

胆囊结石与 2 型糖尿病的共病机制

杨文娟^{1,2}, 罗豆豆^{1,2}, 石益萌^{1,2}, 郝文庆^{1,2}, 杜昱和^{1,2}, 田竹芳¹

(1.西安市中心医院内分泌科, 陕西 西安 710003;

2.延安大学医学院, 陕西 延安 716000)

摘要:随着人们生活水平的提高,饮食结构发生转变,胆囊结石及 2 型糖尿病的发病率逐年上升,且 2 型糖尿病患者的胆囊结石患病率明显高于其他人群,以往大量研究认为糖尿病是胆囊结石的危险因素。随着研究的深入,发现胆囊结石的发生机制与血脂、胰岛素抵抗及部分脂肪因子因素密切相关,甚至认为胆囊结石是代谢综合征的另一种表现形式。而这些因素在 2 型糖尿病的发生发展中同样起着重要作用。本文就对胰岛素抵抗、脂代谢、瘦素及脂联素在胆囊结石与 2 型糖尿病的发病中的作用机制进行综述,并阐明这种共病机制的研究在实际临床工作中的意义。

关键词:2 型糖尿病;胆囊结石;共病;致病因素

中图分类号:R587.1;R575.6+2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.20.009

文章编号:1006-1959(2018)20-0027-05

The Comorbid Mechanism of Gallstones and Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Wen-juan^{1,2}, LUO Dou-dou^{1,2}, SHI Yi-meng^{1,2}, HAO Wen-qing^{1,2}, DU Yu-he^{1,2}, TIAN Zhu-fang¹

(1.Department of Endocrinology,Xi'an Central Hospital,Xi'an 710003,Shaanxi,China;

2.School of Medicine,Yan'an University,Yan'an 716000,Shaanxi,China)

Abstract:With the improvement of people's living standards,the diet structure has changed,the incidence of gallstones and type 2 diabetes mellitus has increased year by year,and the prevalence of gallstones in patients with type 2 diabetes mellitus is significantly higher than other people.A large number of studies in the past have suggested that diabetes is a risk factor for gallstones.With the deepening of the research,it is found that the mechanism of gallstone formation is closely related to blood lipids, insulin resistance and some adipokines factors.It is even considered that gallstones are another manifestation of metabolic syndrome.These factors also play an important role in the development of type 2 diabetes mellitus.This article reviews the mechanisms of insulin resistance,lipid metabolism,leptin and adiponectin in the pathogenesis of gallstones and type 2 diabetes mellitus,and clarifies the significance of this comorbidity mechanism in clinical work.

Key words:Type 2 diabetes mellitus;Gallstones;Comorbid;Pathogenic factors

胆囊结石(gallstone)是一种在胆囊内发现结石的病理状态,在我国胆囊结石发病率约占 10%左右,且女性患者明显高于男性,并随着年龄增长发病率呈逐年升高趋势^[1]。全世界范围内约 70%~80%的胆囊结石为胆固醇结石^[2],一项对胆固醇结石的发病机制研究提示:胆固醇结石与胰岛素抵抗、全身炎症反应和遗传倾向的肥胖甚至于 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)都有很强的相关性^[3]。2 型糖尿病在我国的发病率也呈现出逐年增长的趋势,其发病机制尚不明确,目前发现主要因胰岛素抵抗造成机体对胰岛素的敏感性减低和胰岛 β 细胞功能减退引起胰岛素的相对分泌不足而引起机体血糖升高^[4]。Agostino Di Ciaula 等人通过对胆囊结石的研究指出,胆囊结石或许同 T2DM 的发生有着共同的发病机制,且近年来有学者认为胆囊结石或许会促

作者简介:杨文娟(1992.7-)女,陕西宝鸡人,硕士研究生,研究方向:内科内分泌疾病的诊疗

通讯作者:田竹芳(1969.9-),女,陕西西安人,博士,主任医师,研究方向:内科内分泌疾病的诊疗

进糖尿病的发生^[5]。本文主要就胆囊结石患者可能发生的代谢综合征及这些代谢紊乱与 T2DM 的关系进行综述,探讨胆囊结石与 T2DM 共病机制及意义。

1 胆囊结石及 T2DM 对人体的危害

胆囊结石是外科常见病、多发病,慢性结石性胆囊炎占慢性胆囊炎的 90%~95%^[6]。以往研究多考虑胆囊结石的发病常与胆汁中胆固醇含量、胆囊的运动功能及肠道因素密切相关,随着人们对疾病的认识,发现胆囊结石中的胆固醇结石与代谢紊乱相关^[7]。胆囊结石初期对人体的影响较轻,一般无明显症状,随着病情演变可发生急性慢性胆囊炎、胆囊积液、胆囊萎缩、胆囊癌等病理变化。当胆囊管被结石阻塞时,胆囊内胆汁成分会发生变化,而引起化学性炎症。少数患者常因合并细菌感染而引起胆囊积液、坏疽、穿孔,严重者危及生命^[8]。胆囊结石并发急性胆源性胰腺炎属于临床常见病,研究发现在我国约 2/3 的胆囊结石患者伴有急性胆源性胰腺炎。此类患者若理不当,容易引起假性囊肿,胰腺坏死,大量腹水,十二

指肠梗阻等一系列并发症^[6],影响患者的预后及远期生存质量。

糖尿病是一种慢性全身性疾病,其常见的慢性并发症包括:糖尿病周围神经病变、糖尿病周围血管病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等。若血糖的控制不佳或某些诱因存在时可能出现糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态等^[4]急性并发症危及生命。糖尿病是心脑血管疾病的独立危险因素之一,且冠心病是 T2DM 患者最常见的死亡原因。由于长期高糖,高渗状态不仅使神经细胞的渗透压及代谢发生转变,造成神经细胞的水肿,变性以及坏死,还可影响轴突及突触上 Na 泵的转运而使其功能受损,造成机体的感觉神经受损,因而部分 2 型糖尿病患者发生冠心病甚至心肌梗死时并无明显的临床表现,因此错过救治时间窗^[9,10]。

2 胆囊结石与 T2DM 的共病机制

2.1 脂代谢紊乱 高脂饮食已成为影响健康的一个重要因素。动物实验研究显示长时间高脂饮食会引起下丘脑内侧基底炎症信号中间体 Jnk 与 NF- κ B 的激活,从而导致促炎因子的产生,下丘脑的炎症会扰乱体重及葡萄糖的稳态^[11]。此外,研究显示高脂饮食可影响下丘脑对葡萄糖的反应性而引起血糖升高,可能与高脂饮食对下丘脑的作用,从而引起瘦素作用变化有关^[12]。高脂饮食人群由于长期的供大于求,造成脂肪在体内堆积而引肥胖。肥胖是 T2DM 的独立危险因素,国外研究显示 60%~90% 的糖尿病发生与肥胖相关,且主要以腹型肥胖为主^[13]。一方面可能与肥胖患者体中游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)增多,与葡萄糖相互竞争,造成外周组织葡萄糖摄取被抑制,引起胰岛素抵抗有关^[14]。此外,过量 FFA 除了可以激活炎性 toll 样受体引起神经酰胺的合成增加,而神经酰胺的增加及其抑制作用可引发 AKT 磷酸化被抑制,同时 FFA 可激活体内 AKT 磷酸酶蛋白磷酸酶 2a,使 AKT 发生去磷酸化和失活,这两种效应均可最终引起胰岛素抵抗^[15]。

人体中胆固醇及其代谢产物-胆汁酸的吸收、合成、分泌始终维持平衡,当高脂饮食增加小肠中胆固醇的吸收、肝脏合成胆固醇增加或脂代谢障碍时,就会引起血中胆固醇异常升高,过量的胆固醇在胆汁中积累,导致胆汁过度饱和、胆汁淤泥的产生^[16]。除胆汁的过度饱和外,胆囊运动障碍亦是胆囊结石形成的危险因素之一。胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)主要控制胆囊的排空,受外部神经及胃肠激素

的调节。研究显示高胆固醇可促进细胞膜毒性效应,使 CCK 受体表达下调,抑制了 CCK 的生理效应,从而引起胆囊收缩功能障碍^[17]。

载脂蛋白 B 是乳糜微粒及低密度脂蛋白的载体,具有转运内源性胆固醇,维持血浆胆固醇的稳定的功能。载脂蛋白 B 基因位于 2 号染色体短臂末端(2p23),含 29 个外显子及 28 个内含子。第 26 外显子 2488 位密码子第三个碱基发生突变(ACC-ACT),产生一个 XbaI 限制性内切酶位点即 X⁺等位基因。研究显示 T2DM 患者与胆囊结石患者的 X⁺等位基因的基因频率明显高于对照组,这可能与该位点的出现会影响低密度脂蛋白从血浆的清除率,从而发生高低密度脂蛋白血症有关^[18,19]。当载脂蛋白 B 基因发生突变时引起血脂代谢异常,从而促进了 T2DM 及胆囊结石的发生。

2.2 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是指外周的胰岛素靶组织或靶器官对胰岛素的敏感性降低,使正常量的胰岛素生物活性相对低于正常,从而刺激胰岛 β 细胞产生更多的胰岛素来满足生理需求^[20]。目前胰岛素抵抗在胆囊结石形成的作用机制尚不清楚。但在 LIRKO 小鼠模型的研究中,破坏小鼠的肝内胰岛素受体后,小鼠胆囊结石的发病率显著增加。一方面可能与肝胆固醇分泌增加有关;另一方面,可能是与通过降低胆固醇 7 α -羟化酶活性和经典胆汁酸合成途径,而形成产石胆汁酸有关^[21]。此外,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(hydroxyl-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase,HMG-CoA)是肝脏合成胆固醇的限速酶及低密度脂蛋白活化的感受器,Can Oner 等^[22]认为,胰岛素可通过增加 HMG-CoA 的活性引起胆汁中胆固醇的含量升高。因此,胰岛素抵抗时机体通过影响胆固醇的合成及胆汁酸的代谢使胆汁中胆固醇的含量升高,促进胆囊结石的形成。

法尼醇 X 受体(farnesoid-X-receptor,FXR)在调节胆盐方面有着重要作用,具有明显的抗结石作用,在 LIRKO 小鼠中,FXR 的 mRNA 及蛋白水平是明显降低的,胆汁酸的分泌也是明显减少的^[23]。肝 X 受体(liver X receptor,LXR)同 FXR 作为胆汁酸传感器,控制胆固醇和胆汁酸代谢的重要途径,肝胰岛素抵抗可使 LXR 激活,通过上调 Abcg5 和 Abcg8 而增加胆汁胆固醇分泌^[3]。这两种核受体均受体内胰岛素的调控,使胆汁酸及胆固醇的分泌失衡,促使胆囊结石的生成。

2 型糖尿病以胰岛素抵抗及 β 细胞功能障碍造

成的胰岛素相对分泌不足为特征,相对 1 型糖尿病而言,胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的特征性病理生理改变^[24]。胰岛素抵抗受多因素影响,如:遗传因素,肥胖等,且发生在糖尿病前。病程早期因代偿性的胰岛素分泌增加,糖耐量可维持正常,随着胰岛素抵抗增加和(或)胰岛素代偿分泌减少,开始出现糖耐量异常。过量的葡萄糖及胰岛素使活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成过量,从而增加氧化应激和激活应激转导因子途径,使胰岛素活性被抑制^[25],促进 2 型糖尿病的发生。胰岛素抵抗同时会带来一系列的紊乱,如:血脂异常,非酒精性脂肪肝,高胰岛素血症等^[26],血脂异常时,特别是血清甘油三酯升高时又会反馈性的加重胰岛素抵抗,形成恶性循环。此外升高的甘油三酯会增加血液中 FFA 的含量,升高的 FFA 会造成胰岛 β 细胞功能障碍^[25,27]。胰岛素抵抗间接的引起胰岛素分泌减少,最终发展为 2 型糖尿病。

2.3 瘦素调节 瘦素是肥胖基因编码的一种非糖基化多肽,由成熟脂肪细胞产生,通过与小肠内的瘦素受体作用,在下丘脑调节食物摄入和能量代谢中有重要作用。同时瘦素对营养吸收、生长、炎症和肠道运动也有调节作用,研究显示瘦素异常升高是胆囊疾病的重要危险因素之一^[28]。一项动物实验研究发现:瘦素及瘦素受体均在胆囊表达,且均定位于管腔上皮细胞和腺上皮细胞的细胞质^[29]。神经肽 y (neuropeptide Y, NPY)与 CCK 等神经递质共同刺激胆囊与 Oddi 的收缩。当瘦素缺乏或瘦素抵抗时,胆囊对 NPY 及 CCK 的反应减低,造成胆囊收缩力减低,胆囊体积增大,引起胆汁排空障碍^[30]。一项临床研究发现血清高瘦素水平是胆囊动力下降的重要因素,因为血清中高水平的瘦素及 CCK 会影响细胞膜受体,产生受体抵抗,引起平滑肌收缩力减低^[31]。因此,当瘦素相对减低或产生瘦素抵抗时会因为降低胆囊收缩力而造成胆囊结石。

人体处于一种能量平衡的状态,瘦素和胰岛素是参与适应性反应第一线的关键代谢激素。瘦素是一种对摄食行为有重要调节作用的激素,它对食欲、能量消耗、行为和葡萄糖代谢都有一定的影响^[32]。瘦素与胰岛素共同作用于下丘脑弓状核起到抑制食欲的作用,此外,瘦素主要经过以下几个途径来发挥对血糖的影响:①减少肝糖异生,增加胰岛素敏感性,降低胰高血糖素水平来降低血糖;②减少肝实质细胞及脂肪细胞内脂肪的生成,与胰岛素发挥相反的

作用;③在不增加循环中游离脂肪酸时,同时消耗组织中的甘油三酯;④刺激肝脏、骨骼肌、胰腺中游离脂肪酸的氧化,减轻胰岛素抵抗^[33]。葡萄糖无反应性是糖尿病的一种特征,研究发现葡萄糖反应性降低与肥胖患者的糖耐量受损有关,瘦素缺乏的肥胖小鼠葡萄糖的反应性是缺失的。动物实验研究显示:瘦素能增强下丘脑中乳酸脱氢酶 a (Lactate dehydrogenase A, LDH-A)依赖的葡萄糖调节,从而降低体内高脂喂养的啮齿类动物的葡萄糖生成^[34]。由此可见瘦素在血糖调节中发挥重要作用

2.4 脂联素调节 脂联素作为一种脂肪因子,具有抗炎和增加胰岛素敏感性作用。研究显示脂联素基因敲除(KO)小鼠的胆囊结石易感性明显升高与胆汁的成分发生变化有关^[34]。因为体内脂联素缺乏时血清载脂蛋白 A-I 水平减低,胆囊炎症加重,胰岛素抵抗加重,这些效应共同促进胆囊结石的发生^[35]。同样在临床研究发现:脂联素可使胰岛素受体底物 I 及磷脂酰肌醇 3 激酶、表达上调,从而能促进葡萄糖的转运,最终通过提高脂肪酸转运蛋白 mRNA 的表达与脂肪酸氧化,使游离脂肪酸水平降低,使胰岛素抵抗得意改善,从而发挥对胆囊结石的保护作用^[34,36]。脂联素是由脂肪组织分泌的,但脂联素在肥胖患者体内分泌是减少的,其具有明显的抗炎及增强胰岛素敏感性的作用。脂联素具有很明显的降低 2 型糖尿病风险的作用,其机制可能有以下几点^[35,37]:①抑制肝糖异生;②刺激肝脏脂肪酸氧化;③刺激骨骼肌脂肪酸氧化及葡萄糖摄取;④刺激胰岛素分泌。依据分子量脂联素可分为低分子量、中分子量、高分子量三种,其中高分子量在外周组织中占主要地位。Goto M 等^[38]研究发现低分子量和高分子量脂联素同糖尿病呈负相关,且高分子量的脂联素与肥胖,空腹血糖,胰岛素抵抗,甘油三酯等均成负相关^[40]。此外, $\text{nf-}\kappa\text{b}$ 信号通路介导的脂联素基因也与 T2DM 密切相关^[40]。土耳其一项研究发现:T2DM 与脂联素基因的启动子区域的 SNP-11391G>A 和内含子中的 SNP+276G>T 相关^[41],2 型糖尿病患者可表现出一定程度的遗传性可能与此有关,随着研究的深入,脂联素或许能成为治疗 2 型糖尿病的新方向。

3 小结

2 型糖尿病及胆囊结石是多种混杂因素相互作用发生的,虽然目前其具体发病机制尚不明确,但随着研究的深入,2 型糖尿病与胆囊结石的发生共同与体内多种因素作用相关。脂代谢紊乱、胰岛素抵

抗、瘦素、脂联素单一或相互叠加最终造成胆囊结石及 2 型糖尿病共病,且这些代谢紊乱常在胆囊结石及 2 型糖尿病发生前就已存在,对这些机制的研究可能对疾病的预防起重要作用。

参考文献:

- [1]蒋孙路,黄强.2 型糖尿病伴发胆囊结石的机制研究进展[J].肝胆胰外科杂志,2017,29(5):437-440.
- [2]苗彦国,薛东波,张伟辉.胆囊胆固醇结石成因及其治疗研究进展[J].肝胆胰外科杂志,2016, 28(2):155-157.
- [3]Di AC,Wang DQ,Portincasa P.An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease [J].Current Opinion in Gastroenterology,2018,34(2):71-80.
- [4]贾伟平.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(04):292-344.
- [5]Cariati A.Gallstone Classification in Western Countries[J].Indian Journal of Surgery,2015,77(2):1-5.
- [6]袁耀宗.中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2014 年,上海)[J].胃肠病学,2015(5):7-11.
- [7]王春城,张万星,曹月敏.胆囊结石与糖尿病的关系[J].河北医科大学学报,2015,36(11):1362-1364.
- [8]仵好金,赵慧慧.胆囊结石并发胆源性胰腺炎患者腹腔镜胆囊切除术手术时机的选择[J].河南医学研究, 2017,26(4):622-624.
- [9]陈岩,王亚伟,赵欣.动态心电图诊断糖尿病性冠心病的价值研究[J].中国现代药物应用,2016, 10(10):72-73.
- [10]杨秀颖,张莉,陈熙,等.2 型糖尿病周围神经病变机制研究进展[J].中国药理学通报,2016, 32(5):598-602.
- [11]Dorfman MD,Thaler JP.Hypothalamic inflammation and gliosis in obesity [J].Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity,2015,22(5):325-30.
- [12]Abraham MA,Rasti M,Bauer PV,et al.Leptin enhances hypothalamic lactate dehydrogenase A (LDHA)-dependent glucose sensing to lower glucose production in high-fat-fed rats[J].Journal of Biological Chemistry,2018,293(11):4159-4166.
- [13]梁爽,康静,徐亚坤,等.不同肥胖指数与胰岛素抵抗的相关性比较[J].中国实验诊断学,2017,21(3): 423-425.
- [14]张岩,陈晓亭,宋惠珠,等.肥胖所导致的胰岛素抵抗分子机制的研究进展[J].检验医学,2014,29(7): 774-778.
- [15]Bazotte RB,Silva LG,Schiavon FP.Insulin resistance in the liver:Deficiency or excess of insulin [J].Cell Cycle,2014,13(16): 2494-2500.
- [16]Portincasa P,Wang DQ.Effect of Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption on the Prevention of Cholesterol Gallstone Formation[J].Medicinal Chemistry,2017,13(5):421-429.
- [17]王利祥,赵威威.胆囊收缩素与胆囊炎的相关性研究进展[J].包头医学院学报,2015(4):147-149.
- [18]郑景晨,俞康,沈飞霞.2 型糖尿病患者载脂蛋白 B 基因型频率分布的初步探讨[J].浙江临床医学,2000, 2(1):6-7.
- [19]魏家宾,林琦远,程南生,等.载脂蛋白 B 基因多态性与胆囊结石病关系的研究[J].中华医学遗传学杂志, 2001,18(1):66-67.
- [20]谢敏,李竞.胰岛 α 细胞胰岛素抵抗和 2 型糖尿病[J].临床内科杂志,2014,31(5):354-355.
- [21]Wang TY,Portincasa P,Liu M,et al.Mouse models of gallstone disease[J].Current Opinion in Gastroenterology,2018,34(2): 59-70.
- [22]Oner C,Yilmaz-Oner S,Cekin R,et al.Single Gallstone Associated with High Fasting Insulin Level [J].Journal of the College of Physicians and Surgeons -Pakistan:JCPSP,2016,26 (4): 336-338.
- [23]陶文雅,朱峰,王晨,等.对肝脏胰岛素抵抗诱发胆结石机制的研究[J].当代医药论丛,2016, 14(13):29-31.
- [24]Saisho Y. β -cell dysfunction:Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes [J].World Journal of Diabetes,2015,6(1):109-124.
- [25]Tangvarasittichai S.Oxidative stress,insulin resistance,dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J].World Journal of Diabetes, 2015,6(3):456-480.
- [26]陆菊明.胰岛素抵抗与 2 型糖尿病的发生发展[J].药品评价,2014(23):12-15.
- [27]赵娅,万沁.糖尿病前期人群血脂特点及其对糖尿病前期转归的影响研究[J].中国全科医学,2016, 19(1):54-58.
- [28]Sara S,Atamer A,Atamer Y,et al.Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis [J].Journal of International Medical Research,2015,43(3):385-392.
- [29]Lee S,Lee A,Kweon OK,et al.Presence and distribution of leptin and leptin receptor in the canine gallbladder [J].Acta Histochemica,2016,118(7):674-678.
- [30]Lee S,Kweon OK,Kim WH.Associations between serum leptin levels,hyperlipidemia,and cholelithiasis in dogs [J].Plos One,2017,12(10):1-15.
- [31]周文波,孙少华,沈丰,等.血清瘦素、胆囊收缩素水平对胆囊收缩功能的影响[J].中华实验外科杂志, 2013,30(11):2275-2277.
- [32]Amitani M,Asakawa A,Amitani H,et al.The role of leptin in the control of insulin-glucose axis [J].Frontiers in Neuroscience, 2013,7(7):1-12.
- [33]Gradinaru D,Khaddour H,Margina D,et al.Insulin-Leptin Axis,Cardiometabolic Risk and Oxidative Stress in Elderly with Metabolic Syndrome [J].Experimental&Clinical Endocrinology& Diabetes,2018,2(8):1-8.
- [34]Breitfeld J,Sandvoss R,Schleinitz D,et al.Serum Adiponectin and Progranulin Levels are Associated with Gallstone Disease[J].

Exp Clin Endocrinol Diabetes,2014,122(10):559-563.

[35]刘美晓,孙一婵,侯丽娜,等.丝胶对 2 型糖尿病大鼠胰腺胰岛素 PI3K-Akt 信号通路的调节作用[J].解剖学报,2016,47(6):807-811.

[36]刘福东,梁宏光.胆囊结石患者绝经前后脂联素水平影响雌激素分泌及对胆结石形成的相关性分析[J].中国妇幼保健,2014,29(18):2862-2863.

[37]Ghoshal K,Bhattacharyya M.Adiponectin:Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity [J].World Journal of Diabetes,2015,6(1):151-166.

[38]Goto M,Goto A,Morita A,et al.Low -molecular -weight adiponectin and high -molecular -weight adiponectin levels in relation to diabetes[J].Obesity,2014,22(2):401-407.

[39]赵慧敏,雷自立,郭姣.脂联素水平与 2 型糖尿病及心血管疾病矛盾性关系的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2018,40(5):820-826.

[40]ZUO Y.The role of adiponectin gene mediated by NF- κ B signaling pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes[J].European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2018,22(4):1106-1112.

[41]Arikoglu H,Ozdemir H,Kaya DE,et al.The Adiponectin variants contribute to the genetic background of type 2 diabetes in Turkish population[J].Gene,2014,534(1):10-16.

收稿日期:2018-8-3;修回日期:2018-8-27

编辑/肖婷婷