

文章编号 1006-8147(2014)05-0396-04

论著

抗 JO-1 抗体阳性患者的临床表现与诊断

程颖,魏殿军,王国娟

(天津医科大学第二医院检验科,天津 300211)

摘要 目的:分析抗 JO-1 抗体阳性病例的临床特征,以利于相关疾病的预防、诊断和治疗。方法:回顾性分析 32 例抗 JO-1 抗体阳性病例的分布、临床症状和诊断。结果:秋季阳性抗体检出率高,有 25% 的抗 JO-1 抗体阳性样本的 ANA 检测结果为阴性,呼吸系统损害比例最高 96%,间质性肺炎与类风湿性关节炎诊断率高,仅两例诊断为多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)。结论:抗 JO-1 抗体阳性病例的呼吸道症状突出,易造成 PM/DM 的漏诊与误诊,对抗 JO-1 抗体阳性患者的心血管系统、消化系统等也应加强关注,降低因并发症造成的死亡率。

关键词 JO-1 抗体;多发性肌炎/皮肌炎;间质性肺炎**中图分类号** R593.2**文献标志码** A

自身免疫性疾病的临床表现具有多样性,同时,所检测的自身抗体也表现为多样性。自身抗体分为器官特异性和非特异性,其中有些自身抗体表现出高度的敏感性和特异性,而另一些则不同。抗体平行检测会造成较高的经济消耗,而完全采用先筛选抗核抗体(ANA)阳性,再做可提取的核抗原(ENA)谱检测,则可能漏掉相应的有临床意义的自身抗体。如何寻找和解读特异性和敏感性较高的、与疾病高度相关的自身抗体仍是当前临床研究工作的重点。1980 年首次报道抗 JO-1 抗体在多发性肌炎(PM)患者的血清中发现,并因患者名为 John 而得名。大量临床研究证实,抗 JO-1 抗体参与了 PM、皮肌炎(DM)的发生、发展的免疫病理过程,一般认为它在 PM/DM 患者中的阳性率为 20%~30%。但是,在实际工作中经常会遇到抗 JO-1 抗体检测结果与患者临床表现不相符合的状况,给临床诊断带来困扰。本文通过回顾性分析我院抗 JO-1 抗体阳性病例的临床资料,探讨该抗体在我院的检出率;是否只在 PM/DM 患者中出现;是否是一个具有高敏感性、高特异性,将精密度和准确度集于一身的抗体;可能造成漏诊与误诊的原因等,以求获得更多关于该抗体的临床信息,进一步提高临床医生对该抗体的认识,更好地进行相关疾病的诊断、预防和治疗,减少或避免漏诊与误诊。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本文选取自 2008 年 1 月-2013 年

基金项目 天津市卫生局科技基金资助项目(2010KZ99)

作者简介 程颖(1978-),女,主管技师,硕士在读,研究方向:自身免疫性疾病;通信作者:魏殿军,E-mail: weidianjun@gmail.com。

12 月到天津医科大学第二医院就诊,进行自身抗体检测的 8 767 例样本作为统计对象,其中抗 JO-1 抗体阳性的 32 例,占有送检标本的 0.37%;男女性别比例为 1:1.46;年龄分布为 0~30 岁占 6.24%,31~60 岁占 28.13%,61~90 岁占 65.63%;将就诊时间按春、夏、秋、冬划分,阳性率分别为 20%、20%、36%、24%,秋季居多且具有统计学意义。

1.2 方法 抗 JO-1 抗体的检测采用免疫印迹法,试剂盒购自德国欧蒙公司。

2 结果

2.1 抗体滴度 32 例抗 JO-1 抗体阳性样本对应的 ANA 滴度为:ANA 阴性 25%;ANA1:100 占 37.5%;ANA1:320 占 6.3%;ANA1:1 000 占 18.7%;ANA1:3 200 占 12.5%。

2.2 临床表现 本文将能追踪到治疗过程的 25 例抗 JO-1 抗体阳性病例的临床表现与本院常用的其它 5 种抗体(抗 SCL70、抗 U1RNP/SM、抗 SM、抗 SSA 和抗 SSB 抗体)阳性的病例进行比较,发现抗 JO-1 抗体阳性病例的呼吸系统损害比例在 6 种抗体中最高,肾脏病变在 6 种抗体中最低,且都具有统计学意义。畏寒、发热、出汗,肌痛、肌无力以及精神系统损害,在 6 种抗体中发生率都是最高的,但无统计学意义,见表 1。

2.3 临床诊断 与其它 5 种抗体比较,间质性肺炎、类风湿性关节炎及呼吸衰竭的诊断比例在 6 种抗体中最高,且有统计学意义;高血压、2 型糖尿病以及低蛋白血症的发生率在 6 种抗体中也是最高的,但无统计学意义。见表 2。

表1 抗 JO-1 抗体阳性的临床表现($n=25$)

临床表现	例数	阳性率/%
呼吸系统损害	24	96
畏寒、发热、出汗	15	60
心血管系统症状	1	4
肌痛、肌无力	8	32
消化系统症状	8	32
精神系统症状	6	24
肾脏病变	6	24
皮肤黏膜损害	3	12
贫血貌	1	4
咳血	1	4
关节症状	3	12

表2 抗 JO-1 抗体阳性的临床诊断($n=25$)

临床诊断	例数	阳性率/%
间质性肺炎	13	52
呼吸衰竭	5	20
肺栓塞	1	4
肺炎	3	12
肺气肿	1	4
肺源性心脏病	1	4
支气管哮喘	1	4
PM/DM	2	4
类风湿性关节炎	5	20
干燥综合征	3	12
慢性肾功不全	6	24
慢性肾小球肾炎	1	4
高血压、冠心病	22	58
2型糖尿病	7	28
慢性胃炎	1	4
肝硬化	2	8
电解质紊乱	5	20
甲状腺功能异常	1	4
低蛋白血症	5	20

3 讨论

本文病例中男女比例为 1:1.46;抗 JO-1 抗体阳性的检出率呈现随年龄增加检出率有所增加的趋势,主要检出年龄为 61~90 岁,占 65.63%,有报道称高龄 PM/DM 患者的预后不良^[1],提示对于抗 JO-1 抗体阳性病例应格外注意老年患者的病情变化。从就诊时间看,阳性抗体检出率以秋季偏高,与季节相关的疾病多与病毒或细菌感染有关,提示临床注意根据季节变化可能对病情造成的影响调整治疗方案。

本文研究表明,抗 JO-1 抗体阳性患者的临床表现中出现畏寒、发热、出汗者多达 60%,究其原因:随着一些新的药物不断地投入到临床,患者的生存期在延长,由原发病导致的器官功能损害引发病情恶化而死亡的病例大大地减少^[2],但这些药物也

使宿主防御和免疫功能受损伤,其中感染是最常见的合并症^[3-4],李然等^[5]还将发热、关节炎/关节痛作为 PM/DM 的预测指标和预后不良的影响因素。提示临床在关注患者病情得到控制与缓解的同时也应注意减少和避免感染,降低因感染增加的病死率;同时,发热、关节炎/关节痛和抗 JO-1 抗体阳性一直以来都被认作是 PM/DM 合并间质性肺炎的重要预测因素,并组成了肌炎的一个独立亚群,称作抗合成酶综合征^[6],所以,对于出现不明原因的畏寒、发热、出汗者,建议进行抗 JO-1 抗体检测。另一方面,该临床表现是否由抗 JO-1 抗体本身引起,尚需探讨。

有文献指出,抗 JO-1 抗体阳性病例中,间质性肺炎发生率超过 50%,甚至达 100%^[7]。本文通过病例回顾发现,抗 JO-1 抗体阳性患者的临床表现以呼吸系统症状最为突出,临床确诊的间质性肺炎为 52%,与 Saketkoo 等^[8]报道的 20%~86%相一致。本文中出现肌痛肌无力临床表现的病人占到了 32%,出现皮肤损伤表现的也占到了 12%,但是明确 PM/DM 诊断的只有 2 例,怀疑临床诊断存在漏诊与误诊,究其原因:Levine 等^[9]研究了 JO-1 在肺脏表达、构象变化对抗 JO-1 抗体阳性的 PM/DM 患者发生肺间质纤维化的作用,认为 JO-1 在肺脏的特殊构象决定了其在不同环境、不同组织中的致病性:肺脏可能是产生抗 JO-1 免疫反应的起始部位,肌肉可能在 JO-1 抗原水平显著升高后而成为病变的靶器官,故抗 JO-1 阳性患者的肌肉症状通常延后出现,而且通常表现较轻或无临床表现,从而使得临床将 PM/DM 的合并症间质性肺炎作为主要的临床诊断,造成漏诊^[10]。同时回顾病历也发现,临床医生往往因为患者肌肉症状轻且不典型,将肌无力症状误认为是关节症状引起的活动受限所致,肺部症状严重者更是只重视胸部症状,往往忽略了呼吸系统以外的其他系统改变,尤其忽略了患者肌肉的压痛,对肌酶谱(如:肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、谷氨酸转氨酶、碱性磷酸酶)的检查很少,也很少做肌力、肌电图、肌活检以及自身抗体的检查,这些是造成本院 PM/DM 确诊病例较少的重要原因。鉴于较高的类风湿性关节炎诊断比例,提示临床医生注意 PM/DM 与类风湿性关节炎的鉴别诊断。临床上抗 JO-1 抗体阳性患者对治疗反应不理想的原因多与合并肺内疾患有关,撤药后易复发,肺间质性病变是影响患者预后及造成死亡的主要因素之一^[11],DM 合并间质性肺疾病在早期肺炎阶段对激素和(或)免疫抑制剂治疗反应较好,一旦

出现肺纤维化,治疗效果不佳^[12],所以早期诊断至关重要。临床上对一些难治性的肺感染,要注意筛查结缔组织病,尤其是对于初诊为“特发性”肺间质病变的病例,应及早进行抗 JO-1 抗体检测并定期随访,从而减少漏诊和误诊。

在本文抗 JO-1 抗体阳性患者的诊断中,出现心血管系统临床表现的仅为 4%,但临床诊断的合并症中发现伴发高血压、冠心病的比率高达 58%,其可能的原因有:所患自身免疫性疾病造成炎症因子大量合成,如细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1、白细胞介素 6、基质金属蛋白酶-9、肿瘤坏死因子- α 等,这些细胞因子均有促进动脉粥样硬化形成的作用,多种自身抗体、循环中免疫复合物在血管壁的沉积及补体的激活也促进了动脉粥样硬化的形成^[13];药物,如糖皮质激素等的长期大剂量使用对患者治疗意义重大,其具有强大的抗炎及免疫抑制作用,但可出现高血压、糖尿病、高脂血症、心动过速、电解质紊乱等不良反应,加速了动脉粥样硬化和导致血栓形成^[14]等。病历临床表现的书写方面较少涉及心血管系统内容,究其原因可能是呼吸系统的胸部症状掩盖了由于心血管系统造成的胸部症状。总之,提示临床在关注抗 JO-1 抗体阳性患者突出的呼吸系统损害的同时,也应关注心血管系统的损害,严格掌握激素用量,控制血脂异常、肥胖、高血压和其他冠心病危险因素,减少或避免由此引发的病例死亡^[15]。

本文分析的抗 JO-1 抗体阳性标本中有 25% 的 ANA 滴度检测结果为阴性,那么如果采用先进行 ANA 初筛,再对 ANA 阳性标本进行 ENA 检测的方法,势必会造成一些自身抗体的漏检。对于 ANA 检测阴性而 ENA 阳性的原因大多不明,陈宝萍等^[16]认为有可能在疾病初期,ANA 含量较少难以被检出或者因临床治疗有效病情得到缓解,总 ANA 转阴;也有观点认为在 ANA 检测中采用的二抗均是 IgG,而 ANA 主要有 IgG、IgE 和 IgD3 种类型,对后两种抗体的忽略也是 ANA 漏检的原因之一^[17],因此其原因还需做进一步探讨。综上所述,对疑似自身免疫性疾病患者,当 ANA 阴性时,仍有必要进行 ENA 谱检测,所以本文还是推荐 ANA 和 ENA 进行平行检测的方法,特别是对中年以上的女性患者更有必要进行两者联合检测,以提高对自身免疫性疾病的检出率,有利于早期治疗。

本文有 32% 的患者出现了消化系统损害,这可能是由于自身免疫性疾病患者肠管壁纤维化,固有肌层萎缩变薄,使肠管扩张和运动功能下降,肠道

内容物停滞,肠道内细菌异常增殖造成。自身免疫性疾病患者消化系统的临床表现往往是非特异的:痛、呕吐、腹泻、便秘、便血、腹部胀满、体质量减轻等,有时甚至无症状,血液检查也多无特异性,如本文的消化系统相关诊断就很少,只有 20% 的患者诊断为低蛋白血症,但需要注意的是,消化系统损害也有可能发展成为威胁生命的肠道综合征^[18],所以,对于抗体阳性患者的消化道损害也不容忽视。

本文回顾研究的 25 位抗 JO-1 抗体阳性患者中有 1 位是抗 SSA、SSB、JO-1 三抗体同时阳性,该患者是以呼吸系统症状为首发症状入院,临床诊断为:干燥综合征(SS)、肺栓塞、肺炎。有文献表明,在抗 JO-1 和抗 SSA 二项阳性时,约 80% 的 PM/DM 患者合并 SS,该患者的临床诊断中提到了 SS,与文献报道一致,但没有涉及 PM/DM,推断属于漏诊。许多报道认为,高效价的 ANA 或抗 SSA 或抗 SSB 抗体的阳性表现是 SS 的诊断标准^[19];抗 JO-1 抗体是 PM/DM 的诊断标准^[20],由于病例数量太少,关于抗 JO-1 抗体单独阳性与合并其它抗体同时阳性时,临床表现与临床诊断的异同,尚待进一步搜集病例进行探讨。

虽然大量临床研究证实,抗 JO-1 抗体参与了 PM/DM 发生、发展的免疫病理过程,但其肌肉症状并不典型,临床表现复杂多样,特别是呼吸系统损伤比例很高,心血管系统、精神系统损害也占有很高比例,提示临床对抗 JO-1 抗体阳性患者应全面关注,减少漏诊与误诊。同时,对不明原因的发热等非特异性临床症状,建议进行抗 JO-1 抗体检测,以利于对相关疾病的早诊断、早治疗。

参考文献:

- [1] Lundberg I E. The heart in dermatomyositis and polymyositis[J]. *Rheumatology*, 2006, 45(4): 18
- [2] Buttgeriet F, Straub R H, Wehling M, et al. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(11): 3408
- [3] Juárez M, Misischia R, Alarcón G S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003, 29(1): 163
- [4] Hoxha A, Ruffatti A, Grypiotis P, et al. Antinuclear, anti-dsDNA and anti-ENA antibodies in patients affected with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis during treatment with infliximab[J]. *Reumatismo*, 2006, 58(2): 121
- [5] 李然,李向培,厉小梅,等.炎症肌病相关肺间质病变的预测指标和预后不良因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(33): 2335
- [6] Rider L G, Miller F W. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies[J]. *JAMA*, 2011, 305(2): 183
- [7] Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic in-

- flammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan[J]. J Rheumatol, 2011,38(8):1636
- [8] Saketkoo L A, Ascherman D P, Cottin V, et al . Interstitial Lung Disease in Idiopathic Inflammatory Myopathy[J]. Curr Rheumatol Rev, 2010,6(2):108
- [9] Levine S M, Raben N, Xie D, et al . Novel conformation of Histidyl-transfer RNA synthetase in the lung[J]. Arthritis Rheum, 2007,56(8): 2729
- [10] Chen I J, Jan W Y, Lin C W, et al . Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis[J]. Clin Rheumatol, 2009,28(6):639
- [11] Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al . Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis[J]. J Rheumatol, 2005,32(1):58
- [12] 李虹,林箐,焦红梅,等. 皮肤炎合并间质性肺疾病 20 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2012,51(3):214
- [13] Devreese K M. Antiphospholipid antibodies: evaluation of the thrombotic risk[J]. Thromb Res, 2012, 130(Suppl 1): S37
- [14] Basiri Z, Gholyaf M, Faridnia M, et al . The prevalence of anticardiolipin antibody in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical manifestations[J]. Acta Med Iran, 2013, 51(1): 35
- [15] Jais X, Launay D, Yaici A, et al . Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases[J]. Arthritis Rheum, 2008,58(2):521
- [16] 陈宝萍,任绪义,程新定. 抗核抗体阴性标本的抗可提取核抗原谱分析[J]. 浙江临床医学, 2010,12(1):75
- [17] 邢艳,唐中. 抗核抗体的研究进展[J]. 国外医学科学分册, 2006, 33(5):218
- [18] Juarez M, Misischia R, Alarcon G S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis /dermatomyositis[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2003, 29(1): 163
- [19] Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos H M, et al . Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community [J]. Arthritis Rheum, 1993,36(3):340
- [20] Tanimoto K, Nakano K, Kano S, et al . Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis[J]. J Rheumatol, 1995,22(4):668

(2014-03-27 收稿)

文章编号 1006-8147(2014)05-0399-03

论 著

黄芩中 7 种单体成分对金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌的体外抑菌活性研究

李秀玲^{1,2}, 方步武³

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市南开医院药剂科, 天津 300100; 3. 天津医科大学药理学教研室, 天津 300070)

摘要 目的: 研究黄芩主要成分黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、野黄芩苷、白杨素、千层纸素等 7 种单体对易引起细菌性肺炎的致病菌金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌的敏感性。方法: 采用微量稀释法测定 7 种单体的最小抑菌浓度(MIC)。结果: 7 种单体成分中黄芩苷、黄芩素对金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌有较好的抑菌效果, 其最低抑菌浓度分别为 1 mg/mL、0.25 mg/mL、1 mg/mL、0.062 5 mg/mL。结论: 黄芩苷、黄芩素对金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌有一定的抑菌作用, 以黄芩素抑菌效果更好, 其余单体在最高浓度 2 mg/mL 下无抑菌效果。

关键词 黄芩苷; 黄芩素; 金黄色葡萄球菌; 肺炎链球菌; 最低抑菌浓度; 体外抑菌作用

中图分类号 R96

文献标志码 A

肺炎是一种常见疾病, 根据病原菌分类包括细菌性肺炎、病毒性肺炎、支原体肺炎等。其中细菌性肺炎占成人各类病原体肺炎的 80%。肺炎链球菌是引起肺炎、中耳炎、败血症和脑膜炎的常见病原菌, 青霉素等 β -内酰胺类抗生素在很长一段时间内一直是治疗该菌感染的首选而有效的药物。但是由于大量和不恰当使用抗菌药物, 肺炎链球菌逐渐产生了耐药性, 特别是对青霉素及大环内酯类抗菌药物的耐药性倍受国际上的关注。由于中草药具有副作用小、不易残留和较少出现耐药性等优点, 使得从作者简介 李秀玲(1982-), 女, 主管药师, 硕士在读, 研究方向: 药理学; 通信作者: 方步武, E-mail: fangdch@aliyun.com。

中草药中筛选抗菌药物越来越受到国内外学者的广泛重视^[1]。黄芩是中医治疗肺炎的临床常用中药, 具有较广的抗菌谱^[2], 尤其对细菌性肺炎具有良好的疗效^[3]。黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎的功效。黄芩药材主产于河北、山西、内蒙古和东北等地, 药用成分主要为黄酮类化合物, 其中含量较高的成分有黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、千层纸素等^[4]。黄芩的主要抗菌成分为黄芩苷, 以往都使用黄芩药材或者黄芩苷粗品进行体外抗菌实验^[5-7], 本文除了选用黄芩苷以外, 还选取了黄芩中含量较高的 6 种特征成分, 并且均使