

阿霉素性心肌病大鼠左心室肌纤维化程度与 缝隙连接蛋白的变化

单晓彤 杨 晨 王伊林 柴 花 赵 明

摘 要 **目的** 探讨阿霉素性心肌病大鼠发生心律失常的发病机制。**方法** 健康 wistar 雄性大鼠 20 只, 体重 200g, 适应周围环境 1 周后, 随机将 20 只 wistar 雄性大鼠分为对照组 ($n=10$) 和阿霉素 (ADR) 组 ($n=10$)。ADR 组的大鼠在 1 周内进行 3 次腹腔注射 ADR 2mg/kg; 同时对照组则进行 3 次腹腔注射 0.9% NaCl (2ml/kg), 停药后让两组大鼠自由饮食 4 周。7 周后对两组大鼠行心脏彩超检测, 左心室舒张末径 (LVEDd) 与左心室收缩末期内径 (LVESd) 及左心室射血分数 (LVEF), 行 VG 染色观察各组大鼠心肌纤维化情况; 扫描电镜染色观察左心室心肌细胞闰盘病理学变化; 两组大鼠心肌结缔组织生长因子 (CTGF)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、N 型钙黏蛋白 (N-cad)、桥粒芯糖蛋白 (DSG2) 表达应用 ELISA 法检测; 采用 Western blot 法检测两组大鼠的心肌细胞 Cx40、Cx43、p-Cx43 蛋白表达。**结果** 与对照组相比, 阿霉素组大鼠明显出现心室重构, 并易出现心律失常; 电镜下观察 ADR 组大鼠心肌细胞闰盘破损严重, 间隙增宽, VG 染色显示 ADR 组大鼠病理积分明显高于对照组 ($P<0.05$); ADR 组大鼠相较于对照组大鼠心室肌中 CTGF、TGF- $\beta 1$ 的表达升高显著, N-cad、DSG2、Cx40、Cx43 及 p-Cx43 的表达明显减低 ($P<0.05$)。**结论** ADR 组大鼠可能由于心室肌细胞纤维化、闰盘结构受损、缝隙连接重构等原因导致心律失常。

关键词 阿霉素性心肌病 左心室纤维化 缝隙连接 闰盘

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.033

Mechanism of Arrhythmia in Adriamycin - Induced Cardiomyopathy Rats. Shan Xiaotong, Yang Chen, Wang Yilin, et al. Inner Mongolia University For the Nationalities, Inner Mongolia 028000, China

Abstract **Objective** Study on the pathogenesis of arrhythmia in adriamycin - induced cardiomyopathy rats. **Methods** Twenty healthy male wistar rats weighing 200g were randomly divided into normal control group ($n=10$) and doxorubicin group ($n=10$) after one week of adaptation. The adriamycin group received intraperitoneal injection of doxorubicin 2mg/kg intraperitoneally in one week and in the control group, 0.9% NaCl (2ml/kg) was injected intraperitoneally three times, and the rats were allowed to diet for 4 weeks after stopping. The left ventricular end - diastolic diameter, left ventricular end - diastolic thickness and left ventricular ejection fraction were measured by color Doppler ultrasonography after 7 weeks, and the myocardial fibrosis was observed by VG staining. Pathological changes of left ventricular cardiomyocytes were observed by scanning electron microscopy. The expression of connective tissue growth factor (CTGF), transforming growth factor - $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), N-cad and DSG2 in myocardium of rats were detected by ELISA. The expression of Cx40, Cx43, p-Cx43 protein was detected by Western blotting in the myocardium of the two groups. **Results** Compared with the control group, adriamycin group was more prone to ventricular remodeling, and more prone to arrhythmia. In the electron microscope, the damage of intercalated disc of adriamycin group was serious and the gap was widened. The pathologic score of adriamycin group was significantly higher than that of the control group by VG staining ($P<0.05$). The expressions of CTGF and TGF- $\beta 1$ were significantly increased in the adriamycin group and the expressions of N-cad, DSG2, Cx40, Cx43 and p-Cx43 in the ventricular myocytes were significantly decreased. **Conclusion** Adriamycin ADR group leading to arrhythmia may be due to ventricular fibrosis, intercalated disc structure damage, gap junction remodeling and other reasons.

Key words Adriamycin - induced cardiomyopathy; Left ventricular fibrosis; Gap junction; Intercalated disk

基金项目: 内蒙古自治区硕士研究生科研创新基金资助项目 (S20161013605)

作者单位: 028000 通辽, 内蒙古民族大学 (单晓彤、杨晨、王伊林、柴花); 内蒙古民族大学附属医院 (赵明)

通讯作者: 赵明, 主任医师, 电子信箱: langzhe73@163.com

阿霉素 (adriamycin, ADR) 在临床上主要作为化疗药物应用于多种恶性肿瘤的治疗。但是由于 ADR 可以对心脏造成损害, 所以 ADR 的临床应用受到了很大的限制。ADR 的长期使用可以使患者心脏出现全心扩大 (以左心为主)、心功能减低甚至心肌厚度

变薄等一系列心脏结构变化。除此之外,在临床工作中发现阿霉素性心肌病患者经常患有室性心律失常,甚至可由此导致恶性事件的发生。本课题组在前期试验中发现阿霉素性心肌病大鼠心室肌结构异常,出现了闰盘(intercalated disc, ID)的破损。ID 由桥粒、黏着连接和缝隙连接组成,ADR 对上述 3 种组织结构造成破坏,导致室性心律失常的发生;也可能由于阿霉素性心肌病大鼠出现心肌纤维化,造成大鼠心肌细胞电传导异常,而导致室性心律失常的发生。为了探究究竟,本研究通过对阿霉素心肌病大鼠心脏超微结构的观察和闰盘、纤维化相关因子进行检测,现报道如下。

材料与方法

1. 实验动物:wistar 雄性大鼠,体重 200g 二级动物,由吉林大学基础医学院实验动物中心提供。阿霉素批号为:1206E4(深圳万乐药业公司);光学显微镜(日本 Olympus 公司);转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、N 型钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)、桥粒芯糖蛋白(desmoglein-2, DSG2)试剂盒(中国欣博盛公司),水平摇床 WD-9405B(中国六一公司),anti- β -actin、anti-Cx40、anti-Cx43 及 anti-p-Cx43(wanlebio, 中国);BL420 生理仪(中国泰盟公司),VIVID E antibody(美国 GE 公司)。

2. 阿霉素心肌病模型制备及实验分组及实验数据的采集和处理:健康 wistar 雄性大鼠 20 只,体重 200g,适应周围环境 1 周后,将 20 只 wistar 雄性大鼠分随机为正常对照组($n=10$)和 ADR 组($n=10$)。ADR 组的大鼠在 1 周内进行 3 次腹腔注射 ADR 2mg/kg;同时对照组进行 3 次腹腔注射 0.9% NaCl (10ml/kg),停药后两组大鼠自由饮食 4 周。

3. 观察大鼠精神、饮食、活动、毛色及死亡数量等:对照组大鼠毛发光亮,体质量随时间增加。ADR 组大鼠毛发灰暗,躁动不安,体质量明显减轻,不喜饮食,心脏增大。

4. 各组大鼠心电图检测:将两组大鼠腹腔注射 2% 戊巴比妥进行麻醉,置于 BL420 生理仪(8 导)下行心电图检测。

5. 各组大鼠心脏彩超检测:应用 GE VIVID E9 彩超机在 B 超和 M 超下进行左心室舒张末期直径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)和左心室收缩末期径(left ventricular end-systolic dimen-

sion, LVESd)及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)检测,确定模型是否成功。

6. 病理取材及切片制作:7 周后,在麻醉状态下将两组大鼠于腹正中线剪开,并快速于髂总动脉处放血处死,并在无菌状态下将大鼠胸部肋骨处剪开,剔除包膜,暴露心脏,将大鼠心脏用眼科剪刀取出,找到左心室并剪下部分心肌,取小块心肌样本 4% 戊二醛固定,于电镜下观察病理变化。保留一部分心肌组织并投入到固定液中(4% 多聚甲醛溶液),经乙醇脱水、石蜡包埋后,置于切片机中连续切片,经脱蜡、二甲苯透明后进行 VG 染色,并置于显微镜下观察。用 Image J 图像分析软件对 Masson 染色图片进行心肌组织胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)分析, CVF = 胶原面积/总面积。剩余左心室心肌组织留检测蛋白用。

7. ELISA 法检测各组大鼠心室肌组织中 CTGF、TGF- $\beta 1$ 、N 型钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)、桥粒芯糖蛋白(desmoglein-2, DSG2)的表达:用 ELISA 法分别测量各组大鼠左心室组织匀浆中 CTGF、TGF- $\beta 1$ 、N-cad、DSG2 含量,所有操作均参照说明书操作^[1],其试剂盒敏感度均为 1pg/g。

8. Western blot 法检测各组心肌细胞缝隙连接蛋白 40(connexin 40, Cx40)、缝隙连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)及磷酸化缝隙连接蛋白 43(p-Connexin43, p-Cx43)表达:各组大鼠心肌细胞经下列实验步骤^[2]:①蛋白质抽提;②蛋白质定量;③ SDS-PAGE;④转印至 PVDF 膜;⑤封闭;⑥孵育一抗;⑦孵育二抗;⑧ ECL 底物发光;⑨图像保存。普通抗体的封闭液、一抗孵育液、二抗孵育液为 5% 脱脂奶粉溶液。检测各组大鼠左心室心肌样本中 Cx40、Cx43 和 p-Cx43 蛋白表达。

9. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行数据分析,实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同组间采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠心电图检查结果:如图 1 所示 对照组大鼠心电图未见明显异常;ADR 组大鼠极易出现心律失常,以室性期前收缩、短阵室速为主。

2. 各组大鼠心脏彩超检查结果:对照组大鼠心脏彩超未见明显异常;ADR 组较对照组大鼠 LVEDd、LVESd 明显扩大,室壁变薄,射血分数减少,差异有统计学意义(P 均 < 0.01 , 图 2, 表 1)。

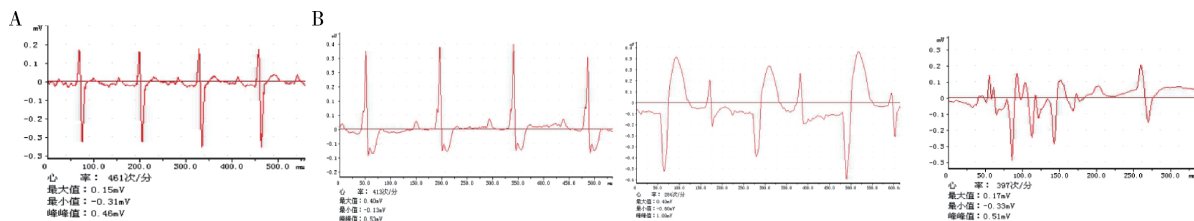


图1 各组大鼠心电图改变

A. 对照组; B. ADR 组

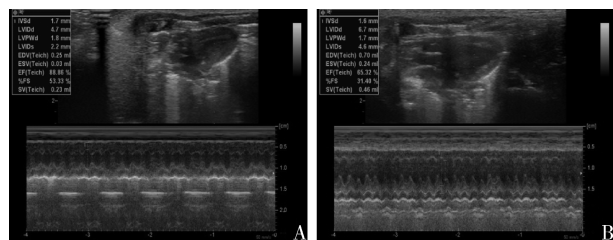


图2 各组大鼠心脏彩超改变

A. 对照组; B. ADR 组

表1 各组大鼠心脏高频超声相关指标数值变化

($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	LVEDd(mm)	LVESd(mm)	LVEF(%)
对照组	4.83 ± 0.26	2.43 ± 0.12	83 ± 2.1
ADR 组	6.52 ± 0.37*	3.46 ± 0.08*	65 ± 2.8*

与对照组比较, * $P < 0.01$

3. 各组大鼠心室肌组织电镜观察结果:对照组大鼠扫描电镜下示对照组 ID 结构完整、间隙无增宽, ADR 组 ID 破坏明显, 结构不清, 细胞结构破坏严重, 线粒体空泡化, ID 周围肌丝断裂、溶解 (图 3)。

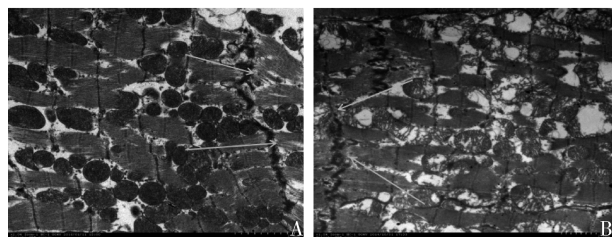
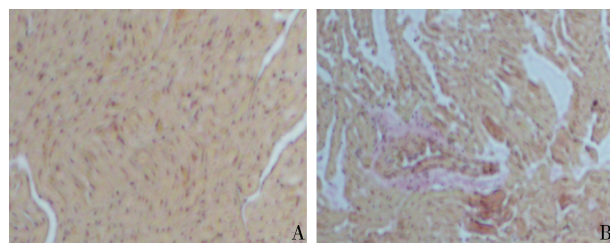


图3 各组大鼠左心室肌细胞电镜图

A. 对照组; B. ADR 组

4. VG 染色结果:VG 染色结果中胶原纤维呈红, 细胞质、肌纤维和红细胞呈黄色或橙色。对照组大

鼠心室肌组织只见少许纤维组织并且呈均匀分布, CVF 为 $3.68\% \pm 0.25\%$, ADR 组大鼠可见大量纤维组织, 聚集于血管和心肌细胞周围, CVF 为 $13.19\% \pm 0.65\%$, 心肌纤维化程度明显加重 ($P < 0.05$, 图 4)。

图4 各组大鼠心室肌组织 VG 染色改变 ($\times 100$)

A. 对照组; B. ADR 组

5. 检测各组大鼠心室肌组织中 CTGF、TGF- $\beta 1$ 、N-cad、DSG2 的表达:ELIAS 法检测结果, ADR 组较对照组心肌组织匀浆中 TGF- $\beta 1$ 、CTGF 表达明显升高, N-cad、DSG2 表达明显下降。ADR 组与对照组心肌组织匀浆中 TGF- $\beta 1$ 、CTGF、N-cad、DSG2 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 2)。

表2 各组大鼠心室肌组织中 CTGF、TGF- $\beta 1$ 、N-cad、DSG2 的表达 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	TGF- $\beta 1$	CTGF	N-cad	DSG2
对照组	97.13 ± 6.31	80.31 ± 5.95	185.36 ± 21.75	100.09 ± 8.64
ADR 组	363.82 ± 49.44*	506.73 ± 43.55*	73.86 ± 8.73*	57.82 ± 6.37*

与对照组比较, * $P < 0.01$

6. 各组大鼠心室肌细胞 Cx40、Cx43、p-Cx43 的表达:与对照组比较, 阿霉素组大鼠左心室心肌细胞中 Cx40、Cx43、p-Cx43 的表达明显减少, 且差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 5, 表 3)。

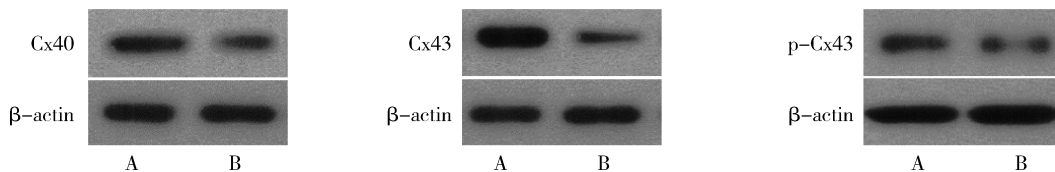


图5 各组大鼠左心室细胞 Cx40、Cx43、p-Cx43 的表达

A. 对照组; B. ADR 组

表 3 各组大鼠心肌细胞 Cx40、Cx43、p - Cx43 的表达
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	Cx40/ β - actin	Cx43/ β - actin	P - Cx43/ β - actin
对照组	1.34 $\pm$ 0.09	2.76 $\pm$ 0.16	0.74 $\pm$ 0.02
ADR 组	0.64 $\pm$ 0.04 *	0.85 $\pm$ 0.04 *	0.31 $\pm$ 0.03 *

与对照组比较, * $P < 0.01$

讨 论

ID 由黏着连接、桥粒和缝隙连接 3 种基本结构组成,并且是细胞间力学与电学连接的枢纽,黏着连接和桥粒形成一个高电阻区域,电流不易通过,但是这两种结构可以在细胞连接中负责力学传导^[3]。缝隙连接电阻低,所以其可以作为细胞间高效导电体,负责电学传导^[4]。所以在病理状态下,ID 结构受损,细胞间的力学传导以及电学传导可能都受到不同程度的损坏,这可能是 ADR 引发心律失常的原因。本研究首先应用多普勒心脏超声证实 ADR 组心室腔明显扩大,LVEF 减少,说明阿霉素性心肌病大鼠模型构建成功。并通过心电图检查发现 ADR 组大鼠极易出现心率失常,以室性期前收缩、短阵室速为主。应用扫描电镜对各组大鼠心肌细胞超微结构的观察后,发现 ADR 组大鼠 ID 间隙增宽、溶解现象严重、结构不清、线粒体空泡化、ID 周围肌丝断裂和溶解。推测 ADR 可影响 ID 中黏着连接、桥粒和缝隙连接 3 种基本结构的完整性。

为深入研究阿霉素心肌病心律失常发病机制,本研究进一步检测了 N - cad、DSG2、Cx40、Cx43、p - Cx43。在实验中笔者发现,阿霉素心肌病大鼠心肌细胞中黏着连接主要跨膜蛋白 N - cad 和桥粒中主要跨膜蛋白 DSG2 的表达降低,说明 ADR 在损伤 ID 的过程中,破坏了高电阻的部分。另有研究证实,小鼠 DSG2 突变或表达减少时可以通过减少钠电流密度及 Kv 通道蛋白的表达量使心肌细胞动作电位时程延长,导致心律失常的发生^[5]。此外,心肌细胞桥粒或黏附连接缝隙增宽、缝隙连接重塑可使心肌细胞间动作电位的传导减慢,甚至连续性中断,从而破坏电冲动的传导,导致电传导在横向与纵向上传播改变,破坏了心肌细胞均匀的各向异性的特点,进而易发生折返,引起心律失常^[6]。说明 ADR 通过破坏 N - cad 和 DSG2 蛋白,致使电镜结果中 ID 缝隙增宽或溶解,致使心肌电传导发生异常,在分子水平上为阿霉素心肌病患者易发生心律失常补充了理论依据。

缝隙连接可在 ID 中独立存在或成簇存在,形成约中间 1.5nm 的中空的亲水性孔道,允许分子质量

<1kDa 的低分子物质和电激动相互传导^[7]。而心肌的缝隙连接则主要由 Cx43 构成,含少量 Cx45、Cx40 和 Cx37^[4]。通过 Wsetern blot 法检测发现,ADR 组大鼠 Cx40 及 Cx43 的表达亦减少,Cx43 是心肌中的重要缝隙连接蛋白,若其降解可造成心脏组织传导速度的下降,降解的不均一将造成传导速度的不均一,而严重的降解将导致持久的传导阻滞,并成为诱发折返性心律失常发生的重要原因^[8]。PKA 磷酸化可阻止 Cx43 降解,而本实验发现 p - Cx43 表达减少,使 Cx43 失去部分原有的保护机制,可能亦为导致心律失常发生的原因。本研究显示,心肌纤维化也是心律失常的一个重要原因,TGF - β 1 是公认的致纤维化因子之一,参与了多个器官或组织纤维化的形成^[9]。CTGF 具有促进有丝分裂、心脏成纤维细胞增殖和细胞基质合成等作用,并且使成纤维细胞向肌纤维细胞转化,促进心肌纤维化^[10]。TGF - β 1 是 CTGF 的上游因子,可通过 Smads 途径诱导 CTGF 的表达^[11,12]。在本实验中发现 ADR 组较对照组心肌组织匀浆中 TGF - β 1、CTGF 表达明显升高,与 VG 染色结果相符,推测 ADR 可能通过损伤心肌细胞,导致心肌细胞发生坏死、凋亡及自噬等现象,而原本工作心肌细胞死亡后由纤维细胞或纤维束填充,当心肌大面积发生纤维化后,使心肌细胞电传导无法正常传导,进而导致心律失常的发生。

综上所述,ADR 通过破坏心肌 ID,减少心肌中 Cx40、Cx43、p - Cx43、N - cad、DSG2 的表达,使局部产生复杂的冲动波、传导速度降低,另一方面,ADR 对心肌细胞的损伤,促进了心肌纤维化,致使阿霉素心肌病大鼠心肌电传导受到阻碍,发生室性心律失常。下一步研究将证实阿霉素心肌病大鼠心肌 Cx43 和 p - Cx43 是否重新分布,及重新分布是否与心律失常有关,为阿霉素心肌病患者易发生心律失常补充理论依据,并寻找治疗靶点。

参考文献

- 1 王伊林,单晓彤,柴花,等. 丹参酮 II A 磺酸钠对阿霉素心肌病大鼠心功能及左室纤维化作用研究[J]. 山东医药,2016,56(7): 34 - 36
- 2 王伊林,赵雅君,杨洋,等. 磷酸肌酸钠对慢病毒介导 Calumenin 蛋白沉默阿霉素损伤心肌细胞内质网应激信号通路的作用[J]. 临床心血管病杂志,2015,31(10):1119 - 1122
- 3 Mezzano V, Sheikh F. Cell - cell junction remodeling in the heart: possible role in cardiac conduction system function and arrhythmias [J]. Life Sci,2012,90: 313 - 321
- 4 黄侠,赵明. 缝隙连接蛋白和心房颤动的研究进展[J]. 心肺血管病杂志,2015,34(5):419 - 421

- 5 Maier SK, Westenbroek RE, Mc Cormick KA, *et al.* Distinct subcellular localization of different sodium channel alpha and beta subunits in single ventricular myocytes from mouse heart [J]. *Circulation*, 2004, 109(11): 1421-1427
- 6 Rizzo S, Lodder EM, Verkerk AO, *et al.* Intercalated disc abnormalities, reduced $\text{Na}^{(+)}$ current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(4): 409-418
- 7 王伊林, 崔晓雪, 柴花, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对阿霉素心肌病大鼠心室肌闰盘保护作用的研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(8): 843-847
- 8 梁庆, 林吉进, 李玉光. 缝隙连接、连接蛋白 43 及其与心律失常的关系 [J]. *中国心血管杂志*, 2006, 11(1): 59-62
- 9 熊英, 杨琳. 心脏成纤维细胞与心肌细胞偶联的致心律失常作用 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2013, 27(6): 471-474
- 10 Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, *et al.* Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10 [J]. *Cell Biol*, 1991, 114(6): 1285-1294
- 11 Leask A, Sa S, Holmes A, *et al.* The control of *ccn2* (ctgf) gene expression in normal and scleroderma fibroblasts [J]. *MOL Pathol*, 2001, 54(3): 180-183
- 12 Ulloa L, Tabibzadeh S. Lefty inhibits receptor-regulated Smad Phosphorylation induced by the activated transforming growth factor-beta receptor [J]. *Biol chem*, 2001, 276(24): 21397-21404

(收稿日期: 2016-09-30)

(修回日期: 2016-10-17)

平均血小板体积变化在急性胰腺炎中的临床意义及治疗效果评估价值

张梦然 张 玫 孙书春

摘 要 **目的** 探讨平均血小板体积等参数在急性胰腺炎病程中变化的临床意义及其对治疗效果评估的价值。**方法** 回顾性分析 53 例轻症急性胰腺炎 (MAP) 患者、25 例重症急性胰腺炎 (SAP) 患者和 40 例健康者 (对照组) 的临床资料, 检测平均血小板体积 (MPV)、血小板计数 (PLT)、血小板分布宽度 (PDW)、白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP) 及血清钙离子浓度 (Ca^{2+}) 等指标。比较并分析上述指标在急性胰腺炎病程中及治疗前后的变化。**结果** 与对照组比较, 急性胰腺炎患者入院时 MPV 显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 MAP 组比较, SAP 组入院时 MPV 明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); SAP 组中, MPV 在入院后第 3 天较入院时进一步升高, 至入院第 5 天、第 7 天逐渐下降; SAP 组中, MPV 在病程中各时间点与 MAP 组比较均显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与治疗前比较, 急性胰腺炎患者治疗后 MPV 显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 急性胰腺炎患者平均血小板体积与病情严重程度及治疗效果相关。

关键词 急性胰腺炎 平均血小板体积 血小板参数

中图分类号 R576

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.034

Clinical Significance of Mean Platelet Volume Variation in Acute Pancreatitis and Its Value in Evaluation Therapeutic Effect. Zhang Meng-ran, Zhang Mei, Sun Shuchun. *Gastroenterology Department, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China*

Abstract Objective To investigate the possible role of mean platelet volume and its value as a therapeutic effect in acute pancreatitis (AP). **Methods** Data of 78 cases of AP and 40 cases of negative control were retrospectively analyzed. Mean platelet volume (MPV), platelet counts (PLT), platelet distribution width (PDW), leucocyte count (WBC), C reactive protein (CRP) and serum level of calcium (Ca^{2+}) were measured and analyzed on the admission day, 3th, 5th and 7th day. **Results** The MPV values were elevated obviously in AP group on the admission day. Moreover, the MPV values of SAP group were significantly higher than those of MAP group on the admission day. The MPV values were decreased at 5 days and 7 days after admission followed by a increasing at 3 days in SAP group. Furthermore, the MPV value of SAP group at every time point was significantly higher than those of MAP group. The MPV values of AP patients showed a significant reduce after treatment. **Conclusion** MPV was associated with the severity and the treatment effect of acute pancreatitis.

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院消化内科

通讯作者: 张玫, 电子信箱: zhang2955@sina.com