

抗合成酶综合征合并肺曲霉菌感染 1报道及文献复习

孙晶雨¹, 周金花², 苗健龙², 韩丽萍^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月27日

摘 要

抗合成酶综合征(Anti Synthetase Syndrome, ASS)是一种自身免疫病, 常累及肺部, 临床发病早期常不典型, 容易与肺部感染混淆, 导致延迟诊断、漏诊, 且因宿主因素在诊治过程中易合并重症或特殊病原学感染导致诊治困难, 预后不良。本文通过总结我院成功救治的1例ASS合并肺曲霉菌感染病例的诊治过程及经验教训, 以期提高临床医师对ASS合并肺曲霉菌感染的诊治思路。

关键词

抗合成酶综合征, 肺, 曲霉菌

Antisynthetase Syndrome Complicated with Pulmonary Aspergillus Infection: A Report and Literature Review

Jingyu Sun¹, Jinhua Zhou², Jianlong Miao², Liping Han^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Anti synthetase syndrome (ASS) is an autoimmune disease that often affects the lungs. In the early

*通讯作者。

文章引用: 孙晶雨, 周金花, 苗健龙, 韩丽萍. 抗合成酶综合征合并肺曲霉菌感染 1 报道及文献复习[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 624-629. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41091

stages of clinical onset, it is often atypical and easily confused with lung infections, leading to delayed diagnosis and missed diagnosis. Moreover, due to host factors, it is prone to be complicated with severe or special pathogenic infections during the diagnosis and treatment process, resulting in difficult diagnosis and poor prognosis. This article summarizes the diagnosis and treatment process and lessons learned from a successful case of ASS complicated with pulmonary aspergillosis infection treated in our hospital, in order to improve clinical physicians' diagnosis and treatment ideas for ASS complicated with pulmonary aspergillosis infection.

Keywords

Anti Synthetase Syndrome, Lung, Aspergillus

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. 引言

ASS 是一种自身免疫性疾病,其特征是存在针对氨酰转移 RNA 合成酶的自身抗体,临床特征包括间质性肺病、肌炎、雷诺现象、发热、机械手和关节炎[1],但临床发病常常不典型,临床重视不够,容易被误诊、漏诊。曲霉菌是一种广泛存在于自然界中的真菌,可以通过空气传播在大范围内传播。曲霉孢子通过呼吸道进入人体可引起曲霉菌感染。由于抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物的广泛使用,越来越多的研究发现,患有慢性呼吸系统疾病的个体更容易患曲霉菌感染[2]。ASS 为自身免疫性疾病,容易合并重症感染或特殊感染,造成临床治疗矛盾和困惑。我科收治一例以咳嗽、憋喘为首发症状的 ASS 合并曲霉菌感染的 1 例患者,病情重,进展快,经过我们对病情的缜密分析及权衡治疗,最终患者转危为安,预后良好。现将患者的诊治过程总结汇报如下。

2. 病历资料

患者,男,66 岁,有 2 年慢阻肺病史;冠心病和糖尿病病史;吸烟史 30 年,40 支/天;饮酒史 30 年,500 ml/天;2 周前患者受凉后出现咳嗽、咳痰、憋喘加重,活动后伴有明显憋喘,当地卫生院治疗 1 周后患者出现发热,体温最高 39.2℃,遂就诊于当地县医院,完善实验室检查:白细胞 $7 \times 10^9/L$,血红蛋白 119 g/L,血小板 $144 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白 54.54 mg/L,肺炎支原体 IgG 抗体 54.38 AU/ml,总蛋白 54.8 g/L,白蛋白 26.7 g/L。予以头孢哌酮舒巴坦、莫西沙星抗感染及对症治疗 2 天后患者症状未好转,仍有发热、咳嗽咳痰,憋喘明显,遂转入我院呼吸重症监护室。

入住我院后,生命体征如下:体温 36.8℃,脉搏 57 次/分,呼吸 35 次/分,血压 150/87 mmHg,意识清晰,精神差,平车推入,憋喘貌,口唇紫绀,查体欠合作,鼻导管 8 升/分吸氧下,患者血氧饱和度 65 %左右,患者双肺呼吸音低,闻及干湿啰音,心脏体格检查未见异常,双下肢无水肿。

完善相关检查示:血常规:白细胞 $9.12 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $7.71 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $0.91 \times 10^9/L$,红细胞 $3.64 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 119.00 g/L,血小板 $118 \times 10^9/L$;降钙素原 0.17 ng/L;D-二聚体测 13.69 mg/L;氨基末端脑利钠肽前体 3227.40 pg/ml;心肌酶:肌酸激酶 99.00 U/L,肌酸激酶同工酶 17.3 U/L,乳酸脱氢酶 308.00 U/L;动脉血气分析 pH 7.45,二氧化碳分压 36 mmHg,氧分压 90 mmHg,乳酸 2.01 mmol/l,吸入氧浓度 100%。完善胸部 CT (见图 1)提示双肺炎症、双肺间质性改变、局部肺间质纤维化、肺气肿、肺大疱、双侧胸腔积液,动脉 CTA 未见异常。综上初步诊断为:重症肺炎,Ⅰ型呼吸衰竭,间

质性肺炎，肺间质纤维化，慢性阻塞性肺疾病伴有急性下呼吸道感染，低蛋白血症，冠状动脉粥样硬化性心脏病，心功能不全，2 型糖尿病。



Figure 1. Chest CT of the patient at admission
图 1. 患者入院时胸部 CT

入院后立即给予经鼻高流量氧疗、平喘、化痰等对症处理。因患者近期受凉病史，有发热、咳嗽咳痰症状，胸部 CT 支持感染，经验性给予哌拉西林钠他唑巴坦联合左氧氟沙星覆盖铜绿假单胞菌在内的革兰阴性杆菌、常见的革兰阳性球菌及非典型病原体加强抗感染治疗。并且基于以下几方面考虑进一步诊治，一方面考虑患者存在肺部间质性改变，考虑不排除结缔组织病所致，完善风湿免疫相关检查，结果显示抗核抗体定性测定：1:320；抗核抗体谱：抗 Ro-52 阳性，抗 PM-SCL 弱阳性；结合患者入院检查：肌酸激酶 99.00 U/L，肌酸激酶同工酶 17.3 U/L，乳酸脱氢酶 308.00 U/L，为明确诊断，进一步完善了肌炎谱(见**图 2**)，结果回示 EJ 抗体 IgG 阳性，SSA/RO52 阳性，请风湿免疫科会诊诊断为抗合成酶综合征。

肌炎自身抗体谱24项半定量检测结果					
抗体	结果	抗体	结果	检测方法	参考区间
Jo-1抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	OJ 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	BLOT	阴性：<5 AU 灰区：5~10 AU (8-12 周后复查) 阳性：>10 AU
PL-7 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	KS抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
PL-12 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	ZO 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
EJ 抗体 IgG	阳性 (78 AU)	HA 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
SRP 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	Scl-70 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
Mi-2 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	PM-Scl 100 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
MDA-5 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	PM-Scl 75 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
TIF-1γ 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	Ku 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
SSA/Ro52 抗体 IgG	阳性 (100 AU)	RNA-P III 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
SAE-1 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	Th/To 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
SAE-2 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	Fibrillarin 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		
NXP-2 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)	NOR-90 抗体 IgG	阴性 (< 5 AU)		

Figure 2. Results of myositis spectrum
图 2. 肌炎谱结果

另一方面，ASS 为自身免疫性疾病，容易合并重症感染或特殊菌群感染，患者气道清除能力差，行气管

镜加强痰液引流控制感染的同时留取支气管肺泡灌洗液(BALF)，完善宏基因组二代测序(mNGS)、病原学培养，真菌涂片等检查以进一步明确病原学。肺泡灌洗液 NGS (见图 3)提示烟曲霉感染，给予伏立康唑抗真菌治疗。此时，临床治疗上存在一定的矛盾和治疗困惑，ASS 需要大剂量激素治疗，而大剂量的激素应用又可能加重曲霉菌感染。经过充分权衡两种疾病，给予静滴甲泼尼龙 120 mg qd 冲击治疗，应用 4 天减量为 80 mg qd，后逐渐减量至 40 mg qd。同时予以抗凝、减轻心脏负荷、降糖、保护胃粘膜等其他对症处理。并建议必要时可行免疫球蛋白治疗，与患者家属沟通后，患者家属表示拒绝使用。

属		种		相对丰度
名称	检出序列数	名称	检出序列数	
曲霉属 <i>Aspergillus</i>	266	烟曲霉 <i>Aspergillus fumigatus</i>	136	19.02%

Figure 3. NGS results

图 3. NGS 结果

经过积极治疗，患者病情逐渐趋于稳定，体温正常，咳嗽咳痰、憋喘缓解，复查胸部 CT (见图 4)提示肺部病变较前吸收好转。复查相关感染指标及其他血象指标均提示治疗有效。入院第十六天，患者办理出院，嘱咐其继续口服药物治疗，定期复查。患者于出院后随访，复查胸部 CT (见图 5)结果提示病灶进一步吸收。



Figure 4. Chest CT of the patient at discharge

图 4. 患者出院时胸部 CT

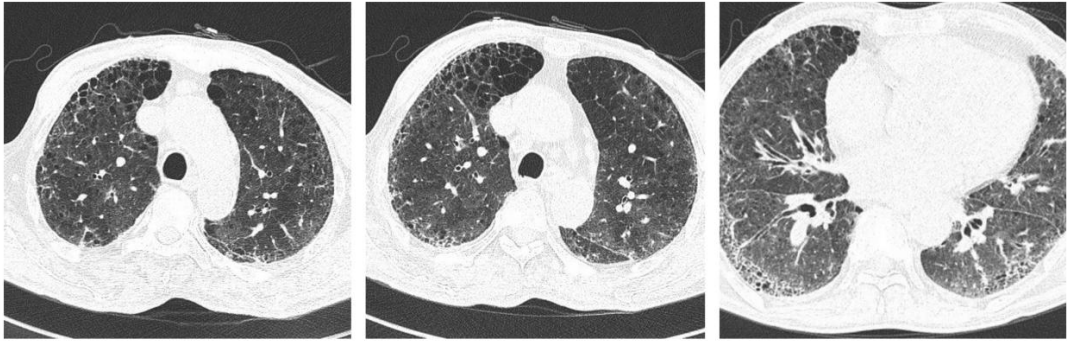


Figure 5. Chest CT was followed up 1 and a half months after discharge

图 5. 出院后 1 个半月随访胸部 CT

3. 讨论

该患者患有 ASS，是一种复杂且异质性的结缔组织病。包括经典临床三联征：炎症性肌病、关节炎和间质性肺病，间质性肺病是其死亡和功能丧失的主要并发症。由于器官受累不同，ASS 具有高度异质性，临床症状可以逐渐出现，因此被视为一个异质性谱，而不是一个同质性的单一疾病[3]。抗合成酶抗体中抗 Jo-1 抗体最常见，占 70%~90%；其次为抗 PL-7 抗体和抗 PL-12 抗体，约占 10%；除此之外还包括抗 EJ、KS、OJ、Ha、Zo 抗体等[4]。关于其诊断，最新指南提出 ASS 的诊断标准是血清抗合成酶抗体阳性且至少满足一项临床表现，当抗体滴度超过 5 AU 时，即可判断为阳性，通常伴随肌肉、肺及其他器官的症状，如关节炎、间质性肺病、雷诺现象等即可诊断[5]。目前 ASS 的治疗多采用激素和免疫抑制剂治疗，也可在急性期静脉注射免疫球蛋白治疗[6]，若出现严重或进行性结缔组织病相关间质性肺病，环磷酰胺可作为首选。此外，Maher 等[7]发现利妥昔单抗是治疗难治性结缔组织病相关间质性肺病的有效挽救疗法，但此方法尚未在临床试验中作为一线治疗进行研究。

曲霉菌是一种无处不在的丝状真菌，可引起多种呼吸系统疾病，从过敏性鼻炎或哮喘到侵袭性和播散性感染，再到慢性空洞性肺炎等。曲霉菌感染与宿主免疫状态密切相关，往往发生在有基础肺部疾病或有免疫抑制疾病的患者[8]。有关曲霉菌诊断和治疗的最新指南提出肺曲霉菌感染通常要结合临床表现、影像学 and 病原学标准来诊断，对疑似曲霉菌感染的患者应进行胸部计算机断层扫描以及支气管肺泡灌洗液检查，完善组织病理学和培养以明确诊断，在治疗方面推荐使用三唑类药物，伊曲康唑和伏立康唑是一线治疗的首选药物，建议治疗持续时间至少为 6 个月[9]。

抗合成酶综合征患者常伴随间质性肺病，主要与免疫抑制、肺部损伤和气道清除功能下降有关。这种肺部结构的损伤和功能障碍可能为曲霉菌等真菌的定植和生长提供了有利条件，曲霉菌感染在免疫抑制患者中可能表现为侵袭性，尤其是当患者存在严重的免疫缺陷时，可能导致肺部、全身等多脏器的感染，曲霉菌感染在免疫抑制患者中可能表现为侵袭性，导致严重的并发症，如肺脓肿、呼吸衰竭等，这些并发症会显著影响患者的预后[10]。

该患者的治疗效果较好，主要原因一方面在于诊断及时：面对肺部间质性病变，及时完善抗核抗体谱、抗核抗体定量、肌炎谱等相关检查，进而及时明确了抗合成酶综合征；面对复杂的感染，及时完善了 mNGS 检查，及时发现了合并烟曲霉感染，为后期有效控制肺部感染提供了依据，mNGS 对所有类型病原体的诊断效果均显著优于常规培养，病原体检出率最高的细菌为铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌，检出率最高的真菌为烟曲霉，检出率最高的病毒为人疱疹病毒[11]。因此，当临床医生遇到原因不明的感染时，可以积极使用 mNGS 协助临床诊断。另一方面在于治疗得当：当确诊 ASS 合并曲霉菌感染后，权衡两种疾病，权衡激素的使用量，及时果断地进行了激素的冲击疗法，及时针对性加用抗真菌治疗，同时注意其他脏器的保护性治疗，最终患者治疗了原发病，也控制了曲霉菌感染。值得注意的是，在使用激素时，应根据患者的具体情况逐步调整剂量，并与抗真菌治疗相结合。抗真菌治疗的具体时间需要临床医生根据患者感染的严重程度和患者的实验室及影像学检查进行调整。在整个治疗过程中，密切监测患者的症状和治疗效果非常重要，以确保获得最佳的治疗结果。

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Connors, G.R., Christopher-Stine, L., Oddis, C.V. and Danoff, S.K. (2010) Interstitial Lung Disease Associated with the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Chest*, **138**, 1464-1474. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0180>
- [2] Guo, L., Wu, X. and Wu, X. (2023) Aspergillus Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *The Clinical Respiratory Journal*, **17**, 129-138. <https://doi.org/10.1111/crj.13585>

-
- [3] Opinc, A.H. and Makowska, J.S. (2021) Antisynthetase Syndrome—Much More Than Just a Myopathy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **51**, 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.09.020>
- [4] Jablonski, R., Bhorade, S., Strek, M.E. and Dematte, J. (2020) Recognition and Management of Myositis-Associated Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Chest*, **158**, 252-263. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.033>
- [5] 赵转华, 叶俏, 黄慧, 等. 特发性炎性肌病相关间质性肺疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(7): 635-650.
- [6] Peshbahar, S. and Bendstrup, E. (2020) Remarkable Benefits of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in a Patient with Polymyositis-Associated Acute Interstitial Lung Disease. *European Clinical Respiratory Journal*, **7**, 1840706. <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1840706>
- [7] Maher, T.M., Tudor, V.A., Saunders, P., Gibbons, M.A., Fletcher, S.V., Denton, C.P., *et al.* (2023) Rituximab versus Intravenous Cyclophosphamide in Patients with Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in the UK (RECITAL): A Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Controlled, Phase 2b Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **11**, 45-54. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00359-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00359-9)
- [8] Latgé, J. and Chamilos, G. (2019) Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. *Clinical Microbiology Reviews*, **33**, e00140. <https://doi.org/10.1128/cmr.00140-18>
- [9] Ullmann, A.J., Aguado, J.M., Arikan-Akdagli, S., Denning, D.W., Groll, A.H., Lagrou, K., *et al.* (2018) Diagnosis and Management of Aspergillus Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, **24**, e1-e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
- [10] Ghanbar, M.I. and Danoff, S.K. (2024) Review of Pulmonary Manifestations in Antisynthetase Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **45**, 365-385. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1785536>
- [11] Shen, D., Lyu, X., Zhang, H., Fei, C., Feng, J., Zhou, J., *et al.* (2024) Association between Clinical Characteristics and Microbiota in Bronchiectasis Patients Based on Metagenomic Next-Generation Sequencing Technology. *Polish Journal of Microbiology*, **73**, 59-68. <https://doi.org/10.33073/pjm-2024-007>