

冠状动脉粥样硬化性心脏病与幽门螺杆菌感染的相关性

赵燕颖, 程海涛, 王志军, 秦国涛, 徐涛, 王阳, 孙远杰

赵燕颖, 王志军, 秦国涛, 徐涛, 王阳, 孙远杰, 吉林大学第四医院消化内科 吉林省长春市 130011

程海涛, 吉林大学第四医院心内科 吉林省长春市 130011

赵燕颖, 副主任医师, 博士, 主要研究肝脏与胃肠道疾病的临床诊治以及基础研究.

吉林省卫生厅自然基金资助项目, No. 20142034

作者贡献分布: 课题设计由赵燕颖与程海涛完成; 病例收集由王志军、徐涛及王阳完成; 实验试剂由程海涛与孙远杰提供; 实验和数据统计由赵燕颖与秦国涛完成; 赵燕颖与孙远杰负责论文写作.

通讯作者: 孙远杰, 主任医师, 硕士生导师, 130011, 吉林省长春市东风大街2643号, 吉林大学第四医院消化内科.

wszdhands@sina.com

电话: 0431-85909914

收稿日期: 2015-12-30

修回日期: 2016-01-28

接受日期: 2016-02-18

在线出版日期: 2016-04-08

Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Jilin University, 2643 Dongfeng Street, Changchun 130011, Jilin Province, China. wszdhands@sina.com

Received: 2015-12-30

Revised: 2016-01-28

Accepted: 2016-02-18

Published online: 2016-04-08

背景资料

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症已被证实导致动脉粥样硬化的一个独立危险因素. 近年又有许多研究证实幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, H. pylori)感染与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)发病有着密不可分的关系. 本研究对CAHD患者H. pylori感染与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的关系进行研究.

Abstract

AIM: To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and coronary atherosclerotic heart disease (CAHD).

METHODS: A total of 1030 patients with CAHD and 1116 patients with non-coronary atherosclerotic heart disease underwent ¹⁴C-urea breath test. *H. pylori* positive rate were compared between the two groups. The CAHD group was further divided into two groups according to the test results for *H. pylori*: an *H. pylori* positive group and an *H. pylori* negative group. According to SYNTAX score, CAHD patients were divided into a low risk group, a moderate risk group, and a high risk group, and the difference in *H. pylori* positive rates was analyzed.

RESULTS: The positive rate of *H. pylori* in patients with CAHD was higher than that of the control group. Serum homocysteine level in *H. pylori* positive CAHD patients was significantly higher than that in the negative group ($P < 0.01$). The positive rate of *H. pylori* in the high risk group was the highest, followed by moderate and low risk groups, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Serum homocysteine level increased with the increasing of the CAHD risk degree in *H. pylori* positive CAHD patients ($P < 0.01$).

同行评议者

石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房

Correlation between coronary atherosclerotic heart disease and *Helicobacter pylori* infection

Yan-Ying Zhao, Hai-Tao Cheng, Zhi-Jun Wang, Guo-Tao Qin, Tao Xu, Yang Wang, Yuan-Jie Sun, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130011, Jilin Province, China

Hai-Tao Cheng, Department of Cardiology, the Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130011, Jilin Province, China

Supported by: the Jilin Provincial Health Department Funded Projects, No. 20142034

Correspondence to: Yuan-Jie Sun, Chief Physician,

■ 研发前沿

对CAHD患者*H. pylori*感染与Hcy水平的关系进行研究。而CAHD患者中*H. pylori*是通过何种机制来升高Hcy浓度还有待于进一步研究。

CONCLUSION: *H. pylori* infection is an important risk factor for CAHD. *H. pylori* infection may increase the degree of CAHD by elevating serum homocysteine levels, thereby promoting the development of coronary atherosclerosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Coronary atherosclerotic heart disease; *Helicobacter pylori*; Homocysteine; ¹⁴C-urea breath test

Zhao YY, Cheng HT, Wang ZJ, Qin GT, Xu T, Wang Y, Sun YJ. Correlation between coronary atherosclerotic heart disease and *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(10): 1613-1617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1613.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1613>

摘要

目的: 了解幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)的相关性。

方法: 对吉林大学第四医院心内科就诊并明确诊断为CAHD的1030例病例和同期体检中心非CAHD的受检者1116例行¹⁴C-尿素呼气试验检查, 比较两组*H. pylori*阳性率。CAHD组根据*H. pylori*检测结果分成*H. pylori*阳性组和*H. pylori*阴性组, 分析两组患者的血清同型半胱氨酸水平的差别。根据SYNTAX评分将CAHD患者分为低危组、中危组、高危组, 分析各组患者*H. pylori*阳性率的差异, *H. pylori*阳性的CAHD患者进一步分析各危险组的血清同型半胱氨酸水平差异。

结果: CAHD患者*H. pylori*的阳性率高于体检组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。CAHD患者中*H. pylori*阳性组血清同型半胱氨酸浓度高于阴性组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。高危组CAHD患者的*H. pylori*阳性率最高, 其次是中危组, 低危组阳性率最低, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。*H. pylori*阳性的CAHD患者随着危险度增加其血清同型半胱氨酸浓度也增加, 各组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论: *H. pylori*感染很可能是CAHD的重要危险因素, *H. pylori*感染可能通过升高血清

同型半胱氨酸水平来增加冠状动脉损害程度, 从而促进冠状动脉粥样硬化的发生和发展, 有待于进一步探讨。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 幽门螺杆菌; 同型半胱氨酸; ¹⁴C-尿素呼气试验

核心提示: 本研究对本区幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率进行了调查, 并对就诊的患者心血管疾病发病与*H. pylori*感染和同型半胱氨酸水平进行了相关性研究。进一步明确*H. pylori*和心血管疾病之间的关系。目前相似研究报道不多。

赵燕颖, 程海涛, 王志军, 秦国涛, 徐涛, 王阳, 孙远杰. 冠状动脉粥样硬化性心脏病与幽门螺杆菌感染的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24(10): 1613-1617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1613.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1613>

0 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)的重要危险因素包括高血压、糖尿病和高脂血症, 随着临床研究的深入, 越来越多的资料显示同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症是导致动脉粥样硬化的另一个独立危险因素^[1]。近年又有许多研究^[2,3]证实, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与CAHD发病有着密不可分的关系。*H. pylori*不仅能增加CAHD患者消化系发生溃疡、出血的风险, 还会引起或者加速冠状动脉粥样硬化进展, 从而增加CAHD的发病风险^[4,5]。本研究对CAHD患者*H. pylori*感染与血清Hcy水平的关系进行研究, 旨在进一步阐明*H. pylori*感染与CAHD发病的关系和作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 2011-07/2015-06在吉林大学第四医院心内科就诊并行冠脉造影确诊为CAHD患者1030例作为研究对象, 其中男455例, 女575例, 平均57.9岁±7.9岁。CAHD诊断均符合1997年国际心脏病学会和协会及世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的临床命名及诊断标准。另选取同期吉林大学第四医院体检中心受检者1116例作为对照组, 其中男526例, 女590例, 平均年龄56.2岁±9.1岁。所有研究对象

■ 相关报道

近年来有研究证明*H. pylori*可能是导致CAHD的危险因素之一。有报道*H. pylori*感染诱发血管内皮炎症反应, 在局部造成粥样斑块不稳定, 同时促进凝血及血栓形成。Hcy是动脉粥样硬化性疾病的一种重要危险因子。



均排除肿瘤、消化系统疾病及严重的肝、肾疾病, 近4 wk内未服用抗生素、铋制剂、质子泵抑制剂等药物, 并且6 mo之内未服用维生素、叶酸等药物。本研究取得吉林大学第四医院临床学院伦理委员会批准, 全部入选者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检测: 采用¹⁴C-尿素呼气试验检测受试者*H. pylori*感染情况, 呼气试验药盒为深圳市中核海得威生物科技有限公司生产, 严格按照说明书操作步骤检测*H. pylori*感染情况, 受试者检查前需空腹2 h以上。血清Hcy检测的试剂盒购自美国Bayer公司, 采用循环酶法使用罗氏ModularDPP全自动生化分析仪进行检测。清晨抽取受试者外周静脉血5 mL, 抽血后迅速将血样与抗凝剂颠倒混匀, 30 min内送标本至实验室离心处理, 测定血清测定Hcy水平。

1.2.2 实验分组: CAHD患者进行¹⁴C-尿素呼气试验检测*H. pylori*, 根据试验结果将患者分为阳性组(DPM值>100)和阴性组(DPM值≤100)。采用SYNTAX评分对冠状动脉病变程度进行评价, CAHD患者分为3组: 1-22分为低危组, 23-32分为中危组, >33分为高危组, 并且对*H. pylori*阳性的CAHD患者同样分为低、中、高危3组。

统计学处理 采用SAS8.12软件进行统计分析, CAHD组和体检组*H. pylori*感染阳性的比较采用 χ^2 检验; *H. pylori*阳性和阴性的CAHD患者Hcy浓度的比较采用t检验; 低、中危组CAHD患者*H. pylori*阳性率的比较采用 χ^2 检验; 低、中、高危组CAHD患者Hcy浓度的比较采用t检验, 3组间两两比较采用F检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAHD患者组和体检对照组*H. pylori*阳性率比较 CAHD患者组中*H. pylori*感染阳性患者有526例, 感染阳性率为51.07%, 体检对照组中*H. pylori*感染阳性者有255例, 感染阳性率为22.85%。CAHD组*H. pylori*阳性率明显高于体检对照组, 二者比较差异有显著的统计学意义($\chi^2=184.25, P<0.001$)。

2.2 CAHD患者*H. pylori*阳性组与阴性组血清Hcy浓度比较 CAHD患者中*H. pylori*阳性组血清Hcy浓度为(20.15 μmol/L±5.51 μmol/L,

*H. pylori*阴性组血清Hcy浓度为13.02 μmol/L±3.21 μmol/L, *H. pylori*阳性的CAHD患者的Hcy浓度明显高于*H. pylori*阴性组的CAHD患者, 差异有统计学意义($t=25.23, P<0.05$)。

2.3 CAHD患者*H. pylori*阳性率与冠状动脉病变严重程度的关系 采用SYNTAX评分将CAHD患者分为3组: 低危组(333例), 中危组(441例), 高危组(256例)。低危组*H. pylori*阳性率为49.50%, 中危组为51.02%, 高危组为53.10%, 各组差异无统计学意义($\chi^2=0.703, P>0.05$)。

2.4 CAHD患者血清Hcy浓度与冠状动脉病变严重程度的关系 *H. pylori*感染阳性的CAHD患者共526例, 采用SYNTAX评分对冠状动脉病变程度进行评价分为3组: 低危组(170例), 中危组(225例), 高危组(131例)。低危组、中危组、高危组的血清Hcy浓度分别为15.95 μmol/L±2.98 μmol/L、20.23 μmol/L±3.02 μmol/L、25.5 μmol/L±5.01 μmol/L。3组间两两比较, 血清Hcy浓度差异均有统计学意义($F=507.44, P<0.05$); 其中低危组、中危组 $t=16.34, P<0.05$; 低危组、高危组 $t=31.85, P<0.05$; 中危组、高危组 $t=18.59, P<0.05$, 提示血清Hcy浓度随着冠状动脉病变危险程度增加而增加。

3 讨论

随着对CAHD研究的不断深入, 更多的证据提示: CAHD是一种炎症性疾病, 某些微生物(包括细菌、病毒和寄生虫)可能是启动CAHD患者动脉粥样硬化过程的首发因素。近年来有研究证明, *H. pylori*可能是导致CAHD的危险因素之一^[6,7]。有报道^[8-10] *H. pylori*感染诱发血管内皮炎症反应, 在局部形成不稳定的粥样硬化斑块, 同时促进凝血及血栓形成。对*H. pylori*感染致CAHD的作用机制提出多种假设: (1)*H. pylori*直接作用于动脉壁, 引起局部炎症、内皮细胞损伤或功能障碍以及平滑肌细胞增殖; (2)通过慢性炎症反应、交叉反应抗体的间接作用; (3)通过升高血三酰甘油水平、降低高密度脂蛋白水平、增加纤维蛋白原水平、促进凝血、促使Hcy聚集等^[11,12], 最终导致动脉粥样硬化的形成和发展^[13,14]。已知细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA)是*H. pylori*的毒力标志之一。CagA阳性菌株脂多糖是一种特殊的内毒素, 可能与CAHD相关。*H. pylori*感染后通过致病因子CagA启动炎症过程很可能

■创新点
本文研究对吉林大学第四医院较大例数的CAHD患者*H. pylori*感染与同型半胱氨酸水平的关系进行研究, 进一步阐明*H. pylori*感染与CAHD发病的关系和作用机制, 这将为CAHD的防治开辟新的思路。

应用要点

本文研究表明CAHD的发生与H. pylori感染有关, 提示可以从抗H. pylori感染治疗方面防治CAHD, 这将为CAHD的防治开辟新的思路。

是诱发动脉粥样硬化(As)的危险因素之一^[15,16].

近年来研究^[17,18]证明, Hcy是动脉粥样硬化性疾病的一种重要危险因子。高Hcy血症导致动脉硬化的理论可能为: 血清Hcy增高可致血管内皮细胞受损和功能紊乱; 也可使血管内皮细胞以及内皮依赖性的血管舒张反应受损, 血管平滑肌细胞胶原分泌增多, 平滑肌细胞向巨噬细胞样细胞转化增加, 从而导致动脉粥样硬化的形成^[19,20]。有研究者^[21,22]发现, H. pylori感染能引起营养缺乏, 特别是维生素B₆、维生素B₁₂和叶酸的缺乏, 从而导致Hcy在患者体内聚集, 从而导致高Hcy血症, 最终引起动脉损害。

本研究显示, CAHD组H. pylori感染率(51.07%)明显高于体检对照组(22.85%), 此结果与既往的研究结果基本一致, 提示CAHD与H. pylori感染有一定关系, H. pylori感染可能是CAHD的危险因素之一。我们的结果还显示, 高危组CAHD患者的H. pylori感染阳性率稍高于中低危组CAHD患者的H. pylori阳性率, 但差异不具有统计学意义($P>0.05$)。H. pylori阳性组的CAHD患者Hcy水平明显高于H. pylori阴性组CAHD患者, 差异具有统计学意义($P<0.01$)。同时, H. pylori阳性的CAHD患者中血清Hcy浓度随着冠状动脉病变危险程度增加而增加, 故Hcy浓度与CAHD患者的严重程度成正相关, 进而提示H. pylori感染可能引起血清Hcy水平升高, 这可能是H. pylori引起CAHD发病的原因之一。

总之, 本研究表明CAHD的发生与H. pylori感染有关, 而H. pylori感染很可能继发影响体内Hcy的浓度, 促进CAHD的发生和发展。提示我们可以从抗H. pylori感染治疗方面防治CAHD, 这将为CAHD的防治开辟新的思路。而CAHD患者中H. pylori是通过何种机制来升高血清Hcy浓度还有待于进一步研究。

4 参考文献

- 1 Ma J, Chen Z, Chen S, Peng X, Liu S, Zhao D, Han L, Wang C. [A prospective study on the association of plasma homocysteine level with stroke in hypertensive patients]. *Zhonghua Neike ZaZhi* 2015; 54: 296-301 [PMID: 26268056]
- 2 Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H. Helicobacter Pylori Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 1207-1213 [PMID: 26084791 DOI: 10.5551/jat.27987]
- 3 Kucukazman M, Yeniova O, Dal K, Yavuz B. Helicobacter pylori and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3731-3741 [PMID: 26502864]
- 4 Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 40-46 [PMID: 26372824 DOI: 10.1111/hel.12256]
- 5 Blum A. Helicobacter pylori and atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2015; 17: 396 [PMID: 26234008]
- 6 Sun J, Rangan P, Bhat SS, Liu L. A Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. *Helicobacter* 2016; 21: 11-23 [PMID: 25997465 DOI: 10.1111/hel.12234]
- 7 Raut SC, Patil VW, Dalvi SM, Bakhshi GD. Helicobacter pylori gastritis, a presequeale to coronary plaque. *Clin Pract* 2015; 5: 717 [PMID: 25918633 DOI: 10.4081/cp.2015.717]
- 8 Osawa H, Kawakami M, Fujii M, Kubo N, Iwanaka H, Yamamoto W, Saitoh M, Yaginuma T, Sugano K. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease in Japanese patients. *Cardiology* 2001; 95: 14-19 [PMID: 11385186]
- 9 Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol* 2015; 7: 187-203 [PMID: 25914788 DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.187]
- 10 Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015; 7: 134-143 [PMID: 25810813 DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.134]
- 11 Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, Campagna M, Moretti E, Iacoponi F, Giordano N, Clemente S, Nuti R, Ponzetto A. Cross-sectional study: CagA-positive Helicobacter pylori infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol* 2014; 67: 251-257 [PMID: 24334757 DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201743]
- 12 Liu J, Wang F, Shi S. Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants. *Helicobacter* 2015; 20: 176-183 [PMID: 25382293 DOI: 10.1111/hel.12188]
- 13 Lai CY, Yang TY, Lin CL, Kao CH. Helicobacter pylori infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 69-74 [PMID: 25063740 DOI: 10.1007/s10096-014-2207-7]
- 14 Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, Vahedian M, Sattari M, Seyyedmajidi M. Association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease: is Helicobacter pylori a risk factor? *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 516354 [PMID: 24574896 DOI: 10.1155/2014/516354]
- 15 Shrikhande SN, Zodpey SP, Negandhi H. A case-control study examining association between infectious agents and acute myocardial infarction. *Indian J Public Health* 2014; 58: 106-109 [PMID: 24820983 DOI: 10.4103/0019-557X.132285]
- 16 Hughes WS. An hypothesis: the dramatic decline in heart attacks in the United States is temporally related to the decline in duodenal ulcer disease and Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19: 239-241 [PMID: 24689964 DOI: 10.1111/hel.12123]

- 17 Verdoia M, Schaffer A, Pergolini P, Rolla R, Barbieri L, Bellomo G, Sinigaglia F, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Homocysteine Levels Influence Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease Patients Treated With Acetylsalicylic Acid. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 66: 35-40 [PMID: 25714593 DOI: 10.1097/FJC.0000000000000240]
- 18 Li F, Chen Q, Song X, Zhou L, Zhang J. MiR-30b Is Involved in the Homocysteine-Induced Apoptosis in Human Coronary Artery Endothelial Cells by Regulating the Expression of Caspase 3. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 17682-17695 [PMID: 26263983 DOI: 10.3390/ijms160817682]
- 19 Kayacelebi AA, Willers J, Pham VV, Hahn A, Schneider JY, Rothmann S, Frölich JC, Tsikas D. Plasma homoarginine, arginine, asymmetric dimethylarginine and total homocysteine interrelationships in rheumatoid arthritis, coronary artery disease and peripheral artery occlusion disease. *Amino Acids* 2015; 47: 1885-1891 [PMID: 25618752 DOI: 10.1007/s00726-015-1915-3]
- 20 Kumakura H, Fujita K, Kanai H, Araki Y, Hojo Y, Kasama S, Iwasaki T, Ichikawa S, Nakashima K, Minami K. High-sensitivity C-reactive Protein, Lipoprotein(a) and Homocysteine are Risk Factors for Coronary Artery Disease in Japanese Patients with Peripheral Arterial Disease. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 344-354 [PMID: 25296963 DOI: 10.5551/jat.25478]
- 21 Shmuely H, Wattad M, Solodky A, Yahav J, Samra Z, Zafrir N. Association of Helicobacter pylori with coronary artery disease and myocardial infarction assessed by myocardial perfusion imaging. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 341-346 [PMID: 25058994]
- 22 Sharma V, Aggarwal A. Helicobacter pylori: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2015; 7: 19-25 [PMID: 25632315 DOI: 10.4330/wjc.v7.i1.19]

■同行评价
本文为大样本数据
分析, 设计合
理, 研究方法及
统计学处理选择
得当, 论述条理
分明, 对CAHD的
感染致病学说及
病因干预治疗提
供了有力的理论
依据.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**

8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

