

## 《转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识》 解读及诊断路径更新

田庄<sup>1,2</sup>, 张抒扬<sup>1</sup>

中国医学科学院北京协和医院<sup>1</sup> 心内科<sup>2</sup> 国际医疗部, 北京 100730

通信作者: 张抒扬, E-mail: shuyangzhang103@163.com

**【摘要】** 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变 (ATTR-CA) 是转甲状腺素蛋白 (TTR) 在心肌间质沉积所致, 临床主要表现为心力衰竭和心律失常, 严重影响患者的生活质量和生存率。由于该病表现缺乏特异性、既往缺乏无创性确诊手段和有效治疗药物, 导致临床上对该病认识不足、误诊率高、诊断延迟。随着无创诊断技术的发展和有效治疗药物的问世, 使得该病的诊断和治疗成为可能, 因此认识 ATTR-CA 并建立相应的诊疗流程非常重要。本工作组基于国内外有关 ATTR-CA 诊断与治疗的研究进展和经验, 于 2021 年制定了符合中国诊疗常规的《转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识》, 在此对该共识要点进行解读, 并更新诊断路径, 期望能够使中国 ATTR-CA 患者得到早期诊断与治疗。

**【关键词】** 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变; 转甲状腺素蛋白; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)01-0063-07

**DOI:** 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 01. 009

### The Interpretation and Update of the Diagnosis Pathway of *Chinese Expert Consensus* on the Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis

TIAN Zhuang<sup>1,2</sup>, ZHANG Shuyang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, <sup>2</sup>Department of International Medical Services, Peking Union Medical College Hospital,  
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Shuyang, E-mail: shuyangzhang103@163.com

**【Abstract】** Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA) is caused by the deposition of transthyretin (TTR) in the myocardial interstitium. Its clinical manifestations are mainly heart failure and arrhythmia, leading to poor life quality and low survival rate. Diagnosis is often delayed or missed due to the lack of disease awareness, the non-specific clinical symptom presentation of the disease, and inadequacy of non-invasive diagnostic methods and medications in the past. The recent availability of effective treatments makes the early recognition and diagnosis especially critical, because treatment is likely more effective earlier in the disease course. Therefore, it is crucial to establish a diagnosis and treatment strategy to facilitate the rapid and accurate identification of the disease. Based on the advances in research and experiences gained ATTR-CA, our team has developed a consensus on diagnosis and treatment for the disease. In this article, we interpret

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-003); 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-B-098)

引用本文: 田庄, 张抒扬. 《转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识》解读及诊断路径更新 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (1): 63-69. doi: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 01. 009.

the key points and present the update of diagnostic process, providing clinicians with an overview of key aspects of ATTR-CA in China.

**【Key words】** transthyretin cardiac amyloidosis; transthyretin; diagnosis; treatment

**Funding:** Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-098)

*J Rare Dis*, 2023,2(1):63-69

淀粉样变是一组由遗传、肿瘤或者感染等不同因素产生的异常蛋白质分子折叠形成淀粉样纤维,沉积至全身多个组织和器官导致其结构和功能损伤的一组系统性疾病。心脏为受累器官之一,表现为浸润性心肌病(即心肌增厚)、舒张功能明显受限及传导阻滞,称为心脏淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)。有30余种异常蛋白质会导致淀粉样变,其中最常见的是轻链型淀粉样变性(light chain amyloidosis, AL)和转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)。由于淀粉样变为罕见疾病,临床医师对此疾病缺乏认识和规范的诊断流程,因此存在严重的漏诊及误诊,特别是转甲状腺素蛋白淀粉样变(transthyretin amyloidosis, ATTR)。近年来随着对ATTR的研究日益增多、无创确诊方法的确立及有效改善预后药物的出现,使得临床医师需要了解转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变(transthyretin cardiac amyloidosis, ATTR-CA)的临床表现、规范的诊断流程和新的治疗手段。为此,中华医学会心血管病学分会在韩雅玲院士和张抒扬教授带领下,于2021年4月发表了《转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识》,在此对该共识进行解读,并将近年来笔者自己的临床经验结合文献,提出适合ATTR-CA诊断的临床路径。

## 1 初识 ATTR-CA

以往心血管医师认识的CA,主要是AL-CA,临床主要表现为全心衰竭,以右心衰竭更为显著;超声心动图主要表现为左心室不增大,室壁增厚,射血分数通常正常或者轻度减低;而心电图表现为肢体导联和/或胸前导联低电压。AL-CA主要为浆细胞异常增殖,分泌单克隆免疫球蛋白所致。心血管医师在临床诊治CA时,会遇到在外周血中检测不到单克隆免疫球蛋白的情况,此时需要考虑其他疾病产生的前体蛋白沉积致CA的可能<sup>[1]</sup>。其中TTR所致淀粉样变易累及心脏,需与AL-CA进行鉴别诊断。TTR是由肝脏合成,在血中转运甲状腺素和视黄醇结合蛋白-维

生素A复合物的生理蛋白,正常情况下为四聚体,当解离成单体并错误折叠为淀粉样物质后沉积于心肌细胞间质即为ATTR-CA。该病最早于1939年由葡萄牙医生发现,患者主要表现为四肢轻瘫(尤其是下肢轻瘫)、热觉和痛觉受损,胃肠道功能紊乱,以及性和括约肌功能紊乱,具有家族聚集及地域性。之后通过尸检显示在周围神经中有淀粉样物质沉积,经过鉴定显示前体蛋白为氨基酸序列发生改变的TTR。TTR基因位于染色体18q12.1,有4个外显子,陆续报道130多种致病突变,并呈常染色体显性遗传模式。其中以Val30Met突变最为常见,其次为Val122Ile<sup>[2]</sup>。突变型ATTR(mutant ATTR, ATTRm)患病率存在地域差异,全球患者数量约为10 186人(5526~38 468人),属于罕见疾病。中国目前的患病率尚不清楚。

## 2 ATTR-CA 并不罕见?

既往认为ATTR是罕见病,对于ATTRm而言,根据上述发病率来说,确实为罕见疾病。然而,国外在对80岁以上患者进行尸检时发现25%的心脏中有淀粉样物质沉积,鉴定前体蛋白为TTR,对这些前体蛋白进行序列比对并未发现有氨基酸排列异常,于是将其定义为野生型ATTR(wild-type ATTR, ATTRwt)<sup>[3]</sup>。之后有研究显示,75岁以上生前诊断为左室射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者尸检结果发现32%存在ATTRwt-CA。采用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-磷酸盐衍生物核素扫描技术及基因检测对60岁以上、左室壁增厚(≥12 mm)的HFpEF患者进行筛查发现13%为ATTRwt-CA<sup>[4]</sup>。在接受经胸或者经导管主动脉瓣置换术的老年人中,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-磷酸盐衍生物核素扫描和基因检测发现11%~16%合并ATTRwt<sup>[5]</sup>。这两类心血管患者在临床中并不少见,按照上述研究,估测中国可能有约20万的ATTRwt-CA患者而既往并未被认识。目前国内一些学者正在老年HFpEF合并左室肥厚及主动脉瓣狭窄

的患者中进行 ATTR 筛查的研究，期待研究结果能够提供中国 ATTRwt 的患病率情况。

ATTRwt-CA 患者的中位生存期为诊断后 43 ~ 57 个月；ATTRm 患者的生存率取决于突变基因，其中 Val122Ile 突变型患者的中位生存期仅为诊断后 31 个月。ATTR-CA 患者死亡原因多为心源性，包括猝死和心力衰竭。早期诊断和治疗对于改善预后至关重要，特别是目前有降低死亡率的药物上市<sup>[6]</sup>。

### 3 早期识别很重要

#### 3.1 ATTR-CA 的“警示征”

共识中列出 9 条 ATTR-CA “警示征”，特别是超声心动图显示有左室壁厚度  $\geq 12$  mm 合并 1 条以下特征的患者，应考虑到该病的可能，需要启动下一步诊断检查（如血免疫固定电泳、心脏磁共振、核素检查等）。根据既往的临床经验，ATTR-CA 患者心脏主要表现为左心室肥厚（ $\geq 12$  mm），因此共识中首先在此类人群中提出“警示征”；在临床实践中发现部分患者虽然无临床心力衰竭，但大多数会出现超声心动图异常及心力衰竭血清标志物的升高，结合后文所述的评分，可以提高筛查的阳性率。

(1) 65 岁及以上射血分数  $\geq 40\%$  的心力衰竭，左心室无扩大且左心室肥厚原因不明；解读：此处原因不明是指不能用高血压、主动脉瓣狭窄、肥厚型心肌病等来解释。

(2) 心电图无 QRS 高电压表现；解读：高血压、主动脉瓣狭窄，以及肥厚型心肌病等导致左心室肥厚的疾病，往往心电图上会有 QRS 高电压表现。

(3) 肌钙蛋白持续低水平升高；解读：冠状动脉堵塞所致的肌钙蛋白升高多数在 24 h 以内达峰，持续 5~9 d 后正常，且升高往往是正常上限的数倍至数百倍以上。

(4) 老年人低压差、低流速的主动脉瓣狭窄，特别是合并右心室肥厚；解读：非 ATTR 所致的主动脉瓣狭窄导致低压差、低流速时往往合并左室射血分数的减低，而 ATTR 导致的低压差、低流速主动脉瓣狭窄的左室射血分数往往正常；同样前者的血流动力学变化仅会导致左心室肥厚，而后者为淀粉样物质沉积，除了左心室肥厚，还会合并右心室肥厚。

(5) 因低血压（特别是体位性低血压）不耐受血管紧张素系统抑制剂和/或  $\beta$  受体阻滞剂；解读：此处也包括既往高血压需要服用降压药物控制血压，

而目前在没有或者低剂量降压药物下血压正常甚至偏低的情况。

(6) 多发周围神经病变，特别是伴有自主神经功能异常；解读：不明原因腹泻及便秘、体位性低血压，尿潴留、尿失禁等。

(7) 家族性周围神经病变；解读：有周围神经病变、特别是合并心肌病家族史时要考虑 ATTRm 的可能。

(8) 老年人双侧腕管综合征和/或腰椎管狭窄；解读：ATTR 导致的双侧腕管综合征，可以先于心肌病变数年甚至十年以上。老年患者要考虑 ATTRwt 可能性，一些青中年出现双侧腕管综合征时也要警惕 ATTRm 可能。

(9) 反复双眼白内障；解读：特别是年轻人出现反复双眼白内障，要考虑 ATTRm 可能。

#### 3.2 特征性的影像学检查

上述“警示征”主要为患者的临床表现，除此之外，一些影像学特征也能够提示 ATTR-CA。

(1) 心电图。CA 的典型心电图表现为 QRS 波低电压及 Q 波或 T 波的假性梗死征象。其中超声心动图左心室肥厚而心电图显示肢体和/或胸前导联低电压对于 CA 具有较高特异性。然而，ATTR-CA 中低电压发生率为 22%~46%，甚至有 10%~25% 的患者会出现左心室肥厚，因此没有低电压并不能排除 ATTR-CA。此外，ATTR-CA 患者更易合并传导阻滞和/或合并心房颤动。不明原因左心室肥厚患者合并心房颤动和高度房室传导阻滞时要考虑 CA 的可能性<sup>[7-8]</sup>。

(2) 超声心动图。超声心动图是筛查、识别 CA 不可或缺的影像学手段，提示 CA 可能的超声心动图表现包括：双房增大、心室壁增厚（左右室壁均可）而心室腔无扩大、心肌内颗粒样强回声、房室瓣增厚、房间隔增厚、少量心包积液，以及限制性舒张功能异常等，这些征象并不具有特异性，但是如果同时出现多个征象，要考虑 CA 可能。左室射血分数基本正常或略有下降。用左室射血分数评价 ATTR-CM 患者收缩功能时敏感性较差，而应变显像（表现为纵向应变峰值绝对值减低）可以更早发现收缩功能异常，尤其是出现特征性的“心尖保留”模式，即左室基底和中段的纵向应变（longitudinal strain, LS）降低而心尖部正常 [心尖部纵向应变/（中部+基底部纵向应变平均值） $>1.0$ ] 有助于区分 CA 与其他原因造成的左心室肥大<sup>[9-10]</sup>。

国外一项研究在老年（ $>60$  岁）HFpEF 患者中

将临床和超声心动图特征设计一个简单评分系统(表1)来识别 ATTR-CA 高危人群<sup>[11]</sup>。该评分方法可作为上述“警示征”的补充,主要在临床考虑心力衰竭并进行超声心动图检查的患者,特别是在左室射血分数 $\geq 40\%$ 的患者中进行风险评分,以便筛查出 CA 的高危患者。此方法比较适用于社区或者基层进行 ATTR-CA 的筛查,根据临床特征和超声心动图的指标来发现高危患者。相较于上述的“警示征”,此评分系统更为简单。

表1 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变(ATTR-CA)可能性评分\*

Tab. 1 Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA) score

临床指标	指标数	评分(分)
年龄(岁)	60~69	+2
	70~79	+3
	$\geq 80$	+4
性别	男性	+2
高血压	存在	-1
射血分数	$< 60\%$	+1
左室后壁厚度	$\geq 12$ mm	+1
相对室壁厚度	$> 0.57$	+2

\* 该评分系统分数范围为-1~10分,采用6分作为 ATTR-CA 高危的界值,敏感性为93%,特异性为62%

(3) 心脏磁共振。心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)对于心肌组织的识别要优于其他影像学检查,此外,钆延迟增强(late gadolinium enhancement, LGE)有助于进一步诊断识别。典型的“淀粉样 LGE 模式”是广泛的心内膜下 LGE,不符合冠状动脉供血的区域分布。也可以表现为弥漫性透壁或者心肌内片状 LGE。一些新技术如 T1 mapping 可以在注射造影剂后,根据 T1 值变化及血细胞比容值计算出细胞外间质容积占整个心肌容积的百分比,即细胞外体积分数,也可用于合并肾功能异常患者(不能注射钆)时测量 native T1 值。联合 native T1 和细胞外容积(extracellular volume, ECV)可以更好地协助诊断 ATTR。但是 CMR 不能准确区分 AL 和 ATTR,虽然二者的 CMR 表现有所不同<sup>[12-13]</sup>。

(4) 放射性核素骨闪烁扫描术。最初用于骨显像的<sup>99m</sup>Tc 磷酸盐衍生物被发现可以与心脏组织中的 TTR 紧密结合,可能与 TTR 纤维中较高的钙成分相关。目前国内具备的是<sup>99m</sup>Tc-焦磷酸盐(pyrophosphate, PYP),诊断 ATTR-CA 具有较高的特异性和敏感性<sup>[14]</sup>。但需要对操作要点(包括患者选择、

显像技术、图像质量控制、采集参数、图像解读与报告等关键环节)进行规范,以保证所获得图像信息的可靠性和准确性,避免假阳性或者假阴性发生。规范化开展 ATTR-CA 的<sup>99m</sup>Tc-PYP 显像,才能更好地促进国内医师对 ATTR-CA 的诊断<sup>[15]</sup>。目前公认标准为<sup>99m</sup>Tc 磷酸盐衍生物核素扫描心肌摄取 2~3 级考虑 ATTR-CA 可能,2 级是指心肌摄取等于肋骨摄取,3 级是指大于肋骨摄取,伴有肋骨摄取明显减低/肋骨无摄取。

## 4 诊断路径

对于出现以上“警示征”的高危人群,可考虑进入 ATTR-CA 确诊流程。其中<sup>99m</sup>Tc-PYP 可对 ATTR-CA 做出准确、无创诊断。然而,不加筛选地在 HFpEF 患者中进行 PYP 显像低效且昂贵。因此借助于上述的临床评分工具可更好地识别哪些 HFpEF 患者应评估 ATTR-CA 的可能性。可以按照以下步骤进行评估(图1)。

### 4.1 单克隆免疫球蛋白检测异常

单克隆免疫球蛋白检测异常时,如血清游离轻链比值异常、血清/尿免疫固定电泳阳性,患者为 AL 可能性较大,应请血液科会诊,明确是否存在浆细胞异常增殖性疾病及淀粉样变。如组织病理刚果红染色阳性,原则上需要进行淀粉样蛋白分型(推荐首选质谱,对于成熟的操作中心也可以考虑免疫组化或免疫荧光)。具备<sup>99m</sup>Tc 磷酸盐衍生物核素扫描检查条件时,也可以根据结果决定是否进行分型,阴性者可以不做分型(该项检查为阴性时,能够排除 ATTR,外周存在单克隆免疫球蛋白而刚果红染色阳性的淀粉样变是 AL 的可能性非常高,需要血液科医师的会诊、进行骨髓穿刺等进一步血液检查),阳性者则需要分型(该项检查阳性,而外周血有单克隆免疫球蛋白,此时无法确认阳性一定是 PYP 与 ATTR 结合所致,一部分 AL 也可以结合 PYP,故此时需要对组织中前体蛋白进行分型鉴定,推荐进行质谱分析)。

### 4.2 单克隆免疫球蛋白检测无异常

单克隆免疫球蛋白检测无异常时,可进行<sup>99m</sup>Tc-PYP 以确诊。不具备核素扫描检查条件时,建议行侵入性心内膜心肌组织活检以确诊。<sup>99m</sup>Tc-PYP 阳性性可诊断 ATTR-CA,阴性者基本可除外 CA,但如果临床高度疑诊 CA,也可进一步行心内膜心肌组织活

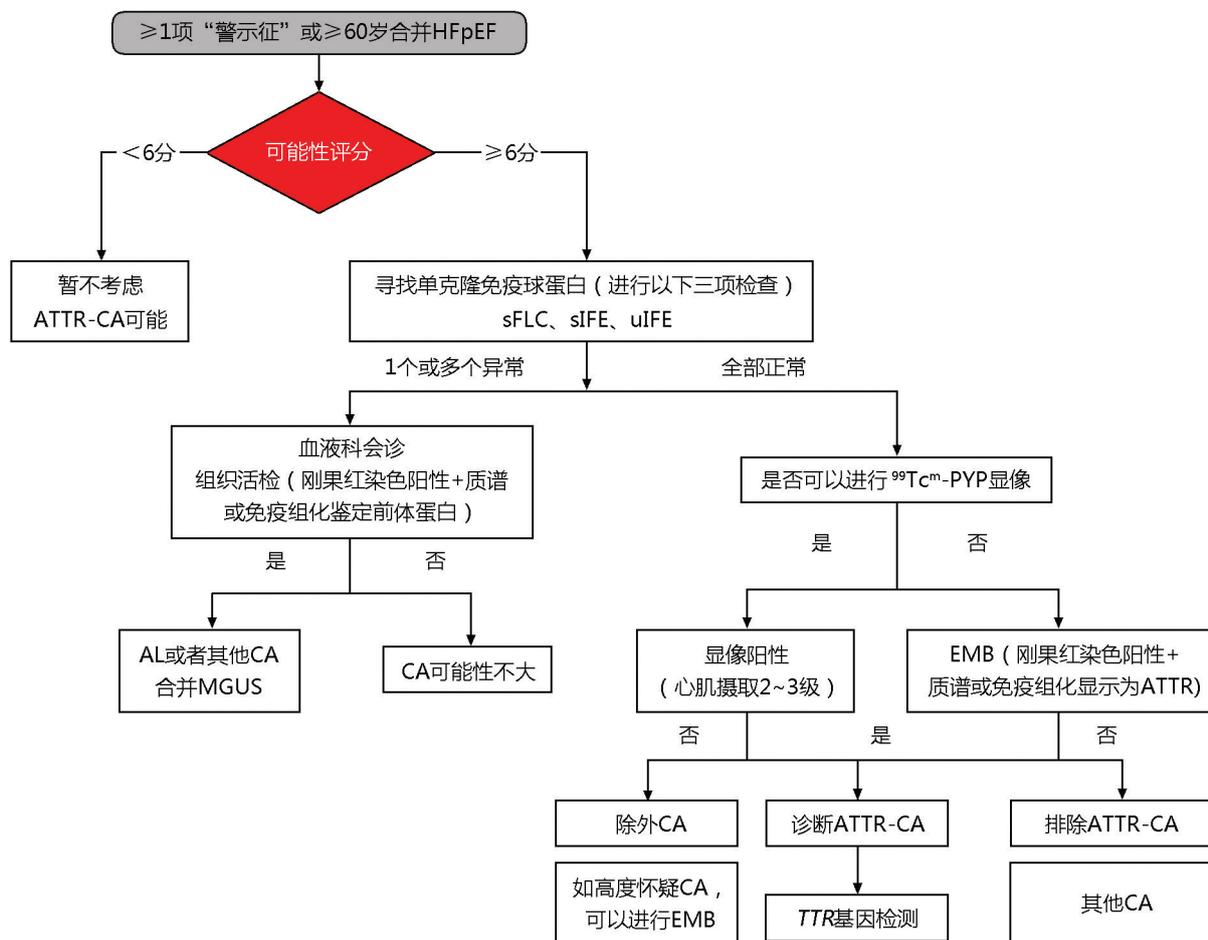


图 1 ATTR-CA 推荐诊断路径

Fig. 1 Recommended ATTR-CA diagnostic pathway

HFpEF: 射血分数保留的心力衰竭; CA: 心脏淀粉样变; ATTR: 转甲状腺素蛋白淀粉样变; AL: 轻链型淀粉样变性; sFLC: 血清游离轻链; sIFE: 血免疫固定电泳; <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP: <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-焦磷酸盐; uIFE: 尿免疫固定电泳; MGUS: 意义不明的单克隆免疫球蛋白血症; EMB: 心内膜心肌活检

检。这种情况可以见于一些早期的 ATTR-CA (特别是家系中成员)、某些基因突变 ATTR, 以及极少数情况下其他前体蛋白如纤维蛋白原 α 链、淀粉样物质 A 等所致。

#### 4.3 明确 ATTR-CA 后还需基因检测有无 *TTR* 基因突变

受遗传突变的外显率等诸多因素影响, 无论患者年龄和有无家族史, 如果确诊 ATTR, 均需行基因检测。确诊 ATTRm 后需要向患者及其他家庭成员提供详细的遗传咨询服务, 包括是否进行基因检测、制订健康生育计划、产前诊断和胚胎植入前遗传学诊断的选择等。对致病变异携带而无症状者应进行定期随访及多学科评估, 以便在各器官或系统损害的早期阶段开始治疗。

## 5 治疗

主要分为对症治疗和病因治疗。此处重点解读针对病因的治疗。

### 5.1 原位肝移植

由于 *TTR* 由肝脏合成, 原位肝移植 (orthotopic liver transplantation, OLT) 是治疗 ATTRm 周围神经病变的主要方法。但移植面临很多限制, 如供体的缺乏、疾病晚期无法耐受手术、移植后需终身免疫抑制治疗, 以及野生型 *TTR* 继续在患者心肌组织中沉积, 导致 ATTR-CA 的发生或者进展, 特别是晚发型 *Val30Met* 突变和非 *Val30Met* 突变患者, 移植效果较早发型 *Val30Met* 突变患者差。因此 OLT 不适合 ATTR-CA 患

者,特别是 ATTRwt-CA 患者。目前存在有效药物的情况下,OLT 可能也并非 ATTRm 患者的一线选择。

## 5.2 基因沉默

基因沉默是近几年新兴的治疗技术,包括阻止基因表达的小干扰 RNA 和反义寡核苷酸等。Patisiran 是一种包裹在脂质纳米颗粒中的小干扰 RNA,通过输注直接递送至肝脏,与编码异常 TTR 的 mRNA 相结合,阻止 TTR 的产生。有研究显示,patisiran 治疗能够明显改善 ATTRm 周围神经病变患者的神经功能。2018 年 8 月 10 日,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了 patisiran 用于治疗 ATTRm 的周围神经病变。Vutrisiran 是一种皮下给药的小干扰 RNA,与 patisiran 相比,增加了效力和代谢稳定性,可以每 3~6 个月进行皮下注射。2022 年 6 月 FDA 批准 vutrisiran 用于治疗 ATTRm 周围神经病变。这 2 种小干扰 RNA 药物目前都在 ATTR-CA 患者中进行临床研究。

Inotersen 是一种反义寡核苷酸药物,可以特异方式与编码 TTR 蛋白的 mRNA 相结合,导致 mRNA 降解,同样抑制 TTR 蛋白的生成。临床研究证实皮下注射 inotersen 可使 ATTRm 周围神经病变患者体内 TTR 蛋白水平显著降低,同时改善患者的神经系统评分和生活质量。2018 年 10 月美国 FDA 批准 inotersen 用于治疗 ATTRm 的周围神经病变,该药物也在 ATTR-CA 患者中进行临床研究。

以上三种药物均未在中国上市。目前中国上市的药物是氯苯唑酸(tafamidis),为口服小分子药物,与 TTR 结合后,可减少四聚体解离,从而抑制 TTR 淀粉样蛋白纤维形成。临床研究显示,在 30 个月的治疗期间氯苯唑酸显著降低了 ATTR-CA 患者的全因死亡 30%,延展期研究显示,持续接受氯苯唑酸治疗后 59 个月,全因死亡降低 41%,不良事件发生率与安慰剂组相似。2019 年 FDA 批准氯苯唑酸用于治疗 ATTR-CA。中国药品监督管理局也于 2020 年 10 月批准氯苯唑酸用于治疗 ATTR-CA。氯苯唑酸是目前唯一有证据可改善 ATTR-CA 患者预后的药物。

## 6 结语

ATTR 作为一种多系统受累的全身性疾病,因缺乏特异性临床表现和有效治疗方法,目前仍是一类具有挑战性的疾病,严重影响患者的生活质量和生存率。现有治疗方法仅能稳定错误折叠的蛋白

质,防止或延迟淀粉样蛋白的沉积,尚不能解决已经沉积的淀粉样蛋白对脏器功能的损害。因此及时确诊 ATTR-CM 非常重要。临床医师应关注高危人群的筛查,通过早诊断、早治疗,改善患者预后。

**作者贡献:** 田庄参与本文的起草工作;田庄、张抒扬参与修改文章的关键内容。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 142 (1): e7-e22.
- [2] Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7 (7): 398-408.
- [3] Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study [J]. *Ann Med*, 2008, 40 (3): 232-239.
- [4] González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (38): 2585-2594.
- [5] Scully PR, Treibel TA, Fontana M, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis in patients referred for transcatheter aortic valve replacement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (4): 463-464.
- [6] Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis [J]. *Circulation*, 2019, 140 (1): 16-26.
- [7] Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (2): 161-172.
- [8] Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (23): 1826-1834.
- [9] Liu D, Hu K, Niemann M, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy [J]. *Circ Cardiovasc Im-*

- aging, 2013, 6 (6): 1066-1072.
- [10] Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis [J]. *Heart*, 2012, 98 (19): 1442-1448.
- [11] AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, et al. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6 (11): 1267-1274.
- [12] Tang CX, Petersen SE, Sanghvi MM, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging for amyloidosis: the state-of-the-art [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29 (2): 83-94.
- [13] Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (5): 810-819.
- [14] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis [J]. *Circulation*, 2016, 133 (24): 2404-2412.
- [15] 任超, 田庄, 何山, 等. 锝 [<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>] 焦磷酸盐 (<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-PYP) 单光子显像诊断转甲状腺素相关心脏淀粉样变操作指南 [J]. *罕见病研究*, 2022, 1 (1): 72-77.
- [16] Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113 (10): 1723-1727.
- [17] Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens [J]. *Blood*, 2009, 114 (24): 4957-4959.
- [18] Brown EE, Lee YZJ, Halushka MK, et al. Genetic testing improves identification of transthyretin amyloid (ATTR) subtype in cardiac amyloidosis [J]. *Amyloid*, 2017, 24 (2): 92-95.
- [19] Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (5): 878-881.
- [20] 张聪丽, 冯俊, 沈恺妮, 等. 血清游离轻链检测在原发性轻链型淀粉样变中的诊断及预后价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (11): 942-945.
- [21] Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (23): 1786-1791.
- [22] El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (5): 589-597.
- [23] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (41): 2793-2867.
- [24] Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11 (1): 158-162.
- [25] Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, et al. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43 (11): 1401-1403.

(收稿: 2022-12-07 录用: 2022-12-25)

(本文编辑: 董雪)