

转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病生物标志物的研究进展

黎铸 秦俭 罗素新 黄毕

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400042)

【摘要】 转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病 (ATTR-CM) 是一种浸润性心肌病, 近年来越来越受到重视。由于临床表现缺乏特异性, ATTR-CM 的误诊率和漏诊率均较高。随着对该疾病的重视及研究的深入, 近年来对 ATTR-CM 的认识取得了一定的进展。生物标志物对疾病的诊断具有重要价值, 虽然目前尚无 ATTR-CM 特异性的生物标志物, 但一些生物标志物已被证实和 ATTR-CM 相关, 对 ATTR-CM 的辅助诊断具有一定的价值。现综述近年来与 ATTR-CM 相关的生物标志物的研究进展。

【关键词】 转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病; 生物标志物; 视黄醇结合蛋白; 非天然甲状腺素; 多肽探针; 神经丝轻链

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.015

Biomarkers in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

LI Zhu, QIN Jian, LUO Suxin, HUANG Bi

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) is an infiltrative cardiomyopathy, and recently more attention has been paid on it. Due to the lack of specificity of clinical manifestations, there remains substantial delay between initial symptoms and diagnosis. The understanding of ATTR-CM has made some progress with the attention to the disease in recent years. Biomarkers are of great value in the diagnosis of diseases. Although there is lack of specific biomarker for ATTR-CM at present, some biomarkers have been confirmed to be related to ATTR-CM and have certain value in the auxiliary diagnosis of ATTR-CM. This article reviews the recent progress of biomarkers related to ATTR-CM.

【Key words】 Transthyretin amyloid cardiomyopathy; Biomarker; Retinol-binding protein; Nonnative transthyretin; Peptide probe; Neurofilament light chain

转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病 (transthyretin amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM) 是一种由于转甲状腺素蛋白 (transthyretin, TTR) 沉积引起的浸润性心肌病。TTR 主要由肝脏产生, 负责转运甲状腺素和视黄醇。正常情况下 TTR 为可溶性四聚体, 不会形成淀粉样纤维。当衰老或 TTR 基因单个核苷酸发生突变时, 四聚体状态的 TTR 解离为单体, 错误折叠为淀粉样纤维沉积于组织中导致淀粉样变, 心脏受累时称为 ATTR-CM。ATTR-CM 分为野生型 (wild-type transthyretin amyloidosis, ATTRwt) 和遗传突变型 (mutated transthyretin amyloidosis, ATTRm), 前者是由于衰老导致 ATTR 沉积, 后者由 TTR 基因突变所致。ATTR-CM 临床表现缺乏特异性, 可表现为心室肥厚、心力衰竭和心律失常等心血管疾病常见症状, 其他非心血管系统的症状包括腕管综合征、椎管狭窄和外周神经病变等。

由于 ATTR-CM 的临床表现缺乏特异性, 既往对该疾病的认识不足, 常导致漏诊、误诊或延迟诊断。近年来 ATTR-CM 越来越受到重视, 相关共识对该疾病的筛查和诊断也提出了规范的流程^[1], 对 ATTR-CM 诊断、危险分层与预后相关的生物标志物也取得了一定的进展^[2]。现就近年来 ATTR-CM 相关的生物标志物的研究进展做一综述。

1 常规心力衰竭生物标志物

脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 和肌钙蛋白是心力衰竭相关的标志物。在 ATTR-CM 患者中, BNP (NT-proBNP) 的升高可能与淀粉样物质沉积在间质使心脏舒张功能下降导致心室充盈压升高有关, 一定程度上也可作为心肌淀粉样变浸润程度的替代指标^[3]。有研究显示, 和非 ATTR-CM 导致的心力衰竭患者相比, ATTR-CM 所致的心力衰竭

基金项目: 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划 (NO. 0184)

通信作者: 黄毕, E-mail: huangbi120@163.com

患者 NT-proBNP 水平升高更明显^[4],其变化水平也和 ATTR-CM 患者的预后相关^[5]。

与 BNP (NT-proBNP) 类似,肌钙蛋白在心脏淀粉样变患者中也常常升高,但不同类型的心脏淀粉样变升高特点不同。一项研究^[6]评估了高敏肌钙蛋白 T (high sensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT) 在鉴别不同类型心脏淀粉样变中的价值,该研究检测了 96 例心脏淀粉样变患者[40 例 ATTRwt、33 例 ATTRm 和 23 例轻链型淀粉样变性(amyloid light chain, AL)]和 91 例经活检证实无淀粉样变性的心肌病患者(对照组)的血清 hs-cTnT 水平。结果显示,各种心脏淀粉样变组的 hs-cTnT 水平中位数均高于对照组,其中 AL 组最高(0.073 ng/mL),其次为 ATTRwt 组(0.048 ng/mL),最低为 ATTRm 组(0.032 ng/mL)^[6]。此外,有研究^[7]发现,与 BNP 比较,hs-cTnT 与心肌 TTR 沉积的相关性更好,这些生物标志物可综合评估 ATTR 患者中 TTR 的沉积程度。

由于 BNP (NT-proBNP) 和肌钙蛋白在心脏淀粉样变性患者中常升高,这两个生物标志物常常被纳入 ATTR-CM 风险评分系统^[8-9]。Mayo 诊所对 360 例诊断为 ATTRwt 的患者以肌钙蛋白 T 0.05 ng/mL 和 NT-proBNP 3 000 pg/mL 为切点值建立了 ATTRwt 的风险评分系统,将患者分为三组,第一组两个生物标志物都在切点值以下,第二组两个生物标志物之一在切点值以上,第三组两个生物标志物都在切点值以上^[10]。三组患者 4 年后的中位存活率分别为 57%、42% 和 18%^[10],提示肌钙蛋白和 NT-proBNP 结合可为患者的预后提供信息。由于淀粉样变也常累及肾脏,Gillmore 等^[11]将 NT-proBNP 和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)构建风险评估系统,该系统来源于英国的 869 例 ATTR-CM 患者,结合 NT-proBNP 和 eGFR 将患者分为三组,一组为 NT-proBNP ≤ 3 000 ng/L 和 eGFR ≥ 45 mL/min (I 期),第二组为仅满足其中之一 (II 期),第三组为 NT-proBNP > 3 000 ng/L 且 eGFR < 45 mL/min (III 期)。结果显示, I 期、II 期和 III 期的中位生存期分别为 69、47 和 24 个月^[11]。最近,日本学者^[12]报道,包括 hs-cTnT、BNP 和 eGFR 三个指标在内的评分系统可作为日本 ATTRwt 患者疾病进展、疗效和预后的评估工具。这些风险评分的优点是方法简便,采用常规的化学发光法检测血液标本即可实现,易于推广,且可动态评估不同阶段患者的预后,目前 ESC 指南也推荐将 NT-proBNP 和肌钙蛋白作为 ATTR-CM 患者疾病进展的指标^[13],但这些评分系统由于变量少,可能受个体化影响,预测效能有限。

2 TTR

TTR 是一种在肝脏合成的同源四聚体蛋白,其主要功能是转运甲状腺素和视黄醇。ATTR 的主要发病机制是 TTR 四聚体不稳定并解离成单体后错误折叠,聚集形成淀粉样纤维沉积到组织中。因此,循环中的 TTR 值可作为 ATTR-CM 活动程度和治疗反应的间接标志物。

目前可采用酶联免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法及免疫比浊法测定血清 TTR 值,正常血清 TTR 范围为 18 ~ 45 mg/dL,结果可能会受营养状况、肝肾功能、皮质类固醇治疗和慢性炎症的影响。在 116 例经活检证实的 ATTRwt 患者中,比较了基线 TTR 值 ≥ 18 mg/dL 和 < 18 mg/dL 患者的生存时间,前者的中位生存期为 4.1 年,后者为 2.8 年,提示较低的 TTR 水平与 ATTRwt 预后不良有关^[14]。此外,研究也显示,较低的 TTR 水平与心力衰竭的发生风险增高相关。Greve 等^[15]分析了哥本哈根 16 967 例研究对象低 TTR 水平与发生心力衰竭的相关性,发现 TTR 水平低的人群发生心力衰竭的相对风险增加 40% ~ 60%,在这些人群中,与 ATTRwt 和健康人群相比,ATTRm 患者的血浆 TTR 水平较低。

药物治疗也会影响 ATTR-CM 患者循环中的 TTR 水平,且不同机制的药物对 TTR 的影响也不同。通过小干扰 RNA 治疗 ATTR-CM 后患者血浆 TTR 水平的中位数下降了 81%^[16]。patisiran 是阻止 TTR 翻译的药物,和小干扰 RNA 相似也可以导致循环中 TTR 水平降低^[16]。相比而言,目前常用的氯苯唑酸是一类稳定 TTR 的药物,通过结合到 TTR 中的甲状腺激素结合部位防止 TTR 四聚体解离,因此会增加循环中 TTR 的水平。一项研究^[17]评估了 72 例 ATTR-CM 患者接受氯苯唑酸治疗的 TTR 水平,发现平均 TTR 值增加了 34.5%。此外,对一种新型的 TTR 稳定剂 acoramidis 进行的二期临床试验^[18]也显示,49 例 ATTR-CM 患者 (38 例 ATTRwt 和 11 例 ATTRm) 治疗 28 d 后低剂量组的 TTR 增加了 36%,高剂量组的 TTR 增加了 51%。

与传统心力衰竭标志物相比,血浆 TTR 水平因直接和 ATTR-CM 发生相关,具有较高的特异性。其次,血浆 TTR 水平受其他心脏疾病的干扰程度较小,且目前的研究显示血浆 TTR 水平与 ATTR-CM 患者的预后和心力衰竭的发生有较为确切的关系,可用于 ATTR-CM 患者治疗效果的评估。但对于合并肝肾功能损害、慢性炎症或接受皮质类固醇治疗的患者,血浆 TTR 水平情况可能会受到影响。此外,商品化的血浆 TTR 检测试剂盒目前尚未在临床广泛使用。

3 视黄醇结合蛋白 4

视黄醇结合蛋白 4 (retinol-binding protein 4,

RBP4) 在肝脏和脂肪组织中合成,从尿液中排出,主要功能是转运视黄醇或维生素 A,具有稳定 TTR 四聚体的功能,目前可通过试剂盒采用 ELISA 法测定血清中的 RBP4。TTR 基因突变会引起 RBP4 与视黄醇解离,导致尿中 RBP4 排出增多,从而使血清浓度降低。通过全表型组关联分析发现,RBP4 和 TTR 基因存在关联,共同影响 ATTR 的临床表型^[19]。此外,研究还发现,RBP4 还可能与发病年龄相关。Santos 等^[20]对 318 例 ATTR 患者进行了包括 RBP4 在内的多种基因的单核苷酸多态基因分型,结果发现 RBP4 的 4 个单核苷酸多态变异与 ATTR 的发病年龄相关,其中 2 个与晚发相关,2 个与早发相关。Arvanitis 等^[21]评估了 RBP4 作为 ATTR-CM 生物标志物的可行性,比较了 27 例 ATTRm 和 47 例对照人群的 RBP4 水平,发现 ATTRm 患者的血清 RBP4 水平低于对照组。在另一组相似的队列中也得出了相同的结论^[22]。最近有研究^[23]显示,RBP4 水平可作为 ATTR 患者的筛查标志物,有助于早期识别无临床症状的患者。与循环 TTR 相似,RBP4 可能也是 ATTR-CM 的标志物,它的潜在优势可能在于早期识别临床无症状患者。但和 TTR 类似,商品化的试剂盒尚未在临床广泛应用,且检测费用也较高,限制了其广泛开展。

4 非天然转甲状腺素和多肽探针

转甲状腺素四聚体解离成单体时发生错误折叠和聚合,形成包括寡聚体和淀粉样纤维在内的一系列聚集结构,这些物质统称为非天然转甲状腺素(nonnative transthyretin, NNTTR)。目前可通过双抗体夹心 ELISA 法测定血浆 NNTTR 值,这种新的试验通过反复加热和冷却单体 TTR 来诱导 NNTTR 产生,并用它们来配置特定抗体。最近有一项研究^[24]探讨了 NNTTR 在 V30M TTR 携带者和野生型 TTR 非携带者中作为诊断和预后的生物标志物的可能性。该研究发现,大多数 V30M TTR 携带者在症状出现前即能检测到血浆 NNTTR 水平的增高,而在使用氯苯唑酸治疗后 NNTTR 水平显著降低^[24],但 NNTTR 的直接检测方法有一定的局限性,特别是淀粉样变患者的 NNTTR 的动态变化和相互转化可能导致空间构型的变化,从而使检测困难^[25]。目前正在尝试使用多肽探针间接测量 NNTTR。Schonhofs 等^[26]开发了一种多肽探针,可有效结合在 TTR 错误折叠的位点中,因此,无论 TTR 基因型如何,这些多肽探针都可以定量测定 NNTTR。通过对 32 例 ATTR 患者使用多肽探针检测发现,原发性神经病表型患者 NNTTR 增加^[26]。在 15 例葡萄牙 V30M ATTR 多发性神经病患者中,氯苯唑酸治疗 1 年后使用多肽探针发现 NNTTR 显著下降^[26]。和其他生

物标志物相比,NNTTR 可通过多肽探针直接和间接定量,其特异性较高,但受 TTR 稳定剂的影响^[27]。目前该检测方法尚处于科研阶段,费用较高,如何在临床中应用推广还需要更多的研究。

5 神经丝轻链

神经丝是神经元轴突的主要组成部分,神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)是三种主要的神经丝成分之一。NfL 可采用 ELISA 法测定,其抗体多来自于和大鼠、牛的 NfL 产生的交叉反应。最近,有研究评估了心脏淀粉样变和 NfL 之间的相关性。一项对 17 例 ATTRm 患者与健康组的对照研究^[28]发现,ATTRm 病例中 NfL 的平均值明显高于对照组。在另一项研究中,Loser 等^[29]对比了 14 例有症状和 6 例无症状的 TTR 突变的多发性神经病患者的 NfL 水平,发现有症状的患者 NfL 水平显著高于无症状的患者,且 NfL 水平和神经病变损害评分相关,可作为淀粉样变早期诊断的指标,多个相关研究^[30-32]也得出了相同的结论。此外,APOLLO 试验^[33]发现,伴有多发性神经病的 ATTRm 患者 NfL 水平较健康对照组高 4 倍,使用 patisiran 治疗 18 个月后 NfL 水平及神经病变损害评分均显著下降。这些结果提示 NfL 和 ATTR 的相关性,可能成为检测多发性神经病、早期诊断 ATTR 及监测疾病进展的生物标志物。然而,目前对 NfL 的研究主要集中在 ATTR 神经病变,NfL 在 ATTR-CM 中的作用及 NfL 可否作为 ATTR-CM 的生物标志物尚不清楚。

6 血清游离轻链

AL 和 ATTR 是心脏淀粉样变最常见的两种类型。血清游离轻链(serum free light chain, sFLC)检测有助于区分这两种类型。人类抗体由两条重链和两条轻链组成,轻链包括 kappa 和 lambda,而 sFLC 可检测 kappa 和 lambda 的数量以及它们的相对比例,异常的 kappa/lambda 比值可能提示 AL^[34]。因此,sFLC 对于淀粉样变的初始筛查是必不可少的环节。由于采用化学法和免疫固定电泳即可实现血和尿的轻链筛查,因此临床应用方便。正常的 sFLC 水平对 AL 淀粉样蛋白的阴性预测值为 89%,sFLC 阴性需进一步排查 ATTR-CM^[35-36]。此外,异常的 sFLC 水平不能可靠地区分 AL 和 ATTR-CM,需要进行组织活检^[34]。虽然 sFLC 水平的异常主要见于 AL,但部分 ATTR-CM 患者也存在 sFLC 升高和/或 kappa/lambda 比值异常,如合并存在单克隆免疫球蛋白病^[37]。一项回顾性研究^[37]分析 226 例经活检证实的 ATTR-CM 患者(155 例 ATTRwt 和 71 例 ATTRm),39% 的 ATTRwt 和 49% 的 ATTRm 患者伴有单克隆免疫球蛋白病。此外,sFLC 由肾脏排出,在慢性肾脏病患者中 sFLC 也可能升

高^[38]。因此,需综合患者的临床疾病,结合其他相关检查明确 sFLC 的临床意义。

7 结语

ATTR-CM 近年来被高度重视,生物标志物在 ATTR-CM 的筛查、诊断和预后评估中起着重要作用。虽然传统的心力衰竭生物标志物如利尿钠肽和肌钙蛋白已作为 ATTR-CM 患者风险评估模型的因素,但它们并不是 ATTR-CM 的特异性生物标志物。越来越多的证据显示,TTR、RBP4、NNTTR 等可能是 ATTR-CM 特有的生物标志物。与传统心力衰竭标志物相比,它们与 ATTR-CM 的关系更紧密,特异性更高,受其他心脏疾病的影响更小,这些特异性标志物的发现有利于降低疾病的漏诊率和误诊率,对疾病的早期诊断及预后评估有重要意义,但这些标志物目前尚未在临床广泛应用,需要更多临床和基础研究进一步明确这些生物标志物对于 ATTR-CM 诊断、治疗及预后评估的作用。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2021,49(4): 324-332.
- [2] Castiglione V, Franzini M, Aimo A, et al. Use of biomarkers to diagnose and manage cardiac amyloidosis[J]. *Eur J Heart Fail*,2021,23(2):217-230.
- [3] Lehrke S, Steen H, Kristen AV, et al. Serum levels of NT-proBNP as surrogate for cardiac amyloid burden: new evidence from gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with amyloidosis[J]. *Amyloid*,2009,16(4):187-195.
- [4] Vergaro G, Aimo A, Campora A, et al. Patients with cardiac amyloidosis have a greater neurohormonal activation than those with non-amyloidotic heart failure[J]. *Amyloid*,2021,28(4):252-258.
- [5] Law S, Petrie A, Chacko L, et al. Change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide at 1 year predicts mortality in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *Heart*,2022,108(6):474-478.
- [6] Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis[J]. *ESC Heart Fail*,2018,5(1):27-35.
- [7] Martyn T, Saef J, Hussain M, et al. The association of cardiac biomarkers, the intensity of Tc99 pyrophosphate uptake, and survival in patients evaluated for transthyretin cardiac amyloidosis in the early therapeutics era[J]. *J Card Fail*,2022,28(10):1509-1518.
- [8] Perfetto F, Zampieri M, Fumagalli C, et al. Circulating biomarkers in diagnosis and management of cardiac amyloidosis: a review for internist[J]. *Intern Emerg Med*,2022,17(4):957-969.
- [9] Oghina S, Josse C, Bézard M, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T levels in the natural history of transthyretin amyloid cardiomyopathy and their evolution after tafamidis treatment[J]. *J Clin Med*,2021,10(21):4868.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Nakashima N, Takashio S, Morioka M, et al. A simple staging system using biomarkers for wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy in Japan[J]. *ESC Heart Fail*,2022,9(3):1731-1739.
- [13] Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*,2021,23(6):895-905.
- [14] Hanson J, Arvanitis M, Koch CM, et al. Use of serum transthyretin as a prognostic indicator and predictor of outcome in cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin[J]. *Circ Heart Fail*,2018,11(2):e004000.
- [15] Greve AM, Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, et al. Association of low plasma transthyretin concentration with risk of heart failure in the general population[J]. *JAMA Cardiol*,2021,6(3):258-266.
- [16] 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.
- [17] Falk RH, Haddad M, Walker CR, et al. Effect of tafamidis on serum transthyretin levels in non-trial patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *JACC Cardio Oncol*,2021,3(4):580-586.
- [18] Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*,2019,74(3):285-295.
- [19] de Lillo A, de Angelis F, di Girolamo M, et al. Phenome-wide association study of TTR and RBP4 genes in 361,194 individuals reveals novel insights in the genetics of hereditary and wildtype transthyretin amyloidosis[J]. *Hum Genet*,2019,138(11-12):1331-1340.
- [20] Santos D, Coelho T, Alves-Ferreira M, et al. Variants in RBP4 and AR genes modulate age at onset in familial amyloid polyneuropathy (FAP ATTRV30M)[J]. *Eur J Hum Genet*,2016,24(5):756-760.
- [21] Arvanitis M, Simon S, Chan G, et al. Retinol binding protein 4 (RBP4) concentration identifies V122I transthyretin cardiac amyloidosis[J]. *Amyloid*,2017,24(sup1):120-121.
- [22] Arvanitis M, Koch CM, Chan GG, et al. Identification of transthyretin cardiac amyloidosis using serum retinol-binding protein 4 and a clinical prediction model[J]. *JAMA Cardiol*,2017,2(3):305-313.
- [23] Kontorovich AR, Abul-Husn NS. Retinol binding protein 4 as a screening biomarker for hereditary TTR amyloidosis in African American adults with TTR V142I[J]. *J Card Fail*,2021,27(9):1020-1022.
- [24] Jiang X, Labaudinière R, Buxbaum JN, et al. A circulating, disease-specific, mechanism-linked biomarker for ATTR polyneuropathy diagnosis and response to therapy prediction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2021,118(9):e2016072118.
- [25] Childers MC, Daggett V. Edge strand dissociation and conformational changes in transthyretin under amyloidogenic conditions[J]. *Biophys J*,2020,119(10):1995-2009.
- [26] Schonhofs JD, Monteiro C, Plate L, et al. Peptide probes detect misfolded transthyretin oligomers in plasma of hereditary amyloidosis patients[J]. *Sci Transl Med*,2017,9(407):eaam7621.
- [27] Hood CJ, Hendren NS, Pedretti R, et al. Update on disease-specific biomarkers in transthyretin cardiac amyloidosis[J]. *Curr Heart Fail Rep*,2022,19(5):356-363.
- [28] Luigetti M, di Paolantonio A, Guglielmino V, et al. Neurofilament light chain as a disease severity biomarker in ATTRv: data from a single-centre experience[J]. *Neurol Sci*,2022,43(4):2845-2848.
- [29] Loser V, Benkert P, Vicino A, et al. Serum neurofilament light chain as a reliable biomarker of hereditary transthyretin-related amyloidosis—A Swiss reference center experience[J]. *J Peripher Nerv Syst*,2023,28(1):86-97.
- [30] Maia LF, Maceski A, Conceição I, et al. Plasma neurofilament light chain: an early biomarker for hereditary ATTR amyloid polyneuropathy[J]. *Amyloid*,

- 2020,27(2):97-102.
- [31] Cheng X, Su Y, Wang Q, et al. Neurofilament light chain predicts risk of recurrence in cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage[J]. Aging (Albany NY), 2020,12(23):23727-23738.
- [32] Louwsma J, Brunker AF, Bijzet J, et al. Neurofilament light chain, a biomarker for polyneuropathy in systemic amyloidosis[J]. Amyloid, 2021,28(1):50-55.
- [33] Tica S, Sridharan GV, Tsour S, et al. Neurofilament light chain as a biomarker of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis[J]. Neurology, 2021,96(3):e412-e422.
- [34] 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.
- [35] Kagan J, Cabanero M, Wiecek R, et al. Can serum free light chains be used for the early diagnosis of monoclonal immunoglobulin-secreting B-cell and plasma-cell diseases? [J]. Fed Pract, 2016,33(suppl 5):36S-39S.
- [36] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis[J]. Circulation, 2016,133(24):2404-2412.
- [37] Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR) [J]. Amyloid, 2018,25(1):62-67.
- [38] Hoffman JE, Sultan MB, Gundapaneni B, et al. Free light-chain levels in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in ATTR-ACT [J]. Blood, 2021,138(supple 1):3787.

收稿日期:2023-02-09

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】xxx 科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版):来稿需经作者单位审核,应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部