

提高对甲状腺素转运蛋白淀粉样变性心肌病诊治的认识

王前程 刘伟涛 周忠江

(南方医科大学南方医院心血管内科, 广东 广州 510515)

【摘要】 甲状腺素转运蛋白淀粉样变性心肌病 (ATTR-CM) 是由于甲状腺素转运蛋白解离成单体后错误折叠为淀粉样物质, 沉积于心肌间质而导致的一种心肌病。ATTR-CM 主要分为突变型和野生型, 临床表现无典型症状和体征。为提高国内在 ATTR-CM 的诊疗实践和临床研究, 现简要介绍国内外关于 ATTR-CM 的最新诊断标准及治疗方法。

【关键词】 甲状腺素转运蛋白; 淀粉样变; 心肌病; 诊断; 治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.009

Recognition of Improving Diagnosis and Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

WANG Qiancheng, LIU Weitao, ZHOU Zhongjiang

(Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

【Abstract】 Transthyretin amyloid cardiomyopathy is caused by the wrong folding of transthyretin into amyloid substance after dissociation into monomer and deposition in myocardial interstitium. Transthyretin amyloid cardiomyopathy, which is no typical clinical symptoms and signs, is mainly divided into mutant type and wild type. In order to improve the diagnosis and treatment practice and clinical research of transthyretin amyloid cardiomyopathy in China, this paper briefly introduces the latest diagnostic criteria and treatment methods of transthyretin amyloid cardiomyopathy around the world.

【Key words】 Transthyretin; Amyloidosis; Cardiomyopathy; Diagnosis; Treatment

近年来系统性淀粉样变心脏损害日渐增多, 已知有 25 种蛋白在遗传、慢性炎症状态、免疫异常、血液透析和衰老等状态下可出现蛋白结构异常, 形成淀粉样有害物质浸润心肌, 导致左心室及全心增厚的结果, 早期伴有舒张性心功能不全症状的出现, 而易被误诊为射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。

甲状腺素转运蛋白 (transthyretin, TTR) 沉积引起的心肌损害——甲状腺素转运蛋白淀粉样变性心肌病 (transthyretin amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM) 颇受关注, 该病于 2018 年被收录于《中国第一批罕见病目录》, 鉴于国内在 ATTR-CM 诊疗实践滞后于国外, 笔者在此简要介绍 ATTR-CM 的诊治进展, 以期为中国处理 ATTR-CM 的临床实践提供借鉴。

1 ATTR-CM 概述

甲状腺素转运蛋白淀粉样变 (transthyretin amyloidosis, ATTR) 是由于不稳定的 TTR 分子结构异

常, 导致该蛋白单体异常折叠变成异常的淀粉样纤维, 在细胞外间隙沉积, 从而破坏细胞和脏器功能的一组进展性系统性疾病。TTR 解离成单体后错误折叠为淀粉样物质, 沉积于心肌间质, 导致限制型心肌病和进行性心力衰竭, 即为 ATTR-CM^[1]。

根据 TTR 基因有无突变, 可将 ATTR 分为突变型和野生型两类。遗传型 ATTR (hereditary ATTR, hATTR) 也称为突变型 ATTR (mutant ATTR, ATTRm), 为常染色体显性遗传, 由 TTR 基因突变引起, 目前已发现 130 多种突变基因^[2], 部分突变有家族聚集性, 并以神经功能损害为首发表现, 可累及运动、感觉、自主神经和其他脏器^[3]。已知 Val122Ile、Ile68Leu、Thr60Ala 和 Leu111Met 等位点突变以心肌受损为主, 而 Val30Met 突变以神经受损为主^[4]。hATTR 好发于葡萄牙、瑞典北部、日本和非洲裔美国黑人。此类患者预期寿命 2~6 年, 其中 ATTRm-CM 患者中位生存期为 2.5 年^[5]。

野生型 ATTR(wild type ATTR, ATTRwt)无基因突变,是在后天环境及诱因作用下自身发生蛋白分子变异,形成淀粉样蛋白沉积。ATTRwt 好发于 60 岁以上人群,有明显性别差异(男多于女)。有研究发现,临床上一些以高血压导致左心室肥大解释的 HFpEF,实际上是 ATTR-CM^[6]。有 25% 的老年人群、13%~16% 的 HFpEF 患者^[7]和 8% 的经导管主动脉瓣置入术患者可能已罹患 ATTR-CM。ATTRwt-CM 患者临床预后极差,中位生存为 3.6 年^[8],大多数患者死于心力衰竭和/或猝死^[9]。

2 ATTR-CM 的发病机制

TTR 的异常解聚是该病发生的核心机制。当 TTR 基因单个核苷酸发生突变时,TTR 四聚体就容易解离为单体并错误折叠,产生异常的淀粉样纤维,在器官或组织的细胞外区沉淀。多数研究认为淀粉样沉积物的物理破坏是导致器官功能障碍的主要原因^[10],也有证据表明具有毒性的前纤维状淀粉样蛋白是破坏心脏功能的主要因素^[9]。hATTR 可表现为神经病变、心肌病变或二者混合。ATTRwt 的发病机制暂不明确,可能与氧化应激和退行性变有关,导致编码无异常的 TTR 蛋白沉积,而其主要表现为心肌病变。

3 ATTR-CM 的临床表现

ATTR-CM 起病隐匿,无典型症状和体征,累及心肌时主要临床表现为心力衰竭,常被漏诊和误诊,诊断率<2%。hATTR 发病年龄早,常 60 岁之前发病,累及器官多,症状重,进展快,常有早发神经系统损害^[3];ATTRwt 发病年龄晚,常 60 岁以后发病,部分病例起病前可有单侧甚至双侧腕管综合征,随后出现心脏受累和舒张功能不全^[11]。

ATTR-CM 患者心电图早期电压正常,随病情加重,出现 P 波增宽、双向和切迹,提示左心房增大;左心室增厚明显时可出现肢体和左胸导联(V₅和 V₆)低电压(定义为所有肢体导联的 QRS 波群振幅≤0.5 mV 或所有胸前导联的 QRS 波群振幅≤1 mV),15% 的 ATTR 患者会出现心电图低电压^[12];部分患者出现前胸导联 R 波递增不良,甚至出现 Q 波心肌梗死图形,类似陈旧性心肌梗死的假性心肌梗死表现;ST 段和 T 波改变常见,相当一部分患者出现电轴左偏、传导阻滞、期前收缩以及心房颤动^[5,13]。

hATTR 还可出现多发神经功能损害,自主神经功能受累(体位性低血压、胃肠道症状、汗液减少、尿潴留和尿失禁等),玻璃体羊毛样浑浊和肾功能减退。胃肠道黏膜严重淀粉样变可出现体重减少和恶病质。尸检资料显示 80 岁以上的男性患者中有 22%~25% 心肌标本出现淀粉样蛋白沉积。临床中有 10%~

15% 的 HFpEF 患者经无创影像学检查最终证实为 ATTR-CM^[7]。

4 ATTR-CM 的诊断

4.1 临床线索

(1)有淀粉样病变家族史和/或多发性神经损害家族史并出现心功能不全表现;(2)不明原因神经痛和感觉神经功能异常;(3)不明原因腕管综合征和/或椎管狭窄;(4)心功能不全合并肱二头肌腱断裂;(5)不明原因肠功能紊乱和/或自主神经功能障碍;(6)不明原因棉絮样玻璃体浑浊;(7)60 岁以上出现不明原因 HFpEF 而无高血压病史;(8)高龄患者新出现左心室肥大;(9)不明原因出现心电图低电压、房室及左束支传导阻滞/心脏超声异常(室间隔和左心室后壁厚度>1.2 cm,右心室壁和心瓣膜增厚及左心室收缩功能异常);(10)老龄低血流速度和低跨瓣压差的主动脉瓣狭窄患者;(11)之前高血压不明原因血压降低;(12)高血压患者不能耐受 β 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂。

4.2 影像学诊断

4.2.1 心脏超声

可见左心室/双心室,甚至全心增厚,出现左心室舒张期限限制型心肌病表现;主动脉瓣或多个瓣膜超声信号增强;左心室游离壁和/或室间隔肥厚,往往有心房增大伴有右心室游离壁和房间隔的厚度增加;心肌可呈现高亮淀粉纤维样物质异常回声,房室瓣、右心室游离壁和/或房间隔厚度增加及心包分泌液过多。左心室长轴应变分析及二维斑点追踪技术更能精准地评估心肌损害,有助于鉴别诊断。有一项研究发现:遗传型 V122Ile hATTR-CM 患者心脏功能严重障碍,每搏量、右心房面积指数、长轴应变及 E/e' 比等参数低,一部分患者合并严重主动脉瓣狭窄,此组患者预后最差,死亡率最高,ATTRwt-CM 心功能损害次之,临床预后稍好^[14]。

4.2.2 磁共振成像

因淀粉样物质渗出引起细胞间隙增加,导致钆对比剂延迟排空,从而出现延迟强化。心肌淀粉样变的特征性表现包括:心内膜及心肌层环状钆剂延迟强化;不同于其他原因造成的心肌厚度增加,内膜下增强是心肌淀粉样变最常见的延迟增强形式;延迟显像范围不等,可为局部或广泛的、心内膜下或透壁性的。延迟显像提示预后不良,透壁性的比心内膜下的更差。延迟增强磁共振成像诊断心肌淀粉纤维样变准确性高,其敏感性为 80%,特异性为 94%,阴性预测值为 85%,阳性预测值为 92%。早期即出现心肌延迟强化,结合心内膜延迟强化能使诊断的准确性提高到

97%。T1 显像提示 ATTR 患者淀粉样物质沉积比轻链型淀粉样变性患者更为广泛。

4.2.3 骨放射性核素闪烁显像

锆标记的显像剂如^{99m}Tc-DPD、^{99m}Tc-HMDP 和^{99m}Tc-PYP。上述显像剂检测 ATTR 的效果比轻链型淀粉样变性高。一项荟萃分析显示,这些显像剂诊断 ATTR 的敏感性>99%,特异性为 86%。有研究通过心肌活检证明,94% 的 ATTR 心肌对锆标记的显像剂有中至高度的摄取率,而有 21% 的轻链型淀粉样变性心肌对锆标记的显像剂摄取较强。排除异常球蛋白血症,ATTR 心肌对锆标记的显像剂有中至高度的摄取率,其阳性预测值为 100%^[15]。^{99m}Tc-DPD 闪烁照相简单易行,无创,核素污染少,性价比高,其扫描时间短(<1.5 h),此骨核素扫描特异性及敏感性高(>90%)。

4.3 ATTR-CM 的确诊

组织活检及病理检查:怀疑 ATTR-CM,首选的部位为心内膜或心肌活检。如果无条件进行心肌活检,皮下脂肪组织和消化道黏膜等可作为替代部位进行活检,协助诊断。活检的组织被刚果红染色后在偏振光显微镜下,苹果绿双折射是淀粉样变心肌病的特征性组织学改变;免疫荧光染色协助明确淀粉样物质前体,血浆免疫固定电泳协助判断淀粉样变类型;激光显微切割质谱分析协助判断淀粉样变分型,显著提高诊断准确率(从 76% 到 94%)^[16]。值得注意的是,由于取材部位和病变分布差异,组织活检阴性时不能排除诊断。

基因检测:组织学检查阴性和临床高度疑诊患者,可行基因检测。通过基因测序检测突变基因,从而明确诊断。对 ATTR 基因进行全部序列分析,突变基因检出率>99%。对于高度怀疑 ATTR-CM 但测序分析阴性的患者,缺失/复制分析检测技术有助于确定诊断。结合临床症状、体征、家族史、组织活检和基因检测等辅助检查结果,可以确定 ATTR-CM 诊断。

针对高度怀疑 ATTR 的患者,放射性核素骨扫描显示心肌对锆标记的显像剂有中至高度的摄取率,联合血液和尿液检测出淀粉样变的 TTR,可能可取代心内膜活检作为确诊方法。

5 ATTR-CM 的治疗进展

ATTR-CM 的治疗主要分为针对症状及针对病因两部分。针对症状,利尿是治疗 ATTR-CM 的重要手段。血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂降低心脏后负荷及抑制心脏重构,让多数心力衰竭患者受益,但因低血压以及肾功能损害,需谨慎使用。钙拮抗剂及洋地黄可加速淀粉样变沉积速度以及加重心力衰竭和增加死亡率,并且存在药物蓄积加重

病情的风险,因此应避免使用地高辛和钙拮抗剂,安装起搏器和植入心律转复除颤器并不能减少猝死的发生。

针对病因,ATTR-CM 的彻底治疗需延缓、阻断或逆转淀粉样物质的沉积。治疗策略包括阻止淀粉样物质的生成,松解和破坏组织内已形成和沉积的淀粉样物质。结合患者实际病情,目前可选择的较为成熟的治疗途径有:(1)肝移植:供体移植肝合成的正常 TTR 替代受体突变的 TTR 蛋白;(2)低分子 TTR 稳定剂:减少 TTR 沉积;(3)基因沉默:使用 TTR 的 mRNA 干扰核酸,减少 ATTR-CM 患者肝脏分泌 TTR。

5.1 器官移植

5.1.1 原位肝移植

原位肝移植是治疗 hATTR 最有效的方法^[17-20],肝脏移植有效减少 95% 突变 TTR 的生成,减慢甚至终止 ATTR 的进展。肝脏移植显著延长生存,年龄<50 岁的携带 ATTR V30M 突变基因的早期患者对此效果明显,但对非 ATTR V30M 携带者的死亡率未见显著下降。资料显示肝移植能延长 hATTR 患者生存期,5 年总生存率为 77%。

5.1.2 多器官移植

肝脏和心脏/肾脏移植联合治疗的患者比仅移植肝脏的患者生存期长 5 年。尤其对于并发心脏受累患者,可考虑肝脏-心脏联合移植^[21]。

5.2 药物治疗

5.2.1 TTR 蛋白四聚体稳定剂

(1) 氯苯唑酸(tafamidis):是一种选择性较好且疗效较佳的小分子 TTR 稳定剂,口服后与 TTR 结合,可减少正常 TTR 四聚体解聚,从而抑制 TTR 淀粉样蛋白原纤维形成,目前日本和欧洲已获批该药用于 ATTR 神经病变。有临床试验显示,tafamidis 显著降低 ATTR-CM 全因死亡和心血管住院^[22]。2019 年美国 FDA 正式批准 tafamidis 用于治疗 ATTR-CM。(2) 二氟尼柳(diflunisal):属于水杨酸类抗炎药,临床研究表明该药通过非特异性结合稳定健康人和家族性淀粉样变患者体内的 TTR 四聚体^[23]。该药虽已在国内上市,但适应证并不包括 ATTR。(3) AG10:AG10 是一种口服的小分子,能与 TTR 四聚体以强的氢键结合,可有效稳定 TTR 四聚体。AG10 治疗 ATTR-CM 患者的 II 期临床药物试验已完成,耐受性良好,III 期临床试验正在进行中^[24]。(4) 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯:属于自然多酚类物质,一种绿茶茶素。

5.2.2 基因沉默

干扰编码 TTR 的 DNA 序列转录成的 mRNA 即可抑制 TTR 的内源性合成,目前正在不断研究的两项技

术是小分子干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 技术和反义寡核苷酸技术。siRNA 特异结合 TTR mRNA, 抑制 TTR 的生成; 反义寡核苷酸通过主动或被动的机制特异性结合 TTR mRNA, 抑制 TTR 的生成。美国 FDA 批准两种药物用于 ATTR 的基因干预治疗, 即 patisiran 和 inotersen, 用于减少肝脏 TTR 的生成, 缓解神经病变和心脏损害, 这两种药物于 2018 年获批用于治疗 ATTR 1 期和 2 期患者。(1) patisiran: 是包装在脂质纳米微粒中的 siRNA, 双链结构, 以特定序列选择性结合靶 mRNA, 通过酶降解作用达到沉默 TTR 基因的结果。APOLLO 研究显示, 试验组左心室壁厚度和 N 末端脑钠肽前体水平明显低于安慰剂组。APOLLO-B 研究将探索 ATTR-CM 患者的心功能和预后^[25]。(2) inotersen (商品名 Tegsedi): 人工合成的单链反义寡核苷酸, 以特定序列选择性结合 TTR mRNA, 导致其被内源性核糖核酸酶 I 降解, 抑制 TTR 蛋白生成。NEURO-TTR 研究证实 inotersen 可改善 ATTRm 患者的神经系统评分和生活质量^[26], 于 2018 年获得欧盟和美国 FDA 批准用于治疗 ATTRm 周围神经病。ATTR-CM 相关的 II 期临床试验正在进行中。

5.2.3 TTR 蛋白纤维分解剂

(1) 强力霉素和牛磺熊去氧胆酸: 可使沉积的 TTR 纤维松解和破坏。(2) 抗 ATTR 单克隆抗体: 促使已沉积的 TTR 蛋白溶解和消失, 正在临床 I 期研究的制剂有抗血清淀粉样蛋白 P 作用的 dezamizumab, 为 IgG1^[27]。

5.2.4 药物治疗的选择

目前在国外被批准用于 ATTR-CM 的药物中, tafamidis 和 diflunisal 既可用于 ATTRwt-CM, 也可用于 hATTR-CM, patisiran 和 inotersen 仅适用于 hATTR-CM。

6 预后

ATTR 为进展性多系统性疾病, 预后不佳, 进展速度与临床表型和基因遗传密切相关。hATTR V30M 基因突变起病后患者平均生存 9~11 年, 死亡原因主要为严重营养不良、恶病质、肾功能衰竭、心力衰竭和猝死; 其他类型的基因突变预后资料不详。ATTR 以心肌损害和心功能不全为主要表现时, 预后不良, 患者平均生存 5~6 年。

综上所述, 心肌淀粉样变涉及 23 种蛋白, ATTR 只是其中的一种。由于 ATTR-CM 无典型症状和体征, 其临床表现主要为心力衰竭, 容易被误诊和漏诊, 心血管医生应加深对此病的认识, 在常规检查的基础上尽早启动磁共振成像、受累脏器活检及相关突变基因检测, 以求早期诊断和早期治疗, 可提高生存率, 改

善预后。

国外 ATTR-CM 诊断及治疗水平显著提高, ATTR-CM 病例大幅度增加, 从疑似病例的临床筛查、影像学评估、组织活检到基因测序已流程化。至今, 美国、英国、法国及意大利已建立“淀粉样变诊治中心”, 2019 年 9 月美国淀粉样变联合会发布了 ATTR 疑诊/诊断专家共识。相比之下中国在此领域尚存巨大差距, 大多数临床医师甚至心内科医师对此缺乏认识, 将淀粉样变笼统地认为是一种病, 导致 ATTR-CM 的临床漏诊和误诊, 严重制约了患者的诊治和预后。缩短确诊时间和提高诊断率, 是当前迫切需解决的任务之一。

参考文献

- [1] Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(2): 161-172.
- [2] Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(9): E2403-E2412.
- [3] Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies [J]. *Mt Sinai J Med*, 2012, 79(6): 733-748.
- [4] Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(7): 520-528.
- [5] Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis [J]. *Circulation*, 2019, 140(1): 16-26.
- [6] Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study [J]. *Circulation*, 2016, 133(3): 282-290.
- [7] 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.
- [8] Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS) [J]. *Am Heart J*, 2012, 164(2): 222-228.
- [9] Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis [J]. *Circulation*, 2012, 126(10): 1286-1300.
- [10] Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? [J]. *J Intern Med*, 2015, 278(2): 126-144.
- [11] Givens RC, Russo C, Green P, et al. Comparison of cardiac amyloidosis due to wild-type and V122I transthyretin in older adults referred to an academic medical center [J]. *Aging Health*, 2013, 9(2): 229-235.
- [12] 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.
- [13] Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality [J]. *Amyloid*, 2019, 26(3): 128-138.
- [14] Chacko L, Martone R, Bandera F, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(14): 1439-1447.

(下转第 243 页)

- [22] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2103-2116.
- [23] Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus; action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure trial[J]. *Hypertension*, 2015, 66(6):1123-1129.
- [24] Gepner AD, Tedla Y, Colangelo LA, et al. Progression of carotid arterial stiffness with treatment of hypertension over 10 years; the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Hypertension*, 2017, 69(1):87-95.
- [25] Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation; a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(19):2050-2060.
- [26] Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation; the ARREST-AF cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21):2222-2231.
- [27] Parkash R, Wells GA, Sapp JL, et al. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation; a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control])[J]. *Circulation*, 2017, 135(19):1788-1798.
- [28] Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension; the ERADICATE-AF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(3):248-255.
- [29] Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation; Results from the ROCKET AF Trial[J]. *Am Heart J*, 2016, 178:74-84.
- [30] Maeda T, Nishi T, Funakoshi S, et al. Residual risks of ischaemic stroke and systemic embolism among atrial fibrillation patients with anticoagulation; large-scale real-world data (F-CREATE project)[J]. *Heart*, 2021, 107(3):217-222.
- [31] Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Blood pressure control and dementia risk in midlife patients with atrial fibrillation[J]. *Hypertension*, 2020, 75(5):1296-1304.
- [32] Böhm M, Brueckmann M, Eikelboom JW, et al. Cardiovascular outcomes, bleeding risk, and achieved blood pressure in patients on long-term anticoagulation with the thrombin antagonist dabigatran or warfarin; data from the RE-LY trial[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(30):2848-2859.

收稿日期:2020-08-25

(上接第 231 页)

- [15] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis[J]. *Circulation*, 2016, 133(24):2404-2412.
- [16] Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(4):314-317.
- [17] Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy[J]. *Neurology*, 2012, 78(9):637-643.
- [18] Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47(2):157-162.
- [19] Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis; issues and challenges[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(3):282-292.
- [20] Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis; after 20 years still the best therapeutic alternative?[J]. *Transplantation*, 2015, 99(9):1847-1854.
- [21] Nelson LM, Penninga L, Sander K, et al. Long-term outcome in patients treated with combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic cardiomyopathy[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(2):203-209.
- [22] Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11):1007-1016.
- [23] Ikram A, Donnelly JP, Sperry BW, et al. Diflunisal tolerability in transthyretin cardiac amyloidosis; a single center's experience[J]. *Amyloid*, 2018, 25(3):197-202.
- [24] 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.
- [25] Minamisawa M, Claggett B, Adams D, et al. Association of patisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis; the APOLLO study[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(5):466-472.
- [26] 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.
- [27] Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, et al. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *Amyloid*, 2017, 24(4):219-225.

收稿日期:2020-08-19