

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002536

## 78例抗合成酶综合征临床分析

罗 蕾, 黄文瀚, 任飞凤, 周 俊, 黄冬梅, 唐 琳  
(重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科, 重庆 400010)

**【摘要】目的:**总结不同亚型抗合成酶综合征(antisyntetase syndrome, ASS)及 ASS 合并快速进展性间质性肺疾病(rapidly progressive interstitial lung diseases, RP-ILD)的特点。**方法:**回顾性分析 78 例 ASS 患者临床资料,比较不同亚型 ASS 临床表现及实验室检查,并着重分析 ASS 合并 RP-ILD 的临床特点、治疗及转归。**结果:**78 例 ASS 患者分为 5 组:抗 Jo-1 抗体阳性组 33 例(42.3%),抗 PL-7 抗体阳性组 15 例(19.2%),抗 PL-12 抗体阳性组 16 例(20.5%),抗 EJ 抗体阳性组 11 例(14.1%),抗 OJ 抗体阳性组 3 例(3.8%)。ASS 合并间质性肺疾病(interstitial lung diseases, ILD)发生率高达 84.6%。ILD 中有 7 例(9%)为 RP-ILD,其中,2 例抗 PL-12 抗体阳性(12.5%),4 例抗 Jo-1 抗体阳性(12.1%),1 例抗 PL-7 抗体阳性(6.6%)。7 例 RP-ILD 患者中,6 例为非特异型间质性肺炎(non-specific interstitial pneumonia, NSIP),1 例为寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)。6 例 RP-ILD 类型为 NSIP 的患者使用甲泼尼龙联合环磷酰胺,5 例经治疗后病情缓解,1 例失访。1 例 RP-ILD 类型为寻常型间质性肺炎的患者死亡。**结论:**ASS 临床表现中,ASS 合并 ILD 发生率最高。抗 PL-12 抗体阳性 RP-ILD 发生率较高。对以 NSIP 为主的 RP-ILD,可予糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗。

**【关键词】**抗合成酶综合征;抗合成酶抗体;间质性肺疾病**【中图分类号】**R593.22**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-02-23

## Clinical analysis of seventy eight patients with antisyntetase syndrome

Luo Lei, Huang Wenhan, Ren Feifeng, Zhou Jun, Huang Dongmei, Tang Lin

(Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To summarize the characteristics of different subtypes of antisyntetase syndrome (ASS) and ASS complicated with rapidly progressive interstitial lung diseases (RP-ILD). **Methods:** Clinical data of 78 patients with ASS were retrospectively analyzed, clinical manifestations and laboratory test results of different subtypes of ASS were compared, and clinical characteristics, treatment and outcome of ASS combined with RP-ILD were emphatically analyzed. **Results:** A total of 78 ASS patients were divided into five groups: the anti-Jo-1 antibody positive group was 33 patients (42.3%), the anti-PL-7 positive group was 15 patients (19.2%), the anti-PL-12 positive group was 16 patients (20.5%), the anti-EJ positive group was 11 patients (14.1%) and anti-OJ positive group was 3 patients (3.8%). The incidence of ASS complicated with interstitial lung diseases (ILD) was 84.6%. Among ILD, RP-ILD was found in seven patients (9%), of which two were positive for anti-PL-12 antibody (12.5%), four were positive for anti-JO-1 antibody (12.1%), and one was positive for anti-PL-7 antibody (6.6%). Six of the seven RP-ILD patients had non-specific interstitial pneumonia (NSIP) and one had usual interstitial pneumonia (UIP). Six patients with NSIP in RP-ILD type were treated by methylprednisolone combined with cyclophosphamide, five of whom were relieved after treatment and one was lost to follow-up. One patient with UIP of RP-ILD type was passed away. **Conclusion:** Among the clinical manifestations of ASS, the incidence of ASS with ILD is the highest. The incidence of RP-ILD is the highest in the anti-PL-12 positive group. NSIP main in the RP-ILD can be treated with glucocorticoid combined with immunosuppressive therapy.

**【Key words】**antisyntetase syndrome; anti-syntetase antibodies; interstitial lung diseases

抗合成酶综合征(antisyntetase syndrome, ASS)是一种以抗氨酰 tRNA 合成酶(aminoacyl-transfer

RNA synthetase, ARS)抗体阳性为特征的临床症候群,临床症状包括肌炎、肺间质病变、雷诺现象、多关节炎、技工手和(或)发热。抗合成酶抗体的靶点是氨酰 tRNA 合成酶。它是促进氨基酸与特定 tRNA 结合参与蛋白质合成的细胞蛋白质家族。其中临床上以抗组氨酰 tRNA 合成酶(histidyl tRNA synthetase, Jo-1)抗体最为常见<sup>[1]</sup>,其他还包括抗 PL-7 抗体、抗

作者介绍:罗 蕾, Email: 554558176@qq.com,

研究方向:类风湿关节炎及皮肌炎相关疾病。

通信作者:唐 琳, Email: hopetang@163.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81771738)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1704.040.html>

(2020-06-12)

PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体、抗 KS 抗体、抗 Zo 抗体等<sup>[2]</sup>。抗合成酶抗体不同,患者临床表现往往不同,疾病严重程度和预后也不同。现总结分析重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科 78 例 ASS 患者临床资料,从而提高对本病的认识。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料收集

本研究收集 2016 年 1 月至 2020 年 1 月重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科所有 ARS 阳性患者,排除合并类风湿关节炎、干燥综合征、结缔组织病、系统性红斑狼疮等已知的自身免疫病患者,最终纳入 78 例确诊 ASS 患者。回顾性从病历中提取 78 例患者临床资料和实验室检查结果,临床资料提取包括患者起病年龄,性别,有/无(肌痛、肌无力、ILD、RP-ILD、发热、技工手、雷诺现象、皮肤损害、关节炎),实验室检查数据提取包括淋巴细胞、白蛋白(albumin, ALB)、肌酸激酶(creatinase kinase, CK)、铁蛋白、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗 Ro-52 抗体。

ASS 的诊断依据采用 2010 年 Connors GR 等<sup>[3]</sup>文献报道标准:血清抗合成酶抗体阳性,合并 1 种或多种以下表现:①ILD;②符合 1975 年 Bohan 与 Peter 诊断的多发性肌炎/皮肌炎<sup>[4]</sup>;③关节炎;④雷诺现象;⑤技工手;⑥不明原因发热。ILD 的诊断参照美国胸科协会/欧洲呼吸协会(American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS)标准<sup>[5]</sup>:胸部高分辨率 CT(high-resolution computed tomography, HRCT)显示明确肺间质改变,临床上伴或不伴呼吸系统症状,伴或不伴特征性肺功能改变,且除外职业因素、药物因素及感染因素等。HRCT 类型由 2 名有经验的放射科医师决定,参考 ATS/ERS 对特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)的分类<sup>[6]</sup>,分为寻常性间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)、非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)和机化性肺炎(organizing pneumonia, OP)。RP-ILD 指在出现呼吸系统症状后 3 个月内,放射学肺间质病变加重,伴随进行性呼吸困难和低氧血症<sup>[6]</sup>。

### 1.2 研究方法

本研究采用回顾性研究方法,纳入 78 例 ASS 患者的起病年龄、性别、临床症状和部分实验室检查结果。抗合成酶抗体的检测应用欧蒙医学诊断技术有限公司的肌炎抗体谱(IgG)试剂盒,检测肌炎抗体谱 16 项,可检测的 ARS 抗体包括抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体。采用欧蒙印迹检测,按说明书操作,结果为阳性(++)和强阳性(+++)判为阳性,阴性及弱阳性(+)判为阴性。78 例 ASS 患者分为 5 组:抗 Jo-1 抗体阳性组,抗 PL-7 抗体阳性组,抗 PL-12 抗体阳性组,抗 EJ 抗体阳性组,抗 OJ 抗体阳性组。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料多组比较采用方差分析。

计数资料采用百分率(%)表示,计数资料多组比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。如果总  $P < 0.05$ ,则进行两两比较。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

78 例 ASS 患者中,抗 Jo-1 抗体阳性 33 例(42.3%),抗 PL-7 抗体阳性 15 例(19.2%),抗 PL-12 抗体阳性 16 例(20.5%),抗 EJ 抗体阳性 11 例(14.1%),抗 OJ 抗体阳性 3 例(3.8%)。78 例 ASS 患者平均起病年龄为( $59.31 \pm 11.57$ )岁,方差分析 5 组起病年龄无统计学差异( $F = 1.798, P = 0.138$ )。78 例 ASS 患者中,女性 47 例(60.3%),Fisher 精确概率法对 5 组性别比例进行对比,结果无统计学差异( $P = 0.365$ )(表 1)。

### 2.2 临床特征

78 例 ASS 患者中,66 例出现 ILD,发生率高达 84.6%。11 例抗 EJ 抗体阳性患者均出现 ILD。ILD 是本研究 ASS 最常见的表现形式。在 ILD 患者中,有 7 例(9%)为 RP-ILD。16 例抗 PL-12 抗体阳性患者中,2 例出现 RP-ILD(12.5%),发生率高于抗 Jo-1 抗体阳性组的 12.1%。5 组间 RP-ILD 发生率比较,差异无统计学意义( $P = 0.880$ )。78 例 ASS 患者中,35 例(44.9%)出现皮肤损害;抗 PL-7 抗体阳性组皮肤损害发生率最高,为 60%。5 组间皮肤损害发生率比较,差异无统计学意义( $P = 0.448$ )。本研究显示,78 例 ASS 患者中,33 例(42.3%)出现肌无力,34 例(43.6%)出现关节炎,30 例(38.5%)出现技工手,22 例(28.2%)出现肌痛,20 例(25.6%)出现发热,11 例(14.1%)出现雷诺现象。5 组之间肌痛( $P = 0.944$ )、肌无力( $P = 0.449$ )、ILD( $P = 0.280$ )、发热( $P = 0.716$ )、技工手( $P = 0.280$ )、雷诺现象( $P = 0.468$ )、关节炎( $P = 0.066$ )发生率相比,差异无统计学意义(表 1)。

### 2.3 实验室检查

78 例 ASS 患者中,21.8% ANA 阳性,69.2% 抗 Ro-52 抗体阳性,5 组之间 ANA 阳性率( $P = 0.099$ )、抗 Ro-52 抗体阳性率( $P = 0.378$ )比较无统计学差异。5 组之间淋巴细胞( $F = 0.546, P = 0.703$ )、白蛋白( $F = 0.914, P = 0.460$ )、肌酸激酶( $F = 1.303, P = 0.277$ )、铁蛋白( $F = 1.021, P = 0.402$ )比较均无统计学差异(表 1)。

### 2.4 ASS 患者 ILD 特征

根据 ILD 胸部高分辨率 CT 分类,66 例 ASS-ILD 患者中,47 例为 NSIP,15 例为 OP,4 例为 UIP,NSIP 为 ASS 相关 ILD 最常见的 HRCT 类型。本研究中有 7 例(9%)为 RP-ILD,均以下肺病变加重为主。7 例 RP-ILD 患者中,男性多于女性,男女比例为 4:3。其中,2 例抗 PL-12 抗体阳性,4 例抗 Jo-1 抗体阳性,1 例抗 PL-7 抗体阳性。抗 PL-12 抗体阳性 RP-ILD 发生率(12.5%)高于抗 Jo-1 抗体阳性(12.1%)患者。2 例抗 PL-12 抗体阳性患者中,1 例(50%)合并抗 Ro-52 抗体阳性。4 例抗 Jo-1 阳性患者,2 例(50%)合并抗 Ro-52 抗体阳性,见表 2。

### 2.5 ASS 合并 RP-ILD 治疗及预后

7 例 RP-ILD 患者中,6 例 HRCT 类型为 NSIP,1 例为

UIP。6 例 RP-ILD 类型为 NSIP 的患者均使用 MP 联合 CTX, 5 例经治疗后病情缓解, 1 例失访。1 例 RP-ILD 类型为 UIP 的患者死亡。死亡患者为中年男性, 56 岁, 起病隐匿, 基础疾病有糖尿病和冠心病, 主要表现为干咳和呼吸困难, 抗 Jo-1 抗体阳性, HRCT 为 UIP, 单用吡非尼酮治疗, 患者因 ILD 合并肺部感染致呼吸衰竭而死亡(表 2)。

### 3 讨论

ASS 是一组特定的临床症候群, 以抗 ARS 抗体阳性、肌炎、ILD、发热、关节炎、雷诺现象及技工手等为特征。研究报道其年发病率约为 0.6/10 万<sup>[7]</sup>, 男性与女性比例约为 1:2<sup>[8]</sup>。本研究中, 男性与女性比例为 1:1.14。抗合成酶抗体为 ASS 特异性抗体。在 ASS 人群中, 不同抗合成酶抗体阳性率有所差异。其中, 抗 Jo-1 抗体最常见(60%~80%); 其次是抗 PL-7 抗体(10%~15%), 抗 PL-12 抗体(5%~10%); 然后是抗 OJ 抗体、抗 EJ 抗体(约 5%); 其余抗合成酶抗体较少见(<1%)<sup>[9]</sup>。Aggarwal R 等<sup>[10]</sup>发现 202 例抗

ARS 抗体阳性患者中, 122 例(60.4%)抗 Jo-1 抗体阳性, 35 例(17.3%)抗 PL-12 抗体阳性, 25 例(12.4%)抗 PL-7 抗体阳性, 9 例(4.4%)抗 EJ 抗体阳性, 5 例(2.5%)抗 OJ 抗体阳性。与上述研究相似, 本研究中抗 Jo-1 抗体阳性患者最多, 为 33 例(42.3%), 其次为抗 PL-12 抗体阳性 16 例(20.5%), 抗 PL-7 抗体阳性 15 例(19.2%), 抗 EJ 阳性抗体 11 例(14.1%), 抗 OJ 抗体阳性 3 例(3.8%)。

不同的抗 ARS 抗体有不同的临床特点。Aggarwal R 等<sup>[10]</sup>发现, 抗 Jo-1 抗体阳性患者关节炎发生率高于抗 Jo-1 抗体阴性患者; 然而, 雷诺现象、皮肤及血管损伤发生率低于抗 Jo-1 抗体阴性患者, 发热、肺间质纤维化 2 组相比无统计学差异。本研究比较了 5 组不同抗合成酶抗体患者临床特点, 因研究样本量偏小, 5 组间发热、皮肤损害、肌无力、技工手、肌痛、ILD、RP-ILD、雷诺现象、关节炎发生率均无统计学差异。Pinal-Fernandez I 等<sup>[11]</sup>发现, 抗 PL-12 抗体和抗 PL-7 抗体阳性的 ASS 患者间质性

表 1 78 例 ASS 患者临床特征比较( $\bar{x} \pm s; n, \%$ )

类别	总人数(n=78)	JO-1(n=33)	PL-7(n=15)	PL-12(n=16)	EJ(n=11)	OJ(n=3)	P 值
起病年龄/岁	59.31±11.57	58.91±11.95	58.13±12.06	64.38±9.08	53.27±11.96	64.67±7.10	0.138
女性	47(60.3)	17(51.5)	10(66.7)	10(62.5)	9(81.8)	1(33.3)	0.365
肌痛	22(28.2)	9(27.3)	5(33.3)	5(31.3)	2(18.2)	1(33.3)	0.944
肌无力	33(42.3)	18(54.5)	5(33.3)	6(37.5)	3(27.3)	1(33.3)	0.449
ILD	66(84.6)	29(87.9)	12(80.0)	12(75.0)	11(100.0)	2(66.7)	0.280
RP-ILD	7(9.0)	4(12.1)	1(6.7)	2(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	0.880
发热	20(25.6)	7(21.2)	5(33.3)	4(25.0)	4(36.4)	0(0.0)	0.716
技工手	30(38.5)	10(30.3)	5(33.3)	10(62.5)	4(36.4)	1(33.3)	0.280
雷诺现象	11(14.1)	5(15.2)	2(13.3)	4(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.468
皮肤损害	35(44.9)	15(45.5)	9(60.0)	6(37.5)	5(45.5)	0(0.0)	0.448
关节炎	34(43.6)	20(60.6)	6(40.0)	3(18.8)	4(36.4)	1(33.3)	0.066
ANA	17(21.8)	8(24.2)	6(40.0)	2(12.5)	0(0.0)	1(33.3)	0.099
抗 RO-52	54(69.2)	24(72.7)	12(80.0)	9(56.3)	8(72.7)	1(33.3)	0.378
淋巴细胞/( $\times 10^9$ 个·L <sup>-1</sup> )	1.41±0.66	1.41±0.59	1.49±0.70	1.40±0.76	1.47±0.74	0.88±0.11	0.703
ALB/(g·L <sup>-1</sup> )	34.30±5.68	33.60±6.10	33.80±6.43	36.70±3.78	33.70±5.81	32.87±3.67	0.460
CK/(U·L <sup>-1</sup> )	1 361.42±2 893.78	1 976.00±3 577.00	1 792.00±3 445.00	145.40±112.20	903.00±1 557.00	604.00±867.92	0.277
铁蛋白/(ng·mL <sup>-1</sup> )	471.90±458.20	478.10±402.80	610.90±580.00	434.8±412.0	269.70±420.30	648.00±738.80	0.402

表 2 7 例 ASS 合并 RP-ILD 患者临床特点

患者编号	抗体	年龄/岁	性别	病程	CK/(U·L <sup>-1</sup> )	铁蛋白/(ng·mL <sup>-1</sup> )	抗 Ro-52	HRCT 类型	治疗方案	结局
1	PL-7	52	男	4 年	88	112.4	阴性	NSIP	IVIG+MP+CTX+吡非尼酮	好转
2	PL-12	54	男	1 年	39	400.7	阳性	NSIP	MP+CTX	好转
3	PL-12	51	女	4 个月	63	346.4	阴性	NSIP	IVIG+MP+CTX	失访
4	Jo-1	56	男	2 个月	112	205.4	阴性	UIP	吡非尼酮	死亡
5	Jo-1	62	男	4 年	612	468.9	阳性	NSIP	MP+CTX	好转
6	Jo-1	59	女	10 个月	956	176.6	阳性	NSIP	MP+CTX	好转
7	Jo-1	47	女	1 年	2 608	304.0	阴性	NSIP	MP+CTX	好转



肺炎发生率更高(抗 PL-12 抗体组 65% vs. 抗 PL-7 抗体组 56% vs. 抗 Jo-1 抗体组 26%)。本研究中,抗 EJ 抗体阳性和抗 JO-1 抗体阳性 ASS 患者间质性肺炎发生率更高(抗 EJ 抗体阳性组 100% vs. 抗 JO-1 抗体阳性组 87.9% vs. 抗 PL-7 抗体阳性组 80% vs. 抗 PL-12 抗体阳性组 75%)。

ASS 患者主要死亡原因是 ILD 所致呼吸衰竭,特别是 RP-ILD 所致呼吸衰竭。Shi J 等<sup>[12]</sup>研究报道,124 例 ASS 患者中,11 例出现 RP-ILD,抗 PL-7 抗体和抗 Ro-52 抗体阳性患者较非抗 PL-7 抗体和非抗 Ro-52 抗体阳性患者更易出现 RP-ILD。本研究中,抗 PL-12 抗体阳性 RP-ILD 发生率高于抗 JO-1 抗体阳性和抗 PL-7 抗体阳性组(抗 PL-12 抗体阳性 12.5% vs. 抗 JO-1 抗体阳性 12.1% vs. 抗 PL-7 抗体阳性 6.7%)。ASS 患者肺部病理组织活检多为 NSIP 或 NSIP 合并 OP,其次为 OP,UIP 较少见<sup>[13]</sup>。HRCT 是联系病理与临床的桥梁,因此通常无须行肺组织活检明确 ILD 病理诊断。判断抗合成酶抗体阳性患者的 ILD 类型,临床常规行 HRCT 扫描,HRCT 类型是判断 ILD 预后的一个因素。有研究发现,NSIP 是 ASS-ILD 最常见的 HRCT 类型,其次为 OP 和 UIP<sup>[13]</sup>。本研究的 7 例 RP-ILD 患者随访中,5 例 NSIP 有一定程度缓解,1 例失访,1 例 UIP 恶化。

对 ASS 合并 RP-ILD 的治疗,既往有研究发现利妥昔单抗、环孢素、他克莫司有效<sup>[14-16]</sup>。Doyle TJ 等<sup>[17]</sup>回顾性研究 25 例 ASS 患者,发现予利妥昔单抗治疗糖皮质激素联合其他免疫抑制剂治疗无效或复发的 ILD,效果较好且不良反应少。此外,有研究发现对糖皮质激素及免疫抑制剂治疗无效、严重的 ILD,静脉免疫球蛋白治疗有效<sup>[7]</sup>。本研究中,大部分 ASS 相关 RP-ILD 对糖皮质激素和免疫抑制剂反应较好,治疗后呼吸困难均有一定程度缓解。但目前尚无临床对照试验证实任何一种 RP-ILD 治疗方案是最佳的。

本研究有以下局限性:单中心研究,分析样本量较小,尚需积累更多病例以加强对该病的认识;研究中未分析肺功能,因早期部分患者呼吸困难配合欠佳,未顺利完成肺功能检测,所以缺乏有效对比。

## 参 考 文 献

[1] Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system[J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23(8):881-888.  
[2] Hirakata M. Autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase[J]. *Intern Med*, 2005, 44:527-528.

[3] Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies; what progress has been made in the past 35 years?[J]. *Chest*, 2010, 138(6): 1464-1474.  
[4] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis; first of two parts[J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(7): 344-347.  
[5] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement; update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 733-748.  
[6] Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis[J]. *Rheumatology*, 2010, 49(9): 1713-1719.  
[7] Mirrakhimov AE. Antisynthetase syndrome; a review of etiopathogenesis, diagnosis and management[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(16): 1963-1975.  
[8] Zamora AC, Hoskote SS, Abascal-Bolado B, et al. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome[J]. *Respir Med*, 2016, 118: 39-45.  
[9] Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(5): 474-479.  
[10] Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): 227-232.  
[11] Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome; increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2017, 56(6): 999-1007.  
[12] Shi J, Li S, Yang H, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(7): 1051-1057.  
[13] Waseda Y, Johkoh T, Egashira R, et al. Antisynthetase syndrome: pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(8): 1421-1426.  
[14] Keir GJ, Maher TM, Hansell DM, et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease; rituximab as rescue therapy[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(3): 641-648.  
[15] Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8): 2439-2446.  
[16] Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia[J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(8): 1021-1028.  
[17] Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, et al. Rituximab in the treatment of interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome: a multicenter retrospective case review[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(6): 841-850.