《2020年加拿大心脏淀粉样变性 患者评估和治疗的联合立场声明》 解读

**[摘要]**心脏淀粉样变性主要有免疫球蛋白轻链型和转甲状腺素蛋白型两个亚型,病情进展迅速,预后差。心脏淀粉样变性 早期诊治至关重要,但是临床漏诊和误诊率高。加拿大心血管学会联合加拿大心力衰竭学会发表的《心脏淀粉样变性患者评估 和治疗的联合立场声明》就心脏淀粉样变性患者的流行病学、临床诊断和治疗进行了较为全面的阐述，本文拟就其重点内容进 行介绍。

心脏淀粉样变性（cardiac amyloidosis, CA）是由 于错误折叠的纤维淀粉样前体蛋白沉积于心脏组 织所致。累及心脏的系统性淀粉样变性主要有两个 亚型：免疫球蛋白轻链型CA（AL-CA）和转甲状腺 素蛋白型CA（ATTR-CA）。ATTR-CA根据有无基因 突变分为遗传型（遗传型ATTR-CA,即hATTR）和 野生型（野生型ATTR-CA，即wtATTR），后者与老 年相关。CA早期诊治至关重要，患者常因延误诊治 预后显著恶化。2020年3月加拿大心血管学会联合 加拿大心力衰竭学会在《Canadian Journal of Cardi­ology） 发表了《心脏淀粉样变性患者评估和治疗的

联合立场声明》（下称声明）［1］。这是全球首次国家 级别心血管专业组织就CA患者的流行病学、临床 诊断和治疗进行的较为全面的总结，并为该疾病 的诊治提供依据，本文就其重点内容进行解读。

1**流行病学**

CA特别是ATTR型，实际发病率和患病率尚不 明确。尸检发现80岁以上个体中25%的心脏标本 中有ATTR沉积物。核素显像发现有约13%的射血 分数保留型心力衰竭患者、16%经导管主动脉瓣置 换术治疗的严重主动脉瓣狭窄的患者以及5%的 “肥厚型心肌病患者”最终被诊断为ATTR型淀粉样 变。ATTR和AL是大多数CA的主要病因。心脏组织也能检测出其他淀粉样前 体蛋白，但极为罕见和（或）缺乏临床表现。超过 50%的AL-CA累及心脏，预后差*。*与AL心肌病相 比,ATTR患者年龄较大，尽管心室壁相对较厚，但

临床症状通常较轻，左心室射血分数（left ventricle ejection fraction, LVEF）较低。

2**临床表现**

对于怀疑患有CA的患者，应进行全面的病史 询问和体格检查，筛查该疾病心血管系统和心外系 统症状和体征。心脏受累时心功能不全最常见。主 要表现为左心心力衰竭症状:呼吸困难、端坐呼吸、 阵发性夜间呼吸困难；右心力衰竭症状：水肿和 （或）腹水、肝肿大、运动不耐受、腹胀和早饱、严重 疲劳或两者兼有。晕厥和直立性头晕常见。高血压 患者无明显原因需要减少或停用降压药物（特别是 B受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂）时，应 考虑CA的可能。传导系统病变和快速性心律失常 也很常见，尤其是心房颤动/心房扑动。也可见室性 心律失常。老年ATTR型患者主动脉瓣狭窄的患病 率增加，特别是低流量低压力阶差的严重主动脉瓣 狭窄。在没有心外膜冠状动脉狭窄的情况下，冠状 动脉微血管周围的淀粉样蛋白沉积也可导致心绞 痛，但极少发生心肌梗死。

CA心外表现是CA及其亚型的重要“预警”指 标。自主神经异常在两种亚型中均非常常见，包括 体位性低血压、胃肠道表现［如腹泻和*（*或）便秘］、出 汗异常和勃起功能障碍。周围神经病变也均可见于 两种亚型,并且是hATTR型的主要表现。典型表现 是双侧感觉/运动多发性神经病，始于下肢并逐渐 向上发展。腕管综合征非常常见,且多为双侧。ATTR 患者腕管综合征可早于心脏表现出现。腰椎管狭窄 症、多次骨科手术史和自发性肱二头肌肌腱断裂在 wtATTR患者中也很常见。AL型值得注意的其他心 外表现包括自发性出血或瘀伤（通常在眼眶周围区 域），软组织受累表现如巨舌症、肾功能不全和肾病 综合征。肾脏受累通常在ATTR中不具有典型意义, 而慢性肾脏病变通常是心功能不全发展的结果。

声明总结了合并于心力衰竭症状和体征的5 个临床特征:（1）无法解释的左心室壁厚度增加； （2）60岁以上的低流量、低压力阶差的主动脉瓣狭 窄且LVEF＞40% ；（3）无法解释的周围感觉运动神 经病和（或）自主神经功能障碍；（4）双侧腕管综合 征病史;（5）已确诊心外系统淀粉样变性。当有任何 这些临床特征时,需要高度怀疑CA,建议进行CA 的诊断检查。对于病因未明的进行性心力衰竭患 者,必须高度怀疑CA可能,以免延误诊断。

3 CA**的评估**

建议对疑似CA患者进行心力衰竭常规检查， 包括12导联心电图，肌钙蛋白和脑钠肽（brain na­triuretic pep tide, BNP）/N末端脑钠肽前体（NT- proBNP）以及心脏影像学检查［经胸超声心动图和心 脏磁共振（cardiac magnetic resonance, CMR）］o 典型 CA心电图表现包括:QRS低电压（尤其是肢体导线 低电压）和假性心肌梗死图形，敏感度较低，而临床 更为常见的是心电图低电压和心脏影像学左心室 壁厚度增加的不匹配组合。心电图表现左心室肥厚 并不能排除CA。其他非特异性表现包括心房颤动， 传导系统病变和室性期前收缩。CA患者的血清心 脏生物标志物如肌钙蛋白和BNP/NT-proBNP通常 持续升高,且升高程度常与心力衰竭严重程度不成 比例。

与CA相关的超声心动图表现包括:左心室腔正 常或较小、左右心室壁厚度和心脏瓣膜厚度增加、舒 张功能障碍和少量心包积液。这些发现都是非特异 性的，尤其是在疾病早期阶段可能并不存在。在排除 其他病因的情况下，左心室壁厚度＞1.2 cm需进一

步检查并排除浸润性疾病。左心室壁增厚通常是对 称的，但也有不对称的报道。LVEF通常正常，也可 降低。舒张功能多为异常，而限制性异常多见于疾 病晚期。超声斑点追踪显像检测左心室纵向收缩应 变时，如果提示整体纵向应变受损而心尖部正常 （基底至心尖梯度，心尖保留现象），是比较特异性 的表现，有助于鉴别CA与其他导致左心室壁增厚 的疾病。

CMR对于评估CA疑似病例非常有价值，典型 表现为弥漫性透壁或心内膜下钆延迟强化显像（late gadolinium enhancement, LGE）, native Ti 时间增力卩， 增强后Ti弛豫时间缩短和细胞外容积（extracellular volume,ECV）增加。心内膜下LGE可能与AL型更 相关，而透壁性LGE与ATTR型更相关。声明建议对 所有疑似CA患者进行超声心动图左心室纵向应变 检查，或者CMR的LGE和Ti成像检查，评估有无 CA的特征，以及有无心力衰竭其它病因。

心力衰竭标准检查时提示CA的患者均应接受 确诊检查（图1）。声明建议首先需行血清/尿液蛋 白电泳包括免疫固定电泳和血清游离轻链（serum free light chain, sFLC）检查以明确有无AL-CA或其 他浆细胞异常病变。蛋白电泳阴性不能排除 AL-CA，因为可能不能检测到少量单克隆蛋白。如 果检测到单克隆免疫球蛋白，特别是sFLC的k/X 比值异常,AL-CA可能性增高。此外不存在浆细胞 异常增殖疾病而存在慢性肾脏功能不全时，可能血 中游离轻链均有升高，但k/X比值正常。意义不明 的单克隆免疫球蛋白血症也常见于wtATTR患者。 当怀疑恶性浆细胞病时，必须进行组织活检，并确 定淀粉样沉积物的蛋白亚型。确诊为AL-CA的患 者需要紧急转诊血液科治疗。

进行血单克隆免疫球蛋白检测后，建议应用骨 放射性示踪剂的核素显像术诊断ATTR-CA。阳性 结果定义为心脏与骨摄取比较视觉评分》2级，或 心脏与对侧肺摄取比值》1.5，不存在单克隆免疫球 蛋白情况下即可诊断ATTR-CA，而无需进行组织 活检。蜘Tc标记的化合物，包括3,3-二麟基-1,2- 丙二羧酸焦磷酸盐和羟甲基-二麟酸酯，即使是对 早期疾病，诊断敏感性也非常高[2]o

心内膜心肌活检仍是诊断金标准。声明建议现 有无创检查结果不明确或与临床表现不符时，需要 进行心内膜心肌活检，并行质谱或免疫组织化学/ 免疫荧光法分析，以进行诊断和分型。心肌活检样 本需行刚果红染色，偏振光显微镜观察淀粉样沉积 物呈苹果绿双折射即可确诊。鉴定亚型需要进行免 疫组织化学染色、免疫荧光或激光显微切割行质谱 分析。AL-CA的诊断需要组织活检确认。筛查时发 现有单克隆免疫球蛋白的患者需行骨髓活检，以排 除是否并发多发性骨髓瘤。如果心外部位（例如腹 壁脂肪、直肠、结肠或其他软组织）的活检结果阳性 并且伴有心脏受累的影像学证据，则不需要再行心 内膜心肌活检即可诊断CA。临床受累器官直接活 检敏感性最高。

确诊ATTR后*，*应进行基因测序以区分hATTR 与wtATTR。这与预后评估、心外组织累及可能性、 家系筛查以及治疗相关。一旦发现有ATTR基因突 变,建议进行遗传咨询。

4 CA**的治疗**

CA的治疗分为两大部分：（1）已受累靶器官的 治疗,主要是心力衰竭和心律失常；（2）疾病缓解治 疗，预防淀粉样蛋白进一步沉积。

4.1心力衰竭和心律失常治疗CA的病理生理涉 及进展为限制型心肌病，并伴有不同程度的自主神 经功能障碍，因此导致CA患者对常用心力衰竭治 疗药物的耐受性差*,*如P受体阻滞剂、ACEI和 ARB,需谨慎使用。地高辛和钙通道阻滞剂会增加局 部毒性的风险，应避免使用。限钠和利尿仍是治疗 心力衰竭的主要手段。

如果CA患者心力衰竭症状难以控制，应考虑 已进展为重度心力衰竭。较早报道表明CA患者接 受心脏移植的预后较差，但是目前研究显示仔细选 择适应证的ATTR-CA和AL-CA患者接受心脏移 植后与其他心脏移植患者有着相似的短期和中期 预后。声明建议对于因CA而致重度心力衰竭患者, 如果没有明显的心外器官累及，并且预测疾病进展 风险低和（或）疾病缓解治疗反应良好，可考虑进行 心脏移植。已有报道AL患者成功心脏移植后再进 行自体干细胞移植（autologous stem cell transplanta­tion, ASCT） ，该疗法尚有争议。肝移植可以阻止突变 ATTR蛋白继续产生，是hATTR患者的缓解疗法， 已有联合或者先后进行心肝移植治疗hATTR-CA 患者的报道。迄今为止，左心室辅助装置是否适合 用于治疗CA尚不清楚。有小样本研究表明，预后劣

单克隆蛋白阴性

于扩张型心肌病,特别是左心室心腔较小时。

CA患者心房颤动较常见，目前尚无研究比较 心率控制和节律控制的策略。CA患者对传统的节 律控制药物通常耐受性差，其中胺碘酮耐受性最 好。长期节律控制，包括左心房导管消融的疗效尚 不确定，预测疗效差，因为存在弥漫心房淀粉变。CA 患者左心房血栓和血栓栓塞事件的风险特别高,尚 未有特定的抗凝策略。声明建议无论脑卒中或系统 性血栓栓塞风险评分如何，对没有禁忌证的伴发房 颤的CA患者应常规进行抗凝治疗。没有数据比较 华法林和新型口服抗凝剂之间的差异，后者可能更 适合。

传导系统病变在CA患者中很普遍，且进展迅 速，相当一部分患者死亡是由于完全性房室传导阻 滞，但尚不清楚起搏是否会改善生存率。目前证据 尚不足以支持在不符合当前指南适应证的CA患者 中常规预防性植入起搏器。心脏再同步治疗的疗效 尚不得而知。CA患者心源性猝死发生风险高，可能 是由于室性心律失常、缓慢性心律失常(通常为完 全性传导阻滞)或无脉性电活动。有研究表明，因二 级预防接受植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator,ICD)治疗的 CA 患者中，有 多达32%的患者发生了恰当的电击治疗，但是尚未 有证据表明ICD可有效预防(一级预防)LVEF <35%的CA患者心脏骤停或死亡。建议依据常规 适应证植入ICD用于二级预防，用于一级预防要个 体化。

4.2改善疾病进程治疗抑制异常产生的游离轻 链可减缓AL疾病进展。AL-CA如不治疗进展迅 速，预后很差，及时诊断和治疗是关键。通常建议在 符合条件的患者中进行化疗，并可考虑行ASCT[3]O

针对ATTR的新型疗法可减缓和预防ATTR疾 病的进展。氯苯唑酸Tafamidis是一种口服ATTR稳 定剂，可与ATTR四聚体结合并防止其解离为不稳 定的致淀粉样物质单体。在转甲状腺素蛋白心肌病 临床试验(ATTR-ACT)中,441例纽约心脏协会 (NYHA)心功能分级I 级的ATTR-CA患者 (76%wtATTR,24%hATTR)随机分至氯苯唑酸组和 安慰剂组，随访30个月，氯苯陛酸组病死率降低 32%,心血管住院率降低30%。与安慰剂相比，氯苯 陛酸耐受性良好，患者生活质量和6 min步行试验 均显著改善。

可防止肝脏产生TTR蛋白的RNA沉默剂包括 inotersen 和 patisiran。其中 inotersen 是反义寡核昔

酸,patisiran是小干扰RNA。两种药物都已在可自主 活动的家族性淀粉样变多发性神经病(hATTR-PN) 患者中完成了皿期临床试验。NEURO-TTR试验将 172例hATTR-PN患者随机分至inotersen组或安 慰剂组，随访15个月后,inotersen组患者的神经功 能和生活质量均显著优于安慰剂组。APOLLO研究 中225例hATTR-PN患者随机分至静脉使用 patisiran组和安慰剂组。随访18个月,patisiran组患 者的神经功能和生活质量与安慰剂相比均得到显 著改善。两项研究均未入选wtATTR患者，也没有通 过活检或核素显像检查以确认是否伴有心脏受累。 对APOLLO研究中126例左心室壁增厚的患者的 预设亚组分析表明,patisiran治疗组与安慰剂组相 比，平均左心室壁厚、整体纵向应变和NT-proBNP 下降,病死率和心脏住院率有降低趋势。迄今尚未 公布ATTR沉默剂治疗ATTR-CA的RCT研究结果。

声明建议应用氯苯唑酸治疗NYHA 1~皿级 ATTR-CA患者*,*应用TTR RNA沉默剂治疗hAT- TR-PN患者。尚未有研究评估氯苯唑酸和TTR沉 默剂联合治疗的疗效和安全性。对于混合型hATTR (心脏和周围神经均受累)患者，使用氯苯唑酸还是 RNA沉默剂，需要多学科(特别时心脏和神经科)评 估和个体化实施。其他有潜力的CA治疗药物包括： 二氟尼柳(diflunisal),多西环素与牛磺去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid，TUDCA)或熊去氧胆酸 (ursodiol)联用，表没食子儿茶素3-没食子酸酯 (epigallocatechin 3-gallate, EGCG)。

5**随访和监测**

声明建议定期复查BNP/NT-proBNP水平、超声 心动图和CMR,以监测CA患者的心脏病进展和 (或)对治疗的反应。多建议每6~48个月和(或)临 床恶化时复查超声心动图或CMR。目前尚不建议用 骨放射性示踪剂核素显像来监测疾病的进展和 (或)对治疗的反应。

6**预后**

CA预后差异很大，取决于亚型和心脏及心脏 外的累及程度。肌钙蛋白和BNP水平是AL-CA和 ATTR-CA生存率的最强预测指标。梅奥诊所已开 发了一套基于心脏生物标志物的AL-CA分级系 统，之后修订时又纳入sFLC水平，该系统已得到验 证且广泛应用于危险分层，并用于筛选适合ASCT 治疗患者。ATTR-CA尚缺乏公认的分期预测系统。

近年来，对CA的诊断评估和治疗方法已得到 重大改善。随着AL和ATTR-CA缓解疗法的发展， 人们对该病及疾病早期识别和诊断重要性的认识 不断增加。心血管专科医生学习识别CA临床线索、 掌握有效的诊断策略并了解主要治疗进展势在必 行。该立场声明旨在为临床医生提供评估和管理关 键要素的概述，帮助早期识别、诊断和实施适当的 治疗方法，并有望进一步改善CA患者的预后。

**参考文献**

1. Fi**n**e NM, Davis MK, A**n**derso**n** K, e**t** al. Ca**n**adia**n** Cardiovasc**u**lar Socie**t**y/Ca**n**adia**n** Hear**t** Fail**u**re Socie**t**y **J**oi**nt** Posi**t**io**n** S**t**a**t**eme**nt** o**n t**he Eval**u**a**t**io**n** a**n**d Ma**n**a**g**eme**nt** o**f** Pa**t**ie**nt**s Wi**t**h Cardiac Amyloidosis **[J]**. Ca**n J** Cardiol, 2020, 36(3): 322-334. DOI : 10. 1016/j.cjca.2019.12.034.
2. 任静芸，何山，田庄，等.核医学显像在心肌淀粉样变诊断中的 应用进展**[J]**.中华核医学与分子影像杂志,2019, 39(12): 7**5**9-762.
3. 田庄，张抒扬.转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病的治疗**[J]**.中华 心血管病杂志，2020, 4**8(**1) : **8**6-**8**9

(收稿日期：2020-06-01) (本文编辑:杨丽)