·指南与规范·

DOI：10.12449/JCH240906

双环醇防治肝脏炎性损伤多学科专家共识

中国医药生物技术协会慢病管理分会肝病学组

通信作者：陆伦根，lungenlu1965@163.com（ORCID：0000-0002-1533-4068）；范建高，fattyliver2004@126.com（ORCID：0000-0001-7443-5056）

摘要：肝脏炎性损伤是许多慢性肝病的始动因素。肝脏炎性损伤可累及全身，反之，全身疾病也会导致肝损伤。肝病的诊治既要考虑肝脏病变本身，又需了解全身各系统疾病与肝脏炎性损伤之间相互影响及其病理生理发生机制。因此，针对肝损伤的诊治，常需多学科讨论，共同决策。肝病治疗的重要环节之一是保护和维持肝功能的稳定，其中如何进行抗炎护肝是制定治疗策略的重要考量因素之一。双环醇是由我国自主研发、用于治疗肝脏炎性损伤的一类化学药物，对各种原因所致的肝脏炎性损伤均具有较好的防治作用，已于“一带一路”沿线九国注册并上市。为此，本学组组织了国内相关学科专家，根据肝病诊疗相关指南/共识/临床路径和循证医学证据，结合我国临床实践，总结双环醇在防治肝脏炎性损伤多学科临床应用方面的进展，旨在形成共识，提高双环醇临床使用的科学性和规范性，提升各学科对肝脏炎性损伤的防治水平。

关键词：肝脏炎性损伤；双环醇；共识

Multidisciplinary expert consensus on bicyclol in prevention and treatment of inflammatory liver injury

Hepatology Group, Chronic Disease Management Branch, China Medicinal Biotechnology Association

Corresponding authors: LU Lungen, lungenlu1965@163.com (ORCID: 0000-0002-1533-4068); FAN Jiangao, fattyliver2004@126.com (ORCID: 0000-0001-7443-5056)

Abstract: Inflammatory liver injury is the initiating factor for various chronic liver diseases. It can involve the whole body, and on the contrary, systemic diseases may also lead to liver injury. The diagnosis and treatment of liver disease should not only consider the liver disease itself, but also understand the interaction between various systemic diseases and inflammatory liver injury and related pathophysiological mechanisms. Therefore, the diagnosis and treatment of liver injury often require multidisciplinary discussions and joint decision-making. One of the important links in the treatment of liver disease is to protect and maintain the stability of liver function, and how to carry out anti-inflammatory and liver-protecting treatment should be considered during the development of treatment strategies. Bicyclol is a chemical agent independently developed by China and is used for the treatment of inflammatory liver injury. Bicyclol has a good clinical effect in the prevention and treatment of inflammatory liver injury due to various causes and has been registered and listed in nine countries along the Belt and Road. Therefore, we have organized domestic experts from relevant disciplines all over the country to summarize the advances in the multidisciplinary clinical application of bicyclol in the prevention and treatment of inflammatory liver injury based on related guidelines/consensus statements/clinical pathways and evidence-based medicine and with reference to the clinical practice in China, in order to improve the scientific and standard use of bicyclol in clinical practice and the prevention and treatment of inflammatory liver injury in each discipline.

Key words: Inflammatory Liver Injury; Bicyclol; Consensus

肝损伤，广义是指多种原因导致的肝脏实质细胞（肝细胞）和非实质细胞（胆管细胞、肝窦内皮细胞、肝星状细胞、Kupffer细胞等）损伤。肝脏炎性损伤主要包括：（1）肝细胞变性；（2）肝细胞坏死（溶解性坏死和凋亡）；（3）炎细胞浸润；（4）再生：肝细胞再生、间质反应性增生（Kupffer细胞、成纤维细胞）、小胆管增生；（5）纤维化。本文以肝细胞损伤为主要论述对象。肝脏炎性损伤在临床上比较常见，可以累及全身多个器官系统，而肝外

组织器官的疾病也可能会引起肝脏炎性损伤及相关生化指标的异常。因此,肝脏炎性病变的诊治既要考虑肝脏本身的因素,也要分析其他组织器官疾病对肝脏潜在的病理生理的影响,从而立足全身状况制定合理的肝脏保护策略[1]。

在众多的抗炎护肝药物中,双环醇以其降酶效果好、速度快、安全性高等特点备受临床关注。双环醇(bicyclol,商品名:百赛诺)是由我国自主研发、具有国际自主知识产权的首个一类抗炎护肝化学药物,于2001年11月在中国上市,被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2023年版)》以及多部临床诊疗指南/共识[2-18]。《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》[2]指出:对于血清丙氨酸转氨酶(ALT)水平明显升高者或肝组织学提示明显炎症坏死者,在抗病毒治疗的基础上可适当选用抗炎护肝药物。《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》[3]《中国成人2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识》[4]及《非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)》[5]均推荐在综合治疗的基础上,给予双环醇可辅助治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者。《酒精性肝病防治指南(2018年更新版)》[6]指出,应用双环醇可以改善酒精性肝损伤患者血清生物化学指标。《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》[7]推荐双环醇可用于治疗血清ALT水平明显升高的急性肝细胞损伤型或混合型药物性肝损伤(DILI)。此外,双环醇也先后在乌克兰、越南、哈萨克斯坦、乌兹别克斯坦、吉尔吉斯斯坦、塔吉克斯坦、格鲁吉亚、摩尔多瓦和俄罗斯等"一带一路"沿线九国完成进口注册并陆续上市,并被俄罗斯医师临床指南推荐为治疗"药物性肝损伤"药物[18]。双环醇上市20余年来,积累了丰富的循证医学证据。为此,由中国医药生物技术协会慢病管理分会肝病学组邀请国内感染、肝病、消化、内分泌、肿瘤、风湿免疫、结核、精神、皮肤、流行病学及相关专业领域专家学者就双环醇的临床应用形成《双环醇防治肝脏炎性损伤多学科专家共识》,旨在提高双环醇国内外临床使用的科学性和规范性,为临床医生提供更为全面、严谨的用药依据和参考意见,提升多学科对相关肝损伤的认知及防治水平。

本共识的证据来源于自上市至2024年1月期间有关双环醇临床应用的中外文献,相关数据库包括:Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、中国生物医学文献数据库(CBM)以及肝病相关学科的学术专著、指南、共识等。

本共识采用"推荐意见的评估、制定和评价"(GRADE)系统,对循证医学证据质量和推荐意见的级别(表1)进行评估[19]。在形成共识时,不仅考虑到证据质量,还权衡了干预的利弊和负担、患者偏好和价值观的可变性,以及资源的合理利用、推荐措施的公平公正性和可实施性等。

1 药物性肝损伤(DILI)

新近完成Ⅱ期临床试验[20]探索双环醇对急性DILI患者的疗效和安全性,该试验为多中心、随机、双盲、双模拟、阳性对照、优效性临床试验。17家研究中心入选急性特异质型DILI患者,分别进入双环醇大剂量组(50 mg,3次/d)、小剂量组(25 mg,3次/d)和对照组,进行8周治疗和停药后随访观察4周。在241例患者中,大剂量组(n=82)、小剂量组(n=81)和对照组(n=78),治疗4周,各组血清ALT水平均下降,大、小剂量组和对照组血清ALT水平相对于基线下降值分别为(273.6±203.1)U/L、(249.2±151.1)U/L和(180.8±218.2)U/L,大、小剂量组

表1 证据质量分级和推荐强度分级标准

Table 1 Evidence quality and recommendation strength classification

项目	描述
证据质量分级	
高(A)	非常确信估计的效应值接近真实效应值:进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度(多中心随机临床试验;多项随机研究;多项荟萃分析)
中(B)	对效应估计值确信中等程度信心,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度(单项随机研究或多项非随机研究)
低或极低(C)	效应估计值的确信程度有限,真实值可能与估计值大不相同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度;对效应估计值几乎没有信心,真实值很可能与估计值完全不同;对效应值的任何估计都很不确定(专家共识观点,病例报道或诊疗规范性文件)
推荐强度分级	
强(1级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当,可能利大于弊

均优于对照组；大、小剂量组血清ALT复常率分别为85.4%和67.9%，均显著优于对照组的41.0%（*P*值均<0.001）；大、小剂量组ALT中位复常时间分别为16 d和29 d，均显著短于对照组的43 d；治疗8周时，大、小剂量组ALT复常率分别为97.6%和92.6%，停药后随访2周仍维持在93.3%和92.1%，随访4周分别为95.9%和97.4%。该研究表明双环醇（25 mg，3次/d和50 mg，3次/d）均可以安全有效的治疗急性特异质型DILI，起效快且疗效稳定，尤其大剂量组显示出更好的疗效。一项包括11项随机对照试验（RCT）的Meta分析[21]总计纳入1 183例DILI患者，结果显示试验组总有效率显著高于对照组（*OR*=2.83，95%*CI*：1.59～5.03，*P*<0.001），在改善血清ALT、天冬氨酸转氨酶（AST）、总胆红素（TBil）等方面亦显著优于对照组，不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义，结果显示双环醇治疗DILI患者的疗效优于其他阳性药物，且安全性相似。另一项研究[22]应用全国数据库回顾性分析DILI-R数据库中DILI患者的临床资料。采用倾向评分匹配平衡双环醇组与对照组的临床特征，在25 927例患者中得到86对匹配。双环醇组ALT水平复常率显著高于对照组（50.0% vs 24.4%），在多变量逻辑回归分析中调整基线ALT水平、基线TBil水平、性别、年龄、急慢性肝病、疑似药物等因素后，ALT水平恢复的主要影响因素为ALT检测间隔时间（d）和组别（双环醇治疗），两组肾功能损害及血液异常比例无显著性差异，研究显示双环醇是治疗DILI的潜在候选药物。

推荐意见1：双环醇可用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞损伤型或混合型DILI（1，A）。

1.1 *控瘤药物相关肝损伤* 在应用控瘤药物过程中，药物及其代谢产物、患者特异体质对药物的超敏感性或耐受性降低，都可能导致肝损伤。特别是近年来免疫治疗的兴起，可引起独特的间接型DILI。控瘤DILI是治疗肿瘤药物剂量限制性毒性造成的，也是药物治疗肿瘤失败的常见原因，常发生于大剂量或足量用细胞毒类化疗药物治疗时，也可能发生于小剂量化疗用药，甚至发生于接受肝毒性相对较少见的分子靶向药物治疗。控瘤DILI的高危因素包括首次应用控瘤药物、多种药物联合应用、长期治疗、合并急慢性肝病、药物相互作用和饮酒等。短暂的肝功能异常是肿瘤化疗的常见不良事件[10-11]。治疗血液系统疾病导致DILI的常见药物主要包括传统化疗药物、小分子和大分子抗肿瘤靶向药物、免疫检查点抑制剂（ICI）、抗感染药物和非甾体类抗炎药（NSAID）等[10]。ICI诱发肝损伤的潜在危险因素包括药物剂量、自身免疫状态、程序性死亡受体1（PD-L1）和PD-L2表达增强、潜在的肝病、肝转移瘤等[11]。另外，肝炎病毒再激活也是临床常见的问题。目前已知的可导致肝炎病毒再激活的风险药物从高到低依次为抗CD20单克隆抗体、大剂量糖皮质激素、细胞因子抑制剂和抗CD52单克隆抗体、细胞毒药物，尤其是联合应用、抗肿瘤坏死因子和移植后的抗排异治疗用药等[7]。

一项研究[23]提示双环醇治疗胃癌化疗所致DILI患者效果明显，能显著降低血清ALT、AST和TBil水平，升高白蛋白水平，且在短时间内使这些肝脏生化指标恢复至接近正常水平。双环醇还可以显著改善非小细胞肺癌患者应用ICI引起的肝损伤[24]。另一项前瞻性RCT研究[25]评估了不同剂量双环醇预防150例非M3型急性髓系白血病（AML）患者应用大剂量阿糖胞苷化疗相关肝损伤的临床疗效。结果显示大剂量（50 mg，3次/d）双环醇预防效果优于小剂量（25 mg，3次/d），且随着疗程延长，这种差异性有更加显著的趋势。大剂量阿糖胞苷相关性DILI患者年龄较大（约半数为50～59岁），83.9%发生于接受2～3次大剂量阿糖胞苷治疗后。以上研究提示，对于有引起DILI高风险的化疗方案，同时联合使用双环醇对化疗药物所致的肝损伤可起到相应的预防和治疗作用，不仅表现为肝损伤发生率显著下降，也反映在肝损伤的程度明显减轻方面，这样有助于保证化疗方案按时和足量完成。原发性肝癌、乳腺癌、肾上腺皮质癌等使用人表皮生长因子受体2相关酪氨酸激酶抑制剂（EGFR2-TKI）和抗体偶联药物等导致肝损伤相关诊疗指南/共识均对双环醇的应用人群提出了具体建议：（1）肝细胞癌患者伴随肝功能异常者；ICI导致肝损伤时，炎症损伤较显著者[13]；肝切除术后复发患者姑息性治疗者[12, 26]。（2）乳腺癌患者使用ICI和EGFR2-TKI等药物导致肝损伤炎症较重者[14, 27]。（3）非小细胞肺癌患者应用EGFR-TKI（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼和奥希替尼）后出现肝损伤及炎症较重者；化疗患者[28]。（4）肾上腺皮质癌患者使用米托坦剂量超过4 g/d时，发生血清ALT水平升高者[29]。（5）其他肿瘤患者在使用抗体偶联药物、恩沙替尼后出现肝损伤及炎症较重者[30-31]。

推荐意见2：控瘤药物和/或肿瘤性肝损伤，ALT和/或AST水平升高，尤其炎症较重者（表现为肝细胞损伤型或混合型DILI）可应用双环醇进行护肝治疗（1，B）。

推荐意见3：以下情况，尤其当肝脏炎症较重时，可选用

双环醇进行抗炎护肝治疗：(1)肝细胞癌患者伴随肝脏生化指标异常；(2)ICI导致肝损伤；(3)因肝癌切除术后复发伴有ALT和/或AST水平升高时的姑息性治疗；(4)乳腺癌患者使用ICI和人表皮生长因子受体2相关酪氨酸激酶抑制剂(TKI)等药物导致肝损伤；(5)非小细胞肺癌患者应用EGFR-TKI后出现肝损伤；(6)肾上腺皮质癌患者使用米托坦剂量超过4 g/d时，当血清ALT和/或AST水平升高及使用抗体偶联药物、恩沙替尼后出现肝损伤；(7)其他恶性肿瘤患者在抗癌治疗过程中出现肝损伤(2,C)。

1.2 *抗结核药物导致的肝损伤* 在抗结核治疗过程中可能会出现各种不同类型的药物不良反应，其中以抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)最为多见，是我国DILI的常见原因之一，轻者表现为一过性ALT水平升高，重者可致肝衰竭，甚至危及生命，部分患者因此不得不中止抗结核治疗，从而影响结核病的治疗效果。ATB-DILI的临床表现各异且无特异性，可表现为无症状性肝酶升高，也可出现肝炎样表现，甚至肝衰竭表现，多发生在用药后1周~3个月内，高峰期出现在1~2周或2个月左右。ATB-DILI的危险因素包括：(1)老年；(2)汉族人中N-乙酰基转移酶2(NAT2)慢乙酰化基因型和谷胱甘肽巯基转移酶M1(GSTM1)基因变异者；(3)抗结核治疗前未给予HBV感染者抗病毒治疗；(4)合并其他急慢性肝病者；(5)首次抗结核治疗后出现肝损伤者；(6)营养不良者；(7)严重结核病患者；(8)药物相互作用；(9)耐药结核病患者。另外，合并各种慢性病，如糖尿病、肾病、恶性肿瘤、其他急慢性肝病、获得性免疫缺陷综合征等自身免疫功能低下者患结核的风险增加，这类人群如患结核则被视为ATB-DILI的高危人群[9]。

在一项多中心、随机、双盲、双模拟、阳性对照、优效性Ⅱ期临床试验[32]中，入选148例急性ATB-DILI患者，随机进入大剂量双环醇治疗组52例、小剂量治疗组48例和对照组48例，均治疗8周。结果显示在治疗4周时，大剂量、小剂量双环醇治疗组和对照组血清ALT水平较基线时分别由(337.3±230.1)U/L降至(37.5±51.7)U/L、(316.2±164.3) U/L降至(43.2±38.4) U/L和(316.6±209.9)U/L降至(118.6±178.4)U/L，显示大剂量和小剂量双环醇治疗组血清ALT下降水平均优于对照组(P值均<0.001)；大剂量、小剂量双环醇组和对照组血清ALT复常率随着治疗时间延长均有不同程度的提高，治疗2周时分别为61.5%、25.0%和10.4%，治疗4周时分别为88.5%、70.8%和41.7%，治疗8周时分别为94.2%、89.6%和70.8%；大剂量、小剂量双环醇治疗组血清ALT水平复常的中位时间分别为16 d和29 d，均显著短于对照组的43 d，其中大剂量双环醇组ALT复常时间最短。该研究提示双环醇可有效治疗ATB-DILI患者，且大剂量组疗效更优。此外，一项Meta分析[33]研究了来自7项随机对照试验的1 847例患者，评估了双环醇治疗ATB-DILI患者的疗效，结果表明在治疗第2周和第4周双环醇治疗组肝脏生化指标改善总有效率均显著高于对照组，显示双环醇治疗ATB-DILI患者具有良好的临床效果。

推荐意见4：对于ATB-DILI患者，(1)当血清ALT<3×ULN而无明显的临床症状时，可在密切观察下给予双环醇治疗，酌情停用对肝损伤发生频率高的抗结核药物；(2)当ALT≥3×ULN或TBil≥2×ULN时，停用有关抗结核药物，在密切观察下给予双环醇治疗；(3)当ALT≥5×ULN或ALT≥3×ULN伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状，或TBil≥3×ULN时，立即停用所有抗结核药物，积极予以包括双环醇在内的综合护肝治疗(2,B)。

1.3 *结缔组织病治疗药物导致的肝损伤* 治疗结缔组织病导致肝损伤的药物包括非甾体类抗炎药、甲氨蝶呤、来氟米特、雷公藤多甙、柳氮磺胺吡啶、免疫抑制剂和糖皮质激素等[1]。一项前瞻性、随机、对照试验[34]显示，抗风湿药物导致DILI患者应用双环醇可显著降低血清ALT和AST水平，血清复常率也优于对照组，提示双环醇能够有效治疗抗风湿药物导致的肝损伤。

1.4 *他汀类药物导致的肝损伤* 他汀类药物可以引起肝脏相关不良反应，最常见的是治疗初期出现的无症状短暂性血清ALT水平升高，其导致肝损伤的机制通常是特异质性、免疫反应性或自身免疫性[1]。一项前瞻性、多中心、随机、对照试验[35]纳入168例他汀类药物所致肝损伤患者，与基线对比，双环醇治疗后2周和4周两组血清ALT水平改善有显著性差异(P<0.01)。组别与时间因素存在显著交互效应(P=0.003)。在治疗2周和4周后，对照组ALT水平分别为(68.2±26.3)U/L和(50.7±27.1)U/L，显著高于双环醇治疗组[分别为(49.3±21.4)U/L和(30.4±17.4)U/L，P<0.01]。在治疗4周后，双环醇组和对照组血清ALT复常率分别为74.7%和46.2%。随着治疗时间延长，双环醇组ALT改善更为明显，治疗效果显著优于对照组(P<0.05)。两组不良反应发生率差异无统计学意义(P<0.05)。研究提示双环醇可安全有效地治疗他汀类药物引起的肝损伤。

1.5 *精神治疗药物导致的肝损伤* 前瞻性、随机、对照研究[36]显示，双环醇可安全有效地治疗氯丙嗪或氯氮平

所致的肝损伤，血清ALT水平复常率超过80%，机体脂质过氧化状态获得改善，血清超氧化物歧化酶（SOD）活性升高，丙二醛（MDA）水平降低，且疗效优于对照组。

1.6 其他药物导致的肝损伤 针对治疗银屑病的药物雷公藤、治疗获得性免疫缺陷综合征药物、肾移植术后应用抗免疫排斥反应药物等导致的肝损伤患者，前瞻性、随机临床试验[37-40]提示双环醇能安全、有效缓解肝损伤，相关指南/共识推荐双环醇可用于治疗相关药物导致的肝损伤[17, 41]。

推荐意见5：下列药物导致的肝损伤伴血清ALT和/或AST水平升高可应用双环醇治疗，能够改善肝细胞损伤，促进肝脏生化指标复常或缓解/下降：（1）抗风湿药物导致的肝损伤（2，B）；（2）他汀类药物导致的肝损伤（1，B）；（3）治疗精神疾病药物导致的肝损伤（2，B）。

推荐意见6：可选用双环醇治疗以下DILI患者：（1）获得性免疫缺陷综合征；（2）银屑病；（3）应用中草药患者（2，C）。

推荐意见7：抗甲状腺药物（ATD）所致的肝损伤，在减量或变更治疗甲状腺功能亢进症药物的同时可应用双环醇治疗。一旦确诊或怀疑ATD导致的严重肝损伤，应立即停用ATD，密切监测肝脏生化指标和凝血功能变化，并给予包括双环醇在内的综合治疗措施，防止病情进展或肝衰竭的发生（2，B）。

2 病毒性肝炎

慢性乙型肝炎（CHB）患者肝组织基本病理学改变表现为肝细胞变性、坏死，同时伴有不同程度的炎性细胞浸润、纤维增生和肝细胞再生，其中炎症坏死是疾病进展的重要病理生理过程。对肝组织炎症明显或血清ALT水平明显升高患者，或抗病毒治疗后生化指标水平仍不正常或肝组织学显示有明显炎症患者，在进行抗病毒治疗的同时可联合抗炎护肝治疗，有望减轻肝组织炎症损伤[2, 42]。

一项Meta分析[43]显示核苷（酸）类似物（NUA）联合双环醇治疗后CHB患者血清ALT和肝组织Knodell炎症计分下降较单用抗病毒药物组更为显著。另一项纳入12项随机临床试验、包括1 678例患者的Meta分析[44]显示双环醇与NUA抗病毒药物联合治疗CHB患者能够更显著地改善肝功能。结果显示双环醇片联合NUA组ALT复常率为90.4%（774/856），显著优于单用NUA组的74.8%（601/804，P<0.000 01）。双环醇片联合NUA组AST复常率为77.3%（214/277），显著优于单用NUA组的57.3%（154/269，P=0.002），且不影响病毒学应答，未见与应用双环醇相关的严重不良事件。有研究[45]对经NUA单用或联合治疗>24个月（24～<61个月）后，完全病毒学应答（HBV DNA持续<100 IU/ml）但生物化学指标未完全应答的40例患者在应用双环醇治疗后，血清ALT和AST水平均显著下降（P值均<0.01），MDA和谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）显著改善（P<0.01），肝硬度测定（LSM）下降（P=0.001），疗效显著且未出现严重的不良事件。另一项研究[46]提示，CHB合并脂肪肝长期接受NUA抗病毒治疗后生物化学不应答患者，在加用双环醇治疗后改善了肝功能指标，提高了抗氧化能力，LSM降低。

一项真实世界研究[47]对70例拒绝接受抗病毒治疗的CHB患者（≥G2）单用双环醇抗炎护肝治疗至少1年，41.4%患者肝脏炎症改善，28.6%患者肝纤维化改善，多因素Logistic回归分析提示，双环醇治疗疗程显著影响肝脏炎症的改善，双环醇治疗时间≥48周的患者能获得更好的肝组织病理学损伤的改善（P=0.002）。

接受双环醇治疗24周，CHB患者血清ALT、γ-谷氨酰转移酶（GGT）、转化生长因子-β1（TGF-β1）、层粘连蛋白（LN）、Ⅲ型前胶原（PC-Ⅲ）和Ⅳ型胶原（Ⅳ-C）水平较治疗前均显著下降（P值均<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值均<0.05）[48-49]。另有研究[50]在常规护肝治疗的基础上应用双环醇治疗30例CHB患者，与对照组比较，双环醇治疗可显著降低血清透明质酸（HA）、PC-Ⅲ、LN和Ⅳ-C水平（P值均<0.05），减轻肝组织炎症反应（P<0.05），阻断肝纤维化进展。

推荐意见8：肝组织炎症明显或肝脏生化指标异常的CHB和CHC患者，在抗病毒治疗的基础上，可应用双环醇治疗，能够加快修复肝细胞损伤、减轻肝组织炎症、改善肝脏生化指标（1，A）。

推荐意见9：经规范抗病毒治疗后获得完全病毒学应答但肝脏生化指标应答不完全的CHB患者，应注意进一步寻找导致肝损伤的其他潜在的疾病；同时，应用双环醇治疗可以改善肝脏生化指标，减轻肝组织炎症和纤维化程度（2，B）。

3 脂肪性肝病

3.1 代谢相关脂肪性肝病（MAFLD/MASLD） 肝脏与内分泌系统关系密切。内分泌疾病，如甲状腺功能减退症、胰腺疾病和醛固酮增多症等均可引起或加重脂肪性肝病。因此，临床遇到肝损伤或肝脏病变的患者，除考

虑肝脏原发疾病外，还需考虑内分泌疾病累及肝脏的可能性。代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病（MAFLD/MASLD）与代谢综合征（MetS）和2型糖尿病（T2DM）相互作用，关系密切。NAFLD患者全因死亡率显著增加，心血管疾病、恶性肿瘤和终末期肝病是NAFLD患者的主要病死原因[51]。甲状腺功能减退症也可增加NAFLD发生风险[1]。

一项前瞻性、多中心、随机、对照临床试验[52]纳入空腹血糖调节受损的NAFLD患者，在综合治疗的基础上，双环醇联合二甲双胍治疗24周，在人体学指标、肝功能指标、血脂、肝/脾CT比值、B超半定量积分、肝组织脂肪变、炎症等方面较治疗前均得到显著的改善，且优于对照组。提示双环醇可改善脂肪变引起的氧化应激和炎症反应，具有较好的抑制肝细胞脂肪变的作用，达到抗炎护肝的综合疗效。另一项前瞻性、随机临床试验[53]显示，大剂量双环醇治疗NAFLD患者24周，肝功能指标、超声和肝组织学计分等均得到改善，且双环醇组降低血清ALT疗效优于对照组（$P<0.05$）。一项纳入8篇文献，包括873例NAFLD患者的Meta分析研究[54]显示，双环醇治疗446例，其他护肝药治疗427例，在治疗2～6个月后，双环醇可有效缓解NAFLD患者肝组织损伤，减轻肝组织炎症，血清ALT、TG和TC水平有不同程度的降低。

3.2 *酒精性肝病（ALD）* 一项前瞻性、随机临床试验[55]纳入ALD患者，在戒酒的基础上服用大剂量双环醇治疗9个月，血清ALT、AST、碱性磷酸酶（ALP）和GGT水平降低，血清MDA水平降低，而GSH-Px活性升高，改善了超声检测积分，肝组织脂肪变、炎症、纤维化积分等均明显改善，提示双环醇可通过调节氧化应激和炎症反应改善肝内脂肪沉积、炎症、坏死和纤维化，尤其对于炎症的改善效果更优。另一项纳入9篇文献，包括723例ALD患者的Meta分析[56]结果显示，双环醇治疗后血清ALT复常和GGT降低作用均优于对照组。双环醇治疗ALD的机制可能与减少了乙醇对肝细胞的损伤、减轻炎症细胞浸润和减少脂质沉积有关，其疗效和安全性均较高。

推荐意见10：针对血清ALT和/或AST升高或肝组织学存在炎症坏死的MAFLD/MASLD患者，在改变生活方式和药物治疗代谢紊乱的基础上，应用双环醇治疗可有效改善肝脏生化学指标，减轻脂肪性肝炎和纤维化（1，C）。

推荐意见11：对于血清ALT、AST和/或GGT升高的ALD患者，在戒酒的基础上，应用双环醇治疗可有效改善肝脏生化学指标，减轻脂肪性肝炎和纤维化（1，C）。

4 肝损伤的预防

4.1 *双环醇的抗炎护肝机制* 大量基础研究提示，双环醇在多种肝损伤模型可发挥抗炎护肝作用，其作用机制包括：抑制炎症因子，如肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-1β（IL-1β）、干扰素-γ（IFN-γ）和IL-6等表达和活性；抗脂质过氧化；调控肝细胞死亡（抗凋亡、促进自噬等）；使肝纤维化进展相关的因子，如TGF-β1和人基质金属蛋白酶抑制因子-1（TIMP-1）表达减少或活性降低，保持细胞外基质（ECM）沉积与降解的平衡，从而减轻肝纤维化[57]。

4.2 *预防肝损伤作用* 全身各系统疾病，如恶性肿瘤、结核病、甲状腺疾病、结缔组织病和包括新冠肺炎等病毒突发感染导致的肝细胞损伤和肝功能异常，这类患者也是DILI的高危人群，需要进行预防性护肝治疗。一项前瞻性、随机临床试验[58]纳入60岁以上的肿瘤（胃癌、肺癌、结直肠癌、淋巴瘤、胰腺癌、胆管癌、肝细胞癌等）患者，在化疗基础上预防应用双环醇，结果血清ALT水平升高和/或TBil水平升高发生率为17%，显著低于单用化疗药物组的47.1%，Ⅱ/Ⅳ度肝损伤发生率为0.7%，显著低于对照组的12.4%（$P<0.05$），提示预防性使用双环醇可有效发挥护肝作用，显著降低老年癌症患者化疗后DILI发生率及其肝损伤严重程度。另一项前瞻性、随机临床试验[59]使用双环醇预防血液系统肿瘤患者化疗后出现DILI，结果显示双环醇组预防成功率（89.7%）显著高于对照组（75.3%），且安全性高，保证了化疗的按时足量进行。前瞻性、多中心、RCT研究[60]入选240例伴有基础肝病的结核病患者，在进行常规抗结核治疗的同时，使用护肝药预防DILI的发生，结果显示，双环醇联合葡醛内酯预防方案与对照组比，能够显著降低肝损伤发生率、减轻严重程度、减少抗结核治疗终止率和延缓肝损伤发生时间。该研究提示在基础肝保护剂中加入双环醇可有效、安全地预防基础肝病患者抗结核药物导致的DILI发生，有助于保证完成抗结核治疗。甲状腺性肝病主要包括：（1）甲状腺功能亢进症性肝损伤，临床可见一项或多项肝功能指标的异常；（2）甲状腺功能减退性肝损伤，表现为ALT、GGT和胆红素水平升高[1]。双环醇治疗甲状腺功能亢进性肝损伤和ATD导致的肝损伤患者安全、有效，可改善临床症状和肝脏生化指标[61]。

推荐意见12：高危人群（老年；NAT2慢乙酰化基因型和GSTM1基因变异者；合并其他基础肝病者；首次抗结核治疗后出现肝损伤者；严重结核病者；耐药结核病患者；

多种药物联合治疗者；结核病高患病风险者）接受抗结核药物治疗时，可同时使用双环醇预防护肝治疗（1，A）。

推荐意见13：甲状腺毒症导致的明显肝损伤，临床上在抗甲状腺功能亢进症治疗的同时可联合双环醇等护肝药物治疗（2，B）。

推荐意见14：恶性肿瘤、结缔组织疾病、新冠肺炎等患者，若伴有肝损伤高风险（老年；合并各种急慢性肝病；HIV感染；病情严重；用药种类多等），必要时（如首次治疗后出现肝损伤）可选择双环醇预防性护肝治疗（2，C）。

5 双环醇的安全性及特殊人群应用

真实世界大样本数据分析显示双环醇具有良好的安全性。一项对全国18家医院双环醇临床应用研究[62]显示，应用双环醇患者血肌酐和血尿素氮异常发生率分别为5.7%和8.8%，均显著低于未应用双环醇患者（分别为7.9%和11.5%，*P*值分别为0.001 0、0.000 7），说明双环醇对肾脏无明显损伤。来自中国中医科学院构建的HIS系统的安全性数据集[63]显示，选择服用双环醇治疗的病毒性肝炎患者血清肌酐、血红蛋白和白细胞水平异常发生率均显著低于未服用双环醇者（*P*值分别为0.001 0、0.000 4、0.032 5），提示双环醇对肾脏和血液系统无不良影响。基于中国国家药品监督管理局不良反应监测系统数据库信息，对2013—2017年数据库中全国使用双环醇出现的不良反应发生率及其类别进行统计分析，结果显示，双环醇不良反应发生率稳定在0.01%，且均为轻度或中度反应，严重不良反应发生率为(3.5×10^{-6})%，无死亡病例。对照国际医学科学组织委员会推荐的不良反应标准，属于罕见或十分罕见，提示双环醇安全性良好[64]。

5.1 *儿童肝病患者的应用* 一项RCT研究[65]中，纳入366例EB病毒肝炎儿童，应用双环醇联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗183例，应用丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗183例，治疗4周后，联合组儿童血清ALT和AST水平分别为（26.7±3.9）U/L和（29.1±3.8）U/L，显著低于对照组［分别为（32.9±3.2）U/L和（35.0±3.6）U/L，*P*<0.05］，提示应用双环醇联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗儿童EB病毒感染所致肝损害可促进肝功能指标的恢复，缩短病期。另有研究[66]对121例8个月～14岁EB病毒性肝炎患儿在对症治疗的同时，分别联用保肝治疗8周，结果显示双环醇组ALT和AST水平较治疗前显著降低（*P*<0.01），其中ALT水平较对照组降低更为显著（*P*<0.05），未见明显的不良反应。有研究[67]将120例30 d～1岁巨细胞病毒性肝炎患儿分为更昔洛韦联合双环醇治疗组（*n*=60）和单用更昔洛韦组（*n*=60），结果显示，联合组治疗2周后有效地降低了血清肝酶和胆红素水平（*P*<0.05），病毒阴转率为85.0%，临床总有效率为93.3%，其疗效显著优于单用更昔洛韦组（*P*<0.05），且未增加不良反应。

5.2 *老年肝病患者的应用* 一项随机临床试验[68]入选102例脂肪肝老年患者，在常规治疗脂肪性肝病过程中予以双环醇联合肌苷片，治疗后可显著降低血清ALT和AST水平（*P*<0.05），较单用肌苷片疗效显著（*P*<0.05），并对血脂水平也有明显改善，有利于改善预后。

5.3 *妊娠妇女肝病患者的应用* 一项研究[69]纳入108例妊娠合并肝功能异常者，在治疗8周后，双环醇组血清生化指标显著改善，优于对照组（*P*<0.05），治疗期间无严重不良事件发生，产后随访双环醇组45例和对照组36例新生儿，未发现出生缺陷或儿童生长发育不良事件报告。另一项研究[70]纳入80例孕中期（15～30周）CHB患者，以双环醇联合核苷（酸）类似物治疗，在抑制HBV复制和降低母婴传播率的同时，可促进肝功能恢复，优于单用NUA组（*P*<0.05）。但双环醇治疗妊娠合并肝功能异常患者的疗效和安全性仍需积累更多的临床资料进一步验证。因此，对于妊娠妇女选择双环醇治疗仍需认真进行风险-效益评估，特别是孕早期，应权衡利弊，签署知情同意后再行治疗。

推荐意见15：双环醇可用于EB病毒性肝炎和巨细胞病毒性肝炎儿童的治疗，能促进肝脏炎性损伤的修复（2，B）。双环醇可较为安全地治疗妊娠期血清肝酶水平异常的孕妇，显著改善血清肝生化指标，对妊娠期妇女、胎儿和新生儿未见不良影响，但还需要更多前瞻性和多中心研究进一步积累资料。同时，也需要长期观察可能存在的对生长发育的影响（2，B）。对于肾功能不全患者，使用双环醇安全，未见对肾脏有损伤性影响（2，B）。双环醇可用于老年肝病人群的治疗，能改善肝损伤，促进血清ALT水平复常（2，B）。

6 结语

肝病病因各异，发生机制复杂，临床常见，罹患率高。通常，治疗原则为祛除病因、修复肝损伤和支持治疗相结合。临床应选择疗效确切，安全性好并兼顾经济优势的护肝药物。基于双环醇具有多种药理作用和临床疗效，还需更深入阐明其潜在的生物学治疗机制，如其对自噬、铁死亡、调节肠道菌群等靶点的作用，为其护肝抗炎疗效及安全性做进一步验证。临床仍期待拓展

双环醇应用适应证，亦更需要积累双环醇长期治疗的有效数据、特殊人群的用药方案、联合用药方案的优化，更期待双环醇剂型的改良，不断积累和完善安全性大数据，从而为临床医生提供更为严谨和科学的用药参考。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

专家组成员（按姓氏拼音排序）：安纪红、陈从新、陈恩强、陈世耀、池晓玲、范建高、范圣瑾、高沿航、郜恒骏、顾瑾、何兴祥、黄燕、江应安、姜尔烈、李亮、李乃适、李树臣、李秀惠、李异玲、李用国、李志伟、蔺淑梅、刘波、陆伦根、宓余强、乔虹、任万华、施军平、苏明华、孙超、孙长宇、王炳元、吴彪、谢青、谢雯、徐春军、徐有青、杨丽、杨长青、于乐成、张帆、张奉春、张缭云、张岭漪、张宁宁、张志毅、赵彩彦、赵守松、周永健、朱月永。

参考文献：

[1] JIA JD, REN H. Wang Baoen hepatology[M]. 2nd ed. Beijing: Science Press, 2022.
贾继东, 任红. 王宝恩肝脏病学[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2022.

[2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. Infect Dis Info, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
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(2022年版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.

[3] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 947-957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.
中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.

[4] Chinese Society of Endocrinology, Chinese Diabetes Society. Management of Chinese adults with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: An expert consensus[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2021, 37(7): 589-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210105-00016.
中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(7): 589-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210105-00016.

[5] Chinese Society of Endocrinology Chinese Medical Association. Consensus for diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases and metabolic disorders (2nd Edition)[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(10): 2103-2108. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.010.
中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2103-2108. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.010.

[6] Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association, National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: a 2018 update[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.

[7] Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury(2023 version)[J]. Chin J Gastroenterol, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.

[8] Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of Gastroenterology, et al. Guideline for primary care of drug-induced liver injury: practice version(2019) [J]. Chin J General Pract, 2020, 19(10): 876-881. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00901.
中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 876-881. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00901.

[9] Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (2019 edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2019, 42(5): 343-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007.
中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007.

[10] Chinese Society of Clinical Oncology, Union for China Lymphoma Investigators; Chinese Society of Clinical Oncology, Union for China Leukemia Investigators; Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, et al. Consensus of Chinese experts on prevention and standardized treatment of drug-induced liver injury in patients with blood diseases (2021)[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(3): 185-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.002.
中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中华医学会血液学分会, 等. 恶性血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(3): 185-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.002.

[11] LU W, ZHANG NN, LU LG, et al. Liver Protection[M]. 1st ed. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2023.
陆伟, 张宁宁, 陆伦根, 等. 肝脏保护[M]. 1版. 天津: 天津科学技术出版社, 2023.

[12] General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.

[13] Alliance of Liver Cancer Conversion Therapy, Committee of Liver Cancer of the Chinese AntiCancer Association. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma(2021 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 7(6): 618-632. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02.
中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 7(6): 618-632. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02.

[14] Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Health Management Professional Committee of Beijing Breast Cancer Prevention and Control Society. Comprehensive management guideline for breast cancer follow-up and healthcare (2022 edition)[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(1): 1-28. DOI: 10.3760/cma.j.

cn112152-20211029-00798.
国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随诊随访与健康管理指南(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(1): 1-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211029-00798.

[15] JIA JD, WEI L, HOU JL, et al. Chinese standards for diagnosis and treatment of liver disease-White paper excerpt[J]. J Clin Hepatol, 2014, 30(3): 197-209. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.03.002.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.03.002.

[16] Branch of Hepatobiliary Diseases, China Association of Chinese; Branch of Chinese Patent Medicine, China Association of Chinese Medicine; Professional Committee of Clinical Chinese Pharmacy, Chinese Pharmaceutical Association, et al. Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2022, 38(8): 700-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20220624-00404.
中华医学会内分泌学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会核医学分会, 等. 中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(8): 700-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20220624-00404.

[17] Chinese Society of Endocrinology, Chinese Endocrinologist Association, Chinese Society of Nuclear Medicine, et al. Guidelines for safe use of Polygoni Multiflori Radixl[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(12): 2687-2693. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.009.
中华中医药学会中成药分会, 中华中医药学会肝胆病分会, 中国药学会临床中药学专业委员会, 等. 何首乌安全用药指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2687-2693. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.009.

[18] IVASHKIN VT, YU BA, RAIKHELSON KL, et al. Drug-induced liverinjuries (Clinical Guidelines for Physicians)[J]. Rus J Gastroenterol, Hepatol, Coloproctol, 2019, 29(1): 101-131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.

[19] GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

[20] TANG JT, GU J, CHU NH, et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial[J]. Liver Int, 2022, 42(8): 1803-1813. DOI: 10.1111/liv.15290.

[21] WANG AH, ZHANG N, FENG X. Systematic review on the efficacy and safety of bicyclol tablets in the treatment of drug-induced liver injury[J]. Chin Pharmacy, 2015, 26(9): 1217-1221. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.24.
王爱华, 张宁, 冯欣. 双环醇片治疗药物性肝损伤疗效与安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(9): 1217-1221. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.24.

[22] WANG YF, LAI RT, ZONG PL, et al. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: A propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database[J]. J Int Med Res, 2021, 49(4): 3000605211005945. DOI: 10.1177/03000605211005945.

[23] TONG X, FAN H. Efficacy of bicyclic alcohol on liver function in gastric cancer patients with chemotherapy-induced liver injury[J]. J Pract Hepatol, 2018, 21(4): 625-626. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.04.036.
佟欣, 樊华. 双环醇治疗胃癌化疗所致肝损伤患者肝功能指标的变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(4): 625-626. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.04.036.

[24] LIU YE, ZHANG J, YIN ZN, et al. Compromise or not? A case reportof successful treatment of pembrolizumab-induced hepatitis in apatient with non-small cell lung cancer with low-dose methylprednisoloneand bicyclol[J]. Thoracic cancer, 2020, 11(7): 232-236. DOI: 10.1111/1759-7714.13463.

[25] CAO J, HUANG Z(J/Y), HE Y, et al. The effectiveness of different doses of bicyclol for preventing high dose cytarabine induced DILI in patients with non-M3 AML[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2018, 26(7): 596-600. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.07.12.
曹隽, 黄竹筠, 贺远, 等. 不同剂量双环醇预防非M3型AML大剂量阿糖胞苷化疗相关性肝损伤的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(7): 596-600. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.07.12.

[26] Expert Group of the State Key Project on Infectious Diseases on "Novel Strategies of Comprehensive and Individualizd Surgical Treatment of Viral Hepatitisrelated Liver Cancer" from the Ministry of Scie. Chinese expert consensus on the preventation and management of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection (2020 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 7(1): 20-30.
国家科技部传染病防治重大专项课题《病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究》专家组. 肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗中国专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 7(1): 20-30.

[27] WANG BY, GE R, JIANG ZF, et al. Expert consensus on the management of adverse events of ErbB family tyrosine kinase inhibitors in breast cancer[J]. Chin J Oncol, 2020, 42(10): 798-806. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200805-00711.
王碧芸, 葛睿, 江泽飞, 等. 乳腺癌靶向人表皮生长因子受体2酪氨酸激酶抑制剂不良反应管理共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 798-806. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200805-00711.

[28] Chinese Society of Lung Cancer, Chinese Anti-Cancer Association. EGFR-TKI ADR management Chinese expert consensus[J]. Chin J Lung Cancer, 2019, 22(2): 57-81. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.
中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.

[29] Chinese Urological Doctor Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of adrenocortical carcinoma[J]. J Mod Urol, 2021, 26(11): 902-908. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2021.11.002.
中国医师协会泌尿外科分会. 肾上腺皮质癌诊治专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26(11): 902-908. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2021.11.002.

[30] Hospital Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Tumor Clinical Chemotherapy Committee of China Anti-cancer Association. Interdisciplinary management of the safety associated with antibody-drug conjugates: Chinese expert consensus[J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(1): 1-10, 60. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.01.01.
中国药学会医院药学专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 抗体偶联药物安全性跨学科管理中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(1): 1-10, 60. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.01.01.

[31] ZHANG L, YANG YP, Committee of Cancer Rehabilitation and Palliative Care of China Anti-Cancer Association, et al. Expert consensus on ensartinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(4): 297-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00033.
张力, 杨云鹏, 中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会, 等. 恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(4): 297-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00033.

[32] DU Y, GU J, YANG Y, et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2024, 28(1): 6-12. DOI: 10.5588/ijtld.23.0038.

[33] HAO HB, WANG XH, ZHAO SL, et al. Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: A Meta-analysis[J]. Chin J Dis Contr Prev, 2018, 22(4): 390-395. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.04.016.
郝海波, 王先化, 赵善良, 等. 双环醇治疗抗结核药致肝损害疗效的Meta分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(4): 390-395. DOI: 10.16462/j.

cnki.zhjbkz.2018.04.016.

[34] QI HY, DUAN T. Clinical research of bicyclol in liver injury caused by anti-rheumatic agents[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2013, 22(11): 1147-1150. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.11.029.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.11.029.

[35] WU NQ, WANG LS, HAN ZY, et al. A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5760-5766. DOI: 10.12659/msm.904090.

[36] LIU JG, GAO H, YU JL, et al. Curative effect of bicyclol tablets on preventing liver injury induced by antipsychotic drugs[J]. J Hainan Med Univ, 2014, 20(4): 555-557, 560. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140123.081.
刘建国, 高辉, 于俊玲, 等. 双环醇片治疗抗精神病药物所致肝损害的疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(4): 555-557, 560. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140123.081.

[37] ZHOU XY, YANG XY, SUN YY, et al. Bicyclol versus diammonium glycyrrhizinate for the treatment of drug-induced hepatic injury in patients with severe psoriasis: a randomized controlled trial[J]. Chin J Dermatol, 2015, 48(4): 245-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2015.04.007.
周小勇, 杨雪源, 孙云芸, 等. 双环醇和甘草酸二铵治疗严重银屑病患者药物性肝损伤的随机对照研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(4): 245-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2015.04.007.

[38] ZHAO JR, PENG GC, XIE RH. Clinical observation of bicyclol tablets in the treatment of drug-induced liver injury caused by antiviral therapy in chronic HIV-infected patients[J]. Chin Hepatol, 2015, 20(10): 798-802. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.10.014.
赵建荣, 彭干成, 谢荣慧. 双环醇片治疗慢性 HIV 感染者抗病毒治疗相关药物性肝损伤的临床疗效观察[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 798-802. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.10.014.

[39] HU XP, YIN H, WANG W, et al. Therapeutic efficacy of bicyclol for the drug induced hepatic injury after renal transplantation[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2012, 21(4): 342-344. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.04.015.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.04.015.

[40] SHANG WJ, FENG YH, LI JF, et al. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation[J]. Open Med (Wars), 2017, 12: 62-69. DOI: 10.1515/med-2017-0012.

[41] Branch of Hepatobiliary Diseases, China Association of Chinese Medicine, Branch of Chinese Patent Medicine, China Association of Chinese Medicine. Guideline for diagnosis and treatment of herb-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(5): 835-843. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.003.
中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.003.

[42] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Expert Consensus Committee on Liver Inflammation and Its Prevention. Expert consensus on liver inflammation and its prevention and treatment[J]. Chin J Infect, 2014, 32(2): 65-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.02.001.
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]. 中华传染病杂志, 2014, 32(2): 65-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.02.001.

[43] LIN GL, WU YK, CHONG YT, et al. Efficacy and safety of bicyclol tablets combined with nucleot(s)ide analogues treating patients with chronic hepatitis B: A Meta-analysis[J]. Infect Dis Inf, 2011, 24(3): 163-167. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2011.03.010.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2011.03.010.

[44] WANG AH, FENG X. The efficacy and safety of bicyclol combined with nucleot(s) ide analogues in the treatment of patients with chronic hepatitis B: A Meta-analysis[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2016, 2(6): 652-657.
王爱华, 冯欣. 双环醇片联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 2(6): 652-657.

[45] LIU SE, HAO MN, REN YN, et al. Analysis of diagnosis and treatment towards CHB patients complicated with fatty liver with complete virological response while biochemical suboptimal response[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(5): 333-338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.05.003.
刘淑娥, 郝美娜, 任亚楠, 等. 慢性乙型肝炎患者合并脂肪肝导致单纯抗病毒治疗生物化学应答不佳诊疗分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(5): 333-338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.05.003.

[46] YANG HQ, ZHANG TT, SUN HR. Intervention effect of bicyclol on poor biochemical response of chronic hepatitis B complicated with fatty liver after long-term antiviral treatment[J]. Chin Hepatol, 2019, 24(10): 1178-1180. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.10.029.
杨汉青, 张天挺, 孙海荣. 双环醇对慢性乙型肝炎合并脂肪肝长期抗病毒后生物化学应答不佳的干预效果[J]. 肝脏, 2019, 24(10): 1178-1180. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.10.029.

[47] CHI XL, XIAO HM, SHI MJ, et al. Histological improvement in chronic hepatitis B patients treated with bicyclol: Real world experience[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 88. DOI: 10.1186/s12876-019-1005-1.

[48] YI JH, LI W, XIONG Y, et al. Clinical study on bicyclol against liver fibrosis induced by chronic hepatitis B[J]. J Clin Intern Med, 2006, 23(1): 57-59. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2006.01.020.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2006.01.020.

[49] YI JH, LI W, ZENG LL, et al. Effects of bicyclol on the expression of transforming growth factor-β1 and type I,III collagen in liver tissue of patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Pract Intern Med, 2006(6): 845-846.
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β1和Ⅰ、Ⅲ型胶原表达的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2006(6): 845-846.

[50] DONG L, WANG J, JIA CH, et al. Clinical observation on the treatment of chronic hepatitis B patients with liver fibrosis with bicyclol[J]. Mod Dig Interv, 2016, 21(1): 109-111. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.01.039.
董力, 王建, 贾晨虹, 等. 慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化患者应用双环醇治疗的临床疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1): 109-111. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.01.039.

[51] SHI YW, XIAO QQ, FAN JG. Introduction to the APASL clinical guidelines on the management of metabolic-associated fatty liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(11): 915-917. DOI: 10.3760/cma.j.cn51113-20201102-00592.
施漪雯, 肖倩倩, 范建高. 亚太肝脏研究协会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南简介[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(11): 915-917. DOI: 10.3760/cma.j.cn51113-20201102-00592.

[52] 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. DOI: 10.1007/s40261-013-0136-3.

[53] SU HL, ZHU YX, GAO ZJ, et al. Efficacy comparison between bicyclol and polyene phosphatidylcholine treatments for the patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2011, 19(7): 552-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.07.019.
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. DOI:

10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.07.019.

[54] LI B, JI SB, ZHAO YY, et al. The effect of bicyclol on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. Chin Hepatol, 2021, 26(4): 424-428, 434. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.04.023.
李贲, 纪世博, 赵莹莹, 等. 双环醇治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的meta分析[J]. 肝脏, 2021, 26(4): 424-428, 434. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.04.023.

[55] MA AL, GUO XZ, LIU X, et al. Efficacy comparison between bicyclol and polyene phosphatidylcholine treatments for alcoholic liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2011, 19(6): 471-472. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.06.020.
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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.06.020.

[56] ZHOU CW, YE XG. Efficacy and safety of bicyclol in the treatment of alcoholic liver disease: a Meta-analysis[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(2): 140-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.02.013.
周成炜, 叶晓光. 双环醇治疗酒精性肝病Meta分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(2): 140-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.02.013.

[57] ZHAO TM, MAO LH, YU ZH, et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 91: 107308. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107308.

[58] 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. DOI: 10.1177/0300060514527058.

[59] YANG DL, HE Y, ZHAI WH, et al. A prospective randomized controlled study for prophylaxis of chemotherapy drug induced acute liver injury treated by bicyclol in haematological malignancy patients[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2013(5): 461-465.
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(5): 461-465.

[60] CHU NH, LI L, ZHANG X, et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(4): 475-480. DOI: 10.5588/ijtld.14.0579.

[61] XU QH, BAI Y, ZHONG Y. The curative effect of bicyclol piece in treatment of the liver damage induced by hyperthyroidism and Thiamazole treatment[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2011, 20(7): 666-667. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2011.07.025.
徐庆会, 白玉, 仲云. 双环醇治疗甲亢及抗甲状腺药物治疗后致肝功能损害疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(7): 666-667. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2011.07.025.

[62] HOU DR, LI Y, XIE YM, et al. Analysis of influence of bicyclol tablets on renal function based on real world[J]. Chin J Pharmacovigil, 2016, 13(5): 291-294.
侯道瑞, 李园, 谢雁鸣, 等. 基于真实世界分析双环醇片对肾功能的影响[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(5): 291-294.

[63] ZHANG Y, XIE YM, ZHANG YY, et al. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol Tablets[J]. Biomed Rep, 2016, 5(5): 595-600. DOI: 10.3892/br.2016.765.

[64] CHEN SN, WANG C, HUANG JQ, et al. Adverse drug reactions analysis of bicyclol tablets based on National Center for ADR Monitoring System Database, China[J]. Cap Food Med, 2018, 25(22): 60-61. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2018.22.050.
陈赛男, 王晨, 黄霁秋, 等. 基于国家药品不良反应监测系统数据库的双环醇片不良反应发生情况分析[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(22): 60-61. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2018.22.050.

[65] WANG YH, MA D, MA LM, et al. Application of bicyclol in children with EB viral hepatitis[J]. J Pract Hepatol, 2020, 23(3): 451-452. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.03.037.
王云花, 马丹, 马利敏, 等. 双环醇治疗EB病毒肝炎儿童疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 451-452. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.03.037.

[66] TENG X, XU LF, SUN M, et al. Clinical effect of bicyclol tablet on hepatic lesions caused by Epstein-Barr virus infetc ion in children[J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2016, 23(3): 182-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2016.03.10.
滕旭, 许玲芬, 孙梅, 等. 双环醇治疗儿童EB病毒感染所致肝功能损害的疗效观察[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(3): 182-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2016.03.10.

[67] ZHENG HY, ZHENG CY. Clinical observation of bicyclol combined with ganciclovir in the treatment of infantile cytomegaloirus hepatitis[J]. China Pharm, 2017, 28(23): 3265-3268. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.27.
郑华月, 郑春阳. 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[J]. 中国药房, 2017, 28(23): 3265-3268. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.27.

[68] HAN L. Effect of bicyclol tablets combined with inosine tablets on fatty liver in the elderly and its influence on liver function and blood lipid level[J]. J N Pharm, 2018, 15(3): 148-149. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2018.03.127.
韩莉. 双环醇片联合肌苷片治疗老年脂肪肝疗效及对肝功能和血脂水平的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(3): 148-149. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2018.03.127.

[69] LIN GX, HUANG QH, LIN YY, et al. Efficacy and safety of bicyclol in the treatment of pregnancy complicated with abnormal liver function[J]. Chin Hepatol, 2013, 18(10): 680-682. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2013.10.007.
林国贤, 黄庆华, 林玉英, 等. 双环醇治疗妊娠合并肝功能异常患者的疗效及安全性[J]. 肝脏, 2013, 18(10): 680-682. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2013.10.007.

[70] LI J, ZHANG HH. Effect of bicylol combined with antiviral therapy on liver function, virus replication and mother-to-child transmission of midtrimester patients with chronic hepatitis B[J]. J Natl Prosec Coll, 2017, 39(9): 1362-1363, 1377. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.09.21.
李娟, 张欢欢. 双环醇联合抗病毒治疗对孕中期慢性乙型肝炎患者肝功能、病毒复制及母婴传播的影响[J]. 广西医学, 2017, 39(9): 1362-1363, 1377. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.09.21.

收稿日期：2024-04-03；**录用日期：**2024-08-18

本文编辑：邢翔宇

引证本文：Hepatology Group, Chronic Disease Management Branch, China Medicinal Biotechnology Association. Multidisciplinary expert consensus on bicyclol in prevention and treatment of inflammatory liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1746-1756.
中国医药生物技术协会慢病管理分会肝病学组. 双环醇防治肝脏炎性损伤多学科专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1746-1756.