

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.020

二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征患者临床疗效及糖脂代谢的影响*

刘伟 孙晶雪 童洁 赵丽文 许晓璐[△]

(中国人民解放军陆军第七十三集团军医院生殖医学中心 福建 厦门 361000)

摘要 目的:研究二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者的临床疗效及对患者糖脂代谢的影响。**方法:**选取2018年1月~2020年12月在我院接受治疗的60例PCOS患者作为研究对象,随机数表法均分为对照组和研究组;对照组患者接受炔雌醇环丙孕酮片治疗,而研究组患者接受二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗。比较两组患者治疗后排卵和妊娠情况,并比较治疗前后性激素水平和糖脂代谢的变化。**结果:**研究组治疗总有效率为83.33%,显著高于对照组63.33%的治疗总有效率($P<0.05$)。治疗前,两组患者血清卵泡刺激素(Follicle Stimulating Hormone, FSH)、黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、雌二醇(Estradiol, E_2)、睾酮(Testosterone, T)等性激素水平,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(Fasting serum insulin, FINS)、口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h血糖和胰岛素等糖代谢指标以及甘油三酯(Triglycerides, TG)、胆固醇(Total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)等脂代谢指标脂代谢指标比较均无显著差异($P>0.05$);治疗后,所有患者血清FSH、LH、T、 E_2 、TG、LDL、TC、FPG、FINS、OGTT 2h PG和OGTT 2h INS均较治疗前显著降低($P<0.05$),而HDL较治疗前升高($P<0.05$);研究组患者治疗后血清FSH、LH、T、 E_2 、TG、LDL、TC、FPG、FINS、OGTT 2h PG和OGTT 2h INS均较显著低于对照组患者($P<0.05$),而HDL显著高于对照组患者($P<0.05$)。**结论:**二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征临床效果显著,可有效改善患者糖脂代谢水平。

关键词:二甲双胍;炔雌醇环丙孕酮片;多囊卵巢综合征;糖代谢;脂代谢

中图分类号:R711.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)03-495-05

The Effect of Metformin Combined with Ethinyl Estradiol and Cyproterone Tablets on the Clinical Efficacy and Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Polycystic Ovary Syndrome*

LIU Wei, SUN Jing-xue, TONG Jie, ZHAO Li-wen, XU Xiao-lu[△]

(Reproductive Medicine Center, 73rd Army Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Xiamen, Fujian, 361000, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical efficacy of metformin combined with ethinyl estradiol and cyproterone tablets in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and its effect on the glucose and lipid metabolism of patients. **Methods:** 60 PCOS patients who were treated in our hospital from January 2018 to December 2020 were selected as the research objects. They were divided into the control group and the study group according to the random number table: the control group received ethinyl estradiol and cyproterone tablets, while the study group received metformin combined with ethinyl estradiol and cyproterone tablets. The ovulation and pregnancy status of the two groups of patients after treatment were compared, and the changes of sex hormone levels and glucose and lipid metabolism before and after treatment were compared. **Results:** The total effective rate of treatment in the research group was 83.33%, which was significantly higher than the total effective rate of 36.67% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, the two groups of patients had serum FSH, LH, E_2 and testosterone levels, fasting blood glucose, fasting insulin, oral glucose tolerance test 2 h blood glucose and insulin and other glucose metabolism indexes, as well as, TG, TC, HDL and LDL lipid metabolism indexes were not significantly different ($P>0.05$); after treatment, all patients Serum FSH, LH, T, E_2 , TG, LDL, TC, FPG, FINS, OGTT 2h PG and OGTT 2h INS were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), while HDL was higher than before treatment ($P<0.05$). The serum FSH, LH, T, E_2 , TG, LDL, TC, FPG, FINS, OGTT 2h PG and OGTT 2h INS of the study group after treatment were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), while HDL was significantly higher in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Metformin combined with ethinyl estradiol and cyproterone tablets has a significant clinical effect in the treatment of polycystic ovary syndrome, which can effectively improve the level of glucose and lipid metabolism in patients.

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2018J0547)

作者简介:刘伟(1989-),女,硕士,住院医师,研究方向:生殖医学,电话:15359248996, E-mail: liu1026504365@163.com

[△] 通讯作者:许晓璐(1993-),女,住院医师,研究方向:生殖医学,电话:18159781689, E-mail: liu1026504365@163.com

(收稿日期:2021-06-04 接受日期:2021-06-28)

Key words: Metformin; Ethinyl Estradiol and Cyproterone Tablets; Polycystic Ovary Syndrome; Glucose Metabolism; Lipid Metabolism

Chinese Library Classification(CLC): R711.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-495-05

前言

PCOS 是育龄女性常见的内分泌及代谢异常所致的疾病, 发病率较高约为 5%-10%, 主要发病原因与遗传因素、工作压力大及环境因素有关^[1-3]。PCOS 患者的临床表现主要为月经紊乱、多毛、肥胖、女性型脱发以及不孕等, 同时部分患者并发胰岛素抵抗、脂代谢异常以及高血压等^[4,5]。研究表明, 约 50%-70% 的 PCOS 患者存在不同程度的胰岛素抵抗, 而此部分患者发病 2 型糖尿病的几率是正常人群的 5-10 倍^[6,7]。此外, 研究还证实, 胰岛素抵抗是 PCOS 疾病发生和发展的关键病理学基础, 在 PCOS 的发展过程中发挥重要作用^[8-10]。因此, 在 PCOS 患者的治疗中应当考虑加入治疗胰岛素抵抗的药物。

炔雌醇环丙孕酮片是一种口服避孕药, 在临床上常被用于治疗女性雄性激素依赖性疾病; 由于高雄激素血症是 PCOS 患者主要临床特征, 所以炔雌醇环丙孕酮片也常被用于治疗 PCOS, 但研究发现单独使用该药物治疗 PCOS 的效果欠佳^[11,12]。二甲双胍是一种治疗 2 型糖尿病、增强胰岛素敏感性的药物, 对改善胰岛素抵抗和糖脂代谢具有显著功效^[13,14]。因此, 本研究设计研究二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征患者的临床疗效, 并进一步分析联合用药对 PCOS 患者糖脂代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月到 2020 年 12 月在我院接受治疗的 60 例 PCOS 患者。纳入标准: 第一, 临床确诊为 PCOS 患者; 第二, 患者临床资料完整, 治疗依从性较好, 完成本次研究; 第三, 参加本研究前未 3 个月未服用激素类和对糖脂代谢有影响的药物; 第四, 患者均已婚; 第五: 对本次研究知情, 并签订知情同意书。排除标准: 第一, 对本研究药物有过敏病史; 第二, 合并甲状

腺疾病或其他组织器官功能障碍; 第三, 合并精神疾病; 第四, 卵巢早衰; 第五, 未完整完成本研究治疗方案。对照组患者年龄 20-35 岁, 平均年龄 (25.8±7.2) 岁, 身体质量指数 (Body Mass Index, BMI) 18.3-26.5 kg/m²; 研究组患者年龄 20-35 岁, 平均年龄 (26.1±7.5) 岁, BMI 18.0-26.3 kg/m²。两组患者一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者分别在月经第五天口服炔雌醇环丙孕酮片 (国药准字 J2040114, 德国 Bayer Weimar GmbH und CO.KG), 1 片 / 天, 连续服用 21 天为一个治疗周期。研究组患者同时口服二甲双胍 (国药准字 H2000023371, 中美上海施贵宝制药有限公司), 1 片 / 次, 2 次 / 天, 从月经第 5 天开始连续服用 21 天为一个治疗周期。两组患者均治疗 3 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 所有患者均在治疗 3 个周期后, 参考王金英等人^[15]的研究评估临床疗效, 即临床疗效分为显效、有效和无效, 总治疗有效率 = (显效 + 有效) / 总病例数 × 100%。

1.3.2 血清学指标 两组患者分别在治疗前和治疗后取静脉血 5-10 mL, 室温离心 (1500 rpm, 10 分钟) 以收集血清, 比较两组患者 FSH、LH、E2、T、FPG、FINS、OGTT、2h 血糖和胰岛素等糖代谢指标, 以及 TG、TC、HDL、LDL 等脂代谢指标。

1.4 统计学分析

通过 SPSS20.0 软件对数据进行分析, 以 (均值 ± 标准差) 表示计量资料, t 检验比较两组间差异; 以率 (%) 表示计数资料, 卡方检验比较两组间差异, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床治疗疗效比较

研究组治疗总有效率显著高于对照组 ($P<0.05$)。

表 1 临床治疗疗效比较(n,%)
Table 1 Comparison of clinical treatment(n,%)

Groups	n	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate (n,%)
Control	30	6	13	11	63.33
Research	30	13	12	5	83.33
χ^2					8.154
P					<0.001

2.2 性激素水平比较

治疗前, 两组患者血清性激素水平比较均无显著差异 ($P>0.05$)。两组患者治疗后血清性激素 FSH、LH、T 和 E2 水平均较治疗前降低, 而研究组患者治疗后以上指标水平均显著低于对照组患者 ($P<0.05$)。具体如表 2 所示。

2.3 脂代谢水平比较

治疗前, 两组患者血清 TG、HDL、LDL 和 TC 水平比较均无显著差异 ($P>0.05$)。两组患者治疗后血清 TG、LDL 和 TC 水平均较治疗前降低, 而 HDL 较治疗前升高; 治疗后, 研究组患者治疗后血清 TG、LDL 和 TC 水平均低于对照组患者, 而 HDL 高于对照组患者, 差异均显著具有统计学意义 ($P<0.05$)。具体如表 3 所示。

表 2 性激素水平比较
Table 2 Comparison of sex hormone levels

Groups	n	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	T (ng/mL)	E2 (ng/L)
Before treatment					
Control	30	9.69± 1.88	11.68± 6.02	0.86± 0.06	74.72± 13.32
Research	30	9.35± 2.03	11.32± 6.52	0.86± 0.07	74.68± 15.32
t		2.602	0.992	0.000	0.241
P		0.215	0.331	1.000	0.627
After treatment					
Control	30	8.32± 2.13*	6.89± 2.41*	0.74± 0.07*	65.38± 9.01*
Research	30	7.69± 1.58*	3.68± 1.02*	0.58± 0.06*	56.72± 10.32*
t		6.827	9.264	9.505	8.691
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

表 3 脂代谢水平比较
Table 3 Comparison of lipid metabolism levels

Groups	n	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TC (mmol/L)
Before treatment					
Control	30	1.72± 0.92	1.45± 0.18	2.99± 0.42	5.32± 0.54
Research	30	1.75± 0.95	1.41± 0.23	3.03± 0.45	5.30± 0.54
t		0.326	0.721	0.505	0.624
P		0.532	0.234	0.418	0.505
After treatment					
Control	30	1.18± 0.56*	1.53± 0.23*	2.24± 0.42*	4.36± 0.48*
Research	30	0.83± 0.25*	1.63± 0.31*	1.92± 0.34*	3.72± 0.42*
t		6.302	4.328	6.725	7.138
P		<0.001	0.041	<0.001	<0.001

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 糖代谢水平比较

治疗前, 两组患者 FPG、FINS、OGTT 2h PG 和 OGTT 2h INS 水平比较均无显著差异($P>0.05$)。两组患者治疗后 FPG、

FINS、OGTT 2h PG 和 OGTT 2h INS 水平均较治疗前降低, 而研究组患者治疗后 FPG、FINS、OGTT 2h PG 和 OGTT 2h INS 水平均显著低于对照组患者($P<0.05$)。具体如表 4 所示。

表 4 糖代谢水平比较
Table 4 Comparison of glucose metabolism levels

Groups	n	FPG (mmol/L)	FINS (μU/L)	OGTT 2h	
				PG (mmol/L)	INS (μU/mL)
Before treatment					
Control	30	4.64± 0.68	15.25± 6.05	8.12± 3.01	89.32± 32.25
Research	30	4.68± 0.72	15.63± 5.98	8.12± 3.36	89.69± 7.85
t		1.325	0.927	0.685	0.728
P		0.082	0.121	0.407	0.621
After treatment					
Control	30	4.89± 0.42*	8.92± 3.12*	6.77± 2.51*	54.32± 17.23*
Research	30	5.03± 0.32*	4.97± 1.23*	5.69± 0.62*	32.39± 10.26*
t		8.924	6.685	6.034	16.204
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

3 讨论

多囊卵巢综合征又被称为 Stein-Leventhal 综合征,是一种生育年龄段女性最常见的内分泌代谢性疾病,雄激素过高是其主要的临床表现,患者多出现持续性不排卵和卵巢出现多囊性改变,临床表现为多毛、闭经、月经失调及不孕,严重影响患者生活质量^[1-3]。此外,由于 PCOS 疾病对患者本身代谢影响较大,因此 PCOS 患者常并发多种代谢性疾病,如胰岛素抵抗、糖尿病、高脂血症、高胰岛素血症以及心脑血管疾病等糖脂代谢异常类疾病^[16-18]。目前复合口服避孕药、二甲双胍、吡格列酮和低剂量螺内酯等药物通过降低体内雄激素水平来帮助提高妊娠率。值得注意的是,PCOS 是异质性的,高雄激素血症并不是唯一的致病因素。肥胖和胰岛素抵抗会加重雄激素过多症的症状,形成恶性循环,促进多囊卵巢综合征的发展。尽管进行了大量研究,但 PCOS 的确切致病机制仍不确定,另外我国缺乏全国范围内的大样本、多中心的关于 PCOS 的研究调查,因此临床治疗也多以对症治疗为主^[19,20]。

本研究发现,与仅接受炔雌醇环丙孕酮片单独治疗的对照组患者相比,接受二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗的研究组 PCOS 患者临床总治疗有效率显著增高($P<0.05$),并且研究组患者治疗后性激素水平也高于对照组患者($P<0.05$),该结果与李雪丽^[15]的研究结果类似,其研究发现,接受二甲双胍联合醋酸环丙孕酮的 35 例试验组 PCOS 患者临床治疗总有效率为 82.9%,显著高于仅接受复方醋酸环丙孕酮治疗的 35 例对照组 PCOS 患者 68.6% 的临床治疗总有效率,并且治疗后试验组患者性激素水平高于对照组患者。另外,罗军^[21]等研究发现二甲双胍联合复方醋酸环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征能够显著改善患者胰岛素抵抗及性激素水平,与本研究相关结果一致。

高雄性激素血症是 PCOS 的主要临床特征,同时也在 PCOS 发生发展过程中发挥重要作用:一方面,患者体内雄性激素过高会抑制卵泡的成熟,进而导致其不能发育成成熟优势卵泡,最终引起卵巢出现多囊性改变^[22-24];另一方面,高雄性激素水平也会引起下丘脑-卵巢轴调节功能紊乱,进而引起雄性激素升高,形成恶性循环^[25,26]。而高胰岛素血症是引起高雄性激素血症的主要原因,研究表明,PCOS 患者由于内分泌代谢失调而导致糖代谢紊乱是造成体内胰岛素含量升高的主要原因^[6,7]。二甲双胍是胰岛素增敏剂,可以增强人体组织器官对胰岛素的敏感性,通过缓解胰岛素抵抗而减轻 PCOS 患者并发的高胰岛素血症病情,进而缓解 PCOS 患者病情^[8-10]。

本研究发现,研究组患者治疗后 FPG、FINS、OGTT 2h PG 和 OGTT 2h INS 水平均低于对照组患者($P<0.05$),这表明使用二甲双胍进行治疗的研究组患者糖代谢水平改善程度显著优于对照组患者,这与张彩宇等人^[27]的研究结果类似,该研究发现,与单独使用炔雌醇环丙孕酮片治疗相比,使用二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮片联用治疗 PCOS 患者稳态胰岛素评价指数和胰岛素分泌指数更低。与本次研究不同的是张彩宇等人^[27]等人的研究仅使用稳态胰岛素评价指数和胰岛素分泌指数两个指标评估患者糖代谢水平,而本次研究使用 FPG、FINS、OGTT 2h PG 和 OGTT 2h INS 等多项指标评估糖代谢,相比而言本研究对 PCOS 患者糖代谢指标的评价更加全面可靠。

此外,PCOS 患者常存在脂代谢异常,这也与患者并发胰岛素抵抗有关^[28]。PCOS 患者胰岛素敏感性下降导致胰岛素的抗脂肪分解能力下降,继而引起脂肪分解增加,最终表现为外周血 TG、LDL 和 TC 含量增加,而 HDL 含量降低^[29-31]。本研究发现,接受联合治疗的研究组患者治疗后血清 TG、LDL 和 TC 含量下降程度优于对照组患者,HDL 含量上升程度也高于对照组患者,这与韦成厚^[32]等人的研究结果一致,其结果表明:炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍可改善 PCOS 患者 TG、LDL、HDL 和 TC 等脂代谢指标,趋势与本文研究一致。综上所述,二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征临床效果显著,可有效改善患者糖脂代谢水平。

参考文献(References)

- [1] Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS [J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 126(2): 183-186
- [2] Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): how to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS? [J]. J Gynecol Obstet Hum Repro, 2021, 50(6): 101894
- [3] Tomor H, Chen W, Wang J H, et al. Association between depression risk and polycystic ovarian syndrome in young women: a retrospective nationwide population-based cohort study (1998-2013)[J]. Hum Reprod, 2019, 34(9): 1830-1837
- [4] Tzalizidis R, Oinonen KA. Continuum of Symptoms in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Links with Sexual Behavior and Unrestricted Sociosexuality[J]. J Sex Res, 2021, 58(4): 532-544
- [5] Li Y, Fang L, Yan Y, et al. Association between human SHBG gene polymorphisms and risk of PCOS: a meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42(1): 227-236
- [6] Cree-Green M, Cai N, Thurston J E, et al. Using simple clinical measures to predict insulin resistance or hyperglycemia in girls with polycystic ovarian syndrome [J]. Pediatric Diabetes, Pediatr Diabetes. 2018, 19(8): 1370-1378
- [7] Chen J, Guan L, Liu H, et al. GALNT2 Gene Variant rs4846914 Is Associated with Insulin and Insulin Resistance Depending on BMI in PCOS Patients: a Case-Control Study [J]. Reprod Sci, 2021, 28(4): 1122-1132
- [8] Chehin M B, Lorenzon A R, Bonetti T C, et al. The insulin signaling pathway is dysregulated in cumulus cells from obese, infertile women with polycystic ovarian syndrome with an absence of clinical insulin resistance[J]. Fertil Steril, 2018, 110(4): e119
- [9] Zeng X, Xie Y J, Liu Y T, et al. Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation Between Hyperandrogenism, Insulin Resistance and Obesity[J]. Clin Chim Acta. 2020, 502(11): 214-221
- [10] Singh P, Agress A, Madrigal V K, et al. Massive Ovarian Growth in a Severe Insulin-Resistant Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Woman Receiving GnRH-Analog [J]. Endocrinol Metab, 2019, 104 (7): 2796-2800
- [11] Liu Z, Song Y, Xu Y, et al. The comparison of the effectiveness and safety of drospirone ethinyl estradiol and ethinyl estradiol cyproterone in the treatment of polycystic ovarian syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99

- (51): e23811
- [12] 刘文娟, 孙小红, 刘晓娟, 等. 炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(12): 109-113
- [13] Bennett W L, Aschmann H E, Puhan M A, et al. A benefit-harm analysis of adding basal insulin vs. sulfonylurea to metformin to manage type 2 diabetes in people with multiple chronic conditions [J]. J Clin Epidemiol, 2019, 113(3): 92-100
- [14] Malekpour-Dehkordi Z, Teimourian S, Nourbakhsh M, et al. Metformin reduces fibrosis factors in insulin resistant and hypertrophied adipocyte via integrin/ERK, collagen VI, apoptosis, and necrosis reduction[J]. Life Sci, 2019, 233(5): 116682
- [15] 李雪丽, 王鑫丹, 高干, 等. 二甲双胍联合醋酸环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的价值分析[J]. 中国药业, 2020, 29(24): 63-67
- [16] Tal R, Seifer C M, Khanimov M, et al. High serum Antimüllerian hormone levels are associated with lower live birth rates in women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproductive technology[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 20-27
- [17] Butler A E, Abouseif A, Dargham S R, et al. Metabolic comparison of polycystic ovarian syndrome and control women in Middle Eastern and UK Caucasian populations[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18895
- [18] Tavares A, Barros R. The Prevalence of Metabolic Syndrome in the Different Phenotypes of Polycystic Ovarian Syndrome [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2019, 41(1): 37-43
- [19] Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(2): 359-367
- [20] Shirazi FKH, Khodamoradi Z, Jeddi M. Insulin resistance and high molecular weight adiponectin in obese and non-obese patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 45
- [21] 罗军, 甘辉梅, 刁瑞英, 等. 二甲双胍联合复方醋酸环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征患者对胰岛素抵抗及性激素影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(05): 64-67
- [22] Amer S A, Alzanati N G, Warren A, et al. Excess androgen production in subcutaneous adipose tissue of women with polycystic ovarian syndrome is not related to insulin or LH [J]. J Endocrinol, 2019, 241(1): 99-109
- [23] 曾研章, 谢文光, 陈文锋, 等. 血清抗苗勒管激素、抑制素 B 与多囊卵巢综合征患者表型的关系研究 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(3): 20-24
- [24] Risaal S, Pei Y, Lu H, et al. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome [J]. Nat Med, 2019, 25(12): 1894-1904
- [25] Federica, Di G, Cecilia M, et al. Male PCOS equivalent and nutritional restriction: Are we stepping forward?[J]. Med hypotheses, 2019, 126(5): 1-3
- [26] Khaled N, El-Bahy A, Radwan R, et al. Ocimum kilimandscharicum L. restores ovarian functions in letrozole - induced Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in rats: Comparison with metformin [J]. Life Sci, 2019, 232(7): 116640
- [27] 张彩宇, 陶爱群, 莫有珍. 二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮片联用对多囊卵巢综合征患者相关激素分泌水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(9): 85-88
- [28] Devin J K, Hui N, Celedonio J E, et al. Sitagliptin Decreases Visceral Fat and Blood Glucose in Women With Polycystic Ovarian Syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(1): 136-151
- [29] Liu Z, Guo Y, Lian F, et al. Expression of HOXA10 gene in women with polycystic ovarian syndrome and its correlation analysis with lipid metabolism[J]. Minerva Endocrinol, 2019, 44(4): 413-415
- [30] Bhattacharya K, Sengupta P, Dutta S. Waist-to-height ratio and BMI as predictive markers for insulin resistance in women with PCOS in Kolkata, India[J]. Endocrine, 2021, 72(1): 86-95
- [31] Cree-Green M, Carreau A, Rahat H, et al. Amino acid and Fatty Acid Metabolomic Profile during Fasting and Hyperinsulinemia in girls with Polycystic Ovarian Syndrome [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 316(5): E707-E718
- [32] 韦成厚, 韩立薇, 张婧. 维生素 D 联合二甲双胍及炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征不孕的疗效分析 [J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(2): 157-159

(上接第 494 页)

- [23] 段元娥, 谭家明, 王彩红. 盐酸倍他司汀联合氟桂利嗪治疗椎 - 基底动脉供血不足疗效观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2009, 12(2): 251
- [24] 孙英, 刘影, 孙晓羽, 等. 舒血宁注射液联合倍他司汀治疗椎基底动脉供血不足眩晕的临床效果及对血液流变学和预后的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(3): 104-107
- [25] 郑石洲, 王建文, 李观荣, 等. 血塞通联合倍他司汀治疗后循环缺血性眩晕疗效及对椎 - 基底动脉血流动力学、血清 CGRP、ET-1 水平的影响[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(5): 651-655
- [26] Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, et al. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271(11): 2931-2936
- [27] 付跃波, 杨学东, 徐宝林. 眩晕宁联合盐酸氟桂利嗪治疗椎 - 基底动脉供血不足性眩晕的临床研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(9): 771-772
- [28] 申珊. 升阳活血汤联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗后循环缺血性眩晕的临床疗效分析[J]. 中医学报, 2016, 44(3): 99-101
- [29] D'Arrigo S, Tessarollo V, Maselli E, et al. Flunarizine and Aspirin for Transient Hemiparesis in Sturge-Weber Syndrome [J]. Neuropediatrics, 2019, 50(6): 406-407
- [30] Jhang KM, Huang JY, Nfor ON, et al. Flunarizine related movement disorders: a nationwide population-based study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1705