

加拿大心血管学会/加拿大心力衰竭学会关于心脏淀粉样变性患者 评估和治疗的联合立场声明

翻译：浙江大学医学院附属二院 马群超 潘小宏 北京协和医院 田庄 来源：公众号“心指南潘医生”

声明：仅供个人学习研究和交流使用，请于下载后二十四小时内删除。



摘要

心脏淀粉样变性是心力衰竭和其他心血管疾病的致死性病因，至今未被充分认识。心脏淀粉样变性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有两个主要亚型：免疫球蛋白轻链型(AL)和转甲状腺素蛋白型(ATTR)。AL是种浆细胞病，ATTR根据有无基因突变分为突变型和野生型，后者与老年相关。当机体存在心外其它系统淀粉样变性时，需高度怀疑是否累及心脏。诊断检查包括检测血清/尿液免疫球蛋白轻链，血清心脏标志物测量和心脏影像学检查。心内膜心肌活检是金标准。现代技术将骨示踪剂应用于放射性核素显像，已能无创诊断ATTR型心脏淀粉样变性。心脏淀粉样变性，尤其是ATTR型的治疗药物已取得重大突破，可阻止和延缓疾病进展。本联合立场声明基于循证证据提出心脏淀粉样变性患者诊治建议，有助于早期识别、最优化诊断方法和治疗策略。本联合声明也涵盖了对该复杂的多系统疾病心力衰竭和其他心血管并发症如心律失常的对症处理，风险分层，随访监测，ATTR型治疗调整，和优化临床管理。

心脏淀粉样变性是一组异质性疾病，由于错误折叠的蛋白形成纤维样物质沉积在心肌组织以及其它心脏结构，导致以心衰及相关症状为主的浸润性心肌病。主要有两种前体蛋白累及心脏，一种是免疫球蛋白轻链（轻链淀粉样变性AL），另一种是肝脏生成的转甲状腺素蛋白（TTR，当导致淀粉样变性时称之为ATTR），后者是本文关注的重点。两者都主要表现为左心室（LV）壁厚度增加，临床表现类似于其它常见心血管疾病如心力衰竭，房性心律失常以及主动脉瓣狭窄等。该病特别是ATTR型，实际发病率和患病率尚不明确，常会漏诊。尸检发现25%的80岁以上个体心肌中有ATTR沉积物。核素显像发现有约13%的射血分数保留型心衰患者、16%经导管主动脉瓣置换术治疗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。

晚近相关研究进展迅速，提高了人们对心脏淀粉样变的认识，凸显其在常见心血管疾病病理生理中的重要性。骨显像剂的应用显著提高了无创性诊断ATTR淀粉样变的能力，研发有效的TTR靶向疗法有望改善不良的预后。同时，针对AL靶向疗法也持续取得进展，有望改善预后。

因此，于心血管专科医生而言，学习识别心脏淀粉样变的体征和症状、掌握有效的诊断策略并了解主要治疗进展越来越重要。该立场声明的目的在于强调知识差距的同时，提高加拿大心血管团队对心脏淀粉样变性的认识，并为该疾病的诊断和管理提供最佳的实践指导。

病理生理和发病人群

尽管有30多种不同前体蛋白可以以淀粉样蛋白的形式沉积，但只有极少数会影响心脏。由于单克隆免疫球蛋白轻链的错误折叠，AL型淀粉样变常发生于浆细胞异常增生和其它B细胞疾病。TTR是一种主要由肝脏合成的四聚体蛋白，因其在甲状腺素和视黄醇转运中的作用而命名。TTR淀粉样蛋白的形成可能是由于TTR基因的突变（遗传性ATTR淀粉样变性；hATTR）改变蛋白的稳定性引起，也可见于无基因突变的老年患者（野生型ATTR；wtATTR）。ATTR和AL是大多数心脏淀粉样变性的主要病因，具体见表1。有报道在心脏组织中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 淀粉样变性患者累及心脏，预后较差。轻链的直接毒性（导致溶酶体功能障碍和活性氧形成）在 AL 淀粉样变性的病理生理中起着重要作用，这也解释了为何有效抑制轻链生成后心功能会有所改善。

表 1 心脏淀粉样变性常见亚型的人口特征

| 特性 | AL | hATTR | wtATTR |
|---------|-----------------------|---|------------|
| 发病年龄（年） | 中位年龄>60岁 | 差异大，取决于基因型 | 中位年龄>70岁 |
| 性别 | 男性略多 | 无明显性别差异 | 男性显著多发 |
| 种族/地理背景 | 无 | 北美最常见的基因突变： Val122Ile （西非血统） Thr60Ala （北爱尔兰血统） Val30Met （瑞典，葡萄 牙，日本血统） | 无 |
| 患病率/发病率 | 年发病率百万分之十，随 年龄增长升高 | 差异大，取决于基因型 | 未知，随年龄增长升高 |

AL，轻链淀粉样变性；hATTR，遗传性甲状腺素转运蛋白淀粉样变性；wtATTR，野生型转运甲状腺素蛋白淀粉样变性。

ATTR 心肌病异质性更高，取决于突变类型。**Val122Ile**（pV142I）突变是北美 hATTR 心肌病最常见类型，几乎累及所有非洲加勒比血统个体，通常表现为孤立的心肌病，神经系统轻度或无受累。该突变还存在于多达 3%-4% 的非洲裔美国人中，其表型仍不明确。在欧洲和日本，**Val30Met**（pV50M）突变是家族性淀粉样多发神经病变的最常见病因，可能伴有心脏受累的混合表型。其他以心脏表现为主较不常见的突变包括 **Thr60Ala**（pT80A，Ap-帕拉契亚和爱尔兰地区），**Leu11Met**（丹麦）和 **Ile68Leu**（意大利）。wtATTR 好发于老年男性，现对该型女性患者的认识也在逐渐增多。与 AL 心肌病相比，ATTR 患者年龄较大，尽管心室壁相对较厚，但临床症状往往较轻，LV 射血分数（LVEF）较低。

临床表现

对于怀疑患有心脏淀粉样变性的患者，应进行全面的病史和体格检查，以筛查该疾病心血管系统和心外系统的体征和症状。心功能不全是 AL 和 ATTR 最常见的心脏受累表现。主要表现为左心衰症状（呼吸困难、端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难），右心衰症状（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，应该考虑到心脏淀粉样变性的可能。传导系统病变和快速性心律失常也很常见，尤其是房颤/房扑。室性心律不齐也可能发生。老年 ATTR 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，但极少发生心肌梗塞。图 1 为心脏淀粉样变性的重要心血管表现。

淀粉样变性心外表现（表 2）可能是心脏淀粉样变性及其亚型的重要“预警”（red-flag）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，如胃轻瘫，腹泻和/或便秘；出汗异常；勃起功能障碍。周围神经病变也均可见于两种亚型，并且是许多 hATTR 基因型的主要表现。典型的表现是双侧感觉运动性多发性神经

病，始于下肢并逐渐向上发展。腕管综合症非常常见，且多为双侧。许多 **ATTR** 患者腕管综合症可早于心脏表现之前好几年出现。腰椎管狭窄症、多次骨科手术史和自发性二头肌肌腱断裂在 **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，而慢性肾脏疾病通常是心功能不全发展的结果。

实用技巧：通常而言，**ATTR** 心脏淀粉样变性进展缓慢，老年男性最常见。相比之下，**AL** 心脏淀粉样变性进展更快，发病年龄相对较年轻，男性略多发。

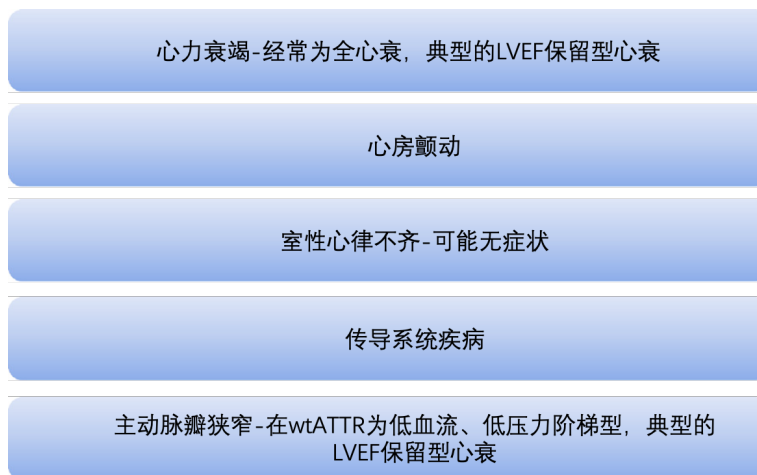


图 1 心脏淀粉样变性的心血管表现。LVEF，左室射血分数；wtATTR，野生型 ATTR 淀粉样变性。

表 2 心脏淀粉样变性常见亚型的心外表现

| 表现 | AL | hATTR | wtATTR |
|------|--|--|---|
| 肾脏 | <ul style="list-style-type: none"> • 肾功能不全 • 肾病综合征 | <ul style="list-style-type: none"> • 肾功能不全较轻（通常继发于心功能不全） | |
| 自主神经 | | <ul style="list-style-type: none"> • 体位性低血压 • 胃轻瘫 • 性功能障碍 • 出汗异常 | |
| 神经系统 | | <ul style="list-style-type: none"> • 周围感觉运动神经病（可能是hATTR的主要特征，wtATTR相对较轻或不存在） • 腕管综合症（双侧） | <ul style="list-style-type: none"> • 脊椎狭窄（主要是腰椎） |
| 肌肉骨骼 | | <ul style="list-style-type: none"> • 肌无力 • 关节病 • 疲劳 • 恶病质/体重减轻 | <ul style="list-style-type: none"> • 二头肌肌腱断裂 |
| 消化系统 | | <ul style="list-style-type: none"> • 肝酶升高 • 恶心，便秘，饱腹感，腹胀（胃轻瘫可能继发于自主神经功能障碍和/或胃肠道受累） | |

血液系统 • 出血和容易瘀伤（比如眶周）

眼部表现 • 玻璃体浑浊

AL, 轻链淀粉样变性; hATTR, 遗传性甲状腺素转运蛋白淀粉样变性; wtATTR, 野生型运甲状腺素蛋白淀粉样变性。

本写作小组总结了5个临床特征。当有这些特征并合并有心衰的症状和体征时,需要高度怀疑心脏淀粉样变(图2)。值得注意的是即使只存在一个/多个临床特征,甚至均不存在时也不能排除心脏淀粉样变。对于病因未明的进行性心衰患者,必须高度怀疑,以免延误诊断。

建议

1.如果具有以下一种或多种心力衰竭的体征和症状,建议进行心脏淀粉样变性的诊断检查:(1)无法解释的左室壁厚度增加;(2)60岁以上的低流量低压力阶差的AS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AL或ATTR淀粉样变性(强烈推荐,中等质量证据)。

新发心力衰竭 + 以下情况≥1时需怀疑心脏淀粉样变性

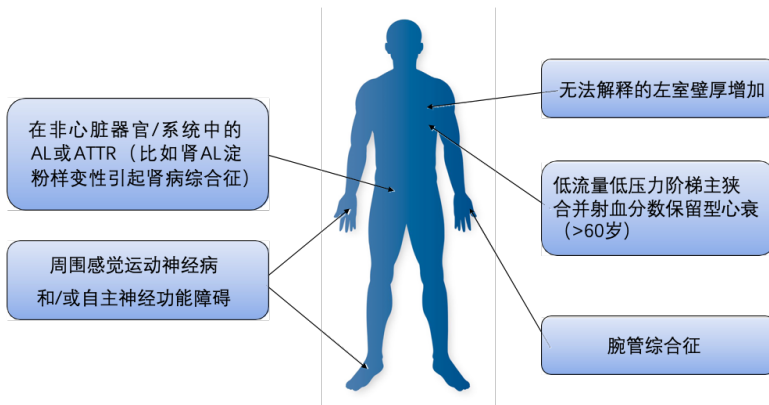


图2. 需引起重视和进行心脏淀粉样变性诊断检查的关键临床特征。AL, 轻链淀粉样变性; ATTR, 运甲状腺素蛋白淀粉样变性; LVEF, 左室射血分数。

疑似心脏淀粉样变性的评估

由于心血管体征和症状是非特异性的,因此怀疑心脏淀粉样变常常需要首先进行心力衰竭的标准检查。检查包括常规实验室检查、12导联心电图(ECG)、肌钙蛋白和B型利钠肽(BNP)/N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、以及心脏影像学检查,通常是经胸超声心动图。初步检查时提示心脏淀粉样变性的患者均应接受确诊检查(图3)。典型淀粉样变心电图表现包括:QRS低电压(尤其是肢体导线低电压)和假性心肌梗死图形。这些表现敏感性较低,且心电图低电压和心脏影像学左室壁厚度增加的组合临床更为常见。ECG表现左室肥厚并不能排除心脏淀粉样变性。其他非特异性表现包括房颤,传导系统异常和室性早搏。心脏淀粉样变性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,且升高程度常与心衰严重程度不成比例。

建议

2.建议对疑似心脏淀粉样变性患者进行常规检查,以评估其心衰情况,包括12导联心电图,肌钙蛋白和BNP/NT-proBNP(强烈推荐,中等质量证据)。

当疑似心脏淀粉样变性时,进行AL淀粉样变性筛查试验至关重要,需进行血清/尿液蛋白电泳,包括免疫固定电

泳和血清游离轻链（sFLC）分析。因为当单克隆免疫球蛋白量少时，血清/尿液蛋白电泳可能无法检测到，蛋白电泳阴性不能排除 AL，免疫固定电泳和 sFLC 检测都是必要的。如果机体检测到单克隆免疫球蛋白，特别是 sFLC 的 κ/λ 比值异常，AL 可能性增高，需要进一步检查。慢性肾功能不全患者没有浆细胞功能异常时，血清游离 κ 和 λ 轻链水平（两者比例保持一定）常轻度升高。wtATTR 老年患者伴发意义不明的单克隆丙种球蛋白血症也很常见。当怀疑恶性浆细胞病时，必须进行组织活检，并确定淀粉样蛋白沉积物亚型。确诊为 AL 淀粉样变性的患者需要紧急转诊血液科治疗。

建议

3. 建议对所有疑似患有心脏淀粉样变患者进行血清/尿液蛋白免疫固定电泳和 sFLC 检查，以确诊有无 AL 淀粉样变性或其他浆细胞异常（强烈推荐，中等质量证据）。

疑似心脏淀粉样变性病患者的诊断评估中心脏影像学起着至关重要的作用（图 4）。与心脏淀粉样变性相关的超声心动图表现包括：左室较小或正常、左右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，左室壁厚度大于 1.2cm 需进一步检查并排除浸润性疾病。左室壁增厚通常是对称的，但也有不对称型的报道。左室射血分数（LVEF）通常正常，也可降低，LVEF 降低可能是该病晚期的表现，并更常见于 wtATTR。可以预期舒张功能障碍，但是超声发现时可能为时已晚。超声斑点追踪显像检测左室纵向收缩应变时，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，有助于鉴别心脏淀粉样变与其他导致左室壁增厚的疾病。

心脏磁共振（CMR）由于其卓越的空间分辨率和组织识别能力，对于诊断疑似心脏淀粉样变性非常有价值。心脏淀粉样变性相关的 CMR 表现包括弥漫性透壁或心内膜下延迟强化显像（LGE），可能还有其他表现。心内膜下 LGE 可能与 AL 型更相关，而透壁性 LGE 与 ATTR 型更相关，但仅凭 CMR 无法可靠区分这两种亚型。native T1 成像时间和增强后细胞外容积增加是高敏感性的心脏淀粉样蛋白沉积定量检测技术。

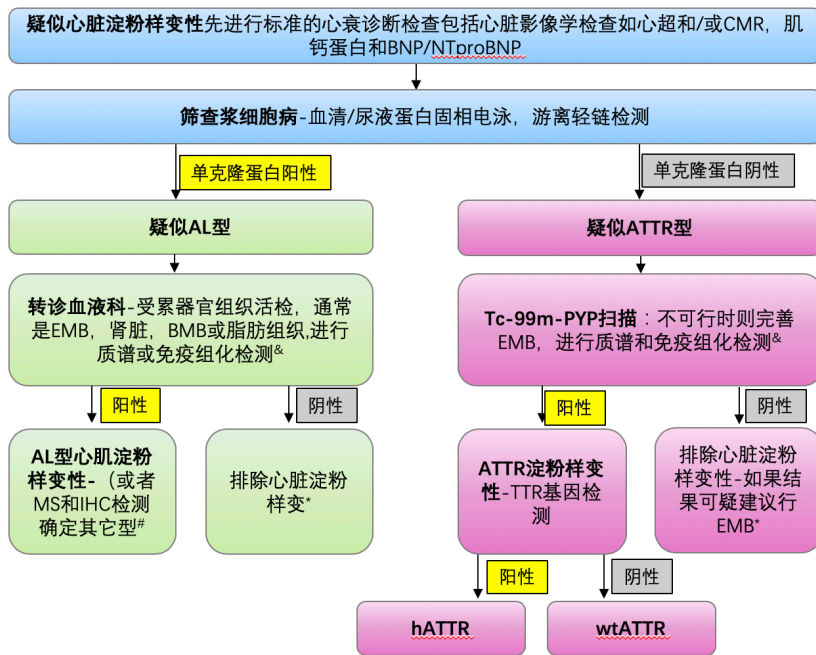


图 3.疑似心脏淀粉样变性诊断流程图。*如果无创检查不确定或阴性而临床高度疑似时，应进行心内膜活检。组织活检分析包括刚果红染色。一旦诊断为 AL 心脏淀粉样变性需立即转诊血液学。AL，轻链淀粉样变性；ATTR，转甲状腺素蛋白淀粉样变性；BMB，骨髓活检；BNP，B 型利钠肽；CMR，心脏磁共振成像；EMB，心内膜活检；hATTR，遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性；IHC，免疫组化；MS，质谱。NT-proBNP，N 末端 B 型利钠肽原；PYP，焦磷酸盐；wtATTR，野生型转甲状腺素蛋白淀粉样变性。

建议

4.建议对所有疑似心脏淀粉样变性患者进行超声心动图左室纵向应变检查，或者 CMR LGE 和 T1 成像检查，评估有无心脏淀粉样变的特征，以及有无心衰其它病因（强烈推荐，中等质量证据）。

诊断价值和患者选择。 超声心动图和/或 CMR 检查结果可能与心脏淀粉样变高度一致，但是通常认为单凭这些检查结果无法确诊，并且不能可靠地区分亚型。选择是否行超声心动图和/或 CMR 检查应考虑具体的可行性、熟练程度和禁忌症，如晚期肾功能不全是否行 LGE 成像检查。

诊断价值和患者选择。 如果心外组织活检已确诊系统性淀粉样变性亚型（AL 或 ATTR），并且超声心动图和/或 CMR 检查有特征性发现，结合临床评估和血清生物标志物检查足以得出心脏是否受累结论。

当机体不存在单克隆免疫球蛋白时，可以应用骨放射性示踪剂的核素显像术诊断 ATTR 心脏淀粉样变性。阳性结果定义为心脏与骨摄取比较视觉评分 2 级或更高，或心脏与对侧肺摄取比值 ≥ 1.5 ，（前面已经说了）不需要组织活检即可

诊断 ATTR 心脏淀粉样变性。99mTc 标记的化合物，包括焦磷酸盐，3,3-二膦基-1,2-丙二羧酸和羟甲基-二膦酸酯即使是在早期疾病，都对该型高度敏感，目前加拿大地区只有 99mTc-焦磷酸盐。建议所有患者进行单光子发射计算机断层扫描 (SPECT)，并结合平面成像以区分心肌摄取信号与骨或血池信号。SPECT 还有助于区分呈局灶心肌摄取的心肌梗塞患者与弥漫性心肌摄取的 ATTR，提高诊断准确性。

建议

5. 建议排除 AL 后怀疑有 ATTR 心脏淀粉样变性，如果可行应用骨放射性示踪剂进行核素显像，以评估心脏受累情况（强烈推荐，中等质量证据）。

实用技巧。 AL 心脏淀粉样变性（或其他罕见的非 ATTR 亚型）患者行核素显像检查时可能会吸收放射性示踪剂，即使结果阳性也不能排除 AL。所有疑似心脏淀粉样变性的患者均应行血清和尿液单克隆蛋白筛查（如前所述）。

心内膜心肌活检仍是诊断金标准。当无创检查无法确诊、或者临床高度疑似而检查结果阴性时，应进行心内膜活检。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。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，而后者现在更为普遍用于鉴定错误折叠的前体蛋白。这些技术尚未广泛使用，仅在具有丰富专业知识的实验室中进行。AL 淀粉样变性的诊断需要组织活检确认。筛查测试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。心外部位（例如腹壁脂肪、直肠、结肠或其他软组织）的活检结果可变，但是如果结果阳性并且伴有心脏受累的影像学证据，则可能不需要进一步行心内膜心肌活检。临床受累器官直接活检敏感性最高。

建议

6. 现有诊断心脏淀粉样变性病检查结果不明确或与临床表现不符时，建议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（强烈建议，低质量证据）。

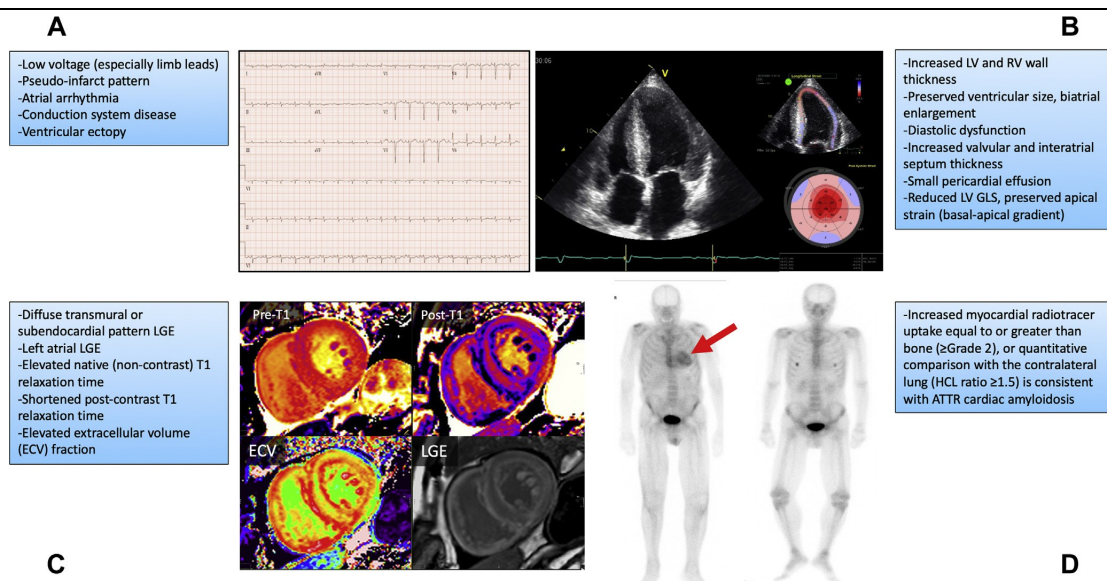


图 4 心脏淀粉样变性的检查特点。(A) 心电图典型表现：肢体导联低电压、假性心肌梗图形、房性心律失常、传导系统病变、室性早搏。(B) 超声心动图发现，心尖四腔切面（左图）显示左右室壁增厚，心室大小可，瓣膜增厚和双房扩大，斑点追踪显像纵向应变测量（右上图）显示心尖部应变保留，基底和中间节段受损（右下）。(C) 心脏磁共振成像典型表现为 native T1 时间增加（左上），增

强后 T_1 弛豫时间缩短（右上），细胞外容积增加（ECV；左下），以及左，右心室的心内膜下延迟钆强化（LGE）（右下）。（D） 99mTc -焦磷酸盐核素显像显示转甲状腺素蛋白淀粉样变性病患者心肌摄取增加（红色箭头，左图），而非 ATTR-CM 患者心肌无摄取（右图）。GLS，总纵向应变；HCL，心/对侧肺比；LV，左室；RV，右室。

实用技巧。腹壁脂肪抽吸/活检和骨髓活检与其它器官活检相比，损伤较小，但是阳性率相对较低。已报道的心脏淀粉样变性腹壁脂肪活检阳性率在 15% 到 84% 之间，视具体亚型而定，AL 型阳性率最高。阴性结果并不能排除心脏淀粉样变性。

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 TTR 基因突变，建议进行遗传咨询。

建议

7. 诊断为 ATTR 心脏淀粉样变性的患者，建议行基因检测以区分 hATTR 和 wtATTR（强烈推荐，中等质量的证据）。

心脏淀粉样变性的治疗

心脏淀粉样变性的治疗分为两大部分（图 5）：（1）已受累靶器官后遗症的治疗，包括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。

HF 症状治疗

心脏淀粉样变性的病理生理涉及限制型心肌病的进展，且伴有不同程度的自主神经功能障碍，因此对许多常用 HF 治疗药物的耐受性差，包括 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、ACEI、ARB 和地高辛。传统 HF 治疗在此类患者中的安全性和有效性的数据有限，限钠饮食和利尿（酌情使用袢利尿剂、盐皮质激素受体拮抗剂和噻嗪类利尿剂）仍是治疗 HF 的主要手段。

实用技巧。心脏淀粉样变性患者对 β -阻滞剂、ACEI 和 ARB 的耐受性通常较差，需谨慎使用。此外，有资料和报道表明，地高辛和钙通道阻滞剂会增加局部毒性的风险，因此尽可能避免使用。

重度 HF 治疗

如果心脏淀粉样变性患者心衰症状难以控制，应考虑为重度心衰。当前研究数据表明，ATTR 和 AL 患者接受心脏移植后预后与其他患者相似，目前尚未有长期随访结果公布，特别是对于 AL 患者而言。多家机构已发表心脏移植入排标准，通常包括排除病变已累及心外器官的患者。已有报道 AL 患者成功心脏移植后再进行了自体干细胞移植（ASCT），有些中心认为单靠化疗无法完全控制轻链，因此对该疗法有所保留。肝移植可以停止突变 TTR 蛋白继续产生，是 hATTR 患者的缓解疗法，也已普遍地用于家族性淀粉样蛋白多发神经病的治疗。心脏受累的 hATTR 患者已有成功进行心肝移植（联合或先后）。针对 TTR 的有效药物治疗可能会减少对肝移植的需求。心脏淀粉样变性长久使用左室辅助装置尚缺乏很好的研究，有小样本研究表明，预后劣于扩张型心肌病，尤其是当左室体积较小时。迄今为止，如何优选治疗方案尚未达成共识，左室辅助装置治疗心脏淀粉样变性的作用未明。

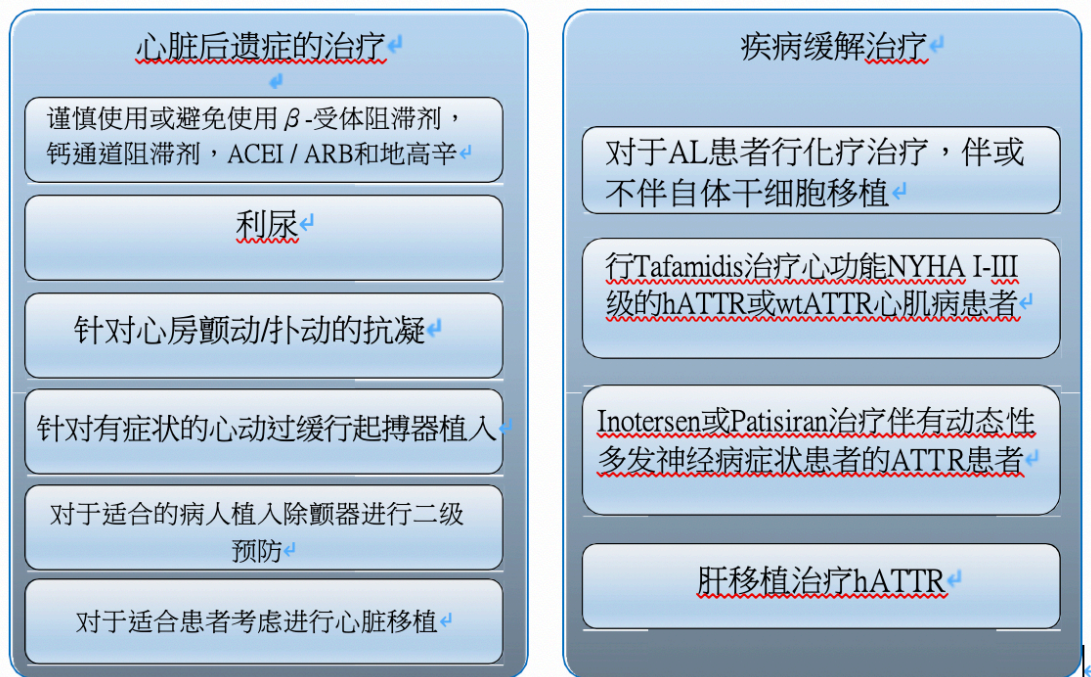


图 5. 心脏淀粉样变性中的治疗。ACEI，血管紧张素转化酶抑制剂；AL，轻链淀粉样变性；ARB，血管紧张素受体阻滞剂；hATTR，遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性；NYHA，纽约心脏协会；wtATTR，野生型转甲状腺素蛋白淀粉样变。

建议

8. 建议对于因心脏淀粉样变性而致重度 HF 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。（强烈推荐，中等质量的证据）。

治疗价值和患者选择。 较早报道表明心脏淀粉样变性患者接受心脏移植的预后较差，但是目前研究显示与其他心脏移植患者有着短期和中期预后相似，这可能是由于 AL 患者轻链靶向疗法的进步和患者选择的优化。

心律失常和血栓栓塞风险

心脏淀粉样变性患者房性心律失常常见，目前尚无研究比较心率控制和节律控制的策略。传统的节律控制药物通常耐受性差，其中胺碘酮可能是耐受性最好的药物。节律控制策略（包括左心房导管消融）长期疗效尚不确定，对于弥漫性心房淀粉样变患者效果可能较差。伴有 AF 的心脏淀粉样变性患者左房血栓和血栓栓塞事件的风险特别高。接受抗凝治疗的患者和窦性心律患者发生左心房血栓的事件均有报道。尚未有数据支持特定的抗凝策略。

建议

9. 建议对没有禁忌症的伴发房颤的心脏淀粉样变性患者常规进行抗凝治疗，无论脑卒中或系统性血栓栓塞风险评分如何（强烈建议，低质量证据）。

治疗价值和患者选择。 心脏淀粉样变性患者可能左心房血栓、脑卒中和系统性血栓栓塞的发生率特别高，CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VAS_c 等评分系统并不适用。

实用技巧。 没有数据比较华法林和新型口服抗凝剂之间的差异，由于给药方便且颅内出血的风险相对较低，后者可能更

适合。

实用技巧。 心脏淀粉样变性患者影像学检查和尸体解剖发现左心房血栓的发生率很高，即使抗凝治疗持续时间足够或 AF 持续时间短也是如此。窦律患者中也有血栓形成的报道。无论心律失常或抗凝持续时间多久，房颤复律前应行食道超声心动图检查。

传导系统病变在心脏淀粉样变性患者中也很普遍。据报道，在接受预防性起搏器植入的 hATTR 患者中，发展为完全性心脏阻滞的比例很高，起搏器植入后患者心动过缓的症状得以改善。心脏再同步治疗的疗效尚不得知。心脏淀粉样变性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。器械治疗（起搏器和/或植入式心脏复律除颤器[ICD]）尚未显示出可以提高生存率。有研究表明，多数因二级预防接受 ICD 治疗的心脏淀粉样变性患者中，有多达 32% 的患者发生了适当的电击治疗。尚未确定器械治疗在一级预防中的明确指征。

实用技巧。 尽管心脏淀粉样变性病患者传导系统病变进展迅速，目前证据尚不足以支持在不符合当前指南适应症的患者中常规预防性植入起搏器。尽管相当一部分患者死亡是由于心律失常，包括完全性心脏传导阻滞，但尚不清楚起搏器是否会改善生存率。

实用技巧。 ICDs 一级预防植入标准尚未明确，也尚未有证据表明 ICD 可有效预防 LVEF 小于 35% 的心脏淀粉样变性患者心脏骤停/死亡。建议 ICD 植入用于二级预防依据常规适应症，用于一级预防需结合具体情况个体化治疗。

疾病缓解治疗

抑制异常产生的游离轻链可减缓 AL 疾病进展。AL 心脏淀粉样变性如不治疗进展迅速，预后很差，及时诊断和治疗是关键。尽管 AL 治疗不在本文讨论范围之内，通常建议在符合条件的患者中进行化疗，并可考虑行自体干细胞移植(ASCT)。

针对 TTR 的新型疗法可减缓和预防 ATTR 疾病的进展（图 6）。氯苯唑酸 Tafamidis 是一种口服 TTR 稳定剂，可与 TTR 四聚体结合并防止其分解为不稳定的淀粉样单体。在转甲状腺素蛋白心肌病临床试验(ATTR-ACT)中，441 例 ATTR 心肌病（76%wtATTR，24%hATTR）、纽约心脏协会（NYHA）心功能分级 I-III 级患者随机分至氯苯唑酸组和安慰剂组，随访 30 个月，氯苯唑酸组死亡率降低 32%，心血管住院率降低 30%。与安慰剂相比，氯苯唑酸耐受性良好，患者生活质量和 6 分钟步行试验均显著改善。

建议

10. NYHA I-III 级 ATTR 心脏淀粉样变患者，建议使用氯苯唑酸（强烈推荐，高质量证据）。

实用技巧。 ATTR-ACT 试验入选 NT-proBNP 水平 >600 pg/mL 的患者，排除了 NYHA IV 级、严重功能障碍和 6 分钟步行距离 <100m 的患者，这在药物治疗时需虑及。

实用技巧。 ATTR-ACT 试验亚组分析表明，NYHA I-II 级患者接受氯苯唑酸治疗后心血管疾病住院率减少最多。

Inotersen 和 patisiran 是可防止肝脏产生 TTR 蛋白的 TTR RNA 沉默剂。Inotersen 是反义寡核苷酸，patisiran 是小干扰 RNA。两种药物都已在非卧床多发性神经病 hATTR 患者中完成了 III 期临床试验。NEURO-TTR 试验将 172 例多发性神经病 hATTR 患者随机分配至皮下注射 Inotersen 组或安慰剂组，评估 Inotersen 的疗效和安全性。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 研究是一项国际多中心随机双盲对照 III 期研究，

225 例多发性神经病 hATTR 患者随机分配至静脉注射 patisiran 组和安慰剂组，以评估 Patisiran (ATN-002) 的疗效

和安全性。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，也没有活检或核素显像检查以确认是否伴有心脏受累。126 例 LV 壁增厚的 APOLLO 研究入选患者的亚组分析表明，patisiran 治疗后与安慰剂治疗者相比，平均左室壁厚、整体纵向应变和 NT-proBNP 下降，死亡率和心脏住院率有降低趋势。

建议

II. 伴有多发性神经病的非卧床 hATTR 淀粉样变性患者，建议使用 TTR RNA 沉默剂（patisiran 或 inotersen）治疗（强烈推荐，高质量的证据）。

治疗价值和患者选择。迄今为止，TTR 沉默剂的随机对照临床试验仅入选多发性神经病 hATTR 患者，检查的是在神经系统疾病方面的疗效，并未进行严格的心脏预后研究，心脏亚群也未对心脏受累进行确认。

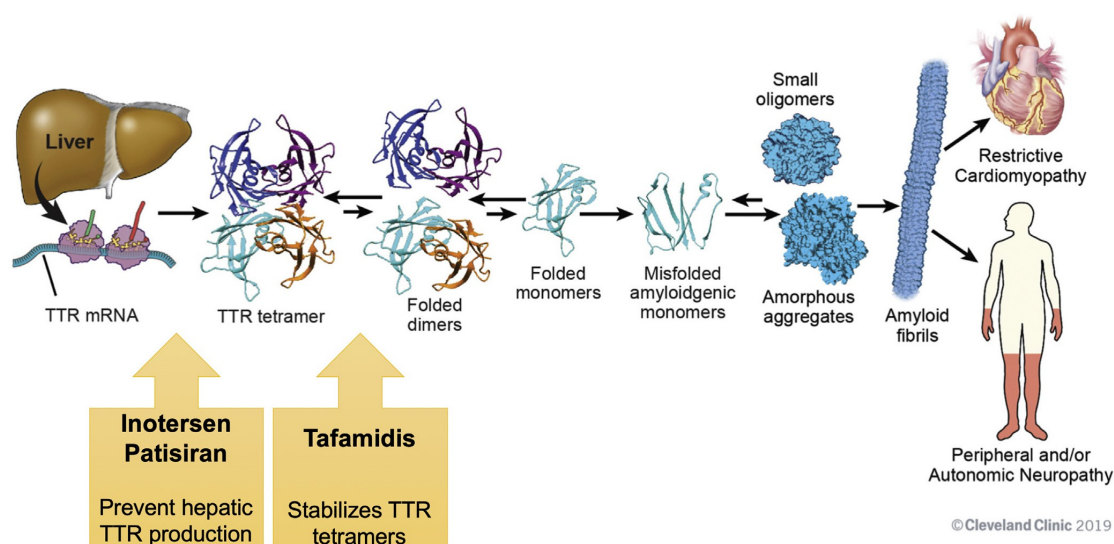


图 6. 转甲状腺素蛋白淀粉样变性缓解治疗。TTR，运甲状腺素蛋白。

实用技巧。混合表型（多发性神经病和心肌病）hATTR 患者使用氯苯唑酸还是 TTR 沉默剂应个体化，最好由包括心脏病专家和神经科医生在内的多学科团队合理决策，并应考虑可变因素，包括可用性、毒性、易用性管理和显性表型。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。

其他有治疗潜力的、有超适应症研究依据的心脏淀粉样变性治疗药物包括（补充材料表 S1）：diflunisal，多西环素与牛磺去氧胆酸（TUDCA）或熊去氧胆酸（ursodiol）联用，表没食子儿茶素 3-没食子酸酯（EGCG；绿茶提取物）。Diflunisal 是一种非甾体类抗炎药，可稳定 TTR，已显示对多发性神经病 hATTR 有益，药物耐受性良好，但肾功能不全的患者或 HF 失代偿的高风险患者除外。后两种疗法在动物试验显示出可抑制或降解淀粉样原纤维，并且可能对 AL 或 ATTR 的患者有效。尽管这些疗法均未经过严格试验，但对于无法获得批准疗法的患者而言，它们可能代表了一种治疗选择。目前没有评估涉及这些药物的联合疗法的安全性和有效性。

随访和监测

随着治疗进展，评估疗效的方法越来越重要。对 AL 淀粉样变性心脏的评估可由心脏生物标志物、NYHA 分级和影像学参数的前后变化来定义，但是 ATTR 患者使用心脏生物标记物的意义不明。AL 和/或 ATTR 可能有用的影像学参数

包括心超中左室壁厚度和整体纵向应变的变化，CMR 中 LV 质量、T₁ 显像和细胞外容积值的变化。需要进一步研究来定义最佳的监测策略。

建议

12. 建议定期复查 BNP / NT-proBNP 水平、心超或 CMR，以监测心脏淀粉样变性患者的心脏病进展和/或对治疗的反应（强烈推荐，低质量证据）。

实用技巧。应用超声心动图或 CMR 进行复查的时机尚不明确，多建议每 6-48 个月和/或临床恶化时复查。建议综合临床和血清生物标志物来解释影像学检查发现。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。

临床照护注意事项

淀粉样变性是一种多系统疾病，患者经常需要复杂的治疗。许多患者显著焦虑，部分原因是由于不同亚型混淆，以及由于医师意识不足而致诊断延迟。wtATTR 患者通常年龄较大，可能合并症明显，进一步加重护理负担。

淀粉样变性是一种罕见病。许多专家曝光宣传有限，并且可能无法获得亚专业咨询，新疗法知识或临床试验机会。淀粉样变性患者集中行专科照顾可能更有利。特别是在有神经肌肉疾病专家的情况下随访 ATTR 患者可能是有益的，以便决策 TTR 靶向治疗。患者病情的复杂性提示护理和药师的支持可能是有益的。

建议

13. 建议为已确诊的心脏淀粉样变性病患者提供全面的跨学科管理（强烈推荐，非常低质量的证据）。

价值和选择。多学科团队提供的照顾尚未经过严格研究。应考虑将患者转介到适当的多学科护理中心，以确保多系统疾病的适当医护，以及获得新疗法和临床试验的机会，而在许多中心目前尚不可行。

心脏淀粉样变性诊断后的预后可能会有很大差异，取决于亚型和心脏及心脏外的累及程度。肌钙蛋白和利钠肽水平是 AL 和 ATTR 生存率的最强预测指标。在 AL 淀粉样变性病中，梅奥诊所已开发了一种基于心脏生物标志物的分期系统，随后对其进行修订纳入 sFLC 水平，该系统已得到验证和接受，已广泛应用于风险分层和预后预测，并用于入选适合 ASCT 治疗的患者。ATTR 心肌病也有分期系统，但不如 AL 的 Mayo 系统应用广泛。

建议

14. 建议使用经过验证的，基于血清生物标志物的分期系统（包括肌钙蛋白和/或 BNP / NT-proBNP）对心脏淀粉样变性患者进行风险分层（强烈推荐，高质量证据）。

价值与选择。修订后的 Mayo 临床分期系统已得到充分验证，并广泛用于 AL 淀粉样变性患者的危险分层（附加表 S2）。用于 ATTR 心肌病的分期系统尚未得到很好的验证，且不止一种，而基于血清生物标志物的 ATTR 特异性分期系统已在开发中。多个心脏影像学参数已显示出对心脏淀粉样变性患者的预后效用。建议结合临床以及血清生物标志物的数据来综合分析影像学发现。

随着 AL 和 ATTR 新型靶向治疗的不断发展，心脏淀粉样变性患者的治疗效果正在改善。与以前相比，疾病预后特别是早期确诊患者的预后得到很大改善。然而，晚期患者对缓解疗法反应差的心脏淀粉样变性患者预后不佳，且生活质量明显受损，在这种情况下尽早转为姑息支持治疗可能是有益的。

结论

近年来，对心脏淀粉样变性患者的诊断评估和治疗方法已得到重大改善。随着 AL 和 ATTR 淀粉样变缓解疗法的发展，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。对于管理常见心血管疾病的临床医生而言，会识别心脏淀粉样变的临床线索，了解该病的特殊注意事项势在必行。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，有助于及早识别、诊断和实施适当的治疗方法。此外，两种亚型新靶向疗法的开发仍在继续，包括用于 AL 的化疗药物，用于 ATTR 的 TTR 稳定剂和沉默剂，以及用于两种药物的淀粉样原纤维降解剂。这些进步带来了有关最佳治疗方法的新问题，包括（但不限于）监测策略以及缓解联合疗法的最佳时机和功效。这些改变激动人心，并有望进一步改善心脏淀粉样变患者的治疗结果。