

多囊卵巢综合征引起不孕症的发生机理及中西医防治效果的研究进展

胡李爽, 张媛媛*

延安大学附属医院妇产科生殖中心, 陕西 延安

收稿日期: 2022年4月15日; 录用日期: 2022年5月20日; 发布日期: 2022年5月27日

摘要

多囊卵巢综合征是导致育龄期妇女排卵障碍的最常见原因。在当前社会环境下, 全球范围内该病的患病率也在逐年增加。西医上多根据病人的临床表现实施对症处理, 使病人恢复正常月经周期, 提高排卵, 缓解多毛和痤疮等表现, 但因服药周期较长, 长期应用则会引起不良反应。中医上则根据患者的症状进行辨证分型, 由内而外调节, 从而达到改善整体的效果, 对于提高多囊卵巢综合征患者的妊娠率、降低单纯使用西药带来的副作用有较好的效果。通过阅读大量文献, 我们将近年来关于中西医治疗PCOS不孕症的研究进展进行以下总结。

关键词

多囊卵巢综合征, 发生机理, 中西医治疗

Research Progress on the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome Causing Infertility and the Effect of Traditional Chinese and Western Medicine

Lishuang Hu, Yuanyuan Zhang*

The Fertility Center of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 15th, 2022; accepted: May 20th, 2022; published: May 27th, 2022

Abstract

Polycystic ovarian syndrome is the most common cause of infertility in women of childbearing

*通讯作者。

age. In the current social environment, the number of women suffering from the disease is also increasing worldwide. In Western medicine, symptomatic treatment is mostly carried out according to the clinical manifestations of patients, so that patients can restore normal menstrual cycles, thereby improving ovulation, alleviating symptoms such as hirsutism and acne, but due to the long period of medication, long-term application will cause adverse reactions. In traditional Chinese medicine, according to the patient's symptoms, it is differentiated and classified, adjusted from the inside out, so as to achieve the overall effect of improving the overall effect, which has a good effect on improving the pregnancy rate of patients with polycystic ovary syndrome and reducing the side effects caused by the use of Western drugs alone. By reading a large amount of literature, we will summarize the research progress of recent years on the treatment of PCOS infertility in Traditional Chinese and Western medicine as follows.

Keywords

Polycystic Ovarian Syndrome, Mechanism of Occurrence, Traditional Chinese and Western Medicine Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是育龄期妇女中最常见的生殖及内分泌代谢异常性疾病,主要表现为月经不调与血清雄激素升高及胰岛素抵抗等。在全球范围内,它影响5%~15%的女性[1]。据统计,约70%的女性因此病不孕[2],严重危害了女性的生殖健康,深深影响着女性的生活质量和精神心理状态。其远期并发症如二型糖尿病、心脑血管疾病和子宫内膜癌等疾病的发生危险性将加大,对病人今后的生命质量将带来很大的影响。所以,认识本病的发生机理并对其实施早期合理防治就显得尤为重要。

2. 西医对 PCOS 所致不孕症的发生机理认识

目前,多囊卵巢综合征的具体发病机制并不清楚,一般认为PCOS导致排卵障碍引起不孕症,随着对该疾病研究的深入,多认为与以下几个因素有关。

2.1. 遗传和环境因素

多项研究证明,遗传和环境因素对于PCOS的发生发展有一定的作用。Alves [3]设立了一项病例对照研究,发现PCOS风险增加与GSTT1无效基因型有关(OR: 4.890, 95%CI: 2.261至9.122; $P < 0.001$)。且GSTT1无效基因型的携带者对于其他原因引起的不孕具有更高的易感性。Heidar等[4]人的研究强烈表明,CYP11A1、CYP17A1和CYP19A1基因可能会显着提高不孕症PCOS的发生概率。然而,少数论文中报道了关于CYP11A1,CYP17A1和CYP19A1多态性及其对患有不孕症的PCOS的影响存在相互矛盾,这可能归因于所研究人群的样本量和种族造成的[5][6]。BMP15和GDF9在卵泡发育、卵母细胞成熟、排卵和胚胎发育过程中起关键作用。Karagul等人[7]通过对PCOS模型小鼠进行观察,发现在卵泡开始生长阶段,GDF9和BMP15表达的降低会影响卵泡发育和透明带结构,并可能导致PCOS的生育力低下或不孕。一项基础实验研究发现LHCGR的激活突变可能在PCOS的病理生理学中起重要作用,而ALMS1

缺乏可能通过雄激素升高促进无排卵性不孕, 这表明受干扰的 LHCGR 和 ALMS1 协同引起 PCOS 不孕[8]。不良的环境也可能造成正常女性发展为 PCOS 或使 PCOS 女性原有症状加重。Zhang 等人[9]研究发现吸烟、打鼾、高热量饮食及塑料餐具使用与 PCOS 女性排卵功能障碍的风险增加有关。因此, 应更积极地推广健康的生活方式作为 PCOS 的基础治疗。

2.2. 精神心理因素

随着社会的高度发展, 人们长期处于高度紧张的状态下, 精神上会受到一定的影响。现有研究表明, 在患 PCOS 的妇女中, 精神心理因素起着一定的作用。Brutocao [10]开展的一项荟萃分析表明患有 PCOS 的女性更有可能在临床上诊断为焦虑(OR: 2.75; 95%CI: 2.10~3.60), 抑郁症(OR: 2.79; 95%CI: 2.23~3.50), 双相情感障碍(OR: 1.78; 95%CI: 1.43~2.23)和强迫症(OR: 1.37; 95%CI: 1.22~1.55)。使用各种量表, 发现与没有 PCOS 的女性相比, 患 PCOS 的妇女抑郁, 焦虑, 强迫症和躯体化障碍症状的严重程度更高。因此, 需要筛查这些疾病以进行早期干预。关注 PCOS 女性的精神心理状态对改善该病的预后有着积极的作用。

2.3. 肥胖和胰岛素抵抗

我国一项研究[11]对 723 名根据鹿特丹标准诊断患有 PCOS 的女性, 并根据她们的体质指数(Body Mass Index, BMI)进一步分为两组, 评估其体脂指数与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和 ROC 曲线之间的相关性。发现超重/肥胖组(BMI ≥ 24 , $n = 390$)中, BMI、腰围、腰高比和脂质积累产物指数与 HOMA-IR 有显著相关性。评估胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)的代表性标记是 BMI (最佳截止值: 26.43, AUC = 0.644, $P = 0.001$)和腰臀比(最佳截止值: 0.544, AUC = 0.604, $P = 0.021$)。在 PCOS 病人中, 随着下丘脑细胞放出的促性腺激素细胞释放激素(GnRH)的频繁上调, 垂体对 GnRH 的敏感度提高, 过多的胰岛素作用于垂体的胰岛素受体, 会排出过多的黄体生成素(Luteinizing hormone, LH), 从而促使了女性卵巢基质和滤泡膜细胞中形成过多的雄激素。同时, IR 还可促使卵巢和肾上腺形成高雄激素, 从而阻止性激素结合球蛋白(SHBG)的人工合成, 从而提高游离睾酮。由此可见, 肥胖、胰岛素血症和高雄激素血症三者之间相互作用。

2.4. 炎症及氧化应激

炎症标志物在管理卵巢功能方面起着重要作用。其水平的任何紊乱都可能导致卵巢功能减退。炎症标志物与 PCOS 发病机制相关。PCOS 卵巢中炎症细胞因子之间的相互作用强烈暗示炎症是 PCOS 相关危险因素之一[12]。Liu 等[13]探讨卵泡液微环境变化在 PCOS 女性不孕症中颗粒细胞(GC)炎症途径激活中的作用。收集了他们的黄体化粒细胞(LGC), 通过对炎症因子的表达观察, 发现与正常对照组($n = 19$)相比, PCOS 患者卵泡液($n = 20$)中的 IL-1 β ($P = 0.0005$)和 IL-18 ($P = 0.021$)显著增加。其中 NF- κ B 通路被激活, NLRP3 炎症小体在 PCOS 患者的卵巢 GC 中被格式化。可能细胞内炎症过程破坏了线粒体结构和功能, 从而诱导氧化应激, 影响细胞代谢, 损害细胞增殖。PCOS 患者卵泡液中的炎症微环境改变导致 GC 中炎症通路的激活, 这是导致患者不良症状的关键因素。减轻炎症对于改善卵泡生长微环境有良好的促进作用。

2.5. 肠道微生物

2012 年, Tremellen 和 Pearce [14]提出了一个想法, 即肠道微生物组成的生态失调是 PCOS 代谢和生殖表现的致病因素。一项系统评价总结 PCOS 患者肠道中最常见的细菌改变包括拟杆菌科、球菌属、Prevotella、乳酸杆菌、副杆菌、大肠杆菌/志贺氏菌和粪杆[15]。何芳芳[16]分析患有 PCOS-IR 的正常体重女性与 PCOS-NIR 和健康女性相比的肠道菌群组成差别。观察到 PCOS-IR 组罗氏菌、瘤胃球菌和肠球

菌的相对丰度显著高于其他两组($P < 0.05$), 而 *Prevotella* 组的相对丰度显著下降($P < 0.05$)。目前, 关于 PCOS 妇女的肠道微生物群的研究, 仍在慢慢深入, 以便更好的理解肠道微生物在该病中所发挥的作用。

3. 中医学对 PCOS 所致不孕症的发生机理认识

中医历代文献均无 PCOS 的说法, 但从 PCOS 的临床表现来看, 当属于“月经后期”、“闭经”、“经量过少”、“不孕”等范畴。中医学上认为, PCOS 病因病机多内因肾、肝、脾三脏功能障碍, 亦有外来痰湿、淤血等病理物质的侵入, 二者互为因果直接影响机体, 使肾气-天癸-冲任-胞宫轴功能失调而发病。

3.1. 肾主生殖

《黄帝内经》谓: “妇人至七岁, 肾功能盛, 齿更成长发育; 二七而天癸至, 地任脉畅, 而太冲脉盛, 则月事之时下, 故有子…七七, 地任脉虚, 而太冲脉衰少, 天癸竭, 则地道不通, 故形坏而无子也。”肾阳充足, 才能温煦和推动机体的生长发育, 激发脏腑的各种机能; 若肾阳不足, 则温煦激发功能失常, 不能温煦冲任、胞宫, 导致阴寒内生, 寒凝经络、血脉, 则可表现为月经稀发、闭经、不孕[17]。认为补肾则是治疗 PCOS 不孕症的关键。

3.2. 肝主疏泄

妇人以肝为先天, 《医宗金鉴·女科心法要诀》中认为: “闭经见脉弦出寸口, 则知其心志不遂, 情志之为病, 多属肝热。”情志流动不通畅也是 PCOS 发病原因的重要因素之一。《素问·举痛论》中云: 所谓“百病生于气也”, 并指出情志之内伤会妨碍气机的调畅而致病。七情内伤或情志失畅, 均会引起肝气的郁结, 疏泄失常, 愤而化火, 冲任紊乱气血不和而致月经不行或失调不孕等[18]。

3.3. 脾虚痰湿

脾主运化, 而脾虚的体质则因运转不力, 水谷精微与津液内停, 久之集化为痰, 与气血互结, 而痰湿为阴邪, 最亦侵犯下身, 瘀伤胞宫, 致精血无法下注冲任, 使胞宫丧失, 而无法种精受孕[19]。

4. 西医对 PCOS 所致不孕症的治疗进展

西医对于 PCOS 的治疗主要根据其临床症状进行个体化治疗。对患有 PCOS 的肥胖/超重女性中, 应强调减轻体重的重要性。目前, PCOS 所致不孕症的治疗方案有: 药物诱导排卵, 常见的有克罗米芬和来曲唑; 以上药物无效者采取促性腺激素(Gn)诱导排卵或手术治疗; 以上治疗都无效则采取控制性超促排卵(COH)和辅助生殖技术。

一项关于评价达英-35 与克罗米芬联合应用对治疗 PCOS 不孕症效果的 Meta 分析, 总结出达英-35 与克罗米芬合并使用, 可以减少睾酮(T)水平(SMD = -1.32; 95% CI: -1.72 至 -0.91)及 LH 水平(SMD = -3.44; 95% CI: -5.03 至 -1.86), 增加妊娠率(OR = 3.49; 95% CI: 2.62 至 4.62)和排卵率(OR = 2.58; 95% CI: 1.91 至 3.47), 联合疗效优于单独使用克罗米芬[20]。周瑛琦[21]研究发现二甲双胍联合来曲唑, 其排卵率及妊娠率 97.73%、95.45%要高于仅使用二甲双胍组的 81.82%、70.45%, 可有效改善排卵情况和糖代谢水平, 妊娠率提高, 安全性较高。因此, 药物联合应用在促排卵及提高妊娠方面优于单独应用西药。

随着微创技术的进展, PCOS 不孕症病人的手术方式主要包括为双侧女性卵巢楔形切除手术以及腹腔镜下单侧/双侧卵巢的打孔治疗手术, 临床排卵率和怀孕成功率有了一定的提高。近年来随着辅助生殖技术的发展, 对于反复促排失败的妇女可以采用辅助生殖技术促进其妊娠。体外受精助孕可有效使 PCOS

者的怀孕率升高, 并且能够获得与正常孕妇高度相似的新生儿结局, 但同时在剖宫产方面、新生儿早产、妊娠期高血压、孕期高血糖与流产方面等发生风险较高[22]。因此, 选择合适且安全的助孕方法对于要求生育的 PCOS 妇女是必要的。

5. 中医对 PCOS 所致不孕症的治疗进展

近年来, 中医家们从中医角度上缓解 PCOS 不孕症患者的生育焦虑, 促进其妊娠取得了一定进展。主要从补肾、疏肝、健脾三个方面改善其卵巢功能、促进排卵。

5.1. 补肾活血法

张伟[23]观察补肾活血方对肾虚血瘀型 PCOS 引起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。发现药物治疗后, 2 组人员卵泡的最大直径、子宫内膜厚度均较治疗前有明显改善($P < 0.05$)。整方通过补肾益精、活血调经改善不孕症者的症状。肾气充沛, 可刺激卵泡成长, 加用理气活血药可刺激卵泡成长后顺畅排卵, 而且还能增加子宫血流量, 使气血充足, 促进排卵, 有利于增加受孕率。一项 Meta 分析[24]结果表明, 补肾活血中药与克罗米芬相比, 在增加妊娠率方面有一定优越性, 并且还能够降低 T、LH、胰岛素(INS), 但在提高排卵率和改善卵泡生成素(FSH)水平方面无统计学意义。周夏芝[25]通过补肾活血促排卵方对 PCOS 妇女进行治疗, 结果表明与治疗前比较, 患者的子宫内膜厚度、卵巢的总容积及卵泡数量均有改善($P < 0.05$)。补肾活血促卵方有利于小卵泡生长为成熟卵泡, 可以增加排卵量, 同时还可以补肾活血。可以看出, 肾气充足是 PCOS 不孕妇女妊娠的基础, 补肾可以提高不孕妇女的妊娠率。

5.2. 疏肝理气法

在改善肝郁方面, 中医师们针对 PCOS 不孕症者, 多使用了左归疏肝汤的加减来防治。郑五二[26]用左归疏肝汤的加减对 PCOS 不孕症者进行治疗, 发现该汤剂可增加排卵成功率和怀孕几率, 并提高优势卵泡的数量, 从而降低性激素水平, 并改善临床表现, 值得采用。其药方中枳壳、王不留行、鸡血藤以及丹参等可疏通肝气, 滋肾通经, 促进卵子的排出。

5.3. 健脾化痰法

脾主运化, 而脾虚体质则转运功用失司, 水湿内止, 聚湿成痰, 气滞血瘀, 壅阻胞宫和经脉, 进而引发闭经或月经推迟, 以至造成不孕症。聂林[27]采用健脾祛痰、活血化瘀法也能明显改善肥胖型 PCOS 不孕症病人的血清雌激素(E2)及 FSH 水平, 明显降低血清 LH、T 水平, 以增强临床效果, 从而提高排卵, 增加怀孕几率。多认为肾脾两脏为先后天之本, 在健脾的同时给予补肾治疗, 可更好的改善患者症状。赵红艳[28]用自拟健脾益肾方辅助治疗 PCOS, 能够合理的调整病人体内性激素水平, 促使患者月经周期和排卵功能恢复正常, 从而大大提高了怀孕率。

5.4. 其他治疗

刘永娟等人[29]通过紫仙助孕汤结合调任通督针刺疗法治疗 PCOS 不孕症, 发现观察组病人在治疗后月经不调或闭经、情志压抑、心烦易怒、卵巢体积、子宫内膜、LH、E2、T、FSH 等激素水平、血清瘦素及游离脂肪酸浓度均高于对照组($P < 0.05$), 优势卵泡排出率(67.86%, 38/56)高于对照组(36.36%, 20/55), 1 年妊娠率(53.57%, 30/56)高于对照组(27.27%, 15/55) ($P < 0.05$), 观察组患者不良反应率(3.57%, 2/56)低于对照组(16.36%, 9/55), 该法值得应用。另外, 中医师们多还采用中药人工周期疗法、电针干预治疗进行穴位刺激、穴位埋线法、拔罐疗法、针药结合治疗等都取得了一定的进展。

6. 中西医结合治疗 PCOS 所致不孕症的治疗进展

目前, 中西医结合治疗 PCOS 不孕症妇女促进其妊娠, 降低不良反应已取得较好的良效。一项科研究论文通过对 PCOS 人群进行临床用药调研[30], 发现中西医结合治疗脾肾阳虚证 PCOS 所致不孕症的疗效明显优于单一西药治疗和纯中医治疗, 总有效率达 86.67%, 患者的血清性激素水平、排卵期内膜厚度、怀孕率、周期排卵率、中医症候得到有效改善。冯琳琳等人[31]通过观察右归丸对肾阳虚型 PCOS 所致不孕症患者卵泡发育及子宫内膜容受性的影响, 给予入组人员在口服来曲唑的基础上, 配合右归丸汤剂, 共实施了 3 个周期的治疗, 比较 2 组子宫内膜容受性有关技术指标(A 型子宫内膜率、HCG 日子宫内膜厚度、子宫动脉血流阻力指数), 发现临床治疗组均优于对照组(均 $P < 0.05$)。该处理方法可提高子宫内膜容受性及促进卵泡发育, 减少单纯用西药带来的不良反应, 从而提高妊娠率。蔡小荪教授根据临床证候特征, 认为本病多见于肾虚痰瘀型。叶咏菊[32]通过蔡氏多囊方联合来曲唑对肾虚血瘀型 PCOS 不孕患者进行治疗, 发现该治疗可以降低 T、LH 水平, 促进 FSH 受体表达, 促进卵泡发育, 提高排卵率与妊娠率, 临床疗效确切。王蕊蕊[33]通过自拟补肾调经方配合炔雌醇环丙孕酮、来曲唑治疗肾亏痰湿型 PCOS 不孕症, 观察到该法可以促使患者正常排卵, 维持其血清性激素正常水平, 有着较高临床使用价值。由此可见, 中西医结合在治疗 PCOS 不孕症方面有较好的疗效。

PCOS 是一个影响女性多系统代谢紊乱的疾病。目前, 随着国家三胎政策的开放, 妇女及家庭对于孕育新生命抱有极大的期待。对于 PCOS 所致不孕症的妇女来说, 其心理压力更大。多项研究表明, 中西医结合治疗要更优于单药治疗。但目前中西医治疗尚无统一治疗方法, 各中医师们根据自己的见解对患者进行治疗, 也有部分患者尝试各种治疗仍未见效。因此, 进一步寻找更优的中西医结合治疗方案, 减轻 PCOS 不孕症妇女的心理及经济压力, 降低药物带来的副作用, 提高妊娠率, 减少流产率, 对于我们来说是急需解决的事情。

基金项目

陕西省中医药管理局科研项目(2021-ZZ-LC023)。

参考文献

- [1] Azziz, R. (2016) Introduction: Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, **106**, 4-5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.009>
- [2] Diamanti-Kandarakis, E. and Dunaif, A. (2012) Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews*, **33**, 981-1030. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
- [3] Alves, M., Almeida, M., Oliani, A.H., Breitenfeld, L. and Ramalhinho, A.C. (2020) Women with Polycystic Ovary Syndrome and Other Causes of Infertility Have a Higher Prevalence of GSTT1 Deletion. *Reproductive BioMedicine Online*, **41**, 892-901. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.010>
- [4] Heidarzadehpilehrood, R., Pirhousharian, M., Abdollahzadeh, R., Binti Osman, M., Sakinah, M., Nordin, N., et al. (2022) A Review on *CYP11A1*, *CYP17A1*, and *CYP19A1* Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility. *Genes*, **13**, Article No. 302. <https://doi.org/10.3390/genes13020302>
- [5] Echiburú, B., Pérez-Bravo, F., Maliqueo, M., Sánchez, F., Crisosto, N. and Sir-Petermann T. (2008) Polymorphism T --> C (-34 Base Pairs) of Gene *CYP17* Promoter in Women with Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Increased Body Weight and Insulin Resistance: A Preliminary Study. *Metabolism*, **57**, 1765-1771. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.08.002>
- [6] Zhang, X.L., Zhang, C.W., Xu, P., Liang, F.J., Che, Y.N., Xia, Y.J., et al. (2012) SNP rs2470152 in *CYP19* Is Correlated to Aromatase Activity in Chinese Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Molecular Medicine Reports*, **5**, 245-249. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.616>
- [7] Karagül, M., Aktaş, S., Coşkun, Y.B., Yılmaz, M. and Orekici Temel, G. (2018) GDF9 and BMP15 Expressions and Fine Structure Changes during Folliculogenesis in Polycystic Ovary Syndrome. *Balkan Medical Journal*, **35**, 43-54.

- <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2016.1110>
- [8] Yu, L., Wang, L., Tao, W., Zhang, W., Yang, S., Wang, J., *et al.* (2021) *LHCGR* and *ALMS1* Defects Likely Cooperate in the Development of Polycystic Ovary Syndrome Indicated by Double-Mutant Mice. *Journal of Genetics and Genomics* **48**, 384-395. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.03.014>
- [9] Zhang, B., Zhou, W., Shi, Y., Zhang, J., Cui, L. and Chen, Z.J. (2020) Lifestyle and Environmental Contributions to Ovulatory Dysfunction in Women of Polycystic Ovary Syndrome. *BMC Endocrine Disorders*, **20**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0497-6>
- [10] Brutocao, C., Zaiem, F., Alsawas, M., Morrow, A.S., Murad, M.H. and Javed, A. (2018) Psychiatric Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine*, **62**, 318-325. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1692-3>
- [11] Huang, X., Wang, Q., Liu, T., Pei, T., Liu, D., Zhu, H., *et al.* (2019) Body Fat Indices as Effective Predictors of Insulin Resistance in Obese/Non-Obese Polycystic Ovary Syndrome Women in the Southwest of China. *Endocrine*, **65**, 81-85. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01912-1>
- [12] Abraham, G.S., Divakar, P.Y. and Valsala, G.A. (2021) Association of Metabolic and Inflammatory Markers with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): An Update. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **303**, 631-643. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05951-2>
- [13] Liu, Y., Liu, H., Li, Z., Fan, H., Yan, X., Liu, X., *et al.* (2021) The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 685724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685724>
- [14] Tremellen, K. and Pearce, K. (2012) Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—A Novel Theory for the Development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical Hypotheses*, **79**, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.04.016>
- [15] Guo, J., Shao, J., Yang, Y., Niu, X., Liao, J., Zhao, Q., *et al.* (2022) Gut Microbiota in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *Reproductive Sciences*, **29**, 69-83. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00430-0>
- [16] He, F. and Li, Y. (2021) The Gut Microbial Composition in Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance: Findings from a Normal-Weight Population. *Journal of Ovarian Research*, **14**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00799-9>
- [17] 邹燕, 程力, 罗来卫. 何成瑶教授中西医结合治疗肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征经验[J]. 中西医结合研究, 2022, 14(1): 67-69.
- [18] 李怡, 王轶蓉. 从肝论治多囊卵巢综合征[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(5): 956-958.
- [19] 张滢莹, 吴淑婷, 郭午榕, 陈锦红. 脾虚痰湿型 PCOS 合并不孕症的中医临床及实验研究概况[J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(10): 70-74.
- [20] 孙文华, 于馨博, 滕秀香. 达英-35 联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症的疗效性 Meta 分析[J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(1): 84-89.
- [21] 周瑛琦. 二甲双胍联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床效果评价[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(1): 204-206.
- [22] 马志宾. 辅助生殖技术治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(4): 101-103.
- [23] 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.
- [24] 原博超, 马莹, 张辰晖, 袁苑. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致不孕症的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(6): 1080-1086.
- [25] 周夏芝, 刘英莲, 岳雯, 王清, 王韞琪. 补肾活血促卵方对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(9): 786-789.
- [26] 郑五二, 沈石连, 温兰香, 黄亮. 左归疏肝汤加减治疗多囊卵巢综合征不孕症的效果分析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(5): 105-107.
- [27] 聂林, 张波英, 王庆, 蔡珊. 中医健脾祛痰、活血化瘀法联合西药对肥胖型 PCOS 不孕症的疗效分析[J]. 中国现代医生, 2018, 56(13): 54-57.
- [28] 赵红艳, 姚奏英, 季红薇, 廖燕. 自拟健脾益肾方辅助治疗多囊卵巢综合征的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(5): 727-728.
- [29] 刘永娟, 王丽娜. 紫仙助孕汤结合调任通督针刺疗法治疗多囊卵巢综合征不孕症临床疗效及安全性观察[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 208-211.
- [30] 苏君. 温肾健脾法联合克罗米芬对脾肾阳虚证多囊卵巢综合征不孕症的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广

西中医药大学, 2021.

- [31] 冯琳琳, 凌娜. 加减右归丸对多囊卵巢综合征不孕症患者卵泡发育及子宫内膜容受性的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(3): 168-171.
- [32] 叶咏菊, 黄素英. 蔡氏多囊方联合来曲唑治疗肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征不孕症疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(2): 104-105.
- [33] 王蕊蕊. 自拟补肾调经方治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征不孕症患者效果观察[J]. 青岛医药卫生, 2021, 53(6): 420-423.