

文章编号:1005-6947(2008)11-1097-05

· 基础研究 ·

TLCK对急性出血坏死性胰腺炎大鼠肺损伤的影响

程石, 史敬东, 宋茂民

(首都医科大学附属北京天坛医院 普通外科, 北京 100050)

摘要:目的 探讨盐酸-对甲苯磺酰-L-赖氨酸氯甲基甲酮(TLCK)对急性出血坏死性胰腺炎(AHNP)肺损伤的保护作用。方法 将SD大鼠随机分为7组,每组10只:①组为注射生理盐水的正常对照组;②组为生理盐水静脉注射的AHNP对照组;③组为5 μg/kg TLCK干预AHNP组;④组为10 μg/kg TLCK干预组;⑤组为20 μg/kg TLCK干预AHNP组。②~⑤组均于AHNP模型制成后立即静脉给予干预药物;⑥组为制AHNP模型30 min前TLCK干预组;⑦组为制AHNP模型30 min后TLCK干预组(后2组TLCK均以10 μg/kg剂量给药)。上述7组动物检测7d生存率,用于筛选TLCK的最佳给药时间和剂量。AHNP模型采用逆行性胰胆管注射5%牛磺胆酸钠建立。根据筛选结果再将实验动物分为:假手术对照组(N组),AHNP组(P组),TLCK干预组(于AHNP模型制成后立即静脉给予TLCK 10 μg/kg)(T组)。每组大鼠6只。后3组手术后6 h处死动物,行支气管肺泡灌洗获取肺泡巨噬细胞(AM),并测定支气管肺泡灌洗液(BALF)中蛋白含量;检测AM中NF-κB活化情况及AM分泌TNFα水平。测定肺组织髓过氧化物酶(MPO)的变化,并行组织学检查。结果 ①~⑦组7d生存率分别为100%,0%,70%,100%,80%,0%和90%。N组肺组织MPO活性较低,BALF蛋白含量亦低;P组和T组显著高于N组($P < 0.05$),而T组显著低于P组($P < 0.05$)。N组AM可检测到低水平TNFα活性,P组AM分泌TNFα活性明显高于N组及T组($P < 0.05$)N组亦显著低于T组($P < 0.05$)。NF-κB在N组不表达,P组高表达,T组低表达。结论 TLCK可通过抑制NF-κB表达,减少炎症细胞因子的分泌,明显减轻AHNP所致肺损伤。TLCK干预的最佳剂量为10 μg/kg,最佳时间为AHNP发生后即时给药。

[中国普通外科杂志,2008,17(11):1097-1101]

关键词: 胰腺炎,急性坏死性;肺损伤;NF-κB;TLCK;肺泡巨噬细胞

中图分类号:R 657.5

文献标识码:A

The effect of TLCK on acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis associated with lung injury

CHENG Shi, SHI Jingdong, SONG Maomin

(Department of General Surgery, Affiliated Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of TLCK (N-alpha-tosyl-L-lysyl-chloromethylketone) on acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis (AHNP) associated with lung injury. **Methods** Seventy SD rats were randomized into seven groups ($n = 10$ in each group): group 1, normal control group (rats were treated with 0.9% sodium chloride i. v.); group 2, AHNP control group (AHNP rats were treated with 0.9% sodium chloride i. v.); group 3, AHNP rats were treated with 5 μg/kg TLCK; group 4, AHNP rats were

基金项目:北京市科委科技新星计划资助课题(H020821500190)。

收稿日期:2008-06-21; **修订日期:**2008-11-17。

作者简介:程石,男,首都医科大学附属北京天坛医院副教授,主要从事急性胰腺炎、肺损伤方面的研究。

通讯作者:程石 E-mail:sh_cheng@hotmail.com

treated with 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TLCK; group 5, AHNP rats were treated with 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TLCK; Group 3, 4, 5 were treated with TLCK i. v. immediately after the establishment of SAP rat model; group 6, AHNP rats were treated with TLCK i. v. 30 minutes before the establishment of AHNP model; group 7, AHNP rats were treated with TLCK i. v. 30 minutes after the establishment of AHNP rat model; Group 6, 7 were treated with 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TLCK. Group 1 - 7 were used to select the best dosage and administration time of TLCK by observing the survival rate for seven days. Then, according to the result of selecting, the SD rats were divided into three groups ($n = 6$ in each group): group N, Sham operated control group (0.9% sodium chloride was reversely injected into SD rat's pancreas and rats were treated with 0.9% sodium chloride i. v.); group P: AHNP group; group T: TLCK treatment group (AHNP rats were treated with 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TLCK immediately after the establishment of AHNP rat model). The rats of the last three groups were killed 6 hours after operation. Alveolar macrophages (AMs) were harvested by bronchoalveolar lavage. The protein content of bronchoalveolar lavage fluids (BALF), the myeloperoxidase (MPO) of lung tissue, and tumor necrosis factor α (TNF α) secreted by AMs were determined. The expression of NF- κB in AM was checked as well as lung histology.

Results The survival rate of group 1 - 7 was 100%, 0%, 70%, 100%, 80%, 0%, and 90% respectively. The level of MPO of lung tissue and protein content of BALF in group N were lower than that, in groups P and T ($P < 0.05$). and in group T had lower level than that in group A ($P < 0.05$). The activity of TNF- α in group P was higher than in group T and group N. Moreover, the activity of TNF- α in group N was notably lower than in group T ($P < 0.05$). The expression of NF- κB was up-regulated in group P and down-regulated in group T and with no detection in group N.

Conclusions TLCK could inhibit the expression of NF- κB and decrease the excretion of inflammatory cytokines, then ameliorate the lung injury associated with AHNP. The optimum dosage of TLCK is 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and is best administrated immediately when AHNP occurred.

[Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17 (11) : 1097 - 1101]

Key words: Pancreatitis, Acute Necrotizing; Lung Injury; NF- κB ; TLCK; Alveolar Macrophages

CLC number: R 657.5

Document code: A

急性肺损伤是急性出血坏死性胰腺炎 (AHNP) 早期胰外最常见的并发症。本课题组前期研究表明,核因子- κB (NF- κB) 的活化可能是其中的关键因素^[1]。TLCK (甲苯磺酰赖氨酸氯甲酮) 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂^[2], 在体外细胞水平对降低 NF- κB 表达有良好作用^[3-4]。本研究通过观察 TLCK 干预前后 AHNP 大鼠肺泡巨噬细胞 (AM) NF- κB 的变化, 探讨 TLCK 对 AHNP 肺损伤所产生的作用。

1 材料与方法

1.1 动物分组及实验方法

选取近交系健康雄性 SD 大鼠, 体重 250 ~ 300 g, 6 ~ 8 周龄 (首都医科大学实验动物中心提供)。动物随机分为 7 组, 每组 10 只: ①组为注射生理盐水的正常对照组; ②组为生理盐水静脉注射的 AHNP 对照组; ③组为 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TLCK 干预 AHNP 组; ④组为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TLCK 干预 AHNP 组; ⑤组为 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TLCK 干预 AHNP 组。② ~ ⑤组均于 AHNP 模型制成后立即静脉给予干预药物;

⑥组为制 AHNP 模型 30 min 前 TLCK 干预组; ⑦组为制 AHNP 模型 30 min 后 TLCK 干预组 (后 2 组 TLCK 均以 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量给药)。① ~ ⑦组动物手术后正常给予饲料及水。每天观察各组动物存活情况, 连续 7 d, 观察上述 7 组动物 7 d 生存率, 用于筛选 TLCK 的最佳给药时间和剂量。AHNP 模型采用逆行性胰胆管注射 5% 牛磺胆酸钠 [0.1 mL/100 g (体重)] 建立。

然后根据筛选结果再将制备的 AHNP 模型鼠 18 只随机分为: 假手术对照组 (N 组), AHNP 组 (P 组), TLCK 干预组 (T 组) (AHNP 模型制成后立即静脉给予 TLCK 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 进行后续实验。每组大鼠 6 只。

1.2 支气管肺泡灌洗

N, P, T 组手术后 6 h 将动物处死, 然后行支气管肺泡灌洗, 收集灌洗液 (BALF)。留取少量 BALF, 以考马斯亮蓝法测定蛋白含量。将 BALF 离心获取肺泡巨噬细胞 (AM), 留取部分 AM 用于提取核蛋白和胞浆蛋白, 剩余细胞于 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 中培养 24 h; 取上清液, 用于检测肿瘤坏死因

子(TNF α)活性。TNF α 检测用酶联免疫吸附法(ELISA)。试剂盒购自美国R&D公司。大鼠右肺下叶用于组织学检查及测定髓过氧化物酶(MPO)。MPO测定方法见参考文献^[5]。所有标本重复检测2次。

1.3 核蛋白及胞浆蛋白提取

采用Pierce公司提供的NE-PER κ B细胞核和细胞浆蛋白提取试剂盒,按说明书进行操作。提取核蛋白和胞浆蛋白后保存,分别用于凝胶电泳阻滞实验和免疫印迹实验检测NF- κ B的变化。

1.4 免疫印迹法检测NF- κ B的变化

将前述提取的胞浆蛋白用于检测NF- κ B的变化。方法:SDS-PAGE制备样品;转移3~5h;丽春红染色;室温下将硝酸纤维素膜在封闭液(1xTBS,5%脱脂奶粉)封闭1~2h;室温下,在经封闭液(同上)稀释的第一步抗体(一抗)中孵育1h;用TBST(0.2%Tween-20)洗膜3次,每次5min;室温下,在经封闭液稀释的第二步抗体(二抗)中孵育60min;用TBST(0.2%Tween-20)洗膜3次,每次20min,共1h;用TBS洗膜5min后显色。

1.5 凝胶电泳阻滞实验

探针合成由北京赛百盛公司提供。NF- κ B寡核苷酸探针正义链为5'-AGTTGAGGGGACTTTC-CCAGGC-3',反义链为3'-TCAACTCCCT-GAAAGGGTCCG-5'。NF- κ B突变寡核苷酸探针正义链为5'-AGTTG AGGCGACTTTCAGGC-3',反义链为3'-TCAACTCCCTGAAAGGGTCCG-5'。操作步骤:(1)探针溶解。(2)探针配对。将互补寡核苷酸链各取25 μ L/50 μ L以下程序退火:88 $^{\circ}$ C 2 min \rightarrow 65 $^{\circ}$ C 10 min \rightarrow 37 $^{\circ}$ C 10 min \rightarrow 25 $^{\circ}$ C 5 min \rightarrow 室温。退火后将探针稀释至10 μ M。(3)探针标记。(4)配置6%聚丙烯酰胺凝胶。(5)上样。(6)加热探针1 μ L,室温(25 $^{\circ}$ C)放置20 min。(7)加1 μ L10x上样缓冲液350 V < 10 min(之前预电泳10 min),至溴酚蓝电泳至3/4处时停止。(8)干胶1~2 h, -70 $^{\circ}$ C压片1 d。(9)显影。

1.6 组织学检查

将N,P,T3组大鼠的肺组织置10%福尔马林液中浸泡,石蜡包埋,行HE染色,光镜下专人读片。并行组织学评分,方法详见文献^[5]。

1.7 统计学处理

所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。差异显著性采用方差分析。统计采用SPSS10.0软件分析。

2 结果

2.1 7组大鼠的7d生存率

①~⑦组7d生存率分别为100%,0%,70%,100%,80%,0%和90%。②⑥组与①组比较差异有显著性(均为 $P < 0.05$),③④⑤⑦组与①组比较差异无显著性($P > 0.05$)。③④⑤⑦组与②组比较差异有显著性(均为 $P < 0.05$),⑥组与②组比较差异无显著性($P > 0.05$)(表1)。

2.2 N,P,T组大鼠肺组织MPO活性,BALF蛋白含量,AM分泌TNF α 的变化

大鼠肺组织MPO活性较低,BALF中有少量蛋白,并可查到低水平TNF α 活性,P组各指标均显著高于N组(均为 $P < 0.05$),T组MPO及TNF α 亦明显高于N组($P < 0.05$),而低于P组(均为 $P < 0.05$)(表2)。

表1 7组大鼠的7d生存率(%)

组别	1	2	3	4	5	6	7
生存率	100%	0% ¹⁾	70% ²⁾	100% ²⁾	80% ²⁾	0% ¹⁾	90% ²⁾

注:1)与1组比较, $P < 0.05$; 2)与2组比较, $P < 0.05$

表2 各组大鼠各项指标结果($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	MPO(U/g)	BALF蛋白含量(μ g/mL)	TNF α (pg/mL)
N	1.08 \pm 0.07	264.4 \pm 17.6	151.8 \pm 21.6
P	8.58 \pm 0.54 ¹⁾	1825.3 \pm 217.3 ¹⁾	1624.2 \pm 149.2 ¹⁾
T	7.39 \pm 0.80 ^{1),2)}	1608.8 \pm 89.4 ¹⁾	956.3 \pm 105.5 ^{1),2)}

注:1)与N组较, $P < 0.05$ 2)与P组比较, $P < 0.05$

2.3 免疫印迹结果

NF- κ B在N组不表达,而P组呈高表达,T组不表达。Histon为内参,在各组均表达一致。Lamin在各组均表达(图1)。

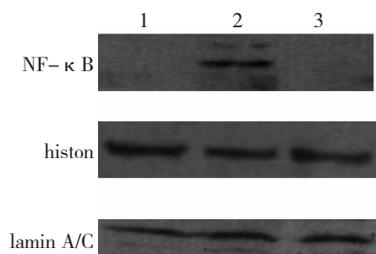


图1 各组AM核蛋白提取物的免疫印迹结果 1:N组 2:P组 3:T组

2.4 凝胶电泳阻滞结果

用 NF- κ B 为探针的 P 组 AM 核蛋白提取物行凝胶电泳阻滞特异性竞争实验结果显示 P 组条带明显,50% 特异性竞争条带变淡,100% 特异性竞争条带消失;而未加核蛋白的阴性对照无条带出现(图 2)。用 NF- κ B 为探针的各组 AM 核蛋白提取物作凝胶电泳阻滞试验结果显示,P 组条带明显,T 组无条带,N 组无条带,P 组非特异竞争条带亦较 T,N 组明显(图 3)。

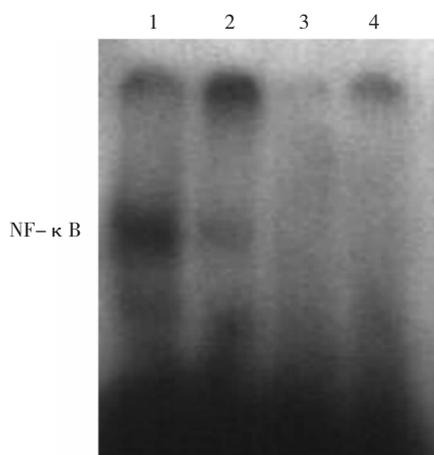


图 2 P 组 AM 核蛋白提取物的凝胶电泳阻滞图
1:P 组; 2:50% 特异性竞争; 3:100% 特异性竞争; 4:未加核蛋白的阴性对照

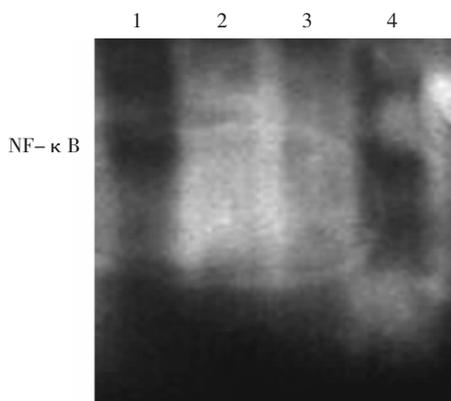


图 3 各组 AM 核蛋白提取物的凝胶电泳阻滞图
1:P 组; 2:T 组; 3:N 组; 4:P 组非特异竞争

2.5 组织学所见

P 组肉眼见轻度肺水肿,有散在出血点,少量淡血性胸水;光镜下,间质水肿、炎性细胞浸润,偶见间质内出血。T 组:大体观各时相的表现基本为轻度肺水肿;光镜下,肺间质水肿、充血、单核细胞及少量中性粒细胞浸润。两组均表现为肺

损伤,但 P 组损伤更重。N 组肉眼观及光镜下基本正常。

3 讨论

NF- κ B 作为普遍存在的转录因子,其活化后可导致大量炎症介质释放引起肺损伤^[1]。笔者等前期研究表明,AM 的活化可以导致大量炎症介质释放加重 AHNP 所致肺损伤,因此降低 NF- κ B 的表达有助于减轻肺损伤^[1,5]。TLCK 可以抑制 NF- κ B 的活化并保护巨噬细胞活力^[3]。目前对其研究多限于体外细胞水平^[6],体内的作用研究较少。

鉴于以 TNF α 为中心环节的炎症介质复合网络的失控在 AHNP 肺损伤发生中扮演重要角色^[7-8],本研究应用 TLCK 处理后的 AHNP 大鼠观察其由 AM 分泌的 TNF α 活性变化。结果表明 T 组 TNF α 活性较 P 组有明显降低($P < 0.05$),但高于正常对照组($P < 0.05$)。检测各组 AM 核内 NF- κ B 表达的结果显示,P 组大鼠 AM NF- κ B 的表达较 T 组显著增加。提示应用 TLCK 可抑制 NF- κ B 的表达,进而减少了炎症细胞因子的过度表达。由此可见 AHNP 大鼠全身应用 TLCK 可获得与离体细胞水平相同的实验结果。

肺泡灌洗液中 BALF 蛋白含量和肺组织 MPO 活性是反映肺损伤的重要指标^[5]。本研究显示 P 组大鼠这两个指标均明显高于正常对照组,提示有肺损伤;应用 TLCK 干预后则明显降低。表明 TLCK 可以减轻 AHNP 所致的肺损伤。TLCK 干预 P 组大鼠的 7 d 生存率也显著高于不干预组。提示 TLCK 对 AHNP 大鼠肺损伤有确切的保护作用。本研究形态学结果也证实了上述结论。

7 d 生存率结果显示,应用 5,10,20 μ g/kg 剂量 TLCK 干预后的 AHNP 大鼠生存率均有提高,说明这三种剂量均在有效干预范围内,但以 10 μ g/kg 效果最佳。而预防应用 TLCK 后,其生存率与未干预组无统计学差异,说明 TLCK 无预防作用因为先期入血的 TLCK 即被机体所消耗。即时给药与 30 min 后给药均有显著效果,表明 TLCK 在牛磺胆酸钠诱导的 AHNP 的早期可以有效地预防 AHNP 所致急性肺损伤,而其中又以即时给药的时间为佳。

综上所述,本研究结果表明 TLCK 对 AHNP 肺损伤有保护作用;其机制可能是通过抑制 AM NF- κ B 的活化进而减少 TNF α 等炎症介质的过度表达,减少炎性细胞的聚集及活化从而减轻对肺脏的损害。

参考文献:

- [1] 程石,宋茂民,史敬东.核因子 kappa B 活化对急性坏死性胰腺炎肺泡巨噬细胞炎症介质的影响及意义[J].中华肝胆外科杂志,2006,12(11):764-766.
- [2] Petra PH, Cohen W, Shaw EN. Isolation and characterization of the alkylated histidine from TLCK inhibited trypsin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1965, 21(6):612-618.
- [3] Mattace Raso G, Esposito E, Iacono A, et al. Leptin induces nitric oxide synthase type II in C6 glioma cells. Role for nuclear factor-kappaB in hormone effect[J]. Neurosci Lett, 2006, 396(2):121-126.
- [4] Hietaranta AJ, Saluja AK, Bhagat L, et al. Relationship between NF-kappaB and trypsinogen activation in rat pancreas

- after supramaximal caerulein stimulation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 280(1):388-395.
- [5] 程石,何三光,张佳林.肺泡巨噬细胞活化在急性坏死性胰腺炎大鼠肺损伤中的作用[J].中华外科杂志,2002,40(8):609-612.
- [6] Sato K, Taniguchi T, Suzuki M, et al. Dual role of NF-kappaB in apoptosis of THP-1 cells during treatment with etoposide and lipopolysaccharide[J]. Leuk Res, 2004, 28(1):63-69.
- [7] 程石,宋茂民,史敬东.氯化钇对急性坏死性胰腺炎肺泡巨噬细胞分泌炎症介质的影响[J].中国普通外科杂志,2006,15(11):836-839.
- [8] 程石,杨彬,闫文貌,等.抗 TNF α 治疗对重症急性胰腺炎肺损伤 NF- κ B 信号通路的影响[J].中国普通外科杂志,2008,17(3):219-223.

文章编号:1005-6947(2008)11-1101-01

· 病案报告 ·

乳腺大汗腺癌 1 例

王洪江,罗海峰,牟国煜,李克军,王忠裕

(大连医科大学附属第一医院 普通外科,辽宁 大连 116011)

关键词:乳腺肿瘤;汗腺癌;病例报告

中图分类号:R 737.9

文献标识码:D

患者 女性 53 岁。因体检发现左乳无痛性肿物 1 d 入院。既往无乳腺疾患史,家族中无类似病史。体检:左乳 10~11 点距乳头 2~3 cm 处可触及 1.0 cm × 1.0 cm 肿物,质硬,无压痛,边界清,与皮肤及胸肌无粘连,乳头无溢液,皮肤无桔皮样改变和局部凹陷,同侧腋下未触及肿大淋巴结。血 CEA 1.21 ng/mL, CA153 8.76 U/mL。乳腺钼靶报告提示乳腺高密度肿块影,无毛刺及钙化。术前诊断为左乳腺增生症,不除外乳腺癌。连硬麻醉下行左乳腺肿物切除,大体标本见肿块约 1.5 cm × 1.5 cm,质硬,边界清,有完整的包膜,与周围组织无粘连,剖面灰红,实性伴有少许出血坏死。冷冻病理切片报告提示乳腺上皮高度增生,腺上皮增生呈腺泡样;胞浆嗜酸,呈大汗腺样形态,异型明显,不除外大汗腺癌。术后病理诊断为乳腺癌,再次连硬麻醉下行左乳癌改良根治术,痊愈出院。术后病理报告:乳腺大汗腺癌,切除乳腺标本中无癌残留,左腋下淋巴转移 0/12。

讨论 乳腺大汗腺癌(apocrine carcinoma of the breast)是乳癌浸润性特殊癌中的一种罕见的乳腺恶性肿瘤,发生率约占乳癌患者的 1%,占外科

手术者的 5/10 万,也有报道约占乳癌的 0.4%~4%。发病率不同与诊断标准中大汗腺型细胞所占的比例不尽相同有关^[1],国内仅有个例报告。

乳腺大汗腺癌来源于乳腺大汗腺的具有分化潜能的储备细胞,主要由大汗腺(顶泌汗腺)型细胞构成的恶性肿瘤,在正常情况下可分化成上皮细胞,或肌上皮细胞,分化成其他各种形态,因此乳腺大汗腺癌是化生癌的一种特殊形式^[2-3]。

临床表现为乳腺内质硬,不规则,表面有结节感的肿物,发生在乳腺外上象限者居多,无压痛,与皮肤及胸肌无粘连,多数伴有同侧腋窝淋巴结转移,与乳腺癌的临床表现差别不大。大汗腺癌发展相对缓慢,主要经淋巴转移,而血运转移较少,有明显复发倾向。

超声图像上与其他类型乳腺癌不易区分,但在肿块内部见双线样管壁结构回声时,应高度怀疑为大汗腺癌^[4]。乳腺钼靶可见高密度肿块影,并无特征性表现。

由于本病罕见,诊断主要依赖病理检查,组织学多数为导管型,也可为小叶型。本病的病理特征是癌细胞大,胞浆丰富,含有细小颗粒,嗜酸性,核圆形,核仁大而红,细胞多,呈腺泡状或腺癌样排列,间质多含黏液样物质^[1]。免疫表型特征约 50% 瘤细胞表达 CEA 阳性, bcl-2 阴性, c-erbB-2 亦有较高阳性表达,不表达 S-100 蛋白;75% 的大汗腺癌 GCDP-15 阳性;性激素受体 AR 阳性、ER 和 PR 阴性是大汗腺细胞有别

于其他乳腺病变的特征性免疫表型^[5-6]。

由于大汗腺癌的恶性程度较高,针对其淋巴转移较早,发展较快的特点,术式以标准根治术或改良根治术为宜,手术应尽早实施。放疗和化疗及内分泌治疗的报道较少。乳腺大汗腺癌愈后较好,10 年生存率达 40% 左右^[3]。

参考文献

- [1] 龚西翰. 乳腺大汗腺癌[J]. 临床与实验病理学杂志,2001,17(1):75-76.
- [2] 阎秀. 化生性乳腺癌[J]. 中国肿瘤临床,1998,25(9):688-690.
- [3] 王晓利,杨华,柴克勤. 乳腺大汗腺癌 1 例[J]. 罕少疾病杂志,2001,8(3):47-48.
- [4] 张艳华,李洁冰,王雷. 乳腺大汗腺癌超声表现 1 例[J]. 中华超声影像学杂志,2005 年,14(11):846.
- [5] Selim AG, Wells CA. Immunocytochemical localization of androgen receptor metaplasia and apocrine adenosis of breast: relation to oestrogen and progesterone receptors[J]. J Clin Pathol, 1999, 52(11):838-841.
- [6] 邵牧民,孟刚,龚西翰. 乳腺大汗腺癌的形态学与免疫表型特征[J]. 临床与实验病理学杂志,2005,21(1):14-19.

收稿日期:2008-10-07。

作者简介:王洪江,男,大连医科大学附属第一医院教授,主要从事乳腺、胆道、胰腺方面的研究。

通讯作者:王洪江 E-mail:hwjwang@dlmedu.edu.cn