

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 13. 013

血清 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平与肥厚型心肌病患者左心功能的相关性研究

高玉婷¹, 王菁晶^{2△}, 黄 凤²

上海中医药大学附属曙光医院:1. 心血管内科;2. 心胸外科, 上海 201203

摘 要:目的 探讨肥厚型心肌病患者血清中 M_2 乙酰胆碱能受体自身抗体(M_2 -AAb)、 β_1 肾上腺素能受体自身抗体(β_1 -ARAb)水平与肥厚型心肌病患者左心功能的相关性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月于该院心血管内科住院接受治疗的 126 例肥厚型心肌病患者为肥厚型心肌病组,选取同期的 107 例体检健康者作为对照组。采用 ELISA 法检测肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平;采用多普勒心脏超声检测左心功能各指标水平;分析肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平的相关性;分析肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平与左心功能指标的相关性。**结果** 肥厚型心肌病组血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平明显高于对照组($P<0.05$);两组左心室射血分数(LVEF)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。肥厚型心肌病组左室舒张末期左心房内径(LVD)、二尖瓣舒张早期血流速度峰值(E)/二尖瓣瓣环组织多普勒速度(E')、左室舒张末期左心房容积(LAV)、左房容积指数(LAVI)明显高于对照组($P<0.05$),E/二尖瓣舒张晚期血流速度峰值(A)低于对照组($P<0.05$)。肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平呈正相关;肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平与 LVD、E/E'、LAV、LAVI 均呈正相关($P<0.05$),与 E/A 呈负相关($P<0.05$)。**结论** 血清 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平与肥厚型心肌病患者左心功能指标具有一定相关性。血清 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平联合左心功能检测在肥厚型心肌病的早期诊断及病程评估中具有较高的应用价值。

关键词:肥厚型心肌病; M_2 乙酰胆碱能受体自身抗体; β_1 肾上腺素能受体自身抗体; 左心功能

中图法分类号:R542.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)13-1843-04

Correlations between serum M_2 -AAb、 β_1 -ARAb concentrations and left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy

GAO Yuting¹, WANG Jingjing^{2△}, HUANG Feng²

1. Department of Cardiovascular Medicine; 2. Department of Cardio-Thoracic Surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To discuss the correlations between serum M_2 -acetylcholinergic receptor autoantibody (M_2 -AAb), β_1 -adrenergic receptor autoantibody (β_1 -ARAb) and left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods** A total of 126 patients with HCM who were hospitalized in our hospital from January 2017 to March 2019 were selected as the HCM group. In the same period, 107 health examinees were selected as control group. The levels of serum M_2 -AAb and β_1 -ARAb in patients with HCM were detected by ELISA, the left ventricular function was measured by Doppler echocardiography and the correlation between levels of serum M_2 -AAb and β_1 -ARAb in patients with HCM was analyzed. At the same time, the correlations between serum M_2 -AAb, β_1 -ARAb and left ventricular function indicators in patients with HCM were analyzed. **Results** The levels of serum M_2 -AAb and β_1 -ARAb in HCM group were significantly higher than that of control group ($P<0.05$). While there was no significant difference in left ventricular ejection fraction (LVEF) between the two groups ($P>0.05$). Left ventricular end diastolic diameter (LVD), peak value of early diastolic velocity of mitral valve (E)/mitral annulus Doppler velocity (E'), left atrium volume (LAV) and left atrial volume index (LAVI) in HCM group were significantly higher than that of control group ($P<0.05$), and E/peak velocity of late diastolic mitral valve (A) was significantly lower than that of control group ($P<0.05$). Level of serum M_2 -AAb was positively correlated with β_1 -ARAb in patients with HCM ($P<0.05$). And levels of serum M_2 -AAb and β_1 -ARAb in patients with HCM were positively correlated with LVD, E/E', LAV and LAVI ($P<0.05$), and negatively correlated with E/A ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum M_2 -AAb and β_1 -ARAb are correlated with left ventricular function in

dicators in patients with HCM. Combined detection of M₂-AAb, β₁-ARAb and left ventricular function have important significance and higher application value in early diagnosis and course evaluation of HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy; M₂-acetylcholinergic receptor autoantibody; β₁-adrenergic receptor autoantibody; left ventricular function

肥厚型心肌病是一种遗传性心肌疾病,主要表现为左心室非对称性肥厚^[1]。该病不同患者的临床表现差异很大,有显著的异质性^[2]。评价肥厚型心肌病左心室舒张功能的“金标准”是通过左心导管测量左心室压力,但因难以重复进行导致临床应用受限^[3]。随着医学技术的发展,多普勒心脏超声及生物学指标的检测得到普遍应用^[4]。M₂乙酰胆碱能受体自身抗体(M₂-AAb)普遍存在于心肌病患者血清中,M₂乙酰胆碱能受体是调节心脏活动的重要受体,与心率、心肌收缩力及心排血量均有密切联系。研究表明,M₂-AAb可能是心力衰竭时引起心律失常的原因之一^[5-6]。β₁肾上腺素能受体自身抗体(β₁-ARAb)同样普遍存在于心力衰竭患者血清中,能专一识别相应受体的细胞外第二环功能表位肽段^[7]。β₁-ARAb是参与机体神经体液调节心脏功能的主要受体,与心脏的正性变时、变力及变传导均有密切联系^[8]。多普勒心脏超声检测左心功能具有可动态显示心腔结构、对人体无任何伤害等多种优点,因此应用较为广泛^[9]。目前,关于血清中M₂-AAb、β₁-ARAb水平与肥厚型心肌病患者左心功能相关性的研究较少。

因此,本研究通过检测肥厚型心肌病患者血清中M₂-AAb、β₁-ARAb水平,同时采用多普勒心脏超声检测左心功能指标,探讨M₂-AAb、β₁-ARAb水平与左心功能指标的相关性,从而为诊断肥厚型心肌病提

供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年3月于本院心内科住院接受治疗的126例肥厚型心肌病患者为肥厚型心肌病组,年龄46~72岁,平均(59.16±11.56)岁;男69例,女57例。选取同期的107例体检健康者作为对照组,年龄46~71岁,平均(58.21±11.64)岁;男48例,女59例。两组研究对象性别、年龄、体质指数(BMI)等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。肥厚型心肌病患者纳入标准:(1)均符合肥厚型心肌病诊断标准^[10];(2)半年内无创伤、手术史者;(3)资料完整者;(4)4周内未使用糖皮质激素及免疫抑制剂者。排除标准:(1)伴有自身免疫性疾病及患有代谢综合征者;(2)有大量饮酒史者;(3)伴有严重肝、肾功能障碍、糖尿病者;(4)伴有恶性肿瘤、先天性心脏病、瓣膜性心脏病、冠心病者;(5)接受过Morrow手术或已植入起搏器。体检健康者超声心动图、肝功能、肾功能、X线胸片、心电图、血常规、尿常规、粪便常规均正常。本研究中所有患者均由两名及以上主治医师明确诊断,本试验经医院临床研究伦理委员会批准,符合伦理学标准,所有受试对象均由专业人员详细告知研究内容并自愿参加,签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	三酰甘油 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	107	48/59	58.21±11.64	22.32±3.13	4.62±2.57	2.31±1.03	4.31±2.24
肥厚型心肌病组	126	69/57	59.16±11.56	21.84±3.43	4.69±2.54	2.25±1.07	4.37±2.35
<i>t</i> /χ ²		1.891	0.623	1.108	0.209	0.434	0.198
<i>P</i>		0.169	0.534	0.269	0.835	0.665	0.843

1.2 试剂与仪器 人M₂-AAb ELISA试剂盒(货号:E01C0534)购自上海蓝基生物科技有限公司;β₁-ARAb ELISA试剂盒(货号:K4794-100)购自上海江莱生物科技有限公司。TMS-1024型全自动生化分析仪购自北京迈润医疗器械有限公司;Simens SC2000彩色多普勒超声诊断仪购自德国Simens公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及保存 所有研究对象均于入院次日清晨空腹接受采血,室温下3 000 r/min离心15 min,取上层清液,置于-80℃保存待测。

1.3.2 M₂-AAb、β₁-ARAb的检测 采用ELISA法检测两组研究对象血清中M₂-AAb、β₁-ARAb水平,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 左心功能指标的检测 采用多普勒超声诊断仪对所有研究对象行超声检测,探头频率3~5 MHz。受试者采取左侧卧位,采用M型超声于左室短轴切面测量左室舒张末期内径(LVD);采用Simpson's双平面法于心尖四腔切面、两腔切面分别测量左心室射血分数(LVEF)及左室舒张末期左心房容积(LAV);采用脉冲多普勒于心尖四腔切面检测二尖瓣舒张早

期血流速度峰值(E)及二尖瓣舒张晚期血流速度峰值(A);采用组织多普勒于心尖四腔切面检测二尖瓣瓣环组织多普勒速度(E'),所有数据测量 3 次并取平均值,依据体表面积(BSA)计算左房容积指数(LAVI), $LAVI=LAV/BSA$,并计算 E/A 、 E/E' 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平与左心功能指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平比较 肥厚型心肌病组血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平明显高

于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	M_2 -AAb	β_1 -ARAb
对照组	107	17.08±5.31	24.67±6.29
肥厚型心肌病组	126	23.94±6.13	48.54±8.09
<i>t</i>		9.047	24.808
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 两组左心功能指标比较 两组 LVEF 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肥厚型心肌病组 LVD、 E/E' 、LAV、LAVI 明显高于对照组($P < 0.05$), E/A 低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组左心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVD(mm)	E/A	E/E'	LAV(mL)	LAVI(mL/m ²)	LVEF(%)
对照组	107	32.98±5.15	1.53±0.28	6.48±3.03	30.59±8.75	20.54±9.41	61.14±7.35
肥厚型心肌病组	126	43.27±5.34	1.16±0.35	15.12±4.13	54.23±18.81	38.06±14.31	60.48±9.32
<i>t</i>		14.899	8.801	17.925	11.946	10.830	0.593
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.554

2.3 肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平的相关性 Pearson 相关分析显示,肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平呈正相关($r = 0.557, P < 0.05$)。

2.4 肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平与左心功能指标的相关性 肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平与 LVD、 E/E' 、LAV、LAVI 均呈正相关($P < 0.05$),与 E/A 呈负相关。见表 4。

表 4 肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平与左心功能指标的相关性

指标	统计量	LVD	E/A	E/E'	LAV	LAVI
M_2 -AAb	<i>r</i>	0.563	-0.498	0.634	0.568	0.585
	<i>P</i>	<0.001	0.009	<0.001	<0.001	<0.001
β_1 -ARAb	<i>r</i>	0.613	-0.597	0.512	0.527	0.615
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.005	0.002	<0.001

3 讨 论

肥厚型心肌病是由编码心肌肌小结相关蛋白的基因突变引起的遗传性心肌疾病,左心室非对称性肥厚是其典型表现^[11]。大多数肥厚型心肌病患者心脏收缩功能正常,但存在左心室舒张功能障碍。左心室舒张功能障碍会引起心力衰竭,增加了肥厚型心肌病患者猝死的风险^[12]。多普勒心脏超声检测左心功能可以动态显示心脏搏动且对人体无任何伤害,但检测

费用相对较高,因此寻找新的生物学检测指标用于判断肥厚型心肌病患者左心功能十分必要。

M_2 乙酰胆碱能受体及 β_1 肾上腺素能受体是调节心脏活动的两种重要受体^[13]。肥厚型心肌病患者心脏功能受损后交感神经异常兴奋,血清中儿茶酚胺水平升高,进一步激活 β_1 肾上腺素能受体,导致心率、心肌收缩力及心排量均有所提高^[14]。这一过程中伴随的副交感神经兴奋性增加导致乙酰胆碱被释放,随后与 M_2 乙酰胆碱能受体结合,进一步抑制腺苷酸环化酶发挥拮抗作用,从而降低心率、心肌收缩力及心排量^[15]。当肥厚型心肌病患者心脏功能受损时, M_2 乙酰胆碱能受体和 β_1 肾上腺素能受体功能受到影响,两者的自身抗体 M_2 -AAb 和 β_1 -ARAb 水平增加,自身抗体与受体相结合后引起自身免疫性反应,进一步损害心功能^[16]。

研究结果表明,缺血性心脏病、扩张型心肌病等多种病因引起收缩功能障碍的心力衰竭患者其血清 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 较健康人群显著升高^[17]。提示 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平可能与心功能损伤有关。本研究结果显示,肥厚型心肌病组血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平明显高于对照组($P < 0.05$);肥厚型心肌病组 LVD、 E/E' 、LAV、LAVI 明显高于对照组, E/A 低于对照组($P < 0.05$);肥厚型心肌病患者血清中 M_2 -AAb、 β_1 -ARAb 水平呈正相关且与 LVD、 E/E' 、LAV、LAVI 均呈正相关,与 E/A 呈负相关($P <$

0.05)。提示肥厚型心肌病患者血清中 M₂-AAb、β₁-ARAb 水平明显高于健康人群,且与左心功能有一定的相关性,即随着 M₂-AAb、β₁-ARAb 水平升高,肥厚型心肌病患者左心功能损伤加重。分析可能原因为血清 M₂-AAb、β₁-ARAb 水平的升高导致各自受体水平下降,促进心肌细胞的凋亡,使心脏功能受损。

综上所述,肥厚型心肌病患者血清 M₂-AAb、β₁-ARAb 水平明显高于健康人群,且与左心功能具有一定相关性。提示血清 M₂-AAb、β₁-ARAb 水平能在一定程度上反映肥厚型心肌病患者的心功能损伤情况,对探索肥厚型心肌病发生、发展的机制有重要意义,可作为预防肥厚型心肌病患者心肌进一步损伤的监测指标,对改善患者病情、降低其并发症发生率及病死率有指导意义。

参考文献

[1] MARIAN A J, BRAUNWALD E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy[J]. Circ Res, 2017, 121(7): 749-770.

[2] 王洋, 吴伟春. 不同肥厚型心肌病致病基因型与超声心动图诊断特点的相关性[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2017, 14(7): 484-486.

[3] CHACKO B R, KARUR G R, CONNELLY K A, et al. Left ventricular structure and diastolic function by cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Indian Heart J, 2017, 70(1): 75-81.

[4] 徐磊, 刘丽文, 朱晓丽, 等. VFM 技术评价 4 例梗阻性肥厚型心肌病患者行改良 Morrow 术后左室能量损耗变化[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(4): 254-257.

[5] PIOVESANA R, MELFI S, FIORE M, et al. M₂ muscarinic receptor activation inhibits cell proliferation and migration of rat adipose-mesenchymal stem cells[J]. J Cell Physiol, 2018, 18(12): 395-409.

[6] 段欣, 刘蓉, 高晓津, 等. 心脏 M₂ 乙酰胆碱能受体自身抗体与肥厚型心肌病的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(4): 360-365.

[7] 李诗洋, 席小青, 柳达, 等. β₁、β₃ 肾上腺素受体自身抗体与老年慢性心力衰竭恶性心律失常的相关性[J]. 世界最

新医学信息文摘, 2018, 18(26): 6-7.

[8] NAGATOMO Y, YOSHIKAWA T, OKAMOTO H, et al. Presence of β₁-adrenergic Receptor Autoantibody is Associated with Amelioration of Cardiac Function in Response to Carvedilol: Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study[J]. J Card Fail, 2012, 18(10): 157.

[9] 吴乃安, 周亮. 心脏彩超对高血压左心室肥厚伴左心衰竭患者心功能的评估价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(5): 158-160.

[10] 蒋金法, 孙冰. 2014 欧洲心脏病学会肥厚型心肌病诊断和管理指南解读[J]. 世界临床药物, 2016, 37(5): 289-292.

[11] 赵雯娜, 王芳, 邢晓博, 等. 肥厚型心肌病家系 MYH7、TTN、GLA 基因突变 1 例[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(12): 1534-1535.

[12] RODRIGUES J C L, ROHAN S, DASTIDAR A G, et al. Hypertensive heart disease versus hypertrophic cardiomyopathy: multi-parametric cardiovascular magnetic resonance discriminators when end-diastolic wall thickness ≥ 15 mm[J]. Eur Radiol, 2017, 27(3): 1-11.

[13] 于晗. 比索洛尔治疗慢性心衰的临床效果及对抗心脏 β₁ 和 M₂ 受体自身抗体和心功能的影响分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(24): 3669-3670.

[14] 刘蓉, 乔树宾, 胡奉环, 等. 心脏 β₁ 肾上腺素能受体和 M₂ 乙酰胆碱能受体的自身抗体与肥厚型心肌病的关系研究[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(11): 1104-1106.

[15] KADRI MURAT G, MUHAMMED ULVI Y, DUYGU K, et al. M₂-muscarinic acetylcholine receptor autoantibody levels predict left atrial fibrosis severity in paroxysmal lone atrial fibrillation patients undergoing cryoablation[J]. Europace, 2015, 17(2): 239-246.

[16] BING H M D, YANXIANG S M D, SHA L M D, et al. Association of β₁-Adrenergic, M₂-Muscarinic Receptor Autoantibody with Occurrence and Development of Non-valvular Atrial Fibrillation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2016, 39(12): 1379-1387.

[17] 段欣, 罗晓亮, 刘蓉, 等. 心脏 β₁ 肾上腺素受体自身抗体与肥厚型心肌病的相关性研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2018, 18(2): 26-30.

(收稿日期: 2019-11-25 修回日期: 2020-04-08)

(上接第 1842 页)

[15] 吕伟青. 探讨 PCT、CRP 及血常规联合检测在儿童急性呼吸道感染中的临床意义[J]. 系统医学, 2019, 4(2): 91-93.

[16] 夏珊. ACT 评分与非过敏性哮喘患者痰液中超敏 C-反应蛋白及气道反应性的相关性[J]. 南昌大学学报(医学版), 2015, 55(2): 51-53.

[17] WANG H, ZHANG M, MAO H, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and proinflammatory cytokines in pigs with septic versus non-septic acute kidney injury[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(2): 413-420.

(收稿日期: 2019-11-10 修回日期: 2020-02-02)