

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗多囊卵巢综合征疗效及安全性的 Meta 分析

杨超, 胡莹茹, 熊家瑶, 李志勇*

(重庆医科大学附属永川医院 内分泌科, 重庆 402160)

【摘要】目的: 系统评价人胰高血糖素肽-1 受体激动剂 (glucagon peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA) 治疗多囊卵巢综合征的疗效及安全性。**方法:** 在 Cochrane library、PubMed、Embase、中国生物医学数据库、中国学术网络期刊网络总库、中文科技期刊数据库中 (截至 2018 年 5 月) 进行全面系统检索, 筛选符合标准的随机对照试验 (randomized control trial, RCT), 并对纳入文献进行资料提取及质量评价, 运用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 纳入本研究共 5 篇 RCT, 包含 202 例患者。Meta 分析结果显示: GLP-1RA 相较于对照组可显著改善多囊卵巢综合征患者体质指数 ($MD = -1.8$, 95% $CI: -2.01 \sim -1.73$, $P < 0.000\ 01$), 腰围 ($MD = -1.57$, 95% $CI: -1.75 \sim -1.39$, $P < 0.000\ 01$), 胰岛素抵抗评价 ($MD = -0.65$, 95% $CI: -0.71 \sim -0.58$, $P < 0.000\ 01$), 雄烯二酮 ($MD = -1.1$, 95% $CI: -1.57 \sim -0.63$, $P = 0.007$), 但恶心 ($RR = 1.54$, 95% $CI: 1.09 \sim 2.71$, $P = 0.02$) 的发生风险也会相应增加。**结论:** 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂可明显改善肥胖多囊卵巢综合征患者体重、胰岛素抵抗及雄激素分泌, 但增加胃肠道不良反应——恶心的发生风险, 鉴于纳入本研究的样本量小及文献质量, 仍需专门的大型临床试验进行验证。

【关键词】 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 利拉鲁肽; 艾塞那肽; 多囊卵巢综合征

【中图分类号】 R977.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)05-0032-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.008

Systematic review and Meta-analysis of the efficacy and safety of glucagon like peptide-1 receptor agonists on polycystic ovary syndrome

YANG Chao, HU Ying-ru, XIONG Jia-yao, LI Zhi-yong*

(Department of Endocrinology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

【Abstract】 Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of human glucagon peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) in the treatment of polycystic ovary syndrome. **Methods:** Comprehensive and systematic retrieval was conducted in Cochrane library, PubMed, Embase, CBM, CNKI, CSTJ database (from inception to May, 2018) and eligible randomized controlled trials (RCT) were screened. The trials were evaluated for the quality and selected, and meta analysis was conducted by using Revman 5.3 software. **Results:** Five RCT were included, involving 202 patients. The meta-analysis showed that compared with the control group, GLP-1RA could significantly improved the body mass index ($MD = -1.8$, 95% $CI: -2.01 \sim -1.73$, $P < 0.000\ 01$), waist circumference ($MD = -1.57$, 95% $CI: -1.75 \sim -1.39$, $P < 0.000\ 01$), homeostasis model assessment of insulin resistance ($MD = -0.65$, 95% $CI: -0.71 \sim -0.58$, $P < 0.000\ 01$) and androstenedione ($MD = -1.1$, 95% $CI: -1.57 \sim -0.63$, $P = 0.007$), but the risk of nausea ($RR = 1.54$, 95% $CI: 1.09 \sim 2.71$, $P = 0.02$) also increased. **Conclusion:** Glucagon like peptide-1 receptor agonists can significantly improve weight, insulin resistance and androgen secretion in obese patients with polycystic ovary syndrome, but it may increase the risk of gastrointestinal adverse reaction-nausea. In view of the small sample size and quality of the literature included in this study, specialized large-scale clinical trials are still needed to verify.

【Key words】 glucagon peptide-1 receptor agonists; liraglutide; exenatide; polycystic ovary syndrome

[收稿日期] 2018-12-09

[作者简介] 杨超, 男, 硕士; 研究方向: 内分泌代谢性疾病; Tel: (023)85381661; E-mail: 371373244@qq.com

[通信作者] *李志勇, 男, 硕士, 主任医师, 教授; 研究方向: 糖尿病基础与临床; Tel: (023)85381661; E-mail: 616455870@qq.com

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种最常见的影响育龄期女性生殖健康的内分泌疾病,以高雄激素血症、无排卵性不孕、代谢综合征为主要表现,常伴有肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高胰岛素血症、高血压、血脂异常、糖耐量减低 (impaired glucose tolerance, IGT) 等特征^[1-2]。据报道^[3],肥胖和胰岛素抵抗在 PCOS 患者中分别占 30% ~ 75% 和 50% ~ 80%。肥胖通过多种潜在机制与 PCOS 相联系,加剧胰岛素抵抗、腹部脂肪堆积及雄激素分泌,降低生育能力^[4-5]。胰岛素抵抗及血糖代谢紊乱共同影响 PCOS 女性卵巢功能:卵泡发育障碍及无排卵^[6-7]。故降重和改善 IR 成为治疗 PCOS 的关键。然而,原有的药物及手术治疗往往造成一些严重的副作用。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种肠促胰岛素,主要作用于胰腺、胃肠道及卵巢等组织。而 GLP-1RA 相较于 GLP-1 能更好的满足治疗所需药物浓度^[8]。艾塞那肽通过改善胰岛素抵抗及糖代谢、提高生育能力、降低体重、调节内分泌紊乱,增强卵巢功能而实现对 PCOS 的干预;但治疗后出现各种不良反应 (恶心、呕吐、低血糖等) 也被广泛报道。近年来,开展了许多关于 GLP-1RA 治疗 PCOS 的临床试验^[9-11],但目前尚无充足的循证医学证据。故本文就 GLP-1RA 治疗 PCOS 的有效性及其安全性进行系统评价和 Meta 分析,为临床决策及科研提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 资料

利用计算机检索 Cochrane library、PubMed、Embase 数据库、中国生物医学数据库 (CBM)、中国学术网络期刊网络总库 (CNKI)、中文科技期刊 (CSTJ) 数据库。检索时限均为建库开始截至 2018 年 5 月。中文检索词:GLP-1 类似物/受体激动剂、艾塞那肽、利拉鲁肽、多囊卵巢综合征、随机对照试验;英文检索词:GLP-1、liraglutide、exenatide、polycystic ovary syndrome、randomized control trial。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:GLP-1RA 治疗 PCOS 的随机对照试验 (randomized control trail,

RCT); ②研究对象:Rotterdam 标准诊断的 PCOS 肥胖 [体质指数 (body mass index, BMI) $\geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$] 患者,伴或不伴胰岛素抵抗; ③干预措施:试验组患者使用 GLP-1RA,对照组患者使用其他治疗药物或安慰剂; ④研究时间 > 12 周; ⑤终点指标: BMI、腰围 (waist circumference, WC)、胰岛素抵抗 [胰岛素抵抗稳态模型评价 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)]、血脂 [甘油三酯 (triglycerides, TG), 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)]、雄激素 [雄烯二酮 (androstenedione, AND)]、性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 及不良反应 (恶心、呕吐及反应性低血糖)。

1.2.2 排除标准 ①非 RCT; ②综述、会议摘要、评价性文章; ③文献不完整或重复发表; ④文献语言为非中英文; ⑤非肥胖 PCOS 患者为研究对象; ⑥不符合上述标准的、正在进行的或者 Clinical trials 网站上已完成但尚未发布研究结果的试验。

1.3 文献质量评价和资料提取

对检索出文献的筛选由本专业的 2 名研究生进行,首先阅读题目和摘要排除不相关文章;然后阅读全文,进行二次筛选。提取内容包括:纳入文献的作者、发表年份、研究类型、受试者特征、BMI、干预措施、给药方案、治疗周期、终点指标及不良反应等。我们选择用 Jadad 记分法对纳入研究的文献进行方法学质量评价^[12]。当 2 名研究生独立完成所达成的意见不一致时,则加入第 3 名共同协商决定。

1.4 统计分析

采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。各研究结果之间的差异采用 χ^2 检验和 I^2 检验进行异质性分析。当 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$, 表示研究间无统计学异质性,采用固定效应模型;反之,则选择随机效应模型。分类变量的结果采用相对危险度 (RR) 作为效应量,连续变量结果采用均数差 (MD) 作为效应量。用 95% CI 表示所有效应,若必要则进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

2.1.1 文献检索与筛选情况 初步检索到 109 篇英

文文献、14篇临床试验和12篇中文文献。通过阅读题目和摘要，排除不相关文献98篇，初筛后获得16篇文献。通过对这16篇文献进行全文阅读后，最终获得符合纳入排除标准的文献5篇。

2.1.2 纳入文献的基本信息及方法学质量 本研究共纳入5篇RCT（其中2篇为三臂试验），共包含202例患者。各研究的基本信息见表1，纳入的5项研究Jadad评分都>3分，方法学质量评估见表2。

表1 GLP-1RA 治疗 PCOS 疗效及安全性的纳入文献基本信息

作者(年份)	研究类型	干预措施	患者数 (干预组/对照组)	给药方案	周期 (周)	年龄 (岁)	BMI (kg·m ⁻²)
Jensterle ^[13] (2015)	RCT	利拉鲁肽 vs. 二甲双胍	32(14/14)	利拉鲁肽 1.2 mg qd 二甲双胍 1000 mg bid	12	27.6 ± 7.2	39.5 ± 6.2
Nylander ^[14] (2017)	RCT	利拉鲁肽 vs. 安慰剂	72(44/21)	利拉鲁肽 1.8 mg qd 安慰剂 1.8 mg qd	26	29.9 ± 6.1	33.3 ± 4.9
Jensterle ^[15] (2017)	RCT	利拉鲁肽 + 二甲双胍 vs. 利拉鲁肽	30(14/14)	利拉鲁肽 1.2 mg qd + 二甲双胍 1000 mg bid 利拉鲁肽 1.8 mg qd	12	33.1 ± 6.1	38.3 ± 5.4
Elkind-Hirsch ^[16] (2008)	RCT	艾塞那肽 vs. 二甲双胍 vs. 艾塞那肽 + 二甲双胍	60(14/14/14)	艾塞那肽 10 μg bid 二甲双胍 1000 mg bid 艾塞那肽 10 μg bid + 二甲双胍 1000 mg bid	24	29.3 ± 1.1	40.8 ± 1.6
Jensterle Sever ^[17] (2014)	RCT	二甲双胍 vs. 利拉鲁肽 vs. 利拉鲁肽 + 二甲双胍	40(14/11/11)	二甲双胍 1000 mg bid 利拉鲁肽 1.2 mg qd 利拉鲁肽 1.2 mg qd + 二甲双胍 1000 mg bid	12	31.3 ± 7.1	37.1 ± 4.6

表2 GLP-1RA 治疗 PCOS 疗效及安全性的文献方法学质量评价

纳入 文献(篇)	随机 分配	隐蔽 分组	盲法	退出和失望 记录完整	基线 相似	得分
23	是	未明确	双盲	是	是	6
24	是	是	双盲	是	是	7
25	是	未明确	双盲	是	是	6
26	是	未明确	双盲	是	是	6
27	是	未明确	双盲	是	是	6

2.2 Meta 分析结果

纳入本次 Meta 分析的研究都满足 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$,

故采用固定效应模型进行分析。分析结果如下：
BMI：GLP-1RA 相较于对照组可显著降低 PCOS 患者 BMI ($MD = -1.8$, 95% CI: $-2.01 \sim -1.73$, $P < 0.000 01$, 图 1)。WC：GLP-1RA 相较于对照组可改善 PCOS 患者 WC ($MD = -1.57$, 95% CI: $-1.75 \sim -1.39$, $P < 0.000 01$, 图 2)。胰岛素抵抗评价 (HOMA-IR)：GLP-1RA 相较于对照组可改善 PCOS 患者胰岛素抵抗 ($MD = -0.65$, 95% CI: $-0.71 \sim -0.58$, $P < 0.000 01$, 图 3)。AND：GLP-1RA 相较于对照组可显著降低 PCOS 患者 AND 水平 ($MD = -1.1$, 95% CI: $-1.57 \sim -0.63$, $P = 0.007$, 图 4)。

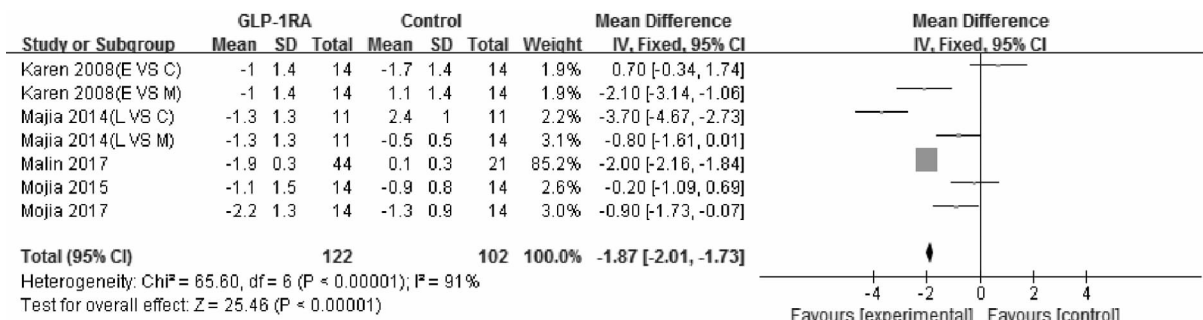


图1 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者 BMI 变化值的 Meta 分析

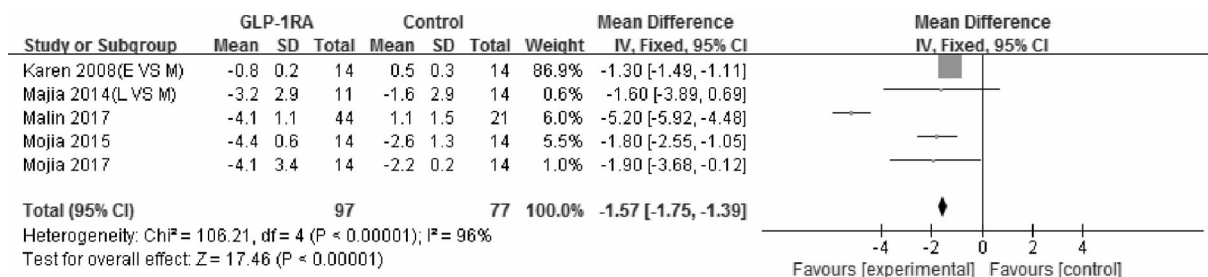


图2 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者腰围变化值的 Meta 分析

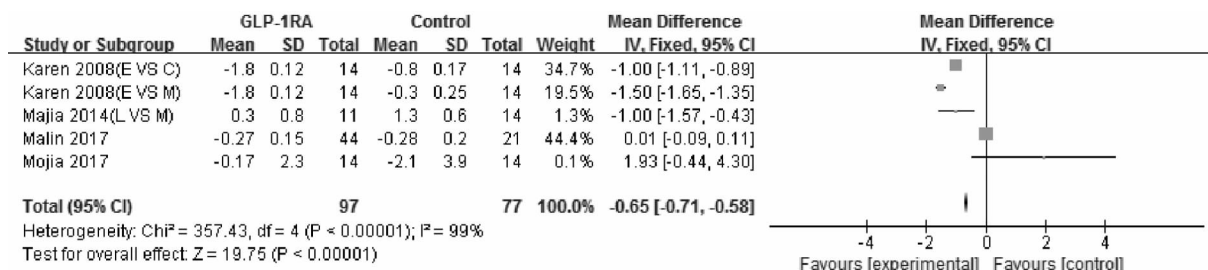


图3 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者 HOMA-IR 变化值的 Meta 分析

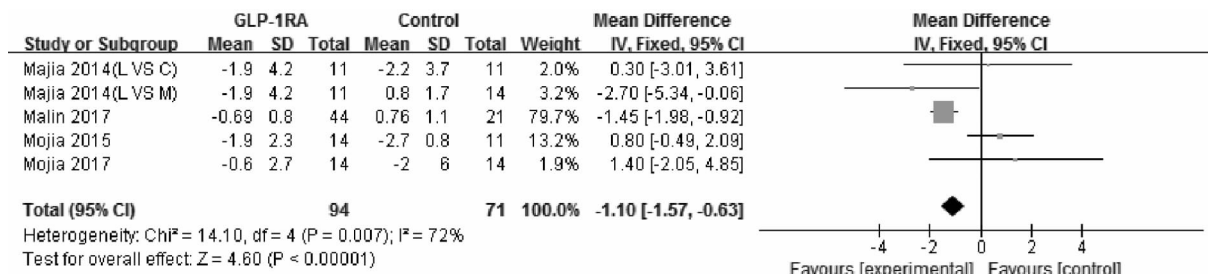


图4 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者 AND 变化值的 Meta 分析

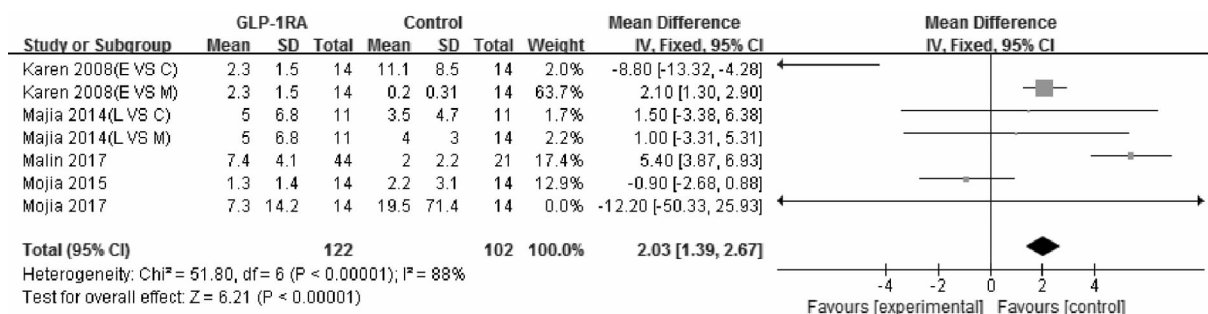


图5 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者 SHBG 变化值的 Meta 分析

SHBG: GLP-1RA 相较于对照组不能改善 PCOS 患者 SHBG ($MD = 2.03$, $95\% CI: 1.39 \sim 2.64$, $P < 0.00001$, 图 5)。血脂代谢: GLP-1RA 相较于对照组对 PCOS 患者 TG 不明显 ($MD = -0.09$, $95\% CI: -0.15 \sim -0.04$, $P = 0.0005$, 图 6), 而对 LDL 没有改善作用 ($MD = 0.02$, $95\% CI: -0.03 \sim 0.06$, $P = 0.44$, $I^2 = 17\%$, 图 7)。胃肠道不良反应:

GLP-1RA 相较于对照组可显著增加恶心的发生风险 ($RR = 1.54$, $95\% CI: 1.09 \sim 2.71$, $P = 0.02$, 图 8); 同时, 腹泻的发生风险也轻度升高, 但无统计学意义 ($RR = 0.89$, $95\% CI: 0.52 \sim 1.54$, $P = 0.69$, 图 9)。低血糖: GLP-1RA 相较于对照组低血糖发生风险的增加无统计学意义 ($RR = 2.10$, $95\% CI: 0.77 \sim 5.73$, $P = 0.15$, $I^2 = 4\%$, 图 10)。

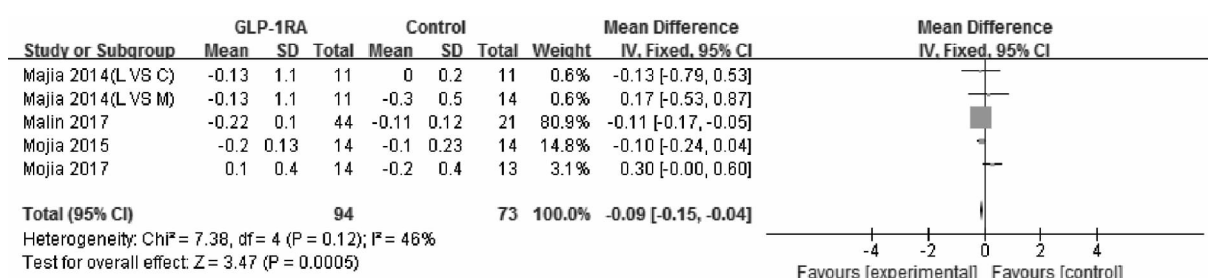


图6 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者 TG 变化值的 Meta 分析

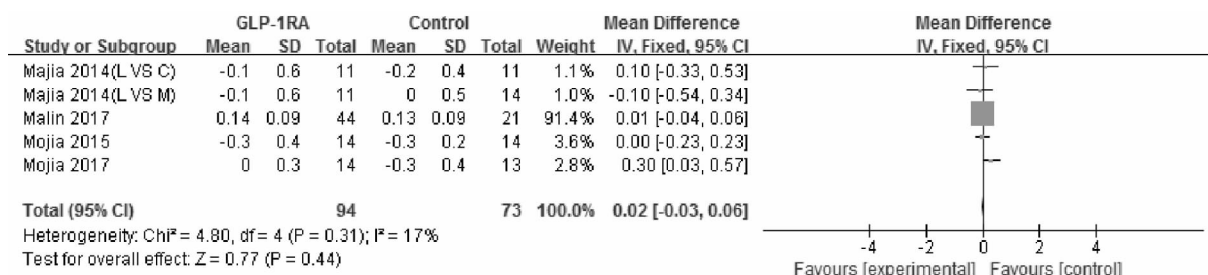


图7 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者 LDL 变化值的 Meta 分析

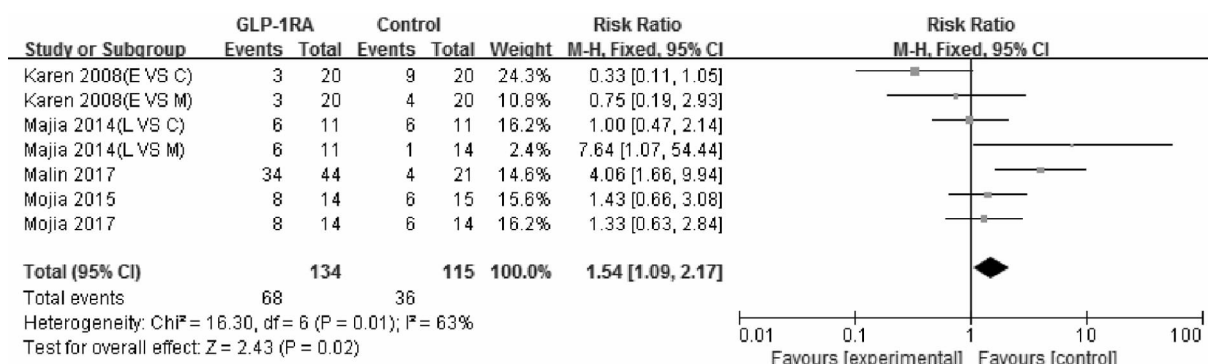


图8 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者恶心发生率的 Meta 分析

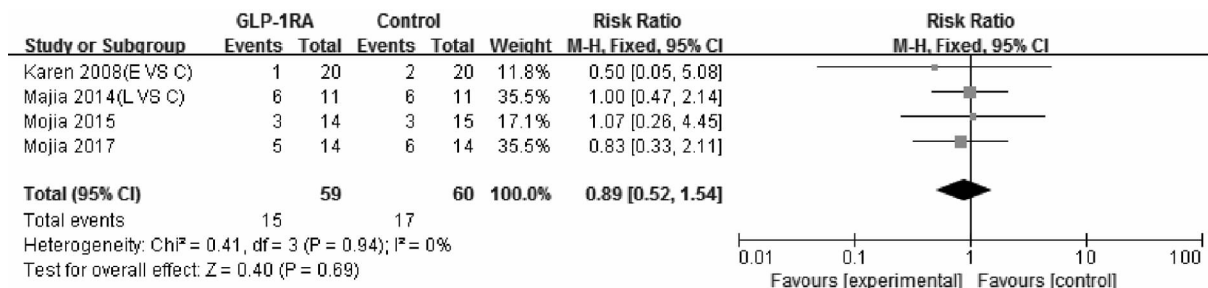


图9 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者腹泻发生率的 Meta 分析

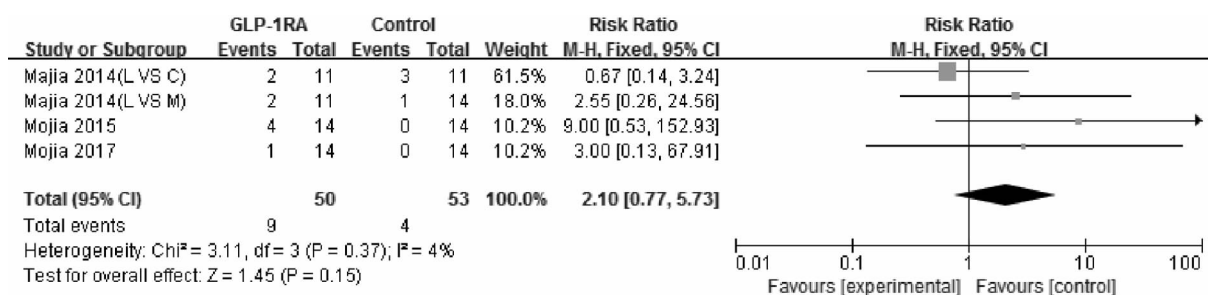


图10 GLP-1RA 治疗 PCOS 患者低血糖发生率的 Meta 分析

3 讨论

多囊卵巢综合征的病因较为复杂,发生机制尚未明确。目前认为肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症参与了PCOS的发生发展,高雄激素血症与胰岛素抵抗二者相互促进,恶性循环,被认为是PCOS发病的根本原因^[13]。超过5%的体重减少可有效改善PCOS患者的临床结局(代谢和生殖)^[14-16]。近年来一些研究^[9-11]表明GLP-1RA对肥胖PCOS患者体重、胰岛素抵抗、代谢综合征及内分泌紊乱有很好的改善作用。本研究针对GLP-1RA治疗PCOS疗效及安全性进行评价,Meta分析在疗效方面结果显示:GLP-1RA对于PCOS相关指标(BMI、WC、IR、AND、TG)的改善均优于对照组,但对于SHBG、LDL无改善作用;在安全性结果方面显示:用GLP-1RA治疗组发生恶心的风险显著高于对照组,但发生腹泻及低血糖风险与对照组相比无显著差异。

肥胖是多囊卵巢综合征女性的主要特征之一,同时也参与PCOS的疾病过程。在肥胖PCOS患者中证实,脂肪组织质量增加与胰岛素受体密度减少密切相关^[17-19]。减重可改善IR及卵巢功能,提高生育能力^[5]。本研究结果与既往研究结果^[9-11]一致,GLP-1RA相较于对照组可明显改善BMI及WC,对体质量的控制具有明显优势。

PCOS患者都会伴有不同程度的胰岛素抵抗,这与多种相互作用的机制相关联。肥胖和高雄激素分泌可能共同导致胰岛素抵抗,反之胰岛素抵抗的改善对肥胖和高雄激素分泌也有一定程度的积极作用^[20]。GLP-1RA可通过活化PI3K/Akt通路下调脂肪细胞ATGL蛋白表达,参与3T3-L1脂肪细胞脂质代谢,减少游离脂肪酸的释放,从而改善胰岛素抵抗。本研究结果表明:GLP-1RA可提高PCOS患者的胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗。

60%~80%的PCOS患者存在高雄激素分泌,可导致女性卵巢多囊化的改变,严重影响女性的生殖功能。降低雄激素水平可改善PCOS的临床症状,阻断PCOS的病理生理过程。由于纳入本次研究的多数RCT对总睾酮的统计均无统计意义,故采用有统计学意义的AND和SHBG进行Meta分析,结果显示:GLP-1RA相较于对照组可显著改善AND,而对SHBG无改善作用。PCOS患者的内脏脂肪堆积

及脂肪组织功能紊乱,导致血脂代谢异常,伴发非酒精性脂肪肝风险也增加^[21]。本研究对血脂代谢具有代表性的指标(TG、LDL)进行统计分析,结果提示:GLP-1RA对PCOS患者TG代谢有轻度的改善作用,不能改善LDL。

胃肠道不适是GLP-1类药物的主要不良反应,纳入本次研究5篇RCT中共有3名受试者因急性重度胃肠道不适而退出试验;本次纳入研究的Meta分析提示:GLP-1RA相较于对照组可显著增加恶心的发生风险,其他胃肠道不良反应的发生风险相较于对照组也有升高,但无统计学意义($P>0.05$)。低血糖的Meta分析结果提示:GLP-1RA相较于对照组低血糖发生风险的增加无统计学意义。

本研究仍稍有局限:①纳入本次研究的RCT的样本量偏小;②在PCOS发生发展过程中有重要作用的胰岛素水平统计指标在纳入文献中均未涉及,无法进行Meta分析。

综上,本研究结果表明GLP-1RA相较于对照组可显著改善肥胖PCOS患者的体重、胰岛素抵抗及雄激素分泌,调节内分泌紊乱,促进卵巢功能恢复,提高生育能力;相较于对照组,短期应用GLP-1RA治疗会增加恶心的发生风险,但其他不良反应(呕吐、腹泻、头痛、低血糖等)发生风险无明显增加,可作为肥胖PCOS患者的临床用药选择。由于纳入研究的疗程及随访时间较短,故不能对长期用药安全进行判断。同时,鉴于纳入本研究的样本量小及文献质量,仍需专门的大型临床试验进行验证。

【参考文献】

- [1] Randeve H S, Tan B K, Weickert M O, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(5):812-841.
- [2] Tzotzas T, Karras S N, Katsiki N. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in the treatment of obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(3):218-229.
- [3] Legro R S, Castracane V D, Kauffman R P. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome and pitfalls[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2005, 59(2):141-154.
- [4] Naderpoor N, Shorakae S, Joham A, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome[J]. *Minerva Endocrinol*, 2015, 40(1):37-51.
- [5] Gosman G G, Katcher H I, Legro R S. Obesity and the role of gut

- and adipose hormones in female reproduction[J]. Human Reproduction Update, 2006, 12(5): 585-601.
- [6] Nandi A, Poretsky L. Diabetes and the female reproductive system [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2013, 42(4): 915-946.
- [7] Ehrmann D A, Barnes R B, Rosenfield R L, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome[J]. Diabetes Care, 1999, 22(1): 141-146.
- [8] Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Diabet Obesity Metab, 2016, 18(3): 203-216.
- [9] Kahal H, Abouda G, Rigby A S, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, improves liver fibrosis markers in obese women with polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Endocrinol, 2014, 81(4): 523-528.
- [10] Jensterle M, Salamun V, Kocjan T, et al. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study[J]. J Ovarian Res, 2015, 8: 32.
- [11] 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.
- [12] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [13] 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 (Athens), 2015, 14(1): 81-90.
- [14] Nylander M, Frøssing S, Clausen H V, 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.
- [15] Jensterle M, Kravos N A, Goričar K, et al. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial[J]. BMC Endocr Disord, 2017, 17(1): 5.
- [16] Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, et al. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7): 2670-2678.
- [17] 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.
- [18] Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications[J]. Endocr Rev, 2012, 33(6): 981-1034.
- [19] Reaven G M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease[J]. Physiol Rev, 1995, 75(3): 473-486.
- [20] Rincon J, Holmang A, Wahlstrom E O, et al. Mechanism behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment [J]. Diabetes, 1996, 45(5): 615-621.
- [21] Ma R C, Liu K H, Lam P M, et al. Sonographic measurement of mesenteric fat predicts presence of fatty liver among subjects with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 799-807.

(本文编辑:温玲玲)