

# 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗诊治专家共识

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

**【摘要】** 胰岛素抵抗(IR)在多囊卵巢综合征(PCOS)的诊治中愈发受到重视。然而,目前国内外对于 PCOS 患者合并 IR 的诊断和治疗尚无统一共识。因此,本文参考最新国际指南和共识,结合中国临床实践,经充分讨论后形成该共识,旨在为 PCOS 合并 IR 患者的诊治提供相关指导和建议,以提升临床诊治水平,改善患者预后。这一共识的形成可弥补目前该领域的知识空缺,为医务人员提供科学和实用的依据,进而更好地应对 PCOS 合并 IR 的临床挑战。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 诊治; 共识

**【中图分类号】** R711.75

**【文献标识码】** A

## Consensus on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome with insulin resistance

*Reproductive Endocrinology & Fertility Preservation Section of Chinese Society on Fertility Preservation under Chinese Preventive Medicine Association*

**【Abstract】** Insulin resistance(IR) is increasingly recognized as a crucial aspect in the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). However, a global consensus on standardized procedures for addressing IR in PCOS is currently lacking. This article seeks to fill this gap by drawing on the latest international guidelines and consensus, alongside insights from contemporary clinical practices in China. Through comprehensive discussions, this consensus is formulated with the aim of providing relevant guidance for diagnosis and treatment of PCOS in conjunction with IR. The ultimate objective is to elevate diagnostic and treatment standards and enhance patient prognosis. This consensus aspires to contribute to the field by bridging existing knowledge gaps, empowering medical professionals with a scientifically grounded and practical framework to effectively navigate the clinical challenges presented by PCOS combined with IR.

**【Key words】** Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Diagnosis and management; Consensus

(*J Reprod Med* 2024,33(9):1133-1140)

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种病因不明的、异质性的生殖内分泌代谢性疾病,导致女性出现排卵异常、月经不规律、生育力低下、不孕、雄激素过多表现、代谢功能紊乱、心理障碍、睡眠障碍等<sup>[1]</sup>。PCOS 常见于育龄期妇女,发病率约为 10%~15%<sup>[2]</sup>。PCOS 患者常伴有胰岛素抵抗(IR)、代谢综合征和非酒精性脂肪性肝病,罹患 2 型糖尿病的风险增加<sup>[3]</sup>。据报道,40%~70%的 PCOS 患者合并 IR,中国汉族 PCOS 患者中 IR 发生率为 56.3%<sup>[4]</sup>。以 IR 为中心的代谢紊乱被认为是 PCOS 发病中重要的病理生理基础。PCOS 合并 IR 患者通常表现

为全身多系统受累,诊治中常需要多学科协作,针对患者进行生活方式调整、心理评估及干预、药物长期管理的治疗策略越来越被认可及关注<sup>[5]</sup>。因此,本共识结合国内外最新研究成果和指南以及多学科专家的诊疗实践经验,针对临床实际中可能遇到的难点,提供相关指导和建议,以帮助临床医生更好地诊

**【收稿日期】** 2024-06-08

**【通讯作者】** 田秦杰,中国医学科学院北京协和医院妇产科, Email:qinjietn@sohu.com; 吴洁,南京医科大学第一附属医院, Email:wujiemd@126.com.

治 PCOS 合并 IR 患者。

### 一、相关概念及术语

目前认为 PCOS 是由遗传和环境因素共同作用而导致的生殖内分泌代谢疾病。常见的临床表现有月经异常、不孕不育、高雄、卵巢多囊样表现等,可伴有肥胖、IR、血脂紊乱等代谢异常,是 2 型糖尿病、心脑血管疾病和子宫内膜癌等的发病高危因素<sup>[6]</sup>。

1. IR:指靶组织对胰岛素的敏感性降低和(或)对胰岛素反应性下降,机体需要分泌更多的胰岛素才能够保持血糖正常的状态。IR 通常被定义为胰岛素敏感组织(主要指骨骼肌、肝脏、脂肪组织)中胰岛素介导的葡萄糖处置减少、肝葡萄糖产生增加和脂肪分解增强。

2. 高胰岛素血症:指各种原因导致血液中存在过高水平的胰岛素,包括先天性高胰岛素低血糖症、肿瘤引起的胰岛素分泌过多、IR 导致机体代偿性分泌超量胰岛素。

3. 代谢综合征:是一组以高血压、糖代谢异常、脂代谢紊乱和腹型肥胖为特征的临床综合征,是临床发生心脑血管病变的病理基础。

4. 雄激素过多(高雄):指女性体内雄激素活性过强,包括血中雄激素水平升高(生化高雄)或活性过强(临床高雄),常表现为多毛、痤疮、脱发、月经稀发,甚至男性化、闭经和生育力低下。

### 二、IR 对 PCOS 的影响

1. IR 与 PCOS:尽管 PCOS 病因尚不明确,但目前普遍认为 IR 和高雄是 PCOS 发病的两个主要原因。以 IR 为中心的代谢紊乱被认为是 PCOS 发病中重要的病理生理基础。正常女性的子宫内膜和卵巢上均分布有胰岛素受体,子宫内膜的 IR 会影响子宫内膜生理功能,导致子宫内膜容受性降低、子宫内膜增生以及增加子宫内膜癌的发生风险,进而降低 PCOS 患者生育力<sup>[7]</sup>。卵巢局部的 IR 可能导致卵泡发育异常、排卵障碍以及高雄激素血症从而引起 PCOS 患者生殖障碍<sup>[8]</sup>。

2. IR 与高雄:研究证实,PCOS 患者高雄与高胰岛素血症相关。IR 状态下胰岛  $\beta$  细胞代偿会升高胰岛素水平,刺激下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH),导致典型的 PCOS 脉冲性 LH 分泌增加,诱导卵巢卵泡膜细胞产生过多的雄激素<sup>[9]</sup>。过多的胰岛素抑制肝脏合成性激素结合球蛋白(SHBG),

从而提高了血液中游离雄激素的水平,而游离雄激素水平的提高又进一步降低了胰岛素清除率,加剧了 IR,最终促发 PCOS 高雄及 IR 之间的恶性循环<sup>[10]</sup>。

3. IR 与生育:PCOS 患者血中高胰岛素水平不仅刺激原始卵泡不断启动分裂增殖促使卵巢多囊样改变<sup>[11]</sup>,也影响卵母细胞成熟<sup>[12]</sup>,还通过氧化应激损伤卵母细胞<sup>[13]</sup>,从而干扰卵泡发育和排卵。IR 还会影响 PCOS 患者的子宫内膜容受性,从而降低胚胎种植率<sup>[14]</sup>。此外,IR 所伴随的高胰岛素血症可损伤早孕期胎盘滋养层细胞 DNA,降低细胞增殖活性并促进凋亡,使流产风险增加<sup>[15]</sup>。研究报道,肥胖和 IR 患者的 IVF 胚胎移植成功率、妊娠率、活产率均明显降低,妊娠并发症增加;孕早期的 IR 会增加患者孕期糖尿病、高血压和先兆子痫的发生率,并导致胎盘功能不全、流产、先天畸形、早产、死产发生率增加,新生儿并发症增多,同时子代成年后出现肥胖、IR 和糖尿病的风险增加<sup>[6,14]</sup>。

4. IR 与代谢综合征:IR 在代谢相关疾病如糖尿病、高血压、肿瘤和非酒精性脂肪肝的发生发展中起着至关重要的作用。IR 持续存在导致  $\beta$  细胞失代偿,不能分泌更多胰岛素以保持血糖正常,最终推动糖尿病的发生发展<sup>[16]</sup>。PCOS 患者中的 IR 和代偿性高胰岛素血症较常见<sup>[13]</sup>。

5. IR 与情绪异常:PCOS 患者焦虑(41.8%)、抑郁(36.6%)发生率增加,这些都会随着肥胖而增加<sup>[17]</sup>。IR 与 PCOS 抑郁症有独立相关性,IR 促进皮质醇升高,伴有交感神经活性升高和中枢神经系统中 5-羟色胺(5-HT)水平降低<sup>[18]</sup>。抑郁症可由中枢 5-HT 功能减弱引起,抑郁症患者 5-HT 水平降低可拮抗胰岛素分泌,导致胰岛素功能障碍和胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>,进而形成 IR 和抑郁症之间的恶性循环。

### 三、IR 的评估与诊断

1. IR 的高危因素:IR 的高危因素包括遗传因素和获得性因素。遗传因素包括基因突变、染色体异常及某些遗传易感性<sup>[20]</sup>。基因突变又分为胰岛素信号通路基因突变(如胰岛素受体基因突变等)和非胰岛素信号通路基因突变(如瘦素和瘦素受体基因突变等)。临床上染色体疾病,如 Down 综合征、Turner 综合征、Klinefelter 综合征等均可引发 IR,而代谢综合征患者往往是由于存在遗传易感性导致 IR 的发生。获得性因素是诱发 IR 的环境因素,为

后天因素,包括肥胖、增龄、不良的生活方式(运动不足、营养过剩)、糖脂毒性、精神应激和昼夜节律紊乱、环境污染物、药物应用(包括糖皮质激素、抗精神病药物等)等<sup>[21]</sup>。

2 IR 的评估及诊断标准:2018 年《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》<sup>[22]</sup>及 2023 年 PCOS 国

际循证指南<sup>[5]</sup>中提出,高胰岛素正葡萄糖钳夹试验是评估 IR 的金标准,临床工作中可采用简化指标进行 IR 的评估,PCOS 患者均需要做 75 g 糖口服葡萄糖耐量试验(OGTT)(表 1)作为评估 PCOS 糖代谢状态最准确的试验。建议依据当地的正常参考范围来判定。

表 1 OGTT 评判标准(非妊娠期)

糖代谢状态	FPG 水平/(mmol/L)	口服 75 g 葡萄糖后 2 h 血糖水平/(mmol/L)
正常糖耐量	<6.1	<7.8
空腹血糖受损	6.1≤FPG<7.0	<7.8
糖耐量降低	<7.0	≥7.8~<11.1
糖尿病	≥7.0	≥11.1

注:OGTT 为口服葡萄糖耐量试验,FPG 为空腹血糖;此处的血糖水平均为静脉血浆葡萄糖水平。

空腹胰岛素水平高于参考范围的 2~5 倍可判定为 IR 或高胰岛素血症,但空腹胰岛素正常或轻度升高不能排除 IR;OGTT(5 点法)中如果糖负荷后胰岛素分泌曲线明显升高(峰值超过基础值的 10 倍以上),胰岛素曲线下面积增大,或胰岛素分泌延迟、高峰后移至 120 min 或胰岛素水平 180 min 时仍不能降至空腹水平可诊断为 IR。

由于受限于临床可用的精确评估方法,国际指南虽不建议把胰岛素的测定作为常规评估项目,但是基于 PCOS 女性空腹血糖调节受损、糖耐量异常以及 2 型糖尿病风险都有明显增加,仍推荐对于所有成人和青少年 PCOS 患者,无论年龄与体质指数(BMI),在诊断时均应评估糖代谢状态并且建议根据个体的糖尿病风险因素,每 1~3 年重新评估糖代谢状态。

此外,基于 PCOS 患者的妊娠期糖尿病及其相关并发症的风险增加,应该考虑对所有 PCOS 患者在计划妊娠或寻求生育治疗时进行 OGTT 检测。如果在孕前未进行检查,则应在第一次产前检查时进行 OGTT,并且所有 PCOS 孕妇应在 24~28 周时再次接受 OGTT 检测<sup>[5]</sup>。

#### 四、PCOS 合并 IR 的治疗

PCOS 病因尚不明确,需根据患者主诉、治疗需求、代谢改变等情况,采取个体化对症治疗措施为主,且需关注远期风险,对患者进行长期管理,主要包括体重管理、月经周期调整、子宫内膜保护、临床 IR 与高雄的药物治等方面进行 PCOS 患者的综合治疗。

#### (一)体重管理

1. 肥胖型 PCOS 患者的生活方式管理:超重/肥胖是 PCOS 的常见特征,不仅增加 PCOS 患病率,还促使其生殖内分泌代谢异常和心理问题更为严重,是预防和管理疾病的关键目标。有证据表明,超重和肥胖的 PCOS 患者的体质量减轻 5%~10%,有利于生殖功能、代谢紊乱及心理障碍的改善<sup>[23]</sup>。因此,加强宣教,鼓励患者积极参与体重管理,并将体重管理视为终身关注目标是至关重要的。强调个体化减重方案,根据患者的能量需求、初始体重、运动能力等的综合评估结果,制定循序渐进的管理目标和实施计划,并进行阶段性评估和调整,避免盲目、急速、错误减重导致中枢抑制。

生活方式的改善是控制体重的基石,包括饮食、运动和行为管理。目前并没有足够证据支持任何一种类型的饮食模式或运动形式对于体重管理更优。均衡饮食、控制总热量是减重的关键,每日热卡减少 12%就可显著改善 IR<sup>[21]</sup>,建议超重患者热卡减少 500~750 kcal/d(即控制热卡在 1 200~1 500 kcal/d),大约相当于减少习惯性摄入热量的 30%以达到有效减重的目的<sup>[24]</sup>。极低碳水化合物膳食和生酮饮食的长期安全性尚不明确,不建议长期使用。同时,通过间歇性禁食来控制热卡也并不优于单纯热卡控制。饮食调整可以结合患者的地域特点和个人喜好,选择低升糖指数食物(如全谷类碳水化合物),每日补充至少 15 g 膳食纤维,少油少盐少糖(尤其是果糖),减少对食物的过度加工,避免添加过多食品添加剂等。为了达到控制体重的目的,

建议避免久坐的生活方式,每周至少 250 min 的中等强度活动或每周 150 min 的剧烈强度活动或两者的等效组合,另外需要结合每周 2 d 非连续的肌肉强化活动(例如阻力/灵活性锻炼)<sup>[5]</sup>。认知行为干预是生活方式干预中常用的心理学方法,可以帮助患者设定现实的体重目标,改变对身体形象的负面看法,提高自我监测、应激应对、控制热卡摄入的能力等,可以帮助更好地控制体重<sup>[25]</sup>。研究显示,给予超重/肥胖/非肥胖的 PCOS 患者个体化生活方式干预且辅以地屈孕酮(月经周期第 14 天起给予地屈孕酮 10 mg/d,共服 14 d)保持规律月经周期及子宫内膜保护治疗 12 周后,所有 PCOS 患者 IR 指数(HOMA-IR)和胰岛素释放试验曲线下面积(IAUC)均明显降低,且两组自发排卵恢复率较治疗前明显升高<sup>[26]</sup>。

2. 肥胖型 PCOS 患者的药物管理:奥利司他通过与胃和胰脂肪酶不可逆结合减少饮食中约 30% 的脂质吸收来发挥其作用。在超重和肥胖 PCOS 女性中,奥利司他降低体重/BMI 方面明显优于安慰剂,同时还可以改善 IR(降低 HOMA-IR 和胰岛素水平)和高雄激素血症(降低睾酮水平)<sup>[27]</sup>,可作为生活方式干预的有效补充治疗手段,但对生殖结局和心血管风险的潜在影响仍有待于更大规模的研究和更长时间的随访。一般推荐,该药随餐或者餐后 1 h 内服用,每天 3 次,服用后一般在 24~48 h 可以在大便中发现脂肪排泄明显增加。这类药物安全性和耐受性总体较好,几乎不被吸收入血(<1%),但也有患者会因胃肠道胀气或腹泻而停用此药。由于服用奥利司他可能影响脂溶性维生素的吸收,建议用药 2 h 后或睡前补充复合维生素。

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种肠促胰岛素激素,以葡萄糖依赖的方式增加胰岛素分泌,同时通过作用于胃肠道和大脑摄食中枢,延迟胃排空并降低食欲、增加饱腹感,因此,GLP-1 受体激动剂(GLP-1 RA)被认为是 2 型糖尿病和肥胖症的有效治疗药物。一项随机、对照试验<sup>[28]</sup>观察了 60 例 PCOS 并发糖尿病的肥胖患者,对照组给予二甲双胍治疗,治疗组给予二甲双胍加上国产原研的 GLP-1 RA 贝那鲁肽治疗,两组均连续使用 6 个月。与治疗前相比,贝那鲁肽+二甲双胍组体重下降 12.5%,对照组体重下降 7.0%,两组患者的体质量、BMI、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白和 HOMA-IR、总睾酮和游离睾酮水平均显著降低,治

疗组明显优于对照组。有学者建议,GLP-1 RA 用于肥胖 PCOS 患者(BMI >30 kg/m<sup>2</sup>,或 BMI >27 kg/m<sup>2</sup>且伴有代谢功能障碍如血糖、血压、血脂异常等)<sup>[29]</sup>。主要不良反应为胃肠道反应,推荐小剂量开始,逐渐增量以减轻不良反应,使用前还需要排除胰腺炎及甲状腺髓样癌的病史。GLP-1 RA 的妊娠安全性数据缺乏,目前属于妊娠 C 类药物,用药期间需要避孕。

3. 非肥胖型 PCOS 患者的生活方式管理:非肥胖 PCOS 患者在饮食、运动和认知行为上遵循与肥胖患者相同原则的健康生活方式,同样有利于改善 IR 和各种生殖代谢异常,同时优化体成分。建议不控制或适当增加(BMI 低于正常者)总热量基础上,注重营养素的全面均衡摄入,保证足够的蛋白质摄入,以利于肌肉保持或增加,每周至少 150~300 min 中等强度或 75~150 min 高强度有氧活动,或者两者等效组合,每周也要有非连续两天的肌肉强化运动(例如阻力/灵活性),同时保持良好的生活习惯<sup>[5]</sup>。

与肥胖型 PCOS 患者相比,非肥胖型 PCOS 患者生活方式干预方案更需基于体成分分析,精准确定体成分增减目标及饮食运动干预方案。国内研究显示,非肥胖 PCOS 患者 IR 的发生与体脂率增加及骨骼肌重量标准占比(实际骨骼肌量/标准骨骼肌量×100%)降低相关,提高骨骼肌重量标准占比是改善 IR 的决定性因素<sup>[30]</sup>,而非体脂率的下降。国外一项研究发现,非肥胖 PCOS 患者(BMI 均值 21.3 kg/m<sup>2</sup>)中,少肌且多脂(体脂率>35%)的比例达到 53%,进一步分析显示,四肢骨骼肌质量百分比与 IR、慢性炎症以及糖化血红蛋白呈负相关<sup>[31]</sup>。上述研究提示,对于非肥胖 PCOS 患者,需要更多关注患者肌肉的数量和质量,在生活方式干预中,推荐患者进行有效的抗阻运动,这是目前认为最有效的增肌干预措施,可以帮助患者改善 IR、血糖、总睾酮/游离睾酮指数等<sup>[32]</sup>。

## (二) 月经周期的调整

PCOS 患者临床表现多样,近年针对我国育龄期 PCOS 女性的流行病学调查结果显示,我国 PCOS 患者月经不规律的比例高(70.7%),而较严重多毛症比例较小(10.6%)<sup>[33]</sup>。PCOS 患者的月经异常主要表现为周期不规律、月经稀发、量少或闭经,也可有经量过多及不可预测的经间期出血。IR 合并肥胖是 PCOS 患者出现月经不规律的主要因

素,PCOS 患者通常选择周期性使用孕激素、复方口服避孕药(COC)及雌孕激素周期序贯治疗来调整月经周期。

1. 周期性使用孕激素治疗:可作为青春期、围绝经期 PCOS 患者的首选,也可用于育龄期,尤其是有妊娠计划的 PCOS 患者。

对于月经稀发、继发性闭经和各年龄阶段体内有一定雌激素水平、无排卵的患者,使用孕激素后半周期治疗,即于月经周期或撤退性出血第 11~14 天起,每周使用口服孕激素 10~14 d,根据患者情况使用 3~6 个周期。

对于月经频发、月经过多的患者,或无不典型子宫内膜增生症的患者使用孕激素长周期治疗,即从撤退出血或月经周期第 5 天开始用药,连续用药 20 d,用药 3~6 个周期,正常后可停药观察。如异常子宫出血复发,可积极重新开始治疗,必要时再次评估内膜风险。

优先推荐不抑制下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴功能或抑制较轻的药物如地屈孕酮或天然黄体酮<sup>[34]</sup>。

青春期 PCOS 患者初潮后到 HPO 轴正常功能建立需要经过 1.5~6 年(平均 4.2 年),青春期女性 HPO 轴尚未完全发育成熟,排卵障碍病因无法完全根除,为预防再次出血和帮助青春期患者纠正贫血,青春期 PCOS 患者需要规范的长期管理。

围绝经期和绝经后 PCOS 患者更容易出现代谢相关问题,特别是 IR 和代谢综合征<sup>[35]</sup>,故围绝经期及绝经后 PCOS 患者推荐选用对代谢影响小的孕激素进行月经周期的调整和绝经激素治疗(MHT)中的子宫保护。

对于育龄期有生育需求的 PCOS 患者首选不抑制排卵、且妊娠结局更优的孕激素调整月经周期<sup>[36]</sup>,如地屈孕酮或天然黄体酮。

具体推荐药物见表 2。

表 2 常用孕激素治疗药物

方法	药物	给药剂量	用药开始时间及用药时长
孕激素后半周期治疗	地屈孕酮	10~20 mg/d	从月经周期或撤退性出血第 11~14 天起,连续用药 10~14 d
	微粒化黄体酮	200~300 mg/d	
	醋酸甲羟孕酮	4~10 mg,每日 1~2 次	
孕激素长(全)周期治疗	地屈孕酮	10~20 mg/d	从撤退出血或月经第 5 天开始用药,连续用药 20 d
	口服微粒化孕酮	200~300 mg/d	
	醋酸甲羟孕酮	8~10 mg,每日 1~2 次	
	炔诺酮	2.5~5 mg,每日 1~2 次	

2. 短效 COC:可用于青春期、育龄期有避孕需求、有高雄症状的 PCOS 患者的月经调整,也可用于月经量多、痛经、有经前期综合征的患者。用药时需考虑 COC 的禁忌证、不良反应<sup>[5]</sup>。

3. 雌孕激素周期序贯治疗:对于 IR 严重、子宫内膜薄、单一孕激素治疗后子宫内膜无撤退出血反应的患者,需要采取雌孕激素序贯治疗。雌孕激素序贯治疗也用于雌激素水平偏低、有生育要求或有围绝经期症状的 PCOS 患者。可口服雌二醇 1~2 mg/d(每月 21~28 d),月经周期的第 11~14 天起加用孕激素,孕激素的选择和用法同上。对伴有低雌激素症状的青春期、围绝经期 PCOS 患者可作为首选,既可控制月经紊乱,又可缓解低雌激素相关症状,具体方案参照绝经激素治疗(MHT)的相关

指南。

### (三)子宫内膜保护

PCOS 患者由于长期无排卵或稀发排卵,子宫内膜受单一雌激素刺激而无孕激素拮抗,加之肥胖及 IR 对子宫内膜增生的协同作用,故 PCOS 患者子宫内膜增生(EH)和子宫内膜癌(EC)的风险明显增高。因此,对于 PCOS 患者应做好预防,包含体重管理、月经周期调整和定期孕激素治疗<sup>[5]</sup>。具体方法同上。没有生育要求者,也可考虑放置左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)保护子宫内膜。

### (四)高雄的管理

对有高雄和月经紊乱的育龄期和青春期 PCOS 患者,如无 COC 的禁忌证,推荐使用 COC 治疗。应优先考虑雌激素含量较低(含 20~30 μg 炔雌醇)

的 COC, 含 35  $\mu\text{g}$  炔雌醇醋酸环丙孕酮制剂的 COC 作为二线药物。对于高雄表现不严重的患者, 经改善 IR、生活方式干预后, 也可缓解高雄症状。

#### (五) IR 的药物治疗

二甲双胍是经典的胰岛素增敏剂之一, 成本低、易获得, 可增加胰岛素敏感性, 减少肝脏糖异生并增加肌肉对葡萄糖的摄取, 有良好的降糖作用, 同时对体重有轻微下降作用, 其最佳有效剂量为每天 1 500~2 000 mg, 不同剂型的二甲双胍药效相当, 主要不良反应是胃肠道不适, 二甲双胍缓释片和缓释胶囊的胃肠道反应更小, 依从性更高。近几十年, 二甲双胍被广泛用于 PCOS 患者的治疗。研究表明, 二甲双胍用于 PCOS 患者可以改善 IR 和多种代谢异常, 还可以降低高雄激素水平, 诱导排卵, 恢复月经, 改善辅助生殖结局<sup>[37]</sup>。最新国际指南推荐, BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  的 PCOS 成人患者, 应考虑单独使用二甲双胍, 以改善 IR、血糖和血脂等<sup>[5]</sup>。PCOS 患者在妊娠期间是否继续使用二甲双胍仍存在争议, 我国尚无二甲双胍在孕妇中应用的适应证推荐, 且药物可以通过胎盘, 可能与子代生长发育和肥胖风险增加有关, 属于妊娠 B 类药物, 建议妊娠期慎用。  $\geq 10$  岁的青春期 PCOS 患者使用二甲双胍是安全和有效的。

噻唑烷二酮类药物 (TZDs) 也是经典的胰岛素增敏剂, 主要代表药物为吡格列酮, 是过氧化物酶增殖体激活受体  $\gamma$  和  $\alpha$  (PPAR $\gamma$  和 PPAR $\alpha$ ) 的双激动剂, 不仅可以改善肝脏和外周组织的 IR 有效降糖, 还可以改善血脂 (降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇、升高高密度脂蛋白胆固醇), 对预防糖尿病及大血管并发症的发生也有明确的获益, 推荐剂量 15~30 mg/d。既往研究显示, 与二甲双胍相比, 吡格列酮改善 PCOS 患者空腹胰岛素水平和 IR 的能力更强, 改善月经紊乱和排卵率的效果更佳, 但有体重增加的风险<sup>[38]</sup>; 二者联合可显著改善 PCOS 患者的 IR、血脂异常、血清睾酮水平、慢性炎症状态以及非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的发生率<sup>[39]</sup>。因此, 吡格列酮被推荐作为双胍类药物疗效不佳时的替代用药或联合用药选择。由于此药有轻微体重增加问题, 常用于非肥胖、无生育要求的患者。此类药物属于妊娠 C 类药物, 用药期间需要避孕。目前不建议在青少年 PCOS 患者中使用吡格列酮。

阿卡波糖是经典的降糖药, 通过抑制碳水化合物在肠道内的吸收达到降糖的目的, 同时, 它还可以

降低餐后胰岛素水平, 减轻高胰岛素血症, 改善 IR, 并且它是最早被批准用于糖尿病前期治疗的药物。在 PCOS 患者中, 阿卡波糖可以改善胰岛素敏感性, 还可以降低 LH 以及高雄激素水平, 促进月经规律及增加排卵率, 且疗效与二甲双胍无明显差异<sup>[40]</sup>。针对 PCOS 合并糖耐量降低 (IGT) 的患者, 当二甲双胍不能耐受或失效时, 可作为备选药物, 一般推荐每天 150~300 mg, 用药期间建议避孕。

肌醇 (MI) 作为第二信使参与胰岛素信号转导, 其中的 MI 转化为 D-手性肌醇 (DCI) 后刺激糖原生成并促进葡萄糖摄取, 另外还参与 FSH 介导的颗粒细胞增殖和成熟, 增强颗粒细胞芳香酶合成, 减少雄激素产生。荟萃分析显示, 补充 MI 可以显著降低空腹胰岛素和 HOMA-IR 水平, 提高雌激素和 SHBG 水平, 睾酮水平也有下降趋势, 可推荐用于治疗 PCOS 伴 IR 的患者<sup>[41]</sup>。由于缺乏高质量的证据, 最新国际指南认为, MI 可能改善 PCOS 患者的代谢异常, 但对排卵、多毛或体重的临床益处有限, 目前不能推荐 MI 的特定类型、剂量或组合用于患有 PCOS 的成人和青少年<sup>[5]</sup>。

中药小檗碱是一种提取于黄连的生物碱, 近年被用于治疗各种代谢异常, 如糖尿病、高血脂、高血压等。小檗碱主要通过 PI3K/AKT、MAPK/ERK、AMPK 等信号通路发挥功能, 在多个环节改善 PCOS 的病理状态。一些在 PCOS 人群中的研究发现, 小檗碱可以改善患者的 IR 和糖脂代谢紊乱, 减少雄激素和 LH 的合成, 促进排卵和降低子宫内膜病变风险等, 具有较好的应用前景<sup>[42]</sup>。

#### 五、小结

综上所述, IR 在 PCOS 的病因中扮演重要角色, 是 PCOS 发生的一个重要病理和生理基础。本共识中提出 IR 的评估, 明确 IR 的诊断标准, 规范 PCOS 合并 IR 的治疗方法, 包括生活方式改善、月经管理、子宫内膜保护等, 强调了多学科合作在诊治中的关键作用, 为临床实践提供指导。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参加共识制定专家: 吕淑兰 (西安交通大学第一附属医院), 麻静、王丽华 (上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科), 吴洁 (南京医科大学第一附属医院), 田秦杰、邓姗 (中国医学科学院北京协和医院), 郝丽娟 (重庆市妇幼保健院), 李昕 (复旦大学附

属妇产科医院),李艳(太原市妇幼保健院),舒宽勇(江西省妇幼保健院),芦莉(青海省妇幼保健院),朱爱珍(山西省运城市中心医院),穆玉兰(山东省立医院),赵军招(温州医科大学附属第二医院),徐仙(宁夏医科大学总医院),浦丹华、谭容容(南京医科大学第一附属医院),吴雪清(深圳大学总医院),丁雪蕾(石家庄妇产医院),谭世桥(四川大学华西第二医院)、林元(福建省妇幼保健院),彭丹红(东南大学附属中大医院),朱维培(苏州大学附属第二医院),石玉华(广东省人民医院),陈继明(南京医科大学附属常州第二人民医院),刘明星(广州医科大学附属第三医院妇产科研究所),王晓晔(北京大学第三医院),韩丽萍(郑州大学第一附属医院),余亚莉(陕西省西北妇女儿童医院),吴晓虹(西安市妇幼保健院),张江霖(湖南省妇幼保健院),谢华(吉林市中心医院),卢静(河北省邯郸市中心医院),金敏娟(湖州市妇幼保健院),熊秀梅(福建省妇幼保健院),高红菊(南通市妇幼保健院),谢晓英(赣南医学院第一附属医院),邵军晖(江西省新余市妇幼保健院),邢燕(江苏省妇幼保健院),王红(北京家恩德运医院)。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Azziz R,Carmina E,Chen Z,et al. Polycystic ovary syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers,2016,2:16057.
- [2] Visser JA. The importance of metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome[J]. Nat Rev Endocrinol,2021,17: 77-78.
- [3] Zhao H, Zhang J, Cheng X, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues:an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment [J]. J Ovarian Res,2023,16:9.
- [4] Li W,Chen Q,Xie Y,et al. Prevalence and degree of insulin resistance in Chinese Han women with PCOS:Results from euglycemic-hyperinsulinemic clamps [J]. Clin Endocrinol (Oxf),2019,90:138-144.
- [5] Teede HJ,Tay CT,Laven JJE,et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol,2023,189:G43-G64.
- [6] Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group [J]. Fertil Steril, 2012, 97:28-38.e25.
- [7] 齐家,孙赞,陈子江. 多囊卵巢综合征子宫内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: 513-516.
- [8] 厉心愉,孙赞. 多囊卵巢综合征患者卵巢局部胰岛素抵抗研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志,2020,40:819-822.
- [9] McCartney CR,Campbell RE. Abnormal GnRH pulsatility in polycystic ovary syndrome: recent insights [J]. Curr Opin Endocr Metab Res,2020,12:78-84.
- [10] Zhu JL, Chen Z, Feng WJ, et al. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome [J]. Clin Chim Acta, 2019,499:142-148.
- [11] Li M,Chi X,Wang Y,et al. Trends in insulin resistance:insights into mechanisms and therapeutic strategy [J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7:216.
- [12] Dumesic DA,Padmanabhan V,Abbott DH. Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence [J]. Obstet Gynecol Surv,2008,63:39-48.
- [13] Siddiqui S,Mateen S,Ahmad R,et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome(PCOS) [J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39: 2439-2473.
- [14] He FF,Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome:a review [J]. J Ovarian Res,2020,13:73.
- [15] 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,2020,29:843-851.
- [16] Zhao X,An X,Yang C,et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2023,14:1149239.
- [17] Bhattacharya SM,Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome(PCOS) [J]. Fertil Steril,2010,94:357-359.
- [18] Pomytkin IA, Cline BH, Anthony DC, et al. Endotoxaemia resulting from decreased serotonin transporter (5-HTT) function:a reciprocal risk factor for depression and insulin resistance? [J]. Behav Brain Res,2015,276:111-117.
- [19] Gluvic Z,Zaric B,Resanovic I,et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017,15:30-39.
- [20] Ogawa W,Araki E,Ishigaki Y,et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome [J]. Diabetol Int,2022,13:337-343.
- [21] 中华医学会糖尿病学分会. 胰岛素抵抗相关临床问题专家共识(2022版) [J]. 中华糖尿病杂志,2022,14:1368-1379.
- [22] 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,2018,34:1-7.
- [23] 唐玉珠,苏椿淋,王经纬,等. 基于人体成分测定进行互联网线上生活方式干预在多囊卵巢综合征患者治疗中作用的多中心前瞻性研究 [J]. 中华生殖与避孕杂志,2019,39: 177-184.
- [24] 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]. *Hum Reprod*,2018,33:1602-1618.

[25] Jiskoot G, Timman R, Beerthuis A, et al. Weight reduction through a cognitive behavioral therapy lifestyle intervention in PCOS; the primary outcome of a randomized controlled trial [J]. *Obesity*,2020,28:2134-2141.

[26] 林金芳. 关于多囊卵巢综合征患者的生活方式干预[J]. *中华生殖与避孕杂志*,2019,39:173-176.

[27] Graff SK, Mario FM, Ziegelmann P, et al. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*,2016,70:450-461.

[28] 邢建东,姚艳琴,李鸿斌,等. 贝那鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并多囊卵巢综合征肥胖患者疗效观察[J]. *中国药物与临床*,2021,21:2484-2485.

[29] Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, et al. Do GLP-1 analogs have a place in the treatment of PCOS? New insights and promising therapies [J]. *J Clin Med*,2023,12:5915.

[30] 苏椿淋,唐玉珠,林金芳. 基于人体成分分析的生活方式干预在非肥胖型多囊卵巢综合征患者治疗作用的初步研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*,2020,40:716-722.

[31] McBairty LE, Chilibeck PD, Gordon JJ, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for sarcopenic obesity: a case control study [J]. *BMC Endocr Disord*,2019,19:70.

[32] Domin R, Dadej D, Pytka M, et al. Effect of various exercise regimens on selected exercise-induced cytokines in healthy people [J]. *Int J Environ Res Public Health*,2021,18:1261.

[33] Yang R, Li Q, Zhou Z, et al. Changes in the prevalence of polycystic ovary syndrome in China over the past decade [J]. *Lancet Reg Health West Pac*,2022,25:100494.

[34] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 排卵障碍性异常子宫出血诊治指南 [J]. *中华妇产科杂志*,2018,53:801-807.

[35] Puurunen J, Piltonen T, Morin-Papunen L, et al. Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2011,96:1827-1834.

[36] Wei D, Shi Y, Li J, et al. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*,2017,32:354-361.

[37] 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识(2023 年版) [J]. *中华内科杂志*,2023,62:619-630.

[38] Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2017,296:661-677.

[39] 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 (Athens)*,2013,12:363-378.

[40] Zhang YY, Hou LQ, Zhao TY. Effects of acarbose on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,2014,122:373-378.

[41] Zeng L, Yang K. Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*,2018,59:30-38.

[42] 瞿睿,王璟萱,李赛姣. 小檗碱在多囊卵巢综合征治疗中的研究进展 [J]. *中华生殖与避孕杂志*,2023,43:316-320.

[编辑:罗宏志]