

9个城市112家医院门急诊患者孕激素类药物临床应用的处方大数据分析[△]

庞艳玉^{1,2*}, 林诗舟³, 马春来^{1#} (1. 复旦大学附属华山医院药剂科, 上海 200040; 2. 复旦大学附属妇产科医院药学部, 上海 200011; 3. 复旦大学上海医学院党委组织部, 上海 200032)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0872-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.023



摘要 目的:通过大数据分析手段,探索孕激素类药物在我国门急诊患者中的应用现状及使用合理性,为促进临床合理用药、保障患者用药安全提供支持。方法:提取2016—2020年9个城市112家样本医院门急诊患者所用孕激素类药物信息,统计国内孕激素类药物的整体用药现状,分析典型疾病的孕激素类药物使用构成与选择合理性,探讨孕激素类药物超适应证用药问题。结果:最终纳入540 184例患者处方,含605 233条孕激素类药物使用记录。除2020年可能受新型冠状病毒疫情影响外,孕激素类药物整体使用人次、用药频度呈增长趋势,高价孕激素类药物的限定日费用自2017年起有明显下降。黄体酮、地屈孕酮在临床治疗中的应用最为广泛,后者临床选择趋势增长明显。孕激素类药物联合使用率为10.9%(58 625例)。典型疾病患者使用孕激素类药物有各自特色,基本合理;超适应证用药较为常见,最常见的诊断为子宫内膜息肉、妇科检查、阴道炎。结论:孕激素类药物在我国应用广泛且呈增长趋势,临床应用基本合理,但超适应证用药问题和联合用药依据不足值得关注。未来仍需开展大样本高质量的临床研究,以验证孕激素类药物的使用安全性、有效性和经济性。

关键词 孕激素; 大数据分析; 超适应证用药; 合理用药; 临床药学

Big Data Analysis of Clinical Application of Progestogens in Outpatient and Emergency Patients from 112 Hospitals in 9 Cities[△]

PANG Yanyu^{1,2}, LIN Shizhou³, MA Chunlai¹ (1. Dept. of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Dept. of Pharmacy, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China; 3. Dept. of CPC Organization, Shanghai Medical College Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the application status and rationality of progestogens in outpatient and emergency patients in China based on big data analysis techniques, so as to provide support for promoting clinical rational drug use and ensuring drug safety for patients. **METHODS:** Data of progestogen prescriptions from 2016 to 2020 were extracted from 112 hospitals in 9 cities. The application status of progestogens in China was analyzed, the composition and selection of progestogen for typical diseases were analyzed, and the problem of off-label indications was discussed. **RESULTS:** Totally 540 184 prescriptions were enrolled, including 605 233 records of progestogens. Except for 2020, which may be affected by COVID-19, the overall use and frequency of progestogens were on the increase, and the defined daily cost of high-priced progestogens decreased significantly since 2017. Progesterone and dydrogesterone were the most widely used, and the latter had an obvious trend of increasing in clinical selection. Drug combination of progestogens were common (10.9%, 58 625 cases). The applications of progestogens in patients with typical diseases had their own characteristics, and the drug selection was basically rational. Off-label indications were also common, and the most common diagnoses were endometrial polyps, gynecological examination and vaginitis. **CONCLUSIONS:** Progestogens are widely used in China and show an increasing trend, and the clinical application is basically reasonable, yet the problem of off-label indication drug use and the lack of evidence for drug combination deserve attention. In the future, it is still necessary to carry out high-quality clinical studies with large samples to verify the safety, effectiveness and economy of the use of progestogens.

KEYWORDS Progestogens; Big data analysis; Off-label indications; Rational drug use; Clinical pharmacy

△ 基金项目:上海市优秀青年临床药师培养计划(No. 沪卫计药政[2018]1号);上海市临床重点专科项目-临床药学专业(No. shslczdk06502)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: pangyanyu198602@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: chunlaima@126.com

孕激素类药物可以说是妇产科疾病治疗中应用最广泛的药物之一。目前,国内上市药品中可供使用的孕激素制剂品种、品规繁多,由于来源不同,孕激素类药物在生物活性方面存在差异^[1]。随着信息技术的发展,大数据技术在医药学领域的应用愈发广泛^[2-4]。但尚缺少国内真实世界孕激素类药物临床应用的大数据分析,药物选择是否合理、超适应证用药是否普遍等问题尤其值得关注。因此,本研究对全国范围内孕激素类药物的临床应用情况展开大数据分析,探讨其使用现状与合理性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

孕激素类药物数据来源于中国药学会主导的《医院处方分析合作项目》(以下简称“项目”)所提取的北京、成都、广州、哈尔滨、杭州、上海、沈阳、天津和郑州等9个城市的112家样本医院门急诊患者处方,该项目每季度从样本医院随机抽取10个工作日处方或医嘱数据。本研究提取了2016—2020年门急诊患者处方包含孕激素成分的药品记录,所用药品如为雌孕激素复方制剂品种如雌二醇屈螺酮、屈螺酮炔雌醇等则予以排除。

1.2 方法

统计孕激素类药物处方基本情况、使用人次、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)、联合用药处方率。DDDs=某药的使用量/该药的限定日剂量(DDD),DDD经由世界卫生组织的药物解剖治疗化学分类/药物限定日剂量系统查询或药品说明书计算获得。DDC=药品的销售金额/该药的DDDs。临床指南中对孕激素类药物的推荐方案以药品种类和剂型区分,故将同时开具≥2种给药途径或通用名的孕激素类药物处方定义为联合用药处方。为进一步分析,依据我国经济区域划分,将北京、上海、天津、杭州和广州归为东部地区,沈阳、哈尔滨、成都和郑州归入非东部地区,并将医院按三级医院和非三级医院划分。筛选妇科生殖内分泌疾病、女性不孕症与辅助生殖、妇科与非妇科恶性肿瘤、维持妊娠患者处方,分别统计其孕激素类药物的使用构成情况,并依据各药品说明书、《妇产科学》(第9版)、临床指南和专家共识等^[5-17]进行选药合理性评价。对其余诊断单一且明确的孕激素类药物处方,根据帕累托法则进行筛选并点评诊断适宜性,以分析孕激素类药物超适应证使用的情况。

1.3 统计学方法

使用Excel 2016和SPSS 20.0软件进行数据梳理和统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 处方及药物基本情况

本研究最终纳入2016—2020年9个城市112家样本医院540 184例患者处方,含605 233条孕激素类药物使用记录。处方主要来源于东部地区(413 221例,占76.5%)和三级医院(518 594例,占96.0%);患者历年平均年龄分别为(34.2±10.5)、(34.6±10.7)、(34.7±10.7)、(34.8±10.7)和(35.2±

11.1)岁,呈逐年递增趋势,其中20~<50岁年龄段患者占88.0%(475 580例)。

由于孕激素类药物不同给药途径和适应证的DDD存在差异,因此,按项目提供的药品通用名+给药途径重新组合药品名称,甲羟孕酮、甲地孕酮进一步区分为高剂量、低剂量类型。重组后的孕激素类药物为14种,以品规计53种,其中最多的为黄体酮,包括10个注射品规、7个口服品规和2个栓剂品规;其次为甲羟孕酮,包括11个口服品规和1个注射品规。最小规格平均单价差异较大,最高的为左炔诺孕酮栓剂(52 mg/支),为1 183.6元;最低的为甲地孕酮口服剂(1 mg/片),为0.1元。

2.2 孕激素类药物使用趋势变化

除2020年可能因新型冠状病毒疫情影响外,孕激素类药物的使用人数和DDDs呈逐年升高趋势。尽管左炔诺孕酮栓剂的使用人数及使用数量均较少,但每支药品置入宫腔后可保持5年有效,故其DDDs排序居第1位;左炔诺孕酮栓剂、地屈孕酮口服剂、黄体酮注射剂和黄体酮口服剂的DDDs合计占比为93.8%,除黄体酮注射剂的DDDs逐年降低外,其余3种药品的DDDs在2016—2019年增长明显;低剂量规格的甲地孕酮口服剂的DDDs远低于其抗肿瘤高剂量规格药品,而适应证相似的甲羟孕酮口服剂则恰相反;各孕激素类药物的DDC差异较大,最高者为黄体酮栓剂;从历年趋势来看,除黄体酮注射剂、炔诺酮口服剂和甲羟孕酮口服剂(低剂量)等少数药品的DDC有所升高外,其他孕激素类药物尤其是单价较高的品种,其DDC呈逐年降低趋势,见表1。

2.3 联合用药情况

本研究中人均使用孕激素类药物1.1种,即10.9%的患者(58 625/540 184)存在联合用药情况,联合用药处方平均金额为382.1元,为单药处方的3.27倍。2016—2020年孕激素类药物联合使用率分别为9.3%(10 331/111 644)、10.1%(11 092/109 906)、10.9%(11 921/109 560)、12.4%(14 066/113 736)和11.8%(11 215/95 338);东部地区(11.1%,45 886/413 221)高于非东部地区(10.0%,12 739/126 963),差异有统计学意义($P<0.001$);三级医院(11.2%,58 215/518 594)远高于非三级医院(1.9%,410/21 590),差异有统计学意义($P<0.001$);在不同年龄段患者中,联合用药率最高的为30~<40岁年龄段(15.9%,33 899/212 781),其次为20~<30岁年龄段(11.2%,19 704/176 218),40~<50岁年龄段为5.0%(4 354/86 581),其余各年龄段均<1.0%。联合用药组合种类达41种,排序居前10位的组合在联合用药患者中的累计占比高达98.9%,见图1。

2.4 典型病种使用孕激素类药物情况

经筛选获得妇科生殖内分泌疾病处方114 485张、维持妊娠处方110 815张、女性不孕症与辅助生殖处方88 599张和恶性肿瘤处方12 805张,合计占总处方数的60.5%,联合用药率依次为0.5%(562张)、19.8%(21 891张)、27.9%(24 709张)和0.1%(15张)。不同病种选用的孕激素类药物各具特色,地屈孕酮的临床应用增长趋势明显,见图2。根据药品说明

表 1 2016—2020 年孕激素类药物各品种的 DDDs 及 DDC

Tab 1 DDDs and DDC of various progestogens from 2016 to 2020

药品	2016 年			2017 年			2018 年			2019 年			2020 年		
	人次数	DDD _s	DDC/元	人次数	DDD _s	DDC/元	人次数	DDD _s	DDC/元	人次数	DDD _s	DDC/元	人次数	DDD _s	DDC/元
地屈孕酮口服剂	40 453	1 091 398	6.2	41 131	1 126 551	5.8	42 888	1 178 094	5.5	51 221	1 409 702	5.4	45 523	1 269 817	5.4
黄体酮口服剂	43 479	352 159	9.6	44 041	412 597	8.6	46 055	467 099	7.9	46 667	501 832	7.8	37 502	406 046	7.8
黄体酮栓剂	1 309	14 567	79.1	2 127	24 806	74.3	2 686	32 418	70.9	3 060	35 851	69.4	2 124	25 163	69.2
黄体酮注射剂	20 213	1 306 064	0.3	18 347	1 111 182	0.5	17 475	1 068 202	0.8	16 073	975 632	1.0	11 136	668 376	0.9
甲地孕酮口服剂(高剂量)	4 953	112 240	10.5	5 269	120 784	9.5	5 341	118 130	9.1	5 568	119 967	9.0	4 977	106 929	9.2
甲羟孕酮口服剂(低剂量)	8 240	161 596	0.2	7 036	149 981	0.3	5 138	121 454	0.4	4 038	94 332	0.6	3 160	68 197	0.6
甲羟孕酮口服剂(高剂量)	529	6 698	34.8	631	8 692	27.2	804	12 432	25.9	1 106	18 465	23.7	1 380	24 225	25.6
炔诺酮口服剂	1 943	44 453	0.5	1 848	44 483	0.5	814	21 951	2.1	731	18 469	4.4	643	17 728	4.4
烯丙雌醇口服剂	212	2 810	13.2	405	4 830	12.6	221	2 470	11.6	175	2 400	11.5	367	4 590	11.4
孕三烯酮口服剂	461	16 664	6.4	426	16 232	6.0	330	12 336	5.8	224	7 821	5.8	175	6 464	5.7
左炔诺孕酮栓剂	689	1 288 857	0.7	774	1 457 857	0.7	856	1 599 000	0.6	1 128	2 109 714	0.6	813	1 524 714	0.6
合计	122 481	4 397 506		122 035	4 477 995		122 608	4 633 586		129 991	5 294 185		107 800	4 122 249	

注:由于地诺孕素口服剂(308 例)、甲地孕酮口服剂(低剂量)(8 例)和甲羟孕酮注射剂(2 例)使用患者数极少,且历年数据不连续,故表中未展示。

Note: due to the small number of patients using oral dinorgestrel (308 cases), oral megestrol (low-dose, 8 cases) and medroxyprogesterone injection (2 cases), and the data over the past years are not continuous, it is not shown in the table.

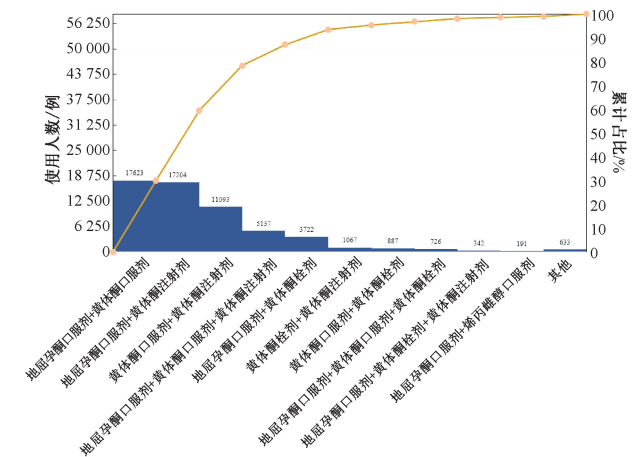


图 1 孕激素类药物联合应用类型的帕累托图

Fig 1 Pareto diagram of drug combination of progestogens

书、临床指南等进行点评后发现,各病种选用孕激素类药物品种基本合理,但联合用药有待商榷。其他不合理问题:(1)119 例次维持妊娠处方开具妊娠期不宜使用或禁用的孕激素品种,包括左炔诺孕酮、甲羟孕酮、炔诺酮和孕三烯酮等;(2)甲羟孕酮用于女性不孕症与辅助生殖患者的治疗未见药品说明书或临床指南推荐;(3)地屈孕酮、黄体酮无明确依据直接用于恶性肿瘤相关治疗。

2.5 临床诊断的适宜性

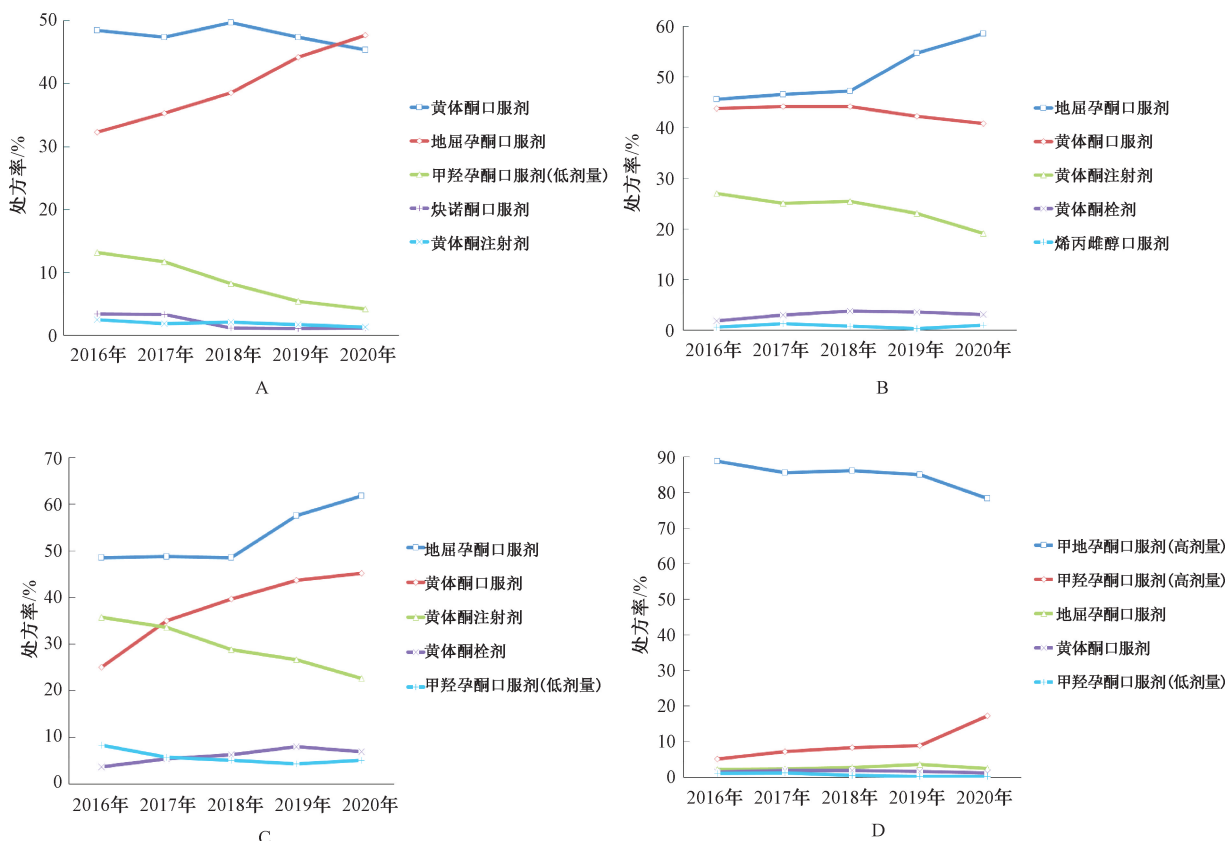
除上述 4 类典型病种外,经筛选获得诊断单一且明确的用药记录 94 842 条,占总记录数的 15.7%。由于诊断种类繁多且驳杂,依据帕累托法则,按诊断数量由高至低进行排序并筛选累计占比为 80%的孕激素类药物记录进行点评,最终判定为不适宜者 17 896 条(占 23.6%);累计排序居前 5 位的诊断及对应第 1 位的药品分别为子宫内膜息肉(3 385 例) vs. 地屈孕酮(1 934 例)、妇科检查(1 695 例) vs. 黄体酮(722 例)、阴道炎(1 026 例) vs. 黄体酮(595 例)、子宫腺肌病(776 例) vs. 地屈孕酮(308 例)和宫腔粘连(774 例) vs. 地屈孕酮(434 例)。

3 讨论

尽管使用人次有所降低,孕激素类药物的使用量仍有所增长,受公立医院取消药品加成的影响,14 个孕激素类药物中有 9 个药品的 DDC 在 2017 年降低明显,其中甲羟孕酮口服剂(高剂量)降幅最高,达 21.6%,而黄体酮注射剂、甲羟孕酮口服剂(低剂量)等低价药品的 DDC 则有所增加,与我国低价药品价格管理政策相符^[18-19]。

由本研究可见,孕激素类药物在临床的应用以黄体酮、地屈孕酮、甲羟孕酮与甲地孕酮为主,不同剂型或剂量间的应用存在差异,地屈孕酮的使用增长尤为明显。分析可能的原因:(1)地屈孕酮与黄体酮的临床适应证相近,前者为天然黄体酮的旋光异构体,等效剂量约为微粒化黄体酮的 1/20~1/10,对孕激素受体选择性更高、不具备雌激素或雄激素活性,不干扰排卵,因此更适用于各年龄段女性患者疾病的治疗^[20-21];3 种黄体酮剂型中,口服剂型给药方便、患者依从性高,阴道给药吸收半衰期长、可 1 日 1 次给药且疗效相当,而注射剂型虽然生物利用度高,但注射部位不良反应多发,患者难以坚持长期用药,可能导致临床选择倾向发生较大改变^[22]。然而,黄体酮栓剂价格较高,DDC 排序居第 1 位,限制了其在临床的广泛应用。(2)甲地孕酮与甲羟孕酮均属 17 α -羟孕酮类高效合成孕激素,前者低剂量规格的 DDD_s 远低于后者,而高剂量规格则相反。汇总近年来的临床用药指南可以发现,甲羟孕酮 4~12 mg/d 被广泛推荐用于闭经、多囊卵巢综合征、激素替代治疗和子宫内膜异位症等疾病的治疗,但相应指南并未推荐低剂量甲地孕酮^[10,13,16-17]。上述 2 药高剂量用于恶性肿瘤,除针对晚期乳腺癌、晚期子宫内膜癌等的内分泌治疗外,我国指南推荐甲地孕酮而非甲羟孕酮用于改善肿瘤患者食欲和生活质量^[6]。有系统评价结果显示,与安慰剂比较,甲地孕酮对恶性肿瘤、艾滋病等患者的食欲改善和体重增加有明显获益^[23]。甲羟孕酮相关报道少见。但需注意,在使用甲地孕酮治疗的患者中,水肿、血栓和死亡事件更常见,剂量 ≥ 800 mg/d 时,死亡风险更高^[23]。

本研究中,孕激素类药物的联合使用率高达 10.9%、种类



A. 妇科生殖内分泌疾病; B. 维持妊娠; C. 女性不孕症与辅助生殖; D. 恶性肿瘤。

A. gynecological reproductive endocrine diseases; B. maintenance of pregnancy; C. female infertility and assisted reproduction; D. malignant tumors.

图2 典型病种处方率排序居前5位的孕激素类药物

Fig 2 Top 5 progestogens ranked by prescription rates for typical diseases

多达41种,常见于女性不孕症与辅助生殖、维持妊娠的患者处方。然而,孕激素类药物联合应用的报道相对少见。自2013年起,国内陆续有文献报道将地屈孕酮与黄体酮联合用于先兆流产、体外受精胚胎移植黄体支持、不明原因早期复发性流产等的治疗^[24-26]。有文献报道,以黄体酮和地屈孕酮为主的孕激素联合用药方案通常出现在辅助生殖技术治疗后患者的黄体支持方案中,似乎对患者治疗结局有益^[27-30]。我国早期关于黄体支持和维持妊娠的专家共识曾提及部分患者可酌情联合应用孕激素^[31-32]。但2021年更新的《孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南》^[5]中,未再推荐联合用药,其他相关疾病的临床指南亦无明确给药方案推荐^[6-8,10-17]。未来仍需高质量、大样本的临床研究来证实其有效性、安全性和经济性。

孕激素类药物在4类典型病种患者中的主要药物选择基本符合药品说明书及各类指南的推荐。在点评过程中也发现,部分维持妊娠处方开具妊娠期不宜使用或禁用的孕激素品种,超适应证用药,如为恶性肿瘤、子宫内膜息肉和阴道炎等患者开具地屈孕酮或黄体酮较为常见;另外,处方数据如临床诊断、患者年龄缺失或不规范问题也普遍存在,提示处方合理性仍有待加强。

总之,我国孕激素类药物治疗患者群体基数大、需求高、用量逐年增长,有必要也有条件充分利用现有资源,开展高质量、

大样本、合理设计的临床研究,为临床治疗提供循证依据;应重视超说明书用药管理,建议政府职能部门制定超说明书用药管理政策、法规,医疗机构完善超说明书用药备案管理制度,减少过度经验性用药行为;应加强信息化建设,在全国范围内推行处方前置审核,有助于提高处方的规范性和适宜性,对保障患者用药安全也极为必要。

参考文献

- [1] SCHINDLER A E, CAMPAGNOLI C, DRUCKMANN R, et al. Classification and pharmacology of progestins[J]. Maturitas, 2003, 46(Suppl 1): S7-S16.
- [2] 刘珺,蔡迎,张向阳,等. 医疗大数据分析技术在临床医学中的应用[J]. 中华医学图书情报杂志, 2021, 30(5): 39-43.
- [3] 都丽萍,唐彦,张化冰,等. 全国135家医院糖尿病视网膜病变临床用药分析[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(1): 72-76.
- [4] 宋锦,应苗法,俞振伟,等. 国内5个城市住院患者口服抗凝药的使用趋势与现状研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(8): 671-674.
- [5] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(2): 95-105.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会. 肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020版)[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(8): 379-385.

- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Management of symptomatic uterine leiomyomas: ACOG practice bulletin, Number 228 [J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(6): e100-e115.
- [8] JAIN V, MCDONALD S D, MUNDLE W R, et al. Guideline no. 398: progesterone for prevention of spontaneous preterm birth[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2020, 42(6): 806-812.
- [9] 郎景和, 冷金花, 邓姗, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统临床应用的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(12): 815-825.
- [10] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [11] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 23-268.
- [12] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800.
- [13] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
- [14] SCHINDLER A E, CARP H, DRUCKMANN R, et al. European Progestin Club guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(6): 447-449.
- [15] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 801-806.
- [16] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 729-739.
- [17] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组, 田秦杰. 闭经诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(9): 712-716.
- [18] 张雅娟, 方来英. 药品集中采购制度的发展与改革研究[J]. 中国药房, 2020, 31(21): 2561-2566.
- [19] 刘生元, 闫抗抗, 叶丹, 等. 低价药政策对低价药品价格的影响评估[J]. 医药导报, 2021, 40(2): 287-291.
- [20] SCHINDLER A E. Progestational effects of dydrogesterone *in vitro*, *in vivo* and on the human endometrium[J]. Maturitas, 2009, 65 Suppl 1: S3-S11.
- [21] BIŃKOWSKA M, WORÓŃ J. Progestogens in menopausal hormone therapy[J]. Prz Menopauzalny, 2015, 14(2): 134-143.
- [22] 杨柳, 李丽雯, 张晓梅, 等. 黄体酮阴道缓释凝胶对比安琪坦胶囊作为 IVF/ICSI-ET 黄体支持疗效的 Meta 分析[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(6): 440-444.
- [23] RUIZ GARCIA V, LÓPEZ-BRIZ E, CARBONELL SANCHIS R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(3): CD004310.
- [24] 王春艳, 吕丽萍, 王崇兰. 比较黄体酮阴道缓释凝胶与黄体酮联合地屈孕酮对体外受精的黄体支持[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(9): 106-107, 118.
- [25] 王荣, 邹立波. 黄体酮阴道凝胶联合地屈孕酮治疗不明原因早期复发性流产疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(12): 2518-2520.
- [26] 杨延凤, 杨畅. 地屈孕酮联合黄体酮胶丸治疗黄体功能不全先兆流产效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(2): 223-225.
- [27] VAISBUCH E, DE ZIEGLER D, LEONG M, et al. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey[J]. Reprod Biomed Online, 2014, 28(3): 330-335.
- [28] JIANG L, LUO Z Y, HAO G M, et al. Effects of intramuscular and vaginal progesterone supplementation on frozen-thawed embryo transfer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15264.
- [29] VUONG L N, PHAM T D, LE K T Q, et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study[J]. Hum Reprod, 2021, 36(7): 1821-1831.
- [30] XU H, ZHANG X Q, ZHU X L, et al. Comparison of vaginal progesterone gel combined with oral dydrogesterone versus intramuscular progesterone for luteal support in hormone replacement therapy-frozen embryo transfer cycle[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(7): 102110.
- [31] 陈子江, 林其德, 王谢桐, 等. 孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(7): 481-483.
- [32] 孙赞, 刘平, 叶虹, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 1-8.

(收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-03-10)

(上接第 871 页)

- [13] LI J G, LOVERN M, GREEN M L, et al. Ceftazidime-avibactam population pharmacokinetic modeling and pharmacodynamic target attainment across adult indications and patient subgroups[J]. Clin Transl Sci, 2019, 12(2): 151-163.
- [14] 陈昆, 王玥媛, 刘梦颖, 等. 1 例头孢他啶/阿维巴坦个体化给药案例报道[J]. 上海医药, 2021, 42(1): 74-77.
- [15] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 9.
- [16] 薛晓燕. 头孢他啶阿维巴坦致白细胞与血小板下降 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(11): 1177-1178.
- [17] 葛丽桦, 徐红冰, 高岸, 等. 1 例头孢他啶阿维巴坦钠治疗急性肾衰竭伴重症感染患者的分析和药学监护[J]. 中南药学, 2022, 20(3): 698-702.
- [18] 甄思思, 冯四洲. 头孢他啶-阿维巴坦在耐药菌感染中的临床应用研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(6): 752-758.
- [19] 吴秀文, 任建安. 中国腹腔感染诊治指南(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(1): 1-16.

(收稿日期:2023-02-06 修回日期:2023-03-20)