

利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征的系统评价和 meta 分析

黄灿灿¹, 何瑞琪¹, 李书文¹, 崔楠¹, 折娅欢¹, 梁莉², 张小花¹, 武权生^{1*} (1.甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2.甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730000)

摘要: 目的 系统评价利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的疗效和安全性。方法 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方数据库中已发表的相关文献, 纳入利拉鲁肽治疗 PCOS 的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 检索时间均从建库至 2019 年 6 月。利用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。结果 共纳入 7 篇 RCTs, 共 450 例患者, meta 分析结果显示:利拉鲁肽治疗 PCOS 与对照组相比, 体质量(SMD=-0.53, 95%CI=-0.78~-0.28, $P<0.0001$, $I^2=48\%$)、腰围(SMD=-0.53, 95%CI=-0.96~-0.09, $P=0.02$, $I^2=71\%$)、体质量指数(body mass index, BMI)(MD=-1.88, 95%CI=-2.50~-1.27, $P<0.0001$, $I^2=84\%$)、2 h 餐后血糖(postprandial blood glucose, PBG)(SMD=-0.64, 95%CI=-0.88~-0.40, $P<0.0001$, $I^2=0\%$)有明显改善; 睾酮(SMD=0.08, 95%CI=-0.27~0.43, $P=0.66$, $I^2=57\%$)、促黄体素(luteinizing hormone, LH)(SMD=-0.45, 95%CI=-1.03~0.12, $P=0.12$, $I^2=81\%$)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)(SMD=-0.04, 95%CI=-0.59~0.51, $P=0.89$, $I^2=78\%$)的改善与对照组无明显差异; 试验组不良反应发生率明显高于对照组($RR=2.06$, 95%CI=1.09~3.90, $P=0.03$, $I^2=62\%$)。结论 利拉鲁肽治疗 PCOS 在控制体质量和降低餐后血糖方面疗效显著, 但在改善性激素水平和控制胰岛素抵抗方面与对照组无明显差异, 同时利拉鲁肽组患者不良反应发生率明显高于对照组。

关键词: 利拉鲁肽; 多囊卵巢综合征; 疗效; 安全性; 系统评价; meta 分析

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)16-1986-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.012

引用本文: 黄灿灿, 何瑞琪, 李书文, 等. 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征的系统评价和 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 1986-1992.

Efficacy of Liraglutide in Treating Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis

HUANG Cancan¹, HE Ruiqi¹, LI Shuwen¹, CUI Nan¹, SHE Yahuan¹, LIANG Li², ZHANG Xiaohua¹, WU Quansheng^{1*} (1.Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2.Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy of liraglutide in treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). **METHODS** Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, CBM, VIP databases, Wanfang databases were searched by computer to collect the literatures on clinical randomized controlled trials(RCTs) of liraglutide in the treatment of PCOS from inception to June 2019. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 7 RCTs involving 450 patients were included. The results of the meta-analysis showed that, compared with the control group, there were obvious improvement in the values of body weight(SMD=-0.53, 95%CI=-0.78~-0.28, $P<0.0001$, $I^2=48\%$), waist circumference(SMD=-0.53, 95%CI=-0.96~-0.09, $P=0.02$, $I^2=71\%$), body mass index(BMI)(MD=-1.88, 95%CI=-2.50~-1.27, $P<0.0001$, $I^2=84\%$), 2 h postprandial blood glucose(PBG)(SMD=-0.64, 95%CI=-0.88~-0.40, $P<0.0001$, $I^2=0\%$). However, there were no obvious differences between two groups in testosterone(SMD=0.08, 95%CI=-0.27~0.43, $P=0.66$, $I^2=57\%$), luteinizing hormone(LH)(SMD=-0.45, 95%CI=-1.03~0.12, $P=0.12$, $I^2=81\%$), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)(SMD=-0.04, 95%CI=-0.59~0.51, $P=0.89$, $I^2=78\%$). The incidence of adverse reactions in the test group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant($RR=2.06$, 95%CI=1.09~3.90, $P=0.03$, $I^2=62\%$). **CONCLUSION** Liraglutide in treatment of PCOS is effective in controlling body weight and reducing PBG, but there is no significant difference compared with the control group in improving sex hormone levels and controlling insulin resistance. Meanwhile, the incidence of adverse reactions in the liraglutide group is significantly higher than in the control group.

KEYWORDS: liraglutide; polycystic ovary syndrome; efficacy; safety; systematic review; meta-analysis

多囊卵巢综合征是育龄期女性常见的妇科内分泌及代谢疾病, 其患病率较高, 国外报道其发病率为 3~10%^[1], 国内报道其发病率约为 5.6%^[2]。该病以月经不规律、高雄状态及无排卵性不孕等

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760806, 81760879)

作者简介: 黄灿灿, 男, 硕士 Tel: 15002508963 E-mail: cchinantong@163.com
13008728816 E-mail: wqslanzhou@126.com

*通信作者: 武权生, 男, 硕士, 主任医师 Tel:

症状为主要临床表现；以卵巢多囊样改变或卵巢增大、高雄激素血症、胰岛素抵抗、促黄体素(luteinizing hormone, LH)异常增高为主要病理特点^[3]，目前临床主要的治疗也是围绕着控制体重、调整月经、改善高雄激素状态和纠正胰岛素抵抗等方面进行^[4]。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)是肠道 L 细胞分泌的肠促胰素，其在内分泌调节方面有独特优势，利拉鲁肽作为 GLP-1 类似物在调整代谢紊乱、控制体重和调节糖代谢方面与多囊卵巢综合征治疗的思想相契合，近年来，利拉鲁肽逐渐被运用于多囊卵巢综合征的研究和治疗。但目前对于利拉鲁肽在多囊卵巢综合征疗效和安全性国内外研究者尚无统一的结论。国外有关于 GLP-1 类似物对于多囊卵巢综合征的 meta 分析^[5]，但是没有对利拉鲁肽进行单独研究，考虑到近年来关于利拉鲁肽在多囊卵巢综合征治疗方面运用逐渐广泛，新增研究较多，故以本研究系统评价利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

① 研究类型：已发表的利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)；② 研究对象：患有多囊卵巢综合征的患者^[4]，年龄 18~49 岁，不限民族和语言；③ 干预措施：试验组采取利拉鲁肽或利拉鲁肽联合二甲双胍，对照组采取空白对照、饮食控制、二甲双胍，疗程为 12~26 周；④ 结局指标：体质量、腰围、体质量指数(body mass index, BMI)、睾酮、LH、2 h 餐后血糖(postprandial blood glucose, PBG)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)、不良反应发生率。

1.2 排除标准

① 文献类型不符：非 RCTs、综述类、会议摘要、动物实验、观察性研究、个案报道等；② 研究对象不符：试验组为青春期多囊卵巢综合征患者及对照组为未患多囊卵巢综合征患者；③ 干预措施不符：排除前期使用其他治疗方案或合并有其他治疗方案；④ 重复发表、数据不全、无法获取全文者。

1.3 检索策略

计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、中国生物医

学文献数据库、维普数据库、万方数据库中已发表的相关文献。中文检索词为“多囊卵巢综合征”“多囊卵巢综合症”“Stein-Leventhal 综合征”“Stein-Leventhal 综合症”“利拉鲁肽”“胰高血糖素样肽-1 受体激动剂”“胰升血糖素样肽-1 受体激动剂”“GLP-1 受体激动剂”“GLP-1 类似物”“诺和力”“肠促胰素”“肠促胰岛素”等；英文检索词为“Polycystic Ovary Syndrome”“Stein-Leventhal Syndrome”“PCOS”“Stein Leventhal Syndrome”“Sclerocystic Ovar*”“Polycystic Ovar*”“Ovary polycystic disease”“Liraglutide”“GLP-1*”“Victoza”“Saxenda”“Glucagon-like peptide-1*”“NN 2211”“Incretin”等，并根据具体数据库进行调整。检索时间从建库至 2019 年 6 月。

1.4 数据提取

由 2 名调查员根据纳排标准独立进行资料提取，如遇分歧，通过第三方评审员参与讨论来决定。提取的信息包括文献一般特征(第一作者、地区、年份、文献类型等)、治疗方案(用药剂量、疗程等)、诊疗标准、结局指标。

1.5 质量评价

根据 Cochrane 系统评价所用的“偏倚风险评估工具”^[6]进行文献评价，评判内容包括：选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚、其他偏倚。结果表达按照高偏倚风险(high risk of bias)、不清楚(unclear risk of bias)、低风险(low risk of bias)进行。

1.6 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行数据处理与分析。使用 P 、 I^2 统计量对纳入研究进行异质性检验，当 $P>0.1$ ， $I^2<50\%$ 时，采用固定效应模型，否则采用随机效应模型。连续性变量测量标准及单位一致时采用均数差(mean difference, MD)，测量标准及单位不一致时采用标准化的均数差(standardized mean difference, SMD)作为效应量，计数资料采取相对危险度(relative risk, RR)，区间估计采用 95% 的可信区间(credibility interval, CI)。根据可能出现异质性的因素进行亚组分析，并采用剔除部分质量低、权重特别大或结果与其他研究明显不同的研究进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献筛选

经过检索策略共检索出 462 篇文献，去重、阅

读标题和摘要、全文阅读后,最终纳入7项RCTs,实验结果均全文发表。文章筛选流程见图1。

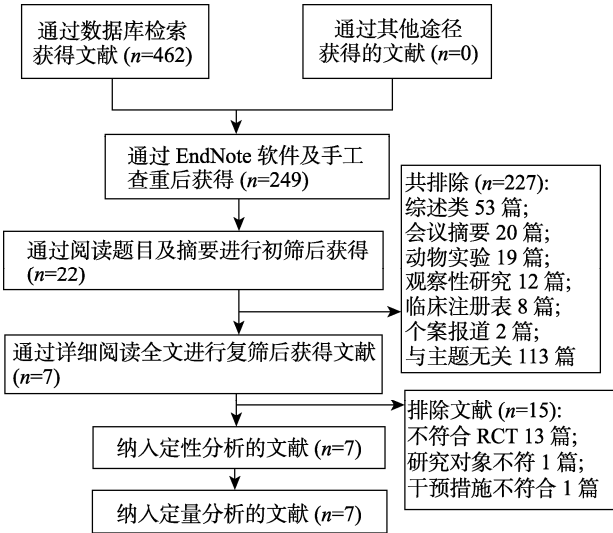


图1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 文献基本特征及文献质量评价

纳入7项研究,4项^[7-10]为英文报道,3项^[11-13]为中文报道,研究地点包括斯洛文尼亚、丹麦和中国,结果见表1。方法学质量评价结果见表2。

2.3 疗效指标

7项研究对结局指标的报告方式不同,1项研

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included studies

纳入研究	年份	例数		干预措施(T/C)		疗程/周	结局措施
		试验组	对照组	试验组	对照组		
Malin Nylander ^[7]	2017	44	21	利拉鲁肽 1.8 mg ih qd	安慰剂	26	①②③④⑤⑧
Mojca Jensterle ^[8]	2014	11	14	利拉鲁肽 1.2 mg ih qd + 二甲双胍 1 g po bid	二甲双胍 1 g po bid	12	①②③④⑥⑦⑧
Mojca Jensterle ^[9]	2015	14	14	利拉鲁肽 1.2 mg ih qd + 二甲双胍 1 g po bid	二甲双胍 1 g po bid	12	①②③④⑤⑥⑧
Vesna Salamun ^[10]	2018	13	14	利拉鲁肽 1.2 mg ih qd + 二甲双胍 1 g po bid	二甲双胍 1 g po bid	12	①②③④⑦⑧
黄昭穗 ^[11]	2015	87	85	利拉鲁肽 1.8 mg ih qd + 二甲双胍 0.5 g po tid	二甲双胍 0.5 g po tid	12	①②③④⑤⑥⑦⑧
李秋云 ^[12]	2018	30	30	利拉鲁肽 1.8 mg ih qd	饮食控制+运动	24	②③
高丽华 ^[13]	2016	32	30	利拉鲁肽 1.8 mg ih qd	二甲双胍 0.5 g po tid	12	②④⑤⑥⑦⑧

注: ①-体质量; ②-体质量指数; ③-腰围; ④-睾酮; ⑤-促黄体素; ⑥-2 h 餐后血糖; ⑦-胰岛素抵抗指数; ⑧-不良反应发生率。

Note: ①-body weight; ②-BMI; ③-waist circumference; ④-testosterone; ⑤-LH; ⑥-2 h PBG; ⑦-HOMA-IR; ⑧-incidence of adverse reactions.

表2 纳入文献风险评估表

Tab. 2 Risk bias of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	对患者、试验人员施盲	对结局评估者施盲	结局完整性	选择性报告结果	其他偏倚
Malin Nylander ^[7]	密封包	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Mojca Jensterle ^[8]	计算机随机	低风险	不确定	不确定	低风险	低风险	不确定
Mojca Jensterle ^[9]	计算机随机	不确定	高风险	不确定	低风险	低风险	不确定
Vesna Salamun ^[10]	未提及	高风险	高风险	不确定	低风险	低风险	不确定
黄昭穗 ^[11]	随机数字表	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	不确定
李秋云 ^[12]	随机数字表	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	不确定
高丽华 ^[13]	随机数字表	不确定	不确定	不确定	低风险	低风险	不确定

究^[7]报告了治疗前后的相关指标的差值,其余文献报告了具体的数值,为了数据合并方便,运用统计学方法^[14]进行数据转换,最终将所有计量资料结局指标治疗前后差值进行合并。

2.3.1 睾酮 6项研究^[7-11,13]报道了睾酮,对试验组和对照组治疗前后睾酮的差值进行 meta 分析,结果显示,利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征在降低睾酮方面与对照组无明显差异,结果见图2。

2.3.2 LH 4项研究^[7,10,11,13]报道了LH,对治疗前后LH的差值进行 meta 分析,结果显示,利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征在降低LH方面与对照组无明显差异,结果见图3。

2.3.3 体质量 5项研究^[7-11]报道了体质量,对治疗前后体质量的差值进行 meta 分析,各研究之间异质性较大($\chi^2=91.11$, $P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$),逐一剔除每一研究发现,剔除Nylander的研究^[7]后异质性较小($\chi^2=5.81$, $P=0.12$, $I^2=48\%$),考虑其对照组为空白组,可能影响体质量这一指标,故剔除该文献后进行 meta 分析,结果显示,利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征在减轻体质量方面要优于对照组,且差异有统计学意义,结果见图4。

2.3.4 腰围 6项研究^[7-12]报道了腰围,对治疗前后腰围的差值进行 meta 分析,结果显示,利拉鲁

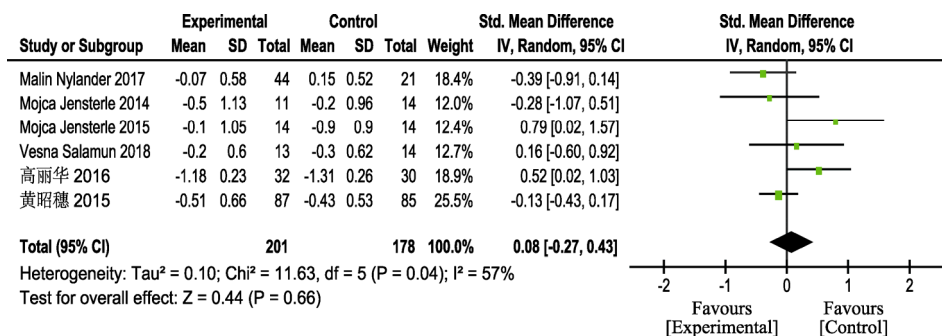


图2 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征前后睾酮差值的 meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of the difference of testosterone before and after treatment of polycystic ovary syndrome with liraglutide

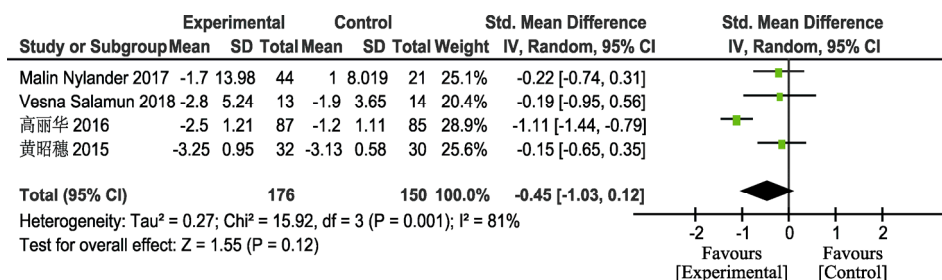


图3 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征前后 LH 差值的 meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of LH difference before and after treatment of polycystic ovary syndrome with liraglutide

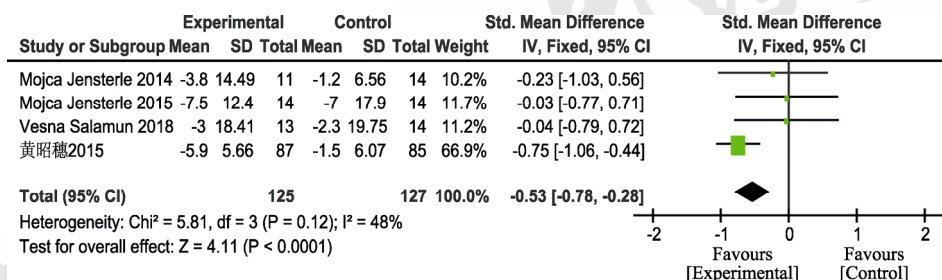


图4 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征前后体质量差值的 meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of the difference in body weight before and after treatment of polycystic ovary syndrome with liraglutide

肽治疗多囊卵巢综合征在控制腰围方面优于对照组, 差异有统计学意义, 结果见图 5。

2.3.5 BMI 7 项研究^[7-13]均报道了 BMI, 对治疗前后 BMI 的差值进行 meta 分析, 结果显示, 利拉鲁肽在治疗多囊卵巢综合征在降低 BMI 方面优于

对照组, 差异有统计学意义, 结果见图 6。

2.3.6 2 h PBG 4 项研究^[8,9,11,13]报道了 2 h PBG, 对治疗前后 2 h PBG 的差值进行 meta 分析, 结果显示, 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征 2 h PBG 优于对照组, 差异有统计学意义, 结果见图 7。

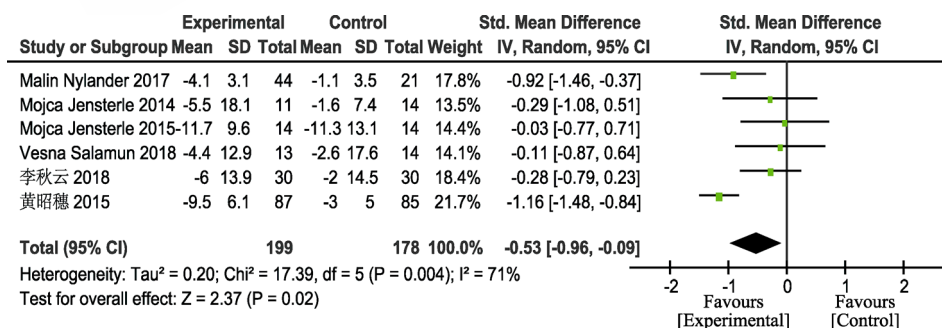


图5 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征前后腰围差值的 meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of the difference in waist circumference before and after treatment with polycystic ovary syndrome with liraglutide

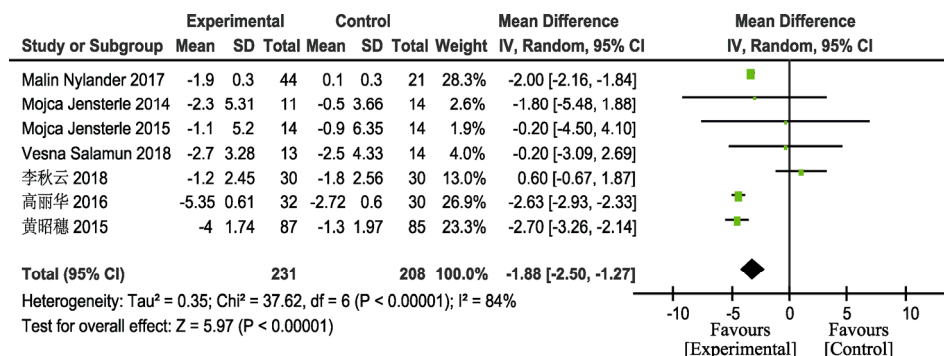


图 6 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征前后 BMI 差值的 meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of BMI difference before and after treatment with polycystic ovary syndrome with liraglutide

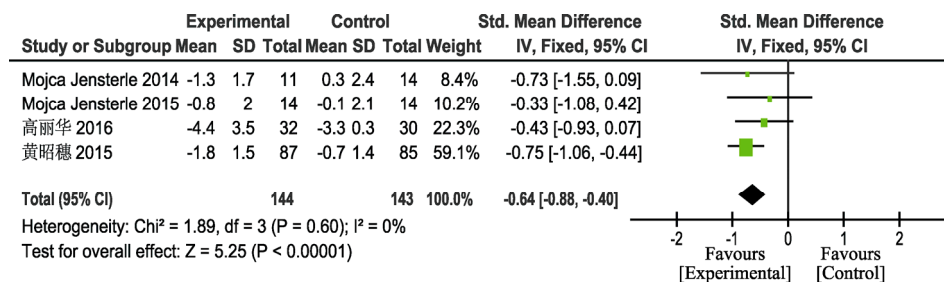


图 7 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征 2 h PBG 差值的 meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of the difference in 2 h PBG after a meal with liraglutide in the treatment of polycystic ovary syndrome

2.3.7 HOMA-IR 5 项研究^[8-11,13]报道了 HOMA-IR, 对治疗前后的差值进行 meta 分析, 结果显示, 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征在 HOMA-IR 方面与对照组无统计学差异, 结果见图 8。

2.3.8 不良反应发生率 本研究中试验组主要出现胃肠道反应, 如恶心、呕吐、腹泻等症状, 6 项研究^[8-11,13]报道了试验组与对照组的不良反应发生率, 对不良发应发生率进行 meta 分析, 结果显示, 试验组患者的不良反应发生率高于对照组, 差异具有统计学意义, 结果见图 9。

2.4 敏感性分析及发表偏倚分析

通过逐一剔除每一篇文献后, 合并结果基本稳定, 说明 meta 分析结果比较稳定。漏斗图显示基本对称, 可能不存在发表偏倚。

3 讨论

目前肥胖、高雄激素血症状态、胰岛素抵抗被认为是多囊卵巢综合征重要特征^[15-16], 国内外对该病的治疗方案均首倡生活行为干预, 以达到控制体质量、调节糖脂代谢、减轻胰岛素抵抗的目的^[4-17]。GLP-1 及其类似物对于糖脂代谢及内分泌调节有着独特优势^[18], 利拉鲁肽作为一种酰化的 GLP-1 类似物, 与天然的 GLP-1 同源的氨基酸序列达 97%, 其在保留了天然 GLP-1 生物活性的同时还克服了天然 GLP-1 易降解、作用时间短的缺点^[19], 因此逐渐成为研究和临床运用的热门。利拉鲁肽降糖和改善胰岛 β 细胞效果显著, 最初多运用于 2 型糖尿病的治疗^[20], 同时该药还具有降低体质量、保护血管内皮、调整脂代谢、保肝

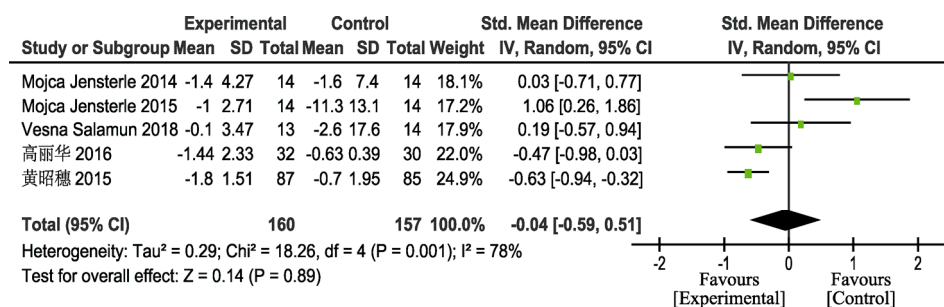


图 8 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征前后 HOMA-IR 差值的 meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis of the difference in HOMA-IR before and after treatment with polycystic ovary syndrome with liraglutide

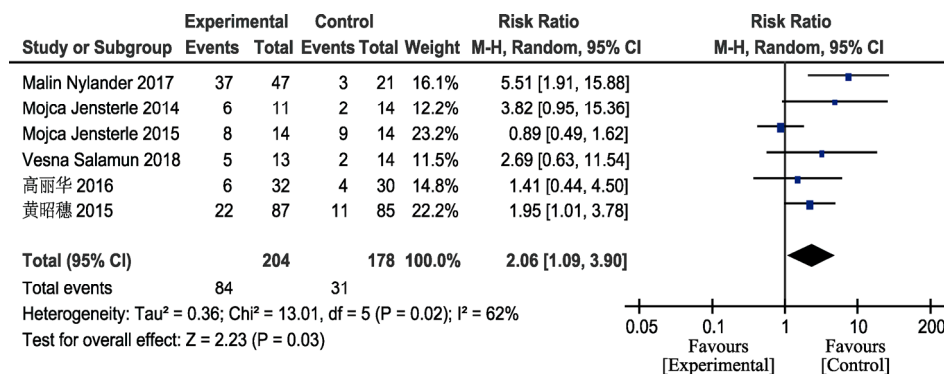


图9 利拉鲁肽治疗多囊卵巢综合征前后不良反应发生率的 meta 分析

Fig. 9 Meta-analysis of the incidence of adverse reactions before and after liraglutide in the treatment of polycystic ovary syndrome

等作用^[21-23], 故其正在被推广运用到糖尿病并发症预防、体质量控制、保肝、预防心血管意外等方面。亦有研究发现 GLP-1 受体广泛表达于胰腺、肝脏、卵巢、中枢神经等组织, 利拉鲁肽可以与受体结合促进胰岛素分泌、胰高血糖素降低、下丘脑-垂体-卵巢轴功能恢复, 达到调节内分泌、降低体质量、改善胰岛素抵抗水平、恢复卵巢功能的目的^[24], 基于以上优势, 利拉鲁肽正逐渐成为治疗多囊卵巢综合征的一个理想选择。

本研究发现利拉鲁肽对多囊卵巢综合征患者的体质量、腰围、BMI 有很好的改善, 对上述指标的控制机制目前认为是多重性的, 在中枢由于 GLP-1 受体存在于包括下丘脑在内的多个饮食控制脑区, 利拉鲁肽可以起到提高饥饿中枢反应阈值、降低食欲的作用; 在外周利拉鲁肽可以通过胃肠道迷走神经传递信号至大脑皮层从而达到减缓胃肠蠕动及胃肠道排空的作用^[25]; 同时该药还具有降低能量消耗、促进内脏脂肪的转化等作用^[26]。进行体质量 meta 分析数据合成时排除了 Nylander 的研究, 可能是由于其对照组运用了安慰剂, 这恰好反映了利拉鲁肽对于体质量控制的有效性。

本研究表明利拉鲁肽在控制餐后血糖上有较为明显的作用, 这与利拉鲁肽具有保护胰岛 β 细胞、促进胰岛素合成、抑制胰高血糖素合成、抑制糖原输出等多重机制的降糖效果有密切关系^[27]; 同时利拉鲁肽对于血糖的控制具有葡萄糖依赖性, 很少出现低血糖反应^[28], 正是以上原因, 近年来该药已经逐渐成为美国、欧洲等多项糖尿病治疗指南的二线用药, 美国内分泌学会更是将其列在治疗糖尿病的一线用药中^[29]。尽管胰岛素抵抗与餐后血糖密切相关, 且多项试验研究发现利拉鲁肽可以增加患者肝脏及骨骼肌肉中葡萄糖转运蛋白-4 (glucose transporter, GLUT-4), 上调肝脏内成纤维

细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor, FGF-21) 水平, 增加循环中锌- α 2-糖蛋白、分泌型卷曲相关蛋白 5 (secreted frizzled-related protein 5, Sfrp5) 达到改善胰岛素抵抗的状态^[30], 但本研究并未发现利拉鲁肽在降低 HOMA-IR 方面较对照组有明显优势。

对于多囊卵巢综合征患者月经的调理着眼点常在调整性激素水平, 主要手段是降低睾酮和 LH 值, 有文献报道胰岛素抵抗和高雄激素血症有相互影响, 高胰岛素血症作用于卵巢泡膜细胞, 使细胞色素酶 P450C17 酶活性增加并在 17α 羟化酶和 17β 羟基类固醇脱氢酶 5 的作用下升高睾酮水平, 通过改善胰岛素抵抗状态可以一定程度上降低高雄激素血症^[31]。但本研究亦未发现与对照组相比利拉鲁肽对于多囊卵巢综合征患者的睾酮及 LH 有明显改善。

利拉鲁肽在不良反应的发生上明显高于对照组, 其主要的表现为胃肠道反应, 以恶心、腹泻症状最为明显, 目前多认为胃肠道反应是 GLP-1 类药物的主要不良反应, 但一般症状轻微, 且有明显的剂量依赖性, 通常剂量越大反应越明显, 不良反应多在 4 周内消失^[32], 而不合理的用药方式往往会加重不良反应^[33]。同时由于利拉鲁肽在降低餐后血糖和控制体质量方面有明显的葡萄糖依赖性, 故很少发生低血糖反应。

本研究的不足: ① 纳入文献数量较少, 且文献的样本量较小; ② 各研究间的干预措施、疗程等尚未完全统一, 可能造成了文献的异质性; ③ 由于纳入研究样本量较小, 故未进行不同剂量、不同地区的亚组分析。

综上所述, 与对照组相比利拉鲁肽能有效控制多囊卵巢综合征患者体质量相关参数和糖代

谢,但对性激素无明显改善;同时利拉鲁肽易引起以恶心、呕吐为主要表现的不良反应。对于多囊卵巢综合征伴有超重和血糖异常患者可以考虑使用利拉鲁肽。基于本研究纳入文献较少,样本量较小,且可能存在一定偏倚,仍需要开展多中心、大样本、高质量的临床 RCTs 来验证。

REFERENCES

- [1] WOLF W M, WATTICK R A, KINKADE O N, et al. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity [J]. *Int J Environ Res Public Heal*, 2018, 15(11): 2589.
- [2] LI R, ZHANG Q F, YANG D Z, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: A large community-based study [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [3] 宋颖, 李蓉. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(10): 737-741.
- [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] NIAFAR M, POURAFKARI L, PORHOMAYON J, et al. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(3): 509-515.
- [6] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(3): 183-185.
- [7] NYLANDER M, FRÖSSING S, CLAUSEN H V, et al. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial [J]. *Reproductive Biomed Online*, 2017, 35(1): 121-127.
- [8] JENSTERLE SEVER M, KOCJAN T, PFEIFER M, et al. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(3): 451-459.
- [9] JENSTERLE M, KRAVOS N A, PFEIFER M, et al. A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome [J]. *Hormones*, 2015, 14(1): 81-90.
- [10] SALAMUN V, JENSTERLE M, JANEZ A, et al. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: A pilot randomized study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(1): 1-11.
- [11] HUANG Z H, LUAN L L, YANG J, et al. Efficacy of liraglutide on metabolic parameters and pregnancy in polycystic ovary syndrome patients combined with impaired glucose tolerance and obesity [J]. *Chin J Diabetes Mellitus(中华糖尿病杂志)*, 2015(7): 437-441.
- [12] LI Q Y, LIU X, LI H X, et al. Clinical effect of liraglutide on type 2 diabetes mellitus complicated with polycystic ovary syndrome [J]. *China Med(中国医药)*, 2018, 13(4): 549-552.
- [13] GAO L H, ZHANG C L, LIU X Y, et al. Pilot clinical study on the efficacy of liraglutide in treating polycystic ovary syndrome patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Focus(临床荟萃)*, 2016, 31(5): 539-542.
- [14] HOZO S P, DJULBEGOVIC B, HOZO I. Estimating the mean and variance from the Median, range, and the size of a sample [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2005, 5(1): 1-10.
- [15] NADERPOOR N, SHORAKAE S, JOHAM A, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome [J]. *Minerva Endocrinol*, 2015, 40(1): 37-51.
- [16] CHEN L N, GUAN W Z, WANG X X. Screening tests and managements of glucolipid metabolic disorders in PCOS [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet(中国实用妇科与产科杂志)*, 2019, 35(3): 283-286.
- [17] JEANES Y M, REEVES S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Diagnostic and methodological challenges [J]. *Nutr Res Rev*, 2017, 30(1): 97-105.
- [18] WANG C, YIN M S, LIU C X. Intervention of semaglutide on the expression of mTOR signaling pathway in the early stage of diabetic cardiomyopathy rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(14): 1761-1766.
- [19] JACOBSEN L V, FLINT A, OLSEN A K, et al. Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(6): 657-672.
- [20] ZANG L, LIU Y, GENG J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: A 26-week, open-label, randomized, active comparator clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(8): 803-811.
- [21] WAN H, LI L, REN H Q, et al. Protective effects of liraglutide for myocardial ischemia-reperfusion injury from Toll-like receptor 4 and Na⁺/K⁺-ATPase [J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies(中国新药与临床杂志)*, 2018, 37(6): 358-362.
- [22] LIU J Q, HE Y X, ZHANG G L, et al. Progress on myocardial protective effects and mechanisms of liraglutide in patients with type 2 diabetes [J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies(中国新药与临床杂志)*, 2016, 35(9): 625-630.
- [23] KAHAL H, ABURIMA A, UNGVARI T, et al. The effects of treatment with liraglutide on atherothrombotic risk in obese young women with polycystic ovary syndrome and controls [J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15: 14.
- [24] JENSTERLE M, PIRŠ B, GORIČAR K, et al. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: A pilot study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(7): 817-824.
- [25] NUFFER W A, TRUJILLO J M. Liraglutide: A new option for the treatment of obesity [J]. *Pharmacother: J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2015, 35(10): 926-934.
- [26] IACOBELLIS G, MOHSENI M, BIANCO S D, et al. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction [J]. *Obesity*, 2017, 25(2): 311-316.
- [27] LIU Y, JIANG X, CHEN X. Liraglutide and Metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease [J]. *Lipids Heal Dis*, 2017, 16(1): 1-8.
- [28] AHMANN A, RODBARD H W, ROSENSTOCK J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1056-1064.
- [29] 纪立农, 邹大进, 洪天配, 等. GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导意见[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(5): 353-361.
- [30] ZHANG J J, WEI R, YANG J, et al. Underlying mechanism of Liraglutide in delaying the progression of type 2 diabetes: Evidence from China [J]. *Chin J Diabetes(中国糖尿病杂志)*, 2015, 23(12): 1057-1060.
- [31] ZHENG C B, LIN S D, YANG X P. Research progress of glucagon-like peptide-1 receptor agonist in the treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Med Recapitul(医学综述)*, 2018, 24(8): 1600-1605.
- [32] FRÖSSING S, NYLANDER M, CHABANOVA E, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(1): 215-218.
- [33] SU F L, SHEN C P, MAI M Q, et al. Investigation and rationally analysis of off-label drug use of GLP-1 receptor agonist [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2017(11): 1611-1615.

收稿日期: 2019-08-01

(本文责编: 沈倩)