

遗传性胰腺炎的研究现状



肖繁, 郭笑宇, 王刚, 孙备

哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(哈尔滨 150001)

【摘要】 目的 探讨遗传性胰腺炎(HP)的临床病理特征、发病机制并探讨其诊断及治疗现状。方法 搜索近年来有关 HP 研究的相关文献并加以综述。**结果** HP 与胆石症、过量饮酒、高脂血症等常见原因引发的胰腺炎在组织形态学、功能学和临床表现上类似,不易区分,但其又以发病年龄早、具有家族性和胰腺癌患病风险高为特点而有别于其他类型的慢性胰腺炎。HP 主要由阳离子胰蛋白酶原突变引起,其突变类型主要包括 R122H、N29I、A16V、K23R 等,其中 R122H 和 N29I 是最为常见的两种突变类型。HP 尚无特异性的治疗手段,治疗原则与其他病因引发的胰腺炎大致相同,主要包括营养支持、控制血糖、补充胰腺外分泌功能不全、镇痛等,除了内科治疗外,外科干预也是治疗 HP 的重要手段,其手术方式主要包括胰腺部分切除术、全胰切除术或全胰切除术联合胰岛细胞自体移植术。**结论** HP 是一种以胰腺炎的反复发作作为特点的常染色体显性遗传病,对高度怀疑 HP 者并可进行相关的基因检测,HP 的治疗仍然面临着巨大挑战,临床医师应继续深入探索 HP 的发病机制,并进一步开展多中心、大样本量的实验性研究,从而来确定其最佳的治疗策略。

【关键词】 遗传性胰腺炎; 阳离子胰蛋白酶原; 基因突变; 慢性胰腺炎

Research status of hereditary pancreatitis

XIAO Fan, GUO Xiaoyu, WANG Gang, SUN Bei

Department of Pancreatic and Biliary Surgery, The First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, P. R. China

Corresponding author: WANG Gang, Email: wgu79@163.com

【Abstract】 Objective To investigate clinicopathological features, pathogenesis, and diagnosis and treatment of hereditary pancreatitis (HP). **Method** The relevant literatures on HP research in recent years were searched and reviewed. **Results** The HP was similar to the pancreatitis caused by the cholelithiasis, excessive alcohol consumption, hyperlipidemia, etc. in the histomorphology, function, and clinical manifestations and it was difficult to be distinguished. However, HP was different from the other types of chronic pancreatitis due to its early onset, familial, and high risk of pancreatic cancer. The HP was mainly caused by the PRSS1 mutations, and its mutation types mainly included the R122H, N29I, A16V, K23R, etc., among which the R122H and N29I were the two most common types of mutations. There was no specific treatment for the HP. The principles of treatment of HP were similar to pancreatitis caused by other etiologies, including the nutritional support, blood sugar control, analgesia, etc. In addition to the medical treatment, the surgical intervention was also the important means for the treatment of HP, including the pancreatic partial resection, total pancreatectomy or total pancreatectomy combined with islet cell autografting. **Conclusions** HP is an autosomal dominant hereditary disease characterized by recurrent attacks of pancreatitis. Relevant gene tests could be performed for patient with highly suspected HP. It faces great challenges in treatment of HP. Pathogenesis of HP needs to be constantly explored and experimental study of multicenter and large sample needs to be further studied in order to determine its best treatment strategy.

【Keywords】 hereditary pancreatitis; cationic trypsinogen; gene mutation; chronic pancreatitis

遗传性胰腺炎(hereditary pancreatitis, HP)由

Comfort 等^[1]于 1952 年首次报道,临床罕见,具有发病年龄早、家族性、诱发胰腺癌发病率高等特点,常有别于其他反复发作的慢性胰腺炎。1996 年,Whitcomb 等^[2]率先将 HP 的致病基因定位于第 7 号染色体长臂(7q35)的阳离子胰蛋白酶原

DOI: 10.7507/1007-9424.201805008

基金项目: 国家自然科学基金(项目编号: 81770639)

通信作者: 王刚, Email: wgu79@163.com

(cationic trypsinogen, PRSS1) 基因, 随后被诸多学者所证实, 并成为 HP 研究历史上的里程碑。近年来, 大量研究^[3-9]表明, PRSS1 突变、丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 1 型 (serine protease inhibitor Kazal type 1, SPINK1)、囊性纤维化跨膜传导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)、胰凝乳蛋白酶 C (chymotrypsin C, CTRC) 基因和羧肽酶 1 (carboxypeptidase 1, CPA1) 突变均参与了 HP 的发生及发展, 且基因多态性是其发病的独立危险因素。目前, HP 新的突变情况被相继报道, 如 Kujko 等^[10]发现一种新型 p.Ser282Pro CPA1 变体与 HP 发病相关; Németh 等^[11]发现错误折叠的 PRSS1 变体 p.L104P 可诱发 HP。有鉴于此, 笔者对 HP 的最新研究进展做一归纳、总结, 以期为其发病机制的深入理解和新的治疗靶点的提出提供一定的参考。

1 HP 的流行病学特征

HP 的发病率约占胰腺炎的 1%, 欧洲和北美洲发病率较高 (法国为 0.3/10 万人, 德国 0.125/10 万人, 丹麦 0.57/10 万人), 中国则相对少见^[12-13]。HP 好发于儿童, 且男性多于女性, 发病年龄通常为 5~19 岁^[12]。2015 年, Poddar 等^[14]的研究显示, 已经诊断为特发性急性、复发性急性和慢性胰腺炎的儿童分别有 33%、45.4% 和 54.4% 与遗传病因有关。

2 HP 的发病机制

目前, 关于 HP 发病机制的研究尚处于初始阶段。研究^[2]表明, HP 的发生及发展主要是由于其自身保护因素的减弱所引起, 胰腺免受胰酶自身消化的保护机制主要包括: ① 合成的消化酶以酶原形式存在; ② 酶原与肠激酶存在空间上的隔离; ③ 腺泡细胞内的酶原存在于囊泡中; ④ 溶酶体与酶原颗粒分离; ⑤ 细胞内钙离子浓度较低; ⑥ 胰腺自身分泌的胰蛋白酶抑制剂 (PSTI) 可以抑制胰蛋白酶的活性; ⑦ 胰蛋白酶自我溶解。当上述保护机制受到破坏后, 胰蛋白酶原异常转化率增加, 促进了胰腺的自身消化作用, 从而诱发了 HP 的发生。

人类胰腺主要表达两种胰蛋白酶原同种型, 即 PRSS1 和阴离子胰蛋白酶原 (PRSS2), 其中 PRSS1 是胰液中含有最丰富的酶原, 具有自我激活和水解的特性, 在蛋白质消化及其他酶原激活中均发挥了重要作用。正常情况下, PRSS1 以无活性的酶原形式存在于胰腺中。当 PRSS1 到达小肠后由刷状缘

的肠激酶激活, 而活化的胰蛋白酶则较稳定并能迅速激活胰蛋白酶原及其他消化酶类^[15]。PRSS1 的突变是通过改变 CTRC 调节性切割位点, 从而引起胰蛋白酶原降解减少和自身活化增加, 最终导致 HP 的发生。虽然 PRSS2 与 PRSS1 具有 90% 的同一性并且具有强烈的自我激活倾向, 但在 HP 中并未发现 PRSS2 的突变, 故其突变与 HP 的发病尚缺乏确切的联系^[16]。

HP 主要由 PRSS1 突变引起, 其突变类型主要包括 R122H、N29I、A16V、K23R 等, 其中 R122H 和 N29I 是最为常见的两种突变类型^[17-18]。PRSS1 的密码子 122 和 29 分别位于 3 号外显子和 2 号外显子, 由这两种突变类型而引发的 HP 属于常染色体遗传病, 并且为显性遗传, 据报道其外显率约为 80%~93%^[19-20]。1996 年 Whitcomb 等^[2]发现, HP 家族 PRSS1 的 3 号外显子区碱基 G 到 A 发生突变 (R122H), 编码精氨酸 (CGC) 的密码子转变为编码组氨酸 (CAC) 的密码子, 从而导致编码的蛋白质中的氨基酸由精氨酸转变为组氨酸, 这种突变消除了胰蛋白酶的自溶位点, 进而加剧了胰酶自我激活的过程, 最终引起 HP 的发生。N29I 突变是 2 号外显子上 29 位密码子的点突变, 导致其中的一个碱基 A 突变为 T, 密码子 29 位的天冬氨酸 (ACC) 转变为异亮氨酸 (ATC), 其引发的蛋白质变化以及由此引起的临床症状与 R122H 突变相似。

目前, 对 HP 发病机制的研究已取得一定的发展, 越来越多的与 HP 相关的基因突变被报道, 给胰腺炎发病机制的研究提供了新的思路, 并且在 HP 的诊断和治疗都发挥了重要作用。

3 HP 的诊断及鉴别诊断

3.1 HP 的诊断

3.1.1 临床表现 HP 的主要临床症状表现为反复发作的上腹痛, 伴恶心、呕吐及食欲减退, 疼痛多位于左、中上腹, 且向后背部放射。腹痛每次可持续 1~7 d, 间歇期仍有上腹部隐痛。随着患者年龄的增长, 症状可逐渐减轻, 发作次数亦可伴随减少。HP 患者还可表现出胰腺外分泌功能不全导致的脂肪泻、消化不良、胰腺内分泌功能不全导致的糖尿病等症状, 这些症状与其他胰腺炎临床症状非常相似, 但该病发病年龄通常较早 (多发生于 10 岁以前, 最小年龄可为 2 岁)。

3.1.2 形态学改变 HP 的形态学改变可能导致胆管梗阻、胰腺钙化、胰管结石形成、胰管狭窄和胰腺假性囊肿的形成^[12]。2009 年 Rebourt 等^[12]对 200

例法国 HP 患者进行了评估,结果显示,83% 的患者出现上腹部疼痛,23% 的患者出现胰腺假性囊肿,61% 的患者出现胰腺钙化,35%~37% 的患者出现胰腺外分泌功能不全的表现,而 26%~32% 的患者则出现糖尿病的表现,且在糖尿病患者中,60% 为胰岛素依赖型;HP 患者发生胰腺癌的风险显著增加,50 岁以上的 HP 患者发生胰腺癌的风险大约为 10%,60 岁的患者大约为 19%,而 75 岁的患者胰腺癌发病的风险可达 54%,其中吸烟和糖尿病患者患胰腺癌的风险最高。

3.1.3 实验室检查 HP 实验室检查结果通常可表现为血、尿淀粉酶和脂肪酶升高,而部分患者亦有血糖升高和口服糖耐量试验阳性。

3.1.4 超声检查 彩超可显示胰腺形态学的改变及胰管扩张、胰腺结石、胰腺钙化、胰腺假性囊肿形成等。

3.1.5 影像检查 X 线平片则可显示胰腺伴有多发钙化灶,部分胰石可因其中枢透光性而表现为“牛眼征”。超声内镜和内镜逆行胰胆管造影(ERCP)可有助于了解患者的胰胆管解剖结构,评估或治疗 HP 的并发症。

HP 除具有一般胰腺炎的特点外,还具有其少见的临床特点:① 家族中至少有两名成员患病;② 起病年龄较轻;③ 无明显诱因,且易被误诊为特发性胰腺炎。因此,对于临床高度怀疑 HP 者,可检测 PRSS1、CFTR、SPINK1、CTRC 基因等是否存在突变,其中 R122H 及 N29I 突变是 HP 的主要确诊依据,阳性患者基本可以明确诊断^[21-23]。

3.2 HP 的鉴别诊断

HP 的鉴别诊断主要包括酒精性胰腺炎、胆源性胰腺炎等,同时还要排除是否存在与胰腺炎有关的先天性疾病,如胰腺囊性纤维化、家族性高脂血症、高甲状旁腺素血症等。HP 的临床表现与酒精性胰腺炎极其相似,所以单纯依靠临床表现常难以鉴别,但酒精性胰腺炎患者多伴长期饮酒史,且发病年龄通常较晚,因此可以作为鉴别的主要依据。此外,特发性慢性胰腺炎患者存在 SPINK1 基因突变,且突变位点位于 N34S,其临床表现也与 HP 类似,但起病较 HP 晚,且并发症更少,需要外科治疗的机会更低^[24-25],而特发性慢性胰腺炎与 HP 的最主要区别是其通常无家族史。

4 HP 的治疗及预后

HP 的治疗原则与其他病因引发的胰腺炎大致相同,尚无特异性的治疗手段,主要包括营养支

持、控制血糖、补充胰腺外分泌功能不全、镇痛等^[26]。特定的肠内和肠外营养支持是 HP 患者的重要治疗措施^[27]。HP 患者应忌酒,避免高油脂饮食。因吸烟会使 HP 患者胰腺癌的患病风险增加 2 倍,故强烈建议患者戒烟。对晚期出现胰腺内、外分泌功能不全的 HP 患者,可采用胰酶和胰岛素替代治疗。镇痛应尽量首选小剂量非成瘾类的镇痛药,并高度警惕镇痛药成瘾和药物依赖性的发生。补充胰酶也可在一定程度上缓解部分患者的疼痛程度。Uomo 等^[28]嘱 3 例 HP 患者口服抗氧化剂并补充维生素、微量元素硒等,可明显缩短患者的腹痛时间和程度,从而减少镇痛药物的使用剂量。然而,抗氧化剂使用的最佳方案、剂量和频率仍有待深入探讨。

对存在胰石的 HP 患者,可采用内镜或体外震波碎石(ESWL)消除结石。与其他类型的胰腺炎一样,ERCP 在治疗 HP 的并发症以及镇痛方面显示出了良好的疗效^[29]。研究^[30-31]表明,ERCP 治疗由结石引起的胰管梗阻与慢性胰腺炎的长期疼痛缓解有关,大约有 76% 的患者可成功避免手术干预。青少年胰腺炎患者的 ERCP 治疗研究^[32]显示,64.9% 的患者疼痛完全消失,81% 的患者疼痛减轻,但 17% 出现了 ERCP 相关并发症。此外,ESWL 也是治疗胰管结石的有效方法。研究^[33]表明,在平均 20 个月的随访期内,ESWL 治疗后 62% 的胰腺炎患者疼痛完全缓解,86% 疼痛部分缓解。

除了通过内镜消除胰管结石外,外科干预也是治疗 HP 的重要手段。HP 手术治疗的主要目的是解决其并发症,而手术指征主要包括:① 顽固性难以忍受的腹痛;② 广泛的胰管梗阻;③ 出现较大的胰腺假性囊肿;④ 反复炎症所致的十二指肠和胆管狭窄;⑤ 胰管狭窄;⑥ 疑有癌变;⑦ 其他并发症如大量胸、腹水等。手术方式主要包括胰腺部分切除术、全胰切除术或全胰切除术联合胰岛细胞自体移植术^[34-35]。在年轻的、胰岛细胞仍有功能的 HP 患者中,全胰腺切除术联合胰岛细胞自体移植术既可保留胰岛细胞功能,又能缓解慢性腹痛的症状^[36]。Ceppa 等^[37]研究表明,手术治疗在长期缓解 HP 疼痛面是优于内镜治疗的。

此外,随着分子生物学理念与技术的不断发展,基因治疗应被视为 HP 的潜在、有效的治疗手段。

5 小结

HP 是一种以胰腺炎的反复发作作为特点的常染

色体显性遗传病,好发于男性患者,且 HP 的组织形态学、功能学和临床表现与其他原因引发的胰腺炎相似,故在排除了胰腺炎的常见病因和诱因后可高度怀疑 HP 的存在并可进行相关的基因检测。HP 的治疗仍然面临着巨大挑战,常以减少其发病频率及降低其胰腺癌转化率为目的。临床医师应继续深入探索 HP 的发病机制,并进一步开展多中心、大样本量的实验性研究,从而来确定其最佳的治疗策略,建立合理的诊治指南,以有效改善其预后。

参考文献

- Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*, 1952, 21(1): 54-63.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, *et al.* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*, 1996, 14(2): 141-145.
- Németh BC, Sahin-Tóth M. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(6): G466-G473.
- Patel J, Madan A, Gammon A, *et al.* Rare hereditary cause of chronic pancreatitis in a young male: SPINK1 mutation. *Pan Afr Med J*, 2017, 28: 110.
- Hegyi P, Wilschanski M, Muallem S, *et al.* CFTR: A new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2016, 170: 37-66.
- Paliwal S, Bhaskar S, Mani KR, *et al.* Comprehensive screening of chymotrypsin C (CTRC) gene in tropical calcific pancreatitis identifies novel variants. *Gut*, 2013, 62(11): 1602-1606.
- Szabó A, Ludwig M, Hegyi E, *et al.* Mesotrypsin signature mutation in a chymotrypsin C (CTRC) variant associated with chronic pancreatitis. *J Biol Chem*, 2015, 290(28): 17282-17292.
- Witt H, Beer S, Rosendahl J, *et al.* Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1216-1220.
- Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*, 2016, 9: 197-207.
- Kujko AA, Berki DM, Orac G, *et al.* A novel p.Ser282Pro CPA1 variant is associated with autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Gut*, 2017, 66(9): 1728-1730.
- Németh BC, Patai ÁV, Sahin-Tóth M, *et al.* Misfolding cationic trypsinogen variant p.L104P causes hereditary pancreatitis. *Gut*, 2017, 66(9): 1727-1728.
- Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, *et al.* The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*, 2009, 58(1): 97-103.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2013, 144(6): 1252-1261.
- Poddar U, Yachha SK, Mathias A, *et al.* Genetic predisposition and its impact on natural history of idiopathic acute and acute recurrent pancreatitis in children. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(8): 709-714.
- Hegyi E, Sahin-Tóth M. Genetic risk in chronic pancreatitis: the trypsin-dependent pathway. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(7): 1692-1701.
- Jancsó Z, Sahin-Tóth M. Tighter control by chymotrypsin C (CTRC) explains lack of association between human anionic trypsinogen and hereditary pancreatitis. *J Biol Chem*, 2016, 291(25): 12897-12905.
- Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*, 2016, 9: 197-207.
- Grocock CJ, Rebours V, Delhaye MN, *et al.* The variable phenotype of the p.A16V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families. *Gut*, 2010, 59(3): 357-363.
- Corleto VD, Gambardella S, Gullotta F, *et al.* New PRSS1 and common CFTR mutations in a child with acute recurrent pancreatitis, could be considered an "Hereditary" form of pancreatitis? *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 119.
- Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, *et al.* Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(1): 111-119.
- Patel MR, Eppolito AL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis for the endoscopist. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6(2): 169-179.
- Fink EN, Kant JA, Whitcomb DC. Genetic counseling for nonsyndromic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007, 36(2): 325-333.
- Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatol*, 2001, 1(5): 405-415.
- Teich N, Bauer N, Mössner J, *et al.* Mutational screening of patients with nonalcoholic chronic pancreatitis: identification of further trypsinogen variants. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(2): 341-346.
- Konzen KM, Perrault J, Moir C, *et al.* Long-term follow-up of young patients with chronic hereditary or idiopathic pancreatitis. *Mayo Clin Proc*, 1993, 68(5): 449-453.
- Patel MR, Eppolito AL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis for the endoscopist. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6(2): 169-179.
- Mekitarian Filho E, Carvalho WB, Silva FD. Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature. *J Pediatr (Rio J)*, 2012, 88(2): 101-114.
- Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis*, 2001, 33(1): 58-62.
- Orac G, Pertkiewicz J, Kierkus J, *et al.* Efficiency of pancreatic duct stenting therapy in children with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(6): 1022-1029.
- Okolo PI 3rd, Pasricha PJ, Kalloo AN. What are the long-term results of endoscopic pancreatic sphincterotomy? *Gastrointest Endosc*, 2000, 52(1): 15-19.
- Rösch T, Daniel S, Scholz M, *et al.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy*, 2002, 34(10): 765-771.
- Li ZS, Wang W, Liao Z, *et al.* A long-term follow-up study on endoscopic management of children and adolescents with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(8): 1884-1892.
- Parsi MA, Stevens T, Lopez R, *et al.* Extracorporeal shock wave lithotripsy for prevention of recurrent pancreatitis caused by obstructive pancreatic stones. *Pancreas*, 2010, 39(2): 153-155.
- Bellin MD, Gelrud A, Arreaza-Rubin G, *et al.* Total

- pancreatectomy with islet autotransplantation: summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases workshop. *Pancreas*, 2014, 43(8): 1163-1171.
- 35 Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, *et al.* Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatology*, 2014, 14(1): 27-35.
- 36 Kargl S, Kienbauer M, Duba HC, *et al.* Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(4): 511-514.
- 37 Ceppa EP, Pitt HA, Hunter JL, *et al.* Hereditary pancreatitis: endoscopic and surgical management. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(5): 847-856.

收稿日期: 2018-05-03 修回日期: 2018-07-23

本文编辑: 蒲素清