

523 - 527

- 10 安丽婷, 霍丽娟, 师永盛. 美沙拉嗪颗粒联合双歧三联活菌胶囊对溃疡性结肠炎患者血清 SOD、MDA 的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2011, 42(5): 416 - 419
- 11 Pot B, Foligne B, Daniel C, *et al.* Understanding immunomodulatory effects of probiotics [J]. Nestle Nutr Inst Workshop Ser, 2013, 29(77): 75 - 90
- 12 Liu ZH, Ma YL, Shen TY, *et al.* Identification of DC - SIGN as the receptor during the interaction of lactobacillus plantarum CGMCC 1258 and dendritic cells [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2011, 27(3):

603 - 611

- 13 曾燕群, 钟武, 李松, 等. 热休克蛋白 70 及其抑制剂的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(4): 263 - 269
- 14 Tomomitsu T, Tomoyuki S, Masaaki O, *et al.* Heat - shock protein 70 - 2 BB genotype is associated with reduced risks of the steroid - dependent and refractory phenotypes of ulcerative colitis [J]. Biomed Rep, 2014, 2(4): 555 - 558

(收稿日期: 2015 - 11 - 16)

(修回日期: 2016 - 01 - 06)

四季抗病毒合剂联用利巴韦林对 CoxA16 病毒增殖和感染作用的影响

郑 龙 肖会敏 郭伦锋 刘 洋 顾丙权 赵 荣 王四旺

摘 要 **目的** 探讨四季抗病毒合剂 (Sijikangbingdu mixture, SJM)、利巴韦林注射液 (Ribavirin injection, RBV) 和 SJM + RBV 对 A16 型柯萨奇病毒 (CoxA16) 增殖和感染作用的影响。**方法** 分别使用 75 TCID₅₀、50 TCID₅₀ CoxA16 感染 Vero 细胞模型和 5 日龄 BALB/c 小鼠腹腔内注射 1 × 10⁶ TCID₅₀ CoxA16 建立感染动物模型, 采用 SJM、RBV 和 SJM + RBV 给药后, 检测 CoxA16 感染 Vero 细胞损伤程度等指标, 计算各用药方式对病毒感染小鼠的死亡率、生存时间、体质量、临床症状评分等参数。**结果** SJM、RBV 和 SJM + RBV 对 CoxA16 细胞的增殖具有剂量依赖性显著抑制作用, 即随其剂量增大抑制作用显著增强 ($P < 0.01$)。SJM、RBV 和 SJM + RBV 对 CoxA16 病毒均具有显著抑制作用 ($P < 0.01$), 但 SJM + RBV 组的抑制作用最强 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。SJM、RBV 和 SJM + RBV 均能显著改善 CoxA16 病毒感染小鼠的临床症状, 尤其 SJM + RBV 组的小鼠生存率和临床评分等指标均显著好于 SJM 和 RBV 组。**结论** SJM + RBV 抑制 CoxA16 细胞增殖作用、提高感染 CoxA16 病毒 BALB/c 小鼠的存活率、延长其存活时间等保护效应均显著优于 SJM、RBV 单用组, 并显著下移了抗 CoxA16 病毒的有效剂量 (相对 SJM、RBV 单用有效剂量而言), 为临床治疗手足口病提供了用药新策略。

关键词 四季抗病毒合剂 利巴韦林注射液 CoxA16 病毒 手足口病

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.017

Study on Sijikangbingdu Mixture and Ribavirin Injection in Inhibiting CoxA16 Viruses Proliferation and Infection. Zheng Long, Xiao Huimin, Guo Lunfeng, *et al.* Department of Pharmacy, Ankang Central Hospital, Shaanxi 725000, China

Abstract Objective To study the antiviral effects of Sijikangbingdu mixture (SJM), Ribavirin injection (RBV) and SJM + RBV against coxsackievirus A16 (CoxA16). **Methods** We established a Vero cell model respectively injected with 75 and 50 TCID₅₀ CoxA16, and a suckling mice animal model of infection respectively injected with ip 1 × 10⁶ TCID₅₀ CoxA16. Using the degree of injury of Vero cells infected by CoxA16 and using the mortality, survival time, change rate of body weight, and clinical symptom scores of suckling mice, we evaluated the effect of SJM, RBV and SJM + RBV, after administrating SJM, RBV and SJM + RBV, respectively. **Results** The inhibition activity of SJM, RBV and SJM + RBV for the proliferation of CoxA16 had a dose - dependent relationship, and the their inhibition activity increased with doses increasing ($P < 0.01$). But The inhibitory effect of SJM + RBV was the strongest ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). SJM, RBV and SJM + RBV can significantly improve the clinical symptoms of CoxA16 virus infected mice, especially in the SJM + RBV. The

基金项目: 陕西省科技厅科技创新工程技术研究中心计划项目 (2013ZDGC - 01)

作者单位: 725000 安康市中心医院药剂科 (郑龙、郭伦锋); 710032 西安, 第四军医大学药学院天然药物学教研室 (肖会敏、王四旺); 712000 咸阳, 陕西中医药大学药学院 (刘洋); 710038 西安, 第四军医大学唐都医院临床检验科 (顾丙权); 712000 咸阳, 陕西海天制药有限公司 (赵荣)

通讯作者: 王四旺, 教授, 博士生导师, 电子信箱: wangsiw@fmmu.edu.cn

survival rate and clinical score were significantly better than SJM and RBV. **Conclusion** The effect of SJM + RBV in inhibiting CoxA16 cell proliferation, improving infected BALB/c mice's survival rate and prolonging their survival time etc. was significantly superior to SJM and RBV, and it significantly reduced the antiCox A16 virus effective doses (for SJM and RBV single effective dose), so it provides a new clinical treatment strategy for the hand-foot-mouth disease.

Key words Sijikangbingdu mixture; Ribavirin injection; Coxsackievirus A16; Hand-foot-mouth disease

A16 型柯萨奇病毒 (human coxsackievirus A16 strain, CoxA16) 是临床感染诱发儿童手足口病 (hand-foot-mouth disease, HFMD) 主要病毒^[1]。临床研究已经证实, 四季抗病毒合剂 (Sijikangbingdu mixture, SJM)、利巴韦林注射液 (Ribavirin injection, RBV) 治疗儿童手足口病具有明显疗效^[2-6]; 另有报道发现 SJM 的疗效优于 RBV^[7,8]。目前, HFMD 缺乏防御疫苗, 临床仍无特效治疗药物或高效低毒治疗方法, 本研究旨在探讨 SJM + RBV 联用, 比较其对 CoxA16 诱发的乳鼠病毒性致死、改善乳鼠感染病毒的临床症状评分的效应关系, 为临床治疗手足口病提供更好用药方法和实验依据。

材料与方 法

1. 材料 (1) 细胞和病毒株: 非洲绿猴肾细胞 (Vero), 购自中国协和医科大学基础所细胞中心, 本课题组常规传代培养, 取传代次数为 120 ~ 133 的细胞用于实验。CoxA16 购自美国典型菌种保藏中心 (ATCC), 第四军医大学唐都医院临床检验科病原微生物学检验室常规传代, $TCID_{50}$ 为 $10^{-3.5}$, $-80^{\circ}C$ 冰箱保存; 病毒临用前采用 M199 培养基 (含 2.5% 胎牛血清) 稀释至 $75 TCID_{50}$ 或 $50 TCID_{50}$ 供体外实验和 $1 \times 10^7 TCID_{50}$ 供体内实验。(2) 实验动物: 5 日龄 BALB/c 乳鼠, 体质量 3.0 ± 0.4 ($2.4 \sim 3.6$) g; 购自第四军医大学实验动物研究中心, 实验动物许可证号 SCXK (陕) 2014-002; 动物实验过程的所有操作均遵守中国科技部 2006 年颁布的《关于善待动物的指导性意见》(国科发财字 [2006] 398 号) 进行, 并饲养在 IVC (独立换气笼盒) 饲养系统 (上海绍丰实验动物设备有限公司) 中。(3) 药物: SJM (国药准字 Z20027669) 由陕西海天制药有限公司提供, 每瓶含原生药 116.4g ($0.97g/ml \times 120ml$), 批号 141027, 使用前先用 $0.45 \mu m$ 微孔滤膜除菌用于动物腹腔内注射, 细胞培养的试药采用 $0.22 \mu m$ 微孔滤膜除菌后用 M199 培养基配制; RBV 注射液 (国药准字 H519999077) 由陕西华山制药有限公司生产, 规格 $0.1g \times ml \times 10$ 支/盒, 批号 140549, 使用前用 M199 培养基配制。(4) 试剂: M199 培养基购自美国 Hyclone 公司, 批号

NYG1404; 胎牛血清购自美国 Hyclone 公司, 批号 NXD0606; 生理盐水即 0.85% NaCl (normal saline, NS)。(5) 仪器: CK40-F200 倒置显微镜购自日本 Olympus 公司; MCO-15AC 二氧化碳培养箱购自 Forma Scientific 公司; SafeFAST Classic 型生物安全柜购自上海寰熙医疗器械公司; CBV-1500A 高性能无菌实验台购自上海瑞仰净化装备有限公司。

2. 方法: (1) SJM、RBV 和 SJM + RBV 体外抗 CoxA16 活性: 参照李仲等^[9] 方法并略做修改, Vero 细胞随机分为 23 个组, 即对照组、感染病毒组 (仅接种 $75 TCID_{50}$ 和 $50 TCID_{50}$ CoxA16)、7 个 SJM 组 (对接种植病毒的 Vero 细胞分别按生药 4850、2425、1213、608、304、152、 $76 \mu g/ml$ 的剂量给药)、7 个 RBV 组 (对接种植病毒的 Vero 细胞分别按 1.50、0.75、0.38、0.19、0.09、0.05、 $0.03 \mu g/ml$ 的剂量给药) 和 7 个 SJM + RBV 组 (对接种植病毒的 Vero 细胞分别按 $4850 + 1.50$ 、 $2425 + 0.75$ 、 $1213 + 0.38$ 、 $608 + 0.19$ 、 $304 + 0.09$ 、 $152 + 0.05$ 、 $76 + 0.03 \mu g/ml$ 的剂量给药)。(2) SJM、RBV 和 SJM + RBV 体内抗 CoxA16 活性: 5 日龄 BALB/c 乳鼠 170 只, 随机分为 17 个组, 即对照组、感染病毒组、SJM 组即含生药 3230、1615、808、404、 $202 mg/kg$ 5 个剂量, RBV 组分为 10.0、5.0、2.5、1.3、 $0.6 mg/kg$ 5 个剂量, SJM + RBV 组分为 $3230 + 10.0$ 、 $1615 + 5.0$ 、 $808 + 2.5$ 、 $404 + 1.3$ 、 $202 + 0.6 mg/kg$ 5 个剂量; 每组 10 只乳鼠; 参照文献 [9] 方法造模, 即每只乳鼠腹腔内注射接种 CoxA16 (效价为 $1 \times 10^7 TCID_{50}/ml$) $0.1 ml$, 对照组腹腔内注射 NS。造模 2h 各组乳鼠腹腔内注射对应试药 $0.1 ml$, 连续 15 天, 每日 1 次, 对照组和感染病毒组乳鼠分别腹腔内注射 NS; 逐日称量动物体重、记录存活动物数, 分别计算体质量、临床评分值 (其标准按曹泽等^[10] 方法评价), 死亡率、平均生存时间等参数。

3. 统计学方法: 采用 GraphPad Prism 5.0 软件对实验获得数据进行统计学分析。数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. SJM、RBV 和 SJM + RBV 抗 CoxA16 感染 Vero 细胞致病作用的比较: SJM、RBV 和 SJM + RBV 对 CoxA16 细胞的增殖具有剂量依赖性显著抑制作用, 即随其剂量增大抑制作用显著增强 ($P < 0.01$)。 (1) SJM、RBV 和 SJM + RBV 能够显著缓解 75TCID₅₀ CoxA16 感染 Vero 细胞致病作用 (表 1), 4850mg/ml、2425mg/ml 和 1213mg/ml SJM 提高 Vero 细胞存活率依次为 69.13%、54.92% 和 47.87% ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 其对应平均保护率 [(病毒组细胞死亡数 - 试药组死亡数) / 病毒组细胞死亡数 × 100%] 依次为 54.20%、35.15% 和 22.31%; 相同剂量 RBV 提高 Vero 细胞存活率依次为 68.42%、53.88% 和 48.38% ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 对应平均保护率依次为

53.12%、34.66% 和 24.13%; 而对应剂量 SJM + RBV 提高 Vero 细胞存活率依次为 85.55%、76.89% 和 65.91% ($P < 0.01$), 对应平均保护率依次为 71.36%、66.77% 和 58.45%; 本组提高 Vero 细胞对应剂量的存活率、平均保护率与 SJM 和 RBV 对应剂量组比较均非常显著 ($P < 0.01$)。 (2) SJM、RBV 和 SJM + RBV 缓解 50 TCID₅₀ CoxA16 感染 Vero 细胞致病作用趋势与 75 TCID₅₀ CoxA16 感染相同, 但各试药、各剂量组的作用明显更强。 (3) SJM + RBV 对 75 TCID₅₀ CoxA16、50 TCID₅₀ CoxA16 细胞的增殖抑制作用较单用 SJM、RBV 显著增强 ($P < 0.01$)。 由此说明, SJM + RBV 对 CoxA16 病毒的抑制作用显著优于 SJM、RBV 单用。

表 1 SJM、RBV 和 SJM + RBV 对 Vero 细胞的保护作用 (n = 5)

组别	剂量 (μg/ml)	Vero 细胞的存活率和保护率 (%)				
		感染 75TCID ₅₀ CoxA16 病毒		感染 50TCID ₅₀ CoxA16 病毒		
		平均存活率	平均保护率	平均存活率	平均保护率	
对照组	等量培养基	100.00	-	100.00	-	
感染病毒组	等量培养基	31.20	-	33.12	-	
SJM	4850	69.13**	54.20	70.51**	56.21	
	2425	54.92**	35.15	60.03**	38.33	
	1213	47.87*	22.31	50.32**	25.12	
	607	39.23	9.40	47.97*	22.21	
	304	37.40	7.62	45.34	19.10	
	152	35.78	5.34	43.08	14.30	
	76	34.48	4.81	41.22	10.19	
	RBV	1.50	68.42**	53.12	69.33**	55.45
RBV	0.75	53.88**	34.66	61.17**	40.18	
	0.38	48.36*	24.13	51.22**	27.20	
	0.19	40.16	11.24	48.33*	23.17	
	0.09	37.87	8.50	46.15	20.12	
	0.05	36.66	6.13	44.11	16.25	
	0.03	35.35	5.64	42.30	12.31	
	SJM + RBV	4850 + 1.50	85.55***#	71.36#	87.21***#	74.47#
		2425 + 0.75	76.89***#	66.77##	77.73***#	69.10##
1213 + 0.38		65.91***#	58.45##	67.40***#	61.07##	
607 + 0.19		61.23***#	51.55##	62.88***#	53.77##	
304 + 0.09		53.19***#	42.09##	54.25**	44.17##	
152 + 0.05		46.99	37.17##	46.79	40.27##	
76 + 0.03		41.48	30.10##	44.30	33.20##	

与感染病毒组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 SJM 和 RBV 对应剂量组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2. SJM、RBV 和 SJM + RBV 对 CoxA16 接种乳鼠的保护作用: 乳鼠腹腔注射 3230、1615、808、404、202mg 生药/kg SJM 15 天, 依次延长接种 1×10^6 TCID₅₀ CoxA16 病毒的 5 日龄 BALB/c 乳鼠存活时间为 14.4 ± 0.3 、 13.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.3 、 11.1 ± 0.3 和

8.9 ± 0.4 天 (表 2); 腹腔内注射 10.0、5.0、2.5、1.3、0.6mg/kg RBV 15 天, 其乳鼠存活时间依次为 13.6 ± 0.5 、 13.0 ± 0.6 、 11.8 ± 0.3 、 10.4 ± 0.7 和 8.0 ± 0.4 天; 腹腔内注射 3230 + 10.0、1615 + 5.0、808 + 2.5、404 + 1.3、202 + 0.6 mg/kg SJM + RBV 15 天的乳鼠

存活时间依次为 14.9 ± 0.3、14.5 ± 0.2、13.6 ± 0.3、12.7 ± 0.3、10.9 ± 0.3 天,乳鼠生存率依次为 70%、60%、50%、40%、20%,结果表明,SJM 对抗 CoxA16

病毒的作用略强于 RBV(但 $P > 0.05$);SJM + RBV 各剂量组对 CoxA16 病毒的抑制作用均明显强于 SJM、RBV 单用对应剂量组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

表 2 SJM、RBV 和 SJM + RBV 延长接种 CoxA16 病毒乳鼠的存活率比较 (n = 10)

组别	剂量 (mg/kg)	存活动物数 (n)	存活率 (%)	存活时间 (天, $\bar{x} \pm s$)
对照组	等量 NS	10	100.0	15.0 ± 0.0**
感染病毒组	等量 NS	0	0.0	7.9 ± 0.4
SJM	3230	5	50.0	14.4 ± 0.3**
	1615	4	40.0	13.3 ± 0.2**
	808	3	30.0	12.4 ± 0.3*
	404	2	20.0	11.1 ± 0.3*
	202	0	0.0	8.9 ± 0.4
RBV	10.0	4	40.0	13.6 ± 0.5**
	5.0	3	30.0	13.0 ± 0.6**
	2.5	2	20.0	11.8 ± 0.3*
	1.3	1	10.0	10.4 ± 0.7*
	0.6	0	0.0	8.0 ± 0.4
SJM + RBV	3230 + 10.0	7	70.0 [#]	14.9 ± 0.3**
	1615 + 5.0	6	60.0 [#]	14.5 ± 0.2** ^Δ
	808 + 2.5	5	50.0 [#]	13.6 ± 0.3** ^Δ
	404 + 1.3	4	40.0 [#]	12.7 ± 0.3** ^{ΔΔ}
	202 + 0.6	2	20.0 [#]	10.9 ± 0.3** ^{ΔΔ}

与感染病毒组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 SJM 和 RBV 对应剂量组比较,[#] $P < 0.01$;与 SJM 和 RBV 对应剂量组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$

乳鼠腹腔内注射 1×10^6 TCID₅₀ CoxA16 第 2 天后开始,部分单位出现摄食量下降、笼边静卧,第 3 天后多数动物表现精神萎靡、稀便症状,之后体重明显减轻,步幅震颤、逐日体肢变瘫痪状态,活动受限,外观可见被绒毛竖立、枯黄等现象;之后乳鼠逐渐死亡,第 8 天病毒组乳鼠全部死亡。3230、1615 和 808mg

生药/kg SJM 和 10.0、5.0、2.5mg/kgRBV 各组治疗后,乳鼠的摄食、精神、行为、绒毛颜色与光泽、大小便等临床表现在前 5 天基本正常,之后各组乳鼠临床症状开始出现并渐趋恶化或死亡。总之,SJM、RBV、SJM + RBV 各组均有效改善腹腔注射 CoxA16 乳鼠的临床评分(表 3),但同时发现其显著特点如下:①SJM

表 3 SJM、RBV 和 SJM + RBV 改善接种 CoxA16 病毒乳鼠的综合评分比较 (n = 10)

组别	剂量 (g/kg)	病毒感染临床评分 (n)					
		0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
对照组	等量 NS	10**	0	0	0	0	0
感染病毒组	等量 NS	0	0	0	0	0	0
SJM	3230	2**	2**	3**	3**	0	0
	1615	2**	2**	2**	3**	1*	0
	808	1*	1*	3**	2**	2**	1*
	404	0	2**	3**	3**	1*	1*
	202	0	0	1*	3**	4**	2**
RBV	10.0	2**	2**	2**	3**	1*	0
	5.0	2**	2**	2**	2**	2*	0
	2.5	1*	1*	2**	2**	3**	1*
	1.3	0	1*	3**	2**	2**	2**
	0.6	0	0	1*	3**	4**	2**
SJM + RBV	3230 + 10.0	4*** [#]	4*** [#]	1*** [#]	1*** [#]	0 [#]	0
	1620 + 5.0	3*** [#]	4*** [#]	2**	1*** [#]	0 [#]	0
	808 + 2.5	2*** [#]	3*** [#]	3**	1*** [#]	1*** [#]	0
	404 + 1.3	1*** [#]	2**	3**	3**	1*	0
	202 + 0.6	0	2*** [#]	3*** [#]	3**	1*** [#]	1*** [#]

与感染病毒组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 SJM 和 RBV 对应剂量组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

各剂量组优效于 RBV 各组;②SJM + RBV 各剂量组的疗效显著优于 SJM 和 RBV 单用各相应剂量组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

讨 论

HFMD 每年春夏季节高发并流行,严重危害儿童身心健康,且至今临床尚无特效治疗药物^[11-13]。RBV 虽然是临床最常使用的广谱抗病毒药物,但大剂量单独、较长时间使用,常发生较明显的毒性不良反应,如引起皮疹和白血球减少^[3]。另外,RBV 因具有很强的病毒腺苷激酶依赖性,故极易产生耐药性影响治疗效果^[14]。临床寻求降低 RBV 用量和缩短治疗周期的方法,对于克服其不良反应、避免产生耐药性、高效低毒治疗 HFMD 具有重大意义。

SJM 临床主要适应证是呼吸道感染伴发热、急性上呼吸道感染、小儿上呼吸道感染药物^[15-23]。但近年来临床将其用于治疗 HFMD 获得满意疗效^[2-5]。尤其报道其疗效优于 RBV,但尚未见 SJM 与 RBV 联合使用治疗 HFMD 的报道^[3,7]。笔者采用 Vero 细胞和 5 日龄 BALB/c 乳鼠作为体外和体内药效评价模型,比较探讨了 SJM、RBV、SJM + RBV 不同剂量抑制 CoxA16 病毒作用强度,证实 SJM 和 RBV 单独使用均具有明显抑制 CoxA16 病毒作用($P < 0.01$),发现 SJM + RBV 抑制 CoxA16 病毒作用不仅显著增强($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),而且显著提高感染 CoxA16 病毒 BALB/c 乳鼠的存活率、显著延长存活时间,尤其二药合用下移了有效剂量(相对二药单用有效剂量而言)的特征对于临床推广和应用、降低 RBV 用量和降低毒性作用及提高治疗效果具有重要指导意义。

参考文献

- 1 WHO. Report on the hand, foot and mouth disease outbreak in fuyang city, Anhui Province and the prevention and control in China [R]. Geneva: WHO, 2008
- 2 程洲全,夏维珍.手足口病 56 例临床疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2010,31(2):238-239
- 3 薛玉,刘水章,毛文艺.手足口病 88 例临床观察[J].医学信息,2011,2(2):4330-4331

- 4 许东升,张宏.喜炎平联合四季抗病毒合剂治疗手足口病疗效观察[J].中国医学工程,2012,20(11):91
- 5 张霞,赵梁育,单秋歌,等.四季抗病毒合剂治疗手足口病 35 例临床观察[J].中临床 研究,2014,6(20):49-50
- 6 夏文江,陈桂英,石维维,等.不同剂型利巴韦林治疗小儿手足口病疗效比较[J].药物流行病学杂志,2015,24(1):12-13
- 7 王孟清.60 例手足口病患儿的中西医疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2009,29(8):47-48
- 8 薛玉,刘水章,毛文艺.手足口病 88 例临床观察[J].医学信息,2011,2(2):4330-4331
- 9 李仲,任庆杰,门丽.EV71 型手足口病乳鼠动物模型的建立及免疫、内分泌及病理特征研究[J].免疫学杂志,2012,28(10):867-871
- 10 曹泽或,常秀娟,赵忠鹏,等.热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究[J].中草药,2014,45(10):1450-1455
- 11 张建军.小儿手足口病 1181 例流行病学分析[J].陕西医学杂志,2015,44(1):23-26
- 12 王晓英.手足口病流行病学和病原学特征分析[J].吉林医学,2015,36(2):306
- 13 杨珊珊.北京市广外地区 2006-2013 年手足口病流行特征及季节性分析[J].中国处方药,2015,13(1):78-79
- 14 渠桂英.口服阿昔洛韦片治疗手足口病疗效观察[J].临床合理用药,2015,8(1):54-55
- 15 张曼琳,起珏.四季抗病毒合剂治疗小儿上呼吸道感染 30 例疗效观察[J].云南中医药杂志,2009,30(2):41
- 16 彭文,陈竹,袁戈,等.四季抗病毒合剂佐治小儿肺炎 20 例[J].陕西中医,2008,29(7):813
- 17 张碧涛.四季抗病毒合剂治疗小儿呼吸道感染临床分析[J].医学信息,2011,30(7):1103
- 18 胡华燕,许亚红,黎娟娟,等.四季抗病毒合剂治疗小儿上呼吸道感染伴发热的疗效观察[J].医学信息,2008,21(12):2344
- 19 周辉煌.四季抗病毒合剂治疗幼儿急疹的疗效观察[J].医学信息,2011,7(12):3423
- 20 卫小茜,叶金凤,赵娟.四季抗病毒合剂治疗小儿急性呼吸道感染 308 例[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(20):63
- 21 胡晓忠.四季抗病毒合剂治疗小儿急性上呼吸道感染 150 例[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(21):119-120
- 22 吴尔光,沈才杰.喜炎平联合四季抗病毒合剂治疗上呼吸道感染伴发热临床观察[J].新中医,2015,47(3):62-63
- 23 潘晓果.四季抗病毒合剂治疗急性上呼吸道感染疗效观察[J].中国处方药,2014,12(4):116-117

(收稿日期:2016-03-15)

(修回日期:2016-06-22)

(上接第 56 页)

- 10 Yusuke T, Yoshie T, Kiyoshi T, et al. Impaired insulin secretion from the pancreatic islets of hypothyroidal growth-retarded mice[J]. J Endocrinol, 2010, 206(2):195-204
- 11 Tudela CM, Casey BM, Mcintire DD, et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(5):983-988
- 12 陆燕婷,赵晋华,汪太松,等.393 例孕妇促甲状腺激素及甲状腺过氧化物酶抗体筛查结果分析[J].标记免疫分析与临床,2013,20(1):19-22

- 13 杨俊娟,郭华峰,丁书贵,等.孕早期合并亚甲减及其中 TPOAb 阳性孕妇治疗与否对围产结局的影响[J].中华妇产科杂志,2015,50(9):652-657
- 14 巴林林,刘冬娥,李玉梅,等.亚临床甲状腺功能减退对辅助生殖妊娠结局的影响[J].生殖医学杂志,2013,22(12):905-909
- 15 刘正云,张克勤.甲状腺过氧化物酶抗体阳性孕妇妊娠结局及临床干预意义分析[J].中国医药,2015,10(9):1361-1364

(收稿日期:2015-12-16)

(修回日期:2016-02-20)