

经皮肾穿刺活检诊断淀粉样变性患者 超声心动图特点及其预后分析

王颖, 杨伟, 李慧贤, 苏显明, 王晓虹

(西安交通大学第一附属医院, 陕西省西安市 710061)

[关键词] 淀粉样变性; 超声心动图; 经皮肾穿刺活检; 早期诊断

[摘要] **目的** 通过分析经皮肾穿刺活检明确诊断为淀粉样变性肾病伴心脏受累患者的临床及超声心动图特点, 为心肌淀粉样变性患者的早期诊断提供帮助。**方法** 共纳入经皮肾穿刺活检确诊的淀粉样变性肾病患者 45 例, 收集患者行肾穿刺活检时的临床资料(年龄、性别、血压等)、超声心动图指标(室间隔厚度、左心室舒张期末内径、左心室射血分数等), 对比心脏受累与未受累者指标差异及预后。**结果** 超声心动图指标分析显示, 心脏受累组较未受累组室间隔厚度、左心室后壁厚度增加, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。心脏受累组中位生存期 15 月, 较心脏未受累组明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 经皮肾穿刺活检诊断淀粉样变性患者超声心动图提示室间隔厚度及左心室后壁厚度增加, 且室间隔厚度 ≥ 10 mm, 可作为判断是否合并心肌淀粉样变性的早期依据。

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

Echocardiographic characteristics and prognosis of patients with amyloidosis diagnosed by renal biopsy

WANG Ying, YANG Wei, LI Huixian, SU Xianming, WANG Xiaohong

(The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

[KEY WORDS] amyloidosis; echocardiography; renal biopsy; early diagnosis

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the clinical and echocardiographic characteristics of patients with amyloidosis diagnosed by renal biopsy, in order to provide help for the early diagnosis of patients with myocardial amyloidosis. **Methods** This study included a total of 45 patients with amyloidosis nephropathy diagnosed by renal biopsy. Clinical data (age, gender, blood pressure, etc) and ultrasonic cardiac indicators (interventricular septal thickness, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular ejection fraction, etc) of patients undergoing renal biopsy were collected, and the differences of indicators and prognosis between patients with and without cardiac involvement were compared. **Results** The interventricular septal thickness and left ventricular posterior wall thickness increased in patients with cardiac involvement compared with the patients without cardiac involvement ($P < 0.05$). The median survival time was 15 months in patients with cardiac involvement, which was significantly lower than that of patients without cardiac involvement ($P < 0.05$). **Conclusion** The echocardiography of patients with amyloidosis diagnosed by renal biopsy indicates that both interventricular septal thickness and left ventricular posterior wall thickness increase, and the interventricular septal thickness is more than 10 mm, which can be used as the early basis to determine whether the patients are complicated with myocardial amyloidosis.

淀粉样变性(amyloidosis)是由于淀粉样蛋白沉积在细胞外间质, 导致相应组织、器官损伤的一组疾病, 分为系统性及局限性淀粉样变性, 可累及肾

脏、心脏、肝脏、皮肤软组织、肺、腺体等多种器官及组织^[1]。淀粉样变性预后差异很大, 而心脏受累对预后的影响大于其他任何器官。心肌淀粉样变性

[收稿日期] 2019-08-20

[修回日期] 2019-10-26

[基金项目] 陕西省科技攻关项目(2016JM8082)

[作者简介] 王颖, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为老年冠心病基础与临床研究, E-mail 为 wy2610@126.com。通信作者 王晓虹, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为老年冠心病基础与临床研究, E-mail 为 291406264@qq.com。

(cardiac amyloidosis, CA) 由于患者临床表现缺乏特异性, 故容易漏诊和误诊, 这是该病病死率高的主要原因。因此, 早期明确诊断具有重要临床价值。诊断心肌淀粉样变性的“金标准”是心内膜心肌活检, 但属于有创的检查方法, 而超声心动图作为患者就诊的首要检查方法, 对疾病的筛查及诊断具有重要价值。本研究对西安交通大学第一附属医院 2014 至 2018 年收治的 45 例经皮肾穿刺活检确诊为淀粉样变性肾病患者的临床特征、超声心动图指标进行分析, 旨在为心肌淀粉样变性的早期诊断提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2014 年 1 月至 2018 年 6 月西安交通大学第一附属医院经皮肾穿刺活检明确诊断为淀粉样变性肾病患者 45 例, 对其进行随访并分组, 失访 4 例。根据临床症状(胸闷、气短和/或浮肿等心功能不全表现)及实验室检查(血浆 N 末端脑钠尿肽原、肌钙蛋白 T 异常升高)分为心脏受累组 29 例[男 17 例, 女 12 例, 年龄(62.46 ± 11.20)岁]及心脏未受累组 16 例[男 9 例, 女 7 例, 年龄(57.75 ± 9.82)岁], 随访时间为从明确诊断至患者死亡或者最近一次临床随访。主要终点为患者死亡。所有患者均符合: 经皮肾穿刺病理活检证实为淀粉样变性; 排除肿瘤、肥厚型心肌病、缺血性心肌病; 所有随访均取得患者知情同意。

1.2 资料收集

收集两组患者性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、血压、血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血清白蛋白等临床资料, 收集超声心动图指标包括室间隔厚度 (interventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、左心室舒张期末内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心房内径 (left atrium diameter, LAD) 大小, 使用 Simpson 方法计算左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。对经超声心动图及临床症状诊断为心脏受累患者评估心功能 (NYHA 分级), 其中心功能 I ~ II 级者 18 例, III ~ IV 级者 11 例。

1.3 治疗

经皮肾穿刺活检术后病理明确诊断淀粉样变性患者, 经患者知情同意后采用免疫抑制剂治疗

(沙利度胺、环磷酰胺、马法兰等为主的方案) 共 36 例(心脏受累组 24 例, 心脏未受累组 12 例), 拒绝治疗及心衰不能耐受免疫抑制剂治疗者 9 例(心脏受累组 5 例, 心脏未受累组 4 例)。所有心脏受累者均予以利尿剂治疗。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 对计量资料进行正态性检验, 若为正态分布, 采用 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 若不服从正态分布采用中位数进行统计描述。两组间比较采用 *t* 检验或秩和检验。两组生存时间比较采用 Kaplan-Meier 方法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本情况比较

心脏受累组性别、年龄、BMI、血压、SCr、BUN、血清白蛋白均与心脏未受累组无统计学差异 ($P > 0.05$; 表 1)。

表 1. 两组基本情况比较

Table 1. Comparison of basic information between two groups

基本资料	心脏未受累组 ($n=16$)	心脏受累组 ($n=29$)	<i>P</i> 值
男/女 (例)	9/7	17/12	0.262
年龄 (岁)	57.75 ± 9.82	62.46 ± 11.20	0.155
BMI (kg/m^2)	24.13 ± 3.61	22.66 ± 2.50	0.083
收缩压 (mmHg)	119.56 ± 23.58	121.86 ± 20.50	0.747
舒张压 (mmHg)	73.63 ± 10.58	76.21 ± 10.24	0.435
SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	138.75 ± 203.81	102.09 ± 93.97	0.505
BUN (mmo/L)	8.22 ± 4.43	8.10 ± 5.67	0.933
血清白蛋白 (g/L)	28.22 ± 5.81	25.07 ± 8.76	0.161

2.2 超声心动图结果

与心脏未受累组比较, 心脏受累组常规超声心动图指标 IVST、LVPWT 增加, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), LVEDD、LAD 和 LVEF 无统计学差异 ($P > 0.05$; 表 2)。

2.3 生存分析

随访淀粉样变性肾病患者 45 例, 失访 4 例, 总体中位生存时间 23 月, 心脏受累组中位生存时间 15 月, 采用 Kaplan-Meier 方法比较两组生存时间, 心脏受累组生存时间明显低于心脏未受累组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$; 图 1)。

表 2. 两组超声心动图结果比较

Table 2. Comparison of echocardiography results between two groups

指标	心脏未受累组 (n=16)	心脏受累组 (n=29)	P 值
LVEDD(mm)	45.50±8.60	46.57±4.93	0.652
IVST(mm)	8.63±1.41	10.50±1.71	0.000
LAD(mm)	30.94±4.07	32.96±6.38	0.211
LVPWT(mm)	8.31±1.01	9.46±1.55	0.011
LVEF(%)	67.56±5.60	68.04±6.96	0.807

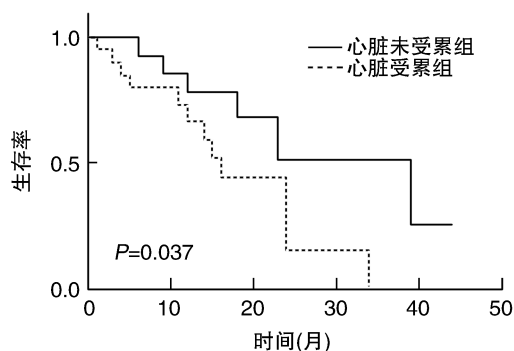


图 1. 两组受试者生存曲线比较

Figure 1. Comparison of survival curves in patients between two groups

3 讨论

心肌淀粉样变性是由于淀粉样物质沉积于心肌组织,从而引起心脏舒缩功能和(或)传导系统障碍,具有典型的限制性心肌病临床症状及体征的一组疾病^[2]。系统性淀粉样变性累及心脏的常见三种类型包括轻链淀粉样变性(light chain amyloidosis, AL)、遗传性突变的转甲状腺素淀粉样变性(hereditary mutated transthyretin amyloidosis, ATTRm)和野生型转甲状腺素淀粉样变性(wild-type transthyretin amyloidosis, ATTRwt)。心肌淀粉样变性的预后差,但不同的类型预后不一。AL型心肌淀粉样变性患者预后最差,中位生存期仅为6月,而ATTRm和ATTRwt在临床中容易误诊,但自首次诊断后中位生存期可达2.5~3.5年^[3]。AL是临床上最常见的一组系统性淀粉样变性。本研究收集的均是AL者。

心肌淀粉样变性的诊断中心肌活检为“金标准”,但因其操作风险较大、技术要求过高及患者接受程度低,本文中患者均无心肌活检,但有学者认为患者超声心动图提示室壁增厚、心电图提示肢体导联低电压且心脏以外组织刚果红染色阳性,则无

需行心内膜活检,也可以确诊心肌淀粉样变性^[4]。本文着重研究以肾脏病变为首发症状就诊患者,常规做超声心动图明确有无左心室壁、室间隔增厚等超声特征,以便早期筛查心肌淀粉样变性患者,早期治疗,提高生存率。我们的研究发现经皮肾穿刺活检确诊为淀粉样变性的心脏受累患者均有室间隔厚度及左心室后壁厚度增加,因此我们建议以肾脏、肝脏等其他脏器为首发的淀粉样变性患者需定期行超声心动图检查,以便早期发现心脏有无上述典型表现,为心肌淀粉样变性早期诊断提供帮助。

心肌淀粉样变性临床表现主要分为四大类型:①最常见为典型的限制性心肌病表现;②病程终末期表现为射血分数下降的充血性心力衰竭;③低血压,多为直立性低血压,约占10%;④各种心律失常,心动图表现为束支传导阻滞,此类型最少见^[2]。心肌淀粉样变性早期临床症状和体征非特异性,等待出现上述症状,大部分已经为终末期,治疗手段受限,效果不佳。作为临床医生,除了通过典型临床症状寻找诊断思路,还需借助辅助检查手段来明确诊断,在心肌淀粉样变性无创性诊断方法中,心电图表现特异性不高,磁共振检查费用大,耗时长,很多医院不能普遍应用,因此超声心动图成为筛查心肌淀粉样变性的首选方法。心肌淀粉样变性患者典型的超声心动图表现为心肌增厚,主要是室间隔、左心室壁厚度增加,平均心室壁厚度>12 mm,典型表现增厚心肌可见到“颗粒样”强回声光,需排除其他心脏情况(高血压、肥厚型心肌病等),并且具有左心室内径偏小或者心房增大^[5]。本研究中,29例心脏受累者超声心动图都不同程度的室间隔或左心室后壁增厚,对比心脏未受累组均明显增加,差异具有统计学意义。尽管目前公认室间隔厚度是AL型心肌淀粉样变性患者诊断标准,但没有前瞻性研究证实这一标准,室间隔厚度并不特异,主要是因为患者基础疾病如合并高血压或者肾功能不全,导致心肌压力增加,心肌肥厚^[6-7]。Lee等^[8]研究提出,室间隔厚度≤12 mm的患者中约1/3者最终心肌活检确诊为AL型心肌淀粉样变性。结合本研究数据,我们建议超声心动图显示室间隔厚度≥10 mm且心外组织活检诊断为淀粉样变性患者,排除高血压等继发因素,需警惕心肌淀粉样病变。

本研究对比心脏受累组与心脏未受累组生存期,结果表明心脏受累组中位生存期明显短于心脏未受累组,差异具有统计学意义。Finocchiaro等^[9]对累及心脏的淀粉样变性患者随访,其中位生存期

仅为 9.5 月。Falk^[10] 随访淀粉样变性患者的中位生存期为 24 月,其中进展为心力衰竭患者的中位生存期仅仅只有 6 月。本研究心脏受累患者中位生存期为 15 月,生存时间较国外研究延长,其主要原因是心脏受累患者心功能 I ~ II 级患者占 62.1% (18/29),且接受淀粉样变性治疗患者占 82.8% (24/29),因此通过超声心动图早期判断心脏受累情况,及时干预可能帮助延缓心功能进展,提高生存率。

综上所述,心肌淀粉样变性较为罕见,预后不良,临床表现非特异性,因此早期诊断常常容易忽略,超声心动图是诊断的重要手段,但需结合心电图、心脏磁共振等综合考虑。本研究不足之处在于病例数量较少,因此今后有待大样本长期随访研究。

[参考文献]

- [1] 中国系统性淀粉样变性协作组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(44): 3540-3548.
- [2] 刘世诺, 姚自鹏, 宗政, 等. 心肌淀粉样变性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 1020-1023.
- [3] Chen Y, Shlofmitz E. Should patients with cardiac amyloidosis be prioritized for heart transplantation?[J]. J Card Fail, 2019, 25(9): 772-773.
- [4] Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes[J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(3): 519-526.
- [5] 苏春晓, 吴棘, 蒋春兰, 等. 超声心动图对心肌淀粉样变性的诊断价值[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(7): 971-973.
- [6] Nicol M, Baudet M, Brun S, et al. Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019, 21(5): 542-548.
- [7] Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(7): 727-754.
- [8] Lee GY, Kim K, Choi JO, et al. Cardiac amyloidosis without increased left ventricular wall thickness[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(6): 781-789.
- [9] Finocchiaro G, Pinamonti B, Merlo M, et al. Focus on cardiac amyloidosis: a single-center experience with a long-term follow-up [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2013, 14(4): 281-288.
- [10] Falk RH. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked[J]. Circulation, 2011, 124(9): 1079-1085.

(此文编辑 许雪梅)