

国内外医学科学进展

1993



卫生部科学技术司
上海市医学科学技术情报研究所

国内外医学科学进展

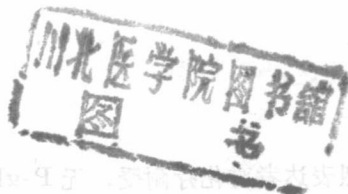
目 录

1. 急性非淋巴细胞白血病治疗进展.....钟 璐 欧阳仁荣(1)
2. 胰腺癌诊断和治疗进展.....何亮家(7)
3. 食管静脉曲张出血的诊断治疗进展.....王吉耀(14)
4. 经颅多普勒超声在脑血管病的应用.....刘 敏 丛志强(19)
5. 脑干听觉诱发电位在儿科临床应用.....王穗芬 刘湘云(24)
6. 人宫颈癌病毒病因研究进展.....司静懿 涂伯林(28)
7. 我国红细胞酶病研究概况.....吴梓梁 赖永洪等(33)
8. 神经系统遗传病国内外研究现状.....梁秀龄(38)
9. 转化生长因子 β 与肝脏疾病.....田字彬 李定国等(44)
10. 人类疾病的基因治疗.....彭朝晖 徐 铃(47)
11. 白细胞介素6与疾病.....王嘉玺(52)
12. 细胞因子与免疫应答.....涂文伟 杨锡强(60)
13. T淋巴细胞的发育与胸腺选择.....陈慰峰(66)
14. 粘附和抗粘附与癌细胞侵袭.....高 进 李存玺(72)
15. 基因诊断技术的发展和临床应用.....马立人(77)
16. 肝脏疾病超声诊断现况.....朱世亮(81)
17. 脐血移植术.....沈柏均(86)
18. 药物流行病学的现状与发展趋势.....邹纯彬 阳 云(90)
19. 自由基医学新进展.....陈 瑗 周 玫(95)
20. 卡氏肺孢子虫研究进展.....王庆林 刘启文(99)
21. 老年医学若干进展.....朱汉民(106)

R-11
1709



A0144202



急性非淋巴细胞白血病治疗进展

钟璐 欧阳仁荣

上海第二医科大学附属仁济医院

上海血液学研究所



提要

1. 在传统药物“杀伤”治疗的基础上发掘新药、克服耐药性,并根据病人个体差异,药物的敏感性和代谢情况,设计最佳的个体化治疗方案,并在此基础上作骨髓移植,提高缓解率。2. 诱导分化治疗。近几年上海瑞金医院首创的全反式维甲酸诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病的方案,已得到世界公认。维甲酸单用或与其它化疗药物联用,完全缓解率可达85%,并可控制DIC的发生,是极有前途的新疗法。目前国内外学者均在探索维甲酸诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病的机理,以期寻找突破口,将诱导分化疗法引入到其它领域。本文中对维甲酸诱导分化的机理作了简要的概述。3. 生物调控疗法。该疗法也是人们关注的热点之一,研究得较多的是干扰素、白介素-2、肿瘤坏死因子、GM-CSF等,显示了强大的生命力。相信随着生物技术的发展,预计将会产生一个新的飞跃。

急性非淋巴细胞白血病(ANLL)的治疗,近些年来,集中在三个方面发展:其一是应用化疗药物以最大限度地杀灭白血病细胞为目标,并在此基础上作骨髓移植,其二是应用诱导分化剂,使白血病细胞诱导分化成熟,维甲酸对急性早幼粒细胞性白血病的治疗成功是一个典范;其三是对生物效应调控治疗的研究。

化疗药物治疗进展

一、个体化治疗

白血病化疗的效果不同,其原因之一是由于存在个体差异性,对药物的敏感性和代谢各不相同,因此对每个患者进行药敏试验和药代参数的测定,设计最佳给药的个体化治疗方案,是保证血药浓度最大程度杀伤白血病细胞,防止耐药性产生的有效手段^[1, 2]。在药敏方面,目前的试验方法有放射性同位素掺入抑制率测定、肿瘤干细胞集落法和细胞拒染试验等。现

倾向于在不同浓度的抗癌药物作用下的白血病细胞,对³H-TdR和³H-UR掺入抑制率为指标,结合细胞拒染试验进行判断,其药敏测定与临床的符合率可达85%以上^[3]。药代动力学是测定给药后不同时间的血液药物浓度,得出药物在体内起始与消除浓度,以及药物在体内的分布等。根据所得参数,来选择给药方法,以发挥药物最大杀灭白血病细胞的效应和最大限度地损伤正常细胞。

二、克服耐药性

已知经化疗不能缓解以及治疗后复发的原因是存在白血病细胞的耐药性。能克服细胞的耐药性,就可大大提高化疗疗效。

发生耐药的类型有二:一是白血病细胞本身耐药,即化疗药物不能发挥杀伤白血病细胞的作用;二是白血病细胞生长速度比药物杀灭的速度快^[3]。耐药性产生的机理较复杂。体外实验经用组织免疫化学方法测定ANLL病人的P-糖蛋白(P-gP)表达。实验发现:有P-gP

强烈表达者对化疗耐受, 无 P-gP 表达的对化疗敏感, 有轻度 P-gP 表达者, 对化疗的反应程度不一^[4]。另有研究发现典型的多药耐药是由于单向性药物蓄积输出泵过度活跃。该泵是由基因 *mdr1* 编译的 170-KDa 跨膜糖蛋白组成^[5], 它促使药物的输出, 减低耐药性细胞内药物的蓄积。现已发现环孢菌素 A (CyA) 能抑制 P-gP 泵, 使细胞恢复积累药物的功能^[6]。Somerveld 曾进行体外实验: 在耐药白血病细胞孵育基质中加入 CyA ($3\mu\text{mol}$), 几乎可以完全恢复细胞内柔红霉素 (DNR) 蓄积和 DNR 的敏感性, 复发后当采用 DNR 和 Ara-c 再诱导时加用 CyA 4 mg/kg, 每日 2 次, 持续 3 天; 2.5 mg/kg, 每日 2 次, 共 2 天, 可使 *mdr1* 表型消除, 同时恢复其最初的 DNR 蓄积和体外敏感性^[6]。可见 CyA 与化疗药物联用, 能克服耐药性。此外, 还发现钙离子与钙调节蛋白能激活膜泵, 使细胞内药物流出增加, 而使用钙离子通道阻滞剂和钙调节蛋白抑制剂则可阻止药物外流, 从而增高耐药株细胞内药物浓度^[7], 如应用异搏定、利卡的平、吩噻嗪等药物。

三、发掘新药, 设计新方案

(一)、Idarubicin (Ida) 它是柔红霉素 (DNR) 的衍生物, 系 4-去氧甲柔红霉素, 其亲脂性比 DNR 强。它能插入 DNA, 导致 DNA 断裂、突变, 并延长细胞周期时间。与其他蒽环类药物比较, Ida 的心脏毒性作用和脱发程度均较 DNR 轻, 而抗肿瘤作用比 DNR 强 5~6 倍^[8]。

Ida 的作用机制是插入 DNA, 干扰核苷酸合成, 并通过抑制 DNA 异构酶 I 活性及产生自由基, 导致 DNA 断裂, 将细胞阻断于 G₀ 期^[9]。Ida 在肝内迅速代谢, 其代谢产物是 Idarubicinol。Ida 有口服与静脉用药二种剂型, 静脉用药的半衰期为 9~30 min, 中间期为 2.2~27 hr, 清除期为 6~35 hr^[9]。尿液测定, 经 24~96 hr 仅有少于 5% 的 Ida 及其代谢产物。因此, 对有肾功能损害的病人无需减量, 但有肝损者则需减量。

静脉用 Ida 与阿糖胞苷联用, 能治疗复发及难治性的 ANLL, 以及对其他蒽环类耐药的 ANLL, 完全有效率 (Complete Responsive Rate) 可达 24~70%。在 ANLL 诱导缓解治疗中, Ida+阿糖胞苷的作用至少与 DNR+阿糖胞苷的相同, 甚至有更高疗效。一些研究发现, Ida+Ara-c 的有效率明显高于 DNR+Ara-c, 有效期也长, 二者在统计学上有显著差异 (前者 30 月, 后者 13 月, $P=0.012$)。有报道用 Ida+Ara-c+VP₁₆ 作为初治 ANLL 的诱导治疗方案, 其完全有效率可达 81%^[9]。ANLL 的治疗中, Ida 静注 (10~15 分钟) 的一般剂量是每天 $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 天, Ara-c 的剂量为每日 $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 7$ 天, 静推; 或每日 $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 天, 静推。

Ida 副反应有恶心、呕吐、腹泻、粘膜炎、骨髓抑制、继发感染, 可有转氨酶升高及心电图异常。因此, 原有肝损者需减量应用, 原有骨髓抑制及心脏疾病, 及已接受其他蒽环类药物或心脏毒性药物积累量已较大, 用 Ida 前需检查心、肝功能和血常规等。

(二) 米托蒽醌 (Mitoxantrone, Mx)

Mx 是一种合成二蒽醌类新药, 可嵌入细胞 DNA 致 DNA 碎裂, 系细胞周期非特异性药物, 与蒽环类无交叉耐药, 对心肌无影响^[8]。Mx 的抗白血病活性比 DNR、CTX, 氟脲嘧啶、氮甲嘌呤、阿糖胞苷、VCR 等强; 与 ADR 或 VP₁₆ 或 Ara-c 合用则有协同作用; 与 ADR 合用时药性可增强 6 倍, 与 Ara-c 合用, 药性则增强 100 倍, 并且可使部分难治性或复发性的 ANLL 获第二次完全缓解 (Complete Remission, CR)^[10]。有报道用 Mx 每日 $20\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1~3 天; VP₁₆ 每日 $200\text{mg}/\text{m}^2$, 第 8~10 天; Ara-c 每日 $500\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1~3 天及第 8~10 天共治疗年龄小于 60 岁的难治性 ANLL 40 例及第一次复发的 ANLL 32 例, 其 CR 率分别为 45% 及 81%^[11]。

(三) 胺苯吡啶 (M-Amsacrine, AMSA)

AMSA 是通过嵌入细胞 DNA 而阻止 DNA 合

成,通过激活核酸酶使DNA断裂,改变细胞膜结构,从而防止白血病细胞增殖^[8]。AMSA对蒽环类药物诱导化疗失败的病例仍有效,两者无交叉耐药,心脏毒性也小。AMSA与大剂量Ara-c合用,CR率可达70%~79%^[9]。

(四)新方案设计 三尖杉与阿糖胞苷,联合蒽环类的新方案,可使ANLL的CR率提高到75%左右,其代表方案是HAP-DAP方案^[12]。治疗前外周血白细胞大于 $50 \times 10^9/L$,先给羟脲lg每日3次,用2天,然后再用HAP-DAP方案治疗。有报道,100例ANLL病人,经用1个疗程HAP-DAP,CR率达30%,整个诱导缓解治疗后,CR率可达74%。

诱导分化治疗

实验研究发现,不同的诱导分化剂对不同的细胞起诱导分化作用。已发现维甲酸、维生素D₃、小剂量Ara-c、三尖杉、6TG、6MP、VCR及干扰素、CSFs等均有一定的诱导分化作用。但其中唯有维甲酸取得了体内和体外实验一致的结果,能诱导分化HL-60细胞及急性早幼粒细胞白血病(APL)患者的早幼粒细胞^[13]。临床取得了极为满意的疗效,可称是诱导分化治疗的划时代进展。

一、实验研究

维甲酸诱导分化作用的可能机理是:

(一)维甲酸能增加CFM-GM对集落刺激因子(CSF)的敏感性,能增加细胞对CSF的亲合力和敏感性,因为髓系细胞表面有CSF受体。

(二)HL-60细胞在维甲酸诱导分化成熟过程中,有蛋白激酶C(PKC)的活性增高,而PKC的活化被认为是信息跨膜传递的重要途径,与生长调节有关。若经PKC抑制剂三氟哌嗪处理后,则细胞分化受阻。提示HL-60细胞的诱导分化,可能与PKC有关。人早幼粒细胞白血病细胞的结果与HL-60细胞相仿。

(三)细胞的分化与环单磷酸腺苷(cAMP)

以及依赖cAMP的蛋白激酶A(PKA)有关。cAMP是通过PKA来表达其效应的。应用维甲酸诱导后,细胞内PKA增加。

(四)靶细胞膜上糖蛋白的改变。维甲酸诱导后,细胞内的唾液酸转移酶活性降低,转岩藻糖苷酶增高,N-乙酰氨基葡萄糖转移酶增高,转半乳糖苷酶增高。由于酶的影响使靶细胞膜上糖蛋白的合成发生改变。

(五)细胞内特异性维甲酸结合蛋白。细胞内有维生素A特异结合的蛋白及能与维甲酸特异结合的蛋白,称维甲酸结合蛋白。它对维甲酸高度特异,是维甲酸发挥生物效应的受体。

(六)细胞内多胺的调节。维甲酸诱导后,细胞内鸟氨酸脱羧酶活性增加。鸟氨酸脱羧酶是合成多胺的关键酶,前者的活性增加,导致多胺合成增多。多胺包括腐胺、精胺和精胺,均对细胞的生长和分化有广泛作用。

(七)维甲酸对APL细胞c-myc表达的影响。原癌基因c-myc的表达蛋白质为核内蛋白质,能结合于细胞的DNA,调节细胞增生、分化相关基因的表达。c-myc基因的表达产物与细胞由G₀期进入G₁期相关,c-myc基因的表达降低使细胞处于G₀期。维甲酸诱导HL-60细胞粒系分化时伴有c-myc表达的降低。有c-myc表达的APL患者的白血病细胞经维甲酸诱导后有相似的反应性^[14]。

二、维甲酸治疗APL临床研究

(一)维甲酸有顺式维甲酸(13-Cis Retinoic Acid, 13-CisRA)、全反式维甲酸(All-Trans Retinoic Acid, ATRA)二种。有研究得出,虽然两者都有分化作用,但当浓度在 $10^{-6}M$ 时,作用效果相仿,浓度为 $10^{-7}M$ 时,13-CisRA作用就差了, $10^{-8}M$ 时13-CisRA几乎无作用,而此浓度的ATRA仍有明显的分化作用^[15]。

自1986年起,瑞金医院首先应用ATRA治疗24例APL,其中23例全部CR,1例在加用小剂量Ara-c后也CR^[18]。至1991年4月,已用ATRA治疗了544例APL,CR率达85%

[16]。

(二)在APL病程和化疗过程中最常见、最危险的并发症是DIC。APL的主要死亡原因是颅内出血。在化疗过程中,由于破坏了大量白血病细胞,而使胞浆中大量A颗粒释放至循环中,导致血液促凝,引起DIC。ATRA的治疗作用是促使白血病细胞诱导分化成熟。用药仅1周,即已控制DIC不再发生,且纠正了异常的促凝^[17,18]。因此,减少了整个治疗过程中危险性。

(三)感染也是危及白血病患者生命的重要原因。化疗后的正常骨髓细胞受抑,免疫力削弱,使患者易罹感染。但在应用ATRA治疗时并不抑制正常造血细胞。有研究报道:在用ATRA诱导前,患者骨髓细胞培养示白血病集落形成单位(L-CFU)占优势,而粒-巨噬集落形成单位(GM-CFU)受抑;诱导分化治疗后GM-CFU逐步达正常水平,而L-CFU消失或仅有一小簇存在^[13]。临床病例应用ATRA后,外周血白细胞数不是下降而是上升,成熟中性粒细胞也增多,功能趋正常,白细胞一般在用药15天左右上升至峰值^[19]。在治疗过程中,始终无骨髓再生不良过程,因此,ATRA诱导的病例中,感染发生率大大降低,住院时间也随之明显缩短。

(四)ATRA治疗过程中的副反应为皮肤与口唇干燥脱屑71.5%,头痛头晕46.44%,消化道反应如恶心、呕吐、胃纳减退等41.2%,骨关节疼痛22.47%,肝功能损害12.35%,皮疹4.11%等^[16]。这些副反应一般较轻,患者能耐受,无需停药,只需给予对症处理。反应较重者,减少用药量或停药后,反应即改善或消失。

(五)ATRA治疗APL的优点是:1)有效控制病情,CR率提高;2)治疗中不易发生DIC及其他出血性并发症,减少输血量,降低危险性;3)治疗过程中感染率降低;4)缩短住院时间;5)副反应较其他化疗药物轻;6)使用方便,可口服给药;7)药价低廉。

(六)ATRA治疗APL的CR率是令人满意的,但如何进行CR后继续治疗以延长CR期,提高长期存活率,还有待进一步研究。APL有特异的染色体易位t(15,17),经ATRA诱导CR后,t(15,17)畸变核型没有完全消失,当复发时,t(15,17)畸变核型则再度出现^[18],提示CR后仍需继续用药。ATRA除有诱导分化作用外,还有促进正常造血干细胞增殖分化,增强免疫力,尤其是激活巨噬细胞,促进其清除残余白血病细胞。故CR后ATRA仍有继续应用的价值^[20]。但继续单用ATRA治疗,疗效并不理想,这可能与耐药细胞株的出现有关。有报道,经体外诱导分化后的HL-60细胞可分成二群,其一为分化成熟的细胞,属G₀期细胞;其二是未分化的HL-60细胞,属增殖期细胞,这类细胞对化疗药物较敏感,因而CR后的治疗中,如采用化疗与ATRA交替应用,可能有利于疗效的提高。已有研究显示:化疗与ATRA交替治疗组的存活率最高,单用ATRA组最差,复发率则以单用化疗组最高^[20]。苏州医学院陈子兴等主张ATRA诱导APL CR后,即停用ATRA,使用间歇化疗巩固,以防止ATRA耐药细胞株的出现,保留ATRA为一旦复发后使用^[18]。

有报道,ATRA用于11例第一次复发的APL,10例CR;用于4例第二次复发者,仅1例CR;而用于第三次复发者,无1例CR^[17]。此外那些在治疗前骨髓增生已高者或有DIC者,需谨慎应用ATRA,密切观察,尤其是在用药第2周时。

ATRA治疗APL的效果令人满意。但ATRA诱导及CR后维持治疗,尚不能彻底根治APL。骨髓移植是唯一可以根治的方法。因此,APL在ATRA诱导CR后应争取早日接受骨髓移植。

生物效应调控治疗

一、干扰素(Interferon, INF)

是由诱生剂诱导有关生物细胞所产生的一

类高活性糖蛋白。INF具有广泛的生物作用,包括抗病毒,免疫调节,抑制骨髓增生,促使细胞分化及激活NK细胞、巨噬细胞、淋巴细胞,并刺激白介素-1的产生。它还能促使G₀期细胞向G₁期转化从而进入S期^[21]。INF在临床应用中已取得一定进展,尤其是用于多毛细胞白血病的治疗,CR率可达79%以上^[2]。目前临床应用趋势是利用它的促分化作用。

INF副反应有发热,乏力、骨肌肉酸痛等似流感症状,长期应用可出现皮肤干燥、体重减轻、及神经毒性作用。停用或减少剂量,便可使上述副反应消失^[21]。

二、白介素-2 (Interleukin-2, IL-2)

IL-2是T辅助细胞受抗原或致分裂原刺激后产生的一种淋巴因子。已有许多实验研究证实了IL-2在治疗白血病、AIDS病中有其潜在的能力。其副反应有中毒性肝炎、水钠潴留等。

三、肿瘤坏死因子 (Tumor Necrotic Factor, TNF)

TNF是由活化的巨噬细胞产生的细胞毒因子,对肿瘤细胞具有特异作用。它对ANLL患者的CFU-L、CFU-GM均有一定程度抑制。TNF与 α -INF联用可取得较好的抗肿瘤效果,TNF的副反应较少。

四、GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)

它是造血干细胞中粒系祖细胞增殖、分化所需要的一类调节造血的糖蛋白,其基因位置是5q^[23,31],是由T淋巴细胞、单核细胞、嗜酸细胞和纤维细胞产生^[22]。GM-CSF能促使多能干细胞和粒单细胞的增生和分化。它亦能促使ANLL的原始细胞由G₀期进入对药物敏感的细胞周期中^[23]。体外实验发现,在GM-CSF中,ANLL的CFU-L及CFU-GM能被刺激增生。经用3天硫鸟嘌呤,Ara-c、DNR的2个循环诱导治疗后,测定结果是GM-CSF仅使CFU-GM生长,而无CFU-L生长。同样体内给予GM-CSF,仅使粒细胞生长,而未刺激

白血病细胞生长。可见,白血病细胞在化疗前后对GM-CSF的敏感性不同^[24]。有报道在化疗前用GM-CSF,能提高化疗药物治疗ANLL的疗效^[25]。在急性白血病治疗中,化疗导致粒细胞缺乏不仅限制了化疗药物的应用,并易致感染,而GM-CSF与化疗联合应用,能降低化疗毒性及危险性^[26],缩短化疗后骨髓再生低下期,从而减少感染机会。Salem等还观察到GM-CSF能促使少数病人白血病细胞向成熟粒细胞、单核细胞系分化,提示GM-CSF可能有诱导分化作用。

GM-CSF的副反应有发热、腹泻等,但较轻,可耐受。

展 望

ANLL的治疗,虽有显著的进展,然而,其治愈率仍在25~30%^[27]。影响治愈的是CR期病人体内仍存有残余微量白血病细胞,如何敏感特异地检测和清除这些细胞是目前白血病治疗中的一个基本问题。此外,还需进一步寻求新的与白血病细胞同步化的联合药物,及更多克服药物耐药性的手段,以提高化疗疗效;进一步从GVHD中获得移植抗白血病的作作用,以降低异基因骨髓移植毒副反应和提供新的治疗策略;进一步明确更多影响预后的因素,特别是染色体异常,以助于选择最佳治疗方法。另外,将针对ANLL的分子缺陷,探索设计一个能抑制肿瘤干细胞或/和能促进肿瘤原始细胞分化的最佳方案。

参考文献

- [1] 杨纯正: 中华血液学杂志 1990, 11:161
- [2] 万景华: 中华血液学杂志 1989, 10:326
- [3] Preisler HD et al: Br J Haematol 1991, 79:390
- [4] Chitnis M et al: Sel Cancer Ther 1991, 7:165
- [5] Nooter K et al: Int J Cancer 1990, 45:263
- [6] 王文学等: 中华血液学杂志 1992, 13:326
- [7] 李玉峰: 中华血液学杂志 1990, 11:163
- [8] 杨天楹: 中华血液学杂志 1989, 10:438
- [9] Hollingshea L, Faulds D: Drugs 1991, 42:690
- [10] 卢家祥等: 中华血液学杂志 1990, 11:124

胰腺癌诊断和治疗进展

何亮家

上海医科大学附属中山医院

提要 胰腺癌是消化道难治的癌肿之一，它的发病率近年来有逐渐上升的趋势。胰腺癌的早期诊断方法尚有待继续研究。临床上发现的胰腺癌多数是中晚期，外科切除率和5年存活率仍令人失望。本文介绍了近年来国内外有关胰腺癌诊断和外科治疗方面的一些进展。

胰腺癌是消化道难治的癌肿之一，近数十年来在胰腺癌的诊断和治疗方面，尽管进行了很大努力，获得了不少进展，但依然存在二大难题亟待研究和解决：第一，胰腺癌的早期诊断问题。目前临床上遇到的胰腺癌多半已到中晚期，早期的病例常由于缺乏特异症状而被耽误诊断，因此胰头癌的切除率始终徘徊在26%上下，5年存活率不足10%；胰腺体尾癌的疗效更令人失望。要改变这种局面，关键在于研究出一种能诊断早期胰腺癌的方法。第二，合理的手术方式。胰腺位于上腹部腹膜后，紧邻十二指肠、胆总管、门静脉、下腔静脉和腹主动脉。癌的扩散和转移常累及上述组织。为了达到根治目的，Whipple于1935年倡行胰头十二指肠切除术，在半个多世纪中，不少外科家对此手术作出了改进。1981年Traverso提倡保留胃窦、幽门和十二指肠球部以改善胃功能和降低吻合口溃疡的发生率，Moosa (1979) 首创全胰切除术以克服癌肿多发性的危险和避免胰漏的发生。为了提高切除率，Fortner (1973) 就提出区域性胰切除术的概念，扩大了手术的范围以图广泛清除癌肿的扩散和转移。但是胰腺癌的生物学行为，象其它癌肿一样，受多种因素的影响，对于这些因素，目前所知尚少。因此，单纯扩大手术范围能否达到提高长期存活，仍然存在争论。为此，必须根据相同的分类分级标准和治疗方法进行集体协作研究，才

能获得客观的比较正确的结果。合理的手术必须有较高的治愈率(即5年存活率)和较低的手术死亡率。根据国内外文献报道，根治性胰十二指肠切除术后5年存活率，Mayo医院为5%，Lahey医院17%，北医大一院24%，济南军区总院14.3%。诚然，提高长期存活率，不仅仅是手术方式的问题，还涉及早期诊断和癌肿的辅助治疗手段。

胰腺癌的早期诊断

胰腺癌早期往往缺乏明显的特征性症状。何三光^[1]分析605例胰腺癌病例，有上腹饱胀不适症者占82.3%，黄疸27.4%，而空腹血糖升高占31%。为了发现早期胰腺癌，近年来国内外文献陆续报道了不少血清生化学和免疫学检测方法，但迄今尚无一种有效的特异性很高的检测方法可用来作为胰腺癌的筛选和普查。现在介绍几种常用的血清生化学和免疫学检测方法：

一、CA19-9 是胰腺癌重要的标记物，正常值37U/ml。何亮家等^[2]在49例胰腺癌中检测CA19-9浓度显著升高者45例(91.8%)，其中41例CA19-9浓度>120u/ml。5例在切除癌肿后2周至1月血清CA19-9浓度降至正常范围。裴东坡组的阳性率为86.67%。何三光组的阳性率为92%。田伏洲^[3]报道CA19-9对

胰腺癌的预后有价值。他在34例胰腺癌病例中发现,凡肿瘤 $>5\text{cm}$ 和不能切除者血清CA19-9浓度显著高于肿瘤 $<5\text{cm}$ 和可切除者,此外,11例在切除肿瘤后CA19-9浓度降低,7例降至正常,存活21.9月,4例并未降至正常范围仅存活8.7月,6例降低后又回升者均证实有复发。他发现CA19-9浓度的回升较CT复发者早2~9月。Malesci-A^[4]在110例有可疑症状者中检测CA19-9,浓度 $>40\text{u/ml}$ 45例,他认为CA19-9浓度正常者可排除胰腺癌,CA19-9浓度 $>120\text{u/ml}$ 即使临床上无黄疸也高度提示胰腺癌。

二、RNase C(核糖核酸酶同工酶)

正常值 $<250\text{u/ml}$ 。景在平等^[5]报道RNase C浓度在早期胰腺癌患者中明显高于晚期,特异性为90.26%,癌肿切除后2周血清RNase C浓度降低至正常范围,复发或转移时又重新升高,故作者认为RNase C对胰腺癌的早期诊断和预后有意义。

三、CEA癌胚抗原 79~92%的胰腺癌CEA浓度 $>2.5\text{ng/ml}$ 。但此法特异性较差,不能用作筛选之用。Ona发现CEA $>10\text{ng/ml}$ 时胰腺癌大半有转移。Barkin也证实CEA浓度较高时疾病有进展,而在癌肿切除后浓度降低。因此,CEA浓度似与胰腺癌的大小及预后有关。

四、 $\alpha_1\text{AT}$ (α_1 抗胰蛋白酶) Tountas发现胰腺癌病人的 $\alpha_1\text{AT}$ 浓度升高。何三光等^[6]报道 $\alpha_1\text{AT}$ 在胰腺癌病人中的阳性率为75.6%,敏感性为77.8%,特异性为85.7%。

五、PCAA C(结肠胰腺癌相关抗原)和PaA(胰腺特异性抗原) 赵晓晏^[2]报道这两种检测方法对胰腺癌的敏感性和特异性分别为70.98%、96.43%和80.65%、95.32%。两者联合检测时敏感性可高达96.97%和90.91%。

六、PCA(胰腺癌组织抗原) 孟济明^[7]报道396例检测结果,敏感性为78.2%,特异性为94.6%,PCA浓度 $\geq 300\text{u}$ 时对胰腺癌有诊断价值。

七、Span I(胰腺癌相关抗原) Span I

原药盒的界限值为 30u/ml 。王立明^[9]检测23例胰腺癌,19例胰腺癌良性疾病和21名正常人。对胰腺癌的敏感性为86.97%,良性疾病10.53%,而正常人无阳性,此法对胰腺癌的诊断有一定价值。

八、LAIT(白细胞粘附抑制试验) Ha-

lliday和Miller发现白细胞粘附玻璃的能力被肿瘤特异抗原所抑制。Russo发现90%胰腺癌的平均粘附指数 <-0.2 。Douglas发现局限性胰腺癌87%阳性,而转移癌仅50%阳性,Tataryn发现癌肿 $<5\text{cm}$ 时100%阳性,而较广泛的胰腺癌仅29%阳性。故此法似可用来选择可切除的癌肿。滕仁智^[10]报道24例胰腺癌阳性率为79.1%。

影像学诊断方法

B超、CT和MRI等无创伤性诊断技术的发展是发现位于腹腔深层胰腺肿瘤的重大突破,近10年来一些较早期胰腺癌都是通过这些检查方法发现后确诊的。

一、B超 为安全简便的检查方法,具有直接显示图象和可反复检查的优点,适用于胰腺癌的初步筛查,胰头癌的B超图象多为不规则肿大,回声减低和不均,常伴主胰管、胆总管及肝内胆管扩大,胆囊扩张,门静脉或下腔静脉受压,胰体尾癌多有包膜的等回声区或回声增强区,回声分布不均。肿瘤直径 $>2\text{cm}$ 时被发现的可能性较大。

近年来经内镜B超检查(EUS)迅速发展,可通过各种内镜插入B超探头,从而获得胆管壁、胰头、周围大血管的清晰图象。Yasada^[11],Snady^[12]均认为此法对评估癌肿范围和分级分期极为有用。Rosch^[13]研究37例胰腺功能性肿瘤病人发现39个直径 $0.5\sim 2.5\text{cm}$ 的肿瘤。他认为此法对肿瘤的定位比动脉造影更敏感。Glover^[14]也证实EUS的

敏感性远胜于CT和一般B超。

二、CT CT是显示胰腺肿瘤的较佳方法。主要表现：(1)胰腺内等密度肿块，中心可有不规则轮廓模糊的低密度区，为肿瘤坏死或液化的表现。(2)胰头部肿块可侵及或压迫胆管或胰管，引起扩张。(3)胰周脂肪层消失，周围较大血管受侵犯时血管壁模糊不清。(4)肝和腹膜后淋巴结可见转移。

三、MRI (磁共振显象) MRI是一门新兴的显象技术，除能提供解剖学的资料外，还能提供生化和功能改变的信号。胰腺癌的MRI表现：(1) T_1 时肿瘤部位呈低密度。(2) T_2 时度呈高密。Vallet^[15]认为，对发现较小的胰腺癌、胰周扩散MRI比CT好。Carrere^[16]则认为，对评估胰腺癌局部和区域扩散，MRI与CT相同，但对发现肝转移，MRI较CT略胜一筹。

四、ERCP (内镜逆行胆道胰管造影) 和 PTC (经皮穿刺胆管造影) 二者均为创伤性检查方法，有一定并发症，例如感染、出血和胆漏。ERCP可见(1)主胰管不规则狭窄，侧支破坏、断裂、稀疏和移位。(2)胆总管狭窄

梗阻。(3)造影剂外溢至肿瘤区。

PTC可见肝内外胆管扩张狭窄，充盈缺损。穿刺后置管引流(PTCD)可应用于术前减黄。

五、经皮细针穿刺细胞学检查 可在B超或CT指导下穿刺肿瘤，或在ERCP时抽取胰液行细胞学检查，有很高的确诊价值，方法简单安全。

上述各种诊断方法中，根据那种顺序能为胰腺癌的确诊提供最可靠的信息？Niederau C^[17]建议诊断顺序如下：

第一步骤 B超和CA19-9

如B超阴性或不确定而CA19-9浓度升高

第二步骤 CT

CT、B超阴性，CA19-9正常范围可排除胰腺癌，如CA19-9升高，B超和CT可疑

第三步骤 在B超或CT指导下作细针穿刺细胞学检查，如仍不能确诊

第四步骤 ERCP

应用现代影象技术和血清肿瘤标志物，可诊断直径2~3cm的胰腺癌，并可作出临床分期。

表 1 胰腺癌的临床分期

临 床 分 期	病 理 表 现
I ($T_1N_0M_0$)	T_1 癌肿在胰内，为单发性 N_0 无淋巴结转移 M_0 无远处血运转移
II ($T_2N_1M_0$)	T_2 癌肿已超出胰腺包膜侵及邻近胆总管十二指肠，或癌灶为多发性 N_1 第一站淋巴结转移
III ($T_3N_2M_0$)	T_3 癌肿侵及胃脾或后腹膜组织如 SMA 或 PV N_2 第二站淋巴结转移
IV ($T_4N_3M_1$)	T_4 癌肿侵犯如 T_3 N_3 第三站淋巴结转移 M_1 远处有血运转移如肝转移

参照 Hermreck (1974)和 Kopple (1979)

外科治疗

一、胰十二指肠切除术 (Whipple手术)

解剖学将胰腺分为胰头、胰体和胰尾三部分。从外科角度，胰腺被旁正中的峡部分为右胰和左胰。Whipple (1935) 倡行胰十二指肠

切除术治疗腺头癌，切除的范围包括右胰和峡部、胃窦、胆囊、部分胆总管、十二指肠。手术最困难的一步是切除门脉后的胰腺钩突，这是胰腺内缘与肠系膜上动脉之间一层深5~10

mm。宽6~8cm的纤维腺体组织，含有神经纤维、小动静脉和淋巴管。右肝动脉如起源于肠系膜上动脉时也在该处越过。为方便手术起见，可将门脉游离后向左拉开，充份显露肠系膜上

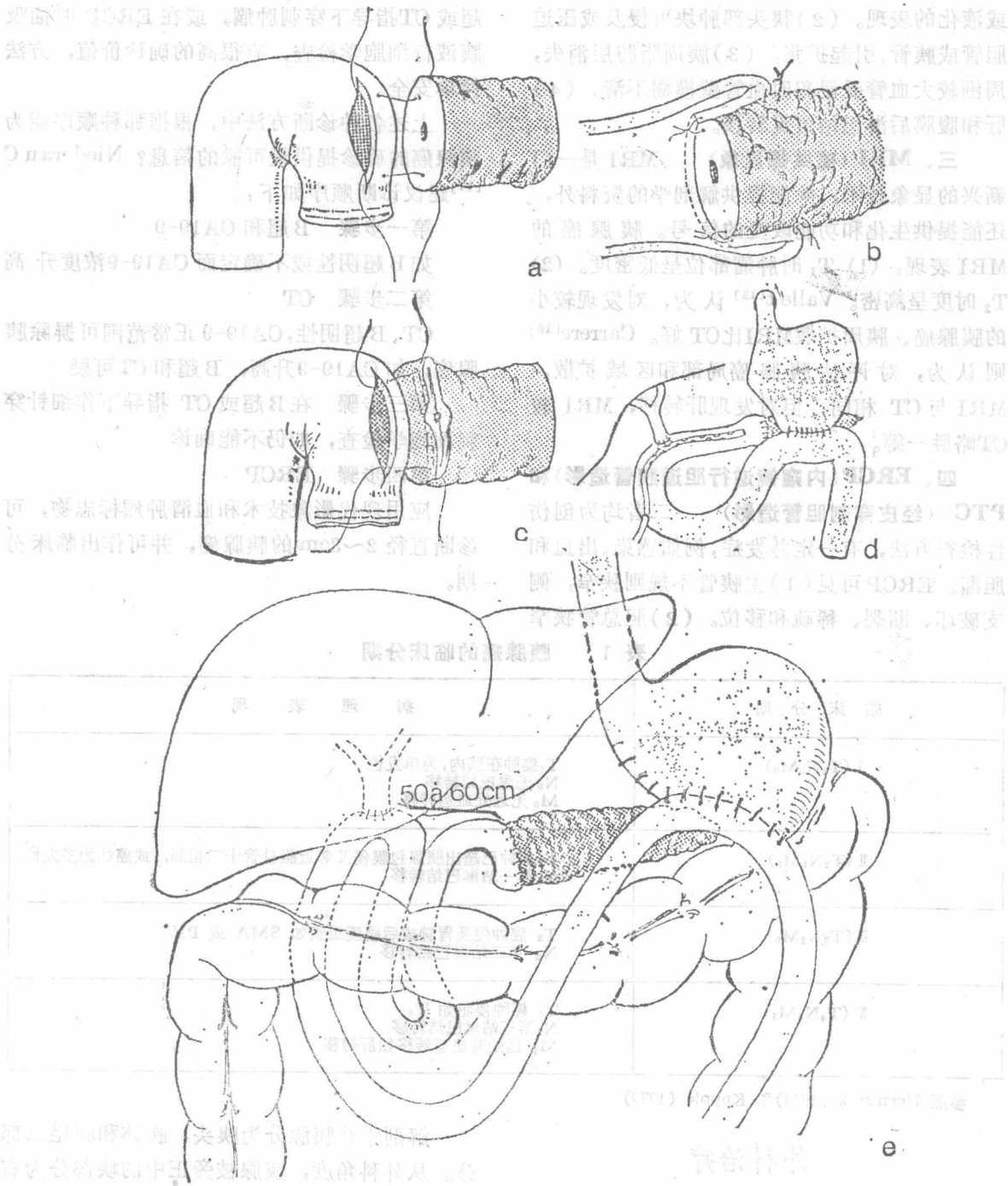


图 1 胰管吻合的各种方法。a. 端一侧吻合 b. 端一端吻合 c. Obertop法 d. Shiue法 e. Parc法

动脉，小心地逐步将这层增厚的组织完全切除。

在半个多世纪中，Whipple手术经历了不少改进。胰漏是Whipple手术后最危险的并发症，占总死亡率的40~60%。国内资料显示胰漏的发生率3.4~18.3%（国外资料10~67%）。为了防止胰漏的发生，对胰管的处理作了许多改进：（1）如胰管较粗，可与空肠侧壁粘膜作粘膜对粘膜吻合，吻合口内放导管作支架引流。（2）如胰管较细，可将胰残端套入空肠腔内。（3）胰管内注射栓塞剂后再将胰残端套入空肠腔内。（4）胰胃吻合。

Traverso^[19]提倡保留幽门、胃窦和十二指肠球部的胰十二指肠切除术，切除后将十二指

肠球部与空肠侧壁吻合。这种手术方式不利于幽门上下淋巴结的清除，仅适用于壶腹癌和胰腺癌Ⅰ期。术后常发生胃潴留，国内资料显示胃潴留的发生率：

北京协和医院	65例	21%
浙医大二院	25例	4%
西安医大一院	15例	53%

根据肿瘤外科观点，Whipple手术是不能令人满意的，因为20~25%的胰残端有癌细胞遗留。曾宪九^[18]也发现1/3的残胰有癌细胞，需要更广泛的切除。根据不完全统计，Whipple手术在国内已较广泛地开展，它的切除率，死亡率和5年存活率大致如下：

表 2 Whipple 手术的切除率、死亡率、5年存活率

单 位	例数	切除率%	死亡率%	5年存活率%
辽宁省肿瘤医院	18	66.6		
济南军区总院	112	17.58	10.7	
宁夏医学院	58	23.5		
白求恩国际和平医院	75	45		44.1
天津市第二中心医院	20		30	
昆明医学院一院	62		8	
福建漳州市医院	4		0	
山东医大附院	88		14.8	
沈阳军区总院	87		3.46	
哈医大附二院	52		13.48	
山东千佛山医院	59		5.0	
大连医学院附一院	40		5	
南京军区福州总院	50		0	

二、全胰切除术

Collins^[20]、Moosa倡行全胰切除术以克服胰腺癌病灶多发性的危险，且可避免胰漏并发症，关于胰腺癌多发性病灶，文献报道不一，

从24~38%，平均约 1/4（见表3）。

胰腺导管癌多发性的可能性更大。Somers^[21]等检查141例切除标本，发现41%有导管上皮增生，4例同时有增生、原位癌和侵入

表 3 胰腺癌多发性病灶的频率

作者	频率%
Herter	2.4
Hermreck	6.5
Shapiro	7
Solassol	10
Ihse	16
Pliam	19
Cubilla	21
Piorkowaki	23
Fortner	27
Van Heerden	31
Tryka	38

性癌，提示上皮增生可转化为侵入性癌，全胰切除术看来是符合肿瘤外科原则的。它的手术死亡率与 Whipple 手术大致相仿，且无发生胰漏的危险，唯一不足的是术后糖尿病的处理

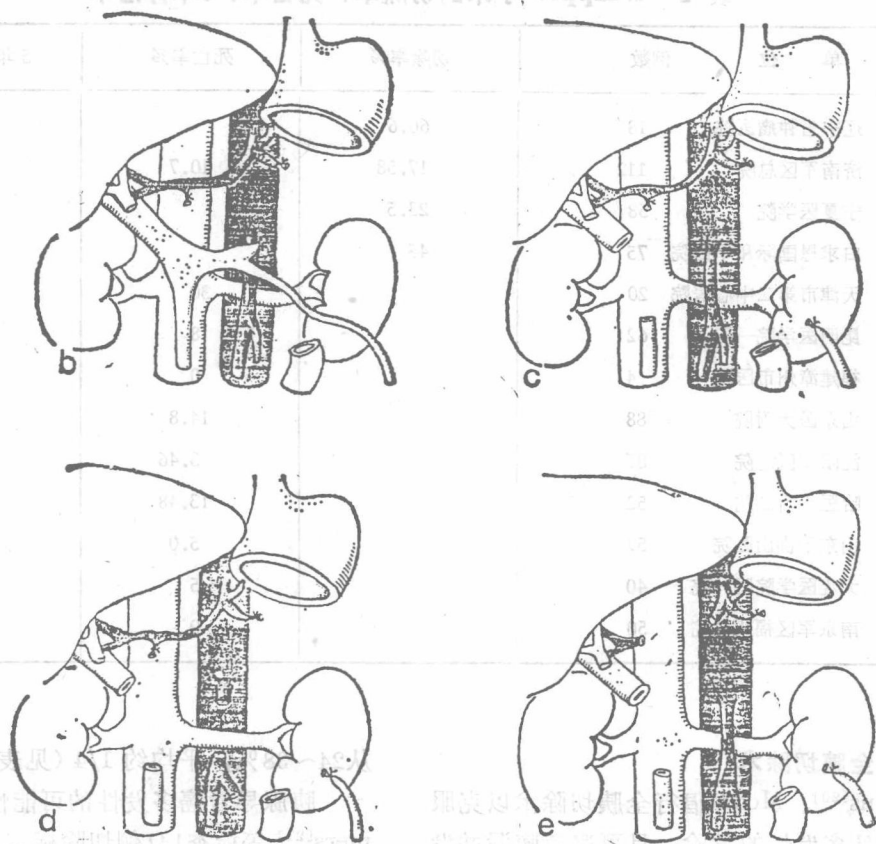
令人棘手。

三、次全胰十二指肠切除术

这一手术能避免全胰切除术后的糖尿病，但在多发性病灶时施行这一手术是否合理？Fortner^[22]的经验是，在左胰末端 5cm 内常无癌细胞病灶，且脾门淋巴结极少有转移。Cubilla 检查 21 例全胰切除标本也未发现脾门淋巴结转移。Baumel 等也主张次全胰切除和区域性淋巴结清除，胰管结扎或注射栓塞剂，残胰缝合而不吻合，即使有发生胰漏的可能，但不严重，常在 6 周内愈合。

四、区域性胰切除术

Fortner^[23]于 1973 年就介绍此手术，包括全胰十二指肠切除，脾切除和淋巴结清除。根据手术的范围，他又将手术分为 3 种型式：Fortner 0 式，Fortner I 式和 Fortner II 式。



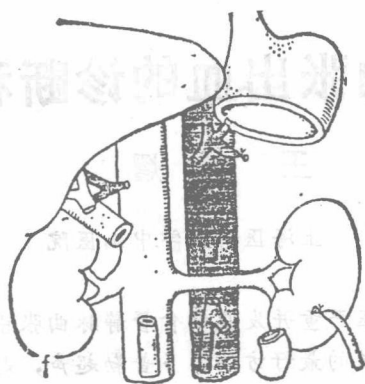


图2 Fortner手术的3种型式。b. Fortner 0式 c. Fortner I式 d. Fortner IIa式 e. Fortner IIb式 f. Fortner IIc式

淋巴结的清除包括1、2、3站淋巴结。胰癌侵犯门静脉和肠系膜上动脉也不是此手术的禁忌症。

(一)Fortner 0式手术 包括全胰十二指肠切除、脾切除、胆囊切除、胆管大部切除和胃大部切除，清除1、2、3站淋巴结。门静脉、肝动脉、腹腔动脉和肠系膜上动脉剥离干净。

(二)Fortner I式手术 切除脏器同0式，胰后门静脉主干切除，对端吻合。

(三)Fortner II手术又分3种亚型：

1. Fortner Ia 胰后门静脉和肠系膜上动脉切除，动脉对端吻合或移植自体静脉或人造血管，或与主动脉吻合。

2. Fortner Ib 切除一段肝动脉或整个腹腔动脉，再予以重建。

3. Fortner Ic 同时切除腹腔动脉和肠系膜上动脉，再予以重建。

根据Fortner^[22]的报道，他的手术时间为8~12小时，输血量约5L，手术后住院时间平均53天，手术死亡率16.6%，很多人对这种手术表示怀疑，认为是否符合肿瘤学的原则。作者认为，Fortner手术扩大了手术范围，提高了切除率，在他精湛的外科技术下，手术死

亡率仅为16.6%，不能不说是外科的奇迹，但能否提高5年存活率，则尚待更多的病例证实。

参考文献

- [1] 何三光：中华外科杂志 1987，7:393
- [2] 何亮家等：中华外科杂志 1987，25:609
- [3] 田伏洲：血清CA19-9对于胰腺癌的预后价值，第四届全国全军胰腺外科学术会议论文摘要汇编 1992，P 36
- [4] Malcesi A et al: Pancreas 1992，7:497
- [5] 景光平等：中华实验外科杂志 1991，8:1
- [6] 何三光等：有关胰腺癌早期诊断的探讨，第四届全国全军胰腺外科学术会议论文摘要汇编 1992，P 19
- [7] 孟济明等：中华消化杂志 1990，10:87
- [8] 赵晓晏等：中华内科杂志 1990，29:612
- [9] 王立明等：胰腺癌相关抗原 Span-I 抗原血清学检测对胰腺癌诊断意义的临床研究 内部资料
- [10] 滕仁智等：中国医科大学学报 1986，15:123
- [11] Yasuda K: Endoscopy 1992，May 24 Suppl 1:370
- [12] Snay H: Gastrointest Endosc 1992，38:27
- [13] Rosch T: N Engl J Med 1992，326:1721
- [14] Glover JR: Gut 1992，33:108
- [15] Vallet AD: Radiology 1992，183:87
- [16] Carrese F: J Radiol 1992，73:235
- [17] Niederau C: Pancreas 1992，7:66
- [18] 曾宪九：中国医学科学院学报 1985，7:77
- [19] Traverso LW: Ann Surg 1980，192:306
- [20] Collins: N Engl J Med 1966，74:599
- [21] Sommer SC: Gastroenterology 1954，27:629
- [22] Fortner JG: Cancer 1981，47:1712
- [23] Fortner JG: Surgery 1973，73:308

食管静脉曲张出血的诊断和治疗进展

王 吉 耀

上海医科大学中山医院

提要 作为肝硬化门静脉高压严重并发症的食管静脉曲张出血的诊断正在向无创伤检查方向发展,内镜仍是诊断食管静脉曲张的最好方法。多普勒超声,超声内镜,放射性核素显像,对于疗效评价和随访均有一定的价值。治疗方面的进展较多,作为治疗基石的外科分流手术已被许多非手术疗法替代,本文不仅综述了处理食管静脉曲张急性出血和对出血开展一级、二级预防的各种方法如内镜下注射硬化剂,外科手术及 β 受体阻滞剂,垂体后叶素,生长抑素的评价,还介绍了近年来开展的新技术如内镜下套扎曲张的食管静脉,经颈静脉内门体部分分流介入方法,小直径H形门体部分分流以及选择各种治疗手段的原则,并对今后该领域的科研提出建设性意见。

近十多年来,门静脉高压食管静脉曲张破裂出血的诊断和治疗手段有极大变化。诊断方面,内镜、血液动力学研究和影像学技术扩大了对肝及门脉循环的研究能力;治疗方面,血管活性药物的应用和内镜下硬化疗法改变了食管静脉曲张出血的处理,曾作为治疗基石的外科手术已显著减少。

诊断的进展

一、内镜 内镜仍为诊断食管静脉曲张的较好方法,1990年4月5~6日在意大利召开的欧洲12国、美国和加拿大参加的国际会议对食管静脉曲张的诊断与治疗进行讨论^[1],与会者一致认为对怀疑有食管静脉破裂出血的患者应做急诊胃镜术,记录出血的时间、有无活动性出血及新近出血的证据(白苔或有血凝块)。曲张的食管静脉应以大小分级,包括形态的描写,直径以mm为单位(或与张开的活检钳比较)。其他参数包括颜色,部位,外形及是否存在红色征。粗大曲张的静脉及曲张静脉壁上的红色征对预测曲张静脉出血有重要意义^[2]。

二、食管曲张静脉的内压测定 鉴于血液动力学的测定并不能预测哪些患者将对哪一种药物起反应,要了解患者对某种药物的治疗反应,必须测定门静脉或食管曲张静脉内的压力。经内镜细针穿刺可检测食管曲张静脉的内压^[3],但由于有创伤性,故不能作为常规的诊断手段。穿刺测压后,应立即注射硬化剂,以防止出血^[1]。

Fen^[4]等通过内镜,用微小敏感的压力测定器测量食管曲张静脉的压力,重复性好,故建议用此方法无创伤地测定曲张静脉的压力,以观察用药前后的压力变化。

三、多普勒超声 多普勒超声以其方便和无创伤的特点而被广泛应用,但它主要测定门静脉血流,从速率及横截面积估计流量,与金标准-血管造影比较的结果,提示前者并不能用来估计门脉压力^[5],血管造影常用于外科患者的手术前后,随着门脉高压食管静脉曲张的外科手术治疗日渐减少,用无创性影像学手段随访患者的需要增加,超声多普勒对这类患者的应用前景还有待于开发。

四、超声内镜 超声内镜(EUS)能显示绝大部分门脉系统的血管,曾被视为诊断门脉

高压的有效手段。但 EUS 不能测量血流情况,也不能显示红色征象(即内镜可见的能简单、准确地提示有出血倾向的标记);有时, EUS 不能显示内镜诊断的轻中度静脉曲张,诊断敏感性仅 50%,故诊断食管静脉曲张时 EUS 不及内镜。但 EUS 能较好地显示食管周围血管,对门脉高压患者的随访有很大价值。它能对硬化剂治疗后的疗效作出评价。如 EUS 显示了食管周围的小静脉,说明曲张静脉再出血的危险性增加。EUS 还能取代创伤性的热稀释法^[6],测量奇静脉的长度与管径,如与能测量血流流速的超声多普勒结合,是一种安全、无创、易重复的诊断方法。

五、放射性核素显像测定门静脉循环

放射性核素 ^{131}I 、 ^{133}Xe 、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 可经直肠吸收,故被用来测定门静脉循环,但由于大多数核素在直肠吸收后迅速通过肝脏,不能在肝脏停留,故不能广泛应用。 ^{201}Tl 有在肝细胞内滞留的优点,曾被作为理想的放射性核素,用于酒精性肝硬化患者门静脉循环的检测^[7],但由于其价格昂贵,来源困难,难以推广应用。上海医科大学中山医院首创用新一代心肌显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc-MI BI}$ 经直肠核素显像法测定门静脉侧枝循环血流,并将测定的心/肝核素比值与手术中测定的患者实际门静脉压力比较有正相关,得到的回归方程可以从心/肝核素比值推算出门静脉压力^[8]。该方法安全,操作简单,价廉,可作为无创性门脉压力检测手段,用于肝硬化门脉高压患者预后的评估及降门脉压力药物疗效的考核指标。

治疗的进展

一、急性食管静脉曲张出血的治疗

急性食管静脉曲张破裂出血的治疗目的是制止出血,预防肝功能恶化和处理与出血有关的并发症。食管静脉破裂出血是肝硬化患者的主要并发症和死亡原因,患者一旦出血,应收入监护病房,由消化科专业人员处理,立即做

急诊胃镜,一旦急性食管静脉出血的诊断明确,即可用硬化剂注射治疗。在患者刚入院,还未做内镜检查及注射硬化剂时,药物治疗和三腔管压迫均可作为暂时的止血手段^[9]。

可供使用的药物包括垂体后叶素、生长抑素及其同类物。垂体后叶素($0.4\text{u}/\text{min}$,连续静脉滴注24小时)通过降低肝静脉楔入压,造成肝静脉压力梯度,防止食管静脉出血,停药后24小时内测定结果无反跳^[10]。垂体后叶素与硝酸甘油合用,可降低前者对心血管的副作用。同济医科大学联合应用酚妥拉明与垂体后叶素,既降低了门静脉压力,又减少了副作用^[11]。

三甘赖氨酸加压素(Terlipressin)是合成的、在体内缓慢释放的血管加压素同类药^[12]。可维持一定的血浆加压素浓度,用法为2mg静脉注射,4~6小时一次。

生长抑素是从下丘脑和消化道分离出来的激素,对胃肠道激素有显著的选择性抑制作用,可降低门脉压力而产生止血作用。此外还能抑制胃酸分泌和血小板聚集,增强治疗作用^[13]。临床随机对照研究证实其降低门脉压力的作用优于垂体后叶素加硝酸甘油,比三腔管压迫^[14]和 H_2 受体拮抗剂更有效;还对硬化剂注射后注射部位的出血有止血作用,副作用少。有人建议患者入院后应立即静脉点滴生长抑素,直到进行硬化剂治疗;并建议在硬化剂注射后的5天内连续使用生长抑素,渡过再出血的高危期^[15]。但生长抑素在血浆中半衰期短,仅2~3分钟,需连续滴注。合成的生长抑素同类药—善得定(Sandostatin)是一种稳定的长效剂,在血浆中的半衰期为113分^[13];Huang等^[16]比较了善得定与垂体后叶素对肝硬化伴食管静脉破裂出血患者的止血效果,6小时止血率分别为75%和61.9%,24小时持续止血率为60%与33.3%;而且善得定组患者需要的输血量少,副作用少。现认为善得定是治疗食管静脉急性出血较有效的药物,但因价格昂贵,限制了其被广泛应用。Walker^[17]用随机双盲对照法比较 Terlipressin 和生长抑素对33例肝硬