

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 11 月 8 日 第 29 卷 第 21 期 (Volume 29 Number 21)



21 / 2021

ISSN 1009-3079



《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。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

述评

- 1207 肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展

祝文君, 胡湛斐, 袁周

临床研究

- 1215 热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦

- 1222 吗啉美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用

吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波

- 1230 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾

王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红

文献综述

- 1237 circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展

林洁纯, 朱南星, 吴灵飞

- 1248 伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展

许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺

- 1254 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸

临床实践

- 1261 含
- ω
- 3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响

董晶, 王志宇, 裴奇松

消 息

- 1214 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 1229 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1236 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1260 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1268 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

梁颖, 副教授, 蚌埠医学院药学院. 1984年9月-1988年7月吉林化工学院化工系, 1992年4月-1999年3月长春市石油化工研究所从事胶粘剂研制工作, 1999年4月-2006年3月留学日本, 2002年3月获日本岐阜大学应用化学硕士学位, 同年考入名古屋工业大学, 开始立体规则性高分子设计合成研究. 2006年归国, 2007年4月进入蚌埠医学院药学院, 开始药物化学教学工作. 自2010年始, 开始疏水化多糖设计合成、载药与生物学活性的研究, 申请十余项现已授权4项国家发明专利. 所合成的疏水化多糖载体无毒且具有可生物降解性, 载药性释药性良好, 均可量产. 现担任《世界华人消化杂志》编委.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-11-08

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

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, 福建医科大学附属协和医院消化内科

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

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

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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: +86-10-85381892

《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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 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136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1207 Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer

Zhu WJ, Hu ZF, Yuan Z

CLINICAL RESEARCH

- 1215 Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma

Yan CY, Fu JZ, Liu GS, Li J, Sun CX

- 1222 Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis

Wu ZX, Wang GL, Qiu P, Gong M, Li X, Wen JB

- 1230 Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review

Wang MM, Wang YD, Li L, Wu J, Wei N, Wang CH, Guo CM, Su H, Liu H

REVIEW

- 1237 Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms

Lin JC, Zhu NX, Wu LF

- 1248 Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances

Xu WT, Xu XB, Ren TS, Qi XS

- 1254 Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease

Cao JL, Yan JB, Wu JT, Chen ZY

CLINICAL PRACTICE

- 1261 Effect of ω -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries

Dong J, Wang ZY, Qiu QS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 21 November 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying Liang, Associate Professor, School of Pharmacy, Bengbu Medical College, No. 2600 Donghai Road, Bengbu 233030, Anhui Province, China. liangyingasdf@aliyun.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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 BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展

许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺

许文涛, 许向波, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

许文涛, 许向波, 祁兴顺, 沈阳药科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110016

任天舒, 北部战区总医院药剂科 辽宁省沈阳市 110840

许文涛, 研究方向为消化疾病的药物治疗。

作者贡献分布: 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由许文涛查阅文献及撰写; 许向波校正文章书写及格式; 任天舒, 祁兴顺撰写及审核。

通讯作者: 祁兴顺, 博士, 博士后, 副主任, 副主任医师, 110840, 中国辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2021-06-24

修回日期: 2021-07-12

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-11-08

Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Tian-Shu Ren, Xing-Shun Qi

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Wen-Tao Xu, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi, Postgraduate College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Tian-Shu Ren, Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, M.D., Deputy Director, Vice-Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2021-06-24

Revised: 2021-07-12

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-11-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is a common gastrointestinal disease that can be effectively treated by drugs alone. Proton pump inhibitors are the currently mainstay drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease, but are insufficiently effective. Vonoprazan, which is a new type of drug that inhibits gastric acid secretion, has been employed for the management of gastroesophageal reflux disease. In this article, we comprehensively review the current evidence regarding clinical efficacy and safety of vonoprazan for the treatment of gastroesophageal reflux disease to guide the clinical decision.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vonoprazan; Proton pump inhibitors; Gastroesophageal reflux disease

Citation: Xu WT, Xu XB, Ren TS, Qi XS. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1248-1253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1248>

摘要

胃食管反流病是常见的消化道疾病, 药物是主要的治疗手段。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的经典药物, 但并未完全满足临床需求。伏诺拉生(vonoprazan)是一种新型抑制胃酸分泌药物, 可用于治疗GERD。本文旨在全面回顾有关伏诺拉生治疗GERD的临床疗效和安全性证据, 以指导临床实践。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 伏诺拉生; 质子泵抑制剂; 胃食管反流病

核心提要: 伏诺拉生(vonoprazan)是一种新型抑酸药, 具有迅速、强大、持久的抑制胃酸分泌效果, 其治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的效果可能优于质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs).

文献来源: 许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺. 伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1248-1253

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1248>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流至食管继而引起相应的食管症状和/或并发症的一种慢性疾病^[1]. 全球范围内, 总体患病率约为14%; 在东亚, 患病率从4.6%到13.8%不等^[2]. GERD病因复杂, 临床表现多种多样, 典型表现为烧心和反流, 症状长期反复发作, 严重影响患者生活质量. 药物治疗是GERD的主要治疗方式. 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是治疗GERD的经典药物, 可有效缓解GERD患者的症状并逆转部分并发症, 但它们也有一些不足, 如胃酸抑制不完全、依从性欠佳、起效缓慢、受CYP2C19基因多态性影响等^[3]. 这些导致其在临床上治疗GERD的效果受限, 未能完全满足临床需求. 据报道, 大约三分之二有症状的GERD患者首次服用PPIs后, 反流症状控制欠佳, 近一半患者服药3 d后仍有症状^[4]. 大约三分之一GERD患者对PPIs的治疗不满意^[5]. 因此, GERD患者需要更有效的抑制胃酸分泌药物.

伏诺拉生(vonoprazan)作为一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂, 于2015-02首先在日本获批上市, 适应症为酸相关性疾病. 2019-12, 伏诺拉生在我国正式获批上市, 用于治疗反流性食管炎(reflux esophagitis, RE). 伏诺拉生具有强效、持久的抑酸能力, 为GERD的治疗提供了新的选择. 我国最新专家共识意见推荐伏诺拉生作为治疗GERD的首选药物之一, 与PPIs具有同样的推荐级别(推荐级别: A+, 证据等级: 中等质量)^[6]. 本文旨在概述伏诺拉生相比于PPIs抑制胃酸分泌的特点和效果, 并回顾伏诺拉生在治疗GERD中的临床疗效和安全性的证据.

1 伏诺拉生与PPIs抑酸特点和效果的比较

伏诺拉生与PPIs均作用于壁细胞分泌胃酸终末步骤中的关键酶H⁺/K⁺-ATP酶(质子泵), 阻碍其进行H⁺与K⁺交换, 从而抑制胃酸分泌. 然而, 相比于PPIs, 伏诺拉生能更

快、更持久、更有效的抑制胃酸分泌. 这可能归于二者之间的特征差异(表1).

PPIs是弱碱性前体药物, pKa值在4.0左右, 口服后在小肠吸收入血, 通过血液循环进入胃壁细胞, 聚集在具有强酸性的分泌小管中, 在这种酸性环境下, PPIs发生质子化, 转化为具有活性的次磺酰胺类化合物, 然后与处于激活状态的质子泵上的半胱氨酸残基上的巯基以二硫键形式不可逆结合, 使质子泵失活, 从而抑制胃酸分泌^[7]. 在胃酸环境下, PPIs可转化为不稳定的次磺酰胺类化合物, 并很快被降解, 故需制备成肠溶制剂. 相比之下, 伏诺拉生pKa值为9.3, 口服后可快速溶解到达小肠并吸收入血, 以更高的浓度富集在胃壁细胞的分泌小管中并迅速质子化, 直接通过离子形式与钾离子竞争H⁺/K⁺-ATP酶上的结合位点, 从而抑制胃酸分泌, 且在胃酸环境下较稳定, 无需制备成肠溶制剂^[3,8].

PPIs血浆消除半衰期很短, 约为90 min, 且只能抑制激活状态下的质子泵. 然而, 受到刺激时静息泵转化成的激活泵以及新合成的质子泵将重新恢复酸分泌功能. 因此, 为达到抑酸平衡, 需重复给药, 3-5 d后才可达到稳定的抑制酸分泌效果^[9]. 此外, 质子泵的半衰期约为50 h, 大约20%的质子泵在24 h内重新合成, 且在夜间新合成的质子泵更多, 随着PPIs血药浓度的下降, 新合成的质子泵不能完全被抑制, 所以容易导致夜间酸突破^[9,10]. PPIs需要酸活化, 常被推荐于餐前30-60 min服用, 以便使更多激活状态下的质子泵暴露在高浓度PPIs中, 从而达到更佳的抑酸效果, 但这会导致患者依从性欠佳^[9]. 然而, 伏诺拉生的血浆消除半衰期为5.7-8.8 h, 口服2 h后可迅速达到血药浓度峰值, 无需酸活化, 起效迅速, 不受餐食影响, 可同时抑制胃壁细胞内激活和静息状态的质子泵, 首剂就可达到最大的抑酸效果并维持稳定^[3,11,12]. 尽管伏诺拉生与质子泵的结合是可逆的, 但其与质子泵解离缓慢, 能够长期停留在分泌小管中, 且血浆消除半衰期长, 所以, 伏诺拉生能够持续阻断新合成的H⁺/K⁺-ATP酶, 进而产生持久的抑酸作用^[13,14]. 此外, 大多数PPIs主要经具有基因多态性的肝微粒体酶CYP2C19代谢, 在快代谢型的患者中, PPIs可能降低抑制胃酸分泌效果, 从而影响临床疗效^[15]. 伏诺拉生主要通过肝微粒体酶CYP3A4代谢, 不受CYP2C19基因多态性的影响^[16].

伏诺拉生比PPIs抑制酸能力更强, 在临床试验中也得到了证明. 一项日本的II期交叉临床研究分别比较了伏诺拉生20 mg与艾司奥美拉唑20 mg、雷贝拉唑10 mg在健康人群中的抑酸效果^[12]. 结果表明, 伏诺拉生组的抑酸能力强于兰索拉唑组和雷贝拉唑组. 服药第1 d, 伏诺拉生组胃内pH平均值为5.2-5.8, 艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组胃内pH平均值分别为3.0和3.3; 伏诺拉生组

表 1 伏诺拉生与PPIs的药学差异与治疗胃食管反流病的方案汇总

	伏诺拉生	PPIs
吸收分布	pKa值为9.3, 分泌小管中的浓度是血液中浓度的一亿倍	pKa值范围为3.8–5.0, 分泌小管中浓度是血液中浓度的一千倍
酸稳定性	胃酸环境下稳定, 无需做成肠溶制剂	容易被胃酸破坏, 需做成肠溶制剂
前体药物	否, 无需酸活化	是, 需要酸活化
作用机制	直接地、可逆性地通过离子键与钾离子竞争质子泵上的结合位点	经转化后, 具有活性的次磺酰胺类化合物通过二硫键与质子泵不可逆性共价结合
结合的质子泵	激活泵; 静息泵	激活泵
半衰期	5.7–8.8 h	1–2 h
基因多态性	主要通过肝微粒体酶CYP3A4代谢, 不受CYP2C19基因多态性的影响	受CYP2C19基因多态性的影响
治疗及预防剂量	标准口服治疗剂量: 20 mg, 每日一次 预防复发维持治疗: 10 mg, 每日一次	标准口服治疗剂量: 奥美拉唑 20 mg; 兰索拉唑 30 mg; 雷贝拉唑 10 mg; 艾司奥美拉唑 40 mg; 泮托拉唑 40 mg, 每日一次 预防复发维持治疗: 标准剂量减半, 每日一次
推荐服药时间	任何时间都可以, 不受餐食影响	推荐餐前30–60 min服用
起效时间	首剂迅速到达最大的抑酸效果, 作用稳定	达到稳定的抑酸效果需要3–5 d
指南推荐	治疗GERD首选治疗药物, 疗程为4–8 wk	治疗GERD首选治疗药物, 疗程为4–8 wk

PPIs: 质子泵抑制剂; GERD: 胃食管反流病。

7 d内的24 h胃内pH≥4的持续时间占比(pH≥4 Holding Time Ratio; pH 4 HTR)大于0.8, 而艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组pH 4 HTR分别为0.370和0.393; 另外, 伏诺拉生组第1 d和第7 d胃内pH值曲线大部分重合, 艾司奥美拉唑组和雷贝拉唑组胃内pH值曲线分离, 表明伏诺拉生首剂全效, 第1 d即可达到最大的抑酸效果, 且保持稳定, 而PPIs第1 d未能达到最大的抑酸效果, 起效缓慢。总的来说, 伏诺拉生能快速、强效、持久抑制酸分泌, 优于标准剂量PPIs。

2 伏诺拉生在治疗胃食管反流病中的临床效果

2.1 伏诺拉生治疗反流性食管炎的临床效果 反流相关症状严重影响RE患者生活质量。国内外指南一致推荐, 促进食管黏膜愈合、尽早缓解症状是治疗RE的首要目标^[17]。目前, 多项研究比较了伏诺拉生与PPIs治疗RE的疗效。对于RE患者, 伏诺拉生在症状缓解和黏膜愈合率方面均不劣于兰索拉唑; 对于重度 (洛杉矶分级C和D级; LA C/D级) RE患者, 伏诺拉生的优势更加显著。此外, 伏诺拉生可有效降低RE患者复发率, 并对PPIs难治性RE也显示出了良好的疗效。目前, 伏诺拉生初始治疗RE的推荐剂量为20 mg, 每日一次, 疗程为4 wk, 效果欠佳者可延长至6–8 wk, 维持治疗的剂量可减半, 对于难治性RE的治疗剂量可酌情加倍。研究表明^[14], 每日一次口服伏诺拉生10–40 mg是安全的, 且有良好的抑酸效果。

2.1.1 食管黏膜愈合: 一项前瞻性、单中心、随机对照试验验证了经伏诺拉生治疗的RE患者具有较高的黏膜愈合率^[18]; 研究显示, 每日一次伏诺拉生治疗4 wk后, 10

mg和20 mg组的黏膜愈合率分别为94.4%和94.6%; 根据基线LA分级进一步分析, 20 mg组LA A/B级和C/D级的黏膜愈合率分别为92.9%和100%, 10 mg组分别为96%和85.7%。此外, 三项多中心、双盲、随机对照研究比较了伏诺拉生与兰索拉唑治疗RE患者黏膜愈合的优劣性^[19–21] (表2)。结果显示, 伏诺拉生治疗2、4、8 wk时的黏膜愈合率均高于兰索拉唑; 每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后的黏膜愈合率大于85%, 8 wk时的黏膜愈合率大于92%; 伏诺拉生组LA C/D级以及CYP2C19快代谢型患者的黏膜愈合率显著高于兰索拉唑组。

2.1.2 症状缓解: 目前, 仅一项随机对照研究比较了伏诺拉生20 mg与兰索拉唑30 mg缓解RE患者烧心症状的效果^[22]; 结果显示, 无论日间还是夜间, 伏诺拉生在缓解RE症状方面都显著优于兰索拉唑; 接受伏诺拉生和兰索拉唑的患者第1 d烧心症状完全缓解率分别为31.3%和12.5%, 第1 d夜间症状完全缓解率分别为33.3%和9.1%。

2.1.3 维持治疗防止食管黏膜复发: 对于经初始治疗后食管黏膜已经愈合的RE患者, 使用伏诺拉生维持治疗能有效防止复发, 且与兰索拉唑相比, 有着更低的复发率。两项临床试验研究了伏诺拉生维持治疗RE患者的效果。其中, 一项研究将经内镜证实黏膜已经愈合的RE患者随机分成两组, 分别接受每日一次伏诺拉生10 mg(*n* = 149)或20 mg (*n* = 145) 为期52 wk的维持治疗, 评估RE患者维持治疗24 wk和52 wk后的食管黏膜复发率。结果显示, 24 wk后10 mg和20 mg组的黏膜复发率分别为6.0%和4.1%; 52 wk后的黏膜复发率分别为9.4%和9.0%^[20]。另一项临床研究比较了伏诺拉生10 mg、20 mg与兰索拉唑

表 2 伏诺拉生与兰索拉唑治疗反流性食管炎患者的黏膜愈合效果比较-随机对照临床试验总结

	Ashida ^[19]	Ashida ^[20]	Xiao ^[21]
国家	日本	日本	中国
发表年份	2015	2016	2020
研究设计	多中心、双盲、随机对照试验	多中心、双盲、随机对照试验	多中心、双盲、随机对照试验
纳入人数	294	404	468
伏诺拉生剂量及频次	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 154)	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 205)	20 mg, 每日一次(<i>n</i> = 238)
兰索拉唑剂量及频次	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 140)	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 199)	30 mg, 每日一次(<i>n</i> = 230)
患者在2、4、8wk的总体黏膜愈合率	伏诺拉生: 93.8%、94.4%、96.6% 兰索拉唑: 88.6%、93.2%、95.5%	伏诺拉生: 90.7%、96.6%、99.0% 兰索拉唑: 81.9%、92.5%、95.5%	伏诺拉生: 75.0%、85.3%、92.4% 兰索拉唑: 67.8%、83.5%、91.3%
LACD患者在2、4、8wk的黏膜愈合率	伏诺拉生: 96.0%、100.0%、100.0% 兰索拉唑: 82.6%、87.0%、93.5%	伏诺拉生: 88.0%、96.0%、98.7% 兰索拉唑: 63.9%、80.6%、87.5%	伏诺拉生: 62.2%、73.3%、84.0% 兰索拉唑: 51.5%、67.2%、80.6%

15 mg维持治疗12 wk及24 wk RE患者的黏膜复发率; 结果显示, 伏诺拉生10 mg组12 wk及24 wk维持治疗的复发率分别为2.5%和5.1%, 显著低于兰索拉唑组的12.2%和16.8% ($P < 0.0001$); 伏诺拉生20 mg组12 wk及24 wk维持治疗的复发率分别为1.0%和2.0%, 显著低于兰索拉唑组的12.6%和16.8% ($P < 0.0001$)^[23]。

2.1.4 PPIs难治性RE: 伏诺拉生对于PPIs难治性RE患者也有一定疗效。一项随机、双盲、多中心研究评估了伏诺拉生20 mg和40 mg在PPIs难治性RE患者中的疗效^[24]; 结果表明, 伏诺拉生在24 h内可有效抑制胃酸分泌, 显著升高胃内pH 4 HTR, 使黏膜愈合率大于60.0%; 每日一次伏诺拉生20 mg或40 mg治疗2 wk后, 胃内24 h pH 4 HTR由基线的73.21%和69.97%分别提高到96.46%和100%; 治疗8 wk后, 黏膜愈合率达到75%。另外, 一项前瞻性研究显示^[25], PPIs难治性RE患者经每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后, 总体黏膜愈合率达87.5%; LAA级、B级、C级及D级的患者黏膜愈合率分别为100.0%、85.7%、90.9%及66.7%; GERD症状频率量表(FSSG)评分经伏诺拉生治疗后显著降低, 第1 d、第2 d、第3-5 d和第6-28 d时的FSSG评分由基线的中位值8分别降至3、2、1和0。

2.2 伏诺拉生在治疗非糜烂性食管炎的临床效果 大约50%的非糜烂性食管炎(nonerosive reflux disease, NERD)患者对PPIs的疗效不满意^[26]。目前的临床研究结果显示, 伏诺拉生可改善NERD患者的症状, 但仍未达到理想效果。

目前, 尚无临床试验直接比较伏诺拉生与PPIs在NERD治疗中的疗效。两项临床试验比较了伏诺拉生与安慰剂治疗NERD的效果。其中, 一项研究结果显示, 伏诺拉生10 mg和20 mg的无烧心天数比例与安慰剂相当, 平均烧心严重程度低于安慰剂^[27]。另一项研究结果显示, 尽管伏诺拉生10 mg比安慰剂有着更高的烧心累计改善率, 但无烧心天数比例并不优于安慰剂^[28]。此外, 两项回顾性研究证明了伏诺拉生可改善和缓解NERD患者的症状。一项研究发现, 每日一次伏诺拉生10 mg治疗4 wk后,

NERD患者的症状改善率和完全缓解率分别为83%和47%^[29]。另一项研究显示, 每日一次伏诺拉生20 mg治疗4 wk后, NERD患者烧心症状改善率和完全缓解率分别为66.7%和60.4%^[30]。

2.3 伏诺拉生按需治疗胃食管反流病 对于轻度RE患者(LA A/B级)以及NERD患者可采取按需治疗。一项前瞻性研究评估了伏诺拉生20 mg按需治疗轻度RE患者的疗效, 纳入了29例使用PPIs维持治疗至少1年的LA A/B级RE患者, 换用伏诺拉生按需治疗, 86.2% (25/29)的患者症状保持缓解。然而, 与PPIs维持治疗相比, 症状评分、患者治疗满意度均无显著差异^[31]。另一项前瞻性研究显示^[32], NERD患者使用标准剂量PPIs规律治疗至少1年后, 换用每日一次伏诺拉生20 mg按需治疗8 wk后, 患者的症状评分和满意度与使用PPIs时相当。

3 伏诺拉生治疗胃食管反流病的安全性

多项临床试验评估了伏诺拉生治疗GERD的短期(<52 wk)安全性; 结果均显示, 伏诺拉生耐受性良好, 与兰索拉唑的不良事件特征相似, 且严重不良反应事件发生率。伏诺拉生治疗期间发生的不良反应事件多数为轻度, 包括腹泻、便秘、鼻咽炎、上呼吸道感染、湿疹、高胃泌素血症、肝功能异常等^[19-21,23,27,28]。目前, 尚无伏诺拉生治疗GERD时引起艰难梭菌感染、骨质疏松、维生素B12缺乏、低镁血症的相关报道。一项纳入6项随机对照试验的荟萃分析对比了伏诺拉生与PPIs治疗GERD的安全性; 结果显示, 伏诺拉生和PPIs的安全性结果相似($RR = 1.08$; 95%CI: 0.96-1.22; $P = 0.20$)^[33]。

目前, 伏诺拉生的长期安全性研究正在进行中。一项研究评估了10 mg或20 mg伏诺拉生与15 mg或30 mg兰索拉唑对RE维持治疗5年的安全性^[34]; 中期结果显示^[15], 2年内两组的平均血清胃泌素水平都较基线水平有所升高, 伏诺拉生组(*n* = 115)的平均血清胃泌素水平由基线时的680 pg/mL升高到903 pg/mL, 兰索拉唑组(*n* = 60)由307

pg/mL升高到378 pg/mL; 伏诺拉生组的血清胃蛋白酶原 I 和 II 水平始终高于兰索拉唑组, 胃蛋白酶原 I / II 的比率相似; 根据组织学分析, 两组均有少数患者出现壁细胞、胃小凹和G细胞增生, 伏诺拉生组的增生比例始终大于兰索拉唑组. 与PPIs相似, 伏诺拉生导致胃泌素水平、胃蛋白酶原水平升高可能是其抑制酸分泌作用的生理反应所致. 伏诺拉生的安全性证据仍在收集, 有待更全面的数据公布.

4 总结

伏诺拉生因其特殊的药理学特性, 显示出了迅速、强大、持久的抑酸特点, 治疗GERD的效果不劣于PPIs, 且安全性良好, 为GERD患者抑酸治疗提供了新选择. 重度RE患者和PPIs难治性RE患者可能获益更多, 但需更多的高质量数据进一步验证.

5 参考文献

- 1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1055/s-2007-963633]
- 2 Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 5814 [PMID: 32242117 DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1]
- 3 Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2016; 168: 12-22 [PMID: 27514776 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.08.001]
- 4 Hunt RH, Scarpignato C. Potassium-Competitive Acid Blockers (P-CABs): Are They Finally Ready for Prime Time in Acid-Related Disease? *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e119 [PMID: 26513137 DOI: 10.1038/ctg.2015.39]
- 5 Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3415-3422 [PMID: 20397047 DOI: 10.1007/s10620-010-1209-2]
- 6 陈旻湖. 2020年中国胃食管反流病专家共识(2020). *中华消化杂志* 2020; 40: 649-663 [DOI: 10.3760/cma.j.cn331367-20200918.00558]
- 7 Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2006; 24: 11-46 [PMID: 16699262 DOI: 10.1159/000091298]
- 8 Otake K, Sakurai Y, Nishida H, Fukui H, Tagawa Y, Yamasaki H, Karashima M, Otsuka K, Inatomi N. Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate (TAK-438). *Adv Ther* 2016; 33: 1140-1157 [PMID: 27287852 DOI: 10.1007/s12325-016-0345-2]
- 9 Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]
- 10 Savarino E, Martinucci I, Furnari M, Romana C, Pellegatta G, Moscatelli A, Bodini G, Marabotto E, Savarino V, de Bortoli N, Blandizzi C. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 1333-1341 [PMID: 27428571 DOI: 10.1080/17425255.2016.1214714]
- 11 Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux

- disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756283X17745776 [PMID: 29383028 DOI: 10.1177/1756283X17745776]
- 12 Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Araki T, Shiramoto M. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 719-730 [PMID: 26193978 DOI: 10.1111/apt.13325]
- 13 Shin JM, Inatomi N, Munson K, Strugatsky D, Tokhtaeva E, Vagin O, Sachs G. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H,K-ATPase, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 412-420 [PMID: 21828261 DOI: 10.1124/jpet.111.185314]
- 14 Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, Yoneyama T, Ashida K, Ogama Y, Warrington S. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 636-648 [PMID: 25707624 DOI: 10.1111/apt.13121]
- 15 Abdel-Aziz Y, Metz DC, Howden CW. Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 794-809 [PMID: 33592125 DOI: 10.1111/apt.16295]
- 16 Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, Hibberd M, Jenkins R, Okamoto H, Yoneyama T, Jenkins H, Ashida K, Irie S, Täubel J. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising TAK-438 (Vonoprazan) Doses in Healthy Male Japanese/non-Japanese Subjects. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e94 [PMID: 26111126 DOI: 10.1038/ctg.2015.18]
- 17 Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A, Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair A; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 467-478 [PMID: 28591069 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000854]
- 18 Okanobu H, Kohno T, Mouri R, Hatsushika Y, Yamashita Y, Miyaki E, Fukuhara T, Okazaki A, Sakano A, Urabe A, Takaki S, Mori N, Tsuji K, Ochi H, Furukawa Y. Efficacy of vonoprazan 10 mg compared with 20 mg for the initial treatment in patients with erosive esophagitis: a randomized pilot study. *Esophagus* 2021; 18: 669-675 [PMID: 33221955 DOI: 10.1007/s10388-020-00798-7]
- 19 Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K, Chiba T. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 685-695 [PMID: 26201312 DOI: 10.1111/apt.13331]
- 20 Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 240-251 [PMID: 26559637 DOI: 10.1111/apt.13461]
- 21 Xiao Y, Zhang S, Dai N, Fei G, Goh KL, Chun HJ, Sheu BS, Chong CF, Funao N, Zhou W, Chen M. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut* 2020; 69: 224-230 [PMID: 31409606 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318365]
- 22 Oshima T, Arai E, Taki M, Kondo T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 140-146

- [PMID: 30589965 DOI: 10.1111/apt.15062]
- 23 Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Umegaki E. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1550-1561 [PMID: 29662293 DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1550]
 - 24 Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Ashida K. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 439-451 [PMID: 28567114 DOI: 10.1177/1756283x17705329]
 - 25 Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hanada Y, Hoshikawa Y, Kawagoe T, Sano H, Hoshihara Y, Nomura T, Iwakiri K. Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. *Digestion* 2017; 95: 156-161 [PMID: 28190016 DOI: 10.1159/000456072]
 - 26 Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309 [PMID: 19136523 DOI: 10.1136/gut.2007.145581]
 - 27 Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, Kudou K, Nishimura A, Miyagi T, Iwakiri K, Umegaki E, Ashida K. Evaluation of the Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2016; 81-82: 1-7 [PMID: 28119763 DOI: 10.1016/j.curtheres.2016.12.001]
 - 28 Kinoshita Y, Sakurai Y, Takabayashi N, Kudou K, Araki T, Miyagi T, Iwakiri K, Ashida K. Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients With Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00101 [PMID: 31770139 DOI: 10.14309/ctg.000000000000101]
 - 29 Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, Sakamoto H, Miura Y, Lefor AK, Yamamoto H. Vonoprazan treatment improves gastrointestinal symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33: 616-622 [PMID: 29132551 DOI: 10.1016/j.kjms.2017.07.004]
 - 30 Gotoh Y, Ishibashi E, Honda S, Nakaya T, Noguchi C, Kagawa K, Murakami K. Efficacy of vonoprazan for initial and maintenance therapy in reflux esophagitis, nonerosive esophagitis, and proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19520 [PMID: 32176102 DOI: 10.1097/md.00000000000019520]
 - 31 Umezawa M, Kawami N, Hoshino S, Hoshikawa Y, Koizumi E, Takenouchi N, Hanada Y, Kaise M, Iwakiri K. Efficacy of On-Demand Therapy Using 20-mg Vonoprazan for Mild Reflux Esophagitis. *Digestion* 2018; 97: 309-315 [PMID: 29514137 DOI: 10.1159/000485795]
 - 32 Hoshikawa Y, Kawami N, Hoshino S, Tanabe T, Umezawa M, Kaise M, Iwakiri K. Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for non-erosive reflux disease. *Esophagus* 2019; 16: 201-206 [PMID: 30600486 DOI: 10.1007/s10388-018-00654-9]
 - 33 Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, Lu Q, Kou F, Jiang H, Li J. Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 19-28 [PMID: 32095968 DOI: 10.1007/s10620-020-06141-5]
 - 34 Uemura N, Kinoshita Y, Haruma K, Yao T, Kushima R, Kanoo T. Rationale and design of the VISION study: a randomized, open-label study to evaluate the long-term safety of vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive esophagitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 51-56 [PMID: 29416369 DOI: 10.2147/ceg.S144149]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

