

• 论 著 •

血清抗 JO-1 抗体检测的回顾性分析与临床价值探讨*

廖云凤,何一帆,唐翌姝,夏 云,史 静[△]

(重庆医科大学附属第一医院检验科,重庆 400016)

摘 要:目的 研究抗 JO-1 抗体联合抗核抗体(ANA)以及实验室检测指标在临床诊断中的意义,为疾病的诊断提供参考和依据。**方法** 选取 2016—2018 年来该院就诊的 111 例抗 JO-1 抗体阳性患者作为抗 JO-1 抗体(+)组,以 400 例抗 JO-1 抗体阴性患者作为抗 JO-1 抗体(-)组,就两组患者的一般资料、疾病诊断、ANA 滴度和核型、抗可溶性抗原(ENA)抗体谱及其他实验室指标进行研究,并对结果进行统计学分析。**结果** 抗 JO-1 抗体阳性患者男女比例为 1:1.78,且以中老年居多,平均 55(47,68)岁,高于抗 JO-1 抗体(-)组,差异有统计学意义($P<0.05$)。临床诊断为间质性肺炎(ILD)的病例最多(31.53%),其次为多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)(13.51%)、抗合成酶综合征(ASS)(11.71%)、肺部感染(11.71%),单独抗 JO-1 抗体阳性患者中肺部感染比例(16.07%)仅次于 ILD(17.86%)。ANA 核型以细胞质颗粒型为主。ENA 谱中合并出现抗 RO-52 抗体阳性比例最高,达 43.24%,差异有统计学意义($P<0.05$)。抗 JO-1 抗体阳性患者肌酸激酶、血小板计数、C 反应蛋白及细胞角蛋白 19 片段抗原均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 抗 JO-1 抗体阳性患者以中老年女性为主,临床相关诊断主要为 ILD、PM/DM、ASS,伴随部分疾病会出现相关实验室检测指标发生变化,联合 ANA 及实验室检测指标对疾病的诊断与鉴别诊断有重要意义。

关键词:抗 JO-1 抗体; 自身免疫性疾病; 临床诊断; 抗核抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.003

中图法分类号:R446.1;R593.26

文章编号:1673-4130(2020)15-1803-07

文献标识码:A

Retrospective analysis and clinical value of serum anti-JO-1 antibody detection*

LIAO Yunfeng, HE Yifan, TANG Yishu, XIA Yun, SHI Jing[△]

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To study the clinical significance of anti-JO-1 antibody combined with anti-nuclear antibody (ANA) and other laboratory test indexes and to provide a reference for basic research and clinical diagnosis for the disease. **Methods** A total of 111 patients with positive anti-JO-1 antibody from 2016 to 2018 in the hospital were selected as anti-JO-1 antibody (+) group. 400 patients with negative anti-JO-1 antibody were taken as the anti-JO-1 antibody (-) group. The general data, disease diagnosis, titer and karyotype of ANA, spectrum of anti-soluble antigen antibody (ENA) and other laboratory indicators of the two groups were statistically analyzed. **Results** The ratio of male to female patients with positive anti-JO-1 antibody was 1:1.78, and the age was mostly middle-aged and elderly, with an average age of 55(47,68) years old, which was higher than that in the anti-JO-1 antibody (-) group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The most cases were diagnosed as interstitial pulmonary disease (ILD, 31.53%), followed by multiple myositis/dermatomyositis (PM/DM, 13.51%), anti-synthase syndrome (ASS, 11.71%) and pulmonary infection (11.71%). The proportion of pulmonary infection in patients with positive anti-JO-1 antibody alone (16.07%) was second only to ILD (17.86%). ANA karyotype was mainly cytoplasmic granule type. In the ENA spectrum, 43.24% also showed positive anti-RO-52 antibodies, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Creatine kinase, platelet account, C reactive protein and CYFRA21-1 were significantly increased in patients with positive anti-JO-1 antibody, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The majority of the patients with positive anti-JO-1 antibody were middle-aged and elderly

* 基金项目:国家重点研发计划“精准医学研究”专项课题(2017YFC0909902);重庆市渝中区科技计划项目(20140120)。

作者简介:廖云凤,女,技师,主要从事临床免疫与微生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail: sj_677@163.com。

本文引用格式:廖云凤,何一帆,唐翌姝,等.血清抗 JO-1 抗体检测的回顾性分析与临床价值探讨[J].国际检验医学杂志,2020,41(15):

women, and the clinical diagnoses were mainly ILD, PM/DM, ASS. Associated with some diseases, there will be changes in relevant laboratory test indexes. Combined ANA and laboratory test indexes are of great significance for the diagnosis and differential diagnosis of the disease.

Key words: anti-JO-1 antibody; autoimmune; clinical diagnosis; antinuclear antibodies

抗 JO-1 抗体又称抗组氨酰 tRNA 合成酶(HRS)抗体,1980 年 NISHIKAI 等^[1]从 1 例叫 JOHN 的多发性肌炎(PM)患者血清中发现抗 JO-1 抗体,由此命名为抗 JO-1 抗体^[1]。有研究表明,抗 JO-1 抗体主要参与 PM/皮肌炎(DM)整个疾病免疫病理过程的发生与发展^[2]。抗 JO-1 抗体的产生是特异性的、抗原驱动的过程,而不是肌肉损伤的伴随现象^[3]。由于抗 JO-1 抗体阳性患者常出现发热、关节炎、雷诺现象、技工手及间质性肺炎(ILD)等,临床上将这类患者统称为抗合成酶综合征(ASS)。由于患者临床表现的多样化,临床医生对疾病的诊断难度大大增加。关于抗 JO-1 抗体与疾病的相关性,国外相关报道的研究对象主要是欧美人群,目前对于抗 JO-1 抗体相关性疾病的联合检测诊断指标也不明确。本研究主要通过回顾性资料分析,探讨中国西部地区人群抗 JO-1 抗体阳性在临床疾病诊断中的价值,同时研究该抗体在联合其他自身抗体及实验室免疫生化检测指标时,是否有助于临床对疾病做出快速准确的诊断,避免误诊及漏诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016—2018 年在本院进行抗核抗体(ANA)和抗可溶性抗原(ENA)抗体谱检测的 26 402 例患者作为研究对象,筛选出抗 JO-1 抗体阳性患者 111 例作为抗 JO-1 抗体(+)组,选取 400 例抗 JO-1 抗体阴性患者作为抗 JO-1 抗体(−)组。就两组患者的基本信息、疾病诊断、ANA 核型与滴度、其他相关自身抗体条带阳性比例及白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清尿酸(UA)、血清肌酐(Cr)、肌酸激酶(CK)、肌红蛋白(MYO)、B 型利钠肽(BNP)、C 反应蛋白(CRP)、补体 C3、补体 C4、IgA、IgG、IgM 等检测结果进行统计分析。

1.2 检测方法 ANA 采用间接免疫荧光法,抗 ENA 抗体谱分析采用蛋白质免疫印迹法,试剂均由德国欧蒙医学实验诊断有限公司生产;血常规采用 Sysmex XE-2100 全血细胞分析仪检测;IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4 采用速率散射浊度法,由 IM-MAGE800 特种蛋白分析仪检测;肝肾功能及心肌损伤标志物均采用 Roche cobas e602 全自动生化分析仪及配套试剂进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行分析(最小理论频数小于 5 时采用 Fisher 确

切概率法分析);符合正态分布的计量资料且方差齐时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析,呈偏态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验两独立样本的 Mann-Whitney U 检验进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 JO-1 抗体阳性患者性别及年龄情况 2016—2018 年在本院进行 ENA 谱检测的共有 26 402 例,阳性指标共 11 787 例,抗 JO-1 抗体结果为阳性的患者共 111 例,占 0.94%,见表 1。其中男 40 例,女 71 例,男女比例为 1:1.78,抗 JO-1 抗体(−)与抗 JO-1 抗体(+)之间男女比例差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。患者年龄 23~96 岁,平均 55 岁,抗 JO-1 抗体(−)组年龄 49(32,64)岁,抗 JO-1 抗体(+)组 55(47,68)岁,两组年龄差异有统计学意义($P < 0.01$);ANA(+)抗 JO-1 抗体(+)组年龄 55(49,66)岁,ANA(−)抗 JO-1 抗体(+)组年龄 55(45,70)岁,两组年龄差异无统计学意义($P = 0.894$)。

表 1 2016—2018 年 ANA 谱各项目检测阳性分布情况

抗体名称	<i>n</i>	占比(%)
抗 SSA 抗体	2 874	24.38
抗 RO-52 抗体	2 609	22.13
抗 u1-nRNP 抗体	1 421	12.06
抗 SSB 抗体	470	3.99
抗 RNP 抗体	574	4.87
抗 Histone 抗体	831	7.05
抗 dsDNA 抗体	561	4.76
抗 ANA-M2 抗体	632	5.36
抗 Sm 抗体	462	3.92
抗 AnuA 抗体	399	3.39
抗 CENP 抗体	468	3.97
抗 Scl-70 抗体	190	1.61
抗 JO-1 抗体	111	0.94
抗 PM-Scl 抗体	88	0.75
抗 PCNA 抗体	97	0.82
合计	11 787	100.00

表 2 抗 JO-1 抗体与患者性别的关系[*n*(%)]

性别	<i>n</i>	抗 JO-1 抗体(−)	抗 JO-1 抗体(+)
男	183	143(35.75)	40(36.03)
女	328	257(64.25)	71(63.97)
合计	511	400(100.00)	111(100.00)

2.2 抗 JO-1 抗体与相关临床诊断的关系 111 例抗 JO-1 抗体阳性患者中诊断最多病例为 ILD,占 31.53%,其次为 PM/DM,占 13.51%,ASS 与肺部感染比例相同,均为 11.71%,与抗 JO-1 抗体(−)组比

较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。56 例单独抗 JO-1 抗体阳性患者的疾病构成诊断中,ILD 占 17.86%,肺部感染占 16.07%,PM/DM、ASS 均占 7.14%,与抗 JO-1 抗体(−)组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.3 抗 JO-1 抗体与 ANA 核型和滴度的关系 为避免其他 ENA 抗体 ANA 核型的干扰,在 111 例抗 JO-1 抗体阳性患者中选取单独抗 JO-1 抗体(+)ANA(+)(24 例)进行 ANA 核型和滴度分析,同时选取抗 JO-1 抗体(−)ANA(+)、抗 JO-1 抗体(+)

RO52(+)+ANA(+)+进行对照分析,结果显示,单独抗 JO-1 抗体(+),ANA 核型以细胞质颗粒型为主,差异有统计学意义($P<0.05$),但 ANA 滴度差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。其他核型例数 <5 ,因数据太少,差异无统计学意义,将其删除。其他核型包括:高尔基体型、高尔基体型+颗粒型、纺锤体+颗粒型、肌动蛋白型、抗染色体相关抗原型、线粒体型、颗粒+核膜型、颗粒+核仁型、着丝点+细胞质型、着丝点+胆管型、细胞质+核仁型、着丝点+颗粒型、细胞质+均质型、细胞质棒状型、核点型、纺锤体型。

表 3 抗 JO-1 抗体阳性患者的疾病构成[n(%)]

疾病	抗 JO-1 抗体(−)组($n=400$)	抗 JO-1 抗体(+)组($n=111$)	P	OR	95%CI
ILD	7(1.75)	35(31.53)	<0.001	25.855	11.075~60.362
PM/DM	2(0.50)	15(13.51)	<0.001	31.094	6.993~138.262
ASS	0(0.00)	13(11.71)	<0.001	—	—
类风湿关节炎	10(2.50)	5(4.50)	0.336	1.840	0.616~5.498
系统性红斑狼疮	21(5.25)	5(4.50)	0.815	0.851	0.314~2.311
干燥综合征	1(0.25)	2(1.80)	0.120	7.321	0.658~81.495
结缔组织病	8(2.00)	3(2.70)	0.711	1.361	0.355~5.218
肺部感染	15(3.75)	13(11.71)	0.002	3.405	1.568~7.391
发热	20(5.00)	5(4.50)	1.000	0.896	0.329~2.444
白血病	4(1.00)	2(1.80)	0.615	1.817	0.328~10.049
骨关节系统疾病	23(5.75)	5(4.50)	0.652	0.773	0.287~2.083

注:—表示无数据。

表 4 单独抗 JO-1 抗体阳性患者的疾病构成[n(%)]

疾病	抗 JO-1 抗体(−)组($n=400$)	单独抗 JO-1 抗体(+)组($n=56$)	P	OR	95%CI
ILD	7(1.75)	10(17.86)	<0.001	12.205	4.432~33.611
PM/DM	2(0.50)	4(7.14)	0.003	15.308	2.736~85.641
ASS	0(0.00)	4(7.14)	<0.001	—	—
类风湿关节炎	10(2.50)	1(1.79)	1.000	0.709	0.089~5.647
系统性红斑狼疮	21(5.25)	0(0.00)	0.092	—	—
干燥综合征	1(0.25)	0(0.00)	1.000	—	—
结缔组织病	8(2.00)	0(0.00)	0.604	—	—
肺部感染	15(3.75)	9(16.07)	0.001	4.915	2.038~11.851
发热	20(5.00)	4(7.14)	0.519	1.462	0.481~4.443
白血病	4(1.00)	2(3.57)	0.161	3.667	0.656~20.498
骨关节系统疾病	23(5.75)	4(7.14)	0.760	1.261	0.419~3.790

注:—表示无数据。

表 5 抗 JO-1 抗体(+)患者 ANA 核型与滴度的关系[n(%)]

滴度/核型	抗 JO-1 抗体(−) ANA(+)($n=400$)	抗 JO-1 抗体(+) ANA(+)($n=24$)	P_1	抗 JO-1 抗体(+)抗 RO52 抗体(+)ANA(+)($n=43$)	P_2
颗粒型	197(49.25)	7(29.17)	0.061	9(20.93)	0.001
均质型	53(13.25)	4(16.67)	0.547	1(2.33)	0.046
细胞质颗粒型	60(15.00)	10(41.67)	0.002	24(55.81)	<0.001
核仁型	19(4.75)	1(4.17)	1.000	2(4.65)	1.000

续表 5 抗 JO-1 抗体(+)患者 ANA 核型与滴度的关系[n(%)]

滴度/核型	抗 JO-1 抗体(−) ANA(+)(n=400)	抗 JO-1 抗体(+) ANA(+)(n=24)	P_1	抗 JO-1 抗体(+)抗 RO52 抗体(+)ANA(+)(n=43)	P_2
着丝点型	23(5.75)	0(0.00)	0.632	2(4.65)	1.000
核膜型	7(1.75)	0(0.00)	1.000	1(2.33)	0.561
细胞质+颗粒型	5(1.25)	0(0.00)	1.000	1(2.33)	0.460
细胞质纤维型	7(1.75)	0(0.00)	1.000	0(0.00)	1.000
1:100	247(61.75)	17(70.83)	0.398	34(79.07)	0.030
1:320	117(29.25)	4(16.67)	0.246	8(18.60)	0.157
1:1 000	36(9.00)	3(12.50)	0.475	1(2.33)	0.239

注: P_1 为抗 JO-1 抗体(−)ANA(+)组与抗 JO-1 抗体(+)ANA(+)组之间滴度及核型的差异性比较, P_2 为抗 JO-1 抗体(−)ANA(+)组与抗 JO-1 抗体(+)抗 RO52 抗体(+)ANA(+)组之间滴度及核型的差异性比较。

2.4 抗 JO-1 抗体与 ENA 谱中其他自身抗体的关系 对 111 例抗 JO-1 抗体阳性患者 ENA 结果进行统计,与抗 JO-1 抗体(−)组比较,JO-1 抗体阳性患者 ENA 谱中阳性比例最高的是抗 RO-52 抗体,占 43.24%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

2.5 抗 JO-1 抗体与其他自身抗体阳性时的灰度值与疾病的相关性 抗 JO-1 抗体阳性患者分别诊断为 ILD、PM/DM 与 ASS 时,抗 JO-1 抗体、抗 RO-52 抗体、抗 SSA 抗体阳性的灰度值均高于临界值,但各组间结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 7。

2.6 抗 JO-1 抗体与相关实验室检测结果的关系 抗 JO-1 抗体(+)组 CK 中位数为 2.6(1.0,85.5) U/L,PLT 为 210.0(158.0,277.0) $\times 10^9$ /L,CRP 为 18.9(6.2,67.4)mg/L,细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)为 4.8(4.0,7.2)ng/mL,均明显高于抗 JO-1 抗体(−)组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。但 IgG 为 12.0(10.1,14.6)g/L,低于抗 JO-1

抗体(−)组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 8。

表 6 抗 JO-1 抗体(+)患者 ENA 阳性率[n(%)]

抗体名称	抗 JO-1 抗体(−)组 (n=400)	抗 JO-1 抗体(+)组 (n=111)	P
抗 RO-52 抗体	40(10.00)	48(43.24)	<0.001
抗 SSA 抗体	39(9.75)	12(10.81)	0.527
抗 CENP 抗体	9(2.25)	3(2.70)	1.000
抗 u1-nRNP 抗体	19(4.75)	2(1.80)	0.277
抗 SSB 抗体	7(1.75)	2(1.80)	1.000
抗 AnuA 抗体	3(0.75)	2(1.80)	0.601
抗 Histone 抗体	8(2.00)	2(1.80)	1.000
抗 AMA-M2 抗体	3(0.75)	2(1.80)	0.601
抗 PCNA 抗体	1(0.25)	1(0.90)	0.432
抗 Sm 抗体	5(1.25)	1(0.90)	1.000
抗 dsDNA 抗体	14(3.50)	1(0.90)	0.131
抗 RNP 抗体	9(2.25)	1(0.90)	0.463
抗 Scl-70 抗体	0(0.00)	0(0.00)	—
抗 PM-Scl 抗体	0(0.00)	0(0.00)	—

注:—表示无数据。

表 7 抗 JO-1 抗体(+)患者 ENA(+)抗体灰度值与相关疾病的关系($\bar{x}\pm s$)

抗体名称	临界值	ILD		PM/DM		ASS		P
		n	均值	n	均值	n	均值	
抗 JO-1 抗体灰度值	25	34	87.74 $\pm$ 42.29	14	76.79 $\pm$ 44.31	12	83.25 $\pm$ 47.94	0.733
抗 RO-52 抗体灰度值	25	26	96.27 $\pm$ 39.84	9	90.89 $\pm$ 41.39	9	77.22 $\pm$ 47.63	0.505
抗 SSA 抗体灰度值	25	5	62.00 $\pm$ 47.53	0	0.00	0	0.00	—

注:—表示无数据。

表 8 抗 JO-1 抗体(+)患者相关实验室指标检测结果的关系[$M(P_{25},P_{75})$]

实验室指标	抗 JO-1 抗体(−)组		抗 JO-1 抗体(+)组		P
	n	检测结果	n	检测结果	
CK(U/L)	20	1.2(0.8,2.8)	68	2.6(1.0,85.5)	0.010
MYO(μ g/L)	20	32.1(21.0,84.0)	69	22.3(21.0,140.2)	0.854
BNP(ng/L)	15	130.0(42.0,358.0)	44	175.0(110.0,730.0)	0.161
ALT(U/L)	40	21.0(14.0,45.0)	88	32.0(21.0,52.0)	0.398
AST(U/L)	40	24.0(15.0,42.0)	88	23.0(16.0,43.0)	0.979
UA(mmol/L)	40	5.5(3.9,6.9)	88	5.0(3.5,6.7)	0.300

续表 8 抗 JO-1 抗体(+)患者相关实验室指标检测结果的关系[M(P₂₅,P₇₅)]

实验室指标	抗 JO-1 抗体(−)组		抗 JO-1 抗体(+)组		P
	n	检测结果	n	检测结果	
Cr(μmol/L)	40	61.0(49.0,81.0)	88	60.0(48.0,72.0)	0.464
WBC(×10 ⁹ /L)	40	5.4(4.3,7.7)	92	6.6(4.4,9.9)	0.109
RBC(×10 ¹² /L)	40	4.1(3.5,4.5)	92	4.2(3.9,4.5)	0.247
PLT(×10 ⁹ /L)	40	177.0(108.0,231.0)	92	210.0(158.0,277.0)	0.014
补体 C3(g/L)	23	0.8(0.7,1.2)	47	0.9(0.7,1.0)	0.837
补体 C4(g/L)	23	0.3(0.2,0.4)	47	0.2(0.2,0.3)	0.095
IgA(g/L)	22	2.2(1.5,3.3)	45	2.3(1.6,3.3)	1.000
IgG(g/L)	22	13.9(11.0,17.9)	45	12.0(10.1,14.6)	0.044
IgM(g/L)	22	1.2(0.8,1.5)	45	1.3(0.9,2.3)	0.177
抗 O(U/mL)	11	32.2(25.0,51.4)	13	40.6(27.2,64.6)	0.608
RF(U/mL)	10	20.0(20.0,60.2)	30	20.0(20.0,29.2)	0.988
CRP(mg/L)	30	6.9(2.7,34.8)	57	18.9(6.2,67.4)	0.023
CYFRA21-1(ng/mL)	17	1.9(1.5,3.2)	19	4.8(4.0,7.2)	<0.001

注:RF 为类风湿因子。

3 讨 论

本研究通过回顾性分析 111 例抗 JO-1 抗体阳性患者病例数据发现,抗 JO-1 抗体阳性患者女性比例高于男性,平均年龄 55(47,68)岁,高于抗 JO-1 抗体(−)组,均与自身免疫性疾病的特征相符合。有报道显示,抗 JO-1 抗体阳性的检出率有随着年龄增加而增加的趋势,其研究的主要检出年龄为 61~90 岁,占 65.63%^[4]。本研究中 61~90 岁仅检出 43 例,占 38.74%,而主要检出年龄为 41~70 岁,占 72.97%。同时,60 岁之前,抗 JO-1 抗体阳性的检出率有增加趋势,60 岁之后,检出率逐渐降低,这可能与患者地域差异有一定关系。

有研究表明,抗 JO-1 抗体是 PM 的特异性抗体,其阳性表达常提示有脏器损害,可能导致患者病死率增加,以及疾病预后不理想^[5-6]。抗 JO-1 抗体在肺泡上皮细胞存在高表达,通过针对 JO-1 的自身免疫对肺造成的免疫损伤,其阳性患者的临床表现中,呼吸系统损害率高达 96%^[7];另有学者曾报道,抗 JO-1 抗体阳性的 DM 患者 ILD 的发生率可高达 50%~75%^[8],而 ILD 又是 ASS 最常见的症状之一,由此可见,抗 JO-1 抗体与肺损害的关系十分密切。本研究同样证实了这一点,在抗 JO-1 抗体阳性病例中,与肺损害密切相关的 4 种疾病(包括 ILD、PM/DM、ASS 及肺部感染)总和高达 76%,且无论是总的抗 JO-1 抗体阳性还是单独抗 JO-1 抗体阳性分别与抗 JO-1 抗体(−)组比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。

值得注意的是,PM/DM 的诊断率只有 13.51%,不足 ILD 的 1/2;而 ASS 占 11.71%,比例稍低;发热、关节炎/关节痛占疾病诊断总和的 6.3%。许多学

者将 ASS 作为 PM/DM 合并 ILD 的重要预测因素,其中发热、关节炎/关节痛更是被当作 PM/DM 的预测指标及预后判断因素^[9-10]。吴秀琳等^[11]研究表明,抗 JO-1 抗体与 PM/DM 合并 ILD 密切相关,其阳性患者中呼吸道症状首发者高达 52.8%,多关节炎达 33.3%,而 PM 仅占 11.1%,且前二者比 PM 症状早出现,时间最长可达 2~5 年,因此,不排除疾病漏诊和误诊的可能。另外,以肺部感染为主要诊断的病例达 11.71%~16.07%,且无论是总的抗 JO-1 抗体阳性还是单独抗 JO-1 抗体阳性分别与抗 JO-1 抗体(−)组比较,差异均有统计学意义(P<0.05),究其原因可能是随着疾病的深入研究,更多的药物得到应用,这虽然有助于延长患者的生存期限,但不可避免地会损伤宿主的防御和免疫功能,从而导致更多合并症,感染就是其中最常见的合并症之一。因此,如何合理运用药物,如何在控制疾病发生、发展的同时,尽量减少患者的免疫损伤及减少感染发生,成为目前亟待研究和解决的重要问题,需要临床医生引起高度重视。

对于 JO-1 在细胞内的分布,比较一致的观点是其主要存在于细胞质中。KAMEI^[12]曾利用绿色荧光标记蛋白研究 JO-1 在细胞中的确切定位,发现 JO-1 可以以单独或弥散的形式存在于几乎所有细胞的细胞质中;同时还发现细胞核内或周围有一些小的斑点样物质,推测是 JO-1 在核膜上凹陷所致。本研究对 111 例抗 JO-1 抗体阳性患者均进行了 ANA 检测,分析发现,无论是单独抗 JO-1 抗体阳性还是抗 JO-1 抗体合并抗 RO-52 抗体阳性,ANA 核型均以细胞质颗粒型为主,与抗 JO-1 抗体(−)组比较,差异有统计学

意义($P < 0.05$)。另外,ANA 为阴性的患者高达 39.6%,需引起大家的高度重视。至于为何会出现 ANA 阴性而 ENA 阳性的情况,学者们的研究大致分为以下两种观点:一是由于疾病在初期或者在发展过程中得到缓解,导致 ANA 水平不足,未能检出;二是方法学因素,由于 ANA 的抗体类型主要是 IgG、IgE 及 IgD,而 ANA 检测时采用的二抗均为 IgG,从而使 ANA 阳性率降低^[13-14]。无论是以上哪种情况,均会导致疾病在诊疗过程中出现漏诊和误诊,因此,建议临床医生在怀疑患者是自身免疫性疾病时,尤其是中老年女性患者,应同时检测 ANA 和 ENA,争取及早发现病因,以免延误治疗。

本研究对 111 例抗 JO-1 抗体阳性患者进行 ENA 分析发现,抗 JO-1 抗体合并抗 RO-52 抗体阳性率达 43.24%,其次是抗 SSA 抗体,达 10.81%,与抗 JO-1 抗体(一)组比较,前者差异有统计学意义($P < 0.05$)。覃仕锋等^[15]指出,抗 RO-52 抗体在 PM/DM 的诊断中具有非常高的诊断价值;也有研究显示,DM 患者抗 RO-52 抗体和抗 JO-1 抗体阳性提示并发 ILD、心脏损害、恶性肿瘤及高病死率^[16];本研究中 ILD 比例最高,不排除存在 DM 漏诊情况;本研究比较了患者分别诊断为 ILD、PM/DM 和 ASS 时抗 JO-1 抗体和抗 RO-52 抗体阳性的灰度值,结果显示 3 种疾病之间的灰度值差异无统计学意义($P > 0.05$),但诊断为 ILD 时,抗 JO-1 抗体和抗 RO-52 抗体的灰度值与其他两种疾病比较均较高,值得关注。另有文献指出,抗 RO-52 抗体在系统性红斑狼疮(SLE)中出现的时间比其他自身抗体(如抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体等)早 3~4 年^[17],结合本研究的抗 JO-1 抗体阳性与疾病的关系及抗 RO-52 抗体的高阳性率分析表明,同时检测抗 JO-1 抗体和抗 RO-52 抗体,可作为 PM/DM、ILD 及 SLE 的辅助诊断指标,对于疾病的早期诊断及鉴别诊断具有重要意义。

CK 主要存在于骨骼肌、心肌和大脑组织中,绝大多数 CK 位于肌细胞内,CK 及其同工酶是目前世界上临床测定最多的酶。血液中 CK 水平升高一般提示已有肌肉损害或正在发生肌肉损害,因其在疾病初期就可升高,所以被认为是 PM 中最常见且是所有肌酶中最敏感的指标,其水平升高与 DM 的诊断、疾病活动及预后相关。郑文洁等^[18]曾报道,肌酶的升高可作为 ASS 的首发症状,其中以 CK-C 及羟丁酸脱氢酶水平升高最明显。本研究中抗 JO-1 抗体阳性患者 CK 水平明显增高,与抗 JO-1 抗体(一)组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),这与曹丽萍等^[19]的报道一致。推测 CK 与抗 JO-1 抗体可能共同参与 PM、ASS 等疾病的发生和发展过程,二者同时阳性对疾病具有重要诊断价值。本研究还发现,抗 JO-1 抗体阳性患

者 CRP 水平也明显增高,与抗 JO-1 抗体(一)组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CRP 作为炎症反应的重要指标之一,因其通常被用来衡量炎症反应的活跃性,而并非作为某种疾病的诊断指标,所以缺乏特异性;由于自身免疫性疾病患者往往长期服用免疫抑制剂等药物,所以免疫力较低,容易合并其他感染,也会导致 CRP 水平升高,因此,其结果的准确性及其与抗 JO-1 抗体的相关性需进一步论证。本研究发现,抗 JO-1 抗体阳性患者 CYFRA21-1 水平明显增高,与抗 JO-1 抗体(一)组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CYFRA21-1 作为肺癌肿瘤标志物之一,对于小细胞肺癌及鳞癌的诊断灵敏度均较高,在疾病治疗过程中其水平下降是预后的可靠预测因子^[20],其主要存在于肺、食管部上皮起源的肿瘤细胞胞质中,伴随细胞溶解坏死而释放出来。本研究中,抗 JO-1 抗体阳性患者 CYFRA21-1 水平明显增高,高度提示患者肺部组织可能存在损伤或病变。

本研究对抗 JO-1 抗体阳性患者的补体及免疫球蛋白进行统计时发现,IgG 有升高趋势,但与抗 JO-1 抗体(一)组比较,结果稍低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。由于不同的病因和病程发展患者的免疫球蛋白水平之间差异有统计学意义^[21],因此,临床上常常把免疫球蛋白作为疾病(如 RA、支原体肺炎等)诊断、疗效观察及预后评定的重要指标。免疫球蛋白根据重链不同分为 IgA、IgG、IgM、IgD、IgE 5 种,血浆中 IgG 水平最高,且 IgG 分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 4 个亚型,各个亚型功能各异,又互相关联。其中 IgG4 相关性疾病谱较宽,包括 ILD、自身免疫性胰腺炎、Riedel 甲状腺炎、间质性肾炎等^[22]。结合本研究的抗 JO-1 抗体阳性与 ILD 的相关性可以推测,IgG4 与抗 JO-1 抗体可能共同参与了 ILD 的发生和发展过程,同时对二者进行检测,能更了解自身免疫性疾病的发病机制,对疾病的诊断和治疗意义更大。下一步将进行患者抗 JO-1 抗体阳性与血清 IgG 亚型的相关性研究。

目前,临床上检测抗 JO-1 抗体的方法大多是酶联免疫吸附试验、免疫扩散法、蛋白质免疫印迹法和流式荧光法。本研究的病例为自身抗体的联合检测与分析,采用的是蛋白质免疫印迹法,后续将采用灵敏度和特异度更高的流式荧光法对抗 JO-1 抗体阳性标本进一步进行相关研究。另外,本研究的抗 JO-1 抗体阳性病例数不是很多,可能存在一定的局限性,下一步将增加病例,深入进行疾病相关性探讨,为临床疾病的诊断提供更加有利的依据。

4 结 论

抗 JO-1 抗体作为 PM 的特异性抗体之一,阳性病例诊断为 ILD 的比例较 PM/DM 和 ASS 高,联合

ANA、抗 RO-52 抗体、CK、CYFRA21-1 及免疫球蛋白(尤其是血清 IgG 亚型)等检测,可作为 PM/DM、ILD、ASS 及 SLE 等自身免疫性疾病的辅助诊断指标,对于疾病的早期与鉴别诊断及了解自身免疫性疾病的发病机制等有重要意义。

参考文献

[1] NISHIKAI M, OHYA K, KOSAKA M, et al. Anti-Jo-1 antibodies in polymyositis or dermatomyositis: evaluation by ELISA using re-combinant fusion protein Jo-1 as antigen[J]. Br J Rheumatol, 1998, 37(4): 357-361.

[2] 祖宁, 王国春. 抗 Jo-1 抗体研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(9): 641-644.

[3] BROWER R, VREEGBERTS W, JONGEN P H, et al. Frequent occurrence of anti-tRNA (his) autoantibodies that recognize conformation epitope in sera of patients with myositis[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(8): 1428-1437.

[4] 程颖, 魏殿军, 王国娟. 抗 JO-1 抗体阳性患者的临床表现与诊断[J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(5): 396-399.

[5] KOREEDA Y, HIGASHIMOTO I, YAMAMOTO M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies[J]. Intern Med, 2010, 49(5): 361-369.

[6] 董建玲, 邹晋梅, 张羽, 等. 多发性肌炎和皮肌炎生存率及死亡原因分析[J]. 华西医学, 2014, 29(4): 702-705.

[7] 叶杨, 高晓梅, 杨南萍. 皮肌炎患者抗核抗体和抗 JO-1 抗体检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(20): 3052-3054.

[8] TAGGART A J, FINCH M B, COURTNEY P A, et al. Anti Jo-1 myositis. 'Mechanic's hands' and interstitial lung disease[J]. Ulster Med J, 2002, 71(1): 68-71.

[9] 李然, 李向培, 厉小梅, 等. 炎性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): 2335-2338.

[10] RIDER L G, MILLER F W. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies[J]. JAMA, 2011, 305(2): 183-190.

[11] 吴秀琳, 郭华, 张巧, 等. 多发性肌炎与皮肌炎并发肺间质病变与抗 JO-1 抗体的关系[J]. 重庆医学, 2011, 40(19): 1899-1903.

[12] KAMEI H. Intracellular localization of histidyl-tRNA synthetase/Jo-1 antigen in T24 cells and some other cells[J]. Autoimm, 2004, 22(3): 201-210.

[13] 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): 75-76.

[14] 邢艳, 唐中, 袁国华. 抗核抗体的研究进展[J]. 国外医学(内科学分册), 2006, 33(5): 218-221.

[15] 覃仕锋, 李春美. 自身抗体检测在自身免疫性疾病中的价值[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(3): 401-403.

[16] 欧阳叶良, 张伟, 于德厚, 等. 皮肌炎病情反复风险因素的分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(2): 78-81.

[17] 罗秀霞, 尹志华, 曹智君, 等. 抗核抗体谱十八项检测在系统性红斑狼疮中的临床应用[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(34): 6676-6679.

[18] 郑文洁, 魏蔚, 唐福林. 抗 Jo-1 抗体综合征的临床特征及误诊分析[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(18): 1565-1568.

[19] 曹丽萍, 谭立朋, 刘志刚, 等. 多发性肌炎/皮肌炎自身抗体检测及血清肌酶变化的观察[J]. 山东医药, 2008, 48(32): 109-110.

[20] 张苑, 张婷. 肺癌血清肿瘤标志物相关研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12): 1419-1421.

[21] 阳洋, 苏梦宁. 母婴血清和母乳中免疫球蛋白含量的检测分析与临床检验学研究[J]. 中华医学检验杂志, 2015, 38(1): 68-69.

[22] MAHAJAN V S, MATTOO H, DESHPANDE V, et al. IgG4-related disease[J]. Annu Rev Pathol, 2014(9): 345-347.

(收稿日期: 2019-10-16 修回日期: 2020-02-28)

(上接第 1802 页)

[8] 苏秀梅, 李林娜. 妊娠晚期血脂水平与不同类型子痫前期相关性分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37(3): 428-432.

[9] STARK J M. Preeclampsia and cytokine induced oxidative stress[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1993, 100(2): 105-109.

[10] 蒋静, 沈孟荣, 辛怀丽, 等. 妊娠晚期血脂水平与不同类型子痫前期相关性分析[J]. 安徽医学, 2018, 39(10): 1236-1238.

[11] 孙申, 田复波, 黄绍强, 等. 硬膜外分娩镇痛影响子痫前期产妇黏结合蛋白多糖 1 的前瞻性队列研究(英文)[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(4): 478-484.

[12] IRIS R D, RIMM E B, HANKINSON S E, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coro-

nary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines[J]. Circulation, 2004, 110(18): 2824-2830.

[13] 何敏敏, 唐雅兵. 再发子痫前期危险因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(4): 339-341.

[14] 王燕, 张莹. 子痫前期孕妇血清和胎盘脂联素、瘦素、胱抑素 C 水平变化及临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(5): 461-462.

[15] 任丹玉, 王永红. 凝血功能指标和血小板参数对子痫前期及其严重程度的辅助诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(22): 2698-2704.

(收稿日期: 2019-10-12 修回日期: 2020-02-06)