

白细胞介素 17 与溃疡性结肠炎相关性的 Meta 分析*

李 菁,蒙丹丽,郭先文,梁列新[△]

(广西壮族自治区人民医院消化内科,南宁 530021)

[摘要] 目的 分析血清及肠黏膜组织白细胞介素 17(IL-17)水平与溃疡性结肠炎(UC)的相关性。方法 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase 数据库,中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库,纳入所有定量检测 UC 患者血清或肠黏膜组织 IL-17 水平的病例对照试验,采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 项研究,其中 UC 患者 642 例(UC 组),对照组 368 例。UC 患者血清 IL-17 水平高于对照组,差异有统计学意义($SMD=1.06, 95\%CI:0.80\sim1.31, P=0.000$)。UC 患者血清 IL-17 水平与病情严重程度相关,重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义(中度 vs. 轻度: $SMD=1.89, 95\%CI:0.80\sim2.98, P=0.001$;重度 vs. 中度: $SMD=1.71, 95\%CI:1.05\sim2.37, P=0.000$;重度 vs. 轻度: $SMD=4.13, 95\%CI:1.40\sim6.85, P=0.003$)。患者肠黏膜标本 IL-17 水平高于对照组,差异有统计学意义($SMD=4.44, 95\%CI:2.93\sim5.96, P=0.000$),但存在较大异质性($P<0.10, I^2=85.3\%$)。结论 血清、肠黏膜组织 IL-17 高表达可能与 UC 疾病发生、发展相关,其可作为诊断 UC 的潜在标记物。

[关键词] 结肠炎;溃疡性;白细胞介素 17;炎症;Meta 分析**[中图法分类号]** R574.62**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)18-2444-05

A meta-analysis of the association between ulcerative colitis and interleukin-17*

LI Jing, MENG Danli, GUO Xianwen, LIANG Liexin[△]

(Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationships between interleukin-17 (IL-17) levels in serum and intestinal mucosal tissues and ulcerative colitis (UC). **Methods** A literature search was conducted in several electronic databases, including PubMed, Web of Science, Embase, CNKI and WanFang Data. Case-control studies that involving quantitative data of serum/intestinal mucosa IL-17 levels in patients with UC were included. The meta-analysis was performed by using STATA12.0 software. **Results** A total of 14 studies were included, involving 642 cases of patients with UC and 368 controls. Serum level of IL-17 in patients with UC was higher than that in the control group, there was statistically significant difference ($SMD=1.06, 95\%CI:0.80-1.31, P=0.000$). Moreover, the serum level of IL-17 was correlated with the severity of UC; severe group>moderate group>mild group, there were statistically significant differences (moderate vs. mild: $SMD=1.89, 95\%CI:0.80-2.98, P=0.001$; severe vs. moderate: $SMD=1.71, 95\%CI:1.05-2.37, P=0.000$; severe vs. mild: $SMD=4.13, 95\%CI:1.40-6.85, P=0.003$). The level of IL-17 in intestinal mucosal tissues of patients with UC was also higher than that in the control group, there was statistically significant difference ($SMD=4.44, 95\%CI:2.93-5.96, P=0.000$), however, heterogeneity existed among the included studies ($P<0.10, I^2=85.3\%$). **Conclusion** The high expression levels of IL-17 in serum and intestinal mucosal tissues are related to the occurrence and development of UC, which indicates IL-17 could be used as a potential marker for the diagnosis of UC.

[Key words] colitis; ulcerative; interleukin-17; inflammation; meta-analysis

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性非特异性炎症性肠道疾病,临床表现为腹泻、黏液血便、腹痛等。UC 目前尚无法治愈,且全球发病率呈上升趋势。欧洲及北美洲

的 UC 发病率较高,分别为 505/10 万、249/10 万,亚洲人群的 UC 发病率也在升高^[1]。UC 的病因尚未完全明确,目前认为与环境、遗传、免疫调节等因素有

* 基金项目:广西医疗卫生适宜技术与开发项目(S201553)。

作者简介:李菁(1982—),主治医师,硕士,主要从事炎症性肠病研究。

[△] 通信作者, E-mail: guoxiang.1314@163.com。

关^[2]。近年来对 UC 患者免疫调节异常的研究成为热点,学者认为促炎因子和抑炎因子的动态平衡可能与 UC 的发病密切相关^[3],其中促炎因子白细胞介素(IL)-17 与 UC 的相关研究日渐增多。辅助性 T 淋巴细胞(Th17)是一种新型 CD4⁺ T 淋巴细胞,与许多自身免疫性疾病及炎性疾病相关,包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病等^[4]。IL-17 主要由 Th17 分泌,能够诱导细胞合成分泌 IL-6、IL-8 等促炎因子,促进细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的表达和中性粒细胞的聚集,从而诱导并放大炎症反应^[5-6]。研究表明,IL-17 在 UC 的慢性炎性病变中起着重要作用,可能促进了 UC 的发生、发展。然而,IL-17 水平与 UC 的关系尚存在争议,部分研究显示 UC 患者体内 IL-17 水平明显升高,另有研究则显示 UC 患者体内 IL-17 水平较对照组无明显差异或反而有下降趋势^[7];此外,IL-17 水平与 UC 的严重程度或疾病活动度的关系仍不明确^[7]。因此,本文通过 Meta 分析进一步研究 UC 患者血清及肠黏膜组织中 IL-17 的表达情况,探索其与 UC 发病及严重程度关系,进而为 UC 的诊断提供潜在标记物,也为 UC 的靶向治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Web of Science 和 Embase 数据库,中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库,查找关于 UC 患者血清或肠黏膜组织 IL-17 水平的病例对照研究,检索时间为建库至 2016 年 7 月,并手工检索相关专业杂志,追溯纳入文献的参考文献。采用主题词和关键词进行检索,英文检索词包括 interleukin 17,interleukin-17,interleukin17,IL17,IL 17,IL-17,ulcerative colitis,UC,inflammatory bowel disease,IBD;中文检索词包括白介素 17、IL-17、白介素-17、溃疡性结肠炎、UC、炎症性肠病、IBD。以 CNKI 检索策略为例:("白介素 17"或"IL-17"或"白介素-17")并("溃疡性结肠炎"或"UC"或"炎症性肠病"或"IBD")。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准 (1)研究类型为 UC 相关的病例对照试验;(2)研究对象为明确诊断为 UC 的患者,排除其他免疫性疾病,如系统性红斑狼疮等;(3)检测指标为血清或肠黏膜组织中 IL-17 水平;(4)定量资料。

1.2.2 排除标准 (1)研究对象:动物实验、细胞实验及接受抗 IL-17 抗体等药物治疗的 UC 患者;(2)检测指标:细胞培养上清液中 IL-17 的检测;(3)无法提取定量数据的资料,如无相关数据的会议摘要、综述等。

1.2.3 文献评价及数据提取 由两名研究者检索中

文与英文数据库,获取符合检索条件的中文和英文文献。按照纳入排除标准、Newcastle-Ottawa Scale (NOS)标准^[8]筛选文献,研究者各自独立提取数据并交叉核对,若有分歧则进行讨论并征求第三方意见,初步纳入文献中无法得到的数据通过电话或信件与作者联系以获取。从文献中提取信息,提取文献的内容主要包括:第一作者姓名,文章发表年份,研究对象所在国家、种族,病例和对照例数、平均年龄,血清、肠黏膜组织中 IL-17 水平等。

1.3 统计学处理 采用 STATA12.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数及四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,进行数据转换^[9]后,选用均数化标准差(SMD)作为合并统计量。各纳入研究结果应用 χ^2 检验和 I^2 值检验异质性,根据异质性检验结果选择合并模型,各研究间无明显异质性时($I^2 < 50\%$, $P \geq 0.10$),采用固定效应模型;若各研究间有异质性($I^2 \geq 50\%$, $P < 0.10$),采用随机效应模型。当研究间存在异质性时,进一步行亚组分析,分析产生异质性的原因。发表偏倚采用漏斗图、Begg's、Egger's 检验的方法进行检测, $P < 0.05$ 提示存在发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 最初检索相关文献 3 141 篇,经筛选最终纳入 14 篇符合要求的文献^[9-22],所有纳入文献均以中文或英文发表。文献筛选流程见图 1。

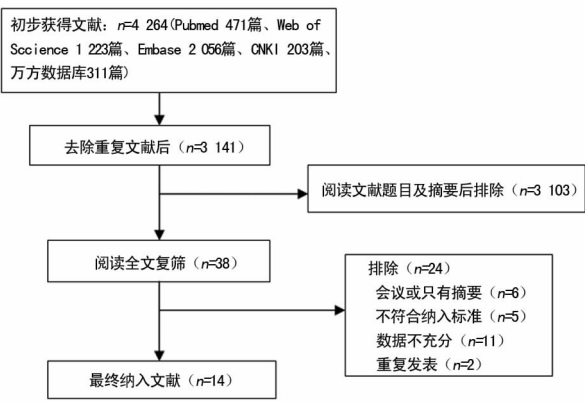


图 1 文献检索流程图

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的研究均为病例对照研究,UC 组患者 642 例,对照组 368 例。对照组为体检健康者或患有肠息肉、痔疮等疾病的患者,对照组年龄均与 UC 组相匹配。所纳入的研究中 11 项研究为亚洲人群^[9-19],3 项研究为高加索人群^[20-22]。研究以血清或肠黏膜组织为标本,均为计量资料。纳入研究人群均为成人 UC 患者(年龄大于 17 岁)。血清 IL-17 水平检测方法均为酶联免疫吸附试验(ELISA),肠黏膜组织标本 IL-17 水平检测方法主要为免疫组织化学法。所纳入文献 NOS 评分为 7~8 分。纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	年份 (年)	国家	种族	对照组	标本	方法	例数(UC 组/ 对照组,n/n)	平均年龄(岁)	
								UC 组	对照组
周安付 ^[19]	2014	中国	亚洲	健康体检者	血清	ELISA	53/16	46.5	45
李林静等 ^[13]	2014	中国	亚洲	健康体检者	血清	ELISA	70/30	38.1±7.8	40.6±8.5
蔡健 ^[10]	2014	中国	亚洲	健康体检者	血清	ELISA	53/16	—	—
张晓斐等 ^[18]	2013	中国	亚洲	健康体检者	血清、肠黏膜组织	ELISA、免疫组织化学	40/20	34.95±11.1	41.2±12.4
姚宏凤等 ^[17]	2013	中国	亚洲	健康体检者	血清、肠黏膜组织	ELISA、免疫组织化学	40/12	42.8	—
秦海丽等 ^[14]	2013	中国	亚洲	结肠息肉患者	血清	ELISA	30/10	48.5	47
何英等 ^[12]	2010	中国	亚洲	单发息肉者	血清	ELISA	25/10	18-70	—
王晓娣等 ^[16]	2001	中国	亚洲	健康体检者	血清	ELISA	32/40	39	35
石永强等 ^[15]	2013	中国	亚洲	健康体检者或 结肠息肉者	肠黏膜组织	免疫组织化学	30/30	41±3	38±2
高伟 ^[11]	2006	中国	亚洲	肠息肉患者	肠黏膜组织	ELISA	40/20	46	52.7
GONG 等 ^[9]	2015	中国	亚洲	健康体检者	血清	ELISA	90/23	39.0±8.6	39.7±8.4
AJDUKOVIC 等 ^[20]	2010	克罗地亚	高加索	健康体检者	血清	ELISA	18/16	52	46.5
KAPLAN 等 ^[21]	2016	土耳其	高加索	健康体检者	血清	ELISA	54/104	45.5±12.5	44.1±13.7
RODRÍGUEZ 等 ^[22]	2012	西班牙	高加索	健康体检者	血清	ELISA	67/21	43.3±12.0	42±9.5

—:无数据

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 Meta 分析及异质性检验 对血清标本来源的 12 项研究^[9-10,12-14,16-22]进行异质性检验,结果表明存在异质性($P<0.10,I^2=59.4\%$),故采用随机效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示:与对照组比较,UC 组患者血清 IL-17 水平增高,差异有统计学意义($SMD=1.06,95\%CI:0.80\sim1.31,P=0.000$),见图 2。对肠黏膜组织来源的 4 项研究^[11,15,17-18]进行异质性检验,存在较大异质性($P<0.10,I^2=85.3\%$),同样采用随机效应模型。Meta 分析结果显示:UC 组患者肠黏膜标本 IL-17 水平高于对照组,差异有统计学意义($SMD=4.44,95\%CI:2.93\sim5.96,P=0.000$),见图 3。

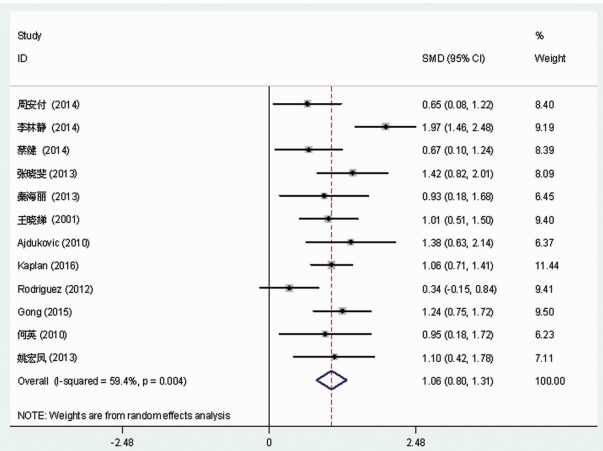


图 2 两组血清 IL-7 水平比较的 Meta 分析

2.3.2 亚组分析 异质性检验结果表明存在异质性,需行亚组分析以明确异质性来源。将 UC 患者按

照种族分为亚洲人群与高加索人群进行亚组分析,结果显示:亚洲人群 UC 组患者血清 IL-17 水平增高,差异有统计学意义($SMD=1.12,95\%CI:0.83\sim1.41,P=0.025$);高加索人群 UC 组患者血清 IL-17 水平亦增高,差异有统计学意义($SMD=0.89,95\%CI:0.33\sim1.45,P=0.027$)。同时将 UC 患者按照病情严重程度分为轻、中、重度 3 组(分组依据 Truelove-Witts 评估,Southerland 疾病活动指数^[23-24]),结果显示,UC 患者血清 IL-17 水平随病情严重程度加重而明显升高(中度 vs. 轻度: $SMD=1.89,95\%CI:0.80\sim2.98,P=0.001$;重度 vs. 中度: $SMD=1.71,95\%CI:1.05\sim2.37,P=0.000$;重度 vs. 轻度: $SMD=4.13,95\%CI:1.40\sim6.85,P=0.003$),即 IL-17 水平:重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

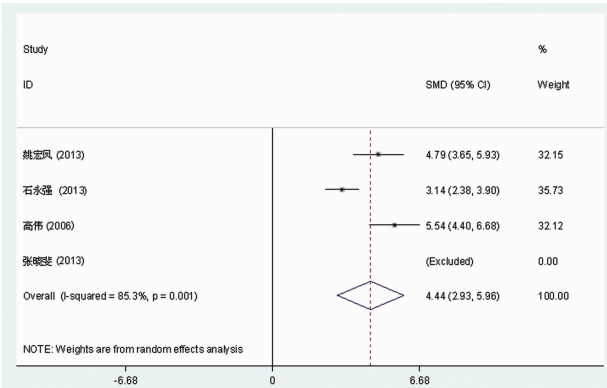


图 3 两组肠黏膜组织 IL- 17 水平比较的 Meta 分析

2.3.3 偏倚评估 对血清标本来源的 12 项研

究^[9-10,12-14,16-22]进行漏斗图分析,结果显示:漏斗图基本对称,见图 4。Begg's 检验($Z=0.21, P=0.837$)和 Egger's 检验($t=0.04, P=0.969$)均提示无发表偏倚。肠黏膜组织来源的研究^[11,15,17,18]进行偏倚分析,结果显示:Egger's 检验($t=4.02, P=0.155$),提示无发表偏倚。

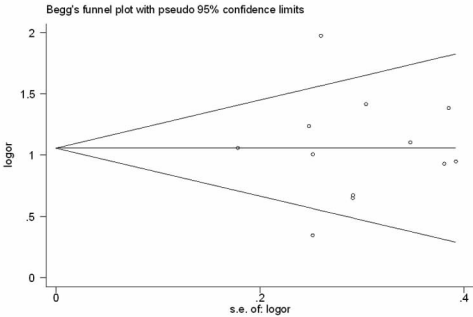


图 4 血清 IL-17 水平的漏斗图

3 讨 论

UC 发病率逐渐升高,且病因尚未完全明确,其中免疫调节异常在 UC 的发病中可能起着重要作用。UC 患者外周血和肠黏膜组织中的促炎因子和抑炎因子与免疫调节密切相关。IL-17 是一种促炎因子,主要由 Th17 分泌,作用于炎性细胞及非炎性细胞(包括上皮细胞、内皮细胞等)。IL-17 可促进炎性因子 IL-1、IL-6 及肿瘤坏死因子(TNF)的合成,从而促进中性粒细胞聚集,清除肠黏膜表面的细菌和真菌,在炎性反应中起重要作用^[25-26]。IL-23 可诱导辅助性 T 淋巴细胞(Th)分泌 IL-17,共同构成 IL-23/IL-17 轴。全基因组关联分析发现,IL-23/IL-17 轴的基因多态性在炎症性肠病中起重要作用,动物实验和人类研究均证实了这一点^[27-28]。

近年来研制出一些 IL-17 靶向治疗药物,如抗 IL-17 抗体、疫苗、小分子抑制剂等。大部分炎症性肠病动物实验显示上述药物对病情有改善^[5,29],这表明以 IL-17 为靶向的抗感染治疗可能对临床上改善 UC 病情具有积极作用。同时,针对目前临床诊断 UC 较难、病情难以预测等问题,IL-17 有望作为一种可靠的非侵入性生物学标记物来帮助 UC 的诊断和病情预测。然而,IL-17 水平与 UC 关系的研究结果尚有争议,存在研究样本量小、测量方法不统一等局限性,且 IL-17 水平与 UC 疾病严重程度的关系尚无定论。

本次研究结果表明,UC 组患者血清、肠黏膜组织 IL-17 水平均较对照组升高,提示 IL-17 有可能成为诊断 UC 的一种可靠的标志物,并且血清、肠黏膜组织两种标本来源的结果具有一致性。血清标本研究的亚组分析显示,与对照组相比,亚洲人群与高加索人群中 UC 患者血清 IL-17 水平均升高,但纳入高加索人群的研究相对较少,故尚需更多、更大样本量的研究证实。

本次纳入的所研究均为病例对照研究,尽管纳入病例数尚可,年龄与性别基本匹配,但仍存在局限性。如纳入的高加索人群的研究较亚洲人群少,各研究仍存在偏倚等,所有偏倚来源均可能影响本研究结论。另外,肠黏膜组织来源的研究较少。异质性检验提示纳入的研究存在一定异质性,也可能影响结论。

综上所述,IL-17 在 UC 疾病发展中起着重要作用,IL-17 可能成为诊断 UC 的一种潜在生物学标记物,IL-17 水平变化可提示病情的严重程度,并且血清及肠黏膜组织的研究结果具有一致性。以 IL-17 为靶向的治疗未来有可能成为 UC 的一种新疗法,这需要更多设计良好、大样本、多中心的临床研究证实。

参考文献

[1] MOLODECKY N A, SOON I S, RABI D M, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1): 46-54.

[2] NG S C, WOODROW S, PATEL N, et al. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(4): 725-736.

[3] SZKARADKIEWICZ A, MARCINIAK R, CHUDZICKA-STRUGAŁA I, et al. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009, 57(4): 291-294.

[4] MADDUR M S, MIOSSEC P, KAVERI S V, et al. Th17 cells; biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 8-18.

[5] FITZPATRICK L R. Novel pharmacological approaches for inflammatory bowel disease: targeting key intracellular pathways and the IL-23/IL-17 axis[J]. *Int J Inflamm*, 2012, 2012: 389404.

[6] STRZEPA A, SZCZEPANIK M. IL-17-expressing cells as a potential therapeutic target for treatment of immunological disorders[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(1): 30-44.

[7] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M L, GARCÍA-SÁNCHEZ V, VILLAR-PASTOR C M, et al. Role of serum cytokine profile in ulcerative colitis assessment[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(10): 1864-1871.

[8] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.

[9] GONG Y, LIU L, HE X, et al. The th17/treg immune balance in ulcerative colitis patients with two different Chinese syndromes: dampness-heat in large intestine and spleen and kidney yang deficiency syndrome [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 264317.

- [10] 蔡健. 致炎细胞因子在溃疡性结肠炎患者血清中表达及相关临床意义[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2014.
- [11] 高伟. 肿瘤坏死因子- α , 白介素-16, 白介素-17 在溃疡性结肠炎患者外周血和结肠黏膜的表达及意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.
- [12] 何英, 李春明, 单景军, 等. Th17 类细胞因子在溃疡性结肠炎患者中的表达[J]. 中国临床医学, 2010, 17(4): 501-503.
- [13] 李林静, 李治国, 朱丽萍, 等. 溃疡性结肠炎体内 Toll 样受体 5 核因子- κ B 及白细胞介素 17 表达及相关性研究[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(10): 996-999.
- [14] 秦海丽, 霍丽娟. IL-13、IL-17 在溃疡性结肠炎中的表达[J]. 当代医学, 2013, 21(19): 23-25.
- [15] 石永强, 赵向阳, 王辉. 溃疡性结肠炎肠黏膜中 Act1、IL-17、NF- κ B p65 的表达及意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2013, 54(5): 599-602.
- [16] 王晓娣, 董恩钰. 白介素-17 在溃疡性结肠炎表达的研究[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(11): 29-32.
- [17] 姚宏凤, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎患者血浆及肠黏膜组织中 IL-23、IL-17 的表达及相互关系[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(29): 3153-3157.
- [18] 张晓斐, 蒋文瑜, 于鹏丽, 等. Th17 细胞及其相关因子在活动期溃疡性结肠炎患者中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(1): 19-26.
- [19] 周安付. 溃疡性结肠炎患者血清 IL-17、IL-22、IL-23 的表达及其临床意义[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2014.
- [20] AJDUKOVIC J, TONKIC A, SALAMUNIC I, et al. Interleukins IL-33 and IL-17/IL-17A in patients with ulcerative colitis[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(14): 1442-1444.
- [21] KAPLAN M, YUKSEL M, ATES I, et al. Are sTWEAK and IL-17A levels in inflammatory bowel disease associat-
- ed with disease activity and etiopathogenesis? [J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(3): 615-622.
- [22] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M L, GARCÍA-SÁNCHEZ V, VILLAR-PASTOR C M, et al. Role of serum cytokine profile in ulcerative colitis assessment[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(10): 1864-1871.
- [23] D'HAENS G, SANDBORN W J, FEAGAN B G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 763-786.
- [24] TRUELOVE S C, WITTS L J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial[J]. Br Med J, 1955, 2(4947): 1041-1048.
- [25] CUA D J, TATO C M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(7): 479-489.
- [26] CURTIS M M, WAY S S. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens[J]. Immunology, 2009, 126(2): 177-185.
- [27] GEREMIA A, JEWELL D P. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(2): 223-237.
- [28] CĂTANĂ C S, BERINDAN NEAGOE I, COZMA V, et al. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(19): 5823-5830.
- [29] FITZPATRICK L R. Inhibition of IL-17 as a pharmacological approach for IBD[J]. Int Rev Immunol, 2013, 32(5/6): 544-555.

(收稿日期: 2018-01-12 修回日期: 2018-03-20)

(上接第 2443 页)

- 改善焦虑状态的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [22] 杨越红, 洪建云, 魏达友, 等. 针刺治疗多囊卵巢综合征所致不孕的临床观察[J]. 广东医学院学报, 2005, 23(4): 377-378.
- [23] 施茵, 徐文斐, 尹小君, 等. 益肾中药加针刺治疗肾阴虚型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2009(10): 33-35.
- [24] 王崇洋. 针刺配合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(11): 83-85.
- [25] 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.
- [26] 叶敏, 沈丹, 毛慧萍. 针药并用治疗耐克罗米芬型多囊卵巢综合征不孕症 40 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(6): 414-414.
- [27] 马红, 全小红, 陈秀华, 等. 飞针针刺法配合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征排卵障碍: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2016, 36(11): 1161-1165.
- [28] 刘新雄, 刘需需, 刘艳美. 穴位针刺及封闭联合小卵泡穿刺术治疗耐药 PCOS 不孕的疗效观察[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 21(6): 72-73.
- [29] 廖琪. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征临床研究[J]. 黑龙江医学, 2014, 38(12): 1360-1362.
- [30] 徐海冰, 徐银静, 黄海燕, 等. 中医综合治疗排卵障碍性不孕症中促排卵效应的临床疗效研究[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(1): 65-66, 76.

(收稿日期: 2018-01-18 修回日期: 2018-03-26)