

某院地高辛血药浓度监测及其影响因素分析

黄景慧*, 赵妍, 杨志晖, 袁海龙, 张利利[#](空军特色医学中心药剂科, 北京 100142)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-0976-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.018

摘要 目的:探讨该院地高辛血药浓度(SDC)的影响因素。方法:基于系统查询方法,汇总2019年1月至2021年10月该院住院患者的SDC。采用回顾性研究方法,对使用地高辛治疗时进行治疗药物监测的住院患者的SDC、年龄、性别、肌酐清除率(CrCl)、血钾水平和联合用药情况等进行分析。结果:共纳入418例监测SDC的住院患者,平均SDC为(1.22±0.98)ng/mL;其中,171例患者(占40.91%)的SDC在正常范围内,200例患者(占47.85%)的SDC<0.50ng/mL,47例患者(占11.24%)的SDC>1.75ng/mL。患者性别、年龄、CrCl(<30mL/min)及联合应用大环内酯类抗菌药物对SDC有显著影响($P<0.05$)。结论:该院使用地高辛的患者中,仅约40%的患者SDC在有效治疗窗内,>45%的患者SDC低于最低有效治疗浓度,提示临床用药剂量较为保守。使用地高辛时,医师和临床药师应重点关注患者年龄、性别、CrCl以及与大环内酯类抗菌药物、排钾利尿剂等联合应用的情况,对SDC监测结果异常的患者及时调整用药剂量,提高临床治疗效果。

关键词 地高辛;治疗药物监测;年龄;性别;肌酐清除率;联合用药

Blood Concentration Monitoring of Digoxin in A Hospital and Its Influencing Factors

HUANG Jinghui, ZHAO Yan, YANG Zhihui, YUAN Hailong, ZHANG Lili (Dept. of Pharmacy, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the influencing factors of digoxin blood concentration (SDC) in the hospital. **METHODS:** Based on the system query method, the SDC of inpatients in the hospital from Jan. 2019 to Oct. 2021 were summarized. SDC, age, gender, creatinine clearance rate (CrCl), potassium level and drug combination of inpatients with therapeutic drug monitoring during digoxin treatment were statistically analyzed by retrospective study. **RESULTS:** A total of 418 inpatients monitored for SDC were included, and the average SDC was (1.22 ± 0.98) ng/mL; among them, 171 patients (40.91%) had SDC within the normal range, 200 patients (47.85%) had SDC < 0.50 ng/mL, and 47 patients (11.24%) had SDC > 1.75 ng/mL. Gender, age, CrCl (<30 mL/min) and combined application with macrolide antibiotics had significant effects on SDC ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Only about 40% of patients using digoxin in this hospital had SDCs within the effective therapeutic window, and >45% had SDCs below the minimum effective therapeutic concentration, indicating that the clinical dose is conservative. When using digoxin, clinicians and clinical pharmacists should pay attention to patients' age, gender, CrCl and combined application with macrolide antibiotics and potassium-removing diuretics, and timely adjust the dosage for patients with abnormal SDC monitoring results to improve the clinical treatment effect.

KEYWORDS Digoxin; Therapeutic drug monitoring; Age; Gender; Creatinine clearance; Drug combination

地高辛为治疗心力衰竭的经典药物,其通过抑制衰竭心肌细胞膜的钠钾ATP酶,促进钠钙交换,加强心肌收缩力;通过降低神经内分泌系统活性,发挥治疗心力衰竭的有益作用^[1]。对于心力衰竭伴心房颤动的患者,地高辛可以降低其窦房结自律性,减慢心室率,改善心力衰竭患者的临床症状和运动耐量^[2]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[3]中指出,对于应用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体阻断剂(ARB)/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI,如沙库巴曲缬沙坦钠)、β受体阻断剂和醛固酮受体拮抗剂,仍持续有症状的射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者,推荐使用地高辛治疗(IIa, B)。《2021年ESC急性慢性心

衰诊断与治疗指南》^[4]指南也提示,对于已使用ACEI(或ARNI)、β受体阻断剂和醛固酮受体拮抗剂治疗,仍有症状的窦性心律患者,可以考虑使用地高辛,以降低全因或心力衰竭住院的风险(IIb, B)。推荐的地高辛口服日剂量为0.125~0.25mg,其治疗窗较窄,治疗剂量接近中毒剂量^[5]。因此,应监测地高辛血药浓度(serum digoxin concentration, SDC),其有效治疗范围为0.50~1.75ng/mL,效果最大且毒性最小的最佳有效治疗范围为0.8~1.75ng/mL^[6-7]。SDC受多种因素影响,如年龄、给药剂量、肾功能、电解质(血钾)水平及联合用药等^[8-9]。本研究收集了我院SDC监测值,分析SDC的影响因素,为临床药师协助医师预防和治疗地高辛中毒、调整用药剂量提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集整理2019年1月至2021年10月我院规律服药

* 主管药师,博士。研究方向:心血管药理。E-mail: jinghui5326@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: lily206@163.com

并进行 SDC 监测的住院患者资料。通过查阅电子病历,对地高辛的临床使用情况进行回顾性统计分析,包括科室分布、用药剂量、性别、年龄、肾功能、血钾水平以及联合用药等。

1.2 SDC 检测方法

以连续服用地高辛>7 d 的患者为调查对象,在患者下一次服药前抽取静脉血 2~3 mL,样本静置于干燥管中待测。送检样本由我院药剂科血药浓度监测室进行测定。按照实验室药品血药浓度标准操作程序,利用荧光偏振免疫法严格进行样品浓度测定^[10]。试剂盒标准曲线质量浓度范围为 0.3~5.0 ng/mL。低质控范围为 0.75 ng/mL(0.50~0.95 ng/mL);中质控范围为 1.50 ng/mL(1.30~1.75 ng/mL);高质控范围为 3.50 ng/mL(3.15~3.85 ng/mL)。灵敏度为 0.2 ng/mL,SDC 有效治疗范围为 0.50~1.75 ng/mL^[7]。

表 1 监测 SDC 患者的科室分布 (n=418)

Tab 1 Distribution of department with SDC monitoring (n=418)

科室	病例数 (%)	SDC/(\bar{x}±s, ng/mL)	科室	病例数 (%)	SDC/(\bar{x}±s, ng/mL)
心血管内科病区	145 (34.69)	1.26±1.14	肿瘤内科病区	9 (2.15)	0.52±0.48
重症医学科病区	69 (16.51)	0.92±0.61	呼吸与危重症病区	9 (2.15)	1.37±0.78
急诊部病区	48 (11.48)	1.44±1.02	风湿肾内科病区	6 (1.44)	1.31±0.58
干部病房	41 (9.81)	1.52±1.56	血液科病区	6 (1.44)	0.93±0.58
呼吸与危重症医学病区	23 (5.50)	0.94±0.35	中医科病区	4 (0.96)	1.55±0.21
神经内科病区	18 (4.31)	0.78±0.20	消化内科病区	3 (0.72)	1.71±0.74
心脏中心 ICU 病区	16 (3.83)	1.07±0.73	儿科病区	1 (0.24)	1.87
心脏中心外科病区	10 (2.39)	1.13±0.51	感染内科病区	1 (0.24)	0.82
烧伤整形外科病区	9 (2.15)	0.82±0.13			

表 2 SDC 监测值<0.50 ng/mL 患者的科室分布 (n=200)

Tab 2 Distribution of department with SDC monitoring value <0.50 ng/mL (n=200)

科室	病例数 (%)	科室	病例数 (%)
心血管内科病区	66 (33.00)	肿瘤内科病区	8 (4.00)
重症医学科病区	45 (22.50)	心脏中心 ICU 病区	7 (3.50)
干部病房	21 (10.50)	心脏中心外科病区	5 (2.50)
急诊部病区	17 (8.50)	风湿肾内科病区	1 (0.50)
呼吸与危重症医学病区	14 (7.00)	血液科病区	1 (0.50)
神经内科病区	14 (7.00)	烧伤整形外科病区	1 (0.50)

表 3 SDC 监测值>1.75 ng/mL 患者的科室分布 (n=47)

Tab 3 Distribution of department with SDC monitoring value >1.75 ng/mL (n=47)

科室	病例数 (%)	科室	病例数 (%)
急诊部病区	13 (27.66)	消化内科病区	1 (2.13)
心血管内科病区	10 (21.28)	呼吸与危重症医学病区	1 (2.13)
干部病房	8 (17.02)	心脏中心外科病区	1 (2.13)
重症医学科病区	7 (14.89)	心脏中心 ICU 病区	1 (2.13)
呼吸与危重症病区	4 (8.51)	风湿肾内科病区	1 (2.13)

2.2 监测 SDC 患者的性别分布

418 例患者中,男性患者 264 例(占 63.16%),平均 SDC 为(1.01±0.87) ng/mL;女性患者 154 例(占 36.84%),平均 SDC 为(1.36±1.18) ng/mL;女性患者的平均 SDC 明显高于男性患者,差异有统计学意义($P=0.031<0.05$)。

2.3 监测 SDC 患者的年龄分布

将 418 例患者的年龄分为<60、60~<75、75~<90 和 ≥90 岁 4 个阶段,不同年龄段患者 SDC 监测值分布见表 4。75~<90 岁的使用地高辛的患者明显多于其他年龄段,而<60、≥90 岁的使用地高辛的患者较少;平均 SDC 随着年龄的增加而升高,不

1.3 统计学方法

调研数据利用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用单因素假设检验或 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 监测 SDC 患者的科室分布

本研究共纳入 418 例监测 SDC 的住院患者,覆盖 17 个科室,见表 1。患者的平均 SDC 为(1.22±0.98) ng/mL。其中,171 例患者(占 40.91%)的 SDC 在正常范围内,200 例患者(占 47.85%)的 SDC<0.50 ng/mL,47 例患者(占 11.24%)的 SDC>1.75 ng/mL;中毒报告 16 例(占 3.83%)。SDC 监测值<0.50 ng/mL 患者的科室分布见表 2;SDC 监测值>1.75 ng/mL 患者的科室分布见表 3。

表 4 不同年龄段患者 SDC 监测值分布 (n=418)

Tab 4 Distribution of SDC monitoring in patients of different ages (n=418)

年龄/岁	病例数 (%)	SDC/(\bar{x}±s, ng/mL)	SDC 范围/(ng/mL)		
			<0.5	0.5~1.75	>1.75
<60	38 (9.09)	0.87±0.46	23 (60.53)	13 (34.21)	2 (5.26)
60~<75	59 (14.11)	0.97±0.54	32 (54.24)	23 (38.98)	4 (6.78)
75~<90	281 (67.22)	1.22±1.09	127 (45.20)	124 (44.13)	30 (10.67)
≥90	40 (9.57)	1.71±1.24	18 (45.00)	11 (27.50)	11 (27.50)

同年龄段患者平均 SDC 的差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 监测 SDC 患者的用药剂量分布

418 例患者服用地高辛的日剂量为 0.062 5~0.25 mg。主要包括 3 种给药方式:0.062 5 mg,1 日 1 次,共 84 例(占 20.10%),平均 SDC 为(1.02±0.88) ng/mL;0.125 mg,1 日 1 次,共 292 例(占 69.86%),平均 SDC 为(1.24±0.97) ng/mL;0.25 mg,1 日 1 次,共 42 例(占 10.05%),平均 SDC 为(1.34±1.39) ng/mL。随着给药剂量增加,平均 SDC 未见明显升高,不同给药方式患者平均 SDC 的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 监测 SDC 患者的肾功能情况

根据肌酐清除率(CrCl),将 418 例服用地高辛的患者分为肾功能正常组(CrCl>80 mL/min,63 例,占 15.07%)、轻中度肾功能不全组(CrCl 为 30~80 mL/min,287 例,占 68.66%)和重度肾功能不全组(CrCl<30 mL/min,68 例,占 16.27%),其平均 SDC 分别为(0.74±0.97)、(1.36±0.34)和(1.99±0.82) ng/mL。提示随着 CrCl 逐渐降低,地高辛谷浓度平均值有升高趋势;与肾功能正常组患者比较,重度肾功能不全组的平均 SDC 明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$);肾功能正常组与轻中度肾功

能不全组患者的平均 SDC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 监测 SDC 患者的血钾水平

根据血清钾离子浓度,将 418 例患者分为低钾组(血清钾离子浓度 <3.5 mmol/L,25 例,占 5.98%)、正常组(血清钾离子浓度为 3.5~5.5 mmol/L,389 例,占 93.06%)和高钾组(血清钾离子浓度 >5.5 mmol/L,4 例,占 0.96%),其平均 SDC 分别为(1.06±0.71)、(1.25±1.02)和(0.88±1.06) ng/mL。虽然高钾组和低钾组患者的平均 SDC 均低于正常组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.7 患者联合用药情况

本研究中,住院患者合并多种疾病,其用药方案相对复杂,与地高辛联合应用的药物情况见表 5。将 292 例服用地高辛日剂量为 0.125 mg 的患者作为研究对象,分析住院期间胺碘酮、奥美拉唑、硝酸甘油、排钾利尿药、辛伐他汀和大环内酯类抗菌药物与地高辛联合应用时对地高辛 SDC 的影响。结果显示,联合应用大环内酯类抗菌药物患者的平均 SDC 明显高于未联合应用大环内酯类抗菌药物的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);联合应用胺碘酮、奥美拉唑、硝酸甘油、排钾利尿药和辛伐他汀的患者,其平均 SDC 较未联合应用上述药物的患者有升高趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 5 与地高辛联合应用的药物情况

Tab 5 Drugs used in combination with digoxin

药物类别	药品	病例数(%)
抗血小板药	阿司匹林、替格瑞洛和氯吡格雷	98 (23.44)
硝酸酯类扩血管药	硝酸甘油、硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨酯	233 (55.74)
他汀类调节血脂药	辛伐他汀、匹伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀和瑞舒伐他汀	133 (31.82)
ACEI/ARB	贝那普利、卡托普利、培哚普利叔胺、依那普利、厄贝沙坦、缬沙坦、氯沙坦和沙库巴曲缬沙坦	88 (21.05)
质子泵抑制剂	奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和兰索拉唑	97 (23.21)
钙通道阻滞剂	氨氯地平、贝尼地平、硝苯地平、尼莫地平、左旋氨氯地平 and 卡维地洛	53 (12.68)
β 受体阻断剂	阿普洛尔、艾司洛尔、比索洛尔和美托洛尔	201 (48.09)
利尿剂	呋塞米、托拉塞米、氢氯噻嗪和螺内酯	327 (78.23)
抗心律失常药	胺碘酮	18 (4.31)
各种抗菌药物	β -内酰胺类、氟喹诺酮类、糖肽类、大环内酯类、四环素类和硝基咪唑类抗菌药物,真菌菌药	166 (39.71)

表 6 联合用药与未联合用药患者的 SDC 监测值比较($n=292$)

Tab 6 Comparison of SDC monitoring between patients with and without drug combination ($n=292$)

药品	是否联合用药	病例数(%)	SDC/($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	P
胺碘酮	是	16 (5.48)	1.42±0.41	0.52
	否	276 (94.52)	1.23±0.95	
奥美拉唑	是	62 (21.23)	1.36±0.61	0.56
	否	230 (78.77)	1.28±1.07	
硝酸甘油	是	4 (1.37)	1.72±0.94	0.14
	否	288 (98.63)	1.28±0.92	
排钾利尿药	是	222 (76.03)	1.47±1.04	0.06
	否	70 (23.97)	1.22±0.71	
辛伐他汀	是	6 (2.05)	1.37±0.46	0.88
	否	286 (97.95)	1.29±0.93	
大环内酯类抗菌药物	是	9 (3.08)	1.43±0.81	0.03
	否	283 (96.92)	1.17±0.93	

3 讨论

本研究统计结果显示:(1)我院使用地高辛并监测 SDC 的患者中,仅 40.91% 的患者 SDC 监测值在有效治疗窗内,47.85% 的患者 SDC 低于最低有效治疗浓度(0.50 ng/mL),提

示全院临床用药剂量较为保守。(2)地高辛在我院心血管内科病区的使用率最高,SDC <0.50 ng/mL 的患者所占比例最大。SDC <0.50 ng/mL 时,地高辛不完全起效^[11]。因此,医务人员应更密切关注地高辛在心血管内科、重症医学科及干部病房的使用,适当调整用药剂量,提高临床疗效。

对 SDC 的影响因素进行分析,结果提示:(1)使用地高辛的女性患者平均 SDC 明显高于男性患者,可能因为地高辛不被体内的脂肪组织所摄取,而女性的脂肪组织含量较男性更高,故女性患者体内游离的地高辛药物浓度更高^[5]。在使用相同剂量的地高辛时,女性患者比男性患者更容易发生洋地黄中毒,因此,临床需关注患者性别差异对 SDC 的影响。(2)有文献报道,随着患者年龄的增加,CrCl 会逐渐降低,SDC 会逐渐升高^[9,12]。本次统计结果也提示,年龄为 SDC 影响因素,与文献报道结果一致。(3)CrCl (<30 mL/min)对 SDC 的影响较为明显^[8]。肝肾脏器的病变,导致 CrCl 降低,地高辛的半衰期延长,容易发生药物蓄积以致中毒^[13]。(4)电解质会影响地高辛在体内的血药浓度及疗效,特别是使用噻嗪类利尿剂造成低钾血症,容易引起地高辛中毒^[9,14]。本研究统计结果显示,血清钾离子浓度对 SDC 并无显著影响,可能与患者住院期间口服补钾制剂并定期监测血钾水平有关。维持正常的电解质水平可减少地高辛的中毒反应^[15]。临床药师需要重点关注。

进一步对使用地高辛患者的联合用药情况进行分析,发现患者联合应用大环内酯类抗菌药物时 SDC 检测值明显升高。可能由于地高辛为 P 糖蛋白的底物,大环内酯类抗菌药物为 P 糖蛋白抑制剂,后者可抑制地高辛的转运,减少地高辛在小肠的吸收及在肾脏的排泄,导致地高辛血浆浓度升高^[1,7,16-17]。也有文献报道,大环内酯类抗菌药物改变了肠道菌群,肠道内迟缓真杆菌受到抑制,地高辛转化减少而在肠道内吸收增加,从而引起中毒^[18-19]。

综上所述,本研究通过对我院住院患者的 SDC 进行分析,考察患者性别、年龄、用药剂量、肾功能、血钾水平及联合用药对 SDC 的影响。与国内既往的 SDC 监测文献比较,本研究在考察全院 SDC 影响因素的基础上,重点关注了 SDC >1.75 ng/mL 人群和联合用药规律及影响因素,为临床特别是地高辛用量较大的科室调整地高辛用药剂量提供了参考,也为我院心血管内科、重症医学科和干部病房等科室临床药师协助医师开展合理用药工作、实现个体化用药提供了数据支持。

参考文献

- [1] HU Y H, TAI C T, TSAI C F, et al. Improvement of adequate digoxin dosage: an application of machine learning approach[J]. J Healthc Eng, 2018, 2018: 3948245.
- [2] HOOD W B JR, DANS A L, GUYATT G H, et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(4): CD002901.
- [3] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [4] MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [5] CHEN P S, HUANG Y L, CAI X Y, et al. Reference for serum

digoxin concentration should be redefined now [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(1): 124-125.

[6] GRZEŚK G, STOLAREK W, KASPRZAK M, et al. Therapeutic drug monitoring of digoxin-20 years of experience [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(1): 184-189.

[7] 刘泽辉,胡欣,张亚同,等. 1996—2015年我院地高辛血药浓度监测情况及其影响因素分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(14): 1921-1925.

[8] SCOTCHER D, JONES C R, GALETIN A, et al. Delineating the role of various factors in renal disposition of digoxin through application of physiologically based kidney model to renal impairment populations[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 360(3): 484-495.

[9] 陈舒晴,王梓坤,吴凡,等. 北京大学第一医院地高辛血药浓度监测与影响因素分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(4): 360-362.

[10] BAUMAN J L, DIDOMENICO R J, VIANA M, et al. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(22): 2539-2545.

[11] ONCU S, GELAL A, ASLAN O, et al. Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2018, 28(1): 010901.

[12] ANGRAAL S, NUTI S V, MASOUDI F A, et al. Digoxin use and associated adverse events among older adults[J]. *Am J Med*, 2019,

132(10): 1191-1198.

[13] MARKOTA N P, MARKOTA I, TOMIC M, et al. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment [J]. *J Nephrol*, 2009, 22(4): 497-501.

[14] WANG M T, SU C Y, CHAN A L F, et al. Risk of digoxin into-xication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic inter-actions; a population-based study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2): 258-267.

[15] SERIN S O. Neglected facts in digoxin intoxication [J]. *Turk J Emerg Med*, 2017, 17(2): 79.

[16] HANKE N, FRECHEN S, MOJ D, et al. PBPK models for CYP3A4 and P-gp DDI prediction: a modeling network of rifam-picin, itraconazole, clarithromycin, midazolam, alfentanil, and digoxin [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(10): 647-659.

[17] GAVRONSKI M, VOLMER D, HARTIKAINEN S, et al. Potential drug interactions with statins: Estonian register-based study [J]. *Open Med (Wars)*, 2015, 10(1): 254-260.

[18] 朱翠平,刘俊. 355例次地高辛血清浓度监测结果及影响因素分析[J]. *药学与临床研究*, 2014, 22(2): 171-173.

[19] 于慧斌,孙成春. 地高辛与大环内酯类抗生素相互作用的研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2009, 26(6): 66-68.

(收稿日期:2021-01-14 修回日期:2021-12-07)

(上接第 975 页)

治疗,对子宫血流、子宫内膜发育具有促进作用,可保证子宫内膜厚度维持种植窗内的良好条件,提高妊娠率。本研究观察了两组患者治疗前后子宫内膜受容性指标水平变化,发现 B 组患者治疗后的平均卵巢体积明显小于 A 组,子宫动脉阻力指数明显低于 A 组,子宫内膜厚度、子宫动脉搏动指数明显高于 A 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬能有效改善子宫内膜容受性,提高着床率。

综上所述,补肾化痰活血法联合枸橼酸氯米芬治疗肾虚血瘀型 PCOS 排卵障碍性不孕的效果良好,能促进排卵,有效调节患者甲状腺激素水平,改善子宫内膜容受性,提高着床率。

参考文献

[1] 柏海燕,师娟子. 多囊卵巢综合征助孕前预处理措施的研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(21): 5490-5492.

[2] 徐莉莉,李漪,朱珺熙. 多囊卵巢综合征不孕患者胰岛素抵抗治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(6): 1200-1204, 1209.

[3] 姜冬梅,郭贺龙. 补肾活血方治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕症肾虚血瘀证患者的疗效研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(3): 561-565.

[4] 徐丛剑,华克勤. 实用妇产科学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 123-125.

[5] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2002: 36-39.

[6] 曹泽毅. 中华妇产科学:上册[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 212-217.

[7] 朱红丽,韩琪,于月新. PCOS 不孕患者助孕策略研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2020, 31(4): 397-400.

[8] 周晓燕,汤美玲,马娟,等. 多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响因素及预测[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(4): 370-373.

[9] 韩丽,周洁,刘杰,等. 血清瘦素脂联素水平与肥胖型多囊卵巢综合征不孕患者体外受精-胚胎移植助孕结局的关系[J]. *中国*

妇幼保健, 2021, 36(8): 1829-1833.

[10] 吴荣,吴欢,王超,等. 多囊卵巢综合征不孕症人工授精失败的危险因素 Logistic 回归分析[J]. *中国性科学*, 2019, 28(7): 76-80.

[11] HEGDE R, MAITRA C. Comparison of the role of letrozole & clomiphene citrate as a first line ovulation induction drug in infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. *Indian J Obstet Gynecol Res*, 2020, 7(1): 12-15.

[12] EZOE K, NI X W, KOBAYASHI T, et al. Anti-Müllerian hormone is correlated with cumulative live birth in minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a retrospective cohort study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 740.

[13] SAKAR M N, OGLAK S C. Letrozole is superior to clomiphene citrate in ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(7): 1460-1465.

[14] 张伟,韩晶. 补肾活血方对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕症患者卵巢功能及生殖内分泌指标的影响[J]. *黑龙江医药*, 2021, 34(2): 368-370.

[15] 高梦雅,洪艳丽,崔媚婷,等. 补肾化痰方治疗多囊卵巢综合征的作用机制:基于网络药理学和分子对接方法[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(1): 1-12.

[16] TEDESCHI L, VASSALLE C, IERVASI G, et al. Main factors involved in thyroid hormone action[J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7337.

[17] 李岩,王俊. PCOS 不孕患者性激素、甲状腺功能及免疫性抗体的检测及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(10): 1210-1213.

[18] BUSNELLI A, CIRILLO F, LEVI-SETTI P E. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(1): 218-231.

[19] 甘霏霏,吴方贵,刘娟,等. 血清甲状腺激素在多囊卵巢综合征不孕患者中的变化及其意义[J]. *海南医学*, 2018, 29(14): 1969-1971.

[20] 陶沙,吕莎,曾贞. 经阴道超声检测参数对 PCOS 不孕症患者子宫内膜容受性的评估研究[J]. *中国性科学*, 2020, 29(8): 75-78.

(收稿日期:2022-02-23 修回日期:2022-04-22)