

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2404054

综述

儿童 Peutz-Jeghers 综合征研究现状

童琴 综述 赵红梅 审校

(湖南省儿童医院消化营养科, 湖南长沙 410007)

[摘要] Peutz-Jeghers 综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 是一种以皮肤黏膜色素沉着、胃肠道多发错构瘤性息肉为主要特征的肿瘤易感性常染色体显性遗传病, 临床发病罕见, 19 号染色体短臂 (19p13.3) 上的丝氨酸/苏氨酸激酶 11/肝激酶 B1 (serine/threonine kinase 11/liver kinase B1, *STK11/LKB1*) 是目前唯一确定的致病基因。该病可导致多种并发症, 如消化道出血、肠套叠、肠梗阻、癌变等。儿童期以合并肠套叠危害最大, 而反复肠套叠易增加外科手术风险, 从而对患儿生长发育及生活质量产生巨大影响。该文对儿童 PJS 的临床特征、病因、发病机制、诊断及治疗等方面的研究现状作一概述。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (10): 1122-1126, V]

[关键词] Peutz-Jeghers 综合征; 消化道息肉; 儿童

Current research status of Peutz-Jeghers syndrome in children

TONG Qin, ZHAO Hong-Mei. Department of Digestive Nutrition, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Zhao H-M, Email: 364875977@qq.com)

Abstract: Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by mucocutaneous pigmentation and multiple hamartomatous polyps, which leads to an increased susceptibility to tumors. The clinical incidence is rare, and the only currently identified pathogenic gene is the serine/threonine kinase 11/liver kinase B1 (*STK11/LKB1*) located on the short arm of chromosome 19 (19p13.3). This condition can lead to various complications, such as gastrointestinal bleeding, intussusception, intestinal obstruction, and malignancy. In childhood, the greatest risk is associated with intussusception, which increases the risk of surgical intervention and significantly impacts the growth, development, and quality of life of the children. This article provides an overview of the current research status regarding the clinical characteristics, etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of PJS in children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(10): 1122-1126, V]

Key words: Peutz-Jeghers syndrome; Gastrointestinal polyp; Child

1921 年 Peutz 首次在一个荷兰家庭的一家三代中均发现消化道息肉及皮肤色素斑^[1]。1949 年 Jegher 研究证实了该病符合孟德尔遗传规律的常染色体显性遗传性疾病^[2]。1954 年该病正式命名为 Peutz-Jeghers 综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS)。PJS 发病率约在 1/200 000~1/50 000 之间, 男女患病率无明显差异^[3]。皮肤色素沉着及消化道多发错构瘤性息肉是 PJS 最主要的两大临床特征。国际上该病的诊断标准为满足下列一项或以上即可确诊为 PJS: (1) 2 例或 2 例以上组织学证实的 PJS 型错构瘤性息肉; (2) 任意数量息肉伴 PJS 家族史 (至少一个直系亲属患 PJS); (3) 典型皮肤黏膜色素

沉着伴 PJS 家族史 (至少一个直系亲属患 PJS); (4) 任意数量 PJS 息肉伴典型皮肤色素沉着。对于尚不满足上述临床诊断标准的可疑患儿, 丝氨酸/苏氨酸激酶 11/肝激酶 B1 (serine/threonine kinase 11/liver kinase B1, *STK11/LKB1*) 基因的检测有助于进一步明确诊断^[4-5]。

PJS 患儿皮肤色素沉着除影响容颜外, 不会影响患儿的健康, 且目前也无恶变的报道。而消化道息肉可导致多种危害, 且息肉随着年龄增长易反复出现, 甚至发生癌变。儿童期易出现便血、腹痛、肠套叠、肠梗阻、肠扭转或营养吸收障碍, 从而引起缺铁性贫血及生长发育迟缓、消瘦等并

[收稿日期] 2024-04-10; [接受日期] 2024-06-13

[作者简介] 童琴, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 赵红梅, 女, 主任医师。Email: 364875977@qq.com。

发症。尽管 *STK11* 基因的突变是目前已知 PJS 致病的唯一基因，但致病机理并不清楚，且仍有 10%~20% 的患者可表现为 *STK11* 阴性，提示疾病的发生可能存在其他原因。对于反复快速增长的消化道息肉目前只能依靠内镜定期监测及清除，严重时还需要外科手术治疗。研究调查显示，PJS 患儿在 6 岁前接受开腹手术数量较少，但在 7~10 岁开腹手术的数量迅速增加，15~18 岁是首次手术的高峰期，因而 7~18 岁是 PJS 息肉内镜治疗的关键时期，也是防止息肉导致肠套叠、肠梗阻的关键时期^[4]。但由于 PJS 临床罕见，有部分医生及患者可能对其认识不足，因而错过内镜干预的最佳时机。本文旨在对儿童 PJS 的病因、临床特征、诊断及治疗的现状情况作一阐述，为儿童 PJS 的早期识别、及时干预及随访提供参考依据，以监测消化道息肉的生长，降低消化道息肉快速增长而引起的严重并发症风险，促进儿童青少年的健康成长。

1 病因

STK11/LKB1 是 PJS 最主要的致病基因。该基因位于染色体 19p13.3 上，全长 2 158 bp，编码区 1 302 bp，由 9 个外显子组成，编码一种由 433 个氨基酸残基组成的环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）依赖的丝/苏氨酸蛋白激酶^[6]。基因主要由三个结构域组成：N 端非催化结构域、催化激酶结构域和 C 端非催化调节结构域。PJS 的变异多位于催化区域，由于激酶活性紊乱，从而中断 *STK11* 的功能^[7]。

STK11 通过 P53、*LKB1*-AMP 活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）及 Wnt 等多种信号通路参与胚胎发育、细胞分裂、凋亡和代谢等多个过程^[3]。它是 AMPK 的上游调控因子及 mTOR 通路的负调控因子^[6]。*STK11* 可通过诱导环氧化酶-2 或激活白介素 11-JAK 等信号传导及转录激活蛋白 3 通路导致息肉的产生，也可通过基质细胞克隆扩增而驱动上皮腺的过度增殖导致 PJS 息肉的产生^[8]，但具体机制并不明确。

研究显示 PJS 患者 *STK11* 突变率达 80%~94%，家系突变率达 70%，散发病例突变率达 50%~90%^[9-11]。有文献显示儿童新发突变率也较高，占 82%（9/11），相较于成人明显增高^[12]。除此之外

还存在 19q13.4、脆性组氨酸三联体基因、*SLX4* 等其他致病基因^[13-14]。

迄今为止，在人类基因突变数据库中记录了 412 种 *STK11* 突变^[15]。有部分学者推测 PJS 的基因型与表型之间可能存在某种联系。Huang 等^[16]认为移码突变的儿童胃肠道息肉数目更多，接受内镜筛查和手术干预的频次也更多。Salloch 等^[17]报道显示对成人 PJS 截断突变的患者息肉数目、手术干预频次更多。Fu 等^[18]认为儿童 PJS 的截断突变比错义突变会产生更多错构瘤性息肉，无义突变比错义突变接受手术次数更多。Wu 等^[19]在成人中的报道与上述研究结果基本一致，认为无义突变比错义突变更早发生肠梗阻，更早接受外科手术。因此，对于 *STK11* 无义突变的患儿要早期密切监测息肉的情况。

2 临床特征

2.1 色素沉着

成人几乎都出现黑斑，这些黑斑主要分布在口唇黏膜、四肢末端指腹或肛周、生殖器官附近^[19]。然而 10% 儿童 PJS 患者不会出现黑斑^[16]，而是以息肉为早发症状，这就依赖于息肉病理及进一步基因检测进行早期诊断。

2.2 消化道息肉

消化道息肉可分布于全消化道，儿童以胃十二指肠息肉（60%~70%）居多，明显高于成人（25%），其次是结肠，但儿童及成人结肠息肉发生率基本相似（50%）^[20-22]。

儿童期易出现消化道症状，通常发生在 10~13 岁（中位年龄为 6 岁）^[23]。轻者多表现为腹痛、便血，严重者则出现肠套叠、肠梗阻，腹痛在儿童期居多^[24]。肠套叠或肠梗阻是儿童期最严重的表现。研究显示首次发生肠套叠的中位年龄为 16 岁，10 岁及 20 岁发生肠套叠的累积风险分别为 15%、50%，与性别、家族史和 *STK11* 突变状态均无关^[25]。95% 的肠套叠好发于小肠，目前报道最年轻的 PJS 合并小肠套叠的病例仅为 3 岁^[26]。80%（102/128）的肠套叠为急腹症，92.5%（111/120）的患者需外科手术^[25]。10 岁时因肠套叠开腹手术率为 30%，到 18 岁时这一比例增加至 68%^[26]。在 18 岁前接受第一次开腹手术的 PJS 患者中高达 40% 的患者 5 年内需再次开腹手术^[27]。且肠套叠经过空气灌肠或手术复位后仍有再发肠套叠的风险，

分别为1%~3%和10%~15%^[28]。息肉直径是影响肠套叠发生的重要危险因素之一，当息肉直径 ≥ 15 mm易导致肠套叠的发生^[25]。有文献建议切除 ≥ 15 mm息肉能预防肠套叠的发生^[5]。除此之外，肠道B超及内镜的监测也是早期预测巨大息肉导致肠梗阻和肠套叠发生的重要手段。

PJS存在肿瘤易感性，且随着年龄的增长恶变风险会随之增加，70岁恶变风险可达85%^[29]。与成人相比，尽管儿童息肉很少发生恶变，但也有3例儿童消化道息肉癌变的病例报道，分别为13、10、7岁，均为小肠息肉癌变^[30-32]。因而儿童PJS小肠息肉的恶变倾向也需密切关注。PJS患者儿童期消化道外肿瘤以睾丸细胞癌多见，且以良性多见，病发率不清楚，可能与芳香化酶的过度表达有关^[5]。其他消化道外肿瘤如卵巢癌、阑尾类癌、甲状腺癌及肾上腺癌在儿童中也有报道^[23, 33]。因此欧洲遗传学肿瘤小组建议4~12岁男性PJS患儿应每2年进行睾丸彩超筛查；从6岁开始的女性患儿应每12~25个月进行一次临床乳房检查^[5]。美国国家综合癌症小组建议儿童自8岁起应密切监测卵巢发育及评估性早熟，10岁起监测睾丸发育，异常睾丸者监测睾丸超声^[34]。总之，对于儿童胃肠道外病变的监测也是十分必要的，但其最小监测年龄、频率及方法目前尚无定论，需要临床进一步研究和探讨。

此外，PJS患儿也可合并贫血、营养不良等表现。有91% (10/11) PJS患儿从5岁开始有中度贫血的表现^[35]。61% (8/13) 的患儿合并营养不良^[36]。成人相对少见。故对于儿童的营养状况评估，生长发育的随访及微量元素的监测及干预也是儿科医生需要重视的问题。

3 治疗

既往多数学者认为皮肤黑斑可不治疗，如有美容等要求，可行激光、冷冻等处理^[37]。有学者认为黑斑至青春期后可减缓生长或停止生长，因此建议青春期后进行美容处理更能获益^[9]。

对于消化道息肉的治疗，不管成人和儿童，目前均是以内镜或手术切除息肉为主。对于胃及结肠多发息肉多以内镜切除为主，当并发急性机械性肠梗阻时则常需急诊外科手术^[38]。由于小肠是PJS患者息肉的高发区，且小肠息肉更易引起肠套叠、肠梗阻等严重并发症，因而小肠息肉是

PJS治疗的难点及重点。既往认为外科手术是治疗小肠息肉的唯一办法。但外科手术增加了患儿开腹感染的风险，也可因多次切除肠管导致短肠综合征及肠粘连，严重影响患儿的生活质量^[39]。

随着内镜的发展，气囊辅助式小肠镜 (balloon assisted enteroscopy, BAE) 是目前发现小肠病变及治疗的最佳选择，它能切除消化道内大部分息肉。很多人把10 mm作为切除阈值来预防息肉相关并发症。切除 ≥ 15 mm的小肠息肉能预防并发症的发生^[5]。BAE在成人中应用广泛、安全性及有效性高^[40]。由于儿童肠壁较薄、肠腔较窄，BAE在儿童中的应用受到了一定限制，但研究表明BAE在儿童中也是安全有效的^[38]。Yokoyama等^[41]对257例儿童小肠镜检查情况进行回顾性研究发现，总并发症发生率为5.4%，且诊断性检查几乎不会导致并发症的发生，在使用小肠镜切除息肉时有出血及穿孔的风险，特别是对巨大息肉切除风险可能会更高。但王凤革等^[42]的研究显示双气囊小肠镜对儿童巨大息肉切除安全性高，几乎不会发生不良反应。本中心的研究数据显示使用小肠镜治疗的33例患儿中仅1例出现穿孔，2例术中有轻微出血，因而严格掌握小肠镜适应证及操作时熟练、细致、轻柔可以降低并发症发生^[28]。对于 < 3 cm的息肉可以直接圈套切除；对于孤立的巨大息肉 (≥ 3 cm) 内镜切除时，需估计息肉蒂来判断，息肉蒂越粗，穿孔及出血的风险越大，可以在切除前在息肉根部予以注射肾上腺素，再采用分次切除的方法，这样既可以使息肉基底部黏膜充分抬举利于手术切除，还可以收缩血管预防术中及术后出血；当较大息肉数量多时可外科手术联合术中肠镜一起进行^[43-46]。小肠息肉引起的肠套叠小肠镜治疗也是有效的^[47]。Oguro等^[48]发现利用小肠镜进行肠套叠复位，成功率可达95% (18/19)。也有学者认为需基于息肉大小、肠管套叠的长度及腹痛程度进行评估决定是否选择肠镜，因肠镜治疗的失败率低 (4.44%)，低风险的患者可优先选择肠镜，中风险的患者在医生评估病情后也可尝试^[49]。内镜技术的发展为儿童消化道息肉的切除带来了福音，大大降低了外科手术术后肠粘连或短肠的风险。

mTOR抑制剂雷帕霉素及其衍生物、COX-2抑制剂塞来昔布、“双胍类”等药物抑制息肉的生长是目前研究另一趋势。但由于缺乏临床试验，药效、不良反应等均不明确，故而现阶段尚未在临

床展开使用。因此，对于 PJS 发生发展的机制及相关信号通路的研究，能否找到合适的治疗靶点仍是该病需要进一步研究的方向。

4 随访和展望

消化道监测方式有两种：无创方式包括胶囊内镜、磁共振小肠成像、腹部彩超、腹部 CT 等。由于超声无辐射、无禁忌证的特点，腹部彩超成为儿童首选的无创筛查方式，且有经验的超声医师对儿童 PJS 息肉及肠套叠检出率高，分别达 84% 和 95%^[1]。目前不管是成人还是儿童青少年均建议 6~12 个月接受一次无创筛查。有创方式则为内镜。对于消化道内镜监测时间存在一定争论。欧洲胃肠病学学会建议无症状者 8 岁开始内镜筛查，如果

有症状时可以提前进行^[5]。美国小组则建议应从 4~5 岁的患儿开始^[20]，在中国首次内镜筛查时间却为 6.5 岁^[16]。荷兰小组建议 10 岁开始进行胶囊内镜检查，如无息肉则每 2~3 年进行随访监测^[5]。法国小组建议 8 岁以上的 PJS 患儿应每 2 年进行定期内镜监测^[11]。因 PJS 消化道息肉易复发，复发频率目前具体不清楚，国际公认的儿童内镜监测频率是每 3 年一次^[5]，若有症状随时进行，基于一项大型研究数据，中国研究团队建议≥10 岁的患者应每 1~2 年进行一次小肠镜检查^[50]（表 1）。综上所述，对于儿童 PJS 的随访与监测也值得我们进一步进行长时间队列研究，总结更多的临床特征或建立预警模型以帮助临床医生更优的选择监测手段，及早发现问题。

表 1 不同国家/学会 Peutz-Jeghers 患儿内镜随访干预方式及时机

国家/学会	随访方式	首次检查年龄	监测频率
欧洲胃肠病学学会 ^[5]	消化道内镜	8 岁时开始，有症状时可以提前	3 年
美国 ^[20]	消化道内镜	4~5 岁	-
中国 ^[16,50]	消化道内镜	6.5 岁	1~2 年
法国 ^[11]	消化道内镜	8 岁	2 年
荷兰 ^[5]	胶囊内镜	10 岁	2~3 年

总之，儿童 PJS 属于消化系统罕见病，由于其消化道息肉的严重危害应提醒儿科医生早期重视，以降低外科手术风险。且由于儿童时期有部分患儿症状不典型，应仔细询问家族史，必要时进行基因检测可有助于临床诊断，目前治疗主要依赖于内镜下息肉切除，对其发病机制的进一步研究，寻找到合适药物有效控制息肉的生长将是该人群最大的福音。

作者贡献声明：童琴负责文章撰写及修改；赵红梅负责文章审核及修改。

利益冲突声明：所有作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Klimkowski S, Ibrahim M, Ibarra Rovira JJ, et al. Peutz-Jeghers syndrome and the role of imaging: pathophysiology, diagnosis, and associated cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(20): 5121. PMID: 34680270. PMCID: PMC8533703. DOI: 10.3390/cancers13205121.

[2] 张同真, 肖年军, 宁守斌, 等. Peutz-Jeghers 综合征临床及遗传学研究现状[J]. *医学综述*, 2021, 27(11): 2233-2238. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.11.027.

[3] Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. *STK11* gene analysis reveals a significant number of splice mutations in Chinese PJS patients[J]. *Cancer Genet*, 2019, 230: 47-57. PMID: 30528796. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.11.008.

[4] 中华医学会消化内镜学分会小肠镜和胶囊镜学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海). 中国小肠镜诊治 Peutz-Jeghers 综合征的专家共识意见(2022 年)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2022, 39(7): 505-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220224-00088.

[5] Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The management of Peutz-Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) guideline[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3): 473. PMID: 33513864. PMCID: PMC7865862. DOI: 10.3390/jcm10030473.

[6] Altamish M, Dahiya R, Singh AK, et al. Role of the serine/threonine kinase 11 (*STK11*) or liver kinase B1 (*LKB1*) gene in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2020, 30(3): 245-252. PMID: 32749111. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020033451.

[7] Zhao N, Wu H, Li P, et al. A novel pathogenic splice site variation in *STK11* gene results in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(8): e1729. PMID: 34080793. PMCID: PMC8404226. DOI: 10.1002/mgg3.1729.

- [8] Jiang LX, Chen YR, Xu ZX, et al. Peutz-Jeghers syndrome without *STK11* mutation may correlate with less severe clinical manifestations in Chinese patients[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(21): 3302-3317. PMID: 37377590. PMCID: PMC10292148. DOI: 10.3748/wjg.v29.i21.3302.
- [9] Li T, Lin W, Zhao Y, et al. Distinct promoter methylation patterns of *LKB1* in the hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome and its potential in gastrointestinal malignancy prediction[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 208. PMID: 32799895. PMCID: PMC7429683. DOI: 10.1186/s13023-020-01502-9.
- [10] Zhang Z, Duan FX, Gu GL, et al. Mutation analysis of related genes in hamartoma polyp tissue of Peutz-Jeghers syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(16): 1926-1937. PMID: 32390703. PMCID: PMC7201153. DOI: 10.3748/wjg.v26.i16.1926.
- [11] Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, et al. Clinical guidelines for diagnosis and management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adults[J]. Digestion, 2023, 104(5): 335-347. PMID: 37054692. DOI: 10.1159/000529799.
- [12] Zhao HM, Yang YJ, Duan JQ, et al. Clinical and genetic study of children with Peutz-Jeghers syndrome identifies a high frequency of *STK11* de novo mutation[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 68(2): 199-206. PMID: 30334930. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002166.
- [13] 毛旭燕, 张亚飞, 王海丰, 等. Peutz-Jeghers 综合征患者 *STK11* 及 *FHIT* 基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(2): 186-190. PMID: 27060312. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.013.
- [14] Gu GL, Zhang Z, Zhang YH, et al. Detection and analysis of common pathogenic germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(39): 6631-6646. PMID: 34754157. PMCID: PMC8554407. DOI: 10.3748/wjg.v27.i39.6631.
- [15] 蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 等. 关于中国报道 Peutz-Jeghers 综合征中 *STK11* 突变的定性研究[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(12): 1376-1381. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2021.12.003.
- [16] Huang Z, Miao S, Wang L, et al. Clinical characteristics and *STK11* gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15: 166. PMID: 26607058. PMCID: PMC4659168. DOI: 10.1186/s12876-015-0397-9.
- [17] Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K, et al. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(1): 97-107. PMID: 19727776. DOI: 10.1007/s00384-009-0793-0.
- [18] Fu J, Wen Z, Wang F, et al. Genetic and clinical analyses of southern Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2015, 19(9): 528-531. PMID: 26225618. DOI: 10.1089/gtmb.2015.0109.
- [19] Wu BD, Wang YJ, Fan LL, et al. Clinical and genetic analyses of 38 Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 9159315. PMID: 32462036. PMCID: PMC7240661. DOI: 10.1155/2020/9159315.
- [20] Goldstein SA, Hoffenberg EJ. Peutz-Jegher syndrome in childhood: need for updated recommendations? [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 56(2): 191-195. PMID: 23325439. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318271643c.
- [21] Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer[J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2044-2058. PMID: 20420945. PMCID: PMC3057468. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.054.
- [22] 王洋, 孙梅. 357 例儿童结肠镜检查回顾性研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(1): 55-58. DOI: 10.19538/j.ek2022010612.
- [23] Cao Z, Jin W, Wu X, et al. Endoscopic therapy of small bowel polyps by single-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022: 7849055. PMID: 35685495. PMCID: PMC9159225. DOI: 10.1155/2022/7849055.
- [24] 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. PMID: 31863304. DOI: 10.1007/s00431-019-03534-1.
- [25] van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(5): 940-945. PMID: 21157440. DOI: 10.1038/ajg.2010.473.
- [26] Sado T, Nakayama Y, Kato S, et al. Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of *STK11*[J]. Clin J Gastroenterol, 2019, 12(5): 429-433. PMID: 30888642. DOI: 10.1007/s12328-019-00964-0.
- [27] Sandy NS, Lomazi EA, Servidoni MF, et al. Peutz-Jeghers syndrome in resource-limited scenario[J]. Arq Gastroenterol, 2020, 57(3): 227-231. PMID: 32756735. DOI: 10.1590/s0004-2803.202000000-44.
- [28] 童琴, 欧阳红娟, 刘莉, 等. 小肠镜在儿童波伊茨-耶格综合征中的应用价值及治疗时机[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(16): 1235-1239. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20211111-01342.
- [29] Liu BL, Ward SC, Polydorides AD. Clinicopathologic comparison between sporadic and syndromic Peutz-Jeghers polyps[J]. Hum Pathol, 2023, 141: 69-77. PMID: 37776958. DOI: 10.1016/j.humphath.2023.09.008.
- [30] Khanna K, Khanna V, Bhatnagar V. Peutz-Jeghers syndrome: need for early screening[J]. BMJ Case Rep, 2018, 11(1): e225076. PMID: 30567229. PMCID: PMC6301509. DOI: 10.1136/bcr-2018-225076.
- [31] Wangler MF, Chavan R, Hicks MJ, et al. Unusually early presentation of small-bowel adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(4): 323-328. PMID: 23426006. PMCID: PMC3708690. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318282db11.

- [32] Saranrittichai S. Peutz-Jeghers syndrome and colon cancer in a 10-year-old girl: implications for when and how to start screening? [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008, 9(1): 159-161. PMID: 18439097.
- [33] Zvizdic Z, Milisic E, Ibisevic N, et al. Appendiceal carcinoid in a pediatric patient with Peutz-Jeghers syndrome: a case report and comprehensive literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(39): e27389. PMID: 34596162. PMCID: PMC8483869. DOI: 10.1097/MD.00000000000027389.
- [34] Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1): 77-102. PMID: 33406487. DOI: 10.6004/jncn.2021.0001.
- [35] Zheng B, Wang C, Jia Z, et al. A clinical and molecular genetic study in 11 Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(4): 559-564. PMID: 27467201. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001316.
- [36] Ortigón-Gallareta R, Vázquez-Frías R, Blanco-Rodríguez G, et al. Peutz-Jeghers syndrome in pediatric patients: experience in a tertiary care institution in Mexico[J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2022, 79(6): 357-362. PMID: 36477417. DOI: 10.24875/BMHIM.22000036.
- [37] Sandru F, Petca A, Dumitrascu MC, et al. Peutz-Jeghers syndrome: skin manifestations and endocrine anomalies (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1387. PMID: 34650635. PMCID: PMC8506952. DOI: 10.3892/etm.2021.10823.
- [38] 中华医学会儿科学会胃肠病学组. 儿童小肠镜临床应用管理专家共识[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(10): 1069-1077. PMID: 36305105. PMCID: PMC9627999. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2207148.
- [39] 杨洪彬, 方莹. 儿童Peutz-Jeghers综合征内镜下治疗策略[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(11): 808-810, 845. DOI: 10.12372/jcp.2023.23e0845.
- [40] Ribeiro Gomes AC, Pinho R, Rodrigues A, et al. Enteroscopy in the elderly: review of procedural aspects, indications, yield, and safety[J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2020, 27(1): 18-28. PMID: 31970236. PMCID: PMC6959112. DOI: 10.1159/000499678.
- [41] Yokoyama K, Yano T, Kumagai H, et al. Double-balloon enteroscopy for pediatric patients: evaluation of safety and efficacy in 257 cases[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(1): 34-40. PMID: 26628449. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001048.
- [42] 王凤革, 石步云, 黄志华, 等. 内镜下切除儿童Peutz-Jeghers综合征巨大息肉效果及安全性分析[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(11): 820-826, 862. DOI: 10.12372/jcp.2023.22e1371.
- [43] Latchford AR, Clark SK. Gastrointestinal aspects of Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2022, 58-59: 101789. PMID: 35988959. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101789.
- [44] 赵红梅, 湛美正, 李勇, 等. 多学科联合治疗儿童难治性消化道多发性息肉的疗效分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(4): 326-330. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.04.009.
- [45] 张文婷, 罗艳红, 赵红梅, 等. 内镜下分段切除儿童巨大肠息肉的临床疗效探讨[J]. *中国内镜杂志*, 2021, 27(6): 1-5. DOI: 10.12235/E20200451.
- [46] 张同真, 肖年军, 宁守斌, 等. 内镜下黏膜切除术治疗Peutz-Jeghers巨大十二指肠息肉71例临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(1): 73-77. DOI: 10.19538/j.nk2022010115.
- [47] 朱珍妮, 王明芳, 王凤革, 等. 双气囊小肠镜在儿童Peutz-Jeghers综合征引起肠套叠中的初步治疗经验[J]. *中华消化内镜杂志*, 2022, 39(4): 322-325. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210329-00890.
- [48] Oguro K, Sakamoto H, Yano T, et al. Endoscopic treatment of intussusception due to small intestine polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Endosc Int Open*, 2022, 10(12): E1583-E1588. PMID: 36531680. PMCID: PMC9754869. DOI: 10.1055/a-1954-0110.
- [49] Xiao N, Zhang T, Zhang J, et al. Proposal of a risk scoring system to facilitate the treatment of enteroenteric intussusception in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Gut Liver*, 2023, 17(2): 259-266. PMID: 36424719. PMCID: PMC10018310. DOI: 10.5009/gnl210390.
- [50] Xu ZX, Jiang LX, Chen YR, et al. Clinical features, diagnosis, and treatment of Peutz-Jeghers syndrome: experience with 566 Chinese cases[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(10): 1627-1637. PMID: 36970589. PMCID: PMC10037245. DOI: 10.3748/wjg.v29.i10.1627.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)