

补肾化痰法对肥胖型多囊卵巢综合征模型大鼠 IL-1 β 、VEGF 表达水平的影响

姚知林 黄映红 徐晓娟

(成都中医药大学附属医院 四川 成都 610072)

摘要:目的 探讨中医补肾化痰法对肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)模型大鼠血清及卵巢组织中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平。方法 选取3周龄雌性SD大鼠60只,采用随机数字表法分为空白组(等量生理盐水灌胃)、模型组(等量生理盐水灌胃)、阳性组(二甲双胍0.043 g/kg)、高剂量组[补肾活血生药3.0 g/(kg·d)灌胃]、中剂量组[补肾活血生药2.0 g/(kg·d)灌胃]和低剂量组[补肾活血生药1.0 g/(kg·d)灌胃]各10只大鼠,除空白组外其余各组均建立肥胖型PCOS模型大鼠,对比各组大鼠连续干预14d后的血清及卵巢组织中IL-1 β 、VEGF的表达水平。结果 模型组的血清IL-1 β 、VEGF水平显著高于其他组别($P < 0.05$),空白组和阳性组、中药高、中、低剂量组的IL-1 β 、VEGF水平比较,差异均不具有统计学意义($P > 0.05$);与空白组相比,模型组大鼠子宫匀浆液中VEGF浓度明显升高,差异有显著统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,阳性组大鼠子宫匀浆液中VEGF浓度明显降低,差异有显著统计学意义($P < 0.01$);中药高剂量组大鼠子宫匀浆液中VEGF浓度降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余各组大鼠子宫匀浆液中VEGF浓度无明显差异,不具备统计学意义($P > 0.05$);与空白组相比,模型组大鼠卵巢匀浆液中IL-1 β 浓度明显升高,差异有显著统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,阳性组大鼠卵巢匀浆液中IL-1 β 浓度明显降低,差异有显著统计学意义($P < 0.01$);中药高剂量组大鼠卵巢匀浆液中IL-1 β 浓度降低,差异有显著统计学意义($P < 0.05$);其余各组大鼠卵巢匀浆液中IL-1 β 浓度无明显差异,不具备统计学意义($P > 0.05$)。结论 中医补肾化痰法可显著降低肥胖型PCOS模型大鼠血清、子宫及卵巢组织中的IL-1 β 、VEGF表达水平。

关键词:中医;补肾化痰法;肥胖型;多囊卵巢综合征;白细胞介素-1 β ;血管内皮生长因子

中图分类号:R285.5

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2020)03-0202-04

基金项目:中华医学会临床医学科研专项基金(S15987023)

作者简介:姚知林(1994-),女,四川广元人,硕士研究生,研究方向:中医妇科学。

通讯作者:徐晓娟(1969-),女,四川成都人,教授,博士,研究方向:中医妇科学。

- [8] 王彩霞,崔家鹏,秦微,等. 中医“脾”脏实体的源流考证分析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 438-440.
- [9] 孙广仁. 中医基础理论(新世纪全国高等中医院校规划教材)[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社, 2007: 103, 233-234.
- [10] 靖林林,张丽华,许文学. 从肝窦内皮窗孔理论探讨肝失疏泄致动脉粥样硬化的机理[J]. 新中医, 2012, 44(9): 1-2.
- [11] 中华医学会肝病分会脂肪肝和酒精肝病学组,中国医师协会脂肪肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 177-186.
- [12] 赵丽华. 非酒精性脂肪肝中医分型相关因素研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(16): 45-49.
- [13] 张红雨. 100例非酒精性脂肪肝的辨证施护[J]. 中国民间疗法, 2014, 22(8): 86-87.
- [14] 曲万利. 辨证治疗非酒精性脂肪肝65例[J]. 河南中医, 2012, 32(7): 843.
- [15] 胡子毅,叶菁,蒋小敏教授辨治非酒精性脂肪肝经验[J]. 河北中医, 2015, 37(12): 1768-1771.
- [16] 黄蔚,陈广,黄江荣,黄祥武以健脾祛湿、活血化痰法治疗单纯性肥胖症的经验[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(6): 1157-1159.
- [17] 黄江荣,李祥华,杜亚明,等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠糖代谢的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 167-169.
- [18] 杜亚明,黄江荣,李祥华,等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠体质量、血压和脂代谢的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 111-113.
- [19] 黄江荣,杜亚明,鄢进,等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠血清抵抗素、脂联素、胰岛素、胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 227-230.
- [20] MINGZHE ZHU, SHIJUN HAO, TAO LIU, et al. Ling-guizhugan decoction improves non-alcoholic fatty liver disease by altering insulin resistance and lipid metabolism related genes: a whole transcriptome study by RNA-Seq[J]. Oncotarget, 2017, 8: 82621-82631.
- [21] 宋清武,李慧臻. 加味苓桂术甘汤对非酒精性脂肪肝患者血清NO水平的干预研究[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(10): 3-4.
- [22] 沈维增,黄伟旋,秦鉴. 周末禁食联合加味苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪肝1例[C]//全国仲景学说学术年会, 2016.
- [23] 游昕,熊大国,郭志斌,等. 茯苓多种化学成分及药理作用的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(2): 106-109.
- [24] 夏建萍,应豪,胡爱荣,等. 非酒精性脂肪性肝病肝脏脂肪转运环节的变化及白术多糖的干预作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(4): 461-463, 476.
- [25] 洪行球,沃兴德,何一中,等. 半夏降血脂作用研究[J]. 浙江中医学院学报, 1995(2): 28-29, 56.
- [26] 林科,张太平,张鹤云. 山楂中熊果酸的提取及其对小鼠的降血脂作用[J]. 天然产物研究与开发, 2007(6): 1052-1054.
- [27] 林健男. 肥胖者减脂运动处方的制订与实施[J]. 运动, 2017(1): 153-154.
- [28] 许嘉,巴蕾,吴文仓,等. 脂肪肝的流行病学研究进展[J]. 慢性病学杂志, 2013, 14(7): 539-542.

Effect of Kidney-tonifying and Phlegm-resolving Therapy on Expressions of IL-1 β and VEGF in Obese Polycystic Ovarian Syndrome Model Rats

YAO Zhilin, HUANG Yinghong, XU Xiaojuan

(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China)

Abstract: *Objective* To investigate the expression levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum and ovary of obese polycystic ovary syndrome (PCOS) model rats treated with kidney-tonifying and phlegm-resolving method. *Methods* Sixty three-week-old female SD rats were randomly divided into blank group (intra-gastric administration of equivalent saline), model group (intra-gastric administration of equivalent saline), positive group (metformin 0.043 g/kg), high-dose group [intra-gastric administration of 3.0 g/(kg·d) drugs for tonifying kidney and activating blood circulation], medium-dose group [intra-gastric administration of 2.0 g/(kg·d) for tonifying kidney and activating blood circulation] and low-dose group [intra-gastric administration of 1.0 g/(kg·d) for tonifying kidney and activating blood circulation]. The obese PCOS model rats were established in all groups except the blank group. The expression levels of IL-1 β and VEGF in serum and ovarian tissues were compared after 14 days continuous intervention in each group. *Results* The levels of serum IL-1 β and VEGF in the model group were significantly higher than those in other groups ($P < 0.05$). The levels of IL-1 β and VEGF in the blank group and the positive group and the high, medium and low dose groups of Chinese medicine were not statistically different ($P > 0.05$). Compared with the blank group, the concentration of VEGF in the uterus homogenate of the model group was significantly increased and the difference was extremely significant ($P < 0.01$). Compared with the model group, the uterine homogenate of the positive group was significantly decreased ($P < 0.01$). The concentration of VEGF in the uterus homogenate of rats in the high dose group was significantly lower ($P < 0.05$). The concentration of VEGF in the uterus homogenate of the other groups was not obvious. The difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with the blank group, the concentration of IL-1 β in the ovarian homogenate of the model group was significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the concentration of IL-1 β in the ovarian homogenate of the positive group was significantly decreased ($P < 0.01$). The concentration of IL-1 β in the ovarian homogenate of the high dose group of Chinese medicine decreased and the difference was significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in IL-1 β concentration in the ovarian homogenate of the rats ($P > 0.05$). *Conclusion* TCM kidney-tonifying and phlegm-resolving method can significantly reduce the expression levels of IL-1 β and VEGF in serum, uterus and ovarian tissues of obese PCOS model rats.

Keywords: traditional Chinese medicine; kidney-tonifying and phlegm-resolving method; obesity; polycystic ovary syndrome; interleukin-1 β ; vascular endothelial growth factor

多囊卵巢综合征(PCOS)属于育龄女性最为常见的内分泌综合征,患者临床症状可见月经失调、卵巢多囊性改变和持续无排卵,主要是机体胰岛素抵抗造成内分泌紊乱,在世界范围内发病率为6%~10%,其中一半以上为肥胖型PCOS,肥胖和多囊卵巢综合征相互影响,病情逐渐恶化,严重的影响了患者生活质量和身心健康^[1]。中医学认为本病的发生同肝、脾、肾三脏关系密切,各种病因导致人体痰湿、瘀血和郁气作为病发的病理产物,同时也是导致疾病不断进展的病因,因此造成疾病缠绵难愈,中医作为临床重要的补充替代治疗方法主张采取温肾健脾、化痰祛瘀的治疗原则,但是目前在基础医学方面研究报道很少^[2]。本研究通过建立大鼠模型观察补肾化痰法对肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)大鼠模型血管,以期为临床提供指导和依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 实验动物 选取3周龄雌性SD大鼠60只,SPF级,年龄35~45g,平均(39.7±2.8)g,饲养于光照12h、相对湿度45%~60%、室温23~25℃的环境中。

1.2 实验仪器与药品 Rat E₂ ELISA KIT,货号:ZC-36464,规格:96孔/盒,茁彩生物生产;Rat PROG ELISA

KIT,货号:ZC-37569,规格:96孔/盒,茁彩生物生产;Rat T ELISA KIT,货号:ZC-36635,规格:96孔/盒,茁彩生物生产;Rat FSH ELISA KIT,货号:ZC-36476,规格:96孔/盒,茁彩生物生产;Rat FFA ELISA KIT,货号:xl-ER1158,规格:96孔/盒,abcam生产,鑫乐生物进口分装;Rat VEGF ELISA KIT,货号:ZC-37412,规格:96孔/盒,茁彩生物生产;Rat IL-1 β ELISA KIT,货号:ZC-36391,规格:96孔/盒,茁彩生物生产。计算机:冠捷显示科技有限公司生产TFT185W80PS。酶标仪:赛默飞世尔仪器有限公司生产Multiskan Mk3。优普超纯水制造系统:成都超纯科技有限公司生产UPH-II-10T;电子恒温水浴锅:北京中兴伟业仪器有限公司生产DZKW-4。手提式不锈钢压力蒸汽灭菌器:上海申安医疗器械厂生产SYQ-DSX-280B。大龙兴创实验仪器(北京)有限公司生产移液枪。

1.3 动物分组及造模方法 建立肥胖型PCOS大鼠模型,将双氢睾酮缓释片剂在大鼠的颈部埋入。模型组大鼠全程给予高脂肪饲料进行喂养,喂养饲料的热量构成:基础饲料55%、猪油15%、蔗糖21%、蛋黄粉8.5%、胆酸盐0.5%。在显微镜下观察大鼠卵巢组织发现多个细小卵泡与闭锁卵泡同时未见成熟卵泡提示造模成功。空白组大鼠10只,其

余大鼠按照随机分组每组各 10 只大鼠。

空白组: 给予生理盐水 1 mL 灌胃, 早晚各 1 次, 连续 4 周。模型组: 给予生理盐水 1 mL 灌胃, 早晚各 1 次, 连续 4 周。阳性组: 给予二甲双胍按照 0.043 g/kg 给药, 早晚各 1 次, 连续 4 周。高剂量组: 给予补肾活血生药 3.0 g/(kg·d) 灌胃, 早晚各 1 次, 连续 4 周。中剂量组: 给予补肾活血生药 2.0 g/(kg·d) 灌胃早晚各 1 次, 连续 4 周。低剂量组: 给予补肾活血生药 1.0 g/(kg·d) 灌胃早晚各一次, 连续 4 周。

补肾化痰方用药组成: 紫石英(先煎) 15 g, 淫羊藿 10 g, 陈皮 10 g, 法半夏 10 g, 茯苓 10 g, 苍术 10 g, 川牛膝 12 g, 赤芍 12 g, 当归 12 g, 丹参 12 g, 川芎 12 g, 香附 12 g, 生山楂 12 g, 上述药物水煎制备灌胃药物。

1.4 指标检测方法 在 96 孔微孔板加入 VEGF、IL-1 β 抗体, 在微孔加入样本同抗体进行反应, 洗净未结合生物素抗体, 加入 HRP 标记与亲和素, 洗涤后加入 TMB 底物, 逐渐转变为蓝色并最终形成黄色, 颜色深浅同 VEGF、IL-1 β 具有正相关性。采用酶标仪检测吸光度并计算样本浓度。

1.5 统计学方法 采用美国 IBM SPSS 公司的统计软件包 SPSS 21.0 版本对本研究的数据进行统计学处理, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料, 应用单因素方差分析计量资料, 组间两两比较采用 LSD-t 检验; $P < 0.05$ 说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清中 IL-1 β 、VEGF 水平比较 模型组的血清 IL-1 β 、VEGF 水平显著高于其他组别($P < 0.05$), 空白组和阳性组、中药高、中、低剂量组的 IL-1 β 、VEGF 水平比较, 差异均不具有统计学意义($P > 0.05$)。见表 1~表 2。

表 1 各组大鼠血清中 IL-1 β 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β 浓度
空白组	10	0.274 \pm 0.027*
模型组	10	0.581 \pm 0.535
阳性组	10	0.298 \pm 0.032*
中药高剂量组	10	0.287 \pm 0.020*
中药中剂量组	10	0.303 \pm 0.031*
中药低剂量组	10	0.311 \pm 0.029*

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$

表 2 各组大鼠血清中 VEGF 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF 浓度
空白组	10	0.265 \pm 0.038
模型组	10	0.484 \pm 0.475 ^{##}
阳性组	10	0.292 \pm 0.050**
中药高剂量组	10	0.273 \pm 0.031*
中药中剂量组	10	0.298 \pm 0.040
中药低剂量组	10	0.313 \pm 0.030

注: 与空白组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 各组大鼠子宫卵巢组织中 IL-1 β 、宫组织 VEGF 水平比较 与空白组相比, 模型组大鼠子宫匀浆液中 VEGF 浓度明显升高, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$); 与模型组相比, 阳性组大鼠子宫匀浆液中 VEGF 浓度明显降低, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$); 中药高剂量组大鼠子宫匀浆液中 VEGF 浓度降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其余各组大鼠子宫匀浆液中 VEGF 浓度无明显差异, 不具备

统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 大鼠子宫匀浆液中 VEGF 浓度的变化 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF 浓度
空白组	10	48.434 \pm 5.610
模型组	10	61.435 \pm 9.084 ^{##}
阳性组	10	49.539 \pm 5.911**
中药高剂量组	10	54.211 \pm 5.054*
中药中剂量组	10	60.788 \pm 8.059
中药低剂量组	10	60.948 \pm 7.063

注: 与空白组相比, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

与空白组相比, 模型组大鼠卵巢匀浆液中 IL-1 β 浓度明显升高, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$); 与模型组相比, 阳性组大鼠卵巢匀浆液中 IL-1 β 浓度明显降低, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$); 中药高剂量组大鼠卵巢匀浆液中 IL-1 β 浓度降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其余各组大鼠卵巢匀浆液中 IL-1 β 浓度无明显差异, 不具备统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 大鼠卵巢匀浆液中 IL-1 β 浓度的变化 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β 浓度
空白组	10	4.753 \pm 0.389
模型组	10	5.926 \pm 0.715 ^{##}
阳性组	10	5.130 \pm 0.420**
中药高剂量组	10	5.309 \pm 0.558*
中药中剂量组	10	6.006 \pm 0.704
中药低剂量组	10	5.906 \pm 0.701

注: 与空白组相比, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

多囊卵巢综合征是育龄女性最为常见的疾病, 主要是内分泌和糖代谢紊乱导致疾病发生, 目前发病率在 6%~10%, 患者出现雄激素血症和胰岛素抵抗, 研究显示肥胖是导致 PCOS 发生的重要原因, 肥胖人群体内存在明显的胰岛素抵抗, 而且肥胖还会促进病情进展, 相互促进^[3]。目前认为 PCOS 的发生影响因素较多, 遗传、环境等原因导致人体的激素分泌失衡, 下丘脑-垂体-卵巢轴调节作用出现异常, 卵泡膜和间质细胞出现增生性改变, 雄激素分泌过多, 在人体外周转变雌激素同时促进体内 GnRH 敏感性升高, 形成恶性循环^[4]; 另一方面卵巢局部与循环雄激素水平显著升高后会阻碍卵泡正常生长过程, 卵泡闭锁导致排卵障碍, 过量雄激素抑制卵泡发育并形成恶性循环^[5]。此外胰岛素抵抗的发生时导致 PCOS 发生发展的重要原因, 胰岛素抵抗会造成人体糖转运量降低, 葡萄糖无法被充分利用, 血糖显著升高引发导致体内胰岛素分泌代偿性增多, 随着病情进展会演变为代谢综合征, 造成心血管疾病高发的风险^[6]。为了研究 PCOS 发生的机制以及临床治疗效果, 本研究设立了大鼠动物模型, 同时选取二甲双胍作为阳性对照, 二甲双胍近年来被报道在 PCOS 治疗中具有显著作用, 二甲双胍能够增加胰岛素受体提升外周组织对胰岛素敏感程度, 降低由于体内胰岛素抵抗形成的高雄激素血症^[7]。一方面二甲双胍可以增阿基外周的胰岛素同受体结合增强葡萄糖氧化磷酸化过程, 提升了葡萄糖转载体表达, 胰岛素在外周水平敏感性升高; 另一方面二甲双胍可以改善胰岛素抵抗状态, 阻断了腺垂体异常分泌, 降低了

体内 LH 水平同时可以减少雄激素分泌^[8];此外二甲双胍还可以抑制腺苷酸环化酶激活剂信使 RNA 表达,可以抑制卵巢膜细胞雄激素合成。大量的研究证实二甲双胍能够恢复肥胖 PCOS 女性排卵、降低睾酮与 LH 水平,因此将二甲双胍治疗作为阳性对照组可信度较高^[9]。

中医学理论认为 PCOS 的发生脾肾亏虚是基础,肾脏乃先天之本,主生殖,肾气的盛衰对天癸的衰竭具有直接影响,也是女性受孕必要条件,肾中精气是人类繁衍的根本,因此肾气旺盛则可以摄精;脾胃为后天之本,是气血生化的源头,脾气也是化生月经重要的物质基础,脾气健运能够充盈血海,血循静脉,当脾气亏虚则气血生化无源,精亏血少则容易导致闭经,肾亏则蒸化失司,脾虚则无以运化气血,脾肾亏虚则经水不通,胎孕失常^[10]。血瘀和痰浊则是本病发的病理产物,脾肾亏虚气血运行失常,瘀血内生,影响脏腑、气血功能;而肾气不足,气化功能失常,阴阳失和,水液内停;脾气虚弱,水液失于输布,停留体内凝聚成痰^[11]。因此本病的病机是肾脾气虚,痰瘀阻滞,在治疗上中医学提倡采取补肾化痰为主的治疗原则。本研究补肾化痰方中紫石英能够镇心安神,温肺暖宫;淫羊藿可以补肾阳,化痰饮;茯苓淡渗利湿,补脾化痰;苍术可以燥湿健脾化痰^[12-15];陈皮和半夏则能够燥湿化痰;牛膝可以引药下行,直达病所,同时具有补肝肾的作用;芍药可以养血合营,酸酞化阴养血柔肝;当归可以养血活血,祛瘀通经;丹参、川芎则可以活血化痰止痛;香附能够疏肝理气;山楂则可以健脾和胃,化痰消积,因此全方合用发挥温肾健脾、祛瘀化痰的作用^[13]。现代药理学证实了补肾类的药物能够对人体下丘脑-垂体-卵巢轴进行调节,促进了生殖系统发育,对子宫内膜容受程度与排卵作用均有显著的促进效果;化痰祛瘀药物则可以对人体的脂肪分布进行调节,促进了机体的血液循环和代谢过程^[16-20]。

本研究显示,模型组血清 IL-1 β 、VEGF 水平显著高于其他组别;空白组和阳性组,中药高、中、低剂量组的 IL-1 β 、VEGF 水平比较,差异均不具有统计学意义,说明在肥胖型 PCOS 模型大鼠血清中 IL-1 β 、VEGF 显著升高。经过不同干预方法干预后,与空白组相比,模型组大鼠子宫匀浆液中 VEGF、IL-1 β 浓度明显升高,差异极显著;与模型组相比,阳性组大鼠子宫匀浆液中 VEGF、IL-1 β 浓度明显降低,差异极显著;中药高剂量组大鼠子宫匀浆液中 VEGF、IL-1 β 浓度降低,差异显著;其余各组大鼠子宫匀浆液中 VEGF、IL-1 β 浓度无明显差异,不具备统计学意义,说明通过采取二甲双胍治疗和高浓度中药补肾化痰药物治疗后大鼠 VEGF、IL-1 β 会显著降低,考虑中药补肾化痰治疗肥胖型 PCOS 可能通过调节体内 VEGF、IL-1 β 降低有关。本研究优势在于利用建立大鼠肥胖型 PCOS 模型模拟病变,同时证实了中药补肾化痰治疗能够调节体内 VEGF、IL-1 β 浓度,证实了中药对肥胖型 PCOS 具有一定的疗效,为临床开展中医治疗肥胖型 PCOS 奠定了基础研究。但是本研究观察时间短,样本量较小,因此还需要扩充样本量、长期随访观察深入研究。

综上所述,中医补肾化痰法可显著降低肥胖型 PCOS 模型大鼠血清、子宫及卵巢组织中的 IL-1 β 、VEGF 表达水平。

参考文献

[1] 王瑞杰,李晖,王自闯.补肾活血化痰方对多囊卵巢综合征模型

大鼠的治疗作用机制研究[J].中国药房,2017,28(7):899-902.

[2] 高金金,侯丽辉,李妍.应用补肾化痰法治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J].中医药信息,2016,33(2):112-114.

[3] SEBASTIANO M, ELISA LA, BIAGIO A, et al. Cooperation between HMG1 and HIF-1 Contributes to Hypoxia-Induced-VEGF and Visfatin Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes[J]. Frontiers in Endocrinology, 2016, 7: 6778.

[4] LAWLER HM, UNDERKOFER CM, KERN PA, et al. Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation and Fibrosis in Obese Insulin Sensitive and Obese Insulin Resistant Subjects[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016, 101(4): jc20154125.

[5] 吴玉霞,徐宁.补肾活血化痰法治疗肾虚痰瘀互结型多囊卵巢综合征的临床研究[J].中医药信息,2017,34(3):71-74.

[6] ELCI E, KAYA C, CIM N, et al. Evaluation of cardiac risk marker levels in obese and non-obese patients with polycystic ovaries[J]. Gynecological Endocrinology, 2016, 33(1): 43-47.

[7] 杨洪萍.补肾活血化痰法联合心理护理治疗肾虚痰瘀互结型多囊卵巢综合征[J].长春中医药大学学报,2017,33(2):299-301.

[8] HARTMAN ML, GOODSON JM, SHI P, et al. Unhealthy Phenotype as Indicated by Salivary Biomarkers: Glucose, Insulin, VEGF-A and IL-12p70 in Obese Kuwaiti Adolescents[J]. Journal of Obesity, 2016(1): 1-8.

[9] INCIO J, LIGIBEL JA, MCMANUS DT, et al. Obesity promotes resistance to anti-VEGF therapy in breast cancer by up-regulating IL-6 and potentially FGF-2[J]. Science Translational Medicine, 2018, 10(432): eaag0945.

[10] 刘欣.补肾化痰助孕方联合达英-35治疗多囊卵巢综合征的临床效果观察[J].中国妇幼保健,2017,32(8):1649-1651.

[11] 孙莺,沈维增,陈云霞,等.补肾活血化痰汤对多囊卵巢综合征患者不孕疗效和内分泌代谢的影响[J].天津中医药大学学报,2017,36(4):267-270.

[12] 田璐,陈莹,王翠霞.补肾化痰汤为主对多囊卵巢不孕患者卵巢功能及妊娠的影响[J].陕西中医,2016,37(5):585-587.

[13] 王琼,冼绍祥,杨忠奇,等.补肾活血化痰法对自发性高血压大鼠左心室纤维化的影响[J].广州中医药大学学报,2017,34(3):397-400.

[14] 卢如玲,王丽珍,袁烁,等.健脾化痰中药联合有氧运动对肥胖型 PCOS 大鼠胰岛素抵抗及胰岛素信号通路的影响[J].陕西中医,2017,38(11):1607-1609.

[15] 陈欣,宋岩,邓永志,等.补肾活血方对多囊卵巢综合征大鼠模型炎症因子的作用[J].中国妇幼保健,2016,31(21):4548-4549.

[16] 刘新敏,徐信,郑冬雪,等.加减知柏地黄汤治疗肾阴虚火旺证多囊卵巢综合征高雄激素血症的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2018,38(1):29-32.

[17] 连方,张帅,孙振高,等.基于 AKT-GLUT4 通路探讨二至天葵合启宫丸方对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 的影响[J].中国中西医结合杂志,2018,38(4):410-414.

[18] 许金榜,杨娟,游秀密,等.针药人工周期疗法对痰湿型多囊卵巢综合征患者 MAPK/ERK 途径的影响[J].中国中西医结合杂志,2018,38(4):415-420.

[19] 姜晓琳,张立德,滕飞,等.二甲双胍联合膈下逐瘀汤对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J].中国病理生理杂志,2018,15(1):158-162.

[20] 罗鹏,唐芙蓉,何明仙,等.养阴舒肝胶囊对多囊卵巢综合征伴不孕患者卵巢血流动力学和妊娠结局的影响[J].中药药理与临床,2018, v. 34; No. 194(2): 111-114.