

· 共识与指南 ·

中国小肠镜诊治 Peutz-Jeghers 综合征的专家共识意见(2022 年)

中华医学会消化内镜学分会小肠镜和胶囊镜学组 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海)

通信作者: 宁守斌, 中国人民解放军空军特色医学中心消化内科, 北京 100142, Email: ning-shoubin@163.com; 杜奕奇, 海军军医大学长海医院消化内科, 上海 200433, Email: duyiqi@hotmail.com; 戈之铮, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科, 上海 200127, Email: zhizhengge@aliyun.com

【提要】 黑斑-息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种常染色体显性遗传疾病,以皮肤黏膜色素沉着、胃肠道多发错构瘤性息肉和肿瘤易感性为主要特征。小肠是PJS息肉好发部位之一,易伴发肠套叠、肠梗阻、消化道出血、癌变等并发症。随着小肠内镜技术的迅速发展,小肠镜已经成为PJS诊治的关键技术,在小肠息肉诊断及治疗中发挥重要作用。近年来,随着对PJS临床实践和认识的不断深入,我国消化内镜医师对PJS诊治有了较为丰富的经验积累。为进一步促进小肠镜技术在该领域的推广应用,有必要制定中国小肠镜诊治PJS的专家共识意见。本共识基于循证依据及专家经验对PJS的流行病学、遗传特征、临床表现、诊断标准、内镜治疗、外科手术、息肉监测及随访等方面进行梳理,以便于指导专科医师、内镜医师加强对PJS患者全生命周期的规范诊治和管理,从而更好地发挥小肠镜在PJS患者小肠息肉诊治中的作用。

【关键词】 Peutz-Jeghers 综合征; 小肠; 肠息肉; 治疗, 临床研究性; 专家委员会

Expert consensus on enteroscopic diagnosis and treatment for Peutz-Jeghers syndrome in China (2022)

Enteroscopy and Capsule Endoscopy Group of Chinese Society of Digestive Endoscopy; National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai)

Corresponding author: Ning Shoubin, Department of Gastroenterology, Air Force Medical Center, PLA, Beijing 100142, China, Email: ning-shoubin@163.com; Du Yiqi, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China, Email: duyiqi@hotmail.com; Ge Zhizheng, Department of Gastroenterology, Renji Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China, Email: zhizhengge@aliyun.com

【Summary】 Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an autosomal dominant genetic disease, characterized by pigmentation of skin and mucosa, multiple hamartoma polyps of gastrointestinal tract and susceptibility to tumor. The small intestine is one of the predilection sites of polyps in PJS, which is usually complicated with intussusception, intestinal obstruction, bleeding or cancerization. With the rapid development of endoscopic technology, enteroscopy has become the key technology for the diagnosis and treatment of PJS. It plays an important role in the diagnosis and treatment of small bowel polyps. In recent years, Chinese gastroenterologists have accumulated rich experience in endoscopic diagnosis and treatment of PJS with the advancement of clinical practice and acknowledgement of PJS. And it is necessary to launch a consensus on the diagnosis and treatment of PJS by enteroscopy so as to promote the application of

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220224-00088

收稿日期 2022-02-24 本文编辑 周昊 唐涌进

引用本文: 中华医学会消化内镜学分会小肠镜和胶囊镜学组, 国家消化病临床医学研究中心(上海). 中国小肠镜诊治 Peutz-Jeghers 综合征的专家共识意见(2022 年)[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(7): 505-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220224-00088.



enteroscopic technology in this field. This consensus included the epidemiology, genetic characteristics, clinical manifestations, diagnostic standard, endoscopic treatment, surgery, monitoring and follow-up of PJS based on evidence and experience of experts. This consensus may better guide the specialists and endoscopists to strengthen the standard diagnosis, treatment and management of PJS patients of full life circle in order to play a better role in the enteroscopic diagnosis and treatment for small bowel polyps in PJS patients.

【Key words】 Peutz-Jeghers syndrome; Intestine, small; Intestinal polyps; Therapies, investigational; Professional staff committees

黑斑-息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种罕见的常染色体显性遗传性肿瘤综合征,其主要特征为皮肤黏膜色素沉着、胃肠道多发错构瘤性息肉和肿瘤易感性。PJS自幼发病,随着患者年龄增长,胃肠道息肉逐渐增多、增大从而可引起各种并发症,如肠套叠、肠梗阻、消化道出血、癌变、营养不良及儿童发育迟滞等。长期以来,在青少年及年轻成人PJS人群中,多数患者由于反复发生肠套叠、肠梗阻等并发症而被迫多次接受外科手术治疗。围绕这一年龄段,切除消化道多发息肉、防治由其引起的各种并发症是临床最主要的治疗目标。PJS患者胃、十二指肠近端及结肠直肠息肉可通过胃镜和结肠镜进行切除,但小肠多发息肉诊治一直是临床难题。近年来,随着气囊辅助式小肠镜(balloon-assisted enteroscopy, BAE, 简称小肠镜)诊治技术的不断进步,双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)和单气囊小肠镜(single-balloon enteroscopy, SBE)的日益普及,使得PJS小肠息肉的内镜下微创治疗成为可能,其临床有效性及安全性得到充分临床验证,在诊治小肠息肉及其并发症方面发挥重要作用。

为加强我国罕见病管理、提高罕见病诊疗水平,国家卫生健康委员会于2018年颁布了《第一批罕见病目录》,其中纳入了PJS。但目前国内尚缺乏针对PJS患者发病规律、涵盖患者全生命周期的规范化疾病监测和防治的专家共识意见或指南。为规范PJS的小肠镜诊治,推动PJS的内镜诊治并降低致残/致死率,促进该类罕见病相关医疗资源的普及,特制定我国首部PJS相关专家共识,为PJS的临床诊治提供指导意见。

中华医学会消化内镜学分会小肠镜和胶囊镜学组组织专家讨论制定本共识意见。共识意见专家小组由我国消化内科、消化内镜、儿科、普通外科、生殖医学领域专家共同组成,采用Delphi程序进行共识制定。专家分别进行文献检索、筛选、评价,确定共识意见需阐明的项目及推荐方案,通过电子邮件方式进行投票并由第三方计票,结果经专家讨论会讨论。初稿经专家组全体会议讨论修改,最终由专家审阅定稿形成本共识意见。投票等级分为a完全赞成;b部分赞成,但有一定保留;c赞成,但有较大保留;d不赞成,但有一定保留;e完全不赞成。本共识意见中的推荐等级根据投票结果分为A级指标(强烈推荐),即a得票数≥80%;B级指标(推荐),即a和b得票数相加≥80%;C级指标(建议),即a、b和c得票数相加≥80%;未达C级指标则删去。根据证据级别高低及专家投票结果,本共识将推荐等级分为“强烈推

荐”、“推荐”和“建议”3个等级。

本共识意见分为9部分,包括PJS的流行病学、发病机制、临床表现、临床诊断、内镜治疗、外科手术治疗、药物治疗、监测与随访、预防。推荐意见共17条,以下分别阐述。

一、PJS的流行病学

推荐意见 1: PJS 属罕见病范畴,我国的患病率约为 1/200 000。

证据等级:低 推荐强度:中

PJS是罕见病,按照我国最新制定的罕见病定义,新生儿发病率<1/10 000、患病率<1/10 000、患病人数<140 000的疾病划入罕见病^[1]。国内外多项共识指南和临床研究中指出PJS的患病率为1/200 000~1/8 000,其不同种族和性别之间无明显差异^[2-5]。美国梅奥医学中心报道PJS在美国新生儿中的发生率为1/200 000~1/8 000^[2];英国胃肠病学会在遗传性结直肠癌处理指南中指出,PJS患病率为1/29 000~1/8 300^[3]。我国尚无PJS发病率及患病率的准确流行病学数据。国内较早的一项荟萃分析总结了1 133例PJS患者的临床资料^[5]。根据已报道的PJS病例临床数据及其病程特点,粗略估计我国目前患病人数为6 500~7 000^[6],推测患病率约为1/200 000,属罕见病范畴。

二、PJS的发病机制

推荐意见 2: PJS 是一种常染色体显性遗传疾病,最重要的致病突变基因为 *STK11(LKB1)*。

证据等级:高 推荐强度:高

PJS是一种常染色体显性遗传病,目前已被证实的致病基因为*STK11(LKB1)*,该基因位于染色体19p13.3,编码丝氨酸苏氨酸激酶-11^[6-7]。我国PJS患者中*STK11*致病突变的阳性率为50%~90%,平均约为70%^[8-11]。通过联合应用直接DNA测序、多重连接依赖式探针扩增检测大片段基因缺失等方法检测mRNA水平,可提高*STK11*致病突变检出阳性率^[12]。*STK11*基因的表达水平、定位及其效应通路中的上下游分子,共同决定其生物效应,但*STK11*基因胚系突变在PJS发生、发展中的具体机制并不明确,其致病机制可能涉及mTOR、p53-AMPK、Wnt等信号通路,*STK11*突变可能通过上述信号通路减少细胞凋亡、下调细胞周期G1期阻滞效应、扰乱细胞极化及破坏基质水平抑癌效应等,导致了错构瘤性息肉及相关肿瘤的发生发展^[6,13-17]。*STK11*基因的启动子甲基化可能是导致胃肠道息肉癌变的重要原因^[18]。目前已鉴定出的*STK11*基因致病突变类型约400种,不同突变类型与PJS患者病情演变之间的相关性尚无定论。有研究提示

STK11 截短突变者胃肠道息肉导致的套叠发生更早、恶性肿瘤发病风险更高,而 *STK11* 错义突变者病情相对较轻^[19-20]。

三、PJS 的临床表现

推荐意见 3: PJS 的典型临床特征是皮肤黏膜色素沉着、消化道多发错构瘤性息肉和肿瘤易感性,消化道息肉是导致 PJS 患者临床症状的主要原因。

证据等级:高 推荐强度:高

PJS 典型临床特征是皮肤黏膜色素沉着、胃肠道错构瘤性息肉和肿瘤易感性。超过 95% 的 PJS 患者有皮肤黏膜色素沉着,原因是真皮层内的黑色素细胞数量增加,表现为深蓝色、黑褐色斑块,通常分布于嘴唇、口周、颊黏膜、眼、鼻黏膜、指尖、手掌、足跟和肛周等部位(图 1)。体表皮肤色素沉着可伴随年龄增长变淡,但口唇黑斑往往不能自行消除。由于息肉重力牵引以及肠道蠕动等因素,可导致 PJS 患者并发肠套叠,严重者可导致肠梗阻和局部肠道缺血坏死,致使患者出现腹胀、腹痛、排便排气停止、黑便、便血等相关临床症状,这些症状往往成为 PJS 患者首次就诊的主要原因。其中部分肠套叠患者发展为急腹症,需要急诊外科手术干预。PJS 患者具有肿瘤易感性,消化系统肿瘤和非消化系统肿瘤的发病风险均较高(详见推荐意见 16)。

推荐意见 4: PJS 息肉可分布于全胃肠道,以近段小肠分布最为密集,病理类型以错构瘤性息肉为主。

证据等级:中 推荐强度:高

PJS 息肉可遍布于整个胃肠道,常见部位依次为小肠、结肠和胃,最常见于十二指肠及近段空肠等近段小肠^[21]。另有研究报道显示,约半数患者表现为全胃肠道分布(胃、小肠、结肠均有息肉),且息肉数量较多,小肠是 PJS 息肉最好发的部位^[21-22]。息肉的形态主要是带蒂息肉,少部分为无蒂或广基息肉(图 2)。超过 90% 以上的 PJS 息肉病理类型为错构瘤性息肉,少数病理类型为腺瘤性息肉。胃

肠道外息肉可见于气管、肾盂、膀胱、胆囊、鼻腔等部位。

四、PJS 的临床诊断

推荐意见 5: PJS 的诊断依据包括家族史、皮肤黏膜黑斑、PJS 型错构瘤性息肉、*STK11* 基因突变等。

证据等级:高 推荐强度:高

PJS 的诊断可参考如下标准(满足任何一条即可临床诊断)^[23]:(1)两个及以上组织学确定的 PJS 型错构瘤性息肉;(2)有 PJS 家族史(至少一个直系亲属患 PJS)的个体检测到任何数量的 PJS 型息肉;(3)有 PJS 家族史(至少一个直系亲属患 PJS)的个体出现特征性皮肤黏膜色素沉着;(4)特征性皮肤黏膜色素沉着同时有任何数量的 PJS 型息肉。对于尚不满足上述临床诊断标准的可疑患者,检测 *STK11* 基因有助于进一步明确诊断。

PJS 特征性皮肤黏膜色素沉着:93%~100% 的 PJS 患者自幼出现皮肤黏膜色素沉着,色素以深蓝色、黑褐色多见,长径 2~5 mm,以口唇皮肤黏膜、颊黏膜、四肢末端皮肤为主要好发部位^[24-25]。

PJS 型错构瘤性息肉:错构瘤性息肉是 PJS 息肉组织病理学的重要特点,其典型特征是独特的指突状平滑肌束形成特征性的树枝状外观(分枝树),累及整个固有层(图 3)。

家族遗传史是 PJS 的另一重要特征。尽管 PJS 是常染色体显性遗传疾病,但仍有高达 20% 以上的患者表现为散发病例。结合上述特点,1997 年 Tomlinson 和 Houlston^[26]提出如下诊断标准(符合以下两项中的任何一项可诊断为 PJS):(1)两个及以上数量的胃肠道 PJS 型息肉;(2)单个胃肠道 PJS 型息肉合并特征性的色素沉着或 PJS 家族史。对于 PJS 家族史合并特征性的色素沉着患者,则作为疑似诊断标准,并积极查找有无消化道息肉。2000 年,WHO 对小肠肿瘤进行了分类,PJS 诊断标准为:(1)对于有 PJS 家族史的患者,出现任何数量的 PJS 型息肉或典型的色素沉着;(2)对

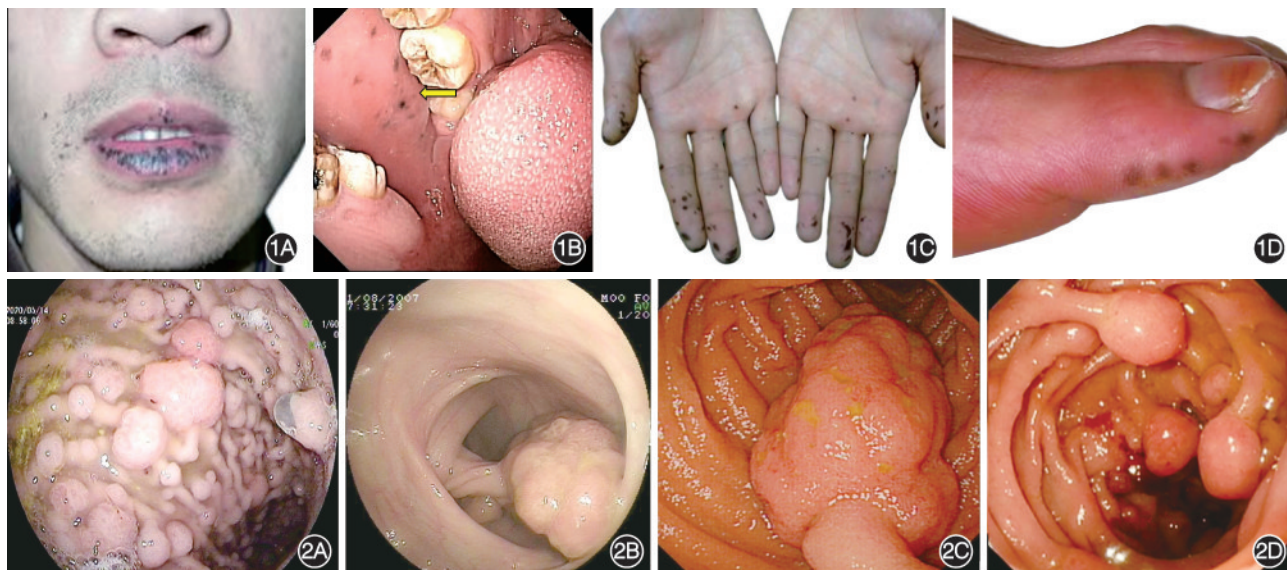


图 1 黑斑-息肉综合征(PJS)的典型黑斑表现 1A:口唇黑斑;1B:颊黏膜黑斑;1C:掌指黑斑;1D:脚趾黑斑 图 2 黑斑-息肉综合征(PJS)患者胃肠道息肉 2A:PJS 胃多发息肉;2B:PJS 结肠息肉;2C、2D:PJS 小肠息肉

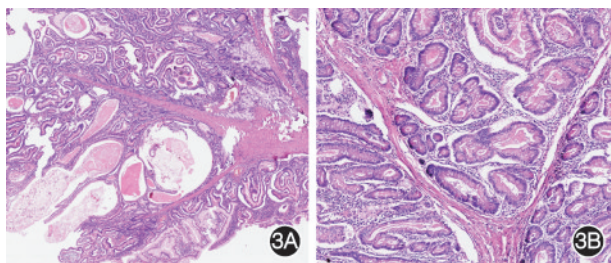


图3 黑斑-息肉综合征(PJS)息肉组织病理学特点 3A:平滑肌束形成特征性树枝状外观 HE ×40;3B:平滑肌分枝树累及整个固有层 HE ×100

于无PJS家族史的患者,出现≥3个的PJS型息肉或同时出现任何数量的PJS型息肉及典型的色素沉着^[27]。对于尚无法满足上述临床诊断标准的疑似病例,或需要与其他遗传性胃肠道疾病相鉴别的病例,建议完善*STK11*基因检测^[28-29]。

推荐意见6:成人PJS小肠息肉初筛方法推荐CT小肠成像(CTE)、核磁共振小肠成像(MRE)和胶囊内镜(CE)等,儿童PJS初筛方法推荐腹部超声,用于评估小肠息肉的分布情况及有无肠套叠等相关并发症。

证据等级:中 推荐强度:强

对于疑似PJS患者,首先完成胃镜及结肠镜检查,为诊断PJS提供直接证据。PJS小肠息肉的评估主要分为无创

检查方法(包括腹部超声、小肠造影、CTE、MRE和CE等),及微创检查方法(主要指小肠镜)^[30]。

腹部超声在评估婴幼儿及少儿胃肠道息肉分布方面有重要应用价值,有经验的超声医师能准确判断胃、小肠及结肠内息肉的分布情况,以及明确是否有息肉导致的肠套叠等情况^[31]。故上述人群推荐优先选择腹部超声进行消化道息肉评估(图4)。小肠造影也可以应用于小肠息肉筛查,但对于合并有小肠套叠、梗阻等并发症的患者尽量避免应用。

对于成人PJS患者小肠息肉的影像学检查,推荐首选CTE,同时MRE和CE也具有各自优势。CTE对小肠息肉的检出准确性较高,研究指出CTE对于小肠肿瘤性病变的灵敏度及特异度分别为92.8%及99.2%^[32]。CTE能通过三维重建图像提示小肠息肉的分布状况及是否合并小肠套叠(图5),有助于指导小肠镜进镜途径和明确治疗目标。MRE具有无辐射暴露的优势,对于直径≥15 mm息肉,MRE与小肠镜检查具有较高的符合率^[33-34]。CE对于较小息肉的发现可能更有优势,但不适用于怀疑小肠套叠、梗阻的患者^[35]。

推荐意见7:小肠镜是目前诊断PJS小肠息肉最直接的方法,可以明确息肉的形态、大小、数量、分布,并通过组织活检明确息肉性质及有无癌变发生。

证据等级:中 推荐强度:高

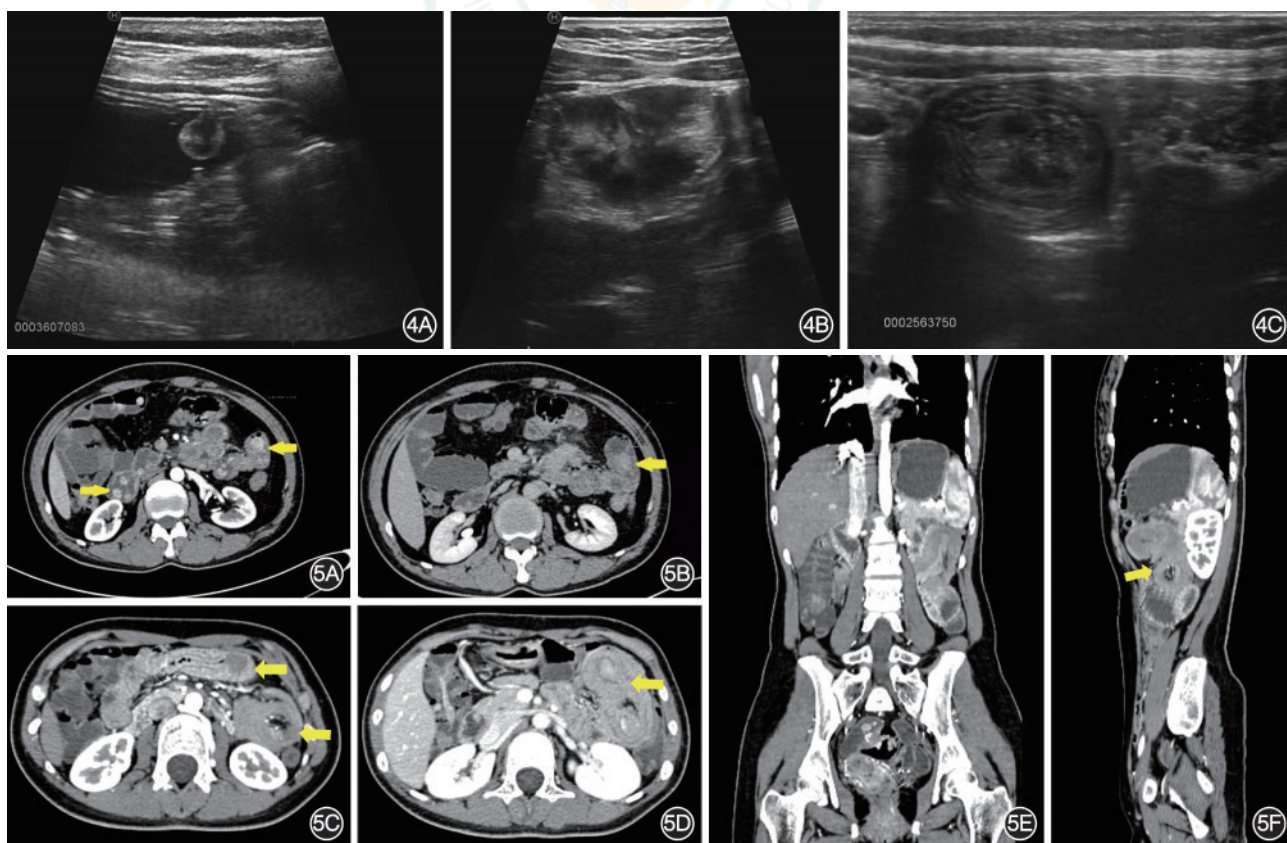


图4 腹部超声诊断黑斑-息肉综合征(PJS)小肠息肉及套叠 4A:胃壁小息肉大小约为0.9 cm×0.9 cm×1.1 cm;4B:小肠息肉大小约为1.4 cm×0.9 cm×1.0 cm;4C:小肠息肉伴套叠,息肉大小约为4.5 cm×2.0 cm×2.8 cm 图5 黑斑-息肉综合征(PJS)小肠息肉及肠套叠典型CT小肠成像 5A、5B:空肠多发息肉(横断面);5C、5D:空肠多发套叠(横断面);5E:空肠套叠呈“套筒状”(冠状位);5F:空肠多发套叠,肠管呈多发“同心圆”(矢状位)

小肠镜是一项能完成全小肠黏膜直视观察的微创检查方法,可应用于观察小肠息肉的形态、大小、数量、分布,并同时具有内镜下活检功能,相较于其他影像学检查方法,其诊断准确率更高,是诊断小肠息肉的“金标准”。小肠镜诊断 PJS 具有良好的安全性,但需要指出的是,小肠镜操作通常需要实施镇静/麻醉、同时医疗技术要求和医疗成本均较高^[36-37]。鉴于前述初筛方法已基本能满足 PJS 消化道息肉筛查需求及评估,故推荐小肠镜应当作为 PJS 小肠息肉的治疗而非诊断的主要方法。

推荐意见 8: PJS 需与其他息肉综合征相鉴别,包括腺瘤性息肉综合征、错构瘤性息肉综合征、遗传性混合性息肉综合征等。

证据等级:中 推荐强度:中

多种息肉综合征可表现为胃肠道多发息肉,但这类疾病各自的病因、息肉形态、分布部位、息肉病理类型、胃肠道外表现等均有区别(表 1)。腺瘤性息肉综合征主要指家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP),本病以主要分布于结直肠的多发性腺瘤性息肉为特征,按照息肉数量可分为经典型 FAP(息肉数量>100 枚)及衰减型 FAP(息肉数量在 20~100 枚),当 FAP 合并肠外表现(如骨瘤、软组织肿瘤)时需考虑 Gardner 综合征^[38]。错构瘤性息肉综合征除 PJS 外,主要包括幼年性息肉综合征(juvenile polyposis syndrome, JPS)、PTEN 相关性错构瘤综合征(如 Cowden 综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征)以及 Cronkhite-Canada 综合征(Cronkhite-Canada syndrome, CCS)等^[39]。JPS 可表现为全消化道分布的幼年性息肉,数量多数在 50~200 枚之间;Cowden 综合征在食管可表现为多灶性白色隆起型结节,在胃、小肠和结直肠可表现为以无蒂错构瘤性息肉为主的多发息肉;CCS 可表现为累及食管之外的以胃、结肠为主的消化道多发错构瘤性息肉。上述错构瘤性息肉综合征有时根据内镜下的息肉特点难以鉴别,需结合家族史、胃肠道外表现、组织病理学特点等协助诊断,必要时可完善基因检测以进一步鉴别诊断^[28]。

五、PJS 的内镜治疗

推荐意见 9: PJS 患者接受小肠镜治疗前,推荐行胃镜及结肠镜诊治,切除相应部位消化道息肉。

证据等级:中 推荐强度:中

胃镜和结肠镜对 PJS 患者胃、十二指肠近端及结直肠息肉进行监测及切除已普遍应用于临床,具有较好的治疗效果和安全性。国内研究报道发现 PJS 错构瘤具有恶变潜能^[40],而胃肠镜下切除胃、近端十二指肠及结直肠息肉不仅能减少梗阻、出血等并发症发生,还可以降低息肉恶变风险^[41]。此外,消化道近端及远端较大息肉可能分别影响小肠镜经口及经肛进镜的插入深度,故建议 PJS 患者接受小肠镜治疗之前先行胃镜及结肠镜诊治,切除相应部位息肉。

推荐意见 10: 推荐根据小肠息肉的形态特征及体积大小,选择合适的方法行内镜下治疗。

证据等级:中 推荐强度:高

小肠由于其冗长、迂曲及肠壁较薄等解剖学特征,以及小肠镜本身难于操作的特性,致使小肠息肉内镜下治疗难度及风险远高于胃及结直肠息肉,故开展小肠息肉内镜下治疗需更为谨慎。体积较小的细长蒂息肉(直径<2 cm),圈套器尽量靠近息肉颈部后圈套,选择纯电凝或凝切混合模式切除,尽量避免纯电切模式;体积较大的细长蒂息肉(直径≥2 cm),蒂内往往有较粗供血动脉,体积越大供血血管相应越粗,直接圈套切除很容易因切割过快导致喷射性大出血,引发严重甚至灾难性后果。为防止术中大出血及术后迟发性穿孔,上述息肉切除时圈套器应尽量靠近息肉颈部,应用纯电凝模式缓慢切割,助手收紧圈套器时要柔和缓慢,避免暴力快速勒紧。对于初学者,也可选用尼龙圈扎紧长蒂底部,再用圈套器从息肉颈部圈套,应用纯电凝模式或凝切混合模式切除。对于粗短蒂、宽蒂和无蒂小肠息肉,主要采用内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)技术切除:于息肉基底或蒂内注射足量肾上腺素生理盐水溶液(1:10 000),使息肉基底部黏膜充分抬举后高频电圈套切除,切除过程宜缓慢,可间隔使用凝切混合模式及纯电凝模式进行息肉切除(推荐凝切混合模式/纯电凝模式的时间间隔比例大约为 7:3),术中一旦出现出血,随时应用纯电凝

表 1 常见消化系统息肉综合征的临床特点

综合征	致病基因	色素沉着	胃肠道息肉病理类型	癌变好发部位	常见胃肠道外表现
黑斑-息肉综合征(PJS)	STK11	口唇黏膜、四肢末端皮肤	错构瘤+++ 腺瘤+	结直肠癌、乳腺癌、小肠癌、胃癌、宫颈癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌等	-
幼年性息肉综合征(JPS)	SMAD4 BMPRIA	-	错构瘤+++ 腺瘤+	结直肠癌、胃癌、十二指肠癌、胰腺癌等	-
Cowden 综合征	PTEN	腋窝 腹股沟 面部	错构瘤+++ 腺瘤+	乳腺癌、结直肠癌、甲状腺癌等	毛根鞘瘤、皮肤错构瘤、增生性息肉、巨头畸形、乳腺纤维化等
Cronkhite-Canada 综合征(CCS)	-	面颊 四肢 掌跖	错构瘤++ 腺瘤++	结直肠癌、胃癌等	头发稀疏、指甲营养不良等
家族性腺瘤性息肉病(FAP)	APC	-	腺瘤+++	结直肠癌、十二指肠癌等	硬纤维瘤、骨瘤、先天性视网膜色素上皮肥大等

模式止血,最大限度避免术中出血和迟发性穿孔发生。对于 EMR 切除后的创面,建议予以止血夹封闭,也可使用尼龙圈套扎等方法闭合创面(图 6)^[21]。对于直径 ≥ 3 cm 的小肠息肉(伴或不伴小肠套叠),建议采用分块切除技术切除息肉。息肉基底暴露不清楚的巨大小肠息肉可采用倒镜切除技术。小肠镜操作过程中内镜注气推荐应用二氧化碳气体。小肠管腔狭小、肠壁固有肌层菲薄,实施内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)存在较大风险,不建议应用。其他治疗方法如息肉蒂部尼龙圈套扎法、细长蒂的钛夹十字夹闭法等亦有临床应用。

PJS 患者小肠息肉主要分布在空肠者,优先选择经口小肠镜途径,息肉主要分布在回肠者优先行经肛小肠镜途径。全小肠均分布息肉且无肠套叠者,推荐先经肛后经口的顺序治疗。对于合并小肠套叠者,优先选择距离套叠部位更近的一侧进镜,尽量切除引起套叠的息肉。对于合并有多处套叠者,根据最远侧套叠所在位置决定进镜途径,原则上按照由远及近的顺序依次解除多发套叠,以避免切除近端小肠较大息肉后导致远端套叠加重诱发绞窄性肠梗阻^[42]。

PJS 息肉切除后残根出血可尝试内镜下注射肾上腺素盐水、钛夹夹闭止血、电凝止血等方法^[43]。术中发现穿孔可尝试内镜下封闭,迟发性穿孔症状轻微者多可通过禁食、胃肠减压、抗感染等方法保守治疗^[44]。保守治疗无效的严重出血、穿孔等并发症需要及时外科手术补救治疗。

推荐意见 11: PJS 小肠息肉内镜治疗的目标是小肠镜下完成全小肠对接检查,并内镜下切除所有直径 ≥ 1 cm 的小肠息肉。

证据等级:中 推荐强度:中

PJS 胃肠道息肉治疗的理想目标是首先经胃镜及结肠镜切除胃、十二指肠近端及结直肠息肉,之后经双侧进镜完成全小肠对接检查,进镜顺利时也可采用单侧贯通方法,同时切除小肠内所有直径 ≥ 1 cm 的息肉^[45-47]。对于小肠息肉数量过多、息肉过大或伴有套叠等情况的患者,往往需要多次小肠镜治疗才能达到上述目标。但根据国内经验,PJS 患者因多数有腹部外科手术史,术后肠粘连导致进镜困难,小肠镜对接率(约 50%)要低于普通小肠疾病患者(70%~80%)^[47]。对于经过小肠镜反复尝试但仍未实现全小肠检查者,可应用影像学和(或)CE 再次评估小肠息肉情况:对于未发现小肠息肉或发现小肠息肉体积不大(直径 < 2 cm)且未合并小肠套叠者,定期影像学随访即可;对于发现小肠内体积较大息肉或合并小肠套叠者,必要时可行外科手术切除,或尝试腹腔镜联合小肠镜进行小肠探查及息肉切除。对于直径 > 5 cm 的小肠巨大息肉,尤其伴有小肠套叠时,内镜下治疗发生出血及穿孔等严重并发症的风险相应增高,需在充分权衡利弊后慎重选择治疗方式,建议转诊至小肠镜治疗经验丰富的医疗中心接受小肠镜下治疗或直接外科手术。小肠巨大息肉切除前,需要排除息肉是否有癌变,怀疑癌变者推荐外科手术治疗。

推荐意见 12: 7~18 岁是 PJS 息肉内镜治疗关键时期,积极内镜干预治疗,可避免或降低外科手术率。对于需要内镜治疗的儿童 PJS 患者,建议转诊至小肠镜治疗经验丰富的专科中心接受治疗。

证据等级:中 推荐强度:中

一项国内回顾性研究分析了 172 例 PJS 患者首次接受外科开腹术的年龄分布情况,提示 6 岁前接受开腹手术患

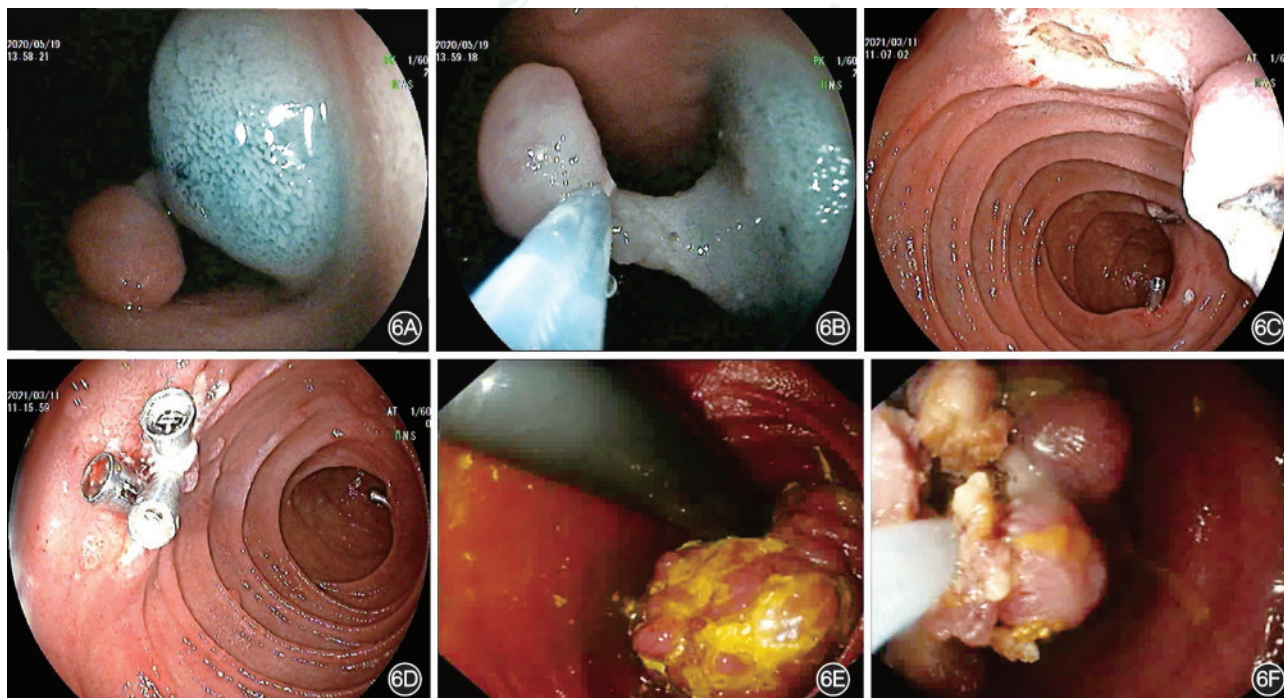


图 6 黑斑-息肉综合征(PJS)息肉的小肠镜下内镜黏膜切除术切除 6A:充分黏膜下注射后;6B:圈套器切除;6C、6D:止血夹封闭创面;6E、6F:巨大息肉倒镜分块切除

者数较少,但 7~10 岁开腹手术数量陡然增加,15~18 岁是首次手术的高峰期,30 岁后首次开腹手术的患者数很少^[48]。上述研究结果表明 7~18 岁是防治 PJS 消化道息肉所致肠套叠、梗阻的关键时期。有效进行内镜下消化道多发息肉的预防性切除,对于减少甚至避免肠套叠、梗阻的发生具有重要临床意义。国外研究提示:约 33% 的 10 岁 PJS 患者曾发生肠套叠,约 50% 的 20 岁 PJS 患者曾出现肠套叠;69% 的患者至少经历 1 次肠套叠,套叠中位年龄为 16 岁,95% 套叠部位位于小肠;导致肠套叠的息肉平均直径为 3.5 cm (1.5~6.0 cm)^[49]。因此,目前常将影像学或 CE 检查发现 ≥ 1.0 cm 息肉作为需要小肠镜治疗的标准。对于没有发现小肠息肉、或发现的小肠息肉直径 < 1 cm,无任何临床症状的患者,无需进行小肠镜检查及治疗;一旦发现直径 ≥ 1 cm 的小肠息肉,原则上建议内镜下切除^[43,50-52]。多项研究表明,切除小肠息肉可有效避免急诊手术^[53-54]。

对于体格尚未充分发育的少儿 PJS 患者,其腹腔容积显著小于成年人,且小肠盘曲角度更大,给小肠镜操作带来困难,且容易引起穿孔及小肠系膜撕裂等并发症,故是否进行小肠镜下息肉切除治疗需要慎重决定^[54-55]。婴幼儿及少儿 PJS 患者优先选择腹部超声进行消化道息肉评估。对于发现直径 ≥ 1 cm 的小肠息肉,如果无小肠套叠/梗阻、消化道出血或失血性贫血等临床表现,亦可密切随访监测,直至 12 岁后再择期进行小肠镜下治疗^[56]。对于息肉直径较大,经评估引起小肠套叠的风险较高或已经出现小肠套叠者,可以尝试小肠镜下治疗,但建议转诊至小肠镜治疗经验丰富的专科中心进行治疗。国内研究报道小肠镜下治疗 5~14 岁 PJS 患儿 55 例,共切除小肠息肉 242 枚,其中 10 例患儿息肉最大径超过 5 cm,术后患儿症状缓解率 70.8%,并发症发生率 1.8%^[55]。

六、PJS 的外科手术治疗

推荐意见 13:外科手术是 PJS 患者可选择的治疗方式,尤其是当小肠镜治疗存在困难、息肉癌变、出现严重并发症时,是首选的治疗方式。

证据等级:中 推荐强度:中

PJS 外科手术通常采用开腹手术,术中切除或复位肠套叠后采用术中内镜切除或肠壁小切口摘除息肉的方式治疗小肠多发息肉^[57-58]。由于内镜技术在 PJS 治疗中的进展,目前外科手术的适应证限于:(1)内镜无法到达病灶者;(2)息肉并发了急性肠套叠且出现肠梗阻症状,无法行内镜治疗者;(3)广基息肉、巨大息肉或息肉分布过于密集无法经内镜切除者;(4)息肉经病理证实已经恶变,或内镜下观察高度可疑恶变者;(5)内镜切除息肉时发生穿孔或术后迟发性穿孔,无法内科保守治疗者;(6)内镜治疗术中并发大出血或术后出现迟发性大出血,内科保守治疗无效者;(7)患者或家属要求外科手术一次性摘除息肉者。

由于 PJS 错构瘤息肉在胃肠道内多处发生,且患者可能经历多次开腹手术治疗,腹腔内粘连较重,腹腔镜手术操作困难。因此,不推荐腹腔镜作为 PJS 常规治疗方法,其可用

于初治患者或腹腔粘连不重者的腹腔探查以及双镜联合(内镜+腹腔镜)切除胃肠道局限性巨大息肉、息肉密集肠段切除或者内镜治疗出现穿孔或出血时的局部补救治疗,腹腔镜下穿孔修补或止血缝扎可作为内镜治疗的辅助。

对于接受开腹手术的 PJS 患者,条件允许时应实施术中全小肠和结肠探查,以明确全肠道受累情况。PJS 手术应遵循器官保护原则,推荐行肠管粘连松解、尽量避免大段切除肠管引发短肠综合征。并尽量行肠壁多处小切口切开摘除可触及到的所有小肠息肉。对息肉特别密集或套叠无法复位及已经坏死穿孔的肠段推荐行病变肠段切除。对于确诊恶变者应按照胃肠道恶性肿瘤的治疗原则行癌变根治性切除+区域淋巴结清扫术^[59]。

七、PJS 的药物治疗

推荐意见 14:雷帕霉素、塞来昔布、二甲双胍等药物在动物实验中被认为可能具有减少 PJS 息肉负荷的作用,但目前尚缺乏临床应用经验和循证医学证据。

证据等级:低 推荐强度:低

在 PJS 患者中,STK11 激酶的缺乏异常激活 mTOR 蛋白激酶,导致细胞过度生长和增殖。动物实验证明,mTOR 抑制剂雷帕霉素可显著减低 *LKB1* 突变小鼠的息肉负荷,提示雷帕霉素可能对 *STK11* 突变的患者具有一定疗效^[60]。国外研究发现 COX-2 抑制剂塞来昔布可有效减少 *LKB1* 突变小鼠的息肉负荷^[61]。此外,在动物实验中发现二甲双胍或苯乙双胍可能通过激活 *LKB1*-AMPK 通路对 *LKB1* 和 *PTEN* 异常导致的息肉具有一定疗效^[62]。但目前尚无充分的临床证据表明上述药物可抑制 PJS 患者的息肉生长。

八、PJS 的监测及随访

推荐意见 15:PJS 患者应自幼年开始进行消化道息肉动态监测。对于婴幼儿及少儿 PJS 患者,推荐腹部超声作为首选监测方法;对于进入青春发育期的青少年及成人 PJS 患者,可选择腹部超声、胃镜、结肠镜、CTE、MRE 或 CE 检查实施监测。

证据等级:中 推荐强度:中

韩国一项回顾性研究提示,PJS 患者首次出现临床症状的平均年龄仅为 12.5 岁^[25]。另一项法国小型、长期随访研究观察 15 年内 11 例儿童 PJS 患者的疾病变化,研究结果表明上述患儿首次出现临床症状的平均年龄为 6 岁,其中 10 例患儿出现了胃肠道并发症,8 例接受外科手术治疗,6 例患儿至少接受了 1 次部分小肠切除术,4 例患儿因反复肠套叠多次接受了开腹手术,并由此建议应对 PJS 患儿进行长期密切随访管理^[63]。

PJS 患者应自幼年开始进行消化道息肉监测。前已述及,婴幼儿及少儿 PJS 患者可选择耐受性较高的腹部超声检查作为首选的监测方法。对于进入青春发育期体格迅速增长的青少年及成人 PJS 患者,CTE、MRE、胃镜、结肠镜、CE (有梗阻、套叠倾向者不推荐)等方法每年 1 次进行消化道息肉动态监测。欧洲消化内镜学会(European Society of

Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)在息肉综合征的内镜管理指南中提出:无症状的PJS患儿8岁时开始进行胃肠镜评估,根据胃、结肠息肉的大小和数量,每1~3年复查胃肠镜^[47]。同时建议无症状的PJS患儿8岁开始进行小肠息肉监测,根据小肠息肉的大小和数量,每1~3年复查。小肠息肉的监测手段推荐MRI或CE。有部分研究认为MRI与CE监测小肠息肉效果类似^[64],也有研究报道提示CE效果优于MRI^[65],但两种检查方法均存在一定漏诊率。

推荐意见 16: PJS 患者是多种恶性肿瘤的高风险人群,应该终生进行肿瘤监测。

证据等级:中 推荐强度:高

PJS患者具有肿瘤易感性,消化系统肿瘤和非消化系统肿瘤的发病风险均较普通人群增高。前者包括结直肠癌、胰腺癌、胃癌等,后者包括乳腺癌、宫颈癌、肺癌、泌尿、生殖系统肿瘤等^[66]。在一项纳入1504例PJS患者的荟萃分析中指出:13.8%患者合并恶性肿瘤,男女比例约1:1.05。PJS合并的恶性肿瘤中,以消化系肿瘤和妇科肿瘤最为常见,分别为155例(74.9%)和24例(11.6%)。PJS患者发生恶性肿瘤频率最高的年龄段为31~50岁^[67]。在一项我国PJS患者的回顾性研究中提示:336例PJS患者中52例出现恶性肿

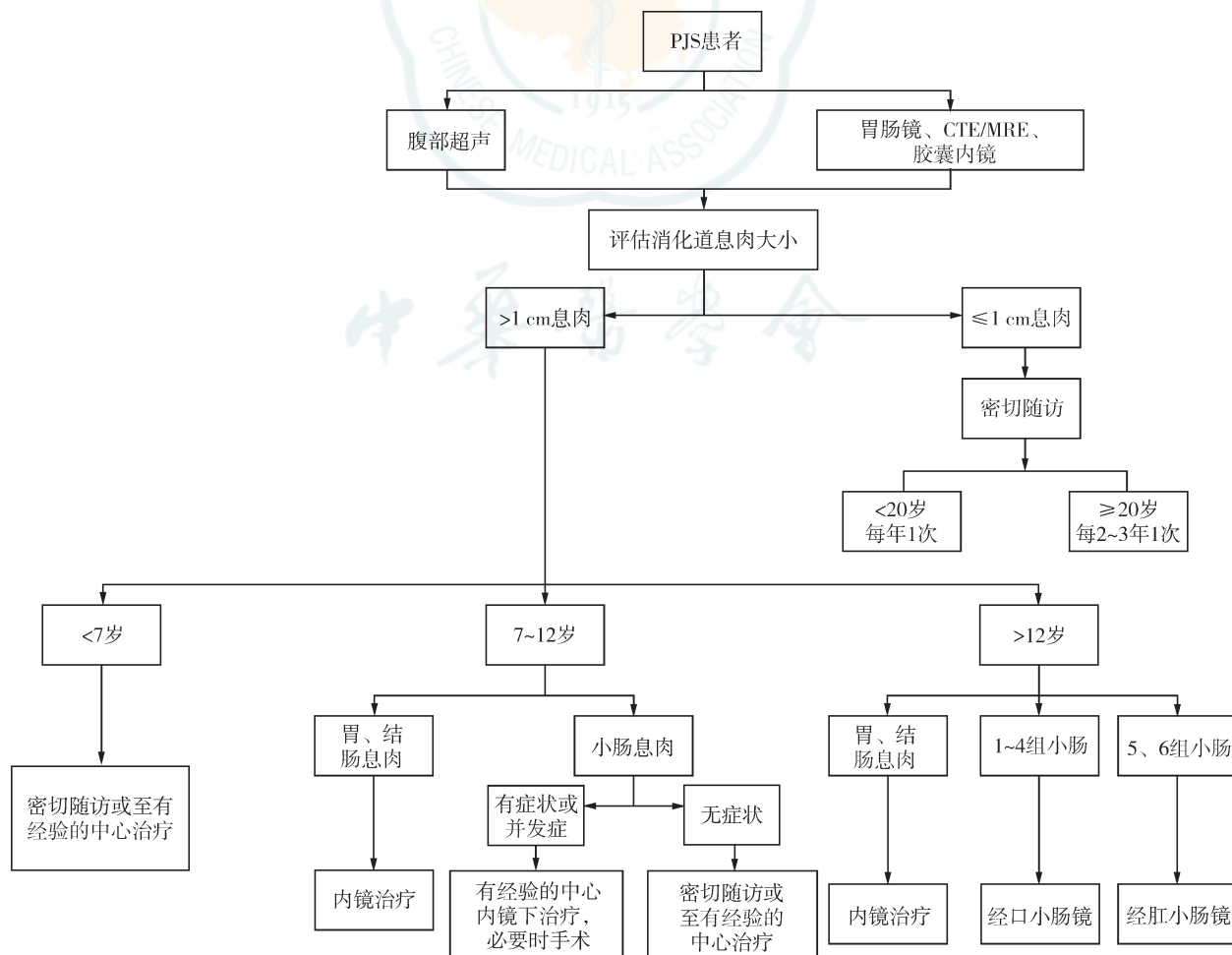
瘤,肿瘤发病中位年龄为41岁,恶性肿瘤相对危险度为63.8;PJS患者60岁时恶性肿瘤累积风险为55%,其中以结直肠癌发病率最高,其60岁时累计风险为28%^[68]。对于女性PJS患者,尤其应重视对子宫、卵巢的影像学监测。

值得重视的是PJS患者在全生命周期的不同时间段存在疾病行为差异性:年龄低于20岁是胃肠道息肉快速生长阶段,该时段恶性肿瘤发生率相对较低,因此,PJS诊治重点应为治疗胃肠道息肉。年龄为20~30岁患者,息肉生长速度仍较快,但肿瘤风险也日益增加,故该时段应兼顾息肉治疗及肿瘤监测。年龄超过30岁的患者,息肉的生长趋于缓慢,但肿瘤发病率逐步升高,除了对息肉进行检查及治疗,全身各部位的肿瘤监测更加不可忽视。具体肿瘤监测方法包括胸片、腹部超声、乳腺超声、妇科超声、宫颈刮片、肿瘤标记物检测等,必要时实施胸腹盆增强CT检查。推荐PJS消化道息肉诊治和随访流程见图7。

九、PJS的预防

推荐意见 17: 为尽可能避免PJS遗传致病,可选择胚胎植入前遗传学或于妊娠早中期开展基因产前诊断等遗传阻断方式干预。

证据等级:中 推荐强度:高



注:CTE指CT小肠成像;MRE指磁共振小肠成像

图7 黑斑-息肉综合征(PJS)患者消化道息肉的诊治和随访流程

当前 PJS 的治疗策略主要为对症治疗,无法达到疾病根治目标。PJS 属于常染色体显性遗传,子女患病概率为 50%,多呈家族聚集性发病。胎儿出生前的产前诊断或胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic testing, PGT)可有效阻断疾病在家族中的传递,避免下一代患儿出生^[69]。产前诊断可在妊娠早期或中期进行,通过有创的绒毛膜活检、羊水穿刺、脐血穿刺等方式获取检测样本。然而,这些方式有一定的流产风险,同时需要排除母源细胞等因素的干扰;此外,夫妇可能需要多次妊娠才能孕育正常胎儿;近年来利用母亲游离胎儿 DNA 技术进行无创产前诊断也日趋成熟,可以在孕 8~10 周时进行基因诊断,能够更早期判断胎儿是否携带致病基因。

PGT 是指在胚胎植入母体前,对体外培养的胚胎进行遗传学分析,以判断胚胎是否携带致病基因突变,从而筛选出不携带致病基因突变的正常胚胎植入母体。PGT 可以很好地规避产前诊断所面临的终止妊娠风险和反复引产风险,但医疗费用相对较贵,且也可能需要经历多个 PGT 周期才能成功妊娠。

近年来,高通量测序技术(next generation sequencing, NGS)和基因芯片技术已广泛应用于产前诊断和 PGT,成功对近千种遗传疾病进行遗传阻断。对于有生育需求的 PJS 夫妇,可先通过基因检测明确致病基因。对已明确致病基因突变的 PJS 夫妇,需进一步由产科专家或生殖医学专家评估妊娠风险和生育力情况,最后根据夫妇双方年龄、身体状况等给予生育力保存、产前诊断或 PGT 指导。

综上所述,小肠镜在 PJS 患者小肠息肉诊治中的临床应用价值已经得到充分肯定,极大改善了 PJS 患者的生活质量及远期预后;内镜治疗虽不能预防 PJS 息肉的复发,但对于降低患者的息肉负荷、减少息肉套叠及癌变风险具有积极意义。期待未来对 PJS 疾病发生机制有更深入的研究,积极为特异性药物寻找治疗靶点;对携带致病基因的个体进行基因层面的干预,实现彻底阻断 PJS 的息肉及肿瘤发生发展的临床过程。

主要执笔者:宁守斌(中国人民解放军空军特色医学中心消化内科),杜奕奇(海军军医大学第一附属医院消化内科),孙涛(中国人民解放军空军特色医学中心消化内科),李白容(中国人民解放军空军特色医学中心消化内科),肖年军(中国人民解放军空军特色医学中心消化内科),陈虹羽(中国人民解放军空军特色医学中心消化内科),顾国利(中国人民解放军空军特色医学中心普通外科),毕永民(中国人民解放军空军特色医学中心核医学科)

讨论专家(按姓名汉语拼音排序):白杨(南方医科大学南方医院消化内科),毕永民(中国人民解放军空军特色医学中心核医学科),陈嘉屿(联勤保障部队第九四〇医院消化内科),杜奕奇(海军军医大学长海医院消化内科),樊超强(陆军军医大学第二附属医院消化内科),方莹(西安市儿童医院消化科),戈之铮(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科),龚帅(上海交通大学医学院附属仁济医院消化

科),顾国利(中国人民解放军空军特色医学中心普通外科),顾于蓓(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化科),郭勤(中山大学附属第六医院消化内科),郝立强(海军军医大学长海医院肛肠外科),李腾(中国人民解放军空军特色医学中心病理科),马丽黎(复旦大学中山医院消化内科),毛高平(中国人民解放军空军特色医学中心消化内科),宁守斌(中国人民解放军空军特色医学中心消化内科),万苹(云南省第一人民医院消化内科),王丽波(吉林大学第一医院小儿消化科),颜宏利(海军军医大学长海医院生殖医学中心),张晶(首都医科大学附属北京儿童医院消化科),张卫(海军军医大学长海医院肛肠外科),张以洋(南京鼓楼医院消化内科),章宏(浙江大学第一附属医院消化内科),赵亮(武汉大学人民医院消化内科),智发朝(南方医科大学南方医院消化内科),左秀丽(山东大学齐鲁医院消化内科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张抒杨. 罕见病诊疗指南(2019 年版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2009: 555-561.
- [2] Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program[J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(14): 1039-1071. DOI: 10.1093/jnci/90.14.1039.
- [3] Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) [J]. Gut, 2020, 69(3):411-444. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319915.
- [4] 蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 等. 中国 Peutz-Jeghers 综合征患者 STK11 基因突变检测及高频突变分析[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(8): 878-881, 896. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2017.08.003.
- [5] 戴益琛, 谢军培, 曾伟, 等. 中国大陆黑斑息肉综合征临床荟萃分析[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(8): 526-527. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2008.08.007.
- [6] 李白容, 孙涛, 蒋宇亮, 等. Peutz-Jeghers 综合征发病机制及临床诊治研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(9): 576-582. DOI: 10.11569/wcjdv27.i9.576.
- [7] 毛旭燕, 宁守斌. Peutz-Jeghers 综合征发病机制和诊疗进展[J]. 胃肠病学, 2014, 19(8): 492-495. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.08.011.
- [8] Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome[J]. Hum Mutat, 2005, 26(6):513-519. DOI: 10.1002/humu.20253.
- [9] Chow E, Meldrum CJ, Crooks R, et al. An updated mutation spectrum in an Australian series of PJS patients provides further evidence for only one gene locus[J]. Clin Genet, 2006, 70(5):409-414. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00704.x.
- [10] Papp J, Kovacs ME, Solyom S, et al. High prevalence of germline STK11 mutations in Hungarian Peutz-Jeghers syndrome patients[J]. BMC Med Genet, 2010, 11: 169. DOI: 10.1186/1471-2350-11-169.
- [11] 李蒙, 孙涛, 蒋宇亮, 等. 64 例 Peutz-Jeghers 综合征患者 STK11 基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(9):

- 862-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.09.002.
- [12] Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. STK11 gene analysis reveals a significant number of splice mutations in Chinese PJS patients[J]. *Cancer Genet*, 2019, 230:47-57. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.11.008.
 - [13] Zarrouk M, Rolf J, Cantrell DA. LKB1 mediates the development of conventional and innate T cells via AMP-dependent kinase autonomous pathways[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e60217. DOI: 10.1371/journal.pone.0060217.
 - [14] Martin SG, St Johnston D. A role for Drosophila LKB1 in anterior-posterior axis formation and epithelial polarity[J]. *Nature*, 2003, 421(6921):379-384. DOI: 10.1038/nature01296.
 - [15] Baas AF, Boudeau J, Sapkota GP, et al. Activation of the tumour suppressor kinase LKB1 by the STE20-like pseudokinase STRAD[J]. *EMBO J*, 2003, 22(12):3062-3072. DOI: 10.1093/emboj/cdg292.
 - [16] Katajisto P, Vaahtomeri K, Ekman N, et al. LKB1 signaling in mesenchymal cells required for suppression of gastrointestinal polyposis[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(4):455-459. DOI: 10.1038/ng.98.
 - [17] Shorning BY, Clarke AR. Energy sensing and cancer: LKB1 function and lessons learnt from Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 52: 21-29. DOI: 10.1016/j.semdb.2016.02.015.
 - [18] Chen C, Zhang X, Wang D, et al. Genetic screening and analysis of LKB1 gene in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3628-3640. DOI: 10.12659/msm.897498.
 - [19] Daniell J, Plazzer JP, Perera A, et al. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review[J]. *Fam Cancer*, 2018, 17(3):421-427. DOI: 10.1007/s10689-017-0037-3.
 - [20] 张同真,肖年军,孙涛,等. Peutz-Jeghers 综合征 STK11 突变及其与肠套叠累积危险度的关系[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(10): 692-696. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200120-00028.
 - [21] 张卓超,李白菜,李欣,等. 色素沉着息肉综合征患者多发性息肉的分布、生长和临床转归规律[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(9): 593-596. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.09.004.
 - [22] Wang YX, Bian J, Zhu HY, et al. The role of double-balloon enteroscopy in reducing the maximum size of polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome: 12-year experience[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(8): 415-420. DOI: 10.1111/1751-2980.12784.
 - [23] Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management[J]. *Gut*, 2010, 59(7): 975-986. DOI: 10.1136/gut.2009.198499.
 - [24] Wu BD, Wang YJ, Fan LL, et al. Clinical and genetic analyses of 38 Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9159315. DOI: 10.1155/2020/9159315.
 - [25] Choi HS, Park YJ, Youk EG, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2000, 15(1): 35-38. DOI: 10.1007/s003840050005.
 - [26] Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome[J]. *J Med Genet*, 1997, 34(12): 1007-1011. DOI: 10.1136/jmg.34.12.1007.
 - [27] Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(3):245-254. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000718.
 - [28] Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2): 223-263. DOI: 10.1038/ajg.2014.435.
 - [29] Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The management of Peutz-Jeghers syndrome: European hereditary tumour group (EHTG) guideline[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3). DOI: 10.3390/jcm10030473.
 - [30] Tomas C, Soyer P, Dohan A, et al. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(31): 10864-10875. DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10864.
 - [31] 杨蕊,贾立群,王晓曼. 儿童 Peutz-Jeghers 综合征超声表现[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2012, 9(6):521-524. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2012.06.016.
 - [32] Soyer P, Aout M, Hoeffel C, et al. Helical CT-enteroclysis in the detection of small-bowel tumours: a meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(2): 388-399. DOI: 10.1007/s00330-012-2595-y.
 - [33] Maccioni F, Al Ansari N, Mazzamuro F, et al. Surveillance of patients affected by Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic value of MR enterography in prone and supine position[J]. *Abdom Imaging*, 2012, 37(2): 279-287. DOI: 10.1007/s00261-011-9739-4.
 - [34] Goverde A, Korsse SE, Wagner A, et al. Small-bowel surveillance in patients with Peutz-Jeghers syndrome: comparing magnetic resonance enteroclysis and double balloon enteroscopy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(4): e27-33. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000592.
 - [35] Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome[J]. *Endoscopy*, 2004, 36(12): 1054-1059. DOI: 10.1055/s-2004-826041.
 - [36] Perrod G, Samaha E, Perez-Cuadrado-Robles E, et al. Small bowel polyp resection using device-assisted enteroscopy in Peutz-Jeghers syndrome: results of a specialised tertiary care centre[J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(2): 204-210. DOI: 10.1177/2050640619874525.
 - [37] Cortegoso Valdivia P, Rondonotti E, Pennazio M. Safety and efficacy of an enteroscopy-based approach in reducing the polyp burden in patients with Peutz-Jeghers syndrome: experience from a tertiary referral center[J]. *Ther Adv Gastrointest Endosc*, 2020, 13: 2631774520919369. DOI: 10.1177/2631774520919369.
 - [38] Srivastava A. Adenomatous and serrated polyposis syndromes[J]. *Diagn Histopathol*, 2020, 26(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2019.10.009.
 - [39] Ford MM. Hamartomatous polyposis syndromes: diagnosis and management[J]. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 2018, 29(3):120-123. DOI: 10.1053/j.scrs.2018.06.007.
 - [40] Zhang Y, Mao X, Zheng J, Zu Z, et al. Small intestine adenocarcinoma associated with Peutz-Jeghers syndrome: a report of 5 cases and literature review[J]. *Chinese-German J Clin Oncol*, 2014, (7): 337-340. DOI: 10.1007/s10330-014-1332-1.
 - [41] Giardiello FM, Trimpath JD. Peutz-Jeghers syndrome and

- management recommendations[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(4):408-415. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.005.
- [42] 张同真, 肖年军, 孙涛, 等. 气囊辅助小肠镜治疗 Peutz-Jeghers 综合征小肠息肉肠套叠的临床探讨[J]. 天津医药, 2020, 48(5):426-429. DOI: 10.11958/20193585.
- [43] 宁守斌, 毛高平, 唐杰, 等. 双气囊小肠镜对 Peutz-Jeghers 综合征的诊治研究[J]. 中国内镜杂志, 2008, 14(5):467-470. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2008.05.006.
- [44] 董元航, 刘爱茹, 杨丽, 等. 双气囊小肠镜黏膜切除术中小肠穿孔一例[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(10):770-771. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.10.014.
- [45] 张同真, 肖年军, 宁守斌. 气囊辅助小肠镜分期治疗波伊茨-耶格综合征小肠息肉 165 例的安全性和有效性随访研究[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(2):107-111. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200426-00269.
- [46] Wang P, Wang Y, Dong Y, et al. Outcomes and safety of double-balloon enteroscopy in small bowel diseases: a single-center experience of 1531 procedures[J]. Surg Endosc, 2021, 35(2):576-583. DOI: 10.1007/s00464-020-07418-6.
- [47] van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. Endoscopy, 2019, 51(9):877-895. DOI: 10.1055/a-0965-0605.
- [48] 李蒙, 肖年军, 周平, 等. 早期小肠镜干预对 Peutz-Jeghers 综合征患者的影响[J]. 空军医学杂志, 2019, 35(2):167-169. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2019.01.022.
- [49] van Lier MG, Mathus - Vliegen EM, Wagner A, et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz - Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines?[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(5): 940-945. DOI: 10.1038/ajg.2010.473.
- [50] 毛高平, 宁守斌, 曹传平, 等. 双气囊内镜对小肠息肉的内镜诊治研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(2):160-162. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.02.018.
- [51] 宁守斌, 毛高平, 唐杰, 等. Peutz-Jeghers 综合征小肠息肉的双气囊小肠镜治疗[J]. 胃肠病学, 2009, 14(8):465-468. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2009.08.005.
- [52] 朱鸣, 唐杰, 金晓维, 等. 单气囊小肠镜在小肠疾病诊断治疗中的应用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(36):4189-4193.
- [53] Chen TH, Lin WP, Su MY, et al. Balloon-assisted enteroscopy with prophylactic polypectomy for Peutz - Jeghers syndrome: experience in Taiwan[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(5):1472-1475. DOI: 10.1007/s10620-010-1464-2.
- [54] Belsha D, Urs A, Attard T, et al. Effectiveness of double - balloon enteroscopy - facilitated polypectomy in pediatric patients with Peutz - Jeghers syndrome[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 65(5): 500-502. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001576.
- [55] Li BR, Sun T, Li J, et al. Primary experience of small bowel polypectomy with balloon - assisted enteroscopy in young pediatric Peutz - Jeghers syndrome patients[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(4):611-617. DOI: 10.1007/s00431-019-03534-1.
- [56] 张卓超, 宁守斌, 毛高平, 等. 少儿 Peutz-Jeghers 综合征患者小肠息肉内镜治疗价值研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(8): 527-530. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.08.007.
- [57] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组. 遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1): 64-77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.01.013.
- [58] 王石林, 顾国利, 魏学明, 等. Peutz-Jeghers 综合征临床综合治疗模式初探(附 71 例报道)[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(5):502-506.
- [59] 张智. Peutz-Jeghers 综合征临床表型分型及其基因型的探索性研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2020.
- [60] Wei C, Amos CI, Zhang N, et al. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(4): 1167-1171. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4007.
- [61] Udd L, Katajisto P, Rossi DJ, et al. Suppression of Peutz - Jeghers polyposis by inhibition of cyclooxygenase-2[J]. Gastroenterology, 2004, 127(4): 1030-1037. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.059.
- [62] Huang X, Wullschlegel S, Shpiro N, et al. Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN - deficient mice[J]. Biochem J, 2008, 412(2): 211-221. DOI: 10.1042/BJ20080557.
- [63] Vidal I, Podevin G, Piloquet H, et al. Follow-up and surgical management of Peutz - Jeghers syndrome in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(4): 419-425. DOI: 10.1097/mpg.0b013e318180af62.
- [64] Gupta A, Postgate AJ, Burling D, et al. A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(1):108-116. DOI: 10.2214/AJR.09.3174.
- [65] Urquhart P, Grimpén F, Lim GJ, et al. Capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography for the detection of small bowel polyps in Peutz - Jeghers syndrome[J]. Fam Cancer, 2014, 13(2): 249-255. DOI: 10.1007/s10689-014-9700-0.
- [66] 陈虹羽, 张亚飞, 宁守斌. Peutz-Jeghers 综合征肿瘤易感机制研究进展[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(8):14-16.
- [67] 袁柏思, 朱人敏, 汪芳裕. 我国 Peutz-Jeghers 综合征患者合并恶性肿瘤的临床分析[J]. 胃肠病学, 2009, 14(6):351-354. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2009.06.008.
- [68] Chen HY, Jin XW, Li BR, et al. Cancer risk in patients with Peutz - Jeghers syndrome: a retrospective cohort study of 336 cases[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6):1010428317705131. DOI: 10.1177/1010428317705131.
- [69] van Lier MG, Korsse SE, Mathus - Vliegen EM, et al. Peutz - Jeghers syndrome and family planning: the attitude towards prenatal diagnosis and pre-implantation genetic diagnosis[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(2): 236-239. DOI: 10.1038/ejhg.2011.152.