

青春期多囊卵巢综合征的诊治进展

黄爱洁 周莹 符金香 龚颖芸 付真真 杨盼盼 叶正芹 胡文 周红文

【摘要】 青春期女性机体迅速生长发育,内分泌系统逐渐发育成熟,毛发生长、月经来潮等生理改变容易与多囊卵巢综合征(PCOS)的临床表现重叠,影响PCOS的诊断。目前关于青春期PCOS尚无统一的诊断标准,多数专家建议把高雄激素血症和月经紊乱(初潮建立后2年)纳入诊断标准。目前尚无规范的治疗管理,抗雄激素治疗、调节月经周期是主要的治疗,对于肥胖的患者需要给予减重治疗,伴随相关合并症者给予对症治疗。

【关键词】 青春期;多囊卵巢综合征;诊断标准;治疗

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170747)

Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence Huang Aijie, Zhou Ying, Fu Jinxiang, Gong Yingyun, Fu Zhenzhen, Yang Panpan, Ye Zhengqin, Hu Wen, Zhou Hongwen. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhou Hongwen, Email: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

【Abstract】 Adolescence is a period of rapid growth and development, in which the endocrine system is gradually mature. The physiologic changes of puberty including hair growth and menses could overlap with the manifestations of polycystic ovary syndrome(PCOS), which make it difficult to diagnose PCOS. Nevertheless, there is no uniform diagnostic criteria for PCOS in adolescence, most experts agreed that the criteria should include hyperandrogenaemia and oligoamenorrhea (menstruation > 2 years). Moreover, there are no standard management and treatment for this group, the major treatments are regarding hyperandrogenaemia and oligoamenorrhea. Obese adolescents with PCOS may be motivated to lose weight. Complication should be addressed as well.

【Key words】 Adolescence; Polycystic ovary syndrome; Diagnostic criteria; Treatment

Fund program: National Natural Sciences Foundation of China (81170747)

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的内分泌紊乱异质性疾病,在育龄期妇女多见,病因尚不清楚。其主要临床表现为月经紊乱或停止排卵,高雄激素血症(多毛、痤疮、脱发及黑棘皮等),B超显示双侧卵巢多囊样改变,同时与肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征相关^[1-2]。然而,青春期正常生理改变往往和PCOS的临床表现存在交叉性,使青春期PCOS的诊断和治疗面临巨大的挑战。早期诊断和及时干预,能够降低肥胖、糖尿病和脂代谢异常的发生风险,减缓疾病进展,改善预后,提高青春期女性的近期甚至远期的生活质量。本文将对青春期PCOS诊断和治疗进展进行详细阐述。

1 诊断标准

1.1 PCOS的三大诊断标准 自1990年以来,已有3种不同的PCOS诊断标准。1990年美国国立卫生研究院(NIH)在马里兰制定了诊断共识,即符合高雄激素过多的临床和(或)生化表现,月经不规则(长期不排卵或月经稀发),并且排除其他病因^[3]。2003年欧洲人类生殖及胚胎学会(ESHRE)和美国生殖医学学会(ASRM)在鹿特丹制定了诊断标准,即符合以下3条中的2条,并排除其他疾病导致的类似临床表现,即可诊断PCOS:(1)稀发排卵或无排卵。(2)雄激素过多的临床和(或)生化表现,如多毛、痤疮、雄激素性脱发、血清总睾酮或游离睾酮水平升高。(3)卵巢多囊样改变,即双侧卵巢内有超过12个直径2~9 mm卵泡,和(或)单侧卵巢体积增大超过10 ml(排除囊肿及优势卵泡)^[4]。2006年雄激素过多学会(AES)制定了诊断标准,即雄激素

过多的临床和(或)生化表现伴有稀发排卵或无排卵和(或)多囊卵巢,见表 1^[5]。2013 年美国内分泌学会 PCOS 诊疗指南推荐参考鹿特丹诊断标准。

表 1 3 种不同的 PCOS 诊断标准

诊断项目	制定单位	NIH	ESHRE/ASRM	AES
1. 雄激素过多		✓	✓	✓
2. 无排卵或月经稀发		✓		
3. 稀发排卵或无排卵			✓	✓
4. 卵巢多囊样改变			✓	✓
5. 排除其他相关疾病		✓	✓	✓

注:NIH:美国国立卫生研究院;ESHRE:欧洲人类生殖及胚胎学会;ASRM:美国生殖医学学会;AES:雄激素过多学会;其中,ESHRE/ASRM 的标准要求符合 1、3、4 中的 2 项及第 5 项;AES 的标准要求必须符合第 1、5 项,3、4 中符合 1 项;PCOS:多囊卵巢综合征

1.2 青春期 PCOS 的诊断 青春期少女初潮之后的两年内月经周期尚未建立,雄激素过多、卵巢多囊样等属于正常的青春期生理改变^[6]。一旦被误诊为 PCOS,便会导致过度诊断和不当治疗。

关于青春期月经紊乱的定义,Merino 等^[7]认为 90 d 以上未来月经或月经周期超过 45 d 可以考虑排卵障碍。Rosenfield^[8]称月经异常 1 年以上或者伴随其他症状和体征的可以考虑月经不规律。Ibáñez 等^[9]将多毛、高雄激素血症和月经紊乱(初潮后 >2 年)作为青春期 PCOS 的诊断标准。2012 年 ESHRE/ASRM 共识研讨组建议青春期 PCOS 的诊断标准必须包含高雄激素[血清高雄激素水平和(或)多毛改变]、持续的月经稀发(>2 年)、多囊卵巢(腹部 B 超显示卵巢体积大于 10 ml)^[10]。2013 年美国内分泌学会建议青春期 PCOS 的诊断标准必须包括雄激素过多的临床和(或)生化表现(排除其他疾病)和长期的月经稀发,但是没有明确说明月经稀发的定义^[11]。

在笔者的临床诊断中,雄激素过多[临床表现和(或)生化表现]作为诊断青春期 PCOS 的必要标准之一,初潮建立 2 年后的月经紊乱作为另一诊断标准。PCOS 的诊断是排他性的诊断,需排除非经典的 21-羟化酶缺陷、雄激素分泌性肿瘤、高催乳素血症及甲状腺功能异常等^[12]。建立统一的青春期 PCOS 诊断标准,将青春期 PCOS 诊疗流程规范化,是目前亟需解决的问题。

对于诊断为 PCOS 的青春期少女,不管是否合并肥胖,都应该筛查胰岛素抵抗、脂代谢异常等。耶鲁青春期 PCOS 综合治疗计划指出体重正常的青春期 PCOS 患者中超过 10% 存在糖耐量减低(IGT),因此青春期 PCOS 患者均应行口服葡萄糖耐量试验,明确是否有糖代谢异常^[12]。此外还需检测低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇及甘油三酯等指标。

2 治疗

2.1 生活方式干预 青春期 PCOS 患者多数合并超重或者肥胖,肥胖的发生可加剧 PCOS 的进展,引起胰岛素抵抗、2 型糖尿病、代谢综合征、心血管疾病等合并症。目前生活方式干预仍是超重或肥胖 PCOS 患者的首选治疗,且生活方式干预得越早,受益越多^[11, 13-14]。每周 3 h 中等强度的有氧运动并且持续 12 周后,不但能够减轻体重,减少脂肪含量,而且能够降低甘油三酯水平,增加高密度脂蛋白-胆固醇水平^[15]。

此外,体重的减轻有益于恢复规律的月经周期^[16]。Ornstein 等^[17]经过 12 周的研究发现,50% 的青春期 PCOS 肥胖少女通过饮食干预体重减轻了 6.5%,并且恢复了规律月经。Lass 等^[14]的一项长达 1 年的研究发现,通过营养教育、体育锻炼和行为治疗等生活方式干预,青春期 PCOS 患者的体重指数平均减少 3.9 kg/m²,月经稀发的发生率降低 19%,闭经的发生率降低 42%。

体重的减轻不但能恢复月经周期,而且能减少雄激素的分泌。Hoeger 等^[18]研究表明,通过生活方式干预减重的青春期 PCOS 患者,游离睾酮指数显著降低,而性激素结合球蛋白(SHBG)水平明显升高。由此可见,减重给合并肥胖的青春期 PCOS 患者带来诸多益处。

2.2 药物治疗

2.2.1 口服避孕药 不管是瘦的 PCOS 少女还是经过生活方式干预无效的肥胖患者,激素治疗都能有效地调整月经周期。单用口服避孕药既不会导致青春期 PCOS 患者体重增加,也不会影响生活方式干预的减重效果。微粒化孕酮 200 mg 或醋酸甲羟孕酮 10 mg 每 4 周服用 7~10 d,能够引起撤退性出血,该方案可以作为未确诊青春期 PCOS 的初始治疗^[19]。

口服避孕药仍是治疗高雄激素血症的一线治疗方案,但是仅限于卵巢功能障碍导致的高雄激素血症^[9]。乙炔雌二醇能够减少卵巢雄激素分泌,提高 SHBG 水平,降低游离睾酮水平^[20]。青春期 PCOS 患者口服含乙炔雌二醇和孕酮的复方避孕药 3 个月后 SHBG 水平升高,6 个月后多毛症状开始改善^[19]。研究显示,含有 ≥30 μg 乙炔雌二醇的复方口服避孕药才具有改善多毛症状的作用^[21-22]。

2013 年美国内分泌学会 PCOS 诊疗指南指出对于初潮前期具有高雄激素血症临床和生化表现的女性,建议开始激素类避孕药治疗^[11]。当多毛症状严重的少女口服复方避孕药治疗效果不满意时,可以联合安体舒通等抗雄激素药物治疗。长期口服避孕药可加重胰岛素抵抗,脂代谢异常,引起深静脉血栓

等,临床医师在选择口服避孕药治疗PCOS时需谨慎考虑其用药周期。

2.2.2 抗雄激素药物 安体舒通是常见的抗雄激素药物,有研究表明安体舒通改善多毛症状的有效剂量是100 mg/d^[23]。非甾体类抗雄激素药物氟他胺具有类似的改善多毛症状的作用,但是其有肝毒性^[24]。5 α -还原酶竞争性抑制剂非那雄胺具有治疗多毛的作用,但目前并未被广泛应用,其有效性和安全性还有待研究证实。

2.2.3 二甲双胍 2010 年 ESHRE/ASRM 提出二甲双胍只能在PCOS合并IGT时使用^[25]。2013 年美国内分泌学会PCOS诊疗指南对于合并IGT或代谢综合征且单纯生活方式调整无效的青春期PCOS患者,建议加用二甲双胍。但是二甲双胍的治疗剂量尚未定论^[11]。

二甲双胍对于减重是否有效仍存在争议,Hoeger 等^[18]发现二甲双胍联合生活方式及口服避孕药治疗,能够改善腹型肥胖和胰岛素抵抗,但是没有减重效果。而 Glinborg 等^[26]发现二甲双胍和口服避孕药联合治疗与体重减轻有关,建议使用口服避孕药治疗时可以联用二甲双胍避免体重的增加。

目前并不推荐单用二甲双胍调节青春期PCOS患者的月经周期^[19]。研究显示,二甲双胍无论单用还是联合其他治疗都没有改善多毛症状的作用^[27]。Ganie 等^[28]发现二甲双胍(1 000 mg/d)联合安体舒通(50 mg/d)比单药治疗更能有效改善高胰岛素血症、高雄激素血症和月经紊乱。在合并高胰岛素血症的瘦的青春期PCOS患者中,二甲双胍(1 275 mg/d)单用或联用氟他胺(250 mg/d)能够调节血脂^[29]。目前尚无二甲双胍单药治疗或联合其他治疗改善糖耐量正常的青春期PCOS患者的脂代谢的证据^[18]。关于二甲双胍在青春期PCOS治疗中的作用还有待进一步研究。

2.3 外科手术治疗 对于合并肥胖的青春期少女,尤其重度肥胖者,减重手术的治疗效果最确切、最持久。研究显示,减重手术能显著减轻体重、胰岛素抵抗和降低血清雄激素水平,恢复PCOS女性排卵^[30-31]。青春期PCOS患者接受减重手术后不仅体重明显减轻,其他症状也明显改善。目前对于合并肥胖的青春期PCOS患者减重手术的适应证尚无统一的标准,其远期效益还需要更多深入的前瞻性研究。

2.4 其他 青春期PCOS患者因为多毛、痤疮、肥胖等因素承受较大的心理压力,可产生焦虑、忧郁等负面情绪,严重者可能会影响到生活质量,因此需要筛查其抑郁或焦虑病史并及时治疗^[11]。心理治疗可以帮助其正确地认识和面对疾病,积极地对待生

活,重拾自尊心和自信心,利于疾病的转归。

3 总结与展望

目前尚无统一的青春期PCOS诊断标准和治疗指南,青春期PCOS存在过度诊断和不当治疗等问题。随着肥胖发生率不断增加,PCOS的发生也有增加,常合并胰岛素抵抗、血脂异常等代谢异常,成为2型糖尿病、心脑血管疾病的高危因素。青春期PCOS诊断标准和治疗指南的制定显得尤为迫切。早期规范管理青春期PCOS患者,实施个体化治疗,能使其获益较大,不仅可有效治疗高雄激素血症,帮助其建立规律的月经周期,而且可减轻或延缓伴随而来的代谢异常,提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] Franks S. Polycystic ovary syndrome[J]. N Engl J Med, 1995, 333 (13): 853-861.
- [2] Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, et al. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. http://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/Final_Report.pdf. Maryland: National Institutes of Health, 2012.
- [3] Zawadzki JK. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Dunaif A, eds. Polycystic ovary syndrome[M]. Boston: Blackwell Scientific, 1995: 377-384.
- [4] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-47.
- [5] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11): 4237-4245.
- [6] Nader S. Hyperandrogenism during puberty in the development of polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2013, 100(1): 39-42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.013.
- [7] Merino PM, Codner E, Cassola F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011, 55(8): 590-598.
- [8] Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9): 3572-3583. DOI: 10.1210/jc.2013-1770.
- [9] Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, et al. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(8): 499-508. DOI: 10.1038/nrendo.2014.58.
- [10] Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2012, 27(1): 14-24. DOI: 10.1093/humrep/der396.
- [11] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4565-4592. DOI: 10.1210/jc.2013-2350.
- [12] Flannery CA, Rackow B, Cong X, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI [J]. Pediatr Diabetes, 2013, 14(1): 42-49. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00902.x.
- [13] Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): Cd007506. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.pub3.
- [14] Lass N, Kleber M, Winkel K, et al. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syn-

- drome, and intima-media thickness in obese adolescent girls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11):3533-3540. DOI: 10.1210/jc.2011-1609.
- [15] Abazar E, Taghian F, Mardanian F, et al. Effects of aerobic exercise on plasma lipoproteins in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 68. DOI: 10.4103/2277-9175.153892.
- [16] Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992, 36(1):105-111.
- [17] 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.jpagn.2011.01.002.
- [18] Hoeger K, Davidson K, Kochman L, et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11):4299-4306. DOI: 10.1210/jc.2008-0461.
- [19] Vitek W, Hoeger KM. Treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence[J]. *Semin Reprod Med*, 2014, 32(3):214-221. DOI: 10.1055/s-0034-1371093.
- [20] Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(2):487-492.
- [21] Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2007, 12(1):30-35.
- [22] Guido M, Romualdi D, Giuliani M, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6):2817-2823.
- [23] Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1):89-94.
- [24] Castelo-Branco C, Del Pino M. Hepatotoxicity during low-dose flutamide treatment for hirsutism[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(7):419-422.
- [25] Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1):28-38. e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
- [26] Glinborg D, Altinok ML, Mumm H, et al. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7):2584-2591. DOI: 10.1210/jc.2014-1135.
- [27] Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(2):146-170. DOI: 10.1093/humupd/dmr042.
- [28] Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, et al. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9):3599-3607. DOI: 10.1210/jc.2013-1040.
- [29] Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, et al. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6):2870-2874.
- [30] Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12):6364-6369.
- [31] Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2005, 1(2):77-80.

(收稿日期:2015-09-27)

(上接第 338 页)

- [20] Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6):1274. DOI: 10.1093/annonc/mdv155.
- [21] Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9810):39-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9.
- [22] Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppert M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(5):1427-1437. DOI: 10.1002/art.24445.
- [23] Polyzos SA, Singhellakis PN, Naot D, et al. Denosumab treatment for juvenile Paget's disease: results from two adult patients with osteoprotegerin deficiency ("Balkan" mutation in the TNFRSF11B gene)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3):703-707. DOI: 10.1210/jc.2013-3762.
- [24] Grasemann C, Schündeln MM, Hövel M, et al. Effects of RANKL-antibody (denosumab) treatment on bone turnover markers in a girl with juvenile Paget's disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8):3121-3126. DOI: 10.1210/jc.2013-1143.
- [25] Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(Suppl 2):P114-P119.
- [26] Piersanti S, Remoli C, Saggio I, et al. Transfer, analysis, and reversion of the fibrous dysplasia cellular phenotype in human skeletal progenitors[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(5):1103-1116. DOI: 10.1359/jbmr.091036.
- [27] Boyce AM, Chong WH, Yao J, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(7):1462-1470. DOI: 10.1002/jbmr.1603.
- [28] Ganda K, Seibel MJ. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: report of two cases[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(2):777-782. DOI: 10.1007/s00198-013-2585-1.
- [29] Benhamou J, Gensburger D, Chapurlat R. Transient improvement of severe pain from fibrous dysplasia of bone with denosumab treatment[J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(6):549-550. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.04.013.
- [30] Becker J, Semler O, Gilissen C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88(3):362-371. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.01.015.
- [31] Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, et al. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9:145. DOI: 10.1186/s13023-014-0145-1.

(收稿日期:2015-09-04)