

文章编号: 0258 - 5898(2008)03 - 0331 - 05

· 综述 ·

多囊卵巢综合征的治疗方法

迟贞旋 综述 洪洁 审校

(上海交通大学 医学院瑞金医院内分泌代谢病科 上海市内分泌代谢病临床医学中心 上海市内分泌代谢病研究所, 上海 200025)

摘要: 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种异质性内分泌紊乱性疾病,以雄激素过多及长期持续无排卵为特征,也是导致妇女月经紊乱的最常见的原因。PCOS的病理机制至今尚未完全明了,治疗上主要以对症治疗和预防潜在疾病为主。文章就近年来PCO的常用治疗方法及治疗新进展进行综述。

关键词: 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 高雄激素血症

中图分类号: R711.75

文献标志码: A

Treatment of polycystic ovary syndrome

CHI Zhen-ni reviewer HONG Jie reviser

(Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Clinical Medical Center of Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS), a heterogeneous endocrine disorder characterized by hyperandrogenism and chronic oligo-anovulation, is one of the most common causes of menstrual disorder. As the pathogenesis is still unknown, therapeutic options are mainly symptomatic treatment and prevention of potential diseases. The common therapy and advance in treatment of PCOS are reviewed in this article.

Key words: polycystic ovary syndrome; insulin resistance; hyperandrogenism

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种异质性的内分泌紊乱性疾病,也是导致妇女月经紊乱最常见的原因,其病理机制尚未阐明。据保守估计,生育期妇女PCOS的发病率为4%~7%^[1]。PCOS的主要特征为慢性无排卵、胰岛素抵抗和雄激素过多引起的多样化的临床和生化表现,但很少有患者表现所有的症状和体征。因此,自1935年Stein和Leventhal首先报道该病以来,一直没有统一的PCOS诊断标准。目前较为多数人接受的是2003年欧洲人类生殖与胚胎学会和美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)建议的诊断标准,即少或无排卵、高雄激素血症、多囊卵巢(其中符合2条即可),并排除其他代谢异常^[2]。流行病学调查证实,PCOS患者发生2型糖尿病、高血压、缺血性心脏病、心肌梗死、高脂血症、子宫内膜癌的风险明显增加。故治疗PCOS首先应纠正月经失调,建立排卵性周期,处理雄激素过多引起的症状;而长远目标是减少发展为上述远期性代谢并发症的危险因素。与欧美

患者相比,东亚PCOS患者的临床表现有所不同,其肥胖、多毛、男性化等的发生率显著低于欧美患者,而月经异常和不孕的发生率较高,卵巢肿大和雄激素水平升高的程度较轻。因此,具体的治疗方案应针对患者的年龄和病情特点而定,逐级采用一般治疗、药物治疗和手术治疗。本文将近几年PCOS的主要治疗方法综述如下。

1 心理治疗

PCOS患者自青春期起即发生月经不调、肥胖、多毛等生理改变,对自我形象有很大影响,部分患者花费较多的费用却得不到合理、有效的治疗,会发生严重的心境障碍,且缺乏自信。同时,精神上的压力会影响大脑皮层,引起下丘脑—垂体—卵巢轴的改变,进一步加重原有的病情,但这方面的问题往往被忽略。医务工作者应及时了解PCOS对患者心理的影响,并根据患者的需要提供必要的支持,给予患者耐心、细致的心理辅导,以取得患者信任,使其积极

基金项目:上海市重点学科建设项目(Y0204)(Shanghai Leading Academic Discipline Project, Y0204)。

作者简介:迟贞旋(1983-),女,上海人,硕士生;电子信箱:jenny_czn@yahoo.com。

通讯作者:洪洁,电子信箱:Hongjie@medmail.com.cn。

配合治疗。

2 生活方式的干预

有 60%~70%的 PCOS 患者伴有肥胖症。肥胖的原因多为雄激素过多、胰岛素抵抗及高胰岛素血症,肥胖同时亦可引起并加剧胰岛素抵抗和内分泌代谢紊乱。因此,对肥胖的 PCOS 患者进行生活干预,提倡低热量饮食及加强运动减肥法对其病情的控制是十分必要的。亚洲人标准体质量的简便计算方法为:体质量(kg)=身高(cm)-105(cm)。患者体质量下降 7%~15%,即可改善胰岛素抵抗,使雄激素水平下降,黄体生成素(luteinizing hormone, LH)/卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)比值正常,部分患者还可恢复月经及排卵;亦有报道体质量下降后可自然妊娠。一项关于肥胖的研究^[3]表明,肥胖患者刻意地减轻体质量能显著改善代谢异常,降低糖尿病、高血压及高脂血症的发病率,提高生活质量。故减肥可作为 PCOS 患者最有效的一线治疗方法,能显著提高患者治疗的反应性,值得大力推广^[4]。

3 抗雄激素治疗

3.1 联合型口服避孕药

联合型口服避孕药具有很强的抗雄性激素作用^[5],同时又具有很强的孕激素作用,可抑制垂体分泌促性腺激素,特别是 LH 的分泌,增加肝脏合成的性激素结合蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG),并可抑制 5 α -还原酶的活性,降低游离睾酮浓度,调整月经周期,可用于生育年龄要求避孕的患者。目前常用药有去氧孕烯炔雌醇和炔雌醇环丙孕酮。去氧孕烯炔雌醇片(每片含 30 mg 炔雌醇和 150 mg 去氧孕烯),从月经周期第 1 天开始,每日 1 片,连续服用 21 天。炔雌醇环丙孕酮片(每片含 2 mg 醋酸环丙孕酮和 35 μ g 炔雌醇),从月经周期第 5 天开始,每日 1 片,连续服用 21 天。联合型口服避孕药短期疗效不明显,连续治疗 6~12 个月可有较好的疗效。

3.2 螺内酯(spironolactone, SPA)

SPA 是一种醛固酮与雄激素受体的拮抗剂,除利尿作用外,还具有明显的抗雄激素活性^[6]。SPA 能使睾酮生成减少及清除率增加,降低循环中的睾酮和雄烯二酮水平,与口服避孕药或地塞米松联合应用效果较理想。口服 75~200 mg/d, 2~6 个月后明显显效;也可在月经周期第 5~21 天口服 40 mg/d,可使患者血 LH 及睾酮下降,出现排卵。一项前瞻性临床试验^[7]证实了

SPA 在抗雄激素方面的有效性,长期使用对于脂质运输及糖代谢没有明显的不良反应,超重及肥胖的 PCOS 患者在用药期间若能同时配合生活方式的调整,则更可对糖脂代谢产生积极的影响。但 SPA 大剂量长期治疗可引起月经过多。

3.3 促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)

GnRH-a 通过垂体脱敏和下调 GnRH 受体作用,达到促性腺激素短暂低下的状态,抑制卵巢的雄激素生成,对治疗卵巢性的高雄激素血症尤其有效。皮下注射或喷鼻,每日 1 次,每次 500~1 000 μ g,或应用长效制剂 3.75 mg,每月 1 次。连续治疗 3~6 个月,可促使垂体产生内源性的类似正常排卵前的 LH 峰和 FSH 峰,促发排卵。长期应用需配伍性激素反向添加治疗,以避免低雌激素的不良作用,但用药复杂,费用较高。

3.4 醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate, CPA)

CPA 是 17 α 羟孕酮衍生物,是一种强效孕激素,抗雄激素作用较突出。CPA 能与睾酮竞争雄激素受体,增强肝酶活性,加速睾酮的清除,降低 LH 水平,逐渐使 LH/FSH 比值恢复正常,减少卵巢性雄激素的产生,还可增加 SHBG 的浓度,从而减少游离睾酮。大剂量使用时可引起闭经、不规则阴道出血、乏力、性欲减退及胃肠道反应,故目前常使用中低剂量,并与雌激素联用。常用方法为逆序贯疗法,即于月经周期第 5~14 天,口服 CPA 12.5~50 mg/d,同时于月经周期的第 5~24 天,服用乙炔雌二醇 35~50 mg/d 或戊酸雌二醇 1 mg/d 或结合雌激素片 0.625 mg/d;此外,还可使用长效注射剂型 CPA,每月肌肉注射 300 mg,用药期间应定期监测患者肝、肾功能。

3.5 氟硝丁酰胺

氟硝丁酰胺为非甾体抗雄激素制剂,直接阻断雄激素受体而不影响雌激素、孕激素和糖皮质激素水平。Ajossa 等^[8]报道,氟硝丁酰胺能降低硫酸脱氢表雄酮水平和提高子宫灌注,有助于生育能力的恢复。口服 250 mg,每日 2 次,但有导致男婴畸形的潜在危险,故治疗期间应注意避孕。

3.6 非那雄胺

非那雄胺为 5 α -还原酶抑制剂,阻断睾酮向二氢睾酮转化,不影响其他激素水平。常用剂量为 5 mg/d,可有效抑制多毛,不良反应小,但需与口服避孕药同时使用,以避免引起意外妊娠男性胎儿的女性化。

3.7 地塞米松

地塞米松用于治疗肾上腺性高雄激素血症,应从小剂量(0.25 mg/d)开始,最大剂量为 0.5 mg/d,每晚临睡前口服,期间注意监测血皮质醇水平。

4 降低胰岛素抵抗

4.1 二甲双胍 二甲双胍通过降低葡萄糖异生,减少肝脏葡萄糖生成,促进糖代谢恢复平衡,提高机体对胰岛素的敏感性,抑制高胰岛素血症,减少多胎妊娠和卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的发生^[9]。妊娠期二甲双胍能降低流产风险,减少妊娠期糖尿病的发生,是目前应用最广的治疗 PCOS 的药物之一^[10]。口服 850 mg,每日 2 次,或 500 mg,每日 3 次,疗程 6 个月,对脂质有一定的作用,可有效改善 PCOS 患者的胰岛素抵抗,减少血清游离睾酮,提高 SHBG 水平,恢复规律月经,引起自发排卵,尤其对治疗前胰岛素抵抗严重而月经紊乱较轻的患者疗效较佳。Lord 等^[11]研究表明,二甲双胍在临床上没有显著减少内脏脂肪的作用,可以作为一种辅助性的药物帮助 PCOS 患者调整生活方式,但它不是一种减肥药,无法取代减肥的作用。二甲双胍应用前,应给患者作口服葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验,了解患者的全面情况。通常患者只有轻微的胃肠道不适,较少引起乳酸性酸中毒、肾功能不全、心力衰竭等。但若出现上述并发症,应立即中止治疗。

4.2 胰岛素增敏剂 由于胰岛素抵抗及高胰岛素血症被认为是 PCOS 重要的发病因素,胰岛素增敏剂越来越多地用于 PCOS 的治疗。无论使用何种胰岛素增敏剂,胰岛素增敏疗法都可降低血清雄激素及促性腺激素水平,改善血脂、凝血酶原因子、纤溶酶原激活物抑制剂浓度,同时也可减少多毛和痤疮的发生,恢复规律月经,改善排卵及生育功能^[12]。使用胰岛素增敏剂,不仅可减轻机体胰岛素抵抗,而且可明显改善排卵和受孕功能;但其蕴涵的意义可能更大,因为增进机体组织细胞的敏感性和稳定性,比单纯促排卵要重要得多。以往大多数的临床研究都用曲格列酮来评价噻唑烷二酮类药物的疗效。一项包括 305 例肥胖型 PCOS 患者的大规模双盲对照试验^[13]证明了肥胖型 PCOS 患者在使用曲格列酮治疗后,胰岛素抵抗、糖耐量和高雄激素血症均得到改善,同时其在促排卵方面也有积极的作用;虽然妊娠率并没有作为试验的评价指标,但曲格列酮治疗组的妊娠率(18%)还是较对照组(4%)高。但由于曲格列酮存在严重的不良反应,可导致肝功能损害,现已停用。罗格列酮和吡格列酮对于 PCOS 也有一定疗效。研究^[14]显示,用罗格列酮(4 mg/d)治疗 12 周,可有效促进胰岛素抵抗的 PCOS 患者排卵,并剂

量依赖性地改善胰岛素抵抗及高胰岛素血症,且有排卵患者的血胰岛素及睾酮水平低于无排卵患者。将罗格列酮应用在氯米芬抵抗的患者中,通过降低卵巢胰岛素样生长因子-1 的生物利用率,改善卵巢内高雄激素内环境,可作为一种有效的方法来治疗 PCOS 患者的胰岛素抵抗,增加激素的敏感性。罗格列酮与氯米芬联用和单一氯米芬治疗的规律月经恢复率分别为 72% 和 48%^[15]。吡格列酮则通过增强胰岛素敏感性来提高胰岛素抵抗多囊卵巢颗粒细胞对 FSH 的反应性。使用吡格列酮 30 mg/d 治疗 2~6 个月后,PCOS 患者的胰岛素、葡萄糖、胰岛素抵抗、胰岛素分泌和硫酸脱氢表雄酮水平降低,而高密度脂蛋白、胆固醇和 SHBG 水平升高,月经恢复正常^[16]。临床上大量应用罗格列酮和吡格列酮后,未见其对肝脏有严重毒害作用;但仍按规定应用这类药物,并观察肝酶谱变化,若超过正常上限 2.5 倍即应停用。

4.3 生长抑素类似物 生长抑素是一种下丘脑源性 14 氨基酸肽,不仅能抑制 LH 对 GnRH 的反应性,还能减少脑下垂体生长激素的释放,抑制胰岛素的释放。奥曲肽是由人工合成的模拟生长抑素作用的一类治疗 PCOS 的新型药物,能降低高胰岛素血症患者 LH、生长激素、胰岛素水平,使 SHBG 水平升高,并恢复其糖耐量试验中胰岛素的正常反应。卵巢中存在生长抑素受体,因此奥曲肽可在卵巢直接发挥作用,促进排卵。Gambineri 等^[17]通过研究证实,奥曲肽应用于低热量饮食、腹型肥胖的 PCOS 患者,可有效改善高雄激素血症及胰岛素-胰岛素样生长因子-1 系统,恢复排卵性月经周期。

4.4 赖诺普利 赖诺普利属血管紧张素转换酶抑制剂,与调节卵巢内肾素-血管紧张素系统功能相关,可加强餐后胰岛素敏感性,降低血糖^[18]。口服 10 mg/d,连用 4 周,可明显降低血清游离睾酮浓度,而不影响 SHBG 水平。

4.5 α -糖苷酶抑制剂 阿卡波糖 150~300 mg/d,连用 3 个月,通过抑制小肠内 α -葡萄糖苷酶活性,延缓小肠对葡萄糖的吸收,降低餐后血糖和平均血糖,改善 PCOS 患者高雄激素血症、高胰岛素血症和胰岛素抵抗,促进月经恢复。

4.6 β -内啡肽受体抑制剂 β -内啡肽受体抑制剂包括纳洛酮和纳曲酮,能改善胰岛素抵抗,但其具体效果及安全性有待进一步研究。

5 药物调节排卵治疗

5.1 氯米芬 氯米芬是 PCOS 患者促排卵的首选

药,为非甾体类抗雌激素药物,作用于下丘脑—垂体—卵巢水平,竞争性雌激素受体结合,阻断内源性雌激素的负反馈作用,增加促性腺激素释放激素释放,促进排卵和卵巢甾体激素生成。氯米芬于月经周期的第5~9天口服,50~150 mg/d,一般连用3~6个周期,超声监测排卵。研究^[19]显示,75%的不孕PCOS患者通过氯米芬治疗后有排卵;但尽管排卵率很高,妊娠率却只有30%~70%,而自然流产率高达10%~30%。大剂量应用氯米芬时应注意OHSS的发生。氯米芬用到最大剂量(150 mg/d)仍无法排卵的患者,可认为是氯米芬抵抗,可根据具体情况联合用药。如黄体功能不全者,可加用绒毛膜促性腺激素;肾上腺高雄激素血症者,可加用地塞米松;胰岛素抵抗和高胰岛素血症者,可加用罗格列酮。二甲双胍可增强卵巢对氯米芬的反应性,临床上常常将这两种药物联合应用以提高妊娠率。但Moll等^[20-21]研究表明,氯米芬与二甲双胍合用或氯米芬单用,在疗效方面无显著差异,且鉴于二甲双胍的不良反应发生率较高,因此并不提倡。

5.2 促性腺激素(gonadotropin, Gn) 对于抗氯米芬的PCOS患者,促性腺激素是常用的促排卵药物,包括FSH及绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotrophin, hMG)等。FSH一直被认为在诱导排卵中起着关键作用,无论是在无排卵不孕妇女中或是在有排卵但低生育力的妇女中,都显示了较高的诱导排卵能力^[22]。hMG等其他促性腺激素含FSH和LH,易导致多个卵泡发育,增加了OHSS的发生风险,因此单用FSH促进卵泡发育更符合生理情况。从尿中纯化提取(urinary FSH, u-FSH)或在体外重组(recombinant FSH, r-FSH)的各种含FSH的产品近年来逐渐成为研究的重点,用药方案亦不断改进。无论是高纯度u-FSH还是r-FSH,对氯米芬抵抗的PCOS患者或原发性不孕症患者进行诱导排卵都是安全有效的。一般推荐使用低剂量递减方案,初剂肌注150 U/d,通过B超监测和血清雌二醇结果调整药物剂量,每2~3天递减35~40 U,能显著降低多胎妊娠和OHSS的发生率,其周期妊娠率与递增方案比较无明显差异,但用药量较小。r-FSH价格较高,但其疗效略优于u-FSH,在一定程度上弥补了价格上的劣势,从而降低了总的花费^[23]。卵巢的反应显示,年轻PCOS患者用u-FSH疗效较好,而年长或年轻合并卵巢抵抗的患者用r-FSH疗效较好。

5.3 三苯氧胺 三苯氧胺是选择性雌激素受体调节剂,小剂量短程治疗具有良好的促排卵作用,用于

某些氯米芬抵抗的PCOS患者,可单独应用或与氯米芬联合应用。一般从月经周期的第3~5天开始,20~40 mg/d,连服5 d,疗效类似氯米芬。

6 辅助生育技术

对于有生育要求,经6个月以上标准促排卵周期治疗后有排卵但仍未妊娠的PCOS患者,可以选择体外受精和胚胎移植(*in vitro* fertilization pre-embryo transfer, IVF-ET)治疗。据MacDougall等^[24]报道,经过IVF-ET治疗的PCOS组(76例)和正常卵巢的对照组(76例)的妊娠率无明显差别,因此IVF-ET也成为促使难治性PCOS患者从排卵到妊娠的一种有效治疗方法。但OHSS发生率和多胎妊娠率较高,应予以注意。

7 手术治疗

7.1 卵巢楔形切除术 卵巢楔形切除术是建立的第一个促排卵治疗方法,通过切除30%~50%的多囊卵巢组织,减少雄激素生成,解除高雄激素对卵泡发育的抑制,促进排卵。但常发生术后粘连,现已基本不再采用此方法。

7.2 腹腔镜手术 应用腹腔镜行卵巢多点活检切除、卵巢电灼、激光卵巢多点汽化、激光楔切或卵巢打孔,能明显降低卵巢雄激素和抑制素生成,增强卵巢对促排卵药物的敏感性,且较少引起盆、腹腔粘连,必要时可行二次手术。但腹腔镜手术有疗效不持久、症状易复发的缺点。

7.3 经阴道超声引导的卵巢间质水凝术 经阴道超声引导的卵巢间质水凝术即局麻下阴道超声引导采卵针将75 无菌盐水注入卵巢间质。Ranz等^[25]报道52例耐氯米芬患者术后排卵率为73.1%,妊娠率为26.9%,认为该法是一项可被患者接受的安全、经济、可行的方法。

7.4 经阴道超声引导的卵巢间质激光疗法 经阴道超声引导的卵巢间质激光疗法一般于黄体酮诱导的人工月经周期的第3天进行。局麻下行阴道灌洗,经阴道超声引导行激光电凝术。此法能有效改善氯米芬抵抗患者的激素分泌情况,诱导排卵并使其成功妊娠,无明显的手术并发症^[26]。

8 合并症和并发症的防治

PCOS可影响多个器官系统,所以在诊治过程中,对部分患者可加用抗高血压、降血脂药物,并定期检测子宫内膜和乳腺变化。长期有效的随访对于防治PCOS合并症的发生有积极作用。

9 小 结

综上所述, 尽管目前对于 PCOS 已有一定的研究, 治疗 PCOS 也有多种方案可供选择, 但仍缺乏一种可供普及推广的特效疗法。除了根据患者的特点制定个性化的治疗方案外, 切实作好随访工作也越来越受到广大医务工作者的重视。

参考文献:

- [1] Ehmman DA. Polycystic ovary syndrome[J]. N Engl J Med, 2005, 352(12): 1223 - 1236.
- [2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41 - 47.
- [3] Sjøström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery[J]. N Engl J Med, 2004, 351(26): 2683 - 2693.
- [4] Balen A, Rajkowska M. Polycystic ovary syndrome - a systemic disorder[J]? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003, 17(2): 263 - 274.
- [5] Cibula D, Hill M, Fanta M, et al Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome[J]? Hum Reprod, 2001, 16(5): 940 - 944.
- [6] Spritzer FM, Lisboa KO, Mattiello S, et al. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2000, 52(5): 587 - 594.
- [7] Zulian E, Sartorato P, Benedini S, et al Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome: effects on clinical features, insulin sensitivity and lipid profile[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(1): 49 - 53.
- [8] Ajossa S, Guerriero S, Paoletti AM, et al The antiandrogenic effect of flutamide improves uterine perfusion in women with polycystic ovarian syndrome[J]. Fertil Steril, 2002, 77(6): 1136 - 1140.
- [9] Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, et al Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin [J]. Hum Reprod, 2002, 17(11): 2858 - 2864.
- [10] Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, et al Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2002, 77(3): 520 - 525.
- [11] Lord J, Thomas R, Fox B, et al The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome - a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. BJOG, 2006, 113(7): 817 - 824.
- [12] Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154(6): 763 - 775.
- [13] Azziz R, Ehmman D, Legro RS, et al Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1626 - 1632.
- [14] Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, et al Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2006, 21(1): 109 - 120.
- [15] Shobkshi A, Shaarawy M. Correction of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome by combined rosiglitazone and clomiphene citrate therapy[J]. J Soc Gynecol Investig, 2003, 10(2): 99 - 104.
- [16] Glueck CJ, Moreira A, Goldenberg N, et al Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin[J]. Hum Reprod, 2003, 18(8): 1618 - 1625.
- [17] Gambineri A, Patton L, De lasio R, et al Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7): 3854 - 3862.
- [18] Hacıhanefioğlu B, Somunkiran A, Mahmutoğlu I, et al Effect of hypertension therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2002, 77(3): 526 - 528.
- [19] Inani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligoamenorrheic infertility [J]. Fertil Steril, 2002, 77(1): 91 - 97.
- [20] Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, et al Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial[J]. BMJ, 2006, 332(7556): 1461 - 1462.
- [21] Lord JM, Flight H, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome[J]. BMJ, 2003, 327(7421): 951 - 953.
- [22] Risquez F. Induction of follicular growth and ovulation with urinary and recombinant gonadotropins[J]. Reprod Biomed Online, 2001, 3(1): 54 - 72.
- [23] Revelli A, Poso F, Gennarelli G, et al Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2006, 4(1): 38.
- [24] MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, et al A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing *in-vitro* fertilization[J]. Hum Reprod, 1993, 8(2): 233 - 237.
- [25] Ramzy AM, Al-Finany H, Aboulfoutouh I, et al Ultrasonographic guided ovarian stroma hydrocoagulation for ovarian stimulation in polycystic ovary syndrome[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80(11): 1046 - 1050.
- [26] Zhu WJ, Li XM, Chen XM, et al Transvaginal, ultrasound-guided, ovarian, interstitial laser treatment in anovulatory women with clomifene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome [J]. BJOG, 2006, 113(7): 810 - 816.

收稿日期: 2007 - 07 - 25

本文编辑: 吴 洋