

· 综述 ·

胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗 多囊卵巢综合征的研究进展

章远谋¹, 韩康¹, 夏瑞², 王砚¹

1. 昆明理工大学附属医院 云南省第一人民医院内分泌代谢科, 云南 昆明 650032;

2. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650021

摘要: 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种复杂的生殖内分泌代谢疾病。其病理生理机制与下丘脑-垂体-卵巢轴功能障碍、高雄激素血症和胰岛素抵抗的相互作用、肾上腺内分泌功能障碍等相关。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂既可以减轻PCOS患者体质量、改善IR, 同时也在调节性激素水平、糖脂代谢、生殖障碍、非酒精性脂肪性肝病以及生活质量和心理等方面呈现良好的治疗效果, 对心血管系统和认知功能也有一定的保护作用。本文就近年GLP-1受体激动剂在PCOS中的临床应用及疗效进行综述, 以期PCOS治疗提供更加充实的参考依据。

关键词: 多囊卵巢综合征; 胰高血糖素样肽-1; 胰高血糖素样肽-1受体激动剂

中图分类号: R588.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)10-1413-04

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种复杂的生殖内分泌疾病, 影响8%~13%的育龄女性^[1], 以月经异常、不孕、高雄激素血症、卵巢多囊样改变(PCOM)为主要临床表现, 通常伴有肥胖、胰岛素抵抗(IR)、血脂紊乱等代谢异常, 是2型糖尿病(T2DM)、心脑血管疾病和子宫内膜癌发病的高危因素^[2], 并对患者的心理健康产生不利影响^[3]。

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)主要由肠L型细胞分泌, 在最小化低血糖发生的同时增加胰岛细胞中葡萄糖依赖的胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌, 控制与进餐相关的血糖波动, 并且能作用于下丘脑以抑制食欲和减缓胃排空^[4]。外周分泌的GLP-1可以穿过血脑屏障, 作用于大脑, 起到调节摄食、体重、糖脂代谢、心血管功能、认知功能以及应激和情绪反应的作用^[5]。天然的GLP-1易被普遍存在的蛋白水解酶二肽基肽酶-4(DPP-4)迅速降解, 而失去促胰岛素分泌活性^[6]。GLP-1受体激动剂(GLP-1 receptor agonists, GLP-1RA)是一类人工合成的GLP-1类似物, 它在保留其与GLP-1受体结合并发挥生物学效应的同时使其不易被DPP-4降解, 从而延长半衰期, 增加活性GLP-1水平以达到药理浓度^[7]。目前, 关于PCOS诊治进展的相关文献, 已明确提出将GLP-1RA用于合并肥胖和IR的PCOS患者^[8]。本文就PCOS病理生理机制及GLP-1RA在PCOS中的临床应用及疗效进行综述。

1 PCOS病理生理机制

1.1 下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamus-pituitary-gonad axis, HPG)受损 在健康女性中, 下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲式调节黄体生成激素(LH)和卵泡刺激素(FSH)

的释放, 较快的频率有利于LH分泌, 较慢的频率有利于FSH释放^[9]。PCOS患者脑垂体对GnRH敏感性增强, 使LH分泌增加, 刺激卵泡膜细胞产生过量雄激素, 卵巢内高雄激素抑制卵泡成熟, 不能形成优势卵泡^[10]。最近一项研究发现PCOS患者中高水平的抗苗勒管激素(AMH)可以同时调节卵泡发育和增加下丘脑GnRH的释放^[11]。此外, GnRH的分泌也受雌二醇和孕酮的反馈调节, 在PCOS患者中这种生理反馈回路受损, 导致HPG轴活动过度, LH/FSH的比值异常增高^[10]。同时高水平LH促进卵巢雄激素的分泌, 低水平FSH使卵巢内小卵泡停止发育, 无优势卵泡形成, 从而形成雄激素升高、持续无排卵的恶性循环, 最终导致PCOM^[12]。

1.2 IR与高胰岛素血症 IR和高胰岛素血症是PCOS雄激素分泌高的主要原因, 过量的胰岛素可以作用于脑垂体胰岛素受体, 增加LH的释放, 促进卵巢和肾上腺雄激素的分泌, 也可以直接作用于卵泡膜细胞, 还可以减少性激素结合蛋白(SHBG)的合成, 降低其与睾酮(T)的结合, 从而导致高雄激素血症^[12]。IR更是脂代谢紊乱、糖代谢异常、T2DM以及心血管疾病发生的最重要和最根本的原因^[13]。研究发现, PCOS患者血清和卵泡液中氧化应激(OS)水平升高, 线粒体是调节OS的重要结构, 线粒体功能障碍引起的OS对IR、脂质代谢和卵泡发育有负面影响, 提示线粒体功能障碍在PCOS的发生发展中起重要作用^[14]。因此, 深入研究线粒体在PCOS病理生理机制中的作用, 将为针对PCOS线粒体功能障碍的相关治疗提供新思路。

1.3 肾上腺内分泌功能异常 肾上腺是绝经后女性雄激素产生的主要部位, 大部分PCOS患者卵巢是高雄激素的主要来

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.10.029

基金项目: 云南省卫生科技计划项目(2017NS243)

通信作者: 王砚, E-mail: ayisa-wang@aliyun.com

源,但仍有部分 PCOS 患者增高的雄激素为肾上腺分泌^[15]。肾上腺分泌的过多雄激素对下丘脑-垂体-卵巢轴有负反馈作用,从而导致 GnRH 释放节律紊乱并增加 LH 水平,进而增加卵巢雄激素的产生,导致雄激素过多症,PCOS 高雄激素血症的机制可能是由于对促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激的异常反应和肾上腺产物的非典型代谢所致^[12]。最近一项研究发现,PCOS 患者循环雄激素主要由 11-氧雄激素组成,这是肾上腺类固醇生成的主要产物^[16]。提示来自肾上腺的雄激素在 PCOS 中起重要作用。

2 GLP-1RA 在 PCOS 治疗领域的作用

2.1 降低 PCOS 患者的体质量 PCOS 患者肥胖的患病率是正常女性的 2.8 倍^[17]。对于体质指数(BMI)正常的 PCOS 患者,仍有 50% 发生腹型肥胖^[18]。研究发现,在肥胖的 PCOS 患者中,脂联素水平较低,而在非肥胖的 PCOS 患者中,脂联素水平随着 BMI 的增加而降低,由此可以看出脂联素与 PCOS 患者肥胖患病密切相关^[19]。Singh 等^[20]的动物实验发现作为 GLP-1RA 一种的利拉鲁肽可上调脂联素的表达,提示该药物的抗肥胖潜力。Wang 等^[17]的一项 meta 分析纳入了 23 项试验,涉及 941 名妇女。根据测量指标体质量、BMI、腰围比较利拉鲁肽、二甲双胍和奥利司他对 PCOS 超重/肥胖妇女的减肥效果;结果表明,利拉鲁肽对降低患者的体质量、BMI 和腰围的效果明显优于其他药物。说明利拉鲁肽不仅可以减脂肪而且可以通过调节生物活性物质的分泌达到减重的作用。PCOS 肥胖患者往往伴有肝脏脂肪含量增加,其非酒精性脂肪性肝病(NAFD)的患病率为 41%~55%^[18]。Frøssing 等^[21]研究结果示利拉鲁肽治疗组体质量减少 5.2 kg(5.6%),肝脏脂肪含量减少 44%,内脏脂肪组织减少 18%,NAFLD 的患病率降低三分之二,由此推测利拉鲁肽可以通过降低体质量、肝脏脂肪含量、内脏脂肪组织对 NAFD 起到预防和治疗的三重作用。有研究显示,PCOS 患者发生代谢综合征是普通人群的 2 倍,其中脂代谢异常是 PCOS 患者最常见的代谢紊乱,其患病率高达 70%^[22]。脂代谢异常使心血管疾病(CVD)的发病风险明显增加,严重威胁 PCOS 患者的生命健康^[13]。研究发现,另一种 GLP-1RA——艾塞那肽能促进支链氨基酸和芳香族氨基酸的降解代谢,增加类固醇和胆汁酸的生物合成,改善脂质氧化和减轻氧化应激,有效调节 PCOS 患者的代谢紊乱^[23]。提示 GLP-1RA 对早期改善脂代谢异常和预防 PCOS 远期并发症有着重要意义。GLP-1RA 促进减肥的能力已经在多个 III 期试验中得到证实,不同药物的体重减轻幅度有所不同,特别适用于生活方式干预及二甲双胍药物治疗减肥效果不佳的患者^[24]。

2.2 改善 PCOS 患者的 IR 及糖代谢异常 IR 作为 PCOS 病理生理机制之一,在 PCOS 患者中 50%~70% 的患者存在 IR^[18]。目前关于 PCOS 治疗的最新诊治进展也提到,对 PCOS 合并 IR 的患者推荐使用 GLP-1RA^[8]。实验研究表明,沉默信息调节因子 1(SIRT1)可通过与胰岛素相关蛋白的相互作用显著改善 IR,提高胰岛素敏感性^[25]。临床研究也证实科拉鲁

肽可改善胰岛 β 细胞功能^[26]。Tao 等^[27]动物实验结果显示,艾塞那肽可提高 PCOS 大鼠 SIRT1 的表达,同时明显改善体质量、空腹血糖水平、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。仇媛媛等^[28]将 PCOS 患者随机分为对照组(二甲双胍治疗)和观察组(二甲双胍+利拉鲁肽治疗),治疗后,观察组患者空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、空腹胰岛素(FINS)及 HOMA-IR 较治疗前明显下降。也有研究者认为 GLP-1RA 可通过减少巨噬细胞的浸润直接抑制脂肪细胞的炎症路径,抑制脂肪细胞的增殖,减少内脏中白色脂肪的堆积,从而达到降低体质量,改善炎症状态以及 IR 的目的^[29]。PCOS 患者中 31%~35% 者有糖耐量受损(IGT),7.5%~10% 者诊断为 T2DM,其中 PCOS 患者 T2DM 的风险为正常人群的 5~10 倍^[18]。在糖尿病前期试验中,经过 3 年的随访,使用利拉鲁肽的患者只有 3% 发展为 T2DM,而使用安慰剂的患者有 11%,且使用利拉鲁肽转变为正常糖耐量的患者明显多于使用安慰剂的患者(66% vs 36%);但在停药 12 周后,转为正常糖耐量的患者数量减少到 50%^[24, 30]。表明利拉鲁肽可改善糖代谢紊乱,但不会改变潜在的病理生理机制。Tao 等^[31]将 PCOS 合并糖尿病前期患者随机分为艾塞那肽组、二甲双胍组和联合用药组,治疗 12 周后糖尿病前期总体持续缓解率为 50.7%,联合用药组和艾塞那肽组的缓解率明显高于二甲双胍组。上述结果说明 GLP-1RA 能够有效治疗糖尿病前期和延缓糖尿病前期向糖尿病转变,但 GLP-1RA 在糖尿病前期患者中的临床应用还有待进一步探索。

2.3 调节 PCOS 患者的高雄激素水平 据报道,高雄激素在中国 PCOS 妇女的发病率为 88%^[18]。肥胖和 IR 是 PCOS 高雄激素产生的主要原因。同时,高雄激素又进一步加重肥胖、IR、高胰岛素血症,导致血脂异常和 LH/FSH 比值失衡,形成 PCOS 的恶性循环^[12]。多项针对肥胖 PCOS 不孕患者的研究结果显示,加用 GLP-1RA 的治疗组性激素指标 FSH、LH、T 水平均低于对照组^[32-33],表明,在使用改善高雄激素水平相关药物的基础上加用 GLP-1RA 可以更为显著的降低患者的高雄激素水平。根据 PCOS 患者高雄激素产生的机理,GLP-1RA 有降低体质量和对 IR 的治疗作用,可被认为是纠正高雄激素血症的主要因素。

2.4 改善 PCOS 患者的生殖结局 PCOS 对患者的生殖健康产生严重影响,主要体现在 PCOM、稀发排卵、月经紊乱甚至闭经。PCOS 患者稀发排卵的发生率可达 60%,占无排卵性不孕症的 70%~80%^[18]。肥胖 PCOS 患者高雄激素血症、IR、活性氧(ROS)和炎性细胞因子异常是导致卵泡发育紊乱的主要原因^[12]。张淑萍^[32]将肥胖 PCOS 不孕患者随机分为对照组(氯米芬)和观察组(利拉鲁肽+氯米芬),治疗后观察组建立月经周期率(91.11%)、正常排卵率(84.44%)、自然受孕率(80.0%),分别高于对照组的 72.72%、61.36%、54.54%;观察组早胚死亡率为 6.67%,低于对照组的 27.27%。一项随机队列研究对 PCOS 不孕肥胖患者进行分析,分别给予二甲双胍和二甲双胍联合小剂量利拉鲁肽,治疗 12 周后停药 4 周进行辅助生殖助孕^[33],结果显示,联合用药组胚胎移植、体外受精妊

娠率(85.7%)明显高于二甲双胍组(28.6%),联合用药组12个月的累积妊娠率为69.2%,而二甲双胍组为35.7%^[34]。提示小剂量利拉鲁肽联合二甲双胍的孕前干预可提高不孕肥胖妇女的胚胎移植、体外受精妊娠率。

相关研究表明, GLP-1 可能是连接生殖和代谢系统的重要调节信号之一^[35]。GLP-1 及其类似物在哺乳动物生殖过程中的刺激作用远超出体重减轻的范畴,但 GLP-1RA 对生殖系统的潜在影响还需要进一步深入探讨。

2.5 降低 PCOS 患者 CVD 风险 PCOS 患者腹型肥胖、血糖和血脂异常以及代谢综合征使其患 CVD 的风险增加。董斯睿等^[36]通过 meta 分析纳入 13 个研究,发现相较于正常组, PCOS 组 CVD 的发病风险明显增加,冠心病的发病人数也增多,且增加 CVD 风险的因素如肥胖、血脂异常及高血压等患者人数均高于对照组。在 CVOT 试验中利拉鲁肽脱颖而出,成为目前唯一得到证实对 CVD 有积极作用的 GLP-1RA^[37]。Dawson 等^[38]对 PCOS 患者进行治疗前后对照研究,结果示艾塞那肽使 PCOS 患者体重减轻 3%,改善内皮功能、炎症和凝血功能的血清标志物,提示心血管危险指数改善。表明艾塞那肽是 PCOS 肥胖女性 CVD 预防和治疗的药物。相反,其他一些研究显示 PCOS 与 CVD 之间无显著相关性^[39]。鉴于这种差异,还需进行长期大样本量的研究,去认识 CVD 危险因素对 PCOS 患者的影响,这将有助于降低 PCOS 女性 CVD 风险。对于已出现 CVD 危险因素及患有 CVD 的 PCOS 患者,在生活方式干预的基础上给予 GLP-1RA 药物治疗,可能会达到更好的预防和治疗的疗效。

2.6 对生活质量、心理以及认知功能的影响 由于激素紊乱、体型改变、不孕恐惧等因素的综合作用,致使 PCOS 患者的生活质量下降,心理负担加重^[40]。来自瑞典的一项大型研究发现,在 22 385 名 PCOS 女性参与者中,有 22.4% 的人至少接受过一次终生精神病学诊断,这些女性不仅抑郁症和焦虑症的患病率更高,而且双相情感障碍、精神分裂症谱系障碍、进食障碍和人格障碍等较不常见的精神疾病的患病率也更高^[41]。在一项横断面研究中,将 19 名 PCOS 患者和 17 名肥胖的年轻女性对照,治疗前,两组的世界卫生组织生活质量问卷(WHO-QOL-BREF)或抑郁量表(CES-D)得分没有差异^[42]。在利拉鲁肽治疗 6 个月后,PCOS 组的心理健康状况有所改善,两组患者的 WHOQOL-BREF 在生理、心理和社会健康方面均有显著改善。有学者认为, GLP-1RA 对患者生活质量和心理健康方面的积极作用,主要归因于其改善患者体质量、多毛症、痤疮和生育问题等临床症状,从而达到改善患者生活质量、消除患者心理障碍的目的。但 GLP-1RA 改善 PCOS 患者情绪障碍的作用机理尚不完全明确,还需更大样本量的研究去发现和探讨。也有研究发现 PCOS 患者发生认知功能障碍的风险较正常人群升高,Notch 信号通路被认为是调节卵巢和各种神经退行性疾病病理过程的关键调节因子。Saad 等^[43]利用动物实验发现 PCOS 大鼠体内 Notch 信号过度表达,增加了淀粉样 β 蛋白聚集、细胞凋亡和神经炎症;并且发现通过利拉鲁肽治疗可修复 Notch 信号属性的改变,改善 PCOS 诱导的大鼠记忆

障碍。上述结果表明利拉鲁肽可能为阻止 PCOS 诱导的痴呆提供一种新的治疗干预手段。

3 总结和展望

PCOS 引起的内分泌代谢紊乱和生殖障碍严重威胁女性的身心健康,作为临床医生不仅要注重患者生理上的治疗,也要加强心理方面的疏导,对存在严重心理隐患的患者及时建议心理科就诊。针对 PCOS 患者的治疗应在生活方式干预的基础上,根据患者不同临床特点选择个体化治疗方案。综上所述,基于目前研究及临床应用疗效,发现 GLP-1RA 在 PCOS 患者肥胖、IR、高雄激素血症、糖脂代谢紊乱、生殖障碍、NAFLD 以及生活质量和心理等方面有良好的治疗效果,对心血管系统和认知功能也有一定的保护作用。GLP-1RA 对 PCOS 的病理生理作用及其临床价值还在不断的发现和探索中,仍需大量的科研工作加以证实和补充,为今后 GLP-1RA 的规范应用提供更加充实的依据。

参考文献

- [1] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3):364-379.
- [2] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5):270-284.
- [3] Pundir J, Charles D, Sabatini L, et al. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(2):243-256.
- [4] Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1 [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4):740-756.
- [5] 郝明, 茅江峰, 聂敏, 等. 胰升糖素样肽 1 和胰升糖素样肽 1 受体激动剂对下丘脑-垂体-性腺轴作用的研究进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(6):515-518.
- [6] Papaetis GS, Filippou PK, Constantinidou KG, et al. Liraglutide: new perspectives for the treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(8):695-713.
- [7] 纪立农, 邹大进, 洪天配, 等. GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导意见 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(5):353-361.
- [8] 薛诗瑶, 杨刚毅. 多囊卵巢综合征的诊治进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1):88-92.
- [9] Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 498:110561.
- [10] Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA, et al. Animal models to understand the etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4):538-576.
- [11] Barbotin AL, Peigne M, Malone SA, et al. Emerging roles of anti-mullerian hormone in hypothalamic-pituitary function [J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(3):218-229.
- [12] Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity

- [J]. Clin Chim Acta, 2020, 502: 214-221.
- [13] 陈丽, 郝丽娟. 脂代谢异常与多囊卵巢综合征[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(7): 832-835.
- [14] Saeed NAAAH, Hamzah IH, Al-Gharawi SAR. Polycystic ovary syndrome dependency on mtDNA mutation; copy Number and its association with insulin resistance[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 455.
- [15] Nanba AT, Rege J, Ren J, et al. 11-oxygenated C19 steroids do not decline with age in women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2615-2622.
- [16] O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, et al. 11-oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(3): 840-848.
- [17] Wang FF, Wu Y, Zhu YH, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. Obes Rev, 2018, 19(10): 1424-1445.
- [18] 袁莹莹, 赵君利. 多囊卵巢综合征流行病学特点[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(3): 261-264.
- [19] Mirza SS, Shafique K, Shaikh AR, et al. Association between circulating adiponectin levels and polycystic ovarian syndrome[J]. J Ovarian Res, 2014, 7: 18.
- [20] Singh A, Fernandes JRD, Chhabra G, et al. Liraglutide modulates adipokine expression during adipogenesis, ameliorating obesity, and polycystic ovary syndrome in mice[J]. Endocrine, 2019, 64(2): 349-366.
- [21] Frössing S, Nylander M, Chabanova E, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(1): 215-218.
- [22] 杨丹, 张琳, 姚衢, 等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与糖脂代谢及性激素的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(3): 213-219.
- [23] Tang L, Yuan L, Yang G, et al. Changes in whole metabolites after exenatide treatment in overweight/obese polycystic ovary syndrome patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(4): 508-516.
- [24] Andersen A, Lund A, Knop FK, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(7): 390-403.
- [25] Tao X, Chen L, Cai L, et al. Regulatory effects of the AMPK α -SIRT1 molecular pathway on insulin resistance in PCOS mice: an in vitro and in vivo study[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 494(3/4): 615-620.
- [26] 郭小春, 孔祥桂, 闫海燕, 等. GLP-1 类似物通过调节胰岛 β 细胞功能对 2 型糖尿病的临床疗效[J]. 中国临床研究, 2017, 30(4): 518-520.
- [27] Tao X, Cai L, Chen L, et al. Effects of metformin and Exenatide on insulin resistance and AMPK α -SIRT1 molecular pathway in PCOS rats[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 86.
- [28] 仇媛媛, 韩晓璐, 刘鸿丽, 等. 应用利拉鲁肽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改善分析[J]. 饮食保健, 2020, 7(24): 21-22.
- [29] Liu X, Zhang Y, Zheng SY, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87(6): 767-774.
- [30] le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial[J]. Lancet, 2017, 389(10077): 1399-1409.
- [31] 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.
- [32] 张淑萍. 利拉鲁肽联合氯米芬对肥胖多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平及自然受孕率的影响[J]. 中国基层医药, 2020, 27(1): 33-38.
- [33] 王鹏. 艾塞那肽联合二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(17): 64-65.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 董斯睿, 郭广玲, 校林姣, 等. 多囊卵巢综合征与心血管疾病风险相关性的 meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(6): 651-656, 660.
- [37] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322.
- [38] Dawson AJ, Sathyapalan T, Vince R, et al. The effect of exenatide on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome[J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 189.
- [39] Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: opportunities for cardiovascular disease prevention[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(7): 399-404.
- [40] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [41] Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(6): 371-395.
- [42] Kahal H, Kilpatrick E, Rigby A, et al. The effects of treatment with liraglutide on quality of life and depression in young obese women with PCOS and controls[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(2): 142-145.
- [43] Saad MA, Eltarzy MA, Abdel Salam RM, et al. Liraglutide mends cognitive impairment by averting Notch signaling pathway overexpression in a rat model of polycystic ovary syndrome[J]. Life Sci, 2021, 265: 118731.

收稿日期: 2021-04-20 修回日期: 2021-05-21 编辑: 王国品