

• 心力衰竭 •

国人心肌淀粉样变性 Meta 分析

伍崇海^{1△} 黄桢钧¹ 徐丽敏¹ 钟赞¹ 王静¹ 付大伟¹ 徐如芹¹ 叶晓兰¹ 刘世明¹

[摘要] **目的:**分析国人心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis,CA)的临床特点及探讨早期诊断 CA 的依据和方法。**方法:**检索中国期刊网全文数据库、万方数据库,收集 2013-06-30 前发表的病例分析和病例报告,并进行回顾性分析。**结果:**①经检索共纳入文献 83 篇计 429 例。②CA 男性发病率高于女性(2.87 : 1),发病年龄(55.72±6.52)岁。③临床表现以心力衰竭为主(Ⅲ~Ⅳ级占 71.2%),最常见的主诉症状为双下肢水肿和气促。其他常见临床表现:心包积液,蛋白尿。④CA 在心电图、超声心动图、心脏磁共振中有特征性表现。⑤临床中 CA 易误诊为肥厚型心肌病。⑥CA 尚无特效治疗,预后差。**结论:**CA 临床表现多样化,易误诊,难治性/进行性/顽固性心力衰竭十多浆膜腔积液+蛋白尿可作为怀疑 CA 的依据之一,心肌病理活检为确诊方法,但开展难度大,而“质/电矛盾”和室间隔的厚度>1.98 cm、R₁电压/左心室后壁<0.4、R_{V5(6)}电压/左心室后壁<0.7、“闪耀征”易开展且具科学性,为 CA 的早期诊断提供依据,心脏磁共振和心肌外活检也可作为进一步确诊的依据。

[关键词] 心肌疾病;心肌淀粉样变性;临床特点

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.018

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Meta analysis of Chinese cardiac amyloidosis

WU Chonghai HUANG Zhenjun XU Limin ZHONG Yun

WANG Jing FU Dawei XU Ruqin YE Xiaolan LIU Shiming

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Guangzhou Medical University, Cardiovascular Institute of Guangzhou, Guangzhou, 510260, China)

Corresponding author: LIU Shiming, E-mail: gzliushiming@126.com

Abstract Objective:To analyze the clinical characteristics of Chinese cardiac amyloidosis and to investigate the method for early diagnosis of cardiac amyloidosis. **Method:**Literatures on cardiac amyloidosis published in journals before June 30, 2013 were identified by searching CNKI and Wanfang, and retrospective analysis was performed. **Result:**①A total of 83 literatures with 429 cardiac amyloidosis patients were found. ②The male incidence was evidently higher than female (2.87 : 1). Mean age of these patients was (55.72±6.52) years old. ③The primary clinical manifestation was heart failure, especially the NYHA class Ⅲ andⅣ heart failure accounted for 71.2%. With the most common Chief Complaint: such as edema of both lower extremities and dyspnea. And other common clinical manifestations included pericardial effusion and proteinuria. ④Cardiac amyloidosis could be characteristic in electrocardiograph(ECG), echocardiogram and cardiac magnetic resonance imaging. ⑤Cardiac amyloidosis was often misdiagnosed as hypertrophic cardiomyopathy. ⑥ There was no specific treatment for cardiac amyloidosis, and the prognosis was poor. **Conclusion:**The clinical manifestations of cardiac amyloidosis are multiple and easily misdiagnosed. Refractory/progressive/intractable heart failure and multiple mucous membranes effusion and proteinuria can be used as one of the suspected cardiac amyloidosis evidences. Endomyocardial biopsy is the final diagnostic method, but it is difficult to be carried out. However, if a low voltage was present and the interventricular septal thickness is >1.98cm, ratio of RI voltage / left ventricular posterior wall < 0.4, ratios of RV₅₍₆₎ voltage / left ventricular posterior wall < 0.7 and "sparkling appearance" are easily to be carried out and scientific, which can provide evidences for early diagnosis. Cardiac amyloidosis can also get further diagnosis, in light of cardiac magnetic resonance imaging and unendomyocardial biopsy.

Key words cardiomyopathies; cardiac amyloidosis; clinical characteristics

淀粉样变性是蛋白折叠异常引起不可溶的纤维性淀粉样物质沉积于细胞外导致的全身性疾病,其

可累及全身的组织器官,以肾脏及心脏最常受累,累及心脏所引起的心肌疾病称为心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis,CA)。国内有文献报道 CA 首诊误诊率最高可达 91.7%^[2],主要原因为其临床表现多样化、缺乏特异性,且临床医师对其认识不足^[1]。本文收集了国内 429 例确诊为 CA 的患者,结合我院心

¹ 广州医科大学附属第二医院心内科 广州心血管疾病研究所 (广州,510260)

[△] 广州医科大学在读硕士研究生

通信作者:刘世明,E-mail: gzliushiming@126.com

内科确诊的 1 例,对其进行分析及探讨早期诊断的方法和依据,以指导早期诊断,减少误诊误治。

1 资料与方法

1.1 资料

分别以“心肌淀粉样变性”、“心脏淀粉样变性”、“淀粉样变性心脏病”为检索词,通过中国期刊网全文数据库、万方数据库检索,收集 2013-06-30 前发表的临床分析和病例报告。根据作者姓名、单位以及文章内容逐篇仔细核对,排除重复发表的和国外的病例,并严格按照以下标准纳入:①纳入的病例有患者一般资料且确诊为 CA。②心肌病理活检刚果红染色为阳性,或心肌外活检为阳性,且符合以下条件之一者^[3]:a. 超声心动图(ECHO)显示室间隔与左室后壁增厚,除外高血压、心肌病、瓣膜病等原因所致;b. 心电图(ECG)有低电压的表现,除外其他原因所致;c. 不能用其他原因解释的心力衰竭的症状或体征。最终纳入 83 篇,其中病例报告 58 篇,临床分析 25 篇,共 429 例,加上我院心内科确诊的 1 例,总计 430 例。

1.2 方法

对 CA 患者的一般资料、临床表现、辅助检查、误诊情况、治疗及随访进行回顾性分析。统计学处理采用 SPSS18.0 统计软件进行处理,计数资料采用百分率表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 一般资料

430 例 CA 中男 319 例,女 111 例,男:女为 2.87:1,年龄 30~78 岁,平均(55.72±6.52)岁。其淀粉样变性分型中原发性淀粉样变性 376 例(87.4%),其中合并多发性骨髓瘤 13 例,老年性淀粉样变性 30 例,继发性淀粉样变性 24 例。

2.2 临床表现

430 例中有 313 例描述了临床表现,根据典型病例描述予心功能分级(按美国纽约心脏病学会评分标准):其中 III~IV 级心力衰竭共 223 例(71.2%)。313 例中最常见的主诉症状依次为:双下肢水肿 205 例(65.5%),气促 188 例(60.1%),胸闷胸痛 169 例(54.0%),腹胀恶心 32 例(10.2%),晕厥 17 例(5.4%),全身乏力 14 例(4.5%),眶周及皮肤紫癜 11 例(3.5%),食欲减退 10 例(3.2%),心悸 8 例(2.6%),腹泻 7 例(2.2%)。其他常见临床表现有心包积液 169 例(54.0%),蛋白尿 169 例(54.0%),颈静脉怒张 123 例(39.3%),胸腔积液 120 例(38.3%),肝肿大 100 例(31.9%),肾功能不全 96 例(30.7%),腹水 55 例(17.6%),舌体肥大 54 例(17.3%),肝颈静脉回流征阳性 25 例(8.0%),体位性低血压 28 例(8.9%)。

2.3 辅助检查

2.3.1 实验室检查 有 64 例描述了 BNP 数值,数值在 780~35 000 ng/L,平均(4590.10±5309.45)ng/L。13 例描述了肌钙蛋白 I 数值,数值在 0.09~0.32 μg/L,平均(0.16±0.07)μg/L。有 107 例描述了行血、尿免疫固定电泳,11 例未见异常,96 例发现 M 蛋白(游离单克隆轻链 λ 含量增高或阳性 49 例,κ 型轻链增高或阳性 35 例,重链 α1、α2 偏高、γ 偏低 6 例,重链 α2、γ 偏高各 3 例)。有 53 例描述了行骨髓图象检查,其中浆细胞异常增生及染色显示免疫球蛋白轻链 λ 及 κ 沉着 28 例,骨髓增生活跃及浆细胞比例增高 14 例,形态学高度怀疑多发性骨髓瘤 7 例,骨髓象大致正常 4 例。

2.3.2 ECG 321 例有 ECG 资料,肢体导联低电压 250 例(77.9%),假性心肌梗死样改变(非梗死性 Q 波或 ST-T 改变)166 例(51.7%),心房颤动 68 例(21.2%),胸前导联 R 波递增不良 65 例(20.2%),右束支传导阻滞 46 例,一度房室传导阻滞 33 例,左束支传导阻滞 30 例,室性期前收缩 24 例,窦性心动过缓 12 例,三度房室传导阻滞 7 例,二度房室传导阻滞、病态窦房结综合征各 4 例,预激综合征、房性期前收缩各 2 例,心室颤动 1 例。

2.3.3 ECHO 364 例有超声资料,其中左心室后壁(LVPW)增厚 325 例(89.3%),室间隔(IVS)增厚 278 例(76.4%),心内膜心肌存在颗粒样的强超声反光点 248 例(68.1%),左心室舒张功能受损 233 例(64.0%),左心房增大 179 例(49.2%),右心房增大 85 例,左心室增大 34 例,右心室增大 21 例,三尖瓣反流 74 例,二尖瓣反流 63 例,二尖瓣瓣叶增厚 22 例;ECHO 示符合肥厚型心肌病声像 178 例(48.9%),符合限制型心肌病声像 76 例,符合扩张型心肌病声像 34 例。有 236 例记录了左心室射血分数(EF)具体数值,EF 值 10%~86%,平均(44.78±13.87)%,EF<50%者 160 例(67.8%)。

2.3.4 心脏磁共振成像(CMRI) 有 11 例患者行 CMRI,其中 9 例(81.8%)钆剂延迟强化(LEG)为阳性,2 例为阴性。9 例 LEG 为阳性中,3 例左心室壁心内膜下明显延迟强化,2 例左心室壁全层显示延迟强化,1 例左、右心室壁明显环形强化,1 例左、右心室壁弥漫性强化,1 例左、右室心肌内颗粒样或絮状强化,1 例左室各节段弥漫性强化。

2.3.5 组织病理活检 430 例 CA 患者均进行了组织病理活检,刚果红染色均为阳性证实为淀粉样变性,其中心肌心内膜活检 64 例(14.9%),其他部位依次为腹壁脂肪 124 例(28.8%),肾脏 97 例(22.6%),直肠黏膜 50 例(11.7%),舌肌 25 例,牙龈黏膜 18 例,皮肤组织 17 例,口腔颊黏膜 15 例,

肝脏 8 例,胃组织 4 例,甲状腺 3 例,血管壁、骨髓各 2 例,结肠黏膜、颌下肿物、腓肠肌、淋巴结、肺组织、唇腺各 1 例,部分病例患者经多处心肌外活检。

2.4 误诊情况

96 例明确提及误诊,其中误诊为肥厚型心肌病者 54 例(56.3%),冠心病心力衰竭、陈旧性心肌梗死各 6 例,限制型心肌病、高血压性心脏病各 5 例,急、慢性肾炎 3 例,IgA 肾病、结核性心包炎、结核性胸膜炎、缩窄性心肌炎各 2 例,浆细胞病、肝硬化低蛋白血症、缩窄性心包炎、急性非特异性心包炎、结核性胸腔积液及心包积液、顽固性漏出性胸腔积液、快慢综合征、心律失常、血色病、心脏 X 综合征各 1 例。误诊时间最长达 26 个月,最短 2 周,平均(5.32±5.89)个月。

2.5 治疗及随访结果

328 例予抗心力衰竭、抽胸腹水等对症治疗,78 例行化疗结合激素等治疗,如:长春新碱、吡柔比星、糖皮质激素、马法兰、阿霉素、甲氨蝶呤、青霉素、雷公藤多甙片等,1 例行自体造血干细胞移植。随访病例 161 例,随访时间 1~36 个月,平均(8.98±6.23)个月,其中 13 例病情好转,25 例病情反复恶化加重,123 例死亡。

3 讨论

CA 发病率低,好发于中老年(55.72±6.52)岁,男性发病率高于女性(2.87:1),淀粉样变性分型中,原发性淀粉样变性 CA 发生率最高(87.4%),这些与国外报道基本一致^[4]。CA 临床表现多样化,主要表现为顽固性心力衰竭,最常见的主诉为双下肢水肿(65.5%)和气促(60.1%)等,临床上还常表现出多浆膜腔积液(心包积液 54.0%,胸腔积液 38.3%,腹水 17.6%)和蛋白尿(54.0%),这些最常见的临床表现与淀粉样变性可累及全身组织且最常累及肾脏和心脏的特点有关。因此难治性/进行性/顽固性心衰+多浆膜腔积液+蛋白尿可以作为怀疑为 CA 的依据之一。

ECG 以肢体导联低电压(77.9%)、假性心肌梗死样改变(51.7%)最为常见,这与淀粉样物质浸润干扰心室壁内电传导和累及心肌内小血管有关。国外学者 Murtagh 等^[5]首次最大型的对 CA 患者

ECG 研究显示,最常见的为低电压 46%和假性心肌梗死样改变 47%。本研究最常见的 ECG 表现与国外一致。CA 患者还可表现出各种心律失常,与淀粉样物质累及心脏传导系统有关。肢体导联低电压为 CA 的特征之一,尤其是在 ECHO 证实有室壁增厚,此时室壁增厚(质)与肢体导联低电压(电)的这种“质/电矛盾”现象是 CA 的特有表现。Rabman 等^[3]报道运用“质/电矛盾”和 IVS 的厚度 > 1.98 cm 诊断 CA 的敏感度 72%,特异度 91%,阳性预测值 79%,阴性预测值 88%。此外 CA 的“质/电矛盾”现象与高血压心脏病、肥厚型心肌病的特点(随着室壁厚度增加而肢体导联电压也相应增加)不同,CA 的这一特点有助于减少误诊并成为诊断 CA 的重要依据之一。

ECHO 以 LVPW 增厚(89.3%),IVS 增厚(76.4%)最常见,这类肥厚临床中最常为心肌病或高血压所致,加上 ECHO 有 48.9%符合肥厚型心肌病声像,临床中易误诊为肥厚型心肌病(56.3%),所以临床医生应结合 CA 的临床特征及 ECG 特点等资料。程中伟等^[6]提出结合 ECG 和 ECHO 诊断原发性 CA 的诊断方法:RI 电压/LVPW < 0.4 诊断 CA 的敏感度 91%、特异度 100%、阳性预测值 100%、阴性预测值 91%;RV5 或 RV6 电压/LVPW < 0.7 诊断 CA 的敏感度 91%、特异度 89%、阳性预测值 91%、阴性预测值 89%。ECHO 呈现心内膜下心肌存在颗粒样的强超声反光点(68.1%)称为“闪耀症”,为 CA 的特征性改变,这与淀粉样物质沉积在心内膜和心肌上有关。国外早期报道“闪耀症”对于 CA 诊断的敏感度为 87%,特异度达 81%^[7],也是诊断 CA 的重要依据之一。

CMRI 除了能更精确评估 ECHO 发现的形态和心功能异常外,还能显示出较为特征性的延迟强化,而延迟强化是 CA 特征性改变,是鉴别诊断心肌淀粉样变性的非常重要的诊断依据。Vogelsberg 等^[8]研究得出 CMRI 诊断 CA 的敏感度为 80%,特异度为 94%,阳性预测值为 92%,阴性预测值为 85%。本研究中有 11 例 CA 行 CMRI,其中 9 例(81.8%)LEG 为阳性,与国外的研究基本一致。

表 1 CA 早期诊断的依据

Table 1 The evidences of early diagnosis of cardiac amyloidosis

依据	诊断 CA 的结果			
	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
“质/电矛盾”和 IVS 的厚度 > 1.98 cm	72%	91%	79%	88%
RI 电压/LVPW < 0.4	91%	100%	100%	91%
RV5 或 RV6 电压/LVPW < 0.7	91%	89%	91%	89%
“闪耀症”	87%	81%	—	—
CMRI	80%	94%	92%	85%

目前 CA 尚无特效治疗方法,现有的治疗方法有对症治疗、化疗和特殊治疗。对症治疗如抽胸腹水、抗心力衰竭、抗心律失常等可以暂时缓解患者的症状;化疗结合激素治疗可以抑制过度免疫,促进淀粉样蛋白的分解和减少淀粉样蛋白生成,初步认为可以延长寿命^[9];特殊治疗如自体造血干细胞移植、心脏移植等。本研究中有 328 例行对症治疗,有 78 例行化疗结合激素等治疗,1 例行自体造血干细胞移植。疗效随访病例 161 例,平均随访(8.98±6.23)个月,有 13 例(其中 11 例早期即诊断为 CA)经抗心力衰竭和化疗治疗后病情好转,此外国外报道 1 例患者,早期适当化疗存活 9 年多^[10]。因此目前认为早期诊治可以延长患者寿命和改善患者预后。

CA 预后差,临床表现出充血性心力衰竭者中位生存期不足 6 个月^[11]。Palladini 等^[12]发现原发性淀粉样变性累及心脏的患者(即 CA)其超敏肌钙蛋白和 NT-proBNP 的升高提示预后不良,联合这 2 个指标对 CA 的预后评价意义很大。本研究结果中有 64 例描述了 BNP 升高,13 例描述了肌钙蛋白 I 升高,这些患者住院期间死亡的有 6 例,平均随访 5 个月死亡的有 43 例,19 例未描述随访,预后极差,与国外研究基本一致。

综上所述,CA 发病率低,临床表现多样化、缺乏特异性,易被误诊,早期诊治尤其重要,所以临床医生应重视 CA。首先临床表现为心力衰竭的患者非常多,但对于难治性/进行性/顽固性心衰+多浆膜腔积液+蛋白尿者应高度怀疑 CA 的可能,下一步则必须结合患者的 ECG 和 ECHO 特点,可运用上述的“质/电矛盾”和 IVS 的厚度 > 1.98 cm 或 R I 电压/LVPW < 0.4 或 RV5(6)电压/LVPW < 0.7 或“闪耀症”初步诊断 CA(详见表 1),如诊断仍不明确的,或想进一步确诊的可行心肌活检或心肌外组织活检和 CMRI,心肌活检是诊断的金标准,但取材困难,患者不易接受,难以开展,本研究 430 例患者只有 52 例(12.1%)经心肌病理活检,且有 9 例为尸检,所以心肌外组织活检和 CMRI 成为较易开展的进一步确诊 CA 的方法。其次对于心力衰竭症状不明显的早期 CA,如 ECG 和 ECHO 有上述典型表现,也应高度怀疑 CA,并进一步行组织活检和 CMRI 以确诊。运用以上的 2 种诊断方法和上述的依据有利于早期诊断 CA 和减少误诊。

参考文献

- [1] HARIT V, DESAI M D, WILBERT S. Cardiac amyloidosis approaches to diagnosis and management[J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18: 1-9.
- [2] 初红霞,樊静静,谭含璇,等. 12 例心肌淀粉样变性的临床特点和误诊分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26(2): 109-110.
- [3] RABMAN J E, HELOU E F, GELZER-BELL R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 410-415.
- [4] GARCÍA-PAVÍA P, TOMÉ-ESTEBAN M T, RAPEZZI C. Amyloidosis. Also a heart disease[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64: 797-808.
- [5] MURTAGH B, HAMMILL S C, GERTZ M A, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95: 535-537.
- [6] CHENG Z, KANG L, TIAN Z, et al. Utility of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in the diagnosis of biopsy proven primary cardiac amyloidosis[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011, 16: 25-29.
- [7] FALK R H, PLEHN J F, DEERING T, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis[J]. *Am J Cardiol*, 1987, 59: 418-422.
- [8] VOGELSBERG H, MAHRHOLDT H, DELUIGI C C, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1022-1030.
- [9] 李红,张尉华,熊志坚,等. 心肌淀粉样变 30 例临床特征分析[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(11): 2372-2373.
- [10] KOTHA A R, WEISS M B. Cardiac amyloidosis: a case report and therapeutic implications[J]. *Heart Dis*, 2002, 4: 86-90.
- [11] FALK R H. Cardiac amyloidosis a treatable disease, often overlooked. [J]. *Circulation*, 2011, 124: 1079-1085.
- [12] PALLADINI C, BARASSI A, KLERSY C, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis [J]. *blood*, 2010, 116: 3426-3430.

(收稿日期:2014-01-15)