

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 13. 014

抗 Jo-1 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体阳性的多发性肌炎/皮肌炎临床特征分析

史洪博,卡德力亚,赵 丹[△]

大连医科大学附属第一医院检验科,辽宁大连 116011

摘 要:**目的** 研究抗 Jo-1 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体与多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)临床特征的关系。**方法** 收集该院收治的 111 例 PM/DM 患者资料,根据抗 Jo-1 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体阴阳性将 111 例 PM/DM 患者分成 3 组。比较各组间临床表现及实验室指标的差异,分析抗 Jo-1,抗 SSA/Ro52 抗体与 PM/DM 临床特征的相关性。**结果** 阳性组合并间质性肺疾病(ILD)情况明显多于其他两组,而阴性组合并 ILD 的情况明显低于其他两组($P<0.05$)。阴性组的 CRP 和 ESR 水平明显低于其他两组($P<0.05$)。抗 Jo-1(-)SSA/Ro52(+)组的 ANA 滴度 $\geq 1:320$ 的比例明显高于其他两组($P<0.05$)。**结论** 抗 Jo-1 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体与 PM/DM 一些临床特征具有一定相关性。抗 Jo-1 抗体阳性患者更易合并 ILD,抗 SSA/Ro52(+)患者往往出现 ANA 阳性情况较多,抗 Jo-1、SSA/Ro52(-)患者 CRP 和 ESR 水平升高不明显,更易出现皮疹或 Gotton 征,面部躯体红斑,合并 ILD 的情况也是最低的。

关键词:多发性肌炎; 皮肌炎; 间质性肺病; 自身抗体

中图法分类号:R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)13-1879-04

Clinical feature of polymyositis/dermatomyositis with anti-Jo-1,
anti-SSA/Ro52antibodies positive

SHI Hongbo,KA Deliya,ZHAO Dan[△]

Department of Clinical Laboratory,the First Affiliated Hospital of Dalian
Medical University,Dalian,Liaoning 116011,China

Abstract: Objective To study the relationship between anti-Jo-1, anti-SSA/Ro52 antibody and clinical characteristics of polymyositis/dermatomyositis (PM/DM). **Methods** Data of a total of 111 patients with PM/DM admitted to the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University were collected. A total of 111 PM/DM patients were divided into three groups according to the status of anti-Jo-1 and anti-SSA/Ro52 antibody. The differences of clinical manifestations and laboratory indexes among the three groups were compared, and the correlation between anti-Jo-1, anti-SSA/Ro52 antibodies and clinical characteristics of PM/DM was analyzed. **Results** The positive group had more ILD cases than the other two groups did, while the negative group had less ILD cases than the other two groups did ($P<0.05$). The levels of CRP and ESR in negative group were significantly lower than those in the other two groups ($P<0.05$). The positive rate of ANA titer $\geq 1:320$ in anti-Jo-1(-) SSA/Ro52(+) group was significantly higher than that in the other two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Anti-Jo-1 and anti-SSA/Ro52 antibodies related to some clinical features of PM/DM. Anti-Jo-1 antibody positive patients are more likely to be associated with ILD, and patients with anti-SSA/Ro52 antibody positive tend to be ANA positive. The levels of CRP and ESR are not significantly increased in anti-Jo-1, SSA/Ro52 antibody negative patients whose clinical manifestations of skin rash, Gotton signs and erythema are more common, and the consolidation of ILD is also the lowest.

Key words: polymyositis; dermatomyositis; interstitial lung disease; autoantibodies

特发性炎性肌病(IIM)是一组以四肢近端肌肉受累为突出表现的异质性疾病,其中以多发性肌炎(PM)和皮肌炎(DM)最为常见。PM 和 DM 是一组因多种病因导致的弥漫性骨骼肌炎症性疾病,其临床发病与细胞免疫异常及体液免疫异常相关,多表现为大量炎性细胞浸润的慢性非化脓性炎症反应^[1-2]。患

作者简介:史洪博,女,主管技师,主要从事自身免疫病与自身抗体研究。 [△] 通信作者,E-mail:543203720@qq.com。
本文引用格式:史洪博,卡德力亚,赵丹. 抗 Jo-1 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体阳性的多发性肌炎/皮肌炎临床特征分析[J]. 检验医学与临床,2021, 18(13):1879-1882.

者常常出现发热、关节疼痛、面部躯体红斑、技工手、Gotton 征或皮疹、肌痛、肌无力等临床表现^[3],女性患者多于男性患者。PM/DM 患者体内存在多种自身抗体,这些自身抗体可分为肌炎特异性抗体(MSAs)和肌炎相关性抗体(MAAs)及组织特异性自身抗体。MSAs 或 MAAs 与 PM/DM 的特殊临床表型有关,不仅有助于其诊断、鉴别诊断、分型,而且在判断病情进展、并发症发生、治疗方案制订及预后等方面具有重要意义。为进一步探索自身抗体与 PM/DM 临床症状之间的相关性,本文回顾性分析了 111 例 PM/DM 患者临床资料,分析抗 Jo-1、抗 SSA/Ro52 抗体与 PM/DM 临床特征之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月至 2020 年 3 月大连医科大学附属第一医院的 111 例 PM/DM 患者的临床资料,诊断均符合 2004 年欧洲神经肌肉疾病中心和美国肌肉研究协作组(ENMC)提出的 IIM 分类诊断标准及排除标准,排除感染相关性肌病、包涵体肌炎(IBM)、甲状腺相关性肌病、代谢性肌病、药物性肌病、激素性肌病、肌营养不良症、嗜酸性粒细胞增多性肌炎及肿瘤相关性肌病等。111 例 PM/DM 患者中,女 83 例,男 28 例;平均年龄(56.7±15.3)岁;诊断为 PM 32 例,DM 79 例,合并间质性肺疾病(ILD)37 例,合并其他自身免疫病(重叠综合征)7 例,合并肿瘤 10 例。根据抗 Jo-1 抗体阴阳性将 111 例 PM/DM 患者分成阳性组(14 例)、抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组(45 例)和阴性组(52 例)。因为 Ro52 抗体属于非特异性的一种自身抗体,在多种自身免疫病中非常常见,如 PM/DM、系统性红斑狼疮、干燥综合征、自身免疫性肝病等,且仅有 4 例患者是单纯抗 Jo-1 抗体阳性,样本量太小,因此,将单纯抗 Jo-1 抗体阳性和抗 Jo-1 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体均阳性患者合并作为阳性组。阳性组中,女 12 例,男 2 例;平均年龄(57.36±10.02)岁。抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组中,女 34 例,男 11 例;平均年龄(57.47±15.73)岁。

阴性组中,女 37 例,男 15 例;平均年龄(55.81±16.27)岁。3 组患者的一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 抗核抗体(ANA)和 ANA 谱试剂盒(德国欧蒙公司),EUROBlotMaster II 全自动免疫印迹仪(德国欧蒙公司),BN2 特种蛋白分析仪和 ADVIA Centaur CP 全自动发光免疫分析仪(德国西门子子公司),全自动生化分析仪(日本日立公司),以上仪器均采用与仪器配套的试剂、定标液、质控品。

1.3 实验方法 ANA 检测采用间接免疫荧光法,抗 SSA 抗体、抗 Ro52 抗体、抗 Jo-1 抗体采用免疫印迹法,肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)采用比色法,运用日立 7600 全自动生化分析仪检测,肌酸激酶同工酶(CK-MB)使用化学发光法,采用西门子 ADVIA Centaur CP 全自动发光免疫分析仪检测。C 反应蛋白(CRP)采用免疫比浊法,用西门子 BN2 特种蛋白分析仪检测,红细胞沉降率(ESR)采用魏氏法,用全自动血沉分析仪进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行统计分析,呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较进行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现及合并疾病比较 3 组患者发热、皮疹/Gotton 征、面部躯体红斑、合并 ILD 例数比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而雷诺现象、肌痛、肌无力、技工手、合并肿瘤和其他自身免疫病例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。阳性组合并 ILD 的发生率明显多于其他两组,而阴性组合并 ILD 的发生率明显低于其他两组,差异有统计学差异($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组的临床表现及合并疾病比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	发热	雷诺现象	肌痛	肌无力	皮疹/ Gotton 征*	面部躯体 红斑*	技工手	ILD*	肿瘤	其他自身 免疫病
阳性组	14	2(14.3)	0(0.0)	10(71.4)	11(78.6)	2(14.3)	2(14.3)	1(7.1)	12(85.7)	2(14.3)	0(0.0)
抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组	45	10(22.2)	2(4.4)	29(64.4)	36(80.0)	28(62.2)	23(51.1)	1(2.2)	13(28.9)	5(11.1)	5(11.1)
阴性组	52	2(3.8)	3(5.8)	26(50.0)	40(76.9)	46(88.5)	39(75.0)	1(1.9)	5(9.6)	3(5.8)	2(3.8)

注: * 表示 3 组间比较, $P<0.05$ 。

2.2 PM/DM 相关生化免疫指标比较 3 组的 PM/DM 相关生化免疫实验室检测结果差异有统计学意义($P<0.05$)。阴性组的 CRP 和 ESR 水平明显低于其

他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组结果两两比较时,抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组的 ESR、CRP、CK、CK-MB、LDH 水平较阴性组更高,差异有

统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 3 组 ANA 滴度、抗 Jo-1、SSA、Ro52 自身抗体比较 抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组中 ANA 滴度 ≥ 1 ：

320 的比例(80.0%)明显多于其他两组(阳性组 42.9%、阴性组 48.1%)，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 3 组生化免疫指标检测结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	LDH(U/L)	CK(U/L)	CK-MB(μ g/L)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
阳性组	14	316.00(183.75,481.25)	184.50(52.50,1 104.25)	2.50(1.00,19.75)	11.50(4.50,17.75)	23.00(10.75,28.75)
抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组	45	364.00(277.00,490.50)	327.00(146.50,1 683.50)	6.00(2.00,21.00)	8.00(3.00,19.00)	20.00(9.00,36.00)
阴性组	52	268.00(213.00,353.25) ^a	83.00(48.75,208.50) ^a	1.00(0.00,3.00) ^a	3.00(3.00,5.00) ^a	9.00(6.25,12.00) ^a

注：与抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组比较，^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

本研究结果显示，在临床表现方面，3 组患者发热、皮疹或 Gotton 征、面部躯体红斑、合并 ILD 例数比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组出现发热现象多一些，阴性组更易出现皮疹/Gotton 征、肌无力、面部躯体红斑。除皮肤和骨骼肌受累外，ILD、肺纤维化、胸膜炎是 PM/DM 最常见的肺部表现^[4-5]，肺部受累是影响 PM/DM 预后的重要因素之一。PM/DM 患者还常合并其他自身免疫病，甚至可能合并肿瘤的发生^[6]。在本研究中，阳性组中 ILD 的发生率为 85.7%，该组合并 ILD 的情况明显多于其他两组，而阴性组合并 ILD 的情况明显低于其他两组，差异有统计学意义($P<0.05$)。PM/DM、ILD、关节炎为抗合成酶抗体综合征(ASS)的典型临床三联征，其发病率为 60%~95%^[7-9]，但在抗 Jo-1 抗体阳性的 ASS 患者中，疾病发作时很少观察到疾病的临床三联征，仅表现经典三联征中的 1 个或两个表现，单一三联征发病的患者占比高达 50%^[10]。

许多自身抗体与疾病的临床特征具有明显相关性，这些自身抗体包括 MSAs、MAAs 及组织特异性自身抗体。MSAs 包括抗氨酰 tRNA 合成酶(ARS)抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 SRP 抗体等^[11]；ARS 抗体阳性患者中多为抗 Jo-1 抗体阳性，抗 Jo-1 抗体是 MSAs 中最常见的一类抗体，抗 Jo-1 抗体在 PM/DM 患者中的阳性率占 10%~20%，且抗 Jo-1 抗体阳性的 PM/DM 患者常出现 ASS，表现为雷诺现象、肺间质纤维化、非侵蚀性关节炎等症状。MAAs 包括抗 PM-Scl 抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 Ro52 抗体及抗 SSA 抗体等。有研究表明，单独抗 Ro-52 抗体阳性的 DM 患者可以快速发展为进行性间质肺疾病(RP-ILD)^[12]，甚至有研究认为，抗 SSA/Ro52 抗体阳性是 IIM 预后不良的因素。近年来研究者还新发现许多 MSAs^[13-14]，包括抗黑色素瘤分化相关基因 5 抗体(MDA5)、抗转录中介因子 1- γ 抗体(TIF1- γ)。这些抗体可以帮助临床医生将肌炎患者进一步区分为更加精确的亚型，

从而指导治疗及评估预后。自身抗体作为重要的生物标志物已成为 PM/DM 患者诊断和治疗的有力工具^[15]。

血清肌酶是诊断 PM/DM 的重要实验室检测指标之一。PM/DM 患者急性期血清肌酶如 CK、CK-MB、LDH、醛缩酶等水平明显升高。其中 CK 的改变在肌炎中最敏感，与 PM/DM 的活动性密切相关，因此，在临床上 CK 是用于 PM/DM 检测的最常用指标。本研究中，3 组 CK、CK-MB、LDH 水平比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。比较 3 组的 ESR 和 CRP 结果发现，阴性组的 CRP 和 ESR 水平明显低于其他两组，差异有统计学意义($P<0.05$)。将 3 组实验结果两两比较后发现，抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组和阴性组 ESR、CRP、CK、CK-MB、LDH 水平比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。阴性组相对其他两组比较，抗 Jo-1、抗 SSA/Ro52 均阴性，且很少合并 ILD，入院诊断时 CRP 水平也较两组低，这与 ZHANG 等^[16]和 CEN 等^[17]研究较一致，他们认为 CRP 水平升高和抗 Jo-1 抗体阳性是发生 ILD 的危险因素。ANA 可见于多种疾病，ANA 检测是临床上极为重要的自身免疫病筛查实验，ANA 滴度越高，说明与自身免疫性疾病的相关性就越大。在阳性组、抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组、阴性中，ANA 滴度 ≥ 1 ：320 的患者分别占 42.9%，80.0%和 48.1%，抗 Jo-1(−)SSA/Ro52(+)组中 ANA 滴度 ≥ 1 ：320 的比例明显高于其他两组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

本研究通过回顾性分析 111 例 PM/DM 患者临床资料发现，PM/DM 患者以女性多发，抗 Jo-1 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体与 PM/DM 的某些临床特征具有一定相关性。抗 Jo-1 抗体阳性患者更易合并 ILD；抗 SSA/Ro52 抗体阳性患者中 ANA 滴度 ≥ 1 ：320 的比例明显高于其他两组；抗 Jo-1 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体均为阴性患者 CRP 和 ESR 水平明显低于其他两组，且合并 ILD 的情况最少。

参考文献

[1] 胡炳彦,王金凤,高振辉.多发性肌炎/皮肌炎的现状研究

- [J]. 中外医疗, 2017, 36(1):195-198.
- [2] MAHLER M, MILLER F W, FRITZLER M J. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5):367-371.
- [3] 王高亚, 邓瀚文, 祝紫葳, 等. 皮炎炎与多发性肌炎临床表现和实验室检查对比分析[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(12):1067-1069.
- [4] 谢苗苗, 邹如意, 李燕, 等. 结缔组织病相关间质性肺病患者肌炎抗体检测的临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10):765-770.
- [5] LONG K, DANOFF S K. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis[J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(3):561-572.
- [6] KANEKO Y, NUNOKAWA T, TANIGUCHI Y, et al. Clinical characteristics of cancer-associated myositis complicated by interstitial lung disease: a large-scale multi-centre cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(1):112-119.
- [7] SHI J, LI S S, YANG H B, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(7):1051-1057.
- [8] MARCO J L, COLLINS B F. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4):101503.
- [9] BETTERIDGE Z, TANSLEY S, SHADDICK G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients[J]. *J Autoimmun*, 2019, 101:48-55.
- [10] 沈括, 冯建明, 李文倩, 等. 抗 Jo-1 抗体水平与多发性肌炎/皮炎炎活动度的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2):183-185.
- [11] ALENZI F M. Myositis specific autoantibodies: a clinical perspective[J]. *Open Access Rheumatol*, 2020, 12(2):9-14.
- [12] CHEN F, ZUO Y, LI S, et al. Clinical characteristics of dermatomyositis patients with isolated anti-Ro-52 antibody associated rapid progressive interstitial lung disease: data from the largest single Chinese center[J]. *Respir Med*, 2019, 155(10):127-132.
- [13] SATOH M, TANAKA S, CERIBELLI A, et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(1):1-19.
- [14] PARKES J E, ROTHWELL S, OLDROYD A, et al. Genetic background may contribute to the latitude-dependent prevalence of dermatomyositis and anti-TIF1- γ autoantibodies in adult patients with myositis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):117-124.
- [15] 平雯雯, 梅焕平. 肌炎特异性抗体与皮炎炎/多肌炎相关性的研究进展[J]. 实用老年医学, 2018, 32(2):181-185.
- [16] ZHANG L, WU G Q, GAO D, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0155381.
- [17] CEN X, ZUO C, YANG M, et al. A clinical analysis of risk factors for interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013:648570.
- (收稿日期: 2020-09-16 修回日期: 2021-01-20)
-
- (上接第 1878 页)
- formation of differentiated tumor mass to metastatic capacity in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(22):6717-6730.
- [13] LI F, DAI L, NIU J. GPX2 silencing relieves epithelial-mesenchymal transition, invasion, and metastasis in pancreatic cancer by downregulating Wnt pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11):7780-7790.
- [14] SILVA D, CORREIA T, PEREIRA R, et al. Tempol reduces inflammation and oxidative damage in cigarette smoke-exposed mice by decreasing neutrophil infiltration and activating the Nrf2 pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 329(1):1-10.
- [15] BALA A, PANDITHARADYULA S S. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF-2) mediated antioxidant response on the synergistic antitumor effect of L-Arginine and 5-fluoro uracil (5FU) in breast adenocarcinoma[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(14):1643-1652.
- [16] TAGUCHI K, YAMAMOTO M. The Keap1-Nrf2 system in cancer[J]. *Front Oncol*, 2017, 7(1):1-11.
- [17] SHEIKH T, GUPTA P, GOWDA P, et al. Hexokinase 2 and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 transcriptionally coactivate xanthine oxidoreductase expression in stressed glioma cells[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(13):4767-4777.
- [18] KRAJKA-KUZNIAK V, PALUSZCZAK J, BAER-DUBOWSKA W. The Nrf2-ARE signaling pathway: An update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(3):393-402.
- [19] KITAMURA H, MOTOHASHI H. NRF2 addiction in cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4):900-911.
- [20] 靳倩倩, 乔玉洁, 王晓焕, 等. 核因子 E2 相关因子 2 和 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白-1 在结直肠癌中表达及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(10):32-34.
- (收稿日期: 2020-08-25 修回日期: 2021-01-30)