

抗合成酶综合征合并间质性肺疾病患者的临床特征和预后因素的分析

赵娜¹, 吴洪亮², 白玉¹, 王萍³, 刘颖^{1*}

¹青岛大学附属烟台毓璜顶医院风湿免疫科, 山东 烟台

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院神经内科, 山东 烟台

³青岛大学附属烟台毓璜顶医院影像科, 山东 烟台

收稿日期: 2025年4月8日; 录用日期: 2025年5月2日; 发布日期: 2025年5月9日

摘要

目的: 探讨抗合成酶综合征(ASS)合并间质性肺病(ILD)患者的临床特征和影像学进展的预后因素。方法: 收集111例确诊为ASS-ILD的住院患者的人口学、临床资料、血清学指标、影像学资料及肺功能的表现。随访1年内(至少半年), 根据高分辨率CT(HRCT)影像学的变化分为三组: 好转组, 稳定组和恶化组。采用 χ^2 检验、Fisher确切概率法比较不同抗氨酰tRNA合成酶(ARS)抗体阳性的ASS-ILD患者临床特征差异, 应用单变量Logistic回归分析评估影像学变化的相关性因素。结果: ① 111例ASS-ILD患者中, 70名抗Jo-1抗体阳性, 17名抗PL-7抗体阳性, 15名抗EJ抗体阳性, 9名抗PL-12抗体阳性。高雪氏疹是ASS-ILD患者皮肤病变中最常见表现。ASS-ILD最常见的首发症状是呼吸困难。关节炎是抗Jo-1抗体阳性组中最常见的首发症状。抗PL-12抗体阳性组呼吸困难显著高于其他亚组($P = 0.024$)。抗PL-12和抗EJ抗体组以咳嗽作为首发症状的发生率显著高于其他亚组($P = 0.000$)。② 不同亚组ASS-ILD患者的血清学特征比较, 治疗前基线数据显示, 抗PL-7和抗PL-12抗体亚组的CD16 + CD56 + (NK)细胞数量显著减少, 具有统计学差异($P < 0.01$)。③ ASS-ILD最常见的ILD类型是NSIP-OP型(42例, 37.83%)。抗PL-7和抗EJ抗体亚组中NSIP的发生率显著高于抗Jo-1和抗PL-12抗体亚组($P < 0.01$)。抗PL-12抗体亚组的RP-ILD发生率最高, 但各亚组间没有显著差异($P = 0.075$)。④ 影像学进展方面, 恶化组ASS-ILD患者B淋巴细胞初始数量显著增加, 好转组患者糖皮质激素初始剂量更高。统计数据显示CD3-CD19+细胞初始数量($OR = 1.0013, P = 0.014$)和初始糖皮质激素用量($OR = 0.9603, P = 0.04$)与ILD影像学转归相关。结论: 不同抗合成酶抗体亚型的ASS-ILD患者的临床特征不同。B淋巴细胞水平的增加及早期高剂量糖皮质激素强化治疗可能是ASS-ILD患者影像学恶化的独立危险因素。早期高剂量糖皮质激素的强化治疗可能有效改善ILD的影像学预后。

关键词

抗合成酶综合征, 抗氨酰tRNA合成酶抗体, 间质性肺炎, 临床特征, 预后因素

*通讯作者。

Analysis of Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Patients with Anti Synthetase Syndrome Complicated with Interstitial Lung Disease

Na Zhao¹, Hongliang Wu², Yu Bai¹, Ping Wang³, Ying Liu^{1*}

¹Department of Rheumatology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

²Department of Neurology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

³Department of Radiotherapy, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Apr. 8th, 2025; accepted: May 2nd, 2025; published: May 9th, 2025

Abstract

Objective: Exploring the clinical characteristics and prognostic factors of imaging progression in patients with antisynthetase syndrome (ASS) complicated with interstitial lung disease (ILD). **Methods:** Collect demographic, clinical, serological, imaging, and pulmonary function data of 111 hospitalized patients diagnosed with ASS-ILD. Within one year (at least six months) of follow-up, patients were divided into three groups based on changes in high-resolution CT (HRCT) imaging: improvement group, stable group, and deterioration group. Using chi square test and Fisher's exact probability method to compare the differences in clinical characteristics of ASS-ILD patients with different levels of anti aminoacyl tRNA synthetase (ARS) antibody positivity, and applying univariate cumulative logistic regression analysis to evaluate the correlation factors of imaging changes. **Results:** ① Among 111 ASS-ILD patients, 70 were positive for anti-Jo-1 antibodies, 17 were positive for anti-PL-7 antibodies, 15 were positive for anti-EJ antibodies, and 9 were positive for anti-PL-12 antibodies. Gottron papules is the most common manifestation of skin lesions in ASS-ILD patients. The most common initial symptom in ASS-ILD patients is dyspnea. Arthritis is the most common initial symptom in the anti-Jo-1 antibody positive group. The respiratory distress in the anti-PL-12 antibody positive group was significantly higher than that in other subgroups ($P = 0.024$). The incidence of cough as the initial symptom was significantly higher in the anti-PL-12 and anti-EJ antibody groups than in other subgroups ($P = 0.000$). ② Comparison of serological characteristics among different subgroups of ASS-ILD patients. Baseline data before treatment showed a significant decrease in the number of CD16 + CD56 + (NK) cells in the anti-PL-7 and anti-PL-12 antibody subgroups, with statistical differences ($P < 0.01$). ③ The most common ILD type of ASS-ILD is NSIP-OP type (42 cases, 37.83%). The incidence of NSIP in the anti-PL-7 and anti-EJ antibody subgroups was significantly higher than that in the anti-Jo-1 and anti-PL-12 antibody subgroups ($P < 0.01$). The incidence of RP-ILD was highest in the anti-PL-12 antibody subgroup, but there was no significant difference between the subgroups ($P = 0.075$). ④ In terms of imaging progress, the initial number of CD3-CD19+cells significantly increased in the worsening group of ASS-ILD patients, while the initial dose of glucocorticoids was higher in the improving group of patients. Statistical data shows that the initial number of B lymphocyte cells ($OR = 1.0013, P = 0.014$) and the initial dosage of glucocorticoids ($OR = 0.9603, P = 0.04$) are correlated with the imaging outcome of ILD. **Conclusions:** The clinical characteristics of ASS-ILD patients with different subtypes of antisynthetase antibodies are different. The increase in B lymphocyte cell levels and early high-dose glucocorticoid enhanced therapy may be independent risk factors for imaging deterioration in ASS-ILD patients. Early high-dose glucocorticoid enhanced therapy may effectively improve the imaging prognosis of ILD.

Keywords

Antisynthetase Syndrome, Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody, Interstitial Lung Disease, Clinical Features, Prognostic Factors

Copyright © 2025 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. 前言

抗合成酶综合征(antisynthetase syndrome, ASS)是一种慢性自身免疫性疾病,其特征是存在抗氨酰 tRNA 合成酶抗体(aminoacyl-tRNA synthetase, ASA)、炎性肌病、间质性肺病(interstitial, ILD)、关节炎、发热、雷诺现象和技工手[1]。尽管 ASS 患者具有相似的临床表现,但既往研究发现,不同抗 ASA 抗体的 ASS 患者具有不同的临床特征[2] [3]。肺是最常见的受累器官,通常表现为 ILD [4]。在 ASS 患者中,ILD 患病率在 63%至 100%之间,被认为是预后的主要决定因素[2] [5]。不同抗 ASA 抗体阳性的 ASS-ILD 患者的临床特征、实验室指标和影像学方面可能存在差异。在临床诊断和治疗中,ASS-ILD 的诊断时间不同,治疗方案不规范,不同亚型 ASS-ILD 患者的预后存在一定的差异。系统评估 ILD 的严重程度及转归可协助了解影响 ASS-ILD 预后的关键因素。目前,关于 ASS-ILD 的影像学随访和长期预后的研究很少。因此,本研究系统地回顾了不同亚型的临床特征,评估肺部影像并随访影像学变化,预测 ASS-ILD 预后不良的因素。

2. 资料与方法

2.1. 研究人群

本研究纳入 2016 年 1 月至 2023 年 12 月我院风湿免疫科和呼吸科住院确诊为 ASS-ILD 的患者。ASS 是根据 Solomon 等人提出的标准诊断[6]。

该研究获得了青岛大学附属烟台毓璜顶医院伦理委员会(中国烟台;批准号:2022-84)的批准。

2.2. 临床和实验室数据

2.2.1. 临床数据

所有临床数据都是从入院到开始治疗期间获得的,所有患者均接受了详细的病史询问和体格检查。从病历中收集的人口统计学数据包括诊断时的年龄、性别、发病时的临床特征(肌炎、关节炎、咳嗽、咳痰、呼吸困难、发热、雷诺现象及技工手)。

2.2.2. 实验室数据

收集血清学指标,包括血红蛋白(HGB)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、C 反应蛋白(CRP)、铁蛋白、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM 和 IgE)、淋巴细胞亚群计数、抗核抗体(ANA)、抗 Ro52 抗体和抗 ASA 抗体。

2.3. 影像学资料

回顾第一次 ILD 诊断和 1 年(至少半年以上)随访时获得的 HRCT 图像(层厚 1.0 或 1.5 mm)。记录随访时间。排除治疗前后缺乏 HRCT 图像的患者。具有 5 年以上经验的放射科医生独立评估肺部 HRCT 图

像,并根据2013年美国胸科学会[7]和Fleischner协会诊断标准[5]对ILD分类:寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)、非特异性间质性肺炎(fibrotic non-specific interstitial pneumonia, NSIP)、机化性肺炎(organizing pneumonia, OP)、非特异性间质性肺炎-机化性肺炎(NSIP-OP)和快速进展型ILD (rapidly progressive, RP-ILD)。具有其他可识别原因的ILD被排除在外,包括药物相关的肺损伤、恶性肿瘤、环境和职业暴露。最初诊断为心力衰竭和感染性肺炎的也被排除在外。随访的CT图像与最初的图像进行比较,评估变化情况。根据放射科医生Akira等人描述的方法,通过连续CT评估,ILD转归被分类为好转、稳定和恶化[8]。HRCT图像中整体ILD范围的恶化和好转定义为总体ILD图像至少10%的增加或减少,而稳定则定义为小于10%的变化。

2.4. 肺功能资料

肺功能(pulmonary function, PFT)数据包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和一氧化碳扩散量(diffusion capacity of the lung for carbon, DLCO)。数值以百分比表示预测正常值。限制性通气功能障碍定义为总肺活量小于预测值的80%。

2.5. 统计学方法

正态分布的连续变量以平均值 $\pm$ 标准差表示,并使用方差分析(ANOVA)进行比较。具有异常分布的连续变量以中位数(四分位间距)表示,并使用非参数Wilcoxon检验在各组之间进行比较。采用 χ^2 或Fisher精确检验比较分类数据的差异。应用单变量Logistic回归分析,以评估变量与影像变化之间的相关性。随后选择 P 值小于0.1的变量进行多变量分析。结果显示为优势比(OR)、危险比(HR)、 $\pm 95\%$ 置信区间(CI)和 P 值。统计学意义设为 $P < 0.05$ 。所有统计分析均使用Stata (14.0版; StataCorp LLC, College Station, TX, USA)进行。

3. 结果

3.1. ASS-ILD 各亚组的临床特征的比较

3.1.1. 人口统计学比较

在纳入研究的111名ASS-ILD患者中,70名(63.1%)抗Jo-1抗体阳性,17名(15.3%)抗PL-7抗体阳性,15名(13.5%)抗EJ抗体阳性,9名(8.1%)抗PL-12抗体阳性。平均发病年龄为 57.0 ± 10.6 岁,大多数患者为女性(男:女 = 27:84),四组人口统计学特征之间没有观察到差异。见表1。

3.1.2. 临床特征的比较

分析ASS-ILD患者的初始症状。在111例ASS-ILD患者中,28例(25.23%)被诊断为多发性肌炎(polymyositis, PM),其中抗Jo-1抗体组19例,抗PL-7抗体组4例,抗pL-12组1例,抗EJ组4例。47例(42.34%)被诊断为皮肌炎(dermatomyositis, DM),其中抗Jo-1抗体组29例,抗PL-7抗体组12例,抗PL-12抗体组3例,抗EJ抗体组3例。在这项研究中,DM患者出现皮疹,包括向阳疹(8/47, 17.02%)、披肩征(11/47, 23.4%)、V形疹(12/47, 25.53%)、高雪氏疹(40/47, 85.11%)和皮肤溃疡(2/47, 4.26%)。高雪氏疹是ASS-ILD患者皮肤病变最常见表现。有些ASS-ILD患者有两种或多种不同形式的皮疹。ASS-ILD患者最常见的首发症状是呼吸困难(31.53%),其次是关节炎(29.73%)、咳嗽(20.63%)和肌无力/肌痛(19.09%)。关节炎是抗Jo-1抗体阳性组中最常见的首发症状,但呼吸道症状是其他亚组中最普遍的首发症状。统计数据显示,抗PL-12抗体组的呼吸困难发生率显著高于其他组($P = 0.024$)。抗PL-12抗体和抗EJ抗体组的第一症状咳嗽发生率也显著高于其他各组($P = 0.000$)。见表1。

Table 1. Comparison of demographic and clinical features of patients with ASS-ILD
表 1. ASS-ILD 患者的人口学和临床特征比较

	n = 111	Jo1, n = 70	PL7, n = 17	PL12, n = 9	EJ, n = 15	P 值
年龄(年)	57 ± 10.64	56.36 ± 10.31	57.59 ± 13.29	57.22 ± 9.91	59.2 ± 9.94	0.552
女性, n (%)	84 (75.68)	54 (77.14)	12 (70.59)	7 (77.78)	11 (73.33)	0.930
病程(月)	6 (2, 17) [#]	6 (2, 24)	6 (1, 5)	2 (1, 5)	12 (4, 48)	0.236
临床特征						
关节炎, n (%)	33 (29.73)	26 (37.14)	4 (23.53)	0 (0)	3 (20.00)	0.083
呼吸困难, n (%)	35 (31.53)	18 (25.71)	5 (29.41)	7 (77.78)	5 (33.33)	0.024*
咳嗽, n (%)	34 (30.63)	11 (15.71)	6 (35.29)	7 (77.78)	10 (66.67)	0.000*
肌无力/肌痛, n (%)	21 (19.09)	16 (23.19)	1 (5.88)	1 (11.11)	3 (20.00)	0.439
技工手, n (%)	10 (9.01)	5 (7.14)	3 (17.65)	0 (0)	2 (13.33)	0.400
雷诺显像, n (%)	3 (2.70)	1 (1.43)	1 (5.88)	0 (0)	1 (6.67)	0.307
发热, n (%)	8 (7.21)	6 (8.57)	0 (0)	1 (11.11)	1 (6.67)	0.584

* $P < 0.05$.

3.1.3. 实验室指标的比较

ASS-ILD 患者的血清学特征比较如表 2 所示。治疗前的基线数据显示, 抗 PL-12 组的 IgG ($P = 0.006$)。

Table 2. Comparison of serological features of patients with ASS-ILD
表 2. ASS-ILD 患者血清学特征的比较

	n = 111	Jo1, n = 70	PL7, n = 17	PL12, n = 9	EJ, n = 15	P value
ANA, n (%)	103 (92.79)	65 (92.86)	16 (94.12)	9 (100)	13 (86.67)	0.805
Anti-Ro52a, n (%)	53 (74.65)	26 (86.67)	10 (58.82)	8 (88.89)	9 (60.00)	0.066
IgG (g/L)	14.5 ± 4.4	13.5 ± 3.6*	16.7 ± 4.9	17.5 ± 2.4*	15.3 ± 6.2	0.006*
IgE (IU/mL)	26.1 (15.0, 49.1)	15 (15, 34)*	37.1 (25.3, 139.1)	38.8 (27.1, 68.8)*	18.1 (15.0, 81.3)	0.027*
肌酸激酶(IU/L)	270 (67, 1121)	424.5 (74.3, 1400.3)	388 (63.5, 689)	62 (46, 181.5)	88 (54, 703.3)	0.072
乳酸脱氢酶(IU/L)	311 (242, 459)	320 (250.3, 542.8)	314 (241, 395)	343 (258.5, 385)	256 (208, 369)	0.266
铁蛋白(ng/ml)	197.3 (108.7, 382)	193.5 (107.9, 278.6)	180.9 (69.9, 399)	470.2 (361.3, 2264.7)	262.4 (97.9, 483.4)	0.060
PaO ₂ (mmHg)	77.5 (70.8, 85.8)	78 (71, 89)	77.5 (72.8, 89.4)	67.2 (62.8, 82.8)	81.3 (65.6, 84.6)	0.427
CD4 + T 淋巴细胞(cells/ul)	503 (343.5, 730)	501 (364.5, 757)	567 (328.5, 978.8)	323.5 (267.5, 526.8)	597.5 (368, 809.8)	0.187
CD8 + T 淋巴细胞(cells/ul)	326 (213.5, 482.5)	385 (236, 504)	269.5 (156.8, 450.5)	237 (110.5, 564)	359.5 (278.3, 604.5)	0.307
B 淋巴细胞(cells/ul)	180 (107.5, 296)	171 (126.5, 271)	219.5 (46, 460.3)	217 (105.3, 346)	160.5 (51.5, 969.5)	0.832
NK 细胞(cells/ul)	194 (122, 315.5)	176 (122, 303)	178 (89.8, 328)	134.5 (61.8, 236.5)*	279.5 (228, 377.3)*	0.003*

* $P < 0.05$.

和 IgE ($P = 0.027$)水平高于其他亚组, 差异具有统计学意义。抗 PL-7 和抗 PL-12 组的 NK 细胞数量显著减少, 具有统计学意义($P < 0.01$)。ANA 和抗 Ro52 抗体、CK、CRP 和血清铁蛋白的阳性水平以及初始氧分压无显著差异($P > 0.05$)。

3.1.4. 影像学资料的比较

最常见的 ASS-ILD 类型是 NSIP-OP (42 例, 37.83%), 其次是 NSIP (38 例, 34.23%)和 OP (25 例, 22.52%), UIP 的发生率很低(2 例, 1.80%), 其他 ILD 类型包括 NSIP + UIP 和 NSIP + OP + UIP。不同 ASS-ILD 亚组间 ILD 的分类存在一些差异(表 3)。在抗 Jo-1 抗体阳性组中, NSIP-OP 是最常见的 ILD 类型(32 例, 45.71%), 其次是 OP (16 例, 22.83%), NSIP (15 例, 21.43%)。在抗 pL-12 抗体阳性组中发现了类似的结果, 最常见的 ILD 类型是 NSIP-OP (5 例, 55.56%), 其次为 NSIP (2 例, 22.22%)和 OP (2 例)。然而, 在抗 PL-7 抗体和抗 EJ 抗体阳性组, NSIP 是最常见的 ILD 类型, 其次是 OP 和 NSIP-OP。抗 PL-7 和抗 EJ 组中 NSIP 的发生率显著高于抗 Jo-1 和抗 PL-12 组($P < 0.01$)。然而, 抗 Jo-1 组和抗 PL-12 组中 NSIP-OP 的发生率高于抗 PL-7 组和抗 EJ 组($P < 0.05$)。各组间其他 ILD 类型无统计学差异($P < 0.05$)。ILD 患者中有 13 例(11.71%)发生 RP-ILD, 抗 PL-12 组的 RP-ILD 发生率最高, 其次是抗 Jo-1 组, 但无统计学差异($P = 0.075$)。见表 3。

Table 3. Comparison of imaging features of patients with ASS-ILD

表 3. ASS-ILD 患者影像学特征比较

	n = 111	Jo1 n = 70	PL7 n = 17	PL12 n = 9	EJ n = 15	P 值
NSIP, n (%)	35 (31.53)	15 (21.43) [#]	9 (52.94) [#]	2 (22.22)	9 (60) [#]	0.005*
OP, n (%)	25 (22.52)	16 (22.83)	4 (23.53)	2 (22.22)	3 (20)	1
NSIP + OP, n (%)	43 (38.74)	32 (45.71) [#]	3 (17.65) [#]	5 (55.56) [#]	3 (20)	0.046*
UIP, n (%)	2 (1.80)	2 (2.86)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
NSIP + UIP, n (%)	4 (3.60)	4 (5.71)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.845
NSIP + OP + UIP, n (%)	1 (0.90)	1 (1.43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
随访时间(月)	9.64 (6, 12)*	9.4 (6, 12)	11 (10, 12)	9.75 (8, 11)	9.4 (8, 12)	-

* $P < 0.05$.

3.2. 影像学进展的预后因素分析

共对 111 名 ASS-ILD 患者进行了随访, 86 名患者(包括 53 名抗 Jo-1 抗体组、10 名抗 PL-7 抗体组、9 名抗 PL-12 抗体组和 14 名抗 EJ 抗体组)在 1 年内(至少半年以上)获得了治疗前和治疗后的 HRCT 成像数据。记录随访时间, 抗 Jo-1 抗体和抗 PL-7 抗体组为 11 个月, 抗 PL-12 抗体组为 9.75 个月, 而抗 EJ 抗体组为 9.4 个月。

根据 ILD 随访期间的影像学变化, 将患者分为三组: 好转组(49 例)、稳定性组(27 例)和恶化组(10 例)。好转组中, 32 例(32/53, 60.38%)为抗 Jo-1 抗体亚组, 3 例(3/10, 30%)为抗 PL-7 抗体亚组, 6 例(6/9, 66.67%)为抗 PL-12 抗体亚组, 8 例(8/14, 87.14%)为抗 EJ 抗体亚组。恶化组 9 例(9/53, 11.11%)为抗 Jo-1 抗体亚组, 1 例为抗 PL-12 组。使用单变量 logistic 回归分析来评估每个感兴趣变量与成像变化之间的相关性。随后选择 P 值 < 0.1 的变量进行多变量分析(表 4)。这项研究的结果表明, 恶化组 ASS-ILD 患者的 B 淋巴细胞初始数量显著增加($OR = 1.0013$, $P = 0.014$), 而改善组患者的糖皮质激素初始剂量更高($OR = 0.9603$, $P = 0.04$), 与 HRCT 成像结果相关。基线 PFT (FVC%和 DLCO%)、不同的 ILD 分类和不同的抗 ASA 抗体

与预后无显著差异。见表 4。

Table 4. Analysis on the prognostic factors of imaging progress in patients with ASS-ILD
表 4. ASS-ILD 患者影像学进展的预后因素分析

	总数 (n = 86)	好转组 (n = 49)	稳定组 (n = 27)	恶化组 (n = 10)	单变量分析			多变量分析		
					OR 值	95%置信区间	P 值	OR 值	95%置信区间	P 值
ANA, n (%)	81 (94.19)	48 (97.96)	25 (92.59)	8 (80)	0.1672	0.0296~0.9429	0.043			
抗 RO-52*, n (%)	42 (75)	22 (75.86)	14 (73.68)	6 (75)	0.9286	0.2938~2.9351	0.900			
乳酸脱氢酶(IU/L)	307 (241.8, 391.5)	319 (254, 504)	292 (224, 362)	317.5 (231.8, 457)	0.9990	0.9969~1.0011	0.362			
肌酸激酶(IU/L)	188.5 (62.8, 1055.5)	190 (62.0, 1394.5)	364 (68, 1040)	112.5 (31.5, 1223.0)	1.0000	0.9997~1.0003	0.994			
铁蛋白(ng/ml)	189.3 (92.2, 341.0)	193.7 (109, 372.7)	135.5 (64.8, 305.7)	195.2 (121.2, 1379.0)	1.0002	0.9997~1.0006	0.458			
PaO ₂ (mmHg)	77 (70.8, 85.6)	76.7 (67.4, 90.6)	77.5 (72.4, 85.0)	78.0 (71.0, 85.3)	0.9925	0.9601~1.0259	0.654			
B 淋巴细胞, (cells/ul)	177 (107, 292)	147 (84, 224.9)	262 (165, 948)	273 (235.5, 825)	1.0010	1.0000~1.0019	0.046*	1.0013	1.0003~1.0023	0.014*
NK 细胞(cells/ul)	194 (121, 311)	190.5 (121.5, 333.5)	222 (72, 249)	156 (127, 493.3)	0.9988	0.9949~1.0027	0.556			
初始治疗泼尼松剂量(mg/d)	50 (40, 60)	60 (50, 60)	50 (30, 60)	50 (40, 50)	0.9728	0.9486~0.9976	0.032*	0.9603	0.9239~0.9981	0.040*

* $P < 0.05$.

4. 讨论

在 2017 年欧洲风湿病联盟和美国风湿病学会年会上, ASS 被归类为与其他炎性肌病独立的疾病。与其他炎性肌病相比, ASS 更容易发生 ILD。ILD 是部分 ASS 患者的首表现, 很容易被漏诊和误诊[9]。ASS 的 ILD 发病率很高, 是主要的死亡原因[10] [11]。以前关于 ASS-ILD 的报告样本量小, 缺乏后续影像学数据的随访与分析。本次研究对 ASS-ILD 的临床特征、影像学结果的危险因素进行全面、系统的回顾性研究。

先前的研究表明, ASS-ILD 在中老年女性中更为常见[4]。在性别分布和诊断年龄方面, 我们的数据与以前的 ASS 研究相似。最常见的症状是咳嗽和呼吸困难, 但都缺乏特异性。发热和技工手是常见的, 而肌炎相关的肌无力是罕见的。对于呼吸系统受累的临床表现, 尤其是患有皮炎相关皮肤变化的中老年女性, 如技工手, 有必要提高 ASS-ILD 诊断意识。即使没有肌炎相关表现, 如肌痛/肌无力, 也不能忽视抗 ARS 抗体的筛查。不同抗 ASA 亚型 ASS-ILD 之间存在一些差异[12]。这项研究不仅分析了 ASS-ILD 患者的整体临床、实验室和影像学状况, 还比较了不同抗 ARS 抗体阳性 ASS-ILD 病人之间的差异以进一步了解 ASS-ILD 患者的概况。ASS-ILD 的不同亚型在临床表现和血液学方面也表现出一定的异质性。呼吸困难和干咳为最常见的初始症状, 随后是关节炎, 这与先前的研究一致[12]。关节炎是抗 Jo-1 抗体阳性患者最常见的症状, 因此对于伴有 ILD 的关节炎患者, 应注意筛查 ASS。在抗 PL-7、PL-12 和 EJ

抗体阳性的患者中,作为 ASS-ILD 首发表现的呼吸道症状的发生率较高。因此,对于首次仅患有 ILD 的患者,在检查 ILD 病因时也不能忽视 ASS 的诊断。

研究发现治疗前,抗 PL-12 抗体阳性患者 CD4 + T 淋巴细胞、CD8 + T 淋巴细胞和 NK 细胞的数量与其他亚组相比显著减少。然而,B 淋巴细胞的数量更高,RP-ILD 的发生率高于其他亚组,与之前的文献一致[2][12]-[14]。同时,也有研究发现,抗 SSA/Ro 抗体阳性的 ASS-ILD 的患者的肺部病变更严重,治疗应答率降低[15]。我们的数据显示,74.5%的 ASS-ILD 患者抗 Ro52 抗体阳性,但未发现对 ILD 预后的影响。抗 Ro52 抗体和 ASS 的共存是否会导致更严重的肺部疾病需要进一步研究。

ASS 的 ILD 的影像学类型主要为 NSIP,其余是 NSIP-OP [16]。本研究结果表明,NSIP-OP 是 ASS-ILD 中最常见的 ILD 类型,其次是 NSIP。NSIP-OP 型在其他原因所致的 ILD 中相对罕见。当 HRCT 提示 NSIP-OP 时,我们应该寻找抗 ARS 抗体的依据。

本研究揭示了 ASS-ILD 患者 HRCT 图像恶化的潜在危险因素。发现 CD3-CD19+细胞的初始数量和糖皮质激素的初始剂量与成像进展相关。同时,这项研究发现,无论使用单变量还是多变量分析,治疗前 B 淋巴细胞数量的增加都是 ASS-ILD 恶化的独立危险因素,这也为生物靶向药物消除 B 淋巴细胞治疗难治性 ASS-ILD 提供了基础。然而,这项研究没有比较随访结束时的淋巴细胞计数。B 淋巴细胞在风湿性疾病的发病机制中起着重要作用。越来越多的研究表明,清除 B 细胞可用于治疗多种难治性自身免疫疾病[17][18]。Marie 等人[19]报道,7 名难治性 ASS-ILD 患者在接受利妥昔单抗(RTX)治疗后随访 12 个月,发现 FVC/DLCO 增加,ILD 严重程度下降/稳定。一项回顾性研究显示,24 例 ASS 伴重度 ILD 患者在接受 RTX 治疗在中位 52 个月随访后得到改善[20]。这为我们后续治疗难治性 ASS-ILD 提供了基础。未来,CD3-CD19+与恶化之间的关系需要通过增加样本量来进一步确认。

这项研究有几个局限性。首先,研究中非抗 Jo-1 抗体组患者数量相对较少,限制了混杂因素的分析,未来需要扩大样本量。其次,ILD 的诊断缺乏组织学证据。由于本研究为回顾性研究,缺乏 FVC%及淋巴细胞亚群计数的随访数据。

5. 总结

我们的研究表明,呼吸困难和咳嗽为 ASS-ILD 患者的首发症状,不同抗 ASA 抗体阳性亚组的 NK 细胞数量存在显著差异。B 淋巴细胞数量和初始糖皮质激素剂量与 ASS-ILD 影像学进展相关,是 ASS-ILD 恶化的独立危险因素。了解 ASS 患者 ILD 成像进展的预测因素对于早期合理治疗疾病和改善预后至关重要。然而,需要进一步的前瞻性系列研究,以更好地确定 ASS-ILD 长期恶化的风险因素,并在未来进行临床验证。

基金项目

烟台市科技计划项目(2023YD029)。

参考文献

- [1] Marguerie, C., Bunn, C.C., Beynon, H.L.C., Bernstein, R.M., Hughes, J.M.B., So, A.K., *et al.* (1990) Polymyositis, Pulmonary Fibrosis and Autoantibodies to Aminoacyl-tRNA Synthetase Enzymes. *QJM*, 77, 1019-1038. <https://doi.org/10.1093/qjmed/77.1.1019>
- [2] Hervier, B., Devilliers, H., Stanciu, R., Meyer, A., Uzunhan, Y., Maseau, A., *et al.* (2012) Hierarchical Cluster and Survival Analyses of Antisynthetase Syndrome: Phenotype and Outcome Are Correlated with Anti-tRNA Synthetase Antibody Specificity. *Autoimmunity Reviews*, 12, 210-217. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.006>
- [3] Hamaguchi, Y., Fujimoto, M., Matsushita, T., Kaji, K., Komura, K., Hasegawa, M., *et al.* (2013) Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the

- Syndrome. *PLOS ONE*, **8**, e60442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060442>
- [4] Zamora, A.C., Hoskote, S.S., Abascal-Bolado, B., White, D., Cox, C.W., Ryu, J.H., *et al.* (2016) Clinical Features and Outcomes of Interstitial Lung Disease in Anti-Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome. *Respiratory Medicine*, **118**, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.07.009>
- [5] Solomon, J., Swigris, J.J. and Brown, K.K. (2011) Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, **37**, 100-109. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000100015>
- [6] Raghu, G., Collard, H.R., Egan, J.J., Martinez, F.J., Behr, J., Brown, K.K., *et al.* (2011) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-Based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **183**, 788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040gl>
- [7] Travis, W.D., Costabel, U., Hansell, D.M., King, T.E., Lynch, D.A., Nicholson, A.G., *et al.* (2013) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 733-748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483st>
- [8] Akira, M., Inoue, Y., Arai, T., Okuma, T. and Kawata, Y. (2010) Long-Term Follow-Up High-Resolution CT Findings in Non-Specific Interstitial Pneumonia. *Thorax*, **66**, 61-65. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.140574>
- [9] Debray, M., Borie, R., Revel, M., Naccache, J., Khalil, A., Toper, C., *et al.* (2015) Interstitial Lung Disease in Anti-Synthetase Syndrome: Initial and Follow-Up CT Findings. *European Journal of Radiology*, **84**, 516-523. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.026>
- [10] Jensen, M.L., Løkke, A., Hilberg, O., Hyldgaard, C., Tran, D. and Bendstrup, E. (2019) Clinical Characteristics and Outcome in Patients with Antisynthetase Syndrome Associated Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *European Clinical Respiratory Journal*, **6**, Article ID: 1583516. <https://doi.org/10.1080/20018525.2019.1583516>
- [11] Zamarrón-de Lucas, E., Gómez Carrera, L., Bonilla, G., Petit, D., Mangas, A. and Álvarez-Sala, R. (2017) Síndrome antissintetasa: Análisis de 11 casos. *Medicina Clínica*, **148**, 166-169. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.021>
- [12] Marie, I., Josse, S., Decaux, O., Dominique, S., Diot, E., Landron, C., *et al.* (2012) Comparison of Long-Term Outcome between Anti-Jo1- and Anti-Pl7/pl12 Positive Patients with Antisynthetase Syndrome. *Autoimmunity Reviews*, **11**, 739-745. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.01.006>
- [13] Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., Huapaya, J.A., Albayda, J., Paik, J.J., Johnson, C., *et al.* (2017) 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. *Rheumatology*, **56**, 999-1007. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex021>
- [14] Love, L.A., Leff, R.L., Fraser, D.D., Targoff, I.N., Dalakas, M., Plotz, P.H., *et al.* (1991) A New Approach to the Classification of Idiopathic Inflammatory Myopathy: Myositis-Specific Autoantibodies Define Useful Homogeneous Patient Groups. *Medicine*, **70**, 360-374. <https://doi.org/10.1097/00005792-199111000-00002>
- [15] La Corte, R., Lo Monaco, A., Locaputo, A., Dolzani, F. and Trotta, F. (2006) In Patients with Antisynthetase Syndrome the Occurrence of Anti-Ro/SSA Antibodies Causes a More Severe Interstitial Lung Disease. *Autoimmunity*, **39**, 249-253. <https://doi.org/10.1080/08916930600623791>
- [16] Zhang, Y., Ge, Y., Yang, H., Chen, H., Tian, X., Huang, Z., *et al.* (2020) Clinical Features and Outcomes of the Patients with Anti-Glycyl tRNA Synthetase Syndrome. *Clinical Rheumatology*, **39**, 2417-2424. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04979-8>
- [17] Pitashny, M. and Shoenfeld, Y. (2005) B Cell Depletion in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **4**, 436-441. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.03.002>
- [18] Isenberg, D.A. (2006) B Cell Targeted Therapies in Autoimmune Disease. *The Journal of Rheumatology*, **77**, 24-28.
- [19] Marie, I., Dominique, S., Janvresse, A., Levesque, H. and Menard, J. (2012) Rituximab Therapy for Refractory Interstitial Lung Disease Related to Antisynthetase Syndrome. *Respiratory Medicine*, **106**, 581-587. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.01.001>
- [20] Andersson, H., Sem, M., Lund, M.B., Aaløkken, T.M., Günther, A., Walle-Hansen, R., *et al.* (2015) Long-Term Experience with Rituximab in Anti-Synthetase Syndrome-Related Interstitial Lung Disease. *Rheumatology*, **54**, 1420-1428. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev004>