

## 我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变

刘爱茹, 杜奕奇

### ■背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 被认为与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织瘤、胃癌等疾病密切相关, 根除 *H. pylori* 对上述疾病的治愈、逆转及延缓均有着重要作用。不同地区 *H. pylori* 感染率存在明显差异。抗生素的广泛耐药、*H. pylori* 菌株毒力改变、宿主细胞色素P450 2C19基因多态性、患者依从性以及环境等多因素的影响, 导致 *H. pylori* 根除失败率逐渐升高。

刘爱茹, 杜奕奇, 第二军医大学附属长海医院消化内科上海市 200433

刘爱茹, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 本综述由刘爱茹写作完成; 杜奕奇审校。

通讯作者: 杜奕奇, 教授, 200433, 上海市长海路168号, 第二军医大学长海医院消化内科。duyiqi@hotmail.com  
电话: 021-31161344

收稿日期: 2016-08-26  
修回日期: 2016-09-12  
接受日期: 2016-09-25  
在线出版日期: 2016-11-18

### Current status of *Helicobacter pylori* infection and evolution of treatment strategy in China

Ai-Ru Liu, Yi-Qi Du

Ai-Ru Liu, Yi-Qi Du, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Yi-Qi Du, Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. duyiqi@hotmail.com

Received: 2016-08-26  
Revised: 2016-09-12  
Accepted: 2016-09-25  
Published online: 2016-11-18

### Abstract

Infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has become a common digestive disease and the prevalence of *H. pylori* infection remains high in the Chinese population. Recently, the Kyoto global consensus report on *H. pylori* gastritis and the Toronto consensus for the

treatment of *H. pylori* infection in adults were issued. Therefore, it is essential to discuss the prevention and control of *H. pylori* infection in China. Due to severe resistance to antibiotics, toxic and host factors, the eradication rate in China has currently become lower than before. Therefore, whether to intervene *H. pylori* infection in the asymptomatic population and enlarge the indication for eradication and the cost-effect for this new strategy should be discussed. In addition, the implementation of the "test and treat" policy or not in China is debatable. Developing optimal treatment strategy has become a major challenge that clinicians face. This review focuses on the current *H. pylori* infection situation and the evolution of treatment strategies in China.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Infection; Antibiotics resistance; Eradication; Test and treat

Liu AR, Du YQ. Current status of *Helicobacter pylori* infection and evolution of treatment strategy in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4396-4403  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4396>

### 摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是消化道的常见病, 我国的 *H. pylori* 感染率依然处于高位水平。随着近期 *H. pylori* 与慢性胃炎关系的京都共识、*H. pylori* 治疗策略的多伦多共识两部指南的推出, 对我国 *H. pylori* 的防控策略值得开展进一步的思考。而目前随着抗生素的广泛耐药、宿主和

### □同行评议者

谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科; 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

菌株毒力等因素的影响, *H. pylori*的根除成功率逐渐降低, 对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题需要讨论, 是否在我国也施行“检测即治疗”的策略引起争论. 本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述, 以期今后我国*H. pylori*防治策略的制定提供相关思路.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 感染; 耐药; 根除治疗; 检测即治疗

**核心提要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是消化道的常见病, 我国的*H. pylori*感染率依然处于高位水平, 随着抗生素的广泛耐药、宿主和菌株毒力等因素的影响, *H. pylori*的根除成功率逐渐降低, 本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述.

刘爱茹, 杜奕奇. 我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4396-4403 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4396>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自从被发现后, 被认为与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织瘤、胃腺癌等疾病密切相关<sup>[1]</sup>. *H. pylori*感染还与结肠癌、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、维生素B12缺乏, 以及近期被证实的神经退行性病变和代谢综合征有关<sup>[2]</sup>, 根除*H. pylori*对上述疾病的治愈、逆转及延缓均有着重要作用. 目前对*H. pylori*的根除治疗已经有30年的经验历史, 不同国家、不同地区*H. pylori*感染率存在明显差异. 抗生素的广泛耐药、*H. pylori*菌株毒力改变、宿主细胞色素P450 2C19(cytochrome P450 2C19, CYP2C19)基因多态性、患者依从性以及环境等多因素的影响, 导致*H. pylori*根除失败率逐渐升高<sup>[3]</sup>. 针对目前*H. pylori*的感染治疗现状, 寻找最佳治疗策略是临床医生面临的一项极大的挑战. 是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H.*

*pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也需要讨论.

## 1 我国*H. pylori*感染现状

1.1 *H. pylori*感染率居高不下 *H. pylori*感染率约占世界人口的50%<sup>[4]</sup>, 不同国家、不同地区*H. pylori*的感染率存在明显差异. 大量流行病学调查显示, 发达国家的*H. pylori*感染率为30%-50%, 发展中国家可高达80%. 2002-2004年期间, 张万岱等<sup>[5]</sup>在全国19多个省市对我国人群的*H. pylori*感染情况进行调查, 发现*H. pylori*的总感染率为56.22%, 广东地区*H. pylori*感染率最低为42.01%, 西藏*H. pylori*的感染率最高为84.62%. 在*H. pylori*感染患者中, 100%存在活动性胃炎, 8%-10%发展为十二指肠溃疡和胃溃疡, <1%发生胃癌或胃黏膜相关淋巴组织瘤<sup>[6]</sup>. 基于*H. pylori*与胃癌的关系, 1994年, *H. pylori*被世界卫生组织认定为I级致癌物. 目前大量研究表明, 根除*H. pylori*可以显著降低胃癌的发生. 近期, 2015年京都共识意见<sup>[7]</sup>将*H. pylori*感染定义为一种传染性疾病. *H. pylori*可以通过口-口和粪-口途径在人-人之间传播, 前者主要通过唾液在母亲至儿童和夫妻间传播, 后者主要通过感染者粪便污染水源传播. *H. pylori*的这一传播途径又促进了其感染发病率的增加. 我国尚处于发展中国家, 尤其农村等偏远地区经济卫生条件较差, *H. pylori*感染率较高, 因此提高经济水平, 改善卫生环境, 注意个人卫生, 可以从根本上减少*H. pylori*感染的发生. 一项包含25项中国研究和11项美国研究的流行病学调查显示, 中国*H. pylori*感染率较前显著下降( $P = 0.00018$ ), 中国农村*H. pylori*平均感染率66%, 城市47%, 城市人口*H. pylori*感染率呈现明显下降趋势. 这一结论很可能由于农村-城市化发展, 生活环境及卫生条件的提高导致*H. pylori*感染率下降<sup>[8]</sup>. 总之, 我国人口基数大, 感染发病率高, 亟须制定相关预防策略, 从根本上减少*H. pylori*感染的发生.

1.2 *H. pylori*根除成功率逐步降低 我国一项荟萃分析显示, 2004年以前*H. pylori*根除成功率可达88.54%, 2005-2009年下降至77.66%, 2010-2013年下降至71.30%<sup>[9]</sup>. *H. pylori*根除率的下降与多种因素有关, 其中抗生素耐药为主要影响因素, 也与首次根除的不规范有关.

1.2.1 抗生素耐药性: 克拉霉素的耐药率在不同

**研究前沿**  
针对目前*H. pylori*的感染治疗现状, 寻找最佳治疗策略是临床医生面临的一项极大的挑战. 是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也需要讨论.

### □ 相关报道

2015年京都共识意见已经将*H. pylori*感染定义为一种感染性疾病,*H. pylori*感染,尽管患者年纪尚轻,也没有症状,但其胃黏膜已经存在炎症改变,且一个患者的*H. pylori*可能传染给其他人,造成*H. pylori*感染率居高不下。因此2015年京都共识意见明确提出*H. pylori*阳性即需根除治疗。

国家存在明显差异,2009年几项研究<sup>[10]</sup>显示克拉霉素在美国和欧洲的耐药率分别是29.30%和11.10%。2007年我国流行病学调查结果显示克拉霉素平均耐药率为23.90%<sup>[11]</sup>。克拉霉素通过与23SrRNA的V区结合阻碍氨基酸的转肽和移位,从而抑制细菌蛋白质合成。23SrRNA的V区基因的点突变(最常见的是A2143G)可以降低克拉霉素的亲和力,导致抗生素耐药,克拉霉素的耐药80%-90%是由基因的突变引起的<sup>[12,13]</sup>。甲硝唑是最早用于*H. pylori*根除治疗的药物。我国甲硝唑平均耐药率为73.7%<sup>[11]</sup>。而日本甲硝唑的耐药率只有3.3%-12.9%<sup>[14]</sup>,可能与甲硝唑的限制使用有关。甲硝唑的耐药机制相对较复杂,目前已发现与多个不同的rdxA基因突变有关。随着经典三联疗法根除率的降低,左氧氟沙星作为二线用药被广泛使用,耐药率也在逐渐增加。我国研究显示左氧氟沙星的耐药率为20.6%<sup>[15]</sup>。氟喹诺酮类药物作用于细菌DNA螺旋酶发挥杀菌作用。DNA螺旋酶是由gyrA和gyrB基因编码组成的四聚体,相应基因决定区域的点突变可以引起抗生素与螺旋酶的结合障碍,导致耐药的发生<sup>[16]</sup>。目前,我国阿莫西林、四环素、呋喃唑酮的耐药率依然较低,治疗失败后不易产生耐药。现*H. pylori*多重耐药率正逐渐升高,2008-2012年我国一项研究<sup>[17]</sup>显示*H. pylori*对两种抗生素耐药率约27%,对3种抗生素耐药率约16.8%,对4种耐药率达4.7%。多重耐药可能与细菌外排泵机制有关,添加泵抑制剂苯丙氨酸-精氨酸-β-萘胺(phenylalanine-arginine-beta-naphthylamine, PAβN)可以明显降低最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)<sup>[18]</sup>。抗生素的耐药机制复杂多样,明确具体机制,靶向治疗,将会明显提高*H. pylori*根除率。

**1.2.2 宿主CYP2C19基因多态性:** 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)是*H. pylori*根除方案中常用的药物,其在血液中的MIC受肝脏CYP2C19代谢酶的影响。强代谢型患者(野生纯合子, wt/wt)PPI的清除率较快,血药浓度显著低于弱代谢型(突变纯合子, mt/mt),所以野生型等位基因CYP2C19的患者*H. pylori*根除效果相对较差。研究<sup>[19]</sup>表明由于奥美拉唑和兰索拉唑的代谢均依赖于CYP2C19相关代谢酶,所以包含有奥美拉唑或兰索拉唑的方案中,在弱代谢型患者中的根除率明显高于强代谢型患

者。而埃索美拉唑和雷贝拉唑的代谢几乎不受CYP2C19基因型的影响,所以使用这些PPIs可能有助于提高*H. pylori*根除率。此外,PPI与外排泵抑制剂PAβN具有相似的结构,因此不仅可以抑制酸分泌,还可以抑制*H. pylori*外排泵系统,提高抗生素的敏感性<sup>[20]</sup>。

**1.2.3 *H. pylori*菌株的基因多样性:** *H. pylori*菌株具有高度遗传多样性,*H. pylori*基因型与抗生素治疗效果密切相关,研究数据<sup>[21]</sup>显示S1/M1、S1/M2菌株[大部分毒素相关蛋白(CagA)+]对抗生素敏感性较S2/M2菌株[大部分(CagA)-]高。定植在胃底、胃体处的*H. pylori*对抗生素敏感性较差<sup>[22]</sup>,且由于胃体与胃窦连接处结构的特殊性,*H. pylori*可以构建一个特殊的定植环境,逃离抗生素效应,而抑酸剂的长期使用可以导致*H. pylori*的定植部位从胃窦迁移到胃体,增加根除治疗的失败率。体外实验<sup>[23]</sup>发现*H. pylori*菌株可以在胃黏膜表面产生生物菌膜,从而增加一层自我保护屏障减少对抗生素的敏感性。此外,*H. pylori*在不利环境中可能会转变成对抗生素不敏感的球菌体,该球菌体可能为*H. pylori*感染流行复发的主要形式<sup>[24]</sup>。以上*H. pylori*菌株的特点均为根除治疗失败的可能原因,但缺乏充足的证据,尚需对*H. pylori*菌株特点进行深入探究。此外,患者的依从性、环境、吸烟等因素均会影响*H. pylori*根除治疗的结果。

## 2 我国*H. pylori*治疗策略的改变

基于上述我国*H. pylori*感染现状,感染发病率高、治疗根除率降低的特点,标准三联疗法已不能满足临床医生和患者的需要。寻找最佳治疗策略,达到理想的根除效果是临床医生面临的一项重大任务。

**2.1 标准三联方案** 治疗*H. pylori*感染的标准三联方案包括PPI,克拉霉素和甲硝唑或阿莫西林。在标准疗法中加入大剂量PPI可以提高治愈率6%-10%<sup>[25]</sup>,14 d给药疗程较7 d疗程可以明显提高根除率5%-6%,而并不会明显增加不良反应<sup>[26-28]</sup>,2016年多伦多共识意见中明确提出将*H. pylori*治疗疗程延长至14 d<sup>[29]</sup>。Maastricht-4共识中<sup>[30]</sup>,当地克拉霉素耐药率>15%-20%,不推荐标准三联疗法的使用,应选择含铋剂四联方案作为一线治疗。国际上推荐的含左氧氟沙星的三联疗法在我国并未显示出明显优势,可



能与我国喹诺酮类药物高耐药率有关。利福布丁通过抑制RNA聚合酶发挥杀菌作用, *H. pylori*对其耐药率非常低, 大约1%。利福布丁与大剂量PPI、阿莫西林合用14 d可以使根除有效率超过90%<sup>[31]</sup>, 2012年一项系统评价结果显示含利福布丁方案的平均根除率可达73%, 由于利福布丁的广泛使用可能产生分枝杆菌潜在的耐药性以及骨髓的不良反应, 故利福布丁只用于解救疗法<sup>[32]</sup>。目前我国对于利福布丁使用的研究较少, 尚缺乏大量循证医学的依据。

**2.2 含铋剂四联方案** 在克拉霉素高耐药地区, 选择含铋剂四联方案作为一线治疗, 标准铋剂四联包含PPI、铋剂、甲硝唑和四环素, 理想疗程14 d, 可以明显提高治疗效应<sup>[33,34]</sup>。标准铋剂四联方案的扩展<sup>[35]</sup>: (1)铋剂+PPI+阿莫西林+克拉霉素; (2)铋剂+PPI+阿莫西林+呋喃唑酮; (3)铋剂+PPI+阿莫西林+氟喹诺酮类药物。 (1)、(2)方案与非铋剂对照组相比, 根除率可提高8%-14%<sup>[36,37]</sup>。研究<sup>[38]</sup>表明将阿莫西林代替铋剂标准四联中的四环素作为一线方案显示出较好的疗效, 并且也可以克服甲硝唑和克拉霉素的高耐药性。14 d含左氧氟沙星铋剂四联根除率>80%, 若左氧氟沙星耐药率<15%, 含左氧氟沙星的三联疗法可保持较高的有效率, 若耐药率>25%, 将铋剂加入左氧氟沙星三联, 仍可以保持较高的根除率<sup>[39]</sup>。而对于青霉素过敏患者, 可选择抗生素方案<sup>[35]</sup>: (1)克拉霉素+左氧氟沙星; (2)克拉霉素+呋喃唑酮; (3)四环素+甲硝唑或呋喃唑酮; (4)克拉霉素+甲硝唑。 *H. pylori*对铋剂的耐药目前尚无报道, 铋剂的作用机制尚未清楚, 既往研究证明铋剂通过沉积在细菌的表面以及细胞壁和胞浆膜之间, 而破坏细菌的功能<sup>[40,41]</sup>。较多的体外研究<sup>[42]</sup>表明铋剂可以阻碍质子进入细菌, 上调增殖基因表达, 从而提高细胞周期依赖性抗生素的杀菌作用。铋剂作为非抗生素成分具有长期持久效应, 因此不用担心耐药性的出现。复方枸橼酸铋钾是一种包含铋剂、四环素、甲硝唑的复方胶囊, 第一疗程治疗失败的患者, 使用该复方胶囊补救治疗的根除率可达80%-93%, 并且可以克服甲硝唑的耐药性<sup>[43]</sup>。我国一项多中心随机临床试验<sup>[44]</sup>结果显示与枸橼酸铋钾片/替硝唑片/克拉霉素片联合奥美拉唑治疗*H. pylori*方案相比, 复方枸橼酸铋钾胶囊联合奥美拉唑肠溶胶囊*H. pylori*根除率更高、更经济、更安全。可

见该复方胶囊可能成为*H. pylori*根除治疗的主要的用药方式。

**2.3 非铋剂四联方案** 我国在克拉霉素高耐药地区, 首选铋剂四联疗法, 若存在铋剂禁忌证, 可选用非铋剂四联疗法, 如序贯疗法、伴同疗法、混合疗法。10 d疗程的序贯疗法, 先5 d PPI和阿莫西林(如果青霉素过敏选用左氧氟沙星), 后续5 d PPI、克拉霉素、甲硝唑。一项研究分析显示, 在克拉霉素高耐药菌株中, 序贯疗法的有效率可达到75%<sup>[45]</sup>。我国一项最近的荟萃分析结果显示, 序贯疗法明显优于7 d或10 d标准三联疗法, 但与14 d标准三联疗法相比并未显示出优势<sup>[46]</sup>。伴同疗法即非铋剂四联疗法, 包括一种PPI和3种抗生素, 克拉霉素、阿莫西林和甲硝唑, 14 d疗程。一项随机对照试验和多个荟萃分析结果显示该方案优于标准三联疗法<sup>[47-49]</sup>。该方案在克拉霉素或甲硝唑高耐药的地区显示出较好的疗效, 但是在克拉霉素和甲硝唑耐药率均超过15%的地区, 如拉丁美洲、土耳其、韩国, 有效率显著降低<sup>[50]</sup>。我国的最近一项单中心RCT研究结果显示伴同疗法的根除率可达90%, *CYP2C19*基因多态性和方案中克拉霉素、甲硝唑的高耐药率均会影响该方案的疗效<sup>[51]</sup>。混合疗法是伴同疗法和序贯疗法的结合, 前7 d PPI和阿莫西林, 后7 d加入克拉霉素和甲硝唑。我国最近的3项荟萃分析表明混合疗法、伴同疗法、序贯疗法均表现出相似的疗效、安全性和依从性<sup>[52-54]</sup>。最新多伦多共识<sup>[29]</sup>尚不推荐序贯法用作一线治疗或后续补救治疗。基于现有的文献, 选择何种替代方案应该结合当地的耐药情况、患者既往抗生素的使用情况以及患者的依从性综合考虑。

**2.4 非抗生素疗法** 随着抗生素耐药率的增加, 根除率降低, 寻求非抗生素疗法成为目前的一项热点。目前对于益生菌的使用尚存在争论。我国最近的一项荟萃分析显示将益生菌加入标准三联方案中, 与安慰剂对照组相比, 根除率并未提高<sup>[55]</sup>。国外两项最近的RCT研究报道, 在四联疗法中加入益生菌并没有显示出较高的根除率, 腹泻症状减少, 但腹胀增加, 患者依从性下降<sup>[56,57]</sup>。多伦多共识中, 基于目前益生菌作用机制及生物活性的不确定性尚不推荐为减少抗生素相关副反应而加入益生菌<sup>[29]</sup>。在发展中国家, 儿童时期接种*H. pylori*疫苗可以

#### 创新盘点

本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述, 及是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也进行相关讨论。

#### 应用要点

本文通过对我国 *H. pylori* 感染现状, 相关抗生素耐药情况, 我国目前 *H. pylori* 根除治疗策略的进展及 *H. pylori* 的扩大根除适应证的讨论等方面进行阐述, 以期今后我国 *H. pylori* 防治策略的制定提供相关思路。

从根本上较少 *H. pylori* 感染率, 但 *H. pylori* 菌株高度遗传多样性及宿主对病原体复杂的免疫反应为疫苗的研制提出了巨大的挑战。沃诺拉赞是一种 H-K-ATP 酶的钾离子竞争性抑制剂, 其具有强烈而持久的抑酸作用, 并且不受 CYP2C19 酶的影响<sup>[58]</sup>。日本的一项研究显示, 一线治疗方案(雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素)失败的患者使用二线治疗方案(沃诺拉赞、阿莫西林、克拉霉素), 其根除率可达 70.2%, 若使用沃诺拉赞、阿莫西林、克拉霉素作为一线治疗方案, 其根除成功率可达 92.7%<sup>[59]</sup>, 可见以细菌在胃内增殖的酸适应环境为靶向目标寻求非抗生素疗法可能成为未来治疗 *H. pylori* 感染的理想方案。

**2.5 *H. pylori* 根除的适应证选择** 传统观念认为, 大部分 *H. pylori* 阳性不需要治疗。因为只有一小部分人会患胃癌或消化性溃疡, 只需要中年后定期进行内镜检查, 或在有上消化道不适时进行内镜检查即可。据推测, 我国至少有 7 亿人群是 *H. pylori* 阳性, 若都服用抗生素根治 *H. pylori*, 那引起的抗生素耐药问题将是非常严峻的。但是, 现在认为, 上述观点需要修正。目前建议, *H. pylori* 阳性者均应根除, 除非患者有其他不可抗拒的理由, 比如经济原因、药物过敏或个人意愿。在欧美发达国家, 治疗 *H. pylori* 的策略是“检测即治疗”, 也就是, 查出 *H. pylori* 阳性就要予以根除, 而不管患者是否有症状或内镜检查是否发现其他问题。

2015 年京都共识意见<sup>[7]</sup>已经将 *H. pylori* 感染定义为一种感染性疾病, 一方面, 只要有 *H. pylori* 感染, 尽管患者年纪尚轻, 也没有症状, 但其胃黏膜已经存在炎症改变; 另一方面, 一个患者的 *H. pylori* 可能传染给其他人, 造成 *H. pylori* 感染率居高不下。如果不采取积极措施, 降低我国整体人群 *H. pylori* 感染率, 那胃癌的发生率还会居高不下。这点已经得到两项验证: 一是我国消化性溃疡的发生率已经显著下降, *H. pylori* 被发现后的这 30 年里, 溃疡病发病的确在减少, 而且根除 *H. pylori*, 对于预防溃疡病复发意义重大。有数据显示, 溃疡病治疗过程中 *H. pylori* 阳性, 3 年内复发率高达 90%, 根除后 3 年内复发率 < 10%。二是我国胃癌发生率也在下降, 从 1990 年的 38/10 万下降到目前的 22/10 万左右, 下降了几乎一半, 这与开展 *H. pylori* 根除有很大关系。日本经过主动开

展内镜普查和 *H. pylori* 根除, 胃癌发生率已经从 1980 年的 80/10 万下降至今日的 50/10 万。最新的一项荟萃分析结果显示, *H. pylori* 阳性患者中, 行 *H. pylori* 根除治疗后胃癌发生率下降 0.2%<sup>[60]</sup>。可见实施“检测即治疗”策略可以显著降低 *H. pylori* 感染发病率。而结合我国国情, 开展内镜普查尚存在一定的困难, 而对就诊患者实施“检测即治疗”策略, 是否具有较好的费用-效应比尚需进一步研究。

### 3 结论

我国处于发展中国家, 人口基数大, 经济卫生水平较差, *H. pylori* 感染发病率高, 胃癌发病率高, 抗生素使用广泛, *H. pylori* 耐药菌株逐渐增加, 导致 *H. pylori* 根除的难度越来越大。因此, 是否在我国应该实施“检测即治疗”策略、寻找更为理想的治疗方案、开展广泛根除 *H. pylori* 的费用-效果研究, 是今后研究的重点。此外, 提高我国的经济卫生条件, 加强健康教育, 可以从根本上预防 *H. pylori* 感染, 减少 *H. pylori* 感染发病率。

### 4 参考文献

- 1 Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060]
- 2 Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 608-614 [PMID: 23010682 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835918a7]
- 3 Kim SY, Choi DJ, Chung JW. Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 183-198 [PMID: 26558152 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.183]
- 4 Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 1-7 [PMID: 26372818 DOI: 10.1111/hel.12250]
- 5 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 15: 265-270
- 6 Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 8-16 [PMID: 26372819 DOI: 10.1111/hel.12251]
- 7 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 8 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]

- 9 Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14973-14985 [PMID: 25356059 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14973]
- 10 De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 409-414 [PMID: 21188333]
- 11 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 胡品津, 王吉耀, 吕农华, 张建中, 张桂英, 周曾芬, 吴克利, 张玲霞, 彭孝伟, 戴宁, 唐国都, 姜葵, 李岩, 侯晓华, 白文元, 王明春, 叶红军, 刘玉兰, 许乐. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药药对治疗的影响-全国多中心临床研究. *胃肠病学* 2007; 12: 525-530
- 12 Ghaith D, Elzahry M, Mostafa G, Mostafa S, Elsherif R, Ramzy I. Mutations affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori* from Cairo, Egypt. *J Chemother* 2016; 28: 367-370 [PMID: 26358218 DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000067]
- 13 Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, Tanaka SK, Graham DY, Go MF. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 477-480 [PMID: 8834903]
- 14 Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S, Uemura N, Katsuyama T, Fukuda Y, Haruma K, Nasu M, Fujioka T. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 4006-4010 [PMID: 17942652 DOI: 10.1128/JCM.00740-07]
- 15 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
- 16 Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3942-3944 [PMID: 14638505 DOI: 10.1128/AAC.47.12.3942-3944.2003]
- 17 Song Z, Zhang J, He L, Chen M, Hou X, Li Z, Zhou L. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1077-1081 [PMID: 25220697 DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.038]
- 18 Hirata K, Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Muraoka H, Saito Y, Matsuzaki J, Hibi T. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S75-S79 [PMID: 20586871 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06220.x]
- 19 Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, Huang Z, Zhang G. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 532-541 [PMID: 19166419 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x]
- 20 Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, Tang FA, Yang PC. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1279-1284 [PMID: 20222174 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279]
- 21 van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA. Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut* 2000; 46: 321-326 [PMID: 10673291 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279]
- 22 Selgrad M, Tammer I, Langner C, Bornschein J, Meißle J, Kandulski A, Varbanova M, Wex T, Schlüter D, Malfertheiner P. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16245-16251 [PMID: 25473179 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16245]
- 23 Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Biofilm Formation by *Helicobacter pylori* and Its Involvement for Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-9 [PMID: 26078970 DOI: 10.1155/2015/914791]
- 24 Bode G, Mauch F, Malfertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 483-490 [PMID: 8270008 DOI: 10.1017/S0950268800057216]
- 25 Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection?. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 546-547 [PMID: 18928760 DOI: 10.1157/13127103]
- 26 Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 603-609 [PMID: 10792124 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00744.x]
- 27 Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 233-238 [PMID: 20557366 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x]
- 28 Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147: 553-562 [PMID: 17938394 DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00008]
- 29 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]
- 30 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

# □名词解释

检测即治疗: *H. pylori*检测阳性即开始治疗, 扩大了 *H. pylori*根除治疗适应证;  
费用-效应比: *H. pylori*检测阳性即开始治疗, 无论患者有无症状, 从长远来看, 这一策略所消耗的费用与预期效应的比值即费用-效应比。



## □ 同行评价

本文综述了 *H. pylori* 的感染现状及目前治疗研究进展, 引用文献量大、基本包含了该领域的最新研究进展, 对临床医生选择根除 *H. pylori* 感染方案具有参考意义。手稿新颖, 科学性、创新性、可读性强。

- 31 Lim HC, Lee YJ, An B, Lee SW, Lee YC, Moon BS. Rifabutin-based high-dose proton-pump inhibitor and amoxicillin triple regimen as the rescue treatment for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014; 19: 455-461 [PMID: 25231089 DOI: 10.1111/hel.12147]
- 32 Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209-221 [PMID: 22129228 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x]
- 33 Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343-357 [PMID: 17635369 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x]
- 34 Xu MH, Zhang GY, Li CJ. [Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection]. *Zhejiang Daxue Xuebao Yixueban* 2011; 40: 327-331 [PMID: 21671496]
- 35 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 张丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国荣, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 358-363
- 36 Alboraie M, Saad M, Al-Ali J, Malik M, Asem N, Schmidt I, Alfadhli AA. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait. *Arab J Gastroenterol* 2015; 16: 131-135 [PMID: 26611765 DOI: 10.1016/j.ajg.2015.09.007]
- 37 Mokhtare M, Hosseini V, Tirgar Fakheri H, Maleki I, Taghvaei T, Valizadeh SM, Sardarian H, Agah S, Khalilian A. Comparison of quadruple and triple Furazolidone containing regimens on eradication of *helicobacter pylori*. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 195 [PMID: 26157713]
- 38 Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720 [PMID: 26338726 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309900]
- 39 Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373-377 [PMID: 23581720 DOI: 10.1111/hel.12052]
- 40 Armstrong JA, Wee SH, Goodwin CS, Wilson DH. Response of *Campylobacter pyloridis* to antibiotics, bismuth and an acid-reducing agent in vitro—an ultrastructural study. *J Med Microbiol* 1987; 24: 343-350 [PMID: 3694664 DOI: 10.1099/00222615-24-4-343]
- 41 Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ, Nokes NT, Wee SH. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion* 1987; 37 Suppl 2: 16-30 [PMID: 3622946 DOI: 10.1159/000199555]
- 42 Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 922-933 [PMID: 26238858 DOI: 10.1111/apt.13346]
- 43 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]
- 44 蒋建霞, 施瑞华, 张红杰, 陈隆典, 刘顺英, 陈卫昌, 许建明, 韩真. 复方枸橼酸铋钾胶囊联合奥美拉唑根除幽门螺杆菌临床研究. *第二军医大学学报* 2007; 28: 973-977
- 45 Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 313-325 [PMID: 20054285 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c8a1a3]
- 46 Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther* 2016; 23: e880-e893 [PMID: 25569598 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000191]
- 47 Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 23-34 [PMID: 22457599 DOI: 10.2147/CEG.S25419]
- 48 Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laoudi F, Ligos P, Spiliadi C, Papantoniou N, Karatapanis S. Nonbismuth quadruple “concomitant” therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 228-232 [PMID: 22858517 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826015b0]
- 49 Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 109-118 [PMID: 19298338 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00671.x]
- 50 Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177-86.e3; Discussion e12-3 [PMID: 23751282 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.028]
- 51 Hong J, Shu X, Liu D, Zhu Y, Xie C, Xie Y, Zhang K, Wang A, Xiong H, Zeng H, Yu H, Ma J, Chen Y, Zhu X, Lu N. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2280-2285 [PMID: 27107097 DOI: 10.1093/jac/dkw118]
- 52 Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y, Xie Y. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20: 79-88 [PMID: 25381839 DOI: 10.1111/hel.12180]
- 53 Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4766-4775

- [PMID: 27217708 DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4766]
- 54 Song ZQ, Liu J, Zhou LY. Hybrid Therapy Regimen for *Helicobacter Pylori* Eradication. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 992-999 [PMID: 27064046 DOI: 10.4103/0366-6999.179803]
  - 55 Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L, Li Y, Yu C. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 23522 [PMID: 26997149 DOI: 10.1038/srep23522]
  - 56 Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, De'Angelis GL. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012; 17: 254-263 [PMID: 22759324 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x]
  - 57 Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, Minakari M, Shavakhi S, Gholamrezaei A. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter* 2013; 18: 280-284 [PMID: 23433200 DOI: 10.1111/hel.12047]
  - 58 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]
  - 59 Inaba T, Iwamuro M, Toyokawa T, Okada H. Letter: promising results of *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan-based triple therapy after failure of proton pump inhibitor-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 179-180 [PMID: 26638943 DOI: 10.1111/apt.13462]
  - 60 Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 [PMID: 27416750 DOI: 10.1093/jnci/djw132]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。





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

