

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.023

❖ 临床研究 ❖

利拉鲁肽治疗对肥胖多囊卵巢综合征患者生育功能的影响

杨茜¹, 张海雄¹, 韩雪梅¹, 毛文博²

(西安兵器工业五二一医院, 1. 内分泌科; 2. 泌尿外科, 陕西 西安 710065)

【摘要】目的: 探究利拉鲁肽治疗对肥胖多囊卵巢综合征(PCOS)患者生育功能的影响。**方法:** 按照随机奇偶数分组原则将 100 例肥胖型 PCOS 患者分为单一用药组与联合用药组, 每组均为 50 例。单一用药组应用二甲双胍治疗, 联合用药组在单一用药组的基础上联合利拉鲁肽注射液治疗。比较两组患者治疗前后肥胖指标、糖代谢指标、激素水平、不良反应、随访结果。**结果:** 治疗后 3 个月与 1 年后, 两组患者的肥胖指标、糖代谢指标、激素水平均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 且联合用药组体质质量指数 (BMI)、瘦素 (LEP)、腰臀比、内脂素 (VF) 等肥胖指标, 空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗稳态模型 (HOMA-IR) 等糖代谢指标, 黄体生成激素 (LH)、总睾酮素 (TT)、卵泡刺激素 (FSH) 等激素水平低于单一用药组 ($P < 0.05$); 治疗后 1 年, 两组各指标与治疗前 3 个月比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合用药组与单一用药组患者用药后不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 联合用药组患者自然受孕、建立月经周期及正常排卵发生率高于单一用药组 ($P < 0.05$)。**结论:** 二甲双胍与利拉鲁肽注射液联合治疗可纠正肥胖 PCOS 患者的机体激素代谢及糖代谢异常, 减轻 BMI, 改善生育功能, 提高自然受孕几率, 治疗效果较优异。

【关键词】 肥胖多囊卵巢综合征; 利拉鲁肽; 生育功能; 疗效

【中图分类号】 R711.75 **【文献标志码】** A

Effect of liraglutide on fertility function in obese patients with PCOS

YANG Qian¹, ZHANG Hai-xiong¹, HAN Xue-mei¹, MAO Wen-bo²

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Urology, 521 Hospital of Norinco Group, Xi'an 710065, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of liraglutide on fertility function in obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** 100 obese patients with PCOS were selected as the research subjects. They were divided into single medication group and combined medication group according to even or odd number, with 50 patients in each group. The single medication group was treated with metformin, while the combined medication group was treated with liraglutide injection based on the treatment of single medication group. The obesity indexes, glucose metabolism indexes, levels of hormones, adverse reaction and follow-up results were compared between the two groups. **Results:** The obesity indexes, glucose metabolism indexes and hormone levels in the two groups were significantly improved at 3 months and 1 year after treatment ($P < 0.05$). The obesity indexes such as body mass index, leptin, waist-to-hip ratio and visfatin, glucose metabolism indexes such as fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPG), fasting insulin (FINS) and the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), hormones such as luteinizing hormone (LH), total testosterone (TT) and follicle stimulating hormone (FSH) in combined medication group at 3 months and 1 year after treatment were significantly lower than those in single medication group ($P < 0.05$). 1 year after treatment, there was no significant difference between the indexes of two groups and 3 months after treatment ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the combined medication group and the single medication group ($P > 0.05$). The rates of natural conception, establishment of menstrual cycle and normal ovulation in combined medication group were significant higher than those in the single medication group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Metformin combined with liraglutide injection can correct the abnormalities of hormones and glucose metabolism in obese patients with PCOS, reduce their weight, improve their fertility function, and increase the probability of natural conception, with excellent curative effect.

【Key words】 Obese polycystic ovary syndrome; Liraglutide; Fertility function; Curative effect

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 为临床常见妇科生殖系统异常类疾病, 多表

现为月经紊乱、痤疮、肥胖以及多毛,是育龄期患者不孕的重要原因^[1-2]。PCOS 作为常见内分泌型代谢疾病,临床表现具有高度异质性,但由于病因不明,临床治疗多以对症治疗以及健康管理为主,尚无有效治愈方案^[3]。肥胖为 PCOS 患者代谢异常综合征出现始发因素,可引发胰岛素抵抗,进而诱发机体糖代谢异常、血压上升以及血脂紊乱,并经由多种途径促进雄性激素形成,与 PCOS 患者不孕关系密切^[4]。目前,针对肥胖型 PCOS 患者治疗主要通过增加运动以及严格控制饮食减重,而药物治疗则可纠正机体糖代谢、激素代谢异常,改善患者生育功能及排卵情况^[5]。利拉鲁肽在减重以及降低血糖方面疗效优异,但其是否可以通过改善肥胖 PCOS 患者糖代谢情况来改善患者生育功能尚需进一步研究证实。

1 资料和方法

1.1 一般资料

以 2017 年 3 月至 2020 年 3 月西安兵器工业五二一医院收治的 100 例肥胖型 PCOS 患者为研究对象,按照随机奇偶数分组原则分为单一用药组与联合用药组,每组各 50 例。单一用药组应用二甲双胍治疗,联合用药组在单一用药组基础上联用利拉鲁肽注射液治疗。本研究获得医院医学伦理会批准同意。纳入标准:(1)确诊为 PCOS,存在排卵障碍不孕、月经不规律以及高雄激素 PCOS 等常见症状,并伴糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗及高胰岛素血症等^[6];(2)BMI ≥ 25 kg/m²;(3)年龄 20~35 岁,有生育意愿;(4)精神意识正常,可本研究的治疗以及检查;(5)患者知情并同意参与研究。排除标准:(1)因库欣综合征、非经典型先天性肾上腺皮质增生、卵巢或者肾上腺分泌肿瘤等导致患者出现高雄激素血症或高雄激素症状疾病;(2)近期服用过治疗高雄激素血症药物;(3)存在功能性下丘脑性闭经、甲状腺疾病、高催乳素血症以及早发性卵巢巩固不全等疾病者;(4)合并重要器官如肝脏、心脏以及肾脏等功能异常者;(5)对本研究治疗药物存在禁忌证者;(6)治疗期间妊娠者;(7)随访期间失访者。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	腰臀比
单一用药组(n=50)	27.12 \pm 5.29	2.54 \pm 0.56	28.03 \pm 1.22	1.09 \pm 0.33
联合用药组(n=50)	26.82 \pm 5.48	2.67 \pm 0.63	27.85 \pm 1.34	1.12 \pm 0.36
t 值	0.279	1.091	0.702	0.434
P 值	0.781	0.278	0.484	0.665

1.2 方法

单一用药组应用二甲双胍治疗,以 0.25 g/次用药剂量口服盐酸二甲双胍片(深圳市中联制药有限公司)治疗,3 次/d。联合用药组在单一用药组基础上联用利拉鲁肽注射液治疗,0.6 mg/次皮下注射利拉鲁肽(丹麦诺和诺德公司),1 次/d,注射至少 1 周后将其剂量调整为 1.2 mg/次,依据患者降糖情况,在用药至少 1 周后将剂量上调至 1.8 mg/次,患者每天用药剂量不超过 1.8 mg。两组治疗周期均为 3 个月。指导患者在治疗期间进行合理膳食、适当运动以及充分休息,参照《中国超声/肥胖医学营养治疗专家共识》^[7]进行膳食,饮食要求低碳高蛋白,多食水果、膳食纤维以及蔬菜;运动开始时运动量要低,其后逐渐增加,每次持续时间 30~60 min,早晚分别 1 次,运动方式主要为慢跑,心率需要保持 100~120 次/min。

1.3 观察指标

比较两组患者治疗前后肥胖指标、糖代谢指标、激素水平,不良反应,随访结果。(1)肥胖相关指标:主要包括 BMI、瘦素(leptin, LEP)、腰臀比以及内脂素(visfatin, VF)。BMI 以及腰臀比在患者治疗前、治疗 3 个月后及治疗 1 年后进行测定,收集晨起空腹静脉血 3 mL,离心获得上清液应用酶联免疫吸附法测定 LEP 及 VF 水平。(2)糖代谢:包括空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗稳态模型(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR),上述指标均在治疗前、治疗 3 个月后以及治疗 1 年后进行测定,FPG 以及 2hPG 应用 AU 5400 型号全自动生化仪(Olympu 公司)进行测定,FINS 应用电化学发光法进行测定,按照公式 HOMA-IR = (FPG \times FINS)/22.5 计算 HOMA-IR。(3)激素水平:主要包括黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)、总睾酮素(total testosterone, TT)以及卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH),在患者治疗前、治疗 3 个月后及治疗 1 年后收集晨起空腹静脉血 3 mL,离心获得上清液应用酶联免疫吸附法测定上述激素水平。(4)不良反应:确定患者治疗以及随访期间不良反应,主要包括食欲降低、恶心、皮疹以及腹泻等不良反应发生情况。(5)随访情况:患者接受治疗后仍需进行 1 年随访,记录患者随访期间自然受孕、建立月经周期、正常排卵情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料表示为($\bar{x} \pm s$),多个时间点计量资料比较行重复测

量方差分析;计数资料则表示为[$n(\%)$],组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肥胖指标水平比较

治疗 3 个月与 1 年后,两组患者的 BMI、LEP、腰臀比、VF 等肥胖指标较治疗前改善($P < 0.05$),且联合用药组上述肥胖指标较单一用药组低($P < 0.05$);两组 1 年后肥胖指标与治疗后 3 个月比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肥胖指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	BMI(kg/m ²)	LEP(μg/L)	腰臀比	VF(μg/L)
治疗前				
单一用药组(n=50)	28.03±1.22	43.66±5.39	1.09±0.33	78.94±10.28
联合用药组(n=50)	27.85±1.34	43.15±5.84	1.12±0.36	77.64±11.14
治疗 3 个月后				
单一用药组(n=50)	26.81±0.96*	36.51±5.18*	0.99±0.21*	69.51±8.94*
联合用药组(n=50)	24.22±0.75*#	31.65±4.18*#	0.85±0.18*#	50.28±12.16*#
治疗 1 年后				
单一用药组(n=50)	27.06±0.64*	38.17±6.24*	1.01±0.19*	72.23±8.25*
联合用药组(n=50)	24.15±0.82*#	31.44±4.33*#	0.83±0.21*#	51.75±11.94*#

* $P < 0.05$,与治疗前比较;# $P < 0.05$,与治疗 3 个月单一用药组比较。

2.2 两组患者治疗前后糖代谢指标水平比较

治疗 3 个月与 1 年后,两组患者 FPG、2hPG、FINS、HOMA-IR 比治疗前低($P < 0.05$),且联合用药组上述糖代谢指标低于单一用药组($P < 0.05$);治疗 1 年后,单一用药组的糖代谢指标比治疗后 3 个月轻微上升,但组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后糖代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	FINS(mIU/L)	HOMA-IR
治疗前				
单一用药组(n=50)	8.03±1.13	9.36±2.17	15.26±1.84	4.06±1.13
联合用药组(n=50)	8.15±1.36	9.54±2.39	15.67±1.75	4.16±2.15
治疗 3 个月后				
单一用药组(n=50)	6.68±1.06*	7.47±2.07*	12.57±2.08*	3.56±1.28*
联合用药组(n=50)	4.04±1.14*#	6.11±1.67*#	9.25±1.47*#	2.18±0.48*#
治疗 1 年后				
单一用药组(n=50)	6.94±1.10*	7.94±2.24*	13.08±2.13*	3.71±1.09*
联合用药组(n=50)	4.36±1.21*#	6.02±1.54*#	9.18±1.42*#	2.23±0.54*#

* $P < 0.05$,与治疗前比较;# $P < 0.05$,与治疗 3 个月单一用药组比较。

2.3 两组患者治疗前后激素水平比较

治疗 3 个月与 1 年后,两组患者 LH、T、FSH 等激素水平较治疗前下降($P < 0.05$),且联合用药组上述激素指标水平低于单一用药组($P < 0.05$);治疗 1 年后,单一用药组的激素指标比治疗后 3 个月轻微上升,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	LH(IU/L)	T(nmol/L)	FSH(IU/L)
治疗前			
单一用药组(n=50)	14.65±2.61	4.13±0.56	8.12±2.03
联合用药组(n=50)	14.81±2.15	4.26±0.60	8.52±2.15
治疗 3 个月后			
单一用药组(n=50)	9.76±1.52*	2.54±0.42*	6.29±1.34*
联合用药组(n=50)	7.07±1.65*#	1.62±0.29*#	4.26±1.25*#
治疗 1 年后			
单一用药组(n=50)	10.53±1.82*	2.61±0.63*	7.06±1.14*
联合用药组(n=50)	7.02±1.75*#	1.68±0.53*#	4.13±1.32*#

* $P < 0.05$,与治疗前比较;# $P < 0.05$,与治疗 3 个月单一用药组比较。

2.4 两组患者用药后不良反应发生情况比较

单一用药组患者用药后出现恶心 2 例、腹泻 1 例,联合用药组患者用药后出现食欲减退 1 例,皮疹 1 例,联合用药组与单一用药组患者用药后不良反应发生率分别为 4.0%、6.0%,组间差异未见统计学意义($\chi^2 = 0.177, P > 0.05$)。

2.5 两组患者随访情况比较

联合用药组患者自然受孕、建立月经周期及正常排卵发生率高于单一用药组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗后生育功能情况比较[$n(\%)$]

组别	自然受孕	建立月经周期	正常排卵
单一用药组(n=50)	11(22.00)	32(64.00)	26(52.00)
联合用药组(n=50)	21(42.00)	41(82.00)	37(74.00)
χ^2 值	4.596	4.110	5.191
P 值	0.032	0.043	0.023

3 讨论

肥胖为 PCOS 重要危险因素,肥胖型 PCOS 患者发病原因相对复杂,而脂代谢异常、高雄激素血症、胰岛素抵抗等均会使发病风险显著上升,因此对于肥胖型 PCOS 患者治疗应予以纠正机体各种代谢异常为主^[8]。2 型糖尿病伴肥胖患者应用利拉鲁肽联合二甲双胍治疗可以发挥减重作用,其可经由减轻机体组织炎症发挥降糖、调脂、降压以及减重作用^[9],这与本研究中联合用药组患者减重效果优异结论相符。PCOS 患者肥胖会进一步加重患者胰岛素抵抗,患者体重减轻 10%~15% 可有效纠正患者体内内分泌以及代谢异常情况^[10]。肥胖不孕 PCOS 患者应用利拉鲁肽联合二甲双胍治疗后的血糖相关指标如 FPG、HOMA 等明显改善,经由抑制葡萄糖吸收,加快糖酵解,改善葡萄糖利用度,进而纠正糖代谢情况,有效降低高胰岛素血症以及胰岛素抵抗^[11]。本研究中,联合用药组患者糖代谢异常改善

程度高于单一用药组,这可能是由于:二甲双胍是存在代谢异常 PCOS 患者推荐用药,可有效抑制肝糖原形成,在不影响胰岛 β 细胞功能基础上还可上调胰岛素敏感性,发挥调节机体糖代谢作用;利拉鲁肽作为高血糖素样肽-1,可调节机体血糖,不仅促进胰岛 B 细胞对胰岛素分泌,还可经由减少肠促胰岛素活性抑制机体餐后胰高血糖素形成,同时还能抑制 B 细胞对于葡萄糖敏感性,进而下调机体血糖水平^[12-13]。

糖代谢异常会刺激卵巢中雄性激素形成,高水平雄性激素不仅会影响卵巢功能,还进一步抑制相关雌性激素形成^[14]。本研究中,联合用药组患者治疗后的 LH、T、FSH 等激素指标水平低于单一用药组,显示联合用药方式可有效纠正机体激素代谢异常。刘文娟等^[15]研究显示,二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片可有效改善 PCOS 患者的硫酸脱氢表雄酮、抗缪勒管激素、性激素结合球蛋白等激素水平,有效纠正机体组织对于胰岛素摄取能力,改善胰岛素抵抗情况,有助于纠正机体性激素代谢异常。肥胖型 PCOS 患者体内存在明显糖代谢以及激素代谢异常,高雄性激素水平会导致卵泡闭锁,抑制卵巢卵子释放,进而导致不孕^[16]。本研究显示,联合用药组患者自然受孕、建立月经周期以及正常排卵发生率高于单一用药组,其可能与利拉鲁肽联合二甲双胍可有效纠正机体代谢紊乱有关,患者 1 年随访时肥胖、激素以及糖代谢等指标水平也证实了这一结论,究其原因可能为:二甲双胍可纠正机体内分泌调节轴功能异常,介导胰岛素上升所致异常信号传导,减少对卵巢排卵的影响,有利于提高妊娠成功率^[17]。本研究还显示两组患者均出现轻微不良反应,但是进行对症处理后可快速缓解,用药安全性较优异。

综上,利拉鲁肽联合二甲双胍可纠正肥胖型 PCOS 患者的糖代谢及激素水平异常,减重效果较优异,对改善患者自然受孕能力具有一定的积极意义。

参考文献

- [1] Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome in adult women[J]. *Medicina Clínica*, 2019, 152(11):450-457.
- [2] Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecological Endocrinology*, 2018, 34(4):272-277.
- [3] Rodriguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, et al. Psy-

chiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Psychiatria Polska*, 2019, 53(4):955-966.

- [4] 孙娜,李雪璐.利拉鲁肽注射液联合二甲双胍片治疗 2 型糖尿病伴肥胖患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(11):47-50.
- [5] Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome[J]. *Minerva Ginecologica*, 2019, 71(3):211-223.
- [6] 宋颖,李蓉.多囊卵巢综合征中国诊疗指南解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(10):22-26.
- [7] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会.中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9):525-540.
- [8] Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(5):794-809.
- [9] 孙娜,李雪璐.利拉鲁肽注射液联合二甲双胍片治疗 2 型糖尿病伴肥胖患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(11):1453-1456.
- [10] Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, polycystic ovary syndrome and infertility: A new avenue for GLP-1 receptor agonists[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020, 105(8):2695-2709.
- [11] 华彩红,尹山兰,郝尚辉,等.来曲唑联合二甲双胍治疗耐克罗米芬多囊卵巢综合征不孕患者的临床疗效及胰岛素抵抗、性激素水平的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(22):50-54.
- [12] Feng WH, Bi Y, Li P, et al. Effects of liraglutide, metformin and glielazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2019, 10(2):399-407.
- [13] Yan J, Yao B, Kuang H, et al. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: The effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6):2414-2426.
- [14] 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]. *European Journal of Endocrinology*, 2018, 179(1):1-11.
- [15] 刘文娟,孙小红,刘晓娟,等.炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清 DHEA、AMH 及 SHBG 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12):109-113.
- [16] Jazani MA, Azgomi HND, Azgomi AND, et al. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Daru-Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 27(2):863-877.
- [17] Ferjan S, Janez A, Jensterle M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin prevented weight regain in obese women with polycystic ovary syndrome previously treated with liraglutide: A pilot randomized study[J]. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2017, 15(10):515-520.

(收稿日期:2021-06-29

修回日期:2021-07-22)