

二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征并不孕症的临床疗效及其对患者内分泌的影响

孙培培,王桂花,高丹

(郑州市第二人民医院,河南 郑州 450000)

摘要:目的 观察二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征(PCOS)并不孕症的临床疗效及其对内分泌的影响。**方法** 选取 PCOS 合并不孕的患者 60 例作为研究对象,按随机数字表法分为观察组与对照组,每组 30 例患者。观察组患者采用二甲双胍联合克罗米芬进行治疗,对照组患者采用克罗米芬进行治疗。观察比较两组患者治疗前后体质量、体质量指数(BMI)及腰臀比(WHR);内分泌指标:血清中的促卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、垂体泌乳素(PRL)、睾酮(T)、雌二醇(E2)、空腹胰岛素(FIN)、空腹血糖(FPG)水平及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)变化情况;治疗后排卵率、妊娠率、早孕流产率及子宫内膜厚度。**结果** (1)两组患者治疗后体质量、BMI 及子宫内膜厚度与治疗前比较均显著下降($P < 0.05$);腰臀比与治疗前比较有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)内分泌指标:与治疗前相比:观察组患者血清中 LH、PRL、T、E2、FIN、FPG 水平及 HOMA-IR 均显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者血清中 LH、PRL、T、E2 水平显著改善($P < 0.05$),FIN、FPG 水平及 HOMA-IR 差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者 FSH 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后与对照组相比,观察组患者 LH、PRL、T、FIN 水平显著降低、E2 水平显著升高($P < 0.05$)。(3)治疗后观察组患者妊娠率、排卵率均显著优于对照组($P < 0.05$);两组患者早孕流产率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 二甲双胍联合克罗米芬治疗 PCOS 导致不孕症,能够有效改善患者的临床症状体征以及内分泌情况,提高患者妊娠率,疗效显著,值得进行临床推广。

关键词:多囊卵巢综合征;不孕症;内分泌;二甲双胍;克罗米芬

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.033

Clinical effects of metformin combined with clomiphene on infertility of patients with polycystic ovary syndrome and its influence on endocrine

SUN Peipei, WANG Guihua, GAO Dan

(Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effects of metformin combined with clomiphene on infertility of patients with polycystic ovary syndrome and its influence on endocrine. **Methods** 60 patients with polycystic ovary syndrome admitted in our hospital were randomly divided into the observation group and control group, with 30 cases in each one. The patients in the observation group were undertaken metformin combined with clomiphene, the control group were received clomiphene only. (1) Weight, BMI, WHR scores were recorded before and after the treatment; (2) The level of FSH, LH, PRL, T, E2, FIN, FPG and HOMA-IR were observed before and after the treatment; (3) The ovulation rate, pregnancy rate, early pregnancy abortion rate and endometrial thickness were observed after the treatment. **Results** (1) After the treatment, the weight, BMI and endometrial thickness of the two groups were significantly better ($P < 0.05$). There was no significantly difference in WHR for the two groups ($P > 0.05$); (2) Before the treatment, there was no significantly difference in the level of FSH, LH, PRL, T, E2, FIN, FPG and HOMA-IR for the two groups ($P > 0.05$). After the treatment, the level of FSH, LH, PRL, T, E2, FIN, FPG and HOMA-IR of the observation group were significantly better ($P < 0.05$). The level of FSH, LH, PRL, T, E2 of the control group were significantly better ($P < 0.05$) and there was no significantly difference in the level of FIN, FPG and HOMA-IR for the control groups ($P > 0.05$). There was no significantly difference in the level of FSH for the two groups before the treatment ($P > 0.05$). Compared with the control group, the level of LH, PRL, T and FIN of the observation group were significantly lower and the level of E2 was significantly higher after the treatment ($P < 0.05$). (3) The ovulation rate, pregnancy rate was much higher than that in the observation group ($P < 0.05$) and there was no significantly difference in the early pregnancy abortion rate for the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Metformin combined with clomiphene on infertility of patients with polycystic ovary syndrome can ef-

fectively relieve clinical symptoms improve endocrine, pregnancy rate and significant clinical efficacy worthy of promotion.

Keywords: polycystic ovary syndrome; infertility; endocrine; metformin; clomiphene

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性常见的一种妇科内分泌代谢异常疾病,在生育期女性中的发病率约占5%~15%左右^[1]。临床以卵巢多囊性改变,排卵功能紊乱或丧失,胰岛素抵抗以及高雄性激素血症为主要特征,这一疾病通常呈现出进行性的发展趋势,容易引发女性功能障碍,是引起女性月经紊乱以及无排卵性不孕症的主要原因之一^[2-3]。PCOS的发病原因目前尚不明确,临床表现也呈现多种多样性,因此目前有关这一疾病的治疗方案主要是采用对症治疗,通过降低患者血浆胰岛素的水平,减轻患者高雄性激素的症状,改善其内分泌的代谢,最终达到治疗的目的^[4]。

二甲双胍是一种胰岛素受体增敏剂,能够通过调节增强周围组织对葡萄糖的摄入量,进而抑制肝糖原的产生,减少餐后胰岛素的分泌,改善胰岛素抵抗,预防代谢综合征的产生^[5]。克罗米芬作为一种诱导排卵药物,在结构上与雌激素相似,能够通过抑制雌激素对下丘脑的负反馈作用来增加循环中的卵泡雌激素与黄体生成素的水平,进而刺激卵泡的生长。本文通过采用二甲双胍联合克罗米芬对PCOS引起的不孕症患者进行治疗,取得了一定的临床疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月—2016年1月郑州市第二人民医院妇产科收治的PCOS合并不孕的患者60例作为研究对象,依据入院的编号,按随机数字表法将患者分为观察组与对照组,每组30例。观察组采用二甲双胍联合克罗米芬进行治疗,对照组采用克罗米芬进行治疗。

1.2 诊断标准 参照鹿特丹会议提出的诊断标准^[6]:(1)排卵稀发甚至无排卵:初潮2~3年内不能建立规律的月经周期,闭经(停经的周期超过3个以往的月经周期或者 ≥ 6 个月);(2)高雄激素血症或者出现其它相关临床表现;(3)超声检查提示多囊卵巢(一侧或双侧的卵巢中直径在2~9 mm的卵泡超过12个,或者卵巢的体积 ≥ 10 mL),以上条件符合2条且符合排除其他原因引起的高雄性激素血症(如:先天肾上腺皮质增生、分泌雄性激素的肿瘤以及柯兴综合征等)或其他引起排卵异常的疾病(如:卵巢早衰、甲状腺功能异常、高泌乳素血症等)即可做出诊断。

不孕症的诊断标准:已婚1年以上,在未采用

任何避孕措施的情况下,性生活正常却没有成功妊娠的患者。

1.3 纳入标准^[5] (1)鹿特丹会议提出的诊断标准;(2)年龄22~35岁,体质量40~70 kg,精神状态良好;(3)肝、肾功能正常的患者;(4)无其他妇科疾病及严重的全身性疾病;(5)3个月内未使用激素类、促排卵类以及对胰岛素代谢产生影响的药物;(6)符合不孕症的诊断,并且排除由于输卵管因素以及男方因素造成不孕的患者;(7)各项检查资料完整,患者签署知情同意书,能够遵医嘱理解并配合治疗。

1.4 排除标准 (1)不符合诊断标准的患者;(2)肝、肾功能异常的患者;(3)其他原因引起的高雄性激素血症(如:先天肾上腺皮质增生、分泌雄性激素的肿瘤以及柯兴综合征等)或其他引起排卵异常的疾病(如:卵巢早衰、甲状腺功能异常、高泌乳素血症等);(4)对试验药物存在着严重不良反应以及禁忌证的患者。

1.5 治疗方法与观察指标

1.5.1 治疗方法 对照组患者的第1个月经周期的第5天开始口服枸橼酸氯米芬胶囊(广州康和药业有限公司)50 mg·d⁻¹,连续服用5 d,连续服用3个月经周期,观察组患者服用盐酸二甲双胍缓释片(江苏天士力帝益药业有限公司)每次500 mg,3次/天,连续服用3个月经周期,第4个周期开始服用枸橼酸氯米芬胶囊,服用方式与对照组相同,在患者停药2~3 d后采用B超每天进行卵泡大小以及子宫内膜厚度的监测,当发现卵泡的直径 ≥ 19 mm时进行人绒毛膜促性腺激素(HCG,上海上药第一生化药业有限公司)注射6 000~8 000 U,与此同时指导患者进行同房。在治疗的过程中嘱咐患者进行适度饮食结构的调整并进行适当锻炼。

1.5.2 观察指标 观察比较两组患者治疗前后体质量、体质量指数(BMI)以及腰臀比(WHR);治疗前及治疗后第4个月经周期的第4天左右进行空腹采血,检测血清中的促卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、垂体泌乳素(PRL)、睾酮(T)、雌二醇(E2)、空腹胰岛素(FIN)、空腹血糖(FPG)以及胰岛素抵抗指数(HOME-IR)水平变化情况;治疗后排卵率、妊娠率、早孕流产率以及子宫内膜厚度。患者同房36 h后采用B超观察患者是否排卵,超声显示优势卵泡出现明显消失或者体积缩小,卵泡壁出

现塌陷就表明已排卵^[7]。并在治疗后对患者进行 3 个月左右的随访,观察患者是否妊娠(以是否超声监测到胎心搏动作为判断临床妊娠的标准)。

BMI = 体质量(kg)/身高(m²),患者 BMI > 25 kg·m⁻²为超重,患者 BMI > 28 kg·m⁻²为肥胖^[8]。WHR = 腰围(cm)/臀围(cm),女性理想的腰臀比范围在 0.67~0.8 之间^[8]。HOMA-IR = 空腹血糖×空腹胰岛素/22.5^[9]。

1.6 统计学方法 本研究选用 SPSS 17.0 统计软件进行数据的分析,各组数据的计量结果采用 $\bar{x} \pm s$ 来表示,计量资料之间的组间比较选用独立样本的 *t* 检验进行,组内比较采用配对样本的 *t* 检验,计数资料之间的组间比较选用 χ^2 检验进行。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般资料的比较 两组患者年龄、体质量、BMI、腰臀比、病程以及不孕年限等各项一般资料的比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),说明两组具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者治疗后体质量、BMI、腰臀比及子宫内膜厚度比较 两组患者治疗后体质量、BMI 及子宫内膜厚度与治疗前比较均有所下降,差异有统计

学意义(*P* < 0.05);WHR 与治疗前比较有所下降,但差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清中的 FSH、LH、PRL、T、E2、FIN、FPG 水平以及 HOMA-IR 的变化 与治疗前相比:观察组患者血清中 LH、PRL、T、E2、FIN、FPG 水平及 HOMA-IR 均显著改善,差异有统计学意义(*P* < 0.05);对照组患者血清中 LH、PRL、T、E2 水平显著改善,差异有统计学意义(*P* < 0.05),FIN、FPG 水平及 HOMA-IR 值差异无统计学意义(*P* > 0.05);两组患者 FSH 水平与治疗前比较均差异无计学意义(*P* > 0.05);治疗后与对照组相比,观察组患者 LH、PRL、T、FIN 水平显著降低、E2 水平显著升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

2.4 两组患者治疗后妊娠率、排卵率及早孕流产率比较 治疗后观察组患者妊娠率、排卵率均显著优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);两组患者早孕流产率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 4。

2.5 两组不良反应比较 两组患者在治疗过程中均未出现显著不良反应。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	体质量/kg	BMI/kg·m ⁻²	WHR	病程/年	不孕年限/年
对照组	30	28.83 ± 1.95	66.44 ± 11.51	26.95 ± 4.07	0.88 ± 0.07	4.33 ± 0.23	2.95 ± 0.27
观察组	30	29.03 ± 2.27	64.15 ± 11.16	27.32 ± 3.78	0.91 ± 0.08	4.16 ± 0.57	2.82 ± 0.29
<i>t</i> 值		0.372	0.779	0.373	1.551	1.522	1.804
<i>P</i> 值		0.715	0.442	0.722	0.128	0.136	0.079

表 2 两组患者治疗前后体质量、BMI、腰臀比及子宫内膜厚度比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	体质量/kg	BMI/kg·m ⁻²	WHR	子宫内膜厚度/mm
对照组	30				
治疗前		66.44 ± 11.51	26.95 ± 4.07	0.88 ± 0.07	11.37 ± 0.16
治疗后		59.02 ± 9.23	23.35 ± 3.74	0.83 ± 0.09	8.37 ± 0.75
<i>t</i> 值		2.761	3.571	1.923	21.434
<i>P</i> 值		0.012	0.000	0.064	0.000
观察组	30				
治疗前		64.15 ± 11.16	27.32 ± 3.78	0.91 ± 0.08	12.25 ± 0.15
治疗后		58.31 ± 7.97	24.24 ± 4.13	0.89 ± 0.07	9.79 ± 0.41
<i>t</i> 值		2.332	3.013	1.034	30.855
<i>P</i> 值		0.021	0.002	0.312	0.000

表3 两组患者治疗前后血清中的FSH、LH、PRL、T、E2、FIN、FPG以及HOMA-IR水平的变化/ $\bar{x} \pm s$

指标	观察组(<i>n</i> = 30)		对照组(<i>n</i> = 30)		观察组治疗前后比较		对照组治疗前后比较		与对照组治疗后比较	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
FSH/IU · L ⁻¹	5.18 ± 1.68	5.23 ± 1.57	5.59 ± 1.43	5.41 ± 1.89	0.120	0.912	0.422	0.683	0.401	0.688
LH/IU · L ⁻¹	15.36 ± 1.29	6.36 ± 2.34	16.68 ± 0.39	8.98 ± 0.27	18.453	0.000	88.912	0.000	6.093	0.000
PRL/μg · L ⁻¹	20.43 ± 3.39	16.41 ± 2.15	20.33 ± 3.13	18.55 ± 2.17	5.492	0.000	2.563	0.011	3.841	0.000
T/nmol · L ⁻¹	3.83 ± 0.61	1.97 ± 0.70	3.94 ± 0.54	2.88 ± 0.63	10.974	0.000	6.992	0.00	5.292	0.000
E2/ng · L ⁻¹	60.23 ± 4.12	69.99 ± 4.76	58.34 ± 4.77	62.72 ± 5.16	8.487	0.000	3.410	0.00	5.673	0.000
FIN/IU · mL ⁻¹	19.64 ± 9.33	13.88 ± 6.31	18.74 ± 2.65	17.51 ± 7.23	2.802	0.010	0.867	0.39	2.073	0.043
FPG/mmol · L ⁻¹	5.83 ± 1.21	4.71 ± 0.77	5.40 ± 0.66	5.06 ± 0.81	4.281	0.000	1.792	0.082	1.720	0.091
HOMA-IR	3.69 ± 2.17	2.57 ± 1.44	3.55 ± 2.69	3.19 ± 1.25	2.361	0.021	0.672	0.508	1.782	0.083

表4 两组患者治疗后妊娠率、排卵率以及早孕流产率比较/例(%)

组别	例数	妊娠率	排卵率	早孕流产率
对照组	30	6(20.0)	16(53.3)	2(6.7)
观察组	30	14(46.7)	24(80)	0
χ ² 值		4.800	4.800	2.069
<i>P</i> 值		0.028	0.028	0.150

3 讨论

PCOS 是目前妇科较为常见的一种内分泌代谢性疾病,其具体的发病机制尚不明确,发病过程涉及到了众多因素,如环境、遗传、免疫、神经以及内分泌代谢等^[10-11]。该病的产生多是由于生殖内分泌紊乱所致,临床多表现为闭经、肥胖、多毛、痤疮以及排卵障碍等高雄性激素症状,并且常常伴有代谢异常如胰岛素抵抗及高胰岛素血症等^[12-13]。目前认为这一疾病的产生可能是由于内分泌功能的紊乱以及丘脑下部的垂体平衡失调所造成的,在精神或药物的作用下或是某些疾病的影响下,丘脑下部所分泌的促性腺激素在释放激素的过程中失去了周期性,导致垂体分泌的促性腺激素比例失调,卵泡虽然在发育但却不成熟、不排卵,最终形成了囊状的卵泡^[14]。由于卵巢没有定期排卵,因此无法分泌孕激素,只能分泌出雌激素与雄激素,这就成为了导致 PCOS 合并不孕症的重要原因,PCOS 不仅影响到患者的生殖功能,同时也会引起相关的代谢疾病,甚至会影响到患者的远期健康,患者容易出现糖尿病、高血压、冠心病以及子宫内膜癌等疾病^[15]。这些疾病严重影响到了患者的健康,因此一旦发现就需要进行及时有效的治疗。

目前由于对 PCOS 的发病原因尚无有效定论,因此在治疗方面,所采用的治疗方式主要集中在减少或者抑制雄性激素的产生,例如腹腔镜卵巢打孔、芳香酶抑制剂、口服抗雄性激素药物、避孕药等等。近年来相关研究表明胰岛素抵抗以及胰岛素

血症是导致 PCOS 患者生殖功能以及糖代谢异常产生的病理学基础,而胰岛素抵抗的产生与高雄性激素血症密切相关^[14]。血清 LH、PRL、T 偏高是 PCOS 内分泌异常的表现,高胰岛素会导致 LH-卵泡膜细胞分泌激素的作用增强,抑制肝脏合成性激素结合蛋白,促使游离的 T 水平增加,高水平的 LH 则会刺激卵巢中的卵泡膜细胞合成过多的雄性激素,FSH 的分泌相对不足,卵泡颗粒细胞的芳香化作用减弱,也导致雄性激素的分泌过多,卵泡成熟出现障碍^[16]。雄性激素的持续升高亦导致游离的 T 含量增加,有研究表明 PCOS 患者血清中的总睾酮含量是正常人群的 1.5 ~ 1.7 倍^[17]。睾酮含量的增加促进脂肪细胞的生长,同时还能够抑制 α-肾上腺能受体,进而抑制脂肪分解,最终导致脂肪堆积,过度的脂肪堆积又会导致脂质代谢的异常,促使胰岛素的敏感度下降,因此 PCOS 患者多伴有肥胖,其中多数为中心性肥胖,且肥胖患者与非肥胖患者比较更加容易加重 PCOS 的胰岛素抵抗程度。本次研究结果显示经过药物的治疗、锻炼以及饮食控制,两组患者的体质量及 BMI 均有所改善,这在一定程度上有利于改善胰岛素抵抗程度,达到治疗的目的。

关于 PCOS 的治疗方案主要是改善胰岛素的抵抗、纠正治疗高雄性激素血症,促进卵巢功能的恢复,实现患者有效排卵。克罗米芬作为一种常用的 PCOS 促排卵药物,能够通过对下丘脑雌激素受体的作用来阻断中枢神经对外周的雌激素产生的调节反馈,进而促进外周雌激素的释放,引起宫颈黏液变厚,达到促进排卵的作用,但是其在促排卵的过程中会导致妊娠率较低^[18],对于胰岛素抵抗的患者,也容易产生排卵障碍,本次研究结果显示观察组患者治疗后 LH、PRL、T、E2 水平以及妊娠率、排卵率、子宫内膜厚度均显著优于单纯使用克罗米芬的对照组(*P* < 0.05),这一结果说明二甲双胍与克罗米芬联合使用不仅能够有效改善单纯使用克罗米芬所造成的妊娠率相对较低的问题,增强了克罗

米芬的促排卵作用,提高了妊娠率,降低了 LH、PRL、T、FIN 水平,增加了 E2 水平,促进了激素的分泌,对生殖内分泌作用也较为明显;二甲双胍作为一种双胍类的降糖药,不仅能够有效地改善糖代谢降低体质量,降低血 LH 及游离 T 水平,破坏并纠正多囊卵巢状态下的高雄性激素血症,还能够增加胰岛素的敏感性,纠正胰岛素抵抗,最终是雄性激素水平下降达到治疗的目的^[19-20]。二甲双胍还能有效改善患者的宫颈评分、排卵情况以及妊娠率^[21]。本次研究结果显示观察组患者治疗后的排卵率、妊娠率以及子宫内膜厚度均显著优于对照组($P < 0.05$),且 FIN、FPG 水平及 HOMA-IR 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),这一结果进一步说明联合用药能够有效改善胰岛素抵抗,改善患者的临床症状。本研究结果显示:治疗后观察组患者 T 和 LH 等性激素水平以及 FINS 均显著低于对照组($P < 0.05$),这一研究结果与既往的研究报道基本一致^[22],这一结果表明两药联用较单独使用克罗米芬能够更加有效降低 PCOS 并不孕患者的性激素和血糖水平,原因可能在于患者体内存在着胰岛素,单独使用克罗米芬治疗虽然可提高患者的排卵率,但妊娠率却较低下^[22-23]。在治疗的过程中加入双胍类降糖药二甲双胍,可以抑制小肠内细胞葡萄糖的吸收率,提高外周组织中胰岛素受体的酪氨酸激酶活性,降低患者的胰岛素水平。患者血清中的 FSH、T 及 LH 水平都会随胰岛素水平的降低而下降,改善下丘脑-垂体-卵巢轴,促进患者促排卵反应,最终达到排卵受精妊娠的目的。

综上所述,二甲双胍联合克罗米芬用于治疗 PCOS 合并的不孕症能够有效调节患者的内分泌水平,改善胰岛素抵抗,弥补了单纯使用克罗米芬所存在的不足之处,有效地改善了患者的排卵率,提高了妊娠率,值得临床进行推广。

参考文献

- [1] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:8.
- [2] 王卉. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的疗效[J]. 中国医药指南,2016,14(11):55.
- [3] 张建伟,何泓. 多囊卵巢综合征导致不孕的危险因素及治疗方案探讨[J]. 海南医学,2014,25(12):1750-1753.
- [4] 苏丹,张晋峰,侯丽辉,等. 多囊卵巢综合征治疗研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(2):286-288.
- [5] 梁逊莹,黄武炎,许慧芳,等. 达英-35 与二甲双胍联合治疗对多囊卵巢综合征患者内分泌系统的影响及其效果分析[J]. 中国医药导报,2014,11(9):104-106.
- [6] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2004,81(1):19-25.
- [7] 毓星,吴乃森. 计划生育超声诊断学[M]. 2 版. 北京:科学技术文献出版社,2005:207-208.
- [8] 李杨,刘春田,谢韵,等. 腰臀比与血管弹性及体脂肪率的相关性分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(6):851-853.
- [9] INVESTIGATORS OT, GILBERT RE, MANN JF, et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial [J]. Diabetologia, 2014, 57(7):1325-1331.
- [10] 田玄玄,阮祥燕,王娟,等. 437 例多囊卵巢综合征相关因素调查分析[J]. 首都医科大学学报,2014,35(4):414-418.
- [11] LEWANDOWSKI KC, LEWIŃSKI A, DĄBROWSKA K, et al. Familial partial lipodystrophy as differential diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Endokrynol Pol, 2015, 66(6):550-554.
- [12] 许良智,单丹. 多囊卵巢综合征:一种代谢障碍性全身性疾病在卵巢的表现[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2011, 7(5):407-411.
- [13] MARCH WA, MOORE VM, WILLSON KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2):544-551.
- [14] 杜鹏. 论 92 例多囊卵巢综合征患者内分泌变化和临床治疗分析[J]. 中外医疗,2014,33(5):41-42.
- [15] 冉爱冬. 炔雌醇环丙孕酮片、二甲双胍缓释片联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(22):3443-3445.
- [16] 母义明,刘敏. 胰岛素抵抗和多囊卵巢综合征[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(3):185-188.
- [17] HUANG A, BRENNAN K, AZZIZ R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria[J]. Fertil Steril, 2010, 93(6):1938-1941.
- [18] GHASEMI M, ASHRAF H, KOUSHYAR H, et al. The cycle characteristics of clomiphene with clomiphene and menotropins in polycystic ovary syndrome and non polycystic ovary syndrome infertile patients[J]. Minerva Ginecol, 2013, 65(3):311-317.
- [19] DIAMANTI-KANDARAKIS E, CHRISTAKOU CD, KANDARAKI E, et al. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(2):193-212.
- [20] VIOLLET B, GUIGAS B, SANZ GARCIA N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview [J]. Clin Sci, 2012, 122(6):253-270.
- [21] FRUZZETTI F, PERINI D, LAZZARINI V, et al. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 mug ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2010, 94(5):1793-1798.
- [22] 王艳改. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的效果分析[J]. 中国社区医师, 2014, 30(21):78-79.
- [23] 刘奎泉. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床疗效观察[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(27):96-97.

(收稿日期:2017-03-30,修回日期:2017-07-12)