

• 论著-心肌炎心肌病专栏 •

# 19例心肌淀粉样变性患者的临床特点及预后分析\*

方位<sup>1</sup> 颜超<sup>1</sup> 林艳<sup>2</sup> 罗蓉<sup>2</sup> 李小平<sup>1</sup>

**【摘要】目的:**探讨心肌淀粉样变性(CA)患者的临床特征和预后。**方法:**回顾性分析19例CA患者的临床资料,对患者的生存影响因素进行相关性和Cox回归分析。**结果:**19例患者均出现心功能不全表现;肢体导联低电压10例;心脏核磁共振显像心肌呈不同程度延迟强化11例;就诊前有晕厥病史3例;19例患者中死亡9例,平均随访时间(24.2±4.5)个月,1年生存率为67.7%,2年生存率为56.4%,中位生存期为25.1个月。相关性分析表明,患者生存时间与入院时氨基末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、晕厥病史之间存在负相关( $r=-0.635, P=0.013; r=-0.632, P=0.002$ );单因素Cox回归分析,入院时NT-proBNP水平为CA预后的预测指标( $P<0.05$ )。**结论:**CA预后不佳,生存时间与入院时NT-proBNP水平、晕厥病史密切相关,入院时NT-proBNP水平是CA患者预后的预测指标。

**【关键词】** 心肌病;心肌淀粉样变性;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.004

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A

## Clinical characteristic and prognostic analysis of 19 patients with cardiac amyloidosis

FANG Wei<sup>1</sup> YAN Chao<sup>1</sup> LIN Yan<sup>2</sup> LUO Rong<sup>2</sup> LI Xiaoping<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, Sichuan Provincial People's Hospital, Hospital of the University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, 610072, China; <sup>2</sup>Temperature and Inflammation Research Center, Key Laboratory of Colleges and Universities in Sichuan Province, Chengdu Medical College)

Corresponding author: LI Xiaoping, E-mail: lixiaoping0119@163.com

**Abstract Objective:** To study the clinical characteristics and prognosis of patients with cardiac amyloidosis (CA). **Method:** Clinical data of 19 patients with CA admitted to our hospital were retrospectively analyzed. Risk factors of the survival in patients with CA were analyzed with correlation and Cox regression model. **Result:** All of the 19 patients showed cardiac dysfunction. Low voltage in limb leads were observed in 10 patients. CMR revealed different patterns of abnormal late gadolinium enhancement in 11 patients. Syncope occurred before hospitalization in 3 patients. In the present study, the mean follow-up period were (24.2±4.5) months, during which 9 patients died. One-year survival rate was 67.7%, two-year was 56.4% and the median survival time were 25.1 months. Survival time was negatively correlated with the circulating level of N terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) at admission and with the history of syncope ( $r=-0.635, P=0.013; r=-0.632, P=0.002$ ). Cox regression analysis showed that the circulating level of NT-proBNP at admission was a predictive index for the prognosis of patients with CA ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The prognosis of patients with CA was poor and survival time was negatively correlated with the level of NT-proBNP at admission and the history of syncope. The level of NT-proBNP at admission was a predictive index for the prognosis of patients with CA.

**Key words** cardiomyopathies; cardiac amyloidosis; prognosis

心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)是最为常见的浸润型心肌病<sup>[1]</sup>,主要表现为心肌间质淀粉样蛋白浸润,并伴随着相关心内膜心肌的纤维化<sup>[2]</sup>,心肌间质淀粉样物质的积累会导致心肌舒张功能障碍和限制性心肌病,进一步发展为严重的右心力衰竭(心衰)引起死亡,自然病程下,患者的中

位生存时间<6个月<sup>[3-4]</sup>。原发性CA发病率为4.5/10万<sup>[5]</sup>,临床上缺乏特异性的症状和诊断标志,常导致其漏诊和误诊。本文回顾性分析19例CA患者的临床表现、生化检查、超声心动图(UCG)及心脏核磁共振(CMR)等特点,并对其生存影响因素进行分析。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

选取2006-11-01—2013-03-01本院19例CA住院患者,其中男13例,女6例;年龄37~73岁,

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81470521);四川省卫计委课题(No:150224)

<sup>1</sup>电子科技大学附属四川省人民医院心内科(成都,610072)

<sup>2</sup>成都医学院体温与炎症四川省高校重点实验室

通信作者:李小平, E-mail: lixiaoping0119@163.com

平均(53.4±8.0)岁;从发病到确诊的中位数时间为8个月。

## 1.2 方法

收集患者入院时的症状、体征、既往病史(特别是与淀粉样变相关疾病,包括自身免疫性疾病、肺结核、HIV感染等)和家族史;常规的生化检查及心脏标志分子氨基酸末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌钙蛋白I(TnI)、免疫球蛋白电泳、风湿指标等检查;心功能分级:依照美国纽约心脏病学会提出的标准对患者进行NYHA分级;X线胸片、心电图、UCG、CMR等常规心脏检查资料。通过电话随访了解病情进展及生存时间。

## 1.3 统计学处理

应用SPSS17.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数表示,计数资料以百分数表示。对所得数据进行 $t$ 检验、 $\chi^2$ 检验、Pearson相关、Spearman相关、单因素Cox回归分析,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

19例患者中18例入院心功能分级(NYHA)为Ⅲ/Ⅳ;3例就诊前有晕厥病史;8例有吸烟史,9例有饮酒史。心血管系统临床表现:19例患者均出现心功能不全表现,其中活动后憋气、喘4例,胸闷气促12例,全身性水肿2例,下肢水肿13例,心悸2例,心包积液9例,心脏扩大15例,心房血栓2例,高血压4例,血脂异常2例,冠心病1例。其他系统表现:19例患者中合并胸腔积液11例,肺部感染5例,腹腔积液6例,2型糖尿病2例,高尿酸血症3例,肝功能损害1例。

### 2.2 X线胸片和心电图

19例患者中18例胸片出现异常,13例肺淤血,6例胸腔积液;19例患者中出现肢体导联低电压10例,异常Q波8例,心房颤动7例,I度房室传导阻滞3例,左束支传导阻滞4例,非特异性室内传导阻滞2例,室性期前收缩2例,心房扑动2例。

### 2.3 UCG

19例患者中UCG示:左房增大15例,右房增大14例,不同程度的室间隔(IVS)增厚(>12 mm)11例,左室壁增厚(>12 mm)14例,合并右室壁增厚5例,心包积液9例,肺动脉高压5例,左室射血分数(LVEF)<50%的9例。其中1例患者典型UCG示:双房扩大,左室壁、IVS增厚(图1a)。

### 2.4 CMR

12例CMR钆剂延迟增强(CMR-LGE)检查患者中1例为阴性,余11例CMR-LGE均有不同程度的延迟强化,3例延迟强化累及各房室壁全层,

3例延迟强化以左/右室壁心内膜下为主,4例延迟强化为IVS,3例累及左室壁全层,3例累及右室壁全层,1例累及心房壁全层,2例延迟强化累及基底段至心尖部两侧心室各节段,1例左室心肌弥漫性强化。其中1例患者典型CMR示:左室壁、右室壁、IVS延迟强化(图1b)。



a:UCG;b:CMR 图像

图1 影像学资料

Figure 1 Imaging data

### 2.5 冠状动脉造影或CT

19例患者中11例患者行冠状动脉造影或冠状动脉CT检查8例正常,1例合并冠心病(三支病变),2例前降支中段壁内冠状动脉肌桥。

### 2.6 预后及相关因素分析

本研究显示CA患者以50~70岁男性患者多见。本研究平均随访时间(24.2±4.5)个月,19例患者中死亡9例(47.4%)(死亡组),其中男5例,女4例;入院至死亡的时间1.11~17.60个月(中位时间5.96个月),1年生存率为67.7%,2年生存率为56.4%,中位生存期为25.1个月。其余10例为存活组。

经 $t$ 检验显示,存活组和死亡组的TnI水平差异存在统计学意义( $t = 6.89, P < 0.01$ ),存活组[(0.61±0.10)μg/L]TnI水平明显低于死亡组[(0.12±0.08)μg/L]。 $\chi^2$ 检验显示2组在晕厥病史方面差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.96, P < 0.05$ ),出现晕厥史的3例患者均死亡。2组入院时的舒张压(DBP)、IVS厚度、LVEF、左室大小方面无差异,存活组中QRS间期、心率(HR)、收缩压(SBP)、空腹血糖(FBG)均高于死亡组,死亡组入院时肌酐(CR)浓度高于存活组,但均无统计学意义(表1)。

Pearson相关及Spearman相关分析显示,生存时间与NT-proBNP浓度、晕厥发生史之间存在负相关( $r = -0.635, P = 0.013; r = -0.632, P = 0.002$ )(图2)。NYHA心功能分级、QRS间期、LVEF与生存时间之间无相关性( $P > 0.05$ )。

Cox单因素生存分析显示,NT-proBNP浓度为CA的预后因素( $P < 0.05$ )。NYHA心功能分级、心率、QRS间期、血尿素氮、TnI、晕厥发生史、IVS均无统计学意义。由于NT-proBNP存在7个缺失值,未再进一步做Cox多因素回归分析。

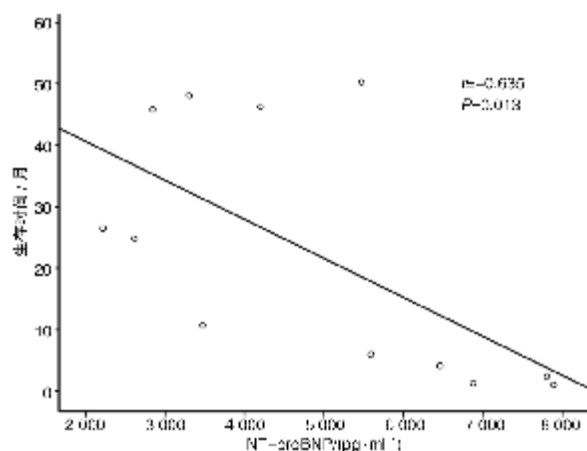


图2 生存时间随 NT-proBNP 水平的变化

Figure 2 The relation between live time and the level of NT-proBNP

### 3 讨论

CA 是最为常见的一种淀粉样变性疾病,表现为淀粉样物质沉积在心脏各个部位,导致心房和心

室壁的增厚、左心室收缩和舒张功能障碍<sup>[6]</sup>。本研究显示 CA 患者主要有以下特征:①发病年龄多为中年,以 50~70 岁男性(68.4%)患者多见,这与国外研究一致<sup>[7]</sup>;②19 例患者中 18 例 NYHA 分级在 III/IV,与国外研究报道的 CA 患者表现为严重的心衰、病死率高一致<sup>[8]</sup>。

TnI 是心肌损伤高度敏感和特异的指标,特异性在 96% 以上<sup>[9]</sup>。近来,Rapezzi 等<sup>[10]</sup>指出,TnI 水平异常升高提示 CA 存在,其与预后的关系尚不明确。Kristen 等<sup>[11]</sup>研究发现,CMR 和 TnI 可为 CA 患者提供有效的预后信息,TnI 水平可作为危险分层因素来预测 CA 患者的病死率。Su 等<sup>[12]</sup>指出晕厥病史在 CA 患者中普遍存在并可以作为 CA 患者预后差的标志,TnI 是 CA 诊断和预后的标志。本研究证实心肌标记物 TnI 在存活组和死亡组之间存在显著差异,生存时间与晕厥病史密切相关。

脑钠肽(BNP)和 NT-proBNP 均由 BNP 原裂解产生,是诊断心室负荷过重、心衰和判断预后的重要指标<sup>[13]</sup>。NT-proBNP 半衰期更长,故其在血

表 1 患者生存和死亡的相关特征

Table 1 Patient characteristics categorized according to survival and death

例(%), $\bar{x} \pm s$

项目	死亡组(9 例)	存活组(10 例)	共计(19 例)	P 值
年龄/岁	54.4±10.2	52.5±5.9	53.4±8.0	0.613
女性	4(44.4)	2(20.0)	6(31.6)	0.259
晕厥史	3(33.3)	0(0)	3(15.8)	0.047
吸烟史	4(44.4)	4(40.0)	8(42.1)	0.914
酗酒史	4(44.4)	5(50.0)	9(47.3)	0.956
心功能分级 III/IV	9(100.0)	9(90.0)	18(94.7)	0.396
SBP/mmHg <sup>△</sup>	107.6±15.7	112.6±14.2	110.00±14.70	0.472
DBP/mmHg	71.7±10.0	71.7±11.6	71.70±10.60	0.988
HR/(次·min <sup>-2</sup> )	75.1±15.5	85.1±13.8	80.37±15.10	0.155
QRS 波宽度/ms	127.8±60.2	162.4±81.9	145.10±72.50	0.325
UCG				
左室/mm	42.9±7.8	43.1±7.2	43.0±7.3	0.951
LVEF/%	46.4±10.9	47.7±14.3	47.0±12.4	0.841
右室/mm	25.0±4.9	24.3±4.5	24.7±4.5	0.792
左房/mm	42.1±3.0	43.6±12.5	42.8±8.8	0.740
CMR				
左室/mm	45.00±3.90	46.40±4.90	45.70±4.40	0.598
左房/mm	41.30±7.00	41.80±5.80	41.60±6.10	0.895
LVEF/%	42.80±16.20	46.80±14.40	44.60±14.80	0.679
IVS/mm	15.10±2.60	15.00±2.80	15.10±2.60	0.926
CR/(μmol·L <sup>-1</sup> )	89.60±28.00	76.20±17.60	82.50±23.40	0.250
尿素氮/(mmol·L <sup>-1</sup> )	8.15±4.10	6.90±2.25	7.50±3.20	0.440
FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.10±1.30	5.50±0.58	5.30±0.98	0.550
NT-proBNP/(pg/ml)	5 708.80±2 241.10	4 082.20±1 624.40	4 895.50±2 050.40	0.181
TnI/(μg·L <sup>-1</sup> )	0.61±0.10	0.12±0.08	0.26±0.25	0.001

<sup>△</sup> 1 mmHg=0.133 kPa。

浆中浓度更高且更加稳定,因此BNP在早期预测CA方面不如NT-proBNP敏感<sup>[14]</sup>。Wechalekar等<sup>[15]</sup>研究表明,NT-proBNP可在CA病程早期,甚至在UCG出现异常之前就呈升高趋势,是疾病的一个危险因素,并且可预测CA患者的严重性。Cappelli等<sup>[16]</sup>在对52例CA患者的预后因素分析中发现,NT-proBNP是最为显著的死亡预测因子,建议将NT-proBNP作为CA患者日常评价因素。本实验中亦证实了NT-proBNP浓度与生存时间密切相关。CA预后极差,尤其发展为右心衰后病情进展性恶化,常于短期内死亡<sup>[16]</sup>。既往研究表明,NT-proBNP、NYHA III/IV、LVEF、TnI等<sup>[12,17-18]</sup>均与患者预后相关。本研究在19例CA患者的病例分析中,证实生存时间与NT-proBNP水平、晕厥病史密切相关,其中NT-proBNP是CA的预后的预测指标。

#### 参考文献

- [1] GKOUZIOUTA A, FARMAKIS D, MANGINAS A, et al. Double organ transplantation in cardiac amyloidosis[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17: 126-129.
- [2] Maceira A M, Joshi J, Prasad S K, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis[J]. *Circulation*, 2005, 111: 195-202.
- [3] Falk R H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses[J]. *Circulation*, 2005, 112: 2047-2060.
- [4] Seldin D C, Gertz M A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1924-1933.
- [5] KOYAMA J, RAY-SEQUIN P A, FALK R H. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL(primary) cardiac amyloidosis[J]. *Circulation*, 2003, 107: 2446-2452.
- [6] TERNACLE J, BODEZ D, GUELICH A, et al. Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9: 126-138.
- [7] GARCÍA-PAVÍA P, TOMÉ-ESTEBAN M T, RAPEZZI C. Amyloidosis. Also a heart disease[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64: 797-808.
- [8] GILOTRA N A, CHOW G V, CINGOLANI O H. Cardiac amyloidosis is presenting with prolonged QT interval and recurrent polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Tex Heart Inst J*, 2013, 40: 193-195.
- [9] KARRAS D J, KANE D L. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2001, 19: 321-337.
- [10] RAPEZZI C, LORENZINI M, LONGHI S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20: 117-124.
- [11] KRISTEN A V, AUS DEM SIEPEN F, SCHERER K, et al. Comparison of different types of cardiac amyloidosis by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Amyloid*, 2015, 22: 132-141.
- [12] SU M I, TSAI J P, CHANG S H, et al. Cardiac Amyloidosis Presenting as Recurrent Syncope[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2014, 30: 86-89.
- [13] 刘震宇, 张抒扬. 脑钠肽测定在心力衰竭早期诊断和预后评估中的应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(23): 1884-1886.
- [14] PALLADINI G, FOLI A, MILANI P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87: 465-471.
- [15] WECHALEKAR A D, GILLMORE J D, WASSEF N, et al. Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis[J]. *Haematologica*, 2011, 96: 1079-1080.
- [16] CAPPELLI F, PORCIANI M C, BERGESIO F, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13: 416-422.
- [17] KRISTEN A V, PERZ J B, SCHONLAND S O, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9: 617-624.
- [18] FALK R H. Pondering the Prognosis and Pathology of Cardiac Amyloidosis: Answers Breed Questions[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9: 139-141.

(收稿日期:2016-07-26;修回日期:2016-11-30)