

二甲双胍治疗多囊卵巢综合征研究进展

黄晓^{1*}, 吉柳², 谢红梅¹, 张蓉^{1#} (1.第三军医大学新桥医院, 重庆 400037; 2.大连市妇幼保健院, 辽宁大连 116033)

中图分类号 R711.75; R977.1⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)12-1143-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.12.30

摘要 目的:为临床更好地应用二甲双胍治疗多囊卵巢综合征(PCOS)提供参考。方法:以“多囊卵巢综合征”“二甲双胍”“胰岛素抵抗”“激素调节”“诱导排卵”为关键词,查阅1986—2013年间中国知网、PubMed数据库中的国内、外相关文献,综述二甲双胍在PCOS及其并发症中的治疗作用和应用局限。结果与结论:二甲双胍对PCOS胰岛素抵抗的改善、激素水平的调节、排卵功能的促进及心血管疾病、子宫内膜癌变等PCOS并发症均具有较好的作用。但是,在众多的研究中也出现了不同的研究结果,再加上二甲双胍本身具有的不良反应该和其较长的起效时间,所以在临床应用中应注意个体化给药。

关键词 多囊卵巢综合征;二甲双胍;胰岛素抵抗;诱导排卵;激素调节

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)以胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高雄激素血症及停止排卵为特征,是目前最常见的导致育龄期妇女不孕不育和月经紊乱的疾病,其发病率不断增加,已达5%~10%^[1]。加之高胰岛素血症还可增加心血管疾病发病率,并继发糖尿病,故该病已成为妇产科、内分泌科等相关科室临床研究者关注的重要疾病。PCOS的治疗方法多样,包括心理治疗、生活方式干预、手术治疗和药物治疗等,其中主要采用药物治疗。二甲双胍(Metformin, MET)是临床上主要用于治疗2型糖尿病的药物,随着药理学和药效学研究的不断深入, MET被发现不仅能显著改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐量,而且能诱导排卵,降低机体雄激素分泌,故目前已广泛用于PCOS的治疗^[2]。然而,关于MET在治疗PCOS中的应用仍存在争议^[3-4],在2007年的欧洲人类生殖与胚胎学会和美国生殖医学会(EHSRE/ASRM)发起的关于PCOS治疗原则的研讨会上,提出“二甲双胍用于伴葡萄糖耐量异常的PCOS患者的治疗应当受到限制”^[5]。由于这种争议的存在,激起了更多的医药科研工作者开展对MET治疗PCOS的研究。笔者以“多囊卵巢综合征”“二甲双胍”“胰岛素抵抗”“激素调节”“诱导排卵”为关键词,查阅1986—2013年间中国知网、PubMed数据库中的国内、外相关文献,就近年来MET治疗PCOS研究进展作一综述。

1 MET对PCOS的治疗作用

1.1 MET对PCOS胰岛素抵抗的改善

PCOS常伴有胰岛素抵抗、高胰岛素血症、血糖增高、肥胖

和脂质代谢紊乱等,其中胰岛素抵抗被认为是PCOS代谢紊乱的中心环节,可造成不良妊娠等严重后果,所以改善胰岛素抵抗已成为PCOS治疗的主要方向之一。

MET可以改善糖尿病患者的胰岛素抵抗是其用于PCOS患者治疗的理论基础。一项随机临床研究发现, MET能显著降低PCOS患者空腹血糖(FBS)、血清甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)的水平,显著改善稳态模式下的胰岛素抵抗,且在降低体质量和改善体质量指数(Body mass index, BMI)方面比吡格列酮效果更加明显^[6]。胰岛素抵抗通常伴随肥胖症状,根据新的分型标准,可将PCOS分为肥胖型和非肥胖型,且两者高雄激素血症形成的原因不同:肥胖型与胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症促进了雄激素的合成有关;而非肥胖型与促黄体生成素(LH)/促卵泡生成激素(FSH)比值升高有关。MET不仅能改善肥胖型PCOS的胰岛素抵抗,对非肥胖型PCOS也具有较好的疗效。一项病例研究结果显示, MET在治疗1例19岁的非肥胖型PCOS患者6个月后,患者月经周期规则,血清睾酮(T)水平降低,胰岛素抵抗症状显著改善,且这些疗效是独立于体质量降低和生活方式改变而存在的^[7]。另外一项对非肥胖型PCOS患者研究的临床试验还发现,二甲双胍与醋酸环丙孕酮联合使用6个月,可显著降低患者的BMI和腰臀比(Waist: Hip ratio, WHR),增加胰岛素敏感性,同时作为对照的醋酸环丙孕酮组在治疗前后差异无统计学意义^[8]。

1.2 MET对PCOS激素水平的调节

激素水平紊乱特别是高雄激素血症一直被认为是PCOS

to the determination of chlorides by high performance liquid chromatography and of fatty acids by high resolution gas chromatography[J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1 223:

* 药师。研究方向:临床药理学。电话:023-68774133。E-mail: xiaoxiao_198686@126.com

通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话: 023-68755580。E-mail: zrcq73@163.com

107.

[9] Konieczka P, Namieśnik J. Estimating uncertainty in analytical procedures based on chromatographic techniques [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1 217(6):882.

[10] 全国流量容量计量技术委员会. 常用玻璃量器检定规程: JJG196-2006[S]. 北京: 中国计量出版社, 2006.

(收稿日期:2013-10-21 修回日期:2014-01-24)

发病的关键。人们通常所说的激素六项检查包括:雄激素(T)、血清泌乳素(PRL)、LH、FSH、促甲状腺激素(TSH)和雌二醇(E₂),在临床诊断中具有重要的意义。PCOS诊断的激素特征为雄激素水平升高及LH/FSH>3。高雄激素可影响卵巢的微环境,刺激卵巢被膜增厚,使卵泡停止发育;并与高胰岛素血症形成恶性循环,一方面高雄激素可上调胰腺内雄激素受体的表达,导致胰腺分泌过多的胰岛素;另一方面高胰岛素又可通过多种途径促进雄激素的合成,使PCOS病情加重。LH和FSH与生殖腺组织的生长和生殖活性的控制密切相关,LH/FSH增高不仅参与高雄激素血症、胰岛素抵抗的形成,还与排卵障碍的形成有关。所以,通过调节激素水平治疗PCOS是临床治疗的重要方向。

多项试验结果发现,MET短期或长期治疗PCOS患者,均能显著降低其LH、FSH及T水平,对TSH的分泌也有一定的改善作用^[9-10]。另外,MET联合避孕药达英-35(炔雌醇环丙孕酮片)可明显纠正高雄激素血症,在减少卵巢产生雄激素的同时,阻断高雄激素与LH之间的异常相互作用,达到调节内分泌环境的目的。与另一避孕药妈富隆(去氧孕烯炔雌醇片)联合应用比妈富隆单独应用在降低T水平和LH/FSH比值方面效果更好^[11]。

1.3 MET对PCOS排卵功能的促进

有学者认为,排卵障碍可能是PCOS患者发病的重要环节,并提出排卵障碍的发病机制是:高反应性的颗粒细胞接受FSH刺激后,合成大量的E₂,反馈性抑制FSH的分泌,从而抑制窦卵泡的生长,导致排卵障碍。无排卵的PCOS患者还伴随多种并发症,包括形成腹型肥胖、卵巢血流异常等。因此,诱导排卵是治疗PCOS导致不孕不育的重要方式。

MET可以显著调节PCOS患者月经周期,促进患者排卵,提高受孕率,并减少流产率。且该功效与其改善胰岛素抵抗无直接联系,说明MET具有诱导排卵的药理活性。子宫内膜与月经周期、排卵及受精卵着床都具有十分密切的关系,一项前瞻性调查研究发现,PCOS患者给予MET(850 mg/次,tid)治疗6个月,子宫内膜厚度显著增加,黄体期及排卵期子宫内血管指数升高,说明MET诱导排卵与改善子宫内膜状态有关^[12]。枸橼酸克罗米芬是最常用的诱导排卵的药物,对PCOS患者早期卵泡数量、大小有显著影响,MET 1 500 mg/d与克罗米芬100 mg/d联合应用2个月比单独应用克罗米芬可更加显著地提高患者的排卵率和受孕率^[13]。也有研究表明,MET与妈富隆联合应用,在提高排卵率和受孕率方面的疗效比单独应用妈富隆治疗更加显著^[11]。虽然MET促排卵作用已十分明确,但其促卵母细胞成熟方面的作用至今仍存在争议。有学者通过建立ob/ob和db/db小鼠离体细胞模型,并给予MET治疗来研究MET对卵母细胞的作用,结果未发现任何MET促卵母细胞成熟或颗粒细胞黄体化的指标^[2]。故对于MET促排卵机制还需进一步研究。

2 MET对PCOS并发症的治疗作用

胰岛素抵抗、2型糖尿病、心血管疾病和子宫病变(子宫内膜癌变)是PCOS常见的并发症,近年来其发病率有逐步增高的趋势。MET对胰岛素抵抗和2型糖尿病的治疗作用先于对PCOS的治疗作用被发现,故这里将不再多作介绍。

PCOS患者的心血管疾病并发症主要表现为动脉粥样硬化、冠状动脉钙化,主要与患者肥胖和血脂异常相关。一项临床研究指出,MET治疗12个月可显著降低PCOS患者脂肪肝和代谢综合征的发病率^[14]。一项数据分析的结果也显示^[15],采用不同剂量MET(1 500 mg/d和2 550 mg/d)治疗PCOS患者8个月,可显著降低患者体质量,对其丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及脂质含量均有明显的下调,逆转了PCOS患者肝脏脂肪堆积的情况。MET改善肥胖和脂质含量的作用能预防PCOS患者心血管疾病的发生,然而长期应用MET防止心血管疾病发生在临床应用中仍缺乏依据^[16]。

子宫内膜癌变是PCOS的另一大并发症,PCOS患者持续无排卵导致雌激素连续刺激子宫内膜而无孕酮拮抗是其发病的主要原因,而肥胖、高胰岛素血症、雄激素过多是其高危因素。从MET的药理作用机制可以预测其对子宫内膜癌变应有一定的预防作用,但是MET能否长期应用改善子宫内膜癌变的发病率尚需进一步研究。

3 MET在PCOS治疗中的应用局限

本文前半部分论述了MET对PCOS患者的治疗作用,基本明确了MET对PCOS患者胰岛素抵抗、激素水平紊乱、排卵障碍方面的作用,然而在临床研究中也出现了不同的结论。有研究者对2011年10月之前的关于MET治疗PCOS的文献进行分析,发现MET虽然可以提高患者的临床受孕率,但对胎儿的安全出生率(Live birth rates)无显著性影响。Siebert TI等^[1]进行的包含14项前瞻性试验的Meta分析发现,克罗米芬单独使用比MET单独使用治疗PCOS患者在提高受孕率和安全出生率方面的效果更好,而克罗米芬与MET联合使用比克罗米芬单独使用在提高PCOS患者受孕率上的效果进一步提高,且对胎儿的安全出生率无显著性影响。早在2006年,已出现MET不能提高PCOS患者胎儿安全出生率的研究结果^[17],2007年EHSRE/ASRM还就此发起了讨论会,研究MET在治疗PCOS患者时是否应受到约束^[18]。所以,MET在PCOS的治疗中的作用仍需进一步确定。

关于MET的安全性,相关研究表明,MET可以运用于整个怀孕周期中,不仅可显著降低妊娠并发症和早期流产率,同时无胎儿先天异常、死胎等报道^[19]。但是,MET本身具有严重的胃肠道紊乱不良反应及相应的禁忌证,应用过程中仍需注意。

MET在PCOS治疗中的另一应用局限是,其治疗作用发挥缓慢,一般需持续用药6个月以上。对于迫切需要怀孕的PCOS患者来说其不能作为首选药物,但可与克罗米芬联合使用。

4 结论

MET对PCOS具有很好的治疗作用,但基于在研究中出现了不同的结果,临床中应根据患者情况制定个体化治疗方案。任何疾病的发生和治疗都十分复杂,需要临床研究者不断地探索,才能找到有效的方法战胜疾病。

参考文献

- [1] Sangraula H, Paudel KR, Sharma M. Metformin and troglitazone in the treatment of female infertility associated with polycystic ovarian syndrome[J]. *JNMA J Nepal Med*

- Assoc, 2009, 48(176):335.
- [2] Sabatini ME, Guo L, Lynch MP, *et al.* Metformin therapy in a hyperandrogenic anovulatory mutant murine model with polycystic ovarian syndrome characteristics improves oocyte maturity during superovulation[J]. *J Ovarian Res*, 2011, 4(1):8.
- [3] Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, *et al.* Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1492.
- [4] Siebert TI, Viola MI, Steyn DW, *et al.* Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 73(4):304.
- [5] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2008 (3):505.
- [6] Ziaee A, Oveisi S, Abedini A, *et al.* Effect of metformin and pioglitazone treatment on cardiovascular risk profile in polycystic ovary syndrome[J]. *Acta Med Indones*, 2012, 44(1):16.
- [7] Al-Ozairi E, Quinton R, Advani A. Therapeutic response to metformin in an underweight patient with polycystic ovarian syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(4):1197.
- [8] Lv L, Liu Y, Sun Y, *et al.* Effects of metformin combined with cyproterone acetate on clinical features, endocrine and metabolism of non-obese women with polycystic ovarian syndrome[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2005, 25(2):194.
- [9] Billa E, Kapolla N, Nicopoulou SC, *et al.* Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(7):427.
- [10] Saxena P, Prakash A, Nigam A. Effect of metformin therapy on 2-h post-glucose insulin levels in patients of polycystic ovarian syndrome[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2010, 3(3):139.
- [11] 唐红波,冯欣,韩朝宏,等.妈富隆联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的文献评价[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(11):863.
- [12] Mohsen IA, Elkattan E, Nabil H, *et al.* Effect of metformin treatment on endometrial vascular indices in anovulatory obese/overweight women with polycystic ovarian syndrome using three-dimensional power doppler ultrasonography[J]. *J Clin Ultrasound*, 2013, 41(5):275.
- [13] Boudhrâa K, Jellouli MA, Amri M, *et al.* Indication of metformin in the management of hormonal dysfunction secondary to polycystic ovarian syndrome: prospective comparative study of 63 cases[J]. *Tunis Med*, 2010, 88(5):335.
- [14] Gangale MF, Miele L, Lanzone A, *et al.* Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2011, 75(4):520.
- [15] Preiss D, Sattar N, Harborne L, *et al.* The effects of 8 months of metformin on circulating GGT and ALT levels in obese women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(9):1337.
- [16] Hart R. Polycystic ovarian syndrome e-prognosis and treatment outcomes[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007, 19(6):529.
- [17] 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):1485.
- [18] John E. Metformin in the treatment of infertility in PCOS: an alternative perspective[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(1):14.
- [19] Nawaz FH, Khalid R, Naru T, *et al.* Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008, 34(5):832.

(收稿日期:2013-08-27 修回日期:2014-02-17)

世界卫生组织颁奖表彰我国儿童乙肝防控成就

本刊讯 2014年2月24日,世界卫生组织西太区主任申英秀(Shin Young-soo)向中国政府颁奖,以表彰我国在防控儿童乙肝方面所取得的突出成就。国家卫生和计划生育委员会主任李斌代表中国政府领奖并致辞,副主任孙志刚陪同出席。

李斌感谢世界卫生组织对中国乙肝防控工作的认可,并表示,中国政府高度重视乙肝防控工作,通过采取预防为主、防治结合的综合措施,有效控制了乙肝的严重流行趋势,防控工作取得显著成就。中国作为人口大国,抗击乙肝的斗争依然任重道远。中国愿继续与世界卫生组织等国际组织和各国

积极交流,增进了解,务实合作,进一步降低乙肝的发病率,为改善中国、西太平洋地区乃至全球人民的健康水平做出积极贡献。

申英秀表示,中国的乙肝免疫项目显著降低了儿童中的乙肝感染率,是中国公共卫生领域取得的最重要成就之一。自1992年至今,中国通过及时接种乙肝疫苗,超过8000万儿童免于乙肝感染。2012年5月,中国5岁以下儿童慢性乙肝病毒感染率已降至1%以下。中国的成功鼓舞了本地区和其他国家采取相应措施降低儿童乙肝感染率。