

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.024

临床研究的选题和设计思路

Ideas and design of clinical research

王树玲, 方军, 马丹, 柏愚(第二军医大学长海医院 消化内科, 上海 200433)

[摘要] 临床医生如何在繁重的临床工作中兼顾科研一直是一个难题,其实在临床工作中有许多可供研究的临床课题,临床医生应该从临床遇到的问题中寻找科研选题,努力寻找答案以解决这些问题。临床医生应该牢记科研的目的是为了使患者从研究中真正获得益处,因此只要贴近临床,从临床诊疗过程中发现问题及提出问题、最终解决问题,就可以进行有价值的临床研究。总之,临床工作与临床科研并不矛盾,正确的科研思维,有助于临床医生更好地总结经验、探究规律、提高疗效及最终造福患者。希望“大处着眼、小处着手,勤于思考、善于反思、精于总结”这20个字对临床医生做好科研工作能够有所帮助。笔者以自己的切身经验着重介绍临床研究的选题和设计思路,包括开展个案报道、回顾性病例系列研究、诊断性试验(指标诊断和症状诊断)和随机对照试验等一系列有临床价值的研究。

[关键词] 临床研究;选题;设计思路;个案报道;回顾性病例系列研究;诊断性试验;随机对照试验

[中图分类号] N31; R181.3⁺2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)01-0140-05

临床医生面对科研工作常有许多误区,如认为临床与科研不可兼得,其实临床医生只要对临床工作不断反思、不断寻找没有标准答案的临床问题,就可能让这些问题成为有价值的临床课题。临床医生不要把临床科研复杂化,只要对现有的临床诊疗工作所存在的一点不足或缺陷进行些许的改进或完善,就是一项有意义的研究课题。因此,只要善于观察、发现和提炼,就可以把日常的琐碎工作转化为科研的素材。笔者以自己的切身经验介绍在临床实践中如何将临床工作与临床科研有机结合,开展个案报道、回顾性病例系列研究、诊断性试验、随机对照试验等一系列有临床价值的研究,撰写高质量的临床论文并发表于专业领域的国际权威名刊,做到临床和科研两者兼顾。

1 如何选题和确立研究思路

作为在综合性医院工作的医生,除临床工作外,还需要进行科研工作以获得各种晋升或者提高的机会。平时常可看到有各种各样介绍临床论文撰写技巧的讲座和文章,可是实际上临床论文首先要有“idea”,也就是科研的思路或者想法,然后付诸实施,研究结束后对结果进行总结才能形成论文,因此临床论文是临床研究的结果,并非凭空而来。有一个很常见的误区,那就是认为临床工作与科研不可兼得。的确,让临床医生从繁重的临床工作中抽出时间去实验室做基础研究,会让许多临床医生觉得心有余而力不足,而他们常常忽略了自己身边最宝

贵的资源,即临床病例。国内的许多医院并不缺少病源资料,但是医生缺乏对临床科研的敏感性,对临床数据和资料的收集做得并不好,许多非常好的资料在无意中都丢失了。如何才能提高临床医生对临床科研的敏感性呢?这需要临床医生对自己的工作进行不断地反思,不停地发现临床中那些模棱两可、没有标准答案的问题,然后深入思考,寻找目前已知的研究证据,对这些研究进行评估,进一步探索那些未知的领域,从这个角度说,每一个临床问题都可能成为一项有意义的临床研究。另外一个常见的误区就是临床医生认为那些发表在《新英格兰医学杂志》、《柳叶刀》等杂志上的临床研究高不可攀,自己可能一辈子都没有机会发表一篇类似的研究文章。其实临床医生不要把临床科研想得太过复杂,并不一定需要做出惊天动地的大规模研究,也不需要提出新的医学理论,只要对现有的临床诊疗工作所存在的不足或缺陷进行些许的改进,就是一项有临床意义的研究课题。因此,只要临床医生善于观察和

[基金项目] 上海市青年科技启明星计划(A类)基金资助项目(No. 14QA1404800)。Project supported by the Rising-Star Program(A type) Foundation of Shanghai (No. 14QA1404800)

[作者简介] 王树玲(1990-),女,山东省青州市人,硕士生,主要从事结肠疾病的基础和临床研究,E-mail:wangshuling0000@126.com;方军(1980-),男,湖北省仙桃市人,博士生,主治医师,主要从事胆胰疾病、胃肠疾病的内镜诊治研究,E-mail:xhfangjun@163.com

[通信作者] 柏愚(BAI Yu, corresponding author), E-mail:baiyu1998@hotmail.com

发现,即使只是一点点和别人不同的见解和想法,把它提炼出来,就是临床科研的“idea”,这样就可以把每天的医疗工作转换为科研的素材,其中很重要的一点就是要有一颗好奇心,要多看多问多思考。

2 个案报道

首先从最基本的个案报道(case report)说起,有人认为个案报道是豆腐块,小文章,不值一写。其实在临床工作遇到的有趣病例常让临床医生终身难忘,而且这些少见或罕见病例可以时刻提醒医生患者临床病情的复杂多变。个案报道在医学的发展中有着其独特的重要性,比如1981年美国疾病防治中心(CDC)报道洛杉矶出现5例不明原因的卡氏肺囊虫肺炎患者,后来才知道这是关于艾滋病最早的临床报道。而2005年度诺贝尔医学奖颁发给发现幽门螺旋杆菌的两位澳大利亚学者Marshall和Warren,其实这篇诺贝尔奖级别的临床研究,最初也是以Letters to the Editor的短篇报道形式发表在《柳叶刀》杂志上。

临床医生在总结个案时应注意,除了强调其少见性或罕见性以外,还需要介绍病例的经验教训。几年前,笔者接诊了一位老年女性患者,因突发中上腹痛伴呕吐入院,血常规和血淀粉酶检查怀疑急性胰腺炎,患者在另一家三甲医院经CT检查已明确诊断为急性胰腺炎伴胰周渗出,经过对症治疗患者的病情很快稳定。为了明确急性胰腺炎的病因,进行磁共振胰胆管成像(MRCP)检查显示有胆总管结石,于是对患者做了内镜逆行胰胆管造影(ERCP)取石手术,胆总管结石被完全取出。可是患者的腹痛症状在取石后并无缓解,同时还出现了腰背部疼痛,查体发现中上腹部有深压痛,患者的心率110次/min,由于担心ERCP术后并发症,立即复查了胰腺增强CT,结果发现胰头部有一个低密度病变,随后的超声内镜(EUS)-细针穿刺(FNA)+病理检查确诊患者的低密度病变是胰腺导管腺癌。由于患者高龄,家属并未接受手术治疗而是选择了出院保守治疗。这个病例给了笔者不少的经验教训,如果没有对患者进行全面而仔细的查体,而是把患者的腹痛当作ERCP术后正常的胃肠道反应让其出院,难以想象数月之后患者在外院查出胰腺癌甚至远处转移后,会不会对笔者医院当初漏诊胰腺癌产生想法?那么为什么在外院近期的CT检查中没有发现胰腺癌的迹象?在查阅文献之后才发现,其实类似的情况既往已经在文献中有过报道,很有可能是由于患者同时存在的急性胰腺炎导致的大量渗出遮盖

了胰腺癌的病灶,而且外院的CT并非薄层CT,对于较小的占位性病变有可能漏诊。从这个病例中,可以总结出:尽管一元论在临床工作中有着重要的价值,但是当患者的治疗转归与预期不符时应反思当初的诊断,任何的理论都要与临床实际相结合。笔者把这个病例进行总结后投到内镜领域的权威杂志*Endoscopy*,随后很快就被该杂志接受发表^[1],其中一个重要原因就是在这个并非极其少见的病例中所包含的教育价值(educational point)。

3 回顾性病例系列研究

除了个案报道,回顾性病例系列(retrospective case series)研究也是较为常见的一类临床研究。这类研究的优势在于收集资料相对容易,但是由于此类研究的客观性相对较差,受研究者的主观因素等各方面影响较大,因此此类研究论文也很容易被拒稿,大多数最终发表在对研究的创新性要求不高的低影响力杂志上。对于这类研究要客观承认研究设计上天然的缺陷;不能夸大研究的结果,重要的是找出研究的特点(如样本量大/人群特别/观察指标特殊),不要追求面面俱到,然后突出一点或数点,全文围绕这几处特点来写。例如笔者硕士研究生阶段的研究论文就是一项关于急性胰腺炎临床诊疗的全国多中心调查,尽管总共有超过6000例患者的临床数据,可是由于这是回顾性研究,在创新性上有所欠缺,因此笔者把研究重点放在其中的重症胰腺炎患者,并把关注点放在病因与病死率这两个以前较少有人探讨的问题上。经过对数据的分析,发现在各种病因中,特发性重症胰腺炎的病死率最高,而病死率与年龄没有明确关系。这项研究是来自中国的最大样本量的临床观察,因此笔者将这项研究论文投稿到胰腺专业的杂志*Pancreas*,经过一次修改后顺利发表^[2]。

为了克服回顾性病例系列研究的缺陷,应该通过合理的科研设计,进行前瞻性研究,才能提供更有说服力的研究结论。这需要临床医生广泛地阅读相关文献,掌握本领域的研究进展,避免重复他人的研究;可以通过对文献的复习,发现目前研究中所存在的缺陷和不足,对前人的研究做出改进,设计出合乎自身所处临床环境的课题。例如笔者在出门诊时常有患者拿着基本正常的上消化道内镜检查报告反复多次就诊,而不少需要复查和随访的患者,比如溃疡或者间质瘤、上皮内瘤变的患者却没有定期来复查内镜检查,有时候患者会抱怨医生在内镜检查前没有解释清楚内镜检查的目的和意义,以及可能带来

的不适,部分患者对内镜检查反应过大,埋怨医生不告诉他有无痛内镜检查。那么为什么患者对内镜操作有如此多的疑惑?消化科医生在内镜检查前和患者有什么交流?带着这个疑问,笔者和另外4位内镜中心的医生设计了一项横断面调查,对所有接受上消化道内镜检查的患者进行为期2个月前瞻性调查,记录患者的年龄、性别、内镜检查项目、患者对内镜检查的满意度、是否在术前有知情同意、知情同意是由谁负责完成及内镜操作的并发症等内容。调查结果发现,研究中没有出现任何严重并发症,但是在这1303例患者中,四分之一的内镜操作没有任何形式的知情同意告知,而这些没有获得知情同意告知的患者对内镜检查的不满意率明显增加。可见,尽管普通诊断性内镜操作非常安全,内镜操作之前的知情同意告知却存在很多的不足,很多患者完全不清楚内镜检查的过程、意义和风险,在这种情况下患者怎么能够对整个诊疗过程感到满意?这项调查虽然简单,却是国内首个针对消化内镜操作知情同意的调研报道,最后发表在 *Digestion* 杂志上^[3]。

4 诊断性试验

4.1 指标诊断

诊断性试验(diagnostic trial)也是与临床工作密切相关的一类研究。有一段时间笔者在门诊常遇到一些男性患者体检查出CA125等肿瘤标志物(“癌标”)异常,患者对于“癌标”这个词非常恐惧,大多数患者需要进行胃镜、肠镜、CT、MRI甚至PET-CT检查以排除肿瘤,这样不仅会加重医疗负担,而且会给患者及其家属带来精神上的压力。CA125是妇科肿瘤的标志物,因此过去绝大部分CA125的研究与妇科疾病相关,很少单独针对男性患者进行研究。为了探索CA125在男性消化系统疾病中的诊断价值,了解其是否可用于预测消化系统恶性肿瘤,笔者开展了一项前瞻性诊断性试验。把连续3个月内在长海医院消化内科住院的男性患者纳入本研究,研究内容包括患者的年龄、症状、最终诊断情况及血清CA125水平,以及CA125诊断恶性消化系统肿瘤中的敏感性、特异性、阴性预测值、阳性预测值、阴性似然比与阳性似然比。研究结果表明,在有消化系统疾病但没有浆膜腔积液的男性患者中,CA125水平在良性消化系统疾病中高于恶性消化系统肿瘤,CA125对消化系统恶性肿瘤诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阳性似然比均明显低于其对浆膜腔积液的诊断准确性。由此可见,在男性患者中,CA125升高对浆膜腔积液的诊断价值要远高于对消化系统

恶性肿瘤的诊断价值。这项诊断性试验回答了一个在临床中很常见却一直没有明确答案的问题,也就是男性患者检出CA125升高到底有何临床意义?从笔者的研究结果可以清楚地看到:男性患者通过常规检测CA125以筛查消化系统恶性肿瘤的价值极小,因此不建议在常规体检中对男性进行CA125的检测。当男性患者的CA125水平明显升高时,临床医生需高度警惕患者存在浆膜腔积液的可能。这一研究结果为临床医生诊疗CA125升高的男性患者提供了可靠依据,可以减少不必要的医疗资源浪费。这项临床研究看似简单,却关注了一个没有明确答案的临床问题,文章最后发表于肿瘤专业的 *Tumour Biology* 杂志^[4]。

4.2 症状诊断

大多数情况下医生在临床工作中会根据“常规”进行诊疗,其实如果对这些“常规”方案进行反思,我们就会发现有很多的“常规”方案并没有高质量研究证据的支持。记得几年前,笔者做胃镜检查时诊断了一例12岁的胃食管恶性肿瘤患者,随后的腹部CT后发现肝已有了多发转移灶,患者没有机会手术。笔者当时就想,现在发现的肿瘤大多数已经是晚期,如该患者早期就表现出一些报警症状,比如说吞咽困难、体质量下降或者黑便等,医生若能早期给他做内镜检查,或许能早期发现他的癌症。同样,笔者发现门诊就诊的患者中,很多患者都有消化不良症状,对这些患者不希望漏诊恶性肿瘤,因此会建议那些没有做过内镜检查的患者先做胃镜,然后再根据胃镜的检查结果来判断是否需要进一步处理。但是有许多患者,尤其是年轻人,一方面是由于对内镜检查的恐惧,另一方面他们除了轻微的腹痛或者腹胀外也无特别的症状,因此很多患者不愿意做内镜检查。国外的“临床指南”也认为上消化道恶性肿瘤患者大多无报警症状,所以这些患者不做内镜检查也就算了。但是有了前面那个12岁胃食管恶性肿瘤患者的经验后,笔者觉得单纯依靠报警症状来建议患者是否应该做内镜检查似乎并不太准确,但是如果让每个患者都去做内镜检查,肯定会增加内镜室很多无谓的工作量,因为毕竟绝大多数患者是没有癌症的。那么如何才能更有效地利用好内镜资源,在有限的检查人群中尽可能多地发现恶性肿瘤患者呢?上消化道恶性肿瘤患者中有多少是有报警症状的?报警症状到底对预测上消化道恶性肿瘤的准确性有多大?带着这些问题,笔者详细检索了

该领域的文献,发现在 2006 年的 *Gastroenterology* 上发表过美国学者的一项系统评价,包括了 15 项临床研究共计 57 363 例患者,结果显示报警症状对预测上消化道恶性肿瘤的作用有限;但是笔者发现这篇报道中所入选的 15 项研究其临床异质性极大,导致各项研究所获得的报警症状对预测上消化道恶性肿瘤的敏感性和特异性差异较大。同时,由于这些临床研究中发现的上消化道恶性肿瘤的绝对数量较小,难以进行进一步的统计学分析;还有,这些既往的研究报道主要来自于欧美国家,几乎没有其他地区或者国家的临床研究报道。与欧美国家不同,中国的幽门螺旋杆菌感染率和上消化道恶性肿瘤发生率比较高,这些欧美国家的研究结论能否直接应用于我国的临床实践值得进一步研究。因此笔者决定对此问题做进一步的探索。幸运的是,在长海医院内镜中心运行着一个非常大的数据库,里面有每个内镜检查患者的年龄、性别、就诊原因、内镜下表现以及病理活检的结果等相关资料。笔者用了近半年的时间收集了近 10 年累计超过 10 万例患者内镜检查资料,将这些患者按照年龄分组,运用临床流行病学的统计学方法,采用有临床价值的观察指标,将患者的临床症状与最后的病理结果进行比较,结果发现绝大多数的报警症状与患者是否存在恶性肿瘤之间没有明确的关联性,也就是说,依赖临床症状来指导患者是否需要内镜检查并不可靠,这完全颠覆了传统的“症状不重就不用做胃镜检查”的观念。由于这项研究样本量大,采用的统计学指标很有说服力,而且探讨了一个在临床实践中容易被忽略的重要问题,因此该研究结果最终发表在消化病专业最好的杂志之一的 *Gut* 上^[5]。

5 随机对照试验

当前的临床实践更加强调高质量临床证据,我们以前更多强调手术、技术及操作本身,而常常忽略了临床研究。在临床研究中,证据力度最高的是随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。在有可能的情况下,临床医生应该充分利用临床资源开展此类研究,向国内外同行展示中国临床医生研究成果,让国外医学界也可以听到来自中国的声音。例如 ERCP 是诊治胰腺、胆道疾病的重要手段,但 ERCP 操作可能导致并发症,包括急性胰腺炎、消化道出血、感染,甚至胃肠道穿孔等严重不良事件。在所有的 ERCP 并发症中,ERCP 术后胰腺炎最常见。

ERCP 术后胰腺炎大多为轻症胰腺炎,经过保守治疗后即可治愈;但是有少数为重症胰腺炎,可能会遗留后遗症,甚至导致患者死亡。因此,如何降低 ERCP 术后胰腺炎的发生率一直是消化内镜领域的研究热点之一。在过去的十多年中,大量的临床研究证实多种药物(包括别嘌醇、糖皮质激素等)均无法有效降低 ERCP 术后胰腺炎的发生率。在临床实践中,生长抑素可强效抑制胰腺分泌,已经广泛用于急性胰腺炎的治疗,但是在预防 ERCP 术后胰腺炎的效果方面,临床研究结论的差异较大。笔者对生长抑素预防 ERCP 术后胰腺炎的临床研究进行系统评价后发现,既往研究存在一定的方法学缺陷,如样本量较小、研究人群混杂、观察的研究终点不一致等,因此目前尚不清楚生长抑素是否可以有效预防 ERCP 术后胰腺炎。为了明确生长抑素对预防 ERCP 术后胰腺炎的确切效果,由中华医学会消化内镜学分会主任委员李兆申教授牵头,全国 11 家三级甲等医院的消化科共同开展了这项随机对照研究。

本研究采用分层随机,随机数字表由第二军医大学临床流行病学与循证医学中心使用计算机程序随机生成。在样本量计算方面,根据既往研究中 ERCP 术后胰腺炎的发生率(8%左右),估算若将发生率降至 3% 左右,共需要 870 例患者才能达到 90% 的统计效能。在研究期间,11 家医院共筛选了 908 例患者,其中 8 例由于各种原因未能完成研究,因此最终 900 例患者纳入全分析集。两组患者的平均年龄、体质量指数等基线情况相似。研究期间共出现 52 例(5.8%) ERCP 术后胰腺炎,其中对照组 34 例(7.5%),而试验组为 18 例(4.0%),两组间的差异有统计学意义($P=0.03$);对可能的混杂因素进行校正分析后发现,生长抑素仍可显著降低 ERCP 术后胰腺炎的发生率($P=0.026$)。共 73 例患者出现 ERCP 术后高淀粉酶血症:对照组 46 例,试验组 27 例,两组间的差异同样有统计学意义($P=0.03$)。

药物预防 ERCP 术后胰腺炎的效果一直存在争议,早期的很多药物在临床前试验中有良好的预防价值,但在随后的随机对照试验中往往无法获得预期的效果,包括生长抑素的临床研究结论的差异也极大。通过对文献的系统评价和复习,笔者推测造成这种差异的原因可能如下:(1)既往发表的 RCT 中,部分存在一定的方法学缺陷,导致其结果的可信度较低;(2)从样本量角度考虑,超过一半的研究样本量较小,而根据既往研究结果估算,一项研究需要至少 652 例患者才能有足够的统计效能来明确生长

抑素的效果。但是以往的研究极少有如此大的样本量,这在统计学上容易导致Ⅱ类错误的发生,即生长抑素可降低 ERCP 术后胰腺炎发生率,但由于样本量小而得出了阴性结果;这可能就是部分研究显示 ERCP 术后胰腺炎发生率虽有下降,却没有统计学意义的原因。当然,笔者的这项研究也存在一定的缺陷,包括没有采用安慰剂作为对照,以及只研究了一种给药途径的效果等。不过总体而言,这项大样本、多中心、随机对照试验证实术前预防性使用生长抑素可以显著降低 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症的发生率。最终这项研究文章发表在欧洲消化内镜学会的官方期刊 *Endoscopy*^[6],编辑部还配发述评以及邀请笔者录制视频对这项研究进行介绍。

回顾这项随机对照试验的全过程,有一些值得与同道分享的经验和教训。首先,这项研究从构思到完成发表耗时近 5 年,各个研究中心在此期间虽然经历了多次人员的调整,但因为前期经过多次讨论制定的研究方案比较成熟,因此各中心仍然高效地完成了研究;其次,目前国际上的主流杂志基本都要求干预性临床试验在开始前先进行注册,因此笔者在着手该项研究前在 *ClinicalTrials.gov* 进行了注册,这也保证了该研究有机会发表在内镜领域的权威杂志 *Endoscopy*;再次,为了保证研究的高质量,笔者在确定研究方案时,提前与统计学专家讨论了样本量的估计,并对研究的方法学进行了多次修改,直到符合随机对照临床试验报告的规范,即 CONSORT 标准(Consolidated Standards of Reporting Trials),这也让稿件在投出之后,没有审稿人提出方法学方面的严重问题;最后,在准备进行临床试验之前,一定要对该课题的相关文献进行全面的检索和复习。以本研究为例,虽然以前已经有多项类似 RCT 报道发表,但是这些报道或多或少都有一些值得改进的地方,因此在对既往研究进行总结之后,笔者制定出符合我国临床实际、相对简便又具有可操作性的研究方案,这为研究的顺利完成奠定了良好的基础。

6 结 语

综上,笔者觉得,上述临床研究给医生的最大启示在于:(1)临床科研的关键在于临床医生的思路。作为一名临床医生,应该保持一颗好奇心,在临床工作中多问几个为什么?要善于发现临床工作中的疑点,不要轻易地放过那些自己无

法回答的问题,因为这些疑点和暂时无法回答的问题都是科研“idea”的来源,而“idea”正是临床研究的首要因素;(2)笔者完成的很多临床研究都并未借助高精尖的设备和仪器,因此在临床研究课题的选择上不一定一味追求复杂深奥的研究内容,而应该以能解决临床问题为原则,步骤简单、合理分析有时可使研究结论更明确;(3)临床医生应该勇于质疑和挑战现成的结论,永远不要轻易地完全相信他人的工作,必须尊重研究结果,让数据说话。如果过分迷信欧美学者的研究结论,缺乏批判性思考的独立精神,那么这些研究也是难以完成的。总之,作为临床医生,在自己身边有着很多没有现成答案的临床问题值得去研究;只要善于发现、敢于质疑、精心设计、合理分析,就可以写出优秀的研究工作论文并发表在相关的权威杂志上。

[参 考 文 献]

- [1] BAI Y, GAO J, WANG Y F, et al. Occult pancreatic head cancer in the setting of gallstone and common bile duct stones complicated by acute pancreatitis [J]. *Endoscopy*, 2008, 40(Suppl 2): E207-208. DOI: 10.1055/s-2008-1077455.
- [2] BAI Y, LIU Y, JIA L, et al. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality on 1 976 patients [J]. *Pancreas*, 2007, 35(3): 232-237. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3180654d20.
- [3] BAI Y, GAO J, YANG Y, et al. A multicenter prospective survey on informed consent for gastrointestinal endoscopy in China [J]. *Digestion*, 2007, 76(3/4): 203-206. DOI: 10.1159/000112647.
- [4] ZHU X, ZHOU W, CHEN Y, et al. High serum carbohydrate antigen 125 concentration can predict serous effusion but not gastrointestinal malignancy in male patients [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5129-5135. DOI: 10.1007/s13277-014-1625-6.
- [5] BAI Y, LI Z S, ZOU D W, et al. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of helicobacter pylori infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102 665 patients from 1996 to 2006 [J]. *Gut*, 2010, 59(6): 722-728. DOI: 10.1136/gut.2009.192401.
- [6] BAI Y, REN X, ZHANG X F, et al. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2015, 47(5): 415-420. DOI: 10.1055/s-0034-1391227.

[收稿日期] 2016-01-02

[修回日期] 2016-01-15

[本文编辑] 党瑞山