

心力衰竭的免疫调节治疗

苏冠华 孙雨霏

【摘要】 近年来,炎症免疫系统功能失衡在心力衰竭病程中的作用越来越受到关注。以炎症介质和免疫调节为靶向的治疗主要包括:(1)使用生物制剂靶向拮抗促炎细胞因子,如应用可溶性 TNF- α 受体依那西普、抗 TNF- α 单克隆抗体英夫利昔单抗;(2)免疫调节策略改变炎症介质水平,如抗氧化疗法、静脉注射免疫球蛋白或干扰素、免疫调节治疗、免疫吸附疗法、他汀药物治疗等。

【关键词】 心力衰竭;炎症;免疫调节;免疫吸附

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.06.005

流行病学资料显示,我国现有心力衰竭(心衰)患者约 450 万。在有症状的慢性心衰患者中,针对已知的病理生理学机制进行干预治疗,如应用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂,部分患者的临床预后仍然不佳,提示可能存在其他潜在机制^[1]。

1 炎症免疫介质在心衰发生发展中的作用

传统上认为细胞因子由免疫系统合成,但目前研究发现,心肌组织内的所有有核细胞,包括心肌细胞,都可在不同类型的心脏损伤刺激下合成一系列细胞因子。在心衰领域研究较为深入的促炎细胞因子包括肿瘤坏死因子(TNF)超家族、白细胞介素(IL)-1 超家族以及 IL-6、IL-17 等;抗炎细胞因子如 IL-10^[2-3]。

心衰引起的许多综合征都可以用促炎细胞因子的生物学效应来解释,即促炎细胞因子过表达时可以模拟一些心衰的表型,如进展性左室功能障碍、肺水肿、左室重构、胚胎基因表达以及心肌病等。由此提出了心衰的“细胞因子假说”,即在心衰进展过程中,心肌和外周循环中的内源性细胞因子级联反应至少部分地介导了心脏损伤,促进了心衰的发生发展^[4]。

2 以炎症介质和免疫调节为靶向的治疗策略

促炎细胞因子的升高能够引起多种心衰表型,而及时有效地拮抗或抑制促炎细胞因子可逆转这些潜在有害效应,改善心衰患者的心功能及生活质量^[5-6]。以炎症介质和免疫调节为靶向的治疗主要有以下几种方法。

2.1 靶向拮抗细胞因子疗法

靶向性抗细胞因子治疗曾被寄予厚望,但大规模临床试验的结果却以失败告终。依那西普(Etanercept)是重组 TNF 受体融合蛋白,可与 TNF- α 结合使之功能失活。RENEWAL 研究共纳入心衰患者 2 048 例,其中大部分是轻度到中度心衰,结果显示依那西普对心衰患者的住院率和病死率无明显改善^[7]。另一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验 ATTACH 研究,采用静脉给予抗 TNF- α 嵌合抗体英夫利昔单抗(Infliximab)治疗 150 例心衰患者。在试验中发现,虽然英夫利昔单抗可以降低患者循环中 C 反应蛋白(CRP)和 IL-6 的水平,但短期英夫利昔单抗治疗不能改善预后,大剂量(10 mg/kg)英夫利昔单抗治疗反而使心衰患者死亡和住院的复合终点发生率增加,因此提前终止试验^[8]。

本课题组前期的研究可能有助于解释上述两个临床试验的结果^[9]。我们通过免疫组织化学染色发现,急性心肌梗死后大鼠心肌细胞自身可以产生和分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子。英夫利昔单抗可靶向结合表达 TNF- α 的心肌细胞,形成抗原-抗体复合物,通过激活补体溶解心肌细胞,故大

基金项目:湖北省生物靶向治疗研究重点实验室基金项目(02.03.2014-10);中央高校基本科研业务费专项资金资助华中科技大学自主创新研究基金项目(2014QN057)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(苏冠华);430070 武汉,华中科技大学同济医学院附属武汉普爱医院心内科(孙雨霏)

剂量(10 mg/kg)英夫利昔单抗治疗反而增加心衰患者死亡和住院复合终点发生率。依那西普仅中和循环中的 TNF- α ,但不与心肌组织局部表达的 TNF- α 结合,所以 RENEWAL 研究得出阴性结果。

2.2 心衰的免疫调节策略

2.2.1 静脉注射免疫球蛋白或干扰素 静脉注射免疫球蛋白的确切保护机制尚不清楚,可能包括阻断补体受体、中和自身抗体、调节细胞因子的活性、激活补体的抑制性受体等。到目前为止,大部分应用静脉注射免疫球蛋白疗法的研究对象均为心肌炎或非缺血性的扩张型心肌病患者。McNamara 等^[10]首次在 10 例心肌炎和急性心肌病的心衰患者中证实了静脉注射免疫球蛋白疗法的有益作用。随后,一项双盲、安慰剂对照研究选择了 20 例心功能 II~IV 级的缺血性或非缺血性心衰患者,每月给予 1 次静脉注射免疫球蛋白,连续 6 个月,结果发现该组心衰患者的左室射血分数(LVEF)均显著提高^[11]。但后续的随访观察发现,在终止研究后 1 年 LVEF 降低,这提示静脉注射免疫球蛋白维持治疗可能需要一段较长的时间。Dennert 等^[12]对 17 例与细小病毒 B19(PVB19)感染相关伴心衰症状超过 1 年的扩张型心肌病患者给予高剂量静脉注射免疫球蛋白,结果显示患者的病毒负荷降低、LVEF 提高,心功能改善。然而,对急性心肌梗死后心衰患者给予静脉注射免疫球蛋白治疗,未能改善左室重构或功能^[13]。

研究显示,在肠道病毒或腺病毒持续存在相关的心衰患者中使用干扰素 β (IFN β)能够消除病毒,并显著改善心功能^[14]。BICC 研究评估干扰素 β -1b(IFN β -1b)治疗与腺病毒、肠道病毒、细小病毒持续存在相关的扩张型心肌病心衰患者的疗效^[15]。143 例扩张型心肌病患者按随机为 IFN β -1b 高剂量组(隔天皮下注射 800 万 IU)、IFN β -1b 低剂量组(隔天皮下注射 400 万 IU)和安慰剂组,共治疗 24 周。结果显示,与安慰剂组相比,IFN β -1b 能显著降低病毒负荷的一级终点。IFN β -1b 组患者 12 周时心功能分级和 24 周时的生活质量均显著改善,但目标参数如超声心动图、血流动力学指标和 6 min 步行试验均无明显改善。此外,有证据显示干扰素 γ (IFN γ)也有望成为心衰治疗的新靶点^[16]。

2.2.2 基于装置的非特异性免疫调节治疗 基于装置的非特异性免疫调节治疗又称为 Celacade 免

疫调节治疗,是指通过自体血液处理系统,在体外将血液样本暴露于生理化学应激原中,再将处理过的血液注射回同一患者体内的疗法^[17]。研究发现,Celacade 免疫调节治疗可诱导受试者体内促炎细胞因子合成减少、抗炎细胞因子合成增加,纠正心衰患者体内炎症介质网络的失衡。基于早期令人鼓舞的研究结果,Torre-Amione 等^[18]对 2 426 例心功能 II~IV 级的缺血性或非缺血性扩张型心肌病患者进行了 Celacade 免疫调节治疗。结果显示,与安慰剂组相比,Celacade 免疫调节治疗组的一级终点(即全因死亡或因心血管疾病入院)并没有显著差异。然而,在既往无心肌梗死病史和心功能为 II 级的心衰 2 个亚组的人群中,Celacade 免疫调节治疗可使主要终点事件发生率分别降低 39%和 26%。这提示 Celacade 免疫调节治疗可能成为既往无心肌梗死病史的心衰患者和轻度心衰患者的有效治疗方法。

2.2.3 免疫吸附治疗 在不少特发性扩张型心肌病患者及其亲属中能够检测到多种心脏蛋白的自身抗体,包括抗肌膜蛋白(如肌钙蛋白)、肌球蛋白、线粒体酶(如 ADP-ATP 载体)、表面受体(如 β_1 肾上腺素能受体)和毒覃碱受体(如 M2 受体)的自身抗体^[19-20]。动物实验发现,针对 β_1 肾上腺素能受体、肌钙蛋白 I 等的自身抗体均能诱发扩张型心肌病。免疫吸附(immuno-adsorption,IA)技术是将患者的血浆通过含有抗 IgG κ 、IgG λ 轻链和 IgG 重链的固定抗体的吸附柱,以去除自身抗体的方法^[21]。Wallukat 等^[22]首次证明免疫吸附可以有效去除循环中抗 β_1 肾上腺素能受体的抗体,并改善扩张型心肌病患者的功能。多项临床研究提示,在免疫吸附治疗后随即给予免疫球蛋白 IgG 替代治疗(IA/IgG)对扩张型心肌病患者的症状、心肌功能以及血流动力学状态均有改善作用^[23]。在给予 IA/IgG 治疗后,扩张型心肌病患者的心肌炎症也减轻^[24]。Reinthal 等^[25]对 15 例首次接受 IA/IgG 疗法后心功能明显改善、但之后出现病情恶化的扩张型心肌病患者进行研究,在平均 42 个月后再次给予 IA/IgG 治疗,仍然可以明显改善患者的心功能,提示间断重复 IA/IgG 疗法可能有利于巩固疗效。

由于潜在的风险和高昂的治疗费用,如何识别对免疫吸附治疗有效的扩张型心肌病或心衰患者至关重要。Staudt 等^[26]研究发现,免疫吸附治疗仅

对自身抗体具有心脏抑制特性的扩张型心肌病患者有效。Ameling 等^[27]发现,整合心脏自身抗体和心肌组织氧化磷酸化、线粒体功能障碍、肥厚、泛素-蛋白酶体通路这 4 类基因的表达水平评分,能有效地识别对免疫吸附治疗有效的患者,敏感性和特异性均达 100%。

3 小结与展望

基于现有的临床资料,欧洲心脏病学会发布的报告表明,炎症可能是心衰潜在的治疗靶点,抗炎治疗在谨慎严格筛选的特定心衰人群中可能获益^[6]。未来的研究需要进一步探索如何应用生物标志物、临床参数或分子生物学手段来识别可能对靶向抗炎或免疫调节治疗有效的特定心衰人群,摸索最佳治疗方案和治疗剂量;针对不同类型和病程的心衰患者制定个体化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 王 君, 郑 兴. 心力衰竭新药的临床研究[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(2): 72-74.
- [2] Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, et al. The role of inflammation in heart failure; new therapeutic approaches [J]. Hellenic J Cardiol, 2011, 52(1): 30-40.
- [3] Cialdella P, Pedicino D, Gustapane M, et al. Inflammatory markers in heart failure; hype or hope? [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2013, 14(5): 342-350.
- [4] Yndestad A, Damas JK, Oie E, et al. Role of inflammation in the progression of heart failure [J]. Curr Cardiol Rep, 2007, 9(3): 236-241.
- [5] Gullestad L, Kjekshus J, Damas JK, et al. Agents targeting inflammation in heart failure [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2005, 14(5): 557-566.
- [6] Heymans S, Hirsch E, Anker SD, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(2): 119-129.
- [7] Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure; results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) [J]. Circulation, 2004, 109(13): 1594-1602.
- [8] Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure; results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial [J]. Circulation, 2003, 107 (25): 3133-3140.
- [9] 程 翔, 廖玉华, 李 彬, 等. 早期美托洛尔治疗对急性心肌梗死大鼠心肌炎症因子表达和心功能的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5): 448-452.
- [10] McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy [J]. Circulation, 1997, 95(11): 2476-2478.
- [11] Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure [J]. Circulation, 2001, 103 (2): 220-225.
- [12] Dennert R, Velthuis S, Schalla S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load [J]. Antivir Ther, 2010, 15(2): 193-201.
- [13] Gullestad L, Orn S, Dickstein K, et al. Intravenous immunoglobulin does not reduce left ventricular remodeling in patients with myocardial dysfunction during hospitalization after acute myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1): 212-218.
- [14] Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction [J]. Circulation, 2003, 107(22): 2793-2798.
- [15] Keren A. Invited for debate; is virus persistence a determinant for disease progression? [J] Ernst Schering Res Found Workshop, 2006, (55): 55-61.
- [16] Levick SP, Goldspink PH. Could interferon-gamma be a therapeutic target for treating heart failure? [J] Heart Fail Rev, 2014, 19(2): 227-236.
- [17] Sporter RJ, Kim JH, Frishman WH. Device-based nonspecific immunomodulation therapy (Celacade), and its potential role in the treatment of chronic heart failure [J]. Cardiol Rev, 2008, 16(6): 280-287.
- [18] Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial [J]. Lancet, 2008, 371(9608): 228-236.
- [19] Kaya Z, Leib C, Katus HA. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction [J]. Circ Res, 2012, 110 (1): 145-158.
- [20] 郭素箴, 卢成志. 肌钙蛋白自身抗体与心血管疾病[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(6): 356-358.
- [21] Felix SB, Beug D, Dorr M. Immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(2): 145-152.
- [22] Wallukat G, Reinke P, Dorffle WV, et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption [J]. Int J Cardiol, 1996, 54(2): 191-195.

- [23] Herda LR, Felix SB, Staudt A. Immunoabsorption in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Atheroscler Suppl*, 2009, 10(5): 126-128.
- [24] Staudt A, Schaper F, Stangl V, et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoabsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution [J]. *Circulation*, 2001, 103(22): 2681-2686.
- [25] Reinthaler M, Empen K, Herda LR, et al. The effect of a repeated immunoabsorption in patients with dilated cardiomyopathy after recurrence of severe heart failure symptoms [J]. *J Clin Apher*, 2015, 30(4):217-223.
- [26] Staudt A, Staudt Y, Dorr M, et al. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(4): 829-836.
- [27] Ameling S, Herda LR, Hammer E, et al. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoabsorption therapy [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(9): 666-675.

(收稿:2015-04-27 修回:2015-06-02)

(本文编辑:丁媛媛)

《国际心血管病杂志》2016 年征订启事

《国际心血管病杂志》(原名:国外医学·心血管疾病分册)是中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、卫生系列高级职称评审核心期刊和华东地区优秀期刊。《国际心血管病杂志》设综述、基础研究、临床研究、经验交流、短篇论著等栏目。办刊宗旨为:执行党和国家的卫生工作政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,及时反映国内外心血管领域临床、科研、防治工作的重大进展,促进国内外心血管领域学术交流,服务于心血管专业的中高级临床、教学和科研工作者。

《国际心血管病杂志》为双月刊,逢单月 25 日出版,大 16 开本,全国各地邮局订购,邮发代号 4-188。

定价 12.0 元/期,全年 72.0 元。编辑部常年接受个人邮购,免收邮费。

地址:200031,上海市建国西路 602 号《国际心血管病杂志》编辑部

电话:021-33262055

Email:xin_xg@aliyun.com