

广西医科大学

硕士学位论文

237例腹水病例临床分析

姓名：项涛

申请学位级别：硕士

专业：内科学（消化内科）

指导教师：陈远能

20080101

主要英文缩写

英文缩写	英文全称	中文全称
CA125	carbohydrate antigen125	糖类抗原 125
CA19-9	carbohydrate antigen19-9	糖类抗原 19-9
CEA	carcino-embryonic antigen	癌胚抗原
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱氢酶
SAAG	Serum-ascitic albumin gradient	血清-腹水白蛋白梯度
SLE	systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮

广西医科大学研究生学位论文独创性声明

秉承学校严谨的学风与优良的科学道德，本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，不包含本人或他人已申请学位或其他用途使用过的成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了致谢。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切责任。

论文作者签名： 项涛

指导教师签名： 陈纪光

日期： 2018.5.26

广西医科大学保护知识产权说明

本人完全了解广西医科大学有关保护知识产权的规定，即：研究生在校攻读学位期间，博士后工作人员、人才小高地工作人员在校工作期间，论文工作的知识产权单位属广西医科大学。本人保证在校期间和离校后，发表或使用论文工作成果时署名第一作者单位均为广西医科大学。学校有权保留论文，允许论文被查阅和借阅；学校可以公布论文的全部或部分内容，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文。

论文作者签名： 项涛

指导教师签名： 陈纪光

日期： 2018.5.26

237 例腹水病例临床分析

摘要

目的 总结 237 例腹水病例的临床特点,以期为以腹水为主要表现的疾病提供诊断思路和诊断方法。

方法 回顾性分析了 2003 年 10 月-2007 年 6 月 237 例腹水病例的临床资料。

结果 237 例腹水病例中确诊病因主要是肝硬化(43.04%),癌性腹水(32.49%),结核性腹膜炎(16.88%),其它病因(7.59%); 癌性腹水中消化系统肿瘤占 68.83%。4 组之间腹水有核细胞数差别、腹水 LDH(lactate dehydrogenase 乳酸脱氢酶)、腹水葡萄糖浓度平均值差别具有统计学意义;但血清 CA125、CA19-9、CEA 浓度平均值差别无统计学意义;腹水 CA125、CA19-9 浓度在良恶性腹水中差别不大;而腹水 CEA 浓度在良恶性腹水中有一定差别。

结论 1、本研究腹水的病因诊断前三位依次为肝硬化、癌性腹水、结核性腹膜炎,癌性腹水以消化道肿瘤占多数。2、血清 CA125、CA19-9、CEA 及腹水 CA125、CA19-9 检测对良恶性腹水诊断没有意义,但腹水 CEA 检测对良恶性腹水诊断有一定意义。

关键词 腹水, 病因, 消化道肿瘤, CA125、CA19-9、CEA

CLINICAL ANALYSIS IN 237 PATIENTS WITH ASCITES

ABSTRACT

Objective It is the direction for us to diagnose by studying the clinical features of ascites.

Methods Retrospective analysis is performed in 237 in-patients with ascites in October, 2003-June, 2007.

Results 237 patients with ascites are analyzed according to the diagnostic criteria in hospital, hepatic cirrhosis (43.04%), ascites of malignant tumor (32.49%), tuberculous peritonitis (16.88%), others (7.59%), malignant tumor in digestive canal is 68.83% of malignant tumor .The difference of the number of nucleated cell, LDH and Glu in ascites in 4 groups is statistical significant, CA125,CA19-9 and CEA in blood are not statistical significant, there is no difference of CA125,CA19-9 in ascites, but the CEA in ascites exists.

Conclusions 1, The main of etiological factors of 237 in-patients are hepatic cirrhosis, ascites of malignant tumor, tuberculous peritonitis, malignant tumor in digestive canal is the main of ascites of malignant tumor. 2, One of CA125,CA19-9 and CEA in blood, or one of CA125,CA19-9 in ascites isn't significant for us to differential diagnose, but the CEA in ascites

is significant.

KEY WORDS ascites, etiological factor, malignant tumor in digestive canal , CA125 , CA19-9 , CEA

前言

腹水是消化内科的一种较为常见的临床病症,腹水的常见病因为肝硬化、恶性肿瘤和结核性腹膜炎等,其中居第一位的为肝硬化性腹水,有学者报道约占 46%^[1]。另有资料显示^[2],疑难性腹水中癌性腹水比例最大(63.6%),其次为结核性腹膜炎腹水(21.1%),本文主要分析 237 例腹水病例临床特点,为以腹水为主要表现的疾病提供诊断思路和方法。

对象和方法

1、对象 收集广西医科大学第一附属医院2003年10月-2007年6月以腹水为主要症状的住院病例,入院时有明确病因者不入选。共237例符合入选条件,其中男152例,女85例,平均年龄 49 ± 15 岁,最大85岁,最小17岁。

2、诊断方法 住院后所有患者根据临床症状、生化检查、内镜检查、影像学、细胞学和病理学而确诊,各自符合各病种诊断标准,结核性腹膜炎采用排它性诊断,同时诊断性抗结核治疗有效确诊。按照病因分为4组,分别为肝硬化性腹水组、癌性腹水组、结核性腹膜炎腹水组和其它性质腹水组来分析237例患者的病因及临床特点。

3、统计学方法 统计学资料运用SPSS13.0统计软件进行处理(方差分析q检验、成组设计的多样本比较秩和检验、行列表资料的精确概率法、行列表资料的 χ^2 检验)。血及腹水指标均以入院第一次为准,实验所得数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, $P<0.05$ (双侧)有统计学意义。

结果

1、 腹水病因 237 例腹水病例中，肝硬化性腹水 102 例（43.04%），癌性腹水 77 例（32.49%），结核性腹膜炎腹水 40 例（16.88%），其它性质腹水 18 例（7.59%）。肝硬化性腹水患者平均年龄 52 ± 11 岁，癌性腹水组患者平均年龄 52 ± 15 岁，结核性腹膜炎腹水患者平均年龄 36 ± 18 岁，其它性质组患者平均年龄 50 ± 15 岁。结核性腹膜炎腹水组平均年龄较其他各组小。237 例腹水病例其病因诊断及构成比见表 1 及图 1；癌性腹水组病因见表 2，其它性质组腹水病因见表 3。

表 1 237 例腹水病例的病因分类

组别	例数 (%)	男	女	平均年龄
肝硬化性	102 (43.04)	75	27	52 ± 11
癌性	77 (32.49)	49	28	52 ± 15
结核性	40 (16.88)	19	21	36 ± 18
其它性质	18 (7.59)	9	9	50 ± 15
合计	237 (100.0)	152	85	49 ± 15

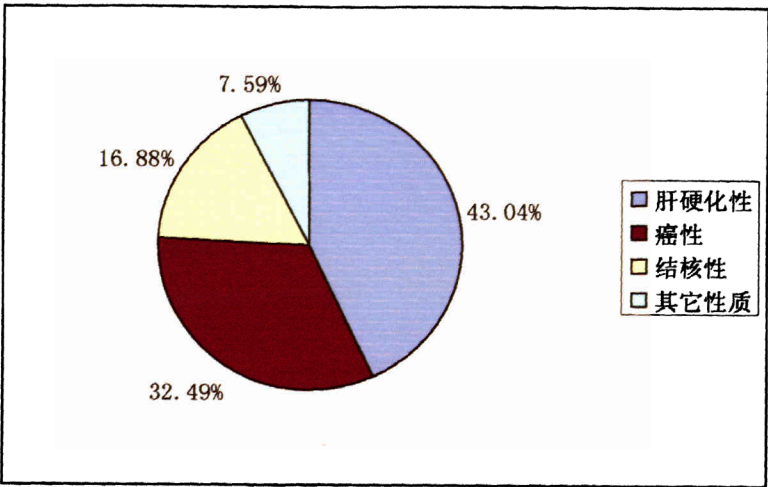


图 1 237 例腹水病例病因构成比

表 2 77 例癌性腹水病例的病因

病因	例数	%
原发性肝癌	38	49.35
食管癌	1	1.30
胃癌	10	12.98
贲门癌	1	1.30
结肠癌	2	2.60
胆管癌	1	1.30
肺癌	2	2.60
病灶不明腹腔转移癌	13	16.88
卵巢畸胎瘤	1	1.30
卵巢癌	3	3.90
恶性组织细胞病	2	2.60
腹膜间皮瘤	2	2.60
肾癌	1	1.30
合计	77	100.0

表 3 18 例其它性质腹水病例的病因

病因	例数	%
原发性甲减	1	5.56
低 T3、T4 综合征	1	5.56
弥漫性毒性甲状腺肿术后	1	5.56
酒精性肝炎	2	11.11
结缔组织疾病 (SLE、皮肌炎、干燥综合征)	5	27.78
脂肪肝	1	5.56
慢乙肝	1	5.56
原发性腹膜炎	2	11.11
慢性肾炎	3	16.67
低蛋白血症	1	5.56
合计	18	100.0

2、 伴随临床表现 在前三组腹水病因的病例中，发热38例，其中肝硬化性腹水11例，癌性腹水6例，结核性腹膜炎腹水21例；腹痛51例，其中肝硬化性腹水13例，癌性腹水22例，结核性腹膜炎腹水16例；压痛65例，其中肝硬化性腹水19例，癌性腹水27例，结核性腹膜炎腹水19例；反跳痛17例，其中肝硬化性腹水2例，癌性腹水9例，结核性腹膜炎腹水6例；体重下降78例，其中肝硬化性腹水22例，癌性腹水39例，结核性腹膜炎腹水17例；腹泻17例，其中肝硬化性腹水10例，癌性腹水5例，结核性腹膜炎腹水2例；腹部包块6例，其中肝硬化性腹水0例，癌性腹水5例，结核性腹膜炎腹水1例。三组病例其伴随症状、体征等临床表现比较见表4：肝硬化性组的伴随腹泻率分别为9.80%，在三组中最高；结核性腹水组伴随发热、腹痛、压痛、反跳痛率最高，分别为52.50%、40%、47.50%、15%；癌性组体重下降最高，达50.65%，也明显高于其他两组。

表 4 肝硬化性、癌性、结核性腹膜炎腹水病例伴随临床表现比较

组别	发热	腹痛	压痛	反跳痛	体重下降	腹泻	腹部包块
肝硬化性	10.78%	12.75 %	18.63%	1.96%	21.57%	9.80%	0.00%*
癌性	7.79%	28.57%	35.06%	11.69%	50.65%	6.49%	6.49%
结核性	52.50%	40.00%	47.50%	15.00%	42.50%	5.00%	2.50%

精确概率法：发热、腹痛、反跳痛：3 组两两之间 $P<0.05$ 腹泻、腹部包块：癌性、结核性之间 $P>0.05$ (*肝硬化性不参与)

χ^2 检验：压痛、体重下降：3 组两两之间 $P<0.05$

3、腹水性质与腹水病因的关系：237 例腹水病例中各组腹水常规、生化指标及 SAAG（Serum-ascitic albumin gradient 血清-腹水白蛋白梯度）见表 5。

表 5 237 例腹水病例各腹水常规、生化指标及 SAAG

组别	腹水有核细胞数($10^6/L$)**	腹水 LDH(u/L)**	腹水葡萄糖(mmol/L)&	SAAG (g/L)
肝硬化性	100.48±104.25	78.73±108.66	8.04±2.33	12.20±8.04
癌性	968.23±1117.48	327.27±403.09	5.90±1.83	-3.01±16.15
结核性	1475.90±2212.96	358.71±311.02	5.47±2.17	-20.70±11.31
其它性质	555.60±904.72	76.33±54.68	6.03±1.07	8.25±7.37

**为用秩和检验：腹水有核细胞数：肝硬化性与（癌性、结核性）比较 $P<0.05$ （其它性质组病例过少不参与比较）

LDH 浓度：（肝硬化性、其它性质）与（癌性、结核性）比较 $P<0.05$

&为用 q 检验：腹水葡萄糖浓度：肝硬化性与（癌性、结核性、其它性质）比较 $P<0.05$

4、血清及腹水肿瘤标志物的检测与腹水病因的关系：237例腹水病例中各组患者其血清及腹水肿瘤标志物检测指标见表6，表7。（因腹水CA125、CA19-9、CEA病例数过少，不参与统计学比较）。其中肿瘤标志物检测：共测血清CA125 142例，有125例上升，其中肝硬化组56例，癌性组44例，结核性组19例，其它性质组6例。共测腹水CA125 31例，有28例上升，其中肝硬化组11例，癌性组8例，结核性组6例，其它性质组3例。共检测血清CA19-9共122例，升高者54例，其中肝硬化组28例，癌性组20例，结核性组4例，其它性质组2例。共检测腹水CA19-9共27例，有4例上升，肝硬化组1例，癌性组2例，结核性组1例。共检测血清CEA131例，升高者4例，癌性组3例，结核性组1例。共检测腹水CEA共36例，升高者6例，肝硬化性组1例，癌性组5例。结果显示血清肿瘤标志物CA125、CA19-9、CEA及腹水CA125、CA19-9检测对诊断良恶性腹水没有任何价值，但腹水CEA对帮助判断良恶性腹水有一定的辅助诊断价值。

表 6 4 组腹水病例各血清肿瘤标志物指标比较

组别	血清 CA125(u/mL)	血清 CA19-9 (u/mL)	血清 CEA (ng/mL)
肝硬化性	403.95±244.68	67.35±57.99	3.77±3.27
癌性	422.07±617.09	1162.41±7201.69	9.03±26.09
结核性	340.87±200.24	33.97±103.66	2.96±9.14
其它性质	193.32±235.95	100.91±172.75	1.60±1.59

秩和检验：血清 CA125：肝硬化性、癌性、结核性之间比较 $P>0.05$

血清 CA19-9、CEA:肝硬化性、癌性之间比较 $P>0.05$

表 7 4 组腹水病例各腹水肿瘤标志物指标比较

组别	腹水 CA125(u/mL)	腹水 CA19-9(u/mL)	腹水 CEA (ng/mL)
肝硬化性	442.30±146.15	324.15±1061.02	46.08±150.55
癌性	405.94±180.77	85.05±184.32	103.75±181.79
结核性	857.04±954.37	17.77±42.88	0.98±1.00
其它性质	234.86±129.56	0±0	0.33±0.49

(因各组病例数过少, 未作统计学比较)

讨论

腹水是消化内科一种较为常见的临床病症，患者常无特异性表现，实验室也无特异性检查，因此病因诊断常给临床医师带来困难。本文通过总结分析 237 例腹水患者的病因及临床特点，为以腹水为主要表现的疾病提供诊断思路和方法。

1、腹水病因诊断：237 例腹水病例中，肝硬化腹水（43.04%）为最常见，其次分别为癌性腹水（32.49%）和结核性腹膜炎（16.88%），三者共占本研究病例的 92.41%，与文献报道^[3]肝硬化性腹水患者占构成比为 75.8%，癌性 15.1%，结核性 4.5%三者共占 95.4%相比较，肝硬化性、癌性、结核性仍排前三位，肝硬化性腹水比例下降，癌性腹水、结核性腹膜炎腹水比例上升，但三者所占总比例变化不大，因此对于腹水患者的病因诊断，先考虑排除这前三种常见疾病，再考虑其他少见疾病。

癌性腹水组患者原发性肝癌（49.35%）最常见，其次是胃癌（12.98%），还有其他食管癌、贲门癌、结肠癌、胆管癌，消化系统肿瘤占了大部分（68.83%），因此对癌性腹水患者，先注意检查排除消化系统的肿瘤。本研究癌性腹水患者中有4位是卵巢肿瘤病人，因此对女性患者也应常规行妇科检查，以排除妇科肿瘤。癌性腹水患者虽然多数年龄较大，但本研究中30岁以下癌性腹水有6例（原发性肝癌1例，胃癌1例，肠癌腹腔转移1例，腹膜间皮瘤2例，卵巢癌1例），这提示不能忽视青年人癌性腹水的可能。本研究中腹膜间皮瘤2例，腹水有核细胞数均见间皮细胞比例达30%以上，其它指标无明显异常，最后以腹腔镜探查术及病检证实为腹膜间皮瘤，这说

明对于不明原因腹水，其腹水间皮细胞比例大于30%^[4,5]时要重点考虑腹膜间皮瘤的可能。原发病灶不明的腹腔转移癌例数有13例，占16.88%，说明虽然通过各种常规检查方法，如经过腹水细胞学检查发现大部分（10例）为腺癌，少部分（3例）为鳞癌，这些癌性腹水患者仍无法明确原发病灶，需寻求新的方法来辅助诊断，如腹腔镜探查术、PET-CT等。Porcel A等^[6]认为腹腔镜对疑难腹水的诊断率提高至82%~98.5%不等。实际上腹腔镜在癌性腹水的诊断上以不同程度的取代了剖腹探查术，从5%到64%不等^[7]。

其它性质组从病因可以看出其它性质腹水病因较复杂，但结缔组织疾病和自身免疫疾病占较大比重，这提示疑难腹水诊断时应多注意结缔组织疾病和自身免疫疾病并应注意做有关方面的检查，结合症状、体征，作出诊断，必要时行腹腔镜检查及活检确诊。有报道SLE的血管炎可导致急性浆液纤维素性腹膜炎，约10%的患者可出现腹水^[8]。本研究中酒精性肝炎2例，多为长期饮酒造成，腹水一般量少，原因可为长期酒精刺激肝细胞脂肪聚集、变性、坏死等^[9-11]。慢性肾病也是腹水原因之一，如慢性肾炎、肾病综合征等可出现大量尿蛋白，造成低蛋白血症，要结合尿常规、尿蛋白电泳或肾穿病理等检查确诊。

2、 腹水伴随临床表现在腹水病因诊断中的意义：本研究腹水病例中肝硬化性腹水组、癌性腹水组、结核性腹膜炎腹水组这 3 组患者其伴随临床表现虽然有许多重叠，但仍有一些差异。如结核性腹膜炎腹水组其伴随发热、腹痛、腹部压痛、反跳痛明显高于肝硬化性腹水组和癌性腹水组，而癌性腹水组其伴随体重减轻较其他两组更常见，虽然很难根据这些差异判断腹水病因，但结合年龄、病程等对腹水病因诊断仍有一定的临床意义。

3、腹水常规、生化检查及SAAG在腹水病因诊断中的意义：对不明原因腹水行腹水常规、生化等检查可基本明确腹水为渗出液或漏出液，虽然本研究中癌性腹水组及结核性腹膜炎腹水组其腹水有核细胞数及LDH浓度明显高于肝硬化组，但癌性腹水组和结核性腹膜炎腹水组均为渗出液，腹水有核细胞数及LDH无明显差异，因此腹水常规生化检查可以大致区分肝硬化性与其他两组，对腹水病因诊断中癌性、结核性鉴别意义不大。

近几年来，SAAG在腹水鉴别诊断中的作用得到了充分肯定，许多学者建议漏出液和渗出液的分类应予以摒弃，而代之以高SAAG($>11\text{ g/L}$)和低SAAG($<11\text{ g/L}$)。彭玄杰^[12]认为，根据腹水患者的血清-腹水白蛋白梯度(SAAG) $>11(\text{g/L})$ 来判断腹水来自门脉高压或非门脉高压，其敏感性为95.7%，特异性98.1%，准确性为96.8%，阳性预期值98.5%，阴性预期值94.6%，其优点明显高于传统腹水漏出液和渗出液鉴别法，但SAAG不能取代腹水有核细胞计数和细胞学等检查。Torres E等^[13]也认为，SAAG可间接反映门脉压力，高SAAG与门静脉高压相关。另外，Mauer K等^[14]认为在SAAG $<11(\text{g/L})$ 的渗出性腹水中结核性腹膜炎和癌性腹水是两类常见病因，根据SAAG无法鉴别，需根据影像学和细胞学等作出诊断。

本研究病例肝硬化性组中74.55%的患者SAAG $>11(\text{g/L})$ ，其他三组中14.67%患者SAAG $>11(\text{g/L})$ ，而且癌性腹水与结核性腹水之间SAAG无明显差异，提示SAAG在判断腹水来自门脉高压的诊断中具有重要价值。这些研究结果与上述国内外资料结论基本一致。

4、血清及腹水肿瘤标志物检测对腹水病因诊断的意义：肿瘤标志物是一类由恶性肿瘤细胞合成，分泌并释放入血液或体液中的生物活性物质，在恶

性肿瘤诊断中得到广泛的应用和肯定。CA125首先作为卵巢癌的肿瘤标志物应用于临床，在卵巢癌的诊断、治疗、监测中有重要意义。随后发现在乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、子宫癌等疾病患者血清及胸腹水中CA125水平有不同程度的升高^[15]。CA19-9是一种与胰腺癌、胆囊癌、结肠癌和胃癌相关的肿瘤标志物，又称胃肠相关抗原^[16]。CEA是首先从结肠癌组织中提取的一种糖蛋白，常用于结肠癌、直肠癌的诊断，但在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、泌尿系癌也表达^[17]。

本研究病例中血清CA125、CA19-9、CEA及腹水CA125、CA19-9在癌性腹水与其它3组相比较无明显差别，但癌性腹水组其腹水CEA高于其它3组，提示血清和腹水CA125、CA19-9的检测及血清CEA检测对良恶性腹水鉴别没有意义，但腹水CEA检测对良恶性腹水鉴别有一定意义。

杨冬等^[18]和刘东屏等^[19]的研究表明血清和腹水CA125、CA19-9检测对良恶性腹水的特异性不高。而对于CEA检测的价值，邓咏梅等^[20]和Villena V等^[21]研究认为腹水CEA的检测对诊断癌性腹水比血清CEA更有价值，若腹水CEA与血清CEA的比值大于1，则支持恶性腹水的诊断，本研究病例中由于腹水肿瘤标志物例数较少，未做进一步的统计分析。在实际工作中，对良恶性腹水的鉴别诊断仍有一定困难，联合检测各种肿瘤标志物，可提高恶性腹水的诊断水平^[22]。

结论

- 1、本研究腹水的病因诊断前三位依次为肝硬化、癌性腹水、结核性腹膜炎。癌性腹水以消化道肿瘤占多数。
- 2、血清 CA125、CA19-9、CEA 及腹水 CA125、CA19-9 检测对良恶性腹水诊断没有意义，但腹水 CEA 检测对良恶性腹水诊断有一定意义。

参考文献

- 1 谌和声.腹水74例临床分析. 实用医学杂志,2007,23(17):2739
- 2 孙蕾民,戴宁,姒健敏.等.疑难性腹水临床分析.临床内科杂志, 2002,4(19):309-310
- 3 陈旻湖, 陈英.331 例腹水病因分析.新医学, 1995,S1(22):11-12
- 4 Hashim S , Abdullah BJ , Jayaram G. MRI appearances of peritoneal mesothelioma :a case report . Med J Malaysia , 1999 , 54(3): 358-360
- 5 Sugarbaker PH , Yan H , Grazi RV , et al . Early localized peritoneal mesothelioma as an incidental finding at laparoscopy. Report of a case and implications regarding natural history of the disease. Cancer , 2000 , 89 (6): 1279-1284
- 6 Porcel A , Alcain G , Moreno M , et al. Value of laparoscopy in ascites of undetermined origin. Rev Esp Enferm Dig,1996,88(7):485-489
- 7 Nieveen van Dijkum EJ ,de Wit LT ,van Delden OM ,et al. The efficacy of laparoscopic staging inpatients with upper gastrointestinal tumors. Cancer,1997,79(7):1315-1319
- 8 唐文君, 吴贵恺.以腹水为首发临床表现的系统性红斑狼疮1例报告. 山东医药杂志,2007,47(15):77
- 9 Harrison SA, Diehi AM. Fat and the liver-a molecular overview, Semin

Gastrointest Dis 2002,13(1):3-16

- 10 Schlapfer TE. Alcohol and the brain-morphological and functional brain changes. *Ther Umsch* 2000,57(4):191-195
- 11 Liu YK, Shen W. Inhibitive effect of cordyceps sinensis on experimental hepatic fibrosis and its possible mechanism. *World J Gastroenterol* 2003,9(3):529-533
- 12 彭玄杰.血清-腹水白蛋白梯度在腹水病因鉴别诊断中的价值. *临床医学杂志*,2007,3(3):20-21
- 13 Torres E, Barros P, Calmet F. Correlation between serum-ascites albumin concentration gradient and endoscopic parameters of portal hypertension. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(11): 2172-2178
- 14 Mauer K, Manzione NC. Usefulness of serum-ascites albumin difference in separating transudative from exudative ascites. *Dig Dis Sci*,1988,33(10):1208-1212
- 15 Kuralay F, Tokgoz Z, ComlekciA. Diagnostic usefulness of tumor marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin . *Clin Chim Acta*, 2000, 300(1-2):43-55
- 16 Alatas F, Alatas O, Metintas M, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15 -3, CA 19 - 9, CYFRA 21 - 1, NSE and TSA assay in pleural effusions . *Lung Cancer*, 2001;31(1):9-16
- 17 Ustun H, Borazan A, Bilgicli N, et al. Diagnostic value of tumoural markers in pleural effusions . *Int J ClinPract*, 2004, 58(1):22-25

- 18 杨冬,王贞.不明原因腹水患者病因及诊断分析（附65例报告）.临床医学,2007,27(7):35-36
- 19 刘东屏,赵梅芬,王学梅,等. 152例腹膜活检在良恶性腹水鉴别中的临床实用性分析.中国医师杂志,2007,9(10):1338-1339
- 20 邓咏梅,刘玉兰,王智峰,等.肿瘤标志物对良恶性腹水鉴别诊断的探讨.中国医师杂志,2003,5(1):11
- 21 Villena V, Lopez - Encuentra A, Echave - Susteta J, et al. Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid. Comparison with CEA, CA 153 and CA 72.4 . Lung Cancer, 2003, 40(3):289-294
- 22 Alexandrakis MG, Moschandrea JA, Koulacheri SA, et al. Discrimination between malignant and nonmalignant ascites using serum and ascitic fluid proteins in a multivariate analysis model. Dig Dis Sci,2000;45(3):500-508

综述

腹水发生机制及诊断的研究进展

临床上腹水的病因有肝脏疾病(晚期肝硬化、急慢性重症肝炎、自身免疫性肝炎、晚期血吸虫病、肝癌等)、充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、恶性肿瘤、卵巢良性肿块、结核性腹膜炎、Budd-Chiari 综合征、门静脉阻塞、肾源性疾病(肾病综合征、血透相关性疾病)、内分泌疾病(粘液性水肿、Meiges 综合征、卵巢刺激综合征)、胰性腹水、腹膜间皮瘤、营养障碍病、结缔组织病等。国内腹水的常见病因为肝硬化、恶性肿瘤和结核性腹膜炎等,其中以肝硬化为主的良性腹水居首位,有学者报道约占 75.8%^[1]。另有国内资料^[2]显示经过各种实验室和影像学检查,疑难性腹水中恶性腹水比例最大(63.6%),病因主要为各种肿瘤,其次为结核性腹水(21.1%),本文主要分析腹水病因、发病机制及检查诊断等研究的进展。

一、发病机制

1).肝硬化:腹水是肝硬化最常见的并发症。肝血窦压升高是发生腹水的直接病因和启动因素。血液因为升高的血窦压从血窦间隙漏出(静水压升高),流向间质,再进入腹腔形成腹水。肝硬化(LC)性腹水也称门脉高压(PVH)性腹水, LC引起的血窦压升高是发生腹水的主要致病因,而内脏小动脉扩张是引发钠潴留的主要驱动力,因有效动脉容量(EABV)的减少,激活了内源性保钠体液系统即肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)并诱发交感神经系统(SNS)和抗利尿激素(ADH)分泌增加和肾前列腺素合

成减少，其结果使肾功受损，导致腹水的形成^[3]。

肝硬化腹水的形成机制主要有以下几个学说^[4]。

经典学说:经典学说又称充盈不足学说(underfilling theory)，该学说认为最初的异常是肝血流流出道受阻，引起门脉压力明显增高，导致门脉系内脏血管床淤血，随之出现有效循环血容量下降;有效血容量减少刺激容量感受器、肾小球旁装置和交感神经活动增加，激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，抗利尿激素释放增加，发生肾血流量减少，肾小球滤过率下降，钠水潴留，出现腹水。

泛滥学说(overflow theory):该学说是 70 年代提出的，其认为在有效血容量下降前已有钠水异常潴留，导致血管内高容量，过多的液体溢漏入腹腔而产生腹水。

外周动脉扩张假说(peripheral arterial vasodilation hypothesis):它提出了外周小动脉扩张的假设，该理论可能使上述理论达到统一。动脉低血压、钠潴留被认为是继发于血管舒张导致的充盈不足，动脉扩张的程度大于钠水潴留的程度，引起有效循环血量的相对不足，通过压力感受器刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统引起交感神经兴奋和抗利尿激素的释放形成腹水。引起内脏动脉血管舒张的主要介质是一氧化氮,肝硬化腹水患者的心脏高排量与血管收缩物质的水平增加相平行^[5]。

还有一种不太成熟的学说即选择性肝肾学说：肝肾相互作用学说。该学说把肝硬化腹水发展分成四个阶段:腹水前期、反应性腹水期、顽固性腹水期和肝肾综合征期。腹水前期患者此时无腹水，也无体循环动脉扩张

和充盈不足,但由于肝功能不全和门静脉高压通过神经反射已经直接影响了肾对钠的处理,此时的钠水潴留是自限性的。反应性腹水期肾脏钠水潴留明显增加而失代偿,总血容量增加,继之大量舒血管物质释放引起全身周围动脉扩张,然后通过周围动脉扩张学说方式出现腹水。顽固性腹水期随着总血管容量的增加、有效循环血量相对不足,刺激容量感受器及肾小球旁装置,而后激活交感神经系统、肾素血管紧张素-醛固酮系统及抗利尿激。由于外周血管对血管活性物质反应敏感性低而肾对血管活性物质反应敏感性高,导致肾血管收缩、肾血流减少、肾脏对钠水重吸收增加,以补充已经扩张的血管的血容量。肝肾综合征期肝硬化失代偿期的患者这种血容量的回补不足以有效地抑制交感缩血管系统激活及钠水潴留激素的进一步释放,导致肾血管进一步收缩、肾脏严重低灌流、严重钠水潴留和肾功能衰竭。这说明肝功能不全和门静脉高压引起的肝肾神经反射在肝硬化腹水形成中为始动因素。

2) .恶性肿瘤:肿瘤性腹水主要以恶性肿瘤引起的腹膜转移为主,妇科和消化系肿瘤是常见原因。恶性肿瘤产生腹水的主要机制是瘤转移种植于腹膜或腹腔,渗出增多,癌组织浸润引起糜烂出血。也有癌肿组织压迫门静脉或下腔静脉引起的腹水。2. 1 免疫调节剂机制:如白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素- α (IFN- α)等以及一些细胞因子如血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等因可促进肿瘤的浸润和转移,促进血管生成和提高血管通透性,导致液体滤过增加,而认为在恶性腹水的形成中起重要作用。Sartori 等^[6]研究发现腹腔灌注 IFN-2b 也可减少恶性腹水的形成,但其具体作用机制尚不明。Kikuchi 等^[7]则发现在鼠卵巢癌模型中腹腔内灌注其他

细胞因子对恶性腹水的形成也有影响。国外资料显示^[7], 10 只小鼠腹腔内注射组合细胞因子、粒细胞集落刺激因子和 IL-2, 80%小鼠的腹水形成和肿瘤生长被抑制。说明恶性腹水的形成是一个复杂的、多因素的过程, 而免疫因素在其中起着重要、基础性作用。

2. 2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)机制:

VEGF 是提高血管通透性最重要的因子即血管通透性因子。VEGF 与血管内皮细胞上两种特异性受体 FLT-1 和 KDR/Flk-1 结合而发挥作用。它能特异性地作用于血管内皮细胞, 促进血管内皮细胞的增殖, 并增加微血管与小静脉血管的通透性。VEGF 与恶性腹水形成密切相关。许多恶性肿瘤的腹膜转移依赖于其 VEGF 水平^[8], 在恶性腹水中总可以检测到高水平 VEGF^[9]。在鼠 H CC 模型中, VEGF 受体 KDR/Flk-1 是恶性腹水形成的一个主要调节因素, VEGF 与其受体 KDR/Flk-1 的相互作用对恶性腹水的复发是必需的^[10]。腹膜通透性可被 VEGF 抗体和 VEGF 受体 KDR/Flk-1 的抗体明显抑制。抑制 VEGF 及抑制 VEGF 受体表达可以抑制肿瘤生长、转移和恶性腹水形成^[11]。VEGF 促进恶性腹水形成的可能机制: VEGF 促血管生成作用使新生毛细血管形成, 增加液体总滤过面积; VEGF 使毛细血管通透性增加, 致液体滤过增加以及随后的穿腹膜蛋白浓度和大分子物质的增加致胶体渗透压的增高:功能性损害淋巴回流^[9]。

2. 3 基质金属蛋白酶(the matrix metalloproteinase, MMPS)

机制: MMPS 是一类锌离子依赖的细胞外蛋白水解酶, 可降解细胞外基质, 促进肿瘤的浸润和转移, 并诱导新生血管形成。目前研究表明, 多种肿瘤组织及血清中 MMPS 的表达和活性升高。研究发现, MMPS 在肿瘤细胞腹膜入侵中作用显著^[12]。Parsons 等^[13]的研究则证实, 腹腔内给予 MMPS

抑制剂可以抑制肿瘤生长、转移及恶性腹水的形成。

3) .结核性腹膜炎:青壮年腹水以结核性腹膜炎多见(女性较多),也可继发于其他部位的结核病,如肠或肠系膜淋巴结结核、盆腔结核蔓延感染至腹膜,也可由播散性肺结核血行感染所致。腹水形成的主要机制是腹膜结核病灶的炎症性渗出。

4) .胰性腹水:胰性腹水通常是由于主胰管破裂,在胰管和腹腔间形成假性囊肿渗漏所致。患者有血清淀粉酶和腹水白蛋白增高($>30\text{g/L}$),腹水淀粉酶显著增高。胰管破裂和假性囊肿渗漏所致的真性胰性腹水淀粉酶通常 $>20000\text{ U/LQ}$,腹水淀粉酶轻度增高见于急性胰腺炎,约15%的假性囊肿患者可出现胰性腹水^[4],成人几乎均为酒精性慢性胰腺炎^[14]。

5) . Budd-Chiari 综合征:肝静脉或下腔静脉阻塞(Budd-Chiari 综合征)是较罕见的病症。该综合征常见于肝静脉血栓形成、下腔静脉膜性梗阻或炎性物阻塞,造成肝窦后性门脉高压,常以腹水为主要表现,病程可呈急性、亚急性或慢性过程。西方国家血栓形成的常见原因是骨髓增生紊乱和高凝状态。口服雌激素可诱发高凝状态,使肝静脉阻塞,其他可见于阵发性血红蛋白尿、抗凝血酶III缺乏、C 蛋白和 S 蛋白缺乏、恶性肿瘤(原发性肝癌、肾、肾上腺、肺、胰腺和胃癌)以及压迫肝静脉和下腔静脉的良性和恶性肿瘤(平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤)、感染(细菌、病毒和寄生虫),还可见于系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、抗心磷脂抗体阳性相关性疾病、硬化性细小胆管炎等^[15-18]。

6) .粘液性水肿:粘液性水肿常见于甲状腺功能亢进手术治疗或放射性

同位素 ^{131}I 碘治疗后, 由于过量服用抗甲状腺药物导致甲状腺功能减退、慢性甲状腺炎、垂体功能减退症或下丘脑损伤。产生腹水的机制可能与毛细血管通透性增高引起大量蛋白渗出有关。粘液性水肿的特点是颜面和下肢非凹陷性水肿, 严重情况下可出现腹水、胸水和心包积液。腹水常呈黄色粘稠状, 蛋白质含量较高, $> 40\text{g/L}$, 补充甲状腺素治疗有效。

7) .慢性肾病:慢性肾炎、肾病综合征等可出现大量尿蛋白, 造成低蛋白血症, 导致腹水形成。

8) .晚期血吸虫病肝硬化失代偿, 导致门脉高压形成腹水由于血吸虫卵沉积于汇管区门静脉小分支内, 致使管腔狭窄, 周围发生肉芽肿性反应而使门脉压增高^[19],

9) .子宫内膜异位症:Frigerio等^[20, 22]认为,腹膜的炎症、肿瘤压迫对腹膜的刺激、淋巴管阻塞和通透性增加及腹膜间质水肿,是腹水产生的原因,而子宫内膜异位症患者腹腔内出血对腹膜的刺激,也可能是腹水产生的原因之一^[21]。

10) .急性甲型肝炎与肝炎相关的腹水常见于肝炎后肝硬化失代偿期或肝炎肝衰竭(重型肝炎)时^[23], 甲肝病例腹水出现与病情严重程度呈正相关, 但其出现只提示病情较重, 并无发生细菌感染或转为重型肝炎者。内毒素可以作用于有关细胞生成释放PGI₂(前列环素)、LTs(白三烯)和PAF(血小板活化因子)。PGI₂与门脉压的关系基本已得到公认。基础研究显示PAF可致门脉压一过性升高, 可减少血浆容量, 增加腹膜对白蛋白的通透性, 增加腹水白蛋白的浓度, 诱发腹水形成。人们推论内毒素通过收缩肝静脉升高

门脉压以及增加毛细血管通透性双重作用，促发腹水形成^[2]。

二、检查及诊断进展

1 常规检查

一般性状检查如颜色、透明度、比重和凝固性;化学检查如蛋白定量定性、葡萄糖、乳酸及乳酸脱氢酶;细菌学检查等，通过上述检查,可以判别腹水是漏出液还是渗出液,初步判别腹水的性质。

2 病理学检查

病理学检查尤其是脱落细胞学检查尽管阳性率低,但目前仍是不可或缺的诊断步骤。是恶性腹水确诊的金标准。尽管近年来染色体检测、单抗免疫细胞化学染色和端粒酶活性检测的应用使细胞学检查法敏感性增加,但仍不理想。而且,有时查到癌细胞却查不到原发灶。此种情况对男性患者来说预后差,因为进一步检查并不能使其生存率提高。而卵巢癌是可治疗的,所以对女性患者进一步检查如行腹腔镜、剖腹术等则有益,但进展期恶性肿瘤患者经腹腔镜作组织学诊断存在一定的手术风险,因此除非立即化疗,宜慎重用该法^[24]。

3 生化指标测定

3.1 内皮素(Endothelin, ET)

ET 产生于血管内皮细胞,具有强烈而持续的血管收缩作用。在结核性及恶性腹水中,内皮素水平会显著升高;而肝硬化与肝癌相比,腹水内皮素含量的变化则无定论,但由于肝癌多在肝硬化的基础上发生,故

多数学者认为肝癌引起的腹水中内皮素的含量比单纯肝硬化时为高^[25]。

3.2 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)

在生殖腺胚胎瘤、某些转移性肿瘤如胃癌及孕妇、肝炎、肝硬化等疾病时也可增高目前多采用放射免疫法(RIA)或 AFP 单克隆抗体酶免疫快速检测法。Sadek 等^[26]发现在原发性肝癌所致的腹水中, AFP 显著升高的比例高达 63.3%。Wang 等^[27]的研究明,在大多数的成熟肿瘤细胞中都有 AFP 的过量表达。而且 AFP 可刺激肿瘤细胞生长并可作为治疗肿瘤的靶点。

3.3 β 绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)

Grebes 等^[28]的研究认为, hCG 在大多数恶性肿瘤引起的腹水中均可增高,其鉴别良、恶性腹水的敏感性、特异性及准确性可分别达 61%,94%和 83% (阈值为 10mIU/mL),若结合细胞学检查则可进步提高诊断的准确性。

3.4 钙粘附素(cadherin, Cad)

Cad 主要参与介导特定器官组织细胞粘附,其表达减少是肿瘤细胞脱离原发灶的重要原因。现已发现有 4 种 Cad 的同种异型因子:E,N,P 和 L 型,而突变型 E-Cad 主要在弥漫型胃癌中表达,且与癌细胞的淋巴转移、肝脏和腹膜转移、血型播散以及肿瘤的预后等显著相关。E,N,P 及 L 型。研究^[29]表明,无浸润性的犬 Madin-Darby 肾上皮细胞经 E-Cad 抗体作用后,即可获得浸润能力。而突变型 E-Cad 主要在弥漫型胃癌中表达,且与癌细胞的淋巴转移、肝脏和腹膜转移、血行播散以及肿瘤的预后等显著相关。

Schofield 等^[30]研究发现,用常规免疫染色法检测腹水沉淀细胞中突变型 E-Cad 的表达以诊断恶性腹水,其特异性及敏感性可分别达到 97% 和 72%,若联合细胞形态学检测,则对癌性腹水诊断的准确率接近 100%。钙黏附素(cadherin,Cad) Cad 主要参与介导特定器官组织细胞黏附,其表达的减少是肿瘤细胞脱离原发灶的重要原因。现已发现有 4 种 Cad 的同种异型因子:E、N、P 和 L 型,而突变型 E-Cad 主要在弥漫型胃癌中表达,且与癌细胞的淋巴转移、肝脏和腹膜转移、血型播散以及肿瘤的预后等显著相关。

3. 5 VEGF

VEGF 与肿瘤转移关系密切。Kraft 等^[31]研究表明,未转移癌患者中 0% -20% 可检测到血清中 VEGF 的升高,而转移癌患者中这一比例可达到 11%-65%。对腹水的检测发现,49%-96% 的恶性腹水标本中 VEGF 的含量超过 675pg/ml 的上限。这一结果提示腹水中 VEGF 水平检测极有可能成为恶性腹水诊断的一种新方法。

3. 6 MMPS

MMPS 在多种肿瘤的组织及血清中均有高表达及活性升高。国外动物试验发现,癌性腹水中 MMPS 活性升高^[12]。这或许为未来恶性腹水的诊断提供新的途径。国内有研究联合检测腹水中上述各指标^[32],发现 VEGF、MMP-2 对恶性腹水的诊断率显著高于腹水常规检查(乳酸脱氢酶、腹水细胞学、血清综合指标);CD44v6、MMP-9 对恶性腹水的诊断率高于乳酸脱氢酶、腹水细胞学检查,但不高于血清综合指标检测。这些试验结果表明,腹水 VEGF、CD44v6、MMP-2、MMP-9 在一定程度上反映肿瘤生物学行

为,这些指标的检测对临床腹水定性诊断有一定参考价值。

3.7 CA19-9,CA125 和 CEA

尽管肿瘤标志物常常诊断特异性低,但可协助鉴定潜在的肿瘤来源。CA19-9 是一种与胰腺癌、胆囊癌、结肠癌和胃癌相关的肿瘤标志物,又称胃肠相关抗原。CA-125 则可能有助于卵巢癌、胰腺癌、肺癌及乳腺癌的诊断。而 CEA 常用于直肠癌的诊断,但在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、泌尿系癌也表达。国外一些研究表明,联合检测 CEA 和 CA19-9, CA-125 可提高对恶性肿瘤诊断的准确性^[33]。

3.8 IL-2, IL-6 及 TNF

同时检测腹水中细胞因子及其受体水平有助于恶性腹水的诊断。IL-6, IL-2, TNF 在多种恶性腹水中均有增高。Alexandrakis 等^[33]的研究发现,联合检测 IL-6, IL-2, TNF 可更好地鉴别良恶性腹水。三者的联合检测对肝硬化伴自发性腹膜炎有确诊价值。白细胞介素-2(IL-2)、IL-6 及肿瘤坏死因子-A(TNF-A) 同时检测腹水中细胞因子及其受体水平有助于恶性腹水的诊断。IL-6、IL-2、TNF-A 在多种恶性腹水中均有增高。

4 多胺检测

多胺中的亚精胺(spermidine, SPD)、尸胺(cadaverine, CA)及总多胺(total polyamine, TPA)的联合检测可较好地鉴别良、恶性腹水。多胺与细胞生长及增殖有关,对调节细胞内 DNA,RNA 和蛋白质的生物合成起重要作用。正常人体内含量极少,患有恶性肿瘤时,肿瘤组织及体液中多胺水平明显增多,且与肿瘤的好转、恶化呈平行关系。

5 DNA 含量和倍体测定

恶性腹水一般有一定数量的癌细胞分裂象,并有明显的染色异常改变。周秀彦等^[34]应用高分辨染色技术,发现恶性腹水患者中,其染色体出现多倍体、超二倍体、亚四倍体及染色体出现缺失、畸变者达 82.35%,提示腹水染色体检查对良、恶性腹水的鉴别具有重要意义。周新等^[35]应用流式细胞术检测胸水 DNA 异倍体,发现其对恶性胸腔积液具有良好的临床诊断价值,其敏感性、特异性和准确性均高于胸水 CEA 的诊断,若联合两项检测方法诊断恶性胸腔积液则具有更好的临床价值。翟志敏等^[36]应用流式细胞术检测腹水中 DNA 含量,并与腹水 CEA 和 CA19-9 进行了比较和分析,该方法具有标本采集安全、创伤小,标本处理简单,快速获取大量信息,检测结果准确率高等诸多优点。

6 端粒酶测定

端粒酶是维持端粒长度的逆转录酶,由端粒酶 RNA 成分、催化亚单位和端粒酶相关蛋白三部分组成。端粒酶的激活是细胞走向永生的必要途径,而永生化是肿瘤恶化的必要步骤。正常细胞除生殖细胞、造血干细胞外,不表达端粒酶活性,而在恶性肿瘤细胞中端粒酶异常表达,并且肿瘤的恶性程度与端粒酶活性呈正相关,因此,把端粒酶作为肿瘤的诊断指标,具有较高的特异性,可作为癌症筛选的标记物。恶性腹水时,尽管原发灶症状还未表现出来,但转移癌细胞因其具有无限增殖的恶性特征而不同于正常细胞。

7 核仁组成区嗜银染色 (argyrophilic nucleolar organizer

regions,AgNORs)

细胞核的核仁由位于某些染色体上特殊部位组成区产生,核仁组成区由 rDNA、rRNA 和非组蛋白等组成,参与蛋白质和核糖体的合成和核仁形成,其数目反映了细胞的增生活性。一般直径 $>2\mu\text{m}$ 、粗大、不规则的 AgNOR(核仁型)的增多具有重要意义,表明细胞处于增生状态;而圆形较规则直径为 $1\sim 2\mu\text{m}$ 的 AgNORs 表明细胞处于静止状态。AgNOR 检测恶性胸腹水的敏感度为 94.1%,特异度为 92.3%,且 AgNOR 分型与癌细胞类型有一定关系,AgNOR 在腺癌细胞中颗粒粗大,在鳞癌和小细胞未分化癌中颗粒多为弥散型、细小、色浅,提示 AgNOR 技术是鉴别良、恶性腹水细胞一个有价值的指标。

8 免疫细胞化学方法在腹水鉴别诊断中的应用虽然腹水脱落细胞学检查是临床病理检查最常用的方法,但有时某些分化好的腺癌细胞和增生性间皮细胞、腺癌细胞与恶性间皮瘤细胞容易混淆。因此,免疫细胞化学技术是一种提高阳性诊断率和准确性的方法。在临床实践过程中,目前多倾向于多项指标联合检测。国内有学者将钙结合素(calretinin)、CEA、细胞角蛋白(CK)和波形蛋白(vimentin)四种特异性的抗体应用于胸腹水细胞学涂片,发现它们可以在癌细胞、恶性间皮瘤及增生性间皮细胞的鉴别中起重要作用^[37]。Calretinin 是一种钙结合蛋白,存在于神经元及其他细胞中,间皮瘤中亦有表达,而腺癌极少表达,它是鉴别恶性间皮瘤最特异性的标记物。因此 calretinin 在间皮瘤与肺腺癌的诊断中具有一定价值。CEA 广泛存在于各种上皮源性肿瘤,是鉴别腺癌和间皮瘤的重要标记物。CK 可作为上皮源性肿瘤的重要标记物,但不能完全区分腺癌与间皮瘤。Vimentin 是

间叶源性肿瘤细胞的标记物,绝大多数癌呈阴性表达,而间皮瘤呈阳性表达,因此可用于区分腺癌与间皮瘤。联合检测 Ecadherin、CEA 及 calretinin 也是鉴别浆膜积液转移性腺癌细胞和间皮源性细胞有价值的方法^[38]。

参考文献

- 1 陈旻湖, 陈英.331 例腹水病因分析.新医学, 1995,S1(22):11-12
- 2 孙蕾民,戴宁,姒健敏.等.疑难性腹水临床分析.临床内科杂志, 2002,4(19):309-310
- 3 La Villa G, Barleitta G, Pantaleo P. et al. Hemodynamic, renal, and endocrine of effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis,Hepatology,2001,34(1):19-27
- 4 Chung RT, Podolsky DK. Cirrhosis and its complications. Harrison's principles internal medicine. 15th, ed. McGraw-Hill Companies, Inc,2003(15):1754-1760
- 5 Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, etc. Update on ascites and hepatorenal syndrome. Dig Liver Dis,2002,34(8):592-605
- 6 Sartori S, Nielsen I, Tassinari D, et al. Evaluation of a standardized protocol of intracavitary recombinant interferon alpha-2b in the palliative treatment of malignant peritoneal effusions. A prospective pilot study. Oncology, 2001;61(3)192-196
- 7 Kikuchi Y, Imaizumi E, Kayaoka Y, et al. Effects of granulocyte-colony-stimulating factor and interleukin-2 on ascites formation and the survival time of nude mice bearing human ovarian

- cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*, 1996;43(5):257-261
- 8 Mori A, Arii S, Furutani M, et al. Soluble Flt-1 gene therapy for peritoneal metastases using HVJ-cationic liposomes. *Gene Therapy*, 2000;7(12):1027-1033
 - 9 Zebrowski Bk, Liu W, Ramirez K, et al. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol*, 1999;6(4):373-378
 - 10 Stoelcker B, Echtenacher B, Weich HA. VEGF/Flk-1 interaction, a requirement for malignant ascites recurrence. *Journal of interferon and cytokine research*, 2000;20(5):511-517
 - 11 Yoshiji H, KUriyama S, Hicklin DJ , et al. The vascular endothelial growth factor receptor KDR/Flk-1 is a major regulator of malignant ascites formation in the mouse hepatocellular carcinoma model .*Hepatology*, 2001; 33(4):841-847
 - 12 Fishman DA, Bafetti LM, Banionis S, et al. Production of extracellular matrix-degrading proteinases by primary cultures of human epithelial ovarian carcinoma cells. *Cancer*, 1997;88(8):1457-1463
 - 13 Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Phase I/II trial of batimastat, a matrix metalloproteinase inhibitor, in patients with malignant ascites. *Eur J Surg Oncol*, 1997;23(6):526-531

- 14 Klezyte D ,Jievaltas M ,Barauskas G, et al. A rare complication of chronic pancreatitis: pancreatic ascites[J] . Medicina (Kaunas),2002,38(6):637-640.
- 15 Faust TW, Sorrell MF. Chapter 50, Budd-Chiari syndrome. Schiffs diseases of the liver. 8th, ed. Lippincott Williams &Wilkins Publishers,1999(50):1207-1213
- 16 Havlioglu N, Brunt EM, Bacon BR. Budd-Chiari syndrome and hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. Am J Gastroenterol,2003,98(1):201-204
- 17 陈倩, 张顺财, 郭津生, 等.硬化性细小胆管炎合并布-加氏综合征 1 例.中华肝脏病杂志, 2002,10(5):326
- 18 Kraut J, Berman JH, Gunasekaran TS,etc. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in an adolescent with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr,1997,25(4):417-420
- 19 裘法祖. 外科学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社出版,1999:536
- 20 Frigerio L , Taccagni GL , Mariani A , et al . Idiopathic sclerosing peritonitis associated with florid mesothelial hyperplasia, ovarian fibromatosis, and endometriosis: a new disorder of abdominal mass. Am J Obstet Gynecol,1997,176(3): 721-722
- 21 Dias CC, Andrade JM, Ferriani RA, et al. Hemorrhagic ascites associated with endometriosis. a case report. J Reprod Med, 2000 ,45(8),688-690
- 22 Buttin BM, Cohn DE , Herzog TJ . Meigs'syndrome with an elevated

- CA125 from benign Brenner tumors :in process citation. Obstet Gynecol ,2001 ,98 (5 Pt 2) :980-982
- 23 魏倪, 高军, 汪勤, 等.病毒性肝炎血浆部分激素含量与临床的关系[J]. 临床肝脏病杂志, 2000,16(4):331-333
 - 24 Van Dam PA, Decloedt J ,Tjalma WA, et al. Trocar implantation metastasis after laparoscopy in patients with advanced ovarian cancer: can the risk be reduced?.Am J Obstet Gynecol,1999;181(3):536-541
 - 25 Alam I, Bass NM, Bacchetti P, et al. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites.[J].Am J Gastroenterol, 2000,195(1):199-203
 - 26 Sadek A, Abdel Hady A,EI Ayyat A, et al. Alpha feto-protein and albumin in ascitic fluid in hepatocellular carcinoma patients. [J] .J Egypt Soc Parasitol,1997,27(2):455-464
 - 27 Wang XW, Xu B. Stimulation of tumor-cell growth by alpha-fetoprotein.[J] .Int J Cancer, 1998,75(4):596-599
 - 28 Grebes TA, doane WW, Richter SF, et al. A rational approach to cystic fibrosis mutation analysis in Hispanics: reply to Arzimanoglou et al.[J].Digestion.1996.59(1),269-172
 - 29 Becker KF, Kremmer E, Eulitz M, et al. Analysis of E-cadherin in diffuse-type gastric cancer using a mutation-specific monoclonal antibody.[J]. Am J Pathol,1999,155(6):1803-1809

- 30 Schofield K, D'Aquila T, Rimm DL. E-cadherin expression is a sensitive and specific method for detection of carcinoma cells in fluid specimens. *Diagn Cytopathol*, 2000; 22(5):263-267
- 31 Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer*, 1999; 85 (1):178-187
- 32 孙小敏,董卫国,余保平,等.检测恶性腹水中 VEGF、CD44v6 和 MMP-2、MMP-9 的临床意义[J].*癌症*,2004,23(1):85-89
- 33 Alexandrakis MG, Moschandrea JA, Koulacheri SA, et al. Discrimination between malignant and nonmalignant ascites using serum and ascitic fluid proteins in a multivariate analysis model. *Dig Dis Sci*,2000;45(3):500-508
- 34 周秀彦,郭春华,赵婕,等.染色体检查对良、恶性腹水的鉴别诊断价值[J].*山西临床医药杂志*,2000,9(5):323-324
- 35 周新,陈宇清.检测 DNA 异倍体对恶性胸腔积液的诊断价值[J].*临床肺科杂志*,2001,6(1):1-2
- 36 翟志敏,戴海明,张黎明,等.DNA 含量测定对恶性腹水的诊断价值[J].*癌症*,2002,21(1):105-106
- 37 丁华新,何向蕾,陈培辉.免疫细胞化学在胸腹水细胞学鉴别诊断中的应用[J].*诊断病理学杂志*,2002,9(4):220-221
- 38 苏学英,李甘地,刘华兵,等.联合检测 E2cadherin,CEA 及 Calretinin 在浆

膜腔积液细胞学鉴别诊断中的意义[J].癌症,2004,23(10):1185-1189

致谢

在论文完成之际，我衷心地感谢我的导师陈远能副教授三年来对我的关怀和辛勤培养。导师严谨的治学态度、积极进取的科研精神、勤勉的工作作风和坦诚的人格魅力深深的影响着我，使我终身受益。恩师的谆谆教诲也将永远激励和鞭策着我在今后的工作和学习中不断进取、奋发图强。

衷心感谢广西医科大学第一附属医院消化内科唐国都教授、姜海行教授、林瑶光教授、唐莲凤教授、金群馨教授、陈振依教授、洪瑞香教授、黄杰安教授、吕小平副教授、秦荔荣副教授、赖铭裕副教授、梁志海主治医师以及全体医护人员在学习、生活和工作中的关心和指导。

感谢我的家人，焉得谖草，言树之背，养育之恩，无以回报，你们永远健康快乐是我最大的心愿。

此时此刻，我的心情无法平静，从开始进入课题到论文的顺利完成，有多少可敬的师长、同学、朋友给了我无言的帮助，在这里请接受我诚挚的谢意！