

· 综 述 ·

多囊卵巢综合征证治方案研究及应用

俞瑾¹ 俞超芹¹ 侯丽辉² 李昕³ 蔡在龙⁴ 程雯¹ 翟东霞¹ 张丹英¹
刘益群¹ 孙帅¹ 白玲玲¹ 姚睿嫔¹ 周玲¹ 宋琳奕¹

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性常见的以高雄激素血症和高胰岛素血症为主要特征的内分泌代谢紊乱性疾病,其临床表现多样如月经不调、不孕、多毛、痤疮、肥胖、黑棘皮症等,并可引起多种近远期并发症如妊娠综合征、代谢综合征、心血管疾病、子宫内膜癌等。其发病率约占育龄期女性的 6%~10% (中国约有 1 500 万患者),占不排卵女性的 50%~75%^[1],近年来其发病率呈逐年上升趋势。PCOS 病因、病机复杂多样,目前尚无理想的治疗方案,严重困扰着育龄期女性的身心健康^[2,3],是妇科内分泌领域研究的热点和难点课题。中医药可以多途径、多靶点的改善 PCOS 患者的临床症状,促进患者卵泡发育及妊娠,且不良反应较少,无明显的药物依赖性,治疗 PCOS 疾病具有显著的优越性^[4-15]。明确 PCOS 的基本中医证型并阐释其证型特征和病理本质,形成专家共识并运用于指导临床实践,是目前亟需解决的重要问题。

由海军军医大学第一附属医院中医妇科、黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科、复旦大学附属妇产科医院生殖内分泌科以及海军军医大学基础医学院分子生物学教研室组成的项目团队,在国家自然科学基金、国家中医药管理局中医药标准化项目、上海市科委中医引导项目等资助下,历时 14 年,通过文献分析、流

行病学调查、临床随机对照研究等,对 PCOS 证候分布规律及临床用药特色进行了全面、系统的归纳总结,建立了 PCOS 证治体系;并借助现代生物信息技术,多角度、深层次挖掘 PCOS 证治方案的特征及其相应药物有效成分的可能机制,深化了中医药治疗 PCOS 的科学内涵,为中医药诊治 PCOS 的临床疗效评价提供高级别的循证医学证据。现就其相关研究成果进行综述。

1 建立了遵循中医学理论而又源于临床实践的 PCOS 辨证体系,明确“肾虚肝郁”“肾虚痰湿”“肾虚血瘀痰阻”为 PCOS 基本中医证型,形成专家共识并运用于指导临床实践

1.1 基于系统文献研究及流行病学调查,探讨 PCOS 中医证候的特点、规律及辨证诊断依据,初步形成 PCOS 证候预测模型 李亚茜等^[16]及孟小钰等^[17]采用现代文献研究方法,通过检索中国生物医药、重庆维普中文期刊、中国知网等权威数据库,系统整理 1998 年 1 月—2008 年 12 月期间发表的 PCOS 相关文献,以存在明确证候分型、非单一证型研究、非同一作者发表的文献为纳入标准,筛选重复文献并排除不孕症、妇科疑难杂病、卵巢过度刺激征、综述性文献、个案报道等,严格纳入有关治疗 PCOS 的中医和中西医结合文献,建立相关信息数据库并对 PCOS 证候及拆分复合证候进行统计分析,初步明确 PCOS 常见中医证型分布及其辨证依据;并在此基础上于 2008—2010 年间分别在海军军医大学第一附属医院、上海市中医院、上海市浦东新区中医医院开展多中心流行病学调查研究,采用频数分析、聚类分析、Logistic 回归分析等统计学方法及中医证候规范化诊断计量法等,对各证型患者的临床症状及体征、证型分析、拆分后单证的分布情况以及证型与具有统计意义的变量之间的相互关系进行分析,建立回归方程,进一步明确了 PCOS 患者临床常见证型,即“肾虚证”“肝郁证”“痰湿证”“血瘀证”是 PCOS 的主要单证;“肾虚痰湿证”“肾虚血瘀证”“肾虚肝郁证”“肾虚血瘀痰阻证”是 PCOS 的主要复合证型;同时明确了 PCOS 中医证候的特点、辨证诊断依据以及证候分布规律,初步形成 PCOS

基金项目:国家自然科学基金面上基金项目(No. 81973896);国家自然科学基金青年基金项目(No. 81001535, No. 81603646);国家中医药管理局中医药标准化项目(No. SATCM-2015-BZ[046]);上海市科委中医引导项目(No. 19401930200, No. 13401906600);上海市中医妇科诊治能力建设项目;上海市卫生和计划生育委员会中医药科研项目(No. 2014JP011A);海军军医大学第一附属医院院级军事课题(No. 2018JS018)

作者单位:1. 中国人民解放军海军军医大学第一附属医院中医妇科(上海 200433); 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(哈尔滨 150040); 3. 复旦大学附属妇产科医院生殖内分泌科(上海 200011); 4. 中国人民解放军海军军医大学基础医学院分子生物学教研室(上海 200433)

通讯作者:俞超芹, Tel: 021-81867312, E-mail: chqyu81@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200807. 316

证候预测模型。

1.2 深入优化 PCOS 证候预测模型,建立 PCOS 中医诊断分型标准体系,形成及发布专家共识并运用于指导临床实践。基于上述已建立的 PCOS 证候预测模型,参照国家中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》^[18] 以及《实用中医妇科学》^[19],俞瑾等^[20] 结合中医学理论及临床实践成果,深入优化 PCOS 证候预测模型,建立 PCOS 中医诊断分型标准体系,形成并发布《多囊卵巢综合征中西医结合诊断分型规范专家共识(草案)》(2016 年)。该诊断分型标准体系已在临床推广应用,有效地指导临床实践。此外,通过发表相关学术论文及在学术会议(包括中国中西医结合妇产科学术会议、江浙沪皖妇产科高峰论坛、上海市中西医结合妇产科学术会议、中国中西医结合学会妇产科专业委员会基层巡讲等)作相关研究报告等方式,使该 PCOS 中医诊断分型标准体系在全国范围内推广^[21-26]。

2 多角度、深层次挖掘 PCOS“肾虚肝郁证”与“肾虚痰湿证”的证型特征和病理本质,为阐释 PCOS 中医辨证的科学内涵提供重要的数据支撑

参照 2003 年鹿特丹会议制定的 PCOS 诊断标准^[27] 以及上述建立的 PCOS 中医诊断分型标准体系,2012—2017 年间俞超芹、侯丽辉等通过开展多中心、大样本临床研究,招募“肾虚肝郁证”与“肾虚痰湿证”PCOS 患者,整理、归纳患者的临床信息,分析、比较不同证型患者的临床特征及内分泌、代谢特点;并结合放射免疫、蛋白组学及代谢组学等现代生物信息学技术,多角度、深层次挖掘 PCOS 不同证型患者的证候特征和病理本质。

2.1 临床及内分泌、代谢特点 PCOS 患者临床信息统计分析及生化指标检测结果显示,PCOS“肾虚肝郁证”患者以月经不调、多毛、痤疮、体质偏瘦等临床表现为特点,其患者血清促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、LH/促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)、游离睾酮(free testosterone, FT)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEAS)水平升高;PCOS“肾虚痰湿证”患者以月经不调、黑棘皮症、肥胖等临床表现为特点,多出现高空腹血糖,高胰岛素血症、高瘦素(leptin)水平为主的胰岛素抵抗代谢特点及相对低 LH、LH/FSH 水平的性激素特征^[28-44]。

2.2 炎性细胞因子水平 为进一步探究不同证型 PCOS 患者的生化特征,俞瑾等^[1,45,46] 采用多因子 Proteome Profiler™ 固相抗体芯片技术对“肾虚肝郁

证”与“肾虚痰湿证”PCOS 患者血清炎症细胞因子水平进行检测,并采用 ELISA 法对差异炎症因子行扩大样本量验证,采用 Pearson 相关性分析统计学方法对显著差异炎症细胞因子与临床症状、体征及内分泌等指标的相关性进行分析。研究结果显示,PCOS 患者存在炎症状态,与育龄期健康女性比较,PCOS 患者血清 CD40 Ligand/TNFSF5、IL-1ra/IL-1F3、IL-8、IL-16、IL-18/IL-1F4 等炎症因子水平明显增加;其中 PCOS“肾虚痰湿证”患者血清炎症因子 C5/C5a、IL-1ra/IL-1F3、IL-16、IL-18/IL-1F4、巨噬细胞抑制因子(macrophage inhibitory factor, MIF)水平显著高于 PCOS“肾虚肝郁证”患者;Person 分析提示 CD40 Ligand/TNFSF5 与 FT、雌酮(estrone, E₁)呈明显正相关性($r=0.367, P<0.01$; $r=0.310, P<0.01$); IL-1ra/IL-1F3 与 FT、体重指数(body mass index, BMI)呈明显正相关性($r=0.325, P<0.01$; $r=0.248, P<0.05$); IL-18 与 FT 呈正相关性($r=0.302, P<0.05$), MIF 与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)呈明显负相关性($r=-0.414, P<0.01$)、与 E₁ 呈正相关性($r=0.282, P<0.05$)。

2.3 肠道菌群特征 周玲等^[47] 采用 Illumina Miseq 高通量测序方法,应用 Alpha 多样性指数、Lefse 多级物种差异判别法及 16S 功能研究等生物信息学技术分析 PCOS 患者的肠道菌群结构特征以及“肾虚肝郁证”及“肾虚痰湿证”PCOS 患者的关键肠道菌群。分析结果显示,PCOS 患者存在肠道菌群失调状态(Sobs 指数、Shannon 指数及 Ace 指数明显减低, $P<0.05$);其“肾虚肝郁证”患者肠道柔壁菌门及臭气杆菌属、多尔氏菌属等重要特征性菌群丰度明显失调,且与转录相关蛋白、无机离子运输和代谢苯乙炔降解等代谢富集途径密切相关;“肾虚痰湿证”患者肠道共生菌门及粪球菌属、螺杆菌属等重要特征性菌群丰度明显失调,且与转录相关蛋白、胆汁分泌等代谢富集途径密切相关。

2.4 代谢组学特征及其他相关性研究 侯丽辉等^[48,49] 采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用非靶向代谢组学方法对 PCOS 患者血清样本进行分析,发现患者血清不饱和游离脂肪酸、脂肪酸酰胺、硫酸甾体、糖化氨基酸水平显著升高,溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺等水平明显下降;这些代谢产物在 PCOS 患者中表现为脂质和雄激素代谢异常,硬脂酰辅酶 a 去饱和酶活性增加,晚期糖基化终产物积累;游离脂肪酸(free fatty acid, FFA) 18:1/FFA 18:0、FFA 20:3、硫酸二氢睾酮,甘氨酸苯丙氨酸,尿苷联合可作为 PCOS

潜在的诊断生物标志物。此外,李昕等^[50-53]还采用多种现代生物信息技术对 PCOS 及其远期并发症子宫内膜癌的发病机制进行了深入探究发现外周血 DNA 中微粒体环氧化物水解酶(microsomal epoxide hydro-lase 1, EPHX1)启动子甲基化与 PCOS 的发病相关,且循环血清中 mir-23a 的变化情况可能是评估 PCOS 的较好指标;PCOS 患者的类固醇激素可直接调控子宫内膜葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 表达,雄激素受体表达可影响子宫内膜腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)磷酸化水平,可能是导致子宫内膜癌的关键机制等。这些研究从不同角度挖掘 PCOS 的病理本质,为探究 PCOS 及其远期并发症的发病机制开辟了新思路。

3 建立以辨证论治为依据的 PCOS 治疗体系以及 PCOS 中医、中西医结合诊疗方案及临床路径,创制具有自主研发特色的治疗“肾虚肝郁证”和“肾虚痰湿证”PCOS 的“补肾清肝方”和“补肾化痰方”,并应用于临床

以 PCOS 中医诊断分型标准体系为原则,以辨证论治为依据,以证候特征和病理本质为基础,建立 PCOS“肾虚肝郁证”和“肾虚痰湿证”治疗体系,以及 PCOS 中医、中西医结合诊疗方案及临床路径,创制具有自主知识产权的“补肾清肝方”和“补肾化痰方”,开展临床试验研究明确其临床疗效,并采用现代生物信息探究其药物效应机制,为其临床应用奠定理论基础。

3.1 “补肾清肝方”治疗“肾虚肝郁证”PCOS 患者的临床疗效观察及药物效应机制探索 俞瑾等^[4]采用前瞻性、随机、对照的临床试验研究方法对“补肾清肝方”(又名补肾活血化痰方、俞氏清肝方,由当归、白芍、枸杞、桑葚、郁金、玫瑰花、山茱萸、夏枯草、海藻、石菖蒲、川牛膝、炒黄芩、皂角刺、生山楂、鳖甲组成)治疗“肾虚肝郁证”PCOS 患者进行规范性临床研究,并结合前期蛋白芯片检测成果,采用 EISLA 法对“肾虚肝郁证”PCOS 患者治疗前后血清显著差异炎症因子的表达情况进行检测,探究“补肾清肝方”的药物作用机制。研究结果显示,“补肾清肝方”可有效促进“肾虚肝郁证”PCOS 患者排卵及妊娠,改善患者月经不调、痤疮、经前乳胀、心烦易怒、发油/脱发等临床症状,调整患者紊乱的内分泌水平(主要为降低患者的高雄激素水平),改善患者卵巢内环境,其临床总有效率为 75.68%,显著高于对照组达英-35 的临床总有效率(50.98%),差异有统计学意义($P < 0.05$);其药效机制可能与降低患者血清炎症细胞因子 IL-1ra/IL-1F3、

IL-18/IL-1F4 水平,改善患者炎症微环境状态相关。相关研究成果已形成国家发明专利(用于青春期多囊卵巢综合征的中药组合物, ZL201310016495.2, 中国, 2013.10.1)。

3.2 “补肾化痰方”治疗“肾虚痰湿证”PCOS 患者的临床疗效观察及药物效应机制探索 寇丽辉等^[8]对“补肾化痰方”(由丹参、黄芪、淫羊藿、茯苓、苍术组成)治疗“肾虚痰湿证”PCOS 患者进行规范性临床研究,并结合前期肠道菌群研究成果,观察“补肾化痰方”药物治疗前后“肾虚痰湿证”PCOS 患者肠道菌群结构特征及关键肠道菌群变化情况,探究“补肾化痰方”的药物作用机制。研究结果显示,“补肾化痰方”可有效促进“肾虚痰湿证”PCOS 患者排卵及妊娠,改善患者月经不调、肥胖、黑棘皮症、神疲肢倦、纳呆、大便溏泻等临床症状,调整患者紊乱的内分泌水平(主要为改善患者的糖脂代谢水平及胰岛素抵抗程度);其药效机制可能与调节患者紊乱的肠道菌群结构(如逆转肠道拟杆菌属、直肠真杆菌属、柔嫩梭菌属、巨单胞菌属、拉克氏菌属等关键菌群)相关。相关研究成果已形成国家发明专利(治疗多囊卵巢综合征的中药组合物及其制备方法, ZL200910170098.4, 中国, 2011.06.22)。

3.3 有效复方临床路径的建立及临床推广应用情况 在国家中医药管理局国家中医标准化项目等课题,目前已完成 PCOS 中医、中西医结合诊疗方案及临床路径的研制。建立的辨证论治为依据的 PCOS 治疗体系以及 PCOS 中医、中西医结合诊疗方案及临床路径获得广大医学工作者的认可,并通过中国中西医结合妇产科学术会议、江浙沪皖妇产科高峰论坛、上海市中西医结合妇产科学术会议以及中国中西医结合学会妇产科专业委员会基层巡讲等活动将 PCOS 疾病临床诊治相关研究进行推广。

4 从分子生物学角度阐明“补肾清肝方”的作用机制,并对“补肾清肝方”“补肾化痰方”的组方药物成分进行解析,创新性的提出“黄芩苷”“隐丹参酮”“槲皮素”是治疗 PCOS 疾病的有效药物成分

4.1 分子生物学角度阐明“补肾清肝方”的作用机制 俞瑾等^[54]通过动物实验研究发现“补肾清肝方”可明显恢复 PCOS 模型大鼠的性周期,逆转其紊乱的性激素水平,促进卵泡发育;其作用机制可能与调节雄激素合成代谢关键酶 3 β -羟甾脱氢酶(3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -HSD)、细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP19)及 17 α -羟化酶/17, 20-裂解酶(17 α -hydroxylase/17, 20-lyase,

CYP17) 的表达相关。

4.2 “补肾清肝方”有效药物成分——黄芩苷 (baicalin) 的生物效应及其机制探索 黄芩苷是“补肾清肝方”组方药物黄芩的有效药物成分,俞瑾等^[55]通过动物实验发现,黄芩苷可在一定程度上恢复 PCOS 模型大鼠紊乱的性周期,降低血清性激素睾酮 (testosterone, T)、LH 水平,逆转 LH/FSH 比值,改善模型大鼠的卵巢多囊样状态,且无肝肾毒性;并采用基因表达谱芯片、Real-time PCR 及 Western Blot 法调控序列系列缺失重组质粒构建、RNAi 干扰、基因突变等技术进一步明确黄芩苷的作用机制可能与调控雄激素合成关键酶 3 β -羟甾脱氢酶亚型 2 基因启动子重要调控区域 (-507~-325bp) 关键转录因子 GATA-1 转录活性相关。相关研究成果已形成国家发明专利 (黄芩苷在制备治疗多囊卵巢综合征药物中的应用, ZL201310002685.9, 中国, 2016. 1. 13)。

4.3 “补肾清肝方”有效药物成分——隐丹参酮 (cryptotanshinone) 的生物效应及其机制探索 隐丹参酮是“补肾清肝方”组方药物丹参的有效药物成分,俞瑾等^[56]通过动物研究发现,隐丹参酮可在一定程度上恢复 PCOS 模型大鼠紊乱的性周期,降低血清性激素 T、LH 水平,逆转 LH/FSH 比值,改善模型大鼠的卵巢多囊样状态;其作用机制可能与调节卵巢组织 3 β -HSD、CYP17、AR、CYP19 mRNA 及蛋白表达相关。相关研究成果已形成国家发明专利 (用于制备治疗 PCOS 的中药单体组合物及其制备方法, ZL201310139387.4, 中国, 2016. 2. 3)。

4.4 补肾化痰方有效药物成分——槲皮素 (quercetin) 的生物效应及其机制探索 槲皮素是补肾化痰方组方药物山楂的有效药物成分, Wang ZZ 等^[57]通过动物及体外研究发现,槲皮素可在一定程度上恢复 PCOS 模型大鼠的性周期,降低血清胰岛素水平,降低 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 水平,改善细胞胰岛素抵抗;其作用机制可能与减少核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 核转位,降低还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 p22phox 亚基、氧化型低密度脂蛋白、Toll 样受体 4 的基因和蛋白表达,增加胰岛素受体底物-1 酪氨酸磷酸化的 mRNA 和蛋白表达,调节 NF- κ B 信号通路相关。相关研究成果已形成国家发明专利 (槲皮素在制备治疗多囊卵巢综合征药物中的应用, ZL201310718781.3, 中国, 2017. 06. 06)。

以上研究成果为本项目团队历时多年协作完成,旨在为 PCOS 证治方案研究及应用增砖添瓦。

参 考 文 献

- [1] 俞瑾, 刘璐茜, 翟东霞, 等. 多囊卵巢综合征肝经湿热证患者炎症微环境状态及补肾清肝法的改善作用[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(8): 689-695.
- [2] 郭庆军, 胡艳艳, 许忆峰, 等. 多囊卵巢综合征 SCL-90 评分状况及其影响因素分析[J]. 海军医学杂志, 2018, 39(4): 324-326.
- [3] 张丹英, 俞超芹, 关海霞, 等. 多囊卵巢综合征患者焦虑和抑郁状况的研究[J]. 吉林中医药, 2010, 30(10): 866-867.
- [4] 俞瑾, 刘璐茜, 翟东霞, 等. 俞氏清肝方治疗肝经湿热型多囊卵巢综合征随机对照研究. 中国中西医结合杂志[J]. 2019, 39(3): 282-287.
- [5] 李亚茜, 俞超芹. 俞超芹补肾调经方治疗多囊卵巢综合征经验[J]. 中医文献杂志, 2018, 49(5): 49-52.
- [6] 王针织, 杨文, 蔡勤华. 调补肝肾联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征并发不孕症临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(5): 21-24.
- [7] 刘颖华, 刘玲玲, 侯丽辉, 等. 补肾疏肝调周法治疗多囊卵巢综合征 40 例[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7): 1436-1437.
- [8] 寇丽辉, 王颖, 孙森, 等. 中药复方治疗脾虚痰湿型多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(1): 8-11.
- [9] 王针织, 杨文, 蔡勤华, 等. 健脾祛痰利湿法治疗多囊卵巢综合征高雄激素血症 30 例[J]. 内蒙古中医药, 2017, 2(5): 3-4.
- [10] 鲁彩霞, 苑程颀, 侯丽辉. 补肾化痰方治疗胰岛素抵抗 PCOS 的临床研究[J]. 中医药学报, 2015, 43(6): 58-61.
- [11] 尹倩, 侯丽辉, 刘颖华, 等. 补肾化痰方对多囊卵巢综合征患者高雄激素血症影响的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(8): 53-55, 70.
- [12] 王针织, 周丽虹, 俞超芹. 补肾活血祛痰方治疗肥胖型与非肥胖型多囊卵巢综合征的疗效研究[J]. 西部中医药, 2014, 27(4): 1-4.
- [13] 王针织, 孙帅, 俞超芹, 等. 补肾活血化痰组方治疗青春期多囊卵巢综合征 41 例[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(5): 24-26.
- [14] 韩洁, 雷玲, 张丹英, 等. 补肾活血化痰组方治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. 吉林中医药, 2011, 31(2): 141-143.
- [15] 王针织, 俞超芹. 补肾活血化痰法治疗多囊卵巢综合征的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(1): 1-2.
- [16] 李亚茜, 俞超芹, 翟东霞. 基于文献多囊卵巢综合征中医证候规律研究初探[J]. 中国中医基础医学杂志,

- 2015, 21(9): 1081-1082.
- [17] 孟小钰, 王桂媛, 王颖, 等. 不同中医证型多囊卵巢综合征患者临床特点分析-基于临床科研信息一体化平台[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2015, 2(2): 36-37, 39.
- [18] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 59-62.
- [19] 刘敏如, 欧阳惠卿. 实用中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 234-236.
- [20] Yu J, Yu CQ, Cao Q, et al. Consensus on the integrated traditional Chinese and Western medicine criteria of diagnostic classification in polycystic ovary syndrome (draft) [J]. J Integr Med, 2017, 15(2): 102-109.
- [21] 张丹英, 俞超芹, 刘益群. 多囊卵巢综合征证型分布及焦虑抑郁的关系[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(4): 300-301.
- [22] 乔世聪, 夏敏, 侯丽辉, 等. 多囊卵巢综合征患者中医证候分布特点及各证型患者临床特征研究[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(4): 653-656, 664.
- [23] 高金金, 侯丽辉, 李妍, 等. 多囊卵巢综合征中医证候与中医体质关系研究[J]. 天津中医药, 2017, 34(9): 606-609.
- [24] 刘颖华, 侯丽辉, 徐芳. 多囊卵巢综合征患者不同中医证型体质分布差异分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1820-1822.
- [25] 乔世聪, 侯丽辉, 王鑫, 等. 多囊卵巢综合征患者人体测量学指标与中医证型相关性的研究[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1): 147-149.
- [26] 刘颖华, 侯丽辉, 徐芳. 青春期多囊卵巢综合征流行病学研究进展[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(20): 3440-3441.
- [27] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [28] 徐芳, 侯丽辉, 刘颖华, 等. 不同证型多囊卵巢综合征患者的临床和生化特征研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(8): 1527-1531, 1539.
- [29] 徐芳, 侯丽辉, 刘颖华, 等. 痰湿型多囊卵巢综合征患者临床特征分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(9): 118-122.
- [30] 牛静云, 侯丽辉, 寇丽辉, 等. 不同高雄激素血症表型多囊卵巢综合征患者临床特征分析[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(4): 286-290.
- [31] 张美微, 侯丽辉, 匡洪影, 等. 不同高雄激素血症表型的痰湿型 PCOS 患者临床特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 3176-3179.
- [32] 孟小钰, 侯丽辉, 王颖, 等. 肥胖痰湿体质多囊卵巢综合征患者临床特征分析[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(10): 53-55.
- [33] 张美微, 侯丽辉, 刘颖华. 痰瘀互结型多囊卵巢综合征伴高雄激素血症患者的临床特征分析[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(2): 40-42.
- [34] 寇丽辉, 侯丽辉, 王颖, 等. 脾虚痰湿型多囊卵巢综合征的临床特征分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(5): 598-600, 621.
- [35] 高金金, 侯丽辉, 李妍. 多囊卵巢综合征痰湿证患者糖代谢的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 615-617.
- [36] 刘颖华, 侯丽辉, 夏翠翠, 等. 痰湿型青春期多囊卵巢综合征患者临床特征分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1044-1048.
- [37] 丁春丽, 侯丽辉, 郝松莉, 等. 多囊卵巢综合征患者中医体质与性激素、脂代谢的相关性分析[J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1303-1307.
- [38] 高金金, 侯丽辉, 李妍, 等. 多囊卵巢综合征合并代谢综合征患者的临床及生化特征[J]. 中国医药导报, 2016, 13(18): 105-108, 121.
- [39] 刘颖华, 侯丽辉, 徐芳, 等. 痰湿体质肥胖型多囊卵巢综合征临床及生化特征分析[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(11): 11-14.
- [40] 刘颖华, 侯丽辉, 徐芳. 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者中医体质与临床指标相关性分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1448-1450.
- [41] 高金金, 侯丽辉, 李妍, 等. 体质量指数正常的多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者的临床特征及胰岛素抵抗影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(3): 202-205.
- [42] 刘颖华, 侯丽辉, 徐芳, 等. 非痰湿型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者的临床特征分析[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 589-591.
- [43] 吴静, 侯丽辉, 王颖, 等. 多囊卵巢综合征患者肥胖及胰岛素抵抗因素对脂代谢的影响[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(8): 35-37.
- [44] 彭昌乐, 侯丽辉, 付明俊. 痰湿型多囊卵巢综合征患者遗传因素和生活方式的分析[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(12): 37-39.
- [45] 黄丽红, 俞超芹, 张丹英. 多囊卵巢综合征高雄激素血症及慢性炎症的相关性研究进展[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(11): 936-939.
- [46] 王针织, 俞超芹, 蔡勤华, 等. 多囊卵巢综合征卵巢局部调控因子对卵泡生长发育的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2009, 10(6): 471-474.
- [47] 周玲, 俞超芹, 张丹英, 等. 肠道菌群在多囊卵巢综合征病理生理过程中作用与研究[J]. 辽宁中医药大学学

报, 2017, 8(19): 63-66.

[48] Zhao X, Xu F, Qi B, et al. Serum metabolomics study of polycystic ovary syndrome based on liquid chromatography-mass spectrometry [J]. J Proteome Res, 2014, 13(2): 1101-1111.

[49] 杨兆鹏, 徐芳, 赵欣捷, 等. 基于液相色谱-质谱联用技术的多囊卵巢综合征患者血清脂质组学分析[J]. 分析化学, 2015, 43(10): 1445-1451.

[50] Li X, Pishdari B, Cui P, et al. Regulation of androgen receptor expression alters AMPK phosphorylation in the endometrium: *in vivo* and *in vitro* studies in women with polycystic ovary syndrome [J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(12): 1376-1389.

[51] Cui P, Li X, Wang XQ, et al. Lack of cyclical fluctuations of endometrial GLUT4 expression in women with polycystic ovary syndrome: Evidence for direct regulation of GLUT4 by steroid hormones [J]. BBA Clin, 2015, 4: 85-91.

[52] Li X, Cui P, Jiang HY, et al. Reversing the reduced level of endometrial GLUT4 expression in polycystic ovary syndrome: a mechanistic study of metformin action [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(3): 574-586

[53] Sang Q, Li X, Wang HJ, et al. Quantitative methylation level of the EPHX1 promoter in peripheral blood DNA is associated with polycystic ovary syndrome [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88013.

[54] 俞瑾, 张洁, 韩洁, 等. 补肾活血化痰方改善雄激素致不孕大鼠高雄激素血症的机制探讨 [J]. 第二军医大学学报, 2013, 34(5): 498-501.

[55] Yu J, Liu YH, Zhang DY, et al. Baicalin inhibits recruitment of GATA1 to the HSD3B2 promoter and reverses hyperandrogenism of PCOS [J]. J Endocrinol, 2019. pii: JOE-18-0678. R2. doi: 10.1530/JOE-18-0678.

[56] Yu J, Zhai ZZ, Hao L, et al. Cryptotanshinone reverses reproductive and metabolic disturbances in PCOS model rats via regulating the expression of CYP17 and AR [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014: 670743. doi: 10.1155/2014/670743.

[57] Wang ZZ, Zhai DX, Zhang DY, et al. Quercetin decreases insulin resistance in a polycystic ovary syndrome rat model by improving inflammatory microenvironment [J]. Reprod Sci, 2016, 26(2): 682-690.

(收稿: 2020-04-14 在线: 2020-09-22)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶

《中国中西医结合杂志》第 17 次荣获“百种中国杰出学术期刊”

2020 年 12 月 29 日, 中国科技论文 2019 年统计结果在京发布。《中国中西医结合杂志》被收录为“中国科技核心期刊”并再次荣获“百种中国杰出学术期刊”。

中国科学技术信息研究所每年出版《中国科技期刊引证报告》发布中国科技论文与引文数据库收录的中国科技论文核心期刊的二十余项文献计量指标, 从 1999 年开始以此为基础, 研制了中国科技期刊综合评价指标体系, 对期刊进行综合评定。2002 年开始, 中国科学技术信息研究所每年评选一次百种中国杰出学术期刊。此次是《中国中西医结合杂志》自 2002 年首次评选以来, 第 17 次入选, 充分彰显我刊的学术影响力。

感谢长期以来广大作者、读者以及专家对中国中西医结合杂志社的大力支持, 在此表示由衷的感谢。杂志也愿与广大科研工作者一起努力, 共同促进中西医结合事业发展。

中国中西医结合杂志

中国中西医结合杂志

中国中西医结合杂志

中国中西医结合杂志

中国中西医结合杂志