

## · 论著 ·

# 单中心儿童遗传性胰腺炎的临床特点及基因变异分析



全文二维码

欧阳红娟<sup>1</sup> 刘莉<sup>1</sup> 周娟<sup>1</sup> 李俊<sup>2</sup> 段佳琪<sup>1</sup> 游洁玉<sup>1</sup> 赵红梅<sup>1</sup><sup>1</sup> 中南大学湘雅医学院附属儿童医院消化营养科, 长沙 410007; <sup>2</sup> 长沙市妇幼保健院儿科, 长沙 410007

通信作者: 赵红梅, Email: 364875977@qq.com

**【摘要】 目的** 探讨儿童遗传性胰腺炎 (hereditary pancreatitis, HP) 的临床特点及基因变异特征。

**方法** 本研究为回顾性研究, 以 2019 年 1 月至 2022 年 10 月湖南省儿童医院收治的 7 例遗传性胰腺炎患儿为研究对象, 收集患儿一般资料、临床表现、基因结果及家系分析等资料。 **结果** 7 例患儿中男 4 例, 女 3 例; 发病年龄 ( $7.84 \pm 3.27$ ) 岁。初次起病时, 1 例有进食油腻食物史, 6 例无明显诱因。临床表现: 7 例均有腹痛, 以上腹部及脐周疼痛为主; 恶心呕吐 6 例; 无一例腹胀、发热、黄疸及并发症; 7 例发病时血淀粉酶、脂肪酶、尿淀粉酶均升高 3 倍以上。7 例基因检测结果分别为: PRSS1 基因突变 1 例、SPINK1 + CFTR 联合基因突变 1 例、SPINK1 基因突变 5 例。家系分析结果显示: 7 例患儿直系双亲均无胰腺炎病史。7 例均予常规内科保守治疗, 其中 1 例行内镜下逆行胰胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatogram, ERCP) + 胰管取石并胰管支架治疗。 **结论** 通过临床症状对儿童 HP 与其他类型胰腺炎鉴别较为困难, 对胰腺炎相关基因进行检测有利于早期诊断; SPINK1 基因突变导致儿童 HP 值得关注和研究。

**【关键词】** 遗传性胰腺炎; 基因检测; 儿童**基金项目:** 湖南省自然科学基金 (2023JJ60277)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303017-012

## Clinical characteristics and genetic variations of hereditary pancreatitis in children at a single center

Ouyang Hongjuan<sup>1</sup>, Liu Li<sup>1</sup>, Zhou Juan<sup>1</sup>, Li Jun<sup>2</sup>, Duan Jiaqi<sup>1</sup>, You Jieyu<sup>1</sup>, Zhao Hongmei<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Gastroenterology & Nutrition, The Affiliated Children's hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410007, China; <sup>2</sup> Department of Pediatrics, Changsha Maternal & Children's Health Center, Changsha 410007, China

Corresponding author: Zhao Hongmei, Email: 364875977@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical characteristics and genetic variations of hereditary pancreatitis (HP) in children. **Methods** A retrospective analysis was conducted for general profiles, clinical manifestations, genetic results and family backgrounds of 7 HP children from January 2019 to October 2022. The relevant literature items of HP were retrieved from the database of PubMed. **Results** There were 4 boys and 3 girls with an onset age of ( $7.84 \pm 3.27$ ) years. At an initial onset, one child once consumed greasy food while the remainders had no obvious cause. There were upper abdomen & periumbilical pains ( $n=7$ ) and malignant vomiting ( $n=6$ ). None of them had abdominal distension, fever, jaundice or complication. Blood amylase, lipase and urinary amylase spiked by over 3 folds. Gene mutations of PRSS1 ( $n=1$ ), SPINK1 + CFTR ( $n=1$ ) and SPINK1 ( $n=5$ ) were detected. The results of family lineage indicated that none of immediate parents had a history of pancreatitis. Conventional conservative measures were offered. One child underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatogram (ERCP) plus pancreatic duct lithotomy and pancreatic duct stenting. **Conclusions** It is rather difficult to distinguish pediatric HP from other types of pancreatitis based upon clinical symptoms. Testing pancreatitis related genes is beneficial for making an early diagnosis. Mutated SPINK1 gene causing pediatric HP deserves further researches.

**【Key words】** Hereditary Pancreatitis; Genetic Testing; Child

**Fund program:** Hunan Natural Science Foundation (2023JJ60277)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303017-012

遗传性胰腺炎(hereditary pancreatitis, HP)是一种临床罕见的常染色体显性遗传病,在儿童和成人中均可引起复发性急性胰腺炎(recurrent acute pancreatitis, RAP)和慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)<sup>[1]</sup>。目前我国对于儿童遗传性胰腺炎的临床报道相对较少,本研究分析遗传性胰腺炎的临床特点、基因变异特征、治疗和随访情况,旨在提高临床医师对儿童遗传性胰腺炎的认识。

### 资料与方法

#### 一、研究对象

本研究为回顾性研究,收集 2019 年 1 月至 2022 年 10 月期间湖南省儿童医院消化营养科收治的 7 例经基因检测确诊为 RAP 及 CP 患儿的临床资料。男 4 例,女 3 例;发病时年龄( $7.84 \pm 3.27$ )岁,当前年龄( $10.03 \pm 2.84$ )岁;本研究经湖南省儿童医院伦理委员会审查通过(HCHLL-2023-166),患儿监护人签署知情同意书。

#### 二、诊断标准

RAP 诊断标准:有两次及以上的 AP 发作;两次发作间隔至少 1 个月,两次发作之间症状缓解或胰酶水平完全正常,临床症状完全缓解,且与 AP 发作间隔时间无关<sup>[2]</sup>。CP 诊断标准:国际儿科胰腺炎研究组(International Study Group of Pediatric Pancreatitis, INSPPIRE)指出小儿 CP 至少存在以下症状中的一项:①胰腺不可逆的结构变化,如弥漫性或局灶性破坏、硬化、胰管异常/梗阻;②持续腹痛或脂肪酶或淀粉酶高于正常上限 3 倍以上;③胰腺外分泌功能不全;④胰腺内分泌功能不全<sup>[3]</sup>。排除标准:①急性胰腺炎;②诊断为 RAP 及 CP 但不同意接受基因检测。

#### 三、基因检测方法

分别抽取患儿、患儿父母外周静脉血 3 mL 进行芯片捕获高通量测序(嘉检医学及迈基诺医学研究所)。对测序得到的疑似致病突变目标序列进行聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增,采用 ABI3730 测序仪进行 Sanger 测序验证,并经序列分析软件(Sequence Scanner v1.0 及 Mutation Surveyor 5.0)获得验证结果。

### 结 果

#### 一、一般资料及临床表现

初次起病时,1 例有进食油腻食物史,6 例无明显诱因;1 例存在可疑家族史;1 例发病频率最多达 15 次;营养状况根据身体质量指数(body mass index, BMI)-Z 评分:初次发病时,1 例 BMI-Z 评分为 -2.47,截至 2022 年 10 月其 BMI-Z 评分为 -1.52;另有 1 例 BMI-Z 评分为 -2.15。临床表现:7 例均有腹痛,以上腹部及脐周疼痛为主;恶心呕吐 6 例;7 例均无腹胀、发热、黄疸及并发症(表 1);7 例发病时血淀粉酶、脂肪酶、尿淀粉酶均较正常值升高 3 倍以上。

#### 二、基因变异特征

1~7 号患儿父亲及母亲均非近亲婚配,无胰腺炎病史及临床症状,否认家系成员中遗传性疾病史。1 号患儿哥哥有肥胖症,外公糖尿病病逝,舅舅饮酒后急性胰腺炎发作 1 次;2 号患儿家庭无特殊;3 号患儿爷爷有高血压病史,奶奶因高血压并发脑溢血去世,叔叔有 II 型糖尿病史;4 号患儿外公饮酒后急性胰腺炎发作 1 次,父亲及姑姑有胆囊炎病史;5 号患儿为试管婴儿;6 号患儿爷爷有高血压病史,奶奶有高血压及高血糖病史,其父亲的堂兄弟于 2019 年胰腺炎发作 6 次,病因未明,2019 年 6 月至今尚未发病;7 号患儿爷爷消化道出血病逝,外公肺结核病逝,父亲表弟 15 年前有胰腺炎病史,此后未发作,子女无胰腺炎病史。详见表 2。

#### 三、治疗及随访

7 例均予内科保守治疗,包括禁食、补液、生长抑素抑制胰液分泌、营养支持等综合治疗,效果良好。1 例经鼻置入空肠营养管予肠内营养治疗;1 例行内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatogram, ERCP)加胰管取石并胰管支架治疗;3 例予胰酶胶囊、复合维生素口服,体重均有增长;6 例 BMI-Z 评分为负值(表 1)。目前 7 例患儿均无糖尿病、脂肪泻等胰腺内外分泌不足表现。

### 讨 论

HP 是一种罕见的常染色体显性遗传病,通常

表 1 7 例 HP 患儿一般资料及临床表现

Table 1 7 General data and clinical manifestations of 7 children with HP

病例编号 (性别)	诊断年龄	当前年龄	起病诱因	家族史	发病次数 (次)	初始起病 BMI-Z 评分	当前 BMI-Z 评分	临床表现		腹胀	发热	黄疸	并发症
								腹痛	恶心呕吐				
1(女)	7 岁 6 个月	10 岁 10 个月	进食油腻食物	无	6	0.46	1.40	有	无	无	无	无	无
2(男)	13 岁 6 个月	14 岁 6 个月	无	无	15	-2.47	-1.52	有	有	无	无	无	无
3(男)	8 岁 7 个月	11 岁 11 个月	无	无	2	0.50	-1.27	有	有	无	无	无	无
4(男)	4 岁 5 个月	7 岁 5 个月	无	无	6	-1.71	-2.15	有	有	无	无	无	无
5(男)	5 岁 10 个月	6 岁 6 个月	无	无	3	-1.67	-1.08	有	有	无	无	无	无
6(女)	6 岁 4 个月	8 岁	无	可疑	2	-0.64	-0.25	有	有	无	无	无	无
7(女)	10 岁 9 个月	10 岁 10 个月	无	无	1	-0.84	-1.06	有	有	无	无	无	无

注 BMI-Z 评分:身体质量指数-Z 评分; HP:遗传性胰腺炎

表 2 7 例 HP 患儿基因检测结果

Table 2 7 Genetic test results of 7 children with HP

序号	性别	发病年龄	基因名称	HG19 位置	转录本	核苷酸与 氨基酸改变	合子 状态	人群频率	ACMG 变异分类	来源
1	女	7 岁 6 个月	<i>PRSSI</i>	chr7:142458406 -142460418	NM_002769	2-4 号外显子 重复	X <sup>3</sup>	<0.001	2 类-可能 致病	新发
2	男	13 岁 6 个月	<i>CFTR</i>	chr7:117243762	NM_000492	c. 2834C > T (p. S945L)	杂合	<0.001	3 类-意义 未明	母亲 (杂合)
			<i>SPINK1</i>	chr5:147207583	NM_003122.4	c. 194 + 2T > C	杂合	0.003 东亚	1 类-致病 突变	父亲 (杂合)
3	男	8 岁 7 个月	<i>SPINK1</i>	chr5:147207583	NM_003122	c. 194 + 2T > C	纯合	0.003 东亚	1 类-致病 突变	父亲+母亲 (杂合)
4	男	4 岁 5 个月	<i>SPINK1</i>	chr5:147207583	NM_003122; ex- on4	c. 194 + 2T > C (splicing)	杂合	0.0035	1 类-致病 突变	父亲 (杂合)
			<i>SPINK1</i>	chr5:147211355	NM_003122	(G-A)-215 to initiation codon	杂合	0.0032051	意义未明	父亲 (杂合)
5	男	5 岁 10 个月	<i>SPINK1</i>	chr5:147207583	NM_003122.4	c. 194 + 2T > C	杂合	0.003 东亚	1 类-致病 突变	父亲 (杂合)
6	女	6 岁 4 个月	<i>SPINK1</i>	chr5: 14720 7583	NM_003122.4 Intron4	c. 194 + 2T > C	杂合	0.003 东亚	1 类-致病 突变	父亲 (杂合)
7	女	10 岁 9 个月	<i>SPINK1</i>	chr5:147207583	NM_003122.5; intron4	c. 194 + 2T > C (splicing)	杂合	0.0035	致病性变异	父亲 (杂合)

注 HP:遗传性胰腺炎; ACMG:美国分子遗传学和基因组学学院; BMI:身体质量指数;当前年龄为 2022 年 10 月时患儿年龄

表现为儿童期急性、反复发作性胰腺炎<sup>[4]</sup>。Rebours 等<sup>[5]</sup>报道 HP 首次出现症状和确诊的中位年龄分别为 10 岁和 19 岁。本中心 7 例 HP 患儿发病年龄为 (7.84 ± 3.27) 岁,较文献报道的年龄偏小,可能与本中心对儿童 HP 早期识别较早、基因检测诊断明确有关。HP 临床表现及遗传学特点复杂多样,主要表现为反复发作上腹疼痛,伴恶心、呕吐及食欲减退,疼痛部位多位于左、中上腹,多存在背部放射痛。部分患儿在发病间歇期仍存在上腹隐痛、腹泻,与急性胰腺炎症状类似<sup>[6]</sup>,本研究 7 例 HP 患儿均有腹痛症状,以上腹部及脐周疼痛为主;恶心呕吐 6 例。BMI-Z 评分提示 HP 可对儿童营养状况造成不利影响,本中心 HP 患儿发作频率一般大于 2

次,其中 1 例 *SPINK1* + *CFTR* 杂合突变的 HP 患儿现已发作 15 次;虽然 HP 的发病高峰期在儿童时期,多表现为急性胰腺炎反复发作后进展为慢性胰腺炎,但也有患者未经历急性胰腺炎期而直接表现出慢性胰腺炎的临床症状<sup>[7-9]</sup>。本中心 1 例患儿胰腺炎发作仅 1 次,影像学检查提示胰腺组织呈慢性胰腺炎改变,与文献报道相一致。

儿童 HP 的诊断从临床表现、诱因、家族史、实验室检查等方面很难进行鉴别诊断,针对复发性急性胰腺炎与慢性儿童胰腺炎的缺陷基因检测尤为重要,对于有胰腺炎且满足以下至少 1 个条件的患儿,应行胰腺炎易感基因检测:①有儿童期胰腺炎发作的详细记录且病因不明;②特发性慢性胰腺炎

(尤其是在 25 岁之前发病的胰腺炎); ③有复发性急性胰腺炎、特发性慢性胰腺炎或儿童期不明原因胰腺炎家族史; ④已知亲属携带遗传性胰腺炎相关基因突变; ⑤急性胰腺炎反复发作且无明确病因; ⑥疑诊为慢性胰腺炎(即有慢性胰腺炎的临床证据,但不完全符合诊断标准); ⑦存在胰腺炎且有其他相关疾病的证据(如男性不育或支气管扩张)<sup>[10]</sup>。

本研究中 1 号 HP 患儿为新发 *PRSSI* 基因 2~4 号外显子重复变异,目前尚无相关临床病例报道,但是 *PRSSI* 基因 3~5 号外显子重复变异( $X^3$ )在慢性胰腺炎病例中曾被报道,拷贝数重复的区域大小约 605 Kb,推测可能是由于基因剂量效应导致胰蛋白酶增加而致病,结合送检者的临床表现和家系分析,依据美国医学遗传学和基因组学学会变异分类指南,该变异为“2 类-可能致病”。最常见的胰腺炎相关 *PRSSI* 突变是 *p. R122H*(在自溶位点)和 *p. N29I* 突变<sup>[11-13]</sup>; *p. R122H* 与 *p. N29I* 突变具有很高的外显率,在两项病例系列研究中外显率分别为 80% 和 93%<sup>[5,14]</sup>。胰腺炎的发生风险也与拷贝数变异有关,在欧洲和美国已有相关病例报告<sup>[15-16]</sup>。该风险似乎具有剂量效应,即 *PRSSI* 表达减少与胰腺炎发生风险降低相关<sup>[17]</sup>。

其余 6 例与丝氨酸蛋白酶抑制剂(serine protease inhibitor, Kazal type 1, *SPINK1*)变异相关,2000 年 Witt 等<sup>[18]</sup>首次发现 *SPINK1* 基因突变与慢性胰腺炎发病有关, *SPINK1* 位于 7 号染色体长臂(7q35),含 5 个外显子。*SPINK1* 是在胰腺腺泡中合成的含 56 个氨基酸的多肽,共同包裹在酶原颗粒中<sup>[19]</sup>。*SPINK1* 是一种有效的蛋白酶抑制剂,可以在胰管内灭活胰蛋白酶,起到保护腺泡的作用,是胰腺腺泡的第一道内在防御线。基因的内含子、外显子和启动子变异,可能引起其功能丧失或增强,也有可能不产生任何影响。*c. 194 + 2T > C* 突变常见于亚洲人群,突变导致剪切异常, *SPINK1* 功能丧失性突变导致抑制蛋白水平下降,所以胰蛋白酶激活不能被抑制<sup>[20]</sup>。本中心 7 例患儿中有 6 例 *SPINK1* 基因突变位点均为 *c. 194 + 2T > C*,与文献报道一致;其中 1 例 *SPINK1* 联合囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane regulator, *CFTR*)基因突变,源于父亲 *SPINK1* 杂合突变、母亲 *CFTR* 杂合突变。此患儿从 4 岁起病至今反复发作胰腺炎共 15 次,每次发作均为无诱因的腹痛,检查提示血淀粉酶、脂肪酶增高,通过低脂饮食控

制 2~3 d 可缓解,无其他临床表现。*CFTR* 突变可导致伴或不伴囊性纤维化的胰腺炎,目前已识别出近 2 000 种不同的 *CFTR* 变异,通过影响 *CFTR* 蛋白的合成、运输、调节或稳定性,导致蛋白功能障碍而引发疾病。*SPINK1* 基因突变导致机体抑制胰蛋白酶活性水平下降,从而引起胰腺炎的易感性增加,如患者同时携带多个突变基因,则胰腺炎发病率会显著增加<sup>[21-22]</sup>。此患儿在本组 7 例 HP 患儿中发作频率最高,也说明 *SPINK1* 联合 *CFTR* 基因突变可增加胰腺炎发作频率,证实同时携带多个突变基因增加了胰腺炎的发作频率。1 例为 *SPINK1* 纯合变异,此患儿于 2020 年 2 次行 ERCP 下胰管结石加胰管支架治疗,现无胰腺炎发作,提示内镜治疗对存在胰管梗阻的 HP 患者可能发挥重要作用<sup>[23]</sup>。1 例源于父亲 *SPINK1* 基因 2 个位点杂合突变,经家系分析, *c. 194 + 2T > C*(splicing)受检人父亲该位点杂合变异,为剪接突变,为致病性变异;受检人母亲该位点无变异, (G-A)-215 to initiation codon 受检人父亲该位点杂合变异,受检人母亲该位点无变异,该变异初步判定为临床意义未明,需进一步研究证实;5 号患儿 *SPINK1* 基因杂合变异,源于父亲杂合突变,因父母年龄较大,系试管婴儿,但父母均无胰腺炎病史。另外 2 例为 *SPINK1* 基因变异,目前仅发病 1 次,但影像学改变提示主胰管扩张,有慢性胰腺炎改变倾向。

综上所述,复发性急性胰腺炎及慢性胰腺炎患儿即使没有家族史可循,也应警惕遗传性胰腺炎;通过二代基因测序检测可帮助诊断,至少应检测 *PRSSI*、*CFTR*、*SPINK1* 和 *CTRC* 基因;本组 7 例患儿基因检测结果提示, *SPINK1* 基因突变需要开展多中心研究<sup>[24]</sup>。通过基因测序寻找潜在致病因素,实现儿童 HP 早期诊断、早期干预和早期管理,对预防和延缓疾病进展、改善 HP 患儿预后具有非常重要的意义。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索为欧阳红娟、周娟、李俊,论文调查设计为欧阳红娟、游洁玉、赵红梅,数据收集与分析为欧阳红娟、刘莉,论文结果撰写为欧阳红娟、段佳琪,论文讨论分析为欧阳红娟、刘莉、周娟、李俊、段佳琪、游洁玉、赵红梅

## 参 考 文 献

- [1] Stafford RJ, Grand RJ. Hereditary disease of the exocrine pancreas [J]. Clin Gastroenterol, 1982, 11 (1): 141-170. DOI: 10.1016/S0300-5089(21)00498-3.
- [2] Liu QY, Abu-El-Haija M, Husain SZ, et al. Risk factors for rapid



- progression from acute recurrent to chronic pancreatitis in children; report from INSPPIRE [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69 (2): 206–211. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002405.
- [3] 王姣, 钟雪梅. 儿童复发性急性胰腺炎和慢性胰腺炎的研究进展[J]. 中国医刊, 2021, 56(8): 836–840. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.08.008.
- Wang J, Zhong XM. Research advances of recurrent acute and chronic pancreatitis in children [J]. *Chin J Med*, 2021, 56(8): 836–840. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.08.008.
- [4] 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. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00013-8.
- [5] 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.
- [6] 路休, 吴志雄, 刘奇才, 等. 遗传性胰腺炎临床和遗传特点分析 13 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(19): 2188–2190. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.19.023.
- Luo X, Wu ZX, Liu QC, et al. Clinical and hereditary characteristics of hereditary pancreatitis: an analysis of 13 cases [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2008, 16(19): 2188–2190. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.19.023.
- [7] Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 1952, 21(1): 54–63. DOI: 10.1016/S0016-5085(52)80120-9.
- [8] 李明阳, 杨晶. 遗传性胰腺炎的研究进展 [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2018, 5(2): 87–92. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.02.010.
- Li MY, Yang J. Research advances in hereditary pancreatitis [J]. *Chin J Gastrointest Endosc (Electron Ed)*, 2018, 5(2): 87–92. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.02.010.
- [9] 于飞鸿, 徐樾巍, 沈惠青, 等. 儿童慢性胰腺炎 29 例临床分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(7): 501–503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.07.006.
- Yu FH, Xu XW, Shen HQ, et al. Clinical analyses of chronic pancreatitis in children: a report of 29 cases [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2015, 30(7): 501–503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.07.006.
- [10] Fink EN, Kant JA, Whitcomb DC. Genetic counseling for nonsyndromic pancreatitis [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007, 36(2): 325–333. DOI: 10.1016/j.gtc.2007.03.007.
- [11] 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.
- [12] Gorry MC, Gabbai Z, Furey W, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 1997, 113(4): 1063–1068. DOI: 10.1053/gast.1997.v113.pm9322498.
- [13] Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis [J]. *Gut*, 2004, 53(11): 1710–1717. DOI: 10.1136/gut.2003.015511.
- [14] 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 (MMPSTG) [J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92(7): 1113–1116.
- [15] 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.
- [16] LaRusch J, Barmada MM, Solomon S, et al. Whole exome sequencing identifies multiple, complex etiologies in an idiopathic hereditary pancreatitis kindred [J]. *JOP*, 2012, 13(3): 258–262.
- [17] Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(12): 1349–1354. DOI: 10.1038/ng.2466.
- [18] 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.
- [19] Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome [J]. *Nat Genet*, 2000, 25(2): 141–142. DOI: 10.1038/75977.
- [20] Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio 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. DOI: 10.1093/jnci/89.6.442.
- [21] Kume K, Masamune A, Ariga H, et al. Do genetic variants in the SPINK1 gene affect the level of serum PSTI? [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(11): 1267–1274. DOI: 10.1007/s00535-012-0590-3.
- [22] Schneider A, Larusch J, Sun XM, et al. Combined bicarbonate conductance-improving variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis [J]. *Gastroenterology*, 2010, 140(1): 162–171. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.045.
- [23] 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.
- [24] Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues [J]. *Pancreatol*, 2001, 1(5): 405–415. DOI: 10.1159/000055840.

(收稿日期: 2023-03-05)

**本文引用格式:** 欧阳红娟, 刘莉, 周娟, 等. 单中心儿童遗传性胰腺炎的临床特点及基因变异分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(1): 61–65. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303017-012.

**Citing this article as:** Ouyang HJ, Liu L, Zhou J, et al. Clinical characteristics and genetic variations of hereditary pancreatitis in children at a single center [J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23(1): 61–65. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303017-012.