

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016年2月18日 第24卷 第5期 (Volume 24 Number 5)



# 5/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

## 目次

2016年2月18日 第24卷 第5期 (总第517期)

## 述评

- 657 胰十二指肠切除术中血管损伤的原因及防治措施  
管小青, 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 吴际生
- 664 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义  
邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进

## 基础研究

- 670 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用  
郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵
- 678 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响  
马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁

## 临床研究

- 686 上皮细胞间质化预测胰腺癌预后的价值  
马睿锐, 贡海兵, 龚健, 徐彬

## 文献综述

- 692 非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展  
穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君
- 699 原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展  
韦进香, 唐映梅
- 706 食物主要成分与动物肠道微生物组成及其代谢的关系  
刘艺端, 余凯凡, 朱伟云
- 714 精准放射治疗技术在直肠癌的临床应用  
赵文斌, 丘敏敏, 文碧秀
- 722 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制  
杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷

## 研究快报

- 731 胶原纤维在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化  
姜雅坤, 李三强, 卢华杰, 尚付梅, 李倩倩, 侯松林, 白晓洁, 潘勇阳

## 目次

- 737 肝癌细胞外泌体的分离与鉴定  
陈加贵, 邓敬桓, 何敏

### 临床经验

- 744 腹腔镜治疗食管裂孔疝术后吞咽困难的比较  
赵凯, 李朝霞, 陈震, 孙向宇
- 749 食管胃前壁吻合联合幽门成形在早期贲门癌术中的临床体会  
聂蓬, 马海涛, 王吉红, 苏发德
- 754 幽门螺杆菌感染对血清及胃组织核组蛋白2/nesfatin-1表达的影响  
张帅庆, 田宇彬, 孙桂荣, 丁雪丽, 宋文, 刘思良
- 759 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后  
王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞
- 765 上消化道黏膜下肿瘤的诊治和随访  
常琳琳, 张开光, 张明黎, 宋继中, 王业涛, 王巧民, 解丽, 吴正祥
- 775 非酒精性脂肪肝患者Hcy水平与C-IMT预测心血管病风险的相关性  
王仁萍, 郭佳佳, 王伟, 刘洁, 张媛媛
- 782 肝脏Wilson病的临床病理特征  
延永琴, 郑智勇, 曾德华, 刘庆宏, 朱育连, 郑巧灵, 曲利娟
- 790 失代偿期肝硬化患者SAAG、PA、PTA水平与肝功能分期及预后的关系  
黄雪, 刘传苗, 赵守松, 赵久法, 高春明, 徐葵花
- 796 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比  
吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全
- 801 早期结直肠癌局部切除与根治性术后生存比较  
曹益晟, 葛海燕
- 808 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访  
韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏
- 815 针灸治疗1330例单纯性肥胖病并发高脂血症的疗效  
王鸣, 刘志诚, 徐斌

### 病例报告

- 821 以间断发热伴发育迟缓为首表现的儿童克罗恩病1例报告及文献复习  
张阳, 李伟华, 吕宜光

## 附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2016年国内国际会议预告

## 志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 705 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
721 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
743 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
753 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
764 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
781 《世界华人消化杂志》栏目设置  
789 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
795 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 223800, 江苏省宿迁市宿城区黄河南路138号, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科. 江苏省重点学科带头人, 主攻胃肠外科疾病的诊治, 且颇有建树. 2006年以来, 获得江苏省科技厅自然科学基金课题、江苏省卫生厅资助课题、宿迁市科技局社会发展支撑课题共6项; 共在中华级、国家级及省级专业杂志上发表论文100余篇; 获得江苏省新技术引进奖一等奖1项、二等奖1项, 江苏省宿迁市人民政府科技进步奖一、二、三等奖12项, 江苏省有突出贡献中青年专家.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2016-02-18

原刊名 新消化病学杂志

## 期刊名称

世界华人消化杂志

## 国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

## 主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

## 编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

## 出版

百世登出版集团有限公司

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

## 制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

## 定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

**EDITORIAL**

- 657 Reasons and preventive measures for vascular damage in pancreaticoduodenectomy

*Guan XQ, Zheng XX, Wu J, Gu SC, Wu JS*

- 664 Signification of intestinal lactase in diagnosis and treatment of infantile diarrhea

*Deng YL, Shu L, Liu YJ, Tan ZJ*

**BASIC RESEARCH**

- 670 Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma

*Zheng X, Gao S, Hua HQ, Yang AZ, Qin SK*

- 678 Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice

*Ma N, Zhao MH, Li LJ, Li Z, Zhou LW, Feng BS*

**CLINICAL RESEARCH**

- 686 Relationship between epithelial to mesenchymal transition and prognosis in pancreatic cancer

*Ma RR, Gong HB, Gong J, Xu B*

**REVIEW**

- 692 Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress

*Mu J, Wang QG, Wang XQ, Cheng FF, Li CX, Lian YJ*

- 699 Primary biliary cirrhosis and natural immunity

*Wei JX, Tang YM*

- 706 Impact of macronutrients on gut microbiota

*Liu YD, Yu KF, Zhu WY*

- 714 Clinical application of precise radiotherapy in rectal cancer

*Zhao WB, Qiu MM, Wen BX*

- 722 Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer

*Yang FX, Wang YX, Lu YH, Yang DZ, Tang DQ, Fan XL*

**RAPID COMMUNICATION**

- 731 Changes of collagen fibers in development of alcoholic liver injury

*Jiang YK, Li SQ, Lu HJ, Shang FM, Li QQ, Hou SL, Bai XJ, Pan YY*

737 Isolation and identification of exosomes of hepatocellular carcinoma cells

*Chen JG, Deng JH, He M*

**CLINICAL PRACTICE**

744 Comparison of dysphagia incidence after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication for hiatal hernia repair

*Zhao K, Li ZX, Chen Z, Sun XY*

749 Esophagogastric anterior wall anastomosis combined with pyloroplasty after surgery for early cardia cancer

*Nie P, Ma HT, Wang JH, Su FD*

754 Impact of *Helicobacter pylori* infection on serum and gastric tissue nucleobindin 2/nesfatin-1 levels

*Zhang SQ, Tian ZB, Sun GR, Ding XL, Song W, Liu SL*

759 Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer

*Wang B, Song LJ, Niu PY, Li WL, Liu QC, Fan QX*

765 Therapy and follow-up of upper gastrointestinal subepithelial lesions

*Chang LL, Zhang KG, Zhang ML, Song JZ, Wang YT, Wang QM, Xie L, Wu ZX*

775 Correlation between homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in patients with nonalcoholic steatohepatitis

*Wang RP, Guo JJ, Wang W, Liu J, Zhang YY*

782 Clinicopathologic features of Wilson disease of the liver

*Yan YQ, Zheng ZY, Zeng DH, Liu QH, Zhu YL, Zheng QL, Qu LJ*

790 Relationship between levels of serum-ascites albumin gradient, serum prealbumin and prothrombin activity and grade of liver function and prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis

*Huang X, Liu CM, Zhao SS, Zhao JF, Gao CM, Xu KH*

796 Efficacy of endoscopic therapy vs drug therapy in peptic ulcer bleeding with an adherent blood clot

*Wu HZ, Yuan HF, Huang S, Lei LM, Lai YQ*

801 Survival after local excision or radical resection for early-stage colorectal cancer

*Cao YS, Ge HY*

808 Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects

*Han F, Ji ZZ, Jin X, Wan L, Cai CX, Chen YP, Chen HY, Chen MF, Yang NM*

815 Efficacy of acupuncture for simple obesity complicated with hyperlipidaemia: Analysis of 1330 cases

*Wang M, Liu ZC, Xu B*

**CASE REPORT**

821 Intermittent fever and developmental retardation as initial manifestations in a pediatric Crohn's disease patient: A case report and literature review

*Zhang Y, Li WH, Lv YG*

**APPENDIX** I – V Instructions to authors  
 I Calendar of meetings and events in 2016

**ACKNOWLEDGMENT** I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

**COVER** Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qing Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian People’s Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group (Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), 138 Huanghe South Road, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

**Indexed/Abstracted by** Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE** Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** February 18, 2016

**NAME OF JOURNAL**  
*World Chinese Journal of Digestology*

**ISSN**  
 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

**EDITOR-IN-CHIEF**  
**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People’s Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi’an Jiaotong University, Xi’an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People’s Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People’s Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

**EDITORIAL OFFICE**  
 Peng Guo, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
 Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
 Telephone: +86-10-59080035 13901166126  
 Fax: +86-10-85381893  
 E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

**PUBLISHER**  
 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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

**PRODUCTION CENTER**  
 Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
 Telephone: +86-10-85381892  
 Fax: +86-10-85381893

**PRINT SUBSCRIPTION**  
 RMB 90.67 Yuan for each issue  
 RMB 3264 Yuan for one year

**COPYRIGHT**  
 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

**SPECIAL STATEMENT**  
 All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**  
 Full instructions are available online at [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏

### 背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染在目前得到越来越多关注, 众多的研究、共识推荐治疗 *H. pylori* 的益处。目前共识意见推荐的方案的 *H. pylori* 根除率愈来愈低, 这不但给治疗带来困难, 也增加了患者的负担, 导致医疗资源的浪费。如何避免和克服耐药, 提高根除率成为当前临床工作中较为棘手的问题。

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 浙江省嘉兴市第一医院消化科 浙江省嘉兴市 314000

杨宁敏, 杭州致远医学检验所 浙江省杭州市 310009

韩丰, 主治医师, 主要从事幽门螺杆菌治疗的研究。

浙江省省市共建医学扶植重点建设学科计划基金资助项目, No. GJJX010-002  
嘉兴市科技计划基金资助项目, No. 2013AY21055

作者贡献分布: 韩丰与冀子中对此文所作贡献均等; 此课题由韩丰与冀子中设计; 研究过程由韩丰、冀子中、金夏、万里、蔡陈效、陈一鹏、陈红亚、陈敏芳及杨宁敏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由杨宁敏提供; 数据分析由韩丰与冀子中完成; 本论文写作由韩丰与冀子中完成。

通讯作者: 冀子中, 主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 浙江省嘉兴市第一医院消化科。  
13505733400@163.com  
电话: 13505733400

收稿日期: 2015-12-18  
修回日期: 2016-01-06  
接受日期: 2016-01-11  
在线出版日期: 2016-02-18

### Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects

Feng Han, Zi-Zhong Ji, Xia Jin, Li Wan, Chen-Xiao Cai, Yi-Peng Chen, Hong-Ya Chen, Min-Fang Chen, Ning-Min Yang

Feng Han, Zi-Zhong Ji, Xia Jin, Li Wan, Chen-Xiao Cai, Yi-Peng Chen, Hong-Ya Chen, Min-Fang Chen, Department of Gastroenterology, 1<sup>st</sup> Hospital of Jiaxing City, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Ning-Min Yang, Hangzhou Zhiyuan Medical Laboratory, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial and Municipal

Joint Fund for Building Key Medical Disciplines, No. GJJX010-002; Science and Technology Project of Jiaxing, No. 2013AY21055

Correspondence to: Zi-Zhong Ji, Chief Physician, Department of Gastroenterology, 1<sup>st</sup> Hospital of Jiaxing City, 1882 Zhonghuan South Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 13505733400@163.com

Received: 2015-12-18

Revised: 2016-01-06

Accepted: 2016-01-11

Published online: 2016-02-18

### Abstract

**AIM:** To evaluate and compare the clinical efficacy of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) treatment based on antimicrobial susceptibility testing and common first-line treatment.

**METHODS:** Two gastric mucosa biopsies were taken from patients undergoing gastroscopy, one for histopathological and histological staining, and the other for *H. pylori* isolation, culture and identification. Cases that were positive for both culture and staining were included into a treatment group, and those staining positive only were included into a control group. The treatment group were treated based on antimicrobial susceptibility testing, and the control group were treated with standard first-line therapies. Both groups were treated for 10 d and *H. pylori* examination (bacterial culture, histological staining or <sup>14</sup>C-Urea breath test) was conducted 4 wk after therapy. *H. pylori* was considered eradicated when one of the three examinations had negative results.

**RESULTS:** In this study, 4680 cases were

### 同行评议者

牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科

included into the treatment group and 3505 cases were included into the control group. In the treatment group, quadruple therapy containing two most sensitive antibiotics was applied. In the control group, common quadruple therapy was used. Finally, *H. pylori* eradication rate was evaluated, which was significantly higher in the treatment group (91.18%) than in the control group (73.07%) ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** *H. pylori* treatment based on antimicrobial susceptibility testing is significantly superior to common first-line therapy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Antimicrobial susceptibility testing; Eradication rate; Clinical efficacy

Han F, Ji ZZ, Jin X, Wan L, Cai CX, Chen YP, Chen HY, Chen MF, Yang NM. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(5): 808-814 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/808.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.808>

## 摘要

**目的:** 在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的患者中, 根据药物敏感试验选择治疗方案与常规一线治疗方案进行临床疗效优劣的随访。

**方法:** 在浙江省嘉兴市第一医院内镜室行胃镜检查的患者中, 胃镜检查时取材标本2块, 分别送检常规组织病理学检查及组织切片染色检测及*H. pylori*的分离、培养、鉴定: 其中*H. pylori*培养结果阳性的纳入治疗组, 仅组织切片染色检测*H. pylori*阳性纳入对照组。治疗组根据药敏试验结果治疗10 d, 对照组根据标准一线治疗方案治疗10 d。治疗结束4 wk后的患者进行复查, 任选一种复查方式(*H. pylori*培养或组织切片染色或<sup>14</sup>C呼气试验), 三项之一阴性者可判断*H. pylori*根除。

**结果:** *H. pylori*培养结果阳性的纳入治疗组( $n = 4680$ ), 仅组织切片染色检测*H. pylori*阳性纳入对照组( $n = 3505$ )。治疗组根据药敏试验结果选用2种敏感度最高值抗生素

参与的四联疗法治疗, 对照组选用常规四联疗法, 治疗结束4 wk后复查评估根除率。最终, 治疗组的根除率为91.18%, 比对照组根除率73.07%高, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 依据*H. pylori*的药物敏感试验选择的治疗方案明显优于标准一线治疗方案。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 药物敏感试验; 根除率; 临床疗效

**核心提示:** 由于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)耐药性的变异, 且对抗生素的耐药还存在不同国家、不同地区、不同人群中抗生素的耐药性差异较大的特点。通过本实验了解本地区的*H. pylori*耐药水平等变化, 并反映本地区根据经验治疗和个体化治疗间的疗效差距。

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏. 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访. *世界华人消化杂志* 2016; 24(5): 808-814 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/808.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.808>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的发现, 在改变了对人类慢性活动性胃炎、消化性溃疡和胃癌发生机制认识的同时, 也改变了*H. pylori*感染相关疾病(包括消化系统疾病和其他胃肠道外相关疾病)的治疗面貌, 使大量的曾被认为是不易治愈的疾病随着*H. pylori*的根除而根治。与此同时, 随着*H. pylori*的细菌学变迁以及抗生素的广泛使用导致耐药性的增加, 特别是在近20年间, *H. pylori*对抗生素耐药种类和耐药性水平的巨大变化, 临床用药的指导思想也在发生着根本的变化<sup>[1-3]</sup>。

目前共识意见推荐的标准一线方案的*H. pylori*根除率愈来愈低, 这不但给临床治疗带来困难, 也增加了患者的负担, 导致医疗资源极大的浪费。如何避免和克服耐药, 成功根除*H. pylori*成为当前临床工作中较为棘手的问题。在前期研究基础上, 我们有理由认为*H. pylori*的药物敏感试验不但有助于了解*H. pylori*对抗生素的耐药现状, 且能掌握抗生素的敏感率, 避免盲目用药, 有效节约有限的医

## ■ 研究前沿

*H. pylori*药物敏感试验的推荐, 参考收集数据可评估本地区的感染状况。

### ■ 相关报道

刘文忠等认为不同国家或地区的*H. pylori*耐药率、药物可获得性、经济条件等存在差异, 因此根除方案的选择应根据各地不同情况, 基于药敏试验结果治疗和经经验治疗是抗感染治疗的两种基本策略。定期监测人群抗菌药物耐药率, 可为经验治疗抗菌药物的选择提供依据; 是否实施基于药敏试验结果的个体化治疗, 很大程度上取决于经验治疗的成功率。

疗资源, 大大提高*H. pylori*的根除率。本研究旨在通过比较基于*H. pylori*药物敏感试验的*H. pylori*治疗与标准一线经验性*H. pylori*治疗两者根除率的差异, 为本地区临床医生选择合适的治疗方案提供依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 标本取自2011-01/2013-12在嘉兴市第一医院内镜室接受胃镜检查的患者, 检查前告知患者需承担*H. pylori*培养及鉴定、药敏试验费用且需等待检查结果后方能进一步治疗, 征得患者同意后取材标本。取材标本共14778例, 其中男性7081例, 女性7697例, 年龄18-90岁, 平均年龄47.69岁。胃镜下于胃窦小弯侧距幽门5.0 cm处0.5 cm区域内取材标本共2块, 第1块放入甲醛固定液器皿中, 送病理科, 进行常规病理检查及组织切片染色检测*H. pylori*。第2块放入*H. pylori*增菌液试管, 旋紧盖口, 24 h内送达实验室, 将*H. pylori*分离, 使用英国OXOID公司生产的药敏纸片以Kirby-Baner药敏纸片法进行药物敏感试验。

### 1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*培养及鉴定、药敏试验: 采用Kirby-Baner药敏纸片法, 对分离到的*H. pylori*菌株进行药物敏感试验。抗生素选用甲硝唑、阿莫西林、克拉霉素、呋喃唑酮、庆大霉素及左氧氟沙星。各种药物的纸片药物含量分别为: 庆大霉素10 g, 阿莫西林10 g, 甲硝唑50 g, 呋喃唑酮50 g, 克拉霉素15 g, 左氧氟沙星5 g。结果判定: 将细菌调至 $6 \times 10^7$  CFU/mL菌悬液, 涂布在酪蛋白绵羊血平板上, 贴上药敏纸片, 放入微需氧袋, 35 °C培养3-4 d后, 测量抑菌环大小。抑菌环直径 $\leq 7$  mm耐药,  $> 7$  mm为敏感, 抑菌环越大, 敏感度越高。

1.2.2 治疗组依据药敏试验进行抗*H. pylori*治疗: 对*H. pylori*培养阳性患者进行抗*H. pylori*治疗。方案: 质子泵抑制剂(标准剂量)+2种敏感度最高值抗生素+铋剂(标准剂量)10 d。复查前要求隔离饮食。

1.2.3 对照组的选择: 对组织切片染色检测*H. pylori*阳性但*H. pylori*培养阴性患者依据《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(2012-04·井冈山)<sup>[4]</sup>的标准一线治疗方案进行抗*H. pylori*治疗。方案: 质子泵抑制剂(标准剂量)+阿莫西林(1.0 g, 2次/d)+左氧氟沙星(0.2 g,

2次/d)或克拉霉素(0.5 g, 2次/d)或呋喃唑酮(0.1 g, 2次/d)+铋剂(标准剂量)10 d。青霉素过敏者使用质子泵抑制剂(标准剂量)+克拉霉素(0.5 g, 2次/d)+呋喃唑酮(0.1 g, 2次/d)或左氧氟沙星(0.2 g, 2次/d)+铋剂(标准剂量)10 d。复查前要求隔离饮食。

1.2.4 抗*H. pylori*治疗病例的随访: 对抗*H. pylori*治疗结束4 wk的患者进行复查, 任选一种复查方式(*H. pylori*培养或组织切片染色或<sup>14</sup>C呼气试验), 三项之一阴性者可判断*H. pylori*根除。

统计学处理 所有数据使用SPSS17.0软件建立编辑和统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 采用*t*检验; 等级资料采用秩和检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 标本一般资料 14778例胃镜检查标本中组织切片染色检测*H. pylori*阳性共8325例, 占56.33%(8325/14778), 其中*H. pylori*培养阳性4537例, 占54.50%(4537/8325), *H. pylori*培养阴性3788例, 占45.50%(3788/8325)。 *H. pylori*培养阳性共5152例, 占34.86%(5152/14778), 其中组织切片染色检测*H. pylori*阴性615例, 占11.94%(615/5152)。 将*H. pylori*培养阳性患者(包括组织切片染色检测阳性、阴性患者)纳入治疗组, 其中未在浙江省嘉兴市第一医院治疗失联394例, 在浙江省嘉兴市第一医院治疗后失联78例, 共4680例纳入治疗组。 将组织切片染色检测*H. pylori*阳性但*H. pylori*培养阴性患者纳入对照组, 其中未在浙江省嘉兴市第一医院治疗失联237例, 在浙江省嘉兴市第一医院治疗后失联46例, 共3505例纳入对照组(图1)。 两组年龄比较, 治疗组48.23岁 $\pm$ 13.61岁, 对照组47.15岁 $\pm$ 13.83岁, 其一般资料经统计学分析, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性(表1)。

2.2 *H. pylori*培养阳性药物敏感试验结果 我们的前期研究已经发现, 本地区甲硝唑的耐药率自2010年起至2013年均处于100%, 克拉霉素、左氧氟沙星的耐药率亦呈现逐年上升水平, 至2013年克拉霉素与左氧氟沙星的耐药率分别达30.52%和32.13%。 结果显示阿莫西林和庆大霉素的耐药率处于较低水平(表2, 3)。

**创新盘点**  
总结数年来 *H. pylori* 治疗方案中常用抗生素单药及组合耐药性的变化, 具有一定的创新性.

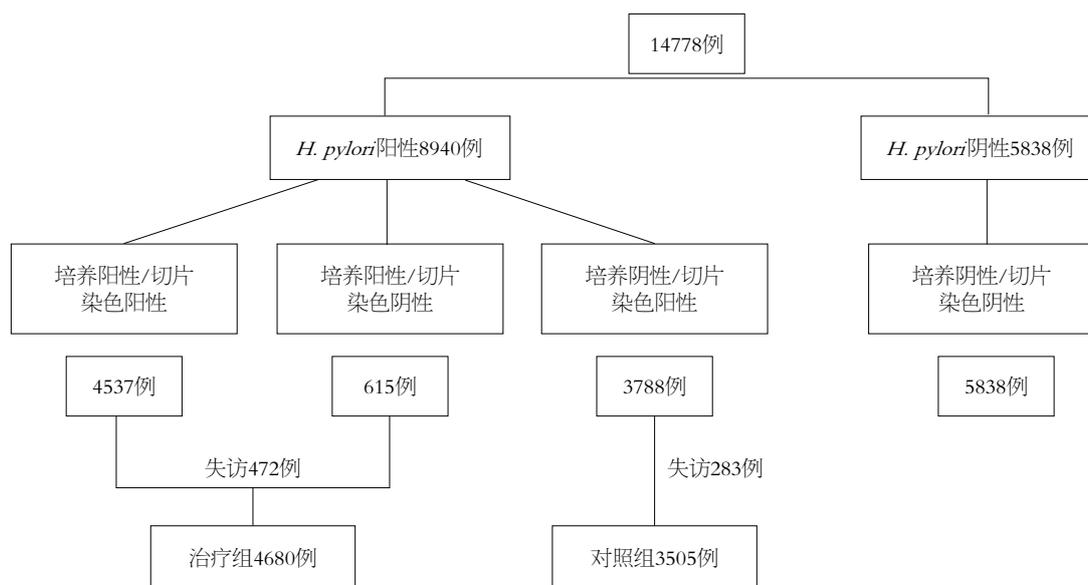


图 1 流程图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 1 两组一般资料的比较

项目	治疗组(n = 4680)	对照组(n = 3505)	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.867	>0.05
男	2412	1813		
女	2268	1692		
疾病种类			3.353	>0.05
慢性浅表性胃炎	3916	2879		
消化性溃疡	689	565		
胃淋巴瘤及胃癌	75	61		

2.3 两组抗 *H. pylori* 治疗根除率的比较 治疗组根除率为91.18%(4267/4680), 对照组73.07%(2561/3505), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表4).

### 3 讨论

*H. pylori* 是引发消化性溃疡和慢性胃炎的重要致病因素, 其主要致病机制为感染后损害胃和十二指肠黏膜, 使得黏膜防御能力下降, 容易受到  $H^+$  等攻击因子损伤, 且 *H. pylori* 菌感染与胃癌、低度恶性胃黏膜相关性淋巴瘤(low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma)的发病有密切联系<sup>[5]</sup>. 有研究表明部分消化不良症状亦与 *H. pylori* 相关<sup>[6]</sup>, 故慢性胃炎共识推荐对 *H. pylori* 阳性慢性胃炎伴消化不良(相当 *H. pylori* 阳性的功能性消化不良)者行根除治疗<sup>[7]</sup>. 同时, 有研究<sup>[8]</sup>表明我国 *H. pylori* 感染率高, 在成人中感染率达41.35%-72.3%. 当前, 根治 *H. pylori*

的主要治疗方法的根除率只有70%左右, 距离理想方案(根除率85%以上)相差越来越远, 根除率的下降首先考虑 *H. pylori* 对抗生素耐药性的增加.

《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(2012-04•井冈山)<sup>[4]</sup>中指出根据多项研究表明推荐用于根除治疗的6种抗生素中, 甲硝唑耐药率达60%-70%, 克拉霉素达20%-38%, 左氧氟沙星达30%-38%, 耐药显著影响根除率. 但报告提出的一线治疗方案除标准三联疗法中应用的阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑3种抗菌药物外, 还推荐呋喃唑酮、四环素和左氧氟沙星, 同时也推荐含铋剂的四联疗法作为一线方案. 共识推荐了几乎所有可用于根除 *H. pylori* 的药物(6种抗菌药物)和方案(三联、四联疗法), 在一定程度上造成临床医师方案选择的难度. 如何选择有效的治疗方案, 避免抗生素耐药性的产生成为临床特别关注的问题. 依

**应用要点**

本地区内有条件的医疗机构推荐行*H. pylori*药敏试验后行“个体化”治疗。没有条件的地方参照数据选用敏感率最高的方案。

**表 2 治疗组中2009–2013年幽门螺杆菌分离株的单药耐药率  $n(\%)$**

抗生素	不同年份					$\chi^2$ 值	P值
	2009年( $n = 324$ )	2010年( $n = 332$ )	2011年( $n = 510$ )	2012年( $n = 903$ )	2013年( $n = 2611$ )		
M	60(18.52)	332(100.00)	510(100.00)	903(100.00)	2611(100.00)	3761.522	<0.001
A	1(0.31)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.11)	3(0.11)	2.632	>0.050
G	0(0.00)	1(0.30)	0(0.00)	2(0.22)	2(0.08)	3.662	>0.050
F	4(1.23)	2(0.60)	11(2.16)	10(1.11)	29(1.11)	5.197	>0.050
C	29(8.95)	31(9.34)	91(17.84)	226(25.03)	797(30.52)	144.038	<0.001
L	12(3.70)	19(5.72)	53(10.39)	177(19.60)	839(32.13)	293.581	<0.001

M: 甲硝唑; A: 阿莫西林; G: 庆大霉素; F: 呋喃唑酮; C: 克拉霉素; L: 左氧氟沙星。

**表 3 治疗组中2009–2013年度幽门螺杆菌分离株的抗生素组合敏感率比较  $n(\%)$**

抗生素	不同年份					$\chi^2$ 值	P值
	2009年( $n = 324$ )	2010年( $n = 332$ )	2011年( $n = 510$ )	2012年( $n = 903$ )	2013年( $n = 2611$ )		
A+F	320(98.77)	330(99.40)	49(9.78)	893(98.89)	2579(98.77)	4.644	>0.050
A+C	294(90.74)	301(90.66)	419(82.16)	677(75.97)	1813(69.43)	142.752	<0.001
A+L	312(96.30)	313(94.28)	457(89.61)	726(80.40)	1771(67.83)	294.357	<0.001
C+F	292(90.12)	301(90.66)	414(81.18)	675(74.75)	1802(69.02)	140.409	<0.001
C+L	289(89.20)	294(88.55)	386(75.69)	552(61.13)	1486(56.91)	267.236	<0.001
F+L	309(95.37)	313(94.28)	450(88.24)	720(79.73)	1757(67.29)	283.342	<0.001

M: 甲硝唑; A: 阿莫西林; G: 庆大霉素; F: 呋喃唑酮; C: 克拉霉素; L: 左氧氟沙星。

**表 4 两组*H. pylori*根除率的比较**

分组	$n$	根除( $n$ )	未根除( $n$ )	根除率(%)	$\chi^2$ 值	P值
治疗组	4680	4267	413	91.18	475.147	<0.001
对照组	3505	2561	944	73.07		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

据药物敏感试验根除*H. pylori*可作为解决这一问题的对策。

在当前形势下, 如何选择有效的治疗方案, 避免抗生素耐药性的产生成为临床特别关注的问题。首先, 应了解和掌握*H. pylori*根除治疗的适应证, 这是避免抗生素滥用和产生耐药的前提。其次, 对首次治疗的患者应首选最有效的治疗方案, 以达到首次根除治疗的成功, 这是避免抗生素产生继发耐药的前提。对于*H. pylori*根除治疗, 理想的对策是按抗生素的敏感性选择用药。

本研究结果显示, 本地区的阿莫西林和庆大霉素、呋喃唑酮耐药率极低, 其组合的抗生素方案敏感率高, 临床上宜选用。甲硝唑

的耐药率自2010起至2013年均处于100%, 故其他抗生素联合甲硝唑的疗法与单用已无区别, 故甲硝唑不宜再选用。而克拉霉素、左氧氟沙星的耐药率呈现逐年上升水平, 可能与这两类药物曾作为抗*H. pylori*方案的主要治疗药物以及广泛用于呼吸道、泌尿道感染而导致耐药菌株的产生相关, 从表3分析可得因单药耐药率的上升, 克拉霉素、左氧氟沙星参与的不同抗生素组合的敏感率均有不同程度的下降, 从而导致在对照组中根据标准治疗方案治疗的根除率下降。2012-08 Maastricht IV 共识报告<sup>[3]</sup>亦提出在克拉霉素耐药性发生率 $\geq 20\%$ 的地区选用联合克拉霉素的治疗方案根除率 $< 85\%$ 。本研究结果也显示对治疗

组患者采取根据药敏试验进行抗*H. pylori*治疗方案, 根除率为91.18%, 明显高于对照组的73.07% ( $P < 0.05$ ). 达到了较理想的根治效果, 因此依据药敏试验进行抗*H. pylori*治疗, 进行个体化的治疗, 是提高*H. pylori*根除率, 减少耐药性产生的理想措施之一, 在有条件的地区或单位值得推广。

目前国内外对*H. pylori*药物敏感试验研究的报道不多. 国外一项Meta分析<sup>[9]</sup>, 比较依据药敏试验(susceptibility-guided therapy, SGT)与经验性7-10 d三联疗法*H. pylori*根除率的差异, 共纳入12项研究, 结果显示作为一线方案时SGT较经验性治疗更有效( $RR = 1.16$ , 95%CI: 1.10-1.23,  $I^2 = 33\%$ ;  $NNT = 8$ ). 而两者作为二线方案时则无明显差异. 但该Meta分析缺少Maastricht共识推荐的14 d三联疗法以及含/不含铋剂四联疗法的比较研究, 因而存在一定的局限性. 本研究克服了这方面的缺陷, 结合我国国情以共识推荐的含铋剂四联疗法作为对照研究, 且样本量大, 对临床诊治具有一定的指导意义。

据文献报道<sup>[10-12]</sup>, 嘉兴周边如浙江舟山、苍南、上虞地区耐药率与本地区相似, 分别为甲硝唑97.89%-100.00%, 克拉霉素4.05%-21.71%, 左氧氟沙星12.10%-17.91%, 阿莫西林与庆大霉素的耐药率均低于1%, 苍南地区呋喃唑酮耐药率稍高为18.92%. 胡伏莲教授分析*H. pylori*对甲硝唑和克拉霉素等的耐药发现<sup>[13]</sup>, 他们是由基因突变引起, 而不是从其他细菌种属获得耐药基因, 甲硝唑耐药的产生通常与以往对该药的使用有关, NADPH硝基还原酸使甲硝唑活化为羟胺等有诱变作用的中间物, 可随机在基因组中引入转换碱基突变。

由于抗生素的不良反应及*H. pylori*日益突出的耐药性, 许多研究者试图在天然提取物中寻找替代品. 韩国学者进行*H. pylori*体外培养研究<sup>[14]</sup>, 发现佛手柑汁具有抗菌作用, 其与抗生素合用可用于预防或治疗抗生素耐药. 国内张燕捷等曾通过体外观察发现<sup>[15]</sup>, 克拉维酸钾在体外可降低*H. pylori*对甲硝唑的耐药性, 其机制可能与结合*H. pylori*表面青霉素结合蛋白(penicillin binding protein, PBP)进而破坏细胞壁有关. 某些天然提取物本身具有一定的抗菌活性并且可降低药物耐药性, 可作为我们今后

*H. pylori*治疗的研究方向。

由于抗生素在生活中的广泛使用等因素导致*H. pylori*耐药性的变异, *H. pylori*共识报告也在逐步更新, 治疗方案同时在逐步调整. *H. pylori*对抗生素的耐药还存在不同国家、不同地区、不同人群中抗生素的耐药性差异较大的特点, 因此统一根除方案比较困难. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”<sup>[16]</sup>指出*H. pylori*根除方案应根据各地不同情况选择, 是否实施基于药敏试验结果的个体化治疗, 很大程度上取决于经验治疗的成功率. 本实验结果显示, 依据标准一线治疗方案的根除率为73.07%, 低于理想根除率. 为提高临床疗效, 降低*H. pylori*耐药, 同时观察*H. pylori*耐药性的变化, 依据*H. pylori*的药物敏感试验“个体化”选择抗生素治疗是一种值得推广的手段。

#### 同行评价

本文的科学性、创新性和可读性较好, 能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

#### 4 参考文献

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060 DOI: 10.1016/s0140-6736(83)92719-8]
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 徐采朴. Maastricht IV 共识报告有关幽门螺杆菌感染治疗的新策略. *现代消化及介入治疗* 2013; 18: 189-192
- 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *胃肠病学* 2012; 17: 618-625
- Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
- Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 168-174 [PMID: 23358394 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.9]
- Xie C, Lu NH. Review: clinical management of Helicobacter pylori infection in China. *Helicobacter* 2015; 20: 1-10 [PMID: 25382801 DOI: 10.1011/hel.12178]
- 中华医学会消化病学分会, 房静远, 刘文忠, 李兆申, 杜亦奇, 纪小龙, 戈之铮, 李延青, 如健敏. 中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海). *中华消化杂志* 2013; 33: 5-16
- López-Góngora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, Sanchez-Delgado J, Suarez D, García-Hernando V, Gisbert JP. Systematic

- review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2447-2455 [PMID: 26078393 DOI: 10.1093/jac/dkv155]
- 10 邵伟, 方富昌, 王伟, 周燕, 黄海东, 杨恩. 舟山海岛地区幽门螺杆菌耐药性流行病学研究. *中华消化杂志* 2009; 29: 407-410
- 11 林期, 王欣. 浙江苍南地区幽门螺杆菌的耐药分析. *中华消化杂志* 2010; 30: 345-346
- 12 项利娟, 朱新建, 黄德富, 孟兰兰, 王立英. 幽门螺杆菌感染调查与耐药性分析. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 1710-1721
- 13 郑小丽, 胡伏莲, 王蔚虹. 幽门螺杆菌对甲硝唑和克拉霉素耐药的分子机制. *中华医学杂志* 2001; 81: 1211-1213
- 14 Filocamo A, Bisignano C, Ferlazzo N, Cirmi S, Mandalari G, Navarra M. In vitro effect of bergamot (*Citrus bergamia*) juice against cagA-positive and-negative clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 256 [PMID: 26220068 DOI: 10.1186/s12906-015-0769-2]
- 15 戴强, 董文杰, 张燕捷, 朱黎明, 吴云林, 江佛湖. 克拉维酸降低幽门螺杆菌对甲硝唑耐药性的体外观察和机制探讨. *中华消化杂志* 2008; 28: 608-611
- 16 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读. *胃肠病学* 2015; 20: 449-455

编辑: 郭鹏 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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

