

• 临床诊疗 •

## 免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性临床分析

王立明<sup>1</sup>, 田颖<sup>2</sup>, 赵蕾<sup>3</sup>, 杨新春<sup>3\*</sup>



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 背景 免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性 (AL-CA) 进展快、病死率高,但目前对其临床特点认识不足。目的 总结 AL-CA 患者临床资料,提高临床认知。方法 回顾性分析 2012 年 1 月—2016 年 12 月于首都医科大学附属北京朝阳医院住院并诊断为 AL-CA 的 43 例患者的一般资料、临床症状和体征、实验室检查、十二导联心电图、超声心动图、心脏核磁共振成像、病理组织活检及治疗策略。结果 AL-CA 患者平均发病年龄 ( $59 \pm 10$ ) 岁,且多见于男性 [32 例 (74.4%)] ,轻链分型以  $\lambda$  型为主 [30 例 (69.8%)] , 25 例 (58.1%) 合并多发性骨髓瘤。患者入院症状各异,临床表现主要以胸闷气促 [18 例 (41.9%)]、下肢水肿 [9 例 (20.9%)] 及乏力 [9 例 (20.9%)] 等表现多见。实验室检查多见 B 型利钠肽 (BNP) [3 474 (1 079, 7 040) ng/L] 及心肌肌钙蛋白 I (cTnI) [0.21 (0.06, 1.47)  $\mu$ g/L] 升高,部分合并血红蛋白下降 [13 例 (30.2%)] 及血肌酐 [32 例 (74.4%)] 升高。十二导联心电图表现依次为假性病理性 Q 波 12 例 (27.9%)、肢体导联低电压 11 例 (25.6%) 及胸前导联 R 波递增不良 6 例 (14.0%),可出现节律异常及传导阻滞。超声心动图表现为心房增大 34 例 (79.1%)、心室壁增厚 35 例 (81.4%) 及心肌闪烁样回声或毛玻璃样改变 8 例 (18.6%),合并舒张及收缩功能受限 21 例 (48.8%),合并心包积液 19 例 (44.2%)。心脏核磁共振成像心室壁钆延迟强化阳性率高 (4/4)。病理组织活检以骨髓活检最为普及 [60.6% (20/33)] ,但肾穿活检阳性率高 (5/6)。大部分患者接受化疗 [38 例 (88.4%)] ,最常用方案为地塞米松 + 硼替佐米或地塞米松 + 环磷酰胺 + 硼替佐米。结论 本组 AL-CA 患者临床表现没有特异性,实验室检查多见 BNP 及 cTnI 升高,心电图可见肢体导联低电压或假性病理性 Q 波,超声心动图表现同心性左心室肥大或心肌闪烁样回声,心脏核磁共振成像出现钆延迟强化影像,心外组织活检以肾穿刺活检阳性率高。

**【关键词】** 淀粉样变性; 心肌; 肌钙蛋白; 超声心动描记术; 压力; 活组织检查

**【中图分类号】** R 597.2 **【文献标识码】** B DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.048

王立明, 田颖, 赵蕾, 等. 免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性临床分析 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (27): 3474-3478. [www.chinagp.net]

WANG L M, TIAN Y, ZHAO L, et al. Clinical analysis of immunoglobulin amyloid light-chain cardiac amyloidosis [J]. Chinese General Practice, 2020, 23 (27): 3474-3478.

**Clinical Analysis of Immunoglobulin Amyloid Light-chain Cardiac Amyloidosis** WANG Liming<sup>1</sup>, TIAN Ying<sup>2</sup>, ZHAO Lei<sup>3</sup>, YANG Xinchun<sup>3\*</sup>

1.Department of Geriatric Cadres, Beijing No.6 Hospital, Beijing 100007, China

2.Department of Hematology, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

3.Heart Center, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

\*Corresponding author: YANG Xinchun, Professor, Chief physician; E-mail: yxc6229@sina.com

**【Abstract】** **Background** The immunoglobulin amyloid light-chain cardiac amyloidosis (AL-CA) has a rapid progress and a high mortality rate, but its clinical characteristics are not fully recognized at present. **Objective** To summarize the clinical data of immunoglobulin AL-CA patients to improve clinicians' awareness of this disease. **Methods** Forty-three inpatients with AL-CA from Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University were enrolled from January 2012 to December 2016. A retrospective analysis was performed on their general data, clinical symptoms and signs, laboratory examination, 12-lead electrocardiogram, echocardiogram, cardiac magnetic resonance imaging, biopsy and therapeutic strategies. **Results** (1) The mean onset age was ( $59 \pm 10$ ) years old. Men had a higher prevalence rate [74.4% (32/43)]. Type  $\lambda$  was the most prevalent [69.8% (30/43)]. 25 cases (58.1%) were accompanied with multiple myeloma. (2) Symptoms observed during admission were

基金项目: 中国博士后基金 (2018M641419); 北京市博士后工作经费资助项目 (2018-22-114)

1.100007 北京市第六医院老年干部科 2.100020 北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院血液内科 3.100020 北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心

\*通信作者: 杨新春, 教授, 主任医师; E-mail: yxc6229@sina.com

数字出版日期: 2020-04-10

various. Clinical manifestations mainly consisted of chest tightness and shortness of breath [18 cases (41.9%)], edema of lower extremity [9 cases (20.9%)] and tiredness [9 cases (20.9%)]. (3) The increase in BNP [3 474 (1 079, 7 040) ng/L] and cTnI [0.21 (0.06, 1.47)  $\mu$ g/L] were common in laboratory tests, some of which were accompanied with decreased hemoglobin [13 cases (30.2%)] and elevated serum creatinine [32 cases (74.4%)]. The most common manifestations of electrocardiogram were pathologic Q wave [12 cases (27.9%)], low voltage of the limb leads [11 cases (25.6%)] and poor R wave progression in precordial leads [6 cases (14.0%)]. Dysrhythmia and conduction block were also be found in some cases. Echocardiography showed atrial enlargement [34 cases (79.1%)], ventricular wall thickening [35 cases (81.4%)], myocardial scintillating echo or ground-glass attenuation [8 cases (18.6%)], restricted diastolic and systolic function [21 cases (48.8%)], pericardial effusion [19 cases (44.2%)]. Cardiac MRI showed high positive rate (4/4) of late gadolinium enhancement. Among all kinds of biopsies, bone marrow biopsy was the most used [60.6% (20/33)], however, renal biopsy has the highest positive rate (5/6). (4) Most patients received chemotherapy [38 cases (88.4%)]. The regimens mostly used were BD (bortezomib + dexamethasone) and CyBorD (cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone). **Conclusion** According to the results of this series of cases, the clinical manifestations of patients with AL-CA are very nonspecific. The increase of BNP and cTnI is more common in laboratory tests, electrocardiogram shows low voltage of the limb leads or pathologic Q wave, echocardiography shows concentric left ventricular hypertrophy or myocardial scintillating echo, cardiac MRI shows late gadolinium enhancement. The highest positive results are from renal biopsy among all kinds of biopsies.

**【Key words】** Amyloidosis; Myocardium; Troponin; Echocardiography; stress; Biopsy

心肌淀粉样变性(CA)是指异常折叠的淀粉样物质沉积在心肌细胞外基质,引起心肌损害及纤维化,并影响心脏结构功能的一类少见疾病。由单克隆免疫球蛋白轻链沉积所致的免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性(AL-CA)是最常见的类型,约占所有病例的80%<sup>[1]</sup>。由于该疾病进展快,病死率高,预后极差,未治疗者存活时间一般不超过6个月<sup>[2]</sup>,因此及早诊治是临床亟须解决的问题。心内膜活检是诊断CA的金标准<sup>[3]</sup>,但由于该项操作创伤性大、操作困难,大部分医院难以开展。现阶段,心外组织病理活检结合临床表现及辅助检查是诊断该病的主要手段。本研究回顾性分析AL-CA患者的临床表现、实验室检查、影像学检查及治疗策略,以期提高医务工作者对本病的认识,改善患者整体预后。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究为单中心、回顾性研究,收集2012年1月—2016年12月于首都医科大学附属北京朝阳医院住院并诊断为AL-CA的患者,同时排除临床资料不全及无明确心脏受累证据的患者,共纳入43例。

**AL-CA诊断标准**<sup>[4]</sup>:临床上超声心动图及心脏核磁共振成像具有CA的证据,且心脏外其他部位组织病理检查证实为淀粉样变性;或者超声心动图或心脏核磁共振成像有诊断CA的证据,存在淀粉样变性的临床证据,但无任何组织病理证据证实为淀粉样变性。所有病例经病理、免疫组化或免疫荧光检查证实淀粉样物质为免疫球蛋白轻链( $\kappa$ 、 $\lambda$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 一般资料** 收集入选患者的性别、年龄、体质指数(BMI)、心率、血压。

**1.2.2 临床症状和体征** 收集患者入院时的主要症状、确诊时AL-CA病因分类及血清游离轻链分型情况。

**1.2.3 实验室检查** 收集患者的实验室检查指标,包括B型利钠肽(BNP)、心肌肌钙蛋白(cTn)I、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、D-二聚体、血清白蛋白(Alb)、碱性

磷酸酶(ALP)、血肌酐(Scr)、肌酐清除率(Ccr)及蛋白检测、尿蛋白检测、24 h尿蛋白定量、血清蛋白电泳、血清游离轻链(sFLC)检测。

**1.2.4 十二导联心电图** 收集诊断AL-CA时心电图,有无节律异常、传导阻滞、假性梗死波、肢体导联低电压、胸导联低电压、胸导联R波递增不良、ST-T改变等情况。肢体导联低电压定义为全部肢体导联电压绝对值 $\leq 0.5$  mV;胸导联低电压定义为全部肢体导联电压绝对值 $\leq 0.8$  mV。

**1.2.5 超声心动图** 使用GE Vivid 7和E9超声系统(美国GE公司),收集患者超声心动图检查结果。

**1.2.6 心脏核磁共振成像** 采用GE Signal Excite HD 1.5T超导型磁共振仪,由肘静脉注射钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA)对比剂,通过延迟钆强化(LGE)评价是否存在心内膜弥漫性延迟强化的CA典型特征及延迟强化部位。

**1.2.7 病理组织活检** 收集患者病理活检结果,取材部位包括舌体、骨髓、肾、皮肤等,经常规苏木素-伊红(HE)染色和特殊刚果红染色,淀粉样沉积物在HE染色下为无定形均质红染物质,而刚果红染色呈砖红色,观察心外活检取材组织刚果红染色阳性率。

**1.2.8 原发病治疗** 收集并总结患者的治疗方案、进行化疗的患者例数及具体方案,以及接受外周血自体造血干细胞移植(ASCT)患者的比例。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。连续变量进行正态性检验,符合正态分布的连续变量以( $\bar{x} \pm s$ )表示,不符合正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以相对数表示。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 43例中男32例(74.4%)、女11例(25.6%),平均发病年龄( $59 \pm 10$ )岁, BMI ( $23.4 \pm 2.5$ ) kg/m<sup>2</sup>, 心率80 (76, 84)次/min, 收缩压( $117 \pm 19$ ) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 其中收缩压<90 mm Hg的患者6例(14.0%)。

2.2 临床症状和体征 胸闷憋气 18 例 (41.9%), 下肢水肿 9 例 (20.9%), 乏力 9 例 (20.9%), 尿中泡沫增多 7 例 (16.3%), 多浆膜腔积液 7 例 (16.3%), 四肢麻木 5 例 (11.6%), 瘀点瘀斑 4 例 (9.3%), 关节肿痛 4 例 (9.3%), 心悸 2 例 (4.9%), 头晕 2 例 (4.7%), 咳嗽咳痰 2 例 (4.7%), 意识障碍 2 例 (4.7%), 食欲不振 1 例 (2.3%), 消瘦 1 例 (2.3%), 呼吸困难 1 例 (2.3%), 咯血 1 例 (2.3%), 腹痛腹泻 1 例 (2.3%), 声音嘶哑 1 例 (2.3%), 直立性低血压 1 例 (2.3%)。43 例 AL-CA 患者中原发性系统性淀粉样变性 18 例 (41.9%), 合并多发性骨髓瘤 25 例 (58.1%)。λ 轻链 30 例 (69.8%, 包括 IgG-λ 型 11 例, IgD-λ 型 3 例, IgA-λ 型 3 例, IgM-λ 型 1 例, 未分型 λ 型 12 例), κ 轻链 13 例 (30.2%, 包括 IgG-κ 型 4 例, 未分型 κ 型 9 例)。

2.3 实验室检查 BNP 升高 41 例 (95.3%), BNP 3 474 (1 079, 7 040) ng/L (参考范围 0~100 ng/L); cTnI 升高 21 例 [80.8% (21/26)], cTnI 0.21 (0.06, 1.47) μg/L (参考范围 0~0.04 μg/L); 贫血 (Hb<90 g/L) 13 例 (30.2%), Hb (111±25) g/L (参考范围 115~150 g/L); PLT 减少 (PLT<100×10<sup>9</sup>/L) 4 例 (9.3%); D-二聚体 1.03 (0.57, 4.20) mg/L (参考范围≤0.55 mg/L); Alb (30.5±7.1) g/L (参考范围 40.0~55.0 g/L); ALP 93 (71, 127) U/L (参考范围 50~135 U/L); Scr 89 (75, 136) μmol/L (参考范围 41~73 μmol/L); Cer (69±46) ml/min; 27 例 (62.8%) 患者合并慢性肾脏病 (CKD), 其中 CKD 2 期 12 例 (44.4%), CKD 3 期 7 例 (25.9%), CKD 4 期 1 例 (3.7%), CKD 5 期 7 例 (25.9%)。

血 β<sub>2</sub>-微球蛋白 (MG) 3.11 (2.61, 5.84) mg/L (参考范围 1.09~2.53 mg/L); 尿 β<sub>2</sub>-MG 0.53 (0.20, 35.65) mg/L (参考范围 <0.20 mg/L); 尿蛋白定性阳性 19 例 [86.3% (19/22)], 10 例 [71.4% (10/14)] 24 h 尿蛋白定量 >300 mg/24 h。

血清蛋白电泳示蛋白总量 6.02 (5.48, 7.24) g/dl, 白蛋白为 (55.9±9.9)%, γ 蛋白为 9.9 (6.6, 13.5)%, M 蛋白为 (20.0±11.6)%。共 30 例患者进行了 sFLC 检测, sFLC κ 12.9 (6.6, 47.3) mg/L, sFLC λ 107.4 (24.4, 368.8) mg/L, κ/λ 0.100 (0.037, 0.535)。

2.4 十二导联心电图 共 14 例 (32.6%) 患者出现心律失常; 共 6 例 (14.0%) 患者发生传导阻滞, 其中 2 例发生 I 度房室传导阻滞; 12 例 (27.9%) 患者的心电图可见假性病理性 Q 波, 其中 9 例位于前间隔; 11 例 (25.6%) 出现肢体导联低电压, 2 例 (4.7%) 出现胸导联低电压; 19 例 (44.2%) 患者的心电图可见 ST-T 改变, 详见表 1。

2.5 超声心动图 左心房增大 34 例 (79.1%)。心肌出现闪烁样回声或毛玻璃样改变 8 例 (18.6%)。中到重度左房室瓣关闭不全 4 例 (9.3%), 中到重度右房室瓣关闭不全 7 例 (16.3%)。心室舒张功能减低 21 例 (48.8%), E/A 比值 >2 17 例 (39.5%)。左心室收缩功能减低 17 例 (39.5%), 左心室射血分数 <50% 患者 9 例 (20.9%)。合并中室间隔增厚 35 例 (81.4%), 平均心室壁厚度 >12 mm 30 例 (69.8%)。合并轻度肺动脉高压 12 例 (27.9%), 合并中度肺动脉高压 2 例 (4.7%)。合并心包积液 19 例 (44.2%), 其中 1 例中到大量心包积液。43 例患者心脏超声心动图结果详见表 2。

表 1 43 例患者心电图结果

Table 1 The electrocardiogram results of 43 patients

指标	数值
节律异常 [n (%)]	
窦性心律不齐	4 (9.3)
窦性心动过速	4 (9.3)
房性期前收缩	2 (4.6)
心房纤颤	1 (2.3)
心房扑动	1 (2.3)
室性期前收缩	1 (2.3)
室上性心动过速	1 (2.3)
传导阻滞 [n (%)]	
I 度房室传导阻滞	2 (4.6)
室内传导阻滞	1 (2.3)
完全性右束支传导阻滞	1 (2.3)
左前分支传导阻滞	1 (2.3)
I 度房室传导阻滞伴完全性右束支传导阻滞	1 (2.3)
P 波时限 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), s]	92 (83, 96)
PR 间期 (s)	0.16±0.03
QRS 波时限 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), s]	0.088 (0.080, 0.095)
QT 间期 (s)	0.386±0.048
QTc 间期 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), s]	0.435 (0.407, 0.457)
假性病理性 Q 波 [n (%)]	12 (27.9)
肢体导联低电压 [n (%)]	11 (25.6)
胸导联低电压 [n (%)]	2 (4.6)
胸导联 R 波递增不良 [n (%)]	6 (14.0)
ST-T 改变 [n (%)]	19 (44.2)

2.6 心脏核磁共振成像 43 例 AL-CA 患者中 7 例 (16.3%) 行心脏核磁共振检查, 4 例行 LGE 显示均有不同程度的延迟强化。其中双侧房室心肌弥漫性延迟强化 2 例, 弥漫性心内膜下强化 1 例, 基底段后侧壁 1 例。

2.7 病理组织活检 43 例 AL-CA 患者中 33 例 (76.7%) 行病理组织活检, 其中骨髓活检 20 例 (60.6%), 刚果红染色阳性 3 例 (3/20); 皮肤活检 11 例 (33.3%), 刚果红染色 6 例 (6/11); 肾穿刺活检 6 例 (18.2%), 刚果红染色 5 例 (5/6); 舌体活检 3 例 (9.1%), 刚果红染色 1 例 (1/3)。

2.8 原发病治疗 43 例 AL-CA 患者中 2 例 (4.6%) 患者病重死亡, 3 例 (7.0%) 患者自动出院, 余 38 例 (88.4%) 接受不同方案的化疗, 使用药物包括地塞米松、硼替佐米、环磷酰胺、美法仑、泼尼松、阿霉素、沙利度胺、雷那度胺。前三位的化疗方案为地塞米松+硼替佐米 [16 例 (42.1%)]、地塞米松+环磷酰胺+硼替佐米 [9 例 (23.7%)]、地塞米松+美法仑 [4 例 (10.5%)]。97.4% (37 例) 的患者治疗方案中包含激素地塞米松或泼尼松。2 例患者接受 ASCT。

### 3 讨论

研究发现, 30%~50% 的 AL-CA 患者伴有心脏症状<sup>[5]</sup>, 这与淀粉样蛋白在心脏沉积导致心脏细胞坏死和间质纤维化, 以及循环轻链本身具有直接心肌细胞毒性作用有关<sup>[6-7]</sup>。该疾病进行性发展, 早期诊断对于防止不可逆性器官损伤至关重要<sup>[8]</sup>。

AL-CA 患者主要表现为心功能不全及非特异性多系统



表2 43例患者心脏超声心动图结果  
Table 2 The echocardiography results of 43 patients

指标	数值
升主动脉内径 (mm)	32.1 ± 4.1
主动脉根部内径 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mm]	30.0 (29.0, 33.0)
主肺动脉内径 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mm]	26.0 (24.0, 30.0)
左心房前后径 (mm)	42.2 ± 7.2
右心室横径 (mm)	35.2 ± 6.7
右心室厚度 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mm]	7.9 (6.3, 9.0)
左心室舒张末期内径 (mm)	45.5 ± 6.3
左心室收缩末期内径 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mm]	30.0 (26.0, 35.0)
缩短分数 (%)	31.7 ± 8.5
左心室射血分数 (%)	58.5 ± 10.9
室间隔厚度 (mm)	14.5 ± 2.7
左心室后壁厚度 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mm]	13.5 (12.0, 15.7)
右房室瓣反流速度 (cm/s)	256.0 ± 54.0

受累。本组患者的平均发病年龄 (59 ± 10) 岁, 多见于男性 (74.4%), 最常表现为心力衰竭, 且伴随心血管、呼吸、泌尿生殖系统、神经系统等多器官系统受累的非特异性临床表现。临床分型以  $\lambda$  轻链 (69.8%) 为主, 肾脏为最常见的受累器官, 27 例合并 CKD。BNP 或 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 和 cTnT 或 cTnI 均已用于 AL-CA 患者的风险评估和临床监测<sup>[9]</sup>, 本组患者中 BNP 升高 41 例, cTnI 升高 21 例。30 例 (69.8%) 患者存在不同程度的游离轻链异常, 与文献报道相符<sup>[10]</sup>。目前, 通过检测游离轻链差值的基线水平及治疗后其降低水平差值来评估 AL-CA 患者病情轻重及预后已被认可<sup>[11]</sup>, 降低 sFLC 水平也可以改善受累器官功能, 且 sFLC 正常化是本病治疗的目标和血液学反应标准的核心<sup>[12]</sup>。

约 90% 的 AL-CA 患者合并心电图异常表现, 以肢体导联低电压、胸导联 R 波递进不良和假性病理性 Q 波为主<sup>[13]</sup>, 本组患者上述表现发生率分别为 25.6%、14.0%、27.9%。研究发现, 在病理组织活检确诊的 AL-CA 患者中, 心电图肢体导联低电压占 46%<sup>[14]</sup>, 而心电图的这种低电压与心室壁异常增厚的矛盾现象, 不同于肥厚型心肌病和高血压心肌肥厚, 对 AL-CA 有诊断意义。病理性 Q 波是 AL-CA 患者心电图最常见的异常表现之一, 病理性 Q 波产生的机制尚不明确, 可能与心肌纤维化导致产生及传导电信号的心肌细胞数量不足, 淀粉样物质在微循环或心肌内小血管沉积引起心肌缺血相关<sup>[15-16]</sup>。有报道指出, 肢体导联低电压与 CA 受累程度相关<sup>[17]</sup>, 而假性病理性 Q 波仅在 CA 患者中出现 (心肌淀粉样变患者占 44%)<sup>[18]</sup>。本组患者出现的假性病理性 Q 波分别位于前间隔 (9 例)、下壁 (2 例)、侧壁 (1 例), 能侧面反映淀粉样物质沉积较多的部位, 但有待进一步病理检查证实。淀粉样物质浸润心脏传导系统可以引起各种心律失常, 本组患者以窦性心律不齐及窦性心动过速多见, 这可能与淀粉样物质最常沉积在窦房结相关<sup>[19]</sup>。

AL-CA 患者典型的超声心动图表现为同心性左心室肥大、心内膜颗粒样回声增强、双心房扩大、瓣膜增厚、右心室游离壁增厚、心包积液和房间隔增厚<sup>[20]</sup>。大部分患者出现心室舒张功能障碍, 随着病情进展, 患者可出现心脏收缩功能降低。患者如果表现为浸润性心肌病, 限制性舒张功能受损,

心肌内可见颗粒样回声, 合并左心房扩大或心包积液, 心室壁增厚与心电图电压不符时, 不论是否合并收缩功能减低, 均应高度怀疑 CA 的可能。

心脏核磁共振成像对 AL-CA 患者诊断极具价值, 有助于诊断及病情判断, 采用 LGE 技术检测可发现特征性的钆延迟现象, 表现为心内膜弥漫、环形延迟钆强化和清除延迟, 这与心肌间质沉积的淀粉样物质相关。本组 4 例患者行心脏核磁共振成像 LGE 均阳性。目前心脏核磁共振成像有了较多进展, 综合 LGE、细胞外体积的测定 (ECV) 技术及 T1-mapping<sup>[21]</sup> 特点分析, 可以提高诊断准确性, 量化心肌受累程度, 明确疾病分型诊断, 为临床治疗决策提供更多信息<sup>[22]</sup>。

心内膜活检是 CA 确诊的金标准, 但其作为有创检查, 具有一定风险, 限制了其临床应用。目前认为, 如果心外组织病理活检发现淀粉样物质沉积, 结合超声心动图、心电图、心脏核磁共振成像及心肌核素显像结果也可做出诊断。心外组织的部位选择, 骨髓最为普遍, 其次是皮肤和舌体。结合活检阳性率及风险程度, 建议活检部位首选皮肤, 同时结合肾穿刺可提高阳性率。由于淀粉样变性可能合并浆细胞病, 因此骨髓活检也可选择。

AL-CA 的治疗目标是抑制淀粉样物质的产生、快速清除淀粉样蛋白前体及有效管理心力衰竭, 其中抑制淀粉样物质的产生是本病治疗的关键<sup>[23]</sup>, 治疗策略主要包括联合化疗和 ASCT, 本组患者中 88.4% 接受化疗。目前研究表明, 以蛋白酶抑制剂为基础的化疗方案, 如地塞米松 + 硼替佐米或地塞米松 + 环磷酰胺 + 硼替佐米, 较以烷化剂为基础的化疗方案, 如地塞米松 + 美法仑, 毒副作用较少, 疗效佳<sup>[24]</sup>, 能够延长无进展生存期<sup>[25]</sup>, 但对于伴有 t (11, 14) 易位的患者则建议选用以美法仑为基础的方案。ASCT 是延长 AL-CA 患者生存期的治疗方案之一, 对 AL-CA 患者的疗效优于化疗<sup>[26]</sup>, 且随着支持治疗的提高, 移植相关死亡率 (TRM) 从 20% 下降到 5%, 5 年总体生存率从 61% 提高到 77%<sup>[27]</sup>。然而, 是否可行 ASCT 取决于患者的年龄、体能状态、生化指标、心功能状态以及受累脏器。由于心脏移植复发风险高, 存活率低, 因此在 AL-CA 中的应用存在争议。然而, 如果自体干细胞移植后进行心脏移植, 则可能获益。

综上所述, 在临床工作中, 对于出现多系统的非典型症状, 心电图提示肢体导联低电压和假性病理性 Q 波, 超声心动图表现同心性左心室肥大或心内膜颗粒样回声增强, 心脏核磁共振成像检查出现 LGE 影像, 结合组织活检可诊断 AL-CA。治疗上, 对于可行 ASCT 的患者应首选移植治疗, 而以蛋白酶抑制剂或烷化剂为基础的化疗方案为一线方案。

作者贡献: 王立明进行文章的构思与设计, 文章的可行性分析, 文献/资料收集、整理, 撰写论文; 田颖、赵蕾进行论文及英文的修订; 杨新春负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] PATEL K S, HAWKINS P N. Cardiac amyloidosis: where are we today? [J]. J Intern Med, 2015, 278 (2): 126-144. DOI: 10.1111/joim.12383.

- [2] SPERRY B W, IKRAM A, HACHAMOVITCH R, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25): 2941–2948. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.593.
- [3] BISHOP E, BROWN E E, FAJARDO J, et al. Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis[J]. *Amyloid*, 2018, 25(3): 174–179. DOI: 10.1080/13506129.2018.1498782.
- [4] FALK R H, ALEXANDER K M, LIAO R, et al. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(12): 1323–1341. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
- [5] MUCHTAR E, BUADI F K, DISPENZIERI A, et al. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy[J]. *Acta Haematol*, 2016, 135(3): 172–190. DOI: 10.1159/000443200.
- [6] SPERRY B W, VRANIAN M N, HACHAMOVITCH R, et al. Subtype-specific interactions and prognosis in cardiac amyloidosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e002877. DOI: 10.1161/JAHA.115.002877.
- [7] SIDANA S, TANDON N, GERTZ M A, et al. Clinical features, laboratory characteristics and outcomes of patients with renal versus cardiac light chain amyloidosis[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(4): 701–707. DOI: 10.1111/bjh.15832.
- [8] MERLINI G, DISPENZIERI A, SANCHORAWALA V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-018-0034-3.
- [9] MCCAUSLAND K L, QUOCK T P, RIZIO A A, et al. Cardiac biomarkers and health-related quality of life in patients with light chain (AL) amyloidosis[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(5): 998–1001. DOI: 10.1111/bjh.15693.
- [10] MUCHTAR E, GERTZ M A, KYLE R A, et al. A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(3): 472–483. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.006.
- [11] DITTRICH T, BOCHTLER T, KIMMICH C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis[J]. *Blood*, 2017, 130(5): 632–642. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767475.
- [12] CHANG I C, DISPENZIERI A, SCOTT C G, et al. Utility of the serum free light chain assay in the diagnosis of light chain amyloidosis in patients with heart failure[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(3): 447–454. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.07.025.
- [13] BHOGAL S, LADIA V, SITWALA P, et al. Cardiac amyloidosis: an updated review with emphasis on diagnosis and future directions[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2018, 43(1): 10–34. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003.
- [14] MURTAGH B, HAMMILL S C, GERTZ M A, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(4): 535–537. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.10.028.
- [15] SPERRY B W, VRANIAN M N, HACHAMOVITCH R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214: 477–481. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.030.
- [16] ZHAO L, LI J, TIAN Z, et al. Clinical correlates and prognostic values of pseudoinfarction in cardiac light-chain amyloidosis[J]. *J Cardiol*, 2016, 68(5): 426–430. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.11.004.
- [17] MUSSINELLI R, SALINARO F, ALOGNA A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2013, 18(3): 271–280. DOI: 10.1111/anec.12036.
- [18] DI BELLA G, MINUTOLI F, PIAGGI P, et al. Usefulness of combining electrocardiographic and echocardiographic findings and brain natriuretic peptide in early detection of cardiac amyloidosis in subjects with transthyretin gene mutation[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(7): 1122–1127. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.008.
- [19] RIDOLFI R L, BULKLEY B H, HUTCHINS G M. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients[J]. *Am J Med*, 1977, 62(5): 677–686. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90870-1.
- [20] GIORGETTI A, GENOVESI D, EMDIN M. Cardiac amyloidosis: the starched heart[J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(1): 133–136. DOI: 10.1007/s12350-018-1399-0.
- [21] MAVROGENI S, APOSTOLOU D, ARGYRIOU P, et al. T1 and T2 mapping in cardiology: “Mapping the obscure object of desire”[J]. *Cardiology*, 2017, 138(4): 207–217. DOI: 10.1159/000478901.
- [22] WAN K, LI W H, SUN J Y, et al. Regional amyloid distribution and impact on mortality in light-chain amyloidosis: a T1 mapping cardiac magnetic resonance study[J]. *Amyloid*, 2019, 26(1): 45–51. DOI: 10.1080/13506129.2019.1578742.
- [23] SIDDIQI O K, RUBERG F L. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2018, 28(1): 10–21. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.004.
- [24] RUTTEN K H G, RAYMAKERS R A P, HAZENBERG B P C, et al. Haematological response and overall survival in two consecutive Dutch patient cohorts with AL amyloidosis diagnosed between 2008 and 2016[J]. *Amyloid*, 2018, 25(4): 227–233. DOI: 10.1080/13506129.2018.1536043.
- [25] PALLADINI G, SACHCHITHANANTHAM S, MILANI P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis[J]. *Blood*, 2015, 126(5): 612–615. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620302.
- [26] GERTZ M A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(9): 1169–1180. DOI: 10.1002/ajh.25149.
- [27] D’SOUZA A, DISPENZIERI A, WIRK B, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a center for international blood and marrow transplant research study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3741–3749. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4015.

(收稿日期: 2019-07-25; 修回日期: 2019-11-15)

(本文编辑: 赵跃翠)