

二甲双胍对多囊卵巢综合症患者的影响

黄姿鸣

南京中医药大学 江苏南京 210000

摘要: 多囊卵巢综合症 (PCOS) 是一种常见的女性内分泌代谢紊乱疾病, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高雄激素血症 (hyper androgenemia, HA) 是 PCOS 的两个重要特征, 在其发生发展过程中起到重要作用。PCOS 的临床表现主要是高雄激素血症、闭经、月经紊乱, 如不及时治疗, 会对孕育造成影响, 进而对患者的身心健康造成危害。二甲双胍作为一种常用的降糖药物, 可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶通路等多种作用机制降低循环中胰岛素浓度、抑制雄激素水平、改善高雄激素血症, 从而被广泛应用于 PCOS 的治疗。该文综述了二甲双胍在 PCOS 治疗中的药理机制、药物疗效、药物安全性、临床应用现状, 对未来的研究提供了方向。

关键词: 多囊卵巢综合症; 二甲双胍; 胰岛素抵抗; 高雄激素; 不孕症

多囊卵巢综合症是育龄期女性中最为常见的内分泌代谢紊乱性疾病之一, 在育龄女性群体中的发病率约为 6.6%~6.8%^[1]。主要临床表现有月经周期紊乱、生育能力下降、体毛过度生长以及体重异常增加等症状^[2]。若未进行及时有效的临床干预, 患者存在较高的风险发展为代谢综合征相关疾病, 包括 2 型糖尿病、脂代谢紊乱以及动脉粥样硬化性心血管疾病等严重并发症, 且肥胖型 (BMI \geq 25kg/m²) PCOS 不孕发生率更高。现有循证医学证据表明, PCOS 的发病机制可能涉及多因素交互作用, 包括遗传易感性、环境暴露因素、心理社会因素^[3]等。该疾病以药物干预和改变生活方式为一线疗法, 传统治疗方法如单纯口服避孕药或促排卵药物不能有效改善患者胰岛素抵抗或高胰岛素血症状态, 反而易加重患者糖、脂代谢紊乱。而二甲双胍作为一种胰岛素增敏剂^[4], 也是 2 型糖尿病的一线药物, 可以通过多种作用机制降低循环中胰岛素浓度、抑制雄激素水平、改善高雄激素血症, 被广泛应用于 PCOS 的治疗。该文旨在综述二甲双胍在 PCOS 治疗中的最新研究进展。

一、二甲双胍治疗多囊卵巢综合症的机制

(一) 改善胰岛素抵抗机制

胰岛素抵抗使体内胰岛素敏感性下降, 导致胰岛素不能有效调控血糖, 出现高血糖。子宫内胰岛素抵抗可导致子宫内膜正常生理功能紊乱, 具体表现为子宫内

膜容受性降低和胚胎着床障碍, 进而引起不孕症, 还可通过影响细胞增殖和分化, 增加子宫内腺增生症及子宫内腺癌等疾病的发病风险。卵巢局部胰岛素抵抗可通过干扰卵泡颗粒细胞功能, 导致卵泡发育异常和成熟障碍, 同时促进卵巢间质细胞过度分泌雄激素, 进而引发高雄激素血症、排卵障碍, 进而可发展为不育^[5]。

二甲双胍可改善多囊卵巢综合症 (PCOS) 患者的胰岛素抵抗状态, 具体包括: 激活 AMPK 信号通路, 增强外周组织对葡萄糖的摄取和利用; 抑制肝脏糖异生, 降低空腹血糖水平; 改善胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化, 增强胰岛素信号转导; 调节脂肪因子分泌, 改善全身代谢状态。从相关研究可知, 二甲双胍作为一种 AMP 活化蛋白激酶的特异性激活剂, 通过上调 AMPK 信号通路增强外周组织胰岛素敏感性, 同时下调环磷酸腺苷介导的代谢活性, 从而发挥其改善胰岛素抵抗的分子药理作用, 进而抑制糖异生酶的表达该作用机制可显著增强外周组织对胰岛素的生物反应性, 促进葡萄糖转运体 4 的转位和表达, 提高外周组织对葡萄糖的摄取和利用效率, 进而通过负反馈调节降低循环中胰岛素水平。同时, 通过对肥胖型多囊卵巢综合症伴胰岛素抵抗患者的研究, 治疗后空腹血糖、餐后 2h 血糖、空腹胰岛素等糖代谢指标均明显降低, 该研究结果进一步证实了二甲双胍通过增强外周组织胰岛素敏感性、降低循环胰岛素水平以及改善胰岛素抵抗状态的分子药理机制, 为 PCOS 的临床治疗提供了重要的循证医学依据, 对优化 PCOS 治疗方案具有重要的临床指导意义。

作者简介: 黄姿鸣 (2003.7—), 女, 汉族, 湖南株洲人, 本科在读, 研究方向为妇科。

（二）调节性激素水平机制

多囊卵巢综合症患者由于存在上述胰岛素抵抗，从而会影响肝脏的正常代谢功能，进而导致血脂代谢异常，PCOS患者体内总胆固醇、甘油三酯及类固醇激素含量升高，而类固醇是产生雄激素的前体物质^[6]，从而导致患者体内雄激素水平升高。

王春红等通过对小鼠建立PCOS模型发现，经二甲双胍药物干预后，患者血清学指标呈现显著改善。同时，二甲双胍通过激活环磷酸腺苷依赖性信号转导通路，抑制类固醇生成酶的表达和活性，特别是细胞色素P450c17 α （CYP17A1）和3 β -羟基类固醇脱氢酶（3 β -HSD）等关键酶，从而抑制雄激素生物合成途径，降低睾酮等雄激素水平，有效缓解多囊卵巢综合症患者的高雄激素血症症状。而治疗后患者的性激素水平得到改善，空腹胰岛素等糖代谢指标降低，这也能间接反映二甲双胍对性激素调节的作用。

二、二甲双胍治疗多囊卵巢综合症的疗效

（一）对月经周期的影响

二甲双胍对多囊卵巢综合症患者月经周期具有显著的调整作用。正常育龄期女性的排卵行为受多种激素调控，在卵泡早期，生理浓度的雌激素通过负反馈机制作用于下丘脑弓状核，抑制GnRH的脉冲式释放，进而降低垂体前叶促性腺激素的分泌；而在卵泡晚期，随着优势卵泡的发育成熟，雌激素水平达到并维持阈值浓度（ ≥ 200 pg/mL）超过48小时后，其反馈机制由负转正，通过激活下丘脑-垂体-卵巢轴，刺激LH和FSH分泌高峰的形成，最终触发成熟卵泡的排卵过程。而二甲双胍可通过多种途径发挥作用，它能够增强胰岛素敏感性，改善胰岛素抵抗状态，从而对下丘脑-垂体-卵巢轴产生调节作用，并且有助于恢复卵巢的正常功能，进而调整月经周期，该观点已被多项临床研究证明^[7]。

（二）对排卵功能的影响

PCOS患者由于雄激素水平过高，导致卵泡生长成熟受限，抑制了卵巢的规律性排卵。颗粒细胞通过糖酵解的方式产生丙酮酸，而丙酮酸可以为卵母细胞提供营养支持，促进优势卵泡的形成，但卵泡内颗粒细胞的自噬极大地影响了卵泡发育。自噬是在溶酶体的介导下，废弃蛋白质和细胞器被降解的过程，卵泡颗粒细胞的过度自噬会影响卵泡细胞的成熟，导致性激素合成失调。作为典型的胰岛素增敏剂，二甲双胍通过改善外周组织胰岛素抵抗状态，降低高胰岛素血症对卵巢颗粒细胞的负

面影响，从而恢复卵泡正常发育微环境，对PCOS患者的排卵功能具有显著的促进作用。众多研究表明，二甲双胍可改善多囊卵巢综合症患者的排卵情况。

（三）对胰岛素抵抗指标的影响

二甲双胍对多囊卵巢综合症患者胰岛素抵抗相关指标有显著改善效果。相关研究可知，二甲双胍是AMPK激活剂，能增强胰岛素敏感性并降低AMPK-cAMP活性水平，进而抑制糖异生酶表达^[8]。胰岛素抵抗指数即HOMA-IR是评估胰岛素抵抗的常用指标，一项纳入99例肥胖型PCOS不孕症患者的研究说明二甲双胍能有效降低HOMA-IR值，改善肥胖型PCOS伴胰岛素抵抗患者的胰岛素抵抗情况，为多囊卵巢综合症的治疗提供了重要依据。

三、二甲双胍治疗多囊卵巢综合症的安全性

（一）不良反应情况

临床研究表明，二甲双胍的主要不良反应主要集中在消化系统^[9]，长期使用还容易造成维生素B12缺乏。对于胃肠道不适等不良反应，应在开始用药时，可从小剂量开始，逐渐增加至合适剂量，让身体有一个适应过程。虽然二甲双胍有一定的不良反应，但多数患者能够耐受。在临床应用中，医生会根据患者的具体情况，选择合适的治疗方案。

四、二甲双胍治疗多囊卵巢综合症的联合用药情况

（一）与口服短效避孕药联用

多囊卵巢综合症的一大病因就是雄激素水平过高，而炔雌醇环丙孕酮可以拮抗雄激素受体，有效降低雄激素含量，改善高雄激素表现。二甲双胍通过抑制肝脏糖异生和增强外周组织对胰岛素的敏感性，从而降低多囊卵巢综合症（PCOS）患者的空腹胰岛素水平和血糖浓度。

（二）与针刺疗法联用

针灸治疗通过调节冲任二脉、疏肝理气、健脾化湿等治法，可有效改善卵巢功能、促进排卵及调节内分泌紊乱。郭乃君等通过穴位针刺治疗多囊卵巢综合症伴胰岛素抵抗的患者，结果显示治疗组与对照组比较BMI、WC、WHR、T、痤疮评分等均明显下降。针刺作为一种新的治疗PCOS的手段，目前为止是一种较安全、有效、经济的方法，与二甲双胍联合治疗有利于减少药物的副作用，结合中西医优势，达到治疗PCOS的目的。

（三）与中药联用

从中医病因病机学角度分析，肾虚是PCOS发病的

根本病机，痰湿是疾病形成的重要病理基础，从而出现月经紊乱、排卵障碍等一系列病理征象。实证可见，补肾化痰活血法联合二甲双胍能够有效改善PCOS患者的IR及激素水平，且不良反应小。元代医家朱震亨提出的“窠囊论”从痰瘀理论阐释了肥胖型PCOS的病机特点，补肾化痰活血法与二甲双胍联用可以增强其改善PCOS的作用。

结论

二甲双胍是治疗PCOS的常用药物，它在治疗中的优势主要体现在可以改善胰岛素抵抗、调节月经周期、促进排卵、改善糖脂代谢、降低妊娠并发症的风险。二甲双胍也可与多种药物，例如短效避孕药、针刺疗法联用，提高治疗效果。但使用二甲双胍治疗PCOS时需要注意密切检测肝功能和血乳酸水平、关注胃肠道副作用、预防维生素B12缺乏现象。医生应根据患者的具体情况调整用药方案，并密切监测患者的反应和副作用；同时患者也应遵循医嘱，及时反馈治疗中的任何不适。

参考文献

[1] E D K, CD C, KANDARAKI. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome [J]. *European journal of endocrinology*, 2010, 162(2): 193–212.

[2] Consensus on Infertility Management and Fertility Preservation Related to Polycystic Ovary Syndrome [J].

Reproductive and Developmental Medicine, 2020, 4(4): 239–48.

[3] SCARUFFI E, FRANZOI I G, CIVILOTTI C, et al. Body image, personality profiles and alexithymia in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 2019, 40(4): 294–303.

[4] 唐平, 孙致连, 程筱玲, et al. 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 (07): 435–8.

[5] 齐家, 孙赞, 陈子江. 多囊卵巢综合征子宫内膜胰岛素抵抗的分子机制及生物学效应 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38 (6): 513–6.

[6] FRANIK G, MAKSYM M, OWCZAREK A J, et al. Estradiol/testosterone and estradiol/androstenedione indexes and nutritional status in PCOS women – A pilot study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 242: 166–9.

[7] 童瑶. 达英-35联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效研究 [J]. *中外医疗*, 2021, 40 (25): 77–9.

[8] MA T, TIAN X, ZHANG B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2 [J]. *Nature*, 2022, 603(7899): 159–65.

[9] ASAKURA T, YAMAZAKI T, CAI Z, et al. Comparative study of dulaglutide single-use pen Ateos versus insulin degludec FlexTouch on learning and mock administration time in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus – a post-hoc analysis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(5): 765–9.