

美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性肝病的疗效观察

董晋钢^{1*},董晋瑛²(1.山西省人民医院药学部,太原 030012;2.太原市第三人民医院肝病科,太原 030012)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1091-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.23

摘要 目的:观察美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性肝病的临床疗效。方法:回顾性选取山西省人民医院和太原市第三人民医院2013年10月—2015年12月就诊的70例酒精性肝病患者资料,按照治疗方案分为治疗组和对照组,各35例。对照组患者在基础治疗方案上给予硫普罗宁肠溶片0.2 g,po,tid;治疗组患者在对照组基础上给予美他多辛片1.0 g,po,bid。两组患者疗程均为6周。观察两组患者治疗前后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆红素(TBIL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和清蛋白/球蛋白比值(A/G)等指标水平,血清IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)和层黏连蛋白(Ln)等肝纤维指标水平,门静脉(MPV)、脾静脉(SPV)直径和脾厚以及临床疗效,并记录不良反应发生情况。结果:两组患者血清ALT、AST、 γ -GT、TBIL、TC、TG水平均明显下降,A/G水平明显上升,且治疗组患者上述指标变化较对照组更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者血清IV-C、HA、Ln、MPV、SPV和脾厚等均明显下降/减小,且明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者总有效率(94.29%)明显高于对照组(62.86%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗过程中均未见明显不良反应发生。结论:美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性肝病疗效较好,且安全性高。

关键词 酒精性肝病;硫普罗宁;美他多辛;疗效

Efficacy Observation of Metadoxine Combined with Tiopronin in the Treatment of Alcoholic Liver Disease
DONG Jingang¹, DONG Jinying² (1. Dept. of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China; 2. Dept. of Liver Disease, Taiyuan Third People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

- 2011,37(2):241-248. 421.
- [3] 赵娜,田焕焕,李志,等.脓毒症并发急性肾损伤的危险因素分析与早期诊断[J].中华危重病急救医学,2013,25(9):542-545. [10] Martensson J, Bellomo R. Sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Crit Care Clin*, 2015,31(4):649-660.
- [4] Gulla KM, Sachdev A, Gupta D, et al. Continuous renal replacement therapy in children with severe sepsis and multiorgan dysfunction: a pilot study on timing of initiation[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2015,19(10):613-617. [11] 丁毅,方强,吴晓梁,等.老年脓毒症患者并发急性肾损伤的相关危险因素及预后分析[J].中华老年医学杂志,2015,34(6):641-644.
- [5] Cheng C, Lin JZ, Li L, et al. Pharmacokinetics and disposition of monoterpene glycosides derived from paeonia lactiflora roots (Chishao) after intravenous dosing of anti-septic Xuebijing injection in human subjects and rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016,37(4):530-544. [12] Liu S, Cheng QL, Zhang XY, et al. Application of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in elderly patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(6):9973-9978.
- [6] 何健卓,谭展鹏,张敏州,等.血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究[J].中华危重病急救医学,2015,27(2):127-132. [13] 龚晓莹,王睿,李国福.肾脏替代治疗开始时对脓毒症急性肾损伤患者预后影响的Meta分析[J].中华危重病急救医学,2015,27(9):712-717.
- [7] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. *Crit Care Med*, 2003,31(4):1250-1256. [14] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2011,15(1):1-10.
- [8] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012,120(4):179-184. [15] Hou SY, Feng XH, Lin CL, et al. Efficacy of xuebijing for coagulopathy in patients with sepsis[J]. *Saudi Med J*, 2015,36(2):164-169.
- [9] 高爽,张放,马帅,等.脓毒症急性肾损伤与免疫功能的相关性研究[J].中华急诊医学杂志,2015,24(4):416- [16] 陈云霞,李春盛.血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究[J].中华急诊医学杂志,2013,22(2):130-135.

* 副主任药师。研究方向:药物质量与疗效。电话:0351-4960407。E-mail:1957299047@qq.com

(收稿日期:2016-05-12 修回日期:2016-12-29)
(编辑:陶婷婷)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of metadoxine combined with tiopronin in the treatment of alcoholic liver disease. METHODS: In retrospective study, 70 patients with alcoholic liver disease were selected from Shanxi Provincial People's Hospital and Taiyuan Third People's Hospital during Oct. 2013-Dec. 2015, and then divided into treatment group and control group with 35 cases in each group according to therapy plan. Control group was additionally given Tiopronin enteric-coated tablet 0.2 g, po, tid, based on routine treatment; treatment groups was additionally Metadoxine tablet 1.0 g, po, bid, on the basis of control group. Both groups received treatment for 6 weeks. Serum indicators as ALT, AST, γ -GT, TBIL, TC, TG and A/G and serum hepatic fibrosis indicators as IV-C, HA and Ln were observed in 2 groups before and after treatment as well as the diameters of MPV and SPV, spleen thickness and clinical efficacy. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: The serum levels of ALT, AST, γ -GT, TBIL, TC and TG were decreased significantly in 2 groups, while A/G level was increased significantly; above indicators of treatment group were more significant than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Serum levels of IV-C, HA, Ln, MPV, SPV and spleen thickness in treatment group were significantly decreased and lower than in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Total response rate of treatment group (94.29%) was significantly higher than that of control group (62.86%), with statistical significance ($P < 0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Metadoxine combined with tiopronin shows good therapeutic efficacy for alcoholic liver disease with good safety.

KEYWORDS Alcoholic liver disease; Tiopronin; Metadoxine; Therapeutic efficacy

酒精性肝病是由于长期大量饮酒导致的肝脏疾病,初期通常表现为脂肪肝,进而可发展为酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌。酒精性肝病主要的临床特征是恶心、呕吐、黄疸、肝肿大和压痛,可并发肝功能衰竭和上消化道出血等。严重酗酒时可诱发广泛肝细胞坏死,甚至肝功能衰竭。酒精性肝病是我国常见的肝病之一,严重危害身体健康。随着我国居民生活水平的提高,酒精性肝病的发病率呈逐年上升趋势。我国酒精性肝病已成为发病率仅次于病毒性肝炎的高发肝病,约8%~20%的大量饮酒者最终进展至酒精性肝硬化^[1]。酒精性肝病的治疗一般采用糖皮质激素(有促进肝内糖原异生,增加糖原贮备等作用)、S-腺苷蛋氨酸(有改善患者临床症状和生化指标等作用)、多烯磷脂酰胆碱(辅助改善中毒性肝损伤的作用)和还原型谷胱甘肽(有抗氧化、保护肝细胞膜等作用)等药物,但疗效均不够理想。美他多辛和硫普罗宁也是治疗酒精性肝病的常用药物,两者作用机制上具有互补性。硫普罗宁能增强肝解毒功能,促进细胞的修复和再生;美他多辛则可加速体内乙醇和乙醛代谢、排泄,降低酒精对肝的损害。鉴于此,本研究观察了美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性

肝病的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)》酒精性肝病的诊断标准^[2]者;(2)存在长期饮酒史(超过5年,且男性饮酒量>40 mL/d,女性饮酒量>20 mL/d);(3)存在食欲不振、乏力、体质量减轻等症状以及血清实验室检查指标升高。

排除标准:(1)合并病毒性肝炎者;(2)6个月内服用异烟肼、氯丙嗪等对肝损害药物者;(3)合并寄生虫疾病者;(4)合并自身免疫性疾病者。

1.2 研究对象

本研究为回顾性研究,研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。选取山西省人民医院和太原市第三人民医院2013年10月—2015年12月就诊的酒精性肝病70例,按照治疗方案分为治疗组和对照组,各35例。两组患者的性别、年龄、饮酒量、饮酒史和症状等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组患者一般资料比较见表1。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别,例		年龄,岁	饮酒量,mL/d	饮酒史,年	症状,例(%)				
		男	女				肝区疼痛	乏力	腹胀	肝肿大	肝掌
治疗组	35	34	1	40.4±16.8	97.7±18.2	32.4±14.8	27(77.1)	22(62.9)	16(45.7)	18(51.4)	6(17.1)
对照组	35	34	1	39.8±16.2	95.5±20.2	31.6±15.1	26(74.3)	23(65.7)	17(48.6)	17(48.6)	5(14.3)
t			0.47	0.25	0.36	0.31	0.19	-0.28	-0.36	0.24	0.29
P			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.3 治疗方法

两组患者均给予促肝细胞生长素肠溶胶囊、谷胱甘肽片、葡醛内酯片等药物进行基础治疗。对照组患者在此基础上给予硫普罗宁肠溶片[上海凯宝新谊(新乡)药业有限公司,批准文号:国药准字H41020799,规格:0.1 g]0.2g, po, tid;治疗组患者在对照组基础上给予美他多辛片(山东齐都药业有限公司,批准文号:国药准字

H20060280,规格:0.5 g)1.0 g, po, bid。两组患者疗程均为6周,且治疗过程中严禁饮酒。

1.4 观察指标和疗效判定标准

(1)观察两组患者治疗前后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆红素(TBIL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和清蛋白球蛋白比值(A/G)等血清实验室检查指标水平。(2)观察

两组患者治疗前后血清IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)和层黏连蛋白(Ln)等肝纤维指标水平。(3)采用B超检测两组患者治疗前后门静脉(MPV)、脾静脉(SPV)直径和脾厚。(4)观察两组患者临床疗效:显效为症状和体征消失或明显改善,肝功能指标恢复正常;有效为症状和体征有所改善,肝功能指标下降 $\geq 50\%$;无效为症状和体征无改变,肝功能指标下降 $< 50\%$ 。总有效=显效+有效。(5)记录治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0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;等级资料采用秩和检验;计

数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清实验室检查指标比较

治疗前,两组患者血清ALT、AST、 γ -GT、TBIL、TC、TG和A/G等实验室检查指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清ALT、AST、 γ -GT、TBIL、TC、TG水平均明显下降,A/G水平明显上升,且治疗组患者上述指标变化较对照组更为显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后血清生化指标比较见表2。

表2 两组患者治疗前后血清生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of serum biochemical indicators between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	ALT, U/L	AST, U/L	γ -GT, U/L	TBIL, μ mol/L	TC, μ mol/L	TG, μ mol/L	A/G
治疗组	35	治疗前	129.12 \pm 78.24	149.26 \pm 82.25	226.54 \pm 107.46	103.28 \pm 61.68	6.89 \pm 0.31	3.02 \pm 1.24	1.04 \pm 0.11
		治疗后	35.82 \pm 24.06**	38.67 \pm 21.59**	53.57 \pm 45.35**	29.45 \pm 13.13**	4.49 \pm 0.76**	1.41 \pm 0.82**	1.67 \pm 0.22**
对照组	35	治疗前	120.16 \pm 71.36	153.92 \pm 79.08	220.45 \pm 99.82	94.27 \pm 68.69	6.46 \pm 0.58	2.83 \pm 1.36	1.09 \pm 0.10
		治疗后	64.68 \pm 23.69*	81.12 \pm 38.73*	104.86 \pm 61.53*	58.39 \pm 12.19*	5.83 \pm 0.80*	2.57 \pm 0.81*	1.25 \pm 0.15*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清肝纤维指标比较

治疗前,两组患者血清IV-C、HA和Ln等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,治疗组患者上述指标均明显下降,且明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后血清肝纤维指标比较见表3。

表3 两组患者治疗前后血清肝纤维指标比较($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

Tab 3 Comparison of serum hepatic fibrosis indicators between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

组别	n	时期	IV-C	HA	Ln
治疗组	35	治疗前	234.1 \pm 68.5	689.4 \pm 84.5	249.3 \pm 71.5
		治疗后	113.7 \pm 30.6**	217.6 \pm 57.2**	141.7 \pm 39.4**
对照组	35	治疗前	232.2 \pm 66.4	688.6 \pm 56.1	248.2 \pm 70.4
		治疗后	198.1 \pm 65.3	589.4 \pm 55.2	214.1 \pm 71.2

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$

2.3 两组患者肝脾B超情况比较

治疗前,两组患者的MPV、SPV和脾厚水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,治疗组患者上述指标均明显减小,且明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后肝脾B超情况比较见表4。

2.4 两组患者临床疗效比较

治疗后,治疗组患者总有效率(94.29%)明显高于对照组(62.86%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者临床疗效比较见表5。

2.5 不良反应

两组患者治疗过程中均未见明显不良反应发生。

表4 两组患者治疗前后肝脾B超情况比较($\bar{x} \pm s$, mm)

Tab 4 Comparison of liver and spleen B-ultrasound between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	n	时期	MPV	SPV	脾厚
治疗组	35	治疗前	13.11 \pm 1.21	8.11 \pm 1.79	62.17 \pm 15.24
		治疗后	12.21 \pm 1.17**	6.23 \pm 1.30**	58.49 \pm 10.92**
对照组	35	治疗前	13.10 \pm 1.20	8.21 \pm 1.52	62.16 \pm 15.22
		治疗后	12.90 \pm 1.19	8.19 \pm 1.49	59.42 \pm 11.22

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	28(80.00)	5(14.29)	2(5.71)	33(94.29)
对照组	35	13(37.14)	9(25.71)	13(37.14)	22(62.86)
χ^2					10.23
P					< 0.01

3 讨论

酒精性肝病的病因为患者过量摄入乙醇。肝是酒精代谢的主要部位,酒精及其代谢产物致肝损伤的主要机制为乙醇在肝代谢过程中氧化型辅酶I(NAD)转化为还原型辅酶I(NADH),致NADH含量增加,引发肝氧化还原状态的改变,并影响某些DNA依赖的生化反应(如葡萄糖、脂质和蛋白质等物质的代谢),过多的还原性等价物有利于脂肪酸和TG的合成,并抑制发生于线粒体的脂肪酸 β -氧化,使TG在细胞内沉积。乙醇介导的磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)活性的抑制,增加脂肪合成并减少其分解^[3]。乙醛是乙醇氧化代谢的主要产物,具有与乙醇相似的生物活性,但其化学反应性和

毒性均强于乙醇。乙醛和蛋白质结合,通过形成自身抗原而激活免疫系统导致肝损害;乙醛也会导致线粒体和谷胱甘肽功能损伤,致氧化应激和细胞凋亡^[4];乙醛还抑制DNA的修复和DNA中胞嘧啶的甲基化,增加胶原和mRNA的合成,抑制细胞的分化及损伤组织的再生与修复,促进肝纤维化形成。酒精的中间代谢产物也具有肝毒性^[5],通过激活信号通路、补体等活化机体固有的免疫功能,导致肝损害^[6]。酒精的摄入增加了活性氧(ROS)产物,提高了脂质、蛋白质和DNA的过氧化作用。正常肝内存在具有保护性抗氧化反应膜,如谷胱甘肽和维生素A、C、E等,长期饮酒者肝细胞内谷胱甘肽含量明显降低或耗竭,肝中谷胱甘肽减少在线粒体表现最为明显,从而加剧对线粒体结构和功能的损害。致病因素导致肝实质坏死和一系列细胞因子释放、促进活化的肝星状细胞(HSC)转化成肌成纤维细胞,最终便导致细胞外基质(ECM)的产生和降解失衡,也是肝功能受损的直接原因^[6]。

酒精性肝病确诊容易,但尚缺乏有效的治疗药物,且患者治疗后的继续饮酒也会影响疗效。美他多辛是一种新型的酒精性肝病治疗药物,是吡哆辛和吡咯烷酮组成的离子化合物,为乙醛脱氢酶激活药,可通过加速体内乙醇和乙醛的代谢和排泄,降低酒精对组织的损害,增加中枢神经系统释放 γ -氨基丁酸(GABA)和乙酰胆碱,改善酒精引起的抵制和兴奋症状。美他多辛对还原型谷胱甘肽及其酶系统具有保护作用,可减轻酒精引起的自由基损伤,提高肝脏三磷酸腺苷(ATP)的浓度,加速细胞内氨基酸转运,拮抗乙醇对色氨酸吡咯酶的抑制作用,对抗乙醇中毒引起的ATP下降和细胞谷胱甘肽水平降低,促进脂肪代谢,有效预防和治疗急、慢性酒精中毒引起的神经和肝损害。美他多辛在肝癌HepG2细胞中可预防由乙醇和乙醛引起的谷胱甘肽的耗竭和脂质过氧化损害的增加,预防乙醛引起的胶原增加并减少肿瘤坏死因子 α 的分泌,防止酒精引起的脂肪肝和肝细胞凋亡。研究表明,美他多辛使 γ -GT、AST、ALT、醇血症值等实验室检查指标及心理参数(如不安、颤抖、间隙性运动障碍、昏睡和抑郁)等有明显改善作用^[7-9]。

硫普罗宁为甘氨酸衍生物,其侧链上的游离巯基被称为人体新陈代谢的保护剂,通过提供巯基产生多种药理作用,如活化超氧化物歧化酶(SOD)、增强肝解毒功能,对抗肝损害、稳定肝细胞膜和线粒体膜,在体内经酰胺酶水解,生成甘氨酸系脂肪族氨基酸,参与嘌呤类核苷酸的合成,从而促进细胞的修复和再生^[10-11]。保护乳酸脱氢酶和琥珀酸脱氢酶等活性,可促进毒物排泄,加速乙醇和乙醛的降解和排泄,阻止TG的肝内堆积和成纤维化细胞增生,抵制氧化物产生,阻止并逆转酒精性肝损伤。

本研究结果显示,治疗组患者的血清生化指标、肝

纤维指标、B超检测结果和临床疗效均显示出较对照组的明显优势。美他多辛长期或大量服用,偶尔可使患者发生周围神经疾病,暂停服药后症状可减退;硫普罗宁偶见皮疹、皮肤瘙痒、发热等过敏反应^[12]。但本研究中两组患者均未见上述不良反应,显示该联合用药方案的安全性较高。

综上所述,美他多辛联合硫普罗宁治疗酒精性肝病疗效较好,且安全性高。但由于本研究纳入样本较小、观察时间有限,故尚待进一步开展大样本、长时间的研究以证实本结论。

参考文献

- [1] 陈卫红,陈艳.酒精性肝硬化患者Th1/Th2型细胞因子的表述水平及临床意义[J].临床肝胆病杂志,2014,30(7):631-635.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南:2010年修订版[J].中华肝脏病杂志,2010,18(3):167-169.
- [3] Kendrick SF, O'boyle G, Mann J, et al. Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(6):1988-1997.
- [4] Tatsukawa H, Fukaya Y, Frampton G, et al. Role of transglutaminase 2 in liver injury via cross-linking and silencing of transcription factor Sp1[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5):1783-1795.
- [5] 曾民德. 2012年EASL临床实践指南:酒精性肝病的诊治简介[J].临床肝胆病杂志,2012,28(8):565-566.
- [6] 高斌,王艳.酒精性肝病面临的挑战和今后研究方向[J].临床肝胆病杂志,2014,30(2):97-98.
- [7] Gutierrez-Ruiz MC, Bucio L, Correa A, et al. Metadoxine prevent damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture[J]. *Pharmacol Res*, 2001, 44(4):431-436.
- [8] Diaz Martinez MC, Diaz Martinez A, Villamil Salcedo V, et al. Efficacy of metadoxine in the management of acute alcohol intoxication[J]. *J Int Med Res*, 2002, 30(1):44-51.
- [9] Addolorato G, Ancona C, Capristo E, et al. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2003, 16(3):207-214.
- [10] 杨红卫.还原型谷胱甘肽联合硫普罗宁治疗药物性肝炎43例的疗效观察[J].广东医学院学报,2006,24(6):621-622.
- [11] 张武汉.硫普罗宁治疗酒精性肝病56例[J].实用肝脏病杂志,2006,9(4):235.
- [12] 茅益民,曾民德,陆伦根,等.美他多辛治疗酒精性肝病的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究[J].肝脏,2006,11(5):303-306.

(收稿日期:2016-05-21 修回日期:2017-01-09)

(编辑:陶婷婷)