

## 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病并发症的关系

朱春英, 张英福, 马静静, 杨茜, 郭淑芹, 李志红

朱春英, 马静静, 杨茜, 李志红, 保定市第一中心医院内分泌二科 河北省保定市 071000

张英福, 保定市第一中心医院内镜室 河北省保定市 071000

郭淑芹, 保定市第一中心医院内分泌科 河北省保定市 071000

朱春英, 主治医师, 研究方向为内分泌学.

作者贡献分布: 此课题由朱春英、马静静、杨茜、郭淑芹及李志红共同设计; 由张英福完善内镜检查及病理检测; 数据分析由朱春英、马静静及杨茜共同完成; 本论文写作由朱春英完成; 由郭淑芹与李志红审核.

通讯作者: 郭淑芹, 主任医师, 071000, 河北省保定市朝阳北大街与恒滨路交叉口, 保定市第一中心医院内分泌科.  
taksun86@126.com  
电话: 0312-3389127

收稿日期: 2016-07-21  
修回日期: 2016-07-28  
接受日期: 2016-08-15  
在线出版日期: 2016-09-18

### Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes complications

Chun-Ying Zhu, Ying-Fu Zhang, Jing-Jing Ma, Qian Yang, Shu-Qin Guo, Zhi-Hong Li

Chun-Ying Zhu, Jing-Jing Ma, Qian Yang, Zhi-Hong Li, the Second Department of Endocrinology, the No. 1 central hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Ying-Fu Zhang, Department of Digestive Endoscopy, the No. 1 central hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Shu-Qin Guo, Department of Endocrinology, the No. 1 central hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Correspondence to: Shu-Qin Guo, Chief Physician,

Department of Endocrinology, the No. 1 Central Hospital, the Intersection of Chaoyang North Street and Hengbin Road, Baoding 071000, Hebei Province, China. taksun86@sina.com

Received: 2016-07-21  
Revised: 2016-07-28  
Accepted: 2016-08-15  
Published online: 2016-09-18

### Abstract AIM

To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and type 2 diabetes complications, to provide guidance for prevention and treatment of diabetes complications.

### METHODS

One hundred and thirty-one patients with type 2 diabetes who underwent gastric mucosa biopsy staining to determine *H. pylori* infection were divided into an *H. pylori* positive group ( $n = 62$ ) and an *H. pylori* negative group ( $n = 69$ ). Diabetic vascular lesions were diagnosed by color Doppler ultrasound, diabetic nephropathy was diagnosed by the urine trace albumin (ALB) and 24 h urinary protein test, diabetic retinopathy diagnosed by ophthalmic fundus examination, and diabetic peripheral neuropathy by electromyography or clinical symptoms. The relationship between *H. pylori* infection and the above-mentioned diabetes complications was then analyzed.

### RESULTS

In the *H. pylori* positive group, the incidence rate of diabetic vascular lesions was 62.9%, the incidence rate of diabetic nephropathy was 27.4%, and the incidence rate of diabetic

■背景资料  
近年来, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃肠外疾病特别是糖尿病研究越来越多, 但是*H. pylori*与糖尿病并发症的研究相对较少.

□同行评议者  
高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科; 李玲, 副教授, 副主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌科

#### 研究前沿

目前*H. pylori*感染与糖尿病并发症的研究结果不一, 二者之间机制不是很明确, 希望从基础研究及临床研究中共同深入探讨*H. pylori*感染与糖尿病之间的关系, 预防或改善糖尿病并发症的发生、发展。

peripheral neuropathy was 56.4%, all of which were significantly higher than those of the *H. pylori* negative group ( $P < 0.05$ ). ALB and 24 h urinary protein in the *H. pylori* positive group were significantly higher than those of the *H. pylori* negative group ( $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

There is a close relationship between *H. pylori* infection and diabetic vascular lesions, diabetic nephropathy, and diabetic peripheral neuropathy. Anti-*H. pylori* treatment can help reduce the occurrence and development of diabetic complications.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes mellitus; Complication; *Helicobacter pylori*

Zhu CY, Zhang YF, Ma JJ, Yang Q, Guo SQ, Li ZH. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes complications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(26): 3799-3803 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3799.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i26.3799>

#### 摘要

##### 目的

探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与2型糖尿病并发症之间的关系, 为防治并发症提供依据。

##### 方法

于我科住院的131例2型糖尿病患者, 均行胃黏膜组织切片染色确定*H. pylori*感染, 分为*H. pylori*阳性组62例, *H. pylori*阴性组69例, 通过血管彩超确定糖尿病性血管病变、尿微量白蛋白(the urine trace albumin, ALB)及24 h尿蛋白定量确定糖尿病性肾病、依据眼科眼底检查确定糖尿病性视网膜病变以及肌电图或临床神经病变症状确定糖尿病性周围神经病变。观察*H. pylori*与糖尿病并发症的关系。

##### 结果

*H. pylori*阳性组中糖尿病性血管病变、糖尿病性肾病、糖尿病性周围神经病变发病率依次为62.9%、27.4%、56.4%, 与*H. pylori*阴性组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 *H. pylori*阳性组中ALB及24 h尿蛋白明显高于*H. pylori*阴性组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

#### 结论

*H. pylori*与糖尿病性血管病变、糖尿病性肾病及糖尿病性周围神经病变关系密切, 积极抗*H. pylori*治疗, 辅助降低糖尿病并发症的发生、发展具有十分重要的意义。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 2型糖尿病; 并发症; 幽门螺杆菌

核心提要: 本文通过对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与糖尿病并发症的相关性探讨, 发现*H. pylori*与糖尿病性血管病变、糖尿病性肾病及糖尿病性周围神经病变关系密切, *H. pylori*与糖尿病视网膜病变无明显相关性, 本文具有一定的临床价值。

朱春英, 张英福, 马静静, 杨茜, 郭淑芹, 李志红. 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病并发症的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3799-3803 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3799.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i26.3799>

#### 0 引言

据我国卫计委发布数据显示, 目前中国成人2型糖尿病患病率已经达到11.4%, 近年来, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃肠外疾病特别是糖尿病研究越来越多, 据统计糖尿病患者*H. pylori*感染率是非糖尿病患者1.3倍<sup>[1]</sup>, 但是*H. pylori*与糖尿病并发症的研究相对较少. 本文重在探讨*H. pylori*与糖尿病并发症之间的相关性, 以便指导临床工作。

#### 1 材料和方法

1.1 材料 选择我院2013-01/2015-12住院的2型糖尿病并行胃镜检查的患者131例, 其中男性68人, 女性63人, 平均年龄57.01岁±9.75岁, 糖化血红蛋白8.38%±1.96%, 通过胃镜取胃黏膜组织, 行胃黏膜组织切片染色确定*H. pylori*感染情况, 通过血管彩超确定糖尿病性血管病变、尿微量白蛋白(the urine trace albumin, ALB)及24 h尿蛋白定量确定糖尿病性肾病、依据眼科眼底检查确定糖尿病性视网膜病变以及肌电图或临床神经病变症状确定糖尿病性周围神经病变. 排除1型糖尿病及继发性糖尿病, 排除糖尿病急性并发症、排除高血压肾病、排除泌尿系感染、排除中枢神经病变、

#### 相关报道

Albaker等研究显示根治*H. pylori*可改善胰岛素抵抗, 同时对动脉粥样硬化、脂质代谢及炎症反应均有改善作用, 根除*H. pylori*治疗可预防糖尿病大血管及微血管病变。

排除严重心肝肾功能不全患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 *H. pylori*感染的检测:** 将131例2型糖尿病患者通过胃镜取胃黏膜病变组织, 行胃黏膜组织切片染色检测有无*H. pylori*感染, 分为*H. pylori*阳性组与*H. pylori*阴性组。

**1.2.2 尿蛋白检测:** 嘱患者留取晨起第一次中段尿液, 应用HemoCue尿微量白蛋白分析仪检测ALB, ALB>30 mg为异常, 并留取24 h尿液检测24 h尿蛋白定量, 其数值>220 mg/24 h为异常, 二者均升高临床诊断糖尿病性肾病。

**1.2.3 糖尿病性大血管病变:** 行颈部血管彩色多普勒超声检测, 发现颈部血管多发斑块或血管腔狭窄、甚至是管腔闭塞, 考虑糖尿病性血管病变。

**1.2.4 糖尿病性周围神经病变:** 存在以下任意一项即可诊断: (1)肌电图检查, 提示神经源性损害; (2)患者存在周围神经病变症状如痛觉过敏、手套袜套样感觉异常等; (3)深感觉、浅感觉减退或消失如温度觉、针刺觉、振动觉等。

**1.2.5 糖尿病性视网膜病变:** 由眼科副主任医师会诊散瞳后通过眼底镜检查眼底, 了解有无糖尿病性视网膜病变。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较用*t*检验, 计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组糖尿病并发症发病率的比较** 糖尿病患者中*H. pylori*阳性组62人, *H. pylori*阴性组69人。在*H. pylori*阳性组中糖尿病性血管病变发病率62.9%(39/62)、糖尿病性肾病发病率27.4%(17/62)、糖尿病性周围神经病变发病率56.4%(35/62), *H. pylori*阴性组中糖尿病性血管病变发病率43.5%(30/69)、糖尿病性肾病发病率11.6%(8/69)、糖尿病性周围神经病变发病率37.7%(26/69), 两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。在*H. pylori*阳性组中糖尿病性视网膜病变发病率25.8%(16/62), *H. pylori*阴性组中糖尿病性视网膜病变发病率24.6%(17/69), 两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

**2.2 两组尿蛋白的比较** *H. pylori*阳性组中ALB和24 h尿蛋白明显高于*H. pylori*阴性组, 差异具有统计学意义( $149.56\pm 141.13$  vs  $63.09$

$\pm 73.92$ ;  $171.60\pm 208.30$  vs  $83.52\pm 134.13$ ,  $P<0.05$ )。

## 3 讨论

糖尿病患者免疫功能低下, 是*H. pylori*感染的易感人群, 多项研究<sup>[1-3]</sup>发现糖尿病患者中*H. pylori*感染率高于非糖尿病患者, 在我们的研究中也发现类似发现, Wilkin<sup>[4]</sup>认为*H. pylori*感染可导致糖尿病, 可能由于慢性感染影响胰岛素分泌及其功能, 出现胰岛素抵抗, 加速胰岛B细胞功能衰竭, 从而导致糖代谢紊乱所致。

糖尿病主要危害在于该疾病导致的多种慢性并发症(视网膜、肾脏、周围神经病变及外周血管病变), 影响糖尿病患者生活质量。*H. pylori*感染正在影响着糖尿病慢性并发症的发生、发展。本研究中发现, 糖尿病合并*H. pylori*患者糖尿病大血管病变发病率较无*H. pylori*感染者发病率高。谢焕琴等<sup>[5]</sup>通过彩色多普勒发现在糖尿病合并*H. pylori*感染组中, 出现轻度、中度、重度的下肢血管病变的发病率明显高于*H. pylori*阴性组, *H. pylori*感染可能是糖尿病血管病变的危险因素。马杰等<sup>[6]</sup>研究发现*H. pylori*感染组, *H. pylori*感染数值高低(DOB值)与双侧踝肱脉搏波传导速度(brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)呈正相关, 且年龄、DOB值是baPWV的独立影响因素, 提示幽门螺旋杆菌感染可使动脉弹性下降, 进而促进动脉硬化的发生。但是在Agrawal等<sup>[7]</sup>临床研究中并未发现糖尿病合并*H. pylori*感染与外周血管病变、脑血管病变的关系。糖尿病大血管病变是基于血管的动脉粥样硬化, 刘宾荣等<sup>[8]</sup>发现在人颈动脉硬化斑块中存在*H. pylori*及炎症因子的浸润, *H. pylori*通过增加急性慢性反应物如纤维蛋白原的浓度和炎症介质如C反应蛋白、白介素等, 破坏血管内皮细胞, 改变血液凝血状况而增加动脉硬化和血栓形成。Hamed等<sup>[9]</sup>研究发现在糖尿病*H. pylori*阳性组中, 其大血管病变(心血管和脑血管疾病)和微血管病变(肾病、神经病变、视网膜病变)发生率均明显高于对照组。

我们发现糖尿病合并*H. pylori*感染与糖尿病肾病及糖尿病神经病变有关, 但是与糖尿病视网膜病变无明显相关性, *H. pylori*感染的糖尿病患者中ALB及24 h尿蛋白明显高于非*H. pylori*感染者。该结果与Kayar等<sup>[2]</sup>人研究结果类似, 但是在Demir等<sup>[10]</sup>研究发现糖尿病患

### 创新点

本文研究从临床研究出发, 探讨*H. pylori*感染与糖尿病大血管病变和微血管病变的相关性, 为临床糖尿病血管并发症的改善和预防有指导作用。此外, 结合国外研究发现根除*H. pylori*治疗可预防糖尿病大血管及微血管病变。



应用要点

大家应重视糖尿病患者*H. pylori*感染, 根治*H. pylori*对血糖的改善、对糖尿病并发症的改善都需要做长期的随访, 或许能在一定程度上改善糖尿病并发症的发生、发展。

表 1 两组糖尿病并发症的比较*n*(%)

糖尿病并发症	血管病变	肾病	视网膜病变	周围神经病变
<i>H. pylori</i> 阳性组	39(62.9)	17(27.4)	16(25.8)	35(56.4)
<i>H. pylori</i> 阴性组	30(43.5)	8(11.6)	17(24.6)	26(37.7)
<i>P</i> 值	0.026	0.021	0.878	0.032

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

者*H. pylori*感染仅与糖尿病肾病变有关, 而与神经病变及视网膜病变无关。在Agrawal等<sup>[7]</sup>人研究发现在糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性周围神经病变中, *H. pylori*阳性率均高于*H. pylori*阴性组。Chung等<sup>[11]</sup>研究显示糖尿病患者*H. pylori*阳性组中ALB明显高于*H. pylori*阴性组, 与本研究结果类似。在来自Wang等<sup>[12]</sup>人通过Meta分析发现*H. pylori*感染与糖尿病肾病及糖尿病神经病变有关, 尤其在糖尿病肾病中*H. pylori*感染率更高, 与1型糖尿病肾病相比, 在2型糖尿病肾病中*H. pylori*感染可能更加突出。盛春永等<sup>[13]</sup>发现*H. pylori*感染组中血浆同型半胱氨酸、ALB及 $\alpha$ 1-微球蛋白均高于*H. pylori*阴性组, 吕淼<sup>[14]</sup>发现糖尿病感染*H. pylori*后, 尿白蛋白排泄率显著增加, 加速进入临床糖尿病肾病期, 提示*H. pylori*感染与2型糖尿病肾病尿白蛋白形成有关, 可能由于*H. pylori*感染释放炎症介质, 促进肾脏微血管动脉硬化以及毛细血管通透性增加, 使内皮细胞不同程度的肿胀, 基底膜增厚, 继而使肾脏漏出尿蛋白增多。

目前*H. pylori*感染与糖尿病并发症的研究结果不一, 尽管*H. pylori*感染与糖尿病及其并发症之间的关系机制不是很明确, 但是*H. pylori*感染对血管的损伤毋庸置疑。Albaker等<sup>[15]</sup>研究显示根治*H. pylori*可改善胰岛素抵抗, 同时对动脉粥样硬化、脂质代谢及炎症反应均有改善作用, 根除*H. pylori*治疗可预防糖尿病大血管及微血管病变。在Kayar等<sup>[2]</sup>和Zojaji等<sup>[16]</sup>研究中均发现随糖化血红蛋白的升高*H. pylori*感染率增加, *H. pylori*与糖化血红蛋白的根治率呈负相关, 在HbA1c<7的2型糖尿病患者中约有48.5% *H. pylori*阳性, 但根治率81.2%, 在HbA1c>7的2型糖尿病患者中*H. pylori*阳性占82.8%, 其根治率约50%, 提示血糖控制情况影响着*H. pylori*的根治率。研究中还发现糖尿病组*H. pylori*根治率62.5%, 而

非糖尿病组根治率达93.5%, 提示糖尿病患者*H. pylori*根治率低, 并发现影响糖尿病*H. pylori*根治率可能与糖尿病患者BMI肥胖、腰围、血脂、糖尿病微血管病变等有关<sup>[2,17]</sup>, 此外在糖尿病肾病及周围神经病变中*H. pylori*根治率相对于视网膜病变者明显提高, 可能由于胃排空延迟或出现胃轻瘫、细菌过度繁殖增加*H. pylori*感染机率, 胃酸缺乏或胃酸分泌减少、白细胞功能障碍、炎症反应、高血糖均增加了糖尿病患者*H. pylori*感染机会<sup>[10]</sup>。此外, Dai等<sup>[18]</sup>发现*H. pylori*感染与1型糖尿病患者血糖控制欠佳有关, 但是在短时期内根治*H. pylori*并未见对血糖改善的益处。很遗憾, 在本研究中未随访*H. pylori*的根治情况, 希望在以后能对此方面做更深入的研究, 但是依据上述文献我们应重视糖尿病患者*H. pylori*感染, 根治*H. pylori*对血糖的改善、对糖尿病并发症的改善都需要做长期的随访, 或许能在一定程度上改善糖尿病并发症的发生、发展, 积极有效的根治*H. pylori*或许可改善糖尿病患者的预后, 延缓并发症的发生。

4 参考文献

- 1 Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012]
- 2 Kayar Y, Pamukcu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between *Helicobacter pylori* Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *Int J Chronic Dis* 2015; 2015: 1-6 [PMID: 26464868 DOI: 10.1155/2015/290128]
- 3 Marrollo M, Latella G, Melideo D, Storelli E, Iannarelli R, Stornelli P, Valenti M, Caprilli R. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 21-29 [PMID: 11303971]
- 4 Wilkin TJ. Is autoimmunity or insulin resistance the primary driver of type 1 diabetes? *Curr Diab Rep* 2013; 13: 651-656 [PMID: 24005814 DOI: 10.1007/s11892-013-0407-7]
- 5 谢焕琴, 黄璐, 吕小平. 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病

- 血管病变的关系. 临床医学 2011; 31: 27-28
- 6 马杰, 杨明, 韩凌, 赵燕, 徐源. 幽门螺旋杆菌感染对2型糖尿病患者踝臂指数及脉搏波传到速度的影响. 心肺血管病杂志 2014; 33: 674-677
  - 7 Agrawal RP, Sharma R, Garg D, Pokharna R, Kochar DK, Kothari RP. Role of Helicobacter pylori in causation of diabetic gastropathies and non-gastrointestinal complications in type 2 diabetes. *J Indian Med Assoc* 2010; 108: 140-143 [PMID: 21043350]
  - 8 刘宾荣, 肖瑾, 陈伟, 丁新生. 幽门螺杆菌感染与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系. 中国脑血管病杂志 2013; 10: 264-267
  - 9 Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA, Ahmed EA, Abdel Rahman MS. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of helicobacter pylori infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 86-94 [PMID: 18346651 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.10.006]
  - 10 Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, Kulaksizoglu M, Serin E, Yilmaz U. Helicobacter pylori prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2646-2649 [DOI: 10.1007/s10620-007-0185-7]
  - 11 Chung GE, Heo NJ, Park MJ, Chung SJ, Kang HY, Kang SJ. Helicobacter pylori seropositivity in diabetic patients is associated with microalbuminuria. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 97-102 [PMID: 23326169 DOI: 10.3748/wjg.v19.i1.97]
  - 12 Wang F, Fu Y, Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetic complications: a meta-analysis. *Endocr Res* 2014; 39: 7-12 [PMID: 23879556 DOI: 10.3109/07435800.2013.794426]
  - 13 盛春永, 陈祥坤, 马元涛. 早期2型糖尿病肾病微量蛋白与幽门螺杆菌相关性研究. 中原医刊 2007; 34: 20-22
  - 14 吕森. 糖尿病肾病与H. pylori感染的关系研究. 医药与保健 2009; 17: 37-38
  - 15 Albaker WI. Helicobacter pylori infection and its relationship to metabolic syndrome: is it a myth or fact? *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 165-169 [PMID: 21546717 DOI: 10.4103/1319-3767.80377]
  - 16 Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ, Ghobakhlou M, Fatemi SR. The effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6: 36-40 [PMID: 24834243]
  - 17 Tseng CH. Diabetes, insulin use and Helicobacter pylori eradication: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 46 [PMID: 22571603 DOI: 10.1186/1471-230X-12-46]
  - 18 Dai YN, Yu WL, Zhu HT, Ding JX, Yu CH, Li YM. Is Helicobacter pylori infection associated with glycemic control in diabetics? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5407-5416 [PMID: 25954115 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5407]

#### □ 同行评价

目前T2DM与H. pylori感染间相关性研究较多, 但尚存争议. 本文研究发现H. pylori感染与2型糖尿病并发症之间存在显著的相关性, 为防治并发症提供依据. 临床意义较大, 文章结构合理, 选题新颖.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





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

