

改良胆胰转流术对GK大鼠的长期降糖效果

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏

背景资料

十二指肠改道术 (duodenal-jejunal bypass, DJB) 可以改善GK大鼠的血糖已是不争的事实, 而胆胰转流术 (new billiopancreatic diversion, NBPd) 仅转流胆胰液而没有旷置肠管, 同样能够改善GK大鼠血糖, 其机制尚不明确且NBPd远期效果未知。

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏, 福建医科大学附属第一医院肝胆胰外科 福建省福州市 350005

张斌, 医师, 主要从事糖尿病的外科治疗及肝胆胰外科相关疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81341024
福建省自然科学基金资助项目, No. 2014J01312
福建省卫计委中青年骨干人才培养重点基金资助项目, No. 2014-ZQN-20-17
福建医科大学教授发展基金资助项目, No. JS14020

作者贡献分布: 本课题由翁山耕设计; 张斌与翁山耕撰写; 研究过程由张斌、何洪兴、冯苏及徐常国共同完成; 数据分析由张斌与何洪兴完成; 本论文写作由张斌完成。

通讯作者: 翁山耕, 教授, 350005, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院肝胆胰外科. shangeng@sina.com
电话: 0591-87982087

收稿日期: 2016-01-31
修回日期: 2016-03-07
接受日期: 2016-03-15
在线出版日期: 2016-04-18

Long-term effects of a new billiopancreatic diversion surgery on plasma glucose in Goto-Kakizaki rats

Bin Zhang, Shan-Geng Weng, Hong-Xing He, Chang-Guo Xu, Su Feng

Bin Zhang, Shan-Geng Weng, Hong-Xing He, Chang-Guo Xu, Su Feng, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81341024; Fujian Provincial Natural Science Foundation, No. 2014J01312; Fujian Province Development Planning Commission Personnel Key Fund for Training Distinguished Middle-aged and Young Talents, No. 2014-ZQN-20-17; Fujian Medical University Professor Development Fund, No. JS14020

Correspondence to: Shan-Geng Weng, Professor, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. shangeng@sina.com

Received: 2016-01-31
Revised: 2016-03-07
Accepted: 2016-03-15
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To observe the effects of a new billiopancreatic diversion (NBPd) surgery and duodenal-jejunal bypass (DJB) on plasma glucose and blood lipids in Goto-Kakizaki (GK) rats, and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS: Thirty rats were randomly divided into an NBPd group, a DJB group and a sham operation group. Body weight, plasma glucose and blood lipids were measured before and after surgery. Morphology of islet cells was observed 48 weeks after surgery.

RESULTS: One week after surgery, random plasma glucose level decreased from $9.729 \text{ mmol/L} \pm 0.652 \text{ mmol/L}$ to $17.743 \text{ mmol/L} \pm 3.734 \text{ mmol/L}$ in the NBPd group, from $9.367 \text{ mmol/L} \pm 1.118 \text{ mmol/L}$ to $16.500 \text{ mmol/L} \pm 3.272 \text{ mmol/L}$ in the DJB group, and both were significantly lower than those in the sham operation group. Twenty-four weeks after surgery, random plasma glucose level rose to $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$ in the NBPd group. However, random plasma glucose level was still maintained at $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$ in the DJB group, which was significantly lower than those in the NBPd

同行评议者

李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

and sham-operation groups. Forty-eight weeks after surgery, the number of islet cells in the DJB group was more than those in the other two groups.

CONCLUSION: Both NBPD and DJB can decrease plasma glucose in GK rats in the early stage after surgery, but long-term effect of NBPD is not satisfactory. Biliopancreatic diversion may be an important factor in early stage. Changes in the digestive tract may be the most important factor involved in the surgical treatment of type 2 diabetes.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Goto-Kakizaki rats; Duodenal-jejunal bypass surgery; New biliopancreatic diversion; Glucose tolerance; Islet cells

Zhang B, Weng SG, He HX, Xu CG, Feng S. Long-term effects of a new biliopancreatic diversion surgery on plasma glucose in Goto-Kakizaki rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1658-1663 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1658.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1658>

摘要

目的: 观察改良胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)和十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)对GK大鼠的血糖、血脂的长期影响,并探讨其可能的降糖机制。

方法: 将30只12周龄♂ SPF级GK大鼠随机分为3组,每组10只,分别行DJB、NBPD组和假手术。检测手术前后体质量、血糖、血脂等水平,观察术后48 wk胰岛细胞形态。

结果: 与本组术前1 wk随机血糖相比,术后1 wk NBPD和DJB组大鼠随机血糖下降($9.729 \text{ mmol/L} \pm 0.652 \text{ mmol/L}$ vs $17.743 \text{ mmol/L} \pm 3.734 \text{ mmol/L}$, $9.367 \text{ mmol/L} \pm 1.118 \text{ mmol/L}$ vs $16.500 \text{ mmol/L} \pm 3.272 \text{ mmol/L}$)。术后24 wk, NBPD组大鼠血糖升至 $18.043 \text{ mmol/L} \pm 6.970 \text{ mmol/L}$,与假手术组相比差异无统计学意义,而DJB组大鼠随机血糖 $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$,明显低于假手术组及NPBD组。术后48 wk, DJB组大鼠胰岛细胞数量较NBPD组和假手术组明显增多。

结论: NBPD及DJB术后早期均能明显降低GK大鼠血糖,但NBPD术后长期降糖效果

不佳。这可能是术后早期胆胰液转流影响了GK大鼠消化吸收功能,造成血糖降低。远期肠道功能代偿,而NBPD并无肠道旷置,从而造成血糖回升。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: GK大鼠; 十二指肠改道术; 改良胆胰转流术; 糖耐量; 胰岛细胞

核心提示: 胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)和十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)早期均有降糖效果,但DJB的远期降糖效果明显优于NBPD。我们认为,由于DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个甘油三酯吸收的主要部位,术后脂类吸收较前减少,改善了胰岛素的敏感性,减少胰岛细胞的破坏,使胰岛素的分泌增加,从而改善血糖。

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏. 改良胆胰转流术对GK大鼠的长期降糖效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1658-1663 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1658.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1658>

0 引言

外科治疗2型糖尿病的效果已得到大量临床及基础实验的证实^[1-3],但其机制仍不明确。在我们先前的研究^[4]中证实,仅转流胆胰液而不旷置肠道的改良胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)可以改善GK大鼠的血糖,但目前仍缺乏对其降糖效果的长期观察及机制的研究。因此,我们设计这一课题,对GK大鼠行十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)及NBPD,长期观察手术前后GK大鼠的血糖、血脂变化情况以及术后大鼠胰岛细胞数量,探讨手术降糖可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 10周龄SPF级♂ GK大鼠30只,体质量300-320 g/只,饲养于福建医科大学实验动物中心屏障系统内,12 h明暗变化,适应环境2 wk,动物自由进饮,喂食5%脂肪的饲料,20-25 g/d。

1.2 方法

1.2.1 分组手术: 30只大鼠随机分为NBPD组, DJB组和假手术组,每组10只。NBPD: 将胆肠汇合点处肠管切断约1 cm,将近端及远端的

同行评价

本研究通过对GK大鼠行DJB及NBPD,长期观察手术前后GK大鼠的血糖、血脂变化情况,具有探索性价值。

表 1 各组大鼠手术前后空腹体质量 (mean ± SD, g)

时间	DJB组	NBPD组	假手术组
术前1 wk	316.683 ± 6.576	331.771 ± 15.993	340.557 ± 16.031
术后6 wk	323.383 ± 7.345 ^a	343.786 ± 14.562	355.657 ± 18.615
术后12 wk	354.850 ± 12.622	369.343 ± 19.432	373.357 ± 19.686
术后24 wk	362.433 ± 15.367	378.200 ± 21.949	384.429 ± 19.963
术后48 wk	399.967 ± 36.860	402.143 ± 39.533	421.457 ± 37.479

^a*P* < 0.05 vs 假手术组. NBPD: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

十二指肠吻合, 并将切断的1 cm胆肠汇合点段肠管一端封闭, 另一端与距Trize韧带远端20 cm处肠管行端侧吻合术^[5]. DJB: 幽门下0.5 cm处切断肠管, 远端封闭; 将Trize韧带远端10 cm处空肠切断, 远端空肠与近端的十二指肠吻合, 近端空肠与Trize韧带远端20 cm处空肠吻合^[6]. 假手术: 幽门下0.5 cm处切断十二指肠后原位吻合^[7]. 体质量检测: 术前1 wk和术后第1、6、12、24、48周, 大鼠隔夜禁食, 电子秤称质量. 1.2.2 血糖、血脂及胰岛细胞的检测: 术前1 wk和术后第1、4、8、12、24周, 大鼠隔夜禁食, 尾部取血, 使用微量血糖仪检测空腹血糖, 相同周数时测自由进食状态下随机血糖. 术前1 wk及术后第6、12、24、48周, 大鼠正常饮食, 内眦静脉取血, 测血清甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇、游离脂肪酸含量(福建医科大学附属第一医院检验科). 术后第48周, 取大鼠胰腺组织, 免疫组织化学法观察胰岛细胞数量.

统计学处理 数据以mean ± SD表示, 使用SPSS17.0统计软件分析, 采用*F*检验, *t*检验等进行统计学处理. *P* < 0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 体质量及血糖 术后6 wk, DJB组大鼠体质量较假手术组低(323.383 g ± 7.345 g vs 355.657 g ± 18.615 g), 差异具有统计学意义(*P* < 0.05). 术后48 wk, 3组大鼠在体质量及空腹血糖上, 组间差异无统计学意义. 与本组术前1 wk随机血糖相比, 术后1 wk NBPD和DJB组大鼠随机血糖分别下降(9.729 mmol/L ± 0.652 mmol/L vs 17.743 mmol/L ± 3.734 mmol/L)、(9.367 mmol/L ± 1.118 mmol/L vs 16.500 mmol/L ± 3.272 mmol/L). 与假手术组术后1 wk血糖值相比, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05). 术后24 wk, NBPD组大鼠随机血糖升至18.043 mmol/L ± 6.970 mmol/L, 与假

手术组相比, 差异无统计学意义. 而DJB组大鼠随机血糖14.233 mmol/L ± 2.759 mmol/L, 与假手术组及NBPD组相比, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05)(表1, 2).

2.2 餐后各项指标检测结果 术后48 wk, 假手术组和NBPD组游离脂肪酸分别升至883.833 μEq/L ± 460.493 μEq/L和511.167 μEq/L ± 246.515 μEq/L. DJB组游离脂肪酸降至347.167 μEq/L ± 129.685 μEq/L, 与假手术组相比, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)(图1A). 术后6 wk, DJB组和BPD组大鼠餐后胆固醇分别降至2.040 mmol/L ± 0.264 mmol/L和1.938 mmol/L ± 0.310 mmol/L, 二者与假手术组相比, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05); 术后第48 wk, DJB组大鼠餐后胆固醇降至1.337 mmol/L ± 0.511 mmol/L, 与假手术组及术前相比, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05). NBPD组大鼠餐后胆固醇水平升至3.233 mmol/L ± 0.922 mmol/L, 与假手术组相比, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05)(图1B). 术后48 wk, DJB组餐后TG降至0.863 mmol/L ± 0.325 mmol/L, NBPD组及假手术组大鼠餐后TG分别升至1.552 mmol/L ± 0.463 mmol/L和3.460 mmol/L ± 1.078 mmol/L. DJB组与其他两组相比, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)(图1C).

2.3 胰岛细胞及肠道形态学变化 术后48 wk, DJB组胰岛细胞与其他2组相比, 数量增多, 差异具有统计学意义. DJB组大鼠胃肠吻合口及空肠管直径5.0 mm ± 0.2 mm, 十二指肠及上段空肠萎缩明显, 直径2.0 mm ± 0.4 mm, 肠肠吻合口直径3.0 mm ± 0.3 mm; NBPD组十二指肠段肠管明显扩张, 直径6.0 mm ± 0.4 mm, 胆肠吻合口扩张, 直径4.0 mm ± 0.2 mm(图2, 3).

3 讨论

DJB可以改善GK大鼠的血糖已是不争的事实^[8-10],

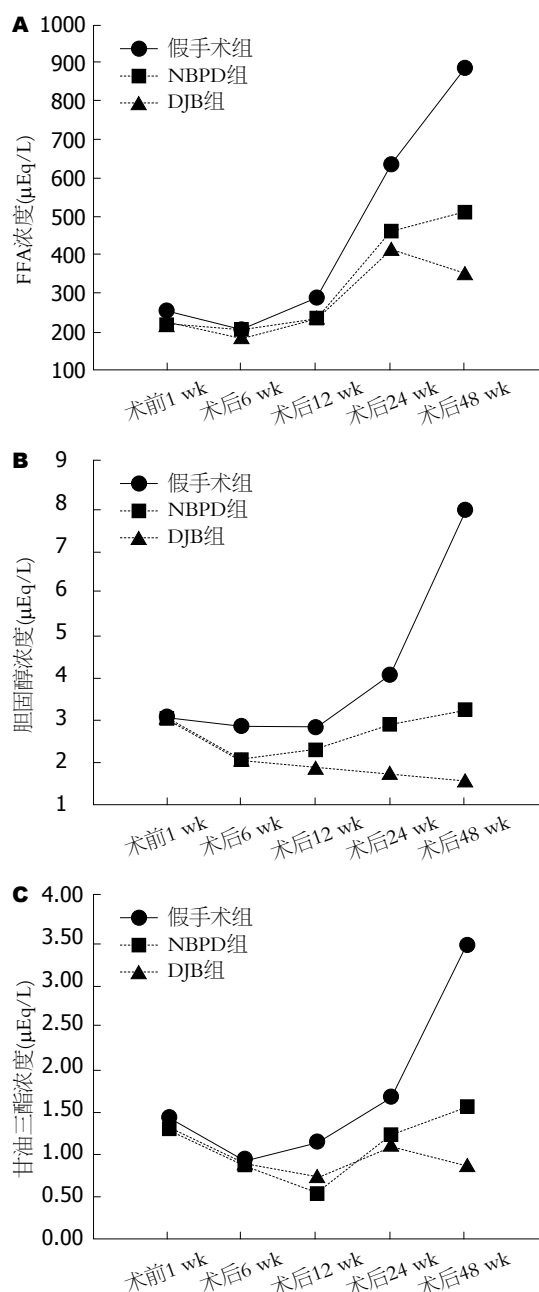


图 1 3组大鼠手术前后指标检测. A: 3组大鼠手术前后餐后FFA变化; B: 3组大鼠手术前后餐后胆固醇变化; C: 3组大鼠手术前后餐后TG变化. FFA: 游离脂肪酸; NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

而NBDP仅转流胆胰液而没有旷置肠管, 同样能够改善GK大鼠血糖^[4,6], 其机制尚不明确且NBDP远期效果未知.

本实验结果中, 术后1 wk起NBDP组和DJB组大鼠随机血糖即得到明显改善. 但是, 从术后第12周开始, NBDP组大鼠随机血糖回升, 至术后第48周时, 与假手术组无差异, 而DJB组大鼠始终波动于12 mmol/L上下, 在第48周时明显低于NBDP组及假手术组. 由此可见,

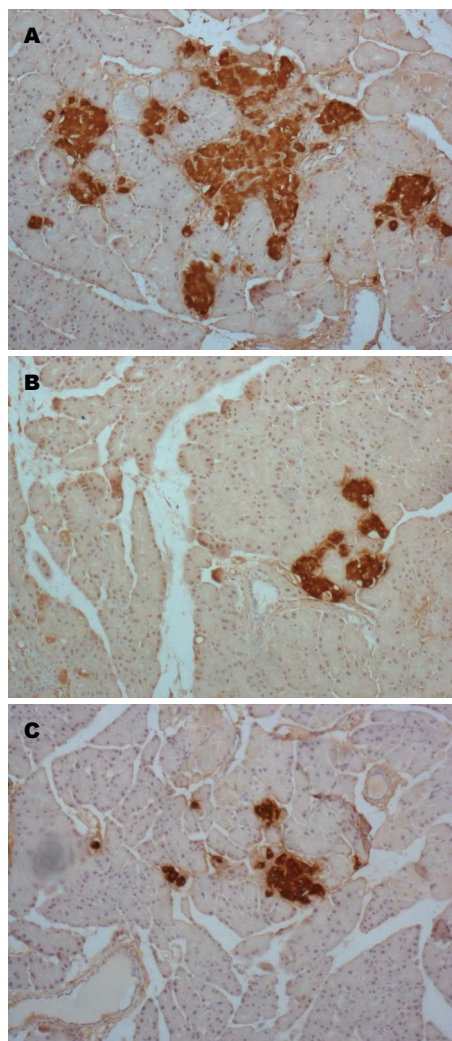


图 2 3组大鼠术后胰岛细胞免疫组织化学图($\times 200$). A: DJB组; B: NBDP组; C: 假手术组. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

NBDP早期能够改善GK大鼠血糖, 但远期效果不佳. 对比NBDP与DJB术式, 主要区别在于NBDP仅转流胆胰液而没有旷置肠管. NBDP早期能够改善GK大鼠血糖, 我们推测是胆胰液的转流起到了关键作用. 胆胰液作为最重要的消化液, 转流后必然影响食物的消化吸收, 因此术后第1周开始至术后第12周, NBDP组和DJB组大鼠血糖明显下降. 随着术后大鼠消化吸收功能的恢复和代偿, NBDP并无旷置肠管, 而吻合口周围肠管明显变粗, 可能使大鼠对食物的消化吸收恢复正常, 从而导致血糖回升. DJB组术后十二指肠及近端空肠旷置, 且血糖一直维持在低水平, 说明该段肠管的旷置对血糖的改善起了重要作用.

胰岛素抵抗和胰岛素分泌的相对不足是2型糖尿病的重要特点之一, 2型糖尿病患者常

表 2 各组大鼠术前及术后血糖值 (mean ± SD, mmol/L)

时间	DJB组		NBDP组		假手术组	
	空腹血糖	随机血糖	空腹血糖	随机血糖	空腹血糖	随机血糖
术前1 wk	6.533 ± 0.473	16.500 ± 3.272	6.950 ± 0.602	17.743 ± 3.734	6.200 ± 0.210	16.771 ± 1.660
术后1 wk	6.167 ± 0.306	9.367 ± 1.118 ^{ac}	6.033 ± 0.489	9.729 ± 0.652 ^{ac}	5.800 ± 0.593	14.471 ± 2.531
术后4 wk	7.167 ± 0.635	10.250 ± 1.973 ^{ac}	6.317 ± 0.700	9.986 ± 1.573 ^{ac}	6.250 ± 0.599	16.714 ± 1.753
术后8 wk	6.933 ± 0.586	11.733 ± 1.498 ^{ac}	6.200 ± 0.660	12.443 ± 3.028 ^{ac}	6.633 ± 0.403	15.800 ± 2.643
术后12 wk	6.733 ± 0.702	12.850 ± 3.100 ^{ac}	6.217 ± 0.741	14.643 ± 4.387	6.667 ± 1.140	16.671 ± 3.303
术后24 wk	7.033 ± 0.643	14.233 ± 2.759 ^{ac}	6.400 ± 1.123	18.043 ± 6.970	5.100 ± 0.420	21.443 ± 2.140
术后48 wk	—	12.150 ± 4.786	—	18.986 ± 5.036	—	17.871 ± 5.161

^a*P*<0.05 vs 术前; ^c*P*<0.05 vs 假手术组. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

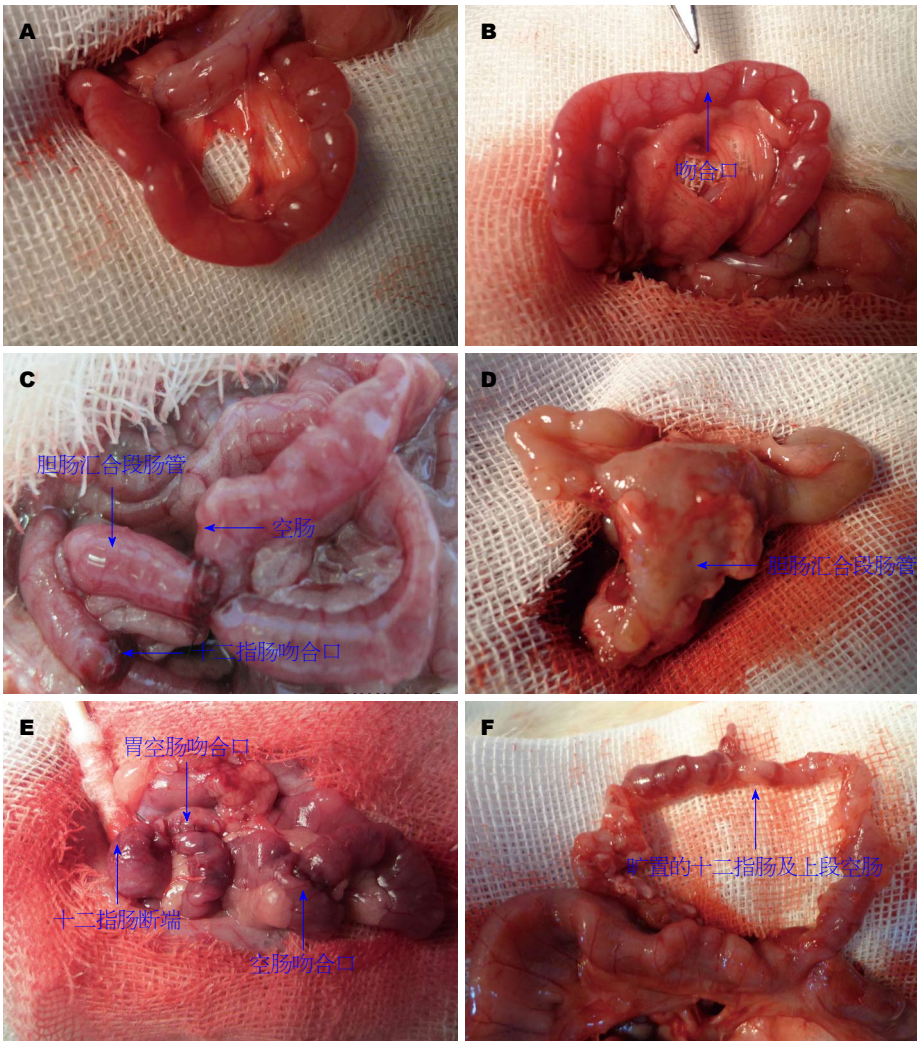


图 3 3组大鼠术后48 wk与手术时肠道形态学图. A: 假手术组术中; B: 假手术组术后48 wk; C: NBDP组术中; D: NBDP组术后48 wk; E: DJB组术中; F: DJB组术后48 wk. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

合并有脂代谢紊乱, TG作为体内含量最多的脂类, 其含量增高与胰岛素抵抗密切相关, 且持续的高血脂会破坏胰岛细胞, 损害其分泌功能^[11-14]. 食物中的TG大约有30%在口腔及胃中

被消化, 余下的70%与十二指肠和空肠的胆汁结合, 并在胰脂肪酶的作用下消化和吸收, 在体内重新合成TG储存^[15]. 本实验结果显示, 术后12 wk NBDP组和DJB组大鼠餐后TG水平明

显低于术前及假手术组. 术后48 wk NBDP组大鼠TG水平虽然低于假手术组, 但高于DJB组大鼠. 术后48 wk, NBDP组大鼠胆肠吻合口处肠管明显增粗. 我们推测其原因可能是: NBDP和DJB术后, 胆胰液的转流影响了TG的消化吸收, 造成术后早期TG水平下降. 由于NBDP并没有旷置十二指肠和近端空肠, 该段肠管是TG的主要吸收部位, 因此术后随着肠道功能恢复, 对TG水平吸收逐渐升高, 导致TG水平升高. 而DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个TG的主要吸收部位, 因此术后TG水平较NBDP组和假手术组明显下降, 且随着时间的增加, TG水平并无升高. 此外, 在术后第48周, DJB组大鼠的胰岛细胞数量显著多于NBDP组和假手术组, 而其余2组胰岛细胞数量无明显差异. 因此, DJB术后, TG水平的降低, 改善了胰岛素敏感性, 同时, 较低的血脂水平减少了对胰岛细胞的破坏, 使胰岛素分泌增加, 最终导致血糖降低. 而NBDP术后, 随着肠道功能的代偿、恢复, 使得血脂升高, 胰岛素敏感性的降低, 且胰岛细胞的破坏并未得到改善, 从而导致远期降糖效果不佳.

总之, NBDP和DJB早期均有降糖效果, 但DJB的远期降糖效果明显优于NBDP. 我们认为, 由于DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个TG吸收的主要部位, 术后脂类吸收较前减少, 改善了胰岛素的敏感性, 减少胰岛细胞的破坏, 使胰岛素的分泌增加, 从而改善血糖. 而NBDP仅转流胆胰液并未旷置肠管, 术后早期降糖效果明显, 但随着肠道消化吸收功能的代偿、恢复, 使得血脂、血糖的吸收增加, 导致血糖回升. 因此, 消化吸收功能的改变可能是外科手术治疗2型糖尿病的重要因素之一.

4 参考文献

- 1 Peluso L, Vanek VW. Efficacy of gastric bypass in the treatment of obesity-related comorbidities. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 22-28 [PMID: 17242451 DOI: 10.1177/011542650702200122]
- 2 Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 628-642 [PMID: 21480973 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x]
- 3 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识. *中华糖尿病杂志* 2011; 3: 205-208
- 4 Weng SG, Zhang B, Feng S, Xu CG, Lin CZ. Effects of modified biliopancreatic diversion on glucose tolerance of GK rats. *Obes Surg* 2013; 23: 522-530 [PMID: 23207830 DOI: 10.1007/s11695-012-0830-x]
- 5 Weng SG. Modified biliopancreatic diversion for GK rats: a proposal for a simpler technique and mechanism research. *Obes Surg* 2012; 22: 997-998 [PMID: 22477054 DOI: 10.1007/s11695-012-0638-8]
- 6 Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239: 1-11 [PMID: 14685093 DOI: 10.1097/01.sla.0000102989.54824.fc]
- 7 翁山耕, 张斌, 刘赵琪, 石铮. 改良胃旁路术对GK大鼠的降糖作用及其机制. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3778-3781
- 8 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 367-370
- 9 Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, Camastra S, Bellini R, Berta RD, Ferrannini E. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1372-E1379 [PMID: 21778221 DOI: 10.1210/jc.2011-0446]
- 10 Araujo AC, Bonfleur ML, Balbo SL, Ribeiro RA, de Freitas AC. Duodenal-jejunal bypass surgery enhances glucose tolerance and beta-cell function in Western diet obese rats. *Obes Surg* 2012; 22: 819-826 [PMID: 22411572 DOI: 10.1007/s11695-012-0630-3]
- 11 Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36: 232-240 [PMID: 15925013 DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.01.005]
- 12 Kim DS, Jeong SK, Kim HR, Kim DS, Chae SW, Chae HJ. Effects of triglyceride on ER stress and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 140-145 [PMID: 17868644]
- 13 陆再英, 钟南山. 内科学(第七版). 北京: 人民卫生出版社 2008; 770-773
- 14 Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54: 10-18 [PMID: 20871975 DOI: 10.1007/s00125-010-1896-4]
- 15 Pan X, Hussain MM. Gut triglyceride production. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 727-735 [PMID: 21989069]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

