

优思明联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效Meta分析

何芝挺¹, 杨莉梅², 刘学庆¹

¹重庆医科大学, 公共卫生学院, 生殖与发育教育部国际合作联合实验室, 重庆

²重庆医科大学附属妇女儿童医院, 重庆

收稿日期: 2024年1月15日; 录用日期: 2024年1月22日; 发布日期: 2024年2月23日

摘要

目的: 系统评价优思明联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)的疗效和安全性。方法: 检索中国知网、万方、维普、CBM、PubMed、the Cochrane Library、EMBASE数据库, 检索时间为建库至2023年12月8日。共纳入31篇研究, 研究对象共2792例, 其中观察组1396例, 对照组1396例。结果: Meta分析结果表明, 观察组与对照组相比, 在提高临床总体有效率(RR = 1.25, 95%CI [1.18, 1.33], $P < 0.00001$)、排卵率(RR = 1.63, 95%CI [1.62, 2.02], $P < 0.00001$)、妊娠率(RR = 2.03, 95%CI [1.44, 2.86], $P < 0.0001$)方面和改善体重指数BMI (MD = -1.80, 95%CI [-2.34, -1.26], $P < 0.0002$)、黄体生成素LH (MD = -3.08, 95%CI [-3.82, -2.34], $P < 0.00001$)、睾酮T (MD = -0.44, 95%CI [-0.65, -0.24], $P < 0.0001$)、空腹胰岛素FINS (MD = -5.4, 95%CI [-1.26, -0.30], $P < 0.05$)、空腹血糖FBG (MD = -1.54, 95%CI [-2.36, -0.38], $P < 0.05$)、胰岛素抵抗指数HOMA-IR (MD = -1.07, 95%CI [-1.31, -0.84], $P < 0.05$)、不良反应发生率(RR = 0.61, 95%CI [0.41, 0.92], $P < 0.05$)方面差异有统计学意义; 在雌二醇E2 (MD = 0.19, 95%CI [-17.36, 1.84], $P > 0.05$)和促卵泡生成素FSH (MD = -0.40, 95%CI [-0.92, 0.13], $P > 0.05$)的没有统计学意义上的差异。结论: 联合使用优思明和二甲双胍可以改善多囊卵巢综合征患者体内的激素紊乱水平、提高的妊娠能力、缓解体脂过高。

关键词

多囊卵巢综合征, 优思明, 二甲双胍, Meta分析

Meta-Analysis of the Efficacy of Yasmin Combined with Metformin in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

Zhiting He¹, Limei Yang², Xueqing Liu¹

¹School of Public Health, Chongqing Medical University, Joint Laboratory for International Cooperation, Ministry of Education of Reproduction and Development, Chongqing

文章引用: 何芝挺, 杨莉梅, 刘学庆. 优思明联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效 Meta 分析[J]. 药物化学, 2024, 12(1): 33-50. DOI: 10.12677/hjmce.2024.121006

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of Yasmin combined with metformin in the treatment of Polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** the databases of CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, the Cochrane Library and EMBASE were searched from December 8, 2023. A total of 31 studies were included, with a total of 2792 subjects, including 1396 in the observation group and 1396 in the control group. **Results:** meta-analysis showed that compared with the control group, the clinical overall response rate (RR = 1.25, 95%CI [1.18, 1.33], $P < 0.00001$) and ovulation rate (RR = 1.63, 95%CI [1.62, 2.02] were improved in the observation group. $P < 0.00001$), Pregnancy rate (RR = 2.03, 95%CI [1.44, 2.86], $P < 0.0001$) and improved body mass index (MD = -1.80, 95%CI [-2.34, -1.26], $P < 0.0002$), luteinizing hormone LH (MD = -3.08, 95%CI [-3.82, -2.34], $P < 0.00001$), testosterone T (MD = -0.44, 95%CI [-0.65, -0.24], $P < 0.0001$), fasting insulin FINS (MD = -5.4, 95%CI [-1.26, -0.30], $P < 0.05$), fasting blood glucose FBG (MD = -1.54, 95%CI [-2.36, -0.38], $P < 0.05$), insulin resistance index HOMA-IR (MD = -1.07, 95%CI [-1.31, -0.84], $P < 0.05$), the incidence of adverse reactions (RR = 0.61, 95%CI [0.41, 0.92], $P < 0.05$) were statistically significant. There were no statistically significant differences between estradiol E2 (MD = 0.19, 95%CI [-17.36, 1.84], $P > 0.05$) and follicle-stimulating hormone FSH (MD = -0.40, 95%CI [-0.92, 0.13], $P > 0.05$). **Conclusion:** Combined use of Yasmin and metformin can improve hormone disturbance levels, increase pregnancy capacity, and reduce high body fat in patients with PCOS.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Yasmin, Metformin, Meta-Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌紊乱疾病,其主要临床症状主要包括月经紊乱失调、排卵的减少、高雄激素症、卵巢多囊性病变[1]。患有多囊卵巢综合征的患者,容易发生不孕甚至流产的现象,给患病者及其家庭带来重大的经济负担,极大的降低了她们的生活质量和幸福感[2]。口服避孕药(OCP)因其疗效好、安全性高,常常被用来治疗多囊卵巢综合征(PCOS),患者的高雄激素症和调节月经紊乱[3]。近年来,一种名叫优思明(Yasmin)的口服避孕药,被大范围应用于治疗多囊卵巢综合征,此外,很多女性将其作为调节月经紊乱的药物之一,现今市场上一片优思明药物中由 0.02 mg 炔雌醇(EE)和 3 mg 屈螺酮(DSRP)组成。屈螺酮的化学结构和药理功效与孕酮十分相似,在临床研究发现其具有抗皮质激素和抗雄激素作用,而炔雌醇是一种与雌激素相似的药物,通过直接作用于卵巢来调节体内性激素的分泌[3] [4]。二甲双胍是传统治疗糖尿病的常用药物,主要通过调节体内胰岛素水平来调控糖代谢,因多囊卵巢综合征患者具有普遍的胰岛素抵抗性,因此在临床上,二甲双胍也常常被用作治疗多囊卵巢综合征。单独使用二甲双胍可以改善多囊卵巢综合征患者的胰岛素抵抗水平,但在改善睾酮水平难见成效,而单独使用优思明难以改善体内的糖代谢和脂代谢,截至现今,未有文章

系统性总结优思明联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征在临床上的应用情况，本研究欲探究优思明联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的有效性和安全性，为临床治疗多囊卵巢综合征用药提供理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

对 2023 年 12 月 8 日前在 7 个数据库(中国知网、万方、维普、CBM、PubMed、the Cochrane Library、EMBASE 数据库)上发表的刊物进行计算机检索。中文检索词包括“优思明”、“屈螺酮炔雌醇片”、“屈螺酮-乙炔雌二醇”、“Stein-Leventhal 综合征”、“多囊卵巢综合征”、“二甲双胍”；英文检索词包括“DrosPirenone ethinyl estradiol”、“Yasmin”、“Metformin”、“Polycystic Ovary Syndrome”、“Ovary Syndrome, Polycystic”、“Stein-Leventhal Syndrome”。

2.2. PCOS 诊断标准

3 项研究以荷兰鹿特丹标准为准，11 项研究以《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》标准为准，1 项研究以 PCOS 协会标准为准。15 项研究以临床诊断标准为准，即满足以下四条中的三条 1) 月经失调；2) 排卵少；3) 体内睾酮水平过高；4) B 超发现卵巢有多囊病变。

2.3. 文献纳入标准

1) 研究类型为临床随机对照实验；2) 患者诊断为 PCOS 患者；3) 研究组只使用优思明联合二甲双胍治疗；4) 对照组只使用优思明治疗；5) 疗程在 1~6 个月；6) 结果指标显示治疗前和治疗后数据。

2.4. 文献排除标准

1) 排除小鼠实验、基础性机制研究实验、描述性调查等；2) 排除实验中存在的数据缺陷的研究；3) 排除采用运动或者饮食等干预行为的研究。

2.5. 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者单独对文献进行筛查与整理，第 3 名研究者裁定，严格依据纳入、排除标准进行选择。1) 标题、作者、发表年份；2) 研究对象的基本特征：年龄、病程；3) 研究方法：治疗药物的种类和剂量的大小。

2.6. 偏倚风险及质量评估

分别由两人使用 Cochrane 评估工具单独评价纳入研究的质量，当意见不一时，由第三人裁定。

2.7. 统计方法

使用 RevMan5.3 和 STATA15.0 处理所纳入研究的数据。二分类的资料，以相对危险度(Risk ratio, RR)为效应指标，连续性资料，以均数差(Meandifference, MD)为效应指标，计算 95%置信区间(Confidence interval, CI)，来表示效应指标所处的范围，当各研究间同质性较好时，使用固定效应模型。当研究间的同质性较差时，须使用随机效应模型，同时对其进行敏感性分析，探究同质性差的来源。

3. 结果

3.1. 文献检索及筛选流程

本研究共检索出 186 项随机对照实验，去除重复文献之后剩余 108 篇，将其全部下载全文进行通读，

最终纳入 31 项随机对照实验，见图 1 (Figure 1)。

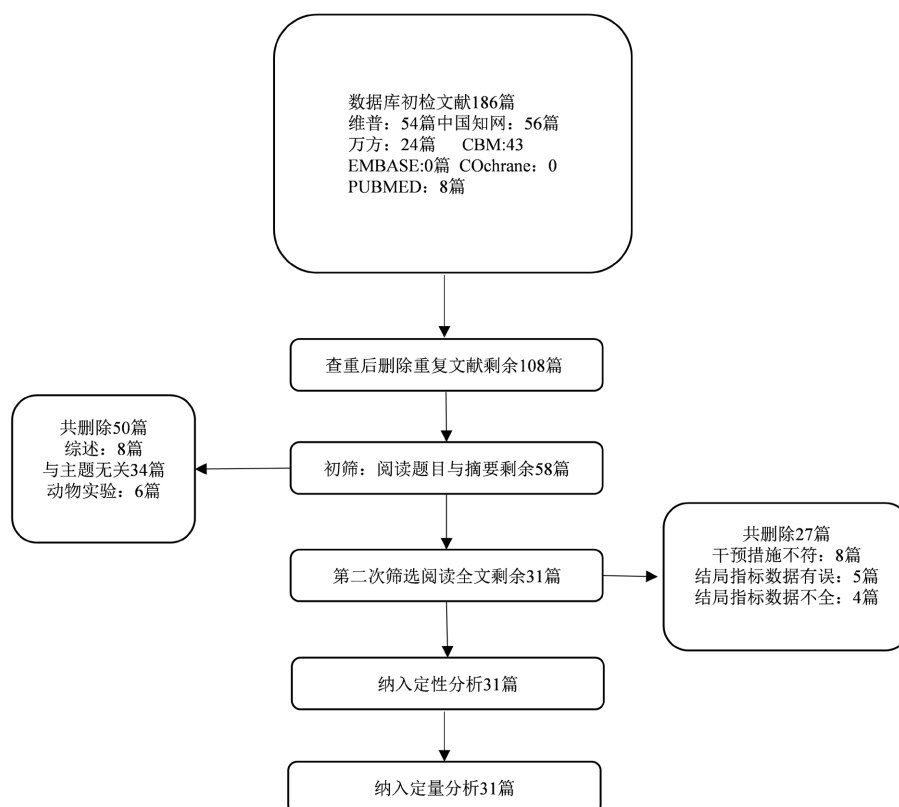


Figure 1. Literature screening flow chart
图 1. 文献筛选流程图

3.2. 纳入研究的基本特征

纳入研究中，使用优思明主要分为 DRSP 3 mg + EE 0.02 mg 和 DRSP 3 mg + EE 0.03 mg 两种剂量，二甲双胍主要使用剂量为 1.5 g 和 1.0 g 以及 0.5 g 三种。所有研究治疗疗程均在 1~6 个月之间，见表 1 (Table 1)。

Table 1. Includes a general information table for the literature
表 1. 纳入文献一般资料表

纳入研究	病例数 (T/C)	干预措施		疗程	结局指标
		T ^① /d	C/d		
曹清 2023	25/25	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	排卵率、受孕率、LH、E2、FSH、不良反应
陈莉莉 2023	41/42	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.0g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	6 个月	FSH、LH、E2、T ^② 、不良反应
杜林 2022	43/43	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	临床有效率、FPG、FINS、FSH、LH、FT、不良反应
范粤缙 2020	38/37	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	3 个月	FSH、LH、E2、T、FPG、FINS、排卵率、妊娠率

续表

冯兰凤 2021	52/52	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	LH、FSH、T、FBG、FINS、排卵率、不良反应
高赛赛 2021	50/50	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	FBG、FINS、HOMA-IR、LH
顾晓芳 2021	30/30	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	3 个月	FPG、FINS、HOMA-IR、FSH、LH、E2、T、不良反应
胡永 2022	50/50	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 0.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	临床有效率、BMI、FINS、LH、FSH、T、E2
李光莲 2015	44/44	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	5 个月	临床有效率、LH、FSH、BMI、FINS
李萍 2018	46/45	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	LH、E2、T、FPG、FINS、HOMA-IR、BMI、不良反应
李秋红 2021	65/65	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	6 个月	FBG、FSH、LH、T、不良反应
李姝 2022	44/44	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 0.75 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	6 个月	临床有效率、T、FSH、LH、不良反应
梁春燕 2020	40/40	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	6 个月	临床有效率、FBG、FSH、LH、T
刘倩岚 2023	43/43	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	临床有效率、FSH、LH、E2、FPG、FINS、HOMA-IR、妊娠率、排卵率
屈海蓉 2021	47/47	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	3 个月	HOMA-IR、LH、FSH、T
任萌 2023	87/87	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	LH、FSH、T、FPG、FINS、不良反应
孙境亮 2022	90/90	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	3 个月	FSH、LH、E2、T、FPG、FINS、HOMA-IR、排卵率、妊娠率、不良反应
谭钰纯 2020	30/30	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	3 个月	临床有效率、LH、FSH、T、FPG、FINS
唐华玲 2022	90/90	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 0.75 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	1 个月	FSH、LH、E2、FPG、FINS
吴琼 2022	55/55	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 0.75 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	2 个月	临床有效率、FSH、LH、T、BMI、FPG、不良反应
谢亚莉 2020	67/67	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	3 个月	LH、T
徐姗姗 2013	30/30	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	3 个月	T、LH、FSH、FPG、FINS、BMI
杨红星 2022	25/25	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	3 个月	LH、FSH、T、FBG、FINS、排卵率、不良反应
杨建军 2023	40/40	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	临床有效率、E2、LH、FSH、FPG、HOMA-IR
贲舒雯 2022	31/31	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	FPG、FINS
张俊 2022	50/50	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	1 个月	临床有效率、LH、FSH、T、E2、FBG、排卵率、BMI

续表

赵婧 2023	25/25	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	1 个月	临床有效率、FSH、LH、T
周京晶 2022	43/43	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	临床有效率、BMI、E2、T、LH、FSH、FINS、不良反应
朱晓明 2023	30/30	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 0.5 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	3 个月	LH、FSH、T、BMI、FIN、HOMA-IR
Mehmet G.Kaya 2012	18/19	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg + MET 1.7 g	DRSP 3 mg + EE 0.03 mg	6 个月	LH、T、HOMA 指数、E2、FSH
黄辉 2015	27/27	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg + MET 1.0 g	DRSP 3 mg + EE 0.02 mg	6 个月	LH、T、FSH、排卵率、妊娠率

注: T: ① 实验组; ② 睾酮; LH: 黄体生成素; FSH: 促卵泡生成素; E2: 雌二醇; FBG 和 FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 稳态模型胰岛素抵抗水平。

3.3. 文献质量风险评价

使用 Cochrane 偏倚风险评价表进行质量风险评价, 见图 2 (Figure2)、图 3 (Figure3), 有 18 篇[5]-[22] 文献采用随机数表法或双盲法分组, 为“低风险”, 有 1 篇[23]文献依照患者就医先后进行分组, 评价为“高风险”, 12 篇[14] [16] [24]-[34]文献只是简单提及随机, 为“中度风险”; 此次纳入的全部研究都没有关于参与者与工作人员的描述, 但并不会影响结果的判断与测量, 为“低风险”; 虽然纳入研究都没有关于干预措施的盲法描述, 但这些对结局指标都没有影响, 为“低风险”; 所纳入的文献的相关结局指标都有报道, 为“低风险”; 纳入文献没有说明为什么报道了这些结局指标, 为“中度风险”; 其他偏倚风险为中度风险。

3.4. 结局指标

3.4.1. 临床总体有效率

有 11 项研究报道了临床总体有效率, $P = 0.9$, $I^2 = 0\%$, 应用固定效应模型, $RR = 1.25$, $95\%CI [1.18, 1.33]$, $P < 0.00001$, 差异有统计学意义, 依据图 4 (Figure 4), 证明优思明联合二甲双胍实验组的临床总体有效率高于优思明对照组。图 5 (Figure 5)漏斗图不对称, 说明存在发表偏倚。

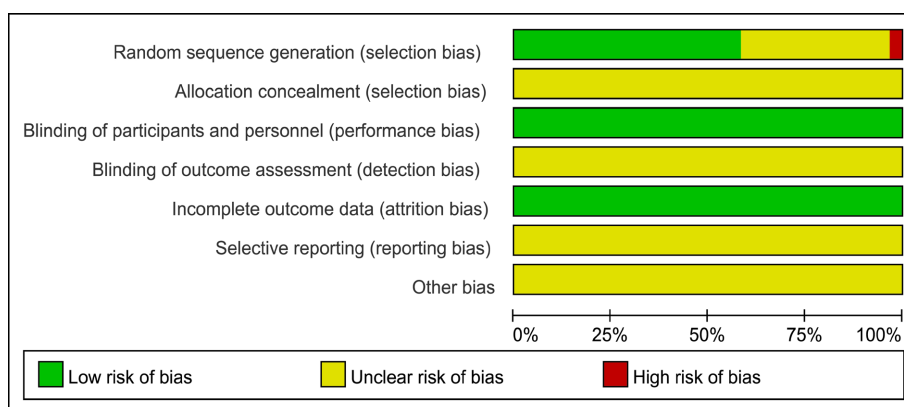


Figure 2. Percentage of risk bias

图 2. 风险偏倚百分图

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Mehmet G. Kaya 2012	?	?	+	?	+	?	?
任萌 2023	+	?	+	?	+	?	?
冯兰凤 2021	+	?	+	?	+	?	?
刘倩岚 2023	+	?	+	?	+	?	?
吴琼 2022	+	?	+	?	+	?	?
周京晶 2022	+	?	+	?	+	?	?
唐华玲 2022	?	?	+	?	+	?	?
孙境亮 2022	?	?	+	?	+	?	?
屈海蓉 2021	?	?	+	?	+	?	?
张俊 2022	+	?	+	?	+	?	?
徐姗姗 2013	?	?	+	?	+	?	?
曹清 2023	+	?	+	?	+	?	?
朱晓明 2023	+	?	+	?	+	?	?
李光莲 2015	?	?	+	?	+	?	?
李姝 2022	+	?	+	?	+	?	?
李秋红 2021	+	?	+	?	+	?	?
李萍 2018	?	?	+	?	+	?	?
杜林 2022	+	?	+	?	+	?	?
杨建军 2023	?	?	+	?	+	?	?
杨红星 2022	+	?	+	?	+	?	?
梁春燕 2020	?	?	+	?	+	?	?
胡永 2022	+	?	+	?	+	?	?
范粤缙 2020	+	?	+	?	+	?	?
谢亚莉 2020	+	?	+	?	+	?	?
谭钰纯 2020	?	?	+	?	+	?	?
俞舒雯 2022	+	?	+	?	+	?	?
赵婧 2023	?	?	+	?	+	?	?
陈莉莉 2023	●	?	+	?	+	?	?
顾晓芳 2021	+	?	+	?	+	?	?
高赛赛 2021	+	?	+	?	+	?	?
黄辉 2015	?	?	+	?	+	?	?

Figure 3. Summary of risk bias

图 3. 风险偏倚汇总图

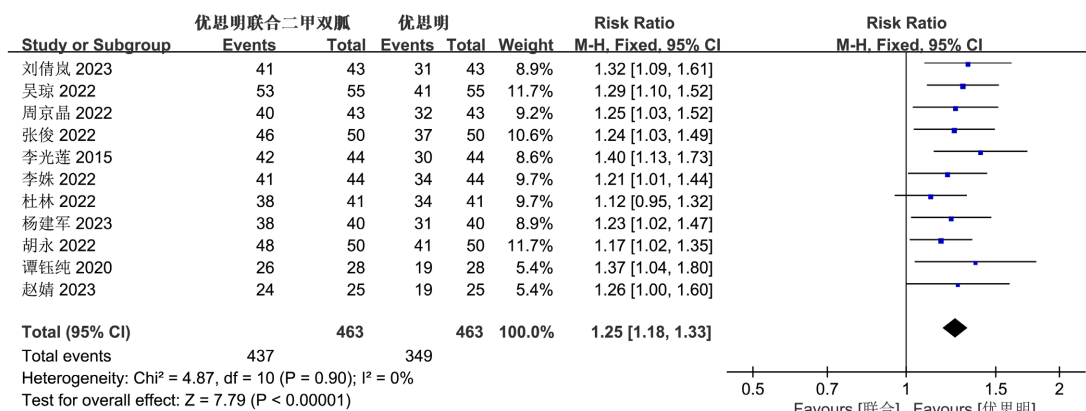


Figure 4. Forest map of total effective rate meta-analysis

图 4. 总有效率 Meta 分析森林图

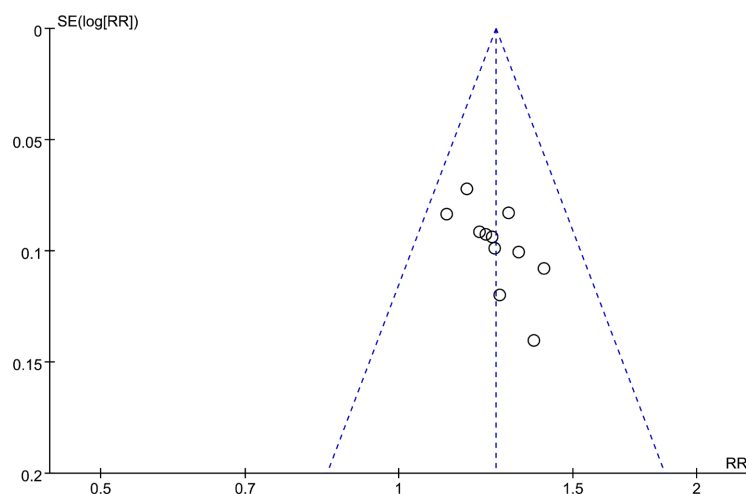


Figure 5. Funnel diagram of total effective rate

图 5. 总有效率漏斗图

3.4.2. 妊娠率

有 4 项研究报道了妊娠率, $P = 0.81$, $I^2 = 0\%$, 选择固定效应模型, $RR = 2.03$, $95\%CI [1.44, 2.86]$, $P < 0.0001$, 两组间差异有统计学意义, 依据图 6 (Figure 6), 表明优思明联合二甲双胍观察组的妊娠率高于优思明对照组。

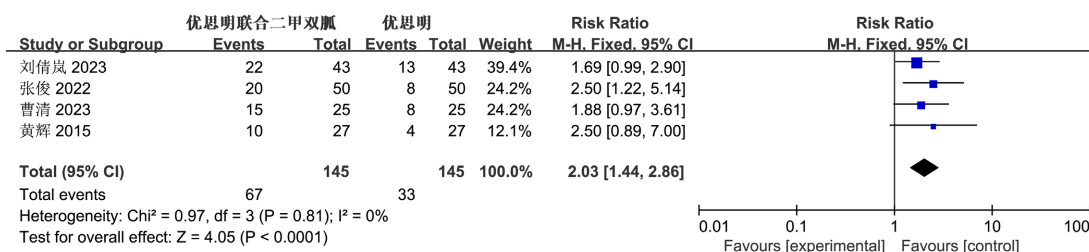


Figure 6. Forest map of metaanalysis of pregnancy rate

图 6. 妊娠率 Meta 分析森林图

3.4.3. 排卵率

有 4 篇文献报道了排卵率, $P = 0.67$, $I^2 = 0\%$, 选择固定效应模型, $RR = 1.63$, $95\%CI [1.62, 2.02]$, $P = 0.67 < 0.00001$, 差异有统计学意义, 见图 7 (Figure7), 表明在促进排卵方面, 使用优思明联合二甲双胍比单独使用优思明更有优势。

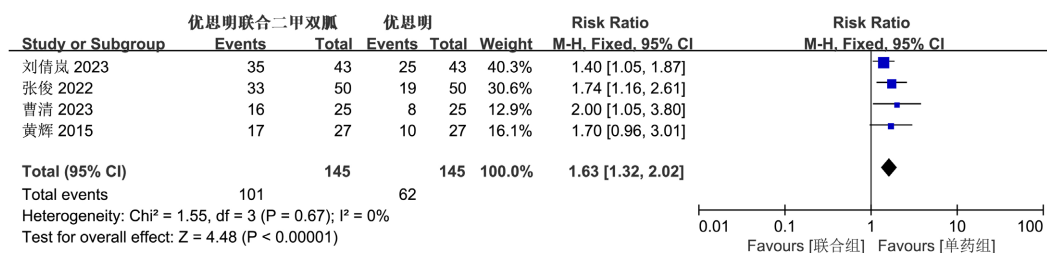


Figure 7. Forest map of ovulation rate metaanalysis
图 7. 排卵率 Meta 分析森林图

3.4.4. 体重指数(BMI)

共有 8 项研究报道了 BMI, $P < 0.00001$, $I^2 = 78\%$, 选择随机效应模型, $MD = -1.80$, $95\%CI [-2.34, -1.26]$, $P = 0.0002 < 0.0002$, 差异具有统计学意义, 见图 8, 说明在降低多囊卵巢综合征患者的 BMI, 优思明联合二甲双胍观察组明显强于优思明对照组。进行敏感性分析, 发现合并结果的稳定性较好。各研究之间的异质性可能来源于饮食、作息、劳作的不同。

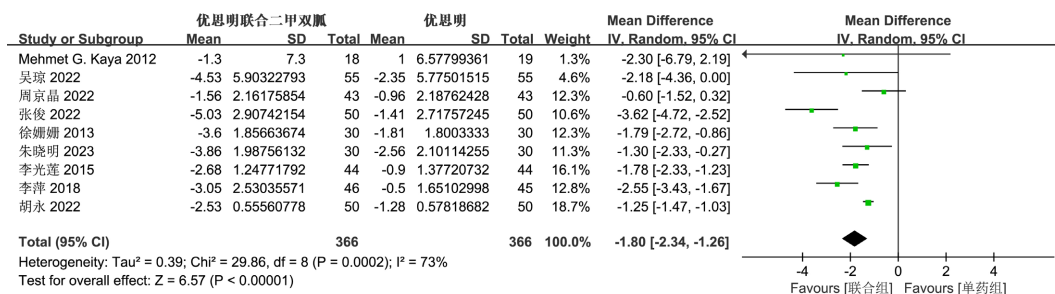


Figure 8. Forest map of BMI metaanalysis
图 8. BMI Meta 分析森林图

3.4.5. 促卵泡生成素(FSH)

共有 23 项研究报道了 FSH, $P < 0.00001$, $I^2 = 97\%$, 应用随机效应模型, $MD = -0.40$, $95\%CI [-0.92, 0.13]$, $P = 0.14 > 0.05$, 差异没有统计学意义。见图 9, 进行敏感性分析, 去除曹清 2023 和顾晓芳 2021 时, 两组差异产生了统计学意义, 说明对合并结果产生了改变, 表明结果的稳定性较差。见图 10 (Figure 10), 散点分布随意性分布, 说明存在一定的发表偏倚。各研究之间的异质性可能来源于受检人员的所处月经周期不同和实验室的检测设备的不统一。

3.4.6. 黄体生成素(LH)

共有 26 项研究报道了 LH, $P < 0.00001$, $I^2 = 97\%$, 选择随机效应模型, $MD = -3.08$, $95\%CI [-3.82, -2.34]$, $P < 0.00001$, 差异具有统计学意义, 见图 11 (Figure11), 观察者的 LH 水平更低。进行敏感性分析, 发现合并结果有较好的稳定性。见图 12 (Figure12), 散点分布随意性分布, 存在一定的发表偏倚。各研究之间的异质性可能来源于受检人员的所处月经周期不同和实验室的检测设备的不统一。

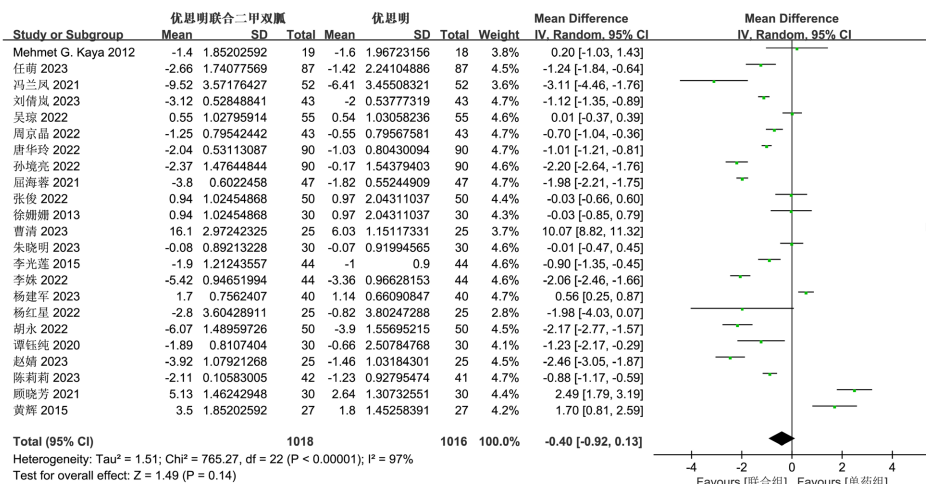


Figure 9. Forest map of FSH metaanalysis

图 9. FSH Meta 分析森林图

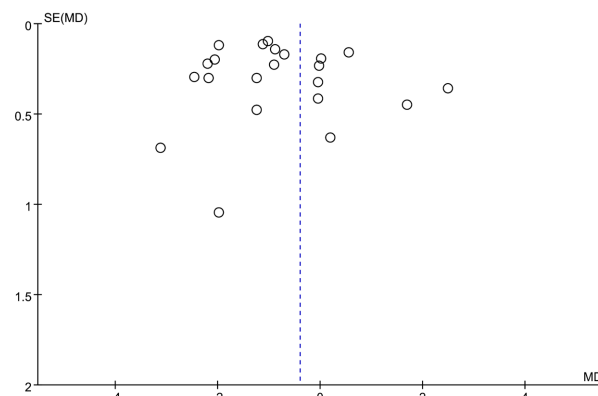


Figure 10. Funnel diagram of total effective rate

图 10. 总有效率漏斗图

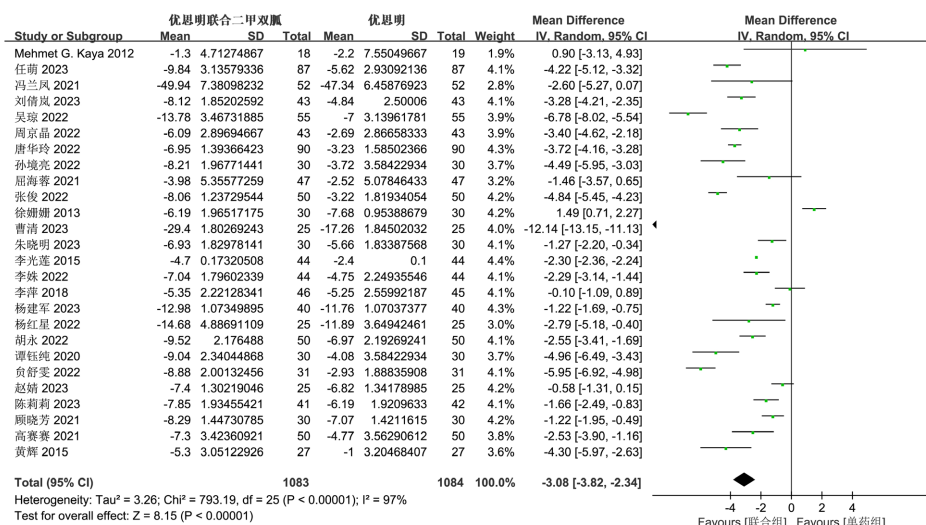


Figure 11. Forest diagram of LH Meta analysis

图 11. LH Meta 分析森林图

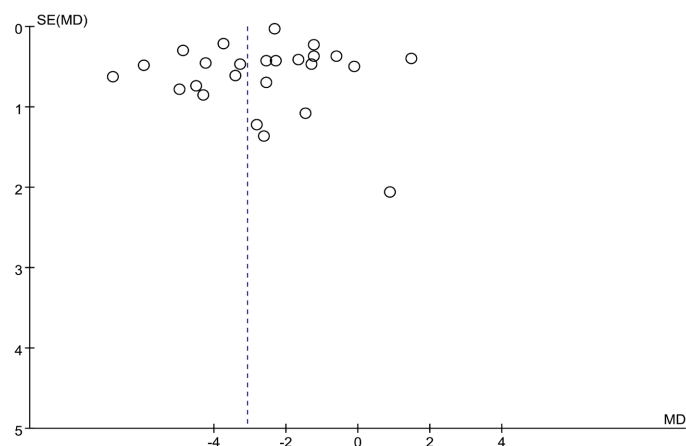


Figure 12. LH Meta analysis funnel diagram

图 12. LH Meta 分析漏斗图

3.4.7. 睾酮(T)

共有 20 篇文献报道了 T, $P < 0.00001$, $I^2 = 97\%$, 效应模型选择随机模型。MD = -0.44, 95%CI [-0.65, -0.24], $P < 0.0001$, 见图 13 (Figure13), 表明观察组在降低 T 水平方面较对照组更好。进行敏感性分析, 发现合并结果有较好的稳定性。见图 14 (Figure14), 图中的散点分布不对称, 存在一定的发表偏倚。各研究之间的异质性可能来源于受检人员的所处月经周期不同和实验室的检测设备的不统一。

3.4.8. 雌二醇(E2)

共有 11 篇文献报道了 E2 水平, $P < 0.00001$, $I^2 = 98\%$, 效应模型应选择随机模型, MD = 0.19, 95%CI [-17.36, 1.84], $P = 0.11 > 0.05$, 见图 15 (Figure15), 表明在降低患者体内 E2 水平方面, 优思明联合二甲双胍组与优思明对照组没有统计学上的差异。进行敏感性分析, 发现合并结果有较好的稳定性。见图 16, 图中的散点分布不对称, 存在一定的发表偏倚。各研究之间的异质性可能来源于受检人员的所处月经周期不同和实验室的检测设备的不统一。

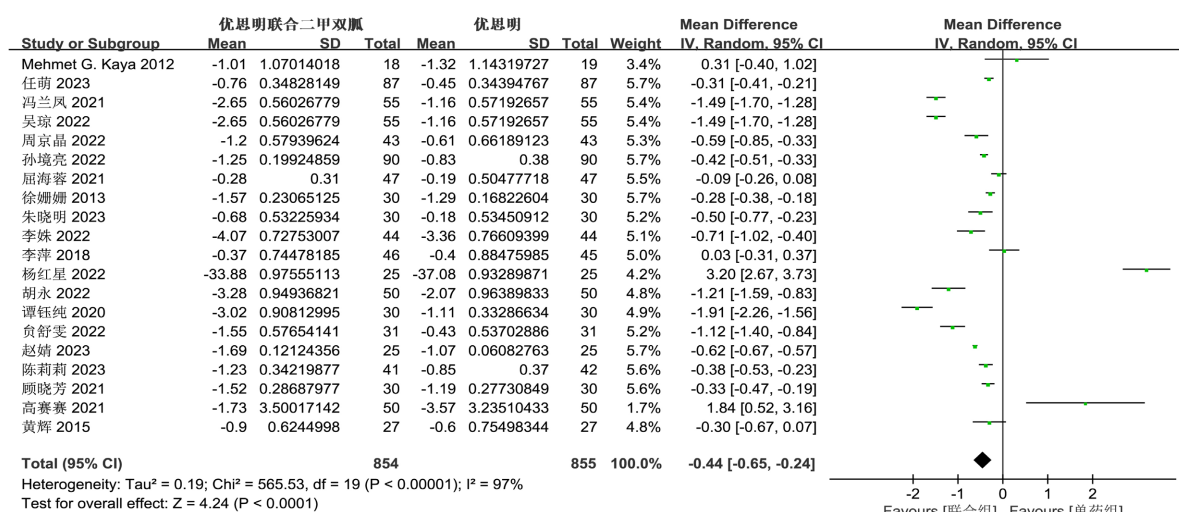


Figure 13. Forest map of testosterone Meta analysis

图 13. 睾酮 Meta 分析森林图

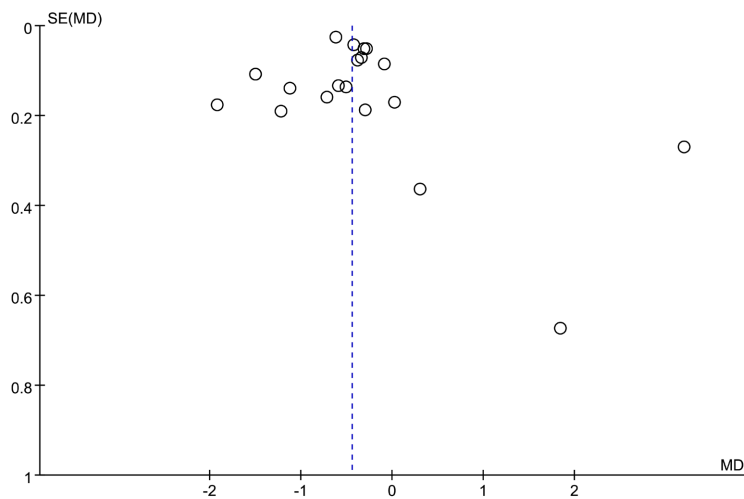


Figure 14. Forest map of testosterone Meta analysis
图 14. 睾酮 Meta 分析漏斗图

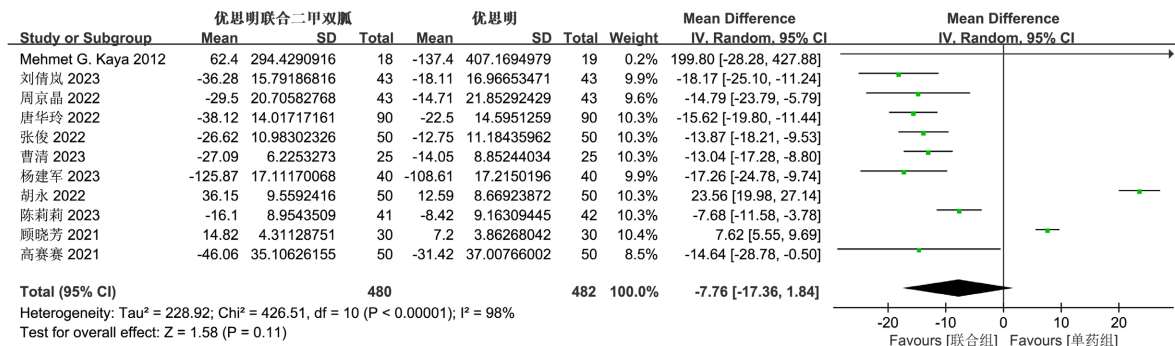


Figure 15. Forest map of E2 Meta analysis
图 15. E2 Meta 分析森林图

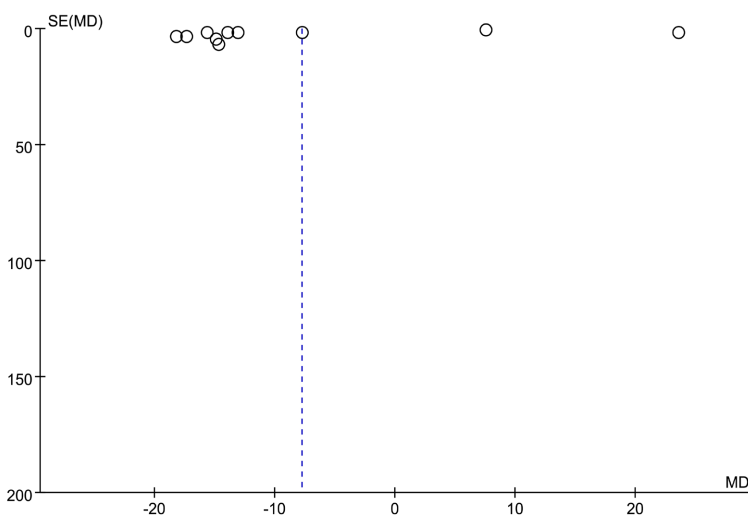


Figure 16. E2 Meta analysis funnel diagram
图 16. E2 Meta 分析漏斗图

3.4.9. 空腹血糖(FBG)

共有 7 项研究报道了 FBG, $P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$, 选择随机模型, MD = -1.54, 95%CI [-2.36, -0.38], $P < 0.05$, 见图 17 (Figure17), 表明在降低空腹血糖方面, 观察组比对照组的效果更明显。进行敏感性分析, 发现合并结果有较好的稳定性。见图 18, 图中的散点分布不对称, 存在一定的发表偏倚。考虑异质性来源可能为不同研究之间采集血液的时间和方法的差别, 以及不同实验室的检测标准不一致。

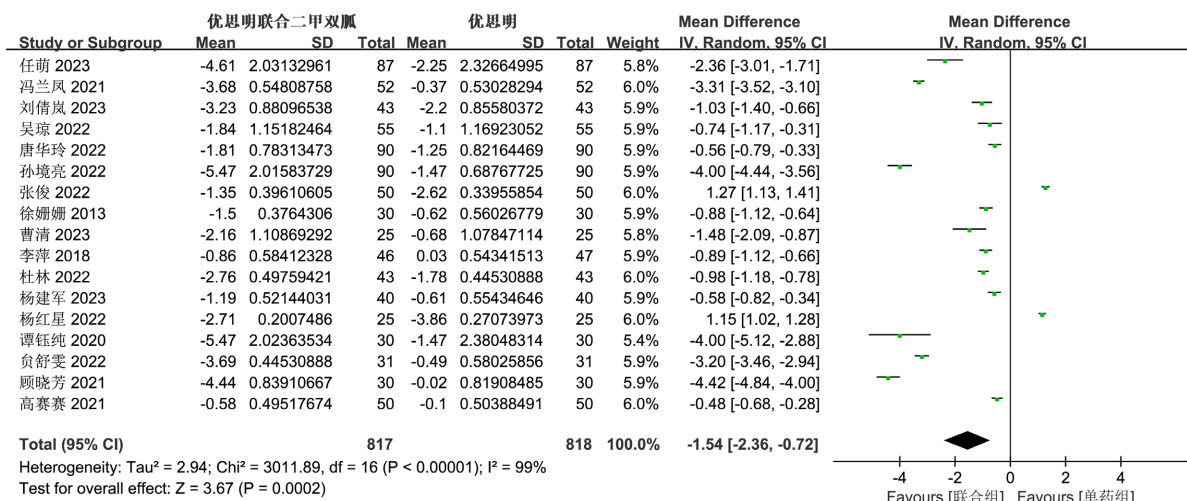


Figure 17. Forest map of FBG Meta analysis

图 17. 空腹血糖 Meta 分析森林图

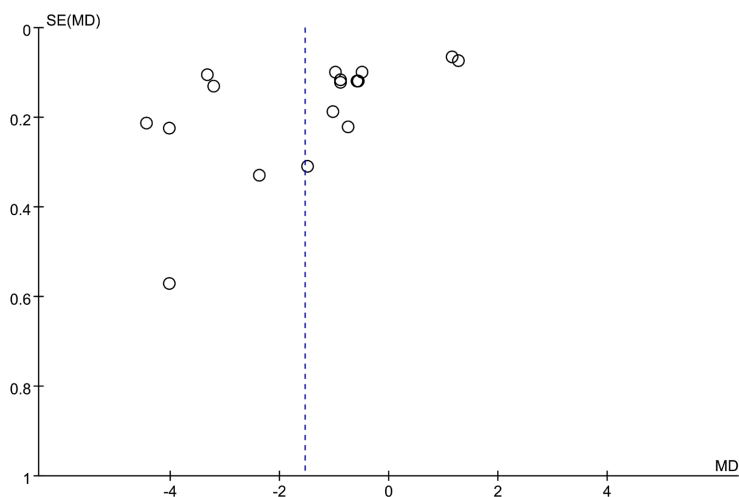


Figure 18. Funnel diagram of fasting blood glucose Meta analysis

图 18. 空腹血糖 Meta 分析漏斗图

3.4.10. 空腹胰岛素(FINS)

共有 16 项研究报道了 FINS, $P < 0.00001$, $I^2 = 98\%$, 选用随机效应模型分析, MD = -5.4, 95%CI [-1.26, -9.54], $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 见图 19 (Figure19), 观察组的空腹胰岛素更低。进行敏感性分析, 发现合并结果有较好的稳定性。见图 20 (Figure20), 散点分布没有规则, 说明存在发表偏倚。异质性可能来源于各研究之间的血液采集时间的差异。

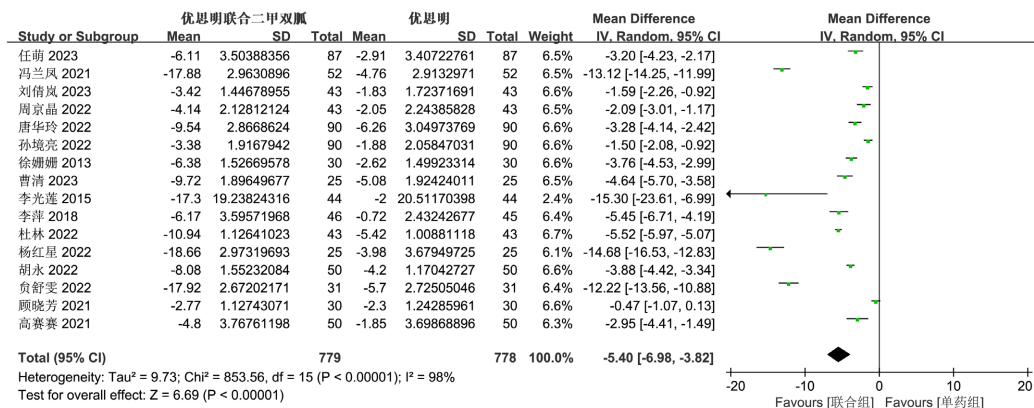


Figure 19. Forest map of FINS Meta analysis

图 19. 空腹胰岛素 Meta 分析森林图

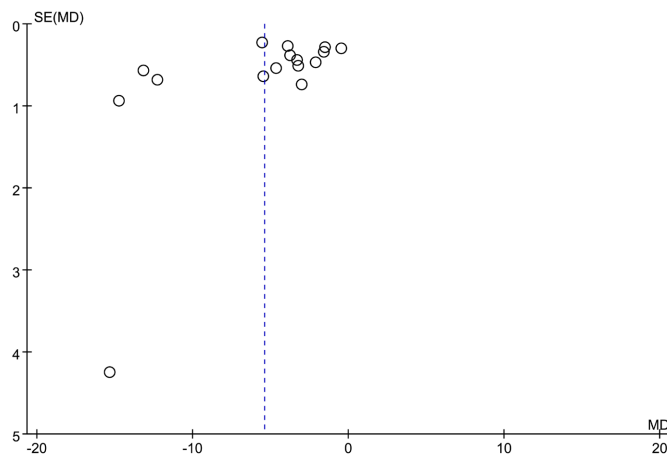


Figure 20. Funnel diagram of FINS Meta analysis

图 20. 空腹胰岛素 Meta 分析漏斗图

3.4.11. 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)

将 HOMA-IR 作为结局指标之一的研究共有 9 项, $P < 0.0001$, $I^2 = 78\%$, 选择随机效应模型, MD = -1.07, 95%CI [-1.31, -0.84], $P = 0.00001 < 0.05$, 见图 21 (Figure21), 观察组的胰岛素抵抗指数低于对照组, 敏感性分析结果表明合并结果的稳定性不错。见图 22 (Figure22), 发现散点分布凌乱, 存在发表偏倚。异质性可能来源于各研究之间的血液采集时间的差异。

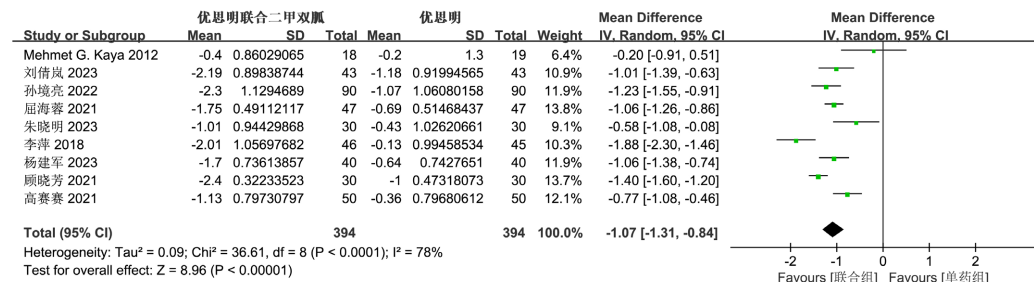


Figure 21. Forest map of HOMA-IR Meta analysis

图 21. HOMA-IR Meta 分析森林图

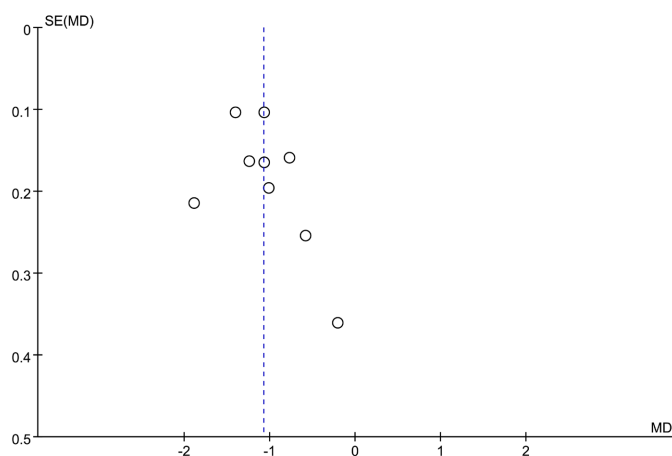


Figure 22. Funnel diagram of HOMA-IR Meta analysis
图 22. HOMA-IR Meta 分析漏斗图

3.4.12. 不良反应发生率

有 8 项研究有关于不良反应的相关描述, $P = 0.44$, $I^2 = 0\%$, 选用固定效应模型, $RR = 0.61$, 95%CI [0.41, 0.92], $Z = 2.38$, $P = 0.02$ (<0.05), 差异有统计学意义。见图 23。结果表明, 在安全性方面, 优思明联合二甲双胍观察组优于优思明对照组。进行敏感性分析, 发现合并结果有较好的稳定性。

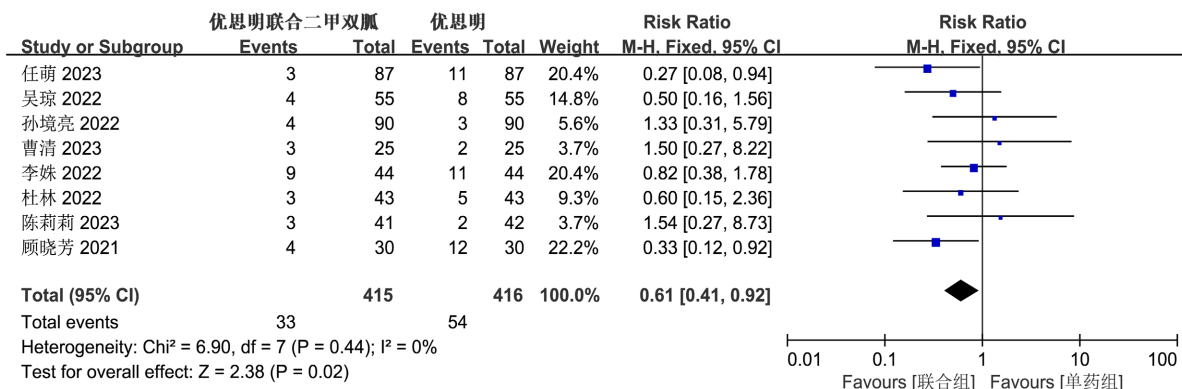


Figure 23. Forest map of metaanalysis of adverse reaction rates
图 23. 不良反应率的 Meta 分析的森林图

4. 讨论

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的内分泌紊乱、月经失调的疾病, 常常发生胰岛素抵抗增加[35]。作为常用的短效避孕药优思明, 其主要成分屈螺酮炔雌醇发挥重要作用。Infantem [36]等人和 Giordano [37]等人的研究发现, 屈螺酮炔雌醇片(II)可以通过调节 LH 和 FSH 的分泌, 来抑制雌二醇、孕酮和睾酮分泌。此外, 有研究[38]发现屈螺酮炔雌醇能够降低 LDL-C 和 HDL-C 的代谢水平。这些研究表明, 屈螺酮炔雌醇在调节体内的激素水平和体脂体重中能够发挥潜在的影响。二甲双胍是现今临床上常用的改善胰岛素抵抗、降低 PCOS 患者体脂、调节体内糖代谢的常用药物。此外, 也有报道表明, 二甲双胍也能影响性激素的分泌, 二甲双胍能够通过干预雄激素关键限速酶 P450c-17a, 来减少雄激素的合成[39]。

根据本篇 Meta 分析结果显示, 与单独使用优思明相比, 二甲双胍联合优思明可以提高 PCOS 患者的

妊娠率、排卵率，与 Stefano Palomba [39]等人研究结果一致，说明二甲双胍在临床上可以用于治疗不孕型 PCOS，但是在对子代的安全性方面还需进一步研究。观察组能够明显的降低患者的空腹血糖水平、空腹胰岛素水平、HOMA-IR、BMI 值，可能是优思明和二甲双胍联合使用，优思明能够促进二甲双胍对脂代谢和糖代谢的调节，这说明使用优思明联合二甲双胍用药方案可以用于治疗肥胖型多囊卵巢患者，当然这需要进一步研究来证明。在性激素方面，与对照组相比，观察组显著的降低了 PCOS 患者血清中 LH、T 的水平，而对 FSH 和 E2 水平的影响，没有显著的区别，说明优思明单独使用和优思明联合二甲双胍使用，均能调节体内激素水平，但在改善睾酮水平和减少卵巢过度刺激综合征的发生，优思明联合二甲双胍的效果更加明显。从临床总体疗效和使用安全性来看，二甲双胍联合优思明都要优于优思明单独使用。说明二甲双胍联合优思明相比单用优思明诱导 PCOS 患者排卵，可提高排卵率及妊娠率。

综上所述，本篇 Meta 分析证明联合使用优思明和二甲双胍可以改善多囊卵巢综合征患者体内的激素紊乱水平、提高患者的妊娠能力、缓解体脂过高，为其临床用药提供了理论依据。

但本篇研究也存在一些不足：1) 纳入研究的 PCOS 患者诊断标准并不统一，各组之间的用药剂量也不尽相同，疗程在 1 个月到 6 个月之间，跨度较大，可能会影响结果的判定。2) 采集 PCOS 患者血清检测时，没有交代具体所采集哪一段时期的血液，给结果判定带来一定困难。

基金项目

重庆市自然科学基金博士后流动站资助科学基金资助项目(CSTB2022NSCQ-BHX0660)。

参考文献

- [1] March, W.A., Moore, V.M., Willson, K.J., et al. (2010) The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in a Community Sample Assessed under Contrasting Diagnostic Criteria. *Human Reproduction*, **25**, 544-551. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>
- [2] Shen, W., Pan, Y., Jin, B., et al. (2021) Effects of Tea Consumption on Anthropometric Parameters, Metabolic Indexes and Hormone Levels of Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, 736-740. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.736867>
- [3] Apter, D. (2003) Effect of an Oral Contraceptive Containing Drospirenone and Ethinylestradiol on General Well-Being and Fluid-Related Symptoms. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, **8**, 37-51. <https://doi.org/10.1080/713604397>
- [4] Oelkers, W. (2002) Antimineralocorticoid Activity of a Novel Oral Contraceptive Containing Drospirenone, a Unique Progestogen Resembling Natural Progesterone. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, **7**, 19-26.
- [5] 曹清, 黄晓清, 陈阿金. 屈螺酮炔雌醇片(II)联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴糖脂代谢紊乱的疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2023, 16(9): 139-141.
- [6] 杜林, 杨丹. 屈螺酮炔雌醇片(II)配合二甲双胍方案对多囊卵巢综合征患者疗效及性激素水平的影响[J]. 妇女儿童健康导刊, 2022, 1(9): 122-125.
- [7] 范粤缙. 屈螺酮炔雌醇片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的价值[J]. 智慧健康, 2020(15): 122-123.
- [8] 冯兰凤. 屈螺酮炔雌醇联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴糖脂紊乱患者的疗效[J]. 慢性病学杂志, 2021(8): 1245-1247.
- [9] 高赛赛, 厉杨杨, 厉钊微, 等. 二甲双胍联合优思明对超重型 PCOS 疗效及血清 Betatrophin 水平的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(9): 1320-1325.
- [10] 顾晓芳. 屈螺酮炔雌醇联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(30): 4-6.
- [11] 胡永. 肥胖型多囊卵巢综合征应用二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇片(II)治疗对性激素水平的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(33): 22-24.
- [12] 李光莲, 陈丹苓. 优思明联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效观察[J]. 北方药学, 2015, 12(6): 70-71.

- [13] 梁春燕. 二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇片治疗多囊卵巢综合征的疗效及对患者糖代谢和激素水平的影响[J]. 中国社区医师, 2020, 36(25): 67-68.
- [14] 屈海蓉. 二甲双胍联合口服避孕药对多囊卵巢综合征患者血清炎症因子的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(11): 1146-1150.
- [15] 孙境亮, 林智良, 李丽春. 屈螺酮炔雌醇与二甲双胍联合治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(18): 145-147.
- [16] 杨建军, 何纲. 二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇片(II)治疗多囊卵巢综合征的临床效果及对激素、糖脂代谢指标、卵巢血流情况的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(5): 75-78.
- [17] 张俊, 周春. 二甲双胍联合优思悦治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床效果分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(3): 82-85.
- [18] 赵婧. 二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇片治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床效果分析[J]. 中外医药研究, 2023, 2(4): 59-61.
- [19] Moro, F. (2013) Effects of Drospirenone-Ethinylestradiol and/or Metformin on CD4(+)/CD28(null) T Lymphocytes Frequency in Women with Hyperinsulinemia Having Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Reproductive Sciences*, **20**, 1508-1517.
- [20] 朱晓明, 覃晓欣. 屈螺酮炔雌醇片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(6): 52-54.
- [21] 谢亚莉, 韦丽花, 王平. 二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇片对青春期多囊卵巢综合征患者症状改善及血清性激素水平的影响[J]. 中国处方药, 2020, 18(8): 127-128.
- [22] 徐珊珊, 刘建国, 余建. 优思明联合二甲双胍治疗青春期多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 中国现代医学, 2013, 23(8): 96-99.
- [23] 陈莉莉, 明小琼. 屈螺酮炔雌醇叠加二甲双胍对多囊卵巢综合征的效果[J]. 中外医学研究, 2023, 21(7): 54-57.
- [24] 李萍, 曾晓琴, 何耀娟. 屈螺酮炔雌醇片(II)联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(13): 7-10.
- [25] 李秋红. 分析多囊卵巢综合征患者经阴道彩色多普勒超声诊断及应用二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇的疗效[J]. 中国科技期刊数据库医药, 2021(9): 61-62.
- [26] 李姝. 屈螺酮炔雌醇片+二甲双胍联合用药方案治疗多囊卵巢综合征的临床效果[J]. 中外女性健康研究, 2022(6): 12-13.
- [27] 刘倩岚. 二甲双胍对多囊卵巢综合征患者的临床疗效观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(5): 1-3.
- [28] 任萌. 屈螺酮炔雌醇片+二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床效果研究[J]. 中国实用医药, 2023, 18(2): 120-122.
- [29] 覃钰纯, 朱少萍, 黄琳. 二甲双胍联合屈螺酮炔雌醇片(II)对多囊卵巢综合征的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(18): 146-148.
- [30] 唐华玲. 二甲双胍联合优思悦对多囊卵巢综合征患者胰岛素水平及性激素的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(5): 69-71.
- [31] 吴琼. 优思明联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征临床效果及对血清性激素的影响[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(8): 30-32.
- [32] 负舒雯. 屈螺酮炔雌醇片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征疗效及对性激素水平的影响分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(2): 63-66.
- [33] 黄辉. 屈螺酮炔雌醇片联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的疗效及预后分析[J]. 北方药学, 2015, 12(9): 165.
- [34] 周京晶, 董玉琼, 余婧, 等. 屈螺酮炔雌醇片(II)联合二甲双胍治疗青春期多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 海南医学, 2022, 33(13): 1698-1701.
- [35] Genazzani, A.D., Lanzoni, C., Ricchieri, F., *et al.* (2007) Metformin Administration Is More Effective When Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome Show both Hyperandrogenism and Hyperinsulinemia. *Gynecological Endocrinology*, **23**, 146-152. <https://doi.org/10.1080/09513590701214398>
- [36] Infante, M., Armani, A., Marzolla, V., Infante, M., *et al.* (2019) Adipocyte Mineralocorticoid Receptor. *Vitamins and Hormones*, **109**, 189-209. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.10.005>
- [37] Giordano, A., Frontini, A. and Cinti, S. (2016) Convertible Visceral Fat as a Therapeutic Target to Curb Obesity. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 405-424. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.31>
- [38] Klipping, C., Duijkers, I., Mawet, M., *et al.* (2021) Endocrine and Metabolic Effects of an Oral Contraceptive Con-

- taining Estetrol and Drospirenone. *Contraception*, **103**, 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.01.001>
- [39] Palomba, S., Falbo, A., Russo, T., *et al.* (2010) Systemic and Local Effects of Metformin Administration in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Relationship to the Ovulatory Response. *Human Reproduction*, **25**, 1005-1013. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep466>