

扩张型心肌病与自身免疫性相关抗体的关系及诊疗进展

帕孜来提·肉孜¹, 曹桂秋^{1*}, 郭衍楷², 阿迪来·吾斯曼¹

¹新疆医科大学第五附属医院心内科, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院起搏电生理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月20日

摘要

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是引起心力衰竭(心衰)、心律失常和猝死的常见疾病之一。研究证实基因缺陷、免疫因素和病毒感染是诱发DCM的三个主要病因。异常激活的免疫反应作用下产生的自身抗体在DCM发生发展中起着至关重要的作用,可作为DCM的免疫标记物,有助于免疫性DCM诊断及后续治疗靶点而备受关注。然而,DCM相关自身抗体产生的免疫反应机制及治疗措施仍待进一步研究。本文针对DCM相关的几种抗心肌抗体及治疗进展做一综述。

关键词

扩张型心肌病, 免疫反应, 抗心肌自身抗体

Research Progress on the Relationship between Dilated Cardiomyopathy and Autoimmune Related Antibodies

Pazilaiti·Rouzi¹, Guiqiu Cao^{1*}, Yankai Guo², Adilai·Wusiman¹

¹Department of Cardiology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Pacing Electrophysiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 20th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 帕孜来提·肉孜, 曹桂秋, 郭衍楷, 阿迪来·吾斯曼. 扩张型心肌病与自身免疫性相关抗体的关系及诊疗进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16623-16632. DOI: 10.12677/acm.2023.13102327

Abstract

The DCM (dilated cardiomyopathy, DCM) is a cause of heart failure (HF), cardiac arrhythmia, and sudden death of one of the common diseases. Studies have confirmed that gene defects, immune factors and virus infection are the three main causes of DCM. Autoantibodies produced by abnormally activated immune responses play a crucial role in the occurrence and development of DCM, and can be used as immune markers of DCM, which is helpful for the diagnosis of immune DCM and the target of subsequent treatment. However, the immune response mechanism and therapeutic measures of DCM-related autoantibodies still need to be further studied. In this paper, several anti-myocardial antibodies related to DCM were reviewed.

Keywords

Dilated Cardiomyopathy, Immune Response, Anti-Myocardial Autoantibodies

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是年轻人心脏病的主要原因之一[1], 可由于病毒感染、毒素、化疗剂、神经肌肉疾病等导致心脏扩大和功能失调为特征的的心脏疾病[2]。临床流行病学调查[3]显示, DCM 的总患病率为 0.13%, 农村发病高于城镇, 一旦发展为心衰, 则预后较差, 病死率高, 增加社会及家庭负担。因此, DCM 病因、发病机制及相关治疗措施的探索有助于 DCM 患者的早发现、早诊断、早治疗, 进而改善预后。病毒感染、基因缺陷是目前 DCM 发病中较为明确的发病原因。随着 DCM 病因研究的深入, 免疫介导的 DCM 发病机制已逐渐被广大学者认可。针对自身心肌蛋白分子的抗心肌抗体(anti-heart autoantibody, AHA), 是机体产生的针对自身心肌蛋白分子的抗体总称, 已成为公认的 DCM 免疫标记物, 同时均具有致病作用[4], 可为自身免疫介导的 DCM 的诊断提供重要证据[5]。目前发现的各类 AHA, 虽已证明与 DCM 发生发展具有相关性, 但其具体产生机制以及治疗效果尚不十分明确。更好探究 DCM 与自身抗体的关系, 有助于我们对其目前的研究及后续治疗做好理论基础。本文将从免疫介导的 DCM 相关的心脏自身抗体、治疗等方面做一综述。

2. 免疫介导的 DCM 相关的心脏自身抗体

2.1. 抗腺嘌呤核苷酸转位酶抗体

线粒体是细胞内 ATP 和活性氧产生的主要场所, 腺嘌呤核苷酸转位酶(adenine nucleotide translocase, ANT)是线粒体上的一类转运蛋白, 占线粒体内膜蛋白总量的大约 10%, 对线粒体的能量转运功能起着重要作用[6]。ANT 是由两个亚基组成的蛋白质复合体, 人类 ANT 具有四种不同亚型(ANT₁₋₄), 且具有明显的组织特异性。其中, ANT₁ 主要分布于心肌等能量需求较高的组织, 通过氧化磷酸化产生的膜电位驱动线粒体内外的 ADP/ATP 交换实现能量转运功能[7]。但在 ANT 过度表达时, 可以成为 DCM 的自身抗原[8]。研究表明, ANT 表面存在着器官特异性抗原决定簇, 抗 ANT 抗体与 ANT 结合可降低 ADP/ATP 交换率, 且抗体滴度与血流动力学功能密切相关[9]。抗 ANT 抗体阳性的 DCM 患者, 较抗体阴性的患者

左心室收缩力更差,左心室扩张更明显,发生住院或死亡事件率更高[10]。故抗 ANT 抗体已成为公认的 DCM 特异性标志物,对于早期识别该疾病具有诊断价值,但因抗体检测方法的局限性尚未推广到临床应用。

2.2. 抗线粒体抗体(AMA)

抗线粒体抗体(mitochondrial antibody, AMA)最初发现于原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cirrhosis, PBC)患者血清中。胆管上皮的线粒体抗原异常表达与 PBC 自身免疫发病机制密切相关[11],故抗线粒体抗体对 PBC 具有特异性诊断价值。AMA 有 9 种不同亚型($M_1\sim M_9$), M_1 、 M_2 、 M_7 分布于线粒体内膜, $M_3\sim M_6$ 及 M_8 、 M_9 等分布于线粒体外膜成分。其中, M_1 存在于梅毒, M_3 存在于假性狼疮综合征, M_5 存在于不明原因的胶原病, M_6 存在于药物诱导的肝炎, M_7 可以在心脏疾病中检测到,而 M_2 、 M_4 、 M_8 、 M_9 等亚型被认为仅见于 PBC [12]。Klein R 等[13]首次研究发现 AMA- M_7 ,并证明在扩张型和肥厚型心肌病以及急性心肌炎患者血清中阳性率较高。AMA- M_7 识别的心肌线粒体膜抗原为琥珀酸脱氢酶的黄素酶亚基,AMA- M_7 可与该抗原的黄素酶结合,实验组中,36%的 DCM 患者 AMA- M_7 检测呈阳性,而健康人群以及其他自身免疫性疾病患者并无此类抗体,故 AMA- M_7 对扩张型心肌病患者具有特异性诊断价值 [14]。AMA- M_2 的靶抗原为丙酮酸脱氢酶复合体-E₂ 亚单位(pyruvate dehydrogenase complex-E₂ subunit, PDC-E₂)。对线粒体变性的心肌细胞进行 PDC-E₂ 免疫组织化学染色时,可以发现所有心肌细胞的胞质中都有颗粒状染色。因此有学者提出,线粒体损伤将 PDC-E₂ 释放到细胞质中,促使针对这些受损细胞的炎症激活,这种免疫反应在心肌细胞中的存在可能会导致心肌的炎症[15],这可能是 AMA- M_2 引起 DCM 发病的基础。Tetsuro Yokokawa 等[16]在 270 名 DCM 患者检测出 AMA 的阳性率为 1.1%。而 AMA 阳性的所有 DCM 患者血清中均可测得 AMA- M_2 ,AMA 阳性的 DCM 患者发病与 M_2 亚型参与可能性较大,但此研究中 AMA- M_2 阳性的 DCM 患者数量过少,扩大样本量有利于进一步验证其中关联性。AMA- M_2 阳性患者室上性心律失常患病率为 14%,显著高于 AMA- M_2 阴性患者,经多因素分析显示 AMA- M_2 的存在是室上性心律失常的独立危险因素,这可能与心房心肌受累有关[17]。但由于目前 AMA 与 DCM 相关性研究多仅限于观察性研究,且 AMA 阳性患者数量相对较少,因此缺乏足够充分的依据证明 AMA 与 DCM 确切的因果关系。

2.3. 抗 β_1 肾上腺素能受体抗体(β_1 -AABs)

β_1 肾上腺素能受体(β_1 -adrenergic receptor, β_1 AR)是一种主要在心肌细胞上表达的 G 蛋白偶联受体。儿茶酚胺可以兴奋心肌细胞膜上的 β_1 AR,通过偶联激动性 G-蛋白,激活腺苷酸环化酶,从而增加作为第二信使的腺苷-3',5'-环化-磷酸(cAMP)的生成,使心率加快,心肌收缩性增强,心排血量增加[18]。当免疫系统紊乱时, β_1 -AABs (β_1 -AR autoantibodies)滴度升高,并作用于 β_1 AR 细胞外二环,阻断 β_1 AR 与相应配体结合,干扰受体的正常调节,进而影响心脏的正常结构和功能[19]。几十年前,就已有学者研究表明 DCM 患者的血清中存在着 β_1 -Aabs [20] [21]。目前,Wesson 等[22]对 118 支杜宾犬按照有无 DCM 进行分组研究,分别检测体内的 β_1 -AABs 相比较,左室收缩末期及左室舒张末期容量按体表面积标准化后,左室收缩末期容量 $> 55 \text{ ml/m}^2$,左室舒张末期容量 $> 95 \text{ ml/m}^2$ 时诊断为 DCM。实验组杜宾犬体内的 β_1 -AABs 可以识别相应受体上的特定表位(β_1 AR-ECII),在心肌病进展过程中 β_1 -AABs 水平增加,并且能够被特异性的药物所拮抗,进一步证明该抗体可以作为心肌病发病机制中的致病驱动因子。临床研究发现,围产期心肌病(pathogenesis of peripartum cardiomyopathy, PPCM)患者血清中可以检测出 β_1 -AABs,且其阳性率和浓度与左室直径正相关,与心脏收缩功能呈负相关[23],因 DCM 以心室扩大为特征,故可以认为该研究为 β_1 -AABs 与 DCM 的相关性提供了理论依据。Manuela 等[24]在 17 名 DCM 患儿血清中测出 β_1 -AABs 阳性率为 47%,而所有基因因素为主要病因的 DCM 患儿的血清中 β_1 -AABs 均呈阴性,由此认为 β_1 -AABs

介导的体液性自身免疫是免疫性 DCM 发生的重要病因。检测 DCM 患者血清中的抗体水平可以提供更多的疾病诊断信息,联合 NT-proBNP、LVEF 等更有助于综合评估病情,优化诊疗策略[25]。

2.4. 抗胆碱能 M₂ 受体抗体(M₂R-AAbs)

毒蕈碱样受体(M 受体)一般存在于副交感神经节后纤维支配的效应器细胞上,乙酰胆碱可通过兴奋心肌细胞上的 M 受体,偶联抑制性 G-蛋白,抑制腺苷酸环化酶,使第二信使环磷酸腺苷(cAMP)的生成减少,减慢心率、降低心肌收缩力,减少心排血量,与作用相反的肾上腺素能 β_1 受体处于动态平衡,维持着心脏的正常功能[26]。Fu 等[27]研究发现 DCM 患者血清中存在高滴度的抗胆碱能 M₂ 受体抗体(M₂-muscarinic receptor autoantibodies, M₂R-AAbs),这些抗体可以特异性识别 M₂ 受体细胞外二环肽段,抑制 L 型钙通道[28],从而直接影响心肌活动。已有学者建立大鼠 M₂R-AAbs 主动免疫模型,用 M₂ 受体细胞外二环肽段作为抗原免疫健康 Wistar 大鼠,观察期间,免疫组抗体滴度升高,并维持在较高水平,在第 11 个月时达到峰值,18 个月时保持在相对稳定水平。在整个观察期内,对照组的抗体滴度呈阴性。免疫组 M₂R-AAbs 的水平 and 变化趋势与临床患者的检测结果相吻合,表明该自身免疫动物模型能够模拟临床病理过程。免疫完成 12 个月后,免疫组大鼠心脏收缩及舒张功能下降,电镜下的免疫组大鼠线粒体肿胀、广泛空泡样变性,18 个月后,免疫组大鼠 M₂ 胆碱能受体最大结合容量显著降低,心脏收缩及舒张功能障碍,室壁变薄,表现出类似 DCM 的特征,该研究结果提示, M₂R-AAbs 可以导致心肌线粒体损伤,这可能是扩张型心肌病的心功能下降和代偿性心室扩张的潜在原因之一[29]。心肌收缩舒张功能障碍可能是由于线粒体损伤所致的能量代谢异常引起心肌细胞活动异常所致,但 M₂R-AAbs 诱导的线粒体损伤的确切机制仍有待研究。在一组 PPCM 患者中普遍可以检测到 M₂R-AAbs。M₂R-AAbs 的阳性率和血清滴度与左心室直径呈正相关,与 PPCM 患者的心脏收缩功能呈负相关,因此可以认为此类心脏自身抗体是 PPCM 发病的独立危险因素[30]。 β_1 肾上腺素能受体抗体阳性的肥厚型心肌病患者中,有 43% 的患者可以同时检测到 M₂ 乙酰胆碱能受体抗体,表现出免疫反应多重性[31],因此免疫因素导致的心脏疾病并非某一种抗体单独作用所致。

2.5. 抗肌球蛋白抗体

肌球蛋白是心肌的主要结构蛋白,由两条重链(cardiac myosin heavy chain, CMHC)和四条轻链(cardiac myosin light chain, CMLC)组成。占心脏成分的 60%,其头部具有 ATP 酶活性,通过与肌动蛋白之间的相互作用,直接参与心肌收缩的过程。在 DCM 患者体内可以检测到以肌球蛋白为自身抗原的抗肌球蛋白抗体[31]。之前认为病毒入侵心肌细胞后引起细胞损伤,树突状细胞等抗原提呈细胞识别受损的心肌细胞中释放出的肌球蛋白,引起心脏自身免疫应答[32],此时肌球蛋白可以成为自身抗原与肌球蛋白抗体结合而进一步导致心肌病理改变,自身抗体介导的免疫反应继病毒感染之后而发生。而国内学者通过观察分别以肌球蛋白和病毒免疫的两组小鼠,发现两组小鼠发生的心肌炎具有相似的病理改变,炎性细胞浸润均以淋巴细胞为主,被猪心肌肌球蛋白免疫的小鼠可以产生高滴度的抗心肌肌球蛋白抗体,引起急性自身免疫性心肌炎,且有慢性迁延向心肌病发展的迹象,表现为心肌纤维化。这说明在没有病毒感染的情况下,单一的自身免疫机制,如高滴度的抗心肌肌球蛋白抗体亦可导致急性心肌炎和慢性心肌病[33]。国内有研究用健康 Wistar 大鼠建立急性心肌坏死模型,用放射性标记的肌球蛋白抗体注入大鼠体内,观察各个脏器组织结构的放射水平变化,观察到注射 ¹²⁵I 标记的抗肌球蛋白抗体后 4~48 小时,心肌的相对放射水平明显高于对照组,免疫后 8 小时最为明显,实验组和对照组在观察的各个时间点上差异显著[34]。该研究成果表明,因放射性元素标记的 CMHC 抗体与坏死心肌的特异结合而表现出来的放射性显象可应用于心肌疾病的影像学诊断。检测 DCM 组与对照组体内的抗心肌肌球蛋白抗体比较,可以发现 DCM 患者血清中抗心肌肌球蛋白抗体的检出率明显高于对照组,同时发现 DCM 抗心肌肌球蛋白抗体阳性组中

Th2 细胞所占比例明显高于抗体阴性组,提示 Th2 细胞与抗心肌球蛋白抗体的产生有关[35],但两者之间的具体联系以及相互作用机制有待进一步研究。

2.6. 抗钙通道抗体(CC-AAbs)

L 型钙通道是目前极具药理学意义的一类钙通道。其激活电位为 -10 mV , 激活需要较强的除极, 通道被激活后, 开放时间较长, 失活慢, 是细胞兴奋过程中外钙离子内流的主要途径。磷酸化的 L 型钙通道, 可以对心脏产生正性变力作用。抗 Ca 通道自身抗体(calcium channel autoantibodies, CC-AAbs)可以扰乱 Ca 通道的门控特性, 引起心脏收缩力受损, 可能是 DCM 发生的一种免疫机制[36]。抗大鼠心室肌细胞 CC-AAbs 具有与钙通道亚单位特异性结合的免疫学特征[37]。由于 L 型钙通道具有组织特异性, 因此推测 CC-AAbs 也有可能具有高度选择性。国内有学者为研究 CC-AAbs 与 DCM 之间的关系, 以人工合成的 L-型钙通道抗原肽与载体蛋白偶联后, 注射于大鼠体内间断免疫, 最后一次免疫结束 1 周后处死大鼠, 采血检测抗 L-型钙通道抗体, 提纯所制备的抗 L-型钙通道多克隆抗体, 分离大鼠心肌细胞, 同时检测 DCM 患者血清中的抗 L-型钙通道抗体并提纯, 将提纯的上述两种抗体分别滴加在孵育有大鼠心肌细胞的涂片上用荧光显微镜镜检, 发现均与心肌细胞膜上的钙通道蛋白结合, 而对照组血清却未能与膜上相应抗原结合, 该研究结果证实 DCM 大鼠血清中存在 CC-AAbs, 位于心肌细胞膜上的钙通道可以作为免疫反应的靶点[38], 机体组织损伤导致抗原的暴露以及自身抗原组织成分的改变也都是引起自身抗体产生的可能机制。有研究表明, 患者血清中的 hs-CRP 与 CC-AAbs 浓度改变与严重室性心律失常发生相关, hs-CRP 与 CC-AAbs 增高, 可以作为 DCM 合并心律失常发生的独立预测因素, 且对 DCM 有效管理有积极的意义[39], 该研究结果更进一步证实了 DCM 的发病机制与免疫反应以及炎症相关, 是否存在除 hs-CRP 之外能与 CC-AAbs 共同预测 DCM 合并心律失常的炎症因子值得深入研究。

2.7. 抗热休克蛋白抗体

热休克蛋白(Hot Shock Protein, HSP)主要与细胞应急损伤相关, 当机体处于应激状态时热休克蛋白表达显著增加[40]。按其分子量大小可以分为 6 类, 分别为 HSP100、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40 以及 Small HSP [41]。其中, HSP60 主要分布于不同细胞的线粒体中, 心肌细胞内的 HSP60 具有保护心脏, 减轻各种因素导致的心肌细胞损伤功能[42]。其过表达与异位表达可以使其成为自身抗原, 与多种自身免疫性疾病密切相关[43], 热休克蛋白通常在细胞内, 隔离于免疫系统而存在, 抗热休克蛋白的自身抗体可能从受损细胞捕获其释放的热休克蛋白, 并依赖 Fc 受体将热休克蛋白呈递给树突状细胞而致病[44]。各种人类自身免疫性疾病的血清中可检测到抗热休克蛋白的自身抗体, 包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病和动脉粥样硬化等[45] [46] [47] [48], DCM 作为自身免疫机制为主的疾病, 国外学者在 DCM 患者体内也检测到了抗 HSP60 抗体, 推测该抗体可能于 DCM 发生发展有关[49]。也有学者认为抗热休克蛋白抗体是先前病毒或细菌感染的残留物质, 而病毒感染可诱发心肌炎, 随后可发展为 DCM [50], 故抗热休克蛋白抗体阳性的 DCM 也有可能是继病毒感染之后诱发, 并非单纯由于 HSP 的抗原特性所致。抗 HSP60 抗体有望成为 DCM 的免疫标记物, 以确定致病相关抗原, 评估患者后续治疗是否需要抗炎或抗病毒治疗[49]。关于 HSP60 在 DCM 中的致病作用缺乏直接证据, 发病机制与致病作用仍待进一步探索。

3. DCM 治疗相关研究进展

3.1. 免疫相关治疗

近年来, 免疫吸附在 DCM 治疗中取得了较大的进展, 并已列入 DCM 诊疗指南[4]。针对自身免疫

性 DCM, 免疫吸附是目前最有效的免疫疗法, 具有降低血清中相关自身抗体浓度、减少淋巴细胞浸润、提高射血分数等作用。肌钙蛋白可作为扩张型心肌病免疫吸附治疗后监测左心室功能改善的指标[51]; 何芳[52]等首次报道了国内应用免疫吸附(immune adsorption, IA)治疗 β_1 -AABs 阳性的 DCM 的病例, 连续五天接受 IA 治疗后, 随访 18 个月时, 患者 NTpro-BNP 下降, LVEF 升高以及 LVEDD 缩小。同时对国外 IA 治疗 DCM 相关的临床试验进行 Meta 分析, 发现 IA 可改善心功能、逆转心室重构, 多疗程 IA 治疗与单疗程 IA 治疗改善 LVEF 数值间无显著差异, 但需长期检测自身抗体。联合静脉注射 IgG 治疗时, 不但可以补充 IA 治疗时所消耗的 IgG, 还可以阻断 B 细胞继续产生抗体而反弹病情[53], 患者 LVEF 改善更明显。因 IA 治疗对晚期 DCM 患者的效果与药物治疗相比, 效果无明显差异, 故更适合用于早中期 DCM 患者。综上所述, 早中期 DCM 患者可在长期检测自身抗体的前提下, 可接受单疗程 IA 联合静脉注射 IgG 治疗。

免疫抑制治疗也早已应用于 DCM 治疗, 导致 DCM 的自身免疫反应常继发于心肌病毒感染, 继发炎症反应和心肌结构、代谢以及功能的损伤[54]。临床上, 如果没有发现病毒但存在自身免疫相关的心肌炎症, 可首选免疫抑制治疗[55]。常用于 DCM 的免疫抑制剂包括皮质类固醇、硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺等。免疫抑制剂在白细胞抗原高表达的 DCM 患者中可以通过抑制自身免疫而减少心肌损伤, 与安慰剂相比, 使用免疫抑制剂的终点事件虽无统计学意义, 但可改善心功能、提高射血分数且可明显减少左心室容量及舒张末径[56]。

血浆置换(Plasma Exchange, PE)疗法在免疫因素引起的 DCM 中也具有重要地位。通过血浆置换, 可以有效地去除 DCM 患者体内免疫球蛋白、低密度脂蛋白等有害因素, 对患者冠状动脉等血液循环有着非常明显的改善作用, 同时可以通过与 DCM 患者左心室辅助装置的相互结合, 能够有效延缓患者心脏移植时间, 甚至避免进行心脏移植[57]。免疫吸附会清除患者血清中的 IgG, 提高了治疗后期感染风险[58], 且清除自身抗体具有特异性, 对目标抗体之外的自身抗体无效, 故血浆置换更具有广谱、安全等特点。Takeshi Moriguchi 等对 7 名儿童 DCM 患者进行了 10 个疗程的血浆置换治疗, 以评估疗效的安全性和有效性, 接受 PE 治疗一周的患儿超声心动图 LVEF 值平均基线由原来的 $24.3\% \pm 7.8\%$, 增加到 $30.5\% \pm 12.5\%$, 血浆置换后心功能和日常活动的改善至少可持续一个月, 说明定期血浆置换可以保护 DCM 患儿的心脏功能和正常活动[59]。但在关于扩张型心肌病的免疫治疗是否有益于患者预后目前仍需要继续探索。

近些年来, 一种可特异性中和 G 蛋白偶联受体抗体(如 β_1 -AABs)的药物适配体 BC007 被开发, 其本质是一种 15 个单链 DNA 寡核苷酸, 免疫原性低, 其中和抗体作用不影响受体正常功能, 不引起阻断心脏受体的作用[60]。Sabine Werner 等[61]将该药物用于治疗 DCM 杜宾犬, 监测左室收缩及舒张末期容积的变化, 在 1 mg/Kg 体重的剂量下, 用药 2 小时候后, 杜宾犬体内的 β_1 -AABs 可被完全清除, 且无明显不良反应, 用药 3~6 个月后治疗组心功能得到了明显改善, 中位生存时间较对照组显著延长。较免疫吸附、血浆置换等治疗相比, BC007 虽然暂无临床试验证明其在人类 DCM 中的功效, 但在动物实验中表现出见效快且疗效明显等特点, 具有简便易推广的有点, 有望成为人类 DCM 治疗的新型首选药物。

3.2. 其他治疗

内科治疗可以改善 DCM 患者血流动力学, 减轻症状, 延缓疾病。国内研究指出, 沙库巴曲缬沙坦可改善缺血性心肌病和 DCM 所致心力衰竭患者的预后, 在改善 DCM 心力衰竭患者心功能、抑制心室重构方面效果更好[62]; 依那普利联合美托洛尔治疗 DCM, 可有效改善患者心功能与心电图指标, 从而改善患者预后, 其临床疗效及安全性已被证实[63]; 另外, 研究发现左西孟旦很可能通过逆转核纤层蛋白基因缺陷来调节钠通道蛋白 α 亚单位编码基因的基因蛋白水平, 实现对 DCM 的治疗作用[64]。Francesca Briganti 等[65]近几年研究发现对于 RBM20 基因杂合突变的 DCM 患者, 全反式维甲酸可上调 RBM20 的

表达, 逆转 RBM20 基因突变的 iPSC-CMS 的剪接、钙处理和收缩缺陷, 故该药物治疗可能成为 DCM 治疗的新方法。

心脏移植是治疗晚期 DCM 的最有效的方法, 但在国内因受体限制、费用昂贵、免疫抑制剂的副作用等限制而开展较少; 心脏辅助肌泵是一种较新的手术方式, 因其手术创伤大, 仅作为心脏移植禁忌时的替代疗法; 人体骨骼肌卫星细胞移植术试图从另一角度解决 DCM 心肌收缩力下降的问题, 但其远期疗效尚未证实, 有待进一步的研究。

通过有效的心理干预也能帮助 DCM 患者改变对疾病的错误认知, 积极配合治疗, 从而提高治疗依从性, 改善其心功能, 有效的心理干预能消除消极的心理应激, 提高病人的机体免疫力, 从而控制病情, 减少并发症[66]; 康复治疗的作用在年轻的扩张型心肌病患者这一群体中也被验证[67]; 研究表明中西医联合治疗扩张型心肌病的临床疗效优于其他疗法, 观察组患者左室射血分数、每分钟心排出量、心搏量、不良反应高于单纯西医疗法, 血浆脑利钠肽、左室舒张末期内径的指标在心肌扩大的基础上有所改善, 可提高心功能, 延长生命, 临床应用的安全性较高, 为临床提供了可靠的诊疗途径[68]。

4. 未来展望

随着医学的发展以及社会的进步、人类健康意识的不断增加, 人们对心血管疾病危害的认识逐渐加深。早发现、早诊断、早治疗已成为疾病预防、改善预后的共同期待。虽然 DCM 的病因学研究以及诊治取得了较大的进展, 但具体自身免疫反应相关机制尚不完全清楚, 明显增加了预防、早期识别并及时治疗当中的困难。免疫介导的 DCM 相关自身抗体及免疫标志物有待进行更深入的实验研究探索, 让更多患者从中获益。

参考文献

- [1] Müller, J., Wallukat, G., Dandel, M., *et al.* (2000) Immunoglobulin Adsorption in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, **101**, 385-391. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.4.385>
- [2] Nussinovitch, U. and Shoenfeld, Y. (2008) Intravenous Immunoglobulin—Indications and Mechanisms in Cardiovascular Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **7**, 445-452. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.04.001>
- [3] 贾建军, 庞永峰. 住院患者扩张型心肌病临床流行病学调查分析[J]. 医学信息, 2017, 30(9): 36-38. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2017.09.021>
- [4] 廖玉华. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南: 创新与转化[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 435-436. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.002>
- [5] Nussinovitch, U. and Shoenfeld, Y. (2013) The Clinical Significance of Anti-Beta-1 Adrenergic Receptor Autoantibodies in Cardiac Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **44**, 75-83. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8228-9>
- [6] Brustovetsky, N. (2020) The Role of Adenine Nucleotide Translocase in the Mitochondrial Permeability Transition. *Cells*, **9**, Article 2686. <https://doi.org/10.3390/cells9122686>
- [7] Dörner, A. and Schultheiss, H.P. (2007) Adenine Nucleotide Translocase in the Focus of Cardiovascular Diseases. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **17**, 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.10.001>
- [8] Schulze, K., Becker, B.F., Schauer, R., *et al.* (1990) Antibodies to ADP-ATP Carrier—An Autoantigen in Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy—Impair Cardiac Function. *Circulation*, **81**, 959-969. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.3.959>
- [9] Schultheiss, H.P. and Bolte, H.D. (1985) Immunological Analysis of Auto-Antibodies against the Adenine Nucleotide Translocator in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **17**, 603-617. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(85\)80029-8](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(85)80029-8)
- [10] 张百会. 抗 ANT 抗体阳性与扩张型心肌病临床预后的关系[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2017.
- [11] Tsuneyama, K., Baba, H., Morimoto, Y., *et al.* (2017) Primary Biliary Cholangitis: Its Pathological Characteristics and Immunopathological Mechanisms. *The Journal of Medical Investigation*, **64**, 7-13. <https://doi.org/10.2152/jmi.64.7>

- [12] Berg, P.A. and Klein, R. (1986) Mitochondrial Antigens and Autoantibodies: From Anti-M1 to Anti-M9. *Klinische Wochenschrift*, **64**, 897-909. <https://doi.org/10.1007/BF01728613>
- [13] Klein, R., Maisch, B., Kochsiek, K., *et al.* (1984) Demonstration of Organ Specific Antibodies against Heart Mitochondria (Anti-M7) in Sera from Patients with Some Forms of Heart Diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, **58**, 283-292.
- [14] Otto, A., Stähle, I., Klein, R., *et al.* (1998) Anti-Mitochondrial Antibodies in Patients with Dilated Cardiomyopathy (Anti-M7) Are Directed against Flavoenzymes with Covalently Bound FAD. *Clinical and Experimental Immunology*, **111**, 541-547. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00531.x>
- [15] Saito, T., Kodani, E., Katayama, H., *et al.* (2018) Eosinophilic Myocarditis Associated with Anti-Mitochondrial M2 Antibodies: A Mechanism Underlying the Onset of Myocarditis. *European Heart Journal*, **39**, 3480-3481. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy246>
- [16] Yokokawa, T., Yoshihisa, A., Misaka, T., *et al.* (2021) Anti-Mitochondrial Antibodies in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Internal Medicine*, **60**, 201-208. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5422-20>
- [17] Konishi, H., Fukuzawa, K., Mori, S., *et al.* (2017) Anti-Mitochondrial M2 Antibodies Enhance the Risk of Supraventricular Arrhythmias in Patients with Elevated Hepatobiliary Enzyme Levels. *Internal Medicine*, **56**, 1771-1779. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8183>
- [18] Nikolaev, V.O., Boivin, V., Störk, S., *et al.* (2007) A Novel Fluorescence Method for the Rapid Detection of Functional Beta1-Adrenergic Receptor Autoantibodies in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **50**, 423-431. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.051>
- [19] Matsui, S., Fu, M.L., Shimizu, M., *et al.* (1995) Dilated Cardiomyopathy Defines Serum Autoantibodies against G-Protein-Coupled Cardiovascular Receptors. *Autoimmunity*, **21**, 85-88. <https://doi.org/10.3109/08916939508993354>
- [20] Wallukat, G., Morwinski, M., Kowal, K., *et al.* (1991) Autoantibodies against the Beta-Adrenergic Receptor in Human Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy: Beta-Adrenergic Agonism without Desensitization. *European Heart Journal*, **12**, 178-181. https://doi.org/10.1093/eurheartj/12.suppl_D.178
- [21] Wallukat, G., Wollenberger, A., Morwinski, R., *et al.* (1995) Anti-Beta 1-Adrenoceptor Autoantibodies with Chronotropic Activity from the Serum of Patients with Dilated Cardiomyopathy: Mapping of Epitopes in the First and Second Extracellular Loops. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **27**, 397-406. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(08\)80036-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(08)80036-3)
- [22] Wess, G., Wallukat, G., Fritscher, A., *et al.* (2019) Doberman Pinschers Present Autoimmunity Associated with Functional Autoantibodies: A Model to Study the Autoimmune Background of Human Dilated Cardiomyopathy. *PLOS ONE*, **14**, e0214263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214263>
- [23] Liu, J., Wang, Y., Chen, M., *et al.* (2014) The Correlation between Peripartum Cardiomyopathy and Autoantibodies against Cardiovascular Receptors. *PLOS ONE*, **9**, e86770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086770>
- [24] Camino, M. and Morales, M.D. (2019) Beta₁-Adrenergic Receptor Antibodies in Children with Dilated Cardiomyopathy. *Frontiers in Bioscience-Elite*, **11**, 102-108. <https://doi.org/10.2741/e849>
- [25] 房慧娟, 韩波, 朱梅, 等. 扩张型心肌病患儿外周血抗 β_1 肾上腺素能受体抗体与结缔组织生长因子表达的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(1): 30-33. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.01.009>
- [26] Stavrakis, S., Kem, D.C., Patterson, E., *et al.* (2011) Opposing Cardiac Effects of Autoantibody Activation of β -Adrenergic and M2 Muscarinic Receptors in Cardiac-Related Diseases. *International Journal of Cardiology*, **148**, 331-336. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.025>
- [27] Fu, L.X., Magnusson, Y., Bergh, C.H., *et al.* (1993) Localization of a Functional Autoimmune Epitope on the Muscarinic Acetylcholine Receptor-2 in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *The Journal of Clinical Investigation*, **91**, 1964-1968. <https://doi.org/10.1172/JCI116416>
- [28] Nascimento, J.H., Sallé, L., Hoebeke, J., *et al.* (2001) cGMP-Mediated Inhibition of Cardiac L-Type Ca(2+) Current by a Monoclonal Antibody against the M₂ ACh Receptor. *American Journal of Physiology*, **281**, C1251-C1258. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.281.4.C1251>
- [29] Zhang, S., He, Z., Wang, J., *et al.* (2015) Mitochondrial Ultrastructural Alterations and Declined M2 Receptor Density Were Involved in Cardiac Dysfunction in Rats after Long Term Treatment with Autoantibodies against M2 Muscarinic Receptor. *PLOS ONE*, **10**, e0129563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129563>
- [30] 刘蓉, 乔树宾, 胡奉环, 等. 心脏 β_1 肾上腺素能受体和 M₂ 乙酰胆碱能受体的自身抗体与肥厚型心肌病的关系研究[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(11): 1104-1106.
- [31] Caforio, A.L., Grazzini, M., Mann, J.M., *et al.* (1992) Identification of Alpha- and Beta-Cardiac Myosin Heavy Chain Isoforms as Major Autoantigens in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, **85**, 1734-1742. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.5.1734>

- [32] Ansari, A.A., Neckelmann, N., Wang, Y.C., *et al.* (1993) Immunologic Dialogue between Cardiac Myocytes, Endothelial Cells, and Mononuclear Cells. *Clinical Immunology and Immunopathology*, **68**, 208-214. <https://doi.org/10.1006/clin.1993.1120>
- [33] 汪朝晖, 廖玉华, 董继华, 等. 肌球蛋白致自身免疫性心肌疾病的实验研究[J]. 中华心血管病杂志, 2003(12): 60-63.
- [34] 朱筱娟, 茂昆, 赵建增, 等. 肌球蛋白单克隆抗体标记大鼠心肌坏死的研究[J]. 动物学报, 2001, 47(3): 351-354. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-5507.2001.03.019>
- [35] 王秋芬, 廖玉华, 龚非力, 等. 扩张型心肌病抗心肌球蛋白抗体与 Th 细胞亚群分析[J]. 中国免疫学杂志, 2003(1): 64-65.
- [36] Kühl, U., Melzner, B., Schäfer, B., *et al.* (1991) The Ca-Channel as Cardiac Autoantigen. *European Heart Journal*, **12**, 99-104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/12.suppl_D.99
- [37] 涂丹娜, 廖玉华, 田苗, 等. 抗大鼠心室肌细胞 L-型钙通道亚单位抗体的制备与验证[J]. 中国免疫学杂志, 2005(10): 724-727.
- [38] 肖华, 廖玉华, 王敏, 等. 扩张型心肌病新型抗钙通道抗体的发现[J]. 临床心血管病杂志, 2007(8): 601-605.
- [39] 滑劲咏, 曹巍, 卢迎宏, 等. 抗心肌抗体联合 C 反应蛋白与扩张型心肌病并发室性心律失常的关系研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(5): 554-557.
- [40] Gething, M.J. and Sambrook, J. (1992) Protein Folding in the Cell. *Nature*, **355**, 33-45. <https://doi.org/10.1038/355033a0>
- [41] 陈曦. 热休克蛋白及热休克蛋白 70 家族进化保守性的系统分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 辽宁师范大学, 2011.
- [42] Chen, H.S., Shan, Y.X., Yang, T.L., *et al.* (2005) Insulin Deficiency Downregulated Heat Shock Protein 60 and IGF-1 Receptor Signaling in Diabetic Myocardium. *Diabetes*, **54**, 175-181. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.175>
- [43] Chen, W., Syldath, U., Bellmann, K., *et al.* (1999) Human 60-kDa Heat-Shock Protein: A Danger Signal to the Innate Immune System. *The Journal of Immunology*, **162**, 3212-3219. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.162.6.3212>
- [44] Okazaki, T. and Honjo, T. (2005) Pathogenic Roles of Cardiac Autoantibodies in Dilated Cardiomyopathy. *Trends in Molecular Medicine*, **11**, 322-326. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.05.001>
- [45] Tishler, M. and Shoenfeld, Y. (1996) Anti-Heat-Shock Protein Antibodies in Rheumatic and Autoimmune Diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **26**, 558-563. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(96\)80043-6](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80043-6)
- [46] Minota, S., Cameron, B., Welch, W.J., *et al.* (1988) Autoantibodies to the Constitutive 73-kD Member of the HSP70 Family of Heat Shock Proteins in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Experimental Medicine*, **168**, 1475-1480. <https://doi.org/10.1084/jem.168.4.1475>
- [47] Jarjour, W.N., Jeffries, B.D., Davis, J.S.T., *et al.* (1991) Autoantibodies to Human Stress Proteins. A Survey of Various Rheumatic and Other Inflammatory Diseases. *Arthritis & Rheumatology*, **34**, 1133-1138. <https://doi.org/10.1002/art.1780340909>
- [48] Abulafia-Lapid, R., Gillis, D., Yosef, O., *et al.* (2003) T Cells and Autoantibodies to Human HSP70 in Type 1 Diabetes in Children. *Journal of Autoimmunity*, **20**, 313-321. [https://doi.org/10.1016/S0896-8411\(03\)00038-6](https://doi.org/10.1016/S0896-8411(03)00038-6)
- [49] Portig, I., Pankuweit, S. and Maisch, B. (1997) Antibodies against Stress Proteins in Sera of Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **29**, 2245-2251. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0463>
- [50] Matsumori, A. and Kawai, C. (1982) An Experimental Model for Congestive Heart Failure after Encephalomyocarditis Virus Myocarditis in Mice. *Circulation*, **65**, 1230-1235. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.65.6.1230>
- [51] Weinmann, K., Werner, J., Koenig, W., *et al.* (2019) Use of Cardiac Biomarkers for Monitoring Improvement of Left Ventricular Function by Immunoabsorption Treatment in Dilated Cardiomyopathy. *Biomolecules*, **9**, Article 654. <https://doi.org/10.3390/biom9110654>
- [52] 何芳, 唐婷婷, 谢天. 免疫吸附疗法应用于扩张型心肌病患者的 1 例病例报告并荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(3): 233-240. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.014>
- [53] Felix, S.B. and Staudt, A. (2008) Immunoabsorption as Treatment Option in Dilated Cardiomyopathy. *Autoimmunity*, **41**, 484-489. <https://doi.org/10.1080/08916930802031173>
- [54] 张默晴, 常贺, 王焱. 心肌炎及扩张型心肌病免疫发病机制的研究进展[J]. 福建医药杂志, 2015, 37(5): 124-126.
- [55] Maisch, B. and Alter, P. (2018) Treatment Options in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Focus on i. v. Immunoglobulins. *Herz*, **43**, 423-430. <https://doi.org/10.1007/s00059-018-4719-x>
- [56] Wojnicz, R., Nowalany-Kozielska, E., Wojciechowska, C., *et al.* (2001) Randomized, Placebo-Controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy: Two-Year Follow-Up Results. *Circulation*, **104**, 39-45. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.104.1.39>

- [57] Matoba, Y., Okubo, H. and Nosé, Y. (2004) Therapeutic Left Ventricular Assist Device and Apheresis on Dilated Cardiomyopathy. *Artificial Organs*, **28**, 171-181. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.47338.x>
- [58] Nagatomo, Y., Baba, A., Ito, H., *et al.* (2011) Specific Immunoabsorption Therapy Using a Tryptophan Column in Patients with Refractory Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Clinical Apheresis*, **26**, 1-8. <https://doi.org/10.1002/jca.20268>
- [59] Moriguchi, T., Koizumi, K., Matsuda, K., *et al.* (2017) Plasma Exchange for the Patients with Dilated Cardiomyopathy in Children Is Safe and Effective in Improving Both Cardiac Function and Daily Activities. *Journal of Artificial Organs*, **20**, 236-243. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-0956-7>
- [60] Haberland, A., Holtzhauer, M., Schlichtiger, A., *et al.* (2016) Aptamer BC 007—A Broad Spectrum Neutralizer of Pathogenic Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors. *European Journal of Pharmacology*, **789**, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.06.061>
- [61] Werner, S., Wallukat, G., Becker, N.P., *et al.* (2020) The Aptamer BC 007 for Treatment of Dilated Cardiomyopathy: Evaluation in Doberman Pinschers of Efficacy and Outcomes. *ESC Heart Failure*, **7**, 844-855.
- [62] 王彬宇, 王妍, 郭冰立, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性心肌病与扩张型心肌病所致心力衰竭的效果比较[J]. 中国医药, 2022, 17(1): 19-23.
- [63] 袁佳君, 张伟. 依那普利联合美托洛尔治疗扩张型心肌病的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(6): 8-10. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.06.003>
- [64] 袁文金, 李文峰, 罗刚, 等. 左西孟旦对扩张型心肌病的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 175-177.
- [65] Briganti, F., Sun, H., Wei, W., *et al.* (2020) iPSC Modeling of RBM20-Deficient DCM Identifies Upregulation of RBM20 as a Therapeutic Strategy. *Cell Reports*, **32**, Article ID: 108117. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108117>
- [66] 高晓明, 吕欣. 扩张型心肌病病人心理状况分析及心理干预[J]. 全科护理, 2017, 15(5): 567-568.
- [67] Wittekind, S.G., Gerdes, Y., Mays, W., *et al.* (2018) Cardiac Rehabilitation Improves Cardiometabolic Health in Young Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Texas Heart Institute Journal*, **45**, 27-30. <https://doi.org/10.14503/THIJ-17-6249>
- [68] 宋丽, 付丹, 田飞, 等. 中西药联合治疗扩张型心肌病疗效的系统评价 Meta 分析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(31): 143-148.