

心 肌 病

病毒与抗心肌抗体在围生期心肌病发病中的作用

文建平¹ 汪朝晖² 廖玉华² 袁璟²

[摘要] **目的:**通过研究围生期心肌病(PPCM)患者的病因,探讨病毒与抗心肌抗体(AHA)在 PPCM 发病中的作用。**方法:**收集 2010-03—2016-03 在我院住院确诊为 PPCM 的女性患者 32 例,平均年龄(27.6±4.4)岁;其中 NYHA 心功能分级Ⅲ级者 12 例(37.5%)、Ⅳ级 15 例(46.8%)。采用逆转录聚合酶链式反应法(RT-PCR)检测以下病毒:柯萨奇病毒(CoxB-IgM)、埃可肠病毒(EVs-RNA)、巨细胞病毒(CMV-IgM);以酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清 AHA:抗心肌线粒体腺嘌呤核苷酸异位酶(ANT)抗体,抗 β1-肾上腺素受体(β1-AR)抗体,抗 M2-胆碱能受体(M2R)抗体,抗肌球蛋白重链(MHC)抗体;同时对患者病史、诊治过程、随访结果进行回顾性分析。**结果:**病毒检测为阳性者共 22 例(68.7%),其中 CoxB-IgM 阳性 21 例(65.6%)、EVs-RNA 阳性 19 例(59.4%)、CMV-IgM 阳性 12 例(37.5%)。AHA 为阳性者共 17 例(53.1%),其中抗 ANT 抗体阳性 15 例(46.8%)、抗 β1-AR 阳性 15 例(46.8%)、抗 M2R 抗体阳性 13 例(40.6%)、抗 MHC 抗体阳性 13 例(40.6%)。病毒与 AHA 均阳性 17 例(53.1%)。32 例患者中有高龄产妇 9 例(28.1%),经产妇 13 例(40.6%);经抗心力衰竭等治疗后 28 例(87.5%)患者获好转,NYHA 分级改善 I~II 级。平均随访(26.7±12.4)个月,2 例患者死亡。**结论:**病毒与 AHA 可能在 PPCM 的发病中起重要作用。

[关键词] 围生期心肌病;病毒;抗心肌抗体;发病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.09.014

[中图分类号] R714.7;R542.2 **[文献标志码]** AThe role of virus and anti-heart antibodies in the pathogenesis
of peripartum cardiomyopathyWEN Jianping¹ WANG Zhaohui² LIAO Yuhua² YUAN Jing²

* 基金项目:厦门医学院校内课题自然科学类(No:K2017-01)

¹ 厦门医学院附属第二医院职业病干部病房(福建厦门,361021)² 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科

通信作者:汪朝晖,E-mail:wuxiaohongtian@163.com

- [7] Tian Q, Yao F, Zhang Y, et al. Molecular study of five Chinese Patients with 46XX Partial 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(3):234—238.
- [8] 刘力生. 高血压[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:670-674.
- [9] Zhu Z, Ni S, Gu W. Clinical characteristics and mutation analysis of two Chinese children with 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10):19132—19137.
- [10] Sparkes RS, Klisak I, Miller WL. Regional mapping of genes encoding human steroidogenic enzymes; P450scc to 15q23-q24, adrenodoxin to 11q22; adrenodoxin reductase to 17q24-q25; and P450c17 to 10q24-q25[J]. DNA Cell Biol, 1991, 10(5):359—365.
- [11] Qiao J, Hu RM, Peng YD, et al. A complex heterozygous mutation of His373Leu and Asp487-Ser488-Phe489 deletion in human cytochrome P450c17 causes 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency in three Chinese sisters[J]. Mol Cell Endocrinol, 2003, 201(1—2):189—195.
- [12] Hahn JR, Kim DR, Jeong DK, et al. A novel compound heterozygous mutation in the CYP17 (P450 17α-hydroxylase) gene leading to 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Metabolism, 2003, 52(4):488—492.
- [13] Sun M, Yan X, Feng A, et al. A novel compound heterozygous mutation in the CYP17A1 gene in a patient with 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Discov Med, 2017, 24(133):175—182.
- [14] Zhang M, Sun S, Liu Y, et al. New, recurrent, and prevalent mutations: Clinical and molecular characterization of 26 Chinese patients with 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015(150):11—16.
- [15] 杨明辉, 吴新宝, 李庭, 等. 17α-羟化酶缺陷症临床及分子遗传学研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(41):2900—2904.
- [16] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中国医师学会青春期医学专业委员会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6):404—409.

(收稿日期:2018-06-09; 修回日期:2018-07-09)

(¹Cadre Wards, the Second Hospital of Xiamen, Xiamen, Fujian, 361021, China; ²Institute of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: WANG Zhaohui, E-mail: wuxiaohongtian@163.com

Abstract Objective: To clear the role of virus and anti-heart antibodies(AHA) in the pathogenesis of peripartum cardiomyopathy(PPCM) by analyzing the cause of this disease. **Method:** The clinical symptoms, results of laboratory examination, and prognosis of 32 female patients diagnosed of PPCM in our Hospital from March 2010 to March 2016 were studied, with the mean age of (27.6 ± 4.4) years and NYHA with class III in 12 patients (37.5%), class IV in 15 patients (46.8%). Coxsackie B virus(CoxB-IgM), Enteric virus ribonucleic acid(EVs-RNA), cytomegalo virus(CMV-IgM) were detected by retrovirus transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR). The anti-heart antibodies(AHA), including anti-adenine nucleotide translocator(ANT) antibody, anti- β 1-adrenoceptor(β 1-AR)antibody, anti-M2 muscarinic receptor(M₂R) antibody, and anti-myosin heavy chain(MHC)antibody are tested by Enzyme-linked immunoadsorbent assay(ELISA). **Result:** Virus were detected in 22 of 32(68.7%) patients, including CoxB-IgM ($n=21, 65.6\%$), EVs-RNA ($n=19, 59.4\%$), CMV-IgM ($n=12, 37.5\%$). AHA were investigated in 17 of 32(53.1%)patients including anti-ANT antibody in 15(46.8%) patients, anti- β 1-AR antibody in 15(46.8%)patients, anti-M₂R antibody in 13(40.6%)patients, and anti-MHC antibody in 13(40.6%) patients. Both of virus and AHA were detected positive in 17of 32(53.1%) patients. Other causes included the old age during pregnancy ($n=9, 28.1\%$), and multiple prior pregnancies ($n=13, 40.6\%$)in spite of virus and AHA. After medical therapy for heart failure, the cardiac function of 28(87.5%) patients improved as measured by NYHA classification. 2(6.3%)patients died at a follow up of (26.7 ± 12.4) months. **Conclusion:** Virus and AHA might play an important role in the pathogenesis of PPCM.

Key words peripartum cardiomyopathy; Virus; anti-heart antibodies; pathogenesis

围生期心肌病(PPCM)是指既往无心脏病的女性在妊娠最后1个月至产后6个月内发生心力衰竭,符合扩张型心肌病的临床表现^[1]。其发生率为1/1300~1/4000,发病具有明显的种族特点,以非洲黑种人群发病率最高。PPCM临床表现轻重不一,可迅速恶化,是导致孕产妇和围生儿死亡的重要原因,位列孕产妇死亡原因的第5位^[2]。目前该病病因和发病机制不明,本文通过对我院6年来收治的32例PPCM患者进行回顾分析,探讨病毒与抗心肌抗体(AHA)在PPCM发病中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2010-03—2016-03华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科收治的PPCM住院患者32例,平均年龄 (27.6 ± 4.4) 岁,住院 (12.1 ± 3.94) d。所有患者均符合欧洲心脏病学会PPCM工作组的诊断标准^[3],NYHA心功能分级Ⅲ级者12例(37.5%)、Ⅳ级15例(46.8%)。患者中农民24例(75%)、高龄产妇9例(28.1%)、经产妇13例(40.6%)、双胎妊娠7例(21.8%),发病前有感冒病史14例(43.8%)、流产史7例(21.8%)、死胎1例(3.1%)。本研究获华中科技大学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

总结我院确诊为PPCM患者的临床表现、心电图(ECG)、超声心动图(UCG)、血清病毒和AHA检测结果,分析病毒、AHA与PPCM发病的关系,出院后随访患者临床状态和预后。

1.3 检测方法

采用逆转录聚合酶链式反应法(RT-PCR)检测以下病毒:柯萨奇病毒(CoxB-IgM)、埃可肠病毒(EVs-RNA)、巨细胞病毒(CMV-IgM);以酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清AHA^[4];抗心肌线粒体腺嘌呤核苷酸异位酶(ANT)抗体、抗 β 1-肾上腺素受体(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。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒检出率

32例患者中,病毒检测阳性者22例(68.7%),其中CoxB-IgM阳性21例(65.6%)、EVs-RNA阳性19例(59.4%)、CMV-IgM阳性12例(37.5%),同时检出2种以上病毒者19例(59.4%)。

2.2 AHA检出率

AHA为阳性者共17例(53.1%),其中抗ANT抗体阳性15例(46.8%)、抗 β 1-AR抗体阳性15例(46.8%)、抗M₂R抗体阳性13例(40.6%)、抗MHC抗体阳性13例(40.6%),同时有 ≥ 2 种抗体阳性者15例(46.8%)。

2.3 病毒与AHA的相关性

病毒与AHA均阳性者17例(53.1%),差异有统计学意义($OR=13.6, P < 0.01$),病毒与AHA具有显著相关性,见表1。

表1 PPCM患者病毒与AHA的相关性分析

Table 1 The correlation of virus and AHA in patients with PPCM

项目	抗心肌抗体(+)	抗心肌抗体(-)	合计
病毒(+)	17	5	22
病毒(-)	2	8	10
合计	19	13	32

$\chi^2 = 7.125 > 6.63$, $OR = 13.6$, $ORL = 2.13$, $ORU = 85.38$, $P < 0.01$ 。

2.4 治疗与随访

所有患者均为产后发病,在不予哺乳的前提下予以标准抗心力衰竭治疗,合并血栓形成者抗凝治疗。治疗后超声心动图显示心功能指标均有明显改善。32例PPCM患者平均随访(26.7±12.4)个月,28例(87.5%)好转,NYHA心功能分级均改善I~II级,3例失访,2例死亡。

3 讨论

PPCM好发于营养不良、多次多胎妊娠、年龄>30岁、伴有先兆子痫及宫缩抑制剂治疗者^[5]。目前其病因和发病机制尚不明确,可能与病毒、自身免疫、氧化应激、细胞因子与炎症、遗传易感性和细胞凋亡等有关^[6]。PPCM患者如能早期识别和诊断或可有机会恢复,但再次妊娠常引起疾病复发^[7]。陈曙霞等^[8]对2例PPCM患者已行病理活检的标本,再行原位PCR法检测,发现心肌组织中CVB3-RNA均可见感染细胞内蓝紫色阳性型号,提示病毒感染(特别是CoxB-IgM)对心肌组织的直接损害及其诱导的免疫病理损伤可能是PPCM的病因之一。本文研究结果发现PPCM患者外周血清病毒(CoxB-IgM、EVs-RNA、CMV-IgM)检测阳性者共22例,检出率达68.7%,其中CoxB-IgM的检出率最高,且发病前有流感病史者高达14例(43.7%)。提示病毒感染可能是触发PPCM心肌病变的始动机制,潜伏的持续病毒感染可能在妊娠免疫力低下时重新激活自身免疫,并导致病毒性心肌炎。在小鼠实验中证实,与未怀孕的对照组相比,脑心肌炎病毒感染增加了产后小鼠心肌损伤的严重程度^[9]。

AHA是机体产生针对自身心肌蛋白分子的抗体总称,具有高度器官特异性,常见于病毒性心肌炎和扩张型心肌病^[10]。本研究的PPCM患者中AHA阳性共17例,阳性率53.1%。对病毒与AHA进行统计学相关性分析,差异有统计学意义($OR = 13.6$, $P < 0.01$),说明PPCM患者的病毒与AHA具有显著相关性。提示病毒与AHA可能是PPCM的重要病因与发病机制,其潜在机制可能是病毒持续感染,刺激体内抗心肌自身抗体的产生,通过自身免疫反应促进心肌纤维化、心室重构及心

肌收缩障碍的发生发展^[11]。袁璟等^[12]的临床研究发现,AHA在病毒性心肌炎和扩张型心肌病患者体内的表达具有高度敏感性和特异性,对病毒性心肌炎和扩张型心肌病的早期诊断、疾病风险评估和预后判断具有重要价值。

由于本病缺乏特异性的诊断手段,其早期症状体征常缺乏特异性,许多PPCM患者直到疾病晚期才被诊断^[7]。本研究证实了病毒与AHA可能在PPCM的发病中起到重要作用,为后期进一步的防治(如病毒、AHA的早期检测及免疫学治疗)拓展了新的思路^[13]。另外,本研究的不足之处在于样本例数不够多,缺少多中心随机对照研究。

参考文献

- [1] Ersboll AS, Damm P, Gustafsson F, et al. Peripartum cardiomyopathy: a systematic literature review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016, 95(11): 1205-1219.
- [2] 张丽娟, 陈奕. 围生期心肌病的病因学研究进展[J]. 中国医药导报, 2014, 11(17): 163-166, 169.
- [3] Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(8): 767-778.
- [4] 颜小飞, 梁薇, 余森, 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] Fett JD. Peripartum cardiomyopathy: challenges in diagnosis and management [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(9): 1035-1041.
- [6] Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(6): 364-370.
- [7] Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Nonhoff J, et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives[J]. Eur Heart J, 2015, 36(18): 1090-1097.
- [8] 陈曙霞, 石迪明, 徐瑾, 等. 原位PCR法对围生期心肌病柯萨奇B组病毒的检测[J]. 临床心血管病杂志, 2001, 17(3): 101-103.
- [9] Selle T, Renger I, Labidi S, et al. Reviewing peripartum cardiomyopathy: current state of knowledge[J]. Future Cardiol, 2009, 5(2): 175-189.
- [10] 汪朝晖, 廖玉华. 注重心肌病病因学诊断和治疗[J]. 临床心血管病杂志, 2007, 23(7): 481-483.
- [11] 袁璟, 汪朝晖, 廖玉华. 从病毒性心肌炎演变为扩张型心肌病: 病毒的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(2): 81-82.
- [12] 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.
- [13] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编委会, 中国心肌病诊断与治疗建议工作组. 心肌病诊断与治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(1): 3-16.

(收稿日期: 2018-03-28)