XXXX DOI:

以消化系统症状和自主神经功能障碍为突出表现的遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性:1例病例报道

陈靓婧[1],张海南[1],王春喻[2],黄 惠[2],秦利霞[1]
(1.中南大学湘雅二医院神经内科,长沙 410011;2.中南大学湘雅二医院医学遗传科/湖南省遗传性出生缺陷与罕见病临床研究中心,长沙 410011)

【摘 要】目的:探讨遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性的临床特点、诊断经过及鉴别诊断要点。**方法:**通过回顾性分析1例遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性患者的临床资料,系统总结其临床表现、辅助检查结果、诊断经过及基因检测结果,并结合相关文献进行讨论。**结果:**患者以进行性加重的胃肠道功能紊乱为首发表现,伴显著自主神经功能障碍,主要表现为体位性低血压、排尿排便异常,同时出现四肢麻木及感觉减退等周围神经受累表现。最终经基因检测发现*B2M*存在致病性变异,确诊为遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性。**结论:**遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性临床罕见,起病隐匿,累及多系统,易误诊或漏诊。对于以进行性胃肠道功能紊乱为主要表现并合并体位性低血压等自主神经功能障碍的患者,应警惕遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性的可能,尽早完善基因检测有助于疾病的早期诊断及规范化管理。

【关键词】遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性;自主神经功能障碍;体位性低血压;胃肠道功能紊乱
【中图分类号】R747 **【文献标志码】**A

Hereditary β2-microglobulin amyloidosis with prominent gastrointestinal symptoms and autonomic dysfunction: a case report

Chen Liangjing[1], Zhang Hainan[1], Wang Chunyu[2], Huang Hui[2], Qin Lixia[1]
(*1.Department of Neurology, The Second Xiangya Hospital of Central South University;*
2.Department of Medical Genetics, The Second Xiangya Hospital of Central South University/
Hunan Province Clinical Research Center for Genetic Birth Defects and Rare Diseases)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical characteristics, diagnostic process, and key points for differential diagnosis of hereditary β2-microglobulin amyloidosis. ***Methods*:** The clinical data of a patient with hereditary β2-microglobulin amyloidosis were retrospectively analyzed. The clinical manifestations, auxiliary examination findings, diagnostic process, and genetic testing results were systematically summarized and discussed in conjunction with relevant literature. ***Results*:** The patient initially presented with progressively worsening gastrointestinal dysfunction, accompanied by prominent autonomic dysfunction mainly manifested as orthostatic hypotension and abnormalities in urination and defecation, together with peripheral nerve involvement characterized by numbness and sensory impairment of the extremities. Genetic testing ultimately identified a pathogenic variant in the *B2M* gene, confirming the diagnosis of hereditary β2-microglobulin amyloidosis. ***Conclusion*:** Hereditary β2-microglobulin amyloidosis is a clinically rare entity with an insidious onset and multisystem involvement, rendering it susceptible to misdiagnosis or missed diagnosis. For patients predominantly presenting with progressive gastrointestinal dysfunction accompanied by autonomic disturbances such as orthostatic hypotension, clinicians should be alert to the possibility of hereditary β2-microglobulin amyloidosis. Early genetic testing may facilitate the early diagnosis and standardized management of the disease.

【Key words】hereditary β2-microglobulin amyloidosis; autonomic dysfunction; orthostatic hypotension; gastrointestinal dysfunction

作者介绍:陈靓婧,Email:15688261838@163.com,
研究方向:神经退行性疾病(如帕金森病)。
通信作者:秦利霞,Email:qinlixia1027@csu.edu.cn。
基金项目:湖南省青年科学基金资助项目(编号:2026JJ60277)。

系统性淀粉样变性是一类罕见疾病,英国流行病学研究显示其年发病率约为0.8/10万人年[1]。其病理表现为不溶性淀粉样蛋白纤维在全身多个组织器官的细胞外沉积[2]。迄今为止,已鉴定出42种淀粉样蛋白,其中19种会导致系统性淀粉样变性[3]。

遗传性淀粉样变性作为1组疾病，包括1组常染色体显性遗传疾病，通常与编码淀粉样前体蛋白的单点基因突变有关。这些疾病通常表现出不同的临床表型、外显率和进展速度，其中最常见的是转甲状腺素蛋白淀粉样变性[4-5]。除转甲状腺素蛋白淀粉样变性外，近年来研究发现*B2M*基因突变亦可导致极为罕见的遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性。与长期透析相关的β2-微球蛋白淀粉样变性不同，由*B2M*基因突变引起的遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性极为罕见，目前全球报道病例数量十分有限，其临床表型尚未被充分认识。现有研究显示，该疾病可累及周围神经系统、自主神经系统及消化系统，但由于临床表现缺乏特异性，患者常被误诊为炎性周围神经病、胃肠道功能紊乱或自主神经疾病，从而延误诊断[6-9]。本文报道1例以进行性加重的胃肠道功能紊乱、体位性低血压、排尿排便异常及四肢麻木、感觉减退为主要表现的遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性病例，以提高临床医师对该类罕见遗传性淀粉样变性的认识，并为临床早期识别提供参考。

1 病例报道

1.1 病例介绍

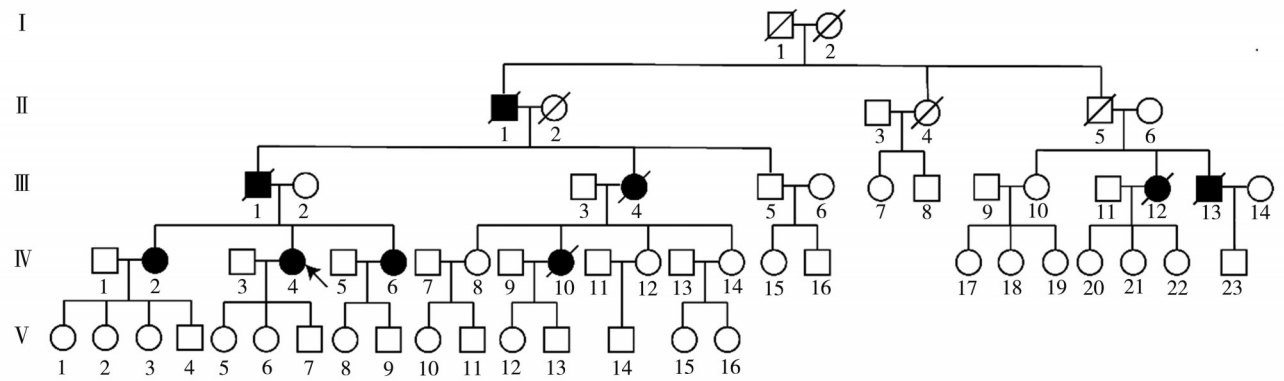
患者，女，40岁，因“大便习惯改变7年余，呕吐、头晕1年余，再发加重2个月余”于2026年3月就诊于中南大学湘雅二医院消化内科。

患者于2019年无明显诱因出现便秘，3~4 d/次，粪便干结，无排便不尽感。后逐渐出现服用油腻、生冷食物后腹泻，粪便不成形，无脓血、泡沫以及臭味，3~4次/d。2023年开始自觉面部紧绷不适感，无明显感觉减退，无肢体麻木、乏力等不适。2024年8月左右出现明显双眼干涩，畏风畏光，结膜红肿，视物模糊，伴有口干，需频繁饮水，吞咽干食困难，无饮水呛咳，否认关节疼痛、皮疹、口腔溃疡及出汗异常，曾于外院拟诊为“干燥综合征”予以治疗，症状无明显改善。2025年2月服用中药（具体不详）后开始出现呕吐，表现为干呕，呕吐物为胃内容物，无咖啡色液体。之后频繁干呕，多为空腹时出现，呕吐后症状可稍缓解，食欲明显减退。伴有腹泻、呃逆，无腹痛、腹胀、烧心、黑便，不可自行缓解。此外，患者出现四肢远端对称性麻木，伴双下肢温度觉减退。患者体位改变时出现黑矇、头晕，无天旋地转感，晨起时明显，站立1 min后即觉头晕，伴心悸，需平卧休息。呕吐或咳嗽时漏尿，平时有尿意但较难排解，有排尿不尽感。至当地医院就诊，予以对症支持治疗之后症状稍好转，出院后症状反复。2个月前呕吐进展到10~20次/d，遂至本院就诊。起病以来，患者精神、睡眠、情绪欠佳，食欲减退，体重明显下降。

既往史：否认高血压、糖尿病等慢性病史。个人史：出生于湖南省，久居本地，否认吸烟史，否认饮酒史，否认毒物接触史，否认冶游史。月经史：初潮年龄14岁，已绝经，绝经年龄38岁。既往月经量中等，色红，无血块，无痛经。婚姻生育史：适龄结婚，育有2女1子，子女体健。家族史：父母非近亲结婚，但家族中有多位类似表现者。父亲（Ⅲ1）38岁去世，有轻度腹泻、视力逐渐减退病史（具体不详）。母亲61岁，体健。大姐（Ⅳ2）43岁，有腹泻、呕吐病史，妹妹（Ⅳ6）38岁，有轻微腹泻、呕吐病史。姑妈（Ⅲ4）36岁去世，有腹泻、呕吐、极度消瘦病史，姑妈（Ⅲ4）的二女儿（Ⅳ10）41岁去世，有腹泻、呕吐病史，余3个女儿体健。叔叔有皮肤过敏，无腹泻、呕吐症状。爷爷40余岁去世，有腹泻、视力减退史。叔爷爷30多岁去世，疑似肺结核，育有2女1子，二女儿（Ⅲ12）30余岁去世，有腹泻、呕吐病史，小儿子（Ⅲ13）30余岁去世，有腹泻病史。具体如图1所示。

1.2 体格检查

身高：155 cm，体质量：36 kg，体质指数（body mass index，BMI）：15 kg/m^2。体温：36.5 ℃，脉搏：90次/min，呼吸：19次/min，入院时血压：96/67 mmHg（平卧位）。体型消瘦，贫血貌，神志清楚，精神差，自动体位，查体合作。心律齐，叩诊心界不大，各瓣膜区听诊未闻及杂音。颈静脉无怒张，皮肤粗糙，营养状态差，双下肢无水肿。高级智能未见明显异常。双侧瞳孔3 mm，对光反射迟钝。角膜反射正常，双眼睑闭合有力，角膜混浊，有溃疡，眼球活动自如，未见复视和眼球震



注：正方形代表男性；圆形代表女性；黑色实心代表受累者（患者）；白色空心代表未受累者（健康成员）；斜线代表已故；箭头指示先证者（Ⅳ4）

图1 家系图

颤，双侧面部痛温觉无减退。双侧颞肌、咀嚼肌对称有力，双侧额纹、鼻唇沟对称。可见龋齿、牙龈红肿、牙齿脱落，伸舌居中，无震颤，咽部无充血，悬雍垂居中，双侧软腭上抬有力，咽反射存在。可见舌体肥大。舟状腹，未见腹壁静脉曲张，无胃肠型及蠕动波，全腹无压痛、反跳痛及腹肌紧张，未触及腹部包块，肝、脾肋缘下未触及，墨菲征阴性，肝、脾区无叩击痛，腹部移动性浊音阴性。四肢肌肉萎缩，双上肢肌力4级，双下肢肌力3级，四肢浅感觉减退，深感觉正常。肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡骨膜反射对称引出，膝腱反射和踝反射未引出。双侧指鼻试验、轮替试验、跟膝胫试验正常。双侧Babinski征和Chaddock征均阴性。脑膜刺激征阴性。

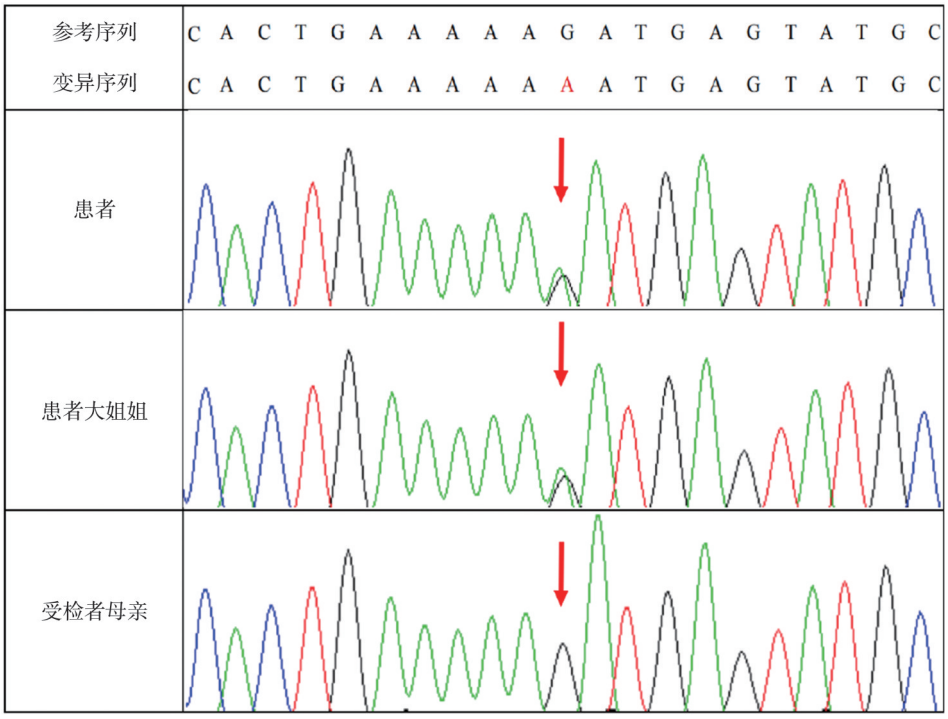
1.3 辅助检查

实验室检查：血常规示红细胞计数3.86×10^{12}/L，白细胞计数6.59×10^{9}/L，血红蛋白107 g/L，血小板计数159×10^{9}/L，中性粒细胞比值74.8%，淋巴细胞比值19.3%。肝功能示白蛋白31.7 g/L。肾功能示肌酐24.0 μmol/L，尿酸30.0 μmol/L。电解质示钠117.2 mmol/L，氯81.8 mmol/L，碳酸氢盐20.3 mmol/L，阴离子间隙18.8 mmol/L，钙1.95 mmol/L，磷0.64 mmol/L，镁0.69 mmol/L。β-羟基丁酸0.02 mmol/L，空腹葡萄糖6.48 mmol/L，糖化血红蛋白5.9%。血脂检查示高密度脂蛋白胆固醇0.96 mmol/L，载脂蛋白-A1 1.01 g/L，脂蛋白α 476.2 mg/L。N端脑利钠肽前体179.0 pg/mL，乳酸脱氢酶254.0 U/L，肌酸激酶38.0 U/L，高敏肌钙蛋白T 21.10 pg/mL。C反应蛋白0.04 mg/L，红细胞沉降率5 mm/h。β-人绒毛膜促性腺激素<1.20 mIU/mL。幽门螺杆菌抗体检查阴性，梅毒螺旋体抗体、人类免疫缺陷病毒抗体阴性。凝血功能、甲状腺功能3项未见异常。血铅35.9 μg/L。抗核抗体、抗核抗体谱、血管炎6项均阴性。

普通X线检查：考虑小肠不全性梗阻可能，小肠排空延迟。肺部计算机断层扫描（computed tomography，CT）、小肠计算机断层扫描（computed tomography enterography，CTE）：肝S8小囊肿，右肾囊肿，双肺散在结节，LU-RADS 2~3类。肠镜：所见末端回肠及结肠镜检查未见明显异常，内痔。胰腺超声内镜：未见明显异常。头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）平扫、增强未见明显异常。心电图：窦性心动过速（心率112次/min）伴文氏型传导阻滞，文氏点提前，不排除合并房室结双径路，电轴右偏，可见交界性逸搏，呈不完全性干扰性房室脱节部分导联T波改变。心脏彩超：室壁稍增厚、心肌回声增粗，考虑淀粉样变性可能，建议追踪观察三尖瓣反流（轻度）心界下移，左室收缩功能测值正常范围。心脏MRI：考虑左室心肌病变。神经肌电图：双手、双足皮肤交感反应异常电生理改变，四肢神经传导未见明显异常。膀胱残余尿量测定：排尿后残余尿量约210 mL。

住院期间卧立位血压测定：平卧血压72/45 mmHg，脉搏85次/min；站立1 min血压61/31 mmHg，脉搏87次/min；站立2 min血压59/27 mmHg，脉搏90次/min；患者站立后感肢体麻木，站立约2 min后感头晕不适，转为坐位。坐位血压63/36 mmHg，脉搏86次/min，恢复平卧1 min血压70/43 mmHg，脉搏86次/min；恢复平卧2 min血压84/53 mmHg，脉搏85次/min。

基因检测：患者外周血DNA行二代测序检出*B2M*基因c.286G>A（p.Asp96Asn，即p.Asp76Asn，D76N）杂合变异，后经Sanger测序验证，考虑遗传性系统性淀粉样变性6型（hereditary systemic amyloidosis-6，AMYLD6）。具体如图2所示。



注：患者及其大姐检出B2M基因NM_004048.4:c.286G>A/p.Asp76Asn杂合变异，患者母亲未检出，红色箭头为检测位点

图2 Sanger测序验证*B2M*基因NM_004048.4:c.286G>A/p.Asp76Asn杂合变异

1.4 治疗经过及疗效

针对患者严重营养不良、胃肠道症状、电解质紊乱、多系统自主神经功能障碍及肺部感染等复杂情况，入院后组织神经内科、消化内科、营养科、中医科、康复科及泌尿外科进行多学科联合诊疗，制定个体化综合支持治疗方案，实施个体化干预。

1.4.1 营养支持治疗 患者入院时极度消瘦，长期反复呕吐，血清白蛋白31.7 g/L，BMI：15 kg/m^2。营养科会诊后采用营养风险筛查量表（Nutritional Risk Screening 2002，NRS-2002）进行评估。根据患者近1周进食量明显减少（评分1分）、BMI<18.5 kg/m^{2}提示营养状态受损（评分1分）及存在严重慢性消耗性疾病（评分2分），总分4分，提示患者存在营养风险。进一步依据全球营养不良领导者倡议（Global Leadership Initiative on Malnutrition，GLIM）标准进行营养评估，患者符合表型标准中BMI显著降低（BMI<18.5 kg/m^2）及病因标准中长期摄入不足合并慢性疾病消耗状态，诊断为重度营养不良。营养科会诊后制定肠内营养联合肠外营养支持方案。

肠内营养方面，在患者可耐受进食的基础上予以整蛋白型肠内营养制剂（能全素）15 g/次（约3平匙）溶于200 mL温开水口服，4~5次/d，从低浓度开始逐渐增加浓度及摄入量，动态评估胃肠耐受性。肠外营养方面采用补充性肠外营养，经中心静脉途径给予复方氨基酸注射液（18AA-Ⅶ）300 mL、脂肪乳注射液150 mL、50%葡萄糖注射液100 mL、10%葡萄糖注射液200 mL及5%葡萄糖注射液200 mL静脉滴注，每日1次，同时补充脂溶性维生素、水溶性维生素及多种微量元素，以维持基础能量供给并纠正负氮平衡。总热量供给控制在1 300~1 500 kcal/d，维持热氮比约109:1，持续输注时间超过12 h。治疗期间动态监测血糖、肝肾功能及血脂水平，逐步改善患者营养状态。

随着呕吐症状逐渐控制，为减少长期肠外营养相关并发症并促进肠道功能恢复，后期留置鼻饲管建立肠内营养支持通路。给予整蛋白型肠内营养制剂经鼻饲管持续泵入，初始速度20 mL/h，根据胃肠耐受性逐渐增加至50~80 mL/h，同时辅以少量流质经口进食训练。鼻饲期间动态监测胃潴留量、腹胀、腹泻及误吸风险。经持续营养支持后患者进食耐受性逐渐改善，全身乏力及消瘦较前好转。

1.4.2 胃肠道对症治疗 针对患者持续恶心、频繁呕吐及胃肠自主神经功能障碍，以抑酸、止吐及促进胃肠动力治疗为主。给予艾司奥美拉唑钠40 mg静脉滴注，每日1次抑制胃酸分泌；多潘立酮片10 mg口服，每日3次促进胃排空；莫沙必利片5 mg口服，每日3次改善胃肠动力；硫糖铝混悬液1 g口服，每日3次保护胃黏膜；米曲菌胰酶片2片口服，每日3次改善消化功能。此外，针对患者胃肠道症状迁延不愈，中医科会诊后辨证为脾胃虚弱、胃失和降，给予针灸治疗，以调和脾胃、降逆止呕为主。针灸治疗后患者呕吐症状改善，恶心症状减轻，后应家属要求停止针灸治疗，给予四磨汤口服液20 mL口服，每日3次。治疗期间患者呕吐频率逐渐下降，由入院时近20次/d减少至偶发呕吐，治疗后期未再出现呕吐。

1.4.3 纠正电解质紊乱治疗 患者长期呕吐及摄入不足导致严重电解质紊乱，入院后积极纠正低钠血症、低钾血症、低镁血症及低磷血症。患者入院时血钠最低117.2 mmol/L，考虑慢性低钠血症合并容量不足，予10%浓氯化钠注射液30 mL加入0.9%氯化钠注射液250 mL静脉滴注，每日1次，同时口服氯化钠胶囊1 g，每日3次，并适当限制自由水摄入，每12 h复查电解质，控制24 h内血钠升高幅度不超过8 mmol/L。针对低钾血症（住院期间最低2.99 mmol/L）给予15%氯化钾注射液10~15 mL加入500 mL液体经中心静脉补钾，每日1次，并联合氯化钾缓释片0.5 g口服，每日3次。对于低镁血症及低磷血症分别给予硫酸镁注射液1 g静脉滴注每日1次及复合磷酸氢钾注射液静脉滴注补充，同时补充葡萄糖酸钙维持电解质平衡。经治疗后血钠逐渐升至136.8 mmol/L，低钾、低镁及低磷血症逐步纠正。

1.4.4 体位性低血压治疗 患者入院后卧立位血压监测提示明显自主神经原性体位性低血压，站立后最低血压可降至59/27 mmHg。参考《直立性低血压诊断与处理中国多学科专家共识》采取药物联合非药物综合干预。药物治疗方面给予盐酸米多君片2.5 mg口服，每日2次，以增加外周血管阻力；同时给予甲钴胺注射液0.5 mg肌内注射，每周3次及维生素B1注射液100 mg肌肉注射每日1次进行营养神经治疗。非药物治疗方面，指导患者每日保证液体摄入2~3 L，适当增加食盐摄入至8~10 g/d，避免快速体位变动及长时间站立，睡眠时抬高床头10 °~20 °，日间穿戴下肢弹力袜及腹带减轻下肢静脉淤血，餐后避免立即站立，出现头晕时立即采取下蹲或交叉双腿姿势增加静脉回流。鉴于患者长期卧床、肌力下降及自主神经功能障碍明显，同时联合康复治疗。根据患者耐受性指导其进行渐进式康复方案，包括卧位被动关节活动训练、踝泵训练、臀桥训练、直腿抬高训练及核心稳定训练，每日2次，每次20~30 min；逐步增加坐位训练及倾斜床训练，初始倾斜角度30°，逐渐增加至60°；同时配合腹式呼吸训练，每次5 min，每日3次。经综合治疗后，患者平卧位血压逐渐升至108/77 mmHg，头晕症状有所缓解，站立耐受时间延长，全身乏力逐步改善，可独立完成床旁活动。

1.4.5 尿潴留治疗 患者住院期间逐渐出现排尿困难，膀胱残余尿量测定提示排尿后残余尿量约210 mL，考虑自主神经受累导致神经源性膀胱功能障碍。因患者本人意愿未行尿动力学检查。治疗上首先进行排尿行为训练，指导患者定时排尿、双重排尿法及腹压辅助排尿。若残余尿持续超过150 mL，建议行清洁间歇导尿。同时建议后续进一步评估是否需要神经调控治疗，必要时可考虑经皮胫神经刺激术和骶神经刺激术以改善逼尿肌收缩功能及排尿反射从而改善排尿功能。尿潴留症状经行为训练后排尿功能部分改善，但仍存在残余尿量增多，需长期随访。

1.4.6 肺部感染治疗 住院期间患者出现发热，体温最高39 ℃，复查外周血白细胞计数15.36×10^9/L，中性粒细胞比值91.9%，血沉26 mm/h，降钙素原0.345 ng/mL，C反应蛋白

10.67 mg/L。肺部CT提示感染。结合患者长期频繁呕吐病史，考虑反复误吸后继发吸入性肺炎。初始给予头孢噻肟钠2 g静脉滴注，每12 h 1次抗感染治疗。经药学部会诊后调整抗感染方案，加用万古霉素首剂1 g静脉滴注，维持剂量0.5 g每8 h静脉滴注，单次输注时间超过2 h，同时密切监测血药浓度、肾功能及炎症指标变化。辅助给予雾化吸入、振动排痰及半卧位管理，预防再次误吸。抗感染治疗后患者体温逐渐恢复正常，炎症指标逐渐下降。

2 讨 论

遗传性系统性淀粉样变性6型是一种由15q21染色体上的*B2M*基因杂合突变引起的常染色体显性遗传学疾病，即遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性。遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性存在多种致病性变异位点，各变异可呈现不同的临床表型和器官受累特征[6-7,10]，具体见表1。与既往报道病例相比，本例患者为*B2M*基因D76N突变，同样存在显著胃肠道及自主神经系统受累，但临床表现更突出地表现为顽固性呕吐、明显体位性低血压及神经源性膀胱功能障碍，提示该病的临床谱可能较既往认识更为广泛。

系统性淀粉样变性可累及多种器官，其中胃肠道受累在临床中并不少见，既往研究表明，约六分之一的系统性淀粉样变性患者可出现胃肠道症状，包括恶心、呕吐、腹泻、便秘及体重下降等症状[11]。但由于其症状具有高度非特异性，易被误诊为功能性或炎症性病变。本例患者在疾病早期即出现明显胃肠道受累症状。而本例患者突出的顽固性呕吐，很可能与胃轻瘫或胃排空延迟有关。机制上，神经肌层的淀粉样沉积可损害肠肌间神经丛及平滑肌功能，导致胃肠动力障碍，从而引起胃排空延迟、肠蠕动减弱或紊乱等改变[12]。此外，本例患者出现腹泻与便秘交替的症状，提示其胃肠道可能存在复杂的动力障碍，而非单一的吸收异常。由于胃肠道受累不仅影响患者生活质量，还与营养不良、体重下降及预后不良密切相关[13]，因此对反复呕吐、腹泻及便秘等非特异性症状的警惕及早期识别至关重要。

本例患者逐渐出现四肢远端对称性麻木及双下肢温度觉减退，该表现符合淀粉样物质沉积首先影响小纤维的特点。小纤维因结构较细且髓鞘较少，对代谢及缺血性损伤更为敏感，因此常在疾病早期受累，患者表现为感觉异常，并可逐渐向近端进展[14]；而大纤维髓鞘厚、传导稳定，对轻度轴索损伤有较强代偿，受累达到一定轴索损伤阈值后才有临床表现[15]。因此随着疾病进展，本例患者逐渐出现四肢肌肉萎缩，肌力下降等累及大纤维的表现。自主神经系统受累在多种类型系统性淀粉样变性中均较为常见，且在部分患者中可作为早期或主要表现[16-17]。本例患者随着病程进展也出现明显体位性低血压。体位性低血压是淀粉样变性自主神经损害最具特征性的临床表现之一。淀粉样蛋白沉积于自主神经纤维及神经节后，可导致血管张力调节障碍，使患者在体位改变时无法维持血压稳定，从而出现明显血压下降甚至晕厥[18]。此外，本例患者存在排尿功能异常，提示泌尿系统的自主神经支

表1 不同类型的β2-微球蛋白淀粉样变性临床特征比较

特征	透析相关β2-微球蛋白淀粉样变性	遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性	
		P32L	D76N
遗传方式	获得性	常染色体显性遗传	常染色体显性遗传
突变形式	野生型	Pro32Leu	Asp76Asn
好发人群	长期透析患者(>10年)	中老年	中老年
透析史	是	否	否
血浆β2-微球蛋白水平	显著升高	正常或降低	正常
主要受累部位	骨关节、滑膜、肌腱	心脏	胃肠道
消化道受累	是，>30%患者	是	是
体位性低血压	否	否	常见
腕管综合征	10%~20%	是	否
干燥综合征样表现	否	是	是
心脏受累	罕见	常见	是
骨关节病	是	否	否
周围神经病	否	是	常见

配亦受到影响。淀粉样变性所致自主神经病变在疾病早期主要累及骶段副交感神经及膀胱感觉传入纤维，导致膀胱感觉减弱及逼尿肌收缩功能障碍，从而表现为尿潴留、排尿困难及排尿不尽；随着疾病进展，交感神经及躯体神经进一步受累，可出现尿急及尿失禁[19-20]。由于系统性淀粉样变性所致周围神经系统受累通常表现为感觉与自主神经功能障碍并存，在临床实践中，对于不明原因的进行性周围神经病患者，尤其是合并体位性低血压、胃肠及排尿功能异常等自主神经受累表现时，应高度警惕系统性淀粉样变性，避免单纯归因于常见疾病如糖尿病或特发性神经病而延误诊断。

值得注意的是，本例患者在疾病过程中出现明显干燥症状，曾于外院拟诊为干燥综合征，但自身免疫相关检查及整体临床表现并不支持该诊断，提示其干燥症状可能源于其他病理机制。干燥症状本身并不能等同于自身免疫性疾病，在系统性淀粉样变性中也可出现干燥综合征样症状。既往研究表明，在原发性系统性淀粉样变性患者中，部分患者因仅表现为干燥症状而被长期误诊为原发性干燥综合征，从误诊为干燥综合征到确诊系统性淀粉样变性的平均时间为23.5个月（4~60个月）[21]，提示外分泌腺可能是系统性淀粉样变的重要但被低估的受累靶器官。在遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性中，D76N变异和P32L变异患者也明确提及有类似表现[7,9]。从病理机制来看，系统性淀粉样变性导致干燥症状的机制可能涉及多个层面。首先，淀粉样蛋白在泪腺及唾液腺组织中的沉积可直接破坏腺泡结构，导致腺体萎缩及分泌功能下降，出现口干与眼干症状[22]。其次，淀粉样蛋白可沉积于周围神经及自主神经系统[23]，而泪腺及唾液腺分泌高度依赖自主神经调控，尤其是副交感胆碱能神经通路[24]，自主神经受累后可导致腺体分泌功能下降，继而加重口干及眼干等表现。因此，当患者出现不明原因的干燥症状，同时伴有进行性自主神经功能障碍或周围神经病变时，应避免仅依据干燥症状作出干燥综合征诊断，而应警惕系统性淀粉样变性。

遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性作为一种极为罕见的系统性淀粉样变性，目前尚缺乏针对该疾病的特异性治疗方案，临床仍以对症支持治疗为主。结合本例患者，对于出现的胃肠道症状，可给予抑酸、促进胃肠动力及止吐等药物联合治疗，并结合中医辅助干预；针对严重营养不良，根据胃肠耐受情况逐步由肠外营养过渡至肠内营养支持，最终建立鼻饲肠内营养通路，以持续满足能量需求并改善营养状态，并有助于降低长期肠外营养相关并发症风险并促进胃肠功能恢复[25]。对于有明显体位性低血压的患者，其治疗应采取分层、个体化策略：以非药物措施为基础[18]，当非药物措施不足以控制症状时，应考虑药物治疗，其中米多君和屈昔多巴均为一线治疗药物[26]。与此同时，部分体外及小样本研究提示，四环素类药物如多西环素可能具有抑制淀粉样纤维形成的作用，并可改善部分患者症状。此外，控制代谢性酸中毒可能有助于减少β2-微球蛋白生成，从而在一定程度上减缓疾病进展。但上述治疗证据仍十分有限，尚缺乏大规模临床研究支持[27]。近年来研究发现，靶向β2-微球蛋白聚集过程的纳米抗体Nb24可显著抑制D76N β2-微球蛋白纤维聚集，提示其可能成为遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性的靶向治疗策略[8]。值得注意的是，本例患者在住院期间因反复呕吐导致误吸并继发肺部感染，提示在严重胃肠道功能紊乱患者中预防误吸及感染管理同样至关重要。

总之，本病之所以容易发生误诊，主要在于其临床表现涉及多个系统，且早期症状均缺乏特异性，容易被不同专科分别解释。就本例患者而言，反复出现的顽固性胃肠道症状，容易首先考虑功能性胃肠病或胃肠动力障碍；随着病程进展出现感觉异常，又容易被误诊为糖尿病或特发性周围神经病变；与此同时，明显体位性低血压提示自主神经功能受损，但若忽视其他系统表现，亦可能被作为单纯的神经原性体位性低血压处理；而患者进一步出现排尿困难、尿潴留等排尿功能功能障碍，则提示自主神经损害已累及膀胱功能，但临床上仍容易被误认为泌尿系统局部病变。此外，本例还存在明显干燥症状，曾被考虑诊断为干燥综合征，而忽视了淀粉样变性亦可表现为干燥综合征样表现。更值得注意的是，β2-微球蛋白淀粉样变性在临床上通常容易与长期透析联系起来，而本例无长期透析史且肾功能基本正常，反而可能使临床医师在初始诊断时放松对β2-微球蛋白淀粉样变性的警惕。由此，本病的诊断关键在于识别多系统表现之间的内在联系，尤其当进行性胃肠道症状与体位性低血压、排尿障碍及周围神经病变所致感觉异常同时存在时，应高度警惕系统性淀粉样变性；对于伴有口干、眼干者，还应注意与干燥综合征进行鉴别。综

上所述，多学科协作对于早期识别及精准诊断具有重要价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈靓婧：资料分析及论文撰写；张海南：研究设计；黄惠、王春喻：资料收集；秦利霞：研究指导及论文修改

参 考 文 献

[1] Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study[J]. Br J Haematol, 2013, 161(4): 525-532.

[2] Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis[J]. Lancet, 2016, 387(10038): 2641-2654.

[3] Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, et al. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee[J]. Amyloid, 2024, 31(4): 249-256.

[4] Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: a review[J]. Acta Haematol, 2020, 143(4): 322-334.

[5] Delgado D, Dabbous F, Shivappa N, et al. Epidemiology of transthyretin (ATTR) amyloidosis: a systematic literature review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2025, 20(1): 29.

[6] Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β2-microglobulin[J]. N Engl J Med, 2012, 366(24): 2276-2283.

[7] Prokaeva T, Joshi T, Klimtchuk ES, et al. A novel substitution of proline (P32L) destabilises β2-microglobulin inducing hereditary systemic amyloidosis[J]. Amyloid, 2022, 29(4): 255-262.

[8] Raimondi S, Porcari R, Mangione PP, et al. A specific nanobody prevents amyloidogenesis of D76N β2-microglobulin *in vitro* and modifies its tissue distribution *in vivo*[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46711.

[9] le Marchand T, de Rosa M, Salvi N, et al. Conformational dynamics in crystals reveal the molecular bases for D76N beta-2 microglobulin aggregation propensity[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1658.

[10] Haslett JJ, Patel JK, Kittleson MM. Beta 2-microglobulin: case report of a rare cause of cardiac amyloidosis[J]. Eur Heart J Case Rep, 2023, 7(5): ytad239.

[11] Tang MJ, Tay TY, Gibbs S, et al. Amyloidosis for the gastroenterologist: a comprehensive systematic review of diagnosis and management of gastrointestinal manifestations[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40(12): 2842-2856.

[12] Dahiya DS, Kichloo A, Singh J, et al. Gastrointestinal amyloidosis: A focused review[J]. WJGE, 2021, 13(1): 1-12.

[13] Yen T, Chen FW, Witteles RM, et al. Clinical implications of gastrointestinal symptoms in systemic amyloidosis[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(4): e13229.

[14] Gross F, Üçeyler N. Mechanisms of small nerve fiber pathology[J]. Neurosci Lett, 2020, 737: 135316.

[15] Oaklander AL, Nolano M. Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy: a review[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(10): 1240-1251.

[16] Chompoopong P, Mauermann ML, Siddiqi H, et al. Amyloid neuropathy: from pathophysiology to treatment in light-chain amyloidosis and hereditary transthyretin amyloidosis[J]. Ann Neurol, 2024, 96(3): 423-440.

[17] Taylor MS, Sidiqi H, Hare J, et al. Current approaches to the diagnosis and management of amyloidosis[J]. Intern Med J, 2022, 52(12): 2046-2067.

[18] Palma JA, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management[J]. Clin Auton Res, 2019, 29(Suppl 1): S33-S44.

[19] Bentellis I, Amarenco G, Gamé X, et al. Diagnosis and treatment of urinary and sexual dysfunction in hereditary TTR amyloidosis[J]. Clin Auton Res, 2019, 29(Suppl 1): S65-S74.

[20] Barocelli F, Canu E, Pasini N, et al. The vagal link: autonomic nervous system dysfunction in cardiac amyloidosis[J]. J Clin Med, 2025, 14(24): 8963.

[21] Yoon SH, Cho JH, Jung HY, et al. Exceptional mucocutaneous manifestations with amyloid nephropathy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 241.

[22] Chiu A, Dasari S, Nasr SH, et al. Salivary gland amyloidosis: Proteomic identification and clinicopathologic characterization of 57 cases[J]. Hum Pathol, 2024, 151: 105628.

[23] Yamada M, Hatakeyama S, Tsukagoshi H. Peripheral and autonomic nerve lesions in systemic amyloidosis. Three pathological types of amyloid polyneuropathy[J]. Acta Pathol Jpn, 1984, 34(6): 1251-1266.

[24] Wu FP, Zhao Y, Zhang H. Ocular autonomic nervous system: an update from anatomy to physiological functions[J]. Vision (Basel), 2022, 6(1): 6.

[25] Obici L, Suhr OB. Diagnosis and treatment of gastrointestinal dysfunction in hereditary TTR amyloidosis[J]. Clin Auton Res, 2019, 29 (Suppl 1): S55-S63.

[26] Park JW, Okamoto LE, Shibao CA, et al. Pharmacologic treatment of orthostatic hypotension[J]. Auton Neurosci, 2020, 229: 102721.

[27] Portales-Castillo I, Yee J, Tanaka H, et al. Beta-2 microglobulin amyloidosis: past, present, and future[J]. Kidney360, 2020, 1(12): 1447-1455.

（收稿：2026-06-12；修回：2026-08-28；录用：2026-09-07）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

陈靓婧，张海南，王春喻，等. 以消化系统症状和自主神经功能障碍为突出表现的遗传性β2-微球蛋白淀粉样变性：1例病例报道[J]. 重庆医科大学学报，XXXX，XX(XX)：1-7.