

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1249.008.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1249.008.html(2021-01-18))

不同药物对多囊卵巢综合征患者糖尿病风险干预的研究进展*

刘其聪,张 瑞,陈 庆,王 璇综述,刘东方[△]审校
(重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢病科 400010)

[摘要] 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种与糖尿病、脑卒中、冠心病等相关的多系统疾病,PCOS 患者发生糖尿病的风险明显升高,肥胖、胰岛素抵抗等是其主要危险因素。目前,针对 PCOS 患者糖尿病风险的干预措施主要为药物治疗与生活方式干预。此外,早期糖尿病筛查及定期随访也有助于提高患者的生活质量。本文主要就不同药物在 PCOS 患者糖尿病风险干预的研究作一综述,以期为后期药物研究和临床诊疗提供依据。

[关键词] 多囊卵巢综合征;糖尿病;药物疗法;肥胖;胰岛素抵抗

[中图分类号] R711.75;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0343-05

Research progress of different drugs on diabetes risk intervention in patient with polycystic ovary syndrome*

LIU Qicong,ZHANG Rui,CHEN Qing,WANG Xuan,LIU Dongfang[△]
(Department of Endocrinology and Metabolism,the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400010,China)

[Abstract] Polycystic ovary syndrome (PCOS) is currently considered to be a multisystem disease associated with diabetes,stroke,coronary heart disease and so on. There is a significant increasing risk of developing diabetes in patients with PCOS,and obesity and insulin resistance are the main risk factors. Currently,the main interventions for diabetes risk in PCOS patients are drug therapy and lifestyle intervention. Early diabetes screening and regular follow-up are helpful to improve the quality of life. This paper reviews the researches on diabetes risk intervention with different drugs in PCOS patients,so as to provide the basis for future research and clinical diagnosis and treatment.

[Key words] polycystic ovary syndrome;diabetes mellitus;drug therapy;obesity;insulin resistance

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)涉及人体多个系统,与糖尿病、脑卒中、冠心病等疾病发展有一定关系^[1]。据统计,19~45 岁的中国女性 PCOS 发病率高达 5.6%^[2]。PCOS 患者大多数表现为月经紊乱,高雄激素血症(包括痤疮、脱发、多毛),卵巢多囊样改变,同时伴有肥胖、胰岛素抵抗^[3-6]。鹿特丹诊断标准规定,确诊 PCOS 需满足以下要求中的任意 2 条:(1)稀发排卵或无排卵;(2)临床和(或)生化检测存在高雄激素血症;(3)妇科彩超提示卵巢多囊样改变^[4]。并且,除外其他类似 PCOS 的内分泌疾病及其他原因引起的排卵障碍^[7]。随着关于 PCOS 远期并发症的研究不断深入,大量研究结

果显示 PCOS 是发生糖尿病的危险因素之一^[6]。在女性中,PCOS 患者糖耐量受损(impaired glucose tolerance,IGT)及糖尿病的发病率明显升高^[8],其中发生糖尿病的风险是普通人的 2~5 倍^[9]。PCOS 患者的治疗费用中,与糖尿病相关的费用占比超过 40%^[10]。PCOS 患者常伴有胰岛素抵抗及其代偿性高胰岛素血症,这使其发生 IGT 和糖尿病的风险增加^[7]。因此,对于 PCOS 患者的管理重点不应局限于生育需求,还需要关注远期发生糖尿病的风险及预防措施。早期发现并通过生活方式干预及药物治疗,可以预防或延缓糖尿病的发生、发展^[11]。本文重点对不同药物在 PCOS 患者糖尿病风险干预的研究进行综

* 基金项目:重庆市科学技术委员会民生项目(cstc2017shmsA130069)。 作者简介:刘其聪(1994—),在读硕士研究生,主要从事内分泌代谢性疾病的临床及基础研究。 △ 通信作者,E-mail:542451453@qq.com。

述, 以为药物研究和临床诊疗提供依据。

1 PCOS 患者发生糖尿病的危险因素

国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)将 PCOS 列为与糖尿病密切相关的危险因素之一^[10]。PCOS 患者发生糖尿病的危险因素很多, 肥胖、胰岛素抵抗是其主要因素; 此外, 年龄、糖尿病家族史、高雄激素水平、妊娠期糖尿病史、高腰臀比、高三酰甘油等也可在一定程度上增加 PCOS 患者发生糖尿病的风险。故早期对 PCOS 患者予以及时干预, 可减少其发生空腹血糖受损、IGT 甚至糖尿病的风险^[12]。

1.1 肥胖

很大一部分 PCOS 患者存在超重、肥胖或中央型肥胖的问题。研究表明, PCOS 患者 IGT 及糖尿病的患病率与体重指数(BMI)呈正相关^[13]。BMI > 30 kg/m² 的 PCOS 患者, 从正常葡萄糖耐量发展为 IGT 和糖尿病的风险增加了 4 倍^[11]。肥胖在胰岛素抵抗和高胰岛素血症的发生、发展甚至恶化的过程中有很大影响^[14]。此外, 中央型肥胖也是产生胰岛素抵抗较为重要的因素。体形消瘦的 PCOS 患者若腹部脂肪较多, 也具有较高的发生胰岛素抵抗的风险^[6]。

1.2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是糖尿病发生、发展的关键因素^[13], 而大多数 PCOS 患者存在胰岛素抵抗。并且, PCOS 患者胰岛素抵抗程度通常较重, 这使得其发生 IGT 和糖尿病的风险较普通人增加^[7]。有学者认为, 胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症可能增强机体雄激素活性, 高水平的雄激素又可能通过改变人体代谢进一步加重胰岛素抵抗, 从而形成一个恶性循环^[15]。一项系统性综述表明, PCOS 患者存在固有的胰岛素敏感性降低, 除外 BMI 和年龄因素的影响后, PCOS 患者的胰岛素敏感性降低 27%; 此外, BMI 的增加可加剧 PCOS 患者的胰岛素抵抗^[16]。

2 PCOS 患者的糖尿病预防措施

根据 2018 年关于 PCOS 的评估和管理的国际循证指南, 生活方式干预是超重和肥胖 PCOS 患者的主要初始治疗策略。健康的饮食和规律的运动是延缓和减少 PCOS 患者糖尿病发生的有效手段^[4]。当生活方式干预疗效不达标, 必要时启动药物治疗对 PCOS 患者的糖尿病风险进行干预。

2.1 生活方式干预

生活方式干预是 PCOS 的一线治疗方法^[17], 包括饮食和运动。生活方式干预可以降低循环中的雄激素水平, 提高性激素结合球蛋白水平, 增加胰岛素敏

感性, 有效降低胰岛素水平, 从而达到减轻体重、改善中央型肥胖和胰岛素抵抗的目的^[7]。其中, SMART (specific, measurable, achievable, realistic, timely) 模式, 即明确性、衡量性、可实现性、相关性及时限性, 可以帮助患者更加有效地实现减肥目标^[4]。研究发现, 地中海饮食(mediterranean diet, MD)模式对 PCOS 患者具有一定的益处, 其有助于缓解炎症状态, 有效改善胰岛素抵抗和降低高雄激素水平。有证据表明, MD 与肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病的风险呈负相关^[16]。此外, 运动可明显提高胰岛素抵抗人群的胰岛素敏感性, 其主要通过减轻体重, 降低循环胰岛素水平和 β 细胞负荷, 进而增加胰岛素敏感性^[18]。

2.2 药物治疗

生活方式干预是 PCOS 管理的首选, 但其治疗持续性较差。因此, 药物治疗成为 PCOS 患者的另一有效选择。目前, 临床上已进行了一系列关于药物对 PCOS 患者糖尿病风险干预的研究, 主要包括二甲双胍、噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1RAs)、二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂、奥利司他等。

2.2.1 二甲双胍

二甲双胍是目前 PCOS 患者糖尿病风险干预的首选药物, 其通过增加外周组织对胰岛素的敏感性, 并抑制肝糖原合成, 增加肌肉对葡萄糖的摄取和利用, 降低血清胰岛素水平, 从而改善胰岛素抵抗^[19-20]。PCOS 管理指南建议对 IGT 或对生活方式改变无反应的糖尿病患者使用二甲双胍治疗^[21], 可使 PCOS 患者在体重、激素和代谢等方面获益。对于部分在治疗过程中需二甲双胍与口服避孕药(oral contraceptive, OCP)联用的 PCOS 患者, 二甲双胍可以抵消 OCP 对血糖状态的负面影响^[22]。但是, 由于目前大多数二甲双胍的治疗性研究规模较小, 药物使用时间相对较短, 缺乏可靠、全面、长期的临床数据, 暂不能判定二甲双胍在治疗 PCOS 相关糖代谢异常的确切疗效, 需要更大规模的前瞻性随机临床试验进一步探索^[21]。

2.2.2 TZDs

TZDs 为胰岛素增敏剂, 其进入细胞通过与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 结合, 进而与视黄醇类 X 受体形成复合物, 促进某些胰岛素敏感基因的表达, 从而调节糖脂代谢, 增加脂肪细胞的葡萄糖摄取和脂肪生成, 降低脂肪酸水平^[23]。TZDs 主要通过减少外

周脂肪细胞的脂肪分解及调整脂肪从中心向外周的重新分布^[20],有效改善胰岛素抵抗,降低胰岛素水平,进而有效降低血糖水平^[7]。此外,TZDs 还可以改善肝脏和骨骼肌的胰岛素敏感性,保护胰岛 β 细胞^[23]。研究发现,TZDs 在改善胰岛素抵抗方面较二甲双胍获益更多^[19],但对体重有不良影响,会导致 PCOS 患者体重增加,这在一定程度上限制了 TZDs 的使用^[20]。但是,鉴于 TZDs 在糖代谢改善中的作用,TZDs 仍然具有较高的临床价值。一项关于吡格列酮(目前临床上使用较为广泛的一种 TZDs)为期 6 个月的研究指出,虽然 TZDs 增加了 PCOS 患者的 BMI 和体脂率,但其显著降低了 IGT 的发生率,其中 40% 的 PCOS 合并 IGT 患者在治疗后糖代谢紊乱得到了改善^[23]。

2.2.3 GLP-1RAs

GLP-1RAs 可有效改善胰岛素抵抗,从而达到降低血糖的目的,对 PCOS 患者的代谢异常具有良好的治疗效果^[22]。其主要作用在于有效减轻 PCOS 患者体重。研究发现,回肠内 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)与受体结合之后,具有促进胰岛 β 细胞增殖分化及胰岛素分泌的作用,同时还能延迟胃排空。GLP-1RAs 还能有效改善肝脏及脂肪组织对胰岛素的敏感性,促进葡萄糖摄取,进而达到改善胰岛素抵抗的目的。相较于二甲双胍,GLP-1RAs 在改善胰岛素敏感性、减少 BMI 及腹围方面更加有效。所以,对于肥胖且同时伴有胰岛素抵抗的 PCOS 患者,GLP-1RAs 是一种较优的选择^[19,24]。当二甲双胍不能有效控制血糖时,GLP-1RAs 可作为一种有效的替代药物^[24]。美国和欧盟已批准利拉鲁肽(目前临床上使用比较广泛的一种 GLP-1RAs)作为减肥药物使用,其在改善肥胖、可持续性、耐受性和安全性上有很大优势。使用 20 周后,利拉鲁肽比奥利司他或单纯的饮食和运动能更有效地减轻体重,但 30%~50% 的患者服用 GLP-1RAs 后会出现恶心、呕吐等胃肠道不良反应^[25]。此外,虽然 GLP-1RAs 减重效果显著,但部分 PCOS 患者会出现停药后体重反弹。有学者针对这一问题进行了研究,发现 PCOS 患者使用 GLP-1RAs 减重后,暂停用药,立即予以西格列汀与二甲双胍联合治疗可有效预防体重反弹^[26]。另外,在使用 GLP-1RAs 期间需避孕,同时其治疗费用相较于其他类型的药物偏高^[20]。

2.2.4 DPP4 抑制剂

DPP4 广泛分布在细胞表面,使一些生物活性肽失去活性,如肠促胰岛素激素和 GLP-1。DPP4 抑制

剂可以增加患者体内的 GLP-1,有效刺激胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的释放,从而改善血糖水平^[27]。虽然目前二甲双胍仍是 PCOS 患者糖尿病风险干预的首选药物,但部分患者因胃肠道不良反应不能耐受。近期的一项为期 12 周的前瞻性随机对照研究显示,西格列汀(目前临床上使用比较广泛的一种 DPP4 抑制剂)能有效改善不能耐受二甲双胍的肥胖型 PCOS 患者的 β 细胞功能,有效降低其向 IGT 和糖尿病的转化^[18]。因此,使用 DPP4 抑制剂治疗肥胖型 PCOS 患者,可以有效降低血糖和减轻体重。此外,DPP4 抑制剂还可以通过增强 GLP-1 轴适当延迟胃排空,抑制肠道脂肪吸收,促进脂肪组织的分解;同时,增加骨骼肌中脂肪酸的氧化,从而有效防止体重反弹和内脏脂肪组织增加^[18]。美国一项关于 PCOS 的 双盲、随机、安慰剂对照、交叉试验表明,西格列汀能够有效减少 PCOS 患者的内脏脂肪,降低口服葡萄糖耐量试验后的血糖水平^[28]。与单纯生活方式相比,DDP4 抑制剂作为生活方式干预的补充,可能对二甲双胍不耐受 PCOS 患者的糖耐量状态、体重维持、身体组成,甚至雄激素水平都有有益的影响^[18]。但是,目前关于 DPP4 抑制剂治疗 PCOS 的资料有限,治疗仍处于试验阶段^[28]。

2.2.5 SGLT2 抑制剂

SGLT2 抑制剂通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,进而增加尿糖分泌,最终达到降糖减重的目的^[29]。这种作用机制是非胰岛素依赖性的,不会增加低血糖的发生风险,提高了一定的用药安全性^[30]。在动物模型中,SGLT2 抑制剂还被证实可通过促进脂肪分解、脂肪酸氧化和脂肪组织褐变,降低体重和减少脂肪含量^[30]。有学者对超重和肥胖型 PCOS 患者进行了一项长达 12 周的恩格列净(目前临床上使用比较广泛的一种 SGLT2 抑制剂)与二甲双胍疗效对比临床试验,恩格列净组在降低体重、BMI、腰臀比及全身脂肪方面均有显著效果,但在胰岛素抵抗和雄激素水平方面二者未见明显差异^[30]。由于目前 SGLT2 抑制剂上市时间较短,关于其治疗 PCOS 的研究仍较少。在临床推广使用 SGLT2 抑制剂治疗 PCOS 前,还需要更多的相关研究予以验证。

2.2.6 奥利司他

奥利司他是一种有效的羧基酯脂肪酶抑制剂,其通过抑制胃和胰腺的羧基酯脂肪酶活性,抑制食物中三酰甘油的转化,从而减少脂质的吸收,达到减重目的^[31-32]。对许多肥胖型 PCOS 患者而言,长期坚持严格限制饮食和锻炼十分困难。奥利司他可以显著且

持续地降低 PCOS 患者 BMI,对 PCOS 患者的糖尿病风险也具有较好的干预作用。此外,奥利司他联合低热量饮食对肥胖 PCOS 患者减重效果更明显^[31]。有证据表明,与二甲双胍相比,奥利司他在降低超重或肥胖 PCOS 患者 BMI,改善胰岛素抵抗方面具有相似的作用^[6,32],并且奥利司他在减轻体重方面较二甲双胍更胜一筹^[32]。但也有研究指出,在排除体重改变这一变量的影响后,虽然奥利司他显著降低了低密度脂蛋白和三酰甘油水平,提高了高密度脂蛋白水平,但对于胰岛素和空腹血糖水平没有明显改善作用^[31]。此外,奥利司他也可能引起一定的胃肠道不良反应,如厌油、腹泻、腹胀等^[6],但较二甲双胍更轻,并且通常会随着奥利司他的持续治疗而逐渐消失。因此,相较于二甲双胍,PCOS 患者可能对奥利司他具有更好的耐受性和依从性^[32]。

3 PCOS 患者预防糖尿病监测与随访

PCOS 患者发生糖尿病的风险较普通人群更高。IDF 建议对糖尿病进行早期筛查和治疗,以降低疾病的发病率和病死率^[10]。PCOS 协会建议,雄激素过多和口服葡萄糖耐量试验正常的 PCOS 患者,应至少每 2 年筛查 1 次,如果出现其他 PCOS 相关危险因素,则筛查频率应更高;若存在 IGT,应至少每年筛查 1 次,评估其发展成糖尿病的风险^[33]。

4 小 结

PCOS 患者发生糖尿病的风险明显升高。虽然生活方式干预是 PCOS 患者的一线治疗方法,但是其可行性较差,导致血糖控制欠佳。选择合适的药物干预治疗,可以有效减轻体重,改善胰岛素抵抗,从而改善患者血糖水平,减少糖尿病发生风险,提高 PCOS 患者的生活质量。目前相关药物对 PCOS 患者糖尿病风险干预的研究仍然较少,部分药物治疗过程中可能出现一些胃肠道不良反应,需要更多的研究为临床诊疗提供依据。

参考文献

- [1] DING T, HARDIMAN P J, PETERSEN I, et al. Incidence and prevalence of diabetes and cost of illness analysis of polycystic ovary syndrome: a Bayesian modelling study [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(7): 1299-1306.
- [2] LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study [J]. *Hum Re-*
- prod, 2013, 28(9): 2562-2569.
- [3] PASQUALI R, GAMBINERI A. New perspectives on the definition and management of polycystic ovary syndrome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(10): 1123-1135.
- [4] TEEDE H J, MISSO M L, COSTELLO M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3): 364-379.
- [5] KAKOLY N S, EARNEST A, TEEDE H J, 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.
- [6] JAYASENA C N, FRANKS S. The management of patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(10): 624-636.
- [7] DUMESIC D A, OBERFIELD S E, STENER-VICTORIN E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(5): 487-525.
- [8] KAKOLY N S, KHOMAMI M B, JOHAM A E, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression [J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(4): 455-467.
- [9] NG N Y H, JIANG G, CHEUNG L P, et al. Progression of glucose intolerance and cardiometabolic risk factors over a decade in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a case-control study [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(10): e1002953.
- [10] MORAN L J, MISSO M L, WILD R A, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(4): 347-363.
- [11] CELIK C, TASDEMIR N, ABALI R, et al. Pro-

- gression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(4):1123-8. e1.
- [12] PELANIS R, MELLEBAKKEN J R, SUND STRÖM-POROMAA I, et al. The prevalence of type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(11):2279-2286.
- [13] GAMBINERI A, PATTON L, ALTIERI P, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study[J]. *Diabetes*, 2012, 61(9):2369-2374.
- [14] ROMUALDI D, VERSACE V, TAGLIAFERRI V, et al. The resting metabolic rate in women with polycystic ovary syndrome and its relation to the hormonal milieu, insulin metabolism, and body fat distribution: a cohort study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(9):1089-1097.
- [15] BARREA L, ARNONE A, ANNUNZIATA G, et al. Adherence to the Mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10):2278.
- [16] CASSAR S, MISSO M L, HOPKINS W G, 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.
- [17] LIN A W, KAZEMI M, JARRETT B Y, et al. Dietary and physical activity behaviors in women with polycystic ovary syndrome per the new international evidence-based guideline[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2711.
- [18] FERJAN S, JANEZ A, JENSTERLE M. DPP4 inhibitor sitagliptin as a potential treatment option in metformin-intolerant obese women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized study[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(1):69-77.
- [19] HAN Y, LI Y, HE B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(2):332-342.
- [20] GLINTBORG D, ANDERSEN M. Medical treatment and comorbidity in polycystic ovary syndrome: an updated review[J]. *Curr Opin Endocr Metab Res*, 2020, 12:33-40.
- [21] SAM S, EHRMANN D A. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9):1656-1661.
- [22] PARLEVLIE T, DE LEEUW VAN WEENEN J E, ROMIJN J A, et al. GLP-1 treatment reduces endogenous insulin resistance via activation of central GLP-1 receptors in mice fed a high-fat diet[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(2):E318-324.
- [23] VALSAMAKIS G, LOIS K, KUMAR S, et al. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hormones (Athens)*, 2013, 12(3):363-378.
- [24] DEROSA G, MAFFIOLI P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2012, 7(3):214-228.
- [25] LAMOS E M, MALEK R, DAVIS S N. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(4):401-408.
- [26] FERJAN S, JANEZ A, JENSTERLE M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin prevented weight regain in obese women with polycystic ovary syndrome previously treated with liraglutide: a pilot randomized study[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2017, 15(10):515-520.
- [27] GOMEZ-PERALTA F, ABREU C, GOMEZ-RODRIGUEZ S, et al. Safety and efficacy of DPP4 inhibitor and basal insulin in type 2 diabetes: an updated review and challenging clinical scenarios[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(5):1775-1789.

- 2016,36(12):1057-1065.
- [7] 马云燕. 心理干预对急性有机磷农药中毒患者预后的影响分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2017, 12(3): 226-228.
- [8] 冯翀, 沙海旺, 韩慧慧. 细致化护理对急性有机磷农药中毒患者康复及满意度的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(28): 156-159.
- [9] 崔晓磊, 高恒波, 田英平. 急性有机磷农药中毒的诊断及鉴别诊断:《急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(8): 869-871, 876.
- [10] 孙伟, 赵德禄, 邱红楠, 等. 急性有机磷农药中毒抢救新方案 2018[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(7): 486-488.
- [11] 张寅升, 李昊旻, 段会龙. 面向循证医学知识转化的相关概念及研究现状[J]. 中国全科医学, 2016, 19(19): 2358-2364.
- [12] 郭红, 胡力云, 孙瑞阳. 最佳实践: 将知识转化为行动[J]. 中华现代护理杂志, 2016, 22(28): 3997-4000.
- [13] CARDOSO D, SANTOS E, CARDOSO M L, et al. Instruments for measuring undergraduate nursing students' knowledge, attitudes and skills in evidence-based practice: a systematic review protocol[J]. JBI Database System Rev Implement Rep, 2017, 15(8): 1979-1986.
- [14] 王薇, 李朝煜, 张敏, 等. 关注实践过程的循证护理模式研究进展[J]. 中国护理管理, 2018, 18(3): 428-432.
- [15] OH E G. Synthesizing quantitative evidence for evidence-based nursing: systematic review[J]. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci), 2016, 10(2): 89-93.
- [16] 王晓莉, 常莉华, 徐莉, 等. 集束化护理在重度有机磷农药中毒患者洗胃中的护理体会[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(24): 147-148.

(收稿日期: 2020-07-08 修回日期: 2020-11-07)

(上接第 348 页)

- [28] DEVIN J K, NIAN H, CELEDONIO J E, et al. Sitagliptin decreases visceral fat and blood glucose in women with polycystic ovarian syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(1): dgz028.
- [29] JAVED Z, PAPAGEORGIU M, MADDEN L A, et al. The effects of empagliflozin vs metformin on endothelial microparticles in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Connect, 2020, 9(6): 563-569.
- [30] JAVED Z, PAPAGEORGIU M, DESHMU KH H, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(6): 805-813.
- [31] MOINI A, KANANI M, KASHANI L, et al. Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Endocrine, 2015, 49(1): 286-289.
- [32] PANDA S R, JAIN M, JAIN S, et al. Effect of orlistat versus metformin in various aspects of polycystic ovarian syndrome: a systematic review of randomized control trials[J]. J Obstet Gynaecol India, 2018, 68(5): 336-343.
- [33] OLLILA M M, WEST S, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study[J]. Hum Reprod, 2017, 32(2): 423-431.

(收稿日期: 2020-07-20 修回日期: 2020-11-07)