

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.12.012

❖ 临床研究 ❖

# 司美格鲁肽对 2 型糖尿病合并多囊卵巢综合征患者血清超敏 C 反应蛋白及 IV 型胶原蛋白的影响

张文龙, 魏东, 郑莉

(成都市第二人民医院内分泌与代谢性疾病科, 四川 成都 610021)

**【摘要】目的:** 探讨司美格鲁肽对 2 型糖尿病 (T2DM) 合并多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及 IV 型胶原蛋白 (Col IV) 的影响。**方法:** 选取 30 例初诊 T2DM 合并 PCOS 患者为研究对象, 给予司美格鲁肽治疗 16 周。分析比较患者治疗前后血糖、血脂、体重、性激素相关指标及 hs-CRP 和 Col IV 的变化, 并探究司美格鲁肽治疗后 hs-CRP 与各指标的相关性。**结果:** 治疗 16 周后, 受试者空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2hBG)、糖化血红蛋白 (HbA1C)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、腰围 (WC)、体质指数 (BMI)、甘油三酯 (TG)、胆固醇 (TC)、黄体生成素 (LH)、LH/FSH、总睾酮 (TT)、hs-CRP、Col IV 均较治疗前降低, 卵泡刺激素 (FSH) 较治疗前升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。司美格鲁肽治疗后 hs-CRP 与 BMI、WBC、HbA1c、FBG、2hBG、FINS、TG、Col IV 正相关 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 司美格鲁肽既能改善 T2DM 合并 PCOS 患者的血糖、血脂、体重、胰岛素抵抗、性激素, 也能改善机体的炎症状态及卵巢纤维化, 其可能是 T2DM 合并 PCOS 患者的潜在治疗靶点。

**【关键词】** 司美格鲁肽; 2 型糖尿病; 多囊卵巢综合征; 超敏 C 反应蛋白; IV 型胶原蛋白

**【中图分类号】** R588.6 **【文献标志码】** A

## Effects of semaglutide on serum hypersensitive C-reactive protein and type IV collagen in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with polycystic ovary syndrome

ZHANG Wen-long, WEI Dong, ZHENG Li

(Department of Endocrinology and Metabolism, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610021, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effects of semaglutide on serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and type IV collagen (Col IV) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** 30 newly diagnosed T2DM patients with PCOS were selected and treated with semaglutide for 16 weeks. The changes of indexes related to blood glucose, blood lipids, body weight, sex hormone, hs-CRP and Col IV before and after treatment were analyzed and compared. The correlation between hs-CRP and various indexes after treatment with semaglutide were analyzed. **Results:** After 16 weeks of treatment, fasting blood glucose (FBG), 2-hour blood glucose (2hBG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1C), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), waist circumference (WC), body mass index (BMI), total triglyceride (TG), total cholesterol (TC), luteinizing hormone (LH), LH/FSH, total testosterone (TT), hs-CRP and Col IV were lower than those of before treatment, and follicle stimulating hormone (FSH) was higher than that of before treatment, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Hs-CRP was positively correlated with BMI, WBC, HbA1c, FBG, 2hBG, FINS, TG and Col IV after semaglutide treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Semaglutide can not only significantly improve blood glucose, blood lipids, body weight, insulin resistance and sex hormones in T2DM patients with PCOS, but also improve the body's inflammatory state and ovarian fibrosis. Hs-CRP may be a potential therapeutic target for T2DM patients with PCOS.

**【Key words】** Semaglutide; Type 2 diabetes; Polycystic ovary syndrome; Hypersensitive C-reactive protein; Type IV collagen

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种以月经稀发、高雄激素或高雄激素表现、卵巢多囊样改变为特征的代谢性疾病。流调显

示, 20% ~ 30% 的育龄女性患有多囊卵巢<sup>[1]</sup>, 同时 PCOS 与肥胖、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、胰岛素抵抗等代谢性疾病关系密切<sup>[2]</sup>, 严

重影响女性远期健康。慢性低度炎症是各种代谢性疾病发生发展的共同土壤<sup>[3]</sup>,研究<sup>[4]</sup>证实慢性低度炎症与 PCOS 关系密切,PCOS 患者中 C 反应蛋白水平较正常人升高。抗炎治疗是各种代谢性疾病的潜在治疗靶点。卵巢纤维化既是 PCOS 重要的病理生理改变,也是卵巢功能障碍的主要病因之一<sup>[5]</sup>,IV 型胶原蛋白 (type IV collagen, Col IV) 是反应机体纤维化的重要指标。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种具有广泛药理潜力的激素,能刺激胰岛素分泌、减缓胃排空、抑制食欲<sup>[6]</sup>,同时大量研究<sup>[7-8]</sup>证实 GLP-1 受体激动剂具有良好的抗炎疗效及改善机体纤维化。司美格鲁肽是近年我国上市的 GLP-1 受体激动剂,但目前国内司美格鲁肽对 T2DM 合并 PCOS 患者血清超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 及 Col IV 的影响鲜有报道,本研究拟探讨使用司美格鲁肽治疗后 T2DM 合并 PCOS 患者血清 hs-CRP 及 Col IV 的变化。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2022 年 1 月成都市第二人民医院收治的 30 例初诊 T2DM 合并 PCOS 患者为研究对象,年龄 (28.70 ± 4.79) 岁。纳入标准:(1) 年龄 18~40 岁;(2) 根据 1999 年 WHO 提出的糖尿病诊断标准,初诊 T2DM;(3) 糖化血红蛋白 (HbA1C) < 9%;(4) PCOS (PCOS 诊断标准参考多囊卵巢综合征中国诊疗指南<sup>[1]</sup>)。排除标准:(1) 糖尿病急性并发症;(2) 严重肝肾功能不全;(3) 肿瘤;(4) 妊娠;(5) 严重甲状腺或肾上腺疾病;(6) 急性感染性疾病;(7) 哺乳期妇女;(8) 半年内服用避孕药。见图 1。本研究方案经成都市第二人民医院医学伦理委员会批准,所有受试者均自愿参与并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

所有受试者均给予糖尿病健康教育,在饮食及运动控制的基础上,给予司美格鲁肽(丹麦诺和诺德公司)治疗 16 周,司美格鲁肽起始剂量为 0.25 mg,每周 1 次皮下注射,4 周后增至 0.5 mg,每周 1 次;再以 0.5 mg 每周 1 次治疗 4 周后,增至 1 mg 每周 1 次。

### 1.3 观察指标

分别采集所有受试者治疗前及治疗 16 周后的空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、餐后 2 h 血糖 (2hBG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1C)、甘油三酯 (TG)、胆固醇 (TC)、腰围 (WC)、

体质量指数 (BMI)、黄体生成素 (LH)、总睾酮 (TT)、卵泡刺激素 (FSH)、hs-CRP、Col IV,并计算 LH 与 FSH 的比值,同时计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FINS (mU/L) × FBG (mmol/L)/22.5。

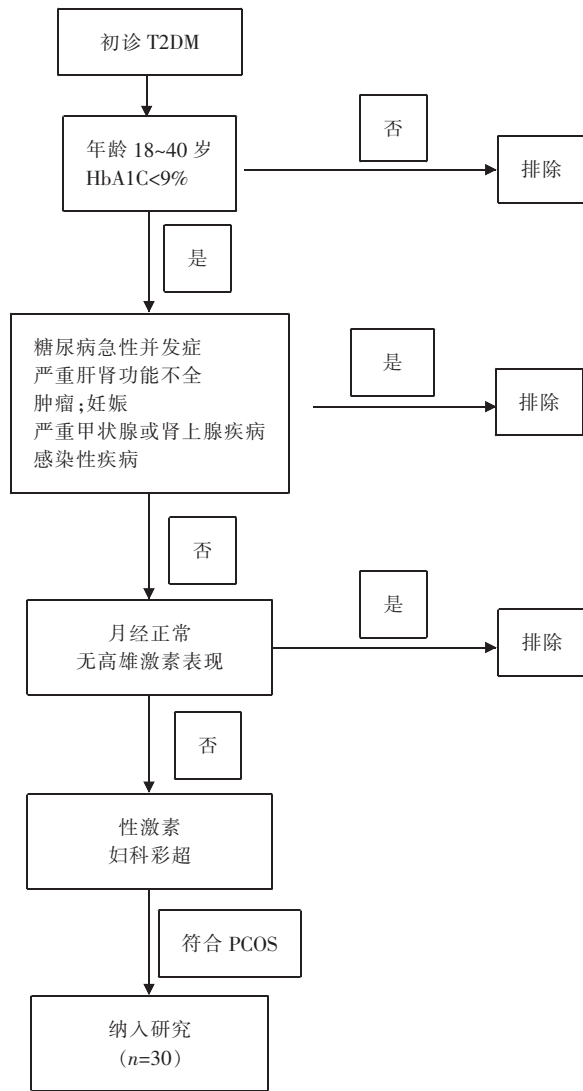


图 1 受试者筛查流程图

### 1.4 检测方法

所有受试者经禁食、禁饮 12 h 并过夜后,采集空腹静脉血,采用全自动生化分析仪 (Beckman, 美国) 检测 FBG、TG、TC、hs-CRP、Col IV。采用亲和层析高压液相糖化血红蛋白检测仪 (Primus, 美国) 检测糖化 HbA1C。采用全自动免疫分析仪 (东曹株式会社, 日本) 检测 FINS。完成静脉抽血后,统一进食 100 g 馒头,进食 2 h 后再次抽静脉血,并完成 2hPG 的检测。所有受试者于月经来潮的第 2 天,抽取空腹静脉血糖,采用全自动化学发光免疫分析仪 (LI-AISON XL, 意大利) 检测 LH、FSH、TT。使用彩色超声多普勒仪 (PHILIPS, 荷兰) 评估卵巢情况。

### 1.5 统计学分析

使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量

资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后采用配对样本  $t$  检验。hs-CRP 与各指标的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后代谢相关指标比较

治疗 16 周后,受试者 FBG、2hBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TG、TC、BMI、WC 均较治疗前降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 受试者治疗前后代谢相关指标比较( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

指标	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
FBG (mmol/L)	8.60 ± 0.83	5.96 ± 1.29	11.143	<0.001
2hBG (mmol/L)	15.33 ± 2.04	8.71 ± 2.23	12.398	<0.001
HbA1c (%)	8.58 ± 0.53	6.45 ± 0.71	13.630	<0.001
FINS (mU/L)	10.88 ± 1.78	7.58 ± 1.63	10.019	<0.001
HOMA-IR	4.18 ± 0.89	1.98 ± 0.49	15.151	<0.001
TG (mmol/L)	3.34 ± 0.25	2.43 ± 0.70	6.785	<0.001
TC (mmol/L)	5.30 ± 1.08	4.55 ± 0.95	3.851	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.33 ± 1.33	25.50 ± 1.30	8.029	<0.001
WC (cm)	89.03 ± 6.30	79.90 ± 6.93	10.737	<0.001

### 2.2 治疗前后性激素、hs-CRP、Col IV 的比较

治疗 16 周后,受试者 LH、LH/FSH、TT、hs-CRP、Col IV 均较治疗前降低,FSH 较治疗前升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 受试者治疗前后性激素、hs-CRP、Col IV 的比较( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

指标	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
LH (U/L)	18.19 ± 5.11	13.46 ± 3.65	9.739	<0.001
FSH (U/L)	6.92 ± 2.11	8.10 ± 2.00	-9.016	<0.001
LH/FSH	2.89 ± 1.28	1.73 ± 0.51	7.007	<0.001
TT (nmol/L)	3.93 ± 1.41	2.96 ± 0.90	8.010	<0.001
hs-CRP (mg/L)	2.96 ± 0.31	2.18 ± 0.46	9.261	<0.001
Col IV (ng/mL)	146.31 ± 19.60	130.34 ± 16.54	10.118	<0.001

### 2.3 司美格鲁肽治疗后 hs-CRP 与各种指标的相关性

司美格鲁肽治疗后,患者 hs-CRP 与 BMI、WBC、HbA1c、FBG、2hBG、FINS、TG、Col IV 正相关( $P < 0.05$ ),与年龄、TC、LH、FSH、TT 无相关性( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 hs-CRP 与各种指标的相关性分析

指标	$r$ 值	$P$ 值
年龄	0.205	0.276
BMI	0.508	0.004
WC	0.489	0.006
HbA1c	0.446	0.013
FBG	0.370	0.044
2hBG	0.564	0.001
FINS	0.484	0.007
TG	0.391	0.033
TC	0.198	0.294
LH	-0.014	0.591
FSH	-0.280	0.134
TT	0.356	0.054
Col IV	0.675	<0.001

## 3 讨论

PCOS 是育龄期女性常见病,其表现为排卵障碍、雄激素水平过高以及卵巢多囊样变。PCOS 与肥胖、T2DM、胰岛素抵抗等代谢性疾病关系密切,PCOS 也是公认 T2DM 的危险因素,PCOS 患者中 T2DM 的患病率较非 PCOS 人群增加<sup>[9]</sup>。由此可见,改善血糖、血脂、肥胖、胰岛素抵抗等代谢性紊乱对 PCOS 合并 T2DM 患者的治疗至关重要。慢性低度炎症是各种代谢性疾病发生发展的共同土壤,研究<sup>[10-11]</sup>证实慢性低度炎症在 PCOS 和 T2DM 的发生发展中均扮演重要角色,同时有学者<sup>[10, 12]</sup>提出,抗炎治疗可能是 T2DM 及 PCOS 等代谢性疾病新的治疗方向。因此,在 PCOS 合并 T2DM 患者的治疗过程中,选择既能改善血糖、血脂、肥胖、胰岛素抵抗等代谢性紊乱,又能改善机体炎症状态的药物是治疗的关键。

GLP-1 受体激动剂因其良好的降糖、刺激胰岛素分泌、减缓胃排空、抑制食欲、减重疗效被广泛运用于 T2DM 的治疗之中,同时 GLP-1 受体激动剂潜在的抗炎疗效也使其成为治疗 T2DM 合并 PCOS 患者的良好选择。司美格鲁肽是近期于我国上市的 GLP-1 受体激动剂周制剂,其携带及使用方便,降糖及减重疗效确切,同时动物及人体研究<sup>[7, 13]</sup>均证实司美格鲁肽能改善机体的炎症状态,但目前国内关于司美格鲁肽对 T2DM 合并 PCOS 患者代谢相关指标及机体炎症的影响鲜有报道。

本研究发现,经司美格鲁肽治疗 16 周后,受试者 FBG、2hBG、HbA1c 等血糖指标, TG、TC 等血脂指标,以及 WC、BMI 等体重指标均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),提示司美格鲁肽能有效改善 T2DM 合并 PCOS 患者的血糖、血脂及体重。胰岛素抵抗在 PCOS 的发生发展中扮演着重要角色,高胰岛素血症与 PCOS 病情严重程度密切相关<sup>[14]</sup>。高胰岛素-血糖-葡萄糖钳技术是评估胰岛素抵抗的金标准<sup>[15]</sup>,但介于其方法的复杂性而没有在临床中广泛运用。HOMA-IR 是评估胰岛素抵抗的另一重要指标,其具有操作简便、易行等优势,目前已被广泛应用于临床研究当中<sup>[16]</sup>。本研究发现,所有受试者治疗前 HOMA-IR 普遍较高,提示 T2DM 合并 PCOS 患者存在胰岛素抵抗,同时经司美格鲁肽治疗 16 周以后, HOMA-IR 较治疗前降低,提示司美格鲁肽能改善 T2DM 合并 PCOS 患者胰岛素抵抗。

Hs-CRP 是目前公认反应机体炎症的重要指标,大量研究<sup>[4]</sup>显示,PCOS 患者中 CRP 水平较正常升高。本研究发现,经司美格鲁肽治疗 16 周后,受试

者 hs-CRP 较治疗前降低,且 hs-CRP 与 BMI、WBC、HbA1c、FBG、2hBG、FINS、TG、Col IV 负相关。提示司美格鲁肽能改善 T2DM 合并 PCOS 患者机体的炎症状态,同时炎症的改善与体重、血糖、血脂、高胰岛素血症、卵巢纤维化等好转明显相关。Hs-CRP 可能是 T2DM 合并 PCOS 患者的潜在治疗靶点。

由于 PCOS 患者促性腺激素释放激素脉冲频次及幅度均大于正常人群,使体内 LH 大量释放,LH 含量增加阻断雄性激素向雌性激素转化,使雄激素的水平明显升高,升高的雄性激素又促使 LH 分泌,使得 LH 与 FSH 比值增大<sup>[17]</sup>。故高雄激素血症、LH 与 FSH 比值的增高是 PCOS 主要的性激素紊乱。本研究发现,经司美格鲁肽治疗 16 周后,受试者 TT、LH/FSH 较治疗前降低,提示司美格鲁肽能改善 T2DM 合并 PCOS 的高雄激素血症及 LH 分泌。卵巢纤维化也是 PCOS 重要的病理生理改变,大量研究<sup>[18-20]</sup>提示,高雄激素血症是诱发卵巢纤维化的重要病因,并抑制卵泡的发育及排卵。Col IV 是血管壁基底膜的主要成分,参与构成大分子滤过屏障,并起着维持微环境稳定的作用,Col IV 也是反应机体纤维化的重要指标,其在评估肝纤维化、肺纤维化、卵巢纤维化的临床研究中广为使用。本研究发现,司美格鲁肽在降低 T2DM 合并 PCOS 患者 TT 的同时,也降低了 Col IV 水平,进一步改善卵巢纤维化。

司美格鲁肽改善 T2DM 合并 PCOS 患者机体炎症及卵巢纤维化的机制尚不明确,Bulut 等<sup>[20]</sup>报道,JNK 抑制剂能有效改善 PCOS 患者的炎症及卵巢纤维化,司美格鲁肽是否通过 JNK 信号通路改善 T2DM 合并 PCOS 患者机体炎症及卵巢纤维化有待进一步研究。

综上,本研究发现司美格鲁肽在改善 T2DM 合并 PCOS 患者血糖、血脂、体重、胰岛素抵抗、性激素的同时,也改善了卵巢纤维化及机体炎症反应。但本研究随访时间较短、样本量较小,因此本研究结论需要更大样本、更长时间随访的研究以进一步明确。

#### 参考文献

[1] 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.  
[2] Saleem F, Rizvi SW. New therapeutic approaches in obesity and metabolic syndrome associated with polycystic ovary syndrome[J]. Cureus,2017,9(11):e1844.  
[3] Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. Immunity,2022,55(1):31-55.  
[4] Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic low grade in-

flammation in pathogenesis of PCOS[J]. International Journal of Molecular Sciences,2021,22(7):3789.  
[5] Zhou F, Shi LB, Zhang SY. Ovarian fibrosis: a phenomenon of concern[J]. Chinese Medical Journal,2017,130(3):365-371.  
[6] Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. Molecular Metabolism,2019,30:72-130.  
[7] Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> and LDLR<sup>-/-</sup> mice by a mechanism that includes inflammatory pathways[J]. JACC: Basic to Translational Science,2018,3(6):844-857.  
[8] 郭清,王静. 利拉鲁肽与艾塞那肽对 Ang II 诱导小鼠高血压心脏纤维化的影响[J]. 实用医学杂志,2018,34(21):3539-3542.  
[9] Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression[J]. Human Reproduction Update,2018,24(4):455-467.  
[10] Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. Diabetes Research and Clinical Practice,2014,105(2):141-150.  
[11] Liu H, Meng X, Wang J, et al. Serum amyloid A in polycystic ovary syndrome[J]. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry,2021,518:151-155.  
[12] Xue J, Li X, Liu P, et al. Inulin and metformin ameliorate polycystic ovary syndrome via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice[J]. Endocrine Journal,2019,66(10):859-870.  
[13] Newsome P, Francque S, Harrison S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics,2019,50(2):193-203.  
[14] Wiweko B, Indra I, Susanto C, et al. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes[J]. BMC Research Notes,2018,11(1):114.  
[15] Freeman AM. Insulin resistance[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing,2020:1-2.  
[16] Reaven GM. What do we learn from measurements of HOMA-IR? [J]. Diabetologia,2013,56(8):1867-1868.  
[17] 杜静,李嘉丽,晏耀明,等. 多囊卵巢综合征患者血清 AMH, LH 和 FSH 水平检测及临床应用研究[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(5):68-71.  
[18] Mostafa ME, Shaaban AA, Salem HA. Dimethylfumarate ameliorates hepatic injury and fibrosis induced by carbon tetrachloride[J]. Chemico-Biological Interactions,2019,302:53-60.  
[19] Liu J, Li X, Lu S, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) improved diabetic lung fibrosis via AMPK and microRNA-27a (miR-27a)[J]. Annals of Translational Medicine,2021,9(6):492.  
[20] Bulut G, Kurdoglu Z, Dönmez YB, et al. Effects of jnk inhibitor on inflammation and fibrosis in the ovary tissue of a rat model of polycystic ovary syndrome[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology,2015,8(8):8774-8785.

(收稿日期:2023-03-15

修回日期:2023-06-24)