

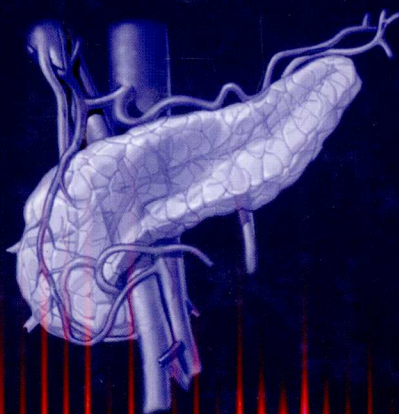


医药学院 610 2 12034899

YIXIAN ZHONGLIUXUE

胰腺肿瘤学

主 编 郭晓钟 钱家鸣 王兴鹏



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



医药学院 610 2 12034899

胰 腺 肿 瘤 学

YIXIAN ZHONGLIUXUE

主 编 郭晓钟 钱家鸣 王兴鹏



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

胰腺肿瘤学/郭晓钟,钱家鸣,王兴鹏主编. —北京:人民军医出版社,2012.8
ISBN 978-7-5091-5935-4

I. ①胰… II. ①郭…②钱…③王… III. ①胰腺肿瘤—诊疗 IV. ①R735.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 166523 号

策划编辑:于 哲 文字编辑:阎 丽 汪东军 陈 娟 责任审读:吴 然

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8052

网址:www.pmmp.com.cn

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:30 字数:725 千字

版、印次:2012 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2300

定价:115.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

序

常人谈癌色变，医生谈胰腺癌色变。因为胰腺癌发病隐匿，早期几无症状，发现时每届晚期，平均生存时间通常不到一年。像著名歌唱家帕瓦罗蒂、苹果之父乔布斯，有那样好的医疗条件，有那么多的经费保证，最终亦望天长叹，不治身亡。据说国内曾有一位同行熟知的消化内科老专家，本来好好的，体检发现胰腺癌后，仅仅五天就猝然辞世，这纯粹是吓死的。因为消化内科医师本身太了解胰腺癌的恶性程度和危害性了。

胰腺癌发生在胰腺。胰腺本身不仅是人体的一个重要器官，而且是一个神秘的器官。就连《黄帝内经》这样的权威专著在描述人体五脏六腑时，居然把胰腺这个脏器给漏述了。尽管胰腺跟人体其他器官一样，同生同长，但在历史上“胰”字的出现便比“肝”字晚了几百年。这可能是胰腺特殊的解剖部位和独特的生理功能所致。它深伏在人体的腹膜后间隙，就像隐藏在茂密丛林中的一枚人参，需要像深山探宝、大海捞针般地搜寻与探究，才能识其“庐山真面目”。

在这样的器官生长的肿瘤，其发病机制与消化系统乃至全身其他器官的肿瘤确有不同。这种肿瘤组织结构复杂、基因变异频繁、血管构筑丰富、神经分布多样、早期发现不易、晚期切除困难、化学治疗抵抗、预后效果不好、生存质量极差。学术界对其理论认识和临床实践分歧很大，确需一本权威专著作为相关学者的工作指南。

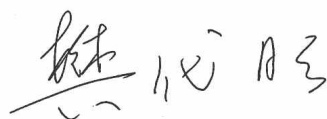
郭晓钟教授自 20 世纪 80 年代开始致力于胰腺癌相关抗原的研究，90 年代在瑞士攻读博士学位时从事胰腺癌发病和转移的分子生物学研究，回国后又继续开展胰腺癌的临床诊疗工作，积累了丰

富的研究经验,发表了大量的国际论文,取得了丰硕的研究成果,成为国内乃至国际上胰腺癌研究的著名学者。在此基础上,编撰成这本七十多万字的《胰腺肿瘤学》专著。

本书最鲜明的特点是将最先进的研究成果与临床实践相结合。特别是在基础研究方面,又将细胞生物学、干细胞研究、染色体异常、端粒酶活化、细胞因子、上皮基质转化、胃肠激素、细胞内信号转导等热门领域中取得的最先进知识加以整理、整合,形成了一整套更加完善完整的系统理论。我前不久给《医学争鸣》杂志写了一篇文章,题目是“整合医学初探”,英文称 Holistic Integrated Medicine 或 HIM,大力提倡整合医学的理论及实践。我认为这本专著就在一定程度上体现了整合医学的理论。相信通过进一步的努力和不断再版,将来一定会成为一部《整合胰腺肿瘤学》即 Holistic Integrated Pancreatic Oncology(HIPO)。

是为序。

中国工程院副院长
第四军医大学校长
中华消化学会主委



2012年7月7日

前言

目前,胰腺肿瘤的诊治仍然棘手,尤其有“癌中之王”之称的胰腺癌,是消化系统常见的恶性肿瘤之一,也是胰腺肿瘤中最为多见者,其发病率呈逐年递增之趋势。由于胰腺位于腹膜后,位置深在,早期多无明显临床症状及阳性体征,目前又缺乏早期有效的筛查手段,包括敏感、特异的分子生物学标志物及影像学检查,使多数胰腺癌在确诊时已属中晚期,失去了根治性手术治疗的机会。即便是能够接受手术治疗者,其术后生存期亦较为短暂,存活率仍然较低,化学治疗及放射治疗的效果也极其有限。因此,胰腺肿瘤,特别是胰腺癌的早期诊断及治疗研究已成为临床医师面临的热点问题,引起众多学者们的广泛关注。我国胰腺肿瘤的基础及临床研究起步较晚,近年虽在某些方面的研究有所突破,但是同国外相比仍有较大的差距,如何提高我国胰腺肿瘤,特别是胰腺癌研究的整体水平,也是我们面临的严峻课题之一。

近年来,人类基因组学、蛋白质组学、细胞和分子生物学及再生医学等的发展使我们对胰腺肿瘤发生、发展及转移的分子机制有了更深入的认识;新的诊疗技术手段,诸如 MRCP、ERCP、EUS、IDUS 及 PET/CT 等及靶向治疗药物的不断研发与应用,使胰腺肿瘤的诊断及治疗水平有了明显的进步。我们的研究团队长期致力于胰腺癌的基础与临床研究,积累了部分经验,尤其是 KAI1 基因与胰腺癌关系的研究取得了较为丰硕的研究成果,得到了国内同行的认可。为了提高广大医务工作者对胰腺肿瘤的总体诊治水平,我们在系统总结多年来研究结果的基础上,参阅了国内外最新研究成果,编辑出版了本书。全书七十余万字,从基础到临床,从诊断到治疗,从内

科到外科,涉及了胰腺癌等良恶性肿瘤研究的较多领域,力求全面地反映该领域最新的研究动态。我们相信该书的出版将为有志于胰腺肿瘤研究的读者全方位、多视角地认识国内外胰腺肿瘤基础、临床研究的现状及存在问题提供了可能,促使其思考研究方向,寻找新的研究切入点,以推动我国胰腺肿瘤诊治水平,不断缩小与国外的研究差距。

本书的出版得到了人民军医出版社的鼎力支持,同时全书的编者也为此付出了极大的心血,在此一并表示深深的谢意。由于我们的理解、学识及编写水平有限,书中若有错误及不妥之处,恳请广大同道赐教指正。

郭晓钟 钱家鸣 王兴鹏

2012年7月

目 录

基础篇

第1章 胰腺的胚胎与发生	(3)
第一节 胰腺的发生	(3)
第二节 胰腺生长、发育的调控	(4)
第2章 胰腺的解剖及组织学	(7)
第一节 解剖学	(7)
第二节 组织学	(12)
第三节 超微结构	(13)
第3章 胰腺的生理	(16)
第一节 胰腺的内分泌功能	(16)
第二节 胰腺的外分泌功能	(20)
第三节 胰酶与消化	(23)
第四节 胰腺相关的胃肠激素	(26)
第4章 胰腺的病理生理	(30)
第一节 胰腺外分泌功能的病理生理	(30)
第二节 胰腺内分泌功能的病理生理	(34)
第三节 胰腺癌的病理生理	(38)
第5章 胰腺癌的细胞生物学	(41)
第一节 导管细胞的分化	(41)
第二节 腺泡细胞的分化	(42)
第三节 导管和腺泡分化间的关系	(43)
第四节 胰腺癌细胞分化中的基因改变	(43)
第五节 干细胞与胰腺癌	(46)
第六节 胰腺癌细胞的表型	(48)
第6章 胰腺干细胞研究	(51)
第一节 干细胞概述	(51)
第二节 胰腺干细胞的研究现状	(51)
第三节 胰腺癌干细胞的特性	(54)
第四节 胰腺干细胞的获得	(55)

第五节 胰腺干细胞的分离及纯化	(56)
第六节 胰腺干细胞研究存在的问题与展望	(57)
第7章 染色体异常与胰腺癌	(59)
第一节 染色体不稳定性与肿瘤	(59)
第二节 染色体不稳定性发生机制	(60)
第三节 中心体异常与染色体不稳定性	(62)
第四节 染色体数目异常与肿瘤	(64)
第五节 胰腺癌中的染色体异常	(66)
第8章 端粒酶与胰腺癌	(69)
第一节 端粒、端粒酶的结构与功能概述	(69)
第二节 端粒酶活化与细胞的永生化和端粒-端粒酶假说的提出	(71)
第三节 端粒、端粒酶与胰腺癌的早期诊断	(72)
第四节 端粒、端粒酶与胰腺癌的临床分期	(76)
第五节 端粒酶与胰腺癌的基因治疗	(76)
第9章 细胞因子与胰腺癌	(78)
第一节 细胞因子的分子结构及命名	(78)
第二节 细胞因子的共同特征	(79)
第三节 细胞因子的生物学活性	(80)
第四节 细胞因子与疾病治疗	(80)
第五节 细胞因子的抗肿瘤作用	(81)
第六节 细胞因子的抗胰腺癌作用	(86)
第七节 趋化因子与胰腺癌的生长、转移	(87)
第10章 上皮、基质与胰腺癌	(89)
第一节 胰腺癌组织中基质成分的变化	(90)
第二节 异常基质在胰腺癌形成中的作用	(90)
第三节 异常基质与胰腺癌致瘤性	(92)
第四节 细胞外基质与胰腺癌的转移	(93)
第五节 细胞外基质在胰腺癌形成中的双向作用	(94)
第六节 上皮细胞间质转化与胰腺癌	(94)
第11章 胃肠多肽及其受体与胰腺癌	(97)
第一节 胃肠肽与胰腺癌的关系	(97)
第二节 临床应用前景	(106)
第12章 基质金属蛋白酶及其抑制剂与胰腺癌	(107)
第一节 基质金属蛋白酶	(107)
第二节 基质金属蛋白酶抑制剂	(110)
第13章 生长因子及其受体与胰腺癌	(115)
第一节 成纤维细胞生长因子	(115)
第二节 血管内皮生长因子	(116)
第三节 转化生长因子- β	(118)

第四节	表皮生长因子·····	(119)
第五节	胰岛素样生长因子·····	(121)
第六节	肝细胞生长因子·····	(122)
第 14 章	细胞信号传导与胰腺癌 ·····	(124)
第一节	与胰腺癌细胞周期和增殖相关的基因及信号通路·····	(124)
第二节	与凋亡相关的基因及信号通路·····	(127)
第三节	其他信号分子·····	(128)
第 15 章	基因改变与胰腺癌 ·····	(130)
第一节	原癌基因·····	(130)
第二节	抑癌基因·····	(135)
第三节	转移抑制基因·····	(145)
第四节	肿瘤转移基因·····	(148)
第 16 章	细胞培养技术 ·····	(150)
第一节	胰腺癌细胞系及其细胞和分子生物学特性·····	(150)
第二节	主要培养技术·····	(151)
第三节	细胞冻存与复苏技术·····	(161)
第 17 章	胰腺癌的动物模型研究 ·····	(164)
第一节	化学因素诱导动物模型·····	(164)
第二节	移植瘤动物模型·····	(168)
第三节	基因工程动物模型·····	(170)

临 床 篇

第 18 章	胰腺癌流行病学 ·····	(175)
第一节	概述·····	(175)
第二节	地域分布·····	(175)
第三节	时间分布·····	(176)
第四节	人群分布·····	(177)
第五节	生存率状况·····	(179)
第 19 章	病因学研究进展 ·····	(180)
第一节	职业暴露及环境·····	(180)
第二节	饮食和生活方式·····	(181)
第三节	疾病史及手术史·····	(184)
第四节	相关药物·····	(187)
第五节	遗传因素·····	(187)
第 20 章	胰腺癌发病机制 ·····	(189)
第一节	相关危险因素·····	(189)
第二节	癌基因·····	(191)
第三节	细胞凋亡与胰腺癌·····	(193)
第四节	生长因子与胰腺癌·····	(194)

第五节	胰腺癌转移的相关分子机制	(196)
第六节	胰腺癌的分子遗传学特征	(198)
第 21 章	胰腺癌的病理学	(199)
第一节	概 述	(199)
第二节	胰腺癌的病理学特征	(202)
第三节	婴儿、儿童和年轻人胰腺肿瘤	(217)
第四节	家族性胰腺癌	(217)
第五节	胰腺肿瘤的病理学诊断模式	(220)
第六节	胰腺活检和冷冻切片诊断	(220)
第 22 章	胰腺癌临床分期	(222)
第一节	TNM 分期	(222)
第二节	胰腺癌影像学分期	(227)
第三节	手术分期	(230)
第四节	胰腺癌其他分期法	(230)
第 23 章	胰腺癌癌前病变	(232)
第一节	胰腺囊性肿瘤	(232)
第二节	胰腺上皮内瘤变	(234)
第三节	慢性胰腺炎与胰腺癌	(235)
第四节	遗传性胰腺炎与胰腺癌	(236)
第五节	糖尿病与胰腺癌	(236)
第 24 章	胰腺癌的临床表现	(241)
第一节	临床症状	(241)
第二节	体征	(245)
第 25 章	胰腺癌肿瘤标志物	(247)
第一节	肿瘤相关抗原研究	(247)
第二节	其他血清可溶性抗原研究	(250)
第三节	相关基因蛋白表达研究	(253)
第 26 章	胰腺癌的实验诊断	(261)
第一节	实验室检查	(261)
第二节	胰腺外分泌功能检查	(264)
第三节	血清肿瘤标志物检测	(265)
第四节	相关基因检测及蛋白组学诊断	(268)
第五节	组织病理学和细胞学诊断	(268)
第 27 章	胰腺癌的影像学检查	(271)
第一节	超声检查	(271)
第二节	胰腺的断层解剖学特点	(274)
第三节	X 线检查	(275)
第四节	CT 检查	(276)
第五节	MRI 检查	(282)

第六节 PET/CT 检查	(285)
第 28 章 胰腺癌的内镜诊断	(292)
第一节 ERCP 与胰腺癌的诊断	(292)
第二节 EUS 与胰腺癌的诊断	(297)
第三节 IDUS 与胰腺癌的诊断	(300)
第四节 胰管镜与胰腺癌的诊断	(302)
第五节 腹腔镜与胰腺癌的诊断	(303)
第 29 章 小胰腺癌的诊断	(305)
第一节 小胰腺癌诊断标准概述	(305)
第二节 小胰腺癌的病理和分型	(306)
第三节 小胰腺癌的诊断	(307)
第四节 问题和展望	(319)
第 30 章 胰腺癌的化疗	(321)
第一节 化疗原则	(321)
第二节 新辅助治疗	(322)
第三节 辅助治疗	(324)
第四节 局部晚期和转移性胰腺癌的化疗	(326)
第 31 章 胰腺癌的放射治疗	(330)
第一节 放射治疗在胰腺癌治疗中的作用	(330)
第二节 常用放疗技术	(333)
第三节 不良反应	(336)
第 32 章 胰腺癌的内镜治疗	(337)
第一节 缓解胆管、胰管及胃流出道的梗阻	(337)
第二节 缓解疼痛	(341)
第三节 对癌肿本身的治疗	(341)
第 33 章 胰腺癌的血管介入治疗	(344)
第一节 血管介入治疗的有关基础问题	(344)
第二节 胰腺癌血管介入治疗的操作方法及给药方式	(345)
第三节 临床应用及疗效评价	(347)
第四节 存在问题及展望	(348)
第 34 章 胰腺癌的镇痛治疗	(350)
第一节 疼痛的发生机制及镇痛治疗原则	(350)
第二节 常用镇痛药物	(352)
第三节 镇痛药物的不良反应及处理	(354)
第四节 辅助用药	(355)
第 35 章 胰腺癌的中医中药治疗	(357)
第一节 中医对胰腺疾病认识的变迁	(357)
第二节 脾虚与胰腺肿瘤的关系	(357)
第三节 中医药治疗肿瘤的机制	(359)

第四节	胰腺癌的中医治疗	(360)
第五节	食疗抗癌防癌的研究	(365)
第六节	中医辅助疗法	(367)
第 36 章	胰腺癌的营养支持	(369)
第一节	肠外营养	(370)
第二节	肠内营养	(371)
第 37 章	胰腺癌的激素及生物治疗	(374)
第一节	胰腺癌的激素治疗	(374)
第二节	胰腺癌的生物治疗	(376)
第 38 章	胰腺癌的手术治疗	(383)
第一节	有关手术治疗的基本问题	(383)
第二节	胰头癌的手术治疗	(384)
第三节	胰体尾癌的手术治疗	(385)
第四节	围术期的处理	(386)
第五节	术后并发症及处理	(386)
第 39 章	胰腺癌的心理治疗及心理护理	(389)
第一节	胰腺癌病人常见的心理问题	(389)
第二节	常用心理治疗方法	(389)
第三节	心理护理措施	(390)
第四节	胰腺癌所致疼痛的主要原因及心理护理	(391)
第五节	手术前后的心理问题及心理护理	(392)
第六节	化学治疗的心理问题及心理护理	(393)
第 40 章	胰腺癌的预后评估	(396)
第一节	分子生物学特征	(396)
第二节	临床病理特征	(400)
第三节	治疗方式	(402)
第 41 章	胰腺内分泌肿瘤	(406)
第一节	胰岛素瘤	(406)
第二节	胰高血糖素瘤	(410)
第三节	胃泌素瘤	(412)
第四节	I 型多发性内分泌肿瘤	(415)
第五节	血管活性肠肽瘤	(416)
第六节	产胰多肽及无功能胰岛细胞瘤	(418)
第七节	生长抑素瘤	(420)
第八节	生长激素释放因子瘤	(423)
第九节	转移性胰腺内分泌肿瘤	(424)
第十节	其他胰腺内分泌肿瘤	(425)
第 42 章	胰腺少见肿瘤	(426)
第一节	胰腺囊腺瘤	(426)

第二节	胰腺囊腺癌·····	(428)
第三节	胰腺类癌·····	(430)
第四节	原发性胰腺淋巴瘤·····	(432)
第五节	胰腺肉瘤·····	(436)
第六节	胰腺腺鳞癌·····	(438)
第七节	胰腺转移癌·····	(439)
第八节	第二原发胰腺癌·····	(441)
第九节	其他少见胰腺肿瘤·····	(442)
参考文献	·····	(445)
彩图	·····	(463)

基础篇

第 1 章 胰腺的胚胎与发生

第一节 胰腺的发生

胰腺的发生包括腺体实质与结缔组织两个部分的发生,实质部分分化源自内胚层,结缔组织部分的分化则源于中胚层。人胚发育至第 3~4 周,胚盘发生卷折,内胚层形成一个头尾方向的纵行管腔状结构,谓之原肠,胰腺即发生自原肠的前段。人胚发育至第 4 周,前肠末端的背腹两侧各突出一个内胚层芽,这两个内胚层芽即为胰腺的两个原基。背侧芽直接从十二指肠基部发出,称为背胰,腹侧芽则从肝基部的下方发出,称腹胰。背胰出现较早,且发育较快,因此背胰大于腹胰。人胚发育至第 6~7 周,由于十二指肠发生旋转,腹胰逐渐转向右侧,而背胰则转向左侧。而后由于十二指肠壁各部分生长速度的不均等,腹胰附着点逐渐移位,位于十二指肠左侧,转至背胰的下方。人胚发育至第 7 周,背胰与腹胰结合组成一个完整的胰腺。胰头的下半部分由腹胰形成,背胰则形成胰头的上半部分、胰体和胰尾。合并前腹胰和背胰的导管分别开口于十二指肠,合并后腹胰导管形成主胰管的大部,而背胰导管则主要形成副胰管。主胰管实际上由腹胰导管和背胰导管的远侧端吻合构成,背胰导管的近侧端常退化消失,9%~10%的个体可残留此段形成副胰管并开口于十二指肠副乳头。主胰管大多先与胆总管汇合,然后开口于十二指肠乳头,少数情况下,主胰管直接开口于十二指肠。

在胚胎时期,胰腺导管在发生过程中逐渐增多,并形成若干分支,导管中胚层细胞渐分化为间质成分,如成纤维细胞等。芽生方式是导管分支生长的主要方式,初起为实质性的细胞索,腺泡出现在人胚发育的第 3 个月左右,紧连着腺泡的导管细胞逐渐分化成为泡心细胞,最接近腺泡的一段细长的小管形成管样结构,被称为闰管,闰管起始自小叶内导管,而小叶内导管则起始自小叶间导管。小叶形成于人胚发育的第 4 个月,并伴有腺泡细胞内酶原颗粒的形成。人胚发育第 5 个月,胚胎内腺泡细胞即类似于成年人的胰腺。

细胞索源于背胰和腹胰,在间质内经反复分支、中空后形成原始胰管,其内衬单层柱状上皮。9~10 周龄的胎儿,局部上皮细胞增生可发生在原始胰管的二级或三级导管的壁内,增生的细胞向外突出,而后脱离导管系统,形成游离细胞团,这些细胞团即是胰岛的原基。胎龄 12 周时,被膜及疏松的小叶结构开始出现,其结缔组织含量常较成年人多。导管末端显著膨大,形成外分泌部腺泡。需要注意的是,胰岛的发生早于外分泌部腺泡。

由于背胰含有较多的胰岛,故其形成胰岛的潜力比腹胰要大。9~10 周胰岛原基开始出现,之后于 10 周前后 A 细胞出现于胰岛,12 周时 D 细胞出现,13~14 周时 B 细胞始出现。最初胰岛内只含有 A 细胞、D 细胞和未分化细胞,之后 A 细胞逐渐增多,而 D 细胞减少,此间胰