

• 主题综述 •

心脏淀粉样变性诊疗进展

张焰 饶莉 综述

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

Advances in Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis

ZHANG Yan, RAO Li

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0527-04

中图分类号:R542.2

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.001

摘要: 心脏淀粉样变性是淀粉样物质在心脏沉积所致的心肌疾病,诊治难度大,预后不佳。其主要表现与治疗方案与临床分型有关。早期诊断和治疗该疾病有助于改善预后。

关键词: 心脏淀粉样变性;分型;早期诊断

Abstract: Cardiac amyloidosis is a cardiomyopathy caused by the deposition of amyloidogenic protein in the heart. The clinical manifestations and therapy methods associate with clinical classification. Early diagnosis and treatment can improve the prognosis of disease.

Key words: cardiac amyloidosis; classification; early diagnosis

心脏淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)是指淀粉样物质在心脏内沉积、浸润造成以限制型心肌病或难治性心力衰竭为主要表现的心肌疾病。淀粉样物质是指以反向平行的 β -片层结构形式排列的沉积在细胞外的某种自体蛋白纤维,经过刚果红染色在偏振光显微镜下呈现苹果绿双折射,在电镜观察下可见直径7.5~10.0 nm的无分支皱褶结构排列。到目前为止,已经分离出30多种相关的淀粉样物质,其中至少9种可累及心脏^[1]。现将针对CA的相关诊治进展做一简要综述。

1 CA的分型特点及临床表现

根据蛋白前体来源不同,累及心脏的淀粉样变性主要分为以下五种类型:AL型淀粉样变性(light chain amyloidosis, AL)、老年性淀粉样变性(senile systemic amyloidosis, SSA)、遗传性淀粉样变性(familial systemic amyloidosis)、继发性淀粉样变性(secondary systemic amyloidosis)及孤立性心房型淀粉样变性(isolated atrial amyloidosis)^[2]。

1.1 AL

AL(轻链型CA)是CA最常见类型。最近英国的研究揭示其发病率约为8/百万^[3],中国尚无大型的临床流行病学数据。此类型的淀粉样物质前体为骨髓

浆细胞产生的单克隆免疫球蛋白轻链,往往累及多器官,约有50%的患者可有心脏受累。心脏受累的主要原因既有淀粉样物质的沉积、浸润,也有循环蛋白轻链的毒性作用^[4]。心脏受累后病情进展迅速,出现心力衰竭后若无有效治疗,其中位生存时间约为6个月^[5]。心脏表现早期可能不明显,疾病进展期可有右心衰竭相关症状及体征。此类型还可累及多个重要器官系统,如肾脏、肝脏、外周及自主神经系统和软组织,其临床表现主要取决于受累器官数以及严重程度^[6]。

1.2 SSA

引起此类型的淀粉样物质为异常折叠的未突变甲状腺素运载蛋白(TTR),多见于65岁以上的男性,年龄 ≥ 80 岁的老年人尸体解剖时其发生率为25%^[7]。临床多表现为活动耐力下降而射血分数保留的充血性心力衰竭。此类型因其心脏肥厚常被归因于此年龄段比较常见的高血压,从而易被误诊^[8],其心外表现主要为腕管综合征。

1.3 遗传性淀粉样变性

引起此类型的淀粉样物质为突变型的TTR,因此其与SSA也可统称为TTR相关的淀粉样变性(ATTR)。TTR基因位于18号染色体,属常染色体显性突变。突

变位点的不同所累及的人群与系统也有差别,例如 Val30Met 突变常累及神经系统,而 Thr60Ala 与 Val122Ile 突变常引起心脏受累^[9]。该类型患者主要为心脏和神经系统受累的表现,心脏表现无明显特异性,神经系统受累可表现为运动周围神经病变和自主神经功能障碍^[10]。

1.4 其他类型 CA

继发性淀粉样变性主要为过度产生的或错误折叠的急性时相反应血清淀粉样蛋白 A 的沉积所致,发展中国家或地中海盆地较欧美常见,相对于其他类型,继发性淀粉样变性心脏受累很少见,预后较好^[11]。孤立性心房型淀粉样变性是由于心房钠尿酸在心房的沉积所致,通过对心房组织的活检或尸检才能确诊。发病率随年龄增加,在心房结构异常的患者中常见^[12]。

2 CA 的血清学和影像学检查

2.1 心肌标志物

轻链型 CA 常常伴随生物标志物 B 型尿钠肽 (BNP)、氨基末端前体脑钠肽 (NT-proBNP) 和心肌肌钙蛋白的显著升高。自 2004 年开始,NT-proBNP 和肌钙蛋白已广泛应用于评估心脏病变的严重程度及预后。梅奥医疗中心发布的分级体系使用 NT-proBNP (临界值 = 332 ng/L, BNP = 100 ng/L) 和肌钙蛋白 (临界值 = 0.035 $\mu\text{g/L}$) 将心脏受累患者分为三级, I 级 (低危组): 两种标志物低于临界值; II 级 (中危组): 一种心肌标志物高于临界值; III 级 (高危组): 两种心肌标志物均高于临界值。高危组患者的中位生存时间为 3.5 ~ 4.1 个月^[13]。2012 年修改的分级系统把血清游离轻链纳入,指出若 NT-proBNP $\geq 1\ 800\ \text{pg/mL}$ 、肌钙蛋白 T $\geq 0.025\ \text{ng/mL}$ 和血清游离轻链升高 $\geq 180\ \text{mg/L}$, 则其死亡风险增高^[14]。最近也有研究发现,经过治疗后 BNP $\leq 200\ \text{pg/mL}$, 其生存期更长^[15]。新的生物标志物可溶性 ST2 (sST2) 已被证明可标记心脏重构与纤维化, Dispenzieri 等^[16]发现 sST2 是独立于 BNP、肌钙蛋白及血清轻链水平的预后因素, 因此提出在分期系统中纳入 sST2 能进一步预测这些患者经治疗是否能恢复心脏功能, 并指导心脏移植等的选择。因为目前尚无系统性的相关研究结果, 心肌标志物在其他类型 CA 的应用价值尚不明确。

2.2 心电图

典型的 CA 心电图特征为 QRS 低电压、假性梗死和胸前导联 R 波递增不良。但是因为既往研究所使用的 QRS 低电压标准不一致, 其结果差异较大; 同时 QRS 低电压是疾病的晚期表现, 不能用于早期识别。最近有研究^[17]通过观察 200 例 CA 患者的心电图特征后发现, 使用低电压标准 (肢体导联 QRS 高度 $< 5\ \text{mm}$, 胸前导联 QRS 高度 $< 10\ \text{mm}$ 和 Sokolow 指数 $<$

1.5 mV) 其疾病诊断率为 34%、13%、60%, 同时 Sokolow 指数与不良结局如入院率、病死率等相关; 除了心房颤动和二度房室传导阻滞在 SSA 更常见外, AL、SSA 与遗传性 CA 的心电图异常如低电压、假性梗死、心室肥厚、QT 间期延长等的发生率相似。Sayed 等^[18]则通过给有严重心脏病变的 20 例轻链型 CA 患者安置植入式心脏节律记录仪, 分析可评价的 8 例死亡患者的心电记录后发现其死因主要为心动过缓, 与完全性房室传导阻滞相关, 无脉电活动紧随其后。

2.3 心脏超声

心脏超声可以从结构与功能两个方面评价淀粉样物质在心肌组织的沉积, 是临床诊断和评估 CA 的有效手段, 随着技术的不断更新与发展, 可以更为早期地发现心脏受累。典型的心脏超声特征包括左室壁增厚伴有心肌内颗粒样回声, 舒张功能减退而收缩功能正常或下降, 左房增大, 左室射血时间缩短, 右室游离壁增厚, 心腔内血栓等。有趣的是, Feng 等^[19]通过分析 CA 患者心房血栓发现, 虽然轻链型 CA 患者较其他类型更为年轻且心房颤动的发生率更低, 却有更多心腔内血栓形成和更致命的栓塞事件。随着超声技术的不断发展, 可以显示出 CA 早期的机械力学改变和功能异常。Buss 等^[20]发现 AL 患者左室整体纵向应变与 NT-proBNP 的水平密切相关, 其降低是影响 AL 预后的独立危险因素。Phelan 等^[21]运用二维斑点追踪技术区分 CA 与其他病因所致心肌肥厚后发现, CA 主要为基底段的应变降低, 基底段至心尖段应变变化存在区域性异常, 心尖纵向应变保留模式有助于鉴别 CA 和其他心肌肥厚的疾病。也有学者发现 SSA 患者的左室肥厚和左室射血分数下降更甚, 而应变的降低在 SSA 与轻链型 CA 较遗传性淀粉样变性更明显^[22]。

2.4 心脏核磁共振

心脏核磁共振对组织有着良好的空间分辨率, 对浸润性心脏病非常敏感, 是疑诊 CA 时的常用检查之一。Dungu 等^[23]分析了不同类型 CA 患者心脏核磁共振特点后发现, ATTR 患者的左室质量较轻链型 CA 增加更为明显, 钆剂延迟强化较轻链型 CA 更为广泛, 所有 ATTR 患者右室的强化十分明显, 推测可以使用钆剂延迟强化的透壁模式来鉴别不同类型的 CA。White 等^[24]则使用改良的核磁共振延迟显像 (注射钆剂后进行快速的 T1 显像) 发现心肌的弥漫性强化可用于区分 CA 和其他心肌肥厚的疾病, 同时与预后相关。

2.5 心肌核素扫描

在过去的 20 年中, 一些核医学成像技术已可用于 CA 的诊断和预后分层。目前使用较多的是骨显像示踪剂, 该方法对 ATTR 淀粉样蛋白沉积非常敏感, 甚至能够识别无症状的 CA, 其中使用研究最多的是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

DPD。有研究发现,^{99m}Tc-DPD 心肌显像在所有临床症状显著的 ATTR 患者几乎均为阳性。但这项技术并不完全特异,有学者观察到在进展期 AL 患者及载脂蛋白 A1 淀粉样变性中存在摄取,在一些新发的心肌梗死患者中也发现有摄取^[25]。另一个使用比较广泛的示踪剂为^{99m}Tc-PYP,有研究发现^{99m}Tc-PYP 显像可识别 ATTR 和轻链型 CA (敏感性 97%,特异性 100%)^[26]。因为 PET/CT 较常规的核医学检查在空间分辨率与定量测量上存在明显优势,有学者将相关

技术用于 CA 的诊断。有研究发现,虽然 CA 患者对¹¹C-PiB 的摄取模式各异,但摄取量较正常对照组明显增高^[27];也有研究发现,轻链型 CA 患者¹⁸F-florbetapir 示踪剂的滞留指数较 ATTR 患者高,指出可将其用于区分 ATTR 与轻链型 CA^[28]。但是 PET/CT 的心脏成像和后期数据处理需时较长,临床常规使用受到一定限制。

上述检查方法针对不同 CA 的诊断价值和强度不一,在临床诊断中可以加以筛选(表 1)。

表 1 常见 CA 的辅助检查表现及诊断价值

检查方法	轻链型 CA	SSA	遗传性淀粉样变性
心肌标志物(BNP、肌钙蛋白、sST2)	+++ (可用于危险分层)	++	++
心电图	QRS 低电压、假性梗死和胸前导联 R 波递增不良	QRS 低电压、假性梗死和胸前导联 R 波递增不良、心房颤动、二度房室传导阻滞	QRS 低电压、假性梗死和胸前导联 R 波递增不良
左室肥厚	++	+++	++
左室射血分数	正常,晚期可下降(+)	正常,晚期可下降(++)	正常,晚期可下降(+)
心肌纵向应变下降	+++	+++	++
心脏核磁共振心内膜下钆剂延迟强化	++	+++	+++
心肌核素扫描([^{99m} Tc]-DPD)	可疑	+++	+++
心肌核素扫描([^{99m} Tc]-PYP)	(-)	+++	+++
PET/CT(滞留指数)	+++	++	++

3 CA 的诊断

当患者存在心功能不全的症状或体征,心电图出现 QRS 低电压、假性梗死或者胸前导联 R 波递增不良,心脏超声提示心室肥厚、心房扩大、舒张功能限制性充盈且心肌内可见颗粒闪烁回声,心脏核磁显像有钆剂延迟强化或者合并其他系统病变提示淀粉样物质沉积时均应想到 CA 的可能。心内膜心肌活检为诊断的金标准且心脏以外其他受累部位的活检与心肌活检具有高度的一致性。有学者认为心脏以外的病理活检加上典型的超声心动图表现、心脏症状、心电图改变即可诊断 CA,无需心内膜心肌活检^[29]。下一步需要明确 CA 的类型,这是选择治疗方案的基础,生化指标的异常如尿液、血清免疫固定电泳阳性往往提示原发性 CA 的可能,应当进行骨髓活检来确诊。对于考虑为 ATTR 的患者,可使用核素扫描检测进行确定,DNA 基因检测可以明确 TTR 基因是否存在突变以及突变的位点从而区分出 SSA 和遗传性淀粉样变性。

4 CA 的治疗

CA 的整体预后不佳,依其分类、治疗及时与否以及对治疗的反应而不同。治疗主要分为两个方面:(1)心力衰竭管理;(2)原发病因治疗,即控制新的淀

粉样蛋白产生。

4.1 心力衰竭的管理

与普通心力衰竭治疗相同,患者教育以及多学科合作至关重要,钠盐摄入量和体液的限制是管理的关键。由于 CA 患者特殊的病理生理学改变,目前尚无证据证明 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂等药物对 CA 的预后有益,CA 患者往往难以耐受血压过低且容易加重体位性低血压,用药需谨慎^[30]。地高辛因其潜在的心脏毒性作用及易在淀粉样组织内蓄积(即使血清水平正常),应尽量避免使用^[31]。因为 CA 患者往往出现机械分离,心脏起搏器和植入式除颤器未能减少猝死的发生^[32]。另外,心房颤动患者或者心腔内出现血栓患者应当积极抗凝治疗,在无禁忌情况下,抗凝药物首选华法林^[19]。

4.2 原发病因的治疗

轻链型 CA 主要通过化疗抑制单克隆轻链的产生。常用的化疗方案是口服马法兰和地塞米松,该方案的血液学反应率超过 60%,30%~40% 的患者可达到完全缓解^[33]。目前也有新的抗浆细胞药物,如蛋白酶抑制剂(如硼替佐米)和免疫调节药物(如来那度胺)被证实对复发的轻链型 CA 有很好疗效。大剂量

药物化疗联合自身外周血干细胞移植可清除克隆性增生的浆细胞,改善受累器官的功能,目前认为是最有效的方法^[15]。鉴于 TTR 大部分在肝脏产生,对于遗传型 CA,若患者情况耐受,可采用肝脏移植或心-肝联合移植等方法。SSA 型目前没有特异的治疗方案,主要是控制心脏并发症,防止心力衰竭。

综上,淀粉样变性是一种多系统受累的全身性疾病,一旦心脏受累,其预后不佳。及时的诊断与治疗可明显改善患者预后,目前有多种辅助检查手段可用于早期诊断 CA。不同类型的 CA 病因、发病机制及临床表现各异,治疗方案也不同,早期诊断与正确分型有助于选择适合的治疗方案并改善预后。

[参 考 文 献]

- [1] Sharma N, Howlett J. Current state of cardiac amyloidosis[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28(2): 242-248.
- [2] Sher T, Gertz MA. Recent advances in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis[J]. *Future Cardiol*, 2014, 10(1): 131-146.
- [3] Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(4): 525-532.
- [4] Sikkink LA, Ramirez-Alvarado M. Cytotoxicity of amyloidogenic immunoglobulin light chains in cell culture[J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1: e98.
- [5] 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.
- [6] Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? [J]. *J Intern Med*, 2015, 278(2): 126-144.
- [7] Westermarck P, Sletten K, Johansson B, et al. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(7): 2843-2845.
- [8] Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(12): 1425-1429.
- [9] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(6): 583-596.
- [10] Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. *J Neurol*, 2014, 261(6): 1227-1233.
- [11] Cadinanos J, Costa R, Trujillo D, et al. Systemic secondary AA amyloidosis[J]. *Med Clin (Barc)*, 2015, 144(7): 324-330.
- [12] Millucci L, Ghezzi L, Bernardini G, et al. Prevalence of isolated atrial amyloidosis in young patients affected by congestive heart failure[J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 293863.
- [13] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18): 3751-3757.
- [14] 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.
- [15] Ishiguro K, Hayashi T, Igarashi T, et al. Decrease of B-type natriuretic peptide to less than 200 pg/mL predicts longer survival in cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(2): 200-204.
- [16] Dispenzieri AS. Soluble ST2 (sST2) is a novel valuable prognostic marker among patients with immunoglobulin light chain (AL) Amyloidosis [abstract OP-33] [R]. Presented at the XIVth international symposium on amyloidosis, 2014.
- [17] 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.
- [18] Sayed RH, Rogers D, Khan F, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(18): 1098-1105.
- [19] Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis[J]. *Circulation*, 2007, 116(21): 2420-2426.
- [20] Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(12): 1067-1076.
- [21] Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis[J]. *Heart*, 2012, 98(19): 1442-1448.
- [22] Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis[J]. *Circulation*, 2014, 129(18): 1840-1849.
- [23] Dzung JN, Valencia O, Pinney JH, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2): 133-142.
- [24] White JA, Kim HW, Shah D, et al. CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2): 143-156.
- [25] Hutt DF, Quigley AM, Page J, et al. Utility and limitations of 3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(11): 1289-1298.
- [26] Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2): 195-201.
- [27] Antoni G, Lubberink M, Estrada S, et al. In vivo visualization of amyloid deposits in the heart with 11C-PIB and PET[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(2): 213-220.
- [28] Dorbala S, Vangala D, Semer J, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-florbetapir positron emission tomography[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(9): 1652-1662.
- [29] Granstam SO, Rosengren S, Vedin O, et al. Evaluation of patients with cardiac amyloidosis using echocardiography, ECG and right heart catheterization[J]. *Amyloid*, 2013, 20(1): 27-33.
- [30] Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(17): 1805-1813.
- [31] Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 1981, 63(6): 1285-1288.
- [32] Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death[J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(2): 235-240.
- [33] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response[J]. *Haematologica*, 2007, 92(10): 1415-1418.

收稿日期: 2015-08-18