



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.013
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(3):335-342.

· 文献综述 ·

遗传性胰腺炎发病机制及治疗研究进展

刘景鸿, 施小六

(中南大学湘雅二医院 消化科 / 医学遗传科, 湖南 长沙 410011)

摘 要

遗传性胰腺炎是急性或慢性胰腺炎的一种罕见类型, 临床表现与其他原因所致胰腺炎类似。1996 年 Whitcomb 首次报道 PRSS1 基因突变为遗传性胰腺炎的病因。随后 SPINK1 基因、CFTR 基因、CTRC 基因被报道与遗传性胰腺炎相关, 但它们是否为遗传性胰腺炎的致病基因仍存在争议。PRSS1 编码阳离子胰蛋白酶原, 该基因的突变可能导致胰蛋白酶原激活增加或失活减少, 引起临床胰腺炎。目前已经报道了超过 20 种 PRSS1 的致病性突变, 其中最常见突变位点为 R122H、N29I、和 A16V。遗传性胰腺炎发病年龄较早, 通常在 20 岁前起病, 平均发病年龄为 10 岁, 进展为慢性胰腺炎的平均年龄为 20 岁, 50 岁以后胰腺癌发病风险明显增加。遗传性胰腺炎患者的监管包括: 避免环境触发, 胰腺内分泌和外分泌功能不全的治疗, 疼痛的管理, 内镜或手术治疗以及胰腺癌的监测。笔者重点就 PRSS1 相关性遗传性胰腺炎的发病机制、治疗研究进展及疾病管理等方面进行综述。

关键词

胰腺炎, 遗传性; 遗传变异; 胰蛋白酶原; 综述文献
中图分类号: R657.5

Research progress of pathogenesis and treatment of hereditary pancreatitis

LIU Jinghong, SHI Xiaoliu

(Department of Gastroenterology/Department of Medical Genetics, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract

Hereditary pancreatitis is a rare type of acute or chronic pancreatitis with clinical symptoms similar to pancreatitis caused by other causes. In 1996, Whitcomb firstly reported that mutation of PRSS1 is the cause of hereditary pancreatitis. Subsequently, SPINK1, CFTR and CTRC were reported to be associated with hereditary pancreatitis, but whether they are the causative genes of hereditary pancreatitis remains controversial. PRSS1 encodes cationic trypsinogen, and mutations in this gene may result in increased trypsin activation or reduced inactivation, causing clinical pancreatitis. More than 20 pathogenic mutations of PRSS1 have been reported, and the most common mutation sites are R122H, N29I and A16V. The onset of hereditary pancreatitis occurs at a younger age, and usually before the age of 20, with an average onset age of 10 years. The average age for developing chronic pancreatitis is 20 years, and the risk for progressing to pancreatic cancer is dramatically increased after 50 years of age. Management of patients with hereditary pancreatitis includes avoidance of environmental triggers, therapy for endocrine and exocrine insufficiency, pain management, endoscopic or surgical treatment and

收稿日期: 2018-11-17; 修订日期: 2019-02-20。

作者简介: 刘景鸿, 中南大学湘雅二医院硕士研究生, 主要从事消化系统遗传病方面的研究。

通信作者: 施小六, Email: shixl6@csu.edu.cn

surveillance for pancreatic cancer. Here, the authors mainly address the research progress of the pathogenesis and treatment as well as disease management of PRSS1-related hereditary pancreatitis.

Key words

Pancreatitis, Hereditary; Genetic Variation; Trypsinogen; Review

CLC number: R657.5

1952年, Confort等^[1]首次报道了某家系4例被诊断为慢性复发性胰腺炎和另外2例可疑胰腺炎患者。1996年, Le Bodic等^[2]对一个包含47例患者的遗传性胰腺炎家系进行了基因定位分析, 将遗传性胰腺炎的致病基因定位于7号染色体长臂。同年, Whitcomb等^[3]通过分析7q35的基因序列, 发现PRSS1基因R122H突变是遗传性胰腺炎的病因。随后许多其他的基因: SPINK 1、CFTR、CTRC被报道与遗传性胰腺炎相关, 但SPINK 1、CFTR、CTRC突变是否为遗传性胰腺炎的直接病因仍存在争议^[4-9]。PRSS1基因包含5个外显子, 编码阳离子胰蛋白酶原, 携带PRSS1致病性突变的遗传性胰腺炎患者发病年龄较早, 平均10岁起病, 20岁时进展为慢性胰腺炎^[10]。但是也有研究报道部分患者可在成年后发病, 刘奇才等^[11]2007年报道了一个中国的遗传性胰腺炎家系, 该家系包含25名成员, 其中3例为胰腺炎患者, 其平均发病年龄为31.2岁。

遗传性胰腺炎的患病率目前尚无准确的数据, 有研究^[12]报道法国为0.3/10万, 德国为0.125/10万, 丹麦为0.57/10万。丹麦的一项研究^[13]显示12.4%的胰腺炎患者最初被归类于原发性急性或慢性胰腺炎, 其中9%的患者检测到PRSS1基因的致病性变异(占有胰腺炎患者的1%)。但在青少年人群中, 遗传性胰腺炎的患病率可能明显高于以上数据, 有研究^[14]对一组年龄<18岁的急性胰腺炎患者进行调查, 发现15.7%的患者检测到与遗传性胰腺炎相关的基因变异, 8%的患者检测到PRSS1基因突变。研究^[7]对我国75例儿童及青少年特发性慢性胰腺炎患者进行研究发现70%的患者检测到与遗传性胰腺炎相关的基因变异, 其中9.3%的患者检测到PRSS1突变, 57.3%的患者检测到SPINK1突变。临床上遗传性胰腺炎相对罕见, 许多患者在确诊之前被定性为特发性胰腺炎。对可疑的遗传性胰腺炎患者行基因检测有助于早期诊断, 从而早期干预和管理, 这对于改善患者预后具有重要意义。

1 发病机制

1.1 PRSS1 基因

人胰蛋白酶由胰腺腺泡细胞合成并以无活性的酶原形式储存在胰腺内, 进食后胰蛋白酶原分泌进入十二指肠, 在钙离子存在的条件下由肠激酶激活为胰蛋白酶, 具有活性的胰蛋白酶正反馈激活胰蛋白酶原, 使之水解加速, 产生更多的胰蛋白酶用于消化食物, 同时胰蛋白酶也可将自身水解而失活。PRSS1基因编码阳离子胰蛋白酶原(cationic trypsinogen), 是胰腺合成的3种胰蛋白酶原之一, 约占胰蛋白酶原的2/3, PRSS2基因编码阴离子胰蛋白酶原(anionic trypsinogen), 占胰蛋白酶原的1/3; PRSS3基因编码中胰蛋白酶原(mesotrypsinogen)占比<5%^[15-16]。正常情况下胰腺内有极少量胰蛋白酶原自动激活为胰蛋白酶。活化的胰蛋白酶进一步介导水解胰蛋白酶原Lys23-Ile24处肽键, 使其激活产生更多的胰蛋白酶。而胰蛋白酶的失活则是通过糜蛋白酶C水解Leu81-Glu82处肽键及胰蛋白酶水解Arg122-Val123处肽键共同完成。此外, 糜蛋白酶C可水解胰蛋白酶原Phe18-Asp19处肽键, 使缩短的胰蛋白酶原对胰蛋白酶介导的活化过程更敏感, 自动激活能力增强^[17]。在胰腺组织内活化的胰蛋白酶可与胰酶抑制蛋白(PSTI)结合而降低活性, 是防止胰腺自我消化的第一道防线^[18]。当胰蛋白酶原激活增多超过了PSTI的抑制水平时, 其他多种蛋白酶(包括胰蛋白酶、糜蛋白酶C、中胰蛋白酶)被激活, 这些激活的蛋白酶可水解胰蛋白酶及胰蛋白酶原, 降低胰腺内胰蛋白酶水平^[3], 被认为是防止胰腺自我消化的第二道防线^[19]。PRSS1基因的功能获得性突变, 导致胰蛋白酶原在胰腺内自动激活增加或失活减少, 是引起临床胰腺炎的主要致病机制^[8]。有研究^[20-21]报道, 部分PRSS1的罕见变异如p.R116C、p.G208A可诱导蛋白质的错误折叠导致胰蛋白酶原在细胞内聚集和内质网应激, 这可能PRSS1突变新的致病机制。此外,

Le Maréchal等^[22]发现部分遗传性胰腺炎患者的PRSS1基因存在一段605 kb的重复序列,从而增加了PRSS1的拷贝数目,并推测这种拷贝数变异可能通过基因剂量效应导致胰蛋白酶原表达增加引起胰腺炎发病。而PRSS2突变及PRSS1的功能丧失性突变则可能是胰腺炎的保护性因素^[23-24],但是仍需要更多的证据来支持。目前已经报道了26种PRSS1基因的致病性变异,其中最常见三种致病性突变分别为R122H、N29I和A16V。R122H占PRSS1致病性突变的78%,外显率80%^[25],导致胰蛋白酶第122号精氨酸突变为组氨酸,消除了胰蛋白酶自溶位点。Sahin-Tóth等^[26]通过体外研究发现R122H突变的胰蛋白酶稳定性增加,即使在无钙离子的条件下仍可抑制其水解失活,同时其自动激活的能力也明显增强,使胰腺组织内胰蛋白酶水平升高,加剧胰腺自身消化;N29I占PRSS1致病性突变的12%,外显率93%^[27],导致胰蛋白酶第29号天冬酰胺突变为异亮氨酸,使其自动激活增加但并不阻碍胰蛋白酶水解失活^[26]。因此R122H突变的患者比N29I突变的患者往往发病年龄更早,病情更重^[26]。A16V是第三常见的PRSS1致病性突变,外显率为43%^[28],其致病机制尚不清楚,A16是激活肽和信号肽的分离位点,该位置的突变可能导致激活肽构象改变,干扰胰蛋白酶原的分泌或细胞内自动激活,引起胰腺损伤^[29-30]。有证据^[31]表明,A16V突变可增加糜蛋白酶C的分泌,进而导致在胰蛋白酶自动激活增加约4倍。但是尽管做了详细的基因检测,仍有20%的遗传性胰腺炎家系找不到明确的PRSS1基因变异,这提示遗传性胰腺炎可能还有其它的致病基因^[32]。此外,修饰基因和环境因素可能在遗传性胰腺炎的发病过程中也起重要作用^[33]。

1.2 其他与遗传性胰腺炎相关的基因

目前已经报道的与遗传性胰腺炎相关的其他基因包括SPINK1^[4]、CFTR^[5]、CTRC^[6],这些基因的致病突变可使胰腺炎的发病风险明显升高。SPINK1基因编码的胰酶抑制蛋白(PSTI)可与胰腺内激活的胰蛋白酶结合抑制胰蛋白酶活性^[4],是防止胰蛋白酶过度激活的第一道防线^[18],因此,SPINK1基因的功能丧失型突变导致抑制蛋白水平降低,胰腺炎易感性增加^[34]。此外,有研究^[7]显示携带SPINK1基因突变的患者合并胰管结石、胰腺纤维化,实质钙化的比例明显升高;CTRC基因

编码糜蛋白酶C,是一种由胰腺腺泡细胞分泌的蛋白酶,作用于胰蛋白酶原Leu81-Glu82钙离子结合位点促进其水解失活,同时可作用于Phe18-Asp19位点促进胰蛋白酶原激活。在胰腺腺泡细胞内钙离子浓度较低主要表现为促进胰蛋白酶和胰蛋白酶原降解,但在肠道内钙离子浓度较高,由于Leu81-Glu82水解位点被钙离子占据,表现为抑制胰蛋白酶的失活^[31, 35],其功能丧失可使胰腺炎发病的风险增加4到8倍^[8]。CFTR基因编码上皮细胞膜上的cAMP敏感氯通道^[36],在人体胰腺组织中,CFTR主要分布在胰腺的导管细胞膜上,调控cAMP-诱导的HCO₃⁻分泌^[37]。碳酸氢盐可碱化和稀释胰液,CFTR的致病性突变使HCO₃⁻分泌减少,可能导致黏蛋白的沉淀和导管系统的堵塞^[9],并增加细菌感染的风险。其他研究较少的可能与遗传性胰腺炎相关的基因,包括组织蛋白酶B基因(CTSB)、钙敏感受体基因(CASR)、紧密连接蛋白2基因(CLDN-2)、羧肽酶A1基因(CPA1)^[27]。

2 临床表现

遗传性胰腺炎早期常表现为反复的急性胰腺炎发作,患者出现突发的上腹部疼痛伴血清淀粉酶及脂肪酶升高大于3倍正常值上限或存在影像学特征性改变。腹痛常于餐后出现,位于上腹部并向背部放射。随着病程进展胰腺炎反复发作,导致胰腺实质损伤加重和胰管变形。并逐渐进展为慢性胰腺炎,出现纤维化,实质钙化,胰管狭窄和胰腺假性囊肿。这些形态学改变可导致一系列临床并发症如胆道梗阻、胰管结石形成以及由于胰腺外分泌功能不全所致的脂肪泻、胰腺内分泌功能不全所致的糖尿病。进而导致体质量下降,慢性疼痛,频繁住院。虽然遗传性胰腺炎的临床症状与其他类型的急性和慢性胰腺炎类似,但有几个显著特征:(1)遗传性胰腺炎的发病年龄较早,通常在20岁前起病;(2)致病突变遗传自母亲的患者比遗传自父亲的患者往往发病年龄更早,平均发病年龄分别是9岁和14岁^[27];(3)PRSS1基因R122H突变阳性的患者比其他位点突变的患者发病年龄更早,病情更重^[26];(4)即使发病年龄相同,遗传性胰腺炎患者的临床表现比非遗传性胰腺炎患者严重^[32];(5)其病理特征是胰腺进行性脂肪萎缩^[38]。此外,虽然遗传性胰腺炎患者和非遗传

传性慢性胰腺炎患者从发病至出现外分泌和内分泌功能衰竭所需的时间没有差异，但遗传性胰腺炎出现外分泌功能不全和糖尿病的累积风险高于其他形式的胰腺炎，且遗传性胰腺炎患者罹患胰腺癌的风险显著上升^[32]。

3 诊断

排除其他常见病因（如酒精，结石，外伤、感染、自身免疫性，胰腺解剖变异或高甘油三酯血症），满足以下两个条件中的任意一条可诊断为遗传性胰腺炎^[10]：(1) 患者两代或两代以上家系内存在两个或两个以上的胰腺炎患者（即，符合常染色体显性遗传模式）。(2) 检测到患者携带已知的与胰腺炎相关的生殖系细胞致病性变异。对无症状患者行预测性基因检测有助于早期诊断及疾病管理。60%~100% 的遗传性胰腺炎家系能通过基因序列分析找到PRSS1基因的致病性变异^[39]。此外，拷贝数目变异也是遗传性胰腺炎的可能病因之一。法国的一项研究发现在PRSS1基因序列分析阴性的慢性特发性胰腺炎患者中有6%的患者检测到PRSS1拷贝数目变异^[40]。建议以下人群需要行PRSS1基因检测^[41]：(1) 儿童时期存在难以解释的急性胰腺炎发作史；(2) 不明原因出现胰腺炎反复急性发作；(3) 不明原因出现慢性胰腺炎，尤其是发病年龄<25岁的个体；(4) 有特发性慢性胰腺炎家族史。(5) 家系内存在已知的与遗传性胰腺炎相关的致病性基因变异。采用的遗传学检查方法包括：(1) 对PRSS1的全部编码区进行序列分析。(2) 如果没有检测到致病性变异，考虑缺失/重复变异分析^[10]。

4 治疗

4.1 生活管理及药物治疗

遗传性胰腺炎的疾病管理应该采取逐步升级的原则，早期要调整饮食结构，避免接触诱发因素，然后升级为外源性胰酶替代治疗，最后为疼痛的控制^[41]。低脂饮食、少食多餐可降低食物对胰腺的刺激，减少胰腺炎发作。同时应避免饮酒、吸烟、脱水、身心压力大等诱发因素^[42]。遗传性胰腺炎通常分为急性期和慢性期，急性期的治疗旨在管理疼痛，延缓进展为慢性胰腺炎的进程以及减少并发症的发生。缓解急性期胰腺疼痛，长效

阿片类镇痛药效果优于短效或中效制剂^[41]。有报道^[43]称抗氧化剂也有助于缓解遗传性胰腺炎患者疼痛症状。慢性胰腺炎的治疗旨在减轻疼痛，防治消化不良，管理糖尿病，提高患者生活质量。日本一项研究显示，遗传性胰腺炎患者外分泌功能不全的累积患病率分别是10岁为3.2%、20岁为16.1%、30岁为28.9%、40岁为45.3%、50岁为56.9%、60岁为69.3%，中位发病年龄为42岁。糖尿病的累积患病率分别是10岁时为1.6%、20岁为5.5%、30岁为13.2%、40岁为28.7%、50岁为36.0%、60岁为53.1%，中位发病年龄为58岁^[44]。遗传性胰腺炎慢性期外分泌功能不全表现为胰酶分泌不足，脂肪泻、消化不良和营养不良；胰酶替代治疗能改善患者进食后疼痛、脂肪泻等症状^[45]。内分泌功能不全表现为胰岛功能下降，且病程越长残余的胰岛功能越差，糖尿病发病风险越高^[46]。以下措施可能使并发糖尿病的患者获益^[47]：(1) 监测糖耐量；(2) 胰酶替代治疗；(3) 补充外源性胰岛素；(4) 口服降糖药首选二甲双胍。

4.2 内镜治疗

与其他形式的胰腺炎一样，遗传性胰腺炎的内镜治疗主要适用于胰腺假性囊肿、胰管或胆管梗阻、感染性胰腺坏死以及难以控制的慢性疼痛。有研究^[48]对21例ERCP术后的遗传性胰腺炎患者进行了平均长达27年随访观察，结果发现ERCP术后疼痛程度，镇痛药使用强度和住院率显著下降，研究中有12例患者在随访过程中行外科手术手术治疗，但是术后92%的患者仍然需要行内镜治疗。孙笑天等^[49]对我国22例遗传性胰腺炎患者的内镜治疗效果进行了平均33个月的随访研究，结果显示62%的患者术后疼痛完全缓解，38%的患者疼痛部分缓解，并推荐内镜治疗应该作为中国胰腺性胰腺炎的一线治疗方式。部分患者由于胰腺手术后胰管解剖结构改变，通过ERCP无法解除胰管结石所致的梗阻，可选择经胃胰管镜检查（transgastric per-oral pancreatoscopy, tPOP）联合液电碎石治疗（electrohydraulic lithotripsy, EHL）^[50]。尽管许多早期的前瞻性研究表明内镜治疗可以缓解或降低遗传性胰腺炎发作频率，但这些研究许多缺乏对照组，并且受小样本量和随访期短的限制，因此有关内镜治疗是否优于手术治疗目前尚存在争议^[51]。有研究^[52]建议儿童遗传性胰腺炎患者的治疗应采取逐步升级的策略，因为

大多数遗传性胰腺炎的儿童和青年通过内镜治疗有效,所以建议首选ERCP治疗,如果ERCP治疗失败,再考虑手术治疗。但是内镜治疗并不能阻断遗传性胰腺炎患者潜在的炎症反应进程,有研究^[53]认为手术干预的时间可能是决定患者预后的一个重要因素,因此建议对于早期发病的遗传性慢性胰腺炎患者,内镜治疗应作为外科手术治疗前的过渡治疗。

4.3 手术治疗

难以控制的慢性疼痛是遗传性胰腺炎患者后期影响生活质量的重要因素,手术治疗的目的是减轻患者疼痛症状。手术方式包括胰管减压术、胰腺坏死物引流或胰腺囊肿引流、胰腺部分切除、单纯全胰切除以及全胰切除加胰岛细胞自体移植。对药物及内镜治疗后胰腺疼痛仍难以控制的患者,胰腺切除是提高患者生活质量的最后手段,尤其是青年和儿童患者^[54]。全胰切除联合自体胰岛细胞移植术(total pancreatectomy with islet autotransplant, TPIAT)是将胰腺完全切除后,分离自身胰岛细胞并通过门静脉重新移植入肝脏的一种手术方式,适用于药物及内镜治疗失败的顽固性疼痛^[55]。胰岛细胞自体移植可以减少全胰腺切除患者对胰岛素的依赖,甚至长期保持血糖稳定,同时又避免了异种、同种异体胰腺移植的免疫排斥反应^[56]。遗传性胰腺炎患者由于起病年龄早,反复急性胰腺炎发作,较早进展为慢性胰腺炎,且不太可能通过内镜或药物治疗完全缓解,需要特别考虑TPIAT治疗。TPIAT的基本原理是切除病变的胰腺,消除疼痛和肿瘤的发生部位,同时保留胰岛细胞,防止患者因缺乏胰岛素及胰高血糖素而出现胰源性3c型糖尿病^[57]。研究^[58]显示TPIAT术后大约85%的患者可长期缓解疼痛,不再依赖止痛药,约40%的患者不需要使用胰岛素,即使在仍需要使用胰岛素的患者中,大多数患者具有部分胰岛功能,更容易控制糖尿病。Bellin等^[59]对64例行TPIAT的遗传性胰腺炎患者进行随访发现,几乎所有患者从中获益,但是手术效果与患者年龄及病程明显相关,年龄>21岁或病程>17年的患者术后需依赖胰岛素治疗。由于胰腺的慢性炎症可导致胰腺纤维化和胰岛细胞功能丧失,因此,建议自体胰岛细胞移植应尽早进行,以保证足够的胰岛细胞数量,提高移植成功率。虽然许多研究显示TPIAT能有效缓解遗传性胰腺炎

患者慢性疼痛,提高患者生活质量,但是该手术过程复杂,需要多个学科的密切配合,且患者术后需要终身服用全剂量胰酶替代治疗。因此建议选择治疗方式时需同时考虑患者年龄、并发症以及安全性等因素。

5 胰腺癌的监测

无论遗传性胰腺炎患者的PRSS1基因突变位点如何,其罹患胰腺癌的风险都明显增加,且男女发病率基本相同^[60],其终身胰腺癌患病风险高达40%^[61]。日本一项全国范围内的调查显示遗传性胰腺炎患者的胰腺癌累积患病率50岁时为7.1%,60岁时为10.8%,70岁时为22.8%^[44]。但也有研究^[62]认为遗传性胰腺炎患者胰腺癌的累积患病率可能被高估,美国的一项最新研究显示遗传性胰腺炎患者70岁时胰腺癌累积患病率为7.2%。遗传性胰腺炎患者胰腺癌的发生风险也与环境因素相关,吸烟使胰腺癌患病风险约增加一倍,且胰腺癌的发病年龄比相同人群约早20年^[63]。2001年,第一套基于第三届国际胰腺遗传病研讨会的专家共识指南发表^[64];2007年,第四届国际研讨会对手指南进行了更新。该指南建议对遗传性胰腺炎患者胰腺癌的筛查应在40~45岁开始。对于胰腺癌家族史阳性的患者,开始筛查的年龄应比家系成员中胰腺癌发病的最小年龄早10~15年,每1~3年筛查1次^[65]。2015年2月,美国胃肠病学学会发布了关于遗传性胃肠道癌症综合征患者基因检测和管理临床指南。指南包括了对遗传性胰腺癌高风险患者的建议。建议如下:(1)对胰腺癌的监测应该针对携带已知致病突变的个体,且该突变导致的遗传综合征与胰腺癌风险增加相关;(2)监测过程应在有经验的医疗中心采用多学科联合的条件下进行;(3)应在50岁以后或家族中胰腺癌最小发病年龄前10年开始监测;(4)监测方法包括超声内镜和/或胰腺磁共振成像检查;(5)如果高危人群在监测过程中发现胰腺囊性病变则需要有经验的医学中心,由多学科小组评估并个体化决定是否进行外科手术干预^[66]。

6 总结

遗传性胰腺炎是急性和慢性胰腺炎的临床类

型之一。自1952年首次报道以来,围绕该疾病的认识迅速深入。多种与胰腺消化酶的不适当激活或失活相关的遗传缺陷被发现,其中与遗传性胰腺炎相关性最明确的基因是PRSS1。PRSS1突变导致胰腺炎发病的机制主要有两种:(1)突变导致胰蛋白酶水解失活减少;(2)突变导致胰蛋白酶原自动激活增加。此外PRSS1基因拷贝数目变异及蛋白质的错误折叠也可能与遗传性胰腺炎的发病相关。遗传性胰腺炎通常发病较早,平均20岁前进展为慢性胰腺炎,50岁以后发展为胰腺癌的风险显著升高,基因检测有助于遗传性胰腺炎的早期诊断,早期管理和干预,改善预后。遗传性胰腺炎患者一旦确诊,需避免吸烟、饮酒、高脂饮食等环境诱发因素,且定期监测胰腺癌。内镜及手术治疗能有效解除胰管梗阻,减轻疼痛,但需要根据患者病程、年龄、并发症等情况综合考虑,个性化选择。

参考文献

- [1] Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1952, 21(1):54-63.
- [2] Le Bodic L, Bignon JD, Raguénés O, et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7[J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(4):549-554.
- [3] Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene[J]. *Nat Genet*, 1996, 14(2):141-145. doi: 10.1038/ng1096-141.
- [4] Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis[J]. *Nat Genet*, 2000, 25(2):213-216. doi: 10.1038/76088.
- [5] Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(10):645-652. doi: 10.1056/NEJM199809033391001.
- [6] Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) mutations that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(1):78-82. doi: 10.1038/ng.2007.44
- [7] Wang W, Sun XT, Weng XL, et al. Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTRC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(9):e003150. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003150.
- [8] Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2016, 9:197-207. doi: 10.2147/CEG.S84358.
- [9] Derikx MH, Drenth JP. Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(3):251-270. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.001.
- [10] Solomon S, Whitcomb DC, LaRusch J. PRSS1-Related Hereditary Pancreatitis//Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*®[M]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2019.
- [11] 刘奇才,程祖建,杨艳,等. 一个遗传性胰腺炎家系中新发现的胰蛋白酶原基因突变[J]. *遗传*, 2007, 29(9):1067-1070. doi:10.3321/j.issn:0253-9772.2007.09.007.
Liu QC, Cheng ZJ, Yang Y, et al. A novel mutation of PRSS1 gene in a Chinese hereditary pancreatitis family[J]. *Hereditas*, 2007, 29(9):1067-1070. doi:10.3321/j.issn:0253-9772.2007.09.007.
- [12] Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, et al. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(10):2988-2998. doi: 10.1007/s10620-009-1118-4.
- [13] Joergensen MT, Brusgaard K, Crüger DG, et al. Genetic, epidemiological, and clinical aspects of hereditary pancreatitis: a population-based cohort study in Denmark[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(8):1876-1883. doi: 10.1038/ajg.2010.193.
- [14] Grzybowska-Chlebowczyk U, Jasielska M, Flak-Wancerz A, et al. Acute pancreatitis in children[J]. *Prz Gastroenterol*, 2018, 13(1):69-75. doi: 10.5114/pg.2017.70470.
- [15] Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis[J]. *Gut*, 1999, 45(3):317-322.
- [16] Whitcomb DC, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(1):1-17. doi: 10.1007/s10620-006-9589-z.
- [17] Szabó A, Sahin-Tóth M. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(24):20701-20710. doi: 10.1074/jbc.M112.360065.
- [18] Ravi Kanth V, Nageshwar Reddy D. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(4):427-437. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.427.
- [19] Masson E, Chen JM, Scotet V, et al. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis[J]. *Hum Genet*, 2008, 123(1):83-91. doi: 10.1007/s00439-007-0459-3.
- [20] Kereszturi E, Szmola R, Kukor Z, et al. Hereditary pancreatitis

- caused by mutation-induced misfolding of human cationic trypsinogen: a novel disease mechanism[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(4):575–582. doi: 10.1002/humu.20853.
- [21] Schnúr A, Beer S, Witt H, et al. Functional effects of 13 rare PRSS1 variants presumed to cause chronic pancreatitis[J]. *Gut*, 2014, 63(2):337–343. doi: 10.1136/gutjnl-2012–304331.
- [22] Le Maréchal C, Masson E, Chen JM, et al. Hereditary pancreatitis caused by triplication of the trypsinogen locus[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(12):1372–1374. doi: 10.1038/ng1904.
- [23] Witt H, Sahin-Toth M, Landt O, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(6):668–673. doi: 10.1038/ng1797.
- [24] Chen JM, Le Maréchal C, Lucas D, et al. "Loss of function" mutations in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) may act as a protective factor against pancreatitis[J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 79(1):67–70.
- [25] Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA, et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group (MMPG)[J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92(7):1113–1116.
- [26] Sahin-Tóth M, Tóth M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(2):286–289. doi: 10.1006/bbrc.2000.3797.
- [27] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series[J]. *Gut*, 2009, 58(1):97–103. doi: 10.1136/gut.2008.149179.
- [28] Grocock CJ, Rebours V, Delhaye MN, et al. The variable phenotype of the p.A16V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families[J]. *Gut*, 2010, 59(3):357–363. doi: 10.1136/gut.2009.186817.
- [29] Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(1):7–10.
- [30] Teich N, Ockenga J, Hoffmeister A, et al. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(2):461–465.
- [31] Nemoda Z, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (caldecrin) stimulates autoactivation of human cationic trypsinogen[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(17):11879–11886. doi: 10.1074/jbc.M600124200.
- [32] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(3):252–261.
- [33] Amann ST, Gates LK, Aston CE, et al. Expression and penetrance of the hereditary pancreatitis phenotype in monozygotic twins[J]. *Gut*, 2001, 48(4):542–547.
- [34] Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease[J]. *Gut*, 2002, 50(5):675–681.
- [35] Szabó A, Sahin-Tóth M. Determinants of chymotrypsin C cleavage specificity in the calcium-binding loop of human cationic trypsinogen[J]. *FEBS J*, 2012, 279(23):4283–4292. doi: 10.1111/febs.12018.
- [36] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA[J]. *Science*, 1989, 245(4922):1066–1073.
- [37] Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, et al. Aberrant CFTR-dependent HCO₃⁻ transport in mutations associated with cystic fibrosis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824):94–97. doi: 10.1038/35065099.
- [38] Singhi AD, Pai RK, Kant JA, et al. The histopathology of PRSS1 hereditary pancreatitis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(3):346–353. doi: 10.1097/PAS.0000000000000164.
- [39] LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27(5):467–474. doi: 10.1097/MOG.0b013e328349e2f8.
- [40] Masson E, Le Maréchal C, Chandak GR, et al. Trypsinogen copy number mutations in patients with idiopathic chronic pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(1):82–88. doi: 10.1016/j.cgh.2007.10.004.
- [41] Patel MR, Eppolito AL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis for the endoscopist[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6(2):169–179. doi: 10.1177/1756283X12467565.
- [42] Applebaum SE, Kant JA, Whitcomb DC, et al. Genetic testing. Counseling, laboratory, and regulatory issues and the EUROPAC protocol for ethical research in multicenter studies of inherited pancreatic diseases[J]. *Med Clin North Am*, 2000, 84(3):575–588.
- [43] Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2001, 33(1):58–62.
- [44] Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(1):152–160. doi: 10.1007/s00535-017-1388-0.
- [45] Burton F, Alkaade S, Collins D, et al. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(1):149–159. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04491.x.
- [46] Takita M, Lara LF, Naziruddin B, et al. Effect of the duration of chronic pancreatitis on pancreas islet yield and metabolic outcome

- following islet autotransplantation[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(7):1236–1246. doi: 10.1007/s11605-015-2828-x.
- [47] Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management[J]. *Pancreatology*, 2011, 11(3):279–294. doi: 10.1159/000329188.
- [48] Dever JB, Irani S, Brandabur J, et al. Outcomes of interventional ERCP in hereditary pancreatitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(1):46–51. doi: 10.1097/01.mcg.0000360462.64261.55.
- [49] Sun XT, Hu LH, Xia T, et al. Clinical Features and Endoscopic Treatment of Chinese Patients With Hereditary Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2015, 44(1):59–63. doi: 10.1097/MPA.000000000000198.
- [50] Maubach J, Macpherson AJ, Gloor B, et al. EUS-guided pancreaticogastrostomy and transgastric per-oral pancreatoscopy with electrohydraulic lithotripsy in a patient with chronic hereditary pancreatitis and several intraductal stones[J]. *VideoGIE*, 2018, 3(8): 238–240. doi: 10.1016/j.vgie.2018.05.003.
- [51] Guo A, Poneros JM. The Role of Endotherapy in Recurrent Acute Pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2018, 28(4):455–476. doi: 10.1016/j.giec.2018.05.001
- [52] Kargl S, Kienbauer M, Duba HC, et al. Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(4):511–514. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.016.
- [53] Sacco Casamassima MG, Goldstein SD, Yang J, et al. The impact of surgical strategies on outcomes for pediatric chronic pancreatitis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(1):75–83. doi: 10.1007/s00383-016-3999-6.
- [54] Sutton JM, Schmulewitz N, Sussman JJ, et al. Total pancreatectomy and islet cell autotransplantation as a means of treating patients with genetically linked pancreatitis[J]. *Surgery*, 2010, 48(4):676–685. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.043.
- [55] Schrope B. Total Pancreatectomy with Autologous Islet Cell Transplantation[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2018, 28(4):605–618. doi: 10.1016/j.giec.2018.05.003.
- [56] 罗晓, 陈梅福. 全胰腺切除术联合自体胰岛细胞移植治疗慢性胰腺炎的新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3):439–442. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.023.
- Luo X, Chen MF. Recent progress in total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(3):439–442. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.023.
- [57] Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest[J]. *Pancreatology*, 2014, 14(1):27–35. doi: 10.1016/j.pan.2013.10.009.
- [58] Bellin MD, Schwarzenberg SJ, Cook M, et al. Pediatric Autologous Islet Transplantation[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(10):67. doi: 10.1007/s11892-015-0639-9.
- [59] Bellin MD, Prokhoda P, Hodges JS, et al. Age and Disease Duration Impact Outcomes of Total Pancreatectomy and Islet Autotransplant for PRSS1 Hereditary Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2018, 47(4):466–470. doi: 10.1097/MPA.0000000000001028.
- [60] Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(6):442–446.
- [61] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(20):1433–1437. doi: 10.1056/NEJM199305203282001.
- [62] Shelton CA, Umaphy C, Stello K, et al. Hereditary Pancreatitis in the United States: Survival and Rates of Pancreatic Cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(9):1376. doi: 10.1038/s41395-018-0194-5.
- [63] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, et al. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis[J]. *JAMA*, 2001, 286(22):169–170.
- [64] Ulrich CD, Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Disease, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, et al. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment[J]. *Pancreatology*, 2001, 1(5):416–422.
- [65] Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2007, 56(10):1460–1469. doi: 10.1136/gut.2006.108456.
- [66] 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):223–262. doi: 10.1038/ajg.2014.435.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘景鸿, 施小六. 遗传性胰腺炎发病机制及治疗研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3):335–342. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.013

Cite this article as: Liu JH, Shi XL. Research progress of pathogenesis and treatment of hereditary pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(3):335–342. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.013