

## 心脏淀粉样变性临床研究进展

杜明亮 郑晓群

(大连市中心医院心血管内科, 辽宁 大连 116032)

**【摘要】** 心脏淀粉样变性通常表现为限制性的心力衰竭和多浆膜腔积液。心电图表现为肢体低电压、胸导联 R 波递增不良;在超声心动图上表现为双心房增大,左心室室壁厚度增加,左心室腔不大,左心室舒张功能减退,或有颗粒状心肌强回声等改变;心脏磁共振表现为特征性的心肌延迟强化;组织活检在偏振光显微镜下具有典型的苹果绿双折射和刚果红染色。现通过对心脏淀粉样变性的临床症状及相关实验室结果的讨论,旨在加强临床医师对该疾病的认识。

**【关键词】** 心脏淀粉样变性;限制型心肌病;诊断

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.013

## Clinical Research of Cardiac Amyloidosis

DU Mingliang, ZHENG Xiaoqun

(Cardiology Department, Dalian Central Hospital, Dalian 116032, Liaoning, China)

**【Abstract】** Cardiac amyloidosis is often manifested as restricted heart failure, multiple serous cavity effusion. Electrocardiogram showed limb low voltage and poor increase of R wave in chest lead. On echocardiography, it showed enlargement of both atria and increased left ventricular wall thickness, small left ventricular cavity, decreased left ventricular diastolic function, changes of granular myocardial strong echo. Cardiac magnetic resonance imaging showed characteristic late gadolinium enhancement. The biopsies showed typical apple green birefringence and Congo red staining under polarized light microscope. In this paper, the clinical symptoms and laboratory results of cardiac amyloidosis are discussed to enhance the understanding of clinicians about this disease.

**【Key words】** Cardiac amyloidosis; Restrictive cardiomyopathy; Diagnosis

心脏淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)曾被认为是—种罕见疾病,但最近的数据表明,CA 是被低估的一种常见疾病,随着心脏影像学、诊断策略和治疗方面的提高,该疾病越来越受到临床医生的关注<sup>[1-2]</sup>。CA 是一种多器官疾病,表现为不同程度的非特异性症状,因此常被漏诊或误诊。目前研究<sup>[3]</sup>表明早期确诊可极大地延缓进程和改善预后,因此对该疾病早期确诊具有重要的意义。

### 1 CA 的分类

CA 的特征是在刚果红染色后的交叉偏振光下心脏内错误折叠蛋白在细胞外沉积,其组织学特征为苹果绿色双折射(如图 1<sup>[4]</sup>)。虽然已知有 30 多种蛋白质能在体内作为淀粉样蛋白聚集,但只有 9 种淀粉样蛋白在心肌中积累,导致严重的心脏疾病<sup>[5]</sup>。目前 CA 主要分为三种类型:免疫球蛋白轻链型淀粉样变性(immunoglobulin light chain amyloidosis, AL)、转甲状腺素蛋白淀粉样变性(trans-thyretin amyloidosis, ATTR)

和野生型转甲状腺素蛋白淀粉样变性(wild-type transthyretin amyloidosis, wt-ATTR)<sup>[6]</sup>。

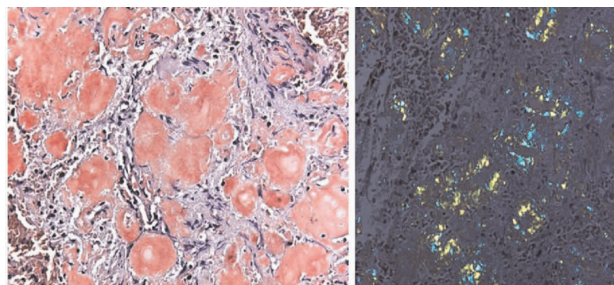


图 1 CA 组织活检的特征

注:细胞外刚果红染色阳性沉积物,在荧光光源下显示淀粉样物质及在偏振光下显示特征性苹果绿双折射。

### 1.1 AL

AL 以前被称为原发性淀粉样变,继发于浆细胞的功能失调,导致免疫球蛋白轻链过度产生,并伴随其在细胞外组织的错误折叠和沉积,这种错误折叠的免疫球蛋白可累及所有系统,如软组织(腕管综合征、肌

肉假性肥大、肱二头肌肌腱断裂)、肾脏(肾病综合征)、周围神经系统和消化系统等<sup>[7]</sup>。轻链的直接毒性(导致溶酶体功能障碍和活性氧形成)在 AL 的病理生理中起着重要作用,产生的自由轻链可诱导心肌细胞发生溶酶体功能障碍、氧化应激、细胞凋亡和自噬功能失调,尽管死亡率很高,但早期诊断和治疗仍可极大地改善患者预后<sup>[8]</sup>。

## 1.2 ATTR

甲状腺素转运蛋白(transferrin, TTR)是一种分子量为 55 000 的蛋白质,主要在肝脏合成<sup>[9]</sup>。ATTR 是由于肝源性的前体 TTR 错误折叠导致,淀粉样纤维的形成需四聚体解离成交替折叠的二聚体和单体,然后聚集成不溶性的纤维。ATTR 具有潜在的突变性质,目前已知有超过 100 个不同的突变基因,从心脏的

角度看,具有重要意义的是在 122 位缬氨酸到异亮氨酸的突变<sup>[10-11]</sup>,ATTR 主要改变是周围神经和自主神经的病变。

## 1.3 wt-ATTR

最近一些尸检研究表明 ATTR 也会发生无 TTR 基因突变,其原纤维聚集体由天然的 TTR(野生型)分子组成(即 wt-ATTR)。其最初的临床表现包括腕管综合征(特别是双侧)和椎管狭窄,这些症状要早于心脏的并发症,wt-ATTR 是老年人(特别是 60 岁以上的男性)心力衰竭的一种未被充分认识的病因,占射血分数保留性心力衰竭的 5%~15%,其特征是进行性心力衰竭、房性和室性心律失常、传导障碍等,如不及时治疗,中位生存期约为 3.6 年<sup>[2,12]</sup>。CA 常见亚型的人口特征见表 1<sup>[13]</sup>。

表 1 CA 常见亚型的人口特征

特性	AL	ATTR	wt-ATTR
发病年龄	中位年龄 >60 岁	差异大,取决于基因型	中位年龄 >70 岁
性别	男性略多	无明显性别差异	男性显著多发
种族/地理背景	无	北美最常见基因突变	无
患病率/发病率	年发病率 10%,随年龄增长而升高的差异大	取决于基因型	未知,随年龄增长而升高

## 2 CA 的临床表现特征及相关辅助检查

### 2.1 临床表现特征

AL:大多数患者最初表现为疲劳、体重减轻和水肿等非特异性症状,然后发展为系统性的症状,在所涉及的器官系统中,肾脏和心脏似乎是最常被累及的<sup>[13]</sup>。AL 很少在无症状时被确诊,在早期阶段,患者通常表现为劳力性的呼吸困难,随着轻链的沉积导致心脏舒张功能障碍,发展为限制型心肌病的特征,表现为疲惫、呼吸困难、下肢水肿、腹水、胸腔积液和二尖瓣或三尖瓣杂音,75% 的死亡是因为心力衰竭和心律失常<sup>[14]</sup>。

ATTR 及 wt-ATTR:ATTR 已被发现有影响周围神经系统、自主神经系统、眼睛和心脏的倾向,而 wt-ATTR 主要沉积在心脏,并累及一些周围神经系统<sup>[15]</sup>。ATTR 症状可能数年后才出现,33% 的患者在心脏受累前 5~10 年会出现某些特殊情况,如腕管综合征。与 AL 一样,心脏受累的患者表现出限制型心肌病。在早期,它表现为射血分数保留性心力衰竭和进行性右心衰竭。如不及时治疗,这可能会导致射血分数降低性心力衰竭<sup>[16]</sup>。

### 2.2 相关的生化检查

结合血清、尿液免疫和游离轻链的分析可识别 99% 的 AL 患者,单独的血清或尿液电泳可能不敏感,不应单独用于排除 AL<sup>[17]</sup>。AL 通常与其他克隆性轻链疾病共存,如多发性骨髓瘤和 B 细胞淋巴瘤等。在

大多数 AL 患者中,浆细胞占骨髓细胞数量的 25%,虽然 AL 可在无相关疾病的情况下(如多发性骨髓瘤)进行诊断,但约 10% 的多发性骨髓瘤患者可发展为 AL<sup>[18]</sup>。N 末端脑钠肽前体在 CA 患者中普遍升高,AL 明显高于 ATTR。肌钙蛋白 T 或肌钙蛋白 I 或二者可长期升高,可能与冠状动脉微循环障碍相关,因此当遇到心室壁增厚和心力衰竭的患者,在肌钙蛋白值升高(除外急性冠状动脉综合征)的情况下,临床医师应考虑到 CA<sup>[19]</sup>。

### 2.3 心电图特征

CA 的典型心电图表现包括肢体导联 QRS 波群低电压和胸导联假性心肌梗死,约 45% 的患者会出现<sup>[20]</sup>(如图 2),尽管 wt-ATTR 有更严重程度的心肌浸润,但只有约 25% 的患者存在低电压<sup>[21]</sup>。淀粉样蛋白浸润到心脏传导系统会导致心脏电生理功能紊乱,最常见的是心房颤动。近来随着研究的进展,CA 导致的房室结疾病和室性心律失常也逐渐被认知<sup>[22]</sup>。

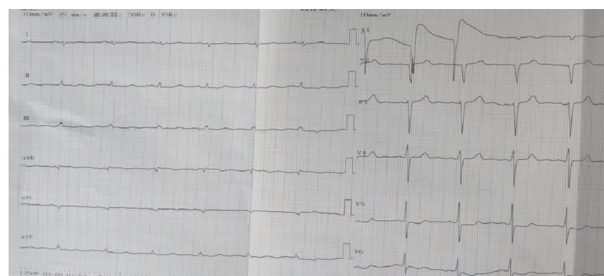


图 2 肢体导联低电压及心前区 R 波递进不良



## 2.4 超声心动图的特征

心脏超声因为其操作便利以及无辐射,被广泛应用于 CA 的诊断,其特征如下:(1)CA 在超声检查中常表现为限制型心肌病,伴有相应的双心房扩大、舒张功能不全和左心室壁增厚,在心肌间通常有颗粒性的强回声<sup>[3]</sup>;(2)左心室腔大小一般正常;(3)在二维斑点回声“心尖保留”模式已被认为是 CA 的特异性改变,可区别于其他肥厚型的心脏疾病,纵向应变的规律是心脏基底段和中间段区域较心尖区域减小,而心尖区域的纵向应变相对保持不变<sup>[23]</sup>;(4)室间隔厚度增加;(5)二尖瓣、三尖瓣瓣膜增厚,通常有轻度瓣膜反流;(6)50% 的患者会有少量的心包积液<sup>[3]</sup>。如图 3。

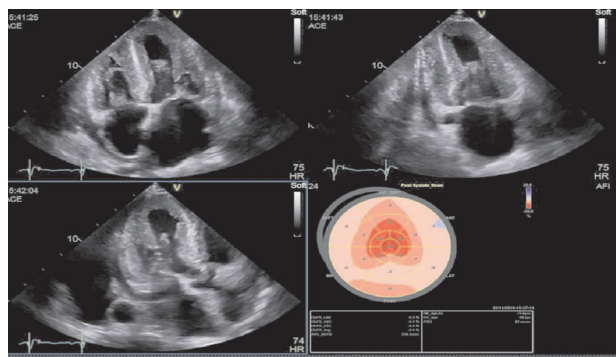


图 3 可见心肌间颗粒性的强回声及“心尖保留”

## 2.5 心脏磁共振的特征

与超声心动图相比,心脏磁共振的优点是准确性更高,特别是对于超声检查不佳的患者,肌小梁和乳头肌的成像更好。CA 患者由于心肌间质体积的增加,导致心脏磁共振中常用的细胞外钆造影剂的分布体积相应增加,心脏磁共振可准确地测量左心室及右心室壁厚度以及早期发现双心房增大及少量的心包积液。心脏磁共振可对不同的心肌组织显示出不同的模式,而 CA 患者常出现心内膜跨壁心肌延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)或更典型弥漫性环状的 LGE,较少出现整体不均匀 LGE 或很少出现弥漫性 LGE,称为“斑片状 LGE”<sup>[23]</sup>(图 4)。

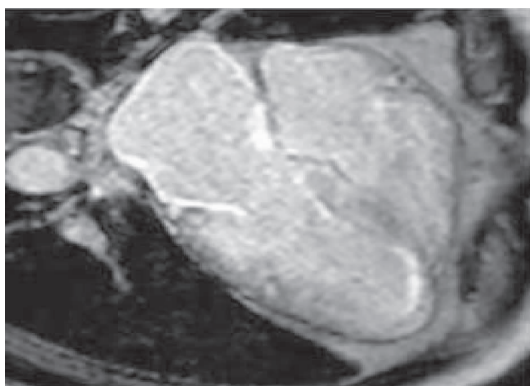
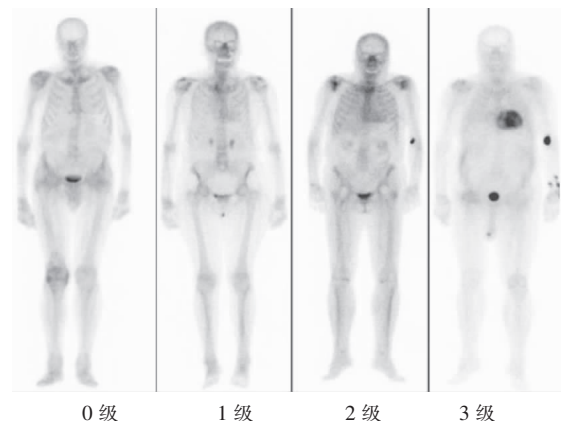


图 4 心脏磁共振可见心内膜弥漫性 LGE,累及右心室和左心房

## 2.6 核素显像

近年来随着对 CA 的认识以及核医学的发展,骨源性放射性示踪剂<sup>99m</sup>Tc-焦磷酸盐已用于诊断 CA,其确切的机制还不清楚,可能与淀粉样蛋白微钙化有关<sup>[24-25]</sup>。基于心脏和骨的放射性示踪剂摄取的定量分析,以 0~3 的分级量表示(图 5)<sup>[26]</sup>,有助于区分不同类型的 CA,大多数 AL 患者分级较低(0~2 级),而 ATTR 患者分级较高(2~3 级)。如果心脏摄取结果为 2 级或 3 级,则可诊断为 ATTR,需进一步行基因检测以区分 ATTR 和 wt-ATTR。在心脏摄取为 1 级的情况下,需行组织活检以明确是否有淀粉样物质沉积<sup>[26]</sup>。



注:0 级为无示踪剂心肌摄取和正常骨摄取,1 级为心肌摄取程度低于骨水平,2 级为心肌和骨摄取相似,3 级为心肌摄取大于骨且骨摄取减少或缺失。

图 5 心肌对放射性示踪剂摄取的分级

## 3 CA 的治疗

### 3.1 AL 的治疗

AL 治疗的重点是针对克隆性 B 细胞分泌的淀粉样物质形成的免疫球蛋白轻链的化疗,以减少淀粉样物质的产生,最终清除沉积在细胞间质的淀粉样物质。多年来,AL 的一线治疗方法是烷基化剂,如美法伦和环磷酰胺联合类固醇(地塞米松)的治疗方案,如美法伦-地塞米松或环磷酰胺-地塞米松。硼替佐米的发现对治疗 CA 具有革命性的意义。有研究<sup>[29]</sup>显示在接受硼替佐米、美法伦和地塞米松治疗的患者中,有 42% 获得完全应答,而未接受硼替佐米治疗的患者为 19%<sup>[27]</sup>。免疫调节剂包括沙利度胺、来那度胺和波马利度胺,在难治性 AL 中显示出显著的作用。在一些研究中,使用免疫调节药物治疗的总缓解率为 50%~70%。使用这些药物治疗可产生显著不良事件。2017 年发表的一项前瞻性研究<sup>[28-29]</sup>显示,50 例未接受治疗的患者接受来那度胺、美法伦和地塞米松,结果显示总缓解率为 48%,但具有显著的血液和心脏毒性。在经验丰富的医疗中心,强化治疗和自体

干细胞移植获得相似的治疗效果,然而,自体干细胞移植仍局限于那些不是晚期 CA 的患者<sup>[30]</sup>。

### 3.2 ATTR 的治疗

ATTR 的特异性治疗主要是作用于从合成到沉积的不同水平的 TTR:(1)肝细胞翻译水平阻断 TTR 合成:可将 TTR 的信使 RNA 作为靶点,并阻止其翻译继而减少肝细胞合成 TTR,血浆中 TTR 持续降低,通过减少 TTR 在心脏和神经中的解离沉积来减少或阻止淀粉样蛋白的沉积<sup>[31]</sup>。(2)稳定 TTR 四聚体并且抑制其淀粉样变的速率:TTR 四聚体具有两个甲状腺素结合位点,当与之结合后其结构稳定,不易分离。四聚体的解离是形成 ATTR 淀粉纤维的关键,因此可通过药物阻断甲状腺素结合位点从而减少其解离。目前已发现一些药物可稳定 TTR 的四聚体,包括双氟尼萨尔、塔法米地和托尔卡彭等<sup>[32]</sup>。(3)破坏并清除 TTR 淀粉样纤维:即使阻断 TTR 合成或稳定四聚体的治疗可能有效地防止淀粉样物质进一步沉积,但残留的淀粉样蛋白沉积仍持续地影响器官功能。需指出的是,ATTR 最重要的治疗方式是肝移植,肝移植可从血液中消除突变的 TTR。在 2015 年一项关于 125 例 ATTR 患者肝移植的研究<sup>[27]</sup>中,显示出肝移植有良好的长期效果,且延长了患者的生存期,20 年生存率为 55.3%。

### 3.3 wt-ATTR 的治疗

如果患者年轻,可考虑心脏移植,因为此种类型淀粉样变通常引起孤立性心脏病,而且病程缓慢。其余治疗与 ATTR 相似,由于此类患者无神经病变的症状,因此一些应用于心脏的药物,如血管紧张素转化酶抑制剂和  $\beta$  受体阻滞剂,通常可应用在合并心肌梗死或高血压的患者中。

## 4 结论

CA 是一种较为常见的疾病,近来随着心血管成像技术的改进以及临床医师对此疾病认识的提高,其诊断率有所上升。随着改善患者预后新疗法的出现,早期诊断显得至关重要。本文讨论了 CA 的临床表现,强调了实验室和影像学检查以及组织活检在此疾病中的特点,旨在加强临床医师对此疾病的认识。

### 参考文献

- [1] Taiwo AA, Alapati L, Movahed A. Cardiac amyloidosis: a case report and review of literature [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(6): 742-752.
- [2] Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22): 2872-2891.
- [3] Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (GDK) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(4): 479-506.
- [4] Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment [J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(12 suppl 3): 12-26.
- [5] Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee [J]. *Amyloid*, 2018, 25(4): 215-219.
- [6] Bistola V, Parissis J, Foukarakis E, et al. Practical recommendations for the diagnosis and management of transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4): 861-879.
- [7] Kocher F, Kaser A, Escher F, et al. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3919-3928.
- [8] Ablasser K, Verheyen N, Glantschnig T, et al. Unfolding cardiac amyloidosis—From pathophysiology to cure [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(16): 2865-2878.
- [9] Zhang KW, Stockerl-Goldstein KE, Lenihan DJ. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3): 438-448.
- [10] González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(11): 991-1004.
- [11] Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(21): 2451-2466.
- [12] Lo Presti S, Horvath SA, Mihos CG, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis as diagnosed by 99mTc-PYP scanning in patients with acute heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2019, 18(4): 195-199.
- [13] Fine NM, Davis MK, Anderson K, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society joint position statement on the evaluation and management of patients with cardiac amyloidosis [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(3): 322-334.
- [14] Kapoor M, Rossor AM, Laura M, et al. Clinical presentation, diagnosis and treatment of TTR amyloidosis [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2019, 6(2): 189-199.
- [15] Michels da Silva D, Langer H, Graf T. Inflammatory and molecular pathways in heart failure-ischemia, HFpEF and transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2322.
- [16] Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic reviews [J]. *JAMA*, 2020, 324(1): 79-89.
- [17] Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis [J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(suppl 2): s30-s35.
- [18] Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response [J]. *Heart*, 2017, 103(14): 1065-1072.
- [19] Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021 [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(5): 90.
- [20] Grogan M, Lopez-Jimenez F, Cohen-Shelly M, et al. Artificial intelligence-enhanced electrocardiogram for the early detection of cardiac amyloidosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(1): 2768-2778.
- [21] Alexander KM, Evangelisti A, Witteles RM. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis related to plasma cell dyscrasias [J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(4): 487-495.
- [22] Hartnett J, Jaber W, Maurer M, et al. Electrophysiological manifestations of cardiac amyloidosis: JACC: CardioOncology state-of-the-art review [J]. *JACC CardioOncol*, 2021, 3(4): 506-515.
- [23] Boynton SJ, Geske JB, Dispenzieri A, et al. LGE provides incremental prognostic information over serum biomarkers in AL cardiac amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(6): 680-686.
- [24] Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, et al. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 413-426.
- [25] Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis [J]. *Circ J*, 2020, 84(9): 1610-1671.

- arrhythmia (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6):656.
- [28] Trum M, Islam M, Lebek S, et al. Inhibition of cardiac potassium currents by oxidation-activated protein kinase A contributes to early afterdepolarizations in the heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6):H1347-H1357.
- [29] Koumi S, Wasserstrom JA, Ten Eick RE. Beta-adrenergic and cholinergic modulation of inward rectifier  $K^+$  channel function and phosphorylation in guinea-pig ventricle [J]. *J Physiol*, 1995, 486(Pt 3):661-678.
- [30] Reilly L, Alvarado FJ, Lang D, et al. Genetic loss of  $I_{K1}$  causes adrenergic-induced phase 3 early afterdepolarizations and polymorphic and bidirectional ventricular tachycardia [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(9):e008638.
- [31] Domenighetti AA, Boixel C, Cefai D, et al. Chronic angiotensin II stimulation in the heart produces an acquired long QT syndrome associated with  $IK1$  potassium current downregulation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(1):63-70.
- [32] Sonoyama K, Ninomiya H, Igawa O, et al. Inhibition of inward rectifier  $K^+$  currents by angiotensin II in rat atrial myocytes: lack of effects in cells from spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(11):923-934.
- [33] Alvin ZV, Laurence GG, Coleman BR, et al. Regulation of the instantaneous inward rectifier and the delayed outward rectifier potassium channels by Captopril and Angiotensin II via the Phosphoinositide-3 kinase pathway in volume-overload-induced hypertrophied cardiac myocytes [J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(7):BR165-BR1172.
- [34] Winterstein LM, Kukovetz K, Hansen UP, et al. Distinct lipid bilayer compositions have general and protein-specific effects on  $K^+$  channel function [J]. *J Gen Physiol*, 2021, 153(2):e202012731.
- [35] Ha J, Xu Y, Kawano T, et al. Hydrogen sulfide inhibits  $Kir2$  and  $Kir3$  channels by decreasing sensitivity to the phospholipid phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate ( $PIP_2$ ) [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(10):3546-3561.
- [36] Lopes CM, Zhang H, Rohacs T, et al. Alterations in conserved Kir channel- $PIP_2$  interactions underlie channelopathies [J]. *Neuron*, 2002, 34(6):933-944.
- [37] Ferrer T, Ponce-Balbuena D, López-Izquierdo A, et al. Carvedilol inhibits  $Kir2.3$  channels by interference with  $PIP_2$ -channel interaction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(1-2):72-77.
- [38] Jin R, He S, Black KA, et al. Ion currents through Kir potassium channels are gated by anionic lipids [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):490.
- [39] Koepple C, Scherer D, Seyler C, et al. Dual mechanism for inhibition of inwardly rectifying  $Kir2.x$  channels by quinidine involving direct pore block and  $PIP_2$ -interference [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 361(2):209-218.
- [40] Dridi H, Kushnir A, Zalk R, et al. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11):732-747.
- [41] Myles RC, Wang L, Bers DM, et al. Decreased inward rectifying  $K^+$  current and increased ryanodine receptor sensitivity synergistically contribute to sustained focal arrhythmia in the intact rabbit heart [J]. *J Physiol*, 2015, 593(6):1479-1493.
- [42] 胥亚楠, 杨龙, 杨天和, 等. 牵张刺激对乳大鼠心房间细胞瞬时外向钾电流和内向整流钾电流的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(8):1489-1492.
- [43] Chang C, Wang SH, Xu LN, et al. Glycogen synthase kinase 3 beta inhibitor SB216763 improves  $Kir2.1$  expression after myocardial infarction in rats [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2022, 63(2):239-248.
- [44] Ramalho N, Švecová O, Kula R, et al. Aminophylline at clinically relevant concentrations affects inward rectifier potassium current in a dual way [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(3):303-313.
- [45] Bebarova M, Matejovic P, Pasek M, et al. Dual effect of ethanol on inward rectifier potassium current  $IK1$  in rat ventricular myocytes [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(4):497-509.
- [46] Běbarová M, Matejović P, Pásek M, et al. Effect of ethanol at clinically relevant concentrations on atrial inward rectifier potassium current sensitive to acetylcholine [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2016, 389(10):1049-1058.
- [47] Zhai XW, Zhang L, Guo YF, et al. The  $IK1/Kir2.1$  channel agonist zacopride prevents and cures acute ischemic arrhythmias in the rat [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177600.
- [48] Liu Q, Sun J, Zhang L, et al. The agonist of inward rectifier potassium channel ( $I_{K1}$ ) attenuates rat reperfusion arrhythmias linked to CaMK II signaling [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(6):1348-1357.
- [49] Anderson A, Vo BN, de Velasco E, et al. Characterization of VU0468554, a new selective inhibitor of cardiac G protein-gated inwardly rectifying  $K^+$  channels [J]. *Mol Pharmacol*, 2021, 100(6):540-547.
- [50] Xia M, Jin Q, Bendahhou S, et al. A  $Kir2.1$  gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(4):1012-1019.
- [51] 薛玉梅, 吴书林, 邓春玉, 等. 心房颤动患者内向整流性钾电流及  $Kir2.1$  mRNA 表达水平的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(4):707-710.
- [52] Whittaker DG, Ni H, El Harchi A, et al. Atrial arrhythmogenicity of  $KCNJ2$  mutations in short QT syndrome: insights from virtual human atria [J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(6):e1005593.
- [53] Fenner MF, Carstensen H, Dalgas Nissen S, et al. Effect of selective  $I_{K_{ACH}}$  inhibition by XAF-1407 in an equine model of tachypacing-induced persistent atrial fibrillation [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16):3778-3794.
- [54] 扶泽南, 杨龙, 夏桂玲, 等. 钙调神经磷酸酶  $A\beta$  基因沉默的乳鼠肥大心室肌细胞内向整流钾电流和动作电位的变化 [J]. *山东医药*, 2018, 58(43):31-34.
- [55] Sato A, Takano T, Chinushi M, et al. Usefulness of the intravenous flecainide challenge test before oral flecainide treatment in a patient with Andersen-Tawil syndrome [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 177(16):3778-3794.
- [56] Sachdeva S, Gupta SK, Naik N. Every face tells a story-unravelling a case of bidirectional ventricular tachycardia [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2020, 20(5):199-202.
- [57] Piao L, Li J, McLerie M, et al. Transgenic upregulation of  $IK1$  in the mouse heart is proarrhythmic [J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102(5):416-428.

收稿日期:2022-02-27

(上接第 639 页)

- [26] Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(16):1554-1568.
- [27] Adam RD, Coriu D, Jercan A, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4):2380-2396.
- [28] Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2017, 129(15):2120-2123.
- [29] Hegenbart U, Bochtler T, Benner A, et al. Lenalidomide/melphalan/dexamethasone in newly diagnosed patients with immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a prospective phase 2 study with long-term follow up [J]. *Haematologica*, 2017, 102(8):1424-1431.
- [30] Sancharawala V. Role of high-dose melphalan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL amyloidosis [J]. *Am J Blood Res*, 2012, 2(1):9-17.
- [31] Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(1):50-57.
- [32] Alexander KM, Singh A, Falk RH. Novel pharmacotherapies for cardiac amyloidosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 180:129-138.

收稿日期:2022-01-22