

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (Volume 11 Number 11)



**11/2003**

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532。世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920。

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评	1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇 1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊 1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛
肝 癌	1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 易继林 1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖 1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波 1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云
基础研究	1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清 1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 $[Ca^{2+}]_i$ 对 p38MAPK 激活的影响 王西, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋 1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕 1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉 1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅 1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱
临床研究	1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐虹卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽 1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰 1723 $\alpha$ -2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜
焦点论坛	1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛 1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛 1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛 1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍 1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山 1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛
文献综述	1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军 1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤 1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤 1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华 1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华 1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈 1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工 1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇 1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华 1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林 1787 蛋白酶激活受体-2 与胃肠道疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申
研究快报	1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建春, 姚英民 1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬 1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉 1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟 1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷 1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊

## 研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强  
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

## 临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进江, 林琛, 潘金水, 罗金燕  
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君  
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳  
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容  
1816 上消化道流行病学研究 黄中平  
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文  
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川  
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦  
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生  
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅  
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强  
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅  
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉  
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯  
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林  
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K  
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星  
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时  
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩  
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

## 病例报告

- 1851 分体联合手术治疗小儿原发性门静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗  
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林  
1853 胰性胸膈 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣  
1855 胃移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

## 读者来信

- 1698 徐新保  
1705 Ferenc SZALAY

## 封面故事

- 1664 复方健脾胃散 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

- 吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(月刊)  
创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-11-15  
原名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀  
黄家骝  
黄志强  
廖介寿  
刘耕陶  
袁法强  
汤树敏  
王宝恩  
虎北超  
关益超  
关成中

- 社长兼编辑 马进荣  
中文编辑 潘柏松  
王理晖  
英文编辑 朱丽红  
排版 廖少华  
校对 李天华

## 编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西街 77 号  
E-mail: wjgd@wjgnet.com

## 出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wjgd@wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话: (010)85381892  
传真: (010)85381893

## 印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局  
国外 中国图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)

## 订购 全国各地邮局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: (010)85381892  
传真: (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

## 本刊已被国内外

## 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目录数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

## 特别声明

本刊刊登的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明, 本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
1401004000

# Peutz - Jeghers 综合征

赵喜荣, 康连春, 吕有勇

赵喜荣, 康连春, 中国人民解放军第264医院 山西省太原市 030001  
吕有勇, 北京大学临床肿瘤学院北京市肿瘤研究所 北京市 100034  
国家自然科学基金资助课题, No. 39970816  
项目负责人: 康连春, 030001, 山西省太原市, 中国人民解放军264医院肿瘤科.  
电话: 0351-4926111-88605  
收稿日期: 2003-05-10 接受日期: 2003-06-12

## 摘要

Peutz - Jeghers 综合征(PJS)是一种常染色体显性遗传病,以口周皮肤、唇颊黏膜和指趾末端存在黑色素沉着和消化道存在多发性息肉为特征,而且PJS患者常常伴发胃肠道、生殖系统和其他许多器官的良性或恶性肿瘤,是一种肿瘤易感综合征其致病基因定位于19p13.3区域,编码一种新的丝氨酸/苏氨酸激酶,被命名为STK11,并在PJS患者和多种肿瘤中检测出多种类型的突变本文就PJS的研究进展作一概述

赵喜荣, 康连春, 吕有勇. Peutz - Jeghers 综合征. 世界华人消化杂志 2003; 11(11):1773-1776

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1773.asp>

## 0 引言

黑斑息肉综合征(peutz-jeghers syndrome, PJS)是一种常染色体显性遗传性疾病,以皮肤黏膜存在黑色素斑点、消化道发生多发性息肉和非消化道存在多发性息肉为特征,早期研究认为该病息肉癌变的可能性不大,但是随着对其研究的增多,人们发现,不仅PJS患者消化道息肉的癌变风险率较高,而且PJS患者还常常伴发生殖系统和其他许多器官的良性或恶性肿瘤,因此引起了许多研究者的关注1998年,有两个研究小组分别确认了定位于19p上的STK11(丝氨酸/苏氨酸激酶)基因为PJS致病基因,并且发现该基因在PJS患者中存在着一定的胚系突变和体细胞突变,这对进行该病的研究提供了新的思路,为PJS的诊断和治疗奠定了分子生物学基础.

## 1 Peutz - Jeghers 综合征

1896年由伦敦的一位外科医生 Hutchinson 首次对PJS综合征进行了报道,他发现一对孪生姐妹在口唇和口腔黏膜有咖啡色色素沉着. 1921 Peutz 研究了一家三代7位患者,发现所有患者有皮肤色素沉着的同时还伴有胃肠道多发性息肉. 1949年Jeghers在详细观察和研究了10例PJS患者的临床表现、胃肠道息肉和皮肤黏膜黑色素沉着斑点后,提出该病是一种符合孟德尔遗传规律的常染色体显性遗传病. 由此引起了临床医生对该病的重视,1954年此综合征被命名为Peutz - Jeghers Syndrome (PJS).

PJS 黑斑分布范围较广,于唇、齿龈、颊黏膜、口、鼻、眼周围的黑斑呈现点或片状;而在面颊部为碎斑;指趾的掌面呈对称性分布;阴唇及龟头亦有黑色素沉着;有人报道PJS患者的支气管黏膜也发现有黑斑存在. 颊黏膜黑斑在PJS患者出生后即有表现,颜色为淡褐色,1-2岁后斑点颜色逐渐变深,成为黑色斑点,此处黑斑终生不变. 其他部位的黑斑也随年龄的增加而加深,但40岁以后黑斑颜色逐渐变淡,部分可消失. 我们通过研究发现2例2岁幼儿PJS患者,在口唇部布满黑斑;1例68岁患者除颊黏膜黑斑没有变化外,其余部分的黑斑基本消退,还有2例患者的指甲有纵向黑色条带. 这些特征对于指导确诊PJS患者具有重要的临床意义. 有关PJS发病率国外学者报告约为1/25 000<sup>[1]</sup>,我们小组通过PJS的流行病学调查发现中国人PJS发病率较低约为1/1 300 000(待发表)这可能与患者生存的地理环境有关.

临床上PJS主要表现为胃肠道多发性息肉,腹部症状以反复肠套叠,消化道出血和阵发性腹痛为主,PJS息肉可发生在胃肠道任何部分,以空肠和回肠为主,其次是结肠和胃,Mayo医院通过对182例PJS病例进行分析发现,96% PJS患者有小肠息肉,27%有结肠息肉,24%有胃息肉. Utsunomiya et al<sup>[2]</sup>研究了222例PJS患者,64%有小肠息肉,53.2%有结肠息肉,48.6%存在胃部息肉,32%患者在直肠发生息肉,28例患者发生不同部位的息肉癌变. 在PJS患者的鼻、口腔、食管、子宫、卵巢和膀胱等其他部位很少发现有息肉存在. 我们对20例PJS患者通过做气钡对比造影、胃十二指肠镜检和结肠镜检,发现所有患者均有结肠息肉,有5例患者胃内存在息肉,少者3枚,多者如米粒大小息肉数十枚,对1例结肠息肉癌变患者行全结肠切除剖开肠腔,除癌变组织外,直径为3cm的息肉12枚,米粒大小的息肉几乎布满肠腔.

早期的研究认为PJS息肉为错构瘤或增生性息肉,其特点是那些包绕和组成腺体的平滑肌层增生,且由于扭转和梗阻,息肉上皮组织被插入到黏膜肌层以下,从而导致“上皮错构”. 这于腺瘤不同,一般认为癌变的几率很小. 随着PJS的研究增多,人们发现有PJS息肉为腺瘤样息肉,可发生癌变. 我们对152枚PJS息肉进行了组织结构学研究,发现息肉由过度增生的肠黏膜腺体组成,腺体排列比较规则,有的腺体较宽大,可见到正常的环状细胞. 4例PJS结肠癌变组织结构由紊乱增生的腺管组成,浸润生长,腺上皮细胞明显异型,

其中可见大量的腺瘤性息肉结构,对照PJS结肠息肉和癌变组织结构与其他腺瘤型息肉及癌变组织结构无差异。

PJS也有体征分离现象,有些病例有黑色素斑,无PJS阳性家族史,患者亦无胃肠道疾病;有少部分患者无胃肠道息肉,息肉发生在其他部位,如食管、膀胱、子宫甚至在鼻腔内<sup>[3,4]</sup>。还有些疾病也容易出现胃肠道息肉,而且息肉的病理特征与PJS患者息肉特征相似,为错构性息肉,这些疾病包括神经纤维瘤Ⅰ型,基底细胞痣综合征, Cowden's 综合征和青少年结肠息肉(JPS)等。这些病例在临床上与PJS鉴别比较困难,容易引起对PJS疾病的漏诊或误诊。

## 2 PJS与肿瘤

早期人们认为PJS息肉为错构性息肉,虽然有时也发现有腺瘤样息肉,但PJS息肉的癌变率较低。随着对PJS研究的增多,人们发现PJS患者息肉癌变的倾向很大,许多报道说明错构瘤本身也可能演变为腺瘤和癌,即存在着由错构瘤→腺瘤→腺癌的演变过程。1987年Giardiello et al<sup>[5]</sup>对31例PJS患者进行研究,并且进行了12 a的随访工作,对所有得到的肿瘤组织病理切片反复验证,发现中有15例患者发生肿瘤(48%, 15/31)。有4例为胃肠道肿瘤,10例非胃肠道肿瘤,1例多发性骨髓瘤,肿瘤的发病均在确诊为PJS后,发病年龄相对较轻,平均为 $25 \pm 20$ 岁,由此他们认为PJS患者发生肿瘤的危险性较高,危险度是正常人群的18倍。1988年Foley et al<sup>[6]</sup>对Jeghers最初报道的一个最大PJS家系(harrisburg family)进行了49 a的随访。结果表明,PJS不是一种良性疾病,1例患者由错构瘤演变成腺瘤最后发展成为十二指肠癌,12例患者中有10例进行了75次息肉摘除手术,其中有3例患者在年青时死亡,还有2例患者的胃肠道息肉发生恶性癌变。因而认为这种错构性息肉可能是一种癌前病变。

1989年Spigelman et al<sup>[7]</sup>研究了72例PJS患者,发现有16例患者发生恶性肿瘤(9例肿瘤发生在胃肠道,7例肿瘤发生在非胃肠道部位),患者确诊为PJS的平均年龄为17岁,而发现癌变的平均年限大约是在确诊为PJS后25 a。除1例基细胞瘤患者外,其余所有的肿瘤患者均以死亡,平均死亡年龄为39岁,48%肿瘤患者在57岁左右死亡,而且死于胃肠道肿瘤和非胃肠道肿瘤的相对危险性分别为13和9。

1998 Mayo 医院 Boardman et al<sup>[4]</sup>对34位PJS患者进行了研究,对患者的平均随访时间为20 a,34例患者中18例男性患者,16例女性患者,91%存在错构性息肉,53%有综合征家族史,100%有黏膜与皮肤黑斑。34例患者中有18例发生癌变,而且发生癌变的平均年龄为39.4岁。10例肿瘤发生在胃肠道,16例肿瘤发生在非胃肠道,其中有6例患者存在多发性原位癌,1例患者发生2处直肠癌,另1例患者由直肠癌发展到前列腺癌。PJS患者发生癌变的危险度是9.9(95%, CI,

5.7-16.2)男性患者发生癌变的相对危险性为6.2,女性患者发生癌变的相对危险度为18.5,女性发生肿瘤的危险性高,可能与女性患者发生乳腺癌和妇科肿瘤发生率增高有关。大量的研究证实PJS能从错构瘤转变成癌,PJS患者发生癌变的危险性比普通人群高出12倍,而且患者在一生中将发展成癌的可能性为50%,这些说明PJS致病基因与肿瘤的发生和发展密切相关。

## 3 PJS致病基因的定位与克隆

1995年有学者将PJS基因定位于1号染色体1p31-32区域,1996年Makie et al<sup>[8]</sup>又将PJS定位于D6S310和D6S311附近。随后Tomlinsorn et al<sup>[9]</sup>选择了3个候选位点1p31-32, 6q25, 6p11-cen,对来自英国、法国和日本3个国家的34个PJS家系中的100个患者、45个家系中正常成员和42对配偶进行了连锁分析,结果发现在1p31-32区域的Lod值几乎都是负值,但在6p11-cen区域最大的Lod值为4.16,由于家系太小,又与以往的研究结果不太相近,所以他们提出PJS有遗传异质性。大量研究报道,PJS易发生癌变,Hemminki et al<sup>[10]</sup>认为PJS是一种肿瘤易感综合征,其错构性息肉可变成腺瘤和癌,因此PJS疾病基因可能是一种肿瘤抑制基因,在发生肿瘤的早期阶段的组织细胞中可出现野生型的等位基因缺失,因此他们在1997年应用比较基因组杂交(CGH)和杂合性丢失(LOH)检测的方法,将PJS疾病基因定位于19p13.3区域。然后又有人在不同实验室,通过不同方法对Hemminki的实验结果进行了证实。1998年Jenne et al<sup>[11]</sup>和Hemminki et al<sup>[12]</sup>两个小组几乎同时报道成功克隆了PJS的致病基因,并将其精确定位于19号染色体短臂的13.3区带。该基因编码一种新的丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, LKB1/STK11),LKB1/STK11基因的cDNA全长2 158 bp,编码区长约1 302 bp,由9个外显子组成,分布在23 kb的gDNA上。LKB1/STK11编码的丝氨酸/苏氨酸激酶与非洲爪蟾胞质内丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(XEEK1)高度同源,均属于一未知信息的传导系统,其激酶活性区在LKB1/STK11基因的第50位密码子到第337位密码子之间,他是一个cAMP依赖的蛋白激酶,可通过磷酸化作用来调控细胞分化。

## 4 STK11基因突变的研究

Hemminki et al<sup>[12]</sup>在对12个PJS家系进行连锁分析和致病基因克隆后,又对12个PJS家系的患者进行了STK11基因的突变分析,结果发现11例患者有STK11基因突变,有4例无义突变,3例小片段缺失,2例大片段缺失,1例单碱基插入和1例错义突变,其中有1例患者未发现STK11基因突变。这些突变的结果都导致氨基酸的改变和终止信号的提前出现,STK11基因的翻译和转录发生异常,使丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶失活。Hemminki发现的11例突变中有7例发生在STK11基因的第1外

显子(7/11)。

Jennet et al<sup>[11]</sup>报道的5例PJS患者中, 3例患者STK11基因发生移码突变, 1例发生无义突变和1例大片段缺失, 结果使蛋白翻译提前终止和造成蛋白质结构发生改变。

Nakagawa et al<sup>[13]</sup>应用PCR-SSCP和DNA直接测序方法, 对15个PJS家系患者(10个来自日本, 5个来自高加索地区)的STK11基因9个外显子进行了研究, 结果在10个家系中发现9个突变位点, 其中有2个家系的患者具有相同的突变位点, 有5个突变位点发生在第6外显子内的279-281密码子处, 因此他们认为, PJS在STK11基因的第6外显子存在一个突变热点区。

Mehenni et al<sup>[14]</sup>对分别来自7个国家和地区的9个PJS患者家系进行了分析, 除1来自土耳其的散发性家系外, 其余均为多代发病家系。结果发现7个新的突变位点, 分别是2个移码突变, 1个小片段缺失, 2个错义突变和2个剪接位点突变, 这些突变均可使STK11蛋白活性改变或丧失。Westerman et al<sup>[15]</sup>检测了19个来自荷兰的PJS患者家系STK11基因的9个外显子, 结果表明有12个新的突变位点发生在12个家系的PJS患者中, 有1个突变是由碱基替换引起的无义突变, 有3个因碱基缺失引起的移码突变, 还有3个由碱基插入导致的移码突变, 2个由单碱基替代导致的剪接位点突变和3个错义突变。

STK11基因在中国人PJS患者中的突变特征亦有报道<sup>[16, 17]</sup>。Li et al通过对18个家系的PJS患者研究发现, 在6个家系中有6个使STK11基因产物发生改变的突变, 突变位点比较广泛, 2/3集中在第1外显子, 两代以上发病的家系突变率为66.7%, 散发病例突变率为16.7%。在山西省晋中、晋南地区和河北燕山地区收集了9个PJS家系, 其中有3个家系的PJS患者均死于结直肠癌。对其中6个家系的15个患者采用PCR、DHPLC和DNA测序法, 对STK11基因的9个外显子进行研究, 发现15例患者共存在有7个的突变, 均为碱基置换导致的突变。其中, 1个家系患者在第1外显子内发生的无义突变, 第37位密码子编码的氨基酸由谷氨酰胺成为终止密码; 另1个家系患者, 在第4内含子3'末端剪切位点处发生点突变, 由AG变成AA, 使mRNA剪切位点向第5外显子延伸, 在339位提前出现终止密码, 此突变在该家系其他3位患者中分别得到证实, 同时我们在患者的息肉组织, 肠黏膜组织和其中一位患者的癌变组织标本中, 也检测出了相同的点突变, 家系中的正常成员和其他家系的患者无类似突变, 在该家系的患者中, 我们还发现在第2和第4外显子内存在2个错义突变; 在第4和第8外显子内的2个错义突变发生在另1个家系中。在3例散发家系的患者中, 有1例患者在第5外显子发生错义突变, 其余2例患者均未发现有意义的突变。我们认为中国人PJS患者STK11基因突变以点突变为

几乎所有的突变都能引起STK11基因异常, 剪接的位点突变, 造成mRNA剪接异常, 出现错误的翻译信息, 使STK11蛋白激酶功能发生异常。无义突变和移码突变使蛋白翻译的终止信号提前出现, 产生截断蛋白, 导致STK11蛋白激酶失活。一般认为肿瘤易感综合征与蛋白激酶活性的激活密切相关, 而PJS是一种首次被发现的一种由于激酶活性失活而导致的肿瘤易感综合征, STK11基因也是第一个由于激酶活性的丧失而引起肿瘤发生的基因。由于STK11蛋白激酶的失活, PJS中野生型的等位基因发生异常, 引起胃肠道和非胃肠道错构瘤性息肉的形成, 并在多种器官发生肿瘤。

但并不是所有PJS患者都有STK11基因的突变。Jiang et al<sup>[18]</sup>通过对10个PJS家系的11个患者的研究分析, 发现仅有1例患者在有大片段缺失的同时还存在有一8 bp的插入。Olschwang et al<sup>[19]</sup>研究了20个PJS家系, 除3个家系外, 其余17个家系与D19S886紧密连锁, Mehenni et al<sup>[20]</sup>通过对来自4个国家的6个PJS患者家系的患者进行连锁分析发现, 有一印度PJS患者家系与定位于19p13.4区域的D19S880紧密连锁, 未发现STK11基因突变。近来的一些研究认为, LKB1/STK11基因的胚系突变可在60%家族性和50%散发性PJS患者中检测出。

综合国内外有关文献, 我们认为, PJS患者STK11基因突变位点和形式的多样性, 不仅与遗传背景有关, 也可能与PJS患者生存的环境有关。STK11基因的发现具有重要的临床意义, PJS家族成员更易患PJS综合征, 早期切除肠息肉, 可延长PJS患者的生存时间, 对PJS家族成员进行致病基因检测, 有助于及早确诊PJS患者以及对其癌变风险进行早期预测。

## 5 PJS息肉的临床治疗

过去认为PJS息肉癌变的可能性很小, 患者如不发生急腹症不需治疗。随着人们对该病认识的不断提高, 该病息肉的癌变危险性很高, 而且胃肠道息肉也会导致肠套叠引起肠梗阻, 所以, 人们认为一旦息肉诊断明确, 应早期干预, 对小肠息肉直径大于1.5 cm应行及时切除, 但切除小肠应尽量减短, 以免造成短肠症, 避免引起消化和吸收障碍, 甚至影响患者生命, 尽量不做阶段性小肠切除, 只将较大的息肉所在肠段切开, 摘除息肉后缝合肠管, 可避免对小肠过多的损伤, 对大肠息肉, 由于内窥镜技术的迅速发展, 对体积较小的息肉可行电凝切除, 对息肉多者可分2-3次治疗, 我们认为对胃肠息肉患者应每年复查和治疗一次, 发现新的息肉应及时切除, 这也是防止PJS息肉癌变的一个重要措施。

## 6 今后的研究重点及展望

从100多年前, 对PJS疾病认识至今, 人们对遗传性疾病和疾病与基因关系的研究取得了很大的进展。目前普遍认为, PJS是具有黏膜黑色素沉着和伴有多种器官

原发性息肉的一种常染色体显性遗传病,而且患者易发生多种肿瘤, LKB1/STK11在多数PJS家系中存在胚系突变,但在小部分家系患者中未发现LKB1/STK11基因突变,即PJS可能存在遗传异质性,有其他突变位点的存在,因此选择比较大的家系进行连锁分析,确定新的位点,克隆新的基因是有必要的.根据目前对PJS患者LKB1/STK11突变研究结果,LKB1/STK11基因突变无固定的位点和形式,而且存在着地域和人种的差异,但是他们的基因型和表现型之间的关系还不清楚.对LKB1/STK11基因的功能,有人认为STK11基因功能失活可能与LKB1/STK11基因启动区CpG岛的甲基化有关<sup>[21]</sup>,也有作者认为LKB1/STK11蛋白激酶活性可能与细胞G1期阻滞有关<sup>[22,23]</sup>,还有作者认为LKB1/STK11蛋白激酶在细胞中参与了一个新的信号通路传导等<sup>[23]</sup>.LKB1/STK11蛋白激酶到底是通过哪些方式来调控细胞的增生与分化的,他的功能改变与肿瘤的发生和发展是怎样的关系,这些都是有待解决的问题.

总之,随着人类基因组计划和蛋白组计划的研究进展,在不久的将来,人们对PJS的发病机制、致病基因及其功能的研究将更加明了,我们相信PJS这种遗传病会向许多遗传性疾病一样在人类中消失.

## 7 参考文献

- Mallory SB, Stough DB. Genodermatoses with malignant potential. *Dermato Clin* 1987;5:221-230
- Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, Hamaguchi E, Kashimura A. Peutz-jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975;136:71-82
- De Facq L, De Sutter J, De Man M, Van der Spek P, Lepoutre L. A case of Peutz-Jeghers syndrome with nasal polyposis, extreme iron deficiency anemia and hamartoma-adenoma transformation: management by combined surgical and endoscopic approach. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1330-1332
- Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, Ahlquist DA, Podratz KC, Pittelkow M, Hartmann LC. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998;128:896-899
- Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, Krush AJ, Yardley JH, Luk GD. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511-1514
- Foley TR, McGarrity TJ, Abt AB. Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic survey of the "Harrisburg family" with a 49-year follow-up. *Gastroenterology* 1988;95:1535-1540
- Spigelman AD, Murday V, Phillips RS. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-1590
- Markie D, Huson S, Maher E, Davies A, Tomlinson I, Bodmer WF. A pericentric inversion of chromosome six in a patient with Peutz-Jeghers syndrome and the use of FISH to localise the breakpoints on a genetic map. *Hum Genet* 1996;98:125-128
- Tomlinson IP, Olschwang S, Abelovitch D, Nakamura Y, Bodmer WF, Thomas G, Markie D. Testing candidate loci on chromosomes 1 and 6 for genetic linkage to Peutz-Jeghers disease. *Ann Hum Genet* 1996;60(Pt 5):377-384
- Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, Jarvinen H, Sistonen P, Björkqvist AM, Knuutila S, Salovaara R, Bodmer W, Shibata D, de la Chapelle A, Aaltonen S. Localization of a susceptibility locus Peutz-Jeghers Syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet* 1997;15:87-90
- Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Löff S, Jeschke R, Müller O, Back W, Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutation in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38-43
- Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Hoglund P, Jarvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpää M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA. A Serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-187
- Nakagawa H, Koyama K, Nakamori S, Kameyama M, Imaoka S, Monden M, Nakamura Y. Frameshift mutation of the STK11 gene in a sporadic gastrointestinal cancer with microsatellite instability. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:633-637
- Mehenni H, Gehrig C, Nezu J, Oku A, Shimane M, Rossier C, Guex N, Blouin JL, Scott HS, Antonarakis SE. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz-Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1998;63:1641-1650
- Westerman AM, Entius MM, Boor PP, Koole R, de Baar E, Offerhaus GJ, Lubinski J, Lindhout D, Halley DJ, de Rooij FW, Willson JH. Novel mutations in the LKB1/STK11 gene in Dutch Peutz-Jeghers families. *Hum Mutat* 1999;13:476-481
- Li Y, Lu X, Xia J, Tang X, Xia K, He Y, Zhang G. Mutation characteristic of STK. *Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi* 2001;18:4-7
- Kang LC, Zhao XR, Zhou YS, Jia YX, Sun AL, Lu YY. Mutations analysis of STK<sub>11</sub> gene in Chinese families with Peutz-Jeghers syndrome. *Chinese Science Bulletin* 2002;47:1639-1643
- Jiang CY, Esufali S, Berk T, Gallinger S, Cohen Z, Tobi M, Redston M, Bapat B. STK<sub>11</sub>/LKB1 germline mutations are not identified in most Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet* 1999;56:136-141
- Olschwang S, Markie D, Seal S, Neale K, Phillips R, Cottrell S, Ellis I, Hodgson S, Zaubner P, Spigelman A, Iwama T, Löff S, McKeown C, Marchese C, Sampson J, Davies S, Talbot I, Wyke J, Thomas G, Bodmer W, Hemminki A, Avizienyte E, de la Chapelle A, Aaltonen L, Tomlinson I. Peutz-Jeghers disease: most, but not all, families are compatible with linkage to 19p13.3. *J Med Genet* 1998;35:42-44
- Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, Bhardwaj SS, Bhardwaj K, Dixit VB, Richards KF, Bermejo-Fenoll A, Leal AS, Raval RC, Antonarakis SE. Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *Am J Hum Genet* 1997;61:1327-1334
- Esteller M, Avizienyte E, Corn PG, Lothe RA, Baylin SB, Aaltonen LA, Herman JG. Epigenetic inactivation of LKB1 in primary tumors associated with the Peutz-Jeghers syndrome. *Oncogene* 2000;19:164-168
- Tiainen M, Vaahtomeri K, Ylikorkala A, Makela TP. Growth arrest by the LKB1 tumor suppressor: induction of p21WAF1/CIP1. *Human Mol Genet* 2002;11:1497-1504
- Karuman P, Gozani O, Odze RD, Zhou XC, Zhu H, Shaw R, Brien TP, Bozzuto CD, Ooi D, Cantley LC, Yuan J. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol Cell* 2001;7:1307-1319



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

