

78 例原发系统性淀粉样变性的临床分析

饶进,林志美,殷莉,李世云,熊萍(成都大学附属医院血液科,成都 610081)

【摘要】目的 总结原发系统性淀粉样变性(AL)的临床特点、诊治方法、影响预后因素,为临床进一步认识和诊治该病提供依据。**方法** 检索万方数据库、Pubmed 期刊、全文数据库(CNKI),收集 1996 年 1 月至 2009 年 10 月发表的相关病例报告,进行回顾性分析。**结果** 经检索共筛选出 41 篇 78 例 AL 患者,临床表现无特异性,但受累脏器不同,最常见的是心脏和肾脏受累,心脏受累是影响预后的独立因素。**结论** AL 临床表现多样化,易误诊,多预后不良,应及早发现与诊治。

【关键词】 系统性淀粉样变性; 体征和症状; 分析
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0805-02

原发系统性淀粉样变性(AL)是一种少见疾病,发病机制不详,因临床症状和体征无特异性,导致临床诊断困难,常误诊和漏诊从而延误治疗时机,大多数患者明确诊断时已经是疾病后期,预后很差。本研究旨在通过近几年国内外的研究报道,对相关数据进行统计分析,总结出该病的临床特征、治疗效果及影响预后的因素,为临床对该病进一步诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 AL 确诊患者 78 例,男 54 例,女 24 例,男、女性比例为 2.25:1,年龄 30~78 岁,平均年龄为 63.7 岁。

1.2 方法 利用万方数据库、Pubmed 期刊、全文数据库(CNKI)等,检索 1996 年 1 月到 2009 年 12 月国内外报道的关于 AL 文献,最终收集到 41 篇 78 例患者。所有患者均排除继发性和遗传性淀粉样变性,根据组织活检刚果红染色,尿或血清免疫固定电泳或游离轻链、Kappa/Lambda 比例异常,受累脏器免疫化学染色或免疫荧光检测及骨髓涂片镜检等检查明确诊断为 AL。

1.3 统计学处理 应用 RevMan4.2 版统计学软件,对患者一般状况、临床特点、辅助检查方法及治疗等,按照统计学方法进行归纳。

2 结果

2.1 临床表现 共有 78 例患者入选,53 例患者(68%)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分较好,在 0~1 之间。25 例患者(32.1%)ECOG 评分大于或等于 2 分。心脏受累患者有 47 例(60.2%),其中 10 例(12.8%)得到活检证实。根据美国纽约心脏病学会评分标准(NYHA),充血性心力衰竭 2~4 级(G2~G4)有 37 例,占总数的 47.4%;49 例患者肾脏受累,其中 44 例活检证实。其他器官受累所占比例分别为:胃肠道 20 例(25.6%),自主神经 9 例(11.5%),周围神经 8 例(10.2%),软组织 10 例(12.8%),肺 2 例(2.8%)。35.9%的患者只有 1 个脏器受累,而近 65%为 2 个以上脏器受累,见表 1。

2.2 辅助检查 只有 12.8%的患者骨髓浆细胞比例超过 30%。60 例患者中有 27 例(45.0%)血 β 微球蛋白大于 3.5 mg/L。尿蛋白定量大于 1.0 g/d 的有 47 例(60.3%);大于 3.5 g/d 的 26 例(33.3%)。34 例检测了 N 末端脑钠肽(NT-ProBNP),平均值为 2 014.50 pg/mL(参考值:年龄小于 50 岁男性为 0~88 pg/mL,女性为 0~153 pg/mL。年龄大于 50 岁男性为 0~194 pg/mL,女性 0~222 pg/mL)。完成心脏彩色多普勒超声 78 例,心脏受累 47 例,见表 2。

表 1 患者的临床表现

	特点	n(%)	活检[n(%)]
主要症状	水肿	20(25.6)	
	呼吸困难	19(24.4)	
	蛋白尿或泡沫尿	10(12.8)	
	乏力	7(9.0)	
	腹泻	3(3.8)	
	头昏或晕厥	4(5.1)	
	周围神经病变	3(3.8)	
	上腹部不适	2(2.6)	
	胃肠道出血	2(2.6)	
	其他	5(6.4)	
ECOG 运动评分	≥2 分	25(32.0)	
NYHA 分级	G2~G4	37(47.4)	
受累的器官组织	心脏	47(60.2)	
	肾脏	49(62.8)	44(89.7)
	肝脏	12(15.4)	
	周围神经	8(10.2)	
	自主神经	9(11.5)	40(51.3)
	胃肠道	20(25.6)	2(2.6)
	肺	2(2.6)	
	软组织	10(12.8)	
受累的器官数	1	28(35.9)	14(17.9)
	2	30(38.4)	1(12.9)
	≥3	20(25.6)	9(11.3)

表 2 辅助检查[n(%)]

检查项目	结果	n(%)
血清游离轻链的比例	正常	4(20.0)
	不正常	16(80.0)
	Kappa 升高	2(12.5)
	Lambda 升高	14(87.5)
骨髓浆细胞比例	≤10%	34(43.6)

续表 2 辅助检查[n(%)]

检查项目	结果	n(%)
尿蛋白	10%~30%	30(38.5)
	>30%	10(12.8)
	>1.0 g/d	47(60.3)
	>3.5 g/d	26(33.3)
β微球蛋白	>3.5 mg/L	27(45.0)
NT-ProBNP(pg/mL)	2 014.5	
	正常	5(14.7)
	异常	29(85.3)

2.3 治疗及预后 AL 接受治疗的有 70 例患者,主要方案是以地塞米松为基础的方案[VAD(长春新碱、阿霉素、地塞米松),大剂量地塞米松,环磷酰胺加地塞米松,美法仑加地塞米松]占 36.3%。其次是烷化剂类加强的松(35.3%),沙利度胺联合化疗(18.0%),硼替佐米联合化疗(8.0%)。血液学缓解者有 21 例(30.0%),其中完全缓解者 7 例(10.0%),受累器官治疗后有反应者 18 例(25.7%),7 例患者进行了异基因干细胞移植,57.0%达血液学缓解,14.3%有器官治疗反应。资料分析总体生存期为 22.6 个月(0.3~87 月)。

2.4 患者不同状况对预后的影响 心脏受累患者预后明显差于未受累患者,多个脏器的受累比单脏器受累预后差,ECOG 评分大于或等于 2 分的患者预后差于小于或等于 1 分,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.5 治疗对预后的影响 对治疗有血液学反应者生存期长于无反应者,采用新药的治疗生存期长于传统化疗方案,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨 论

AL 是一种罕见疾病,缺乏大样本量的流行病学研究。英国流行病学研究显示,该地区发病率约为 0.3/10 万,发病高峰在 60~79 岁^[1]。AL 是异常克隆性浆细胞增生,导致单克隆免疫球蛋白轻链生成增加,并以不溶性淀粉样纤维形式沉积于各组织器官,导致各器官功能障碍^[2]。AL 无临床特异性表现,根据累及器官,可以表现为水肿、呼吸困难、蛋白尿或泡沫尿、乏力、腹泻、头昏或晕厥、周围神经病变、上腹部不适、胃肠道出血等,常被误诊为其他疾病。这就要求临床医生提高警惕,一旦患者出现以下情况就需考虑 AL:(1)非糖尿病性肾病综合征;(2)非缺血性心肌病和心肌肥厚;(3)肝脏长大或碱性磷酸酶升高;(4)出现单克隆丙种球蛋白合并自主神经和感觉神经异常、无诱因的乏力、水肿、消瘦等^[3-5]。一旦考虑 AL 就需要通过实验室检查,骨髓穿刺/活检、血清和尿蛋白电泳及免疫固定电泳、血清游离轻链测定(FLC)来确定是否存在异常的克隆浆细胞。本次回顾性分析中,发现有 63 例(80.7%)患者通过蛋白电泳和免疫固定电泳检测到血清或尿中有 M 蛋白,kappa 单克隆轻链型有 18 例(23.1%)、Lambda 有 49 例(77.8%);20 例患者进行了血清游离轻链的测定,16 例患者出现 Kappa/Lambda 比例异常;有 6 例患者在采用免疫固定电泳(IFE)和蛋白电泳(PE)检测时未能发现单克隆免疫球蛋白带,采用血清游离轻链测定,结果显示为异常。这些结果提示血清 FLC 测定联合 IFE 和 PE 可以提高 AL 的诊断率,对临床诊断和疾病管理有极大益处,并且在对微小残留病、早期化疗反应以及患者病情的评估方面有指导意义。近年来联合血清 FLC

测定使 AL 的检出率明显提高,目前已将血清 FLC 指标作为 AL 患者诊断及疗效评估的重要标准^[6]。此外在考虑 AL 时还要完善心电图、心脏彩超、24 h 尿蛋白定量、生化、胃肠道等检查以明确脏器是否受累及受累的情况。在本次回顾性分析发现,心脏和肾脏是最易受累脏器(比例分别为 60.2%,62.8%),这与国外的报道相符^[7-8]。但这些变化也均无临床特异性,此时若高度考虑 AL 病,可以对受累器官行活检。

早期诊断、疾病治疗反应检测及受累器官功能评估,可有效提高 AL 患者的生存期。由于该病发病机制不清楚,所以在治疗上仍参考多发性骨髓瘤的治疗方案,以减少恶性浆细胞克隆为主^[9-10],但 AL 又和多发性骨髓瘤存在很大区别。多发性骨髓瘤的肿瘤负荷决定了临床进展,而 AL 肿瘤负荷并不重,本回顾性分析中 82.1%患者骨髓浆细胞比例小于 30%,该病的临床进展主要取决于器官受累的类型和程度。患者年龄、受累器官及数量、ECOG 评分、化疗后是否达血液学缓解是影响预后的因素,其中心脏受累及受累程度是影响预后的独立因素^[11]。AL 传统治疗仍然是以烷化剂和地塞米松为基础,近年来干细胞移植及新的药物治疗方案如硼替佐米、沙利度胺、雷那度胺、Pomalidomide 联合化疗用于治疗 AL 有明显的疗效^[12]。

综上所述,AL 临床表现多样化,易被误诊为其他系统疾病,需要提高对该病的认识,早期确诊及治疗,可有效提高患者生存质量及生存时间。

参考文献

[1] Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England; an epidemiological study[J]. Br J Haematol, 2013, 161(4): 525-532.

[2] 张之南, 单渊东, 李蓉生, 等. 协和血液病学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 526-527.

[3] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders[J]. Leukemia, 2009, 23(2): 215-224.

[4] Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14): 1924-1933.

[5] Michael M, Kastritis E, Delimpassi S, et al. Clinical characteristics and outcome of primary systemic light-chain amyloidosis in Greece[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10(1): 56-61.

[6] Palladini G, Kyle RA, Larson DR, et al. Multicentre versus single centre approach to rare diseases: the model of systemic light chain amyloidosis[J]. Amyloid, 2005, 12(2): 120-126.

[7] Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2013, 39(2): 323-345.

[8] Kyle RA, Greipp PR, O'fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases[J]. Blood, 1986, 68(1): 220-224.

[9] Palladini G, Russo P, Lavatelli F, et al. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide[J]. Ann Hematol, 2009, 88(4): 347-350.

[10] Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou (下转第 808 页)

乙醇代谢产物乙醛与多巴胺结合成阿片肽等多种因素,直接或间接作用于脑内阿片受体而产生明显的中枢神经、呼吸、循环系统抑制现象,出现昏迷、呼吸节律改变、血压变化等临床表现^[5]。 β 内啡肽不但可以直接抑制中枢神经系统,如延髓呼吸中枢和血管运动中枢,还可以干扰腺苷酸环化酶和前列腺素的活性,使血小板聚集和血液黏滞度增加,并且使能引起脑血管强烈收缩的物质血栓素 A_2 明显增加,最终导致脑组织缺血、缺氧、脑水肿的发生^[6]。因此乙醇中毒除常规治疗外,对抗 β 内啡肽的作用或降低 β 内啡肽的浓度显得至关重要。

纳洛酮治疗乙醇中毒已被循证医学所证实,现已广泛应用于临床。纳洛酮是羟-2-氢吗啡酮的衍生物^[7],是纯粹的无内在活性的阿片受体拮抗剂,其与阿片受体亲和力比吗啡及脑啡肽强,静脉应用纳洛酮,可快速通过血脑屏障,迅速拮抗阿片样物质引起的病理生理改变,使患者意识恢复正常,缩短昏迷时间,并且使患者呼吸、循环功能得到改善。纳洛酮还可以使 Ca^{2+} —ATP 酶活性受到抑制,从而使 Ca^{2+} 内流减少,对细胞膜的稳定起一定作用^[8]。纳洛酮还可以降低能使血管强烈收缩的内皮素-1(ET-1),升高能使血管舒张的降钙素基因相关肽(CGRP),对脑细胞起保护作用^[9]。

醒脑静注射液是在传统中药配方“安宫牛黄丸”基础上研制而成,是由天然麝香、冰片、栀子、郁金等名贵中药材配伍而成。麝香芳香味、性辛温,具有舒筋通络、开窍醒脑的功效,李时珍在《本草纲目》里描述它能“通诸窍,开经络”;冰片同样具有芳香味,对麝香的醒脑有一定辅助作用;而栀子可清除三焦里面的邪热,达到凉血、运气、解毒的功效;郁金有开窍化痰的作用。4 药配伍使用,使醒脑静注射液具有开窍醒脑,凉血行气、活血化瘀、清热解毒等功效^[10]。现代药理证实,醒脑静注射液能自由通过血脑屏障,作用于脑组织,有减轻脑水肿、降低颅内压、改善脑缺氧、改善脑部微循环和减轻有毒物质对脑细胞的损伤等作用;醒脑静注射液还具有兴奋中枢神经系统的作用,能兴奋呼吸中枢和血管运动中枢,改善乙醇中毒引起的呼吸抑制和血压下降。同时还具有降低患者清醒后头疼、头晕、乏力等症状发生的概率^[11-12]。

本研究显示,醒脑静注射液联合纳洛酮治疗急性乙醇中毒比单独使用醒脑静注射液或纳洛酮有更好的效果。两药联用有协同作用,可以明显缩短患者意识恢复的时间,使肌力更快地恢复正常,疗效好,无明显不良反应,值得在临床推广。

参考文献

[1] Del Blanco NB, Orts Castro A, Calvo Vecino JM. Anesthetic

(上接第 806 页)

M, et al. Treatment of light chain(AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone[J]. Haematologica, 2007, 92(10):1351-1358.

[11] Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, et al. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease[J]. Haematologica, 2008, 93(2):

considerations in a patient taking disulfiram and nalexone for chronic alcoholism[J]. Revista espanola de anesthesiologia reanimacion, 2011, 58(2):128-129.

[2] 秦克秀, 赵勇, 张泓. 醒脑静注射液对重度急性酒精中毒催醒作用的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 17(6): 893-894.

[3] Sabino KR, Petroianu A, Alberti LR. Influence of the acute alcoholism on the phagocytic function of the mononuclear phagocytic system[J]. J Med Life, 2011, 4(4):421-423.

[4] Silberman Y, Bajo M, Chappell AM, et al. Neurobiological mechanisms contributing to alcohol-stress-anxiety interactions[J]. Alcohol, 2009, 43(7):509-519.

[5] 刘红栓, 李艺, 彭明顺, 等. 醒脑静注射液联合纳洛酮治疗急性重度酒精中毒疗效观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(5):738.

[6] Hafer P, Syeda B, Bergler-Klein J, et al. Amino-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide: screening for cardiovascular disease in the setting of alcoholism[J]. Alcohol Alcohol, 2011, 46(3):247-252.

[7] 胡晓, 崔雪阳. 纳洛酮对急性酒精中毒患者血浆 β 内啡肽水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2009, 12(3):177-178.

[8] Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation[J]. Eur J Pain, 2009, 13(1):56-64.

[9] Edvinsson L, Eftekhari S, Salvatore CA, et al. Cerebellar distribution of calcitonin gene-related peptide(CGRP) and its receptor components calcitonin receptor-like receptor(CLR) and receptor activity modifying protein1(RAMP1) in rat[J]. Mol Cell Neurosci, 2011, 46(1):333-339.

[10] 陈莲. 醒脑静注射液临床应用概况[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(2):117-120.

[11] 葛利, 张立, 王碧君. 醒脑静注射液治疗急性酒精中毒临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(6):957-958.

[12] 杨毅恒, 丁然, 刘芳, 等. 醒脑静注射液治疗急性酒精中毒的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(9):957-963.

(收稿日期:2013-08-05 修回日期:2013-10-26)

295-298.

[12] Wechalekar AD, Goodman HJ, 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.

(收稿日期:2013-06-19 修回日期:2013-10-16)