

## 心肌病

## M2 受体自身抗体在围产期心肌病中的初步研究\*

马桂伶<sup>1</sup> 乐音<sup>1</sup> 侯东燕<sup>1</sup> 张智勇<sup>1</sup> 张麟<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评估 M2 受体自身抗体(anti-M2-R)与围产期心肌病(PPCM)患者预后的相关性。方法:本研究为前瞻性单中心观察性研究。连续入选 1998—2018 年 84 例就诊于北京朝阳医院的 PPCM 患者。ELISA 法检测血清 anti-M2-R 水平,根据检测结果分为 anti-M2-R 阴性组和阳性组。所有的 PPCM 患者均给予标准抗心力衰竭(心衰)治疗,专人定期随访,定期监测实验室指标、心脏超声和 6 分钟步行试验。经过平均 5 年的随访,比较两组患者临床相关指标和全因死亡率、心血管死亡率、心衰再住院率的差异。结果:80 例 PPCM 患者完成了最终数据分析,其中 anti-M2-R 阳性组 37 例,anti-M2-R 阴性组 43 例。两组患者治疗后左心室舒张末期径、左室射血分数、心功能分级、6 分钟步行距离均有明显改善( $P < 0.01$ )。其中,anti-M2-R 阴性组患者美托洛尔最大耐受剂量更高[(38.4±5.0) mg, 2 次/d : (26.6±4.3) mg, 2 次/d,  $P < 0.01$ ], 滴定速度更快[(67.0±10.9) d : (82.8±11.9) d,  $P < 0.01$ ], 左室射血分数更高[(62.4±6.7)% : (57.5±7.4)%,  $P < 0.05$ ]。Anti-M2-R 阴性组心衰再住院率显著降低( $P < 0.05$ ),但两组间全因死亡率和心血管死亡率没有统计学差异。结论:PPCM 患者的整体预后相对较好,尤其是 anti-M2-R 阴性的患者,这可能与自主神经系统的调节有关。anti-M2-R 可能参与 PPCM 的发病,需进一步研究证实并阐明其潜在机制。

**[关键词]** 围产期心肌病;心力衰竭;M2 受体自身抗体;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.05.012

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## A preliminary study of autoantibodies against the M2-muscarinic receptor in peripartum cardiomyopathy patients

MA Guilin YUE Yin HOU Dongyan ZHANG Zhiyong ZHANG Lin

(<sup>1</sup>Heart Center&Beijing Key Laboratory of Hypertension Disease, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

Corresponding author: ZHANG Lin, Email: zhanglinpeking@aliyun.com

**Abstract Objective:** To evaluate the association of autoantibodies against the M2-muscarinic receptor(anti-M2-R) on prognosis of peripartum cardiomyopathy(PPCM) patients with standard treatment. **Methods:** This was a single center, prospective, observational study, which began in January 1998 and ended in December 2018. The 84 consecutive patients with newly diagnosed PPCM were enrolled at Beijing Chao-Yang Hospital. Synthetic peptides corresponding to the M2 receptor served as the target antigens in an ELISA experiment. They were used to screen sera of the 84 PPCM patients, who were separated into anti-M2-R-negative or positive group. All the PPCM patients received standard therapy regimens and they were assigned to one of the designated investigators and received follow-up examinations for 5 years after the initiation of the study. Clinical assessment, echocardi-

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81370340)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心 高血压病研究北京市重点实验室 首都医科大学心血管疾病研究所(北京, 100020)

通信作者:张麟, E-mail: zhanglinpeking@aliyun.com

- [15] Tang Z, Fan YT, Wang Y, et al. Mitral annular and left ventricular dynamics in atrial functional mitral regurgitation: a three-dimensional and speckle-tracking echocardiographic study[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2019, 32(4):503-513.
- [16] Ring L, Dutka DP, Wells FC, et al. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transthoracic echo[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(5):500-508.
- [17] Kajimoto K, Sato N, Takano T. Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):1051-1059.
- [18] Saito C, Minami Y, Arai K, et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcome of atrial functional mitral regurgitation in hospitalized heart failure patients with atrial fibrillation[J]. J Cardiol, 2018, 72(4):292-299.
- [19] 朱文青, 陈庆兴. 《2020ESC/EACTS 心房颤动诊断与管理指南》更新解读[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(11):975-977.

(收稿日期:2020-12-03)

graphy examination and 6-minute walk test were performed regularly. The primary endpoint events were all-cause mortality, cardiovascular mortality, and re-hospitalization for heart failure. **Results:** The 80 PPCM patients completed the final data analysis, including 37 in the anti-M2-R(+) group and 43 in the anti-M2-R(-) group. Both groups showed improvement in the left ventricular end-diastolic dimensions, the left ventricular ejection fraction, New York Heart Association functional classes and 6-minutes walk distance with standard treatment regimens and follow-up for 5 years(all  $P < 0.01$ ). Anti-M2-R(-) patients had greater tolerance and more rapidly titrated to metoprolol( $38.4 \pm 5.0$  mg bid;  $26.6 \pm 4.3$  mg bid,  $P < 0.01$ ;  $67.0 \pm 10.9$  days;  $82.8 \pm 11.9$  days,  $P < 0.01$ ), and they had better improvement in left ventricular ejection fraction than patients in the anti-M2-R(+) group ( $62.4 \pm 6.7\%$ ;  $57.5 \pm 7.4\%$ ,  $P < 0.05$ ). Anti-M2-R(-) patients had a marked decrease of re-hospitalization( $P < 0.05$ ) but not of all-cause mortality or cardiovascular mortality. **Conclusion:** PPCM patients have a relatively better prognosis than other patients, especially anti-M2-R(-) patients, which may be related to the regulation of autonomic nervous system. We posit that anti-M2-R may be involved in the pathogenesis of PPCM, which need further study to confirm and clarify its potential mechanism.

**Key words** peripartum cardiomyopathy; heart failure; anti-M2-R; prognosis

围产期心肌病(peripartum cardiomyopathy, PPCM)是一种相对少见的进展型心肌病,在妊娠最后1个月或产后5个月内发生的不明原因的心脏扩大和心力衰竭(心衰),符合扩张型心肌病样改变<sup>[1]</sup>,诊断时一定要除外已知的结构性心脏病。心脏超声需满足左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)  $< 45\%$ 和(或)缩短分数  $< 30\%$ <sup>[2]</sup>。PPCM的主要危险因素是产妇年龄、种族、多胎妊娠和合并子痫前期<sup>[3]</sup>。越来越多的证据表明自身免疫可能在其中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。

我们在多种病因心衰患者血清中均已检测到具有免疫活性的自身抗体,如 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体自身抗体、血管紧张素II 1型受体(AT1受体)自身抗体和M2受体自身抗体(autoantibody against M2 receptor, anti-M2-R)<sup>[6-9]</sup>。这些自身抗体可干扰靶受体与特异性配体的结合,对相应受体起到“激动剂样”的效应,从而调节心功能<sup>[10]</sup>。我们发现心衰患者血清是否存在 $\beta_1$ 受体自身抗体和AT1受体自身抗体,对使用 $\beta$ 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)的疗效不同<sup>[7-8]</sup>。

我们前期发现PPCM患者血清 $\beta_1$ 受体自身抗体的阳性率为59.5%, anti-M2-R的阳性率为45.9%<sup>[11]</sup>。心衰患者交感神经系统过度激活已被绝大多数医生所接受。然而,迷走神经系统在心衰中的作用尚不明确, anti-M2-R与PPCM患者治疗和预后的关系尚不清楚。本研究旨在评估PPCM患者长期标准抗心衰治疗的效果,比较PPCM患者血清anti-M2-R水平与心功能改善、 $\beta$ 受体阻滞剂使用的差异。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究为单中心前瞻性观察性研究,纳入1998年8月—2018年12月于北京朝阳医院产科病房和心内科门诊、病房首次确诊为PPCM的患

者共84例。采用结构化问卷面对面访谈获得人口基本资料和相关危险因素信息。

纳入标准:①年龄在18~40岁;②纽约心脏协会功能分级(NYHA) II~IV级;③心衰症状出现在妊娠最后1个月或产后前5个月;④没有其他的心衰病因;⑤经胸超声心动图示LVEF  $< 45\%$ 。

排除标准:①合并类风湿关节炎、HIV和脓毒症;②影响脂蛋白代谢的疾病,如甲状腺疾病等;③中重度贫血(血红蛋白  $< 9$  g/dL);④中重度肝、肾功能不全。

### 1.2 血清 anti-M2-R 的检测

定期从肘前静脉采2 mL血液,1500  $\times$  g离心10 min。血清样品于-80℃冰箱保存。合成人M2受体细胞外第2环表位肽段(氨基酸序列169-193: V-R-T-V-E-D-G-E-C-Y-I-Q-F-F-S-N-A-A-V-T-F-G-T-A-I)。此抗原多肽由Genomed公司合成,高效液相色谱法测定抗原多肽的纯度为98%。ELISA法检测血清anti-M2-R水平,批内和批间变异系数均  $< 5\%$ 。待检血清从1:20倍比稀释至1:160。吸光度(A)的检测上限为2.5。当A超过检测上限时将血清进一步稀释。阳性定义为(样品A-空白A)/(阴性对照A-空白A)  $\geq 2.1$ 。以满足阳性标准的最大稀释比例为该样本的抗体滴度<sup>[12]</sup>。

### 1.3 标准化抗心衰治疗

所有患者均给予标准抗心衰治疗(培哌普利2~4 mg/d,螺内酯10~20 mg/d,呋塞米10~20 mg/d,美托洛尔的初始剂量为12.5 mg/d,然后每2~4周逐步上调至最大耐受剂量)<sup>[1]</sup>。最大耐受心率和血压分别为60~75次/min和(120/65  $\pm$  10/5) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。产前确诊的患者,先给予呋塞米和美托洛尔治疗,产后加用培哌普利和螺内酯。治疗期间,若患者因服用培哌普利出现干咳,则将其改为氯沙坦钾。若出现心衰进展的症状和(或)体征,可上调呋塞米的剂量。若

患者血钾 $>5.5$  mmol/L,则停螺内酯。若患者心率 $<60$ 次/min,则下调美托洛尔剂量。标准抗心衰治疗1年后,若患者心脏超声提示左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD) $<50$  mm且LVEF $\geq 50\%$ ,则停用美托洛尔、呋塞米和螺内酯,仅保留培哌普利。建议患者控制食盐和食物的摄入,并控制体重。本研究方案符合赫尔辛基宣言,经北京朝阳医院伦理委员会批准,并获得所有患者书面知情同意。

#### 1.4 随访

所有患者被分配到指定的研究者进行平均5年的随访观察。主要终点事件是全因死亡、心血管死亡和心衰加重再住院。第1年每月随访1次,此后每3~6个月随访1次。每次均收集心率、血压、体重、肺部啰音、心脏杂音、周围组织水肿、药物剂量和药物不良反应等。定期复查实验室指标、超声心动图和6分钟步行试验等。

#### 1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比表示,抗体滴度以几何均数表示。两组间计量资料比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料采用卡方检验。应用Kaplan-Meier模型比较两组间全因死亡率、心血管死亡率和心衰再住院率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床基线资料比较

所有患者均为首次确诊,其中29例为初产,25例为多胎妊娠。32例合并妊娠高血压,18例合并妊娠期糖尿病。39例为产前确诊,45例为产后3个月内确诊。

根据基线血清anti-M2-R检测结果分组,其中anti-M2-R阳性组39例,阴性组45例,基线资料详见表1。其中,anti-M2-R阳性组基线心率小于阴性组( $P < 0.01$ ),余项目均无明显差异。随访期间共失访4例(阳性组2例,阴性组2例)。2020年12月完成80例患者的数据分析,其中阳性组37例(37/39,94.9%),阴性组43例(43/45,95.6%)。

### 2.2 药物剂量比较

所有患者均接受标准抗心衰治疗[培哌普利( $3.2 \pm 1.0$ ) mg,1次/d;美托洛尔( $33.0 \pm 7.4$ ) mg,2次/d;螺内酯( $18.9 \pm 3.1$ ) mg,1次/d;呋塞米( $19.0 \pm 3.0$ ) mg,1次/d]。随访期间,7例患者因服用培哌普利出现干咳改为氯沙坦钾,两组分别为3例和4例,剂量均为50 mg 1次/d。两组间培哌普利、螺内酯和呋塞米的剂量均无统计学差异。Anti-M2-R阴性组美托洛尔最大耐受剂量明显高于阳性组[( $38.4 \pm 5.0$ ) mg,2次/d;(26.6 $\pm$ 4.3) mg,2次/d, $P < 0.01$ ]。Anti-M2-R阴性组滴定到

美托洛尔最大耐受剂量的平均时间为( $67.0 \pm 10.9$ )d,短于阳性组的( $82.8 \pm 11.9$ )d( $P < 0.01$ ),这提示anti-M2-R阴性患者对美托洛尔的滴定速度更快,耐受性更好。

26例患者随访2年,因心脏结构和功能恢复正常而自行停药,此后定期随访,部分为电话随访。其余50例患者规律服药定期门诊随访,其中41例患者满足LVEDD $<50$  mm且LVEF $\geq 50\%$ ,继续服用培哌普利,9例心脏结构和(或)功能尚未恢复正常的患者继续服用培哌普利、美托洛尔、螺内酯和呋塞米,根据血压、心率、血钾及心功能调整用药及剂量。随访5年后,建议并鼓励所有患者来院复诊。随访期间所有患者的实验室指标均无明显波动。

表1 基线资料

Table 1 General clinical data

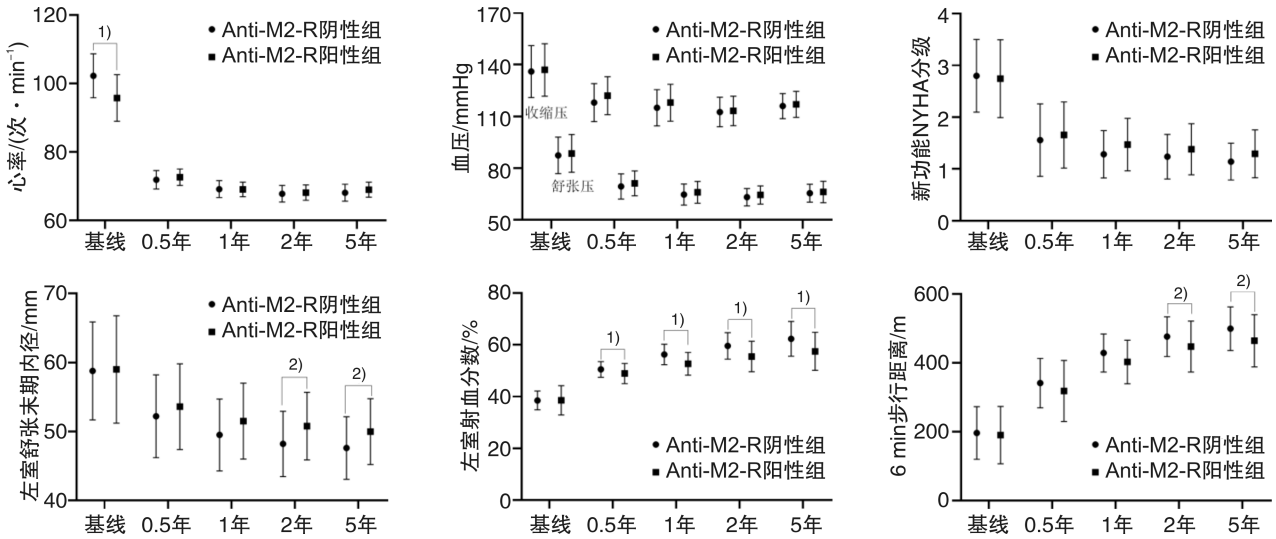
项目	例(%), $\bar{x} \pm s$		P值
	Anti-M2-R 阳性组(39例)	Anti-M2-R 阴性组(45例)	
年龄/岁	29.2 $\pm$ 4.7	29.0 $\pm$ 3.9	0.888
多胎妊娠	12(30.8)	13(28.9)	0.851
经产妇	26(66.7)	29(64.4)	0.831
妊娠并发症			
妊娠高血压	17(43.6)	15(33.3)	0.334
子痫前期	9(23.1)	8(17.8)	0.547
妊娠糖尿病	9(23.1)	9(20.0)	0.732
产后确诊PPCM	22(56.4)	23(51.1)	0.627
血压/mmHg			
收缩压	137 $\pm$ 15.2	136 $\pm$ 15.1	0.764
舒张压	88.6 $\pm$ 10.9	87.4 $\pm$ 10.6	0.611
心率/(次 $\cdot$ min $^{-1}$ )	95.8 $\pm$ 6.8	102.3 $\pm$ 6.4	$<0.01$
心功能分级	2.7 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.7	0.626
心脏超声结果			
LVEDD/mm	59.0 $\pm$ 7.1	58.8 $\pm$ 7.8	0.903
LVESD/mm	47.0 $\pm$ 7.0	47.3 $\pm$ 7.3	0.839
LVEF/%	39.0 $\pm$ 6.2	39.3 $\pm$ 4.4	0.780
6分钟步行距离/m	190 $\pm$ 83.3	196.2 $\pm$ 76.4	0.725

### 2.3 心功能和6分钟步行距离比较

治疗后两组患者心功能均明显改善,而治疗的第1年,尤其是前半年最为明显,图1。比较基线与5年的数据,发现两组的心率、血压、心功能分级、心脏超声参数和6分钟步行距离均明显改善( $P < 0.01$ )。其中,anti-M2-R阴性组LVEDD从( $58.8 \pm 7.8$ ) mm降至( $47.6 \pm 4.5$ ) mm,阳性组从( $59.0 \pm 7.1$ ) mm降至( $50.0 \pm 4.8$ ) mm。Anti-M2-R阴性组LVEF从( $39.3 \pm 4.4$ )%升至( $62.4 \pm 6.7$ )%,阳性组从( $39.0 \pm 6.2$ )%升至( $57.5 \pm 7.4$ )%。Anti-M2-R阴性组6分钟步行距离从( $196.2 \pm 76.4$ ) m增加至( $499.0 \pm 63.1$ ) m,阳性组从

(190.0±83.3) m 增加至(464.0±75.8) m。Anti-M2-R 阴性组心功能 NYHA 分级从(2.8±0.7) 级提高至(1.1±0.4) 级, 阳性组从(2.7±0.8) 级提升至(1.3±0.5) 级。Anti-M2-R 阴性患者在左室

重构和心功能改善方面更显著, 这种差异在半年左右即有显现, 且随着时间的延长趋于显著。经过 5 年的治疗和随访观察, 90.8% (69/76) 的 PPCM 患者心脏结构和功能均恢复正常。



1)  $P < 0.01$ , 组间比较; 2)  $P < 0.05$ , 组间比较。

图 1 治疗前后临床指标比较

Figure 1 Comparison of the clinical indexes

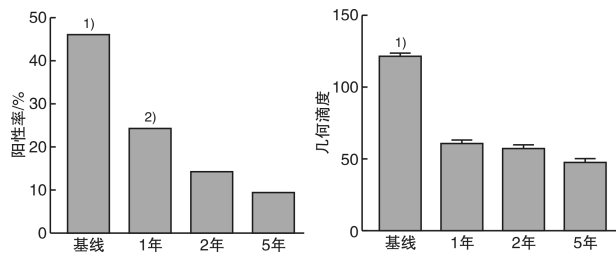
#### 2.4 血清 anti-M2-R 水平的动态变化

PPCM 患者中血清 anti-M2-R 的阳性率为 46.4% (39/84), 滴度为 1:122。治疗 1 年、2 年、5 年, 血清 anti-M2-R 的阳性率分别为 24.7%、14.5% 和 9.7%, 滴度分别为 1:62, 1:58 和 1:49, 与基线相比明显下降 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 且随着时间的延长, 其阳性率进一步下降 (24.7% : 9.7%,  $P = 0.02$ ), 图 2。

#### 2.5 主要终点事件比较

随访期间 4 例患者死亡, 死因均为心衰恶化。其中 1 例为 anti-M2-R 阴性, 3 例为 anti-M2-R 阳性, 且抗体滴度均为 1:160。16 例患者因心衰加重住院治疗, 其中 anti-M2-R 阴性组 4 例, anti-M2-R 阳性组 12 例 ( $P = 0.01$ )。两组患者全因死亡率

和心血管死亡率无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 图 3。



1)  $P < 0.01$ , 基线的阳性率和滴度与治疗 1 年、2 年、5 年比较; 2)  $P < 0.05$ , 1 年与 5 年的阳性率比较。

图 2 Anti-M2-R 阳性率和滴度的比较

Figure 2 Comparison of the frequencies and titers of serum anti-M2-R

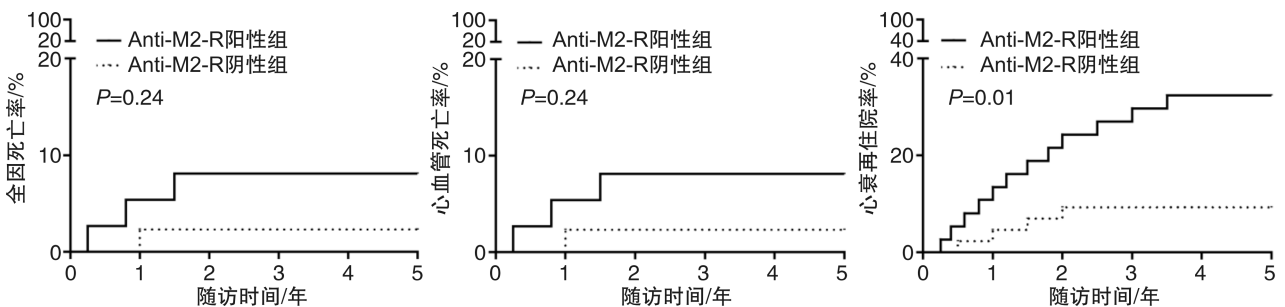


图 3 主要终点事件 Kaplan-Meier 曲线

Figure 3 Kaplan-Meier cumulative of endpoint events



### 3 讨论

20年来,我们观察了80例经标准抗心衰治疗的PPCM患者,发现以下特点:①随访期间共有4例患者死亡,死因均为心衰恶化。其余76例患者的心功能均有明显改善,90.8%的患者心功能恢复正常。②PPCM患者血清anti-M2-R的阳性率和滴度与既往扩张型心肌病心衰的研究结果一致,治疗后血清anti-M2-R的阳性率和滴度均明显降低,5年后其阳性率和滴度接近于正常非妊娠女性水平。③Anti-M2-R阴性组患者对美托洛尔的滴定速度更快,最大耐受剂量更高。Anti-M2-R阴性患者左室重构和心功能改善更明显。④两组间全因死亡率和心血管死亡率没有统计学差异,但anti-M2-R阴性患者心衰加重再住院的风险明显降低。

PPCM以抗心衰治疗为基础,重点是控制症状、抑制神经内分泌系统过度激活、防止血栓栓塞和心律失常等<sup>[12]</sup>。因研究年代、地理位置等不同,PPCM预后的报道各异。在海地、土耳其和南非,仅有21%~43%的患者LVEF可恢复正常,死亡率分别为15%~30%,30%和28%~40%<sup>[13]</sup>。美国一项基于人口出生率和死亡率的研究共纳入85例PPCM患者并进行长达7年的随访,发现16%(14/85)的患者死于PPCM或相关问题<sup>[14]</sup>。IPAC研究从北美30个中心入选100例PPCM患者,经过1年的抗心衰治疗,72%的PPCM患者LVEF恢复正常,12例患者发生主要心血管事件,其中死亡4例、心脏移植1例、植入左室辅助装置4例、心衰再住院3例<sup>[15]</sup>。一项世界范围注册登记研究回顾性入选了411例PPCM患者,发现>85%的患者确诊后1个月仍有心衰症状。1个月内共死亡10例,其中死于心衰6例、心源性猝死3例、卒中1例,总死亡率为2.4%<sup>[16]</sup>。我们前期发现86.1%的PPCM患者标准抗心衰治疗1年心功能恢复正常,1年死亡率为2.7%,治疗效果优于国外报道<sup>[11]</sup>。更重要的是,我们延长抗心衰治疗和随访的时间,发现心功能可持续改善,5年总死亡率为5%~5.3%<sup>[17]</sup>。

Anti-M2-R是首先在特发性扩张型心肌病患者(idiopathic dilated cardiomyopathy, IDCM)血清中检测到的,其阳性率为38.8%。后续研究证实,anti-M2-R不仅存在于IDCM患者血清中,还存在于不同病因的心衰,如缺血性心肌病、高血压性心脏病、风湿性瓣膜性心脏病等,且不同病因心衰患者血清anti-M2-R水平无统计学差异,这提示anti-M2-R可能与心脏结构和功能变化有关<sup>[6]</sup>。以M2受体细胞外第2环多肽主动免疫家兔,6~12个月后可引起心室扩大和室壁变薄、IDCM和PPCM的典型表现<sup>[18-19]</sup>。以编码M2受体的质粒DNA免疫小鼠,可导致心脏收缩功能障碍和心脏重塑,电镜

下可观察到心肌细胞自噬和线粒体自噬,这提示了anti-M2-R在心衰中的新作用<sup>[20]</sup>。

我们发现PPCM患者经抗心衰治疗后,血清anti-M2-R水平逐渐降低或消失,接近于正常非妊娠女性水平<sup>[16]</sup>。我们既往研究也发现类似现象:心衰患者血清 $\beta_1$ 受体自身抗体和AT1受体自身抗体的水平随治疗而下降或消失,这可能与 $\beta$ 受体阻滞剂和ACEI的使用和心功能的改善有关,但具体机制尚不清楚<sup>[7-8]</sup>。

交感神经系统过度激活与预后不良相关,迷走神经系统可通过几种机制起到心脏保护作用<sup>[21]</sup>。然而,迷走神经的激活似乎是一把双刃剑。迷走神经激活可抑制肾上腺素能系统激活中的去极化,减弱其介导的心肌细胞收缩力的增加,并抑制心功能<sup>[22]</sup>。随着ACEI和 $\beta$ 受体阻滞剂的广泛应用,心衰患者交感神经张力明显减弱,但部分患者的治疗效果仍然不理想。这些患者迷走神经可能被病理性激活。Anti-M2-R与M2受体之间的慢性相互作用导致心脏迷走神经系统病理性激活。因此,与anti-M2-R阴性患者相比,这些患者的基础心率较慢,对美托洛尔的最大耐受剂量更低,滴定速度更慢。我们发现,anti-M2-R阳性患者的心功能恢复到正常水平所需的治疗时间较阴性患者明显延长。由于两组间美托洛尔剂量不同,不能除外心功能改善的差异与美托洛尔剂量相关的可能性。

作为一种相对罕见的妊娠并发症,在诊疗过程中要提高警惕,避免误诊<sup>[23]</sup>。本研究存在以下几点局限性:①20年来积累的患者数量相对较少,且这些患者均来自于我国北方地区,缺乏地域差异及种族多样性。②由于人口流动、城市拆迁、联系方式改变等因素,导致4例患者失访,2年后部分患者为电话随访。③随着20年来心衰管理理念的不断更新,PPCM患者的治疗策略也有所不同。本研究绝大多数病例是在2000—2017年入选的,均给予标准神经内分泌阻断治疗。

综上,PPCM患者血清中普遍存在anti-M2-R。PPCM患者经标准抗心衰治疗整体预后相对较好。Anti-M2-R阴性组患者对美托洛尔的耐受性更好,心功能改善更显著,这可能与自主神经系统的调节有关。我们认为anti-M2-R可能参与PPCM的疾病,但还需进一步研究来证实并阐明其潜在机制。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy[J]. BMJ, 2019, 364: k5287.
- [2] 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 Work Group on

- peripartum cardiomyopathy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(8):767-778.
- [3] 车千秋,王琼英,梁宇博,等. 围产期心肌病危险因素研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(11):979-982.
- [4] Ansari AA, Fett JD, Carraway RE, et al. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2002, 23(3):301-324.
- [5] Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Aptamer binding and neutralization of  $\beta_1$ -adrenoceptor autoantibodies; basic and a vision of its future in cardiomyopathy treatment[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2011, 21(6):177-182.
- [6] Zhang L, Hu D, Li J, et al. Autoantibodies against the myocardial  $\beta_1$ -adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with congestive heart failure[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2002, 115(8):1127-1131.
- [7] Miao GB, Liu JC, Liu MB, et al. Autoantibody against  $\beta_1$ -adrenergic receptor and left ventricular remodeling changes in response to metoprolol treatment[J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36(9):614-620.
- [8] Du Q, Wu J, Wang H, et al. Perindopril treatment promote left ventricle remodeling in patients with heart failure screened positive for autoantibodies against angiotensin II type 1 receptor[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13:94.
- [9] Wang X, Zhang Y, Zhang J, et al. Multiple autoantibodies against cardiovascular receptors as biomarkers in hypertensive heart disease[J]. *Cardiology*, 2019, 142(1):47-55.
- [10] Sterin-Borda L, Gorelik G, Borda E. Chagasic IgG binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1991, 61(3):387-397.
- [11] Liu J, Wang Y, Chen M, et al. The correlation between peripartum cardiomyopathy and autoantibodies against cardiovascular receptors[J]. *PLoS ONE*, 2013, 9(1):e86770.
- [12] 赵跃华,孟小敏,李向欣,等. 心力衰竭诊断与药物治疗的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4):382-386.
- [13] Fett JD. Long-term maternal outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy (PPCM) [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(6):e9; author reply e9-10.
- [14] Harper MA, Meyer RE, Berg CJ. Peripartum cardiomyopathy: population-based birth prevalence and 7-year mortality [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(5):1013-1019.
- [15] McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America; results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(8):905-914.
- [16] Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(9):1131-1141.
- [17] Ma G, Wang Y, Hou D, et al. Association of autoantibodies against the M2-muscarinic receptor with long-term outcomes in peripartum cardiomyopathy patients; A 5-year prospective study [J]. *J Cardiol*, 2019, 74(3):251-257.
- [18] Fu LX, Schulze W, Wallukat G, et al. A synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the human M2 acetylcholine receptor induces pharmacological and morphological changes in cardiomyocytes by active immunization after 6 months in rabbits [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 78(2):203-207.
- [19] Matsui S, Fu ML, Katsuda S, et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, 29(2):641-655.
- [20] Ribeiro KC, Campelo RP, Rodrigues DDRF, et al. Immunization with plasmids encoding M2 acetylcholine muscarinic receptor epitopes impairs cardiac function in mice and induces autophagy in the myocardium [J]. *Autoimmunity*, 2018, 51(5):245-257.
- [21] Fernandez SF, Cauty Jr JM. Adrenergic and cholinergic plasticity in heart failure [J]. *Circ Res*, 2015, 116(10):1639-1642.
- [22] Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy [J]. *Circulation*, 2008, 118(8):863-871.
- [23] 李清秀,李华,马静. 产后急性左心衰竭误诊教训 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(12):1147-1149.

(收稿日期:2020-12-09)