

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

司美格鲁肽联合来曲唑治疗肥胖型多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗患者的临床研究

Clinical trial of semaglutide in combination with letrozole for the treatment of polycystic ovary syndrome in patients with insulin resistance

刘文鑫^a, 李珊^b, 王利飞^c

(邢台市人民医院 a. 生殖医学科 b. 质控办 c. 妇一科, 河北邢台 054001)

LIU Wen-xin^a, LI Shan^b,
WANG Li-fei^c

(a. Department of Reproductive Medicine, b. Quality Control Office, c. Gynecology Department One, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei Province, China)

基金项目:邢台市重点研发计划自筹基金资助项目(2023ZC045)

作者简介:刘文鑫(1991-),女,主治医师,主要从事妇产科学及其他学科方面的工作和研究

通信作者:刘文鑫

MP:15690377973

E-mail:15690377973@163.com

摘要:目的 观察司美格鲁肽注射液联合来曲唑片治疗肥胖型多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗(PCOS-IR)的临床疗效和安全性。方法 将PCOS-IR患者根据治疗方法分为试验组与对照组。对照组口服地屈孕酮片(每次10 mg, bid)诱导撤退出血14 d,于撤退出血第5 d起口服来曲唑片($2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连用5 d)。停药2 d后超声监测,主导卵泡 $\geq 18 \text{ mm}$ 时肌注注射用绒毛膜促性腺激素 $1.0 \times 10^4 \text{ U}$ 诱发排卵,若无排卵,则于下1个月经周期递增来曲唑片药量至 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。试验组皮下注射司美格鲁肽(每次0.25 mg,每周1次,连续4 w,第5周起每次0.5 mg,每周1次,连续8 w)。停药1 w(洗脱期)后,按对照组相同方案诱发排卵。2组均共用药3~6个月经周期,达到排卵或妊娠即终止用药。比较2组临床疗效、临床表征、生殖激素水平、胰岛素抵抗(IR)、炎症指标水平、卵泡发育情况并进行安全性评价。结果 共纳入93例,对照组48例,试验组45例。治疗后,对照组和试验组的疗效总有效率分别为70.83%(34例/48例)和88.89%(40例/45例);Rosenfield痤疮评分分别为(1.56 ± 0.62)和(1.29 ± 0.59)分;Ferriman-Gallwey毛发评分分别为(13.31 ± 3.25)和(11.89 ± 2.85)分;促卵泡激素分别为(6.86 ± 1.24)和(7.50 ± 1.13) $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$;促黄体生成素分别为(8.18 ± 1.52)和(7.48 ± 1.63) $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$;空腹血糖(FPG)水平分别为(4.86 ± 0.97)和(4.36 ± 0.69) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;空腹胰岛素(FINS)水平分别为(9.25 ± 1.96)和(8.41 ± 1.87) $\mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$;胰岛素抵抗指数分别为 1.83 ± 0.39 和 1.63 ± 0.27 ;血管内皮生长因子分别为(92.17 ± 10.82)和(87.45 ± 10.36) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$;白细胞介素-6分别为(6.74 ± 0.93)和(6.32 ± 0.99) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$;卵泡数量分别为(8.44 ± 1.35)和(7.93 ± 1.01)个;最大卵泡直径分别为(11.68 ± 2.44)和(13.05 ± 2.69) mm ;试验组上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组与对照组的药物不良反应总发生率分别为8.89%(4例/45例)和10.42%(5例/48例)($P > 0.05$)。结论 司美格鲁肽联合来曲唑治疗PCOS-IR患者的疗效显著,能够有效改善IR状态,对非妊娠期或哺乳期妇女安全性较好。

关键词:司美格鲁肽注射液;来曲唑片;肥胖型多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.004

中图分类号:R977 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)04-0472-07

Abstract: Objective To observe the efficacy of semaglutide injection combined with letrozole tablet in the treatment of obese polycystic ovary syndrome with insulin resistance (PCOS-IR) patients. **Methods** Patients with PCOS-IR were divided into treatment group and control group according to the treatment regimen. The control group was administered oral dydrogesterone tablets (10 mg per dose, twice daily)

for 14 days to induce withdrawal bleeding. Starting from the 5th day of withdrawal bleeding, letrozole tablets were given orally at a dose of 2.5 mg per day for 5 consecutive days. Two days after drug withdrawal, transvaginal ultrasound monitoring was performed. When the dominant follicle reached or exceeded 18 mm in diameter, human chorionic gonadotropin for injection (1.0×10^4 U) was intramuscularly injected to induce ovulation. If ovulation did not occur, the dose of letrozole tablets was increased to 7.5 mg per day in the next menstrual cycle. The treatment group received subcutaneous injections of semaglutide (0.25 mg per dose, once weekly for 4 consecutive weeks; starting from the 5th week, the dose was adjusted to 0.5 mg per dose, once weekly for another 8 consecutive weeks). After a 1-week drug withdrawal period (washout period), the same ovulation induction protocol as that for the control group was adopted. Both groups received treatment for 3 to 6 menstrual cycles, and the medication was discontinued immediately once ovulation or pregnancy was achieved. Clinical efficacy, clinical manifestations, reproductive hormone levels, insulin resistance, inflammatory marker levels, follicular development, and the adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 93 cases were included, with 48 cases in the control group and 45 cases in the treatment group. After treatment, the total effective rates of the control group and the treatment group were 70.83% (34 cases/48 cases) and 88.89% (40 cases/45 cases), respectively; the Rosenfield acne scores were (1.56 ± 0.62) and (1.29 ± 0.59) points, respectively; the Ferriman-Gallwey hair scores were (13.31 ± 3.25) and (11.89 ± 2.85) points, respectively; the follicle-stimulating hormone was (6.86 ± 1.24) and (7.50 ± 1.13) IU $\cdot$ L $^{-1}$, respectively; the levels of luteinizing hormone were (8.18 ± 1.52) and (7.48 ± 1.63) IU $\cdot$ L $^{-1}$, respectively; the levels of fasting blood glucose (FPG) levels were (4.86 ± 0.97) and (4.36 ± 0.69) mmol $\cdot$ L $^{-1}$, respectively; the fasting insulin (FINS) levels were (9.25 ± 1.96) and (8.41 ± 1.87) μ IU $\cdot$ mL $^{-1}$, respectively; the insulin resistance indexes were 1.83 ± 0.39 and 1.63 ± 0.27 , respectively; the vascular endothelial growth factors were (92.17 ± 10.82) and (87.45 ± 10.36) ng $\cdot$ L $^{-1}$, respectively; the levels of interleukin-6 were (6.74 ± 0.93) and (6.32 ± 0.99) pg $\cdot$ mL $^{-1}$, respectively; the number of follicles were (8.44 ± 1.35) and (7.93 ± 1.01), respectively; the maximum follicle diameters were (11.68 ± 2.44) and (13.05 ± 2.69) mm, respectively; the above indicators in the treatment group were compared with those in the control group and it showed statistically significant differences (all $P < 0.05$). The total incidences of adverse drug reactions in the experimental group and the control group were 8.89% (4 cases/45 cases) and 10.42% (5 cases/48 cases) ($P > 0.05$). **Conclusion** Semaglutide injection combined with letrozole tablets has significant efficacy in the treatment of PCOS-IR patients, can effectively improve insulin resistance, and has relatively good safety in non-pregnant or non-lactating women.

Key words: semaglutide injection; letrozole tablet; polycystic ovary syndrome; insulin resistance

肥胖型多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的核心临床表型涵盖胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高雄激素及长期无排卵等, 是一种在妇科临床中常见的生殖内分泌与代谢紊乱性疾病, 且常伴有肥胖、多毛等现象, 容易引起 2 型糖尿病、代谢综合征等并发症, 也是导致女性不孕的重要因素^[1]。来曲唑是一种芳香酶抑制剂, 其作用机制在于抑制雄激素转化为雌激素的过程, 同时促使促卵泡激素的分泌量增加, 以此对卵泡的发育及成熟产生促进作用, 能够治疗 PCOS 患者并提高妊娠率, 但单一用药难以实现 IR 状态的有效改善^[2]。司美格鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 受体激动剂, 适用于 2 型糖尿病的治疗, 研究发现其在 PCOS-IR 患者的治疗中展现出独特潜力^[3]。目前, 2 者在 PCOS-IR 中的联合应用

仍需进一步研究。因此, 本研究欲探讨司美格鲁肽联合来曲唑治疗 PCOS-IR 患者的临床疗效和安全性。

材料、对象与方法

1 病例选择

2023 年 1 月至 2024 年 2 月以我院收治的 PCOS-IR 患者入选为研究对象。本研究经邢台市人民医院伦理委员会批准 [伦理批号: 2024 审伦 (086) 号]。

诊断与入选标准 符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[4] 中关于 PCOS 的诊断标准 (需符合以下 3 项标准中的至少 2 项: ① 高雄激素血症 (具备生化或临床高雄表现, 且非库欣综合征、分泌雄激素肿瘤、先天性肾上腺皮质增生等所致); ② 排卵功能障碍 (表现

为排卵缺失或排卵稀少);③卵巢体积不小于10 mL,卵巢(单或双侧)在2~9 mm范围直径内卵泡数量不少于12)。符合《中国成人肥胖症防治专家共识》^[5]中关于肥胖的诊断标准:体质量指数 $\geq 28.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。符合《中国2型糖尿病防治指南》^[6]中关于IR诊断标准:①稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) > 2.21 ;②空腹胰岛素(fasting insulin, FINS) $> 15 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, 2项中满足1项即可确诊。所有患者均符合上述诊断标准;年龄 ≥ 18 岁;未行卵巢切除术者;临床资料完整者;皮肤完整无破损、无炎症表现者。

排除标准 ①合并其他原因引起排卵障碍者;②共患其他类型高雄激素血症;③入院治疗前3个月内服用过避孕药、糖皮质激素等激素类药物者;④肝、肾功能严重损害者;⑤合并分泌雄激素的恶性肿瘤者;⑥合并自身免疫性疾病者;⑦妊娠期或哺乳期妇女;⑧合并盆腔炎或其他严重感染性疾病者;⑨合并认知障碍和精神类疾病者。

2 药品、试剂与仪器

司美格鲁肽注射液,规格:预填充注射笔(不含针头)1.5 mL($1.34 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),批号:8390943,批准文号:国药准字SJ20210014,丹麦诺和诺德公司生产;来曲唑片,规格:每片2.5 mg,批号:2208012,批准文号:国药准字H20233596,江苏连云港杰瑞药业有限公司生产;地屈孕酮片,规格:每片10 mg,批号:369081,批准文号:国药准字HJ20170221,荷兰Abbott Biologicals B. V.公司生产;促卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)和抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)化学发光试剂盒,均由美国贝克曼库尔特有限公司生产;血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)试剂盒,山东康华生物医疗科技股份有限公司生产;白介素-6(interleukin-6, IL-6)试剂盒,江苏南京艾拓生命科技有限公司生产。

Synergy H1 全功能酶标仪,美国BioTek公司产品;ADVIA Centaur CP全自动化学发光免疫分析仪,德国Siemens公司产品;ASU-1001型阴道彩色多普勒超声,日本aloka公司产品。

3 分组与治疗方法

将肥胖型PCOS-IR患者根据治疗方法分为试验组与对照组。2组患者均接受低糖、低脂、低热量饮食,嘱咐患者每日进行有氧锻炼,行控糖等对症处理。对照组在常规治疗方案基础上口服地屈孕酮片(每次

10 mg, *bid*)诱导撤退出血,连续14 d,停药后等待撤退出血,于撤退出血第5 d口服来曲唑片, $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,连续服用5 d。停药后2 d,应用超声检查患者子宫内膜形态及卵泡发育状况,检查提示主导卵泡 $\geq 18 \text{ mm}$ 时,应用注射用绒毛膜促性腺激素 $1.0 \times 10^4 \text{ U}$ 肌肉注射诱发排卵,若无排卵,则于下1个月经周期将来曲唑片药量递增,直至 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,共用药3~6个月经周期,达到排卵或妊娠即终止用药。试验组在常规治疗方案基础上于腹部皮下注射司美格鲁肽,起始剂量为每次0.25 mg,每周1次,连续4 w,第5周起增至每次0.5 mg,每周1次,连续8 w,第13周停用司美格鲁肽持续1 w,进入司美格鲁肽洗脱期,洗脱结束后进行曲唑片联合注射用绒毛膜促性腺激素诱发排卵,治疗方法同对照组,共用药3~6个月经周期,达到排卵或妊娠即终止用药;若洗脱结束后,患者1 w内未自发出血,则口服地屈孕酮片诱导撤退出血,再进行来曲唑片联合注射用绒毛膜促性腺激素诱发排卵,治疗方法同对照组。

4 观察指标与疗效判定

临床表征 治疗前后,测量患者腰围,用Rosenfield痤疮评分^[7]标准评估患者面部、胸背部痤疮严重程度,以0~5分计,评分越高痤疮越严重;用Ferriman-Gallwey毛发评分^[8]评估患者毛发生长情况,包括嘴唇、胸、背部、腹部、臀部、前臂等12个位置,每个位置以0~4分计,0表示无,4表示终毛浓密、覆盖面积超过唇红缘,总分0~48分,评分越高提示毛发生长越旺盛。

生殖激素水平 治疗前后,采集患者空腹静脉血5 mL,采用全自动化学发光仪测定FSH、LH、T和AMH水平。

胰岛素抵抗 治疗前后,用全自动化学发光免疫分析仪检测血清空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平,用电化学发光法检测血清FINS水平,计算HOMA-IR, $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。

炎症指标水平^[9-10] 治疗前后,采集空腹静脉血5 mL,离心取上清,用酶联免疫法检测血清VEGF和IL-6水平。

卵泡发育情况 治疗前后,用阴道彩色多普勒超声在患者月经干净后3~5 d内测定卵泡数量和卵泡最大直径。

临床疗效评价^[11-12] 显效:临床症状明显改善,卵巢中不成熟卵泡数量明显减小,FSH、LH水平恢复正常;有效:观察到未成熟卵泡减少,同时生殖内分泌指标(FSH、LH)及症状得到一定改善;无效:未见改善

或呈加重趋势。总有效率统计为达成有效与显效标准的病例数占全部纳入病例的比例。

安全性评价 记录治疗期间不良反应情况。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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;计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验或 Fisher 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入患者 93 例,其中对照组 48 例,试验组 45 例。2 组年龄、体质量指数、病程、位置、卵巢体积、月经持续时间、妊娠史等一般资料在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者临床表征的比较

治疗前,2 组患者的腰围、Rosenfield 痤疮评分和 Ferriman - Gallwey 毛发评分比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2 组患者的腰围、Rosenfield 痤疮评分、Ferriman - Gallwey 毛发评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$),并且试验组各指标均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者生殖激素水平的比较

治疗后,2 组患者的 FSH 水平均显著升高,LH、T

及 AMH 水平均显著降低(均 $P < 0.001$);试验组 FSH 水平显著高于对照组,LH、T 及 AMH 水平均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

4 2 组患者胰岛素抵抗的比较

治疗后,2 组患者的 FPG、FINS 和 HOMA - IR 水平均显著低于治疗前(均 $P < 0.001$);试验组 FPG、FINS 和 HOMA - IR 水平均显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 4。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Control($n=48$)	Treatment($n=45$)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	35.04 $\pm$ 6.97	35.71 $\pm$ 6.44
Body mass index($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	31.86 $\pm$ 2.70	32.25 $\pm$ 2.46
Duration of illness(years, $\bar{x} \pm s$)	1.58 $\pm$ 0.54	1.56 $\pm$ 0.59
Location(n , %)		
Unilateral	33(68.75)	29(64.44)
Bilateral	15(31.25)	16(35.56)
Ovarian volume(cm^3 , $\bar{x} \pm s$)	13.79 $\pm$ 2.14	14.03 $\pm$ 2.65
Duration of menstruation(d, $\bar{x} \pm s$)	6.31 $\pm$ 1.09	6.42 $\pm$ 0.92
History of pregnancy(n , %)		
Yes	40(83.33)	40(88.89)
No	8(16.67)	5(11.11)
Heart rate($\text{beats} \cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	83.83 $\pm$ 6.73	85.78 $\pm$ 6.93
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	123.90 $\pm$ 11.23	125.40 $\pm$ 9.72
Diastolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.31 $\pm$ 7.23	79.24 $\pm$ 5.08

Control group: Oral administration of letrozole tablets; Treatment group: Subcutaneous injection of semaglutide in the abdominal region based on the control group.

表 2 2 组患者临床表征的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical characterization between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=48$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Waist circumference(cm)	87.69 $\pm$ 5.84	85.15 $\pm$ 6.02 [#]	86.18 $\pm$ 6.54	82.52 $\pm$ 5.73 ^{###} *
Rosenfield acne score(points)	3.69 $\pm$ 0.72	1.56 $\pm$ 0.62 ^{###}	3.62 $\pm$ 0.89	1.29 $\pm$ 0.59 ^{###} *
Ferriman - Gallwey hair score(points)	21.58 $\pm$ 4.20	13.31 $\pm$ 3.25 ^{###}	22.60 $\pm$ 4.21	11.89 $\pm$ 2.85 ^{###} *

Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$.

表 3 2 组患者生殖激素水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of reproductive hormone levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=48$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FSH($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.37 $\pm$ 1.08	6.86 $\pm$ 1.24 ^{###}	5.42 $\pm$ 1.06	7.50 $\pm$ 1.13 ^{###} *
LH($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	14.52 $\pm$ 2.30	8.18 $\pm$ 1.52 ^{###}	14.32 $\pm$ 2.28	7.48 $\pm$ 1.63 ^{###} *
T($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.32 $\pm$ 0.72	2.02 $\pm$ 0.39 ^{###}	4.16 $\pm$ 0.77	1.84 $\pm$ 0.28 ^{###} *
AMH($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	10.42 $\pm$ 2.35	8.24 $\pm$ 2.12 ^{###}	10.26 $\pm$ 2.53	7.36 $\pm$ 1.81 ^{###} *

FSH; Follicle stimulating hormone; LH; Luteinizing hormone; T; Testosterone; AMH; Anti - Müllerian hormone; Compared with control group at the same time,

^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

5 2组患者炎症水平指标的比较

治疗后,2组患者的炎症指标水平均显著低于治疗前(均 $P<0.001$),并且试验组炎症水平均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表5。

6 2组患者卵泡发育情况的比较

治疗后,2组患者的卵泡数量显著低于治疗前、卵泡最大直径显著高于治疗前(均 $P<0.001$);试验组卵泡数量显著低于对照组、卵泡最大直径显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表6。

表4 2组患者胰岛素抵抗的比较($\bar{x}\pm s$)

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

Item	Control($n=48$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FPG($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.66 $\pm$ 0.84	4.86 $\pm$ 0.97 ^{###}	5.38 $\pm$ 0.94	4.36 $\pm$ 0.69 ^{###**}
FINS($\mu\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	16.82 $\pm$ 1.78	9.25 $\pm$ 1.96 ^{###}	16.93 $\pm$ 1.84	8.41 $\pm$ 1.87 ^{###*}
HOMA-IR	3.43 $\pm$ 0.80	1.83 $\pm$ 0.39 ^{###}	3.37 $\pm$ 0.72	1.63 $\pm$ 0.27 ^{###**}

FPG;Fasting plasma glucose;FINS;Fasting insulin;HOMA-IR;Homeostatic model assessment of insulin resistance;Compared with control group at the same time, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P<0.001$.

表5 2组患者炎症指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)

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

Item	Control($n=48$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
VEGF($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	149.78 $\pm$ 19.41	92.17 $\pm$ 10.82 ^{###}	153.16 $\pm$ 19.59	87.45 $\pm$ 10.36 ^{###*}
IL-6($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	8.23 $\pm$ 1.08	6.74 $\pm$ 0.93 ^{###}	8.44 $\pm$ 1.11	6.32 $\pm$ 0.99 ^{###*}

VEGF;Vascular endothelial growth factor;IL-6;Interleukin-6;Compared with control group at the same time, * $P<0.05$;Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P<0.001$.

表6 2组患者卵泡发育情况的比较($\bar{x}\pm s$)

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

Item	Control($n=48$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Number of follicles(count)	12.60 $\pm$ 3.56	8.44 $\pm$ 1.35 ^{###}	12.40 $\pm$ 3.60	7.93 $\pm$ 1.01 ^{###*}
Maximum follicle diameter(mm)	6.44 $\pm$ 1.21	11.68 $\pm$ 2.44 ^{###}	6.51 $\pm$ 0.96	13.05 $\pm$ 2.69 ^{###*}

Compared with control group at the same time, * $P<0.05$;Compared with before treatment in same group, ^{###} $P<0.001$.

表7 2组患者临床疗效的比较($n,\%$)

Table 7 Comparison of clinical outcomes between two groups($n,\%$)

Item	Control($n=48$)	Treatment($n=45$)
Significant	12(25.00)	25(55.56)
Effective	22(45.83)	15(33.33)
Ineffective	14(29.17)	5(11.11)
Total effective rate	34(70.83)	40(88.89)*

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

7 2组患者的临床疗效评价

试验组治疗总有效率显著高于对照组($P<0.05$),见表7。

8 安全性评价

试验组头痛1例、呕吐1例、恶心2例,药物不良反应总发生率8.89%(4例/45例);对照组头痛3例、热性潮红1例、恶心1例,药物不良反应总发生率10.42%(5例/48例),2组药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

相关调查数据表明,我国汉族育龄女性中PCOS有5.61%的患病率,其存在不孕不育问题的比例达6.36%^[13]。高雄激素血症、IR均是PCOS患者在临床中呈现的理化表现及典型特征,在我国PCOS患者里,高雄激素血症更是有高达85%的患

病率,且肥胖与高雄激素血症之间存在紧密的关联^[14]。当前,对于PCOS-IR的治疗存在停药后病情易反复的问题,长期用药还可能使患病风险上升^[15]。张娇等^[16]研究表明,来曲唑递增方案可降低PCOS患者多卵泡发育的比例,尤其是在体质量指数较大的患者中有助于减少就诊次数。张文龙等^[17]研究显示,司美格鲁肽既能改善2型糖尿病合并PCOS患者的糖脂水平、体质量、IR及性激素,也能改善机体的炎症状态及卵巢纤维化。本研究将司美格鲁肽联合来曲唑治疗PCOS-IR,研究显示,试验组疗效总有效率显著高于对照组,腰围、Rosenfield、Ferriman-Gallwey评分均显著低于对照组,且2组药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义,说明司美格鲁肽联合来曲唑可显著改善肥胖及痤疮严重程度,减少毛发生长,提高对PCOS-IR的疗效,且具有一定的安全性。

PCOS患者常呈现特征性的生殖内分泌紊乱,其典型特征包括血清LH与FSH的比值出现失衡以及游离T、LH水平上升^[18-19]。文献报道,PCOS患者存在较多的窦卵泡,其AMH水平与健康个体相比明显上调,AMH水平过高可能会影响卵母细胞发育,对排卵结局的预测价值有一定局限性^[20]。本研究显示,司美格鲁肽联合来曲唑可改善生殖激素水平,缓解PCOS临床症状。IR本质是胰岛素靶组织对其生物效应的应答能力减弱,表现为外周组织对葡萄糖的摄取、转运及氧化利用效率显著降低^[21]。FPG、FINS能够有效反映血糖水平,HOMA-IR则为评估IR程度的关键参数,数值越低,意味着患者的血糖调控能力越强,IR状况得到显著改善^[22]。徐美玉等^[23]研究显示,针对PCOS患者的治疗,FPG、FINS、HOMA-IR水平均明显降低,有效调节了患者内分泌紊乱状态,改善了糖代谢功能。本研究也得到类似结果,说明司美格鲁肽联合来曲唑可显著降低IR,延缓PCOS疾病进程。

PCOS是一种慢性低度炎症发应,炎症和氧化应激加速PCOS的发生发展,同时可加剧IR,增加T2DM及心血管疾病风险,致卵泡发育受损,影响排卵。通过调控IL-6、VEGF等相关蛋白的表达水平,可降低炎症因子分泌,减轻机体炎症反应^[24]。本研究显示,司美格鲁肽联合来曲唑可显著降低炎症水平。PCOS是导致不孕的原因之一,其主要特征为排卵功能异常,对于有生育意愿的女性,临床上常采用促排卵的方式进行治疗^[25]。PCOS核心病理特征包括卵泡计数增加、卵巢体积增大,以及优势卵泡发育停滞,伴随

的无排卵状态可致子宫内膜容受性下降^[26]。卵泡数量减少、最大直径增大反映了卵泡成熟周期中优势卵泡选择机制的恢复,是卵泡成熟能力改善的关键表现。本研究显示,治疗后,试验组卵泡数量显著低于对照组,卵泡最大直径显著高于对照组,说明司美格鲁肽联合来曲唑可显著改善卵泡发育情况。司美格鲁肽之所以能有效改善PCOS-IR患者的生殖激素水平与卵泡发育状态,其根本原因很可能在于对IR及体重的调控作用。该药物可能通过降低循环中胰岛素水平,从而减弱IR引发的高胰岛素血症对卵巢卵泡膜细胞的刺激,减少卵巢雄激素的过度合成与分泌^[27];同时,其减重效应可进一步缓解肥胖与高雄激素血症之间的恶性循环^[28]。在此基础上帮助恢复下丘脑-垂体-卵巢轴的内分泌调节功能^[29],纠正血清游离T升高、LH/FSH比例失调等异常状态,进而解除过高雄激素对卵泡发育的抑制作用,促进优势卵泡的筛选与成熟^[30]。最终实现生殖激素稳态重建与卵泡发育改善的双重效果。

本研究提示:司美格鲁肽联合来曲唑治疗PCOS-IR患者的疗效显著,能够有效改善IR状态,但司美格鲁肽可部分穿透胎盘,妊娠期暴露司美格鲁肽的胎儿风险远大于母体获益,本文仅反应司美格鲁肽对非妊娠期或非哺乳期妇女安全性较好,在孕妇及哺乳期妇女、儿童中的安全性和有效性仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] 吴丹,王晓滨,丛慧芳,等. 针灸对肥胖型多囊卵巢综合征患者卵巢功能的影响[J]. 世界中医药,2020,15(16):2482-2485.
- [2] ZHANG J, TANG L, KONG L, et al. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2019,7(7):CD008583.
- [3] 李智慧,李睿琦,宋葳. 司美格鲁肽治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗60例临床分析[J]. 北华大学学报(自然科学版),2024,25(5):643-646.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(9):711-717.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [7] 毛梦雨,林良才. 通元针法治疗脾虚痰湿型多囊卵巢综合征临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(10):2138-2145.
- [8] 张红阳,侯丽辉. 多囊卵巢综合征患者LH/FSH比值与临床及生化水平的相关性[J]. 医学研究杂志,2019,48(6):64-67.

- [9] 孙琳,裴史灼,覃英梅. 血清 VEGF、ES、adropin 联合检测在多囊卵巢综合征中的诊断效能[J]. 山东医药,2018,58(19):62—64.
- [10] 邓晓丰,徐琳. 针刺联合化痰助孕方对多囊卵巢综合征患者(痰湿困阻型)IL-6、HOMA-IR、HS-CRP、性激素及妊娠结局的影响[J]. 中国免疫学杂志,2024,40(1):163—167.
- [11] 李虹. 毓麟珠汤加减联合二甲双胍对多囊卵巢综合征 Leptin、IGF-1 和 SHBG 水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(12):1723—1726.
- [12] 乌恩岳苏,王巴达日呼. 苏格木勒-7 辅助人工周期治疗卵巢储备功能下降效果及对患者子宫动脉血流、月经情况及妊娠结局的影响[J]. 中药药理与临床,2023,39(3):78—81.
- [13] 江波,白文佩,郁琦,等. 生酮饮食干预多囊卵巢综合征中国专家共识(2018年版)[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(1):1—4.
- [14] 陈红洁,吴利霞,江航宇,等. 营养干预对超重肥胖型多囊卵巢综合征患者雄激素及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国食物与营养,2023,29(10):81—84.
- [15] 董硕,王晶,巩志凯,等. 针刺治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗机制的研究进展[J]. 吉林中医药,2024,44(3):370—372.
- [16] 张娇,谭友慧,高静. 来曲唑递增方案诱导排卵在多囊卵巢综合征患者中的临床效果[J]. 发育医学电子杂志,2023,11(1):7—13.
- [17] 张文龙,魏东,郑莉. 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[J]. 川北医学院学报,2023,38(12):1639—1642.
- [18] 王克华,张鑫睿,杨潇蔓. 3种 miRNA 在多囊卵巢综合征痰湿证血清中的表达及临床意义[J]. 中华中医药学刊,2020,38(8):27—31.
- [19] 袁晨翼,刘美玉,庄庭怡. 六味地黄汤对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平及转化生长因子 β /Smads 信号通路相关因子的影响[J]. 河北中医,2023,45(11):1854—1858,1862.
- [20] 倪潇潇,王颖,闫艺之,等. 高龄多囊卵巢综合征患者IVF/ICSI-ET 助孕结局研究[J]. 中华生殖与避孕杂志,2022,42(10):1046—1057.
- [21] 白涵,杨春. 脂质分子诱导胰岛素抵抗的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治,2023,36(8):878—882.
- [22] 胡婷,曹永红,翟斐,等. 吡格列酮二甲双胍片联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病患者疗效及对血清 IGF-1、apelin 水平、糖脂代谢和胰岛功能的影响[J/OL]. 成都医学院学报,2024:1—8. 2024-11-18 [2025-04-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1705.R.20241118.1626.002.html>.
- [23] 徐美玉,柳青,魏郁清. 化痰调经丸对痰湿阻滞型 PCOS 患者的临床研究[J]. 中医药学报,2025,53(3):67—71.
- [24] 刘晓婷,光佳如,宫玉锁,等. 中药调控 JAK/STAT 信号通路治疗骨关节炎的研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2024,40(2):375—384.
- [25] 储继军,王肖莉,王瑞雪. 定坤丹联合来曲唑治疗肾虚证多囊卵巢综合征不孕症临床疗效观察[J]. 安徽中医药大学学报,2020,39(3):27—31.
- [26] 褚爱萍,陈璐,仇静文,等. 阴道彩超联合血清 AMH、LH/FSH 诊断多囊卵巢综合征价值[J]. 中国计划生育学杂志,2023,31(7):1684—1688.
- [27] 王思涵,李瑶涵,于月新,等. HOMA-IR 水平对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 助孕后临床结局的预测价值[J]. 中国医科大学学报,2025,54(12):1107—1113.
- [28] 廖明钰,沈如飞,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.
- [29] 陈阳,邢利威,赵锐,等. 敦土利水分期针灸治疗脾肾两虚型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的临床疗效及与血清炎症因子的相关性研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2025,27(1):227—234.
- [30] 赵宝祥,李华,孙川,等. PCOS 患者凝血-纤溶因子、血清 TSP-1 水平变化及与性激素水平的关系[J]. 中国性科学,2025,34(6):67—72.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025-09-22)