

肌钙蛋白自身抗体与心血管疾病

郭素箴 卢成志

【摘要】 自身免疫在许多心血管疾病的发病机制中起到关键作用,如扩张型心肌病、心肌炎、风湿热和动脉粥样硬化性心脏病。心肌损伤后暴露自身抗原,可能会引发自身免疫反应,一些心脏病患者中可检测到心肌自身抗体,某些健康个体中也可检测到低滴度心肌自身抗体。肌钙蛋白(TnI)是心肌损伤的特异性标志物,在扩张型心肌病及缺血性心脏病患者中可检测到抗-TnI 抗体。急性冠脉综合征患者中,抗-TnI 抗体的出现可能导致 TnI 假阴性结果而延误治疗时机。抗-TnI 抗体在疾病发病机制中的作用尚未阐明,该文就 TnI 抗体在心肌病、心肌炎、急性冠脉综合征及心肌梗死后心衰中的作用加以综述。

【关键词】 肌钙蛋白;自身抗体;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.06.010

自身免疫是由于免疫系统误识自身抗原激活抗原抗体反应进而造成组织损伤,在扩张型心肌病、心功能不全、心肌炎、风湿热、动脉粥样硬化心脏病等疾病中部分患者可见自身免疫参与。既往普遍认为在风湿热患者中,A 组溶血性链球菌与心肌抗原存在相似的分子结构及交叉反应,从而引发自身免疫。总的来说,自身免疫受遗传、免疫、激素和环境等多种因素影响,除了交叉反应,心肌损伤后的自身免疫应答,或由于感染、缺血、炎症及其他心肌毒素导致自身抗原暴露均可导致免疫应答^[1]。

自身抗体除能引起补体激活和细胞介导的细胞毒作用,还能直接导致细胞凋亡,因此一些自身抗体被作为监测疾病活动的标志物,有些自身免疫性疾病在出现症状前数年即可发现自身抗体,可对该疾病进行阳性预测^[2]。部分心脏病患者中可检测到抗心肌抗体(AHA),少数健康人中亦检测到低滴度 AHA,研究发现 AHA 与疾病的预后相关,但 AHA 在扩张型心肌病等疾病中的致病机制尚未阐明^[3]。

1 抗-肌钙蛋白自身抗体

肌动蛋白、肌浆球蛋白和肌钙蛋白(TnI)为肌肉收缩骨架蛋白,有 3 种 TnI:cTnI、cTnT、cTnC,为心肌特异性标志物,可用来评价心肌损伤的范围和程度。Doesch 等^[4]发现,1 例 3 支病变的搭桥术后患者,cTnT 和肌酸激酶同工酶阳性,而 cTnI 阴

性,可能是循环中存在干扰因子,在样本中加入外源性 cTnI,荧光酶免检测结果仍为阴性,从而得出结论:样本中含 IgG 抗体,与 cTnI 具有高亲和力,导致假阴性免疫分析结果。Leuschner 等^[2]和 Shmilovich 等^[3]分别报告在缺血性心肌病、扩张型心脏病患者中存在抗-cTnT 抗体,在特发性心肌病、缺血性心脏病患者中分离出抗 cTnI 抗体。

一般情况下,健康人群中检测不到 cTnI 和 cTnT,使得其不被免疫系统识别。同时也检测不到抗-cTnI 抗体^[3]。但有一些研究报道在健康人群检测到抗-cTnI 和抗-cTnT 抗体^[5-7]。

TnI 存在于细胞内,在未受损的细胞表面无表达,cTnI 只有某些序列具有抗原性^[8],一旦暴露,就可能激活自身免疫程序,但抗-cTnI 和抗-cTnT 抗体在发病机制中的作用尚未阐明。由重组 cTnI 免疫获得的单克隆抗-cTnI 抗体能提高电压依赖的 L-型钙电流 1.4 倍。研究显示,野生型大鼠抗-cTnI 抗体间接调节钙电流,而对蛋白激酶 A 无影响,长期增长的钙电流能引起心肌损伤和功能紊乱^[9]。

至今,尚无检测 TnI 抗体的金标准。一些研究采用免疫分析技术检测 TnI 抗体,Adamczyk 等^[7]采用化学发光 acridinium-9 酰胺抗人抗体包被化学发光微孔板结合,检测所有与 cTnI 表面高亲和力的 IgG 抗体,另一些学者采用 ELISA 法^[2,3,10],不同方法检测 TnI 在敏感性和特异性方面具有很大差异。

2 TnI 抗体与扩张型心肌病

扩张型心肌病以心室扩张和心功能不全为特

点,可能与毒素、酒精、感染、炎症、代谢异常、营养不良或神经肌肉性疾病有关,超过 50% 的患者病因不明,一些特发性心肌病与病毒感染和急性心肌炎引起继发免疫激活和进行性心肌损伤有关。柯萨奇病毒 B3 感染 BALB/c 大鼠急性心肌炎模型导致 TnI 释放,2 周时 20% 大鼠产生抗 TnI 抗体,4~8 周为 60%、12 周为 20%,未发现 TnI 抗体阳性与阴性组在心肌收缩力、细胞凋亡率方面有明显差异^[11]。研究发现,扩张型心肌病的进展与 TnI 抗体或膜抗体有关,Nishimura 等^[12] 报告 (PD)-1 co-receptor 缺乏大鼠心肌细胞凋亡导致心室扩张、收缩功能受损伴高滴度抗 cTnI 抗体。(PD)-1 co-receptor 属 IgG 家族编码跨膜受体,可以激活淋巴细胞的负性免疫调节。心肌细胞 (PD)-1 co-receptor 可调节并抑制自身免疫反应,当其缺乏时可导致自身免疫性心肌病,这证明了抗体介导的心肌病发生,而免疫复合物在心肌组织的沉积进一步证实了抗-TnI 抗体在实验性心肌病发病机制中的作用。

研究发现,由重组 cTnI 免疫 PD-1 缺乏大鼠获得抗-cTnI 单克隆抗体,将 cTnI 单克隆抗体输入 BALB/c 野生型大鼠,12 周后出现心室扩大,射血分数减低(79.3% 减至 50.8%),舒张功能减低^[12]。另有研究表明,扩张型心肌病患者,抗-cTnI 抗体于心肌损伤后 TnI 阳性激活自身免疫反应产生^[13],抗-cTnI IgG 抗体滴度,27.9% 患者为 1:40,14.3% 为 1:80,7% 为 1:160;抗-cTnT IgG 抗体滴度,5.2% 为 1:40,1.8% 为 1:80,1.7% 为 1:160^[9]。Lappé 等^[5] 报道,扩张型心肌病患者抗-cTnI 抗体阳性率为 20.4%,明显高于对照组。另有研究发现抗-cTnI 抗体出现于肌肉萎缩症患者如 Emerye-Dreifuss,该类患者可合并出现扩张型心肌病,但未发现抗体滴度与心脏症状严重程度相关^[14]。

3 抗 TnI 抗体与缺血性心肌病

缺血性心脏病是目前世界范围内发病率上升最快的疾病之一,对其发病机制的研究在过去的数十年中,一些传统的危险因素(如吸烟、肥胖、糖尿病、脂代谢异常等)已为大家熟悉和掌握,而对缺血心脏的免疫机制尚未阐明。

在诱发缺血前(结扎前降支冠状动脉)用鼠 cTnI 免疫大鼠,导致梗死面积加大,炎症反应和纤维化加剧,收缩功能减低,且心肌损伤弥散,显示自

身免疫机制参与^[15]。缺血性心肌病患者抗-TnI 自身抗体 IgG 滴度,27.6% 为 1:40,17.3% 为 1:80,9.2% 为 1:160;抗-TnT 抗体,1.6% 为 1:40,0.8% 为 1:80,0.5% 为 1:160^[2,9]。Doesch 等^[4] 发现,在缺血性心肌病患者中 18.4% 抗-TnI 抗体阳性。推测最初的心肌损伤导致受损心肌细胞 TnI 释放,激活了继发的 TnI 自身免疫反应,同样可以检测到其他 TnI(如肌浆球蛋白)的自身抗体。推测持续的心肌细胞释放 cTnI 激活免疫应答,并可伴疾病的不良转归。Pettersson 等^[16] 检测了 81 例非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者 cTnI 及抗-cTnI 抗体水平,入院时 67 例 cTnI 阳性,9 例入院时抗-cTnI 抗体血清学阳性且在 1 年的随访中保持阳性,5 例在 1 周及 3 个月时血清抗体转为阳性(其中 3 例抗体阳性持续至 1 年)。抗体阳性的患者在急性冠脉综合征期间释放较高水平 TnI,且 cTnI 阳性保持数月。另一研究显示,108 例急性心肌梗死患者,梗死后近期(4 d)10 例患者抗-cTnI IgG 抗体阳性,滴度 1:160,随访 6~9 个月期间收缩功能没有改善,(57.4±10.9)% 对 (56.0±11.6)%;相反,抗-cTnI 自身抗体阴性患者射血分数明显提高,(54.6±9.6)% 对 (59.7±9.2)%,由此推测,抗-cTnI 抗体在心肌梗死后重塑过程中起到不利作用。重要的是,梗死后近期抗体阳性的患者在 6~9 个月后仍保持阳性。急性冠脉综合征患者在梗死后抗-cTnI 抗体阳性的患者,进展为心功能不全的风险增加^[2]。

4 展望

虽然在各种心脏病患者中 TnI 抗体普遍存在,但其在扩张型心肌病及缺血性心肌病发病机制中的确切作用尚未阐明。在实验大鼠,输入抗-cTnI 抗体或用 cTnI 免疫激活可引起心肌病样反应。研究表明,抗-cTnI 抗体与急性心肌梗死后心肌恢复受损有关,但其对预后评估的价值尚待进一步证实。检测抗-cTnI 抗体的实验方法尚有待进一步标准化,各种方法间的敏感性和特异性差异很大。

心肌细胞损伤时,循环中抗-cTnI 抗体的出现可能导致 cTnI 水平假性减低或延迟出现,特别用免疫分析方法检测时,因此,抗-cTnI 抗体阳性的急性冠脉综合征患者可能被误诊。已发明第二代 cTnI 检测方法以减少抗-cTnI 抗体阳性患者假阴性的发生。另外,一些患者抗-cTnI 抗体的出现可能对抗原起到稳定作用,引起血清 cTnI 增高与其临床状况

不符。 β 受体阻滞剂可能影响抗-cTnI 抗体,但这种影响尚待进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2009,57(2):95-104.
- [2] Leuschner F, Li J, Goser S, et al. Absence of auto-antibodies against cardiac troponin I predicts improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2008,29(16):1949-1955.
- [3] Shmilovich H, Danon A, Binah O, et al. Autoantibodies to cardiac troponin I in patients with idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2007,117(3):198-203.
- [4] Doesch AO, Mueller S, Nelles M, et al. Impact of troponin I-autoantibodies in chronic dilated and ischemic cardiomyopathy [J]. Scand Cardiovasc, 2011,106(1):25-35.
- [5] Lappé JM, Pelfrey CM, Cotleur A. Cellular proliferative response to cardiac troponin-I in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Clin Transl Sci, 2011,4(5):317-322.
- [6] Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction[J]. JAMA, 2011,306(24):2684-2693.
- [7] Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Circulating cardiac troponin-I autoantibodies in human plasma and serum[J]. Ann NY Acad Sci, 2009,117(3):67-74.
- [8] Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Coprevalence of autoantibodies to cardiac troponin I and T in normal blood

donors[J]. Clin Chem, 2010,56(4):676-677.

- [9] Savukoski T, Twarda A, Hellberg S, et al. Epitope Specificity and IgG Subclass Distribution of Autoantibodies to Cardiac Troponin[J]. Clin chem, 2013,59(3):512-518.
- [10] Kaya Z, Katus HA, Rose NR. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure[J]. Clin Immunol, 2010,134(1):80-88.
- [11] Baba A. Autoantigen estimation and simple screening assay against cardiodepressant autoantibodies in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Ther Apher Dial, 2008,12(2):109-116.
- [12] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice[J]. Science, 2001,291(5502):319-322.
- [13] Latva-Hirvela J, Kyto V, Saraste A, et al. Development of troponin autoantibodies in experimental coxsackievirus B3 myocarditis[J]. Eur J Clin Invest, 2009,39(6):457-462.
- [14] Eerola A, Jokinen EO, Savukoski TI, et al. Cardiac troponin I in congenital heart defects with pressure or volume overload [J]. Scand Cardiovasc J, 2013,47(3):154-159.
- [15] Lindahl B, Venge P, Eggers KM, et al. Autoantibodies to cardiac troponin in acute coronary syndromes[J]. Clin chem Acta, 2010,411(21-22):1793-1798.
- [16] Pettersson K, Eriksson S, Wittfooth S, et al. Autoantibodies to cardiac troponin associate with higher initial concentrations and longer release of troponin I in acute coronary syndrome patients[J]. Clin Chem, 2009,55(5):938-945.

(收稿:2013-02-18 修回:2013-04-01)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 355 页)

- [4] Saxon LA, Boehmer JP, Neuman S, et al. Remote Active Monitoring in Patients with Heart Failure (RAPID-RF): design and rationale[J]. J Card Fail, 2007,13(4):241-246.
- [5] Israel CW. Optimizing the treatment of atrial fibrillation: contributions by remote monitoring[J]. Europace, 2009,11(1):7-8.
- [6] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2010,31(19):2369-2429.
- [7] Scalvini S, Piepoli M, Zanelli E, et al. Incidence of atrial fibrillation in an Italian population followed by their GPs a through a telecardiology service[J]. Int J Cardiol, 2005,98(2):215-220.
- [8] Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular

implantable electronic devices (CIEDs) [J]. Europace, 2012,14(2):278-293.

- [9] Crossley GH, Boyle A, Vitense H, et al. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. [J]. J Am Coll Cardiol, 2011,57(10):1181-1189.
- [10] Botto GL, Padeletti L, Santini M, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009,20(3):241-248.
- [11] Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2007,30(Suppl 1):S2-S12.

(收稿:2013-03-15 修回:2013-09-11)

(本文编辑:金谷英)