

半夏泻心汤加减治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗(脾虚胃热型)的时效关系研究

郑冬雪 刘新敏 赵一鸣

【摘要】 目的 探讨半夏泻心汤加减治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗(脾虚胃热型)的临床疗效、时效关系及安全性。**方法** 选择2014年6月至2015年12月就诊于中国中医科学院广安门医院妇科门诊,符合纳入标准及排除标准的脾虚胃热型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者68例,以半夏泻心汤为基础方随证加减治疗6个月,分别检测治疗前、治疗3个月、治疗6个月空腹血糖、餐后1小时血糖(1 hour postprandial plasma glucose, P1h-PG)、餐后2小时血糖(2 hours postprandial plasma glucose, P2h-PG)和空腹胰岛素、餐后1小时胰岛素、餐后2小时胰岛素及空腹雌二醇、卵泡刺激素、黄体生成素、睾酮、催乳素、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(urea nitrogen, BUN),统计治疗前、治疗3个月、治疗6个月月经周期评分、中医症状评分及治疗3个月、6个月妊娠率。**结果** (1)与治疗前相比,治疗3个月及6个月餐后2小时胰岛素及胰岛素曲线下面积均明显下降($P<0.05$),其中,治疗6个月P2h-INS的下降幅度尤为显著($P<0.01$);治疗6个月P1h-PG、P2h-PG和葡萄糖曲线下面积较治疗前均降低($P<0.05$)。与治疗3个月相比,治疗6个月P2h-PG明显降低($P<0.05$)。(2)与治疗前相比,治疗3个月及治疗6个月黄体生成素水平均明显降低($P<0.05$);治疗3个月卵泡刺激素、睾酮水平均无明显差异($P>0.05$),但治疗6个月均明显降低($P<0.05$),其中睾酮降低幅度更为显著($P<0.01$)。(3)治疗第一个3个月的妊娠率为13.21%,治疗第二个3个月的妊娠率为41.30%,两者比较有明显差异($P<0.05$)。(4)与治疗前相比,治疗3个月、6个月月经周期评分均明显降低($P<0.01$),但两者间相比无明显差异($P>0.05$)。(5)与治疗前相比,治疗3月、治疗6个月中医症状评分均明显降低($P<0.05$),其中治疗6月降低幅度更为显著($P<0.01$)。(6)与治疗前相比,治疗3个月、治疗6个月ALT、Cr、BUN均无明显变化

基金项目: 国家自然科学基金(81072839)

作者单位: 100053 北京,中国中医科学院广安门医院妇科(郑冬雪、刘新敏);上海第二军医大学中医系(赵一鸣)

作者简介: 郑冬雪(1990-),女,硕士,住院医师。研究方向:多囊卵巢综合症的中医治疗及实验研究。
E-mail: zheng_dongx@163.com

通信作者: 刘新敏(1968-),女,博士,主任医师。研究方向:多囊卵巢综合症的中医治疗及实验研究。
E-mail: beijingliuxm@163.com

($P>0.05$)。结论 半夏泻心汤加减能改善多囊卵巢综合征(脾虚胃热型)患者胰岛素敏感性及生殖内分泌状态,并存在时效关系;该方能改善患者临床症状,促进自主月经的恢复,提高妊娠率,并存在时效关系,其改善作用可能与纠正胰岛素抵抗及生殖内分泌状态有关,具有一定的安全性。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 半夏泻心汤; 脾虚胃热; 时效关系

【中图分类号】 R242 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.02.028

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性常见的生殖内分泌——代谢紊乱性疾病^[1-5]。该病临床以稀发或无排卵、高雄激素血症、卵巢多囊样变及代谢异常如腹型肥胖和胰岛素抵抗(insulin resistant, IR)为主要特征^[6]。PCOS 患者在育龄早期多并发不孕症、妊娠糖尿病等疾病,远期则 2 型糖尿病、心血管疾病、代谢综合征等代谢异常相关疾病的患病风险增加^[3,7-13]。研究还发现,PCOS 女性因心血管疾病造成的死亡率呈现上升趋势^[10]。因此,PCOS 的治疗需要兼顾生殖内分泌障碍和代谢异常两个方面,这对于提高患者生殖健康状况、防止远期并发症的发生具有重要的意义。

IR 不是 PCOS 的诊断标准,却是其重要的病理生理改变,也是导致其生殖异常的原因之一。50%~70% 的 PCOS 患者合并 IR^[14-16]。IR 可加重高雄激素血症^[17],导致卵泡发育障碍^[18],还是 2 型糖尿病、高脂血症、高血压、冠心病、脑卒中等代谢异常相关疾病共同的病理生理基础^[19-20],因此纠正 IR 对 PCOS 的治疗意义重大。

本课题组前期对 240 例 PCOS 患者的血清激素与证候的相关性进行了分析,结果显示,PCOS 合并高胰岛素血症(hyperinsulinemia, HI)者与胃热脾虚证有显著相关性^[21];随后对 26 例 PCOS 合并 HI 的患者采用清胃健脾法进行 3 个月的治疗,发现空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平显著降低^[22]。而 PCOS IR 患者脾虚的表现更为显著,因此本研究在前期研究的基础上,以半夏泻心汤为基础方,调整辛开与苦降药物的比例,用以治疗脾虚胃热型 PCOS IR,探讨该方的临床疗效及时效关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

68 例观察对象均来源于 2014 年 6 月至 2015 年 12 月就诊于中国中医科学院广安门医院妇科门诊的脾虚胃热型 PCOS IR 患者。年龄最小 15 岁,最大 41 岁,平均(28.24±0.52)岁;月经紊乱病程最短 2 年,最长 20 年,平均(5.51±0.55)年;已婚者 55 例,有怀孕需求者 53 例。

1.2 PCOS 诊断标准和 IR 诊断标准

1.2.1 PCOS 诊断标准 采用 2003 年 10 月 ESHRE/ASRM 鹿特丹会议制定诊断标准^[23]:(1)稀发排卵或无排卵;(2)有高雄激素血症的临床和/或生化特征;(3)超声检查有多囊卵巢。此 3 项中符合任何 2 项,并除外其他引起高雄激素血症疾病者(先天性肾上腺皮质增生、分泌雄激素的肿瘤、库欣综合征等)即可确定诊断。

1.2.2 IR 的诊断标准 由于国内尚无 IR 诊断标准,本研

究参照《内分泌学》制定^[24]:(1)空腹胰岛素 ≥ 85 mmol/L;(2)餐后 1 小时胰岛素值大于空腹胰岛素值 10 倍以上;(3)餐后 2 小时胰岛素值高于餐后 1 小时胰岛素值。符合其中 1 项即可诊断。

1.3 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[25]及《中医诊断学》^[26]制定脾虚胃热证辨证标准:症见:(1)月经后错,或闭经,或伴不孕;(2)形体肥胖;(3)胃脘痞满,饭后加重,或早饱;(4)手足心热;(5)口干喜凉饮;(6)大便溏泄,或不爽;(7)舌苔白厚,脉沉滑。其中(1)必备,其余 5 项中符合 3 项即可诊断。

1.4 病例纳入标准

(1)符合 PCOS 和 IR 诊断标准;(2)符合脾虚胃热证辨证标准;(3)同意接受治疗并签署知情同意书者。

1.5 病例排除标准

(1)合并糖尿病及甲状腺、肾上腺等其他内分泌疾病患者;(2)合并有心脑血管、肝、肾及造血系统等严重疾病及血栓性疾病患者;(3)合并输卵管不通、子宫内膜异位症或生殖器官畸形的怀孕需求者;(4)配偶为男性不育症的怀孕需求者;(5)精神病或癌症患者;(6)近 3 个月内服用过激素类(黄体酮除外)及其他影响生殖内分泌的药物者;(7)曾有严重中药过敏史者;(8)月经来潮不足 2 年者。

1.6 病例脱落标准

受试者依从性差,或者自行退出、发生并发症、严重不良事件不宜继续受试者均为脱落病例。

1.7 治疗方法

给予半夏泻心汤加减,基础方:清半夏 9 g、黄芩 20 g、黄连 10 g、干姜 6 g、淫羊藿 30 g、生姜 3 片、大枣 5 枚。临证加减:伴心烦易怒、大便干结者,加柴胡 12 g、大黄 6 g;伴胃脘胀满、嗳气者,加炒白术 30 g、枳实 15 g;伴食欲不振、舌体胖大者,加炒白术 30 g、陈皮 15 g;伴月经量少、脱发者,加菟丝子 30 g、枸杞子 30 g;伴腰酸膝软者,加杜仲 30 g、狗脊 30 g;伴大便不畅、质黏、舌苔厚腻者,加苍术 15 g、茯苓 30 g,水煎服,每天 1 剂,分 2 次饭后 30 分钟温服。

1.8 观察指标

(1)治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月分别行口服糖耐量试验和胰岛素释放试验:禁食 12 小时后,分别测定 0 小时的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、口服 75 g 葡萄糖后 1 小时血糖(1 hours postprandial plasma glucose, P1h-PG)、口服 75 g 葡萄糖后 2 小时血糖(2 hours postprandial plasma glucose, P2h-PG)和空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后 1 小时胰岛素(1 hour postprandial insulin, P1h-INS)、餐后 2 小

时胰岛素(2 hours postprandial insulin, P2h-INS), 分别计算胰岛素曲线下面积($0.5 \times \text{FINS} + \text{P1h-INS} + 0.5 \times \text{P2h-INS}$)和葡萄糖曲线下面积($0.5 \times \text{FPG} + \text{P1h-PG} + 0.5 \times \text{P2h-PG}$); (2) 治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月分别于月经周期或撤药出血 2~4 天查雌二醇 (estradiol, E_2)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、睾酮 (testosterone, T)、催乳素 (prolactin, PRL); (3) 治疗前、治疗 3 月、治疗 6 月月经周期评分 (自拟, 35 天 \geq 月经周期 ≥ 21 天为 0 分, 60 天 \geq 月经周期 > 35 天为 2 分, 90 天 \geq 月经周期 > 60 天为 4 分, 6 个月 \geq 月经周期 > 90 天为 6 分, 闭经为 8 分); (4) 治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月中医症状评分; (5) 治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月分别于禁食 12 小时后检查丙氨酸氨基转移酶 (alanine, amino transferase, ALT)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿素氮 (urea nitrogen, BUN)。

1.9 统计学处理

使用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两组间比较用 t 检验, 多组间比较用方差分析; 不符合正态分布的计量资料用中值 (四分位距) 描述, 组间比较用非参数检验; 计数资料用 N (%) 描述, 组间比较用卡方检验; $P < 0.05$ 时差异有统计学意义, $P < 0.01$ 时统计学差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 对胰岛素及血糖的影响

结果显示, 与治疗前相比, 治疗 3 个月、治疗 6 个月 FPG、FINS、P1h-INS 均无明显变化 ($P > 0.05$), 但 P2h-INS 及胰岛素曲线下面积均明显降低 ($P < 0.05$), 治疗 6 个月

P2h-INS 的降低幅度尤为显著 ($P < 0.01$); 治疗 6 个月 P1h-PG、P2h-PG 和葡萄糖曲线下面积均明显降低 ($P < 0.05$)。与治疗前 3 个月相比, 治疗 6 个月 P2h-PG 明显降低 ($P < 0.05$)。详见表 1。

2.2 对女性激素的影响

结果显示, 与治疗前相比, 治疗 3 个月、治疗 6 个月 LH 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗 6 个月 FSH、T 水平均明显降低 ($P < 0.05$), T 降低幅度更为显著 ($P < 0.01$); E_2 、PRL 均无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 对妊娠及妊娠结局的影响

68 例患者中, 有妊娠需求者 53 例。治疗结果显示, 第一疗程共 7 例妊娠, 妊娠率为 13.21%; 第二疗程共 19 例妊娠, 妊娠率为 41.30%; 第一疗程妊娠率显著低于第二疗程妊娠率 ($P < 0.05$)。治疗结束累计妊娠率为 49.06%, 截止到 2016 年 4 月, 26 例妊娠患者中, 已生产者 14 例 (占妊娠人数 53.85%), 胎停育者 5 例 (占妊娠人数 7.70%), 活胎率 73.7%, 有 7 例未至生产时间。尚有 7 例未至生产时间, 但保胎结束, 且目前已至妊娠中晚期, 预期活胎率 80.8%。

2.4 对月经周期评分的影响

结果显示, 与治疗前相比, 治疗 3 个月及治疗 6 个月月经周期评分均明显降低 ($P < 0.01$), 治疗 3 个月及治疗 6 个月比较无明显差异 ($P > 0.05$)。详见表 3。

2.5 对中医症状评分的影响

结果显示, 与治疗前相比, 治疗 3 个月、治疗 6 个月中医症状评分均降低 ($P < 0.05$), 治疗 6 个月降低幅度更为显著 ($P < 0.01$)。详见表 3。

表 1 POCS IR 患者治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月胰岛素释放和口服糖耐量及曲线下面积的比较

检测指标	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
FINS (pmol/L)	119.89 (82.57)	107.29 (54.32)	109.41 (50.86)
P1h-INS (pmol/L)	1113.36 (811.41)	932.08 (707.41)	961.91 (660.39)
P2h-INS (pmol/L)	1002.49 (1071.34)	557.39 (792.97) ^a	506.40 (621.14) ^b
胰岛素曲线下面积	1811.38 (1152.00)	1273.74 (992.70) ^a	1214.79 (775.76) ^a
FPG (mmol/L)	5.30 (0.64)	5.40 (0.60)	5.45 (0.80)
P1h-PG (mmol/L)	8.50 (2.78)	8.10 (3.20)	7.70 (2.63) ^a
P2h-PG (mmol/L)	7.10 (2.55)	7.20 (2.65)	6.10 (2.15) ^{ac}
葡萄糖曲线下面积	14.80 (3.63)	14.70 (4.55)	13.58 (3.71) ^a

注: 治疗前相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与治疗前 3 个月相比, ^c $P < 0.05$ 。

表 2 PCOS IR 患者治疗前、治疗 3 月、治疗 6 月 FSH、LH、 E_2 、T、PRL 的比较

检测指标	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
FSH (mIU/ml)	4.60 (1.28)	4.30 (1.00)	4.30 (0.83) ^a
LH (mIU/ml)	5.47 (4.72)	4.17 (3.04) ^a	4.06 (3.12) ^a
T (ng/ml)	0.45 (0.22)	0.44 (0.25)	0.40 (0.24) ^b
E_2 (pg/ml)	37.00 (15.75)	33.00 (20.00)	29.00 (16.50)
PRL (ng/ml)	13.01 (6.82)	13.66 (7.60)	13.66 (7.31)

注: 与治疗前相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 。

表 3 PCOS IR 患者治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月月经周期评分、中医症状评分及肝肾功能的比较

检测指标	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
月经周期评分	4.00	2.00 ^b	2.00 ^b
中医症状评分	20.00(15.50)	16.00(14.00) ^a	13.00(10.00) ^b
ALT(U/L)	16.00(11.00)	13.50(10.00)	14.50(8.50)
Cr(umol/L)	55.00(9.00)	56.00(10.00)	55.50(7.00)
BUN(mmol/L)	4.20(1.40)	4.10(1.50)	4.10(1.53)

注：与治疗前相比，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ 。

2.6 对肝肾功能的影响

结果显示，与治疗前相比，治疗 3 个月、治疗 6 个月 ALT、Cr、BUN 均无明显变化($P>0.05$)。详见表 3。

3 讨论

李光荣教授认为 PCOS 患者表现的不孕和卵巢增大均与内分泌失调所导致的无排卵有关，而排卵障碍首先表现为月经异常，因此该病应属于月经病范畴。血是月经的物质基础，其盛衰与脾胃功能有关。《灵枢·决气》曰“中焦受气取汁，变化而赤是谓血”，《景岳全书》亦载“唯脏腑之血，皆归冲脉，而冲为五脏六腑之血海，故经言太冲脉盛，则月事以时下，此可见冲脉为月经之本也。然气血之化由于水谷，水谷盛则血气亦盛，水谷衰则血气亦衰”。可见，脾胃健运，则气血生化有源，血海充盈，冲脉按时满溢，经行有时；反之，若脾之运化无权，化源匮乏，则血海空虚，冲脉满溢不时，故月经后错。

本课题组前期研究发现^[27]，PCOS 合并 IR 患者多表现为肥胖、易饥、多食、食后脘痞、早饱、暖气等特点，证属脾虚胃热。胃气以降为顺，脾气以升为和。然热郁于胃则胃气不降，脾气亏虚则清气不升，从而形成中焦寒热错杂的局面，因此调理中焦气机也是脾虚胃热证肥胖 PCOS 调经的关键。治法宜健脾清胃，辛开苦降。半夏泻心汤出自汉代张仲景所著的《伤寒杂病论》，有清胃健脾、辛开苦降、散结消痞的作用，主治寒热错杂，“心下……但满而不痛”之痞证。临证时以该方为基础方，随症加减。

IR 是 PCOS 重要的病理改变，改善 IR 情况对 PCOS 的治疗尤为重要。本研究结果显示，治疗 3 个月及 6 个月后 P2h-INS 及胰岛素曲线下面积较治疗前均有明显下降，其中治疗 6 个月后 P2h-INS 的下降幅度尤为显著，表明半夏泻心汤加减可提高胰岛素敏感性，在一定程度上能纠正 IR，其改善方式主要为减轻胰岛素分泌延迟现象、降低胰岛素分泌总量，前一作用随着治疗时间的延长而增强，存在时效关系。与治疗前相比，治疗 6 个月后 P1h-PG、P2h-PG 和葡萄糖曲线下面积均有所下降，而治疗 3 个月无此变化，此结果说明半夏泻心汤加减同样可降低餐后血糖，减少血糖分泌总量，存在时效关系，随着治疗时间的延长，疗效愈佳。

IR 能提高细胞色素 P450c17 酶的活性，抑制肝脏 SHBG 和 IGFBP 的合成，加重高雄激素血症^[17]，导致卵巢内环境改变，影响卵泡发育；还能刺激促性腺激素释放激素神经元，使

LH 的分泌增加、FSH 的分泌减少，LH/FSH 比例失调，导致卵泡生长停滞，过早黄素化，最终引起排卵障碍^[18]。本研究的结果显示，治疗后 T 水平较治疗前明显下降，以治疗 6 月后下降幅度更为显著，说明半夏泻心汤加减可降低 PCOS IR 患者血清 T 水平，并且存在时效关系。LH 在卵泡早期刺激卵泡膜细胞产生雄激素，为雌激素的合成提供底物。在卵泡的中、晚期则参与优势卵泡的募集、选择、排卵和黄体支持。卵泡的发育受 LH 水平的影响，若 LH 水平超过发育卵泡的上限值，卵泡的发育即可终止。本研究结果显示，治疗后 LH 水平较治疗前均有明显下降，此结果说明半夏泻心汤加减可降低 PCOS IR 患者血清 LH 水平，故半夏泻心汤加减通过降低血清 T、LH 水平进而改善生殖内分泌状态。

PCOS 的临床表现之一为稀发排卵或无排卵，而 IR 会加重排卵障碍。对于有怀孕需求的 PCOS IR 患者，临床多用促排卵药——克罗米芬，克罗米芬的妊娠率为 35%~40%，但 20%~25% 的 PCOS 患者存在克罗米芬抵抗，合并 IR 的 PCOS 患者更易发生克罗米芬抵抗^[28]。本研究中经半夏泻心汤加减治疗后月经周期评分显著降低，表明该方能缩短 PCOS IR 的月经周期，改善月经后错情况。本研究结果显示第一疗程的妊娠率为 13.21%，而第二疗程的妊娠率接近 50%，其妊娠率远高于克罗米芬，且其与第一疗程的妊娠率比较存在显著差异。此结果说明半夏泻心汤加减可提高脾虚胃热型 PCOS IR 的妊娠率，并且存在时效关系，随着治疗时间的延长，妊娠率有所增加，治疗 6 月后累计妊娠率高于一线促排药克罗米芬，其作用机制可能与半夏泻心汤改善了 IR 及生殖内分泌情况和增强胰岛素敏感性有一定关系。

本研究选取脘痞、早饱、暖气、食欲旺盛、手足心热、大便稀溏、质黏不爽、舌体胖大等症状来评价半夏泻心汤加减对脾虚胃热型 PCOS IR 的治疗作用，结果显示治疗后中医症状评分较治疗前均有显著下降，并以治疗 6 月后下降幅度更为明显，此结果说明半夏泻心汤可改善脾虚胃热型 PCOS IR 的临床症状，并且存在时效关系，随着治疗时间的延长，临床症状缓解愈加明显。

根据统计结果显示，治疗前后 ALT、Cr、BUN 均在正常范围内，且治疗前、治疗 3 月后、治疗 6 月后对比均无明显差异，说明半夏泻心汤加减治疗 PCOD IR 对肝肾功能无明显影响，有一定的安全性。

综上所述，半夏泻心汤加减可改善 PCOS IR(脾虚胃热型)患者胰岛素敏感性及生殖内分泌水平，并存在时效关

系,并可改善患者临床症状,促进自主月经的恢复,提高妊娠率,且存在时效关系,其改善作用可能与纠正 IR 及生殖内分泌状态有关,同时该方具有一定的安全性。

参 考 文 献

- [1] Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan [J]. BMC Medicine, 2010, 8:41.
- [2] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome; an Androgen Excess Society guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:4237-4245.
- [3] Fauser BC, Tarlatzis BS, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group [J]. Fertil Steril, 2012, 97(1):28-38.
- [4] March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria [J]. Hum Reprod, 2010, 25:544-551.
- [5] Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. Hum Reprod, 2013, 7:1-8.
- [6] Scott TK, Danalea VS, Alissa JR, et al. The Gut Microbiome Is Altered in a Letrozole-Induced Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0146509.
- [7] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report [J]. Fertil Steril, 2009, 91(2):456-488.
- [8] Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome [J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(2 Pt 1):263-269.
- [9] Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T, et al. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(34):5569-5576.
- [10] Azziz R, Marin C, Hoq L, et al. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90:4650-4658.
- [11] Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90:1929-1935.
- [12] Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2010, 16:347-363.
- [13] Rong Li, Geng Yu, Dongzi Yang, et al. Prevalence and predictors of metabolic abnormalities in Chinese women with PCOS: a cross-sectional study [J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14:76.
- [14] Silchorzidou T, Overton C, Conway GS, et al. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(1):1-17.
- [15] 陈子江, 石玉华, 郭萌, 等. 大样本中国人 PCOS 临床特点分析 [J]. 山东医药, 2008, 48(11):4-6.
- [16] 李昕, 林金芳. 肥胖型多囊卵巢综合征患者临床及内分泌代谢特征的研究 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(46):3266-70.
- [17] Goodman N F, Cobin R H, Walter F, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1 [J]. Endocrine Practice Official Journal of the American College of Endocrinology & the American Association of Clinical Endocrinologists, 2015, 21(11):1291-300.
- [18] Suresh S, Vijayakumar T. Correlations of Insulin Resistance and Serum Testosterone Levels with LH:FSH Ratio and Oxidative Stress in Women with Functional Ovarian Hyperandrogenism [J]. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2015, 30(3):1-6.
- [19] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation [J]. Diabet Med, 2006, 23(5):469-480.
- [20] 赵冬妮, 石玉华, 陈子江. PCOS 患者 IR 的临床评价 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(8):563-566.
- [21] Manfredi R, Kaspar B, Enrico C, et al. How should we manage atherogenic dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome? [J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2008, 198(1):1-5.
- [21] 刘新敏, 刘睿, 艾莉, 等. 基于血清异常激素的多囊卵巢综合征中医证候研究 [J]. 环球中医药, 2013, 6(1):12-15.
- [22] 刘睿. 多囊卵巢综合征中医辨证论治疗效研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [23] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1):41-47.
- [24] 廖二元, 超楚生. 内分泌学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001:1425-1426.
- [25] 郑筱萸. 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.
- [26] 季绍良. 中医诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002:99-174.
- [27] 刘新敏, 郑冬雪, 程冉. 清胃健脾法治疗超重并胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征 52 例 [J]. 世界中医药, 2016, 11(3):418-421.
- [28] 赵冬妮, 石玉华, 陈子江. PCOS 患者胰岛素抵抗的临床评价 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(8):563-566.

(收稿日期: 2016-05-22)

(本文编辑: 董历华)