

以肺部症状为主的抗合成酶抗体综合征 1 例报道并文献复习

魏 伟¹, 边永君²

(1. 天津中医药大学第四附属医院/天津市滨海新区中医医院心内科, 天津 300451;
2. 中国中医科学院广安门医院呼吸科, 北京 100053)

关键词: 抗合成酶抗体综合征; 肺间质病变; 中西医疗治

中图分类号: R563

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.12.065

文章编号: 1006-1959(2020)12-0190-03

1 临床资料

周某, 男, 51 岁, 因“咳嗽咳痰间断发作 2 月, 加重伴喘憋 4 天”于 2018 年 11 月 27 日中国中医科学院广安门医院入院。就诊前 2 个月, 患者出现咳嗽、咳痰、痰量多, 色白质黏, 易咯出, 活动后偶出现喘息, 曾先后两次就诊于当地三级医院, 查胸 CT 示两肺炎症、左侧胸膜局限性增厚, 予以肺炎相关治疗后, 不适症状未见改善, 且活动耐量进行性下降; 11 月 23 日患者上诉症状明显加重, 稍活动即出现明显喘憋, 静息后喘憋略有缓解, 伴发热(体温 38.5℃), 随即就诊于我院门诊, 以“间质性肺病”收治入院。入院查体: T 36℃, P 93 次/min, R 20 次/min, BP 125/73 mmHg, 神清, 精神可, 自动体位, 面色潮红, 查体合作, 对答切题。胸廓对称, 双肺叩诊清音, 听诊双肺呼吸音粗, 双肺可闻及大量细湿性啰音。心音清楚, 心率 93 次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部查体(-)。双下肢无水肿, 四肢无杵状指、趾。关节无红肿、无畸形、关节活动自如。症见: 咳嗽、咳痰、痰量多, 咯吐粉红色痰, 易咯出, 稍有活动即喘息明显, 咽痛, 时有往来寒热, 且多伴午后低热, 盗汗, 胸闷憋气, 偶感右胸及肩背部疼痛, 偶感胃脘部不适, 无明显返酸烧心, 无腹痛腹泻, 纳可, 夜寐尚安, 二便可。辅助检查: 入院前于 2018 年 9 月当地医院查 T-spot 示阴性, 结核感染 T 细胞斑点试验阴性; 痰涂片示未找到抗酸杆菌、未查到真菌; 呼气一氧化氮测定及特异性气道炎症示 28 ppb; 支气管镜示右肺下叶炎症/Ca?(右肺下叶 B6a 支)送检为破碎的支气管粘膜上皮及肺组织, 内有少许散在慢性炎细胞浸润, 肺泡上皮略增生, (灌洗液)送检标本内见较多上皮细胞及少量吞噬细胞, 未见到恶性细胞。ANA 抗体谱示抗 JO-1 阳性, 抗线粒体 M2 抗体弱阳性, 余阴性。52 kDa 蛋白抗体示阳性。肌电图示 C₅₆、L₄₅ 根性病变。入院后于 11 月 27 日查全血细胞分

析 +CRP: CRP: 61.85 mg/L, WBC: 10.69 ×10⁹/L, N% : 73.5%, L%: 14.6%, PLT: 328.0×10⁹/L; 尿、便常规正常; 生化全项正常; D-Dimer: 5.68 mg/L; 血气分析: pH: 7.432, PCO₂: 36.1 mmHg, PO₂: 51.2 mmHg, SO₂: 87.2%。肿瘤标志物常规: NSE: 35.19 ng/ml, CA15-3: 119.5 U/ml, CYFRA21-1: 29.35 ng/ml, CEA: 6.53 ng/ml, 余阴性; 细菌真菌血清学检查示 H-test: 0.1843 EU/ml, 余阴性; KL-6 示 5364 U/ml; 免疫性肝病自身抗体谱示 anti-Ro-52: 阳性+++ , anti-PCA: 阳性 1:320, 余(-); ANA 抗体谱示 anti-Ro-52: 阳性+++ , anti-Jo-1: 阳性++ , 余(-)。风湿常规、甲功全项、BNP、呼吸道九种病原体 IgM 抗体检测、结核分枝杆菌扩增荧光检测、抗磷脂抗体检测、抗中性粒细胞胞浆抗体谱+滴度: 大致正常; 胸 CT: 1.两肺弥漫性病变, 倾向间质性肺病, COP?皮肌炎引起的间质性肺病? 特殊感染(霉菌、MTB)? 2.主动脉、冠状动脉硬化; 3.胸膜肥厚。于 11 月 27 日入院后首先予多索茶碱注射液平喘, 吸入用复方异丙托溴铵溶液+吸入用布地奈德混悬液雾化吸入化痰平喘, 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染, 盐酸氨溴索注射液化痰, 痰热清注射液清热化痰, 但患者症状缓解不明显, 后于 11 月 29 日根据患者理化检查考虑患者 ASS, 予以调整治疗方案予以激素联合免疫抑制剂治疗, 予甲强龙注射液 40 mg, 2 次/d, 静滴; 环磷酰胺 0.4 g, 1 次/周, 静注抗炎、抑制免疫; 加予注射用盐酸去甲万古霉素 800 mg, 1 次/12 h, 静滴抗感染; 复方新诺明 2 g, 1 次/8 h, 口服预防机会性感染; 注射用伏立康唑 0.2 g, 1 次/12 h, 静滴抗真菌; 静注人免疫球蛋白(pH4)400 ml, 1 次/d, 静滴提高免疫力; 并予奥美拉唑注射液 40 mg, 1 次/d, 静注; 胶体果胶铋胶囊 150 mg, 3 次/d, 口服抑酸、预防应激性溃疡; 碳酸钙片 0.3 g, 3 次/d, 口服; 骨化三醇胶丸 0.25 μg, 2 次/d, 口服减轻骨质破坏; 六味地黄丸 20 粒, 3 次/d, 口服补益肝肾。中药汤剂予以小柴胡汤加减以和解少阳, 清热化痰为治法。经 2 周治疗患者诉咳嗽、咳痰症状较前明显减轻、痰量减少, 色白, 无粉红色痰, 活动后喘息有所改善, 现无发热, 胸闷憋气, 偶感右胸及肩背部疼痛, 无喉中喘鸣, 偶感胃

作者简介: 魏伟(1984.1-), 男, 天津人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事中医内科疾病的研究

通讯作者: 边永君(1970.4-), 男, 内蒙古赤峰人, 博士, 主任医师, 主要从事呼吸内科疾病的研究

腕部不适,无明显返酸烧心,无腹痛腹泻,纳眠可,二便常。于住院第 14 天查体:双肺可闻及少量细湿性啰音,较前明显减轻。复查快速血气分析示 pH:7.408,PO₂:88.6 mmHg,PCO₂:39.3 mmHg,cHCO₃:24.3 mmol/L,SO₂:96.7%;复查胸片提示感染较前明显吸收。准予患者于 12 月 11 日出院,出院时患者激素用量为醋酸泼尼松 40 mg,1 次/d,口服,现仍于门诊随访。

2 讨论

抗合成酶抗体综合征(anti-synthetase syndrome, ASS)是一种较为罕见的自身免疫疾病,为结缔组织疾病中多发性肌炎或皮肌炎的一种特殊表现,抗 Jo-1 或其他合成酶抗体阳性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。目前缺少 ASS 大型流行病学研究,现有研究显示其多在成人中发病,女性多于男性,年发病率约 1.5/100000^[1]。ASS 的发病机制尚不明确,目前研究提出可能与病毒感染及自身免疫相关。Ascherman D^[2]研究表明,Jo-1 系靶抗原多发生于机体存在 Jo-1,导致 CD8⁺T 淋巴细胞及树突状细胞增殖。抗 Jo-1 抗体是通过细胞免疫及体液免疫导致 Jo-1 裂解,进而参与疾病进展。本例患者除抗 Jo-1 抗体阳性外亦存在抗 Ro-52 抗体阳性。

本案例患者以肺部受累为首发表现,由于肺部受累症状体征的不典型性以及发生时机的不确定性为本病的诊疗带来了一定的难度。ASS 患者间质性肺病的发生率较高,抗 Jo-1 抗体阳性与肺间质病变密切相关,Marie I 等^[3]对 91 例来自 4 个医疗中心的抗 Jo-1 抗体阳性的 ASS 患者进行了肺部高分辨 CT 检查,结果显示 72.5%(66 例)的患者存在肺间质病变。ASS 相关肺受累的临床症状和影像学表现多与不典型的肺炎改变相类似,甚至可先于炎性肌病出现,以肺间质病变为唯一临床表现在临床上也是存在的,干咳和活动后气短往往为主诉症状,抗感染治疗多无效,病情迅速进展,严重者可诱发呼吸衰竭,最终导致死亡。因此,临床医生应对存在肺间质受累的 ASS 患者引起足够的重视。尽早完善肺部高分辨 CT 检查及肺功能测定对该病的诊断有重要意义。在肺部高分辨 CT 影像学方面,ASS 的肺间质损害以磨玻璃影和网格改变最常见,多出现在下肺以及外周,还可出现牵拉支气管扩张以及肺实变等改变为主。

肺组织活检为疾病的诊断和预后提供了更为可靠的依据,但不推荐作为常规评估病情的手段^[4]。本例患者肺部表现为其唯一症状,不伴有肌肉受累、关节病变、皮损等,因病情限制未能于住院期间行支气管镜下灌洗及肺组织活检,但根据其临床表现、治疗

及预后情况来看,临床应属慢性迁延型。ASS 的炎性肌病主要表现为以肌痛、肌无力、肌肉萎缩及纤维化等,以四肢近端肌肉最为常见,同时肌电图可见肌源性损害及肌活检异常、血清肌酶升高。但是在组织病理学上具有肌束膜结缔组织的炎症和破裂、以及束周萎缩的特点。Yoshifuji H 等^[5]研究发现,在 ASS 患者中炎性肌病相关症状虽很常见,往往不做为首发症状,甚至可滞后于抗体阳性而出现,从而容易被临床医师忽略。关节炎是 ASS 的另一突出特点,研究表明^[6],ASS 的患者中 64.5%均会出现关节炎表现,常累及手指关节、腕关节、肘关节及膝关节,其临床表现常见 4 种形式分别是关节疼痛、非变形性非侵蚀性小关节炎、变形性非侵蚀性关节炎伴拇指半脱位、侵蚀性对称性多关节炎,RF 以及抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体阳性率分别是 31.5%、13.5%,在临床上极易被误诊为 RA。因此在临床上筛查抗 Jo-1 抗体以及其他抗氨酰 t-RNA 合成酶抗体对于以关节炎为主要表现的患者是很必要的。除了肺部改变、肌炎以及关节炎外,ASS 常见的临床表现还包括发热、技工手、雷诺现象等,消化系统受累包括消化不良以及吞咽困难也很常见。有报道称^[7],雷诺现象在患者中较为普遍,多早于炎性肌病数年出现,单独出现雷诺现象要考虑硬皮病或非特异性结缔组织病,但抗 Jo-1 抗体阳性者仍需除外 ASS。

国际上对于 ASS 的治疗目前尚无统一标准,但多主张早期应用激素联合免疫抑制剂治疗。糖皮质激素常作为一线治疗药物,常用剂量为泼尼松 1 mg/(kg·d),临床上多根据患者的症状、肺组织类型、肺活检结果确定单药/联合用药以及初始治疗剂量、疗程等^[8]。临床上 25%~68%的患者在起始阶段使用大剂量激素可使症状得到缓解^[9],其中激素相对于病理表型为 UIP 的患者、NSIP 和 COP 的患者更为敏感。目前尚未对免疫抑制剂的使用未达成共识,临床上多认为对于单纯使用激素不敏感者或全身重要脏器损害(如肺间质病变)等系统性病变显著时可加用免疫抑制剂。另有研究报道^[10],在以肺间质病变为突出表现的患者中使用环磷酰胺注射液静脉输注疗效确切;有研究报道^[9],在抗 Jo-1 抗体阳性合并顽固肺间质病变的患者中使用吗替麦考酚酯,可以改善肺间质病变,但硫唑嘌呤、环孢菌素、甲氨蝶呤使用效果一般。此外,单克隆抗体的使用已有报道,但多为个案报道,缺乏大样本研究,证据级别较低,同时医疗费用相对高昂,并且单克隆使用的安全性有待进一步研究证实^[11]。本例患者采用激素联合免疫抑制剂方案初始治疗基础上,配合中医药治疗取得一定疗效,且治疗疗程缩短,影像学亦证实肺间质受累显著改善,复发情况目前还在随访中。虽然作为个案证

据级别有限,但是中西医结合个体化治疗方案亦为本病的治疗提供了新的思路。

对于本例患者的中医治疗方面,考虑本病例患者病属“肺痹”之范畴。在病因病机中,认为肺通外界,则易感受外邪侵袭;且肺为娇脏,易受体内痰浊、瘀血侵害,故而发为咳喘诸证。病久入络、入血,故咳喘日久,导致瘀血、痰浊相互胶结,难分难解,致本病缠绵难愈。咳喘最为耗气、散气,且金水相生,日久则损及于肾,导致肾虚则不纳气,出现喘脱重症,最后气尽而阴阳决离。大量的临床实践表明,中医药在防治此类疾病方面具有很大优势^[12]。武维屏教授^[13]主张以祛邪通络、宣降肺气、和解表里、调畅气机、通补兼施立法;张天嵩教授^[14]认为此病为“肺络痹阻”,治疗则应标本同治,以通补肺络为法。本例患者间断吸烟,烟毒熏肺,肺络受损;肺气虚,卫外不固,易感受外邪;外邪袭肺,加之长年烟酒损伤脾胃,脾虚运化不利,肺虚通调水道失常,津液内聚、成痰成饮;致肺失宣降,肺气上逆,故见咳嗽、喘息诸证。考虑患者病情日久,寒热往来,病邪已入少阳,处方以小柴胡汤为主方,加入清虚热、化痰理气之药以达标本兼治;药物组成为柴胡、黄芩、法半夏、大枣、干姜、党参、青蒿、蝉蜕、生甘草、桔梗、牛蒡子、僵蚕;治疗后患者无明显发热,无明显咽痛但仍有咯吐粉红色痰,且患者仍喘息明显,无汗,予以调整处方,去蝉蜕、牛蒡子、僵蚕、桔梗;加用三七活血,栀子豉汤清上焦虚热、平喘,葶苈子泻肺平喘,炙麻黄平喘,代赭石降逆平喘,杏仁、浙贝母化痰;患者咳喘症状明显改善。

总之,ASS 目前仍被视为一种少见病,肺间质病变是抗 ASS 最突出的临床表现,也是该病发病率和病死率增高的主要原因,应予重视。由于目前没有统一的治疗方案,若患者出现应用激素治疗不敏感的情况,中医治疗则可作为尝试和探索治疗方案。此外,临床医生应对该疾病有更为全面的了解,拓宽临床思路,通过中西医结合治疗为患者制定个体化治疗方案,从而改善预后。

参考文献:

[1]Imbert-Masseau A,Hamidou M,Agard C,et al.Antisynthetase

syndrome[J].Joint Bone Spine,2003,70(3):161-168.

[2]Ascherman D.Characterization of Jo1 specific T cell proliferative responses in polymyositis [J].Arthritis Rheum,2001 (S263):1262.

[3]Marie I,Josse S,Hatron PY,et al.Interstitial lung disease in antiJo-1 patients with antisynthetase syndrome [J].Arthritis Care Res(Hoboken),2013,65(5):800-808.

[4]高扬,李国勤,王海隆,等.以肺部症状为首发表现的抗合成酶抗体综合征合并干燥综合征 1 例并文献复习[J].临床肺科杂志,2017,22(11):1993-1997.

[5]Yoshifuji H,Fujii T,Kobayashi S,et al.Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies[J].Autoimmunity,2006,39(3):233-241.

[6]Cavagna L,Nu?o 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.

[7]Johnston G.Antisynthetase syndrome [J].Clin Med (Lond),2017,17(6):591.

[8]Kim SH,Park IN.Acute Respiratory Distress Syndrome as the Initial Clinical Manifestation of an Antisynthetase Syndrome [J].Tuberc Respir Dis (Seoul),2016,79(3):188-192.

[9]Devi HG,Pasha MM,Padmaja MS,et al.Antisynthetase Syndrome: A Rare Cause for ILD [J].J Clin Diagn Res,2016,10(3):OD08-OD9.

[10]Yoshifuji H,Fujii T,Kobayashi S,et al.Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies[J].Autoimmunity,2006,39(3):233-241.

[11]Beaumel A,Muis -Pistor O,Tebib JG,et al.Antisynthetase syndrome treated with tocilizumab [J].Joint Bone Spine,2016,83(3):361-362.

[12]苏垠旭,龚婕宁.从叶天士“初病在经,久病入络”理论论治肺纤维化[J].世界科学技术-中医药现代化,2015,17(6):1280-1284.

[13]武维屏.武维屏学术思想及临床经验集[M].北京:中国中医药出版社,2014:82-97.

[14]张天嵩,吴银根.通补肺络法治疗肺纤维化理论探讨[J].中医杂志,2002,43(11):808-810.

收稿日期:2019-07-30;修回日期:2019-08-19

编辑/杜帆