

二甲双胍对肥胖型多囊卵巢不孕症患者的影响



朱梦妮¹, 田萍², 徐慧², 郭健²

1. 武汉市第六医院产科 (武汉 430000)

2. 武汉市妇幼保健院 (武汉市儿童医院) 产科 (武汉 430000)

【摘要】目的 探究二甲双胍 (MET) 对肥胖型多囊卵巢综合征 (PCOS) 不孕症的临床疗效、糖脂代谢、生殖内分泌、子宫内膜受容性、卵巢反应性和妊娠的影响。

方法 回顾性分析 2021 年 6 月至 2024 年 1 月武汉市第六医院收治的肥胖型 PCOS 不孕症患者的临床资料。根据用药方案分为对照组 [来曲唑 (LET)] 和联合组 (MET 和 LET)。比较治疗后 (3 个月) 两组患者治疗有效率、糖脂代谢指标 [胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FIN) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)]、生殖内分泌指标 [睾酮 (T)、雌二醇 (E2)、黄体生成素 (LH)、卵泡生成激素 (FSH)、抗米勒管激素 (AMH) 和 LH/FSH]、子宫内容受容性 [子宫内膜厚度、子宫内膜螺旋动脉搏动指数 (PI) 和阻力指数 (RI)]、卵巢反应性 (卵泡形成时间、优势卵泡数量和排卵率) 和妊娠率, 并记录治疗期间药物相关不良反应评估安全性。**结果** 研究共纳入患者 99 例, 联合组 53 例, 对照组 46 例。联合组治疗有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组体重指数 (BMI)、TC、TG、FPG、FIN、HOMA-IR、T、E2、LH/FSH、AMH、子宫内膜厚度、PI 和 RI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 BMI、TC、TG、FPG、FIN、HOMA-IR、T、E2、LH/FSH、AMH、子宫内膜厚度、PI 和 RI 均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。此外, 联合组卵泡形成时间短于对照组, 优势卵泡数量多于对照组, 排卵率和周期妊娠率显著高于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** MET 可调节多囊卵巢不孕症患者糖脂代谢、生殖内分泌指标, 提高子宫内膜受容性、改善卵巢反应, 提高排卵率和妊娠率。

【关键词】 二甲双胍; 肥胖; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 临床疗效; 生殖; 妊娠; 糖脂代谢

Effect of metformin in patients with obese polycystic ovary infertility

ZHU Mengni¹, TIAN Ping², XU Hui², GUO Jian²

1. Department of Obstetrics, Wuhan Sixth Hospital, Wuhan 430000, China

2. Department of Obstetrics, Wuhan Maternal and Child Health Hospital (Wuhan Children's Hospital), Wuhan 430000, China

Corresponding author: GUO Jian, Email: 18602742233@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202406065

基金项目: 武汉市医学科研项目 (WX19D20)

通信作者: 郭健, 副主任医师, Email: 18602742233@163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy, glucose and lipid metabolism, reproductive endocrine system, endometrial receptivity, ovarian responsiveness, and pregnancy effects of metformin (MET) on obese polycystic ovary syndrome (PCOS) with infertility. **Methods** Clinical data of obese PCOS patients with infertility admitted to Wuhan Sixth Hospital from June 2021 to January 2024 were retrospective analyzed. According to the medication regimens, they were divided into a control group (letrozole, LET) and a combination group (MET and LET). The treatment efficacy, glucose and lipid metabolism indicators [cholesterol (TC), triglycerides (TG), fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FIN), and insulin resistance index (HOMA-IR)], reproductive endocrine indicators [testosterone (T), estradiol (E2), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), anti-müller's hormone (AMH), and LH/FSH], uterine content tolerance [endometrial thickness, spiral artery pulsatility index (PI), and resistance index (RI)], ovarian responsiveness [follicle formation time interval, the number of dominant follicles and ovulation rates], as well as pregnancy rate were compared after the treatment (3 months). In addition, adverse reactions related to drugs during treatment were recorded to evaluate the safety. **Results** A total of 99 patients were included in the study, with 53 in the combined group and 46 in the control group. The treatment efficiency of the combined group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, the differences in body mass index (BMI), TC, TG, FPG, FIN, HOMA-IR, T, E2, LH/FSH, AMH, endometrial thickness, PI and RI between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$); after treatment, BMI, TC, TG, FPG, FIN, HOMA-IR, T, E2, LH/FSH, AMH, endometrial thickness, PI and RI of the patients in both groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and these indicators of the combined group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). In addition, the follicle formation time of the combined group was shorter than that of the control group, the number of dominant follicles was more than that of the control group, and the ovulation rate and cycle pregnancy rate were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); the difference in the incidence rates of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** MET can regulate glucose and lipid metabolism, reproductive endocrine indicators, improve endometrial receptivity, improve ovarian response, and thus increase ovulation and pregnancy rates.

【Keywords】 Metformin; Obesity; Polycystic ovary syndrome; Infertility; Clinical efficacy; Reproduction; Pregnancy; Glucolipid metabolism

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary, PCOS) 是孕龄期女性常见的内分泌疾病, 极易导致女性排卵异常、月经失调及不孕不育, 对患者造成极大影响^[1-2]。据统计, PCOS 发病率在 6%~22% 之间^[3], 约 80% 的 PCOS 女性存在无排卵性不孕^[4], 而肥胖型 [体重指数 (body mass index, BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$] PCOS 不孕发生率更高^[5]。大量流行病学数据显示, 肥胖与 PCOS 关系密切, 约 38%~88% PCOS 女性存在肥胖或超重^[6]。既

往研究显示, 肥胖不仅可加剧高雄激素血症和胰岛素抵抗, 还可增加心血管疾病、2 型糖尿病等疾病的发生风险^[7-8]。此外, 与非肥胖 PCOS 患者相比, 肥胖型 PCOS 患者不孕率、体外受精成功率明显下降, 且流产率明显提高^[9]。因此, 如何有效改善肥胖型 PCOS 不孕女性的治疗现状一直是临床的重点问题。PCOS 发病机制尚未完全阐明, 可能与下丘脑-垂体-卵巢轴调节功能紊乱、胰岛素抵抗、高胰岛素血症等密切相关^[10]。

目前, 临床主要通过调节患者激素水平及血浆胰岛素水平, 减轻患者症状从而达到治疗目的。来曲唑 (letrozole, LET) 是一种芳香化酶抑制剂^[11], 可促进卵泡排出, 是国内指南推荐无排卵性 PCOS 不孕女性治疗的一线药物^[12]。多项研究证实 LET 可降低 PCOS 女性胰岛素抵抗性, 从而增加排卵率和妊娠率^[3,5]。二甲双胍 (metformin, MET) 是临床广泛应用的降糖药物^[13], 也是 2 型糖尿病诊疗的一线药物^[14-16]。联合应用克罗米芬、MET 有助于改善 PCOS 不孕者的妊娠结局^[17]。目前关于 MET 联合 LET 对肥胖型 PCOS 不孕女性的报道有限。本研究拟通过回顾性研究分析 MET 联合 LET 对肥胖型 PCOS 不孕女性的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2021 年 6 月至 2024 年 1 月武汉市第六医院收治的肥胖型 PCOS 不孕症患者为研究对象。根据 2018 年《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[18] 中的标准进行 PCOS 诊断。根据《妇产科学》^[19] 标准定义肥胖型 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) PCOS。纳入标准: ①符合肥胖型 PCOS 诊断标准的成年女性 (18~40 周岁之间); ②性生活正常, 有生育意愿, 未避孕未孕 ≥ 1 年; ③输卵管通畅, 无梗阻; ④男方精液检查正常。排除标准: ①生殖系统结构异常、其他妇科疾病、男方等因素导致不孕; ②合并恶性肿瘤和内分泌疾病 (如甲状腺功能亢进); ③严重肝肾功能障碍及凝血功能障碍; ④ MET 或 LET 过敏或禁忌证; ⑤临床资料缺失, 无法评价疗效; ⑥近 12 周内使用激素、胰岛素、甲状腺激素等影响内分泌代谢药物的使用史; ⑦联合使用 LET 以外的促排卵药物。本研究经武汉市第六医院医学伦理委员会批准 (批件号: 2024-K-031), 并豁免知情同意。

1.2 方法

根据患者用药方案不同分为联合组和对照

组。对照组采用 LET (北京以岭生物工程技术有限公司, 规格: 2.5 mg, 批号: 2306171) 治疗: 给药时间为自然月经周期第 5 天, 用 5 d 停 2 d, 连续治疗 3 个月经周期, 剂量 5 mg, po, qd。联合组同时给予 MET [默克制药 (江苏) 有限公司, 规格: 0.5 g, 批号: ACM0208] 和 LET 治疗: MET 给药时间为月经周期当日, 连续治疗 3 个月经周期, 剂量 0.5 mg, po, qd; LET 用法用量同上。

本研究所有数据均通过住院或门诊电子病历系统收集。一般资料包括年龄、PCOS 病程、不孕不育病程、BMI、经期和经量。

1.3 观察指标

收集患者治疗前后 (3 个月) BMI、血脂代谢指标 [总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和甘油三酯 (triglyceride, TG)]、糖代谢指标 [空腹血糖 (fasting blood-glucose, FPG) 和空腹胰岛素 (fasting insulin, FIN)]、生殖内分泌指标 [睾酮 (testosterone, T)、雌二醇 (estradiol, E2)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、促卵泡生成激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和抗米勒管激素 (anti-Mullerian hormone, AMH)]、子宫内膜受容性 [子宫内膜厚度、子宫内膜螺旋动脉搏动指数 (pulsatility index, PI) 和阻力指数 (drag index, RI)]。此外, 计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) 和 LH/FSH, $HOMA-IR = FPG \times FIN / 22.5$ 。

疗效评估: 结合患者治疗前后症状、月经周期、实验室检查、超声检查结果对患者疗效进行综合判定^[20]: 显效、有效和无效。治疗总有效率 (%) = (显效 + 有效) / (总例数) $\times 100\%$ 。具体标准见表 1。

安全性评估: 统计治疗过程中药物相关不良反应发生情况, 包括胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻等)、头晕头痛、乏力疲劳等。

表 1 肥胖型 PCOS 患者疗效评估细则

Table 1. Rules for efficacy assessment in obese PCOS patients

项目	显效	有效	无效
症状 (多毛、痤疮等)	明显改善	有所改善	未达到显效和有效标准
月经周期	恢复正常	恢复正常	未达到显效和有效标准
性激素水平	恢复正常	恢复正常	未达到显效和有效标准
超声检查	有优势卵泡生长或排卵正常	偶有排卵	未达到显效和有效标准

1.4 统计学分析

用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行分析。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 99 例肥胖型 PCOS 不孕症患者, 联合组 53 例和对照组 46 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 2。

表2 对照组和联合组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of general data between the control group and the combination group ($\bar{x} \pm s$)

基线资料	对照组 ($n=46$)	联合组 ($n=53$)	t	P
年龄 (岁)	30.43 \pm 1.89	30.30 \pm 1.98	-0.034	0.734
PCOS病程 (年)	5.12 \pm 0.91	5.01 \pm 0.95	-0.573	0.568
不孕不育病程 (年)	3.94 \pm 0.63	3.84 \pm 0.67	-0.812	0.419
BMI (kg/m^2)	29.11 \pm 1.10	28.8 \pm 1.00	-1.484	0.141
经期 (d)	8.19 \pm 0.85	8.07 \pm 0.90	-0.705	0.483
经量 (mL)	335.70 \pm 9.86	334.47 \pm 10.37	-0.605	0.547

2.2 疗效评估

联合组治疗有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

2.3 糖脂代谢指标比较

治疗前, 两组 BMI、TC、TG、FPG、FIN 和 HOMA-IR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组患者 BMI、TC、TG、FPG、FIN 和 HOMA-IR 均显著降低 ($P < 0.05$),

且联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 4。

2.4 生殖内分泌指标比较

治疗前, 两组组 T、E2、LH/FSH、AMH 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 T、E2、LH/FSH、AMH 较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 且联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 5。

表3 对照组和联合组疗效比较 [$n(\%)$]

Table 3. Comparison of efficacy in the control and combined groups [$n(\%)$]

疗效	对照组 ($n=46$)	联合组 ($n=53$)	χ^2	P
显效	9 (19.57)	14 (26.42)		
有效	26 (56.52)	35 (66.04)		
无效	11 (23.91)	4 (7.55)		
总有效率	35 (76.09)	49 (92.45)	5.131	0.024

表4 对照组和联合组糖脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of glucose and lipid metabolism indexes in the control group and the combination group ($\bar{x} \pm s$)

糖脂代谢指标	对照组 ($n=46$)		联合组 ($n=53$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI (kg/m^2)	29.11 \pm 1.10	26.12 \pm 1.63 ^a	28.80 \pm 1.00	24.56 \pm 1.33 ^{ab}
TC (mmol/L)	5.48 \pm 0.78	4.94 \pm 0.57 ^a	5.69 \pm 0.73	4.57 \pm 0.51 ^{ab}
TG (mmol/L)	2.25 \pm 0.55	1.74 \pm 0.39 ^a	2.11 \pm 0.51	1.39 \pm 0.32 ^{ab}
FPG (mmol/L)	5.64 \pm 0.62	4.97 \pm 0.36 ^a	5.71 \pm 0.57	4.48 \pm 0.34 ^{ab}
FINS (mU/L)	14.97 \pm 1.11	14.28 \pm 0.93 ^a	14.84 \pm 1.14	13.18 \pm 0.71 ^{ab}
HOMA-IR	3.63 \pm 0.54	3.24 \pm 0.52 ^a	3.72 \pm 0.52	2.64 \pm 0.33 ^{ab}

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与同期对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表5 对照组和联合组生殖内分泌指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5. Comparison of reproductive endocrine indicators in the control group and the combination group ($\bar{x} \pm s$)

生殖内分泌指标	对照组 (n=46)		联合组 (n=53)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
T (mmol/L)	3.00 ± 0.41	2.02 ± 0.35 ^a	2.88 ± 0.42	1.59 ± 0.25 ^{ab}
E2 (pg/mL)	57.35 ± 7.31	49.10 ± 6.05 ^a	58.55 ± 8.04	43.51 ± 6.30 ^{ab}
LH/FSH	2.13 ± 0.30	1.69 ± 0.27 ^a	2.12 ± 0.33	1.41 ± 0.24 ^{ab}
AMH (ng/mL)	8.24 ± 1.85	6.28 ± 1.33 ^a	8.54 ± 1.98	5.19 ± 1.09 ^{ab}

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与同期对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.5 子宫内膜受容性比较

治疗前, 两组子宫内膜厚度、子宫内膜螺旋动脉 PI 和 RI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组上述指标均显著下降, 且联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 6。

2.6 卵泡发育与排卵和妊娠情况

治疗后, 联合组卵泡形成时间显著短于对照

组, 优势卵泡数量显著多于对照组 ($P < 0.05$)。联合组排卵率和周期妊娠率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 7。

2.7 安全性评价

两组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 8。

表6 对照组和联合组子宫内膜受容性比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6. Comparison of endometrial receptivity in the control group and the combination group ($\bar{x} \pm s$)

子宫内膜受容性	对照组 (n=46)		联合组 (n=53)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
子宫内膜厚度 (mm)	12.05 ± 0.56	8.31 ± 0.49 ^a	11.96 ± 0.56	9.50 ± 0.43 ^{ab}
PI	2.29 ± 0.42	1.72 ± 0.19 ^a	2.28 ± 0.38	1.26 ± 0.15 ^{ab}
RI	0.81 ± 0.13	0.65 ± 0.10 ^a	0.77 ± 0.13	0.52 ± 0.07 ^{ab}

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与同期对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表7 对照组和联合组卵巢反应和妊娠情况比较

Table 7. Comparison of ovarian response and pregnancy in the control group and the combination group

项目	对照组 (n=46)	联合组 (n=53)	χ^2/t	P
卵泡形成时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	12.56 ± 1.64	10.28 ± 1.36	-7.463	<0.001
优势卵泡数量 ($\bar{x} \pm s$, 个)	1.37 ± 0.24	1.88 ± 0.30	9.460	<0.001
排卵率[n (%)]	30 (65.22)	45 (84.91)	4.134	0.042
周期妊娠率[n (%)]	13 (28.26)	26 (49.06)	4.461	0.035

表8 对照组和联合组不良反应比较[n (%)]

Table 8. Comparison of adverse effects in the control group and the combination group [n (%)]

不良反应	对照组 (n=46)	联合组 (n=53)	χ^2	P
恶心呕吐	4 (8.70)	6 (11.32)		
潮热	2 (4.35)	3 (5.66)		
头晕头痛	1 (2.17)	2 (3.77)		
腹泻	1 (2.17)	1 (1.89)		
乏力疲劳	0 (0.00)	1 (1.89)		
总发生率	8 (17.39)	13 (24.53)	0.751	0.386

3 讨论

据流行资料统计, PCOS 患者肥胖率在 50%~

80% 之间^[21]。与非肥胖型 PCOS 患者相比, 肥胖型 PCOS 存在更为显著的代谢及生殖内分泌失调, 卵泡发育和成熟明显抑制, 因而不孕概率显著增

加^[22]。本研究结果表明,联合组治疗总有效率显著高于对照组,与既往研究一致^[3,23]。此外,本研究 MET 联合 LET 治疗肥胖型 PCOS 不孕女性有效率为 92.45%,与高丽萍^[5]和廖雪等^[23]研究基本接近。糖脂代谢异常和生殖内分泌紊乱是肥胖型 PCOS 不孕女性常见内分泌紊乱,两者可相互影响,相互作用,协同影响肥胖型 PCOS 女性导致不孕^[24]。此外,糖脂代谢异常^[25]和生殖内分泌紊乱^[26]可加重 PCOS 病情,引起相关不良反应,并增加不孕概率。因此稳定糖脂代谢是治疗肥胖型 PCOS 不孕女性的方式之一。本研究结果表明,治疗后与对照组比较,联合组 BMI、TC、TG、FPG、FIN、HOMA-IR、T、E2、LH/FSH、AMH 水平更低,与既往研究基本一致^[23]。上述结果提示, MET 可改善肥胖型 PCOS 不孕女性糖脂代谢异常和生殖内分泌紊乱。子宫内膜受容性与胚胎着床成功与否显著相关。既往研究证实,子宫内膜厚度越厚、子宫内膜螺旋动脉 PI 和 RI 越大,胚胎着床成功率越低^[27]。本研究结果显示,相较于对照组(治疗后),联合组子宫内膜厚度、子宫内膜螺旋动脉 PI 和 RI 下降程度更低,与高丽萍^[5]和廖雪等^[23]研究报道一致。上述结果提示 MET 可改善肥胖型 PCOS 不孕女性子宫内容受容性,其可能与 MET 促进下丘脑-垂体-卵巢轴功能恢复有关^[23]。此外,进一步分析表明,联合组卵泡形成时间显著短于对照组,优势卵泡数量显著多于对照组。此外,联合组排卵率和周期妊娠率显著高于对照组。上述结果均提示, MET 可提高肥胖型 PCOS 不孕女性卵巢反应性,并促进排卵。安全性方面,两组患者不良反应发生率相似,提示 MET 并未增加肥胖型 PCOS 治疗相关不良反应,安全性较好。

综上所述, MET 联合 LET 可调节糖脂代谢、生殖内分泌指标,提高子宫内膜受容性、改善卵巢反应,从而提高排卵率和妊娠率。MET 联合 LET 治疗可发挥协同增效作用, LET 促排后联合 MET 治疗,其可纠正脂质代谢异常,调节雄激素水平,减轻多毛、痤疮及男性化表现等高雄激素表现,增强卵巢对 LET 的反应性,减少卵巢排卵过阻碍,增强 LET 的疗效,增加优势卵泡数。然而,本研究存在一定的不足:第一,本研究是一个单中心回顾性研究,在研究对象选择上可能存在一定的选择偏倚;第二,观察时间仅为 3 个月,

MET 对肥胖型 PCOS 不孕女性的长期疗效尚不清楚;第三, LET 使用剂量为 2.5~7.5 mg 之间,不同剂量 LET 联合 MET 的疗效影响尚未探究。未来需要多中心前瞻性的临床试验进一步验证 LET 联合 MET 对肥胖型 PCOS 患者疗效影响,并根据患者具体情况设置不同的 LET 亚组。

参考文献

- 1 刘沥蔚. 赋能教育对肥胖型 PCOS 不孕症患者自我效能及心理状态的影响[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(11): 1662-1664. [Liu LW. The impact of empowerment education on self-efficacy and psychological state of obese PCOS infertility patients[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2022, 35(11): 1662-1664.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-4337.2022.11.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4337.2022.11.024).
- 2 贾欣欣. 经阴道三维超声在多囊卵巢综合征超声评价中的价值分析[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(9): 1411-1414. [Jia XX. Analysis of the value of transvaginal three-dimensional ultrasound in the ultrasound evaluation of polycystic ovary syndrome[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2022, 35(9): 1411-1414.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-4337.2022.09.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4337.2022.09.048).
- 3 王一迪, 唐尊昊, 赵国桢, 等. 来曲唑联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 华西医学, 2023, 38(6): 901-909. [Wang YD, Tang ZH, Zhao GZ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of letrozole combined with metformin in the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome[J]. West China Medical Journal, 2023, 38(6): 901-909.] DOI: [10.7507/1002-0179.202210027](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202210027).
- 4 Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2008, 89(3): 505-522. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2007.09.041](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.041).
- 5 高丽萍. 来曲唑联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢不孕症的疗效及对生殖内分泌因子和子宫内膜容受性的影响[J]. 慢性病学杂志, 2024, 25(5): 778-780. [Gao LP. The efficacy of letrozole combined with metformin in the treatment of obese polycystic ovary infertility and its impact on reproductive endocrine factors and endometrial receptivity[J]. Chronic Pathematology Journal, 2024, 25(5): 778-780.] DOI: [10.16440/J.CNKI.1674-8166.2024.05.35](https://doi.org/10.16440/J.CNKI.1674-8166.2024.05.35).
- 6 黄倩, 曾霖, 王高祥, 等. 中医药治疗肥胖型多囊卵巢

- 综合征研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(4): 125-130. [Huang Q, Zeng L, Wang GX, et al. Advances in the treatment of obesity-type polycystic ovary syndrome with traditional Chinese medicine[J]. Journal of Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine, 2023, 46(4): 125-130.] DOI: [10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.04.023](https://doi.org/10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.04.023).
- 7 Patel SS, Truong U, King M, et al. Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease risk markers[J]. Vasc Med, 2017, 22(2): 85-95. DOI: [10.1177/1358863X16682107](https://doi.org/10.1177/1358863X16682107).
- 8 Chantrapanichkul P, Indhavivadhana S, Wongwananuruk T, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus compared between lean and overweight/obese patients with polycystic ovarian syndrome: a 5-year follow-up study[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2020, 301(1): 809-816. DOI: [10.1007/s00404-019-05423-2](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05423-2).
- 9 Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(9): 668-680. DOI: [10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2).
- 10 蒋玥玥, 王琪. 多囊卵巢综合征研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(6): 3-4. [Jiang YY, Wang Q. Advances in the study of polycystic ovary syndrome[J]. Electronic Journal of Practical Gynecological Endocrinology, 2020, 7(6): 3-4.] DOI: [10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2020.06.002](https://doi.org/10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2020.06.002).
- 11 刘峥, 杨春松, 曾力楠, 等. 第三代非甾体类芳香化酶抑制剂治疗矮身材儿童有效性与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(4): 429-438. [Liu Z, Yang CS, Zeng LN, et al. Systematic review of the efficacy and safety of the third generation of non-steroidal aromatase inhibitors in the treatment of short stature children[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2024, 24(4): 429-438.] DOI: [10.7507/1672-2531.202307118](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202307118).
- 12 刘珊, 郭婧, 崔雅琳, 等. 来曲唑联合甲泼尼龙治疗克罗米芬抵抗的多囊卵巢综合征不孕患者的临床观察[J]. 中国药房, 2024, 35(9): 1118-1122. [Liu S, Guo J, Cui YL, et al. Clinical observation of letrozole combined with methylprednisolone in the treatment of infertile patients with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene[J]. China Pharmacy, 2024, 35(9): 1118-1122.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.16](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.16).
- 13 唐平, 孙致连, 程筱玲, 等. 达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病患者血糖波动的影响比较[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(7): 435-438. [Tang P, Sun ZL, Cheng XL, et al. Comparison of the effects of dapagliflozin or acarbose combined with metformin on blood glucose fluctuation in newly diagnosed type 2 diabetes patients[J]. Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(7): 435-438.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.001](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.001).
- 14 余丽, 王霞容, 张华北, 等. 二甲双胍联合家庭信息-动机-行为模型干预在 2 型糖尿病患者中的应用效果研究[J]. 中国药师, 2024, 27(3): 431-439. [Yu L, Wang XR, Zhang HB, et al. Study on the application effect of metformin combined with family information-motivation-behavior model intervention in type 2 diabetes patients[J]. China Pharmacist, 2024, 27(3): 431-439.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202312120](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202312120).
- 15 胡丽娟, 万婧, 朱浩. 糖肝煎丸联合腹部推拿对二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢和炎症因子的影响[J]. 中国药师, 2024, 27(4): 595-602. [Hu LJ, Wan J, Zhu H. The effect of TangGanJian pills combined with abdominal massage on glucose and lipid metabolism and inflammatory factors in obese type 2 diabetes patients treated with metformin[J]. China Pharmacist, 2024, 27(4): 595-602.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202403094](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202403094).
- 16 俞恬, 刘少华, 魏安华, 等. 基于 Markov 模型的胰高血糖素样肽 1 受体激动剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病药物经济学评价[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(4): 388-401. [Yu T, Liu SH, Wei AH, et al. Pharmacoeconomic evaluation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists combined with metformin for the treatment of type 2 diabetes based on Markov model[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(4): 388-401.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202304014](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202304014).
- 17 毛兰杰. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(28): 108-111. [Mao LJ. Clinical efficacy of metformin combined with clomiphene in the treatment of polycystic ovary syndrome infertility[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2022, 15(28): 108-111.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.28.034](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.28.034).
- 18 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. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0529-567x](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x).

- 2018.01.002.
- 19 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学. 第 9 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 349.
- 20 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判定标准 [M]. 北京: 中国科学技术文献出版社, 2010: 943-944.
- 21 McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome[J]. N Engl J Med, 2016, 375(1): 54-64. DOI: 10.1056/NEJMcp1514916.
- 22 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 843-851. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2020.07.002.
- 23 廖雪, 阳云金. 来曲唑联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢不孕症的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(21): 3058-3062. [Liao X, Yang YJ. Clinical study of letrozole combined with metformin in the treatment of obese polycystic ovary infertility[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(21): 3058-3062.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.21.004.
- 24 Liu ZM, Song Y, Xu YF, et al. The comparison of the effectiveness and safety of drospirone ethinyl estradiol and ethinyl estradiol cyproterone in the treatment of polycystic ovarian syndrome: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(51): e23811. DOI: 10.1097/MD.00000000000023811.
- 25 严理莲, 廖惠英. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效及对糖脂代谢的影响[J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(6): 917-919. [Yan LL, Liao HY. The efficacy of metformin combined with ethinylestradiol and cyproterone in the treatment of infertility with polycystic ovary syndrome and its impact on glucose and lipid metabolism[J]. Chronic Pathematology Journal, 2023, 24(6): 917-919.] DOI: 10.16440/J.CNKI.1674-8166.2023.06.29.
- 26 向曦, 杨雅琴, 高静, 等. 中西医方法结合改善多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗不孕患者子宫内膜容受性的临床疗效观察 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2023, 25(2): 681-687. [Xiang X, Yang YQ, Gao J, et al. Clinical efficacy observation of combining traditional Chinese and Western medicine methods to improve endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome complicated with insulin resistance infertility[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2023, 25(2): 681-687.] DOI: 10.11842/wst.20211228012.
- 27 张腾飞, 茅菲, 赵建龙. 少腹逐瘀汤治疗子宫内膜异位症对患者子宫内膜受容性及血清 RBP4、HMGB1、MCP-1、RANTES 的影响 [J]. 中药材, 2021, 44(1): 210-214. [Zhang TF, Mao F, Zhao JH. The effect of Shaofu Zhuyu Tang on endometrial receptivity and serum RBP4, HMGB1, MCP-1, and RANTES in patients with endometriosis[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2021, 44(1): 210-214.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.01.040.

收稿日期: 2024 年 06 月 14 日 修回日期: 2024 年 07 月 12 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮