“青春作伴”论性腺疾病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003139

二甲双胍、吡格列酮及其联合用药对缓解多囊卵巢综合征患者早期糖代谢异常的比较

刘其聪，刘　清，姚火娣，刘东方
（重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢科，重庆　400010）

【摘　要】**目的：**比较二甲双胍、吡格列酮、卡双平3种药物缓解多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）患者早期糖代谢异常的情况，探讨临床有效治疗PCOS患者早期糖代谢异常的方案。**方法：**选取2018年3月至2020年9月在重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢病科门诊就诊的150名根据鹿特丹标准诊断为PCOS且同时合并糖代谢异常的患者作为研究对象。按照治疗药物不同分为3组，其中二甲双胍组（A组）50例采用二甲双胍治疗（1 500 mg/d），吡格列酮组（B组）50例采用吡格列酮治疗（30 mg/d）；卡双平组（C组）50例采用卡双平治疗（二甲双胍1 000 mg/d，吡格列酮30 mg/d）。观察3组治疗前后3个月空腹及餐后2 h血糖水平、糖化血红蛋白（hemoglobin A1c，HbA1c）、胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment-insulin resistance，HOMA-IR）、空腹胰岛素水平，并比较3组临床治疗效果，特别是缓解早期糖代谢异常的情况。**结果：**吡格列酮组及卡双平组餐后2 h血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR治疗前后的改善率、糖代谢异常缓解率均明显高于二甲双胍组（$P<0.05$）。3组空腹血糖、HbA1c治疗前后的改善率均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**吡格列酮及卡双平较二甲双胍对PCOS患者代谢治疗效果更佳，能够有效降低血糖水平，改善胰岛素抵抗，从而帮助PCOS患者早期糖代谢异常得到缓解，为临床治疗提供理论依据，提高PCOS患者远期生活质量。

【关键词】多囊卵巢综合征；糖代谢缓解；二甲双胍；吡格列酮
【中图分类号】R588.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2022-04-20

Comparison of remission of metformin，pioglitazone and their combination on early abnormal glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome

Liu Qicong，Liu Qing，Yao Huodi，Liu Dongfang
（*Endocrinology and Metabolism Department，The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【**Abstract**】***Objective***：To compare the remission of early abnormal glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome（PCOS）treated with metformin，pioglitazone and their combination，and to explore the effective clinical treatment of early abnormal glucose metabolism in patients with PCOS. ***Methods***：A total of 150 patients diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria accompanied with abnormal glucose metabolism were enrolled from the Department of Endocrinology and Metabolism of The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from March 2018 to September 2020. According to different treatment drugs，they were equally randomized into three groups：group A（50 patients）treated with metformin（1 500 mg/d），group B（50 patients）treated with pioglitazone（30 mg/d）and group C（50 patients）treated with their combination（metformin 1 000 mg/d，pioglitazone 30 mg/d）. The levels of fasting and 2 h postprandial blood glucose，hemoglobin A1c（HbA1c），homeostasis model assessment-insulin resistance（HOMA-IR），and fasting insulin were observed in the three groups before and after the three-month treatment，and the clinical treatment effects，especially the remission of early abnormal glucose metabolism，were evaluated in the three groups. ***Results***：The improvement rate of 2 h postprandial blood glucose，fasting insulin and HOMA-IR after the treatment，the remission rate of abnormal glucose metabolism in group B and C were significantly higher than those in group A（$P<0.05$）. There were no significant differences in the improvement rate of the fasting blood glucose and HbA1c after

作者介绍：刘其聪，Email：624290026@qq.com，
研究方向：内分泌代谢性疾病的临床及基础研究。
通信作者：刘东方，Email：ldf023023@qq.com。
基金项目：重庆市科委重点资助项目（编号：CQYC2020020331）；重庆市科卫联合重点资助项目（编号：2022ZDXM004）。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.1121.044.html（2022-11-15）

the treatment among the three groups（P>0.05）. ***Conclusion***：Pioglitazone and their combination have a better therapeutic effect on the metabolism of PCOS patients，which can effectively reduce blood glucose and improve insulin resistance，helping to alleviate the early abnormal glucose metabolism of PCOS patients，providing a theoretical basis for clinical treatment and improving the long-term quality of life of PCOS patients.

【Key words】polycystic ovary syndrome；remission of glucose metabolism；metformin；pioglitazone

多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）是目前最常见的妇科生殖内分泌疾病之一。在育龄期女性中PCOS患者高达8%~13%[1]。其临床特征呈多态性，可表现为月经不规则、排卵障碍、胰岛素抵抗、高雄激素血症、糖代谢异常、肥胖、心理问题等[2-5]。根据2018年PCOS国际循证指南，生活方式干预是一线治疗。当饮食和运动不能达到预期目标时，应该引入药物疗法[2]。二甲双胍和吡格列酮作为胰岛素增敏剂，目前广泛用于糖尿病治疗，二者通过不同作用机制，改善胰岛素抵抗，其联合应用可以同时有效降低葡萄糖及胰岛素水平，加强胰岛素抵抗的改善效果，可谓一举两得[6]。近年于内分泌门诊就诊的女性不孕患者比例逐渐增高，其中大多为PCOS患者。一项系统回顾及多元回归分析指出，PCOS患者中糖耐量受损（impaired glucose tolerance，IGT）的患病率是正常人的5.2倍[3]。30%~40%的PCOS患者合并早期糖代谢异常[7]。根据临床经验，二甲双胍作为PCOS的一线药物治疗，对相关代谢指标改善疗效欠佳。虽然目前许多研究表明吡格列酮在改善胰岛素抵抗方面获益更多，但指南推荐级别及证据的确定性仍然较低[6]。此外，目前对于缓解PCOS患者早期糖代谢异常的相关研究较少，缺少对2种胰岛素增敏剂联用的疗效观察。因此，此次研究打算通过比较二甲双胍、吡格列酮、卡双平这3种药物治疗PCOS的临床疗效，从而为缓解PCOS患者早期糖代谢异常的临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年3月至2020年9月在重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢门诊就诊的、根据鹿特丹标准诊断为PCOS且同时合并糖代谢异常的患者作为研究对象。

纳入标准：①女性，年龄在18岁至绝经期；②根据2014年鹿特丹标准，诊断为PCOS的患者：第一，有稀发排卵和（或）无排卵；第二，有高雄激素血症的临床体征和（或）生化检验；第三，超声下表现为多囊卵巢，即一侧或双侧卵巢内直径2~9 mm的卵泡数≥12个和（或）卵巢体积≥10 mL。以上3点，若有2条以上符合，并且逐一排除其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病后，方能确诊为PCOS[8]；③根据75 g口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）标准结果，存在糖代谢异常（餐后2 h血糖≥7.8 mmol/L）；④患者具有良好的依从性。

排除标准：①患者有高泌乳素血症、甲状腺功能低下或亢进；②患有高血压或有心血管病史的患者；③患者有肝肾功能不全；④患者有严重精神疾病；⑤患者有恶性肿瘤的患者；⑥3个月内口服避孕药、糖皮质激素、减肥药物、糖尿病药物或其他类固醇药物的患者；⑦试验过程中发现妊娠或有备孕需求；⑧二甲双胍不良反应较大者；⑨试验前1个月内或正参加其他临床试验的患者；⑩研究人员认为其他原因不适合临床试验者。

最终150例患者入选此次研究，重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准该研究（科伦预审第〔2020〕505号）。患者了解治疗方案和药物的不良反应，获得每个患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 按治疗药物不同通过简单随机分组方法将患者分为3组，二甲双胍组50例，采用二甲双胍治疗（1 500 mg/d）；吡格列酮组50例，采用吡格列酮治疗（30 mg/d）；卡双平组50例，采用卡双平治疗（二甲双胍1 000 mg/d，吡格列酮30 mg/d），均推荐患者健康饮食和定期锻炼的生活方式，用药期间严格避孕。

1.2.2 治疗方法 二甲双胍组患者予以二甲双胍（盐酸二甲双胍缓释片，格华止，Bristol-Myers Squibb Company，批准文号为国药准字J20170152，进口药品注册标准为JX20140336，规格为0.5 g），1.5 g口服，1次/d，连续服药治疗3个月。吡格列酮组患者予以吡格列酮（盐酸吡格列酮胶囊，贝唐宁，四川绿叶制药股份有限公司，批准文号为国药准字H20050137，规格为30 mg）30 mg口服，1次/d，连续服药治疗3个月。卡双平组患者予以卡双平（吡格列酮二甲双胍片，卡双平，杭州

中美华东制药有限公司，批准文号为国药准字H20100180，规格为盐酸吡格列酮15 mg和盐酸二甲双胍500 mg）1片口服，2次/d，连续服药治疗3个月。

1.2.3 观察指标 ①身高、体质量、体质指数：所有参与者都穿着轻便的浅色衣服，不穿鞋子，使用带有视距仪的秤记录身高和体质量。通过体质量（kg）除以身高（m）的平方得到体质指数（body mass index，BMI）。②葡萄糖测定、胰岛素测定、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数：患者每次到门诊时，需禁食8 h后，收集受试者肘部静脉的外周血样本。治疗前与治疗后均需完善抽血检查。采用化学发光免疫分析法检测胰岛素水平，测定血清葡萄糖及胰岛素在2个时间点的水平（空腹、餐后2 h）。每次空腹采血后立即予以75 g葡萄糖一次性口服。采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白（hemoglobin A1c，HbA1c）水平。每个患者治疗前和治疗后的样本在相同的试验运行中进行分析。胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment-insulin resistance，HOMA-IR）的计算方法是空腹血糖（mmol/L）乘以空腹胰岛素（μU/mL）除以22.5。

1.2.4 临床疗效 本研究的临床疗效分为两部分。首先是糖代谢异常缓解率，由每组患者中缓解成功的人数除以每组总人数，乘以100%。缓解成功是指存在早期糖代谢异常PCOS患者，由糖耐量受损缓解为正常血糖，或由糖尿病缓解为糖耐量受损或正常血糖。其次是糖代谢相关指标改善率，由治疗前水平减去治疗后水平的差值除以治疗前水平，乘以100%。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS 22.0进行统计分析。通过Shapiro-Wilk检验或正态Q-Q图形方法判断，各组数据是否服从正态分布（$P>0.05$）。计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组内比较采用配对t检验。3组间比较采用方差分析法，如果有统计学意义，则选择SPSS中的两两比较作为事后检验。方差齐性采用单因素方差分析法，两两组间比较采用Tukey检验；方差不齐采用Welch方差分析法，两两组间比较采用Games-Howell检验。计数资料采用卡方检验（卡方检验要求样本含量应大于40且每个格子中的理论频数不应小于5）。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 3组患者治疗前年龄、身高、体质量、BMI基线资料比较

二甲双胍组50例，治疗前年龄（30.68±3.28）岁；身高（1.57±0.04）m，体质量（59.24±8.25）kg，BMI（24.15±3.24）kg/m^2。吡格列酮组50例，治疗前年龄（30.30±3.64）岁；身高（1.58±0.05）m，体质量（59.11±6.67）kg，BMI（23.75±2.57）kg/m^2。卡双平组50例，治疗前年龄（31.20±4.24）岁；身高（1.59±0.04）m，体质量（61.89±6.28）kg，BMI（24.50±2.33）kg/m^2。（表1）。3组患者年龄、体质量、BMI比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。3组患者身高比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）（表1）。

表1 3组患者治疗前年龄、身高、体质量、BMI基线资料比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	年龄/岁	身高/m	体质量/kg	BMI/(kg·m^{-2})
二甲双胍组	30.68±3.28	1.57±0.04	59.24±8.25	24.15±3.24
吡格列酮组	30.30±3.64	1.58±0.05	59.11±6.67	23.75±2.57
卡双平组	31.20±4.24	1.59±0.04	61.89±6.28	24.50±2.33
F值	0.730	3.850	2.430	0.930
P值	0.484	0.023	0.092	0.396

2.2 3组患者治疗前后糖代谢相关指标基线资料及组内比较

二甲双胍组50例，治疗前空腹血糖（5.23±0.45）mmol/L；餐后2 h血糖（8.85±1.11）mmol/L，HbA1c（5.3±0.3）%，空腹胰岛素（12.70±4.24）μU/mL；HOMA-IR为2.97±1.07。吡格列酮组50例，治疗前空腹血糖（5.27±0.40）mmol/L；餐后2 h血糖（8.76±0.98）mmol/L，HbA1c（5.3±0.2）%，空腹胰岛素（13.28±5.06）μU/mL；HOMA-IR为3.13±1.25。卡双平组50例，治疗前空腹血糖（5.23±0.37）mmol/L；餐后2 h血糖（9.09±0.94）mmol/L，HbA1c（5.4±0.3）%，空腹胰岛素（14.66±5.23）μU/mL；HOMA-IR为3.43±1.32。3组治疗前空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA1c、水平、空腹胰岛素、HOMA-IR水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性（表2）。二甲双胍组50例，治疗后空腹血糖（5.12±0.42）mmol/L；餐后2 h血糖（8.21±1.71）mmol/L，HbA1c（5.2±0.3）%，空腹胰岛素（11.44±4.75）μU/mL；HOMA-IR为2.62±1.17。吡格列酮组50例，治疗后空腹血糖（5.08±0.37）mmol/L；餐后2 h血糖（6.80±1.32）mmol/L，HbA1c（5.2±0.2）%，空腹胰岛素（10.28±4.28）μU/mL；HOMA-IR为2.34±1.04。卡双平组50例，治疗后空腹血糖（4.99±0.40）mmol/L；餐后2 h血糖（7.51±1.13）mmol/L，HbA1c（5.3±0.2）%，空腹胰岛素（10.08±4.62）μU/mL；HOMA-IR为2.26±1.12。3组治疗后餐后2 h血糖、HbA1c、HOMA-IR与治疗前比较，二甲双胍组、吡格列酮组及卡双平组均明显降低（$P<0.05$）。3组治疗后空腹血糖、空腹胰岛素与治疗前比较，吡格列酮组及卡双平组均明显降低（$P<0.05$）（表2）。

2.3 3组患者糖代谢相关指标治疗前后改善率比较

餐后2 h血糖治疗前后改善率方面，卡双平组和吡格列酮组与同期二甲双胍组比较，明显提高（$P<0.05$）。卡双平组较二甲双胍组改善更加显著，餐后2 h血糖治疗前后改善率增加9.87%（95%CI=2.76~16.99），差异具有统计学意义（P=0.004）。吡格列酮组较二甲双胍组改善更加显著，餐后2 h血糖治疗前后改善率增加15.42%（95%CI=8.30~22.53），差异具有统计学意义（$P<0.001$）。空腹胰岛素治疗前后改善率

方面，卡双平组和吡格列酮组与同期二甲双胍组比较，明显提高（P<0.05）。卡双平组较二甲双胍组改善更加显著，空腹胰岛素治疗前后改善率增加 20.24%（95%CI=4.01~36.47），差异具有统计学意义（P=0.010）。吡格列酮组较二甲双胍组改善更加显著，空腹胰岛素治疗前后改善率增加 15.37%（95%CI=1.83~28.90），差异具有统计学意义（P=0.022）。HOMA-IR 治疗前后改善率方面，卡双平组和吡格列酮组与同期二甲双胍组比较，明显提高（P<0.05）。卡双平组较二甲双胍组改善更加显著，空腹胰岛素治疗前后改善率增加 20.96%（95%CI=4.12~37.79），差异具有统计学意义（P=0.011）。吡格列酮组较二甲双胍组改善更加显著，空腹胰岛素治疗前后改善率增加 16.64%（95%CI=2.70~30.59），差异具有统计学意义（P=0.015）（表 3、图 1）。

2.4 3 组治疗效果（糖代谢异常缓解率）组间比较

3 组患者糖代谢异常缓解率差异有统计学意义（χ^2=10.97，P=0.004）。两两比较发现，二甲双胍组与吡格列酮组比较，差异有统计学意义（χ^2=9.89，P=0.002）；二甲双胍组与卡双平组比较，差异有统计学意义（χ^2=5.09，P=0.024）；吡格列酮组与卡双平组比较，差异无统计学意义（χ^2=0.88，P=0.349）。其中吡格列酮组较二甲双胍组缓解率更高；卡双平组较二甲双胍组缓解率更高；吡格列酮组与卡双平组之间，缓解率无明显差异（表 4、图 2）。

表 2 3 组患者治疗前后糖代谢相关指标基线资料及组内比较（$\bar{x} \pm s$）

组别		空腹血糖/（mmol·L^{-1}）	餐后 2 h 血糖/（mmol·L^{-1}）	HbA1c/%	空腹胰岛素/（μU·mL^{-1}）	HOMA-IR
二甲双胍组	治疗前	5.23 ± 0.45	8.85 ± 1.11	5.3 ± 0.3	12.70 ± 4.24	2.97 ± 1.07
	治疗后	5.12 ± 0.42	8.21 ± 1.71[a]	5.2 ± 0.3[a]	11.44 ± 4.75	2.62 ± 1.17[a]
吡格列酮组	治疗前	5.27 ± 0.40	8.76 ± 0.98	5.3 ± 0.2	13.28 ± 5.06	3.13 ± 1.25
	治疗后	5.08 ± 0.37[a]	6.80 ± 1.32[a]	5.2 ± 0.2[a]	10.28 ± 4.28[a]	2.34 ± 1.04[a]
卡双平组	治疗前	5.23 ± 0.37	9.09 ± 0.94	5.4 ± 0.3	14.66 ± 5.23	3.43 ± 1.32
	治疗后	4.99 ± 0.40[a]	7.51 ± 1.13[a]	5.3 ± 0.2[a]	10.08 ± 4.62[a]	2.26 ± 1.12[a]
F 值		0.190	1.380	1.910	2.130	1.900
P 值		0.827	0.254	0.152	0.122	0.154

注：a，与治疗前比较，P < 0.05

表 3 3 组患者糖代谢相关指标治疗前后改善率比较（$\bar{x} \pm s$；%）

组别	空腹血糖改善率	餐后 2 h 血糖改善率	HbA1c 改善率	空腹胰岛素改善率	HOMA-IR 改善率
二甲双胍组	1.80 ± 1.11	6.81 ± 2.44	1.62 ± 0.54	5.33 ± 4.84	6.72 ± 5.03
吡格列酮组	3.49 ± 0.79	22.22 ± 1.90[a]	2.00 ± 0.48	20.70 ± 2.95[a]	23.37 ± 2.96[a]
卡双平组	4.23 ± 1.11	16.68 ± 2.00[a]	1.60 ± 0.62	25.57 ± 4.81[a]	27.68 ± 4.97[a]
F 值	1.290	13.500	0.170	5.020	5.210
P 值	0.280	<0.001	0.847	0.008	0.007

注：a，与同期二甲双胍组比较，P < 0.05

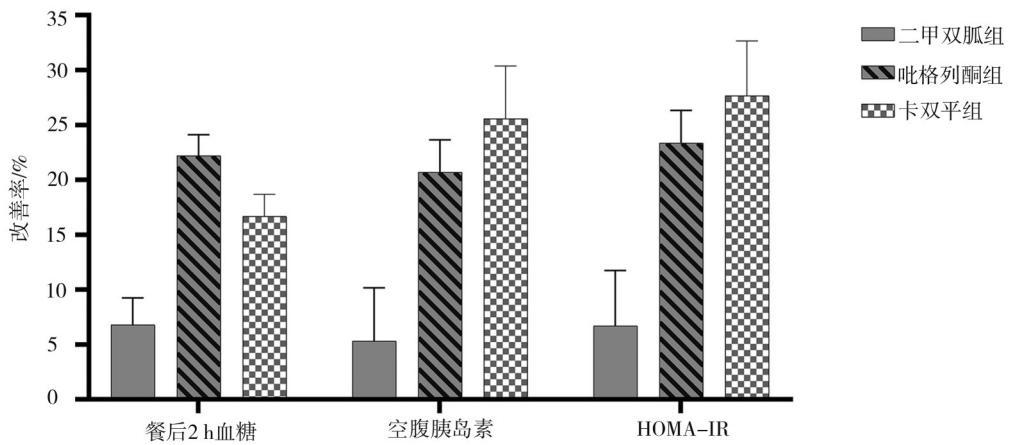


图 1 3 组患者治疗后糖代谢相关指标改善率比较

表4　3组糖代谢异常缓解率组间比较

组别	成功/例	失败/例	合计/例	缓解率/%
二甲双胍组	25	25	50	50.00
卡双平组	36	14	50	72.00[a]
吡格列酮组	40	10	50	75.00[a]

注：a，与同期二甲双胍组比较，$P<0.05$

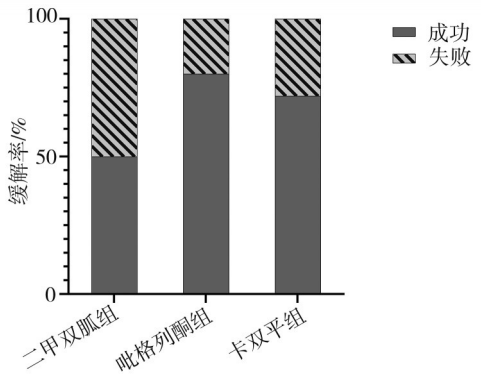


图2　3组患者治疗后糖代谢异常缓解率比较

3　讨　论

PCOS与糖代谢异常、胰岛素抵抗密切相关[3,9]。PCOS是胰岛素抵抗的基础，同时也增加了糖尿病的发生风险[10-11]。根据2021年ADA发布“缓解2型糖尿病的定义和解释”共识报告，建议将停用降糖药物至少3个月后，HbA1c<6.5%作为2型糖尿病缓解的诊断标准[12]。根据2018年PCOS国际循证指南，PCOS患者应进行口服葡萄糖耐量试验、空腹血糖或HbA1c来评估血糖状态[2,7]。因此，对PCOS患者早期糖代谢异常进行筛查并及时予以干预治疗尤为重要。

PCOS患者常常表现出固有的胰岛素抵抗[3]。据统计，PCOS患者的胰岛素敏感性降低27%[13]。虽然PCOS的病因尚未完全明确，但胰岛素抵抗已被证明是其中一个关键因素[14]。因此，在生活方式管理的基础上，需要有效的胰岛素增敏剂来协助改善PCOS患者的胰岛素抵抗[15]。

根据2018年PCOS国际循证指南，当改变生活方式效果欠佳时，可以通过二甲双胍减轻体质量，改善胰岛素抵抗[2]。与单纯的生活方式改变相比，二甲双胍作为胰岛素增敏剂，在降低BMI及改善相关症状方面获益更多[16]。二甲双胍通过减少产生肝糖和肠道吸收葡萄糖，同时增加骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用，从而提升外周胰岛素敏感性[17]。指南建议患有糖代谢异常的PCOS患者使用二甲双胍[2]。此外，二甲双胍的长期安全性和耐受性也在一项长达10年的糖尿病预防研究得到证实[18]。

噻唑烷二酮类药物（thiazolidinediones，TZDs）是一种用于治疗糖尿病的过氧化物酶体增殖剂激活受体γ激动剂。在许多研究中，吡格列酮被用于治疗PCOS，但该疗法尚未得到认可，也未被所有指南所推荐[19]。目前还没有大规模的临床试验来验证TZDs药物治疗PCOS的有效性和安全性。但是有研究表明吡格列酮能够有效预防IGT发展成为糖尿病[20]。此外，根据一系列临床观察，吡格列酮30 mg/d治疗3~6个月是治疗PCOS的较好选择[21]。

PCOS患者出现代谢紊乱的另一个重要病因是胰岛素抵抗。二甲双胍、吡格列酮作为胰岛素增敏剂，对胰岛素抵抗存在叠加效应，因此常常被作为联合治疗[17]。虽然二甲双胍是治疗PCOS的首选药物，但吡格列酮更能有效改善PCOS患者的胰岛素敏感性，其体质量及BMI明显增加。此外，在二甲双胍耐药的PCOS患者中，加入吡格列酮可以使代谢和激素水平明显改善[17]。

根据本研究结果，联合使用二甲双胍及吡格列酮与单用吡格列酮没有明显差别，与之前的报道有所不同[17,22]。其中一种可能是，分组时虽然吡格列酮能有效改善胰岛素抵抗[17,23]，但可能增加体质量[19]，因此吡格列酮组患者BMI较二甲双胍组及卡双平组偏小，引入了一些潜在的选择偏差，但是经过统计分析后3组治疗前BMI差异不具有统计学意义。此外，在糖代谢相关基线资料部分，卡双平组治疗前的空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA1c、空腹胰岛素、HOMA-IR水平在3组中相对最高，而血糖较高的患者胰岛功能相对较差，所以相对其他2组患者，卡双平组患者的胰岛素敏感性相对较弱，这也导致联合使用二甲双胍及吡格列酮与单用吡格列酮没有明显差别[10]。但3组治疗前空腹血糖、餐后2 h血糖水平、HbA1c差异不具有统计学意义。

本研究结果表明，二甲双胍对PCOS患者糖代谢水平及胰岛素抵抗程度的疗效不显著，这与此前的部分研究类似[9,16]。与二甲双胍相比，吡格列酮治疗PCOS患者早期糖代谢缓解率、糖代谢水平、胰岛素敏感性有统计学上的显著改善，这与此前的一些研究类似[17]。然而，一些研究表明二甲双胍和吡格列酮在上述方面的改善程度相似[21]。目前很少有研究比较二甲双胍、吡格列酮及其联合用药的疗效[17]。

本研究中，二者联合用药3个月后，代谢紊乱改善程度并不优于单独使用吡格列酮，这与之前的研究形成对比[17]。目前PCOS治疗指南建议糖耐量异常或糖尿病患者接受二甲双胍治疗[2]。对于不耐受或对二甲双胍治疗无效的伴有胰岛素抵抗的PCOS患者，吡格列酮可能是一种替代疗法。

本研究存在一定局限性。缺乏多中心的研究，总体样本量较小，因此可能在分组方法上存在一定不足。在今后的研究中，应采用分层随机、区组随机分组的方式，使样本更具有多元性。PCOS患者中大部分由生殖中心转诊而来，往往是由于长期不孕进而有就诊需求，因此年龄基线偏大。本研究中，许多参与者没有治疗后的体质量基线数据，这阻碍了探讨不同药物对PCOS患者体质量及BMI的影响。根据现有的电子病历，一些PCOS患者在口服药物治疗过程中没有严格避孕，少数患者因发现妊娠，从而终止随访，退出研究。

综上所述，单用吡格列酮或联合用药较单用二甲双胍能够更加有效缓解早期糖代谢异常，降低血糖水平，改善胰岛素抵抗，提高治疗效果，使代谢高危人群获益更多，为临床工作提供参考。

参 考 文 献

[1] Della Corte L, Foreste V, Barra F, et al. Current and experimental drug therapy for the treatment of polycystic ovarian syndrome[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(8): 819-830.

[2] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2018, 110(3): 364-379.

[3] Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and Meta-regression[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(4): 455-467.

[4] Cao CJ, Qi YY, Fang DM, et al. Clinical study on polycystic ovary syndrome treated with Diane-35 and pioglitazone[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(11): 12742-12749.

[5] Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity[J]. Clin Chimica Acta, 2020, 502: 214-221.

[6] Li YJ, Tan J, Wang QY, et al. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial[J]. Fertil Steril, 2020, 113(1): 197-204.

[7] Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, metformin, or both for prediabetes in PCOS: a randomized, open-label, parallel-group controlled study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 106(9588): e1420-e1432.

[8] Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome(PCOS): long-term metabolic consequences[J]. Metabolism, 2018, 86: 33-43.

[9] Pani A, Gironi I, Di Vieste G, et al. From prediabetes to type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: lifestyle and pharmacological management[J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020: 6276187.

[10] Persson S, Elenis E, Turkmen S, et al. Higher risk of type 2 diabetes in women with hyperandrogenic polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2021, 116(3): 862-871.

[11] Ng NYH, Jiang GZ, Cheung LP, et al. Progression of glucose intolerance and cardiometabolic risk factors over a decade in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a case-control study[J]. PLoS Med, 2019, 16(10): e1002953.

[12] 邹大进，张 征，纪立农. 缓解2型糖尿病中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(9): 641-652.
Zou DJ, Zhang Z, Ji LN. Chinese expert consensus on alleviating type 2 diabetes[J]. Chin J Diabetes, 2021, 29(9): 641-652.

[13] Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies[J]. Hum Reprod, 2016, 31(11): 2619-2631.

[14] Shang YJ, Zhou HF, Hu MH, et al. Effect of diet on insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(10): dgaa425.

[15] Cai ML, Shao XW, Xing F, et al. Efficacy of canagliflozin versus metformin in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, open-label, noninferiority trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(2): 312-320.

[16] Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and Meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(5): 560-574.

[17] Valsamakis G, Lois K, Kumar S, et al. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Hormones, 2013, 12(3): 363-378.

[18] Group DPPR. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study[J]. Diabetes Care, 2012, 35(4): 731-737.

[19] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4565-4592.

[20] DeFronzo RA, Banerji M, Bray GA, et al. Actos now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study[J]. BMC Endocr Disord, 2009, 9(1): 17.

[21] Xu YF, Wu YX, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a Meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(4): 661-677.

[22] Xing C, Li CZ, He B. Insulin sensitizers for improving the endocrine and metabolic profile in overweight women with PCOS[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(9): 2950-2963.

[23] Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgenabnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients withpolycystic ovarysyndrome[J]. Hum Reprod, 2003, 18(6): 1210-1218.

（责任编辑：唐秋姗）