

## 中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎患者的疗效及脂联素的调节作用

何显, 张清泉, 王真, 王文智, 王丽华

### ■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种主要累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症。其发病机制仍未完全阐明, 研究发现免疫调节紊乱是 UC 发病的关键因素。通过研究中药灌肠治疗前后脂联素在 UC 患者肠黏膜脂联素的变化, 为 UC 的发病机制及治疗提供临床靶点。

何显, 王丽华, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科 河北省衡水市 053000

张清泉, 衡水市哈励逊国际和平医院病理科 河北省衡水市 053000

王真, 衡水市第三人民医院检验科 河北省衡水市 053000

王文智, 衡水市哈励逊国际和平医院检验科 河北省衡水市 053000

何显, 主治医师, 主要从事消化内科的研究。

作者贡献分布: 何显负责论文的设计和文章的撰写; 王真负责实验研究; 张清泉负责实验数据及资料整理; 王文智负责文章的审核、校对; 王丽华负责论文的写作指导。

通讯作者: 何显, 主治医师, 053000, 河北省衡水市人民东路180号, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科。949645219@qq.com  
电话: 0318-2187171

收稿日期: 2015-03-26 修回日期: 2015-04-24

接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-18

Hengshui 053000, Hebei Province, China. 949645219@qq.com

Received: 2015-03-26 Revised: 2015-04-24

Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-18

### Abstract

**AIM:** To observe the clinical effects of traditional Chinese medicine enema in patients with mild to moderate ulcerative colitis (UC) and its effect on adiponectin levels.

**METHODS:** A stratified randomized clinical trial was carried out. A total of 106 patients with UC were divided into two groups: an observation group and a control group. Patients in the observation group ( $n = 53$ ) were given mesalazine and traditional Chinese medicine enema, while patients in the control group ( $n = 53$ ) were given mesalazine only. The period of treatment was 4 wk. The adiponectin levels in patients with UC, disease activity index (DAI) and laboratory indicators were evaluated, and adverse reactions were recorded.

**RESULTS:** No case dropped out. The adiponectin level, disease activity index and laboratory indicators showed a significant decrease in both groups after treatment, and the decrease was more significant in the observation group.

**CONCLUSION:** Combination of traditional Chinese medicine enema and mesalazine is more effective and has fewer adverse effects than mesalazine alone in the treatment of patients with mild to moderate UC.

### Chinese medicine enema for treatment of patients with mild to moderate ulcerative colitis: Therapeutic effect and regulatory effect on adiponectin

Xian He, Qing-Quan Zhang, Zhen Wang, Wen-Zhi Wang, Li-Hua Wang

Xian He, Li-Hua Wang, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Qing-Quan Zhang, Department of Pathology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Zhen Wang, Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Wen-Zhi Wang, Department of Clinical Laboratory, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xian He, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, 180 Renmin East Road,

### ■同行评议者

吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室; 郑培永, 研究员, 上海中医药大学脾胃病研究所, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Adiponectin; Mesalazine; Traditional Chinese medicine

He X, Zhang QQ, Wang Z, Wang WZ, Wang LH. Chinese medicine enema for treatment of patients with mild to moderate ulcerative colitis: Therapeutic effect and regulatory effect on adiponectin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(17): 2834-2838 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2834.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i17.2834>

## 摘要

**目的:** 观察中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者临床疗效及脂联素的调节。

**方法:** 采用分层随机化分组, 将符合入组标准的106例轻、中度UC患者分为观察组和对照组, 两组患者均给予美沙拉嗪肠溶片, 在此基础上观察组给予中药灌肠。治疗4 wk后评价2组患者实验室指标、疾病活动指数和肠黏膜脂联素的变化, 并记录不良反应。

**结果:** 两组患者无病例脱落及失访; 治疗后两组患者实验室指标、疾病活动指数和肠黏膜脂联素水平均较治疗前有明显改善, 观察组较对照组改善更为显著( $P < 0.05$ )。

**结论:** 中药保留灌肠联合美沙拉嗪治疗轻、中度UC比单用美沙拉嗪肠溶片有较好的疗效, 且不良反应率低。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 脂联素; 美沙拉嗪; 中药

**核心提示:** 脂联素是近年发现的具有抗炎的脂肪因子, 有研究发现脂联素参与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠黏膜炎症的发生发展。因此本研究通过观察中药灌肠治疗UC的临床疗效及对肠黏膜脂联素水平的调节, 进而探讨UC发病机制及寻找新的治疗方法提供一个切入点。

何显, 张清泉, 王真, 王文智, 王丽华. 中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎患者的疗效及脂联素的调节作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(17): 2834-2838 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2834.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i17.2834>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一类病因不明累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>认为UC主要是由免疫反应介导, 并与遗传、环境、感染等因素密切相关, 是一种多基因参与的作用于免疫系统和靶器官的疾病。研究<sup>[3]</sup>发现脂联素、瘦素及抵抗素等脂肪细胞因子参与人体炎症发生、发展过程。炎症性肠病患者肠黏膜脂肪组织中脂联素高度表达, 提示炎症性肠病患者肠黏膜脂肪细胞具有免疫调节作用, 其分泌产生的脂联素参与炎症性肠病的发病过程<sup>[3,4]</sup>。中医、中药治疗UC在我国应用广泛, 中药保留灌肠治疗轻、中度UC取得了很好的疗效<sup>[5,6]</sup>。故本研究应用中药保留灌肠, 联合美沙拉嗪肠溶片治疗轻、中度UC患者, 通过评价治疗前后肠黏膜脂联素水平及疾病活动指数(disease activity index, DAI), 来探讨中药保留灌肠治疗轻、中度UC的临床疗效。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2011-07/2012-12衡水市哈励逊国际和平医院门诊和住院治疗的初诊或慢性复发性UC患者106例。采用分层随机化分组将患者分为观察组、对照组, 每组53例患者。观察组男性28例, 女性25例, 平均39.4岁±22.1岁, 平均病程6.8年±2.7年; 轻度25例, 中度28例; 对照组男性24例, 女性29例, 平均年龄38.8岁±21.2岁, 平均病程6.2年±2.5年; 轻度27例, 中度26例; 两组间性别、年龄、病程及病情经统计学处理差异无统计学意义, 具有可比性。所有入组患者诊断均符合“2007年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协助组对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见”标准<sup>[7]</sup>。入组标准: (1)所有入组病例治疗前后均经电子结肠镜检查并行病理学诊断, 符合西医诊断标准属轻度及中度UC患者, 病变以直肠、乙状结肠和左半结肠为主; (2)年龄18-60岁; (3)同意本实验并签署同意书者。排除标准: (1)不符合上述诊断标准与入组标准; (2)重度UC患者, 病理提示肠黏膜肠上皮化生或异型增生者, 或者合并有消化系肿瘤病变患者; (3)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病患者; (4)妊娠期或哺乳期妇女; (5)应用免疫抑制剂及研究中认为有任何不适宜入选的情况。试验所用试剂

## ■ 研究前沿

脂联素是近年新发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子, 具有抗炎调节免疫功能, 通过检测UC患者肠黏膜脂联素水平, 分析其在疾病发展过程中的作用, 评价中药灌肠治疗UC的临床疗效。

## ■ 相关报道

目前国内外对于脂联素在UC患者体内的表达仍存在不同观点, 多数研究认为脂联素在UC患者体内高表达, 认为脂联素参与UC患者发病过程中的炎症反应。

#### ■ 创新点

通过检测中药灌肠治疗前后轻、中度UC患者肠黏膜脂联素水平, 评价中药灌肠治疗轻中度UC患者临床疗效。

由武汉博士得公司提供。

#### 1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予美沙拉嗪肠溶片(佳木斯鹿灵制药有限公司生产, 0.25g×24片, 国药准字H19980148)1.0 g, 4次/d, 口服; 观察组在此基础上给予中药保留灌肠, 生大黄、赤芍、蒲公英各30 g加水1000 mL煎至200 mL, 自然冷却至38℃左右加入锡类散2 g混匀, 每晚睡前保留灌肠。疗程均为4 wk。

1.2.2 UC患者实验室指标变化: 包括治疗前后白细胞(white blood cell, WBC)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

1.2.3 UC患者DAI变化: DAI总分为腹泻次数、脓血便、结肠黏膜表现、医师评估病情分数之和。症状缓解≤2分; 轻度活动3-5分; 中度活动6-10分; 重度活动11-12分。

1.2.4 UC患者肠黏膜脂联素水平变化: UC患者肠黏膜脂联素水平应用双抗夹心酶联免疫吸附实验检测。所有入组患者于治疗前后均行电子结肠镜检查, 并与病变显著处取活检组织3块, 加生理盐水3 mL, 用均浆器制成20%匀浆, 离心取上清液, 于-20℃冰箱保存待同时检测。

1.2.5 不良反应评价: 记录不良反应事件: 类型、发生时间、频率、持续时间、严重程度。并分析不良反应事件。

**统计学处理** 采用SPSS16.0统计软件进行数据分析。计数资料以例数和百分比表示, 计量资料采用mean±SD表示, 两组间比较均采用t检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

所有入组患者均完成实验, 无中途病例脱落及失访。

2.1 治疗前、后实验室指标变化 治疗前UC患者ESR均高于20 mm/h, CRP均高于20 ng/L。治疗后两组患者ESR、CRP均较治疗前有明显下降( $P<0.05$ ), 治疗后两组WBC比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

2.2 治疗前、后两组患者DAI评分变化 治疗后两组患者DAI评分较治疗前均有明显下降( $P<0.05$ ), 且观察组较对照组下降更为明显( $P<0.05$ )(表2)。

2.3 治疗前、后两组UC患者肠黏膜脂联素水

平变化 治疗前观察组肠黏膜脂联素水平分别为轻度( $5.13 \text{ pg/mL} \pm 1.37 \text{ pg/mL}$ )、中度( $8.59 \text{ pg/mL} \pm 2.15 \text{ pg/mL}$ ), 对照组肠黏膜脂联素水平分别为轻度( $5.28 \text{ pg/mL} \pm 1.25 \text{ pg/mL}$ )、中度( $8.65 \text{ pg/mL} \pm 2.24 \text{ pg/mL}$ ); 治疗后观察组肠黏膜脂联素水平分别为轻度( $2.68 \text{ pg/mL} \pm 1.15 \text{ pg/mL}$ )、中度( $3.66 \text{ pg/mL} \pm 1.21 \text{ pg/mL}$ ), 对照组肠黏膜脂联素水平分别为轻度( $3.07 \text{ pg/mL} \pm 1.24 \text{ pg/mL}$ )、中度( $4.37 \text{ pg/mL} \pm 1.74 \text{ pg/mL}$ ); 治疗前后比较有明显下降( $P<0.05$ ), 且观察组较对照组下降更为显著( $P<0.05$ )(表3)。

2.4 两组患者不良反应评价 对照组有3例出现乏力、恶心, 1例出现腹胀, 1例出现皮疹。给予对症治疗后缓解, 不良反应率9.4%(5/53); 观察组有2例出现轻度恶心、呕吐, 1例出现肛周灼痛, 1例出现皮疹。给予对症治疗后缓解, 不良反应率7.5%(4/53)。两组治疗前后血常规、肝肾功能均无明显变化( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

UC的发病机制仍未完全阐明, 目前多数研究<sup>[8,9]</sup>认为免疫因素及抗炎细胞因子和促炎细胞因子在UC发病过程中发挥主要作用。脂联素是近年发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子<sup>[10]</sup>, 在对脂联素基因敲除小鼠模型研究后发现, 脂联素具有抑制肠上皮细胞趋化因子的产生, 抑制巨噬细胞的吞噬作用及促炎细胞因子的释放, 证实脂联素参与肠黏膜炎症发生、发展的过程<sup>[10,11]</sup>。研究发现UC患者体内脂联素表达升高, 脂联素通过调节白介素-10表达发挥其抗炎作用<sup>[12,13]</sup>。

我们通过研究发现: (1)中度UC患者肠黏膜脂联素水平较轻度患者脂联素水平升高。随着疾病的进展, UC患者肠黏膜炎症越重, 肠黏膜脂联素的表达升高, 我们可以认为脂联素参与UC患者肠黏膜炎症发生、发展的过程; (2)给予治疗后UC患者肠黏膜脂联素水平降低。通过治疗, UC患者病情好转, 肠黏膜炎症减轻, 肠黏膜脂联素的表达亦降低。与上述与研究相符合, 提示: 脂联素参与UC患者肠黏膜炎症发生、发展过程。

目前UC治疗主要以5-氨基水杨酸类药物为主, 其中美沙拉嗪是临床常用药物<sup>[13]</sup>。近年来研究<sup>[14,15]</sup>资料表明, 中药灌肠联合美沙拉嗪



表 1 治疗前后UC患者实验室指标比较 ( $n = 53$ , mean  $\pm$  SD)

分组	时间	WBC( $\times 10^9/L$ )		ESR(mm/h)		CRP(ng/L)	
		轻度	中度	轻度	中度	轻度	中度
对照组	治疗前	6.7 $\pm$ 1.8	7.3 $\pm$ 2.1	26.3 $\pm$ 4.5	28.1 $\pm$ 6.9	25.4 $\pm$ 3.2	28.4 $\pm$ 4.1
	治疗后	6.3 $\pm$ 1.7	6.8 $\pm$ 1.9	17.3 $\pm$ 2.1 <sup>a</sup>	18.3 $\pm$ 2.4 <sup>a</sup>	18.4 $\pm$ 4.4 <sup>a</sup>	19.4 $\pm$ 4.4 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	6.9 $\pm$ 2.0	7.1 $\pm$ 2.0	26.6 $\pm$ 4.3	28.4 $\pm$ 7.3	26.2 $\pm$ 6.4	27.8 $\pm$ 4.6
	治疗后	6.5 $\pm$ 1.8	6.7 $\pm$ 1.8	16.9 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>	17.8 $\pm$ 2.1 <sup>a</sup>	17.8 $\pm$ 3.6 <sup>a</sup>	18.8 $\pm$ 3.6 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前. WBC: 白细胞; ESR: 血沉; CRP: C反应蛋白.表 2 治疗前、后两组患者DAI评分变化 ( $n = 53$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	时间	轻度	中度
对照组	治疗前	3.79 $\pm$ 0.55	6.39 $\pm$ 0.64
	治疗后	2.33 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	3.59 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	3.83 $\pm$ 0.46	6.82 $\pm$ 0.50
	治疗后	2.16 $\pm$ 0.36 <sup>ac</sup>	3.28 $\pm$ 0.44 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组. DAI: 疾病活动指数.表 3 治疗前、后两组患者肠黏膜脂联素变化 ( $n = 53$ , mean  $\pm$  SD, pg/mL)

分组	时间	轻度	中度
对照组	治疗前	5.28 $\pm$ 1.25	8.65 $\pm$ 2.24
	治疗后	3.07 $\pm$ 1.24 <sup>a</sup>	4.37 $\pm$ 1.74 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	5.13 $\pm$ 1.37	8.59 $\pm$ 2.15
	治疗后	2.68 $\pm$ 1.15 <sup>ac</sup>	3.66 $\pm$ 1.21 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

治疗UC具有直接作用于病变部位, 临床疗效好、复发率低、不良反应小等优点. 故本研究在美沙拉嗪口服治疗的基础上, 加用中药保留灌肠(生大黄、赤芍、蒲公英各30 g, 锡类散2 g)治疗轻、中度UC. 其中生大黄: 祛瘀止血, 赤芍: 止痛、凉血, 蒲公英: 清热解毒, 锡类散: 化腐生肌, 促进结肠溃疡愈合<sup>[16,17]</sup>. 治疗4 wk后发现, 两组患者炎症指标ESR、CRP和临床症状指标DAI均有明显下降, 观察组与对照组相比下降更明显. 通过本实验发现, 中药保留灌肠联合美沙拉嗪治疗UC比单用美沙拉嗪可以更好的减低患者炎症反应, 改善临床症状, 具有更好的临床疗效.

本研究亦证实, 中药保留灌肠对于轻、中度UC患者肠黏膜炎症有明显的抑制作用, 较单用美沙拉嗪肠溶片治疗UC具有更好的治疗作用. 中药灌肠联合美沙拉嗪治疗轻、中度UC不良反应小, 疗效显著. 但是中药保留灌肠对重度UC的治疗效果及脂联素在重度UC发病过程中的作用仍需进一步大样本研究.

#### 4 参考文献

- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2249-2254
- Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1550-1557 [PMID: 22407798 DOI: 10.1002/ibd.22893]
- Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 100-105 [PMID: 16432373 DOI: 10.1097/01.MIB.0000200345.38837.46]
- 马亦旻, 赵智强. 溃疡性结肠炎的中医治疗研究进展. *中医药学报* 2012; 40: 138-140
- 付学源, 王真权. 近5年来中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展. *现代中医药* 2012; 32: 85-90
- 中华医学会消化病学分会, 炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *中华内科杂志* 2008; 47: 73-79
- Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6-21 [PMID: 24415853 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6]
- 彭小青, 李夏雨, 王伟, 李楠, 马健, 沈守荣. Th1/Th2细胞炎症因子在大鼠溃疡性结肠炎治疗模型中的表达. *中南大学学报(医学版)* 2013; 38: 1020-1028
- Cheng X, Folco EJ, Shimizu K, Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2012; 287: 36896-36904 [PMID: 22948153 DOI: 10.1074/Jbc.M112.409516]
- Saxena A, Fletcher E, Larsen B, Baliga MS, Durstine JL, Fayad R. Effect of exercise on chemically-induced colitis in adiponectin deficient mice. *J*

#### 应用要点

通过检测肠黏膜脂联素在UC患者肠黏膜炎症发生发展过程中的变化, 评判中药灌肠治疗轻中度UC患者临床疗效.

#### ■同行评价

本文作者从肠黏膜脂肪细胞释放脂联素入手探讨中药灌肠的效应机制, 具有一定的创新性, 对于中药灌肠在临床的进一步推广和应用具有一定的参考价值。

- Inflamm (Lond)* 2012; 9: 30 [PMID: 22909126 DOI: 10.1186/1476-9255-9-30]
- 12 Nishihara T, Matsuda M, Araki H, Oshima K, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I. Effect of adiponectin on murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology* 2006; 131: 853-861 [PMID: 16952554 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.06.015]
- 13 Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Aslanidis C, Rogler G, Ott C, Schäffler A, Schölmerich J, Buechler C. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 630-637 [PMID: 19714754 DOI: 10.1002/ibd.21091]
- 14 Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI, Saclarides T, Abcarian H, Cabay RJ, Fletcher E, Larsen B, Durstine LJ, Fantuzzi G, Fayad R. Apoptosis and inflammation: role of adipokines in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2010; 1: e1 [PMID: 23238652 DOI: 10.1038/ctg.2010.1]
- 15 王庆彦, 王希利. 溃疡性结肠炎治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 237-239
- 16 沈显跃, 熊光军, 戴维生. 中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 实用中医内科杂志 2011; 25: 27-29
- 17 朱勇, 谢会忠. 锡类散与美沙拉嗪灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效比较. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3700-3703

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### ●消息●

### 《世界华人消化杂志》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm> (郭鹏)