

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

度拉糖肽联合来曲唑片治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者的临床研究

Clinical study of dulaglutide combined with letrozole tablets in the treatment of infertility patients with obese polycystic ovary syndrome

刘晶晶, 吴利萍, 杜宁宁

(亳州市人民医院, 生殖医学科, 安徽 亳州
236800)LIU Jing-jing, WU Li-ping,
DU Ning-ning(Department of Reproductive Medicine,
Bozhou People's Hospital, Bozhou
236800, Anhui Province, China)

摘要:目的 观察度拉糖肽注射液联合来曲唑片治疗肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症患者的临床治疗效果。方法 将肥胖型PCOS不孕症患者按用药方案分为对照组和试验组。对照组在常规用药基础上给予来曲唑片5 mg,口服,qd,治疗3个月;试验组给予度拉糖肽注射液1.5 mg,皮下注射,每周1次,来曲唑片用药方法同对照组,治疗3个月。比较2组患者的临床疗效、糖代谢特征、内脏脂肪、身体成分以及药物不良反应的发生情况。结果 试验组纳入42例,对照组纳入38例。治疗后,试验组和对照组患者总有效率为90.48%(38例/42例)和73.68%(28例/38例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组患者的空腹血糖(FPG)分别为(4.37 ± 0.85)和(4.84 ± 0.81) mmol $\cdot$ L $^{-1}$;糖化血红蛋白(HbA1c)分别为(4.84 ± 0.82)%和(5.25 ± 0.88)%;胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)分别为 2.45 ± 0.41 和 2.73 ± 0.48 ;内脏脂肪质量分别为(687.19 ± 97.29)和(739.37 ± 105.24) g;内脏脂肪体积分别为(751.21 ± 106.34)和(821.82 ± 112.64) cm 3 ;内脏脂肪面积分别为(143.29 ± 27.88)和(156.39 ± 25.26) cm 2 ;身体质量指数(BMI)分别为(32.04 ± 3.65)和(34.33 ± 3.56) kg $\cdot$ m $^{-2}$;腰臀比(WHR)分别为 0.96 ± 0.22 和 1.10 ± 0.25 ;体脂率分别为(31.43 ± 4.87)%和(34.37 ± 4.54)%,上述指标2组间比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。试验组的药物不良反应主要有恶心、呕吐、食欲不振,而对照组则未出现明显的不良反应。2组的不良反应总发生率上在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 度拉糖肽注射液联合来曲唑片治疗肥胖型PCOS不孕症患者的临床疗效显著,可调节糖脂代谢水平、内脏脂肪含量及身体成分,降低胰岛素抵抗,且具有一定安全性。

关键词:度拉糖肽注射液;来曲唑片;多囊卵巢综合征;不孕症;肥胖

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.005

中图分类号:R711.5 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)22-3178-07

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of dulaglutide injection combined with letrozole tablets in the treatment of obese polycystic ovary syndrome (PCOS) infertility patients. **Methods** Obese infertility patients with PCOS were divided into control group and treatment group according to medication regimen. The control group was given letrozole tablets 5 mg orally, once a day for 3 months on the basis of conventional treatment; the treatment group was given dulaglutide injection 1.5 mg, subcutaneous injection once a week, and letrozole tablets were treated with the same method as the control group for 3 months. The clinical efficacy, glucose metabolism characteristics,

作者简介:刘晶晶(1983-),女,副主任医师,主要从事生殖医学方面工作和研究

通信作者:刘晶晶

MP:15855872855

E-mail:2000liujingjing@sina.com

visceral fat, body composition and the occurrence of adverse drug reactions were compared between the two groups.

Results 42 patients were included in the treatment group and 38 in the control group. After treatment, the total effective rate of treatment group and control group was 90.48% (38 cases /42 cases) and 73.68% (28 cases /38 cases), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the fasting plasma glucose (FPG) of the treatment group and the control group were (4.37 ± 0.85) and (4.84 ± 0.81) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; glycosylated hemoglobin (HbA1c) were (4.84 ± 0.82)% and (5.25 ± 0.88)%, respectively; homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) were 2.45 ± 0.41 and 2.73 ± 0.48 , respectively; visceral fat mass were (687.19 ± 97.29) and (739.37 ± 105.24) g, respectively; visceral fat volume were (751.21 ± 106.34) and (821.82 ± 112.64) cm^3 , respectively; visceral fat area were (143.29 ± 27.88) and (156.39 ± 25.26) cm^2 , respectively; body mass index (BMI) were (32.04 ± 3.65) and (34.33 ± 3.56) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, respectively; waist-hip ratio (WHR) were 0.96 ± 0.22 and 1.10 ± 0.25 , respectively; body fat percentage were (31.43 ± 4.87)% and (34.37 ± 4.54)%, respectively. The differences of the above indexes between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The main adverse drug reactions in the treatment group were nausea, vomiting, and loss of appetite, while no obvious adverse reactions occurred in the control group. There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Dulaglutide injection combined with letrozole tablets has significant clinical efficacy in the treatment of obese PCOS infertility patients, which can regulate the level of glucose and lipid metabolism, visceral fat content and body composition, reduce insulin resistance, and has certain safety.

Key words: dulaglutide injection; letrozole tablets; polycystic ovary syndrome; infertility; obesity

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种在育龄女性中普遍存在的内分泌及代谢失调性疾病。PCOS 核心病理生理机制包括胰岛素抵抗、高雄激素血症及慢性炎症状态, 这些因素共同导致排卵障碍和不孕症发生, 特别是在 II 型排卵障碍所致的不孕病例中, 占比高达约 70%^[1]。肥胖型 PCOS 患者因脂肪组织异常堆积, 进一步加剧胰岛素抵抗及代谢紊乱, 降低卵巢对促排卵药物的敏感性, 成为临床治疗的难点。目前一线治疗方案以生活方式干预联合促排卵药物来曲唑为主, 但部分患者仍存在排卵率低、妊娠结局不佳等问题^[2]。近年来, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂因其改善胰岛素抵抗、调节脂代谢及减轻体重的多重作用, 在肥胖相关代谢性疾病的治疗中展现出独特优势^[3]。度拉糖肽作为长效 GLP-1 受体激动剂, 其机制在于促进依赖于葡萄糖的胰岛素分泌, 并抑制胰高血糖素的产生, 从而展现出有效的降血糖及血糖管理效果^[4]。但其在 PCOS 不孕症中的应用尚缺乏系统研究。本研究旨在观察度拉糖肽联合来曲唑片治疗肥胖型 PCOS 不孕症患者的临床疗效、代谢特征、及妊娠结局等, 以期肥胖型 PCOS 不孕症提供更优化的个体化治疗策略。

材料、对象与方法

1 病例选择

2021 年 6 月至 2024 年 2 月以本院收治的肥胖型 PCOS 不孕症患者纳入为研究对象。基于本研究的主要结局指标: 总有效率使用 PASS 11.0 软件进行估算。设置 $1 - \beta = 0.90$, 检验水准 α 为 0.05 (双侧)。参考预实验及相关文献^[5], 考虑到 15% 的脱落率, 估算入组患者数量。本研究经亳州市人民医院伦理委员会批准 (伦理批件号: 亳医伦审 2025 第 125 号)。

诊断与入选标准 ①符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[6] 相关诊断标准, 患者具有高雄激素血症, 包括多毛、脱发及痤疮等表现; ②盆腔超声或阴道超声检查有卵巢多囊性改变; ③具有正常性生活, 已婚, 有生育意愿, 配偶生育功能正常, 未避孕未孕 ≥ 1 年; ④年龄 ≥ 18 岁; ⑤输卵管造影显示输卵管通畅; ⑥身体质量指数 (body mass index, BMI) $\geq 28 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; ⑦注射部位保持完好无损, 无皮肤炎症表现; ⑦具备完整的临床记录资料。

排除标准 ①重度肝肾功能不全、严重心血管疾病、恶性肿瘤患者; ②个人或家族有多发性内分泌腺瘤病 2 型病史的患者; ③生殖系统结构异常患者; ④合并甲状腺疾病、1 型或 2 型糖尿病等其他

内分泌系统疾病;⑤合并子宫内膜异位症、子宫肌瘤、卵巢肿瘤等疾病;⑥近6个月内服用激素类药物;⑦因合并其他疾病引起患者排卵异常和月经异常。

2 药品、试剂与仪器

度拉糖肽注射液,规格:每支0.5 mL/1.5 mg,批号:D403917、D498843,批准文号:国药准字S20190022,德国 Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG 公司生产;盐酸二甲双胍缓释片,规格:每片0.5 g,批号:210509390、231103695,批准文号:国药准字H20080279,河南福森药业有限公司生产;来曲唑片,规格:每片2.5 mg,批号:210508KL、230407KL,批准文号:国药准字H19991001,江苏恒瑞医药股份有限公司生产。黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)试剂盒、卵泡生成激素(follicle - stimulating hormone, FSH),西门子医学诊断产品(上海)有限公司生产;抗苗勒管激素(anti - Müllerian hormone, AMH)试剂盒,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产。

DC - 40s 彩色多普勒超声诊断仪,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司产品;IM1600 化学发光仪,西门子医学诊断产品(上海)有限公司产品;CL6000i,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司产品;D100 全自动糖化血红蛋白分析仪,美国伯乐公司产品;AU5800 全自动生化分析仪,BECKMAN 公司产品;DPX - Bravo 双能量X射线骨密度仪,通用电气医疗系统(中国)有限公司产品;DBA - 510 人体成分分析仪,北京东华原医疗设备有限责任公司产品。

3 分组与治疗方法

根据用药方案将入组患者分为试验组(42例)和对照组(38例)。两组均进行饮食、运动、心理指导,并于月经周期第3~7 d开始口服盐酸二甲双胍缓释片,每次0.5 g, *tid*,用药时间为3个月。对照组在其基础上使用来曲唑片治疗,每次5 mg, *qd*,口服。用药时间:自月经来潮第5天起始,连续5日进行药物治疗,随后停药直至下一次月经来潮第5天重启治疗,整个疗程持续3个月。试验组在对照组的基础上联合应用度拉糖肽皮下注射治疗,来曲唑片具体用药方法同对照组。度拉糖肽使用方法:每次1.5 mg,每周1次,治疗时间为3个月。

在为期3个月的药物治疗期内,所有患者均被要求并确认执行严格的屏障避孕措施(即使用避孕套),以避免治疗期间的妊娠对药物疗效和安全性评估造成干扰。患者依从性评估:通过定期门诊随访、药片

计数及询问患者注射记录评估患者依从性。本研究将依从性定义为服用/注射了 $\geq 80\%$ 计划剂量的药物。结果显示,2组患者的用药依从性均良好($>90\%$),且组间无显著差异。

4 观察指标与疗效判定

主要指标包括糖代谢特征、内脏脂肪和疗效评价;亚组指标包括排卵和妊娠情况、激素水平、身体成分和安全性评价。本研究所有人体成分分析及糖化血红蛋白检测等相关检测均在亳州市人民医院同一检验科完成。在整个研究数据收集期间,所用设备型号及检测操作流程均保持一致,并严格执行标准化操作规程与室内质控,以确保数据的一致性与可比性。

排卵和妊娠情况^[7] 于月经周期的第10 d开始以彩色多普勒超声监测并记录患者卵泡发育情况(包括子宫内膜厚度、最大卵泡直径)及治疗后12个月内妊娠率(治疗期间内指导避孕,治疗结束后,指导患者在排卵期同房)、活产率、流产率。

糖代谢特征^[8] 于治疗前、后采集患者静脉血液,3 500 r·min⁻¹离心10 min。全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG),糖化血红蛋白测定仪测定糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c),计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA - IR) = $FPG \times FINS / 22.5$ 。

激素水平^[9] 于治疗前、后采集患者静脉血液,并行离心处理,以化学发光法测定 LH、FSH、AMH 水平。

内脏脂肪^[10] 于治疗前、后,采用双能量X射线骨密度仪测定并记录内脏脂肪质量、体积及面积。

身体成分^[9] 于治疗前、后,通过人体成分分析仪测定患者 BMI、腰臀比(waist - to - hip ratio, WHR)、体脂率,其中 WHR = 腰围(cm)/臀围(cm)。

疗效评价^[11] 显效:患者的多毛、痤疮等症状显著减轻,月经周期恢复规律,实验室检查显示性激素水平回归正常范围,体重较基线下降 $\geq 5\%$, HOMA - IR 较基线下降 ≥ 0.5 或恢复至 < 2.5 ,血脂各项指标较基线改善 $\geq 10\%$ 或恢复至正常范围,超声检查显示有优势卵泡发育或正常排卵,经超声监测证实至少有2个月出现排卵。有效:患者的多毛、痤疮等症状有所好转,体重较基线下降 $\geq 2\%$ 但 $< 5\%$, HOMA - IR 较基线有所下降但未达到显效标准,月经周期恢复规律,经超声监测证实有1次排卵。无效:患者的症状及生理指标未达到明显疗效或有效改善的标准。总有效

率 = (有效 + 显效) 例数 / 总例数 × 100%。

安全性评价^[12] 参考《常见不良事件评价标准 (CTCAE)》5.0 版, 监测并记录 2 组患者在药物治疗期间出现的胃肠道不适、血糖降低情况以及注射部位的相关反应等。

5 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较用独立样本 *t* 检验, 用协方差分析, 将治疗后数据作为因变量, 组别作为固定因子, 并将该指标的基线数据作为协变量进行校正。计数资料用率 (%) 表示, 2 组间用 χ^2 检验或 *Fisher* 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 105 例肥胖型 PCOS 不孕症患者, 依据纳入与排除标准不符合条件的患者 25 例, 最终纳入 80 例患者作为研究对象, 对照组 38 例, 试验组 42 例。试验组和对照组患者的年龄、BMI、FPG、PCOS 病程、不孕症病程、月经情况等一般资料上比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。组间具有可比性, 见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between two groups

Item	Control (n = 38)	Treatment (n = 42)
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	33.95 ± 5.59	32.55 ± 5.22
Duration of PCOS (year)	5.66 ± 1.46	5.33 ± 1.12
Duration of infertility (year)	3.66 ± 0.94	3.33 ± 0.93
Menstruation		
Normal (n, %)	10	11
Oligotrichia (n, %)	21	25
Amenorrhea (n, %)	7	6
Menstrual period (day)	7.42 ± 1.27	7.76 ± 1.08
Menstrual volume (mL)	33.92 ± 5.63	31.45 ± 6.68
SBP (mmHg)	118.41 ± 10.81	120.34 ± 10.25
DBP (mmHg)	71.32 ± 8.49	71.54 ± 8.86

PCOS: Polycystic ovary syndrome; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Letrozole tablet 5 mg orally, once a day, for 3 months; Treatment group: Dulaglutide 1.5 mg, subcutaneous injection once a week, letrozole tablets with the same method as control group, treatment for 3 months.

2 2 组患者临床疗效比较

与对照组相比, 试验组患者总有效率显著升高 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 (n, %)

Table 2 Comparison of therapeutic effectiveness between two groups (n, %)

Item	Control (n = 38)	Treatment (n = 42)
Excellent	16 (42.11)	25 (59.52)
Effective	12 (31.58)	13 (30.95)
Invalid	10 (26.32)	4 (9.52)
Total effective rate	28 (73.68)	38 (90.48) *

Compared with the control group, * $P < 0.05$.

表 3 2 组患者排卵和妊娠情况比较

Table 3 Comparison of ovulation rates and pregnancy outcomes between two groups

Item	Control (n = 38)	Treatment (n = 42)
Ovulation rate (n, %)	32 (84.21)	37 (88.10)
Endometrial thickness (mm, $\bar{x} \pm s$)	9.90 ± 2.12	10.35 ± 2.53
Max follicle diameter (mm, $\bar{x} \pm s$)	18.84 ± 4.76	20.32 ± 4.39
Pregnancy rate (n, %)	18 (47.37)	22 (52.38)
Live birth rate (n, %)	14 (36.84)	18 (42.86)
Abortion rate (n, %)	4 (10.53)	4 (9.52)

3 2 组患者排卵和妊娠情况比较

对比两组患者的排卵率、子宫内膜厚度、最大卵泡直径以及妊娠率、活产率、流产率, 结果均显示上述指标在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

4 2 组患者糖代谢特征比较

治疗前, 2 组患者 FPG、HbA1c、HOMA - IR 水平无显著性差异 ($P > 0.05$)。与治疗前相比, 治疗后对照组和试验组 FPG、HbA1c、HOMA - IR 水平显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01, < 0.001$)。与对照组相比, 试验组患者 FPG、HbA1c、HOMA - IR 水平均显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 4。

5 2 组患者激素水平比较

与治疗前相比, 2 组患者治疗后 LH、AMH 水平均显著降低, FSH 水平显著升高 (均 $P < 0.001$)。但 2 组间比较在统计学上差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 5。

6 2 组患者内脏脂肪比较

经协方差分析校正后, 结果显示, 在排除了年龄、病程和基线值的影响后, 试验组治疗后的内脏脂肪质量、内脏脂肪体积、内脏脂肪面积在统计学差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 与对照组相比, 试验组患者内脏脂肪质量、内脏脂肪体积、内脏脂肪面积显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。对照组患者治疗前后上述指标未见明显变化 ($P > 0.05$), 见表 6。

表4 2组患者糖代谢特征比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of glycemic characteristics between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=38$)		Treatment($n=42$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FPG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.38 ± 1.16	$4.84 \pm 0.81^{\#}$	5.63 ± 1.06	$4.37 \pm 0.85^{###*}$
HbA1c(%)	5.83 ± 0.94	$5.25 \pm 0.88^{##}$	5.91 ± 0.97	$4.84 \pm 0.82^{###*}$
HOMA-IR	3.44 ± 0.94	$2.73 \pm 0.48^{###}$	3.68 ± 0.97	$2.45 \pm 0.41^{###**}$

FPG: Fasting plasma glucose; HbA1c: Hemoglobin A1c; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; Compared with the control group,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Compared with before treatment, $^{\#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$, $^{###}P < 0.001$.

表5 2组患者激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=38$)		Treatment($n=42$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
LH($\text{mU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	13.19 ± 2.77	$8.25 \pm 1.62^{###}$	12.26 ± 2.52	$7.73 \pm 1.85^{###}$
FSH($\text{mU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	3.57 ± 0.87	$5.12 \pm 1.15^{###}$	3.32 ± 0.82	$5.43 \pm 1.04^{###}$
AMH($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	9.13 ± 1.77	$4.62 \pm 1.17^{###}$	8.52 ± 1.64	$4.19 \pm 1.03^{###}$

LH: Luteinizing hormone; FSH: Follicle-stimulating hormone; AMH: Anti-Müllerian hormone; Compared with before treatment, $^{\#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$,

$^{###}P < 0.001$.

表6 2组患者内脏脂肪比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of visceral fat between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=38$)		Treatment($n=42$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Visceral fat mass(g)	751.21 ± 115.38	739.37 ± 105.24	763.38 ± 106.23	$687.19 \pm 97.29^{###*}$
Visceral fat volume(cm^3)	839.63 ± 141.74	821.82 ± 112.64	834.52 ± 135.23	$751.21 \pm 106.34^{###**}$
Visceral fat area(cm^2)	161.21 ± 35.84	156.39 ± 25.26	165.36 ± 31.44	$143.29 \pm 27.88^{###*}$

Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Compared with before treatment, $^{\#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$, $^{###}P < 0.001$.

表7 2组患者身体成分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of body composition between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=38$)		Treatment($n=42$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	35.15 ± 2.09	34.33 ± 3.56	34.39 ± 2.24	$32.04 \pm 3.65^{###*}$
WHR	1.14 ± 0.38	1.10 ± 0.25	1.19 ± 0.24	$0.96 \pm 0.22^{###**}$
Body fat percentage(%)	35.41 ± 5.88	34.37 ± 4.54	36.32 ± 5.75	$31.43 \pm 4.87^{###**}$

BMI: Body mass index; WHR: Waist-to-hip ratio; Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Compared with before

treatment, $^{\#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$, $^{###}P < 0.001$.

7 2组患者身体成分比较

经协方差分析校正后,结果显示,在排除了年龄、病程和基线值的影响后,与治疗前比较,试验组治疗后的BMI、WHR、体脂率在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$),与对照组相比,试验组患者BMI、WHR、体脂率显著降低($P < 0.05, P < 0.01$)。对照组患者治疗前后上述指标比较在统计学上差异均

无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表7。

8 2组患者不良反应比较

2组患者治疗期间均未发生死亡或严重不良事件,未见明显低血糖、注射部位反应发生。试验组患者有2例在治疗后第1周内出现胃肠道反应,具体表现为恶心、呕吐,另有1例出现食欲不振,均为1级(轻度)或2级(中度),无需医疗干预即可缓解。对照组

患者未出现明显药物相关不良反应,其中有1例患者出现了轻度的、一过性的胃肠道不适,但未达需要停药或特殊处理的程度。试验组与对照组的不良反应发生率分别为7.14%和2.63%,2组间比较在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

肥胖型PCOS患者的治疗困境在于其复杂的病理生理机制。肥胖不仅增加了胰岛素抵抗,还通过影响脂肪因子的分泌和炎症反应,进一步干扰了下丘脑-垂体-卵巢轴的正常功能。这种干扰导致性激素分泌异常,特别是雄激素的过度分泌,从而加剧了PCOS的临床表现,如月经不规律、不孕、多毛和痤疮等。因此,对于肥胖型PCOS患者的治疗,需要综合考虑减重、改善胰岛素抵抗、调节性激素水平等多个方面。目前PCOS的临床治疗策略主要涵盖促排卵治疗、雄激素分泌抑制、胰岛素抵抗改善以及手术治疗等方面。然而,常规治疗手段对改善患者综合症状的临床效果存在局限性,相当比例病例仍面临症状控制不佳的困境^[13]。来曲唑是一种高效选择性的新一代芳香化酶抑制药,在PCOS治疗中展现出了良好的应用前景。该药物通过阻断雌激素生物合成通路,提升体内雌激素浓度,从而促进卵泡的生长与成熟,有效诱导不孕症患者排卵。其临床优势表现为较高的妊娠成功率及单卵泡发育率,且对宫颈黏液影响轻微。该药物具有安全性高、半衰期短的特点,其作用机制主要依赖于降低下丘脑的负反馈抑制作用^[14]。然而,单一使用来曲唑片对于肥胖型PCOS患者的治疗效果有限。因此,探索联合用药方案成为了研究的热点。度拉糖肽具有降糖、减重作用,为肥胖型PCOS患者的治疗提供了新的视角。研究发现,在2型糖尿病患者中,BMI越高胃肠道药物不良反应发生率越低^[15]。这为肥胖型PCOS患者的治疗提供了新的视角。本研究发现,试验组患者总有效率显著高于对照组,提示比起单一使用来曲唑片,度拉糖肽联合来曲唑片治疗肥胖型PCOS不孕症患者的临床疗效显著,可能与其协同作用、减轻药物副作用以及综合改善生殖健康等多方面因素有关。然而,更全面地评估该联合疗法的长期效果和具体作用机制,仍需要进一步深入的临床研究和长期随访。

肥胖能够促进炎症性脂肪因子的生成,导致胰岛素抵抗和脂肪生成,同时促使卵巢内的雄激素生成增多,进一步引起雌激素水平上调,干扰下丘脑-垂体

-卵巢轴上的负反馈调节,影响性激素分泌,最终造成PCOS患者排卵障碍及月经紊乱;PCOS患者体内过高的雄激素水平会促进脂肪生成,加重肥胖程度,并形成恶性循环,对肥胖型PCOS患者的健康造成显著危害^[16]。研究发现,GLP-1受体激动剂能够促进颗粒细胞增殖并抑制其凋亡,有助于卵母细胞成熟,还能调控卵巢中参与类固醇合成相关基因的蛋白表达,减轻PCOS的高雄激素血症,促使卵泡内颗粒细胞层数增加,并减少囊性和闭锁卵泡形成,进而实现多囊卵巢形态改善效果^[17-18]。利拉鲁肽作为GLP-1受体激动剂的一种,廖明钰^[19]等发现,将利拉鲁肽与二甲双胍联用,能有效帮助超重或肥胖型PCOS患者减轻体重,改善其糖脂代谢异常及卵巢功能,其中,肥胖型患者在体重控制方面获益更为显著,而超重患者则在性激素水平调节方面改善更为突出,安全性可接受。本研究结果显示,2组患者排卵率、子宫内膜厚度、最大卵泡直径、妊娠率、活产率、流产率,无显著差异。在治疗后,2组患者的糖代谢特征及激素水平均得到一定程度的改善,试验组患者FPG、HbA1c、HOMA-IR水平均显著低于对照组,但2组患者激素水平组间比较无显著差异,提示度拉糖肽联合来曲唑片在改善糖代谢方面效果显著,但对激素水平的影响则相对有限。可能与治疗周期较短、度拉糖肽间接调节激素而非直接作用等有关。

目前认为,内脏脂肪组织的异常堆积及其引发的腹型肥胖,可能是PCOS患者继发于胰岛素抵抗后糖代谢紊乱的关键病理生理机制^[20]。研究发现,度拉糖肽能降低患者血糖,从而降低肝内脂肪^[21]。本研究中,治疗后,试验组患者内脏脂肪质量、内脏脂肪体积、内脏脂肪面积、BMI、WHR、体脂率显著低于对照组,分析其原因可能是:度拉糖肽作为GLP-1受体激动剂,能够很好地控制患者血糖、减重,减轻HOMA-IR水平。此外,度拉糖肽能够减少脂肪合成并加强脂肪分解,改善患者脂肪沉积^[22]。GLP-1受体激动剂主要产生的不良反应是轻微的、暂时性的胃肠道不适,常见症状包括恶心、呕吐和腹泻,此外,还可能出现低血糖的情况。研究发现,度拉糖肽的在因不良反应退出率与安慰剂相似^[23]。本研究中,试验组患者有2例在治疗后第1周内出现胃肠道反应,具体表现为恶心、呕吐,另有1例出现食欲不振,无需医疗干预即可缓解,且2组不良反应总发生率无显著差异,提示度拉糖肽联合来曲唑片治疗肥胖型PCOS不孕症患者不增加不良反应总发生情况,具有一定安全性。

综上所述,度拉糖肽联合来曲唑片治疗肥胖型PCOS不孕症患者的临床疗效显著,可调节糖脂代谢水平、内脏脂肪含量及身体成分,降低胰岛素抵抗,且具有一定安全性。本研究的局限性存在两点,一则在于缺乏度拉糖肽单药治疗组,未来有必要开展前瞻性、多组别的随机对照试验以进一步验证,二则因样本量和观察时限所限未能充分评估,随访主要关注了12个月的妊娠结局,未能监测停药后的长期代谢指标变化,未来需要更长时间、更大规模的研究来确认其长期安全性。

参考文献:

- [1] 杨佩诗,董莉,黄宏丽,等. 调经促孕方治疗肾虚型多囊卵巢综合征不孕合并睡眠障碍的临床疗效[J]. 世界中医药,2024,19(17):2636—2640,2646.
- [2] 廖雪,阳云金. 来曲唑联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢不孕症的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(21):3058—3062.
- [3] 胡杨,杜馥曼,张翼鸿,等. 基于肠道菌群分析胰高血糖素样肽1受体激动剂对超重或肥胖2型糖尿病患者代谢调控机制的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2024,32(12):891—897.
- [4] 谢青青,王明太,张东铭,等. 度拉糖肽联合门冬胰岛素和二甲双胍治疗老年T2DM伴肥胖患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(20):2934—2938.
- [5] 郝建民,卢涛,邱娟,等. 利拉鲁肽提高肥胖不孕多囊卵巢综合征妇女临床妊娠率的研究[J]. 实用药物与临床,2020,23(1):51—58.
- [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] 洪莲,林诗彬,符娇文,等. 补肾调经汤治疗对多囊卵巢综合征患者卵巢超声影像学及预后的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(11):186—188.
- [8] 陈奕男,秦将均. 超声监测PCOS患者卵巢间质血流动力学变化及其与血清ES、VEGF的相关性分析[J]. 中国超声医学杂志,2021,37(4):453—456.
- [9] 张巧利,杨晓葵,贾婵维,等. 抗苗勒管激素对不同体质指数多囊卵巢综合征患者卵巢过度刺激综合征的预测作用[J]. 实用妇产科杂志,2021,37(5):375—379.
- [10] 戴梅清,徐梦娇,赵丽,等. 2型糖尿病患者腹腔内脏脂肪面积与冠状动脉钙化的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(9):675—679.
- [11] 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判定标准[M]. 北京:中国科学技术文献出版社,2010:943—944.
- [12] 李艳,封卫毅,全敏,等. 174例肺癌患者抗肿瘤药物应用评价分析[J]. 中南药学,2020,18(8):1405—1409.
- [13] 张宇,蔡裕娴,谭淑莹,等. 肥胖型多囊卵巢综合征的中医研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(10):10—12.
- [14] 于海晶,郭艳,祝勇,等. 来曲唑治疗肥胖型多囊卵巢综合征患者的超声特征变化[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(6):772—775.
- [15] 杨虹,杨莹,白佳,等. 不同体质指数对度拉糖肽注射液胃肠道药物不良反应的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(5):616—620.
- [16] 沈文娟,贾桃桃,杨国容,等. 穴位埋线治疗肥胖型多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 世界中医药,2024,19(3):432—436.
- [17] SUN Z, LI P, WANG X, *et al.* GLP-1/GLP-1R signaling regulates ovarian pcos-associated granulosa cells proliferation and antiapoptosis by modification of forkhead box protein O1 phosphorylation sites [J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 1484321. 2020-06-19 [2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655632/>.
- [18] WU L M, WANG Y X, 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. 2021-08-08 [2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375684/>.
- [19] 廖明钰,浓如飞,廖倩,等. 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[J]. 重庆医科大学学报,2023,48(9):1094—1099.
- [20] 余劲明,黄建皓,玉颜庆,等. PCOS合并糖代谢异常患者内脏脂肪与脂联素及肿瘤坏死因子- α 的相关性研究[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(5):362—365.
- [21] 肖艳新,赵立威,李立琴,等. 度拉糖肽对肥胖2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂肪含量的影响[J]. 浙江医学,2023,45(20):2153—2157.
- [22] 王玉均,关雅心,吴斌. 肠促胰岛素类药物对体脂肪分布的影响[J]. 实用医学杂志,2021,37(15):2022—2025.
- [23] 谢泽宇,黄思咏,胡宵,等. 六种治疗2型糖尿病的胰高血糖素样肽-1受体激动剂的药品临床综合评价[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(24):2868—2875.

(收稿日期 2025-05-21)