

## 心脏淀粉样变性

刘紫燕 综述 邱原刚 审校

(浙江大学医学院附属第一医院心血管内科, 浙江 杭州 310003)

### Cardiac Amyloidosis

LIU Zi-yan QIU Yuan-gang

(Department of Cardiovascular Diseases, The First Affiliated Hospital Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310003 China)

文章编号: 1004-3934(2007)06-0896-04

中图分类号: R364.2

文献标识码: A

**摘要:** 淀粉样变性是以不可溶性的淀粉样物质沉积于器官或组织的细胞外区,导致相应的器官或组织功能障碍为特征的一组疾病。**心脏是淀粉样变性常累及的器官。**心脏淀粉样变性临床上通常按其病因分为原发性、家族性、老年性、继发性及透析相关性五种类型。其最常见的临床表现为限制性心肌病和顽固性心力衰竭,有时伴有传导阻滞。心肌活检可以确定诊断,近年来随着心外组织取样和显像技术的发展已大大减少了心内膜心肌活检的必要。尽管治疗上有所改进,但**心脏淀粉样变性患者预后仍然较差。**主要取决于原有疾病类型。

**关键词:** 淀粉样变性; 心肌病

**Abstract** Amyloidosis is a group of diseases all characterized by deposition of insoluble amyloid fibrils in the extracellular spaces of organs and tissues with resulting dysfunction of organs. The cardiovascular system is a common target of amyloidosis. In clinical practice, cardiac amyloidosis is classified as primary, familial, senile, secondary and hemodialysis-associated. The most common presentations are restrictive cardiomyopathy and clinically intractable heart failure with or without conduction system disturbances. However, endomyocardial biopsy is the definitive diagnostic. recent developments in imaging techniques and extracardiac tissue sampling have minimized the need for invasive endomyocardial biopsy for amyloidosis. Despite advances in treatment, the prognosis for patients with amyloidosis is still poor and depends on the underlying disease type. Herein, we present new insights and recent advances in cardiovascular amyloidosis.

**Key words** amyloidosis; cardiomyopathy

**淀粉样变性 (amyloidosis)** 是由于蛋白折叠异常而导致不可溶的纤维性淀粉样物质沉积于器官或组织的细胞外区所引起的一组疾病。**心脏淀粉样变性为淀粉样蛋白质物质沉积在心肌组织内所引致的一种限制性心肌病。**淀粉样变性是一种**临床少见**疾病,而当其累及**心脏时预后尤其差。**心脏淀粉样变性的临床表现多样化且缺乏特异性,临床上早期诊断需高度的警惕性。其治疗方案和预后取决于心脏淀粉样变性的分型及疾病所处的阶段,因此正确而及时的诊断很重要。现将该病的发病机制、分类、临床表现及诊断、治疗的最新研究进展综述如下:

#### 1 发病机制和分类

所有的淀粉样原纤维均折叠成  $\beta$ -折叠构型,蛋白的折叠和组合异常可引起蛋白沉积。根据淀粉样前体蛋白的生化性质不同淀粉原纤维可沉积在局部,也可累及全身的每一个器官<sup>[1]</sup>。临床上根据病因将其分为以下五种类型:

##### 1.1 原发性淀粉样变性

原发性淀粉样变性 (primary amyloidosis, AL) 是单株浆细胞产生的单克隆免疫球蛋白轻链 ( $\kappa$  或  $\lambda$ ) 或

轻链片段以淀粉样纤维素的形式沉积在组织,导致进行性组织器官功能不全为特征的全身性疾病,肾脏和心脏是最易受累的器官<sup>[2]</sup>。其临床表现有肾病综合征、周围感觉运动神经病变、肝肿大、脾肿大和巨舌症等。

##### 1.2 家族性淀粉样变性

家族性淀粉样变性 (familial amyloidosis) 或称遗传性淀粉样变性较原发性淀粉样变性少见。为常染色体显性突变疾病,突变常发生在转甲状腺蛋白基因,迄今为止已发现 100 多个位点的突变与家族性淀粉样变有关<sup>[3]</sup>,但是其中有 83% 为转甲状腺蛋白 Met30 变异<sup>[4]</sup>。其共同表现包括周围神经病变、肾功能不全、胃肠道系统自主功能减退和心肌病等。没有巨舌症、肾脏受累也较 AL 型少见。

##### 1.3 老年性系统性淀粉样变性

老年性系统性淀粉样变性 (senile systemic amyloidosis, SSA) 本型与年龄有关,是由正常转甲状腺蛋白沉积所致。**最近有学者研究发现淀粉样物质的沉积与心肌细胞基底膜密切相关。**在基底膜上硫酸肝素或位于基底膜上的其它分子与转甲状腺素蛋白相互作用

用,使后者充分聚积从而形成纤维并沉积<sup>[5]</sup>。这一型淀粉样变主要累及心房,其次是主动脉或全心。

#### 1.4 继发性淀粉样变性

继发性淀粉样变性 (secondary amyloidosis) 随着结核、骨髓炎等慢性传染病的减少,继发性淀粉样变的发病率也随之降低,现在主要见于类风湿性关节炎、炎症性肠病等。其淀粉样蛋白是全身性炎症的急性期反应物<sup>[6]</sup>。

#### 1.5 透析相关性淀粉样变性

透析相关性淀粉样变性 (hemodialysis-associated amyloidosis) 较少见,发生于慢性肾功能衰竭长期 (最少 5~10 年) 血液透析治疗的患者,  $\beta_2$ -微球蛋白是其前体蛋白。临床表现主要是关节病,如腱鞘炎、肩痛、腕管综合征、关节周围囊肿以及病理性骨折和破坏性脊椎关节病等<sup>[7]</sup>。

### 2 淀粉样变的心血管系统表现

心脏淀粉样变性时常以限制性心肌病为主要表现,心肌正常的收缩成分中淀粉样物质沉积,从而导致细胞代谢、钙离子转运、受体调节改变、细胞水肿<sup>[8]</sup>。在没有淀粉样蛋白纤维时循环中的轻链同样也可导致损伤<sup>[8]</sup>,受累的心肌顺应性降低。当心脏传导系统受累时可引起不同类型的传导阻滞和心律失常。**肺血管系统性淀粉样变性**时引起肺动脉高压和肺源性心脏病也有报道<sup>[9]</sup>。

#### 2.1 原发性淀粉样变性

心脏受累在 AL 型中最常见,大概 50% 的患者病程中有心脏症状,至少 25% 发生充血性心力衰竭<sup>[10]</sup>,据统计临床上发生心力衰竭症状时,大约 25% 的心肌已经被淀粉样物质所取代<sup>[11]</sup>。约半数患者死于充血性心力衰竭和心律失常,而猝死通常由致命性心律失常引起<sup>[12]</sup>。早期主要表现为心肌舒张功能异常,后逐渐发展为限制型心肌病,出现右心衰竭的症状和体征:颈静脉怒张、奔马律、肝肿大和外周性水肿等。

Michele 等研究发现在近 100 例确诊为系统性淀粉样变性并有心肌受累的患者中,有 66% 的患者有心肌内冠状动脉淀粉样变性并导致管腔狭窄的依据,这部分患者多有显微镜下心肌缺血的表现,并有 11% 的患者有心绞痛或急性心肌梗死的临床表现<sup>[13]</sup>。

心房纤维性颤动和传导异常也较常见。

大多数的 AL 型病人有超声心动图上的表现异常,比如局部心肌舒张功能异常 (早期),心室壁增厚,心肌结构异常 (颗粒闪耀),心房增大,瓣膜反流或增厚,心包积液以及限制型心肌病,充盈压升高等。心电图上表现为肢体导联低电压,胸前导联 R 波递进不良等。

#### 2.2 家族性淀粉样变性

心脏受累在家族性淀粉样变性中少见,且预后较好。随突变类型的不同心肌受累方式也不同,如 Met30 转甲状腺蛋白突变型可能仅引起传导异常,且常需安装起搏器。但最近研究发现在发病年龄较大者中也可引起严重的心脏淀粉样变,发生充血性心力衰竭。而 Ala60 突变型患者心脏超声表现与 AL 型患者类似,但心力衰竭发生率低,预后较好<sup>[14]</sup>。不同类型引起心脏淀粉样物质沉积的易感性不同,有些突变型不累及心脏。

#### 2.3 老年性淀粉样变性

这一型与年龄相关,因此常在尸体解剖中发现老年性淀粉样心脏常可引起心力衰竭、心房颤动 (房颤) 和传导阻滞等表现,且通常在发现充血性心力衰竭后数月或数年才找到病因。其心电图上的表现包括 QRS 波群低电压,没有心肌缺血证据的“类心肌梗死”图形等。

#### 2.4 继发性淀粉样变性

为最少见的一型,尽管心脏浸润罕见,但还是有心室广泛受累的报道,甚至发生心力衰竭和心律失常<sup>[15]</sup>。在超声心动图上可表现为心室壁厚度和运动的显著异常。

### 3 诊断

所有表现为限制型心肌病,有明显右心衰竭或者没有缺血性心脏病基础的左心衰竭患者,尤其是已经诊断为系统性淀粉样者均应怀疑心脏淀粉样变性可能。

约一半患者心电图上表现为特征性的低 QRS 波,当合并有心室壁增厚时更加应怀疑心脏淀粉样变性,因为其它原因引起的左室肥厚一般表现为 QRS 高电压。

心脏超声多普勒检查是诊断和评估心脏受累的首选非介入性方法。据报道心肌回声增强 (颗粒闪耀) 在诊断心脏淀粉样变性时 87% 的敏感性和 81% 的特异性,当合并有心房增厚时特异性可达到 100%<sup>[16]</sup>。

怀疑为原发性淀粉样变性时检测血清和尿中的单克隆免疫球蛋白轻链也是一种非介入性方法。有报道血清肝细胞生长因子浓度在原发性和继发性淀粉样变性中均有显著升高<sup>[17]</sup>,但尚待进一步研究。

淀粉样变性在 HE 染色中表现为组织内大量无定形均匀的淡红染物质沉积,而刚果红染色标本以偏光显微镜观察可见特异性的绿色双折射是最具有特异性的表现。在电镜下可观察到淀粉样沉积物的纤维结构。免疫组化染色可以用来确定淀粉样沉积物的类型。

如果结合临床和超声心动图提示有淀粉样变性,可以通过心肌外组织获得淀粉样蛋白沉积物的免疫特征。其中腹部皮下脂肪吸引是最方便的活检方法,其敏感性在 54% ~ 82%,特异性 100%,接近于通常采用的直肠活检(阳性率 73%)。骨髓活检也可以采用但是敏感度仅 50% ~ 60%,而骨髓加皮下脂肪活检阳性率可达 89%<sup>[18]</sup>。但是心肌活检仍是诊断心肌淀粉样变性的金标准。在原发性淀粉样变性患者中脂肪针活检可用来代替心内膜下活检<sup>[19]</sup>。

#### 4 治疗与预后

治疗取决于淀粉样变性的分型及疾病所处的阶段,所以准确做出诊断至关重要。淀粉样变性的治疗应针对其淀粉样变性的过程而定,支持疗法随其受累器官功能障碍而异。强心剂,比如地高辛禁用或慎用,因其会在细胞外与淀粉样纤维结合,引起超敏反应和中毒。而钙离子拮抗剂和 $\beta$ 受体阻滞剂的负性肌力作用会使左室功能下降。血管紧张素转换酶抑制剂、长效硝酸酯类及其它血管扩张剂、利尿剂的治疗效果尚不肯定。胺碘酮对房颤有效,有症状的心动过缓和高度房室传导阻滞需安装心脏起搏器。

##### 4.1 原发性淀粉样变性

AL型患者预后差。未治疗者中位生存期 13个月,予周期性马法兰和强的松口服化疗可延长至 17个月<sup>[20]</sup>。当心脏受累时不管予何种治疗预后都很差,以充血性心力衰竭起病者中位生存期仅 6个月<sup>[21]</sup>。有报道肌钙蛋白 I和 T升高患者生存期明显短于肌钙蛋白正常者,并且肌钙蛋白升高较心力衰竭症状和二维超声心动图能更好地预测生存期<sup>[22]</sup>。

近来有学者提倡用大剂量马法兰静脉化疗联合自体外周血干细胞移植法治疗 AL型患者。这一疗法可显著减少终末器官衰竭,并且可延长中位生存期至 4.6年,有心脏受累患者中位生存期从 5个月延长至 1.6年。然而移植前化疗期间死亡率仍很高<sup>[23]</sup>。

对于心脏淀粉样变性者心脏移植是一种治疗方法。一研究显示 8位接受心脏移植的 AL型患者中 5位在移植后 5个月其同种异体移植植物上即出现淀粉样物质沉积,1年生存率和 5年生存率分别为 60%和 30%,这表明对于 AL型淀粉样变性者器官移植只是一种姑息治疗<sup>[24]</sup>。

一种新的萘环类抗生素碘阿霉素(IDOX)在体内可与 AL淀粉样蛋白结合促进淀粉样蛋白重吸收,部分 AL患者对这种试验药有短暂反应,目前认为 DOX与其他治疗联合应用治疗有效<sup>[1]</sup>。

##### 4.2 家族性淀粉样变性

家族性淀粉样变性诊断后的生存年限因突变类型

和诊断时的年龄而异,最高达 5年<sup>[25]</sup>。因为本型淀粉样蛋白主要由肝脏产生,因此肝脏移植是最为重要且唯一肯定能改善终末器官功能的治疗措施<sup>[26]</sup>。对少部分有心脏累及的家族性淀粉样变性进行心肝联合移植,幸存者中心脏疾病不再恶化或复发<sup>[27]</sup>。

##### 4.3 老年性淀粉样变性

老年性心脏淀粉样变性预后较好,在有心力衰竭表现中中位生存期仍可达 5年<sup>[28]</sup>。老年性淀粉样变性尚无明确的治疗方法,但其引起的心力衰竭较其它类型淀粉样变性所引起者对药物更加敏感。

##### 4.4 继发性淀粉样变性

继发性淀粉样变性较少见。但预后较差。一关于风湿病继发心脏淀粉样变性的研究显示 5年生存率仅 31%<sup>[29]</sup>。以治疗原发的炎症或肿瘤为主。

**总之,淀粉样变性是一类复杂的疾病,可累及许多器官并导致终末器官衰竭,累及心脏时预后更差,并可能影响治疗方案,因此所有淀粉样变性患者均应排除心脏淀粉样变性。**诊断上有心脏超声、心电图、心肌外组织活检等多种方法,但心肌活检是诊断心脏淀粉样变性的金标准。尽管近来治疗上有所进步,包括化疗、外周血干细胞移植、心-肝联合移植等多种方法,但整体上预后仍然很差。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al Harrison's Principles of Internal Medicine[M]. 16th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005: 2024-2029.
- [ 2 ] Goldman L, Ausiello D Cecil Textbook of Medicine[M]. 22th ed. Philadelphia: Saunders. 2004: 1713-1716.
- [ 3 ] Connors LH, Lin A, Prokava T, et al Tabulation of human transthyretin(TTR) variants[J]. Amyloid, 2003; 10: 160-184.
- [ 4 ] Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry [J]. Transplantation. 2004; 77: 64-71.
- [ 5 ] Chung CM, Connors LH, Benson MD, et al Biophysical analysis of normal transthyretin: implications for fibril formation in senile systemic amyloidosis[J]. Amyloid. 2001; 8: 75-83.
- [ 6 ] Khobry J, Nissen HWM. Amyloid in the cardiovascular system: a review [J]. Clin Pathol. 2005; 58: 125-133.
- [ 7 ] Hazenberg BPC, Gamenon H van Bijst J et al Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis [J]. N Engl J Med. 2004; 62: 121-128.
- [ 8 ] Hofer JF, Wimmer G. Severe heart failure from light chain cardiomyopathy (cardiac amyloidosis) [J]. Z Kardiol. 2003; 92: 90-95.
- [ 9 ] Dingli D, Utz JP, Gertz MA. Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis [J]. Chest. 2001; 120: 1735-1738.
- [ 10 ] Kyle RA. Amyloidosis [J]. Circulation. 1995; 91: 1269-1271.
- [ 11 ] Kingma A, Pereira NL. Cardiac amyloidosis [J]. J S C M ed Assoc. 2001; 97: 201-206.
- [ 12 ] Palladini G, Malanani G, Co E, et al Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications [J]. Pacing Clin Electrophysiol. 2001; 24: 1228-1233.
- [ 13 ] Nebel-Witich MA, Witich CM, Mueller PS, et al Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis [J]. Am J Med. 2005; 118: 1287 e1-1287 e7.
- [ 14 ] Hattori T, Takei Y, Koyama J, et al Clinical and pathological studies of cardiac amyloidosis in transthyretin type familial amyloid polyneuropathy [J]. Amyloid. 2003; 10: 229-239.
- [ 15 ] Beydoun SR, Rison RA, Connors D. Secondary systemic amyloidosis as a life-ending event in multifocal motor neuropathy [J]. Muscle Nerve. 2001; 24:

- 1396-1402
- [16] Falk RH, Plehn JF, Deering T, et al Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis [J]. *Am J Cardiol* 1987; 59: 418-422
- [17] Shikano M, Kushimoto H, Hasegawa H, et al Usefulness of serum hepatocyte growth factor for the diagnosis of amyloidosis [J]. *Intern Med* 2000; 39: 715-719
- [18] Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases [J]. *Semin Hematol* 1995; 32: 45-59
- [19] Hara C, Falk RH. The diagnosis and typing of cardiac amyloidosis [J]. *Amyloid* 2003; 10: 127-129.
- [20] Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine [J]. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202-1207.
- [21] Grogan M, Gertz MA, Kyle RA, et al Five or more years of survival in patients with primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement [J]. *Am J Cardiol* 2000; 85: 664-665
- [22] Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins [J]. *Lancet* 2003; 361: 1787-1789
- [23] Skinner M, Sancharavala V, Seldin DC, et al High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study [J]. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85-93
- [24] Dubrey SW, Burke MM, Khashan IA, et al Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease [J]. *Heart* 2001; 85: 202-207
- [25] Merlini G, Westermarck P. The systemic amyloidosis: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies [J]. *J Intern Med* 2004; 255: 159-178
- [26] Zeldenrust S, Gertz M, Uemachi T, et al Orthotopic liver transplantation for hereditary fibrinogen amyloidosis [J]. *Transplantation* 2003; 75: 560-561
- [27] Arpesella G, Chiappini B, Marinelli G, et al Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1165-1166
- [28] Kyle RA, Spittle PC, Gertz MA, et al The pre-mortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement [J]. *Am J Med* 1996; 101: 395-400.
- [29] Tanaka E, Morigita K, Honda S, et al Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis [J]. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 343-346

收稿日期: 2007-01-16 修回日期: 2007-04-28

(本文编辑: 郭 亮)

## 经皮冠状动脉介入术相关心肌损伤的研究现状及进展

刘剑雄<sup>1</sup> 综述 燕纯伯<sup>2</sup> 审校

(1 四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041; 2 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

### Current Status and Advances of Myocardial Injury Assessment During Percutaneous Coronary Intervention

LIU Jian-xiong<sup>1</sup>, YAN Chun-bo<sup>2</sup>

(1 West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041 China; 2 Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China)

文章编号: 1004-3934(2007)06-0899-05

中图分类号: R815

文献标识码: A

**摘要:** 经皮冠状动脉介入术 (PCI) 相关的心肌损害发生率在 10% ~ 40% 之间, 通常只表现为术后轻微的心肌损伤标志物增高, 不伴有临床症状、心电图改变或心功能异常, 但心肌损害可能与患者远期死亡率增高相关。因此, 关于 PCI 术相关的心肌损伤研究现状和进展值得我们探讨。

**关键词:** 血管成形术; 心电图; 梗塞; 再血管化; 冠状动脉; 肌钙蛋白

**Abstract** Myocardial injury during coronary intervention occurs in 10% ~ 40% of cases and is often characterized by a slight increase in the markers of myocardial necrosis without symptoms, electrocardiographic changes or impairment of cardiac function. However, even mild myocardial injury may be associated with a higher follow-up mortality. So the current status and advances of myocardial injury after percutaneous coronary intervention are worth to investigate.

**Key words** angioplasty; electrocardiography; infarction; revascularization; coronary artery; troponin

经皮冠状动脉介入术 (PCI) 是一种治疗冠心病的有效介入手段, 能解除冠状动脉 (冠脉) 狭窄以及开通闭塞的冠脉; 缓解心绞痛及心肌梗死症状; 改善心功能, 提高患者生活质量, 延长生存时间。但即使术前已采取优化的药物治疗, 手术过程得到严格控制, 术后心肌损伤仍十分常见, 有大量的研究已经发现, 手术所致的心肌损伤是远期心血管不良事件的重要原因。现就

冠脉介入治疗术后心肌损伤的检出、可能发生机制及临床处理方法作一综述。

#### 1 PCI 术造成心肌损伤的成因

目前所知, 多种原因与 PCI 术后心肌损伤有关, 如年龄超过 60 岁、糖尿病、不稳定型心绞痛、多支病变、分叉病变、扩张次数多, 单次或累计扩张时间长, 术中出現慢血流或无再流现象、术中造影发现血栓、侧支血