

# 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南：创新与转化<sup>\*</sup>

廖玉华<sup>1</sup>

**[摘要]** 《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》依据创新与转化的研究成果,提出扩张型心肌病(DCM)的病因诊断,临床研究证实抗心肌抗体可以预测 DCM 猝死和死亡。该指南提出针对 DCM 病因的免疫学治疗,临床试验证实通过药物阻止抗体、免疫吸附抗体和免疫调节治疗可以改善 DCM 患者心功能和降低病死率。

**[关键词]** 扩张型心肌病;抗心肌抗体;免疫学治疗

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.002

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** C

## Chinese guidelines for diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy: innovation and transformation

LIAO Yuhua

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

Corresponding author: LIAO Yuhua, E-mail: liaoyh27@163.com

**Summary** According to the innovative and transformative results in Chinese clinical trials, the “2018 Chinese guidelines for diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy (DCM)” proposes the etiological diagnosis of DCM. The clinical studies have confirmed that anti-heart autoantibodies can predict the sudden death and mortality of DCM. Therefore, the guidelines advance a series of novel immunological therapies against the etiological diagnosis of DCM. Those therapies, including blocking antibody by drugs, immuno-absorption antibody and immuno-regulation therapy, are effective in improving cardiac function and decreasing mortality in patients with DCM.

**Key words** dilated cardiomyopathy; anti-heart autoantibodies; immunological therapy

扩张型心肌病(DCM)是一类异质性心肌病,是心力衰竭(心衰)和猝死的常见疾病之一。以往对DCM局限于心衰和心律失常的治疗,本刊发表的《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》(简称指南)<sup>[1]</sup>提出病因诊断及其检测方法,针对免疫病因早期治疗,将基础研究转化到临床研究,对DCM诊断与治疗展现出新的理念与方法。

### 1 DCM 病因诊断的创新与临床实践

指南将DCM分为原发性和继发性两类。原发性DCM包括家族性DCM、获得性DCM和特发性DCM。家族性DCM推荐临床开展基因检测,明确病因诊断。在获得性DCM类型中提出免疫性DCM,以抗心肌抗体(anti-heart antibodies, AHA)作为免疫学标记物。1985年Schultheiss等<sup>[2]</sup>发现DCM患者抗心肌线粒体腺嘌呤核苷异位酶(ANT)自身抗体干扰心肌细胞能量代谢导致心肌病,2011年笔者<sup>[3]</sup>发现DCM患者抗L型钙通道抗体(抗L-CaC抗体)可以引起室性心律失常和猝死,并阐明

其作用机制,并且建立了抗心肌抗体的检测方法。

2014年浦介麟等临床研究证实DCM组(732例)和对照组(834例)随访52个月,DCM患者抗L-CaC抗体阳性组总死亡、全因死亡和猝死均显著高于对照组<sup>[4]</sup>;对2062例慢性心衰(CHF)与824例对照组人群随访36个月,在CHF379例死亡患者中,猝死率DCM组40.37%和缺血性心肌病(ICM)组39.07%,DCM和ICM组抗 $\beta_1$ 肾上腺素受体( $\beta_1$ AR)抗体阳性患者的猝死率显著高于对照组<sup>[5]</sup>。中国多项临床观察性研究证实抗L-CaC抗体和抗 $\beta_1$ AR抗体阳性具有CHF死亡和DCM猝死的独立预测价值。然而,国内外资料显示AHA在41%~85%的特发性DCM、60%的家族性DCM和46~60%的围生期心肌病患者中被检出阳性,该指南推荐对于心脏扩大非缺血性心衰患者,常规检测抗心肌抗体供DCM免疫诊断、选择针对性治疗和预测DCM猝死和死亡风险<sup>[1]</sup>。

### 2 DCM 的早期病因治疗:免疫学治疗

2014年中国报道767例DCM随访52个月死亡率为42.24%<sup>[1]</sup>。为了降低DCM病死率,需要DCM的早期诊断和早期干预。在DCM早期阶段,该指南积极推荐针对DCM病因治疗包括免疫学治

<sup>\*</sup> 基金项目:国家十二五支撑计划项目(No:2011BA111B23)

<sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科 心血管病研究所 生物靶向治疗教育部重点实验室(武汉,430022)

通信作者:廖玉华, E-mail: liaoyh27@163.com

疗和尽早应用神经激素拮抗剂治疗,可减少心肌损伤和延缓病变发展。该指南创新性提出 DCM 免疫学治疗的方法(图 1)。

### 2.1 阻止抗体致病作用的治疗

指南推荐了针对抗  $\beta$ 1AR 抗体和抗 L-CaC 抗体阳性的 DCM 早期患者应用  $\beta$  受体阻滞剂和地尔硫草治疗。国内外多中心随机临床试验(J-CHF、MDC、DiDi、ISDDC 试验)<sup>[6-9]</sup>证实  $\beta$  受体阻滞剂和地尔硫草治疗 DCM 患者可以改善症状和降低病死率。通过临床荟萃分析证实,在地高辛、利尿剂、ACEI、硝酸盐类药物治疗基础上,与对照组相比, $\beta$  受体阻滞剂降低 39% 全因死亡风险,地尔硫草降低 58% 全因死亡风险和心衰再住院率<sup>[10]</sup>。

### 2.2 免疫吸附治疗

近 20 年免疫吸附和免疫球蛋白补充(IA/IgG)治疗 DCM 的模式逐渐成熟,开展了大量单中心小样本和多中心临床试验,清除抗心肌抗体都获得良好结果,免疫吸附和免疫球蛋白补充(IA/IgG)治疗可用于 DCM 抗心肌抗体阳性患者<sup>[1]</sup>。

### 2.3 免疫调节治疗

中国十二五支撑计划多中心随机双盲安慰剂对照 QLQX-DCM 临床试验证实,中药芪苈强心胶囊治疗新近诊断的 DCM 患者具有免疫调节和改善患者心功能作用<sup>[1]</sup>。

## 3 神经激素拮抗剂治疗

针对心衰病理生理机制 3 大系统(交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、利钠肽系统)的 3 类神经激素拮抗剂( $\beta$  阻滞剂、ACEI/ARB/MRA、ARNI)被证实降低心衰患者的患病率和病死率<sup>[1]</sup>。

在中国十二五支撑计划和国家 973 项目的支持下,中国专家完成了 DCM 病因的临床观察性研究和随机多中心临床试验,为指南的观点创新提供了中国研究证据,指南的推广应用将提升中国 DCM 的早期诊断与治疗水平。

## 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 421-434. doi: 10. 13201/j. issn. 1001-1439. 2018. 05. 001.
- [2] Schultheiss HP, Bolte HD. Immunological analysis of auto-antibodies against the adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy[J]. J Mol Cell Cardiol, 1985, 17: 603-617.
- [3] 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(3): 264-270.
- [4] Yu H, Pei J, Liu X, et al. Calcium channel autoantibodies predicted sudden cardiac death and all-cause mortality in patients with ischemic and nonischemic chronic heart failure [J]. Dis Markers, 2014, 2014: 796075. doi: 10. 1155/2014/796075.
- [5] Pei J, Li N, Chen J, et al. The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 887-894.
- [6] Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, et al. Presence of autoantibody directed against beta1-adrenergic receptors is associated with amelioration of cardiac function in response to carvedilol: Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study[J]. J Cardiac Fail, 2015, 21(3): 198-207.
- [7] Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group[J]. Lancet, 1993, 342: 1441-1446.
- [8] Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, et al. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. results of the diltiazem in dilated cardiomyopathy trial [J]. Circulation, 1996, 94: 346-352.
- [9] Liao YH. Interventional study of diltiazem in dilated cardiomyopathy: a report of multiple centre clinical trial in China. Chinese cooperative group of diltiazem intervention trial in dilated cardiomyopathy [J]. International Journal of Cardiology, 1998, 64: 25-30.
- [10] 魏晶晶, 袁璟, 汪朝晖, 等.  $\beta$  受体阻滞剂/地尔硫草治疗扩张型心肌病患者死亡率的 meta 分析[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(2): 128-132.

(收稿日期: 2018-04-26)

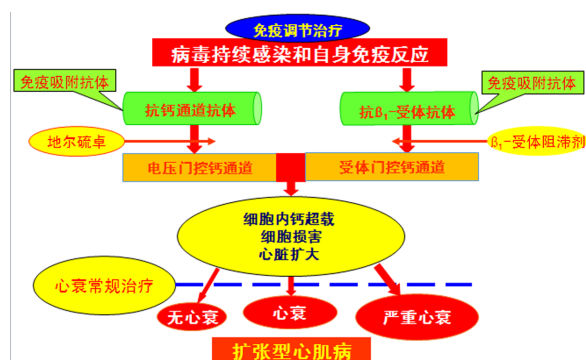


图 1 扩张型心肌病的免疫机制与免疫学治疗

Figure 1 Immune mechanism and immunotherapy of DCM