

胰升糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂在多囊卵巢综合征中的临床应用专家共识

中华医学会内分泌学分会

通信作者:赵家军(山东第一医科大学附属省立医院内分泌科,济南 250021), Email:jjzhao@sdu.edu.cn; 李蓉(北京大学第三医院生殖医学科,北京 100191), Email:roseli001@sina.com; 陶骏(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科,上海 200127), Email:taotao76@shsmu.edu.cn

【摘要】 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种由下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱、胰岛素抵抗、高雄激素血症及慢性低度炎症共同导致的生殖内分泌代谢性疾病,显著增加代谢异常、生殖功能受损及心血管疾病风险。胰升糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴,改善胰岛素抵抗、缓解慢性低度炎症等多靶点作用,成为 PCOS 管理的新选择。本共识总结了 PCOS 的临床特征和发病机制,并基于国内外证据及多学科专家经验,按生命周期(青春期、育龄期、绝经期)提出 GLP-1 受体激动剂在 PCOS 中的个体化应用方案。

【关键词】 GLP-1 受体激动剂;多囊卵巢综合征;内分泌紊乱;专家共识

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFC2705500, 2023YFF0724300); 国家自然科学基金(82370797, 82170807); 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心(WKZX2024DN0123)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20250623-00318

Expert consensus on the clinical use of GLP-1 receptor agonists in the management of polycystic ovary syndrome (PCOS)

Chinese Society of Endocrinology

Corresponding authors: Zhao Jiajun (Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China), Email: jjzhao@sdu.edu.cn; Li Rong (Department of Reproductive Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China), Email: roseli001@sina.com; Tao Tao (Department of Endocrinology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China), Email: taotao76@shsmu.edu.cn

【Summary】 Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex reproductive-endocrine-metabolic disorder characterized by dysregulation of the hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis, insulin resistance, hyperandrogenism, and chronic low-grade inflammation. These pathophysiological disturbances substantially increase the risk of metabolic dysfunction, reproductive impairment, and cardiovascular disease. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists have emerged as a promising therapeutic option for PCOS owing to their multifaceted mechanisms—modulation of the HPO axis, improvement of insulin sensitivity, and attenuation of systemic inflammation. This expert consensus summarizes the clinical characteristics and pathophysiology of PCOS and presents individualized GLP-1 receptor agonists therapies across different stages of the female life course (adolescence, reproductive age, and menopause), informed by current evidence and multidisciplinary expert opinion.

【Key words】 GLP-1 receptor agonists; Polycystic ovary syndrome; Endocrine disorders; Expert consensus

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2023YFC2705500, 2023YFF0724300); National Natural Science Foundation of China (82370797, 82170807); Science and Technology Development Research Center of National Health Commission of the People's Republic of China (WKZX2024DN0123)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20250623-00318

一、概述

(一) 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的发病机制

PCOS 是一种贯穿女性生命周期复杂的代谢生殖

异常疾病,其临床表现和病理生理特征在不同生命阶段呈现显著差异。流行病学数据显示 PCOS 在青春期、育龄期、绝经期女性中的患病率分别为 6%~18%^[1]、6%~13%^[2]、6.7%^[3]。PCOS 的发病涉及多系

统、多因素的复杂交互作用,主要包括下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamic-pituitary-ovarian, HPO)轴功能异常、类固醇激素合成紊乱、卵泡发育障碍、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、 β 细胞功能缺陷、脂肪组织功能障碍以及慢性低度炎症状态等^[4]。最新研究发现胰升糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)及其受体信号通路受损在 PCOS 的发生和发展中具有不可忽视的作用^[5]。值得注意的是,不同生命阶段的 PCOS 可能具有独特的病理生理特征:在青春期,PCOS 的发生可能与 HPO 轴成熟延迟、肾上腺功能初现亢进以及遗传易感性密切相关,这些因素可能共同促使 PCOS 表型的早期显现^[6-7]。育龄期 PCOS 则以 HPO 轴功能失调、显著的 IR 和持续的慢性低度炎症为主要特征^[4]。而绝经期 PCOS 患者,其病理生理改变更倾向于持续的 IR、卵巢功能衰退导致的雌激素下降以及相对雄激素优势对机体产生的长期影响^[8]。这种生命阶段特异性的病理生理特征差异,为 PCOS 的精准诊断和个体化治疗提供了重要的理论依据。

1. HPO 轴功能失衡:PCOS 患者性腺和中枢之间的稳态反馈机制受到损害,HPO 轴功能失衡,表现为促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)脉冲频率增加,导致垂体黄体生成素(luteinizing hormone, LH)分泌增多而卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)相对不足,LH/FSH 比值升高^[9]。这种失衡可能与下丘脑弓状核 Kisspeptin 神经元和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元活动增强以及抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平升高有关^[10-11]。高 LH 水平促进卵巢雄激素合成,抑制其转化为雌激素,导致高雄激素血症,进而影响卵泡发育和排卵。

2. IR: IR 是 PCOS 的核心病理机制之一,影响 50%~80% 的 PCOS 患者^[12-13]。IR 与肥胖、脂肪因子失衡、慢性炎症、氧化应激、肠道菌群紊乱、胰岛素信号通路异常等因素相关。胰岛素通过与促性腺激素(主要是 LH)协同作用,增强卵巢卵泡膜细胞的雄激素合成,同时影响 HPO 轴调节 GnRH 和促性腺激素分泌,间接调控卵巢功能;此外,胰岛素还能增强肾上腺对促肾上腺皮质激素的反应,促进肾上腺雄激素的生成^[6]。胰岛素还可增加脂肪细胞醛酮还原酶 1C3 型的表达和活性,导致 PCOS 患者脂肪细胞中雄激素合成增加^[14]。同时,胰岛素抑制性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)的生成,增加游离雄激素水平,进一步加剧高雄激素血症^[15]。高雄激素则可刺激产生过量胰岛素,导致恶性循环。

3. 慢性炎症反应:PCOS 患者常伴有慢性低度炎

症反应,表现为促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白等]水平升高^[11]。肥胖和 IR 在慢性炎症的发生中起重要作用^[16],肥大的脂肪细胞和脂肪组织中驻留的免疫细胞释放炎症因子,加剧代谢和激素异常^[17]。高血糖和晚期糖基化终产物的过度产生也与炎症和氧化应激有关^[18]。

(二) PCOS 相关危害

1. 代谢异常

(1) 肥胖:PCOS 患者肥胖的患病率为 30%~60%,我国有 34.1%~43.3% 的 PCOS 患者合并肥胖^[19]。肥胖加重 IR 和高胰岛素血症,增加代谢综合征和心血管疾病风险^[20-22]。

(2) 血脂紊乱:PCOS 患者血脂异常发生率为正常人的 2.5~3 倍,主要表现为三酰甘油(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低^[23-24]。

(3) 糖调节异常:50%~80% 的 PCOS 患者存在 IR^[12-13],糖尿病前期和 2 型糖尿病发生风险增加 2~4 倍^[25-26]。

(4) 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD):PCOS 患者 MASLD 患病率增加 2~3 倍^[27-28],与肥胖、IR、血脂异常等因素相关。

(5) 高血压:PCOS 高血压风险增加 2 倍以上^[26,29],IR、糖代谢障碍、高体重指数(body mass index, BMI)和高雄激素水平是主要危险因素。

2. 生殖功能受损:PCOS 是育龄女性无排卵性不孕的主要原因。肥胖和 IR 可破坏窦卵泡发育,干扰 HPO 轴,导致慢性不排卵^[30]及月经紊乱。PCOS 女性不孕风险增加 15 倍^[31-32],且妊娠并发症风险增加 2~3 倍,包括流产、妊娠高血压、妊娠糖尿病、先兆子痫、早产和胎儿发育受限等^[33]。

3. 心血管疾病风险增加:PCOS 患者心血管疾病风险显著升高^[8,29],表现为心肌梗死、卒中、心力衰竭和主要心血管不良事件等风险增加^[34-35]。IR 和高雄激素血症可导致心血管系统结构性改变,如左心室质量增加、左心房直径增大^[36]、内皮功能障碍^[37]、冠状动脉和主动脉钙化^[38]、颈总动脉内膜厚度增加^[39]等。

4. 蛋白尿发生率增加:PCOS 患者蛋白尿的患病率有增加趋势,蛋白尿是动脉粥样硬化、心血管疾病和肾脏疾病的重要危险因素。研究指出,PCOS 女性中蛋白尿的患病率较高,且尿微量白蛋白排泄率增加,表明存在肾小球高滤过,更易患慢性肾脏病^[40-41]。另有

研究发现,PCOS 患者尿 KapU、LamU、 α 1-MU 和 β 2-MU 水平上升,这些指标代表肾小管上皮细胞损伤相关的蛋白尿,且与血清睾酮水平呈显著正相关,进一步揭示了 PCOS 与肾小管损伤及蛋白尿的关联^[42]。

5. 生殖系统相关肿瘤发生风险增加:PCOS 可增加一些肿瘤罹患风险,如子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌等。PCOS 患者子宫内膜癌风险显著增加,这可能是由于长期无排卵,雌激素持续作用于子宫内膜,缺乏孕激素拮抗,导致子宫内膜增生,最终可能进展为子宫内膜癌。PCOS 女性患子宫内膜癌的风险是普通女性的 2~6 倍(尤其是肥胖患者)^[43]。也有部分研究显示 PCOS 患者卵巢癌风险、乳腺癌,尤其是绝经前乳腺癌的风险增加,但结论尚存争议^[44-45]。

(三) GLP-1 受体激动剂的药理作用机制

1. 调控 HPO 轴功能:GLP-1 作为连接生殖和代谢系统的重要调节信号,不仅以葡萄糖依赖的方式促进胰岛素分泌、抑制胰升糖素分泌、发挥多重代谢调控作用,GLP-1 受体还在下丘脑、垂体、卵巢和子宫内膜中广泛表达^[46-47]。研究表明,GLP-1 可通过调节 GABA 能输入和 Kiss-1 神经元活性刺激 GnRH 和 LH 释放^[48]。中枢注射 GLP-1 可在排卵前迅速提高 LH 水平,进而增加雌激素、孕酮浓度及成熟卵泡数量^[49]。此外,GLP-1 受体激动剂可抑制多种孕酮生成酶,上调颗粒细胞 FSH 受体表达^[50],同时在卵巢和子宫内膜中发挥抗炎和抗纤维化作用^[48]。这些证据表明,GLP-1 对 HPO 轴具有直接调控作用。此外,GLP-1 受体激动剂可通过减轻体重,在一定程度上逆转肥胖导致的 GnRH 和 LH 的抑制,从而间接调控 HPO 轴功能^[48]。

2. 改善 IR:GLP-1 受体激动剂可通过抑制食欲、减少摄食,延缓胃排空和胃肠蠕动,增加能量消耗,促进内脏白色脂肪棕色化,以及改善脂质谱、减轻炎症反应、降低氧化应激和内质网应激等作用改善 IR^[51-54]。此外,GLP-1 受体激动剂还能直接作用于胰岛素信号通路,增强胰岛素敏感性,促进葡萄糖摄取和胰岛 β 细胞增殖。

3. 降低全身慢性炎症:GLP-1 及 GLP-1 受体激动剂可在多种器官和组织中发挥抗炎作用,包括脂肪组织、血管内皮细胞、肝脏、大脑等^[51],降低促炎因子(如 IL-6、IL-1、TNF- α 、MCP-1 和 NF- κ B)水平^[53,55],增加抗炎因子(如脂联素^[56])分泌。GLP-1 受体激动剂还可改善肥胖、2 型糖尿病相关的神经血管耦合失调和微血管功能障碍,改善认知功能^[57-59],这种作用主要由 GLP-1 的抗炎机制所介导。

二、GLP-1 受体激动剂的种类、使用方法和疗程及注意事项

GLP-1 受体激动剂通过模仿天然存在的 GLP-1 的作用发挥治疗效果^[60],其不仅降糖效果显著,单独使用发生低血糖的风险小,同时兼具减重、降压、改善血脂谱、抗炎、降雄激素等作用。因此,早在 2014 年的欧洲内分泌学会发表的 PCOS 立场声明中推荐 GLP-1 受体激动剂可适用于 PCOS 患者^[61](证据等级:低-中;推荐强度:弱推荐)。最新的《2023 国际多囊卵巢综合征评估与管理循证指南》已将 GLP-1 受体激动剂纳入超重/肥胖 PCOS 治疗路径,并作为 PCOS 的减重治疗选择之一^[62]。但应注意,GLP-1 受体激动剂用于单纯 PCOS 的治疗属于超说明书用药的范畴,临床应用时应注意做好知情同意以及完善超说明书用药备案,并对发生的不良事件及时上报。

越来越多的临床研究证实,GLP-1 受体激动剂不仅具有明确的减重改善代谢的作用,还可带来潜在的生殖获益。为了给广大临床医师全面认识和合理使用此类药物提供参考,专家组基于目前我国已上市的 GLP-1 受体激动剂的循证医学证据和临床使用经验,经过专家组多次深入讨论后形成了本共识,推荐等级及强度详见表 1、表 2。

(一) GLP-1 受体激动剂的种类

根据分子结构特点,GLP-1 受体激动剂可以分为 3 类:非人源(基于 exendin-4 结构)的 GLP-1 受体激动剂,包括艾塞那肽、艾塞那肽微球(周制剂)、司利那肽及聚乙二醇洛塞那肽;人源类似物(基于人 GLP-1)

表 1 本共识的证据等级定义

证据等级	定义
高	证据可靠,足以支撑临床决策;更多同质性研究不会改变结果
中	证据较为可靠,基本支撑临床决策;更多同质性研究改变结果的可能性小
低	证据可靠性有限,可为临床决策提供参考;可靠性有待进一步研究证实或证伪
极低	证据不可靠,通常不作为临床决策的依据;有待进一步研究支撑临床决策

表 2 本共识的推荐强度定义

推荐强度	定义
强推荐	对于绝大多数患者,评估或干预的获益显著大于风险;无特殊情况均应选择干预
弱推荐	评估或干预的获益与风险相当,或证据不充分;虽然倾向于选择干预,但临床医生与患者应通过充分沟通,根据具体情况进行选择

的 GLP-1 受体激动剂,包括利拉鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽及司美格鲁肽;以及全人源 GLP-1 的 GLP-1 受体激动剂包括贝那鲁肽。根据药代动力学特点, GLP-1 受体激动剂可分为超短效、短效、长效及超长效制剂。超短效制剂包括贝那鲁肽,需要每日 3 次皮下注射;短效制剂包括艾塞那肽及利司那肽,需要每日 1~2 次皮下注射;长效制剂包括利拉鲁肽,需要每日 1 次皮下注射;超长效制剂包括度拉糖肽、艾塞那肽周制剂、司美格鲁肽及聚乙二醇洛塞那肽,一般需要每周 1 次皮下注射。目前利拉鲁肽^[63]、司美格鲁肽具有美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的用于肥胖患者(BMI \geq 30 kg/m²)或超重患者(BMI \geq 27 kg/m²)、且至少合并一类基于脂肪的慢性病^[64]的适应证。贝那鲁肽是根据中国超重/肥胖人群标准开展临床试验并获批的原研药,用于成年人的体重管理,适用于: BMI \geq 28 kg/m²者,或 BMI \geq 24 kg/m²伴随至少一种体重相关合并症(例如高血糖、高血压、血脂异常、脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等)^[65]。目前已发表的 PCOS 临床研究主要聚集在利拉鲁肽和艾塞那肽两种 GLP-1 受体激动剂,临床样本量偏少,多数为开放标签^[66-68]。

(二) GLP-1 受体激动剂治疗中的注意事项和随访

GLP-1 受体激动剂用药期间应注意饮食管理。由于 GLP-1 受体激动剂抑制摄食中枢,患者可能出现热量摄入较低的情况,导致肌肉量的流失。需要确保患者实现充足的蛋白质摄入,可进行优质蛋白摄入(例如乳清蛋白)的饮食健康宣教,每日按照 1.0~1.5 g/kg 的体重进行优质蛋白的定量补充,如患者合并肾功能受损(如蛋白尿和肾小球滤过率下降),应调整至 0.8 g/kg^[69]。

1. 注意事项:(1) 常见的不良反应是胃肠道不适,如恶心、腹泻、呕吐、便秘、腹痛以及消化不良,头痛、上呼吸道感染以及低血糖也是此类药物的不良反应,这些不良反应通常在治疗持续数日或数周内逐渐减轻;(2) 治疗中一旦出现疑似胰腺炎症状应停止使用此类药物并及时就诊;(3) 与二甲双胍联用时,如果患者无明显胃肠道反应,则无须改变二甲双胍的剂量,若患者的胃肠道反应比较明显,则二甲双胍的剂量可适当减量;(4) 多数大型临床研究未报告 GLP-1 受体激动剂存在显著情绪风险,但个别观察性研究提示 GLP-1 受体激动剂可能与某些自杀倾向指标报告比值比增加相关^[70]。现有证据不支持 GLP-1 受体激动剂直接导致情绪障碍,但 PCOS 患者因疾病本身的高情绪风险需密切监测,临床应用应权衡代谢获益与潜在心理影响。

2. 随访:应定期调查药物的有效性和安全性,以及患者的依从性。及时监测和调整用药方案至关重要。

可利用体重秤和人体成分分析随访患者的体重、体脂肪、内脏脂肪和肌肉含量等人体测量学指标,测量腰围、臀围以明确中心性肥胖的疗效。体重减轻幅度达 5%~10%为宜^[71]。此外,还应针对 PCOS 特有的激素和生殖特征进行随访,以了解治疗效果,调整剂量与合并用药。

(三) 禁忌证

(1) 对药物活性成分或任何辅料过敏者;(2) 1 型糖尿病患者或糖尿病酮症酸中毒者;(3) 有甲状腺髓样癌既往史或家族史者;(4) 多发性内分泌肿瘤综合征 2 型患者;(5) 不推荐将此类药物用于终末期肾脏疾病或严重肾功能不全的患者;(6) 严重高 TG 血症的患者(TG \geq 5.56 mmol/L);(7) 严重的胃肠道疾病(如炎症性肠病、胃轻瘫、胆石症等)。

三、GLP-1 受体激动剂在 PCOS 不同生命阶段的应用推荐

30%~60%的 PCOS 患者合并肥胖,且腹型肥胖更常见,腹型肥胖不仅增加 PCOS 代谢不良结局,更影响其生殖结局。有效减少内脏脂肪,改善脂肌比例是治疗 PCOS 的重要策略。《2023 年多囊卵巢综合征国际循证指南》强调了 GLP-1 受体激动剂发挥减重效应在 PCOS 女性代谢和生殖管理中的重要作用^[62]。国内团队最新尚未发表的 meta 分析共纳入 2 148 例患者,结果提示 GLP-1 受体激动剂治疗 PCOS 不仅可以有效减轻体重、减少腰围、改善 IR 和血脂、降低收缩压,还可以改善月经周期频率,提示 GLP-1 受体激动剂在 PCOS 女性的管理中不仅仅局限于代谢改善,还对生殖异常的改善具有重要作用。

(一) 青春期合并严重肥胖的 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂的应用推荐

70%的青春期前肥胖患者在成年后也会患有肥胖,这凸显了生命早期采取有效和持久干预措施的必要性^[72]。已有研究发现,近一半的青少年在接受利拉鲁肽治疗之后, BMI 下降 \geq 5%,显示出与成人治疗后相似的结果^[73]。此项研究纳入了肥胖且对单纯生活方式治疗反应不佳的青少年(年龄 12~18 岁),发现与安慰剂结合生活方式干预对比,使用利拉鲁肽(3.0 mg)结合生活方式干预使得 BMI 的降低幅度更大^[72]。2021 年 FDA 亦批准司美格鲁肽 2.4 mg 每周 1 次用于慢性体重管理,适用于年龄 12 岁及以上、初始 BMI 位于同龄人第 95 百分位数或更高(按性别和年龄校正)的肥胖患者。目前暂无青春期 PCOS 应用 GLP-1 受体激动剂临床证据,尚无相关指南有青春期 PCOS 应用 GLP-1 受体激动剂的推荐。但目前有一项临床注册试验(NCT03919929)探讨口服司美格鲁肽片剂对于青春期

PCOS 受试者的影响^[68]。研究旨在评估司美格鲁肽片剂(每日 3/7 mg)对肝脏脂肪和胰岛素敏感性的影响,临床注册试验网站结果提示司美格鲁肽片剂可减少肝脏脂肪含量,增加胰岛素敏感性,且安全性可。有证据表明,通过饮食管理和生活方式干预实现体重减轻有助于恢复患有 PCOS 的肥胖青少年(12~22 岁)的月经规律^[74]。

1. 推荐 1:在严格遵循医疗规范的前提下,经监护人员充分知情同意并完成超说明书用药备案后,可考虑对符合以下条件的 PCOS 青少年患者短期(3~6 个月)应用 GLP-1 受体激动剂:(1) 对于合并严重肥胖(BMI \geq 35 kg/m²)的 PCOS 青少年患者,经单纯生活方式干预或联合二甲双胍治疗无效者;(2) 对于超重/肥胖且合并至少一项代谢并发症(如 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等)的 PCOS 青少年患者,需在全面评估体成分、代谢参数(包括但不限于血糖、血脂谱)及肝肾功能等指标,并充分评估相关并发症严重程度后实施。但需密切随访,在体重等相关指标达标后及时进行药物调整(证据等级:极低;推荐强度:弱推荐)。

2. GLP-1 受体激动剂治疗中的注意事项和随访:我国儿童和青少年超重和肥胖的诊断标准基于 2021 年中华医学会儿科学分会发表的《中国儿童青少年肥胖诊断评估与管理专家共识》^[75],根据对应的性别、年龄确定 BMI 的界值点^[75]。青春期 PCOS 的诊断具有特殊性,在明确诊断后需要严格把握 GLP-1 受体激动剂的体重指征,并在用药期间密切监测人体测量学参数、代谢和激素指标变化,达到理想体重和代谢终点后更换为更符合青少年群体的治疗方案。

注意事项:在青少年超重和肥胖 PCOS 患者中使用 GLP-1 受体激动剂治疗时,需特别关注骨骼健康。这些药物虽有助于减重,但快速减重可能会对骨骼产生不利影响。研究表明,快速减重可能导致骨密度下降,增加骨折风险,尤其在青春期这一骨骼发育的关键阶段^[76]。因此,在使用 GLP-1 受体激动剂治疗的青春期 PCOS 患者中,强烈建议定期进行骨密度监测,以及及时发现并干预潜在的骨骼问题^[77]。同时,应确保患者摄入充足的钙和维生素 D,并结合适量的负重和阻抗运动,以维持骨骼健康^[78]。临床医生在制定治疗方案时,应综合考虑减重对骨骼的影响,平衡减重效益与骨骼健康风险^[79]。

(二) 青春期非超重/肥胖且合并糖尿病等合并症的 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂的应用推荐:不推荐

2019 年 FDA 批准利拉鲁肽用于治疗 \geq 10 岁的儿童和青少年 2 型糖尿病患者,利拉鲁肽 3.0 mg 可用于

\geq 12 岁、体重超过 60 kg 及 BMI \geq 30 kg/m²青少年患者的减重治疗;但由于长期安全性未知,我国尚未批准任何 GLP-1 受体激动剂用于治疗 18 岁以下儿童和青少年 2 型糖尿病患者。

(三) 青春期非超重/肥胖且无合并症的 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂的应用推荐:不推荐

(四) 育龄期无生育计划的 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂治疗的推荐

育龄期无生育计划的 PCOS 患者治疗目标应根据患者主诉、症状和个体需求进行调整,雄激素过量、IR、肥胖和稀发排卵导致远期合并症发生风险显著增加,尽早进行合理的代谢干预有利于降低未来心血管疾病、子宫内膜癌等发生风险^[48]。研究发现 GLP-1 对受肥胖、糖尿病和 PCOS 影响的性腺和子宫内膜具有抗炎和抗纤维化作用^[80]。此外,有研究发现 GLP-1 受体激动剂可以逆转多囊卵巢的形态,降低 PCOS 患者的血清雄激素浓度,并降低其生物利用度^[51]。在超重 PCOS 女性中,艾塞那肽可改善月经周期、增加排卵率和降低游离雄激素水平,同时改善葡萄糖耐量和减少腹部脂肪^[81],并调节参与 PCOS 患者肥胖发病机制的多种代谢途径^[82]。需注意的是,目前关于 GLP-1 受体激动剂在 PCOS 患者中应用效果的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究证据主要集中在肥胖型 PCOS 患者,而这一群体并不能代表所有 PCOS 病例,因此在非肥胖型 PCOS 患者中 GLP-1 受体激动剂的应用需谨慎^[82]。《2023 年多囊卵巢综合征国际循证指南》建议提高对 PCOS 中心血管疾病风险增加的认识和全面的风险评估^[83]。此外,研究显示,超过 50% 的 PCOS 患者微量白蛋白尿增加,这可能是早期肾损伤的一个指标^[84]。在 PCOS 动物模型中,肾脏出现间质纤维化,肾损伤分子-1 的尿液排泄升高^[41]。PCOS 患者的尿白蛋白排泄与其心血管危险因素密切相关,PCOS 合并蛋白尿时评估尿白蛋白排泄率可能有助于针对合适的患者对可能的加重因素(如高胰岛素血症或临界高血压)进行更积极的治疗^[85]。不同 GLP-1 受体激动剂对心血管系统及蛋白尿的作用详见表 3。

1. 推荐 2:对于超重/肥胖 PCOS 患者,如合并心血管疾病风险或蛋白尿,建议在生活方式干预基础上及早加用 GLP-1 受体激动剂,优先推荐具有心血管保护或减少蛋白尿作用的 GLP-1 受体激动剂(证据等级:低;推荐强度:弱推荐);如未合并心血管疾病风险或蛋白尿,对于在生活方式干预基础上加用二甲双胍减重无效者,建议加用 GLP-1 受体激动剂(证据等级:低;推荐强度:弱推荐)。

表 3 GLP-1 受体激动剂对心血管系统及蛋白尿的作用

药物名称	心血管保护作用	减少蛋白尿作用
艾塞那肽	对 MACE-3 风险未见明确获益;显著降低全因死亡率 14% ^[86]	缺乏明确减少蛋白尿作用数据
利拉鲁肽	MACE-3 风险降低 13%, 心血管死亡风险降低 22%, 总死亡率降低 15% ^[86] ; 与安慰剂相比, 显著降低 MACE 风险 (LEADER 研究) ^[87]	降低包括大量白蛋白尿在内的综合肾脏结局风险 (LEADER 研究) ^[87]
度拉糖肽	显著降低 MACE 风险 (REWIND 研究) ^[88]	可能减少蛋白尿, 特别是在伴有慢性肾病的患者中
司美格鲁肽	MACE-3 风险显著降低 26%, 其中非致命性卒中风险降低 39% ^[86] ; 与安慰剂相比, 显著降低 MACE 风险 (SUSTAIN-6 研究) ^[87]	对于超重/肥胖但无 2 型糖尿病的患者, 与安慰剂相比, 司美格鲁肽使正常蛋白尿患者的白蛋白尿减少 25%, 使 A2/A3 级蛋白尿患者的白蛋白尿减少 41%~57% (STEP-2 研究) ^[87] ; 显著改善包括大量白蛋白尿在内的综合肾脏结局 (SUSTAIN-6 研究) ^[87]
聚乙二醇洛塞那肽	MACE-3 风险显著降低 (FLYING 研究) ^[89]	缺乏明确减少蛋白尿作用数据
利司那肽	心血管结局为中性 (ELIXA 研究) ^[90]	显著降低大量白蛋白尿患者蛋白尿进展风险, 新发蛋白尿风险降低 19% (ELIXA 研究) ^[91]
阿必鲁肽	与安慰剂相比, MACE-3 风险显著降低 22% (Harmony 研究) ^[92]	缺乏明确减少蛋白尿作用数据
贝那鲁肽	缺乏明确心血管保护作用数据	缺乏明确减少蛋白尿作用数据

注: GLP-1: 胰升糖素样肽-1

推荐 3:对于超重/肥胖合并糖调节受损或糖尿病的 PCOS 患者, 不论是否有心血管疾病风险或蛋白尿, 建议在生活方式干预基础上及早加用 GLP-1 受体激动剂单药或联合使用二甲双胍治疗 (证据等级: 中; 推荐强度: 强推荐)。

推荐 4:对于超重/肥胖合并代谢性脂肪性肝病的 PCOS 患者, 不论是否有心血管疾病风险或蛋白尿, 建议在生活方式干预基础上及早加用 GLP-1 受体激动剂单药或联合使用二甲双胍治疗 (证据等级: 中; 推荐强度: 弱推荐)。

推荐 5:对于超重/肥胖合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合症的 PCOS 患者, 不论是否有心血管疾病风险或蛋白尿, 建议在生活方式干预基础上及早加用 GLP-1 受体激动剂单药或联合使用二甲双胍治疗 (证据等级: 低; 推荐强度: 弱推荐)。

推荐 6:对于非肥胖的 PCOS 患者, 如合并心血管疾病风险或蛋白尿, 在充分知情同意及完善超说明书备案的情况下, 建议在生活方式干预基础上及早加用 GLP-1 受体激动剂, 优先推荐具有心血管保护或减少蛋白尿作用的 GLP-1 受体激动剂; 建议根据药物说明书选择最小剂量, 以不进一步减轻瘦体重为主要目标 (证据等级: 低; 推荐强度: 弱推荐)。

2. 无生育计划的 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂种类、剂量和疗程推荐: 针对个人诉求, 主要考虑改善代谢和激素参数以及减重效力, 紧密联合生活方式指导和干预, 以及利用调整月经周期、降低雄激素的药物建立规律月经周期。需强调的是, 育龄期无论有无生育计划, 在应用 GLP-1 受体激动剂时都应确保采取有效的避孕措施。目前在 PCOS 人群中已发表的临床研究主要聚集在利拉鲁肽和艾塞那肽, 艾塞那肽的常规剂

量为 20 μg/d, 利拉鲁肽的常规剂量为 1.2~1.8 mg/d。鉴于其可能存在的轻中度胃肠道不良反应 (恶心、呕吐、腹胀等), 推荐逐步递增剂量。超短效制剂: 贝那鲁肽 0.14~0.2 mg/次^[93-94]; 周制剂: 度拉糖肽 1.5 mg/周^[95], 司美格鲁肽 0.5~1.0 mg/周^[96]。推荐疗程: 一般推荐 3~6 个月, 体重减轻目标为基础体重的 5%~10%。需注意的是, 不同种类的 GLP-1 受体激动剂对瘦体重的影响并不一样 (表 4), 临床中进行不同种类 GLP-1 受体激动剂选择时需注意 PCOS 患者基线的肌肉含量, 以及肌肉含量下降可能对身体产生的影响。

表 4 GLP-1 受体激动剂及生活方式干预对瘦体重的影响

干预	对瘦体重的影响 (去脂体重, 肌肉是其 主要部分)	基线 BMI (kg/m ²)	减重幅度 (kg)
司美格鲁肽 ^[97]	下降 40.0%	32.6±6.4	-5.70
利拉鲁肽 ^[98]	下降 29.8%	31.7±3.6	-5.03
生活方式干预 ^[99]	下降 25.0%		
贝那鲁肽 ^[100]	下降 16.5%	32.3±0.4	-9.10

注: BMI: 体重指数; 余缩略语同表 3

瘦体重, 也称为去脂体重, 是指身体总重量中除去脂肪后的那部分重量, 包括肌肉、骨骼、器官和体内水分等成分。在临床实践中, 准确测量和定义瘦体重对于评估健康状态以及制定个性化治疗方案非常重要, 尤其是在涉及药物剂量计算时。检测方法: (1) 生物电阻抗分析 (bioelectrical impedance analysis, BIA): 操作简便、成本较低, 适用于日常评估和监测。为保证准确性, 应使用经过验证的设备, 并遵循标准化流程^[101]。(2) 双能 X 射线吸收法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA): 被认为是测量瘦体重的“金标准”, 精度高, 适合科研或需要高准确度的临床场景^[102]。(3) 基于模型的预测 (如 Janmahasatian 模型): 通过性别、身高和体

重等参数进行估算,适用于无法进行 DXA 检测的情况,是一种快速便捷的替代方法^[102]。

(五) 育龄期有生育计划的 PCOS 患者中 GLP-1 受体激动剂的应用

《2023 年多囊卵巢综合征国际循证指南》强调了对 PCOS 女性的妊娠前评估和健康教育,以减少妊娠期相关风险^[62]。国内团队尚未发表的 meta 分析结果提示 GLP-1 受体激动剂可以提高 PCOS 总妊娠率 2.77 倍,自然妊娠率增加 2.16 倍,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)妊娠率增加 5.31 倍。但目前 FDA 和欧洲药品管理局将其归类为妊娠 C 类药物^[103],由于缺乏妊娠安全性数据,当应用 GLP-1 受体激动剂的女性存在妊娠的可能性时,应确保同时采取有效的避孕措施^[62]。几项研究探索了妊娠前接受 GLP-1 受体激动剂干预后的妊娠率,均报告了停用 GLP-1 受体激动剂后更好的妊娠结局,疗程约为 12 周,期间实施避孕措施。在一项针对 28 例 PCOS 合并肥胖女性的随机、开放标签试点研究中,妊娠前为期 12 周的低剂量利拉鲁肽(每日皮下注射 1.2 mg)联合二甲双胍的治疗在提高体外受精妊娠率和累计妊娠率方面优于单独服用二甲双胍^[104]。另一项纳入 176 例 PCOS 合并超重/肥胖女性的临床试验关注了自然妊娠率,这些女性在前 12 周随机每日 2 次注射艾塞那肽 10 μg 或每日 2 次口服二甲双胍 1 000 mg;所有患者随之在第 2 个 12 周内单独接受二甲双胍口服治疗,在第 2 个 12 周内,艾塞那肽治疗的患者自然妊娠率显著高于二甲双胍治疗的患者^[105]。动物实验显示,妊娠期暴露于 GLP-1 受体激动剂可能导致后代不良结局,包括胎儿生长受限、骨骼与内脏畸形及胚胎死亡等。目前人类研究数据显示 GLP-1 受体激动剂与婴儿先天性畸形无显著关联^[106-107],但现有证据仍有限。两项最新观察性研究表明,在妊娠早期或妊娠前暴露于 GLP-1 受体激动剂的孕妇所产婴儿中,未发现重大先天性畸形风险增加^[108-109]。一项针对 3 652 例妊娠早期 2 型糖尿病孕妇的研究发现,GLP-1 受体激动剂暴露队列与对照队列的母体全因死亡率相当,妊娠期高血压、子痫前期和子痫发生率无显著差异,胎儿心脏和肾脏异常的相对风险也相当,提示 2 型糖尿病孕妇在妊娠早期暴露于 GLP-1 受体激动剂后,其母胎结局与未暴露者无显著差异^[110]。目前关于胎儿生长受限、胚胎/胎儿死亡及其他潜在并发症的证据仍然不足。

1. 妊娠前 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂的应用推荐

推荐 7:对于超重/肥胖 PCOS 患者,在生活方式干预基础上加用二甲双胍减重无效者,建议及早加用 GLP-1 受体激动剂,优先推荐短效或超短效 GLP-1 受

体激动剂(证据等级:中;推荐强度:强推荐),推荐疗程:3 个月,用药期间注意避孕,考虑到药物的半衰期,2025 年 1 月发表的《超重/肥胖多囊卵巢综合征患者体重管理内分泌专家共识》^[111]建议超短效制剂(贝那鲁肽)至少停药 5 个半衰期后可以考虑妊娠,短效制剂停药至少 1 个月后可以备孕,周制剂建议停药至少 2 个月后可以备孕。对于超重/肥胖合并糖调节受损或糖尿病的 PCOS 患者,不论是否有心血管疾病风险或蛋白尿,建议在生活方式干预基础上及早加用 GLP-1 受体激动剂单药或联合使用二甲双胍治疗(证据等级:中;推荐强度:强推荐)。考虑到妊娠前应用 GLP-1 受体激动剂周制剂药物需停药至少 2 个月再考虑备孕,建议停药后需进行代谢及生殖风险相关评估,包括[体重、BMI、体脂含量、血糖、胰岛素、HbA_{1c}、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、SHBG、尿酸、同型半胱氨酸、AMH、雄激素水平],若患者停药后体重反弹及其他代谢及生殖风险仍偏高,可在充分知情同意的情况下谨慎建议改用超短效制剂用至妊娠前,停药 5 个半衰期后尽快助孕治疗。非肥胖 PCOS 患者暂不推荐妊娠前应用 GLP-1 受体激动剂。

2. 妊娠前 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂应用的注意事项和随访:PCOS 患者妊娠前代谢紊乱的纠正对于优化妊娠结局具有重要意义。故应在 PCOS 女性妊娠前和妊娠期密切监测血糖、血脂、血压和胰岛素等指标,推荐妊娠前减重至少达到 5%~10%。妊娠前 PCOS 患者的营养状态对于其健康妊娠极为重要,妊娠前减重不能过度,而且需要确保患者有充足的蛋白质摄入,可进行优质蛋白摄入(例如乳清蛋白)的饮食健康宣教,每日按照 1.0~1.5 g/kg 的体重进行优质蛋白的定量补充,防止瘦体重的过度减少。

3. 妊娠期和产后哺乳的 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂的应用推荐:不推荐

(六) 绝经期 PCOS 患者中 GLP-1 受体激动剂的应用推荐

女性一生中约有三分之一的时间处于绝经期,发生在 50 岁左右,在绝经过渡期、绝经后期极易出现代谢紊乱和心血管疾病风险^[112]。Meta 分析发现,PCOS 女性患高血压、2 型糖尿病、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)升高、HDL-C 降低和非致死性脑血管疾病事件的风险增加^[29]。绝经期 PCOS 女性可能更容易出现代谢相关问题,高雄激素血症在围绝经期和绝经期后仍继续存在,该群体的体重超标和 PCOS 协同增加发生心脏代谢合并症的风险^[8]。研究表明,患

有 PCOS 的绝经后妇女的 IR、心肌梗死、心绞痛和颈动脉内膜中层厚度会随着年龄的增长而恶化。因此,绝经后 PCOS 妇女应重点关注其代谢特征及相应心血管合并症,以减少心血管疾病风险。GLP-1 受体激动剂可降低非致死性心肌梗死、非致死性卒中和心血管死亡风险。目前大多数关于 GLP-1 受体激动剂治疗 PCOS 的临床研究并未聚焦心脏代谢终点。有研究报道,对 PCOS 女性[平均 BMI 高于 25 kg/m^2 和(或) IR]的利拉鲁肽治疗(每日 1.8 mg)使心血管风险生物标志物水平下降,其中中段心房利钠肽原(mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP)水平降低 25%,肾上腺髓质素中段肽水平降低 6%,且 MR-proANP 的降低与心率的增加独立相关^[113],其主要反映心脏负荷或室壁张力^[114]。经过利拉鲁肽干预后,血栓形成标志物峰值显著降低,凝血酶浓度和凝血酶生成开始时间增加,凝血酶浓度达到峰值的时间增加^[115]。动物实验表明,绝经后 PCOS 模型中的慢性高雄激素血症与不良的心脏代谢特征和肾内肾素-血管紧张素系统的上调有关^[116]。PCOS 动物模型研究提示利拉鲁肽给药可以减轻由过量雄激素引发的心脏代谢并发症^[117],为治疗患有 PCOS 的绝经后妇女肥胖及其心脏代谢并发症提供了选择。

1. GLP-1 受体激动剂治疗的方案和疗程

推荐 8:对于超重/肥胖合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的 PCOS 患者,建议及早加用 GLP-1 受体激动剂,优先推荐具有心血管保护的 GLP-1 受体激动剂(证据等级:低;推荐强度:弱推荐)。

推荐 9:对于超重/肥胖合并糖调节受损或糖尿病的 PCOS 患者,不论是否有心血管疾病风险或蛋白尿,建议在生活方式干预基础上及早加用 GLP-1 受体激动剂单药或联合使用二甲双胍治疗(证据等级:中;推荐强度:强推荐)。

推荐 10:对于非肥胖合并 ASCVD 的 PCOS 患者,建议在生活方式干预基础上及早加用 GLP-1 受体激动剂,优先推荐具有心血管保护或减少蛋白尿作用的 GLP-1 受体激动剂;建议根据药物说明书选择最小剂量,以不进一步减轻瘦体重为主要目标(证据等级:低;推荐强度:弱推荐)。

2. 绝经期 PCOS 患者 GLP-1 受体激动剂治疗的注意事项和随访:GLP-1 受体激动剂具有保护心肾的功能。但对于重度肾功能不全[估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]的患者,应避免使用。有研究报道部分 GLP-1 受体激动剂如利拉鲁肽存在加速心率

的不良反应,如患者在注射后出现心率增快的情况,可考虑服用相关药物对抗心率增快或停药。由于绝经期 PCOS 女性代谢特征可能放大,故应密切随访代谢指标及相应心血管危险因素。对绝经期 PCOS 妇女优先推荐有心血管保护作用的 GLP-1 受体激动剂(如利拉鲁肽、司美格鲁肽、度拉糖肽等),疗程和剂量可参考育龄期无备孕需求的 PCOS 妇女的推荐,但需注意绝经期 PCOS 妇女的胃肠道反应等可能会比育龄期 PCOS 妇女更为敏感,建议 GLP-1 受体激动剂缓慢加量,以达到更好的耐受性。对于绝经期患者使用 GLP-1 受体激动剂与激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)联用,需注意以下几点^[118]。首先,监测药物相互作用,尽管目前尚无明确证据显示二者存在直接相互作用,但需关注患者代谢状态的变化,密切监测血糖、血脂等指标,并根据体重变化和血糖控制情况调整 GLP-1 受体激动剂剂量。其次,评估疗效时,要综合考量两种药物对体重管理的协同作用以及对心血管代谢指标的潜在益处。在不良反应管理方面,需关注 GLP-1 受体激动剂引起的胃肠道反应,并对 HRT 可能增加的血栓、乳腺癌等风险进行监测。同时,要向患者强调生活方式干预的重要性,并通过定期随访监测相关指标,及时调整治疗方案。

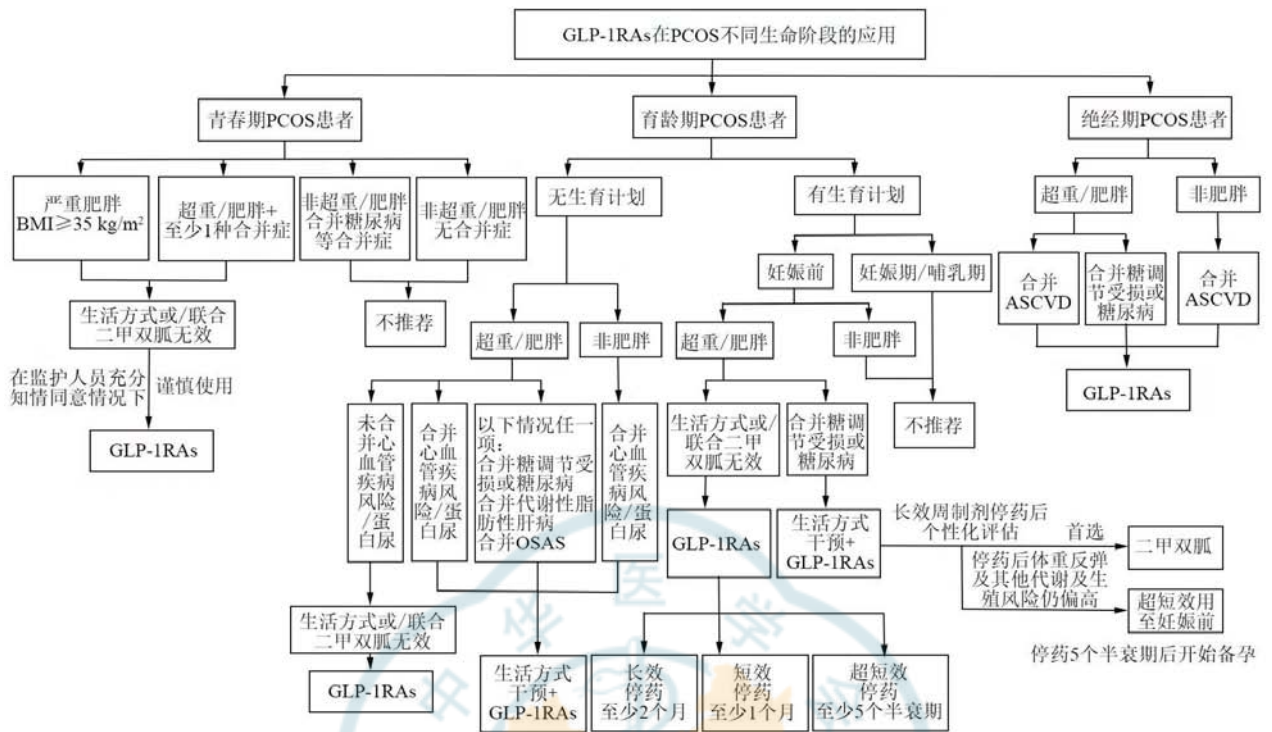
(七) GLP-1 受体激动剂在 PCOS 不同生命阶段的应用推荐的流程图(图 1)

四、结语

GLP-1 受体激动剂在 PCOS 的治疗中显示出一定的潜力和良好的前景,特别是在改善代谢风险因素和助孕方面。虽然近期的 meta 分析提示 GLP-1 受体激动剂在提高妊娠率和恢复月经周期方面具有较好的效果,然而,目前关于 GLP-1 受体激动剂用于 PCOS 妊娠管理的临床实践仍不足。未来需要更大样本及更长期的研究来确定 GLP-1 受体激动剂在 PCOS 中的具体适应证和针对不同 PCOS 群体的疗效,并评估其长期安全性。目前 GLP-1 受体激动剂停药后 PCOS 患者体重的长期管理的临床实践仍不足,尤其是停药后选用何种方案降低体重反弹风险等问题,仍需未来进行合理设计的临床研究进一步明确。

执笔 刘伟、刘连勇、单畅、陶弢

共识制订专家组成员(按姓氏汉语拼音排序) 陈璐璐(华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科)、陈森鑫(上海市第一妇婴保健院生殖内分泌科)、管庆波(山东第一医科大学附属省立医院内分泌科)、李静(中国医科大学附属第一医院内分泌科)、李蓉(北京大学第三医院生殖医学科)、李霞(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科)、李晓牧(浙江大学医学院附属第一医院内分泌科)、李延兵(中山大学附属第一医院内分泌科)、刘超(江苏省中西医结合医院内分泌科)、刘东方(重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢病科)、刘连勇(上海交通大学医学



注:GLP-1RAs:胰升糖素样肽-1受体激动剂; PCOS:多囊卵巢综合征; ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病; OSAS:阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 余缩略语同表4

图1 GLP-1受体激动剂在PCOS不同生命阶段的应用推荐的流程图

院附属仁济医院浦南分院内分泌代谢科)、刘铭(天津医科大学总医院内分泌代谢科)、刘伟(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科)、鹿斌(复旦大学附属华东医院内分泌科)、潘琦(北京医院内分泌科)、秦贵军(郑州大学第一附属医院内分泌与代谢病医学部)、秦莹莹(山东第一医科大学附属省立医院生殖医学科)、邱丽华(上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科)、曲伸(同济大学附属第十人民医院内分泌科)、单畅(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科)、单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌科)、孙赞(上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学科)、陶毅(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科)、王桂侠(吉林大学白求恩第一医院内分泌代谢科)、王丽华(上海交通大学医学院附属仁济医院内分泌科)、王育幡(上海交通大学医学院附属第一人民医院内分泌科)、徐向进(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院内分泌科)、尹太郎(武汉大学人民医院生殖医学中心)、张进安(上海健康医学院附属周浦医院内分泌科)、张曼娜(同济大学附属第十人民医院全科)、张翼飞(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)、赵家军(山东第一医科大学附属省立医院内分泌科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wang J, Wang B, Li C, et al. Evolving global trends in PCOS burden: a three-decade analysis(1990—2021) with projections to 2036 among adolescents and young adults [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16:1569694. DOI: 10.3389/fendo.2025.1569694.

[2] Deswal R, Narwal V, Dang A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2020, 13(4):261-271. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_95_18.

[3] Gabrielli L, de Almeida MdCC, Aquino EML. Proposed criteria for the identification of polycystic ovary syndrome following menopause: an

ancillary study of the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil) [J]. *Maturitas*, 2015, 81(3):398-405. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.013.

[4] de Melo AS, Dias SV, de Carvalho Cavalli R, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause [J]. *Reproduction*, 2015, 150(1):R11-R24. DOI: 10.1530/REP-14-0499.

[5] Yun C, Yan S, Liao B, et al. The microbial metabolite agmatine acts as an FXR agonist to promote polycystic ovary syndrome in female mice [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(5):947-962. DOI: 10.1038/s42255-024-01041-8.

[6] Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities [J]. *BMJ Med*, 2023, 2(1):e000548. DOI: 10.1136/bmjmed-2023-000548.

[7] Homburg R. Polycystic ovary syndrome in adolescence. New insights in pathophysiology and treatment [J]. *Endocr Dev*, 2005, 8: 137-149. DOI: 10.1159/000084099.

[8] Millán-de-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, et al. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29(6):741-772. DOI: 10.1093/humupd/dmad015.

[9] Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 498:110561. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110561.

[10] Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, et al. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: neuroendocrine origins [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(12):841-852. DOI: 10.1016/j.tem.2018.08.005.

[11] Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1):27. DOI: 10.1038/s41572-024-00511-3.

[12] Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(3):777-784.

- DOI: 10.1093/humrep/des463.
- [13] Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31 (11) : 2619-2631. DOI: 10.1093/humrep/dew243.
- [14] O'Reilly M, Gathercole L, Capper F, et al. Effect of insulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: in-vivo and in-vitro study of adipose androgen generation in polycystic ovary syndrome [J]. *Lancet*, 2015, 385 (Suppl 1) :S16. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)60331-2.
- [15] Baillargeon J, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88 (4) : 886-893. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.055.
- [16] Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (7) : 3789. DOI: 10.3390/ijms22073789.
- [17] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 415-445. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- [18] Armanini D, Boscaro M, Bordin L, et al. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (8) : 4110. DOI: 10.3390/ijms23084110.
- [19] Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28 (9) : 2562-2569. DOI: 10.1093/humrep/det262.
- [20] Teede HJ, Joham AE, Paul E, et al. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21 (8) : 1526-1532. DOI: 10.1002/oby.20213.
- [21] Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106 (1) : 6-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- [22] Ollila ME, Piltonen T, Puukka K, et al. Weight gain and dyslipidemia in early adulthood associate with polycystic ovary syndrome: prospective cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (2) : 739-747. DOI: 10.1210/jc.2015-3543.
- [23] Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2013, 14 (2) : 95-109. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x.
- [24] Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61 (5) : 946-951. DOI: 10.1210/jcem-61-5-946.
- [25] Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, et al. The impact of obesity on the incidence of type 2 diabetes among women with polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (4) : 560-567. DOI: 10.2337/dc18-1738.
- [26] Guan C, Zahid S, Minhas AS, et al. Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease [J]. *Fertil Steril*, 2022, 117 (5) : 924-935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.03.009.
- [27] Manzano-Nunez R, Santana-Dominguez M, Rivera-Esteban J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (3) : 856. DOI: 10.3390/jcm12030856.
- [28] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (6) : 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- [29] Wekker V, van Dammen L, Koning A, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26 (6) : 942-960. DOI: 10.1093/humupd/dmaa029.
- [30] Jarrett BY, Lujan ME. Impact of hypocaloric dietary intervention on ovulation in obese women with PCOS [J]. *Reproduction*, 2017, 153 (1) : R15-R27. DOI: 10.1530/REP-16-0385.
- [31] Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, et al. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2015, 24 (4) : 299-307. DOI: 10.1089/jwh.2014.5000.
- [32] West S, Vähäsarja M, Bloigu A, et al. The impact of self-reported oligo-amenorrhea and hirsutism on fertility and lifetime reproductive success: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966 [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29 (3) : 628-633. DOI: 10.1093/humrep/det437.
- [33] Khomami MB, Joham AE, Boyle JA, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Obes Rev*, 2019, 20 (5) : 659-674. DOI: 10.1111/obr.12829.
- [34] Berni TR, Morgan CL, Rees DA. Women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of major cardiovascular events: a population study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (9) : e3369-e3380. DOI: 10.1210/clinem/dgab392.
- [35] Ollila M, Arffman RK, Korhonen E, et al. Women with PCOS have an increased risk for cardiovascular disease regardless of diagnostic criteria—a prospective population-based cohort study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189 (1) : 96-105. DOI: 10.1093/ejendo/lvad077.
- [36] Yildirim E, Karabulut O, Yuksel UC, et al. Echocardiographic evaluation of diastolic functions in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study of diastolic functions in sub-phenotypes of polycystic ovary syndrome [J]. *Cardiol J*, 2017, 24 (4) : 364-373. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0032.
- [37] Berbrier DE, Leone CA, Adler TE, et al. Effects of androgen excess and body mass index on endothelial function in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2023, 134 (4) : 868-878. DOI: 10.1152/jappphysiol.00583.2022.
- [38] Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (11) : 5454-5461. DOI: 10.1210/jc.2003-032237.
- [39] Lakhani K, Hardiman P, Seifalian AM. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 175 (2) : 353-359. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.007.
- [40] Ziaee A, Oveisi S, Ghorbani A, et al. Association between metabolic syndrome and premicroalbuminuria among Iranian women with polycystic ovary syndrome: a case control study [J]. *Glob J Health Sci*, 2012, 5 (1) : 187-192. DOI: 10.5539/gjhs.v5n1p187.
- [41] Gozukara IO, Gozukara KH, Kucur SK, et al. Association of glomerular filtration rate with inflammation in polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Fertil Steril*, 2015, 9 (2) : 176-182. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4238.
- [42] Song Y, Ye W, Ye H, et al. Serum testosterone acts as a prognostic indicator in polycystic ovary syndrome-associated kidney injury

- [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7 (16): e14219. DOI: 10.14814/phy2.14219.
- [43] Johnson J, Daley D, Tarta C, et al. Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome; a meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2023, 25 (4): 168. DOI: 10.3892/ol.2023.13754.
- [44] Shetty C, Rizvi SMHA, Sharaf J, et al. Risk of gynecological cancers in women with polycystic ovary syndrome and the pathophysiology of association[J]. *Cureus*, 2023, 15 (4): e37266. DOI: 10.7759/cureus.37266.
- [45] Frandsen CLB, Nøhr B, Gottschau M, et al. Polycystic ovary syndrome and risk of breast cancer in premenopausal and postmenopausal women: a nationwide population-based cohort study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 208 (3): 535-542. DOI: 10.1007/s10549-024-07467-8.
- [46] Khan D, Ojo OO, Woodward OR, et al. Evidence for involvement of GIP and GLP-1 receptors and the gut-gonadal axis in regulating female reproductive function in mice [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (12): 1736. DOI: 10.3390/biom12121736.
- [47] Sola-Leyva A, Pathare ADS, Apostolov A, et al. The hidden impact of GLP-1 receptor agonists on endometrial receptivity and implantation [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2025, 104 (2): 258-266. DOI: 10.1111/aogs.15010.
- [48] Jensterle M, Janez A, Fliers E, et al. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25 (4): 504-517. DOI: 10.1093/humupd/dmz019.
- [49] Outeiriño-Iglesias V, Romani-Pérez M, González-Matías LC, et al. GLP-1 increases preovulatory LH source and the number of mature follicles, as well as synchronizing the onset of puberty in female rats [J]. *Endocrinology*, 2015, 156 (11): 4226-4237. DOI: 10.1210/en.2014-1978.
- [50] Papaetis GS, Filippou PK, Constantinidou KG, et al. Liraglutide; new perspectives for the treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40 (8): 695-713. DOI: 10.1007/s40261-020-00942-2.
- [51] Bednarz K, Kowalczyk K, Cwynar M, et al. The role of Glp-1 receptor agonists in insulin resistance with concomitant obesity treatment in polycystic ovary syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (8): 4334. DOI: 10.3390/ijms23084334.
- [52] Yarbeygi H, Sathyapalan T, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity[J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116776. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116776.
- [53] Lee Y, Park M, Choung J, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (9): 2456-2468. DOI: 10.1007/s00125-012-2592-3.
- [54] Fernández-Millán E, Martín MA, Goya L, et al. Glucagon-like peptide-1 improves beta-cell antioxidant capacity via extracellular regulated kinases pathway and Nrf2 translocation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 95: 16-26. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.002.
- [55] Guo C, Huang T, Chen A, et al. Glucagon-like peptide 1 improves insulin resistance in vitro through anti-inflammation of macrophages [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49 (12): e5826. DOI: 10.1590/1414-431X20165826.
- [56] Chung LTK, Hosaka T, Yoshida M, et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390 (3): 613-618. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.10.015.
- [57] Amen DG, Wu J, George N, et al. Patterns of regional cerebral blood flow as a function of obesity in adults[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77 (3): 1331-1337. DOI: 10.3233/JAD-200655.
- [58] Carter KJ, Ward AT, Kellawan JM, et al. Reduced basal macrovascular and microvascular cerebral blood flow in young adults with metabolic syndrome: potential mechanisms [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2023, 135 (1): 94-108. DOI: 10.1152/jappphysiol.00688.2022.
- [59] Zanutto C, Simão F, Gasparin MS, et al. Exendin-4 reverses biochemical and functional alterations in the blood-brain and blood-CSF barriers in diabetic rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54 (3): 2154-2166. DOI: 10.1007/s12035-016-9798-1.
- [60] Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 234. DOI: 10.1038/s41392-024-01931-z.
- [61] Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171 (4): P1-P29. DOI: 10.1530/EJE-14-0253.
- [62] Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189 (2): G43-G64. DOI: 10.1093/ejendo/lvad096.
- [63] Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: a new option for the treatment of obesity [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35 (10): 926-934. DOI: 10.1002/phar.1639.
- [64] Lewis AL, McEntee N, Holland J, et al. Development and approval of rybelsus (oral semaglutide); ushering in a new era in peptide delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12 (1): 1-6. DOI: 10.1007/s13346-021-01000-w.
- [65] Fang X, Du Z, Duan C, et al. Beinaglutide shows significantly beneficial effects in diabetes/obesity-induced nonalcoholic steatohepatitis in ob/ob mouse model [J]. *Life Sci*, 2021, 270: 118966. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118966.
- [66] Machado MF, Shunk T, Hansen G, et al. Clinical effects of glucagon-like peptide-1 agonist use for weight loss in women with polycystic ovary syndrome: a scoping review [J]. *Cureus*, 2024, 16 (8): e66691. DOI: 10.7759/cureus.66691.
- [67] Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (8): e2695-e2709. DOI: 10.1210/clinem/dgaa285.
- [68] Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14 (9): 1081-1089. DOI: 10.1080/17512433.2021.1933433.
- [69] 中国民族卫生协会, 中国健康管理协会健康体检分会. 胰高糖素样肽-1 受体激动剂类药物结合生活方式干预减重专家共识 (2024 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16 (9): 945-958. DOI: 10.3760/ema.j.cn115791-20240816-00498.
- [70] McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: a replication study using reports to the World Health Organization pharmacovigilance database (Vigi Base®) [J]. *J Affect Disord*, 2025, 369: 922-927. DOI: 10.1016/j.jad.2024.10.062.
- [71] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33 (9): 1602-1618. DOI: 10.1093/humrep/dey256.

- [72] Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22):2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038.
- [73] Moore JM, Waldrop SW, Cree-Green M. Weight management in adolescents with polycystic ovary syndrome [J]. *Curr Obes Rep*, 2021, 10(3):311-321. DOI: 10.1007/s13679-021-00437-x.
- [74] Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011, 24(3):161-165. DOI: 10.1016/j.jpag.2011.01.002.
- [75] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组, 等. 中国儿童肥胖诊断评估与管理专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(6):507-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220112-00043.
- [76] Hunter GR, Plaisance EP, Fisher G. Weight loss and bone mineral density [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(5):358-362. DOI: 10.1097/MED.0000000000000087.
- [77] Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, et al. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms [J]. *Obes Rev*, 2013, 14(1):52-67. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.01050.x.
- [78] Little-Letsinger SE, Letsinger AC, Elizondo JP, et al. Rapid transition from a high-fat, high-fructose to a low-fat, low-fructose diet reverses gains in bone mass and strength [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2023, 55(10):1812-1822. DOI: 10.1249/MSS.0000000000003218.
- [79] Ben-Porat T, Elazary R, Sherf-Dagan S, et al. Bone health following bariatric surgery: implications for management strategies to attenuate bone loss [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(2):114-127. DOI: 10.1093/advances/nmx024.
- [80] Duah J, Seifer DB. Medical therapy to treat obesity and optimize fertility in women of reproductive age: a narrative review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2025, 23(1):2. DOI: 10.1186/s12958-024-01339-y.
- [81] Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, et al. Do GLP-1 analogs have a place in the treatment of PCOS? New insights and promising therapies [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18):5915. DOI: 10.3390/jcm12185915.
- [82] Etrusco A, Mikuš M, D'Amato A, et al. Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: roles of obesity, insulin sensitivity and treatment with metformin and GLP-1s [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3):653. DOI: 10.3390/biomedicines12030653.
- [83] Tay CT, Mousa A, Vyas A, et al. 2023 International evidence-based polycystic ovary syndrome guideline update: insights from a systematic review and meta-analysis on elevated clinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(16):e033572. DOI: 10.1161/JAHA.123.033572.
- [84] Ye H, Song Y, Ye W, et al. Serum granulosa cell-derived TNF- α promotes inflammation and apoptosis of renal tubular cells and PCOS-related kidney injury through NF- κ B signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(12):2432-2444. DOI: 10.1038/s41401-023-01128-0.
- [85] Duleba AJ, Ahmed IM. Predictors of urinary albumin excretion in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(7):2285-2290. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.120.
- [86] Bailey CJ, Marx N. Cardiovascular protection in type 2 diabetes: insights from recent outcome trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(1):3-14. DOI: 10.1111/dom.13492.
- [87] Abasheva D, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. GLP-1 receptor agonists in patients with chronic kidney disease and either overweight or obesity [J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(Suppl 2):19-35. DOI: 10.1093/ckj/sfae296.
- [88] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [89] Li J, Tian Y, Li L, et al. Once-weekly glucagon-like peptide receptor agonist polyethylene glycol loxanatide protects against major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a multicenter ambispective cohort study (FLYING trial) [J]. *MedComm* (2020), 2025, 6(2):e70094. DOI: 10.1002/mco2.70094.
- [90] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2247-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225.
- [91] Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(11):859-869. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
- [92] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10157):1519-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
- [93] Chen K, Chen L, Shan Z, et al. Beiglutide for weight management in Chinese individuals with overweight or obesity: a phase 3 randomized controlled clinical study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(2):690-698. DOI: 10.1111/dom.15360.
- [94] Wen Q, Fang S, Liang Y, et al. Short-term effect of beiglutide combined with metformin versus metformin alone on weight loss and metabolic profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized trial [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1156521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1156521.
- [95] Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(4):275-286. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.
- [96] Sorli C, Harashima S, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(4):251-260. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
- [97] McCrimmon RJ, Catarig A, Frias JP, et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(3):473-485. DOI: 10.1007/s00125-019-05065-8.
- [98] Li C, Yu Q, Yu P, et al. Changes in liraglutide-induced body composition are related to modifications in plasma cardiac natriuretic peptides levels in obese type 2 diabetic patients [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:36. DOI: 10.1186/1475-2840-13-36.
- [99] Conte C, Hall KD, Klein S. Is weight loss-induced muscle mass loss clinically relevant? [J]. *JAMA*, 2024, 332(1):9-10. DOI: 10.1001/jama.2024.6586.
- [100] Gao L, Huang H, Zhang L, et al. Comparison of beiglutide versus metformin for weight loss in overweight and obese non-diabetic patients [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(6):358-367. DOI:

- 10.1055/a-1608-0345.
- [101] Sergi G, De Rui M, Stubbs B, et al. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(4): 591-597. DOI: 10.1007/s40520-016-0622-6.
- [102] Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(10): 1051-1065. DOI: 10.2165/00003088-200544100-00004.
- [103] 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组, 田秦杰, 吴洁. 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗诊治专家共识 [J]. *生殖医学杂志*, 2024, 33(9): 1133-1140. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2024.09.001.
- [104] 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. DOI: 10.1530/EJE-18-0175.
- [105] Liu X, Zhang Y, Zheng S, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(6): 767-774. DOI: 10.1111/cen.13454.
- [106] Drummond RF, Seif KE, Reece EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in pregnancy: a review [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2025, 232(1): 17-25. DOI: 10.1016/j.ajog.2024.08.024.
- [107] Zipursky JS, Bogler T, Maxwell C. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists during pregnancy and lactation [J]. *CMAJ*, 2024, 196(43): E1413. DOI: 10.1503/cmaj.240768.
- [108] Dao K, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C, et al. Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multi-centre, observational, prospective cohort study based on the databases of six teratology information services [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(4): e083550. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-083550.
- [109] Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, et al. Safety of GLP-1 receptor agonists and other second-line antidiabetics in early pregnancy [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(2): 144-152. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.6663.
- [110] Hanif M, Hays AG, Nagarajan JS, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use during the first trimester in pregnant women with type 2 diabetes [J]. *Am J Cardiol*, 2025, 246: 10-13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2025.03.013.
- [111] 中华医学会内分泌学分会. 超重/肥胖多囊卵巢综合征患者体重管理内分泌专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2025, 41(1): 1-11. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20240926-00436.
- [112] Lobo RA, Gompel A. Management of menopause: a view towards prevention [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(6): 457-470. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00269-2.
- [113] Frøssing S, Nylander M, Kistorp C, et al. Effect of liraglutide on atrial natriuretic peptide, adrenomedullin, and copeptin in PCOS [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(1): 115-123. DOI: 10.1530/EC-17-0327.
- [114] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2022, 6(3): 175-192. DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20220810-00071.
- [115] Nylander M, Frøssing S, Kistorp C, et al. Liraglutide in polycystic ovary syndrome: a randomized trial, investigating effects on thrombogenic potential [J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(2): 89-99. DOI: 10.1530/EC-16-0113.
- [116] Dalmasso C, Maranon R, Patil C, et al. Cardiometabolic effects of chronic hyperandrogenemia in a new model of postmenopausal polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(7): 2920-2927. DOI: 10.1210/en.2015-1617.
- [117] Fernandez EDT, Huffman AM, Syed M, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists in the cardiometabolic complications in a rat model of postmenopausal PCOS [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(12): 2787-2799. DOI: 10.1210/en.2019-00450.
- [118] Hurtado MD, Tama E, Fansa S, et al. Weight loss response to semaglutide in postmenopausal women with and without hormone therapy use [J]. *Menopause*, 2024, 31(4): 266-274. DOI: 10.1097/GME.0000000000002310.

(收稿日期: 2025-06-23)
(本文编辑: 周丽斌)

中华医学会