· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.015

二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征前后 AMH、FSH 和 LH 水平的变化及意义

闫丽姐

(山东省枣庄矿业集团中心医院检验科, 山东枣庄 277000)

摘要:目的 探讨二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征(PCOS)前后抗苗勒管激素(AMH)、促卵泡生成素(FSH)和黄体生成素(LH)水平的变化及意义。方法 选择 2014 年 2 月至 2016 年 2 月该院收治的 90 例 PCOS 患者为研究对象,采用系统随机化法分为对照组和观察组,每组 45 例。对照组使用克罗米芬进行治疗,观察组使用二甲双胍联合克罗米芬进行治疗。对比分析两组患者治疗前后临床症状改善情况及血清激素(FSH、LH、LH/FSH、T、E2 及 AMH)水平;对比分析两组患者治疗后的卵泡相关指标、排卵率、妊娠率及早孕流产率。**结果** 治疗前,两组患者临床症状发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者临床症状发生率较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组患者临床症状发生率明显低于对照组($P<0.05$)。治疗前,两组患者血清 FSH、LH、LH/FSH、T、E2 及 AMH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清 FSH、LH、LH/FSH、T、E2 及 AMH 水平与治疗前相比明显改善($P<0.05$);且观察组患者这些血清激素水平改善情况明显优于对照组患者($P<0.05$)。治疗后,观察组患者卵巢体积及窦卵泡个数明显少于对照组($P<0.05$)。观察组患者的优势卵泡个数明显多于对照组患者($P<0.05$)。观察组患者治疗后的妊娠率为 60.00%,明显高于对照组患者的 8.96%($P<0.05$)。两组患者排卵率及早孕流产率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 二甲双胍联合克罗米芬对 PCOS 患者进行治疗,对患者的临床症状及激素水平具有明显的改善作用,同时还能明显提高患者的排卵率及妊娠率,能促进患者卵泡相关指标的恢复。

关键词:二甲双胍; 克罗米芬; 多囊卵巢综合征; 血清激素

中图分类号:R446.1;R711.75

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)01-0051-05

The levels of AMH, FSH and LH in the patients with polycystic ovary syndrome before and after metformin combined with clomiphene

YAN Lida

(Department of Laboratory, Central Hospital of Zaozhuang Mining Group, Zaozhuang, Shandong 277000, China)

Abstract: Objective To explore the levels of AMH, FSH and LH in patients with polycystic ovary syndrome before and after metformin combined with clomiphene. **Methods** 90 cases polycystic ovary syndrome failures were researched from February 2014 to February 2016. According to random number table, they were divided into observation group and control group, 45 cases in each group. The control group was treated with clomiphene, The observation group was treated with metformin combined with clomiphene for treatment. The improvement of clinical symptoms and serum hormone levels were analyzed before and after treatment. Contrast analysis of the two groups of patients after treatment of follicular-related indicators, ovulation rate, pregnancy rate and early pregnancy abortion rate. **Results** Before treatment, there was no significant difference in the incidence of clinical symptoms between the two groups($P>0.05$). After treatment, the incidence of clinical symptoms in the two groups was significantly lower than that before treatment($P<0.05$), and the incidence of clinical symptoms in the observation group was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in serum hormone levels between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum hormone levels in the two groups were significantly improved compared with those before treatment($P<0.05$). The improvement of serum hormone level in the observation group was significantly better than that in the control group($P<0.05$). After treatment, the ovarian volume and the number of sinus follicles in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). The number of follicles in the observation group was significantly higher than that in the

control group ($P < 0.05$). The rate of pregnancy after treatment was 60.00% in the observation group was significantly higher than that in the control group (8.96%, $P < 0.05$). There was no significant difference in ovulation rate and early pregnancy abortion rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Metformin combined with clomiphene for PCOS patients, the clinical symptoms and hormone levels in patients with a significant improvement, but also significantly improve the patient's ovulation rate and pregnancy rate and promote the recovery of follicular-related indicators in patients.

Key words: metformin; clomiphene; polycystic ovary syndrome; serum hormones

多囊卵巢综合征(PCOS)作为妇科常见的一种内分泌紊乱疾病,近年来在生育年龄妇女中的发病率为5%~10%。PCOS临床症状多表现为月经稀少、多毛、肥胖及持续性无排卵等。临床研究表明,PCOS是造成不孕不育的重要因素,不孕不育对患者的生活质量及家庭幸福造成了严重的影响^[1-2]。近年来,据临床研究资料显示,胰岛素抵抗及继发性高胰岛素血症在PCOS的发生及发展中有重要的意义^[3]。本研究探讨二甲双胍联合克罗米芬治疗PCOS患者前后抗苗勒管激素(AMH)、促卵泡生成素(FSH)和黄体生成素(LH)水平的变化及意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年2月至2016年2月本院收治的90例PCOS患者为研究对象,采用随机分组的方式,即用患者的入院卡号交替随机分为对照组和观察组,每组30例。观察组患者年龄25~38岁,平均(28.75±2.37)岁;不孕年限1~6年,平均不孕年限(3.4±0.5)年;平均体质指数(BMI)为(27.85±4.72)kg/m²。对照组患者年龄26~39岁,平均(29.22±2.67)岁;不孕年限1~5年,平均不孕年限(3.1±0.2)年;平均BMI(26.79±4.32)kg/m²。两组患者年龄、不孕年限等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有患者均符合2003年国际PCOS协会组在鹿特丹制定的PCOS诊断标准^[4],即患者排卵稀少或不排卵,患有高雄激素血症或检测指标提示高雄激素血症临床表现,通过实验室B超辅助检查结果提示多囊卵巢,符合以上2条及2条以上标准且排除其他疾病的情况下则可诊断为PCOS;(2)所有患者及其家属均同意参与本次研究,并签署知情同意书;(3)所有患者治疗依从性均较好,且能坚持治疗。排除标准:(1)患者伴有心、肝、肾疾病,造血系统疾病等,或有神经性病变或精神病史;(2)有严重疾病史且需长期服药及药物过敏者;(3)哺乳期及妊娠期等患者;(4)已接受相关治疗并可能对观测指标造成影响。

1.3 治疗方法 对照组患者仅给予口服克罗米芬治疗,治疗方法:于患者第1个月经周期第5天开始口服枸橼酸氯米芬胶囊(赛浦路斯高特制药有限公司,生产批号:20140102,规格:50mg),每次50mg,1次/日,5d为1个治疗周期。观察组患者在对照组患者

治疗基础上加用二甲双胍(深圳海王药业有限公司,规格:每片0.25g,生产批号:20141230)进行治疗,每次50mg,3次/日,5d为1个治疗周期。两组患者均需连续治疗2个月。两组患者治疗过程中均需应用B超监测患者子宫内膜及卵泡的生长发育状况。当患者优势卵泡的平均直径超过20mm时,一次性注射人绒毛膜促性腺激素7000~10000IU,以促进患者优势卵泡的成熟。

1.4 观察指标与疗效判定 (1)治疗前及治疗2个月,观察记录两组患者的月经稀少、痔疮及多毛等临床症状发生率,并对结果进行对比分析,以分析两组患者治疗前后临床症状改善情况。(2)比较分析患者治疗前后血清激素水平:于患者治疗前及治疗2个月,采集5mL空腹静脉血,然后进行常规肝素抗凝,抗凝后将其置于5000r/min离心机离心10min,将血清分离,最后将血清置于冰箱(温度为-80℃)中备用。采用放射免疫法检测患者血清FSH、LH、LH/FSH、睾酮(T)、雌二醇(E2)及AMH指标水平。(3)治疗2个月后,定期对两组患者行阴道B超监测,观察记录患者的卵巢体积、优质卵数目、窦卵泡数目。(4)患者结束治疗后,对所有患者进行15个月的随访,记录患者随访期间的排卵率、妊娠率及早孕流产率,并对结果进行比较分析。

1.5 统计学处理 采用SPSS19.0软件对本次研究所有数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床症状改善情况比较 治疗前,两组患者临床症状发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的月经稀少、痔疮及多毛等临床症状发生率较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组的发生率明显低于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后血清激素水平比较 治疗前,两组患者LH、FSH、LH/FSH、T、E2、AMH指标水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者LH、LH/FSH、T、AMH指标水平与治疗前相比明显降低,E2、FSH水平较治疗前明显上升($P < 0.05$)。观察组患者LH、LH/FSH、T、AMH水平明

显低于对照组, E2、FSH 指标水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者治疗前后临床症状改善情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	时间	月经		痔疮		毛发	
			稀少	正常	有	无	多毛	正常
观察组	45	治疗前	39(86.67)	6(13.33)	17(37.77)	28(62.23)	32(71.11)	13(28.89)
		治疗后	5(11.11)*#	40(88.89)*#	0(0.00)*#	45(100.00)*#	1(2.22)*#	44(97.78)*#
对照组	45	治疗前	38(84.44)	7(15.56)	15(33.33)	30(66.67)	30(66.67)	15(33.33)
		治疗后	21(46.67)*	24(53.33)*	8(17.78)*	37(82.22)*	11(24.44)*	34(75.56)*

注:与组内治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后血清激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	LH(IU/L)				FSH(IU/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	45	7.54 ± 2.12	3.04 ± 0.89	5.069	0.000	3.76 ± 1.02	6.92 ± 1.91	7.951	0.000
对照组	45	7.51 ± 2.15	5.81 ± 1.23	3.128	0.000	3.78 ± 1.01	4.93 ± 1.45	2.995	0.004
t		0.058	5.945			0.050	5.153		
P		0.954	0.000			0.960	0.000		

项目	n	LH/FSH				T(nmol/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	45	3.64 ± 0.16	1.58 ± 0.32	17.144	0.000	3.17 ± 0.87	2.07 ± 0.48	5.083	0.000
对照组	45	3.69 ± 0.17	2.72 ± 0.62	5.794	0.000	3.19 ± 0.86	2.83 ± 0.53	3.226	0.002
t		1.436	5.613			0.069	3.423		
P		0.154	0.000			0.945	0.001		

项目	n	E2(pmol/L)				AMH(μ g/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	45	99.22 ± 9.12	170.03 ± 8.91	37.255	0.000	1.76 ± 0.17	0.52 ± 0.01	9.672	0.000
对照组	45	100.03 ± 9.21	132.76 ± 9.31	16.766	0.000	1.78 ± 0.18	0.73 ± 0.15	7.804	0.000
t		0.419	19.401			0.108	9.370		
P		0.676	0.000			0.914	0.000		

2.3 两组患者治疗后卵泡相关指标比较 治疗后, 观察组患者卵巢体积及窦卵泡个数明显少于对照组, 而观察组患者的优势卵泡个数明显多于对照组, 组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后卵泡相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	卵巢体积(cm^3)	优势卵泡(个)	窦卵泡(个)
观察组	45	8.68 ± 2.39	10.49 ± 1.01	9.67 ± 2.67
对照组	45	14.27 ± 3.28	5.19 ± 0.61	18.23 ± 4.79
t		9.240	30.132	10.471
P		0.000	0.000	0.000

2.4 两组患者治疗后排卵率、妊娠率及早孕流产率比较 治疗结束后, 对所有患者进行 15 个月的随访, 每月 1 次, 在本次研究中无一例患者失访。观察组患者的治疗后妊娠率为 60.00%, 明显高于对照组患者的 13.33%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

两组患者排卵率及早孕流产率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗后排卵率、妊娠率及早孕流产率比较 [$n(\%)$]

项目	n	排卵率	妊娠率	早孕流产率
观察组	45	39(86.67)	27(60.00)	0(0.00)
对照组	45	34(75.55)	6(13.33)	3(6.67)
χ^2		0.189	10.072	2.906
P		0.663	0.001	0.088

3 讨论

AMH 是属于转化生长因子 β (TGF- β) 家族的一种二聚体糖蛋白。国内研究资料显示, TGF- β 家族的所有成员对组织的生长及分化均具有明显的调节作用, 且 AMH 在卵泡的发育及成熟过程有着重要作用^[5-6]。AMH 指标水平较高则会导致机体内卵泡对

FSH 敏感性的降低,从而导致卵泡的发育出现障碍,卵泡无法成熟,最终引发无排卵。PCOS 作为临床上常见的一种妇科疾病,是指由于卵巢增大并含有很多充满液体的小囊,导致患者不能排卵的内分泌疾病^[7]。临床资料显示,无排卵是 PCOS 患者最为显著的特征,而无排卵是导致患者不孕不育的关键因素^[8]。因此临床上采取及时、有效的治疗措施对 PCOS 患者进行治疗是十分重要的。

目前临床上关于 PCOS 的发病机制尚未明确,但国内外研究资料表明:PCOS 患者最为显著的临床特征为患者的内分泌紊乱,且 PCOS 患者的雄性激素水平及血清 AMH 指标水平远远高于正常水平^[9-10]。由于 PCOS 患者机体内的雄性激素水平及血清 AMH 指标水平均较高,导致患者卵泡的成熟过程中容易受到抑制,造成不排卵现象,最终导致患者不育不孕^[11]。因此临床上对 PCOS 患者进行治疗应注重对患者内分泌的调节,以促进患者排卵。

目前,临床上用于治疗 PCOS 的药物很多,临床常采用的促排卵药物是枸橼酸克罗米芬,但是其在促进排卵的同时容易引发的不良反应较多^[12]。二甲双胍是一种治疗 2 型糖尿病的有效药物,其主要原理是通过促进患者肠道对葡萄糖的吸收,以减少患者肝糖原异生,同时使得肌肉等外周组织对葡萄糖的应用和吸收能力提高,以改善胰岛素抵抗和降低雄激素水平^[13-14]。当患者的高胰岛素抵抗降低后就能引发卵巢及肾上腺细胞色素 P450C17a 的活性,使患者的内分泌 FSH、LH 恢复正常,促进患者恢复排卵周期及妊娠,近年来已广泛应用于 PCOS 患者的治疗^[15-16]。本研究观察两组患者治疗前后的血清激素水平及临床症状,结果提示:所有患者治疗后血清 LH、FSH、LH/FSH、T、E2、AMH 水平及两组患者的月经稀少、痔疮及多毛等临床症状发生率较治疗前均得到了明显改善,且使用二甲双胍联合克罗米芬治疗的患者治疗后血清激素水平及临床症状的改善情况明显优于单独使用克罗米芬治疗的患者。证明二甲双胍联合克罗米芬对 PCOS 患者进行治疗,可以有效地改善患者临床症状,且还能有效地改善患者的 LH、FSH、LH/FSH、T、E2、AMH 的水平。

本次研究对比分析所有患者治疗后的卵泡相关指标,结果显示:使用二甲双胍联合克罗米芬治疗的患者卵巢体积为 $(8.68 \pm 2.39) \text{ cm}^3$,明显低于单独使用合克罗米芬治疗患者的 $(14.27 \pm 3.28) \text{ cm}^3$,使用二甲双胍联合克罗米芬治疗的患者窦卵泡个数为 (9.67 ± 2.67) 个,明显少于单独使用合克罗米芬治疗患者的 (18.23 ± 4.79) 个,且使用二甲双胍联合克罗米芬治疗的患者优势卵泡个数为 (10.49 ± 1.01) 个,明显多于单独使用合克罗米芬治疗患者的 (5.19 ± 0.61) 个。表明二甲双胍联合克罗米芬可以有效地改善患者的卵泡质量,提高患者的优势卵泡个数。本次

研究还观察了两组患者治疗后的妊娠率等情况,结果提示:使用二甲双胍联合克罗米芬治疗的患者妊娠率高达 60.00%,明显高于单独使用合克罗米芬治疗患者的 13.33%。证明采用二甲双胍联合克罗米芬对 PCOS 患者进行治疗,可以有效提高患者治疗后的妊娠率。

综上所述,采用二甲双胍联合克罗米芬对 PCOS 患者进行治疗,对患者的临床症状及激素水平具有明显的改善作用,同时还能明显提高患者的排卵率及妊娠率,还能促进患者卵泡相关指标的恢复,应在临床中进行推广和使用。

参考文献

- [1] 朱凌燕,龚甜,刘文淑,等.二甲双胍与复方醋酸环丙孕酮对多囊卵巢综合征患者内分泌,糖及脂代谢的影响研究[J].中国妇幼保健,2014,29(36):6013-6014.
- [2] 姜朵生,张迎春,吴献群,等.针药联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征导致不孕症:随机对照研究[J].中国针灸,2015,35(2):114-118.
- [3] 于亚莉.克罗米芬联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效观察[J].中国药房,2015,26(29):4138-4140.
- [4] KAHYA OGLU S, YUMUSAK O H, OZYER S, et al. Clomiphene citrate treatment cycle outcomes of polycystic ovary syndrome patients based on basal high sensitive C-Reactive protein levels: a Cross-Sectional study[J]. Int J Fertil Steril, 2017, 10(4): 320-326.
- [5] 江丽,陈勇霞.克罗米芬联合重组人促黄体激素在卵巢储备功能减退患者促排卵治疗中的应用效果[J].广东医学,2015,36(19):3050-3052.
- [6] 刘亚丽,于莎,陈秋菊,等.克罗米芬联合高孕激素促排卵抑制早发 LH 峰的临床结局研究[J].生殖与避孕,2016,36(4):263-269.
- [7] BJELICA A, TRNINIC-PJEVIC A, MLADENOVIC-SEGEDIC L, et al. Comparison of the efficiency of clomiphene citrate and letrozole in combination with metformin in moderately obese clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome patients[J]. Srp Arh Celok Lek, 2016, 144(3/4): 146-150.
- [8] 徐岚,熊煜.炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵的影响[J].中国药房,2016,27(24):3368-3370.
- [9] 任春琼,肖涌,李毅,等.二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平,胰岛素抵抗及相关指标的影响[J].中国药房,2016,27(27):3791-3794.
- [10] REZAI M, JAMSHIDI M, MOHAMMADBEIGI R, et al. Comparing the effect of metformin and acarbose accompanying clomiphene on the successful ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. Glob J Health Sci, 2016, 8(9): 54516-54521.
- [11] KAR S, SANCHITA S. Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic(下转第 57 页)

些风险因素是非常重要的,以防止或延缓 2 型糖尿病的发展,以及避免威胁生命的并发症发生。因此,需要改进疾病管理和监督方式,以确保治疗目标得以实现。

本研究中共检出 2 型糖尿病患者 486 例,患病率为 5.23%。并且,单因素非条件 Logistic 回归分析表明 BMI 异常、受教育程度高、有糖尿病血缘关系家族病史、高血压、脑卒中、高血脂以及吸烟与 2 型糖尿病明显相关。多因素 Logistic 回归分析结果发现 BMI、受教育程度、糖尿病血缘关系家族病史、高血压和吸烟是 2 型糖尿病的危险因素。之前的研究报道发现 BMI 较高以及具有糖尿病家族史的患者中糖尿病的患病率较高,本研究结果与其报道是一致的^[8]。本研究中,糖尿病患者更容易受教育程度低的影响,他们同时有较低的收入。有研究报道,低教育程度和高年收入与糖尿病有关^[9]。研究显示 BMI 和糖尿病之间有直接关系^[10]。本研究也证实 BMI 与 2 型糖尿病明显相关,这可能是因为肥胖增强了胰岛素抵抗。吸烟对 2 型糖尿病是一个独立的可变的危险因素,与葡萄糖耐不良和空腹血糖受损有关^[11]。本研究结果与此是一致的。因此,减少吸烟人群比例将有利于降低 2 型糖尿病的发病率。本研究中对于三酰甘油的结果说明,高脂饮食对 2 型糖尿病的影响可能被人们低估,饮食调理对于 2 型糖尿病的预防意义重大。

总之,本研究的数据为建立 2 型糖尿病护理策略和防治咨询提供强有力的证据。护理工作中,应该对这些因素加强认识和指导糖尿病患者。特别是对于年轻患者,应加强体力活动并且严格控制饮食,减少肥胖的发生。

参考文献

[1] TANGVARASITTICHAJ S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(3): 456-480.

[2] STENLÖF K, CEFALU W T, KIM K A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 372-382.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2013 年版 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10): 86-89.

[4] 吴含, 酃卫星. 浙江地区 2 型糖尿病危险因素分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2012, 22(2): 346-350.

[5] WANG C, LI J, XUE H, et al. Type 2 diabetes mellitus incidence in Chinese: Contributions of overweight and obesity [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 107(3): 424-432.

[6] MULLUGETA Y, CHAWLA R, KEBEDE T, et al. Dyslipidemia associated with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus and the protective effect of metformin supplementation [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2012, 27(4): 363-369.

[7] DE PABLOS-VELASCO P, PARHOFER K G, BRADLEY C, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(1): 47-56.

[8] LOGUE J, WALKER J J, COLHOUN H M, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12): 3003-3006.

[9] 李杰, 唐佳萍, 吴海娅, 等. 文化程度和个体化教育对 2 型糖尿病患者血糖控制的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2009, 1(3): 183-185.

[10] RAO WS, SHAN CX, ZHANG W, et al. A meta-analysis of short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus and bmi ≤ 35 kg/m² undergoing roux-en-y gastric bypass [J]. *World J Surg*, 2015, 39(1): 223-230.

[11] 苏靖, 盛红艳, 顾淑君, 等. 男性 2 型糖尿病患者吸烟对血糖水平的影响 [J]. *浙江预防医学*, 2016, 28(9): 883-886.

(收稿日期: 2017-08-22 修回日期: 2017-10-13)

(上接第 54 页)

ovarian syndrome: A randomized controlled trial [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2016, 8(4): 197-201.

[12] 向玉, 杨惠林, 马英兰, 等. 调经助孕汤治疗多囊卵巢综合征排卵障碍肾虚血瘀证的临床观察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(22): 170-174.

[13] 陈颖, 张丹. 克罗米芬抵抗和来曲唑无反应的 PCOS 患者促排卵方案的选择 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(6): 874-877.

[14] MAGED A M, ELSAWAH H, ABDELHAFEZ A, et al. The adjuvant effect of metformin and N-acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(8): 1-4.

[15] 赵菁, 肖霞. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征临床疗效效果观察 [J]. *山东医药*, 2016, 56(46): 86-88.

[16] 邹晖. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕症的效果 [J]. *广东医学*, 2014, 35(16): 2614-2616.

(收稿日期: 2017-06-22 修回日期: 2017-08-30)