

· 临床研究 ·

心肌淀粉样变性临床特点及远期预后的影响因素

戈程¹, 李佳月¹, 刘博罕^{2,3}, 张存峰⁴, 张俊修⁵, 周丽丽⁶, 吴猛⁷, 陈韵岱¹, 董蔚^{1*}

(解放军总医院第一医学中心:¹ 心血管内科,² 心血管外科,³ 慢性心衰精准医学北京市重点实验室,⁵ 中医科, 北京 100853;
⁴濮阳市中医院心血管内科, 濮阳 457000;⁶ 复旦大学附属浦东医院神经内科, 上海 200433;⁷ 南开大学医学院麻醉学系, 天津 300071)

【摘要】目的 探讨心肌淀粉样变性患者的临床特点及其远期预后的影响因素。**方法** 回顾性分析 119 例临床确诊心肌淀粉样变性患者的临床资料, 电话随访患者的生存状态, 分析患者的临床表现、心电图、心脏超声及心脏磁共振特点及其与远期预后的关系, 主要观测终点为全因死亡。应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。**结果** 119 例患者首发症状多样, 以气短喘憋和胸闷为主, 其次为下肢水肿和乏力, 心功能多为美国纽约心脏病学会心功能分级 III~IV 级。患者 1 年生存率 50%, 5 年生存率仅为 25%, 全因死亡率的独立影响因素包括脑利钠肽前体 (NT-proBNP)、肌钙蛋白 T、糖抗原 125 (CA125)、白蛋白、血氯、免疫球蛋白 M 水平。**结论** 心肌淀粉样变性患者预后差, 1 年生存率仅为 50%。患者全因死亡率的独立影响因素包括 NT-proBNP、肌钙蛋白 T、CA125、白蛋白、血氯、免疫球蛋白 M 水平。

【关键词】 心肌淀粉样变性; 心肌疾病; 预后

【中图分类号】 R542.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.096

Clinical features and factors affecting long-term prognosis of patients with cardiac amyloidosis

GE Cheng¹, LI Jia-Yue¹, LIU Bo-Han^{2,3}, ZHANG Cun-Feng⁴, ZHANG Jun-Xiu⁵, ZHOU Li-Li⁶, WU Meng⁷, CHEN Yun-Dai¹, DONG Wei^{1*}

(¹Department of Cardiology, ²Department of Cardiac Surgery, ³Beijing Key Laboratory of Chronic Heart Failure Precision Medicine, ⁵Department of Traditional Chinese Medicine, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ⁴Department of Cardiology, Puyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Puyang 457000, China; ⁶Department of Neurology, Pudong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200433, China; ⁷Department of Anesthesiology, Medical College of Nankai University, Tianjin 300071, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical features of patients with cardiac amyloidosis and the factors affecting their long-term prognosis. **Methods** A retrospective study was conducted of 119 patients with clinically diagnosed cardiac amyloidosis by reviewing their clinical data, and survival obtained from follow-up telephone. Analysis was made of their clinical manifestations, electrocardiogram, echocardiogram and cardiovascular magnetic resonance and of their relationship with long-term prognosis, the primary end-point being all-cause mortality. SPSS statistics 17.0 was employed for data analysis. **Results** Symptoms of the 119 patients varied widely, featuring mainly shortness of breath and chest tightness followed by edema of lower limbs and fatigue. Cardiac function was mostly New York Heart Association (NYHA) III–IV class. One-year mortality rate was 50%, and five-year mortality rate was 25%. Independent factors affecting all-cause deaths included N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), troponin T, carbohydrate antigen 125 (CA125), albumin, blood chloride, and immunoglobulin M (IgM). **Conclusion** Prognosis of cardiac amyloidosis is poor with a 1-year survival rate of only 50%. Independent factors affecting all-cause deaths include NT-proBNP, troponin T, CA125, serum albumin, blood chloride, and serum IgM.

【Key words】 cardiac amyloidosis; cardiomyopathy; prognosis

This work was supported by the National Key Research & Development Program of China (2018YFC0910700).

GE Cheng and LI Jia-Yue are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: DONG Wei, E-mail: dongwei@301hospital.com.cn

收稿日期: 2020-02-28; 接受日期: 2020-04-20

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC0910700)

李佳月和戈程对本文具有同等贡献, 为共同第一作者

通信作者: 董蔚, E-mail: dongwei@301hospital.com.cn

心肌淀粉样变性 (cardiac amyloidosis, CA) 是系统性淀粉样变性心肌受累的表现,由淀粉样蛋白在心肌间质、小血管及心脏传导系统等处沉积,引起心脏结构功能异常所致,是浸润性心肌病最常见的类型^[1]。CA 患者的临床表现多样,常累及多系统,且往往并非以心脏功能受损为首表现,因此漏诊率相对较高。国内对该疾病的认识起步较晚,同时,作为 CA 的诊断金标准的心内膜活检^[1],因其操作风险高,又受国内医疗条件和设备的限制,临床工作中的实际应用也非常有限。因此,该疾病患者诊断时多已发展为疾病晚期,自然病程下,患者的中位生存时间不足 6 个月,预后差^[2]。更全面、详细地了解国内该疾病患者的临床特点、找出影响该疾病预后的因素,将有助于提高该疾病的发现和诊治率。

因心内膜活检应用的受限,临床工作中经心内膜病理检查确诊的患者人数很少,常以其他部位活检替代,再结合其他无创检查进行综合考虑以得到临床确诊。笔者回顾总结了 119 例临床确诊 CA 患者的临床症状、心电图、心脏超声、心脏磁共振检查及免疫学化验结果,并分析其中与患者预后相关的因素,希望对该疾病患者的早期发现和病情评估提供支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以 2008 年 6 月至 2018 年 6 月期间于解放军总医院第一医学中心临床确诊 CA 的住院患者为研究对象,共 119 例。临床诊断标准:同时满足心功能不全的临床表现、证实心脏受累的心脏超声或心脏磁共振证据、心肌或心外组织活检提示淀粉样变性^[3]。心脏超声或心脏磁共振证实心脏受累见以下几点。(1)心脏超声检查符合下列条件中的任何 1 条:①室间隔或左室壁厚度 ≥ 12 mm,并排除其他可能引起心肌肥厚的心血管疾病和全身疾病;②心肌内可见细密的颗粒样回声或毛玻璃样改变;③难以解释的舒张功能减退。(2)心脏核磁表现为心肌延迟增强,并可见特异的弥漫性心内膜下延迟强化^[2]。心肌或心外组织活检阳性:刚果红染色阳性,偏振光显微镜下可见苹果绿折光^[1]。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 详细收集患者临床资料:(1)一般情况;(2)首发临床症状;(3)入院时生命体征;(4)入院时美国纽约心脏病学会心功能分级

(New York Heart Association, NYHA);(5)基础疾病病史;(6)实验室化验指标;(7)心电图结果;(8)心脏超声结果;(9)心脏磁共振检查结果。

1.2.2 随访 电话随访患者或其家属,查询患者后续就诊记录,记录患者生存状态和后续治疗,若随访期间出现死亡事件,记录死亡发生时间和原因。以全因死亡为主要临床终点。119 例患者中成功随访 82 例,失访 31 例,仅查询到患者后续就诊存活记录 6 例。总失访 37 例,总失访率 31.1%,中位随访时长 41.7 个月。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数)表示,计数资料用例数(百分率)表示。计量数据比较采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney 秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验或确切概率法分析。进行生存分析前数据中的缺失值采用平均值插补法进行插补。生存分析采用 Kaplan-Meier 方法、单因素和多因素 Cox 风险比例分析模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床诊断患者基本情况和临床特点

CA 患者 119 例,其中男性 80 例(67.2%),女性 39 例(32.8%),年龄(54.9 ± 14.5)岁。既往误诊为肥厚性心肌病 22 例、扩张性心肌病 3 例、限制性心肌病 11 例。

入组人群(119 例)和成功随访人群(82 例)的临床特点一致,无明显统计学差异(表 1)。

2.1.1 首发症状及心功能分级 119 例患者中,75 例患者(63.0%)心功能分级为 NYHA III~IV 级。首发症状中以气短喘憋和胸闷最为常见,其次是下肢水肿和乏力,有 5 例因查体发现尿蛋白或心室肥厚就诊得以诊断(表 1)。

2.1.2 心电图结果 116 例患者心电图检查特点以肢体导联低电压、V1~V3 R 波递增不良为主,前者 48 例,后者 64 例,同时有以上 2 项特征者 35 例(表 1)。

2.1.3 心脏超声和心脏磁共振结果 110 例患者中,多数心脏超声可见室间隔增厚(93.6%)、左室后壁增厚(75.9%)、左房扩大(82.7%)、颗粒样改变(76.9%)。左室射血分数减低的患者 50 例(45.5%)。119 例患者中 42 例行心脏磁共振检查,39 例完成延迟强化检查,其中出现延迟强化阳性患者 35 例(表 1)。

表1 心肌淀粉样变性患者临床特点

Table 1 Clinical characteristics of patients with cardiac amyloidosis

Item	Enrolled cohort (n=119)	Follow-up cohort (n=82)	P value
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	54.9 $\pm$ 14.5	54.7 $\pm$ 14.4	0.931
Male [n(%)]	80 (67.2)	52 (63.4)	0.576
Body mass index (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.1 $\pm$ 3.7	24.0 $\pm$ 3.7	0.801
Systolic blood pressure (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	124.4 $\pm$ 30.6	125.7 $\pm$ 30.1	0.759
Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	76.7 $\pm$ 20.1	76.1 $\pm$ 18.0	0.840
Main complaints [n(%)]			
Chest congestion	73 (61.3)	45 (54.9)	0.360
Short of breath	74 (62.2)	51 (62.2)	0.999
Edema in lower limbs	44 (37.0)	34 (41.5)	0.521
Fatigue	33 (27.7)	21 (25.6)	0.739
Palpitation	15 (10.2)	7 (8.5)	0.364
Dizziness	12 (10.1)	9 (11.0)	0.839
Cough	11 (9.2)	7 (8.5)	0.863
Chest pain	10 (8.4)	7 (8.5)	0.973
Poor appetite	5 (4.2)	4 (4.9)	1.000
Physical examination	5 (4.2)	5 (6.1)	0.781
Syncope	4 (3.4)	4 (4.9)	0.862
Comorbidities [n(%)]			
Cardiovascular diseases	28 (23.5)	19 (23.2)	0.953
Hypertension	43 (36.1)	31 (37.8)	0.809
Diabetes mellites	19 (16.0)	14 (17.1)	0.835
Atrial fibrillation	20 (16.8)	12 (14.6)	0.679
Renal dysfunction	21 (17.6)	16 (19.5)	0.737
NYHA class ($\bar{x}\pm s$)	2.74 $\pm$ 0.72	2.74 $\pm$ 0.70	0.966
Electrocardiogram [n(%)]			
Low voltages in the limb leads	48 (41.4)	32 (40.0)	0.847
Poor R wave progression in lead V1-V3	64 (54.7)	42 (52.5)	0.761
Conduction block	29 (24.6)	22 (27.2)	0.682
Atrial fibrillation/Atrial flutter	15 (12.8)	9 (11.1)	0.717
Echocardiogram			
Interventricular septal thickness (mm, $\bar{x}\pm s$)	15.4 $\pm$ 3.8	15.3 $\pm$ 3.5	0.863
Left ventricular posterior wall thickness (mm, $\bar{x}\pm s$)	13.4 $\pm$ 3.1	13.4 $\pm$ 2.6	0.976
Granular sparkling [n(%)]	80 (76.9)	58 (78.4)	0.819
Enlargement of left atrium [n(%)]	91 (82.7)	63 (82.9)	0.976
Left ventricular end diastolic diameter (mm, $\bar{x}\pm s$)	45.3 $\pm$ 9.0	44.8 $\pm$ 6.8	0.704
Stroke volume (ml, $\bar{x}\pm s$)	47.8 $\pm$ 19.1	47.3 $\pm$ 17.7	0.875
Left ventricular ejection fraction (% , $\bar{x}\pm s$)	49.8 $\pm$ 11.1	51.2 $\pm$ 11.0	0.393
E/A>1.5 [n(%)]	42 (51.2)	29 (48.3)	0.734
Inferior vena cava width (mm, $\bar{x}\pm s$)	18.4 $\pm$ 4.0	18.2 $\pm$ 4.1	0.725
Cardiovascular magnetic resonance			
Late gadolinium enhancement [n(%)]	35 (89.7)	24 (88.9)	1.000
Laboratory results			
Alanine aminotransferase [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	19.7 (13.9, 31.3)	19.8 (12.9, 33.7)	0.971
Serum albumin (g/L, $\bar{x}\pm s$)	34.3 $\pm$ 6.2	33.6 $\pm$ 6.0	0.500
Serum creatine [μ mol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	87.3 (71.2, 111.9)	85.0 (66.9, 114.2)	0.879
Serum sodium (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	139.5 $\pm$ 4.1	139.7 $\pm$ 4.3	0.860
Serum chloride (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	102.4 $\pm$ 4.9	102.5 $\pm$ 5.1	0.985
NT-proBNP [pg/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	5216.5 (2930.5, 10175.5)	5246.0 (3019.0, 9862.3)	0.938
Troponin T [ng/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.059 (0.033, 0.105)	0.059 (0.034, 0.099)	0.871
CA125 [U/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	147.9 (63.9, 253.5)	130.8 (50.4, 256.8)	0.867
Serum free light chain κ [mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	98.5 (3.0, 231.5)	63.2 (2.8, 218.3)	0.478
Serum free light chain λ [mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	101.5 (19.2, 154.3)	87.3 (10.0, 140.0)	0.426
Serum macroglobulin β 2 [mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.37 (0.27, 0.57)	0.36 (0.26, 0.60)	0.924
Serum Ig A [mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	182.3 (112.7, 243.0)	179.0 (111.3, 231.5)	0.748
Serum Ig M [mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	71.9 (39.8, 115.0)	69.6 (39.7, 109.0)	0.672
Serum Ig E [IU/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	46.3 (15.3, 195.0)	35.5 (10.3, 194.5)	0.481
Immuno-electrophoresis (+) [n(%)]	19 (30.6)	16 (34.0)	0.707

NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CA125: carbohydrate antigen 125; Ig: immunoglobulin.
1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 CA 患者预后及相关因素分析

成功随访的 82 例患者中,随访期间死亡 53 例,存活 29 例。患者 1 年生存率 50.0%, 5 年生存率 25.0%,中位生存时间 12.3 个月,平均随访时长 18.8 个月。其中最终接受马法兰、硼替佐米等化疗方案治疗的患者 2 例,死亡 1 例,存活 1 例;接受肝移植的患者 1 例,死亡 1 例;接受心肝联合移植的患者 1 例,存活 1 例。

根据患者存活与否分为存活组和非存活组,两组间临床特点的比较如表 2 所示。经 Cox 生存分析进一步筛选出患者全因死亡率的独立影响因素,包括较高的脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白 T、糖抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平和较低的白蛋白、血氯、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)水平(表 3)。

3 讨论

CA 患者临床表现多样,多以充血性心力衰竭表现为主,亦可出现心律失常、体位性低血压、晕厥等,当淀粉样变性累及其他系统时常有恶心、呕吐、腹泻、蛋白尿、肢体感觉或运动异常、腕管综合征等临床表现^[1]。本研究分析了 CA 患者的首发症状,以气短喘憋、胸闷为最常见,其次是下肢水肿,另有 27.7%的患者首发症状仅为乏力,早期未引起重视,后多因出现其他症状就诊确诊。亦有少数患

者因例行体检时发现尿蛋白或心室肥厚就诊得以诊断。本研究中自首发症状出现至诊断平均历时(24.5±4.7)个月,诊断时 63%的患者心功能已进展至 NYHA III~IV 级,提示临床工作中 CA 的识别、诊断和干预时间点尚有前移空间,对因以上临床症状就诊的患者应提高警惕。

肢体导联低电压同时伴有左室肥厚的电结构分离现象被认为是 CA 的特征表现之一^[3],但本研究中,肢体导联低电压出现比例较低,提示其对于早期识别和诊断的作用有限。近期研究证明,NT-proBNP 可在淀粉样变性病程早期、心电图出现异常之前即增高^[4]。心尖逃逸的左室长轴应变减退及心脏磁共振中 T₁ 平扫的改变均早于左室肥厚出现^[5,6]。因此,临床工作中,对于>50 岁且有相应临床症状的疑似 CA 患者可早期行 NT-proBNP 检测、心脏超声检查、心脏磁共振检查等,以助早期识别和诊断。

随着研究的深入,除了针对心力衰竭的对症治疗和心脏移植外,近年来针对 CA 的病因治疗的研究也逐步取得了进展。轻链型淀粉样变(light chain amyloidosis, AL)和甲状腺素转运蛋白型淀粉样变(transthyretin amyloidosis, ATTR)是 CA 中两大最主要的类型(约占 95%)^[7]。针对 AL 的特异性治疗包括以硼替佐米为基础的化疗和自体干细胞移植,尽早诊断并筛选患者进行现有的化疗方案可以显著延长生存期^[8]。多中心随机试验 ATTR-ACT 提示:氯苯唑酸能有效治疗 ATTR 型心肌病患者,减少死亡

表 2 2 组 CA 患者临床特点的比较

Table 2 Comparison of characteristics between survivors and non-survivors with cardiac amyloidosis

Item	Survivors (n=29)	Non-survivors (n=53)	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	47.2±15.3	58.9±12.2	<0.001
Male[n(%)]	14(48.3)	38(71.7)	0.035
Body mass index(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.6±4.5	23.1±2.8	0.009
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	135.3±28.8	120.5±29.8	0.032
NYHA class($\bar{x}\pm s$)	2.4±0.8	2.9±0.6	0.003
Electrocardiogram			
Low limb lead voltage[n(%)]	5(17.2)	27(52.9)	0.002
Echocardiography			
Stroke volume(ml, $\bar{x}\pm s$)	53.6±16.3	44.2±17.7	0.040
E/A>1.5[n(%)]	5(21.7)	24(64.9)	0.001
Inferior vena cava width(mm, $\bar{x}\pm s$)	16.8±2.2	18.9±4.6	0.013
Laboratory results			
Serum albumin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	35.8±6.5	32.2±5.1	0.010
Serum sodium(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	141.2±2.2	138.7±5.0	0.004
Serum chloride(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	104.2±3.6	101.3±5.6	0.016
NT-proBNP[pg/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	2869.0(921.4, 5039.5)	7687.0(4185.0, 11660.5)	<0.001
Troponin T[ng/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.035(0.019, 0.060)	0.084(0.053, 0.149)	<0.001
CA125[U/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	80.1(19.2, 98.2)	206.2(109.4, 338.9)	<0.001
Serum Ig M[mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	96.7(68.3, 151.5)	54.9(28.2, 97.6)	0.002
Immuno-electrophoresis(+) [n(%)]	2(10.0)	14(51.9)	0.003

NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CA125: carbohydrate antigen 125; Ig: immunoglobulin. 1 mmHg=0.133 kPa.

表3 心肌淀粉样变患者全因死亡的生存分析

Table 3 Cox proportional hazard analysis of all-cause mortality predictors in cardiac amyloidosis patients

Item	HR	95%CI	P value
Serum albumin	0.893	0.842-0.948	<0.001
Serum chloride	0.865	0.808-0.926	<0.001
NT-proBNP	1.000	1.000-1.000	<0.001
Troponin T	6825.8	52.1-895 079.6	<0.001
CA125	1.003	1.001-1.004	<0.001
Serum Ig M	0.980	0.971-0.990	<0.001

NT-proBNP; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CA125; carbohydrate antigen 125; Ig; immunoglobulin.

和心血管相关住院治疗率^[9],另有多种针对 ATTR 的特异性药物在研^[10,11]。因此,早期识别和诊断 CA 并进行分型尤为重要,将有助于患者尽早得到针对性治疗,改善预后。99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid(99mTc-DPD)等骨示踪剂心脏扫描可有效鉴别 ATTR 和 AL^[12],而甲状腺素转运蛋白基因测序则可进一步鉴别遗传性 ATTR 和野生型 ATTR。

既往对 CA 预后影响因素的研究中,Phelan 等^[5]证实,NT-proBNP 是 CA 最为显著的死亡预测因子。Kumar 等^[14]发现高敏肌钙蛋白 T 也有评估 CA 预后的价值。CA125 作为肿瘤标志物之一,既往证实是影响心力衰竭患者死亡率的独立影响因素之一^[15]。低蛋白血症也是心力衰竭患者在院及远期预后的独立影响因素^[16]。在慢性心功能不全患者中,Testani 等^[17]发现,相较于低钠血症,低氯血症对患者预后影响更大。血氯水平对患者预后的影响可能与心力衰竭患者出现利尿剂抵抗有关。本研究的 CA 预后影响因素模型中包括以上因素,与既往研究一致。

本研究发现,在 CA 患者中 IgM 水平也是其全因死亡率的独立影响因素。低 IgM 水平与 CA 患者预后的关系尚未见明确报道。较低的 IgM 水平可能与免疫力低下、肿瘤、严重感染等相关。本研究仅为单中心回顾性研究,血 IgM 水平对 CA 患者预后的作用尚需多中心、大样本量研究进一步验证,其中可能的机制尚待进一步研究和分析。

本研究也有一定的局限性。本研究为单中心回顾性研究,患者临床资料通过检索医院数据库信息获取,存在部分数据缺失,造成统计分析结果偏倚,且部分患者未能得到准确的临床分型。因随访到的采取病因治疗的患者例数过少,故未能将治疗方法纳入预后影响因素的分析。

【参考文献】

- [1] Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, *et al.* Updates in cardiac amyloidosis: a review [J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(2): e000364. DOI:10.1161/JAHA.111.000364.
- [2] Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses [J]. Circulation, 2005, 112(13): 2047-2060. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
- [3] Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, *et al.* Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3): 410-415. DOI:10.1016/j.jacc.2003.08.043.
- [4] Wechalekar AD, Gillmore JD, Wassef N, *et al.* Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis [J]. Haematologica, 2011, 96(7): 1079-1080. DOI:10.3324/haematol.2011.040493.
- [5] Phelan D, Collier P, Thavandiranathan 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. DOI:10.1136/heartjnl-2012-302353.
- [6] Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, *et al.* T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis [J]. Eur Heart J, 2015, 36(4): 244-251. DOI:10.1093/eurheartj/ehu444.
- [7] Falk RH, Alexander KM, 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.
- [8] Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, *et al.* Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis [J]. Circulation, 2017, 135(14): 1357-1377. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
- [9] Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, *et al.* Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2018, 379(11): 1007-1016. DOI:10.1056/NEJMoa1805689.
- [10] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, *et al.* Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis [J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1716153.
- [11] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, *et al.* Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis [J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 22-31. DOI:10.1056/NEJMoa1716793.
- [12] Carvalho FP, Erthal F, Azevedo CF. The role of cardiac MR imaging in the assessment of patients with cardiac amyloidosis [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2019, 27(3): 453-463. DOI:10.1016/j.mric.2019.04.005.
- [13] Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, *et al.* Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012, 13(5): 416-422. DOI:10.1093/ejehocardi/jer289.
- [14] 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. DOI:10.1200/JCO.2011.38.5724.
- [15] Monteiro S, Franco F, Costa S, *et al.* Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients [J]. Int J Cardiol, 2010, 140(1): 115-118. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.11.023.
- [16] Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Moreno-Conde M, *et al.* Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on hospital and long-term mortality [J]. J Card Fail, 2014, 20(5): 350-358. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.01.016.
- [17] Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, *et al.* Hypochloroemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(6): 660-668. DOI:10.1002/ehf.477.

(编辑: 门可)