

我国围手术期应激性溃疡预防用药现状调查[△]

李哲*, 李丹丹, 温爱萍, 沈素[#] (首都医科大学附属北京友谊医院西药剂科, 北京 100050)

中图分类号 R975⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0232-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.025

摘要 目的:考察我国围手术期应激性溃疡预防用药的相关情况。方法:检索中国知网、万方数据库、维普数据库和中国生物医学文献数据库中涉及围手术期预防应激性溃疡情况调查的临床研究,检索时间为不同期刊的创刊时间至2020年12月3日,阅读全文,对纳入的研究进行相关资料提取和统计分析。结果:共纳入36项研究,涉及22 624例外科患者,其中进行应激性溃疡预防用药的患者共17 865例。18项研究考察了应激性溃疡预防用药率,其中应激性溃疡预防用药率为49.29%(4 539/9 208);29项研究评价了应激性溃疡预防用药是否符合相关指征,无指征预防用药率为51.90%(6 758/13 020);19项研究评价了应激性溃疡预防用药的合理性,不合理用药率为72.68%(8 329/11 460)。结论:我国围手术期预防应激性溃疡存在大量过度预防用药的情况,并且存在用药不合理现象。

关键词 应激性溃疡;围手术期;质子泵抑制剂;H₂受体拮抗剂

Investigation on Current Status of Prophylactic Medication for Stress Ulcer During Perioperative Period in China[△]

LI Zhe, LI Dandan, WEN Aiping, SHEN Su (Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the relevant situation of prophylactic medication of stress ulcer during perioperative period in China. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP database and CBM were retrieved to collect the clinical studies related to prophylactic medication for stress ulcer during perioperative period. The retrieval time was from the establishment of different journals to Dec. 3rd, 2020. The relevant information was extracted and statistically analyzed for the included studies after reading the full text. **RESULTS:** A total of 36 studies were enrolled, including 22 624 surgical patients, of which totally 17 865 patients underwent stress ulcer prophylaxis. The rate of prophylactic medication for stress ulcer was 49.29% (4 539/9 208) in 18 studies. Twenty-nine studies evaluated stress ulcer prophylaxis for relevant indications, with an unindicated prophylaxis rate of 51.90% (6 758/13 020). Nineteen studies evaluated the rationality of prophylactic medication for stress ulcer, and the irrational medication rate was 72.68% (8 329/11 460). **CONCLUSIONS:** There is a large amount of over-prophylaxis in the prevention of stress ulcers in the perioperative period in China, with irrational drug use phenomenon.

KEYWORDS Stress ulcer; Perioperative period; Proton pump inhibitor; H₂ receptor antagonist

应激性溃疡(stress ulcer, SU)指机体在严重创伤、复杂手术和危重疾病等严重应激状态下发生的急性消化道黏膜糜烂、溃疡和出血等病变,严重者可导致消化道穿孔,使患者全身状况进一步恶化^[1]。应激性溃疡出血是SU的典型并发症之一,其可能发展为大出血和穿孔,最终导致患者病死率升高及住院日延长,临床上通常给予H₂受体拮抗剂(H₂RA)、质子

泵抑制剂(PPI)、抗酸药或胃黏膜保护剂进行预防^[2-3]。研究表明,不同人群应激性溃疡出血的发生率不同,如颅脑外伤患者应激性溃疡出血发生率可达44.1%^[4],重症患者应激性溃疡出血发生率波动于0.6%~6.8%^[5],而膝关节或髋关节置换术患者应激性溃疡出血发生率<1%^[6-7]。然而在临床中,多数患者都进行了SU预防用药,且多以围手术期患者为主,其中存在明显的不合理应用情况。Bez等^[8]的研究中,54%的普外科患者均应用了PPI预防SU,其中,79%的患者没有危险因素。我国也普遍应用PPI预防SU,某三级甲等医院的研究中,普外科患者PPI使用率为46.2%,其中预防性使用率为83.3%^[9]。在这些研究中,相当一部分患者是不需要进行SU

[△] 基金项目:北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心专项经费资助项目(No. XXZ06)

* 主管药师。研究方向:临床药理学。E-mail: lizhe19900701@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:药事管理。E-mail: sushen@ccmu.edu.cn

预防用药的,有时甚至是不恰当的,过度的抑酸治疗不仅会增加患者的医疗负担,并且会增加药物的不良反应^[10]。本研究拟通过系统检索国内相关文献,归纳和总结国内围手术期 SU 预防用药现状,为合理预防用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)纳入标准:涉及围手术期预防 SU 情况调查的临床研究。(2)排除标准:①以少量病例(≤20 例)为研究对象病例分析;②仅针对预防 SU 的疗效及安全性进行分析的研究;③数据不完整而无法利用的研究。

1.2 文献检索策略

以“手术”“外科”“应激性溃疡”“应激性胃黏膜病变”“质子泵抑制剂”“PPI”和“H₂”等检索词,检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM);检索时间为不同期刊的创刊时间至 2020 年 12 月 3 日。检索完成后,筛选文献综述、硕士和博士学位论文、科普和报刊类文章。

1.3 文献筛选与资料提取

依据纳入与排除标准,首先对检索到的文献题目和摘要进行阅读,筛选出可能符合纳入标准的研究,然后下载并阅读全文,以明确是否纳入。对明确纳入的研究进行相关资料提取,包括研究单位、发表年份、研究对象、纳入病例数、预防 SU 病例数和不合理率等。文献筛选和资料提取过程均由 2 名研究人员共同完成,如遇到意见分歧,通过讨论决定是否纳入。

1.4 数据分析

文献筛选工作使用 EndNote X9 软件,相关资料提取录入及统计分析使用 Excel 2016 软件。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入文献的基本特征

通过系统检索和阅读相关文献,共获得文献 892 篇。通过文献筛选,共 36 篇文献^[9-44]符合预定的纳入与排除标准。文献筛选流程见图 1;纳入的队列研究和病例对照研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的数据分析

36 项研究共纳入 22 624 例外科患者,进行 SU 预防用药的患者共 17 865 例。其中,18 项研究仅纳入了使用 PPI 或 H₂ 受体拮抗剂的外科患者,故均进行了 SU 预防用药;剩余 18 项研究共纳入 9 208 例患者,其中进行 SU 预防用药的患者共 4 539 例,预防用药率为 49.29%。29 项研究评价了 SU 预防用药是否符合相关指征,无指征预防用药率为 51.90%。19 项研究评价了 SU 预防用药的合理性,不合理用药率为 72.68%,见表 2。汇总 29 项考察有无指征预防用药的研究,摘录每项研究中涉及的 SU 预防用药指征因素及文献数量,见表 3。

3 讨论

本次调查共纳入 36 项研究,单位多为我国各地的三级医院,涉及围手术期患者共 22 624 例,且经过双人筛选,具有较好的可比性。本研究考察了我国围手术期 SU 预防用药率、无指征用药率和不合理用药率。

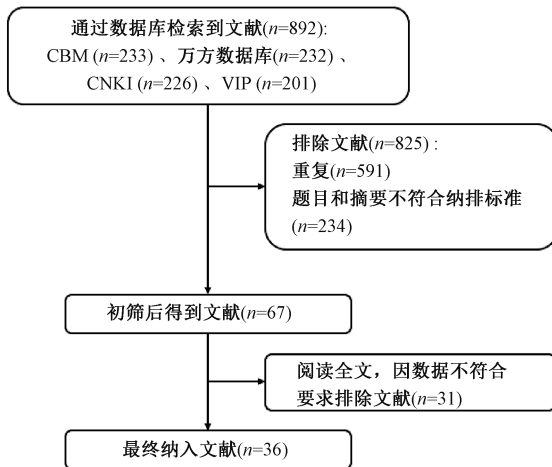


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

预防 SU 的各类指南和共识多以重症患者为主,对于非重症患者是否应该进行 SU 预防以及如何实施,过往并没有达成一致的意见^[45]。一项纳入 75 723 例非重症患者的研究中发现,SU 风险评估为“低”和“低-中”的患者,采取、不采取预防措施的应激性溃疡出血发生率相近;SU 风险评估为“中-高”的患者中,采取、不采取预防措施的应激性溃疡出血发生率分别为 0.53%、1.16%;SU 风险评估为“高”的患者中,采取、不采取预防措施的应激性溃疡出血发生率分别为 1.14%、3.24%;但是,SU 风险评估为“低”和“低-中”的患者占总病例数的 87.3%,因此,非重症患者进行 SU 预防用药的可获益人群仅占 12.7%^[46]。但是根据本研究的统计结果,我国围手术期 SU 预防用药率达 49.29%,说明存在大量过度预防用药的情况。

在判断是否有 SU 预防用药指征方面,涉及的 29 项研究中,有 23 项研究说明了判断标准,标准多参照《应激性黏膜病变预防与治疗——中国普通外科专家共识(2015)》《应激性溃疡防治专家建议(2018 版)》和《基于循证的静脉用质子泵抑制剂预防应激性溃疡的合理性评价标准的建立》等。上述 23 项研究中,部分因素具有一致性,如机械通气、休克和持续低血压均纳入了预防指征中,但有 15 项因素未被超过 1/2 的研究(12 项)纳入,说明我国围手术期 SU 预防用药指征的差异性较大,且部分医院的判断标准并非针对手术患者。因此,对于围手术期预防应激性溃疡出血,应严格限制其指征,避免药物滥用,且需要针对围手术期 SU 预防用药指征开展进一步研究。

19 项研究进行了预防用药是否合理的判断,用药不合理的主要原因有无指征用药、超量用药、超频次用药、给药时间不合理和疗程不适宜等。经统计汇总,纳入研究的围手术期 SU 预防用药不合理率达 72.68%。

本研究中提到的围手术期 SU 预防用药过度、不合理率高等问题有望得到解决。2020 年 12 月 11 日,国家卫生健康委办公厅印发《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020 年版)》,

表 1 纳入的队列研究和病例对照研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of the included cohort and case-control studies

序号	文献	医院级别	纳入科室/手术类别	病例数
1	余资等(2017年) ^[9]	三级甲等	普通外科	511
2	徐中良等(2014年) ^[10]	三级甲等	Ⅱ、Ⅲ类切口手术	1 745
3	丁洁(2019年) ^[11]	三级甲等	肝胆外科	200
4	陈华玲等(2016年) ^[12]	三级甲等	肝胆外科	933
5	薛冬梅等(2019年) ^[13]	三级	普通外科	451
6	欧微(2013年) ^[14]	三级甲等	普外科、肝胆外科、血管外科、神经外科、骨科和泌尿外科	900
7	古云等(2015年) ^[15]	三级甲等	普外科、胸外科、烧伤外科、骨外科、神经外科、眼科、耳鼻喉科、泌尿外科和妇产科	1 320
8	朱丽萍等(2013年) ^[16]	三级甲等	急诊外科、肿瘤外科、胃肠外科、骨科和重症	250
9	唐景财(2017年) ^[17]	三级	骨伤外科、脊柱骨科、普外科、神经外科、泌尿外科和心胸外科	600
10	江书正等(2018年) ^[18]	三级甲等	外科、普外科、骨科、泌尿外科和妇产科	455
11	黄兰兰(2019年) ^[19]	三级	所有外科	420
12	陈婧等(2019年) ^[20]	三级甲等	普外科、肝胆外科、骨科、耳鼻喉科、神经外科、泌尿外科、颌面外科、心胸外科、烧伤科和肛肠科	2 633
13	阳丽梅等(2013年) ^[21]	三级甲等	心血管外科	229
14	游家飞等(2015年) ^[22]	二级甲等	普外科、肝胆外科、骨科、泌尿外科、神经外科和妇科	209
15	贺沙沙等(2016年) ^[23]	三级甲等	外科、骨科和肛肠科	300
16	楚建杰等(2018年) ^[24]	三级甲等	妇科手术	970
17	邱卫璠等(2019年) ^[25]	三级甲等	所有外科	600
18	王露露等(2019年) ^[26]	三级甲等	口腔手术	742
19	杨亚蕾等(2019年) ^[27]	三级甲等	所有外科	150
20	张婷婷等(2018年) ^[28]	三级甲等	骨外科、肝胆外科、胃肠外科、泌尿外科、神经外科、心外科、乳腺外科和胸外科	251
21	张燕(2014年) ^[29]	三级乙等	普外科、骨科、妇产科、泌外科、口腔科、胸外科和心内科	500
22	董玉华等(2015年) ^[30]	二级甲等	尿外科、骨科、普外科、妇产科、耳鼻喉科和神经外科	474
23	方琼艳等(2019年) ^[31]	三级甲等	胃肠外科、肝胆外科、骨科、泌尿外科、神经外科、肛肠外科、妇科、胸心外科、耳鼻咽喉科和肿瘤外科	614
24	张振财等(2017年) ^[32]	三级甲等	所有外科	190
25	李莲等(2018年) ^[33]	三级	所有外科	87
26	曾秀琴等(2017年) ^[34]	三级甲等	所有外科	662
27	高杏等(2019年) ^[35]	三级甲等	甲状腺、乳腺手术	475
28	马志会等(2018年) ^[36]	三级甲等	所有外科	522
29	周玉萍(2019年) ^[37]	二级甲等	所有外科	1 975
30	黄瑾等(2013年) ^[38]	二级甲等	骨科	265
31	阮振寰等(2015年) ^[39]	三级甲等	骨科	1 140
32	李泓(2016年) ^[40]	三级甲等	所有外科	600
33	付琳(2014年) ^[41]	三级甲等	普外科	162
34	郝丽云(2014年) ^[42]	三级乙等	骨科	219
35	杨静等(2015年) ^[43]	三级甲等	妇科、肛肠科、骨伤科、泌尿外科、脑外科、普外科、乳腺外科、胸外科和肿瘤外科	550
36	武鹏等(2017年) ^[44]	二级甲等	所有外科	320

表 2 纳入研究的分类数据

Tab 2 Categorical data for included literature

类别	文献数量/篇	A组/例	B组/例	(A/B)/%
全部研究(A组:预防用药病例数;B组:该组全部病例数)	36	17 865	22 624	78.96
非仅针对预防人群的研究(A组:预防用药病例数;B组:该组全部病例数)	18	4 539	9 208	49.29
考察有无指征用药的研究(A组:无指征用药病例数;B组:该组全部病例数)	29	6 758	13 020	51.90
考察是否合理用药的研究(A组:不合理用药病例数;B组:该组全部病例数)	19	8 329	11 460	72.68

进一步规范了PPI的临床应用。其中,对于拟进行重大手术或兼具危险因素的患者制定了风险评估表,满足条件的患者可在术前口服或静脉应用抑酸药(PPI或H₂RA)以提高胃内pH,预防SU的发生。该指导原则中的危险因素为14项严重危险因素以及4项潜在危险因素,且上述18项危险因素

均在既往研究的预防用药指征(见表3)中有所体现,但其数量远小于表3中的30项预防用药指征,这进一步证实了既往围手术期存在过度的SU预防用药情况。

《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》虽然形成了规范,但是仍有许多问题需要在临床中具体分析。因此,

表3 SU 预防用药指征参考因素

Tab 3 Reference factors for indications of stress ulcer prophylaxis

项目	细则差异	文献数量/篇	合计/篇	项目	细则差异	文献数量/篇	合计/篇
机械通气	>48 h	18	23	急性肾功能或肝功能不全			13
	>3 d	4		心脑血管意外等			13
	无说明	1		急性呼吸窘迫综合征			11
休克或持续低血压			重症监护病房住院时间>1周			11	
大剂量使用糖皮质激素			隐性或显性出血	≥6 d	2	11	
各种困难、复杂手术	手术时间>3 h	4	21		≥3 d	9	
	手术时间>4 h	9		器官移植			10
	无说明	8		严重心理应激			9
脓毒症			使用抗凝药物			9	
凝血机制障碍			长期使用免疫抑制剂			8	
原有消化道溃疡或出血病史			重度黄疸			7	
严重创伤、多发伤			肠梗阻			4	
严重烧伤	烧伤面积>30%	4	17	胆道、胰腺手术			4
	烧伤面积>35%	6		男性			3
	无说明	7		胃内 pH 低			2
严重颅脑、颈脊髓外伤			贫血			2	
大剂量使用非甾体抗炎药			低蛋白血症			2	
多器官功能障碍综合征			长期禁食、禁水			2	
高龄	>65 岁	13	14				
	>60 岁	1					

在后续的执行方面,建议外科科室在预防应激性溃疡出血时,严格限制预防用药指征,同时注意用法与用量、给药时间和用药疗程等。有条件的医院可以组织临床药师对 SU 预防用药不合理现象进行干预,促进临床合理预防用药。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会. 应激性黏膜病变预防与治疗——中国普通外科专家共识(2015)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 728-730.
- [2] KRAG M, PERNER A, WETTERSLEV J, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(5): 833-845.
- [3] 李兆申. 重视应激性溃疡的规范化防治[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(22): 2637-2639.
- [4] LI Z M, WANG L X, JIANG L C, et al. Relationship between plasma cortisol levels and stress ulcer following acute and severe head injury[J]. Med Princ Pract, 2010, 19(1): 17-21.
- [5] COOK D J, GRIFFITH L E, WALTER S D, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients[J]. Crit Care, 2001, 5(6): 368-375.
- [6] BELSEY J D. Non-steroidal anti-inflammatory induced upper gastrointestinal event rates in patients awaiting joint replacement in the United Kingdom. An epidemiologically-based burden of disease model[J]. Curr Med Res Opin, 2003, 19(4): 306-312.
- [7] MADHUSUDHAN T R, RANGAN A, GREGG P J. Gastric protection and gastrointestinal bleeding with aspirin thromboprophylaxis in hip and knee joint replacements[J]. Ann R Coll Surg

Engl, 2008, 90(4): 332-335.

- [8] BEZ C, PERROTTET N, ZINGG T, et al. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department[J]. J Eval Clin Pract, 2013, 19(2): 374-378.
- [9] 余资, 邢建峰, 王思文, 等. 某三甲教学医院普通外科住院患者使用质子泵抑制剂预防应激性黏膜病变的调查分析[J]. 中南药学, 2017, 15(10): 1463-1466.
- [10] 徐中良, 李云川, 向萍. 1745 例 II、III 类切口手术患者使用 PPI 预防应激性溃疡的调查分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(24): 3212-3216.
- [11] 丁洁. 肝胆外科手术患者质子泵抑制剂用药情况评价[J]. 养生保健指南, 2019(35): 356.
- [12] 陈华玲, 朱贲贲, 马晓鹂. 某院肝胆外科手术患者质子泵抑制剂用药情况的分析[J]. 广东医学院学报, 2016, 34(1): 61-64.
- [13] 薛冬梅, 吕航, 刘霞, 等. 普外科围手术期预防性使用质子泵抑制剂情况分析及其合理性评价[J]. 世界临床药物, 2019, 40(7): 521-526.
- [14] 欧微. 外科病区注射用质子泵抑制剂使用合理性分析[J]. 长江大学学报(自科版)医学下旬刊, 2013, 10(6): 83-84, 90.
- [15] 古云, 李霞, 马坤. 外科病区注射用质子泵抑制剂应用情况分析[J]. 中国卫生产业, 2015, 12(8): 76-77.
- [16] 朱丽萍, 黄毅婷, 庄捷. 外科手术预防使用质子泵抑制剂的分析与评价[J]. 海峡药学, 2013, 25(11): 127-128.
- [17] 唐景财. 我院外科患者质子泵抑制剂临床应用的调查分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(8): 135-138.
- [18] 江书正, 刘春河, 张友智. 我院外科手术患者预防使用质子泵抑制剂的合理性分析[J]. 西南军医, 2018, 20(4): 463-466.

- [19] 黄兰兰. 我院外科手术质子泵抑制剂的使用情况和合理性评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(41): 162-163.
- [20] 陈婧, 王明, 尹东锋. 我院外科预防使用质子泵抑制剂的干预效果分析[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(6): 365-368.
- [21] 阳丽梅, 黄旭慧, 郑璇, 等. 心血管外科手术患者预防性应用质子泵抑制剂点评分析[C]//第十二届全国青年药师成材之路论坛. 福州, 2013-11-15, 2013: 563-571.
- [22] 游家飞, 丁雪兰. 209例手术患者围术期质子泵抑制剂应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(3): 326-329.
- [23] 贺沙沙, 包志忠, 石丽君. 300例手术患者质子泵抑制剂使用情况分析[C]//甘肃中医药大学附属医院第十二届学术年会论文集. 兰州, 2016-12-01, 2016: 91-94.
- [24] 楚建杰, 李韦韦, 王艳华, 等. 880例妇科手术患者应用质子泵抑制剂合理性分析[J]. 中国药师, 2018, 21(2): 260-263.
- [25] 邱玉璠, 赵辰, 张细红, 等. 2016年至2018年本院围术期质子泵抑制剂使用情况及合理性评价[J]. 当代医学, 2019, 25(24): 119-122.
- [26] 王露露, 吴萌萌, 刘燕, 等. 口腔医院268例围术期应用质子泵抑制剂的合理性点评[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(5): 386-388.
- [27] 杨亚蕾, 董平. 某医院围术期应用质子泵抑制剂合理性评价[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(13): 93-95.
- [28] 张婷婷, 陈琦, 白雪. 某院围术期质子泵抑制剂使用预防应激性溃疡的合理性评价[J]. 中国处方药, 2018, 16(6): 40-41.
- [29] 张燕. 围术期预防使用质子泵抑制剂的分析与评价[J]. 医药前沿, 2014(22): 22-23.
- [30] 董玉华, 张慕华, 陈嘉宁, 等. 围术期预防使用质子泵抑制剂合理性分析[J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(1): 96-98, 101.
- [31] 方琼艳, 林玳. 围术期质子泵抑制剂应用的合理性评价[J]. 中国基层医药, 2019, 26(1): 82-85.
- [32] 张振财, 郑超, 丁智红, 等. 围术期质子泵抑制剂预防使用合理性分析[J]. 中国药事, 2017, 31(2): 205-209.
- [33] 李莲, 刘秀坤. 围术期质子泵抑制剂预防性使用的合理性评价与分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(32): 97-99.
- [34] 曾秀琴, 杜柏荣, 谢希晖, 等. 围术期质子泵抑制剂预防应激性溃疡合理性评价与分析[J]. 中国药事, 2017, 31(1): 92-95.
- [35] 高杏, 刘玲, 何林林. 我院甲状腺、乳腺手术使用质子泵抑制剂合理性评价[J]. 北方药学, 2019, 16(9): 156-158.
- [36] 马志会, 赵静, 蔡超俊, 等. 我院围术期质子泵抑制剂使用情况调查及合理性评价[J]. 中国药房, 2018, 29(12): 1715-1717.
- [37] 周玉萍. 质子泵抑制剂在围术期应用的合理性分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(1): 122-123.
- [38] 黄瑾, 秦苑苑, 俞林龙. 265例骨科手术患者使用质子泵抑制剂抽样分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(10): 821-822.
- [39] 阮振寰, 张春玲, 蒋凯. 质子泵抑制剂预防骨科手术患者应激性溃疡用药调查[J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(9): 544-546, 550.
- [40] 李泓. 药学服务模式外科质子泵抑制剂合理使用效果分析[J]. 中国现代医生, 2016, 54(22): 94-96.
- [41] 付琳. 外科162例质子泵抑制剂合理用药分析[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(4): 879-880.
- [42] 郝丽云. 质子泵抑制剂在骨科围术期的使用情况分析[J]. 医药前沿, 2014, 4(21): 267-268.
- [43] 杨静, 张小萍. 南京中医药大学附属医院手术科室预防性应用注射用质子泵抑制剂的合理性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(12): 1651-1653.
- [44] 武鹏, 谢永杰. 围术期质子泵抑制剂预防应激性溃疡用药分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(23): 32-33.
- [45] 李丹丹, 刘怡, 任悦, 等. 应激性溃疡预防用药指征的相关文献分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(18): 2008-2012.
- [46] HERZIG S J, ROTHBERG M B, FEINBLOOM D B, et al. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients[J]. J Gen Intern Med, 2013, 28(5): 683-690.

(收稿日期:2021-04-09 修回日期:2021-06-29)

(上接第231页)

- [12] 崔崧, 冀志芹. 二仙汤二至丸合方对卵巢早衰患者血清激素的影响[J]. 中国社区医师, 2017, 33(25): 78, 80.
- [13] 方燕, 张丽琴, 赖双玲, 等. 二仙汤加减治疗卵巢功能早衰的临床疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(4): 506-507.
- [14] 乔伟. 二仙汤加减治疗卵巢早衰闭经的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2021, 37(6): 109-110.
- [15] 瞿湘梅. 二仙汤加减治疗卵巢早衰的临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2011.
- [16] 赵少华, 赵秀管. 二仙汤加味治疗卵巢早衰的临床观察[J]. 河北中医, 2009, 31(4): 518-519.
- [17] 张妙玉. 二仙汤配合二至丸治疗腹腔镜术后致卵巢早衰38例[J]. 中外女性健康(下半月), 2013(6): 47.
- [18] 曾活, 陈秋红. 二仙汤用于卵巢早衰患者症状及内分泌指标改善的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(3): 87-88.
- [19] 陆阳. 二仙汤治疗脾肾阳虚型卵巢早衰28例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(23): 133-134.
- [20] 吕晓琳, 艾浩. 二仙汤对卵巢早衰免疫指标影响的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9): 1811-1813.
- [21] 赵倩, 叶宸, 李文. 卵巢早衰的研究现状与进展[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(1): 59-64.
- [22] 刘霞, 周凡茹, 谈秀娟, 等. 从卵巢血管形成论活血法治疗卵巢早衰的机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4): 504-507.
- [23] 滕秀香, 李培培, 姚海洋, 等. 中药加减毓麟汤对卵巢早衰脾肾阳虚证中医证候的改善作用[J]. 中国医刊, 2016, 51(9): 107-110.
- [24] 杨蕾, 王继峰, 牛建昭, 等. 二仙汤及其拆方治疗卵巢早衰的实验研究进展[J]. 环球中医药, 2017, 10(5): 626-630.
- [25] 冒湘琳, 鲍伟倩, 赵丕文, 等. 二仙汤对卵巢早衰大鼠卵巢储备功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 771-773.
- [26] 赵笛, 赵丕文, 武虹波, 等. 二仙汤对顺铂所致大鼠卵巢早衰模型中卵巢颗粒细胞增殖及周期的影响[J]. 环球中医药, 2017, 10(2): 131-136.

(收稿日期:2021-06-26 修回日期:2021-07-20)