

心脏淀粉样变性诊断进展与治疗前景

达吾提·阿布都尼亚孜 顾维民^(通讯作者)

阿克苏地区第一人民医院 新疆 阿克苏 843000

【摘要】：心脏淀粉样变性（cardiac amyloidosis, CA）是淀粉样蛋白浸润心肌间质所致的限制性心肌病，具有恶性程度高、进展快、远期预后差的特点。既往受认知不足、早期筛查体系不完善、无创鉴别技术普及有限等因素影响，本病漏误诊率高，多数患者确诊时已至中晚期，严重影响生存期。近年随着精准影像、特异性生物标志物及靶向药物的快速发展，CA分型诊断与分层治疗体系不断完善，诊疗规范化水平显著提升。本文系统梳理CA主流分型特征、早期识别技术、新型诊疗方案及前沿研究，总结临床诊疗难点与短板，展望学科发展方向，旨在为心内科及基层医疗机构开展CA规范化筛查、诊断与个体化治疗提供循证参考。

【关键词】：心脏淀粉样变；免疫球蛋白轻链型；转甲状腺素蛋白型；诊疗进展

DOI:10.12417/2705-098X.26.19.079

心脏淀粉样变性（cardiac amyloidosis, CA）以不溶性淀粉样纤维在心肌细胞外间质异常沉积为核心病理特征，可引发心肌结构重塑、顺应性下降及心功能进行性损伤，是临床典型的难治性浸润性心肌病。既往因临床认知匮乏、早期检出率低，长期被归为罕见病。近年来，随着心脏磁共振、核素骨扫描、心肌应变超声等高端无创影像技术在各级医院逐步普及，加之临床对老年难治性心衰、不明原因对称性心肌肥厚、顽固性低血压高危人群的筛查意识持续提升，CA临床检出率逐年增高，现已成为老年心血管疾病领域不可忽视的重要病种。本病亚型异质性显著，免疫球蛋白轻链型（AL-CA）与转甲状腺素蛋白型（ATTR-CA）为两大主流亚型，占全部病例98%以上，二者发病机制、临床特征、诊疗路径及预后差异明显。其中AL-CA侵袭性强、病情进展迅速、预后极差；ATTR-CA高发于老年人群，临床表现与肥厚型心肌病、高血压性心肌病高度重叠，误诊漏诊问题突出，严重延误早期干预时机。除此以外，临床还存在AA型、载脂蛋白AI相关亚型等罕见类型。结合最新国内外循证研究及2025年国内专家共识，本文系统综述CA流行病学、病理生理、诊断技术及个体化治疗新进展，剖析临床诊疗现存短板与核心难题，为临床规范化诊疗提供可靠理论支撑。

1 流行病学特征

CA既往被视作罕见心肌病，长期缺乏大样本流行病学数据，疾病患病负担被严重低估。随着无创诊断技术普及与筛查范围扩大，真实世界研究证实，CA在射血分数保留型心衰、老年不明原因左室肥厚、难治性心衰高危人群中高发，且不同亚型的发病年龄、性别分布、遗传特征及预后存在显著异质性。

1.1 AL型心脏淀粉样变（AL-CA）

AL-CA为既往临床最常见CA亚型，占病例总数60%~70%，全球年发病率8~12/百万人口，发病高峰50~70岁，男性略多于女性，男女比例约1.2:1。该病由单克隆浆细胞异常增殖所致，异常折叠免疫轻链具有明确心肌毒性，病情进展迅

猛、侵袭性强。未接受规范靶向、化疗干预的患者中位生存期仅6个月，5年生存率不足30%，是预后最差的CA亚型^[1-2]。

1.2 ATTR型心脏淀粉样变（ATTR-CA）

ATTR-CA因转甲状腺素蛋白（TTR）构象错误、异常聚集沉积于心肌发病，分为野生型（ATTRwt）与遗传突变型（ATTRm），是近年老年心衰人群检出增速最快的CA亚型。ATTRwt发病风险随年龄升高，80岁以上老年人群心肌淀粉样沉积阳性率达15%~25%^[3]，男性显著高发，男女患病比例>5:1。患者多表现为难治性限制性心衰、不明原因室壁增厚，极易与老年肥厚型心肌病混淆，误诊率居高不下^[4]。ATTRm为常染色体显性遗传病，全球已报道致病突变超150种，发病年龄40~60岁，发病特征存在明显地域种族差异。欧美非裔人群多见Val122Ile突变，我国患者以Ala97Ser为优势突变位点，普遍存在诊断延迟，确诊时多伴严重心肌损伤。

1.3 其他罕见类型

AA型淀粉样变多继发于类风湿关节炎、慢性结核等慢性炎症疾病，以全身多脏器淀粉样沉积为主，单纯心脏受累发生率不足5%，心脏症状轻微^[5]。载脂蛋白AI相关CA临床极罕见，呈家族聚集发病，心肌损伤进展缓慢，目前相关临床研究数据较为有限。

2 病理生理与临床表现

2.1 病理生理

AL-CA与ATTR-CA共同核心病理改变为淀粉样纤维广泛浸润心肌间质，造成室壁增厚、心肌僵硬程度升高，但两类亚型的蛋白沉积模式、心肌损伤机制差异显著，可作为无创分型的重要病理依据。

（1）心肌沉积特征：AL-CA以κ/λ轻链心内膜下弥漫性浸润为特点，外周血血清游离轻链（FLC）比值异常为特异性生化标志。ATTR-CA以TTR蛋白透壁、片状团块沉积为典型表现，ATTRwt片状沉积特征更为突出，病理活检可据此初步区

分两大亚型。

(2) 心肌结构与功能损害：淀粉样纤维置换心肌细胞外基质、降低心肌顺应性是 CA 核心病理损伤，主要涵盖三方面：一是舒张功能受损，心室充盈受限，E/e'比值、NT-proBNP 持续升高，早期即出现射血分数保留型心衰；二是收缩功能渐进性衰退，虽存在室壁肥厚，但有效心肌细胞持续减少，晚期进展为射血分数降低型心衰；三是冠脉微循环障碍，淀粉样物质沉积于微血管壁，引发无大血管狭窄的心绞痛，即非阻塞性冠心病。

(3) 电生理异常：淀粉样蛋白可浸润心脏全套传导组织，诱发多种缓慢性心律失常，以窦性心动过缓、二度及三度房室传导阻滞最为多见，部分患者早期即出现严重传导异常，需尽早植入永久起搏器。

2.2 临床表现

CA 起病隐匿、早期无特异性症状，随淀粉样负荷累积，逐渐表现为限制性心肌病特征，且各亚型存在特征性全身特征，可用于快速筛查分型。心血管核心症状以右心衰竭为主，表现为活动耐量下降、下肢顽固性水肿、颈静脉怒张、胃肠道淤血，常合并心律失常、体位性顽固性低血压。超声典型征象为室壁对称增厚、心肌颗粒样闪光回声、心室腔偏小，伴 NT-proBNP 显著升高。老年不明原因心衰合并蛋白尿、周围神经病变者，需优先筛查 CA。亚型特征方面，巨舌症、眶周紫癜为 AL-CA 特异性体征，是快速分型的重要线索；ATTR-CA 多仅累及心脏与外周神经，极少出现全身特征性表现。

3 诊断

3.1 心电图

心肌淀粉样浸润可损伤心肌及传导系统，引发特征性心电图改变。约 50%AL-CA 患者出现典型三联征：肢体及胸导联 QRS 低电压、胸前导联假性心肌梗死波形，伴多导联 T 波异常^[6]。ATTR-CA 以室内传导阻滞、束支传导阻滞为主要表现，老年 ATTRwt 患者传导异常发生率更高，可作为早期预警信号。

3.2 超声心动图

超声心动图是 CA 首选一线筛查手段，可快速鉴别各类肥厚性心肌病。典型二维超声表现为室壁对称增厚（≥12 mm，常≥15 mm）、心肌颗粒样闪光回声、双心房扩大、多部位室壁增厚，多伴少量至中量心包积液。舒张功能损伤出现最早，呈重度限制性充盈障碍，二尖瓣血流 E 峰升高、A 峰减弱甚至消失；早中期射血分数多正常，舒张异常贯穿全程，晚期出现收缩功能下降。三维斑点追踪成像可辅助分型及预后评估：AL-CA 右房结构与收缩功能损伤显著；ATTR-CA 存在基底至心尖段右室应变梯度，可与肥厚型心肌病鉴别。左室应变数值可预判 AL-CA 远期死亡率，合并左室缩小、重度舒张障碍者预后不良。两类亚型共同特征为右室基底收缩功能衰减、心尖

功能相对保留。

3.3 心脏磁共振（CMR）

CMR 是无创评估心肌淀粉样浸润、开展危险分层的核心技术。钆延迟强化（LGE）是重要预后指标，AL-CA 多表现为弥漫心内膜下强化，强化范围越大，心肌损伤与死亡风险越高。T1 mapping 可量化心肌淀粉样负荷，检出无明显肥厚的极早期隐匿病例，联合 LGE、T1 值可区分淀粉样浸润、心肌水肿与纤维化。CMR 特征追踪技术可精准鉴别 CA 与其他心肌病、评估房室整体功能，清晰显示细微心肌浸润改变，为诊疗提供客观依据。

3.4 放射性核素显像

99mTc 标记磷酸盐骨扫描是无创鉴别 AL-CA 与 ATTR-CA 的核心手段，已纳入指南分层诊断流程。ATTR-CA 心肌核素摄取显著更高，99mTc-DPD 显像诊断 ATTR-CA 灵敏度近 100%，心肌 2 级及以上摄取且 FLC 比值正常者，可直接临床确诊，无需心肌活检。18F 标记匹兹堡 B 化合物 PET-CT 可特异性识别 AL 型淀粉样蛋白，适用于疑难病例补充鉴别。

3.5 实验室检查

hs-TnT、NT-proBNP 为 CA 核心预后分层指标，二者同步升高提示心肌广泛浸润、远期不良风险增高，hs-TnT 筛查敏感度更高。FLCκ/λ比值是 AL-CA 确诊关键，<0.26 提示λ型沉积、>1.65 提示κ型沉积，联合蛋白电泳、尿本周蛋白可提升检出率。ATTR-CA 患者需完善 TTR 基因测序区分亚型，全球高频突变包括 Val30Met、Thr60Ala、Val122Ile，我国 ATTRm 患者以 Ala97Ser 为优势突变位点。

3.6 心肌活检

心肌组织病理为 CA 诊断金标准。刚果红染色偏振光下可见苹果绿双折光，电镜可观察淀粉样纤维，免疫组化与质谱分析可精准分型。AL-CA 全身累及广泛，心外组织活检阳性率高；ATTR-CA 多局限心脏受累，心外活检无法排除诊断，疑难病例需行心内膜心肌活检确诊。

4 治疗

心脏受累 CA 多处于中晚期，心肌损伤多不可逆，常规心衰治疗获益有限且可能加重病情。目前临床治疗分为对症支持与特异性病因治疗，治疗前需完成规范危险分层，兼顾脏器保护与原发病干预，同时动态监测心肌淀粉样负荷变化，以此指导治疗方案的动态调整。CA 规范化诊疗需结合心肌功能、全身受累表现及基因检测综合研判。当前国内 CA 诊疗仍存在诸多短板：基层医师认知不足、早期筛查缺失，患者诊断延迟普遍；核心精准检查设备基层覆盖率低、判读标准不统一；高危人群标准化筛查体系尚未完善，漏诊问题突出。可依托区域心血管诊疗中心搭建分级诊疗体系，统一筛查与分型流程，规范影像读片、基因检测及病例随访标准，全面提升全国 CA 诊疗

同质化与规范化水平。现阶段临床仍存在多项痛点：早期隐匿病例识别能力不足、新型靶向药物价格高昂可及性差、终末期患者缺乏有效根治手段、遗传性 ATTRm 家系无标准化随访管理体系。未来以靶向干预为核心，结合遗传筛查、个体化用药评估，可有效延缓病情进展、改善患者预后。随着 siRNA、反义核苷酸等新型药物研发及智能影像预警模型完善，CA 将逐步构建高危筛查、精准分型、分层治疗、遗传随访的全流程个体化管理体系，有效降低漏误诊率，改善患者远期生存结局。

4.1 对症治疗

心衰容量精细化管理是对症治疗核心。患者心肌僵硬、心输出量偏低，需小剂量谨慎使用利尿剂，严密监测血压与肾功能，规避低血压及肾损伤。ACEI、ARB、ARNI 及 β 受体阻滞剂无明确获益、易诱发不良事件，临床不推荐常规应用。CA 合并房颤时血栓风险显著升高，无需依托评分，均需长期规范抗凝。重度缓慢性心律失常需尽早植入永久起搏器；ICD 仅适用于预期生存期 >1 年的患者。合并主动脉瓣狭窄者可评估行 TAVR 改善预后，但围术期传导阻滞风险较高，需提前制定备用起搏方案。

4.2 特异性治疗

AL-CA 治疗核心为清除异常浆细胞、降低游离轻链负荷。脏器损伤较轻、符合指征者首选自体造血干细胞移植 (ASCT)，硼替佐米等蛋白酶体抑制剂联合化疗的靶向方案已成为一线

主流，可显著提升血液学缓解率、延长生存期，通过抑制浆细胞增殖、平衡 FLC 水平，阻断淀粉样蛋白持续沉积、延缓靶器官损伤。ATTR-CA 以稳定 TTR 四聚体、抑制 TTR 合成为核心靶向方向，早期干预可显著改善预后。氯苯唑酸、二氟尼柳为经典 TTR 稳定剂，可抑制蛋白错误折叠与纤维生成。依据 2025 年国内专家共识，氯苯唑酸适用于 NYHAI~III 级 ATTR-CA 患者，临床需结合预后评估与患者经济情况个体化用药。

5 问题与展望

CA 规范化诊疗需结合心肌功能、全身受累表现及基因检测综合研判。当前国内 CA 诊疗仍存在诸多短板：基层医师认知不足、早期筛查缺失，患者诊断延迟普遍；核心精准检查设备基层覆盖率低、判读标准不统一；高危人群标准化筛查体系尚未完善，漏诊问题突出。可依托区域心血管诊疗中心搭建分级诊疗体系，统一筛查与分型流程，规范影像读片、基因检测及病例随访标准，全面提升全国 CA 诊疗同质化与规范化水平。

现阶段临床仍存在多项痛点：早期隐匿病例识别能力不足、新型靶向药物价格高昂可及性差、终末期患者缺乏有效根治手段、遗传性 ATTRm 家系无标准化随访管理体系。未来以靶向干预为核心，结合遗传筛查、个体化用药评估，可有效延缓病情进展、改善患者预后。随着 siRNA、反义核苷酸等新型药物研发及智能影像预警模型完善，CA 将逐步构建高危筛查、精准分型、分层治疗、遗传随访的全流程个体化管理体系，有效降低漏误诊率，改善患者远期生存结局。

参考文献:

- [1] Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992 Apr 1; 79(7):1817-22. PMID: 1558973.
- [2] Hemminki K, Li X, Försti A, et al. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012 Nov 13; 12:974.
- [3] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(04):324-332.
- [4] 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023 专家组. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023. *中国循环杂志*, 2023.
- [5] Georgin-Lavialle S, Savey L, Buob D, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of AA amyloidosis. *Rev Med Interne*. 2023 Feb; 44(2):62-71.
- [6] 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.