

普通成年人群抗谷氨酸脱羧酶抗体阳性波动性及其与糖尿病的相关性研究

李婧¹, 林松柏¹, 邓垂文²

1. 北京协和医院健康医学部, 北京 100730; 2. 北京协和医院, 北京 100730

摘要: **目的** 研究普通成年人群抗谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase antibody, GADA) 阳性波动的发生率及其临床意义。 **方法** 检索北京协和医院健康管理数据库, 分析 2014—2019 年进行过两次以上 GADA 检测成年人的阳性变化情况及其与糖尿病的相关性。 **结果** 共 5 736 人纳入研究, 50 人 (0.9%) 的 GADA 曾经阳性过, 持续阳性 12 人, 波动阳性 38 人。第一次检测阳性的 20 人 40% 后来抗体转阴。持续阳性者的 GADA 滴度为 85.5 (35.5, 835.0) IU/ml, 高于波动阳性者的滴度 12.9 (11.3, 15.0) IU/ml, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。与 GADA 持续阴性组比, GADA 曾经阳性组的体重指数、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、尿酸水平更低, 高密度脂蛋白胆固醇水平更高, 差异有统计学意义。GADA 持续阳性和波动阳性组之间各临床指标差异无统计学意义。糖尿病患病的单因素分析和多因素 logistic 回归结果均提示 GADA 阳性不是糖尿病患病的风险因素。男性、年龄增长、体重指数增加、甘油三酯升高、高密度脂蛋白胆固醇降低、尿酸降低和高血压是糖尿病患病的独立风险因素。 **结论** 我国普通成年人群中的 GADA 阳性有较大转阴的可能。成年人群中 GADA 波动阳性和持续阳性者在临床表现上没有显著差异, GADA 阳性可能不是糖尿病患病的独立风险因素。

关键词: 糖尿病; 抗谷氨酸脱羧酶抗体; 自身免疫性疾病; 多因素 logistic 回归

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2021)11-1299-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.11.005

Fluctuation of glutamic acid decarboxylase antibody positivity and its correlation with diabetes in general adult population

LI Jing¹, LIN Song-bai¹, DENG Chui-wen²

1. Department of Health Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China;

2. Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China;

Corresponding author: LIN Song-bai, E-mail: lin_songbai@hotmail.com

Abstract: **Objective** To investigate the incidence rate of fluctuation of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) positivity and its clinical significance in general Chinese adults. **Methods** We searched the PUMCH-HM database for adult participants who had two or more GADA tests from 2014 to 2019. The changing status of GADA positivity and its association with diabetes were analyzed. **Results** A total of 5,736 participants were enrolled in this study. 50 (0.9%) participants tested positive for GADA at least once, GADA positivity persisted in 12 participants and fluctuated in 38 ones. Of the 20 participants with positive GADA in the first test, 40% became negative. The GADA titers of persistent positive participants (85.5 (35.5, 835.0) IU/ml) were higher than those of fluctuant positive ones (12.9 (11.3, 15.0) IU/ml), with a statistically significant difference ($P < 0.001$). The participants with GADA positive once had significantly lower body mass index, low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride and urine acid and higher high-density lipoprotein cholesterol compared with those with persistent negative GADA, showing statistically significant differences. No statistically significant differences were found in the clinical indicators between persistent GADA positive group and fluctuant GADA positive group. Single factor and multivariable logistic regression analyses revealed that GADA positivity was not a risk factor for presence of diabetes. Male, increasing age, higher body mass index, higher triglyceride, lower high-density lipoprotein cholesterol, lower urine acid and hypertension were independent risk factors for presence of diabetes. **Conclusion** GADA positivity in general Chinese adults is far more likely to become negative. No significant differences are observed in the clinical indicators between persistent GADA positive group and fluctuant GADA positive group. GADA positivity may be not an independent risk factor for presence of diabetes.

Keywords: diabetes; glutamic acid decarboxylase antibody; autoimmune disease; multivariable logistic regression

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (CIFMS-2018-IZM-AI-005)

作者简介: 李婧 (1979-), 女, 北京人, 博士, 主治医师, 研究方向: 全科医学。

通信作者: 林松柏, E-mail: lin_songbai@hotmail.com。

根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)2019 年的统计,中国是全世界糖尿病成人患者最多的国家^[1],通过对糖尿病进行筛查和预防可以提高国内人均寿命及生存质量。中国成人糖尿病中有 5.9%~9.2% 属于自身免疫性糖尿病^[2-3],而我国目前糖尿病预防领域的研究多针对 2 型糖尿病,在自身免疫性糖尿病预防方面的研究十分有限。

糖尿病相关的自身抗体可以存在于正常人群中,在诊断糖尿病之前数年出现^[4]。其中抗谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)在成人中最为常见,常用于成人自身免疫性糖尿病的筛查和诊断^[5-6]。随着我国民众糖尿病预防意识的加强以及健康体检的普及,糖尿病风险预测成为健康体检的重要目标之一^[7],在普通人群或糖尿病高危人群中进行 GADA 等自身抗体的筛查也越来越常见。国外曾报道过 GADA 阳性会随时间消失^[8],在已诊断的糖尿病患者中,GADA 阳性波动性与疾病进展相关,阳性波动者的临床表现更倾向于 2 型糖尿病^[9]。但在普通人群中,这一阳性波动是否会影响糖尿病发病风险,目前还缺少相关研究。本研究通过回顾性研究健康体检人群多次 GADA 检测结果的变化,探讨普通人群中 GADA 阳性波动的情况及其与糖尿病的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象通过检索北京协和医院健康管理数据库获得。纳入标准为 2014—2019 年在北京协和医院进行健康体检并进行过两次以上 GADA 检测的成年(年龄 ≥ 18 岁)且临床资料完整者。

1.2 资料收集 研究对象的既往病史在体检当天由内科医师记录,血压进行两次测量,取平均值记录,计算体重指数(body mass index, BMI)=体重/身高²(kg/m²)。早晨 8~10 点(保证空腹至少 8 h)抽取静脉血进行空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholestein, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholestein, LDL-C)、甘油三酯、尿酸、糖化血红蛋白检测。GADA 检测使用德国欧蒙(Euroimmun)公司的抗谷氨酸脱羧酶抗体 IgG 检测试剂盒(酶联免疫吸附法)测定, ≥ 10 IU/ml 为阳性,检测上限值 2 000 IU/ml。根据产品说明书,阳性判断值 10 IU/ml 对 150 例美国糖尿病自身抗体标准化项目(DASP, 2003)血浆的检测敏感性 92%,特异性 98%。

1.3 诊断标准与 GADA 分组 糖尿病定义为:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$,或之前由专科医生确诊为糖尿病。高血压定义为:收缩压 \geq

140 mmHg,或舒张压 ≥ 90 mmHg,或服用降压药者。根据 GADA 结果随时间的变化,定义 GADA 持续阴性组为始终保持阴性结果者,GADA 曾经阳性组为至少有一次阳性结果者,GADA 波动阳性组为多次检测中既有阳性结果又有阴性结果者,GADA 持续阳性组为始终保持阳性结果者。

1.4 统计学分析 采用 IBM SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以($n, \%$)表示。计量资料两组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,成对数据比较采用 Wilcoxon 符号秩检验;计数资料组间比较采用 χ^2 (Pearson) 检验。回归分析使用多因素 logistic 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

2.1.1 一般情况 共 5 736 人纳入研究,其中男性 3 182 人(55.47%),最后一次 GADA 检测时的平均年龄为(45.6 \pm 12.1)岁。第一次和最后一次检测间隔时间 1.5(1.0, 2.7)年。

2.1.2 GADA 阳性检出情况 20 人(0.3%)第一次 GADA 检测为阳性,其中 8 人在后来的检测中转为阴性,42 人(0.7%)最后一次 GADA 检测为阳性。始终保持阴性者 5 686 人,50 人(0.9%)曾经有过阳性结果,其中持续阳性者 12 人,波动阳性者 38 人,见图 1。以第一次阳性 GADA 滴度作比较,持续阳性者的 GADA 滴度为 85.5(35.5, 835.0) IU/ml,波动阳性者的 GADA 滴度为 12.9(11.3, 15.0) IU/ml,差异有统计学意义($U = 34.500, P < 0.001$)。持续阳性者的第一次抗体滴度为 85.5(35.5, 835.5) IU/ml,最后一次抗体滴度为 52.5(24.8, 340.3) IU/ml,差异无统计学意义($Z = -0.445, P = 0.657$)。

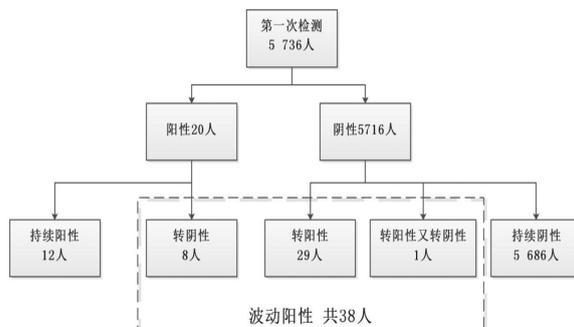


图 1 5 736 名健康体检者中 GADA 多次检测结果的变化情况
2.1.3 按 GADA 结果分组的组间一般资料和临床指标的比较 GADA 持续阴性组与 GADA 曾经阳性组之

间,GADA 波动阳性组与 GADA 持续阳性组之间进行最后一次体检记录中临床指标的比较。和持续阴性组比,曾经阳性组的 BMI、LDL、甘油三酯、尿酸更低,

HDL 更高,差异有统计学意义。持续阳性和波动阳性组之间各临床指标差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 按 GADA 结果的不同分组之间一般资料和临床指标的比较

| 指标 | 持续阴性组(n=5 686) | 曾经阳性组(n=50) | t/χ^2 值 | P 值 | 波动阳性组(n=38) | 持续阳性组(n=12) | t/χ^2 值 | P 值 |
|-----------------------------------|------------------|------------------|--------------|-------|------------------|------------------|--------------|-------|
| 性别(男,%) | 3 160(55.6) | 22(44.0) | 2.689 | 0.101 | 14(36.8) | 8(66.7) | 3.292 | 0.070 |
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) | 45.7 \pm 12.1 | 44.8 \pm 13.2 | 0.491 | 0.624 | 43.0 \pm 13.8 | 50.4 \pm 9.9 | -2.039 | 0.052 |
| BMI($\bar{x}\pm s$) | 24.14 \pm 3.54 | 22.47 \pm 3.62 | 3.327 | 0.001 | 22.31 \pm 3.75 | 22.95 \pm 3.24 | -0.528 | 0.600 |
| 空腹血糖(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 5.31 \pm 1.15 | 5.25 \pm 1.33 | 0.391 | 0.696 | 5.22 \pm 1.51 | 5.31 \pm 0.71 | -0.110 | 0.912 |
| 糖化血红蛋白(%, $\bar{x}\pm s$) | 5.56 \pm 0.72 | 5.69 \pm 0.98 | -0.556 | 0.578 | 5.33 \pm 0.21 | 6.04 \pm 1.24 | -1.028 | 0.334 |
| LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 3.03 \pm 0.79 | 2.65 \pm 0.71 | 3.317 | 0.001 | 2.62 \pm 0.70 | 2.75 \pm 0.76 | -0.544 | 0.589 |
| HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 1.31 \pm 0.36 | 1.44 \pm 0.38 | -2.527 | 0.012 | 1.48 \pm 0.40 | 1.30 \pm 0.28 | 1.490 | 0.143 |
| 甘油三酯(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 1.47 \pm 1.32 | 1.10 \pm 0.75 | 1.961 | 0.049 | 0.98 \pm 0.59 | 1.49 \pm 1.06 | -1.611 | 0.131 |
| 尿酸(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$) | 325 \pm 87 | 294 \pm 65 | 2.531 | 0.011 | 289 \pm 65 | 310 \pm 65 | -0.985 | 0.343 |
| 高血压(n,%) | 759(13.4) | 7(14.0) | 0.018 | 0.893 | 4(10.5) | 3(25.0) | 1.587 | 0.208 |
| 糖尿病(n,%) | 444(7.8) | 4(8.0) | 0.030 | 0.960 | 2(5.3) | 2(16.7) | 1.611 | 0.204 |

2.2 糖尿病患病情况及单因素分析 以最后一次体检记录为标准,糖尿病总患病人数为 448 人(7.8%),GADA 持续阴性组 444 人(7.8%),波动阳性组 2 人(5.3%),持续阳性组 2 人(16.7%)。男性、年龄增长、BMI 增加、高甘油三酯、低 HDL 和高血压是糖尿病的患病风险。而 GADA 阳性情况与糖尿病患病无相关性。

糖尿病为因变量(是=1,否=0),自变量为性别(男=1,女=0)、高血压(是=1,否=0)、GADA(持续阳性=2,波动阳性=1,持续阴性=0)及连续变量年龄、BMI、LDL、HDL、甘油三酯和尿酸,对糖尿病进行多因素 logistic 回归分析。GADA 曾经阳性或持续阳性都不是糖尿病的独立风险因素,男性、年龄增长、BMI 增加、高甘油三酯、低 HDL、低尿酸和高血压是糖尿病患病的独立风险,见表 3。

表 2 研究对象患糖尿病的单因素分析结果(n,%)

| 指标 | 分类 | 非糖尿病组(n=5 288) | 糖尿病组(n=448) | χ^2 值 | P 值 |
|------------------|-------------|----------------|-------------|------------|--------|
| 性别 | | | | 93.138 | <0.001 |
| | 男 | 2 836(53.6) | 346(77.2) | | |
| | 女 | 2 452(46.4) | 102(22.8) | | |
| 年龄(岁) | | | | 224.603 | <0.001 |
| | <50 | 3447(65.2) | 132(29.5) | | |
| | \geq 50 | 1 841(34.8) | 316(70.5) | | |
| BMI | | | | 132.724 | <0.001 |
| | <24 | 2 727(51.6) | 115(25.7) | | |
| | 24~27.99 | 1 933(36.6) | 218(48.7) | | |
| | \geq 28 | 628(11.9) | 115(25.7) | | |
| LDL-C(mmol/L) | | | | 0.437 | 0.509 |
| | <3.37 | 3 656(69.1) | 303(67.6) | | |
| | \geq 3.37 | 1 632(30.9) | 145(32.4) | | |
| HDL-C(mmol/L) | | | | 117.609 | <0.001 |
| | <0.93 | 539(10.2) | 122(27.2) | | |
| | \geq 0.93 | 4 749(89.8) | 326(72.8) | | |
| 甘油三酯(mmol/L) | | | | 78.515 | <0.001 |
| | \leq 1.70 | 3 968(75.0) | 250(55.8) | | |
| | >1.70 | 1 320(25.0) | 198(44.2) | | |
| 尿酸(μ mol/L) | | | | 3.635 | 0.057 |
| | \leq 357 | 3 539(66.9) | 280(62.5) | | |
| | >357 | 1 749(33.1) | 168(37.5) | | |
| 高血压 | | | | 307.245 | <0.001 |
| | 否 | 4 703(88.9) | 267(59.6) | | |
| | 是 | 585(11.1) | 181(40.4) | | |
| GADA | | | | 1.650 | 0.438 |
| | 持续阴性 | 5 242(99.1) | 444(99.1) | | |
| | 波动阳性 | 36(0.7) | 2(0.4) | | |
| | 持续阳性 | 10(0.2) | 2(0.4) | | |

表 3 糖尿病的多因素 logistic 回归结果

| 影响因素 | β | SE | Wald χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|-----------|---------|-------|-----------------|--------|-------|--------------|
| 性别 | 0.641 | 0.141 | 20.584 | <0.001 | 1.899 | 1.439~2.505 |
| 年龄 | 0.057 | 0.005 | 141.210 | <0.001 | 1.059 | 1.049~1.06 |
| BMI | 0.089 | 0.018 | 25.441 | <0.001 | 1.093 | 1.056~1.132 |
| LDL-C | 0.038 | 0.066 | 0.325 | 0.569 | 1.039 | 0.912~1.183 |
| HDL-C | -1.397 | 0.225 | 38.463 | <0.001 | 0.247 | 0.159~0.385 |
| 甘油三酯 | 0.145 | 0.030 | 22.988 | <0.001 | 1.156 | 1.089~1.226 |
| 尿酸 | -0.004 | 0.001 | 21.028 | <0.001 | 0.996 | 0.995~0.998 |
| 高血压 | 0.851 | 0.120 | 50.267 | <0.001 | 2.342 | 1.851~2.963 |
| GADA 波动阳性 | 0.131 | 0.761 | 0.030 | 0.863 | 1.140 | 0.257~5.066 |
| GADA 持续阳性 | 0.777 | 0.828 | 0.881 | 0.348 | 2.176 | 0.429~11.028 |

3 讨论

本研究中 GADA 单次检测的阳性率为 0.3%~0.7%,较之前所报道西方人群中的 1.0%~5.9% 明显偏低^[8,10],这一结果与国内较低的自身免疫性糖尿病发病率相符合^[11]。目前为止关于 GADA 阳性波动性的研究在国内外都十分有限。瑞士的 HUNT 系列研究中,成人自身免疫性糖尿病患者的阳性 GADA 59% 会转阴^[9],而非糖尿病人群的阳性 GADA 54% 会转阴^[8]。我国也报道过 26 名成人自身免疫性糖尿病患者经胰

2.3 糖尿病多因素 logistic 回归分析 以是否患有糖

胰岛素治疗后, GADA 滴度下降, 3 例转为阴性的情况^[12]。本研究中第一次 GADA 检测阳性的 20 人 40% 后来都转为了阴性, 与前述报道基本一致, 提示 GADA 阳性波动的情況在临床上比较常见。

美国和中国的报道都曾经指出糖尿病患者中 GADA 阳性者的 BMI 低于阴性者^[2,13]。本研究结果也显示 GADA 曾经阳性者与持续阴性者相比体型更瘦, 而且 LDL、甘油三酯、尿酸、HDL 这些代谢指标更倾向于正常。提示在 GADA 阳性糖尿病发病机制中, 胰岛素抵抗所起的作用可能要小于传统 2 型糖尿病。成人自身免疫性糖尿病发病机制同时存在胰岛 β 细胞的破坏及胰岛素抵抗两个方面, 其临床表现往往介于 1 型与 2 型糖尿病之间^[14-15]。一般认为伴有高滴度抗体者的临床表现更倾向于 1 型糖尿病^[4], 而低滴度抗体者的临床表现更倾向于 2 型糖尿病^[16]。GADA 持续阳性者的抗体滴度更高, 因此临床表现可能与波动阳性者存在不同。在 HUNT 研究中, GADA 波动阳性的糖尿病患者确实发病年龄更大, 超重、代谢指标异常等临床表现更倾向于 2 型糖尿病^[9]。但在普通人群中, 本研究没有发现 GADA 波动阳性组和持续阳性组之间有临床指标和糖尿病风险的差异。

尽管 GADA 可以在正常人中存在, 但关于 GADA 对糖尿病发病的预测作用, 之前的研究结果并不一致。北欧的队列研究中 GADA 阳性可以使糖尿病风险增加 4~6 倍^[17-18], 而美国等其他地区的研究则没有发现 GADA 阳性与糖尿病风险相关^[10,19]。在本研究中, 糖尿病的风险因素仍然是男性、年龄、体重增加及代谢异常等传统风险因素, GADA 阳性并不是糖尿病患病的风险因素。尽管本研究没有发现普通人群中 GADA 波动阳性和持续阳性在临床表现以及糖尿病风险方面存在差异, 但考虑到研究跨时较短, 同时由于较低的 GADA 阳性率, 阳性样本量有限, 进一步论证还有待更大样本量的长期纵向临床研究。

参考文献

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn [EB/OL]. (2019-11-01) [2021-01-14]. <https://www.diabetesatlas.org>.

[2] Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China Study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study [J]. *Diabetes*, 2013, 62(2):543-550.

[3] Qi X, Sun J, Wang J, et al. Prevalence and correlates of latent autoimmune diabetes in adults in Tianjin, China: a population-based cross-sectional study [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(1):66-70.

[4] Sørgerd EP. Type 1 diabetes related autoantibodies in different forms of diabetes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(3):199-204.

[5] Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: action LADA 7 [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4):908-913.

[6] 卓兰云, 吴子安, 黄宪章, 等. 1 型糖尿病自身免疫抗体诊断效能的 Meta 分析 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(23):3936-3938.

[7] 白江梁, 张超彦, 李伟, 等. 某医院体检人群糖尿病预测模型研究 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25(1):116-119.

[8] Sørgerd EP, Thorsby PM, Torjesen PA, et al. Presence of anti-GAD in a non-diabetic population of adults; time dynamics and clinical influence: results from the HUNT study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2015, 3(1):e000076.

[9] Sørgerd EP, Skorpen F, Kvaløy K, et al. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5):1310-1318.

[10] Dabelea D, Ma Y, Knowler WC, et al. Diabetes autoantibodies do not predict progression to diabetes in adults: the diabetes prevention program [J]. *Diabet Med*, 2014, 31(9):1064-1068.

[11] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study [J]. *BMJ*, 2018, 360:j5295.

[12] 于磊, 金国玺, 毕娅欣, 等. 糖尿病自身抗体监测在 GADA 阳性 LADA 诊治中的意义 [J]. *中华全科医学*, 2013, 11(1):33-35.

[13] Barinas-Mitchell E, Pietropaolo S, Zhang YJ, et al. Islet cell autoimmunity in a triethnic adult population of the third national health and nutrition examination survey [J]. *Diabetes*, 2004, 53(5):1293-1302.

[14] Maddaloni E, Moretti C, Mignogna C, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: an update [J]. *Maturitas*, 2020, 137:37-44.

[15] Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, et al. First genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11):2396-2403.

[16] Carlsson S. Environmental (Lifestyle) risk factors for LADA [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(3):178-187.

[17] Lundgren VM, Isomaa B, Lyssenko V, et al. GAD antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population [J]. *Diabetes*, 2010, 59(2):416-422.

[18] Hampe CS, Hall TR, Agren A, et al. Longitudinal changes in epitope recognition of autoantibodies against glutamate decarboxylase 65 (GAD65Ab) in prediabetic adults developing diabetes [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 148(1):72-78.

[19] Vigo A, Duncan BB, Schmidt MI, et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies are indicators of the course, but not of the onset, of diabetes in middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Brazilian J Med Biol Res*, 2007, 40(7):933-941.

收稿日期: 2021-01-07