

多毛症与非多毛症多囊卵巢综合征妇女基线特征与临床结局

高敬书¹ 何 慧² 王 宇² 吴效科¹

(1 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨, 150040; 2 黑龙江中医药大学, 哈尔滨, 150040)

摘要 目的:探讨多毛症与非多毛症多囊卵巢综合征受试者基线特征及治疗结局的差异,旨在为多囊卵巢综合征的表型特征及诊治提供理论依据。方法:选取本研究是一项基于多中心、随机、双盲、安慰剂对照不孕症临床试验的二次分析。根据鹿特丹诊断标准,在国内 2009 年 11 月至 2013 年 2 月间 19 家分中心纳入的不孕症多囊卵巢综合征女性 644 例进行研究。依据 Ferriman-Gallwey 评分标准,将受试者分为多毛症组(HI 组, ≥ 5 分)和非多毛症组(Non-HI 组, < 5 分),比较 2 组基线特征及临床结局的差异。结果:1)基线特征:HI 组腰围、舒张压、心率、LH 以及 LH/FSH 水平均显著低于 Non-HI 组($P < 0.05$),而痤疮评分以及双侧卵巢“项链征”形态的比例均高于 Non-HI 组($P < 0.05$);2)临床结局:HI 组受试者受孕率显著低于 Non-HI 组($P = 0.04$)。结论:多毛症与非多毛症多囊卵巢综合征受试者具有不同的临床表型特征,多毛症多囊卵巢综合征受试者具有低受孕率的特点。

关键词 多囊卵巢综合征;多毛症;基线特征;临床结局

Baseline Characteristics and Clinical Outcomes in Women with Hirsutism and Non-hirsutism Polycystic Ovary Syndrome

Gao Jingshu¹, He Hui², Wang Yu², Wu Xiaoke¹

(The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Objective: To investigate the differences in baseline characteristics and treatment outcomes between hirsutism and non-hirsutism polycystic ovary syndrome patients, and to provide a theoretical basis for the syndrome characteristics and diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. **Methods:** This study was a secondary analysis based on a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled infertility clinical trial. According to the Rotterdam diagnostic criteria, 644 women with infertility polycystic ovary syndrome were included in 19 sub-centers between November 2009 and February 2013. Subjects were divided into hirsutism group (HI group, ≥ 5 points) and non-hirsutism group (Non-HI group, < 5 points) according to the Ferriman-Gallwey scoring criteria. The differences in baseline characteristics and clinical outcomes between the two groups were compared. **Results:** 1. Baseline characteristics: waist circumference, diastolic blood pressure, heart rate, LH and LH/FSH levels were significantly lower in the HI group than in the Non-HI group ($P < 0.05$), while the proportion of the acne score and the bilateral ovary “necrotic sign” was higher than Non-HI group ($P < 0.05$); 2. Clinical outcomes: The pregnancy rate of subjects in HI group was significantly lower than that in Non-HI group ($P = 0.04$). **Conclusion:** The hirsutism and non-hirsutism polycystic ovary syndrome subjects have different clinical phenotypic characteristics. The hirsutism polycystic ovary syndrome subjects have the characteristics of low conception rate.

Key Words Polycystic ovary syndrome; Hirsutism; Baseline characteristics; Clinical outcome

中图分类号: R271.9 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.056

多囊卵巢综合征(PCOS)多见于青春期及育龄期女性,发病率高达 5.6%^[1],是引起女性不孕的常见生殖内分泌紊乱疾病。临床主要以月经稀发甚至闭经、高雄激素表现及卵巢多囊样改变为特征,不同患者的临床表现具有高度异质性。除月经失调、肥胖、不孕外,常伴有多毛症、痤疮、黑棘皮症等表现。

有研究表明 PCOS 患者中合并多毛症的比例高达 78%^[2]。最近一项国外研究认为,在所有威胁 PCOS 患者生命质量及身心健康的临床表现中,多毛症为首要因素^[3],且合并多毛症的 PCOS 患者发生远期并发症如代谢综合征及心血管疾病的比例更高^[4]。目前国内对 PCOS 的研究多侧重于调经、促排卵和

基金项目:黑龙江中医药大学科研基金项目-面上项目(黑龙江省教育厅联合项目)(201727);黑龙江省教育厅 2017 年度黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才计划(UNPYSCT-2017226)

通信作者:吴效科(1966.12—),男,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:生殖医学,Tel:(0451)82130094,E-mail:xiaokewu2002@vip.sina.com

助孕方面,鲜有对 PCOS 多毛症的相关性研究。

“来曲唑、小檗碱或二者联合用药对 PCOS 不孕症的影响”是一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照临床试验,该项目自 2009—2013 年在全国 19 家分中心共纳入 644 名 PCOS 不孕症受试者,每位受试者均完成为期 6 个月的治疗。本文基于该项目展开二次分析研究,比较多毛症 PCOS 与非多毛症 PCOS 受试者的基线特征及临床结局。

1 资料和方法

1.1 研究对象及干预措施 “来曲唑、小檗碱或二者联合用药对 PCOS 不孕症的影响”项目中所有受试者均满足以下条件:1)年龄在 20~40 岁;2)符合 2003 年鹿特丹诊断标准^[5];3)至少有一侧输卵管畅通且宫腔形态正常;4)患有不孕症 1 年以上。按照 1:1:1 的比例将所有受试者随机分配到来曲唑+黄连素组或来曲唑+黄连素安慰剂组或来曲唑安慰剂+黄连素组。黄连素或其安慰剂自月经周期或撤药性出血第 1 天起开始服用,1.5 g/d,3 次/d,连服 6 个月;来曲唑或其安慰剂在治疗周期的前 3 个月经周期第 3~7 天服用,2.5 mg/d,如果受试者未受孕,在随后的 3 个月开始增服至 5 mg。要求夫妻同房 2~3 次/周,发现受孕则停止同房。临床妊娠的确立需在受孕经超声下观察到可视妊娠囊。主要结局指标包括活产率、排卵率、妊娠率、流产率及母儿妊娠并发症等。该试验已通过黑龙江中医药大学附属第一医院伦理委员会审批,每个参研受试者均签署知情同意书。研究方案及研究结果已分别发表在《BMJ Open》^[6]及《Fertility & Sterility》杂志^[1]。

1.2 检测指标

1.2.1 人体测量学指标 包括年龄(year)、身高(cm)、体重(kg)、体重指数(BMI,体重/身高²)、腰围(cm)、臀围(cm)、腰臀比、舒张压(mmHg)、收缩压(mmHg)、心率(bpm)、痤疮评分、多毛评分(采用 Ferriman-Gallwey 评分法,评分≥5 分诊断为多毛症)。

1.2.2 既往病史 月经初潮年龄及既往流产情况。

1.2.3 超声学检查 左右卵巢体积及左右卵巢形态。

1.2.4 血清学指标 包括月经 3~7 d 的空腹血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、LH/FSH、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)、性激素结合球蛋白(SHBG)以及游离睾酮指数(FAI,FAI=T×100/SHBG)。

1.2.5 临床结局指标 主要结局指标:活产率。次要

结局指标:排卵率、受孕率、妊娠率、流产率。

1.2.6 统计学方法 采用 SAS 9.2 软件对所有数据进行统计分析。计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料数据用率表示,采用卡方检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HI 组和 Non-HI 组基线特征的差异 HI 组腰围、舒张压及心率均显著低于 Non-HI 组(*P*<0.05),痤疮评分、毛发评分、双侧卵巢“项链征”形态比例均显著高于 Non-HI 组(*P*<0.05),各组年龄、身高、体重、BMI、臀围、腰臀比、收缩压以及双侧卵巢体积差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 多毛症与非多毛症受试者基线特征比较

指标	非多毛症组 (<i>n</i> = 398)	多毛症组 (<i>n</i> = 214)	<i>P</i>
年龄(岁)	27.78 ± 3.65	27.77 ± 3.55	0.97
身高(cm)	161.1 ± 5.08	160.8 ± 5.23	0.50
体重(kg)	64.75 ± 14.00	63.85 ± 12.86	0.43
BMI(kg/m ²)	24.87 ± 4.83	24.64 ± 4.62	0.58
腰围(cm)	83.83 ± 11.52	81.53 ± 11.64	0.02
臀围(cm)	97.98 ± 10.08	97.18 ± 13.07	0.41
腰臀比	0.85 ± 0.07	0.84 ± 0.09	0.06
收缩压(mmHg)	111.84 ± 11.10	110.25 ± 9.48	0.08
舒张压(mmHg)	75.34 ± 8.22	73.13 ± 8.46	0.00
心率(bpm)	77.00 ± 7.29	75.29 ± 6.60	0.01
痤疮评分(分)	0.39 ± 0.70	0.53 ± 0.91	0.03
多毛评分(分)	1.51 ± 1.41	9.74 ± 3.82	<0.0001
早秃情况(%)	387/398(97.24)	206/214(96.26)	0.50
初潮年龄(岁)	13.76 ± 1.55	13.61 ± 1.47	0.27
既往流产(%)	36/139(25.90)	17/62(27.42)	0.82
左卵巢体积(cm ³)	10.74 ± 7.92	10.74 ± 6.56	1.00
右卵巢体积(cm ³)	10.96 ± 5.85	12.20 ± 8.62	0.14
左卵巢“项链征”(%)	83/251(33.07)	57/119(47.90)	0.01
右卵巢“项链征”(%)	82/249(32.93)	57/118(48.31)	0.00

HI 组 LH 及 LH/FSH 显著低于 Non-HI 组(*P*<0.05),而 FSH、E₂、P、PRL、T、SHBG 及 FAI 在 2 组间差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 多毛症与非多毛症受试者性激素指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	非多毛症组(<i>n</i> = 398)	多毛症组(<i>n</i> = 214)	<i>P</i>
LH(mIU/mL)	11.39 ± 7.99	9.42 ± 5.99	0.02
FSH(mIU/mL)	5.63 ± 2.19	5.52 ± 2.08	0.64
LH/FSH	2.06 ± 1.22	1.77 ± 1.04	0.03
PRL(mIU/L)	313.4 ± 193.1	319.2 ± 178.2	0.79
E ₂ (pmol/L)	288.0 ± 498.8	268.8 ± 620.8	0.76
P(nmol/L)	8.66 ± 20.96	9.28 ± 31.39	0.84
T(nmol/L)	1.46 ± 0.76	1.40 ± 0.70	0.46
SHBG(nmol/L)	48.62 ± 37.69	49.09 ± 38.90	0.92
FAI	7.13 ± 17.38	4.87 ± 5.09	0.19

2.2 HI 组和 Non-HI 组临床结局的差异 HI 组受孕率显著低于 Non-HI 组,2 组差异有统计学意义($P=0.04$);2 组间排卵率、妊娠率、流产率和活产率及新生儿性别、平均身长、平均体重均无统计学意义。见表 3。

表 3 多毛症与非多毛症受试者临床结局的比较

指标	非多毛症组 ($n=398$)	多毛症组 ($n=214$)	P
排卵率(周期,%)	768/1256(61.15)	477/776(61.47)	0.88
受孕率(%)	179/398(44.97)	78/214(36.45)	0.04
流产率(%)	41/179(22.91)	14/78(17.95)	0.37
早期	35/179(19.55)	13/78(16.67)	0.59
中晚	6/17(93.35)	1/7(81.28)	0.35
妊娠率(%)	142/398(35.68)	67/214(31.31)	0.28
活产率(%)	131/398(32.91)	64/214(29.91)	0.45
新生儿性别			
男(%)	61/119(51.26)	34/60(56.67)	0.49
女(%)	58/119(48.74)	26/60(43.33)	0.49
新生儿平均体重(g)	3 444.7 $\pm$ 591.9	3 469.4 $\pm$ 405.5	0.79
新生儿平均身长(cm)	50.75 $\pm$ 2.74	50.35 $\pm$ 2.03	0.43

3 讨论

PCOS 是以慢性无排卵和高雄激素血症为特征的一种生殖内分泌紊乱疾病。PCOS 患者还可伴闭经、不孕、肥胖及多毛症四大特征,也称之为 Stein-Leventhal 综合征^[7]。多毛症是指女性出现雄激素依赖性区域毛发过度生长、变粗、变黑的一种现象^[8],PCOS 是女性多毛症的最常见病因^[9]。多毛症虽不危及生命,但可严重影响患者身心健康,甚至并发焦虑症、抑郁症^[10]。PCOS 可分为经典型和无高雄激素型,故并非所有 PCOS 患者都伴有多毛症表现。多毛症的发生与血浆游离睾酮水平密切相关^[11]。目前国内对 PCOS 多毛症的研究较少,因此基于前期大型临床试验,以多毛症为切入点进行探索性研究,为临床诊治 PCOS 多毛症患者提供治疗有效依据。

研究表明 PCOS 患者中多毛症的发生比例约为 50%~76%^[12-13],且多毛症患者的年龄显著低于非多毛症患者^[2]。本研究人群多毛症发病率为 35%,但年龄高低与多毛症的发生关系不大。另有研究发现,PCOS 患者 BMI 越高,并发多毛症、痤疮或早秃等一系列高雄激素表现的风险越大^[14-15],说明多毛症的发生与 BMI 可能有关。但本研究结果并未发现多毛症与 BMI 具有显著相关性。目前现有大部分研究证实,PCOS 患者患心血管疾病的风险显著高于常人^[16]。Comim^[17]等发现既往有多毛症病史的女性更易并发心脑血管疾病。本研究结果发现 HI

组舒张压显著低于 Non-HI 组,这与 Comim^[17]等研究结果相反,需进一步探明原因。本研究结果与前人研究结论不一致的原因很可能与种族差异性有关。

有研究发现 PCOS 多毛症患者较非多毛症患者的 LH、T、FAI 水平有所增高,SHBG 水平降低^[18]。Ozdemir^[19]等也证实 PCOS 多毛症和总睾酮水平呈正相关。而本研究中却发现 2 组 T、SHBG、FAI 水平无明显差异,这种现象恰好与许多学者的观点一致,即 PCOS 血清 T 水平与 PCOS 患者多毛症的发生并不确定相关^[13,20-21]。Slayden^[22]等甚至认为高雄激素血症在非多毛患者中更为严重。雄激素受体基因的多样性影响雄激素代谢过程可对这种现象的发生做出最佳解释^[23-24]。因此 PCOS 多毛症和高雄激素血症的确切关系有待进一步证实。

本研究发现 PCOS 多毛症受试者与非多毛症受试者比较具有低受孕率的特点,可能的解释如下:1)即使多毛症受试者发生排卵,但卵子质量普遍较低;2)子宫内环境是影响受精卵着床和发育的重要因素,多毛症的发生可能会影响子宫内环境;3)多毛症受试者同房情况也会影响受孕。

4 结论

尽管我国人群 PCOS 多毛症发生率并不高,但仍会严重影响患者生存生命质量,应引起足够重视。本研究发现 PCOS 多毛症患者具有较低受孕率的临床结局特点,然而仍需大样本随机对照临床试验进一步证实。

参考文献

- [1] Wu X K, Wang Y Y, Liu J P, et al. Randomized controlled trial of letrozole, berberine, or a combination for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *Fertility & Sterility*, 2016, 106(3):757-765. e1.
- [2] Keen M A, Shah I H, Sheikh G. Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study[J]. 2017, 8(2):104-110.
- [3] Khomami M B, Tehrani F R, Hashemi S, et al. Of PCOS Symptoms, Hirsutism Has the Most Significant Impact on the Quality of Life of Iranian Women[J]. *Plos One*, 2015, 10(4):e0123608.
- [4] Ehrmann D A, Liljenquist D R, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1):48-53.
- [5] Group E S P C W. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertility & Sterility*, 2004, 81(1):19-25.
- [6] Yan L, Kuang H, Shen W, et al. Letrozole, berberine, or their combination for anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: study design of a double-blind randomised controlled trial[J]. *Bmj Open*, 2013, 3(11):e003934.
- [7] Irving F S M D, Michael L L M D. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries[J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*

- gy, 1935, 29.
- [8] Burns T, Breathnach S, Cox N, et al. Rook's Textbook of Dermatology, Eighth Edition [M]. 2010.
 - [9] Homburg R. Antiandrogens in gynaecology: an overview [J]. Gynaecology Forum, 2001.
 - [10] 郝淑贤, 于秋晓, 宋茜, 等. 多囊卵巢综合征并发抑郁症的研究现状 [J]. 生理科学进展, 2017, 48 (4): 257-263.
 - [11] Pavičić B D, Škrkatić L, Bukvić M Z, et al. Hyperandrogenemia association with acne and hirsutism severity in Croatian women with polycystic ovary syndrome [J]. Acta Dermatovenereologica Croatica Adc, 2013, 21 (2): 105.
 - [12] Chang W Y, Knochenhauer E S, Bartolucci A A, et al. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups [J]. Fertility & Sterility, 2005, 83 (6): 1717-1723.
 - [13] Azziz R, Woods K S, Reyna R, et al. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89 (6): 2745-2749.
 - [14] Yuan C, Liu X, Mao Y, et al. Polycystic ovary syndrome patients with high BMI tend to have functional disorders of androgen excess; a prospective study [J]. Journal of Biomedical Research, 2016, 30 (3): 197-202.
 - [15] Franks S, Kiddy D, Sharp P, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. Ann N Y Acad Sci, 1991, 626: 201-206.
 - [16] Glinborg D, Rubin K H, Nybo M, et al. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome [J]. Cardiovascular Diabetology, 2018, 17 (1): 37.
 - [17] Comim F V, Wippel C S, Copês R M, et al. Higher prevalence of clinical cardiovascular comorbidities in postmenopausal women with self-reported premenopausal hirsutism and/or oligo-amenorrhea [J]. Dermatoendocrinol, 2017, 9 (1): e1356517.
 - [18] 戴蓓蓓, 任芸芸, 张珏华, 等. 多毛和非多毛多囊卵巢综合征三维能量多普勒超声及内分泌指标特征 [J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31 (1): 53-56.
 - [19] Özdemir S, Özdemir M, Görkemli H, et al. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism [J]. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica, 2010, 89 (2): 199-204.
 - [20] Demir B, Pasa S, Demir S, et al. Hirsutism score and the severity of hyperandrogenism associated with polycystic ovary syndrome in the southeastern region of Turkey [J]. Journal of International Medical Research, 2011, 39 (4): 1529-1535.
 - [21] Skrgatic L, Baldani D P, Cerne J Z, et al. CAG repeat polymorphism in androgen receptor gene is not directly associated with polycystic ovary syndrome but influences serum testosterone levels [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 128 (3-5): 107-112.
 - [22] Slayden S M, Moran C, Jr S W, et al. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne [J]. Fertility & Sterility, 2001, 75 (5): 889-892.
 - [23] Lin L H, Baracat M C, Maciel G A, et al. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome [J]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics the Official Organ of the International Federation of Gynaecology & Obstetrics, 2013, 120 (2): 115-118.
 - [24] Zhang C, Dang J, Pei L, et al. Relationship of 2D:4D finger ratio with androgen receptor CAG and GGN repeat polymorphism [J]. American Journal of Human Biology, 2013, 25 (1): 101-106.

(2018-05-17 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 2054 页)

提高中医辨证施治的能力, 从而能提高患者用药安全性, 不断提升医院的救治能力和救治水平^[15]。

综上所述, 将中成药处方点评在中成药合理使用中具有重要的作用, 有助于降低药物不合理使用发生率, 降低用药纠纷, 不断提高医师对中药的使用能力。

参考文献

- [1] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 中成药处方点评的标准与尺度探索 (七): 中西药相互作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35 (19): 1713-1718.
- [2] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 中成药处方点评的标准与尺度探索 (六): 妊娠期人群用药遴选 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35 (17): 1529-1534, 1615.
- [3] Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75 (1): 37-44.
- [4] 欧阳旭, 杨阳, 郑珊珊, 等. 我院抗菌药物处方点评模式建立和药师作用分析 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52 (9): 793-796.
- [5] 张碧华, 王志宏, 穆林, 等. 我院老年患者门诊使用高危药品的处方点评研究 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51 (9): 757-761.
- [6] Fang CH, Tao HS, Yang J, et al. Impact of three-dimensional reconstruction technique in the operation planning of centrally located hepatocellular carcinoma [J]. J Am Coll Surg, 2015, 220 (1): 28-37.
- [7] 王宇光, 金锐, 强思思, 等. 骨科中成药“辨证辨量辨毒”合理用药模式的构建与实践 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41 (2): 350-353.
- [8] 陶娅娜, 曲晓宇, 张四喜, 等. 我院 2013-2014 年 720 例使用万古霉素患者临床用药分析 [J]. 中国药房, 2017, 28 (12): 1647-1651.
- [9] 朱亮, 吴佳莹, 高哲, 等. 转化糖电解质注射液专项处方点评的标准制定、结果分析及临床改进 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52 (11): 986-990.
- [10] 张楠, 陆红柳, 杨慧鹏, 等. 某院碳青霉烯类抗菌药物的临床应用调查与用药合理性评估 [J]. 中国药房, 2016, 27 (29): 4047-4050.
- [11] 马晓华, 康健, 张晓坚, 等. 运用循证医学方法建立胸腺法新合理用药评价标准 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37 (3): 273-277.
- [12] Midwood JD, Chow-Fraser P. Changes in aquatic vegetation and fish communities following 5 years of sustained low water levels in coastal marshes of eastern Georgian Bay, Lake Huron [J]. Global Change Biology, 2015, 18 (1): 93-105.
- [13] 李春辉, 刘思娣, 李六亿, 等. 中国医院感染管理部门在抗菌药物合理应用与管理工作中的发展状况 [J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15 (9): 665-670.
- [14] 方欢, 张军. 利用 CochraneLibrary 对处方点评中常见超说明书用药进行循证评估的探讨 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50 (23): 2090-2094.
- [15] 何鸽飞, 胡咏华, 黄娟娟, 等. 评分制抗菌药物处方医嘱点评模式的建立与效果分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35 (4): 346-349.

(2018-04-24 收稿 责任编辑: 杨觉雄)