

下丘脑垂体与创面修复疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003321

## 利拉鲁肽联合二甲双胍在超重或肥胖PCOS患者中的临床疗效观察

廖明钰<sup>1</sup>,沈如飞<sup>1</sup>,廖倩<sup>1</sup>,周玲<sup>2</sup>,冉晨曦<sup>1</sup>,李晓荣<sup>1</sup>,隆敏<sup>2</sup>

(1. 陆军军医大学第二附属医院内分泌科,重庆 400037;2. 陆军军医大学第一附属医院内分泌科,重庆 400038)

**【摘要】目的:**回顾性分析利拉鲁肽联合二甲双胍治疗超重或肥胖多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 患者的临床疗效。**方法:**选取 2018 年 6 月至 2023 年 4 月在陆军军医大学第二附属医院就诊符合入选标准的 125 例 PCOS 患者作为研究对象,根据体质指数 (body mass index, BMI)  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$  分为超重组 ( $n=56$ ) 和肥胖组 ( $n=69$ )。2 组受试者均给予利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 12 周,评估治疗后的临床疗效。**结果:**①治疗后,2 组体质量、BMI、腰围、臀围、谷丙转氨酶较前下降 ( $P<0.05$ )。肥胖组体质量、体质指数下降更显著 ( $P<0.05$ ) ;治疗后,2 组糖脂代谢指标均较前下降 ( $P<0.05$ ),但 2 组间绝对值变化差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) ;治疗后,2 组性激素球蛋白较前上升,总睾酮、游离雄激素指数、促黄体生成素、促黄体生成素/促卵泡激素较前下降 ( $P<0.05$ ),且超重组下降更显著 ( $P<0.05$ )。治疗后 2 组月经恢复率、优势卵泡形成率较前改善,卵巢多囊样改变较前减少 ( $P<0.05$ )。②安全性评价 2 组中最常见的不良反应是恶心和腹泻、消化不良。所有的不良反应都在用药后 4 周内逐渐减少。**结论:**利拉鲁肽联合二甲双胍在减轻超重或肥胖 PCOS 患者体质量、BMI,改善糖脂代谢紊乱及卵巢功能均有较好的疗效,尤其对于肥胖型 PCOS 患者在降低体质量方面获益更多,超重型 PCOS 患者在改善性激素水平方面更具优势,且安全性尚可。

**【关键词】**利拉鲁肽;肥胖;多囊卵巢综合征;代谢紊乱

**【中图分类号】**R588

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-05-29

### Clinical efficacy of Liraglutide combined with metformin in overweight or obese patients with PCOS

Liao Mingyu<sup>1</sup>, Shen Rufei<sup>1</sup>, Liao Qian<sup>1</sup>, Zhou Ling<sup>2</sup>, Ran Chenxi<sup>1</sup>, Li Xiaorong<sup>1</sup>, Min Long<sup>2</sup>

(1. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University;

2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University)

**【Abstract】****Objective:** To review the clinical efficacy of liraglutide combined with metformin in the treatment of overweight or obese patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Methods:** 125 patients with PCOS from The First Affiliated Hospital of Army Medical University who met the inclusion criteria from June 2018 to April 2023 were selected as study subjects and divided into hyperrecombination ( $n=56$ ) and obesity group ( $n=69$ ) according to body mass index (BMI)  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ . Both groups were treated with Liraglutide combined with metformin for 12 weeks to evaluate the clinical efficacy after treatment. **Results:** ① After treatment, the body weight, BMI, waist circumference, hip circumference and alanine aminotransferase in two groups were decreased ( $P<0.05$ ). The decrease of body weight and BMI in obese group was more significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the indexes of glucose and lipid metabolism were decreased in both groups ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in absolute value between the two groups ( $P>0.05$ ). After treatment, sex hormone globulin increased, while total testosterone, free androgen index, luteinizing hormone, luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone decreased ( $P<0.05$ ), and superrecombinant decreased more significantly ( $P<0.05$ ). After treatment, the recovery rate of menstruation and dominant follicle formation rate were improved, and the polycystic changes of ovary were decreased ( $P<0.05$ ). ② The most common adverse reactions in the two groups were nausea, diarrhea and dyspepsia. All of the adverse reactions were gradually reduced within 4 weeks of administration. **Conclusion:** Liraglutide combined with metformin has good efficacy in reducing body weight and body mass index in overweight or obese PCOS patients, improving glycemic and lipid metabolism disorders and ovarian function, especially in obese PCOS patients with more benefits in reducing body weight, and patients with super severe PCOS have more advantages in improving sex hormone levels.

**作者介绍:**廖明钰,Email:742781319@qq.com,

**研究方向:**垂体性腺疾病。

**通信作者:**隆敏,Email:longmin\_casper@163.com。

**基金项目:**重庆市杰出青年科学基金项目(编号:cstc2020jcyj-jqx0017)。

新桥医院“临床医学科研人才”项目(编号:2019XLC3021)。

**优先出版:**<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230927.1719.008>

(2023-10-07)

ing body weight and body mass index in overweight or obese PCOS patients, improving glycemic and lipid metabolism disorders and ovarian function, especially in obese PCOS patients with more benefits in reducing body weight, and patients with super severe PCOS have more advantages in improving sex hormone levels.

**【Key words】**Liraglutide; Obesity; Polycystic ovary syndrome; Metabolic disorder

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是育龄期女性常见的妇女代谢紊乱疾病之一, 发病率约 5%~10%, 占不孕症的 30%~60%。以闭经或周期紊乱、月经、多毛和双侧卵巢呈多囊样改变为主要临床表现<sup>[1]</sup>。其中约 60% 的 PCOS 患者合并超重或肥胖、胰岛素抵抗, 子宫恶性肿瘤及妊娠并发症发生风险较高<sup>[2]</sup>。对于肥胖的 PCOS 患者更易加剧生殖和代谢功能障碍<sup>[3]</sup>。减重可改善 PCOS 患者的代谢紊乱、高雄激素血症和生殖功能障碍, 是超重或肥胖 PCOS 治疗中的关键。二甲双胍已证实在改善 PCOS 患者的生殖功能及糖脂代谢方面有显著疗效<sup>[4]</sup>。利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 的一种。它是肠促胰岛素类降糖药, 它不仅可以增强胰岛素分泌和促进胰岛  $\beta$  细胞增殖。还可以通过延缓胃排空、从而达到减轻体质量、改善胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>。近年来, GLP-1RA 已在 PCOS 的治疗中广泛应用。然而, 目前对利拉鲁肽联合二甲双胍对不同体质量指数 (body mass index, BMI) 的 PCOS 的临床疗效研究较少。前期研究组初步发现利拉鲁肽联合二甲双胍可改善超重 PCOS 患者代谢紊乱及帮助建立月经周期<sup>[6]</sup>。本研究通过扩大样本量, 回顾性分析该方案对超重或肥胖的 PCOS 患者临床疗效的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2018 年 6 月至 2023 年 4 月陆军军医大学第二附属医院内分泌科就诊的 125 例超重或肥胖 PCOS 患者的临床资料。符合“鹿特丹标准”中 PCOS 诊断标准<sup>[8]</sup>, 年龄为 18~36 岁, 平均年龄 (24.43 ± 5.80) 岁为研究对象。根据中国成人超重和肥胖症预防和控制指南<sup>[7]</sup> (超重: BMI 为 24.0~27.9 kg/m<sup>2</sup>, 肥胖: BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>), 分成超重组 (n=56) 和肥胖组 (n=69)。纳入标准: ①BMI 超过 24 kg/m<sup>2</sup>。②年龄 18~36 岁。③受试者已签署知情同意。排除标准: ①合并有甲状腺功能障碍、糖尿病急症、先天性肾上腺皮质增生、高催乳素血症库欣综合征、甲状腺髓样癌及其家族史; 合并严重肝肾功及心功能不全者。②中途退出研究者。③对研究药物过敏者。本研究经陆军军医大学附属第二医院 (新桥医院) 伦理委员会批准 (2017-研第 020-02) 并且签署知情同意书。

### 1.2 治疗方案

利拉鲁肽注射液, 诺和诺德制药有限公司 (中国), 0.6 mg 皮下注射, 每日 1 次, 连用 7 d 后调整剂量至 1.2 mg, 每日 1 次, 直至 12 周。二甲双胍, 河北天成药业股份有限公司 0.5 g 口服每日 3 次, 持续 12 周。

### 1.3 观察指标

1.3.1 人体测量学指标 身高、体质量、臀围、腰围、血压, 计算 BMI、腰臀比。腰臀比 = 腰围 / 臀围, BMI = 体质量 / 身高<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)。糖脂代谢指标: 治疗前后采用放射免疫法空腹血清胰岛素水

平。采用阴离子交换高效液相色谱法及葡萄糖氧化酶法分别检测糖化血红蛋白、空腹血糖。受试者在 5 min 内摄入 75 g 葡萄糖, 试验开始前空腹胰岛素和 30、60、120 和 180 min 测量血液胰岛素水平。采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, HOMA-IR), HOMA-IR = 空腹胰岛素 (mU/mL) × 空腹血糖 (mmol/L) / 22.5。采用全自动生化分析仪检测血脂质谱, 包括总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇。生殖功能指标: 月经期第 2~3 天检测性激素水平, 包括促卵泡刺激激素、促黄体生成素、总睾酮 (IMMULITE2000 免疫分析系统)。计算促黄体生成素 / 促卵泡刺激激素比值。采用免疫放射测定血清性激素结合球蛋白和脱氢表雄酮水平。游离总睾酮指数 = 总睾酮 (nmol/L) / 性激素结合球蛋白 (nmol/L) × 100。比较两组建立月经恢复率、卵巢多囊样改变、优势卵泡形成率及用药后不良反应。各个  $\Delta$  临床指标 = 治疗后 - 治疗前。

1.3.2 妇科超声检查 采用美国公司生产的 GE-e8 妇科超声仪, 对有性生活者选用阴道超声, 无性生活者选用经腹部超声监测卵泡发育情况。于月经周期第 11 天, 使用妇科超声仪监测卵泡发育情况, 双侧卵巢至少出现一个卵泡直径 ≥ 14 mm, 视为优势卵泡。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 计量资料符合正态分布用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用配对  $t$  检验, 非正态分布采用非参数 Mann-Witney U 检验。计数资料以  $n$  (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 采用非参数 Mann-Whitney U 检验比较两组间临床参数的变化。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 2 组治疗前后一般临床资料的变化

所有受试者平均年龄 (24.43 ± 5.80), 其中肥胖组与超重组的年龄相比差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与治疗前相比, 治疗后超重组及肥胖组体质量、BMI、腰围、臀围、谷丙转氨酶较前下降 ( $P<0.05$ )。肥胖组腰臀比、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶较前下降 ( $P<0.05$ )。超重组腰臀比治疗前后差异无统计学意义 ( $P<0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 2 组糖脂代谢的比较

与治疗前相比, 治疗后 2 组患者糖化血红蛋白、空腹血糖、空腹胰岛素、30 min 胰岛素、60 min 胰岛素、120 min 胰岛素、180 min 胰岛素、HOMA-IR、甘油三酯、总胆固醇均较前下降 ( $P<0.05$ ), (表 2)。

### 2.3 2 组生殖功能的比较

2.3.1 2 组性激素水平的比较 与治疗前相比, 治疗后 2 组总睾酮、游离睾酮指数、促黄体生成素、促黄体生成素 / 促卵泡激素较前下降, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 与治疗前相比, 治疗后 2 组促卵泡刺激激素、雌二醇、孕酮、催乳素无显著差异 ( $P>0.05$ )。2 组性激素球蛋白较前上升, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (表 3)。

2.3.2 2 组卵巢功能比较 与治疗前相比, 超重组月经周期恢复率为 80.36%, 肥胖组为 65.22%, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 超重组卵巢多囊样改变从 57.14% 下降为 33.92%, 肥胖组从 78.26% 下降为 53.62%, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 超重组优势卵泡从 0% 上升为 16.97%, 肥胖组从 0% 上升为 13.04%, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (表 3)。

表 1 2 组 PCOS 患者治疗前后一般临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	超重组 (n=56)		t 值	P 值	肥胖组 (n=69)		t 值	P 值
	用药前	用药后			用药前	用药后		
体质量/kg	66.69 ± 6.49	60.21 ± 7.15 <sup>a</sup>	9.892	0.000	81.17 ± 9.80	72.90 ± 9.30 <sup>a</sup>	12.539	0.000
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	26.04 ± 1.08	23.49 ± 1.77 <sup>a</sup>	9.680	0.000	31.98 ± 2.81	28.70 ± 3.07 <sup>a</sup>	13.273	0.000
腰围/cm	88.88 ± 6.79	80.72 ± 5.60 <sup>a</sup>	10.199	0.000	99.34 ± 7.07	92.76 ± 7.56 <sup>a</sup>	9.251	0.000
臀围/cm	100.54 ± 6.83	93.23 ± 6.10 <sup>a</sup>	8.496	0.000	107.67 ± 5.69	102.14 ± 6.98 <sup>a</sup>	9.331	0.000
腰臀比	0.89 ± 0.05	0.87 ± 0.05	1.945	0.057	0.92 ± 0.06	0.91 ± 0.05 <sup>a</sup>	2.842	0.006
谷丙转氨酶/(IU·L <sup>-1</sup> )	46.12 ± 36.22	32.18 ± 20.32 <sup>a</sup>	3.541	0.001	52.31 ± 39.24	37.80 ± 32.32 <sup>a</sup>	2.792	0.007
γ-谷氨酰转/(IU·L <sup>-1</sup> )	39.71 ± 27.9	36.19 ± 39.42	0.700	0.487	46.44 ± 29.49	34.19 ± 19.47 <sup>a</sup>	3.761	0.000

注:a, 与治疗前比较,  $P < 0.05$ 表 2 2 组 PCOS 患者治疗前后糖脂代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	超重组 (n=56)		t 值	P 值	肥胖组 (n=69)		t 值	P 值
	用药前	用药后			用药前	用药后		
糖化血红蛋白/%	5.63 ± 0.50	5.13 ± 0.35 <sup>a</sup>	6.219	0.000	5.80 ± 1.02	5.19 ± 0.50 <sup>a</sup>	5.260	0.000
空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.22 ± 0.85	4.56 ± 0.39 <sup>a</sup>	6.380	0.000	5.16 ± 0.86	4.68 ± 0.61 <sup>a</sup>	4.646	0.000
HOMA-IR	16.97 ± 7.99	12.78 ± 5.41 <sup>a</sup>	4.421	0.000	20.46 ± 9.26	17.65 ± 9.60 <sup>a</sup>	2.182	0.033
空腹胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	3.96 ± 1.99	2.59 ± 1.11 <sup>a</sup>	5.653	0.000	4.71 ± 2.28	3.71 ± 2.17 <sup>a</sup>	3.357	0.001
30 min 胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	83.02 ± 54.17	65.74 ± 52.05 <sup>a</sup>	3.866	0.000	92.54 ± 69.82	73.16 ± 50.58 <sup>a</sup>	3.605	0.001
60 min 胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	112.98 ± 61.45	87.24 ± 45.99 <sup>a</sup>	3.962	0.000	147.18 ± 64.51	118.40 ± 54.21 <sup>a</sup>	4.415	0.000
120 min 胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	112.95 ± 65.41	83.55 ± 54.63 <sup>a</sup>	4.629	0.000	138.13 ± 77.10	104.00 ± 74.91 <sup>a</sup>	3.809	0.000
180 min 胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	69.72 ± 59.89	46.28 ± 40.74 <sup>a</sup>	3.800	0.000	78.72 ± 66.63	59.16 ± 55.40 <sup>a</sup>	2.816	0.006
甘油三酯/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.76 ± 0.99	1.48 ± 0.63 <sup>a</sup>	2.415	0.019	2.12 ± 1.47	1.52 ± 0.80 <sup>a</sup>	3.170	0.002
胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.82 ± 0.87	4.40 ± 0.93 <sup>a</sup>	2.536	0.014	4.61 ± 0.91	4.17 ± 0.97 <sup>a</sup>	3.235	0.002

注: HOMA-IR: 稳态模型评估胰岛素抵抗指数; a, 与治疗前比较,  $P < 0.05$ 表 3 2 组 PCOS 患者治疗前后生殖功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s; n, \%$ )

指标	超重组 (n=56)		$t/\chi^2$ 值	P 值	肥胖组 (n=69)		$t/\chi^2$ 值	P 值
	用药前	用药后			用药前	用药后		
总睾酮/(nmol·L <sup>-1</sup> )	2.42 ± 0.99	1.78 ± 0.67 <sup>a</sup>	4.653	0.000	4.01 ± 1.24	2.43 ± 0.75 <sup>a</sup>	4.760	0.005
游离总睾酮指数	11.94 ± 9.90	7.47 ± 6.92 <sup>a</sup>	4.199	0.000	19.98 ± 88.32	13.09 ± 7.8 <sup>a</sup>	4.095	0.008
促卵泡刺激激素/(mIU·mL <sup>-1</sup> )	5.50 ± 1.52	4.93 ± 0.96	4.716	0.071	5.32 ± 1.96	4.86 ± 1.11	1.889	0.063
促黄体生成素/(mIU·mL <sup>-1</sup> )	10.71 ± 3.82	5.93 ± 1.14 <sup>a</sup>	9.200	0.000	8.95 ± 2.56	6.34 ± 1.26 <sup>a</sup>	8.477	0.000
促黄体生成素/促卵泡激素	1.97 ± 0.68	1.29 ± 0.32 <sup>a</sup>	6.746	0.000	1.84 ± 0.83	1.35 ± 0.33 <sup>a</sup>	4.638	0.000
雌二醇/(pg·mL <sup>-1</sup> )	65.66 ± 52.02	75.95 ± 80.05	-0.849	0.400	63.58 ± 44.72	62.29 ± 37.79	0.281	0.780
孕酮/(ng·mL <sup>-1</sup> )	1.03 ± 1.91	1.21 ± 3.23	-0.355	0.724	0.85 ± 2.08	0.78 ± 2.06	0.398	0.692
催乳素/(ng·mL <sup>-1</sup> )	18.52 ± 16.19	16.33 ± 15.28	0.801	0.427	17.73 ± 9.81	16.61 ± 7.82	3.567	0.051
性激素结合球蛋白/(nmol·L <sup>-1</sup> )	34.29 ± 32.04	47.84 ± 44.53 <sup>a</sup>	-2.354	0.022	25.38 ± 20.37	44.51 ± 48.29 <sup>a</sup>	-3.455	0.001
硫酸脱氢表雄酮/(μg·dL <sup>-1</sup> )	392.2 ± 167.09	349.86 ± 145.53 <sup>a</sup>	3.664	0.001	346.22 ± 158.3	343.62 ± 137.90	0.340	0.735
月经恢复率	13(23.21)	45(80.36) <sup>a</sup>	36.618	0.000	7(10.14)	45(65.22) <sup>a</sup>	44.560	0.000
多囊卵巢样改变	32(57.14)	19(33.92) <sup>a</sup>	8.247	0.004	54(78.26)	37(53.62) <sup>a</sup>	9.325	0.002
优势卵泡形成率	0(0.00)	9(16.97) <sup>a</sup>	7.733	0.005	0(0.00)	9(13.04) <sup>a</sup>	7.607	0.006

注:a, 与治疗前比较,  $P < 0.05$ 

## 2.4 2 组 PCOS 患者临床指标绝对值变化的组间比较

2 组组间临床指标绝对值变化的比较治疗后超重组体质量减轻( $5.49 \pm 4.91$ ) kg, 肥胖组( $7.07 \pm 5.48$ ) kg, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 超重组 BMI 下降( $2.56 \pm 1.98$ ) kg/m<sup>2</sup>, 肥胖组下降( $3.28 \pm 2.05$ ) kg/m<sup>2</sup>, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。肥胖组体质量、BMI 下降优于超重组( $P < 0.05$ )。治疗后, 超重

组促黄体生成素下降明显优于肥胖组( $P < 0.05$ )。然而, 2 组间腰围、臀围、腰臀比、糖化血红蛋白、空腹血糖、空腹胰岛素、30 min 胰岛素、60 min 胰岛素、90 min 胰岛素、120 min 胰岛素、180 min 胰岛素、总睾酮、促卵泡刺激激素、雌二醇、孕酮、催乳素、性激素结合球蛋白、游离睾酮指数、硫酸脱氢表雄酮、甘油三酯、胆固醇绝对值变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 4)。

表 4 2 组 PCOS 患者临床参数绝对值变化的比较

指标	超重组 (n=56)	肥胖组 (n=69)	t/Z 值	P 值
△体质量/kg	-5.49 ± 4.91	-7.07 ± 5.48 <sup>a</sup>	1.892	0.041
△BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	-2.56 ± 1.98	-3.28 ± 2.05 <sup>a</sup>	1.995	0.048
△腰围/cm	-8.16 ± 5.99	-6.58 ± 5.91	-1.479	0.142
△臀围/cm	-7.30 ± 6.43	-5.53 ± 4.92	-1.747	0.083
△腰臀比	-0.02 ± 0.07	-0.01 ± 0.04	-0.339	0.735
△糖化血红蛋白/%	-0.50 ± 0.60	-0.61 ± 0.96	0.733	0.465
△空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	-0.66 ± 0.78	-0.48 ± 0.86	-1.232	0.220
△空腹胰岛素	-4.19 ± 7.10	-2.81 ± 10.69	-0.832	0.407
△30 min 胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	-17.28 ± 33.45	-20.45 ± 45.42	0.435	0.665
△60 min 胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	-25.73 ± 48.61	-30.5 ± 55.66	0.504	0.615
△120 min 胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	-29.40 ± 47.52	-35.63 ± 75.76	0.536	0.593
△180 min 胰岛素/(uU·mL <sup>-1</sup> )	-23.44 ± 46.16	-20.41 ± 58.81	-0.314	0.754
△HOMA-IR	-1.38 ± 1.82	-1.00 ± 2.48	-0.942	0.348
△总睾酮/(nmol·L <sup>-1</sup> )	-0.64 ± 1.03	-1.58 ± 1.26	-0.960	0.339
△游离睾酮指数	-4.73 ± 8.03	5.29 ± 8.51	-0.878	0.382
△促卵泡刺激素/(mIU·mL <sup>-1</sup> )	-0.87 ± 1.58	-0.46 ± 2.01	-1.253	0.213
△促黄体生成素/(mIU·mL <sup>-1</sup> )	-4.78 ± 3.88	-2.61 ± 2.56 <sup>a</sup>	-3.739	0.000
△促黄体生成素/促卵泡刺激素	-0.68 ± 0.75	-0.49 ± 0.88	-1.263	0.209
△雌二醇/(pg·mL <sup>-1</sup> )	10.29 ± 90.71	-1.29 ± 38.18	0.961	0.338
△孕酮/(ng·mL <sup>-1</sup> )	0.18 ± 3.81	-0.07 ± 1.41	0.502	0.617
△催乳/(ng·mL <sup>-1</sup> )	-2.19 ± 20.44	-3.33 ± 7.40	0.432	0.667
△性激素结合球蛋白/(nmol·L <sup>-1</sup> )	11.84 ± 44.36	15.26 ± 43.62	-0.432	0.666
△硫酸脱氢表雄酮/(μg·dL <sup>-1</sup> )	-54.83 ± 104.02	-37.46 ± 152.64	-0.726	0.469
△甘油三酯/(mmol·L <sup>-1</sup> )	-0.25 ± 0.88	-0.53 ± 1.42	1.328	0.187
△总胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	-0.34 ± 1.20	-0.37 ± 1.17	0.153	0.879

注:a,与治疗前比较,  $P < 0.05$

## 2.5 安全性评价

治疗期间安全性评价治疗后在超重组中最常见的不良反应是恶心(4/56)和腹泻(3/56),(2/56)患者出现呕吐,(1/56)的患者出现注射部位红肿。肥胖组最常见的不良反应是恶心(4/69)和消化不良(4/69)、(3/69)的患者出现腹胀,(1/69)患者出现呕吐,(1/69)患者出现头痛。所有的不良反应都在用药后4周内逐渐减少。这些不良反应并未导致受试者退出研究。

## 3 讨 论

超重或肥胖的PCOS患者常合并有胰岛素抵抗、糖耐量异常、糖尿病等,更易发生代谢紊乱,并通过多种途径促进雄性激素升高,导致排卵障碍或不孕<sup>[9]</sup>。研究表明,减轻体质量可以使PCOS女性恢复月经自主,改善糖脂代谢,降低雄激素水平<sup>[10]</sup>。传统的治疗方式多为口服避孕药、促进排卵等对症疗法,而对合并有代谢异常的PCOS患者的临床症状无明显疗效。GLP-1RA不仅直接作用于下丘脑减少摄食并延缓胃排空,还能促进胰岛β细胞增殖并

抑制其凋亡,具有良好的减重和改善糖脂代谢作用<sup>[11]</sup>。二甲双胍是一种胰岛素增敏剂,可减少肝脏葡萄糖生成,刺激胰岛素介导的肝脏和骨骼肌葡萄糖摄取,并减少糖异生<sup>[12]</sup>。动物和临床研究均证明了GLP-1RA在治疗PCOS和预防其代谢紊乱方面的有效性<sup>[13]</sup>。研究小组扩大样本量,旨在观察利拉鲁肽联合二甲双胍对超重或肥胖PCOS患者的临床疗效观察。

本研究显示,经利拉鲁肽联合二甲双胍治疗12周后,两组受试者体质量、BMI、腰围、臀围较前明显下降。肥胖组PCOS患者用该方案后体质量、BMI下降优于超重组。提示对于肥胖的PCOS患者,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗方式在减重方面获益更多。二甲双胍能增加GLP-1表达,不仅可提高血液循环中GLP-1的浓度,进而增强胰岛素的敏感性,而且也能加强外周组织对葡萄糖的消耗率,改善患者代谢水平<sup>[14]</sup>。两者联合具有更好的协同效应。与本研究一致是,Lamos EM<sup>[15]</sup>等对84名超重或肥胖的PCOS观察性研究中,发现利拉鲁肽联合二甲双胍

可有效减轻体质量。这说明联合治疗能减轻超重/肥胖的 PCOS 体质量、BMI、腰围、臀围, 尤其是对于肥胖的 PCOS 患者体质量及 BMI 下降更明显。

本研究发现, 利拉鲁肽联合二甲双胍可显著降低两组 PCOS 患者的空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素水平、HOMA-IR。但两组间无显著性差异。已有研究证实二甲双胍对肥胖或非肥胖 PCOS 患者的胰岛素抵抗均有改善作用<sup>[16]</sup>。GLP-1RA 通过肠道内分泌细胞分泌内源性的 GLP-1, 在消化食物时增加胰腺胰岛素的分泌, 通过降低胰腺  $\alpha$  细胞释放的胰高血糖素水平来降低血糖水平<sup>[17]</sup>。一致的是, Jensterle M 等<sup>[18]</sup>报道 44 例肥胖 PCOS 患者分别采用二甲双胍及利拉鲁肽联合二甲双胍干预 12 周, 结果显示联合治疗的短期干预可显著改善肥胖 PCOS 患者的空腹血糖水平。不一致的是, 该研究并未观察到 HMOA-IR、胰岛素的变化。这可能是因为该研究样本量大小、人种差异性、模型评估的误差相关, 导致在不同研究中糖代谢变化的结果不同, 这仍需在未来更大规模的研究中进一步证实。本研究显示, 利拉鲁肽联合二甲双胍可降低肥胖组 PCOS 患者的甘油三酯及总胆固醇。然而, Ma RL 等<sup>[19]</sup>研究显示治疗后甘油三酯及高密度脂蛋白显著升高。造成种差异也可能是由该研究的受试者服用达英-35 后增加了血液中血脂的水平。我们的研究结果进一步证实了利拉鲁肽联合二甲双胍可显著降低超重或肥胖 PCOS 患者空腹血糖、胰岛素水平、HOMA-IR、血脂水平, 可显著改善胰岛素敏感性。两种药物联合治疗是一种有效且可耐受的手段。

近期研究结果表明, GLP-1RA 可改善下丘脑-垂体-神经功能动物模型性腺轴功能与卵巢储备功能<sup>[20]</sup>。有意思的是, 本研究中对根据 BMI 进行分组研究, 且随着 BMI 增加, 肥胖组月经异常、排卵障碍、高雄激素血症均高于超重组。两组经治疗后血清总睾酮较前下降。这可能是由于肥胖的 PCOS 随着 BMI 的升高增加了全身和卵巢局部的胰岛素抵抗。GLP-1 受体和 GIP 受体在下丘脑有表达, 肠促胰素可能直接作用于下丘脑-垂体-卵巢轴, 或者通过改善胰岛素抵抗间接作用调节女性激素水平。提示利拉鲁肽联合二甲双胍可降低不同 BMI 患者的总睾酮水平。与其不一致的是, Salamun V 等<sup>[21]</sup>在对 28 例肥胖的 PCOS 患者采用利拉鲁肽联合二甲双胍或是单用二甲双胍治疗均未发现血清总睾酮、游离睾酮下降。造成这一差异的原因可能是药物剂量、种族的不同。本研究还发现治疗后两组促黄体生成素、促黄体生成素/促卵泡刺激素、游离睾酮水平均有下降, 性激素结合球蛋白较前上升, 且在超

重组中促黄体生成素下降更明显。这一发现与先前的研究一致, Xing C 等<sup>[22]</sup>对 27 例超重 PCOS 患者为期 12 周的随机对照研究显示, 利拉鲁肽联合二甲双胍能降低超重 PCOS 患者的促黄体生成素、促黄体生成素/促卵泡刺激素水平, 治疗后性激素结合球蛋白较前上升, 游离睾酮指数下降。由于肥胖或胰岛素抵抗, 超重或肥胖的 PCOS 患者通常有较低的性激素结合球蛋白水平, 从而导致生物可利用活性游离睾酮升高, 引起月经紊乱、排卵障碍发生率更高。经联合治疗后, 胰岛素的降低和胰岛素抵抗状态的改善均可引起激素结合球蛋白水平升高, 游离睾酮指数降低。提示联合治疗可改善超重/肥胖 PCOS 患者的性激素水平, 且超重组促黄体生成素水平下降更加明显。

我们的研究结果显示, 两组 PCOS 患者经联合治疗后, 规律月经周期得以建立, 卵巢多囊样改变较前减少, 优势卵泡形成率增加。说明利拉鲁肽联合二甲双胍能均能有效建立超重或肥胖 PCOS 患者的月经周期, 有效改善卵巢状态, 促进优势卵泡形成。周启敏<sup>[23]</sup>等研究也表明, GLP-1RA 能作用于胰岛素分泌过程, 影响胰岛  $\beta$  细胞生长, 促使胰岛素抵抗得以改善, 促进规律月经周期建立。还有研究表明, 利拉鲁肽联合二甲双胍能改善 PCOS 患者的排卵效果<sup>[24]</sup>。动物研究证实<sup>[25]</sup>, GLP-1RA 可能通过调节血清性激素结合球蛋白的含量以及 P450 芳香化酶和类固醇激素合成调节蛋白等相关基因和蛋白的表达, 降低 PCOS 大鼠的高雄激素血症, 从而改善大鼠卵泡发育, 改变卵巢多囊样状态。目前为止, 对于临床研究对利拉鲁肽联合二甲双胍对不同 BMI 的 PCOS 患者卵巢形态改变、优势卵泡形成的影响的临床研究较少。我们的研究结果也进一步证实了该方案可帮助超重或肥胖的 PCOS 患者建立规律月经周期, 改善卵巢功能。因此, 未来需要更多的研究来进一步证实对其的影响。

本研究的主要局限性是单中心设计, 样本量相对较小。尽管 GLP-1RA 联合二甲双胍治疗超重或肥胖的 PCOS 患者在改善代谢、促进月经恢复方面均有显著。但针对中国人群中的 PCOS 患者, 未来需要更长时间、更大规模、多中心/种族群体的试验来证实我们的发现。第二个不足之处是, 本研究作为回顾性研究, 缺乏单独二甲双胍组或利拉鲁肽组作为对照, 说服力欠缺。我们将在以后设计纵向队列研究以及前瞻性的干预试验, 更好阐明不同治疗方法对 PCOS 的作用。不良事件也是我们研究的重要组成部分, 恶心和腹泻、消化不良是最常见的副作用, 但患者并没有因此停止研究, 安全性较好。

本研究进一步证明了,利拉鲁肽联合二甲双可均可改善超重或肥胖 PCOS 患者的代谢紊乱、胰岛素抵抗、并促进了卵巢功能的恢复,两组患者均有不同程度的获益,特别对于肥胖型 PCOS 患者在降低体质量方面获益更多。超重组患者在改善激素水平方面优于肥胖组。联合治疗可以通过多途径降低体质量从而改善 PCOS 患者的各种临床症状,该方案在超重或肥胖的 PCOS 患者中具有潜在的临床使用价值。

## 参 考 文 献

- [1] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14 (5) : 270-284.
- [2] Weickert MO, Pfeiffer AFH. Impact of dietary fiber consumption on insulin resistance and the prevention of type 2 diabetes[J]. *J Nutr*, 2018, 148(1):7-12.
- [3] Moran LJ, Norman RJ, Teede H J. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26 (3) : 136-143.
- [4] 赵 花,彭顺英,黄 芳,等.二甲双胍对中心性肥胖和非中心性肥胖多囊卵巢综合征患者生殖内分泌及糖脂代谢的影响[J].吉林医学,2019,42(2):378-379.
- Zhao H, Peng SY, Huang F, et al. Effect of metformin on reproductive endocrine and glucose and lipid metabolism of polycystic ovary syndrome patients with or without central obesity[J]. *Jilin Med J*, 2019, 42 (2):378-379.
- [5] Sfairopoulos D, Liatis S, Tigas S, et al. Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Hormones (Athens)*, 2018, 17(3):333-350.
- [6] 李蔚鑫,李 行,廖明钰,等.二甲双胍联合利拉鲁肽治疗超重多囊卵巢综合征患者后 MFAP5 水平变化与临床指标改善的相关性研究[J].第三军医大学学报,2022,44(3):217-223.
- Li WX, Li H, Liao MY, et al. Correlation between alteration of MFAP5 level and improvement of clinical indicators in patients with overweight polycystic ovary syndrome treated with metformin combined with liraglutide[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2022, 44(3):217-223.
- [7] Hampton JR. Guidelines--for the obedience of fools and the guidance of wise men?[J]. *Clin Med (Lond)*, 2003,3(3):279-284.
- [8] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1):41-47.
- [9] Barber TM, Hanson P, Weickert M O, et al. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies[J]. *Clin Med Insights Reprod Health*, 2019,13:117955811987 4042.
- [10] Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3):Cd007506.
- [11] Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4):524-536.
- [12] Bennett WL, Aschmann HE, Puhan MA, et al. A benefit-harm analysis of adding basal insulin vs. sulfonylurea to metformin to manage type II diabetes mellitus in people with multiple chronic conditions[J]. *J Clin Epidemiol*, 2019, 113:92-100.
- [13] Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, et al. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11:2042018820938305.
- [14] Glintborg D, Mumm H, Holst JJ, et al. Effect of oral contraceptives and/or metformin on GLP-1 secretion and reactive hypoglycaemia in polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(4):267-277.
- [15] Lamos EM, Malek R, Davis S N. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(4):401-408.
- [16] Sharma N, Siriesha, Lugani Y, et al. Effect of metformin on insulin levels, blood sugar, and body mass index in polycystic ovarian syndrome cases[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(8):2691-2695.
- [17] Shi Y, Cui Y, Sun X, et al. Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 173:66-70.
- [18] Jensterle M, Goricar K, Janez A. Metformin as an initial adjunct to low-dose liraglutide enhances the weight-decreasing potential of liraglutide in obese polycystic ovary syndrome: Randomized control study [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4):1194-1200.
- [19] 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.
- [20] Jensterle M, Janez A, Fliers E, et al. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(4):504-517.
- [21] Salamun V, Jensterle M, Janez A, et al. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(1):1-11.
- [22] Xing C, Zhao H, Zhang J, et al. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)* , 2022, 13:945609.
- [23] 周启敏,李亚婷,朱荣妍,等.胰高血糖素样肽-1受体激动剂在多囊卵巢综合征中的临床应用[J].中华生殖与避孕杂志,2019,39 (7):579-585.
- Zhou QM, Li YT, Zhu RY, et al. Application of glucagon like peptide-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Chine J Reprod Contraception*, 2019, 39(7):579-585.
- [24] 刘其聪,刘 清,姚火娣,等.二甲双胍、吡格列酮及其联合用药对缓解多囊卵巢综合征患者早期糖代谢异常的比较[J].重庆医科大学学报,2022,47(11):1359-1364.
- Liu QC, Liu Q, Yao HD, et al. Comparison of remission of metformin, pioglitazone and their combination on early abnormal glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2022, 47(11):1359-1364.
- [25] Wu LM, Wang YX, Zhan Y, et al. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, can improve hyperandrogenemia and ovarian function in DHEA-induced PCOS rats[J]. *Peptides*, 2021, 145:170624.

(责任编辑:唐秋姗)