

·综述·

肠促胰素在PCOS中的作用和机制

潘孟茹, 李琳

(中山大学孙逸仙纪念医院生殖中心, 广东广州 510120)

摘要: 肠道菌群与疾病的关系为近年研究热点之一, 肠-脑轴可能参与肥胖、糖尿病、多囊卵巢综合征(PCOS)等代谢相关疾病的发病机制。肠道菌群种类数量庞大, 肠-脑轴的神经分泌调节机制尚不清楚, 肠道菌群影响下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO)的作用靶点难以准确定位。肠道内分泌激素近期受到关注, 肠促胰素包括胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)。这两种肠源性激素均可促进胰岛素的释放并降低血糖。目前国内有关肠促胰素与HPO轴的研究较少, 肠促胰素对PCOS的影响尚不明确。本文将综述该领域的研究进展, 聚焦肠促胰素在PCOS发生发展中的可能作用与机制。

关键词: 肠促胰素; 胰高血糖素样肽-1; 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; 下丘脑-垂体-卵巢轴; 多囊卵巢综合征

中图分类号: R711.75 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2022)04-0685-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0421

The Role and Mechanism of Incretins in the Pathogenesis of PCOS

PAN Meng-ru, LI Lin

(Reproductive Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Correspondence to: LI Lin; E-mail: lilin33@mail.sysu.edu.cn

Abstract: The relationship between gut microbiota and disease has become one of the hotspots in recent years. The gut-brain axis may be involved in the pathogenesis of metabolic diseases such as obesity, diabetes and polycystic ovary syndrome (PCOS), yet the mechanism of gut-brain axis in neuroendocrine regulation is still unclear and the gut microbiota as a target to influence hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis remains uncertain. Recent reports indicate that enteroendocrine hormones may play a role. Incretins, including glucagon like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), could promote insulin release and reduce serum glucose level. While the research on incretins and HPO axis is still in its infancy, and the effects of incretins on PCOS has not yet been clarified. This review focuses on the possible role and mechanism of incretins in the pathogenesis of PCOS.

Key words: incretin; glucagon-like peptide-1 (GLP-1); glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP); hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis; polycystic ovary syndrome (PCOS)

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(4): 685-690]

近年来肠道菌群与疾病的关系成为研究热点, 肠道菌群主要的功能为参与代谢和调节免疫。研究发现菌群失调与如肥胖症、糖尿病等代谢性疾病有关^[1], 肠-脑轴可能参与代谢性疾病的发病机制。

近年来肠道菌群与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的关系受到重视, PCOS是常见的妇科内分泌和代谢性疾病, 主要的病理生理特征为高雄激素血症和胰岛素抵抗(insulin resis-

收稿日期: 2022-03-24

基金项目: 国家自然科学基金(81703784)

作者简介: 潘孟茹, 硕士生, 研究方向: 多囊卵巢综合征的基础与临床研究, E-mail: pmr17746079742@163.com; 李琳, 通信作者, 副主任医师, E-mail: lilin33@mail.sysu.edu.cn

tance, IR),常伴有超重或肥胖及糖脂代谢异常,既往研究提示PCOS患者存在下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamic-pituitary-ovarian HPO)轴的神经内分泌异常^[2]。肠道菌群种类数量庞大,肠-脑轴(gut-brain axis)的神经分泌调节机制尚不清楚,肠道菌群影响HPO轴的作用靶点难以准确定位。肠道内分泌激素近期受到关注,肠促胰岛素(incretin)包括胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic peptide, GIP)。这两种肠源性激素均可促进胰岛素的释放并降低血糖。然而,目前国内外有关肠促胰岛素与HPO轴相互作用的研究较少,肠促胰岛素对PCOS的影响尚不明确。因此,本文将探讨肠促胰岛素在PCOS中的作用机制。

1 肠促胰岛素

肠促胰岛素是人体内的一类肠源性激素,目前已发现的肠促胰岛素主要包括2种,即GLP-1和GIP,它们均促进胰岛素的分泌,具有葡萄糖依赖性降糖作用。

1.1 GLP-1

GLP-1是含有31个氨基酸的多肽,主要由末端回肠和结肠的L细胞分泌^[1]。GLP-1受体(glucagon like peptide-1 receptor, GLP-1R)在全身广泛分布,包括胰腺、肾脏、心脏、血管内皮、胃肠道、肺、垂体、中枢神经系统等,因此具有多重的生物学效应^[3]。其主要生理功能包括:通过G蛋白偶联受体途径增加胰岛素合成;促进 β 细胞分化,减少凋亡;延缓胃排空、产生饱胀感减退食欲等^[4-5]。

由于GLP-1效应减弱与糖尿病密切相关^[6],近年来研究热点主要集中在GLP-1。GLP-1受体激动剂(glucagon like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA)作为肠促胰岛素类降糖药物,在临床上可有效治疗2型糖尿病和肥胖。目前,有6种GLP-1 RA已被批准和使用,其中只有利拉鲁肽(liraglutide)和艾塞那肽(exenatide, EXE)两种应用于PCOS的研究中。2014年欧洲内分泌学会推荐GLP-1 RA用于PCOS患者^[7]。Liu等^[8]开展了一项为期24周的前瞻性临床研究,该研究将176名伴有

超重或者肥胖的PCOS患者随机分为两组,一组在治疗的前12周接受EXE 10 μ g ($n = 88$),每天2次,另一组在治疗的前12周接受二甲双胍(metformin, MET)1 000 mg ($n = 88$),每天2次,然后在第二个12周内,所有患者均只接受二甲双胍治疗;该研究的结果表明在治疗前12周后,与接受MET的受试者相比,接受EXE受试者的体质量和总脂肪百分比显著下降,明显改善胰岛素抵抗和增加月经频率。在第二个12周内,EXE治疗患者的自然妊娠率显著高于MET治疗患者。在另一项为期26周的随机对照试验中,Nylander等^[9]研究了liraglutide对PCOS患者的治疗效果,与安慰剂对照组相比,liraglutide治疗后PCOS患者体质量下降,空腹血糖和糖基化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)降低,性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)升高、游离睾酮(free testosterone, FT)和游离雄激素指数(free androgen index, FAI)降低,卵巢和基质体积减小。Lamos等^[10]的研究表明,GLP-1 RA单独使用或与二甲双胍联合使用均可有效减轻体质量,GLP-1 RA可降低雄激素水平,调整饮食行为,改善月经稀发和糖代谢异常相关指标。Wu等^[11]报道,GLP-1 RA可能通过调节血清SHBG的含量以及 3β -羟甾体脱氢酶、P450芳香化酶和类固醇激素合成急性调节蛋白等相关基因和蛋白的表达,降低PCOS大鼠的高雄激素血症,从而改善大鼠卵泡发育,改变卵巢多囊样状态。

1.2 GIP

GIP是含有42个氨基酸的多肽,主要由十二指肠和空肠的K细胞产生^[1, 12-13]。GIP受体(glucose-dependent insulintropic peptide receptor, GIPR)也广泛分布于全身,在胰腺、胃肠、脂肪组织、肾上腺、肺、垂体、心脏、骨、血管内皮以及部分脑组织中均有表达^[13]。其生理功能主要包括:增加胰岛素的生物合成;促进胰岛 β 细胞分化并减少凋亡;促进脂肪组织蓄积及骨形成等^[14-15]。

与GLP-1相比,外源性GIP的生物学效应较小,故GIP在2型糖尿病治疗中的研究较少^[16]。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)已经确定了与体质量指数(body mass index, BMI)和内脏脂肪积累相关的多个GIPR位点,

表明GIP与肥胖之间关系密切。在动物实验中,敲除小鼠GIP、GIPR基因或切除分泌GIP的K细胞都显示出对饮食诱导的肥胖(diet-induced obesity, DIO)和IR具有保护作用^[17-18]。Killion等^[19]分别在DIO小鼠和肥胖的非人灵长类动物(non-human primates, NHPs)中单独使用GIPR拮抗剂或联合GLP-1RA,结果发现联合使用GIPR拮抗剂与GLP-1RA较单一使用GIPR拮抗剂对体质量减轻的效果更佳,该研究为GIPR拮抗剂在治疗肥胖的临床应用提供了依据。

Roux-en-Y胃旁路(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)手术是目前常见的外科减肥手术方式之一,该术式将胃大部分切除,与中段空肠直接吻合,术后因摄入的营养物质绕过了大部分胃、十二指肠和近端空肠,从而达到减轻体质量和改善代谢的目的^[20]。由于解剖重排导致肠道L细胞的营养刺激增加,患者在RYGB术后餐后GLP-1水平显著升高;而由于绕过K细胞会导致餐后GIP水平降低^[21]。Jamal等^[22]对20名重度肥胖的PCOS患者进行RYGB的术后随访,平均随访时间为46.7个月,发现RYGB手术减重可显著改善PCOS的内分泌和代谢紊乱,并显著提高不孕患者的受孕率;其中有10例不孕患者,4例暂无生育需求,其余6例在术后3年内怀孕,包括5例自然受孕和1例人工授精。

2 肠促胰素与HPO轴

目前,关于肠促胰素与HPO轴的文献报道尚少,肠促胰素对女性生殖功能的影响尚未明确。

2.1 GLP-1与HPO轴

GLP-1受体已发现表达在包括室旁核(paraventricular nucleus, PVN)和漏斗核(infundibular nucleus, IFN)在内的多个下丘脑核团中。下丘脑PVN是脑内自主调控和内分泌调节最主要的整合部位,PVN小细胞部是GLP-1介导下丘脑-垂体-肾上腺轴产生应激反应的重要整合部位^[23-24]。GLP-1RA可能作用于正中隆起的促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元的分泌末端以刺激GnRH分泌。下丘脑GLP-1R可能在GLP-1系统中发挥重要作用。

为了探究GLP-1对下丘脑-垂体-性腺轴的影响,Beak等^[25]使用GT1-7细胞作为神经元黄体生成素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)释放的模型,发现GLP-1浓度依赖性地增加GT1-7细胞中LHRH的释放,此外,往脑室内注射GLP-1可增加雄性大鼠的黄体生成素(luteinizing hormone, LH)浓度。2型糖尿病患者的PVN和IFN中GLP-1R表达降低。Zynat等^[26]报道RYGB手术可以增加糖尿病大鼠血清中GLP-1以及下丘脑中GLP-1R的表达。

GLP-1RA类药物可改善血糖水平,减轻体质量,降低血压和改善高脂血症。liraglutide是一种长效的GLP-1RA,已被证实可以改变下丘脑弓状核区域内阿片-促黑素细胞皮质激素原神经元以及神经肽-Y神经元/刺豚鼠相关肽神经元的活性,从而参与调节机体的进食行为、体质量调节和葡萄糖以及能量代谢等功能^[27]。Artunc-Ulkumen等^[28]利用链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠模型,然后采集血样检测炎症和氧化应激标志物,行子宫和双侧卵巢切除术进行组织病理学检查,结果发现糖尿病可引起大鼠子宫内腺体减少和间质纤维化、卵巢间质纤维化和炎性改变。血清转化生长因子 β 、丙二酰醛、正五聚蛋白-3等炎症和氧化应激标志物的水平较高,而抗苗勒管激素(antimullerian hormone, AMH)水平较低;与使用生理盐水的对照组相比,EXE作为一种短效的GLP-1RA,减轻了糖尿病大鼠子宫内腺体和卵巢的纤维化,降低炎症和氧化应激标志物,升高AMH,AMH升高提示有可能改善卵巢储备功能。先前的研究强调了糖尿病女性卵巢早衰可能的自身免疫性病因,因为大约三分之一的早绝经糖尿病女性同时伴有自身免疫性疾病^[28]。糖尿病和肥胖等代谢疾病可导致卵巢功能障碍,并主要通过直接针对卵巢储备或间接干扰生殖激素的产生来影响女性的生育能力。此外,糖尿病女性卵泡微环境中的高水平的活性氧(ROS)也可能降低卵巢储备^[29]。因此,EXE在未来有望应用于糖尿病妇女并同时有助于改善卵巢储备功能减退。

2.2 GIP与HPO轴

GIP影响HPO轴的研究尚处于起步阶段。Adriaenssens等^[30]表明GIPR在人类和小鼠的下丘

脑中表达并在下丘脑的弓状核、背内侧核和室旁核中鉴定出表达 GIPR 的细胞。Fu 等^[31]用高脂饮食 (high fat diet, HFD) 诱导肥胖小鼠模型, 发现 GIP 在 HFD 诱导的肥胖过程中升高, 可能促进并介导了下丘脑炎症和 IR。大鼠脑室注射 GIP 会导致血清卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 降低。Nishiyama 等^[32]在大鼠颗粒细胞培养中发现 GIP 可调控骨形态发生蛋白-6 (bone morphogenetic protein-6, BMP-6), 并可抑制 FSH 诱导的孕酮合成, 还可增强 BMP 诱导的颗粒细胞 Smad 1/5/8 的激活功能, 推测 GIP 可能通过上调大鼠颗粒细胞中的 BMP 受体信号通路来调节卵巢性激素合成。

3 肠促胰素在 PCOS 发病机制中的可能作用

PCOS 是育龄期妇女最常见的妇科内分泌疾病, 主要的病理生理特征为高雄激素血症和胰岛素抵抗, 常伴有超重或肥胖及糖脂代谢异常^[33-34]。PCOS 的发病机制尚不明确, 随着神经内分泌研究的进展, 目前对 PCOS 的神经内分泌起源的研究受到关注, HPO 轴调节功能异常被认为是 PCOS 发病机制的重要环节^[33]。PCOS 患者的下丘脑 GnRH 脉冲频率增快, GnRH 的总分泌量增加^[33, 35]。GnRH 对 LH、FSH 的合成和分泌调控具有差异性, 即较慢的 GnRH 脉冲频率主要促进 FSH 分泌, 而较快的 GnRH 脉冲频率主要是引起 LH 分泌^[35]。在 PCOS 患者中, 由于 LH 对 GnRH 应答的增加和 GnRH 的差异性调控, 导致 LH 分泌过量, 而 FSH 相对不足, 从而使 LH/FSH 比值增加。高水平的 LH 促进卵巢分泌雄激素, 而 FSH 水平相对不足导致卵巢颗粒细胞中的芳香化酶活性下降, 使睾酮不能转化成为雌激素, 从而雌激素水平不足^[33, 35-36]。

目前, 已有的研究普遍认为 PCOS 体内存在着肠促胰素的代谢异常。Vrbikova 等^[37]的研究结果显示, 在健康育龄妇女及 PCOS 患者中, 经口服葡

萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 后的 GLP-1 和 GIP 水平存在显著差异, 其中 PCOS 患者的总 GIP 水平高于对照组, OGTT 后 3 h 的 GLP-1 水平低于对照组; 但 PCOS 组的空腹 GIP 和空腹 GLP-1 水平较对照组无差异。李萍等^[38]的研究表明 PCOS 患者的空腹血清 GIP 水平高于对照组, GLP-1 水平低于对照组; 肥胖型 PCOS 患者 GIP 水平显著高于对照组。与之相反, Svendsen 等^[39]报道, 与肥胖对照女性和 PCOS 瘦型女性相比, 患有 PCOS 的肥胖女性在 OGTT 期间的总 GIP 水平较低。但迄今为止, 国内外有关 PCOS 患者 GLP-1 和 GIP 分泌的数据仍然较少且不一致, 其可能的原因是不同的纳入人群标准和相关指标检测试剂盒。

Moffett 等^[40]表明同时敲除小鼠的 GLP-1R 和 GIPR 后, 小鼠的妊娠率显著降低, 产仔数显著减少, 且在二甲双胍治疗期间并未得到纠正, 这提示肠促胰素对妊娠率的影响可能是直接的, 而不是完全由减轻 IR 所介导。RYGB 减重手术可恢复患有严重肥胖和 PCOS 的女性生育能力, 这反映了由减轻 IR 介导的间接影响以及手术诱导的肠促胰素和相关肽激素的变化可能对卵巢和下丘脑-垂体-肾上腺轴产生直接影响^[22, 44]。总之, 肠促胰素在 PCOS 发病机制中的作用可能是通过 IR 间接介导, 也可能是直接影响 HPO 轴, 肠促胰素或许可为 PCOS 和其他生殖障碍提供一种新的治疗思路, 但仍需要进一步的研究来确定所涉及的机制。

4 小结

综上所述, 肠促胰素 GLP-1 和 GIP 均可促进胰岛素的释放并降低血糖。PCOS 患者存在肠促胰素代谢异常。下丘脑可表达 GLP-1 受体和 GIP 受体, 肠促胰素可能直接作用于 HPO 轴, 或者通过改善 IR 间接作用调节女性生殖功能。肠促胰素对 PCOS 的作用及其具体机制仍需进一步研究明确。

参考文献

- [1] Jorsal T, Rhee NA, Pedersen J, et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(2): 284–294.
- [2] 张莹莹, 毛玉玲, 张希, 等. PCOS患者血清中人组织激肽释放酶结合蛋白水平及其与肥胖的相关性分析[J]. *新医学*, 2020, 51(9): 677–679.
Zhang YY, Mao YL, Zhang X, et al. The level of human tissue kallikrein binding protein in serum of patients with PCOS and its correlation with obesity [J]. *J New Med*, 2020, 51(9): 677–679.
- [3] Smith NK, Hackett TA, Galli A, et al. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system [J]. *Neurochem Int*, 2019, 128: 94–105.
- [4] Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 72–130.
- [5] Hunt JE, Holst JJ, Jeppesen PB, et al. GLP-1 and intestinal diseases [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 383.
- [6] Bagger JI, Grøndahl MFG, Lund A, et al. Glucagonostatic potency of GLP-1 in patients with type 2 diabetes, patients with type 1 diabetes, and healthy control subjects [J]. *Diabetes*, 2021, 70(6): 1347–1356.
- [7] 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): 1–29.
- [8] Liu X, Zhang Y, Zheng SY, 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.
- [9] Nylander M, Frøssing S, HV Clausen, et al. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial [J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 35(1): 121–127.
- [10] Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(4): 401–408.
- [11] Wu LM, Wang YX, Zhan Y, et al. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, can improve hyperandrogenemia and ovarian function in DHEA-induced PCOS rats [J]. *Peptides*, 2021, 145: 170624.
- [12] Gasbjerg LS, Christensen MB, Hartmann B, et al. GIP(3–30)NH₂ is an efficacious GIP receptor antagonist in humans: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, crossover study [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(2): 413–423.
- [13] Samms RJ, Sloop KW, Gribble FM, et al. GIPR function in the central nervous system: implications and novel perspectives for GIP-based therapies in treating metabolic disorders [J]. *Diabetes*, 2021, 70(9): 1938–1944.
- [14] Stensen S, Gasbjerg LS, Krogh LL, et al. Effects of endogenous GIP in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(1): 33–45
- [15] Christensen MB, Lund A, Calanna S, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) inhibits bone resorption independently of insulin and glycemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(1): 288–294.
- [16] Boer GA, Holst JJ. Incretin hormones and type 2 diabetes—mechanistic insights and therapeutic approaches [J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(12): 473.
- [17] Kanemaru Y, Harada N, Shimazu-Kuwahara S, et al. Absence of GIP secretion alleviates age-related obesity and insulin resistance [J]. *J Endocrinol*, 2020, 245(1): 13–20.
- [18] Ahrén B, Yamada Y, Seino Y. The insulin response to oral glucose in GIP and GLP-1 receptor knockout mice: review of the literature and stepwise glucose dose response studies in female mice [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 514.
- [19] Killion EA, Wang J, Yie J, et al. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(472): eaat3392.
- [20] Camilleri M, Staiano A. Insights on obesity in children and adults: individualizing management [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(10): 724–734.
- [21] Pucci A, Batterham RL. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(2): 117–128.
- [22] Jamal M, Gunay Y, Capper A, et al. Roux-en-Y gastric bypass ameliorates polycystic ovary syndrome and dramatically improves conception rates: a 9-year analysis [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2012, 8(4): 440–444.

- [23] Povysheva N, Zheng H, Rinaman L. Glucagon-like peptide 1 receptor-mediated stimulation of a GABAergic projection from the bed nucleus of the stria terminalis to the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Neurobiol Stress*, 2021, 15: 100363.
- [24] 赵晏逵, 李玉子. GLP-1参与下丘脑室旁核小细胞神经元及心血管活动的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(23): 5126-5130.
- Zhao YK, Li YZ. Research progress on the involvement of GLP-1 in small cell neurons in the paraventricular nucleus of hypothalamus and cardiovascular activity [J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 40(23): 5126-5130.
- [25] Beak SA, Heath MM, Small CJ, et al. Glucagon-like peptide-1 stimulates luteinizing hormone-releasing hormone secretion in a rodent hypothalamic neuronal cell line [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(6): 1334-1341.
- [26] Zynat J, Guo Y, Lu Y, et al. The improvement of hyperglycemia after RYGB surgery in diabetic rats is related to elevated hypothalamus GLP-1 receptor expression [J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 5308347.
- [27] He Z, Gao Y, Lieu L, et al. Direct and indirect effects of liraglutide on hypothalamic POMC and NPY/AgRP neurons—Implications for energy balance and glucose control [J]. *Mol Metab*, 2019, 28: 120-134.
- [28] Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, et al. Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(3): 196-201.
- [29] Dri M, Klinger FG, De Felici M. The ovarian reserve as target of insulin/IGF and ROS in metabolic disorder-dependent ovarian dysfunctions [J]. *Reprod Fertil*, 2021, 2(3): R103-R112.
- [30] Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 987-996.
- [31] Fu Y, Kaneko K, Lin HY, et al. Gut hormone GIP induces inflammation and insulin resistance in the hypothalamus [J]. *Endocrinology*, 2020, 161(9): bqaa102.
- [32] Nishiyama Y, Hasegawa T, Fujita S, et al. Incretins modulate progesterone biosynthesis by regulating bone morphogenetic protein activity in rat granulosa cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 178: 82-88.
- [33] 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.
- [34] Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(3): e1071-e1083.
- [35] Mantelli F, Moretti C, Macchi I, et al. Effects of sex hormones on ocular surface epithelia: lessons learned from polycystic ovary syndrome [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(5): 971-975.
- [36] Woo I, Tobler K, Khafagy A, et al. Predictive value of elevated LH/FSH ratio for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *J Reprod Med*, 2015, 60(11-12): 495-500.
- [37] Vrbikova J, Hill M, Bendlova B, et al. Incretin levels in polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(2): 121-127.
- [38] 李萍, 沙艳伟, 丁露, 等. PCOS患者肠促胰素水平变化及其在发病中的作用研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(31): 5421-5423.
- Li P, Sha YW, Ding L, et al. Changes of incretin levels in patients with PCOS and its role in the pathogenesis [J]. *Matern Child Health Care Chin*, 2015, 30(31): 5421-5423.
- [39] Svendsen PF, Nilas L, Madsbad S, et al. Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: roles of obesity, insulin sensitivity, and treatment with metformin [J]. *Metabolism*, 2009, 58(5): 586-593.
- [40] Moffett RC, Naughton V. Emerging role of GIP and related gut hormones in fertility and PCOS [J]. *Peptides*, 2020, 125: 170233.

(编辑 余菁)