

# 胰腺癌早期诊断的研究进展\*

马福林 王新刚 综述 王琛\*\* 审校

(兰州大学第二医院普通外科, 兰州 730030)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2020)04-0358-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.04.017

胰腺癌是预后极差的侵袭性疾病,起病隐匿,早期诊断率低,生存率低,是最为恶性的肿瘤之一<sup>[1]</sup>。由于胰腺位于腹膜后,胰腺癌早期症状并不明显,早期诊断胰腺癌十分困难<sup>[2]</sup>。胰腺癌患者诊断时多已达局部晚期,不可切除,或有远处转移,约 55% 发生远处转移时才确诊为胰腺癌<sup>[1,2]</sup>。预计到 2030 年,胰腺癌将成为西方国家第二大肿瘤致死性疾病<sup>[3]</sup>。当前,研究问题主要集中于识别高危人群以进行筛查和预防,并通过影像学技术的创新和新的肿瘤标志物的研发对胰腺癌进行早期诊断<sup>[4]</sup>。本文对胰腺癌危险因素、影像学检查、实验室检查等方面的诊断进展做一综述。

## 1 危险因素

日本 2016 版胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)临床指南<sup>[5]</sup>指出,PDAC 的危险因素包括胰腺癌家族史、遗传性胰腺癌综合征、胰腺并发症[糖尿病,慢性胰腺炎,导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN),胰腺囊肿,肥胖],生活方式(吸烟、过量酒精摄入),职业因素。Kanno 等<sup>[6]</sup>的研究显示,在 200 例早期 PDAC 中,32% 合并糖尿病,31% 吸烟,26% 合并 IPMN,15% 酒精摄入,13% 有慢性胰腺炎,6.5% 肥胖,4.5% 有胰腺癌家族史。Illés 等<sup>[7]</sup>报道新发 2 型糖尿病胰腺癌发生率为 2.78% (3/108)。Bosetti 等<sup>[8]</sup>分析国际胰腺癌病例对照联盟的 12 项研究,包括 6507 例胰腺癌和 12 890 例正常对照,结果显示,与从未吸烟者相比,既往和目前吸烟者的 OR 值分别为 1.2 (95% CI: 1.0 ~ 1.3)、2.2 (95% CI: 1.7 ~ 2.8),且胰腺癌发病风险随着吸烟数量的增加而增加 ( $P < 0.0001$ )。庞天舒等<sup>[9]</sup>对 1274 例胰腺癌和体检的 2956 名无肿瘤病史的健康

人的胰腺癌危险因素进行分析,得出吸烟、大量饮酒、慢性胰腺炎、慢性胆囊炎、胆囊切除术、糖尿病及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低是胰腺癌患病的独立危险因素(均  $P < 0.001$ ),而且在吸烟与慢性胰腺炎的患者中,患病风险随多个危险因素的叠加而提高( $P < 0.001$ )。黄爱等<sup>[10]</sup>回顾性分析 936 例胰腺癌和 832 例年龄、性别匹配的未合并肿瘤、消化系统及激素代谢异常类疾病的正常对照,结果显示,超重与肥胖、胰腺癌家族史、胰腺炎病史、糖尿病家族史是胰腺癌发生的独立危险因素,其中新发糖尿病胰腺癌发病风险提高 4.9 倍( $OR = 4.90$ , 95% CI: 1.59 ~ 15.08)。

## 2 影像学检查

目前并没有标准的影像学筛查程序<sup>[11]</sup>。诊断主要基于影像学资料,如 CT、MRI、内镜超声(endoscopic ultrasound, EUS)、内镜超声引导细针穿刺活检(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)、内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP),以及腹腔镜探查<sup>[12-14]</sup>。日本胰腺癌早期检测研究组(JEDPAC)<sup>[6]</sup>回顾性统计 14 个中心按照第 6 版日本胰腺癌分类指南经术后组织病理检查确诊的 200 例早期胰腺癌患者的影像学资料,B 超、CT、MRI、EUS 的诊断准确度分别为 67.5% (135/200)、98% (196/200)、86.5% (173/200)、86.5% (173/200),其中 CT、EUS、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)等检查结果提示早期胰腺癌主要表现为主胰管(main pancreatic duct, MPD)扩张或不规则狭窄,认

\* 基金项目:兰州大学第二医院“萃英科技创新计划”(CY2017-BJ04)

\*\* 通讯作者, E-mail: chenwang@lzu.edu.cn

为 MPD 扩张是早期诊断的最主要影像学表现。鉴于此, Kanno 等<sup>[15]</sup> 推荐, 对于无症状和无法直接诊断为胰腺癌的患者, 有必要进行 EUS、ERCP、EUS-FNA 等检查以明确诊断。Canto 等<sup>[16]</sup> 采用 CT、MRI 及 EUS 对 216 例胰腺癌高风险个体进行诊断, 最终确诊依据临床表现、影像学、细胞学和病理学结果, 结果三者对病变的检出率分别为 11.1% (24/216), 33.3% (72/216), 42.6% (92/216), 显示 EUS 的优势性。吴丽权等<sup>[17]</sup> 回顾经细胞学或组织病理学证实的 75 例胰腺占位的 EUS-FNA 资料, EUS-FNA 诊断 PDAC 的敏感性为 77.8% (42/54), 特异性为 100% (21/21)。但由于 EUS 操作不便及诊断结果受操作者技术水平影响较大, 常作为可疑胰腺癌患者细针穿刺活检的一部分, 不作为诊断的第一选择, 仍然以 CT 作为标准的诊断手段<sup>[14]</sup>。内镜下鼻胰管引流 (endoscopic nasopancreatic drainage, ENPD) 进行连续胰液抽吸细胞学检查 (serial pancreatic juice aspiration cytologic examination, SPACE) 对胰腺癌的早期诊断具有极大的价值<sup>[15,18,19]</sup>。JEDPAC<sup>[6]</sup> 回顾性分析 14 个中心共 200 例早期胰腺癌的细胞学检测结果, SPACE 在 0 期胰腺癌中的检出率达 72.2% (26/36), EUS-FNA 组样本量少, 6 例中诊断出 1 例 (16.7%), 提示 SPACE 在早期胰腺癌诊断中的优势。但 SPACE 导管的置入位置及大小仍需多中心大样本前瞻性临床研究<sup>[18]</sup>。

鉴于以上影像学改变, Hanada 等<sup>[18]</sup> 建议早期胰腺癌的诊断应该致力于用 EUS 或 MRCP 识别 MPD 狭窄或扩张, 此外, 管径异常周围的低回声区、小囊性病变及 CT 中的高度脂肪变对诊断早期胰腺癌同样有很重要的作用。Yamashita 等<sup>[19]</sup> 认为 EUS 诊断有胰腺病变后需行 EUS-FNA, 鉴于 EUS-FNA 在小病变中会出现假阴性结果, 因此在明确有胰腺病变但是 EUS-FNA 诊断为阴性结果时, 需行对比增强内镜超声 (contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound, CH-EUS) 检查确诊; 当病变在 CH-EUS 上显示低回声时, 需再次进行 EUS-FNA 检查; 在 MPD 扩张和局部狭窄、管径改变和分支胰管扩张时, 如 EUS 无法检出病变, 可以考虑采用 ENPD 收集胰液细胞进行胰腺原位癌的诊断。日本 2016 版 PDAC 临床指南<sup>[5]</sup> 中, 修订委员会 97.4% 的委员认为, 直径  $\leq 1$  cm 的胰管扩张和囊性病变可认定为胰腺癌的间接表现; 对于超声和动态 CT 无法描述的肿物, 指南建议行 EUS 或 MRCP; 经 EUS 发现的肿物可行 EUS-FNA; 当发现有局部胰管狭窄、管径改变以及分支胰管扩张时, 建议行 ERCP 检查并行胰液细胞学分析。Matsubayashi 等<sup>[20]</sup> 从危险因素、筛查高危个体、影像学、病理学和肿瘤标志物方面早期诊断胰腺

癌, 重点突出胰管管径改变及胰腺肿瘤细胞在胰腺癌早期诊断中的价值, 并强调临床医师重视偶然发现的价值。胰腺癌综合诊治中国专家共识 (2014 年版)<sup>[21]</sup> 制定了具体的多学科诊治流程。同时, 2017 年胰腺癌多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识<sup>[22]</sup> 中强调多学科协同诊疗的重要性, 较 Matsubayashi 等<sup>[20]</sup> 的推荐方案更加详细、全面, 因此我们推荐多学科联合早期诊断胰腺癌, 并适当兼顾胰管管径改变及肿瘤细胞的诊断价值。

### 3 实验室检查

CA19-9 已应用于临床多年, 但其敏感性、特异性相对较低, 不能满足临床实际需要。目前主要采用液体活检技术 (liquid biopsy) 对循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) [又称无细胞 DNA (cell-free DNA, cfDNA)]、外泌体 (exosome)、蛋白质和肿瘤代谢物、微小 RNA (miRNA) 等潜在标志物进行研究, 以筛选适合早期诊断的生物标志物<sup>[11,13]</sup>。考虑到 CA19-9 在胰腺癌诊断中有限的特异性及敏感性, 我们建议未来的分子标志物应与 CA19-9 及影像学资料联合用于胰腺癌的诊断与治疗。

#### 3.1 CTC

包含 CTC 和 ctDNA 在内的液体活检技术是肿瘤诊断、监测、治疗的新型微创技术<sup>[23]</sup>。CTC 经肿瘤病灶分泌并释放入血, 每  $10^6 \sim 10^9$  个血细胞中仅存在 1 个 CTC<sup>[24]</sup>。运用液体活检技术检测血液中 CTC 和 ctDNA 可用于肝癌的早期诊断、治疗、预后等<sup>[25]</sup>。Soyano 等<sup>[26]</sup> 报道 1 例胰腺癌复发患者由于无法进行活组织检查确认, 采用 CTC 检测确诊。Liu 等<sup>[27]</sup> 分析 112 例胰腺癌患者 cfDNA 的短突变碎片, 使胰腺癌检测的敏感性和准确性分别达 80%、100%, 提供了一种基于 cfDNA 碎片大小诊断胰腺癌的液体活检的新证据。Cristiano 等<sup>[28]</sup> 对包括 34 例胰腺癌在内的 208 例癌症患者进行全基因组 cfDNA 检测, 其中 152 例被检出, 敏感性达 73%, 而 215 名正常对照中只有 4 例被误诊, 特异性达 98%。CTC 和 cfDNA 筛查为胰腺癌早期诊断提供一种微创的方式。CTC 技术包括细胞富集和细胞识别两步<sup>[29]</sup>。但是, 鉴于不同类型胰腺肿瘤的分子标志物类型、细胞、DNA、外泌体和分子靶点等均存在异质性, 以及 CTC 在血液中极低的数量, 故对于其诊断仍存在相当的困难。改进 CTC 的检测和分离技术并对肿瘤附近血液的研究具有潜在价值<sup>[13,25,29]</sup>。

#### 3.2 基因组学、蛋白组学和 miRNA

PDAC 高通量筛查和第二代基因测序致力于筛选胰腺癌早期诊断的分子标志物, 有望提高胰腺癌

的诊断和治疗水平。PDAC 中最常突变的基因是 *KRAS*、*CDKN2A*、*TP53* 以及 *SMAD4*, 研究最多的是 *KRAS* 基因突变<sup>[30]</sup>。胰腺癌代谢组学研究显示出潜在前景,但是尚需大样本多中心的深入研究寻找特异标志物并加以证实<sup>[31]</sup>。Zhou 等<sup>[32]</sup>利用质谱分析方法分析 140 例胰腺癌标本组织微阵列,筛选出 AGP1 在胰腺癌组织中高表达并且与预后不良显著相关( $HR = 2.22, 95\% CI: 1.30 \sim 3.79, P = 0.004$ ),与 CA19-9 联合应用后敏感性 & 特异性均高于单用 AGP1 (敏感性由 86.5% 提高至 88.5%, 特异性由 82.4% 提高至 97.1%)。Xu 等<sup>[33]</sup>的研究显示, CA19-9 与 B7-H4 联合应用优于单一检测[曲线下面积 CA19-9 为 0.869 (95%  $CI: 0.815 \sim 0.912$ ), B7-H4 为 0.958 (95%  $CI: 0.920 \sim 0.981$ ), CA19-9 联合 B7-H4 为 0.976 (95%  $CI: 0.944 \sim 0.992$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )], 且 B7-H4 在判断胰腺癌预后方面比 CA19-9 价值更高[曲线下面积 CA19-9 为 0.575 (95%  $CI: 0.499 \sim 0.648$ ), B7-H4 为 0.708 (95%  $CI: 0.636 \sim 0.773$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )]。COL6A1 用于判断胰腺癌的转移和预后同样有前景<sup>[34]</sup>。miRNA 作为筛选胰腺癌早期诊断标志物的新领域,已有研究证实其潜在价值。Xu 等<sup>[35]</sup>设计特异性识别 miRNA 的探针,与靶标 miRNA 结合,通过纳米通道技术识别 miRNA 信号,达到早期检测胰腺癌的目的。Ansari 等<sup>[36]</sup>提出对包括外泌体在内的各标本进行全基因组学和蛋白组学的研究模式;同时,鉴于联合诊断的高特异性、敏感性 & 准确率,建议进行肿瘤标志物间的联合诊断。

### 3.3 外泌体

外泌体是由多种细胞分泌的一种 50 ~ 150 nm 大小的细胞外囊泡,其内包含蛋白、核酸、脂质等物质,通过对其进行纯化并对所包含成分的检测分析,能够指导疾病的诊断和治疗<sup>[37~40]</sup>。Melo 等<sup>[37]</sup>2015 年发表的研究评估 190 例 PDAC 患者和 100 例健康对照者外泌体中磷脂酰肌醇蛋白多糖 1 (glypicans 1, GPC1) 的表达,结果 PDAC 患者 GPC1 表达明显高于健康对照者( $P < 0.0001$ )。Tao 等<sup>[39]</sup>通过液相色谱质谱法 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 在胰腺癌外泌体中筛选出 3 种与其分期相关的脂质异常:溶血卵磷脂 (LysoPC) 22:0, 磷脂酰胆碱 (PC) ( $P - 14:0/22:2$ ) 和磷脂酰乙醇胺 (PE) ( $16:0/18:1$ ), 其中 PE ( $16:0/18:1$ ) 与总生存期显著相关( $P = 0.0131$ )。Nakamura 等<sup>[40]</sup>提取 35 例经病理或细胞学诊断为 PDAC 和 8 例经病理或临床标准诊断为慢性胰腺炎患者胰液外泌体中的 miRNA-21 和 miRNA-155,并收集胰液细胞进行分析,三者诊断的准确率分别为 83% (29/35)、89% (31/35)、

74% (26/35)。胰液外泌体 miRNA 与胰液细胞学联合诊断,准确率达 91% (32/35)。不足之处在于样本量相对较少,未能对 IPMN 进行诊断分析。外泌体检测给胰腺癌的早期诊断提供了新的思路,当前存在的问题在于缺乏分离血液标本中肿瘤细胞来源的外泌体的特异方法<sup>[37]</sup>。

### 3.4 DNA 甲基化

DNA 甲基化可作用于细胞表观遗传修饰而产生效应。肿瘤抑制基因启动子区 CpG 岛的高甲基化可导致基因下调、基因沉默或异常的翻译后修饰,这些都可能引起肿瘤的发生。利用 DNA 甲基化标记物以非侵入方式识别可靠性较高的早期检测标记物有潜在的前景<sup>[41]</sup>。ADAMTS1 和 BNC1 启动子甲基化可作为胰腺癌早期诊断的敏感生物标志物。Eissa 等<sup>[41]</sup>的研究中上述基因在 PDAC 中的阳性率分别为 87.2% (34/39) 和 64.1% (25/39), 当 ADAMTS1、BNC1 和 CA19-9 联合应用时,其敏感性可达 97.4% (38/39),提示联合诊断的价值。

## 4 展望

传统的诊断模式已不足以早期诊断胰腺癌并进行早期干预,其对胰腺癌诊疗的价值需要重新思考并加以改进。基于以上不足以及现有研究的进展,我们认为胰腺癌的早期诊断需要综合病史、危险因素、影像学资料以及实验室资料等多因素进行判断,并重视多学科诊断的价值。当存在胰腺癌危险因素时,需要适当侧重对此类人群的诊断,个体与国家医疗系统共同参与制定和实施相应的筛查诊疗方案<sup>[20]</sup>。影像学方面的早期诊断,除常规关注点外,需关注胰腺导管管径的改变。实验室检查应该重视胰腺癌细胞的液体活检。除此之外,仍需通过高通量技术进行基因及蛋白组学的研究,寻找适合不同类型胰腺癌早期诊疗的分子标志物。鉴于胰腺癌的临床表现缺乏特异性,基于目前研究,我们认为,单一标志物很难进行早期诊断。故未来研究需要在寻找特异标志物的基础上进一步研究,探索新型标志物与传统标志物 CA19-9 更好的联合方案,以提高胰腺癌早期诊断的敏感性和特异性。

## 参考文献

- 1 Shi S, Yao W, Xu J, et al. Combinational therapy: new hope for pancreatic cancer? *Cancer Lett*, 2012, 317(2): 127 - 135.
- 2 Hung Y, Hsu M, Chen L, et al. Alteration of epigenetic modifiers in pancreatic cancer and its clinical implication. *J Clin Med*, 2019, 8(6). pii: E903.
- 3 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and

- pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913 – 2921.
- 4 Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(6): 333 – 348.
- 5 Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2016 from the Japan Pancreas Society. *Pancreas*, 2017, 46(5): 595 – 604.
- 6 Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol*, 2018, 18(1): 61 – 67.
- 7 Illés D, Terzin V, Holzinger G, et al. New-onset type 2 diabetes mellitus: a high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatol*, 2016, 16(2): 266 – 271.
- 8 Bosetti C, Lucentiforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1880 – 1888.
- 9 庞天舒, 曹利平, 林天宇, 等. 胰腺癌相关危险因素多因素分析. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(10): 962 – 966.
- 10 黄爱, 沈薇. 胰腺癌患者危险因素及其临床意义分析. *重庆医学*, 2018, 47(8): 1064 – 1067.
- 11 Zhang X, Shi S, Zhang B, et al. Circulating biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: facts and hopes. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3): 332 – 353.
- 12 Bünger S, Laubert T, Roblick UJ, et al. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(3): 375 – 389.
- 13 Buscail E, Maulat C, Muscarei F, et al. Liquid biopsy approach for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers*, 2019, 11(6). pii: E852.
- 14 Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2024 – 2040.
- 15 Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Advances in early detection of pancreatic cancer. *Diagnostics*, 2019, 9(1). pii: E18.
- 16 Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 796 – 804.
- 17 吴丽权, 郭文, 李跃, 等. 内镜超声引导下细针抽吸术对胰腺导管腺癌的预测及诊断价值. *南方医科大学学报*, 2018, 38(10): 1171 – 1178.
- 18 Hanada K, Minami T, Shimizu A, et al. Roles of ERCP in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Diagnostics*, 2019, 9(1). pii: E30.
- 19 Yamashita Y, Kitano M, Ashida R. Value of endoscopy for early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Dig Endosc*, 2019 Jun 20. [Epub ahead of print].
- 20 Matsubayashi H, Ishiwatari H, Sasaki K, et al. Detecting early pancreatic cancer: current problems and future prospects. *Gut Liver*, 2019 Apr 23. [Epub ahead of print].
- 21 中国临床肿瘤学会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版). *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(10): 970 – 980.
- 22 杨尹默, 田孝东. 胰腺癌多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(1): 35 – 36.
- 23 Lee JS, Park SS, Lee YK, et al. Liquid biopsy in pancreatic ductal adenocarcinoma: current status of circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Oncol*, 2019, 13(8): 1623 – 1650.
- 24 Ferreira MM, Ramani VC, Jeffrey SS. Circulating tumor cell technologies. *Mol Oncol*, 2016, 10(3): 374 – 394.
- 25 Ye Q, Ling S, Zheng S, et al. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 114.
- 26 Soyano AE, Baldeo C, Kasi PM. Adjunctive use of circulating tumor DNA testing in detecting pancreas cancer recurrence. *Front Oncol*, 2019, 9: 46.
- 27 Liu X, Liu L, Ji Y, et al. Enrichment of short mutant cell-free DNA fragments enhanced detection of pancreatic cancer. *EBioMedicine*, 2019, 41: 345 – 356.
- 28 Cristiano S, Leal A, Phallen J, et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature*, 2019, 570(7761): 385 – 389.
- 29 丁善航, 修典荣. 胰腺癌循环肿瘤细胞的富集、鉴定方法及预后的评估价值. *中国微创外科杂志*, 2019, 19(7): 617 – 621.
- 30 Imaoka H, Sasaki M, Hashimoto Y, et al. New era of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition: next-generation sequencing by endoscopic ultrasound-guided sampling for pancreatic cancer. *J Clin Med*, 2019, 8(8). pii: E1173.
- 31 Long NP, Yoon SJ, Anh NH, et al. A systematic review on metabolomics-based diagnostic biomarker discovery and validation in pancreatic cancer. *Metabolomics*, 2018, 14(8): 109.
- 32 Zhou Q, Andersson R, Hu D, et al. Alpha-1-acid glycoprotein 1 is upregulated in pancreatic ductal adenocarcinoma and confers a poor prognosis. *Transl Res*, 2019, 212: 67 – 79.
- 33 Xu X, Xiao Y, Hong B, et al. Combined detection of CA19-9 and B7-H4 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Cancer Biomark*, 2019, 25(3): 251 – 257.
- 34 Owusu Ansah K, Song G, Chen R, et al. COL6A1 promotes metastasis and predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol*, 2019, 55(2): 391 – 404.
- 35 Xu J, Liao K, Fu Z, et al. A new method for early detection of pancreatic cancer biomarkers: detection of microRNAs by nanochannels. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2634 – 2640.
- 36 Ansari D, Torén W, Zhou Q, et al. Proteomic and genomic profiling of pancreatic cancer. *Cell Biol and Toxicol*, 2019, 35(4): 333 – 343.
- 37 Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature*, 2015, 523(7559): 177 – 182.
- 38 Pan BT. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*, 1985, 101(3): 942 – 948.
- 39 Tao L, Zhou J, Yuan C, et al. Metabolomics identifies serum and exosomes metabolite markers of pancreatic cancer. *Metabolomics*, 2019, 15(6): 86.
- 40 Nakamura S, Sadakari Y, Ohtsuka T, et al. Pancreatic juice exosomal microRNAs as biomarkers for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(7): 2104 – 2111.
- 41 Eissa MAL, Lerner L, Abdelfatah E, et al. Promoter methylation of ADAMTS1 and BNC1 as potential biomarkers for early detection of pancreatic cancer in blood. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 59.

(收稿日期: 2019-09-25)

(修回日期: 2020-02-05)

(责任编辑: 王惠群)