

Peutz-Jeghers综合征的诊治进展和预防性治疗

魏学明, 顾国利, 徐丽梅, 毛高平, 王石林

魏学明, 顾国利, 王石林, 中国人民解放军空军总医院普通外科 北京市 100142

徐丽梅, 中国人民解放军空军总医院康复科 北京市 100142
毛高平, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142

顾国利, 硕士研究生导师, 外科学硕士, 副主任医师, 中国人民解放军空军军医进修学院外科学教研室副主任, 主要从事遗传性结直肠肿瘤的临床和基础研究。

作者贡献分布: 魏学明与顾国利对此文的贡献均等; 本文由魏学明、顾国利及毛高平共同设计; 魏学明与顾国利负责外科诊治和论文撰写; 毛高平负责小肠镜诊治; 徐丽梅负责中药治疗; 王石林审校。

通讯作者: 顾国利, 副主任医师, 100142, 北京市, 中国人民解放军空军总医院普通外科, kzggl@163.com

电话: 010-68410099-6302

收稿日期: 2011-09-07 修回日期: 2011-10-26

接受日期: 2011-10-27 在线出版日期: 2011-10-28

Advances in the prevention, diagnosis and treatment of Peutz-Jeghers syndrome

Xue-Ming Wei, Guo-Li Gu, Li-Mei Xu, Gao-Ping Mao, Shi-Lin Wang

Xue-Ming Wei, Guo-Li Gu, Shi-Lin Wang, Department of General Surgery, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Li-Mei Xu, Department of Rehabilitation, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Gao-Ping Mao, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Correspondence to: Guo-Li Gu, Department of General Surgery, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China. kzggl@163.com

Received: 2011-09-07 Revised: 2011-10-26

Accepted: 2011-10-27 Published online: 2011-10-28

Abstract

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an autosomal dominant inherited disease caused by inactivating germline mutations of the LKB1/STK11 gene and characterized by mucocutaneous pigmentation, multiple gastrointestinal hamartomatous polyps and family history. Life-threatening complications include intestinal obstruction and an increased risk for developing gastrointestinal malignancies and extraintestinal cancers. Surgery and endoscopic therapy are still main ways to manage gastrointestinal polyposis in PJS patients, and double-balloon enteroscopy has important clinical significance in the diagnosis

and treatment of this disease. With the development of translational medicine, molecular targeted therapy (e.g., selective COX-2 inhibitors) brings a new approach to preventive treatment of gastrointestinal polyposis in PJS patients. Traditional Chinese medicine provides an alternative choice. In this paper, we review the recent advances in the prevention, diagnosis and treatment of PJS.

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; Gastrointestinal polyposis; Therapy; Diagnosis; Translational medicine

Wei XM, Gu GL, Xu LM, Mao GP, Wang SL. Advances in the prevention, diagnosis and treatment of Peutz-Jeghers syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(30): 3111-3116

摘要

Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)以皮肤黏膜色素斑、胃肠道错构瘤息肉和遗传性为临床特征。PJS胃肠道息肉可产生梗阻、出血、套叠、恶变等严重并发症, 目前其临床治疗以手术和内镜治疗为主, 其中双气囊电子小肠镜对于PJS胃肠道息肉的诊断和治疗具有重要的临床意义。随着转化医学的进步, 分子靶向治疗为PJS胃肠道息肉带来预防性治疗的新途径, 其代表就是环氧合酶-2的选择性抑制剂。而以“济生乌梅丸”为代表的中药也为PJS息肉的预防性治疗提供另一个选择。本文在总结近年来国内外学者在PJS研究中所取得的共识与进展的基础上, 结合自身经验, 提出了PJS胃肠道息肉的中西医结合综合治疗设想, 以期提高临床医生对PJS胃肠道息肉的诊治能力, 从而使PJS患者能得到最大的临床获益。

关键词: Peutz-Jeghers综合征; 胃肠道息肉; 治疗; 诊断; 转化医学

魏学明, 顾国利, 徐丽梅, 毛高平, 王石林. Peutz-Jeghers综合征的诊治进展和预防性治疗. *世界华人消化杂志* 2011; 19(30): 3111-3116

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3111.asp>

■背景资料

Peutz-Jeghers综合征(PJS)是一种由LKB1/STK11突变而引起的常染色体显性遗传性疾病, 其主要临床特点是胃肠道错构瘤息肉、皮肤黏膜色素斑和家族遗传性。本病好发于青少年, 胃肠道息肉可继发肠梗阻、肠套叠、出血、恶变等严重并发症, 造成患者反复住院、多次手术、最终恶变的悲惨命运, 对患者及其家庭、乃至社会的危害巨大。

■同行评议者

王正康, 教授, 北京中日友好医院普外科; 傅华群, 教授, 南昌大学第二附属医院普外科

■创新盘点

本文在总结国内外基础研究进展基础上,结合自身诊治PJS胃肠道息肉的经验,将转化医学理念应用于PJS胃肠道息肉的临床诊治,勾画出了PJS胃肠道息肉的临床综合性治疗体系,逻辑清晰,指出了PJS胃肠道息肉治疗的方向和目标。

0 引言

Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种由LKB1/STK11胚系突变引起的、以皮肤黏膜黑斑和胃肠道错构瘤息肉为特征的常染色体显性遗传病^[1-3]。黑斑一般无需特殊治疗;而胃肠道息肉可继发出血、梗阻、肠套叠、恶变等多种严重并发症,且具有发病年龄早、诊治困难、病程迁延的特点^[4-6]。对患者及其家庭的危害极大。目前,针对PJS胃肠道息肉尚无临床诊治规范。本文在总结近年来国内外学者在PJS研究中所取得进展的基础上,结合自身临床诊治经验;提出了PJS胃肠道息肉的综合治疗模式和中西医结合的预防性治疗设想,以期提高临床医生对PJS胃肠道息肉的诊治能力,从而使PJS患者得到最大的临床获益。

1 诊断

2003年全国遗传性大肠癌协作组制定的PJS的诊断标准^[7]为:胃肠道多发错构瘤性息肉伴皮肤黏膜色素沉着,可有或无家族史。被诊断为PJS者应进行LKB1/STK11和(或)FHIT基因的检测。因此,典型PJS病例的临床诊断并不困难;但如不熟悉PJS的临床病理特点、不重视家族史的调查,仍可造成漏诊。

1.1 病史 约有60%的PJS患者有明确或可疑家族史,但部分PJS病例可出现隔代遗传现象,真正散发性PJS非常罕见^[8]。因此,当面对疑似PJS病例时,除注意调查其父母发病情况外,也应注意调查其祖父母、外祖父母有无PJS病例。目前,我国家庭规模趋于小型化,家庭成员的数目减少将使PJS的遗传表现更加隐匿。

1.2 症状、体征

1.2.1 PJS黑斑: PJS黑斑一般在幼儿期即发生^[9],但随着年龄增长、多数在青春后期趋向于消失或变淡。所以一部分成年PJS病例可能无法找到黑斑。对于此类病例的诊断不要拘泥于是否存在黑斑,而应依赖于息肉的错构瘤病理类型和家族史。

1.2.2 PJS胃肠道息肉: PJS胃肠道息肉最好发于空肠上段,具有数目多、大小不一、全胃肠道分布的特点^[10],可引起急慢性腹痛、肠套叠、肠扭转、肠梗阻、胃肠道出血等并发症;其临床表现复杂多变,其中以小肠套叠最常见^[11]。另外, PJS还可伴发乳腺癌、胰腺癌、女性生殖系统肿瘤、睾丸支持细胞瘤、神经节胶质瘤等肠外肿瘤。而且这些肠外肿瘤可作为PJS的首发表

现^[12]。因此,临床上当遇到上述PJS相关肿瘤患者时,应警惕其是否为PJS的可能。

1.3 辅助检查 PJS胃肠道息肉最好发于空肠上段,这是传统内镜检查的盲区。因此,传统内镜和影像学检查对于PJS的诊断意义有限,而胶囊内镜和电子小肠镜则优势明显。

1.3.1 胶囊内镜: 胶囊内镜可检查胃肠道全程,具有操作方便、无创性、容易耐受、无需镇静剂的优点。但也存在肠道洁净度依赖度高、设备及检查费用昂贵、无法取活检及镜下治疗、拍照没有针对性和选择性、电池工作时间短等的缺点^[13-15]。另外,不宜对有梗阻倾向的病例实施胶囊内镜检查,因其可能无法通过不全梗阻处,反而加重梗阻,最终需手术或电子小肠镜才能取出胶囊内镜。我院就曾诊治过一例在外院行胶囊内镜检查而堵塞在小肠梗阻处的病例,最终在电子小肠镜下取出,而免于开腹手术。

1.3.2 双气囊电子小肠镜: 双气囊电子小肠镜(DBE)具有创伤小、安全性高、可重复检查治疗、效果确切的优点^[16-18]。经口和经肛门DBE对接检查可以检查胃肠道全程,并可取活检及进行镜下息肉圈套灼除等治疗。但其也存在操作复杂费时、需进行静脉麻醉、设备和检查费用昂贵等缺点。

1.4 鉴别诊断 临床上, PJS需与Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada syndrome, CCS)相鉴别。CCS发病晚,是一种获得性、非遗传性疾病,可能与感染、缺乏生长因子、砷中毒有关,精神紧张、过度劳累也是其高危因素^[19,20]。CCS除了胃肠道息肉和黏膜色素沉着表现外,还有脱发、指(趾)甲萎缩脱落的特征性表现。

2 治疗

目前, PJS胃肠道息肉的临床治疗仍以手术为主,辅以内镜治疗。但PJS的病因是LKB1/STK11胚系突变,手术和内镜治疗只能毁损致病基因的靶器官,都只是一种被动和局部的治疗手段^[21];无法达到病因治疗。如何提前预防、延缓息肉生长及恶变、甚至消灭息肉这才是PJS胃肠道息肉的科研方向和临床目标。目前临床上尚无法开展基因治疗,但PJS胃肠道息肉发生→发展→恶变→转移的生物学过程需要很长的时间,多种细胞因子、酶等参与其中^[22]。如果能在其发生发展过程中加以阻断或抑制,就可以达到抑制息肉形成、延缓其发展的作用;分子靶向药物是其主要代表^[23-25]。而中药也因其不良反应小、价

廉易制等优点而受到广大PJS患者的青睐. 因此, 中西医结合的综合治疗(分子靶向药物+中药)有可能为PJS胃肠道息肉的治疗开辟预防性途径.

2.1 局部治疗

2.1.1 内镜治疗: 内镜下治疗虽是局部治疗手段, 但可使部分患者延长手术的间隔时间, 甚至避免开腹手术. 所以也具有重要的临床意义. DBE对于PJS胃肠道息肉的诊治具有非常大的优势^[16]. 内镜还可对手术进行辅助配合; 术前内镜检查有助于了解息肉的范围、大小以及对是否需要外科处理做出初步评价, 对于小息肉、细蒂息肉可采用内镜下电灼烧除或圈套摘除. 术中内镜检查可了解外科手术探查的“盲区”(如十二指肠水平部)有无息肉、是否梗阻、有无癌变(通过肉眼观察和活检); 同时可对确定肠管切开口位进行指导; 对小息肉进行镜下处理(但可能延长手术时间). 术后内镜检查一般在术后3-6 mo内进行, 对小息肉进一步处理、了解有无新发病灶并及时处理.

2.1.2 手术治疗: 目前, 开腹及腹腔镜手术主要是针对由息肉引起的肠梗阻、套叠、出血、恶变等并发症. 基于微创和最大限度保留肠管的治疗原则, 术中应注意以下问题^[5]: (1)处理肠套叠时不能强拉硬拽以免肠管断裂, 应逐步将套叠的肠管从套叠的鞘中挤出, 这样可减少肠管的切除; (2)PJS息肉大多有细长的蒂, 距离切口10-15 cm范围内的息肉都可从一个切口中牵出或挤出. 因此, 手术时应计划的做切口, 小肠切口要小, 尽可能减少肠道切口, 摘除息肉后应及时修补切口, 以免遗漏而造成医源性肠瘘; (3)较大的息肉有其独立的滋养血管, 摘除时应注意在基底部彻底缝扎止血, 以免术后继发出血; (4)病变密集的肠段可选择肠段部分切除, 切缘无息肉即可, 不必切除过多肠管. 对已恶变的息肉则按照肠癌的原则进行处理.

2.2 预防性治疗 基础研究的深入和制药技术的进步使预防性治疗PJS胃肠道息肉成为可能, 这也是转化医学应用于PJS胃肠道息肉治疗的体现. 相关预防性药物目前在临床上治疗PJS胃肠道息肉虽然尚属起步阶段, 但其应用前景却光明而广阔. 这有可能为PJS胃肠道息肉开辟预防性治疗的新途径.

2.2.1 分子靶向治疗: 分子靶向治疗具有特异性强、效果显著、基本不损伤正常组织的优点. 目前, 针对PJS的分子靶向药物已开始应用于临床. 代表有以下几类: (1)选择性环氧合酶-2抑制

剂: 环氧合酶(COX)是前列腺素合成过程中的限速酶. 人体中COX-2在炎症细胞因子、肿瘤促进因子、生长因子和癌基因的诱导下表达, 参与多种病理生理过程. COX-2抑制剂已被用于结直肠息肉和结直肠癌的预防和治疗. 研究显示^[26-28], COX-2在PJS胃肠道息肉中呈现高表达. 因此, COX-2抑制剂将可以抑制PJS胃肠道息肉的发展. 选择性COX-2抑制剂于20世纪90年代开始上市, 第一代有尼美舒利、美洛昔康、塞来昔布、罗非昔布等, 第二代有伐地昔布(Valdecoxib)、帕瑞昔布(Parecoxib)、依托昔布(Etoricoxib)等. 将COX-2作为PJS胃肠道息肉的治疗靶点具有广阔的应用前景. 原因: COX-2在肿瘤细胞中高表达, 而在正常细胞中不表达; 是良好的肿瘤治疗靶点. 筛选COX-2抑制剂相对容易. 因为大量的COX-2抑制剂作为消炎止痛一线药物已使用多年, 筛选的药物不必再进行临床实验. 可根据COX-2延伸寻找与前列腺素合成相关的新的治疗靶点. 因此, 随着研究的深入, 选择性COX-2抑制剂将在PJS的治疗中发挥越来越重要的作用. (2)mTOR信号通路抑制剂: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是PI3K/Akt通路的下游分子, 可接受生长因子、营养、能量等多种信号, 是调节细胞生长和增殖的关键分子. 研究证实^[29-31], mTOR信号通路参与了PJS的发生、发展等过程. 因此, 抑制mTOR信号通路将可以抑制PJS的发生发展. 第一代mTOR通路抑制剂-雷帕霉素(Rapamycin)具有抗淋巴细胞增殖、抗肿瘤和抗真菌的作用. 新一代的mTOR通路抑制剂-特癌适(Temsirolimus)、依维莫司(Everolimus)已经开始应用于临床, 其用于治疗PJS胃肠道息肉尚在研究中. 由于不良反应高于选择性COX-2抑制剂, 这可能限制其在PJS胃肠道息肉治疗中的应用. (3)EGFR、VEGF及其受体的抑制剂: 目前针对EGFR、VEGF及其受体的靶向抑制剂已经开始应用于大肠癌的临床治疗. 但关于他们在PJS胃肠道息肉中的作用报道很少^[32,33]. 其相关靶向药物应用于PJS胃肠道息肉的治疗尚需进一步研究. (4)PJS分子靶向治疗的实践和思考: 近3年来, 在医院伦理委员会批准和签署知情同意的前提下, 我们进行了塞来昔布预防性治疗PJS胃肠道息肉的临床实验, 共入组8例, 其中3例于服药1 mo后因出现过敏性皮疹而停药. 2例于服药2mo后因出现胃肠道出血表现而停药. 完成6 mo疗程者2例, 完成9 mo疗程者1例. 这3例患者完成疗程后复查

■应用要点

本文从临床实用角度着重阐述了PJS胃肠道息肉诊治新动向, 有助于加深人们对PJS的认识、提高临床诊治能力, 同时也为PJS胃肠道息肉的预防性治疗提供了理论基础和实践经验.

■同行评价

该文紧密结合临床实践, 逻辑主线清晰, 全面论述了PJS胃肠道息肉的临床诊治问题; 提出了预防性治疗的设想, 并进行了相关临床实验, 对PJS胃肠道息肉的临床诊治实践具有很好的指导意义。

DBE显示息肉的分布、大小趋于缩小, 但因样本量太少, 尚无统计学意义。

对于PJS的分子靶向治疗, 我们认为尚需解决以下问题: (1)指标筛查方法问题。目前临床上对于相关靶标的检测多是采用免疫组化方法, 虽简便易行, 但结果易受试剂质量、操作水平等因素的影响, 且无法定量检测; 表达阳性率差异非常大。能否采用更稳定的筛查方法(如: 荧光原位杂交技术、定量PCR等)或统一试剂标准(如: 固定厂商、固定克隆系)来预防上述问题值得学者探讨。(2)如何依据COX-2、mTOR、EGFR和VEGF的表达情况来制定统一的标准以作为PJS靶向治疗的适应证? 这要进一步明确PJS靶向药物治疗与COX-2、mTOR、EGFR和VEGF表达之间的关系。(3)确定靶向治疗的最佳时机、方案和剂量, 如何将其与手术、放化疗联合应用? 多种靶向药物能否联合应用?

2.2.2 中医药治疗: 各种分子靶向药物虽然具有针对性强、作用好的优点; 但也存在费用昂贵、不良反应较大等缺点, 尚无法在临床上普及。而中医中药对PJS胃肠道息肉的认识和治疗有独到之处, 具有服用方便、价格便宜、不良反应小的优点; 因此, 中药治疗也为PJS的预防性治疗提供了一种不错的选择。(1)PJS胃肠道息肉的中医辨证: 中医视息肉为痰凝瘀积之赘生物^[34], 认为先天禀赋因素及饮食因素是PJS胃肠道息肉的主要病因^[35]。先天禀赋不足及久病脏腑受损, 导致脾阳虚衰、水湿运化失常, 从而使痰湿内聚, 聚而成积, 致使气机不畅, 气滞血瘀, 脉络壅塞, 以致气、湿、痰、瘀相互结聚, 日久终成息肉。(2)针对PJS胃肠道息肉的中药治疗: 中药治疗胃肠道息肉的资料中, 以古方“济生乌梅丸”的使用频率最高。该方是宋朝人严用和为治疗“肠风下血”而设。清朝人陈修园所著《时方歌括》中记载: 下血淋漓治颇难, 济生遗下乌梅丸, 僵蚕炒研乌梅捣, 醋下几回病即安。重庆中医研究所龚志贤在原药基础上加用酒醋、人指甲、象牙屑而制成“加味济生乌梅丸”^[36]; 用于治疗各种息肉的疗效可靠。因人指甲、象牙屑不易得到, 故用穿山甲替代, 效果不减。还有一些中医专家加用三七、威灵仙、地龙等药物以促进其化瘀通络、磨坚散结的功效^[37]。对于乌梅的功效, 古籍记载很多^[38]。《本草纲目》曰: “其蚀恶疮赘肉, 虽是酸收, 却有物理之妙”。《刘涓子鬼遗方》曰: “用乌梅肉烧存性, 研敷恶肉上, 一夜立尽”。《本草经解》曰: “去青黑

痣, 及蚀恶肉, 酸收之味外治, 能消痣与肉也”。

《本经》论乌梅能“……蚀恶肉”。《外科大成》“平胬丹”中也以乌梅为主药销蚀腐肉。现代医学研究发现: 乌梅的有效成分熊果酸有抗肿瘤作用, 实验表明^[39], 乌梅煎剂在体外试验对子宫肌瘤JTC-26株的抑制率在90%以上。体外抗肿瘤及体外免疫调节试验结果表明, 乌梅水提液、醇提液具有抑制人原始巨核白血病细胞和人早幼粒白血病细胞生长的作用。乌梅对HL-40细胞的作用机制之一是抑制了细胞DNA合成, 并使细胞停滞于G/M期, 从而达到抑制结肿瘤形成的作用^[40]。僵蚕乃蚕之病风者也, 具有熄风止痉、祛风止痛、解毒散结的功用^[41]。《本草纲目》曰: “散风痰, 结核, 瘰癧, 头风, 风虫齿痛, 皮肤风疹, 丹毒作痒, 一切金疮, 疗肿风痔”。(3)加味济生乌梅丸的制法及注意事项: 乌梅1 500 g(选用肥大肉多的乌梅为上, 酒醋浸泡一宿, 去核、焙焦存性)、僵蚕500 g(米拌炒微黄为度)、穿山甲50 g(用碱水或皂水洗净, 晒干, 再用滑石粉入锅内同炒至甲片黄色鼓起为度, 取出筛去滑石粉, 放凉, 碾粉用)上药共为细末, 炼蜜为丸, 每丸重9 g, 3次/d口服。丸药制成后, 装入玻璃瓶内, 放于干燥通风处, 以防受潮霉烂变质。由于PJS胃肠道息肉好发于小儿, 服丸药较困难, 可改用乌梅、僵蚕各15 g煎汤, 2次/d口服。服药期间饮食宜清淡, 多食水果和蔬菜, 保持大便通畅, 忌煎炒辛辣, 忌烟酒。在签署知情同意和医院伦理委员会批准的前提下, 我们选取11例PJS患者进行口服“济生乌梅丸”治疗。服完6 mo疗程者有8例, DBE复查显示, 6例有效、2例无效。具体疗效情况尚有待增加样本量和更长期的观察随访。(4)中药灌肠: 文献报道^[42]。五倍子乌梅汤保留灌肠具有清湿热、祛腐化瘀、广谱抗炎之功效。可以延缓胃肠道息肉的发生发展。五倍子10 g, 乌梅15 g, 黄连10 g, 金银花10 g, 紫草15 g, 白芨15 g, 薄荷10 g, 丹参10 g, 僵蚕10 g, 加水500 mL, 水煎浓缩至100-150 mL, 滤除杂质后装瓶备用。每晚睡前1 h点滴法保留灌肠1次, 12 d为1疗程。1疗程结束后休息7 d, 共2疗程, 6 mo后重复第2疗程。方中五倍子、乌梅能收敛止血、平胬去腐; 黄连、金银花、紫草、丹参有清热除湿解毒、活血化瘀之功; 白芨收敛止血、消肿生肌, 局部应用可促进创伤愈合; 薄荷有清热作用; 僵蚕有平胬去腐之功。(5)对于PJS的中药治疗, 我们认为尚需解决以下问题: 明确PJS患者的中医体质特点和分型。中医比较强调治疗的个体

化, PJS患者不同的中医体质决定着其中药治疗的差异. 中医治疗PJS的标准化问题. 尽量将治疗限定于特定药物、固定剂量、固定治疗时间的范围中, 否则将很难评价中药治疗PJS的确切疗效. 明确相关中药的有效成分及其治疗PJS的机制.

3 结论

在基因治疗尚未临床应用的背景下, 探索有效治疗PJS的临床模式具有重要意义. 我们认为局部治疗(内镜)+解救治疗(手术)+预防治疗(药物干预)的临床综合治疗模式具有一定的优势. 小肠镜治疗虽是局部治疗手段, 但可延长患者的手术间隔时间, 甚至可使部分患者免于开腹手术. 中西医结合预防性治疗PJS消化道息肉虽然面临着种种难题和不确定性, 但其临床应用前景是广阔而光明的; 这有可能为PJS患者开辟新治疗方法, 值得继续深入研究.

4 参考文献

- Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5397-5408
- 王石林, 顾国利. 遗传性结直肠肿瘤研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3075-3085
- Ausavarat S, Leoyklang P, Vejchapipat P, Chongsri-sawat V, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Novel mutations in the STK11 gene in Thai patients with Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5364-5367
- Wang H, Luo T, Liu WQ, Huang Y, Wu XT, Wang XJ. Clinical presentations and surgical approach of acute intussusception caused by peutz-jeghers syndrome in adults. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2218-2225
- 王石林, 毛高平, 顾国利. Peutz-Jeghers综合征胃肠道息肉的36例诊治经验. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 428
- Latchford AR, Phillips RK. Gastrointestinal polyps and cancer in Peutz-Jeghers syndrome: clinical aspects. *Fam Cancer* 2011; 10: 455-461
- 全国遗传性大肠癌协作组. 中国人遗传性大肠癌筛检标准的实施方案. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 191-192
- Yang C, Liu Y, Lu X, Qian F, Zhao L. Sporadic bilateral retinitis pigmentosa sine pigmento associated with atypical Peutz-Jeghers syndrome. *Can J Ophthalmol* 2010; 45: 184-185
- Patel LM, Lambert PJ, Gagna CE, Maghari A, Lambert WC. Cutaneous signs of systemic disease. *Clin Dermatol* 2011; 29: 511-522
- Sereno M, Aguayo C, Guillén Ponce C, Gómez-Raposo C, Zambrana F, Gómez-López M, Casado E. Gastric tumours in hereditary cancer syndromes: clinical features, molecular biology and strategies for prevention. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 599-610
- van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, van Leerdam ME, Kuipers EJ. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 940-945
- Weng MT, Ni YH, Su YN, Wong JM, Wei SC. Clinical and genetic analysis of Peutz-Jeghers syndrome patients in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 354-361
- Pennazio M, Rondonotti E, de Franchis R. Capsule endoscopy in neoplastic diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5245-5253
- 袁晋华, 辛磊, 廖专, 李兆申. 胶囊内镜全小肠检查的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3662-3666
- Gupta A, Postgate AJ, Burling D, Ilangoan R, Marshall M, Phillips RK, Clark SK, Fraser CH. A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 108-116
- 宁守斌, 毛高平, 曹传平, 白莉, 唐杰, 杨春敏, 周平, 陈英, 杜斌. 双气囊小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉的治疗价值. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1588-1591
- Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, Yano T, Miyata T, Nishimura N, Shinhata H, Sato H, Sunada K, Sugano K. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 328-333
- Lai JH, Chang CW, Chen MJ, Lin SC, Wang HY, Chang CW. Treatment of intermittent intussusception in Peutz-Jeghers syndrome with single-balloon enteroscopy. *Endoscopy* 2010; 42 Suppl 2: E312-E313
- Matsui S, Kibi M, Anami E, Anami T, Inagaki Y, Kanouda A, Yoshinaga H, Watanabe A, Sugahara A, Mukai H, Toyokawa A, Iwasaki T, Tachibana M, Teramura K. A case of Cronkhite-Canada syndrome with multiple colon adenomas and early colon cancers. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2011; 108: 778-786
- Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 865-874
- 王石林, 顾国利. Peutz-Jeghers综合征临床诊断治疗的现状和相关问题. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2385-2389
- Fan D, Ma C, Zhang H. The molecular mechanisms that underlie the tumor suppressor function of LKB1. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2009; 41: 97-107
- Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer* 2008; 7: 27-39
- 王石林, 顾国利. Peutz-Jeghers综合征胃肠道息肉的药物干预性治疗的进展. *中国普外基础与临床杂志* 2009; 16: 333-335
- van Veelen W, Korsse SE, van de Laar L, Peppelenbosch MP. The long and winding road to rational treatment of cancer associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling. *Oncogene* 2011; 30: 2289-2303
- De Leng WW, Westerman AM, Weterman MA, De Rooij FW, Dekken Hv H, De Goeij AF, Gruber SB, Wilson JH, Offerhaus GJ, Giardiello FM, Keller JJ. Cyclooxygenase 2 expression and molecular alterations in Peutz-Jeghers hamartomas and carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3065-3072
- Wei C, Amos CI, Rashid A, Sabripour M, Nations

- L, McGarrity TJ, Frazier ML. Correlation of staining for LKB1 and COX-2 in hamartomatous polyps and carcinomas from patients with Peutz-Jeghers syndrome. *J Histochem Cytochem* 2003; 51: 1665-1672
- 28 McGarrity TJ, Peiffer LP, Amos CI, Frazier ML, Ward MG, Howett MK. Overexpression of cyclooxygenase 2 in hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 671-678
- 29 Rosner M, Hanneder M, Siegel N, Valli A, Fuchs C, Hengstschläger M. The mTOR pathway and its role in human genetic diseases. *Mutat Res* 2008; 659: 284-292
- 30 Haidinger M, Werzowa J, Weichhart T, Säemann MD. Targeting the dysregulated mammalian target of rapamycin pathway in organ transplantation: killing 2 birds with 1 stone. *Transplant Rev (Orlando)* 2011; 25: 145-153
- 31 Klümpen HJ, Queiroz KC, Spek CA, van Noesel CJ, Brink HC, de Leng WW, de Wilde RF, Mathus-Vliegen EM, Offerhaus GJ, Alleman MA, Westermann AM, Richel DJ. mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient With Peutz-Jeghers syndrome. *J Clin Oncol* 2011; 29: e150-e153
- 32 McGarrity TJ, Peiffer LP, Billingsley ML. Overexpression of epidermal growth factor receptor in Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1136-1141
- 33 Brugarolas J, Kaelin WG. Dysregulation of HIF and VEGF is a unifying feature of the familial hamartoma syndromes. *Cancer Cell* 2004; 6: 7-10
- 34 高家信. 大肠息肉的中医临床研究概况. *现代中西医结合杂志* 2001; 10: 117-118
- 35 张毅. 消化道息肉的中医证治. *中医药临床杂志* 2009; 21: 183-184
- 36 李志, 陈原, 张国英. 龚志贤加味济生乌梅丸临床应用举隅. *中国中医急症杂志* 2002; 11: 151
- 37 黄明河. 脾胃疑难病证治验采撷. *中华中医药杂志* 2008; 23: 328-330
- 38 杨澍. 乌梅祛息肉妙用四则. *中外健康文摘·医药学刊* 2008; 5: 92
- 39 沈红梅, 程涛. 乌梅的体外抗肿瘤活性及免疫调节作用初探. *中国中药杂志* 1995; 20: 365
- 40 杨炜, 徐进康. 乌梅用于大肠息肉治疗探讨. *中国民族民间医药杂志* 2010; 19: 45-48
- 41 郑建国, 杜文. 僵蚕治疗息肉. *中医杂志* 2009; 50: 1011-1012
- 42 张凤清, 方军. 肠息肉摘除术后中药灌肠预防复发的疗效观察及护理. *护士进修杂志* 2002; 17: 200-201

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)