

- fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32:487 - 497
- 19 Zheng L, Lv GC, Sheng JF, *et al*. Effect of miRNA - 10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR - α expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 25:156 - 163
- 20 Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, *et al*. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non - alcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23937
- 21 Ahn JY, Lee HJ, Chung CH, *et al*. High fat diet induced downregulation of microRNA - 467b increased lipoprotein lipase in hepatic steatosis [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 414: 664 - 669

(收稿日期:2014 - 04 - 08)

(修回日期:2014 - 04 - 18)

淀粉样变心脏病的治疗进展

梁 峰 胡大一 沈珠军 范中杰

[中图分类号] R547

[文献标识码] A

淀粉样变性的病理包括多种蛋白质沉着于各个器官系统。英国 5100 例淀粉样变患者的主要分型比例为,免疫球蛋白轻链(AL)型占 67%、继发(AA)型占 12%、甲状腺素运载蛋白(ATTR)型占 6.6%、老年全身性淀粉样变性(野生型甲状腺素运载蛋白)(Senile)型占 3.3%,其他型包括纤维蛋白原和载脂蛋白突变产生的淀粉样变性,未定型占 4% 的病例。由于某些类型的检出率低(如老年全身性淀粉样变性),故以上数据并不能准确反映每种类型真实的发生率和比例。如果该种疾病不进行治疗,心脏明显受累患者的后果必然是死亡。影响淀粉样变心脏病预期寿命的主要因素包括淀粉样变的类型、全身受累的程度尤其是心脏受累程度。虽然淀粉样变心力衰竭的相关治疗一直无进展,但治疗淀粉样变的内在病理过程获得重大的进展^[1]。

利尿剂治疗心力衰竭需严密监测,袢利尿剂和保钾利尿剂(螺内酯或依普利酮)具有协同作用,但应严密监测低血压的风险。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂和地高辛耐受性差。低血压可能需要弹力袜和血管加压素 α 受体激动剂米多君。现在仍无证据显示

胺碘酮或置入型除颤器能改善患者的生存率^[2]。由于淀粉样浸润导致心房机械功能障碍,所以心房常重度扩张,可能合并或不合并心房颤动,意味着有选择性华法林抗凝治疗。由心脏淀粉样变导致的心力衰竭总体治疗进展在过去文献中进行了详尽的描述和讨论^[3,4]。

一、免疫球蛋白轻链(AL)淀粉样变

美国每年 AL 淀粉样变新发病例 2000 例,就诊时年龄中位数为 55 ~ 60 岁。约一半患者心脏明显受累。受累的器官包括肾脏(通常表现为严重蛋白尿)、心脏、神经(周围和自主神经病变)、胃肠道(体重下降,胃肠运动紊乱)、肝脏(碱性磷酸酶升高而转氨酶正常,很少出现黄疸)。淀粉样浸润致毛细血管脆性增加,导致紫癜性皮肤病变合并轻微创伤紫癜和眶周紫癜。

AL 淀粉样变的预后取决于累及器官的数量和严重性,心脏受累预后最差,如果不治疗充血性心力衰竭发病后患者生存中位数约 6 个月。AL 心脏淀粉样变死亡的原因为进展性心力衰竭或猝死。猝死最常起因于心室骤停或电机械分离。

轻链型淀粉样变性,是由于免疫球蛋白轻链转化成纤维样淀粉基质并沉积。疾病进展的治疗和淀粉样蛋白的溶解现在得以实现。获得明显的疗效前可能需要几个月的治疗。

1. AL 淀粉样变治疗的简介:AL 淀粉样变疾病缓解治疗的变迁一直紧随着多发性骨髓瘤领域的进展,但通常是一种快速致命性疾病。治疗的关键是快速去除致淀粉样变的前体蛋白,由于免疫球蛋白轻链组

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2009 - 3 - 68);首都医学发展科研基金资助项目(2009 - 3261)

作者单位:102600 首都医科大学大兴医院心内科(梁峰);100044 北京大学人民医院心脏中心(胡大一);100730 中国医学科学院北京协和医院心内科(沈珠军、范中杰)

通讯作者:范中杰,电子信箱:fanzhongjie@gmail.com

成分对细胞具有固有毒性,故可产生即刻效果。循环中游离的致淀粉样变性轻链蛋白和 B 型 N-末端脑钠肽降低的同时 AL 淀粉样变患者的生存也改善^[5]。无论化疗的类型,只要游离的致淀粉样变性轻链蛋白降低 50% 以上,则出现明显的生存获益^[6]。

2. 高剂量化疗和自体造血干细胞移植:多个治疗中心获得较高百分率的血液、器官的应答反应。高剂量马法兰(HDM)和自体造血干细胞移植(ASCT)治疗,对获得完全血液应答(CR)的患者,生存中位数 10 年以上^[7,8]。波士顿大学研究组报道 312 例患者,获得完全 CR 的患者生存中位数超过 10 年,而未获得 CR 者为 50 个月^[9]。美国梅奥诊所报道了 14 年间用 HDM 和 ASCT 治疗 434 例患者,显示 39% 患者获得 CR。CR 患者生存中位数未达到 10 年,但部分应答者生存中位数为 107 个月,而无应答者为 32 个月^[10]。

心脏淀粉样病变的真正回归复原,在 HDM 和 ASCT 治疗并获得 CR 的患者曾经有报道。波士顿大学研究组报道,对 HDM 和 ASCT 治疗发生完全血液应答的患者($n = 21$),左心室壁厚度减低 $1.07 \pm 1.98\text{mm}$ 。无完全血液应答者室壁厚度增加 $0.37 \pm 2.21\text{mm}$ ($P = 0.002$)^[11]。

2007 年,HDM 和 ASCT 治疗成功的结果受到法国一项研究结果的挑战。29 个中心的 100 例患者,HDM 和 ASCT 治疗的患者与口服马法兰和地塞米松传统化疗相比,血液学检查结果相似(67% vs 68%)。而且总生存期传统化疗组占优势^[12]。该结果考虑由于多种因素引起^[13]。这些研究结果导致美国倾向于 HDM 和 ASCT 治疗,而欧洲(除德国)倾向于联合化疗。但 ASCT 在心脏显著受累的患者耐受性差。

3. 新的治疗方案和三联治疗策略:大剂量类固醇激素(通常地塞米松)和烷化剂(通常马法兰或环磷酰胺,以及最近的 苯达莫司汀)组成的治疗方案越来越受到挑战。现在口服马法兰和泼尼松龙方案为不能耐受激进治疗方案患者的姑息治疗手段。由于静脉马法兰的毒性不良反应,所以静脉马法兰和地塞米松方案现已极少使用。长春新碱、阿霉素和地塞米松的联合方案(VAD)已成为历史。高剂量地塞米松和口服马法兰可用于发育不良的浆细胞克隆病,但高剂量地塞米松会导致心力衰竭恶化。

产生最快速应答反应之一的制剂是可逆性蛋白酶体抑制剂硼替佐米(万科)。Kastritis 等^[14]发现硼

替佐米单用或与地塞米松合用血液应答率高。依据心功能持续的改进和部分患者室壁厚度的降低,29% 的患者观察到心脏应答。一项研究显示,对应用各种传统治疗复发的所有患者,硼替佐米可延缓心脏淀粉样病的进展^[15]。硼替佐米可单独用于治疗或与其他药物联合。硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松的联合(称为 VCD 或 CYBORD 方案),对梅奥诊所Ⅲ级高危心脏淀粉样变患者产生快速的血液应答;而且硼替佐米单用或与地塞米松联合用于自体骨髓移植后的巩固治疗,同样证实有效^[16]。第二代蛋白酶体抑制剂也被开发,包括不可逆制剂卡菲替尼布和 MLN9708 制剂。

环磷酰胺、沙利度胺和地塞米松的联合(CTD)对 AL 淀粉样变的应答率较以前报道的非自体骨髓细胞移植方案高,以及治疗相关的病死率低^[17]。

免疫调节剂,包括沙利度胺以及其衍生物来那度胺和泊吗度胺,现在被临床使用。在多种联合方案中,一项研究 35 例(50% 患者心脏明显受累)患者使用来那度胺联合环磷酰胺和地塞米松,总体获得 60% 的血液应答率。泊吗度胺联合地塞米松也能产生良好的治疗效果,包括以前治疗复发的患者(48% 过去治疗复发)和 82% 心脏受累的患者。毒性不良反应尤其是周围神经病变和血栓栓塞事件,仍然是沙利度胺和其衍生物的一个重要问题。免疫调节治疗可导致不明原因的心脏生物标志物(NT-proBNP)升高。

这些最近的药物联合方案非常有效,以至于关注主要集中于何种联合方案用作一线治疗。

4. 新型治疗方法:以伴侣糖蛋白为靶目标的一种治疗方法,即血清淀粉样蛋白 P(SAP),在淀粉样蛋白沉积中含有大量的 SAP,可能是淀粉样蛋白组成的关键成分^[18]。迄今为止的治疗方法为双 D 脯氨酸化合物 CPHPC,其结合于循环中的 SAP 形成复合物被肝脏清除。消除血循环内 SAP 的供给,然后通过 SAP 单克隆抗体针对组织结合的 SAP^[19]。

5. 心脏移植以及伴随治疗:心脏淀粉样变患者心脏移植治疗受到移植心脏复发以及全身淀粉样蛋白持续沉着的困扰,为预防此种情况发生多数医院在心脏移植后使用马法兰和 ASCT 联合的改良方案,疗效较好。最近英国研究资料显示,接受心脏移植的 14 例患者 5 年生存率为 45%。8 例患者随后进行了 ASCT,生存期中位数 9.7 年^[20]。心脏移植患者移植前也可用“风险调整”的治疗方案进行预先治疗,移植后进行随访巩固治疗,同样可使用上述多种新的治

疗方案。但是化疗巩固和持续的维持治疗需要权衡药物产生继发性肿瘤疾病的风险。

二、遗传性淀粉样变性

遗传性淀粉样变性 (ATTR) 多数患者由已知上百种甲状腺转运蛋白 (TTR) 突变蛋白之一导致。虽然预期寿命较 AL 型淀粉样变长很多, 但是不治疗也是一种致命性疾病。通常症状发作后 10 年内死亡, 多数由于心脏显著受累导致。

甲状腺转运蛋白是四聚体蛋白, 主要产生于肝脏, 负责转运甲状腺素和视黄醇结合蛋白。目前已知 75 种突变体出现临床表型, 约 44 种 (59%) 导致心肌病^[21]。特别受关注的是 TTR (122 位缬氨酸突变为异亮氨酸) 突变, 对加勒比黑人进行专门报道, 约 4% 加勒比黑人可能携带该基因型^[22]。该疾病具有心脏易受侵犯倾向, 英国一项报道显示, 10% 的患者伴有心肌病和心力衰竭, 含有 122 位缬氨酸向异亮氨酸的突变。这样突变的患者中位数生存期 3~5 年, 当出现明显的心肌病和心力衰竭时减为 27~36 个月^[23]。有研究报道其生存期更差, 该突变合并心肌病患者 50% 的生存期为 11 个月。治疗上采用是原位肝移植 (OLT) 去除突变蛋白。世界上 70 个研究中心进行了 1900 例以上 OLT^[24]。最初认为手术是一种可治愈的措施, 现在发现疾病仍可能进展, 由于野生型甲状腺转运蛋白的沉积引起, 心脏是该疾病进展特别容易侵犯的器官。如果在疾病早期治疗, 营养良好的患者以及含有最常见的 TTR 突变 (30 位缬氨酸突变为蛋氨酸) 基因型, 肝脏移植似乎是合理的治疗办法。另一方面, 肝移植手术昂贵, 需要器官捐献者, 并非无风险, 还要终身使用免疫抑制剂。

1. 甲状腺运载蛋白稳定剂作为遗传性淀粉样变的治疗方法: 淀粉样蛋白治疗的主要进展是开发物质分子稳定循环中的甲状腺转运蛋白, 防止某种构象变化, 导致自身聚集而形成淀粉样蛋白沉积。约 99% 的 TTR 分子上甲状腺素受体是未结合的, 这些部位的结合将导致动力学稳定。其中最重要的是口服制剂, 氯苯唑酸胶囊 (vindaquel, tafamidis meglumine)。一项 128 例患者的研究显示, 与安慰剂相比大部分治疗患者无疾病进展。目前氯苯唑酸胶囊在欧洲批准使用, 但仅适应于 ATTR 神经病变方面的治疗。最近试验显示, 氯苯唑酸胶囊对多数突变 (包括常见的缬氨酸变为蛋氨酸的突变和非缬氨酸向蛋氨酸的突变) 或野生型 TTR 患者稳定甲状腺转运蛋白, 导致较轻的神经或心脏病变进展。

非甾体抗炎药物二氟尼柳也显示可预防 TTR 的解离和淀粉样纤维的形成。一项正在进行的 ATTR 患者试验, 显示二氟尼柳耐受良好。相反, 英国淀粉样蛋白中心报道, 即使常规与质子泵抑制剂合用, 二氟尼柳不良事件发生率仍较高 (250mg, 每日两次)。期待总体预后疗效结果。

2. 反义寡核苷酸和 RNA 干扰治疗: 小分子干扰 RNA (siRNA) 和反义寡核苷酸的治疗靶点分别为 DNA 和信使 RNA (mRNA), 分别阻止 DNA 的转录和 mRNA 的翻译。

反义寡核苷酸以导致 ATTR 的“野生”和所有已知突变体为靶目标, 改变基因结构。通常反义寡核苷酸介导的靶目标 mRNA 最大减低量较对照组大于 90%; 动物试验和 I 期临床试验显示, 循环中突变和野生型 TTR 水平急剧下降。ATTR 患者的 II 期临床对照试验正在进行。

小分子干扰 RNA (也称短干扰 RNA 或 RNA 沉默) 为双链 RNA 分子, 导致转录后基因沉默。通过液体纳米粒子给药, 以野生和突变型 TTR 在肝脏的合成成为靶目标。临床前研究显示, 高度特异的 siRNA (ALN-TTR) 导致人类突变 TTR 蛋白在转基因小鼠外周组织沉积几乎完全消退。一项 I 期多国参与的试验, 对 32 例遗传性淀粉样变性的治疗, 也显示 TTR 降低。

3. TTR 淀粉样变的其他推荐治疗: 调查显示, 绿茶内含有一种儿茶素成分——表没食子儿茶素没食子酸酯, 具有阻止 TTR 相关心肌病的进展。饮用绿茶后 12 个月, 19 例可评价的患者中有 14 例患者超声显示左心室壁厚度和质量无增加。进行心脏磁共振成像 (MRI) 检查, 均显示左心室心肌质量减低。如 AL 淀粉样变, 化合物 CPHPC 结合循环中的 SAP, 最终去除淀粉样蛋白沉积中的 SAP, 可能对 ATTR 也有效。相应 SAP 抗体治疗可能也适宜^[18,19]。

煤黑色的 IDOX (4'-碘-4'脱氧阿霉素) 和胆汁酸牛磺熊去氧胆酸 (牛磺熊酸) 联合对 20 例 ATTR 患者进行了治疗试验, 显示了稳定的神经缺损评分, 重要的是心脏浸润未进展。进一步的治疗建议包括针对特异性淀粉样蛋白 TTR 变异体的免疫接种治疗。

三、老年全身性淀粉样变性: 野生型甲状腺转运蛋白淀粉样物

老年全身性淀粉样变性 (SSA) 是由野生型甲状腺转运蛋白浸润导致。主要发生于心脏。SSA 几乎是特异的老年男性疾病, 大部分可能被忽略。80 岁

以上的老年人 80% 心脏受累, 但该年龄组人群约 25% 出现临床表现。最近 102 例 SSA 患者的研究显示, 96% 为男性, 86% 患者以充血性心力衰竭为就诊时的临床特征, 年龄校正的中位数寿命(无病情改善的治疗)为 4.6 年。心力衰竭的进展缓慢但隐匿型和心房颤动并不少见。不像 AL 淀粉样变, SSA 患者能够耐受 ACEI 或 ARB。房室传导阻滞对起搏治疗有反应, 积极考虑双室起搏装置。SSA 不导致其他器官的严重受累, 当出现严重心脏浸润时, 心脏移植是合理的建议。

四、老年全身性淀粉样变治疗的新疗法

SSA 的主要问题是这些患者的确定诊断, 主要由于高龄等因素影响, 以及医生不愿进行心肌活检。治疗 ATTR 的多种方案也适用于 SSA。根据这一点, 以及可能使用稳定分子的方法, 包括氯苯唑酸胶囊和二氟尼柳, 因此进行心内膜心肌活检确定诊断的理由会增加。心内膜活检手术后的院内并发症(穿孔、心包压塞、瓣膜损坏、瘘管形成及心律失常)发生率低, 病死率估计为 0~0.4%。据日本总共 214 所医院的报道, 19964 例患者进行了心脏活检手术, 10 例死亡(0.05%)^[11]。

心脏淀粉样变治疗取得了较大的进展。疾病的早期诊断以及疾病各类型的准确诊断是获得成功治疗的关键。心脏淀粉样变的治疗成功可能需要几年的时间, 但现在已有可选择的治疗, 并能够获得成功。就诊于心脏淀粉样变疾病诊疗中心, 由经验丰富的医生对患者进行准确的诊断和个体化的治疗, 具有重要的临床价值。

参考文献

- Dubrey SW, Comenzo RL. Amyloid heart disease: current and future therapies[J]. QJM, 2012, 105(7):617-631
- Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, *et al.* Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk of sudden cardiac death[J]. Heart Rhythm, 2008, 5(2):235-240
- Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease[J]. Progress Cardiovasc Dis, 2010, 52(4):347-361
- Falk RH. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked[J]. Circulation, 2012, 124(9):1079-1085
- Palladini G, Lavatelli F, Russo P, *et al.* Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL[J]. Blood, 2006, 107(10):3854-3858
- Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, *et al.* Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy[J]. Br J Haematol, 2003, 122(1):78-84
- Skinner M, Sanchirawala V, Seldin DC, *et al.* High-dose melphalan

- and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study[J]. Ann Int Med, 2004, 140(2):85-93
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, *et al.* Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response[J]. Haematologica, 2007, 92(10):1415-1418
- Sanchirawala V, Skinner M, Quillen K, *et al.* Long term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high dose melphalan and stem cell transplantation[J]. Blood, 2007, 110(10):3561-3563
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, *et al.* Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report[J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(12):181-187
- Dubrey SW. An update on treatments for amyloid heart disease[J]. Br J Cardiol, 2013, 20(3):107-109
- Jaccard A, Moreau P, Leblond V, *et al.* High dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(11):1083-1093
- Rosenzweig M, Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management[J]. J Hematol Oncol, 2011, 4(1):47-53
- Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, *et al.* Bortezomib with or without dexamethasone in primary (light chain) systemic amyloidosis[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(6):1031-1037
- Dubrey SW, Reece DE, Sanchirawala V, *et al.* Bortezomib in a phase 1 trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects[J]. QJM, 2011, 104(11):957-970
- Venner CP, Lane T, Foard D, *et al.* Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival[J]. Blood, 2012, 119(19):4387-4390
- Wechalekar AD, Goodman HJB, Lachmann HJ, *et al.* Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis[J]. Blood, 2007, 109(2):457-464
- Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, *et al.* Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis[J]. Nature, 2002, 417(6886):254-259
- Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, *et al.* Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits[J]. Nature, 2010, 468(7320):93-97
- Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Pinney JH, *et al.* Solid organ transplantation in AL amyloidosis[J]. Am J Transplant, 2010, 10(9):2124-2131
- Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis and referral[J]. Heart, 2011, 97(1):75-84
- Jacobson DR, Pan T, Kyle RA, *et al.* Transthyretin ILE20, a new variant associated with late-onset cardiac amyloidosis[J]. Hum Mutat, 1997, 9(1):83-85
- Connors LH, Prokava T, Lim A, *et al.* Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. Am Heart J, 2009, 158(4):607-614
- Wilczek HE, Larsson M, Ericson BG. Long term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAP-WTR)[J]. Amyloid, 2011, 1:193-195

(收稿日期:2014-03-03)

(修回日期:2014-04-08)