

• 综 述 •

肠道淀粉样变性的临床表现及诊断挑战*

冷瑞华 综述, 吕琳[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400016)

[摘要] 淀粉样变性是一组异质性疾病, 指异常纤维蛋白的细胞外沉积破坏了组织结构和功能。肠道受累是淀粉样变性的一种罕见表现, 其临床表现不一, 包括体重下降、慢性腹泻、腹痛、肠道出血或假性梗阻。内镜下的特点包括细颗粒状外观、糜烂、溃疡、黏膜脆性、结节样隆起或肿瘤样病变。偏光显微镜下结肠黏膜固有层中淀粉样沉积物的刚果红染色呈绿色双折射是淀粉样变性的诊断特征。该综述旨在全面讨论目前有关淀粉样变性的文献, 以阐明肠道淀粉样变性的临床表现、诊断及诊断上的挑战。

[关键词] 肠道淀粉样变性; 临床表现; 鉴别诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.026

中图分类号: R318.14; R322.4; R57

文章编号: 1009-5519(2023)09-1565-06

文献标识码: A

Clinical manifestations and diagnostic challenges of intestinal amyloidosis*

LENG Ruihua, LV Lin[△]

(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Amyloidosis is a group of heterogeneous diseases in which the extracellular deposition of abnormal fibrin disrupts tissue structure and function. Intestinal involvement is a rare manifestation of amyloidosis, with clinical manifestations ranging from weight loss, chronic diarrhea, abdominal pain, intestinal bleeding, or pseudo-obstruction. Endoscopic features include fine-grained appearance, erosion, ulcers, brittle mucosa, nodular eminence, or tumor-like lesions. The Congo red staining of amyloid deposits in the lamina propria of colon mucosa under polarizing microscope shows green birefringence, which is a diagnostic feature of amyloidosis. This review aims to provide a comprehensive review of the current literature on amyloidosis in order to clarify the clinical manifestations, diagnosis, and diagnostic challenges of intestinal amyloidosis.

[Key words] Intestinal amyloidosis; Clinical manifestations; Differential diagnosis

淀粉样变性是一组异质性疾病, 其特点是异常纤维蛋白在细胞外沉积, 破坏了组织结构和功能。淀粉样变性可以是获得性的或遗传性的、系统性的或局部的, 受影响最大的器官包括肾脏、心脏、神经系统或胃肠道。目前, 推荐的淀粉样变性术语以国际淀粉样变性协会的分类为代表, 是基于淀粉样纤维沉积的化学前体结构命名。尽管许多蛋白质均有可能形成淀粉样蛋白纤维, 但最常见的是免疫球蛋白轻链(易发 AL 型淀粉样变性)、转甲状腺素淀粉样蛋白(ATTR)、血清淀粉样 A 蛋白(SAA, 易发 AA 型淀粉样变性), 以及 A β 2 淀粉样蛋白(易发血液透析相关淀粉样蛋白病)^[1-3]。系统性淀粉样变性的临床表现包括乏力、体重减轻、神经病变、心脏病、肾病和关节病等, 其中消化道症状常见, 但这些症状通常是非特异性的, 且表

现形式复杂多样, 包括巨舌、吞咽困难、腹痛、出血、便秘、腹泻、吸收不良和不同程度的消化道出血。胃肠道淀粉样变性最常见的是 AL 型, 其中 λ 轻链异常多于 κ 轻链^[4]。

1 淀粉样变性的基本概念

AL 型淀粉样变性是一种恶性疾病, 其中单克隆免疫球蛋白轻链(λ 或较少见的 κ) 由骨髓中浆细胞克隆产生。这些单克隆免疫球蛋白轻链在细胞外以错误折叠的不溶性蛋白复合物形式沉积, 称之为淀粉样蛋白^[2]。AL 型淀粉样变性是最常见的淀粉样变性类型, 每年 10~12 例/百万人发病, 患者的中位年龄为 63 岁^[5]。AL 型淀粉样变性的临床表现取决于受影响器官的类型和数量, 心脏和肾脏受影响最大, 其次是自主神经系统、肝脏和胃肠道。AL 型淀

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2020GDRC014); 重庆市中青年医学高端人才项目(11-020); 重庆医科大学附属第二医院宽仁英才(骨干人才)项目(13-003-023)。

[△] 通信作者, E-mail: lin-miaomiao@cqmu.edu.cn。

粉样变性中的浆细胞克隆与多发性骨髓瘤克隆中观察到的表型改变相同^[2,5]。AA 型淀粉样变性与感染性、肿瘤性或炎症性疾病有关,其中类风湿性关节炎最常见。淀粉样变性纤维由 SAA 组成,它们是肝脏的急性期反应物。ATTR 是一种少见的淀粉样病变类型,是由转甲状腺素基因突变引起的遗传性疾病,或老年人群中的获得性淀粉样变性疾病^[6]。

胃肠道特异性损害可能是淀粉样变性的唯一表现,或作为系统性淀粉样变性中多器官受累的一个组成部分。除心脏、肾脏或神经系统损伤外,3%~28%确诊患者的消化道受到影响^[7-9]。大多数类型的淀粉样变性可能表现为肠道受累,没有任何特定的内镜特征。基于胃肠道活检结果,AL 型淀粉样变性是最常见的淀粉样变性形式(52.8%~83.3%),其次是 AA 型淀粉样变性(1.5%~16.3%)和 ATTR(4.2%~12.5%)^[8,10]。肠道淀粉样变性的表现与淀粉样物质沉积的部位和沉积物的量有关。当黏膜肌层或黏膜下有少量沉积时,黏膜层保持完整,但活检组织刚果红染色可以出现阳性;当淀粉样物质沉积到一定程度,组织弹性下降,可以表现为黏膜红斑、糜烂、瘀斑;当大量淀粉样物质沉积时,则会出现黏膜下血肿样表现,而血肿吸收后常常表现浅的溃疡;病变进展,反复发作,则会表现为增生息肉样改变;当肠壁全层受累时,纤维组织增生,则可以出现肠腔狭窄,表现为肠梗阻^[11-12]。

肠道淀粉样变性的临床表现复杂且缺乏特异性,很容易被误诊,并与其他消化道疾病混淆,在临床实践中带来诊断上的挑战。首先,淀粉样蛋白在结肠内的沉积与其他疾病类似,如炎症性肠病(IBD)、恶性肿瘤、缺血性结肠炎或胶原性结肠炎^[8-9]。其次,肠道淀粉样变性的临床表现可能从无症状到肠道肿块或自发穿孔,患者通常表现为虚弱无力、疲劳和不明原因的体重下降。此外,还可能表现为腹痛、早饱、恶心、呕吐、腹泻、大便失禁、便秘和消化道出血^[13]。因此,临床医生需要将淀粉样变性纳入诊断工作中,以确诊疾病,进行更有效的治疗。

2 肠道淀粉样变性的临床表现

2.1 腹泻 据 11%~46%的肠道淀粉样变性患者描述,慢性腹泻是最常见的症状之一^[7-8,13-14]。对于不明原因出现腹泻、体重减轻、消化不良或蛋白质丢失的患者,应考虑淀粉样变性。患者的临床表现不具特征性,但通常腹泻时间长(超过 4 周),主要为餐后腹泻,可能伴大便失禁或营养不良^[13,15]。有些患者表现为水样腹泻,无黏液脓血便。极少数患者表现为血性腹泻,伴发热、腹痛或痉挛^[16-18]。复发性腹泻可能伴肌无力、电解质紊乱或下肢周围神经麻痹^[15]。

鉴别诊断需要排除感染性和寄生虫引起的腹泻,包括沙门氏菌、志贺氏菌、弯曲杆菌,以及艰难梭菌分

泌的 A 毒素。在消化道淀粉样变性中,粪便钙卫蛋白水平升高提示肠道轻度炎症^[19]。肠镜检查不具特异性,可能表现为沿结肠突出的血管形态、弥漫分布的瘀斑性黏膜,也可能是结肠和回肠末端的浅层糜烂^[15,20]。在某些患者中可以观察到结肠弥漫性溃疡,伴坏死和出血物质^[18]。通过苏木精-伊红(HE)染色可观察到无定形透明物质浸润沉积在结肠黏膜下壁。此外,可以通过偏光显微镜下刚果红染色检测结肠黏膜固有层中淀粉样沉积物的绿色双折射来确诊淀粉样变性^[15,17-18]。

淀粉样变性患者出现腹泻的机制尚不完全清楚。一般认为,腹泻是由自主神经病变和肠道炎症引起的胃肠道运动障碍导致^[13],小肠蠕动异常促进了细菌对小肠的污染。细菌感染是腹泻的常见病因,应进行常规检测,同时考虑使用抗生素治疗^[21]。此外,胆汁酸吸收不良与胃肠道运动异常有关,也会导致神经病理症状的恶化^[22]。淀粉样变性患者慢性腹泻的治疗主要是为了控制症状。在某些情况下,奥曲肽和类固醇可用于难治性腹泻与蛋白流失性肠病^[23]。肠道受累的因果治疗仅适用于某些类型的淀粉样变性。例如,在 AA 型淀粉样变性中,治疗应着重于基础疾病。对于 AL 型淀粉样变性,其治疗方法最好是大剂量化疗,符合条件的患者应考虑自体干细胞移植。

2.2 营养不良和不明原因的体重下降 针对淀粉样变性的大型临床研究报道称,不明原因的体重减轻是该病最常见的症状^[8,24-25]。营养不良在肠道淀粉样变性患者中很常见,与缺铁性贫血、叶酸和维生素 B12 缺乏或低白蛋白血症有关。此外,营养不良、生活质量差与淀粉样变性患者的生存时间较短之间存在着明显的相关性^[25]。

在淀粉样变性患者中,体重减轻可能在其他任何症状之前发生^[13,26]。其发病机制是多因素的。淀粉样蛋白的沉积通过增强炎症反应和氧化应激,导致新陈代谢增加而引起体重下降^[13]。此外,慢性腹泻、消化不良、恶心呕吐或早饱感对患者能量摄入产生负面影响。在一项分析 AL 型淀粉样变性患者临床特征的研究中,与体重减轻相关的症状是食欲下降(43%)、饮食喜好改变(27%)、早饱(25%)和疲劳(21%)^[25]。这些研究表明,淀粉样变性是不明原因体重减轻的可能病因,尤其是在老年患者中。

在 AA 型淀粉样变性中,肠道淀粉样变性体重减轻的治疗重点是明确诊断及基础疾病治疗。在疾病早期,建议食用少量可溶性纤维和脂肪含量低的膳食,因肠道蠕动障碍出现体重减轻、恶心或呕吐的患者,可以使用脂溶性维生素、药物,促动剂和止吐剂治疗。对于严重吸收不良的患者,全肠外营养可能是有效的^[27]。

2.3 消化道出血 肠道淀粉样变性也可能表现为消

化道出血。患者主诉咖啡色呕吐物或黑便,提示十二指肠出血。便血表现为从下消化道排出鲜红色的血液^[28-29]。4%~36%的消化道淀粉样变性患者会出现肠道出血症状,由糜烂、溃疡或无特定来源的全身性渗出导致^[14,29-30]。通常使用内镜检查,结合肠道活检和淀粉样蛋白沉积的组织病理学分析来确诊。淀粉样变性的内镜特征还包括点状、红斑样病变,表现为扇形溃疡和接触性出血。鉴别诊断应排除胃十二指肠溃疡、肝硬化失代偿期、肠道感染、肠道肿瘤等引起的消化道出血。

已有报道阐述淀粉样变性诱发消化道出血的几种机制。其中一个可能的解释是 AL 型淀粉样变性导致凝血功能异常,增加肠道出血的风险。当肠道和血管壁的所有层均被淀粉样蛋白浸润时,引起肠道缺血,导致弥漫性黏膜渗出,并伴有坏死和淀粉样蛋白在血管壁上沉积。这些因素叠加在一起,使得肠壁脆弱并发生出血。消化道出血可能在没有干预的情况下自行停止;而淀粉样变性引起的出血往往会复发,需要进行内镜下或外科手术处理^[29]。

2.4 肠道蠕动失调和假性梗阻 当患者没有易感因素时,临床医生可能不会怀疑肠道淀粉样变性是造成肠道蠕动障碍和假性梗阻的病因^[30]。肠道淀粉样变性的肠道转运时间延迟与其他系统性疾病(如硬皮病)中的延迟相似,患者通常表现为慢性梗阻性症状,例如便秘,还可能出现腹部剧烈绞痛,停止排便排气及进行性腹胀,腹部 X 线平片显示小肠或大肠明显弥漫性扩张,有不同的气液平面。临床表现和影像学检查结果对急性机械性肠梗阻极具提示意义,是手术干预的适应证。淀粉样变性可以通过结肠活检确诊,有研究表明,粉红色无定形沉积物经刚果红染色后出现典型的苹果绿双折射是肠道淀粉样变性的标志^[31]。

淀粉样变性患者出现肠道蠕动障碍的机制尚不完全清楚。自主神经系统和肠道神经系统功能失调,包括肠道神经内分泌细胞耗竭,可能是很重要的原因。淀粉样蛋白在肠道平滑肌内沉积或淀粉样蛋白渗入肠道神经丛,致使邻近肌纤维产生压力从而诱发肌肉萎缩。淀粉样变性患者的肠道运动障碍是一个连续的过程,首先是淀粉样蛋白在血管内沉积,继发肌肉层受累,并潜移默化影响肠道神经丛,最后出现严重肠道运动障碍的临床症状^[32]。

2.5 穿孔 穿孔是一种非常罕见的肠道淀粉样变性并发症,可能是肠道淀粉样变性的首发症状,通常需要手术干预^[33-34]。在这种情况下,患者突发剧烈腹痛,伴有腹壁压痛和腹膜炎征兆,腹部 X 线平片或 CT 显示穿孔结肠周围有腔外游离空气和粪便,肠穿孔和急性弥漫性腹膜炎诊断明确后,应进行紧急探查性剖腹手术。有研究结果显示,在 1 例肠道淀粉样变性患

者的结肠组织中,可以观察到直径 4 cm 的穿孔,伴周围水肿,乙状结肠肠系膜部位有坏死组织;在所有病例中,组织学检查均显示血管壁增厚,刚果红染色呈阳性,血管腔狭窄,小肠缺血性改变^[35]。

肠穿孔的机制基于大量淀粉样蛋白沉积,诱发血管腔狭窄并导致肠道缺血性改变。在大多数情况下,黏膜下血管是淀粉样蛋白沉积最早和最频繁的部位。淀粉样蛋白纤维在血管和肠壁中逐渐累积,造成黏膜损伤,血管受累导致缺血性改变,引起血管闭塞,造成梗死或穿孔^[35]。

2.6 淀粉样瘤 在 3.5% 的淀粉样变性患者中可检测到肿瘤样病变,即淀粉样瘤,可出现在消化道、肺部、膀胱、前列腺、咽喉和前纵隔多个部位^[3]。淀粉样瘤可能为单个或多个,出现在消化道的各个部位,最常见的是小肠和结肠。小肠淀粉样瘤缺乏肠外表现,十分罕见,通常在切除后才被发现。结肠淀粉样瘤患者主诉便秘、进行性腹胀,腹部 X 线检查显示结肠扩张;一些患者表现为反复出血,在病理检查中可以观察到肿瘤邻近区域的血管壁上有淀粉样蛋白沉积^[3,36]。

淀粉样瘤在肠镜下表现为环形肿瘤样病变,类似于结肠癌。应仔细鉴别淀粉样瘤与肠道淋巴瘤、腺癌和胃肠道间质瘤。为了明确诊断,推荐多次活检,包括病变处及外观正常的肠道黏膜。对于发育不良的腺体增生和肿瘤性浸润,淀粉样瘤的分析结果可能为阴性。这种肿瘤样病变的发展机制尚不清楚,可能是由于血管壁上的淀粉样蛋白沉积物引起缺血性改变,诱发结节样隆起。广泛的淀粉样蛋白沉积影响到整个血管壁的厚度,破坏了黏膜,并使淀粉样蛋白深入浸润到固有肌层中,从而导致血管管腔狭窄。

3 肠道淀粉样变性的诊断挑战

3.1 肠道淀粉样变性的诊断 由于胃肠道常在系统性淀粉样变性的早期阶段受累,甚至没有任何临床症状。如果没有已知的淀粉样变性病史,肠道受累的临床诊断是非常困难的。内镜下肠道淀粉样变性没有特异性,其特点是细小的颗粒状外观、糜烂、溃疡、黏膜易碎或结节样隆起^[19,25]。组织病理学结果与不同类型的淀粉样纤维蛋白相关。诊断淀粉样蛋白病的“金标准”是对受影响的器官进行组织活检,然后进行刚果红染色,阳性样本表现为偏振光下绿色双折射^[21,25]。在 AA 型淀粉样变性患者中,淀粉样蛋白主要沉积在胃肠道黏膜固有层和黏膜下血管周围壁^[21]。因此,AA 型淀粉样变性患者在内镜下可观察到细小颗粒状的组织黏膜易碎。相反,在 AL 型淀粉样变性的患者中,淀粉样蛋白倾向于在黏膜、黏膜下层和固有肌层大量沉积。在内镜下,AL 型淀粉样变性的特征性表现是多发性息肉状隆起和褶皱增厚。

从安全性和敏感性角度来说,消化道是活检的首

选部位,上消化道活检结果显示,胃和十二指肠的活检阳性率(91.3%)高于仅取自胃的活检(62.1%);此外,十二指肠活检的高灵敏度与以下发现相一致:淀粉样变中小肠最易受累及^[7]。然而,除了十二指肠和回肠的远端部分,小肠在内镜检查中相对难以进入。对于某些患者,胶囊内镜检查有助于发现局限于空肠的病变,这些病变的内镜下超声检查可以发现黏膜和黏膜下层的低回声增厚^[37]。钡剂灌肠或 CT 检查是非特异性的,其特点是肠道褶皱有规律地增厚,回肠空肠化和颗粒状黏膜形态。在结肠受累的情况下,CT 可观察到管腔变窄和结肠肠壁消失^[38]。

淀粉样变性可基于组织病理学做出诊断,然而内镜成像和刚果红染色均不能辨别淀粉样变性的亚型。淀粉样蛋白的分型对做出正确诊断并启动正确治疗尤为重要。目前,辨别淀粉样蛋白类型的最佳方法是免疫组织化学、免疫电子显微镜或质谱分析(特异度和敏感度最高)^[5,39]。目前,还缺乏特定的生物学标志物来诊断或预测淀粉样变性。N-末端脑钠肽(NT-proBNP)在心脏受累的早期阶段会升高;蛋白尿可能是肾淀粉样变性的首发症状^[5]。所有患者均应进行血清游离轻链和血清、尿液免疫固定电泳检查。在淀粉样变性的案例中,其他器官的浸润,特别是心脏和肾脏,均应使用实验室和影像学方法进行评估。建议谨慎使用侵入性检查,首选腹腔镜下脂肪抽吸术、周围组织活检。肾脏或肝脏等受累器官的活检具有高灵敏度,但也有发生并发症的风险,只有在其他方法无法确诊淀粉样变性时才考虑行活检^[2,5]。

3.2 诊断上的挑战 肠道淀粉样变性很容易被误诊,并与消化道的其他疾病混淆,尤其是 IBD。JEAN 等^[40]报道了一个有遗传性溶菌酶淀粉样变性病史的家族,其临床表现仅限于胃肠道。该家族的 3 个成员有腹痛、腹泻和直肠出血表现,结肠镜提示全结肠炎,最初被诊断为 IBD,最后在直肠结肠活检,以及胃和十二指肠的活检中,除炎症性病变外,发现了淀粉样蛋白沉积。其中 1 例患者出现了回肠溃疡,经内镜检查证实,诊断为 IBD,但结肠活检显示淀粉样蛋白沉积,并未发现炎症浸润^[40]。同类型的患者有非特异性 IBD 症状,炎症性结肠炎的标准治疗对部分患者有效。一些患者也可能有系统性淀粉样变性的症状,如巨舌或蛋白尿,这是肾脏受累的特征。这些观察结果有助于淀粉样变性的最终诊断^[7,14]。如果只有一个器官受累,很难识别这种疾病。这些研究表明,临床上需要高度怀疑并对有非特异性症状的患者进行淀粉样变性的早期诊断。

IBD 患者继发性淀粉样变性的发病率为 0.53%~2.00%;流行病学数据表明,此数据可能被低估;患有 AA 型淀粉样变性的 IBD 患者与蛋白尿和心脏并发症明显相关,包括心肌病、心力衰竭或心房

颤动^[41]。因此,这些患者应接受常规的肾脏和心脏疾病筛查。参与 IBD 患者治疗的医生应警惕并识别淀粉样变性的早期表现。淀粉样变性最常见的表型是具有侵袭性和广泛性特征的克罗恩病、瘻管和肛周疾病,或出现蛋白尿和肾衰竭的男性^[42]。

淀粉样变性的临床和内镜成像与其他肠道疾病非常相似,只有在病理检查后才有可能做出最终诊断难度。在 1 例 61 岁患有白塞氏病(BD)伴随大量血便的患者中^[42],结肠镜检查提示多个小圆形溃疡从升结肠延伸到横结肠,活检发现血管壁上有无定形的嗜酸性细胞外沉积物,这些沉积物在刚果红染色中呈阳性,并在偏振光下显示出苹果绿双折射。此外,免疫组织化学显示沉积物 λ 轻链呈阳性。这些证据增加了 AL 型淀粉样变性的额外诊断难度。在这个病例中,内镜图像与通常在 BD 中观察到的图像不同,在 BD 中多节段和弥漫性结肠受累是罕见的,而这些图像表现为 BD 疾病和肠道 AL 型淀粉样变性的内镜特征的视觉组合^[42-43]。

4 小 结

肠道淀粉样变性的临床表现不典型,患者通常表现为虚弱无力、疲劳和不明原因的体重下降;还可能出现腹痛、早饱、恶心、呕吐、腹泻、大便失禁、便秘和消化道出血。建立准确的诊断需要通过仔细的内镜检查、影像学和组织病理学评估。消化科医生必须了解肠道淀粉样变性的成像结果,以做出正确的鉴别诊断。这些能力将有助于正确诊断和治疗管理。肠道淀粉样变性可能会出现比以前认为的更多种类的临床症状,最终诊断需要在活检的基础上进行组织病理学的确认和亚型评估,应积极利用内镜进行病理检查,目前几种类型的淀粉样变性是可以治疗的,并且在疾病的初始阶段就能取得最佳效果。总之,肠道淀粉样变性临床症状不典型,容易漏诊,其正确的诊断需要许多不同学科医生的合作,在临床工作中应提高对该种疾病的认识,做到早发现、早诊断、早治疗,从而改善患者生存质量。

参考文献

- [1] SIPE J D, BENSON M D, BUXBAUM J N, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: Chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines [J]. *Amyloid*, 2016, 23 (4): 209-213.
- [2] WECHALEKAR A D, GILLMORE J D, HAWKINS P N. Systemic amyloidosis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10038): 2641-2654.
- [3] MATSUDA M, KATO H, IKEDA S. Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients

- with systemic AL amyloidosis: A retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms[J]. *Intern Med*, 2014, 53(5):403-412.
- [4] 齐凤祥,张颖,季英兰,等. 淀粉样变性的消化系统表现[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(4):260-266.
- [5] FOTIOU D, DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E. Systemic AL amyloidosis: Current approaches to diagnosis and management[J]. *Hemasphere*, 2020, 4(4):e454.
- [6] SEKIJIMA Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: Clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(9):1036-1043.
- [7] OKUDA Y, YAMADA T, UEDA M, et al. First nationwide survey of 199 patients with amyloid A amyloidosis in Japan [J]. *Intern Med*, 2018, 57(23):3351-3355.
- [8] LIM A Y, LEE J H, JUNG K S, et al. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: A single-center experience[J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(4):496-505.
- [9] YEN T, CHEN F W, WITTELES R M, et al. Clinical implications of gastrointestinal symptoms in systemic amyloidosis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(4):e13229.
- [10] FREUDENTHALER S, HEGENBART U, SCHÖNLANDE S, et al. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients[J]. *Virchows Arch*, 2016, 468(5):569-577.
- [11] WESTERMARK G T, FÄNDRICH M, WESTERMARK P. AA amyloidosis: Pathogenesis and targeted therapy [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10:321-344.
- [12] ALAHDAB F, SALIGRAM S. Gastrointestinal amyloidosis and multiple myeloma [J]. *J Gen Intern Med*, 2015, 30(2):261-262.
- [13] NAKOV R, SARAFOV S, NAKOV V, et al. Gastrointestinal manifestations in hereditary transthyretin amyloidosis associated with Glu89Gln mutation[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28(4):421-426.
- [14] SHIMAZAKI C, HATA H, IIDA S, et al. Nationwide survey of 741 patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis in Japan [J]. *Intern Med*, 2018, 57(2):181-187.
- [15] ASAKURA K, YANAI S, NAKAMURA S, et al. Endoscopic findings of small-bowel lesions in familial amyloid polyneuropathy: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11):e2896.
- [16] ZHANG J, SHAO C, ZHU J, et al. Abdominal distension and diarrhea as the main symptoms of primary amyloidosis: A case report and literature review [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5):1809-1811.
- [17] MEIRA T, SOUSA R, CORDEIRO A, et al. Intestinal amyloidosis in common variable immunodeficiency and rheumatoid arthritis [J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2015, 2015:405695.
- [18] KIM S H, KIM J H, GU M J. Secondary intestinal amyloidosis presenting intractable hematochezia: A case report and literature review [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(4):1805-1808.
- [19] NAKOV R, SARAFOV S, NAKOV V, et al. Transthyretin amyloidosis with gastrointestinal manifestation: A case report [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28(3):359-361.
- [20] AZZAM A, BALASUBRAMANIAM R, SAFA S, et al. Malabsorption secondary to gout-induced amyloidosis [J]. *ACG Case Rep J*, 2017, 4:e32.
- [21] OBICI L, SUHR O B. Diagnosis and treatment of gastrointestinal dysfunction in hereditary TTR amyloidosis [J]. *Clin Auton Res*, 2019, 29(Suppl 1):55-63.
- [22] WIXNER J, SUHR O B, ANAN I. Management of gastrointestinal complications in hereditary transthyretin amyloidosis: A single-center experience over 40 years [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(1):73-81.
- [23] SHIN J K, JUNG Y H, BAE M N, et al. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with octreotide in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(2):406-411.
- [24] COWAN A J, SKINNER M, SELDIN D C, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: A 13-year, single-center, referral experience [J]. *Haematologica*, 2013, 98(1):141-146.
- [25] SATTIANAYAGAM P T, LANE T, FOX Z, et

- al. A prospective study of nutritional status in immunoglobulin light chain amyloidosis [J]. *Haematologica*, 2013, 98(1):136-140.
- [26] WIXNER J, MUNDAYAT R, KARAYAL O N, et al. THAOS investigators. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis-common complications of a rare disease[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9:61.
- [27] PARK S W, JEE S R, KIM J H, et al. Duodenal amyloidosis secondary to ulcerative colitis[J]. *Intest Res*, 2018, 16(1):151-154.
- [28] SHIRATORI Y, FUKUDA K, IKEYA T, et al. Primary gastrointestinal amyloidosis with gastrointestinal hemorrhage and intestinal pseudo-obstruction; A report of a rare case[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2019, 12(3):258-262.
- [29] ALI M F, PATEL A, MULLER S, et al. Rare presentation of primary (AL) amyloidosis as gastrointestinal hemorrhage without systemic involvement[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2014, 6(4):144-147.
- [30] LEONG R Y, NIO K, PLUMLEY L, et al. Systemic amyloidosis causing intestinal hemorrhage and pseudo-obstruction[J]. *J Surg Case Rep*, 2014, 2014(9):rju087.
- [31] WETWITTAYAKHLANG P, SRIPONGPUN P, JANDEE S. Primary gastrointestinal amyloidosis; An unusual cause of acute intestinal pseudo-obstruction [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2019, 13(3):462-467.
- [32] DEN BRABER-YMKER M, HEIJKER S, LAMMENS M, et al. Intestinal involvement in amyloidosis is a sequential process[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(12):e13469.
- [33] USSIA A, VACCARI S, LAURO A, et al. Colonic Perforation as initial presentation of amyloid disease; Case report and literature review [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(2):391-398.
- [34] SHAULOV A, AVIVI I, COHEN Y, et al. Gastrointestinal perforation in light chain amyloidosis in the era of novel agent therapy-a case series and review of the literature [J]. *Amyloid*, 2018, 25(1):11-17.
- [35] HARADA K, ICHIKAWA D, KONISHI H, et al. Perforation of the sigmoid colon and massive ischemia of the small intestine caused by amyloidosis associated with multiple myeloma: A case report[J]. *Int Surg*, 2014, 99(6):685-690.
- [36] EGELI T, SOKMEN S, AKARSU M, et al. Mechanical bowel obstruction due to localized extensive amyloidotic involvement in the left colon[J]. *Indian J Surg*, 2015, 77(Suppl 1):94-96.
- [37] CHOI J H, KO B M, KIM C, et al. A case of localized amyloid light-chain amyloidosis in the small intestine[J]. *Intest Res*, 2014, 12(3):245-250.
- [38] ÖZCAN H N, HALILOĞLU M, SÖKMENS ÜER C, et al. Imaging for abdominal involvement in amyloidosis[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2017, 23(4):282-285.
- [39] GERTZ M, ADAMS D, ANDO Y, et al. Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner[J]. *BMC Fam Pract*, 2020, 21(1):198.
- [40] JEAN E, EBBO M, VALLEIX S, et al. A new family with hereditary lysozyme amyloidosis with gastritis and inflammatory bowel disease as prevailing symptoms [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14:159.
- [41] CUQUERELLA J T, BOSCA-WATTS M M, AUSEJO R A, et al. Amyloidosis in inflammatory bowel disease: a systematic review of epidemiology, clinical features, and treatment[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(10):1245-1253.
- [42] SATO S, YASHIRO M, MATSUOKA N, et al. Behçet disease associated with gastrointestinal amyloidosis manifested as hematochezia: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(26):e11153.
- [43] SKEF W, HAMILTON M J, ARAYSSI T. Gastrointestinal Behçet's disease: A review [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(13):3801-3812.

(收稿日期:2022-11-17 修回日期:2023-04-10)