

# 血清游离轻链检测在轻链型心肌淀粉样变性中的预后价值

王立明<sup>1</sup> 王桐桐<sup>2</sup> 田颖<sup>2</sup> 赵蕾<sup>3</sup> 杨新春<sup>3</sup> 陈文明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北京市第六医院老年干部科 100007; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院血液内科 100020; <sup>3</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心 100020

通信作者:杨新春, Email: yxc6229@sina.com

**【摘要】目的** 探讨血清游离轻链(sFLC)检测在免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性(AL-CA)患者中的预后价值。**方法** 回顾性分析2012年1月至2016年12月于北京朝阳医院确诊为AL-CA且有完整sFLC数据的30例患者,通过受试者工作特征(ROC)曲线及Mayo2012分期确定受累轻链与非受累轻链差值(dFLC)的界点并分组评估患者预后。**结果** 30例AL-CA患者中位年龄57岁,男女比例21:9。 $\lambda$ 型淀粉样变22例(73.3%),累及肾脏者17例(56.7%)。30例AL-CA患者的中位dFLC为162.9(57.9~401.6)mg/L,高dFLC组的B型利钠肽(BNP)水平较dFLC组高(3 966 ng/L对2 142 ng/L,  $P=0.005$ ),中位生存时间缩短(15个月对47个月,  $P<0.001$ )。以Mayo2012分期所规定的dFLC=180 mg/L为界值将患者重新分组并进行Kaplan-Meier生存分析,高dFLC组较低dFLC组的中位生存时间仍缩短(22个月对40个月,  $P=0.001$ )。以 $\kappa$ 型和 $\lambda$ 型患者的 $\kappa/\lambda$ 轻链比值中位数为界值,将 $\kappa$ 型sFLC比值 $<3.79$ 和 $\lambda$ 型sFLC比值 $\geq 0.06$ 归为低sFLC比值组,反之为高sFLC比值组,两组患者的生存分析显示,高sFLC比值组较低sFLC比值组中位生存时间缩短(25个月对37个月,  $P=0.021$ )。Cox比例风险模型进行多因素分析显示,dFLC和美国纽约心脏病学会心功能分级是影响患者生存时间的因素,其中高dFLC(dFLC $>162.9$  mg/L)组的死亡风险是低dFLC(dFLC $\leq 162.9$  mg/L)组的12.13(95% CI 2.98~49.30,  $P<0.001$ )倍。**结论** sFLC检测能够有效地提示AL-CA患者的预后。

**【关键词】** 血清游离轻链; 淀粉样变性; 心肌; 预后

**基金项目:** 中国博士后基金(2018M641419);北京市博士后工作经费资助项目(2018-22-114)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.009

## The prognostic value of baseline serum free light chain in immunoglobulin light-chain cardiac amyloidosis

Wang Liming<sup>1</sup>, Wang Tongtong<sup>2</sup>, Tian Ying<sup>2</sup>, Zhao Lei<sup>3</sup>, Yang Xinchun<sup>3</sup>, Chen Wenming<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatrics, Beijing NO.6 Hospital, Beijing 100007, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Yang Xinchun, Email: yxc6229@sina.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the prognostic value of baseline serum free light chain (sFLC) in immunoglobulin light-chain cardiac amyloidosis (AL-CA). **Methods** Thirty patients diagnosed with AL-CA from January 2012 to December 2016 at Beijing Chaoyang Hospital were included in this study to retrospectively evaluate the clinical data. The cut-off value of dFLC (involved sFLC minus uninvolved sFLC) was determined according to the receiver operator characteristic curve (ROC) and grouped, the prognoses of both groups were evaluated. **Results** The onset age of all AL-CA patients was 57 years old. It occurred more commonly in men (21 cases, 70%) and the light chains of immunoglobulin composed mainly of type  $\lambda$  (22 cases, 73.3%). Renal involvements occurred in 17 cases (56.7%). The median value of difference between involved and uninvolved serum immunoglobulin free light chain levels (dFLC) was 162.9(57.9-401.6) mg/L. More subjects in the high dFLC group had higher BNP ( $P=0.005$ ), and shorter median survival than those in the low dFLC group (15 months vs 47 months,  $P<0.001$ ). Similar results of median survival were observed when the patients were redivided by a new cut-off value of 180 mg/L for dFLC (high dFLC group: 22 months, low dFLC group: 40 months,  $P=0.001$ ), or a  $\kappa/\lambda$  ratio in which patients with  $\kappa$  type sFLC-ratio  $<3.79$  and  $\lambda$  type sFLC-ratio $\geq 0.06$  were grouped into the low sFLC-ratio

(37 months), and the reverse the high sFLC-ratio ones (25 months,  $P=0.021$ ). In multivariate analysis, dFLC and New York Heart Association (NYHA) classification of cardiac function were two risk factors associated with all-cause mortality in patients, of them the hazard ratio for higher dFLC was 12.13 (95% CI 2.98–49.30,  $P<0.001$ ). **Conclusion** Measurement of the sFLC level could implicate the prognosis of AL-CA.

**【Key words】** Serum free light chain; Amyloidosis; Myocardium; Prognosis

**Fund program:** China Postdoctoral Fund (2018M641419); Beijing Postdoctoral Fund Support Project (2018-22-114)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.009

免疫球蛋白轻链(AL)型淀粉样变性是不溶性 $\beta$ 纤维免疫球蛋白轻链沉积在除中枢神经系统外的细胞外基质而引起的一类疾病,通常与恶变浆细胞分泌过多克隆性AL并释放到外周血液循环相关<sup>[1]</sup>。50%以上的患者在病程中出现心脏受累,称为AL型心肌淀粉样变性(AL-CA)。患者出现AL心肌细胞浸润,而后心室顺应性下降,最终出现心力衰竭。由于本病缺乏特异性临床表现和具有诊断价值的非侵入性检查技术,故诊断率低,预后较差。研究显示,其中位生存期仅为6个月<sup>[2]</sup>,早期诊治及病情全面评估对于防止不可逆的器官损伤至关重要<sup>[3]</sup>。血清游离轻链(serum free light chain, sFLC)检测已明确作为系统性淀粉样变性患者预后的预测指标,但其对于AL-CA患者预后价值的研究较少。AL-CA患者的淀粉样物质来源于AL $\kappa$ 或 $\lambda$ ,其在心脏沉积导致心脏细胞坏死和间质纤维化,同时,循环轻链本身具有心肌细胞毒作用<sup>[4-5]</sup>,故可通过检测sFLC评估AL-CA患者淀粉样物质负荷,并进一步预测该组患者的预后。本研究旨在探讨sFLC测定在AL-CA患者中的预后价值。

## 病例与方法

### 一、研究对象

本研究选取2012年1月至2016年12月就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院并诊断为AL-CA的患者30例。AL-CA的诊断依据美国心脏病学会和中国系统性淀粉样变性协作组的诊疗指南<sup>[6-7]</sup>,纳入的患者均经病理活检证实存在淀粉样物质,并经病理或者蛋白组学检测为轻链。心肌淀粉样变性(CA)诊断标准:通过心内膜活检(endomyocardial biopsy, EMB)证实有淀粉样物质沉积,和(或)心脏以外部位组织活检证实为淀粉样变性,超声心动图显示有CA证据(室间隔或左室后壁 $>12$  mm,且无引起心室肥厚的其他疾病)。所有患者均进行血清免疫固定电泳、尿免疫固定电泳和sFLC测定。

### 二、研究方法

1. 病历资料收集:包括性别、年龄、体重指数(BMI)、心率、血压、肌酐清除率(CCR)、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、HGB、肌酐(CREA)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、B型利钠肽(BNP)、D-二聚体、碱性磷酸酶(ALP)、血 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、是否累及肾脏以及治疗方式等。

2. 心电图参数:收集假性病理性Q波、胸前导联R波递减不良和肢体导联低电压。

3. 超声心动图参数:使用GE Vivid 7和E9超声仪,参照美国超声学会指南<sup>[8]</sup>测量左心房前后径(LAD)、室间隔厚度(IVS)、左心室后壁厚度(LVWT)、左心室收缩末内径(LVESD)、左室舒张末内径(LVEDD)、二尖瓣舒张早期充盈峰与舒张晚期充盈峰的比值(E/A比值)、左心室缩短分数(FS)、左心室射血分数(EF)。

4. sFLC检测:采用美国Backman公司IMMAGE800特定蛋白分析仪和血清 $\kappa$ 、 $\lambda$ 轻链测定试剂盒进行速率散射比浊法检测。测定患者首次就诊时或治疗前sFLC水平,游离轻链(FLC)正常值范围: $\kappa$  3.3~19.4 mg/L,  $\lambda$  5.7~26.3 mg/L, sFLC比值的正常范围为0.26~1.65。sFLC差值(dFLC)根据累及克隆的轻链类型定义为受累轻链与非受累轻链之差。

5. 随访:门诊随访或电话随访,随访截止时间为2019年4月1日,以患者明确诊断的时间为起点,主要观察终点事件为全因死亡。

### 三、统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,非正态分布采用中位数(P25~P75)表示,计数资料用构成比表示。分组计量数据比较根据是否符合正态分布采用独立样本 $t$ 检验或非参数Mann-Whitney  $U$ 检验,分组计数资料采用卡方检验或确切概率法分析。绘制dFLC与患者总体死亡率的受试者工作特征

(ROC)曲线。生存分析采用Kaplan-Meier方法,Log-rank检验分析依据不同因素分组后的差异是否具有统计学意义,单因素和多因素分析采用Cox风险比例模型。所有统计分析采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般资料与辅助检查:30例AL-CA患者中位年龄57岁,男女比例是21:9。累及肾脏者17例(56.7%),27例(90%)接受不同方案化疗。30例AL-CA患者中 $\lambda$ 型淀粉样变22例(73.3%), $\kappa$ 型淀粉样变8例(26.7%)。 $\lambda$ 型淀粉样变患者的 $\lambda$ 型sFLC为173.3(75.0~481.3)mg/L,sFLC的 $\kappa/\lambda$ 比值为0.060(0.028~0.168); $\kappa$ 型淀粉样变患者的 $\kappa$ 型sFLC为157.0(24.2~406.9)mg/L,sFLC的 $\kappa/\lambda$ 比值为3.79(1.50~47.40),中位dFLC为162.9(57.9~401.6)mg/L。

通过绘制ROC曲线分析dFLC对AL-CA患者死亡的预测价值,其曲线下面积为0.723,当dFLC取132.45 mg/L时,预测AL-CA患者死亡的敏感性为81.3%,特异性为71.4%;分析dFLC对AL-CA患者2年死亡率的预测价值,其曲线下面积为0.711,当dFLC取值为132.45 mg/L时,预测AL-CA患者死亡的敏感性为80.0%,特异性为67.7%(表1,

图1)。

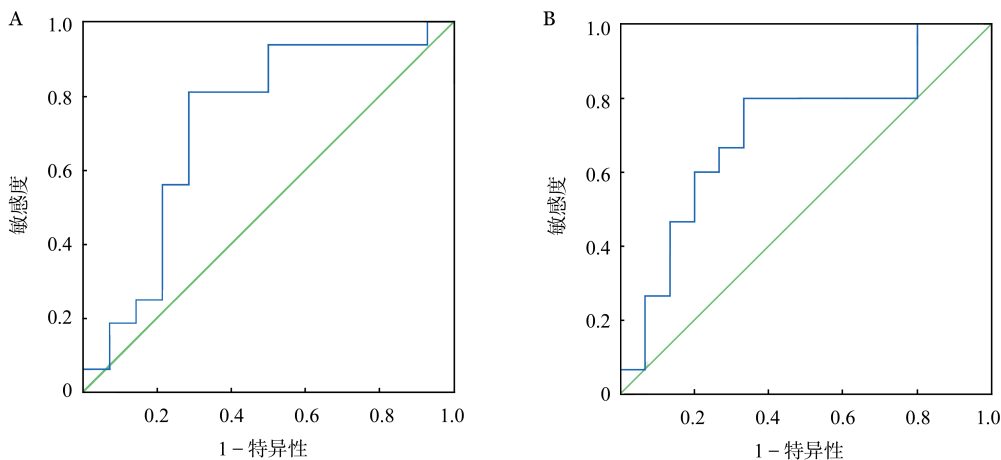
通过ROC曲线将预测死亡的最佳dFLC界值定为132.45 mg/L,dFLC $\leq$ 132.45 mg/L的患者归为低dFLC组(13例),dFLC $>$ 132.45 mg/L的患者归为高dFLC组(17例)。对两组患者的临床特点如年龄、性别、BMI、血压、心率、NYHA心功能分级及辅助检查等指标进行统计分析(表2),结果显示,高dFLC组患者BNP高于低dFLC组(3 966 ng/L对2 143 ng/L, $P = 0.005$ ),考虑其原因为高dFLC常伴有高sFLC水平,而sFLC本身具有心肌细胞毒作用,造成心肌损害加重,表现为BNP增高。高dFLC组患者年龄更大,肾脏受累病例更多,HGB及CCR降低,CREA、cTnI及 $\beta_2$ -MG增高,但差异无统计学意义。心电图参数提示低dFLC组肢体导联低电压和胸前导联R波递增不良较高dFLC组常见,但差异无统计学意义;超声心动图显示两组患者左房大小、左室壁厚度、E/A比值及EF等差异均无统计学意义。

2. 患者生存情况和相关因素研究:dFLC $\leq$ 132.45 mg/L的患者归入低dFLC组,dFLC $>$ 132.45 mg/L的患者归入高dFLC组=132.45 mg/L为界,采用Kaplan-Meier法估计患者的生存情况,低dFLC组13例,死亡3例,高dFLC组17例,死亡13例,低dFLC组较高dFLC组生存时间长(中位生存时间:

表1 血清游离轻链差值对30例免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性患者死亡的预测价值

结局	例数	AUC	95% CI	cut-off值	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
总体死亡	16	0.723	0.528~0.919	132.45	81.3	71.4	76.9	76.5
2年内死亡	15	0.711	0.519~0.903	132.45	80.0	67.7	76.9	70.6

注:AUC:ROC曲线下面积;cut-off值:截断值



A:dFLC预测患者总体死亡的ROC曲线;B:dFLC预测患者2年内死亡的ROC曲线

图1 ROC曲线分析血清游离轻链差值(dFLC)对30例免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性患者生存情况的影响

表2 不同血清游离轻链差值(dFLC)免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性患者的临床特征

指标	低dFLC组(13例)	高dFLC组(17例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	9/4	12/5	0.006( $\chi^2$ )	0.218
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	52(47, 62)	56(54, 66)	73.500( $U$ )	0.121
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )	23.5 $\pm$ 2.3	22.3 $\pm$ 2.4	1.406( $t$ )	0.171
收缩压( $\text{mmHg}, \bar{x} \pm s$ )	118 $\pm$ 22	113 $\pm$ 21	0.627( $t$ )	0.536
舒张压( $\text{mmHg}, \bar{x} \pm s$ )	76 $\pm$ 12	69 $\pm$ 10	1.885( $t$ )	0.077
心率[次/min, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	80(76, 82)	80(78, 88)	78.000( $U$ )	0.170
CCR( $\text{ml}/\text{min}$ )	84.7 $\pm$ 60.3	61.9 $\pm$ 35.5	1.294( $t$ )	0.206
肾脏受累[例(%)]	6(46.2)	11(64.7)	1.033( $\chi^2$ )	0.310
接受化疗[例(%)]	12(92.3)	15(88.2)	0.136( $\chi^2$ )	0.713
实验室检查				
HGB( $\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	117 $\pm$ 26	112 $\pm$ 21	0.629( $t$ )	0.534
CREA [ $\mu\text{mol}/\text{L}, M(P_{25}, P_{75})$ ]	87(68, 142)	91(69, 122)	107.000( $U$ )	0.884
cTnI [ $\mu\text{g}/\text{L}, M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.055(0.013, 0.563)	0.130(0.060, 1.440)	15.500( $U$ )	0.146
BNP [ $\text{ng}/\text{L}, M(P_{25}, P_{75})$ ]	2 142(124, 2 994)	3 966(2 376, 7 315)	43.000( $U$ )	0.005
D-二聚体 [ $\text{mg}/\text{L}, M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.01(0.44, 2.80)	0.77(0.54, 1.44)	78.000( $U$ )	0.403
$\beta_2$ -MG [ $\text{mg}/\text{L}, M(P_{25}, P_{75})$ ]	3.03(2.17, 5.07)	3.82(2.80, 6.81)	69.500( $U$ )	0.219
心电图参数				
假性病理性Q波[例(%)]	3(23.1)	6(35.3)	0.524( $\chi^2$ )	0.469
肢体导联低电压[例(%)]	5(38.5)	2(11.8)	2.953( $\chi^2$ )	0.087
胸导R波递增不良[例(%)]	3(23.1)	1(5.9)	1.885( $\chi^2$ )	0.170
心脏超声参数				
LAD( $\text{mm}, \bar{x} \pm s$ )	41 $\pm$ 5	40 $\pm$ 5	0.105( $t$ )	0.918
IVS( $\text{mm}, \bar{x} \pm s$ )	15.3 $\pm$ 2.8	13.9 $\pm$ 2.5	1.344( $t$ )	0.191
LVWT ( $\text{mm}, \bar{x} \pm s$ )	14.5 $\pm$ 2.4	13.6 $\pm$ 2.3	0.977( $t$ )	0.338
LVEDD( $\text{mm}, \bar{x} \pm s$ )	44.2 $\pm$ 5.9	45.1 $\pm$ 6.8	-0.338( $t$ )	0.738
LVESD( $\text{mm}, \bar{x} \pm s$ )	30.0 $\pm$ 6.0	31.4 $\pm$ 5.8	-0.626( $t$ )	0.537
FS( $\%, \bar{x} \pm s$ )	31 $\pm$ 8	31 $\pm$ 8	-0.189( $t$ )	0.853
EF( $\%, \bar{x} \pm s$ )	59 $\pm$ 9	57 $\pm$ 11	0.552( $t$ )	0.586
E/A > 2[例(%)]	4(30.8)	7(41.2)	0.344( $\chi^2$ )	0.558
EF < 50% [例(%)]	2(15.4)	3(17.6)	0.101( $\chi^2$ )	0.750

注: BMI: 体重指数; CCR: 肌酐清除率; CREA: 血清肌酐; cTnI: 心肌肌钙蛋白I; BNP: B型利钠肽;  $\beta_2$ -MG:  $\beta_2$ 微球蛋白; LAD: 左心房前后径; IVS: 室间隔厚度; LVWT: 左心室后壁厚度; LVEDD: 左室舒张末内径; LVESD: 左心室收缩末内径; FS: 左心室缩短分数; EF: 射血分数; E/A: 二尖瓣舒张早期充盈峰与舒张晚期充盈峰比值

47个月对15个月,  $P < 0.001$ ) (图2A)。依据Mayo2012分期<sup>[9]</sup>, 以dFLC = 180 mg/L为界点分组, dFLC  $\leq$  180 mg/L患者归入低dFLC组(15例), dFLC > 180 mg/L患者归入高dFLC组(15例)。低dFLC组死亡5例, 高dFLC组死亡11例, 低dFLC组患者较高dFLC组生存时间长(中位生存时间: 40个月对22个月,  $P = 0.001$ ) (图2B)。

sFLC比值为游离轻链 $\kappa$ 与 $\lambda$ 的比值, 赵蕾等<sup>[10]</sup>发现, sFLC比值对CA患者的预后具有预测价值, 本研究亦根据 $\kappa/\lambda$ 比值对AL-CA患者进行分组, 分别

取 $\kappa$ 型和 $\lambda$ 型患者 $\kappa/\lambda$ 比值的中位数为界值, 将 $\kappa$ 型sFLC比值 < 3.79和 $\lambda$ 型sFLC比值  $\geq$  0.06归入低sFLC比值组(15例), 反之为高sFLC比值组(15例)。生存分析结果显示, 低sFLC比值组死亡5例, 高sFLC比值组死亡11例, 高sFLC比值组较低sFLC比值组生存时间缩短(中位生存时间: 25个月对37个月,  $P = 0.021$ ) (图2C)。

sFLC对心脏具有物理浸润及化学毒性双重损伤。化学毒性即轻链的直接心脏毒性, 故推测sFLC总体水平与患者心脏损伤程度相关, 进而影响预



后<sup>[11]</sup>。根据sFLC总体水平( $\kappa$ 型和 $\lambda$ 型轻链之和)进行分组,取本组数据测得的中位数为界值,将总sFLC $\leq 182.4$  mg/L归入低sFLC组(15例),反之为高sFLC组(15例)。生存分析结果显示,低sFLC组死亡5例,高sFLC组死亡11例,低sFLC组较高sFLC组生存时间延长(中位生存时间:40个月对22个月,  $P = 0.001$ )(图2D)。

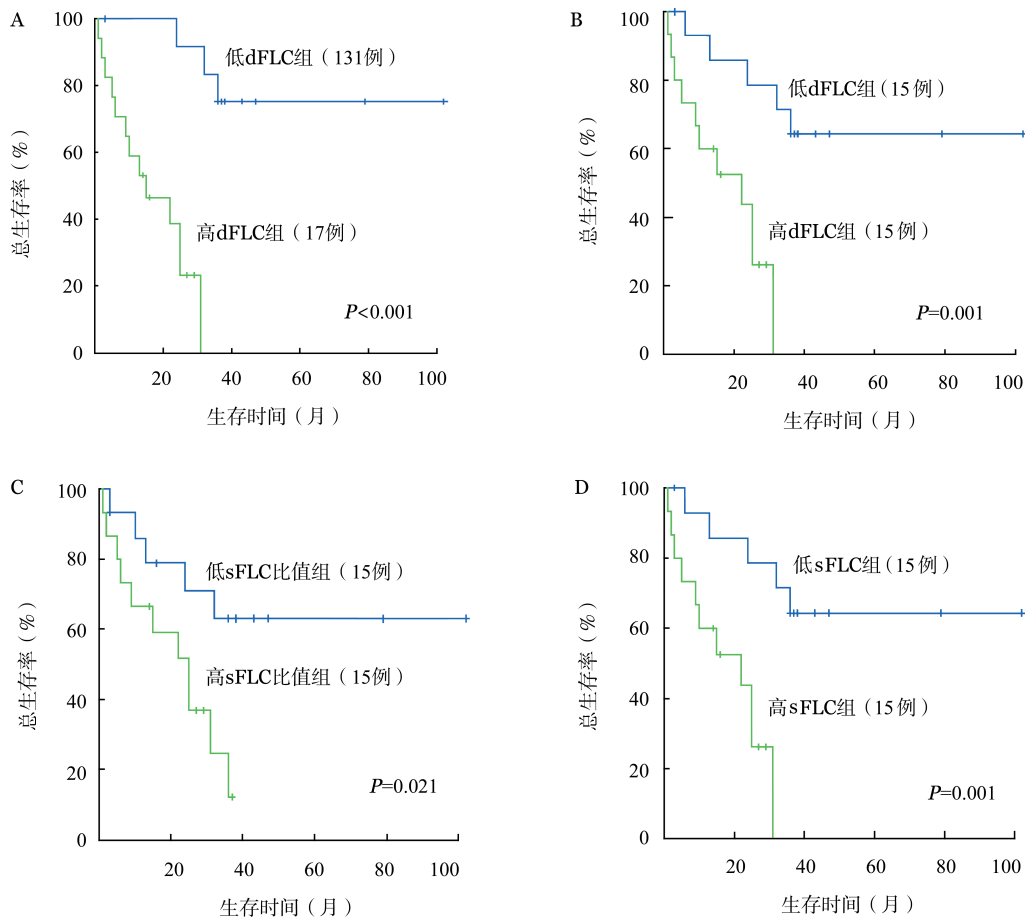
Cox 风险比例模型单因素分析(表3)显示, dFLC  $> 162.9$  mg/L、心电图无ST-T改变、高sFLC比值、NYHA 心功能分级 $\geq$ Ⅲ级为影响生存的危险因素;Cox 风险比例模型多变量分析显示, dFLC、NYHA 心功能分级是影响患者生存的风险因素(表3)。高dFLC(dFLC  $> 162.9$  mg/L)组的死亡风险高于低dFLC(dFLC $\leq 162.9$  mg/L)组的( $HR = 12.31$ , 95%  $CI$  2.98 ~ 49.30,  $P < 0.001$ ), NYHA 心功能Ⅲ级及以上患者的死亡风险高于NYHA 心功能Ⅲ级以下患者的 6.91 ( $HR = 6.91$ , 95%  $CI$  2.07 ~

23.07,  $P = 0.002$ )。

## 讨 论

CA是由于机体蛋白代谢异常,大量淀粉样蛋白质沉积在心肌间质引起的一类难治性疾病。CA最常见且预后最差的类型为AL-CA,大量克隆性AL被分泌并释放到外周血液循环,通过物理浸润和化学毒性使心脏功能出现障碍。通过检测dFLC的基线浓度及治疗后的浓度评估AL型淀粉样变性患者的预后已得到认可<sup>[12-13]</sup>,而作为直接致病因子的sFLC也反映了异常克隆的扩增,并且在一定程度上反映了器官受累的严重程度,在CA患者中也被发现有预后价值<sup>[10]</sup>,早期检测sFLC可以评估病情轻重,预测疾病转归<sup>[14]</sup>。

心脏受累是影响AL型淀粉样变性预后的关键因素<sup>[15-16]</sup>,而sFLC测量的正常化(nFLCr)是治疗的



A: 低、高sFLC差值(dFLC)患者的生存曲线(以dFLC = 132.45 mg/L为界值); B: 低、高dFLC患者的生存曲线(以dFLC = 180 mg/L为界值); C: 低、高sFLC比值患者的生存曲线; D: 低、高sFLC患者的生存曲线

图2 Kaplan-Meier法分析血清游离轻链(sFLC)对患者生存的影响

表 3 影响 30 例免疫球蛋白轻链型心肌淀粉样变性患者总体生存的单因素与多因素分析

指标	单因素分析			多因素分析		
	HR(95% CI)	S 值	P 值	HR(95% CI)	S 值	P 值
dFLC > 162.9 mg/L <sup>a</sup>	6.72(1.77 ~ 25.54)	7.807	0.005	12.13(2.98 ~ 49.33)	12.158	0.000
无 ST-T 改变	4.98(1.52 ~ 16.38)	6.996	0.008			
高 sFLC 比值	3.34(1.23 ~ 9.90)	4.726	0.030			
心功能分级 ≥ III 级	2.96(1.07 ~ 8.18)	4.352	0.037	6.91(2.07 ~ 23.07)	9.867	0.002
HGB < 90 g/L <sup>a</sup>	2.78(0.63 ~ 12.29)	1.816	0.178			
ALP > 100 U/L <sup>a</sup>	2.75(0.95 ~ 7.94)	3.507	0.061			
BNP > 2 994 ng/L <sup>a</sup>	1.87(0.69 ~ 5.09)	1.495	0.221			
化疗	1.61(0.21 ~ 12.19)	0.210	0.647			
E/A > 2	1.50(0.56 ~ 4.06)	0.659	0.417			
肾脏受累	1.34(0.49 ~ 3.70)	0.327	0.568			
cTnI > 0.12 μg/L <sup>a</sup>	1.29(0.39 ~ 4.25)	0.170	0.680			
节律异常	1.09(0.38 ~ 3.14)	0.025	0.875			
EF < 50%	0.75(0.21 ~ 2.68)	0.191	0.662			
男性	0.66(0.21 ~ 2.06)	0.508	0.476			

注:HR:危险指数;<sup>a</sup>界值选用该研究的平均水平或正常检测范围上限;dFLC:血清游离轻链差值;sFLC:血清游离轻链;ALP:碱性磷酸酶;BNP:B 型利钠肽;E/A:二尖瓣舒张早期充盈峰与舒张晚期充盈峰的比值;cTnI:心肌肌钙蛋白 I;EF:左心室射血分数

目标和血液学反应标准的核心,因此对于 AL-CA 患者,检测 sFLC 评价预后风险十分重要。本研究发现,无论是采用 dFLC 还是 AL 的  $\kappa/\lambda$  比值进行分组,高 dFLC 患者及高 sFLC 比值患者的生存时间均明显短于低 dFLC 患者。考虑到 sFLC 的心脏化学毒性,我们根据总 sFLC 水平分组,也提示总 sFLC 水平高的患者生存时间短于总 sFLC 水平低者。Cox 比例风险模型的多因素分析显示,dFLC 水平、NYHA 心功能分级是影响 AL-CA 患者预后的风险因素,高水平 sFLC 患者的死亡风险是低水平患者的 12 倍,NYHA 心功能 III 级及以上患者的死亡风险是 III 级以下患者的 6.91 倍。研究还显示,高水平 dFLC 组患者的 BNP 更高,考虑与患者 sFLC 高相关,说明 sFLC 对心功能有显著影响。有研究显示,合并肾脏受累的 AL-CA 患者 sFLC 水平低<sup>[17]</sup>,但本研究未得出类似结果。

有研究显示,降低 AL-CA 患者的 sFLC 水平可以降低器官受损程度,改善患者预后<sup>[18]</sup>,说明 AL-CA 患者的预后与 sFLC 相关,由于 sFLC 的双重心脏损伤作用,即使不能清除沉积在细胞间质的所有淀粉样轻链,也可通过降低 sFLC 水平削弱轻链本身的毒性,使患者的预后得到改善。对于 CA 患者,N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)<sup>[19]</sup>、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、dFLC 水平常用于预测预

后<sup>[20]</sup>,已报道的预后评价指标还包括 cTnI<sup>[21]</sup>、BNP<sup>[22]</sup>、NYHA 心功能分级、心电图肢体导联低电压和心肌炎<sup>[23]</sup>等,我们通过本研究发现检测 AL-CA 患者的 sFLC 水平可用于评估预后。

本研究存在的不足之处:①作为一项单中心回顾性研究,资料不全的患者均被排除,导致信息缺失;②因本病患病率低,且部分患者未行 sFLC 检测,故选取样本量较小,研究的病例数有限;③因本中心未全面开展 NT-proBNP 及 cTnT 检查,故结合文献选取 BNP 及 cTnI 作为替代指标;④心内膜心肌活检为诊断 CA 的金指标,但入选病例均为心外活检;⑤部分患者心脏彩超未全面评估心脏舒张功能,故仅选取了 E/A 比值;⑥文中 ROC 曲线得出的截断值在 Cox 多因素分析中意义下降,而中位 dFLC 意义更明显,故本研究在 Cox 回归中选取 dFLC 的中位数作为评价指标。

我们发现,sFLC 是 AL-CA 预后的影响因素,具有重要的参考价值,值得临床进一步推广应用。

#### 参考文献

- [1] Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis [J]. Acta Haematol, 2019, 141 (2):93-106. DOI: 10.1159/000495455.
- [2] Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, et al. Efficacy of

- Chemotherapy for Light-Chain Amyloidosis in Patients Presenting With Symptomatic Heart Failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (25):2941-2948. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.593.
- [3] Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1):38. DOI: 10.1038/s41572-018-0034-3.
- [4] Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress [J]. *Circ Res*, 2004, 94 (8): 1008-1010. DOI: 10.1161/01.RES.0000126569.75419.74.
- [5] Zhang C, Huang X, Li J. Light chain amyloidosis: Where are the light chains from and how they play their pathogenic role? [J]. *Blood Rev*, 2017, 31 (4):261-270. DOI: 10.1016/j.blre.2017.03.002.
- [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): 1323-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.053
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.44.002.
- [8] Yusuf SW, Solhpour A, Banchs J, et al. Cardiac amyloidosis [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12 (2):265-277. DOI: 10.1586/14779072.2014.876363.
- [9] Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172 (2):170-186. DOI: 10.1111/bjh.13805.
- [10] 赵蕾, 田庄, 方全. 血清游离轻链检测在心肌淀粉样变性患者中的预后价值 [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(3):186-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.03.006.
- [11] Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (14): 1924-1933. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2271.
- [12] Kaufman GP, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Kinetics of organ response and survival following normalization of the serum free light chain ratio in AL amyloidosis [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90 (3):181-186. DOI: 10.1002/ajh.23898.
- [13] Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis [J]. *Blood*, 2017, 130(5): 632-642. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767475.
- [14] Kristen AV, Brokbal E, Aus dem Siepen F, et al. Cardiac Amyloid Load: A Prognostic and Predictive Biomarker in Patients With Light-Chain Amyloidosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1):13-24. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.04.035.
- [15] Swuec P, Lavatelli F, Tasaki M, et al. Cryo-EM structure of cardiac amyloid fibrils from an immunoglobulin light chain AL amyloidosis patient [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1269. DOI: 10.1038/s41467-019-09133-w.
- [16] Barros-Gomes S, Williams B, Nhola LF, et al. Prognosis of Light Chain Amyloidosis With Preserved LVEF: Added Value of 2D Speckle-Tracking Echocardiography to the Current Prognostic Staging System [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(4):398-407. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.04.008.
- [17] Sidana S, Tandon N, Gertz MA, et al. Clinical features, laboratory characteristics and outcomes of patients with renal versus cardiac light chain amyloidosis [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(4):701-707. DOI: 10.1111/bjh.15832.
- [18] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36):4541-4549. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7614.
- [19] Feng J, Zhang C, Shen K, et al. Outcome of Cardiac Light-Chain Amyloidosis in the Era of Novel Therapy- A Single-Center Cohort Study of 227 Patients [J]. *Circ J*, 2019, 83 (4): 775-782. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-1048.
- [20] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(9):1169-1180. DOI: 10.1002/ajh.25149.
- [21] Apridonidze T, Steingart RM, Comenzo RL, et al. Clinical and echocardiographic correlates of elevated troponin in amyloid light-chain cardiac amyloidosis [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(8): 1180-1184. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.061.
- [22] Lillenes B, Ruberg FL, Mussinelli R, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis [J]. *Blood*, 2019, 133(3): 215-223. DOI: 10.1182/blood-2018-06-858951.
- [23] Siegismund CS, Escher F, Lassner D, et al. Intramyocardial inflammation predicts adverse outcome in patients with cardiac AL amyloidosis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (4):751-757. DOI:10.1002/ejhf.1039.

(收稿日期:2019-07-03)

(本文编辑:律琦)