

黄连素联合培坤丸治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者对脂糖代谢、炎症反应递质及激素水平的影响

赖思雅 钟苑杞 梁锦樱

(南方医科大学附属小榄医院妇产科, 中山, 528415)

摘要 目的:探讨黄连素联合培坤丸治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗(PCOS-IR)患者对脂糖代谢、炎症反应递质及激素水平的影响。方法:选取2016年3月至2017年3月南方医科大学附属小榄医院收治的PCOS-IR患者96例作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为对照组与观察组,每组48例。对照组采用二甲双胍治疗,观察组采用黄连素联合培坤丸治疗。分析2组患者的临床疗效以及脂糖代谢、炎症反应递质、激素水平的变化。结果:观察组的治疗有效率为93.75%,与对照组的89.58%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组患者的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)无明显变化。治疗后观察组空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)低于治疗前,对照组的空腹血糖(FBG)、HOMA-IR低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后2组患者血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前后2组患者的卵泡刺激素(FSH)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后2组患者的黄体生成素(LH)、睾酮(T)、LH/FSH均低于治疗前,且观察组LH、LH/FSH低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:黄连素联合培坤丸可有效治疗PCOS-IR,改善患者的脂糖代谢、炎症反应递质及激素水平,临床疗效与二甲双胍相当,但对炎症反应递质及激素水平的改善作用更为明显。

关键词 多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗;黄连素;培坤丸;脂糖代谢;炎症反应递质;激素;疗效

Effects of Berberine Combined with Peikun Pill on Lipid and Glucose Metabolism, Inflammatory Factors and Hormone Levels in Patients with Insulin Resistance of Polycystic Ovary Syndrome

Lai Siya, Zhong Yuanqi, Liang Jinying

(Department of Gynecology and Obstetrics, Xiaolan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan 528415, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of berberine combined with Peikun pill on lipid and glucose metabolism, inflammatory factors and hormone levels in patients with insulin resistance of polycystic ovary syndrome(PCOS-IR). **Methods:** A total of 96 patients with PCOS-IR who were treated in Xiaolan Hospital Affiliated to Southern Medical University from March 2016 to March 2017 were selected as research subjects. The patients were divided into a control group and an observation group according to random number method, with 48 cases in each group. The control group was treated with metformin, and the observation group was treated with berberine combined with Peikun pills. The clinical efficacy, lipid and glucose metabolism, inflammatory factors and hormone levels of the 2 groups were analyzed. **Results:** The total effective rate of the observation group was 93.75%, which was not significantly different from the 89.58% of the control group($P>0.05$). After treatment, the total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) of the 2 groups were all lower than those before treatment($P<0.05$), but high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) had no significant change. After treatment, the fasting insulin(FINS) and insulin resistance index(HOMA-IR) of the observation group were lower than those before treatment, and the fasting blood glucose(FBG) and HOMA-IR of the control group were lower than before treatment($P<0.05$). The levels of serum C-reactive protein(CRP), interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in both groups were lower than those before treatment, and the observation group were lower than those in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in follicle stimulating hormone(FSH) between the 2 groups before and after treatment($P>0.05$). After treatment, the luteinizing hormone(LH), testosterone(T) and LH/FSH of the 2 groups were all lower than those before treatment. The LH and LH/FSH in the observation group were lower than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion:** Berberine combined with Peikun pill can effectively treat PCOS-IR, improve lipid and glucose metabolism, inflammatory factors and hormone levels in patients. The clinical efficacy is comparable to metformin, but the improvement of inflammatory factors and hormone levels is more obvious.

Key Words Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Berberine; Peikun pill; Lipid and glucose metabolism; Inflammatory factor; Hormone; Curative effect

中图分类号: R289.4; R711.7 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.028

基金项目: 广东省科技计划项目(2015AFC1009)

作者简介: 赖思雅(1989.01—),女,本科,住院医师,研究方向: 妇科内分泌方面的研究, E-mail: 748563001@qq.com

多囊卵巢综合征 (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) 是一种生殖内分泌代谢性疾病, 高发年龄段为 20 ~ 35 岁, 患者主要表现为月经异常、多毛、不孕、卵巢多囊样等^[1]。胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR) 是 PCOS 患者常见的特征, IR 的存在会明显增加 PCOS 患者并发 2 型糖尿病、高血压、冠心病的概率, 严重影响患者的身体健康^[2]。中医治疗 PCOS 和糖尿病由来已久, PCOS 属于“月经过少”“不孕”“闭经”“癥瘕”等范畴, 而 IR 作为糖尿病的典型病理变化通常被列为“消渴”证的范畴, 中医在治疗 PCOS-IR 上具有安全有效、不良反应小等优势, 在临床上已有广泛的应用^[3]。黄连素又被称为小檗碱, 是从中药黄连中分离的一种季铵生物碱, 其在改善 IR 方面的作用已被相关研究证明^[4]。培坤丸是临床治疗月经不调、久不受孕、气血衰弱的补益剂, 具有补气血、滋肝肾之功效, 临床研究证明, 培坤丸可有效治疗 PCOS^[5]。目前尚无关于黄连素联合培坤丸治疗 PCOS-IR 方面的研究报道。本研究探讨黄连素联合培坤丸对 PCOS-IR 患者脂糖代谢、炎症反应递质及激素水平的影响, 以为临床治疗 PCOS-IR 患者提供新的思路, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月南方医科大学附属小榄医院收治的 PCOS-IR 患者 96 例作为研究对象, 按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 每组 48 例。2 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。本研究经本院伦理委员会批准 [伦理审批号: (2015) 伦研批第 012 号]。

1.2 诊断标准 1) PCOS 的诊断标准参考《多囊卵巢综合征诊治标准专家共识》中的相关标准^[6]; 2) 根据稳态模型法计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)^[7], $HOMA-IR = \text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$, 所有患者的 HOMA-IR 均 ≥ 1.66 , 即存在 IR; 3) 18 ~ 35 岁女性。

1.3 纳入标准 1) 近 3 个月未使用任何激素类药物以及对胰岛素分泌有影响的药物; 2) 患者及其家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 合并精神疾病者; 2) 心肝肾功能不全者; 3) 妊娠或哺乳期妇女; 4) 对本研究药物过敏者; 5) 合并恶性肿瘤者。

1.5 脱落与剔除标准 治疗依从性差者或脱落病例。

1.6 治疗方法 所有患者均进行饮食、运动和行为干预, 饮食上选择低生糖指数的食物, 并进行适当的运动, 同时戒烟酒, 纠正不良的生活习惯。对照组患者于月经或撤退性出血第 5 天服用盐酸二甲双胍片 (广州白云山中一药业有限公司, 国药准字 H20063661), 500 mg/次, 2 次/d, 月经期不停药, 连续治疗 3 个月。观察组患者于月经或撤退性出血第 5 天服用黄连素 (小檗碱, 福安药业集团庆余堂制药有限公司, 国药准字 H50020485), 0.3 g/次, 3 次/d, 月经期不停药, 连续治疗 3 个月, 培坤丸 (陕西紫光辰济药业有限公司, 国药准字: Z61021278), 9 g/次, 2 次/d, 服用 21 d 后停药, 待第 2 次月经周期第 5 天继续服用, 连续治疗 3 个月经周期。

1.7 观察指标 治疗后评价 2 组患者的临床疗效, 在治疗前后 (均在月经来潮的第 4 天) 抽取 2 组患者空腹静脉血 6 mL, 以 3 000 r/min 行 10 min 的离心, 分离血清, 采用全自动生化分析仪 (日立, 7170A) 检测总胆固醇 (Total Cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)、三酰甘油 (Triacylglycerol, TG)、空腹血糖 (Fasting Blood Glucose, FBG)、空腹胰岛素 (Fasting Insulin, FINS) 的水平, 并计算 HOMA-IR。采用速率散射比浊法检测血清中 C 反应蛋白 (C-reactive Protein, CRP) 水平, 采用酶联免疫吸附试验检测血清中白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 的水平, 试剂盒来源于上海晶都生物技术有限公司。采用化学发光免疫法检测血清中卵泡刺激素 (Follicle Stimulating Hormone, FSH)、黄体生成素 (Luteinizing Hormone, LH)、睾酮 (Testosterone, T) 的水平, 并计算 LH/FSH, 采用自动化学发光分析仪 (拜耳, ADVIA centaur) 及配套试剂进行测定。

表 1 2 组患者的一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	已婚/未婚 (例)
对照组 ($n=48$)	28.48 $\pm$ 6.34	3.17 $\pm$ 1.24	23.18 $\pm$ 2.26	32/16
观察组 ($n=48$)	29.53 $\pm$ 5.21	3.05 $\pm$ 1.13	23.27 $\pm$ 2.51	30/18
t/χ^2 值	0.886	0.496	0.185	0.182
P 值	0.378	0.621	0.854	0.670

1.8 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]和《中医病证诊断疗效标准》^[9]中关于月经不调、闭经、不孕症等相关内容拟定疗效评价标准,疗效指数 = 治疗前后的中医症状积分之差/治疗前积分 × 100%,痊愈:治疗后患者的月经恢复正常,其他临床症状消失,生化指标基本正常,疗效指数 ≥ 80.00%;显效:治疗后患者的月经情况明显改善,其他临床症状基本消失,生化指标明显改善,疗效指数 ≥ 60.00%;有效:治疗后患者的月经情况有所改善但未达到显效的标准,其他临床症状和生化指标有所改善,疗效指数 ≥ 30.00%;无效:治疗后患者的月经、临床症状、生化指标均无明显改善,且疗效指数 < 30.00%。治疗有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,行 χ^2 检验,计量资料以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。检验标准设置为 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的临床疗效比较 治疗有效率观察组与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组患者的脂代谢指标比较 2 组患者治疗前后 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),2 组患者治疗后 TC、TG、LDL-C 均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),HDL-C 与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见

表 3。

2.3 2 组患者 FBG、FINS、HOMA-IR 比较 治疗前后 2 组患者的 FBG、FINS、HOMA-IR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组 FINS、HOMA-IR 均低于治疗前,对照组的 FBG、HOMA-IR 均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者治疗前后的 FBG 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组患者治疗前后的 FINS 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组患者炎症反应递质比较 2 组患者治疗前血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),2 组患者治疗后血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前,且观察组较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 2 组患者性激素水平比较 2 组患者的治疗前两 FSH、LH、T、LH/FSH 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 组患者的 LH、T、LH/FSH 均低于治疗前,且观察组 LH、LH/FSH 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 组患者的 FSH、T 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 2 2 组患者的临床疗效比较

组别	痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	治疗有效率 (%)
对照组($n = 48$)	7	19	17	5	89.58
观察组($n = 48$)	6	20	19	3	93.75
χ^2 值					0.136
P 值					0.712

表 3 2 组患者脂代谢指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组($n = 48$)				
治疗前	5.32 ± 1.01	1.56 ± 0.62	3.38 ± 1.02	1.49 ± 0.76
治疗后	4.26 ± 0.93 *	0.91 ± 0.47 *	2.87 ± 0.73 *	1.51 ± 0.68
观察组($n = 48$)				
治疗前	5.28 ± 1.04	1.53 ± 0.53	3.27 ± 1.06	1.52 ± 0.73
治疗后	4.18 ± 0.96 *	0.88 ± 0.45 *	2.63 ± 0.69 *	1.50 ± 0.64

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

表 4 2 组患者 FBG、FINS、HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	FINS (pmol/L)	HOMA-IR
对照组($n = 48$)			
治疗前	5.32 ± 0.61	107.56 ± 24.53	3.76 ± 1.62
治疗后	4.98 ± 0.53 *	100.21 ± 20.27	3.12 ± 1.13 *
观察组($n = 48$)			
治疗前	5.28 ± 0.58	105.97 ± 21.45	3.67 ± 1.43
治疗后	5.17 ± 0.46	92.63 ± 19.18 *	2.83 ± 1.09 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

表 5 2 组患者炎症反应递质比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)
对照组($n=48$)			
治疗前	8.58 ± 1.26	27.56 ± 4.62	27.67 ± 8.65
治疗后	5.22 ± 1.11 *	15.21 ± 3.27 *	20.26 ± 4.53 *
观察组($n=48$)			
治疗前	8.28 ± 1.24	26.97 ± 4.53	28.17 ± 7.84
治疗后	3.67 ± 1.16 *△	11.63 ± 3.15 *△	15.13 ± 4.24 *△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

表 6 2 组患者性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	T(nmol/L)	LH/FSH
对照组($n=48$)				
治疗前	5.73 ± 1.26	12.43 ± 3.24	2.38 ± 1.01	2.29 ± 0.82
治疗后	5.16 ± 1.21	9.99 ± 2.47 *	1.79 ± 0.93 *	1.81 ± 0.72 *
观察组($n=48$)				
治疗前	5.78 ± 1.32	12.51 ± 3.13	2.34 ± 1.04	2.31 ± 0.78
治疗后	5.43 ± 1.26	7.97 ± 2.56 *△	1.76 ± 0.89 *	1.30 ± 0.63 *△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$

3 讨论

PCOS 是由遗传和环境因素共同导致的内分泌疾病,流行病学调查显示,我国育龄期妇女 PCOS 的发病率为 5.6%^[10],PCOS 会严重影响患者的生育及远期健康,因此,探究其有效的治疗方式具有重要的意义。目前临床治疗 PCOS-IR 通常是在饮食、运动和行为干预的基础上加用二甲双胍,虽然二甲双胍治疗 PCOS-IR 有确切的疗效、安全性高,但其在临床使用时存在一定的禁忌证,如心肝肾功能不全的患者禁用,且有极少数病例会出现低血糖^[11]。中医治疗 PCOS 由来已久,且有较好的临床疗效,耿红玲和许丽绵^[12]应用补肾活血法治疗 PCOS 患者,结果显示可改善子宫内膜及卵巢动脉的血流灌注,改善患者的生育情况;郑小平^[13]的研究显示,补肾活血调经汤可有效改善 PCOS 患者的性激素水平,提高妊娠率。PCOS 在中医古籍中并无对应的病名,目前多归为“月经过少”“不孕”“闭经”“癥瘕”等范畴。中医认为该病主要是由于脾肾阳虚、气血衰弱所致,《医学正传》有云:“月经全借肾水施化,肾水既乏,则经血日以干涸”。女子肾气未盛,则天癸不能应时泌至而冲脉不盛,任脉不通乃至月经不行,而《景岳全书》有云:“凡女人血虚者,或迟或早,经多不调”。女子因久病、失血等致冲任亏虚,血海空虚,无血可下,从而闭经,因此中医治疗 PCOS 多以补肾、补气血为主。培坤丸是补气血,滋肝肾的代表性药物,常用于治疗月经不调、久不受孕、气血衰弱。IR 所致的糖代谢异常在中医属于“消渴”病,黄连在治疗“消渴”病的方剂中十分常见,《本草经集注》有

云:“俗方多用黄连治痢和渴”。而《普济方》中收录的 64 个治疗“消渴”病的处方中,有 13 个处方含有黄连^[14]。

本研究结果显示,2 组患者的临床疗效相当,可见黄连素联合培坤丸可有效治疗 PCOS-IR。黄连素作为一种天然药物,具有调节糖脂代谢、抗炎、抗氧化等作用,可多途径、多靶点干预 PCOS-IR 的病理过程^[15]。培坤丸由黄芪、当归、熟地黄、白术、茯苓等 21 味药材组成,方中黄芪、当归为君药,具有益气补血之功效,熟地黄为臣药,具有补益肝肾之功效,另外方中白术、茯苓补气健脾,杜仲、山茱萸、葫芦巴、核桃仁补肾填精,白芍、川芎补血活血,北沙参、麦冬、五味子滋阴润燥,酸枣仁、远志、龙眼肉养血补心,陈皮、砂仁理气开胃,艾叶暖宫调经,同时以甘草调和药性,诸药合用共奏补气血,滋肝肾之功效。李红宜等^[16]的研究显示,培坤丸可有效治疗 PCOS,改善患者的性激素水平。本研究结果还显示,黄连素联合培坤丸可有效改善 PCOS-IR 患者的糖脂代谢。磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)可抑制 TG 催化酶的合成,Zhang 等^[17]的研究显示,小檗碱(黄连素)可激活 AMPK 途径,减少 TG 的合成,从而减轻脂毒性,改善胰岛素的敏感性。此外,小檗碱还可作用于 3'UTR 区域稳定低密度脂蛋白受体的 mRNA,上调稳定低密度脂蛋白受体的表达,进而起到降脂的作用。miRNA-29a 对糖代谢有重要的调控作用,邓晓威和谢宁^[18]研究证明,黄连素可通过抑制 miRNA-29a 的表达来改善 2 型糖尿病大鼠的 IR。另外,现代药理证明,黄芪多糖具有降脂的作用,且效果与辛

伐他汀相当^[19]。宋铁军等^[20]的研究显示,黄芪多糖可改善 IR 大鼠的 HOMA-IR;蔡春沉等^[21]的研究证明,地黄多糖可通过促进葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽释放而改善 IR。本研究结果还显示,黄连素联合培坤丸可有效改善 PCOS-IR 患者的炎症反应和性激素水平,且效果优于二甲双胍。黄连素可抑制巨噬细胞蛋白磷酸化,使得巨噬细胞分泌的炎症反应递质降低,进而起到抗炎的作用,李宇馨和李瑞海^[22]的研究证明,小檗碱可降低炎症反应局部组织中前列腺素 E₂ 的水平,进而减少了前列腺素 E₂ 介导的炎症反应;张立新^[23]的研究显示,黄连素联合桂枝茯苓丸可降低 PCOS-IR 患者 T、LH 的水平。此外,黄连素可以降低 PCOS-IR 大鼠类固醇生成因子-1 的表达,调节睾酮生成酶的活性,进行影响 T 的合成。目前关于培坤丸治疗 PCOS 的研究较少,麦秀云等^[24]通过动物实验证明,培坤丸可改善 PCOS 大鼠的性激素和炎症反应递质水平,但其具体的作用机制尚不明确。

综上所述,黄连素联合培坤丸治疗 PCOS-IR 的疗效及对脂糖代谢的改善作用与二甲双胍相当,但对炎症反应递质及激素水平的改善作用更为明显。本研究虽初步证明了黄连素联合培坤丸可有效治疗 PCOS-IR,但 2 种药物联合治疗 PCOS-IR 的作用靶点尚不清楚,后续将通过动物实验,进一步研究其具体的作用机制。

参考文献

- [1] Dababghao P. Polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, pii: S1521-690X(19)30015-6.
- [2] 高琳,孙临华,苏振丽,等. 罗格列酮结合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗指数的影响及临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2517-2520.
- [3] 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, 426.
- [4] 涂珏,罗新新,李冰涛,等. 小檗碱对脂肪胰岛素抵抗细胞 PPAR γ 及脂肪分泌因子表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(11): 1983-1989.
- [5] 陈清梅. 培坤丸联合去氧孕烯炔雌醇片治疗多囊卵巢综合征患者的临床疗效及其对激素的影响[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(1): 64-66.
- [6] 郁琦. 多囊卵巢综合征诊治标准专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(6): 474-474.
- [7] 尉耘翠,祝茸,夏丽莉,等. 超重及肥胖人群中不同胰岛素抵抗计

算指数准确性评价[J]. 山东医药, 2015, 55(46): 14-16.

- [8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-243.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 121.
- [10] Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. Human Reproduction, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [11] Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, et al. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients[J]. Kidney Int, 2015, 87(2): 308-322.
- [12] 耿红玲,许丽绵. 补肾活血法联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(5): 1071-1073.
- [13] 郑小平. 补肾活血调经汤治疗 40 例多囊卵巢综合征的效果观察[J]. 中华全科医学, 2016, 14(2): 307-308.
- [14] 张晓晶,李楠楠,鲍慧清,等. 基于中医传承辅助系统的中医药治疗消渴病的组方规律分析[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(4): 89-92.
- [15] He Y, Yuan X, Zuo H, et al. Berberine Exerts a Protective Effect on Gut-Vascular Barrier via the Modulation of the Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway During Sepsis[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(4): 1342-1351.
- [16] 李红宜,杨丽容,冯海娜,等. 培坤丸联合达英-35 促排卵对 PCOS 患者激素、子宫内膜及炎症因子影响的研究[J]. 中医临床研究, 2018, 10(16): 1-3.
- [17] Zhang M, Lv X, Li J, et al. Sodium caprate augments the hypoglycemic effect of berberine via AMPK in inhibiting hepatic gluconeogenesis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 363(1-2): 122-130.
- [18] 邓晓敏,谢宁. 黄连素通过抑制 MicroRNA-29a 的表达改善胰岛素抵抗[J]. 中医学杂志, 2016, 44(1): 45-48.
- [19] 梁图,傅青,辛华夏,等. 基于部分酸水解-亲水作用色谱-质谱的黄芪多糖结构表征[J]. 色谱, 2014, 32(12): 1306-1312.
- [20] 宋铁军,岳辉,薛继婷,等. 黄芪多糖对胰岛素抵抗大鼠脂肪因子的影响[J]. 中国食物与营养, 2014, 20(1): 75-76.
- [21] 蔡春沉,王洪玺,王肃. 地黄多糖对肥胖糖尿病大鼠模型的治疗作用及对血清中 GLP-1、GIP 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4506-4507.
- [22] 李宇馨,李瑞海. 小檗碱抗炎活性研究[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(1): 43-44.
- [23] 张立新. 黄连素联合桂枝茯苓丸治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(5): 602-604.
- [24] 麦秀云,屠丽回,陈志恒,等. 培坤丸对多囊卵巢综合征模型大鼠性激素及炎症细胞因子水平的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(13): 54-57.

(2018-10-12 收稿 责任编辑:杨觉雄)