

- tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis. A longitudinal study [J]. Scand J Gastroenterol, 1990, 25(5): 462-466.
- [2] Jalleh RP, Aslam M, Williamson RC. Pancreatic tissue and ductal pressures in chronic pancreatitis [J]. Br J Surg, 1991, 78(10): 1235-1237.
- [3] Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis [J]. N Engl J Med, 2007, 356(7): 676-684.
- [4] Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, et al. Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution [J]. Gastrointest Endosc, 2006, 64(1): 52-59.
- [5] Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, et al. Effective "short" double-balloon enteroscope for diagnostic and therapeutic ERCP in patients with altered gastrointestinal anatomy: a large case series [J]. Endoscopy, 2009, 41(10): 849-854.
- [6] Kurihara T, Itoi T, Sofuni A, et al. Endoscopic ultrasonography-guided pancreatic duct drainage after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with malignant and benign pancreatic duct obstructions [J]. Dig Endosc, 2013, 25 Suppl 2: 109-116.
- [7] Itoi T, Yasuda I, Kurihara T, et al. Technique of endoscopic ultrasonography-guided pancreatic duct intervention (with videos) [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014, 21(2): E4-E9.
- [8] Itoi T, Kasuya K, Sofuni A, et al. Endoscopic ultrasonography-guided pancreatic duct access: techniques and literature review of pancreatography, transmural drainage and rendezvous techniques [J]. Dig Endosc, 2013, 25(3): 241-252.
- [9] Gines A, Varadarajulu S, Napoleon B, et al. EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUS-guided pancreatic-duct drainage (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(2 Suppl): S43-S48.
- [10] Itoi T, Isayama H, Sofuni A, et al. Stent selection and tips on placement technique of EUS-guided biliary drainage: transduodenal and transgastric stenting [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2011, 18(5): 664-672.
- [11] Tessier G, Bories E, Arvanitakis M, et al. EUS-guided pancreatogastrotomy and pancreatobulbostomy for the treatment of pain in patients with pancreatic ductal dilatation inaccessible for transpapillary endoscopic therapy [J]. Gastrointest Endosc, 2007, 65(2): 233-241.
- [12] Giovannini M. EUS-guided pancreatic duct drainage: ready for prime time [J]? Gastrointest Endosc, 2013, 78(6): 865-867.
- [13] Will U, Fuedner F, Thieme AK, et al. Transgastric pancreatography and EUS-guided drainage of the pancreatic duct [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007, 14(4): 377-382.
- [14] Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, et al. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004, 2(12): 1096-1106.
- [15] Rosch T, Daniel S, Scholz M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up [J]. Endoscopy, 2002, 34(10): 765-771.
- [16] Bataille L, Deprez P. A new application for therapeutic EUS: main pancreatic duct drainage with a "pancreatic rendezvous technique" [J]. Gastrointest Endosc, 2002, 55(6): 740-743.

(收稿日期:2014-07-07)

(本文编辑:吕芳萍)

纳米刀治疗胰腺癌现状

牛立志 曾健滢 张志凯 李家亮

不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)消融技术是一种不依赖热量形式的新兴肿瘤消融技术。它利用微创电极针传递毫秒级电脉冲^[1],形成外来电场改变细胞膜磷脂双分子层的跨膜电位,使细胞膜进行重排,细胞表面出现很多纳米级孔隙,导致细胞膜渗透压升高,当脉冲能超过某个电场阈值时,造成不可逆的细胞损伤,引起细胞凋亡并最终导致细胞死亡^[2-3]。近年来,该技术已开始运用于治疗肝癌^[4-5]、肺癌^[6-7]和肾癌^[8-9],并在胰腺癌治疗领域进行了初步尝试。胰腺癌是一种高度恶性的消化道肿瘤,病死率高。究

其原因主要是由于 80% 胰腺癌患者在确诊时已出现局部进展或转移,从而失去手术机会^[10],且放化疗疗效不佳^[11-12]。由于 IRE 技术不受热降效应的影响,可有效消融大血管周边组织,并限制细胞外基质损伤和保护大血管及胆管架构。因此,IRE 技术可能是治疗邻近门静脉、深静脉以及胆总管等重要管腔的胰腺癌一种有重要意义的选择。

一、IRE 设备及其原理

目前,市售的纳米刀系统(NanoKnife®,美国 Angio Dynamics 公司)主要由高压发生器和针样电极探针两部分组成。前者控制电压、电流以及脉冲宽度、间隔和数目,后者释放能量进入靶组织。能量经过单极或双极探针从其尖端几厘米的活性端释放。发生器可发出 3 000 V 能量,最大电流 50 A,脉冲宽度 20 ~ 100 ms,最大 100 脉冲,最大脉冲宽度

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2014.06.019

作者单位:510665 广州,暨南大学医学院附属复大肿瘤医院

通信作者:李家亮,Email: fudalab@gmail.com

100 ms, 脉冲间隔 250 ms ~ 3.5 s, 探针活性段 2 ~ 4 cm, 电极探针直径 19 号, 活性顶端 4 cm。一次消融使用 2 根或更多单极探针或单根双极探针。单极探针使用数目取决于所要消融的组织大小和形状。治疗可经皮、腹腔镜或开放性手术完成。先将肿瘤大小和形状输入 IRE 系统, 然后制定治疗计划, 并在电脑界面上显示出来。术者可以根据术中实际情况, 如肿瘤大小和形状, 对计划进行调整, 以保证精确性和疗效, 一般最多可同时使用 6 根电极探针 (19 号) 置于肿瘤周围。IRE 可通过短时而强大的电场引起构成肿瘤细胞膜的磷脂双层发生纳米级穿孔, 即超过 0.5 V/nm 的电场作用于静态细胞, 形成穿膜性电势, 细胞膜发生双电性崩解, 水进入细胞内, 形成亲水性孔隙^[13]。整个过程发生在几纳秒内。孔隙大小是纳米级。细胞类型不同, 形成的孔隙有所差异。在猪的肝脏, IRE 形成的孔隙平均 340 ~ 360 nm。如果纳米级穿孔引起某种程度损害, 但细胞可完全修复和生存, 称为可逆性电穿孔。不可逆性电穿孔是指细胞膜穿孔造成的损伤不可逆并导致细胞凋亡。

二、胰腺癌 IRE 消融的临床前研究

安全性是 IRE 消融胰腺癌技术能否获得临床认可并加以推广应用的前提。为此, 多位学者通过动物实验进行了临床前研究。Bower 等^[11]报道, 所有实验动物未见术后直接并发症和心率不齐。术后白细胞、淀粉酶和脂肪酶水平会短时间升高, 而在 3 d 内恢复到正常水平, 但 ALT 持续升高。另外, 术后 1、3 h 出现瞬时低血糖, 5 h 后缓解, 术后 1 d 恢复正常。尸检显示腹腔内轻度粘连、无腹水、胰腺无坏死, 并且没有引起胰腺炎的临床显著证据或引起周边血管损伤性血栓。Jose 等^[14]对 IRE 消融裸鼠胰腺移植瘤的安全性进行了研究, 他们发现术后 4 ~ 6 h, 血清 AST、ALT、淀粉酶、脂肪酶和血糖有一短暂性升高, 术后 24 h 恢复正常。Charpentier 等^[15]研究显示, 如同微波消融和射频消融等其他消融手段一样, IRE 同样会引起穿刺部位出血, 但所有实验动物均存活到指定时间且无明显并发症发生, 未引发胰腺炎, 其原因可能是由于消融范围小而局部化、胰管耐 IRE 性强以及采血时间点未尽理想。他们同时指出, 由于 IRE 过程会产生高压电流, 需要给予可逆的化学阻抗药物防止肌肉收缩。而且, IRE 有引发心率失常的报道, 可通过心脏同步将心率失常的风险最小化。

为阐明 IRE 的有效性, 多个实验室进行病理组织学研究。Charpentier 等^[15]首次利用猪模型进行胰腺 IRE 消融术。他们将两根单电极探针插入胰腺组织实质, 使针间距为 10 ~ 15 mm, 电极露出 20 mm, 设置输出脉冲 1 500 V/cm, 脉冲长度 100 ms, 一次消融过程输出 90 次脉冲。结果显示 IRE 消融后胰腺首先出现水肿和出血, 2 h 后组织学观察显示消融区域出血坏死, 血管和胰管对 IRE 的耐受性良好, 48 h 后消融区域坏死, 但血管和胰管被保留, 2 周后消融区域至边界 10 mm 发生纤维化, 胰管仍保留完好, 距边界 15 mm 无组织学改变。

Bower 等^[11]开腹直视和超声引导下的猪胰腺 IRE 消融

实验均显示, 坏死区与未消融区界限清晰; 消融区胰腺组织显著坏死, 大小为 3 cm × 2.8 cm, 血管结构完整。通过论证, 他们认为: (1) 胰腺组织耐受性取决于输出电压设置优化。 (2) 胰腺炎可快速恢复且能保存血管结构。 (3) IRE 可诱导整个消融区域细胞发生凋亡而死亡。 (4) 凋亡细胞死亡可避免纤维化瘢痕形成和由于射频技术热凝固坏死引起的组织架构损失。

Jose 等^[14]研究了裸鼠胰腺移植瘤的 IRE 消融, 他们将以萤光素酶标记的人胰腺癌细胞株 BxPC3 移植到裸鼠胰腺, 4 ~ 5 周后肿瘤直径达到 2 ~ 5 mm 时, 40 只裸鼠分为两组。对照组 16 只仅行开腹手术, 未对胰腺移植瘤行任何治疗, 治疗组 24 只行开腹胰腺移植瘤 IRE 消融术, 参数为电场强度 2 500 V/cm, 脉冲宽度 100 μ s, 脉冲个数为 10。IRE 消融术后 1、7、14 d 分批处死裸鼠。结果显示对照组移植瘤大体见体积增大, 颜色明亮; 治疗组移植瘤停止生长, 呈褐色, 14 d 后呈黄色, 且与周围组织界限清楚。治疗组移植瘤明显降低 (44%) 或消失 (50%), 30 d 后有少部分 (19%) 治疗组移植瘤增殖增加, 另外在实验结束时有 25% 的治疗组移植瘤消失。病理检查见对照组移植瘤生长活跃; 治疗组移植瘤出血、坏死和周围淋巴细胞浸润。对照组移植瘤 Ki67 免疫反应性较强; 治疗组移植瘤 Ki67 多数为阴性, 少数检测到活性表示消融不完全。CD31 检测结果为抗 CD31 在移植瘤微血管中显示良好, 表明移植瘤微血管已被破坏。对照组裸鼠中位生存期为 42 d, 治疗组为 88 d。

三、胰腺癌 IRE 治疗的临床研究

IRE 作为一种姑息治疗技术适用于不能手术治疗、化疗或标准治疗的晚期胰腺癌患者^[16-17]。IRE 治疗局部晚期胰腺癌的适应证包括: (1) 准确分期的胰腺癌 (包括使用 CT、MRI 检查), 并用腹腔镜检查确认无隐匿性转移; (2) 完成 3、4 个月的诱导化疗或根据患者状况联合放疗; (3) 肿瘤最大径和前后径 ≤ 3.5 cm。相对禁忌证: (1) 肿瘤最大轴或化疗前肿瘤长径 > 3.5 cm; (2) 不能耐受气管全麻; (3) 房颤; (4) KPS 评分 < 80 分。绝对禁忌证: (1) 肿瘤长径 > 5 cm; (2) 有远处转移; (3) 诱导化疗后局部肿瘤直径进展 $> 30\%$; (4) 心脏负荷测试发现可诱导的心肌缺血或不可控心绞痛^[18]。

Martin 等^[18]对 IRE 治疗局部晚期胰头癌开放性手术的操作步骤进行了详细的分步说明: (1) 上腹正中自剑突下延至脐下 4 cm 切口; (2) 深入探查和放置汤姆逊牵开器; (3) 使用超声探查技术确保肝脏无转移、经胃超声技术以确保局部进展性胰腺癌不适于切除术、超声评估肿瘤三维大小; (4) 确定进针的位置和方向; (5) B 超引导确保肿瘤消融范围且消融足够的边界; (6) 深麻和镇静, 输出脉冲; (7) 确认 IRE 输出有效; (8) 使用连续超声和多普勒技术确认重要结构血液流动和保持开放; (9) 外科医师判断是否需要预防性胃空肠吻合术、安置 J 型管或胆管空肠吻合术。

IRE 治疗局部进展性胰腺癌, 术后不良反应和并发症主要包括以下几个方面: 血液学改变 (7.4% ~ 11.1%)、肠梗阻 (3.7% ~ 7.7%)、胆漏 (3.1% ~ 7.4%)、肝门静脉血栓

(7.4% ~ 7.7%)、深静脉血栓(3.7% ~ 7.7%)、肾衰竭(3.1% ~ 3.7%)、腹水(3.7% ~ 7.7%)、伤口感染(7.7% ~ 12.9%)、脱水或生长迟缓或恶心(12.3% ~ 14.8%)、出血(4.6% ~ 5.6%)、腹泻(0 ~ 5.6%)、十二指肠漏(0 ~ 3.7%)、肝衰竭(1.9% ~ 6.1%)、胰漏(0 ~ 3.7%)、其他(18.5% ~ 40%)。90 d 病死率为 1.9% ~ 14.3%^[17,19-21]。另

外,Narayanan 等^[17]还报道患者发生自发性气胸、皮下血肿和胰腺炎各一例。

4 篇回顾性分析对 IRE 治疗胰腺癌的局部复发率与无病生存期进行了报道(表 1)。其中 Martin 等^[19]报道局部无进展生存期、远端无进展生存期及总生存期分别为 14、15、20 个月。

表 1 IRE 治疗胰腺癌的局部复发率与无病生存期

研究	肿瘤类型	例数	平均肿瘤大小(cm)	平均随访时间(月)	术后并发症发生次数	90 d 病死率(%)	局部复发率(%)	无病生存期(月)
Narayanan 等 ^[17]	LAPC、M	14	3.3	5.5	-	14.3	-	6.7
Martin 等 ^[19]	LAPC	54	2.9	15	56	1.9	27.8	-
Martin 等 ^[20]	LAPC	27	2.8	3	18	3.7	0	-
Dunki-Jacobs 等 ^[21]	LAPC	65	3.5	23	91	-	26.2	5.5(有复发)/ 12.6(无复发)

注:LAPC 表示局部进展性胰腺癌;M 表示转移性胰腺癌;-:未提供数据

四、总结

虽然 IRE 消融胰腺癌技术在实验室研究和临床应用中处于刚刚起步阶段,但初步结果显示,IRE 消融可有效治疗胰腺癌,且胆漏、胰漏和十二指肠漏等严重并发症发生率较低,具有其独特优势。由于 IRE 技术发展时间不长,从理论到实践还有许多不成熟之处。电脉冲治疗仪器的研制、治疗机制的完善、最佳参数的选择,残存肿瘤细胞的处理等方面都有待进一步研究,相信在不久的将来,IRE 技术将成为恶性肿瘤治疗的又一个强有力武器。

参 考 文 献

- [1] Bower M, Sherwood L, Li Y, et al. Irreversible electroporation of the pancreas: definitive local therapy without systemic effects [J]. J Surg Oncol, 2011, 104 (1):22-28.
- [2] Neal RE 2nd, Garcia PA, Robertson JL, et al. Experimental characterization of intrapulse tissue conductivity changes for electroporation[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011, 2011:5581-5584.
- [3] Long G, Bakos G, Shires PK, et al. Histological and Finite Element Analysis of Cell Death due to Irreversible Electroporation [J]. Technol Cancer Res Treat, 2014,13(6):561-569.
- [4] Ball C, Thomson KR, Kavnoudias H. Irreversible electroporation: a new challenge in "out of operating theater" anesthesia[J]. Anesth Analg, 2010, 110 (5):1305-1309.
- [5] Kasivisvanathan V, Thapar A, Oskrochi Y, et al. Irreversible electroporation for focal ablation at the porta hepatis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(6):1531-1534.
- [6] Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22 (5):611-621.
- [7] Fanta J, Horak P, Marvan J, et al. The NanoKnife and two successful cases of intracavitary irreversible electroporation of main bronchus tumours[J]. Rozhl Chir, 2012, 91 (11):625-630.
- [8] Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, et al. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34 (1): 132-138.
- [9] Wendler JJ, Pech M, Porsch M, et al. Urinary tract effects after multifocal nonthermal irreversible electroporation of the kidney: acute and chronic monitoring by magnetic resonance imaging, intravenous urography and urinary cytology [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35 (4):921-926.
- [10] Mehta SP. Palliative chemotherapy for pancreatic malignancies [J]. Surg Clin North Am, 2010, 90(2): 365-375.
- [11] Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer [J]. BMC Cancer, 2008, 8:82.
- [12] Wolff RA. Chemotherapy for pancreatic cancer: from metastatic disease to adjuvant therapy[J]. Cancer J, 2007, 13 (3):175-184.
- [13] Lee EW, Wong D, Prikhodko SV, et al. Electron microscopic demonstration and evaluation of irreversible electroporation-induced nanopores on hepatocyte membranes[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23 (1):107-113.
- [14] Jose A, Sobrevals L, Ivorra A, et al. Irreversible electroporation shows efficacy against pancreatic carcinoma without systemic toxicity in mouse models[J]. Cancer Lett, 2012, 317 (1):16-23.
- [15] Charpentier KP, Wolf F, Noble L, et al. Irreversible electroporation of the pancreas in swine: a pilot study[J]. HPB (Oxford), 2010, 12 (5):348-351.

- [16] Mansson C, Bergenfeldt M, Brahmstaedt R, et al. Safety and preliminary efficacy of ultrasound-guided percutaneous irreversible electroporation for treatment of localized pancreatic cancer[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34 (1):289-293.
- [17] Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, et al. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23 (12):1613-1621.
- [18] Martin RC. Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic head adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(10):1850-1856.
- [19] Martin RC 2nd, McFarland K, Ellis S, et al. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved overall survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 Suppl 3:S443-S449.
- [20] Martin RC 2nd, McFarland K, Ellis S, et al. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215 (3):361-369.
- [21] Dunki-Jacobs EM, Philips P, Martin RC 2nd. Evaluation of resistance as a measure of successful tumor ablation during irreversible electroporation of the pancreas[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218 (2):179-187.

(收稿日期:2014-05-26)

(本文编辑:吕芳萍)

内质网应激与胰腺腺泡细胞损伤

郑俊媛 曾悦

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞中负责蛋白质合成、折叠修饰和质量监控的重要细胞器。任何扰乱 ER 稳态的因素如氧化应激、 Ca^{2+} 紊乱、病毒感染等都可导致 ER 处于蛋白折叠的高负荷状态,引发内质网应激(ERS),激活多条下游信号通路,促进细胞生存;但如果应激反应过于强烈或持久时,ERS 则引起细胞损伤甚至死亡^[1]。胰腺腺泡细胞损伤被认为是胰腺疾病如胰腺炎和胰腺癌的起始发病环节,是目前胰腺疾病研究的中心环节之一。新近的研究报道,在细胞生物学水平上,ERS 是引起腺泡细胞受损的最经典最主要的应激机制之一,ERS 的过度激活很可能与胰腺组织的多种病理表现相关^[2]。本文在综合近年文献报道的基础上,针对 ERS 及下游信号通路与胰腺腺泡细胞损伤及相关疾病如胰腺炎、胰腺癌的关系作一简要阐述。

一、内质网应激与未折叠蛋白反应

ERS 激活的信号通路包括:(1)未折叠蛋白反应(UPR):即由于错误折叠与未折叠蛋白质不能按正常途径出 ER 从而在其腔内聚集所致,涉及 ER 与胞核、核糖体、高尔基体等多种细胞器间的信号传递。(2)内质网超负荷反应(ER-overload response, EOR):由正确折叠的蛋白质在 ER 腔内过度蓄积引起的 ER 超负荷。EOR 的效应是激活细胞核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB),与 ERS 时 Ca^{2+} 库释放及

活性氧产生有关。(3)固醇调节级联反应:胆固醇缺乏引起的固醇调节元件结合蛋白通路调节的反应^[3,4]。UPR 是 ERS 最为关键的通路,也是研究较多和认识较深的一条通路。

UPR 主要涉及 ER 膜上的 3 个感受器蛋白:PERK (PRK-like eukaryotic initiation factor 2 α kinase)、IRE1 (inositol requiring enzyme 1)和 ATF6 (activating transcription factor-6)。正常情况下,3 种跨膜蛋白与分子伴侣 GRP78/Bip (glucose-related protein of 78 kDa/ B-cell immunoglobulin-binding protein)结合,呈无活性状态。ERS 时未折叠或错误折叠蛋白在 ER 腔内大量堆积,招募 GRP78/Bip 使其与 PERK、ATF6、IRE1 解离,激活 PERK-eIF2 α 、IRE1-XBP1 和 ATF6 三大信号通路^[5]。

PERK 与 GRP78/Bip 解离后通过胞质内结构域自身二聚化和磷酸化而被激活,引起真核细胞起始因子 eIF2 α 磷酸化失活,阻断蛋白翻译合成。同时,活化的 PERK 加强 ATF4 的转录翻译,调节分子伴侣、氨基酸代谢、抗氧化应激和凋亡相关基因的表达。IRE1 兼具丝/苏氨酸蛋白激酶和核酸内切酶(RNase)活性,活化过程与 PERK 类似,活化后的 IRE1 剪切 XBP1 mRNA 分子内 26bp 的内含子,再翻译产生一个新的 41 000 大小的含 b-ZIP 结构域有活性的转录因子 sXBP1 (spliced X-box binding protein 1)。sXBP1 与基因启动子区包括 ERSE(ER stress enhancer)和 UPRE(UPR element)在内的顺式作用元件结合,诱导分子伴侣、折叠酶基因的表达,上调 ER 相关蛋白降解(ER associated degradation, ERAD)各组分,加快蛋白折叠和错误折叠蛋白的降解^[6];调节膜磷脂的合成,使 ER 膜扩张,ER 体积增大^[7]。ATF6 与 Bip 分离后转位到 Golgi 体,被 SIP 和 S2P(Site 1 and Site 2 proteases)切割,释放出 N 端转录激活结构域,产生活化型 ATF6 入核,作为转

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2014.06.020

基金项目:上海自然科学基金(12ZR1424000),国家自然科学基金青年项目(81200322;81200286)

作者单位:200080 上海,上海交通大学附属第一人民医院消化科

通信作者:曾悦,Email:carrie@medmail.com.cn