

## 主动脉瓣狭窄合并心脏淀粉样变的研究进展

龙颀婧 邱悦 马春燕 陈昕

(中国医科大学附属第一医院心血管超声科 辽宁省影像医学临床医学研究中心, 辽宁 沈阳 110001)

**【摘要】** 主动脉瓣狭窄(AS)合并心脏淀粉样变(CA)在老年群体中并不罕见。由于 AS 和 CA 有相似的临床、影像和实验室检查表现使其诊断具有挑战性,而 AS-CA 患者较单独 AS 患者预后更差,延迟诊断将增加死亡风险。随着诊断成像技术发展,多模态、多参数综合评估方法和有效药物的研发有助于 AS-CA 的早期诊断和治疗,从而有效改善患者预后。现总结 AS-CA 的流行病学、病理生理学、发病机制、诊断和治疗的研究进展。

**【关键词】** 主动脉瓣狭窄;心脏淀粉样变;多模态影像

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.006

## Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis

LONG Xiejing, QIU Yue, MA Chunyan, CHEN Xin

(Department of Cardiovascular Ultrasound, The First Hospital of China Medical University, Clinical Medical Research Center of Imaging in Liaoning Province, Shenyang 110001, Liaoning, China)

**【Abstract】** The prevalence of the coexistence of aortic stenosis (AS) and cardiac amyloidosis (CA) is not uncommon in elderly. The diagnosis of AS-CA is challenging due to the similar clinical, imaging, and laboratory features between the two diseases. However, patients with AS-CA have a worse prognosis than patients with AS alone, and delayed diagnosis increases the risk of death. With the development of imaging techniques, The multimodal and multiparameter comprehensive assessment is conducive to a diagnosis of early AS-CA at present, as to formulate personalized treatment and improve patient outcomes. This article reviews the recent progress in the epidemiology, pathophysiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of AS-CA.

**【Keywords】** Aortic stenosis; Cardiac amyloidosis; Multimodal imaging

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)作为常见的心脏瓣膜疾病,在 50 岁以上的人群中患病率为 0.2%, 80 岁以上的人群中患病率为 9.8%<sup>[1-3]</sup>。症状性 AS 患者常延误诊治,平均生存时间为 2~3 年,目前尚无有效药物可延缓 AS 的进展,主动脉瓣置换是病因治疗的唯一选择<sup>[4]</sup>。

淀粉样变是指异常折叠的自体蛋白转化为淀粉样纤维聚集物沉积于细胞外基质引起的重要器官功能障碍的一组综合征<sup>[5]</sup>。心脏是淀粉样变最常累及的器官,心脏淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)是指不溶性淀粉样纤维蛋白沉积于心肌细胞外基质,可导致心脏形态结构改变及进行性心力衰竭。目前已知的超过 35 种异常前体蛋白中 9 种沉积于心肌细胞外基质<sup>[6-7]</sup>,最常见的 2 种为原发性免疫球蛋白轻链型淀粉样变(light-chain amyloidosis, AL)和遗传性甲状腺素转运蛋白型淀粉样变(transathyretin amyloidosis,

ATTR)。ATTR 型是老年 AS 患者中最常见的 CA 类型,尤其在 70 岁以上男性群体中更为常见<sup>[8-9]</sup>。AS-CA 患者在老年群体中并不少见,而二者存在的共同特征使其在诊断和治疗上更为复杂。近年来随着对疾病临床认识的加深、无创检查技术的发展以及有效药物的研发,有助于协助 AS-CA 的早期诊断和治疗。现就 AS-CA 的流行病学、病理生理学、发病机制、诊断和治疗进行综述。

### 1 流行病学

由于缺乏大数据库支持,AS-CA 的相关流行病学数据较少。AS-CA 在老年群体更常见,既往研究<sup>[8,10-13]</sup>报道患病率为 4%~16%。AS-CA 患病率受年龄、诊断及诊断标准的影响,如放射性核素成像较磁共振检测 ATTR-CA 更灵敏,但对检测 AL-CA 作用有限。Scully 等<sup>[11]</sup>利用放射性核素评估 ATTR-CA,重度 AS 合并 ATTR-CA 的患病率为 13%。而在

基金项目:辽宁省教育厅基本科研项目(LJKMZ20221139)

通信作者:陈昕, E-mail: chen\_heart@163.com

既往研究<sup>[12]</sup>中接受外科主动脉瓣置换术的 AS 患者经活检诊断 CA 的患病率最低(4%)。

## 2 病理生理学和发病机制

CA 淀粉样物质可沉积于心脏任何部位,以心肌和瓣膜最为常见。淀粉样物质的沉积往往从基底部分向尖部进展,引起心室壁增厚、心室壁僵硬增加、心室充盈受损,继发左心室舒张功能障碍,后期发展成典型的限制性生理学特征。与 CA 类似,AS 患者压力负荷增加,病程早期即可出现舒张功能障碍,这与左心室弛张延长和顺应性降低有关。AS 长期压力负荷的增加,晚期可引起左心室扩大,收缩功能进行性下降。

目前对于 AS-CA 的发病机制尚不清楚。一方面,淀粉样蛋白沉积于主动脉瓣可能促进瓣膜间质细胞的凋亡,参与钙化性 AS 矿化过程,这与 Kristen 等<sup>[14]</sup>发现外科手术切除主动脉瓣中淀粉样物质沉积的高发生率(74%)相符合;另一方面,压力负荷过载可增加氧化应激,可能诱发循环和组织中淀粉样物质的沉积<sup>[15-16]</sup>。

## 3 AS-CA 的诊断

### 3.1 筛查

#### 3.1.1 临床和心电图表现

AS-CA 好发于 65 岁以上的老年男性<sup>[17]</sup>。如果 AS 患者群体中存在腕管综合征、腰椎管狭窄、耳聋、早期传导系统异常、与 AS 严重程度不成比例的心力衰竭症状和右心衰竭(水肿、腹水等)需要常规进一步排除 CA。AS-CA 较为特异性的心电图表现为超声心动图诊断的左心室壁增厚与心电图低电压不匹配,但约 30% 的患者缺乏低电压表现<sup>[18]</sup>。此外还可表现为无心肌梗死病史下出现异常 Q 波的假性梗死波形(主要见于前壁导联  $V_1 \sim V_4$ )。淀粉样纤维沉积窦房结、房室结和束支可表现为不同的心律失常,如心房颤动、室内传导阻滞、束支传导阻滞等,其中 41% ~ 67% 的 AS-ATTR 可发生心房颤动。

#### 3.1.2 实验室检查

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 末端脑钠肽前体及肌钙蛋白可评估心肌受累情况。其中 AS-AL 由于游离轻链调节蛋白激酶诱导 BNP 分泌,其 BNP 水平较 AS-ATTR 更高<sup>[19]</sup>。在排除慢性肾脏病及冠状动脉疾病的情况下,高敏肌钙蛋白、BNP 和 N 末端脑钠肽前体异常持续升高对诊断具有提示意义。

#### 3.1.3 超声心动图

超声心动图对 AS-CA 的筛查和诊断至关重要。经胸超声心动图(transsthoracic echocardiography, TTE)

可表现为心肌回声成颗粒闪烁样、双房增大、房间隔增厚、少量心包积液、左心室壁向心性重构(相对室壁厚度  $>0.5$ )、与 AS 严重程度不成比例的左心室壁厚度( $\geq 15$  mm)、右心室壁增厚( $\geq 5$  mm)等。AS-CA 舒张功能不全较单独 AS 患者更严重(左心室舒张功能障碍分级  $\geq 2$ ,  $E/e' > 16$ )<sup>[20]</sup>。TTE 测量的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)反映左心室收缩功能的敏感性较差,二维斑点追踪技术测量左心室整体纵向应变减低( $\geq -12\%$ )可早期评估收缩功能受损,其减低常表现在基底段和中间段而心尖段往往正常,呈现出“心尖保留”模式。研究<sup>[8]</sup>表明二尖瓣环 S' 速度  $\leq 6$  cm/s 对射血分数保留的 AS 患者 ATTR-CA 诊断具有预测价值。AS-CA 患者中 56% 为低流量低压差模式,因此低血流量状态 AS 患者需要对 CA 进行筛查<sup>[10]</sup>。

#### 3.1.4 心脏磁共振

心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)是评估心肌组织学特征的重要影像手段,但 15% AS-CA 患者 CMR 可能并无异常。钆作为细胞外物质会在瘢痕组织或淀粉样物质沉积区积聚,表现为心肌延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)<sup>[20]</sup>。CA 的 LGE 常表现为弥漫心内膜下 LGE,强化区域与冠状动脉供血区域不相符合,严重时表现为透壁性 LGE。不同 LGE 表现对疾病分型鉴别存在提示意义,透壁 LGE 多见于 AS-AL 型,心内膜下 LGE 多见于 AS-ATTR 型。T1 mapping 可实现分别在增强前和增强后测量心肌组织 T1 弛豫时间,其中不使用对比剂的 T1 mapping 测量的 native T1 值,在 CA 患者中显著升高<sup>[21]</sup>。由于淀粉样蛋白沉积于细胞外间质,通过使用对比剂测量细胞外体积分数反映淀粉样蛋白沉积程度,可在异常 LGE 表现之前升高( $>0.58$ )。此外 CMR 有助于鉴别其他浸润性疾病,如结节病、法布里病、血色素沉着病等<sup>[22]</sup>。研究<sup>[23]</sup>显示,通过光谱 CT 测量心脏增强扫描延迟期左心室的碘密度值可计算 CT 的细胞外容积(extracellular volume, ECV)值,该值与 CMR-ECV 相关性为 0.94。

#### 3.1.5 RAISE 评分系统

Nitsche 等<sup>[13]</sup>基于左心室重塑、年龄、损伤、系统病变以及心电图 5 个方面开发一种新的评分系统来预测 AS-CA。主要评估参数为腕管综合征病史(3 分)、存在右束支传导阻滞(2 分)、年龄  $\geq 85$  岁(1 分)、高敏肌钙蛋白  $>20$  ng/mL(1 分)、室间隔厚度  $\geq 18$  mm(1 分)、二尖瓣  $E/A > 1.4$ (1 分)、低电压(各肢体导联 QRS 波群振幅  $\leq 0.5$  mV)或 Sokolow-Lyon 指数( $SV_1 + RV_5 < 1.9$  mV)(1 分)。当评分  $\geq 2$  分时敏感

性较高 (93.6%); 当评分  $\geq 3$  分时特异性较高 (83.6%)。

### 3.2 确诊

#### 3.2.1 放射性核素骨显像

研究<sup>[24]</sup>显示对 AS 患者中疑似合并 CA 患者行 <sup>99m</sup>Tc 磷酸盐衍生物 (<sup>99m</sup>Tc-HMDP/DPD/PYP) 骨显像呈现 2 级/3 级心肌摄取, 而患者血液/尿液单克隆免疫球蛋白无异常诊断为 ATTR-CA 的特异度为 100%。0 级心肌摄取结合单克隆免疫球蛋白无异常基本排除 CA 诊断 (示踪剂心脏显像评分采用 Perugini 分级: 0 级, 心肌无摄取; 1 级, 心肌摄取低于肋骨摄取; 2 级, 类似于肋骨摄取; 3 级, 心肌摄取大于肋骨摄取)<sup>[25]</sup>。

#### 3.2.2 血液/尿液单克隆游离轻链蛋白

免疫固定电泳发现异常单克隆免疫球蛋白提示 AL-CA, 游离轻链蛋白分析可测量血清/尿液中游离轻链  $\kappa$  和  $\lambda$  的浓度并计算其比值。 $\kappa/\lambda$  正常值为 0.26 ~ 1.65, 当  $\kappa/\lambda < 0.26$  或者  $\kappa/\lambda > 1.65$  对诊断 AL-CA 有重要意义。 $\kappa/\lambda$  值与患者肾脏功能相关, 慢性肾脏疾病的患者随着肾小球滤过率的降低对轻链清除能力下降, 尤以  $\kappa$  轻链显著, 该比值在这类人群中升高很常见<sup>[22,26]</sup>。

#### 3.2.3 活检

心内膜心肌活检为 CA 诊断的金标准, 刚果红是特异性染色方法, 淀粉样蛋白与刚果红染料的结合可以呈现苹果绿的双折射<sup>[27]</sup>, 心内膜下心肌活检敏感度为 100%。心外组织的活检阳性率与淀粉样变类型和部位相关, 总的来说 AL 型较 ATTR 型阳性率更高, 临床上最常对腹壁脂肪组织进行活检, 但其阴性不足以排除 CA 诊断。刚果红染色阳性需要进一步通过免疫组织化学/质谱技术对前体蛋白分型。

### 3.3 AS 严重程度评估

重度 AS 判定标准为: 主动脉瓣口面积  $\leq 1.0 \text{ cm}^2$ , 主动脉瓣峰值流速  $\geq 4 \text{ m/s}$ , 平均跨瓣压差  $\geq 40 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ), 而对于合并 CA 的 AS 患者常表现为低流量-低压差模式 (瓣口面积  $\leq 1.0 \text{ cm}^2$ , 平均跨瓣压差  $< 40 \text{ mmHg}$ , 每搏输出量指数  $< 35 \text{ mL/m}^2$ )<sup>[4]</sup>。AS-CA 多呈现低血流状态可能与左心室的重塑、严重的舒张功能不全、左心室纵向收缩功能受损有关。而对于 LVEF 减低的低血流、低压差的 AS 患者严重程度评估应使用小剂量多巴酚丁胺试验鉴别真性或假性重度狭窄。对于 LVEF 保留的低血流、低压差的 AS 患者采用平扫 CT 量化钙化评估 AS 程度, 重度 AS 标准为女性钙化积分  $> 1200 \text{ AU}$ , 男性  $> 2000 \text{ AU}$ 。值得注意的是, AS-CA 患者心肌对正性肌力药物反应并不显著, 可能影响 AS 真实程度的评估。此外, 淀粉样蛋白

可沉积于主动脉瓣瓣叶, 而平扫 CT 仅能捕获瓣叶钙化部分从而低估 AS 程度<sup>[28]</sup>。因此, 未来增强 CT 对于促进 AS 进展的非钙化成分的识别有望在 AS 严重程度评估中发挥更大作用。

### 4 AS-CA 的治疗

目前尚无指南共识明确 AS-CA 患者的最佳管理方案。研究<sup>[12]</sup>显示, AS-CA 患者行外科主动脉瓣置换术后严重围手术期并发症 (如致命性心律失常、进行性心力衰竭等) 发生风险较高。经导管主动脉瓣置换术对于缓解 AS-CA 患者症状, 改善预后而言可能优于外科主动脉瓣置换术<sup>[22]</sup>。继发于 AL-CA 或 ATTR-CA 的心肌病患者可考虑心脏移植<sup>[29]</sup>。多学科专业心脏团队应针对患者具体情况制定个体化治疗方案, 一旦团队认为手术效果可能甚微应优化心力衰竭治疗。而对于 CA 患者主动脉瓣置换术后人工瓣膜淀粉样蛋白沉积加速瓣膜功能障碍的风险是否更高仍需进一步研究。

AS-CA 患者药物治疗主要包括心力衰竭治疗 (CHAD-STOP 疗法)、靶向治疗。CHAD-STOP 疗法包括预防传导和节律异常、维持心率、抗凝、利尿以及谨慎使用  $\beta$  受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、地高辛和血管紧张素系统抑制剂<sup>[10]</sup>。利尿剂是缓解心力衰竭症状行之有效的方法, 常使用袢利尿剂结合盐皮质激素受体拮抗剂<sup>[22]</sup>。CA 患者发生心内血栓风险为 33%, 一旦发生心房颤动, 无需考虑 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分建议进行抗凝治疗<sup>[30-31]</sup>。除针对心力衰竭治疗方案外, 不同类型 AS-CA 患者存在各自不同治疗手段。AS-ATTR 患者靶向治疗方法主要包括稳定甲状腺素转运蛋白 (transthyretin, TTR) 和抑制 TTR 合成两个方面。稳定 TTR 药物中他法米迪是目前美国食品药品监督管理局唯一获批的有临床证据证实可改善 ATTR-CA 患者预后的药物。研究<sup>[32]</sup>显示 30 个月的治疗中, 他法米迪显著降低患者全因死亡率。TTR 抑制剂如帕替司兰和伊诺特生的临床试验仍在进行中。基因沉默可能在 AS-ATTR 患者的管理、治疗及改善预后中发挥重要作用<sup>[33-34]</sup>。AS-AL 患者符合自体造血干细胞移植条件的首选移植, 不符合的推荐硼替佐米联合治疗方案<sup>[35-36]</sup>。

### 5 小结与展望

AS-CA 患病率与年龄密切相关, 在老年群体中并不罕见, 近年来逐渐受到临床的关注。随着对疾病认识的加深以及综合性筛查手段的使用使得 AS-CA 早期诊断成为可能 (图 1)。现有临床证据显示通过药物结合介入手段, 可有效改善患者预后。因此关注此类患者的筛查, 实现早期诊断尤为重要。随着众多对

AS-CA 患者治疗方式的深入研究和临床应用,将为 AS-CA 最佳诊疗方案的提出提供更多证据支持。

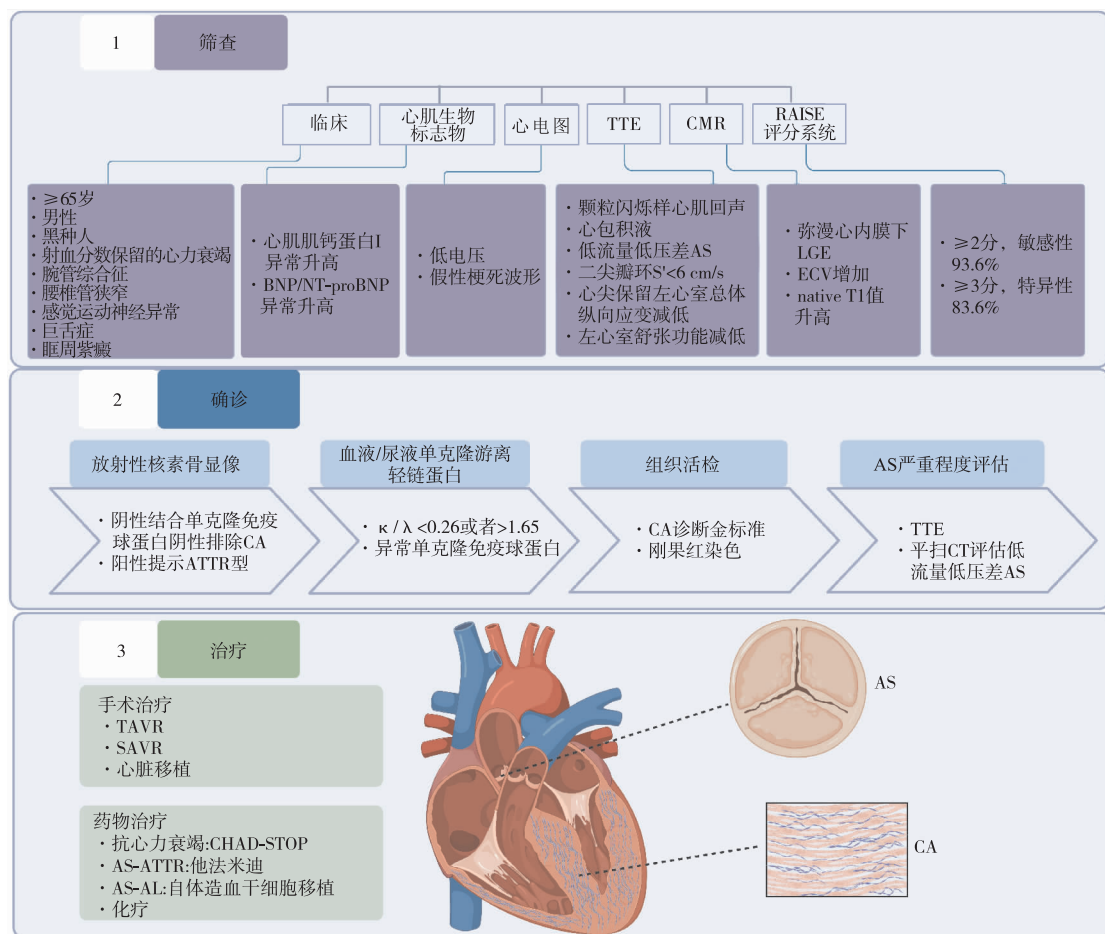


图1 AS-CA 诊疗流程示意图

## 参考文献

- [1] Boskovski MT, Gleason TG. Current therapeutic options in aortic stenosis[J]. *Circ Res*, 2021, 128(9): 1398-1417.
- [2] Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A): 2852-2861.
- [3] Joseph J, Naqvi SY, Giri J, et al. Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and therapy[J]. *Am J Med*, 2017, 130(3): 253-263.
- [4] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7): 561-632.
- [5] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(6): 583-596.
- [6] Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee[J]. *Amyloid*, 2022, 29(4): 213-219.
- [7] Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis[J]. *Amyloid*, 2010, 17(3-4): 101-104.
- [8] Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(38): 2879-2887.
- [9] Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(47): 3525-3531.
- [10] Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(21): 2638-2651.
- [11] Scully PR, Patel KP, Treibel TA, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(29): 2759-2767.
- [12] Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(8): e005066.
- [13] Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(2): 128-139.
- [14] Kristen AV, Schnabel PA, Winter B, et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves—A comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19(4): 228-235.
- [15] Henderson BC, Tyagi N, Ovechkin A, et al. Oxidative remodeling in pressure overload induced chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(5): 450-457.
- [16] Bonelli A, Paris S, Nardi M, et al. Aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis:

- a misleading association[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(18):4234.
- [17] Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):98.
- [18] 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.
- [19] Merlini G, Dispenzieri A, Sanchirawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1):38.
- [20] 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专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(4):324-332.
- [21] Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(5):810-819.
- [22] Writing C, Kittleson MM, Ruberg FL, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(11):1076-1126.
- [23] Oda S, Emoto T, Nakaura T, et al. Myocardial late iodine enhancement and extracellular volume quantification with dual-layer spectral detector dual-energy cardiac CT[J]. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2019, 1(1):e180003.
- [24] Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating lightchain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses[J]. *Cir Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2):195-201.
- [25] Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(22):2851-2862.
- [26] Witteles RM, Liedtke M. Avoiding catastrophe: understanding free light chain testing in the evaluation of ATTR amyloidosis[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(4):e008225.
- [27] Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens[J]. *Blood*, 2009, 114(24):4957-4959.
- [28] Pibarot P, Lancellotti P, Narula J. Concomitant cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: the trojan horse? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(2):140-143.
- [29] Jaiswal V, Agrawal V, Khulbe Y, et al. Cardiac amyloidosis and aortic stenosis: a state-of-the-art review[J]. *Eur Heart J Open*, 2023, 3(6):oead106.
- [30] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17):e263-e421.
- [31] Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, et al. ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies: JACC: CardioOncology state-of-the-Art review[J]. *JACC CardioOncology*, 2021, 3(4):488-505.
- [32] 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.
- [33] Ackermann EJ, Guo S, Benson MD, et al. Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-generation antisense oligonucleotides[J]. *Amyloid*, 2016, 23(3):148-157.
- [34] 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.
- [35] 中国系统性轻链型淀粉样变性协助组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 国家血液系统疾病临床医学研究中心. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021 年修订)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(22):1646-1656.
- [36] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(9):1169-1180.

收稿日期:2023-10-28

(上接第 680 页)

- [29] Hayashi M, Tanaka K, Kato T, et al. Enhancing electrical cardioversion and preventing immediate reinitiation of hemodynamically deleterious atrial fibrillation with class III drug pretreatment[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16(7):740-747.
- [30] 杜春蕾, 郭牧, 张云强, 等. 尼非卡兰和胺碘酮治疗急性心肌梗死新发房颤有效性和安全性对比研究[J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25(5):471-474, 480.
- [31] 代燕, 谢洪祥, 阚竞宇, 等. 静脉应用尼非卡兰与胺碘酮对阵发性心房颤动患者疗效的比较[J]. *岭南心血管病杂志*, 2019, 25(2):192-194.
- [32] 卢冬雪, 何琦. 尼非卡兰对阵发性房颤患者转复情况、复律时间及心室率变化的影响[J]. *黑龙江医学*, 2022, 46(14):1704-1706.
- [33] 李茹, 李华, 王焕鹏, 等. 尼非卡兰联合厄贝沙坦在阵发性房颤患者中的应用观察[J]. *右江医学*, 2021, 49(6):445-448.
- [34] 李凡, 夏珍, 俞建华, 等. 尼非卡兰在心房颤动患者射频消融术后转复的疗效观察[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(12):963-968.
- [35] Masuda M, Konishi S, Asai M, et al. Usefulness of an  $I_{Kr}$  blocker for ablation of non-pulmonary vein ectopies that are unmappable due to easily initiated atrial fibrillation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 58(2):203-208.
- [36] 崔海明, 汤晔华, 万文婷, 等. 尼非卡兰与伊布利特转复射频消融术终持续性心房颤动的疗效比较[J]. *中华心律失常学杂志*, 2019, 23(1):39-42.
- [37] 陈珊珊, 陶四明, 杨志刚, 等. 尼非卡兰在心房颤动患者射频消融术中转复疗效的观察[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2020, 34(4):342-344.
- [38] Kumagai K, Toyama H. Usefulness of ablation of complex fractionated atrial electrograms using nifekalant in persistent atrial fibrillation[J]. *J Cardiol*, 2013, 61(1):44-48.
- [39] Zhai Z, Xia Z, Xia Z, et al. Comparison of the efficacy and safety of different doses of nifekalant in the instant cardioversion of persistent atrial fibrillation during radiofrequency ablation[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(3):430-439.
- [40] 黄园琴, 秦长喻, 李颖, 等. 盐酸尼非卡兰在瓣膜置换术同期行心房颤动射频消融术后窦性心律的维持作用[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(1):38-40.

收稿日期:2024-03-18