

## · 指南 ·

## 双环醇片临床应用专家建议

双环醇片临床应用专家委员会

双环醇片(Bicyclol, 商品名: 百赛诺)是我国首个上市的具有国际自主知识产权的治疗肝脏炎症1.1类化学新药。于2001年11月在中国上市。双环醇片已被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2009年版)》、《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》<sup>[1]</sup>、《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》<sup>[2]</sup>、《酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)》<sup>[3]</sup>, 被列为抗炎保肝治疗药物。上市10余年来, 双环醇片积累了用于多种病因肝病的抗炎保肝治疗的循证医学证据, 已在国内外发表研究论文380篇, 其中中文核心期刊和中国科技核心期刊151篇, SCI收录期刊38篇。2004年8月, 经国内肝病专家充分研讨后形成的《双环醇片临床应用专家意见》(以下简称“意见”), 在过去的10年里, 为临床医生科学、合理、正确使用双环醇片提供了理论依据和指导。近年来随着双环醇片循证医学证据的积累, 国内相关专家在原“意见”基础上, 参照肝病诊疗各项指南和共识, 结合肝病治疗发展趋势, 讨论并撰写本文, 以期临床医生提供具有科学性、严谨性和实用性的药物使用参考依据。

## 一、药理作用特点

已证实多数肝损伤常伴有炎症反应, 多种激素、体液因子(炎症介质、促炎或抗炎因子)以及细胞黏附分子等参与了炎症调控<sup>[4]</sup>。双环醇的基础研究在化学性、免疫性、药物性及脂肪性肝损伤模型中阐述了双环醇的抗炎保肝作用及相关分子机制。双环醇可抑制肝损伤后诱导的多个炎症调控因子, 包括核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-18(interleukin-18, IL-18)、转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等的表达和活性; 抑制氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成, 提高体内抗氧化物如谷胱甘肽的水平, 以减轻炎症和氧化及硝化损伤、抑制肝细胞凋亡<sup>[5-6]</sup>, 从而稳定肝细胞膜、改善线粒体功能及保护肝细胞核DNA的结构和功能<sup>[7-9]</sup>, 达到抗炎保肝的作用。

1. 对化学性肝损伤的保护作用: 双环醇可显著降低对乙酰氨基酚损伤小鼠的肝线粒体内天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的升高, 提高还原型谷胱甘肽(GSH)含量, 并减轻线粒体病理形态变化, 从而改善线粒体损伤和能量代谢障碍<sup>[8, 10]</sup>。双环醇亦可通过诱导热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)27/70的表达, 达到肝细胞保护的作用<sup>[11]</sup>。

双环醇可显著改善由顺铂引起的小鼠肝细胞空泡变性和汇管区炎症细胞聚集, 抑制肝脏丙二醛(MDA)的生成和GSH的降低, 提高肝细胞超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性, 同时抑制肝脏iNOS和三硝基酪氨酸(3-NT)的过度表达<sup>[6]</sup>。四氯化碳导致小鼠肝损伤模型中, 双环醇通过抑制自由基与生物膜大分子的共价结合, 维持肝细胞膜的稳定性<sup>[7]</sup>。双环醇在D-氨基半乳糖导致的肝细胞损伤中, 可通过抑制iNOS和NF- $\kappa$ B的表达, 进而减少NO的生成<sup>[12]</sup>。

2. 对免疫性肝损伤的保护作用: 双环醇可显著改善刀豆蛋白A(ConA)诱导的小鼠肝损伤, 降低血清ALT和AST, 抑制NF- $\kappa$ B的活化、抑制肝细胞凋亡和坏死<sup>[13]</sup>。双环醇可抑制干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的释放和表达, 抑制肝脏Fas/FasL mRNA的表达, 减轻肝细胞炎症坏死<sup>[14]</sup>。

3. 对脂肪性肝损伤的保护作用: 双环醇通过抑制氧应激和炎症因子的过表达、降低血浆内毒素水平和CD14的表达从而抑制库普弗细胞活化等机制, 在急性酒精性肝损伤小鼠中起到抗炎保肝作用, 表现为降低血清ALT水平, 抑制肝脏脂质过氧化产物, 提高体内抗氧化物(GSH、SOD、CAT和GSH-Px)水平, 改善肝组织病理损伤<sup>[15]</sup>。双环醇通过抗炎、抑制Fas/FasL mRNA的表达和减少TNF- $\alpha$ 分泌进而改善肝脏功能<sup>[16]</sup>。

四环素和高脂饮食导致的小鼠脂肪性肝损伤中, 双环醇不仅降低ALT和AST水平, 且明显减轻肝脏水样变和肝脏脂质堆积。其作用机制与双环醇恢复肝线粒体 $\beta$ -氧化功能、改善线粒体呼吸链(mitochondrial respiratory chain, MRC)复合物和降低线粒体通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT)的活性并影响过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ )转导通路密切相关<sup>[17-18]</sup>。

4. 对肝脏部分切除及缺血再灌注(I/R)损伤的保护作用: 双环醇可显著降低肝脏I/R损伤大鼠血清ALT、总胆红素(TBil)和内毒素水平, 抑制MDA和硝基化产物的形成, 恢复受损的SOD, 减轻肝细胞坏死和中性粒细胞浸润, 提高I/R大鼠的7 d存活率。上述作用与双环醇减少炎症因子的表达相关<sup>[19]</sup>。

双环醇可明显促进肝切除后的肝脏再生能力, 促进肝细胞增殖, 改善线粒体损伤、降低血清ALT和TBil水平。双环醇的这一保护机制与其抗氧化活性和改善能量储备密切相关<sup>[20]</sup>。

5. 抗肝纤维化的作用: 双环醇对四氯化碳和牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)诱导的大鼠肝纤维化、二甲基亚硝胺诱导的小鼠肝纤维化均有明显的治疗作用,

表现为明显降低血清ALT、AST、TBil、透明质酸和前胶原肽(PHAP)水平,抑制IL-1、TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ 1的表达,减轻肝脏炎症浸润、坏死和假小叶的形成<sup>[21-23]</sup>。

6. 双环醇的代谢及药物相互作用:双环醇在体内主要经肝微粒体细胞色素P450氧化酶3A(CYP3A)代谢,对CYP3A仅有轻微的诱导作用,但对其自身代谢无明显影响,提示双环醇片临床长期用药可维持有效血药浓度<sup>[24]</sup>。

双环醇不影响大鼠体内拉米夫定<sup>[25]</sup>、利福平和异烟肼的血药浓度及相关药动学参数<sup>[26]</sup>,对顺铂的抗肿瘤作用无影响<sup>[6]</sup>。

## 二、临床适用人群和剂量

双环醇片用于治疗伴有血清氨基转移酶异常的轻、中度慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎以及非病毒性肝病。

1. 病毒性肝炎:建议常规剂量为25~50 mg/次,3次/d,疗程一般为3~6个月,必要时可适当延长疗程。建议患者减量停药,每次减量间期为1个月,注意复查,保持血清氨基转移酶持续稳定。首用剂量为25 mg/次,3次/d的患者,可减量至25 mg/次,2次/d,1个月后如血清氨基转移酶持续稳定即可停药;首用剂量为50 mg/次,3次/d的患者,可首次减量至25 mg/次,3次/d,1个月后如血清氨基转移酶持续稳定即可依上法减量停药。

2. 脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD):非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD):建议剂量为25~50 mg/次,3次/d,至少应用6个月以上,减量停药。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)患者,在服药期间监测肝功能,肝功能生化指标复常、影像学检查显示脂肪肝消退才可考虑停药。酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD):建议剂量为25~50 mg/次,3次/d,根据患者状况酌情使用停药。

3. 药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI):治疗性用药:对于出现DILI的患者,建议剂量为25~50 mg/次,3次/d。预防性用药:对于需抗结核及抗肿瘤药物化疗、同时伴有DILI高危因素的人群,建议预防性应用双环醇片以防止肝损伤的发生,保障化疗的顺利完成。常规剂量为25 mg/次,3次/d。遇特殊病例(如血液病大剂量化疗)时,可采用50 mg/次,3次/d进行预防。对于慢性药物性肝炎的患者(肝功能异常大于6个月),应用双环醇片,肝功能生化指标复常后,建议双环醇片和治疗药物联合持续应用。对于急性药物性肝炎的患者(肝功能异常少于6个月),肝功能生化指标复常后,建议巩固治疗1个月,并遵循减量停药的原则。如果减量期间,出现肝功能指标的反复波动(原因可能是药物不良反应在不同机体内发作的周期和程度不同),建议延长应用时间,以继续抗炎保肝治疗。

## 三、临床应用建议

多项随机对照临床研究评价了双环醇片用于治疗慢性病毒性肝炎、脂肪性肝病、多种药物所致药物性肝损伤以及其他肝病的疗效和安全性。

### (一) 双环醇片治疗慢性病毒性肝炎

1. 慢性乙型肝炎(CHB):IV期临床试验结果显示,

双环醇片治疗CHB患者24周后,血清ALT和AST的复常率分别为60.37%和49.13%,二者同时复常率为44.39%;停药12周后,ALT和AST的持续复常率分别为71.88%和75.79%,二者同时持续复常率为70.88%<sup>[27]</sup>。双环醇片联合拉米夫定或阿德福韦酯组患者血清ALT、AST水平的改善情况显著优于单用核苷(酸)类抗病毒药物组( $P < 0.01$ )<sup>[28]</sup>。阿德福韦酯联合双环醇片治疗CHB 48周末,血清ALT与肝组织Knodell炎症计分下降较阿德福韦酯单药组更为显著( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),病毒学指标改变两组差异无统计学意义<sup>[29]</sup>。聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a(PegIFN $\alpha$ -2a)治疗前和治疗早期氨基转移酶显著增高的CHB患者联合使用双环醇片治疗<sup>[30]</sup>,取得了更好的血清学应答( $P < 0.05$ ),且无1例因氨基转移酶过高而中断PegIFN $\alpha$ -2a治疗,保证了疗程的顺利进行。双环醇片(25~50 mg/次,3次/d)治疗CHB患者24周,血清ALT、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT),TGF- $\beta$ 1,层粘连蛋白(laminin, LN),I、III、IV型胶原水平与治疗前相比均显著下降( $P < 0.05$ )。肝组织炎症活动度计分和纤维化程度计分也显著低于治疗前( $P < 0.05$ )<sup>[31-32]</sup>。《中国肝病诊疗管理规范》中<sup>[33]</sup>指出,在乙型肝炎相关代偿期肝硬化的治疗中,对ALT明显升高者或存在肝组织学明显炎症坏死者,在抗病毒治疗的基础上可适当选用双环醇片等保肝抗炎药物。

**建议1** 双环醇片能够有效地改善CHB患者的肝功能,作用稳定、持续且不影响抗病毒药物的疗效;可抑制肝纤维化的形成和发展,亦可用于代偿性肝硬化患者的抗炎保肝治疗。

2. 双环醇片的量效关系:双环醇片在人体内的药代动力学符合一房室模型及一级动力学消除规律,25 mg组和50 mg组的峰浓度( $C_{max}$ )、浓度-时间曲线下面积(AUC)均与剂量成正比<sup>[34]</sup>。治疗CHB 24周后,双环醇片150 mg/d组与75 mg/d组血清ALT均显著下降,且高剂量组更为显著( $P < 0.05$ ),安全性好<sup>[35]</sup>。治疗36周,150 mg/d组较75 mg/d组肝组织病变活动性积分下降更明显( $P < 0.05$ )<sup>[36]</sup>。

**建议2** 双环醇片对肝功能生化学指标和肝组织学的改善存在量效关系,需要更高强度抗炎保肝疗效的患者,可选择双环醇片150 mg/d剂量进行治疗。

3. 慢性丙型肝炎(CHC):III期临床试验中,CHC患者经双环醇片治疗3个月后,乏力、纳差、肝区痛和腹胀有不同程度改善。ALT水平显著降低( $P < 0.01$ )<sup>[37]</sup>。IV期临床研究显示,CHC患者经双环醇片治疗24周后,血清ALT和AST的复常率分别为54.0%和38%;停药12周后,二者的持续复常率分别为65%和66%<sup>[27]</sup>。

**建议3** 双环醇片可用于CHC,对CHC患者临床症状的改善、ALT和AST的复常疗效显著。

### (二) 双环醇片治疗脂肪性肝病

1. 非酒精性脂肪性肝病:双环醇片(50 mg/次,3次/d)治疗NAFLD患者24周后,患者肝功能、超声和肝组织学计分等均得到改善,且双环醇片组降低血清ALT疗效优于多烯磷

脂酰胆碱组 ( $P < 0.05$ )<sup>[38]</sup>。

二甲双胍联合双环醇片 (25 mg/次, 3次/d) 治疗合并空腹血糖调节受损 (impaired fasting glucose, IFG) 的NAFLD患者24周后, 两组各项血清生化指标和肝组织学指标均较治疗前得到明显改善 ( $P < 0.01$ ), 双环醇片组在ALT、炎症和NAS积分改善方面优于二甲双胍联合维生素E组 (100 mg/次, 3次/d) ( $P < 0.01$ )<sup>[39]</sup>。

2. 酒精性肝病: 在戒酒同时, 双环醇片 (50 mg/次, 3次/d) 治疗ALD患者36周后, ALT、AST及炎症积分的改善均优于多烯磷脂酰胆碱组 ( $P < 0.05$ ), 血清GST-P<sub>x</sub>水平显著上升 ( $P < 0.05$ )<sup>[40]</sup>。

**建议4** 双环醇片可用于FLD, 能有效改善肝功能异常的NAFLD及ALD患者的肝功能及肝组织学炎症病变。

### (三) 双环醇片防治药物性肝损伤

1. 治疗药物性肝损伤: 双环醇片对抗结核药物导致肝损伤患者的症状、体征及肝功能指标均有改善作用, 且明显优于甘草酸二铵组 ( $P < 0.01$ )<sup>[41]</sup>。双环醇片治疗肾移植术后DILI, 对改善患者肝功能和获得综合疗效均明显优于硫普罗宁组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )<sup>[42]</sup>。双环醇片可治疗抗风湿药物导致的肝功能损伤, 显著提高肝功能复常率<sup>[43]</sup>。

2. 预防药物性肝损伤: 双环醇片可预防60岁以上肿瘤患者的化疗药物性肝损伤 ( $P < 0.01$ )<sup>[44]</sup>。初治肺结核患者在抗结核治疗同时口服双环醇片, DILI及不规则化疗的发生率显著降低<sup>[45]</sup>。双环醇片预防恶性血液病化疗药物所致DILI的研究提示其预防成功率为89.7%<sup>[46]</sup>。

**建议5** 对药物所致的肝损伤患者, 双环醇片可快速恢复肝功能指标。对于合并DILI高危因素的患者, 预防性应用双环醇片可明显减少DILI的发生率, 保障原发病治疗的顺利进行。

### (四) 双环醇片治疗其他肝病

肝切除术前术后口服双环醇片可明显降低术后血清ALT的急剧升高, 促进血清ALT的复常, 改善肝脏炎症状态, 促进术后肝功能恢复, 适合肝切除手术的围手术期使用<sup>[47]</sup>。

**建议6** 双环醇片可作为肝切除术后肝损伤治疗的有效临床选择, 显著改善患者肝功能。

### 四、安全性及特殊人群

临床前研究证实, 双环醇无明显毒性。急性毒性研究表明, 小鼠和大鼠1次口服双环醇5 g/kg, 1周内无明显毒性反应。慢性毒性研究表明, 动物灌胃双环醇人拟用剂量400倍和150倍连续6个月后未显示毒性反应。生殖毒性结果显示, 双环醇对雄性大鼠生殖能力、雌性大鼠受孕率、妊娠大鼠胚胎发育均无影响<sup>[48]</sup>。

I~IV期临床试验结果证实, 双环醇片安全、有效, 未发生明显的不良反应。健康志愿者单次和多次口服双环醇片的药代动力学参数比较无显著差异, 表明在一定剂量范围内, 体内无明显蓄积<sup>[34]</sup>。最大剂量组口服双环醇片150 mg/次, 3次/d, 4周后观察各项体检、血和尿常规及生化指标均无异常。20~50岁的CHB患者, 服用双环醇片

12.5 mg、25 mg和50 mg, 3次/d, 12周后未见明显不良反应。双环醇片 (25 mg/次, 3次/d) 治疗CHB患者24周, 不良反应少见并较温和, 双环醇片组仅出现皮疹1例, 头晕1例, 未经特殊治疗自行恢复, 对心、肝、肾和血生化未见有影响<sup>[49]</sup>。IV期临床试验2 180例病毒性肝炎患者中, 未发生严重不良事件, 与其很可能有关或可能有关的不良事件发生率为1.38%, 且均为轻度或中度反应。其中12岁以上的青少年患者, 与试验药物可能相关的不良事件发生率为2.0%<sup>[27]</sup>。

双环醇片上市5年中治疗CHB患者的荟萃分析显示, 1 782例患者发生头晕11例, 无特殊处理后消失; 乏力1例, 恶心1例, 纳差3例, 均程度较轻, 无严重不良事件的报道<sup>[50]</sup>。

4~12岁轻、中度CHB和CHC患儿分别用双环醇片和护肝片治疗12周后, 双环醇片组的ALT和AST复常率分别为92%和60%, 较对照组更为显著 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。双环醇片使用过程中未出现不良反应, 血常规、肾功能未见异常改变<sup>[51]</sup>。

60~85岁的老年CHB患者经阿德福韦酯联合双环醇片治疗24周末, ALT和AST复常率分别为76.6%和72.3%, 与单用阿德福韦酯组相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究中未发现与研究药物有关的不良事件和实验室检查异常<sup>[52]</sup>。

**建议7** 双环醇片安全性好, 可用于患有慢性肝炎的儿童、青少年及老年人, 且有良好的疗效和安全性。

### 五、临床应用注意事项

1. 服药时间: 双环醇片药代动力学研究显示, 餐前、餐后药代动力学参数除C<sub>max</sub>差异有显著意义外, 其他动力学参数均无显著性差异。考虑到食物可能对药物动力学有一定的影响, 故仍以餐前服用本药为宜 (胃病者应在餐后服用)<sup>[34]</sup>。

2. 治疗过程中“AST下降较慢”和“伴有黄疸”的处理: 线粒体损伤修复较慢, 所以会出现AST恢复“滞后现象”, 由于双环醇片具有保护线粒体功能的作用<sup>[8]</sup>, 建议继续应用双环醇片巩固治疗或增加剂量后, AST水平可望复常。

3. 如果ALT升高同时出现轻度黄疸 (TBil 21~51 μmol/L) 但无进行性加重, 且患者精神食欲较佳, 可密切观察病情, 继续服药。但如TBil 51 μmol/L以上且进行性加重, 或ALT和AST的下降同时伴有TBil升高, 出现“胆酶分离”现象, 提示病情加重或有“重症化”倾向时, 建议在使用双环醇片保肝的基础上, 采取综合治疗措施。

4. 失代偿性肝病: 由于尚无失代偿性肝病患者的研究结果, 说明书中提示有肝功能失代偿的患者慎用。双环醇的安全性好, 对于氨基转移酶升高的失代偿患者建议医生根据病情权衡利弊, 谨慎使用。

### 六、研究与展望

我国肝病发病率高, 病因复杂, 发病机制及诊断指标各异。双环醇片相关基础和临床研究仍在进行中, 如抗炎保肝机制的深入研究、对肝上皮细胞恶变的预防作用研究、



控释放剂的剂型改良、妊娠女性的用药探索、其他病因的抗炎保肝治疗、药物经济学研究及联合用药方案优化等,旨在为临床医生提供更多科学的临床研究结果和更加有效的治疗方案。

双环醇片临床应用专家组(按姓氏笔画排序):

万谟彬、王磊、王宇明、邓红、厉有名、叶晓光、田德英、冯四洲、成军、任万华、江滨、江建宁、江家骥、孙慧、初乃惠、朱有华、刘克洲、池晓玲、李军、李旭、李嘉、李燕、杨甲梅、巫善明、张一、张专才、张鸿飞、陆伟、陆伦根、陈书长、陈成伟、肖和平、邵宗鸿、汪茂荣、沈志祥、余祖江、范学工、范建高、尚佳、罗光汉、郑瑞丹、赵伟、赵龙凤、赵连三、赵彩彦、段钟平、袁宏、徐小元、翁心华、盛吉芳、崇雨田、韩英、谢雯、谢青、谭德明、潘晨、霍丽娟

执笔:谢雯、李燕

### 参考文献

- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- 中华医学会肝病学分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.
- 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 152-161.
- Lou XE, Xu N, Yao HP, et al. Bicyclol attenuates pro-inflammatory cytokine and chemokine productions in CpG-DNA-stimulated L02 hepatocytes by inhibiting p65-NF- $\kappa$ B and p38-MAPK activation[J]. Pharmazie, 2010, 65(3): 206-212.
- Yu YN, Chen H, Li Y. Effect of bicyclol on cisplatin-induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2009, 104: 300-305.
- Liu GT, Li Y, Wei HL, et al. Mechanism of protective action of bicyclol against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in mice[J]. Liver Int, 2005, 25(4): 872-879.
- 赵冬梅, 刘耕陶. 双环醇对对乙酰氨基酚致小鼠肝线粒体损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(7): 536-540.
- 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.
- 李烨, 戴国伟, 李燕, 等. 双环醇对扑热息痛引起小鼠肝脏能量代谢和线粒体功能障碍的影响[J]. 药理学, 2001, 36(10): 723-726.
- Bao XQ, Liu GT. Bicyclol: a novel antihepatitis drug with hepatic heat shock protein 27/70-inducing activity and cytoprotective effects in mice[J]. Cell Stress Chaperon, 2008, 13(3): 347-355.
- Bao XQ, Liu GT. Involvement of HSP70 in the protection of bicyclol on apoptosis of HepG2 cells intoxicated by D-galactosamine[J]. J Asian Nat Prod Res, 2010, 12(4): 313-323.
- Bao, XQ, Liu GT. Induction of overexpression of the 27- and 70-kDa heat shock proteins by bicyclol attenuates concanavalin A-induced liver injury through suppression of nuclear factor- $\kappa$ B in mice[J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(5): 1180-1188.
- Liu GT. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- $\alpha$  release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol[J]. World J Gastroentero, 2004, 10(12): 1775-1779.
- Zhao J, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute alcohol-induced liver injury in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 586(1-3): 322-331.
- Pan SY, Dong H, Yu ZL, et al. Bicyclol, a synthetic dibenzocyclooctadiene derivative, decreases hepatic lipids but increases serum triglyceride level in normal and hypercholesterolaemic mice[J]. J Pharm Pharmacol, 2007, 59(12): 1657-1662.
- 唐韬, 李燕. 双环醇对四环素诱发小鼠急性脂肪肝的保护作用[J]. 药理学, 2008, 43(1): 23-28.
- Yu HY, Wang BL, Zhao J, et al. Protective effect of bicyclol on tetracycline-induced fatty liver in mice. Toxicology, 2009, 261(3): 112-118.
- Yao XM, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on liver injury induced by hepatic warm ischemia/reperfusion in rats[J]. Hepatol Res, 2009, 39(8): 833-842.
- Yao XM, Chen H, Li Y. Effects of bicyclol on liver regeneration after partial hepatectomy in rats[J]. Digest Dis Sci, 2009, 54(4): 774-781.
- Hu QW, Liu GT. Effects of bicyclol on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in mice and its mechanism of action[J]. Life Sci, 2006, 79(6): 606-612.
- Gu Y, Zhao J, Yao XM, et al. Effects of bicyclol on immunological liver fibrosis in rats[J]. J Asian Nat Prod Res, 2010, 12(5): 388-398.
- 李烨, 李燕, 刘耕陶. 双环醇对实验性肝纤维化的防护作用及分子机制[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(24): 2096-2101.
- 鞠美华, 李燕. 双环醇在大鼠和人肝微粒体的代谢[J]. 药理学, 2005, 40(2): 111-116.
- 谷雨, 王宝莲, 李燕. 大鼠多次口服双环醇和拉米夫定后对血浆药代动力学的相互影响[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(7): 30-33.
- 黄淑萍, 张洁, 吴狄. 双环醇对利福平和异烟肼在大鼠体内药代动力学的影响[J]. 天津药学, 2010, 22(2): 4-7.
- 姚光弼, 徐道振, 兰培, 等. 双环醇片治疗2200例慢性病毒性肝炎的安全性和疗效分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(6): 421-426.
- 林国莉, 吴元凯, 崇雨田, 等. 双环醇联合核苷(酸)类抗病毒药物治疗慢性乙型病毒性肝炎随机对照临床试验的META分析[J]. 传染病信息, 2011, 24(3): 163-167.
- Xie W, Shi GF, Zhang HF, et al. A randomized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol[J]. Hepatol Int, 2012, 6(2): 441-448.
- 倪勤, 谢天胜, 刘克洲, 等. 聚乙二醇干扰素a-2a联合双环醇治疗高转氨酶水平慢性乙型肝炎疗效初探[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(2): 114-116.
- 易建华, 李伟, 熊英, 等. 双环醇治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(1): 57-59.
- 易建华, 李伟, 曾令兰, 等. 双环醇对慢性乙型病毒性肝炎肝组织转化生长因子TGF- $\beta$ 1和 I, III型胶原表达的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(11): 845-846.
- 贾继东, 魏来, 侯金林, 等. 《中国肝病诊疗管理规范》白皮书节选[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3): 197-209.
- 姚光弼, 计焱焱. 30例健康志愿者口服双环醇片剂的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2001, 6(3): 218-221.
- 江家骥, 阚志超, 刘家俊, 等. 不同剂量双环醇片治疗慢性乙型肝炎疗效及安全性分析[J]. 传染病信息, 2005, 18(2): 80-81.
- 郑瑞丹, 杨铮, 徐成润, 等. 双环醇片治疗慢性乙型肝炎在肝组织学方面的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2005, 19(3): 293-294.
- 姚光弼, 计焱焱, 周霞秋, 等. 双环醇治疗慢性丙型肝炎的临床

- 研究[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(14): 958-960.
- 38 苏红领, 朱玉侠, 高正军, 等. 双环醇与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的疗效比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(7): 552-553.
- 39 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.
- 40 马安林, 郭新珍, 刘霞, 等. 双环醇与多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病的疗效比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(6): 471-472.
- 41 陈燕琴, 高同军, 迟俭, 等. 双环醇片治疗抗结核药物性肝损害临床疗效和安全性分析[J]. 传染病信息, 2005, 18(4): 188-189.
- 42 胡小鹏, 尹航, 王玮, 等. 双环醇片治疗肾移植术后药物性肝损伤的疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(4): 342-344.
- 43 齐海宇, 段婷. 双环醇在抗风湿药物导致肝损伤中的临床研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(11): 1147-1150.
- 44 Li XY, Zhou JF, Chen SC, et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer[J]. J Int Med Res, 2014, 42(4): 906-914.
- 45 张青, 范林, 崔海燕. 双环醇片预防抗结核药物所致肝损害的疗效分析[J]. 首都医药, 2011, 2(下): 40-41.
- 46 杨栋林, 何祎, 翟卫华, 等. 双环醇预防恶性血液病患者化疗后急性药物性肝损伤的前瞻性随机对照研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(5): 461-465.
- 47 陆炯炯, 张敏峰, 施长鹰, 等. 双环醇对肝切除术后急性肝损伤患者保护作用的随机对照研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(1): 19-22.
- 48 Liu GT, Li Y, Wei HL, et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: a preclinical study[J]. World J Gastroentero, 2005, 11(5): 665-671.
- 49 姚光弼, 计焱焱, 王勤环, 等. 双环醇治疗慢性乙型肝炎双盲, 随机, 对照的临床研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(8): 457-462.
- 50 王慧芬, 李强, 兰培. 双环醇片治疗慢性乙型病毒性肝炎的评价[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2007, 21(2): 165-167.
- 51 张鸿飞, 杨晓晋, 朱世殊, 等. 双环醇治疗儿童慢性乙, 丙型肝炎的疗效和安全性[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2005, 19(4): 380-382.
- 52 张文瑾, 蔡少平, 范振平, 等. 阿德福韦酯联合双环醇治疗老年慢性乙型肝炎的疗效及安全性分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(6): 453-456.

(收稿日期: 2014-10-31)

(本文编辑: 孙荣华)

双环醇片临床应用专家委员会. 双环醇片临床应用专家建议[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(6): 875-879.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》最新影响因子

感谢创刊至今各位专家和老师对本刊的发展和进步付出的无私奉献, 我们将继续努力为广大感染病医师的学习、学术交流打造更好的平台, 争创一流的医学期刊, 为提高我国医疗卫生水平不断努力。

2014年9月26日上午, 由中国科技信息研究所举办的“2014中国科技论文统计结果发布会”隆重举行。经过多项学术指标综合评定及同行专家评议, 中华实验和临床感染病杂志(电子版)再次被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。2013年本刊核心影响因子为0.756; 扩展影响因子为1.013, 各项指标均在同类期刊中领先。

本刊为双月刊, 由国家卫生和计划生育委员会主管、中华医学会主办、中华医学电子音像出版社有限责任公司出版发行的中华医学会电子版系列杂志, 为一次文献的连续性电子出版物(CD-ROM), 以光盘附带纸质导读的形式面向全国发行(邮发代号: 80-729)。

审稿周期: 7天内回复初审意见, 通过初审的论文1~2周回复外审意见及录用结果。有基金项目支持的论著类稿件可择优先发表。

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部