

# 二甲双胍在多囊卵巢综合征患者妊娠期的应用

杨健姝 华飞 唐暎 项守奎 万慧

**【摘要】** 二甲双胍通过改善胰岛素抵抗(IR)、降低雄激素水平、调节脂代谢等作用,调节多囊卵巢综合征(PCOS)患者月经周期、促进排卵、减轻体重,从而增加妊娠率,在临床治疗中广泛应用。PCOS 患者妊娠后由于 IR 加重,面临妊娠早期流产、妊娠糖尿病(GDM)、妊娠高血压及子痫前期等不良并发症,二甲双胍能减少 PCOS 患者妊娠早期流产、延缓 GDM 的发生,且对胎儿结局及出生后生长发育无明显影响。

**【关键词】** 二甲双胍;多囊卵巢综合征;妊娠

**The application of metformin in the pregnant patients with polycystic ovary syndrome** Yang Jianshu, Hua Fei, Tang Ying, Xiang Shoukui, Wan Hui. Department of Endocrinology, The Third Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou 213003, China

Corresponding author: Hua Fei, Email: czhuafei@vip.sina.com

**【Abstract】** Metformin has a role in menstrual cycle adjustment, ovulation promotion and weight control of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) by improving insulin resistance (IR), lowering androgen level and regulating lipid metabolism, which can increase the rate of pregnancy and is widely applied in clinical treatment. Because of IR aggravation, patients with PCOS are often confronted with adverse complications, such as early pregnancy loss, gestational diabetes mellitus (GDM), pregnancy induced hypertension and preeclampsia. Metformin can reduce early pregnancy loss and delay the occurrence of GDM in patients with PCOS, and shows no significant effects on fetal outcome, the postnatal growth and development of fetus.

**【Key words】** Metformin; Polycystic ovary syndrome; Pregnancy

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 176-179)

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期妇女常见的内分泌生殖系统疾病,发病率达 5%~10%,主要表现为月经异常、稀发排卵及多毛、痤疮等高雄激素血症症状。此外,肥胖、糖耐量异常、血脂异常等代谢紊乱表现也显著增加,与胰岛素抵抗(IR)密切相关<sup>[1]</sup>。PCOS 患者通过药物、手术或体外受精等方法成功受孕后仍面临诸多并发症,如妊娠早期流产、妊娠糖尿病、妊娠高血压及子痫前期,及其伴随的早产、巨大儿、宫内发育迟缓、畸形等不良妊娠结局<sup>[2-5]</sup>。二甲双胍通过改善 IR、高胰岛素血症、调节脂代谢等作用,调节月经周期、促进排卵、改善多毛、痤疮等症状、减轻体重等,从而增加 PCOS 患者的妊娠率,并减少妊娠早期流产、预防 GDM 等并发症,本文就

近年来二甲双胍在 PCOS 患者妊娠期的应用进行综述。

## 1 二甲双胍改善 PCOS 患者妊娠结局

**1.1 二甲双胍的作用机制** cAMP 活化蛋白激酶(AMPK)是体内多种能量代谢调节因子,是二甲双胍发挥作用的主要靶点。主要机制为二甲双胍依赖丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶激活肝脏、骨骼肌等组织内的 AMPK,抑制肝糖异生,减少糖原输出,促进骨骼肌葡萄糖摄取,并抑制肝脂肪合成,促进脂肪氧化,改善 IR 及高胰岛素血症<sup>[5]</sup>。二甲双胍作用的另一靶点为脂肪组织,一方面其有效降低血浆游离脂肪酸水平,减轻炎症反应,改善 IR;另一方面降低甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇水平,增加高密度脂蛋白-胆固醇水平,调节脂代谢,减少内脏脂肪含量,减轻体重<sup>[6]</sup>。此外,二甲双胍还可降低血小板凝聚力,改善纤溶酶活性,保护 PCOS 患者(尤其肥胖者)的心、脑血管<sup>[7]</sup>。

## 1.2 二甲双胍减少 PCOS 患者妊娠早期流产 反

复流产是 PCOS 患者妊娠期主要的不良并发症之一,尤其在妊娠早期多见,发生率为健康妇女的 5~10 倍,部分 PCOS 患者以此为首发症状<sup>[8]</sup>。Hong 等<sup>[9]</sup>比较了妊娠早期反复流产的 161 名妇女与 465 名正常妇女,发现反复流产与 IR 密切相关,但具体机制尚未明确。推测反复流产与 IR 导致高胰岛素血症,引起雄激素、黄体生成素、纤溶酶原激活物抑制剂-1、胱氨酸水平升高,而卵泡刺激素、血清妊娠相关子宫内蛋白及胰岛素样生长因子结合蛋白-1 水平降低有关<sup>[3,10]</sup>。另外,也有研究认为肥胖为妊娠早期流产的独立危险因素,体重指数 $>25\text{ kg/m}^2$ 的女性流产率明显高于体重指数 $<25\text{ kg/m}^2$ 的患者<sup>[11]</sup>。

二甲双胍可增加胰岛素敏感性,降低雄激素、黄体生成素、纤溶酶原激活物抑制剂-1、胱氨酸水平,升高妊娠相关子宫内蛋白水平,改善子宫内功能,并通过对脂肪组织的直接作用,减少妊娠早期流产。Sohrabvand 等<sup>[12]</sup>将 75 例 PCOS 妊娠患者分为 3 组,分别服用二甲双胍至妊娠 5~6 周、妊娠 8 周、妊娠 12 周,对比未服用和服用二甲双胍患者的流产率,结果显示二甲双胍可明显降低妊娠早期流产率,且妊娠后持续服用二甲双胍对减少流产率有积极意义。Nawaz 和 Rizvi<sup>[13]</sup>调查了 197 例肥胖 PCOS 妊娠妇女得出同样结论。但 Morin-Papunen 等<sup>[14]</sup>在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究中,观察了 320 例 PCOS 妇女妊娠期服用二甲双胍及安慰剂,发现二甲双胍不能减少流产率;将患者分为肥胖和非肥胖两个亚组进行分析,发现两组之间流产率差异亦无统计学意义。目前,对于二甲双胍是否减少流产率的观点不一,考虑与各样本中 PCOS 患者的种族、IR 的发生率及程度有关,有待进行更大样本的前瞻性临床研究。

### 1.3 二甲双胍预防及延缓 PCOS 患者发生 GDM

GDM 是 PCOS 患者妊娠期最常见的代谢紊乱性疾病,发病率达 40%~50%<sup>[15]</sup>。健康妇女在妊娠后 IR 程度进行性增加,中、晚期更甚,机体以生理性适应方式限制母体葡萄糖的摄取,以保证营养分流给胎儿<sup>[4]</sup>。PCOS 患者妊娠后 IR 程度更显著,GDM 的发生与胰岛  $\beta$  细胞不能对抗妊娠后 IR 的作用相关。也有研究认为妊娠前体重指数 $>25\text{ kg/m}^2$ 是预测发生 GDM 的独立因子<sup>[16]</sup>。GDM 对母体、胎儿均有较大影响,母体易合并羊水过多、早产、难产等;胎儿易出现巨大儿、畸形等,且围生期死亡率增加<sup>[17]</sup>。二甲双胍对改善糖代谢异常有明确疗效,Zheng 等<sup>[18]</sup>荟萃分析了既往 8 项研究,结论为妊娠期服用二甲双

胍的 PCOS 患者 GDM 的发生率明显降低。但 Romualdi 等<sup>[19]</sup>进行的一项研究中,60 例 PCOS 患者在整个孕期使用二甲双胍治疗,且每 3 个月行一次口服葡萄糖耐量试验和正常血糖高胰岛素钳夹试验,其中 22 例患者发生 GDM,分析认为二甲双胍治疗并不能降低 GDM 的发生,可能与样本量较少相关。鉴于对二甲双胍研究所得结论不同,2012 年由欧洲人类生殖及胚胎学会/美国生殖医学会发布的《多囊卵巢综合征对女性健康影响的共识》中未明确二甲双胍降低 PCOS 患者 GDM 的作用<sup>[20]</sup>。

1.4 二甲双胍减少 PCOS 患者妊娠高血压、子痫前期的发生 PCOS 患者妊娠高血压的发生率为 5%,发病机制可能为 IR 导致高胰岛素血症,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,增加交感神经兴奋性,产生水钠潴留,并促进血管平滑肌细胞增生,从而导致血管腔狭窄、血管阻力增加以及血管内皮功能障碍。另外,IR 时血管收缩物质(内皮素、血栓素  $A_2$ )作用明显优于血管舒张物质(一氧化氮、前列腺素),与妊娠高血压发生机制有协同作用,导致血压升高<sup>[21]</sup>。Valdés 等<sup>[22]</sup>认为妊娠高血压(尤其子痫前期)的发生与 IR 有关。但有研究观察了 35 例发生子痫前期的患者,行口服葡萄糖耐量试验及同步胰岛素释放试验,结果显示妊娠高血压与 IR 无关<sup>[23]</sup>。因妊娠高血压的发生与孕妇年龄、体重指数、高血压家族史等有关,故研究其与 IR 的相关性相对较难。

妊娠高血压的发生率相对较低,所以二甲双胍能否减少其发生率尚不明确,目前大部分研究数据提示二甲双胍一定程度上可改善妊娠期高血压<sup>[17-18]</sup>。一项前瞻性、单中心研究中实验组 98 例 PCOS 患者整个妊娠期服用二甲双胍,对照组 110 例 PCOS 患者未服用,结果实验组妊娠高血压发生率为 0,而对照组为 11%,差异有统计学意义<sup>[17]</sup>。但也有不同意见认为二甲双胍对血压无明显影响<sup>[20]</sup>。甚至有研究认为二甲双胍可诱发先兆子痫<sup>[24]</sup>。

## 2 二甲双胍在 PCOS 患者妊娠期使用的注意事项

2.1 安全性及剂量 二甲双胍属于 B 类药物,是目前唯一被美国食品与药品管理局批准用于妊娠期的降糖药物,动物生殖研究显示,二甲双胍未造成胎儿畸形、宫内发育迟缓、死亡等不良结果<sup>[4]</sup>。随访整个孕期服用二甲双胍的 PCOS 患者的妊娠结局,观察 3 个月、6 个月、18 个月的新生儿,其出生体重、身长与健康母亲生产的新生儿差异无统计学意义。Rø 等<sup>[25]</sup>观察从怀孕前 3 个月至分娩一直服用二甲双胍 850 mg 每日 2 次的 PCOS 患者的婴儿生长至

8 岁,发现其身高、体重、机体成分、代谢参数较对照组差异无统计学意义。妊娠期服用二甲双胍与皮下注射胰岛素的 GDM 患者相比,其胎儿结局及产科并发症也无明显差异<sup>[26]</sup>。目前普遍认为 PCOS 妇女在妊娠前和妊娠过程中应用二甲双胍不会引起明显的围产期不良反应,也没有影响正常的妊娠和胎儿正常的生长发育。2005 年 6 月在美国加州 San Diego 召开的美国糖尿病协会年会上,英国伯明翰大学糖尿病研究中心主任 Dr. Bailey 肯定了二甲双胍在孕妇中使用的安全性,但二甲双胍是一种能够通过胎盘屏障的小分子药物,妊娠期服用二甲双胍的结局调查缺乏大样本的研究证实,在应用时仍需注意母亲及胎儿的安全。

PCOS 患者妊娠期使用二甲双胍的剂量尚无标准,国外资料中最大剂量为 2 550 mg/d<sup>[19]</sup>。国内使用相对谨慎,使用范围多在 500 ~ 1 500 mg/d<sup>[27]</sup>。

**2.2 使用时机与时间** Vanky 等<sup>[28]</sup>选取 257 例 18 ~ 42 岁的 PCOS 患者从妊娠早期开始予以二甲双胍 2 000 mg/d 治疗,直至妊娠结束,与安慰剂组相比,二甲双胍组妊娠并发症的发生没有减少。该结果提示仅从妊娠早期开始服用二甲双胍对妊娠并发症并无明显改善,需在妊娠前期管理中开始服用二甲双胍。

妊娠前已经服用二甲双胍及妊娠后服用二甲双胍的时间长短对妊娠期并发症有一定影响。Nawaz 等<sup>[29]</sup>将 137 例怀孕的 PCOS 患者分为 3 组:A 组:40 例患者服用二甲双胍至妊娠 4 ~ 16 周,B 组:20 例患者服用二甲双胍至妊娠 32 周,C 组:45 例患者在怀孕期间持续接受二甲双胍治疗,比较 3 组早、晚期妊娠并发症、宫内发育迟缓和活产率,结果显示,3 组妊娠高血压或子痫前期发病率分别为 43.7%、33%、13.9%,需胰岛素治疗的 GDM 发病率为 18.7%、33.3%、2.5%,宫内发育迟缓的发病率为 19.2%、16.6%、2.5%,提示在妊娠期间连续使用二甲双胍能显著降低妊娠并发症。

**2.3 不良反应** 二甲双胍的主要不良反应为胃肠道反应,尤其在妊娠早期,早孕反应使 PCOS 患者纳差、恶心、呕吐等不适加重,进而可导致体脂降低,代谢明显增多,甚至发生酮症酸中毒,故应加强随访观察。研究证明长期使用二甲双胍会造成叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平下降,进而引起血同型半胱氨酸水平升高<sup>[30]</sup>。孕期维生素 B<sub>12</sub>、叶酸缺乏会造成孕妇贫血,胎儿神经管畸形、出生缺陷等一系列不良妊娠结局,而高水平同型半胱氨酸会引起动脉粥样硬化等

血管损害,从而导致糖尿病肾病、冠心病、脑部血管病变等不良事件。二甲双胍的使用剂量是维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的独立预测因子,长期持续使用将会导致发病率进一步升高<sup>[31]</sup>。有人提出二甲双胍短期使用也有可能引起维生素 B<sub>12</sub> 及叶酸的缺乏,因此,孕期补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 对于服用二甲双胍的 PCOS 患者更为必要<sup>[32]</sup>。另外,临床上二甲双胍较严重的不良反应为混合型肝损害(肝细胞和胆汁淤积型)<sup>[33-34]</sup>。虽为罕见个例,孕妇应用时需重视。总之,PCOS 患者妊娠期应用二甲双胍后需加强监测尿酮体、尿白蛋白、肝功能、肾功能及血脂、血压。

综上所述,二甲双胍在一定程度上增加 PCOS 患者的妊娠率,减少妊娠并发症,改善妊娠结局,无明显致畸、影响胎儿生长发育的证据,目前认为对 PCOS 妇女及胎儿是安全的。但由于缺乏大样本的调查研究及随访,2013 年美国内分泌学会发布的最新 PCOS 诊治指南中,将二甲双胍定位为治疗 PCOS 的辅助用药,但可用于预防 PCOS 患者妊娠并发症<sup>[35]</sup>。今后需要更多证据明确二甲双胍在 PCOS 患者中的作用、安全性。在哺乳期能否继续使用,以及是否存在远期并发症,有待进行多中心、大样本的研究。

## 参考文献

- [1] Di Sarra D, Tosi F, Bonin C, et al. Metabolic inflexibility is a feature of women with polycystic ovary syndrome and is associated with both insulin resistance and hyperandrogenism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2581-2588.
- [2] Qin JZ, Pang LH, Li MJ, et al. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 11: 56.
- [3] Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, et al. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(6): 658-678.
- [4] Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyapalan T. Pregnancy in polycystic ovary syndrome [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(1): 37-43.
- [5] Banerjee P, Bhonde RR, Pal R. Diverse roles of metformin during peri-implantation development: revisiting novel molecular mechanisms underlying clinical implications [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(22): 2927-2934.
- [6] Zhang T, He J, Xu C, et al. Mechanisms of metformin inhibiting lipolytic response to isoproterenol in primary rat adipocytes [J]. *J Mol Endocrinol*, 2009, 42(1): 57-66.
- [7] Fux Otta C, Wior M, Iraci GS, et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(3): 173-178.
- [8] Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, et al. Pregnancy outcomes

- and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(6): 658-678.
- [9] Hong Y, Xie QX, Chen CY, et al. Insulin resistance in first-trimester pregnant women with pre-pregnant glucose tolerance and history of recurrent spontaneous abortion [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(1): 225-231.
- [10] Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64446.
- [11] Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2011, 23(4): 421-439.
- [12] Sohrabvand F, Shariat M, Haghighi F, et al. Effect of metformin on miscarriage in pregnant patients with polycystic ovary syndrome [J]. *West Indian Med J*, 2009, 58(5): 433-436.
- [13] Nawaz FH, Rizvi J. Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 69(3): 184-189.
- [14] Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): 1492-1500.
- [15] Veltman-Verhulst SM, van Haeften TW, Eijkemans MJ, et al. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(12): 3123-3128.
- [16] Forsum E, Brantsæter AL, Olafsdottir AS, et al. Weight loss before conception: A systematic literature review [J]. *Food Nutr Res*, 2013; 57.
- [17] De Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, et al. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 157(1): 63-66.
- [18] Zheng J, Shan PF, Gu W. The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of clinical trials [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(10): 797-802.
- [19] Romualdi D, De Cicco S, Gagliano D, et al. How metformin acts in PCOS pregnant women: insights into insulin secretion and peripheral action at each trimester of gestation [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1477-1482.
- [20] Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 28-38.e25.
- [21] Mladenova M, Dimitrakova E, Amaliev G, et al. Insulin resistance in preeclampsia [J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2011, 50(7): 31-33.
- [22] Valdés E, Sepúlveda-Martínez A, Manukián B, et al. Assessment of pregestational insulin resistance as a risk factor of preeclampsia [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2014, 77(2): 111-116.
- [23] Mladenova M, Dimitrakova E, Pehlivanov B, et al. The role of insulin resistance in preeclampsia [J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2013, 52(4): 5-9.
- [24] Lilja AE, Mathiesen ER. Polycystic ovary syndrome and metformin in pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006, 85(7): 861-868.
- [25] Rø TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, et al. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(7): 570-575.
- [26] Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 422-429.
- [27] 王蕴慧, 张留苗, 谭剑平, 等. 早孕期服用二甲双胍对合并多囊卵巢综合征孕妇妊娠结局的影响 [J]. *中华围产医学杂志*, 2011, 14(10): 592-597.
- [28] Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(12): E448-E455.
- [29] Nawaz FH, Khalid R, Naru T, et al. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008, 34(5): 832-837.
- [30] de Jager J, Kooy A, Leher P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial [J]. *BMJ*, 2010, 340: e2181.
- [31] de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, et al. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin [J]. *Neth J Med*, 2013, 71(7): 386-390.
- [32] Xu L, Huang Z, He X, et al. Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B<sub>12</sub> and folate: short-term treatment causes disadvantages? [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(2): 149-151.
- [33] Saadi T, Waterman M, Yassin H, et al. Metformin-induced mixed hepatocellular and cholestatic hepatic injury: case report and literature review [J]. *Int J Gen Med*, 2013, 6: 703-706.
- [34] Cone CJ, Bachyrycz AM, Murata GH. Hepatotoxicity associated with metformin therapy in treatment of type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(10): 1655-1659.
- [35] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 4565-4592.

(收稿日期: 2013-11-25)