

系统性轻链型淀粉样变性神经系统病变

刘瑜 富奇志 石见 张笑娜 翁燕

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)01-0100-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.021

系统性轻链型淀粉样变性(Systemic light-chain amyloidosis, AL)是系统性淀粉样变性最常见的一种类型,AL是一种多系统受累的单克隆浆细胞病,特点是单克隆性增生的浆细胞产生大量异常免疫球蛋白轻链或淀粉样纤维的形式在体内组织或器官沉积,导致脏器功能损伤,致使衰竭。AL发病率低,病因及发病机制暂不明确,受累器官众多,早期诊断困难,预后差,心脏及肾脏是最常见的受累器官,神经系统直接受累器官常见自主神经及周围神经^[1-2],肌病起病隐匿,误诊率高,鉴别诊断困难,现国内外已有相关病案报道,我国指南暂未提及,心脏淀粉样变性(Cardiac amyloidosis, CA)合并脑梗死国内外有零星报道,发病机制暂不明确,现系统性淀粉样变性患者出血及血栓形成暂无评估手段,磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)、经食道超声(Transesophageal echocardiography, TEE)、心脏磁共振(Cardiac magnetic resonance, CMR)等是重要的检查手段,治疗上无指南推荐抗凝方案,且继发脑梗死预后差,减少患者存活时间^[3],本研究将对目前已报道的AL相关神经系统疾病的临床表现、可能发病机制进行总结,更好地指导临床工作的实践。

1 AL 流行病学

AL是一种罕见病,发病率很少被报道,美国明尼苏达州的奥姆斯特德县首次以人群为基础进行AL型淀粉样变性的研究,于1992年发表,它报道AL发病率为每百万人口中3~5例^[4]。瑞典医院对2001~2008年门诊及出院AL患者进行汇总,估测AL发病率为2~3例/百万人^[5]。来自英国国家淀粉样变性中心(The UK national amyloidosis centre, NAC)对系统性淀粉样变性的流行病学调查,估测2008年英国人口中系统性淀粉样变性的最低发病率为4例/百万人,发病率在60~79岁达到高峰,AL型淀粉样变性是最常见的类型,估计最低发病率为4例/百万人^[6]。我国尚无系统性淀粉样变性大规模流行病学报道^[2],南京大学医学院金陵医院肾病国家临床研究中心报道^[7],英国AL占淀粉样变性65%,我国占淀粉样变性93%,且近几年来随着人口老龄化加重及环境致病因素的增多,该中心每年新增病例超过100例,淀粉样变的比例从0.56%增加到1.5%~2%的

肾活检病例。AL患者多见于老年人,诊断年龄中位数约60岁,男性略多于女性^[2],年龄与淀粉样变性患者呈正相关^[8]。

2 基本特征

AL临床表现复杂,心脏及肾脏是最常受累的2个器官^[2],受累比例约为70%,肝脏、自主神经、周围神经、皮肤软组织的受累比例均不到20%^[9],常见临床表现有胸闷气促、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、泡沫尿、双下肢水肿等,舌体肥大、眶周青紫可能是其特异性临床表现。多个器官损伤及多样性的临床表现是其特征^[10],误诊及延迟诊断是AL患者就诊中常见的困难,有一项研究对淀粉样患者治疗过程的调查,约37%患者从出现临床症状到确诊超过1年,约31%患者确诊该病之前经历了至少5名医师的问诊,只有约7%的患者经历1名医师诊断该病^[11]。

AL诊断条件:(1)受累组织器官有相关临床表现,体格检查、实验室或影像学检查结果支持组织器官受累,详见参考文献^[2];(2)刚果红染色及偏振光下苹果绿双折光是必要条件,血液、尿液中存在单克隆免疫球蛋白轻链表达证据;免疫组化、免疫荧光及免疫电泳结果提示轻链限制性表达或质谱分析仪证实前体蛋白为免疫球蛋白轻链。

3 发病机制

AL的发病机制暂不明确,主要考虑与免疫球蛋白轻链产生错误折叠有关^[12]。淀粉样轻链的产生可能是突变的B细胞单克隆扩张引起,该细胞编码轻链可变区淀粉样蛋白轻链,在75%~80%病例中产生 λ 轻链,其余病例中产生 κ 轻链,降低了天然蛋白质的折叠稳定性并增加了蛋白质的动力学,这有利于蛋白质酶解和可变轻链结构域的产生,从而导致淀粉样变性^[13],在蛋白质稳态中伴侣蛋白有利于正确的轻链折叠并抑制蛋白质聚集,淀粉样蛋白轻链有直接的细胞毒性^[14],它的聚集可能是由于细胞外蛋白稳态的破坏、淀粉样蛋白轻链与细胞外基质成分(如糖胺聚糖、胶原蛋白和脂质)、蛋白酶和金属的相互作用^[9]。实质组织中的淀粉样蛋白沉积导致组织损伤,从而导致重要器官功能障碍。蛋白质折叠稳定性的破坏使淀粉样蛋白更易聚集形成纤维^[9]。血清淀粉样蛋白P物质(Serum amyloid P component, SAP)常在淀粉样沉积物中出现,有关研究发现SAP可防止系统性淀粉样变性的淀粉样纤维的蛋白水解^[15];Marin等^[16]发现淀粉样纤维可致使细胞毒性并促进淀粉样轻链的错误折叠,进一步形成淀粉样蛋白。

基金项目:洛阳市科技发展计划(2001028A)

作者单位:471003 河南省洛阳市河南科技大学临床医学院、河南科技大学第一附属医院[刘瑜 富奇志(通信作者) 石见 张笑娜 翁燕]

4 神经系统损伤

4.1 周围神经与自主神经病变

钱敏等^[17]回顾性分析 2010~2019 年北京协和医院收治 8 例 AL 合并周围神经病的临床资料,患者中位数年龄 61 (52~66)岁,7 例为男性,患者以双下肢麻木或疼痛为首发症状,部分患者有自主神经受累,包括胃肠道症状(腹泻或便秘)、性功能障碍、体位性低血压、排尿功能障碍和汗液减少;所有患者肌电图均有严重的运动及感觉的轴突损害;腓肠神经活检可见神经内膜/外膜、血管壁淀粉样蛋白沉积,神经纤维丢失(小纤维为主)及轴索损害。

周围神经及自主神经受累是 AL 常见症状,但与心脏及肾脏受累临床表现比较,并不是 1 个典型症状^[18],患者最初以小神经纤维受累,出现远端对称性温度觉及痛觉丧失,随着病情进展大神经纤维受累出现肢体麻木及无力^[19];约 65%周围神经病变患者合并自主神经病变^[20];当患者出现自主神经病变(体位性低血压、胃肠动力异常、眼睛或口干涩、尿潴留、勃起功能障碍、异常出汗或瞳孔异常)可能会严重影响患者生活质量^[18];一项腓肠神经电镜研究显示淀粉样纤维包裹的施旺细胞基膜和细胞膜的萎缩或消失,这些改变在施旺细胞及无髓神经纤维中特别明显,考虑淀粉样蛋白沉积过程中造成神经纤维的牵拉及受压,致使神经纤维受损^[21];如果患者以周围神经或自主神经病变为首发症状,诊断往往会延迟,致使预后更差^[18]。

神经丝蛋白(Neurofilament, NF)是构成神经细胞轴突起骨架作用的中间丝蛋白,神经丝蛋白轻链(Neurofilament light, NfL)是 NF 的组成成分之一,当轴突受损 NfL 随 NF 从轴突释放进入血液及脑脊液^[22];Louwsma 等^[23]研究了 AL 合并周围神经病变患者对比无周围神经病变患者血液中 NfL 的表达,研究结果表明 AL 合并周围神经病变患者 NfL 水平高于无周围神经受累的患者($P<0.005$),NfL 可能是 AL 周围神经病变的新生物学标志物。

4.2 肌病

Muchtar 等^[24]回顾性分析了 1995~2015 年于梅奥诊所确诊 AL 的 3434 例患者,其中有 51 例考虑 AL 相关肌病,患者年龄中位数 67(43~82)岁,其中 36 例患者为男性,临床特征如下:近端肌无力,远端肌无力为主,其他肌肉症状包括肌痛、肌萎缩、假性肥大、跛行、肌肉压痛、关节活动障碍,从首次出现症状到诊断的中位数时间为 23(2~120)个月,部分患者伴随上呼吸道及消化道症状:吞咽困难、巨舌、下颌运动障碍、声音嘶哑,部分患者肺功能检查异常,出现呼吸峰流速(吸气和/或呼气)降低,表明呼吸肌无力;患者肌电图结果考虑肌源性损伤,有纤颤电位,并对 51 例患者肌肉活检结果进行总结,在肌周血管、肌外膜或肌内膜多观察到淀粉样蛋白沉积,部分患者可见淀粉样蛋白包裹肌纤维;在对患者病理标本描述中可见肌纤维再生或坏死,考虑存在肌病过程。

从 1980 年 1 月~2022 年 6 月使用关键词“淀粉样变性/肌病”、“肌病加淀粉样变性”,在万方、知网、Pubmed 和 Medline 数据库进行了文献检索,结果共有 10 篇相关报道,7 篇病例报告被纳入^[25-31],所有入组患者肌肉活检符合 AL 诊断

标准(没有足够细节或全文的报告被排除在外),符合文献回顾的条件,并作为研究人群进行分析(表 1)。

AL 相关肌病起病隐匿,可能被误诊为炎性肌病^[19]、硬皮病、风湿性多肌痛等,需行肌肉活检明确诊断,但肌肉活检经常显示坏死和再生,这可能导致患者被误诊为炎性肌病并导致错误的免疫抑制治疗;由于 AL 常累及肾脏、心脏等多个系统,可行受累器官进行活检提高诊断阳性率。

4.3 脑梗死

急性脑梗死是系统性淀粉样变性的一种未被重视的并发症,目前已有零星报道,发病机制不明,尚无确切发病数据,2007 年 Zubkov 等^[32]总结了 40 例在梅奥诊所就诊的系统性淀粉样变性继发急性脑梗死患者(37 例为 AL 患者),男 19 例,女 21 例,平均年龄 70(34~80)岁,以脑卒中为首发临床表现 13 例,9.6 个月后确诊为系统性淀粉样变性,确诊后平均生存期为 6.9 个月,考虑心源性脑栓塞病因有 28 例患者,其中心房颤动患者 14 例,心源性栓塞的患者考虑与心房颤动、充血性心力衰竭引起心脏淤血有关。

4.3.1 病理生理

心脏受累是患者死亡最常见的因素,也是生存的主要决定因素,淀粉样蛋白在细胞外空间的沉积导致现有组织的分离和变形,并最终导致不可逆的心脏功能障碍,这可能发生在心肌、心包、血管和传导系统^[33]。当心肌受到影响,心脏顺应性下降,心室常变得僵硬,僵硬的心室可能会在舒张期损害心室充盈,导致以舒张性心力衰竭为主的临床表现,随着病情进展,心肌细胞坏死和局部间质纤维化导致收缩期心室功能障碍,最终表现为充血性心力衰竭的限制性心脏病^[33-34]。

4.3.2 发病机制

①一项对 54 例心脏淀粉样变性患者的尸体解剖试验发现 14 例在心脏内 1 个或多个心腔中观察到血栓^[35],心内膜淀粉样蛋白沉积可能浸润冠状动脉内膜,这导致心肌缺血、心内膜损伤、心室壁血栓形成和脑栓塞的发生;②淀粉样病变限制性心脏病可能使心脏舒张充盈缓慢和心律失常,两者都可使血流状态异常,有助于血栓形成^[36];③AL 型淀粉样变性患者常有肾脏受累,常以肾病综合征为主要表现,肾病综合征患者常由于血液浓缩、高脂血症造成血液黏稠度增加,某些蛋白质从尿液中丢失,肝代偿性合成蛋白增加,引起机体凝血、抗凝、纤溶系统失衡及血小板过度激活,应用糖皮质激素/抗浆细胞药物可能出现高凝状态,该发病机制符合 Virchow 提出的血栓形成三要素:内皮细胞损伤、血流瘀滞、血液成分异常。

4.3.3 预后分析

2019 年方理刚等^[3]回顾性总结了 46 例在北京协和医院确诊的心脏淀粉样变性(CA)患者,作者通过 Cox 多元回归模型及 Kaplan-Meier 生存分析发现 CA 合并脑梗死是预测患者全因死亡率的独立危险因素,及 1、5、10 年生存率分别低于未合并脑梗死患者(Log-Rank $\chi^2 = 22.8, P<0.001$),且口服抗凝药物可以降低继发脑梗死患者的全因死亡率。

4.3.4 出血及栓塞风险

Feng 等^[37]人在 2007 年总结了 116 例系统性淀粉样变

表 1 AL 相关肌病患者的临床特点

项目	病例 1(2001 年 Hulletal ^[25] 报道)	病例 2(2007 年 Friedmaneta ^[26] 报道)	病例 3(2017 年 川上等 ^[27] 报道)	病例 4(2021 年 Erinaeta ^[28] 报道)	病例 5(2021 年 张伟等 ^[29] 报道)	病例 6(2021 年 Jercaneta 报道 ^[30])	病例 7(2022 年 Orlyeta ^[31] 报道)
临床特征							
年龄(岁)	58	74	78	84	47	63	77
性别	女	男	男	男	男	女	男
肌病症状	肩部和骨盆带近端 肌肉无力	腰背肌无力,背部、 颈部肩部疼痛	四肢近端及前胸部 肌无力,肩胛部、臀 部、大腿肌肉萎缩	四肢近端及颈屈伸 肌、指屈伸肌无力	双下肢近端、臀部、 腰背部、腹部肌肉 无力,双侧肘关节、 膝关节屈曲受限	双下肢肥大、肌痛、 肌束震颤	四肢近端肌肉无 力及萎缩,肩关 节、膝关节、髌关 节屈伸障碍
是否伴有其他症状	心力衰竭、蛋白尿、 体重减轻	无	体重减轻轻度便秘	肾病综合征	无	巨舌、眶周色素沉 着、声音嘶哑、吞咽 困难、直立性低血 压、便秘、感觉异 常、体重减轻和肾 病综合征	心力衰竭血清生 物标志物
肌酸激酶(U/L, IU/L)	3902	867	903	820	未提及	未提及	543
肌钙蛋白(ng/mL)	未提及	未提及	未提及	0.166	正常	升高	未提及
心脏彩超							
心室壁厚度(mm)	未提及	未提及	未提及	未提及	10.1	未提及	未提及
磁共振	骨髓 T ₁ 信号减弱 大腿近侧皮下脂肪 和肌群间组织的 T ₂ 信号增强	脊柱旁肌肉萎缩脂 肪浸润	双下肢腓绳肌 STIR 高信号,筋膜 周围部分高信号增 强	双下肢近端(股四 头肌、闭孔肌和臀 大肌)肌肉萎缩和 水肿,包括	骨质未见明显破坏 征象,可见全身广 泛肌间隙水肿,双 侧腕关节鞘膜增 厚、水肿,腕管容 积减小,正中神经受 压	未提及	未提及
肌电图							
纤颤电位	有	有	无	有	有	有	有
轴索损伤	无	无	无	无	有	有	无
组织/器官活检	心内膜、肌肉	肌肉	肌肉、胃肠	肌肉、肾脏	皮下脂肪、肌肉	皮下脂肪、肌肉	骨髓、肌肉
单克隆轻链类型	λ	λ	λ	λ	λ	λ	λ

性患者的尸检结果,55 例为 AL 患者,该患者心室内血栓发生率较其他类型淀粉样变性明显升高(51% vs 16%, $P<0.001$);Sanchis 等^[38]人报道了 238 例淀粉样心脏病患者的心房颤动患病率高达 44%,AL 患者患病率为 29%,系统性淀粉样变性血栓形成的心脏因素为心力衰竭、心房颤动、心房功能障碍;非心脏因素考虑肾病综合征及免疫抑制药物的应用^[39]。

AL 患者累及肝脏可能出现凝血因子Ⅹ缺乏、凝血功能紊乱、纤维蛋白聚集异常和高纤溶状态、血小板功能异常及局部淀粉样蛋白沉积致血管脆性增加、血管收缩能力降低,以肾功能衰竭可能使脏器出血风险增加^[40]。

4.3.5 抗凝方案的选择

对于系统性淀粉样变性血栓形成高风险患者可行经食道超声、心脏核磁共振检查明确是否有心室内存在血栓形成,避免对心内血栓的漏诊^[3,39,41-42],同时对于体循环栓塞风险较高的患者,建议预防性完善上述检查,以免造成心源性脑栓塞的后果。若检测到心室内血栓形成,评估出血风险后予以抗凝治疗以防止全身循环栓塞;抗凝的时机及剂量暂无相关指南推荐,2017 年刘颖娴^[41]等人总结了 9 例确诊系统性淀粉样变性继发脑梗死患者抗凝治疗经验(具体用量不详),5 例应用抗凝治疗,1 例死于心力衰竭,4 例患者均存活,

未出现内脏出血,4 例未接受抗凝治疗的患者有 3 例死亡,其中 2 例出现反复脑梗死和全身其他脏器梗死,这提示系统性淀粉样变性合并脑梗死患者应用抗凝药物可降低病死率,延长生存期。由于抗凝药物的应用可能使出血风险增加,对于抗凝药物的选择方理刚等^[3]建议有 CA 合并心房颤动的患者,既往有过心源性栓塞的 CA 患者,发现心房、心室有附壁血栓患者,可应用华法林、达比加群等拥有拮抗剂的抗凝药物,降低潜在出血风险。

5 治 疗

2021 年我国最新指南^[2]建议经确诊 AL 的患者,根据预后分期、受累脏器状况等,尽早行抗浆细胞治疗缓解患者受累器官症状,符合自体干细胞移植条件患者可行自体干细胞移植治疗,不符合自体干细胞移植条件患者推荐应用硼替佐米的联合治疗方案,在治疗后应根据血液学缓解进展标准及其器官缓解进展标准进行疗效评估。达雷妥尤单抗是人源性 CD38 单克隆抗体,可以特异性结合高表达 CD38 分子的细胞例如浆细胞,AL 患者体内单克隆浆细胞可表达 CD38,国内外多中心试验数据显示达雷妥尤单抗在一线/二线应用,均有较好的血液学疗效^[43-44],在晚期心脏受累及复发难治性 AL 型淀粉样变性患者治疗中血液学疗效可能优于以

硼替佐米为主的治疗方案^[43,45],但 CD38 联合其他药物抗浆细胞治疗效果是否更佳,暂无法回答。

6 结束语

AL 是一种罕见病,误诊及延误诊断是患者初次就诊的常见困难,多数患者诊断时常有 2 个或以上器官受累,当出现 2 个及多个器官受累的临床表现患者应进行 AL 筛查;同时行多学科评估,尽早予以抗浆细胞治疗。尽管 AL 型淀粉样变性经诊断及治疗方案的进步,患者预后较前有较大改善,但仍有问题需进一步研究:免疫球蛋白轻链出现错误折叠的机制是什么?如何清除已沉积于器官/组织的淀粉样物质?患者如何进行出血及栓塞风险评估?继发脑梗死患者如何选择抗凝治疗?这些问题需临床医师和科研工作者共同努力,为改善 AL 患者的预后贡献力量。

参 考 文 献

- [1] Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10038): 2641-2654.
- [2] 中国系统性轻链型淀粉样变性协作组. 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 国家血液系统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(2021 年修订)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(22): 1646-1656.
- [3] 刘颖娟, 廉慧, 李剑, 等. 心脏淀粉样变性合并脑梗死的单中心诊疗经验[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2019, 27(10): 567-573.
- [4] Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. O'fallon WM, kurland LT[J]. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*, 1992, 79(7): 1817-1822.
- [5] Hemminki K, Li X, Försti A, et al. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden[J]. *BMC Public Health*, 2012, 12: 974.
- [6] Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(4): 525-532.
- [7] 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.
- [8] Mubarak M. The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome: an analysis of 1523 patients in a single Chinese centre[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(10): 3419; author reply 3419-20.
- [9] Merlini G, Dispenzieri A, Sanchirawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 39.
- [10] Vaxman I, Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(4): 304-311.
- [11] Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the amyloidosis research consortium[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(10): 920-928.
- [12] Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones [J]. *Blood*, 2006, 108(8): 2520-2530.
- [13] Gj M, Kelly JW. The kinetic stability of a Full-Length antibody light chain dimer determines whether endoproteolysis can release amyloidogenic variable domains[J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(21): 4280-4297.
- [14] Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL amyloidosis: current chemotherapy and immune therapy treatment strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art review[J]. *JACC CardioOncol*, 2021, 3(4): 467-487.
- [15] Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(10): 4299-4303.
- [16] Marin-Argany M, Lin Y, Misra P, et al. Cell damage in light chain amyloidosis: fibril internalization, toxicity and cell-mediated seeding[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(38): 19813-19825.
- [17] Qian M, Qin L, Shen K, et al. Light-Chain amyloidosis with peripheral neuropathy as an initial presentation[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 707134.
- [18] Namiranian D, Geisler S. Neuromuscular Complications of Systemic Amyloidosis[J]. *Am J* 2022, 135(Suppl 1): S13-S19.
- [19] Kaku M, Berk JL. Neuropathy associated with systemic amyloidosis[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(5): 578-588.
- [20] Rajkumar SV, Gertz M, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy[J]. *Am J Med*, 1998, 104(3): 232-237.
- [21] Koike H, Mouri N, Fukami Y, et al. Two distinct mechanisms of neuropathy in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis[J]. *J Neurol Sci*, 421: 117305.
- [22] 肖一, 张灵语, 欧汝威, 等. 神经丝蛋白轻链与帕金森综合征相关研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(8): 843-847.
- [23] Louwsma J, Brunker AF, Bijzet J, et al. Neurofilament light chain, a biomarker for polyneuropathy in systemic amyloidosis [J]. *Amyloid*, 2021, 28(1): 50-55.
- [24] Muchtar E, Derudas D, Mauermann M, et al. Systemic immunoglobulin light chain Amyloidosis-Associated myopathy: presentation, diagnostic pitfalls, and outcome [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2016, 91(10): 1354-1361.
- [25] Hull KM, Griffith L, Kuncel RW, et al. A deceptive case of amyloid myopathy: clinical and magnetic resonance imaging features[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(8): 1954-1958.
- [26] Friedman Y, Paul JT, Turley J, et al. Axial myopathy due to primary amyloidosis[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 36(4): 542-546.
- [27] Yoshida H, Kim K, Harada K. A case of amyloid myopathy diagnosed during the treatment of myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2017, 57(4): 168-173.
- [28] Ono E, Ishii A, Higashi Y, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)-related AL amyloidosis complicated by amyloid myopathy: a case report[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 74.
- [29] 张伟, 蒋丽君, 马燕萍, 等. 以淀粉样肌病为主要表现的系统性轻链型淀粉样变性一例[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9): 768-768.
- [30] Draghici M, Jercan A, Badelita SN, et al. Muscle involvement with pseudohypertrophy in systemic light chain amyloidosis: Case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(51): e28267.
- [31] Moshe LO, Banks G, Medvedova E, et al. Coexisting sporadic late onset nemaline myopathy and AL amyloid myopathy - incidental or related? [J]. *Neuromuscul Disord*, 2022, 32(6): 533-538.
- [32] Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, et al. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology*[J]. 2007, 69(11): 1136-41.
- [33] Yusuf SW, Solhpour A, Banchs J, et al. Cardiac amyloidosis [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12(2): 265-277.
- [34] Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(17):

1805-1813.

- [35] Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction; analysis of 54 necropsy patients[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 52(1): 137-146.
- [36] Hausfater P, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. AL cardiac amyloidosis and arterial thromboembolic events[J]. *Scand J Rheumatol* 2005, 34(4): 315-319.
- [37] Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis[J]. *Circulation*, 2007, 116(21): 2420-2426.
- [38] Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis; clinical and echocardiographic features, impact on mortality[J]. *Amyloid*, 2019, 26(3): 128-138.
- [39] Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis; a review[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(1): 11-20.
- [40] Sucker C HG, bleeding; pathophysiology. Diagnosis, and therapy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(6): 947-955.

- [41] Zhang XD, Liu YX, Yan XW, et al. Cerebral embolism secondary to cardiac amyloidosis; A case report and literature review[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 6077-6083.
- [42] Shinoda N, Hirashiki A, Ohshima S, et al. Cerebral embolism due to atrial myopathy in a cardiac amyloidosis patient diagnosed by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *J Cardiol Cases*, 2013, 7(3): e78-e81.
- [43] 刘扬, 黄湘华, 段文冰, 等. 达雷妥尤单抗治疗原发性轻链型淀粉样变: 多中心回顾性分析[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(11): 987-992.
- [44] Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis; safety run-in results of ANDROMEDA[J]. *Blood*, 2020, 136(1): 71-80.
- [45] 任贵生, 郭锦洲, 赵亮, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性系统性轻链型淀粉样变性的疗效和安全性观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(3): 205-210.

(2022-06-22 收稿)

(上接第 95 页)

- [25] Lacerda IB, Santos RL, Belfort T, et al. Domains of awareness in Alzheimer's disease; The influence of executive function[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(6): 926-934.
- [26] Loftus AM, Gasson N, Lopez N, et al. Cognitive reserve, executive function, and memory in parkinson's disease[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8): 992.
- [27] Pelicioni Phs MJ, Marked ED, Falls in People With Parkinson's Disease. *Braz J Phys Ther*[J]. doi: 10.1016/j.bjpt. 2020, 25(4): 437-443.
- [28] Patel A, Chong DJ. Obstructive sleep apnea; cognitive outcomes[J]. *Clin Geriatr Med*, 2021, 37(3): 457-467.
- [29] Leng Y, Mcevoy CT, Allen IE, et al. Association of Sleep-Disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment; a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(10): 1237-1245.
- [30] Chen MH, Liu YL, Kuo HW, et al. Neurofilament light chain is a novel biomarker for major depression and related executive dysfunction[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(2): 99-105.
- [31] Ramos-Henderson M, Ledezma-Dámes A, López N, et al. Executive functions and functional impairment in Latin seniors

suffering from depression[J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2021, 28(4): 543-558.

- [32] Naef N, Schlosser L, Brugger P, et al. Brain volumes in adults with congenital heart disease correlate with executive function abilities[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(5): 2308-2316.
- [33] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[Z]. 5th ed, 2013.
- [34] Gj S, Tseng WL, Chiu YN, et al. Executive functions in youths with autism spectrum disorder and their unaffected siblings[J]. *Psychol Med*, 2021, 51(15): 2571-2580.
- [35] Yuan W, Ran M, Song HQ, et al. Remote ischemic conditioning May improve outcomes of patients with cerebral Small-Vessel disease[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3064-3072.
- [36] Xu R, He Q, Wang Y, et al. Therapeutic potential of remote ischemic conditioning in vascular cognitive impairment [Z], 2021; 34413726.
- [37] Goodwill AM, Campbell S, Simpson SJ, et al. Vitamin D status is associated with executive function a decade later: Data from the Women's Healthy Ageing Project[J]. *Maturitas*, 2018, 107: 56-62.

(2022-05-11 收稿)

(上接第 99 页)

- [40] Oh KW, Moon C, Kim HY, et al. Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(6): 590-597.
- [41] Barczewska M, Maksymowicz S, Zdolińska-Malinowska I, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells in amyotrophic lateral sclerosis; an original study[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(5): 922-932.
- [42] Syková E, Rychmach P, Drahorádová I, et al. Transplantation of mesenchymal stromal cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis; results of phase I/IIa clinical trial[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(4): 647-658.
- [43] Mazzini L, Gelati M, Profico DC, et al. Human neural stem cell transplantation in ALS; initial results from a phase I trial[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 17.

- [44] Cudkowicz ME, Lindborg SR, Goyal NA, et al. A randomized placebo-controlled phase 3 study of mesenchymal stem cells induced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2022, 65: 291-302.
- [45] Navarro NP, Yeo RW, Brunet A. Aging and rejuvenation of neural stem cells and their niches[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(2): 202-223.
- [46] Jeromin A, Bowser R. Biomarkers in neurodegenerative diseases[J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 15: 491-528.
- [47] Cappella M, Ciotti C, Cohen-Tannoudji M, et al. Gene therapy for ALS-A perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4388.
- [48] Lee JK, Choi IS, Oh TI, et al. Cell-Surface engineering for advanced cell therapy[J]. *Chemistry*, 2018, 24(59): 15725-15743.

(2022-03-10 收稿)