

不同剂量二甲双胍对超重和肥胖多囊卵巢综合征患者体质指数和外周血炎症反应指标水平的影响

仲晓荣,王秀美,刘娅,陆月梅*

南通大学附属海安医院 妇产科,江苏 南通 226600

【摘要】目的 观察不同剂量二甲双胍对超重和肥胖多囊卵巢综合征(PCOS)患者体质指数(BMI)和外周血炎症反应指标水平的影响。**方法** 选择2017年9月1日至2020年2月29日期间就诊于南通大学附属海安医院妇产科的超重和肥胖的PCOS患者,共127例。在首次接受治疗的6个月内接受日剂量1500 mg二甲双胍治疗,每日3次,治疗结束后对稳态模型评价(HOMA)指数进行评估,HOMA指数 ≥ 2.5 的患者纳入高剂量组,接受日剂量2500 mg(早500 mg,中午和晚间各1000 mg)二甲双胍持续6个月治疗,常规剂量组则继续给予1500 mg日剂量二甲双胍。观察两组患者激素水平、空腹胰岛素和空腹血糖水平、HOMA指数、BMI、胆固醇以及外周血炎症反应指标水平。**结果** 在超重($25 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$)的PCOS患者中,常规剂量二甲双胍可显著改善胰岛素抵抗状态、BMI、外周血炎症指标、胆固醇水平及高雄激素血症,而对于肥胖($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$)患者则需要服用高剂量二甲双胍;PCOS患者外周血炎症反应指标水平与BMI有显著相关性($P < 0.05$)。**结论** 常规剂量二甲双胍可显著降低超重PCOS患者的BMI及外周血炎症反应指标水平,肥胖患者可能需要服用高剂量二甲双胍。

【关键词】 多囊卵巢综合征;二甲双胍;体质指数;炎症反应

【中图分类号】 R984;R711.75

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)05-0021-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.005

Effect of different doses of Metformin on body mass index and peripheral blood inflammatory response in patients with overweight or obese polycystic ovary syndrome

ZHONG Xiao-rong, WANG Xiu-mei, LIU Ya, LU Yue-mei*

Department of Obstetrics and Gynecology, Haian Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Nantong 226600, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of different doses of Metformin on body mass index (BMI) and peripheral blood inflammatory response in patients with overweight or obese polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** We enrolled 127 patients with overweight or obese PCOS from September 1, 2017 to February 29, 2020. All patients received Metformin 1500 mg per day (3 times/day) within 6 months of the initial treatment, and the homeostasis model assessment (HOMA) index was performed after the end of the treatment. Patients with a HOMA index ≥ 2.5 increased daily dose of Metformin to 2500 mg in the following 6 months (high-dose group), and the remaining patients continued to receiving standard-dose Metformin (1500 mg/day). The hormone levels, fasting insulin and fasting blood glucose levels, HOMA index, BMI, cholesterol levels, and peripheral blood inflammation indicators were compared between the two groups. **Results** In PCOS patients with $25 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$, Metformin (1500 mg/d) could significantly improve insulin resistance, BMI, peripheral blood inflammatory indicators, cholesterol levels, and hyperandrogenemia, while high-dose Metformin (2500 mg/d) may be required in obese patients ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). The level of peripheral blood inflammatory response was significantly correlated with BMI ($P < 0.05$) in patients with PCOS. **Conclusion** Standard-dose Metformin can significantly reduce BMI and peripheral blood inflam-

基金项目:南通大学临床医学专项基金项目(2019LY019)

*通信作者:陆月梅,硕士研究生,副主任医师,研究方向:妇科内分泌以及肿瘤治疗。E-mail:ZYW861216@163.com

matory response levels in overweight PCOS patients, while obese patients may require high-dose Metformin.

【Key words】 polycystic ovary syndrome; Metformin; body mass index; inflammatory reaction

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女中最常见的内分泌疾病,影响10%~15%的育龄妇女^[1-2],临床表现为少或无排卵、高雄激素血症及超声检查发现的多囊卵巢,常伴有生殖和代谢障碍,如不孕、高胰岛素血症、糖耐量异常、血脂水平异常和肥胖^[3-4]。无论是肥胖和非肥胖PCOS患者都存在胰岛素抵抗^[5]。胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症可通过多种机制导致高雄激素血症。高胰岛素血症通过直接作用于膜细胞和间接抑制颗粒细胞的卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)作用来刺激卵巢雄激素的产生^[6]。胰岛素通过抑制性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)的合成影响高雄激素血症,导致睾酮的可获得性增加^[7]。

PCOS患者通常通过药物干预以及调整生活方式改善胰岛素敏感性,以改善高雄激素血症、恢复排卵、提高妊娠率。二甲双胍是PCOS患者中研究最广泛的胰岛素增敏药物,其治疗通常与显著降低各种雄激素的血浆浓度有关^[8]。此外,二甲双胍治疗超重和肥胖的PCOS患者(胰岛素敏感和胰岛素抵抗)与体重减轻有关,同时可显著减少内脏和皮下脂肪组织从而可抑制体内的炎症状态^[9]。

目前,许多研究证实了二甲双胍在PCOS患者中降低胰岛素抵抗的效果及其益处,但对于这些患者使用二甲双胍的最佳剂量还未达成共识。本研究旨在探讨不同剂量的二甲双胍对超重和肥胖PCOS患者体质指数(body mass index, BMI)和外周血炎症反应指标的影响。

1 资料和方法

1.1 资料

选择2017年9月1日至2020年2月29日期间南通大学附属海安医院门诊及住院初诊超重和肥胖PCOS患者127例。

纳入标准:21岁至40岁之间;符合PCOS的诊断标准;稳态模型评价(homeostasis model assessment,

HOMA)指数[空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/405]>2.5;BMI>25 kg/m²;所有患者均无并发症发生且在过去6个月内未服用任何干扰性激素、血糖和胰岛素水平的药物。闭经患者服用黄体酮胶囊(150 mg,每日2次,连用8 d)诱导月经。排除标准:怀孕、哺乳、其他高雄激素血症(库欣综合征、晚发性先天性肾上腺增生和雄激素分泌肿瘤)、已知糖尿病、遗传性和获得性血液病、甲状腺功能障碍、发热(体温高于38℃)以及近2周病毒和细菌性疾病病史。本研究已通过该院伦理委员会批准(审批号:HKL201938),所有患者均签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均接受二甲双胍治疗,每日口服3次,每次500 mg,治疗6个月。为减少二甲双胍的不良反应,如腹部不适和腹泻,其剂量逐渐增加:最初给予所需剂量的三分之一,7 d后增加到三分之二,14 d后全量给予。在研究期间,要求所有参与研究的患者改变生活方式,包括饮食调整和中等强度的体育锻炼,每周3次,每次30~40 min,通过研究人员的随访进行监测。

在这一阶段结束时,对患者的HOMA指数进行评估,并根据评估结果(HOMA指数是否<2.5)将患者分为两组:常规剂量组(HOMA指数<2.5)和高剂量组(HOMA指数≥2.5)。对于高剂量组,将二甲双胍剂量增加到每日2500 mg(早500 mg,中午和晚间各1000 mg),持续6个月;常规剂量组继续给予二甲双胍1500 mg日剂量。

1.2.2 观察指标 收集两组患者2个阶段治疗后的腰围和BMI、卵泡期(月经周期的第3至第5天)激素水平、空腹胰岛素、空腹血糖和总胆固醇以及炎症反应指标[C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞(white blood cell, WBC)]水平。

1.3 统计学方法

使用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差表示,并采用 t 检验进行统计分析;计数资料采用率或百分比表示,并使用 χ^2 检验;为确定临床观察的变量对CRP和WBC结果的影响,进行逐

步线性回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

127例PCOS患者中16例在研究第1阶段退出,12例患者怀孕、4例患者患有甲状腺疾病。在治疗的第1阶段结束时,除血糖水平 $[(90.22\pm1.54)\text{mmol/L}]$ 比 $[(84.37\pm2.51)\text{mmol/L}]$, $P=0.043$ 外,HOMA指数、SHBG、FSH及炎症反应指标等均有改善,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 治疗前及第1阶段治疗后的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

指标	治疗前 ($n=127$)	第1阶段治疗后 ($n=111$)	P 值
年龄(岁)	24.11 ± 2.13	23.96 ± 2.01	0.721
HOMA指数	3.13 ± 0.24	2.88 ± 0.37	0.062
BMI(kg/m^2)	31.09 ± 1.43	28.14 ± 2.35	0.058
血糖(mmol/L)	90.22 ± 1.54	84.37 ± 2.51	0.043
胰岛素(mU/L)	14.37 ± 1.67	12.82 ± 2.41	0.059
总胆固醇(mmol/L)	219.42 ± 11.15	201.32 ± 15.01	0.138
睾酮(nmol/L)	0.61 ± 0.11	0.56 ± 0.08	0.078
SHBG(nmol/L)	40.11 ± 1.53	39.97 ± 2.27	0.427
FSH(mU/L)	6.08 ± 1.04	6.52 ± 1.54	0.058
LH(mU/L)	7.18 ± 1.93	6.76 ± 1.98	0.056
腰围(cm)	86.22 ± 2.57	84.35 ± 3.02	0.143
白细胞计数($10^9/\text{L}$)	7.46 ± 2.27	6.92 ± 2.07	0.072
C反应蛋白(mg/L)	27.92 ± 2.34	24.11 ± 2.17	0.062

注:HOMA表示稳态模型评价;BMI表示体重指数;SHBG表示性激素结合球蛋白;FSH表示卵泡刺激素;LH表示促黄体生成素

2.2 两组患者治疗前后各项指标比较

第1阶段结束时,常规剂量组的相关临床指标均较治疗前有显著改善($P<0.05$);而在高剂量组则除FSH $[(5.98\pm0.93)\text{mU/L}]$ 比 $[(6.14\pm1.08)\text{mU/L}]$, $P=0.049$ 外,其他指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。在治疗第2阶段结束时,两组患者各个临床指标均得到显著改善,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$),HOMA指数恢复正常。且高剂量组在这一阶段内月经次数显著增加 $[(4.76\pm0.51)\text{次}]$ 比 $[(6.91\pm0.33)]$, $P<0.001$ 。见表2和表3。

2.3 多元线性回归分析

多元线性逐步回归分析显示,CRP水平与BMI($\beta=0.361$, $P<0.001$)和胰岛素水平($\beta=0.294$, $P<0.001$)

呈正相关,见表4。WBC与SHGB水平呈负相关($\beta=-0.293$, $P<0.001$),与睾酮水平($\beta=0.175$, $P=0.027$)和BMI($\beta=0.162$, $P=0.039$)呈正相关。见表5。

2.4 两组不良反应发生情况比较

在第2阶段,常规剂量组患者中有2例因无法忍受二甲双胍导致的腹泻而退出研究,高剂量组有5例出现恶心、呕吐,4例出现腹泻而退出研究。研究中未出现二甲双胍其他不良反应,高剂量组不良反应发生率与常规剂量组相比显著增高($P<0.001$)。

3 讨论

胰岛素增敏剂的使用,特别是二甲双胍已广泛用于有胰岛素抵抗的PCOS治疗。然而,在选择最佳剂量方面仍然未达成共识。本研究结果表明,对于BMI超重($25\text{ kg/m}^2<\text{BMI}\leq 30\text{ kg/m}^2$)PCOS患者,常规剂量二甲双胍治疗反应良好。对于HOMA指数未正常的BMI $>30\text{ kg/m}^2$ 患者,增加二甲双胍剂量可显著改善临床症状和相关临床指标。

二甲双胍的剂量应该根据患者的BMI进行调整,以便在临床、代谢、激素反应以及炎症反应指标方面取得显著的效果。对于BMI $>25\text{ kg/m}^2$ 的人群,采用2500 mg/d二甲双胍治疗可以较快、有效地改善胰岛素抵抗状态,而1500 mg/d的二甲双胍持续治疗一段时间也能获得改善胰岛素抵抗的疗效。二甲双胍剂量增加不会引起低血糖^[10],但最令人担忧的不良作用之一是代谢性酸中毒,但在肾功能正常的患者中很少见^[11]。二甲双胍的轻微不良反应,如恶心和腹泻,可通过每周逐步增加起始剂量来限制。本研究中有11例患者因不能耐受消化道反应而退出研究,其中高剂量组患者比例显著高于常规剂量组,表明二甲双胍的剂量增加会增加消化道的不良反应,如腹泻、呕吐等。

脂肪组织在维持代谢稳态方面起着重要作用,脂肪组织扩张可增强胰岛素抵抗并诱导炎症状态。这些情况与慢性炎症反应有关,其特征是细胞因子的异常产生和炎症信号通路的激活^[12]。大量研究表明,炎症反应指标、胰岛素抵抗、BMI与内脏脂肪呈正相关^[13]。然而,炎症反应指标是由于PCOS本身所致,还是由于胰岛素抵抗和肥胖所致仍然不确定。本研究表明,二甲双胍可显著地降低超重PCOS患者的炎

表2 常规剂量组治疗前后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	第1阶段治疗后	第2阶段治疗后	P值*	P值 [△]
HOMA指数	2.94±0.08	2.19±0.17	2.13±0.15	0.024	<0.001
BMI(kg/m ²)	29.14±1.27	26.32±1.09	24.41±1.12	0.041	0.017
血糖 (mmol/L)	88.31±1.47	79.23±1.63	71.35±1.79	<0.001	<0.001
胰岛素 (mU/L)	14.01±1.52	11.13±0.69	11.32±0.76	<0.001	<0.001
总胆固醇 (mmol/L)	196.90±14.21	175.13±11.32	173.92±10.92	0.009	<0.001
睾酮 (nmol/L)	0.58±0.13	0.42±0.06	0.43±0.14	0.031	0.042
SHBG (nmol/L)	39.87±2.24	45.36±1.22	44.91±1.17	<0.001	<0.001
FSH (mU/L)	6.27±1.11	6.92±1.71	6.72±1.54	0.027	0.021
LH(mU/L)	6.91±1.93	5.64±1.68	5.51±1.11	0.026	0.019
腰围(cm)	82.85±2.23	79.19±1.54	76.49±2.89	0.004	<0.001
白细胞计数(10 ⁹ /L)	7.13±1.67	5.67±1.73	5.23±2.01	<0.001	<0.001
C反应蛋白(mg/L)	23.10±1.36	12.42±1.51	8.59±1.41	<0.001	<0.001
6个月内的月经次数	—	7.12±0.27	7.02±0.27	—	—

注: *第1阶段治疗后与治疗前比较; [△]第2阶段治疗后与治疗前比较; HOMA表示稳态模型评价; BMI表示体质指数; SHBG表示性激素结合球蛋白; FSH表示卵泡刺激素; LH表示促黄体生成素; —表示无数据

表3 高剂量组治疗前后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	第1阶段治疗后	第2阶段治疗后	P值*	P值 [△]
HOMA指数	3.32±0.11	3.03±0.17	2.37±0.16	0.071	<0.001
BMI(kg/m ²)	32.12±1.02	30.91±0.81	28.62±1.22	0.068	0.037
血糖 (mmol/L)	92.36±1.23	89.93±1.68	81.40±0.93	0.077	<0.001
胰岛素 (mU/L)	14.97±1.24	13.64±0.91	11.93±0.74	0.063	<0.001
总胆固醇 ((mmol/L)	220.1±13.37	213.42±12.46	189.20±11.39	0.242	<0.001
睾酮(nmol/L)	0.62±0.11	0.59±0.08	0.46±0.16	0.078	<0.001
SHBG (nmol/L)	40.79±1.12	41.13±1.08	47.02±1.28	0.084	<0.001
FSH (mU/L)	5.98±0.93	6.14±1.08	7.12±1.88	0.049	<0.001
LH(mU/L)	7.21±2.01	6.84±1.82	6.07±1.68	0.065	0.046
腰围(cm)	88.37±1.83	86.36±1.69	83.31±1.76	0.073	0.032
白细胞计数(10 ⁹ /L)	7.97±2.32	7.36±1.82	6.13±1.47	0.085	0.023
C反应蛋白(mg/L)	29.2±2.15	26.17±2.69	14.70±1.62	0.091	<0.001
6个月内的月经次数	—	4.76±0.51	6.91±0.33	—	—

注: *第1阶段治疗后与治疗前比较; [△]第2阶段治疗后与治疗前比较; HOMA表示稳态模型评价; BMI表示体质指数; SHBG表示性激素结合球蛋白; FSH,表示卵泡刺激素; LH表示促黄体生成素; —表示无数据

表4 影响C反应蛋白水平的相关因素多元线性回归分析

变量	B值	标准误	β值	t值	P值
常量	-2.413	1.509	—	-0.397	<0.001
BMI	0.317	0.062	0.361	3.764	<0.001
胰岛素	0.026	0.011	0.294	3.015	<0.001

注: BMI表示体质指数; —表示无数据

表5 影响白细胞计数的相关因素多元线性回归分析

变量	B值	标准误	β值	t值	P值
常量	4.982	0.858	—	5.762	<0.001
SHGB	-0.037	0.007	-0.293	-3.627	<0.001
睾酮	1.731	0.681	0.175	2.318	0.027
BMI	0.074	0.032	0.162	1.993	0.039

注: SHGB表示性激素结合球蛋白; BMI表示体质指数; —表示无数据

性反应指标水平,其潜在发生机制还需要进一步研究确定。

二甲双胍的有效性不仅体现在降低胰岛素抵抗和由此产生的对生殖功能的有益影响上,而且对健康也有长期的有益效果^[14]。大量研究使用更大剂量的二甲双胍,在减轻体质量方面取得了更大的成功^[15]。二甲双胍可导致体质量和肝脏葡萄糖产量的减少,这是由于其厌食效应及与磷酸腺苷(adenosine monophosphate,AMP)激活的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase,AMPK)的相互作用^[9,16]。AMPK调节细胞内代谢系统,包括葡萄糖摄取、脂肪酸的 β -氧化。AMPK可能导致细胞合成的营养物质发生分解,因此可能与二甲双胍的作用有关^[17]。在一组按体质量分层的PCOS患者中,评估二甲双胍剂量对体质量影响的研究中发现,在肥胖组二甲双胍治疗后的体质量减轻与其剂量有相关性。在治疗结束时,与服用1500 mg二甲双胍组相比,服用2550 mg组的体质量减轻程度更高^[18]。这与本研究的结果一致。

关于二甲双胍作为一种剂量依赖的治疗方法,目前还未达成一致意见。据报道,无论剂量如何,PCOS患者都可以从二甲双胍治疗中受益^[19]。研究发现,二甲双胍可显著改善BMI较高的PCOS患者空腹血糖、胰岛素和雄激素过多症并显著降低炎性反应指标;使用1500 mg二甲双胍治疗对非肥胖患者的胰岛素、FAH和LH水平的改善更为有效,在肥胖患者中,这种治疗仅引起相关指标数值的降低,差异并没有统计学意义^[20],可以通过增加二甲双胍的使用剂量,达到改善临床症状和相关指标的目的,但增加二甲双胍剂量会导致消化道的不良反应增加。雄激素指标的改善不仅是由于二甲双胍介导的胰岛素抵抗降低所致,在卵泡膜细胞中,二甲双胍通过靶向 3β -羟类固醇激素同工酶2型(HSD3B2)和 17α -羟化酶/17.20裂解酶(CYP17A1)表现出对雄激素产生直接的剂量依赖性抑制作用^[21]。

本研究的患者样本完全由超重或肥胖的女性患者组成。用HOMA指数评估胰岛素抵抗指数(insulin resistance,IR)并不是确定IR的金标准,但是这种方法可以很容易地重复进行而不会给患者带来不适,而且在识别IR方面是可靠的。

对于超重PCOS患者可以使用日剂量1500 mg二甲双胍,可以使HOMA指数显著降低,并有效改善PCOS的相关激素水平,1500 mg日剂量二甲双胍发生恶心、呕吐的不良反应发生率约为4.25%。对于HOMA指数改善不明显者,可增加二甲双胍日使用剂量(2500 mg/d),可使HOMA指数和PCOS相关激素水平可得到显著改善,并降低PCOS患者体内炎性反应指标水平,但可显著增加消化道不良反应发生率,如腹泻、恶心、呕吐。本研究中并未发现高剂量二甲双胍导致其他的不良反应。

本研究有一定局限性。首先这项研究是一项单中心临床研究,纳入研究病例数偏少,可能会导致临床证据效力偏低;其次,在高剂量组患者中,只观察使用高剂量二甲双胍前后的相关临床指标的差异,未设计长期应用常规剂量(1500 mg/d)的PCOS患者作为对照,长期常规剂量使用二甲双胍的临床疗效是否与高剂量等效,有待进一步研究验证。

综上所述,在超重PCOS患者中,常规剂量二甲双胍可显著降低显著改善胰岛素抵抗状态以及BMI、外周血炎性指标、胆固醇水平以及高雄激素血症,对于肥胖PCOS患者,高剂量二甲双胍可显著提高治疗效率。对于PCOS患者来说,BMI与炎性反应指标水平有着显著的相关性。需要进一步的研究来更好地评估二甲双胍的剂量和PCOS患者BMI的最佳关系以及对其炎性反应的影响。

【参考文献】

- [1] Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2745-2749.
- [2] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5): 270-284.
- [3] Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(2): 247.
- [4] Zhao X, Zhong J, Mo Y, et al. Association of biochemical hyperandrogenism with type 2 diabetes and obesity in Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 108(2): 148-151.
- [5] Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis [J]. Endocr Rev, 1997, 18(6): 774-800.
- [6] Unger JW, Livings JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects [J]. Prog Neurobiol, 1991, 36(5): 343-362.
- [7] Poretsky L, Chandrasekhar YA, Bai C, et al. Insulin receptor

- mediates inhibitory effect of insulin, but not of insulin-like growth factor (IGF)-I, on IGF binding protein 1 (IGFBP-1) production in human granulosa cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(2): 493-496.
- [8] De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(5): 633-667.
- [9] Zhou J, Massey S, Story D, et al. Metformin: an old drug with new applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2863.
- [10] Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, et al. Metformin-clinical pharmacology in PCOS[J]. *J Med Life*, 2015, 8(2): 187-192.
- [11] Flory J, Lipska K. Metformin in 2019 [J]. *JAMA*, 2019, 321(19): 1926-1927.
- [12] Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy [J]. *J Steroid Biochem-Mol Biol*, 2018, 182: 27-36.
- [13] Papalou O, Livadas S, Karachalios A, et al. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia [J]. *Hormones (Athens)*, 2015, 14(1): 91-100.
- [14] Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2421-2429.
- [15] Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and Meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(1): 57-68.
- [16] Tsilchorozidou T, Batterham RL, Conway GS. Metformin increases fasting plasma peptide tyrosine tyrosine (PYY) in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(6): 936-942.
- [17] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1577-1585.
- [18] Harborne LR, Sattar N, Norman JE, et al. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4593-4598.
- [19] Fulghesu AM, Romualdi D, Di FC, et al. Is there a dose-response relationship of metformin treatment in patients with polycystic ovaries syndrome? Result from a multicentric study [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(10): 3057-3066.
- [20] Maciel GA, Soares Júnior JM, Alves da Motta EL, et al. Non-obese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(2): 355-360.
- [21] Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R. Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome [J]. *Reprod Biol*, 2019, 19(4): 309-315.

收稿日期: 2021-04-21 本文编辑: 任洁