

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.020

二甲双胍联合醋酸环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的价值分析*

李雪丽, 王鑫丹, 高 干, 杨兴兴, 刘春明[△]

(广西壮族自治区柳州市妇幼保健院医学检验科, 广西 柳州 545001)

摘要:目的 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者应用二甲双胍联合醋酸环丙孕酮治疗对血清脂质代谢、性激素水平及胰岛素抵抗的影响。方法 选取医院2016年1月至2019年2月收治的PCOS患者100例,按治疗方式的不同分为A组(醋酸环丙孕酮,41例)和B组(二甲双胍联合醋酸环丙孕酮,59例)。结果 治疗前,两组患者的血清性激素[促卵泡生成素(FSH)、黄体生成激素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)、胰岛素抵抗相关指标及卵巢形态学参数无显著差异($P>0.05$);治疗12周后,B组患者的血清脂质代谢指标[载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白E(ApoE)及ApoB/ApoA1比值]、LH、T、E₂水平均低于A组,载脂蛋白B(ApoB)水平高于A组($P<0.05$);空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)均低于A组,胰岛素敏感指数(ISI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均高于A组($P<0.05$);卵泡数、卵巢间质面积(SA)、卵巢总面积(TA)及两者比值(SA/TA)均低于A组,排卵率高于A组($P<0.05$);两组患者治疗期间的不良反应发生率无显著差异($P>0.05$)。结论 二甲双胍联合醋酸环丙孕酮治疗PCOS,可调节患者的脂质代谢,改善性激素紊乱,减轻胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性,改善卵巢形态,促进排卵。

关键词: 多囊卵巢综合征;醋酸环丙孕酮;二甲双胍;性激素;胰岛素抵抗;脂代谢;排卵

中图分类号:R969.4;R977.1*3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0063-05

Clinical Value of Metformin Combined with Cyproterone Acetate in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

LI Xueli, WANG Xindan, GAO Gan, YANG Xingxing, LIU Chunming

(Department of Medical Laboratory, Liuzhou Maternal and Child Healthcare Hospital, Liuzhou, Guangxi, China 545001)

Abstract: Objective To investigate the effect of metformin combined with cyproterone acetate on the serum lipid metabolism, sex hormones and insulin resistance(IR) in patients with polycystic ovary syndrome(PCOS). **Methods** Totally 100 patients with PCOS admitted to our hospital from January 2016 to February 2019 were selected and divided into group A(cyproterone acetate, $n=41$) and group B (metformin combined with cyproterone acetate, $n=59$) according to the different treatment methods. **Results** Before treatment, there was no significant difference in serum sex hormones[follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), testosterone(T) and estradiol(E₂)], insulin resistance-related indexes or ovarian morphology between the two groups($P>0.05$). After 12 weeks of treatment, the levels of serum lipid metabolism indexes[apolipoprotein A1(ApoA1), apolipoprotein E(ApoE) and ApoB/ApoA1], LH, T and E₂ in group B were lower than those in group A, while the level of apolipoprotein B(ApoB) in group B was higher than that in group A($P<0.05$). The levels of fasting blood glucose(FBG) and fasting insulin(FINS) in group B were lower than those in group A, while the insulin sensitivity index(ISI) and homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR) in group B were higher than those in group A($P<0.05$). The follicles number, ovarian stromal area(SA), total area(TA) and SA/TA in group B were lower than those in group A, while the ovulation rate in group B was higher than that in group A($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment($P>0.05$). **Conclusion** Metformin combined with cyproterone acetate in the treatment of patients with PCOS can regulate lipid metabolism, improve the disorder of sex hormone, reduce insulin resistance, increase insulin sensitivity, improve ovarian morphology and promote ovulation of patients.

Key words: polycystic ovarian syndrome; cyproterone acetate; metformin; sex hormone; insulin resistance; lipid metabolism; ovulation

多囊卵巢综合征(PCOS)属常见内分泌代谢综合征,育龄期女性多发,表现为长期无排卵、雄激素异常增多及胰岛素抵抗(IR),是造成女性不孕的重要原因,且子宫内膜癌发病风险高^[1],延续至中老年阶段可能增加糖尿病、高血压、心血管病等患病风险^[2]。目前,尚未完全阐明PCOS发病机制,公认为多因素诱导复杂性疾病,常伴IR、糖脂代谢异常。以往对PCOS血脂代谢紊乱

报道多集中于三酰甘油、总胆固醇等方面^[3]。近年来发现,载脂蛋白B(ApoB)、载脂蛋白A1(ApoA1)等均参与PCOS IR过程^[4],载脂蛋白E(ApoE)参与代谢综合征发病过程^[5]。最新研究表明,PCOS胰岛素敏感性降低引起的代偿性高胰岛素血症与PCOS代谢及生育障碍存在密切联系^[6]。目前,主张对PCOS的治疗需在传统促排卵基础上辅以纠正IR,预防代谢综合征,改善脂代谢紊

*基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题[Z20180023]。

第一作者:李雪丽,女,硕士研究生,副主任技师,研究方向为临床生化及免疫检验,(电子信箱)tvvtvh@163.com。

[△]通信作者:刘春明,男,仫佬族,硕士研究生,主任技师,研究方向为临床生化检验,(电子信箱)37696668@qq.com。

乱,纠正糖代谢异常^[7]。醋酸环丙孕酮系国内外治疗高雄激素血症的一线药物,国内已作为PCOS促排卵及超排卵前期常用药物,可提高排卵率^[8]。但药理研究发现,醋酸环丙孕酮长期用药可能加重IR及患者脂代谢紊乱^[9],故加用胰岛素增敏剂联合干预纠正IR以提高胰岛素敏感性。二甲双胍为胰岛素增敏药物,降糖作用明显^[10]。本研究中探讨了二甲双胍联合醋酸环丙孕酮治疗PCOS对脂质代谢、性激素及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的改善效应,为胰岛素增敏剂用于PCOS治疗提供临床证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:已婚;年龄大于20岁;符合中华医学会妇产科学会通过的PCOS诊断及治疗专家共识中PCOS诊断条件^[11];稀发排卵或无排卵,有高雄激素表现,超声提示多囊卵巢,单侧或双侧卵巢小卵泡发育超过12个月,单个直径约为2~10 mm或卵巢体积超过10 mL;经证实输卵管通畅,无宫腔病变;病例资料完备。

排除标准:分泌性激素肿瘤、先天性肾上腺皮质增生等其他病因所致高雄激素水平;卵巢早衰、闭经、甲状腺功能异常或高泌乳素血症等所致排卵障碍;近期有性激素药物应用史;严重心、肝、肾、肺功能障碍;严重糖尿病;全身恶性肿瘤;过敏体质。

病例选择与分组:选取医院门诊2016年1月至2019年2月收治的接受醋酸环丙孕酮及其联合二甲双胍治疗的患者100例,按治疗方式的不同分为A组(41例)和B组(59例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	月经状态[例(%)]		病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)
		正常	稀发		
A组($n=41$)	26.91 $\pm$ 3.42	4(9.76)	37(90.24)	1.71 $\pm$ 0.52	60.13 $\pm$ 10.62
B组($n=59$)	27.21 $\pm$ 3.74	6(10.17)	53(89.83)	1.82 $\pm$ 0.60	60.51 $\pm$ 11.23
t/χ^2 值	0.408	0.005	0.951	0.170	
P 值	0.684	0.946	0.344	0.865	

1.2 方法

A组患者自月经期或黄体酮撤退性出血第5日开始服用醋酸环丙孕酮片(湖北葛店人福药业有限责任公司,国药准字H20056637,规格为每片50 mg),1次1片,连服3周后停药1周,以此为1个周期,连续用药3个周期。B组患者在此基础上加用盐酸二甲双胍肠溶片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H20050699,规格为每片0.5 g)治疗,初始剂量为0.5 g/d,晚餐后服用,随后每周增加0.5 g,最大日剂量不超过2.0 g,根据血糖及病情调整用量,连续用药12周。治疗12周

后,两组停药,行排卵诱导治疗,自第4个月经周期第5日开始,肌肉注射促性腺激素(75~150 U)低剂量渐进性增量方式诱导排卵,阴道彩超监测卵泡生长情况,优势卵泡直径约为19~21 mm时肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(5 000~10 000 U),继续监测排卵情况。

1.3 观察指标

脂质代谢:分别于治疗前、治疗12周采集患者的外周静脉血,采用免疫比浊法测定ApoA1, ApoB, ApoE水平,试剂盒购自美国雅培公司,严格按试剂使用说明操作,并计算ApoB/ApoA1比值。

性激素:分别于治疗前、治疗12周月经期或撤退性出血第2日至第5日采集空腹外周静脉血3 mL检测性激素水平,采用化学发光法测定促卵泡生成素(FSH)、黄体生成激素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)水平,化学发光仪购自美国雅培公司,并使用配套试剂。

IR情况:分别于治疗前、治疗12周行口服葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验,禁食10 h后,服无水葡萄糖溶液,采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)水平、放射免疫法测定空腹胰岛素(FINS)水平,参照胰岛素稳态模型(HOMA)^[12]计算胰岛素敏感指数(ISI)及HOMA-IR, $ISI = 1/(FBG \times FINS)$, $HOMA-IR = FINS \times FBG/22.5$ 。

排卵及卵巢形态:治疗前、治疗12周月经或撤退性出血第2日至第5日经阴超监测卵泡生长情况,优势卵泡直径不小于16 mm视为可能排卵,记录卵泡数及排卵率。观察卵巢形态,取卵巢最大切面,勾画卵巢及间质范围,自动计算卵巢间质面积(SA)、卵巢总面积(TA)及两者比值(SA/TA)。

安全性:统计患者用药期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以构成比(%)表示,组间差异对比用 χ^2 或Fisher确切概率分析;计量资料均经检验满足正态性与方差齐性要求,以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

PCOS存在异质性,其发病机制尚未完全明确,PCOS血脂异常与生殖功能异常密切相关^[13]。朱亚莉等^[14]发现,合并代谢综合征的PCOS患者三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平远高于正常人,且伴ApoB/ApoA1调节紊乱。本研究结果显示,治疗前,PCOS患者ApoA1, ApoB/ApoA1, ApoE均异常升高, ApoB水平异

表 2 两组患者脂质代谢指标比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	ApoA1(g/L)		ApoB(g/L)		ApoE(mg/dL)		ApoB/ApoA1	
	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
A 组 ($n=41$)	1.13 $\pm$ 0.22	1.11 $\pm$ 0.15	0.99 $\pm$ 0.21	1.01 $\pm$ 0.12	4.12 $\pm$ 1.01	4.06 $\pm$ 0.97	1.14 $\pm$ 0.13	1.10 $\pm$ 0.25
B 组 ($n=59$)	1.15 $\pm$ 0.21	0.89 $\pm$ 0.11	1.00 $\pm$ 0.23	1.32 $\pm$ 0.14	4.09 $\pm$ 0.97	3.56 $\pm$ 0.71	1.15 $\pm$ 0.15	0.67 $\pm$ 0.16
t 值	0.459	8.463	0.221	11.533	0.150	2.977	0.346	10.488
P 值	0.647	<0.001	0.825	<0.001	0.881	0.004	0.730	<0.001

表 3 两组患者性激素水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	FSH(U/L)		LH(U/L)		T(nmol/L)		E ₂ (pmol/L)	
	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
A 组 ($n=41$)	6.95 $\pm$ 1.66	6.57 $\pm$ 2.01	13.76 $\pm$ 4.65	8.78 $\pm$ 0.91	5.51 $\pm$ 1.23	2.53 $\pm$ 0.67	126.75 $\pm$ 14.14	141.65 $\pm$ 9.25
B 组 ($n=59$)	6.98 $\pm$ 1.73	6.49 $\pm$ 1.87	13.82 $\pm$ 4.83	7.37 $\pm$ 0.62	5.53 $\pm$ 1.19	1.26 $\pm$ 0.42	129.52 $\pm$ 13.65	135.26 $\pm$ 7.52
t 值	0.086	0.204	0.062	9.221	0.081	11.646	0.983	3.800
P 值	0.931	0.838	0.950	<0.001	0.935	<0.001	0.327	<0.001

表 4 两组患者胰岛素抵抗情况比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)		FINS(mU/L)		ISI		HOMA-IR	
	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
A 组 ($n=41$)	5.61 $\pm$ 0.54	5.51 $\pm$ 0.45	12.79 $\pm$ 1.45	12.76 $\pm$ 2.01	0.03 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.02	3.12 $\pm$ 0.52	0.47 $\pm$ 0.12
B 组 ($n=59$)	5.63 $\pm$ 0.61	4.75 $\pm$ 0.36	12.83 $\pm$ 1.39	10.42 $\pm$ 2.26	0.04 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.01	3.15 $\pm$ 0.57	0.61 $\pm$ 0.13
t 值	0.168	9.363	0.139	5.324	1.864	3.297	0.268	5.464
P 值	0.866	<0.001	0.889	<0.001	0.065	0.001	0.789	<0.001

表 5 两组患者排卵及卵巢形态学参数比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	卵泡数(个)		SA(cm ²)		TA(cm ²)		SA/TA		排卵[例(%)]	
	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
A 组 ($n=41$)	10.61 $\pm$ 0.53	9.31 $\pm$ 0.76	2.01 $\pm$ 0.43	1.91 $\pm$ 0.31	5.29 $\pm$ 0.63	5.16 $\pm$ 0.71	0.39 $\pm$ 0.09	0.37 $\pm$ 0.03	11(26.83)	25(60.98)
B 组 ($n=59$)	10.65 $\pm$ 0.57	7.85 $\pm$ 1.47	2.03 $\pm$ 0.46	1.66 $\pm$ 0.26	5.32 $\pm$ 0.68	4.53 $\pm$ 0.25	0.38 $\pm$ 0.11	0.36 $\pm$ 0.01	13(22.03)	47(79.66)
t/χ^2 值	0.355	5.834	0.219	4.368	0.223	6.289	0.481	2.381	0.305	4.189
P 值	0.723	<0.001	0.826	<0.001	0.823	<0.001	0.631	0.019	0.581	0.040

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	疲劳	体质量改变	胃肠道反应	低血糖	合计
A 组 ($n=41$)	2(4.88)	2(4.88)	3(7.32)	0(0)	7(17.07)
B 组 ($n=59$)	1(1.69)	2(3.39)	4(6.78)	1(1.69)	8(13.56)
χ^2 值	0.103	0.021	0.086	0.033	0.234
P 值	0.747	0.884	0.768	0.854	0.628

常降低,提示 PCOS 伴明显脂质代谢紊乱现象,与文献[14]的研究结果一致,推测血脂异常可能参与 PCOS 代谢紊乱过程。最新研究显示,PCOS 常伴 IR,伴不同程度糖代谢紊乱,且伴 IR 的 PCOS 病例常有较高的心血管病、糖尿病发病风险^[15]。PCOS 生殖障碍与 IR 密切相关,IR 引起胰岛素异常上升,诱发高胰岛素血症,导致卵泡膜细胞增厚,抑制卵泡排出^[16]。持续异常高胰岛素水平影响机体肝脏性激素结合球蛋白生成,造成游离雄激素水平升高,促进卵泡膜细胞雄激素合成,诱导高雄激素血症^[17]。而高雄激素经外周脂肪作用转化为雌酮,引起机体雌激素水平异常上调,刺激 LH 分泌,进一步影

响卵泡发育,表现为排卵障碍。本研究结果显示,PCOS 患者治疗前性激素水平 LH 及 T 水平均异常升高,E₂ 水平异常降低,同时伴糖代谢异常,呈明显 IR 表现,胰岛素敏感性降低,FINS 和 FBG 水平升高,卵泡数异常增多,与文献[16-17]的研究结果一致。上述因子水平高于正常同龄女性。分析 IR 可能为 PCOS 代谢异常的关键机制,主要原因:1)IR 影响 PCOS 胰岛素肝脏、脂肪、肌肉组织葡萄糖利用及转运,影响脂质降解障碍,且持续增高胰岛素,可与垂体周围相关受体结合,进一步促进 LH 生成,强化卵泡内膜 17-羟化酶作用,促成雄激素合成;同时,刺激卵巢、肾上腺素雄激素合成,加重 IR^[18];2)持续异常高雄激素水平抑制卵泡成熟,造成下丘脑-垂体-卵巢轴功能障碍,导致优势卵泡缺乏,影响受孕。

临床治疗中必须重视 PCOS 脂代谢紊乱、高雄性激素水平及 IR 的纠正。二甲双胍、噻唑烷二酮类药物均为常用降胰岛素药物,但二甲双胍相较传统噻唑烷二酮类药物耐受性更高,不良反应更少。其可通过抑制肝糖原

异生及输出,强化外周组织对葡萄糖的利用率,提升胰岛素的敏感性,进而改善机体 IR^[19]。二甲双胍可抑制细胞色素 P450 活性,抑制雄激素合成效应^[20]。醋酸环丙孕酮系人工合成类 17-孕酮衍生物,通过负调控作用影响垂体释放促性腺激素,减少雄激素及 LH 分泌;同时可抑制 5 α -还原酶活化,抑制睾酮释放;炔雌醇可抑制细胞色素 P450 活性,提升性激素结合蛋白浓度,抑制游离 T 释放^[21]。醋酸环丙孕酮存在一定的糖皮质激素激动作用,对肾上腺皮质激素活性存在抑制效应,可减少肾上腺雄激素释放^[22]。已证实醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 疗效优于妈富隆等其他类型避孕药物^[23]。本研究结果显示,B 组患者脂代谢紊乱改善情况优于 A 组,治疗 12 周后的 ApoA1, ApoB/ApoA1, ApoE 均较 A 组低, ApoB 上升,而 A 组无明显改变,推测二甲双胍存在一定的调脂作用。分析可能与二甲双胍可通过激活磷酸腺苷活化蛋白激酶途径,调节能量代谢,抑制 PCOS 脂肪合成,诱导脂质氧化,提升周围组织对葡萄糖摄取率作用,减轻肝脏糖原异生,提高胰岛素敏感性,提升脂肪组织、肌肉组织及胰岛素受体酪氨酸激酶活性,改善机体脂质紊乱有关。本研究中,发现 B 组患者性激素水平改善情况优于 A 组,突出表现为 LH 和 T 水平降低, E₂ 水平上升,同时 FBG, FINS, HOMA-IR 均下降, ISI 上升,表明联合治疗有助于调节 PCOS 性激素水平,改善 IR 现象。二甲双胍可作用于胰岛素靶组织肝细胞、平滑肌细胞及脂肪细胞,提升以上组织对胰岛素的敏感性,降低 LH 和胰岛素水平,抑制 T 合成;二甲双胍直接作用于卵巢,抑制雄激素合成所需细胞色素羟化酶活性,降低雄激素表达;醋酸环丙孕酮与胰岛素增敏剂二甲双胍联合应用可抑制垂体释放 LH,降低卵巢源性雄激素生成,减少游离 T,改善内分泌环境,促进卵巢微环境恢复,有助于排卵,改善生殖障碍^[24]。

本研究结果还显示,B 组患者干预 12 周后排卵情况改善,卵泡数、SA、TA、SA/TA 比值均较 A 组低,卵巢形态改善,体积缩小。两者药物联合应用可恢复内分泌调节轴功能,减少其对排卵的干扰,有助于促排药物发挥作用,利于优质卵泡生成,抑制高雄激素、高 LH 及高胰岛素水平所致卵泡膜间质细胞增生,改善卵巢微环境,促进排卵及受孕。两组患者治疗期间均未发生严重不良反应,前期不良事件以胃肠道反应、疲劳为主,停药后可改善,表明联合应用安全性好。

综上所述,采用二甲双胍联合醋酸环丙孕酮治疗 PCOS,可改善脂质代谢紊乱,减轻胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性,降低雄激素水平,纠正性激素紊乱,改善卵巢微环境,促进排卵,改善生殖功能。

参考文献:

[1] RAVINDRAN S, KURUVILLA V, WILBUR K, et al. Nephropro-

TECTIVE Effects of Metformin in Diabetic Nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(4): 731-742.

[2] 花仲首,侯志彦,王宏,等. 调经促孕丸联合达英-35 治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(18): 38-40.

[3] 杨滢,谭秋晓,李荔,等. 血清载脂蛋白 C3 在胰岛素抵抗疾病中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 699-704.

[4] 陈海慧,蔡安利,郭海飞,等. 多囊卵巢综合征合并代谢综合征患者血清 ApoB/ApoA1 比值测定的临床意义[J]. 中华内分泌外科杂志, 2018, 12(1): 86.

[5] 党菲. 控制胰岛素抵抗改善多囊卵巢综合征患者性激素与血脂代谢的效果[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(19): 4388-4392.

[6] TAO X, CAI L, CHEN L, et al. Effects of metformin and Exenatide on insulin resistance and AMPK α -SIRT1 molecular pathway in PCOS rats[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(4): 86.

[7] WANG Q, SHANG J, ZHANG Y, et al. Metformin and sitagliptin combination therapy ameliorates polycystic ovary syndrome with insulin resistance through upregulation of lncRNA H19[J]. Cell Cycle, 2019, 18(19): 2538-2549.

[8] LIU RB, LIU Y, LV LQ, et al. Effects of Metformin Treatment on Soluble Leptin Receptor Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome[J]. Curr Med Sci, 2019, 39(4): 609-614.

[9] 郭锐. 二甲双胍结合氯米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(15): 3529-3532.

[10] KALEM MN, KALEM Z, GURGAN T. Effect of metformin and oral contraceptives on polycystic ovary syndrome and IVF cycles[J]. J Endocrinol Investigat, 2017, 40(7): 745-752.

[11] 郁琦,金利娜,马彩虹,等. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识[C]//《国外医学妇产科学分册》编辑部《国外医学计划生育/生殖健康分册》编辑部. 第九届全国现代妇产科学进展学术会议论文集. 2007: 1-4.

[12] GANTOIS I, KHOUTORSKY A, POPIC J, et al. Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome[J]. Nat Med, 2017, 23(6): 674-677.

[13] 殷冬梅,阮祥燕,赵越,等. 北京地区多囊卵巢综合征病人内分泌代谢特征分析[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(4): 498-503.

[14] 朱亚莉,黄燕清,易丹妮,等. 不同表型多囊卵巢综合征患者内脂素与内分泌代谢特征的相关性[J]. 广东医学, 2018, 39(21): 56-59.

[15] LØVVIK TS, STRIDSKLEV S, CARLSEN SM, et al. Cervical length and androgens in pregnant women with polycystic ovary syndrome: has metformin any effect? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(6): 2325-2331.

[16] 王静,张冰洁,杨佳苗,等. 多囊卵巢综合征患者雄激素过多与异常糖耐量的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(7): 466-471.

[17] 周启敏,李亚婷,朱荣妍,等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂在多囊卵巢综合征中的临床应用[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(7): 579-585.

[18] 谢敏,马润玫. 多囊卵巢综合征高雄激素血症及胰岛素抵抗对产科并发症的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2018,