

为免疫性 PTR 患者选择适合性血小板输注的一种新趋势。欧洲很多国家都已经建立了不同规模的供者库,国内包括南宁在内的许多血液中心,如上海、青岛、浙江等都已经开始这方面的研究,并建立了已知基因型血小板供者库,这可为 PTR 患者提供 HLA、HPA 匹配型供者血小板,以使血小板输注获得良好的疗效,为解决 PTR 提供了一个很好的平台。此外,亦有血浆置换、免疫抑制剂等方法在临床上使用。

目前 PTR 在我国仍是一个难题,临床研究 PTR、建立已知 HLA、HPA 型供者库等都是目前和今后研究的热点之一。随着人们对血小板血型研究的逐步深入和快速发展,新技术平台如微球阵列技术、Luminex 等技术不断涌现并运用于血小板免疫学领域,相信在不久的将来 PTR 的难题一定能够得到解决。

#### 参考文献:

- [1] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett C. Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology [J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 1519.
- [2] 焦淑贤, 杨志夏, 赵林. 血小板输注无效[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(4): 302.
- [3] 刘建忠, 陈方祥, 何静, 等. 血小板抗体的检测及其对血小板输注效果的影响[J]. 重庆医学, 2007, 36(24): 2484.
- [4] 刘达庄. 免疫血液学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 105.
- [5] 张伟东, 肖露露, 叶欣, 等. 随机血小板输注无效患者的 HLA 抗体分析[J]. 广东医学, 2004, 25(7): 779.
- [6] 张洪森, 徐敏, 王春香. 148 例输血患者 HLA 抗体筛查及临床应用[J]. 浙江预防医学, 2005, 17(3): 69.
- [7] Bessos H, Wilson DWL, Metcalfe P, et al. Report on the 12th International Society of Blood Transfusion platelet immunology workshop[J]. Vox Sanguinis, 2005, 89: 105.
- [8] 赵桐茂. 人类血小板抗原(HPA)研究概况[J]. 中国输血杂志, 2004, 17(2): 129.
- [9] 李志强, 乐嘉宜, 刘建军, 等. 人类血小板抗原 1-16 基因与血小板输注无效风险研究[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(5): 346.
- [10] 林岳兴, 朱玲玲, 徐建忠, 等. 浙江汉族人群血小板抗原 1-16 多态性调查[J]. 中国输血杂志, 2007, 20(6): 487.
- [11] 焦淑贤, 刘晓华, 迟晓云, 等. 青岛地区汉族人群 HPA1-5, 15 多态性分布研究[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(3): 179.
- [12] 吐尔洪·克维尔, 左宏莉, 方春富, 等. 维吾尔族血小板抗原 1-5, 15 系统基因多态性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(12): 1128.
- [13] 朱传福, 王淑荣, 王玫, 等. 山东汉族人群血小板特异性抗原基因的多态性研究[J]. 山东医药, 2006, 46(14): 14.
- [14] Ouwehand WH, Stafford P, Gheveart C, et al. Platelet immunology, present and future[J]. ISBT Sci Ser, 2006, 1: 96.
- [15] Killick SB, Win N, Marsh JC, et al. Pilot study of HLA alloimmunization after transfusion with pre-storage leukodepleted blood products in aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 1997, 97(3): 667.
- [16] Hou M, Stockelberg D, Rydberg L, et al. Blood group A antigen expression in platelets is prominently associated with glycoprotein I b and glycoprotein II b[J]. Transfusion Med, 1996, 6: 51.
- [17] 周文玲, 丁伟. 白细胞过滤对机采血小板功能的影响[J]. 中国医科大学学报, 2005, 34(4): 378.
- [18] Slichter SJ, Fish D, Abrams VK, et al. Evaluation of different methods of leukoreduction of donor platelets to prevent alloimmune platelet refractoriness and induce tolerance in a canine transfusion model[J]. Blood, 2005, 105(2): 847.
- [19] Dzik S. 血小板输注支持无效患者的处理[J]. 国际输血及血液学杂志, 2008, 31(1): 91.

(收稿日期: 2009-08-25 修回日期: 2009-10-20)

#### · 综 述 ·

## 胰腺癌常用诊断方法评价

康开庆<sup>1</sup>综述, 龚建平<sup>2</sup>审校

(1. 重庆市第八人民医院 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院 400010)

关键词: 胰腺癌; 检查; 诊断方法; 评价

中图分类号: R736.7

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)10-1300-03

胰腺癌是一种严重威胁人类生命的恶性肿瘤,其发病率有明显增高的趋势。我国胰腺癌居恶性肿瘤死因的第 5~7 位<sup>[1]</sup>。40 岁以上好发,男性比女性多见。

胰腺癌生物学行为差,治疗效果欠佳。目前手术治疗是唯一可能治愈的方法,但是大多数患者由于病期较晚和严重的合并症而失去手术机会。近 20 年,随着我国国民经济水平、医疗保健条件及医学科学技术的不断提高,外科手术操作技术的日臻完善,手术切除率已提高至 30%~40%,手术期死亡率和并发症率也显著下降,似乎已取得令人鼓舞的地步,可惜总体的

治疗效果和术后 5 年生存率并无突破性进展,5 年生存率仍不足 10%。胰腺癌患者平均生存期为 3~5 个月,1 年生存率为 10%,5 年生存率小于 3%,死亡率约等于发病率,约 10/10 万<sup>[2]</sup>。

提高胰腺癌的诊断水平,尤其是早期诊断,是目前临床研究所面临的重要难题。胰腺癌的诊断与分期需依靠多种实验室与影像学诊断方法,各种诊断方法的敏感性和特异性各有不同。胰腺癌的诊断主要依赖于影像学、血清学及组织学检查。胰腺癌尚需要与慢性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎、神经内分泌

肿瘤以及一些少见疾病鉴别。

## 1 肿瘤标志物

**1.1 癌胚抗原(CEA)** 它在多种消化道肿瘤患者中高表达,它对胰腺癌诊断的敏感性及特异性均不高。但 CEA 可作为胰腺癌术后复发和转移的预测指标之一。

### 1.2 糖类标志物

**1.2.1 癌抗原 19-9(CA19-9)** CA19-9 为黏液糖蛋白抗原,在胰腺癌中研究和应用最为广泛,其阳性率最高(70%~85%),被认为是诊断胰腺癌的“黄金标志物”。有报道称血清 CA19-9 水平与胰腺肿瘤的大小、位置和 TNM 分期之间存在一定的关系。当 CA19-9 血清浓度大于 300 u/mL 时,常提示肿瘤已达晚期,>1 000 u/mL 的胰腺癌 90% 已不能手术切除<sup>[3]</sup>。治疗后持续高浓度者的中位生存期明显降低,进一步研究认为,CA19-9 水平与患者生存期呈负相关,可作为判断胰腺癌预后的指标之一。有作者报道肿瘤直径越大,CA19-9 含量越高,而且还发现胰体、尾癌患者血清 CA19-9 水平明显高于胰头癌患者。但许多疾病,如慢性胰腺炎、胆管炎症、卵巢囊肿、慢性肺部炎症、糖尿病等也可引起 CA19-9 轻度升高,治疗后均明显下降。可见 CA19-9 特异性不高<sup>[4]</sup>。而且 CA19-9 对早期胰腺癌的诊断价值有限。

**1.2.2 癌抗原 242(CA242)** CA242 主要存在于胰腺和结肠的恶性肿瘤细胞中,诊断胰腺癌敏感性和特异性均较高。其在胰头的表达远高于胰腺其他部位肿瘤,可能与胰头部位血液供应更加丰富有关。

**1.2.3 癌抗原 50(CA50)** CA50 与 CA19-9 同属糖蛋白抗原,与 CA19-9 有交叉免疫性,胰腺癌患者检出率约为 50%。少数的胰腺癌患者不产生 CA19-9,仅产生 CA50,可部分弥补 CA19-9 的假阴性结果,二者检测可提高诊断敏感性。

有资料显示,肿瘤标志物的表达与肿瘤分期密切相关,随着肿瘤的缩小或切除,肿瘤标志物水平会随之不同程度下降,而随着胰腺癌病程的进展或复发,标志物水平又会不同程度上升,这说明肿瘤标志物水平与肿瘤负荷相关,肿瘤标志物水平的监测可评价胰腺癌治疗效果、疾病进展、复发及预后<sup>[5]</sup>。

遗憾的是,目前尚无一种对胰腺癌具有较高敏感性和特异性的诊断指标。目前认为多指标联合检测,可同时提高敏感性和特异性。以上几种肿瘤标志物单项检测的灵敏度由高到低依次为:CA19-9、CA242、CA50、CEA;特异性依次为 CA242、CA19-9、CA50、CEA。有报道称 CA19-9、CA242、CEA 联合检测,可将敏感性和特异性提高到 93.3% 和 96.7%<sup>[4-5]</sup>。但也有学者认为联合检测虽可增加敏感性,但与单项 CA19-9 检测的差异并无统计学意义,却又增加了医疗费用,意义不大。但在对胰腺癌的回溯性研究中发现,CA19-9、CA242、CEA 的明显升高与较晚的临床分期相关,如三者同时阳性则生存期明显缩短。

## 2 影像学检查

胰腺癌的诊断通常基于以下一种或多种影像学检查结果,经皮或内镜超声、CT、内镜逆行胰胆管造影(ERCP)、MRI、磁共振胰胆管造影(MRCP)与正电子发射型计算机断层显像(PET),通常这些技术也被用于肿瘤可切除性评估。

**2.1 经皮超声(B超和彩超)** 通常情况下,上腹部不适或不明原因黄疸的患者,首先应行经皮超声检查。胆管扩张、胆囊肿大和胰头的低密度肿块是常见的超声表现。但是超声诊断

胰腺癌与胆总管扩张程度及肿瘤大小有关,而且与诊断医师的临床经验密切相关,但对于较小的胰腺癌容易造成漏诊。近年来逐渐使用的超声微泡技术,可以携带造影剂通过组织微循环,从而反映病灶血流状况,可以连续观察病灶。Sofuni 等<sup>[6]</sup>的研究发现,超声造影诊断胰腺癌的敏感度、特异度和准确率分别为 87.2%、85.7% 和 87%。

**2.2 CT** CT 是诊断胰腺疾病最重要的手段之一,其特异性与超声检查相似,但敏感性较超声更好。普通 CT 影像上可见胆总管和胰管扩张、胰腺低密度肿块,以及胰外转移的表现,比如肝脏转移、后腹膜淋巴结肿大和腹水。CT 检查不受肠道气体的影响。增强 CT 较 CT 平扫可提供更多的信息。增强 CT 可提供肿瘤分期信息,可以较好地显示肿瘤与血管的关系,对于判断肿瘤可切除性有重要意义。多层螺旋 CT(MSCT)使胰腺癌诊断的准确性显著增加,同时进行三维血管成像,可了解胰腺肿瘤周围组织受侵犯的情况,在胰腺癌术前分期和手术切除的评估方面显示出独特的优势,为临床胰腺癌术前分期和手术切除的评估提供了更直观、更全面的图像信息,从而提高了胰腺癌的诊治水平。有报道 MSCT 术前对胰腺癌手术不可切除性地判断准确率为 95%,可切除性的判断准确率为 70%~80%<sup>[7]</sup>。有研究将胰腺癌与周围血管的关系分为 6 型。(1)A 型:肿瘤和(或)正常胰腺组织与周围血管之间有脂肪分隔;(2)B 型:肿瘤与血管之间有正常的胰腺组织;(3)C 型:低密度肿瘤与血管之间为凸面点状接触;(4)D 型:低密度肿瘤与血管之间为凹面点状接触,或部分血管包绕;(5)E 型:低密度肿瘤包绕周围血管,两者之间脂肪间隙模糊或消失;(6)F 型:肿瘤堵塞血管。其中 A、B 两型为可切除型;C、D 两型有切除的可能性,C 型须根据术中对血管受侵与否的探查决定肿瘤可否切除,D 型中可切除者常需要术中行血管切除、静脉移植等;E、F 两型为不可切除型。MSCT 三维重建对胰腺癌的可切除性评估有以下优势:(1)它是一种无创性检查,安全性高;(2)可获得血管多期相,可分别显示动脉、静脉的成像;(3)所得血管二、三维图像可多方向、多角度观察,并且可了解血管与周围组织的解剖关系。

螺旋 CT 断层厚度为 0.3~0.5 cm,理论上可检出很小的胰腺占位,但由于血供、等密度、组织及器官对显示病灶的影响,CT 对 1 cm 左右的胰腺占位几乎无法显示,但因其无创性的优点,仍为常用的检查方法<sup>[8]</sup>。

**2.3 MRI** MRI 具有诸多优点:如可行多序列成像、软组织分辨率高、无碘过敏、无电离辐射等,是目前诊断胰腺癌、术前分期及可切除性分析的一种安全可靠的影像检查手段。普通的 MRI 较增强 CT 并没有明显优势。MRI 在鉴别慢性胰腺炎和发现肝脏的微小转移灶方面具有独到的优势。MR 动态增强可同时行磁共振血管造影,用少量的造影剂即可达到较好的对照效果,因此在胰腺癌的血管侵犯方面可以提供更多的信息。MR 动态增强扫描反映胰腺的血流动力学特征。在 MR 动态增强的动脉期,当正常胰腺组织呈最大强化时,肿瘤表现为较为明显的低信号,病灶与胰腺实质间对比增加,随后正常胰腺强化信号减弱,而肿瘤病灶强化逐渐明显,在延迟期两者信号相近。MR 动态增强扫描有利于胰腺癌病变的显示,尤其有利于小胰腺癌的诊断<sup>[9]</sup>。本组胰腺癌增强晚期肿瘤信号不尽相同,有的呈等信号,有的呈稍高信号。考虑可能与肿瘤血供、肿瘤实质内癌细胞的密度和纤维结缔组织的含量等因素有

关。有报道认为增强后的最佳扫描时间应该是在门脉期,此时胰腺实质处于最大强化状态,管状腺癌因为是少血供肿瘤仅有轻度强化,从而能提供最佳的肿瘤-胰腺对比<sup>[9]</sup>。

MR 动态增强扫描能反映胰腺及胰腺病变的血液灌注情况,增加肿瘤病灶与正常胰腺组织之间的信号差别,能够提高对病变的检出率和定性诊断率。同时,动态增强扫描能清晰显示胰周血管,帮助评价肿瘤胰周及血管侵犯的范围和程度。而且多时相增强扫描也可提高肝内小转移灶的检出率<sup>[9]</sup>。MR 动态增强技术既有利于对中、晚期胰腺癌定性诊断与分期、估价手术切除可能性,又有利于提高小胰腺癌诊断的敏感性和特异性。

MRCP 能显示胰、胆管梗阻的部位、扩张程度,具有重要的诊断价值,具有无创性,多角度成像,定位准确,无并发症等优点。MRCP 的诊断价值已和 ERCP 的诊断价值相当甚至高于 ERCP 的诊断价值。但是鉴别良恶性梗阻却一直是 MRCP 的一个挑战,鉴别诊断在很大程度上依赖于形态学的改变<sup>[10]</sup>。

**2.4 ERCP** ERCP 是在纤维十二指肠镜直视下通过十二指肠乳头将导管插入胆管和(或)胰管内进行造影。其主要依靠胰管的改变及胆总管形态变化对胰腺癌做出诊断,对胆道下端和胰管阻塞或有异常改变者有较大价值。ERCP 同时可行十二指肠和胰胆管活检、刷检等组织学检查和取纯胰液检测肿瘤标志物,或检测胰液中癌基因,特别是诊断的同时可进行减黄治疗。但是虽然 ERCP 与胰管病变长度、胰腺癌肿瘤大小及分期有相关性,但 ERCP 不能完全预测病变的范围,特别是胰管狭窄段短者有时与肿瘤大小不一致,即狭窄段短者不能说明肿瘤一定小<sup>[11]</sup>。ERCP 用于诊断现已部分被 MRCP 所替代。

### 3 组织学检查

如果结合术前病史、影像学检查和肿瘤标志物均高度怀疑胰腺肿瘤,且肿块为可切除型,根据美国国立综合癌症网络(NCCN)与中国的胰腺肿瘤治疗指南,一般不建议行穿刺检查。如果肿块无法切除,但临床高度怀疑是胰腺癌,在患者拟接受放疗或化疗且无禁忌证时,则应该通过穿刺取得病理证实。

内镜超声穿刺活检(EUS-FNA),CT 对胰腺癌的灵敏度可达 1 cm 左右。能检出者多属中晚期病变,很多已失去手术机会。少数慢性胰腺炎可呈肿块型表现,单凭影像学检查很难与胰腺癌鉴别。内镜超声(EUS)不仅可灵敏检出小胰腺癌,而且可行细针穿刺活检(FNA),获得细胞学甚至组织学诊断,具有较高的敏感性和特异性。EUS 能在近距离藉高频探头扫查胰腺,且附有彩色超声功能,能检出不足 1 cm 的病灶,可分辨很小的血管。有研究发现,其对肿瘤血管的最小分辨率可达 3 mm,对小于 30 mm 的胰腺占位反而更敏感。而且应用穿刺活检物中的肿瘤特异性标志物进行肿瘤诊断有一定的价值<sup>[12]</sup>。首先是诊断的敏感性明显提高,影响诊断的干扰因素较少,其次适用于穿刺组织细胞数量少或不典型的病例,体现了活检物分子生物学检测的优势。

EUS 不仅能提供胰腺疾病的诊断,还有一定治疗功能,诊断与治疗可以同步。对于胰腺癌疼痛者,EUS 前已确定无法手术切除,EUS-FNA 病理确诊,为化疗提供依据;同时对伴疼痛者作内镜超声无水酒精注射(CPN)处理,可部分阻断病变沿神经转移,改善患者生活质量,减少再次检查的费用及痛苦,所以对这类患者术前应作好 CPN 治疗的准备<sup>[13]</sup>。

但 EUS-FNA 可有一些并发症,如发热、出血、穿孔、胰腺炎等。也有报道以上并发症发生率低,且很快好转。但其操作繁琐、耗时,对操作者技术要求高,费用昂贵,使之不能广泛应用。

以上的诸多方法各有优缺点,多法相结合对于诊断胰腺癌并不难。但由于胰腺癌本身的特性,使得胰腺癌确诊时很多已属中晚期肿瘤,以致治疗的难度更大,患者的生存期明显缩短,因而胰腺癌的早期诊断尤为重要。遗憾的是目前并没有一种较好的早期诊断方法。可喜的是随着高通量蛋白质组学技术的不断发展,大规模筛选肿瘤发生发展过程中异常变化的蛋白质成为可能,这为人们全面认识肿瘤的生物行为起到重要的推动作用,也为胰腺癌的早期诊断提供了希望。

### 参考文献:

- [1] 吕楠,张红艳. 胰腺癌流行病学研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2007,34(23):1368.
- [2] Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(12): 699.
- [3] 田艳涛,赵平,王成峰,等. CA19-9、CA242、CEA 胰腺肿瘤标志物与胰腺癌可切除性的相关性研究[J]. 中国综合临床,2006,22(9):808.
- [4] 高云朝,陆汉魁,刘兴党,等. 胰腺癌血清肿瘤标志物之间的互补性[J]. 上海第二医科大学学报,2005,25(12):1239.
- [5] 高云朝,陆云,程伟,等. 血清肿瘤标志物在胰腺癌诊断中的选择[J]. 上海医学,2005,28(4):330.
- [6] Sofuni A, Iima H, Moriyasu F, et al. Differential diagnosis of pancreatic tumors using ultrasound contrast imaging[J]. Gastroenterology, 2005, 40: 518.
- [7] 于永梅,王月训,刘林祥. 多层螺旋 CT 血管成像对胰腺癌可切除性的价值[J]. 重庆医科大学学报,2008,33(10):1187.
- [8] Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(12):1301.
- [9] 许凌云,周经兴,梁碧玲,等. 胰腺 MR 动态增强及在胰腺癌诊断中的价值[J]. 中山大学学报,2006,27(3):178.
- [10] 刘玉品,高修成,杨晓庆. 磁共振多序列联合诊断对胰腺癌的诊断价值[J]. 广东医学,2005,26(10):1365.
- [11] 孙晓梅,任旭,唐秀芬. 胰腺癌 ERCP 影像学所见与肿瘤大小及分期关系的研究[J]. 中华消化内镜杂志,2006,23(3):186.
- [12] Chang DK, Nguyen NQ, Merrett ND, et al. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 3(3):293.
- [13] 杨秀疆,任大宾,谢渭芬,等. 内镜超声无水酒精注射腹腔神经丛治疗上腹部癌痛[J]. 实用临床医学杂志,2006,10(1):145.