·专题综述·

转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病诊断与治疗进展

朱习影　刘蕾　张如旭

【摘要】 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病(ATTR-PN)系*TTR*基因变异致周围神经和多器官系统受累的常染色体显性遗传性疾病。因其具有高度的临床异质性,极易误诊或延迟诊断,最常误诊为慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病,延迟诊断的平均时间为3~4年。ATTR-PN最初仅在几个流行国家或地区报道,随后的研究显示其为全球范围分布,迄今已有29个国家的病例报道,我国报道的ATTR-PN病例数逐渐增多。目前已有多种特异性药物研发批准上市,药物选择、治疗时机及治疗效果需综合评估。本文综述ATTR-PN诊断与治疗进展,以指导临床。

【关键词】 转甲状腺素蛋白(非*MeSH*词);　淀粉样变性;　周围神经系统疾病;　综述

The progress in diagnosis and treatment of transthyretin amyloid polyneuropathy

ZHU Xi-ying[1], LIU Lei[2], ZHANG Ru-xu[1]

[1]Department of Neurology, [2]Health Management Center, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, Hu'nan, China

Corresponding author: ZHANG Ru-xu (Email: zhangruxu@vip.163.com)

【Abstract】 Transthyretin amyloid polyneuropathy (ATTR-PN) is a rare and fatal autosomal-dominant hereditary disease caused by *TTR* gene mutations featured by peripheral neuropathy with multisystem involvements. ATTR-PN is prone to be misdiagnosed as different types of chronic acquired peripheral neuropathy, such as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) due to the highly clinical heterogeneity, and the diagnosis is usually delayed until 3 to 4 years later. ATTR-PN was once reported only in a few endemic regions. However, cases from 29 countries were reported subsequently which suggested a world-wide distribution, and increasing Chinese ATTR-PN cases have been reported in recent years. So far, several target drugs have been developed and marketed, and their selection, timing and efficacy need to be fully evaluated in the clinical process. Here, we review the progress of the diagnosis and treatment of ATTR-PN.

【Key words】 Transthyretin (not in *MeSH*);　Amyloidosis;　Peripheral nervous system diseases;　Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771366), the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 82001338), China International Medical Foundation (No. CIMF-Z-2016-20-1801), and Natural Science Foundation of Changsha Province (No. kq2014260).

Conflicts of interest: none declared

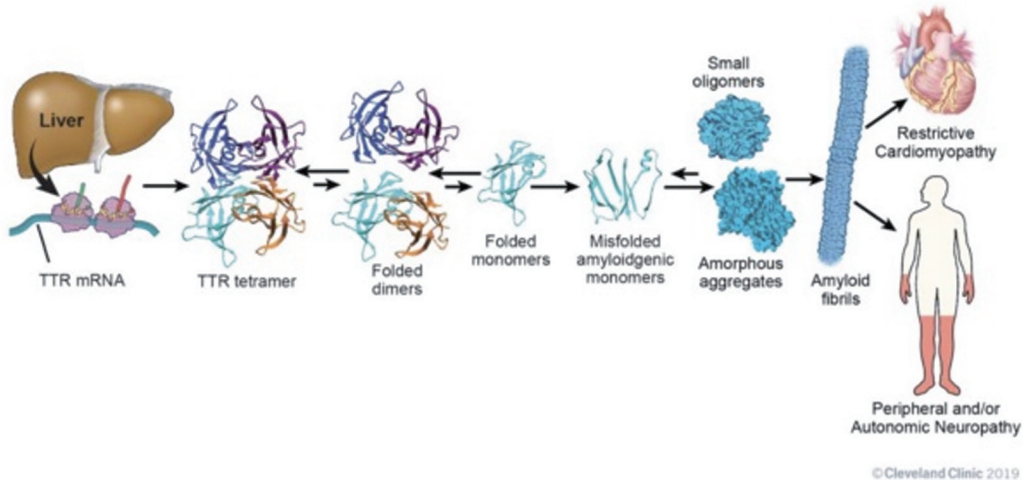
转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病(ATTR-PN)系*TTR*基因变异致周围神经和多器官系统受累的常染色体显性遗传性疾病[1-2],最早于1952年由Andrade[3]在葡萄牙报道,随后陆续见于日本、瑞典等国家,目前已有29个国家的病例见诸报道[4-6]。ATTR-PN临床主要表现为对称性自肢体远端向近端进展的感觉运动神经功能障碍,如麻木、疼痛、肌无力和肌萎缩等,常伴自主神经功能障碍,如直立性低血压(OH)、腹泻、便秘、勃起功能障碍、排尿障碍、体重下降等;除周围神经病变外,通

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.06.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771366);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:82001338);中华国际医学基金会资助项目(项目编号:CIMF-Z-2016-20-1801);长沙市自然科学基金资助项目(项目编号:kq2014260)

作者单位:410013 长沙,中南大学湘雅三医院神经内科(朱习影、张如旭),健康管理中心(刘蕾)

通讯作者:张如旭,Email:zhangruxu@vip.163.com



TTR，转甲状腺素蛋白

图1　转甲状腺素蛋白淀粉样变性的病理生理学机制[12]

Figure 1　Pathobiology of transthyretin amyloid[12].

常还不同程度累及心脏（如心律失常、心脏肥大）、视网膜、玻璃体（如视物模糊、视力下降）、肾脏（如肾病综合征）、软脑膜（如脑卒中、共济失调）[7]。*TTR*基因定位于第18号染色体（18q11.2-12.1），编码的转甲状腺素蛋白（TTR）亚基系四聚体构成的相对分子质量为55×10^3的蛋白。TTR蛋白主要在肝脏中合成，亦有少量由脑室脉络膜细胞、视网膜色素上皮细胞、睫状体色素上皮细胞和胰岛α细胞产生，是甲状腺素和视黄醇的载体蛋白[8-10]。*TTR*基因变异致蛋白核心结构改变，稳定性降低，四聚体解聚成二聚体和单体形式，单体易错误折叠形成可溶性低聚物，低聚物异常聚集形成不溶性淀粉样蛋白原纤维，沉积至各组织细胞外间隙而致病[11-14]（图1）。ATTR-PN为恶性进展性疾病，自然病程为7～10年，心功能障碍、感染和恶病质等为此类患者的最常见死因，因其可治性，早期诊断与治疗对延长生存期和改善生活质量至关重要[4,15]。本文拟对近年ATTR-PN临床诊断与治疗进展进行综述，以期早期识别疾病，患者可以及早选择适宜治疗方案。

一、警示症状

ATTR-PN具有高度临床异质性，遗传因素和环境因素共同影响疾病外显率、发病年龄和临床表型等[16]。同一家系中的患者在发病年龄和临床表型分布上可能存在显著差异[17-18]。由于我国处于ATTR-PN的非流行地区，现将非流行地区ATTR-PN的特征性临床表型及其相对应的常见误诊疾病归纳为表1[15,19]。在流行地区（如葡萄牙、瑞典、日本等），ATTR-PN通常为早发型（发病年龄＜50岁），首发症状主要表现为双下肢感觉障碍，尤以小纤维受累为主，突出特征为感觉障碍（如疼痛、麻木感）和自主神经功能障碍（例如直立性低血压、阳痿、神经源性膀胱和胃肠功能障碍）。因此，当患者出现进展性长度依赖性感觉为主的多发性神经病或自主神经功能障碍，并出现以下情况之一时，应考虑ATTR-PN，即阳性家族史、不明原因体重下降、心律失常、玻璃体混浊、肾功能异常[20]。非流行地区与流行地区相比，ATTR-PN的临床表现差异较大，非流行地区通常＞50岁发病（晚发型），相当一部分患者以双上肢症状首发，表现为进展性多发性运动感觉神经病，运动障碍较严重，常伴心脏受累，而自主神经症状相对较轻微[19,21]，因此，患者表现为特发性进展性运动感觉性轴索型神经病或不典型慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病（CIDP），并伴下列一种或多种情况时，应怀疑ATTR-PN，即阳性家族史、双侧腕管综合征、自主神经功能障碍、步态异常、心脏异常（例如心脏肥大、心律失常和心肌病等）、不明原因的体重下降、玻璃体混浊和肾功能损害[13,22-24]（图2）。

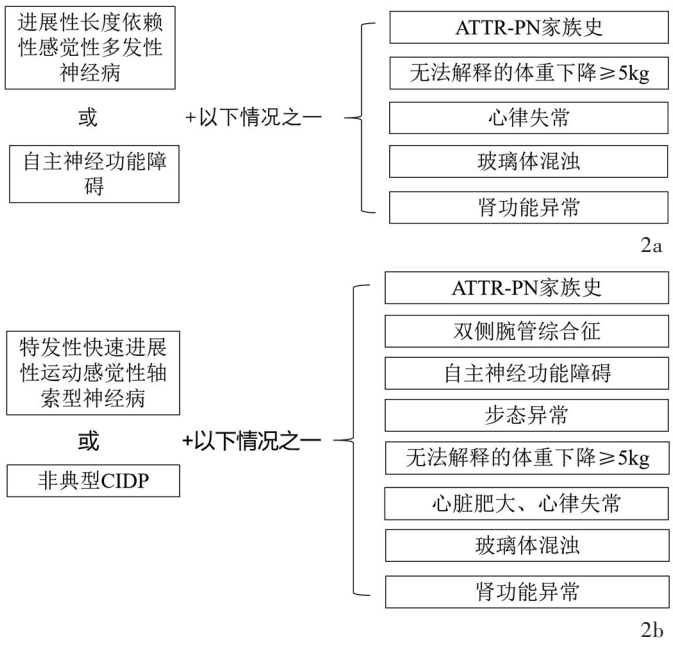
二、诊断方法及流程

1. 电生理学检查　ATTR-PN以轴索受累为主，少数患者可有脱髓鞘的电生理学表现[25-26]。疾病早期主要累及小的有髓纤维和无髓纤维，神经传导测定对小纤维病变不敏感[8,27-29]。定量感觉检测（QST）通过定量测定皮肤温度觉和振动觉以评估感

表1　非流行地区ATTR-PN特征性临床表型及常见误诊疾病[15,19]

Table 1.　Frequent misdiagnosis in transthyretin amyloid poly-neuropathy patients in non-endemic regions[15,19]

临床表型	误诊疾病
长度依赖性小纤维多发性神经病和(或)自主神经病	糖尿病多发性神经病， 纤维肌痛， 免疫球蛋白轻链型淀粉样变， 慢性消化系统疾病
全纤维受累多发性神经病	慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病， 特发性轴索型多发性神经病， 腰椎管狭窄， 血管炎性周围神经病， 中毒性周围神经病， 酒精性多发性神经病， 副蛋白血症性周围神经病
上肢起病的多发性神经病	腕管综合征， 特发性多发性神经病， 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病， 副肿瘤性周围神经病， 颈神经根病
仅有运动受累的神经病	肌萎缩侧索硬化症， 纯运动型慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病， 运动神经病， 运动神经元病



ATTR-PN，转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病；CIDP，慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病

图2　ATTR-PN的警示症状　2a　流行地区　2b　非流行地区

Figure 2　Potential "red-flag" symptom clusters that may warn of a diagnosis of ATTR-PN　In endemic regions (Panel 2a). In non-endemic regions (Panel 2b).

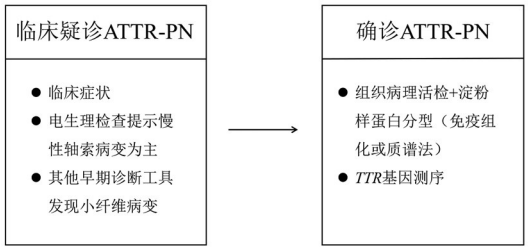
觉神经功能，可发现早期小纤维受损，对于诊断ATTR-PN具有较重要的意义[27]。ATTR-PN除累及感觉运动神经外，还常累及自主神经。交感皮肤反应(SSR)记录刺激后诱发的皮肤瞬时表皮电位变化，反映交感神经节后纤维功能，可用于评价自主神经功能[30]。

2.组织病理学检查　组织活检术是重要诊断方法。光学显微镜下，TTR淀粉样蛋白的沉积呈均匀、嗜酸性团块；刚果红染色后于偏振光显微镜下，可见苹果绿双折射光；电子显微镜下表现为直径10～12 nm的刚性无分支原纤维；免疫组化染色有助于TTR淀粉样蛋白沉积的定性诊断[31-33]。由于TTR淀粉样蛋白的局灶性沉积，组织活检术阳性率较低，且不同部位组织活检术的敏感性各异，如唇腺组织活检术在*TTR* Val30Met变异的早发型患者中灵敏度达91%，腓肠神经组织活检术为79%～80%，皮肤组织活检术约70%[20]。故多部位联合活检有助于提高阳性检出率，通常选择的活检部位为皮肤、唇腺、腹壁脂肪组织、胃肠道、肾脏、神经、心脏[34-35]。

3.*TTR*基因测序　*TTR*基因定位于第18号染色体，包含4个外显子，cDNA全长441 bp，目前已报道130余个相关变异位点[5,17]。当患者有典型临床表现或有上述警示症状时，应考虑行*TTR*基因检测。

4.其他早期诊断方法　表皮内神经纤维密度(IENFD)检测是通过测定单位表皮长度或单位表皮面积中神经纤维数目以判断有无小纤维神经病(SFN)的方法，IENFD下降提示小纤维受损。一项来自美国的研究显示，已确诊的ATTR-PN患者皮神经TTR淀粉样蛋白负荷与IENFD呈负相关[8]。皮肤组织活检术易于操作且创伤较小，可用于辅助早期诊断和疾病进展监测[8]。角膜共聚焦显微镜(CCM)是一种快速、无创性检测小纤维神经病的技术。通过测量角膜中央区域角膜神经纤维长度(CNFL)、角膜神经纤维密度(CNFD)和角膜神经分支密度(CNBD)以判断有无小纤维受损。近期研究显示，相比传统检查方法，中心旋涡长度(IWL)、中心旋涡纤维密度(IWFD)、中心旋涡分支密度(IWBD)等项指标与ATTR-PN严重程度的相关性更强[29,36-37]。ATTR-PN是长度依赖性周围神经病，首先累及最远端神经，中心旋涡纤维处于更远端位置，因此定量分析中心旋涡纤维指标可以更敏感地发现小纤维病变[37]。

根据上述诊断方法，结合患者临床症状，将ATTR-PN的诊断流程归纳如图3。



ATTR-PN，转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病

图3　ATTR-PN的诊断流程

Figure 3　Diagnostic process of ATTR-PN.

表2　常用ATTR-PN严重程度和进展速度评估量表及相应内容

Table 2.　Common scales of ATTR-PN and corresponding evaluation contents

评估内容	常用评估量表
疾病严重程度	ATTR-PN分期 PND评分[38]
感觉运动神经功能障碍	NIS评分 NIS-LL评分 改良Norris评分
自主神经功能障碍	CADT[39] COMPASS-31问卷 卧立位血压 深呼吸心率变异率
感觉运动及自主神经功能障碍	NIS+7评分 mNIS+7评分
营养状况	mBMI
生活质量	QoL-DN问卷

ATTR-PN，transthyretin amyloid polyneuropathy，转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病；PND，Polyneuropathy Disability Score，多发性神经病残疾评分；NIS，Neuropathy Impairment Score，神经损伤评分；NIS-LL，Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs，下肢神经损伤评分；CADT，compound autonomic dysfunction score，复合自主神经功能障碍测试；COMPASS-31，composite autonomic symptoms scale-31，复合自主神经症状量表-31；NIS+7，Neuropathy Impairment Score +7，神经损伤+7评分；mNIS+7，modified Neuropathy Impairment Score +7，改良神经损伤+7评分；mBMI，modified body mass index，改良体重指数；QoL-DN，Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy，诺福克糖尿病生活质量问卷

三、疾病严重程度评估

在诊断与治疗、随访或临床试验中，通常需采用一系列量表[38-39]评估ATTR-PN严重程度和进展速度，常用量表参见表2。

四、治疗方法

1.肝移植　约95%以上的TTR在肝脏产生，肝移植可减少TTR的生成，从而起到延缓或阻止疾病进展的作用。对于早发型*TTR* Val30Met变异、营养状况良好、病程较短尚处于疾病早期的患者，肝移植效果最佳。肝移植可以减少绝大部分突变型TTR蛋白的生成，改善自主神经症状，提高生存率[40-41]。但仍有部分患者肝移植后心脏、眼部及周围神经症状加重，可能与肝移植后野生型TTR蛋白持续沉积以及除肝脏外还有小部分组织可产生突变型TTR蛋白有关[23,42-45]。肝源缺乏、手术创伤大、术后需长期服用免疫抑制剂、仅对部分患者有较好疗效等，是肝移植的缺点。目前已有数种研发上市的靶向药物可供患者和临床医师选择（表3）。

2.TTR四聚体稳定剂　TTR淀粉样蛋白形成过程中的限速步骤为TTR四聚体解离，TTR同型四聚体包含2个结合位点，T4位点的结合有助于提高其结构稳定性[11-12]。TTR四聚体稳定剂主要包括氯苯唑酸（tafamidis）和二氟尼柳（diflunisal）。（1）氯苯唑酸：结合在TTR蛋白的T4位点，稳定两个相邻二聚体连接处，从而提高四聚体的稳定性[46]。一项多中心随机对照Ⅲ期临床试验纳入128例早期*TTR* Val30Met变异的ATTR-PN患者，随机分为氯苯唑酸（20mg/d）组和安慰剂组，主要评价指标为治疗前基线至治疗后18个月下肢神经损伤评分（NIS-LL）增加＜2比例和诺福克糖尿病生活质量问卷（QoL-DN）总评分最小二乘均值变化，结果显示，氯苯唑酸组NIS-LL评分增加＜2比例为45.3%，安慰剂组为29.5%；与基线相比，安慰剂组QoL-DN最小二乘均值变化较氯苯唑酸组增加5.2，而两组不良事件发生率无明显差异[47]。后续多项临床试验均证实氯苯唑酸可以延缓周围神经病进展且安全性良好[48-50]。氯苯唑酸现已被40余个国家批准用于治疗Ⅰ期ATTR-PN，并于2020年2月获得中国国家药品监督管理局（NMPA）批准用于中国ATTR-PNⅠ期患者的治疗。（2）二氟尼柳：系一种非甾体抗炎药（NSAID），同样可结合T4位点，稳定TTR四聚体。来自美国的一项多中心随机对照试验纳入130例ATTR-PN患者，随机分为二氟尼柳（250 mg/次、2次/d）组和安慰剂组，随访2年，采用NIS+7评分评估疗效，结果显示，二氟尼柳组自基线至试验终点的NIS+7评分最小二乘均值变化较安慰剂组低16.30，提示二氟尼柳可以延缓周围神经病进展[51]。主要不良反应为胃肠道出血，但发生率较低；此外，非甾体抗炎药有心脏和肾脏毒性，因此在严重的充血性心力衰竭和肾功能障碍患者中慎用[52-54]。目前暂无国家批准该药用于治疗ATTR-PN。除上述两种药物外，托卡朋（tolcapone）也可以结合T4位点，稳定TTR四聚体，且可透过血-脑屏障，有可能成为首个治疗软脑膜淀粉样变性的药物[55]。苯溴马隆（benzbromarone）亦可稳定TTR四聚体，但能否用于治疗ATTR-PN仍在

表3 治疗ATTR-PN的临床和临床前期药物

Table 3. Clinical and preclinical medications used in the treatment of ATTR-PN

分类	药物	作用机制	主要评价指标及疗效	不良反应	是否批准用于ATTR-PN的治疗
TTR四聚体稳定剂	氯苯唑酸	结合T4位点，稳定四聚体	NIS-LL和QoL-DN评分，延缓疾病进展	腹泻，泌尿系统感染	EMA批准用于Ⅰ期*患者，中国NMPA批准用于Ⅰ期患者
	二氟尼柳	结合T4位点，稳定四聚体	NIS+7评分，延缓周围神经病进展	胃肠道反应	已完成Ⅲ期*临床试验，但仍属于超适应证用药
基因沉默药物	帕西兰	特异性结合*TTR*基因，诱导激活RISC，降解靶基因	$mNIS+7_{Alnylam}$评分，改善周围神经病症状、生活质量和营养状况	输液反应	EMA批准用于Ⅰ期和Ⅱ期*患者，FDA批准用于任意分期患者
	伊诺特森	与TTR mRNA前体结合，激活核糖核酸内切酶，特异性水解mRNA-ASO复合体	$mNIS+7_{Ionis}$和QoL-DN评分，延缓甚至阻止神经病变进程且改善生活质量	血小板计数减少，肾小球肾炎	EMA批准用于Ⅰ期和Ⅱ期患者，FDA批准用于任意分期患者
淀粉样纤维干扰剂	多西环素+牛磺熊脱氧胆酸	去除已沉积的TTR淀粉样原纤维，抑制TTR非原纤维聚集	NIS-LL评分和mBMI，1年内周围神经病症状暂稳定	耐受性良好	已完成Ⅱ期临床试验
	表没食子儿茶素没食子酸酯	抑制TTR淀粉样原纤维形成，破坏已沉积的TTR淀粉样原纤维	—	—	需完善临床试验
单克隆抗体	单克隆抗体	结合暴露于TTR单体、低聚体及异常TTR表面的隐性表位后，促进吞噬细胞吞噬上述物质	—	—	需完善临床试验

*Stage of ATTR-PN: stage Ⅰ, disease limited to the lower limbs, walking without help; stage Ⅱ, ambulatory but requires assistance; stage Ⅲ, wheelchair-bound or bedridden with generalized weakness, ATTR-PN分期：Ⅰ期，症状限于下肢，行走无需帮助；Ⅱ期，可以行走但需辅助；Ⅲ期，全身无力，需轮椅或卧床。—, not reported, 未报道。TTR, transthyretin, 转甲状腺素蛋白；RISC, RNA-induced silencing complex, RNA诱导沉默复合物；ASO, antisense oligonucleotide, 反义寡核苷酸；NIS-LL, Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs, 下肢神经损伤评分；QoL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, 诺福克糖尿病生活质量问卷；NIS+7, Neuropathy Impairment Score+7, 神经损伤+7评分；mBMI, modified body mass index, 改良体重指数；ATTR-PN, transthyretin amyloid polyneuropathy, 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病；NMPA, National Medical Products Administration, 国家药品监督管理局；EMA, European Medicines Agency, 欧洲药品管理局；FDA, Food and Drug Administration, 美国食品与药品管理局

进一步研究中[56]。目前，还有一种新研发的四聚体稳定剂AG10具有良好的耐受性和安全性，正在进行Ⅲ期临床试验（试验编号：NCT04882735）[57]。

3.基因沉默药物 肝移植及TTR四聚体稳定剂均无法完全阻止疾病进展，目前已研发出基因水平治疗药物，包括帕西兰（patisiran）和伊诺特森（inoterson）。（1）帕西兰：系一种双链小干扰RNA（siRNA），以脂质复合物形式输送至肝细胞，其作用机制是特异性结合突变型和野生型*TTR*基因3'非翻译区（3′UTR）的遗传保守序列，并激活RNA诱导沉默复合物（RISC），后者具有核酸酶活性，使靶基因位点特异性降解，从而减少TTR蛋白的生成。一项多中心随机对照临床试验纳入225例不同严重程度的ATTR-PN患者，以2∶1比例随机分为帕西兰组（0.30 mg/kg、1次/3周，静脉注射）和安慰剂组，治疗后18个月采用改良$NIS+7_{Alnylam}$评分（$mNIS+7_{Alnylam}$）和QoL-DN评分评估疗效。其结果显示，帕西兰组自治疗前基线水平至治疗后18个月$mNIS+7_{Alnylam}$和QoL-DN评分最小二乘均值变化分别较安慰剂组低34和21.1，改良体重指数最小二乘均值变化较安慰剂组高115.7 g/dl，表明帕西兰不仅可以改善周围神经病症状，还可改善患者生活质量和营养状况[58]。此外，多项临床试验表明帕西兰可以显著降低血液循环TTR蛋白水平，终止甚至逆转周围神经病，对转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病（ATTR-CM）患者也有益处。最常见的药物不良反应是输液相关反应，慢速静脉给药及预防性用药可以减少输液相关反应[59-62]。（2）伊诺特森：系一种反义寡核苷酸（ASO），可与前体mRNA结合，激活RNaseH核糖核酸内切酶特异性水解mRNA-ASO复合体，减少突变型和野生型TTR蛋白的生成。一项为期15个月的随机对照临床试验纳入172例Ⅰ期和Ⅱ期ATTR-PN患者，以2∶1比例随机分为伊诺特森组（300 mg/次、1次/周，皮下注射）和安慰剂组，以改良$NIS+7_{Ionis}$评分（$mNIS+7_{Ionis}$）和Qol-DN评分为评估指标，结果显示，伊诺特森组自治疗前基线水平至治疗后15个月$mNIS+7_{Ionis}$和QoL-DN评分最小二乘均值变化分别较安慰剂组低19.7和11.7，表明伊诺特森可延缓神经病变进程且可以改善生活质量[63-64]。其主要不良反应是血小板计数减少和肾小球肾炎，因此临床应用伊诺特森时应密切监测血小板功能和肾功能[63,65]。上述两种基因沉默药物均对ATTR-PN有较好疗效，目前已获得美国食品与药品管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）批准用于治疗ATTR-PN，但有可能影响甲状腺素和视黄醇的转运，因此临床应用时应密切监测甲状腺功能并及时补充维生素A[66]。除

以上两种药物外，第二代基因沉默药物Vutrisiran、AKCEA-TTR-LRx也已研发出来，目前仍处于临床试验阶段[67-68]。

4.淀粉样纤维干扰剂 多西环素是一种可破坏TTR淀粉样原纤维的抗生素，但无法去除TTR非原纤维，而牛磺熊脱氧胆酸（TUDCA）可抑制TTR淀粉样原纤维形成，但仅对TTR非原纤维有效[69]。多西环素与TUDCA联合应用可以阻止TTR淀粉样原纤维形成的同时促进其分解，一项Ⅱ期临床试验通过NIS-LL评分发现，两种药物联合应用可以使周围神经病症状在1年内保持稳定，改良体重指数无明显恶化，心脏方面无明显进展[70]。一项两种药物联合应用的Ⅲ期随机对照试验正在进行中（试验编号：NCT03481972）[70]。此外还发现，绿茶中富含的表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）在体内外均有抑制TTR淀粉样原纤维形成和破坏已沉积的TTR淀粉样原纤维的作用。EGCG较易提取且有抗氧化作用，有可能成为ATTR-PN的治疗药物[71-72]。

5.单克隆抗体 TTR淀粉样原纤维在形成过程中可暴露隐性表位，这些位点在正常TTR四聚体中被隐藏在蛋白质表面下，当其解聚变成单体形式和错误折叠形成TTR淀粉样原纤维时，则暴露在分子表面[73]。多个针对隐性位点的单克隆抗体被研发出来，如TTR第115～124区域单克隆抗体、TTR第89～97位残基单克隆抗体等。这些单克隆抗体在动物实验中被证明可以与沉积在组织中的淀粉样原纤维特异性结合并促进吞噬细胞吞噬，且不与血清中正常TTR四聚体结合，从而有望成为治疗ATTR-PN的新手段[74-76]。

综上所述，ATTR-PN是一种可治的、恶性进展的常染色体显性遗传性疾病，其高度临床异质性导致极易误诊或延迟诊断，识别警示症状、优化诊断流程可以提高诊断率或缩短诊断时间，早期治疗有助于提高生存率和生活质量。随着越来越多的靶向药物逐步走向临床，不同突变类型、不同疾病阶段，以及不同地域的ATTR-PN患者如何选择最适宜的治疗方案尚待在今后的临床合作研究中进一步评估。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Yang ZH, Li XB, Yuan Y, Huang SX, Liu L, Tang BS, Zhang RX. The progress of treatment in transthyretin related familial amyloid polyneuropathies[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2018, 51:227-232.[杨紫晗, 李小波, 袁毅, 黄顺祥, 刘蕾, 唐北沙, 张如旭. 转甲状腺素蛋白相关家族性淀粉样多发性神经病的治疗进展[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51:227-232.]

[2] Liu G, Ni W, Wang H, Li H, Zhang Y, Wang N, Wu Z. Clinical features of familial amyloid polyneuropathy carrying transthyretin mutations in four Chinese kindreds[J]. J Peripher Nerv Syst, 2017, 22:19-26.

[3] Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves[J]. Brain, 1952, 75:408-427.

[4] Mariani LL, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, Algalarrondo V, Denier C, Adam C, Nicolas G, Samuel D, Slama MS, Lacroix C, Misrahi M, Adams D; French Familial Amyloid Polyneuropathies Network (CORNAMYL) Study Group. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France[J]. Ann Neurol, 2015, 78:901-916.

[5] Ueda M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Ando Y. Origin of sporadic late-onset hereditary ATTR Val30Met amyloidosis in Japan[J]. Amyloid, 2018, 25:143-147.

[6] Liu L, Li XB, Hu ZM, Huang SX, Tang BS, Zhang RX. Clinical and genetic features of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy in China[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133:2616-2618.

[7] Yuan SJ, Zheng M, Yuan Y. Research progress of disease burden in transthyretin amyloid polyneuropathy[J]. Xian Dai Yu Fang Yi Xue, 2021, 48:1331-1334.[袁淑娟, 郑铭, 袁云. 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病的疾病负担研究进展[J]. 现代预防医学, 2021, 48:1331-1334.]

[8] Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP, Cunningham K, Truelove S, Carter ND, Sebastian B, Byrnes K, Polydefkis M. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. Ann Neurol, 2017, 82:44-56.

[9] Liang XZ, Chen YJ. Research progress of nervous system damage caused by TTR gene mutation[J]. Zhong Nan Yi Xue Ke Xue Za Zhi, 2020, 48:565-568.[梁修梓, 陈勇军. TTR基因突变致神经系统损害的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48:565-568.]

[10] Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C, Planté V, Ducot B, Ichai P, Lacroix C, Metral S, Bismuth H, Said G. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation[J]. Brain, 2000, 123:1495-1504.

[11] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2003, 349:583-596.

[12] Hendren NS, Roth LR, Grodin JL. Disease-specific biomarkers in transthyretin cardiac amyloidosis[J]. Curr Heart Fail Rep, 2020, 17:77-83.

[13] Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. Curr Opin Neurol, 2016, 29 Suppl 1:14-26.

[14] Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness[J]. Heart Fail Rev, 2021.[Epub ahead of print]

[15] Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15:387-404.

[16] Du K, Li F, Wang H, Miao Y, Lv H, Zhang W, Wang Z, Yuan Y, Meng L. Hereditary transthyretin amyloidosis in mainland China: a unicentric retrospective study[J]. Ann Clin Transl

Neurol, 2021, 8:831-841.
[17] Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Masuda T, Nomura T, Tasaki M, Takamatsu K, Sasada K, Obayashi K, Matsui H, Ando Y. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan[J]. J Neurol, 2018, 265:134-140.
[18] Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, Signate A, Vial C, Maisonobe T, Delmont E, Franques J, Vallat JM, Sole G, Pereon Y, Lacour A, Echaniz-Laguna A, Misrahi M, Lacroix C; French Network for FAP. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France[J]. Amyloid, 2012, 19 Suppl 1:61-64.
[19] Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care[J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16:109-123.
[20] Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Lousada I, Suhr OB, Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy[J]. J Neurol, 2020.[Epub ahead of print]
[21] Tojo K, Tsuchiya-Suzuki A, Sekijima Y, Morita H, Sumita N, Ikeda S. Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy[J]. Amyloid, 2010, 17:32-35.
[22] Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. J Peripher Nerv Syst, 2016, 21:5-9.
[23] Reynolds MM, Veverka KK, Gertz MA, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Leung N, Pulido JS. Ocular manifestations of familial transthyretin amyloidosis[J]. Am J Ophthalmol, 2017, 183:156-162.
[24] Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7:1337-1346.
[25] Briemberg HR, Amato AA. Transthyretin amyloidosis presenting with multifocal demyelinating mononeuropathies[J]. Muscle Nerve, 2004, 29:318-322.
[26] Lozeron P, Mariani LL, Dodet P, Beaudonnet G, Théaudin M, Adam C, Arnulf B, Adams D. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy[J]. Neurology, 2018, 91:e143-152.
[27] Huang X, Zi XH. Quantitative nerve sensory testing and its clinical application[J]. Lin Chuang Shen Jing Dian Sheng Li Xue Za Zhi, 2001, 10:184-186.[黄献, 资晓宏. 神经定量感觉检查及临床应用[J]. 临床神经电生理学杂志, 2001, 10:184-186.]
[28] Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy[J]. Lancet Neurol, 2011, 10:1086-1097.
[29] Rousseau A, Cauquil C, Dupas B, Labbé A, Baudouin C, Barreau E, Théaudin M, Lacroix C, Guiochon-Mantel A, Benmalek A, Labetoulle M, Adams D. Potential role of in vivo confocal microscopy for imaging corneal nerves in transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134:983-989.
[30] Zhang SB, Wu HB, Dai DW, Dai YM. The research progression of sympathetic skin response in clinical application[J]. Heilongjiang Yi Xue, 2016, 40:392-394.[张士保, 吴宏波, 代大伟, 代亚美. 交感神经皮肤反应临床应用研究进展[J]. 黑龙江医学, 2016, 40:392-394.]
[31] Guy CD, Jones CK. Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: specificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls[J]. Diagn Cytopathol, 2001, 24:181-185.
[32] Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimarães A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type[J]. Amyloid, 2009, 16:232-238.
[33] Haagsma EB, Van Gameren II, Bijzet J, Posthumus MD, Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation[J]. Amyloid, 2007, 14:221-226.
[34] Guan HZ, Liu Q, Chen L, Qian M, Liu Z, Guan YZ, Ren HT, Zhao YH, Chen W. Clinical, neuropathological and genetic findings in patients with transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2015, 48:7-12.[关鸿志, 柳青, 陈琳, 钱敏, 刘智, 管宇宙, 任海涛, 赵燕环, 陈末. 转甲蛋白相关家族性淀粉样周围神经病的临床、病理与遗传学研究[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48:7-12.]
[35] Meng LC, Lyu H, Zhang W, Liu J, Wang ZX, Yuan Y. Hereditary transthyretin amyloidosis in eight Chinese families[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128:2902-2905.
[36] Chen X, Graham J, Dabbah MA, Petropoulos IN, Ponirakis G, Asghar O, Alam U, Marshall A, Fadavi H, Ferdousi M, Azmi S, Tavakoli M, Efron N, Jeziorska M, Malik RA. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density[J]. Diabetes Care, 2015, 38:1138-1144.
[37] Zhang Y, Liu Z, Zhang Y, Wang H, Liu X, Zhang S, Liu X, Fan D. Corneal sub-basal whorl-like nerve plexus: a landmark for early and follow-up evaluation in transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. Eur J Neurol, 2021, 28:630-638.
[38] Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, Tamburin S. Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 4:CD012395.
[39] Denier C, Ducot B, Husson H, Lozeron P, Adams D, Meyer L, Said G, Planté-Bordeneuve V. A brief compound test for assessment of autonomic and sensory-motor dysfunction in familial amyloid polyneuropathy[J]. J Neurol, 2007, 254:1684-1688.
[40] Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients′ survival[J]. Amyloid, 2005, 12:233-238.
[41] Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy[J]. Neurology, 2012, 78:637-643.
[42] Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, Jono H, Obayashi K, Takeda K, Okajima H, Asonuma K, Hara R, Tanihara H, Ando Y, Inomata Y. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of Japanese patients after liver transplantation[J]. Surg Today, 2011, 41:1211-1218.
[43] Sakashita N, Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Yamashita T, Nakamura M, Takeya M. Severe congestive heart failure with cardiac liver cirrhosis 10 years after orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy[J]. Pathol Int, 2006, 56:408-412.
[44] Okamoto S, Hörnsten R, Obayashi K, Wijayatunga P, Suhr OB. Continuous development of arrhythmia is observed in Swedish transplant patients with familial amyloidotic polyneuropathy (amyloidogenic transthyretin Val30Met variant)[J]. Liver

Transpl, 2011, 17:122-128.

[45] Munar-Qués M, Salva-Ladaria L, Mulet-Perera P, Solé M, López-Andreu FR, Saraiva MJ. Vitreous amyloidosis after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: ocular synthesis of mutant transthyretin[J]. Amyloid, 2000, 7: 266-269.

[46] Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, Packman J, Powers ET, Wiseman RL, Foss TR, Wilson IA, Kelly JW, Labaudinière R. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109:9629-9634.

[47] Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial[J]. Neurology, 2012, 79:785-792.

[48] Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, Conceiçao I, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Grogan DR. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy[J]. J Neurol, 2013, 260:2802-2814.

[49] Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, Azoulay D, Feray C, Damy T, Lefaucheur JP. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study[J]. J Neurol, 2017, 264:268-276.

[50] Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, Sultan MB. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years[J]. Amyloid, 2017, 24:194-204.

[51] Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda S, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck PJ; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310:2658-2667.

[52] Berk JL, Suhr OB, Sekijima Y, Yamashita T, Heneghan M, Zeldenrust SR, Ando Y, Ikeda S, Gorevic P, Merlini G, Kelly JW, Skinner M, Bisbee AB, Dyck PJ, Obici L; Familial Amyloidosis Consortium. The Diflunisal Trial: study accrual and drug tolerance[J]. Amyloid, 2012, 19 Suppl 1:37-38.

[53] Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda S. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis[J]. Amyloid, 2015, 22:79-83.

[54] Reddy KS, Roy A. Cardiovascular risk of NSAIDs: time to translate knowledge into practice[J]. PLoS Med, 2013, 10: e1001389.

[55] Pinheiro F, Varejão N, Esperante S, Santos J, Velázquez-Campoy A, Reverter D, Pallarès I, Ventura S. Tolcapone, a potent aggregation inhibitor for the treatment of familial leptomeningeal amyloidosis[J]. FEBS J, 2021, 288:310-324.

[56] Cotrina EY, Oliveira Â, Leite JP, Llop J, Gales L, Quintana J, Cardoso I, Arsequell G. Repurposing benzbromarone for familial amyloid polyneuropathy: a new transthyretin tetramer stabilizer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21:7166.

[57] Fox JC, Hellawell JL, Rao S, O'Reilly T, Lumpkin R, Jernelius J, Gretler D, Sinha U. First-in-Human study of AG10, a novel, oral, specific, selective, and potent transthyretin stabilizer for the treatment of transthyretin amyloidosis: a phase 1 safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study in healthy adult volunteers[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2020, 9: 115-129.

[58] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnaw AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2018, 379:11-21.

[59] Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, Gollob J, Coelho T. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy[J]. BMC Neurol, 2017, 17:181.

[60] Coelho T, Adams D, Conceição I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, Campistol J, Berk JL, Polydefkis M, Wang JJ, Chen J, Sweetser MT, Gollob J, Suhr OB. A phase Ⅱ, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15:179.

[61] Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnaw A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis[J]. Circulation, 2019, 139:431-443.

[62] Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, Berk JL, Losada López IA, Dispenzieri A, Quan D, Conceição IM, Slama MS, Gillmore JD, Kyriakides T, Ajroud-Driss S, Waddington-Cruz M, Mezei MM, Planté-Bordeneuve V, Attarian S, Mauricio E, Brannagan TH 3rd, Ueda M, Aldinc E, Wang JJ, White MT, Vest J, Berber E, Sweetser MT, Coelho T; patisiran Global OLE study group. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study [J]. Lancet Neurol, 2021, 20:49-59.

[63] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Planté-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH 3rd, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceição I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwoh TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2018, 379:22-31.

[64] Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. Amyloid, 2020, 27:52-58.

[65] Benson MD, Kluve-Beckerman B, Zeldenrust SR, Siesky AM, Bodenmiller DM, Showalter AD, Sloop KW. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides[J]. Muscle Nerve, 2006, 33:609-618.

[66] Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and treatment approaches involving transthyretin in amyloidogenic diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20:2982.

[67] Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, Garg P, Vaishnaw AK, Sweetser MT, Robbie GJ, Vest J. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of transthyretin targeting N-acetylgalactosamine-small interfering ribonucleic acid conjugate, vutrisiran, in healthy subjects[J].

Clin Pharmacol Ther, 2021, 109:372-382.
[68] Viney NJ, Guo S, Tai LJ, Baker BF, Aghajan M, Jung SW, Yu RZ, Booten S, Murray H, Machemer T, Burel S, Murray S, Buchele G, Tsimikas S, Schneider E, Geary RS, Benson MD, Monia BP. Ligand conjugated antisense oligonucleotide for the treatment of transthyretin amyloidosis: preclinical and phase 1 data[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8:652-661.
[69] Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models[J]. J Transl Med, 2010, 8:74.
[70] Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, Perlini S, Saraiva MJ, Merlini G. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase Ⅱ study[J]. Amyloid, 2012, 19 Suppl 1:34-36.
[71] aus dem Siepen F, Buss SJ, Andre F, Seitz S, Giannitsis E, Steen H, Katus HA, Kristen AV. Extracellular remodeling in patients with wild-type amyloidosis consuming epigallocatechin-3-gallate: preliminary results of T1 mapping by cardiac magnetic resonance imaging in a small single center study[J]. Clin Res Cardiol, 2015, 104:640-647.
[72] Ferreira N, Saraiva MJ, Almeida MR. Epigallocatechin-3-gallate as a potential therapeutic drug for TTR-related amyloidosis: "in vivo" evidence from FAP mice models[J]. PLoS One, 2012, 7: e29933.
[73] Goldsteins G, Persson H, Andersson K, Olofsson A, Dacklin I, Edvinsson A, Saraiva MJ, Lundgren E. Exposure of cryptic epitopes on transthyretin only in amyloid and in amyloidogenic mutants[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96:3108-3113.
[74] Higaki JN, Chakrabartty A, Galant NJ, Hadley KC, Hammerson B, Nijjar T, Torres R, Tapia JR, Salmans J, Barbour R, Tam SJ, Flanagan K, Zago W, Kinney GG. Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of transthyretin[J]. Amyloid, 2016, 23:86-97.
[75] Hosoi A, Su Y, Torikai M, Jono H, Ishikawa D, Soejima K, Higuchi H, Guo J, Ueda M, Suenaga G, Motokawa H, Ikeda T, Senju S, Nakashima T, Ando Y. Novel antibody for the treatment of transthyretin amyloidosis[J]. J Biol Chem, 2016, 291:25096-25105.
[76] Ando Y, Ueda M. Antibody therapy for transthyretin-related hereditary amyloid polyneuropathy: another therapeutic option [J]. Amyloid, 2017, 24(sup1):113-114.

（收稿日期：2021-06-03）
（本文编辑：彭一帆）

·小词典·

中英文对照名词词汇（二）

多巴胺D_2受体 dopamine D_2 receptor（D_2R）
多巴胺转运体 dopamine transporter（DAT）
多巴反应性肌张力障碍 dopa-responsive dystonia（DRD）
多重连接依赖性探针扩增
multiplex ligation-dependent probe amplification（MLPA）
多导睡眠图 polysomnography（PSG）
多发性神经病残疾评分
Polyneuropathy Disability Score（PND）
多聚腺苷酸结合蛋白核1基因
polyadenylate-binding protein nuclear 1 gene（PABPN1）
多微小轴空病 multiminicore disease（MmD）
多学科诊疗模式 multi-disciplinary team（MDT）
二甲氨基含笑内酯 dimethylamino micheliolide（DMAMCL）
4',6-二脒基-2-苯基吲哚
4′, 6-diamidino-2-phenylindole（DAPI）
反义寡核苷酸 antisense oligonucleotide（ASO）
C-反应蛋白 C-reactive protein（CRP）
放射免疫沉淀法 radioimmunoprecipitation assay（RIPA）
非翻译区 untranslated region（UTR）
3'非翻译区 3′untranslated region（3′UTR）
5'非翻译区 5′untranslated region（5′UTR）
非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug（NSAID）
6分钟步行试验 6 Minute Walking Test（6MWT）
复合自主神经功能障碍测试
compound autonomic dysfunction score（CADT）
复合自主神经症状量表-31
composite autonomic symptoms scale-31（COMPASS-31）
副肿瘤性周围神经病
paraneoplastic peripheral neuropathy（PPN）
改良Gomori三色 modified Gomori trichrome（MGT）
改良神经损伤+7评分
modified Neuropathy Impairment Score +7（mNIS+7）
改良体重指数 modified body mass index（mBMI）
甘油醛-3-磷酸脱氢酶
glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase（GAPDH）
肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration（HLD）
［Wilson病 Wilson's disease（WD）］
橄榄脑桥小脑萎缩 olivopontocerebellar atrophy（OPCA）
高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff（PAS）
功能磁共振成像
functional magnetic resonance imaging（fMRI）
光密度 optical density（OD）
国际协作共济失调评价量表
International Cooperative Ataxia Rating Scale（ICARS）
国家食品药品监督管理总局
China Food and Drug Administration（CFDA）
国家药品监督管理局
National Medical Products Administration（NMPA）
过氧化物酶增殖激活受体γ共受体1α
peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α
（PGC-1α）
含笑内酯 micheliolide（MCL）
汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale（HAMA）
汉密尔顿抑郁量表
Hamilton Depression Rating Scale（HAMD）