

## 遗传性胰腺炎临床和遗传特点分析13例

骆休, 吴志雄, 刘奇才, 陈志东

### ■背景资料

自1952年Comfort *et al*报告首例HP家系以来, 全世界已累计报告约100余家系, 500余患者, 主要集中在北美及欧洲地区, 日本亦有报告, 我国仅见个案报告, 北京大学第一医院外科2001年诊治HP 2例, 虽有明确家族史, 但未行遗传学检测。

骆休, 华中科技大学同济医学院 湖北省武汉市 430030  
吴志雄, 刘奇才, 福建医科大学附属第一医院检验科 福建省福州市 350005  
刘奇才, 福建医科大学基因诊断研究室 福建省福州市 350005  
陈志东, 福建医科大学附属第一医院消化科 福建省福州市 350005  
通讯作者: 刘奇才, 350005, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院检验科, lqc673@yahoo.com.cn  
电话: 0591-87982327  
收稿日期: 2007-09-06 修回日期: 2008-06-11  
接受日期: 2008-06-13 在线出版日期: 2008-07-08

### Clinical and hereditary characteristics of hereditary pancreatitis: an analysis of 13 cases

Xiu Luo, Zhi-Xiong Wu, Qi-Cai Liu, Zhi-Dong Chen

Xiu Luo, Tongji Medical College, Huazhong University of Science, Wuhan 430030, Hubei Province, China  
Zhi-Xiong Wu, Qi-Cai Liu, Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China  
Qi-Cai Liu, Department of Genetic Diagnosis, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China  
Zhi-Dong Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China  
Correspondence to: Dr. Qi-Cai Liu, Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. lqc673@yahoo.com.cn  
Received: 2007-09-06 Revised: 2008-06-11  
Accepted: 2008-06-13 Published online: 2008-07-08

### Abstract

**AIM:** To study the clinical manifestations and genetic characteristics of hereditary pancreatitis (HP).

**METHODS:** We retrospectively reviewed the clinical data of 13 HP patients (10 from 3 families, and 3 sporadic cases).

**RESULTS:** The ages of the 10 patients from 3 families ranged from 8 to 48 years old (7 cases less than 20 years old and 3 cases more than 20 years old), and the mutation of protease serine 1 (PRSS1) gene occurred frequently. The clinical manifestations were various and recurrent ab-

dominal pain was an important sign. Dominant heredity was the genetic character, and HP occurred earlier in the next generation. The 3 sporadic cases were all above 25 years old.

**CONCLUSION:** HP has various clinical manifestations and genetic anticipation characteristic.

**Key Words:** Hereditary pancreatitis; Pancreatic disease; Clinical character

Luo X, Wu ZX, Liu QC, Chen ZD. Clinical and hereditary characteristics of hereditary pancreatitis: an analysis of 13 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(19): 2188-2190

### 摘要

**目的:** 研究遗传性胰腺炎(hereditary pancreatitis, HP)的临床表现和遗传特征。

**方法:** 回顾性分析3个家系的10例HP患者和3例散发病例的临床资料并随访观察。

**结果:** 3个家系的HP患者起病年龄为8-46岁(平均23.8)岁, <20岁起病7例, >20岁起病3例, 以胰蛋白酶原基因(protease serine 1, PRSS1)突变多见。临床表现复杂多样, 反复腹痛是该病的重要体征, 为常染色体显性遗传。散发病例起病年龄均>25岁。其中1个两代成员发病的家系中, 均有随代数延续、发病年龄提前的现象。

**结论:** 遗传性胰腺炎具有临床异质性、遗传异质性及遗传早现的特征。

**关键词:** 遗传性胰腺炎; 胰腺疾病; 临床特征

骆休, 吴志雄, 刘奇才, 陈志东. 遗传性胰腺炎临床和遗传特点分析13例. *世界华人消化杂志* 2008; 16(19): 2188-2190  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2188.asp>

### 0 引言

遗传性胰腺炎(hereditary pancreatitis, HP)是一种罕见的胰腺疾病, 1952年由Comfort和Stein-berg详细论述<sup>[1]</sup>. HP是临床表现和遗传学特点复杂多样的疾病. 其主要特征为反复腹痛、腹泻, 与急

### ■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

表 1 HP患者的实验室检测结果

	空腹血糖 (mmol/L)	糖基化血红蛋白 蛋白(%)	乳酸 (mmol/L)	胰抑制素C (mmol/L)	糖类抗原 (mmol/L)
家系1	9.03	6.35	3.00	1.21	260.32
家系2	5.12	3.95	2.73	1.10	17.58
家系3 <sup>N</sup>	6.32	-	-	-	31.23
散发病例	8.14	7.11	4.01	1.24	56.42
参考范围	3.89-6.11	3.8-5.8	1.0-2.1	0.00-1.00	0-27

<sup>N</sup>问卷调查的结果.

表 2 HP患者PRSS1突变形式

PRSS1基因突变	氨基酸变化	n
3号外显子136位碱基C→T	leucine(Leu) →phenylalanine(Phe)	2 <sup>M</sup>
3号外显子171位碱基C→T	glycine(Gly) →glycine (Gly)	1 <sup>M</sup>
3号外显子240位碱基A→G	Trp→UAG	2

<sup>M</sup>同一家系先证者的胰蛋白酶原基因出现多位点突变, 为中性突变.

性胰腺炎症状类似, 但是其发病的年龄较早(可在10岁前发病), 呈家族聚集性、常染色体显性遗传, 有80%的表型外显率, 见于不同人种. 研究表明, HP是导致胰腺癌的重要因素<sup>[1-3]</sup>. 还可合并其他异常表现, 如糖尿病和高脂血症等. 国内报道较少, 现将我院收治的来自3个家系的10例患者和3例散发病例的临床资料报告如下.

### 1 材料和方法

1.1 材料 我院收治的HP患者13例, 其中男7例, 女6例, 男:女=1:1, 来自3个家系的10例, 散发病例3例.

1.2 方法 经患者知情同意后, 取胰腺炎患者的外周5 mL EDTA抗凝, 用Wizard<sup>®</sup> Genomic DNA Purification Kit(promega公司)提取DNA, 按使用说明操作. 应用Primer Express软件自行设计引物, 上游引物: 5'-GGT CCT GGG TCT CAT ACC TT-3'; 下游引物: 5'-GGG TAG GAG GCT TCA CAC TT-3'(由上海生工生物技术公司合成), 该引物扩增产物长度为818 bp. PCR反应体积为50 μL, 含50 ng样品DNA, 0.06 mol/L引物, 0.2 mmol/L dNTP, 10×PCR缓冲液2.5 μL, 2.0 mmol/L Mg<sup>2+</sup>, 1 U Taq酶(Promega公司). 在PE9700热循环仪上94℃ 60 s→55℃ 60 s→72℃ 60 s, 循环35次, 72℃延长7 min. 15 g/L琼脂糖凝胶电泳, 观察结果. 使用Tiangen公司胶回收试剂盒, 按使用说明

操作, 回收产物, 产物直接测序由上海生工生物技术公司完成.

### 2 结果

HP患者起病年龄8-46(平均23.8)岁, 小于20岁起病7例(1-9岁2例, 10-20岁5例), 大于20岁起病3例, 散发病例的发病年龄均大于30岁. 病情反复, 且每次发病均较普通胰腺炎病程长, 达1-6 mo. 在观察的3年中, 1例患者均因胰腺癌死亡. 7例HP患者行腹部磁共振(MRI)检查3例出现胰管扩张, 结石, 其实验室检测结果见表1. HP患者胰蛋白酶原基因(cationic trypsinogen gene, PRSS1)突变形式(表2).

3个家系的父母均为非近亲婚配, 有阳性家族史的家系2个, 共6例患者. 其中, 连续两代均有患病者1个家系, 有2个家系目前仅发现一代发病, 男2例, 女2例. 散发病例3例, 在已知两代以上成员发病的家系中, 有随代数延续, 发病年龄提前, 病情加重的现象.

### 3 讨论

自1952年Comfort *et al*<sup>[2]</sup>报告首例HP家系以来, 全世界已累计报告约100余家系, 500余患者, 主要集中在北美及欧洲地区, 日本亦有报告<sup>[2-5]</sup>, 我国仅见个案报告<sup>[6]</sup>, 北京大学第一医院外科2001年诊治HP 2例, 虽有明确家族史, 但未行遗传学

### 应用要点

HP的研究有助于深化对急、慢性胰腺炎发病机制的认识, 为构建胰腺炎动物模型提供新的思路, 并有可能提出急性慢性胰腺炎防治方法的新举措.

### ■同行评价

本研究表明遗传性胰腺炎具有临床异质性、遗传异质性及遗传早现的特征, 具有较好的先进性和临床应用价值。

检测. 近期HP渐成为研究热点, HP的研究有助于深化对急、慢性胰腺炎发病机制的认识, 为构建胰腺炎动物模型提供新的思路, 并有可能提出急慢性胰腺炎防治方法的新举措。

家族HP属常染色体显性遗传, 往往在幼年时发病, 反复发作后成慢性胰腺炎, 引起糖尿病、脂肪泻及胰腺钙化. 遗传性胰腺炎的诊断主要依靠病史、家族史和X线检查, 其中以阳性家族史最重要. ERCP是本病最主要的辅助诊断手段, 可帮助了解胰管阻塞部位和性质, 发现胰管扩张及典型的扩张合并狭窄的“湖链样”(chain of lakes)改变, 判断是否需要进行外科手术等, 但ERCP对于遗传性和非遗传性胰腺炎的鉴别无多大帮助. CT检查亦可显示胰管、胆道系统等异常, 如胰腺增大、钙化、假性囊肿等, 但无特异性. 由于基因异常, 导致胰腺的自我保护(防止自我消化)能力降低, 胰酶在胰腺腺体内即被激活, 造成胰腺长期的自我消化和急、慢性炎症. 遗传性胰腺炎主要有3大特点: (1)家族性; (2)儿童及少年就开始发病, 常为反复发作的不同程度的急性胰腺炎, 最后发展为慢性胰腺炎; (3)胰腺导管内的结石常比较大, 大于普通慢性胰腺炎的胰腺导管结石<sup>[6]</sup>. 反复的胰腺炎引起的胰实质的反复性或持续性炎性病变, 致使胰腺组织损害, 胰腺部分或广泛纤维化或钙化, 腺泡萎缩, 胰导管内结石形成, 假囊肿形成, 有不同程度的胰腺内、外分泌功能受损。

我们通过分析HP 3个家系发现他们具有以下几个共同特征: (1)呈常染色体显性遗传, 两个家系中均存在男女患者; (2)两个家系中胰腺炎患者均存在PRSSI基因突变. 突变均表现为杂合突变, 突变表现为多种形式, 其一: 胰蛋白酶原基因3号外显子136位碱基存在G→A杂合性突变, 与国际上报道的R122H突变在同一外显子<sup>[7]</sup>, 表达的氨基酸从亮氨酸(Leu)→苯丙氨酸(Phe), 三维构像与R122H相似<sup>[8]</sup>, 突变改变识别位点, 不改变胰蛋白酶原的三级结构, 也不改变其催

化活性, 而是在三维立体构像中的精氨酸位于胰蛋白酶催化活性部位及其抑制物结合位点的背面; 其二: 胰蛋白酶原基因3号外显子240位碱基存在G→A杂合性突变, 表达的氨基酸从色氨酸(Trp)→终止密码UAG, 同样也是杂合性突变, 患者的发病年龄与国际上报道的相仿<sup>[4]</sup>, 但未发现糖尿病症状。

HP的发病年龄、临床表现及病情严重程度差异很大, 癌变率高, 频发的腹痛、腹泻对患者的生存质量影响很大. 本病基因的最终克隆将有助于部分患者的基因诊断, 从而弥补临床诊断的缺陷. 因此, 开展本病分子生物学研究, 探索分子发病机制, 寻求症前诊断及有效的治疗措施具有重要意义。

### 4 参考文献

- 1 Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfützer RH, Hepp LA, Gates L, Amann S, Martin S, Ulrich CD 2nd, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis in North America: the Pittsburgh-Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group Study. *Pancreatology* 2001; 1: 439-443
- 2 Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63
- 3 Pandya A, Blanton SH, Landa B, Javaheri R, Melvin E, Nance WE, Markello T. Linkage studies in a large kindred with hereditary pancreatitis confirms mapping of the gene to a 16-cM region on 7q. *Genomics* 1996; 38: 227-230
- 4 Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145
- 5 Creighton JE, Lyall R, Wilson DI, Curtis A, Charnley RM. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with hereditary pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87: 170-175
- 6 胡罗建, 杨明方, 郭书本. 遗传性胰腺炎一例. *中华放射学杂志* 2000; 34: 869
- 7 刘奇才, 程祖建, 杨艳, 欧启水. 一个遗传性胰腺炎家系中新发现的胰蛋白酶原基因突变. *遗传* 2007; 29: 341-344
- 8 刘奇才, 鄧峰, 许幼仕, 王凤清, 潘云振, 欧启水. 遗传性胰腺炎胰蛋白酶原基因突变分析. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3514-3517

编辑 李军亮 电编 何基才