

二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的新进展

甄璟然 马良坤 郁琦

【关键词】 多囊卵巢综合征;二甲双胍

【中图分类号】 R 711.75 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-6450(2007)01-0055-03

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 的特征为长期不排卵,黄体生成素 (LH) 和雄激素水平升高,多囊性卵巢增大。其发生率在生育年龄妇女中约 5% ~ 10%。PCOS 与遗传因素、环境因素密切相关,在其治疗中首先应改变生活模式。近年来以二甲双胍 (metformin, MET) 为代表的胰岛素增敏剂成为治疗 PCOS 的热点, MET 可以抑制肝糖原的异生,促进周围组织对葡萄糖的摄取,加强周围组织对胰岛素的敏感性,对纠正高血糖、高血脂、高血压、高胰岛素血症具有重要的意义,也可改善 PCOS 患者无排卵,恢复规律月经,甚至自然妊娠。本文重点介绍 MET 及与其他药物联合应用的疗效,以及在 PCOS 患者辅助生育、妊娠期中的应用研究进展。

1 二甲双胍治疗 PCOS 的荟萃分析

荟萃分析是将 MET 相关的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 及队列研究的结果综合分析得出结论,是循证医学中的一级证据。关于 MET 荟萃分析的结果表明 MET 是 PCOS 无排卵的有效治疗措施,作为一线治疗是可信服的。其改善月经周期、自发排卵与克罗米芬 (Clomiphene Citrate, CC) 诱导排卵和妊娠的作用肯定,但其远期安全性以及早孕期用药安全性还不清楚,而且必须以改善生活模式为基础。见表 1。

表 1 二甲双胍治疗 PCOS 的荟萃分析

| 作者 | 研究类型 | 研究结果 |
|-------------------------------------|---|--|
| Lord 等 ^[1] (2003) | MET 与安慰剂、空白对照及 CC 促排卵比较的 13 个 (543 例) RCT | 与安慰剂比较诱导排卵率 OR 为 3.88; MET+CC 比 CC 诱导排卵率高, OR 为 4.41; MET+CC 比 CC 妊娠率高, OR 为 4.40 |
| Costello 等 ^[2] (2003) | 12 个 RCT, 2 个队列研究, 16 个无对照的描述性研究 | MET 可以改善月经和排卵,但对妊娠无改善。MET 加 CC 对无选择和 CC 抵抗的 PCOS 妇女均能改善排卵和妊娠率。 |
| Kashyap 等 ^[3] (2004) | MET 与 CC、MET+CC 和安慰剂+CC 的队列研究、RCT | 与安慰剂比较,诱导排卵 RR 1.50,改善月经周期 RR 1.45。但妊娠率 RR 1.07。MET+CC 比单用 CC 的诱导排卵率 RR 3.04,妊娠率 RR 3.65 |

2 二甲双胍用于辅助生育和妊娠期

既然二甲双胍是 PCOS 无排卵的有效治疗措施,那么用

作者单位: 100730 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院妇产科

通讯作者: 甄璟然, E-mail: doctorxiaozhen@yahoo.com.cn

于辅助生育和妊娠期也应该有好处,所以近年来学者们也进行了相关研究。

大多数研究认为^[4],二甲双胍用于辅助生育是有利的,对于 CC 抵抗 PCOS 妇女进行体外受精——胚胎移植,加用 MET 治疗,可减少卵泡刺激素 (FSH) 用量,总卵泡数目减少,卵泡直径没有变化,不影响获得卵子的数目,但成熟卵和胚胎分裂数目增加,受精率和临床妊娠率增加,且降低了卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 的发生。但也有一些不同看法,如 Kjøtrod 等^[5]应用 MET 或安慰剂治疗,在 HCG 注射日停药,结果 2 组 FSH 刺激的持续时间、HCG 注射日雌二醇水平无差异,卵子数目、妊娠率、胚胎质量以及临床妊娠率均相等。

Gueck 等^[6]学者在对于非糖尿病 PCOS 患者在妊娠前及孕期一直给予 MET 治疗与未用 MET 治疗的对照研究中发现,用药组发生妊娠糖尿病 (GDM) 的风险明显减低,且随诊了 154 例患 PCOS 母亲在妊娠期服用二甲双胍的婴儿没有发现不良反应。Vanky 等^[7]于 2004 年对 40 例 PCOS 孕妇接受饮食和生活方式咨询,并随机分为 MET 850 mg 2 次/d 或安慰剂治疗的前瞻性 RCT。MET 组的 18 例中没有妊娠结局不良者,而安慰剂组的 22 例中 7 例 (31.8%) 有严重的并发症。因此, MET 用于妊娠期可以减少 GDM 的发生,而且对孕妇及新生儿均是安全的,但仍需进一步研究^[8]。

3 二甲双胍与抗雄激素药物联合应用

PCOS 的临床特点为无排卵、高雄激素,常伴有高胰岛素性胰岛素抵抗、高血脂、中心性脂肪分布,均与远期疾病的危险有关。目前常用的抗雄激素药物有安体舒通、氟他胺、含醋酸环丙孕酮的口服避孕药 (oral contraceptives, OC)。理论上认为,抗雄激素药物与二甲双胍合用可以改善 PCOS 的高胰岛素和高雄激素,对其远期疾病的预防更有效,因此一些学者进行了相关研究。

有学者对高胰岛素、高雄激素青春期 PCOS 女孩给予 MET+氟他胺观察研究,结果发现可改善高雄激素、高胰岛素和高血脂,胰岛素敏感性提高,体脂减少,腹部脂肪减少,总体重不变,排卵率大幅度增加。Gambineri 等^[9]于 2004 年将 40 例肥胖的 PCOS 女性分为安慰剂、MET、氟他胺、MET+氟他胺 4 组,进行了持续 6 个月的双盲对照研究,结果显示氟他胺可以降低内脏脂肪、雄激素和血脂,改善多毛, MET 对月经周期改善明显,2 种药物均可降低睾酮、增加高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平有叠加

作用,胰岛素敏感性的改善仅依赖于低能量饮食。目前的研究支持 MET 合用氟他胺对改善高雄激素和月经周期有效。

对于 MET 合用 OC 治疗 PCOS 患者,目前研究结果不一。Rautio 等^[10]认为 MET 治疗对血脂和血压均有利,可以预防心血管并发症。Mitkov 等^[11]于 2005 年对 30 例 PCOS 妇女进行了 MET 与 MET 合用 OC 的开放前瞻性研究,结果 MET 合用 OC 组的睾酮、游离雄激素指数下降更明显,人体学资料和生化指标、胰岛素敏感性没有改善。Cibula 于 2005 年也对 28 例 PCOS 妇女进行了 MET 与 MET 合用 OC 的对照研究,仅 MET 合用 OC 组的游离雄激素指数明显下降,其他无明显改变。

4 二甲双胍与腹腔镜卵巢打孔术的比较

腹腔镜卵巢打孔术(LOD)通过破坏产生雄激素的卵巢间质,间接调节垂体-卵巢轴。所有的研究都提示 LOD 能够恢复对克罗米酚(CC)、人绝经期促性腺激素(HMG)的敏感性,手术可以缩短促排卵刺激时间、减少用药剂量,提高妊娠率。LOD 还能够改善体外受精(IVF)的结局:卵泡成熟、雌激素水平低、周期取消率低,尽管收集卵泡数目减少,但总的妊娠率不变。对有 OHSS 史的患者也有帮助。

Saleh 等^[12]通过检索 1980~2002 年期间的临床研究,总结认为对 CC 抵抗 PCOS 女性(20%~25%),3~6 个月的 CC+MET 可以使 70% 的患者恢复规律月经,23% 妊娠。CC 抵抗 PCOS 女性也可行 LOD。用电凝和激光进行 LOD 达到的排卵率分别为 83% 和 77.5%,OR 1.4;手术后 12 个月的妊娠率分别为 65% 和 54.5%,OR 1.5,电凝 LOD 比激光 LOD 的效果更好。Palomba 等^[13]在 2004 年对 120 例超重原发不育无排卵 CC 抵抗的 PCOS 患者随机分为诊断腹腔镜+MET 组及 LOD+多种维生素组。结果 2 组的的排卵率类似,而妊娠率(72.2%与 56.4%)、流产率(15.4%与 29.0%)与活产率(82.1%与 64.5%)有显著区别。

多数学者认为 LOD 与 MET 的治疗效果相似。Palomba 等^[14]为了比较 CC 抵抗 PCOS 妇女在用 MET 或 LOD 治疗后再给予 CC 在诱导排卵上的功效,行前瞻性随机对照试验。结果排卵率、妊娠率、流产率及早产率均无明显差别。亦有学者检索文献发现 LOD 1 年内的排卵率为 80%,妊娠率为 50%~60%,MET 治疗同样有效。2 种治疗都可以降低 IVF 周期的取消率,但是 MET 还可以降低 2 型糖尿病和冠心病的发生。

所以 LOD 与 MET 在促排卵和妊娠率方面同样有效,且 MET 在妊娠后仍有好处。总之,MET 可以作为外科手术前的非手术促排卵方案,与 LOD 的排卵率和妊娠率类似,而且对妊娠结局以及远期并发症都有好处。对 CC 抵抗的 PCOS 妇女,首先建议减重,然后给予 6 个周期单用 MET 或合用促排卵治疗,已很少单独为促排卵而进行腹腔镜手术。

5 PCOS 应用二甲双胍治疗的适应证

二甲双胍是通过增加胰岛素敏感性起效的,而并不是所有 PCOS 均存在胰岛素抵抗(IR),葡萄糖钳夹试验可作为胰岛素敏感性的标准,但其花费大、需要住院不易被患者接受,目前尚没有一项公认的简单可行的方法来明确胰岛素抵抗。

所以,何种因素决定患者对 MET 治疗的反应,及其治疗 PCOS 适应证的问题也成为研究热点^[15]。

肥胖和非肥胖 PCOS 女性的内分泌环境不同,肥胖 PCOS 的妇女比非肥胖妇女的 SHBG 水平低,空腹胰岛素水平高,导致更高的胰岛素抵抗和高脂血症,对 MET 的反应也不同。用 MET 治疗到底对肥胖还是非肥胖的 PCOS 患者更有效目前有不同的研究结果。

有研究表明 MET 对非肥胖的 PCOS 患者有效,甚至优于肥胖患者。MET 可改善非肥胖高雄激素 PCOS 患者的生殖轴功能。月经稀发和闭经患者均可恢复月经。Yilmaz 等^[16]研究发现非肥胖 PCOS 女性中,MET 也可以改善胰岛素敏感性,降低雄激素水平。Kumari 等^[17]对肥胖与非肥胖各 17 例 PCOS 患者用 MET 治疗 12 周,2 组的体重指数分别为 24 和 36,空腹胰岛素水平分别为 12 mIU 和 21mIU/L。治疗后非肥胖组和肥胖组的排卵率分别为 88% 和 29%,妊娠率分别为 65% 和 18%,说明 MET 在非肥胖的 PCOS 妇女中增加排卵和妊娠率更有效。但也有研究认为严重 IR 及肥胖的患者对 MET 的反应更好。Goldenberg 等^[18]根据胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)将 67 例治疗前 PCOS 患者分为 32 例严重 IR 及 35 例轻度 IR 的 2 组,中位体重分别为 84 kg 和 121 kg,均行 MET 加控制饮食治疗。2 组的体重均下降 7%,治疗前严重 IR 及轻度 IR 月经规律的比例分别为 26% 和 41%,后者是前者的 1.6 倍。治疗之后月经恢复的比例分别为 72% 和 77%,无差异。结果说明 MET 加饮食治疗在严重 IR 组更有效,但轻度 IR 的 PCOS 患者也对 MET 加饮食治疗有反应。Kurabayashi 等^[19]通过对 15 例 CC 抵抗日本妇女给予低剂量 MET 的研究显示,对 MET 反应好的患者具有下面的特点:体重指数、空腹胰岛素水平、血脂和血压高,雄烯二酮水平低,月经不规律不严重。

雄激素水平与 MET 治疗反应的关系也有截然相反的结论。Kłodziejczyk 等^[20]对 39 例高胰岛素的 PCOS 妇女进行为期 12 周的 MET 治疗,结果空腹胰岛素和总睾酮水平下降,SHBG 水平上升,明显高雄激素患者的睾酮和游离睾酮指数下降最显著,对 MET 的反应与高雄激素的严重程度以及肾上腺功能有关。Kriplani 等^[21]纳入了 66 例 PCOS 患者,按月经症状分为稀经、闭经和月经量少 3 组,结果 3 组分别有 9.75%、18.75% 和 30.0% 无反应,MET 治疗前高 LH/FSH 比和低睾酮水平者反应好。所以月经稀发且 LH/FSH 比值高、低睾酮水平者似乎反应更好。所以 MET 临床反应具有显著的区别,并不适用于所有 PCOS 患者。推测这一现象可能反映了 PCOS 病理生理的异质性。各种研究结论不一,与研究采用 PCOS 诊断标准不同,CC 抵抗 PCOS 女性的纳入标准不同,以及是否包括非肥胖的 PCOS 女性有关。

参考文献

- 1 Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2003, 327 (7 421): 951-953.
- 2 Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil*



- Steril ,2003 ,79(1) :1-13.
- 3 Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome[J]. Hum Reprod , 2004 ,19(11) : 2 474-2 483.
 - 4 Tasdemir S, Ficioglu C, Yalti S, et al. The effect of metformin treatment to ovarian response in cases with PCOS[J]. Arch Gynecol Obstet , 2004 , 269(2) : 121-124.
 - 5 Klotz SB, von-Düring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study[J]. Hum Reprod ,2004 ,19(6) :1 315-1 322.
 - 6 Gueck CJ, Goldenberg N, Wang P, et al. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception through out pregnancy[J]. Hum Reprod ,2004 ,19(3) : 510-521.
 - 7 Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, et al. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study[J]. Hum Reprod ,2004 , 19(8) : 1 734-1 740.
 - 8 Norman RJ, Wang JX, Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy[J]? Curr Opin Obstet Gynecol ,2004 ,16(3) : 245-250.
 - 9 Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf) . 2004 ,60(2) : 241-249.
 - 10 Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, et al. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol ,2005 ,152(2) :269-275.
 - 11 Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D. Combined use of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol ,2005 ,118(2) : 209-213.
 - 12 Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. Acta Obstet Gynecol Scand ,2004 ,83(7) : 614-621.
 - 13 Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG, et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. J Clin Endocrinol Metab ,2004 ,89(10) : 4 801-4 809.
 - 14 Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Metformin administration and laparoscopic ovarian drilling improve ovarian response to clomiphene citrate (CC) in oligo-anovulatory CC-resistant women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf) ,2005 ,63(6) :631-635.
 - 15 McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, et al. Metformin in obstetric and gynecologic practice: a review[J]. Obstet Gynecol Surv ,2004 , 59(2) : 118-127.
 - 16 Yilmaz M, Biri A, Karakoc A, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome [J]. J Endocrinol Invest , 2005 ,28(11) :1 003-1 008.
 - 17 Kumari AS, Haq A, Jayasundaram R, et al. Metformin monotherapy in lean women with polycystic ovary syndrome[J]. Reprod Biomed Online , 2005 ,10(1) : 100-104.
 - 18 Goldenberg N, Gueck CJ, Loftspring M, et al. Metformin diet benefits in women with polycystic ovary syndrome in the bottom and top quintiles for insulin resistance[J]. Metabolism ,2005 ,54(1) : 113-121.
 - 19 Kurabayashi T, Suzuki M, Kashima K, et al. Effects of low-dose metformin in Japanese women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome[J]. Reprod Med Bio ,2004 ,3: 19-26.
 - 20 Kłodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ et al. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril , 2000 ,73(6) : 1 149-1 154.
 - 21 Kriplani A, Agarwal N. Effects of metformin on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome [J]. J Reprod Med ,2004 , 49(5) : 361-367.

(收稿日期:2006-06-10)

·作者 编者 读者·

作者书写关键词须知

(1)本刊采用“浅标引”,即标引文章所研究和讨论的重点内容,论著类文章一般每篇标引2~5个关键词。关键词应尽量使用《医学主题词注释字顺表(MeSH)》和《中医药主题词表》中所列的词。未被词表收录的词(自由词)必要时也可以作为关键词使用,处理办法有: 可选用直接相关的几个关键词组配,例如,有关食管异物的文章标引关键词,而在《MeSH》中无“食管异物”一词,则可用《MeSH》中列有的“食管”和“异物”两个关键词分别列出。 如果无法组配时,可选用最直接的上位关键词,例如“五硫化物”(《MeSH》中无),则标“硫化物类”(《MeSH》中有)。 必要时,可适当地应用自由词。(2)肿瘤的标引:肿瘤(neoplasm)包括癌(cancer)、瘤(tumor)和囊肿(cyst)。《MeSH》中对肿瘤有两种表达方法,一种是按发病部位表达(如肺肿瘤、胃肿瘤等),一种按组织类型表达(如“腺癌”、“癌,鳞状细胞”等)。《MeSH》中对恶性肿瘤和良性肿瘤未加区别,其恶性程度由肿瘤的组织类型决定,因此,对肿瘤研究类文章的主题词标引,尽可能标引两个主题词,分别表明发生部位和组织类型,如胃腺癌需标引“胃肿瘤”和“腺癌”。(3)缩写词一般应按《MeSH》还原为全称,如“HBsAg”标引“乙型肝炎表面抗原”。(4)关键词间用“;”隔开,以便倒装的词汇(如“心肌炎,急性”)与顺装词汇分开。英文关键词每个词第一个字母要大写。