

心脏淀粉样变：现在与未来

周京敏¹ 徐亚妹¹

[摘要] 随着影像技术的进步和有效治疗手段的不断涌现,心脏淀粉样变近年来备受关注。在当前临床实践中,仍存在对心脏淀粉样变认识不足、诊断技术普及率低、漏诊率和延迟诊断率高等问题。提高早期识别率、规范诊断流程、选择合理治疗方法对改善心脏淀粉样变的预后具有重要意义。同时,临床上尚存在未满足的需求,亟待我们去探索和解决。

[关键词] 心脏淀粉样变;免疫球蛋白轻链型;转甲状腺素蛋白型;诊断;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.04.004

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** C

Cardiac amyloidosis: the present and the future

ZHOU Jingmin XU Yamei

(Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: ZHOU Jingmin, E-mail: zhou.jingmin@zs-hospital.sh.cn

Abstract With the advancement of imaging technology and the emergence of effective treatment methods, cardiac amyloidosis has received much attention in recent years. However, in current domestic clinical practice, there are still problems such as insufficient understanding, low prevalence of diagnostic techniques, high rates of missed and delayed diagnosis. Improving the early recognition rate, standardizing the diagnostic process, and selecting reasonable treatment methods are important for improving the prognosis of cardiac amyloidosis. At the same time, there are still unmet clinical needs that need to be explored and solved.

Key words cardiac amyloidosis; light-chain amyloidosis; transthyretin amyloidosis; diagnosis; treatment

心脏淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)是一种严重的进展性浸润性心肌疾病,由于不溶性淀粉样纤维蛋白在心肌细胞外沉积所致。根据沉积蛋白的成分进行分型,CA可分为免疫球蛋白轻链型(light-chain amyloidosis, AL)、转甲状腺素蛋白型(transthyretin amyloidosis, ATTR)和淀粉样A蛋白型(amyloid A, AA),其中AL型和ATTR型占所有CA的98%以上。AL型由浆细胞异常克隆增殖引起,ATTR型由肝脏合成的前白蛋白错误折叠所致。ATTR型根据是否存在遗传相关又分为遗传型(ATTRm)和野生型(ATTRwt)。

1 流行病学特征

以往认为CA属于罕见疾病,近年来发现该病可能存在患病率被严重低估的情况,究其原因包括以下几个方面:临床表现缺乏特异性,常被归因于衰老、高血压、肥厚型心肌病和射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)等常见疾病;既往CA需要行心肌活检来确诊,而心肌活检技术不普及;因为CA缺乏有效的治疗方法,医生在思想上不够重视,认为诊断与否对临床结局并不重要。近年来,随着无

创诊断技术的进展和普及,以及新型治疗药物的出现,CA的预后显著改善,临床对CA的诊治也越来越重视。

近年的研究发现CA的诊断率呈明显的上升趋势。一项英国2000—2018年基于400万自然人群有效电子健康记录的队列研究发现^[1],CA人群的患病率从2000年几乎为0到2018年的2/100000,呈现了明显的进行性上升趋势。一项意大利前瞻性多中心注册研究发现^[2],在1169例年龄 ≥ 55 岁、室间隔厚度 ≥ 12 mm、左室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$ 不伴有心腔扩大的患者中,最终诊断ATTR型51例,AL型11例,总患病率高达4.4%。秦莹等^[3]回顾性分析2020年4月—2021年1月住院心肌肥厚患者373例,经病理确诊CA共21例(5.6%),其中ATTR型19例,AL型2例。

AL-CA的患病率在0.8/100000~1.2/100000^[4-5]。ATTR-CA的真实患病率尚不清楚,普遍认为远高于既往认识,尤其是ATTRwt型。尸检数据显示,存活年龄超过80岁的人中,心脏存在转甲状腺素淀粉样蛋白沉积的比例为25%^[6]。在某些特定人群中ATTR的发生率更高,如退行性主动脉狭窄患者可达16%^[7],HFpEF患者存在ATTR沉积达13%~17%^[8-9]。

¹复旦大学附属中山医院心内科(上海,200032)
通信作者:周京敏, E-mail: zhou.jingmin@zs-hospital.sh.cn

常见 CA 的表型特征如表 1 所示^[10-11]。AL 型发病年龄最轻,病情进展最快,预后最差。ATTR 型发病年龄大,合并腕管综合征比例高,其中 ATTRm 型伴随外周感觉/运动神经异常比例明显升高。

表 1 常见 CA 类型的表型特征

项目	AL	ATTRm	ATTRwt
心脏受累比例/%	70	30~100	100
平均诊断年龄/岁	60	60~70	76
男性比例/%	65	>80	>80
室间隔/左室后壁厚度/mm	15/14	17/16	18/17
LVEF/%	56	50	50
QRS 低电压发生率/%	45	16~45	33
周围神经受累/%	10~20	15~54	<10
自主神经受累/%	24	<10	12~20
腕管综合征/%	<10	30~40	30~45
平均生存期/年	0.5(合并心力衰竭)~2.0	2~5	3.5~5.5

2 诊断

CA 的诊断具有挑战性,因此常常被漏诊和误诊。首先,CA 患者的临床表现缺乏特异性,在过去,多器官受累的存在被过分强调,导致只有在出现严重的心外表现时才考虑诊断,如巨舌症和眶周紫癜,尽管这些表现有特异性,但仅在少数 AL-CA 中存在,在 ATTR-CA 中并不常见,敏感性低。其次,作为最常用的辅助检查,心电图在 CA 诊断中的价值被过度依赖,心电图低电压虽然具有较高的特异性,但其敏感性过低,即使在疾病的晚期仍不足 40% 的 ATTR-CA 患者存在心电图低电压^[12],没有低电压不足以排除 CA 诊断。因此,为了能更早诊断 CA,了解 ATTR 的自然病程就非常重要。图 1 展示了 ATTR 疾病进展不同阶段的器官累及与相对应的合适检测手段^[13]。

CA 早期诊断的关键是提高对该病的警惕性,不放过任何蛛丝马迹。对于心肌肥厚 ≥ 12 mm,同时合并表 2 所列任何警示征者,均需要进行 CA 筛查^[10-11,14]。

规范的诊断流程能最大程度提高对 CA 的诊断准确率,较少漏诊、误诊并避免过度检查。由于 AL 型进展最快,且最易被诊断,因此临床对所有怀疑 CA 的患者首先要排除 AL 型的诊断。应尽快完善血、尿免疫固定电泳及血清游离轻链定量检测,该 3 项检查手段作为无创检查可获得性高、费用低,对 AL 型的诊断敏感性可达 99%^[15]。需要强调的是游离轻链而非常规轻链。游离轻链 κ/λ

比值(free light chain ratio, FLC) < 0.26 或 > 1.65 提示为阳性可能。阳性患者尚不能直接诊断 AL-CA,需要进一步行受累器官组织活检。一是因为在 > 65 岁老年人群中,高达 5% 的人患有临床意义不明确的单克隆免疫球蛋白血症;二是因为在慢性肾功能不全患者中,FLC 在 0.37~3.10 可能是正常的。对明确阳性结果的患者通常不推荐常规行核素显像,因为 AL-CA 患者核素显像的假阳性率明显升高,可达 20%。

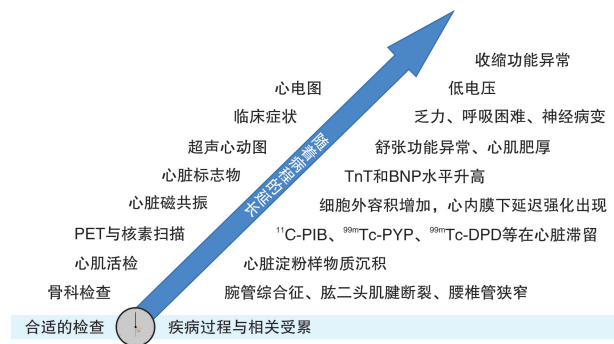


图 1 ATTR 的疾病进程与相关检查

Figure 1 Proposed diagnostic tests based on typical disease process of ATTR

表 2 CA 警示征

Table 2 Red flags and caveats in CA

类型	警示征
心脏相关	
临床表现	高血压患者出现对降压药物不耐受或低血压;心肌肥厚家族史
心电图	出现不能解释的病理性 Q 波;与心肌肥厚不匹配的 QRS 波低电压;房室传导阻滞
实验室检查	NT-proBNP 显著升高;持续 cTnT 水平升高
超声心动图	心肌颗粒样闪烁;合并右心室壁增厚或房间隔增厚或瓣膜增厚;心包积液;心尖保留的纵向应变率降低
心脏磁共振	心内膜下延迟强化;T1 值升高;细胞外容积增加
心脏外	
临床表现	合并神经病变:周围感觉/运动神经病变、自主神经功能障碍;合并骨科情况:腕管综合征、腰椎管狭窄、肱二头肌腱断裂、髌关节和膝关节置换术;多发性神经病变家族史
实验室检查	肾功能不全;蛋白尿

注:NT-proBNP:N 末端脑钠肽前体;cTnT:心肌肌钙蛋白 T。

对于血尿免疫固定电泳、FLC 均阴性的可疑 CA 患者,有条件行核素显像者首先考虑此项检查;

如核素检查不可及,可考虑受累器官如腹壁脂肪、唇腺、心肌等组织活检。核素显像心脏摄取达到2~3级者可诊断ATTR-CA,0级基本除外ATTR-CA,1级者需要进一步组织活检。

行组织活检时需要充分考虑活检器官的受累情况,心外活检的诊断准确性取决于CA类型。一般来说,AL型的心外活检(腹部脂肪、牙龈、皮肤、唾液腺或胃肠道)阳性率高于ATTRm型,而ATTRwt型最低。在AL型中,脂肪活检的阳性率>70%,并且与全身淀粉样蛋白负荷密切相关,而ATTRm和ATTRwt的脂肪活检阳性率仅67%和14%^[16]。临床上,怀疑AL型者可以将脂肪活检作为首选的活检部位,但阴性结果也不足以排除

诊断,怀疑ATTR型者通常需要将内膜心肌活检作为首选。

ATTR型患者均需要行TTR基因测序,因为仅凭临床情况和家族史采集不足以鉴别ATTRm和ATTRwt,对ATTRm患者需要进行家系相关遗传咨询和长期管理。

具体诊断流程详见图2^[17-18]。

3 治疗

淀粉样变一旦累及心脏,往往已是中晚期,预后不佳,因此,在启动治疗前进行预后评估是重要的步骤,要综合考虑治疗风险、疗效及经济效价比,充分评估预后、结合患者意愿选择合适的治疗。不同CA类型预后相关评估如表3所示。

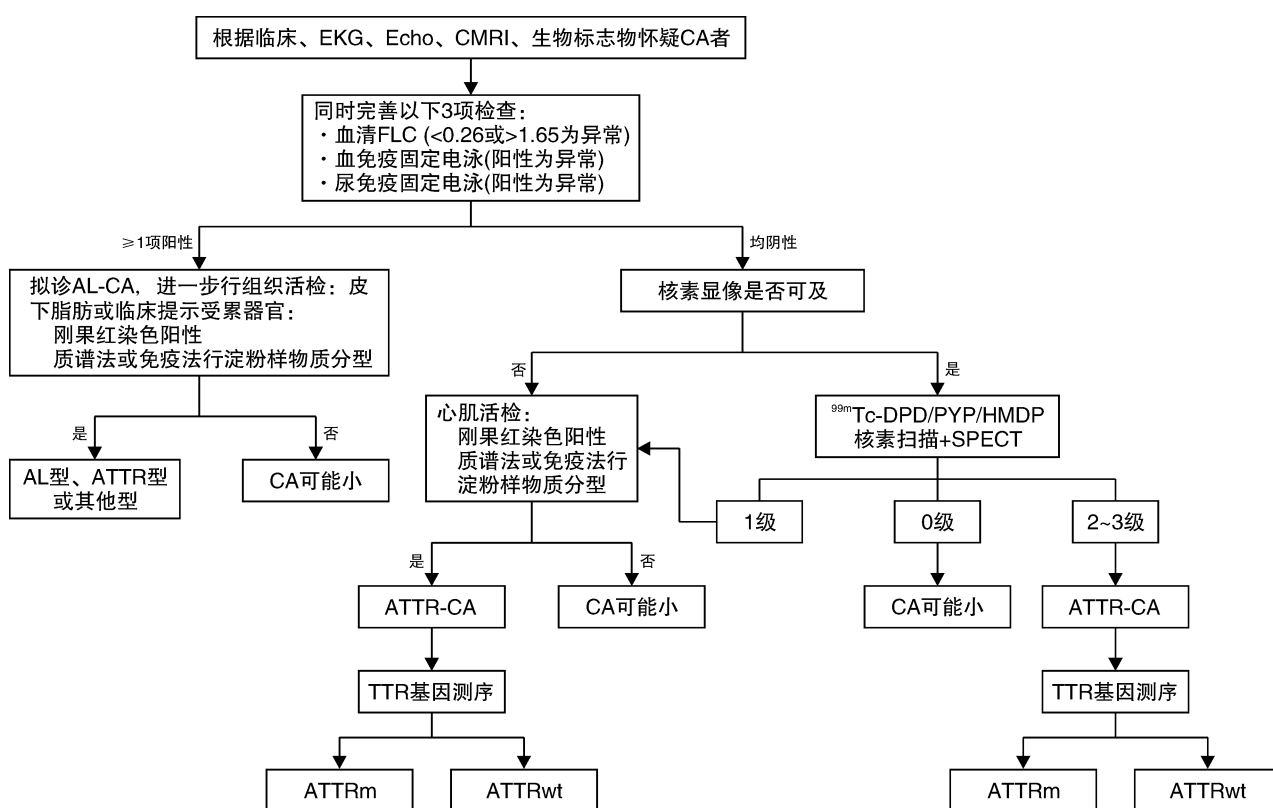


图2 怀疑CA患者诊断流程图

Figure 2 Diagnostic process for patients with suspected CA

表3 不同CA预后分期

Table 3 Prognostic staging scores in AL and ATTR amyloidosis

项目	AL(梅奥) ^[19]	ATTRwt(梅奥) ^[20]	ATTRm和ATTRwt(英国) ^[21]
阳性预测指标	FLC差值≥18 mg/dL TnT≥0.025 ng/mL NT-proBNP≥1 800 pg/mL	TnT>0.05 ng/mL NT-proBNP>3 000 pg/mL	eGFR<45 mL/(min·1.73 m ²) NT-proBNP>3 000 pg/mL
分期与预后	分期标准 5年生存率	分期标准 中位生存时间	分期标准 中位生存时间
	I期(0项) 68%	I(0项) 66个月	I(0项) 69.2个月
	II期(1项) 60%	II(1项) 40个月	II(1项) 46.7个月
	III期(2项) 28%	III(2项) 20个月	III(2项) 24.1个月
	IV期(3项) 14%		

注:eGFR:估测肾小球滤过率。

3.1 特异性治疗

AL型患者以往常在诊断后完全转给血液科治疗,目前认为应该由肿瘤血液学和心脏病学专家组成的多学科团队共同管理,并且应尽量转诊到专门的诊疗中心。治疗方法取决于心脏受累程度所决定的预后评估、治疗后血液学和心脏的反应等。心脏科专家在治疗中的作用包括:①初始的心脏评估,包括不同治疗方案的耐受性和潜在风险;②心脏移植评估;③化疗期间的心脏监测。

ATTR-CA的治疗主要由心脏科医生主导。新的、有效的、靶向治疗选择越来越多,而早期诊断和治疗是提高疗效的关键。目前已证实有效的治疗手段包括稳定TTR和抑制TTR合成。

氯苯唑酸(Tafamidis)是一种TTR稳定剂,在ATTR-ACT研究中,与安慰剂相比治疗30个月,氯苯唑酸可显著降低全因死亡率(29.5% vs 42.9%)和心血管相关住院率(0.48次/年 vs 0.70次/年)。指南推荐氯苯唑酸用于NYHA心功能I~III级的ATTRm-CA或ATTRwt-CA,但考虑到治疗费用昂贵,建议使用前充分评估患者预后^[22]。

抑制TTR基因表达的药物主要包括两类,一类是小干扰RNA(以Patisiran为代表),另一类是反义寡核苷酸(以Inotersen为代表),都是通过阻止信使RNA转录减少TTR蛋白生成。前期研究中均证实能延缓ATTRm-CA合并神经病变患者的疾病进展^[23-24]。多项专门针对ATTR-CA的RCT研究正在进行中^[14]。美国FDA批准该两药可用于ATTRm神经病变患者,国内目前均未上市。

肝脏移植曾是ATTRm的主要治疗手段,随着新型药物的出现,已逐渐退出历史舞台。

3.2 针对心力衰竭及其他心脏合并症的管理

CA患者心脏表现复杂多变,涉及心力衰竭、心律失常、传导障碍、血栓栓塞和伴有严重主动脉狭窄的相关管理。

容量管理是改善CA患者症状的主要手段,值得注意的是,CA患者呈限制性充盈受限/心排血量降低,故使用利尿剂过程中容易导致低血压、肾功能恶化,需要谨慎为之。ACEI/ARB/ARNI在CA治疗中均无循证证据,且耐受性差、低血压发生率高,不建议使用。 β 受体阻滞剂增加传导阻滞和低血压的发生率、降低频率应答能力,同样不建议使用,尤其是兼有 α 受体阻滞作用者。

心房颤动(房颤)在CA患者中常见,心率过快或过慢对心排血量的影响均较大,因此控制房颤心室率可能较为重要,但尚无数据提示最佳心率范围。而节律控制对CA患者来说也非常困难,如考虑行电复律务必排除血栓情况,射频消融治疗的证据不足。胺碘酮是首选的抗心律失常药物,有限的

数据表明它在CA患者中使用的安全性。CA患者一旦检测到房颤,无需CHADS₂-VASc评分,均推荐长期抗凝治疗^[25]。

淀粉样纤维的沉积常常累及传导系统,相当比例的患者出现心动过缓,包括窦房结功能异常、房室传导阻滞,可以参考相关指南植入永久起搏器。

ICD在CA患者中的使用是有争议的。如预期生存期<1年,实践指南不建议将ICD作为一级预防植入。二级预防可能是合理的,但建议进行谨慎的风险获益评估,其决定应该是个体化的。

合并主动脉瓣狭窄往往预示预后不佳,TAVR治疗可能改善预后,但围手术期房室传导阻滞的发生率增加。

4 展望

CA的诊疗在过去的几十年取得了巨大的进展,但在现阶段,国内的临床实践对CA的诊疗存在较大差距。首先,基层医院对于该疾病认识存在严重不足,导致漏诊、延迟诊断普遍存在,患者往往在疾病终末阶段才被诊断,失去了最佳治疗时机,加强医务人员培训教育迫在眉睫。其次,在基层医院CMRI、核素显像可及性低,技术操作和解读欠规范,假阳性和假阴性率高。建立规范化诊疗中心、加强区域合作,将此类疑难疾病转诊至大的医疗中心进行集中诊治,将有助于提高疑难疾病的诊断准确率。

早期预警和筛查依然是目前的核心问题,未来需要进一步探索更加简便、高效的筛查手段、临床评分系统等,实现疾病早期阶段的诊断,最终改善治疗效果。

目前虽然有了疗效明确的药物,但治疗费用依然昂贵,晚期患者无药可治,无症状ATTRm基因携带者的管理不明确,有待未来的研究来解决这些知识差距。可喜的是,目前有多种治疗方法正处于研发和临床研究阶段,相信未来会有更多的药物和非药物治疗手段的出现。实现不同阶段针对性干预、联合治疗甚至基因编辑等,为CA的治疗开拓更广阔的前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Brownrigg JR, Leo V, Rose J, et al. Epidemiology of cardiomyopathies and incident heart failure in a population-based cohort study[J]. Heart, 2022, 108(17): 1383-1391.
- [2] Merlo M, Pagura L, Porcari A, et al. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(8): 1377-1386.
- [3] 秦莹,孙筱璐,蒋文,等.心肌淀粉样变在心肌肥厚患者中的检出率及临床特点与预后分析[J]. 中国循环

- 杂志,2022,37(6):602-608.
- [4] Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989 [J]. *Blood*, 1992, 79(7): 1817-1822.
- [5] Hemminki K, Li X, Försti A, et al. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden [J]. *BMC Public Health*, 2012, 12: 974.
- [6] Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study [J]. *Ann Med*, 2008, 40(3): 232-239.
- [7] Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99 m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis [J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(8): 880-889.
- [8] González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(38): 2585-2594.
- [9] Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(2): 113-122.
- [10] Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis [J]. *Circulation*, 2017, 135(14): 1357-1377.
- [11] Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(4): 512-526.
- [12] Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(7): 1089-1093.
- [13] Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(9): e006075.
- [14] Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 142(1): e7-e22.
- [15] Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(3): 499-504.
- [16] Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(10): 1723-1727.
- [17] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis [J]. *Circulation*, 2016, 133(24): 2404-2412.
- [18] Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(5): 571-579.
- [19] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9): 989-995.
- [20] Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(10): 1014-1020.
- [21] Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(30): 2799-2806.
- [22] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [23] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 11-21.
- [24] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 22-31.
- [25] El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(5): 589-597.

(收稿日期:2023-03-27)