

基于 Meta 分析的头孢他啶阿维巴坦治疗铜绿假单胞菌感染的疗效评价^Δ

黄美佳^{1*}, 蔡方晴¹, 刘彩玉², 郑慧敏¹, 林晓兰¹, 李艺炫¹, 许润恒³, 王 凌^{4,5}, 龚书榕^{6#}, 阮君山^{4,5#2} (1. 福建医科大学药学院, 福州 350122; 2. 福建中医药大学药学院, 福州 350122; 3. 福建医科大学临床医学部, 福州 350122; 4. 福建医科大学省立临床医学院/福建省立医院药学部, 福州 350001; 5. 福建省立医院中医药分子生物学实验室, 福州 350001; 6. 福建省立医院重症医学三科, 福州 350001)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1109-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.017



摘要 目的: 基于 Meta 分析方法, 系统评价头孢他啶阿维巴坦 (CAZ-AVI) 治疗铜绿假单胞菌 (PA) 感染的疗效。方法: 计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库及维普数据库, 搜集有关 CAZ-AVI 治疗 PA 感染患者的随机对照试验。检索时限为建库至 2023 年 1 月。根据纳入和排除标准选取文献、提取数据并进行质量评价, 应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 5 项研究, 共 217 例患者。Meta 分析结果显示, CAZ-AVI 与其他治疗方案的临床治愈率比较, 差异无统计学意义 ($RR=0.93, 95\%CI=0.83\sim1.05, P=0.23$)。结论: 对于 PA 感染, CAZ-AVI 的疗效与其他治疗方案相当, 但需要更大样本的研究来进一步佐证。

关键词 铜绿假单胞菌感染; 头孢他啶阿维巴坦; 随机对照试验; Meta 分析

Efficacy Evaluation of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of *Pseudomonas Aeruginosa* Infection Based on Meta-Analysis^Δ

HUANG Meijia¹, CAI Fangqing¹, LIU Caiyu², ZHENG Huimin¹, LIN Xiaolan¹, LI Yixuan¹, XU Runheng³, WANG Ling^{4,5}, GONG Shurong⁶, RUAN Junshan^{4,5} (1. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China; 2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 3. School of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China; 4. Dept. of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; 5. Molecular Biology Laboratory of Traditional Chinese Medicine, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China; 6. The Third Department of Critical Medicine, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection based on Meta-analysis. METHODS: PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Data and VIP database were electronically retrieved to collect the randomized controlled trials of CAZ-AVI in the treatment of patients with PA infection. The retrieval time was from the establishment of the database to Jan. 2023. According to the inclusion and exclusion criteria, literature were selected, data were extracted and quality evaluation was conducted. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 217 patients were included in 5 studies. Meta-analysis showed that the clinical cure rate of CAZ-AVI was not significantly different from other treatment schemes ($RR=0.93, 95\%CI=0.83-1.05, P=0.23$). CONCLUSIONS: For the infection induced by PA, the efficacy of CAZ-AVI is equivalent to that of other treatment schemes. Larger sample of researches are needed to further support this important issue.

KEYWORDS *Pseudomonas aeruginosa* infection; Ceftazidime-avibactam; Randomized controlled trial; Meta-analysis

Δ 基金项目: 福建省卫生健康科研人才培养项目 (No. 2019-ZQN-12)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: 752581212@qq.com

通信作者 1: 副主任医师。研究方向: 重症感染、复杂多发创伤救治、多脏器功能衰竭救治及研究。E-mail: 1018813428@qq.com

通信作者 2: 副主任药师。研究方向: 药物干预肿瘤转移的分子机制和医院药学。E-mail: ruanjunshan@163.com

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 是主要的卫生保健相关的病原体之一,被美国疾病控制中心认为是严重的威胁^[1]。碳青霉烯类抗菌药物通常被认为是治疗 PA 感染的最后手段,但 PA 对碳青霉烯类抗菌药物逐渐增加的耐药性令人担忧。为了应对这一棘手的挑战,研发新的治疗药物是紧迫且必要的。注射用头孢他啶阿维巴坦钠于 2019 年 9 月在我国上市,被批准用于治疗选择有限的革兰阴性菌感染,包括 PA。然而,不同的指南关于头孢他啶阿维巴坦 (CAZ-AVI) 用于治疗 PA 感染的建议却不尽相同。《中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识 (2022 年版)》^[2] 中提出,CAZ-AVI 可以作为耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 (CRPA) 或难治性铜绿假单胞菌 (DTR-PA) 感染的一线选择;在美国传染病学会相关指南 (2022 年) 中,CAZ-AVI 等被认为是治疗多重耐药铜绿假单胞菌 (MDR-PA) 感染的一种合理选择,但并未说明参考依据^[3];欧洲临床微生物学与感染病学学会相关指南中提到关于难治耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 (DTR-CRPA) 治疗的临床证据非常有限,且没有高确定性的证据表明 CAZ-AVI 可以用于治疗 DTR-CRPA^[4]。由于各指南对 CAZ-AVI 用于治疗 PA 感染的建议不统一或证据不充分,临床应用存在矛盾,因此迫切需要明确 CAZ-AVI 的疗效。本次 Meta 分析的目的在于比较 CAZ-AVI 与其他常规方案治疗 PA 感染的有效性是否存在差异,以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 文献类型:CAZ-AVI 治疗 PA 感染患者的随机对照试验 (RCT),凡文献中提及“随机分组”均纳入,不限盲法和非盲法。
- 1.1.2 研究对象:符合 PA 感染诊断的患者,不限性别、年龄和个人史等情况。
- 1.1.3 干预措施:CAZ-AVI 组患者采用 CAZ-AVI 或 CAZ-AVI 联合甲硝唑治疗方案,对照组患者采用其他常规抗菌治疗方案。
- 1.1.4 结局指标:结局指标为药物临床治愈率。临床治愈的定义为患者感染的体征和症状完全缓解或者显著改善,不需要进一步抗菌治疗。
- 1.1.5 排除标准:非人群研究,如动物实验、细胞实验相关研究;队列研究等非 RCT 研究;综述性文献或会议论文;评论性文献;干预人群或者使用的干预措施不符合本研究的纳入标准;文献的结局指标不明确或者不符合纳入要求的文献;采用非英文或者非中文的文献;指南等类型不符合的文献。涉及以上任意一条均可以排除该文献。

1.2 文献检索策略

采用计算机检索方式,系统搜查 PubMed、Embase、the Cochrane Library 和 Web of Science 等英文数据库,以及中国知网、万方数据库和维普数据库等中文数据库,筛选有关 CAZ-AVI 治疗 PA 感染患者的 RCT 研究。同时检索相关系统综述的文献研究。为了补充获取其他相关文献,手动搜查可能纳入引用的参考文献。中文检索词为“头孢他啶-阿维巴坦”和“铜绿假单胞菌”;英文主题词为“ceftazidime/avibactam”和“*Pseudomonas aeruginosa* (PA)” ;为了最大限度地增加所发现的论文数量,同时使用 MeSH 和自由文本术语进行检索。检索时限为建库至 2023 年 1 月。

1.3 文献筛选和资料提取

使用 Endnote X9 软件进行计算机去重,结合手动去重,按照制定的研究纳入、排除标准筛选文献。将从不同的数据库中搜查得到的研究文献筛选合并,建立新的文献数据库,下载全文阅读筛选。2 名研究者独立进行文献筛选和资料提取,并且交叉核对。对于存在分歧意见的地方,采用讨论或与第三方协商的方式解决意见差异。对于研究中不确定的但对本次 Meta 分析必要的信息,通过电话联系、邮件等方式向原始研究的作者获取。2 名作者独立审查和评估被认为相关研究的文献标题、摘要和全文。

研究者独立回顾纳入文献的内容,提取相关资料:(1) RCT 研究的基本信息,包括纳入研究的题目、该文献发表的年份、第一作者;(2) 干预对象的基本特征信息、研究对象的数量和干预措施;(3) 纳入研究的偏倚风险,评估偏倚风险评价的关键要素;(4) 纳入研究的结局指标,即临床治愈率;(5) 最终纳入患者的数据。

1.4 文献质量评价

由 2 名研究者独立采用 Cochrane 系统评价手册对偏倚风险进行评估。偏倚风险的具体条目包括随机序列的产生、分配隐藏、所有研究参与者和人员采用盲法、结果评估的盲法、结果数据不完整、选择性报告以及其他偏倚。根据偏倚结果的不同,分为“高风险”“未知风险”和“低风险”3 种不同的风险等级。“高风险”偏倚指研究采用的随机方法不对或未使用隐藏分组;“未知风险”偏倚指研究中未描述或者描述不详;“低风险”偏倚指研究采用的随机方法正确,适当地运用盲法。2 名研究者回顾研究的全文,评估风险偏倚,遇到分歧时,通过讨论解决或咨询第三方意见。

1.5 统计学方法

使用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。本研究纳入的二分类变量以相对危险度 (RR) 为分析统计量,并且采用 95% CI 评价药物的疗效。采用 I^2 评估 RCT 之间的异质性,如果 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.05$,认为纳入的研究之间异质性较小,选择固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则认为纳入的研究之间异质性较大,选择随机效应模型进行 Meta 分析,同时对纳入文献的异质性来源加以分析。通过排除每项研究来进行敏感性分析,以调查结果的可信度。绘制漏斗图,以便直观地评估文献的发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

研究者通过初步检索策略,从数据库中得到 3 568 篇文献,去除重复文献 668 篇;人工阅读剩余文献的题名和摘要,去除与本研究纳入标准不符的文献 1 435 篇;排除结局指标不明确或者结局指标与研究内容不符合的文献、指南、综述、系统评价及 Meta 分析或者指南共识 1 351 篇,初步筛选得到可能符合纳入标准的 15 篇文献;进一步阅读全文,排除其中存在数据重复的文献或结局指标各不相同的文献 10 篇,最终纳入 5 篇文献^[5-9],见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 5 项 RCT 共涉及 217 例 PA 感染患者,其中 CAZ-AVI 治疗组患者 115 例,常规治疗的对照组患者 102 例。

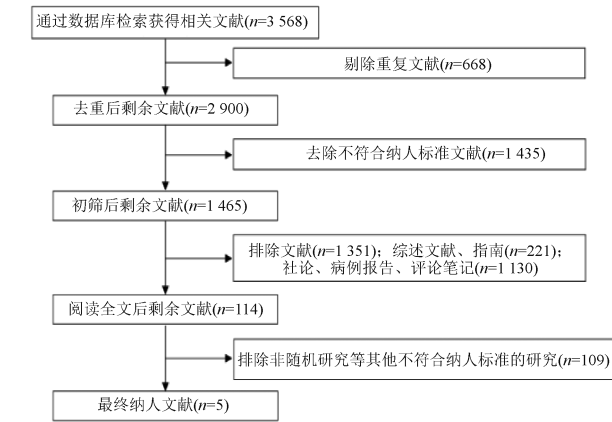


图 1 文献筛选流程
Fig 1 Literature screening process

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	病例数		国家/地区	中位年龄(范围)/岁	干预措施		临床治愈/%(n/N)	
	CAZ-AVI 组	对照组			CAZ-AVI 组	对照组	CAZ-AVI 组	对照组
Carmeli 等(2016 年) ^[5]	15	6	不同国家	—	CAZ-AVI	BAT	86.7(13/15)	100.0(6/6)
Mazuski 等(2016 年) ^[6]	32	36	不同国家	50.0(18~90)	CAZ-AVI 联合甲硝唑	美罗培南	90.6(29/32)	94.4(34/36)
Mazuski 等(2021 年) ^[7]	15	11	—	—	CAZ-AVI	BAT	73.3(11/15)	81.8(9/11)
Qin 等(2017 年) ^[8]	11	14	中国、韩国和越南	48.5(18~90)	CAZ-AVI 联合甲硝唑	美罗培南	100.0(11/11)	85.7(12/14)
Torres 等(2018 年) ^[9]	42	35	不同国家	62.0(18~90)	CAZ-AVI	美罗培南	64.3(27/42)	77.1(27/35)

注:“—”表示不清楚;“BAT”表示最佳可用疗法。

Note:“—” indicates that it is unclear; “BAT” represents the best available therapy.

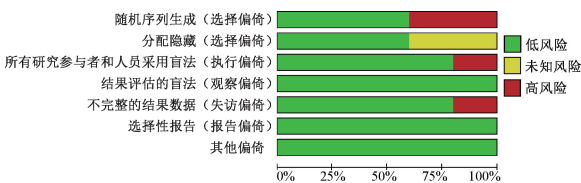


图 2 纳入研究的偏倚风险汇总图

Fig 2 Summary chart of risk of bias of included literature

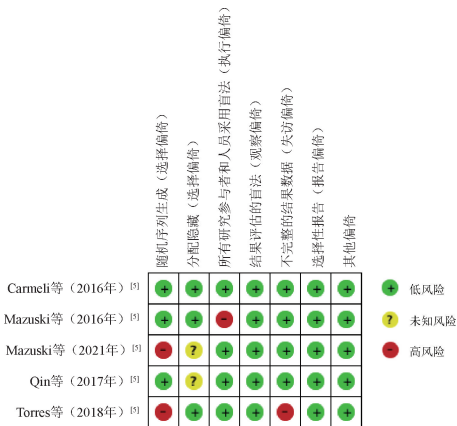


图 3 纳入研究的偏倚风险比例图

Fig 3 Ratio chart of risk of bias of included literature

影响,所得结果表明,RR 值的统计学合并结果是可信的。对纳入的研究绘制漏斗图,虽然发表偏倚并不明显,但研究数量少,因此不能排除发表偏倚,见图 5。

3 讨论

本次 Meta 分析共纳入了 5 项 RCT 研究,包括 217 例患者,

纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入文献的偏倚风险评估

纳入的 5 项研究均为 RCT,仅 1 项研究^[9]提到了具体的随机方法,其余都为计算机采用随机分配的方式;由于不同治疗药物方案的给药频次和给药途径不同,有 3 项研究^[6,8-9]为双盲研究,其余为开放性研究;所纳入的研究数据较完整。纳入研究的偏倚风险评价见图 2—3。

2.4 临床治愈率的 Meta 分析结果

异质性检验结果显示,纳入的各研究间异质性较小($P = 0.48, I^2 = 0\%$),选择分析类型为固定效应模型。Meta 分析结果显示,CAZ-AVI 组与对照组患者临床治愈率的差异无统计学意义($RR = 0.93, 95\% CI = 0.83 \sim 1.05, P = 0.23$),见图 4。

2.5 敏感性分析和发表偏倚评估

通过逐个剔除文献,评估纳入的每项研究对合并 RR 值的

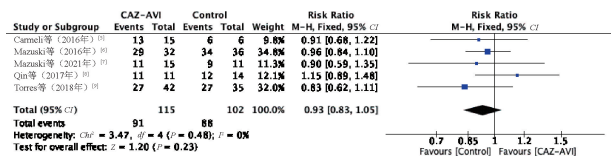


图 4 两组 PA 感染患者临床治愈率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of total effective rate in PA patients between two groups

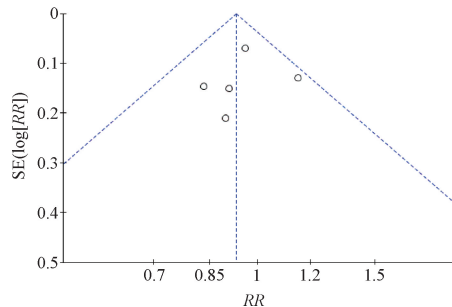


图 5 文献发表偏倚漏斗图

Fig 5 Funnel plot of literature publication bias

分析结果支持 CAZ-AVI 在治疗 PA 感染方面与其他治疗方案相当的观点。

PA 是一种机会性革兰阴性菌,是引起尿路感染、腹腔感染、医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎等复杂感染的常见病因,通常危及患者生命,但又难以治疗^[10]。除了内在耐药性高以外,PA 还可以通过多种机制获得耐药性^[11]。随着耐药性的累积,CRPA、MDR-PA 的流行率不断升高,成为全球的公共威胁。在缺乏有效治疗方案的情况下,PA 感染与疾病负担和死亡率升高有关。由此,CAZ-AVI 等对革兰阴性菌具有活性的新

型β-内酰胺类抗菌药物相继问世。

CAZ-AVI 是一种新型头孢菌素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂,阿维巴坦 (AVI) 可以通过抑制 PA 中的大多数丝氨酸依赖性β-内酰胺酶恢复头孢他啶 (CAZ) 对耐药菌的活性,因此,CAZ-AVI 可作为 PA 感染的一种宝贵的治疗选择^[12]。CAZ 的药动学已被很好地表征,静脉内或肌内给药后的分布容积通常为 15~20 L,可渗透至各种组织和体液中,包括胸腔积液、腹膜等^[13]。也有研究结果表明,CAZ 在肺组织中的渗透率仅为血浆的 (20.6±8.9)%^[14]。与之相似,根据临床和动物模型数据,CAZ-AVI 在上皮细胞衬液中的暴露量约为血浆药物浓度的 30%^[15]。然而,Torres 等^[9]对医院获得性肺炎患者的研究中,并未发现 CAZ-AVI 在治疗肺炎方面劣于美罗培南。检索文献未发现更多 CAZ-AVI 治疗由 PA 引起的肺部感染的临床研究,需要有更多研究来关注这一问题。

在纳入的研究中,绝大多数的对照药物为美罗培南。笔者发现,目前发表的文献普遍认为 CAZ-AVI 在治疗肠杆菌感染方面与碳青霉烯类抗菌药物具有相当的疗效^[16-18],与本研究观点一致。但与上述文献不同的是,本研究将感染类型限制为 PA 感染。国际最佳耐药性监测网络 (INFORM) 通过测定来自亚太地区国家、拉丁美洲国家和美国的肠杆菌和 PA 临床分离株的活性,发现与肠杆菌相比,PA 也对 CAZ-AVI 具有高敏感性^[19-21]。综上,现有证据和本研究结论均支持 CAZ-AVI 用于治疗 PA 感染患者。值得注意的是,根据现有数据,PA 对新型药物的耐药性方面,最令人担忧的似乎是 CAZ-AVI^[3];甚至有文献报告了经 CAZ-AVI 治疗后 PA 获得耐药性或最小抑菌浓度增加的病例^[22-23]。考虑上述因素,为防止 PA 获得耐药性从而减少药物的可选择性,是否应该将 CAZ-AVI 作为治疗 PA 感染的首选还需进一步评估。

本研究仍具有一定的局限性:纳入的文献数量较少,总体样本量有限;方法学质量方面,由于给药方案不同,无法实现分配隐藏和双盲,故有 2 项研究为随机开放性研究;纳入的人群在年龄、种族等方面存在一定的临床异质性,可能会影响结果的稳定性;缺少报告 PA 感染患者使用 CAZ-AVI 发生不良反应的研究,故其安全性还有待探讨。

总之,关于 PA 感染,CAZ-AVI 在临床上与其他治疗方案同样有效。目前尚未有 CAZ-AVI 治疗 PA 感染的 Meta 分析,本研究填补了这一方面的空白,为 CAZ-AVI 应用于 PA 感染相关疾病提供了循证依据,今后仍需要开展更多、更大规模的研究来进一步证实。

参考文献

[1] DIEKEMA D J, HSUEH P R, MENDES R E, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program[J]. Antimicrob Agents Chemo-ther, 2019, 63(7): e00355-19.

[2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识(2022 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(8): 739-752.

[3] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing *Enterobacterales*

(ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudo-monas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*)[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(2): 187-212.

[4] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine)[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(4): 521-547.

[5] CARMELI Y, ARMSTRONG J, LAUD P J, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(6): 661-673.

[6] MAZUSKI J E, GASINK L B, ARMSTRONG J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(11): 1380-1389.

[7] MAZUSKI J E, WAGENLEHNER F, TORRES A, et al. Clinical and microbiological outcomes of ceftazidime-avibactam treatment in adults with gram-negative bacteremia: a subset analysis from the phase 3 clinical trial program[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(4): 2399-2414.

[8] QIN X Y, TRAN B G, KIM M J, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(5): 579-588.

[9] TORRES A, ZHONG N S, PACHL J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 285-295.

[10] REYNOLDS D, KOLLEF M. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update[J]. Drugs, 2021, 81(18): 2117-2131.

[11] BOTELHO J, GROSSO F, PEIXE L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*-mechanisms, epidemiology and evolution [J]. Drug Resist Updat, 2019, 44: 100640.

[12] NICHOLS W W, BRADFORD P A, LAHIRI S D, et al. The primary pharmacology of ceftazidime/avibactam: *in vitro* tran-slational biology[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(9): 2321-2340.

[13] RICHARDS D M, BROGDEN R N. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use[J]. Drugs, 1985, 29(2): 105-161.

[14] BOSELLI E, BREILH D, RIMMELÉ T, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(5): 989-991.

[15] FALCONE M, VIALE P, TISEO G, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of avibactam + ceftazidime for the treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(3): 331-340.

[16] STERNBACH N, LEIBOVICI WEISSMAN Y, AVNI T, et al. Efficacy

and safety of ceftazidime/avibactam; a systematic review and meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(8): 2021-2029.

[17] ZHONG H, ZHAO X Y, ZHANG Z L, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(4): 443-450.

[18] CHE H Y, WANG R, WANG J, et al. Ceftazidime/avibactam versus carbapenems for the treatment of infections caused by *Enterobacteriaceae*: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(6): 809-813.

[19] KARLOWSKY J A, KAZMIERCZAK K M, BOUCHILLON S K, et al. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Asia-Pacific countries: results from the INFORM global surveillance program, 2012 to 2015[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(7): e02569-17.

[20] KARLOWSKY J A, KAZMIERCZAK K M, BOUCHILLON S K, et al. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* collected in latin american countries; results from the INFORM global surveillance program, 2012 to 2015[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(4): e01814-18.

[21] SADER H S, CASTANHEIRA M, DUNCAN L R, et al. Antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from United States medical centers stratified by infection type: results from the international network for optimal resistance monitoring (INFORM) surveillance program, 2015-2016 [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 92(1): 69-74.

[22] GARCÍA P, BRITO B, ALCALDE-RICO M, et al. Acquisition of resistance to ceftazidime-avibactam during infection treatment in *Pseudomonas aeruginosa* through D179Y mutation in one of two blaKPC-2 gene copies without losing carbapenem resistance [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 981792.

[23] FRAILE-RIBOT P A, FERNÁNDEZ J, GOMIS-FONT M A, et al. *In vivo* evolution of GES β -lactamases driven by ceftazidime/avibactam treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(9): e0098621.

(收稿日期:2023-02-17 修回日期:2023-05-12)

(上接第 1108 页)

结合治疗肝郁肾虚型排卵障碍性不孕提供更科学、客观、可靠的临床依据。

参考文献

- [1] 王英浩, 李丽, 袁自水, 等. 中医外治法治疗不孕症研究进展 [J]. 陕西中医, 2020, 41(7): 1006-1008.
- [2] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018; 361.
- [3] 章辉. 排卵障碍性不孕症中医临床证候分布规律的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [4] 刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011; 100.
- [5] 于文瀚, 陈晓娟, 吕秋波, 等. 柴胡疏肝汤加减治疗肝郁肾虚型排卵障碍性不孕症的临床研究 [J]. 中国保健营养, 2021, 31(20): 230.
- [6] 付晓君. 德生丹治疗肾虚肝郁型小卵泡排卵不孕症患者临床观察 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [7] 卢艺. 归肾丸合逍遥散联合克罗米酚对肾虚肝郁型 PCOS 排卵障碍性不孕的临床研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [8] 孙玉香, 邓春艳. 五子衍宗丸合逍遥散治疗排卵障碍性不孕症的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(22): 14-15.
- [9] 张晓金, 袁爱英, 赵敏, 等. 从肝肾论治无排卵性不孕症 44 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2008, 49(8): 704-706.
- [10] 张爱华, 赵嘉梅, 张俊萍, 等. 柴胡疏肝汤加减治疗肝郁肾虚型排卵障碍性不孕症的临床研究 [J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2174-2177.
- [11] 李健萍. 补肾调肝汤治疗排卵障碍性不孕的疗效及对患者卵泡和子宫内膜生长发育和血液流变学的影响 [J]. 当代医学, 2020, 26(34): 99-101.
- [12] 李桂晓. 疏肝补肾活血化瘀方联合氯米芬治疗排卵障碍性不孕的效果 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(4): 705-706.
- [13] 王针织, 杨文, 蔡勤华, 等. 调补肝肾方联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征并发不孕症临床观察 [J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(5): 21-25.
- [14] 田中环. 温肾调肝汤配合克罗米芬治疗肾虚肝郁型排卵障碍性不孕症的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [15] 程桂芳. 疏肝补肾方治疗排卵障碍性不孕症 52 例 [J]. 河南中医, 2017, 37(1): 130-132.
- [16] 董淑一, 嵇召远, 迟俊霞. 补肾疏肝汤联合氯米芬治疗排卵障碍性不孕症的临床观察 [J]. 中华养生保健, 2020, 38(11): 149-151.
- [17] 闫月琴. 疏肝补肾活血化瘀方对排卵障碍性不孕患者疗效的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(3): 41-43.
- [18] 陶海红. 疏肝补肾活血化瘀方对排卵障碍性不孕患者治疗效果及妊娠率的影响 [J]. 首都食品与医药, 2020, 27(10): 196.
- [19] 赵洁, 褚玉霞. 褚玉霞治疗多囊卵巢综合征致不孕症经验 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(24): 25-26.
- [20] (唐) 王冰撰. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963; 4.
- [21] (清) 傅山. 傅青主女科 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019; 34.
- [22] 魏满霞, 李喆, 刘畅, 等. 韩延华教授益肾调肝汤治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(2): 307-308.
- [23] 卜晓玲, 李艳红, 夏文艳, 等. 中医药治疗对子宫内膜容受性的改善 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(7): 625-626.
- [24] 张晓春. 疏肝活血法促排卵作用机制探讨 [J]. 陕西中医, 2002, 23(5): 424-425.
- [25] 林秀英, 付建华, 芦小单, 等. 影响克罗米芬促排卵疗效的相关因素 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(26): 4302-4303.
- [26] QUAA S A M, LEGRO R S. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(1): 21-33.
- [27] 杨一华, 黄国宁, 孙海翔, 等. 不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识 [J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(9): 984-992.
- (收稿日期:2023-02-01 修回日期:2023-04-18)