

心肌病

抗心肌抗体在小儿病毒性心肌炎
诊断中的价值及意义*彭静¹ 张勇¹ 王瑞耕¹ 孙东明¹ 刘玲¹ 夏琨¹
龙元¹ 王丹丹¹ 蔡珊珊¹ 刘宁¹ 付佳¹

【摘要】 **目的:**分析病毒性心肌炎(VMC)患儿抗心肌抗体(AHA)的检测结果,明确AHA在小儿VMC诊断中的作用。**方法:**采用前瞻性分析方法,入选62例VMC患儿为VMC组,同期46例疑似VMC患儿为疑似VMC组,20名健康儿童设为对照组,采用酶联免疫吸附法对各组4种AHA[抗心肌线粒体ADP/ATP载体蛋白(ANT)抗体、抗 β 1-受体抗体、抗M2胆碱能(M2)受体抗体、抗肌球蛋白重链(MHC)抗体]的结果进行分析和比较。**结果:**VMC组4种AHA的阳性率均高于对照组,差异有显著统计学意义($P < 0.01$),疑似VMC组4种AHA的阳性率亦高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。VMC组与疑似VMC组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗ANT抗体、抗 β 1-受体抗体、抗M2受体抗体、抗MHC抗体在VMC患儿中检测的灵敏度分别为91.9%、93.5%、90.3%、93.5%,特异度分别为85%、80%、85%、85%。11例暴发性心肌炎患儿4种AHA的阳性率分别为81.8%、90.9%、81.8%、81.8%。**结论:**AHA对小儿VMC的诊断具有较高的特异性和敏感性,检测结果与临床诊断高度一致,临床上可为VMC的诊断及免疫治疗提供依据。

【关键词】 抗心肌抗体;病毒性心肌炎;自身免疫;小儿

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.09.009

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

* 基金项目:武汉市卫生计生科研基金(No:WX17B08)

¹华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院心内科(武汉,430016)
通信作者:张勇,E-mail:1539210298@qq.com

- [6] RECTOR T S, KUBO S H, COHN J N, et al. Patients self-assessment of their congestive heart failure, part 2: content, reliability and validity of a new measure the Minnesota living with heart failure questionnaire [J]. Heart Failure, 1987; 198-190.
- [7] TAYLOR R S, SAGAR V A, DAVIES E J, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 4: CD003331.
- [8] MALFATTO G, BRANZI G, OSCULATI G, et al. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy [J]. J Card Fail, 2009, 15: 327-333.
- [9] RITT L E, MYERS J, STEIN R, et al. Additive prognostic value of a cardiopulmonary exercise test score in patients with heart failure and intermediate risk [J]. Int J Cardiol, 2015, 178: 262-264.
- [10] ARENA R, MYERS J, ABELLA J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure [J]. Circulation, 2007, 115: 2410-2417.
- [11] JAUSSAUD J, AIMABLE L, DOUARD H. The time for a new strong functional parameter in heart failure: the VE/VCO₂ slope [J]. Int J Cardiol, 2011, 147: 189-190.
- [12] CORNELIS J, TAEYMANS J, HENS W, et al. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - a systematic review and descriptive meta-analysis [J]. Int J Cardiol, 2015, 182: 476-486.
- [13] EDELMANN F, GELBRICH G, DÜNGEN H D, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. JACC, 2011, 58, 1780-1791.
- [14] LEWIS E F, LAMAS G A, O'MEARA E, et al. CHARM Investigators: characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM [J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9: 83-91.
- [15] NOLTE K, HERRMANN-LINGEN C, WACHTER R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial [J]. Eur J Prev Cardiol, 2015, 22, 582-593.

(收稿日期:2017-03-03)

The values of anti-heart autoantibodies in the diagnosis of viral myocarditis in children

PENG Jing ZHANG Yong WANG Ruigeng SUN Dongming LIU Ling XIA Kun
LONG Yuan WANG Dandan CAI Shanshan LIU Ning Fu Jia

(Department of Cardiology, Wuhan Children's Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430016, China)

Corresponding author: ZHANG Yong, E-mail: 1539210298@qq.com

Abstract Objective: To explore the diagnostic and treatment value of anti-heart antibody in children with viral myocarditis. **Method:** Using retrospective analysis method, 62 cases children with viral myocarditis were assigned to myocarditis group, 46 cases of suspected viral myocarditis were set up in the suspected myocarditis group during the same period and 20 healthy children were enrolled in the control group. Enzyme-linked immunosorbent method were used to check four kinds of anti-heart autoantibodies (AHA) in myocarditis for each group and all results were compared. **Result:** The four AHA positive rates of myocarditis patients were higher than those in the control group with significant difference ($P < 0.01$). The four AHA positive rates of suspected myocarditis group were also higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The anti-heart autoantibodies can be taken as specific markers of diagnosis for children with viral myocarditis.

Key words anti-heart autoantibodies; viral myocarditis; autoimmunity; children

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)的发病机制至今尚未完全阐明,其临床症状表现多样且缺乏特异性诊断指标,确诊金标准——心内膜心肌活检因其侵入性而难以实施,故心肌炎的诊断具有一定挑战。近年来国外研究证实抗心肌抗体(anti-heart autoantibodies, AHA)介导心肌免疫损伤,在VMC的发生发展中起着重要作用^[1]。2013年欧洲心血管年会(ESC)发布“心肌炎的病因、诊断、管理和治疗共识”,将AHA作为临床心肌炎的一线检查项目。国内亦有相关研究显示AHA在成人VMC的诊断上具有高度敏感性和特异性^[2]。因此,本研究通过对VMC患儿AHA的检测及分析,明确其对小儿VMC诊断的价值,旨在为临床上心肌炎患儿的诊断及治疗开辟新的途径。

1 对象与方法

1.1 对象

采用前瞻性分析方法,从2015-06-2016-09收治于我院的患儿中入选62例为VMC组,诊断均符合第六届全国小儿心脏病会议所定的《小儿病毒性心肌炎诊断标准》^[3],其中男31例,女21例;平均年龄(3.87 ± 3.12)岁。选取同期46例疑似VMC的患儿为疑似VMC组,入选标准为患儿有胸痛、心悸等临床表现及相关心电图、心肌损伤标志物或心脏影像学检查阳性,但尚未达到上述诊断标准,其中男25例,女21例;平均年龄(5.63 ± 1.26)岁。另选20名健康儿童设为对照组,其中男13例,女7例;平均年龄(6.87 ± 1.93)岁。

1.2 方法

1.2.1 血清AHA的检测 采静脉血2ml,送华中科技大学附属协和医院心血管免疫研究室,按颜

小飞等^[4]报道的检测方法实施。检测方法:利用人工合成的多肽作为自身抗原,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。

1.2.2 其他相关检查 行血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTnT-hs)及血清氨基末端脑钠肽(NT-proBNP)检测、常规心电图、24h动态心动图、心脏立位远达片、彩色多普勒超声心动图检查,部分患儿按路易斯湖标准行心脏MRI检查,并采用ELISA法检测柯萨奇病毒(CoxB3-IgM, CoxB5-IgM)、腺病毒IgM、肠道病毒Evs-RNA。

1.3 统计学处理

应用SPSS13.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分数表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

VMC组的62例患儿入院前平均病程(7.16 ± 3.87)d,其中暴发性心肌炎11例,其心律失常类型包括室性心动过速(室速)2例,心室颤动(室颤)1例,Ⅲ度AVB 2例,Ⅱ度二型AVB 1例,酷似心肌梗死样ST段改变1例,紊乱性房性心动过速4例;疑似VMC组46例患儿入院前平均病程(6.87 ± 5.19)d;3组患儿年龄、性别差异均无统计学意义($t = 1.14, P > 0.05$)。

2.2 病毒血清学检测结果

3组病毒血清学检测结果见表1。

2.3 AHA阳性率比较

3组AHA检测[抗心肌线粒体ADP/ATP载体蛋白(ANT)抗体、抗 β_1 -受体抗体、抗M2胆碱能

(M2)受体抗体、抗肌球蛋白重链(MHC)抗体]结果见表2。

2.4 暴发性心肌炎与非暴发性心肌炎 AHA 检测

结果

VMC组中暴发性心肌炎(11例)与非暴发性心肌炎(51例)患者的AHA检测结果见表3。

表1 3组病毒血清学检测结果

Table 1 Each virus serological test results

例(%)

组别	CoxB3-IgM	CoxB5-IgM	腺病毒 IgM	Evs-RNA
VMC组(62例)	12(19.3)	19(30.6)	9(14.5)	28(45.1)
疑似VMC组(46例)	5(10.8)	13(28.9)	8(17.3)	25(54.3)
对照组(20例)	1(5.0)	0	0	1(5.0)

表2 3组4种AHA检测结果

Table 2 Groups of 4 kinds of AHA test results

例(%)

组别	抗AHT抗体	抗 β_1 受体抗体	抗M ₂ 受体抗体	抗MHC抗体
VMC组(62例)	57(91.9) ¹⁾	58(93.5) ¹⁾	56(90.3) ¹⁾	58(93.5) ¹⁾
疑似VMC组(46例)	32(69.5) ²⁾	36(78.2) ²⁾	31(67.3) ²⁾	32(69.5) ²⁾
对照组(20例)	3(15.0)	4(20.0)	3(15.0)	3(15.0)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$; ²⁾ $P < 0.05$ 。

表3 暴发性心肌炎与非暴发性心肌炎AHA检测结果

Table 3 Fulminant myocarditis and nonfulminant myocarditis AHA test

例(%)

组别	抗AHT抗体	抗 β_1 受体抗体	抗M ₂ 受体抗体	抗MHC抗体
暴发性心肌炎(11例)	9(81.8)	10(90.9)	9(81.8)	9(81.8)
非暴发性心肌炎(51例)	48(94.1)	48(94.1)	47(92.1)	49(96.0)
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

近年来国内外研究证明,在VMC患者血清中可测出多种AHA,AHA是一类针对心肌某一特定抗原决定簇的自身免疫性抗体,具有器官特异性和疾病特异性^[5],主要包括抗AHT抗体、抗 β_1 受体抗体、抗M₂受体抗体和抗MHC抗体。自身免疫在心肌损伤发生及发展过程中起到着重要作用,而心肌自身免疫损伤的重要特征就是心肌自身抗体(即AHA)的检出及其水平的增高^[6-7]。2013年欧洲心血管年会(ESC)的心肌炎共识中已将AHA列为心肌炎的一线诊断方法,提出临床拟诊心肌炎患者的血清样本应根据已发表的可行检测方法,由特定中心的专业人员进行抗心肌自身抗体的检测。

不同的AHA对心肌损害有不同的作用机制^[7-9]:①抗ANT抗体可以结合到心肌线粒体内膜,干扰线粒体ADP/ATP载体转运和能量代谢,损伤心肌细胞,并能减少心脏线粒体ADP/ATP的交换,对机体血流动力学造成影响;②抗 β_1 受体抗体作用于心肌细胞膜 β_1 受体产生慢性交感刺激,是导致心律失常、细胞凋亡和心肌重构的重要原因;③抗M₂受体抗体作用于心肌细胞膜M₂受体,激活乙酰胆碱依赖性钾通道和抑制受体门控的Ca²⁺通道,产生负性变时和负性肌力效应,从而降

低心肌收缩功能;④抗MHC抗体与柯萨奇B组病毒及 β AR胞外段具有共同抗原决定簇,通过与病毒和 β AR的交叉反应介导心肌炎症反应。

由于VMC的确诊需心内膜心肌活检,在临床上不易实施。目前反映心肌损伤常用的生化标志物包括CK-MB和cTnT-hs,CK-MB窗口期短,心肌损伤后24~36h即恢复正常,在临床上亦受到其他因素的影响,如标本溶血、婴幼儿输液采血剧烈哭吵挣扎导致骨骼肌释放CK-MB。cTnT-hs敏感性及其特异性均较高,诊断时间窗也较长,10~15d恢复正常,但临床上除少数暴发型心肌炎患儿外,大多数心肌炎患儿心肌细胞坏死量少,其阳性率远低于成人急性心肌梗死。因此临床上需要特异性敏感性更强的生物化学指标。

本研究从免疫损伤的角度出发,通过对VMC患儿AHA的检测,显示AHA对VMC的诊断具有较高的特异性(80%~85%)和敏感性(90.3%~93.5%),检测结果与临床诊断高度一致,临床上可为VMC的诊断提供依据。值得一提的是在疑似心肌炎的病例中,4种AHA的阳性率分别为69.5%、78.2%、67.3%、69.5%,因此,对于AHA阳性的疑似病例应按心肌炎标准进行治疗及随访,以防漏诊。

暴发性心肌炎病因不明,其在起病方式、血流动力学改变及临床结局上有别与普通心肌炎,且多发于儿童。本研究中的 11 例暴发性心肌炎患儿 4 种 AHA 的阳性率分别为 81.8%、90.9%、81.8%、81.8%。同时笔者注意到暴发性心肌炎患儿 AHA 的滴度均较低,这是否与患儿自身的免疫功能有关,或是与暴发性心肌炎本身的发病机制相关,考虑目前的病例数尚少,笔者将继续积累资料以进一步探讨。

本研究依据国内 VMC 的诊断标准做了病毒的血清学检测,但必须认识到阳性的病毒血清学并不意味着心肌感染,在 2013 年 ESC 共识中提出不推荐常规行病毒的血清学检测。

目前在心肌炎的治疗中免疫抑制剂的使用仍存在争议,在国内主要用于重症病例,如伴有心功能不全,心源性休克,严重心律失常(室性心动过速、心室颤动、完全性房室传导阻滞等)者,治疗上可给予激素、环孢素 A、咪唑硫嘌呤抑制免疫反应,而 AHA 的检测则可为患儿的免疫治疗提供依据。丙种球蛋白能提供特异病毒抗体,迅速清除心肌病毒感染及损伤,并能阻断自身免疫过程,减轻心肌的炎症反应。对于经以上治疗效果欠佳的重症病例,可考虑免疫吸附治疗,非特异性清除循环中的自身抗体。对于病情较轻者可予匹多莫德及中成药口服调节免疫功能,减少自身抗体的产生。同时,针对 AHA 选择临床用药能显著改善预后^[2],对于抗 β_1 受体抗体阳性的病例,特别是伴有心律失常时,可选用 β 受体阻滞剂。对于抗 M2 受体抗体阳性的病例,同时合用 M2 受体阻滞剂可减少心脏改变(Wallukat,1999)。本研究中 11 例暴发性心肌炎患儿均予以大剂量甲基强的松龙及丙种球蛋白治疗,除 1 例死亡,2 例放弃,1 例病情反复外,其余 7 例均治疗效果良好,病情恢复稳定,门诊随访中。

同时笔者认识到,AHA 介导的持续的免疫损伤是心肌炎转变为炎症性心肌病的重要机制^[10],其过程是由于嗜心肌病毒等不同原因引起的直接心脏损害,使心肌细胞内具有特异性抗原决定簇的氨基酸序列暴露于免疫系统,经 Th 细胞辅助 B 细胞而产生特异性针对心肌细胞的自身抗体,造成对心肌细胞结构、代谢及功能的损伤,并最终发展为炎症性心肌病。国外 Lauer 等^[11]观察 33 例成人 VMC 伴心功能不全患者 6 个月,抗 MHC 抗体阳性患者心肌收缩功能和舒张功能呈进行性损害,而抗体阴性患者心功能有明显改善。Lauer 等(1999)对 AHA 持续阳性的成人 VMC 患者随访 3 年,有

36.4%转化为扩张型心肌病。因此,VMC 患儿的免疫治疗是极为重要的。目前笔者正在对不同水平血清 AHA 的 VMC 患儿进行随访,监测患儿 AHA 水平的变化,研究 AHA 水平与炎症性心肌病发生率的相关性。我们也期待多中心的研究以期寻求炎症性心肌病早期诊断的独立危险因素,有助于防止 VMC 向 DCM 转化,对炎症性心肌病的早期诊断和干预及 VMC 的疗效判断和预后提供重要的线索。

参考文献

- [1] WEHLOU, DELANGHE J R. Detection of antibodies in cardiac autoimmunity [J]. Clin Chim Acta, 2009, 408:114-122.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 病毒性心肌炎诊断标准 [J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(2):75-75.
- [4] 颜小飞, 梁薇, 余淼, 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.
- [5] CAFORIO A L, MAHON N G, BAIG M K, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives [J]. Circulation, 2007, 115:76-83.
- [6] 李淑清, 李为民, 刘巍. 感染自身免疫与心肌炎 [J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(8):640-642.
- [7] YAJIMA T, KNOWLTON K U. Viral myocarditis: from the perspective of the virus [J]. Circulation, 2009, 119:2615-2624.
- [8] SUZUKI J, OGAWA M, FUTAMATSU H, et al. A cyclooxygenase-2 inhibitor alters Th1/Th2 cytokine balance and suppresses autoimmune myocarditis in rats [J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 40:688-695.
- [9] 李雪梅, 于宪一. 免疫学指标在小儿心血管疾病诊断中的临床意义 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(7):495-499.
- [10] KNOWLTON K U. Unsolved medical issues and new targets for further research in viral myocarditis and dilated cardiomyopathy [J]. Ernst Schering Res Found Workshop, 2006, 55:19-35.
- [11] LAUER B, SCHANNWELL M, KÜHL U, et al. Anti-myosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35:11-18.

(收稿日期:2017-01-12)