

利巴韦林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及其对血清白介素 4、干扰素 γ 水平的影响研究

马科, 卢蓉, 寇艳, 贾鲲鹏, 高院, 庞随军, 李元霞

【摘要】 目的 探究利巴韦林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及其对血清白介素 4 (IL-4)、干扰素 γ (IFN- γ) 水平的影响。**方法** 选取 2012 年 3 月—2015 年 3 月延安大学附属医院儿科收治的毛细支气管炎患儿 69 例, 按照治疗方法分为对照组 34 例和观察组 35 例。两组患儿入院后均给予吸氧、控制喘憋与抗病原体等常规治疗, 对照组患儿在常规治疗基础上给予利巴韦林注射液雾化吸入治疗; 观察组患儿在常规治疗基础上给予利巴韦林注射液联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗。比较两组患儿临床疗效、临床症状缓解/消失时间、心率恢复正常时间及住院时间, 治疗前后 T 淋巴细胞亚群 (CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数、 CD_8^+ 细胞分数、 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值) 和血清 IL-4、IFN- γ 水平。**结果** 观察组患儿临床疗效优于对照组 ($u = 1.772, P < 0.05$)。观察组患儿气促缓解时间、哮鸣音消失时间、湿啰音消失时间、咳嗽消失时间、心率恢复正常时间及住院时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。两组患儿治疗前 CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数、 CD_8^+ 细胞分数及 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患儿治疗后 CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数、 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值高于对照组, CD_8^+ 细胞分数低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患儿治疗前血清 IL-4、IFN- γ 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患儿治疗后血清 IL-4 水平低于对照组, 血清 IFN- γ 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 利巴韦林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效确切, 可有效调节血清 IFN- γ 、IL-4 水平, 改善免疫功能。

【关键词】 细支气管炎; 儿童; 利巴韦林; 布地奈德; 治疗结果; 白介素 4; 干扰素 γ

【中图分类号】 R 562.21 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.03.009

马科, 卢蓉, 寇艳, 等. 利巴韦林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及其对血清白介素 4、干扰素 γ 水平的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (3): 31-34. [www.syxnf.net]

Ma K, Lu R, Kou Y, et al. Clinical effect of atomization inhalation of ribavirin combined with budesonide in treating children with bronchiolitis and the impact on serum levels of IL-4 and IFN- γ [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (3): 31-34.

Clinical Effect of Atomization Inhalation of Ribavirin Combined With Budesonide in Treating Children With Bronchiolitis and the Impact on Serum Levels of IL-4 and IFN- γ MA Ke, LU Rong, KOU Yan, et al. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical effect of atomization inhalation of ribavirin combined with budesonide in treating children with bronchiolitis and the impact on serum levels of IL-4 and IFN- γ . **Methods** From March 2012 to March 2015, a total of 69 children with bronchiolitis were selected in the Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Yan'an University, and they were divided into control group ($n = 34$) and observation group ($n = 35$) according to therapeutic methods. Children of both groups received conventional treatment after admission, including oxygen inhalation, asthma control, anti-pathogen treatment and so on, children of control group received extra atomization inhalation of ribavirin injection based on conventional treatment, while children of observation group received atomization inhalation of ribavirin combined with budesonide based on conventional treatment. Clinical effect, remission/disappearance time of clinical symptoms, recovery time of heart rate, CD_3^+ cell percentage, CD_4^+ cell percentage, CD_8^+ cell percentage, CD_4^+/CD_8^+ cell ratio, serum levels of IL-4 and IFN- γ before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ($u = 1.772, P < 0.05$). Remission time of anhelation, disappearance time of wheezing, disappearance time of moist rale, disappearance time of cough, recovery time of heart rate and hospital stays of observation group were statistically significantly shorter than those of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of CD_3^+ cell percentage, CD_4^+ cell percentage, CD_8^+ cell percentage or CD_4^+/CD_8^+ cell ratio was found between the

作者单位: 716000 陕西省延安市, 延安大学附属医院儿科 (马科, 卢蓉, 寇艳, 贾鲲鹏, 庞随军, 李元霞), 呼吸内科 (高院)

通信作者: 寇艳, 716000 陕西省延安市, 延安大学附属医院儿科, E-mail: 1324667058@qq.com

two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, CD_3^+ cell percentage, CD_4^+ cell percentage and CD_4^+/CD_8^+ cell ratio of observation group were statistically significantly higher than those of control group, while CD_8^+ cell percentage of observation group was statistically significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of serum level of IL-4 or IFN- γ was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, serum IL-4 level of observation group was statistically significantly lower than that of control group, while serum IFN- γ level of observation group was statistically significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Atomization inhalation of ribavirin combined with budesonide has certain clinical effect in treating children with bronchiolitis, can effectively adjust the serum levels of IL-4 and IFN- γ , improve the immunologic function.

【 Key words 】 Bronchiolitis; Child; Ribavirin; Budesonide; Treatment outcome; Interleukin - 4; Interferon - gamma

小儿毛细支气管炎是一种婴幼儿较常见的以毛细支气管炎为主的下呼吸道感染性疾病，多发于年龄 < 2 岁的婴幼儿^[1]。小儿毛细支气管炎最常见的病原体为呼吸道合胞病毒 (RSV)，此外还有其他病原体，如副流感病毒、流感病毒、鼻病毒以及腺病毒等^[2]。目前，临床常用的小儿毛细支气管炎的治疗方法为吸氧、控制喘憋与抗病原体等，但是常规治疗疗效不甚理想^[3-4]。本研究旨在探究利巴韦林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及其对血清白介素 4 (IL-4)、干扰素 γ (IFN- γ) 水平的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月—2015 年 3 月延安大学附属医院儿科收治的毛细支气管炎患儿 69 例，均符合《诸福棠实用儿科学》(第七版)中毛细支气管炎的临床诊断标准^[5]。患儿均未行机械通气治疗，且就诊时均存在咳嗽、喘憋、气促、心率加快、肺部哮鸣音及呼吸加快等临床症状及体征。排除标准：(1)合并呼吸衰竭、心力衰竭患儿；(2)先天性心脏病、免疫系统疾病及淋巴结核等疾病患儿；(3)支气管异物患儿；(4)严重心、肝、肾等脏器受损患儿；(5)入院前 1 个月内使用过糖皮质激素治疗的患儿。按照治疗方法将所有患儿分为对照组 34 例和观察组 35 例。对照组中男 19 例，女 15 例；月龄 2 ~ 25 个月，平均月龄 (10.3 ± 0.3) 个月；病程 1 ~ 3 d，平均病程 (1.9 ± 0.4) d。观察组中男 20 例，女 15 例；月龄 2 ~ 29 个月，平均月龄 (10.4 ± 0.4) 个月；病程 1 ~ 3 d，平均病程 (1.9 ± 0.5) d。两组患儿性别 ($\chi^2 = 0.060$)、月龄 ($t = 1.177$)、病程 ($t = 1.563$) 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。本研究经延安大学附属医院伦理委员会批准，患儿家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患儿入院后均给予吸氧、控制喘憋与抗病原体等常规治疗。对照组患儿在常规治疗的基础上给予利巴韦林注射液 (山西晋新双鹤药业有限责任公司生产，国药准字 H19999227) 治疗，即利巴韦林注

射液 30 ~ 50 mg/ml 加入 0.9% 氯化钠溶液 3 ml 中雾化吸入治疗，10 min/次，2 次/d，7 d 为 1 个疗程。观察组患儿在常规治疗基础上给予利巴韦林注射液联合布地奈德混悬液 (阿斯利康制药有限公司生产，国药准字 H20030410) 治疗，利巴韦林注射液用法用量同对照组，布地奈德混悬液 0.5 ml 加入 0.9% 氯化钠溶液 3 ml 中雾化吸入治疗，10 min/次，2 次/d，7 d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标 治疗前后分别采集患儿空腹静脉血 2 ml，室温下静置 20 min 后 3 000 r/min 离心 15 min 后取上清液，-80 °C 保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 T 淋巴细胞亚群 (CD_3^+ 细胞分数、 CD_4^+ 细胞分数、 CD_8^+ 细胞分数及 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值) 和血清 IL-4、IFN- γ 水平，检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

比较两组患儿临床疗效、临床症状缓解/消失时间、心率恢复正常时间及住院时间，治疗前后 T 淋巴细胞亚群和血清 IL-4、IFN- γ 水平。

1.4 临床疗效判定标准 显效：治疗后各种临床症状均完全消失；有效：治疗后各种临床症状均明显缓解；无效：治疗后各种临床症状无明显改善，甚至有再发趋势^[6]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较 观察组患儿临床疗效优于对照组，差异有统计学意义 ($u = 1.772, P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 两组患儿临床症状缓解/消失时间、心率恢复正常时间及住院时间比较 观察组患儿气促缓解时间、哮鸣音消失时间、湿啰音消失时间、咳嗽消失时间、心率恢复正常时间及住院时间均短于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	34	14(41.2)	12(35.3)	8(23.5)
观察组	35	20(57.2)	13(37.1)	2(5.7)

表 2 两组患儿临床症状缓解/消失时间、心率恢复正常时间及住院时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

Table 2 Comparison of remission/disappearance of clinical symptoms, recovery time of heart rate and hospital stays between the two groups

组别	例数	气促缓解时间	哮鸣音消失时间	湿啰音消失时间	咳嗽消失时间	心率恢复正常时间	住院时间
对照组	34	3.02±0.80	4.43±0.90	6.25±1.02	6.16±1.18	2.92±0.72	8.07±2.01
观察组	35	2.29±0.62	3.08±0.75	4.83±0.96	5.20±0.94	2.20±0.55	6.68±1.21
t 值		4.491	5.182	3.928	4.693	3.392	3.726
P 值		0.038	0.027	0.040	0.035	0.042	0.042

2.3 两组患儿治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 两组患儿治疗前 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 观察组患儿治疗后 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值高于对照组, CD₈⁺ 细胞分数低于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.05, 见表 3)。

2.4 两组患儿治疗前后血清 IL-4、IFN-γ 水平比较 两组患儿治疗前血清 IL-4、IFN-γ 水平比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 观察组患儿治疗后血清 IL-4 水平低于对照组, 血清 IFN-γ 水平高于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.05, 见表 4)。

表 4 两组患儿治疗前后血清 IL-4、IFN-γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum levels of IL-4 and IFN-γ between the two groups before and after treatment

组别	例数	IL-4(μg/L)		IFN-γ(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	29.59±4.24	22.29±3.08 ^a	136.88±15.49	159.27±17.12 ^a
观察组	35	29.37±3.92	8.10±1.34 ^a	135.88±14.53	206.72±22.19 ^a
t 值		0.222	24.691	0.276	11.032
P 值		0.824	0.000	0.782	0.000

注: 与治疗前比较, ^aP < 0.05; IL-4 = 白介素 4, IFN-γ = 干扰素 γ

表 3 两组患儿治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of T-lymphocyte subsets between the two groups before and after treatment

组别	例数	CD ₃ ⁺ 细胞分数 (%)		CD ₄ ⁺ 细胞分数 (%)		CD ₈ ⁺ 细胞分数 (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ 细胞比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	41.98±7.25	55.93±9.02 ^a	27.43±5.38	32.30±6.62 ^a	33.27±7.25	30.71±3.43 ^a	0.94±0.22	1.33±0.32 ^a
观察组	35	41.93±7.09	63.41±10.15 ^a	27.39±5.44	39.98±7.28 ^a	33.38±7.21	24.92±3.88 ^a	0.91±0.21	1.88±0.82 ^a
t 值		0.029	3.289	0.031	4.587	0.063	6.572	0.592	3.689
P 值		0.977	0.001	0.976	0.000	0.950	0.000	0.554	0.001

注: 与治疗前比较, ^aP < 0.05

3 讨论

小儿毛细支气管炎主要以喘憋、三凹征和喘鸣为主要临床特征^[7], 因此, 临床治疗时需尽快解除患儿喘憋症状, 提高气道顺应性, 消除气道炎性反应, 改善低氧血症。雾化吸入是目前常见且高效的治疗方法, 其能将药物分散成微小的雾滴, 并伴随吸气呼气进入肺组织, 从而增大药物与肺泡、呼吸道的接触面积, 使其局部药物溶解度迅速升高到最大值, 且药效持续时间较长, 应用方便, 不良反应发生率^[8]。

布地奈德具有抑制气道炎症反应、局部抗炎、降低呼吸道高反应性以及腺体分泌量等作用, 是一种合成的肾上腺皮质激素, 其雾化吸入可作用于全肺, 从而缓解支气管痉挛、修复气道损伤、缓解黏膜水肿以及降低毛细血管通透性。利巴韦林即病毒唑, 属于人工合成的广谱类强效抗病毒类药物, 对于多种 RNA 与 DNA 病毒均有抑制效果, 特别是对流感病毒、丙肝病毒以及 RSV 等 RNA 病毒和疱疹病毒、痘病毒等 DNA 病毒, 但是单纯使用利巴韦林治疗效果一般, 且长期使用会产生免疫及骨髓抑制。利巴韦林对病毒腺苷激酶的依赖性强, 容易产生耐药性而限制了其临床使用^[9]。利巴韦林雾化吸入能够使得药物形成更小的颗粒, 使其能直接作用于病变位置, 从而减少 RSV, 增加动脉血氧饱和度。本研究结果显示, 观察组患儿临床疗效优于对照组, 心率恢复正常时间、气促缓解时间、哮鸣音消失时间、湿啰音消失时间、咳嗽消失时间及住院时间均短于对照组; 表明利巴韦林联合布地奈德治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效确切, 且能有效缩短患儿的住院时间和临床症状改善时间。

奚旭阳等^[10]认为, 多种炎症因子与哮喘患儿的免疫功能存在一定关系, 可能参与哮喘的发病过程。IFN-γ、IL-4 属于 Th1/Th2 细胞的特征性细胞因子, 正常情况下二者处于平衡状态, 若平衡被破坏则会导致机体免疫功能紊乱, 从而诱发哮喘^[11-12]。本研究结果显示, 两组患儿治疗前 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₈⁺ 细胞分数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值间无差异; 观察组患儿治疗后 CD₃⁺ 细胞分数、CD₄⁺ 细胞分数、CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞

比值高于对照组, CD₈⁺ 细胞分数低于对照组。两组患儿治疗前血清 IL-4、IFN- γ 水平间无差异; 观察组患儿治疗后血清 IL-4 水平低于对照组, 血清 IFN- γ 水平高于对照组; 与相关研究报道一致^[8], 提示利巴韦林联合布地奈德能较好地调节血清 IL-4、IFN- γ 水平, 其机制可能是通过调节 Th 细胞分化, 即使促 Th 细胞向 Th1 细胞分化, 同时抑制其向 Th2 细胞分化, 从而对血清 IL-4 与 IFN- γ 水平产生影响。

综上所述, 利巴韦林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效确切, 可有效调节血清 IL-4、IFN- γ 水平, 改善免疫功能, 值得临床推广使用。

作者贡献: 马科进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 马科、卢蓉、寇艳、贾鲲鹏、高院进行实验实施、评估、资料收集; 鹿随军、李元霞进行质量控制及审较。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 陈涛. 布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗毛细支气管炎的临床效果及对喘息发作的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21 (4): 46-47.
 [2] 王华, 闫燕, 程士樟. 小儿毛细支气管炎的四种表型 [J]. 中国全科医学, 2011, 14 (3): 912.
 [3] 周明琪. 布地奈德雾化吸入辅助治疗毛细支气管炎的疗效观察 [J]. 山东医药, 2011, 51 (23): 91-92.

[4] 谷峰. 布地奈德佐治小儿毛细支气管炎的疗效观察 [J]. 当代医学, 2012, 18 (17): 13-14.
 [5] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1025-1027.
 [6] 万慧贤, 吴丽娟. 布地奈德联合西咪替丁辅助治疗小儿毛细支气管炎的疗效研究 [J]. 临床合理用药, 2014, 7 (9): 45-46.
 [7] 江志贵, 吴洁, 刘玲, 等. 毛细支气管炎患儿血清 25-(OH)D₃ 与免疫球蛋白水平的变化 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14 (8): 578-580.
 [8] Choi J, Callaway Z, Kim HB, et al. The role of TNF-alpha in eosinophilic inflammation associated with RSV bronchiolitis [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 21 (3): 474-479.
 [9] 张本金, 吕有道. 孟鲁司特钠对小儿反复呼吸道感染患者免疫指标及促炎因子的影响观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2013, 15 (8): 59-61.
 [10] 奚旭阳, 凌杰. 孟鲁司特对哮喘患儿血浆炎症细胞因子水平的影响和疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11 (9): 1057-1058.
 [11] 李温慈, 邵山鹰. 细菌溶解产物联合孟鲁司特钠对哮喘患儿血清免疫球蛋白、干扰素 γ 和白细胞介素 4 的影响及临床疗效分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2010, 33 (22): 4-6.
 [12] 闫晓燕, 高晓增, 逯春洁, 等. 布地奈德雾化吸入对哮喘患儿外周血调节性 T 细胞和 Th1/Th2 平衡的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16 (5): 706-707.

(收稿日期: 2015-12-03; 修回日期: 2016-03-10)
 (本文编辑: 毛亚敏)

(上接第 30 页)

[5] 柏鲁宁, 柯尊华, 张毅, 等. 去大骨瓣减压术后并发迟发性颅内血肿的预后分析 [J]. 中华创伤杂志, 2014, 30 (4): 311-312.
 [6] 沈佳, 杨渭林, 裴申忠, 等. 重型颅脑损伤患者行开颅手术后发生迟发性颅内血肿的危险因素分析 [J]. 中国全科医学, 2014, 17 (33): 3997-3999.
 [7] 杨明飞. 外伤性迟发性颅内血肿 97 例临床分析 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (3): 616-617.
 [8] 黄海能, 黄华东, 邓元央. 颅脑损伤患者早期凝血纤溶功能变化与迟发性颅内出血的关系 [J]. 重庆医学, 2011, 40 (21): 2144-2146.
 [9] 于新华, 由春玲, 李华建. 颅脑损伤术后继发血肿 37 例原因分析及处理 [J]. 山东医药, 2010, 50 (9): 94-95.
 [10] 荣效国, 乔振才, 徐文俊, 等. 颅脑外伤伴迟发性颅内血肿 32 例临床分析 [J]. 解放军医学杂志, 2010, 35 (1): 35.
 [11] 张海波. 反复 CT 检查早期诊断颅脑创伤性迟发性硬膜外血肿 [J]. 中国实验诊断学, 2009, 13 (7): 939-940.
 [12] Reddy S, Sharma R, Grotts J. Prophylactic Fresh Frozen Plasma Infusion is Ineffective in Reversing Warfarin Anticoagulation and Preventing Delayed Intracranial Hemorrhage After Falls [J]. Neurohospitalist, 2015, 5 (4): 191-196.
 [13] Miller J, Lieberman L, Nahab B. Delayed intracranial hemorrhage in the anticoagulated patient: A systematic review [J]. J Trauma

Acute Care Surg, 2015, 79 (2): 310-313.
 [14] 周昌龙, 贺学农, 夏小辉, 等. 乳酸水平与颅脑损伤后迟发性颅内血肿的相关性研究 [J]. 中华创伤杂志, 2014, 30 (9): 883-885.
 [15] Hsu PJ, Lee CW, Tang SC. Pearls & Oysters: Delayed traumatic intracerebral hemorrhage caused by cerebral venous sinus thrombosis [J]. Neurology, 2014, 83 (14): e135-e137.
 [16] Chung P, Khan F. Mild traumatic brain injury presenting with delayed intracranial hemorrhage in warfarin therapy: a case report [J]. J Med Case Rep, 2015 (9): 173. doi: 10.1186/s13256-015-0652-2.
 [17] 文世宏, 黄武. 颅脑损伤术后迟发性颅内血肿 94 例临床分析 [J]. 重庆医学, 2009, 38 (14): 1814-1815.
 [18] Nomura S, Iwata Y, Baba M. Delayed Traumatic Intracerebral Hematoma during Antiplatelet Therapy after Operations for Ruptured Left ICPC Aneurysm and Right Traumatic Epidural Hematoma: A Case Report [J]. No Shinkei Geka, 2015, 43 (7): 649-655.
 [19] Chen HF, Xu LP, Luo ZY. Valproic acid-associated low fibrinogen and delayed intracranial hemorrhage: case report and mini literature review [J]. Drug Des Devel Ther, 2013 (7): 767-770.

(收稿日期: 2015-11-04; 修回日期: 2016-02-16)
 (本文编辑: 谢武英)