

• 甲状腺疾病专栏 •

二甲双胍在甲状腺疾病治疗中的作用

杨成会 缪珩

【摘要】 二甲双胍是治疗糖尿病较为安全、有效的一线药物之一。近年来,有研究报道糖尿病患者常伴有甲状腺功能减退症及甲状腺结节增生,其甲状腺癌的发病率也明显增加。而服用二甲双胍可以改善胰岛素抵抗、减轻高胰岛素血症,降低促甲状腺激素(TSH)水平,减少甲状腺结节的增生,并阻滞细胞周期进程,抑制甲状腺癌细胞的增殖,协同增强化学治疗药物的敏感性。因此,二甲双胍有可能在辅助治疗甲状腺疾病中发挥重要作用。

【关键词】 二甲双胍;促甲状腺激素;甲状腺结节;甲状腺癌

Roles of metformin in the treatment of thyroid diseases Yang Chenghui, Miao Heng. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China
Corresponding author: Miao Heng, Email: miaoheng@medmail.com.cn

【Abstract】 Metformin, the first-line medicine for the treatment of diabetes, is generally considered to be a relatively safe and effective drug. In recent years, some studies have reported that diabetic patients are often accompanied by hypothyroidism, thyroid nodular hyperplasia, and the rising incidence of thyroid cancer, while taking metformin can improve insulin resistance, reduce hyperinsulinemia, decrease thyroid stimulating hormone (TSH) levels, suppress the hyperplasia of thyroid nodules, block the cell cycle progression and inhibit the proliferation of thyroid cancer cells, as well as synergistically enhance the sensitivity to chemotherapeutic drugs. Therefore, metformin may play an important role in the adjuvant treatment of thyroid diseases.

【Key words】 Metformin; Thyrotropin; Thyroid nodule; Thyroid cancer

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 255-257)

二甲双胍是目前公认较为安全、有效的降糖药物之一,近年来糖尿病患者甲状腺疾病的发生率明显升高。而多项研究报道二甲双胍可改善甲状腺功能,降低促甲状腺激素(TSH)水平,减少甲状腺结节的增生,并抑制甲状腺癌细胞的增殖。本文主要就有关二甲双胍和甲状腺功能减退症、甲状腺结节、甲状腺癌之间关联的研究进展作一综述。

1 二甲双胍与甲状腺功能减退症

1.1 2型糖尿病(T2DM)与甲状腺功能减退症 近年来,国外流行病学调查发现糖尿病人群中甲状腺功能异常的发生率明显升高,且以甲状腺功能减退症较常见。Distiller等^[1]调查发现120例T2DM患者中甲状腺功能异常的发生率为24.5%,17%为甲状腺功能减退症。巴西Palma等^[2]进行的横断面调查显示267例T2DM患者中,13.1%有甲状腺功能异

常,其中亚临床甲状腺功能减退症的发生率最高,为12%,占甲状腺功能异常的88.6%。Al-Geffari等^[3]对411例住院T2DM患者调查显示,甲状腺功能异常的发生率为28.5%,以甲状腺功能减退症为主。另外,Díez和Iglesias^[4]研究发现,经性别、年龄和体重校正后,T2DM患者发生甲状腺功能减退症的危险性是非糖尿病人群的2.81倍,分别按年龄、性别、肥胖、甲状腺自身抗体分层后,发现T2DM患者合并甲状腺功能减退症易发生在老年、女性且糖尿病病程较长的患者中,另外肥胖、血糖控制不佳和血脂异常也可能与T2DM合并甲状腺功能减退症的风险增加有关。

糖尿病和甲状腺疾病同属自身免疫性疾病,长期高血糖状态可致甲状腺组织间质及部分滤泡细胞中的晚期糖基化终末产物及其受体异常增多,从而促进细胞内氧化应激反应,进而激活核因子- κ B等信号途径,促进多种炎症细胞因子的表达,拮抗TSH的作用,抑制甲状腺球蛋白和甲状腺过氧化物酶的表达,造成甲状腺功能受损^[5-6]。

1.2 二甲双胍在甲状腺功能减退症患者治疗中的作用 研究发现, T2DM 患者在确诊后即进行二甲双胍治疗, 其甲状腺功能减退症的发生率低于非二甲双胍治疗者, 提示二甲双胍治疗可能是 T2DM 患者发生甲状腺功能减退症的保护性因素^[1]。Cappelli 等^[7]研究证实二甲双胍可以降低 T2DM 合并甲状腺功能减退症患者的 TSH 水平, 且独立于游离 T₄ 以外的变化。而二甲双胍对于甲状腺功能正常的 T2DM 患者无影响^[8-10]。2013 年 Lupoli 等^[11]的荟萃分析也同样得出以上结论。

二甲双胍降低 T2DM 合并甲状腺功能减退症患者 TSH 水平的机制尚不明确, 目前主要认为是以下几个方面: (1) 垂体水平: 二甲双胍可能提高甲状腺激素 (尤其是游离 T₄) 对垂体 TSH 的负反馈调节作用, 使 TSH 水平下降。有文献指出, 二甲双胍可以降低有甲状腺功能减退症临床表现的外周型甲状腺激素抵抗患者的 TSH 水平, 且增强该患者对于甲状腺激素的敏感性^[12]。但这需要二甲双胍通过血脑屏障, 此观点目前尚存争议。(2) 甲状腺水平: 二甲双胍可能诱导 TSH 受体的活性, 增加甲状腺滤泡细胞对 TSH 的敏感性, 导致 TSH 下降。(3) 外周组织水平: 二甲双胍可能诱导甲状腺激素受体的亲和力和数量的增加, 降低机体对甲状腺激素的总体需求, 改善甲状腺功能减退症患者的功能储备。最近 Cappelli 等^[13]对服用二甲双胍至少 6 个月且 TSH 水平降低的 T2DM 患者 (试验组) 和有潜在甲状腺疾病或经左旋 T₄ 替代治疗后 TSH 水平降低的亚临床甲状腺功能亢进症患者 (对照组) 的心电图参数变化作比较, 发现试验组服用二甲双胍前后游离 T₃、游离 T₄、心电图参数变化没有太大差别 ($P > 0.05$), 而与对照组比较, 其心电图参数变化有显著差异 ($P < 0.001$), 可见二甲双胍导致的 TSH 水平降低与亚临床甲状腺功能亢进症无关, 并且在心脏水平上与外周甲状腺激素过剩没有关联, 因此二甲双胍在外周水平是否能够通过诱导甲状腺激素受体的亲和力和数量的增加, 降低 TSH 水平, 仍需进一步研究。(4) 影响体重指数: 研究发现肥胖者亚临床甲状腺功能减退症的发病率增加, 并且 TSH 水平与体重指数呈显著正相关^[14]。这可能与肥胖者常伴有高瘦素水平相关, 瘦素可参与下丘脑-垂体-甲状腺轴的调控, 瘦素水平越高, 其 TSH 水平可能也越高^[15]。肥胖可导致低脂联素血症, 促炎状态和胰岛素抵抗 (IR), 而二甲双胍通过改善 IR、减轻体重指数, 或许参与了其对甲状腺功能的影响。

2 二甲双胍与甲状腺结节

2.1 胰岛素抵抗和甲状腺结节 葡萄糖调节受损、IR 者常伴有甲状腺体积增大和甲状腺结节增生。Anil 等^[16]和 Blanc 等^[17]研究均表明葡萄糖代谢异常可以显著增加患者甲状腺体积, 并增加甲状腺结节发病率。Yasar 等^[18]对甲状腺功能正常的结节性甲状腺肿患者和正常对照者进行研究发现, 患者稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 明显升高, 且 HOMA-IR 与甲状腺结节大小显著相关, 与甲状腺结节数量无关, 提出 IR 可能是形成甲状腺结节的危险因素。

2.2 二甲双胍在甲状腺结节治疗中的作用 Rezzónico 等^[19]对 66 例甲状腺结节增生 (直径 < 2 cm) 且伴有 IR 的女性患者进行分组治疗, 发现二甲双胍可以明显改善 IR 并减少良性实性甲状腺结节的体积和大小。另外 Ittermann 等^[20]也得出相似的结论。二甲双胍减少甲状腺结节体积的原因主要有以下几方面: (1) 降低 TSH 水平: TSH 是甲状腺细胞生长、分化的主要调控激素, 如前所述, 二甲双胍通过降低 TSH 水平发挥作用。(2) 分解代谢: 二甲双胍在细胞水平上可以活化 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK), 该酶活化后, 促进机体的分解代谢, 抑制合成代谢, 进而抑制甲状腺结节细胞的生长。(3) 改善 IR: 二甲双胍可以改善 IR、缓解高胰岛素血症, 其可能通过下调胰岛素和胰岛素样生长因子 (IGF)-1 的水平, 减少甲状腺细胞的增生。(4) 抑制甲状腺对碘的吸收: 高碘饮食是甲状腺结节形成的原因之一, Andrade 等^[21]研究显示二甲双胍通过抑制 Na⁺I⁻ 泵以及甲状腺对碘的吸收, 减少甲状腺结节的发生。因此, 二甲双胍有望成为治疗 IR 并伴有甲状腺结节的新兴药物之一。

3 二甲双胍和甲状腺癌

3.1 糖尿病和甲状腺癌 如前所述, T2DM 患者常伴有甲状腺功能减退症和甲状腺结节增生, 同样也会增加甲状腺癌的发病风险^[22]。其原因主要有以下两方面: (1) 肥胖和 IR: IR 和代偿性高胰岛素血症常促使 IGF-1 水平的升高, IGF-1 与其受体结合后可参与细胞的代谢和增殖, 并易使细胞发生癌变。另外, 如前所述, 体重指数与 TSH 水平呈显著正相关, 肥胖者常伴有高瘦素水平, 其可以参与下丘脑-垂体-甲状腺轴的调控。瘦素与 TSH 水平呈正相关, 瘦素作为连接肥胖和甲状腺激素变化之间的因子起主要作用, 调控 TSH 的分泌^[15]。TSH 是促进甲状腺细胞生长、分化的主要调控激素, 胰岛素/IGF-1 信号通路可能参与了 TSH 介导的细胞增殖^[23]。(2) 胰

胰岛素注射:有研究显示糖尿病患者肿瘤发病风险的升高可能与其接受胰岛素治疗有关,使用基础胰岛素(尤其是甘精胰岛素)与二甲双胍相比,可使肿瘤风险增加^[24]。这可能也是通过胰岛素/IGF-1 介导的,高 IGF-1 活性与乳腺癌、卵巢癌、骨肿瘤、白血病和糖尿病视网膜病变均有关^[25]。但目前尚无临床证据显示注射胰岛素与甲状腺癌之间存在关联。

3.2 二甲双胍在甲状腺癌治疗中的作用 Cho 等^[26]研究发现,生理剂量的二甲双胍可以抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖并能诱导其凋亡,这可能是通过活化 AMPK 信号转导和抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和蛋白激酶 B 信号通路来发挥作用的。另外 Klubo-Gwiedzinska 等^[27]还发现二甲双胍在甲状腺髓样癌中通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶/pS6 信号和下调磷酸化细胞外调节蛋白激酶,抑制甲状腺髓样癌细胞生长,并减少细胞周期蛋白 D1 在甲状腺髓样癌细胞中的表达,减少细胞在非贴壁条件下形成多细胞球体的能力。临床试验同样也显示二甲双胍可以增加癌症患者系统性治疗的疗效^[28]。

二甲双胍不仅可以抑制分化型、未分化型甲状腺癌的生长,而且可以抑制肿瘤干细胞的自我更新,协同增强化学治疗药物的影响^[29]。二甲双胍通过降低高胰岛素血症和细胞内直接作用,产生生长抑制作用,抑制细胞周期进程并诱导细胞凋亡来抗有丝分裂。此外,二甲双胍可以拮抗胰岛素的生长刺激作用,抑制克隆细胞的生长,降低甲状腺癌球形成,并增强化学治疗药物如阿霉素、顺铂对未分化型甲状腺癌细胞的抗增殖效果,降低癌细胞的耐药性。此外,Rotondi 等^[30]指出,二甲双胍通过减少肿瘤坏死因子- α 诱导的白细胞介素,对甲状腺乳头状癌细胞发挥抗增殖及侵袭转移作用。由此看来,二甲双胍有望成为治疗 T2DM 合并甲状腺癌患者的新兴辅助药物之一。

4 问题与展望

二甲双胍是目前治疗 T2DM 的一线用药并贯穿治疗始终。近年来,糖尿病合并甲状腺疾病的发病率逐步上升,目前的研究提示二甲双胍可以降低甲状腺功能减退症患者的 TSH 水平,减少甲状腺良性结节增生,拮抗胰岛素的促增殖效应,抑制甲状腺癌细胞增殖,增强化学治疗药物的敏感性等,在 T2DM 合并甲状腺功能减退症、甲状腺结节或甲状腺癌的患者中,起到了一定的辅助治疗作用。但也应注意到其中机制比较复杂,需要进一步的探讨与研究。

参 考 文 献

- [1] Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy [J]. *Diabet Med*, 2014, 31(2): 172-175.
- [2] Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1): 58.
- [3] Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, et al. Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 417920.
- [4] Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(12): 1510-1514.
- [5] Joffe BI, Distiller LA. Diabetes mellitus and hypothyroidism: strange bedfellows or mutual companions? [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(6): 901-904.
- [6] 张宏, 赵伟, 朱梦瑜, 等. 糖尿病大鼠甲状腺组织 TG, TPO, TSHR 与 RAGE mRNA 表达的实验研究 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2009, 29(4): 240-243.
- [7] Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T₄ therapy patients [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1589-1590.
- [8] Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, et al. Thyrotropin levels in diabetic patients on metformin treatment [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(2): 261-265.
- [9] Díez JJ, Iglesias P. Relationship between serum thyrotropin concentrations and metformin therapy in euthyroid patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(4): 505-511.
- [10] Fournier JP, Yin H, Yu OH, et al. Metformin and low levels of thyroid-stimulating hormone in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *CMAJ*, 2014, 186(15): 1138-1145.
- [11] Lupoli R, Di Minno A, Tortora A, et al. Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 99(1): E143-E148.
- [12] Krysiak R, Okopien B. Thyrotropin-lowering effect of metformin in a patient with resistance to thyroid hormone [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(3): 404-406.
- [13] Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, et al. Metformin-induced thyrotropin suppression is not associated with cardiac effects [J]. *Hormones (Athens)*, 2014, 13(2): 252-258.
- [14] Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function [J]. *Biochimie*, 2012, 94(10): 2075-2081.
- [15] Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms [J]. *Obes Rev*, 2013, 14(12): 1006-1022.
- [16] Anil C, Akkurt A, Ayturk S, et al. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area [J]. *Metabolism*, 2013, 62(7): 970-975.
- [17] Blanc E, Ponce C, Brodschi D, et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2015, 13(5): 221-226.
- [18] Yasar HY, Ertugrul O, Ertugrul B, et al. Insulin resistance in nodular thyroid disease [J]. *Endocr Res*, 2011, 36(4): 167-174.
- [19] Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2011, 9(1): 69-75.

(下转第 263 页)

甲状腺肿瘤干细胞有何关系, 阻断甲状腺肿瘤干细胞增殖相关的细胞信号通路, 对肿瘤的治疗作用如何, 尚不明确。另外, 如何既能彻底有效地根除肿瘤干细胞, 又避免伤害正常的干细胞, 亦是未来研究的重点内容之一。对肿瘤干细胞研究资料的积淀, 将为肿瘤的治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Lloyd RV, Hardin H, Montemayor-Garcia C, et al. Stem cells and cancer stem-like cells in endocrine tissues[J]. *Endocr Pathol*, 2013, 24(1): 1-10.
- [2] Soltysova A, Altanerova V, Altaner C. Cancer stem cells[J]. *Neoplasma*, 2005, 52(6): 435-440.
- [3] Zhang P, Zuo H, Ozaki T, et al. Cancer stem cell hypothesis in thyroid cancer[J]. *Pathol Int*, 2006, 56(9): 485-489.
- [4] Derwahl M. Linking stem cells to thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): 610-613.
- [5] Takano T, Amino N. Fetal cell carcinogenesis: a new hypothesis for better understanding of thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2005, 15(5): 432-438.
- [6] Hardin H, Montemayor-Garcia C, Lloyd RV. Thyroid cancer stem-like cells and epithelial-mesenchymal transition in thyroid cancers[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(9): 1707-1713.
- [7] Zheng X, Cui D, Xu S, et al. Doxorubicin fails to eradicate cancer stem cells derived from anaplastic thyroid carcinoma cells: characterization of resistant cells[J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(2): 307-315.
- [8] Zito G, Richiusa P, Bommarito A, et al. *In vitro* identification and characterization of CD133 (pos) cancer stem-like cells in anaplastic thyroid carcinoma cell lines[J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3544.
- [9] Todaro M, Iovino F, Eterno V, et al. Tumorigenic and metastatic activity of human thyroid cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8874-8885.
- [10] 张菡姣, 兰玲, 郑旭琴, 等. 甲状腺癌中类干细胞的侧群细胞的分离及鉴定[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(5): 585-591.
- [11] Mitsutake N, Iwao A, Nagai K, et al. Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem-like cells are enriched partly but not exclusively[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(4): 1797-1803.
- [12] Klonisch T, Hoang-Vu C, Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(12): 1303-1315.
- [13] Ahn SH, Henderson YC, Williams MD, et al. Detection of thyroid cancer stem cells in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2): 536-544.
- [14] Kandil E, Hauch A, Friedlander P, et al. A novel mouse model of metastatic thyroid carcinoma using human adipose tissue-derived stromal/stem cells[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10): 4213-4217.
- [15] Lan L, Luo Y, Cui D, et al. Epithelial-mesenchymal transition triggers cancer stem cell generation in human thyroid cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(1): 113-120.
- [16] Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, et al. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment[J]. *Minerva Endocrinol*, 2008, 33(4): 341-357.
- [17] Li W, Reeb AN, Sewell WA, et al. Phenotypic characterization of metastatic anaplastic thyroid cancer stem cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65095.
- [18] Malaguamera R, Morcavallo A, Giuliano S, et al. Thyroid cancer development and progression: emerging role of cancer stem cells[J]. *Minerva Endocrinol*, 2012, 37(2): 103-115.
- [19] Romero IL, McCormick A, McEwen KA, et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(1): 61-67.
- [20] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): E510-E520.
(收稿日期: 2015-01-06)
- [20] Ittermann T, Markus MR, Schipf S, et al. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(1): 9-15.
- [21] Andrade BM, Araujo RL, Perry RL, et al. A novel role for AMP-kinase in the regulation of the Na⁺/I⁻ symporter and iodide uptake in the rat thyroid gland[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(6): C1291-C1297.
- [22] Duran AO, Anil C, Gursay A, et al. The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(4): 585-589.
- [23] Schmidt JA, Allen NE, Almquist M, et al. Insulin-like growth factor-I and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(6): 976-985.
- [24] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1766-1777.
- [25] Ioacara S, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Cancer specific mortality in insulin-treated type 2 diabetes patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93132.
- [26] Cho SW, Yi KH, Han SK, et al. Therapeutic potential of metformin in papillary thyroid cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393(1-2): 24-29.
- [27] Klubo-Gwiedzinska J, Jensen K, Costello J, et al. Metformin inhibits growth and decreases resistance to anoikis in medullary thyroid cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(3): 447-456.
- [28] Klubo-Gwiedzinska J, Costello J Jr, Patel A, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3269-3279.
- [29] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): E510-E520.
- [30] Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, et al. Metformin reverts the secretion of CXCL8 induced by TNF- α in primary cultures of human thyroid cells: an additional indirect anti-tumor effect of the drug[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): E427-E432.
(收稿日期: 2015-01-22)

(上接第 257 页)