 PL-7、PL-12、OJ 及 EJ 等多种抗组氨酰 tRNA 合成酶。抗合成酶抗体阳性的 IIM 患者常出现一组相对特异的临床表现, 包括肌炎、肺间质病变、多关节炎、发热、雷诺现象、“技工手”等, 称为抗合成酶抗体综合征 (anti-

synthetase syndrome, ASS)^[1], 其中抗 Jo-1 抗体约占 65%。抗 Jo-1 抗体阳性的 ASS 患者称为抗 Jo-1 抗体综合征。

目前国内文献中, 抗 Jo-1 抗体综合征的报道侧重于临床表现、诊断及治疗, 对影像特征的描述较少, 我们总结了本院 15 例抗 Jo-1 抗体综合征患者的临床及肺部 HRCT 特点, 以进一步提高风湿科医师对本病的认识, 减少误诊及漏诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 收集 2017 年 5 月至 2019 年 12 月本院风湿免疫科收治的 71 例 IIM 患者的临床资料, 其中 15 例 (21.1%) 确诊为抗 Jo-1 抗体综合征。所有患者均符合 Bohan/Peter 关于 IIM 中多发性肌炎 (PM) / 皮肌炎 (DM) 患者的诊断标准^[2]。对患者的临床资料进行回顾性分析, 比较非 Jo-1 阳性组与 Jo-1 阳性组 IIM 患者在年龄、性别、临床表现、肌酸激酶 (CK) 峰值、红细胞沉降率 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP)、肺部 HRCT 的临床差异。本研究经医院伦理委员会批准, 研究对象均签署知情同意书。

1.2 肺部影像学判断: 有 2 名放射科医师进行阅片。根据 Fleischner 协会诊断标准^[3] 评价胸部病变, 包括网格影、磨玻璃影、实变、牵拉性支气管扩张、蜂窝征, 其他征象包括胸腔积液、心包积液、淋巴结肿大。

1.3 间质性肺炎 (ILD) 的诊断标准: 符合 2013 年美国胸科协会/欧洲呼吸协会 (ATS/ERS) 标准^[4]。ILD 起病方式分为急性, 即从症状出现到病情进展恶化不超过 1 个月; 亚急性为 1~3 个月; 慢性, >3 个月。

1.4 统计学方法: 运用 Graphpad 5.0 统计学软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布计量资料用 M (Min-Max) 表示。计量资料符合正态分布使用 *t* 检验, 如为非正态分布则使用 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料使用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非 Jo-1 阳性组与 Jo-1 阳性组 IIM 患者一般资料的比较: 见表 1。抗 Jo-1 抗体阳性患者关节炎 ($\chi^2 = 7.49$, $P = 0.01$) 及间质性肺疾病 ($\chi^2 = 13.13$, $P = 0.003$) 的发生率明显升高, 而在发病年龄、性别比、病程、“技工手”、雷诺现象、发热、声音嘶哑、肌炎及肿瘤发生率方面差异无统计学差异 ($P > 0.05$)。实验室检查显示, 抗 Jo-1 抗

体阳性组患者, ESR 较抗 Jo-1 阴性组明显升高 ($P = 0.02$), 而 CK、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH)、谷丙转氨酶 (ALT)、CRP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 非 Jo-1 阳性组与 Jo-1 阳性组 IIM 患者的临床资料比较 [例 (%), $\bar{x} \pm s$]

项目	Jo-1 (-) 组 (n=56)	Jo-1 (+) 组 (n=15)	P 值
发病年龄/岁	52±14	54±13	0.73
性别 (例)			
男	24	3	0.11
女	32	12	
病程/月	8.8±9.6	8.1±2.7	0.91
技工手	21 (37.5)	6 (40)	0.86
关节炎	13 (23.2)	9 (60)	0.01
雷诺现象	5 (8.9)	2 (13.3)	0.23
发热	9 (16.1)	3 (20)	0.72
声音嘶哑	4 (7.1)	2 (13.3)	0.44
肌炎	43 (76.8)	12 (80)	0.79
合并 ILD	27 (48.2)	15 (100)	0.003
肿瘤	7 (12.5)	1 (6.7)	0.53
CK (IU/L)	2 387±1179	1 720±774.4	0.76
CK-MB (IU/L)	110±26.7	57.44±24.3	1
LDH (IU/L)	436.3±96.2	454.7±106.2	0.94
ALT (IU/L)	91.6±45.6	111.2±38.5	0.3
ESR (mm/h)	16.0±4.0	39.7±8.4	0.02
CRP (mg/L)	16.2±12.2	13.9±6.2	0.8

注: CK, 肌酸激酶; CK-MB, 肌酸激酶同工酶; LDH, 乳酸脱氢酶; ALT, 谷丙转氨酶; ESR, 红细胞沉降率; CRP, C-反应蛋白。

2.2 抗 Jo-1 综合征患者的临床特征及误诊情况: 15 例抗 Jo-1 抗体综合征患者, 男性 3 例, 女性 12 例; 年龄 33~82 岁, 平均年龄 (54±13) 岁; 病程 1~24 个月, 平均病程 (8.1±2.7) 个月。15 例患者均合并 ILD, 以干咳、气促为首发症状 5 例; 12 例患者有轻度近端对称性肌炎症状, 包括肌痛、肌肉压痛、肌无力; 2 例声音嘶哑, 2 例饮水呛咳, 1 例抬头困难; 9 例关节炎, 多为多关节炎, 以腕关节、近端指间关节、踝关节为主; “技工手” 6 例; 发热 3 例; 雷诺现象 2 例; 肿瘤 1 例, 经骨髓活检诊断为骨髓异常增殖综合征。初诊于风湿免疫科仅 5 例; 5 例误诊为类风湿关节炎 (RA), 4 例误诊为病毒性心肌炎, 3 例误诊为特发性肺间质病变, 1 例误诊为肺部感染, 1 例误诊为干燥综合征。平均误诊时间 6.4 个月。

2.3 抗 Jo-1 综合征患者的肺部 HRCT 及肺功能: 15 例抗 Jo-1 抗体阳性患者 100% 合并 ILD, 肺部

HRCT 的主要征象为网格影 (46.7%, 7/15)、磨玻璃影 (53.3%, 8/15)、少量胸腔积液 (46.7%, 7/15); 其次为实变影 (26.7%, 4/15) 和牵拉性支气管扩张 (26.7%, 4/15); 蜂窝征 (13.3%, 2/15)、心包积液 (6.7%, 1/15) 及淋巴结肿大 (20.0%, 3/15) 不常见。病灶分布位置以基底部分 (86.7%, 13/15) 及外周 (53.3%, 8/15) 为主。肺功能检查示阻塞性通气障碍 (6.7%, 1/15)、限制性通气障碍 (13.3%, 2/15)、混合性通气障碍 (80.0%, 12/15)。

2.4 抗 Jo-1 抗体综合征患者 ILD 起病方式、治疗及预后: 15 例患者中 2 例呈急性/亚急性起病, 13 例呈慢性。15 例患者均接受激素 (>1 mg/kg) 及免疫抑制剂 (环磷酰胺、硫唑嘌呤) 治疗, 7 例患者联合吡非尼酮治疗。大部分患者对治疗反应较好, 随访 6 个月复查肺部 CT, 11 例患者肺部病变明显吸收, 3 例患者肺部病变稳定, 1 例患者于发病 3 个月内死亡, 死于间质性肺疾病并发肺部感染和呼吸衰竭。图 1 患者, 女, 64 岁, 因咳嗽、气促伴发热入院。CT 提示中下肺多发网格影及实变影 (图 1A, 1B), 首诊呼吸科, 误诊特发性间质性肺炎, 激素和环磷酰胺治疗后, 6 个月后复查肺部病灶明显吸收 (图 1C, 1D)。

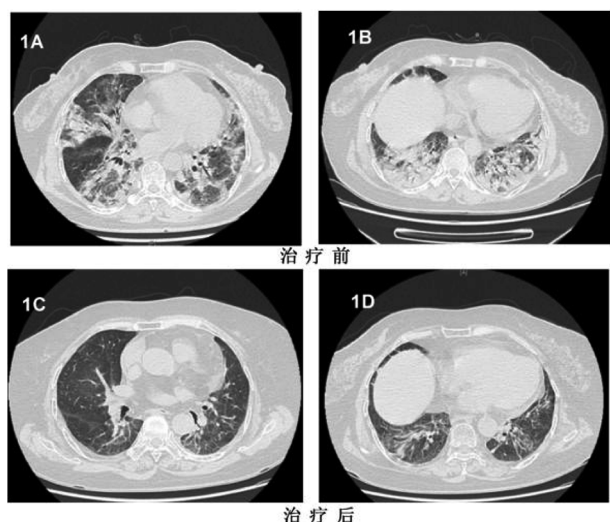


图 1 患者治疗前后肺部 HRCT 比较

3 讨论

抗 Jo-1 抗体综合征为少见病, 现有文献研究显示发病年龄约 40~50 岁, 男女比例为 1:2.3, 年发病率在 1.5/100 000 左右^[5]。本组患者发病平均年龄为 54 岁, 男女比例为 1:3, 与文献报道大致相仿。

抗 Jo-1 抗体综合征的临床表现多样, 包括多发性肌炎或皮肌炎、肺间质病变、多关节炎、雷诺现象、“技工手”等。本组 12 例患者存在不同程度近端对称性肌炎症状, 但程度轻, 易忽视。其中 4 例患者因肌炎表现不典型, 仅血生化检查发现 CK、CK-MB 升高, 首诊于心内科, 误诊为病毒性心肌炎, 后因无法解释的间质性肺炎转诊风湿免疫科确诊。本研究中发现与抗 Jo-1 抗体阴性组相比, 抗 Jo-1 抗体阳性患者关节炎发生率高 (60%), ESR 高 (39.7 ± 8.4), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 有 5 例 (33.3%) 误诊为 RA。一项多中心回顾性研究报道^[6], 64.5% 抗 Jo-1 抗体综合征的患者均有关节炎表现, 可出现单关节炎、对称性多关节炎、非对称性关节炎等多种临床表现, 类风湿因子 (RF) 以及抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体阳性率分别是 31.5%、13.5%, 临床极易误诊为 RA, 但多数抗 Jo-1 抗体综合征患者关节病变进展缓慢, 病情时轻时重, RF 阳性率及滴度低, 无明显的关节畸形。

据文献报道^[7], 抗 Jo-1 抗体综合征合并 ILD 发病率高达 70%~90%。本组 15 例抗 Jo-1 抗体综合征患者中 ILD 发病率高达 100%。抗 Jo-1 抗体引起 ILD 的机制尚不明确, 有报道在抗 Jo-1 抗体阳性的肌炎患者肺活检组织中发现肺泡隔有免疫球蛋白和补体的沉积, 推测抗 Jo-1 抗体参与肺部免疫复合物的形成, 触发巨噬细胞活化, 释放趋化因子, 募集中性粒细胞和淋巴细胞, 造成肺损伤^[8-9]。目前诊断 ILD 的方法有肺活检、肺功能、肺 HRCT, 但是临床上部分 ILD 患者起病急骤, 不能配合完成肺活检及肺功能检查, 故肺 HRCT 是目前对 ILD 具有诊断价值且无创的主要检查方法。文献显示肺部 HRCT 的检查结果与开胸肺活检的组织学基本一致, 诊断特异性可达 90%^[10-11], 同时便于治疗前后复查。关于抗 Jo-1 抗体综合征肺部 HRCT 的特点, 目前国内外的研究较少, 有部分文献报道, 该类患者 HRCT 病灶以基底部分及外周分布为主; 磨玻璃影及网格影为最常见征象; 非特异型间质性肺炎 (NSIP) 是最常见的间质病类型^[12-13]。本研究中患者的 HRCT 表现大部分为 NSIP, 表现为双肺网格影、磨玻璃影伴牵拉性支气管扩张, 以下肺及外周胸膜下为著; 其次为机化性肺炎 (OP), 表现为实变, 以下肺为著; 而寻常型间质性肺炎 (UIP) 及弥漫性肺泡损伤 (DAD) 少见, 与文献报道一致^[12-13]。

抗 Jo-1 抗体综合征早期激素联合免疫抑制剂治疗效果较好, 但患者复发率较高, 容易反复迁延^[14]。本文 15 例患者均给予糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 14 例患者效果较好, 1 例患者死亡, 死亡原因可能与 ILD 进展快及合并感染有关。目前未发现复发病例, 可能与观察例数较少及随访时间较短有关。同时, 治疗过程中易造成继发性感染, 特别是肺部感染, 故应注意预防感染等不良反应, 定期监测。

抗 Jo-1 抗体综合征患者多以呼吸系统和关节症状为首发症状和突出表现, 生化检查可存在 CK 及 CK-MB 同时升高, 易误诊为特发性间质性肺病、病毒性心肌炎及 RA。非专科医师对本病缺乏认识, 容易忽略隐匿的皮疹如“技工手”、轻度肌肉压痛和乏力等临床表现, 易漏诊。临床医师对无法用单纯的心肺疾病解释疾病全貌的 RA, 应认真全面地进行体格检查, 尽早筛查抗 Jo-1 抗体, 关注肺部 HRCT 影像学特征, 利于早期诊断及治疗, 改善预后。

参考文献

- [1] Shi J, Li S, Yang H, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies [J]. *Journal of Rheumatology*, 2017, 44 (7): 1051-1057.
- [2] Bohan A, Peter J B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) [J]. *The New England journal of medicine*, 1975, 292 (7): 344-347.
- [3] Hansell D M, Bankier A A, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging [J]. *Radiology*, 2008, 246 (3): 697-722.
- [4] Travis W D, Costabel U, Hansell D M, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care medicine*, 2013, 188 (6): 733-748.
- [5] Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al. Antisynthetase syndrome [J]. *Joint Bone Spine*, 2003, 70 (3): 161-168.
- [6] Cavagna L, Nuño L, Scirè C A, et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive anti-synthetase syndrome: Results from an international retrospective multicenter study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (32): e1144.
- [7] Marie I, Josse S, Hatron P Y, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome [J]. *Arthritis Care & Research*, 2013, 65 (5): 800-808.
- [8] Fathi M, Lundberg I E. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis [J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2005, 17 (6): 701-706.
- [9] Barbasso Helmers S, Englund P, Engstrom M, et al. Sera from anti-Jo-1-positive patients with polymyositis and interstitial lung disease induce expression of intercellular adhesion molecule 1 in human lung endothelial cells [J]. *Arthritis and rheumatism*, 2009, 60 (8): 2524-2530.
- [10] Bonnefoy O, Ferretti G, Calaque O, et al. Serial chest CT findings in interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis [J]. *European Journal of Radiology*, 2004, 49 (3): 235-244.
- [11] Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation [J]. *Chest*, 2003, 123 (4): 1096-1103.
- [12] Zamora A C, Hoskote S S, Abascal-Bolado B, et al. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome [J]. *Respiratory Medicine*, 2016, 118: 39-45.
- [13] 刘会, 梁田, 刘桐希, 等. 抗合成酶综合征合并肺间质疾病的临床及影像征象分析 [J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51 (10): 750-755.
- [14] 郑文洁, 魏蔚, 唐福林. 抗 Jo-1 抗体综合征的临床特征及误诊分析 [J]. *中华医学杂志*, 2003, 83 (18): 1565-1568.

• 读者 • 作者 • 编者 •

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中, 凡涉及实验动物者, 在描述中应符合以下要求: 1) 品种、品系描述清楚; 2) 强调来源; 3) 遗传背景; 4) 微生物学质量; 5) 明确体质量; 6) 明确等级; 7) 明确饲养环境和实验环境; 8) 明确性别; 9) 有无质量合格证; 10) 有对饲养的描述 (如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求); 11) 所有动物数量准确; 12) 详细描述动物的健康状况; 13) 对动物实验的处理方式有单独清楚的交代; 14) 全部有对照, 部分可采用双因素方差分析。

《福建医药杂志》编辑部