

抗体与心血管疾病

朱峰¹ 汪汉^{1,2} 蔡琳^{1,2}

(1. 西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610036; 2. 西南交通大学附属成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】 心血管疾病是一种高发病率和病死率的疾病。尽管医疗水平不断提高, 但心血管疾病的患病率和死亡率仍居高不下。越来越多的研究发现, 自身抗体在心血管疾病的致病过程中起着极大的作用。现就这些自身抗体在心血管疾病中的致病机制的研究进展做一综述。

【关键词】 心血管疾病; 致病机制; 抗体

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.011

Antibodies and Cardiovascular Disease

ZHU Feng¹, WANG Han^{1,2}, CAI Lin^{1,2}

(1. Southwest Jiaotong University Medical School, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610036, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, Chengdu Third People's Hospital, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is a disease with high morbidity and mortality. Despite the continuous improvement of medical level, the morbidity and mortality of cardiovascular diseases remain high. More and more studies have found that autoantibodies play an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. This article reviews the progress of research on the pathogenic mechanism of these autoantibodies in cardiovascular diseases.

【Key words】 Cardiovascular disease; Pathogenic mechanism; Antibody

尽管医疗水平不断提高, 中国心血管疾病相关指南不断完善, 但心血管疾病的患病率和死亡率仍居高不下。心血管疾病仍然是当今社会威胁人类健康的一个重大难题。目前心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位, 今后十年心血管病患者人数仍将快速增长, 心血管病负担日益增重^[1]。关于心血管疾病的研究持续不断, 目前研究认为自身免疫因素与心血管疾病密切相关。

免疫系统的激活主要包括炎症因子的释放, 补体系统的激活。其中自身抗体的产生在心血管疾病中的作用越来越受重视。更多研究证实, 自身抗体在心血管疾病的致病过程中起着极大的作用。

1 参与心血管疾病发生发展的抗体

抗体由浆细胞产生, 进入体液而形成的特异性免

疫, 称为体液免疫。体液免疫是人体免疫系统中的重要组成部分。目前研究发现有大量自身抗原细胞成分参与到心肌损伤后的心肌功能紊乱的体液免疫应答之中, 这些抗原刺激机体产生的抗体包括抗心肌肌钙蛋白抗体、抗肌球蛋白抗体 (anti-myosin antibody, AMA)、抗 β_1 肾上腺素能受体自身抗体 (anti-beta-adrenoceptor autoantibody, β_1 -AA)、抗氧化修饰的低密度脂蛋白抗体、抗胆碱能受体抗体和抗载脂蛋白 A1 抗体等。

1.1 抗心肌肌钙蛋白自身抗体

肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 是调节心肌兴奋-收缩耦联的异源三聚体复合物, 分别由一分子的 cTnT、cTnI、cTnC 组成, 三者联合检测能评估心肌的损伤范围。与之相关的抗体即为抗心肌 cTn 抗体, 主要

基金项目: 四川省应用基础研究项目 (2019YJ0643)

通讯作者: 汪汉, E-mail: 7972348@qq.com; 蔡琳, E-mail: cailinwm@163.com

存在于扩张型心肌病(简称扩心病)、心肌炎、缺血性心肌病、肥厚型心肌病、心肌梗死患者以及少数正常人群血液中。

Doesch 等^[2]的研究表明抗 cTnI 抗体在人体内有着潜在保护作用。但是,也有研究明确表明了该抗体的致病性。Göser 等^[3]发现用 cTnI 进行免疫接种的小鼠可以产生大量的抗 cTnI 抗体,这些抗体的大量释放致其发生心肌病。Okazaki 等在 PD1 缺陷小鼠中证实,针对 cTnI 的自身抗体通过刺激心肌细胞中的钙离子缺陷从而诱导心功能不全。Erer 等^[4]发现,心肌致密化不全患者抗 cTnI 的 IgM 抗体水平显著高于健康对照组,且该抗体可在心肌功能减退前被测到,提示抗 cTnI 自身抗体能预测患者的心肌损伤。此外,Leuschner 等^[5]和 Shmilovich 等^[6]分别报告在缺血性心肌病、扩心病患者中存在抗 cTnT 抗体,进一步发现抗 cTnI 抗体阳性的心肌梗死患者发生心功能不全的风险更高。目前,关于 cTn 抗体是否致病存在着不同的意见,对于该抗体在人体内的作用还需要更多更深层次的研究。

1.2 AMA

肌球蛋白主要由重复的氨基酸序列组成,它们将自己排列成卷曲螺旋 α 螺旋构象。在人类,这种蛋白有两种亚型: α 亚型和 β 亚型。 α 亚型仅位于心房肌细胞,而 β 亚型在心室肌细胞和骨骼肌纤维中均有表达。与之相关的抗体即为 AMA。主要存在于健康的动物模型中、心肌炎、原发性心肌病、风湿性心脏病、川崎病、心包切除后综合征以及肥厚型心肌病患者中。

诸多假说认为心肌梗死后 AMA 可直接作用于心肌细胞,进而造成无法逆转的心室重构。研究者们认为肌球蛋白、肌细胞表面蛋白和外源抗原之间的结构同源性通过分子模拟过程导致自身抗体产生,而后参与疾病进程^[7]。有研究认为肌球蛋白的自身免疫应答反应可能参与心肌梗死后的心室重塑,从而导致心肌收缩功能紊乱甚至心力衰竭^[8],但其在急性心肌梗死中的具体作用仍不明确。此外,研究者发现对实验小鼠注射单克隆 AMA 后能够诱导其发生心肌炎,并且认为 AMA 可进一步导致进行性心功能障碍^[9]。尽管有令人信服的动物实验,但 AMA 在人体中的临床相关性仍存在争议。Moraru 等^[10]在一项研究中就认为心肌损伤与肌球蛋白的细胞免疫无关。因此,AMA 的致病性目前仍然存在争议。

1.3 β_1 -AA

β_1 肾上腺素能受体(β_1 -adrenoceptor, β_1 AR)属于 G 蛋白偶联受体家族,以整合膜蛋白的形式在心脏

中表达,通过 7 次跨膜形成 3 个细胞外环和 3 个细胞内环。 β_1 AR-G 蛋白-腺苷酸活化酶系统是心脏的重要信号转导通路。 β_1 AR 可通过级联反应磷酸化 L-型钙通道和肌质网磷酸受钙蛋白,产生正性变力作用。

扩心病的病因至今仍不清楚,其特点为左、右室或双侧心室扩大,并伴有心室收缩功能降低。过去不断有研究证据表明 β_1 -AA 可能是扩心病的致病原因,因为扩心病患者体内该抗体的滴度较高^[11]。Rose 等认为,在正常生理条件下,来自心肌细胞的抗原决定因子受到免疫系统的保护,但是当发生缺血性或感染性心脏病时,该抗体被激活造成自身免疫反应,导致心肌细胞凋亡或坏死,最终造成心肌细胞损伤。 β_1 AR 自身抗体的致病潜力在 Jahns 等^[12]的研究中也得到了证实,他们认为人类 β_1 AR 的第二个细胞外环对应的肽可以破坏扩心病患者的心肌细胞。此外,他们发现接种 β_1 肾上腺素受体细胞外第二环(β_1 -EC II)的大鼠左室逐渐扩大,收缩功能逐渐下降;若将 β_1 -EC II 阳性的动物血清输注给同类动物,不久接受血清的动物的左心室也会发生同样改变,并且发生严重的心力衰竭。此外,他们还发现刺激性的 β_1 AR 自身抗体在缺血性心肌病和扩心病中的含量显著高于健康个体。另外有研究报道, β_1 -AA 既是非 ST 段抬高型心肌梗死患者左心室重塑的危险因素,又是主要心血管不良事件发生的独立预测因素^[13]。Lv 等^[11]研究发现, β_1 -AA 可以刺激成纤维细胞标志物的分泌,从而造成心肌纤维化。用 β_1 -AA 刺激的心肌成纤维细胞可导致心肌细胞坏死,提示 β_1 -AA 能影响心肌成纤维细胞的分泌功能,从而间接导致心肌功能失常。另外,Chagas 心脏病的特征是血清中 β_1 -AA 水平升高,因此也有人认为这种自身抗体在该类疾病的发生中起重要作用,但具体发病机制还有待进一步研究^[14]。也有研究发现, β_1 -AA 在心房颤动患者中的滴度显著高于正常人^[15]。

1.4 抗氧化修饰的低密度脂蛋白抗体

低密度脂蛋白(LDL)是血浆中主要的脂质载体,由胆固醇酯(占总量的 29%)、磷脂(28%)、蛋白质(21%)、游离胆固醇(11%)和甘油三酯(9%)组成。氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)由 LDL 在体内氧化形成。正常情况下,血中 LDL 与肝细胞膜上的 LDL 受体相结合,通过胞饮作用进入肝细胞,而肝细胞内 LDL 胆固醇的积聚可使 LDL 受体下调,以免胆固醇进一步积聚^[16]。早期巨噬细胞吞噬作用有助于清除局部脂质和凋亡细胞,但随着脂质的过度积聚,巨噬细胞在活性氧的作用下大量吞噬 ox-LDL,刺激动脉壁的脂质泡

泡沫细胞发育,逐渐转化为动脉粥样硬化斑块^[17]。此外,ox-LDL 的细胞毒作用强,可引起泡沫细胞坏死,形成粥样斑块的脂质核心,从而降低斑块的稳定性。

ox-LDL 的特异性免疫反应可以分保护性和致病性两方面。有研究发现 ox-LDL 抗体可以阻止动脉粥样硬化的进程,可能是这些抗体能够促进凋亡细胞的摄取和清除以及 LDL 颗粒的修饰。ox-LDL 抗体与 ox-LDL 相结合,从而中和了 ox-LDL 的毒性作用,减轻 ox-LDL 的细胞毒效应,可以在一定程度上有利于粥样斑块的治疗,还对预防心血管疾病的发生发展发挥着作用。Fukumoto 等发现健康人的抗 oxLDL IgG 滴度与颈动脉内膜、中膜增厚呈负相关,提示抗 ox-LDL IgG 可能发挥了预防心血管疾病病变的作用。另一方面,ox-LDL 抗体与 ox-LDL 特异性结合形成免疫复合物,通过经典途径激活补体系统,可以加重病变部位的炎症反应。另外,Galkina 等^[18]发现 ox-LDL 可能与 C 反应蛋白相互作用促进粥样斑块的形成,使血管炎持续存在,最终引发自身免疫反应,两者共同促进动脉粥样硬化的发展。这两种截然相反的作用结果,可能是由于不同的试验方法和其他未知的原因所造成的。另外,新近研究发现抗 ox-LDL 抗体与脂质结合血浆蛋白形成的复合物在动静脉中存在致病作用,与多支多处血管阻塞的冠状动脉疾病相关^[19]。ox-LDL 在动脉粥样斑块的形成中起到了不容忽视的作用。因此,针对 ox-LDL 的抗体介导治疗在未来的治疗策略中可能发挥十分重要的作用。

1.5 抗 M₂ 型胆碱能受体抗体

抗 M₂ 型胆碱能受体是位于心肌细胞膜的一种蛋白质,属于 G 蛋白偶联膜受体,M₂ 型受体主要分布在心脏。现在普遍认为 M₂ 型受体通过 Gs 蛋白抑制腺苷酸环化酶,使环磷酸腺苷生成减少,从而使心脏收缩功能持续下降。

心房颤动是临床上最常见的持续性心律失常,自身免疫反应可能是心房颤动的致病机制。作为心脏自主神经系统激动剂的激活性自身抗体可能参与心房颤动的发生^[20]。另外,迷走神经张力的增加是心房颤动的主要机制。由于 M₂ 型受体介导心脏的副交感神经信号,抗 M₂ 型受体的自身抗体自然被认为与心房颤动的发生有关。而且 Baba 等发现针对 M₂ 型胆碱能受体的自身抗体与心房颤动的高发生率有联系。他们还 对 104 例扩心病患者进行研究,发现特发性心房颤动患者抗 M₂ 型受体的检出率显著高于健康对照组。Zou 等^[21]报道 76 例射血分数保留的心房颤动患者接受了射频导管消融治疗,结果表明,心房颤动患者血

清抗 M₂ 型受体的效价明显高于窦性心律的对照组。此外,该抗体还和扩心病有关。有研究强烈表明,抗 M₂ 型胆碱能受体抗体参与左心室肌的电重构,并导致扩心病样心脏功能障碍^[22]。用免疫吸附的方法去除严重扩心病患者血清中的抗 M₂ 型胆碱能受体的自身抗体,可提高患者心肌收缩功能,从而改善心功能。这意味着抗 M₂ 型胆碱能受体的自身抗体可能会导致扩心病的发生,但具体致病机制尚待进一步研究证实,去除抗 M₂ 型胆碱能受体的自身抗体是治疗扩心病的一种潜在治疗手段。

1.6 抗载脂蛋白 A1 抗体

载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A-1, ApoA-1) 是 ApoA 族最多的一种组分,是高密度脂蛋白 (HDL) 的主要蛋白部分。通常, ApoA-1 和 HDL 被认为可以阻止动脉粥样硬化的进程,通过先天免疫受体的参与来调节动脉粥样硬化斑块。

与促进动脉粥样硬化的 LDL 相反, HDL 可以阻止动脉粥样硬化进程。动脉粥样硬化相关的氧化应激和炎症导致成熟 ApoA-1 的氧化和其他修饰,修饰过后的 ApoA-1 可以诱导具有促炎特性的 ApoA-1 特异性 IgG 抗体的形成。在一项随访研究中, Finckh 等^[23]发现抗 ApoA-1 抗体可作为类风湿性关节炎受试者的心血管疾病风险的独立预测因子,并与促炎细胞因子的增加相关。在实验性鼠狼疮模型中, ApoA-1 抗体滴度升高与 PON-1 (一种 HDL 抗氧化酶) 活性降低和 HDL 胆固醇浓度降低相关^[24]。这反映了 ApoA-1 IgG 通过破坏 HDL 相关酯酶 PON-1 介导的 HDL 抗炎和抗氧化特性发挥促进动脉粥样硬化的作用。在 ApoE 缺陷小鼠中, ApoA-1 抗体免疫导致斑块扩大和不稳定,间接反映该抗体的致病效应^[25]。此外,还有研究表明 ApoA-1 自身抗体在心血管病理学中的诊断和预后价值。ApoA-1 抗体滴度的增加与心肌梗死患者的炎症标志物水平的升高相关^[26]。ApoA-1 抗体滴度升高与较差的心血管预后相关^[27]。因此, ApoA-1 抗体可以作为心血管自身免疫的一个潜在标志^[28]。

2 结语

综上所述,心血管疾病发生发展过程中产生的自身抗体可能作为未来心血管疾病治疗的靶点。但是机体产生抗体的具体机制并未完全明确,很可能是多种因素的共同作用。一方面,大量的研究表明,自身抗体主要起着致病作用。例如抗 ApoA-1 IgG 就很可能参与了动脉粥样硬化的发病过程;抗 M₂ 型胆碱能受体的自身抗体在扩心病的发生发展中起到了促进病情的作用。因此,针对这些抗体进行相关治疗,可能

对相关疾病起预防作用。这将会是心血管疾病的一种预防以及治疗的潜在手段。另一方面,自身抗体在心血管疾病发生发展的过程中的具体机制还需要进一步研究,更深入的探索可能为心血管疾病提供新的理论依据。

参考文献

- [1] 卫生部心血管病防治研究中心.《中国心血管病报告 2010》概要[J]. 护理管理杂志, 2012, 12(1):14-15.
- [2] Doesch AO, Mueller S, Nelles M, et al. Impact of troponin I-autoantibodies in chronic dilated and ischemic cardiomyopathy [J]. Basic Res Cardiol, 2011, 106(1):25-35.
- [3] Göser S, Andrassy M, Buss SJ, et al. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium [J]. Circulation, 2006, 114(16):1693-1702.
- [4] Erer HB, Güvenç TS, Kemik AS, et al. Troponin and anti-troponin autoantibody levels in patients with ventricular noncompaction [J]. PLoS One, 2013, 8(2):e57648.
- [5] 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.
- [6] 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(2):198-203.
- [7] Kaya Z, Leib C, Katus HA. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction [J]. Circ Res, 2012, 110(1):145-158.
- [8] O'Donohue TJ, Schrale RG, Ketheesan N. The role of anti-myosin antibodies in perpetuating cardiac damage following myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2016, 209:226-233.
- [9] Skyllouriotis P, Skyllouriotislazarou M, Natter S, et al. IgG subclass reactivity to human cardiac myosin in cardiomyopathy patients is indicative of a Th1-like autoimmune disease [J]. Clin Exp Immunol, 2010, 115(2):236-247.
- [10] Moraru M, Roth A, Keren G, et al. Cellular autoimmunity to cardiac myosin in patients with a recent myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2006, 107(1):61-66.
- [11] Lv T, Du Y, Cao N, et al. Proliferation in cardiac fibroblasts induced by β 1-adrenoceptor autoantibody and the underlying mechanisms [J]. Sci Rep, 2016, 6:32430.
- [12] 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]. J Clin Invest, 2004, 113(10):1419.
- [13] Fan Y, Chen Y, Wan Z, et al. The prognostic value of autoantibodies against beta1-adrenoceptor and cardiac troponin-I for clinical outcomes in STEMI [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015, 18(1):34.
- [14] Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The clinical significance of anti-beta-1 adrenergic receptor autoantibodies in cardiac disease [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013, 44(1):75-83.
- [15] 田由鹏. 心房颤动冷冻消融术后复发预测因子最新进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(6):889-893.
- [16] 梁依, 刘璇, 赵文君, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 单克隆抗体研究进展[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(5):495-498.
- [17] 吴蕊, 涂玲. 氧化应激与心血管疾病[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(1):110-113.
- [18] Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 27(1):165-197.
- [19] Berger JS, Rockman CB, Guyer KE, et al. Proatherogenic oxidized low-density lipoprotein/2-glycoprotein I complexes in arterial and venous disease [J]. J Immunol Res, 2014, 2014:234316.
- [20] He B, Lu Z, He W, et al. Autoantibodies against M2-muscarinic and β adrenergic receptors: new mediators in atrial fibrillation? [J]. Int J Cardiol, 2015, 197:180-181.
- [21] Zou C, Zhang Z, Zhao W, et al. Predictive value of pre-procedural autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptor for recurrence of atrial fibrillation one year after radiofrequency catheter ablation [J]. J Transl Med, 2013, 11(1):7.
- [22] Yoshizawa A, Nagai S, Baba Y, et al. Autoimmunity against M2 muscarinic acetylcholine receptor induces myocarditis and leads to a dilated cardiomyopathy-like phenotype [J]. Eur J Immunol, 2012, 42(5):1152-1163.
- [23] Finckh A, Courvoisier DS, Pagano S, et al. Evaluation of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: do cardiovascular biomarkers offer added predictive ability over established clinical risk scores? [J]. Arthritis Care Res, 2012, 64(6):817-825.
- [24] Srivastava R, Yu S, Parks BW, et al. Autoimmune-mediated reduction of high-density lipoprotein - cholesterol and paraoxonase 1 activity in systemic lupus erythematosus - prone gld mice [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(1):201-211.
- [25] Montecucco F, Vuilleumier N, Pagano S, et al. Anti-apolipoprotein A-I autoantibodies are active mediators of atherosclerotic plaque vulnerability [J]. Eur Heart J, 2011, 32(4):412-421.
- [26] Pagano S, Satta N, Werling D, et al. Anti-apolipoprotein A-I IgG in patients with myocardial infarction promotes inflammation through TLR2/CD14 complex [J]. J Intern Med, 2012, 272(4):344-357.
- [27] Vuilleumier N, Montecucco F, Hartley O. Autoantibodies to apolipoprotein A-I as a biomarker of cardiovascular autoimmunity [J]. World J Cardiol, 2014, 6(5):314-326.
- [28] Vuilleumier N, Satta N. Auto-antibodies as possible markers and mediators of ischemic, dilated, and rhythmic cardiopathies [J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(4):342-360.

收稿日期:2019-03-28