

心肌淀粉样变诊断及预后评估研究进展

Advances in the diagnosis and prognostic evaluation of myocardial amyloidosis

罗 贤¹, 左明良^{2△}

LUO Xian, ZUO Ming-liang

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 611137; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)

心血管超声及心功能科, 四川 成都 610072

【摘要】 当错误折叠的不可溶性纤维蛋白沉积于心肌细胞间时, 发生心肌淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)。CA 早期临床表现不明显, 但易发展为难治性心力衰竭, 预后差。最近在诊断和治疗 CA 方面取得了很大进展。本文进行 CA 概述, 并总结生物标志物、心脏磁共振和超声心动图目前在诊断 CA、评估 CA 患者预后方面的研究进展。

【关键词】 心肌淀粉样变; 生物标志物; 心脏磁共振; 超声心动图

【中图分类号】 R542.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0224-04

心肌淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)是一种由淀粉样纤维沉积在心脏部位引起的严重的进行性浸润性疾病, 它可能是由于罕见的遗传变异引起, 也可能是后天疾病引起。一些继发于慢性炎症和感染性疾病的心肌淀粉样变非常罕见, 目前诊断的超过 98% 的心肌淀粉样变是由单克隆免疫球蛋白轻链(light chain amyloidosis, AL)或甲状腺素运载蛋白(transthyretin amyloidosis, ATTR)组成的原纤维引起的, ATTR 型又可分为遗传型(mutant, ATTRm)和野生型(wild-type, ATTRwt)^[1]。从之前的文献报道来看, ATTRwt 诊断后的中位生存期为 3.6 年, AL 伴重度心力衰竭的中位生存期仅为 6 个月^[2]。CA 患者预后非常差, 被称为“心肌病中的胰腺癌”, 早期发现和诊治该疾病极为重要。本文进行 CA 概述, 并总结生物标志物、心脏磁共振和超声心动图目前在诊断 CA、评估 CA 患者预后方面的研究进展。

1 概述

淀粉样变性是一种全身性疾病, 常累及多个身体器官, 临床表现多样。所有类型的淀粉样变性最终都会导致限制性心肌病, 临床表现主要为心力衰竭、心律失常和体位性低血压等, 也可发生右心衰竭症状, 如周围水肿、腹水、肝脾肿大和胸腔积液。不同分型的 CA 心外表现不同: AL-CA 的初始症状和诊断之间通常有很长的延迟, 临床进展迅速, 死亡率高, AL-CA 最常见的表现是大舌变(较典型, 但只有 10% 的病例出现)、眶周紫癜(熊猫眼)和指甲营养不良^[3]。ATTR-CA 根据沉积部位不同, 临床表

现不同, 由 ATTR 淀粉样变性引起的心肌病可导致心力衰竭、心律失常和死亡^[4]。ATTR 沉积在神经中可导致小纤维外周和/或自主神经多发性神经病。ATTR 在韧带中的沉积表现为腕管综合征和颈椎或腰椎狭窄。

目前诊断 CA 的金标准是心内膜、心肌活检, 刚果红染色阳性。但心内膜、心肌活检并发症多且严重, 目前随着病理学技术的发展, 在除心脏外的受累器官如腹壁脂肪、肾脏、胃肠道、肌腱、韧带等部位活检也取得很大进展, 腹壁脂肪活检对 AL-CA 诊断的灵敏性较高, 小唾液腺活检在检测淀粉样蛋白方面也很敏感(68.4%), 特别是对于使用抗凝剂的患者, 唇活检是无创且安全的^[5]。ATTR-CA 的进一步分型需进行基因检测, 最新研究发现基因表型为 p.(V142I)的 ATTR-CA 更容易发生双心室衰竭, 预后更差^[6]。

2 生物标志物

在反应 CA 患者器官受累和功能障碍程度的生物标志物研究中, N 端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)和肌钙蛋白研究最广泛, 大量研究证明, 临床医生可以使用肌钙蛋白和 NT-proBNP 水平根据风险对患者进行分层, 预测其预后, 并监测治疗是否促进心脏重塑^[7]。对于 AL-CA 患者, NT-proBNP 浓度 >8500 ng/L 和收缩压 <100 mmHg 是生存的独立预测因子, 提示预后非常差(<3 个月)^[8]。梅奥对 AL 的 2012 分期系统, 使用 NT-proBNP(>1800 ng/L)和肌钙蛋白 T(>0.025 μg/L), 血清游离轻链差值(>180 mg/L)的阈值将患者分为四个阶段: I 期(指三种生物标志物低于阈值), II 期(一种生物标志物高于阈值)和 III 期(两种生物标志物高于阈值), IV 期(三种生物标志物均高于阈值), 中位生存期分别为 94、40、14 和 6

【基金项目】 四川省科技厅自然科学基金项目(编号: 2023NSFSC0641)

△通讯作者

个月^[9]。同样的,在一项 Cox 回归模型中,年龄、NT-proBNP (≥ 8500 ng/L) 和接受自体干细胞移植这三个预后变量是独立的预后因素^[10]。AL-CA 病理生理学的核心是氧化应激和炎症,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是一种抗氧化剂,也是一种胆固醇调节剂。在一项前瞻性单中心研究中,发现血清 HDL-C 低的患者心功能更差,同时多变量分析表明血清 HDL-C 与预后独立相关^[11]。这说明 HDL-C 是评估 AL-CA 严重程度和预后的一种较为新颖的血清生物标志物。另外有报道在包括 AL-CA 和 ATTR-CA 在内的 CA 人群中,肝细胞生长因子水平更高与更差的心血管预后相关,预后准确性甚至高于 NT-proBNP 和肌钙蛋白 T^[12]。其他生物标志物也被证实用于 AL-CA 的风险分层,如可溶性致瘤性抑制-2、生长分化因子-15、半乳糖凝集素-3、骨桥蛋白、骨保护素,血管性血友病因子、胎盘生长因子和中枢肾上腺髓质素原等^[7]。

一项有 1181 例 ATTR-CA 患者的回顾性研究中发现,大量蛋白尿与死亡率独立相关。在没有合并高血压、糖尿病或慢性肾病的患者亚组($n = 349$)中,诊断时的蛋白尿和随访期间尿白蛋白/肌酐比的显著增加与死亡率相关^[13]。ATTR-CA 的肾脏受累是由于肾脏淀粉样蛋白沉积还是由于合并症或心力衰竭本身并不明确,需要进一步研究。ATTR-CA 患者伴随疾病进展,会出现营养不良和炎症状态严重。Driggin 等的研究用改良身体质量指数(Body Mass Index, BMI)反应患者营养状态,用尿酸作为炎症标志物,他们发现低改良 BMI (< 1185 kg/m² g/L) 患者的生存时间较短(5.4 vs 6.8 年, $P < 0.045$),血清尿酸升高(> 8.8 mg/dl) 患者的生存时间较短(4.9 vs 7.7 年, $P < 0.0001$),但在该研究中,只有血清尿酸是 ATTR-CA 患者死亡的独立预测因子^[14]。

3 心脏磁共振

心脏磁共振对 CA 的诊断非常有效,也有助于区分 CA 患者和其他原因引起的左室肥厚患者。心脏磁共振是通过容积评估准确地定量心肌解剖和功能的参考标准,无需几何假设^[15]。CA 在晚期钆增强成像上的典型表现是弥漫性左室内膜下、右室壁、左房壁和房间隔中的晚期钆增强,以及暗血池。晚期钆增强可显示与微血管病变相关的心肌内膜中的淀粉样蛋白沉积^[16]。相关研究报道心脏磁共振中弥漫性或透壁晚期钆增强程度与 CA 的不良结局相关^[17]。

T1 成像技术得到的细胞外间质容积可能适用于 ATTR-CA 以及 AL-CA 特异性治疗监测^[15, 18]。

在一项 351 例患者均做了基线血清淀粉样蛋白 P 成分造影和心脏磁共振检查的研究中发现多器官细胞外间质容积定量能准确跟踪治疗反应,并显示不同的器官退化率,肝脏和脾脏比心脏退化更快。在调整传统的预后预测因素后,心肌和肝脏基线的细胞外间质容积和 6 个月时的变化仍能独立预测死亡率^[19]。

一项回顾性研究($n = 140$)发现在左室射血分数保留和淀粉样蛋白负荷较低的 CA 患者中,总体周向应变和总体径向应变相对保留,但几乎所有患者的总体纵向应变均明显受损。这可能是由于淀粉样蛋白参与的区域变异性,最初倾向于内膜下纵纤维^[20]。纵向和周向、径向运动之间的这种相对差异很重要,因为它可能有助于识别早期 CA 患者。心脏的 T1 mapping 技术通过测量 native T1 值,在 CA 的诊断、鉴别诊断方面具有较高的应用价值。Lavall 等对比健康对照组、肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)和高血压性心脏病组后发现,CA 患者的 native T1 时间更高。native T1 诊断 CA 的最佳截止值为 1341 ms(敏感性 100%,特异性 97%)^[21]。同样的,Steen 等对 99 例患者(HCM 57 例,CA 42 例)进行心脏磁共振非增强扫描分析,发现与 HCM 患者相比,CA 患者的 T1 值显著更高。T1-基底节段应变比(native T1 值除以基底节段应变)区分 HCM 与 CA 的准确性很高(灵敏度 85%,特异性 77%,AUC = 0.90,95% CI : 0.81 ~ 0.95, $P < 0.001$)。与 HCM 患者相比,CA 患者的年龄较大,多因素分析显示,年龄和 T1-基底应变比是 HCM 和 CA 之间最强有力的鉴别因素^[22]。

Chacko 等通过心脏磁共振和心肌活检的组织病理学验证,评估了 CA 患者心肌缺血的存在及其机制。研究发现,CA 患者的负荷心肌血流显著降低,心肌缺血与多种因素相关,包括每搏输出量和心输出量的减少、动脉壁水平的淀粉样蛋白浸润、毛细血管破裂以及相关血液生物标志物异常。活检结果显示,动脉壁中的淀粉样蛋白浸润与严重的管腔狭窄和毛细血管密度显著降低相关^[23]。这表明,清除淀粉样蛋白沉积可能改善心肌灌注,而心肌灌注可能成为评估治疗反应的重要标志。然而,该研究纳入了具有心血管危险因素老年患者,因此不能完全排除心肌缺血继发于冠状动脉疾病的可能性。

4 超声心动图

超声心动图是一种无创、无辐射且简便易行的方法,可用于评估 CA 患者的心脏形态和功能。其中,某些超声心动图参数对各类 CA 的预后评估具

有重要价值。常规超声心动图的一些特征对 CA 的诊断具有一定特异性,包括心包积液、双心房显著增大、窦性心律时的心房附壁血栓、心肌颗粒状强回声、左心室肥厚伴心电图低电压、右心室和房间隔增厚以及限制性舒张功能障碍等^[16, 24]。这些特征为 CA 的诊断和病情评估提供了重要依据。也有个案报道尸检显示下腔静脉壁中出现弥漫性淀粉样蛋白沉积,超声心动图显示下腔静脉表现为内径增宽,管壁增强、增厚(管壁厚度大于 3.0 mm),可为诊断 CA 提供有用信息^[25]。

CA 患者斑点追踪图像中非常典型的特征是整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)牛眼图呈现“心尖保留”^[26]。组织病理学检查显示心室基底和中间层的淀粉样蛋白负荷明显高于心尖,心内膜下层的淀粉样蛋白负荷明显高于心外膜下层(即纵向和横向梯度)。但组织病理学检查中淀粉样蛋白负荷从基底到心尖的梯度并不能完全解释“心尖保留”这种现象,这表明“心尖保留”可能是淀粉样蛋白浸润、心肌解剖结构和代偿适应之间相互作用的结果。一项评估 AL-CA 患者($n=915$)包括超声心动图在内的基线特征的研究发现基线左室 GLS 是生存期的独立预测因子(高于生物标志物标准)。较差的左室 GLS 患者预后较差(6 个月内死亡的患者平均左室 GLS 为 -10.2%)。同时,在开始化疗后 12 个月和 24 个月时,GLS 改善 -2.0% 可改善随后的长期生存时间,这具有非常重要的临床意义^[27]。另外,Gregorio 等发现整体做功指数截止值 ≤ 1419 mmHg(灵敏度 89%;特异度 55%; $P=0.013$)能区分 ATTR 和 HCM 患者^[28]。

研究发现,CA 患者的右室心肌厚度和变形程度比 HCM 患者更为严重。右室 GLS 联合右室厚度在鉴别 CA 和 HCM 方面表现出良好的诊断性能,其曲线下面积为 0.92(95% CI:0.85~0.96, $P=0.0001$)。这一结果表明,右室 GLS 和右室厚度的联合评估可作为区分 CA 和 HCM 的有效工具^[29]。右室功能差的 CA 患者多预后不良,Catherina 等发现 CA 患者右室游离壁应变 $<16\%$ 的患者在随访期间的短期和长期生存率更差^[30]。右心室-肺动脉解偶联在 CA 患者中也很常见,一项小样本量研究观察到右心室-肺动脉解偶联(定义为三尖瓣环平面收缩期位移/肺动脉收缩压 <0.31 mm/mmHg)的患者死亡率显著增加,12 个月时预期生存率约为 40%^[31]。这说明右心室-肺动脉解偶联可能是 CA 患者疾病进展和预后不良的标志。

左房应变在区分 CA 与其他引起左室肥厚的疾病(如 HCM 和高血压性心脏病)方面具有重要作

用,研究表明,CA 患者的左房应变下降更为显著^[32]。除了鉴别诊断,心房受累对 CA 的分型以及预后评估也具有重要价值。Singulane 等发现 CA 患者右心房的大小和应变异常非常常见,且与预后恶化相关,右房储存期和管道期应变与死亡率显著相关。该研究还发现右房应变能够区分 CA 亚型:与 AL-CA 相比,ATTR-CA 患者的右房容量明显更大,右房储存期、管道期和收缩期应变受损程度明显更高^[33]。这可能是因为 AL-CA 中淀粉样蛋白浸润进展更快,循环中的轻链对心肌细胞产生直接毒性作用,心功能不全和心力衰竭可能先于明显的左室和心房形态和功能损害,而 ATTR-CA 是由于淀粉样蛋白沉积的病程更长导致损害明显。研究也发现 ATTR-CA 患者心房壁的淀粉样蛋白浸润、心房功能的降低以及僵硬度的增加是评估预后的强有力指标^[34]。

5 展望

由于成像技术的进步以及无创诊断的实现,我们现在认识到 CA 的发病率比传统认为的更高。目前已有许多关于 CA 早期筛查及其与其他心肌肥厚疾病鉴别诊断的研究报道。利用人工智能技术(如通过自动化分析影像数据、识别疾病特征以及优化诊断流程)对促进 CA 诊断和鉴别诊断的作用需待进一步研究。此外,关于 CA 分型(如鉴别 AL-CA 与 ATTR-CA)的影像学研究相对较少,这一领域需要进一步探索。随着越来越多的新型、有效治疗方法出现,目前对治疗效果的评估主要依赖于生物标志物,而缺乏影像学(如超声、磁共振)在不同治疗阶段(如 6 个月、一年)对心功能的系统评估。影像学评估可以与生物标志物进行对比,从而提供更全面的治疗效果评估,帮助优化治疗策略并改善患者预后。未来的研究应重点关注影像学在 CA 治疗动态监测中的应用价值。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis[J]. Circulation, 2019, 140(5):e185.
- [3] Medarametla GD, Kahlon RS, Mahitha L, et al. Cardiac amyloidosis: evolving pathogenesis, multimodal diagnostics, and principles of treatment[J]. EXCLI J, 2023, 22:781-808.
- [4] Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Commit-

- tee[J]. *Amyloid*, 2022, 29(4):213-219.
- [5] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(6):818-829.
- [6] Razvi Y, Ioannou A, Patel RK, et al. Deep phenotyping of p.(V142I)-associated variant transthyretin amyloid cardiomyopathy: Distinct from wild-type transthyretin amyloidosis? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(2):383-393.
- [7] Castiglione V, Franzini M, Aimo A, et al. Use of biomarkers to diagnose and manage cardiac amyloidosis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(2):217-230.
- [8] Palladini G, Milani P, Merlini G. Predicting survival in light chain amyloidosis[J]. *Haematologica*, 2019, 104(7):1294-1296.
- [9] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9):989-995.
- [10] Ríos-Tamayo R, Krsnik I, Gómez-Bueno M, et al. AL amyloidosis and multiple myeloma: a complex scenario in which cardiac involvement remains the key prognostic factor[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(7):1518.
- [11] Yang T, Wan K, Song R, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol serves as a prognostic marker for light-chain cardiac amyloidosis[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 325:96-102.
- [12] Zhang KW, Miao J, Mitchell JD, et al. Plasma hepatocyte growth factor for diagnosis and prognosis in light chain and transthyretin cardiac amyloidosis[J]. *JACC CardioOncol*, 2020, 2(1):56-66.
- [13] Ioannou A, Rauf MU, Patel RK, et al. Albuminuria in transthyretin cardiac amyloidosis: Prevalence, progression and prognostic importance[J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(1):65-73.
- [14] Driggin E, Helmke S, De Los Santos J, et al. Markers of nutritional status and inflammation in transthyretin cardiac amyloidosis: association with outcomes and the clinical phenotype[J]. *Amyloid*, 2020, 27(2):73-80.
- [15] Benz DC, Gräni C, Antiochos P, et al. Cardiac magnetic resonance biomarkers as surrogate endpoints in cardiovascular trials for myocardial diseases[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(45):4738-4747.
- [16] Tanaka H. Illustrative review of cardiac amyloidosis by multimodality imaging[J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(1):113-122.
- [17] Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, et al. Diagnosis and management of patients with left ventricular hypertrophy: Role of multimodality cardiac imaging. A scientific statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(9):1493-1506.
- [18] Rettl R, Mann C, Duca F, et al. Tafamidis treatment delays structural and functional changes of the left ventricle in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(6):767-780.
- [19] Ioannou A, Patel RK, Martinez-Naharro A, et al. Tracking multiorgan treatment response in systemic al-amyloidosis with cardiac magnetic resonance derived extracellular volume mapping[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2023, 16(8):1038-1052.
- [20] Slivnick JA, Singulane C, Sun D, et al. Preservation of circumferential and radial left ventricular function as a mitigating mechanism for impaired longitudinal strain in early cardiac amyloidosis[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2023, 36(12):1290-1301.
- [21] Lavall D, Vossage NH, Geßner R, et al. Native T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis in patients with left ventricular hypertrophy[J]. *Clin Res Cardiol*, 2023, 112(3):334-342.
- [22] Steen H, Montenbruck M, Kallifatidis A, et al. Multi-parametric non-contrast cardiac magnetic resonance for the differentiation between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Clin Res Cardiol*, 2024, 113(3):469-480.
- [23] Chacko L, Kotecha T, Ioannou A, et al. Myocardial perfusion in cardiac amyloidosis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(3):598-609.
- [24] 舒燕, 姜荣建, 程标, 等. 心脏淀粉样变性临床及超声特点分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2008, 5(6):69-70.
- [25] Fujiyoshi K, Maeda I, Tojo T. Echocardiographic findings focused on the inferior vena cava partly aid the diagnosis of cardiac amyloidosis[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(25):2349.
- [26] 中国医师协会超声医师分会心脏超声专业委员会. 二维斑点追踪超声心动图心肌纵向应变规范化检查中国专家共识(2023版)[J]. *中华超声影像学杂志*, 2023, 32(4):277-87.
- [27] Cohen OC, Ismael A, Pawarova B, et al. Longitudinal strain is an independent predictor of survival and response to therapy in patients with systemic AL amyloidosis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(4):333-341.
- [28] de Gregorio C, Trimarchi G, Faro DC, et al. Myocardial work appraisal in transthyretin cardiac amyloidosis and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2023, 208:173-179.
- [29] Liu H, Bai P, Xu HY, et al. Distinguishing cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by thickness and myocardial deformation of the right ventricle[J]. *Cardiol Res Pract*, 2022, 2022:4364279.
- [30] Tjahjadi C, Fortuni F, Stassen J, et al. Prognostic implications of right ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis[J]. *Am J Cardiol*. 2022, 173:120-127.
- [31] Palmiero G, Monda E, Verrillo F, et al. Prevalence and clinical significance of right ventricular pulmonary arterial uncoupling in cardiac amyloidosis[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 388:131147.
- [32] Monte IP, Faro DC, Trimarchi G, et al. Left atrial strain imaging by speckle tracking echocardiography: the supportive diagnostic value in cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(6):261. Published 2023 Jun 15.
- [33] Singulane CC, Slivnick JA, Addetia K, et al. Prevalence of right atrial impairment and association with outcomes in cardiac amyloidosis[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2022, 35(8):829-835. e1.
- [34] Bandera F, Martone R, Chacko L, et al. Clinical importance of left atrial infiltration in cardiac transthyretin amyloidosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(1):17-29.

(收稿日期:2024-12-23;修回日期:2025-03-10)

(本文编辑:侯晓林)