

生殖系疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002336

利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者的观察性研究

刘 娇¹, 王成潘¹, 杨刚毅², 胡 莱¹

(1. 重庆市长寿区人民医院内分泌科, 重庆 401220; 2. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科, 重庆 400010)

【摘要】目的:观察利拉鲁肽对伴胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者代谢和内分泌参数的影响,评价利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征的疗效。**方法:**采取自身前后对照的研究方法,随机选取 32 名正常人作为对照,23 例确诊为多囊卵巢综合征伴 IR 患者使用利拉鲁肽 1.8 mg/d 进行干预治疗,分别于治疗前和治疗后 24 周进行一般情况及口服葡萄糖耐量试验、胰岛素释放试验、糖化血红蛋白、血脂、性激素等代谢指标的检测;并于治疗前和治疗后 24 周分别行高胰岛素-正糖钳夹检查,记录 M 值。**结果:**PCOS 伴 IR 患者使用利拉鲁肽治疗后,体质量、体质指数、体脂含量、腰围、臀围、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数较治疗前降低($P<0.05$),血清睾酮、空腹胰岛素、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇的浓度较治疗前下降($P<0.05$),M 值较治疗前升高($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后血清游离雄激素指数(free androgen index, FAI)水平降低,M 值水平升高。PCOS 患者中血清 FAI 与体质量、腰围、臀围、睾酮呈正相关性,与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)呈负相关性,多元逐步线性回归分析表明 PCOS 患者 FAI 与睾酮、SHBG 相关。**结论:**利拉鲁肽可改善 PCOS 伴 IR 患者的体质量、血糖、胰岛素抵抗、高雄激素血症。

【关键词】多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗;利拉鲁肽**【中图分类号】**R713**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-07-18

An observational study of liraglutide in treating patients with polycystic ovary syndrome complicated with insulin resistance

Liu Jiao¹, Wang Chengpan¹, Yang Gangyi², Hu Qu¹

(1. Department of Endocrinology, People's Hospital of Changshou Chongqing; 2. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To observe the effect of liraglutide on metabolic and endocrine parameters in patients with polycystic ovary syndrome(PCOS) complicated with insulin resistance(IR), and evaluate the efficacy of liraglutide in the treatment of PCOS. **Methods:** Before-after study method was adopted, 32 normal people were randomly selected as controls and 23 patients with PCOS complicated with IR were treated with liraglutide 1.8 mg/d. General conditions and metabolic indicators including oral glucose tolerance test, insulin release test, HbA1c, blood fat and sex hormones were measured before treatment and 24 weeks after treatment. Euglycemic-hyperinsulinemic clamp was performed before treatment and 24 weeks after treatment, and M values were recorded. **Results:** After treatment with liraglutide in patients with complications of PCOS and IR, their weight, body mass index, body fat content, waist circumference, hip circumference, glycosylated hemoglobin and insulin resistance index were lower than those before treatment($P<0.05$); serum testosterone, fasting insulin, total cholesterol, triacylglycerol and low density lipoprotein cholesterol were decreased than those before treatment($P<0.05$). M value was higher than that before treatment($P<0.05$); free androgen index(FAI) after treatment was decreased when compared with that before treatment. In PCOS patients, FAI was positively correlated with body weight, waist circumference, hip circumference and testosterone, and negatively correlated with sex hormone binding globulin (SHBG). Multiple stepwise linear regression analysis showed that FAI in PCOS patients was correlated with testosterone and SHBG. **Conclusion:** Liraglutide can improve

作者介绍: 刘 娇, Email: 270975914@qq.com,

研究方向: 糖尿病基础与临床研究。

通信作者: 胡 莱, Email: 35055938@qq.com。

基金项目: 重庆市卫健委面上资助项目(编号: 2017MSXM167)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191025.1557.010.html>

(2019-10-28)

body weight, blood glucose, insulin resistance and hyperandrogenism in patients with complications of PCOS and IR.

【Key words】 polycystic ovarian syndrome; insulin resistance; liraglutide

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是女性常见的内分泌代谢性疾病之一,以长期无排卵、雄激素过多为特征,常伴肥胖、糖尿病、心血管疾病、高雄激素血症、高脂血症、心理障碍等,为育龄期女性无排卵性不孕的重要原因,发病率为 5%~10%^[1]。高胰岛素血症和伴胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)被认为是 PCOS 患者生殖功能障碍和糖代谢异常的主要病理基础,大约 50% 的 PCOS 患者有着不同程度的 IR。利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 (glucagons like peptide-1, GLP-1)受体激动剂,在减重方面有独特疗效。长期使用利拉鲁肽可改善糖尿病患者胰岛素敏感性,且其作用在停药后仍能维持。然而目前对于利拉鲁肽的研究仅限于糖脂代谢及减重方面,对于多囊卵巢综合征的治疗,是否同时有减轻 PCOS 患者 IR 的作用,需要进一步临床及基础研究给予证实。本次研究旨在评价利拉鲁肽对治疗 PCOS 患者伴 IR 的疗效,为进一步探讨 PCOS 治疗方案提供临床依据。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究采用前后自身对照研究。研究对象来自重庆市长寿区人民医院、重庆医科大学附属第二医院内分泌科 2016 年至 2019 年 2 月门诊确诊为 PCOS 的患者 23 例及正常人群 32 例。本次研究采用的 PCOS 诊断标准参照 2003 年鹿特丹 ESHRE/ASRM 推荐的 PCOS 诊断标准:稀发排卵或不排卵;临床或生化有高雄激素表现;超声提示卵巢多囊卵巢。以上 3 项中具备 2 项可诊断,但排除可以引起高雄激素血症和排卵障碍的其他疾病,如先天性肾上腺皮质增生症、库欣综合征、甲状腺疾病、高泌乳素血症等。本次研究的排除标准:年龄>35 岁;体质指数(body mass index, BMI)>35 kg/m²;心血管疾病、高血压;甲状腺疾病和肿瘤;吸烟;糖尿病;肾功能受损(血肌酐>120 μmol/L)。所有对象近 6 个月内未使用对胰岛素敏感性有影响的药物和未接受激素治疗,并排除患有严重胃肠道疾病、怀孕、依从性差及失去联系的患者。本次试验通过重庆市长寿区人民医院、重庆医科大学附属第二医院伦理委员会审批,所有受试者均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床指标的测定 采集病史,分别测量及记录正常人群使用利拉鲁肽治疗前及治疗后 24 周所有受试者的年龄、身高、体质量、腰围、臀围,并计算 BMI=体质量(kg)/身高(m²),采用生物电阻抗法测定全身脂肪率(fat%)。

1.2.2 生化及性激素指标的测定 所有受试者进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)、胰岛素释放试验,测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2)、性激

素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)、睾酮(testosterone, T)、催乳素(prolactin, PRL)、孕酮(progesterone, Prog)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。对正常组、利拉鲁肽治疗前及治疗后 24 周行高胰岛素-正糖钳夹检查,记录 M 值,同时计算游离雄激素指数(FAI)=[总睾酮(nmol/L)×100/SHBG(nmol/L)]、胰岛素抵抗指数(Homa IR=FPG×FIN/22.5)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)。

1.2.3 药物干预治疗 所有 PCOS 患者均使用利拉鲁肽(诺和诺德公司,丹麦),每天 1 次,1.8 mg 皮下注射。

1.2.4 主要测定方法 HbA1c 测定采用高压液相法;血脂测定采用酶法;LH、FSH、睾酮、Prog 等均采用化学发光法测定。脱氢表雄酮和性激素结合球蛋白采用自动生化仪测定。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,所有数据进行正态性检验和方差齐性检验,正态分布的 2 组间计量资料采用独立样本 *t* 检验,配对计量资料采用配对 *t* 检验,数据使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Pearson 相关分析和多元逐步线性回归分析(首先进行单因素相关性分析,其后将 $P < 0.1$ 的变量纳入多元线性回归模型,纳入和剔除标准分别为 $P \leq 0.05$ 和 $P \geq 0.1$);非正态分布的 2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,数据使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Spearman 相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 PCOS 组与正常组一般资料及代谢相关指标比较

PCOS 组和正常组 E2、LH 和 HDL-C 无统计学差异($P > 0.05$),PCOS 组的体质量、BMI、脂肪含量、腰围、臀围、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、FPG、PBG120、FINS、餐后 2 小时胰岛素(Insulin 2 hours after meal, Ins120)、DHEA-S、E2、TEST、LH、PRL、PROG、HbA1c、TG、TC 和 LDL-C 较对照组升高,而 SHBG、FSH 较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 PCOS 患者治疗前后一般资料及代谢相关指标比较

PCOS 患者治疗前和治疗后 FPG、PBG120、Ins120、SHBG、DHEA-S、E2、LH、PROG、HDL-C 无统计学差异($P > 0.05$),治疗前的体质量、BMI、脂肪含量、腰围、臀围、HOMA-IR、FINS、TEST、FSH、PRL、HbA1c、TG、TC、LDL-C 较治疗前降低,2 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同研究对象 FAI 和 M 值水平比较

与正常组相比,PCOS 组治疗前血清 FAI 水平升高[(7.39 ± 4.65) vs. (2.52 ± 1.31), $P = 0.00$];与 PCOS 组治疗前相比,治疗后患者血清 FAI 水平降低[(7.39 ± 4.65) vs. (4.99 ± 3.45), $P = 0.01$],如图 1 所示。与正常组相比,PCOS 组治疗前 M 值水平降低[(3.66 ± 0.80) vs. (9.40 ± 2.12), $P = 0.00$];与 PCOS 组治疗前相比,治疗后患者 M 值水平升高[(4.95 ± 1.50) vs. (3.66 ± 0.80), $P = 0.00$],如图 2 所示。

表 1 2 组研究对象一般情况、代谢相关指标和胰岛素抵抗相关指标的比较

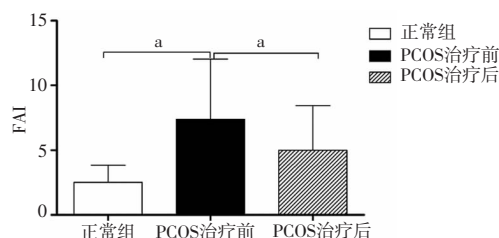
指标	正常组 ($n=32$)	PCOS 组 ($n=23$)	统计量值	P 值
体质量 (kg) ^a	48.7 (44.75, 51.53)	69.7 (64.2, 82.1)	-6.09	0.00
BMI (kg/m ²)	19.9 ± 2.28	27.7 ± 2.97	-11.02	0.00
脂肪含量 (%)	25.73 ± 4.20	39.29 ± 4.61	-11.34	0.00
腰围 (cm)	69.03 ± 6.37	88.54 ± 6.67	-10.99	0.00
臀围 (cm) ^a	88 (85, 91)	99.5 (96, 108)	-5.82	0.00
HOMA-IR ^a	1.28 (1.1, 1.54)	7.07 ± 3.52	-6.28	0.00
FPG (mmol/L) ^a	4.34 ± 0.42	5.32 (5.23, 5.44)	-6.02	0.00
PBG120 (mmol/L) ^a	5.51 ± 1.16	7.75 (6.32, 9.14)	-4.92	0.00
FINS (mU/L) ^a	6.6 (5.97, 7.79)	29.62 ± 14.25	-6.26	0.00
Ins120 (mU/L) ^a	42.52 ± 32.2	174.4 (125.6, 267.3)	-6.01	0.00
SHBG (nmol/L) ^a	58.73 (48.6, 73.55)	38.54 ± 21.03	-4.18	0.00
DHEA-S (μg/dL)	178.45 ± 64.61	294.69 ± 162.66	-3.25	0.00
E2 (pmol/L) ^a	181.3 (129.55, 221.21)	158.47 ± 79.81	-1.60	0.11
TEST (nmol/L) ^a	1.26 (1.04, 1.75)	2.13 ± 0.53	-4.57	0.00
LH (IU/L)	4.75 ± 2.31	6.04 ± 3.62	-1.50	0.14
FSH (IU/L)	8.43 ± 1.72	5.98 ± 1.38	5.63	0.00
PRL (mIU/L) ^a	354.89 (198.49, 407.57)	126.79 ± 29.25	-5.38	0.00
PROG (nmol/L)	2.5 (1.87, 3.12)	1.53 (0.95, 2.61)	-2.99	0.00
HbA1c (%)	5.18 ± 0.24	5.47 ± 0.41	-3.12	0.00
TG (mmol/L) ^a	0.96 (0.56, 1.55)	1.82 ± 0.8	-3.34	0.00
TC (mmol/L)	3.72 ± 0.72	4.55 ± 0.63	-4.47	0.00
HDL-C (mmol/L)	1.14 ± 0.25	1.15 ± 0.21	-0.16	0.87
LDL-C (mmol/L)	2.12 ± 0.59	2.78 ± 0.52	-4.30	0.00

注: a 表示非正态数据

表 2 PCOS 患者利拉鲁肽治疗前后一般情况、代谢相关指标和胰岛素抵抗相关指标的比较

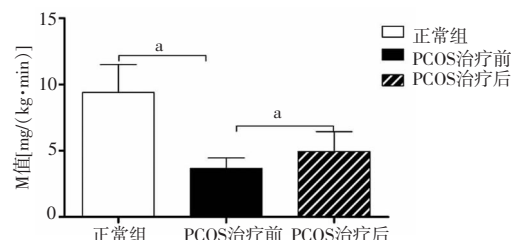
指标	治疗前 ($n=23$)	治疗后 ($n=23$)	统计量值	P 值
体质量 (kg)	71.78 ± 9.42	67.51 ± 9.33	6.95	0.00
BMI (kg/m ²)	27.7 ± 2.97	26.05 ± 3.13	7.09	0.00
脂肪含量 (%) ^a	38.2 (35.9, 42.7)	35.3 (33, 39.8)	-3.41	0.00
腰围 (cm)	88.54 ± 6.67	85.11 ± 8.52	2.94	0.01
臀围 (cm)	101.57 ± 6.50	98.47 ± 7.65	3.07	0.01
HOMA-IR ^a	6.23 (4.08, 9.09)	3.91 (2.58, 5.33)	-4.01	0.00
FPG (mmol/L)	5.32 ± 0.27	5.17 ± 0.35	2.10	0.05
PBG120 (mmol/L)	8.33 ± 2.48	7.29 ± 2.41	2.13	0.05
FINS (mU/L)	29.62 ± 14.25	18.04 ± 8.39	4.91	0.00
Ins120 (mU/L)	174.4 (125.6, 267.3)	125.6 (77.87, 238.1)	0.90	0.38
SHBG (nmol/L)	36.1 (25.6, 45.8)	34.8 (25.9, 54.6)	0.14	0.89
DHEA-S (μg/dL) ^a	316.6 (170.52, 387.13)	278.98 (190.53, 342.26)	-0.76	0.45
E2 (pmol/L)	145.7 (109.55, 204.27)	183.5 (111.57, 236.35)	-1.56	0.13
TEST (nmol/L)	2.13 ± 0.53	1.45 ± 0.52	5.40	0.00
LH (IU/L)	4.85 (2.97, 10.02)	7.09 (2.86, 8.74)	-0.42	0.68
FSH (IU/L)	5.98 ± 1.38	4.75 ± 1.77	2.70	0.01
PRL (mIU/L)	126.79 ± 29.25	100.72 ± 37.49	2.70	0.01
PROG (nmol/L) ^a	1.53 (0.95, 2.61)	1.37 (0.99, 11.54)	-1.48	0.14
HbA1c (%)	5.47 ± 0.41	5.21 ± 0.28	2.87	0.01
TG (mmol/L)	1.82 ± 0.8	1.49 ± 0.90	2.37	0.03
TC (mmol/L)	4.55 ± 0.63	4.02 ± 0.71	6.03	0.00
HDL-C (mmol/L)	1.15 ± 0.21	1.11 ± 0.18	1.27	0.22
LDL-C (mmol/L)	2.78 ± 0.52	2.29 ± 0.50	7.91	0.00

注: a 表示非正态数据



注:a,与对照组相比, $P<0.05$

图1 不同研究对象中FAI水平的比较



注:a,与对照组相比, $P<0.05$

图2 不同研究对象中M值水平的比较

2.4 PCOS患者相关性分析结果

PCOS患者血清FAI与体质量($r=0.473, P=0.022$)、腰围($r=0.435, P=0.038$)、臀围($r=0.463, P=0.026$)、TEST($r=0.500, P=0.015$)呈正相关性,与SHBG($r=-0.908, P=0.00$)呈负相关性,多元逐步线性回归分析表明PCOS患者血清FAI水平与TEST、SHBG相关,线性回归方程为 $Y_{FAI} = -8.228 - 0.161 \times SHBG + 2.523 \times TEST$ ($F=20.814, R^2=0.675, P=0.00$),见表3。

表3 PCOS患者多元逐步线性回归分析影响血清FAI的相关因素

变量	B	SE	β	t	P
(常量)	8.228	2.857		2.880	0.009
SHBG	-0.161	0.029	-0.727	-5.641	0.000
TEST	2.523	1.133	0.287	2.227	0.038

3 讨论

利拉鲁肽是一种长效GLP-1类似物,与天然GLP-1有97%的相似性,它以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛素分泌,降低血糖,还能通过中枢系统调节来抑制食欲,减少能量摄入,降低体质量和血脂^[2]。本研究发现,PCOS患者伴IR使用利拉鲁肽治疗干预后,HbA1c下降,提示利拉鲁肽降糖效果疗效肯定。本实验对象入组时已排除糖尿病患者,患者本身血糖变化不大,因此空腹血糖在治疗前后并无统计学意义。此外,本研究表明患者使用利拉鲁肽治疗干预24周后,TG、TC、LDL-C较治疗前下降,有统计学意义,利拉鲁肽提示对脂代谢紊乱状态有改善作用。与黄昭穗等^[3]的研究结果相符。

肥胖是多囊卵巢综合征的常见症状之一,PCOS女性中有30%~70%存在肥胖^[4]。它将导致PCOS患者生殖障碍、胰岛素抵抗及代谢紊乱等的进一步发展。研究表明,减重会明显改善PCOS患者的胰岛素抵抗和恢复排卵^[5]。大量研究显示,使用利拉鲁肽治疗能使患者平均体质量下降2%~3%,其受益包括2型糖尿病患者和非糖尿病患者^[6-9]。本研究也发现,利拉鲁肽可明显降低PCOS伴IR患者的体质量、BMI、腰围、腹围,其机制尚未完全明确。van Can等^[10]研究证明利拉鲁肽可降低肥胖患者体质量的可能机制是通过延迟胃排空和降低患者食欲,而不是调控能量消耗的变化。另有研究表明利拉鲁肽可能通过影响大脑的进食回路,进而调控PCOS患者食欲及饱食感,从而降低患者体质量^[11-12]。还有研究表明利拉鲁肽减轻体质量的作用还可能与IR、炎症、氧化应激和几种心血管疾病风险标志物的改善相关^[13]。

胰岛素抵抗和高雄激素血症是PCOS患者最基本的病理生理改变,有65%~70%的患者存在胰岛素抵抗。胰岛素抵抗可使糖脂代谢异常、心脑血管疾病风险明显增加。本研究发现,PCOS伴IR患者在使用利拉鲁肽治疗治疗后,Homa-IR较治疗前明显降低,且M值与治疗前相比明显提高,提示胰岛素抵抗改善明显,与其他国内外研究结果相符^[14-21]。目前,利拉鲁肽改善胰岛素抵抗的机制尚不完全明确。研究表明,利拉鲁肽改善胰岛素抵抗的机制可能与以下因素有关:①动物研究证实,利拉鲁肽可以明显改善糖尿病小鼠肝脏和骨骼肌上的GLUT-4的水平,以及明显改善胰岛素抵抗小鼠肝脏中的FGF-21的水平,增加FGF受体的表达,通过增加FGF-21的活性,从而改善胰岛素抵抗^[14-16];②锌-2-糖蛋白(ZAG)参与控制体质量、脂肪分解,动物研究发现ZAG水平和胰岛素抵抗密切相关。人体研究证实,2型糖尿病会明显降低血清和脂肪中的ZAG水平,从而导致胰岛素抵抗增加。Yang等^[17]研究发现,在新诊断的2型糖尿病患者中给予利拉鲁肽治疗可以明显的增加血浆中ZAG的水平,从而改善胰岛素抵抗;③分泌型卷曲相关蛋白5(Sfrp5)和脂联素都是抗炎脂肪因子,其可能通过炎症反应参与肥胖及糖尿病等代谢性疾病的发生。Hu等^[18]研究证实,利拉鲁肽可以通过增加Sfrp5及脂联素水平,减轻胰岛素抵抗。此外,利拉鲁肽还通过上调肝脏腺苷酸环化酶3来改善胰岛素抵抗^[19]。

高雄激素血症(hyperandrogenemia, HA)是PCOS发病的另一中心环节。它和高胰岛素血症相互作用共同参与PCOS的病理过程,两者相互作用形成恶性循环。理想的PCOS治疗应该是在改善IR的同时

纠正了高雄激素血症。骆海燕等^[20]研究表明, GLP-1 类似物水平可影响健康男性分泌雄激素与 LH 的水平, GLP-1 类似物水平的升高可能导致雄激素水平的降低。本研究结果也表明, PCOS 患者在使用利拉鲁肽治疗后, 睾酮、FAI 较治疗前降低, 血清雄激素水平明显下降, 高雄激素血症改善。目前, 利拉鲁肽降低雄激素水平的机制尚不明确。与睾酮、SHBG 相比, FAI 能更好地反映体内活性睾酮的水平。PCOS 患者相关性分析显示 FAI 与体质量、腰围、臀围、睾酮呈正相关性, 与 SHBG 呈负相关性。Wu 等^[21]研究显示, 转基因小鼠对卵泡膜细胞胰岛素受体的选择性敲除可改善由饮食诱导的胰岛素抵抗导致的雄激素过多性无排卵, 这表明卵泡膜细胞上胰岛素受体的胰岛素信号传导可引起高雄激素性无排卵的发生。Rosenfield 和 Ehrmann^[22]研究显示, 过量的胰岛素通过上调 LH 结合位点增强 LH 刺激卵巢雄激素的产生, 并在细胞色素 P450c17 水平上增强了 LH 对雄激素产生的响应。这表明胰岛素可能通过不同的机制及通路刺激雄激素的生成。故推测利拉鲁肽可能通过减低患者体质量, 从而改善胰岛素抵抗进而降低雄激素水平。

肥胖是导致胰岛素抵抗的最主要原因, 减重与 PCOS 的缓解明显相关。减重可以减少患者腹围、腰围及内脏脂肪, 明显改善胰岛素抵抗, 从而进一步有效改善血糖、血脂异常, 降低高雄激素血症, 进而改善卵巢功能和促使卵泡发育^[2]。本研究表明, 利拉鲁肽可明显减低 PCOS 伴 IR 患者的体质量, 改善高血糖、脂代谢紊乱和胰岛素抵抗, 同时有助于降低高雄激素血症, 为 PCOS 的治疗提供新的临床证据。

参 考 文 献

- [1] Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, et al. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(1): 1-8.
- [2] 高丽华, 张彩兰, 刘旭阳, 等. 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征合并 2 型糖尿病患者的初步临床研究[J]. 临床荟萃, 2016, 31(5): 539-542.
- [3] 黄昭穗, 栾丽丽, 杨 骅, 等. 利拉鲁肽对多囊卵巢综合征合并糖耐量异常及肥胖患者的代谢及受孕的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(7): 437-441.
- [4] Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome[J]. Obes Facts, 2009, 2(1): 26-35.
- [5] Hyejin L, Jee-Young O, Yeon-Ah S, et al. Is insulin resistance an intrinsic defect in asian polycystic ovary syndrome[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(3): 609-614.
- [6] Lane W, Weinrib S, Rappaport J. The effect of liraglutide added to U500 insulin in patients with type 2 diabetes and high insulin requirements[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(5): 592-595.
- [7] 陈 彬, 张星光, 李艳玲, 等. 利拉鲁肽与西格列汀分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病效果观察[J]. 华北国防医药, 2014, 26(9): 44-46, 50.
- [8] Carter R, Mouralidarane A, Ray S, et al. Recent advancements in drug treatment of obesity[J]. Clin Med, 2012, 12(5): 456-460.
- [9] Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on body weight: a metaanalysis[J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 672-658.
- [10] van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults[J]. Int J Obes, 2014, 38(6): 784-793.
- [11] Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss[J]. J Clin Invest, 2014, 124(10): 4473.
- [12] van Bloemendaal L, La FSE, Ten COTJ, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS[J]. J Endocrinol, 2014, 221(1): 1-16.
- [13] Kahal H, Aburima A, Ungvari T, et al. The effects of treatment with liraglutide on atherothrombotic risk in obese young women with polycystic ovary syndrome and controls[J]. BMC Endocr Disord, 2015, 15(1): 14.
- [14] Chen LN, Lyu J, Yang XF, et al. Liraglutide ameliorates glycometabolism and insulin resistance through the upregulation of GLUT4 in diabetic KKAY mice[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(4): 892-900.
- [15] Lin Z, Tian H, Lam KSL, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice[J]. Cell Metab, 2013, 17(7): 779-789.
- [16] Gaich G, Chien J, Fu H, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes[J]. Cell Metab, 2013, 18: 333-340.
- [17] Yang M, Liu R, Li S, et al. Zinc- α 2-glycoprotein is associated with insulin resistance in humans and is regulated by hyperglycemia, hyperinsulinemia, or liraglutide administration[J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1074-1082.
- [18] Hu WJ, Li L, Yang M, et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 290-298.
- [19] Liang Y, Li Z, Liang S, et al. Hepatic adenylate cyclase 3 is up-regulated by liraglutide and subsequently plays a protective role in insulin resistance and obesity[J]. Nutr Diabetes, 2016, 6: 1-5.
- [20] 骆海燕, 谭婉琰, 张亚楠, 等. GLP-1-Fc 融合蛋白在 DG44 细胞中的表达及其质量分析[J]. 南京工业大学学报(自科版), 2017, 39(6): 74-81.
- [21] Wu S, Divall S, Nwaopara A, et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell[J]. Diabetes, 2013, 63(4): 1270-1280.
- [22] Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited[J]. Endocr Rev, 2016, 37(5): 467-520.

(责任编辑: 张辉洁)