

扩张型心肌病的治疗进展

郭 俊 沈下贤 王忠凯 张必利 赵仙先

【摘要】 扩张型心肌病主要表现为进行性的心力衰竭和心律失常,该病死亡率高、预后差,其治疗一直是医学界的难点。该文总结了当前扩张型心肌病的治疗进展,包括免疫疗法、干细胞疗法等。联合使用多种治疗措施,有助于改善患者的生活质量,提高生存率。

【关键词】 扩张型心肌病;免疫方法;生物因子;干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.02.009

优化药物治疗是扩张型心肌病的治疗基础,包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物、 β 受体阻滞剂等。近年来,免疫疗法、干细胞疗法、左心室辅助装置(LVAD)、心脏再同步化治疗(CRT)等已用于扩张型心肌病的治疗,有助于改善患者预后。

1 免疫疗法

免疫疗法主要包括血浆置换、免疫吸附以及配体中和。Staudt 等^[1]发现,通过免疫吸附去除 IgM、IgG-1、IgG-2 和 IgG-4 并没有显著改善患者左室射血分数(LVEF)和血流动力学,但是去除 IgG-3 可即刻显著改善患者血流动力学和 LVEF,并有长期效果。Nagatomo 等^[2]使用 IgG-3 特异的色氨酸序列进行免疫吸附治疗,可以显著改善心衰患者的心功能。随访 3 个月和 6 个月后的 LVEF 和 6 min 步行试验距离均明显增加,B 型利钠肽水平下降,进一步证明了免疫吸附疗法的有效性及 IgG-3 与扩张型心肌病的关系。通过配体中和抗体的作用也可产生类似的治疗效果。目前研究比较多的是 β 1-肾上腺素受体细胞外第二环肽段自身抗体(β 1-EC II-AABs)的作用。80% 的扩张型心肌病患者 β 1-EC II-AABs 高表达,其主要机制可能包括延长激活时间,改变钙离子和 cAMP 依赖的细胞信号传导,主要与心肌的变时变力属性和刺激细胞凋亡相关^[3-6]。理论上,通过相应的配体中和 β 1-EC II-AABs 的不良作用,可以改善患者的预后。

2 干细胞疗法

干细胞治疗扩张型心肌病的细胞来源主要包

括骨髓细胞、循环中的干细胞、骨骼肌成肌细胞、脂肪组织干细胞、原位心脏干细胞和诱导多能干细胞^[7]。主要通过冠状动脉内注射、心外膜注射、心肌注射、静脉注射等方式将干细胞注入体内。影响干细胞疗法疗效的主要因素包括注入细胞的质量、注入区域、细胞的生存率、注入途径等,尤其与细胞在心肌组织中定植的能力密切相关。冠状动脉内注入仍是目前最有效、安全的治疗途径^[8-9]。Seth 等^[10]将 44 例扩张型心肌病患者随机分为对照组($n=20$)、治疗组($n=24$),治疗组冠状动脉内注入骨髓来源的单核细胞,结果治疗组的心功能显著提高,其中 16 例提高至少 1 个等级,平均 LVEF 从 $(20 \pm 7.4)\%$ 提升到 $(25 \pm 12)\%$, $P<0.05$,左室舒张末容积没有变化。3 年随访提示心功能持续改善,左室收缩末内径减少,舒张末内径不变,患者的生存质量明显改善,但总体生存率并没有提高。Fischer 等^[11]对 33 例扩张型心肌病患者冠状动脉内注射骨髓来源的祖细胞(BMC),3 个月后血流动力学分析显示,在血管直径不变的情况下,冠状动脉血流阻力指数下降,微循环和内皮细胞功能显著改善,1 年时 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)显著降低。

3 纽兰格林(Neuregulin-1, NRG-1)

NRG-1 属于表皮生长因子家族中的一员,可促进组织的增殖、分化、生存,包括乳腺癌上皮细胞、神经胶质细胞、神经膜、肌细胞,其生物效应由一组酪氨酸激酶调节(ErbB2、ErbB3、ErbB4)。NRG-1 仅在心内膜和心肌微血管表达,可以发挥抗细胞凋亡、促进损伤心肌细胞的修复以及抗肾上腺素能的作用,这种保护作用主要受 ErbB2 和 ErbB 4 的调节^[12]。Fukazawa 等^[13]发现 ErbB2 激活了黏附酶,

促进了孤立细胞之间的接触,提示 NRG-1 在维持和修复心肌细胞电机械偶联上可能有重要作用。目前重组人组兰格林(rhNRG-1)已经在国内进行多中心的临床Ⅲ期研究,在美国进行临床Ⅱ期研究。小样本临床研究显示,经优化药物治疗的 15 例慢性心衰患者,持续接受 rhNRG-1 治疗 11 d,心输出量提高,肺动脉楔压下降,全身血管阻力降低,血浆去甲肾上腺素和血清醛固酮水平下降,NT-proBNP 增加 3.6 倍,并且这些效果是持续的,在 12 周时 LVEF 从 $(32.2 \pm 2.0)\%$ 增加到 $(36.1 \pm 2.3)\%$,患者对治疗的耐受情况良好^[14]。

4 LVAD

传统观念认为,扩张型心肌病患者发展到终末期心衰后,治疗的唯一方法是心脏移植。然而,大部分患者并不能找到合适的供体,对于这类患者置入 LVAD 是不错的选择。研究显示,置入 LVAD 的患者,与单纯药物治疗的患者相比,生活质量和生存率明显提高^[15]。随着技术的发展,LVAD 的体积越来越小,HeartWare 公司最新的产品只有手掌大小,手术操作也更加方便,适合那些需要长期使用 LVAD 的患者^[16]。2010 年之前,美国食品药品监督管理局(FDA)只批准 LVAD 作为心脏移植过渡阶段的治疗措施。2010 年,FDA 批准 LVAD 可以作为终末期心衰患者的最终治疗措施。目前的结果显示,置入持续性 LVAD 患者的 2 年生存率已经上升至 70%^[17],但是术后并发症,尤其是血栓栓塞仍然是难以解决的问题。Rame 等^[18]的研究显示,术后 3 个月确认与 LVAD 相关的血栓形成率为 2.2%,术后 2 年上升至 8.4%,FDA 也因此发出过警告。

5 CRT

CRT 是治疗扩张型心肌病的有效措施之一,尤其对于心功能Ⅲ~Ⅳ级、LVEF $\leq 35\%$ 、QRS 呈完全性左束支传导阻滞的患者疗效良好。CRT 不仅可以逆转左室重构,减少扩大的左室容积,也可以逆转电重构,缩短 QRS 间期。Zhang 等^[19]的研究显示,对 80 例置入 CRT 的患者随访 2 年,其中有 69.33% 的患者疗效良好,左室舒张末径缩小 >5 mm,但是 QRS 间期并没有明显变化。Floré 等^[20]也得出了类似的结果,对 41 例伴有左束支传导阻滞的扩张型心肌病患者置入 CRT,LVEF 明显提高 $[(36 \pm 14)\%$ 对 $(26 \pm 10)\%$, $P=0.01]$,QRS 间期并没有明显改变,但他们发现术后患者的 QRS 波和 T 波的升降

角度发生了变化,并与患者预后相关。荟萃分析显示,对于 QRS ≤ 130 ms 的患者,置入 CRT 并没有明显的效果,但是置入心律转复除颤器(ICD)可以显著降低全因死亡率^[21]。

目前国内开展较广泛的是 CRT 治疗扩张型心肌病,其他方法很少使用。约有 1/3 的扩张型心肌病患者不伴有典型的左束支传导阻滞,对 CRT 无应答^[22]。对于这类患者在优化药物治疗的基础上,上述治疗方式也可作为一种选择,联合治疗是大势所趋。近期的一项随机双盲多中心研究显示,冠状动脉内注射自体骨髓细胞并没有明显提高扩张型心肌病患者的 LVEF^[23]。这是一个不利的消息,但笔者认为这并不意味着干细胞治疗无效。在干细胞中植入带特定标记的粒子,可以帮助干细胞更好的在心脏组织中定植。

参 考 文 献

- [1] Staudt A, Böhm M, Knebel F, et al. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2002, 106(19): 2448-2453.
- [2] Nagatomo Y, Baba A, Ito H, et al. Specific immunoadsorption therapy using a tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy[J]. *J Clin Apher*, 2011, 26(1): 1-8.
- [3] Dandel M, Wallukat G, Potapov E, et al. Role of β_n -adrenoceptor autoantibodies in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy[J]. *Immunobiology*, 2012, 217(5): 511-520.
- [4] Jahns R, Boivin V, Lohse MJ. β_1 -Adrenergic receptor function, autoimmunity, and pathogenesis of dilated cardiomyopathy[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2006, 16(1): 20-24.
- [5] Xia Y, Kellems RE. Receptor-activating autoantibodies and disease: preeclampsia and beyond [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7(5): 659-674.
- [6] Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy[J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 602-607.
- [7] Sánchez LA, Guerrero-Beltrán CE, Cordero-Reyes AM, et al. Use of stem cells in heart failure treatment: where we stand and where we are going [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2013, 9(4): 195-200.
- [8] De Rosa S, Seeger FH, Honold J, et al. Procedural safety and predictors of acute outcome of intracoronary administration of progenitor cells in 775 consecutive procedures performed for acute myocardial infarction or chronic heart failure[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(1): 44-51.
- [9] Messori A, Fadda V, Maratea D, et al. Intracoronary infusion of bone-marrow derived mononuclear cells in acute myocardial infarction: Are outcomes influenced by the

- number of infused cells? [J]. Heart Lung Circ, 2013, 22(9): 786-787.
- [10] Seth S, Bhargava B, Narang R, et al. The ABCD (autologous bone marrow cells in dilated cardiomyopathy) trial a long-term follow-up study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(15): 1643-1644.
- [11] Fischer-Rasokat U, Assmus B, Seeger FH, et al. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy; final 1-year results of the transplantation of progenitor cells and functional regeneration enhancement pilot trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy [J]. Circ Heart Fail, 2009, 2(5): 417-423.
- [12] Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease; implications for therapy of heart failure [J]. Circulation, 2007, 116(8): 954-960.
- [13] Fukazawa R, Miller TA, Kuramochi Y, et al. Neuregulin-1 protects ventricular myocytes from anthracycline-induced apoptosis via erbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt [J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35(12): 1473-1479.
- [14] Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(1): 83-92.
- [15] Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, et al. Clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation for people with end-stage heart failure; a systematic review and economic evaluation [J]. Eur Heart J, 2006, 27(24): 2929-2938.
- [16] Slaughter MS, Sobieski MA, Tamez D, et al. HeartWare miniature axial-flow ventricular assist device design and initial feasibility test [J]. Artif Organs, 2015, 39(8): 701-704.
- [17] Ammirati E, Oliva F, Cannata A, et al. Current indications for heart transplantation and left ventricular assist device; a practical point of view [J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(5): 422-429.
- [18] Rame JE, Atluri P, Acker MA. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis [J]. N Engl J Med, 2014, 370(15): 1466-1467.
- [19] Zhang J, Xing Q, Zhou X, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on ventricular electrical remodeling in patients with heart failure [J]. Int Heart J, 2015, 56(5): 495-499.
- [20] Floré V, Bartunek J, Goethals M, et al. Electrical remodeling reflected by QRS and T vector changes following cardiac resynchronization therapy is related to survival in heart failure patients with left bundle branch block [J]. J Electrocardiol, 2015, 48(4): 578-585.
- [21] Shah RM, Patel D, Molnar J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval ≤ 130 ms: insights from a meta-analysis [J]. Europace, 2015, 17(2): 267-273.
- [22] Risum N, Tayal B, Hansen TF, et al. Identification of typical left bundle branch block contraction by strain echocardiography is additive to electrocardiography in prediction of long-term outcome after cardiac resynchronization therapy [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(6): 631-641.
- [23] Martino H, Brofman P, Greco O, et al. Multicentre, randomized, double-blind trial of intracoronary autologous mononuclear bone marrow cell injection in non-ischaemic dilated cardiomyopathy (the dilated cardiomyopathy arm of the MiHeart study) [J]. Eur Heart J, 2015, 36(42): 2898-2904.

(收稿: 2015-11-30 修回: 2015-12-15)

(本文编辑: 丁媛媛)

节能减排 低碳出行

