

成人髓母细胞瘤患者脑(脊)膜播散种植的诊断与治疗

王计伟 陈步东 杨玉山 姚鑫

【摘要】 目的 探讨成人髓母细胞瘤患者发生脑(脊)膜播散种植后的临床诊断与治疗策略。**方法** 回顾分析 11 例成人髓母细胞瘤患者发生脑(脊)膜播散种植后的临床表现、脑脊液细胞学特点、影像学表现和治疗措施。**结果** 11 例患者中 10 例采用枕下后正中入路、1 例采用乙状窦后入路全切除肿瘤,恢复脑脊液循环通路。7 例患者术后放射治疗前复查 MRI 即发现脑(脊)膜播散种植,予以放射治疗和药物化疗等综合治疗后好转;4 例术后复查 MRI 未见脑(脊)膜播散种植,行常规放射治疗,随访 3 个月至 3 年(平均 20 个月),复查 MRI 显示脑(脊)膜播散种植。仅 2 例患者术前脑脊液细胞学检查发现肿瘤细胞。所有患者均行放射治疗和药物化疗,生存 2 例、死亡 9 例。**结论** 成人髓母细胞瘤发生脑(脊)膜播散种植者预后较差, MRI 较脑脊液细胞学更为敏感,予放射治疗联合药物化疗的综合治疗措施可以延长生存期、提高生活质量。

【关键词】 髓母细胞瘤; 肿瘤种植; 脑膜; 成年人

Diagnosis and treatment of adult medulloblastoma seeding in the intracranial-spinal subarachnoid space

WANG Ji-wei, CHEN Bu-dong, YANG Yu-shan, YAO Xin

Department of Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: YAO Xin (Email: yx9798@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical diagnosis and treatment of adult medulloblastoma seeding in the intracranial-spinal subarachnoid space. **Methods** Eleven cases of adult medulloblastoma seeding in the intracranial-spinal subarachnoid space were retrospectively analyzed on the clinical features, cerebrospinal fluid (CSF) cytology, radiological characteristics and treatments. **Results** All patients underwent neurosurgical procedures to remove medulloblastomas. In 10 patients, tumor was removed through suboccipital posterior midline approach and in one patient through post-sigmoid sinus approach. In 7 patients tumor cell seeding was found in the intracranial-spinal subarachnoid space before postoperative radiotherapy and disappeared after radiological and chemical treatment, while in other 4 patients tumor cell seeding was found in the intracranial-spinal subarachnoid space at 3 months to 3 years follow-up period (average 20 months) after radiotherapy. In 2 of all the patients tumor cells were found by CSF cytology before operation. All the patients were treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy. Two patients were still alive, while 9 patients were dead. **Conclusions** Patients with adult medulloblastoma seeding in intracranial-spinal subarachnoid space have a poor prognosis. In the diagnosis of adult medulloblastomas seeding in the intracranial-spinal subarachnoid space, MRI is more sensitive than CSF cytology. Once the seeding in intracranial-spinal subarachnoid space was found, the patients should be treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy, which can prolong the survival time and improve the quality of life.

【Key words】 Medulloblastoma; Neoplasm seeding; Meninges; Adult

This study was supported by Key Program of Tianjin Municipal Science and Technology Commission (No. 12ZCDZSY17700).

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.10.012

基金项目:天津市重大科技专项项目(项目编号:12ZCDZSY17700)

作者单位:300060 天津市环湖医院神经外科

通讯作者:姚鑫(Email:yx9798@126.com)

髓母细胞瘤为儿童中枢神经系统常见恶性肿瘤,占儿童颅内肿瘤的 15%~25%,成人发病率较低,仅占颅内肿瘤的 1%^[1],肿瘤细胞脱落后沿脑脊液播散种植至脑(脊)膜。天津市环湖医院 10 余年来共诊断与治疗 29 例成人髓母细胞瘤患者,均经术后病理证实,其中 11 例发生脑(脊)膜播散种植,均行全脑全脊髓及其局部[颅后窝原发灶和脑(脊)膜播散种植灶]适形推量综合放射治疗,以及鞘内和全身药物化疗等综合治疗措施,疗效较好,现总结报告如下。

对象与方法

一、研究对象

选择 2002 年 1 月-2012 年 12 月在我院行手术切除并经术后病理证实且发生脑(脊)膜播散种植的髓母细胞瘤患者共 11 例,男性 6 例,女性 5 例;年龄为 18~36 岁,平均为 25 岁。临床主要表现为颅内高压(恶心呕吐 9 例、脑脊液压力升高 6 例),脑神经和(或)脊神经受累(视物模糊 1 例、面瘫 5 例、皮肤感觉异常 4 例、大小便失禁 8 例、腰背部和下肢疼痛 8 例),脑膜刺激征(颈项强直 4 例),转移性局部症状(播散至垂体致闭经泌乳综合征 1 例)。

二、研究方法

1. 脑脊液细胞学检查 所有患者术前均行腰椎穿刺收集脑脊液,采用德国 Hettich 公司生产的 ROTOFIX32 型离心机行双离心(离心半径为 10 cm、1500 r/min 高速离心 5 min)。玻片自然晾干后经体积分数为 95% 的乙醇固定 5 min、自来水冲洗 30 s,苏木素染色 5 min、自来水冲洗 30 s,盐酸乙醇溶液分化、自来水冲洗 30 s,氨水返蓝 10 s、自来水冲洗 30 s,伊红溶液染色 1 min、自来水冲洗 30 s,梯度乙醇脱水 5 min,二甲苯透明、中性树胶封片后行光学显微镜观察。细胞异型性明显,胞核圆形或椭圆形、核仁较大,胞膜不规则者为肿瘤细胞。

2. MRI 检查 采用德国 Siemens 公司生产的 3.0T 超导型 MRI 扫描仪,8 通道头部正交线圈行常规扫描。(1)自旋回波序列(SE):矢状位 T₁WI 重复时间(TR)332 ms、回波时间(TE)12 ms,冠状位 T₁WI 重复时间 300 ms、回波时间 10 ms,扫描视野(FOV)为 23 cm×23 cm,矩阵 128×128,层厚 6 mm、层间距 1.80 mm。(2)快速自旋回波(FSE)序列:横断面 T₂WI 重复时间为 3400 ms、回波时间为 119 ms,扫描视野 23 cm×23 cm,矩阵 128×128,层厚 6 mm、层间距

1.80 mm。(3)FLAIR 成像:重复时间 10 000 ms、回波时间 100 ms、反转时间 2000 ms,扫描视野 23 cm×23 cm,矩阵 128×128,层厚 6 mm、层间距 1.80 mm。(4)T₁WI 增强扫描:于肘关节静脉插入 18G 静脉留置针,压力注射器团注对比剂 Gd-DTPA 注射液(0.10 mmol/kg),以相同流速经静脉留置针注射生理盐水 20 ml,行 T₁WI 增强扫描,包括横断面(重复时间为 484 ms、回波时间为 15 ms)、矢状位(重复时间为 375 ms、回波时间为 15 ms)和冠状位(重复时间为 300 ms、回波时间为 10 ms),其余各成像参数与平扫相同。

3. 治疗方法 (1)手术步骤:本组 11 例患者均于手术显微镜下行肿瘤切除术,其中 10 例经枕下后正中入路、1 例经乙状窦后入路。以吸引器、双极配合行肿瘤囊内分块切除,待肿瘤体积缩小后离断供血动脉,沿肿瘤表面蛛网膜分离并全切除肿瘤,恢复脑脊液循环通路,术后辅助放射治疗和药物化疗。(2)放射治疗方案:所有患者手术切口愈合拆线后即予放射治疗,平均为术后 21 d。全脑全脊髓平均照射剂量为 36 Gy、颅后窝原发灶平均增加照射剂量 20 Gy,发生脑(脊)膜播散种植者在常规放射治疗基础上予播散种植灶局部适形推量 10~20 Gy,一般方案为 2 Gy/d,5 d/周,直至达照射剂量。(3)药物化疗方案:所有患者放射治疗结束后 1 个月开始全身药物化疗。发生脑(脊)膜种植转移者鞘内予甲氨蝶呤(MTX)5~10 mg(1 次/周),疗程 6~13 次,平均 8 次。根据患者临床症状及血清学检查结果调整全身化疗药物剂量和治疗周期,其中 6 例采取顺铂 20 mg/m²(1 次/d×3 d)联合卡莫司汀 100 mg/m²(1 次/d×3 d)方案,6 周为 1 个疗程,平均治疗 6 个疗程;3 例采取 CE 方案,即卡铂 300 mg(1 次/d×1 d)联合依托泊苷 100 mg(1 次/d×3 d),28 d 为 1 个疗程,平均治疗 6 个疗程;2 例予 CEV 方案,即在 CE 方案基础上加用长春新碱 2 mg(1 次/7 d×4 次),28 d 为 1 个疗程,平均治疗 6 个疗程。治疗期间定期复查血常规,并密切观察消化系统等非血液学毒性反应^[2],必要时予对症处理,治疗结束后随访生存期。

结 果

一、脑脊液细胞学结果

本组仅 2 例患者经脑脊液细胞学检查发现肿瘤细胞,肿瘤细胞异型性明显,胞核圆形或椭圆形、深染、染色质较粗、核质比增加,核仁较大,胞膜不规

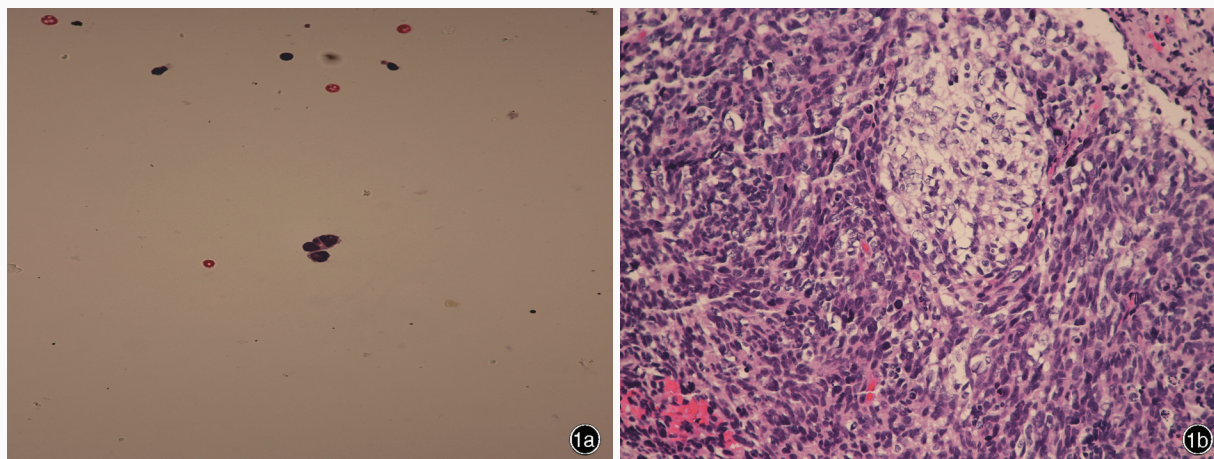


图 1 光学显微镜观察所见 HE 染色 1a 术前脑脊液细胞学检查显示,肿瘤细胞异型性明显,胞核圆形或椭圆形、深染,核仁较大,胞膜不规则 $\times 400$ 1b 术后组织学形态显示,肿瘤组织由高密度肿瘤细胞构成,胞核圆形或卵圆形、染色质深染,胞质不明显,可见“菊形团”样结构 $\times 200$

Figure 1 Optical microscopy findings. HE staining Preoperative CSF cytological examination showed the tumor cells were obvious atypia with round or oval hyperchromatic nuclei and irregular membrane (Panel 1a). $\times 400$ Postoperative histological examination showed the tumor was composed of high-density cells, with round or oval hyperchromatic nuclei and unobvious cytoplasm. Rosettes could be seen (Panel 1b). $\times 200$

则,可见少量淋巴细胞和红细胞(图 1a)。所有患者均经术后病理学检查明确诊断。组织学形态显示,肿瘤组织由高密度肿瘤细胞构成,胞核圆形或卵圆形,染色质较多,胞质不明显,可见“菊形团”样结构(图 1b)。

二、MRI 表现

发生脑(脊)膜播散种植者表现为硬膜下散在线状和结节状异常信号,T₁WI 呈等或稍低信号、T₂WI 呈稍高或高信号;增强后病灶呈均匀或不均匀中等强化(图 2)。11 例患者均经手术全切除肿瘤,其中 7 例术后放射治疗前行脊椎 MRI 检查发现脑(脊)膜播散种植,在常规全脑全脊髓放射治疗基础上,颅后窝原发灶平均增加照射剂量 20 Gy,脑(脊)膜播散种植灶局部适形推量 10~20 Gy;余 4 例术后行脊椎 MRI 检查未见脑(脊)膜播散种植,仅行常规放射治疗,随访 3 个月至 3 年,平均 20 个月,复查 MRI 发现脑(脊)膜播散种植。

三、疗效评价

本组 11 例患者均接受全脑全脊髓及其局部[颅后窝原发灶和脑(脊)膜播散种植灶]适形推量放射治疗、鞘内和全身药物化疗等综合治疗,复查 MRI 显示颅内肿瘤转移灶体积明显缩小(3 例),甚至完全消失(8 例,图 3)。目前生存 2 例(1 例生存 13 个月、1 例生存 11 个月);死亡 9 例,生存期 3~32 个月,平均 16 个月。

讨 论

髓母细胞瘤是中枢神经系统原发性恶性肿瘤,2007 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类将其定义为 WHO IV 级,肿瘤细胞沿脑脊液或脑膜呈弥漫性播散或局灶性浸润。成人髓母细胞瘤播散种植后临床表现复杂多样,缺乏特异性,其中 10%~30% 患者可经其他途径转移至颅外如骨骼、淋巴结、肝脏或肺部等^[3],但本组患者均未出现中枢神经系统以外症状与体征。有文献报道,成人髓母细胞瘤的侵袭性和增殖性低于儿童^[4],推测成人髓母细胞瘤发生颅外转移的概率也可能较低。

脑脊液细胞学及头部和脊椎 MRI 是诊断成人髓母细胞瘤脑(脊)膜播散种植的重要手段,本组患者均于术后放射治疗前(术后 2 周)腰椎穿刺行脑脊液细胞学检查,平均检查 2 次,肿瘤细胞阳性检出率约为 6.90%(2/29),远低于文献报道,考虑与本组研究样本量小、脑脊液细胞学检查次数少等因素有关,而且多种因素均可影响脑脊液细胞学诊断的准确性^[5]。MRI 检查可以清晰显示病灶形态、分布范围,并为后续治疗提供参考,本组有 24.14% 患者(7/29)于术后放射治疗前行脊椎 MRI 检查发现脑(脊)膜播散种植、13.79%(4/29)于术后放射治疗前未发现脑(脊)膜播散种植,但在常规放射治疗后 3 个月至 3 年(平均 20 个月)发现脑(脊)膜播散种植。我们

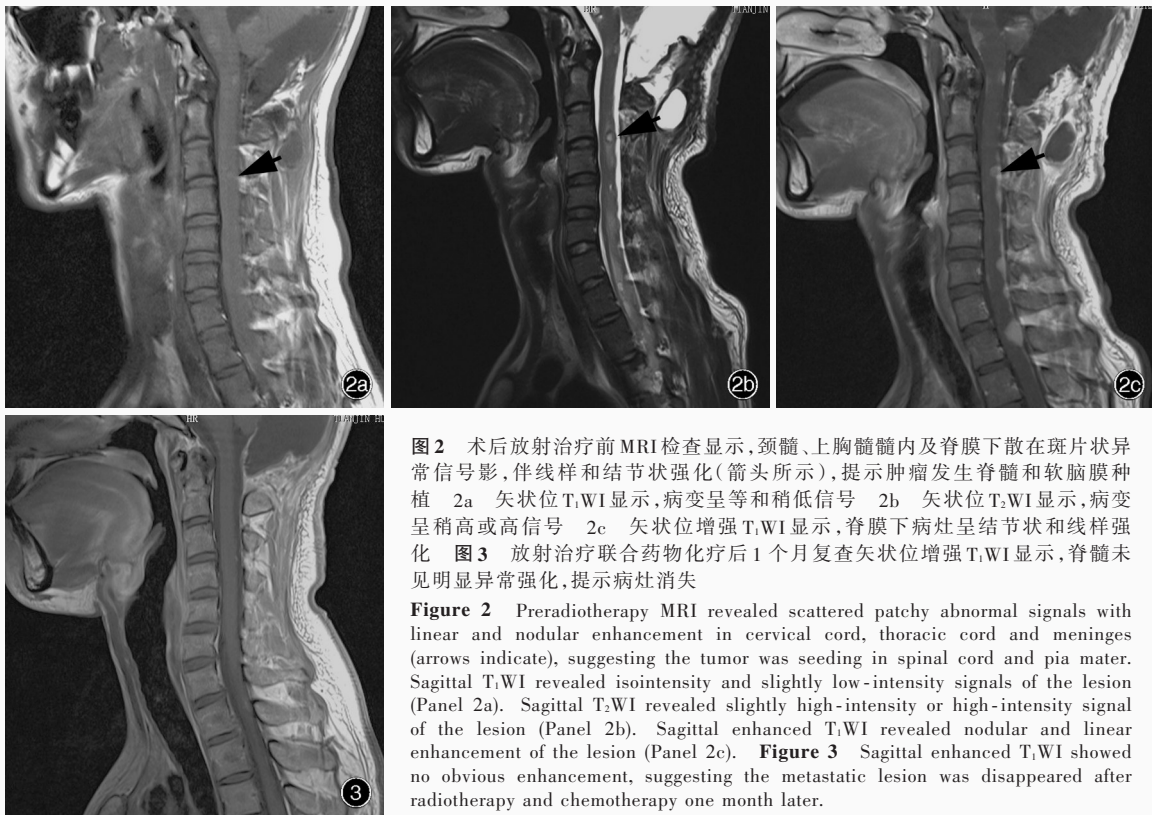


图2 术后放射治疗前MRI检查显示,颈髓、上胸髓髓内及脊膜下散在斑片状异常信号影,伴线样和结节状强化(箭头所示),提示肿瘤发生脊髓和软脑膜种植 2a 矢状位T₁WI显示,病变呈等和稍低信号 2b 矢状位T₂WI显示,病变呈稍高或高信号 2c 矢状位增强T₁WI显示,脊膜下病灶呈结节状和线样强化 图3 放射治疗联合药物化疗后1个月复查矢状位增强T₁WI显示,脊髓未见明显异常强化,提示病灶消失

Figure 2 Preradiotherapy MRI revealed scattered patchy abnormal signals with linear and nodular enhancement in cervical cord, thoracic cord and meninges (arrows indicate), suggesting the tumor was seeding in spinal cord and pia mater. Sagittal T₁WI revealed isointensity and slightly low-intensity signals of the lesion (Panel 2a). Sagittal T₂WI revealed slightly high-intensity or high-intensity signal of the lesion (Panel 2b). Sagittal enhanced T₁WI revealed nodular and linear enhancement of the lesion (Panel 2c). **Figure 3** Sagittal enhanced T₁WI showed no obvious enhancement, suggesting the metastatic lesion was disappeared after radiotherapy and chemotherapy one month later.

认为,头部和脊椎MRI检查较脑脊液细胞学更为敏感。因此建议,对术前怀疑脑(脊)膜播散种植的患者或术后放射治疗前和随访期间突然出现神经系统症状与体征而怀疑脑(脊)膜播散种植的患者,若经济条件允许,应首选MRI检查。但需与髓外硬膜下常见原发性肿瘤,如神经纤维瘤、神经鞘瘤、脊膜瘤、淋巴瘤等中枢神经系统肿瘤相鉴别。Phi等^[6]对86例原发性髓母细胞瘤种植转移患者的MRI表现和脑脊液细胞学结果与预后之间的关系进行回顾分析,将原发于第四脑室的肿瘤种植转移分为5期: M₀,无蛛网膜下隙和血源性转移; M₁,脑脊液检测到肿瘤细胞; M₂,MRI显示脊髓和蛛网膜下隙发生种植转移; M₃,MRI显示蛛网膜下隙、侧脑室和第三脑室发生种植转移; M₄,发生颅外种植转移。Nazmy等^[7]对1995-2006年埃及开罗大学医学院诊断与治疗的35例成人髓母细胞瘤患者的临床资料进行回顾分析,结果显示,患者预后与M分期直接相关,M分期越高、预后越差。鉴于术后2周内行MRI和脑脊液细胞学检查可能因手术影响而出现假阳性结果,故建议成人髓母细胞瘤术后放射治疗前(术后2周)应常规行MRI和脑脊液细胞学检查,以利于肿瘤分期

并更好地指导治疗方案和判断预后。成人髓母细胞瘤患者发生脑(脊)膜播散种植后即属高危人群,应积极治疗以延长生存期、改善或稳定神经功能、提高生活质量。目前的治疗措施以姑息性治疗为主,由于肿瘤细胞可沿脑脊液循环在蛛网膜下隙广泛播散,故应针对整个中枢轴进行治疗,包括全中枢轴与局部适形推量放射治疗、鞘内和全身药物化疗等。髓母细胞瘤为放射治疗敏感性肿瘤,目前标准治疗方案:全脑全脊髓照射剂量36 Gy,颅后窝原发灶照射剂量1.80~2.00 Gy/次、总剂量54~60 Gy,脑(脊)膜播散种植灶照射剂量1.80~2.00 Gy/次、总剂量45 Gy。放射治疗时间的选择对生存率有一定影响,术后颅内高压得到缓解、伤口愈合即可开始放射治疗,如果延迟治疗,残留肿瘤细胞增生则导致可治愈性降低,严重影响治疗效果^[8]。

尸检结果显示,逾50%的髓母细胞瘤患者可发生脑脊液播散^[9],本研究约为37.93%(11/29)。鞘内药物化疗不经代谢转化即迅速分布于蛛网膜下隙,直接杀伤肿瘤细胞,且药物作用时间长、局部浓度高,是一种重要而特殊的治疗方案。鞘内药物化疗首选甲氨蝶呤(10 mg/次、1次/周)。规范化操作程

序为:穿刺针进入蛛网膜下隙后先回抽适量脑脊液,再缓慢推注,边推注边回抽,甲氨蝶呤注射剂量 < 1 mg/min、注射时间 > 10 min,为减轻刺激症状,可同时鞘内注射地塞米松 5 mg。王贞等^[10]汇总国内近 13 年来鞘内注射甲氨蝶呤和阿糖胞苷后发生严重不良反应的 74 例患者,认为鞘内药物化疗后多种机制的综合作用可致严重不良反应,故应规范操作、加强药品安全管理以降低不良反应的发生。

目前,针对成人髓母细胞瘤尚无最佳药物化疗方案,亦缺乏相关的前瞻性临床研究。全国各大神经外科中心多采用多种药物联合化疗,常用药物包括氮芥类烷化剂、顺铂、卡铂、依托泊苷、长春新碱、环磷酰胺(CTX)等。有研究显示,替莫唑胺(TMZ)治疗成人髓母细胞瘤可出现完全缓解现象^[11],尚待进一步研究以验证其疗效。髓母细胞瘤的病理亚型是影响患者预后的重要因素,近年来,分子生物学的发展将其分为 Wnt 型、Shh 型、3 型、4 型共 4 种亚型,其遗传学特征、基因谱、发病机制和预后各有特点^[12-15]。期待随着分子生物学的新进展,能够研制出针对性更强的新型靶向治疗药物以进一步改善患者预后。

参 考 文 献

[1] David KM, Casey AT, Hayward RD, Harkness WF, Phipps K, Wade AM. Medulloblastoma: is the 5 - year survival rate improving? A review of 80 cases from a single institution. J Neurosurg, 1997, 86:13-21.

[2] Sun Y, Zhou JC. Manual of medical oncology. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 97-105.[孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册.4版.北京:人民卫生出版社,2004: 97-105.]

[3] Wendland MM, Shrieve DC, Watson GA, Chin SS, Blumenthal DT. Extranodal metastatic medulloblastoma in an adult. J Neurooncol, 2006, 78:191-196.

[4] Sarkar C, Pramanik P, Karak AK, Mukhopadhyay P, Sharma MC, Singh VP, Mehta VS. Are childhood and adult medulloblastomas different: a comparative study of clinicopathological features, proliferation index and apoptotic index? J Neurooncol, 2002, 59:49-61.

[5] Meyers SP, Wildenhain SL, Chang JK, Bourekas EC, Beattie PF, Korones DN, Davis D, Pollack IF, Zimmerman RA. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: contrast enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient

outcomes. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21:1757-1765.

[6] Phi JH, Lee J, Wang KC, Cho BK, Kim IO, Park CK, Kim CY, Ahn HS, Kim IH, Kim SK. Cerebrospinal fluid M staging for medulloblastoma: reappraisal of Chang's M staging based on the CSF flow. Neuro Oncol, 2011, 13:334-344.

[7] Nazmy M, Khafaga Y, Al Hebshi A, Hassounsh M, Albadawy S. Adult medulloblastoma: a single institution experience. Gulf J Oncology, 2014, 1:27-31.

[8] Yang XX, Chen HL, Lin YX. The efficacy of radiotherapy on medulloblastoma after surgery in 23 patients. Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi, 2006, 15:494-495.[杨享贤,陈海林,林远雄.23例髓母细胞瘤术后放疗的疗效观察.中华放射肿瘤学杂志,2006,15:494-495.]

[9] Liu HL, Qu YM, Yu CJ. Review of intrathecal therapy for medulloblastoma. Zhonghua Nao Ke Ji Bing Yu Kang Fu Za Zhi (Dian Zi Ban), 2014, 4:111-113.[刘海龙,曲彦明,于春江.鞘内注射治疗髓母细胞瘤研究进展.中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2014,4:111-113.]

[10] Wang Z, Xu LY, Zheng RY. Analysis of serious adverse reactions of the nervous system induced by methotrexate and cytarabine intrathecal injection. Yao Wu Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2008, 17:381-383.[王贞,徐丽英,郑荣远.甲氨蝶呤、阿糖胞苷鞘内注射严重不良反应分析.药物流行病学杂志,2008,17:381-383.]

[11] Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, Hau P, Kortmann RD, Meyermann R, Schabet M, Bamberg M, Dichgans J, Bogdahn U, Weller M. Adult medulloblastoma prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. J Neurol, 2005, 252:291-299.

[12] Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, Cho YJ, Koster J, Schouten-van Meeteren A, van Vuurden D, Clifford SC, Pietsch T, von Bueren AO, Rutkowski S, McCabe M, Collins VP, Backlund ML, Haberler C, Bourdeaut F, Delattre O, Doz F, Ellison DW, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Taylor MD, Lichter P, Pfister SM. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. Acta Neuropathol, 2012, 123:473-484.

[13] Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, Taylor MD. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. Nat Rev Neurol, 2012, 8:340-351.

[14] Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. Acta Neuropathol, 2012, 123:465-472.

[15] Yang F, Piao YS, Lu DH. Molecular pathology and targeted therapy of common tumors in central nervous system. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:1106-1110.[杨菲,朴月善,卢德宏.中枢神经系统常见肿瘤分子病理学及靶向治疗.中国现代神经疾病杂志,2014,14:1106-1110.]

(收稿日期:2015-07-27)

下期内容预告 本刊 2015 年第 11 和 12 期报道专题为神经重症,重点内容包括:中国神经重症研究动态;重视癫痫持续状态的脑电图监测;癫痫持续状态的定义变迁;癫痫持续状态后脑组织病理改变研究进展;院前和急诊癫痫持续状态初始药物治疗研究;院内非惊厥性癫痫持续状态的脑电图监测与判读;难治性癫痫持续状态治疗失败因素分析;儿童惊厥性癫痫持续状态病因及治疗研究;诱发电位预测重症卒中患者预后的预测时机研究;脑电图预测大脑半球大面积缺血性卒中患者预后的预测时机研究;脑死亡判定标准与技术规范培训效果分析;临床判定,诱发电位确认试验,脑电图确认试验,经颅多普勒超声确认试验