专家论坛

糖脂代谢紊乱与多囊卵巢综合征相关性与防治策略

刘　霖，胡　蕴，许　岚
南京医科大学附属无锡人民医院 内分泌科（无锡 214000）

【摘　要】多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）是青春及育龄期妇女常见的疾病，其患病率高达5%～13%。PCOS是导致不排卵性不孕症的重要原因，常伴有生殖内分泌和糖脂代谢紊乱。个体化的生活方式干预、药物治疗、针对肠道菌群的靶向治疗、中医治疗均可改善PCOS病人的糖脂代谢紊乱和其他临床特征。有效防治青春和育龄期妇女的PCOS，对优生优育和实现我国人口均衡发展的国家战略都有着非常重要的意义。

【关键词】糖脂代谢紊乱；多囊卵巢综合征；药物治疗；生活方式干预；肠道菌群
【中图分类号】R711.75　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.003

Prevention and treatment strategies for the glucose and lipid metabolism disorders in polycystic ovary syndrome

LIU Lin，HU Yun，XU Lan
Department of Endocrinology，the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University，Wuxi 214000，China

【**Abstract**】Polycystic ovary syndrome（PCOS）is a common disease among adolescents and women of reproductive age，and its prevalence is as high as 5%～13%. PCOS is an important cause of anovulatory infertility，which often accompanied by reproductive endocrine and glucose and lipid metabolism disorders. Individualized lifestyle interventions，drug therapy，targeted therapy for gut microbiota and traditional Chinese medicine can improve glucose and lipid metabolism disorders and other clinical features in PCOS patients. Effective prevention and treatment of PCOS in women of youth and childbearing age is of great significance to the national strategy of eugenics and postnatal care and the realization of our country's balanced population development.

【**Key words**】Disorders of glucose and lipid metabolism；Polycystic ovary syndrome；Drug therapy；Lifestyle intervention；Gut microbiota



专家简介：许岚，南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科副主任，医学硕士，主任医师，硕士研究生导师，副教授。江苏省医学会内分泌分会常委，江苏省医师协会内分泌分会常委，无锡市医学会糖尿病专委会主任委员/内分泌专委会前任主委，无锡市医师协会内分泌分会会长，中国微循环学会糖尿病与微循环专委会糖尿病神经病变学组第一届委员会委员，江苏省医学会微循环分会血管活性物质与微循环学组委员，中国医师协会内分泌代谢科医师分会地级城市内分泌代谢科专业委员会第一届委员会委员，中华老年学会内分泌分会委员，江苏省中西医结合学会糖尿病专业委员会委员，江苏省和无锡市医疗事故鉴定专家组成员，无锡市第十四届政协委员，九三学社无锡市委委员/无锡市人民医院基层委员会副主委。在SCI、国内核心期刊杂志发表论文50余篇，参编著作2部；主持或参与多项省及市指令性科研课题，6次获江苏省新技术引进奖。

多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）是一种以稀发排卵/不排卵、高雄激素血症、多囊样超声改变为主要特征的育龄期女性常见疾病，临床表现复杂，对妊娠产生负面影响的同时增加远期心血管疾病、子宫内膜癌等的发病风险。糖脂代谢紊乱是多囊卵巢综合征发生发展的危险因素，改善糖脂代谢后部分病人的病情得到缓解。包括平衡膳食、合理运动及认知行为干预在内的生活方式干预是基础治疗；传统的中西医学药物及手段是防治代谢紊乱的重要方法；肠道菌群通过多种途径影响病人的代谢水平，针对肠道菌群的治疗方法受到关注。防治糖脂代谢紊乱不仅可改善多囊卵巢综合征的临床症状及预后，而且有助于认识疾病的发病机制，以期找到潜在的治疗靶点。

基金项目：中国博士后科学基金（2020M671535）
第一作者简介：刘　霖，住院医师，硕士生。
通信作者：许　岚，E-mail：xulan126@126.com
引用本文：刘霖，胡蕴，许岚. 糖脂代谢紊乱与多囊卵巢综合征相关性与防治策略 [J]. 西南医科大学学报 .2022,45(5)：277-381.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.003

1 糖脂代谢紊乱是PCOS的主要诱因和临床表现

PCOS是一种多基因调控、多因素诱导的疾病，其发病机制尚不明确。目前认为除了下丘脑-垂体-卵巢轴功能障碍和高雄激素血症以外，糖脂代谢紊乱也是PCOS的主要诱因和临床表现[1]。研究发现，约有75%的PCOS病人存在胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）[2]；70%的PCOS病人存在脂代谢紊乱；而PCOS病人中糖耐量异常和2型糖尿病的发生率分别为35%和10%[3]。这些糖脂代谢紊乱会通过影响胰岛素样生长因子和胰岛素下游信号通路、肝脏中性激素结合蛋白的合成、以及循环中炎症因子和脂肪因子水平，导致下丘脑-垂体-卵巢轴功能障碍及肾上腺合成皮质醇和雄激素水平增加[4]，从而导致PCOS的发生发展。这些代谢紊乱不但会影响卵母细胞和胚胎的质量，增加PCOS病人的不孕不育和各种妊娠不良事件的风险，以及子代患畸形及各种代谢性疾病的风险[5]，而且还是导致心血管疾病等并发症的高危因素[1]。因此改善PCOS病人的糖脂代谢紊乱是治疗PCOS的关键。

2 PCOS病人糖脂代谢紊乱的生活方式干预

国内外指南均推荐生活方式干预作为所有表型PCOS病人的基础治疗，包括平衡膳食、合理运动及认知行为干预这种三成分的综合疗法[3]。

2.1 平衡膳食

一项荟萃分析显示，饮食改变与PCOS病人体质指数（body mass index，BMI）和胰岛素敏感性的改善显著相关，其积极作用与二甲双胍类似，而降低BMI的速度优于二甲双胍[6]。据报道，地中海饮食是最健康的饮食模式之一，有助于改善身体成分，降低胰岛素抵抗，增加胰岛素敏感性[7-8]，但近年也有其他饮食模式在PCOS病人中表现出可观的效果。例如，超重的PCOS病人经过3个月的生酮饮食后BMI、雄激素、糖脂代谢指标显著降低，同时孕酮、雌二醇等雌激素略有增加[9]，使得生酮饮食被视为是一种有效的短期饮食干预模式。来自长江下游的传统饮食模式——江南饮食模式，也许能解释中国南北方人群相似遗传背景下肥胖、代谢综合征等非传染性疾病发病率的差异[10]，这一饮食相较其他饮食模式更适用于中国人群，但在PCOS病人中的有效性有待进一步研究。除了饮食结构，进食速度、进食顺序等因素也影响着PCOS病人的代谢。有研究表明，每天8 h限时进食的模式有助于降低无排卵PCOS病人的BMI，改善高雄激素血症和糖脂代谢紊乱，增加胰岛素敏感性，部分病人月经不规律的表现也得到改善[11]。

2.2 合理运动

与健康同龄女性相比，静息条件下PCOS病人的代谢更为迟缓，这可能与IR和高雄激素血症相关[12]，而运动强度、运动类型、运动时长等均对运动干预的治疗结果产生影响。从运动类型来说，抗阻训练能最大程度地降低PCOS病人的游离雄激素水平；从运动强度来说，高强度间歇训练和持续性有氧运动都能改善病人的BMI、血脂水平、心脏代谢和IR[13]，但也有研究表明，短期的高强度间歇训练仍不能增加全身脂肪氧化率，这可能与运动时长不够或者PCOS病人本身的代谢特点有关[14]；从运动时长来说，每周至少120 min的高强度运动才可对PCOS病人产生益处[15]。此外，有监督的运动干预还能显现出改善抑郁和焦虑症状的效果，提高病人的生活质量[16]。但多项研究报道病人对运动干预的依从性随时间的推移下降，这使运动干预的效果不能完全体现。

2.3 认知行为干预

近年来联合认知行为干预的综合生活疗法因其个体化、针对性、持续性的特点受到重视。对于有生育要求的肥胖PCOS病人，单纯减轻体重本身可以改善PCOS病人的糖脂代谢参数，而生活方式干预的病人较药物治疗的病人体重、高雄激素血症、排卵障碍的改善更加明显，且在通过短信通知强化意识后，生活方式干预的疗效更加明显[17-19]。一项临床随机对照研究表明，病人参与生活方式管理计划后，来院接受健康指导的频率越高，病人退出管理计划的可能性越低，最终达到减重等目标的成功率越大[20]。生活方式干预不仅对肥胖型PCOS病人有益，对患有不孕的肥胖型非PCOS病人同样有效，干预后两种人群的糖脂紊乱、心脏代谢指标以及心理健康状态的改善相似[21]。但也有研究指出，因PCOS病人临床异质性高，生活方式干预的临床疗效有待更严谨、更具规模、更深入的临床研究[22]，这对医师开具生活方式干预处方也是一项挑战。

3 PCOS病人糖脂代谢紊乱的药物治疗现状

根据2018年版《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》和《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》建议，有代谢异常的PCOS病人在生活方式干预的同时，均应该接受调节代谢的药物治疗。二甲双胍是治疗PCOS代谢紊乱的首选用药，能改善PCOS病人的IR[23]、减轻体重[24]、改善血脂[25]、保护心脏[26]。同时，二甲双胍能抑制雄激素水平，改善多毛等高雄激素血症的症状[27-28]。最新的研究证实，二甲双胍在基线睾酮水平较高、月经稀少的病人中更有效，但是二甲双胍治疗6个月降低PCOS病人BMI和睾酮水平的有效率仅为50%左右，而在治疗延长至一年时，仅有30.6%的病人BMI改善。此外甘油三酯及总胆固醇在治疗后也并未得到明显改善[29]。这一研究提示二甲双胍治疗PCOS的作用与其降低雄激素水平有关，但该药在调节脂代谢和减重方

面对部分病人效果不佳。

《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》也提出，对于二甲双胍治疗3～6个月仍无效果，建议加用其他降糖、减重及调脂药物，包括α-葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、奥利司他及他汀类药物[3]。α-葡萄糖苷酶抑制剂在中国人群中有着不弱于二甲双胍的降糖作用[30]。一项荟萃分析显示，α-葡萄糖苷酶抑制剂对PCOS病人有降低体重和循环中睾酮水平、改善脂代谢紊乱的作用，其调节月经周期、改善排卵和降低睾酮水平的作用与二甲双胍类似[31]。而在另一项荟萃分析中，和二甲双胍单药治疗相比，二甲双胍联合胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体激动剂或噻唑烷二酮类药物治疗能更有效的改善高雄激素血症和月经节律[32]，且噻唑烷二酮类药物与二甲双胍的联合使用能更有效的改善PCOS病人的血脂水平[33]。

他汀类药物是治疗血脂异常的一线用药[34]，最新的荟萃分析表示，他汀类药物能改善PCOS病人血脂谱的同时，也能降低PCOS女性的总睾酮、游离睾酮水平并改善雄激素过多引起的痤疮、多毛等皮肤表现[35-36]。有部分研究表明，阿托伐他汀可以改善PCOS病人的IR及体内炎症水平[37]。此外，适量添加辅酶Q10、维生素B对PCOS病人糖脂代谢的改善也有一定作用[38]。

然而，这些药物大多对妊娠结局的影响均不清楚，用药期间必须严格避孕。PCOS病人大多为育龄期女性，对生育的诉求大大限制了这些代谢调节药物和口服避孕药的使用。二甲双胍在妊娠期的使用也需慎重，因此开发安全有效的PCOS治疗药物具有广泛的临床需求。

4 肠道菌群对PCOS病人糖脂代谢紊乱的调节作用

近两年，多项研究报道PCOS的发生发展与肠道菌群紊乱有关[39]。PCOS病人肠道菌群的多样性降低，且肥胖型PCOS病人肠道菌群的丰富度更低于非肥胖型PCOS病人[40]；PCOS病人肠道菌群的组成结构也发生显著变化，例如双歧杆菌、厚壁杆菌等菌种的数量以及各菌种之间的比例在PCOS病人中显著改变[41-42]。目前已发现多种肠道菌群与性激素水平相关，其中一些乳酸杆菌对PCOS小鼠的卵巢有保护作用，并能够降低睾酮水平[43]。在糖代谢方面，肠道菌群失调会增加肠道的通透性和体循环中脂多糖的水平，激活免疫系统导致慢性炎症，并损害胰岛素受体的功能，增加循环中胰岛素水平[44]；短链脂肪酸在维持肠道的免疫和炎症平衡中发挥重要作用[45]，肠道菌群失调通过改变短链脂肪酸水平抑制Gpr41（FFAR3）和Gpr43（FFAR2）受体等多途径的作用，降低胰岛素分泌和胰岛素敏感性，从而导致IR的发生[46]；PCOS病人肠道中产生γ-氨基丁酸、支链氨基酸等氨基酸的菌群如拟杆菌属、脆弱拟杆菌和大肠杆菌的数量增加，而代谢组学揭示在存在IR的PCOS病人中上述物质含量增多，表明肠道菌群失调可能与神经内分泌变化相关，肠道菌群失调可能通过肠-脑轴的作用引起或加重病人的代谢紊乱。在脂代谢方面，研究表示肠道菌群通过产生丁酸及下调Gpr109a改善非酒精性脂肪肝小鼠的肝脏脂肪浸润[47]；我们的前期研究发现，肠道菌群的改变与PCOS病人的脂代谢紊乱，尤其是低密度脂蛋白升高密切相关[48]。由此可以看出PCOS病人的肠道菌群改变是造成糖脂代谢紊乱的原因之一，而以调节肠道菌群为靶点的治疗（如益生菌、袖状胃减容手术、粪菌移植）有助于改善PCOS病人的代谢紊乱和性激素水平[49-50]，证明调节肠道菌群对PCOS病人的糖脂代谢紊乱具有积极的改善治疗作用。

5 PCOS病人糖脂代谢紊乱的中医治疗

中医药治疗是基于中医系统的“整体观念”和“辩证观念”的独特理念，而含有多种活性成分的中草药引起了中国医师的注意。一项全国性的研究表明接受中医药联合治疗后PCOS病人远期患2型糖尿病的风险比单纯接受西药治疗的病人降低[51]。小檗碱作为一种多靶点、多途径的安全植物提取物，降低了PCOS大鼠的IR和睾酮水平，改善排卵和子宫容受性[52-53]，其机制可能与小檗碱激活PI3K/AKT通路、抑制MAPK通路而上调葡萄糖转运蛋白4的表达[54]、抑制细胞凋亡、调节LR4、LYN、PI3K、Akt和caspase-3的表达水平有关[53]。六味地黄丸可以调节PCOS-IR样大鼠的PI3K/Akt/FoxO1a通路，减轻IR并改善高雄激素血症，并恢复卵泡发育改善PCOS症状[55]。肉桂、芍药、连翘、绿茶等中草药对PCOS病人的代谢障碍有改善作用[56]，有研究表明，中医药治疗PCOS的用药规律为补肾活血通经、健脾化痰祛湿、力气养血调肝，与PCOS的发病机制有一定的相符性[57]，但目前主要机制不清，缺乏结构化的大规模的临床和机制研究。每周两次的针灸治疗可改善PCOS病人和糖尿病病人的空腹血糖水平，潜在机制可能是下调miR-32-3p的表达，靶向调控PLA2G4A蛋白的表达来中断体内高血糖的恶性循环[58]，但对脂质谱影响的研究相对较少。长期坚持拔火罐联合饮用茴香籽茶可减重，改善月经周期和卵巢功能[59]。由此可见，传统中医疗法显示出了调节PCOS病人糖脂代谢紊乱的广泛应用前景。

6 小结与展望

PCOS疾病的发生发展和糖脂代谢紊乱互为因果，密不可分，治疗糖脂代谢紊乱也可在一定程度上缓解PCOS的表型症状，做好糖脂管理对PCOS疾病的治疗

具有重要意义。除了药物治疗以外，现在个体化的生活方式干预得到重视，但需要病人强烈的自我意识、较高的依从性和医护的有效管理方可得到持续性改善。肠道菌群作为人体内环境的重要组成，与人体代谢密切相关，针对肠道菌群的多种治疗手段也可改善PCOS病人的代谢紊乱。另外，中医治疗PCOS病人糖脂代谢紊乱具有广泛前景，但其机制仍待进一步研究。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] HOEGER KM, DOKRAS A, PILTONEN T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(3): e1071-e1083.

[2] TOSI F, BONORA E, MOGHETTI P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes[J]. Hum Reprod, 2017, 32(12): 2515-2521.

[3] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 1-7.

[4] LI Y, CHEN CY, MA Y, *et al*. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Life Sci, 2019, 228: 167-175.

[5] 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识专家组，中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 多囊卵巢综合征相关不孕治疗及生育保护共识[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 843-851.

[6] 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.

[7] MATTEI J, SOTOS-PRIETO M, BIGORNIA SJ, *et al*. The mediterranean diet score is more strongly associated with favorable cardiometabolic risk factors over 2 years than other diet quality indexes in puerto rican adults[J]. J Nutr, 2017, 147(4): 661-669.

[8] BARREA L, ARNONE A, ANNUNZIATA G, *et al*. Adherence to the mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2278.

[9] PAOLI A, MANCIN L, GIACONA MC, *et al*. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 104.

[10] WANG JQ, LIN X, BLOOMGARDEN ZT, *et al*. The Jiangnan diet, a healthy diet pattern for Chinese[J]. J Diabetes, 2020, 12(5): 365-371.

[11] LI CZ, XING C, ZHANG JQ, *et al*. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 148.

[12] RIMMER M, TAN BK, TEEDE H, *et al*. Metabolic inflexibility in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review [J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(6): 501-507.

[13] BENHAM JL, BOOTH JE, CORENBLUM B, *et al*. Exercise training and reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized controlled trial[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 95(2): 332-343.

[14] LIONETT S, KIEL IA, RØSBJØRGEN R, *et al*. Absent exercise-induced improvements in fat oxidation in women with polycystic ovary syndrome after high-intensity interval training [J]. Front Physiol, 2021, 12: 649794.

[15] PATTEN RK, BOYLE RA, MOHOLDT T, *et al*. Exercise interventions in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Physiol, 2020, 11: 606.

[16] COSTA EC, DE SÁ JCF, STEPTO NK, *et al*. Aerobic training improves quality of life in women with polycystic ovary syndrome [J]. Med Sci Sports Exerc, 2018, 50(7): 1357-1366.

[17] JISKOOT G, TIMMAN R, BEERTHUIZEN A, *et al*. Weight reduction through a cognitive behavioral therapy lifestyle intervention in PCOS: the primary outcome of a randomized controlled trial[J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28(11): 2134-2141.

[18] DIETZ DE LOOS ALP, JISKOOT G, TIMMAN R, *et al*. Improvements in PCOS characteristics and phenotype severity during a randomized controlled lifestyle intervention[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 43(2): 298-309.

[19] DIETZ DE LOOS A, JISKOOT G, BEERTHUIZEN A, *et al*. Metabolic health during a randomized controlled lifestyle intervention in women with PCOS[J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186(1): 53-64.

[20] MORAN LJ, NOAKES M, CLIFTON P, *et al*. Predictors of lifestyle intervention attrition or weight loss success in women with polycystic ovary syndrome who are overweight or obese[J]. Nutrients, 2019, 11(3): 492.

[21] WANG Z, GROEN H, CANTINEAU AEP, *et al*. Effectiveness of a 6-month lifestyle intervention on diet, physical activity, quality of life, and markers of cardiometabolic health in women with PCOS and obesity and non-PCOS obese controls: one size Fits all?[J]. Nutrients, 2021, 13(10): 3425.

[22] LIM SS, HUTCHISON SK, VAN RYSWYK E, *et al*. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3): CD007506.

[23] UNLÜHIZARCI K, KELEŞTIMUR F, BAYRAM F, *et al*. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1999, 51(2): 231-236.

[24] MARUTHUR NM, TSENG E, HUTFLESS S, *et al*. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2016, 164(11): 740-751.

[25] ABDALLA MA, SHAH N, DESHMUKH H, *et al*. Effect of pharmacological interventions on lipid profiles and C-reactive protein in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 96(4): 443-459.

[26] LUO F, DAS A, CHEN JF, *et al*. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 54.

[27] KELLY CJG, GORDON D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2002, 147(2): 217-221.

[28] DIRI H, BAYRAM F, SIMSEK Y, *et al*. Comparison of finasteride, metformin, and finasteride plus metformin in PCOS[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2017, 13(1): 84-89.

[29] GARZIA E, GALIANO V, MARFIA G, *et al*. Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2022, 20(1): 6.

[30] YANG WY, LIU J, SHAN ZY, *et al*. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(1): 46-55.

[31] ZHANG YY, HOU LQ, ZHAO TY. Effects of acarbose on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(6): 373-378.

[32] XING C, LI CZ, HE B. Insulin sensitizers for improving the en-

docrine and metabolic profile in overweight women with PCOS [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(9): 2950-2963.
[33] ZHAO H, XING C, ZHANG JQ, *et al*. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis[J]. Reprod Health, 2021, 18(1): 171.
[34] SCHAIFF RAB, MOE RM, KRICHBAUM DW. An overview of cholesterol management[J]. Am Health Drug Benefits, 2008, 1(9): 39-48.
[35] CHEN JG, HUANG CR, ZHANG TT, *et al*. The effects of statins on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 189.
[36] SHAWISH MI, BAGHERI B, MUSINI VM, *et al*. Effect of atorvastatin on testosterone levels[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 1(1): CD013211.
[37] LØVVIK TS, CARLSEN SM, SALVESEN Ø, *et al*. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(4): 256-266.
[38] 赵嫦娥, 周晓莉, 王晶. 阿托伐他汀对肥胖多囊卵巢综合征病人胰岛素抵抗及炎症因子水平的影响[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(4): 409-412.
[39] Chen F, Chen ZR, Chen MJ, *et al*. Reduced stress-associated FKBP5 DNA methylation together with gut microbiota dysbiosis is linked with the progression of obese PCOS patients[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2021, 7(1): 60.
[40] ZHOU L, NI ZX, YU J, *et al*. Correlation between fecal metabolomics and gut microbiota in obesity and polycystic ovary syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 628.
[41] QI XY, YUN CY, SUN LL, *et al*. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome[J]. Nat Med, 2019, 25(8): 1225-1233.
[42] ZHANG FF, MA T, CUI P, *et al*. Diversity of the gut microbiota in dihydrotestosterone-induced PCOS rats and the pharmacologic effects of diane-35, probiotics, and berberine[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 175.
[43] HE YF, WANG QQ, LI X, *et al*. Correction: lactic acid bacteria alleviate polycystic ovarian syndrome by regulating sex hormone related gut microbiota[J]. Food Funct, 2021, 12(10): 4720-4721.
[44] TREMELLEN K, PEARCE K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA)--a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome[J]. Med Hypotheses, 2012, 79(1): 104-112.
[45] DUAN LY, AN XD, ZHANG YH, *et al*. Gut microbiota as the critical correlation of polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112094.
[46] KOBYLIAK N, FALALYEYEVA T, MYKHALCHYSHYN G, *et al*. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(5): 617-624.
[47] ELBERE I, KALNINA I, SILAMIKELIS I, *et al*. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204317.
[48] ZHU XP, LI YY, JIANG YM, *et al*. Prediction of gut microbial community structure and function in polycystic ovary syndrome with high low-density lipoprotein cholesterol[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 665406.
[49] HE YF, MEI LY, WANG LY, *et al*. Lactiplantibacillus plantarum CCFM1019 attenuate polycystic ovary syndrome through butyrate dependent gut-brain mechanism[J]. Food Funct, 2022, 13(3): 1380-1392.
[50] LIN W, WEN LY, WEN JP, *et al*. Effects of sleeve gastrectomy on fecal gut microbiota and short-chain fatty acid content in a rat model of polycystic ovary syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 747888.
[51] LIAO WT, SU CC, LEE MT, *et al*. Integrative Chinese herbal medicine therapy reduced the risk of type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome: a nationwide matched cohort study[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 243: 112091.
[52] WANG Z, NIE KX, SU H, *et al*. Berberine improves ovulation and endometrial receptivity in polycystic ovary syndrome[J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153654.
[53] SHEN HR, XU X, LI XL. Berberine exerts a protective effect on rats with polycystic ovary syndrome by inhibiting the inflammatory response and cell apoptosis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 3.
[54] ZHANG N, LIU XY, ZHUANG LL, *et al*. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2020, 110: 104544.
[55] QIU ZX, DONG JJ, XUE C, *et al*. Liuwei Dihuang Pills alleviate the polycystic ovary syndrome with improved insulin sensitivity through PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 250: 111965.
[56] MOINI JAZANI A, NASIMI DOOST AZGOMI H, NASIMI DOOST AZGOMI A, *et al*. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Daru, 2019, 27(2): 863-877.
[57] 侯阿美, 储继军. 基于数据挖掘的中医药治疗多囊卵巢综合征的用药规律分析[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(4): 392-398.
[58] WU J, CHEN XH. Acupuncture therapy protects PCOS patients with diabetes by regulating miR-32-3p/PLA2G4A pathway[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(8): 8819-8832.
[59] MOKABERINEJAD R, RAMPISHEH Z, ALIASL J, *et al*. The comparison of fennel infusion plus dry cupping versus metformin in management of oligomenorrhoea in patients with polycystic ovary syndrome: a randomised clinical trial[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(5): 652-658.

（2022-04-21 收稿, 2022-06-17 修回）