

《2023 年美国心脏病学会心脏淀粉样变性多学科管理决策路径专家共识》解读

程震锋 陆家葳 沈丽英

[摘要] 《2023 年美国心脏病学会心脏淀粉样变性多学科管理决策路径专家共识》为心脏淀粉样变性的诊断与管理提供了实用的指导策略,该专家共识指出了心脏淀粉样变性诊断中存在的缺陷,并强调多学科管理在优化管理心脏淀粉样变性中的重要性。本文从我国实际情况出发,结合最新循证医学证据,对该专家共识的重要内容进行解读,以便更好地指导我国临床医师规范化治疗心脏淀粉样变性患者。

[关键词] 心脏淀粉样变性;多学科管理;决策路径;专家共识;解读

Interpretation of the 《2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis》

CHENG Zhenfeng, LU Jiawei, SHEN Liying

Authors' address: Department of Cardiology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China

Corresponding author: SHEN Liying, E-mail: 841017115@qq.com

[Abstract] The 《2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis》 offers practical guidance for the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. The expert consensus highlights diagnostic shortcomings and emphasizes the significance of multidisciplinary collaboration in the management of cardiac amyloidosis. On account of our country's clinical practice and the latest evidence-based medicine, this study systematically interprets those important aspects of this expert consensus in order to better guide our doctors in the standardized treatment of patients with cardiac amyloidosis.

[Key words] Cardiac amyloidosis; Multidisciplinary care; Decision pathway; Expert consensus; Interpretation



程震锋,主任医师,硕士生导师,湖州市卫生健康委员会首席专家,湖州市中心医院首席专家。浙江省康复医学会冠心病康复分会副主任委员,浙江省心血管学会理事,浙江省医师协会心血管内科医师分会常务委员,浙江省医学会介入心血管病学分会常务委员。中国冠状动脉完全闭塞老伙计成员,中国房颤中心联盟委员会委员,中国

胸痛中心核查专家,中国心血管医生创新俱乐部第 5 期学员及公众号专栏作者,中国高血压达标中心认证委员会专家,中国老年医学学会心血管病分会委员,中国医学装备协会心血管装备技术专业委员会委员,海峡两岸医药卫生交流协会心血管专业委员会委员,中国医疗保健国际交流促进会心脏重症分会委员,《中国介入心脏病学杂志》《心脑血管疾病防治》编委。擅长冠状动脉粥样硬化疾病的诊治和主动脉瓣狭窄的经导管介入治疗。2017 年创建“震锋晨读”微信公众号,累计发文 1 800 余篇。2018 年获国家创新型城市建设先进个人,获第一届全国数字健康创新应用大赛医学人工智能主题赛三等奖。

DOI: 10.12124/j.issn.2095-3933.2024.4.2024-5777

作者单位:313000 湖州市中心医院心内科

通信作者:沈丽英, E-mail: 841017115@qq.com

由于淀粉样蛋白原纤维可以沉积在多个器官中,因此需要多学科管理。为了提高心脏淀粉样变

性患者的生存率以及最大限度地提高其生活质量,美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)于 2023 年发布了首份《2023 ACC 心脏淀粉样变性多学科管理决策路径专家共识》^[1]。本文将对该专家共识的重点进行逐一解读,以帮助临床医师理解并规范化治疗心脏淀粉样变性。

1 心脏淀粉样变性的概述

临床上绝大多数系统性淀粉样变性是由以下其中 1 种蛋白的错误折叠引起的:(1)骨髓浆细胞疾病产生的单克隆免疫球蛋白轻链型(monoclonal immunoglobulin light chain amyloidosis, L);(2)转甲状腺素蛋白(transthyretin amyloidosis, TTR),它是一种甲状腺素和视黄醇(维生素 A)转运蛋白,由肝脏(主要产生循环 TTR)、脉络膜丛和视网膜色素上皮产生。目前已有 35 余种淀粉样前体蛋白被鉴定出来,其疾病特征是不溶性淀粉样原纤维在细胞外和脏器沉积。在心脏淀粉样变性过程中,淀粉样原纤维聚集在心肌细胞之间的间质,可导致细胞损伤和顺应性受损。晚期心脏淀粉样变性在生理学上表现为限制性心肌病。

系统性淀粉样变性的命名由淀粉样蛋白的“A”加上错误折叠蛋白的缩写组成。因此,相关淀粉样蛋白心肌病的缩写有 AL- 心肌病(AL-cardiomyopathy, AL-CM)、ATTR- 心肌病(ATTR-cardiomyopathy, ATTR-CM)。其中 ATTR-CM 可发生在基因正常蛋白,如 ATTRwt- 心肌病(ATTRwt-cardiomyopathy, ATTRwt-CM);也可发生在基因突变(最常见的是 122 位缬氨酸被异亮氨酸取代:pV142I、Val122Ile 或 V122I)导致异常的蛋白,如 ATTRv- 心肌病(ATTRv-cardiomyopathy, ATTRv-CM)。

目前尚无 ATTR-CM 发病率和患病率的精确估计值,但随着证据的积累,ATTR-CM 较以往认为的多(美国黑种人 Val122Ile 变异患病率为 3.5%,相当于约有 150 万例携带者)。值得注意的是,ATTR 的错误折叠和聚集似乎随着年龄增长而增多。80 岁以上患者尸检结果显示,25% 的患者存在 ATTR 淀粉样蛋白沉积,但部分患者无相应的临床表现。因此,对于老年心力衰竭患者,如果存在心肌肥厚但原因不明,应与心脏淀粉样变性相鉴别。

心脏淀粉样变性的罕见病因包括血清淀粉样蛋白 A 淀粉样变性、遗传性载脂蛋白 A-1 淀粉样变

性和遗传性载脂蛋白 A-4 淀粉样变性,其中慢性炎症疾病史(如类风湿性关节炎、炎症性肠病等)提示血清淀粉样蛋白 A 淀粉样变性。AL-CM 患病率为 1/25 000,其中约 75% 的患者存在一定程度的心脏受累。

2 心脏淀粉样变性的诊断

大多数 ATTR-CM 患者不能得到及时的诊断。一项对 ATTR-CM 患者的调查显示,仅 35% 的 ATTRv-CM 患者和 46% 的 ATTRwt-CM 患者在症状出现后 6 个月内确诊,许多患者在确诊前就诊过 5 位以上的医生。左心室室壁增厚可能被误认为是高血压心脏病、主动脉狭窄引起的向心性肥厚、肥厚型心肌病。心脏淀粉样变性无法仅靠常规检查确诊,需要进行特定的实验室及影像学检查。临床医生在诊断时,应特别注意患者心脏淀粉样变性表型相关的临床特征,一旦确诊为心脏淀粉样变性,应尽早治疗,以预防进一步的淀粉样物质沉积和器官损害。

2.1 临床表现 心脏淀粉样变性的临床表现主要包括心脏表现和心脏外表现两个方面。心脏表现包括在无高血压或瓣膜性心脏病情况下的左心室肥厚、心力衰竭、舒张功能不全、心房颤动、传导系统疾病和心脏生物标志物升高等。心脏外表现包括腕管综合征、椎管狭窄、髋关节或膝关节置换术、既往肩部手术史、蛋白尿以及引起体位性低血压的外周神经病变或自主神经病变,见图 1。AL-CM 的特征性心脏外表现包括巨舌症、眶周紫癜和获得性 X 因子缺乏症。ATTR-CM 的独特表现包括自发性肱二头肌断裂、椎管狭窄。在同时受到 L 和 TTR 淀粉样变性影响的器官及系统中,心肌或胃肠道受累、周围神经病变、直立性低血压较为常见,见表 1。

2.2 影像学检查 影像学检查方法主要包括心电图、超声心动图和心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)。然而,心电图提示的低电压和超声心动图提示的心肌肥厚仅存在于 30% 的心脏淀粉样变性患者中。超声心动图的诊断依据包括左心室室壁厚度增加(通常为 12 mm),房室瓣、右心室游离壁和(或)室间隔增厚,舒张功能较差,二尖瓣环收缩速度减慢,双心房扩大以及整体纵向应变减弱(心尖部相对保留)。CMR 检查有助于区别心脏淀粉样变性与其他类型的心肌病,其特征性表现为细胞外体积扩张和弥漫性心内膜全层晚期钆增强。但需要

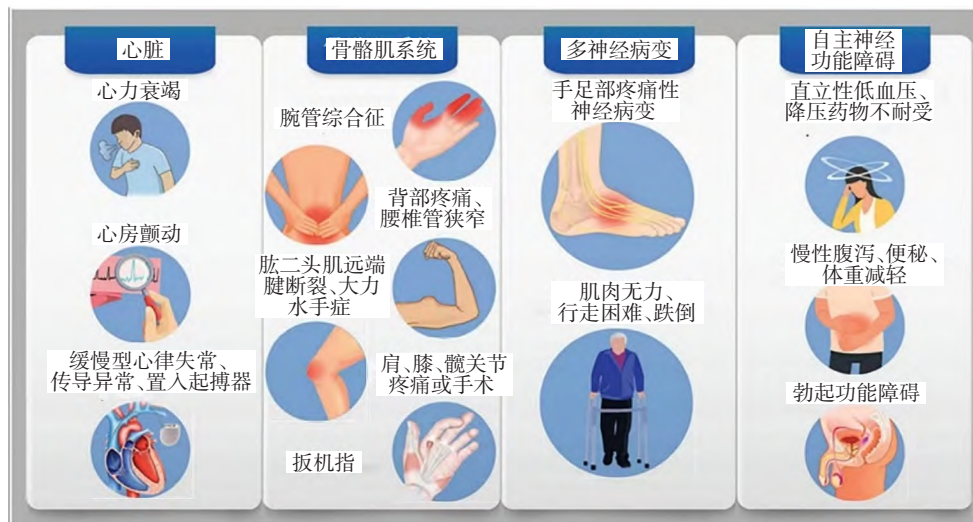


图 1 心脏淀粉样变性的临床表现

表 1 心脏淀粉样变性的诊断依据

项目	诊断依据
心脏表现	(1) 乏力、心力衰竭, 有心力衰竭家族史 (2) 心电图: 传导系统疾病或置入起搏器, 心房颤动, 假性心肌梗死, 左心室室壁厚度增加而 QRS 波群电压较低 (3) 超声心动图: 左心室室壁厚度增加, 舒张功能较差, 心尖部相对保留的整体纵向应变减弱 (4) 心脏磁共振: 细胞外体积扩张, 弥漫性心内膜全层晚期钆增强 (5) 实验室检查: 肌钙蛋白持续性轻度升高, 脑钠肽或氨基末端脑钠肽前体升高
心脏外表现	(1) 骨骼肌系统: 双侧腕管综合征, 腰椎或颈椎椎管狭窄, 自发性肱二头肌肌腱断裂, 髋关节或膝关节置换手术 (2) 神经系统: 外周神经病变, 自主神经功能障碍, 对扩血管药物不耐受, 直立性低血压, 胃瘫综合征, 尿失禁, 勃起功能障碍, 有神经系统疾病家族史 (3) 肾脏: 肾病综合征

注意的是, CMR 检查并不是诊断心脏淀粉样变性的必要检查方法, 也无法区分 AL-CM 与 ATTR-CM, 但在心外组织活检证实淀粉样沉积的情况下, CMR 检查能帮助推断是否存在心脏受累。此外, CMR 检查也有助于发现其他浸润性、炎症性或限制性心肌病, 包括结节病、血色素沉着症、法布雷病、肥厚型心肌病、心肌炎、缩窄性心包炎等。

2.3 实验室检查 实验室检查方法主要包括侵入性检查和非侵入性检查。单克隆蛋白筛选是鉴别的第一步, 主要有血清游离轻链测定、血清/尿液免疫固定电泳等, 其中血清游离轻链测定主要测量轻链 κ 与 λ 的比值 (κ/λ), 该比值异常提示存在单克隆蛋白; 而血清/尿液免疫固定电泳主要评估单克隆蛋白的存在。如果两者检测均为阴性, 则排除 L 沉积 (阴性预测值为 99%); 如果任一检测为阳性, 则对相关器官作进一步活检, 采用质谱法确认 L 沉积。如果脂肪活检阴性, 但不排除 L 或 TTR 沉积, 应考

虑受累器官 (心脏或肾脏) 的活检。此外, 不应采用血清/尿蛋白电泳来排除单克隆蛋白, 因为相对于血清/尿液免疫固定电泳, 其准确度较低。在慢性肾病患者中, κ/λ 升高较为常见, 但血清/尿液免疫固定电泳结果正常。若血清/尿液免疫固定电泳显示单克隆蛋白和 (或) 发现 κ/λ 异常, 则首先考虑受累器官的活检。在以下情况中, 如果其他组织活检未能证实淀粉样变性, 应进行心内膜心肌活检: (1) 血清/尿液免疫固定电泳获得单克隆蛋白和 (或) κ/λ 异常 (高于正常上限), 临床高度怀疑心脏淀粉样变性; (2) 尽管 ^{99m}Tc -PYP 心肌核素显像结果阴性或不确定, 但临床高度怀疑心脏淀粉样变性; (3) 无法进行 ^{99m}Tc -PYP 心肌核素显像。

2.4 其他 如果已排除 AL-CM, 可通过 ^{99m}Tc -PYP 心肌核素显像来诊断 ATTR-CM。在 ^{99m}Tc -PYP 心肌核素显像中, 患者需要静脉注射放射性示踪剂, 并在注射后 1~3 h 获取平面和单光子发射计算机断层

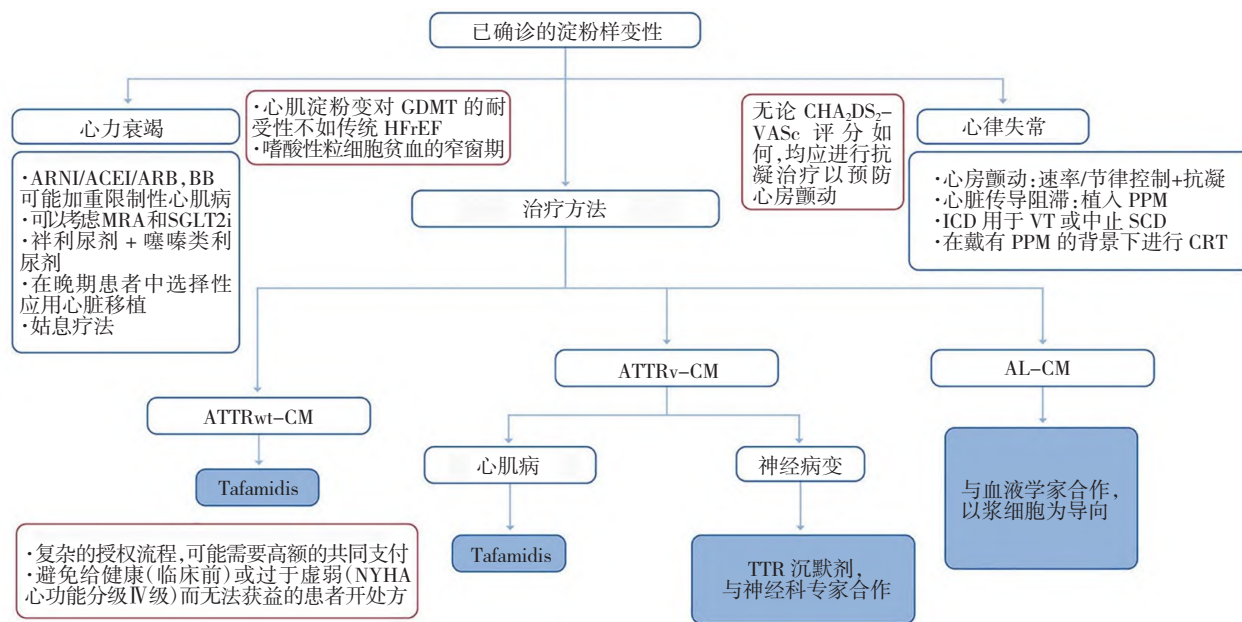
扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)或 SPECT/ 计算机断层扫描图像。然而,仅进行平面成像是一个诊断误区,因为放射性示踪剂可以在心室腔内持续存在并产生摄取信号,在平面成像上可能被误认为是心肌摄取;如果存在摄取,则必须获取后续的 SPECT 图像,以区分心肌摄取和心室腔内放射性示踪剂信号。^{99m}Tc-PYP 心肌核素显像的快速实施能提高 ATTR-CM 检出率,但也存在一些缺陷:(1)如果未同时进行单克隆蛋白筛查,存在误判的可能;(2)如果临床怀疑程度高,则需要进一步的检查,以明确 ^{99m}Tc-PYP 心肌核素显像结果是否为假阴性;(3)如果仅进行平面成像(非 SPECT),则可能出现 ^{99m}Tc-PYP 心肌核素显像假阳性结果。因此,采用基因检测区分 ATTRwt-CM 与 ATTRv-CM 是有必要的,可能为治疗策略提供信息,因为 mRNA 沉默剂目前只批准用于 ATTRv-CM 相关神经病变。

3 心脏淀粉样变性的治疗

3.1 TTR 稳定剂 氯苯唑胺是一种 TTR 稳定剂,是唯一获得美国食品药品监督管理局批准可用于

所有 ATTR-CM 的药物。氯苯唑胺在 ATTR-CM 患者中的安全性和有效性研究发现,氯苯唑胺组患者全因死亡率和心血管相关住院率均较安慰剂组明显降低,见图 2;此外,氯苯唑胺能延缓患者生活质量下降速度,与最初接受安慰剂治疗并过渡到氯苯唑胺治疗的患者比较,在长期延长治疗过程中持续使用氯苯唑胺治疗的患者生存获益长达 58 个月;心肺试验结果显示,氯苯唑胺治疗可改善约 50%接受治疗患者的运动能力^[2]。该研究还显示,氯苯唑胺的不良反较小,多为轻中度。但氯苯唑胺在临床上的应用也有一定的局限性:(1)成本较高;(2)缺乏反映受益情况的相关数据。在疾病早期,氯苯唑胺的疗效仍存在不确定性,而且部分晚期患者可能无法从中获益,包括高龄(≥90 岁)、美国纽约心脏病协会心功能分级 IV 级、晚期心力衰竭患者。

氯苯唑胺的替代品二氟尼柳属于非甾体类抗炎药,也是一种 TTR 稳定剂,疗效较差但价格便宜。虽然 ATTR-CM 多发性神经病变的随机对照试验结果显示,二氟尼柳在延缓神经系统疾病进展方面优于安慰剂,但仅为有限的回顾性数据^[3]。一项小规模研究结果显示,二氟尼柳可能延缓 ATTR-CM 患者心功能恶



注: ARNI 为血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂; ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂; ARB 为血管紧张素 II 受体阻滞剂; BB 为 β 受体阻滞剂; MRA 为醛固酮受体拮抗剂; SGLT2i 为钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; GDMT 为指南指导下的医学治疗; HF+EF 为射血分数降低的心力衰竭; NYHA 为纽约心脏病协会; PPM 为永久性起搏器; ICD 为植入型心律转复除颤器; VT 为室性心动过速; SCD 为心源性猝死; CRT 为心脏再同步治疗; TTR 为转甲状腺素蛋白; L 为免疫球蛋白轻链型; ATTRwt-CM 为 ATTRwt- 心肌病; ATTRv-CM 为 ATTRv- 心肌病; AL-CM 为 AL- 心肌病

图 2 心脏淀粉样变性的治疗方法

化的速度并延长总生存期^[4],但应避免用于合并慢性肾病[估算肾小球过滤率 $<45\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$]、失代偿性心力衰竭和胃肠道出血患者^[5]。

Acoramidis 是一种新型 TTR 稳定剂,目前正处于 3 期临床试验中,见表 2。

3.2 容量管理 容量管理是心脏淀粉样变性的主要治疗手段。许多患者主要表现为右心衰竭,应考虑使用袪利尿剂和盐皮质激素受体拮抗剂。这些患者由于舒张功能障碍或晚期进展至限制性心肌病,具有狭窄的血容量窗,但噻嗪类利尿剂应谨慎使用,可能导致利尿过度、低钠血症、低钾血症和肾功能障碍的风险。肾功能与 ATTR-CM 的预后密切相关,进行性增加利尿剂剂量预示预后不良。在 AL-CM 患者中,直接肾脏 L 沉积会损害肾功能并导致利尿剂耐药。

该专家共识指出,不要在心脏淀粉样变性患者中使用标准心力衰竭指南指导的药物。心脏淀粉样变性患者各种生理变化导致心脏每搏量减少,更需要依赖心率来维持心排量,故 β 受体阻滞剂应谨慎使用,即使是低剂量,耐受性也可能较差,停药可能改善患者预后。

因为心脏淀粉样变性患者无法依靠血管舒张来增加心输出量,所以血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体

II 阻滞剂可能由于血管舒张而导致耐受性差,特别是直立性低血压患者。最近一项 TOPCAT 回顾性研究发现,盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯具有明显降低心血管死亡、心力衰竭住院、心脏骤停风险的疗效^[6]。最新临床试验显示,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对射血分数保留的心力衰竭有益,但尚无证据表明其在心脏淀粉样变性治疗中的益处^[7]。

3.3 对症治疗

3.3.1 心房颤动 心脏淀粉样变性患者发生心房颤动的概率各不相同,其中 AL-CM 患者可能高达 56%,而 ATTR-CM 患者高达 70%^[8]。心脏淀粉样变性患者发生心脏内血栓的风险为 33%^[9],甚至可能出现在抗凝治疗中。因此,相关共识和指南建议,不管 CHA₂DS₂-VASc 评分如何,都应进行抗凝治疗^[10]。由于心脏内血栓的风险较高,复律前不管抗凝状态如何,都应进行经食管超声心动图检查。左心耳封堵器可用于具有抗凝禁忌证的患者,但目前仍缺乏证据支持。

一般来说,心房颤动患者心率不会很快,加用低剂量减慢心率的药物后,如果患者能耐受且无低血压则提示可能有效。最近数据表明,地高辛可用于心房颤动患者的心室率控制。如果患者在控制心室率后仍有症状,可考虑使用胺碘酮^[8]。对于心率难以控制或有心动过速-心动过缓综合征的难治性

表 2 ATTR-CM 的 3 期临床试验

试验名称	研究对象	干预药物
ATTRIBUTE-CM NCT03860935	ATTR-CM 患者	Acoramidis(TTR 稳定剂)
CARDIO-TTRansform NCT04136171	ATTR-CM 患者	Eplontersen(TTR 沉默剂,反义寡核苷酸)
HELIOS-B NCT04153149	ATTR-CM 患者	Vutrisiran(TTR 沉默剂,小干扰 RNA)
APOLLO-B NCT03997383	患有心力衰竭的 ATTR-CM 患者	Patisiran(TTR 沉默剂,小干扰 RNA)
试验名称	临床终点	
ATTRIBUTE-CM NCT03860935	综合考虑全因死亡率、心血管相关住院率以及治疗 30 d 后与基线相比的 6 min 步行距离变化	
CARDIO-TTRansform NCT04136171	截至第 140 周的主要不良心血管事件,包括心源性死亡和复发性主要不良心血管事件	
HELIOS-B NCT04153149	0~36 个月全因死亡率、复发性主要不良心血管事件(包括心血管相关住院、急性心力衰竭就诊)	
APOLLO-B NCT03997383	12 个月后 6 min 步行距离	
试验名称	研究进度	
ATTRIBUTE-CM NCT03860935	2020 年 11 月招募截止,未能达到 12 个月的次要终点(6 min 步行距离变化);与 30 个月全因死亡率、心血管相关住院率有关的研究仍在进行中	
CARDIO-TTRansform NCT04136171	2022 年中期招募截止	
HELIOS-B NCT04153149	2021 年 8 月招募截止	
APOLLO-B NCT03997383	12 个月主要终点指标为 6 min 步行距离变化,12 个月次要终点为 Kansas City 心力衰竭问卷总分;12 个月 6 min 步行距离、死亡率和心血管相关住院率均无明显差异	

注:TTR 为转甲状腺素蛋白;ATTR-CM 为 ATTR- 心肌病

心房颤动患者,房室交界消融联合永久性起搏器植入术可能是最后合适的选择。现有数据表明,射频导管消融治疗心脏淀粉样变性的早期病变成功率较高^[11]。

3.3.2 传导系统疾病 心脏淀粉样变性患者普遍存在传导系统疾病,AL-CM 和 ATTR-CM 经常累及希浦系统^[8,12-13]。因此,临床上应密切监测并决定是否需植入永久性起搏器。非持续性室性心律失常在 AL-CM 和 ATTR-CM 患者中也很常见,但埋藏式心脏复律除颤器在提高心脏淀粉样变性患者生存率方面仍不确切,因此建议参考心力衰竭指南提出的植入型心律转复除颤器指征标准。

3.3.3 主动脉瓣狭窄 心脏淀粉样变性患者发生主动脉瓣狭窄的概率较高,特别是 ATTRwt-CM 患者。在接受经导管主动脉瓣置换术的患者中,约 16%可能患有 ATTR-CM^[14]。最新数据表明,经导管主动脉瓣置换术可能有助于改善患者症状^[15]。

3.3.4 神经病变 AL-CM 和 ATTRv-CM 患者均可发生多发性神经病变。心脏淀粉样变性患者通常起始为小纤维神经病变,可引起脚趾和脚部感觉丧失、疼痛,但进展迅速,见图 3。如果不加以干预,将进展为大纤维神经病变,可出现进行性乏力、步态障碍,最终丧失步行能力。Patisiran、Vutrisiran、Inotersen 等 3 种 TTR 沉默剂被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 ATTRv-CM 多发性神经病变,见表 2。与安慰剂比较,这 3 种 TTR 沉默剂能延缓多发性神经病变的进展,改善部分患者生活质量^[16-19]。TTR 的

正常功能是运输视黄醇,当使用这些药物时,每天需补充维生素 A 3 000 U。使用 Patisiran 时可能发生与输液相关的不良反应,故建议至少在输液前 60 min 使用皮质类固醇、对乙酰氨基酚和抗组胺药(H1 受体阻滞剂、H2 受体阻滞剂)。Inotersen 可导致注射部位不良反应、血小板减少和肾小球肾炎,因此每周应监测血小板计数,每两周监测肾功能指标。从理论上讲,TTR 沉默剂与 TTR 稳定剂具有协同作用,但目前缺乏联合治疗的数据,也缺乏体外 TTR 干扰剂(多西环素与牛磺熊去氧胆酸或 epiallocatechin-3-gallate)相关研究,故不推荐使用。

对周围神经病变患者进行症状管理也很重要,主要包括物理治疗、神经病理性疼痛的药物(如普瑞巴林、加巴喷丁和度洛西汀)治疗和自主神经障碍治疗,见图 4。三环类抗抑郁药物可能会增加不良反应。增加液体摄入以及给予盐片、氟氢可的松、米多君或屈西多巴等均可改善体位性低血压,但对于心脏受累的心力衰竭患者,耐受性可能较差。吡斯的明是体位性低血压的另一种选择,且无液体潴留或仰卧位高血压风险^[20]。此外,弹力袜及腹部绑带也可能有效。

3.3.5 胃肠道功能障碍 心脏淀粉样变性可通过多种潜在机制影响胃肠道功能。胃肠黏膜受损可导致吸收不良或蛋白质丢失性肠病,神经受累可表现为胃肠道功能障碍,血管受累可表现为消化道出血。小肠细菌过度生长和肠梗阻也可表现为肠道功能障碍,见图 5。临床上建议给予支持性治疗并请消

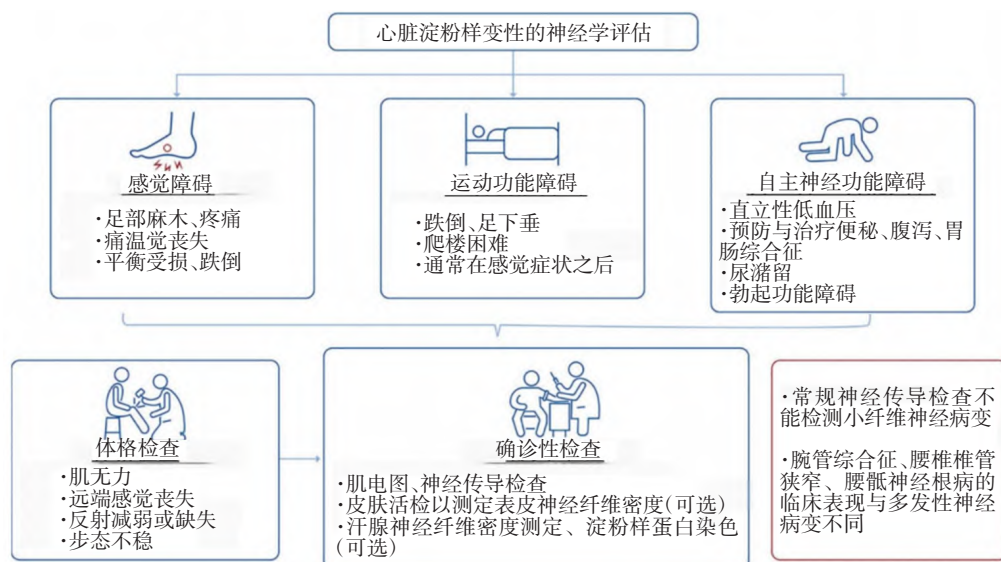
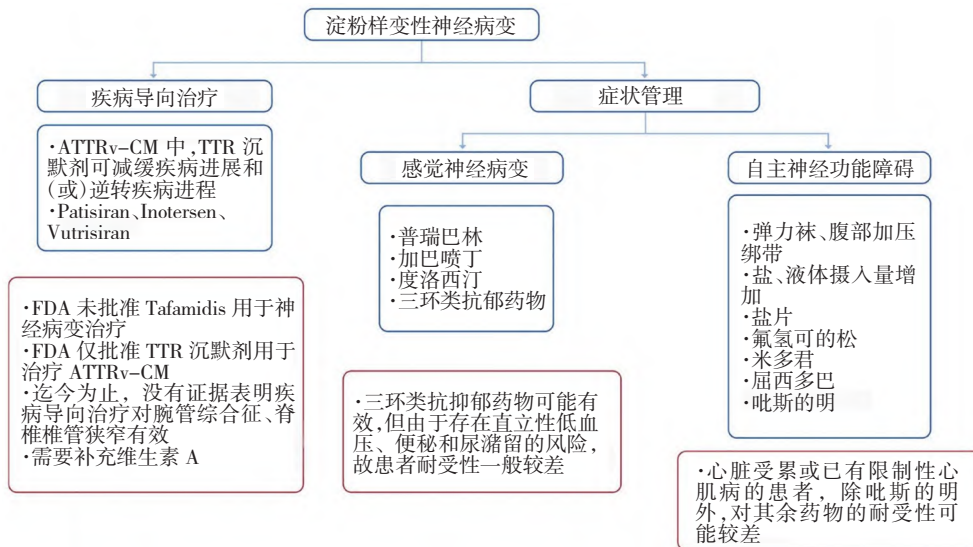


图 3 心脏淀粉样变性多发神经病变的表现与评估



注:TTR 为转甲状腺素蛋白;ATTRv-CM 为 ATTRv- 心肌病;FDA 为食品药品监督管理局

图 4 心脏淀粉样变性神经病变的治疗

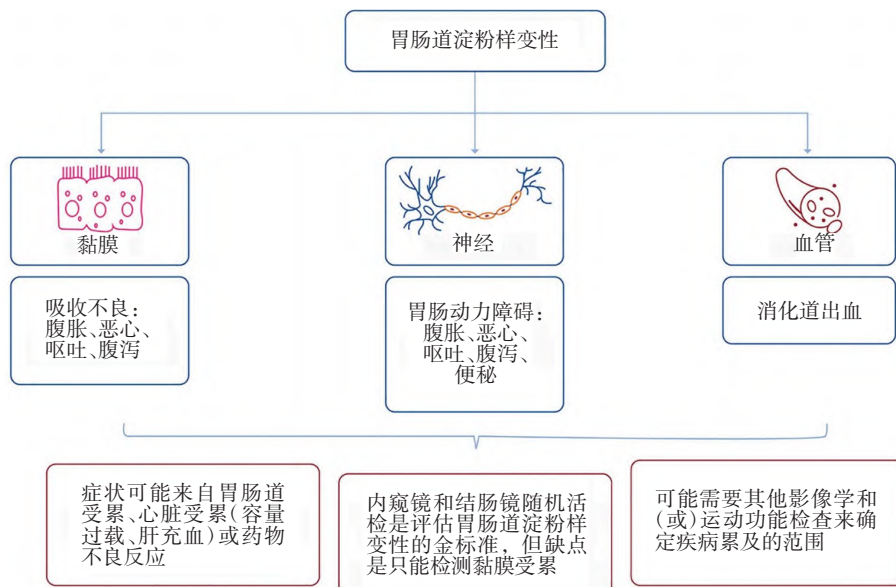


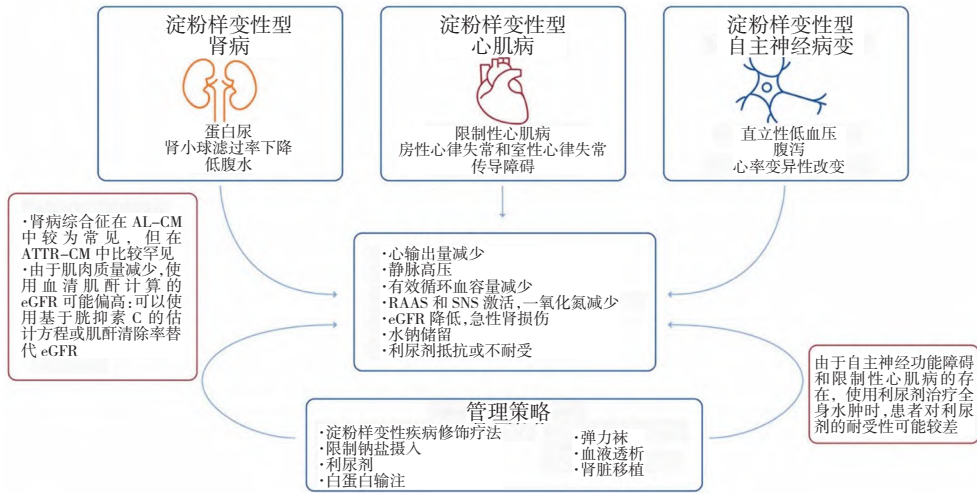
图 5 心脏淀粉样变性胃肠道功能障碍的表现与评估

化科专家会诊。

3.3.6 肾脏病变 在 AL-CM 患者中,肾脏是最常见的淀粉样物质沉积部位之一,约 70% 的患者受累,通常以肾病综合征、进行性肾功能丧失为特征^[21]。其中肾病综合征较为严重,伴大量蛋白尿、低白蛋白血症和全身水肿。在一小部分患者中,淀粉样物质沉积可仅限于肾间质间隔和(或)血管。这些患者通常肾功能减退,但蛋白尿很少,见图 6。淀粉样变性相关肾病综合征的支持性治疗与其他肾小球疾病相关肾病综合征的治疗方法类似,包括限制钠摄

入、祥利尿剂(有时与噻嗪类利尿剂联用)、弹力袜等。如果血压尚可,可使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂来降低蛋白尿水平。

3.3.7 血液学表现 AL-CM 是一种蛋白质错误折叠疾病,可伴有浆细胞或 B 淋巴细胞增生性疾病。多发性骨髓瘤与 AL-CM 相似,也表现为克隆扩增,但其浆细胞负荷通常较高,淀粉样物质沉积不常见。然而,10%~15% 的多发性骨髓瘤患者也患有 AL-CM^[22],10% 的 AL-CM 与多发性骨髓瘤相关^[23]。多发性骨髓瘤合并 AL-CM 的治疗包括大剂量美法



注:L 为免疫球蛋白轻链型;TTR 为转甲状腺素蛋白;AL-CM 为 AL- 心肌病;ATTR-CM 为 ATTR- 心肌病;eGFR 为估算肾小球过滤率;RAAS 为肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统;SNS 为交感神经系统

图 6 心脏淀粉样变性对肾功能的影响

仑联合干细胞移植或达雷托珠单抗联合环磷酰胺、硼替佐米和地塞米松。

在选定的 ATTR-CM 和 AL-CM 晚期患者以及 D 期心力衰竭患者中,心脏移植可能也是一种治疗选择。鉴于此类患者缺乏持久的机械循环支持,目前成人供体分配系统优先考虑 ATTR-CM 和 AL-CM 患者。由于多器官淀粉样蛋白浸润较为常见,心脏淀粉样变性患者的心脏移植禁忌证主要考虑心外受累程度以及其对移植后发病和死亡的影响。对于 AL-CM 患者,干细胞移植后进行心脏移植是最理想的方式,且在考虑移植之前达到非常好的

部分或完全血液学缓解,见图 7。

4 心脏淀粉样变性的多学科管理

由于淀粉样蛋白原纤维可以沉积在多个器官中,心脏淀粉样变性患者常有心脏外表现,包括肾脏、神经系统、胃肠道和骨骼肌系统等,可严重降低患者生活质量。因此,多学科管理至关重要,见图 8。总的来说,心脏淀粉样变性的治疗涉及以下学科的医务工作者,包括心脏科医生(主要负责诊断、监测心脏功能以及针对性心脏治疗)、神经科医生(管理淀粉样变性相关的神经系统症状)、胃肠科医生(处



注:L 为免疫球蛋白轻链型;AL-CM 为 AL- 心肌病

图 7 AL-CM 的治疗



注: HFpEF 为射血分数保留的心力衰竭

图 8 心脏淀粉样变性的多学科管理

理心脏淀粉样变性可能引发的胃肠道问题)、遗传学顾问(为有家族史的患者提供遗传风险评估和咨询)、肾脏病专家(评估和治疗心脏淀粉样变性对肾功能的影响)、药剂师(提供药物治疗的咨询,确保治疗方案的最优化)、护理人员(协助实施治疗计划,提供日常护理和患者教育)。

5 总结

心血管内科医生在临床上遇到一些心力衰竭患者时,应多考虑心脏淀粉样变性的可能性,并运用准确的诊断路径,及时识别多系统淀粉样变性的存在。多学科管理在优化管理心脏淀粉样变性中十分重要,建议协调不同学科专家来优化诊疗,以提高诊断的精确性,从而制定个性化治疗方案,并通过持续监测和适时调整治疗方案来改善患者的预后和生活质量。

参 考 文 献

[1] Michelle MK, Frederick LR, Amrut VA, 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.

[2] Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. Circ Heart Fail, 2022, 15(1): e008193. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193.

[3] Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310(24): 2658-2667. DOI: 10.1001/jama.2013.283815.

[4] Siddiqi OK, Mints YY, Berk JL, et al. Diflunisal treatment is associated with improved survival for patients with early stage wild-type transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy: the Boston University Amyloidosis Center experience[J]. Amyloid, 2022, 29(2):

71-78. DOI: 10.1080/13506129.2021.2000388.

[5] Ibrahim M, Saint CGR, Lacy S, et al. The use of diflunisal for transthyretin cardiac amyloidosis: a review[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2): 517-524. DOI: 10.1007/s10741-021-10143-4.

[6] Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, et al. Spironolactone in patients with an echocardiographic HFpEF phenotype suggestive of cardiac amyloidosis: results from TOPCAT[J]. J Am Coll Cardiol HF, 2021, 9(11): 795-802. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.06.007.

[7] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2021, 385(16): 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.

[8] Giancaterino S, Urey MA, Darden D, et al. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis[J]. J Am Coll Cardiol EP, 2020, 6(4): 351-361. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.01.004.

[9] El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(5): 589-597. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.079.

[10] 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]. Circulation, 2022, 145(18): e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.

[11] Donnellan E, Wazni O, Kanj M, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis[J]. Europace, 2020, 22(2): 259-264. DOI: 10.1093/europace/euz314.

[12] Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, et al. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(4): 1046-1051. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00267-2.

[13] Barbhuiya CR, Kumar S, Baldinger SH, et al. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(2): 383-390. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.09.016.

[14] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx350.

[15] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa170.

[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. DOI: 10.1056/NEJMoa1716153.

[17] Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. HELIOS-A: 9-month results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy [J].

(下转第 337 页)

价值。

参 考 文 献

[1] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics 2018 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e467–e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.

[2] 杨馨尧, 吴江. 心脏磁共振在肥厚型心肌病心肌应变力分析中的应用进展[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(2): 105–108. DOI: 10.12015/issn.1674–8034.2021.02.026.

[3] 徐洪高, 迟文, 孙建忠. 心脏磁共振组织追踪技术在评估扩张型心肌病患者左心室心肌应变中的价值[J]. *心电与循环*, 2022, 41(1): 70–73. DOI: 10.12124/j.issn.2095–3933.2022.1.2021–4316.

[4] Romano S, Judd RM, Kim RJ, et al. Feature tracking global longitudinal strain predicts mortality in patients with preserved ejection fraction: a multicenter study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): 940–947. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.10.004.

[5] Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-derived myocardial strain measures in normal subjects[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(2): 196–205. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.12.025.

[6] He J, Zhao SH, Lu MJ. Heart MRI feature tracking technology and its research progress[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2020, 11(6): 469–473. DOI: 10.12015/issn.1674–8034.2020.06.018.

[7] 李亚萍, 赵蕾, 马晓海, 等. 磁共振组织追踪技术评价冠心病患

者心肌应变的改变[J]. *心肺血管病杂志*, 2019, 38(4): 418–422. DOI: 10.3969/j.issn.1007–5062.2019.04.023.

[8] Mahdiui ME, Bijl P, Abou R, et al. Global left ventricular myocardial work efficiency in healthy individuals and patients with cardiovascular disease[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(9): 1120–1127. DOI: 10.1016/j.echo.2019.05.002.

[9] Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(1): 31–39. DOI: 10.1093/ehjci/jej131.

[10] 周晶晶, 唐雪培, 喻思思, 等. 基于 CT 特征追踪技术评估冠心病患者左心室心肌应变的初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(4): 392–397. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149–20210827–00801.

[11] 李瑞, 黄钰迅, 陈梓娴, 等. 心脏磁共振特征追踪技术评估右室心肌应变的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(10): 98–100. DOI: 10.12015/issn.1674–8034.2021.10.025.

[12] Hinojar R, Fernández-Golfín C, González-Gómez A, et al. Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249: 467–472. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.087.

(收稿日期:2022–12–06)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 315 页)

Neurology, 2021, 96: 1234.

[18] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1716793.

[19] Adams D, Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 49–59. DOI: 10.1016/S1474–4422(20)30368–9.

[20] Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, et al. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(9): 1294–1298. DOI: 10.1136/jnnp.74.9.1294.

[21] Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(12): 3458–3471. DOI: 10.1681/ASN.2006050460.

[22] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(6): 583–596. DOI: 10.1056/NEJMra023144.

[23] Siragusa S, Morice W, Gertz MA, et al. Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of the literature[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(1): 101–106. DOI: 10.1007/s00277–010–1028–8.

(本文由浙江省医学会推荐)

(收稿日期:2024–06–01)

(本文编辑:陈丹)