

• 临床研究 •

慢性心力衰竭患者心脏 β_1 受体自身抗体与心功能及 QTcd 的相关性分析

陈瑾 杨新春 王树岩 池洪杰 刘秀兰 张麟

【摘要】 目的 通过 β_1 肾上腺素受体自身抗体水平的检测,分析其与心功能及心电图表现的相关性,并观察 β 受体阻滞剂卡维地洛的治疗作用。方法 65 例慢性心力衰竭患者采用酶联免疫法测定患者血清中 β_1 受体自身抗体水平,据此分为 β_1 受体自身抗体阳性组(β_1 阳性组)30 例和 β_1 受体自身抗体阴性组(β_1 阴性组)35 例,采用超声心动图测量左室舒张末径,左室收缩末径和左室射血分数进行心功能检测,常规 12 导心电图测量 QTcd 值。在血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂和洋地黄制剂治疗基础上加用 β 受体阻滞剂卡维地洛,随访半年。结果 (1)治疗前 β_1 阳性组左室舒张末径显著大于 β_1 阴性组[(66.01±5.47) vs (63.07±5.64)mm; $P<0.05$],左室收缩末径大于 β_1 阴性组[(54.24±8.43) vs (50.72±6.12)mm; $P=0.052$],左室射血分数显著低于 β_1 阴性组[(32.16±9.00) vs (36.64±8.20)%; $P<0.05$]。治疗后两组左室舒张末径、收缩末径均较治疗前显著减小($P<0.01$),左室射血分数较治疗前提高($P<0.01$)。 β_1 阳性组左室舒张末径、收缩末径和左室射血分数与 β_1 阴性组无差异($P>0.05$)。(2)治疗前 β_1 阳性组心率显著高于 β_1 阴性组[(94±14) vs (87±16)次/min; $P<0.05$], β_1 阳性组 QTcd 值显著大于 β_1 阴性组[(71.14±34) vs (58.33±14)ms; $P<0.05$],治疗后两组心率及血压均较治疗前显著减低($P<0.01$), β_1 阳性组 QTcd 值较治疗前显著减低($P<0.05$), β_1 阳性组心率和 QTcd 值与 β_1 阴性组无显著差异($P>0.05$)。结论 β_1 受体自身抗体阳性者心功能较差且 QTcd 值长, β 受体阻滞剂可以抑制心肌重构,改善心功能,减小 QT 离散度,提示 β_1 受体自身抗体参与心力衰竭的病理生理过程,阳性者可能临床预后差。

【关键词】 心力衰竭;充血性;自身抗体;受体;肾上腺素 β_1 ;卡维地洛

Relationship between expression of autoantibodies against cardiac β_1 -adrenergic receptor and heart function, QTcd in patients with chronic heart failure

CHEN Jin, YANG Xinchun, WANG Shuyan, et al

Heart Centre, Beijing Chaoyang Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100020, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between expression of autoantibodies against cardiac β_1 -adrenergic receptor and heart function, QTcd in patients with chronic heart failure (CHF), and to observe the therapeutic effectiveness of β receptor blocker. Methods Autoantibodies against cardiac β_1 -adrenergic receptor in serum were detected in 65 patients with CHF by means of enzyme linked immune assay and were found positive in thirty patients who constituted β_1 positive group. The other thirty-five patients constituted β_1 negative group. The parameters, such as left ventricular end-diastolic diameter(LVEDD), left ventricular end-systolic diameter(LVESD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured with echocardiography, and QTcd was measured with routine 12-lead electrocardiogram. Carvedilol was added to ACEI, diuretics and digitalis. All patients were followed up for 6 months. Results (1) Before treatment, the LVEDD in β_1 positive group was much greater than that in β_1 negative group[(66.01±5.47)mm vs (63.07±5.64)mm, $P<0.05$], the LVESD was also greater than that in β_1 negative group [(54.24±8.43)mm vs (50.72±6.12)mm, $P=0.052$]. The mean value of LVEF in β_1 positive group was much lower than that in β_1 negative group[(32.16±9.00)% vs (36.64±8.20)%, $P<0.05$]. After treatment,

收稿日期:2007-05-28

作者单位:100020 北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心

作者简介:陈瑾,女,1963 年 10 月生,北京市人,医学硕士,主任医师。Tel:010-85231937, E-mail:jinchent1234@126.com

LVEDD and LVESD decreased and LVEF rose significantly in both groups ($P < 0.01$). There was no significant difference in LVEDD, LVESD and LVEF between the two groups ($P > 0.05$). (2) Before treatment, the heart rate of patients in β_1 positive group was much higher than that in β_1 negative group [(94±14) beat/min vs (87±16) beat/min, $P < 0.05$]. The value of QTcd in β_1 positive group was much greater than that in β_1 negative group [(71.14±34) ms vs (58.33±14) ms, $P < 0.05$]. After treatment, the heart rate and blood pressure of both groups decreased significantly ($P < 0.01$). The value of QTcd in β_1 positive group was much decreased ($P < 0.05$). There was no significant difference in the heart rate and the value of QTcd between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Autoantibodies against the cardiac β_1 -adrenergic receptor take part in the pathophysiologic process of chronic heart failure. The patients with positive autoantibodies against the cardiac β_1 -adrenergic receptors have poor cardiac performance and greater QTcd, which suggest that the patients with positive β_1 receptor autoantibody may have worse clinical prognosis and higher risk of developing arrhythmia than patients with negative β_1 receptor autoantibody.

【Key words】 heart failure, congestive; autoantibodies; receptors, adrenergic, beta-1; carvedilol

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一个严重的临床综合征,其发病率和死亡率呈明显上升趋势,主要死亡原因是恶性心律失常导致的猝死和晚期泵衰竭。因此对心力衰竭的发病机制、治疗和预防的研究日益受到重视。目前认为心力衰竭主要的发病机制是心室重构,而神经内分泌激素的过度激活,以及心力衰竭时免疫活动异常等多种免疫机制参与心力衰竭的病理生理过程^[1]。研究发现,在扩张型心肌病患者的血清中存在心脏 β_1 肾上腺素受体的自身抗体^[2],在各种病因的心力衰竭患者血清中其阳性率为 40%~50%^[3]。 β_1 受体自身抗体对受体有激动剂样作用,且不易脱敏,长期慢性刺激可以造成心肌损伤。笔者旨在通过对 CHF 患者血清中 β_1 肾上腺素受体自身抗体水平的检测,以其作为预测心力衰竭患者预后的血清标志物,探讨其与心功能和心电图 QTcd 的相关性及 β 受体阻滞剂改善心力衰竭预后的机制。

1 资料与方法

1.1 病例选择 65 例 CHF 患者系北京朝阳医院心脏中心住院或门诊患者。其中男 42 例,女 23 例;年龄 44~72 (62±16) 岁。基础疾病包括:扩张型心肌病(idiopathic dilated cardiomyopathy, IDCM) 32 例,缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD) 17 例,高血压性心脏病(hypertensive heart disease, HHD) 16 例。心力衰竭病史 3 个月至 17 年,平均 2.7 年。全部病例均经超声心动图、心电图检查,缺血性心脏病经冠状动脉造影检查明确。采用酶联免疫法测定患者血清中 β_1 受体自身抗体水平,据此分为 β_1 受体自身抗体阳性组(β_1 阳性组) 30 例和 β_1 受体自身抗体阴性组(β_1 阴性组) 35 例。两组在血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂和洋地黄制剂治疗基

础上加用 β 受体阻滞剂卡维地洛。

1.2 入选标准 (1) 年龄 18~80 岁;(2) 纽约心功能分级 NYHA II~IV 级,超声心动图左室射血分数 <45%;(3) 心力衰竭病史 ≥3 个月;(4) 既往未应用 β 受体阻滞剂。

1.3 排除标准 (1) 心房颤动;(2) 永久起搏器植入者;(3) 电解质紊乱者。

1.4 血清采集 所有入选患者均在入选时各取静脉血 5ml,静置,离心 2000r/min,提取血清,装入 Eppendorf 管,置 -20℃ 冰箱保存待测。

1.5 血清心脏 β_1 受体自身抗体的测定及判断标准

(1) 受体抗原肽段的合成:抗原肽段由中国科学院生物化学研究所和瑞典哥德堡大学分别合成的相当于人 β_1 受体细胞外第二环氨基酸序列的抗原决定簇肽段。 β_1 受体肽段为 197-222 氨基酸序列: H-W-W-R-A-E-S-D-E-A-R-R-C-Y-N-D-P-K-C-C-D-F-V-T-N-R-C。(2) 自身抗体的测定:采用 SA-ELISA (Streptavidin-ELISA) 方法^[3]。① 用比例法,以阳性血清与阴性血清的吸光度之比,即 P/N 比值来判断, $P/N \geq 2.1$ 为阳性。 [$P/N = (\text{标本 OD 值} - \text{空白对照 OD 值}) / (\text{阴性对照 OD 值} - \text{空白对照 OD 值})$]。② 抗体滴度的判定:将标本从 1:20~1:160 起依次倍比稀释,以出现 $P/N \geq 2.1$ 的最高稀释度作为该标本的滴度。为保证实验的可靠性,每一标本双孔同时测定,批内变异系数为 4.6%~5.2%,批间变异系数为 8.7%。每次测定均设有空白对照和已知阴性、阳性对照。

1.6 心功能测定 采用 HP2500 超声心动仪测定左室舒张末径(LVEDD),左室收缩末径(LVESD)和左室射血分数(LVEF)。

1.7 心电图描记 上午 8~9 点取平卧位采用 CardioMax Fx-4010 心电图描记仪记录 12 导联心

电图。QTcd 值测量:QT 间期的测量选择胸前V2、V3 导联,如果上述导联T波双向或与U波融合不易测量时,选择其他T波尾部清晰可辨的胸前导联,以“ms”为单位,R-R间期为连续10个心动周期平均值以“s”为单位。 $QTc = Q - T / \sqrt{R-R}$, $QTcd = QTc_{max} - QTc_{min}$ 。

1.8 给药与随访 常规给予血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂和洋地黄制剂常规治疗,在常规治疗的基础上加用卡维地洛,心功能Ⅳ级者在常规治疗血流动力学稳定2周后加用卡维地洛。卡维地洛剂量从3.125mg 2次/d起,血流动力学稳定,心率>60次/min以上,每2周递增一次剂量,每次增加至上一剂量的2倍,直至目标剂量25mg 2次/d维持,共观察6个月。每2周随访一次,包括心力衰竭症状、血压、心率、心功能情况和心电图等。递增药物剂量时,如患者情况不宜递增一个剂量,可再维持原剂量1~2周,如两次以上仍不能递增者,则视为其最终剂量维持。

1.9 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数比较用 t 检验,计数资料用百分率表示,用 χ^2 检验。数据处理在SPSS12.0统计软件包上进行,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 β_1 阳性组与 β_1 阴性组一般临床资料及用药情况 两组患者年龄、性别、病种、心力衰竭史均匹配($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组超声心动图左室舒张末径、收缩末径及左室射血分数比较 治疗前 β_1 阳性组左室舒张末径显著大于 β_1 阴性组($P < 0.05$),左室收缩末径大于 β_1 阴性组($P = 0.052$),左室射血分数显著低于 β_1 阴性组($P < 0.05$)。治疗后两组左室舒张末径、收缩末径均较治疗前显著减小($P < 0.01$),左室射血分数较治疗前提高($P < 0.01$)。 β_1 阳性组左室舒张末径、收缩末径和左室射血分数与 β_1 阴性组无显著性差异($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组心率、QTcd值及血压的情况 治疗前 β_1 阳性组心率和QTcd值显著高于 β_1 阴性组($P < 0.05$),两组收缩压和舒张压均无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后两组心率较治疗前显著减低($P < 0.01$), β_1 阳性组QTcd值较治疗前显著减低($P < 0.05$), β_1 阳性组心率、QTcd值与 β_1 阴性组无显著差别($P > 0.05$)。见表3。

表1 β_1 阳性组与 β_1 阴性组一般临床资料的比较

组别	年龄(岁)	男/女	基础心脏病			基础治疗%		
			IDCM	IHD	HHD	ACEI(ARB)	利尿剂	洋地黄
β_1 阳性组 ($n=30$)	64±10	19/13	16(53.3%)	9(30.0%)	5(16.7%)	23(76.7%)	17(56.7%)	9(30.0%)
β_1 阴性组 ($n=35$)	59±16	123/10	114(40.0%)	112(34.3%)	19(25.7%)	123(65.7%)	118(51.4%)	112(34.3%)

注:IDCM:扩张型心肌病,IHD:缺血性心脏病,HHD:高血压性心脏病,ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂,ARB:血管紧张素受体阻滞剂

表2 β_1 阳性组与 β_1 阴性组超声心动图左室舒张末径、收缩末径和左室射血分数的比较

组别	时间	左心室舒张末径(mm)	左心室收缩末径(mm)	左心室射血分数(%)
β_1 阳性组($n=30$)	治疗前	66.01±5.47*	54.24±8.43	32.16±9.00*
	治疗后	57.36±6.09*	44.20±7.88*	49.97±11.63*
β_1 阴性组($n=35$)	治疗前	63.07±5.64	50.72±6.12	36.64±8.20
	治疗后	56.39±5.35*	43.10±7.43*	50.79±10.22*

注:与 β_1 阴性组比,* $P < 0.05$;与两组治疗前比,* $P < 0.01$

表3 β_1 阳性组与 β_1 阴性组心率、QTcd值及血压的比较

组别	时间	HR(次/min)	QTcd(ms)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
β_1 阳性组($n=30$)	治疗前	94±14*	71.14±34.21*	133±15	85±15
	治疗后	72±6 [△]	57.21±17.56*	108±14 [△]	73±8 [△]
β_1 阴性组($n=35$)	治疗前	87±16	58.33±14.04	130±20	80±14
	治疗后	70±11 [△]	53.49±18.13	103±18 [△]	69±9 [△]

注:HR:心率;SBP:收缩压;DBP:舒张压。与 β_1 阴性组比,* $P < 0.05$;与两组治疗前比,* $P < 0.05$,[△] $P < 0.01$

3 讨论

研究证实,心力衰竭时存在交感神经系统的过度激活及免疫活动的异常。1990年 Magnusson 等^[2]首先发现在扩张型心脏病患者的血清中存在心脏 β_1 肾上腺素受体的自身抗体。1993年 Fu 等^[4]又发现该病患者血清中还存在抗 M_2 乙酰胆碱受体的自身抗体。以后国内学者张麟等^[3]又在各种病因(IHD、IDCM、高血压病及风湿性心脏病)所致的心力衰竭患者血清中检测到 β_1 和 M_2 受体的自身抗体阳性率和抗体滴度均显著增高,与原发心脏病本身无因果关系。

G 蛋白偶联型受体的细胞外第二环功能表位肽段是特异性抗原决定簇,此类自身抗体能专一识别相应受体的细胞外第二环功能表位肽段^[5,6]。动物实验表明,用 β_1 受体细胞外第二环功能表位肽段免疫大鼠,可以产生抗 β_1 受体抗体。 β_1 受体的自身抗体对受体有激动剂样作用,导致交感过度激活,缓慢而持续地作用于 β_1 受体,使 β_1 受体下调,并出现类似于 IDCM 的病理改变(包括心室壁变薄,进行性心室扩张和心功能下降)^[5]。基础实验发现,自身抗体浓度依赖性地与配体竞争结合受体,抗体与受体结合增加 cAMP 水平,增强异丙肾上腺素的作用,增加 cAMP 依赖的蛋白激酶的作用。在 IHD 和 IDCM 中自身抗体对受体产生同样的激动剂样作用,这种作用可以被 β 受体阻滞剂比索洛尔阻断,表明这种作用的确是通 β_1 受体介导的^[6]。推测 β_1 受体的自身抗体参与心力衰竭发生、发展的病理生理过程。作为激动剂的自身抗体与慢性心力衰竭的临床过程的关系推测为,自身抗体刺激受体过度表达可以引起心肌收缩力增加,暂时改善心功能,然而这种作用可以形成恶性循环,从而加速心衰的临床过程。自身抗体对受体的长期刺激作用可以使心力衰竭恶化,因此可以解释本研究中 β_1 受体自身抗体阳性患者心功能相对较差。

作者的研究结果显示,慢性心力衰竭患者血清中 β_1 受体自身抗体阳性患者心功能较阴性患者差, β 受体阻滞剂对心功能有明显的改善作用,提示 β_1 受体自身抗体参与心力衰竭的病理生理过程,应用监测 β_1 受体自身抗体可能对心功能不全患者的心室重塑有一定的预测价值,通过对 β_1 受体自身抗体的监测可以预测患者的临床心功能进展程度并指导 β 受体阻滞剂治疗。

心电图上 QTcd 值为 QT 间期离散度,代表心肌细胞复极的不均一性。QTcd 值越大表示心肌细胞复极的不均一性越显著,临床上易出现恶性心律失常情况。慢性心力衰竭的主要病理机制是心肌重

构,其中,心肌细胞的炎症性改变、纤维化及坏死均可以使复极延迟。早期研究表明,在 IHD 中 β 受体密度分布是不均一的,有的部分密度增高,有的部分密度降低或正常^[7]。 β_1 受体自身抗体对 β_1 受体的过度激动作用使 β_1 受体下调,推测 β_1 受体密度可能会发生不均一性改变,同样使得心肌细胞复极延迟。在本研究中, β_1 受体自身抗体阳性患者 QTcd 值显著大于 β_1 受体自身抗体阴性患者,一方面可能与 β_1 受体自身抗体阳性者心功能较差有关,另一方面还可能与 β_1 受体自身抗体对 β_1 受体的过度激动作用使 β_1 受体下调,使得 β_1 受体密度发生不均一性改变有关。 β 受体阻滞剂可以增加迷走神经张力,降低拟交感的 β 受体兴奋性,缩短心肌复极时间,减小 QT 间期离散度,减小 QTcd 值。文献^[8]报道,QT 间期离散度越大,越容易发生微小折返环,临床易发生心室纤颤。本研究结果从一个方面提示了 β 受体阻滞剂降低心力衰竭患者猝死风险可能的病理生理机制。因此,临床上对于 β_1 受体自身抗体的监测不仅可以预测患者心功能,而且对于恶性心律失常的发生也有一定的预测价值。

参考文献

- [1] Mari D, Di Berardino F, Cugno M, et al. Chronic heart failure and the immune system. Clin Rev Allergy Immunol, 2002, 23: 325-340.
- [2] Magnusson Y, Marullo S, Hoyer S, et al. Mapping of a functional epitope on the β_1 -adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest, 1990, 86: 1658-1663.
- [3] 张麟,胡大一,史旭波,等.心脏 β_1 和 M_2 受体自身抗体与心力衰竭的研究.中华内科杂志,2001,40:445-447.
- [4] Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH, et al. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest, 1993, 102: 1964-1968.
- [5] Jahns R, Boivin V, Hein L, et al. Direct evidence for a β_1 -adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. J Clin Invest, 2004, 113: 1419-1429.
- [6] Jahns R, Boivin V, Siegmund C, et al. Autoantibodies activating human β_1 -adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. Circulation, 1999, 99: 649-654.
- [7] Kammerling JJ, Green FJ, Watanabe AM, et al. Denervation supersensitivity of refractoriness in non-infarcted areas apical to transmural myocardial infarction. Circulation, 1987, 76: 383-393.
- [8] 宣秀敏.充血性心力衰竭患者猝死与 QTcd 相关性研究.疑难病杂志,2004,3:94-95.