

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



扫码查看解读视频

孙涛 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

通信作者: 宁守斌, Email: ning-shoubin@163.com



宁守斌, 空军特色医学中心消化内科主任、主任医师、博士生导师, 担任中国医师协会小肠镜医师培训中心主任, 全军小肠疾病内镜诊疗中心主任, 中国医药教育协会消化内镜专业委员会主任委员, 北京消化内镜分会第七届常务委员, 中华医学会消化内镜专业委员会小肠镜和胶囊镜学组委员。长期从事小肠疾病临床及基础研究, 致力于小肠镜诊治新技术及其他内镜新技术临床应用研究。在国内外较早开展了 Peutz-Jeghers 综合征患者小肠巨大息肉切除术、小肠纤维性狭窄纵行切开术、小肠血管畸形镜下诊疗术、小肠镜下经皮空肠造瘘术、肠道憩室内镜下毁损术、消化道闭锁内镜下再通术等十余项内镜新技术。获中国人民解放军空军军医大学“创新团队奖”。获国家 863 课题、军队重大课题等多项基金资助, 获军队医疗成果二等奖 1 项, 北京市医学科技奖二等奖 1 项

【提要】 2022 年, 由中华医学会消化内镜学分会小肠镜和胶囊镜学组及国家消化病临床医学研究中心(上海)共同组织专家制定的《中国小肠镜诊治 Peutz-Jeghers 综合征的专家共识意见(2022 年)》于《中华消化内镜杂志》发表。本共识是我国首部关于 Peutz-Jeghers 综合征(PJS)诊治的专家共识, 主要从消化内镜医师的角度阐述了 PJS 的全生命周期诊治流程, 内容涉及 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。本文对共识意见制定过程中的部分背景和思考进行了阐述, 并重点对 PJS 的小肠镜诊治方面进行了详细解读。

【关键词】 Peutz-Jeghers 综合征; 小肠镜; 指南解读

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

Sun Tao, Ning Shoubin

Department of Gastroenterology, Air Force Medical Center, PLA, Beijing 100142, China

Corresponding author: Ning Shoubin, Email: ning-shoubin@163.com

一、《中国小肠镜诊治 Peutz-Jeghers 综合征的专家共识意见(2022 年)》的出台背景

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。尽管 PJS 是一种罕见疾病,但我国是人口大国,发病人数仍然不少,这部分患者的健康问题值得关注。PJS 患者胃肠道多

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220424-00230

收稿日期 2022-04-24 本文编辑 周昊 唐涌进

引用本文:孙涛,宁守斌.《中国小肠镜诊治 Peutz-Jeghers 综合征的专家共识意见(2022 年)》解读[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(7): 516-520. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220424-00230.



发息肉,特别是小肠息肉容易引起各种并发症,如肠套叠、肠梗阻、消化道出血、息肉癌变等。既往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,直至发生息肉癌变或出现其他恶性肿瘤不治身亡。因此,PJS患者生命健康状况堪忧,平均寿命低于普通人群^[1]。

近年来,随着气囊辅助式小肠镜(balloon-assisted enteroscopy,BAE,简称小肠镜)的普及和诊治技术的不断进步,BAE在诊治PJS小肠息肉及其并发症方面发挥了重要作用。笔者所在单位于2004年开展了首例BAE下PJS小肠息肉诊治术,此后和国内外同道一并开始探索BAE在PJS患者小肠息肉诊治中的临床应用。截至目前,本中心已经累计诊治了六百余例PJS患者,发表相关文献七十余篇。尽管国内只有少数中心可以开展BAE下PJS小肠息肉切除术,但国内诊治病例总数已居世界前列,积累了较丰富的临床经验。BAE技术的逐步成熟,完全改变了PJS患者的治疗模式:即由针对肠套叠/肠梗阻或息肉癌变等进行的外科解救手术这一被动治疗模式,转变为内镜下干预性治疗胃肠道多发息肉的主动治疗模式,避免了绝大多数外科手术,同时预防了息肉癌变,大大降低了致残率及致死率,显著提高了PJS患者的健康状况。

作为一种常染色体显性遗传性罕见病,PJS患者自幼发病,除了胃肠道多发息肉,也容易发生多系统恶性肿瘤,故迫切需要全生命周期动态监测和及时的内镜干预。在21世纪初,接受内镜下切除PJS小肠息肉的第一批患者,大部分经历过多次开腹手术,但近些年来,这些患者的子代发病者已经自幼接受了消化道息肉的动态监测及必要时的内镜干预,使绝大部分孩子避免了外科开腹手术,初步证明了新诊疗模式的优势。目前能熟练开展PJS小肠息肉诊治的几个医疗中心远远不能满足临床需求。为便于更多单位顺利开展该项新技术,有必要总结我国相关诊治经验,撰写符合我国国情的专家共识意见,进一步规范PJS小肠镜诊治。为此,中华医学会消化内镜学分会小肠镜和胶囊镜学组及国家消化病临床医学研究中心(上海)组织专家撰写了《中国小肠镜诊治Peutz-Jeghers综合征的专家共识意见(2022年)》。本共识意见是我国第一部关于PJS临床诊治的专家共识,除重点聚焦PJS小肠镜诊治外,还涵盖了流行病学、发病机制、临床表现、诊断、外科治疗、监测与随访以及预防等方面的内容,共形成17条推荐意见,并制定了PJS患者

消化道息肉的诊治和随访流程。

二、关于PJS流行病学、发病机制及临床表现推荐意见解读

PJS属于罕见病,根据国外研究数据,PJS的患病率为1/200 000~1/8 000,其在不同种族和性别之间无明显差异^[2]。我国目前尚无PJS发病率及患病率的准确流行病学数据,需要未来全国范围内的相关流行病学调查加以明确。结合国外数据、现有的国内相关报道数据,推测我国PJS患病率约为1/200 000,粗略估计我国目前患患者数为6 500~7 000人^[3]。目前能真正接受BAE诊治的PJS患者还非常少,需要加强BAE治疗新技术的临床推广应用及科普宣传,让大多数PJS患者都能受益于BAE治疗新技术。

PJS是常染色体显性遗传病,目前认为其致病基因为*STK11(LKB1)*。我国PJS患者*STK11*突变检出率与国外研究报道相比无明显差异^[4-5]。尽管*STK11*致病基因的突变类型对临床表型的影响目前尚无定论,但基于在我中心就诊的六百余例PJS患者临床表现看,不同患者之间临床表现差异较大:部分患者自幼就出现肠套叠/肠梗阻症状,消化道息肉可多达数百枚之多而且息肉体积较大,少数患者甚至在青少年时期就发生了息肉恶变,但也有部分患者临床症状相对较轻,息肉较少,少部分患者甚至到中老年都没有发生恶性肿瘤。我们初步的研究提示*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^[6]。这提示*STK11*不同基因突变类型与临床表型之间可能有某种联系,未来有可能通过测定基因突变类型预测患者预后,这将有利于在未来开展有针对性的防治工作。

胃肠道息肉导致的并发症往往成为PJS患者首次就诊的主要原因,部分患者也因为口唇及四肢末端出现黑斑而就诊于皮肤科。胃肠道息肉导致的常见并发症包括肠套叠/梗阻、息肉恶变、息肉自肛门坠出、消化道出血/贫血、营养不良及幼儿发育迟滞等。PJS息肉可遍布于整个胃肠道,我中心收治的PJS患者中尚未见到食管息肉,息肉最常见的部位依次为小肠、结肠和胃,小肠又以十二指肠和近段空肠等近段小肠分布最为密集^[7-8]。PJS患者胃肠道息肉数量从数枚至数百枚不等。息肉大小不一,形态各异,但多数息肉有蒂。

三、关于PJS诊断方面推荐意见解读

PJS因具有特征性的临床表现,结合家族史,诊

断相对容易。但临床上有时也会碰见个别有口唇色素沉着、同时合并肠道多发息肉的患者,以及部分 PJS 患者接受激光美容治疗去除了本病特征性的口唇黑斑。另外,随着年龄逐渐增长,黑色素斑也会逐渐褪色,会给临床诊断带来一定干扰。仔细观察 PJS 患者口腔颊黏膜,往往可以发现典型黏膜黑斑。PJS 胃肠道息肉多数为 PJS 型错构瘤性息肉,可与其余胃肠道息肉区别,必要时进行 *STK11* 基因突变检测帮助鉴别诊断。PJS 尚需与其他息肉综合征相鉴别,在临床上相对比较常见的是幼年性息肉综合征(juvenile polyposis syndrome, JPS)。另外,临床上也会碰到单纯的单发小肠幼年性息肉,需要和 PJS 及 JPS 进行鉴别。

对 PJS 胃肠道息肉进行动态监测是非常重要的临床工作。我们前期的临床研究提示,PJS 胃肠道息肉生长具有一定规律:少部分患者自幼即可出现临床症状,但 7 岁以前很少有患者因肠套叠开腹,7 岁之后因肠套叠行外科手术者突然增加,15~18 岁是开腹高峰期,30 岁以后开腹者非常少^[9]。故原则上,PJS 患者自幼年开始,就应定期进行胃肠道息肉监测,尤其 7~18 岁期间,应该密切动态监测,及时发现较大的小肠息肉或小肠套叠并行镜下切除治疗,避免发生严重肠梗阻而不得不接受外科手术;在接受内镜治疗前,必须通过腹部超声、CTE、MRE、胶囊内镜或小肠造影等检查精准评估胃肠道息肉分布、大小以及有无肠套叠等情况,便于制定内镜治疗方案;对于已经实施经口及经肛小肠镜检查,但无法实现对接的患者,需要通过影像学或胶囊内镜评估剩余小肠段内息肉分布情况。根据本中心和几家儿童医院联合诊治儿童 PJS 的经验,腹部超声对儿童 PJS 胃肠道息肉术前评估和小肠镜检查有较高符合率,也能及时发现肠套叠,适合对儿童 PJS 进行筛查。针对成人 PJS,推荐 CTE 或 MRE 评估胃肠道息肉生长情况以及有无肠套叠/肠梗阻情况。胶囊内镜对小肠息肉分布情况可以进行比较精准的评估,但对于已经有肠套叠/肠梗阻的患者禁用。

BAE 对于小肠息肉的观察更为直接,而且能对可疑恶变的息肉进行病理活检,具有其他筛查方法不可比拟的优势。但小肠镜属于侵入性操作,对于小肠息肉数目过多且息肉体积过大、有肠套叠/肠梗阻以及有过多次腹部手术史的患者,很难实现全小肠对接或贯通检查,而且成本较高,费时费力,所以不推荐作为常规的筛查方法应用于临床。

四、关于 PJS 小肠息肉治疗方面推荐意见解读

PJS 小肠息肉的内镜下治疗是本共识的重点阐述内容。笔者所在单位共对六百余例 PJS 患者上万枚小肠息肉进行了镜下切除治疗。但在本技术开展伊始,也经常会出现小肠穿孔、术中/后大出血、术后出现急性肠梗阻等需急诊外科手术处理的严重并发症。当遇到体积巨大息肉时,尤其伴有小肠套叠者,往往推荐外科手术。后来随着大孔径治疗型 BAE 出现、相关治疗器械不断完善,尤其是随着治疗理念的进步和 BAE 治疗技术不断成熟,绝大多数伴有小肠套叠的巨大息肉也实现了镜下安全切除。

PJS 息肉分布于全消化道,那么该如何决策消化道息肉的切除顺序? 由于胃、十二指肠近段和结肠也是 PJS 息肉分布比较密集的部位,这些息肉可影响 BAE 插入深度。因此,在 BAE 治疗前,应常规完成胃镜、结肠镜治疗,切除上消化道及结肠部位的息肉。选择 BAE 进镜途径的原则是:若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,切除引起套叠的目标息肉,达到解除肠套叠之目的。对于合并有多处套叠者,原则上按照由远及近(肛侧-口侧)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,这方面我们曾有过深刻临床教训。

如何安全切除 PJS 小肠息肉是本共识意见需要回答的另一个临床问题。PJS 小肠息肉数量众多、巨大息肉多见,且容易并发小肠套叠,加之小肠本身迂曲冗长、管腔狭小、小肠壁肌层菲薄以及当 BAE 插入深部小肠后操控难度加大等因素,导致 PJS 小肠息肉镜下治疗的难度增大、风险升高,需要进行专项技术培训才能够独立开展。由于肠道解剖学特点不同,小肠 PJS 息肉和大肠腺瘤性息肉在治疗策略上有较大区别:针对大肠息肉,可选择圈套切除、EMR 或 ESD;但针对 PJS 小肠息肉,只能选择圈套切除或 EMR,很难实施 ESD;另外,大肠腺瘤性息肉恶变风险较高,需无残留彻底切除,但小肠 PJS 息肉恶变风险较低,数量众多,且有新生息肉反复生长,需要定期、分批进行内镜下切除,对于粗蒂或广基 PJS 小肠巨大息肉,往往需要分块切除,通电时间较长,会导致切割部位灼伤,为预防创面迟发性穿孔,可剩余基部一部分息肉,不必追求一次性无残留彻底切除,待下次小肠镜复查时再切除

残留息肉(往往复查小肠镜时会发现上次残留的息肉体积显著变小,有的甚至全部脱落)。另外需要强调的是切除息肉过程中如何预防急性动脉性大出血,尤其对于体积较大但蒂相对较细的息肉,最好选择纯电凝切除,或提前用尼龙圈套扎息肉基底部阻断血流。

本共识意见也重点介绍了内镜下治疗 PJS 小肠息肉的具体目标。理想目标是 BAE 完成全小肠检查,并切除小肠内所有直径 ≥ 1 cm 的息肉^[10-11],一般需要经过反复多次小肠镜下治疗才能达到上述目标。根据笔者所在单位经验,一次 BAE 切除小肠息肉数目的多少主要取决于息肉的分布、大小、形态、小肠状况及术者技术熟练程度。如果息肉分布稀疏、息肉体积较小,或有细长蒂,肠道条件好、视野清楚,切除的数量可以适当多一些。如果息肉分布密集、互相缠绕、体积巨大、粗蒂或广基,肠道蠕动过于活跃、视野不佳,则切除数量不宜太多。一般一次 BAE 诊治时间以不超过 4 h 为宜,我们一次切除息肉最少 1~3 枚,最多可切除四十余枚,平均每次 10~20 枚。一次 BAE 治疗结束后,可间隔 2~3 个月后重复治疗,直至切除小肠镜所能到达部位的所有直径 ≥ 1 cm 的息肉。由于部分 PJS 患者在接受小肠镜治疗前已经有腹部外科手术史,术后肠粘连往往导致进镜困难,故 BAE 对接成功率低于无腹部手术史者。

前已述及,PJS 患者息肉生长与年龄及生长发育状态密切相关。7~18 岁是防治 PJS 消化道息肉所致肠套叠/肠梗阻的关键时期。影像学动态监测、内镜下预防性切除多发息肉,对于减少甚至避免肠套叠/肠梗阻发生具有重要临床意义。

对于体格尚未充分发育的少儿 PJS 患者,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,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。对于息肉直径较大,经评估引起小肠套叠风险较高或已经出现小肠套叠者,确需小肠镜治疗者,建议转诊至小肠镜治疗经验丰富的专科中心进行治疗。对于 BAE 下无法切除或切除风险太高不宜内镜下治疗的患者,及时推荐外科治疗。不同年龄阶段 PJS 患者的内镜下诊治和随访流程不同,详见共识意见中 PJS 患者消化道息肉的诊治和随访流程图。

五、关于 PJS 监测及随访

PJS 患者作为常染色体显性遗传的特殊人群,

不仅自幼发病,而且有肿瘤易感性,是多种恶性肿瘤的高风险人群,迫切需要进行全生命周期健康监测^[12]。自幼年开始需要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;对于进入体格接近成人的青少年及成人 PJS 患者,可选择腹部超声、胃镜、结肠镜、CTE、MRE 或胶囊内镜检查实施监测^[13]。

值得重视的是 PJS 在患者全生命周期的不同时间段存在疾病行为差异性,年龄 < 20 岁者,胃肠道息肉处于快速生长阶段,该时段恶性肿瘤发生率相对较低,PJS 防治重点应为诊治胃肠道息肉;年龄 20~30 岁者,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 > 30 岁者,息肉的生长趋于缓慢,但肿瘤发病率逐步升高,除了对息肉进行动态监测及治疗,全身相关系统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、盆腔增强 CT 检查。

综上所述,小肠镜诊治技术的发展极大改善了 PJS 患者的生活质量及远期预后,内镜治疗对于切除小肠息肉、减少肠套叠及癌变风险具有积极意义。本次制定的共识意见对于每条推荐意见都有较为详细和具体的表述,并附有相应的主要参考文献,可据此对临床实践和临床研究加以指导。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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/wjcd.v27.i9.576.
- [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] 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.

[6] 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.

[7] 张卓超, 李白荣, 李欣, 等. 色素沉着息肉综合征患者多发息肉的分布、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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

《治疗性超声内镜：欧洲消化内镜学会指南》 解读

张德宇 彭立嗣 李诗钰 夏传超 潘承业 宋秋月 黄浩杰 金震东
海军军医大学第一附属医院消化内科, 上海 200433
通信作者: 金震东, Email: zhendongjin@163.com



金震东, 海军军医大学第一附属医院消化内科执行主任、主任医师、教授、博士生导师。主要从事超声内镜在消化系统疾病的应用研究。担任第十七届国际超声内镜学术大会执行主席, 国家消化内镜质控中心专家委员会委员, 中华医学会消化内镜学分会候任主任委员, 中国医师协会内镜分会消化内镜专业委员会副主任委员, 中国医师协会超声内镜专家委员会主任委员, 国务院政府特殊津贴专家

【提要】 随着内镜的改进和超声成像技术的进步, 超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)不仅是一种重要的内镜检查方法, 也可对临近的组织和器官进行微创介入治疗。目前, EUS 引导下的介入治疗已成为部分胆胰疾病的可选治疗方案。本文对 2021 年 12 月发表的欧洲消化内镜学会制定的治疗性 EUS 指南进行解读, 旨在阐明 EUS 引导下胰胆管穿刺引流、胆囊穿刺引流、胃空肠吻合等治疗性 EUS 技术的适用条件、技术方法和疗效差异, 以为临床医师提供指导。

【关键词】 超声检查; 治疗性超声内镜; 指南; 适应证

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82170657)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220407-00116

收稿日期 2022-04-07 本文编辑 许文立 唐涌进

引用本文: 张德宇, 彭立嗣, 李诗钰, 等. 《治疗性超声内镜: 欧洲消化内镜学会指南》解读[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(7): 520-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220407-00116.

