

噻唑烷二酮类药物和二甲双胍联合治疗多囊卵巢综合征的系统评价

韩亭亭, 郑俊, 胡耀敏*

上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科, 上海 200127

[摘要] **目的** 系统评价二甲双胍和噻唑烷二酮类药物联合治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、Medline、EMbase、EBSCO、ScienceDirect、OVID、Springer LINK、Wiley、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊网(CNKI)、维普数据库(VIP),同时注意未发表文献、会议论文和学位论文的检索,对部分文献使用手工检索。检索年限从建库至2009年11月。查找以噻唑烷二酮类药物和二甲双胍联合治疗为干预措施治疗PCOS的随机对照试验(RCT)/临床对照试验(CCT)进行质量评价,运用 Revman 5.0 统计软件对提取的相关数据进行 Meta 分析。**结果** 共有5个试验符合纳入标准。Meta 分析结果显示:二甲双胍治疗 PCOS 同时加用噻唑烷二酮类较二甲双胍单药明显改善胰岛素抵抗 [$P < 0.000\ 01$, $WMD = -0.21, 95\%CI(-0.27, -0.15)$]、促进排卵 [$P = 0.003$, $OR = 2.76, 95\%CI(1.14, 5.42)$],但其降低腰臀比(waist-hip ratio, WHR) [$P = 0.51$, $WMD = 0.02, 95\%CI(-0.04, 0.08)$]和雄激素 [$P = 0.20$, $WMD = -31.14, 95\%CI(-79.21, 16.92)$]的作用较单药无差异,联合治疗反而削弱了二甲双胍单药改善体质量指数(BMI) [$P = 0.02$, $WMD = 0.54, 95\%CI(0.08, 1.00)$]的作用。没有研究报道不良反应。**结论** 噻唑烷二酮类药物和二甲双胍联合治疗 PCOS 较二甲双胍单药治疗能显著改善胰岛素抵抗、促进排卵且用药相对安全。

[关键词] 噻唑烷二酮类;二甲双胍;多囊卵巢综合征;系统评价**[中图分类号]** R 711.75**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2010)04-0412-05

Thiazolidinediones combined with metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review

HAN Ting-ting, ZHENG Jun, HU Yao-min*

Department of Endocrinology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] **Objective** To assess the efficacy and safety of thiazolidinediones combined with metformin in treatment of polycystic ovary syndrome. **Methods** Electronic database searching was performed on Medline, Cochrane Library, EMbase, EBSCO, ScienceDirect, OVID, Springer LINK, Wiley, Chinese biology and medicine (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Chongqing VIP Database; meanwhile, unpublished literature, conference papers and dissertations were also searched manually. The data included those from the establishment to November 2009. Randomized or clinical controlled trials concerning the thiazolidinediones and metformin combination therapy for PCOS were selected and assessed for the methodological quality, and Meta-analysis was performed using statistical software Revman 5.0. **Results** Five randomized controlled trials met the inclusion criteria and were included. Compared to metformin group, thiazolidinediones combined with metformin significantly improved insulin resistance ($P < 0.000\ 01$, $WMD = -0.21, 95\%CI[-0.27, -0.15]$) and ovulation rates ($P = 0.003$, $OR = 2.76, 95\%CI[1.14, 5.42]$). There was no difference in WHR ($P = 0.51$, $WMD = 0.02, 95\%CI[-0.04, 0.08]$) and serum testosterone ($P = 0.20$, $WMD = -31.14, 95\%CI[-79.21, 16.92]$) between the combination and metformin groups. However, single metformin therapy was shown to have more benefit in ameliorating BMI ($P = 0.02$, $WMD = 0.54, 95\%CI[0.08, 1.00]$) than the combination group. There were no serious adverse events during the treatment. **Conclusion** Thiazolidinediones combined with metformin can greatly improve of insulin resistance and ovulation rates in PCOS women; besides, it is comparatively safe.

[Key words] thiazolidinediones; metformin; polycystic ovary syndrome; systematic review

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(4): 412-416]

[收稿日期] 2009-09-19 **[接受日期]** 2010-03-12**[基金项目]** 国家自然科学基金(30670988),浦东新区社会发展局卫生科技项目(PW2008D-1). Supported by National Natural Science Foundation of China(30670988) and Medical Science Program Foundation of Shanghai Pudong Social Development Bureau(PW2008D-1).**[作者简介]** 韩亭亭, 硕士生. E-mail: htt86226@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-68383447, E-mail: amin99@163.com

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种卵泡发育障碍性疾病。育龄期妇女PCOS的发病率为5%~10%^[1],约有60%~70%的患者伴有肥胖症。研究发现,即使是非肥胖的PCOS患者也存在胰岛素抵抗(IR),而肥胖则会加重IR程度^[2]。目前临床上已将胰岛素增敏剂用于治疗PCOS,其中以二甲双胍的临床应用最为广泛,它与克罗米芬一起作为治疗PCOS的一线临床用药,特别是对伴有胰岛素抵抗或肥胖的患者。二甲双胍在促排卵、改善胰岛素抵抗和降低雄激素等方面的循证依据也很充分,但其降低体质量指数(BMI)和腰臀比(WHR)的作用仍有争议^[3-4]。噻唑烷二酮类药物是PCOS治疗的二线药物,一般可用于有二甲双胍禁忌证患者的替代治疗或对二甲双胍不敏感患者的补充治疗。在临床上主要使用罗格列酮或吡格列酮,有研究显示单药噻唑烷二酮类药物在促进排卵、改善胰岛素抵抗和雄激素等方面优于单药二甲双胍^[5]。近年来,二甲双胍和噻唑烷二酮类药物联合治疗PCOS成为热点。在二甲双胍对PCOS患者疗效已充分肯定的基础上,同样作为胰岛素增敏药物,是否有必要同时加用噻唑烷二酮类药物治疗PCOS呢?关于两药联合治疗的疗效和安全性值得探讨。本研究对两药联合治疗PCOS的随机对照试验/临床对照试验(RCT/CCT)进行系统评价。

1 材料和方法

1.1 纳入标准 (1)研究类型:RCT或CCT;(2)观察对象:符合2003年欧洲人类生殖与胚胎学会和美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)建议的诊断标准的患者,即少或无排卵、高雄激素血症、多囊卵巢(其中符合2条即可),并排除其他代谢异常;(3)干预措施:联合治疗组必须同时联合应用噻唑烷二酮类药物和二甲双胍,剂量、用法及疗程不限;二甲双胍单药组必须未使用噻唑烷二酮类药物,但使用二甲双胍和其他与治疗组相同的方法(包括饮食及运动治疗、促排卵药物等)。

1.2 排除标准 与纳入标准不符合、未设二甲双胍单药对照、联合治疗和单药组初始干预时间点不一致、基线明显不平衡或观察对象组间差异过大。

1.3 检索策略 计算机检索以噻唑烷二酮类药物和二甲双胍联合治疗为干预措施治疗PCOS的RCT/CCT,对部分文献使用手工检索。检索年限从建库至2009年11月。英文数据库:Cochrane图书馆、Medline、EMbase、EBSCO、ScienceDirect、OVID、Springer LINK、Wiley;以“metformin”、“thiazolidinediones”、“rosiglitazone”、“pioglitazone”、“troglitazone”为主题词进行检索。中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊网(CNKI)、维普数据库(VIP);以相应中文检索词进行检索。同时注意未发表文献在NRR(National Research Register)中检索;会议论文在ISTP、ISI proceedings、OCLC Firstsearch proceedings和中国学术会议论文数据库(CACP)中检索;学位论文在CALIS学位论文库、中国学位论文数据库(CDDb)、中国优秀博士学位论文全文数据库(CDMD)中检索。

1.4 纳入文献的方法学质量评价 由两名评价员盲法对文献质量进行评价,如遇分歧,通过讨论解决。研究的方法学质量分析按以下4条质量评价标准进行:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏及隐藏方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)有无失访或退出及在有失访或退出时是否采用了意向分析治疗。如果所有4条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的最小可能性;如果其中任1条或多条质量评价标准仅为部分满足,则该研究存在偏倚的中等程度可能性;如果其中任1条或多条质量评价标准完全不满足,则该研究存在偏倚的高度可能性。对缺乏的资料通过与临床试验的负责人联系予以补充。另外,对研究的基线相似性进行分析以辅助评价选择性偏倚。

1.5 结局指标 (1)主要结局指标: BMI、WHR、血睾酮(T)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、排卵率。(2)次要结局指标:不良反应的种类和发生率。

1.6 统计学处理 统计分析采用Cochrane协作网提供的Revman 5.0版软件。计数资料采用比值比(OR)及其95%CI为疗效分析统计量;计量资料使用权重均数差(WMD)及其95%CI表达。各临床试验的异质性检验采用 χ^2 检验,若异质性检验无统计学差异($P>0.1$),Meta分析采用固定效应模型;若异质性检验存在异质性($P\leq 0.1$),用随机效应模型分析。若各临床试验提供的数据不能进行Meta分析,则只对其进行描述性的定性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的一般特征和质量评价 共检索到相关文献1004篇,按纳入和排除标准最后筛选出5篇RCT^[6-10]。4篇为中文文献^[6-9],研究均在人群中展开;1篇以英文发表^[10],研究对象为美国妇女。4个研究^[6-7,9-10]的联合治疗组采用罗格列酮+二甲双胍,仅1个试验^[8]采用吡格列酮+二甲双胍。共258例PCOS患者,噻唑烷二酮类+二甲双胍组131例,二甲双胍组127例。5篇文献均采用计量资料来描述BMI、WHR、HOMA-IR、睾酮的变化,采

用计数资料来描述排卵情况。纳入研究的方法学质量评价:4篇中文文献均未提出具体的随机方法(仅有“随机”字样)和是否使用分配隐藏和盲法,只提出各组间基线方面具有可比性,无病例失访报道。1篇英文文献交代了具体的随机双盲和分配隐藏方法,提出各组在年龄、病程、BMI等方面无统计学差异,有28例患者在接受干预前退出,无中途退出。综上所述,4篇中文文献存在中度偏倚的可能性,1篇英文文献存在偏倚的可能性较小。

2.2 疗效及安全性分析结果

2.2.1 BMI 有4个试验^[6-7,9-10]进行了噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组对BMI疗效的比较,异质性检验显示,组间差异无统计学意义($P=0.23$,

$I^2=30\%$),故采用固定效应模型进行效应量的合并(图1)。Meta分析结果显示,两组差异有统计学意义 $[P=0.02, WMD=0.54, 95\%CI(0.08, 1.00)]$,且WMD和95%CI均在无效线右侧,故联合治疗反而削弱了二甲双胍单药改善BMI的作用。

2.2.2 WHR 有2个试验^[9-10]进行了噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组对WHR疗效的比较,异质性检验显示,组间差异有统计学意义($P=0.002, I^2=90\%$),故采用随机效应模型进行效应量的合并(图2)。Meta分析结果显示,两组差异无统计学意义 $[P=0.51, WMD=0.02, 95\%CI(-0.04, 0.08)]$,故噻唑烷二酮类+二甲双胍组较二甲双胍单药改善WHR的作用无差异。

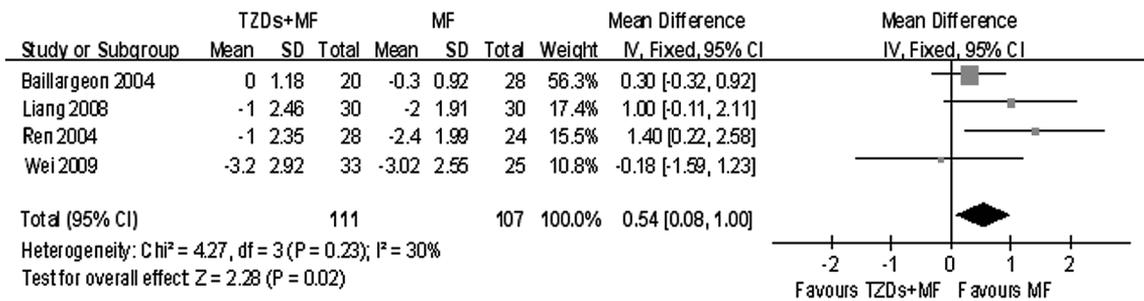


图1 噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组降低PCOS患者BMI疗效比较

Fig 1 Comparison of BMI between thiazolidinediones(TZDs)+metformin(MF) group and MF group

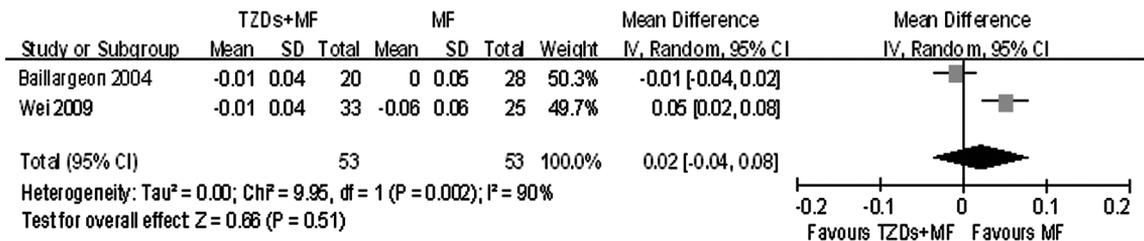


图2 噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组降低PCOS患者WHR疗效比较

Fig 2 Comparison of WHR between TZDs+MF group and MF group

2.2.3 血睾酮 有3个试验^[8-10]进行了噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组对血睾酮疗效的比较,异质性检验显示,组间差异有统计学意义($P < 0.00001, I^2 = 92\%$),故采用随机效应模型进行效应量的合并(图3)。Meta分析结果显示,两组差异无统计学意义 $[P=0.20, WMD=-31.14, 95\%CI(-79.21, 16.92)]$,故加用噻唑烷二酮类后较单药对降低雄激素的作用无差异。

2.2.4 HOMA-IR 有3个试验^[6-7,9]进行了噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组HOMA-IR疗效的比较,异质性检验显示,组间差异无统计学意义($P=0.57, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行效

应量的合并(图4)。Meta分析结果显示,两组差异有统计学意义 $[P < 0.00001, WMD=-0.21, 95\%CI(-0.27, -0.15)]$,故两药联合治疗较二甲双胍单药能更显著地改善胰岛素抵抗。

2.2.5 排卵率 有3个试验^[6-8]进行了噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组疗效的比较,异质性检验显示,组间差异无统计学意义($P=0.74, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行效应量的合并(图5)。Meta分析结果显示,两组差异有统计学意义 $[P=0.003, OR=2.76, 95\%CI(1.14, 5.42)]$,故在治疗时加用噻唑烷二酮类可较二甲双胍单药能更有效促进排卵。

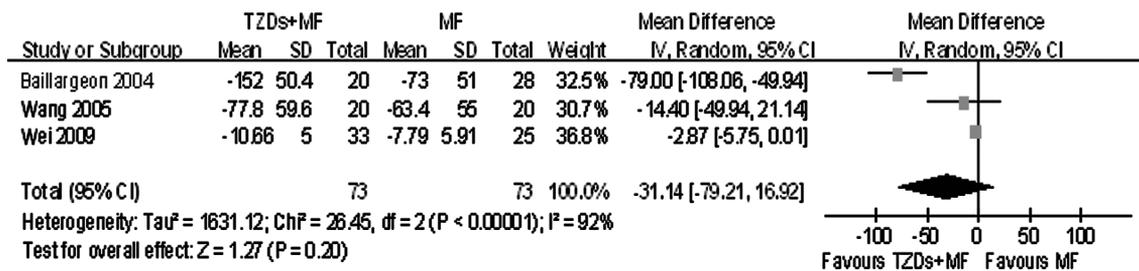


图 3 噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组降低 PCOS 患者血清睾酮疗效比较

Fig 3 Comparison of serum testosterone between TZDs+MF group and MF group

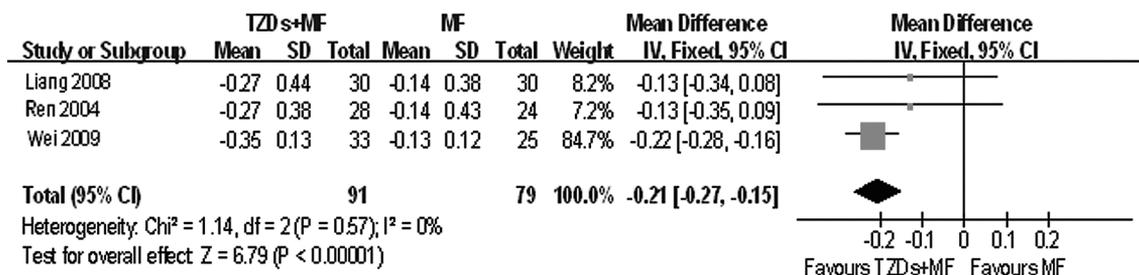


图 4 噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组降低 PCOS 患者 HOMA-IR 疗效比较

Fig 4 Comparison of HOMA-IR between TZDs+MF group and MF group

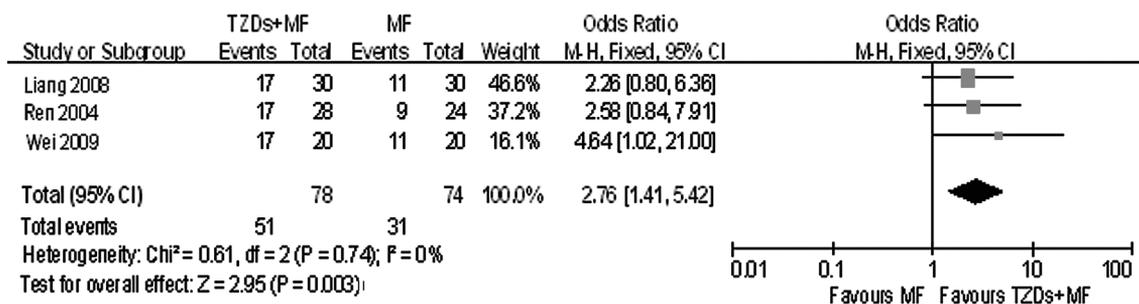


图 5 噻唑烷二酮类+二甲双胍组与二甲双胍组促进 PCOS 患者排卵疗效比较

Fig 5 Comparison of ovulation rates between TMS+MF group and MF group

2.2.6 不良反应 没有研究报道联合用药后出现不良反应。

2.2.7 发表偏倚 对 HOMA-IR 疗效比较组纳入的 3 个研究进行失安全系数 (FSN) 分析, 运用麦劲壮等^[11] 计算 FSN 的相应公式得 $\text{FSN}_{0.05} = 14$, 失安全系数较大, 说明发表偏倚的影响较小, 结论较为可靠。

3 讨论

目前关于 PCOS 的病因假说主要围绕促黄体生成素 (LH)、卵巢和胰岛素三方面展开, 其中高胰岛素血症主要是通过引起雄激素升高进而导致 PCOS 的, 而胰岛素抵抗造成高雄激素血症主要有以下 3 条途径: 一是通过刺激垂体促 LH 的分泌, 二是协同 LH 对卵泡膜细胞的作用, 三是降低肝脏合成性激素结合蛋白 (SHBG) 的能力。研究表明在第二条途

径中除了在卵巢间质细胞和卵泡膜细胞上出现胰岛素受体外, 胰岛素与膜细胞上胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 的结合能力增强也是引起 LH 协同作用的原因, 所以虽然 PCOS 患者全身肌肉、脂肪和肝脏均对胰岛素表现出抵抗, 但卵巢对胰岛素的敏感性却是增加的^[2]。二甲双胍主要通过抑制肝糖输出, 增强葡萄糖转运子的活性, 从而提高外周组织对胰岛素的敏感性, 促进葡萄糖的充分利用。而噻唑烷二酮类药物, 是选择性过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂, 其通过对 PPAR γ 的激活, 加强胰岛素受体底物、葡萄糖转运体的表达, 从而改善外周组织的胰岛素抵抗。

3.1 疗效分析和临床建议 二甲双胍口服 850 mg, 每日 2 次, 或 500 mg, 每日 3 次, 同时联合使用罗格列酮 4 mg, 每日 1 次或吡格列酮 15 mg, 每日 1

次,短疗程内(26个月)较二甲双胍单药能更显著改善 PCOS 患者的胰岛素抵抗,并促进排卵,但对降低雄激素水平较单药治疗并无差异,虽然二甲双胍降低 BMI 和 WHR 的作用仍然缺乏足够依据^[3-4],但本研究认为二甲双胍加用噻唑烷二酮类联合治疗对降低 WHR 较二甲双胍单药本身并无差异,并削弱了单药本身对 BMI 的改善作用,这可能与噻唑烷二酮类使体质量增加的不良反应有关。所以对于表现出严重胰岛素抵抗或对促排卵药效果不明显的 PCOS 患者,在治疗时可采用两种胰岛素增敏剂联合应用的策略,特别是伴有重度肥胖的患者。而对于超重或轻度肥胖的患者在联合用药前则需评估效益风险比,以避免增重的不良反应。对伴有严重痤疮、多毛等高雄激素表现的患者则建议在抗雄激素治疗基础上只加用二甲双胍单药治疗,无需联合用药。另外,Legro 等^[12]研究结果表明胰岛素增敏药物联合治疗较任一单药治疗在促排卵、改善胰岛素抵抗和高雄激素水平等方面无显著差异,而 Glueck 等^[13]则认为对二甲双胍反应不佳的患者在加用吡格列酮后,胰岛素抵抗、高雄激素血症和月经周期得以改善,上述两个临床试验结论不一致,但均不符合本研究的纳入标准。

3.2 安全性分析 二甲双胍通常只会引起患者轻微的胃肠道不适,较少引起乳酸性酸中毒、肾功能不全、心力衰竭等。但若出现上述并发症,应立即中止治疗。噻唑烷二酮类药物的不良反应,最常见的是体质量增加,部分患者可能出现水钠潴留。临床上大量应用罗格列酮和吡格列酮后,未见其对肝脏有严重毒害作用,但仍应按规定应用此类药物,并观察肝酶谱变化,若超过正常上限 2.5 倍即应停用。本系统评价纳入的研究均未发现不良反应。但由于纳入试验疗程较短(26个月),缺乏长期随访资料,且对不良反应的报告不充分、不规范,故根据现有证据本系统评价不能对联合治疗的安全性得出确切结论。但总体来讲,二甲双胍和噻唑烷二酮类联合用于治疗 PCOS 患者不良反应较轻微,安全性较好。

3.3 局限性分析和对将来研究的启示 本研究认为二甲双胍和噻唑烷二酮类联合治疗较二甲双胍单药能够改善胰岛素抵抗和促进排卵,但其降低雄激素的作用较单药却没有加强。而有研究认为单药噻唑烷二酮类在改善雄激素方面优于单药二甲双胍^[5]。可能原因是本研究在睾酮指标分析时纳入的 3 个试验异质性大($I^2=92\%$),但由于纳入试验少,无法进行亚组分析消除异质性,故采用随机效应模型分析,其结论的可靠性受到影响,有待进一步大样本、高质量临床研究的开展。而本研究的其他指标如 BMI、HO-

MA-IR、排卵率纳入研究 34 个,同质性好,失安全系数高,发表偏倚小,结论可信度大。但是,目前关于胰岛素增敏药物联合治疗的 RCT 的文献少,单个 RCT 样本量少,部分研究的方法学还不完善,所以本 Meta 分析的相关结论只是客观展现临床证据。建议今后的相关临床试验应遵循随机、分配隐藏、双盲的相关原则在方法学部分详尽描述,对失访病例应作意向性分析,大样本、多中心、高质量的相关胰岛素增敏药物联合治疗的临床研究值得期待。

[参考文献]

[1] Elkind-Hirsch K E. Thiazolidinediones for the therapeutic management of polycystic ovary syndrome: impact on metabolic and reproductive abnormalities[J]. *Treat Endocrinol*, 2006, 5: 171-187.

[2] Katsiki N, Georgiadou E, Hatzitolios A I. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Drugs*, 2009, 69: 1417-1431.

[3] Creanga A A, Bradley H M, McCormick C, Witkop C T. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111: 959-968.

[4] Lord J M, Flight I H, Norman R J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3): CD003053.

[5] Yilmaz M, Karakoç A, Törüner F B, Cakir N, Tiras B, Ayvaz G, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 21: 154-160.

[6] 梁文龙,赵晓东,王淑娟,李进,单莉. 促排卵药联合二甲双胍、罗格列酮治疗多囊卵巢综合症疗效观察[J]. *山东医药*, 2008, 48: 51-52.

[7] 任建民,吕怡静,唐宽晓,邓晓慧,孙磊,董明. 罗格列酮联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合症的临床疗效观察[J]. *现代妇产科进展*, 2004, 13: 197-199.

[8] 王洪萍,刘默,王静. 吡格列酮联合二甲双胍治疗 PCOS 伴 IR 疗效观察[J]. *山东医药*, 2005, 45: 56.

[9] 魏巍,周莉莉,孙壮状,桑敏,关咏梅. 复方环丙孕酮联合罗格列酮、二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴重度胰岛素抵抗疗效观察[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2009, 25: 365-367.

[10] Baillargeon J P, Jakubowicz D J, Iuorno M J, Jakubowicz S, Nestler J E. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity[J]. *Fertil Steril*, 2004, 82: 893-902.

[11] 麦劲壮,李河,方积乾,刘小清,饶栩栩. Meta 分析中失安全系数的估计[J]. *循证医学*, 2006, 6: 297-303.

[12] Legro R S, Zaino R J, Demers L M, Kunselman A R, Gnatuk C L, Williams N I, et al. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196: 402. e1-e11.

[13] Glueck C J, Moreira A, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18: 1618-1625.