

男性喉局部淀粉样变发生与谷丙转氨酶异常相关性

李芃泽¹, 于霜², 王加锋¹

1. 山东中医药大学 医学院, 山东 济南 250355

2. 山东大学齐鲁医院 血液科, 山东 济南 250012

摘要:目的 对喉局部淀粉样变(localized amyloidosis, LA)的临床特征进行回顾性描述分析,寻找与发病可能相关的生化指标。方法 对病理学诊断的喉 LA 患者病案记录的临床症状及血生化测定数据进行描述分析,采用病例-对照研究方法二分类 Logistic 回归分析男女喉 LA 患者有关联的危险性因素。结果 46 例喉 LA 患者的总体描述:男 31 例、女 15 例,男女比为 2.07:1.00,初诊年龄为 45.66 岁,主要症状为声嘶。喉 LA 病变部位,单侧声带 18 例、双侧声带 16 例、非声门区 12 例。确诊前声嘶症状持续时间长,平均(86.57±32.52)个月。37 例喉 LA 接受了喉镜下 CO₂ 激光切除,余者 6 例为喉镜下常规手术治疗,仅 1 例在术后 10 年复发。中位随访期为 10.61 年,只有 1 例术后 1 年半死于脑出血,其它患者都存活,存活率为 97.8%。男女喉 LA 患者的比较分析:男性谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)高于女性,差异有统计学意义。在互为调整因素的回归分析中,发现谷丙转氨酶水平升高与男性喉 LA 的危险性有一定关联(OR=1.461, 95%CI=1.021~2.090, P=0.038)。结论 喉 LA 主要症状为声嘶,诊断前持续时间很长,男性罹患多于女性,手术切除效果很好,经过 10 年随访存活率在 95%以上。性别比较提示 ALT 升高可能与男性喉 LA 的危险性有关联,但尚需多中心更大样本前瞻性研究证实。

关键词:喉;局部淀粉样变;丙氨酸氨基转移酶(谷丙转氨酶);谷草转氨酶;谷氨酰转肽酶

中图分类号:R767.19

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2025)03-0135-06

引用格式:李芃泽,于霜,王加锋. 男性喉局部淀粉样变发生与谷丙转氨酶异常相关性[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(3):135-140. LI Pengze, YU Shuang, WANG Jiafeng. Correlation between the occurrence of localized amyloidosis of the larynx and abnormalities of glutathione in men[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(3):135-140.

Correlation between the occurrence of localized amyloidosis of the larynx and abnormalities of glutathione in men

LI Pengze¹, YU Shuang², WANG Jiafeng¹

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Medical school, Jinan 250355, Shandong, China

2. Department of Hematology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China

Abstract: Objective To perform a retrospective descriptive analysis of the clinical features of localized amyloidosis (LA) of the larynx and to search for biochemical indicators that may be associated with pathogenesis. **Methods** Clinical symptoms and blood biochemical measurement data from case records of patients with pathologically diagnosed laryngeal LA were descriptively analyzed, and risk factors associated with laryngeal LA in men and women were analyzed by binary logistic regression using case-control study methodology. **Results** 1. General description of the 46 patients with laryngeal LA: 31 males and 15 females, male-to-female ratio of 2.07:1.00, age at first diagnosis of 46 years old, and main symptom of hoarseness. The site of laryngeal LA lesions, unilateral vocal folds in 18 cases, bilateral vocal folds in 16 cases, and non-vocal area in 12 cases. The duration of hoarseness symptoms before diagnosis was long, with a mean of (86.57±32.52) months. 37 cases of laryngeal LA underwent laryngoscopic CO₂ laser resection, and the remaining 6 were treated with conventional laryngoscopic surgery, and only 1 case recurred 10 years after surgery. The median follow-up period was 10.61 years, and only one case died of cerebral hemorrhage 1.5 years after surgery, and all other patients survived, with a survival rate of 97.8%. 2. Comparative analysis of male and female patients with laryngeal LA: males had higher levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransaminase (AST), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) than women, and the difference was statistically significant. In the regression analysis with reciprocal adjusting factors, an association was found between elevated ALT levels and the risk of laryngeal LA in men (OR = 1.461, 95%CI = 1.021-2.090, P = 0.038). **Conclusion** Laryngeal LA, whose main symptom is hoarseness and which lasts for a long time before diagnosis, is more frequent in men than in women, and surgical resection is highly effective, with a survival rate of more than 95% after 10 years of follow-up.

收稿日期:2025-02-07

基金课题:山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MH166)

通信作者:于霜。E-mail:yushuang@sdu.edu.cn; 王加锋。E-mail:wjfang2000@126.com

The gender comparison suggests that elevated ALT may be associated with the risk of laryngeal LA in men, but multicenter prospective studies with larger samples are needed to confirm this.

Key words: Throat; Localized amyloidosis; Alanine aminotransferase; Aspartate transaminase; Gamma-glutamyl transferase

淀粉样变性是指由各种蛋白质的低分子量亚单位纤维素在组织的细胞外沉积,如血清淀粉样蛋白 A、转甲状腺素、载脂蛋白 A-iv 和 β_2 微球蛋白四种类型^[1]。系统性淀粉样变性常见的有轻链淀粉样变性 (amyloidosis, AL) 蛋白和转甲状腺素蛋白 [野生型 (Transthyretin Amyloidosis wild type, ATTRwt) 和突变型 (Transthyretin Amyloidosis variat type, ATTRv)] 在组织细胞外沉积引起的疾病,尽管它们在生化和生物学方面存在差异,但其临床表现基本一致,常累及心肾等重要脏器,患者生存时间有限、预后差^[2-3]。局限性淀粉样变性常累及皮肤局部黏膜,多于活检后诊断明确、发病率低、预后良好。目前缺乏全球性的淀粉样变疾病的流行病学资料,美国明尼苏达州奥姆斯特德县依据既往 25 年回顾统计,经年龄和性别调整的 AL 淀粉样变发病率为 1.2/10 万人年,男性发病高于女性,诊断时的中位年龄为 76 岁 (38~90 岁)^[4]。系统性淀粉样变性沉积主要发生在肾脏、心脏、肝脏部位,沉积于喉、皮肤等部位较少^[5]。国外报道淀粉样变性发病率为住院患者的 0.09%~0.80%,而国内仅为 0.03%^[6]。喉局部淀粉样变 (localized amyloidosis, LA) 是一种罕见疾病、国内外病例报告从个例病例报告到 10 余例,主要描述喉部病变的症状及部位,以及淀粉样蛋白的生物分类和免疫表型指标测定等,无临床特征的统计学分析^[7]。

促进淀粉样变蛋白沉积的病因学不明,从临床测试指标中寻找可能的警示性标志物是描述分析所追求的目标之一。淀粉样蛋白源于淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP),而 APP 是一种广泛存在于全身组织细胞上面的跨膜蛋白,降解为淀粉样 β ($a\beta$) 肽, β ($a\beta$) 肽能产生神经毒性。APP 在

血小板中高表达^[8],血小板活化可增加血浆 β ($a\beta$) 肽水平^[9],可以产生多种毒性,阿尔茨海默病与其产生神经毒性有关^[10-11]。近期文献报道淀粉样变蛋白沉积与肝功能损伤有关联^[12],与肝脏功能异常的生物标志物为多种酶,包括丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素 (indirect bilirubin, IBIL) 和总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 等^[13]。喉 LA 的病因学因素不明^[14],因此,本文假设喉 LA 可能与某些血生化测定指标间有一定的关联,尤其是肝多种酶。为了验证喉 LA 与肝多种酶间的关联,本文对单中心医院累积的 46 例喉 LA 病例进行分析,因为男性多于女性,采用按性别描述其临床特征并分析其与生化指标间的可能关联。

1 资料与方法

研究得到山东大学齐鲁医院科研伦理委员会批准 (QLCR20230505)。

1.1 研究对象

选取 2003 年 1 月至 2023 年 11 月间在山东大学齐鲁医院诊断的 46 例喉 LA 患者。

纳入标准:①病案记录资料完整;②活检组织病理学诊断;③喉 LA。

排除标准:①病案记录资料不完整 (包括缺少出生日、初诊日,病史及症状等);②非喉 LA。

活检病理学诊断 (H&E 染色) 黏膜下层和血管周围有无定形的嗜酸性淀粉样变物质,刚果红染色阳性,偏振光下显示绿色荧光。见图 1。

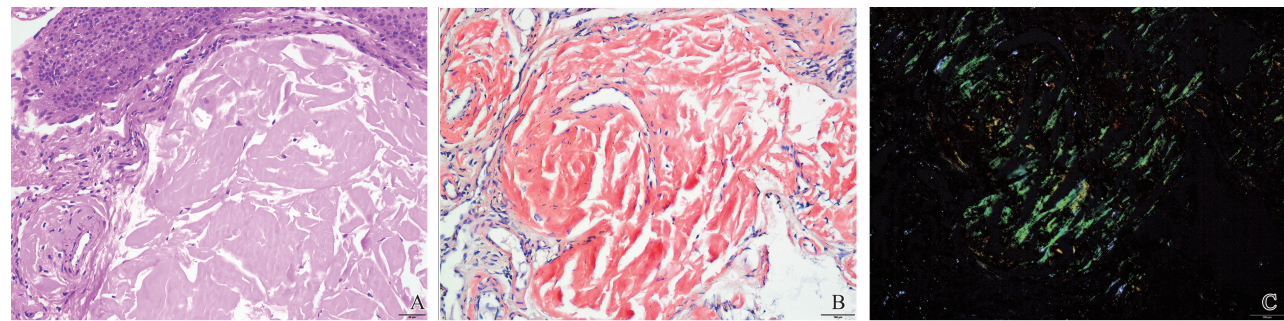


图 1 声带活检病理学诊断淀粉样变 (喉 LA) 照片

A: 喉淀粉样变病理学 H&E 染色,黏膜下淀粉样物质沉积 (400 \times); B: 刚果红染色阳性 (400 \times); C: 偏振光染色显示绿色荧光 (400 \times)

Figure 1 Pathological diagnosis of laryngeal amyloidosis (LA) by vocal cord biopsy

A: H&E staining of laryngeal amyloidosis, showing submucosal amyloid deposition (400 \times); B: Congo red staining positive (400 \times); C: Polarized light staining showing green fluorescence (400 \times)

1.2 患者临床信息资料

信息数据包括姓名、性别、年龄、主要症状、既往疾病史、诊断前声音嘶哑持续时间、出生日、初次诊断日、死亡日等、初诊入院时血压测量、血生化指标测定、手术治疗方法,以及对患者个体化需要进行的 X 线、腹部超声、心脏超声、心电图、CT 检查等。血压划分标准为收缩压 ≤ 139 mmHg 和舒张压 ≤ 89 mmHg 为正常血压,收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg 为高血压。随访截至 2024 年 2 月 5 日,采用电话或微信随访,随访主要内容包括患者术后有无复发及死亡情况。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件。计数资料采用 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组均值间比较采用独立样本 t 检验;以男性病例作为指示病例组,女性病例作为指示对照组,采用病例-对照研究分析方法,用二分类 Logistic 回归评估与男性喉 LA 危险性有关联的因素,用进入法计算回归参数,以 OR 及 95%CI 评估关联度。检验水准选取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 46 例喉 LA 患者临床特征的总体分布

46 例喉 LA 患者中男 31 例、女 15 例,男女比为 2.07:1.00。初次确诊为 (45.66 ± 10.51) 岁,其中男 (47.08 ± 10.27) 岁、女 (42.70 ± 10.76) 岁。

主要症状:声嘶 26 例、声嘶伴呼吸困难 6 例、声嘶伴异物感 6 例、声嘶伴咽喉不适 8 例。确诊为淀粉样变前声嘶症状持续时间为 (86.57 ± 32.52) 个月(最小 0,最大 480),其中 ≤ 3 个月 15 例(32.6%)、4~12 个月 13 例(28.3%)、13 个月及以上 18 例(39.1%)(有 3 例持续时间最长的分别为 180、360、480 个月)。

既往病史:14 例患有不同的疾病,高血压 4 例、糖尿病 2 例、胃肠疾病 2 例、房颤 1 例、前列腺肥大

和脂肪瘤 1 例、鼻声带息肉 3 例和甲状腺疾病 1 例(其中 1 例同时合并有高血压和糖尿病)。

喉 LA 病变的分布显示,单侧声带累及 18 例,其中右声带累及 12 例(26.1%)、左声带累及 6 例(13.0%)、双侧声带受累 16 例(34.8%)、其它喉部 12 例(26.1%)。

喉 LA 患者需要排除患有全身疾病的可能性,为此临床检查方法包括血生化指标、肝肾功能、胸部 x 线、心电图、以及必要的心脏超声及颈部胸部 CT 检查。个体化增设的检查包括:14 例 CT 检查,CT 检查结果为咽喉部占位病变 6 例、肺结节 2 例、双声带增厚合并上颌窦炎症 1 例、双声带前及联合增厚 1 例、咽部气管炎 1 例、双肺纤维化灶 2 例和右侧会厌部皱裂部增厚 1 例;4 例进行了颈腹部超声检查,发现肝囊肿 1 例、肾囊肿 1 例、甲状腺结节 2 例;8 例进行了心脏超声检查,发现左心室扩大 1 例、左心房扩大并有二尖瓣三尖瓣反流 2 例、二尖瓣和三尖瓣反流 3 例、三尖瓣反流 1 例、没有异常发现 1 例;左心室射血分数值为 $(60.88 \pm 8.06\%)$ ($M = 62.5\%$, 44.0%~71.0%)。

37 例喉 LA 接受了病灶镜下 CO₂ 激光切除、6 例采用常规的手术切除,3 例自己拒绝手术治疗。本研究中位随访期为 10.61 年(2~33 年)。仅 1 例术后 10 年复发,连续 3 年再次手术治疗。截至随访日仅 1 例患者在确诊 LA 后 1 年半后死亡(女,生于 1954 年,患有高血压,2015 年死于脑出血),其余患者都存活。

2.2 男女喉 LA 患者的临床特征分布

31 例男性和 15 例女性喉 LA 患者的一般临床症状分布显示 2 组在确诊年龄($P = 0.149$)、血压($P = 0.842$)、自觉症状($P = 0.988$)、诊断前声嘶持续月数($P = 0.345$)、喉淀粉样变部位($P = 0.832$)、心电图($P = 0.886$)和手术方式($P = 0.313$)方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 31 例男性和 15 例女性喉 LA 患者的一般临床症状分布

Table 1 Distribution of general clinical symptoms in 31 male and 15 female patients with laryngeal LA

因素	男性(31 例)	女性(15 例)	χ^2	P
初次确诊年龄/岁			3.807	0.149
<40	6(19.0)	7(46.7)		
40~49	14(45.2)	5(33.3)		
≥ 50	11(35.5)	3(20.0)		
血压			0.04	0.842
正常血压	24(77.4)	12(80.0)		
高血压	22.6	20.0		

续表

因素	男性(31例)	女性(15例)	χ^2	<i>P</i>
自觉症状			0.130	0.988
声嘶	18(58.1)	8(53.3)		
声嘶伴呼吸困难	4(12.9)	2(13.3)		
声嘶伴异物感	4(12.9)	2(13.3)		
声嘶伴咽喉不适	5(16.1)	3(20.0)		
诊断前声嘶持续月数			2.078	0.354
1~3	8(25.8)	7(46.7)		
4~12	10(32.3)	3(20.0)		
≥13	13(41.9)	5(33.3)		
喉淀粉样变部位			0.874	0.832
单侧声带	13(41.9)	5(33.3)		
双侧声带	10(32.3)	6(40.0)		
非声门区	8(25.8)	4(26.7)		
心电图			0.021	0.886
正常	20(64.5)	10(66.7)		
异常	11(35.5)	5(33.3)		
手术方式 ⁺			1.019	0.313
CO ₂ 激光切除	23(82.1)	14(93.3)		
常规切除	5(17.9)	1(6.7)		

⁺:有 3 例拒绝手术治疗。

2.3 男女喉 LA 患者的血细胞及生化指标测值分布

31 例男性和 15 例女性喉 LA 患者的血生化指标测定结果显示,血红蛋白($P<0.001$)、肌酐、尿酸、ALT、AST、GGT 的测定值均是男性高于女性,2 组间分布均值差异有统计学意义(均 $P<0.05$),而白细胞、血小板、TBIL、DBIL、IBIL、胆红素、总胆固醇

(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、血糖等指标测定值在两组间的差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。

表 2 31 例男性和 15 例女性喉 LA 患者的血细胞和生化指标测值的比较

Table 2 Comparison of blood cells and biochemical indexes between 31 male and 15 female patients with laryngeal LA

指标	男性(31例)	女性(15例)	<i>t</i>	<i>P</i>
初次确诊年龄/岁	47.080±10.270	42.700±10.750	1.337	0.188
血红蛋白/(g/L)	151.000±8.936	130.670±12.198	6.357	<0.001
白细胞/(×10 ⁹)	6.270±1.680	5.730±1.334	1.070	0.291
血小板/(×10 ⁹)	216.900±50.162	224.360±44.408	-0.474	0.638
尿素氮/(mmol/L)	5.530±1.479	4.640±1.081	2.010	0.051
肌酐/(μmol/L)	72.003±14.540	60.600±16.898	2.239	0.023
尿酸/(μmol/L)	324.530±71.566	264.930±91.322	2.153	0.023
碱性磷酸酶/(U/L)	69.630±19.130	67.530±18.822	0.349	0.729
DBILI/(μmol/L)	3.630±1.245	3.470±2.199	0.326	0.746
IBIL/(μmol/L)	8.900±3.845	10.600±13.679	-0.472	0.644
TBIL/(μmol/L)	12.570±4.875	14.130±15.665	-0.378	0.710
乳酸脱氢酶/(U/L)	165.630±24.039	172.710±31.465	-0.824	0.415
白蛋白/(U/L)	43.200±3.680	42.800±3.167	0.359	0.721
ALT/(U/L)	28.200±14.411	14.670±6.799	4.278	<0.001
AST/(U/L)	20.800±6.488	16.470±4.673	2.300	0.026
GGT/(U/L)	33.400±25.170	16.600±9.124	3.253	0.002
TC/(mmol/L)	4.800±0.886	4.650±0.841	0.556	0.581
TG/(mmol/L)	1.770±1.478	1.570±1.089	0.440	0.662
HDL_C/(mmol/L)	1.070±0.267	1.270±0.467	-1.659	0.208
LDL_C/(mmol/L)	2.890±0.751	2.54±0.522	1.381	0.176
血糖/(mmol/L)	5.530±1.042	5.00±1.038	1.584	0.121

2.4 与男性喉 LA 患病危险性有关联的多因素分析

表 2 显示男女喉 LA 患病在血红蛋白、肌酐、尿酸、ALT、AST、GGT 6 项指标测值间差异有统计学意义,进一步采用病例-对照研究分析方法,将这 6 项指标作为自变量纳入二分类 Logistic 回归模型,依变量为性别(男性=1,女性=0),按互为调整因素

表 3 与男性喉 LA 患病可能有关联的二分类 Logistic 回归分析

Table 3 Binary logistic regression analysis on the relationship between laryngeal LA in men

因素	β	Wals	OR	95%CI	P
血红蛋白/(g/L)	0.296	5.536	1.345	1.051~1.721	0.019
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	-0.058	1.484	0.944	0.860~1.036	0.223
尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	-0.004	0.147	0.996	0.976~1.017	0.702
ALT/(U/L)	0.379	4.299	1.461	1.021~2.090	0.038
AST/(U/L)	-0.269	1.657	0.764	0.507~1.151	0.198
GGT/(U/L)	0.015	0.048	1.015	0.888~1.161	0.826

3 讨论

喉淀粉样变性诊断的“金标准”是组织活检和刚果红阳性^[15],与已经报道的文献都采用组织活检病理检查诊断一致。活检组织病理(H&E 染色)显示黏膜层和血管周围有无定形的嗜酸性物质,刚果红染色阳性^[16-17],同时本研究对所有患者结合临床症状附加心电图、超声和 CT 等检查,排除其它部位可能发生的淀粉样变。本研究观察到男女性别比为 2.01:1.00,初次确诊平均年龄为 46 岁(男性 47 岁、女性 43 岁),男性发病年龄高于女性;临床症状是声嘶、伴有呼吸困难或异物感等,与文献报道基本一致;而从自觉有不适的临床症状到初次确诊持续时间间隔为(86.57±32.52)个月。这些特征与其他研究报道的基本一致^[18]。虽然回顾了过去 20 余年的资料,作为罕见病分析,样本量仍显不足,未来如果做多中心大样本回顾资料分析,可能证据更为充分。

本文 46 例患者,从病例初次确诊到终止随访,中位随访期为 11 年(2~33 年);主要采用喉镜下 CO₂ 激光技术手术治疗,预后很好,除 1 例死于脑出血外,余者患者全部存活,随访时的平均年龄为(59±10)岁,存活率为 97.8%。与文献报告的存活率在 97% 以上一致^[18-19]。回顾所有资料的手术记录及术后随访,仅 1 例局部复发病例,其余均未于局部再次行活检病理检查,默认为直视喉镜下手术切除成功,仅 1 例术后 10 年复发,再次手术目前预后也良好。

本文有意义的发现是男性喉 LA 肝脏主要代谢酶 ALT、AST、GGT 显著高于女性患者;在调整血红蛋白、肌酐和尿酸后,这 3 个肝酶中仅 ALT 与男性喉 LA 的患病危险性有统计学意义的关联,而本研

究中 ALT 与 AST 和 GGT 的相关系数分别为 0.769 和 0.474,存在高中度相关性,所以并不能完全排除 AST 和 GGT 的作用,可能与它们之间存在一定的共线性有关。Nakano 等^[20]2023 年报道 1 例轻链淀粉样变性患者的肝脏受累,血清 GGT 水平升高;一项动物模型研究显示,12 只绵羊系统性淀粉样变与血清尿素氮、GGT 升高有关联^[21];近期报道肝淀粉样性与肝多种酶损伤有关联^[12-13],这些报道的结果支持本研究的发现;但是本研究样本量小,来自单一中心,结果有偶然性。

专家制订的声嘶治疗指南中^[22]指出,当发声障碍在 4 周内未能解决时应进行喉镜检查;临床医生不应该在喉镜检查之前对有嗓音嘶哑患者进行 CT 或 MRI 检查。本研究表明,患者确诊前声嘶等痛苦症状会持续很长时间,而镜检有一定的痛苦性,非侵入性(CT 和 MRI)检查价格昂贵,探讨简单经济的无痛苦的检查方法势在必行。本研究发现,肝酶指标升高与男性喉 LA 间有一定的关联性,为进一步探索生物标志物提供了新的思路,但本文属小样本观察,尚需要多中心大样本以及前瞻性研究进一步验证。

专家制订的声嘶治疗指南中^[22]指出,当发声障碍在 4 周内未能解决时应进行喉镜检查;临床医生不应该在喉镜检查之前对有嗓音嘶哑患者进行 CT 或 MRI 检查。本研究表明,患者确诊前声嘶等痛苦症状会持续很长时间,而镜检有一定的痛苦性,非侵入性(CT 和 MRI)检查价格昂贵,探讨简单经济的无痛苦的检查方法势在必行。本研究发现,肝酶指标升高与男性喉 LA 间有一定的关联性,为进一步探索生物标志物提供了新的思路,但本文属小样本观察,尚需要多中心大样本以及前瞻性研究进一步验证。

本文对国内喉 LA 患者的临床特征进行了小样本描述,确诊前声嘶症状持续时间很长,男性多于女性,手术效果很好。性别比较分析发现男性患者肝酶水平显著高于女性,其中 ALT 与男性喉 LA 的患病危险性有统计学意义的关联,但仍需多中心前瞻性研究进一步明确。

参考文献:

[1] Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987-2019

- [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1567-1568. doi:10.1056/NEJMc1917321
- [2] Sanchorawala V. Systemic light chain amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(24): 2295-2307. doi:10.1056/NEJMra2304088
- [3] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(2): 309-324. doi:10.1002/ajh.27177
- [4] Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, et al. Incidence of AL amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(3): 465-471. doi:10.1016/j.mayocp.2018.08.041
- [5] Sepehrvand N, Youngson E, Fine N, et al. The incidence and prevalence of cardiac amyloidosis in a large community-based cohort in Alberta, Canada[J]. *J Card Fail*, 2022, 28(2): 237-246. doi:10.1016/j.cardfail.2021.08.016
- [6] 李航, 李学旺. 33 例原发性淀粉样变性临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(3): 195-196. doi:10.3760/j.issn:0578-1426.2003.03.017
- [7] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(6): 818-829. doi:10.1002/ajh.26569
- [8] Cho Y, Bae HY, Okun E, et al. Physiology and pharmacology of amyloid precursor protein[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 235: 108122. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108122
- [9] Puig KL, Floden AM, Adhikari R, et al. Amyloid precursor protein and proinflammatory changes are regulated in brain and adipose tissue in a murine model of high fat diet-induced obesity[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30378. doi:10.1371/journal.pone.0030378
- [10] Ma C, Hong FF, Yang SL. Amyloidosis in Alzheimer's disease: pathogeny, etiology, and related therapeutic directions[J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1210. doi:10.3390/molecules27041210
- [11] Andjelkovic AV, Situ MY, Citalan-Madrid AF, et al. Blood-brain barrier dysfunction in normal aging and neurodegeneration: mechanisms, impact, and treatments [J]. *Stroke*, 2023, 54(3): 661-672. doi:10.1161/STROKEAHA.122.040578
- [12] 任媛媛, 邵晨, 张明, 等. 11 例肝淀粉样变性的临床病理分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(11): 1207-1210. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20210107-00011
- REN Yuanyuan, SHAO Chen, ZHANG Ming, et al. Clinicopathological analysis of 11 cases of hepatic amyloidosis[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(11): 1207-1210. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20210107-00011
- [13] Tamber SS, Bansal P, Sharma S, et al. Biomarkers of liver diseases[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(9): 7815-7823. doi:10.1007/s11033-023-08666-0
- [14] Wu XF, Zhang J, Wei CS. Risk factors for recurrence of laryngeal amyloidosis treated by microforceps and CO₂ laser[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(2): 521-525. doi:10.1007/s00405-019-05730-z
- [15] Thompson LD, Derringer GA, Wenig BM. Amyloidosis of the larynx: a clinicopathologic study of 11 cases[J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(5): 528-535. doi:10.1038/modpathol.3880092
- [16] Lott LA. Approach to small biopsies in the larynx[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2023, 40(5): 333-339. doi:10.1053/j.semmp.2023.06.004
- [17] Penner CR, Müller S. Head and neck amyloidosis: a clinicopathologic study of 15 cases [J]. *Oral Oncol*, 2006, 42(4): 421-429. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.09.010
- [18] Pai KK, Omiunu AO, Llerena PA, et al. Localized laryngeal amyloidosis: a systematic review[J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43(5): 103550. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103550
- [19] Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia) (update) [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158(1): 1-42. doi:10.1177/0194599817751030
- [20] Nakano Y, Kawamoto R, Ito E, et al. A case of cholestatic liver involvement secondary to amyloid light chain amyloidosis with new-onset hypercholesterolemia and elevated gamma-glutamyltransferase level [J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e44001. doi:10.7759/cureus.44001
- [21] Fernández A, Ménsua C, Biescas E, et al. Clinicopathological features in ovine AA amyloidosis[J]. *Res Vet Sci*, 2003, 75(3): 203-208. doi:10.1016/s0034-5288(03)00139-5
- [22] Francis DO, Smith LJ. Hoarseness guidelines redux: toward improved treatment of patients with dysphonia[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2019, 52(4): 597-605. doi:10.1016/j.otc.2019.03.003