

胰腺癌早期诊断最新进展

李兆申, 蔡振寨

李兆申, 蔡振寨, 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

李兆申, 男, 1956-10-13 生, 河北宁晋县人, 现任第二军医大学附属长海医院消化内科主任, 第二军医大学胰腺疾病研究所副所长, 教授、主任医师、博士生导师, 曾获国家自然科学基金、上海市科委、解放军医学卫生系统杰出中青年人才基金资助, 上海市启明星计划基金资助, 长期从事肝胆胰疾病内镜介入诊断与治疗的研究, 特别对胰腺疾病 ERCP 诊断及治疗有独到的见解及突出的成绩, 发表论著近百篇, 获国家、军队、上海市科研成果多项, 享受政府特殊津贴。

通讯作者: 李兆申, 200433, 上海市杨浦区长海路 174 号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科, zhsl@chxh.com

电话: 021-25070552 传真: 021-55621735

收稿日期: 2005-01-10 接受日期: 2005-04-01

摘要

胰腺癌是一高度恶性肿瘤, 发病率在国内外均呈上升趋势。胰腺癌早期诊断困难, 确诊时大多已属晚期, 手术切除率为 10-20%, 5 a 生存率仅为 1-5%, 预后较差。早期发现、早期诊断是有效治疗胰腺癌、改善预后的关键。近年来, 胰腺癌早期诊断研究较多; 重视对胰腺癌高危因素及首发症状的认识、联合检测某些肿瘤标记物(CA19-9、CA242 等)、分子生物学检查以及应用内镜及影像学方法为胰腺癌早期诊断提供了可能。目前为止, 在胰腺癌早期诊断方面尚无一种简单高效的方法, 综合应用以上方法有助于提高胰腺癌早期诊断水平。

关键词: 胰腺癌; 诊断; 肿瘤标记物; 内镜

李兆申, 蔡振寨. 胰腺癌早期诊断最新进展. 世界华人消化杂志 2005;13(10): 1175-1178

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1175.asp>

0 引言

胰腺癌是一高度恶性肿瘤, 发病率在国内外均呈上升趋势。2000 年上海市胰腺癌的标化发病率和死亡率分别为 6.0/10 万和 5.5/10 万, 接近欧美国家水平。胰腺癌的早期诊断比较困难, 临床确诊者大多已属晚期, 手术切除率为 10-20%, 5 a 生存率仅为 1-5%。然而, 对局限于胰腺的、直径 ≤ 2.0 cm 的小胰腺癌施行根治性手术治疗后, 5 a 生存率可提高至 19-41%; 癌肿直径 ≤ 1.0 cm 者, 术后 5 a 生存率接近 100%。因此, 早期发现、早期诊断是有效治疗胰腺癌、改善预后的关键。胰腺癌早期诊断方法主要有以下几个方面。

1 重视对胰腺癌高危因素及首发症状的认识

胰腺癌病因尚不十分明确, 多与环境中致癌物质和

慢性胰腺炎、胆石症等有关。此外, 情志抑郁、嗜烟酒者的发病率较高。Bonelli *et al*^[1] 研究表明, 吸烟是胰腺癌独立危险因素, 吸烟者患胰腺癌相对危险性 (RR) 是 2.36; 糖尿病和胰腺癌密切相关, 糖尿病史 2 a 以内者患胰腺癌 RR 是 4.76, 而 3-5 a 病史者是 2.84, 5 a 以上病史者降到 2.07, 说明新出现糖尿病是胰腺癌的高危因素。胰腺癌多见于中老年, 张群华 *et al*^[2] 报道 2340 例胰腺癌, 92.9% 患者年龄大于 40 岁。胰腺位于腹腔深部, 胰腺癌早期症状不太明显, 主要表现为厌食, 消化不良及体重下降, 腹部不适或疼痛及黄疸等。Elli *et al*^[3] 报道胰腺癌早期症状以体重下降最常见, 占 79%, 其次分别是腹痛 (56%), 厌食 (28%), 黄疸 (25%), 乏力 (23%)。

普查无症状人群对胰腺癌早期诊断无实用价值, 而对临床高危人群患者筛查, 可望提高胰腺癌早期诊断率。临床上对年龄 40 岁以上, 有较长吸烟史、高脂肪、高胆固醇饮食习惯, 具有下列情况者: (1) 上腹痛部位模糊或影响腰背部, 胃肠检查阴性; (2) 难以解释的体重减轻 $> 10\%$; (3) 突发糖尿病, 年龄小于 60 岁, 无肥胖及糖尿病家族史; (4) 难以解释的胰腺炎反复发作; (5) 阻塞性黄疸等可疑表现者, 应视为高危人群患者, 有针对性的进一步检查。

2 肿瘤标记物检查

2.1 CA19-9 在众多新的检测血清类粘蛋白抗原的实验中 (CA19-9、CA50、CA242、CA494、DU-PAN-2、Span-1 等), CA19-9 是目前临床上最有诊断价值也是应用最多的一种肿瘤相关抗原。以前许多研究表明 CA19-9 诊断胰腺癌敏感性较高, 但特异性不高, 容易出现假阳性, 假阳性多见于梗阻性黄疸、肝硬化、胰腺炎及其他恶性肿瘤患者。当无症状人群的血清 CA19-9 升高时, 只有低于 1% 的人最终诊断为胰腺癌。尽管 CA19-9 筛查胰腺癌的敏感度较高, 但由于阳性预测值很低, 因此检测无症状人群血清 CA19-9 以筛查胰腺癌的有效性较低^[4]。单独检测血清 CA19-9 水平对胰腺癌早期诊断价值有限, Sawabu *et al*^[5] 报道 20 例小胰腺癌 CA19-9 阳性率是 50%; 目前多采用联合其他肿瘤标记物检测有助于提高诊断敏感性和特异性, Jiang *et al*^[6] 研究联合检测血清 CA19-9、TSGF 及 CA242 对

胰腺癌的诊断价值,发现联合检测对胰腺癌诊断敏感性77%,而特异性及阳性预测值均为100%,随着肿瘤期别的升高敏感性升高,在I期TSGF的敏感性较CA242和CA19-9高。

2.2 CA242 是与CA19-9、CA50相关的一种糖蛋白类抗原。以20 U/L为血清分界值。Jiang *et al*^[6]报道其诊断胰腺癌的敏感性、特异性、阴性似然比、阳性似然比分别为82.3%、93.5%、12.6、0.19,与CA19-9相比,敏感性稍差而特异性较高。其在良性肝胆胰疾病中升高不如CA19-9明显,表明CA242是诊断胰腺癌的又一有用的指标。

2.3 其他肿瘤标记物 与胰腺癌关系较密切的肿瘤标记物还有CA50、CA494,弹性蛋白酶-1,结肠黏膜来源的胰腺癌相关抗原(PCAAc),胰腺癌特异抗原(PaA),胰癌胚抗原(POA),低分子胰液抗原(mPOA),人胰液弹性蛋白酶-1(HPE1),甘氨酸脯氨酸二肽氨基肽酶,核糖核酸酶(RNase)。Zhao *et al*^[7]报道测定血清POA, mPOA, PaA, PCAAc, CA19-9, RNase等标记物诊断胰腺癌的敏感性在66.75-80.0%,特异性在88.5-96.69%之间。联合检测三至四种肿瘤标记物有助于提高准确性。

3 分子生物学检查

3.1 基因诊断 众多研究表明,胰腺癌最常见的基因异常是k-ras基因突变,且几乎全部表现为k-ras 12密码子点突变。该点突变可出现在胰腺癌变过程的早期阶段,胰腺癌癌前病变称为胰腺上皮内瘤样形成(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN),分为PanIN1A至PanIN3(原位癌);国外报道^[8],在PanIN1A阶段,35%患者存在K-ras基因突变, PanIN1B阶段是43%,而PanIN3即原位癌阶段86%存在K-ras基因突变,说明K-ras基因点突变是胰腺癌发生的早期事件,临床可用于该病的早期诊断。目前检测k-ras12密码子点突变的常用方法为多聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RELP)分析法,标本为十二指肠液、胰液、粪便或胰腺肿块活检组织等。许多资料表明,检测胰液或十二指肠液中k-ras12密码子点突变,可能是胰腺癌早期诊断有价值的新方法。

3.2 端粒酶检测 端粒是染色体末端的一种特殊结构。真核生物染色体末端端粒的进行性缩短或丢失与细胞老化和细胞周期调控有关。在基因突变和肿瘤形成时,端粒可能表现缺失、融合和序列缩短等异常,造成遗传物质不稳,使细胞无限增殖,并导致肿瘤发生。端粒酶可阻止体细胞的端粒缩短,使其避免死亡,而具有无限增殖的能力。在正常人体组织中,仅在造血干细胞、激活的T、B淋巴细胞、睾丸和卵巢的生殖细胞以及一些生理性再生的上皮细胞出现少量的端粒酶活

性,而90%以上的恶性肿瘤细胞,一些癌前病变和部分良性肿瘤细胞中可检测出该酶,95%的胰腺癌端粒酶检测为阳性。近年,有人定性检测了不同胰腺疾病患者胰液中端粒酶的活性,发现对胰腺癌的敏感性及特异性均较高。Myung *et al*^[9]报道对12例胰腺癌患者胰液端粒酶活性测定,11例阳性,阳性率92%,而11例胰腺良性病变者阳性率为18%,因此测定胰液端粒酶活性有助于胰腺良恶性疾病的鉴别诊断。Zhou *et al*^[10]报道测定24例胰腺癌组织及癌旁正常胰腺组织端粒酶活性阳性率,21例(87.5%)胰腺癌组织存在端粒酶活性,而仅3例(12.5%)癌旁正常组织具有端粒酶活性,表明端粒酶活性和癌组织分化、转移及肿瘤分期密切相关;因此,端粒酶是胰腺癌早期诊断的重要标记物。

3.3 其他 目前在胰腺癌分子病理诊断方面,至少已涉及几十种癌基因、抑癌基因及其表达的蛋白、生长因子、黏附分子等。除上述几种外,还有DPC4、APC、mdm-2、p21^{WAF-1}、Jv18-1、p53、p16以及凋亡调控基因ICE、DCC、APC等。这些标记物都与胰腺癌的发生发展相关,在早期诊断胰腺癌方面具有一定的敏感性和特异性,但缺乏既高度敏感又高度特异性的标记物,联合检测这些肿瘤标记物有助于胰腺癌早期诊断。

4 内镜及影像学检查

4.1 B超 经腹B超具有价廉、非侵入性、可反复操作等优点,是最常用于胰腺癌筛查的手段之一,对胆胰管扩张诊断较敏感,在诊断是否有肝转移时敏感性和特异性与CT类似。但由于胰腺位于腹膜后,易受肠气干扰等缺点,不易发现较小病灶。最近Kitano *et al*^[11]报道行多普勒超声检查前注射对比增强剂对于小于2 cm的胰腺癌诊断敏感性是95%,是较有希望用来提高胰腺癌早期诊断率的方法,但目前该法尚难以普及,而且需要更大例数的样本进一步确定其有效性。

4.2 电子计算机X线断层扫描(CT) CT由于空间分辨率高是目前胰腺癌诊断最常用的影像学检查之一,近几年发展的多排螺旋CT(MDCT),扫描层面最薄达1.25 mm,通过曲面重建技术,能对肿瘤进行3维图像重建,是较有希望用于早期胰腺癌诊断的影像学检查。Bronstein *et al*^[12]报道对疑为胰腺癌患者注射造影剂后应用薄层螺旋CT进行三相扫描(注射造影剂后20、40、70 s扫描),对小于或等于2 cm的胰腺癌诊断敏感性是77%,特异性是100%。

4.3 磁共振(MRI)、磁共振胰胆管成像(MRCP) MRI为非侵袭性、安全、不用造影剂的诊断方法,且MRI能清楚显示肿瘤和血管的关系,对胰腺癌手术可切除性的判断具有重要作用。MRCP对胰腺癌诊断的准确性

在75-95%, 与ERCP相比并不逊色^[13]. 但由于其空间分辨率差, 胰尾部胰管及分支显示差, 对胰腺癌早期诊断作用有限.

4.4 正电子发射断层扫描(PET) 用18氟标记的荧光脱氧葡萄糖(18F-FDG)注入体内, 进入细胞参与糖代谢, 由于恶性肿瘤细胞生长过程中, 葡萄糖消耗大于正常组织, 故肿瘤细胞内有高于正常组织的18F-FDG聚集. 胰腺癌可以大量摄取18F-FDG, 18F-FDG PET显像表现为胰腺肿瘤部位异常放射性浓聚影, 即高代谢病灶, 但对慢性胰腺炎活动期、浆液囊腺瘤、腹膜后纤维化以及胰头肿块内淋巴细胞大量聚集等可出现一些假阳性结果. Ca van Kouwen *et al*^[14]对77例慢性胰腺炎(CP)、6例慢性胰腺炎伴胰腺癌(CP+CA)及26例胰腺癌(CA)患者行PET检查, 将胰腺部位存在18F-FDG浓聚设为阳性结果, 发现仅有10例(13%)慢性胰腺炎者阳性, 6例(100%)慢性胰腺炎伴胰腺癌者全部阳性, 24例(92%)胰腺癌者呈阳性结果; 认为PET可用于监测慢性胰腺炎病情, 以期发现早期癌变. 但PET不能提供精确的解剖学定位, 且费用昂贵而并不适于临床常规应用.

4.5 内镜逆行胰胆管造影检查(ERCP) ERCP能同时显示胰管、胆管和壶腹部, 对不明原因的阻塞性黄疸的鉴别诊断很有价值, 此外还能直接观察十二指肠乳头, 并收集胰液作细胞学检查. 在主胰管远端放置气囊导管, 在X线摄片时通过变换患者体位及加压技术可以获得更清楚的胰管显影, 有助于小胰癌及早期胰腺癌的诊断^[15]. 胰腺癌的ERCP影像所见为: (1)主胰管不规则性狭窄, 梗阻, 其末端呈鼠尾状截断影; (2)主胰管侧支破坏、断裂、稀疏和移位; (3)造影剂外溢入肿瘤区; (4)胆总管可有包绕狭窄和梗阻表现, 如同时有胰管的狭窄和梗阻, 则呈“双管征”. Hartmann *et al*^[13]综合报道ERCP诊断胰腺癌敏感性是70.3-94%, 特异性是50-94.3%. 行ERCP时还能对可疑部位进行刷检, 获取病理学检查依据, 且对梗阻性黄疸患者植入支架治疗, 因此是目前较常用的诊疗方法.

4.6 超声内镜检查(EUS) EUS是1980年代发展起来的新技术, EUS是基于不同组织有不同声阻抗而构建图像, 由于腔内超声, 能避免肠道气体的影响, 在胃及十二指肠邻近胰腺的位置进行检查, 通过高频转换器, 能获得高分辨率的胰腺影像, 最小能发现2-3 mm大小的病灶, 而且能清楚发现肿瘤和血管之间关系. 目前从形态学上看, EUS是最佳获得局部影像的方法; EUS另一优点是能通过FNA获得组织病理学检查. EUS-FNA诊断胰腺癌的敏感性是75-90%, 特异性是94-100%; EUS-FNA安全性较高, 并发症发生率1%左右, 并发症主要包括胰腺炎、感染及出血等^[16]; Eloubeidi *et al*^[17]报

道4958例次EUS-FNA仅14例(0.28%)出现胰腺炎. 因此, EUS-FNA是胰腺癌早期诊断的重要方法.

4.7 经口胰管镜(POPS) 由于绝大部分胰腺癌起源于导管上皮, 因此在病变早期远尚未阻塞胰管时, 如能对胰管进行直视检查, 可以发现早期病变; 同时, 对于胰液细胞学检查阳性患者, 可经POPS检查定位. 目前镜体已发展到第三代, 直径最小在0.8 mm左右. 其操作方法是逆行胰胆管造影时, 先将导丝和超细胰管镜的外套管插至胰管尾部, 之后退出导丝并送入胰管镜, 注入适量生理盐水观察胰管. 胰腺癌胰管镜表现为管腔不规则或闭塞, 与其连接的血管呈蛇形, 黏膜质脆、出血发红和糜烂; 慢性胰腺炎镜下可见黏膜退色、狭窄、瘢痕、发红、水肿, 漂浮物多, 有蛋白栓或胰石. 由于该法操作技术要求高, 目前尚难以常规使用.

4.8 胰管内超声检查(PIDUS) PIDUS技术是应用细小(直径约2 mm)的高频超声探头从而获得高分辨率的影像, 是一种新发展的内镜辅助方法. PIDUS是在行ERCP时将带导丝的超声探头引入胰管进行检查. PIDUS能发现原位癌及小胰癌, 其诊断胰腺癌典型表现是回声增强肿块伴周围回声减弱, 和EUS表现相似. PIDUS能清楚显示肿瘤是否侵犯血管及胰管浸润情况, 在胰腺肿块的鉴别诊断中具有重要意义, 对胰腺癌诊断的敏感性是100%, 特异性是92%^[18], 其缺点是肿瘤常导致胰管狭窄, 超声探头不易通过, 这种情况可将超声探头置入胆总管对胰腺进行检查. 胰腺导管内乳头状黏液瘤尤其适合行PIDUS检查.

5 展望

目前在影像学方面, 由于新型对比剂的研制和应用, 大大提高了B超、动态CT和MRI增强扫描对肿瘤的检出和定性能力. 肿瘤的分子成像研究也是未来发展的趋势和热点, 如核素成像、MRI技术的基因表达成像和近红外线荧光成像可以在分子水平上研究肿瘤的生长情况. 由于影像学新技术难于全面普及且费用昂贵, 目前多集中在胰腺癌相关的肿瘤标志物的分子生物学研究. 基因芯片技术可进行多基因联合检测, 为肿瘤的基因诊断提供了方向. 组织芯片技术是继基因芯片之后应用于分子生物学领域的又一新技术, 他可以高效快捷地分析有潜在价值的基因在几百例、上千例胰腺癌组织标本中的表达, 从而确定他们在诊断、判断预后、制定治疗方案方面的应用价值. 蛋白质是生物功能的主要体现者, 通过确定和比较出现在疾病组织和相应正常组织的蛋白质, 就可以鉴定与特殊疾病相关的特异蛋白, 如肿瘤组织相关的特异蛋白; 若能通过蛋白质组学的方法寻找对胰腺癌既高度敏感又高度特异的肿瘤标记物, 再结合内镜、新的

影像学新技术(如MDCT等),胰腺癌的早期诊断将不是一个难题。

6 参考文献

- Bonelli L, Aste H, Bovo P, Cavallini G, Felder M, Gusmaroli R, Morandini E, Ravelli P, Briglia R, Lombardo L, De Micheli A, Pugliese V. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas* 2003;27:143-149
- 张群华, 倪泉兴. 胰腺癌 2340 例临床病例分析. 中华医学杂志 2004;84:214-218
- Elli M, Piazza E, Franzone PC, Isabella L, Poliziani D, Taschieri AM. Considerations on early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2205-2207
- Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:182-186
- 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
- Jiang JT, Wu CP, Deng HF, Lu MY, Wu J, Zhang HY, Sun WH, Ji M. Serum level of TSGF, CA242 and CA19-9 in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:1675-1677
- Zhao XY, Yu SY, Da SP, Bai L, Guo XZ, Dai XJ, Wang YM. A clinical evaluation of serological diagnosis for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 1998;4:147-149
- Rosty C, Goggins M. Early detection of pancreatic carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:37-52
- 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
- Zhou JH, Zhang HM, Chen Q, Han DD, Pei F, Zhang LS, Yang DT. Relationship between telomerase activity and its subunit expression and inhibitory effect of antisense hTR on pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1808-1814
- Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, Nakaoka R, Kawasaki T. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004;53:854-859
- Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, Broemeling LD, Cleary KR, Charnsangavej C. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *Am J Roentgenol* 2004;182:619-623
- Hartmann D, Schilling D, Bassler B, Adamek HE, Loyer G, Riemann JF. ERCP and MRCP in the differentiation of pancreatic tumors. *Dig Dis* 2004;22:18-25
- Ca van Kouwen M, Jansen JB, van Goor H, de Castro S, Oyen WJ, Drenth JP. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:399-404
- Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Ito K. Endoscopic approach to early diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28:279-281
- Santo E. Pancreatic cancer imaging: which method? *JOP* 2004;5:253-257
- Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, Wiersema MJ, Kochman ML, Ahmad NA, Ginsberg GG, Erickson RA, Dewitt J, Van Dam J, Nickl NJ, Levy MJ, Clain JE, Chak A, Sivak MV Jr, Wong R, Isenberg G, Scheiman JM, Bounds B, Kimmey MB, Saunders MD, Chang KJ, Sharma A, Nguyen P, Lee JG, Edmundowicz SA, Early D, Azar R, Etamad B, Chen YK, Waxman I, Shami V, Catalano MF, Wilcox CM. Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc* 2004;60:385-389
- Ly Q, Runzi M, Menzel J, Rehbehn KU, Zimmermann A, Buchler MW, Friess H. Pancreatic intraductal ultrasonography (IDUS) allows early diagnosis of pancreatic carcinoma in situ: a case report. *Endoscopy* 2003;35:534-537

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志 2005 年由月刊改为半月刊

本刊讯 中国科技期刊引证报告(2003 年版): 2002 年度世界华人消化杂志总被引频次 4151, 影响因子 1.926, 即年指标 0.424, 他引总引比 0.45, 引用刊数 173, 扩散因子 4.2, 被引半衰期 2.99, 地区分布数 26, 机构数 138, 国际论文比 0.03, 基金论文比 0.27. 2002 年度各学科影响因子较高的 3 种期刊排名: 世界华人消化杂志影响因子 1.926, 临床医学排名第 2 位. 2002 年度总被引频次较高的 20 种期刊排名: 世界华人消化杂志总被引频次 4151, 排名第 1 位. 世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004 年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊, 2001 年度第一届中国百种杰出学术期刊, 2003 年度中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录. 为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展, 从 2005 年开始, 世界华人消化杂志将由月刊改为半月刊, 大 16 开, 160 页, 每月 1, 15 日出版, 24 元/期, 全年 24 期, 邮发代号 82-262, 北京报刊发行局发行. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)