

系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南

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

淀粉样变性(amyloidosis)是由于淀粉样蛋白沉积在细胞外基质,造成沉积部位组织和器官损伤的一组疾病,可累及包括肾、心脏、肝、皮肤软组织、外周神经、肺、腺体等多种器官及组织。其中系统性轻链(AL)型淀粉样变性是临床最常见的一种系统性淀粉样变性。随着我国人口老龄化和环境致病因素的加剧,AL型淀粉样变性的发病率也呈现出逐年升高的趋势^[1]。此类患者临床表现为多器官受累,病情重,进展快,治疗困难,病死率高。目前我国尚缺乏规范的AL型淀粉样变性诊断和治疗方案。近年来国际上陆续发表了一些关于本病的诊治指南,其中以英国血液病学会标准委员会制定的AL型淀粉样变性诊治指南和美国梅奥诊所制定的AL型淀粉样变性治疗指南最具代表性。中国系统性淀粉样变性协作组在借鉴上述国际指南的基础上,结合国内临床实践,制定了本指南。

一、疾病定义及分类

1. 定义:AL型淀粉样变性是由单克隆免疫球蛋白轻链错误折叠形成淀粉样蛋白,并沉积于组织器官,造成组织结构破坏、器官功能障碍并进行性进

展的疾病,主要与克隆性浆细胞异常增殖有关,少部分与淋巴细胞增殖性疾病有关。淀粉样蛋白具有如下特点:刚果红染色呈砖红色,偏振光显微镜下呈现出苹果绿色双折光;电镜下表现为直径8~14 nm、无分支、排列紊乱的纤维丝状结构;X线衍射显微镜下可见其 β 片层结构^[2]。

2. 分类:淀粉样蛋白种类繁多,目前已发现的淀粉样蛋白有30余种^[3]。依据淀粉样纤维丝形成的前体蛋白类型,可将淀粉样变性分为AL型淀粉样变性、淀粉样A蛋白(AA)型淀粉样变性、遗传性淀粉样变性等主要类型(表1)^[4]。

二、诊断标准

1. 临床表现:如有下述情况临床应注意AL型淀粉样变性的可能:(1)中老年患者;(2)出现大量蛋白尿或表现为肾病综合征,蛋白尿以白蛋白尿为其特点;(3)多不伴血尿;(4)易出现低血压尤其是体位性低血压,或既往高血压而近期血压正常或偏低;(5)严重肾功能衰竭时仍存在肾病综合征;(6)肾体积增大,即使慢性肾功能衰竭终末期,肾体积也无明显缩小;(7)左心室肥厚,不伴高血压或左心室

表1 淀粉样变性的主要类型

疾病种类	前体蛋白(淀粉样蛋白)	分布	受累组织或器官
AL型淀粉样变性	单克隆免疫球蛋白轻链	系统性或局限性	肾、心脏、胃肠道、肝、脾、神经组织、软组织、甲状腺、肾上腺
AH型淀粉样变性	单克隆免疫球蛋白重链	系统性或局限性	罕见,少数报道病例以肾损害为主
AA型淀粉样变性	血清淀粉样A蛋白	系统性	肾、肝、胃肠道、脾、自主神经系统、甲状腺
纤维蛋白原A α 淀粉样变性(遗传性)	突变的纤维蛋白原A α 链(AFib)	系统性	肾、肝、脾、高血压常见,肾损害以肾小球为主
载脂蛋白A I淀粉样变性(遗传性)	突变的载脂蛋白A I	系统性	肾(间质沉积为主)、肝、心脏、皮肤、喉
载脂蛋白A II淀粉样变性(遗传性)	突变的载脂蛋白A II	系统性	肾(间质沉积为主)、肝、脾、肺
溶菌酶型淀粉样变性(遗传性)	突变的溶菌酶突变体(ALys)	系统性	肾、肝、脾、胃肠道、淋巴结
甲状腺激素结合蛋白淀粉样变性(遗传性)	突变的甲状腺激素结合蛋白	系统性	周围神经系统、心脏、玻璃体浑浊,肾受累不典型
芬兰裔淀粉样变性(遗传性)	突变的凝溶胶蛋白(AGel)	系统性	脑神经、角膜格子样营养不良
脑血管淀粉样变性(遗传性)	突变的胱抑素C(ACys)	系统性	脑血管为主,亦可见于皮肤、淋巴结、脾、睾丸、下颌腺和肾上腺皮质
老年性系统性淀粉样变性	野生型甲状腺转运蛋白	系统性	心脏、软组织
白细胞趋化因子2淀粉样变性	白细胞趋化因子2	局限性	肾

高电压;(8)不明原因 N 端脑钠肽前体(N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)升高。此外,非缺血性心肌病变或不伴充血性心力衰竭、肝增大伴碱性磷酸酶的显著升高、膀胱或肠道功能不全的自主神经病变、假性肠梗阻和腹泻与便秘交替、眶周紫癜、舌体和腺体增大等表现也应高度怀疑淀粉样变性。

2. 组织学诊断标准:AL 型淀粉样变性组织病理诊断如下:(1)刚果红染色阳性,高锰酸钾预处理后仍为阳性,在偏振光下呈苹果绿色双折光;(2)免疫球蛋白游离轻链(κ 、 λ)抗体免疫组化或免疫荧光检查结果为单一轻链阳性;(3)电镜下可见细纤维状结构,无分支,僵硬,排列紊乱。

活检部位的选择:可以从出现症状的组织(如肾)中或容易取得的组织(如皮下脂肪、骨髓、唾液腺)中取得诊断性活检样本。从有症状的器官中取得的活检样本的诊断阳性率高于从易得组织中取得的样本。腹部脂肪抽吸是获取组织行刚果红染色最简单易行的方法,但阴性结果并不能排除淀粉样变性。有症状的器官活检的阳性率 > 95%,脂肪为 75% ~ 80%,而骨髓仅为 50% ~ 65%^[5]。国内有研究数据表明,联合皮肤脂肪和直肠黏膜活检,诊断 AL 型淀粉样变性的阳性率与肾活检一致,在有肾活检禁忌的患者中可考虑上述部位的活检^[6]。

3. 疾病分型及分期:根据组织病理结果中单克隆轻链沉积的类型,可将 AL 型淀粉样变性分为 λ 轻链型和 κ 轻链型。临床上以 λ 轻链型为主, λ 轻链型约占 AL 型淀粉样变性的 80%。 κ 轻链型患者更容易出现肝受累,肾功能不全患者的比例也更高^[7]。

对疾病进行分期有助于患者的预后。目前常用的分期系统有美国梅奥分期系统和肾脏分期系统(表 5)。梅奥分期系统主要基于肌钙蛋白 T(troponin T, TnT)及 NT-proBNP 2 种心肌标志物,

2012 年修订版中又增加了血清受累轻链和非受累轻链差值(difference between the involved and uninvolved light chain, dFLC)。梅奥分期系统目前已在临床中广泛使用。肾分期系统有助于判断患者进展至终末期肾功能衰竭的风险。

4. 判断器官受累的标准:AL 型淀粉样变性的主要器官受累诊断标准见表 2。规范的 AL 型淀粉样变性的诊断应包括轻链类型、疾病分期和受累器官等信息。

三、实验室检查项目

AL 型淀粉样变性是一种全身系统性疾病,必须对患者进行全面的评价(表 3)。其中必查项目为所有 AL 型淀粉样变性患者需接受的检查项目,选查项目为根据 AL 型淀粉样变性患者病情特点而选择进行。

四、疾病危险分层及预后判断

随着化疗方案的改进和支持治疗水平的提高,AL 型淀粉样变性患者的中位生存期已从 20 世纪 90 年代的 1 ~ 2 年延长至 5 年以上^[3]。明确诊断后,只有 5% ~ 30% 的 AL 型淀粉样变性患者生存期 ≥ 10 年。过去 40 年中,患者在确诊 12 个月内的病死率在 30% ~ 40%,此部分最严重的患者的总体生存期(overall survival, OS)提高幅度有限。目前发现与 AL 型淀粉样变性患者预后相关的危险因素可分为两类:一类与靶器官损伤有关,另一类与浆细胞病变相关,具体指标见表 4^[9]。

AL 型淀粉样变性的预后差异很大,在众多的预后标志物中,心脏受累程度对预后的影响大于其他任何器官^[10]。目前将可溶性心脏生物标志物作为 AL 型淀粉样变性患者分期的方法已得到广泛认可。最常用的生物标志物包括 TnT 和 NT-proBNP。肌钙蛋白 I(TnI)、B 型钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)和高敏感性 TnT 也有确切的预后价值^[11-20]。目前临床常用的分级系统见表 5,其中梅奥分期系

表 2 AL 型淀粉样变性器官受累诊断标准^[8]

受累器官	诊断标准
肾	24 h 尿蛋白定量 > 0.5 g/d,以白蛋白为主
心脏	心脏超声平均心室壁厚度 > 12 mm,排除其他心脏疾病;或在没有肾功能不全及心房颤动时 NT-proBNP > 332 ng/L
肝	无心衰时肝上下径(肝叩诊时锁骨中线上量得的肝上界到肝下界的距离) > 15 cm,或碱性磷酸酶大于正常值上限的 1.5 倍
神经系统	外周神经:临床出现对称性的双下肢感觉运动神经病变 自主神经:胃排空障碍,假性梗阻,非器官浸润导致的排泄功能紊乱
胃肠道	直接活检证实并有相关症状
肺	直接活检证实并有相关症状;影像学提示肺间质病变
软组织	舌增大,关节病变、跛行、皮肤病变、肌病(活检或假性肥大)、淋巴结、腕管综合征

注:NT-proBNP:N 端脑钠肽前体

表 3 AL 型淀粉样变性的检查项目

项目	具体内容
必查项目	
血液检查	血常规、肝肾功能(包括白蛋白、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、胆红素、肌酐、尿酸)、电解质、凝血功能、血清蛋白电泳(包括 M 蛋白含量)、免疫固定电泳、血清免疫球蛋白定量、肌钙蛋白、NT-proBNP、血清游离轻链
尿液检查	尿常规、尿蛋白定量、尿免疫固定电泳、24 h 尿轻链
骨髓检查	骨髓细胞学涂片分类、骨髓活检(刚果红染色)、骨髓免疫组化(建议应包括针对如下分子的抗体:CD5、CD19、CD23、CD25、CD20、CD38、CD56、CD138、κ 轻链、λ 轻链)
组织病理	刚果红染色及偏振光检查、淀粉样变性分型相关检查
影像学检查	胸部 X 线平片、头颅及骨盆 X 线平片
其他	心电图、心脏超声、腹部超声
选查项目	
血液检查	X 因子水平、血栓弹力图、β-2 微球蛋白
骨髓检查	流式细胞术及荧光原位杂交检查
影像学检查	CT 检查、心脏 MRI 检查、PET-CT
其他	24 h 动态心电图、神经肌电图、质谱分析、血清淀粉样蛋白 P 物质扫描、免疫电泳

注:NT-proBNP:N 端脑钠肽前体

表 4 AL 型淀粉样变性预后相关的因素

靶器官损伤	浆细胞负荷/生物学
NT-proBNP, 肌钙蛋白	血清 FLC 水平
PS, NYHA 分级, 运动性晕厥	浆细胞负荷
收缩压 < 100 mmHg	细胞遗传学特点
碱性磷酸酶, 胆红素, 吸收不良	血液学缓解情况
eGFR < 50 ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹ , 24 h 尿蛋白 > 5 g	

注:NT-proBNP:N 端脑钠肽前体;PS:体能状态;NYHA:纽约心脏病学会;eGFR:估算的肾小球滤过率;FLC:游离轻链;1 mmHg = 0.133 kPa

统临床应用最广,建议临床优先使用梅奥 2012 分级系统。欧洲分期系统对梅奥 III 期患者进行了区分,其中 IIIc 期的患者可能在几周内死亡,临床应加以重视。肾脏受累对患者的生存影响小于心脏,但对生存质量及治疗方案的选择有重要影响,根据肾小

球滤过率和尿蛋白水平建立的肾脏分期系统可以判断肾脏预后^[12,21-24]。

五、鉴别诊断

AL 型淀粉样变性需与两类疾病鉴别:一类是其他类型的淀粉样变性,另一类是其他可出现 M 蛋白的疾病。需鉴别的其他类型淀粉样变性主要有 AA 型淀粉样变性、遗传性淀粉样变性和局部 AL 型淀粉样变性。遗传性淀粉样变性种类较多,需要借助基因分析来进一步确诊,常见基因有 TTR、FGA、LYZ、APOA1、APOA2、GSN、CST3 和 B2M 等。如常规方法对淀粉样变性的分型仍有困难,可采用激光显微切割联合质谱分析的方法,能够在绝大部分情况下准确判断淀粉样物质的类型^[25]。淀粉样变性的诊断流程见图 1^[26]。

需鉴别的可出现 M 蛋白的疾病包括:意义未明

表 5 AL 型淀粉样变性的分期系统

分期系统	标志物及阈值	分期	预后
标准梅奥分期 ^[12]	(1)NT-proBNP > 332 ng/L (2)TnT > 0.035 μg/L 或 TnI > 0.01 g/L)	I期:指标均低于阈值 II期:1 个指标高于阈值 III期:2 个指标均高于阈值	I期:中位生存期 ≥ 26 个月 II期:中位生存期 11 ~ 49 个月 III期:中位生存期 4 ~ 6 个月
严重心脏受累患者的 欧洲分期 ^[22]	梅奥分期 III 期患者增加: (1)收缩压 < 100 mmHg (2)NT-proBNP > 8 500 ng/L	IIIa 期:没有高危因素 IIIb 期:有 1 个高危因素 IIIc 期:有 2 个高危因素	IIIa 期:中位生存期 26 个月 IIIb 期:中位生存期 6 个月 IIIc 期:中位生存期 3 个月
梅奥分期修订版 ^[23]	(1)NT-proBNP > 1 800 ng/L (2)TnT > 0.025 μg/L (3)dFLC > 180 mg/L	I期:指标均低于阈值; II期:1 个指标高于阈值 III期:2 个指标高于阈值 IV期:3 个指标均高于阈值	I期:中位生存期 94 个月 II期:中位生存期 40 个月 III期:中位生存期 14 个月 IV期:中位生存期 6 个月
肾分期 ^[24]	(1)eGFR < 50 ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹ (2)尿蛋白 > 5 g/24 h	I期:eGFR 高于同时尿蛋白低于阈值 II期:eGFR 低于或尿蛋白高于阈值 III期:eGFR 低于同时尿蛋白高于阈值	I期:2 年内进展至透析的风险为 0 ~ 3% II期:2 年内进展至透析的风险为 11% ~ 25% III期:2 年内进展至透析的风险为 60% ~ 75%

注:NT-proBNP:N 端脑钠肽前体;TnT:肌钙蛋白 T;TnI:肌钙蛋白 I;dFLC:血清受累轻链和非受累轻链差值;eGFR:估算的肾小球滤过率

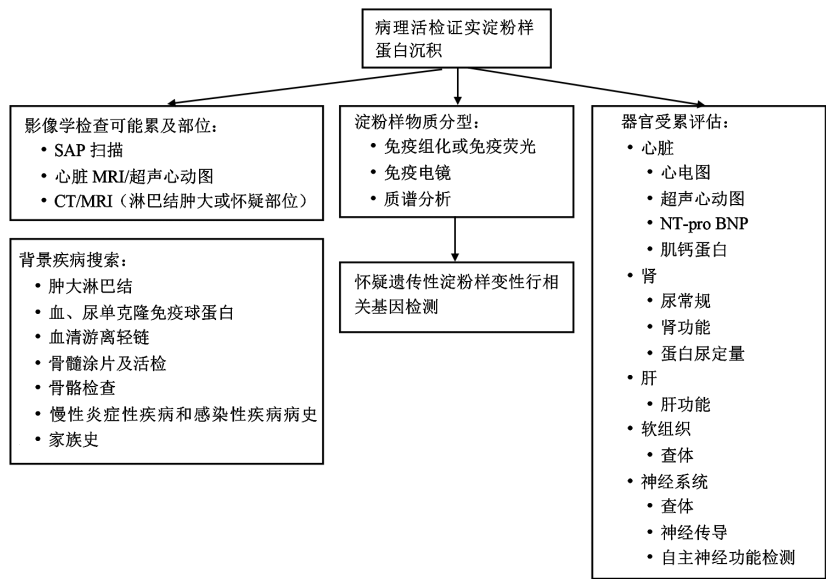


图 1 AL 型淀粉样变性的诊断流程图^[26]

的单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammaopathy of undetermined significance, MGUS)、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia, WM)、IgM 型 MGUS、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、孤立性浆细胞瘤(骨或骨外)、POEMS 综合征、反应性浆细胞增多症(reactive plasmacytosis, RP)、浆母细胞性淋巴瘤(plasmablastic lymphoma, PBL)等。对于 MM 和 MGUS 患者,应警惕合并 AL 型淀粉样变性的可能,约 10%~20% 的 MM 患者可合并 AL 型淀粉样变性。

六、AL 型淀粉样变性的治疗

(一) 治疗原则

淀粉样变性的治疗途径主要有以下 3 种:最常见也最有效的治疗是通过干扰前体蛋白产生,从而阻止淀粉样纤维丝的形成和淀粉样蛋白的产生和沉积;第 2 种治疗途径是稳定前体蛋白的天然结构,从而阻止其转变成错折叠的蛋白;第 3 种途径则直接以淀粉样沉积物为靶标,通过破坏淀粉样蛋白纤维的结构稳定性使其不能继续维持 β 折叠构象。目前临床治疗的方法主要针对第 1 种途径。对于 AL 型淀粉样变性的治疗,主要是对恶性单克隆浆细胞的清除。

(二) 开始治疗的指征

对 AL 型淀粉样变性患者开始治疗的时机选择目前尚缺乏相关的循证依据。但有随机临床试验提示,与不接受任何治疗或治疗无效的患者相比,化疗患者临床症状得以改善且存活时间得以延长^[27-30]。病情严重程度未确定的 MGUS 患者不要求立即化疗。对于这些患者,可每 3 个月随访 1 次,检查指标

包括血清游离轻链(FLC)、碱性磷酸酶、肌钙蛋白、NT-proBNP、血肌酐和尿蛋白。一旦发现器官受累的证据,应立即开始治疗。

(三) AL 型淀粉样变性的化疗方案

AL 型淀粉样变性化疗的目的是尽快达到一个充分、长期的血液学缓解,同时尽量减小治疗的不良反应,降低治疗相关死亡率。无论是对于新诊断的还是复发/难治的 AL 型淀粉样变性患者,包括硼替佐米、来那度胺和沙利度胺等新药的方案都表现出了一定的疗效,而以马法兰为主的方案在临床中也有其应用价值。

1. 硼替佐米为主的化疗方案:硼替佐米在 AL 型淀粉样变性中已得到了广泛的应用。含硼替佐米的方案可作为新确诊患者和复发患者的一线治疗方案。硼替佐米联合地塞米松(BD)和环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松(CyBorD)是临床最常用的两种方案。心脏严重受累的患者(Ⅲ期)应从小剂量开始应用硼替佐米并行心电监护,若能耐受则逐渐加量。对于Ⅲ~Ⅳ级神经病变的患者,应避免使用硼替佐米。推荐皮下注射硼替佐米以减轻毒性;但为了保证充分的吸收,对于严重的水钠潴留患者可给予静脉注射。

一项前瞻性临床试验(CAN2007)评价了硼替佐米单药的疗效和安全性^[31-33]。该研究评价了每周给药 2 次的方案(每 21 天的第 1、4、8 和 11 天)和每周给药 1 次的方案(每 35 天的第 1、8、15 和 22 天)的差异,2 组的血液学缓解率分别为 67% 和 68%,但每周 1 次给药具有更高的完全缓解(complete remission, CR)率,同时毒性更小,患者的中位总体生存率为 63 个月。一项针对 94 例以复发或难治性为主的 AL 型淀粉样变性患者的研究发现,总体血液学缓解率为 72%,CR 率为 25%,器官缓解率为 30%,1 年总体生存率为 76%^[34]。在欧洲的一个回顾性研究中,对 230 例患者进行 CyBorD 治疗,总体缓解率为 60%,23% 的患者达到 CR^[35]。其中,对于 NT-proBNP $\geq$ 8 500 ng/L 的患者,尽管血液学缓解率达到 42%,CR 率为 14%,但 66% 的患者在 12 个月内死亡,39% 虽然获得血液学缓解但仍然发生心脏进展。另一项研究比较了 CyBorD 方案与

环磷酰胺 + 沙利度胺 + 地塞米松 (CTD) 方案^[36]。研究中,若 3 个疗程后 dFLC 下降未达 90% 则改变治疗方案。与 CyBorD 组相比,CTD 组患者更换方案的比例更高,除 1 例外所有 CTD 组患者都接受了含硼替佐米的方案作为二线治疗。CyBorD 组和 CTD 组的总体缓解率分别为 71% 和 80% ($P = 0.32$),CR 率分别为 40.5% 和 24.6% ($P = 0.046$),1 年总体生存率分别为 65% 和 67% ($P = 0.87$),中位无进展生存期分别为 28.0 个月和 14.0 个月 ($P = 0.04$)。国内一组 72 例患者的回顾性研究显示,BD 方案治疗累及肾的 AL 型淀粉样变性的血液学缓解率为 75%,其中 45% 的患者达到完全缓解,中位缓解时间为 2 个月,患者 1 年及 2 年的总体生存率分别为 83% 和 76%^[37]。

2. 来那度胺为主的化疗方案:来那度胺治疗 AL 型淀粉样变性有一定的疗效,但毒性较明显。主要的不良反应为血细胞减少、疲劳、抽搐和皮疹,治疗过程中有 86% 的患者发生 3 级或以上的不良反应,因此推荐的起始剂量是 15 mg/d。对于复发的患者,来那度胺 + 地塞米松方案也有疗效,但即使从 15 mg/d 起始,也有 50% 的患者发生 3 级或以上的不良反应。对神经系统受累的患者,可选择含来那度胺的方案作为一线方案。

来那度胺 + 地塞米松治疗的患者中,总体血液学缓解率为 38% ~ 47%,其中 5% ~ 16% 达到 CR,中位总体生存率的范围为 1 ~ 2 年。来那度胺 + 环磷酰胺 + 地塞米松方案的研究结果显示,该方案的血液学缓解率约 60%,CR 率仅为 5% ~ 11%,患者的中位总体生存率为 17 ~ 38 个月^[38-40]。

3. 沙利度胺为主的化疗方案:在使用含沙利度胺的方案时需警惕治疗相关的毒性。建议以 50 mg/d 开始使用,如能耐受再缓慢加量。基于沙利度胺的方案包括沙利度胺 + 地塞米松(TD)、CTD 等。

一项采用 TD 方案治疗 31 例患者的研究中,48% 的患者达到血液学缓解,26% 达到器官缓解,中位缓解时间为 3.6 个月^[41]。在 CTD 方案的前瞻性研究中^[42],65 例患者中 74% 达到血液学缓解,其中 21% 为 CR。中位随访 22 个月后,从治疗开始的中位总体生存率为 41 个月。

4. 马法兰为主的化疗方案:在新药时代,马法兰 + 泼尼松(MP)方案已不再是最优方案。但地塞米松代替泼尼松后缓解率和总体生存率有明显提高^[43]。Palladini 等^[43]报道了他们在不符合移植标准的患者中的马法兰 + 地塞米松(MDex)治疗经验。

血液学缓解率为 67%,其中 CR 为 33%,器官缓解率为 48%。这些患者的中位总体生存率为 5.1 年,无进展生存期为 3.8 年。MDex 的价值在一个前瞻性随机试验中得到进一步确认,试验将 100 例患者随机分配至自体干细胞移植组,或 MDex 组。结果显示 MDex 组的中位生存期为 57 个月,而对照组仅有 22 个月^[44]。

(四) 自体外周血造血干细胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT)

APBSCT 在 AL 型淀粉样变性中有着确切的疗效。对于初治的患者,首先要评估患者是否适合行 APBSCT 治疗,符合条件的患者应将 APBSCT 作为患者的一线治疗方案。在一项对患者的年龄、性别、病程、心脏功能、血肌酐、室间隔厚度、神经受累情况和尿蛋白定量进行了匹配的队列研究中,移植组与非移植组的 1 年、2 年和 4 年的 OS 率分别为 89% 和 71%,81% 和 55%,77% 和 41%^[45]。而随着支持治疗水平的提高,APBSCT 的疗效也越来越好。国际血液与骨髓移植登记中心总结了 1 532 例 AL 型淀粉样变性患者行 APBSCT 治疗的结果,发现 1995—2000 年、2001—2006 年和 2007—2012 年 3 个研究周期中,移植相关死亡率(transplant related mortality, TRM) 分别从 20% 下降到 11% 再降到 5%。研究周期 2001—2006 年间患者 APBSCT 治疗后 5 年总体生存率为 61%,而 2007—2012 年间的 5 年总体生存率达到了 77%^[46]。

1. APBSCT 的移植标准:应根据患者肌钙蛋白水平、血压、肾功能和生理年龄选择 APBSCT 候选患者。适合移植的患者条件包括:年龄 ≤ 70 岁,体能状态评分(ECOG) ≤ 2 ,TnT $< 0.06 \mu\text{g/L}$,收缩压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),eGFR $\geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ (不含长期透析患者),心功能 NYHA 分级 1 ~ 2 级,严重受累重要器官(肝、心脏、肾或自主神经) ≤ 2 个^[9]。

禁忌证包括:TnT $> 0.06 \mu\text{g/L}$;严重的自主神经病变;淀粉样物质导致的严重的胃肠道出血;严重的肾功能不全;年龄 > 70 岁;反复发作的有症状的淀粉样物质相关的胸膜渗出;ECOG 评分 > 2 ^[47]。

2. 移植前诱导治疗:不普遍推荐骨髓浆细胞比例 $< 10\%$ 的患者(无 MM 的 AL 型淀粉样变性)在 APBSCT 前进行诱导治疗。推荐骨髓浆细胞比例 $\geq 10\%$ 的患者在 APBSCT 前进行诱导治疗。国内研究发现,对于进行 2 个疗程的硼替佐米 + 地塞米松(BD)诱导治疗联合 APBSCT 和仅进行 APBSCT 的

患者,1 年内达到 CR 的比例分别为 65% 和 36%,2 年总体生存率分别为 95% 和 69%,2 年无进展生存率分别为 81% 和 51%,结果表明 BD 方案的诱导治疗可以改善患者的预后^[48]。一项前瞻性试验随机分配患者在 ASCT 前进行 2 个疗程的口服马法兰 + 泼尼松(MP)治疗或直接进行 APBSCT,中位随访 45 个月后,2 组间总体生存率差异无统计学意义^[49]。同样,一项 II 期临床试验表明 APBSCT 前进行长春新碱 + 多柔比星 + 地塞米松化疗 2 ~ 6 个疗程并不能提高血液学缓解率^[50]。

3. 移植后巩固和维持治疗:血液学达 CR 的患者 APBSCT 后可不予巩固维持治疗。如果患者在 APBSCT 后 100 d 内或非 ASCT 疗法 4 个疗程后未达到理想的部分缓解以上疗效,应当进行巩固治疗。不推荐临床试验之外的 ASCT 后维持治疗。现阶段有 2 项试验对 APBSCT 后未达到 CR 的患者进行巩固性治疗。一项采用的是 TD 方案^[51],另一项采用的是 BD 方案^[52]。第 1 项试验中 31 例患者进入巩固治疗,其中 52% 完成 9 个月的治疗,42% 达到较好的血液学缓解。总体血液学缓解率为 71% (36% CR),44% 达到器官缓解。第 2 项试验中有 17 例患者接受了巩固性 BD 方案治疗,其中 74% 达到 CR,58% 达到器官缓解。

4. 血液透析患者的 APBSCT 治疗:血液透析患者也可进行 APBSCT,尤其是拟行肾脏同种异体移植时。要注意马法兰和其他药物的剂量调整,由于肾功能受损会导致心肌标志物的升高,应当通过其他功能性方法评价患者的心脏情况,以确定是否适合 APBSCT。

5. 异基因造血干细胞移植:在临床试验之外不推荐异基因造血干细胞移植。异基因造血干细胞移植不是 AL 型淀粉样变性患者的标准疗法,目前尚无前瞻性临床试验。欧洲血液与骨髓移植组登记处报告了 1991—2003 年间进行异基因($n = 15$)或异体同基因($n = 4$)造血干细胞移植的 19 例 AL 型淀粉样变性患者^[53]。中位随访 19 个月后,1 年总体生存率和 1 年无进展生存率分别为 60% 和 53%,40% 的患者死于移植相关的并发症。

(五)AL 型淀粉样变性的实体器官移植

对 AL 型淀粉样变性患者进行实体器官移植存在争议。由于单克隆游离轻链存在于血液中,理论上淀粉样蛋白也会沉积于移植的器官中。对于合并终末期肾病的 AL 型淀粉样变性患者,若行同种异体肾脏移植,患者应经过治疗达到血液学 CR,最好

已进行过 APBSCT^[9]。与遗传性淀粉样变性不同,不推荐对 AL 型淀粉样变性患者进行肝移植^[54-56]。

(六)AL 型淀粉样变性的支持治疗

AL 型淀粉样变性心脏受累患者常具有典型的心脏舒张功能障碍的表现。对于射血分数低的心衰患者,使用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂可能会加重患者的病情。治疗应以利尿剂为主,但需注意监测电解质。心脏淀粉样变性患者具有心内血栓风险^[57-58],有研究对 AL 型淀粉样变性患者进行经食管超声心动图检查后,发现 35% 的患者存在心房血栓,多位于左右心耳^[58]。这些患者应当给予抗凝治疗,但同时需警惕出血的风险。对于合并心房颤动的患者,建议使用胺碘酮,禁用地高辛^[9,59]。对于合并室性心动过速、心室颤动等恶性心律失常的患者,尚无确切方法可以预防猝死。

以肾病综合征为主的肾受累患者的主要问题在于低蛋白血症造成的水肿及浆膜腔积液,心脏受累可能进一步加重这种情况,治疗以利尿为主。对于终末期肾病的患者,患者往往因为血压低而不能耐受透析,透析前使用米多君可以改善症状。外周神经受累的患者,可使用阿米替林、去甲阿米替林、加巴喷丁、普瑞巴林或度洛西汀进行对症支持治疗。米多君或吡啶斯的明能够改善神经源性直立性低血压^[60],甲氧氯普胺可以促进胃排空。

(七)疗效判断

AL 型淀粉样变性的疗效判断分为血液学反应和器官反应两类,血液学反应分 CR、理想的部分缓解(very good partial response, VGPR)、部分缓解(PR)、无反应和进展等类型,器官反应主要评价心脏、肾、肝及外周神经这 4 种主要的受累器官。血液学和器官的缓解及进展标准见表 6 和表 7^[61-62]。在治疗期间需每隔 30 ~ 60 d 进行一次疗效评估。

表 6 AL 型淀粉样变性患者血液学缓解标准

缓解程度	标准
CR	轻链绝对值及比值正常,血/尿免疫固定电泳阴性
VGPR	dFLC 下降至 <40 mg/L
PR	dFLC 下降 >50%
无反应	未达到 PR
进展	若达到 CR,可检测到 M 蛋白或轻链比值异常(轻链绝对值必须翻倍) 若达到 PR,血 M 蛋白增加 50% 至 >5 g/L 或尿 M 蛋白增加 50% 至 >200 mg/d(必须出现可见的峰) 轻链增加 50% 至 >100 mg/L

注:CR:完全缓解;VGPR:理想的部分缓解;PR:部分缓解;
dFLC:血清受累轻链和非受累轻链差值

表 7 AL 型淀粉样变性患者器官缓解和进展标准

器官	缓解	进展
心脏	NT-proBNP 下降(对于基线 ≥ 650 ng/L 的患者,下降 $> 30\%$ 且 > 300 ng/L),或 NYHA 分级改善(基线 NYHA 分级为 3 级或 4 级的患者,分级下降 ≥ 2)	NT-proBNP 升高($> 30\%$ 且 > 300 ng/L)或肌钙蛋白升高($\geq 33\%$)或射血分数下降($\geq 10\%$)
肾	尿蛋白定量下降达 50% (至少 0.5 g/d)(治疗前尿蛋白定量需 > 0.5 g/d);肌酐和肌酐清除率相较于基线恶化 $< 25\%$	尿蛋白定量增加 50% (至少 1 g/d)或肌酐或肌酐清除率相较于基线恶化 $> 25\%$
肝	碱性磷酸酶下降 50% 以上;肝减小至少 2 cm	碱性磷酸酶升高 50% 以上
外周神经	肌电图提示神经传导速率改善	肌电图或神经传导速率提示病变进展

注:NT-proBNP:N 端脑钠肽前体;NYHA:纽约心脏病学会

中国系统性淀粉样变性协作组成员名单:

组长:刘志红(南京总医院肾脏科 国家肾脏疾病临床医学研究中心)
副组长:黄晓军(北京大学人民医院血液科 北京大学血液病研究所);陈楠(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科)
组员(按姓氏汉语拼音排序):蔡真(浙江大学医学院附属第一医院血液科);陈江华(浙江大学医学院附属第一医院肾脏科);陈孟华(宁夏医科大学附属医院肾脏科);陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院血液科);付平(四川大学华西医院肾脏科);郝传明(复旦大学附属华山医院肾脏科);侯建(上海第二军医大学附属长征医院血液科);黄湘华(南京总医院肾脏科 国家肾脏疾病临床医学研究中心);李娟(中山大学附属第一医院血液科);李荣山(山西省人民医院肾脏科);李雪梅(北京协和医院肾脏科);刘健(新疆医科大学第一附属医院肾脏科);刘章锁(郑州大学附属第一医院肾脏科);路瑾(北京大学人民医院血液科 北京大学血液病研究所);万建新(福建医科大学附属第一医院肾脏科);王莉(四川省人民医院肾脏科);王庆文(南京总医院肾脏科 国家肾脏疾病临床医学研究中心);汪年松(上海交通大学附属第六人民医院肾脏科);吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科);邢昌赢(南京医科大学附属第一医院肾脏科);徐刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院肾脏科);尹爱萍(西安交通大学附属第一医院肾脏科);曾彩虹(南京总医院肾脏科 国家肾脏疾病临床医学研究中心);张克勤(第三军医大学西南医院肾脏科);赵景宏(第三军医大学新桥医院肾脏科);周巧玲(中南大学湘雅医院肾脏科);庄永泽(福州总医院肾脏科)

参 考 文 献

[1] Huang XH, Liu ZH. The clinical presentation and management of systemic light-chain amyloidosis in China [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2016,2(1):1-9. DOI: 10.1159/00044287.
[2] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (6): 583-596. DOI: 10.1056/NEJMr023144.
[3] Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10038):2641-2654. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
[4] Perfetto F, Moggi-Pignone A, Livi R, et al. Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6 (7): 417-429. DOI: 10.1038/nrrheum.

2010. 84.
[5] Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases [J]. *Semin Hematol*, 1995, 32 (1):45-59.
[6] 李婷,黄湘华,陈文萃,等. 皮肤脂肪及直肠黏膜活检对诊断系统性轻链淀粉样变性的意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(5):425-428,486.
[7] Huang X, Wang Q, Jiang S, et al. The clinical features and outcomes of systemic AL amyloidosis: a cohort of 231 Chinese patients[J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8 (1):120-126. DOI: 10.1093/ckj/sfu117.
[8] Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis[J]. *Br J Haematol*, 2015,168(2):207-218. DOI: 10.1111/bjh.13156.
[9] Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement[J]. *Mayo Clin Proc*, 2015,90(8):1054-1081. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.06.009.
[10] Dingli D, Tan TS, Kumar SK, et al. Stem cell transplantation in patients with autonomic neuropathy due to primary (AL) amyloidosis[J]. *Neurology*, 2010,74(11):913-918. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d55f4d.
[11] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2004,104(6):1881-1887. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0390.
[12] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18):3751-3757. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.029.
[13] 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. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4385.
[14] Lebovic D, Hoffman J, Levine BM, et al. Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone [J]. *Br J Haematol*, 2008, 143 (3): 369-373. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07327.x.
[15] Ruberg FL, Appelbaum E, Davidoff R, et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103 (4):544-549. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.105.
[16] Bellavia D, Abraham RS, Pellikka PA, et al. Utility of Doppler myocardial imaging, cardiac biomarkers, and clonal immunoglobulin genes to assess left ventricular performance and stratify risk following peripheral blood stem cell transplantation in patients with systemic light chain amyloidosis (AL) [J]. *J Am*

- Soc Echocardiogr, 2011, 24 (4):444-454. DOI: 10.1016/j.echo.2011.01.003.
- [17] Palladini G, Barassi A, Klersy C, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis[J]. Blood, 2010, 116(18):3426-3430. DOI: 10.1182/blood-2010-05-286567.
- [18] Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay[J]. Blood, 2010, 116 (14): 2455-2461. DOI: 10.1182/blood-2010-02-267708.
- [19] Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, et al. High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. Heart, 2014, 100 (5): 383-388. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304957.
- [20] Wechalekar AD, Gillmore JD, Wassef N, et al. Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis [J]. Haematologica, 2011, 96 (7): 1079-1080. DOI: 10.3324/haematol.2011.040493.
- [21] Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? [J]. Blood, 2016, 128(2):159-168. DOI: 10.1182/blood-2016-01-629790.
- [22] Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis[J]. Blood, 2013, 121 (17): 3420-3427. DOI: 10.1182/blood-2012-12-473066.
- [23] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (9): 989-995. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
- [24] Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis [J]. Blood, 2014, 124 (15): 2325-2332. DOI: 10.1182/blood-2014-04-570010.
- [25] Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens[J]. Blood, 2009, 114(24):4957-4959. DOI: 10.1182/blood-2009-07-230722.
- [26] Pinney JH, Hawkins PN. Amyloidosis[J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt 3):229-241. DOI: 10.1258/acb.2011.011225.
- [27] Kyle RA, Greipp PR. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo[J]. Blood, 1978, 52 (4):818-827.
- [28] Kyle RA, Greipp PR, Garton JP, et al. Primary systemic amyloidosis. Comparison of melphalan/prednisone versus colchicine[J]. Am J Med, 1985, 79(6):708-716.
- [29] Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine[J]. N Engl J Med, 1997, 336 (17): 1202-1207. DOI: 10.1056/NEJM199704243361702.
- [30] Skinner M, Anderson J, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only [J]. Am J Med, 1996, 100(3):290-298.
- [31] Reece DE, Hegenbart U, Sanchirawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study [J]. Blood, 2011, 118 (4): 865-873. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334227.
- [32] Reece DE, Sanchirawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study[J]. Blood, 2009, 114 (8):1489-1497. DOI: 10.1182/blood-2009-02-203398.
- [33] Reece DE, Hegenbart U, Sanchirawala V, et al. Long-term follow-up from a phase 1/2 study of single-agent bortezomib in relapsed systemic AL amyloidosis[J]. Blood, 2014, 124 (16): 2498-2506. DOI: 10.1182/blood-2014-04-568329.
- [34] Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis[J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (6):1031-1037. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8220.
- [35] Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis [J]. Blood, 2015, 126 (5): 612-615. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620302.
- [36] Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanantham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis[J]. Leukemia, 2014, 28(12):2304-2310. DOI: 10.1038/leu.2014.218.
- [37] Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Bortezomib with dexamethasone as first-line treatment for AL amyloidosis with renal involvement [J]. Amyloid, 2016, 23 (1): 51-57. DOI: 10.3109/13506129.2016.1138939.
- [38] Palladini G, Russo P, Milani P, et al. A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone in previously treated patients with AL amyloidosis[J]. Haematologica, 2013, 98(3):433-436. DOI: 10.3324/haematol.2012.073593.
- [39] Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial [J]. Blood, 2012, 119 (21): 4860-4867. DOI: 10.1182/blood-2012-01-407791.
- [40] Kastritis E, Terpos E, Roussou M, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis[J]. Blood, 2012, 119 (23):5384-5390. DOI: 10.1182/blood-2011-12-396903.
- [41] Palladini G, Perfetti V, Perlina S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL) [J]. Blood, 2005, 105 (7): 2949-2951. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3231.
- [42] 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. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035352.
- [43] Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation[J]. Blood, 2004, 103(8):2936-2938. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2788.
- [44] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa070484.
- [45] Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(14):3350-3356.
- [46] D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a center for international blood and marrow transplant research study [J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (32): 3741-3749.

- DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4015.
- [47] Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis [J]. Br J Haematol, 2015, 168 (2):186-206. DOI: 10.1111/bjh.13155.
- [48] Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial [J]. BMC Med, 2014, 12:2. DOI: 10.1186/1741-7015-12-2.
- [49] Sancherawala V, Wright DG, Seldin DC, et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 33 (4):381-388. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704346.
- [50] Perz JB, Schonland SO, Hundemer M, et al. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after vad induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study [J]. Br J Haematol, 2004, 127 (5):543-551. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05232.x.
- [51] Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial [J]. Br J Haematol, 2007, 139 (2):224-233. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06783.x.
- [52] Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis [J]. Leukemia, 2013, 27 (4):823-828. DOI: 10.1038/leu.2012.274.
- [53] Schönland SO, Lokhorst H, Buzyn A, et al. Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Blood, 2006, 107 (6):2578-2584. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2462.
- [54] Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? [J]. Blood Rev, 2012, 26 (4):137-154. DOI: 10.1016/j.blre.2012.03.001.
- [55] Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis [J]. Am J Transplant, 2010, 10 (9):2124-2131. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03227.x.
- [56] Nowak G, Westermarck P, Wernerson A, et al. Liver transplantation as rescue treatment in a patient with primary AL kappa amyloidosis [J]. Transpl Int, 2000, 13 (2):92-97.
- [57] Dubrey S, Pollak A, Skinner M, et al. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation [J]. Br Heart J, 1995, 74 (5):541-544.
- [58] Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis [J]. Circulation, 2009, 119 (18):2490-2497. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014.
- [59] Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy [J]. Circulation, 1981, 63 (6):1285-1288.
- [60] Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension [J]. Arch Neurol, 2006, 63 (4):513-518. DOI: 10.1001/archneur.63.4.noc50340.
- [61] Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis [J]. Leukemia, 2012, 26 (11):2317-2325. DOI: 10.1038/leu.2012.100.
- [62] 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.

(收稿日期:2016-10-10)

(本文编辑:郭瑞)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于参考文献中电子文献的著录格式

一、通用格式

作者名(前3名, et al.). 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

请注意, 电子期刊须标注“[文献类型标志/文献载体标志]”、“获取和访问的路径”。

二、电子文献载体和文献类型标志

请参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》的要求, 电子文献载体类型标志如下: 磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL。文献类型标志如下: 普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB。其中会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集; 专著、论文集当中析出的文献, 著录为[A], 其他未说明文献类型的著录为[Z]。

三、具体示例

- [1] 莫少强. 数字式中文全文文献格式的设计与研究[J/OL]. 情报学报, 1999, 18: 1-6 [2001-07-08]. <http://periodical.wanfangdata.com.cn/periodical/qbxb/qbxb99//qbxb9904/990407.htm>.
- [2] Who's Certified [DB/OL]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists, 2000 [2001-05-08]. <http://www.abms.org/newsearch.asp>.
- [3] 萧钰. 出版业信息化迈入快车道 [EB/OL]. (2001-12-19) [2002-04-15]. <http://www.creader.com/news/0112190019.htm>.
- [4] Scitor Corporation. Project scheduler [CP/DK]. Sunnyvale, Calif: Scitor Corporation, c1983.
- [5] 陈彪. 帕金森病 [M/CD] // 贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005.