

1例培门冬酶致急性胰腺炎病例的分析鉴别及文献复习[△]

李东炫^{1,2*}, 苟静惠¹, 秦春梦^{1,2}, 董杰¹, 杜倩^{1#}, 刘松青^{1#} (1. 重庆医科大学附属第三医院药剂科, 重庆 401120; 2. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016)

中图分类号 R969.3; R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)17-2133-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.17.17



摘要 目的 了解门冬酰胺酶相关胰腺炎(AAP)不良反应的临床特点,为临床安全用药提供参考。方法 针对我院1例急性淋巴细胞白血病患者使用培门冬酶后出现急性胰腺炎伴发糖尿病酮症酸中毒、肝损伤的严重不良反应病例进行分析鉴别。检索万方数据、中国知网、PubMed、Embase数据库中关于AAP的个案报道,将所有病例的人口学信息和药物使用、潜伏期、不良反应结局等信息进行汇总。结合本例患者信息,分析、讨论AAP的疾病特点及潜在危险因素。结果 经分析鉴别,判定本例患者出现AAP。在数据库中共检索到病例报道类文献47篇,共52例患者(包括本例患者)纳入分析,其中男性29例、女性23例,以未成年患者为主(65.4%)。左旋门冬酰胺酶是导致AAP的主要门冬酰胺酶制剂(80.8%),消化道症状为主要前驱症状(92.3%),可伴发其他门冬酰胺酶相关不良反应。AAP可发生在第1~33次给药之后,中位潜伏期为用药后14 d;成人患者AAP中位潜伏期较儿童明显缩短(11 d vs. 16 d, $P=0.049$),使用培门冬酶患者AAP中位潜伏期较左旋门冬酰胺酶有延长趋势(17 d vs. 12.5 d, $P=0.490$)。纳入分析的病例中,有8例患者因AAP死亡,其中1例与门冬酰胺酶制剂再暴露有关。结论 AAP是门冬酰胺酶制剂严重的、可致命的不良反应,临床医务人员应重视AAP的发生特点,如患者出现消化道症状等应考虑AAP发生的可能,做好患者教育和药学监护,以尽量降低AAP对患者造成的损害。

关键词 培门冬酶; 门冬酰胺酶; 急性淋巴细胞白血病; 药源性胰腺炎

Analysis and identification of a case of pegaspargase-induced acute pancreatitis and literature review

LI Dongxuan^{1,2}, GOU Jinghui¹, QIN Chunmeng^{1,2}, DONG Jie¹, DU Qian¹, LIU Songqing¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China; 2. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the clinical characteristics of adverse drug reactions of asparaginase-associated pancreatitis (AAP), so as to provide reference for clinical safe medication. **METHODS** Analysis and identification were performed on a severe adverse reaction case of acute pancreatitis complicated with diabetic ketoacidosis and liver injury in a patient with acute lymphoblastic leukemia in our hospital after using pegaspargase. Retrieved from Wanfang database, CNKI, PubMed and Embase database, case reports of AAP were collected and summarized in terms of patient demographics, drug use, incubation period and adverse reaction outcome. Combined with this case, the disease characteristics and potential risk factors of AAP were analyzed and discussed. **RESULTS** After analysis and identification, it was determined that AAP occurred in this patient. A total of 47 case reports were retrieved from the database, and a total of 52 patients (including this patient) were included in the analysis, including 29 males and 23 females, mainly minors (65.4%). L-asparaginase was the main asparaginase preparation that causes AAP (80.8%). Gastrointestinal symptoms were the main prodromal symptoms (92.3%), which could be accompanied by other asparaginase related adverse reactions. AAP could occur after 1-33 times of administration, and the median latency was 14 days after administration; compared with children, median latency of AAP in adult patients was shortened significantly (11 d vs. 16 d, $P=0.049$); the median latency of AAP had longer tendency in patients treated with pegaspargase than that of L-asparaginase (17 d vs. 12.5 d, $P=0.490$). Of the cases included in the analysis, 8 patients died due to AAP, 1 of which was related to re-exposure to asparaginase preparations. **CONCLUSIONS** Acute pancreatitis is a serious and potentially fatal adverse drug reaction of

asparaginase preparations. Clinical medical staff should pay attention to the characteristics of AAP, consider the possibility of AAP when the patients have gastrointestinal symptoms and do a good job in patient education and pharmaceutical care to minimize the damage caused by AAP to patients.

KEYWORDS pegaspargase; asparaginase; acute lymphoblastic leukemia; drug-induced pancreatitis

[△] 基金项目 重庆市科卫联合医学科研项目(No.2020MSXM055); 重庆医科大学教育教学研究项目(No.xyjg210222)

* 第一作者 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 023-60353049。E-mail: dongxuanli@foxmail.com

#a 通信作者 副主任药师, 博士。研究方向: 临床药学、药物的临床评价。电话: 023-60353049。E-mail: duqian@hospital.cqmu.edu.cn

#b 通信作者 主任药师, 博士生导师, 硕士。研究方向: 天然活性产物、医院药学。电话: 023-60353045。E-mail: liusq@hospital.cqmu.edu.cn

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是白血病的常见类型,是前体B、T或成熟B淋巴细胞发生克隆性异常增殖所致的恶性肿瘤性疾病^[1]。统计显示,2014—2018年美国ALL的发生率为1.8/10万,死亡率为0.4/10万^[2]。目前,ALL治疗主要分为诱导、巩固、强化和长期维持4个阶段,而门冬酰胺酶(asparaginase, Asp)联合其他化疗药物组成了贯穿诱导、巩固、强化3个阶段的一线化疗方案^[3]。门冬酰胺是一种细胞生长、增殖所需的氨基酸。正常细胞可以自身合成,但白血病细胞只能通过外源性摄取门冬酰胺来维持细胞的生长、增殖。利用此特点,Asp耗竭血清中的门冬酰胺,使白血病细胞外源性摄取门冬酰胺受阻,从而发挥特异性抗肿瘤作用^[4-5]。

培门冬酶(pegaspargase, PEG-Asp)是聚乙二醇与大肠杆菌来源的左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)共价结合后得到的长效脂质体制剂。其降低了L-Asp的免疫原性,且半衰期较L-Asp明显延长,可发挥长效抗肿瘤作用^[4]。PEG-Asp的常见不良反应与L-Asp相似,值得注意的临床毒性包括血栓形成、超敏和静默失活、肝毒性、急性胰腺炎和高甘油三酯血症等^[6]。其中,急性胰腺炎是L-Asp和PEG-Asp严重的不良反应之一,可产生致死性后果。

药物性胰腺炎(drug-induced pancreatitis, DIP)是指由药物本身或其代谢产物或机体特异质反应致超敏反应而造成的胰腺损伤^[6]。DIP发生率较其他药源性疾病更低,常采用排除性诊断,但不易识别,易被漏诊、误诊。Asp相关制剂是一类可导致DIP的药物,最早获批用于儿童群体ALL治疗。目前,国内外关于门冬酰胺酶相关急性胰腺炎(asparaginase-associated pancreatitis, AAP)研究的报道对象多为儿童,成人较为少见,且均为个案报道。本研究拟描述1例50岁女性ALL患者单剂量使用PEG-Asp后出现急性胰腺炎伴发糖尿病酮症酸中毒、肝损伤的病例,并检索国内外关于AAP的案例报道,整理、分析AAP的临床特点,同时进行文献复习,为医务工作者及时识别AAP提供经验。

1 PEG-Asp致急性胰腺炎的病例分析

1.1 病例资料

患者女,50岁,身高163 cm,体质量62 kg,因“发热、白细胞减少”于2021年8月22日入院,既往无胆结石、酗酒、高脂血症、糖尿病、自身免疫性疾病、胰腺癌、腹部外伤疾病史。入院后临床医师考虑患者为“可疑血液系统相关疾病”,完善骨髓穿刺术,骨髓细胞学检查提示:ALL L3型。2021年8月25日,患者计划开始使用VDLP方案进行诱导治疗,根据患者体表面积设计具体化疗方案如下:长春地辛4 mg静脉推注(d_{2,9,16,23}),多柔比星脂质体40 mg(d₂)、20 mg(d₁₆)静脉滴注,PEG-Asp 3 750 U肌肉注射(d_{3,17}),地塞米松15 mg静脉滴注(d₁₋₁₅)。诱导治疗前,患者腹部彩超未提示肝胆胰器官系统异常,同时血

糖正常。2021年8月30日,患者出现持续恶心、呕吐和腹痛,随后医师连续3次监测淀粉酶、脂肪酶均未见明显异常,遂考虑患者恶心、呕吐、腹痛可能与使用激素导致急性胃黏膜损伤相关,故给予奥美拉唑、铝镁加混悬液进行护胃治疗,患者上述症状稍好转。2021年9月8日,患者进食后出现腹泻伴有脐周隐痛不适,医师考虑急性胃肠炎,给予止泻治疗,并给予头孢他啶抗感染治疗。2021年9月10日复查脂肪酶为109 U/L(↑),因患者脂肪酶异常,一般情况较差,未按计划使用第2剂PEG-Asp。1 d后患者病情突发恶化并逐渐转为嗜睡状态,辅助检查结果显示:血清脂肪酶明显升高(1 105 U/L, ↑);血糖>38.86 mmol/L(↑),指尖血酮5.3 mmol/L(↑),尿酮体4+,出现糖尿病酮症酸中毒;腹部CT提示:胰头头部肿胀,与十二指肠降段分界不清,周围见絮状渗出灶,提示胰腺炎。2 d后腹部增强CT显示相似结果,并出现胸腔、腹腔、盆腔积液。基于上述检查结果,医师考虑诊断急性胰腺炎、糖尿病酮症酸中毒。患者病情恶化后,转入重症监护室,给予禁食、全肠外营养、补液、抑酸、抑制胰酶分泌以及抗感染等治疗控制急性胰腺炎,同时持续泵入胰岛素进行降糖处理,控制患者糖尿病酮症酸中毒症状。2020年9月15日,患者出现明显肝损伤:谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)224 U/L(↑),谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)135 U/L(↑),总胆红素(total bilirubin, TBil)139.7 μmol/L(↑),直接胆红素(direct bilirubin, DBil)75.5 μmol/L(↑),间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)64.2 μmol/L(↑),谷氨酰转氨酶(gamma glutamyl transferase, GGT)83 U/L(↑),碱性磷酸酯酶(alkaline phosphatase, ALP)168 U/L(↑)。

医师邀请临床药师排查导致患者肝损伤的可疑药物,临床药师会诊后怀疑患者肝损伤可能与药物相关,结合文献与患者病情演变,考虑为PEG-Asp诱发DIP伴发肝损伤,建议给予保肝药物对症处理,同时继续治疗胰腺炎及糖尿病酮症酸中毒,并永久停用PEG-Asp。2021年9月20日,患者胰腺炎、糖尿病酮症酸中毒和肝损伤症状与相关指标均明显好转,逐渐开始恢复正常饮食。2021年9月27日,患者整体病情好转出院。该患者使用PEG-Asp化疗后出现急性胰腺炎,为避免继续化疗加重患者病情,本次住院期间未再继续VDLP方案化疗。临床药师继续随访患者,患者后续治疗永久停用PEG-Asp,使用长春地辛+多柔比星脂质体+地塞米松方案(VDP)进行2个周期的化疗,未再出现胰腺炎症状。

1.2 急性胰腺炎与PEG-Asp的相关性

该患者入院后诊断为ALL L3型,根据《2016年中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南》给予VDLP方案^[7],开始诱导治疗。患者单剂量使用PEG-Asp第6天出现持续恶心、呕吐、腹痛等消化道症状,用药第16天患者血清脂肪酶明显升高(高于3倍正常值上限),且腹

部影像学符合胰腺炎表现。该患者急性胰腺炎的发生与PEG-Asp的使用具有时间相关性,而患者既往不存在胆结石、酗酒、高脂血症、糖尿病、自身免疫性疾病、胰腺癌、腹部外伤等可能诱发胰腺炎的疾病史,且发生急性胰腺炎前腹部影像学未提示肝胆疾患,排除其他病因导致胰腺炎,可合理怀疑为药物导致本例患者出现急性胰腺炎。患者出现胰腺炎后停用PEG-Asp,经治疗后胰腺炎好转,后继续使用VDP方案进行2周期化疗,未复发胰腺炎,可以基本排除化疗方案中的其他化疗药物导致急性胰腺炎的可能。尽管未进行再激发试验,但根据Ponte di Legno 毒性工作组AAP诊断标准可以判定PEG-Asp导致本例患者出现AAP^[8]。

2 Asp致胰腺炎的文献复习

2.1 文献检索与筛选

以“门冬酰胺酶”“培门冬酶”“胰腺炎”为中文关键词检索万方数据、中国知网等中文数据库,以“asparaginase”“pegaspargase”“pancreatitis”为英文关键词检索PubMed、Embase等外文数据库,检索时限均为建库起至2022年1月10日,收集AAP相关病例报道。排除标准包括:(1)重复发表文献及队列研究类文献;(2)无法获取全文信息及非中英文的文献;(3)不符合Ponte di Legno 毒性工作组AAP诊断标准的文献。由2名研究者按排除标准独立进行文献筛选并交叉核对,若遇分歧则通过咨询具有高级职称的药学专家协助判断。

2.2 纳入患者的主要临床资料

共检索到病例报道类文献47篇,涉及患者51例。将包括本例临床病例在内共52例患者纳入分析。应用Excel 2019软件设计数据提取表,汇总文献中相关病例信息,包括患者一般情况(性别、年龄、诊断)、Asp剂型、初始症状体征、潜伏期、伴随疾病与AAP的转归结局。

2.3 Asp致胰腺炎的不良反应特征

2.3.1 患者一般情况 52例患者中,男性29例、女性23例;年龄1~56岁,中位年龄13.5岁;52例患者中成人患者(≥ 18 岁)18例(34.6%);45例(86.0%)患者使用Asp制剂的适应证为ALL。

2.3.2 用药情况 52例患者中,42例(80.8%)使用L-Asp,8例(15.4%)使用PEG-Asp,2例(3.8%)交替使用以上2种制剂。药物累积剂量大多不详或信息不全,胰腺炎可以发生在第1~33次给药后。Asp制剂均联合其他药物进行化疗,不存在单独使用L-Asp或PEG-Asp的情况。

2.3.3 初始症状体征 患者初始症状以消化道症状为主,52例患者中48例(92.3%)描述了消化道症状。其中腹痛45例次、呕吐25例次、恶心17例次、厌食2例次、腹胀2例次、腹泻1例次、黄疸1例次、腹部不适1例次。7例(13.5%)患者确诊AAP前出现了非消化道症状,其中5例提及神经系统异常(意识混乱、癫痫、脑病、昏厥、昏睡),1例出现发热,1例出现呼吸困难。

2.3.4 不良反应潜伏期 12例患者发生胰腺炎的潜伏期信息不详,1例潜伏期 >1 年,其余39例患者AAP潜伏期为1~90 d,中位潜伏期为用药后14 d。根据年龄分组,成人患者发生胰腺炎的中位潜伏期为11 d,较儿童(<18 岁)中位潜伏期(16 d)明显缩短($P=0.049$)。排除交替使用2种制剂的2例患者,剩余的37例患者根据药物剂型分组,L-Asp组患者中位潜伏期为12.5 d,PEG-Asp组患者中位潜伏期为17 d,PEG-Asp组患者相比于L-Asp组患者虽有潜伏期延长的趋势,但差异无统计学意义($P=0.490$)。

2.3.5 伴发疾病 除胰腺炎外,24例患者(46.2%)出现了伴发疾病,其中14例伴发高血糖(7例进展为糖尿病酮症酸中毒),4例伴发高甘油三酯血症,4例伴发凝血功能异常(2例进展为弥漫性血管内凝血),1例伴发中枢神经系统毒性,1例伴发低血糖。

2.3.6 AAP转归结局 52例患者中,8例(15.4%)因AAP死亡;10例(19.2%)进行再激发试验,其中4例再次出现胰腺炎,并有1例因此死亡。

3 讨论

DIP是一种罕见且严重的药源性疾病,有超过500种药物可以导致胰腺炎,约占所有急性胰腺炎病因的2%^[9]。DIP发生的病理生理学机制尚不明确,目前推测药物诱导急性胰腺炎发生的潜在损伤机制包括:药物导致胰腺/胆管收缩、药物的直接细胞毒性作用、药物的代谢效应、有毒代谢物或中间体的积累、特异质反应和/或超敏反应^[10]。Asp是一类明确能够导致急性胰腺炎的药物。研究显示,AAP发生可能与门冬酰胺的全身性消耗以及蛋白质合成减少的代谢变化相关^[11]。Mukherjee等^[12]的研究显示,过表达的胰腺门冬酰胺合成酶可降低L-Asp诱导的胰腺损伤,支持了上述观点。一项系统评价显示,年龄较大、Asp制剂类型、较高的ALL风险分层和较高的Asp给药剂量与AAP的发展可能相关,但仍需进一步研究证实^[13]。一项针对儿童ALL的研究表明,L-Asp高剂量强度 $[>45\ 000\ \text{U}/(\text{m}^2 \cdot \text{月})]$ 和患病年龄较大(>6.8 岁)是AAP的独立危险因素,且L-Asp高剂量强度与AAP发展密切相关^[14];L-Asp高剂量强度可能会短时间增加体内Asp活性。还有研究显示,患者体内Asp活性与AAP发展相关,PEG-Asp用药15 d后测量患者体内Asp活性,其中位值每增加100 U/L则胰腺炎发生的风险比增加1.17(95%置信区间为0.98~1.41, $P=0.09$)^[15]。遗传变异同样对Asp制剂治疗期间AAP的发展有影响,目前已经发现多个基因位点遗传变异与AAP的发生风险有关^[15]。

本例ALL患者使用PEG-Asp第17天病情恶化,出现嗜睡状态、糖尿病酮症酸中毒,医师根据脂肪酶水平和腹部影像学证据确诊为急性胰腺炎。回顾本病例,患者确诊急性胰腺炎前曾出现恶心、呕吐、腹部不适等消化道症状,这可能预示着AAP的出现,但激素、化疗药物

的使用均可能导致消化道症状,因此使用消化道症状预测AAP的发生缺乏特异性。淀粉酶、脂肪酶常用于诊断急性胰腺炎,医师使用胰酶指标监测本例患者AAP发生,但连续3次监测淀粉酶、脂肪酶未见明显异常,说明胰酶指标预测AAP效果欠佳。Raja等^[16]的研究结果也显示,连续监测胰酶不能够预测AAP的发生。目前临床实践中仍缺乏可靠的AAP预测方法,诊断AAP仍是一种回顾性的判断,有文献报道胰腺相关蛋白可以作为早期标志物预测AAP的出现^[17],但仍需要临床验证。

目前,针对不同年龄段,尤其是区分儿童与成人患者AAP潜伏期差异的研究尚未见报道。本文复习收集的信息显示,成人AAP中位潜伏期较儿童明显缩短(11 d vs. 16 d; $P=0.049$),而年龄较大是AAP的高危因素,这可能导致成人、儿童潜伏期存在差异。有针对儿童ALL患者的研究发现,L-Asp与PEG-Asp致AAP的平均潜伏期有明显差异:L-Asp为12 d,PEG-Asp为26 d^[18]。本文回顾亦显示出了相似的趋势(12.5 d vs. 17 d; $P=0.490$),提示剂型因素可能影响AAP的发生。本文回顾纳入包括儿童与成人在内的52例患者,AAP的潜伏期跨度极大,从1 d到>1年不等,中位发生时间为14 d。Asp制剂治疗ALL贯穿了诱导、巩固、强化3个阶段,药物使用各阶段均可能出现AAP,甚至个别病例可在用药33次后首次发生,这是造成AAP潜伏期差异极大的主要原因。由此可见,临床AAP并非仅发生于首次使用Asp时,在整个治疗阶段都应该高度警惕AAP的出现。

本例AAP患者病程中同时还伴发了糖尿病酮症酸中毒与肝损伤。糖尿病酮症酸中毒与肝损伤是Asp使用过程中可能出现的不良反应,也可由急性胰腺炎引起。本文回顾纳入的52例患者中,其中24例出现了伴发疾病,如高血糖、糖尿病酮症酸中毒、高甘油三酯血症等。伴发疾病往往不能以“一元论”解释,且会使得病情更加复杂,临床治疗难度提升。对于出现AAP的患者,临床应该注意对血糖、血脂、肝功能、凝血功能等指标进行持续性监测,及早识别可能出现的伴发疾病,并进行相应处理。

在本文回顾收集的病例中,10例患者尝试重启Asp治疗,其中4例患者再次发生胰腺炎,甚至1例因此死亡,说明药物再暴露可能造成严重后果。根据药品说明书,胰腺炎是PEG-Asp使用的药物禁忌证,故临床药师未建议本例患者再次启用PEG-Asp。Asp的常见毒性包括肝毒性、胰腺炎、高甘油三酯血症、血栓形成和超敏反应等,欧洲肿瘤内科学会指出大多数毒性反应为暂时的、非致命的,可继续使用Asp,但对于出现AAP的患者不建议继续使用^[19]。而一项Ponte di Legno毒性工作组的大型观察性研究显示,第2次AAP的发生风险与第1

次AAP的严重程度无关,并且不涉及并发症发生风险增加,Asp的再暴露应主要取决于患者对白血病疗效的需求^[20]。目前对于出现AAP后是否可以继续使用Asp尚无统一结论,但如果因疾病需要尝试再次使用,需密切监测患者症状,做好患者教育。

综上所述,Asp是ALL的主要治疗药物之一,而DIP是其严重的、可致命的不良反应。医务人员应警惕包括AAP在内的Asp相关的严重不良反应,如患者出现消化道症状等应考虑AAP发生的可能,并需加强患者教育和药学监护,以保障患者用药安全。

参考文献

- [1] ONCIU M. Acute lymphoblastic leukemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(4): 655-674.
- [2] HOWLADER N, NOONE A M, KRAPCHO M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2018[EB/OL]. (2021-04-15)[2022-07-20]. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/browse_csr.php?sectionSEL=1&pageSEL=sect_01_table.04.
- [3] MALARD F, MOHTY M. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. Lancet, 2020, 395(10230): 1146-1162.
- [4] HEO Y A, SYED Y Y, KEAM S J. Pegaspargase: a review in acute lymphoblastic leukaemia[J]. Drugs, 2019, 79(7): 767-777.
- [5] RILEY D O, SCHLEFMAN J M, VITZTHUM VON ECKSTAEDT V H C, et al. Pegaspargase in practice: minimizing toxicity, maximizing benefit[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2021, 16(3): 314-324.
- [6] 钱家鸣, 王淑君. 药物性胰腺炎的诊断与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(8): 722-725.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南: 2016年版[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 837-845.
- [8] SCHMIEGELOW K, ATTARBASCHI A, BARZILAI S, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): e231-e239.
- [9] NITSCHKE C, MAERTIN S, SCHEIBER J, et al. Drug-induced pancreatitis[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2012, 14(2): 131-138.
- [10] WEISSMAN S, AZIZ M, PERUMPAIL R B, et al. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(22): 2902-2915.
- [11] TSAI C Y, KILBERG M S, HUSAIN S Z. The role of asparagine synthetase on nutrient metabolism in pancreatic disease[J]. Pancreatolgy, 2020, 20(6): 1029-1034.

(下转第2141页)