

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.007

❖ 临床研究 ❖

利拉鲁肽联合二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征患者性激素、胰岛素抵抗和脂肪细胞因子的影响

冯玉军¹, 李蕊², 张华俊¹

(秦皇岛市妇幼保健院, 1. 药剂科; 2. 妇一科, 河北 秦皇岛 066000)

【摘要】目的: 探讨利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)患者的疗效。**方法:** 选取 100 例肥胖型 PCOS 不孕患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为二甲双胍组与联合组, 每组各 50 例。两组均予以生活方式干预, 包括饮食控制、运动减重等, 并予以达英-35 服用。二甲双胍组予以盐酸二甲双胍片口服; 联合组在二甲双胍基础上予以利拉鲁肽治疗, 两组均治疗 3 个月。比较两组间体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、性激素指标[黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)]、稳态胰岛素 β 细胞抵抗指数(HOMA-IR)、糖脂代谢指标和脂肪细胞因子[瘦素(LEP)、脂联素(APN)]等水平。**结果:** 治疗后, 联合组 BMI、WHR、LH、T、FPG、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR 和 LEP 水平均低于二甲双胍组 ($P < 0.05$), APN 水平高于二甲双胍组 ($P < 0.05$)。随访 3 个月, 联合组中月经周期 ≤ 45 d 者为 74.00%, 高于二甲双胍组的 54.00% ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 对于 PCOS 患者, 利拉鲁肽联合二甲双胍能够更好地降低体重、纠正高雄激素血症、改善糖脂代谢和 LEP、APN 水平, 有助于月经周期维持, 且不增加不良反应。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 利拉鲁肽; 二甲双胍; 胰岛素抵抗; 脂肪细胞因子

【中图分类号】 R984 **【文献标志码】** A

Effects of liraglutide combined with metformin on sex hormones, insulin resistance and adipocytokines in obese patients with polycystic ovary syndrome

FENG Yu-jun¹, LI Rui², ZHANG Hua-jun¹

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Gynecology I, Maternity and Child Care Center of Qinhuangdao, Qinghuangdao 066000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of liraglutide combined with metformin in the treatment of obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** 100 obese PCOS infertile patients were selected as the research subjects and divided into metformin group and combined group according to different treatment methods, with 50 cases in each group. Both groups were given lifestyle interventions, including diet control, exercise weight loss, etc., and were given Diane-35. The metformin group was treated with metformin hydrochloride tablets orally, and the combined group was treated with liraglutide on the basis of the metformin group. Both groups were treated for 3 months. The levels of body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), sex hormone indexes [luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T)], homeostasis insulin β cell resistance index (HOMA-IR), glucose and lipid metabolism indexes and adipocytokines [leptin (LEP), adiponectin (APN)] were compared between the two groups. **Results:** After treatment, BMI, WHR, LH, T, FPG, TG, TC, LDL-C, HOMA-IR and LEP in the combined group were lower than those in the metformin group ($P < 0.05$). The level of APN was higher than that in the metformin group ($P < 0.05$). After 3 months of follow-up, the proportion of menstrual cycle ≤ 45 d in the combined group was 74.00%, which was higher than 54.00% in the metformin group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** For PCOS patients, liraglutide combined with metformin can better reduce body weight, correct hyperandrogenism, improve glucose and lipid metabolism and LEP and APN levels, help maintain menstrual cycle, and do not increase adverse reactions.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Liraglutide; Metformin; Insulin resistance; Adipocytokines

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是在青春期和育龄期女性中较为常见的一种

妇科内分泌紊乱疾病, 发病率为 8% ~ 13%^[1]。该病临床表现包括月经异常、无排卵性异常子宫出血

基金项目: 河北省卫生健康委员会课题(20221621)

作者简介: 冯玉军(1981-), 男, 副主任药师。E-mail: wshfyj@163.com

等,可伴有肥胖、血脂紊乱、多毛等代谢异常体征,并存在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高雄激素血症等病理特征,若长期疏于管理,会造成明显糖脂代谢紊乱,引发 2 型糖尿病、心血管疾病及子宫内膜癌等远期并发症,给患者身心健康造成巨大危害^[2]。研究^[3]显示,PCOS 患者中伴有肥胖的约为 50%,而肥胖型 PCOS 患者往往有着更严重的内分泌代谢紊乱,卵泡发育更差,排卵障碍更严重,预后更差。对于肥胖型 PCOS 不孕患者,治疗上以生活方式干预为基础,伴胰岛素抵抗、糖耐量异常者常予以二甲双胍来改善代谢,但效果常欠佳^[4]。利拉鲁肽作为一种胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂,在减重及糖耐量异常调节上有着独特优势,能够改善患者胰岛功能^[5]。然而,目前关于利拉鲁肽在肥胖型 PCOS 患者中的研究应用尚少,其联合二甲双胍是否能够进一步改善患者代谢和月经周期尚不清楚。本研究欲探讨利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖型 PCOS 患者代谢指标、胰岛素抵抗和脂肪细胞因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 12 月至 2022 年 10 月就诊于秦皇岛市妇幼保健院 100 例肥胖型 PCOS 不孕患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~35 岁;(2)符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》中 PCOS 诊断标准^[6];(3)体质指数(BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$;(4)未采取避孕性生活 12 个月以上而未孕;(5)子宫输卵管造影显示至少存在一侧输卵管正常;(6)男方精液正常。排除标准:(1)合并 2 型糖尿病、甲状腺疾病等其他内分泌疾病者;(2)合并心血管疾病者;(3)肾功能受损者;(4)其他原因(如甲状腺疾病、高泌乳素血症等)所致的无排卵性月经失调;(5)严重精神异常者;(6)合并严重血液系统疾病者;(7)对本试验用药过敏者。按照治疗方案不同将患者分为二甲双胍组与联合组,每组各 50 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,且与患者签署知情同意书。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	腰臀比(WHR)	病程(年)
联合组(n=50)	26.23 ± 3.12	30.21 ± 2.18	0.92 ± 0.09	3.19 ± 1.04
二甲双胍组(n=50)	26.14 ± 3.06	29.84 ± 2.05	0.91 ± 0.10	3.22 ± 1.01
t 值	1.044	1.105	0.526	0.146
P 值	0.298	0.271	0.600	0.884

1.2 治疗方法

两组均予以生活方式干预,包括饮食控制、运动减重等,并于月经或撤退性出血后第 5 天开始予以达英-35(拜耳医药保健有限公司)口服,1 片/次,1 次/d,连续服用 21 d,连续服用 3 个月经周期。二甲双胍组予以盐酸二甲双胍片(北京四环制药有限公司)口服,500 mg/次,3 次/d,于餐前服用。联合组在二甲双胍组基础上予以利拉鲁肽(丹麦诺和诺德公司)治疗,初始剂量为 0.6 mg/次,7 d 后剂量调整为 1.2 mg/次,经皮下注射,均 1 次/d。两组均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 测量学指标 于治疗前和治疗后对患者 BMI、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)进行计算, BMI = 体重(kg)/身高(m)², WHR = 腰围/臀围。

1.3.2 性激素指标 于治疗前和治疗后,在患者月经或者撤退性出血的第 2~5 天采血 3 mL,进行血清黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)和睾酮(T)的测定,检测方法均为酶联免疫吸附法。

1.3.3 糖脂代谢指标和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) 于治疗前和治疗后,在患者月经或者撤退性出血的第 2~5 天采血,进行空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL-C)的测定,并根据稳态胰岛素 β 细胞抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR)来评价胰岛功能, HOMA-IR = 空腹胰岛素 \times FPG/22.5。

1.3.4 脂肪细胞因子 包括瘦素(LEP)、脂联素(APN),于治疗前和治疗后分别采血检测 1 次,检测方法为酶联免疫吸附法。

1.3.5 随访月经情况 于治疗结束后对患者进行随访,观察患者月经周期。

1.3.6 不良反应 记录两组不良反应如恶心呕吐、腹泻等发生情况。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 28.0 软件进行数据处理与分析。计量资料(BMI、WHR 等)均满足正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料采用[n(%)]表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者测量学指标比较

治疗前,两组患者 BMI 和 WHR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 BMI 和

WHR 均降低 ($P < 0.05$), 且联合组低于二甲双胍组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者性激素水平比较

治疗前, 两组患者血清 LH、FSH 和 T 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 LH 和 T 水平均降低 ($P < 0.05$), 且联合组低于二甲双胍组 ($P < 0.05$); 两组 FSH 水平与治疗前无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组测量学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI (kg/m ²)		WHR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n=50)	30.21 ± 2.18	27.18 ± 1.69 *	0.92 ± 0.09	0.81 ± 0.07 *
二甲双胍组 (n=50)	29.84 ± 2.05	28.31 ± 1.74 *	0.91 ± 0.10	0.86 ± 0.08 *
t 值	1.105	3.294	0.526	3.326
P 值	0.271	0.001	0.600	0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

表 3 两组患者性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LH (IU/L)		FSH (IU/L)		T (nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n=50)	14.36 ± 2.15	9.12 ± 2.23 *	6.08 ± 1.02	6.31 ± 1.26	1.45 ± 0.41	1.05 ± 0.32 *
二甲双胍组 (n=50)	14.51 ± 2.34	11.78 ± 2.35 *	6.12 ± 1.06	6.25 ± 1.29	1.47 ± 0.43	1.19 ± 0.36 *
t 值	0.334	5.806	0.192	0.235	0.238	2.055
P 值	0.739	<0.001	0.848	0.815	0.812	0.043

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.3 两组患者糖脂代谢指标和 HOMA-IR 比较

治疗前, 两组患者 FPG、TG、TC 和 LDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组

患者以上糖脂代谢指标均降低 ($P < 0.05$), 且联合组低于二甲双胍组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者糖脂代谢指标和 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)		TG (mmol/L)		TC (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n=50)	5.67 ± 0.64	4.41 ± 0.72 *	1.89 ± 0.54	1.14 ± 0.31 *	4.78 ± 0.87	3.71 ± 0.58 *	2.64 ± 0.71	1.92 ± 0.53 *	3.98 ± 1.12	2.54 ± 0.65 *
二甲双胍组 (n=50)	5.61 ± 0.61	4.72 ± 0.67 *	1.86 ± 0.51	1.35 ± 0.34 *	4.83 ± 0.81	3.99 ± 0.62 *	2.69 ± 0.67	2.26 ± 0.61 *	3.95 ± 1.08	3.12 ± 0.76 *
t 值	0.480	2.229	0.286	3.227	0.297	2.332	0.362	2.975	0.136	4.101
P 值	0.632	0.028	0.776	0.002	0.767	0.022	0.718	0.004	0.892	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.4 两组患者血清脂肪细胞因子比较

治疗前, 两组患者血清 LEP、APN 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 LEP 均降低 ($P < 0.05$), APN 均增高 ($P < 0.05$); 且联合组 LEP 水平更低 ($P < 0.05$), APN 水平更高 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者血清脂肪细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LEP (ng/mL)		APN (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n=50)	16.71 ± 3.94	8.12 ± 2.12 *	23.78 ± 3.25	35.85 ± 5.47 *
二甲双胍组 (n=50)	16.48 ± 4.12	12.43 ± 3.45 *	23.91 ± 3.42	31.69 ± 5.13 *
t 值	0.286	7.526	0.195	3.923
P 值	0.776	<0.001	0.846	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.5 两组患者随访月经周期情况比较

治疗结束后对患者进行随访, 观察患者月经周期, 联合组月经周期 ≤ 45 d 者 34 例 (74.00%), 二

甲双胍组月经周期 ≤ 45 d 者 21 例 (54.00%), 联合组月经周期维持情况优于二甲双胍组 ($\chi^2 = 6.826$, $P = 0.009$)。

2.6 两组患者不良反应比较

治疗期间, 两组患者药物不良反应比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.136$, $P = 0.712$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应比较 [n(%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	低血糖	合计
联合组 (n=50)	3(6.00)	1(2.00)	1(2.00)	5(10.00)
二甲双胍组 (n=50)	2(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	3(6.00)

3 讨论

随着生活方式、环境的改变及现代工作压力的增大, 近年 PCOS 的发病率呈递增趋势^[7]。PCOS 患者以胰岛素抵抗、高雄激素血症为主要病理特征, 并且胰岛素抵抗可能是 PCOS 的始动因素^[8]。肥胖会

加重胰岛素抵抗及内分泌紊乱,使脂肪细胞因子分泌增多进而导致 PCOS 病情进展^[9]。研究^[10]表明,肥胖患者进行减重干预有助于胰岛素抵抗和高雄激素血症等代谢异常的改善,并有利于月经的恢复。对于经单纯生活方式干预减重效果不明显的患者,可予以有减重作用的药物治疗,其中以二甲双胍最为常用,然而也有部分患者单用二甲双胍效果不明显^[4],因此需要进一步优化减重方案。

本研究结果显示,治疗后,联合组 BMI、WHR 水平低于二甲双胍组,表明利拉鲁肽联合二甲双胍能够更有效地发挥减重作用,改善患者体形。利拉鲁肽作为一种 GLP-1 类似物,受饮食、神经系统的调节,在激素分泌功能损伤后可继发性诱导、促进胰岛素分泌^[11]。利拉鲁肽可以葡萄糖依赖方式刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,还可作用于胰岛 α 细胞,减少胰高血糖素的释放^[12];同时其还对食欲中枢具有抑制作用,使胃排空延迟,抑制食欲,从而使得能量摄入减少,有效控制体重^[13]。研究^[14]报道,应用利拉鲁肽干预能够使患者体重降低 2%~3%。因此,利拉鲁肽的使用有助于控制患者体重,改善体形。

本研究结果显示,治疗后联合组 HOMA-IR、LH 和 T 水平低于二甲双胍组,表明利拉鲁肽联合二甲双胍能够改善患者胰岛素抵抗和性激素水平。高雄激素血症和胰岛素抵抗被认为是 PCOS 代谢紊乱的主要病理基础,二者相互作用,共同参与 PCOS 的发生发展。对于 PCOS,理想治疗既要改善 IR,又要纠正高雄激素血症。利拉鲁肽对胰岛素抵抗有改善作用已得到研究^[15-16]证实,但其对高雄激素血症的纠正作用机制尚不明确。有研究^[17]报道,过量的胰岛素可上调 LH 结合位点,使 LH 对卵巢雄激素的刺激增强,这提示胰岛素分泌增多可能刺激雄激素的生成。因此推测利拉鲁肽可能通过降低体重、改善胰岛素抵抗,从而降低雄激素水平。

本研究结果表明,利拉鲁肽联合二甲双胍能够更好地改善患者糖脂代谢,与刘娇等^[18]报道一致。肥胖型 PCOS 患者由于内脏脂肪堆积,游离脂肪酸大量产生,在肝脏中生成 TG 并促进胆固醇的生成,最终通过各种途径引起脂代谢紊乱,表现为 TG、TC 和 LDL-C 增高,这不仅会影响 LH、FSH 的分泌,还会使患者无排卵状态加重,长期以往还可能诱发心血管疾病,对患者生命健康构成危害。利拉鲁肽不仅能够改善胰岛素抵抗,增加胰岛素分泌,促进糖代谢,还能够通过减少能量的摄入而控制血脂,从而有效改善 T2DM 患者糖脂代谢。本研究结果显示,利拉鲁肽联合二甲双胍能够降低 PCOS 患者血清 LEP 水平,升高 APN 水平。肥胖者脂肪细胞因子分泌异

常是其发生代谢紊乱的重要原因。脂肪细胞因子不仅参与 PCOS 患者体内糖脂代谢,还与生殖内分泌有着紧密联系^[19]。LEP 是一种由肥胖基因所编码的产物,能够通过介导下丘脑对生殖功能产生调节,促进生殖系统成熟和胰岛素抵抗,还对雄激素向雌激素转变的过程出现抑制,进而导致高雄激素血症^[20]。APN 能够通过介导鞘细胞 Lhreceptor 基因,对雄激素的产生有着抑制作用^[21]。利拉鲁肽对 LEP、APN 等脂肪因子的调节作用,可能归因于利拉鲁肽的使用能够进一步改善胰岛素抵抗,此外,还与利拉鲁肽能够促进棕色脂肪大量产热,减少内脏脂肪沉积,和减少腹内脂肪含量有关。

本研究还显示,联合组随访 3 个月的月经周期维持率高于二甲双胍组,表明联合用药有益于患者月经周期的维持。两组不良反应发生率无统计学差异,说明联合用药不会增加不良反应,安全性较好。本研究存在不足,主要是样本量小,其所得结果仍需进一步验证。

综上,对于 PCOS 患者,在二甲双胍干预基础上加用利拉鲁肽能够更好地降低体重、纠正高雄激素血症、改善糖脂代谢和 LEP、APN 水平,有助于月经周期维持,且安全性良好。

参考文献

- [1] Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Human Reproduction*, 2016, 31 (12): 2841-2855.
- [2] Mahalingaiah S, Diamanti-Kandarakis E. Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2015, 19(11): 1561-1574.
- [3] Tziomalos K, Dinas K. Obesity and outcome of assisted reproduction in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 149.
- [4] 郭丽娜, 王楠, 吕翠婷, 等. 奥利司他联合二甲双胍治疗对肥胖型 PCOS 患者体质量、糖脂代谢及诱导排卵妊娠结局的影响 [J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(3): 218-222.
- [5] 于冬妮, 王丽娟, 程博, 等. 利拉鲁肽对成年肥胖 2 型糖尿病患者身体成分和肌力的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(11): 982-986.
- [6] 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.
- [7] Scaruffi E, Gambineri A, Cattaneo S, et al. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2014, 5: 185.
- [8] 蒋婷婷, 潘景, 苏莹, 等. 脂肪因子 Vaspin、Apelin 及瘦素与多囊卵巢综合征的相关性 [J]. *昆明医科大学学报*, 2016, 37(10): 41-46.
- [9] 徐海燕, 杜青, 徐琳本, 等. 两种肥胖型多囊卵巢综合征伴胰岛

- 素抵抗大鼠模型的构建及评价[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(5):644-650.
- [10] 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]. *Human Reproduction*, 2018, 33(9):1602-1618.
- [11] Zhou X, Huang CH, Lao J, *et al.* Acute hemodynamic and renal effects of glucagon-like peptide 1 analog and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in rats[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2015, 14:29.
- [12] Frison V, Simioni N, Marangoni A, *et al.* Clinical impact of 5 years of liraglutide treatment on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in a real-life setting in Italy: an observational study[J]. *Diabetes Therapy*, 2018, 9(6):2201-2208.
- [13] 刘亚丹, 段飞, 王颖, 等. 利拉鲁肽在肥胖人群中的应用进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(12):815-821.
- [14] Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, *et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis[J]. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 2012:672658.
- [15] Chen LN, Lyu J, Yang XF, *et al.* Liraglutide ameliorates glycometabolism and insulin resistance through the upregulation of GLUT4 in diabetic KKAY mice[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2013, 32(4):892-900.
- [16] Liang Y, Li Z, Liang S, *et al.* Hepatic adenylate cyclase 3 is upregulated by Liraglutide and subsequently plays a protective role in insulin resistance and obesity[J]. *Nutrition & Diabetes*, 2016, 6(1):e191.
- [17] Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited[J]. *Endocrine Reviews*, 2016, 37(5):467-520.
- [18] 刘娇, 王成潘, 杨刚毅, 等. 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[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(5):684-688.
- [19] 丁芳, 易晓芳. 脂联素、抵抗素及瘦素在生殖领域的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(14):49-53.
- [20] 黄健, 李佳, 孙琦, 等. 瘦素(leptin)对卵泡生长的启动作用及机制研究[J]. *生殖与避孕*, 2013, 33(3):149-153.
- [21] Lagaly DV, Aad PY, Grado-Ahuir JA, *et al.* Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008, 284(1-2):38-45.
- (收稿日期:2023-02-27 修回日期:2023-04-05)

(上接第 1328 页)

参考文献

- [1] 罗斌, 贾凌威, 胡俊波, 等. 腹腔镜辅助低位 I 期直肠癌切除的远端切缘长度对远期预后的影响[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2019, 24(3):204-207.
- [2] 韩加刚, 王振军. 低位直肠癌保肛手术方式选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(7):676-680.
- [3] 黄鲲, 刘小双, 赵权权, 等. 直肠癌根治术近端切缘距离的评估及临床意义[J]. *结直肠肛门外科*, 2019, 25(2):142-146.
- [4] Xu F, Zhang Y, Yan J, *et al.* The taTME learning curve for mid-low rectal cancer: a single-center experience in China[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2022, 20(1):305.
- [5] Okugawa Y, Toiyama Y, Fujikawa H, *et al.* Prognostic potential of lymphocyte-C-reactive protein ratio in patients with rectal cancer receiving preoperative chemoradiotherapy[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 2021, 25(2):492-502.
- [6] 邵仟仟, 林国乐. 2017. V1 版《NCCN 结直肠癌诊治指南》更新解读[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(6):635-638.
- [7] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 等. 腹腔镜结直肠癌根治术操作指南(2018 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(9):877-885.
- [8] Zhang G, Xu Q, Liu J, *et al.* Five P53 SNPs involved in low rectal cancer risk and prognosis in a Chinese population[J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10(7):1772-1780.
- [9] Gavaruzzi T, Pace U, Giandomenico F, *et al.* Colonic J-pouch or straight colorectal reconstruction after low anterior resection for rectal cancer: impact on quality of life and bowel function: a multicenter prospective randomized study[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2020, 63(11):1511-1523.
- [10] Schrag D, Weiser M, Saltz L, *et al.* Challenges and solutions in the design and execution of the PROSPECT Phase II/III neoadjuvant rectal cancer trial (NCCTG N1048/Alliance)[J]. *Clinical Trials*, 2019, 16(2):165-175.
- [11] Ide S, Toiyama Y, Okugawa Y, *et al.* High platelet × C-reactive protein level multiplier is a negative prognostic marker in rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2021, 26(4):708-716.
- [12] 尹小波, 赵靖, 刘菲菲, 等. 非小细胞肺癌患者血清 Periostin 表达水平及其诊断价值[J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41(11):844-848.
- [13] Coelho T, Sonnenberg-Riethmacher E, Gao Y, *et al.* Expression profile of the matricellular protein periostin in paediatric inflammatory bowel disease[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1):6194.
- [14] Brar MS, de Buck van Overstraeten A, Baxter NN. Rectal cancer incidence is low following rectal diversion or subtotal colectomy for IBD: results of a population-based study[J]. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2021, 15(11):1787-1798.
- [15] 苏萍萍, 施琦蓉, 陈少蓉, 等. periostin 促进 Ishikawa 子宫内膜癌肿瘤干细胞的增殖和侵袭[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(6):409-415.
- [16] 蔡瑶, 高涌, 余朝文. 过表达 Periostin 蛋白对内皮前体细胞功能影响的实验研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(1):1-5.
- (收稿日期:2023-05-09 修回日期:2023-06-12)