

PCOS-IR的病因病机及中西医治疗的研究进展

张楚楚

湖北中医药大学中医临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年7月14日; 录用日期: 2023年8月28日; 发布日期: 2023年9月6日

摘要

多囊卵巢综合征作为中国育龄妇女的一个重大公共健康问题, 患病率逐年上升, 从身体以及心理的角度都为女性带来了重大的影响, 而胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征(PCOS-IR)患者在这之中占据较大比例, 探究其病理机制有助于寻找相应的治疗方法, 临床上常用二甲双胍作为治疗PCOS伴随代谢症状的一线治疗药物, 但这种单一的疗法有时并不能取得很好的疗效, 故结合中西医治疗方法来进行汇总, 现综述如下。

关键词

多囊卵巢综合征, 胰岛素抵抗, 中医药

Research Progress on the Etiology and Pathogenesis of PCOS-IR and Its Treatment in Chinese and Western Medicine

Chuchu Zhang

Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jul. 14th, 2023; accepted: Aug. 28th, 2023; published: Sep. 6th, 2023

Abstract

As a major public health problem among Chinese women of reproductive age, the prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) is increasing year by year, which brings significant impact on women from physical as well as psychological perspectives, and insulin-resistant polycystic ovary

syndrome (PCOS-IR) patients occupy a large proportion of this, and exploring its pathological mechanism helps to find corresponding treatment methods. Metformin is commonly used clinically as the first-line treatment for PCOS with metabolic symptoms, but the effect of this monotherapy sometimes does not achieve good efficacy, so the combination of Chinese and Western medicine treatment methods to summarize, is reviewed as follows.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2023 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(PCOS)的主要特征是高雄激素血症、多囊卵巢形态和排卵障碍,与多毛、代谢紊乱包括肥胖和胰岛素抵抗相关。PCOS的发病机制中,卵巢是基础,但神经内分泌和代谢功能紊乱在PCOS的病理生理学中起着关键作用。据资料显示其发病年龄多为20~40岁,在2020年的一项调查中显示,鹿特丹标准下的PCOS患病率在中国育龄妇女中为8.95%,患病率比十年前增加了三分之二,是妇女生殖内分泌代谢紊乱的疾病之一[1]。目前鹿特丹标准是世界范围使用最多的用来诊断多囊卵巢综合征的依据:1)稀发排卵或无排卵;2)高雄激素表现或高雄激素血症;3)卵巢多囊样改变;符合其中的任意两项即可被诊断为多囊。而中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组也在多囊卵巢综合征中国诊疗指南中提出了中国自己的诊疗标准来规范化管理PCOS患者[2]。PCOS妇女的胰岛素抵抗在糖尿病、血脂异常、高血压和心血管疾病的发病率方面具有深远的临床意义。

2. 现代医学对PCOS-IR发病机制的认识

现代医学尚未明确PCOS-IR的发病机制,专家学者认为IR的产生与PCOS患者的各种临床表现及远期并发症之间有着密切联系,如性激素水平紊乱、高胰岛素血症、代谢综合征等,且这些因素并不独立存在,与IR相互影响。胰岛素在人体生理中起着核心作用;胰岛素的经典作用包括调节肝脏、肌肉和脂肪组织中的碳水化合物、脂质和蛋白质代谢。此外,胰岛素还作用于卵巢、皮肤、大脑、肾脏和血管,这些都是典型的胰岛素受体[3]。胰岛素的作用不仅包括刺激葡萄糖转运和抑制脂肪分解,还包括刺激DNA和蛋白质合成,刺激电解质跨细胞膜转运,增强类固醇生成等作用[3]。在 β 细胞功能正常的受试者中,高胰岛素血症往往继发于胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗和多囊卵巢综合征之间最初的联系在于高雄激素水平多囊卵巢综合征患者的胰岛素受体的缺乏,PCOS中的胰岛素抵抗可能是由于胰岛素信号传导或受体活性缺陷引起的[4][5]。更多的数据表明PCOS患者存在胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症,然而关于胰岛素抵抗和多囊卵巢综合征之间的先后关系尚不明确,关于胰岛素抵抗是PCOS患者本身存在的症状还是由于PCOS引起还存在争议[6]。胰岛素抵抗一词描述了对给定浓度的胰岛素的一种不正常的生物学反应,这意味着葡萄糖跨细胞膜转运的反应降低。胰岛素抵抗和肥胖均不是诊断PCOS的必要条件。然而,大多数PCOS患者存在胰岛素抵抗。目前普遍认为胰岛素抵抗是PCOS患者发生代谢综合征的重要危险因素;未来的研究很可能会强调胰岛素抵抗在该综合征中的作用。肥胖通常与该综合征相关,且是高胰岛素血症和胰岛素抵抗的相关因素。也有研究认为胰岛素抵抗与躯干腹部脂肪量密切相关[6]。由

IR 引起的高胰岛素血症被认为促进 PCOS 中的高雄激素血症(HA)，因为胰岛素可以增加黄体生成素(LH)诱导的雄激素产生并减少肝脏的性激素结合球蛋白(SHBG)合成[7] [8]。而 PCOS 女性中过量的雄激素会加重 IR 并导致代偿性高胰岛素血症，进一步增强卵巢膜细胞雄激素分泌[9] [10] [11]。

3. 现代医学对 PCOS 的治疗

3.1. 胰岛素增敏药物

西医治疗治疗的目标是提高胰岛素耐受性，减少高雄激素血症的体征和症状(多毛，无排卵等)，恢复正常的月经周期功能和生育能力。高胰岛素血症是代谢综合征和 PCOS 的基础，是 2 型糖尿病(DM)的高风险因素。与未患 PCOS 的妇女相比，PCOS 妇女 2 型糖尿病的患病率高出 5~10 倍。除了生活方式的改变，二甲双胍的使用也是降低 PCOS 妇女的糖尿病风险的手段之一[12]。一项荟萃分析表明胰岛素增敏剂在治疗 PCOS 中除了能够影响代谢，如改善葡萄糖、脂质代谢外，这些药物还能够作用于内分泌和卵巢，包括改善生殖功能，恢复排卵和月经周期，增加怀孕率几率和减少雄激素的产生。因此，目前的数据支持在 PCOS 女性中使用胰岛素增敏剂以及生活方式的改变来作为治疗 PCOS-IR 的有效方式，特别是在存在胰岛素和氯米芬抵抗的情况下[13]二甲双胍(MET)是 PCOS 中使用最广泛的降胰岛素药物[14]可减少肝葡萄糖的产生，抑制糖异生和脂肪生成，并增强外周组织中的胰岛素敏感性[15]。

3.2. 抗糖尿病药物

抗糖尿病药物如吡格列酮、恩格列净、西格列汀、利拉鲁肽可以降低 FBG、FI 和 HOMA-IR [12]。卡格列净口服进入肠道，可抑制肠道 SGLT1，减少葡萄糖的吸收；另一方面，卡格列净通过抑制 SGLT2，减少肾脏葡萄糖的重吸收，增加尿糖排泄。在一项为期 12 周的临床试验中发现卡格列净在治疗 PCOS 中不劣于二甲双胍。卡格列净和二甲双胍均显著改善月经模式，减少体重和总脂肪量，并降低甘油三酯水平。与二甲双胍相比，卡格列净在降低尿酸和硫酸脱氢表雄酮水平方面具有显著优势。卡格列净在 PCOS-IR 患者中并不逊色于二甲双胍，这表明钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)也是治疗 PCOS 患者 IR 的有效药物[16]。卡格列净(CANA)和二甲双胍联用可以更好的改善超重和肥胖女性的月经周期、体重、BMI、和胰岛素抵抗指数[17]。利拉鲁肽(LIRA)是一种胰高血糖素样肽受体激动剂(GLP-1RA)，可促进肥胖，糖尿病前期和 2 型糖尿病(T2DM)个体的持续体重减轻以及腹部脂肪减少[18] [19] [20]，GLP-1 直接作用于胰岛来改善空腹血糖，并通过抑制胃排空来降低餐后高血糖，从而减少葡萄糖进入循环[18]，胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1)艾塞那肽已被证明可以减轻糖尿病患者的体重和 IR。(GLP-1)受体激动剂是一类新型抗糖尿病药物，与肠促胰岛素具有相似的作用，包括葡萄糖依赖性胰岛素分泌增强和胰岛 B 细胞增殖[21]，GLP-1 受体激动剂在早前的研究中改善 IR 和糖耐量受损的功效已被证实[22]。艾塞那肽或利拉鲁肽治疗可显著减轻 PCOS 患者的体重并改善葡萄糖代谢，GLP-1 受体激动剂和 MET 联合治疗在改善月经周期性、胰岛素敏感性和体重减轻方面优于 GLP-1 受体激动剂和 MET 单药治疗[23]，在肥胖患者中，脂肪组织的炎症是 IR 的主要驱动因素，GLP-1 也可以通过减少炎症反应来促进胰岛素敏感性[24]。与 MET 单药治疗相比，EX 与 MET 两种药物联合使用或许可以通过改善餐后胰岛素分泌，实现了更高缓解率[25]。

3.3. 非药物补充剂

某些补充剂对于 PCOS-IR 患者临床症状有所改善，小檗碱在月经正常或超重 PCOS 女性中的使用研究中发现其可能在降低胰岛素抵抗、痤疮、雄激素和炎症、调节脂质代谢和改善身体成分方面具有积极的活性，因此可以代表一种新的 PCOS 临床补充策略[26]，PCOS 超重或肥胖女性补充 12 周左旋肉碱可

改善胰岛素抵抗,但对 SHBG 和血脂水平没有影响[27]。在之前的研究中表明较低的血清维生素 D 水平与 PCOS 女性的代谢和荷尔蒙失调存在关联。具体而言,与没有维生素 D 缺乏的患者相比,患有维生素 D 缺乏的 PCOS 患者更容易出现血糖异常。维生素 D 缺乏可能是 PCOS 的共病表现,也可能是 PCOS 相关代谢和激素失调的相关因素[28]。研究支持补充维生素 D 对肝损伤和纤维化标志物的有益作用,并适度改善患有 PCOS 的超重和肥胖维生素 D 缺乏女性的胰岛素抵抗[29]。试验的结果支持每隔一周补充 50,000 IU 维生素 D,持续 8 周,对胰岛素代谢和适合试管婴儿的 PCOS 不孕妇女的脂质水平有益。在维生素 D 水平充足的情况下,这些益处可能并不明显[30],PCOS 患者持续补充低剂量维生素 D (< 4000 IU/d) 或补充维生素 D 作为辅助补充剂可能会在空腹血糖浓度(补充维生素 D 与其他微量营养素联合)和 HOMA-IR (连续低剂量补充维生素 D 或作为共同补充剂)方面提高胰岛素敏感性[31]。

3.4. 生活方式的改变

生活方式的改变常常被视作为多囊卵巢综合征患者的首选治疗方式,饮食与 PCOS 患者 IR 和身体成分的改善(如胰岛素抵抗、空腹胰岛素、空腹血糖、体重指数[BMI]、体重和腰围的稳态模型评估)显著相关。控制高血压饮食和卡路里限制饮食可能分别是减少 IR 和改善 PCOS 人群身体成分的最佳选择。此外,这些效果与治疗过程有关。持续时间越长,改进越大。与二甲双胍相比,饮食也有利于减肥(包括 BMI 和体重),并且对胰岛素调节具有相似的效果[32]。在一项饮食碳水化合物含量和 PCOS 的相关研究中发现,在患有 PCOS 的女性中,在保持体重饮食的背景下适度减少饮食 CHO,基础 β 细胞反应(PhiB)、空腹胰岛素、空腹葡萄糖、HOMA-IR、总睾酮和所有胆固醇指标显著降低[33]而在另一项相关实验中发现与标准饮食相比,低碳水化合物期间的生育参数,内分泌激素,代谢结果和饱腹感激素没有进一步改善低脂饮食(LCD)对减肥有 1~5%的显著额外影响。PCOS 中体重减轻可改善排卵率,受孕,高雄激素血症,葡萄糖和胰岛素水平,胰岛素抵抗[34]。对于多囊卵巢综合征(PCOS)女性来说,饮食诱导的循环胰岛素减少可能是一种有吸引力的非药物治疗,通过适度减少碳水化合物的摄入或者采用低脂饮食方式都可以不同程度的改善胰岛素抵抗。运动通常与减肥,降低 BMI 相关,而肥胖往往被认为是 PCOS 的相关因素,运动干预可能会改善月经规律、怀孕和排卵率。在一项相关的荟萃分析中发现运动改善了血脂,减少了腰围、收缩压和空腹胰岛素,而运动干预对生殖功能的影响尚不清楚[35]。定期运动可改善 PCOS 女性的心肺健康和腰围。需要进一步的大规模研究来确定运动干预是否能改善 PCOS 和更严重心脏代谢异常女性的各种生化和人体测量参数[36]。

3.5. 减肥手术

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种复杂的生殖内分泌疾病,与肥胖密切相关。减肥手术(腹腔镜袖状胃切除术)可改善 PCOS 的一系列临床表现和相关并发症。然而,减肥手术对 PCOS 的总体疗效仍不确定。小样本研究表明,减肥手术有助于显著改善 PCOS 患者的月经异常、多毛症以及游离睾酮、总睾酮、SHBG 和 AMH 水平。这表明,PCOS 患者有望从代谢手术中受益,并可能有助于改善他们的生殖结果。因此,代谢手术可能是 PCOS 临床治疗的具有可行性的新选择[37]。在另一项患者接受了腹腔镜袖状胃切除术的实验中,将手术组与二甲双胍药物治疗组相对比,手术组治疗在改善肥胖和内分泌代谢等方面也取得了不错的临床效果[38],但减肥手术的长远临床效果尚未得到验证,还需要更多的临床数据来检验。

4. 中医对多囊卵巢综合征的认识

在中国中医藉文献中并无“多囊卵巢综合征”病名的相关记载,因此,无法照搬采用,但根据其月经失调、多毛、肥胖等证候,可知其与中医“闭经”“月经后期”“月经失调”“不孕”等诸多病证均

存在相似之处，可以在与之相关的文献记载中学习，从症状方面来归纳和认识来理解古人对 PCOS 相关症状的学术观点。近年来，中医对多囊卵巢综合征的研究，辨证分型有肾虚证、血瘀证、痰湿证等，肾虚是多囊卵巢综合征的根本病因病机，而痰浊淤血是重要的病理因素。病位在肾、肝、脾三脏。肾藏精，主生殖，女子胞与肾及冲任的关系最为密切，冲任二脉起于胞中，肾气的充盈，天癸、胞宫、冲任四者之间的紧密联系决定了生殖功能和月经的正常运行。天癸是肾精在充盈到一定程度产生的具有促进人体生殖器官发育成熟和维持人体正常机能的一种精微物质。肝藏血，主疏泄，调畅血液的运行和输布，月经的来潮也与肝气的疏泄有关，脾统血，主运化，水液的输布与脾的正常生理功能相关。脾失健运，水湿内停则生痰饮，多囊卵巢综合征痰湿证患者多见舌苔厚腻，较为肥胖，皮肤油腻。

5. 中医药对 PCOS-IR 的治疗

5.1. 中药治疗

曾倩[39]等基于补肾可活血，活血又助补肾，使肾阴阳得以化生理论。本研究应用补肾化痰活血法治肾阳虚型 PCOS 排卵障碍性不孕妇女，改善了内分泌代谢和微环境，提高了妊娠率。岑怡等[40]根据上海市名中医李祥云教授对于 PCOS “肾虚痰毒”致病的学术思想，观察补肾化痰清解法治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的临床疗效，较为理想，推测其机制可能是补肾化痰清解法能够有效的降低患者氧化应激水，进一步改善 IR。范海英等[41]根据肾主生殖理论使用出自中医名师蔡连香的补肾助孕方，治疗肾虚型 PCOS 疗效显著，在调节性激素，改善胰岛素紊乱上取得了较好的临床效果。侯丽辉教授[42]结合“月经稀发”，“月经量少”、“黑棘皮症”等围绕着“痰”与“瘀”的临床症状创新性提出了“痰瘀胞宫”的中医病机新理论，认为痰瘀互结型多囊卵巢综合征是以肾虚为本，痰瘀为标，虚实夹杂，当以补肾化痰活血法来进行治疗。罗小妹[43]等使用出自《太平惠民和剂局方》中医补血养血之经典的四物汤和主治肾虚精亏五子衍宗丸合用加减治疗湿阻滞型多囊卵巢综合征可以减轻临床症状，在调节月经周期、恢复卵巢体积等方面均有改善。王昕教授[44]从三焦的角度出发，结合上焦肺气郁闭，中焦脾失健运，下焦肾气亏虚的病机特点提出过分消走泄法应用抑囊助孕汤加减方来治疗多囊卵巢综合征。多囊卵巢综合征的中药治疗大多是结合整体观念，辨证论治，从中医基础理论出发，在改善 PCOS 患者生存质量，改善症状方面都卓有成效。

5.2. 针灸治疗

因 PCOS 临床表现与带脉主治病症相符，沈凌宇[45]等据经络辨证理论和带脉理论，取穴带脉、天枢、大横、肾俞、次髎、归来、足临泣、外关，疗效与单纯饮食运动相比，通调带脉针刺法对于 IR 的改善作用更显著。另一研究[46]设置了二甲双胍作为对照组，用来观察电针这了 PCOS-IR 的临床疗效，本研究结果表明，电针可以降低 IR 型 PCOS 患者血清 T、HOMA-IR、TG、LDL 以及提高 HDL 水平，其疗效与西药无差异；电针组 TC 的降低效果优于西药组。姜晓琳[47]以肠道菌群作为靶点将穴位埋线(作为一种长效针灸)与苍附导痰汤结合治疗肥胖型 PCOS，治疗后胰岛素抵抗指数和肠道菌群的变化均有统计学意义，治疗针刺作为辅助治疗在临床上较为常见，这方面相关研究较少，针灸是否能够在远期治疗中起到更为长远的效果还有待考证，但与西药常见胃肠道副作用相比，针灸更安全。

5.3. 中西医结合治疗

现临床常采用中西医结合的治疗方法改善多囊卵巢综合征，在改善卵巢功能，促排卵治疗等方面均有相应的疗效。定坤丹与具有抗雌激素作用氯米芬(CC)联合使用[48]可以改善 CC 排卵率高但妊娠率较低的问题，改善卵巢过度刺激综合征、多胎妊娠或妊娠失败、胚胎发育不良的结局，根据各项检测提示定

坤丹协同 CC 在增加成熟卵泡排出率与子宫内膜厚度的同时, 可能也对子宫内膜的容受性产生了影响。在一项补肾活血方联合二甲双胍治疗的 meta 分析中提出, 二甲双胍作为治疗 PCOS-IR 的一线药物在改善胰岛素抵抗方面疗效良好, 但在促排卵治疗以及调整月经周期的方面表现不尽如人意, 将补肾活血在改善性激素水平, 调整月经周期和更少的不良反应方面更有优势[49]。

6. 小结

PCOS-IR 的病理机制尚不明确, 胰岛素抵抗的现象也并不仅仅存在于卵巢, 结合中医整体观念来看, 疾病的发生是多种因素共同作用的结果。改变生活方式常被视作为治疗 PCOS-IR 的最优选择, 除此之外, 胰岛素增敏剂和抗糖尿病药物以改善胰岛素抵抗, 改善空腹血糖和胰岛素的作用方式在临床上的使用也较为广泛。中医药治疗 PCOS-IR 的机制尚不完善, 但中医药辅助西药治疗在改善 PCOS 月经周期、提高排卵率, 降低雄激素、缓解胰岛素抵抗等症状上确有其效, 也需要大量严谨的临床数据来验证。西药治疗 PCOS 的疗效已经得到广泛认同, 但其同时也伴随着不同程度的不良反应, 中药能否替代西药以更安全更有效的方法还有待考证。

参考文献

- [1] Yang, R., Li, Q., Zhou, Z., *et al.* (2022) Changes in the Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in China over the Past Decade. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*, **25**, Article ID: 100494. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100494>
- [2] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [3] Siddle, K. (2011) Signalling by Insulin and IGF Receptors: Supporting Acts and New Players. *Journal of Molecular Endocrinology*, **47**, R1-R10. <https://doi.org/10.1530/JME-11-0022>
- [4] Corbould, A., Kim, Y.-B., Youngren, J.F., *et al.* (2005) Insulin Resistance in the Skeletal Muscle of Women with PCOS Involves Intrinsic and Acquired Defects in Insulin Signaling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **288**, E1047-E1054. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00361.2004>
- [5] Dunaif, A., Xia, J., Book, C.B., Schenker, E. and Tang, Z. (1995) Excessive Insulin Receptor Serine Phosphorylation in Cultured Fibroblasts and in Skeletal Muscle. A Potential Mechanism for Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, **96**, 801-810. <https://doi.org/10.1172/JCI118126>
- [6] Ciampelli, M. and Lanzone, A. (1998) Insulin and Polycystic Ovary Syndrome: A New Look at an Old Subject. *Gynecological Endocrinology*, **12**, 277-292. <https://doi.org/10.3109/09513599809015601>
- [7] Baillargeon, J. and Nestler, J.E. (2006) Polycystic Ovary Syndrome: A Syndrome of Ovarian Hypersensitivity to Insulin? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 22-24. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1804>
- [8] Ezeh, U., Ezeh, C., Pisarska, M.D. and Azziz, R. (2021) Menstrual Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome: Association with Dynamic State Insulin Resistance Rather Than Hyperandrogenism. *Fertility and Sterility*, **115**, 1557-1568. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.015>
- [9] Geffner, M.E., Kaplan, S.A., Bersch, N., *et al.* (1986) Persistence of Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Disease after Inhibition of Ovarian Steroid Secretion. *Fertility and Sterility*, **45**, 327-333. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)49211-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)49211-3)
- [10] Caldwell, A.S.L., Edwards, M.C., Desai, R., *et al.* (2017) Neuroendocrine Androgen Action Is a Key Extraovarian Mediator in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E3334-E3343. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616467114>
- [11] Diamanti-Kandarakis, E. and Dunaif, A. (2012) Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews*, **33**, 981-1030. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
- [12] Abdalla, M.A., Shah, N., Deshmukh, H., *et al.* (2022) Impact of Pharmacological Interventions on Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Endocrinology*, **96**, 371-394. <https://doi.org/10.1111/cen.14623>
- [13] Katsiki, N., Georgiadou, E. and Hatzitolios, A.I. (2009) The Role of Insulin-Sensitizing Agents in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Drugs*, **69**, 1417-1431. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969110-00001>
- [14] Palomba, S., Falbo, A., Zullo, F. and Orzio Jr., F. (2009) Evidence-Based and Potential Benefits of Metformin in the

- Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review. *Endocrine Reviews*, **30**, 1-50. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0030>
- [15] Bennett, W.L., Aschmann, H.E., Puhan, M.A., *et al.* (2019) A Benefit-Harm Analysis of Adding Basal Insulin vs. Sulfonylurea to Metformin to Manage Type II Diabetes Mellitus in People with Multiple Chronic Conditions. *Journal of Clinical Epidemiology*, **113**, 92-100. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.03.014>
- [16] Cai, M., Shao, X., Xing, F., *et al.* (2022) Efficacy of Canagliflozin versus Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Open-Label, Noninferiority Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **24**, 312-320. <https://doi.org/10.1111/dom.14583>
- [17] Zhang, J., Xing, C., Cheng, X. and He, B. (2022) Canagliflozin Combined with Metformin versus Metformin Monotherapy for Endocrine and Metabolic Profiles in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Single-Center, Open-Labelled Prospective Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1003238. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1003238>
- [18] Michałowska, J., Miller-Kasprzak, E. and Bogdański, P. (2021) Incretin Hormones in Obesity and Related Cardiometabolic Disorders: The Clinical Perspective. *Nutrients*, **13**, Article No. 351. <https://doi.org/10.3390/nu13020351>
- [19] Blonde, L. and Russell-Jones, D. (2009) The Safety and Efficacy of Liraglutide with or without Oral Antidiabetic Drug Therapy in Type 2 Diabetes: An Overview of the LEAD 1-5 Studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **11**, 26-34. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01075.x>
- [20] Vilsbøll, T., Christensen, M., Junker, A.E., Knop, F.K. and Gluud, L.L. (2012) Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Weight Loss: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials. *BMJ*, **344**, Article No. d7771. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7771>
- [21] Sfairopoulos, D., Liatis, S., Tigas, S. and Liberopoulos, E. (2018) Clinical Pharmacology of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Hormones*, **17**, 333-350. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0038-0>
- [22] Htike, Z.Z., Zaccardi, F., Papamargaritis, D., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed-Treatment Comparison Analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 524-536. <https://doi.org/10.1111/dom.12849>
- [23] Ma, R.-L., Deng, Y., Wang, Y.-F., *et al.* (2021) Short-Term Combined Treatment with Exenatide and Metformin for Overweight/obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Chinese Medical Journal*, **134**, 2882-2889. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001712>
- [24] Guo, C., Huang, T., Chen, A., *et al.* (2016) Glucagon-Like Peptide 1 Improves Insulin Resistance *In Vitro* through Anti-Inflammation of Macrophages. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **49**, e5826. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20165826>
- [25] Tao, T., Zhang, Y., Zhu, Y.-C., *et al.* (2021) Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e1420-e1432. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa692>
- [26] Rondanelli, M., Riva, A., Petrangolini, G., *et al.* (2021) Berberine Phospholipid Is an Effective Insulin Sensitizer and Improves Metabolic and Hormonal Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Group Pretest-Post-Test Explanatory Study. *Nutrients*, **13**, Article No. 3665. <https://doi.org/10.3390/nu13103665>
- [27] Sangouni, A.A., Pakravanfar, F., Ghadiri-Anari, A., *et al.* (2022) The Effect of L-Carnitine Supplementation on Insulin Resistance, Sex Hormone-Binding Globulin and Lipid Profile in Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *European Journal of Nutrition*, **61**, 1199-1207. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02659-0>
- [28] He, C., Lin, Z., Robb, S.W. and Ezeamama, A.E. (2015) Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **7**, 4555-4577. <https://doi.org/10.3390/nu7064555>
- [29] Javed, Z., Papageorgiou, M., Deshmukh, H., *et al.* (2019) A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*, **11**, Article No. 188. <https://doi.org/10.3390/nu11010188>
- [30] Dastorani, M., Aghadavod, E., Mirhosseini, N., *et al.* (2018) The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles and Gene Expression of Insulin and Lipid Metabolism in Infertile Polycystic Ovary Syndrome Candidates for *In Vitro* Fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **16**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0413-3>
- [31] Łagowska, K., Bajerska, J. and Jamka, M. (2018) The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, **10**, Article No. 1637. <https://doi.org/10.3390/nu10111637>
- [32] Shang, Y., Zhou, H., Hu, M. and Feng, H. (2020) Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 3346-3360. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa425>

- [33] Gower, B.A., Chandler-Laney, P.C., Ovalle, F., *et al.* (2013) Favourable Metabolic Effects of a Eucaloric Lower-Carbohydrate Diet in Women with PCOS. *Clinical Endocrinology*, **79**, 550-557. <https://doi.org/10.1111/cen.12175>
- [34] Frary, J.M.C., Bjerre, K.P., Glintborg, D. and Ravn, P. (2016) The Effect of Dietary Carbohydrates in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *Minerva Endocrinology*, **41**, 57-69.
- [35] Benham, J.L., Yamamoto, J.M., Friedenreich, C.M., Rabi, D.M. and Sigal, R.J. (2018) Role of Exercise Training in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Obesity*, **8**, 275-284. <https://doi.org/10.1111/cob.12258>
- [36] Breyley-Smith, A., Mousa, A., Teede, H.J., Johnson, N.A. and Sabag, A. (2022) The Effect of Exercise on Cardiometabolic Risk Factors in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article No. 1386. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031386>
- [37] Yue, W., Huang, X., Zhang, W., *et al.* (2022) Metabolic Surgery on Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 848947. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.848947>
- [38] Hu, L., Ma, L., Xia, X., *et al.* (2022) Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women with Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, e3217-e3229. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac294>
- [39] 曾倩, 王玉娜, 张红霞. 补肾化痰活血法对肾阳虚型多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕患者子宫内膜容受性及促排卵的干预研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(3): 334-337.
- [40] 岑怡, 周建华, 徐竺婷. 补肾化痰清解法对胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征氧化应激影响的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(2): 62-66.
- [41] 范海英, 刘根霞, 黄兆政. 补肾助孕方治疗肾虚型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(1): 14-18.
- [42] 寇丽辉, 侯丽辉, 王颖, 郝松莉. 侯丽辉治疗痰瘀互结型多囊卵巢综合征的经验总结[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 35-37.
- [43] 罗小妹, 牛向馨, 王小蔓, 等. 四物汤合五子衍宗加减治疗痰湿阻滞型多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 59-62.
- [44] 付晨, 王昕. 王昕教授分消走泄法治疗多囊卵巢综合征的临床经验[J/OL]. 中医临床研究, 2023: 1-5. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5895.R.20230316.1311.006.html>, 2023-08-29.
- [45] 沈凌宇, 梁翠梅, 杨文津, 等. 通调带脉法针刺治疗腹部肥胖型多囊卵巢综合征的随机对照研究[J]. 针刺研究, 2018, 43(4): 255-259.
- [46] 虞莉青, 曹莲瑛, 谢菁, 等. 电针治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征疗效与作用机制研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(4): 379-383.
- [47] 姜晓琳, 刘静, 张阳, 等. 苍附导痰汤加二甲双胍联合穴位埋线对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者免疫功能及肠道菌群的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(8): 51-56.
- [48] 卫爱武, 肖惠冬子, 宋艳丽. 定坤丹联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征伴不孕疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(4): 444-447.
- [49] 杨宁, 徐芳, 刘颖华, 张阳. 补肾化痰活血中药联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的 Meta 分析[J]. 中医临床研究, 2023, 15(8): 129-136.