认识淀粉样变性

面向患者及其支持网络，包括医生、护士及医学生



第 3 版

2026 年 10 月发布。

本手册在 Amyloidosis Support Groups 的指导下编制。特别感谢 Kevin Michael Alexander、John Berk、Angela Dispenzieri、Anita D’Souza、Morie Gertz、Steven M. Greenberg、Martha Grogan、Andrea Havasi、Shaji Kumar、Heather Landau、Suzanne Lentzsch、Nelson Leung、Ahmad Masri、Mathew Maurer、Joshua Mitchell、Maria Picken、Frederick Ruberg、Vaishali Sanchorawala、Nitasha Sarswat、Sascha Alexander Tuchman、Marcus Anthony Urey、Joban Vaishnav、Robert Vescio、Janice Wiesman、Jeffrey Zonder 和 Paula Schmitt 各位博士。

尽管本手册旨在提供正确的信息，但医学科学在不断进步。因此，本手册的内容仅用于教育目的，不构成医疗建议。做出任何诊疗护理决策前，应咨询合格的执业医生。

插图 © 2013-2026，Fairman Studios, LLC。

封面图片：虽然淀粉样变性常发生在中老年人中，但也会发生在 30 多岁或 40 多岁的患者中，有时甚至会发生在更年轻的患者中。

目录

1 一分钟概述 1

2 什么是淀粉样变性? 2

3 淀粉样变性的类型 7

4 诊断 16

5 治疗 24

6 主要淀粉样变性中心 32

7 在线资源 33

1. 一分钟概述

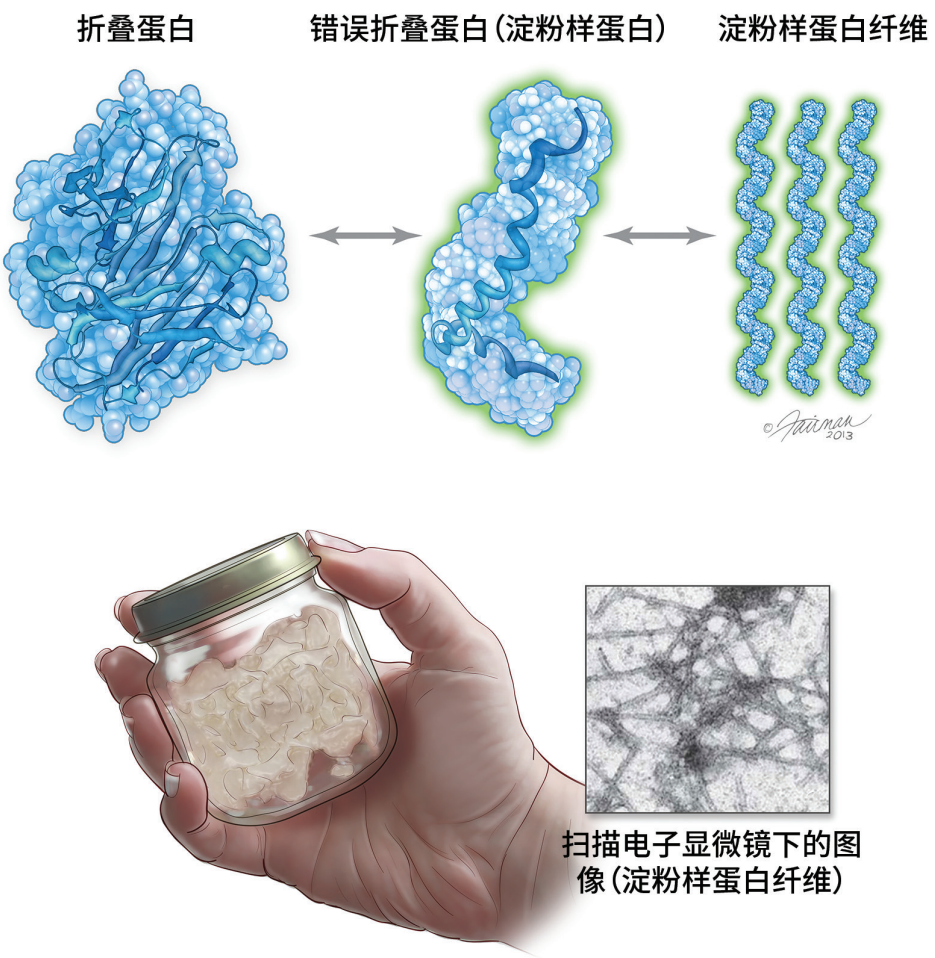
我们体内的所有正常蛋白质都可以生物降解和回收利用。淀粉样变性是一种异常蛋白质发生错误折叠并形成难以被分解的原纤维的疾病。淀粉样蛋白原纤维可在身体组织中沉积和积聚。如果淀粉样蛋白在肾脏、心脏、肝脏、胃肠道或神经中积聚，会导致这些器官功能受损。淀粉样变性的症状是受累器官功能异常的结果。某个器官受累的可能性取决于发生错误折叠的蛋白质种类。根据受累器官的不同，患者会出现以下部分症状：不明原因的体重减轻、疲劳、呼吸短促、泡沫尿、心悸、肿胀（腹部、脚踝和腿部）、容易瘀伤、腕管综合征、腰椎管狭窄、肌腱断裂，或手脚麻木和刺痛。这些是淀粉样蛋白导致相关器官损伤或功能障碍的表现。治疗旨在阻止淀粉样蛋白的产生，或使其稳定以防止其错误折叠并形成原纤维。还有一项正在进行的研究，旨在开发可能能够溶解现有淀粉样沉积物的疗法。如果不治疗，这种系统性疾病可能危及生命。因此，早期准确诊断是促进良好结局的关键。

2. 什么是淀粉样变性?

在我们的一生中，我们的脱氧核糖核酸 (DNA) 编码产生称为蛋白质的小分子。这些蛋白质为生命的几乎所有生物过程提供结构和功能。使细胞得以发挥功能的酶、影响身体生长和新陈代谢的激素，以及形成免疫反应的抗体等等都是蛋白质发挥作用的例子。从我们眼睛的颜色，到在血液中携带氧气，再到我们能否消化某些食物等等，我们体内的一切几乎都取决于我们制造的蛋白质。

一旦在体内产生，蛋白质将自然折叠成特定形状。蛋白质的这种自然折叠使其能够正常工作。简而言之，当蛋白质正确折叠时，它们将按预期的方式工作，我们就会处于相对良好的健康状态。当蛋白质错误折叠时，它就会影响我们的 身体功能，并且随着时间的推移，可能会出现问题。

错误折叠蛋白质的产生可能是由于我们的遗传密码发生变化（突变），或由于与慢性炎症相关的因素，或者仅仅是由于衰老。无论如何，我们的身体通常能够识别和清除这些异常蛋白质。但在某些情况下，我们产生的异常蛋白质数量超出了身体的处理能力，或者我们的身体根本无法分解和清除这些蛋白质。蛋白质制造和加工（称为蛋白质稳态）中的错误与许多疾病有关。

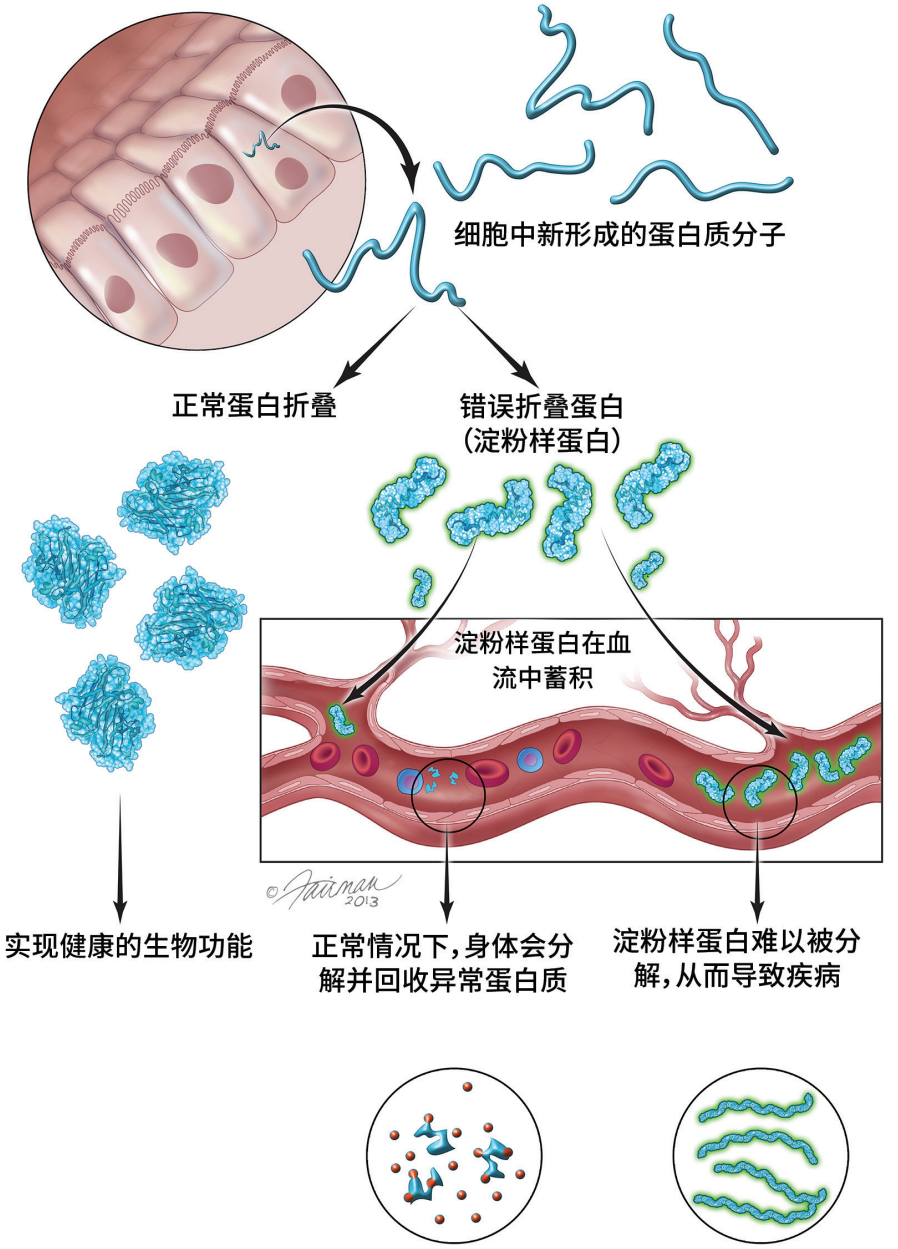


淀粉样蛋白是因蛋白质错误折叠而产生的物质。淀粉样蛋白结合在一起形成硬性的线性纤维（原纤维），沉积在组织和器官中。

从广义上讲，淀粉样变性（英文 amyloidosis，发音为 “am-uh-loy-doh-sis”）是越来越多的蛋白质错误折叠疾病中的一类。虽然淀粉样变性有许多不同的类型，但在所有情况下，称为淀粉样蛋白的错误折叠蛋白质都呈特定形状以致身体难以分解。“淀粉样蛋白” 这个名字来源于拉丁语 “淀粉样”，因为过去认为它由复杂的糖分子组成。后来发现它是由错误折叠的蛋白质构成。错误折叠使淀粉样蛋白结合在一起形成硬性的线性纤维（即原纤维），而这些纤维会在我们身体的器官和组织中蓄积。取决于淀粉样蛋白的积聚部位，比如肾脏、心脏和神经，会出现不同的症状以及可能危及生命的病症。

虽然淀粉样变性早在 19 世纪就为人所知，但直到最近几十年，我们对它的理解才逐渐成熟。目前，已发现 42 种不同的蛋白质在错误折叠时与淀粉样变性有关。下一节将介绍这种疾病的主要类型。正在进行的研究不断发现可能导致淀粉样蛋白形成的更多前体蛋白类型。

虽然过去认为这是一种罕见的疾病，但最近的研究表明，某些类型的淀粉样变性比以前认为的更常见。例如，全球每年约有 74,000 人罹患 AL 淀粉样变性，据估计，仅在北美就有 4,000 人被确诊。这大约是多发性骨髓瘤发病率的 1/5，与霍奇金病或慢性髓性白血病的发病率相当。ATTR 淀粉样变性具有遗传型和年龄相关型，比 AL 更常见，占老年人充血性心力衰竭病例的 10%-15%。然而，其诊断常常被忽视。由于过去一直认为它是一种非常罕见的疾病，医学生和医生在临床实践中可能并未预期



错误折叠的蛋白质可能由于基因原因或由于与慢性炎症或年龄增长相关的其他因素而产生。

会遇到淀粉样变性。此外，由于非特异性症状（例如，疲倦或喘不过气）可能被错误地归因于更常见的肺和心血管疾病，因此淀粉样变性的实际患病率很可能比现在认识到的要高。对于出现提示症状（将在第 4 节中讨论）的患者，临床医生和病理医生必须考虑淀粉样变性。鉴于淀粉样蛋白的独特染色和化学特性，检测此病十分简单。早期准确诊断对患者能够获益于现有治疗（将在第 5 节中讨论）至关重要。

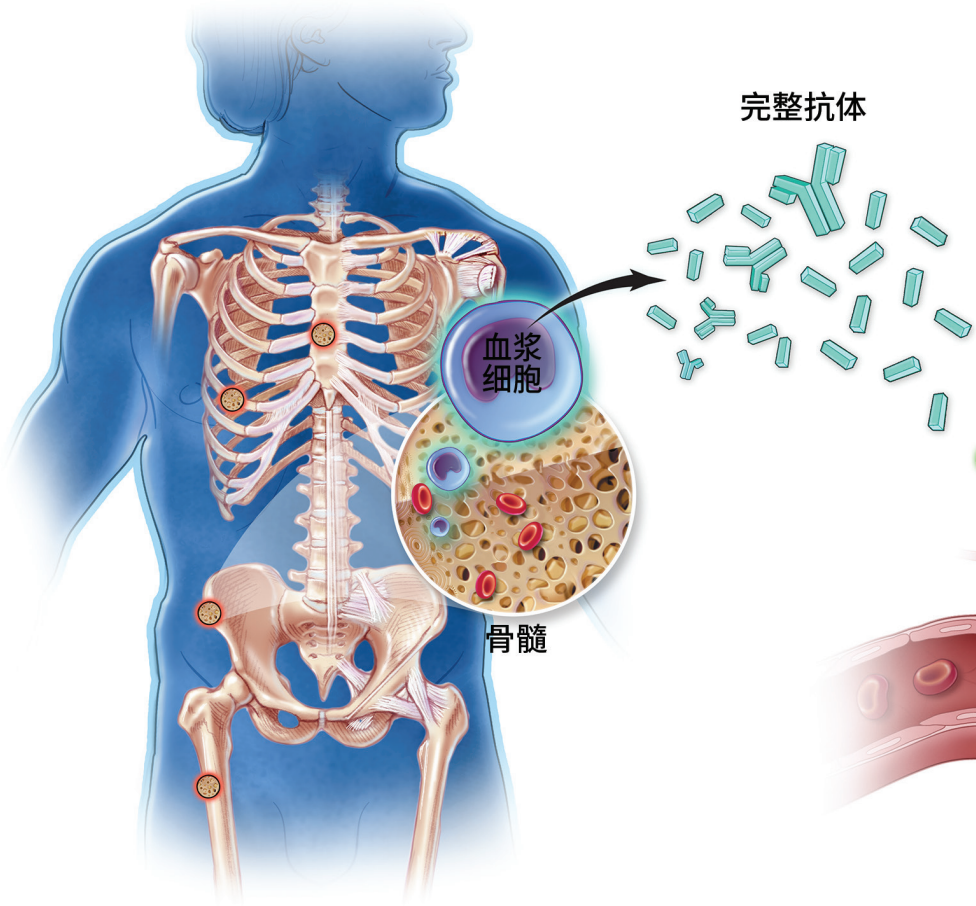
3. 淀粉样变性的类型

我们体内有许多不同的蛋白质可能错误折叠，从而导致淀粉样变性。形成异常蛋白质的倾向可能遗传自父母，甚至可能是由于自发的 DNA 突变。在某些情况下，淀粉样变性是由慢性炎症性或感染性疾病或（罕见）长期肾透析引起。很大一部分病例是由与一种称为多发性骨髓瘤的血癌相似的骨髓疾病引起的。

随着淀粉样蛋白在我们的血流中蓄积，它们最终会以淀粉样蛋白原纤维的形式沉积在器官和组织中。这些沉积物可能会损害多个器官系统或仅局限于（局限性）身体的某个部位。淀粉样蛋白最常沉积在肾脏、心脏和神经中。也可能会累及肝脏、脾脏、胃肠道、皮肤和气道。尽管导致淀粉样变性的前体蛋白具有各种形状和大小，但在形成淀粉样沉积物时，它们都具有相似的错误折叠结构。不同类型的淀粉样变性可根据所涉及的前体蛋白进行分类。如表 1（反页）所示，使用了方便的命名系统，前缀 “A” 指淀粉样蛋白 (Amyloid)，后接致病蛋白的缩写。例如，AL 表示源自轻链抗体的淀粉样蛋白；AA 表示血清淀粉样蛋白 A；ATTR 表示源自转甲状腺素蛋白的淀粉样蛋白。

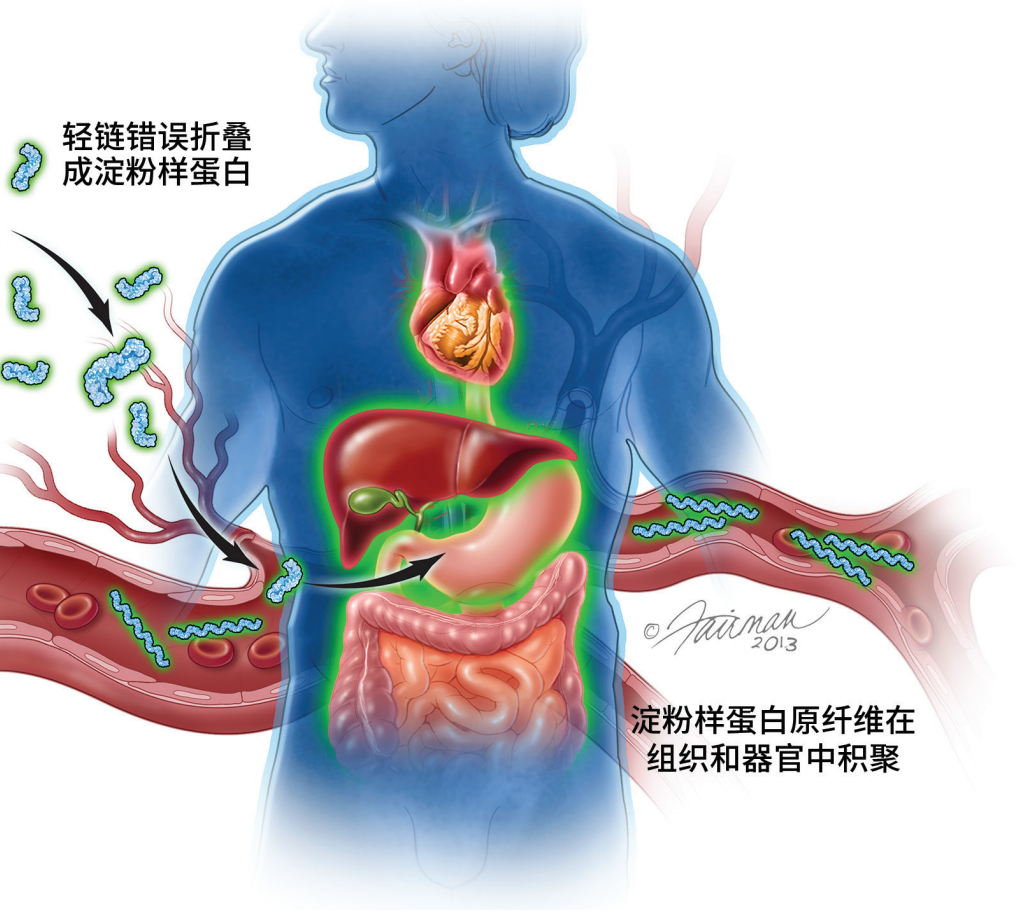
类型	淀粉样蛋白来源 （前体蛋白）	综合征
AL、AH、ALH	**骨髓中的浆细胞** （免疫球蛋白轻链或重链，或两者）	原发性淀粉样变性，类似于多发性骨髓瘤，累及肾脏、心脏、肝脏、胃肠道和神经。
AA	**循环炎症蛋白** （血清淀粉样蛋白 A）	继发于慢性炎症性和感染性疾病，累及肾脏和肝脏。
ALECT2	**白细胞** （白细胞趋化因子 2）	在某些族群中尤其常见，累及肾脏和肝脏。
Aβ$_2$M	**循环血清蛋白** （β$_2$-微球蛋白）	与透析相关，累及关节和肌腱。
ATTR	**产生于肝脏中的突变型和野生型蛋白** （转甲状腺素蛋白）	**ATTRv：**可为遗传型，涉及 130 多种突变，累及神经系统、胃肠系统和心脏，罕见情况下也累及肾脏。4% 的美国黑人携带 122I/V142I 突变，该突变可导致心脏疾病。 **ATTRwt：**非遗传型称为野生型，更为常见，可在老年人中引起心脏疾病。
AFib	**肝脏中产生的突变蛋白** （纤维蛋白原 A α 链）	遗传性，累及肾脏。
AApoAI	**循环血清蛋白** （载脂蛋白 AI）	遗传性，累及肝脏、心脏、肾脏和神经。
ALys	**循环血清蛋白** （溶菌酶）	遗传性，累及胃肠道和肾脏。
AGel	**循环血清蛋白** （凝溶胶蛋白）	遗传性，累及眼睛、皮肤、神经和肾脏。
局限性	**局部组织中的浆细胞** （免疫球蛋白轻链）	主要发生在膀胱、皮肤和气道。

表 1：淀粉样变性示例。命名系统将表示淀粉样蛋白的“A”与引起该疾病的蛋白质的缩写相结合。



在 AL 淀粉样变性中，骨髓中的浆细胞产生过多的“游离轻链”抗体。这些蛋白质错误地折叠成淀粉样蛋白，在血液中蓄积，并沉积在许多器官系统中。

下面将简要介绍 AL 淀粉样变性、AA 淀粉样变性、各种类型的遗传性淀粉样变性、野生型 ATTR 淀粉样变性；以及 ALECT2、透析相关和局限性淀粉样变性。



AL 淀粉样变性

AL（或原发性）淀粉样变性过去被认为是此病的最常见类型；然而，ATTR 野生型最近已成为最常诊断的类型，尤其是在老年患者中。AL 始于骨髓，骨髓是填充我们骨腔的软组织，是产生

红细胞和白细胞的地方。一种称为浆细胞的白细胞产生抗体，抗体可保护我们免受感染。这些抗体蛋白（免疫球蛋白）由轻链和重链分子组成。正常情况下，我们的浆细胞会产生完整的抗体，我们的身体会分解这些蛋白质，并在短时间内将其回收。然而，在 AL 患者体内，制造了太多未组装、错误折叠的轻链。这些“游离轻链”（以及罕见情况下的错误折叠重链）无法被有效分解。它们结合在一起形成淀粉样蛋白原纤维，并在器官和组织的细胞外间隙中积聚。这样，身体的正常功能就会受损。问题通常出现在一个或多个器官中：肾脏、心脏、肝脏、脾脏、神经、肠道、皮肤、舌头、软组织或血管。

AA 淀粉样变性

AA（或继发性）淀粉样变性是由于循环血清淀粉样蛋白 A 水平升高所致。血液中的血清淀粉样蛋白 A 升高是身体对感染和炎症的自然反应。一般而言，如果患者在六个月或更长时间内存在感染或炎症性疾病，则有患上 AA 的风险。可导致 AA 淀粉样变性的慢性炎症性疾病示例包括风湿性疾病（如幼年和成人类风湿性关节炎）、炎症性肠病、结核病、慢性骨髓炎、狼疮，以及家族性地中海热 (FMF) 等遗传性发热综合征。治疗基础炎症性疾病后，较少发生这种类型的淀粉样变性。淀粉样沉积通常始于肾脏，但也可能累及肝脏、脾脏、淋巴结、心脏和肠道。

遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性（ATTRv 或 hATTR）

遗传性淀粉样变性，顾名思义，是由于受影响蛋白的编码基因发生变化（突变或变异）所致。突变通常遗传自父母。

罕见情况下，一个人的 DNA 中会发生并非遗传自父母的全新突变，并且可以传给后代。遗传性淀粉样变性最常见的类型是由于转甲状腺素蛋白 (TTR) 的编码基因突变所致，该蛋白主要在

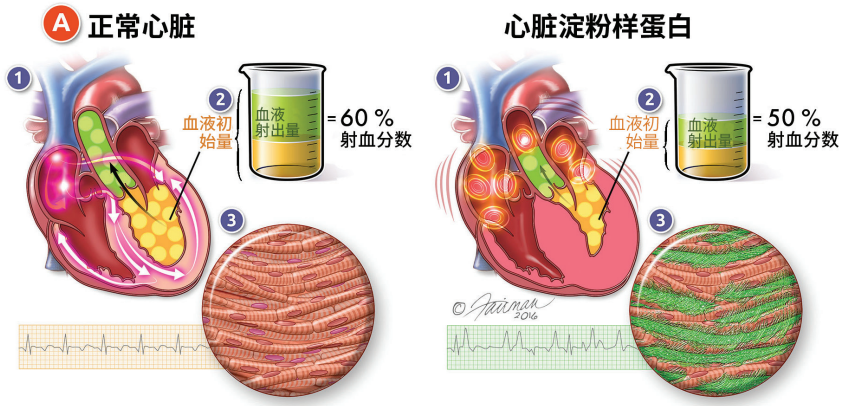
肝脏中产生。这种类型通常称为 ATTRv 或“变异型 ATTR”，但也写作 hATTR（遗传性 TTR）或 ATTRm（突变型 TTR）。TTR 是一种蛋白质，有助于将甲状腺素（一种甲状腺激素）和视黄醇（维生素 A）转运到全身。已知有 130 多种 TTR 突变可导致蛋白质不稳定并错误折叠成淀粉样蛋白。可累及各种器官，尤其是神经系统和心脏，症状最常见于中老年。如果主要累及神经，则称为遗传性或变异性淀粉样蛋白伴多发性神经病 (ATTRv-PN)；如果主要累及心脏，则称为遗传性或变异性淀粉样蛋白伴心肌病 (ATTRv-CM)。

全球研究最多的 TTR 突变称为 Val30Met，该突变会导致神经损伤，有时还会导致心脏问题。在美国，另一种常见突变是 Thr60Ala，可导致心肌增厚和神经损伤，最常见于爱尔兰血统人群，尤其是美国阿巴拉契亚地区的人群。虽然转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性(ATTRv)可发生在几乎所有种族的家族中，但一种称为 V122I/V142I 的 TTR 变体在非裔美国人和非裔加勒比人群中尤为常见。据估计，3%-4% 的美国黑人携带这种 TTR 基因变体，这相当于仅在美国就有超过 135 万人携带该变体。因此，ATTRv 占美国黑人淀粉样变性总病例的很大一部分（占该人群所有淀粉样变性病例的 25%）。对于美国黑人充血性心力衰竭病例，医生务必要将此视为可能原因之一。

野生型转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (ATTRwt)

野生型转甲状腺素蛋白淀粉样变性（ATTRwt，以前称为老年系统性或年龄相关性淀粉样变性）通常是获得性而非遗传性的迟发性疾病。换言之，这种类型的 ATTR 不涉及 TTR 基因突变。淀粉样沉积物在体内的蓄积来源于正常的（野生型）转甲状腺素蛋白。ATTRwt 淀粉样沉积物主要在老年人的心脏中积聚。

受影响的患者通常有缓慢进展的心脏症状。无论遗传性还是野生型，TTR 介导的淀粉样变性被认为比 AL 淀粉样变性更常见，但它经常未被诊断出来。例如，在 75 岁以上的所有人群中，心脏 ATTR 沉积的发生率高达 20%-25%。在某些病例中，这种积聚足以导致充血性心力衰竭，但超声心动图（心脏超声检查）等诊断检查可能会显示心脏泵血功能正常。尽管先前使用“老年”一词来描述这组淀粉样变性亚型，但这种病症与衰老或痴呆症无关。



ATTR 通常会导致射血分数保留型心力衰竭 (HFpEF)。

ALECT2 淀粉样变性

最新发现的淀粉样蛋白类型之一是 ALECT2，来源于一种由白细胞产生的蛋白质。这种疾病最常见于美洲原住民、墨西哥人和第一民族人。在印度和中东也有出现。虽然目前正在进行研究，试图查明为什么 LECT2 在受影响人群中错误折叠并形成淀粉样沉积物，但没有明确证据表明 ALECT2 是基因突变的结果。与年龄相关型系统性淀粉样变性、ATTRwt 和以下章节（“其他类型的淀粉样变性”）中列出的类型一样，其淀粉样沉积物也是由非突变（野生型）蛋白形成。这种类型的淀粉样变性可能被误

诊或诊断不足。事实上，一项研究表明，ALECT2 是相当常见的一种肾淀粉样变性类型，尤其是在墨西哥血统患者中。一项对含淀粉样蛋白肾标本的分析发现，相比 AL (86%)、AA (7%) 和 ATTR (1.4%)，ALECT2 是第三常见的类型 (2.5%)。

$A\beta_2M$ 淀粉样变性

$A\beta_2M$（或透析相关）淀粉样变性可发生于接受透析多年的肾衰竭患者。一种称为 β_2 微球蛋白 (β_2M) 的循环血清蛋白，由于无法通过透析过滤器而在血液中蓄积。对于现代透析过滤器，可能不会出现这个问题，因此这种类型的淀粉样变性的发病率似乎正在下降。在这种类型的淀粉样变性中，由 β_2M 构成的原纤维会在组织中积聚，尤其是在关节和肌腱中。这会导致关节疼痛、僵硬和积液，以及腕管综合征。

其他类型的淀粉样变性

除了在 ATTRv 中发现的许多不同的遗传性 TTR 突变外，还有涉及不同蛋白的其他基因突变可导致淀粉样变性。虽然非常罕见，但其中一些类型包括：AFib（源于纤维蛋白原 A α 链；不要与常见的心脏问题房颤混淆，其通常也称为“A-Fib”）；AApoAI（源于载脂蛋白 AI）；ALys（源于溶菌酶）；和 AGel（源于凝溶胶蛋白）。

此外，虽然 ATTRwt 是最常见的年龄相关性淀粉样变性类型，但还有其他类型的年龄相关性淀粉样变性，比如：APro（源于催乳素）；ACal（源于降钙素）；AIAPP（源于胰淀素）；以及 AANF（源于心房利钠因子）。这些类型的淀粉样变性均是由非突变野生型蛋白错误折叠所致（就像 ATTRwt 一样）。

局限性淀粉样变性

尽管上文描述了系统性淀粉样变性的主要类型，但是仍需要认识到，淀粉样沉积有时也可能发生在身体的孤立区域，而没有系统性疾病迹象。这些局限性肿瘤样沉积物最常发生在膀胱和气道（例如气管或肺）中。眼、胃肠道、皮肤和乳腺内及其周围也曾诊断出沉积物。最常见的情况是，局限性淀粉样沉积物由免疫球蛋白轻链蛋白构成（就像 AL 淀粉样变性一样）。然而，在局限性淀粉样变性中，产生淀粉样蛋白轻链的异常浆细胞位于受累组织中，而不是骨髓中。

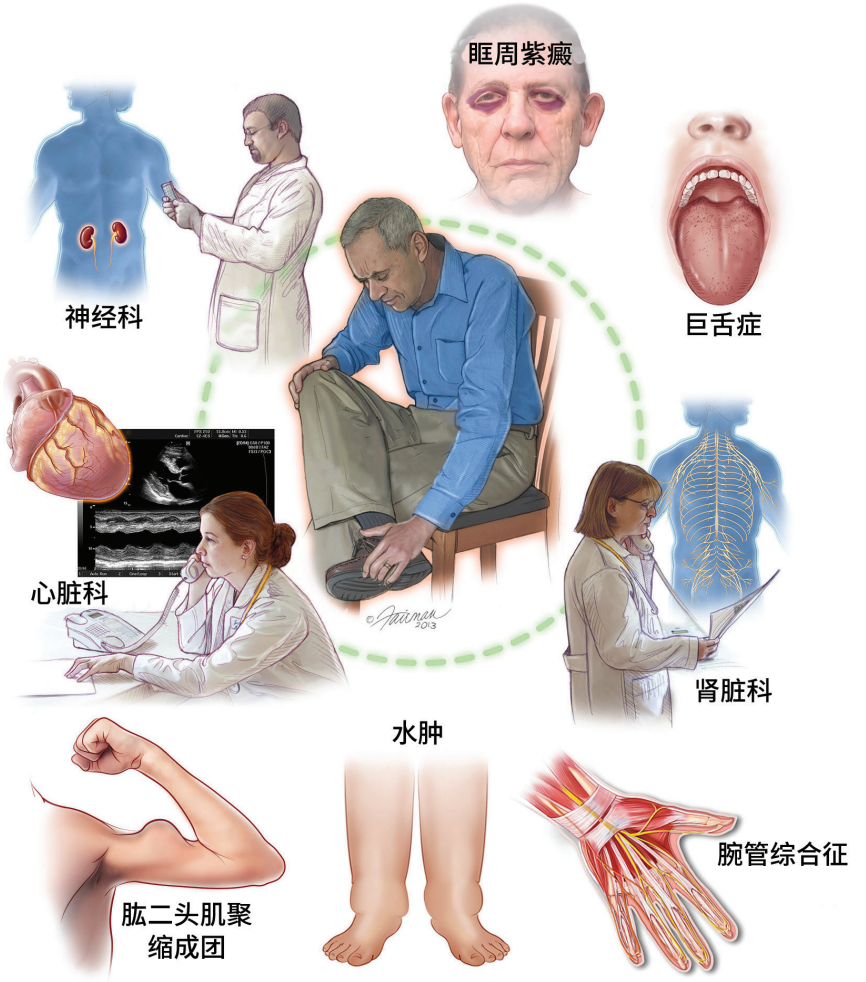
其他非系统性类型的淀粉样变性与激素蛋白、衰老或身体的特定区域有关。局限性淀粉样变性的一种特殊情况是脑淀粉样血管病 (CAA)。虽然原因尚不清楚，但在某些患者中，CAA 可能是遗传性的。淀粉样蛋白沉积在脑动脉壁中，增加中风、痴呆和出血的风险。虽然这种神经系统疾病大多见于老年患者，但与阿尔茨海默病无关。

4. 诊断

在某些方面，淀粉样变性通常难以识别。其症状是不明确和非特异性的，通常与更常见疾病的症状相似。例如，呼吸短促可能是与高血压、心力衰竭或肺病等更常见的医学问题相关的心脏病的表现。另一个例子是尿液中含蛋白质（“蛋白尿”），其可能发生在淀粉样蛋白相关肾损伤中。由于糖尿病等更常见的疾病也可导致尿蛋白，因此医务人员通常不会首先考虑淀粉样变性。

虽然淀粉样变性通常出现在中老年人中，但也可能发生在 30 多岁或 40 多岁时，有时甚至更年轻。根据淀粉样沉积物在体内的不同部位，可引起体重减轻、疲劳、呼吸短促、站起来后头晕、脚踝和腿部肿胀、手脚麻木和刺痛、泡沫尿、便秘和腹泻交替发作，以及进食后很快就感到饱。腕管综合征常见于 AL 和 ATTR 淀粉样变性患者，腰椎管狭窄也常见于 ATTR 患者。此外，如果患者容易瘀伤，尤其是眼周（眶周紫癜），或舌头肿大（巨舌症），则 AL 淀粉样变性很可能是根本原因。

即使患者持续存在一组明显的症状并恶化，许多医生也不会考虑（或记起）像淀粉样变性这样的不常见隐匿性疾病。患者辗转多位医生、历时数月甚至数年后，才被考虑诊断为淀粉样变性的情况并不罕见。一些患者在获得正确诊断之前发生了器官衰竭。除累及心脏的 ATTR 淀粉样变性可通过特殊影像扫描诊断外，淀粉样蛋白的存在均需通过活检确认；本手册后文将详细介绍这种扫描。进行活检时，应将疑似诊断告知病理医生，以确保对样本进行适当检测（见下一节），这一点非常重要。若缺乏临床信息，病理医生可能只会考虑更常见的诊断并漏诊淀粉样变性。



症状通常是不明确的，与其他常见疾病的症状相似。因此，采用涉及不同领域专科医生的多学科方法对诊断至关重要。在某些病例中，提示淀粉样变性的迹象为舌头肿大（巨舌症）或眼周瘀伤（眶周紫癜）。

虽然淀粉样变性有可能仅累及单个器官，但它通常会导致系统性问题（即，它会累及多个器官系统）。AL 淀粉样变性最常累及的器官是肾脏（约 70% 的患者）、心脏 (60%)、神经系统 (30%) 和胃肠道(10%)。因此，在没有其他明显原因的情况下，若同时发生肾脏、心脏、神经、胃肠道和/或肝脏疾病，医生应进行淀粉样变性检测。

应考虑淀粉样变性的四种最常见临床情况是：

1. *蛋白质通过尿液大量丢失（蛋白尿；也称为肾病综合征）。这提示肾脏受累。*
2. *超声心动图显示心脏僵硬或增厚（限制性心肌病）；心电图（EKG 或 ECG）显示低电压；常规治疗难治的心律不齐（心律失常），通常伴有血压正常或低血压；或不明原因的心力衰竭。这些结果提示心脏受累。*
3. *肝脏肿大（肝肿大），无饮酒或其他原因，通常伴有肝脏血液检查异常，包括碱性磷酸酶升高。这提示肝脏受累。*
4. *手指或脚趾麻木、刺痛或疼痛（周围神经病变）、腕管综合征（尤其是累及双手时），或便秘和腹泻交替发作，伴有或不伴有因血压下降而导致的站起来时头晕目眩（自主神经病变）。这些症状可能提示神经受累。*

淀粉样变性检测

一旦怀疑淀粉样变性，早期发现和准确评估对于患者获益于现有的多种疗法至关重要（将在下一节中讨论）。血液和尿液检查可为诊断提供线索，但确诊仍须通过组织活检；对于疑似 ATTR 心脏淀粉样变性的患者，也可通过一种特殊的心脏 CT 扫描（核素显像扫描）确诊。如果心脏受累，则须通过特定的血液和尿液检查排除 AL 淀粉样变性。

如果怀疑 AL 淀粉样变性，或血液和尿液检查尚未将其排除，检测淀粉样沉积物的金标准是对脂肪垫抽吸和骨髓活检取得的组织样本进行刚果红染色。虽然可从牙龈、神经、肾脏、肝脏、舌头、心脏、直肠或其他器官采集活检样本，但获取组织样本的最简单方法是从腹部抽取脂肪。这是一种微创手术，即使用局部麻醉剂麻醉腹部皮肤，然后使用针头从皮下进行微型抽脂。获得的样本通常约为鹰嘴豆或铅笔顶部橡皮般大小。由于所有淀粉样蛋白共有的错误折叠结构，进行刚果红染色后在标准显微镜下观察时，其呈粉红色，而在偏光显微镜下观察时呈典型的苹果绿。

对于 AL 淀粉样变性，脂肪垫抽吸术和骨髓活检是最初进行的两项检查。如果脂肪垫抽吸术和骨髓活检显示淀粉样变性阴性，但仍高度怀疑该疾病，则应直接对受累器官（如心脏、肾脏或肝脏）进行活检。如果活检组织中存在淀粉样蛋白，几乎 100% 的病例可通过刚果红染色确诊。进行活检的病理医生必须有刚果红染色经验，因为组织样本过度染色可能会产生假性结果。通过电子显微镜观察组织将显示淀粉样蛋白原纤维的典型结构，有助于确认其存在。

淀粉样变性分型

证明器官中存在淀粉样蛋白只是诊断过程的开始。接下来，必须确定导致疾病的淀粉样蛋白类型，以制定适当的个体化治疗方案。在所有情况下，识别淀粉样蛋白类型必须基于对受累组织中异常蛋白质沉积的评估。建议在配备先进诊断工具的专业淀粉样变性中心（参见第 6 节）对组织样本进行这项额外检测。如果在当地进行多种检测后，仍怀疑淀粉样变性诊断但尚未确诊，则还应考虑咨询此类中心的专家。

进行一项简单的血液检查测量 κ 和 λ 血清游离轻链水平，并同时检测血清和尿液中的单克隆蛋白（血清和尿蛋白电泳联合免



检测淀粉样变性的金标准是对组织样本进行刚果红染色，在偏光显微镜下观察时呈苹果绿。激光显微切割联合质谱分析可以在几乎 100% 的病例中确定淀粉样蛋白的类型。

疫固定检测），可在大约 98% 的 AL 淀粉样变性患者中发现其中一种轻链的水平不成比例地升高。这项检查通常是最早进行的检查之一。如上所述，骨髓活检通常可显示淀粉样沉积物，并且在几乎所有病例中，可显示异常（克隆）浆细胞，这些浆细胞产生有缺陷的、形成淀粉样蛋白的轻链。使用特殊染色（免疫组织化学）或细胞分选技术（流式细胞术）来识别这些细胞。

如果这些检查结果为阴性，则应检查此疾病的其他类型，包括 ATTR 型。可以对血液样本进行分子和基因检测，以确定患者是否有任何遗传类型的淀粉样蛋白（例如，TTR、纤维蛋白原、溶菌酶、载脂蛋白 AI 和 AII，以及凝溶胶蛋白）。如果一个人存在这种突变，那么其孩子均有 50% 的机会遗传该突变。需要强调的是，存在基因突变并不代表一个人一定会发生淀粉样变性。此外，在罕见情况下，即使携带与遗传性淀粉样变性相关的突变或基因变异，也可能发生非遗传类型的淀粉样变性（如 AL 或 AA），甚至可能同时发生两种类型的淀粉样变性。区分这些类型的病例需要完成复杂的检测工作，这通常需要具备临床专业知识和先进的诊断检测技术，而这些只有主要淀粉样变性中心才能提供。

可以理解的是，有些人不愿意接受遗传病检测。在美国，《反基因歧视法》(GINA) 规定，不得在就业或健康保险方面，歧视具有淀粉样变性等疾病遗传倾向的患者。建议患者在检测前咨询有执照的遗传咨询师。

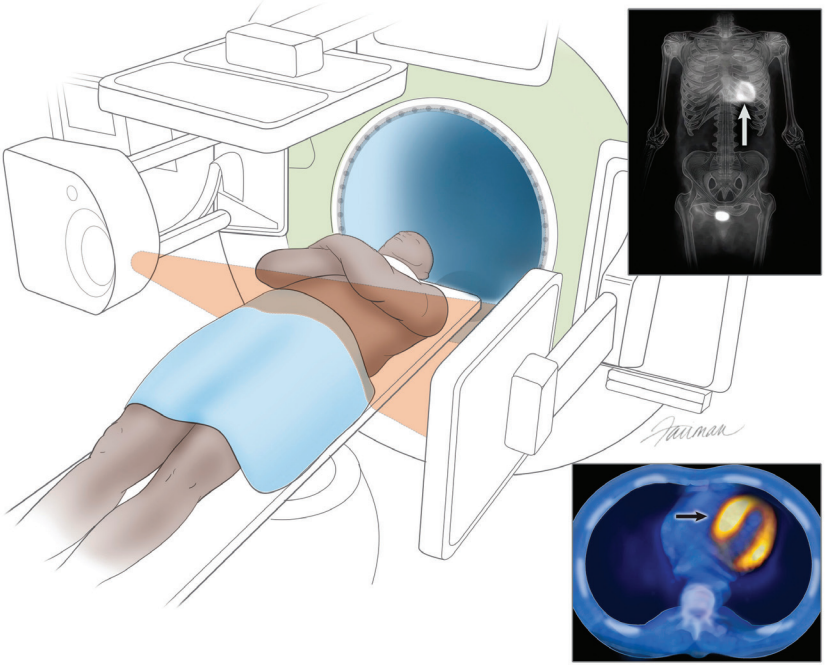
重要的是，有时患者的其他病史可以提示最可能的淀粉样变性类型。对于慢性炎症性或感染性疾病患者，或长期肾透析患者，主要应考虑的分别是 AA 或 $A\beta_2M$ 淀粉样变性。复发性中风或进行性痴呆且磁共振成像 (MRI) 显示有复发性小脑出血证据，则提示脑淀粉样血管病 (CAA)。对于 50 岁以上者，在没有高血

压的情况下出现充血性心力衰竭，且超声心动图显示心壁增厚，则应主要考虑野生型 ATTR 淀粉样变性 (ATTRwt)。

同时，蛋白质组学领域的最新进展有望彻底改变淀粉样变性的精确诊断。蛋白质组学涉及对生物体或环境中整个蛋白质集合的研究。不同于标准免疫化学技术（该技术在许多情况下无法准确诊断导致淀粉样沉积的前体蛋白），蛋白质组学可以在有或没有基因突变的情况下，识别淀粉样沉积物中的特定蛋白。激光显微切割联合质谱 (LDM-MS) 是淀粉样变性分型的首要技术。为进行这项检查，将刚果红阳性样本切开并分解为更小的蛋白质分子成分（称为肽）。然后使用称为“液相色谱-电喷雾串联质谱法”（也称为质谱法或简称 LMD-MS）的方法分析肽。研究表明，LMD-MS 能够以几乎 100% 的准确度识别大多数已知淀粉样蛋白，并能够表征新的淀粉样蛋白。使用 LMD-MS 可以很容易识别过去一直诊断不足的某些淀粉样变性类型，例如导致美国黑人心脏淀粉样变性的 TTR 变体 Val122Ile，以及导致墨西哥血统患者肾脏疾病的野生型 ALECT2 蛋白。

如前所述，在一种情况下，无需活检即可诊断心脏淀粉样变性。如果怀疑 ATTR 心脏淀粉样变性，可以使用核医学扫描进行诊断，在美国为 Tc-99m PYP（焦磷酸盐扫描），在欧洲为 DPD/HMDP。如果出现心脏示踪剂摄取异常以及典型的超声心动图或心脏 MRI 结果，并且如果血液和尿液 AL 筛查检测结果为阴性，则可以确认 ATTR 的诊断。应该注意的是，其他类型的淀粉样变性（例如 AL 或载脂蛋白）偶尔会导致核医学扫描呈阳性，其他技术问题（例如血池）也可能导致阳性结果。仅基于心脏成像诊断淀粉样变性需要相当多的专业知识，并且应该由有淀粉样变性评估经验的心脏科医生和/或核医学专科医生参与。

总之，诊断特定类型的淀粉样变性需要对年龄、种族、家族史、个人病史等临床因素进行评估，并采用先进的诊断检测技术。



在通过血清游离轻链检测和血清/尿蛋白免疫固定电泳排除 AL 淀粉样变性后，99m锝-焦磷酸盐骨闪烁扫描 (PYP 扫描) 可用作诊断 ATTR 淀粉样变性的非侵入性工具。

5. 治疗

一些医生过去认为对淀粉样变性患者无能为力。事实并非如此，尤其是许多国家/地区的监管机构已经批准了有效的治疗方法。

与包括血液科、心脏科、肾脏科和神经科等专科医生在内的医生团队合作，尽快对该疾病做出结论性的准确诊断非常重要。最佳治疗的选择取决于淀粉样变性的类型和受累器官，还必须考虑患者的病情、年龄和个人偏好等因素。如果不及时治疗，淀粉样沉积物将继续损伤组织，直到器官衰竭，并可能导致死亡。

应将淀粉样变性的治疗视为包括两部分的过程：

(1) 管理症状，促进患者的健康，改善生活质量和功能，并延长生存期。

(2) 减少或稳定淀粉样蛋白，以防止继续形成淀粉样沉积物。

在某些情况下，如果停止异常蛋白的产生，现有的淀粉样沉积物可被重新吸收，并且随着时间推移，器官功能可以缓慢恢复。

有三种破坏淀粉样蛋白形成和沉积的一般方法，这取决于淀粉样变性的类型而有所不同。最常见的策略是停止导致疾病的前体蛋白的产生。第二种方法是使用药物治疗来稳定前体蛋白的正常结构，从而防止其错误折叠成淀粉样蛋白。在截至本文撰写之时的临床试验中，第三种策略是通过试验性免疫策略或通过破坏淀粉样蛋白原纤维的稳定性，直接靶向淀粉样沉积物，使其更容易被身体溶解。淀粉样变性专家可帮助评估适合每位患者的最佳治疗方法及其潜在副作用。

AL 淀粉样变性

作为一种经常被诊断出的类型，在 AL（或原发性）淀粉样变性中，广泛器官受累很常见。如果不治疗，平均生存时间约为 12-18 个月，而心脏功能严重受损的患者只有 6 个月左右。如果及早确诊并接受适当治疗，许多患者可以在数十年内保持良好的生活质量。治疗的目标是减少浆细胞产生的异常轻链抗体蛋白的数量。

过去，化疗药物美法仑（也称为 Alkeran）或环磷酰胺 (Cytoxan) 曾是首选药物，通常与地塞米松联合使用，地塞米松是一种可与其协同杀死浆细胞的类固醇。这些药物及其他药物曾用于治疗多发性骨髓瘤（一种浆细胞癌）。由于化疗可能引起恶心、呕吐、脱发、感染和极度疲劳等副作用，因此过去常需调整给药剂量和/或给药方案，或停用这些药物，改用较新的药物和治疗方法。

目前首选的一线治疗方案是近期获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的达雷妥尤单抗 (Darzalex-Faspro) 联合硼替佐米 (Velcade)、环磷酰胺 (Cytoxan) 和地塞米松 (Decadron)。达雷妥尤单抗靶向浆细胞上的 CD38 分子。目前正在开发以不同方式靶向浆细胞的新型抗体，用于治疗多发性骨髓瘤及其他血液肿瘤，这些抗体最终可能也会针对 AL 淀粉样变性进行试验。本节末尾附有二维码，扫描后可查看截至本手册撰写时用于治疗 AL 淀粉样变性的部分疗法。其中许多疗法正在针对 AL 淀粉样变性患者开展的临床试验和研究中进行评估。

抗体可能用于治疗 AL 淀粉样变性的另一种不同方式是使用抗体直接靶向体内蓄积的轻链淀粉样沉积物（而不是像达雷妥尤单抗那样靶向产生异常轻链的细胞）。
这些“清除剂”是一种目前正在临床试验中研究的实验性治疗方法。通过以这种方式靶向淀粉样沉积物，患者的免疫系统可能会更有效地识别淀粉样沉积物、破坏其稳定性并最终将其清除。

较新的免疫疗法包括双特异性抗体和嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法。双特异性抗体是一类可靶向两种不同分子的抗体，其中一种分子是 CD3，即 T 细胞上表达的一种蛋白质。另一种靶分子通常是浆细胞上表达的蛋白质，如 BCMA、GPRC5D 或 FCRH5。目前，多种双特异性抗体已获批用于治疗多发性骨髓瘤，也可用于 AL 淀粉样变性，包括 teclistamab (BCMA x CD3)、elranatamab (BCMA x CD3)、linvoseltamab (BCMA x CD3) 和 talquetamab (GPRC5D x CD3)。CAR-T 疗法是一种较新的治疗方法：先采集患者的 T 细胞，再对其进行改造，使其表达一种新受体，能够识别浆细胞上的 BCMA 等分子。目前，两种靶向 BCMA

的 CAR-T 疗法 ide-cel 和 cilta-cel 已获批用于治疗多发性骨髓瘤，并已用于 AL 淀粉样变性。目前正在开展临床试验，评估双特异性抗体和 CAR-T 疗法治疗 AL 淀粉样变性的效果。

研究表明，对于经过谨慎筛选的患者，超高剂量化疗（静脉注射美法仑）联合干细胞移植是有效的。干细胞存在于骨髓中，可发育成各种类型的正常血细胞，包括红细胞和白细胞。使用高剂量化疗破坏异常浆细胞后，使用之前从患者自身体内采集的新鲜干细胞补充骨髓（这称为“自体移植”。另一种类型的干细胞移植，即使用供体细胞进行的“同种异体移植”，不用于治疗 AL 淀粉样变性）。化疗后进行干细胞移植通常可实现良好的缓解，并显著改善或稳定器官功能。然而，并非所有患者都能耐受这种激进的治疗方案，尤其是有晚期心脏问题或显著自主神经功能障碍的患者。

扫描以下二维码，可下载目前正在使用和/或处于临床试验阶段的疗法一览表（包括已获批和研究性疗法）：

AA 淀粉样变性

现在，AA（或继发性）淀粉样变性在发达国家不太常见，因为对于可引发这种疾病的许多炎症性疾病（例如类风湿性关节炎、克罗恩病和家族性地中海热），已经找到了治疗方法。在 AA 淀粉样变性中，淀粉样沉积通常非常缓慢。生存期通常超过 10 年，尤其是在同时治疗肾病的情况下。在某些情况下，比如在骨髓炎或结核病等感染未得到治疗的情况下，淀粉样沉积物可能会更快地蓄积。在所有情况下，治疗的主要内容均是解决基础性感染或炎症性疾病。这通过减少血液循环中的前体蛋白，即血清淀粉样蛋白 A 来减缓或阻止淀粉样蛋白的逐渐积聚。对于肾衰竭患者，透析和肾移植是可能的治疗方法。重要

的是，对于肾移植患者，如果导致最初的肾脏损伤的异常蛋白问题没有得到解决，淀粉样蛋白最终可能会出现在捐赠的肾脏中。这适用于所有类型的淀粉样变性，而不仅仅是 AA 淀粉样变性。

ATTRv（遗传性淀粉样变性）

在 ATTRv 淀粉样变性中，心脏和神经系统最常受累。如果主要累及心脏，常称为 ATTR-CM；如果主要累及神经，常称为 ATTR-PN。如果不进行干预，取决于具体的突变，生存期为疾病症状发作起 5-15 年不等。

多年来，由于大多数转甲状腺素蛋白在肝脏中产生，因此使用尸体肝脏或健康活体供体的一部分肝脏进行肝移植是确定性治疗方法。肝移植的潜在障碍包括许多 ATTRv 患者的健康状况不佳，以及缺乏可用的供体肝脏。最近，随着新的治疗方法获得批准和新药的开发，肝移植不再是美国和许多其他国家的常用治疗方法。

这些新型治疗方法侧重于两种防止错误折叠的 TTR 蛋白形成淀粉样沉积物的一般方法。一类药物旨在降低肝脏产生的 TTR 量（基因沉默剂），另一类药物旨在使 TTR 无法误折叠成淀粉样蛋白原纤维（稳定剂）。有证据表明，通过减少可形成淀粉样蛋白的异常蛋白质，可以改善器官功能。目前，获 FDA 批准用于治疗的两种基因沉默剂是 vutrisiran (Amvuttra) 和 eplontersen (Wainua)。当这些药物与作为模板用于生成 TTR 蛋白的靶标 TTR 信使核糖核酸 (mRNA) 结合时，mRNA 会被细胞降解并回收利用，从而阻止其用于生成 TTR 蛋白。简而言之，“没有 TTR mRNA = 没有 TTR 蛋白，没有 TTR 蛋白 = 没有 TTR 淀粉样蛋白形成”。虽然目标是使用这些药物来阻止疾病进展，但有些患者也报告症状有所改善。

首个经 FDA 批准的用于 ATTR 患者的稳定剂是 tafamidis (Vyndamax)。这种药物可防止突变型 TTR 错误折叠成淀粉样蛋白。第二种获 FDA 批准的稳定剂是 acoramidis (Attruby)，另一种稳定剂二氟尼柳 (Dolobid) 则可能用于超说明书治疗。这些口服药物是与前体蛋白结合并稳定其结构的小分子，从而使它们不会形成淀粉样蛋白原纤维并在体内蓄积。

与 AL 淀粉样变性一样，目前正在研究可直接靶向体内蓄积的淀粉样沉积物的各种抗体疗法。这些药物常称为清除剂，目前正处于临床试验阶段。通过以这种方式靶向淀粉样沉积物，患者的免疫系统可能会更有效地识别淀粉样沉积物、破坏其稳定性并最终将其清除。

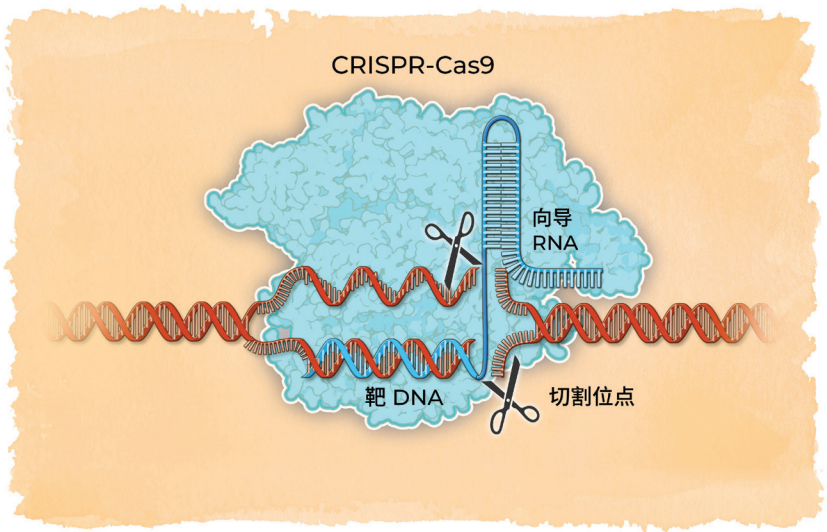
ATTRwt（野生型淀粉样变性）

（以前称为“老年系统性或年龄相关性淀粉样变性”）

野生型转甲状腺素蛋白 (ATTRwt) 淀粉样变性常称为 ATTR-CM，主要累及心脏。预后通常取决于患者确诊时心脏受累的程度。

目前，美国 FDA 批准的治疗药物包括两种稳定剂 tafamidis (Vyndamax) 和 acoramidis (Attruby)，以及基因沉默剂 vutrisiran (Amvuttra)。前面的 ATTRv 一节已对这些疗法作了更详细的介绍。在一些更严重的病例中，当患者符合严格标准时，可考虑进行心脏移植。

另一项同时针对 ATTRv 和 ATTRwt 开展的临床试验研究的是 CRISPR 技术。由于某些类型的淀粉样变性是由人 DNA 中所含基因突变所致，因此有人或许会想，是否有方法直接靶向或编辑该基因本



目前正在临床试验中针对 ATTR 淀粉样变性进行研究的基因编辑

身以解决问题。理论上，这可能比先前讨论的一些治疗方法具有优势。虽然“基因沉默剂”主要通过降解 TTR mRNA 来停止 TTR 蛋白的生成，但它们并不降低以 TTR DNA 基因为模板生成 TTR mRNA 的速率。这就是为什么这些药物（以及靶向蛋白质本身的稳定剂等其他药物）需要持续使用才能有效。然而，如果对 DNA 本身进行永久编辑，使得某个特定基因的 mRNA 根本无法再生成，则不需要持续靶向下游 TTR mRNA 或蛋白质。得益于最近一项名为 CRISPR 的科学进步，这可能很快就有可能实现。CRISPR 可用于精确编辑基因，并且对于旧的基因编辑技术而言，是一项重大进步，因此 CRISPR 的发明者赢得了 2020 年诺贝尔化学奖。目前，正在对利用 CRISPR 技术来治疗淀粉样变性进行研究。虽然优势似乎很明显，但仍须开展更多研究，以查明可能导致严重不良事件的长期影响。

扫描以下二维码，可下载目前正在使用的疗法一览表（包括已获批和研究性疗法）：

$A\beta_2M$ 淀粉样变性

对于 $A\beta_2M$（或透析相关）淀粉样变性，肾移植被认为是控制症状的最佳治疗方案。低通量透析膜也许可以预防或延缓疾病发作。

局限性淀粉样变性

对于发生在膀胱或气道等孤立区域的淀粉样沉积，有几种方法可以减缓疾病进展。一旦排除系统性疾病，可考虑手术切除、放疗和激光治疗。在不存在生活质量问题的许多良性病例中，建议治疗症状或不进行任何治疗，并经常进行检查。与所有类型的淀粉样变性一样，建议患者定期检查以监测病情。幸运的是，大多数局限性淀粉样变性患者不会继续发展为需要化疗的系统性淀粉样变性。对于累及大脑的脑淀粉样血管病 (CAA)，通常的治疗方法是确保高血压得到良好控制，

并仔细评估抗凝药或阿司匹林等降低血液凝固能力的药物，判断其获益是否大于出血风险。还有一些治疗方法可帮助减轻 CAA 症状，例如使用药物改善记忆，或治疗部分 CAA 患者出现的短暂神经系统症状发作。目前尚无药物被证实能够减缓 CAA 的进展。

治疗淀粉样变性的症状

不仅要治疗淀粉样变性的根本原因，还要治疗该疾病的症状，这非常重要。这将确保患者的生活质量和寿命。

如果患者能做到的话，可以进行正常的日常活动。但是，如果出现疲劳或呼吸短促，则可能需要休息。体力活动水平不应超出医生建议的范围。

为了解决累及肾脏和心脏的淀粉样蛋白相关症状，患者可能需要按照医生的处方服用利尿药以增加尿量；限制饮食中的盐量；或穿弹性袜并抬高腿部以减轻肿胀。部分既往患有高血压的患者可能不再需要降压药，因为血压可能因多种原因而降低。血压极低的患者可能需要使用药物来提高血压，以防止头晕目眩。
对于胃肠道，某些食物或药物可以帮助缓解腹泻和便秘。有时改变饮食可能有助于缓解症状或维持体重。

虽然通过有效的抗淀粉样变性治疗可以改善由神经损伤引起的症状（神经病变），但神经可能需要 12-24 个月或更长时间才能恢复。在等待确定是否出现这种改善的期间，可以使用药物缓解疼痛。此类药物可口服或涂抹在皮肤上。对于不适、刺痛或烧灼感，睡前使用温水足部按摩器 15 分钟有助于睡眠。温水和振动可刺激非疼痛传导神经并阻断疼痛传导神经。请熟悉淀粉样变性的专科医生（心脏科或肾脏科医生）协助管理症状，通常会有所帮助。其他有益的服务包括物理治疗或作业治疗，可帮助患者在治疗期间维持或恢复体力和功能。专门治疗腿部或其他组织积液的淋巴水肿治疗师也能提供帮助。对于病情较严重的患者，也可考虑器官移植。

参加临床研究

临床试验是旨在测试诊断和治疗疾病的新方法的研究。此类研究对于增进我们对淀粉样变性的了解和开发更有效的疗法至关重要。我们

今天可以使用的所有治疗方法都是通过正在进行的临床研究进行开发和改进的。现在，患者可以实现持久、长期的疾病缓解，并且主要器官系统也能得到改善。

对于符合资格的患者，有机会参加临床试验。新的治疗方法需要在临床试验中进行测试，以确定它们与现有标准治疗方法相比，是否一样好或更好。所有拟议开展的临床试验必须由机构审查委员会 (IRB) 审批和监督。IRB 由医生、科学家和非科学成员（这可能包括神职人员或其他非专业人员）组成。他们旨在确保临床试验参与者的安全。

参加临床试验纯属自愿，参与的患者均签署知情同意书。参与者也可以随时退出试验。在许多情况下，治疗费用可作为研究的一部分予以支付。

参与临床研究可能会使患者在新的实验性治疗广泛可用之前受益于该治疗。从长远来看，这将为每个人带来改进的药物和疗法。要了解目前有哪些临床试验正在开放招募，可咨询淀粉样变性中心或访问 ClinicalTrials.gov。此外，患者还可以搜索 PubMed.gov，查找有关已完成研究的同行评审科学文章。



早期准确诊断以及个体化治疗计划是患者和家属获得积极结果的关键。您不是孤身一人，由医务人员和病友组成的广泛支持社区可为您提供支持。

6. 主要淀粉样变性中心

我们理解，有些患者因各种原因无法离开居住的州，前往外州接受治疗或寻求第二诊疗意见。有许多合格的医生可以帮助诊断和治疗淀粉样变性。作为患者，您并不孤单。在美国，请联系 Amyloidosis Support Groups 寻求帮助和指导。请发送电子邮件至 Info@AmyloidosisSupport.org。

国际淀粉样变性学会提供了淀粉样变性中心目录。该学会的网站为 https://www.isaamyloidosis.org/。如果您所在的淀粉样变性中心尚未列入国际淀粉样变性学会 (ISA) 的目录，或您有任何疑问，请联系 info@isaamyloidosis.org。

如果您是患者或照护者，且找不到附近的中心，请发送电子邮件至 info@AmyloidosisSupport.org 获取更多信息。

淀粉样变性研究联盟为我们提供了以下工具，帮助患者查找治疗中心以及可能符合参加条件的临床试验。请扫描二维码了解更多详情。https://directory.isaamyloidosis.org/provider-directory-list/

7. 在线资源

如需更多信息，包括本地和虚拟支持会议，请访问：

Amyloidosis Support Groups

AmyloidosisSupport.org

其他有用资源包括：

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Army
  amyloidosisarmy.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  mm713.org//asb/
- Amyloidosis Support Groups
  amyloidosissupport.org
- Amyloid Support Group UK
  amyloidosisuk.org
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
  facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.org

本手册的顺利出版有赖于

The Chip Miller Amyloidosis Foundation



chipmiller.org

以及以下诊断和治疗技术公司的慷慨资助：





















本出版物的内容并未受到我们赞助商的影响。

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com