

双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的临床观察

郑华月^{1*}, 郑春阳²(1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院儿科, 河南 南阳 473000; 2. 南阳医学高等专科学校第二附属医院内科, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R725.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3265-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.27

摘要 目的: 探究双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的临床疗效及安全性。方法: 选取2012年5月—2015年8月我院儿科收治的巨细胞病毒性肝炎患儿120例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各60例。两组患儿均给予常规治疗, 包括保肝、补充维生素C和维生素K等, 并给予复方甘草酸苷注射液20 mL, ivgtt, qd。对照组患儿在上述治疗的基础上给予更昔洛韦葡萄糖注射液(诱导期5 mg/kg, q12 h, 每次滴注时间>1 h, 持续7 d; 维持期5 mg/kg, q24 h, 持续7 d); 观察组患儿在对照组的基础上口服双环醇片0.5 mg/kg, bid。观察两组患儿临床疗效及治疗前后肝酶、黄疸水平, 并比较CMV转阴率及不良反应发生情况。结果: 观察组患儿临床总有效率为93.3%, 显著高于对照组的80.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前, 两组患儿肝酶和黄疸水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患儿肝酶和黄疸水平均显著降低, 且观察组水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿CMV总转阴率为85.0%, 显著高于对照组的73.3%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎疗效显著, 能有效降低患儿血清肝酶水平、消除黄疸、保护肝功能、促进病毒转阴, 且安全性较高。

关键词 双环醇; 更昔洛韦; 巨细胞病毒性肝炎; 婴儿; 黄疸; 肝酶

Clinical Observation of Bicyclol Combined with Ganciclovir in the Treatment of Infantile Cytomegalovirus Hepatitis

ZHENG Huayue¹, ZHENG Chunyang²(1. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China; 2. Dept. of Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effectiveness and safety of bicyclol combined with ganciclovir in the treatment of infantile cytomegalovirus hepatitis. **METHODS:** One hundred and twenty children with cytomegalovirus hepatitis in department of pediatrics of our hospital during May 2012-Aug. 2015 were selected and divided into observation group and control group according to random number table, with 60 cases in each group. Both groups received conventional treatment such as protecting liver, vitamin C, vitamin K and Compound glycyrrhizin injection 20 mL, ivgtt, qd. Control group additionally received Ganciclovir injection (induction period: 5 mg/kg, q12 h, dripping time >1 h, for 7 d; maintenance period: 5 mg/kg, q24 h, for 7 d); observation group was additionally given Bicyclol tablet 0.5 mg/kg, bid, on the basis of control group. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as liver enzyme level, jaundice level before and after treatment. The rate of negative CMV and the occurrence of ADR were compared. **RESULTS:** Clinical total response rate of observation group was 93.3%, which was significantly higher than 80.0% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in liver enzyme level and jaundice level between 2 groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, liver enzyme level and jaundice level of 2 groups were decreased significantly, and observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). The rate of total negative CMV in observa-

- 晚期结肠癌的临床研究[J]. 江苏医药, 2014, 40(19): 2331-2333.
- [12] 丁医峰, 李华. 贝伐单抗联合FOLFOX化疗在老年结肠癌患者中的安全性和有效性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(9): 2175-2177.
- [13] 赵静, 张文, 李文桦, 等. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期结肠癌的临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(10): 799-802.
- [14] Thanappapasr D, Hu W, Sood AK, et al. Moving beyond VEGF for anti-angiogenesis strategies in gynecologic cancer[J]. *Curr Pharm Design*, 2012, 18(19): 2713-2719.
- [15] 何干, 杨强, 李启刚, 等. 西妥昔单抗或贝伐单抗联合FOLFOX4方案治疗晚期直肠癌患者的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(8): 1078-1081.
- [16] 武晓楠, 赵赞博, 伍建宇, 等. 贝伐单抗联合卡培他滨治疗转移性结肠癌的临床观察[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(4): 417-420.
- [17] 刘洋, 尤振宇, 苏晓辉, 等. 贝伐单抗结合化疗治疗晚期结肠癌的生存分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(10): 1394-1398.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 小儿呼吸与急救。电话: 0377-63526359。E-mail: 253184104@qq.com

(收稿日期: 2016-09-07 修回日期: 2016-11-08)
(编辑: 晏妮)

tion group was 85.0%, which was significantly higher than 73.3% of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Bicyclol combined with ganciclovir shows significant therapeutic efficacy for infantile cytomegalovirus hepatitis, and can effectively reduce the levels of liver enzymes, eliminate jaundice, protect liver function, promote virus clearance with good safety.

KEYWORDS Bicyclol; Ganciclovir; Cytomegalovirus hepatitis; Infantile; Jaundice; Liver enzyme

婴儿巨细胞病毒性肝炎是婴儿经胎盘、产道或母乳喂养巨细胞病毒(CMV)引起的以肝脾肿大、黄疸、肝功能损伤为主要临床表现的疾病,尚缺乏统一的临床治疗标准^[1]。更昔洛韦作为治疗CMV感染的一线药物,其有效性和安全性已有较多研究证实^[2]。然而,更昔洛韦应用过程存在较多不良反应,且部分患儿经该药治疗仍迁延不愈。双环醇是我国自主研制的以五味子为基础的新型抗肝炎药物,可有效抑制肝炎病毒复制、减轻肝损伤、保护肝细胞膜与线粒体、延缓肝纤维化^[3]。本研究通过探讨双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的疗效和安全性,旨在为该疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合巨细胞病毒性肝炎诊断标准^[4];(2)年龄30 d~1岁;(3)无手术史、输血史、静脉营养史。

排除标准:(1)先天性胆管畸形、药物性或中毒性肝损伤者;(2)甲、乙、丙型肝炎者;(3)先天性心脏病、肾脏疾病、神经系统疾病、血液系统疾病者;(4)存在更昔洛韦或双环醇应用禁忌证者;(5)半乳糖血症等先天性遗传代谢疾病者;(6)不能按疗程服用药物或资料不全影响效果判定者。

1.2 研究对象

选取2012年5月—2015年8月在我院儿科治疗的巨细胞病毒性肝炎患儿120例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。两组患儿年龄、性别、体质量、病程、肝肿大程度和合并症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患儿监护人均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患儿一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of children between 2 groups

| 组别 | n | 年龄 ($\bar{x} \pm s$),d | 性别 (男/女),例 | 体质量 ($\bar{x} \pm s$),kg | 病程 ($\bar{x} \pm s$),月 | 肝肿大程度,例 | | | 合并症,例 | |
|------------|----|-----------------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------|---------|------|----|-------|------|
| | | | | | | 轻度 | 中度 | 重度 | 肠梗阻 | 腹外疝 |
| 观察组 | 60 | 53.2±16.5 | 38/22 | 5.2±1.5 | 2.5±0.9 | 23 | 27 | 10 | 13 | 13 |
| 对照组 | 60 | 55.7±18.3 | 36/24 | 5.0±1.2 | 2.4±1.1 | 25 | 26 | 9 | 9 | 18 |
| t/χ^2 | | 0.79 | 0.14 | 0.81 | 1.09 | | 1.91 | | 0.89 | 1.09 |
| P | | 0.43 | 0.71 | 0.42 | 0.28 | | 0.31 | | 0.35 | 0.30 |

1.3 治疗方法

两组患儿均进行口服葡醛内酯片、静脉滴注维生素C和维生素K、适度补充脂溶性维生素等常规治疗,并给予复方甘草酸苷注射液(石药集团欧意药业有限公司,批准文号:国药准字H20065475,规格:20 mL)20 mL,ivgtt,qd。对照组患儿在上述治疗基础上给予更昔洛韦

葡萄糖注射液(武汉久安药业有限公司,批准文号:国药准字H20052629,规格:500 mL:更昔洛韦0.25 g与葡萄糖25 g),诱导期给予5 mg/kg,q12 h,每次滴注时间>1 h,持续7 d;维持期给予5 mg/kg,q24 h,持续7 d。观察组患儿在对照组的基础上口服双环醇片(北京协和药厂,批准文号:国药准字H20040467,规格:25 mg)0.5 mg/kg,bid。两组患儿疗程均为2周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患儿临床疗效。疗效评价标准^[5-6]——痊愈:肝功能正常,肝脾肿大消失,实验室检查胆红素水平恢复正常;显效:肝酶水平下降超过80%以上,肝脾肿大明显改善,总胆红素(TBIL)与直接胆红素(DBIL)水平均下降 $\geq 60\%$;有效:肝酶水平下降60%~80%,肝脾肿大轻微改善,TBIL、DBIL水平均下降40%~ $< 60\%$;无效:肝酶水平下降不足60%,肝脾肿大无改善或恶化,TBIL、DBIL水平均下降 $< 40\%$ 。总有效=痊愈+显效+有效。(2)比较两组患儿治疗前后血清肝酶[丙氨酸转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)]和黄疸[TBIL、DBIL、胆汁酸(TBA)]水平。(3)比较两组患儿CMV-免疫球蛋白M(IgM)与CMV-DNA转阴率。总转阴率=(CMV-IgM转阴例数+CMV-DNA转阴例数)/两者总例数 $\times 100\%$ 。(4)记录两组患儿不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿临床总有效率为93.3%,显著高于对照组的80.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

| 组别 | n | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|----|----------|----------|----------|----------|----------|
| 观察组 | 60 | 13(21.7) | 25(41.7) | 18(30.0) | 4(6.7) | 50(93.3) |
| 对照组 | 60 | 10(16.7) | 18(30.0) | 20(33.3) | 12(20.0) | 48(80.0) |
| F | | | | | | 4.62 |
| P | | | | | | 0.03 |

2.2 两组患儿治疗前后肝酶水平比较

治疗前,两组患儿血清AST、ALP、GGT水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿血清AST、ALP、GGT水平均明显降低,且观察组水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患儿治疗前后肝酶水平比较($\bar{x} \pm s, U/L$)

Tab 3 Comparison of liver enzyme levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, U/L$)

| 组别 | n | AST | | ALP | | GGT | |
|-----|----|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 60 | 158.7±56.3 | 43.5±13.8* | 406.2±72.5 | 83.7±21.5* | 258.6±96.4 | 80.3±31.2* |
| 对照组 | 60 | 153.9±63.7 | 72.2±17.6* | 411.8±70.2 | 133.4±35.6* | 260.5±87.9 | 150.5±49.6* |
| t | | 0.44 | 9.94 | 0.43 | 9.26 | 0.14 | 9.28 |
| P | | 0.66 | <0.001 | 0.67 | <0.001 | 0.89 | <0.001 |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 两组患儿治疗前后黄疸水平比较

治疗前,两组患儿血清TBIL、DBIL、TBA水平比较,差异均无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组患儿血清TBIL、DBIL、TBA水平明显降低,且观察组水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患儿治疗前后黄疸水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of jaundice levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TBIL, $\mu\text{mol/L}$ | | DBIL, $\mu\text{mol/L}$ | | TBA, U/L | |
|-----|----|-------------------------|------------|-------------------------|------------|------------|------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 60 | 160.7±66.2 | 25.5±13.6* | 96.5±52.6 | 13.9±8.5* | 168.3±56.2 | 40.3±19.5* |
| 对照组 | 60 | 158.3±53.5 | 68.9±22.3* | 99.3±50.9 | 50.5±14.7* | 170.7±61.9 | 75.7±22.3* |
| t | | 0.22 | 12.87 | 0.30 | 16.70 | 0.22 | 9.26 |
| P | | 0.83 | <0.001 | 0.77 | <0.001 | 0.82 | <0.001 |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.4 两组患儿CMV总转阴率比较

观察组患儿CMV总转阴率为85.0%,显著高于对照组的73.3%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组患儿CMV总转阴率比较

Tab 5 Comparison of total negative rate of CMV between 2 groups

| 组别 | n | 治疗前阳性,例 | | 治疗后阴性,例 | | 总转阴率,% |
|----------|----|---------|---------|---------|---------|--------|
| | | CMV-IgM | CMV-DNA | CMV-IgM | CMV-DNA | |
| 观察组 | 60 | 60 | 60 | 50 | 52 | 85.0 |
| 对照组 | 60 | 60 | 60 | 43 | 45 | 73.3 |
| χ^2 | | | | | | 4.95 |
| P | | | | | | 0.03 |

2.5 不良反应

治疗过程中,患儿出现恶心、呕吐、便秘等消化道反应或皮疹、头晕时,给予对症处理后均恢复正常;患儿出现白细胞降低、血小板下降、血肌酐及转氨酶一过性升高时,给予停药处理后均自行恢复正常。两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

3 讨论

我国CMV感染较为普遍,育龄期妇女CMV-IgM阳性率高达96%,是婴幼儿感染的主要原因^[1]。成人免疫系统成熟,感染CMV后多可自行清除且无明显的临床症状。婴幼儿免疫系统尚未发育完全,无法自行完全清除病毒,感染后常产生肝脾肿大、黄疸、肝功能损伤等临床表现,远期可导致神经性耳聋、心脏畸形、智力障碍等

后遗症^[7]。

表6 两组患儿不良反应发生情况比较

Tab 6 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups

| 组别 | n | 消化道反应,例 | 头晕,例 | 皮疹,例 | 白细胞降低,例 | 血小板下降,例 | 血肌酐平上升,例 | 转氨酶水平上升,例 | 总不良反应,例(%) |
|----------|----|---------|------|------|---------|---------|----------|-----------|-------------|
| 观察组 | 60 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 13(21.7) |
| 对照组 | 60 | 3 | 1 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 | 10(16.7) |
| χ^2 | | | | | | | | | 0.48 |
| P | | | | | | | | | 0.49 |

更昔洛韦作为一种2'-脱氧鸟嘌呤核苷类似物,已逐渐成为婴幼儿CMV感染的首选药物。其可被病毒编码的蛋白激酶和细胞激酶磷酸化成为三磷酸盐,在感染细胞中的浓度为非感染细胞中的10倍,可竞争性地抑制病毒DNA聚合酶,或直接整合入宿主细胞/病毒DNA从而终止病毒DNA的延长^[8-9]。近年来的研究显示,更昔洛韦在用药期间及用药后易产生较多不良反应。如孙佃军^[10]的研究发现更昔洛韦治疗CMV感染的不良反应发生率较高,白细胞降低和血小板下降的发生率分别为17.75%、4.33%,ALT升高发生率为8.30%,骨髓抑制发生率为22.08%,肝功能损伤发生率为8.30%,其影响因素不明。孙文英等^[11]认为,更昔洛韦治疗CMV感染是有效的,但由于其具有神经毒性等不良反应,故应谨慎用于治疗症状性CMV感染患儿。此外,更昔洛韦在改善胆汁排泄异常、保肝、降酶、抑制肝纤维化、调节免疫功能方面的作用均较弱。

双环醇是我国第一个拥有自主知识产权的抗肝炎药物,已有多项动物研究证实其可清除动物细胞内氧自由基,减轻肝炎性损伤,保护肝细胞膜及线粒体,延缓肝纤维化进程,促进肝实质细胞合成蛋白质,加快细胞空泡变性、坏死肝细胞再生^[12]。临床研究证实,双环醇可有效减轻肝炎症反应及肝实质细胞的损伤,降低血清转氨酶水平,促进胶原分解,抑制胶原的合成和分泌,进而抑制肝纤维化的形成和发展。双环醇可清除机体氧自由基,维持生物膜结构的稳定性,同时可显著抑制各种生物因素和化学因素导致的肝细胞核DNA裂解及细胞凋亡,进而发挥保护肝细胞的功能。此外,双环醇可显著抑制肝炎病毒的复制,减轻其对肝实质细胞的损伤^[13]。

本研究结果显示,观察组患儿临床有效率及CMV总转阴率明显高于对照组,而治疗后血清AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、TBA水平均明显低于对照组,这主要由于双环醇与更昔洛韦可从不同作用机制减轻肝损伤、降低肝酶水平和黄疸水平、保护肝并发挥抗病毒效应,两药存在协同作用,联合使用的临床效应明显优于单一用药。同时,本研究结果提示观察组和对照组不良反应发生率差异无统计学意义,这充分说明双环醇和更昔洛韦联合使用并未增加药物的副作用,安全性较高。

综上所述,双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎疗效显著,能有效降低患儿血清肝酶水平、消除黄疸、保护肝功能、促进CMV病毒转阴,同时并未增

不同剂量雷米普利对早期糖尿病肾病患者血压及肾功能的影响

谷洪燕^{1*}, 吴秀强¹, 李红萍^{2#} (1.攀钢集团成都医院药剂科, 成都 610000; 2.攀钢集团成都医院心血管内科, 成都 610000)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3268-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.28

摘要 目的:比较不同剂量雷米普利对早期糖尿病肾病患者血压及肾功能的影响。方法:选取我院2014年5月—2015年12月收治的早期糖尿病肾病患者108例为研究对象,按照随机数字表法分为A、B、C组,各36例。3组患者均口服雷米普利片治疗,A、B、C组剂量分别为5、2.5、1.25 mg, qd,均治疗8周。比较3组患者治疗前后血压(收缩压、舒张压)和肾功能指标[24 h尿蛋白、 β_2 微球蛋白含量和尿蛋白排泄率(UAE)],并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,3组患者血压、肾功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者血压、24 h尿蛋白含量、 β_2 微球蛋白含量和UAE均显著降低含量,且A组指标显著低于B、C组,差异均有统计学意义($P<0.05$);B、C组各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗过程中均有低血压、低血糖等不良反应,但停止治疗后均逐渐好转。结论:大剂量雷米普利(5 mg, qd)治疗早期糖尿病肾病效果较好,能明显降低患者血压,减少患者尿蛋白排泄,且并不影响其安全性。

关键词 糖尿病肾病;雷米普利;剂量;肾功能;血压

Effects of Different Doses of Ramipril on Blood Pressure and Renal Function of Patients with Early Diabetic Nephropathy

GU Hongyan¹, WU Xiuqiang¹, LI Hongping² (1. Dept. of Pharmacy, Panzhihua Iron and Steel Group Chengdu Hospital, Chengdu 610000, China; 2. Dept. of Internal Medicine-cardiovascular, Panzhihua Iron and Steel Group Chengdu Hospital, Chengdu 610000, China)

加药物的副作用。然而,本研究纳入患儿数量仍较少,且并未对患儿长期随访,两药联合使用的长期不良反应也未观察,这些均影响了本研究的证据等级,故结论仍需大样本、多中心、高质量的随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] Bai Y, Xuan B, Liu H, et al. Tuberosclerosis complex protein 2-independent activation of mTORC1 by human cytomegalovirus pUL38[J]. *J Virol*, 2015, 89 (15): 7625-7635.
- [2] Vaziri S, Pezhman Z, Sayyad B, et al. Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: a meta-analysis[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(12): 1185-1192.
- [3] Zhen YZ, Li NR, He HW, et al. Protective effect of bicyclol against bile duct ligation: induced hepatic fibrosis in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7155-7164.
- [4] 中华医学会儿科学分会感染学组. 儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(4): 290-292.
- [5] 张延义. 更昔洛韦联合异甘草酸镁治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎62例疗效观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2014, 6(4): 341-343.
- [6] Dogan K, Guraslan H, Ozel G, et al. Seroprevalence rates

of toxoplasma gondii, rubella, cytomegalovirus, syphilis, and hepatitis B, seroprevalences rate in the pregnant population in Istanbul[J]. *Turkiye Parazit Derg*, 2014, 38 (4): 228-233.

- [7] Tavil B, Azik FM, Bozkaya I, et al. Prophylactic acyclovir and preemptive ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in children after hematopoietic stem cell transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2014, 12(5): 462-468.
- [8] Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, et al. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection-infrequent yet significant[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (9): 763-768.
- [9] 王冰, 王永波, 陈凤香, 等. 更昔洛韦对先天性巨细胞病毒感染早产儿免疫功能的影响[J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(5): 306-308.
- [10] 孙佃军. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎不良反应的临床观察[J]. *重庆医学*, 2011, 40(13): 1307-1308.
- [11] 孙文英, 孙新, 肖华, 等. 更昔洛韦治疗婴幼儿巨细胞病毒感染安全性和不良反应的临床研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2002, 10(4): 230-232.
- [12] 赵冬梅, 刘耕陶. 双环醇对刀豆蛋白A所致小鼠肝细胞核DNA损伤的保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81 (14): 844-848.
- [13] Han Y, Shi JP, Ma AL, et al. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(1): 1-7.

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:028-84407758。E-mail:614491900@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:心血管内科疾病。电话:028-84408252。E-mail:1992850987@qq.com

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-09-09)

(编辑:黄欢)