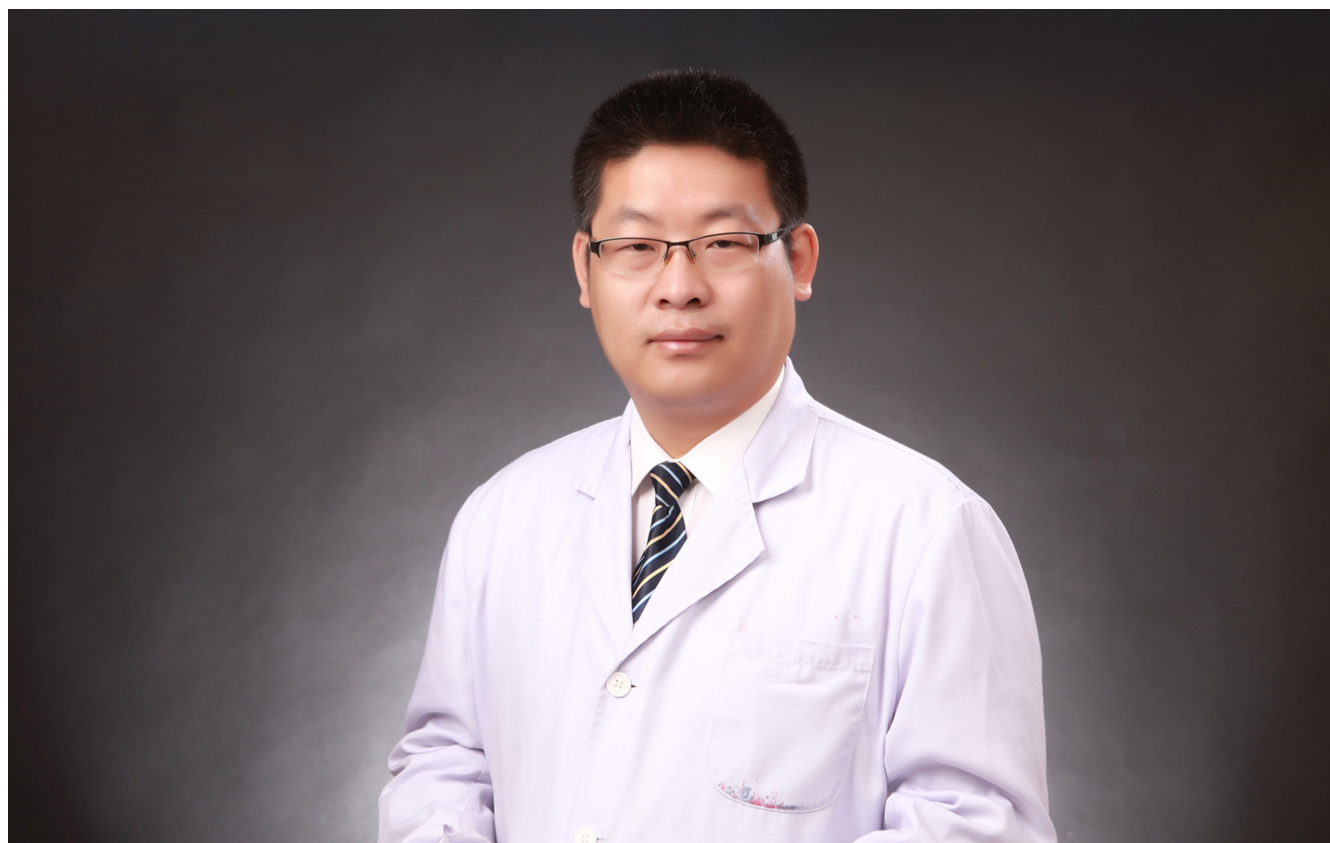


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 3 月 8 日 第 29 卷 第 5 期 (Volume 29 Number 5)



5 / 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

- 217 慢性胰腺炎疼痛的药物治疗进展
杨振, 王腾, 胡良皞

基础研究

- 223 瑞香素改善结肠炎疗效的临床观察及机制初探
胡红锋, 詹雅珍, 丁金国, 郭绿云, 金伟芳, 章兴华

临床研究

- 231 配偶间幽门螺杆菌感染的调查研究
周晴接, 陈玲淑, 潘杰
- 236 原发性肝癌合并糖尿病患者血清胰岛素样生长因子1水平及临床意义
石光英, 孙昱, 梁星辰, 谢敬东

文献综述

- 242 EZH2在消化系统肿瘤中的研究进展
冷雪媛, 范恒
- 248 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的研究进展
靳琦文, 王晓娣

临床实践

- 256 个体电脑游戏和故事豁达疗法在直肠癌手术患者中的应用效果
陶杭玲, 沈红燕, 汪丹

病例报告

- 265 十二指肠后壁穿孔一例及诊治策略
邢国强, 运涛

消 息

- 222 《世界华人消化杂志》正文要求
230 《世界华人消化杂志》参考文献要求
235 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
264 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

崔清波, 主任医师, 医学博士, 博士后, 哈尔滨医科大学附属第二医院小儿外科支部书记兼副主任, 开展了无痕手术治疗小儿及新生儿常见病及消化系统疾病(如: 小儿斜疝、新生儿肠闭锁)。中华医学会小儿外科分会小儿内镜学组委员, 黑龙江省医师协会小儿外科分会副主任委员, 哈尔滨市医学会小儿外科分会副主任委员。获得黑龙江省医疗新技术奖7项, 黑龙江省卫健委科技成果一等奖, 获得中华医学会小儿外科年会优秀论文及手术奖4项, 获得专利1项。

本期责任人

编务 王栋梅; 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 2021-03-08

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: wjgd@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.



Contents

Volume 29 Number 5 March 8, 2021

EDITORIAL

- 217 Progress in pharmacotherapy for alleviating pain of chronic pancreatitis
Yang Z, Wang T, Hu LH

BASIC RESEARCH

- 223 Clinical observation and preliminary study of mechanism of daphnetin in improving therapeutic effects for colitis
Hu HF, Zhan YZ, Ding JN, Guo LY, Jin WF, Zhang XH

CLINICAL RESEARCH

- 231 Investigation of *Helicobacter pylori* transmission between spouses
Zhou QJ, Chen LS, Pan J
- 236 Clinical significance of expression of serum insulin-like growth factor-1 in patients with primary liver cancer and diabetes mellitus
Shi GY, Sun Y, Liang XC, Xie JD

REVIEW

- 242 Progress in research of EZH2 in digestive system tumors
Leng XY, Fan H
- 248 Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease
Jin QW, Wang XD

CLINICAL PRACTICE

- 256 Psychological effect of individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy in patients with rectal cancer surgery
Tao HL, Shen HY, Wang D

CASE REPORT

- 265 A case of posterior duodenal perforation: Diagnosis and treatment strategy
Xing GQ, Yun T

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 5 March 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qing-Bo Cui, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

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 March 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.

慢性胰腺炎疼痛的药物治疗进展

杨振, 王腾, 胡良峰

杨振, 海军军医大学第一附属医院规培轮转基地 上海市 200433

王腾, 胡良峰, 海军军医大学第一附属医院消化内科 上海市 200433

杨振, 海军军医大学第一附属医院内科规培生, 目前从事慢性胰腺炎相关临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81470883, No.81770635; 上海市青年科技启明星计划, No.17QA1405500; 上海青年拔尖人才计划, No.HZW2016FZ67; 上海市智慧医疗专项, No.2018ZHYL0229.

作者贡献分布: 本文主要由胡良峰指导, 王腾负责文献搜集及修改工作, 杨振撰写完成.

通讯作者: 胡良峰, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学第一附属医院消化内科. lianghao-hu@hotmail.com

收稿日期: 2020-12-04

修回日期: 2020-12-27

接受日期: 2021-01-18

在线出版日期: 2021-03-08

Progress in pharmacotherapy for alleviating pain of chronic pancreatitis

Zhen Yang, Teng Wang, Liang-Hao Hu

Zhen Yang, Teng Wang, Liang-Hao Hu, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81770635 (LHH) and No. 81470883 (LHH); Shanghai Rising-Star Program, No. 17QA1405500 (LHH); Shanghai Youth Top-notch Talent Program, No. HZW2016FZ67 (LHH); and Special Foundation for Wisdom Medicine of Shanghai, No. 2018ZHYL0229 (LHH).

Corresponding author: Liang-Hao Hu, Deputy Chief Physician, Associate Professor, Master Supervisor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, No.168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@hotmail.com

Received: 2020-12-04

Revised: 2020-12-27

Accepted: 2021-01-18

Published online: 2021-03-08

Abstract

Pain is the main clinical symptom of chronic pancreatitis (CP), as well as the most common cause of patients' recurrent hospitalizations. The management regimen for CP pain needs to be formulated according to the patient's conditions. Lifestyle changes and drug treatment can usually be used as first-line therapy. Conventional analgesics, pancreatic enzymes, and antioxidants are commonly used in treating pain of CP. In recent years, the application of conventional analgesics has been further standardized. Besides, there have been more clinical studies on the treatment of CP pain with pancreatic enzymes or antioxidants. Traditional Chinese medicine has played an increasingly important role in the treatment of CP pain. New drugs such as camostat mesylate are expected to be used in CP pain, though more high-quality studies are still needed to confirm their safety and effectiveness.

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

Key Words: Chronic pancreatitis; Pain; Medical treatment; Pancreatic enzymes; Antioxidants

Citation: Yang Z, Wang T, Hu LH. Progress in pharmacotherapy for alleviating pain of chronic pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 217-222

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/217.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.217>

摘要

疼痛是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)主要的临床表现, 是患者反复住院最常见的原因. 慢性胰腺炎疼痛的治疗方案需根据患者具体情况综合制定. 生活方式的改变和药物治疗通常可作为初始治疗. 临床上治疗慢性胰腺炎疼痛常用药物包括常规镇痛

药、胰酶、抗氧化剂等。近年来, 常规镇痛药的应用有了进一步规范, 胰酶、抗氧化剂等药物在慢性胰腺炎疼痛治疗方面有了更多临床研究。甲磺酸卡莫司他等新药有望用于慢性胰腺炎疼痛的治疗。中药在慢性胰腺炎治疗中的作用也日益凸显。本文就慢性胰腺炎疼痛的药物治疗研究进展进行综述。

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

关键词: 慢性胰腺炎; 疼痛; 药物治疗; 胰酶; 抗氧化剂

核心提要: 慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)疼痛是导致患者反复住院最常见的原因。目前运用于临床的药物主要有镇痛药、胰酶、抗氧化剂等。近年来针对CP疼痛药物治疗开展了相应临床研究, 为指南提供了循证医学证据, 但部分药物如胰酶的有效性尚存争议。甲磺酸卡莫司他、中药等有望给CP疼痛治疗带来新的希望。

文献来源: 杨振, 王腾, 胡良峰. 慢性胰腺炎疼痛的药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 217-222

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/217.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i5.217>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是以临床上以腹痛为特征, 形态上以胰腺钙化、腺泡萎缩、破坏和间质纤维化为特征, 功能上以外分泌功能不全和内分泌功能不全为特征的慢性炎症性疾病。CP临床表现多样, 其中疼痛是CP患者住院治疗最常见的原因^[1]。

1999年Ammann等^[2]首次提出CP疼痛的AB分型: A型是短期(一般不足10 d)的间歇性复发性疼痛, B型是持续性或频繁发作的疼痛, 每次发作持续时间大于2 mo。为更好指导患者临床治疗, 上海长海医院消化内科根据病程中是否有急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发作将其分为4型: (1)复发性急性胰腺炎: AP反复发作(大于2次); (2)反复疼痛: 多次疼痛但血淀粉酶无升高; (3)为(1)+(2); (4)慢性胰源性疼痛: 呈持续性(>8 h/d或每次发作持续2 mo以上)或频繁发作性疼痛(>2次/wk)^[3]。本文就非AP发作的CP疼痛药物治疗进行综述。

1 慢性胰腺炎疼痛机制

CP疼痛机制复杂, 包括氧化应激、炎症刺激、胰管压力增高、神经源性改变等, 且近期研究显示其与神经病变可能更为相关^[4]。

炎症是CP疼痛的重要原因。免疫细胞在胰腺实质产生大量细胞因子(如IL-8)及趋化因子, 可导致腺泡细胞破坏及局部缺血, 从而刺激胰腺感觉神经导致疼痛信

号传入^[5]。CP疼痛也与胰腺中肥大细胞数量增加有关。肥大细胞产生类胰蛋白酶, 可激活胰腺感觉神经元上蛋白酶活化受体2, 从而增强疼痛信号的传递^[6]。

CP动物模型及组织病理提示神经源性改变主要有以下方面: (1)神经重塑: CP疼痛患者胰腺组织中可见神经增生和肥大。而在中枢神经系统, CP疼痛患者内脏疼痛相关的皮质厚度较正常人变薄, 灰质体积减少, 特别是在中央前回和壳核中^[7]。(2)神经源性炎症: 相关研究发现^[4]促炎症细胞因子(胰蛋白酶、缓激肽、H⁺、Ca²⁺等)使外周痛觉传入神经兴奋阈值降低, 从而使局部神经异常兴奋, 导致脊髓背根神经元合成大量P物质与降钙素基因相关肽, 到达胰腺炎症组织周围, 加重炎症和疼痛。(3)中枢敏化: 主要表现为中枢疼痛阈值下降, 对伤害性刺激应答增强以及感受野扩展, 导致正常组织产生疼痛。其可能与脊髓胶质细胞过度活化, 抑制通路下调有关^[8]。

另有研究发现^[9]CP疼痛与多个抑郁相关基因(如: *ROBO2*, *CTNND2*, *SGCZ*, *CNTN5*及*BAIAP2*)有相关性。临床一部分CP疼痛患者使用抗抑郁药治疗有效也能支持该结论。

2 疼痛药物治疗

CP药物治疗有不同种类, 以下分别进行论述。

2.1 常规镇痛药 关于镇痛药用于CP疼痛治疗, 目前没有统一的治疗策略。我国慢性胰腺炎诊治指南指出^[10]CP疼痛治疗应遵循世界卫生组织在1986年提出的癌痛药物三阶梯治疗原则。第一阶梯常用药物包括对乙酰氨基酚及非甾体抗炎药。美国胃肠病学院(The American College of Gastroenterology, ACG)指南推荐第一阶梯首选对乙酰氨基酚, 因其不良反应更小^[11]。二阶梯为弱阿片类药物, 如曲马多、可待因、丁丙诺啡。加拿大慢性非癌性疼痛(chronic non-cancer pain, CNCP)管理指南推荐曲马多、可待因可作为轻中度CNCP一线治疗, 推荐的起始剂量为100-150 mg/d, 最大剂量不超过400 mg/d^[12]。三阶梯为强阿片类药物, 如哌替啶、羟考酮、吗啡。有文献表明, 哌替啶对于治疗CNCP无益, 因其生物利用度差且可诱发癫痫^[13]。

美国介入疼痛医师协会指出羟考酮短期治疗CNCP有一定疗效, 但长期应用效果尚不明确^[14]。近期一项横断面研究显示, 长期使用阿片类药物的CNCP患者中, CP患者占21%, 位列第一, 且每日使用平均剂量为189.2 mg吗啡等效剂量(morphine equivalent dose, MED)^[15]。美国疾病预防控制中心(The Center for Disease Control and Prevention, CDC)建议对于慢性疼痛病人, 应尽量避免阿片类药物用量大于90 mg MED/d^[16]。有报道

提出, CP患者阿片类药物滥用比例达3.8%, 故需进一步规范该类物质在CP疼痛治疗中的应用^[17]。

2.2 辅助镇痛药 近几年关于辅助镇痛药(如普瑞巴林、加巴喷丁、氯胺酮等)的研究很多, 合理使用辅助类镇痛药可有效减少阿片类药物用量^[18]。

普瑞巴林作为抗惊厥药, 主要作用于突触前神经元, 抑制递质释放。在荷兰和丹麦共同开展的一项随机对照试验证实了普瑞巴林用于治疗CP疼痛的有效性^[19]。该试验共入组64例CP患者, 34名试验组患者接受了普瑞巴林75 mg 2/d, 3 d增加到150 mg 2/d, 1 wk进一步提高到300 mg 2/d, 继续服药2 wk后逐渐停药。对照组接受相同剂量的安慰剂。所有CP患者在药物治疗前后分别接受了定量感觉测试。结果表明, 普瑞巴林对中枢敏化有抑制作用, 因而对于CP疼痛能起到治疗作用。丹麦的另一项临床随机对照研究结论显示普瑞巴林治疗CP疼痛缓解率达70%, 而最显著的副作用为头晕, 发生率为38%^[20]。

另有研究指出普瑞巴林联合抗氧化剂可有效缓解CP疼痛, 降低CP患者病程中的住院概率^[21]。该研究入组了90名CP患者, 均分为2组。试验组接受普瑞巴林150 mg 2/d(第1周75 mg 2/d)及抗氧化剂(2 g蛋氨酸, 600 μg有机硒, 9000 IUβ-胡萝卜素, 0.54 g抗坏血酸和270 IU生育酚)治疗, 剂量均分为3/d, 治疗8 wk。对照组接受同等剂量安慰剂(成分为淀粉和乳糖)治疗。在2 mo时间内, 试验组患者疼痛强度(VAS评分)明显降低(1.3 ± 0.9 vs 2 ± 0.8), 非阿片类镇痛药用药天数优于对照组(54.4 ± 2.9 vs 55.7 ± 1.5), 且平均住院次数降低(0.2 ± 0.5 vs 0.6 ± 0.7), 因而得出该结论。

2.3 胰酶 关于胰酶用于治疗CP疼痛的有效性一直存在争议。目前被普遍接受的机制是胰蛋白酶在十二指肠内负反馈抑制胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)分泌, 减少胰酶的分泌, 从而降低胰管内压。有学者指出胰酶种类很关键, 要在十二指肠内负反馈抑制胰酶分泌需使用非肠衣型制剂^[22]。

美国、日本、欧洲等多个胰腺病学学会联合制定的CP疼痛管理共识指出, 大剂量的胰酶可作为缓解CP患者疼痛的初始治疗, 并且推荐与低剂量抗氧化剂联合应用。关于胰酶的用法与用量问题, 共识建议采用单片胰酶含量不低于25000 USP单位的制剂, 每次4-8片, 每日4次^[23]。

一项Meta分析入组了5项随机对照研究, 4项应用肠衣型胰酶的研究并未发现胰酶治疗能缓解CP疼痛, 仅上文提到的应用非肠衣型胰酶的研究结果为阳性。通过Meta分析发现胰酶和安慰剂对缓解CP疼痛评分无统计学差异^[24]。目前, ACG及联合欧洲胃肠病学(United European Gastroenterology, UEG)指南均不推荐胰酶用于

治疗CP疼痛^[11,25]。所以其临床应用有待进一步研究证实。

2.4 抗氧化剂 CP患者体内抗氧化因子(如维生素E)水平较正常人下降, 这是抗氧化剂治疗CP的理论基础。英国曼彻斯特一项对30名CP患者的临床队列研究10年随访结果显示抗氧化治疗对缓解CP疼痛无明显作用^[26]。另一项印度开展的随机对照试验则证实了抗氧化剂治疗CP疼痛的有效性^[27]。该试验中71名CP患者接受抗氧化剂治疗(600 g有机硒, 0.54 g抗坏血酸, 9000 IUβ-胡萝卜素, 270 IUα-生育酚及2 g蛋氨酸), 56名对照组患者接受安慰剂治疗, 结果显示试验组每mo疼痛减少天数(7.4 ± 6.8 vs 3.2 ± 4 , $P < 0.01$)及疼痛完全缓解率(32% vs 13%, $P < 0.01$)均优于对照组。

有两项Meta分析均各纳入了8个临床研究, 结果均显示抗氧化剂一定程度上能缓解CP患者疼痛, 但效果有限^[28,29]。另一项Meta分析发现单独使用抗氧化剂对于缓解CP疼痛无益^[30]。不同指南关于抗氧化剂治疗CP疼痛是否有效也存在争议。ACG推荐对于CP疼痛患者使用抗氧化剂治疗, 但无法提供最佳剂型及剂量^[11]。UEG指南则不推荐抗氧化剂治疗^[25]。所以要明确抗氧化剂在CP疼痛治疗中的地位, 仍有赖于后继大量临床试验及基础研究。

2.5 非特异性药物 丝氨酸蛋白酶抑制剂NI-03(甲磺酸卡莫司他)治疗CP疼痛的作用机制目前尚无定论, 但已在日本临床经验性使用。有研究表明其通过抑制单核细胞和胰腺星状细胞的活性来减轻胰腺纤维化程度, 从而缓解CP疼痛^[31]。有前瞻性队列研究发现接受NI-03和未接受该药治疗的CP患者糖尿病发病率分别为24.3% vs 32.7%, 从而推断NI-03能降低CP患者中糖尿病的发生率^[32]。另外, Yamawaki等^[33]入组了17例早期CP患者, 发现卡莫司他(300 mg/d)、胰酶(1200 mg/d)及雷贝拉唑(10 mg/d)三联疗法对缓解早期CP疼痛有效($P < 0.01$)。此药物目前正在美国进行II期临床试验^[34]。

生长抑素类似物和CCK拮抗剂均可减少胰液分泌, 但因缺乏大规模临床试验证据, 并未广泛应用于CP疼痛治疗。早期开展的一项随机对照试验中, 入组了10名CP患者, 使用生长抑素类似物奥曲肽(100 μg 3/d), 结果发现短期奥曲肽使用对缓解CP疼痛无效^[35]。佛罗里达大学一项早期的临床研究发现奥曲肽对于其他药物治疗都无效的CP患者疼痛能起到一定缓解作用, 且推荐剂量为200 μg 3/d^[36]。日本2002年的一项多中心临床研究入组了207名CP患者, 随机被分为四组, 分别接受CCK拮抗剂氯谷胺300、600、1200 mg/d及安慰剂治疗四周, 结果提示疼痛缓解率300 mg组为36%, 600 mg组为59%, 1200 mg组为52%, 对照组为36%($P < 0.05$), 该研究提示氯谷胺能缓解CP疼痛, 且推荐剂量为600 mg/d^[37]。近期

一项小鼠实验证实CCK拮抗剂丙谷胺能降低CP模型小鼠胰腺炎症及纤维化基因表达, 为临床应用提供了理论基础^[38]。

除此之外, 一氧化氮合成酶抑制剂已在CP小鼠模型中被证实有效缓解疼痛, 待下一步临床试验数据完善, 有望为CP疼痛患者药物治疗带来新希望^[39]。

2.6 中医中药 疾病的分期和病性的虚实是用中药治疗CP需明确的首要问题。脾胃虚弱证、肝胃不和证及脾胃虚寒证是以腹痛为表现的主要证型。指南建议^[40]中药联合西药治疗, 以中药治疗为主, 逐步过渡至中药代替西药治疗。脾胃虚弱证推荐参苓白术散、六君子汤、人参健脾丸或四君子丸等。肝胃不和证可用胡柴疏肝散、柴芍六君丸、逍遥丸或疏肝止痛丸等。脾胃虚寒证可运用黄芪建中汤、附子建中丸或小建中片等。另除口服用药, 也可用六合丹、双柏散等外敷治疗。

3 结论

综上, CP疼痛药物治疗与疼痛机制研究紧密相关。常规镇痛药物在临床应用相对普遍, 但因其不良反应需注意避免滥用。普瑞巴林等辅助镇痛药物给临床带来了新的选择。胰酶、抗氧化剂的有效性目前尚存争议, 抗氧化剂的相关研究推荐使用复合剂型。甲磺酸卡莫司他、一氧化氮合成酶抑制剂等有待更多高质量研究以用于临床规范化治疗。但目前已了解的疼痛机制及治疗方法尚不能完全缓解患者的症状, 具有一定局限性, 仍需更多高质量的临床研究。笔者认为, 在CP疼痛患者的临床治疗中, 首先要明确患者是否处于急性发作期, 若是, 治疗原则同AP。排除急性发作后, 首先推荐大剂量胰酶联合质子泵抑制剂治疗。若疼痛无明显改善, 再按世界卫生组织的癌痛药物升阶梯原则治疗。若以上治疗无效, 可进一步行内镜或外科手术治疗。同时可充分发挥中医中药的优势与特色。

4 参考文献

- 1 Singh VK, Drewes AM. Medical Management of Pain in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1721-1728 [PMID: 28523574 DOI: 10.1007/s10620-017-4605-z]
- 2 Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001; 40: 368-375 [PMID: 11393404 DOI: 10.2169/internalmedicine.40.368]
- 3 Li BR, Liao Z, Du TT, Ye B, Zou WB, Chen H, Ji JT, Zheng ZH, Hao JF, Jiang YY, Hu LH, Li ZS. Risk factors for complications of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy* 2014; 46: 1092-1100 [PMID: 25251205 DOI: 10.1055/s-0034-137753]
- 4 Olesen SS, Krauss T, Demir IE, Wilder-Smith OH, Ceyhan GO, Pasricha PJ, Drewes AM. Towards a neurobiological understanding of pain in chronic pancreatitis: mechanisms and implications for treatment. *Pain Rep* 2017; 2: e625 [PMID: 29392239 DOI: 10.1097/pr9.0000000000000625]
- 5 Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a

- Difficult Disease. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 49-55 [PMID: 31764092 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000421]
- 6 Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, Amann ST, Belfer I, Brand R, Chari S, Cote G, Davis BM, Frulloni L, Gelrud A, Guda N, Humar A, Liddle RA, Slivka A, Gupta RS, Szigethy E, Talluri J, Wassef W, Wilcox CM, Windsor J, Yadav D, Whitcomb DC. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatol* 2016; 16: 83-94 [PMID: 26620965 DOI: 10.1016/j.pan.2015.10.015]
- 7 Frøkjær JB, Bouwense SA, Olesen SS, Lundager FH, Eskildsen SF, van Goor H, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Reduced cortical thickness of brain areas involved in pain processing in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 434-8.e1 [PMID: 22155560 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.024]
- 8 Bouwense SA, de Vries M, Schreuder LT, Olesen SS, Frøkjær JB, Drewes AM, van Goor H, Wilder-Smith OH. Systematic mechanism-orientated approach to chronic pancreatitis pain. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 47-59 [PMID: 25574079 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.47]
- 9 Dunbar E, Greer PJ, Melhem N, Alkaade S, Amann ST, Brand R, Coté GA, Forsmark CE, Gardner TB, Gelrud A, Guda NM, LaRusch J, Lewis MD, Machicado JD, Muniraj T, Papachristou GI, Romagnuolo J, Sandhu BS, Sherman S, Wilcox CM, Singh VK, Yadav D, Whitcomb DC; NAPS2 study group. Constant-severe pain in chronic pancreatitis is associated with genetic loci for major depression in the NAPS2 cohort. *J Gastroenterol* 2020; 55: 1000-1009 [PMID: 32681239 DOI: 10.1007/s00535-020-01703-w]
- 10 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州). 中国实用内科杂志 2018; 11 [DOI: 10.19538/j.nk2018110166]
- 11 Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 322-339 [PMID: 32022720 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535]
- 12 Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician* 2011; 57: 1257-1266, e407-e418 [PMID: 22084455]
- 13 Seifert CF, Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium: evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 776-783 [PMID: 15222668 DOI: 10.1592/phco.24.8.776.36066]
- 14 Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, Brown KR, Bruel BM, Bryce DA, Burks PA, Burton AW, Calodney AK, Caraway DL, Cash KA, Christo PJ, Damron KS, Datta S, Deer TR, Diwan S, Eriator I, Falco FJ, Fellows B, Geffert S, Gharibo CG, Glaser SE, Grider JS, Hameed H, Hameed M, Hansen H, Harned ME, Hayek SM, Helm S 2nd, Hirsch JA, Janata JW, Kaye AD, Kaye AM, Klothe DS, Koyyalagunta D, Lee M, Malla Y, Manchikanti KN, McManus CD, Pampati V, Parr AT, Pasupuleti R, Patel VB, Sehgal N, Silverman SM, Singh V, Smith HS, Snook LT, Solanki DR, Tracy DH, Vallejo R, Wargo BW; American Society of Interventional Pain Physicians. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I—evidence assessment. *Pain Physician* 2012; 15: S1-65 [PMID: 22786448]
- 15 Lin TC, Ger LP, Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Wang JO, Ho ST. Long-term use of opioids in 210 officially registered patients with chronic noncancer pain in Taiwan: A cross-sectional study. *J Formos Med Assoc* 2017; 116: 257-265 [PMID: 28024664]

- DOI: 10.1016/j.jfma.2016.10.015]
- 16 Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A. [CDC guidelines for prescribing opioids for chronic pain]. *Semergen* 2017; 43: e53-e54 [PMID: 27342625 DOI: 10.1016/j.semern.2016.04.013]
- 17 Olesen SS, Poulsen JL, Broberg MC, Madzak A, Drewes AM. Opioid treatment and hypoalbuminemia are associated with increased hospitalisation rates in chronic pancreatitis outpatients. *Pancreatol* 2016; 16: 807-813 [PMID: 27320721 DOI: 10.1016/j.pan.2016.06.004]
- 18 Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 499-512 [PMID: 32798493 DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31318-0]
- 19 Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Poley JW, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One* 2012; 7: e42096 [PMID: 22879908 DOI: 10.1371/journal.pone.0042096]
- 20 Olesen AE, Broens S, Olesen SS, Niesters M, van Velzen M, Drewes AM, Dahan A, Olofsen E. A Pragmatic Utility Function to Describe the Risk-Benefit Composite of Opioid and Nonopioid Analgesic Medication. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 371: 416-421 [PMID: 30442653 DOI: 10.1124/jpet.118.253716]
- 21 Sureshkumar S, Omang A, Anandhi A, Rajesh BS, Abdulbasith KM, Vijayakumar C, Palanivel C, Pazhanivel M, Kate V. Efficacy of Pregabalin and Antioxidants Combination in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: A Double Blind Randomized Trial. *Dig Dis Sci* 2020 [PMID: 33206270 DOI: 10.1007/s10620-020-06711-7]
- 22 Ketwaroo GA, Graham DY. Rational Use of Pancreatic Enzymes for Pancreatic Insufficiency and Pancreatic Pain. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1148: 323-343 [PMID: 31482505 DOI: 10.1007/978-981-13-7709-9_14]
- 23 Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, Garg PK, van Goor H, Halloran C, Isaji S, Neoptolemos JP, Olesen SS, Palermo T, Pasricha PJ, Sheel A, Shimosegawa T, Szigethy E, Whitcomb DC, Yadav D; Working group for the International (IAP - APA - JPS - EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2017; 17: 720-731 [PMID: 28734722 DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006]
- 24 Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Cotton PB. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 8541839 [PMID: 27446871 DOI: 10.1155/2016/8541839]
- 25 Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153-199 [PMID: 28344786 DOI: 10.1177/2050640616684695]
- 26 Rupasinghe SN, Siriwardena AK. Long-term outcome of patients with chronic pancreatitis treated with micronutrient antioxidant therapy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 209-214 [PMID: 28381387 DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60128-5]
- 27 Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 149-159.e2 [PMID: 18952082 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.028]
- 28 Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2015; 44: 812-818 [PMID: 25882696 DOI: 10.1097/mpa.0000000000000327]
- 29 Talukdar R, Murthy HV, Reddy DN. Role of methionine containing antioxidant combination in the management of pain in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2015; 15: 136-144 [PMID: 25648074 DOI: 10.1016/j.pan.2015.01.003]
- 30 Cai GH, Huang J, Zhao Y, Chen J, Wu HH, Dong YL, Smith HS, Li YQ, Wang W, Wu SX. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: 521-532 [PMID: 24284838]
- 31 Emori Y, Mizushima T, Matsumura N, Ochi K, Tanioka H, Shirahige A, Ichimura M, Shinji T, Koide N, Tanimoto M. Camostat, an oral trypsin inhibitor, reduces pancreatic fibrosis induced by repeated administration of a superoxide dismutase inhibitor in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 895-899 [PMID: 15946137 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03826.x]
- 32 Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 291-297 [PMID: 17464458 DOI: 10.1007/s00535-006-1996-6]
- 33 Yamawaki H, Futagami S, Kaneko K, Agawa S, Higuchi K, Murakami M, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Kodaka Y, Ueki N, Gudis K, Kawamoto C, Iwakiri K. Camostat Mesilate, Pancrelipase, and Rabepazole Combination Therapy Improves Epigastric Pain in Early Chronic Pancreatitis and Functional Dyspepsia with Pancreatic Enzyme Abnormalities. *Digestion* 2019; 99: 283-292 [PMID: 30391941 DOI: 10.1159/000492813]
- 34 Ramsey ML, Nuttall J, Hart PA; TACTIC Investigative Team. A phase 1/2 trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of NI-03 in patients with chronic pancreatitis: study protocol for a randomized controlled trial on the assessment of camostat treatment in chronic pancreatitis (TACTIC). *Trials* 2019; 20: 501 [PMID: 31412955 DOI: 10.1186/s13063-019-3606-y]
- 35 Malfertheiner P, Mayer D, Büchler M, Domínguez-Muñoz JE, Schiefer B, Ditschuneit H. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide. *Gut* 1995; 36: 450-454 [PMID: 7698708 DOI: 10.1136/gut.36.3.450]
- 36 Singh VV, Toskes PP. Medical therapy for chronic pancreatitis pain. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 110-116 [PMID: 12631450 DOI: 10.1007/s11894-003-0079-6]
- 37 Shiratori K, Takeuchi T, Satake K, Matsuno S; Study Group of Loxiglumide in Japan. Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-A receptor antagonist (loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multicenter dose-response study in Japan. *Pancreas* 2002; 25: e1-e5 [PMID: 12131781 DOI: 10.1097/00006676-200207000-00003]
- 38 Nadella S, Ciofoaia V, Cao H, Kallakury B, Tucker RD, Smith JP. Cholecystokinin Receptor Antagonist Therapy Decreases Inflammation and Fibrosis in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1376-1384 [PMID: 31598921 DOI: 10.1007/s10620-019-05863-5]
- 39 Demir IE, Heinrich T, Carty DG, Saricaoglu ÖC, Klauss S, Teller S, Kehl T, Mota Reyes C, Tiefrunk E, Lazarou M,

Bahceci DH, Gökcek B, Ucurum BE, Maak M, Diakopoulos KN, Lesina M, Schemann M, Erkan M, Krüger A, Algül H, Friess H, Ceyhan GO. Targeting nNOS ameliorates the severe neuropathic pain due to chronic pancreatitis. *EBioMedicine* 2019; 46: 431-443 [PMID: 31401195 DOI: 10.1016/

j.ebiom.2019.07.055]

40 中华中医药学会脾胃病分会, 刘凤斌, 胡玲, 陈苏宁, 唐旭东, 劳绍贤, 陈斌, 李培武, 侯政昆, 庄昆海, 文艺, 姚思梦, 黄远程, 张长荣, 温艳东, 王凤云, 吕林. 消化系统常见病急性胰腺炎中医诊疗指南(基层医生版). *中华中医药杂志* 2020; 4

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



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

