

胰腺疾病的基础与临床研究进展

李兆申, 潘 雪

李兆申, 潘雪, 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。

项目负责人: 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: 2004-08-17 接受日期: 2004-09-24

摘要

胰腺疾病主要包括胰腺癌, 急、慢性胰腺炎等疾病, 随着人民生活水平的不断提高, 根据流行病学调查, 该病现已成为21世纪严重危害人类生命健康的一类疾病。胰腺癌早期诊断十分困难, 确诊往往已处晚期, 5a生存率不足5%, 加强胰腺癌的基础与临床研究有其必要性和紧迫性。应用基因芯片技术筛选在胰腺癌发病过程中的多个环节上起作用的分子和起关键性调控作用的基因, 对于胰腺癌早期诊断及基因治疗具有重要意义。蛋白质组学研究的发展为寻找新的胰腺癌的肿瘤标志物提供了新的途径。随着影像新技术的发展, 如CT、MRI灌注成像技术、磁共振扩散加权成像(DWI)技术、内镜超声检查(EUS)结合细针穿刺活检术、胰管内超声(IDUS)等为胰腺癌的早期诊断提供了可能。如何提高重症急性胰腺炎(SAP)的治愈率是当前消化系领域中的重要课题。SAP的诊治重点在于对其发病机制的深入研究, 如何缩短疗程、减少费用及提高疗效、制定适合我国国情的诊治指南等方面。国内尚无慢性胰腺炎(CP)理想的诊断标准。CP与胰腺癌的鉴别诊断仍是目前的一大难题, 我国在该领域的基础及临床研究几为空白。因此建立一套慢性胰腺炎的诊治规范也是大势所趋。

李兆申, 潘雪. 胰腺疾病的基础与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2004; 12(11):2521-2524

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2521.asp>

0 引言

胰腺疾病是一组非常复杂的疾病, 他主要包括胰腺癌和急、慢性胰腺炎, 是严重威胁人类生命健康的疾病之一。流行病学调查显示在过去的20a中欧美等发达国家胰腺疾病的发病率居高不降, 在我国特别是经济较发达地区胰腺疾病的发病率已与西方国家持平^[1], 因此加强胰腺疾病的基础与临床研究, 尽早攻克这一“21世纪的顽固堡垒”有其必要性和紧迫性。

1 胰腺癌的基础与临床研究

胰腺癌约占全身肿瘤的1-3%, 占消化道肿瘤的8-10%, 居消化道肿瘤死亡原因的第二位。近几年, 胰腺癌发病率明显增高。美国国立癌症研究院(NCI)2002年发表的研究计划显示胰腺癌患者3/4确诊后生存期不超过6 mo, 为第5位致死因^[2]。但是, 如能早期发现胰腺癌, 早期手术治疗则可以显著改善预后。长期以来, 在疾病研究领域存在“重治轻防”的认识误区, 实际上对于胰腺癌易感人群的预测和早期诊断比积极治疗更具有价值。

1.1 胰腺癌早期基因标志物研究 随着人类基因组计划的逐步完成, 现已确定在基因表达调控、机体免疫及细胞分化等重要生命过程中有许多相关基因是成簇排列的, 他们可以分布在一较大的染色质区域或不同染色体上, 在肿瘤发生、发展的复杂过程中相互协调, 共同表达。将这些在肿瘤转移的各个环节和阶段中共同表达的众多基因作为一个“基因群”(gene cluster)进行研究, 筛选在胰腺癌发病过程中的多个环节上起作用的分子和起关键性调控作用的基因, 揭示肿瘤在基因水平的本质, 将对于肿瘤早期诊断及基因治疗具有重要意义^[3]。

寻找和克隆新的肿瘤相关基因一直是一个世界范围的重大课题。以往应用连锁分析和遗传分析技术是一个重要的方法和途径。但是, 对于肿瘤这类数量大遗传性不显著的多基因、多因素疾病的应用有一定的局限性, 效果并不理想。

基因芯片也称为基因微矩阵(Microarray), 是近几年发展起来的一项前沿生物技术。他将大量的靶基因片段有序地、高密度地排列在玻片等载体上, 用荧光检测和计算机软件进行数据的比较和分析, 他在一次实验中可以对上万种基因的表达水平进行快速、准确、高效的检测, 是研究肿瘤发生和转移过程中的各个环节和阶段相互协调、共同表达的基因群的有力工具。

1.2 胰腺癌蛋白质组学研究 虽然基因的研究很广泛, 也很深入, 但也存在一定的缺陷。生命活动的主要体现者或执行者是蛋白质, 蛋白质的表达水平、修饰、存在方式及相互作用等直接与生物功能相关, DNA芯片技术虽然能给出生物体所启动基因的相关信息, 但他并不能反映蛋白质合成的总体情况。再一点, 蛋白质具有自身特有的活动规律, 如蛋白质的修饰加工、转运定位、相互作用等, 这一切都与生物学功能密切联系, 所以要想了解生命活动的真正意义, 还必须在蛋白质

水平上进行研究^[4]。由于蛋白质无法象DNA一样被“扩增”，蛋白质组中含量低的蛋白质在大规模的检测中很难被检测到，而有些对细胞功能产生重大影响的蛋白质其表达量往往是比较低的，因此可以看出，面对生物体在其生命的不同时期合成的比基因组更庞大的整套蛋白质，实现其鉴定这一目标显得更庞大、更复杂和更富有挑战性。只有将蛋白质及蛋白质间的相互作用弄清楚，才能最后搞清楚生命活动的基本规律。

蛋白质组学的研究可以弥补基因研究的不足和缺陷。蛋白质组学是由澳大利亚悉尼 Macquarie 大学的 Marc Willkins 和 Keith Williams 于1995年首次在出版物中提及^[5]。蛋白质组学技术可以从整体上全面地、动态地、定量地分析正常及肿瘤细胞中蛋白质种类和数量的变化。

蛋白质组学的发展为寻找新的肿瘤标志物提供了新的途径，尽管对胰腺癌的血清和基因标志物研究很多，但目前尚未有一个具有高度敏感性、高度特异性和准确性的标志物。胰腺癌的早期诊断、早期治疗是提高疗效的关键，因此急需一种能提高早期诊断的肿瘤标志物，而随着蛋白质组学的研究，使胰腺癌的早期诊断有了希望。肿瘤的蛋白质组学技术将有助于阐明蛋白质间的网络调控，发现肿瘤的早期诊断、治疗、预后的特异性标志物，加快肿瘤疫苗的研制和新药的开发。

1.3 胰腺癌早期诊断最新影像技术研究 胰腺癌特别是小胰癌的影像诊断和鉴别诊断仍然是一个难点，随着影像新技术的发展，为胰腺癌的早期诊断提供了可能。计算机断层扫描(CT)、MRI灌注成像技术能定量测定组织的血流灌注值，能获知正常和病变组织血流灌注上存在的差别，由此获知病变的病理状态，从而在肿瘤出现形态改变之前就能获得诊断^[6]。磁共振扩散加权成像(DWI)是利用MRI的特殊序列观察活体组织中水分子微观扩散运动的一种成像方法，对组织和病理的研究深入到更微观的水平。DWI在胰腺、肝脏等脏器局灶性病变的诊断和鉴别诊断等方面都展示了广阔的应用前景^[7]。近年来，新型对比剂的研制和应用，大大提高动态CT和MRI增强扫描对肿瘤的检出和定性能力^[8]。自1980年代初，内镜超声检查术(EUS)的广泛应用，为胰腺肿瘤的诊断和鉴别诊断提供了一种有价值的新方法^[9]。EUS对胰腺肿瘤的显示率高，尤其是对小胰癌的显示较清楚。胰管内超声(IDUS)能显示主胰管及胰实质，而且其敏感性和特异性均高于EUS和CT。结合超声内镜下(EUS)引导下细针穿刺活检术是获取胰腺组织的最佳手段；IDUS及胰管内三维超声成像技术能显示胰腺实质<1cm的病灶甚至原位癌^[10]；彩色多普勒超声内镜(ECDUS)能无创准确显示胰腺血流，为诊断、鉴别诊断胰腺占位和选择治疗方法提供信息。

2 重症急性胰腺炎的发病机制与综合救治

重症急性胰腺炎(SAP)起病急、进展快、病情危重、

复杂多变、并发症多、治疗棘手，费用高昂，死亡率高达40%，所以如何提高SAP的治愈率是当前消化系领域中的重要课题^[11-12]。SAP的诊治重点在于对其发病机制的深入研究，如何缩短疗程、减少费用及提高疗效、制定适合我国国情的诊治指南等方面。

2.1 SAP发病机制的研究 要提高SAP的治疗效果必须从发病机制入手，除了研究酶异常激活的机制外，还要在分子生物学的水平上对免疫应答、全身炎症反应、细胞因子、胰腺微循环障碍等进行深入研究，针对各个环节为临床有效治疗提供依据。SAP的发病机制是由于不同的致病因子引起腺泡细胞的损伤，引发活性胰酶的释放和单核巨噬细胞的激活，过度激活中性粒细胞，激发炎症因子的大量释放，导致胰腺炎症、坏死、微循环障碍和血管通透性增高，引起肠屏障功能失调，肠道细菌移位至胰腺和血循环，造成内毒素血症，激发全身炎症反应综合征(SIRS)，进一步导致多器官衰竭(MOF)^[13]。近年来，日益增多的证据表明炎症因子在SAP发病过程中起着重要作用。参与SAP发生、发展过程中的细胞因子包括白介素IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10以及TNF- α 等；其他炎症递质包括血小板活化因子(PAF)、前列腺素PGI及血栓素A₂、核因子 κ B、黏附分子等。细胞因子一旦产生，不但激活自身，还能促进其他因子的产生，引起连锁和放大效应，即所谓的级联效应(cascades)。目前细胞因子在急性胰腺炎(AP)发病机制中的作用已成为研究和讨论的热点。动物实验研究发现，通过不同的途径阻断细胞因子的功能可提高SAP的生存率，改善其病理生理过程^[14]。在促炎症细胞因子家族中IL-1 β 和TNF- α 被认为是最重要的细胞因子，而IL-1受体拮抗剂和抗TNF- α 抗体治疗SAP尚未达到理想效果。Caspase-1(又称白介素-1) β 转化酶(ICE)是Caspase家族中成员，其主要功能之一是将IL-1 β 、IL-18裂解成具有生物活性的形式，通过抑制Caspase-1而使IL-1 β 、IL-18的激活过程受到抑制，导致细胞因子级联效应减弱，可能对SAP及其全身反应过程具有一定治疗意义^[15]。另外，尽管细胞因子众多，但调控这些细胞因子产生的信号转导通路却为数不多且对其了解不够深入，如能对关键的信号转导通路进行有效的阻断和调节，则可以十分有效地调控促炎细胞因子的产生，阻断SIRS和MOF的发生或减轻其严重程度，明显提高治疗效果。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路是介导细胞外信号引起细胞核反应的极其重要的信号系统，在应激反应、炎症、缺血再灌注等方面发挥着极其重要的作用。探讨MAPK在SAP发病机制中的作用，应用其抑制剂CNI-1493对SAP进行干预可能是SAP诊治的新思路 and 手段^[16]。

2.2 SAP综合救治新技术的开展 SAP病情复杂，并发症多，现有的临床救治方案需时长，医疗费用昂贵。如何开展新的SAP救治新技术，进一步缩短疗程，提高救治成功率是当务之急。

2.2.1 SAP内镜介入治疗及干预时机的探讨 胆系疾病仍是我国SAP最主要的病因,1998年Neoptolemos *et al*^[17]首先应用内镜进行括约肌切开术(EST)治疗急性胆源性胰腺炎(ABP),证实十二指肠逆行胰胆管造影(ERCP)可以在获取诊断的同时提供即时治疗,显著降低了并发症发生率和住院治疗时间,急诊内镜介入治疗已成为胆源性SAP的重要治疗手段^[18].对于重症ABP,目前学术界比较一致的看法是对预测为重症ABP的患者应行48 h内急诊ERCP,解除胆源性梗阻因素.临床研究表明,ABP的严重程度与梗阻持续时间有相关性,但内镜何时进行介入,胰腺炎急诊治疗的指征尚不成熟,国外虽有简易的评价指标,但并不适合我国国情.SAP后期常并发胰腺假性囊肿,超声内镜引导下胰腺囊肿内引流术是近年开展的新技术,Grzebieniak *et al*^[19]比较了内镜与外科手术治疗胰腺假性囊肿的疗效,认为内镜治疗假性囊肿疗效确切,在某些选择性病例中可以替代手术治疗.胰腺假性囊肿一旦感染,通常需要外科手术治疗,以确保充分引流,近年来随着大孔道超声内镜的应用,感染性囊肿也可通过内镜治疗^[20].

2.2.2 早期肠内营养在SAP中的应用 SAP为全身性炎症反应,类似败血症,多呈高代谢状态,蛋白质分解增加,机体产生负氮平衡,小肠功能常因缺乏谷氨酰胺而显著降低,营养代谢治疗为其治疗中重要的一环,既往对SAP主要以肠外营养(PN)为主,但长期PN可使肠黏膜萎缩,诱发肠道细菌易位导致肠源性感染^[21].而开展早期肠内营养(EN),不仅可以促进肠功能的恢复和营养状况的维持,还可减少肠源性感染的发生率,对减少SAP时感染性并发症和死亡率具有积极作用^[22].SAP主要发病机制是胰酶的激活,EN能否减少胰酶分泌,即胰腺休息是其关键点.开始EN的时机是目前争论的焦点,多数国内外学者,主张入院后48–72 h或更早即通过插入鼻空肠管进行EN,此即早期EN^[23].最近报道按Balthazar评分对SAP评分在D和E级者,在72 h后即给予EN,患者完全能够耐受,并发症较PN少,感染并发症也明显下降,费用仅为PN的1/3.且SAP术后早期EN组(术后3–4 d)和后期EN组(术后7 d)相比,早期组血浆白蛋白值升高较快,低蛋白血症纠正比后组早,且无腹痛现象,提示患者术后早期实施EN是安全的,效果良好^[24].国内多数临床医生建议阶段性营养治疗,首先用PN,在发病或手术后2–5 d开始,持续2–3 wk,待患者无明显腹胀、肠蠕动恢复且肛门排气后由PN向EN过渡.肠内营养配方多种多样,有要素饮食(单体)、半要素饮食(寡聚体)、多聚体饮食或特殊配方饮食,配方选择要依据患者病情,在为SAP患者选择配方时要考虑到各种因素,如麻痹性肠梗阻、葡萄糖不耐受、脂肪不耐受等,对包含有谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3多不饱和脂肪酸的免疫营养配方在SAP患者的应用,其疗效尚有待进一步观察和研究^[25].另外增加微生物制剂,进一步发挥肠内营养的免疫微生态营

养作用,也是当前的热点课题之一^[26].

2.2.3 SAP的中西医结合治疗 SAP在中医属于“脾心痛”,在目前个体化治疗方案的前提下,中西医结合治疗的效果是肯定的,但目前缺乏统一的中医辨证分型、缺乏规定的疗效判断标准、没有固定的疗效观察指标.进一步加强单方单药及复方的基础研究,并与针灸、理疗、外用药等多种治疗手段紧密结合,提高SAP救治成功率.

2.2.4 早期SAP病程判断标准制定 急性胰腺炎起病发展迅速,如何对早期重症急性胰腺炎的病程进行判断对患者预后至关重要,现有的评分系统各有特色^[27–29],Ranson标准对胆源性胰腺炎的评价不满意,且指标过于繁琐,需48 h才能建立;Glasgow评分是建立在Ranson的工作基础上,他比Ranson简单,其缺点是同样要连续观察自起病至入院后的48 h;APACHE II诊断标准在AP进程中的任何时期都可用来判断其严重程度,观察其变化可判断疾病恢复、发展或恶化,不足之处是其过于复杂而可行性差.一个理想的严重度评分系统应同时有多种用途,基本的要求是能早期预测预后,其次是鉴别病情分类,我们希望结合实验室检查及影像学诊断探索出一系列早期重症急性胰腺炎的判断标准,指导临床应用.

3 慢性胰腺炎的诊断与治疗

在诸多胰腺疾病中,慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)也是一个不可忽视的领域,由于其发病机制不清,目前尚无特异的诊断方法与有效的治疗措施,至今CP仍是困扰人们生活质量的一类胰腺疾病,加强对其基础与临床研究十分必要^[30].

3.1 CP的流行病学研究 有关资料表明,CP的发病率在逐年增加,Tinto *et al*^[31]统计英国1989–1990年与1999–2000年间住院患者中,急性胰腺炎仅增加43%,而CP却增加了一倍之多.国内尚无有关CP的流行病学发病资料,但发病率亦在逐步增加中,只有摸清我国有关CP的流行病学资料,才能进一步防治CP的发生.

3.2 CP发病机制的研究 CP的确切病因尚不清楚,可能与胆道疾病、慢性酒精中毒和高脂餐饮食有关^[32],在我国可能与胆道疾病关系更为密切,但胆道疾病如何发展为CP?目前尚不清楚.

3.3 探讨CP的诊治规范 国内尚无CP理想的诊断标准.以前的旧式诊断标准为1987年桂林所定,也有人沿用日本的诊断标准.另外CP与胰腺癌的鉴别诊断也是临床的难点.随着ERCP、EUS、MRI、PET等新技术的开展,CP又有了更为准确的诊断方法.胰腺外分泌功能诊断研究在我国开展很少,应用于临床诊断的更是有限,胰泌素刺激试验因其操作烦琐,且为有创检查,不宜推广;而BT-PABA、粪弹性蛋白酶检测等试验既不敏感,特异性也不强,大多数在胰腺外分泌功能严重不足时才呈阳性^[33].内镜下CP诊治是近年兴起的新技术、

新疗法, 包括CP的胰管扩张、胰管支架、取石; 假性囊肿EUS下穿刺内引流等. 因此探讨制定符合我国国情的CP诊断新标准十分必要.

4 参考文献

- 1 李兆申. 胰腺癌流行病学研究进展. 解放军医学杂志 2002;27:283-285
- 2 Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004;59:99-111
- 3 Tanaka TS, Jaradat SA, Lim MK, Kargul GJ, Wang X, Grahovac MJ, Pantano S, Sano Y, Piao Y, Nagaraja R, Doi H, Wood WH 3rd, Becker KG, Ko MS. Genome-wide expression profiling of mid-gestation placenta and embryo using a 15, 000 mouse developmental cDNA microarray. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9127-9132
- 4 Moller A, Soldan M, Volker U, Maser E. Two-dimensional gel electrophoresis: a powerful method to elucidate cellular responses to toxic compounds. *Toxicology* 2001;160:129-138
- 5 Wilkins MR, Williams KL. The extracellular matrix of the Dictyostelium discoideum slug. *Experientia* 1995;51:1189-1196
- 6 Romijn MG, Stoker J, van Eijck CH, van Muiswinkel JM, Torres CG, Lameris JS. MRI with mangafodipir trisodium in the detection and staging of pancreatic cancer. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:261-268
- 7 Herneth AM, Naude J, Philipp M, Beichel R, Trattning S, Imhof H. The value of diffusion-weighted MRT in assessing the bone marrow changes in vertebral metastases. *Radiologe* 2000;40:731-736
- 8 Schima W, Fugger R. Evaluation of focal pancreatic masses: comparison of mangafodipir-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical CT. *Eur Radiol* 2002;12:2998-3008
- 9 Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2663-2668
- 10 Yamao K, Okubo K, Sawaka A, Hara K, Nakamura T, Suzuki T, Shimizu Y, Ozden I. Endolumenal ultrasonography in the diagnosis of pancreatic diseases. *Abdom Imaging* 2003;28:545-555
- 11 Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003;27:e79-83
- 12 Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003;361:1447-1455
- 13 Inoue K, Hirota M, Kimura Y, Kuwata K, Ohmuraya M, Ogawa M. Further evidence for endothelin as an important mediator of pancreatic and intestinal ischemia in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;26:218-223
- 14 Brady M, Christmas S, Sutton R, Neoptolemos J, Slavin J. Cytokines and acute pancreatitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:265-289
- 15 Paszkowski AS, Rau B, Mayer JM, Moller P, Beger HG. Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1 β -converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. *Ann Surg* 2002;235:68-76
- 16 Dunne A, O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense. *Sci STKE* 2003;2003:re3
- 17 Finch MD, Neoptolemos JP. Early ERCP in biliary pancreatitis? *HPB Surg* 1998;11:129-131
- 18 Arguedas MR, Dupont AW, Wilcox CM. Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2892-2899
- 19 Grzebieniak Z, Woyton M, Kielan W. Surgical and endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts. *Przegl Lek* 2000;57 (Suppl 5):50-52
- 20 Sanchez-Cortes E, Maalak A, Le-Moine O, Baize M, Delhaye M, Matos C, Deviere J. Endoscopic cystenterostomy of nonbulging pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc* 2002;56:380-386
- 21 Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med* 1999;25:146-156
- 22 Zhao G, Wang CY, Wang F, Xiong JX. Clinical study on nutrition support in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2105-2108
- 23 Dervenis C. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis: future development. *JOP* 2004;5:60-63
- 24 Qin HL, Su ZD, Gao Q, Lin QT. Early intrajejunal nutrition: bacterial translocation and gut barrier function of severe acute pancreatitis in dogs. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1:150-154
- 25 Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, Sittapairochana C, Leowattana W, Chockvivatanavanit S, Bunnak A. Comparison of a immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:552-561
- 26 Mangiante G, Canepari P, Colucci G, Marinello P, Signorello C, Nicoli N, Bengmark S. A probiotic as an antagonist of bacterial translocation in experimental pancreatitis. *Chir Ital* 1999;51:221-226
- 27 Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81
- 28 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829
- 29 Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-336
- 30 许国铭. 加强慢性胰腺炎的基础与临床研究. 胰腺病学 2003;3:1-2
- 31 Tinto A, Lloyd DA, Kang JY, Majeed A, Ellis C, Williamson RC, Maxwell JD. Acute and chronic pancreatitis-diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90-1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2097-2105
- 32 Strate T, Yekebas E, Knoefel WT, Bloechle C, Izbicki JR. aetogenesis and the natural course of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:929-934
- 33 Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:733-750