

## 胰液分子生物学检测诊断胰腺癌研究进展

李淑德, 蒋斐, 李兆申

### ■背景资料

胰腺癌恶性程度高, 早期诊断困难。目前临床上常用的血清肿瘤标记物(如CA19-9)检测与影像学(如CT, MR)检查仍不能解决其早期诊断问题。胰液作为极有意义的研究对象, 具有高度的组织专一性。胰腺癌95%以上起源于胰管上皮, 且癌细胞比正常细胞黏附力弱, 容易剥离出现在胰液中, 因而通过收集胰液进行分子生物学检测对诊断具有重要意义。近年来这方面的研究正在增加。

李淑德, 蒋斐, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

李淑德, 1995年上海第二军医大学博士, 教授, 主任医师, 主要从事胰腺癌基础和临床研究。

通讯作者: 李淑德, 200433, 上海市长海路174号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科。lishude57@126.com

电话: 021-25074719

收稿日期: 2007-05-18 修回日期: 2007-08-25

### Progress in molecular biological diagnosis of pancreatic carcinoma by detection in pancreatic juice

Shu-De Li, Fei Jiang, Zhao-Shen Li

Shu-De Li, Fei Jiang, Zhao-Shen Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Shu-De Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, 174 Changhai Road, Shanghai 200433, China. lishude57@126.com

Received: 2007-05-18 Revised: 2007-08-25

### Abstract

The early diagnosis of pancreatic carcinoma is very difficult, although molecular biological diagnosis by detection in pancreatic juice has promise. This article reviews progress in this area that includes analysis of oncogenes (*k-ras*), tumor suppressor gene (*p53*), telomerase activity and proteomes in human pancreatic juice.

Key Words: Molecular biology; Diagnosis; Pancreatic juice; Pancreatic carcinoma

Li SD, Jiang F, Li ZS. Progress in molecular biological diagnosis of pancreatic carcinoma by detection in pancreatic juice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(26): 2768-2771

### 摘要

胰腺癌早期诊断十分困难, 预后极差。近年胰液分子生物学检测对胰腺癌早期诊断带来了希望, 包括胰液的癌基因、抑癌基因、端粒酶活性、蛋白质组学分析等。本文综述了上述研究进展。

关键词: 分子生物学; 诊断; 胰液; 胰腺癌

李淑德, 蒋斐, 李兆申. 胰液分子生物学检测诊断胰腺癌研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15(26): 2768-2771

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2768.asp>

### 0 引言

胰腺癌恶性程度高, 转移早, 早期诊断困难, 手术切除率与5 a生存率低。目前临床上常用的血清肿瘤标记物(如CA19-9)检测与影像学(如CT, MR)检查仍不能解决其早期诊断问题。胰液作为极有意义的研究对象, 具有高度的组织专一性, 其蛋白质含量丰富, 不但可以体现胰腺外分泌功能, 还包含了疾病状态下病变组织及其微环境所特有的分泌入胰液的蛋白质。胰腺癌95%以上起源于胰管上皮, 且癌细胞比正常细胞黏附力弱, 容易剥离出现在胰液中, 因而通过收集胰液进行分子生物学检测对诊断有重要意义。近年这方面的研究正在增加, 本文就此作一综述。

### 1 癌基因(*k-ras*基因)检测

Bos *et al*<sup>[1]</sup>分析人体肿瘤中*k-ras*基因点突变的发生率, 发现其在胰腺癌中发生率最高(阳性率70%-90%), 其中以*k-ras* 12密码子点突变最常见。1993年Tada *et al*<sup>[2]</sup>首先在胰腺癌患者的胰液中检测*k-ras*基因点突变, 突变率为50%-100%, 平均72%(98/137)。Ha *et al*<sup>[3]</sup>对胰液上清与沉淀部分同时进行*k-ras*基因突变检测, 发现胰腺癌( $n = 19$ )与慢性胰腺炎患者( $n = 25$ )胰液上清*k-ras*基因突变率分别为89%和28%, 胰液沉淀部分突变率分别为79%和20%, 认为胰液上清与沉淀部分联合检测可提高胰腺癌诊断率。Boadas *et al*<sup>[4]</sup>对胰腺癌( $n = 40$ )和慢性胰腺炎( $n = 50$ )患者胰液同时进行细胞学与*k-ras*基因突变检测, 阳性率分别为27%和44%, 在11例细胞学阴性的胰腺癌中, 有4例患者*k-ras*基因突变阳性。因取材太小无法进行细胞学诊断的2例患者中, 有1例*k-ras*基因突变阳性, *k-ras*基因突变检测诊断早期胰腺癌1例; 慢性胰腺炎胰液*k-ras*基因突变率为16%(8/49), 其中1例

发生癌变. 认为对出现 $k-ras$ 基因突变的慢性胰腺炎患者, 应视为胰腺癌高危人群定期进行随访. Queneau *et al*<sup>[5]</sup>检测36例慢性胰腺炎患者胰液,  $k-ras$ 基因突变率为27.8%, 其中2例患者分别在随访的第7个月和第17个月时发生癌变, 而无突变者未出现癌变( $P<0.03$ ), 认为 $k-ras$ 基因突变是发生胰腺癌的危险因素. Lu *et al*<sup>[6]</sup>采用PCR-RFLP法对201例患者胰液中 $k-ras$ 基因进行分析(其中76例分别被手术、病理、临床确诊为胰腺癌), 发现 $k-ras$ 基因点突变检出率为87.8%(36/41), 在胰腺良性疾病中为23.5%(4/17)( $P<0.0005$ ), 诊断的特异性、准确性和敏感性分别为76.5%(13/17)、84.5%(49/58)和87.8%(36/41).

尽管 $k-ras$ 基因点突变主要见于胰腺癌, 但胰腺良性疾病中也有 $k-ras$ 基因突变<sup>[5]</sup>. 在胰腺癌众多的癌基因中,  $k-ras$ 突变被认为是出现于胰腺癌发生的早期. 胰液中 $k-ras$ 基因突变对胰腺癌的特异性, 报道尚不一致. 对出现胰液 $k-ras$ 基因突变阳性的慢性胰腺炎患者长期随访结果, 提示突变可能存在假阳性结果<sup>[7]</sup>. 因此, 胰液 $k-ras$ 基因点突变作为诊断胰腺癌的标志物, 仍需大样本前瞻性研究证实<sup>[8]</sup>.

## 2 抑癌基因(p53基因)检测

$p53$ 基因的失活与胰腺癌的发生发展密切相关. Yamaguchi *et al*<sup>[9]</sup>用PCR-SSCP法检测26例经手术证实胰腺癌患者胰液 $p53$ 基因突变, 其中11例检出 $p53$ 基因的突变(占42.3%). 突变位点均位于外显子5, 6, 7, 8区内, 而16例慢性胰腺炎患者的胰液中未检测到 $p53$ 基因的突变. 认为 $p53$ 基因突变在胰腺癌中有较高的特异性. Sawabu *et al*<sup>[10]</sup>报道, 胰腺癌患者胰液中 $p53$ 基因突变率为4%-50%, 慢性胰腺炎胰液中未检测到 $p53$ 基因突变; 在细胞学诊断阴性的15例胰腺癌中有7例(47%)存在 $p53$ 基因突变. Lu *et al*<sup>[6]</sup>对201例患者采用PCR-SSCP方法对胰腺癌胰液中的 $p53$ 基因突变进行分析(其中76例分别被手术、病理、临床确诊患胰腺癌), 结果显示在胰腺癌患者胰液中 $p53$ 基因突变率为47.4%(18/38), 诊断特异性为87.5%, 认为 $p53$ 基因突变可作为诊断胰腺癌或鉴别慢性胰腺炎的指标. Lohr *et al*<sup>[11]</sup>检测66例慢性胰腺炎患者胰液,  $p53$ 基因突变率为7.5%, 这些患者胰液肿瘤细胞学检测均为阴性, 在切除标本中未见到癌细胞或癌前病变; 对患者随访( $26\pm3$ )mo, 无1例患者出现癌变.

总之, 胰液中 $p53$ 基因突变率虽较 $k-ras$ 基因

之降低, 但特异性较强, 是诊断胰腺癌有价值的分子生物学指标.

## 3 端粒酶活性检测

自1994年Kim建立TRAP方法检测端粒酶活性以来, 对端粒酶在细胞增殖及恶性病变中的重要作用有了更深入的研究, 发现恶性肿瘤组织中端粒酶活性存在高表达. Uehara *et al*<sup>[12]</sup>在ERP下收集胰腺癌( $n=10$ ), 慢性胰腺炎( $n=3$ )和胰腺正常对照个体( $n=3$ )的胰液, 并对胰液中端粒酶活性(TRAP法, 以端粒酶活性 $>5.0$ 为临界值)进行检测, 发现端粒酶活性对胰腺癌诊断的敏感性为80%, 特异性为100%, 阳性预测值为100%, 阴性预测值为75%. Seki *et al*<sup>[13]</sup>报道, 胰腺癌、慢性胰腺炎及正常对照个体胰液中端粒酶催化亚单位(hTERT)mRNA表达存在显著差异, 分别为88%( $n=17$ ), 17%( $n=12$ )和0%( $n=7$ ). 认为胰液hTERT mRNA表达是胰腺癌和慢性胰腺炎鉴别的重要指标. Sawabu *et al*<sup>[10]</sup>报道, 胰腺癌与慢性胰腺炎患者胰液中端粒酶活性阳性率分别为 $>80\%$ 和 $<20\%$ , 与上述结果相似. Mizumoto *et al*<sup>[14]</sup>报道, 胰腺癌、慢性胰腺炎及胰腺腺瘤患者胰液中端粒酶活性阳性率分别为83.3%( $n=24$ ), 0%( $n=23$ )和4.3%( $n=23$ ). Ohuchida *et al*<sup>[15]</sup>的研究结果显示, 胰液中hTERT mRNA定量测定对区分胰腺癌和导管内乳头状黏液瘤(IPMN)更有价值, 当hTERT mRNA特异性设为100%, 两者的区分敏感性为43.55%, 较肿瘤细胞学区分的敏感性(22%)显著提高. Ohuchida *et al*<sup>[16]</sup>认为, 通常用于测定端粒酶活性的TRAP法并不适合临床应用, 因为存在操作复杂、测定时间长、受检测标本中存在PCR反应抑制物的影响等, 而杂交保护测定与TRAP联合(TRAP/HPA)应用, 可使敏感性提高1000倍.

总之, 胰液端粒酶活性对胰腺癌有较高的敏感性和特异性, 是诊断胰腺癌重要的分子指标. 但应注意的是, 许多胰腺癌患者胰液中因癌细胞数目较少而使端粒酶活性较低. 当应用TRAP法使检测敏感性增高后, 来自淋巴细胞的端粒酶也能被检测出来, 从而使检测的特异性降低<sup>[14]</sup>.

## 4 分子生物学标记联合检测

为克服单项分子生物学指标检测存在敏感性、特异性上的不足, 大多数学者对上述指标采用联合检测的方法. Yamaguchi *et al*<sup>[9]</sup>报道, 单独检测胰液中 $p53$ 基因诊断的敏感性较低, 如联合检

### ■ 研发前沿

胰腺癌的基因诊断是当今研究的热点. 所选研究材料中血清所含成分复杂, 特异性较差, 检查组织学而存在创伤性, 取材较为困难. 因此对胰液进行分子生物学检测, 有可能克服上述不足, 提高胰腺癌的早期诊断率.

### ■创新盘点

国内外文献对胰液进行分子生物学研究报道,内容相对单一,即仅对某一基因进行检测。本文对胰液中癌基因、抑癌基因、端粒酶、蛋白质组学的研究进行综述比较,在小结中提出自己的观点,对从事这方面的研究者具有一定的指导作用。

### ■应用要点

本文指出对胰液单一的分子生物学检测存在敏感性和特异性不足,联合检测可提高诊断的敏感性和特异性,特别是胰液蛋白质组学的研究将有助于发现胰腺癌新的特异性标记物。

测 $k-ras$ 基因则敏感性可提高到92%,特异性为100%。Yan *et al*<sup>[17]</sup>对146例患者胰液标本进行基因联合检测,胰腺癌( $n = 57$ )、慢性胰腺炎( $n = 67$ )和胆管结石(正常对照)患者( $n = 61$ )  $k-ras$ 基因突变率分别为54%, 34%和21%,  $p53$ 基因突变率分别为42%(20/48), 4%(2/49)和0%(0/49);高水平( $>12\%$ )  $p16$ 基因启动子甲基化检出率分别为62%(26/42), 8%(2/26)和13%(3/24);  $p53$ 基因突变或高水平 $p16$ 基因启动子甲基化在胰腺癌、慢性胰腺炎与胆管结石阳性率分别为80%(29/36), 13%(3/22)和13%(3/24)。认为联合检测可提高胰腺癌与上述良性疾病的鉴别。Wang *et al*<sup>[18]</sup>对胰液上清与沉淀部分同时行 $k-ras$ 与 $p53$ 基因突变检测,胰腺癌患者胰液上清 $p53$ 基因与 $k-ras$ 基因突变率分别为42.9%(9/21)和81%(17/21),胰液沉淀部分突变率分别为28.6%和71.4%; 25例慢性胰腺炎患者胰液上清与沉淀部分均未检出 $p53$ 基因突变,而 $k-ras$ 基因突变率分别为28%和20%;胰液上清与沉淀部分联合检测,胰腺癌患者 $p53$ 基因突变率上升到52.4%(11/21),且细胞学阴性的胰腺癌患者46%(7/15)被检测到。Myung *et al*<sup>[19]</sup>联合检测31例胰液 $k-ras$ 基因突变率与端粒酶活性,胰腺癌患者( $n = 12$ )  $k-ras$ 基因突变率为75%,慢性胰腺炎( $n = 11$ )为27%,正常对照组( $n = 8$ )未发现突变;胰腺癌患者端粒酶阳性率为92%,慢性胰腺炎为18%。两项指标同时检测,特异性为100%。朱萱 *et al*<sup>[20]</sup>对58例胰腺癌高危患者内镜抽取的纯胰液行细胞学、 $k-ras$ 基因点突变及端粒酶活性联合检测,5例胰液中发现可疑恶性细胞(8.62%),点突变阳性率为37.9%,端粒酶活性弱阳性13.8%,3例均阳性6.89%。 $k-ras$ 基因点突变及端粒酶活性两者阳性12.06%。Tada *et al*<sup>[21]</sup>对经ERCP获取的胰液进行 $k-ras$ 基因突变检测,并与EUS-FNA获取组织检测结果进行比较,发现胰液 $k-ras$ 基因突变率为63%(12/19),EUS-FNA获取组织突变率为77%(20/26)。EUS-FNA细胞学诊断阳性率为62%(16/26),若与FNA穿刺物 $k-ras$ 基因突变联合检测,诊断的阳性率为81%(21/26);上述两项指标再与胰液 $k-ras$ 基因突变联合检测,诊断的阳性率增加到88%(23/26)。Futakawa *et al*<sup>[22]</sup>联合检测胰腺癌患者胰液 $k-ras$ 基因点突变、胰液CA19-9与CEA水平,发现胰液 $k-ras$ 基因点突变率较胰腺良性病显著增加( $P = 0.0448$ ), $k-ras$ 基因点突变对诊断的阳性预测值为83%;多变量分析显示,胰液 $k-ras$ 基因点突变、胰液CA19-9与CEA水平是诊断胰腺癌的

独立指标,3者联合检测诊断的准确性达90%。刘晓川 *et al*<sup>[23]</sup>对32例临床与手术证实的胰腺癌患者ERCP胰液收集标本行PCR-SSCP分析,发现 $k-ras$  12密码子点突变率为56.3%,且与肿瘤的大小相关( $P < 0.05$ ); $k-ras$  12密码子点突变阳性与阴性表达病例3 a复发率分别为66.7%和33.3%。高血清CA19-9水平且 $k-ras$  12密码子点突变阳性病例3 a复发率为69.2%,低血清CA19-9水平且 $k-ras$  12密码子点突变阳性病例3 a复发率为20%( $P < 0.05$ )。认为联合检测 $k-ras$  12密码子点突变及血清CA19-9水平可作为胰腺癌术后复发的有效指标。

### 5 蛋白质组学研究

应用蛋白质组学分析胰液中的蛋白成分和检测生物学标记为胰腺癌的早期诊断提供了有用的手段。Rosty *et al*<sup>[24]</sup>用蛋白质芯片和SELDI-MS技术对胰腺癌( $n = 15$ )和胰腺良性病患者( $n = 7$ )的胰液进行了比较,发现67%胰腺癌患者胰液样品中有分子质量为16 570 Da的蛋白表达,而只有1例其他胰腺疾病患者出现此种蛋白表达。蛋白质芯片免疫测定确定这种蛋白为HIP/PAP-1(hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated-protein 1)。进一步定量ELISA检测胰腺癌患者( $n = 53$ )和胰腺良性病患者( $n = 45$ )胰液中HIP/PAP-1水平,发现胰腺癌患者胰液中HIP/PAP-1较胰腺良性病患者显著增高,其敏感性和特异性分别为75%和87%,认为胰液中的HIP/PAP-1可作为胰腺癌诊断的标志物。Gronborg *et al*<sup>[25]</sup>应用液相色谱和串联色谱(LC-MS/MS)分析胰腺癌患者的胰液蛋白质变化,共分离出170种蛋白质,其中包括已知的胰腺癌肿瘤标记物(如CEA, MUC1)。同时,他们对胰腺癌患者胰液中突出高表达的HIP/PAP和lipocalin 2以及先前未见报道的肿瘤排斥抗原pg96和azurocidin等蛋白也进行了详细研究,并鉴定出一种与HIP/PAP有85%同源性的新蛋白质,命名为PAP-2。作者认为上述在胰液中被确定的蛋白质可作为胰腺癌早期诊断的新蛋白标记物。

总之,胰液的分子生物学检测为胰腺癌的早期诊断提供了新的途径。单一的分子生物学检测存在敏感性和特异性的不足,联合检测(如胰液上清和沉淀部分同时检测; $k-ras$ 基因, $p53$ 基因突变,端粒酶活性联合检测)可提高诊断的敏感性和特异性。胰液蛋白质组学的研究使胰腺癌的早期诊断出现了希望,将有助于发现胰腺癌新的特异性标记物。

## 6 参考文献

- 1 Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 4682-4689
- 2 Tada M, Omata M, Kawai S, Saisho H, Ohto M, Saiki RK, Sninsky JJ. Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 2472-2474
- 3 Ha A, Watanabe H, Yamaguchi Y, Ohtsubo K, Wang Y, Motoo Y, Okai T, Wakabayashi T, Sawabu N. Usefulness of supernatant of pancreatic juice for genetic analysis of K-ras in diagnosis of pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2001; 23: 356-363
- 4 Boadas J, Mora J, Urgell E, Puig P, Roca M, Cusso X, Capella G, Lluís F, Farre A. Clinical usefulness of K-ras gene mutation detection and cytology in pancreatic juice in the diagnosis and screening of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1153-1159
- 5 Queneau PE, Adessi GL, Thibault P, Cleau D, Heyd B, Mantion C, Carayon P. Early detection of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: diagnostic utility of a K-ras point mutation in the pancreatic juice. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 700-704
- 6 Lu X, Xu T, Qian J, Wen X, Wu D. Detecting K-ras and p53 gene mutation from stool and pancreatic juice for diagnosis of early pancreatic cancer. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1632-1636
- 7 Furuya N, Kawa S, Akamatsu T, Furihata K. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gene mutation detected in pancreatic juice. *Gastroenterology* 1997; 113: 593-598
- 8 Teich N, Mossner J. Molecular analysis of pancreatic juice: a helpful tool to differentiate benign and malignant pancreatic tumors? *Dig Dis* 2004; 22: 235-238
- 9 Yamaguchi Y, Watanabe H, Yrdiran S, Ohtsubo K, Motoo Y, Okai T, Sawabu N. Detection of mutations of p53 tumor suppressor gene in pancreatic juice and its application to diagnosis of patients with pancreatic cancer: comparison with K-ras mutation. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1147-1153
- 10 Sawabu N, Watanabe H, Yamaguchi Y, Ohtsubo K, Motoo Y. Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28: 263-267
- 11 Lohr M, Muller P, Mora J, Brinkmann B, Ostwald C, Farre A, Lluís F, Adam U, Stubbe J, Plath F, Nizze H, Hopt UT, Barten M, Capella G, Liebe S. p53 and K-ras mutations in pancreatic juice samples from patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 734-743
- 12 Uehara H, Nakaizumi A, Tatsuta M, Baba M, Takenaka A, Uedo N, Sakai N, Yano H, Iishi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Okada S, Kakizoe T. Diagnosis of pancreatic cancer by detecting telomerase activity in pancreatic juice: comparison with K-ras mutations. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2513-2518
- 13 Seki K, Suda T, Aoyagi Y, Sugawara S, Natsui M, Motoyama H, Shirai Y, Sekine T, Kawai H, Mita Y, Waguri N, Kuroiwa T, Igarashi M, Asakura H. Diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by detection of human telomerase reverse transcriptase messenger RNA in pancreatic juice with sample qualification. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1976-1981
- 14 Mizumoto K, Tanaka M. Genetic diagnosis of pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 39-44
- 15 Ohuchida K, Mizumoto K, Yamada D, Yamaguchi H, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M, Tanaka M. Quantitative analysis of human telomerase reverse transcriptase in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2066-2069
- 16 Ohuchida K, Mizumoto K, Ishikawa N, Sato N, Nagai E, Yamaguchi K, Takaishi H, Ide T, Tanaka M. A highly sensitive and quantitative telomerase activity assay with pancreatic juice is useful for diagnosis of pancreatic carcinoma without problems due to polymerase chain reaction inhibitors: analysis of 100 samples of pancreatic juice from consecutive patients. *Cancer* 2004; 101: 2309-2317
- 17 Yan L, McFaul C, Howes N, Leslie J, Lancaster G, Wong T, Threadgold J, Evans J, Gilmore I, Smart H, Lombard M, Neoptolemos J, Greenhalf W. Molecular analysis to detect pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk groups. *Gastroenterology* 2005; 128: 2124-2130
- 18 Wang Y, Yamaguchi Y, Watanabe H, Ohtsubo K, Motoo Y, Sawabu N. Detection of p53 gene mutations in the supernatant of pancreatic juice and plasma from patients with pancreatic carcinomas. *Pancreas* 2004; 28: 13-19
- 19 Myung SJ, Kim MH, Kim YS, Kim HJ, Park ET, Yoo KS, Lim BC, Wan Seo D, Lee SK, Min YI, Kim JY. Telomerase activity in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer may be complementary to K-ras mutation. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 708-713
- 20 朱萱, 李弼民, 陈兴玲, 张昆和, 陈江, 张小茜. 胰液细胞学及肿瘤相关标志物联合检测在胰腺癌诊断中的价值. *江西医药* 2006; 41: 343-345
- 21 Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N, Shiratori Y, Omata M. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2263-2270
- 22 Futakawa N, Kimura W, Yamagata S, Zhao B, Ilsoo H, Inoue T, Sata N, Kawaguchi Y, Kubota Y, Muto T. Significance of K-ras mutation and CEA level in pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 63-71
- 23 刘晓川, 孟垂华, 刘铁夫, 梁桃. 胰液K-ras密码子点突变联合血清CA19-9水平的胰腺癌复发关系的研究. *临床消化病杂志* 2006; 18: 95-97
- 24 Rosty C, Christa L, Kuzdzal S, Baldwin WM, Zahurak ML, Carnot F, Chan DW, Canto M, Lillemo KD, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins M. Identification of hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein I as a biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma by protein biochip technology. *Cancer Res* 2002; 62: 1868-1875
- 25 Gronborg M, Bunkenborg J, Kristiansen TZ, Jensen ON, Yeo CJ, Hruban RH, Maitra A, Goggins MG, Pandey A. Comprehensive proteomic analysis of human pancreatic juice. *J Proteome Res* 2004; 3: 1042-1055

## ■同行评价

本文总结了近年来胰液中的分子标记物检测和诊断胰腺癌的研究进展, 内容丰富, 结构严谨, 层次分明, 有较好的临床指导作用。

编辑 程剑侠 电编 何基才