

雷洛昔芬与氯米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床效果比较

李茂容*, 龚 莲, 任海霞(宜宾市第一人民医院产科, 四川 宜宾 644000)

中图分类号 R711.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3240-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.20

摘要 目的:比较雷洛昔芬与氯米芬治疗多囊卵巢综合征(PCOS)合并不孕症的临床效果。方法:采用回顾性研究法,选择2012年6月—2015年2月在我院治疗的137例PCOS合并不孕症患者的临床资料,按照治疗方案不同分为雷洛昔芬组(70例)和氯米芬组(67例)。雷洛昔芬组患者于月经周期第5天口服盐酸雷洛昔芬片120 mg, qd, 连服5 d;氯米芬组患者于月经周期第5天口服枸橼酸氯米芬胶囊100 mg, qd, 连服5 d。两组患者均于月经周期第12天行B超检测卵泡直径及子宫内膜发育情况,当子宫内膜厚度 ≥ 7 mm、不少于1个卵泡直径 ≥ 18 mm时,于腹部皮下注射醋酸曲普瑞林注射液0.1 mg 诱发排卵,48 h后B超确认排卵;黄体功能不足者酌情口服地屈孕酮10 mg, q12 h,服用至排卵后15 d。比较两组患者醋酸曲普瑞林注射当日的子宫内膜厚度、直径 ≥ 18 mm的卵泡数、卵泡成熟时间,治疗前与醋酸曲普瑞林注射当日的血清性激素水平,排卵情况,随访期间的结局指标,以及不良反应发生情况。结果:雷洛昔芬组患者的子宫内膜厚度明显大于氯米芬组,直径 ≥ 18 mm的卵泡数明显多于氯米芬组,卵泡成熟时间明显短于氯米芬组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者血清孕激素(P)、雌二醇(E_2)、卵泡雌激素(FSH)和黄体生存素(LH)水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);醋酸曲普瑞林注射当日,两组患者血清P、 E_2 、FSH与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但血清LH水平均明显降低,且雷洛昔芬组的LH水平明显低于氯米芬组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。雷洛昔芬组患者的排卵率明显高于氯米芬组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的妊娠率、流产率、继续妊娠率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者总不良反应发生率比较(5.71% vs. 8.96%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:雷洛昔芬较氯米芬有更好的促排卵效应,可有效改善PCOS合并不孕症患者的性激素水平,不良反应较少,且与氯米芬的远期临床效应类似。

关键词 雷洛昔芬;氯米芬;多囊卵巢综合征;不孕症;排卵;妊娠

Comparison of Raloxifene and Clomiphene in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Complicated with Infertility

LI Maorong, GONG Lian, REN Haixia (Dept. of Obstetrics, Yibin First People's Hospital, Sichuan Yibin 644000, China)

- [4] Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 403-441.
- [5] 梅长林. 肾病综合征[M]. 北京:科学出版社,2012:51-53.
- [6] 叶任高,陈裕盛,方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2008,4(6):355-357.
- [7] Prasad N, Jaiswal AK. Differential alteration in peripheral T-regulatory and T-effector cells with change in P-glycoprotein expression in childhood nephrotic syndrome: a longitudinal study[J]. *Cytokine*, 2015, 72(2):190-196.
- [8] Ribeiro D, Zawadzki S. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7):911-917.
- [9] 赵德安,毕凌云,杨达胜,等. 吗替麦考酚酯治疗以蛋白尿为主的儿童紫癜性肾炎疗效观察[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(4):328-330.
- [10] 吴采忠,虞美珍. 吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗老年难治性肾病综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(11):2677-2679.
- [11] Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab[J]. *Eur J Pediatrics*, 2013, 172(4):513-514.
- [12] 郭敏,杜跃亮,张翠翠. 吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗老年难治性肾病综合征观察[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(4):205-207.
- [13] Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(2): 190-192.
- [14] 陈立中,刘志红,石炳毅,等. 肾移植后不同时期转换为吗替麦考酚酯长期治疗的疗效观察[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(12):716-720.

* 副主任医师。研究方向:妇科肿瘤。E-mail:2748182229@qq.com

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-03-09)
(编辑:胡晓霖)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the clinical efficacy of raloxifene and clomiphene in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) complicated with infertility. **METHODS:** In retrospective study, clinical information of 137 PCOS patients with infertility in our hospital during Jun. 2012-Feb. 2015 were selected and divided into raloxifene group (70 cases) and clomiphene group (67 cases) according to therapy plan. Raloxifene group received Raloxifene tablet 120 mg at the fifth day of menstrual cycle, qd, for consecutive 5 d. Clomiphene group received Clomiphene citrate capsule 100 mg at the fifth day of menstrual cycle, qd, for consecutive 5 d. Both groups received B-ultrasound to detect the follicular diameter and endometrial development at the twelfth day of menstrual cycle. When endometrial thickness was ≥ 7 mm and the diameter of one follicle was ≥ 18 mm at least, all patients received abdominal subcutaneous injection of Triptorelin acetate injection 0.1 mg to induce ovulation; after 48 h, ovulation was confirmed by B ultrasound. The patients with insufficient luteal function should take dydrogesterone 10 mg as appropriate, q12 h, till 15 d after ovulation. The endometrial thickness, the number of follicles with diameter ≥ 18 mm and follicular maturation time were compared between 2 groups on the day of injection. The sex hormone levels before treatment and on the day of injection, as well as ovulation, outcome indexes and the occurrence of ADR in 2 groups were compared. **RESULTS:** The endometrial thickness of raloxifene group was greater than that of clomiphene group; the number of follicles with diameter ≥ 18 mm was more than clomiphene group; the follicular maturation time was shorter than clomiphene group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in serum levels of P, E_2 , FSH and LH between 2 groups ($P > 0.05$). Compared to before treatment, there was no statistical significance in serum levels of P, E_2 , FSH or LH in 2 groups on the day of injection ($P > 0.05$). Serum levels of LH in 2 groups were decreased significantly, and serum level of LH in raloxifene group was significantly lower than in clomiphene group, with statistical significance ($P < 0.05$). The ovulation rate of raloxifene group was significantly higher than clomiphene group, with statistical significance ($P < 0.05$); while the pregnancy rate, abortion rate, continuous pregnancy rate of 2 groups had no statistical significance ($P > 0.05$). There was no statistical significance in the total incidence of ADR (5.71% vs. 8.96%) between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Raloxifene has better ovulation induction effect than clomiphene, and it can improve the sex hormone levels of PCOS patients with infertility, with few ADR, and similarity in long-term clinical effect with clomiphene.

KEYWORDS Raloxifene; Clomiphene; Polycystic ovary syndrome; Infertility; Ovulation; Pregnancy

多囊卵巢综合征(PCOS)是多环境因素刺激、多致病基因共同作用导致的育龄妇女内分泌及代谢疾病,发病率约为5%~10%,是导致无排卵性不孕症的主要原因^[1]。PCOS不仅可引起月经稀发、闭经、多毛、痤疮、肥胖、脱发等临床表现以及高雄激素血症和高胰岛素血症等,而且可导致患者出现焦虑、抑郁等心理障碍^[2]。目前,PCOS合并不孕症的主要治疗药物为促排卵药物,包括氯米芬、来曲唑、雷洛昔芬等。氯米芬是传统雌激素受体拮抗药和一线促排卵药物,然而近年来研究发现,规律性服用氯米芬的PCOS患者妊娠率仍较低,仅为10%~40%^[3-4];来曲唑可显著抑制雄激素向雌激素转化和雌激素的负反馈作用。然而Misso ML等^[5]通过一项系统评价发现,来曲唑与氯米芬对PCOS合并不孕症患者的流产率、妊娠率、多胎率的影响无显著差异,但来曲唑可诱发恶心、毛发稀疏、肌肉痛、关节痛、骨质疏松等不良反应^[6]。雷洛昔芬作为一种新型选择性雌激素受体调节剂,有较多研究显示其治疗绝经后骨质疏松、动脉粥样硬化等多种疾病的临床效果较好、安全性较高^[7]。本研究通过对比雷洛昔芬与氯米芬治疗PCOS合并不孕症的临床效果,以期为临床治疗提供用药依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合PCOS的诊断标准^[8];(2)婚后正常性生活、未避孕却未孕时间达1年以上;(3)年龄 > 18

岁;(4)体质指数(BMI) < 28 kg/m²;(5)至少一侧输卵管保持通畅;(6)患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)肾上腺皮质增生、库欣综合征、高泌乳素血症等临床表现相似的患者;(2)内/外生殖器发育异常、卵巢早衰、盆腔粘连、子宫内膜异位症、子宫肌瘤患者;(3)男方因素所致不孕者;(4)严重肝肾功能不全者;(5)对本研究所用药物过敏或有禁忌证者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,采用回顾性研究法,选择2012年6月—2015年2月在我院治疗的183例PCOS合并不孕症患者的临床资料,最终选出符合上述纳排标准的137例,按照治疗方案不同分为雷洛昔芬组(70例)和氯米芬组(67例)。两组患者的年龄、PCOS病程、不孕时间、BMI、雄激素升高和胰岛素抵抗情况等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	PCOS病程($\bar{x} \pm s$), 年	不孕时间($\bar{x} \pm s$), 年	BMI($\bar{x} \pm s$), kg/m ²	雄激素升高, 例(%)	胰岛素抵抗, 例(%)
雷洛昔芬组	70	26.84 \pm 3.23	4.17 \pm 1.53	3.49 \pm 1.02	24.46 \pm 3.62	15(21.43)	17(24.29)
氯米芬组	67	27.18 \pm 2.94	4.03 \pm 1.97	3.33 \pm 1.21	23.83 \pm 3.73	12(17.91)	20(29.85)
χ^2		0.77	0.66	1.06	1.12	0.27	0.54
P		0.45	0.51	0.29	0.26	0.61	0.46

1.3 治疗方法

雷洛昔芬组患者于月经周期第5天口服盐酸雷洛昔芬片(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20050899,规格:60 mg)120 mg, qd, 连服5 d; 氯米芬组患者于月经周期第5天口服枸橼酸氯米芬胶囊(广州康和药业有限公司,批准文号:国药准字H44021970,规格:50 mg)100 mg, qd, 连服5 d。两组患者均于月经周期第12天行B超检测卵泡直径及子宫内膜发育情况,当子宫内膜厚度 ≥ 7 mm、不少于1个卵泡直径 ≥ 18 mm时,于腹部皮下注射醋酸曲普瑞林注射液(成都天台山制药有限公司,批准文号:国药准字H20058648,规格:1 mL:0.1 mg)0.1 mg 诱发排卵,48 h后B超确认排卵;黄体功能不足者酌情口服地屈孕酮(荷兰 Abbott Healthcare Products B.V.,注册证号:H20110211,规格:10 mg)10 mg, q12 h,服用至排卵后15 d。两组患者均随访12周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者醋酸曲普瑞林注射当日的子宫内膜厚度、直径 ≥ 18 mm的卵泡数和卵泡成熟时间。(2)两组患者空腹抽血,测定治疗前与醋酸曲普瑞林注射当日的血清孕激素(P)、雌二醇(E_2)、卵泡雌激素(FSH)和黄体生成素(LH)等性激素水平。(3)比较两组患者的排卵情况,计算排卵率。(4)比较两组患者随访期间的结局指标(妊娠、流产、继续妊娠)。(5)比较两组患者治疗过程中的不良反应发生情况。

表3 两组患者性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of sex hormone levels between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P, ng/mL		E_2 , pg/L		FSH, IU/L		LH, IU/L	
		治疗前	注射日	治疗前	注射日	治疗前	注射日	治疗前	注射日
雷洛昔芬组	70	0.39 \pm 0.12	0.41 \pm 0.10	189.52 \pm 33.56	195.73 \pm 28.87	7.15 \pm 2.13	7.36 \pm 1.87	12.58 \pm 2.25	8.73 \pm 2.05*
氯米芬组	67	0.37 \pm 0.15	0.40 \pm 0.13	190.64 \pm 32.48	192.82 \pm 27.46	7.26 \pm 2.08	7.42 \pm 1.96	12.93 \pm 2.09	9.87 \pm 1.95*
t		0.74	0.33	0.17	0.52	0.26	0.16	0.81	2.85
P		0.46	0.67	0.86	0.61	0.79	0.87	0.42	0.01

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.3 两组患者排卵率及结局指标比较

截至末次随访,雷洛昔芬组患者的排卵率明显高于氯米芬组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的妊娠率、流产率、继续妊娠率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者排卵率及结局指标比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of ovulation rates and outcome indexes between 2 groups[case(%)]

组别	n	排卵	妊娠	流产	继续妊娠
雷洛昔芬组	70	46(65.71)	13(18.57)	2(2.86)	3(4.29)
氯米芬组	67	32(47.76)	11(16.42)	1(1.49)	6(8.96)
χ^2		4.50	0.11	0.30	1.22
P		0.03	0.74	0.59	0.27

2.4 不良反应

治疗过程中,雷洛昔芬组有2例患者出现潮热反应,1例患者出现小腿痛性痉挛,1例患者出现末端指节皮肤

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者卵泡及子宫内膜发育情况比较

雷洛昔芬组患者的子宫内膜厚度明显大于氯米芬组,直径 ≥ 18 mm的卵泡数明显多于氯米芬组,卵泡成熟时间明显短于氯米芬组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者卵泡及子宫内膜发育情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of follicular and endometrial development between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	直径 ≥ 18 mm的卵泡数($\bar{x} \pm s$),个	卵泡成熟时间,d	子宫内膜厚度,mm
雷洛昔芬组	70	1.34 \pm 0.31	13.53 \pm 1.04	9.54 \pm 1.32
氯米芬组	67	1.10 \pm 0.22	14.26 \pm 0.87	8.28 \pm 1.46
t		4.57	4.91	5.01
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者性激素水平比较

治疗前,两组患者血清P、 E_2 、FSH和LH水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。醋酸曲普瑞林注射当日,两组患者血清P、 E_2 、FSH与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);血清LH水平明显降低,且雷洛昔芬组的LH水平明显低于氯米芬组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

刺痛,总不良反应发生率为5.71%(4/70);氯米芬组有2例患者出现卵巢过度刺激综合征(OHSS),2例患者出现乳房轻度胀痛,1例患者出现轻度恶心,1例患者出现轻度头痛,总不良反应发生率为8.96%(6/67)。两组患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.53$, $P = 0.47$)。

3 讨论

PCOS合并不孕症与患者下丘脑垂体功能异常密切相关。研究显示,PCOS合并不孕症患者多伴有下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲发生器异常,低频率GnRH可诱导FSH的释放,高频率GnRH可促进LH的释放。PCOS合并不孕症患者LH分泌过度,刺激卵巢膜细胞及间质细胞,产生大量雄激素,抑制卵泡的成熟;同时,在持续低水平FSH刺激下,卵巢内未成熟的小卵泡发育至一定时期会产生相互竞争抑制,无法形成优势卵

泡,进而导致排卵障碍^[9]。

氯米芬是目前临床上应用最为广泛的促排卵药物,其通过与雌激素竞争结合受体,抑制下丘脑-垂体-卵巢轴的负反馈作用,调节血清LH和FSH水平,进而促进卵泡发育成熟并促进排卵。然而近年来研究发现,氯米芬可抑制子宫内膜增殖,影响子宫内膜胞饮突的形成,降低子宫内膜容受性^[10]。氯米芬的半衰期较长,可长期残留于患者体内,且治疗过程中可引起血清LH水平升高,导致PCOS合并不孕症患者排卵后血清LH水平明显上升,而高水平LH可导致卵巢局部激素环境紊乱、卵泡发育异常、卵泡老化等,从而影响妊娠;此外,氯米芬还可导致宫颈黏液质量下降,影响精子穿透力^[11]。

雷洛昔芬作为一种苯并噻吩衍生物类选择性雌激素受体调节剂,口服后经胃肠道快速吸收,约6 h血药浓度可达高峰,半衰期仅为32.5 h,可由胆道排出体外^[12-13]。雷洛昔芬通过作用于不同亚型的雌激素受体发挥不同的临床效应。郑淑蓉等^[14]通过一项随机对照研究发现,雷洛昔芬能增加绝经后中国妇女骨密度,降低骨转化率及总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平。雷洛昔芬的促排卵机制与氯米芬类似,通过抑制雌激素对下丘脑的负反馈作用,调节FSH和LH水平,促进卵泡发育成熟及排出^[15]。但雷洛昔芬半衰期短,停药后对患者血清性激素水平影响较小;此外,较多研究发现,雷洛昔芬有利于子宫内膜容受性相关分子标志物的周期性表达,可显著改善PCOS合并不孕症患者的子宫内膜容受性^[16]。

本研究结果显示,雷洛昔芬组患者的子宫内膜厚度明显大于氯米芬组,直径 ≥ 18 mm的卵泡数明显多于氯米芬组,排卵率明显高于氯米芬组,卵泡成熟时间明显短于氯米芬组,血清LH水平明显低于氯米芬组。这充分说明雷洛昔芬可明显改善PCOS合并不孕症患者的血清性激素水平,促进卵泡的成熟和排出,其效应明显优于氯米芬。本研究结果还显示,两组患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明雷洛昔芬的不良反应较少,安全性与氯米芬类似。此外,两组患者的妊娠率、流产率、继续妊娠率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明雷洛昔芬与氯米芬的远期临床效应类似。

综上所述,雷洛昔芬较氯米芬有更好的促排卵效应,可有效改善PCOS合并不孕症患者的性激素水平,不良反应较少,且与氯米芬的远期临床效应(如妊娠率等)并无显著差异。然而本研究样本量较小,同时未进行多中心临床试验,故本结论仍需大样本、多中心、高质量的随机对照研究加以证实。

参考文献

[1] Oztekin O, Fenkci SM, Fenkci V, et al. Serum HLA-G levels in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(3):243-246.
[2] Cordeiro FB, Cataldi TR, Costa LD, et al. Follicular fluid

lipid fingerprinting from women with PCOS and hyper response during IVF treatment[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(1):45-54.

[3] 胡波,张纪源,杨小春. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的疗效分析[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(16):2487-2489.
[4] Krishna MB, Joseph A, Subramaniam AG, et al. Reduced Tregs in peripheral blood of PCOS patients: a consequence of aberrant $\text{IL}2$ signaling[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1):282-292.
[5] Misso ML, Wong JL, Teede HJ, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(3):301-312.
[6] 罗雪珍,林金芳. 来曲唑在PCOS患者促排卵治疗中应用进展[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(1):67-69.
[7] 王亮,马远征,张妍,等. 盐酸雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松临床研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(7):824-826.
[8] ESPCW 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.
[9] 黄晓,吉柳,谢红梅,等. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(12):1143-1145.
[10] Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(2):131-135.
[11] 武红琴,阮祥燕,卢永军,等. 多囊卵巢综合征患者合并代谢综合征的患病率和预测指标[J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(4):553-558.
[12] Chiu WY, Chien JY, Yang WS, et al. The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):2729-2735.
[13] 杨欣,郑淑蓉. 选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬的临床研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(4):254-256.
[14] 郑淑蓉,吴宜勇,张忠兰,等. 雷洛昔芬对绝经后妇女骨密度、骨代谢生化指标和血脂影响的随机对照研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(4):226-229.
[15] de Paula Guedes Neto E, Savaris RF, von ECH, et al. Prospective, randomized comparison between raloxifene and clomiphene citrate for ovulation induction in polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(3):769-773.
[16] Amugongo SK, Yao W, Jia J, et al. Effects of sequential osteoporosis treatments on trabecular bone in adult rats with low bone mass[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(6):1735-1750.

(收稿日期:2016-09-04 修回日期:2016-11-25)

(编辑:胡晓霖)