

二甲双胍在多囊卵巢综合征中的临床应用 专家共识

中华医学会内分泌学分会

通信作者:李静[中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科,国家卫生健康委员会甲状腺疾病诊治重点实验室(共建),沈阳 110001], Email:lijingendocrine@126.com;石玉华(南方医科大学南方医院生殖医学中心,广州 510515), Email:shiyuhua2003@126.com;秦贵军(郑州大学第一附属医院内分泌与代谢病科,郑州 450046), Email:hyqingj@zzu.edu.cn

【摘要】 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患病率较高,是威胁女性生殖健康的主要疾病并可导致代谢紊乱。目前,在我国尚无以 PCOS 为适应证药物获批准。二甲双胍虽已广泛应用于对 PCOS 患者的临床治疗中,但是在其适用情况、疗程、剂量、潜在不良反应监测等方面还有待规范。本共识结合国内外最新研究进展和 2023 年发表的《多囊卵巢综合征国际循证指南》提出 20 条相关推荐,期望能为二甲双胍在 PCOS 患者中的合理使用提供依据和借鉴。

【关键词】 多囊卵巢综合征;二甲双胍;专家共识;生殖;代谢

基金项目: 国家科技部“四大慢病重大专项”(2024ZD0531500,2024ZD0531506);国家重点研发计划(2023YFC2705500)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20250702-00332

Expert consensus statement on the clinical application of metformin in polycystic ovary syndrome

Chinese Society of Endocrinology

Corresponding author: Li Jing (Department of Endocrinology and Metabolism, the Institute of Endocrinology, NHC Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Disease, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China), Email: lijingendocrine@126.com; Shi Yuhua (Department of Reproductive Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China), Email: shiyuhua2003@126.com; Qin Guijun (Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450046, China), Email: hyqingj@zzu.edu.cn

【Summary】 Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a highly prevalent condition that poses significant reproductive and metabolic health challenges for women. To date, no medications have received regulatory approval in China specifically for the treatment of PCOS. Metformin has been widely used in clinical practice for PCOS management; However, standardized recommendations are still needed regarding in conditions, dosing, treatment duration, and monitoring for potential adverse effects. Incorporating the latest evidence from domestic and international studies as well as the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS, this expert consensus presents 20 recommendations aimed at guiding the rational and appropriate use of metformin in patients with PCOS.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Metformin; Expert consensus; Reproduction; Metabolism

Fund program: Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2024ZD0531500, 2024ZD0531506); National Key Research and Development Program of China (2023YFC2705500)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20250702-00332

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)全球患病率为 11%~13%,是威胁女性健康的主要疾病,可致生育期女性不孕、月经不规则、妊娠不良结局以及肥胖、糖脂代谢紊乱、心血管疾病和肿瘤等风险增加,并可威胁后代健康^[1-2]。

尽管二甲双胍早已在 PCOS 患者中用于改善胰岛素抵抗和促进排卵,但目前在中国对未合并糖尿病的

PCOS 患者,其治疗仍属于超说明书用药,在适用情况、疗程、剂量、潜在不良反应监测等方面还有待规范。因此,结合国内外最新研究进展和 2023 年发表的《多囊卵巢综合征国际循证指南》(以下均简称为“2023 PCOS 循证指南”),撰写了本部专家共识。主要推荐意见见表 1,临床应用策略见图 1,以期指导和规范二甲双胍在我国 PCOS 患者治疗中的合理应用。

表 1 本专家共识相关推荐

项目	推荐内容	推荐级别	证据级别
育龄期			
无生育计划	推荐 1: 对于已发生糖尿病或处于糖尿病前期的 PCOS 患者, 应按普通成年糖尿病患者用药规范使用二甲双胍治疗	I	A
	推荐 2: 对于血糖正常的肥胖和超重 PCOS 患者, 应在生活方式干预基础上积极联合二甲双胍治疗	II a	B
	推荐 3: 对于存在胰岛素抵抗、血脂异常、MASLD 等代谢相关疾病的非肥胖 PCOS 女性, 可考虑在生活方式干预基础上加用二甲双胍治疗	II a	B~C
	推荐 4: 对于不能接受、不耐受 COC 和抗高雄药物治疗或 COC 等疗效不佳者, 可考虑使用或加用二甲双胍治疗高雄激素血症, 改善高雄激素血症临床表现及月经不规则	II b	B~C
	推荐 5: 在 PCOS 患者中二甲双胍使用的禁忌证应参照对普通糖尿病患者的相关规定, 并注意监测血清维生素 B12 水平	II a	B
备孕期	推荐 6: 超重或肥胖 PCOS 患者, 尤其是合并胰岛素抵抗者, 在备孕期使用二甲双胍治疗	II a	B
	推荐 7: 接受辅助生殖治疗的 PCOS 患者, 在促排卵治疗前或治疗时应考虑联用二甲双胍治疗	II b	C
妊娠期	推荐 8: 对于妊娠前已需二甲双胍与胰岛素联合降糖的 PCOS 合并糖尿病患者, 在征得患者知情同意后, 可在整个妊娠期继续使用二者降糖治疗	II b	B
	推荐 9: 对于妊娠前仅用二甲双胍治疗即可使血糖达标的 PCOS 合并糖尿病患者, 以及因糖尿病前期或胰岛素抵抗而使用该药治疗的 PCOS 患者, 均需在确认妊娠后停用二甲双胍。并在继续生活方式干预基础上, 根据血糖监测结果, 必要时使用胰岛素降糖;		
	对于不愿意接受或不能接受胰岛素治疗者, 需在患者充分知情同意后, 可于整个妊娠期使用二甲双胍降糖治疗	II b	C
	推荐 10: 对于妊娠前未接受过二甲双胍治疗的 PCOS 患者, 如因辅助生殖在促排卵期间应用了二甲双胍, 应在确认妊娠后尽早停用, 最晚不超过孕早期末	II a	C
	推荐 11: 对于计划妊娠或已经妊娠的 PCOS 合并糖尿病患者中, 如存在胰岛素抵抗、增加胰岛素剂量难以有效控制者, 需患者知情同意后, 可于妊娠期加用二甲双胍协助降糖治疗	II a	B
	推荐 12: 对于血糖正常的 PCOS 孕妇, 如妊娠期监测提示体重增加较快或存在早产风险者, 在患者知情同意后, 可于妊娠期使用二甲双胍治疗	II b	A~B
哺乳期	推荐 13: 对于哺乳期的 PCOS 合并糖尿病患者, 除非存在单独胰岛素不能控制的严重高血糖或因胰岛素过敏而不能用其降糖但又必须母乳喂养情况下, 需要签署知情同意后, 才能在哺乳期应用二甲双胍降糖治疗	III	C
青春期	推荐 14: 以代谢异常表型为主的青春期 PCOS 患者和其高危者, 在生活方式干预的基础上可联合应用二甲双胍治疗	II a	C
围绝经期	推荐 15: 在围绝经期 PCOS 患者中, 可应用二甲双胍改善其代谢异常	II b	C
联合用药	推荐 16: 对于合并胰岛素抵抗、血脂异常、高雄激素血症和 MASLD 的成人 PCOS 患者, 尤其对非肥胖、无生育要求者, 如二甲双胍疗效不佳, 可联合 TZD 治疗, 但需患者充分知情同意	II b	C
	推荐 17: 对于超重或肥胖的 PCOS 患者, 经过生活方式和二甲双胍干预后体重下降小于基础体重 5% 者, 可联用奥利司他或有体重管理适应证的 GLP-1RA 治疗	II a	C
	推荐 18: 对于不合并糖尿病的超重或肥胖 PCOS 患者, 为减重、抗高雄和改善胰岛素抵抗, 可考虑二甲双胍联合 SGLT-2 抑制剂治疗, 但需患者充分知情同意	II b	C
	推荐 19: 对于无生育需求且存在肥胖、高血糖或糖尿病风险的 PCOS 患者, 可使用 COC 联合二甲双胍进行调整月经和(或)改善高雄激素血症治疗	I	B
	推荐 20: 对于有生育需求的单纯无排卵性 PCOS 患者, 可考虑二甲双胍联合促排卵药物进行诱导排卵治疗	II b	C

注: PCOS: 多囊卵巢综合征; MASLD: 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; COC: 复方口服避孕药; TZD: 噻唑烷二酮类; GLP-1RA: 胰升糖素样肽 1 受体激动剂; SGLT-2: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2; 推荐级别: I 为推荐使用, II a 为应当考虑, II b 为可以考虑, III 为不推荐使用; 证据级别: A 为高质量证据, B 为中等质量证据, C 为有限数据或专家意见^[3]

一、PCOS 发生机制

PCOS 病因尚不明确, 与遗传及环境因素(如不良生活方式)均密切相关; 致病机制复杂, 主要涉及神经、内分泌及免疫系统的复杂调控。

(一) 胰岛素抵抗

PCOS 患者中约 50%~80% 表现出胰岛素抵抗^[1,4]。Stepito 等^[5]曾报道, 即使在非肥胖 PCOS 患者中, 也有 75% 存在胰岛素抵抗。部分患者中可观察到胰岛素受体及其磷酸化或受体后信号通路异常^[4]。胰岛素受体与卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)受体介导的信号通路间有协同作用, 胰岛素抵抗可致卵泡对 FSH 反应异常和无排卵, 并促进黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雄激素和雌激素持续过

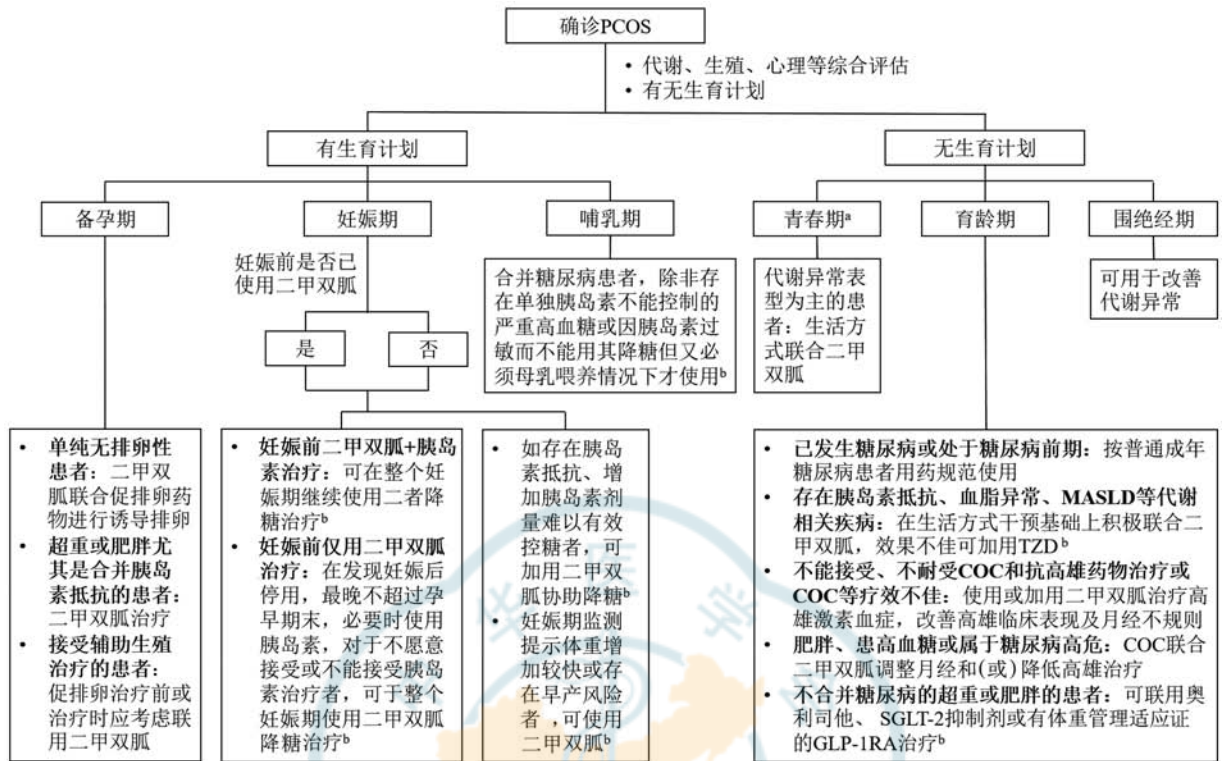
多而孕酮水平下降^[4]。睾酮则通过抑制脂肪分解和促进脂肪生成而加重胰岛素抵抗^[4]。

(二) 雄激素合成

PCOS 患者中约 40%~80% 存在高雄激素血症, 后者主要来源于卵巢。由于促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)释放频率增加, 引起 LH 升高, 刺激过多雄激素产生。高胰岛素血症可引起卵泡膜细胞增生, 增加雄烯二酮和睾酮合成^[6]。PCOS 患者体内的低度炎症反应也可刺激雄激素产生^[4]。

(三) 免疫-炎症反应

研究显示, 慢性低度炎症反应和免疫功能紊乱均可促进 PCOS 发生^[4,7]。PCOS 女性体内炎症标志物(如



注：PCOS：多囊卵巢综合征；MASLD：代谢功能障碍相关脂肪性肝病；TZD：噻唑烷二酮类；COC：复方口服避孕药；SGLT-2：钠-葡萄糖协同转运蛋白2；GLP-1RA：胰升糖素样肽1受体激动剂；^a：包括确诊的青春期PCOS患者和PCOS高危者；^b：需在患者充分知情同意后再用

图1 二甲双胍在PCOS患者中应用的临床路径

C反应蛋白)升高。既往研究已证实,PCOS患者易并发其他器官自身免疫疾病,如自身免疫甲状腺炎,也提示免疫功能紊乱是促进PCOS发病的一个重要原因^[8]。

(四) 下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱

PCOS患者存在下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱,表现为卵泡期早期LH浓度较高,但FSH水平较低,尤其是在非肥胖PCOS女性中,推测与GnRH-LH脉冲频率增加有关^[4]。

(五) 心理问题

青春期PCOS患者抑郁症的患病率是同龄正常女孩的2.4倍^[9]。PCOS患者恐惧、焦虑和抑郁的心理问题明显增加,后者反过来可加重排卵障碍。因此,心理因素可能是促进PCOS发生的病因之一。

(六) 肠道菌群紊乱

肠道菌群紊乱是PCOS发生的一个重要机制^[10]。Meta分析显示,PCOS患者肠菌多样性明显降低,能产生超短链脂肪酸和可代谢胆酸的细菌明显减少^[11]。

二、PCOS的临床危害

(一) 代谢异常

PCOS患者2型糖尿病发生风险增加4倍以上^[1]。约70%存在脂代谢异常,主要表现为三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol,

LDL-C)升高。存在高雄激素血症的PCOS患者更易发生代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)。妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发生率显著升高,后代成年后肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病及下丘脑-垂体功能紊乱、高血压、高雄激素血症发生风险均增加,后代中女孩在青春期发生PCOS的风险也显著增加^[4]。

(二) 生殖功能受损

PCOS显著影响患者生殖功能和生育结局。约60%患者存在慢性无排卵,表现为月经稀发、不规则或闭经,导致不孕风险是健康女性的15倍^[12-13]。高雄激素水平会改变子宫内膜环境,可能对胚胎着床产生不利影响,进一步降低受孕概率。多数PCOS患者存在胰岛素抵抗,并容易伴随肥胖,加剧高雄激素水平,干扰卵泡的正常发育和排卵。PCOS容易发生流产、早产、胎儿生长受限、先天性畸形等不良妊娠结局和妊娠期高血压、GDM等妊娠并发症^[14-15]。

(三) 高血压和心血管疾病风险增加

PCOS患者在30岁以后高血压的发病率开始增加,常因肥胖、高雄激素血症、胰岛素抵抗等同时存在,而致心血管代谢病的风险显著增加^[1,16]。且长期使用口服避孕药也使心血管和静脉血栓形成风险增加。

(四) 肿瘤风险增加

PCOS 患者总体肿瘤风险高于健康女性^[1]。最常见为子宫内膜癌,卵巢癌风险也增加^[17]。因此,对于伴有肥胖和代谢异常的 PCOS 患者,尤其要重视肿瘤的筛查和预防管理。

三、二甲双胍的药理作用机制

二甲双胍主要通过结合 γ 分泌酶复合物中的早老素增强因子 2 蛋白而激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 而引起一系列级联反应,导致糖异生和肝糖输出减少,增加肌肉和脂肪组织对葡萄糖摄取和利用,降低游离脂肪酸生成,增加周围组织对胰岛素的敏感性,抑制肠壁细胞摄糖,促进肠道胰升糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 分泌,还可改善肠道脂蛋白代谢,调节肠道菌群^[18-20]。二甲双胍具有多种不同作用,可能是其与线粒体电子传递链复合物 I、醌氧化还原酶、V 型三磷酸腺苷酶及 AMPK 等多种酶相互作用的结果^[20]。此外,二甲双胍还能抑制经典活化型巨噬细胞 (classically activated macrophages, M1) 和促进替代活化型巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2) 极化并上调适应性生热作用^[19]。

四、二甲双胍在 PCOS 患者中的治疗作用

(一) 减重作用

在关于 PCOS 患者的临床研究中,二甲双胍已被发现与轻度体重减轻相关。2023 PCOS 循证指南撰写专家组在其技术报告中进行了一系列 meta 分析,其中关于二甲双胍 (850~2 000 mg/d) 与安慰剂的比较,共纳入 26 项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究,总样本量达 3 091 例^[21]。基于其中 4 项 RCT 研究 ($n=186$), 给予体重指数 $<25 \text{ kg/m}^2$ 者单独二甲双胍治疗 3~6 个月可降低腰臀比 [均数差 (mean difference, MD) = -0.01, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) -0.02~-0.01, $P<0.001$; 中等质量证据]; 基于其中 13 项 RCT 研究 ($n=536$), 给予体重指数 $>25 \text{ kg/m}^2$ 者单独二甲双胍治疗 3~6 个月可明显降低体重指数 (MD = -0.89, 95% CI -1.43~-0.35, $P<0.001$; 中等质量证据)^[21]。生活方式干预联合二甲双胍口服 6 个月,能更明显降低腰臀比,但是对体重指数未见影响。二甲双胍联用口服避孕药并未显著降低成年 PCOS 患者的体重指数和腰臀比^[21]。

(二) 抑制炎症反应和免疫调节作用

二甲双胍已被证明具有抗炎和抗氧化应激作用^[22]。来自 2023 PCOS 循证指南撰写专家组分别基于 2 项 RCT 研究 ($n=48$) 的 meta 分析显示,二甲

双胍单独治疗 PCOS 患者 6 个月可降低 C 反应蛋白 (MD = -0.37, 95% CI -0.57~-0.16, $P=0.0005$; 极低质量证据)^[21]。PCOS 患者从孕早期至分娩全程使用二甲双胍治疗,其血清白细胞介素 (interleukin, IL)-17 等多功能细胞因子水平更高,提示二甲双胍在妊娠期应用具有免疫调节作用而不单纯发挥抗炎作用,前者在非肥胖者中强于肥胖者^[23]。

(三) 改善血脂作用

来自 2023 PCOS 循证指南专家组分别基于 9 项 ($n=337$) 和 8 项 ($n=362$) RCT 的 meta 分析显示,二甲双胍单药治疗 3~6 个月可明显降低体重指数 $>25 \text{ kg/m}^2$ 的 PCOS 患者血清总胆固醇 (MD = -15.86, 95% CI -26.48~-5.24, $P=0.003$; 低质量证据) 和 LDL-C (MD = -13.44, 95% CI -23.95~-2.92, $P=0.01$; 低质量证据); 而且,如不按体重指数进行分层,二甲双胍单药治疗还能降低血三酰甘油 (MD = -9.72, 95% CI -18.05~-1.40, $P=0.02$; 低质量证据)^[21]。其结果与另一项发表于 2022 年的 meta 分析一致^[24]。

(四) 改善肝脏和外周组织胰岛素抵抗

对合并 MASLD 的 PCOS 患者的研究显示,二甲双胍治疗可改善非肥胖 PCOS 患者的肝脏脂肪变指数^[25]。与安慰剂相比,二甲双胍不仅能减轻 PCOS 患者体重指数和腰臀比,还能降低稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 和空腹血糖水平,且不依赖于体重下降,表明二甲双胍应该作为生活方式干预的有效辅助手段以减重和改善胰岛素抵抗^[24,26]。2023 PCOS 循证指南专家组基于 8 项 RCT 研究 ($n=360$), 在不区分体重指数情况下,二甲双胍单药治疗 3~6 个月可明显降低 PCOS 患者的 HOMA-IR (MD = -0.50, 95% CI -0.91~-0.09, $P=0.02$; 中质量证据)^[21]。后者可能源于二甲双胍单独应用可降低体重指数 $<25 \text{ kg/m}^2$ 者空腹胰岛素水平 (基于 2 项 RCT, $n=105$; MD = -2.00, 95% CI -2.02~-1.98, $P=0.0001$; 极低质量证据) 和体重指数 $>25 \text{ kg/m}^2$ 者的空腹血糖 (基于 11 项 RCT, $n=320$; MD = -2.26, 95% CI -4.10~-0.42, $P=0.02$; 中等质量证据)^[21]。而另外,二甲双胍与口服避孕药联用 3~6 个月可降低血胰岛素水平和 HOMA-IR,且不依赖于血糖下降^[21]。

(五) 降低心血管疾病的发生风险

二甲双胍可降低 PCOS 患者颈动脉内膜中层厚度^[27]。基线内皮功能异常的 PCOS 患者经二甲双胍治疗 3 个月后,其内皮功能得到显著改善,且该作用与糖脂代谢改善无关^[28]。但还缺乏其治疗可致 PCOS

患者心血管受益的长期研究证据。

(六) 改善排卵、降低高雄激素

二甲双胍通过改善胰岛素敏感性,可减少卵巢雄激素生成,有助于恢复排卵功能并增加自然受孕机会。在 PCOS 女性中抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平升高会破坏卵泡生成和排卵。最新的系统综述显示,PCOS 女性经二甲双胍治疗后其血 AMH 水平下降^[29]。AMH 的降低与较高剂量二甲双胍和至少 3 个月的疗程相关。在 2023 PCOS 循证指南中,基于 3 项 RCT 研究($n=124$)的 meta 分析显示,其中关于二甲双胍与安慰剂的比较,给予体重指数 $<25\text{ kg/m}^2$ 者单独二甲双胍治疗 3~6 个月可降低游离睾酮指数(free androgen index, FAI; $MD=-1.01$, 95% $CI -1.72\sim-0.29$, $P=0.006$;中等质量证据)^[21]。另外,基于 18 项 RCT 研究($n=636$)的 meta 分析显示,PCOS 患者经二甲双胍单药治疗 3~6 个月后睾酮水平明显下降($MD=-13.36$, 95% $CI -24.68\sim-2.05$, $P=0.02$;极低质量证据)^[21]。Meta 分析显示,二甲双胍可提高 PCOS 患者排卵率及临床妊娠率^[30]。对于克罗米芬(Clomifene)抵抗的 PCOS 患者,联合二甲双胍也可显著提高排卵率,改善受孕率^[30]。

(七) 降低子宫内膜癌风险

二甲双胍可通过降低循环胰岛素与血糖水平,恢复规律的雌孕激素周期性变化,并可直接作用于子宫内膜,抑制肿瘤细胞增殖和生长,发挥子宫内膜保护作用^[21,31]。经过 16 周的二甲双胍治疗和生活方式干预后所采集的样本显示,PCOS 疾病特异性的子宫内膜特征得到了明显恢复,二甲双胍可能靶向整合素信号通路从而改善 PCOS 患者子宫内膜病变^[32]。

(八) 对 PCOS 妇女妊娠不良结局和后代的影响

在拟自然妊娠的 PCOS 患者中,二甲双胍可帮助恢复月经规律性,并增加自然排卵可能性,提升自然受孕成功率^[33]。二甲双胍还可减少促排卵药物用量和使用周期,降低卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生率,提高排卵成功率^[34]。

二甲双胍极易通过胎盘,导致脐带静脉血中药物浓度与母体相当,甚至高于同期母体水平,未见致畸报道。研究显示,血糖正常 PCOS 孕妇整个妊娠期接受二甲双胍治疗可致妊娠期体重增加更少,对 GDM 发生率和后代出生体重无明显影响^[35]。2023 PCOS 循证指南专家组基于 7 项 RCT 研究($n=1\,022$)进行了妊娠期二甲双胍应用对妊娠不良结局影响的 meta 分析^[21]。结果显示,与孕早期停用二甲双胍或整个妊娠期一直使用安慰剂的孕妇相比,对于无糖尿病的

PCOS 妇女于整个妊娠期持续给予二甲双胍治疗($1\,500\sim2\,500\text{ mg/d}$),可明显减少早产(基于 6 项 RCT, $n=1\,017$; $OR=0.48$, 95% $CI 0.28\sim0.82$, $P=0.007$;高质量证据)和母体妊娠期体重增加(基于 3 项 RCT, $n=700$; $MD=-1.65$, 95% $CI -2.90\sim-0.40$, $P=0.01$;中等质量证据),促进足月产(基于 5 项 RCT, $n=953$; $MD=0.31$, 95% $CI 0.06\sim0.56$, $P=0.02$;高质量证据),但可能使新生儿头围增大(基于 3 项 RCT, $n=775$; $MD=0.47$, 95% $CI 0.20\sim0.74$, $P=0.0007$;中等质量证据),对其他妊娠和产科结局无明显影响(基于 2~6 项 RCT;中等-低质量证据)^[21]。二甲双胍对新生儿头围的影响是否具有临床意义尚不明确,妊娠期接受二甲双胍治疗的 PCOS 患者后代平均头围为 35.5 cm,而仅给予安慰剂处理的 PCOS 患者后代为 35.1 cm。且这种变化仅在妊娠前为超重或肥胖的母体后代中存在,在妊娠前体重正常母体的后代中并未显现^[36]。国外关于宫内暴露二甲双胍对 PCOS 患者后代智力发育影响的调查($n=93$)未能证明新生儿头围变化与其儿童时期的边缘智力水平相关^[37]。另外,宫内暴露于二甲双胍的 PCOS 患者后代随访到 4~10 岁时表现出更高的体重指数、腰高比和腰围及肥胖发生率,但此时期的身高、头围、血糖、血脂、胰岛素水平、血压和心率、Tanner 发育分期和智力评分均与未受到暴露的对照组差异无统计学意义^[36-39]。已知母体妊娠前体重升高会增加后代体重指数 Z 评分,二甲双胍对后代儿童体重的影响随着 PCOS 女性患者妊娠前体重指数的增加而增加。仅当母体妊娠前体重指数 $>30\text{ kg/m}^2$ 时,在受到二甲双胍宫内暴露的后代儿童中可观察到明显更高的脂肪沉积、血三酰甘油水平和心率以及更低的血高密度脂蛋白胆固醇水平^[37]。但是该研究的暴露组 PCOS 患者接受二甲双胍剂量均为 $2\,000\text{ mg/d}$,并均从孕早期起始,持续应用于整个妊娠期,缺乏剂量效应关系和孕中晚期起始治疗的调查。此外,研究样本量小($n=139$),99%调查对象是白人,失访率偏高、存在多重比较,且未提供除母乳喂养时间以外的其他后代喂养信息^[38-39]。上述关于二甲双胍宫内暴露结局调查,主要来自于挪威学者进行的针对 PCOS 女性患者整个妊娠期应用二甲双胍的多中心安慰剂对照随机试验(PregMet)。目前,尚未见在中国 PCOS 患者后代进行的较长期随访报道。对于患糖尿病孕妇的 RCT 研究显示,胰岛素联用二甲双胍治疗者的后代较胰岛素联合安慰剂者后代的出生体重更低、小于胎龄儿的发生率明显增加,而单用二甲双胍者的后代较单用胰岛素者的后代在 2 岁时上臂围明显增加、皮褶增厚^[40-41]。由于二甲双胍确实通过胎盘,可致线粒体

复合物被抑制、AMPK 通路激活、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路被抑制等改变,并可能由于引起维生素 B12 吸收不良而影响一碳代谢,而上述信号分子通路和一碳代谢在胚胎发育关键时期起着重要作用,故二甲双胍宫内暴露可能改变胎儿的代谢编程^[42]。早期针对 PCOS 患者的体内研究提示,其可能影响子宫胎盘循环,虽然部分体外研究和动物实验得出了不同结果,但是二甲双胍对后代的长期影响尚不明确,仍缺乏对后代进入青春期和成年后的观察研究^[43]。建议妊娠期仍需慎重使用二甲双胍。

(九) 改善肠道菌群

PCOS 患者经二甲双胍治疗 6 个月后,可增加肠道菌群丰度,减少条件致病菌数量及粪便代谢物中乙酰乙酸水平^[22]。

五、二甲双胍在无生育计划的育龄女性 PCOS 患者中的应用

二甲双胍作为降糖药,已被国内外指南推荐可用于 2 型糖尿病或糖尿病前期患者^[44-45]。而且,如四(一)部分所述,来自 2023 PCOS 循证指南的 meta 分析显示,二甲双胍(850~2 000 mg/d)单药治疗 3~6 个月可降低体重指数<25 kg/m²者的腰臀比、空腹胰岛素水平、FAI 和体重指数>25 kg/m²者的体重指数、血清总胆固醇、LDL-C、空腹血糖水平以及在不区分体重指数的情况下,还可降低 C 反应蛋白、三酰甘油、HOMA-IR、总睾酮水平^[21]。而且,在不区分体重指数的情况下,与生活方式干预联合安慰剂治疗相比,生活方式干预联合二甲双胍(850~2 000 mg/d)治疗 6~7 个月能更明显减小 PCOS 患者的腰臀比(基于 2 项 RCT 研究, $n=84$; $MD=-0.03$, $95\% CI -0.05 \sim -0.01$, $P=0.006$; 低质量证据),还能进一步降低血清睾酮水平(基于 6 项 RCT 研究, $n=327$; $MD=-0.06$, $95\% CI -0.11 \sim 0.00$, $P=0.06$; 中等质量证据)^[21]。单纯生活方式干预较二甲双胍更能升高血清性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)水平,而后者单药治疗更能降低血总睾酮水平(基于 3 项 RCT 研究, $n=58$; $MD=-4.81$, $95\% CI -8.83 \sim -0.80$, $P=0.02$; 极低质量证据)^[21]。

(一) 适合应用二甲双胍治疗的情况

1. 推荐对已发生 2 型糖尿病或处于糖尿病前期 PCOS 患者,应按照普通成年患者用药规范进行使用,以实现血糖控制并且可能有降低循环雄激素水平和改善月经不规则^[44-45]。

2. 推荐对于肥胖和超重的 PCOS 患者[体重指数 ≥ 24 kg/m²和(或)内脏脂肪面积 ≥ 80 cm²],即使血

糖正常,也应在生活方式干预基础上积极联合二甲双胍治疗,以进一步改善胰岛素抵抗和防控代谢紊乱及促进减重。对于同时存在胰岛素抵抗、血脂异常、MASLD 等代谢相关疾病的非肥胖 PCOS 女性(体重指数<24 kg/m²),也可考虑在生活方式干预基础上加用二甲双胍治疗。这是考虑到二甲双胍具有多重作用(如改善高雄激素血症和炎症反应等),其治疗有助于改善胰岛素抵抗、降糖、改善血脂和减少心血管病风险^[21,30,33]。本共识推荐采用 2024 年发表的我国《多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗诊治专家共识》中的胰岛素抵抗临床诊断标准。对于已合并心血管疾病的 PCOS 患者,如血糖和血脂正常且无 MASLD,并不推荐应用二甲双胍治疗心血管疾病。

3. 对于血糖正常 PCOS 患者,如主要以改善高雄激素血症和月经不规则为目的,不推荐二甲双胍作为首选用药。但对于不能接受、不耐受复方口服避孕药(combined oral contraceptives, COC)和其他抗高雄药物或 COC 治疗效果不佳者,推荐可考虑使用或加用二甲双胍治疗。特别是对于肥胖和糖尿病高危的 PCOS 患者在应用 COC 治疗时,联合二甲双胍治疗可使这些代谢高危者更加受益^[2]。二甲双胍在改善高雄激素血症方面可能优于生活方式干预,而在改善月经不规则的疗效与后者相当^[21]。非肥胖者口服 1 500 mg/d 而肥胖者口服 2 000 mg/d 二甲双胍 3 个月,可轻度降低高雄激素水平。

4. 目前,尚缺乏证据支持二甲双胍单药治疗能显著改善 PCOS 患者的多毛和痤疮,因此推荐对这些病症应首先考虑其他抗高雄措施,而对于其他措施不能使用、不耐受或效果不佳时,可考虑使用或联用二甲双胍治疗。一项 meta 分析显示,激光联合二甲双胍治疗 PCOS 患者的痤疮效果明显好于单用激光治疗^[46]。对于不能应用 COC 治疗多毛的 PCOS 患者,二甲双胍联合生活方式干预也可能有效^[47]。

(二) 二甲双胍治疗的方案和疗程

1. 推荐二甲双胍治疗从小剂量开始,逐渐加量。通常二甲双胍起始剂量为 500 mg 每日 2 次或 850 mg 每日 1 次,餐时或餐后立即服用。可每周增加 500 mg 或每 2 周增加 850 mg,逐渐加至 1 000~2 000 mg/d 或最大耐受剂量,成人最大推荐剂量为 2 550 mg/d。当剂量超过 2 000 mg/d 时,为了更好地耐受,宜随 2~3 餐分次服用,或使用二甲双胍缓释片治疗^[3]。二甲双胍剂量越高,在减重和改善血脂方面疗效越强,尤其在 PCOS 患者中^[21]。

2. 推荐在 PCOS 患者中,二甲双胍治疗的疗程至少 3~6 个月,以达到相关治疗目标,使高血糖患者恢

复至血糖正常或肥胖者体重下降幅度至少达 5%^[21]。若治疗 3~6 个月后未达到效果,建议调整治疗方案,可考虑在二甲双胍基础上联用或改用其他药物。二甲双胍长期应用通常是安全的,其所带来的获益在停药 12 个月后完全消失。

(三) 二甲双胍治疗中的注意事项

1. 在 PCOS 患者中二甲双胍使用的禁忌证应参照普通成人相关规定^[3]。血清转氨酶超过正常上限 3 倍或有严重肝功能不全的患者应避免使用二甲双胍。当估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 45 mL · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 时需停用。对于急性和不稳定性心力衰竭、近期发作心肌梗死、严重感染或在接受常规、脊髓或硬膜外麻醉手术等可造成组织缺氧时不应使用二甲双胍。在任何急性代谢性酸中毒、糖尿病昏迷前驱期、急性酒精中毒或存在维生素 B12、叶酸缺乏而未纠正者禁用二甲双胍。对于存在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征者,应注意监测血氧;对于有低氧者,应禁用二甲双胍^[3]。

2. 在用药前应向患者告知二甲双胍治疗可能的不良反应以及其疗效可能并不均优于积极生活方式干预,取得患者知情同意,并注意监测相关不良反应^[21]。最常见的不良反应是胃肠不适,如恶心、呕吐、腹泻、腹痛和食欲不振,通常程度轻微,大多数患者可以自行缓解。此外,常见不良反应有维生素 B12 降低/缺乏症、味觉障碍。而乳酸酸中毒、瘙痒、荨麻疹、头痛、头晕、便秘、肌痛、指甲异常、流感症状、心悸等为十分罕见不良反应。

3. 对于有维生素 B12 缺乏风险的患者(如代谢性手术后和长期素食),在开始服用二甲双胍之前及治疗后的每年均需测定维生素 B12 水平,若缺乏应纠正后再服用^[3]。

(四) 二甲双胍治疗的生殖指标评价标准

二甲双胍能够改善 PCOS 患者高雄激素血症,临床通过血清总睾酮、SHBG、FAI 等指标测定进行评价,但需根据各医疗机构参考范围判断,特别是采用高精度串联质谱测定的结果更准确。二甲双胍还有助于改善卵泡发育及排卵障碍,可通过监测月经周期及超声监测卵泡评价。血清 AMH 已被提出可替代超声反映卵巢多囊形态,但需根据检测方法及患者年龄等因素综合判断^[21]。血 AMH 水平也可作为监测二甲双胍疗效的一个重要指标^[29]。

推荐 1:对于已发生糖尿病或处于糖尿病前期的 PCOS 患者,应按普通成年糖尿病患者用药规范使用二甲双胍治疗。(推荐级别: I ;证据级别: A)

推荐 2:对于血糖正常的肥胖和超重 PCOS 患者,

应在生活方式干预基础上积极联合二甲双胍治疗。(推荐级别: II a ;证据级别: B)

推荐 3:对于存在胰岛素抵抗、血脂异常、MASLD 等代谢相关疾病的非肥胖 PCOS 女性可考虑在生活方式干预基础上加用二甲双胍治疗。(推荐级别: II a ;证据级别: B~C)

推荐 4:对于不能接受、不耐受 COC 和抗高雄药物治疗或 COC 等疗效不佳者,可考虑使用或加用二甲双胍治疗高雄激素血症,改善高雄激素血症临床表现及月经不规则。(推荐级别: II b ;证据级别: B~C)

推荐 5:在 PCOS 患者中二甲双胍使用的禁忌证应参照对普通糖尿病患者的相关规定,并注意监测血清维生素 B12 水平。(推荐级别: II a ;证据级别: B)

六、二甲双胍在有生育计划的育龄 PCOS 女性中的应用

(一) 二甲双胍在备孕期的应用

1. 在拟自然妊娠时的应用:如四(六)部分所述,二甲双胍治疗可能给 PCOS 患者带来的获益,特别其改善排卵、降低血清雄激素水平。在拟自然妊娠的超重和肥胖 PCOS 患者中,尤其是合并胰岛素抵抗者,二甲双胍可以帮助恢复月经周期的规律性,并增加自然排卵的可能性,提升自然受孕的成功率^[30]。且通过改善糖脂代谢,辅助减重,间接提高妊娠成功率。因此,推荐在备孕时应用二甲双胍治疗,剂量为 500~2 000 mg/d,其余同五(二)部分;当体重降低 5%~10% 或者胰岛素抵抗得到改善后即可正常备孕。

2. 二甲双胍在辅助生殖中的应用:使用二甲双胍可能对接受辅助生殖治疗的 PCOS 女性有益^[48-49]。在接受宫腔内人工授精的 PCOS 不孕患者中,二甲双胍联合促性腺激素治疗可提高单卵泡排卵率,降低多卵泡发育、周期取消和(或)多胎妊娠的风险,并与较高活产率、持续妊娠率和临床妊娠有关^[50]。在行体外受精治疗患者中,二甲双胍联合促性腺激素可降低 OHSS 风险[基于 11 项 RCT;相对危险度(relative risk, RR)=0.46, 95% CI 0.29~0.72;低质量证据]^[49-50]。二甲双胍可能增加接受 GnRH 激动剂长方案治疗的 PCOS 不孕患者的临床妊娠率(基于 10 项 RCT;RR=1.32, 95% CI 1.08~1.63;低质量证据)^[50]。因此,推荐接受辅助生殖治疗的 PCOS 患者在促排卵治疗前或治疗时服用二甲双胍,能有助于降低流产和 OHSS 的风险。对于上述行辅助生殖治疗的 PCOS 患者,二甲双胍用法和用量同六(一)1 部分。

推荐 6:超重或肥胖 PCOS 患者,尤其是合并胰岛素抵抗者,在备孕期间使用二甲双胍治疗。(推荐级别: II a ;证据级别: B)

推荐 7: 接受辅助生殖治疗的 PCOS 患者, 在促排卵治疗前或治疗时应考虑联用二甲双胍治疗。(推荐级别: II b; 证据级别: C)

(二) 二甲双胍在妊娠期的应用

1. 适合应用二甲双胍治疗的情况: 尽管二甲双胍属于妊娠期用药分级中 B 类药物, 但其极易通过胎盘, 宫内暴露对后代的长期影响尚不确定^[43]。如四(八)部分所述, 来自 2023 PCOS 循证指南的 meta 分析显示, 对于无糖尿病的 PCOS 患者于整个妊娠期持续给予二甲双胍治疗, 可明显减少早产(基于 6 项 RCT; 高质量证据)和母体妊娠期体重增加(基于 3 项 RCT; 中等质量证据), 促进足月产(基于 5 项 RCT; 高质量证据), 但可使新生儿头围显著增大(基于 3 项 RCT; 中等质量证据), 其后代于 4~10 岁时可表现出更高的肥胖发生率^[21,36,38]。而对于糖尿病孕妇的研究显示, 胰岛素联用二甲双胍治疗者的后代较胰岛素联合安慰剂者后代的出生体重更低、小于胎龄儿的发生率明显增加, 而单用二甲双胍者的后代较单用胰岛素者的后代在 2 岁时上臂围明显增加、皮褶增厚^[40-41]。根据国内外指南, 目前不推荐在 PCOS 孕妇中常规使用二甲双胍治疗, 应首选生活方式干预防控代谢紊乱^[21,44-45]。因 2 型糖尿病及胰岛素抵抗而应用二甲双胍治疗的 PCOS 患者可在服药基础上妊娠, 妊娠后是否停用二甲双胍需视用药目的及患者意愿综合判断。基于已发表文献, 本共识推荐遵循如下原则^[18,20-21,45]。

(1) 对于妊娠前已需二甲双胍与胰岛素联合降糖的 PCOS 合并糖尿病患者, 需在向患者充分交代已知相关用药风险[如恶心、呕吐、腹痛和食欲不振等; 参见五(三)2 部分]和对后代长期安全性仍有待研究确定[参见四(八)部分]的情况下, 在患者知情同意后, 可在整个妊娠期继续使用胰岛素联用二甲双胍治疗。

(2) 对于妊娠前仅用二甲双胍治疗即可使血糖达标的 PCOS 合并糖尿病患者, 确认妊娠后需停用二甲双胍, 至少应在孕早期末以前停药, 并应根据血糖监测结果, 在继续生活方式干预基础上, 改用胰岛素降糖。而对于不愿意接受或不能接受胰岛素治疗(如胰岛素过敏、恐惧注射等)的患者, 需向患者交代相关风险[参见六(二)1(1)部分]并在患者知情同意后, 可于整个妊娠期使用二甲双胍治疗。

(3) 对于妊娠前因糖尿病前期或胰岛素抵抗而使用二甲双胍治疗的 PCOS 患者, 确认妊娠后需停用二甲双胍, 至少应在孕早期末以前停药, 并继续生活方式干预。之后根据血糖监测结果, 对于能确诊 GDM 或妊娠期显性糖尿病(overt diabetes mellitus, ODM)者, 应首选胰岛素降糖; 而对于不愿意接受或不能接受胰

岛素治疗者, 需向患者交代相关风险[参见六(二)1(1)部分]并在患者知情同意后, 可于整个妊娠期使用二甲双胍治疗。

(4) 对于妊娠前一直未用二甲双胍治疗的 PCOS 患者, 如因为辅助生殖在促排卵期间应用了二甲双胍, 应在确定妊娠后尽早停用二甲双胍, 停药时间不能晚于孕早期末。

(5) 对于计划妊娠或已经妊娠的 PCOS 合并糖尿病患者, 首选胰岛素治疗。对于因胰岛素抵抗而增加胰岛素剂量难以有效控制血糖者, 如无禁忌证[参见五(三)1 部分], 需向患者交代相关风险[参见六(二)1(1)部分]并在患者知情同意后, 可于妊娠期加用二甲双胍协助降糖。

(6) 对于血糖一直正常的 PCOS 孕妇, 如妊娠期监测提示体重增加较快或存在早产风险, 在无禁忌证并患者知情同意后, 可于妊娠期使用二甲双胍治疗, 以减少妊娠期增重并促进足月分娩。

2. 二甲双胍治疗的方案和疗程: (1) 二甲双胍的起始剂量是 500 mg/d, 通常用量为 1 000~2 000 mg/d, 可分次口服^[45]。(2) 根据六(二)1 部分所列 PCOS 患者使用二甲双胍治疗目的不同, 在患者知情同意后, 二甲双胍可在妊娠前和妊娠期任一时间起始, 并于妊娠全程使用。

3. 二甲双胍应用的注意事项: (1) 由于二甲双胍可能导致胎盘功能不足而引起后代生长受限或酸中毒, 不应该在有胎盘功能不全、高血压、子痫前期(先兆子痫)或有后代宫内发育迟缓风险的孕妇中使用二甲双胍^[51]。对于胎儿腹围低于第 10 百分位点的孕妇, 也不能应用二甲双胍治疗^[52]。(2) 如存在普通人使用二甲双胍禁忌的情况[参见五(三)1 部分], 也不应使用其治疗。(3) 对于妊娠期使用二甲双胍的 PCOS 女性, 在整个妊娠期应注意监测药物的可能不良反应。目前, 尚未见致畸报道, 但二甲双胍被报道可影响体内维生素 B₁、B₁₂ 和 D、叶酸和镁代谢, 尤其可导致维生素 B₁₂ 和叶酸均减少并且比例不平衡, 可能促进后代小于胎龄儿发生及其成年后心血管代谢疾病的发生^[42]。对于有妊娠计划和妊娠期服用二甲双胍的女性应特别注意监测血维生素 B₁₂ 和叶酸水平, 并注意同时适量补充含有维生素 B₁₂ 的多种维生素和叶酸^[42]。

推荐 8: 对于妊娠前已需二甲双胍与胰岛素联合降糖的 PCOS 合并糖尿病患者, 在征得患者知情同意后, 可在整个妊娠期继续使用胰岛素联用二甲双胍降糖治疗。(推荐级别: II b; 证据级别: B)

推荐 9: 对于妊娠前仅用二甲双胍治疗可使血糖

达标的 PCOS 合并糖尿病患者,以及因糖尿病前期或胰岛素抵抗而使用该药治疗的 PCOS 患者,均需在确认妊娠后停用二甲双胍。并在继续生活方式干预基础上,根据血糖监测结果,必要时使用胰岛素降糖(推荐级别:II a;证据级别:B);对于不愿意接受或不能接受胰岛素治疗者,需在患者充分知情同意后,可于整个妊娠期使用二甲双胍降糖治疗。(推荐级别:II b;证据级别:C)

推荐 10:对于妊娠前未接受过二甲双胍治疗的 PCOS 患者,如因辅助生殖在促排卵期间应用了二甲双胍,应在确认妊娠后尽早停用,最晚不超过孕早期末。(推荐级别:II a;证据级别:C)

推荐 11:对于计划妊娠或已经妊娠的 PCOS 合并糖尿病患者中,如存在胰岛素抵抗、增加胰岛素剂量难以有效控糖者,需患者知情同意后,可于妊娠期加用二甲双胍协助降糖治疗。(推荐级别:II a;证据级别:B)

推荐 12:对于血糖正常的 PCOS 孕妇,如妊娠期监测提示体重增加较快或存在早产风险者,在患者知情同意后,可于妊娠期使用二甲双胍治疗。(推荐级别:II b;证据级别:A~B)

(三) 二甲双胍在哺乳期的应用

哺乳期女性服用二甲双胍时,该药在乳汁中与血浆中的浓度比为 0.13~1^[3]。尽管乳汁中药物的浓度较低,但尚不能确定其可能对后代产生的远期影响。本专家共识不推荐对于处于糖尿病前期或血糖正常的 PCOS 患者在哺乳期给予二甲双胍治疗。也不推荐合并糖尿病的 PCOS 妇女在哺乳期服用二甲双胍降糖;除非存在单独胰岛素不能控制的严重高血糖或因胰岛素过敏而不能服用其降糖但又必须母乳喂养情况下,需要签署知情同意后,才能在哺乳期应用二甲双胍降糖治疗。

推荐 13:对于哺乳期的 PCOS 合并糖尿病患者,除非存在单独胰岛素不能控制的严重高血糖或因胰岛素过敏而不能服用其降糖但又必须母乳喂养情况下,需要签署知情同意后,才能在哺乳期应用二甲双胍降糖治疗。(推荐级别:III;证据级别:C)

七、二甲双胍在青春期 PCOS 患者和高危人群中的应用

(一) 适合应用二甲双胍治疗的情况

在 PCOS 青少年中二甲双胍的获益证据多来源于小样本研究,级别较低^[21,53]。Meta 分析显示,与 COC 相比,使用 1 700~2 000 mg/d 二甲双胍治疗可改善青春期 PCOS 患者体重指数($MD = -4.02$, 95% $CI -5.23 \sim -2.81$, $P < 0.01$)、总胆固醇($MD = -1.19$, 95% $CI -1.80 \sim -0.58$, $P < 0.01$)、LDL-C($MD = -0.86$,

95% $CI -1.11 \sim -0.62$, $P = 0.002$)和糖代谢($RR = 0.41$, 95% $CI 0.19 \sim 0.86$, $P = 0.02$)^[54]。小样本研究显示,二甲双胍有助于恢复超重和肥胖型青春期 PCOS 患者的月经周期以及降低雄激素水平。因此,二甲双胍适用于以代谢异常表型为主的青春期 PCOS 患者在生活方式干预的基础上联合应用,尤其当 COC 禁忌或者不耐受时,可单独用于月经周期调节^[21,55]。

(二) 二甲双胍治疗的方案和疗程

二甲双胍推荐治疗剂量为 1 500~2 000 mg/d,疗程至少 3~6 个月^[21]。

(三) 二甲双胍治疗中的注意事项

二甲双胍可用于 10 岁及以上儿童和青少年。其不良反应和注意事项参见五(三)1 部分。

推荐 14:以代谢异常表型为主的青春期 PCOS 患者和其高危者,在生活方式干预的基础上可联合应用二甲双胍治疗。(推荐级别:II a,证据级别:C)

八、二甲双胍在围绝经期 PCOS 患者中的应用

(一) 适合应用二甲双胍治疗的情况

虽然随着年龄的增长,雄激素水平随之下降,但 PCOS 患者在绝经后高雄激素水平持续存在^[56-57]。围绝经期 PCOS 患者体重会不同程度增加、腹部脂肪沉积增加,在绝经后更肥胖,需要注意 PCOS 患者终身存在心血管代谢健康风险^[58-59]。因此,在围绝经期 PCOS 患者中,二甲双胍主要用于改善患者的代谢异常。

(二) 二甲双胍治疗的方案和疗程

围绝经期 PCOS 患者治疗方案和疗程参照无生育计划的育龄期 PCOS 患者。

(三) 二甲双胍治疗中的注意事项

围绝经期 PCOS 患者随着年龄增加,常伴有多种合并症,需要注意多种药物联用的风险和肝肾功能监测。

推荐 15:在围绝经期 PCOS 患者中,可应用二甲双胍改善其代谢异常。(推荐级别:II b,证据级别:C)

九、二甲双胍与其他药物的联合应用

(一) 二甲双胍治疗疗效不佳的代谢指标评价标准

一项对于二甲双胍治疗 24 个月的研究显示,使用二甲双胍治疗 3 个月开始,体重指数、血胰岛素水平、HOMA-IR 较基线开始下降,6 个月后下降明显,提示用药后 3~6 个月评估上述代谢指标具有参考意义^[60]。

(二) 二甲双胍与噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD)药物联合

TZD 药物是经典的胰岛素增敏剂,主要代表药物为吡格列酮,15~30 mg/d 口服,不仅可以改善肝脏和外周组织胰岛素抵抗、有效降糖,还可以改善血脂。研究显示,二甲双胍与吡格列酮联用可改善 PCOS 患者

胰岛素抵抗、血脂异常、血清睾酮水平、慢性炎症状态以及 MASLD 发生率^[61]。因此,吡格列酮被推荐作为二甲双胍疗效不佳时的替代用药或联合用药选择。鉴于该药可致轻微体重增加并属于妊娠 C 类药物,常用于非肥胖、无生育要求的 PCOS 患者,但不建议在青少年 PCOS 患者中应用。对于未达到 2 型糖尿病的 PCOS 患者,如需联用吡格列酮,需要患者知情同意。

(三) 二甲双胍与胰升糖素样肽 1 受体激动剂 (glucagon-like peptide 1 receptor agonist, GLP-1RA) 联合最新指南、系统评价及 Cochrane 综述均提出在生活方式干预的基础上,将具有减重效果的 GLP1-RA 应用在肥胖 PCOS 患者和青少年 PCOS 高危患者中,如利拉鲁肽、司美格鲁肽等^[62-63]。特别是在使用 COC 的基础上, GLP-1RA 联合二甲双胍治疗能更好降低体重、体重指数和腰围。需要注意的是,在 PCOS 患者中,关于二甲双胍和 GLP1-RA 的联合用药研究样本量较小,长期安全性尚有待证实,用药期间需要避孕。在非 2 型糖尿病合并超重/肥胖的 PCOS 患者中可选择二甲双胍与有体重管理适应证的 GLP1-RA 联合使用,并遵循普通人群使用的规范和禁忌。

(四) 二甲双胍与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2) 抑制剂联合 SGLT-2 抑制剂具有降糖、减重、改善胰岛素抵抗的作用。个别的小样本研究显示,在 PCOS 患者中, SGLT-2 抑制剂在减重和降低血清硫酸脱氢表雄酮水平方面可能优于二甲双胍^[21]。在肥胖和超重 PCOS 患者中,卡格列净联合二甲双胍治疗在改善月经频率、体重控制、治疗高雄激素血症和缓解胰岛素抵抗方面可能与二甲双胍单药治疗相似,而血清总睾酮水平、葡萄糖曲线下面积和胰岛素曲线下面积比二甲双胍单药治疗更低^[64]。但需注意在 PCOS 患者中,二甲双胍和 SGLT-2 抑制剂联用研究的样本量较小,长期安全性尚有待证实,用药期间需要避孕,并遵循普通人群使用的规范和禁忌。在仅有胰岛素抵抗而未达到 2 型糖尿病的 PCOS 患者中,如需联用 SGLT2 抑制剂,需要患者知情同意。

(五) 二甲双胍与奥利司他联合

对于超重和肥胖的 PCOS 患者,经过生活方式干预治疗而体重下降幅度小于基础体重 5% 者,建议在二甲双胍基础上联用或改用脂肪酶抑制剂 (奥利司他)。该药物通过竞争抑制胰腺、胃肠道中脂肪酶的作用而减轻体重。小样本的研究提示,其还能降低雄激素水平。二甲双胍联合奥利司他治疗在减少体脂方面优于单独使用二甲双胍。

(六) 二甲双胍与短效口服避孕药联合

COC 通常含有合成的雌激素 (如炔雌醇) 和孕激素 (如屈螺酮、醋酸环丙孕酮和去氧孕烯等), 是治疗 PCOS 患者月经不规律和高雄激素血症的一线治疗药物,首选含炔雌醇剂量较低和不良反应较少的制剂^[21]。临床证据显示,相较于 COC 单药治疗, COC 联合二甲双胍治疗显著改善 PCOS 患者的高雄激素血症与胰岛素抵抗^[65]。因此,对于无生育需求的肥胖、高血糖或其高代谢异常风险的 PCOS 患者,推荐 COC 联合二甲双胍进行月经周期调整及抗高雄治疗。

(七) 二甲双胍与促排卵药物联合

对于单纯无排卵性 PCOS 不孕患者,首选来曲唑作为一线促排卵药物^[21]。来曲唑联合二甲双胍治疗可提高 PCOS 患者的足月妊娠率^[66]。而克罗米芬联合二甲双胍治疗可提高 PCOS 患者的排卵率 (基于 21 项 RCT; $OR=1.65$, 95% CI 1.35~2.03; 中等质量证据) 及活产率 (基于 3 项 RCT; $OR=2.44$, 95% CI 1.03~5.76; 中等质量证据)^[21,30]。二甲双胍与促排卵药物联合用药适用于有生育需求的单纯无排卵性 PCOS 患者的促排卵治疗,尤其是伴有胰岛素抵抗者 [参见六 (一) 2 部分]。来曲唑的起始剂量为 2.5 mg/d, 最大剂量不超过 7.5 mg/d。

推荐 16: 对于合并胰岛素抵抗、血脂异常、高雄激素血症和 MASLD 的成人 PCOS 患者,尤其对非肥胖、无生育要求者,如二甲双胍疗效不佳,可联合 TZD 治疗,但需患者充分知情同意。(推荐级别: II b, 证据级别: C)

推荐 17: 对于超重或肥胖的 PCOS 患者,经过生活方式和二甲双胍干预后体重下降小于基础体重 5% 者,可联用奥利司他或有体重管理适应证的 GLP-1RA 治疗。(推荐级别: II a, 证据级别: C)

推荐 18: 对于不合并糖尿病的超重或肥胖 PCOS 患者,为减重、抗高雄和改善胰岛素抵抗,可考虑二甲双胍联合 SGLT-2 抑制剂治疗,但需患者充分知情同意。(推荐级别: II b; 证据级别: C)

推荐 19: 对于无生育需求且存在肥胖、高血糖或糖尿病风险的 PCOS 患者,可使用 COC 联合二甲双胍进行调整月经和 (或) 改善高雄激素血症治疗。(推荐级别: I; 证据级别: B)

推荐 20: 对于有生育需求的单纯无排卵性 PCOS 患者,可考虑二甲双胍联合促排卵药物进行诱导排卵治疗。(推荐级别: II b; 证据级别: C)

十、结语

在生活方式干预基础上,二甲双胍广泛应用于 PCOS 患者的临床治疗。因二甲双胍能够改善代谢紊

乱和生殖异常而使其成为治疗 PCOS 最主要的临床用药之一。选择二甲双胍治疗时应注意在不同年龄段患者中的合理使用,并且在与其他改善代谢、减重、调经、抗高雄激素血症、促排卵药物联用时,要综合考虑其可能为患者带来的获益与风险(表 1,图 1)。期望本共识能为二甲双胍在 PCOS 患者中的合理使用提供依据和借鉴。但鉴于目前仍缺乏大样本、高质量的关于二甲双胍在青春期、围绝经期和妊娠期 PCOS 患者应用的临床研究,尤其是二甲双胍宫内暴露对 PCOS 患者后代的远期影响尚缺乏明确的结论,故有待于更多的临床研究成果进行确定。目前,我国学者已开始利用机器学习建模,预测二甲双胍在改善 PCOS 女性胰岛素敏感性方面的疗效,将为未来在治疗 PCOS 的临床实践中,合理使用二甲双胍提供新的依据^[67]。也期待今后有更多在中国 PCOS 患者中开展的二甲双胍临床应用研究,为此领域提供更多的中国证据。

执笔 刘伟、陈森鑫、蔡洁、耿璐璐、李静

本共识编写专家(按姓氏汉语拼音排序) 蔡洁(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科)、陈森鑫(上海市第一妇婴保健院生殖内分泌科)、邓伟芬(深圳恒生医院生殖科)、耿璐璐(上海市第一妇婴保健院生殖内分泌科)、管庆波(山东省立医院内分泌科)、郭立新(北京医院·国家老年医学中心内分泌科)、郝桂敏(河北医科大学第二医院生殖科)、刘伟(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科)、刘东方(重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢病科)、刘超(江苏省中西医结合医院内分泌科)、李静(中国医科大学附属第一医院内分泌科)、李萍(厦门大学附属妇女儿童医院生殖医学科)、李霞(中南大学湘雅二医院内分泌科)、鹿斌(复旦大学附属华东医院内分泌科)、母义明(中国人民解放军总医院第一医学中心内分泌科)、乔虹(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科)、乔洁(上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科)、秦贵军(郑州大学第一附属医院内分泌科)、邱丽华(上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科)、全会标(海南省人民医院内分泌科)、单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌科)、石玉华(南方医科大学南方医院生殖医学中心)、孙贇(上海交通大学医学院附属仁济医院生殖科)、孙首悦(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌科)、孙艳(福建省妇幼保健院生殖医学中心)、陶毅(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科)、王丽华(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科)、王育幡(上海交通大学医学院附属第一人民医院内分泌科)、王桂侠(吉林大学白求恩第一医院内分泌科)、伍学焱(北京协和医院内分泌科)、徐向进(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院内分泌科)、张曼娜(同济大学附属第十人民医院全科)、左春林(安徽医科大学第一附属医院内分泌科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1):27. DOI: 10.1038/s41572-024-00511-3.

[2] Riestenberg C, Jagasia A, Markovic D, et al. Health care-related economic burden of polycystic ovary syndrome in the United States: pregnancy-related and long-term health consequences [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(2): 575-585. DOI: 10.1210/clinem/

dgab613.

[3] 《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(6): 619-630. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230305-00131.

[4] 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(11): 2439-2473. DOI: 10.1007/s10815-022-02625-7.

[5] Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(3): 777-784. DOI: 10.1093/humrep/des463.

[6] Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(9): 668-680. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2.

[7] Deng H, Chen Y, Xing J, et al. Systematic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1470283. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1470283.

[8] Kicińska AM, Maksym RB, Zabielska-Kaczorowska MA, et al. Immunological and metabolic causes of infertility in polycystic ovary syndrome [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6): 1567. DOI: 10.3390/biomedicines11061567.

[9] Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):72. DOI: 10.1186/s12916-020-01516-x.

[10] Wydra J, Szlendak-Sauer K, Zgliczyńska M, et al. Gut microbiota and oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome; a systematic review [J]. *Nutrients*, 2024, 16(19):3382. DOI: 10.3390/nu16193382.

[11] Li P, Shuai P, Shen S, et al. Perturbations in gut microbiota composition in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 302. DOI: 10.1186/s12916-023-02975-8.

[12] 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. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100494.

[13] Siristatidis CS, Papapanou M, Maheshwari A, et al. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2025, 2(2): CD006606. DOI: 10.1002/14651858.CD006606.pub5.

[14] 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, 田秦杰, 吴洁. 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗诊治专家共识 [J]. *生殖医学杂志*, 2024, 33(9): 1133-1140. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2024.09.001.

[15] Shao S, Xu Q, Zi Y, et al. The genetic association between polycystic ovary syndrome and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a Mendelian randomization study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2025, 305:351-355. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.12.043.

[16] Tay CT, Mousa A, Vyas A, et al. 2023 International evidence-based polycystic ovary syndrome guideline update: insights from a systematic review and meta-analysis on elevated clinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(16): e033572. DOI: 10.1161/JAHA.123.033572.

[17] Amiri M, Bidhendi-Yarandi R, Fallahzadeh A, et al. Risk of endometrial, ovarian, and breast cancers in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2022, 20(11):893-914. DOI: 10.18502/ijrm.v20i11.12357.

[18] Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabet-

- ology(SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: metformin use in pregnancy[J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(10):1421-1437. DOI: 10.1007/s00592-023-02137-5.
- [19] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(8):460-476. DOI: 10.1038/s41574-023-00833-4.
- [20] Tosti G, Barberio A, Tartaglione L, et al. Lights and shadows on the use of metformin in pregnancy: from the preconception phase to breastfeeding and beyond[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1176623. DOI: 10.3389/fendo.2023.1176623.
- [21] Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10):2447-2469. DOI: 10.1210/clinem/dgad463.
- [22] Kukaev E, Kirillova E, Tokareva A, et al. Impact of gut microbiota and SCFAs in the pathogenesis of PCOS and the effect of metformin therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19):10636. DOI: 10.3390/ijms251910636.
- [23] Ryssdal M, Vanky E, Stokkeland L, et al. Immunomodulatory effects of metformin treatment in pregnant women with PCOS[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(9):e743-e753. DOI: 10.1210/clinem/dgad145.
- [24] Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, et al. Impact of metformin on the clinical and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2022, 13:20420188221127142. DOI: 10.1177/20420188221127142.
- [25] Riemann A, Blaschke M, Jauho-Ghadimi A, et al. Metformin improves the hepatic steatosis index in non-obese patients with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15):4294. DOI: 10.3390/jcm11154294.
- [26] Melin J, Forslund M, Alesi S, et al. The impact of metformin with or without lifestyle modification versus placebo on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(2):S37-S63. DOI: 10.1093/ejendo/lvad098.
- [27] Wang F, Yan Y, Wang D, et al. Effects of metformin on CIMT and FMD in PCOS patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Womens Health*, 2024, 24(1):426. DOI: 10.1186/s12905-024-03275-w.
- [28] Heidari B, Lerman A, Lalia AZ, et al. Effect of metformin on microvascular endothelial function in polycystic ovary syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(12):2455-2466. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.06.015.
- [29] Parahuleva N, Mihaylova A, Harizanova S, et al. The anti-mullerian hormone as a biomarker of effectiveness of metformin hydrochloride therapy in polycystic ovarian syndrome and insulin resistance[J]. *Healthcare (Basel)*, 2025, 13(8):884. DOI: 10.3390/healthcare13080884.
- [30] Sharpe A, Morley LC, Tang T, et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 12(12):CD013505. DOI: 10.1002/14651858.CD013505.
- [31] Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(3):584-618. DOI: 10.1093/humupd/dmaa051.
- [32] Eriksson G, Li C, Sparovec TG, et al. Single-cell profiling of the human endometrium in polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Med*, 2025, 31(6):1925-1938. DOI: 10.1038/s41591-025-03592-z.
- [33] Brand KM, Gottwald-Hostalek U, Andag-Silva A. Update on the therapeutic role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome: effects on pathophysiologic process and fertility outcomes[J]. *Womens Health (Lond)*, 2025, 21:17455057241311759. DOI: 10.1177/17455057241311759.
- [34] Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018, 97(10):1162-1167. DOI: 10.1111/aogs.13395.
- [35] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30002-6.
- [36] Nilsen GØ, Simpson MR, Hanem L, et al. Anthropometrics of neonates born to mothers with PCOS with metformin or placebo exposure in utero[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2024, 103(1):176-187. DOI: 10.1111/aogs.14637.
- [37] Greger HK, Hanem L, Østgård HF, et al. Cognitive function in metformin exposed children, born to mothers with PCOS-follow-up of an RCT[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1):60. DOI: 10.1186/s12887-020-1960-2.
- [38] Hanem L, Stridsklev S, Júlíusson PB, et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4):1612-1621. DOI: 10.1210/jc.2017-02419.
- [39] Hanem L, Salvesen Ø, Juliusson PB, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors(PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3(3):166-174. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30385-7.
- [40] Feig DS, Sanchez JJ, Murphy KE, et al. MiTy Kids Collaborative Group. Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(3):191-202. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00004-9.
- [41] Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU) - body composition at 2 years of age[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10):2279-2284. DOI: 10.2337/dc11-0660.
- [42] Owen MD, Baker BC, Scott EM, et al. Interaction between metformin, folate and vitamin B(12) and the potential impact on fetal growth and long-term metabolic health in diabetic pregnancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5759. DOI: 10.3390/ijms22115759.
- [43] Malek R, Davis SN. Is metformin safe in pregnancy: a focus on offspring outcomes[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(1):5-8. DOI: 10.1080/14740338.2024.2424410.
- [44] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and methodology: standards of care in diabetes-2025[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(Suppl 1):S1-S5. DOI: 10.2337/dc25-SINT.
- [45] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1):16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.
- [46] Tan K, Coster T, Mousa A, et al. Laser and light-based therapies for hirsutism management in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review[J]. *JAMA Dermatol*, 2024, 160(7):746-757. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.0623.
- [47] Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB. Hirsutism in polycystic ovary

- syndrome: pathophysiology and management [J]. *Curr Pharm Des*, 2016,22(36):5603-5613. DOI: 10.2174/1381612822666160720151243.
- [48] Taheripannah R, Kazemi SN, Taheripannah A, et al. A randomized controlled trial comparing pioglitazone and metformin prior to in vitro fertilization in polycystic ovary syndrome-associated infertile women; impact on pregnancy rates[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024,86(5):2696-2701. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001816.
- [49] Palomba S, Costanzi F, Nelson SM, et al. Beyond the umbrella: a systematic review of the interventions for the prevention of and reduction in the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome in patients who undergo in vitro fertilization treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(18):14185. DOI: 10.3390/ijms241814185.
- [50] Tso LO, Costello MF, Albuquerque L, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020,12(12):CD006105. DOI: 10.1002/14651858.CD006105.pub4.
- [51] Barbour LA, Feig DS. Metformin for gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach[J]. *Diabetes Care*, 2019,42(3):396-399. DOI: 10.2337/doi18-0055.
- [52] Goh JE, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice [J]. *Diabet Med*, 2011,28(9):1082-1087. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03361.x.
- [53] Allen HF, Mazzoni C, Heptulla RA, et al. Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2005,18(8):761-768. DOI: 10.1515/jpem.2005.18.8.761.
- [54] Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, et al. Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2016,137(5):e20154089. DOI: 10.1542/peds.2015-4089.
- [55] Vitale SG, Di Michele S, Tassi A, et al. Sustained metabolic improvements with low-dose metformin combined with oral contraceptives in female adolescents with PCOS: a single-center retrospective cohort study[J]. *Adv Ther*, 2025,42(8):3762-3773. DOI: 10.1007/s12325-025-03251-2.
- [56] Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging[J]. *Fertil Steril*, 2011,96(5):1259-1265. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.002.
- [57] Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, et al. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011,96(7):2178-2185. DOI: 10.1210/jc.2010-2959.
- [58] Helvacı N, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and aging: health implications after menopause [J]. *Maturitas*, 2020,139:12-19. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.013.
- [59] 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(6):1827-1834. DOI: 10.1210/jc.2011-0039.
- [60] Yang PK, Hsu CY, Chen MJ, et al. The efficacy of 24-month metformin for improving menses, hormones, and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018,103(3):890-899. DOI: 10.1210/jc.2017-01739.
- [61] 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(4):661-677. DOI: 10.1007/s00404-017-4480-z.
- [62] Ma RL, Deng Y, Wang YF, et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021,134(23):2882-2889. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001712.
- [63] Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, metformin, or both for prediabetes in PCOS: a randomized, open-label, parallel-group controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021,106(3):e1420-e1432. DOI: 10.1210/clinem/dgaa692.
- [64] Zhang J, Xing C, Cheng X, et al. 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-labeled prospective randomized controlled trial [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:1003238. DOI: 10.3389/fendo.2022.1003238.
- [65] Melin J, Forslund M, Alesi S, et al. Metformin and combined oral contraceptive pills in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024,109(2):e817-e836. DOI: 10.1210/clinem/dgad465.
- [66] Wang R, Li W, Bordewijk EM, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2019,25(6):717-732. DOI: 10.1093/humupd/dmz029.
- [67] Fu J, Zhang Y, Cai X, et al. Predicting metformin efficacy in improving insulin sensitivity among women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a machine learning study [J]. *Endocr Pract*, 2024,30(11):1023-1030. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.07.014.

(收稿日期:2025-07-02)

(本文编辑:朱梅华)