

黑斑息肉综合征临床诊治进展

曹强坚 李 威[△]

(汕头大学医学院第一附属医院 广东 汕头 515041)

摘要 黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome,PJS)是一种以皮肤黏膜色素沉着斑、胃肠道多发息肉、家族遗传性为主要特点的常染色体显性遗传病 随着息肉体积增大 患者年龄增加 消化系统及生殖系统等恶性肿瘤发病率明显增加 主要致病基因为 19 号染色体短臂上的 LKB1/STK11(丝氨酸 / 苏氨酸激酶)基因 是一种肿瘤易感综合征 临床应及早处理胃肠道息肉及密切随访观察 , 预防恶性肿瘤的发生及早期诊治 减少 PJS 带来的危害。

关键词 黑斑息肉综合征 ; 诊断 ; 治疗 ; 进展

中图分类号 : R596.1 文献标识码 : A 文章编号 : 1673-6273(2011)11-2190-04

Advances in Diagnosis and Treatment of Peutz-Jeghers Syndrome

CAO Qiang-jian, LI Wei[△]

(First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Guangdong Shantou 515041)

ABSTRACT: Peutz-Jeghers syndrome (PJS), an autosomal dominant inherited disorder, is characterized by polyps throughout the gastrointestinal tract and mucocutaneous pigmentation. PJS patients have a significantly increased risk for developing malignant tumors of multiple organs both in the gastrointestinal tract and in extragastrointestinal sites. The mutations in the serine/threonine kinase 11 (STK11) gene at 19p13.3 have been demonstrated to be responsible for most PJS cases. It is a tumor susceptibility syndrome. Therefore, to prevent and early diagnosis the related cancers in PJS patients, it should be treated the polyps early and set a scientific follow-up schedule in clinic, reducing the harm to a large degree.

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; Diagnosis; Treatment; Advances

Chinese Library Classification(CLC): R596.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)11-2190-04

黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome,PJS)是一种以特定部位的皮肤黏膜色素沉着斑、胃肠道多发息肉、家族遗传性为主要特点的常染色体显性遗传病,符合孟德尔遗传规律,人群发生率大约在 1/20 万^[1],属临床少见病。患者主要因为胃肠道息肉引起的急、慢性并发症及合并肠道内、外的恶性肿瘤而就诊。PJS 息肉的病理类型主要为错构瘤,1980 年以前认为息肉恶变的概率在 2%~3%,随着临床报道病例的增多,研究的深入,越来越多的证据表明 PJS 患者的肿瘤发病率比一般人高出 18~20 倍,总的肿瘤发生率在 23%^[2],国内王振军等^[3]报道的在 20%左右。利用分子生物学技术,Hemminki 等^[4]和 Jenne 等^[5]将 PJS 的致病基因定位在 19 号染色体短臂(19p13.3)的 STK11 基因(也称 LKB1)。由于物理、化学等因素的作用,导致 STK11 基因的突变,决定了 PJS 的特征性的临床表现及恶性肿瘤的发生。

1 历史回顾

早在 1895 年 Conner 报道的一对 12 岁双胞胎姐妹,"具有独特的口唇黑斑,面色晦暗,伴有贫血。"1921 年荷兰学者 Peutz 研究了一家 3 代 7 例患者后,首先发现了皮肤色素沉着斑与胃肠道息肉之间的联系。1949 年美国学者 Jeghers 等经过细致的

观察和研究,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,并引起了临床医生对该病的重视,到 1954 年学术界正式开始用 "Peutz-Jeghers syndrome" 命名这一综合征,属临床罕见病,人群总体发病率低,息肉病理类型为错构瘤,有恶变倾向。1995 年 William 首先报告 1 例 PJS 病人的息肉有恶变,更引起学者的关注。1998 年 Hemminki 与 Jenne 等将 PJS 的致病基因定位在 19p13.3 的 STK11/LKB1 基因上,从此 PJS 的研究进入了分子基因阶段。随着研究的深入,临床病例的大量报道,目前认为 PJS 属于临床少见病,为一种肿瘤易感综合征,肿瘤发病率约在 23%^[2]。

2 临床特点

2.1 色素沉着斑

特定部位的黑色素斑是 PJS 的特征之一。黑色素斑的形成源于神经嵴的黑色素细胞,这种细胞在定居皮肤前先形成细胞家族,在妊娠第 8 周时嵌入表皮层。最早在出生后在颊黏膜即可找到,儿童期到青年期色素颜色逐渐加深,40 岁后颜色可变淡,部分患者可消失,但颊黏膜色素斑终生存在,最晚在 60 岁出现。其病理表现为真皮基底细胞黑色素细胞增多与黑色素沉着。主要分布在口唇黏膜及口周皮肤(95%~100%),颜面皮肤,趾指远端,较少见分布于眼睑、齿龈、会阴部、外生殖器部位。外观上色素斑呈圆形或类圆形,不高出皮肤,无毛发生长,无自觉不适症状,直径在 1~5mm,部分可融合成片状,呈黑褐色或蓝黑色,一般女性色素斑颜色较男性深。色素斑的部位、多少、颜色与肠道息肉的部位及严重程度无内在联系。Maruín 报

作者简介:曹强坚(1986-)男,硕士研究生,研究方向:普通外科;
E-mail:s_qjcao@stu.edu.cn

[△]通讯作者:李威,男,教授,硕士研究生导师,
E-mail:lwmail@medmail.com.cn

(收稿日期:2010-12-10 接受日期:2010-12-31)

道胃肠道 5 种家族性息肉患者中,只有黑斑息肉综合征有特定部位的不高出皮肤的黑斑,这是 PJS 的诊断要点之一。

2.2 胃肠道息肉

胃肠道多发息肉是 PJS 的重要特征,是引起腹部症状的主要原因。可发生于消化道的任何部位,按发病率的高低依次为小肠(46.3%~96.2%)、结肠、直肠、胃。极少数病例可见于胆道、泌尿道、子宫等。息肉数目在数个至上百个不等,有蒂或无蒂,表面光滑,呈桑椹状、分叶状,有充血、水肿、糜烂、出血等,继发引起的急、慢性消化道出血、腹痛、肠梗阻、肠套叠等临床症状。息肉的出现多晚于色素斑,呈间歇性、分批出现生长,息肉在大多数患者中为多发,单发者极少,约占 8%,病理类型主要为错构瘤。戴益琛等^[6]统计了国内近 10 年文献报道的 PJS750 例患者中,错构瘤性息肉仅占全部息肉的 65.6%,腺瘤性息肉 20.6%,还有少部分为增生性息肉、幼年性息肉、炎性息肉等病理类型。

2.3 家族遗传性

PJS 是一种常染色体显性遗传性疾病,呈单基因多态性表达,符合孟德尔遗传学规律。PJS 为显性性状,无论杂合子还是纯合子,都会显性表达,即特征性的皮肤黏膜色素沉着斑及胃肠道多发息肉。患者多为杂合子,有家族聚集现象,有阳性家族史者可达 40%~53%,约一半为散发病例,考虑与胚系基因突变有关,其后代仍有发病风险,孟德尔遗传定律仍适用。

3 致病基因与肿瘤

3.1 PJS 有关基因

随着研究的深入,临床报道的病例增多,利用现代分子生物学技术,Hemminki 等^[4]和 Jenne 等^[5]将 PJS 的致病基因定位在 19 号染色体短臂(19p13.3)的 STK11/LKB1(丝氨酸/苏氨酸激酶)基因。该基因 cDNA 全长 2158bp,编码区长约 1302bp,有 9 个外显子组成,分布在 23kb 的 gDNA 区域上,它是一种 cAMP 依赖性的新的丝氨酸/苏氨酸激酶(STK11/LKB1),通过磷酸化来控制细胞的分化。目前认为该基因具有相对不稳定性,存在胚系突变与体细胞突变,胚系突变主要发生在具有 PJS 家族史患者,体细胞突变则表现为散发病例,两者各约占 50%的比例。STK11 基因的突变导致 mRNA 的异常剪接,使蛋白翻译的终止信号提前出现,产生截断蛋白,使 STK11 蛋白酶失活,从而引起细胞增殖与凋亡的异常,出现 PJS 的特征性的胃肠道错构瘤性息肉及恶性肿瘤的高发生率。相关分子机制方面的研究,Wu 等^[7]通过数据库蛋白间相互关系分析得出 STK11 与 TGF β 蛋白之间存在相关性。王玉静等^[8]进一步研究指出 STK11 基因缺失,间质中 TGF β 1 分泌降低,引起 TGF β /smad 信号通路下游激活状态的 psmad2 蛋白减少,信号传递不能维持上皮细胞的正常生长,出现黏膜过度生长,息肉形成。

虽然 STK11/LKB1 基因的胚系突变是 PJS 的重要分子基础,但国内^[9,10]的文献报道只有 50%~70%的 PJS 患者存在 STK11 的突变,导致蛋白功能丧失。合并恶性肿瘤的 PJS 也仅部分有 STK11 的突变,提示可能还存在其他基因参与 PJS 息肉的发生、发展及恶变的过程。张卫等^[11]研究提示 p53 基因和 β -catenin 基因突变在错构瘤腺癌转化中发挥作用,并认为 p53 基因突变在 PJS 息肉恶变的概率(24.7%)与 PJS 合并恶性

肿瘤的概率(20%)相近,参与 PJS 息肉的恶变。另外赵喜荣等^[12]指出 PJS 息肉恶变与脆性组氨酸三联体基因(FHIT)有关,戴益琛等^[13]认为 ephrin、COL4A1、COL4A2、COL6A2 和 COL6A3 基因可能是 PJS 特异性相关基因。

3.2 PJS 与恶性肿瘤

PJS 息肉病理类型主要为错构瘤,其特点是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”,各种细胞发育良好,分化正常。1980 年以前多数学者认为错构瘤不会癌变或癌变率低(约 2%~3%),但随着临床认识的深入,越来越多的证据表明 PJS 不仅胃肠道恶性肿瘤的发病率高,而且胃肠道外(如生殖系统、消化腺等)的癌肿发病率也较一般人明显为高,是一种肿瘤易感综合征。有学者认为 PJS 合并恶性肿瘤的途径有两条,即错构瘤→腺瘤→腺癌途径^[14]和 de novo 的恶变途径。PJS 患者胃肠道内出现的恶性肿瘤可以用前者来解释,胃肠道外的其它脏器出现的恶性肿瘤可以用后者来解释。具体途径有待进一步研究证实,多数学者支持错构瘤→腺瘤→腺癌的恶变途径,甚至有学者在同一颗 PJS 息肉中发现同时存在错构瘤、腺瘤、原位癌三种病理类型。研究发现 PJS 息肉恶变的概率与息肉的部位、大小和发病年龄直接相关,与息肉的数目多少关系不大,息肉越大,发病年龄越长,癌肿的发生率越高。Hearle 等^[15]总结了 419 例患者,其中 96 例患癌,患者在 20、30、40、50、60 和 70 岁发生的风险分别是 2%、5%、17%、31%、60%和 85%。国内王振军等^[13]认为 P-J 综合征患者是典型的恶性肿瘤高发人群,常见肿瘤发病率高,低排序依次为结直肠癌、胃癌、小肠癌、宫颈癌和卵巢癌等,发病时年龄轻,平均 32.2 岁,分化程度低,预后差。针对 PJS 患者,临床医生应足够重视,对胃肠道息肉进行密切随访及治疗,早期发现肠道内外恶性肿瘤,早期干预,改善患者预后。

4 临床诊断

PJS 主要特点为皮肤黏膜色素沉着斑,胃肠道多发息肉,具有阳性家族史,息肉病理表现为错构瘤。典型的 PJS 诊断并不困难,关键点在于特定部位的色素沉着斑及胃肠道多发息肉,以上四个特点全部具备更支持 PJS 诊断。极少部分患者只有皮肤黏膜的色素沉着斑而无胃肠道息肉,或只有消化道错构瘤性息肉而无色素沉着斑者称为不完全显性型 PJS,约占 8%。皮肤黏膜色素沉着斑最常见于口唇、口周皮肤及颊黏膜,颊黏膜色素沉着斑可终生存在,较少见于会阴、阴唇等部位,对于不完全显性型 PJS 患者,注意查找上述隐匿部位的色素斑。胃肠道多发息肉发生于整个消化道,其中以小肠最多见,其次是结肠、直肠与胃,罕见于泌尿生殖道。胃结肠息肉可经钡剂造影或胃肠镜检查发现,直视下的胃肠镜检查比消化道钡餐造影息肉检出率要高,并可取病理活检。但对于息肉最多发的部位小肠,传统的检查手段息肉检出率敏感性及特异性一直较低,结合气钡双重造影、小肠低张造影,可提高小肠息肉的显影。近年来逐渐发展起来的多层螺旋 CT 三位重建及仿真内镜技术使息肉检出率进一步提高。此外,胶囊内镜有望成为 PJS 小肠病变的首选筛查手段,检出率最高而无创伤。双气囊电子小肠镜可观察全部小肠,并进行治疗,结合腹腔镜还可治疗小肠息肉^[16]。PJS 的诊断可参考张卫等^[17]提出 PJS 的诊断标准:①有 3 个或

3个以上、经组织学证实为PJ息肉。②任何数目的PJ息肉合并有PJS家族史。③典型的皮肤黏膜黑斑合并有PJS家族史。④任何数目的PJ息肉合并典型的皮肤黏膜黑斑。⑤STK11胚系突变合并任何数目的PJ息肉或典型的皮肤黏膜黑斑。

5 治疗

目前国内外尚没有根治PJS的手段,治疗主要是为了减轻症状,减少并发症及合并症带来的损害。对于皮肤黏膜色素沉着斑,影响外观,有美容要求者,可施行液氮冷冻术、面部磨削术、颊黏膜游离移植术、激光治疗等。至今未发现有色素斑恶变者。

5.1 内镜治疗

PJS的治疗主要是针对胃肠道多发息肉引起的并发症及合并症,如肠梗阻、肠套叠、急、慢性消化道出血及合并胃肠道内外的恶性肿瘤等。清除胃肠道息肉是治疗本病关键,首选消化内镜下息肉切除,并发外科急腹症时可考虑开腹手术治疗,常用的手术方式是结肠节段性切除术,辅予肠切开内镜电切术,并发恶性肿瘤时应施行肿瘤根治术。内镜下息肉切除术具有创伤小、术后恢复快、并发症少、可反复多次实施等优点。结肠、胃是PJS并发恶性肿瘤的高发部位,随着胃镜、结肠镜的普及,PJS患者定期行结肠镜和胃镜检查,基本上能达到该段消化道的息肉廓清状态。一般地,对于直径小于0.3cm的息肉,用高频电灼烧切除;直径大于0.3cm的息肉,用套圈器套扎切除。主要并发症是息肉残段出血及消化道穿孔。对于息肉的高发部位小肠,一直是检查和治疗的薄弱环节,近年来双气囊小肠镜是诊断与治疗PJS小肠息肉的具有广泛前景的手段,在国内大型综合医院及消化专科医院有开展此项目,有待进一步普及。Gao等^[18]指出双气囊小肠镜是诊断和治疗PJS小肠息肉安全而有效的一种手段,并能降低患者开腹手术的几率。

5.2 外科手术治疗

多数是在PJS并发外科急腹症时实施,如肠套叠、肠梗阻、肠坏死、肠穿孔、消化道大出血等。主要手术适应证是:①并发肠套叠或肠梗阻,尤其是以往有腹部手术病史者;②引起消化道急、慢性出血者;③小肠息肉在2cm以上,大肠息肉在1.5cm以上,有引起肠梗阻的可能而不能经内镜摘除者;④小肠多发性息肉密集存在者;⑤疑有癌变者。手术操作应注意在息肉较大部位纵向切开肠管切除息肉,横向缝合肠壁,减少肠管狭窄的发生,应注意尽量保留正常肠段,避免再次手术及医源性短肠综合征,避免一次多段切除肠管,减少术后肠瘘及肠粘连的发生。较为理想的手术方式是梗阻/套叠部位肠段切除加息肉密集部位切开插入内镜电切术。近年来随着微创外科腹腔镜手术的发展,腹腔镜加消化内镜肠息肉切除具有更多优势,值得推广。

5.3 药物治疗

PJS是一种遗传性疾病,无论是内镜治疗还是外科手术治疗,均无法达到预防息肉复发及根治息肉的目的,于是给PJS的药物治疗带来了新的机遇,目前具有研究前景的药物是选择性环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-2抑制剂和抑制mTOR信号通路的靶向治疗药物雷帕霉素。Wei等^[19]研究发现,雷帕霉素可通过特异性抑制哺乳动物中mTOR靶信号而达到有效抑制实验鼠的PJS息肉的作用。Robinson等^[20]实验证实早期口服雷

帕霉素可有效降低PJS小鼠的肿瘤发生负荷。

5.4 心理支持治疗

PJS患者的发病多在儿童至青年时期,正处在生理发育、心理成熟、性格塑形阶段。皮肤黏膜长期存在的色素沉着斑,影响外观。胃肠道多发息肉并发症需反复多次住院治疗,严重影响了患者的学习、生活、工作、社交、婚姻与家庭等社会活动,使患者形成孤僻、沉默寡言、悲观等消极心理,变得自卑、抑郁甚至绝望。随着现代生物-心理-社会医学模式的演进,要求临床医生应注意给予患者及其亲人适当的心理辅导及支持,解除其心理顾虑,增加对此病的认识,增强患者的诊治信心,更有利于临床工作的开展。Woo等^[21]对38例PJS患者进行问卷调查发现他们存在轻度抑郁症,患病迫使他们不得不改变许多重要的生活日程,提示心理辅导对PJS患者治疗的重要性。

6 随访

PJS是一种常染色体显性遗传性疾病,主要危害来自于胃肠道息肉引起的并发症及合并恶性肿瘤,息肉切除后容易复发,合理规范的随访计划有利于减少疾病带来的危害,改善患者预后。目前尚无国际上公认的随访时间表。结合国内^[17]外^[22]文献报道及PJS疾病的特点,我们认为PJS患者随访方案为:(1)8岁后每2年行胃镜、肠镜和全消化道钡餐各一次,有条件者行胶囊内镜或小肠镜检查。对于小肠息肉大于2cm,结肠与胃息肉大于1.5cm者予以切除。期间有并发外科急腹症者随诊间隔改为1年。(2)20岁后男性患者每年行睾丸检查1次,女性患者每年行子宫、卵巢及乳腺检查1次,已婚女性加宫颈刮片细胞学检查。(3)30岁后每年行腹部超声检查,了解肝脏、胰腺情况,胸片检查了解双肺情况;有条件者2年行内镜超声检查1次。发现恶性肿瘤者,行根治术治疗,术后按相关肿瘤随诊。

参考文献(References)

- [1] Burt RW. Polyposis syndromes [J]. Clin perspectives gastro, 2002;2(1): 51
- [2] Torjan J, Brieger A, Jochen BS, et al. Peutz-Jeghers syndrome: molecular analysis of a three generation kindred with a novel defect in the serine threonine kinase gene STK11 [J]. Am J Gastroenterol, 1999;94: 2572-2611
- [3] 王振军,刘玉村,毕郭龙,等. 黑斑息肉病病人的恶性肿瘤易感性研究 [J]. 中国实用外科杂志,1999,19(11):655-656
Wang Zheng-jun, Liu Yu-cun, Bi Guo-long, et al. Peutz-Jeghers patients :cancer predisposition study [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 1999,19(11):655-656
- [4] Hemminki A, MarKie D, Tomlinson I, et al. A serine/ threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome [J]. Nature, 1998, 391(2): 184
- [5] Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase [J]. Nature Genetics, 1998,18:38-43
- [6] 戴益琛,宋于刚,肖冰,等. 黑斑息肉综合征临床病理研究 52 例[J]. 武警医学,2008,19(5):450-452
Dai Yi-chen, Song Yu-gang, Xiao Bing, et al. The clinical pathology of Peutz-Jeghers syndrome about 52 cases [J]. Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Forces, 2008,19(5):450-452
- [7] Wu J, Vallenius T. Integrated network analysis platform for protein-protein interactions [J]. Nat Methods, 2009,6(1):75-77

- [8] 王玉静,李联杰,吴保平,等. Peutz-Jeghers 综合征中转化生长因子 β /smad 信号通路相关蛋白的表达及意义(医学报)[J].南方医科大学学报,2010,30(4):774-776
Wang Yu-jing, Li Lian-jie, Wu Bao-ping, et al. Expression of the proteins associated with transforming growth factor- β /Smad signaling pathway in Peutz-Jeghers syndrome (Medicine Edition)[J]. J South Med Univ, 2010,30(4):774-776
- [9] 王振军,严仲瑜,毕郭龙,等. 国人黑斑息肉病 LKB1 基因胚系突变的检测[J].中华外科杂志, 2000,38(2):104-105
Wang Zhen-jun, Yan Zhong-yu, Bi Guo-long, et al. Germline LKB1 gene mutation screening in 4 Chinese Peutz-Jeghers syndrome pedigrees[J]. Chin J Surg, 2000,38(2):104-105
- [10] Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome [J]. Hum Mutal, 2005,26(6):513-519
- [11] 张卫,孟荣贵,傅传刚,等. 黑斑息肉综合征错构瘤 β -catenin, p53、增殖细胞核抗原表达及临床意义 [J]. 中华外科杂志,2002,40(2):104-106
Zhang Wei, Meng Rong-gui, Fu Chuan-gang, et al. Gene expression significance of β 2catenin, p53 and proliferating cell nuclear antigen in Peutz-Jeghers syndrome polyposis [J]. Chin J Surg, 2002,40(2):104-106
- [12] 赵喜荣,康连春,周永双,等. Peutz-Jeghers 综合征脆性组氨酸三联体基因突变与癌变的关系[J].癌症,2003,22(1):50-54
Zhao Xi-rong, Kang Lian-chun, Zhou Yong-shuang, et al. Mutations of Fragile Histidine Triad Gene in Peutz-Jeghers Syndrome and Canceration[J]. Chinese Journal of Cancer, 2003,22(1):50-54
- [13] 戴益琛,宋于刚,谢军培,等. 采用基因芯片技术筛选黑斑息肉综合征相关基因[J].世界华人消化杂志,2008,16(19): 2191-2194
Dai Yi-chen, Yu-gang, Xie Jun-pei, et al. Screening and annotation of genes associated with Peutz-Jeghers syndrome using gene chip technique [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2008,16 (19): 2191-2194
- [14] Ben Brahim E, Jouini R, Khayat O,et al. Adenomatous transformation in hamartomatous polyps cases of two patients with Peutz-Jeghers syndrome [J]. Int J Colorectal Dis,2009,24 (11): 1361-1363.
- [15] Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome [J]. Clin Cancer Res, 2006,12(10):3209-3215
- [16] May A, Nachbar L, Pohl J, et al . Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy:feasibility and limitations [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(3): 527-535
- [17] 张卫,孟荣贵,傅传刚,等. 黑斑息肉综合征 27 例的诊治分析[J].中华普通外科杂志,2002,17 (6) :349-351
Zhang Wei, Meng Rong-gui, Fu Chuan-gang, et al. The diagnosis and treatment of Peutz-Jeghers's yndrome [J]. Chin J Gen Surg, 2002,17 (6) :349-351
- [18] Gao H, van Lier MG, Poley JW, et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome [J]. Gastrointest Endosc, 2010,71(4):768-673
- [19] Wei C, Amos CI, Zhang N, et al. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling [J]. Clin Cancer Res, 2008,14(4): 1167-1171
- [20] Robinson J, Lai C, Martin A, et al. Oral rapamycin reduces tumour burden and vascularization in Lkb1(+/-) mice[J]. J Pathol, 2009,19(1): 35-40
- [21] Woo A, Sadana A, Mauger DT, et al. Psychosocial impact of Peutz-Jeghers Syndrome[J]. Fam Cancer, 2009, 8(1): 59-65
- [22] Oncel M, Remzi FH, Church JM, et al. Benefits of 'clean sweep'in Peutz-Jeghers patients [J]. Colorectal Dis, 2004, 6(5):332-335

(上接第 2173 页)

- [7] 陈华芳,陈斌,金嵘.继续医学教育在促进科研发展中的作用[J].中华医院管理杂志,2008,24(9):619-620
Chen Hua-fang, Chen Bin, Jin Rong. Continuing medical education in promoting scientific research development in the role [J]. Chinese Journal of Hospital Administration, 2008,24(9):619-620(In Chinese)
- [8] 申玉杰,安胜利,袁德东,等.基层医疗单位医务人员继续教育的形式及方法现状[J].热带医学杂志,2010,10(6):760-761
Shen Yu-jie, An Sheng-li, Yuan De-dong, et al. The form and method of continue education in basic-level medical unit medical workers[J]. Journal of Tropical Medicine, 2010,10(6):760-761(In Chinese)
- [9] 王向波,贾建平,李存江,等.临床医生继续医学教育新模式的实践[J].中国医院,2009,13(11):63-64
Wang Xiang-bo, Jia Jian-ping, Li Cun-jiang, et al. Practices on continuing medical education mode for doctors [J]. Chinese Hospitals, 2009,13(11): 63-64(In Chinese)
- [10] 付晓宇,孟群,敬蜀青,等.新时期我国继续医学教育的发展对策[J].继续医学教育,2009,23(4):10-13
Fu Xiao-yu, Meng Qun, Jing Shu-qing, et al. Countermeasures of Continuing Medical Education in China in the New Era [J]. Continuing Medical Education, 2009,23(4):10-13(In Chinese)
- [11] 钟民荣,钟晓芳,钟马兴.在实践中创新疾控机构继续医学教育方法[J].疾病监测与控制,2009,3(10):625-626
Zhong Min-rong, Zhong Xiao-fang, ZhongG Ma-xing. Innovation in practice for methods of continuing medical education in the diseases control and prevention institution [J]. Journal of Diseases Monitor & Control, 2009,3(10):625-626
- [12] 张锐梅. 我国继续医学教育的发展和思考 [J]. 实用预防医学, 2010,17(4):808-810
Zhang Rui-mei. The development and thinking of continuing medical education in our country [J]. Practical Preventive Medicine, 2010,17 (4): 808-810(In Chinese)