

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.039

益气健脾方联合复方左炔诺孕酮对多囊卵巢综合征的临床疗效及对 vaspin 和 leptin 的影响 *

刘 辉¹ 王 敏² 王 慧¹ 邵鹏飞³ 邹春艳³ 李洪洲⁴

(1 锦州医科大学第四临床学院(盘锦辽油宝石花医院)生殖科 辽宁 盘锦 124010;

2 中国医科大学附属盛京医院妇产科 辽宁 沈阳 110004;

3 锦州医科大学第四临床学院(盘锦辽油宝石花医院)产科 辽宁 盘锦 124010;

4 锦州医科大学第四临床学院(盘锦辽油宝石花医院)中医科 辽宁 盘锦 124010)

摘要 目的:研究益气健脾方联合复方左炔诺孕酮对多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的临床疗效及对丝氨酸蛋白酶抑制剂(visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor, vaspin)和瘦素(leptin)的影响。**方法:**选取 2019 年 2 月至 2020 年 4 月期间我院收治的 80 例 PCOS 患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组 40 例。对照组给予复方左炔诺孕酮片,观察组在对照组的基础上加服益气健脾方,治疗 3 个月经周期后对比两组患者的疗效。分别于治疗前后检测两组患者的激素水平、糖脂代谢指标及血清 vaspin 和 leptin 的水平。观察并记录两组患者治疗期间发生的不良反应。**结果:**治疗后观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后两组患者的睾酮(testosterone, T)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和 LH/促卵泡素(Follicle stimulating hormone, FSH)均显著降低($P<0.05$),且观察组的 T、LH 和 LH/FSH 降低较为明显($P<0.05$)。治疗后两组患者的空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、Homa IR、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)均显著降低,高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)显著升高($P<0.05$),与对照组治疗后相比,观察组治疗后的 FBG、FINS、Homa IR、TC、TG、LDL-C 均较低, HDL-C 较高($P<0.05$)。治疗后 vaspin 和 leptin 均显著降低($P<0.05$),且观察组治疗后的 vaspin 和 leptin 的表达水平较低($P<0.05$)。两组患者不良反应总发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**益气健脾方联合复方左炔诺孕酮可有效提高对 PCOS 的临床疗效,改善患者的激素水平及糖脂代谢指标,降低血清 vaspin 和 leptin 的水平,且不增加不良反应发生率。

关键词:益气健脾方;复方左炔诺孕酮;多囊卵巢综合征;丝氨酸蛋白酶抑制剂;瘦素

中图分类号:R711.75;R242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)02-378-05

Effect of Yiqi Jianpi Recipe Combined with Compound Levonorgestrel on the Expressions of Vaspin and Leptin in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome*

LIU Hui¹, WANG Min², WANG Hui¹, SHAO Peng-fei³, ZOU Chun-yan³, LI Hong-zhou⁴

(1 Department of Reproduction, Fourth Clinical Hospital of Jinzhou Medical University (Panjin Liaoyou Gem Flower Hospital), Panjin, Liaoning, 124010, China; 2 Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110004, China; 3 Department of Obstetrics, the Fourth Clinical Hospital of Jinzhou Medical University (Panjin Liaoyou Youhuahua Hospital), Panjin, Liaoning, 124010, China; 4 Department of Traditional Chinese Medicine, Fourth Clinical Hospital of Jinzhou Medical University (Panjin Liaoyou Gem Flower Hospital), Panjin, Liaoning, 124010, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of Yiqi Jianpi Recipe combined with compound levonorgestrel on the expressions of vaspin and leptin in the treatment of polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods:** 80 patients with PCOS admitted to our hospital from February 2019 to April 2020 were randomly divided into the control group and observation group, with 40 cases each group. The control group was treated with compound levonorgestrel tablets, and the observation group was treated with Yiqi Jianpi Recipe combined with compound levonorgestrel tablets, the clinical efficacy of two groups were compared after 3 menstrual cycles' treatments. The hormone levels, glucose and lipid metabolism indexes, serum vaspin and leptin of two groups were detected before and after the treatment. The adverse reactions of all patients were recorded during the treatment. **Results:** The total efficacy rate of observation group was higher than control group($P<0.05$). The expression levels of T, LH and LH/FSH of two groups were significantly decreased after the treatment($P<0.05$), and the observation group was lower compared with control group ($P<0.05$). After the treatment, the FBG, FINS, Homa IR, TC,

* 基金项目:国家卫生计生委医药卫生科技发展项目(W2015CAE173)

作者简介:刘辉(1977-),女,本科,副主任医师,研究方向:生殖,产前诊断,电话:133 3237 0099, E-mail:liuhui737057083@163.com

(收稿日期:2020-05-06 接受日期:2020-05-31)

TG and LDL-C of two groups were decreased while HDL-C were increased ($P<0.05$), as compared with control group, the FBG, FINS, Homa IR, TC, TG and LDL-C of observation group were lower while HDL-C was higher ($P<0.05$). The serum vaspin and leptin of two groups were decreased after the treatment ($P<0.05$), and the observation group was lower comparing with control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions of two groups had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Yiqi Jianpi Recipe combined with compound levonorgestrel could further increase the curative effect in the treatment of PCOS, the hormone levels and indexes of glucose and lipid metabolism were improved, the serum vaspin and leptin were decreased, and the incidence of adverse reactions were not increased.

Key words: Yiqi Jianpi Recipe; Compound levonorgestrel; Polycystic ovary syndrome; Vaspin; Leptin

Chinese Library Classification(CLC): R711.75; R242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-378-05

前言

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女常见的一种内分泌疾病,其发病率约为8%~13%^[1],由于下丘脑-垂体-卵巢功能的紊乱,常表现为少排卵或无排卵、高雄激素血症等临床表征^[2,3],且可导致不孕、肥胖、代谢综合征、心血管疾病及心理障碍等^[4]。PCOS的发病机制尚不清楚,生理病理学的研究表明,其与炎症反应、血管内皮损伤、氧化应激及遗传因素等均密切相关^[5,6]。口服短效避孕药、糖皮质激素及促排卵药等为临床治疗PCOS的一线用药^[7]。复方左炔诺孕酮为左炔诺孕酮和炔雌醇的复方制剂,为全合成强效孕激素,临床主要用作短效避孕,也可用于痛经、月经不调等的治疗^[8]。中医药的整体观和辨证论治的研究认为,PCOS的发生发展与肝、肾、脾三脏的功能失调有关,故中医药在治疗PCOS方面主要以补肾阴阳、疏肝行气和扶脾益气为主^[9]。内脏脂肪组织来源的vaspin和leptin是最新发现的与肥胖、机体糖脂代谢异常密切相关的脂肪因子^[10],多项研究^[11-13]表明,vaspin和leptin在PCOS患者体内呈现高表达,且与肥胖、胰岛素抵抗和糖脂代谢相关。故本研究采用益气健脾方联合复方左炔诺孕酮用于PCOS的治疗,观察其临床疗效及对vaspin和leptin的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年2月至2020年4月期间我院收治的80例PCOS患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组40例。对照组年龄25~38岁,平均 (31.41 ± 4.83) 岁,BMI (23.38 ± 1.86) kg/m²,不孕病程2~6年,平均 (3.98 ± 0.65) 年;观察组年龄24~36岁,平均 (30.19 ± 4.23) 岁,BMI (23.96 ± 2.11) kg/m²,不孕病程2~6年,平均 (3.89 ± 0.47) 年。两组患者以上一般资料均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审批通过,所有受试者均自愿参与并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)参照《多囊卵巢综合征诊疗指南》^[14]的相关标准确诊为PCOS;超声检查呈现卵巢增大、多囊样改变,稀发排卵或无排卵,高雄性激素表现或高雄血症;(2)无其他内科合并症;(3)自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他不孕因素者;(2)3个月内使用过同类药物或接受过激素治疗者;(3)严重心肺肝肾功能不全者;(4)对研究用药过敏者;(5)患有严重精神疾病者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予调节饮食、适量运动、戒烟戒酒、减重等非药物基础治疗。

对照组给予复方左炔诺孕酮片(华润紫竹药业有限公司,国药准字H11020047)进行治疗:于月经周期的第1d开始口服标有相同日期的淡黄色药片,每日一片,按箭头所示方向顺序服用,依次服完21片淡黄色药片后再服用7片淡粉色药片,服完所有28片后继续服用新的一盒药片,仍按上述顺序依次服完,总共服用3个月经周期。

观察组在对照组的基础上加服益气健脾方:该汤剂基本组成如下,黄芪30g、党参15g、白术12g、当归15g、茯苓12g、白扁豆12g、陈皮9g、甘草6g(以上中药材均购自江苏省医药有限公司,符合2015版中国药典的质量标准),并根据患者具体病情辩证加减,加水煎服,自月经周期开始第5d起,每天一剂,分两次服完,共治疗3个月经周期后评价两组患者的疗效。

1.4 疗效评价

根据《中药新药临床研究指导原则》^[15]评价两组患者治疗后的临床疗效:(1)显效:患者排卵不畅基本消失、月经末期的月经量明显减少;(2)有效:主要临床症状有所缓解、主要指标有所改善;(3)无效:主要临床症状无改善甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标

1.5.1 激素水平 分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血,采用放射免疫法测定血清T、LH和FSH的水平,并计算LH/FSH的比值。

1.5.2 糖脂代谢指标 分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血,采用葡萄糖氧化酶法测定FBG,采用化学发光法测定FINS值,并按以下公式计算胰岛素抵抗指数:Homa IR=FBS $\times$ FINS/22.5。采用全自动生化仪检测TC、TG、LDL-C和HDL-C的表达水平。

1.5.3 血清vaspin和leptin的水平 分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法检测血清中vaspin和leptin的表达水平。

1.6 安全性评价

观察并记录试验过程中两组患者发生的不良反应的情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 22.0,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用配对t检验或独立t检验, $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

对照组总有效率为 80.00 %，观察组总有效率为 95.00 %，两组相比具有统计学差异($P < 0.05$)，见表 1。

2.1 疗效比较

表 1 两组患者疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparisons of efficacy between two groups[n(%)]

Groups	n	Excellence	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group	40	17	15	8	32(80.00)
Observation group	40	25	13	2	38(95.00)*

Note: * $P < 0.05$ vs control group.

2.2 激素水平比较

0.05),FSH 无明显变化($P > 0.05$)；治疗后观察组的 T、LH 和 LH/FSH 降低较为明显($P < 0.05$)，见表 2。

治疗前两组的 T、LH、FSH 和 LH/FSH 均无统计学差异($P > 0.05$)；治疗后两组的 T、LH 和 LH/FSH 均显著降低($P <$

表 2 两组患者激素水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hormone levels of two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	T(nmol/L)		LH(IU/L)		FSH(IU/L)		LH/FSH	
	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Control group (n=40)	2.95± 0.18	1.83± 0.15*	15.68± 1.54	8.03± 0.88*	5.32± 0.84	5.43± 0.58	2.95± 0.64	1.48± 0.32*
Observation group(n=40)	2.93± 0.17	1.75± 0.11**	15.49± 1.43	7.24± 0.64**	5.35± 0.98	5.49± 0.57	2.90± 0.73	1.32± 0.30**

Note: * $P < 0.05$ vs intragroup pretherapy; ** $P < 0.05$ vs control group post-treatment.

2.3 糖脂代谢相关指标比较

低,HDL-C 显著升高($P < 0.05$)；且观察组治疗后上述指标的变化均优于对照组($P < 0.05$)，见表 3。

治疗前两组糖脂代谢的各项指标均无统计学差异($P > 0.05$)；治疗后两组的 FBG、FINS、Homa IR、TC、TG、LDL-C 均显著降

表 3 两组患者糖脂代谢指标的表达式水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of expression levels of glucose and lipid metabolism indexes of two groups($\bar{x} \pm s$)

Index	Time	Control group(n=40)	Observation group(n=40)
FBG(mmol/L)	Pretherapy	8.52± 1.98	8.33± 1.87
	Post-treatment	7.33± 1.78*	6.44± 1.84**
FINS(mIU/L)	Pretherapy	12.22± 1.84	12.36± 1.98
	Post-treatment	7.48± 0.88*	6.43± 0.57**
Homa IR	Pretherapy	4.62± 1.84	4.57± 1.98
	Post-treatment	2.43± 0.88*	1.84± 0.57**
TC(mmol/L)	Pretherapy	6.33± 0.78	6.23± 0.62
	Post-treatment	4.78± 0.58*	4.42± 0.54**
TG(mmol/L)	Pretherapy	2.25± 0.82	2.34± 0.63
	Post-treatment	1.32± 0.32*	1.14± 0.26**
LDL-C(mmol/L)	Pretherapy	3.45± 0.83	3.52± 0.79
	Post-treatment	2.98± 0.44*	2.72± 0.36**
HDL-C(mmol/L)	Pretherapy	1.60± 0.18	1.63± 0.21
	Post-treatment	2.17± 0.31*	2.41± 0.26**

2.4 血清 vaspin 和 leptin 表达水平的比较

水平较低($P < 0.05$)，见表 4。

治疗前两组血清 vaspin 和 leptin 的表达水平均无统计学差异($P > 0.05$)；治疗后 vaspin 和 leptin 均显著降低($P < 0.05$)；与对照组治疗后相比，观察组治疗后的 vaspin 和 leptin 的表达

2.5 不良反应比较

对照组不良反应总发生率为 12.50 %，观察组总发生率为 17.50 %，两组相比无统计学差异($P > 0.05$)，见表 5。

表 4 两组患者血清 vaspin 和 leptin 的表达水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of expression levels of serum vaspin and leptin of two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Vaspin(mg/mL)		Leptin(ng/L)	
	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Control group(n=40)	0.61 $\pm$ 0.18	0.35 $\pm$ 0.06*	12.65 $\pm$ 2.82	8.52 $\pm$ 1.32*
Observation group(n=40)	0.63 $\pm$ 0.17	0.30 $\pm$ 0.05**	12.54 $\pm$ 2.63	6.34 $\pm$ 1.26**

表 5 两组不良反应对比[例(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions of two groups[n(%)]

Groups	n	Irritability	Headache	Feel sick and vomit	Diarrhoea	Total incidence
Control group	40	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	5(12.50)
Observation group	40	2(5.00)	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	7(17.50)*

Note: * $P > 0.05$ vs control group.

3 讨论

PCOS 是一种生殖内分泌失调和糖脂代谢异常共存的内分泌紊乱综合征,严重影响育龄期女性的生殖、代谢和心理健康^[6]。已有多项研究表明,口服短效避孕药对 PCOS 疗效确切^[17]。复方左炔诺孕酮为含有左炔诺孕酮和炔雌醇的全合成强效孕激素,其中左炔诺孕酮具有较强的孕激素活性和抗雄激素作用,而炔雌醇可增加性激素结合球蛋白的分泌,从而降低血清中游离睾酮的水平,因此该复方制剂同时具备调节月经、改善宫颈黏液稠度、抑制子宫内膜增生、预防子宫内膜癌等作用^[18]。黄晓梅^[19]的研究结果显示,复方左炔诺孕酮联合二甲双胍用于 PCOS 的治疗可产生协同作用,可有效改善患者体内的激素失调情况,降低血糖水平和减轻患者体重,且两药联用未见明显不良反应。莎巴艾提^[20]的研究也表明,应用复方左炔诺孕酮联合二甲双胍治疗 PCOS 之后,患者性激素水平、胰岛素水平等临床指标均得以显著改善,同时排卵率及妊娠率均有所提高。胡春^[21]联合达英-35 和妈富隆用于 PCOS 的治疗,取得了良好的疗效,患者高雄血症和卵泡发育明显改善。

传统中医理论认为,PCOS 属“月经后期、闭经、不孕、癥瘕”等范畴,治疗以补肾扶脾、益气补血为主^[22]。脾为气血生化之源、气机升降之枢纽,一旦功能失调,人体将表现为气虚血瘀、正气亏虚、脏腑不调等。秉持“扶正祛邪”的准则,本研究选用益气健脾方进行治疗,该方中黄芪益气固表,为本方中的君药;党参、白术苦温健脾燥湿,为臣药;当归补血,陈皮理气,茯苓和白扁豆甘淡健脾渗湿,同时茯苓和白术合用,健脾除湿功效更强,以上四味共作佐药;甘草为本方中的使药,中和诸药,共同起到补益气血、扶正固本、健脾益胃、调理脏腑等功效^[23,24],此方肝、脾、肾三脏同调,以达标本兼治之功。张利梅等^[25]的研究认为,脾主运化,脾是后天之本,滋养肾精、通达冲任,是月经及生殖功能正常的前提。王贵霞等^[26]也认为,补血调经是治疗 PCOS 的基本原则,补肾健脾、燥湿化痰、益气活血为治疗 PCOS 的基本大法。本研究中,两组患者经治疗后均取得了良好的疗效,且观察组总有效率更高,提示益气健脾方有助于进一步提高复方左炔诺孕酮对 PCOS 的疗效。本研究与徐雅文^[27]的研究类似,该学者发现益气健脾化痰方联合西药治疗多囊卵巢综合征脾虚痰阻证治疗总有效率 90.00%,显著高于对照组西医治疗的总有效率 73.33%,分析其原因为益气健脾方通过发挥补益

气血、扶正固本、健脾益胃、调理脏腑,从而增加了患者的疗效。PCOS 患者常呈现高雄性激素、高 LH/FSH 比率的基本生理特点^[28],由于下丘脑-垂体-卵巢功能的紊乱,垂体分泌 LH 过多,引发卵巢分泌大量的雄性激素,从而导致卵泡发育异常,无优势卵泡形成;长时间无周期性的、高表达的 LH 又可抑制 FSH 的分泌,导致 LH/FSH 比例增大,形成高雄性激素和无排卵的恶性循环^[29]。本研究中,治疗后两组患者的 T、LH 和 LH/FSH 均显著降低,且观察组下降较为明显,与杜鹃^[30]的研究类似,采用健脾祛湿方联合决雌醇环丙孕酮片治疗脾虚湿盛型多囊卵巢综合征,发现中西医结合治疗组的血清 LH、T 水平及 LH/FSH 比值均较治疗前降低,但治疗后与纯西医治疗组 FSH、LH、T 水平及 LH/FSH 比值无统计学意义,提示两组治疗方案均对 PCOS 产生了良好的疗效,且益气健脾方联合复方左炔诺孕酮的疗效更为显著。

Vaspin 是与丝氨酸抑制剂超家族相似的脂肪因子,参与机体糖脂代谢,具有胰岛素增敏作用,与胰岛素敏感性及肥胖等相关^[31]。有研究表明,PCOS 患者血清 vaspin 水平的升高可能是机体应对糖脂代谢异常和胰岛素抵抗所产生的代偿性反应^[32]。Leptin 是由脂肪组织分泌产生的蛋白质类激素,进入体循环后将参与糖脂及能量代谢,促进脂肪的合成,并抑制脂肪的分解,同时还可抑制雄性激素向雌二醇(estradiol,E2)转化,从而引发高雄血症,并进一步延缓颗粒细胞向成熟卵细胞的分化进程,从而抑制优势卵泡的发育和形成^[33]。此外,leptin 与胰岛素之间还存在双向调节作用。正常生理状态下,leptin 可抑制胰岛素的分泌,而胰岛素又可刺激 leptin 的释放;但在病理状态下,机体对 leptin 敏感性降低,引起对胰岛素分泌抑制作用的减弱,从而引发高胰岛素血症^[34]。在本研究中,两组 PCOS 患者经治疗后糖脂代谢各项指标均显著改善,同时 vaspin 和 leptin 的表达水平均显著降低,且观察组降低水平较明显,目前国内还没有通过观察益气健脾方联合复方左炔诺孕酮治疗 PCOS 的糖脂代谢异常及胰岛素抵抗的观察,但是其他中药也就证实了此结果,如李虹^[35]采用毓麟珠汤加减联合二甲双胍对多囊卵巢综合征发现治疗后联合组 Leptin 较单纯西药组明显降低,说明联合中药治疗,能显著的纠正 PCOS 患者机体的激素紊乱。李延晖^[36]等学者也发现自拟调经汤治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征,发现观察组糖脂代谢指标水平均显著低于常规的炔雌醇环丙孕酮片+二甲双胍片治疗。提示益气健脾方和

复方左炔诺孕酮可有效改善机体的糖脂代谢异常及胰岛素抵抗状况,从而对 PCOS 起到良好的治疗效果。

综上, 益气健脾方联合复方左炔诺孕酮可有效提高对 PCOS 的临床疗效, 改善患者的激素水平及糖脂代谢指标, 降低血清 vaspin 和 leptin 的水平, 且不增加不良反应发生率, 值得临床推广。

参考文献(References)

- [1] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Human Reproduction*, 2018, 33(9): 1602-1618
- [2] Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance[J]. *Human Reproduction Update*, 2016, 22(6): 687-708
- [3] Usselman CW, Yarovsky TO, Steele FE, et al. Androgens drive microvascular endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: role of the endothelin B receptor [J]. *J Physiol*, 2019, 597(11): 2853-2865
- [4] Damone AL, Joham AE, Loxton D, et al. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(9): 1510-1520
- [5] Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, Depression and Quality of Life in Women with Polycystic Ovarian Syndrome[J]. *Indian J Psychol Med*, 2018, 40(3): 239-246
- [6] Banuls C, Rovira-Llopis S, Martinez de Marañon A, et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS [J]. *Metabolism*, 2017, 71: 153-162
- [7] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会.多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(1): 1-5
- [8] Barry JA, Hardiman PJ, Saxby BK, et al. Testosterone and mood dysfunction in women with polycystic ovarian syndrome compared to subfertile controls [J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2011, 32(2): 104-111
- [9] Franks, Stephen, Barber, et al. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance [J]. *Clin med:J Roy Coll Phys Lond*, 2016, 16(3): 262-266
- [10] Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiotable acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1225-1233
- [11] Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in reproduction [J]. *Curr Opin Endocrinol, Diabetes Obes*, 2008, 14(6): 458-464
- [12] Ye Y, Hou XH, Pan XP, et al. Serum vasPin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2009, 122(21): 2530-2533
- [13] Youn BS, Klting N, Kratsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2008, 57(2): 372-377
- [14] 中国医学会妇产科学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
- [15] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- [16] Kar S, Sanchita S. Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the firstline ovulationinduction drug for Asian Indian-womenwith polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2015, 8: 197-201
- [17] 赵甲维, 李晓宁, 黄炎清, 等. 多囊卵巢综合征病因学研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018, 37(5): 64-66
- [18] Barber TM, Hanson P, Weickert MO, et al. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for aetogenesis and Novel Management Strategies[J]. *Clin Med Insights Report Health*, 2019, 13: e94
- [19] 黄晓梅. 复方左炔诺孕酮联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征临床观察[J]. *安徽医药*, 2019, 23(5): 995-997
- [20] 莎巴艾提·沙拉依丁. 复方左炔诺孕酮联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征临床观察[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2019, 6(24): 80-86
- [21] 胡春. 达英-35 和妈富隆对多囊卵巢综合征高雄激素血症的治疗疗效以及对卵泡发育的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(4): 593-595
- [22] 牛彩琴, 张蜀, 雷泉. 中医论治青春期肥胖型多囊卵巢综合征的疗效观察[J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(4): 500-501, 506
- [23] 许济群, 王绵之. 方剂学[M]. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 92-100
- [24] Burch J, Epstein D, Baba-Akbari A, et al. Stapled haemorrhoidectomy (haemorrhoidopexy) for the treatment of haemorrhoids: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2008, 12(8): 191-193
- [25] 张利梅, 夏敏. 浅析夏敏教授 "从脾论治" 多囊卵巢综合征[A]. 第十六次全国中医妇科学术年会论文集, 2016 年
- [26] 王霞霞, 王晓萍, 吴国泰, 等. 基于中医传承辅助系统研究多囊卵巢综合征中医用药关联规则[J]. *西部中医药*, 2020, 33(1): 89-89
- [27] 徐雅文. 益气健脾化痰方治疗多囊卵巢综合征脾虚痰阻证的临床研究[D]. 南京中医药大学, 2013
- [28] A Pierre, J Taieb, F Giton, et al. Dysregulation of the anti-mullerian hormone system by steroids in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11): 3970-3978
- [29] F Xu, R Liu, X Cao. Hyperandrogenism stimulates inflammation and promote apoptosis of cumulus cells [J]. *Cell Mol Biol*, 2017, 63(10): 64-68
- [30] 杜鹏. 健脾祛湿方联合决雌醇环丙孕酮片治疗脾虚湿盛型多囊卵巢综合征临床观察[J]. *新中医*, 2017, 49(11): 72-74
- [31] Gower BA, Goss AM. A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes[J]. *J Nutr*, 2015, 145(1): 177-183
- [32] 黄晶, 白华, 张明铭. 多囊卵巢综合征患者血清 Vaspin, CTRP9 水平及相关影响因素分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018, 10(6): 188-191
- [33] Namavar Jahromi B, Dabaghmanesh MH, Parsanezhad ME, et al. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: a case-controlled study[J]. *Int J Reprod Biomed(Yazd)*, 2017, 15(7): 423-428
- [34] 陈育娟, 郑志群. 瘦素、脂联素与多囊卵巢综合征的相关性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(1): 1713-1716
- [35] 李虹. 毓麟珠汤加减联合二甲双胍对多囊卵巢综合征 Leptin、IGF-1 和 SHBG 水平的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(12): 101-104
- [36] 李延晖, 袁戈. 自拟调经汤治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征疗效及对中医证候、内分泌和糖脂代谢的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(17): 1861-1865