

• 心肌病 •

抗心肌抗体对中国扩张型心肌病
诊断价值的 Meta 分析*谷晓莹¹ 余森¹ 廖玉华¹ 袁璟¹

【摘要】 目的:系统评价国内抗心肌抗体(AHA)对扩张型心肌病(DCM)的诊断价值。方法:计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、CNKI、CBM、VIP、Wanfang Data 数据库中有国内 AHA 诊断 DCM 的诊断性试验,检索时限均为从建库至 2016 年 2 月 25 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取数据和评价纳入研究的方法学质量后,采用 Meta-Disc1.4 软件进行 Meta 分析,并按照 AHA 不同种类及不同检测方法进行亚组分析。最后采用 Stata12.0 软件绘制漏斗图和评估发表偏倚。结果:最终纳入 23 篇文献,共 37 个研究。AHA 诊断 DCM 的 Meta 分析结果显示:Sen_{合并} = 0.69[95% CI(0.67, 0.71), P=0.000 0]、Spe_{合并} = 0.88[95% CI(0.87, 0.89), P=0.000 0]、+LR_{合并} = 7.44[95% CI(5.63, 9.82), P=0.049 1]、-LR_{合并} = 0.39[95% CI(0.32, 0.47), P=0.000 0]和 DOR_{合并} = 26.74[95% CI(18.02, 39.68), P=0.000 0]。SROC 曲线下面积 AUC 为 0.923 2(SE=0.012 6), Q* = 0.857 1(SE=0.014 7)。亚组分析结果显示:①5 种不同 AHA 的灵敏度分别为抗 Ca²⁺ 通道抗体(0.77) > 抗 MHC 抗体(0.72) > 抗 ANT 抗体(0.71) > 抗 β1-AR 抗体(0.68) > 抗 M2R 抗体(0.47), 特异性分别为抗 ANT 抗体(0.94) > 抗 M2R 抗体(0.92) > 抗 MHC 抗体(0.89) > 抗 β1-AR 抗体(0.86) > 抗 Ca²⁺ 通道抗体(0.75)。②酶联免疫吸附测定(ELISA)与免疫转印法检测抗 ANT 抗体对 DCM 诊断准确性的差异有统计学意义(Z=0.92, P=0.042), ELISA 组的诊断效能高于免疫转印组。结论:AHA 对 DCM 的早期诊断具有较高的灵敏度及特异性;ELISA 法临床检测 AHA 适合在临床推广。

【关键词】 抗心肌抗体;扩张型心肌病;诊断性试验;Meta 分析;中国人

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.015

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

* 基金项目:国家“十二五”科技支撑计划(No:2011BAI11B23);国家自然科学基金面上项目(No:81470502)

¹ 华中科技大学附属协和医院心内科 华中科技大学同济医学院心血管病研究所(武汉,430022)

通信作者:袁璟, E-mail:yhelen13@163.com

- [4] GEHLBACH P, LI T, HATEF E. Statins for age-related macular degeneration[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016. doi: 10.1002/14651858.CD006927.pub5.
- [5] BARBOSA D T, MENDES T S, CINTRON-COLON H R, et al. Age-related macular degeneration and protective effect of HMG Co-A reductase inhibitors (statins): results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005 - 2008 [J]. Eye (Lond), 2014, 28: 472-480.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [7] WHATHAM A R, NGUYEN V, ZHU Y, et al. The value of clinical electrophysiology in the assessment of the eye and visual system in the era of advanced imaging[J]. Clin Exp Optom, 2014, 97: 99-115.
- [8] RESCH M, SÜVEGES I, NÉMETH J. Hypertension-related eye disorders[J]. Orv Hetil, 2013, 154: 1773-1780.
- [9] KATSI V, SOURETIS G, ALEXOPOULOS N, et al. Exploring the association of retinopathy with metabolic syndrome, ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in hypertensive individuals[J]. Int J Cardiol, 2013, 166: 764-766.
- [10] 黄峰, 朱鹏立, 林帆, 等. 高血压人群视网膜血管定量参数的改变及其与血压的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(5): 480-484.
- [11] 王爽, 徐亮, JONAS JOST B, 等. 视网膜微血管异常的 5 年发病率及其与高血压的相关性[J]. 眼科, 2013, 22(6): 397-404.
- [12] 李爱琴, 许和, 李爱军. 体检人群中高血压视网膜病变的患病率及危险因素分析[J]. 河北医药, 2011, 33(6): 932-933.
- [13] DRAPALA A, SIKORA M, UFNAL M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension—a tale of another beneficial effect of statins[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2014, 15: 250-258.
- [14] MCGOWAN C L, MURAI H, MILLAR P J, et al. Simvastatin reduces sympathetic outflow and augments endothelium-independent dilation in non-hyperlipidaemic primary hypertension [J]. Heart, 2013, 99: 240-246.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-08-08)

Diagnostic value of anti-heart autoantibodies in Chinese patients with dilated cardiomyopathy : A Meta-analysis

GU Xiaoying YU Miao LIAO Yuhua YUAN Jing

(Institute of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: YUAN Jing, E-mail: yhelen13@163.com

Abstract Objective: To systematically review the diagnostic value of anti-heart autoantibodies (AHA) in Chinese patients with dilated cardiomyopathy (DCM). **Method:** The data bases including PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data from inception to February 2016 were searched for serum AHA detection in Chinese DCM patients. Literature screening about the inclusion and exclusion criteria, data extraction and methodological quality assessment were completed by two reviewers independently. Then, meta-analysis was performed using Meta-Disc 1.4 software. The subgroup analysis was stratified by different types and detection methods of AHA. Finally, funnel plots were drawn using Stata 12.0 software to assess potential publication bias. **Result:** Twenty-three documents and a total of 37 studies were included. The Meta-analysis results showed that, the pooled sensitivity (Sen) and specificity (Spe) of AHA in DCM were 0.69 (95% CI 0.67 to 0.71, $P=0.000\ 0$) and 0.88 (95% CI 0.87 to 0.89, $P=0.000\ 0$) respectively. The positive likelihood ratio (+LR) was 7.44 (95% CI 5.63 to 9.82, $P=0.000\ 0$), while the negative likelihood ratio (-LR) was 0.39 (95% CI 0.32 to 0.47, $P=0.000\ 0$). The diagnostic odds ratio (DOR), overall area under the curve (AUC), and Q^* were 26.74 (95% CI 18.02 to 39.68, $P=0.000\ 0$), 0.9232 (SE=0.012 6), and 0.857 1 (SE=0.014 7) separately. Furthermore, the subgroup studies indicated that the sensitivities of different AHA were autoantibodies against calcium channel (AAb-CC, 0.77) > myosin (AAb-MHC, 0.72) > ADP/ATP carrier (AAb-ANT, 0.71) > β -1 adrenergic receptor (AAb- β 1R, 0.68) > M2-muscarinic receptor (AAb-M2R, 0.47), and the specificities were AAb-ANT (0.94) > AAb-M2R (0.92) > AAb-MHC (0.89) > AAb- β 1R (0.86) > AAb-CC (0.75). For detection of AHA, the method of ELISA was largely used and better than Western blotting, which was especially proved in AAb-ANT investigation from DCM patients ($Z=0.92, P=0.042$). **Conclusion:** AHA has relatively high Sen and Spe in the diagnosis of DCM, and ELISA is a suitable method for AHA detection.

Key words anti-heart autoantibodies; dilated cardiomyopathy; diagnostic test; meta-analysis; Chinese

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 是继冠心病和高血压之后的最易导致心力衰竭 (心衰) 的心脏疾病^[1]。目前 DCM 的诊断主要依据患者心衰的症状和体征、超声心动图显示心脏扩大和心室运动弥漫性减弱、伴或不伴心电图异常, 并排除其他继发性心肌疾病来明确。由于 DCM 的早期临床表现较隐蔽, 极易漏诊, 当患者出现明显症状和 (或) 发现心脏扩大时, 疾病已进入心功能失代偿阶段, 失去最佳治疗时机。因此, 寻找敏感性和特异性强、检测简便易操作和重复性好的生物指标对 DCM 早期防治具有重要临床意义。1990 年, Caforio 等^[2]首次发现 DCM 患者体内存在抗心肌抗体 (AHA) 且具有器官特异性, 检出率为 53%。此后, 国内外先后报道和证实抗腺苷酸转运体 (ANT) 抗体、抗 β 1 肾上腺素能受体 (β 1-AR) 抗体、抗 M2 胆碱能受体 (M2R) 抗体和抗肌球蛋白重链 (MHC) 抗体在 DCM 患者中的高检出率及其对 DCM 心肌损伤作用^[3-6]。近年又发现, 抗心肌 L 型钙通道 (Ca^{2+}) 抗体检测水平高的 DCM 患者发生恶性室性心律失常和猝死风险明显增加^[7]。这些研究说明, AHA 的检测对 DCM 的早期诊断和预后判断有重要价值, 同时还可以指导临床进行针对

性治疗, 延缓疾病进程。目前有关 AHA 在 DCM 患者中有检测意义的临床研究样本量普遍偏小, 并且不同研究中 AHA 在 DCM 患者和健康对照中的阳性率也不一致。为进一步了解 AHA 对我国 DCM 患者的临床诊治意义, 本研究采用 Meta 分析方法对国内外有关外周血 AHA 检测对中国人 DCM 的诊断价值进行综合评价。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型为公开发表的关于 AHA 对中国人 DCM 诊断价值的诊断性试验, AHA 至少包括抗 ANT 抗体、抗 β 1-AR 抗体、抗 M2R 抗体、抗 MHC 抗体和抗 Ca^{2+} 通道抗体中的任意一种, 文字限中英文。②研究对象为中国人, 病例组为诊断明确的 DCM 患者, 对照组为健康人或除病毒性心肌炎外其他心脏病患者, 其中 DCM 诊断标准采用 1980 年或 1995 年世界卫生组织及国际心脏病学会工作组拟定的 DCM 诊断标准^[8-9]。③文章提供了抗心肌抗体检测在各病例组的真阳性 (TP)、假阳性 (FP)、假阴性 (FN)、真阴性 (TN) 例数, 或通过文章提供的数据可以计算。

1.1.2 排除标准 ①未描述具体诊断标准的文献;②不能获得完整的四格表数据的文献;③综述、文摘和会议论文;④动物实验及基础性研究;⑤重复发表的文献;⑥非中、英文文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library (2016 年第 2 期)、EMbase、CNKI、Wanfang Data、CBM 和 VIP,查找有关国内 AHA 诊断 DCM 的诊断性试验,检索时限均为从建库至 2016 年 2 月 25 日。采用自由词与主题词相结合的方式进行搜索。中文检索词包括扩张型心肌病、充血性心肌病、抗心肌抗体、自身抗体;英文检索词包括 dilated cardiomyopathy、congestive cardiomyopathy、anti-heart antibody、anti-myocardial antibody、autoantibody。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由 2 位研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,如遇分歧,讨论解决或交由第 3 方裁定。制定数据提取表提取资料,资料提取内容包括:①纳入研究的基本信息,包括文题、第 1 作者、发表时间等;②研究对象的基本特征,包括样本量、病例组和对照组的基本信息、检测方法等;③纳入研究的四格表数据,包括 TP、FP、FN、TN 等。纳入研究的方法学质量评价采用 QUADAS(Quality Assessment for Diagnostic Accuracy Studies)工具。每个研究逐条针对每个清单条目按“是”、“否”、“不清楚”进行评价,“是”为满足此条标准,“否”为不满足或未提及,部分满足或从文献中无法得到足够信息的计为“不清楚”。

1.4 统计学处理

首先采用 Meta-DiSc 1.4 软件检验异质性及异质性来源,包括阈值效应和非阈值效应引起的异质性。通过 SROC 曲线平面图检验有无阈值效应:若呈“肩臂状”分布,提示存在阈值效应;若不呈“肩臂状”分布,提示不存在阈值效应。如存在阈值效应,则数据合并仅拟合 SROC 曲线并计算曲线的 AUC;若无阈值效应,则进一步判断是否存在非阈值效应所致异质性,并采用固定效应模型(无异质性时)或随机效应模型(有异质性时)计算其合并的灵敏度(Sen)、特异度(Spe)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断比值比(DOR)及 SROC 曲线下面积(AUC)。运用 Z 检验比较两种 AHA 检测方法对 DCM 的诊断效能,计算公式为 $Z = |AUC1 - AUC2| / (SX12 + SX22)^{1/2}$ (AUC 为 SROC 曲线下面积, SX 为 AUC 标准误), α 取 0.05, $P < \alpha$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 2 041 篇,经逐层筛选后,

最终纳入 23 篇文献^[7,10-31],其中中文文献 22 篇^[10-31],英文文献 1 篇^[7],研究地点均在中国。其中有 15 篇文献检测了 1 种 AHA,5 篇文献检测了 2 种 AHA,3 篇文献检测了 4 种 AHA,每种 AHA 的检测可看作一个独立的研究,共计 37 个研究。累积病例 2 278 例,对照组 2 325 例。文献筛选流程及结果见图 1。

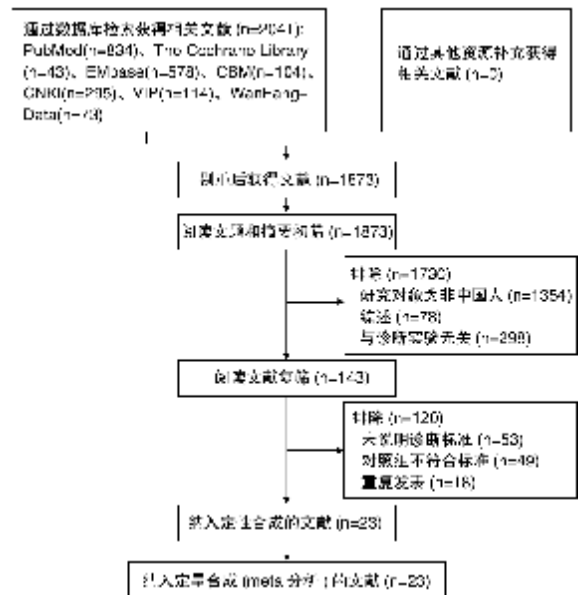


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 The flow chart of search strategy

2.2 纳入研究的基本特征

23 篇文献均为前瞻性研究;仅颜小飞等^[10]的研究对照组包括健康体检者及其他心脏病患者,其余 22 篇文献对照组均为健康体检者或献血员。就检测的 AHA 种类而言,共有 14 个研究(702 例)检测了抗 ANT 抗体^[10-12, 19-24, 26, 28-31],有 7 个研究(490 例)检测了抗 β 1-AR 抗体^[10, 13, 15, 18, 19, 22, 27],有 5 个研究(272 例)检测了抗 M2R 抗体^[15, 17, 19, 22, 27],有 8 个研究(498 例)检测了抗 MHC 抗体^[10, 11, 14, 16, 19, 22, 24, 25],3 个研究(316 例)检测了抗 Ca^{2+} 通道抗体^[7, 10, 12]。纳入研究的基本特征见表 1,纳入研究中不同种类 AHA 检测的实验数据见表 2。

2.3 纳入研究的质量评价

QUADAS 工具所列出的 14 个条目中,条目 1、2、3、4“是”的符合率为 100%,表明发生疾病谱偏倚、选择标准偏倚及疾病进展偏倚的可能性较小,且所有研究均通过了金标准检测。对于条目 5“是否在所有样本或随机选择的样本均接受了金标准试验?”,瞿新等、阮中宝等、丁建东等、李淑莉等 4 个研究的评价结果为“不清楚”,说明可能存在部分证实偏倚^[11-15, 21, 29]。条目 6、7“是”的符合率为

100%,表明所有研究发生诊断性试验判读偏倚的可能性较小。其中有6个研究包括瞿新等、王秋芬等^[23]、徐灵敏等^[24]、刘颖等^[26]、李玉华等^[28]及李淑莉等^[29]均未对评价试验方法、测量指标等进行详细描述和说明,不能保证待评价试验的可重复性^[11, 16, 24, 26, 28-29]。条目9到12的评价结果均为“是”,说明参考标准判读偏倚发生的可能性较小。条目13和14评价结果均为“不清楚”,所有的研究均未提及是否存在退出病例及难以解释的试验结果,提示存在试验特征的评价偏倚的可能。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 异质性检验 通过ROC曲线平面图检验有无阈值效应,结果显示不呈“肩臂状”分布,提示不存在阈值效应。进一步计算Sen对数与(1-Spe)对数的Spearman相关系数=0.249($P=0.137$),也表明不存在阈值效应。在DOR森林图中,每个研究的DOR与合并DOR并不沿同一直线分布,且 $I^2=64.1\%$,Cochran-Q=100.36, $P=0.0000$ (图2),表明存在非阈值效应引起的异质性,所以用随机效应模型进行Meta分析。

2.4.2 AHA 诊断 DCM 的合并分析结果 AHA 诊断 DCM 的合并结果显示 Sen_{合并}=0.69[95%CI(0.67,0.71), $P=0.0000$]、Spe_{合并}=0.88[95%CI(0.87,0.89), $P=0.0000$]、+LR_{合并}=7.44[95%CI(5.63,9.82), $P=0.0000$]、-LR_{合并}=0.39[95%CI(0.32,0.47), $P=0.0000$]、DOR_{合并}=26.74[95%CI(18.02,39.68), $P=0.0000$](图3、

4)。根据图2之SROC曲线,其AUC为0.9232($SE=0.0126$), $Q^*=0.8571$ ($SE=0.0147$)。

2.5 Meta 亚组分析结果

2.5.1 不同类型 AHA 亚组分析 由于纳入的各研究间存在非阈值效应引起的异质性,根据检测的AHA不同类型进行亚组分析(表2)。其中在抗M2R抗体亚组中,5个研究间未见统计学异质性($P=0.7853$, $I^2=0.0\%$),用固定效应模型进行Meta分析。抗ANT抗体($P=0.0464$)、抗 β 1-AR抗体($P=0.0000$)、抗MHC抗体($P=0.0033$)及抗Ca²⁺通道抗体($P=0.0077$)4个亚组内,各研究间均存在统计学异质性,用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,以上5种不同AHA的Sen分别为:抗Ca²⁺通道抗体(0.77)>抗MHC抗体(0.72)>抗ANT抗体(0.71)>抗 β 1-AR抗体(0.68)>抗M2R抗体(0.47);Spe分别为抗ANT抗体(0.94)>抗M2R抗体(0.92)>抗MHC抗体(0.89)>抗 β 1-AR抗体(0.86)>抗Ca²⁺通道抗体(0.75)。即Sen最高的为抗Ca²⁺通道抗体,最低的为抗M2R抗体;Spe最高的为抗ANT抗体,最低的为抗Ca²⁺通道抗体(表3)。

2.5.2 不同 AHA 检测方法亚组分析 为求证ELISA及免疫转印方法检测AHA对DCM诊断的效能是否有差异,将研究根据检测方法分组。由于抗 β 1-AR抗体、抗M2R抗体、抗MHC抗体及抗Ca²⁺通道抗体这3个亚组内检测方法为免疫转印的研究总共仅有3个,无法进一步进行分组,所以

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 The general characteristics of eligible references

纳入研究	病例组/例	对照组/例	检测方法	DCM 的 AHA 检出率/%				
				ANT 抗体	β 1-AR 抗体	M2R 抗体	MHC 抗体	Ca ²⁺ 通道抗体
颜小飞 2015 ^[10]	226	210	ELISA	90.3	97.3	NA	94.7	98.7
瞿新 2010 ^[11]	43	58	ELISA	83.7	NA	NA	67.4	NA
肖华 2007 ^[12]	60	60	ELISA	56.7	NA	NA	NA	48.3
王敏 2005 ^[14]	48	30	ELISA	NA	NA	NA	47.9	NA
贺忠梅 2005 ^[13]	39	97	ELISA	NA	51.3	NA	NA	NA
王秋芬 2003 ^[16]	38	32	免疫转印	NA	NA	NA	63.2	NA
王敏 2003 ^[17]	50	40	ELISA	NA	NA	40	NA	NA
阮中宝 2003 ^[15]	62	76/59	ELISA	NA	33.9	40.3	NA	NA
程翔 2002 ^[19]	60	60	ELISA	50	53.3	50	46.7	NA
赵树进 2002 ^[18]	28	32	ELISA	NA	46.4	NA	NA	NA
王敏 2001 ^[20]	41	45	ELISA	56.1	NA	NA	NA	NA
丁建东 2001 ^[21]	24	20	免疫转印	41.7	NA	NA	NA	NA
苑海涛 2000 ^[22]	48	48	ELISA	64.6	54.2	41.7	47.9	NA
王秋芬 2000 ^[23]	33	28	免疫转印	60.6	NA	NA	NA	NA
徐灵敏 1999 ^[24]	14	25	免疫转印/ELISA	85.7	NA	NA	57.1	NA
马湘俊 1999 ^[25]	21	18	免疫转印	NA	NA	NA	47.6	NA
刘颖 1999 ^[26]	26	30	免疫转印	46.2	NA	NA	NA	NA
张麟 1998 ^[27]	52	41	免疫转印	NA	42.3	55.8	NA	NA
李玉华 1996 ^[28]	18	18	免疫转印	83.3	NA	NA	NA	NA
李淑莉 1996 ^[29]	63	30	免疫转印	73	NA	NA	NA	NA
廖玉华 1995 ^[31]	22	20	免疫转印	72.7	NA	NA	NA	NA
张王刚 1995 ^[30]	24	30	ELISA	41.7	NA	NA	NA	NA
Xiao 2011 ^[7]	80	80	ELISA	NA	NA	NA	NA	48.8

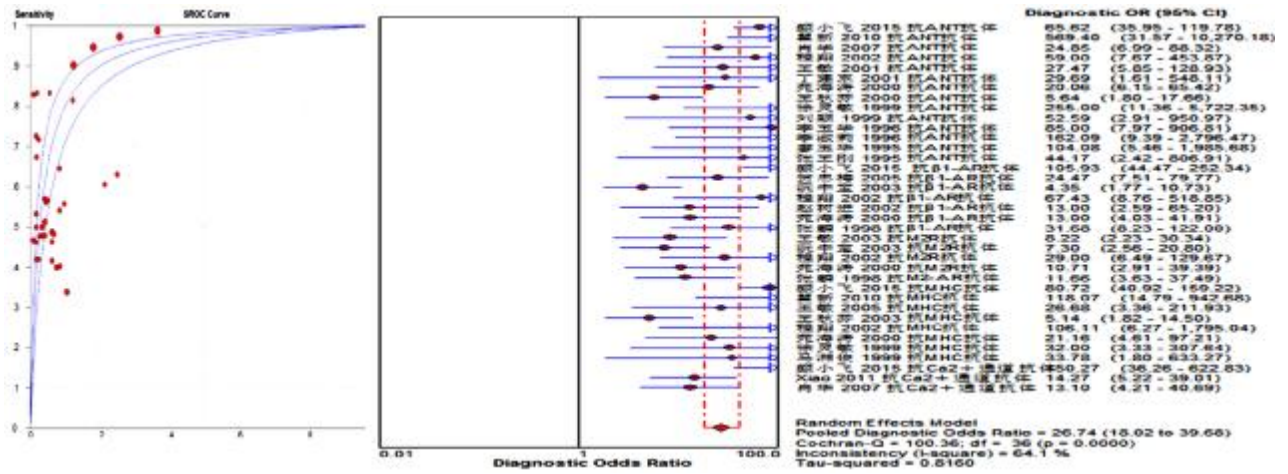
表 2 纳入研究中不同种类 AHA 检测的实验数据
Table 2 Summary of results of different types of AHA in included studies

纳入研究	检测方法	TP/例	FP/例	FN/例	TN/例	Sen/%	Spe/%
抗 ANT 抗体							
颜小飞 2015 ^[10]	ELISA	204	26	22	184	90.3	87.6
瞿新 2010 ^[11]	ELISA	36	0	7	58	83.7	100
肖华 2007 ^[12]	ELISA	34	3	26	57	56.7	96.0
程翔 2002 ^[19]	ELISA	30	1	30	59	50.0	98.3
王敏 2001 ^[20]	ELISA	23	2	18	43	56.1	95.6
丁建东 2001 ^[21]	免疫转印	10	0	14	20	41.7	100
苑海涛 2000 ^[22]	ELISA	31	4	17	44	64.6	91.7
王秋芬 2000 ^[23]	免疫转印	20	6	13	22	60.6	78.6
徐灵敏 1999 ^[24]	免疫转印	12	0	2	25	85.7	100
刘颖 1999 ^[26]	免疫转印	12	0	14	30	46.2	100
李玉华 1996 ^[28]	免疫转印	15	1	3	17	83.3	94.4
李淑莉 1996 ^[29]	免疫转印	46	0	17	30	73.0	100
廖玉华 1995 ^[31]	免疫转印	16	0	6	20	72.7	100
张王刚 1995 ^[30]	ELISA	10	0	14	30	41.7	100
抗 β1-AR 抗体							
颜小飞 2015 ^[10]	ELISA	220	54	6	156	97.3	74.3
贺忠梅 2005 ^[13]	ELISA	20	4	19	93	51.3	95.9
阮中宝 2003 ^[15]	ELISA	21	8	41	68	33.9	89.5
程翔 2002 ^[19]	ELISA	32	1	28	59	53.3	98.3
赵树进 2002 ^[18]	ELISA	13	2	15	30	46.4	93.8
苑海涛 2000 ^[22]	ELISA	26	4	22	44	54.2	91.7
张麟 1998 ^[27]	免疫转印	22	5	30	36	42.3	87.8
抗 M2R 抗体							
王敏 2003 ^[17]	ELISA	20	3	30	37	40.0	92.5
阮中宝 2003 ^[15]	ELISA	25	5	37	54	40.3	91.5
程翔 2002 ^[19]	ELISA	30	2	30	58	50.0	96.7
苑海涛 2000 ^[22]	ELISA	20	3	28	45	41.7	93.7
张麟 1998 ^[27]	ELISA	29	4	23	37	55.8	90.3
抗 MHC 抗体							
颜小飞 2015 ^[10]	ELISA	214	38	12	172	94.7	81.9
瞿新 2010 ^[11]	ELISA	29	1	14	57	67.4	98.3
王敏 2005 ^[14]	ELISA	23	1	25	29	47.9	96.7
王秋芬 2003 ^[16]	免疫转印	24	8	14	24	63.2	75.0
程翔 2002 ^[19]	ELISA	28	0	32	60	46.7	100
苑海涛 2000 ^[22]	ELISA	23	2	25	46	47.9	95.8
徐灵敏 1999 ^[24]	ELISA	8	1	6	24	57.1	96.0
马湘俊 1999 ^[25]	免疫转印	10	0	11	18	47.6	100
抗 Ca²⁺ 通道抗体							
颜小飞 2015 ^[10]	ELISA	223	77	3	133	98.7	63.3
Xiao 2011 ^[7]	ELISA	39	5	41	75	48.8	93.7
肖华 2007 ^[12]	ELISA	29	4	31	56	48.3	93.3

仅对抗 ANT 抗体亚组进一步进行亚组分析。亚组分析结果显示:在免疫转印组, AUC = 0.84; 在 ELISA 组, AUC = 0.94 (表 4)。运用 Z 检验比较两种抗 ANT 检测方法对 DCM 的诊断效能, 结果显示差异有统计学意义 (Z = 0.92, P = 0.042), ELISA 组的诊断效能高于免疫转印组。

2.6 发表偏倚分析

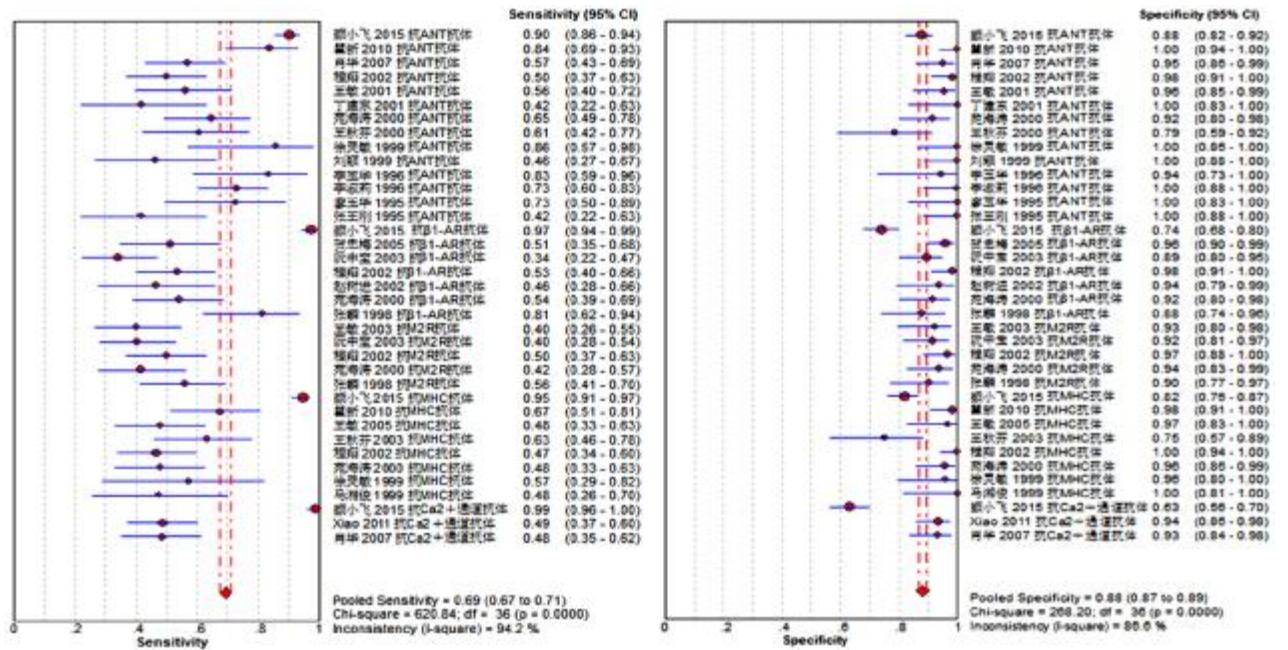
Egger 检验发表偏倚的结果显示 $t = -2.26, P = 0.032$; Begg 检验结果显示, Kendall 评分 ($P - Q$) = 130, $z = 2.55$ (continuity corrected), $P > |z| = 0.011$ (continuity corrected), 差异有统计学意义 (图 5), 提示发表偏倚对本研究有一定的影响。



左为 SROC 曲线, 右为 DOR 森林图。

图 2 AHA 诊断 DCM 的 SROC 曲线和诊断比值比森林图

Figure 2 SROC curve and forest plots for AHA in the diagnosis of DCM



左为 Sen, 右为 Spe。

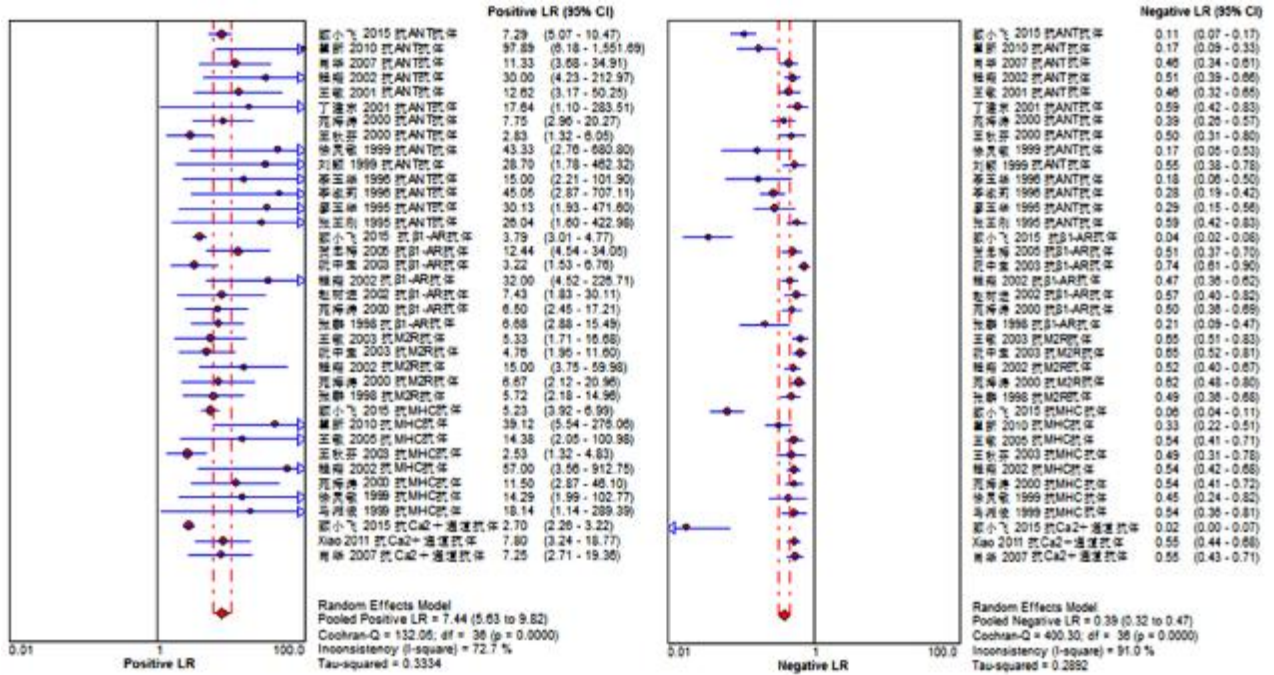
图 3 AHA 诊断 DCM 的 Sen 和 Spe 森林图

Figure 3 Forest plots of AHA Sen and Spe in the diagnosis of DCM

表 3 不同类型 AHA 诊断 DCM 的 Meta 分析

Table 3 Meta-analysis of different types of AHA in the diagnosis of DCM

检测指标	Sen合并	Spe合并	+LR合并	-LR合并	DOR 合并	AUC	Q*	P	I ² /%
总 AHA	0.69(0.67,0.71)	0.88(0.87,0.89)	7.44 (5.63,9.82)	0.39(0.32,0.47)	26.74(18.02,39.68)	0.9232	0.8571	0.0000	64.1
抗 ANT 抗体	0.71(0.68,0.74)	0.94(0.92,0.95)	10.92(6.55,18.21)	0.35(0.26,0.48)	39.93(21.33,74.75)	0.9132	0.8456	0.0464	42.5
抗 β1-AR 抗体	0.68(0.64,0.72)	0.86(0.83,0.89)	5.22(3.48,7.82)	0.43(0.28,0.66)	16.73(6.60,42.44)	0.9148	0.8475	0.0000	78.7
抗 M2R 抗体	0.47(0.42,0.53)	0.92(0.89,0.95)	6.29(4.10,9.64)	0.58(0.51,0.66)	10.92(6.56,18.18)	0.8199	0.7535	0.7853	0.0
抗 MHC 抗体	0.72(0.68,0.76)	0.89(0.86,0.92)	8.50(4.21,17.14)	0.38(0.24,0.61)	32.86(12.06,89.58)	0.9127	0.8451	0.0033	69.2
抗 Ca ²⁺ 通道抗体	0.77(0.72,0.81)	0.75(0.71,0.80)	4.91 (1.99,12.14)	0.23(0.07,0.76)	28.47(6.36,127.49)	0.9243	0.8584	0.0077	79.5



左为+LR,右为-LR。

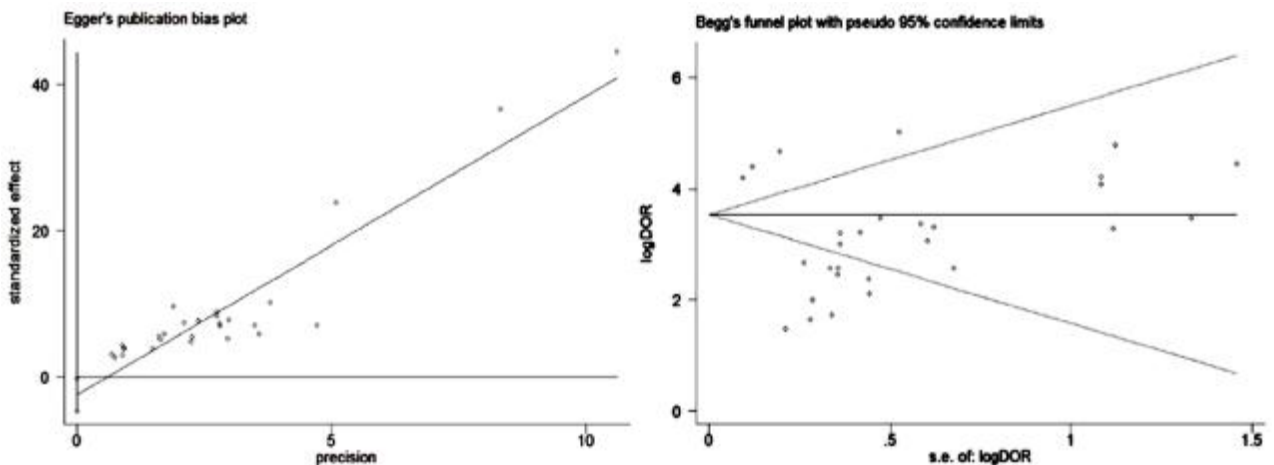
图4 AHA 诊断 DCM 的似然比森林图

Figure 4 Forest plots of LR for AHA in the diagnosis of DCM

表4 抗 ANT 抗体不同检测方法诊断 DCM 的 Meta 分析

Table 4 Meta-analysis of different methods detecting autoantibodies against ADP/ATP carrier the diagnosis of DCM

抗 ANT 抗体 检测方法	研究数	Sen		Spe		+LR	
		I ² / %	95% CI	I ² / %	95% CI	I ² / %	95% CI
ELISA+免疫转印	14	87.7	0.71(0.68,0.74)	73.4	0.94(0.92,0.95)	42	10.92(6.55,18.21)
ELISA	7	92.8	0.73(0.69,0.77)	76.2	0.93(0.90,0.95)	18.3	9.76(6.20,15.35)
免疫转印	7	66.7	0.66(0.58,0.72)	72.3	0.96(0.92,0.98)	63	15.83(4.21,59.55)
抗 ANT 抗体 检测方法	研究数	-LR		DOR		SROC	
		I ² / %	95% CI	I ² / %	95% CI	Q*	AUC
ELISA+免疫转印	14	86.6	0.35(0.26,0.48)	42.5	39.93(21.33,74.75)	0.85	0.91
ELISA	7	92.1	0.34(0.21,0.55)	20.2	48.26(30.96,75.23)	0.88	0.94
免疫转印	7	69.5	0.38(0.26,0.54)	53.9	46.69(11.96,182.3)	0.77	0.84



左为 Egger 回归图,右为 Begg 漏斗图。

图5 发表偏倚分析

Figure 5 Evaluation of potential publication bias

3 讨论

AHA 主要通过干扰心肌能量代谢、介导心肌细胞钙超载、对心肌细胞产生正性或负性变时效应等机制加剧 DCM 心肌损害,促使心衰加重或者猝死的发生。有研究显示,根据 AHA 检测结果,DCM 早期加用钙通道阻滞剂如地尔硫卓和(或) β_1 受体阻滞剂如美托洛尔治疗,可以有效抑制 AHA 介导的心肌损伤,改善患者预后^[32]。最近,我们观察和总结了近年中国关于 VMC/DCM 患者 AHA 检出率的临床报道,结果发现抗 ANT 抗体、抗 β_1 -AR 抗体、抗 M2R 抗体、抗 MHC 抗体和抗 Ca^{2+} 通道抗体在 DCM 患者中的检出率分别为 56%~91%、42%~97%、40%~60%、46%~95%和 48%~98%,差异较大^[33]。由于这些研究的样本量较小,检测方法不一,有必要对此进行荟萃分析,进一步科学评价 AHA 对我国 DCM 的诊断价值。

本次 Meta 分析共纳入 23 篇文献,共计 37 个研究,累积 DCM 病例 2 278 例,健康对照组 2 325 例。结果显示 AHA 诊断 DCM 的合并 Sen 和 Spe 分别为 0.69、0.88,相比于 Sen,其 Spe 更高。LR 是一个同时反映 Sen 和 Spe 的复合指标,当 $+LR > 10$ 且 $-LR < 0.1$ 时,具有令人信服的诊断效力;当 $+LR > 5$ 且 $-LR < 0.2$ 时,具有较强的诊断效能^[34]。本研究合并 $+LR$ 为 7.44,提示通过检测 DCM 患者外周血中 AHA,其结果为阳性的机会是健康人的 7.44 倍。合并 $-LR$ 为 0.39,提示 AHA 检测 DCM 错误判断阴性的机会是正确判断的 39%,进一步说明 AHA 有较高的诊断价值。SROC 曲线分析法不随阈值变化的影响,本研究 $AUC = 0.923 2$, $Q^* = 0.857 1$,均较接近 1,为 AHA 诊断 DCM 的准确度提供了更为客观的统计学依据。

在不同的 AHA 检测亚组分析中,结果显示:Sen 最高的为抗 Ca^{2+} 通道抗体(0.77),最低的为抗 M2R 抗体(0.47),其余 3 种 AHA 的 Sen 均在 0.6~0.7;Spe 最高的为抗 ANT 抗体(0.94),最低的为抗 Ca^{2+} 通道抗体(0.75),其余 3 种 AHA 的 Spe 均在 0.8~0.9。这些数据提示,检测血清中 5 种 AHA 诊断 DCM 的漏诊率较高,但其误诊率较低。值得注意的是,抗 M2R 抗体的 Sen 明显低于其他 4 种 AHA,究其原因可能与这 4 组均纳入了颜小飞研究有关。在各组所有研究中,颜小飞研究样本量为 226 例,其余研究样本量均不超过 50 例,样本含量权重较大,在一定程度上影响了整体结果^[10]。但是总的说来,5 种 AHA 的 AUC 及 Q^* 均较高,接近于 1,说明 5 种 AHA 各自对 DCM 均有较高的诊断价值。

异质性检验结果显示除了抗 M2R 抗体这一亚组内各研究间同质外,抗 ANT 抗体、抗 β_1 -AR 抗

体、抗 MHC 抗体、抗 Ca^{2+} 通道抗体 4 个亚组内各研究间均存在一定统计学异质性。经 Spearman 相关系数检验,异质性与阈值效应无关,分析其来源可能与检测方法、样本量、研究者操作水平、病情严重程度、仪器类型、试剂来源不同等有关。

在不同的检测方法亚组分析中,由于抗 β_1 -AR 抗体、抗 M2R 抗体、抗 MHC 抗体及抗 Ca^{2+} 通道抗体检测方法主要为 ELISA,使用免疫转印技术的研究数量极少,因而只能对抗 ANT 抗体进行相应分组评价。结果显示 ELISA 法检测抗 ANT 抗体比免疫转印法在 DCM 诊断上具有更高的诊断效能。此外,采用 ELISA 法检测 AHA 操作简便、快捷、重复性好,适宜在临床进行推广应用。

综上所述,抗 ANT 抗体、抗 M2R 抗体、抗 β_1 -AR 抗体、抗 MHC 抗体、抗 Ca^{2+} 通道抗体这 5 种 AHA 在 DCM 中的总随机检测率和分别检测率的 Sen 及 Spe 均较高,对早期辅助诊断 DCM 具有重要临床价值;临床推广使用 ELISA 法同时检测以上 5 种常见 AHA 有助于 DCM 的早期诊治。

本研究尚存在一些不足之处:①只纳入公开发表的文献,未获取灰色文献,存在一定发表偏倚;②部分纳入文献质量不高,且样本量小,如部分研究未对试验方法、测量指标、质量控制等进行详细描述和说明,所有研究均未提及是否存在退出病例及难以解释的中间结果,说明存在试验特征的评价偏倚可能;③受原始研究提供信息的限制,异质性来源未能进行充分探讨。

参考文献

- [1] 中华心血管病杂志编辑委员,会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见[J]. 中国循环杂志, 2001,16(4):307-308.
- [2] CAFORIO A L, BONIFACIO E, STEWART J T, et al. Novel organ-specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 1990,15:27-34.
- [3] 廖玉华,涂源淑,李淑莉,等. 扩张型心肌病抗心肌线粒体 ADP/ATP 载体自身抗体的研究[J]. 中华心血管病杂志,1994,22(1):43-45.
- [4] LIMAS C J, GOLDENBERG I F, LIMAS C. Autoantibodies against beta-adrenoceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Circ Res,1989,64:97-103.
- [5] FU L X, MAGNUSSON Y, BERGH C H, et al. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. J Clin Invest, 1993,91:4-8.
- [6] CAFORIO A L, GRAZZINI M, MANN J M, et al. Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy

- chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*,1992,85:34-42.
- [7] XIAO H, WANG M, DU Y, Et al. Arrhythmogenic autoantibodies against calcium channel lead to sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*,2011,13:64-70.
- [8] Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies[J]. *Br Heart J*, 1980,44:2-3.
- [9] RICHARDSON P, MCKENNA W, BRISTOW M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies[J]. *Circulation*,1996,93:1-2.
- [10] 颜小飞,梁薇,文爽,等. 一种抗心肌抗体检测试剂盒的验证评价[J]. *临床心血管病杂志*,2015,31(2):125-128.
- [11] 瞿新. 抗心肌抗体检验在小儿心肌疾病诊断中的临床应用[J]. *医学信息*,2010,52(10):2716-2716.
- [12] 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*,2007,23(8):601-605.
- [13] 贺忠梅,李美霞,王晓樑,等. 扩张型心肌病患者血清抗 β_1 肾上腺素受体自身抗体生物学效应[J]. *山西医科大学学报*,2005,36(5):577-580.
- [14] 王敏,廖玉华,程翔,等. 多肽抗原检测心肌肌球蛋白重链抗体方法研究[J]. *临床检验杂志*,2005,23(3):172-173.
- [15] 阮中宝,马根山,张寄南,等. 扩张型心肌病患者血清自身抗体、心钠素、一氧化氮含量的变化及意义[J]. *中国心血管杂志*,2003,8(1):38-41.
- [16] 王秋芬,廖玉华,龚非力,等. 扩张型心肌病抗心肌肌球蛋白抗体与 Th 细胞亚群分析[J]. *中国免疫学杂志*,2003,19(1):64-65.
- [17] 王敏,廖玉华,董继华. 心脏 M2-胆碱能受体抗体的检测[J]. *中华检验医学杂志*,2003,26(11):691-691.
- [18] 赵树进,任京力,杨太成. 扩张型心肌病与 β_1 受体自身抗体关系初探[J]. *广东医学*,2002,23(3):236-237.
- [19] 程翔,廖玉华,苑海涛. 抗心肌抗体消长与病毒性心脏病转化关系探讨[J]. *临床心血管病杂志*,2002,18(10):492-494.
- [20] 王敏,廖玉华,郭和平. 合成肽抗原检测 ADP/ATP 载体抗体及其在病毒性心脏病中的应用[J]. *华中医学杂志*,2001,25(1):23-24.
- [21] 丁建东,吴翔,顾勇. 抗人心肌线粒体抗体在病毒性心肌炎和扩张型心肌病中的检测及其意义[J]. *中国循环杂志*,2001,16(1):38-40.
- [22] 苑海涛,廖玉华,王敏,等. 系列抗心肌多肽自身抗体对扩张型心肌病的诊断价值[J]. *临床心血管病杂志*,2000,16(7):313-315.
- [23] 王秋芬,廖玉华,龚非力,等. 扩张型心肌病抗心肌线粒体 ADP/ATP 载体自身抗体与 Th 细胞亚群分析[J]. *临床心血管病杂志*,2000,16(11):503-505.
- [24] 徐灵敏,杨静丽,陶桂娥,等. 特异性抗心肌抗体对小儿心肌疾病的诊断价值[J]. *中国当代儿科杂志*,1999,1(3):6-8.
- [25] 马湘俊,廖玉华,汪朝晖. 抗肌球蛋白重链和轻链抗体在扩张型心肌病与冠心病鉴别诊断中的价值[J]. *中国全科医学*,1999,9(1):36-37.
- [26] 刘颖,廖玉华,董继华,等. 肠病毒感染及抗 ADP/ATP 载体抗体在病毒性心脏病发病中的意义[J]. *临床心血管病杂志*,1999,15(3):106-109.
- [27] 张麟,刘慧荣,赵荣瑞. 扩张型心肌病抗心肌 β_1 与 M2 受体自身抗体的初步研究[J]. *中华心血管病杂志*,1998,26(1),15-17.
- [28] 李玉华,郑曲梅. 抗 ADP/ATP 载体抗体在特发性扩张型心肌病诊断中的应用[J]. *中华医学杂志*,1996,76(6):458-459.
- [29] 李淑莉,廖玉华. 免疫转印法检测扩张型心肌病患者抗 ADP/ATP 载体抗体的敏感性及其特异性[J]. *临床心血管病杂志*,1996,12(3):160-161.
- [30] 张王刚,刘治全,党寅虎. 扩张型心肌病抗腺苷酸转位酶自身抗体的初步研究[J]. *中国免疫学杂志*,1995(3):173-175.
- [31] 廖玉华,涂源淑,李淑莉. 抗心肌线粒体自身抗体在扩张型心肌病诊断中的价值[J]. *中国实用内科杂志*,1995,15(2):84-85.
- [32] LIU H R, ZHAO R R, ZHI J M, et al. Screening of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages[J]. *Autoimmunity*, 1999,29(1):43-51.
- [33] 袁璟,廖玉华. 抗心肌抗体对心肌炎心肌病临床诊断、治疗和预后评估的价值[J]. *临床心血管病杂志*,2015,31(2):115-118.
- [34] JAESCHKE R, GUYATT G H, SACKETT D L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group [J]. *Jama*,1994,271:703-707.

(收稿日期:2016-07-06)