

免疫吸附疗法应用于扩张型心肌病患者的 1 例病例报告并荟萃分析

何芳¹ 唐婷婷¹ 谢天¹ 袁璟¹ 廖梦阳¹ 王敏¹ 廖玉华¹ 程翔¹

[摘要] **目的:**探讨免疫吸附疗法应用于扩张型心肌病(DCM)患者的有效性和安全性。**方法:**本研究在国内首次报道免疫吸附疗法成功应用于1例DCM患者,并通过荟萃分析系统性评价免疫吸附疗法在DCM患者中的有效性与安全性。荟萃分析中,我们检索PubMed、Embase、Web of Science-MEDLINE、Cochrane Library、CENTRAL和ClinicalTrials.gov等数据库,查找2000年1月1日—2021年11月26日以英文发表的免疫吸附疗法治疗DCM的临床研究。应用Stata MP Version 15.0和GraphPad Prism Version 7.0软件进行荟萃分析和统计分析。**结果:**该例DCM患者接受单疗程的免疫吸附治疗后,在18个月随访期间,N末端脑钠肽原下降,左室射血分数增加以及左室舒张末期内径减低。荟萃分析最终纳入11篇文献,包括313例DCM患者,其中免疫吸附组167例,对照组146例,平均随访时间为3~30个月。与对照组相比,免疫吸附组DCM患者NYHA心功能分级得到明显改善($P < 0.0001$),伴左室射血分数升高($WMD = 6.70, 95\%CI: 5.28 \sim 8.12$)和左室舒张末期内径减低($WMD = -3.65, 95\%CI: -4.12 \sim -3.19$)。免疫吸附组患者未见感染、大出血、肾功能恶化等严重并发症的报道。**结论:**免疫吸附疗法可明显改善DCM患者的心功能和逆转心脏重构。

[关键词] 免疫吸附;扩张型心肌病;病例报告;荟萃分析

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.014

[中图分类号] 542.2 **[文献标志码]** A

A case report and meta-analysis for immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy

HE Fang TANG Tingting XIE Tian YUAN Jing LIAO Mengyang
WANG Min LIAO Yuhua CHENG Xiang

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

Corresponding author: CHENG Xiang, E-mail: nathanex@hust.edu.cn

Abstract Objective: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of immunoadsorption (IA) therapy for patients with dilated cardiomyopathy(DCM). **Methods:** For the first in China, we successfully treated one DCM patient with IA therapy. We performed a meta-analysis to systematically evaluate the efficacy and safety of IA therapy in patients with DCM. We searched databases including PubMed, Embase, Web of Science-MEDLINE, Cochrane Library, CENTRAL and ClinicalTrials.gov for clinical trials of IA therapy in DCM patients, which published in English from January 1st, 2000 to November 26th, 2021. Data were analyzed using Stata MP 15.0 and GraphPad Prism 7.0. **Results:** After receiving one course of IA therapy, the DCM patient showed decreased N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and increased left ventricular ejection fraction (LVEF) during the 18 months of follow-up. 11 trials with a total of 313 DCM patients were included in the meta-analysis ($n = 167$ in the IA group and $n = 146$ in the control group). The mean follow-up time ranged from 3 to 30 months. Compared with the control group, DCM patients of the IA group showed improvements in the NYHA functional classification ($P < 0.0001$), LVEF ($WMD = 6.70, 95\%CI: 5.28 \sim 8.12$) and LVEDD ($WMD = -3.65, 95\%CI: -4.12 \sim -3.19$). In the IA group, no major complications such as infection, major bleeding or worsening of renal function were reported. **Conclusion:** IA therapy significantly improve cardiac function and reverse cardiac remodeling in DCM patients.

Key words immunoadsorption; dilated cardiomyopathy; case report; meta-analysis

扩张型心肌病(Dilated cardiomyopathy, DCM)是一类左心室或双心室扩大伴收缩功能障碍

为特征的心肌病,是导致心力衰竭和心脏移植最常见的原因之一。DCM是一种多因素导致的疾病,自身免疫反应是DCM的重要病因之一^[1]。抗心肌抗体是针对心脏结构蛋白产生的自身抗体的总称,已发现针对肌浆蛋白、线粒体酶、热休克蛋白

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)

通信作者:程翔,E-mail:nathanex@hust.edu.cn

和表面受体(肾上腺素能受体和乙酰胆碱受体)等蛋白的抗体^[2-3]。各种抗心肌抗体在 DCM 患者外周血的阳性率在 10%~85% 不等,显著高于其他心脏疾病患者^[4]。功能学研究提示 DCM 患者的抗心肌抗体能够诱导动物心肌炎/心肌病表型,或直接抑制心肌收缩力、影响心肌细胞代谢、凋亡等^[2,5]。免疫吸附(immunoadsorption, IA)是一种利用特异性免疫吸附物质在体外去除人体血液中自身抗体和免疫复合物的选择性单采技术。IA 应用于 DCM 患者始于 1996 年,Wallukat 等^[6]用 Ig-Therasord 吸附清除抗 β_1 -肾上腺素能受体抗体(抗 β_1 -AAB),使 DCM 患者心功能得到明显改善。随后不同类型的吸附柱相继被探索应用于 DCM 治疗,包括抗 β_1 -AAB 结合多肽吸附柱、蛋白 A 吸附柱、色氨酸吸附柱^[3]。目前,应用 IA 治疗 DCM 已经积累一定数量的研究,但均为小规模临床研究^[7-17]。为此,本文报道 1 例应用 IA 治疗 DCM 的病例资料,结合荟萃分析讨论 IA 治疗 DCM 的有效性和安全性,为临床工作决策提供参考。

1 对象与方法

1.1 文献检索

以 DCM 和 IA 为主题词,检索 2000 年 1 月 1 日—2021 年 11 月 26 日 PubMed、Embase、Web of Science-MEDLINE、Cochrane Library、CENTRAL、ClinicalTrials.gov 等数据库,查找 IA 治疗 DCM 的临床试验研究,也通过查阅文献^[18]的参考文献进行补充。以 PubMed 为例,具体检索策略如下:

#1: "Cardiomyopathy, Dilated" [Mesh] OR "Dilated Cardiomyopath * " OR DCM

#2: "Plasmapheresis" [Mesh] OR "Therapeutic Plasmapheres * " OR "Plasmapheresis, Therapeutic" OR "Therapeutic Immunoadsorption" OR "Immunoadsorption, Therapeutic" OR "Therapeutic Immunoadsorptions" OR "Double Filtration Plasmapheres * " OR "Filtration Plasmapheresis, Double" OR "Plasmapheresis, Double Filtration" OR "Therapeutic Plasma Adsorption * " OR "Adsorption * , Therapeutic Plasma" OR "Plasma Adsorption, Therapeutic" OR IA

#3: #1 AND #2

1.2 纳入排除标准

纳入标准:①研究对象均为 DCM 患者;有关 IA 疗法的临床试验;②试验组干预措施为 IA 联合常规药物治疗,对照组采用常规药物治疗;③全文以英语发表。

排除标准:①摘要、信件、病例报告、综述等非临床试验研究;②无法获取全文、数据不完整或无法提取结局指标的研究;③未设置常规治疗对照组

的研究;④重复数据或重复报告的研究,若多个研究涵盖相同队列,则纳入资料最佳研究,以避免对同一人群进行重叠分析。

1.3 文献筛选、资料提取和纳入研究的方法学质量评价

按照纳入与排除标准重复筛选文献和提取资料。通过邮件形式向原作者联系,获取资料。对于无法获取完整数据的文献,使用 GetData Graph Digitizer version 2.26 提取论文图片数据。对于符合纳入标准的随机对照试验采用改良 JADAD 量表评分^[19],0~3 分被认为是低质量研究,4~7 分被认为是高质量研究。对于符合纳入标准的队列研究采取 Newcastle-Ottawa Scale 量表评分^[20],0~5 分被认为是低质量研究,6~9 分被认为是高质量研究。

1.4 统计学处理

采用 Stata MP Version 15.0 软件,将左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)作为连续性资料进行分析。计算 IA 组与对照组在基线与随访后 LVEF/LVEDD 平均变化情况,由基线与随访后的均数和标准差换算为均数差以及相应标准差。选择加权均数差(WMD)为效应分析统计量。通过 Cochrane Q 检验和 I^2 统计量判断各研究异质性的存在,当 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,可认为多个研究间具有同质性,选用固定效应模型进行荟萃分析;当 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,各试验间存在显著异质性,则选择随机效应模型进行荟萃分析,进行亚组分析、敏感性分析探讨异质性的来源。使用 Stata MP Version 15.0 软件生成漏斗图 and 进行 Egger's 检验,评估纳入研究的发表偏倚,并定义显著发表偏倚为 $P < 0.1$ 。纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级作为等级资料,运用 Graph-Pad Prism Version 7.0 软件采用非参数检验的 Wilcoxon 符号秩检验进行统计分析,统计检验采用双尾检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例报告

患者,女,49 岁,2013 年在我院诊断为 DCM,给予常规药物治疗 2 年余。因患者抗 β_1 -AAB 持续阳性,2016 年给予 IA 治疗。患者行右侧颈内静脉临时置管,进行 IA 治疗,连续 5 d。最后一次吸附治疗完成后,静脉注射 0.5g/kg 体重的人免疫球蛋白,并拔除静脉置管。在治疗过程中,患者无明显不良反应。IA 对其免疫球蛋白(IgG)水平、N 末端脑钠肽原(NT-proBNP)、LVEF、LVEDD 的影响如图 1 所示,可见 IA 治疗后 18 个月的随访期间,患者 NT-pro-BNP 下降,LVEF 升高以及 LVEDD 缩小。

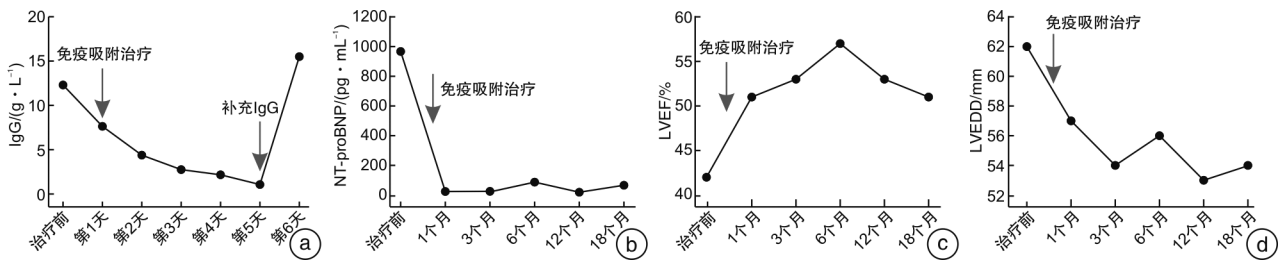


图1 免疫吸附治疗前后患者lgG、NT-proBNP、LVEF、LVEDD变化情况

Figure 1 Changes of lgG, NT-proBNP, LVEF and LVEDD in patient before and after immunoadsorption therapy

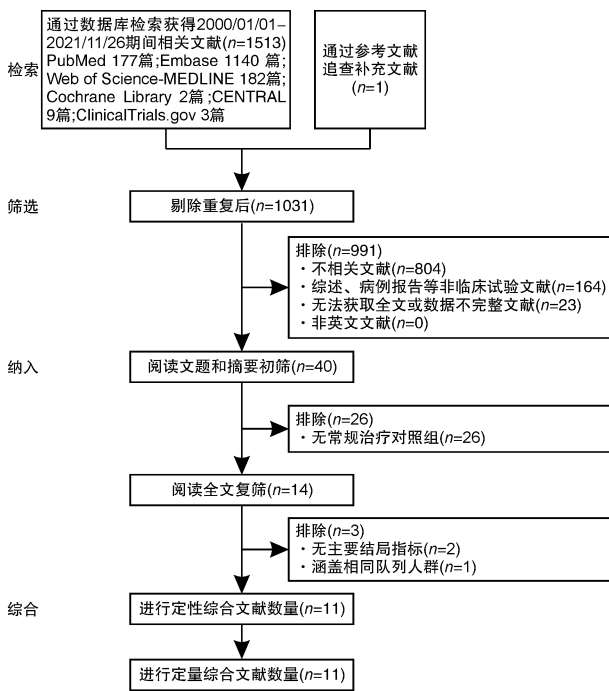


图2 文献筛选流程及结果

Figure 2 Literature screening process and results

2.2 荟萃分析

2.2.1 文献检索及纳入研究的基本情况 初筛得到40篇文献,经过筛选,最终纳入11篇文献^[7-17],文献筛选流程及结果见于图2。纳入研究的基本情况见表1,随访时间为3~30个月。共纳入313例DCM患者,IA组167例,对照组146例。所有研究结果显示DCM患者在接受IA治疗后,无患者出现感染、大出血、肾功能恶化等严重并发症。在Yoshikawa等^[16]研究中,有14例患者在IA治疗过程中发生低血压,但症状无需任何治疗或静脉输液后立即消失。试验开始后的3个月内共有9例患者发生心血管事件(IA组有2例患者因发生心力衰竭或心律失常入院治疗,1例患者死亡;对照组有4例患者因发生心力衰竭或心律失常入院治疗,1例患者死亡以及1例患者需调整药物治疗方案)。两组心血管事件发生率无统计学差异($P=0.46$)。在Müller等^[11]研究的对照组中,有2

例患者在随访的第3个月因心功能迅速恶化需要心脏移植而退出研究。4项随机对照研究和7项队列研究的量表评分结果见表2和表3。

2.2.2 NYHA心功能分级分析 比较基线与随访后两组NYHA心功能分级变化情况,共纳入5项研究。其中Knebel等^[10]研究提供了一组对照组的NYHA心功能分级数据,原文中并未做其他描述,于是将其视为基线与随访后的心功能分级数据。运用非参数检验的Wilcoxon符号秩检验进行分析,结果(图3)显示:IA疗法可明显改善NYHA心功能分级($P<0.0001$),而对照组无明显变化($P=0.80$)。

2.2.3 LVEF分析 比较基线与随访后两组LVEF变化情况,共纳入11项研究。随机效应模型分析结果(图4)显示:与对照组比较,IA疗法可显著改善DCM患者的LVEF($WMD=6.70, 95\%CI: 5.28\sim 8.12$)。根据IA后有无接受免疫球蛋白补充治疗划分亚组。结果显示:与对照组相比,IA和免疫球蛋白补充疗法(IA/IgG)亚组LVEF明显改善($WMD=6.71, 95\%CI: 5.40\sim 8.02$);IA亚组纳入的研究间存在很大异质性($I^2=92.0\%$, $P=0.000$),统计分析提示其对LVEF的影响未达显著性差异($WMD=6.83, 95\%CI: -1.92\sim 15.57$)。根据吸附柱种类进行亚组分析,结果(图5)显示无论使用蛋白A吸附柱还是羊抗人IgG吸附柱,IA疗法都能提高DCM患者的LVEF(蛋白A吸附柱: $WMD=5.50, 95\%CI: 4.82\sim 6.19$;羊抗人IgG吸附柱: $WMD=8.09, 95\%CI: 5.59\sim 10.58$)。由于仅一篇与色氨酸吸附柱相关的研究^[16],故没有合并该研究进行亚组分析。按照IA的单/重复疗程划分亚组,结果(图6)显示:与对照组相比,DCM患者接受单疗程或重复疗程IA治疗,LVEF都能得到明显改善(单疗程: $WMD=8.25, 95\%CI: 3.69\sim 12.81$;重复疗程: $WMD=6.17, 95\%CI: 4.26\sim 8.08$)。又根据文献质量高低划分亚组,分析结果(图7)再次提示IA疗法能显著提高DCM患者的LVEF。从这些分析结果中可以看出LVEF在各项研究存在较大的异质性,以

LVEF 为指标进行敏感性分析, 将 11 篇文献逐一排除。结果如表 4 所示, 排除 Müller J. 2000、Felix SB. 2000 和 Yoshikawa T. 2016 这 3 项研究后异质性明显缩小(纳入 $I^2 = 83.6\%$, $P = 0.000$; 排除后 $I^2 = 0.0\%$, $P = 0.576$), 而合并统计量 WMD 及

95%CI 无明显变化(纳入 $WMD = 6.70$, 95%CI: 5.28~8.12; 排除后 $WMD = 5.57$, 95%CI: 5.13~6.02)。因此, 与对照组比较, IA 疗法可提高 DCM 患者的 LVEF, 异质性可能来源于上述 3 项研究。

表 1 纳入研究的基本特征
 Table 1 General data

纳入研究	国家	例数 (T/C)	平均年龄 /岁(T/C)	平均病程 /年(T/C)	干预措施		随访 时间	吸附柱	基线 LVEF /%	基线 NYHA 分级	结局 指标
					T	C					
Pokrovsky SN, 2013 ^[7]	俄罗斯	9/7	50.1/49.6	NA	IA	常规治疗	6 个月	抗 IgG 柱	≤35	II~IV	①
Bulut D, 2013 ^[8]	德国	18/5	50.9/48.7	1.2/1.2	IA/IgG	常规治疗	6 个月	蛋白 A 柱	<35	II~III	①②③
Kallwellis-Opara A, 2007 ^[9]	德国	6/6	41.5/45.3	NA	IA/IgG	常规治疗	3 个月	抗 IgG 柱	<40	II~III	①
Knebel F, 2004 ^[10]	德国	17/17	55.0/57.0	5.8/6.2	IA/IgG	常规治疗	30 个月	抗 IgG 柱	<35	II~III	①③
Müller J, 2000 ^[11]	德国	17/17	45.9/49.1	3.4/3.5	IA	常规治疗	12 个月	抗 IgG 柱	<30	II~IV	①②③④
Staudt A, 2006 ^[12]	德国	15/15	50.2/52.4	3.6/3.7	IA/IgG	常规治疗	3 个月	蛋白 A 柱	<35	III~IV	①
Felix SB, 2000 ^[13]	德国	9/9	49.7/55.3	4.1/4.3	IA/IgG	常规治疗	3 个月	抗 IgG 柱	<30	III~IV	①③
Staudt A, 2001 ^[14]	德国	12/13	50.1/49.8	4.0/3.9	IA/IgG	常规治疗	3 个月	抗 IgG 柱	<30	III~IV	①
Herda LR, 2010 ^[15]	德国	30/30	54.7/52.6	2.1/2.9	IA/IgG	常规治疗	3 个月	蛋白 A 柱	≤45	II~IV	①②
Yoshikawa T, 2016 ^[16]	日本	21/22	56.0/56.0	9.6/6.1	IA	* 延迟 IA 治疗	12 个月	色氨酸柱	<35	III~IV	①③④
Bulut D, 2011 ^[17]	德国	13/5	52.3/49.8	NA	IA/IgG	常规治疗	6 个月	蛋白 A 柱	<35	III~IV	①

注: T: IA 组; C: 对照组; NA: 无法获取; 抗 IgG 柱: 即羊抗人 IgG 吸附柱; ①基线与随访后两组 LVEF 变化情况; ②基线与随访后两组 LVEDD 变化情况; ③基线与随访后两组 NYHA 心功能分级变化情况; ④安全性事件。* 延迟 3 个月进行 IA 治疗; 试验开始后的 3 个月未进行 IA 治疗, 在这段时间里将其视为常规治疗对照组。

表 2 随机对照试验的改良 JADAD 量表评估结果
 Table 2 Evaluation results of the modified JADAD scale in randomized controlled trials

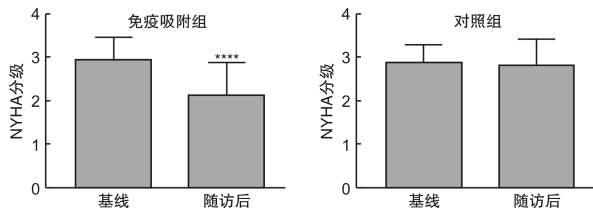
研究	随机序列	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	得分
Pokrovsky SN, 2013 ^[7]	1	1	0	1	3
Felix SB, 2000 ^[13]	1	1	2	1	5
Staudt A, 2001 ^[14]	1	1	2	1	5
Yoshikawa T, 2016 ^[16]	1	1	2	1	5

2.2.4 LVEDD 分析 比较基线与随访后两组 LVEDD 变化情况。由于无法获得完整的数据资料, 只纳入 3 项研究。固定效应模型分析结果(图 8)显示: 与对照组相比, IA 疗法可明显缩小 LVEDD ($WMD = -3.65$, 95%CI: $-4.12 \sim -3.19$), 其差异具有统计学意义, 异质性较小 ($I^2 = 46.8\%$, $P = 0.152$)。

表 3 队列研究的 Newcastle-Ottawa Scale 量表评估结果
 Table 3 Newcastle-Ottawa Scale assessment results of cohort studies

研究	选择				组间可比性	结局			得分
	暴露组的代表性	非暴露组的代表性	暴露因素确定	研究起始时结局指标的确定性		结局指标的评价	为观察到结局发生, 随访是否充分(6 个月)	随访的完整性	
Bulut D, 2013 ^[8]	☆	☆	★	★	★☆	★	★	★	6
Kallwellis-Opara A, 2007 ^[9]	☆	☆	★	★	★★	★	☆	★	6
Knebel F, 2004 ^[10]	☆	☆	★	☆	★★	★	★	★	6
Müller J, 2000 ^[11]	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Staudt A, 2006 ^[12]	☆	☆	★	☆	★★	★	☆	★	5
Herda LR, 2010 ^[15]	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Bulut D, 2011 ^[17]	☆	☆	★	★	★☆	★	☆	★	5

注: IA 治疗后约在 6~12 个月达最佳疗效^[28]; 因此在定义随访是否充分时, 选择 6 个月为界限值。



**** 代表 $P < 0.0001$ 。
图 3 免疫吸附组与对照组在基线与随访后的 NYHA 心功能分级比较

Figure 3 Comparison of NYHA cardiac function classification between the immunoadsorption group and the control group at baseline and after follow-up

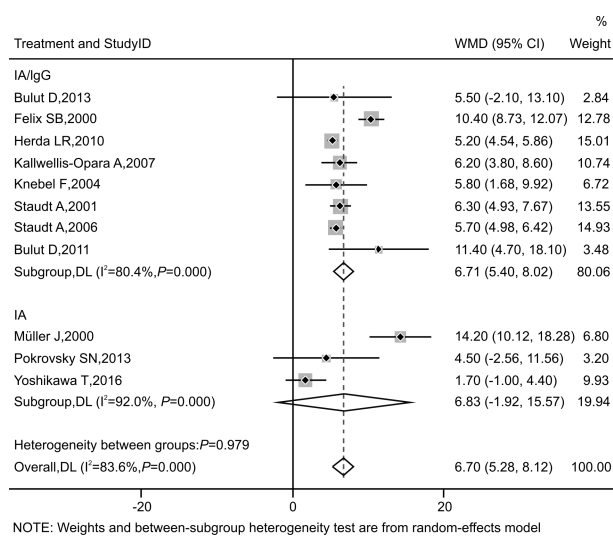
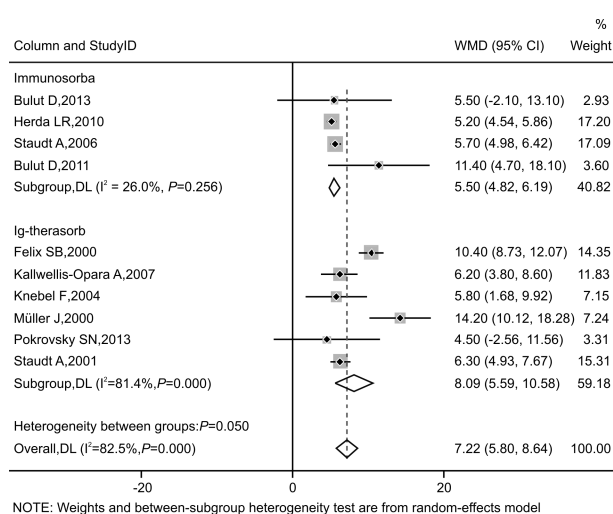


图 4 接受免疫吸附治疗的 DCM 患者 LVEF 的森林图 (按干预措施划分亚组)

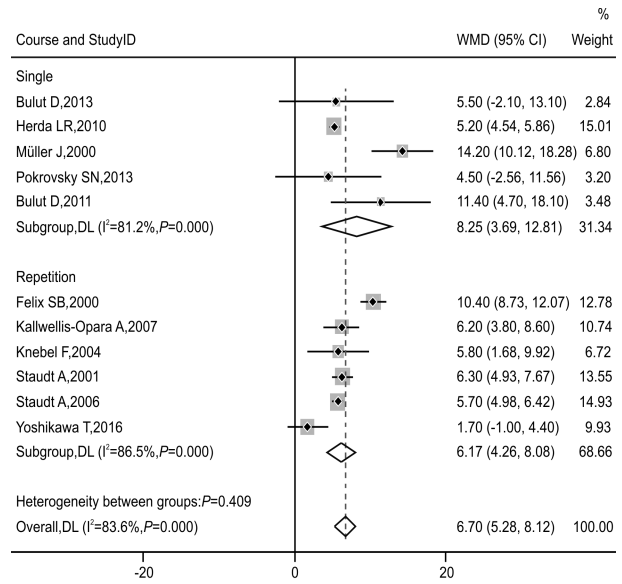
Figure 4 Forest plot of LVEF subgroup analysis based on treatment



注:Immunosorba 为蛋白 A 吸附柱;Ig-therasorb 为羊抗人 IgG 吸附柱。

图 5 接受免疫吸附治疗的 DCM 患者 LVEF 的森林图 (按吸附柱种类划分亚组)

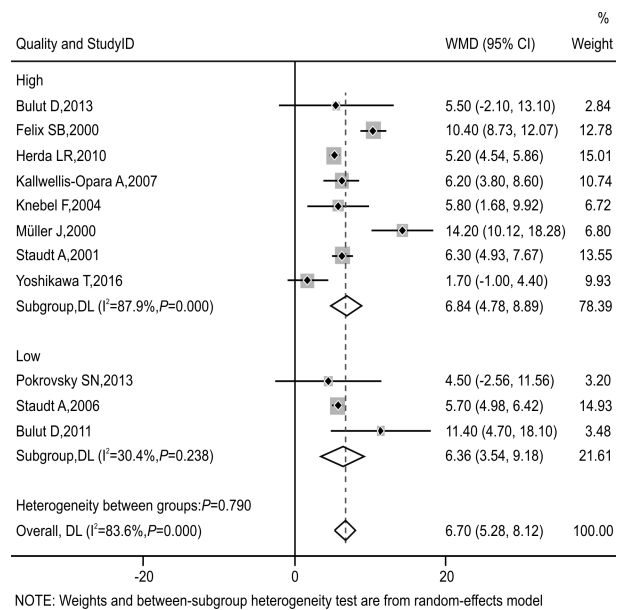
Figure 5 Forest plot of LVEF subgroup analysis based on column



NOTE: Weights and between-subgroup heterogeneity test are from random-effects model

图 6 接受免疫吸附治疗的 DCM 患者 LVEF 的森林图 (按疗程划分亚组)

Figure 6 Forest plot of LVEF subgroup analysis based on course



NOTE: Weights and between-subgroup heterogeneity test are from random-effects model

图 7 接受免疫吸附治疗的 DCM 患者 LVEF 的森林图 (按文献质量划分亚组)

Figure 7 Forest plot of LVEF subgroup analysis based on quality

2.2.5 发表偏倚 通过使用 Stata MP Version 15.0 软件分析结局指标,生成漏斗图并进行 Egger's 检验,评价纳入研究的发表偏倚。针对接受 IA 疗法的 DCM 患者的 LVEF 分析结果,绘制的漏斗图基本对称(图 9),Egger's 检验结果显示纳入研究不存在发表偏倚 ($P = 0.31$)。对于其他结局指标,由于纳入文献过少 ($n < 10$),未绘制漏斗图及进行 Egger's 检验。

表 4 LVEF 研究的敏感性分析结果

Table 4 Sensitivity analysis results of the LVEF study

排除研究	异质性	合并统计量 WMD 及 95%CI
Pokrovsky SN, 2013 ^[7]	$I^2 = 82.5\%$ $P = 0.000$	6.78(5.33, 8.23)
Bulut D, 2013 ^[8]	$I^2 = 85.2\%$ $P = 0.001$	6.74(5.29, 8.20)
Kallwellis-Opara A, 2007 ^[9]	$I^2 = 85.2\%$ $P = 0.000$	6.78(5.23, 9.87)
Knebel F, 2004 ^[10]	$I^2 = 85.2\%$ $P = 0.000$	6.78(5.28, 8.27)
Müller J, 2000 ^[11]	$I^2 = 79.9\%$ $P = 0.000$	6.16(4.86, 7.46)
Staudt A, 2006 ^[12]	$I^2 = 85.2\%$ $P = 0.000$	6.96(5.03, 8.89)
Felix SB, 2000 ^[13]	$I^2 = 70.8\%$ $P = 0.000$	5.99(4.81, 7.17)
Staudt A, 2001 ^[14]	$I^2 = 85.1\%$ $P = 0.000$	6.80(5.16, 8.43)
Herda LR, 2010 ^[15]	$I^2 = 83.4\%$ $P = 0.000$	7.03(5.17, 8.89)
Yoshikawa T, 2016 ^[16]	$I^2 = 82.5\%$ $P = 0.000$	7.22(5.80, 8.64)
Bulut D, 2011 ^[17]	$I^2 = 84.6\%$ $P = 0.000$	6.53(5.10, 7.96)
Müller J, 2000 ^[11]	$I^2 = 0.0\%$ $P = 0.576$	5.57(5.13, 6.02)
Felix SB, 2000 ^[13]		
Yoshikawa T, 2016 ^[16]		

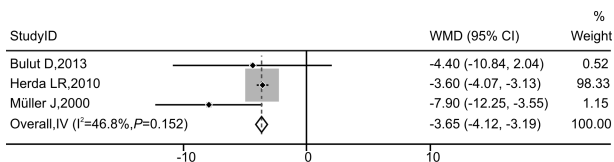


图 8 接受免疫吸附治疗的 DCM 患者 LVEDD 的森林图

Figure 8 Forest plot of LVEDD

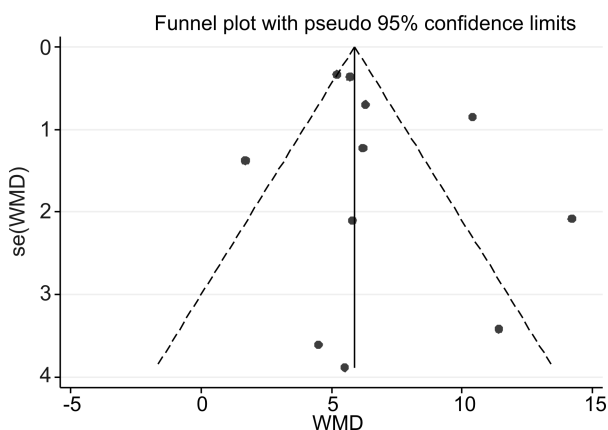


图 9 漏斗图

Figure 9 Funnel plot

3 讨论

2016 年美国血液净化治疗指南推荐 IA 疗法用于抗心肌抗体阳性的 DCM 患者(I 类推荐, B 级证据)^[21]。目前我国尚无 IA 疗法治疗 DCM 的病例报告。本例属于国内首次报道 IA 疗法成功应用于 DCM 患者, 对国内 DCM 的 IA 治疗具有一定指导意义。在荟萃分析中, 我们纳入 11 篇研究, 包含

313 例 DCM 患者。分析结果提示: 与对照组相比, IA 组患者 NYHA 心功能分级得到明显改善 ($P < 0.0001$); LVEF 平均增加 6.70% (95%CI: 5.28~8.12), LVEDD 平均减小 3.65 mm (95%CI: -4.12~-3.19)。

由于研究数目限制, 荟萃分析我们仅就 LVEF 这一结局指标进行亚组分析。分析发现, 无论单疗程, 还是多疗程, IA 都能显著改善 DCM 患者 LVEF。Staudt 等^[22]研究显示单疗程的 IA 疗法可使 DCM 患者的左心室功能在 6 个月内得到明显改善, 并且单疗程与重复疗程的疗效相当。部分研究探索了 IA 治疗后 DCM 患者抗心肌抗体的变化及 IA 的疗效时长。在 Müller 等^[11]研究中, 17 例 DCM 患者接受单程 IA 治疗后, 抗 β_1 -ABB 的平均水平从 6 个检验单位 (LU) 下降到 1LU 以下, 并且在 1 年随访期间内保持在 1LU 左右, 患者的生活质量均有显著提高。Knebel 等^[10]研究结果提示 IA 疗法可以降低 DCM 患者的未来 3 年心力衰竭的发生率。Reinthal 等^[23]研究发现, 15 例 DCM 患者接受首次 IA 治疗心衰症状和 LVEF 改善, 治疗后 (41.7 ± 27.4) 个月心力衰竭症状再度恶化, LVEF 降低, 再次行 IA 治疗仍能改善心力衰竭症状和 LVEF, 但改善幅度不如首次治疗。此外, 有研究发现终末期 DCM 患者接受 IA 治疗后, LVEF 没有得到明显改善^[24]。因此, 单程 IA 应用于 DCM 患者就能取得长时间的获益, 但抗心肌抗体会继续产生, 需定期进行抗体监测, 必要时进行重复 IA 治疗。IA 疗法推荐用于疾病早中期的 DCM

患者。

我们的亚组分析提示,IA/IgG 治疗组 DCM 患者 LVEF 显著改善,而单 IA 治疗组 DCM 患者 LVEF 改善不显著。部分研究发现,静脉注射 IgG 可以中和自身抗体、阻断 Fc 受体、失活补体、调控细胞因子水平,作为一种免疫学治疗方法应用于 DCM,取得良好疗效^[25]。接受 IA 治疗后,体内 IgG 水平降低,当 IgG 低于 5 g/dL 时,急性感染风险增加。此外,抗独特型 IgG 与 B 细胞表面 Fc 受体结合能抑制 B 细胞激活,减少自身抗体产生^[25-26]。因此,考虑以上因素,多数研究的 IA 治疗中包括后续的 IgG 补充治疗。我们仅纳入 3 项 IA 后无 IgG 补充的研究,由于研究例数少且异质性大,单 IA 而无 IgG 补充疗法对 DCM 患者的疗效有待进一步研究验证。Yoshikawa 等^[16]随访结果显示,使用色氨酸吸附柱进行 IA 治疗与未行 IA 治疗患者的超声心动图 LVEF 差异无统计学意义 ($P=0.22$);但与基线相比,使用色氨酸吸附柱进行 IA 治疗后平均超声心动图 LVEF 显著改善 ($P<0.01$)。色氨酸吸附柱在 DCM 患者中的疗效有待进一步研究验证。

目前认为,IA 疗法在 DCM 患者中的获益主要来源于抗心肌抗体的清除。Yoshikawa 等^[16]发现 IA 疗法对基线抗心肌抗体分值高的 DCM 患者疗效显著,而对分值低的 DCM 患者的影响未达明显差异。IA 的疗效特别是与抗 β_1 -AAB 等 IgG-3 亚类清除相关^[27]。Dandel 等^[28]研究也表明 IA 疗法能改善患者预后;相较于抗 β_1 -AAB 阴性患者,抗体阳性的患者在接受 IA 治疗后 LVEF 改善显著以及无事件(心脏移植/左室辅助装置)生存率更高。因此,在本例报告中,我们选择了抗 β_1 -AAB 阳性的患者进行 IA 治疗,并取得良好疗效。

本篇荟萃分析的局限性:①只纳入 11 篇文章,样本量较小,随访时间较短,报告的安全性信息较少,IA 的疗效和安全性有待进一步证实;②纳入的部分研究数据不完整,由于未能获得完整的原始数据,使用 GetData 软件提取 Pokrovsky SN, 2013、Felix SB, 2000 和 Staudt A, 2001 这 3 篇文章 IA 组和对照组随访后的 LVEF 值;③相较于未进行 IA 治疗的对照组,IA 组可能具有显著的安慰剂效应,需纳入设置假手术组为对照的研究进一步证实以上结论。一项相关的大型随机对照试验正在进行中(ClinicalTrials.gov;NCT 00558584)。

总之,IA 疗法能明显改善 DCM 患者心功能和心脏重构,缓解心力衰竭症状。本文增加了 IA 治疗 DCM 的证据,但受纳入研究数量和质量的限制,其临床疗效仍需要更多高质量、大样本的随机

对照试验予以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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(05):421-434.
- [2] Cooper LT Jr. The natural history and role of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy [J]. J Clin Apher, 2005, 20(4):256-260.
- [3] Ikeda U, Kasai H, Izawa A, et al. Immunoadsorption therapy for patients with dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. Curr Cardiol Rev, 2008, 4(3):219-222.
- [4] Caforio AL, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy [J]. Autoimmunity, 2008, 41(1):35-45.
- [5] Dandel M, Wallukat G, Potapov E, et al. Role of β_1 -adrenoceptor autoantibodies in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy [J]. Immunobiology, 2012, 217(5):511-520.
- [6] Wallukat G, Reinke P, Dörffel WV, et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption [J]. Int J Cardiol, 1996, 54(2):191-195.
- [7] Pokrovsky SN, Ezhov MV, Safarova MS, et al. Ig apheresis for the treatment of severe DCM patients [J]. Atheroscler Suppl, 2013, 14(1):213-218.
- [8] Bulut D, Creutzenberg G, Mügge A. The number of regulatory T cells correlates with hemodynamic improvement in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy after immunoadsorption therapy [J]. Scand J Immunol, 2013, 77(1):54-61.
- [9] Kallwellis-Opara A, Staudt A, Trimpert C, et al. Immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution decreases myocardial gene expression of desmin in dilated cardiomyopathy [J]. J Mol Med (Berl), 2007, 85(12):1429-1435.
- [10] Knebel F, Böhm M, Staudt A, et al. Reduction of morbidity by immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Int J Cardiol, 2004, 97(3):517-520.
- [11] Müller J, Wallukat G, Dandel M, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Circulation, 2000, 101(4):385-391.
- [12] Staudt A, Staudt Y, Hummel A, et al. Effects of Immunoadsorption on the nt-BNP and nt-ANP Plasma Levels of Patients Suffering From Dilated Cardiomyopathy [J]. Ther Apher Dial, 2006, 10(1):42-48.
- [13] Felix SB, Staudt A, Dörffel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy; three-

- month results from a randomized study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(6):1590-1598.
- [14] Staudt A, Schäper F, Stangl V, et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution[J]. *Circulation*, 2001, 103(22):2681-2686.
- [15] Herda LR, Trimpert C, Nauke U, et al. Effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(5):809-816.
- [16] Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al. Immunoadsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column: a prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(6):535-544.
- [17] Bulut D, Scheeler M, Niedballa LM, et al. Effects of immunoadsorption on endothelial function, circulating endothelial progenitor cells and circulating microparticles in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(7):603-610.
- [18] Bian RT, Wang ZT, Li WY. Immunoadsorption treatment for dilated cardiomyopathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(26):e26475.
- [19] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [20] Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses[J]. *Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute*, 2011:1-12.
- [21] Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(3):149-162.
- [22] Staudt A, Hummel A, Ruppert J, et al. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study[J]. *Am Heart J*, 2006, 152(4):712. e711-716.
- [23] Reinthaler M, Empen K, Herda LR, et al. The effect of a repeated immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy after recurrence of severe heart failure symptoms[J]. *J Clin Apher*, 2015, 30(4):217-223.
- [24] Doesch AO, Konstandin M, Celik S, et al. Effects of protein A immunoadsorption in patients with advanced chronic dilated cardiomyopathy [J]. *J Clin Apher*, 2009, 24(4):141-149.
- [25] Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(2):107-116.
- [26] Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease[J]. *Lancet*, 1987, 1(8541):1075-1077.
- [27] Staudt A, Dörr M, Staudt Y, et al. Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoadsorption [J]. *Am Heart J*, 2005, 150(4):729-736.
- [28] Dandel M, Wallukat G, Englert A, et al. Long-term benefits of immunoadsorption in $\beta(1)$ -adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(12):1374-1388.

(收稿日期:2022-01-07)