利拉鲁肽联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者卵巢功能的影响

孙海云¹, 胡玉宏^{2*}, 徐水芳¹

1. 上海市金山区亭林医院 妇产科, 上海 201500

2. 上海市金山区亭林医院 功能科, 上海 201500

摘要: **目的** 探讨利拉鲁肽联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征对患者卵巢功能障碍的影响。**方法** 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月在上海市金山区亭林医院就诊的 112 例多囊卵巢综合征患者, 随机分为对照组 (56 例) 和治疗组 (56 例)。对照组口服盐酸二甲双胍片, 0.5 g/次, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上皮下注射利拉鲁肽注射液, 0.6 mg/次, 1 次/d, 连续用药 7 d 后, 剂量增至 1.2 mg/次。两组患者持续治疗 16 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者体质量指数 (BMI)、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、月经周期率、抗苗勒氏管激素 (AMH)、血清性激素、卵泡数目、卵巢体积、卵巢间质面积 (SA) 和卵巢总面积 (TA)。**结果** 治疗后, 两组患者 BMI、FBG、FINS、HOMA-IR、AMH、促黄体生成素 (LH)、促卵泡刺激素 (FSH)、总睾酮 (T)、雌二醇 (E₂) 及卵泡数目、卵巢体积、SA 和 TA 均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组上述指标降低更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床效果更佳, 且能改善患者卵巢功能障碍问题。

关键词: 利拉鲁肽注射液; 盐酸二甲双胍片; 多囊卵巢综合征; 空腹血糖; 胰岛素抵抗指数; 促黄体生成素; 促卵泡刺激素

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)08-1654-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.021

Effect of liraglutide combined with metformin on ovarian dysfunction of women with polycystic ovary syndrome

SUN Hai-yun¹, HU Yu-hong², XU Shui-fang¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Tinglin Hospital of Shanghai Jinshan District, Shanghai 201500, China

2. Department of Functional, Tinglin Hospital of Shanghai Jinshan District, Shanghai 201500, China

Abstract: Objective To investigate the effect of liraglutide combined with metformin on ovarian dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. **Methods** Women (112 cases) with polycystic ovary syndrome in Tinglin Hospital of Shanghai Jinshan District from March 2019 to March 2020 were randomly divided into control (56 cases) and treatment (56 cases) groups. Women in the control group were *po* administered with Metformin Hydrochloride Tablets, 0.5 g/time, three times daily. Women in the treatment group were *sc* administered with Liraglutide Injection, 0.6 mg/time, once daily, and the dose increased to 1.2 mg/time after 7 d. Patients in two groups were treated for 16 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the BMI, FBG, FINS, HOMA-IR, menstruation rate, AMH, serum sex hormone, follicles number, ovarian volume, SA, and TA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, BMI, FBG, FINS, HOMA-IR, AMH, LH, FSH, T, E₂, number of follicles, ovarian volume, SA and TA were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the above indexes were decreased more significantly in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Metformin combined with liralutide is more effective in treatment of polycystic ovary syndrome and can improve the ovarian dysfunction of patients.

Key words: Liraglutide Injection; Metformin Hydrochloride Tablets; polycystic ovary syndrome; FPG; HOMA-IR; LH; FSH

多囊卵巢综合征是一种影响育龄妇女的常见疾病, 其特征包括卵巢发育不全或无排卵, 雄激素分泌增多, 卵巢改变等, 多囊卵巢综合征影响多达 13% 生育年龄的妇女^[1]。目前多囊卵巢综合征的发病机

收稿日期: 2021-03-29

基金项目: 第六周期金山区医学重点专科建设项目 (JSZK2019B02)

作者简介: 孙海云, 女, 硕士, 研究方向为妇产科。E-mail: sunhaiyun19780919@163.com

*通信作者: 胡玉宏

制尚不完全清楚,可能与高雄激素血症、高胰岛素血症、黄体生成素/促卵泡激素比值失衡、代谢异常、炎症、晚期糖基化终产物和内质网应激有关^[2]。多囊卵巢综合征常常伴有肥胖、2型和妊娠糖尿病、心血管疾病、肝脏脂肪变性和子宫内膜癌等疾病,这些疾病可能对妇女的生命造成严重威胁^[3-4]。

目前,多囊卵巢综合征的临床治疗主要包括调节月经周期、抗高雄激素血症治疗、体质量控制、处理胰岛素抵抗和代谢紊乱以及生活方式的改变^[5-6]。临床对症治疗用于减少多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的药物通常为二甲双胍,它可以降低患者胰岛素抵抗水平、提高胰岛素敏感性、降低肝脏葡萄糖生成,促使糖代谢恢复正常^[7]。多囊卵巢综合征包括卵巢和代谢功能障碍。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物有助于超重多囊卵巢综合征患者的体质量减轻和代谢障碍的改善, GLP-1 受体激动剂如利拉鲁肽是治疗多囊卵巢综合征的新型制剂,其对于第1、2阶段胰岛素分泌受损的多囊卵巢综合征患者治疗效果显著^[7]。研究显示,二甲双胍联合利拉鲁肽能有效改善多囊卵巢综合征患者血脂和血糖水平^[8],减轻患者体质量而预防妊娠期糖尿病的发生^[9],改善患者代谢指标与性激素水平^[10]。但其对卵巢功能障碍的影响却鲜有报道。因此本研究旨在研究二甲双胍联合利拉鲁肽对多囊卵巢综合征合并肥胖、糖耐量异常患者的体质量、糖代谢指标及卵巢功能障碍相关标志的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2019年3月—2020年3月于上海市金山区亭林医院治疗的112例多囊卵巢综合征患者为研究对象,均符合美国生殖医学学会(ASRM)鹿特丹工作组修正的多囊卵巢综合征诊断标准^[11]。112例患者年龄18~43岁,平均年龄(28.6±10.2)岁,糖耐量异常按中国2型糖尿病防治指南(2017年版)诊断标准^[12]行经口服葡萄糖耐量试验(OGTT);高胰岛素血症均经胰岛素释放试验按空腹胰岛素(FINS)≥20 mU/L或糖负荷后胰岛素最高浓度≥150 mU/L为诊断标准^[13]。

1.2 药物

盐酸二甲双胍片由中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号20181009;利拉鲁肽注射液由Novo Nordisk A/S生产,规格3 mL:18 mg,产品批号20181123。

1.3 分组及治疗方法

将患者随机分为对照组与治疗组,每组各56例,其中对照组年龄18~42岁,平均年龄(28.3±10.0)岁,病程1~7年,平均病程(4.2±0.9)年, BMI: 19~27 kg/m², 平均 BMI (24.7±1.4) kg/m²; 治疗组年龄20~43岁,平均年龄(28.9±10.3)岁,病程1~8年,平均病程(4.4±0.8)年; BMI: 18~28 kg/m², 平均 BMI (24.5±1.6) kg/m²; 两组患者性别、年龄、病程、BMI等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究经上海市金山区亭林医院伦理委员会批准同意,批准号[伦研批第(2018-12)号],所有患者均签订知情同意书。

对照组口服盐酸二甲双胍片,0.5 g/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上皮下注射利拉鲁肽注射液,0.6 mg/次,1次/d,连续用药7 d后,剂量增至1.2 mg/次。两组患者持续治疗16周。

1.4 观察指标

观察记录两组治疗前后BMI。两组治疗前后禁食1晚(10~12 h),抽取静脉血5 mL,离心分离血清,分为2部分,一部分以LX-20血液生化分析仪(美国贝克曼公司)测定空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), IR指数(HOMA-IR)=FBG×FINS/22.5;另一部分利用ELISA法检测抗苗勒氏管激素(AMH)含量,采用化学发光法测定促黄体生成素(LH)、促卵泡刺激素(FSH)、总睾酮(T)、雌二醇(E₂)。月经周期率定义1.0(6个月内有6次月经),即周期长度为30.4 d。另外如周期长度为35 d时,月经周期率为0.87(365/35/12),其他依次类推。

1.5 超声检测

患者均在月经期后3~4 d或闭经期行阴道GE LOGIQ 3二维超声诊断仪检查。检查前患者排净膀胱,取膀胱截石位作为检查体位。检查时均将探头频率设定为7.5 MHz,扫描角度为110°,探头上套避孕套并涂抹耦合剂,然后将探头置于患者阴道内子宫,测量卵巢最大纵切面长度、厚度和宽度。卵巢体积=2/(卵巢长度×卵巢宽度×卵巢厚度),在卵巢的最大纵切面上采用相关软件测量卵巢间质面积(SA)、卵巢总面积(TA)。多次测量卵泡的垂直径线,取均值作为卵泡直径,以卵泡最多的切面作为观察面,计数卵泡数目。

1.6 不良反应观察

观察两组患者不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

使用 Microsoft Excel 和 SPSS 22.0 软件进行分析。正态分布的变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。偏态分布的计量资料以中位数、分位数间距表示, 行秩和检验。

2 结果

2.1 两组 BMI、FBG、FINS、HOMA-IR 及月经周期率水平比较

治疗后, 两组 FBG、FINS、HOMA-IR 及 BMI 水平均明显降低, 而月经周期率明显提升 ($P < 0.05$); 与对照组治疗后相比, 治疗组这些指标改善

更明显, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 AMH 及血清性激素水平比较

治疗后, 两组 AMH、LH、FSH、T 及 E_2 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 与对照组治疗后相比, 治疗组降低更明显, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组卵泡数目、卵巢体积、SA 和 TA 比较

治疗后, 两组卵泡数目、卵巢体积、SA 和 TA 均明显降低 ($P < 0.05$); 而与对照组治疗后相比, 治疗组下降更显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组 BMI、FBG、FINS、HOMA-IR 及月经周期率水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on levels of BMI FBG, FINS, HOMA-IR and menstrual cycle rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BMI/(kg·m ⁻²)	FPG/(mmol·L ⁻¹)	FINS/(U·L ⁻¹)	HOMA-IR	月经周期率
对照	56	治疗前	33.3±4.2	6.37±0.63	18.12±4.86	3.93±0.64	0.59 (0.32~0.83)
		治疗后	31.5±5.1*	4.94±0.37*	13.05±3.48*	1.92±0.35*	0.72 (0.35~0.95)*
治疗	56	治疗前	33.3±4.6	6.34±0.51	18.34±4.67	3.85±0.58	0.58 (0.33~0.82)
		治疗后	28.9±5.3* [▲]	4.18±0.28* [▲]	8.73±2.75* [▲]	1.15±0.31* [▲]	0.81 (0.42~1.02)* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组 AMH、LH、FSH、T 及 E_2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on levels of AMH, LH, FSH, T and E_2 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	AMH/(pmol·mL ⁻¹)	LH/(IU·L ⁻¹)	FSH/(IU·L ⁻¹)	T/(nmol·L ⁻¹)	E_2 /(nmol·L ⁻¹)
对照	56	治疗前	73.2±14.5	9.32±3.34	6.53±2.45	2.51±0.79	0.35±0.11
		治疗后	67.7±13.6*	8.05±2.23*	5.92±0.38*	1.82±0.65*	0.26±0.08*
治疗	56	治疗前	72.6±15.4	9.27±3.25	6.59±2.42	2.49±0.76	0.36±0.10
		治疗后	62.2±12.9* [▲]	6.49±1.76* [▲]	5.11±0.34* [▲]	1.04±0.57* [▲]	0.21±0.07* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组卵泡数目、卵巢体积、SA 和 TA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on number of follicles, ovarian volume, SA and TA between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	卵泡数目/个	卵巢体积/mm ³	SA/cm ²	TA/cm ²
对照	56	治疗前	13.14±3.25	12.38±3.34	1.73±0.47	5.81±1.11
		治疗后	9.87±2.62*	8.05±2.71*	1.32±0.38*	3.82±0.75*
治疗	56	治疗前	13.54±3.14	12.27±2.83	1.82±0.42	5.77±0.96
		治疗后	7.26±2.33* [▲]	6.27±1.23* [▲]	1.02±0.34* [▲]	3.24±0.57* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗过程中均未发生严重不良反应。对照组患者出现恶心 3 例、呕吐 1 例、腹胀 1 例, 发生率为 8.93%; 治疗组患者出现头痛 2 例, 恶心

2 例、呕吐 1 例、腹胀 2 例, 发生率为 12.50%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

多囊卵巢综合征是一种以月经功能障碍和雄激

素过多为特征的综合征,与胰岛素抵抗有关^[14]。脂肪组织分泌各种具有生物活性的脂肪因子,在许多生理过程中发挥重要的调节作用。在多囊卵巢综合征中,内脏脂肪细胞在代谢紊乱的发病机制中发挥作用,通过阻断这些细胞的胰岛素细胞内信号传导,导致糖耐量受损和胰岛素抵抗^[15]。

二甲双胍通过改善肝脏和外周组织的胰岛素敏感性而具有降低胰岛素抵抗的作用,是目前应用最广泛的治疗多囊卵巢综合征代谢紊乱和内分泌紊乱的药物,可以改善卵巢类固醇合成,降低循环雄激素水平^[2]。在有多囊卵巢综合征中,二甲双胍治疗可显著降低血清睾酮和 LH 水平,促卵泡刺激素水平升高,促卵泡刺激素/卵泡刺激素比值正常化,从而恢复月经周期。GLP-1 受体激动剂是一类抗糖尿病药物,是肠促胰岛素模拟药,最近被用作多囊卵巢综合征的治疗制剂中,可以恢复月经周期和诱导排卵^[16-17]。利拉鲁肽作为 GLP-1 受体激动剂的一种,其在药理学上可增加葡萄糖依赖性胰岛素分泌,减少胰高血糖素分泌,减缓气体排空,增加饱腹感,因而其可显著改善血糖水平、减轻体重、适度降低血压和改善高脂血症^[18-19]。有研究表明二甲双胍联合利拉鲁肽在改善多囊卵巢综合征方面优于单药治疗^[2],二者联合使用都能有效实现排卵,从而提高自发排卵率^[20]。对于超重和肥胖的多囊卵巢综合征患者,特别是糖尿病和葡萄糖耐受不良患者来说,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗是一种有效且可耐受的治疗手段^[21]。

二甲双胍联合利拉鲁肽治疗措施虽然已经被证实对多囊卵巢综合征有显著的治疗效果,但对糖代谢、胰岛素敏感及血清趋化因子等相关指标的治疗效果仍有待验证。基于这个原因,本研究设计了本试验来比较联合用药对多囊卵巢综合征患者 FBG、FINS、HOMA-IR,以及血清趋化因子水平的影响。本研究采用二甲双胍联合 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征患者,发现相较于单一的二甲双胍治疗患者,联合治疗后多囊卵巢综合征患者的体质量、FBG、FINS、HOMA-IR 均明显降低,而月经周期率水平明显改善。说明二甲双胍联合利拉鲁肽有利于治疗多囊卵巢综合征患者肥胖及月经不调疗效显著,且能改善血糖水平与胰岛素抵抗的代偿,这与前人的研究结果相似^[15]。

AMH 由早期发育卵泡的颗粒细胞产生,通过抑制卵泡募集和 FSH 依赖性卵泡生长,对正常健康

女性的卵巢储备具有保护作用,且与卵巢功能密切相关,能直观反映卵巢的功能状态^[22]。而多囊卵巢综合征患者临床特征表现为卵巢小窦卵泡数目增高,其分泌水平亦因此高于正常女性^[23],因此对多囊卵巢综合征患者而言这种保护机制超出了生理功能,导致“卵泡停止”和无排卵的发生。目前, GLP-1 类似物对 AMH 的影响相关研究较少,本研究显示,经过治疗后,两组 AMH 均呈下降趋势,这一结果可能与两组多囊卵巢综合征患者体质量减轻有关。研究发现,减肥手术和控制饮食导致的体重减轻后观察到多囊卵巢综合征患者的 AMH 水平降低及改善月经稀少^[24]。而 Nybacka 等^[25]发现,饮食诱导的 AMH 降低与睾酮和促性腺激素的下降有关,而与体质量下降无关。本研究表明,两组多囊卵巢综合征患者治疗后的体质量与性激素水平均明显降低,与 AMH 下降趋势一致。且相比单独的二甲双胍治疗多囊卵巢综合征患者相比,二甲双胍联合利拉鲁肽治疗后多囊卵巢综合征患者 AMH、LH、FSH、T 及 E₂ 的水平更低。提示利拉鲁肽治疗能进一步改善多囊卵巢综合征患者 AMH 与性激素水平,有利于促进卵泡成熟,提高排卵率。

研究表明,多囊卵巢综合征患者经阴道 B 超检查时,探头距卵巢较近,图像分辨率较高,可以避免因腹壁脂肪和膀胱充盈等对结果的判断^[26]。本研究采用 GE LOGIQ 3 二维超声诊断仪检查了二甲双胍联合拉鲁肽治疗前后多囊卵巢综合征患者卵泡数目、卵巢体积、SA 和 TA。发现治疗后,相比对照组,治疗组卵泡数目、卵巢体积、SA 和 TA 均明显降低 ($P < 0.05$),说明二甲双胍联合拉鲁肽治疗能进一步改善患者卵巢状态,促进卵泡发育成熟,治疗患者不孕。

综上所述,利拉鲁肽联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者的治疗效果优于单独二甲双胍治疗,可改变超重多囊卵巢综合征患者的卵巢功能障碍,能够降低患者 FBG、FINS、HOMA-IR 及性激素水平,改善了多囊卵巢综合征患者的月经不调及卵巢功能状态,并使体质量大幅度减轻。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] 杨欣, 曹金龙, 李晓凤, 等. 基于代谢组学的多囊卵

- 巢综合征研究进展 [J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(1): 120-124.
- [3] Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. [J]. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017, 130: 163-170.
- [4] 杨 坤, 王子豪, 马晓欣. 多囊卵巢综合征与子宫内膜病变关系研究进展 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(2): 33-36.
- [5] Song S Y, Yang J B, Song M S, *et al.* Effect of pretreatment with combined oral contraceptives on outcomes of assisted reproductive technology for women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(3): 737-750.
- [6] Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, *et al.* Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(5): 560-574.
- [7] 叶志青, 周金和. 二甲双胍对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的改善作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 401-404.
- [8] 张 波. 利拉鲁肽联合盐酸二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴糖脂代谢紊乱的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(32): 36-38.
- [9] 胡晓娜. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征对妊娠期糖尿病发病率的影响 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(10): 19-22.
- [10] 赵 丹. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并多囊卵巢综合征的临床效果观察 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(9): 49-51.
- [11] Fauser B C, Tarlatzis B C, Rebar R W, *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 28-38.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [13] 黄 存, 潘维君. 空腹胰岛素及胰岛素释放试验在 PCOS 中的应用 [J]. 中国临床研究, 2013, 26(4): 362-363.
- [14] 冯兰青, 邓美香, 李小景, 等. PCOS 患者抗苗勒管激素水平与胰岛素抵抗及生殖激素水平的相关性研究 [J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(1): 30-34.
- [15] Tan B K, Chen J, Farhatullah S, *et al.* Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin [J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 1971-1977.
- [16] 韩 艺, 李莹洁, 何 冰. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗多囊卵巢综合征疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(2): 112-119.
- [17] Hoang V, Bi J, Mohankumar S M, *et al.* Liraglutide improves hypertension and metabolic perturbation in a rat model of polycystic ovarian syndrome. [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126119.
- [18] Wang B, Zhong J, Lin H, *et al.* Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15: 737-749.
- [19] Van Genugten R E, Moller-Goede D L, Van Raalte D H, *et al.* Extrapankreatic effects of incretin-based therapies: potential benefit for cardiovascular-risk management in type 2 diabetes. [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15: 593-606.
- [20] 胡萍萍, 许雷来, 蒋学禄. 二甲双胍联合 GLP-1 受体激动剂对多囊卵巢综合征患者代谢特征影响的 Meta 分析 [J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(6): 447-451.
- [21] Lamos E M, Malek R, Davis S N. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Expert Rev Clin Phar*, 2017, 10(4): 401-408.
- [22] Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, *et al.* Role of anti-müllerian hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: a review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13, 137.
- [23] 谢文光, 林晓桃, 陈文锋. 抗苗勒管激素在多囊卵巢综合征中的诊断意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(21): 3081-3083.
- [24] Bhandari S, Ganguly I, Bhandari M, *et al.* Effect of sleeve gastrectomy bariatric surgery-induced weight loss on serum AMH levels in reproductive aged women [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(10): 799-802.
- [25] Nybacka Å, Carlström K, Fabri F, *et al.* Serum antimüllerian hormone in response to dietary management and/or physical exercise in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100, 1096-1102.
- [26] 刘丽青, 曾淑玲, 叶 锐, 等. 经阴道 B 超在多囊卵巢综合征诊断中的价值分析 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(1): 104-105.

[责任编辑 金玉洁]