doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.015

多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平与免疫失衡及胰岛素抵抗指数的关系研究 *

赵子涵 于 潇 刘鹏飞 王 丽 刘金星△

（山东中医药大学附属医院妇科 山东 济南 250014）

摘要 目的：探讨多囊卵巢综合征（PCOS）不孕患者性激素水平与免疫失衡及胰岛素抵抗指数的关系。**方法：**选取 2019 年 1 月～2021 年 12 月于山东中医药大学附属医院就诊的 88 例 PCOS 不孕患者作为研究组，同期选取健康体检女性 80 例作为对照组。检测比较两组的性激素、Th1/Th2 免疫相关指标以及稳态模型胰岛素抵抗指数（HOMA-IR），采用 Pearson 相关系数分析 PCOS 不孕患者性激素与 Th1/Th2、HOMA-IR 的相关性。**结果：**研究组的血清黄体生成素（LH）、雌二醇（E_2）、睾酮（T）水平及 LH/FSH 比值均明显高于对照组，而促卵泡激素（FSH）水平低于对照组（$P<0.05$）。研究组的外周血干扰素 -γ（IFN-γ）水平、Th1 细胞比例及 Th1/Th2 比值均明显高于对照组（$P<0.05$），而两组间白细胞介素 -4（IL-4）水平和 Th2 细胞比例无显著差异（$P>0.05$）。研究组的空腹血糖（FPG）、空腹胰岛素（FINS）水平及 HOMA-IR 均明显高于对照组（$P<0.05$）。Pearson 相关性分析结果显示，PCOS 不孕患者的 E_2、T 水平、LH/FSH 比值与 Th1/Th2 比值、HOMA-IR 均呈正相关（$P<0.05$）。**结论：**PCOS 不孕患者存在胰岛素抵抗及免疫失衡，且胰岛素抵抗、免疫失衡与其性激素表达有关。

关键词：多囊卵巢综合征；不孕；性激素；免疫失衡；胰岛素抵抗

中图分类号：R711.75 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)19-3680-04

Relationship Study between Sex Hormone Level, Immune Imbalance and Insulin Resistance Index in Infertile Patients with Polycystic Ovary Syndrome*

ZHAO Zi-han, YU Xiao, LIU Peng-fei, WANG Li, LIU Jin-xing△

(Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan, Shandong, 250014, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between sex hormone level, immune imbalance and insulin resistance index in infertile patients with polycystic ovary syndrome. **Methods:** 88 infertile patients with PCOS who were treated in our hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the study group, and 80 healthy women were selected as the control group in the same period. The sex hormones, Th1/Th2 immune related indexes and homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) were detected and compared between the two groups. The correlation between sex hormones and Th1/Th2, HOMA-IR in infertile patients with PCOS was analyzed by Pearson correlation coefficient. **Results:** The serum luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), testosterone (T) and LH/FSH ratio in the study group were significantly higher than those in the control group, while the follicle stimulating hormone (FSH) level was lower than that in the control group ($P<0.05$). The interferon -γ (IFN-γ) level, Th1 cell ratio and Th1/Th2 ratio in peripheral blood in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), but there were no significant differences in interleukin-4 (IL-4) level and Th2 cell ratio between the two groups ($P>0.05$). The fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS) levels and HOMA-IR in the study group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that E_2, T levels, LH/FSH ratio, Th1/Th2 ratio and HOMA-IR were positively correlated in infertile patients with PCOS ($P<0.05$). **Conclusion:** The infertility patients with PCOS have insulin resistance and immune imbalance, and insulin resistance and immune imbalance are related to the expression of sex hormones.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Infertility; Sex hormone; Immune imbalance; Insulin resistance

Chinese Library Classification(CLC): R711.75 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)19-3680-04

前言

多囊卵巢综合征（Polycystic ovary syndrome，PCOS）是一种以月经不规则、高雄激素血症和 / 或多囊卵巢形态为主要临床

* 基金项目：山东省自然科学基金项目（ZR2019PH053）

作者简介：赵子涵（1986-），女，硕士，住院医师，研究方向：月经病与不孕症，E-mail: xctzzh0720@163.com

△ 通讯作者：刘金星（1965-），男，博士，教授，主任医师，研究方向：月经病、不孕症及盆腔炎，E-mail: Ljx276@sina.com

（收稿日期：2022-03-24 接受日期：2022-04-21）

表现的妇科内分泌代谢疾病[1]。相关调查数据显示[2],50%~70%的无排卵女性被诊断为 PCOS,且因不孕而就诊的 PCOS 患者约占 83.80%。有研究发现[3],PCOS 患者排卵功能障碍与胰岛素抵抗关系密切。PCOS 患者常伴有胰岛素抵抗及高胰岛素血症,会影响子宫内膜容受性,从而降低患者妊娠率,引起不孕[4]。Th1 和 Th2 是 T 淋巴细胞中重要的两种免疫细胞亚群,它们可以通过分泌多种细胞因子维持机体内的免疫平衡[5]。免疫失衡是 PCOS 发病的重要因素,既往研究表明[6],PCOS 患者体内 Th1 型细胞和 Th2 型细胞数目及其比例易发生异常。然而目前关于 PCOS 不孕患者性激素水平与胰岛素抵抗及免疫失衡的关系仍未完全阐明。因此,本研究选取 88 例 PCOS 不孕患者作为研究对象,探讨其性激素水平与免疫失衡及胰岛素抵抗指数的关系,以期为临床研究提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月～2021 年 12 月于山东中医药大学附属医院就诊的 88 例 PCOS 不孕患者作为研究组,年龄 26～35 岁,平均(30.52± 3.28)岁;体质量指数 24～29 kg/m^2,平均(26.35± 2.14)kg/m^2;PCOS 病程 1～5 年,平均(2.48± 0.54)年;不孕年限 2～6 年,平均(3.62± 0.76)年。同期选取健康体检女性 80 例作为对照组,年龄 25～34 岁,平均(30.36± 3.14)岁;体质量指数 23～28 kg/m^2,平均(25.72± 2.06)kg/m^2。研究组与对照组年龄、体质量指数比较,差异不明显(P>0.05),有可比性。山东中医药大学附属医院伦理委员会已批准本次研究。

1.2 研究组纳入排除标准

纳入标准:(1)符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》中有关 PCOS 的诊断标准[7];(2)有正常性生活,未采取避孕措施,超过 1 年仍无法成功妊娠者;(3)年龄 20～40 岁;(4)6 个月内未接受过激素治疗者;(5)签订知情同意书,愿意配合研究者。排除标准:(1)合并先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤等高雄激素疾病者;(2) 既往有卵巢手术史者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)合并糖尿病、甲状腺疾病者。

1.3 对照组入选标准

(1)既往有正常生育史,无不良妊娠史如死胎或自然流产等;(2) 排除合并自身免疫系统疾病、感染疾病及内分泌异常者;(3)签订知情同意书,愿意配合研究者。

1.4 检测方法

1.4.1 血液标本采集及处理 于月经周期的第 3 d,采集所有受试者的空腹肘静脉血样 3 份各 3 mL。其中 2 份置于离心机,离心处理 10 min,离心速率 3000 r/min,半径 13.5 cm,留取上清液置于 -40℃冰箱中保存备用。另 1 份于肝素抗凝管静置半小时后送检。

1.4.2 性激素水平检测 取血清标本,采用放射免疫法测定促卵泡激素(Follic stimulating hormone,FSH)、黄体生成素(Luteinizing hormone,LH)、雌二醇(Estradiol,E_2)、睾酮(Testosterone,T)水平,并计算 LH/FSH 比值。

1.4.3 免疫相关指标检测 取肝素抗凝管血液标本,加入 Hank's 液稀释,离心处理 5 min,获取外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cells,PBMCS)悬液。将一半 PBMCS 悬液、1 μg/mL 离子霉素、250 ng/mL 佛波酯,三者均匀混合,在 27℃的温度下,进行 6 h 刺激,获取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测干扰素 -γ(Interferon-γ,IFN-γ)、白细胞介素 -4(interleukin,IL-4)水平。用流式管装另一半 PBMCS 悬液,以 FITC-IL-4、PE-IFN-γ、APC-CD4、PerCP-CD3 荧光抗体行细胞染色,在 4℃的温度下,避光 25 min,洗涤后采用流式细胞仪检测 Th1、Th2 细胞所占比例,并计算 Th1/Th2 比值。检测试剂及仪器均购自美国 BD 公司,采用 Flowjo7.6 软件进行数据处理。

1.4.4 胰岛素抵抗相关指标检测 取血清标本,采用迈瑞 BS-280 全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)水平,采用罗氏 Cobase 801 电化学发光分析仪检测空腹胰岛素(Fasting insulin,FINS)水平,并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS× FPG/22.5。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件进行数据的统计学处理。观测资料均为计量资料,均符合正态分布,以($\bar{x}$± s)表示,比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 相关系数行相关性分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性激素水平比较

研究组 LH、E_2、T 水平及 LH/FSH 比值均明显高于对照组,而 FSH 水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 性激素水平比较($\bar{x}$± s)

Table 1 Comparison of sex hormone levels($\bar{x}$± s)

Groups	FSH(U/L)	LH(U/L)	LH/FSH	E2(pmol/L)	T(nmol/L)
Study group(n=88)	4.85± 0.80	13.64± 2.26	2.81± 0.38	143.83± 28.29	2.72± 0.48
Control group(n=80)	6.37± 1.16	8.68± 1.35	1.36± 0.29	92.51± 17.74	1.56± 0.25
t	-9.792	17.055	27.595	13.924	19.357
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 免疫相关指标比较

研究组外周血中细胞因子 IFN-γ 水平、Th1 细胞比例及 Th1/Th2 比值均明显高于对照组(P<0.05),而两组间 IL-4 水平和 Th2 细胞比例无显著差异(P>0.05),见表 2。

2.3 胰岛素抵抗相关指标比较

研究组 FPG、FINS 水平及 HOMA-IR 均明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 2 免疫相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of immune related indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	IFN-γ(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
Study group(n=88)	135.27± 24.58	38.75± 6.73	14.36± 1.29	2.95± 0.37	4.87± 0.42
Control group(n=80)	54.19± 9.65	39.38± 7.47	6.74± 0.80	2.87± 0.45	2.35± 0.25
t	27.626	-0.575	45.472	1.263	46.667
P	0.000	0.566	0.000	0.208	0.000

表 3 胰岛素抵抗相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of insulin resistance related indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	FPG(mmol/L)	FINS(μIU/mL)	HOMA-IR
Study group(n=88)	5.48± 0.64	15.64± 1.86	3.81± 0.57
Control group(n=80)	4.38± 0.71	9.97± 1.62	1.94± 0.32
t	10.561	20.975	25.867
P	0.000	0.000	0.000

2.4 PCOS 不孕患者的性激素与 Th1/Th2 及 HOMA-IR 的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,PCOS 不孕患者的 E_2、T 水平、LH/FSH 比值与 Th1/Th2 比值、HOMA-IR 均呈正相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 PCOS 不孕患者的性激素与 Th1/Th2 及 HOMA-IR 的相关性

Table 4 Correlation between sex hormones and Th1/Th2 and HOMA-IR in infertile patients with PCOS

Sex hormones indexes	Th1/Th2		HOMA-IR	
	r	*P*	r	*P*
LH/FSH	0.463	0.027	0.521	0.004
E2	0.628	0.019	0.479	0.016
T	0.752	0.014	0.435	0.021

3 讨论

PCOS 已成为育龄期女性不孕的重要原因,主要与排卵功能障碍和子宫内膜容受性改变有关。关于 PCOS 的具体病因至今尚不清楚，但普遍认为胰岛素抵抗在该病中发挥了重要作用,胰岛素抵抗是指胰岛素生理效应下降,即维持正常血糖的功能减退[8]。既往研究指出[9],健康人群胰岛素抵抗的发生率约为 25%。而与普通人比较,育龄期 PCOS 患者胰岛素抵抗的发生率明显升高,可达 50%~70%[10]。在郝齐志等[11]的研究中,选取了 187 例 PCOS 患者和 190 例健康人群作为研究对象，发现 PCOS 患者的平均 HOMA-IR 明显高于普健康人群。相关研究表明[12],PCOS 患者雌激素、泌乳素、人胎盘催乳素等激素水平的分泌增加,引起葡萄糖的代谢紊乱,机体可出现高胰岛素血症及胰岛素抵抗,外周组织对胰岛素敏感性下降,引起代偿性高胰岛素血症,而 PCOS 患者的排卵功能障碍与高胰岛素血症引起的下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴功能受损有关[13]。另外有文献报道[14],高胰岛素血症能抑制中期窦状卵泡生长,影响排卵。本研究结果显示,研究组患者的 HOMA-IR 明显高于对照组,提示 PCOS 不孕患者存在明显的胰岛素抵抗。

近年来随着 PCOS 不孕的研究不断深入,发现免疫失衡是该病的重要发病机制,相关研究指出[15],Th1/Th2 免疫失衡参与 PCOS 不孕的发病过程。在 T 细胞分化过程中,可分为 Th1 与 Th2 细胞,前者主要产生 IFN-γ,能够活化巨噬细胞,介导细胞免疫[16];后者主要产生 IL-4,可诱导 B 细胞合成 IgE 抗体,介导体液免疫,Th1 与 Th2 产生的多种细胞因子可相互促进及拮抗,构成复杂的网络,对于维持机体免疫功能的相对稳定具有重要意义 [17]。正常妊娠时孕妇体内的 Th2 型免疫应答处于优势,而 Th1 型免疫应答处于抑制状态,表现为 Th2 漂移[18]。当母体 Th2 细胞因子如 IL-4 表达升高，将有利于妊娠；而当母体 Th1 细胞因子如 IFN-γ 表达升高,则会提高胚胎吸收率,最终引起反复自然流产、原发性不孕等疾病[19]。研究证实[20],免疫失衡可能是引起 PCOS 患者早期流产和不孕的原因之一,表现为患者体内 Th1 细胞表达升高,且 Th1/Th2 比例升高。本研究结果发现,研究组的外周血 IFN-γ 水平、Th1 细胞比例及 Th1/Th2 比值均明显高于对照组,提示 PCOS 不孕患者可能存在免疫功能紊乱。由于 Th1 细胞含量及外周血 IFN-γ 水平明显升高,可对体内正常组织进行持续攻击，使细胞免疫反应产生过剩,呈现出一种亚临床炎症状态,引起不孕[21]。

PCOS 不孕患者普遍存在性激素水平紊乱，LH/FSH 比值和血清 LH、T 水平升高是其主要的内分泌特征[22-24]。由于 PCOS 不孕患者卵巢存在排卵功能障碍，可反馈性刺激 LH 的分泌，抑制 FSH 分泌，最终导致 LH 水平升高及 FSH 水平降低[25]。而 LH 水平长期处于高水平，可刺激间质中卵泡膜细胞增生，引起 E2 和 T 水平升高[26]。本研究对比研究组与对照组的性激素水平，研究组 LH、E2、T 水平及 LH/FSH 比值均明显高于对照组，而 FSH 水平低于对照组，这与既往研究结果相似[27]。

本文经 Pearson 相关性分析显示，PCOS 不孕患者的 E_2、T 水平、LH/FSH 比值与 HOMA-IR 均呈正相关，提示 PCOS 不孕患者性激素水平与胰岛素抵抗存在相关性。由于 PCOS 不孕患者长期无排卵，且孕酮分泌不足，高雄激素长期刺激下子宫内膜容受性受到不利影响[28]。而胰岛素分泌量增加，导致性激素结合球蛋白合成的抑制，T 水平随之升高，增加雄激素分泌量，从而降低肌肉对葡萄糖利用率，降低胰岛素敏感性，加重胰岛素抵抗[29]。本文经 Pearson 相关性分析还发现，PCOS 不孕患者的 E_2、T 水平、LH/FSH 比值与 Th1/Th2 均呈正相关，提示 PCOS 不孕患者性激素水平与免疫失衡有关。相关研究表明[30]，雄激素在细胞免疫应答的调控过程发挥重要作用，如调节细胞因子的表达和 T 淋巴细胞的活性；此外雄激素可对下丘脑 - 性腺轴直接发挥作用，从而参与免疫应答[31]。外文文献指出[32]，雄激素能提高 IFN-γ 水平，降低 IL-4 水平，使 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移。这进一步证实了本研究中结果的可靠性。

综上所述，PCOS 不孕患者存在胰岛素抵抗及免疫失衡，且性激素水平与胰岛素抵抗及免疫失衡的关系密切，高雄激素可能引起 PCOS 不孕患者胰岛素抵抗及免疫失衡。本研究尚存在不足，如样本量仍较少且研究时间较短，后续将通过扩大样本量、延长时间来进一步深入研究。

参 考 文 献(References)

[1] 刘伟, 孙晶雪, 童洁, 等. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗对多囊卵巢综合征患者临床疗效及糖脂代谢的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3): 495-499

[2] 吴效科, 常惠, 张颖, 等. 多囊卵巢综合征流行病学调查进展 [J]. 科技导报, 2010, 28(21): 101-105

[3] Bednarz K, Kowalczyk K, Cwynar M, et al. The Role of Glp-1 Receptor Agonists in Insulin Resistance with Concomitant Obesity Treatment in Polycystic Ovary Syndrome [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (8): 4334

[4] 徐莉莉, 李漪, 朱珺熙. 多囊卵巢综合征不孕患者胰岛素抵抗治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(6): 1200-1204, 1209

[5] Gong P, Shi B, Wang J, et al. Association between Th1/Th2 immune imbalance and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(8): 709-714

[6] 袁铖, 华飞. Th1/Th2 失衡与多囊卵巢综合征[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(1): 59-62

[7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6

[8] Vatier C, Christin-Maitre S, Vigouroux C. Role of insulin resistance on fertility - Focus on polycystic ovary syndrome[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2022, 83(3): 199-202

[9] 崔兰, 李跃, 熊英环, 等. 成年人胰岛素抵抗与多种代谢异常关系[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(12): 1512-1513

[10] 郑汝群, 宋金龙, 刘华, 等. Akt 水平在 PCOS 患者中的变化及与胰岛素抵抗的相关性研究进展 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(5): 966-968

[11] 郝齐志, 曹辉, 王卫民, 等. PCOS 患者胰岛素敏感性,β 细胞功能与体脂的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(10): 864-866

[12] Bhattacharya K, Sengupta P, Dutta S, et al.Waist-to-height ratio and BMI as predictive markers for insulin resistance in women with PCOS in Kolkata, India[J]. Endocrine, 2021, 72(1): 86-95

[13] Mantzou D, Stamou MI, Armeni AK, et al. Impaired Sexual Function in Young Women With PCOS: The Detrimental Effect of Anovulation[J]. J Sex Med, 2021, 18(11): 1872-1879

[14] Velez LM, Seldin M, Motta AB. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome?[J]. Biol Reprod, 2021, 104(6): 1205-1217

[15] 钟兴明, 苗竹林, 崔蓉. PCOS 不孕患者性激素与 Th1/Th2 细胞因子的相关性研究[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(5): 5

[16] 张丽娜, 王娟, 姚雪, 等. IFN-γ 在多囊卵巢综合征中的表达及对卵巢颗粒细胞的影响 [J]. 江苏大学学报（医学版）, 2020, 30(6): 480-485

[17] Martynova E, Rizvanov A, Urbanowicz RA, et al. Inflammasome Contribution to the Activation of Th1, Th2, and Th17 Immune Responses[J]. Front Microbiol, 2022, 13(17): 851835

[18] 李雪, 张波, 王正春. 外周血 Th1、Th2 细胞因子表达水平与女性不孕患者生殖道感染关系[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(4): 485-489

[19] Kwak-Kim JYH, Gilman-Sachs A, Kim CE. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures[J]. Chem Immunol Allergy, 2005, 88(6): 64-79

[20] Yang Y, Xia J, Yang Z, et al. The abnormal level of HSP70 is related to Treg/Th17 imbalance in PCOS patients[J]. J Ovarian Res, 2021, 14 (1): 155

[21] 郭玲, 代彩凤, 刘金, 等. Th1/Th2 细胞平衡及 NK 细胞对胚胎种植的影响[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(3): 177-180

[22] Malini NA, Roy GK. Influence of Insulin on LH, Testosterone and SHBG in various PCOS Categories based on the Mode of Secretion of LH in relation to FSH Levels[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2021, 17 (3): 313-318

[23] Su NJ, Huang CY, Liu J, et al. Association between baseline LH/FSH and live-birth rate after fresh-embryo transfer in polycystic ovary syndrome women[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20490

[24] Tsai YH, Wang TW, Wei HJ, et al. Dietary intake, glucose metabolism and sex hormones in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with women with non-PCOS-related infertility[J]. Br J Nutr, 2013, 109(12): 2190-2198

[25] 肖珊, 莫美兰, 刘苏, 等. 多囊卵巢综合征患者拮抗剂方案中早发 LH 升高对 IVF-ET 临床结局的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2022, 31 (1): 6-12

[26] 刘佳琪, 王必勤. "调任通督针刺法"联合通元针法治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效及对 FSH、LH、E2 和 T 水平影响 [J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(4): 15-18

[27] 罗明兰, 艾丹. 多囊卵巢综合征患者阴道微生态变化及其与性激素水平的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(9): 5

（下转第 3693 页）

[7] 宋玛璠, 胡茹楠, 郑翠红, 等. 针刺辅助体外受精 - 胚胎移植临床研究的回顾与思考[J]. 针刺研究, 2021, 46(4): 342-347
[8] 徐新宇, 吕咪, 蒋壮, 等. 针刺疗法参与体外受精 - 胚胎移植技术研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(10): 102-105
[9] 朱梦一, 常惠, 吴效科. 针刺提高体外受精 - 胚胎移植成功率的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6251-6254
[10] 曹坚, 何方方译. 世界卫生组织编. 不育夫妇标准检查与诊断手册[M]. 英国:英国剑桥大学出版社, 1993: 40
[11] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 50-59
[12] Dunstan DA, Scott N. Norms for Zung's Self-rating Anxiety Scale[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 90
[13] Jokelainen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Validation of the Zung self-rating depression scale (SDS) in older adults[J]. Scand J Prim Health Care, 2019, 37(3): 353-357
[14] 戴菁, 黄增辉, 张硕屏, 等. 体外受精 - 胚胎移植中完全受精失败的原因分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(27): 5389-5391, 5395
[15] Zhang W, Xiao X, Zhang J, et al. Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(2): 259-272
[16] Zhao L, Sun L, Zheng X, et al. In vitro fertilization and embryo transfer alter human placental function through trophoblasts in early pregnancy[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(4): 1897-1909
[17] Lee M, Matsuzaki S, Kamiura S. Effect of in vitro fertilization-embryo transfer on placenta accreta spectrum according to treatment type[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(4): 461-462
[18] 刘芬, 吴丽敏, 刘雨生, 等. 不同中医证候反复种植失败患者临床特征和临床结局分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4412-4416
[19] 宋曙霞, 易艳红, 殷潜生, 等. 中医序贯疗法治疗反复胚胎种植失败的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4431-4433
[20] 王肖, 黄鲜菊. "预培其损"针灸疗法治疗反复种植失败患者的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1573-1575
[21] 蔡靓, 李丽, 宗道宽, 等. 针刺辅助治疗在体外受精 - 胚胎移植术反复种植失败的不孕症患者中的应用效果 [J]. 广西医学, 2020, 42(21): 2755-2758, 2776
[22] 薛红梅, 李月梅, 陈雨婷, 等. "通元针法"分期施治对薄型子宫内膜反复种植失败患者妊娠结局的影响 [J]. 中国针灸, 2021, 41(12): 1338-1342
[23] 朱海锋, 明康文. 通元针法与新三针联合应用验案举隅[J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(7): 772-775
[24] 毛梦雨, 林良才. 通元针法治疗脾虚痰湿型多囊卵巢综合征临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(10): 2138-2145
[25] 龚厦莉, 贾超, 赖新生. 赖新生教授通元针法在 Meige 综合征中的运用[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 121-123
[26] 刘慧楹, 吴跃峰, 赖新生. 通元针法"督脉以通为用,任脉以引为归"之探析[J]. 中医杂志, 2019, 60(11): 988-990
[27] 刘佳琪, 王必勤. "调任通督针刺法"联合通元针法治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效及对 FSH、LH、E2 和 T 水平影响 [J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(4): 15-18
[28] 张永宏. 通元针法对排卵障碍性不孕症患者妊娠成功率的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(5): 520-524
[29] 张润, 王继红, 季鹏东, 等. 通元针法治疗抑郁性神经症的临床取穴规律探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(4): 532-533, 573
[30] 张润, 崔韶阳, 吴蒙, 等. 通元针法针刺配合穴位埋线治疗抑郁性神经症疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(8): 848-851

(上接第 3683 页)

[28] Vagios S, James KE, Sacha CR, et al. A patient-specific model combining antimüllerian hormone and body mass index as a predictor of polycystic ovary syndrome and other oligo-anovulation disorders [J]. Fertil Steril, 2021, 115(1): 229-237
[29] 林延润, 邱伟全, 彭学博, 等. 多囊卵巢综合征患者血清性激素水平与胰岛素释放峰值后移的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 143-147
[30] Guan X, Polesso F, Wang C, et al. Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy [J]. Nature, 2022, 41(18): 162-166
[31] Pace S, Werz O. Impact of Androgens on Inflammation-Related Lipid Mediator Biosynthesis in Innate Immune Cells [J]. Front Immunol, 2020, 11(30): 1356
[32] Gandhi V, Cephus J, Chowdhury N, et al. Androgen Receptor Signaling Augments Regulatory T Cell Functions to Attenuate Allergic Airway Inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(2): AB3