

非高密度脂蛋白与2型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的相关性分析

汪奇,刘尚全,蒋俊兰

(安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院内分泌科,安徽合肥 230000)

摘要:目的 探讨非高密度脂蛋白(非 HDLC)等血脂指标与2型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化(As)的相关性,为2型糖尿病患者进行大血管并发症的防治提供参考依据。方法 选取2010年1月-2016年12月合肥市第一人民医院内分泌科收治的2型糖尿病患者2193例,通过颈动脉超声测量双侧颈动脉内中膜厚度(CIMT)和斑块,根据彩超结果将患者分为正常组(809例)、中膜增厚组(223例)和斑块组(1161例),比较三组年龄、性别、吸烟史、脂肪肝等临床资料和血糖、血脂等生化指标的差异,将中膜增厚或斑块形成合并为亚临床动脉粥样硬化组,采用二元 Logistic 回归分析 As 的影响因素。结果 斑块组吸烟人数、糖尿病家族史人数、脂肪肝人数、年龄、病程、BMI、收缩压、尿素氮、血肌酐、血尿酸、非 HDLC、TC、LDLC/HDLC、LDLC 均高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$);中膜增厚组年龄、病程、BMI、收缩压、尿素氮、非 HDLC/HDLC 高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示,年龄($OR=1.110, 95\%CI: 1.095-1.125$)、病程($OR=1.003, 95\%CI: 1.001-1.004$)、收缩压($OR=1.008, 95\%CI: 1.002-1.015$)、非 HDLC($OR=1.203, 95\%CI: 1.077-1.343$)是 As 的独立危险因素, HDLC($OR=0.073, 95\%CI: 0.538-0.972$)是 As 的保护因素。结论 非 HDLC 是评价2型糖尿病患者发生亚临床动脉粥样硬化的良好指标。

关键词:2型糖尿病;亚临床动脉粥样硬化;颈动脉内中膜厚度;颈动脉斑块

中图分类号:R587.2;R543.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.04.028

文章编号:1006-1959(2021)04-0106-04

Correlation Analysis of Non-high-density Lipoprotein and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes

WANG Qi, LIU Shang-quan, JIANG Jun-lan

(Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Hefei First People's Hospital, Hefei 230000, Anhui, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between non-high-density lipoprotein (non-HDL) and other blood lipid indicators and subclinical atherosclerosis (As) in type 2 diabetes patients, and provide a reference for the prevention and treatment of macrovascular complications in type 2 diabetes patients. Methods A total of 2193 patients with type 2 diabetes who were admitted to the Department of Endocrinology, Hefei First People's Hospital from January 2010 to December 2016 were selected to measure bilateral carotid artery intima-media thickness (CIMT) and plaques by carotid ultrasound. According to the results of color Doppler ultrasound, the patients were divided into normal group (809 cases), media thickening group (223 cases) and plaque group (1161 cases). Compare the differences in clinical data such as age, gender, smoking history, fatty liver, and biochemical indicators such as blood sugar and blood lipids among the three groups, the media thickening or plaque formation was combined into the subclinical atherosclerosis group, and the influencing factors of As were analyzed by binary Logistic regression. Results The number of smokers in the plaque group, the number of people with family history of diabetes, the number of fatty livers, age, course of disease, BMI, systolic blood pressure, urea nitrogen, blood creatinine, blood uric acid, non-HDL, TC, LDL/HDL, and LDL were all higher than the normal group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); The age, course of disease, BMI, systolic blood pressure, urea nitrogen, non-HDL/HDL in the thickened media group were higher than those in the normal group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that age ($OR=1.110, 95\%CI: 1.095-1.125$), course of disease ($OR=1.003, 95\%CI: 1.001-1.004$), systolic blood pressure ($OR=1.008, 95\%CI: 1.002-1.015$), non-HDL ($OR=1.203, 95\%CI: 1.077-1.343$) were independent risk factors for As, HDL ($OR=0.073, 95\%CI: 0.538-0.972$) was the protective factor of As. Conclusion Non-HDL is a good indicator for evaluating subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes; Subclinical atherosclerosis; Carotid artery intima-media thickness; Carotid artery plaque

2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是世界范围内患病率最高的慢性非传染性疾病之一, T2DM患者主要死亡原因是并发动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)事件,其病理改变主要是动脉粥样硬化。血脂异常是T2DM患者常见的代谢紊乱之一,可进一步增加ASCVD事件的风险^[1]。动脉粥样硬化(As)是一个慢性炎症反应进展过程,是指患者无临床症状,仅表现为内中膜增厚(CIMT)或斑块形成,目前

推荐血管超声筛查颈动脉血管病变,达到早期预防心血管疾病,延长T2DM患者生存期^[2]。相关研究表明,最主要的致动脉粥样硬化脂蛋白是低密度脂蛋白胆固醇(LDL),但非高密度脂蛋白胆固醇(非 HDLC)是比 LDL 更好提示动脉粥样硬化性的指标,非 HDLC 包括所有的致动脉粥样硬化脂蛋白,其与 LDL 相比,可为患有高甘油三酯血症(TG)合并高血糖、代谢综合征等患者提供更好的心血管风险评估^[3]。本文通过探讨非 HDLC 与无心脑血管疾病史的 T2DM 患者亚临床动脉粥样硬化的关系,旨在指导临床工作中合理控制血脂指标,达到早期预防大血管病变。

作者简介:汪奇(1994.7-),女,安徽黄山人,硕士研究生,住院医师,主要从事糖尿病及其慢性并发症、甲状腺等疾病的临床诊治工作

通讯作者:刘尚全(1975.1-),男,安徽阜阳人,博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事糖尿病及其慢性并发症、甲状腺等疾病的临床诊治工作

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月~2016 年 12 月年安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院)内分泌科 2 型糖尿病住院患者 2193 例,其中男性 1163 例(53.03%),女性 1030 例(46.97%)。纳入标准:符合 2017 年中国 T2DM 防治指南诊断标准^[9],行双侧颈动脉超声检查且血脂指标资料完整者。排除标准:肝、肾功能严重不全;妊娠;严重电解质紊乱;糖尿病急性并发症、合并冠心病、脑梗塞、足溃疡、肿瘤;其他内分泌疾病。

1.2 方法 收集患者一般资料,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、家族史、BMI、收缩压、舒张压。入院后所有患者第 2 天抽出空腹静脉血(至少空腹 8 h),用标准酶法测定尿素氮、血肌酐、血尿酸、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、LDLC、高密度脂蛋白-胆固醇(HDLC)、糖化血红蛋白等。非 HDLC= TG-HDLC。血浆致动脉硬化指数(AIP)=Log[(TG/HDL-C)×100],可作为间接反映 LDL 颗粒直径的指标。由有经验的三甲医院彩超医师测量双侧颈动脉内中膜厚度(CIMT)及斑块,CIMT>0.09 cm 为颈动脉内中膜增厚,根据是否 CIMT>0.09 cm 或有斑块形成,分为正常组(809 例)、内中膜增厚组(223 例)、斑块组(1161 例)。亚临床动脉粥样硬化(As)是指任一侧 CIMT>0.09 cm 或有斑块形成,且无心脑肾及外周血管病变的临床表现,根据是否 As 分为非亚临床动脉粥样硬化组(809 例)和亚临床动脉粥样硬化组(1384 例)。比较各组患者临床资料的差异性。

1.3 统计学方法 通过 EpiData 3.1 软件采取双人双录入方式,录入病例资料建立数据库,用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析数据。正态分布且方差齐性的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用单因素 ANOVA 方法,方差不齐时采用 Brown-Forsythe 或 Welch 的修正值,多组间的比较采用 SNK-q 检验。计数资料

采用(%)表示,用 χ^2 检验。非正态分布的计量资料用[M(P_{25}, P_{75})]表示,行 Kruskal-Wallis 秩和检验。采用二分类 Logistic 回归评估血脂指标对 T2DM 患者 As 的影响,根据单因素分析有意义的变量结合临床经验,将有意义的变量纳入二分类 Logistic 回归模型,采用向前有条件的方式,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,分析 As 的独立危险因素。

2 结果

2.1 三组临床资料比较 三组年龄、病程、吸烟史、糖尿病家族史、BMI、收缩压、尿素氮、血肌酐、血尿酸、非 HDLC/HDLC、非 HDLC、TC、LDLC/HDLC、LDLC、脂肪肝比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与正常组相比,斑块组吸烟人数、糖尿病家族史人数、脂肪肝人数更多,年龄、病程、BMI、收缩压、尿素氮、血肌酐、血尿酸、非 HDLC、TC、LDLC/HDLC、LDLC 更高,差异有统计学意义($P<0.05$);与正常组相比,内中膜增厚组年龄、病程、BMI、收缩压、尿素氮、非 HDLC/HDLC 更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。三组性别、饮酒史、舒张压、糖化血红蛋白、空腹血糖、空腹 C 肽、血浆致动脉粥样硬化指数、TG/HDLC、TG 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 2 型糖尿病并发 As 的二元 Logistic 回归分析 以 As 为因变量进行二元 Logistic 回归分析,将单因素中有统计学差异的变量结合临床,同时把 As 进展有明确意义的变量纳入预测因素,包括年龄、病程、吸烟史、饮酒史、家族史、BMI、收缩压、尿素氮、血肌酐、血尿酸、糖化血红蛋白、血浆致动脉粥样硬化指数、TG/HDLC、TG、非 HDLC/HDLC、非 HDLC、TC、LDLC/HDLC、LDLC、HDLC、脂肪肝,将纳入的变量采用向前有条件的方法进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、病程、收缩压、非 HDLC 是 As 的独立危险因素,HDLC 是 As 的保护因素,见表 2。

表 1 三组临床资料比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	正常组(n=809)	内中膜增厚组(n=223)	斑块组(n=1161)	统计值	P
女性[n(%)]	390(48.21)	100(44.84)	540(46.51)	$\chi^2=1.000$	0.606
年龄(岁)	53.79±10.23	61.47±9.93 ^a	65.05±10.94 ^{ab}	$t=270.270$	0.000
病程(月)	66.94±61.83	80.75±72.41 ^a	104.92±81.15 ^{ab}	$t=64.710$	0.000
吸烟史[n(%)]	194(24.00)	62(26.60)	336(28.90) ^a	$\chi^2=6.040$	0.049
饮酒史[n(%)]	93(11.50)	15(6.70)	139(12.00)	$\chi^2=5.220$	0.074
糖尿病家族史[n(%)]	302(37.30)	76(34.10)	328(28.30) ^a	$\chi^2=18.410$	0.000
BMI(kg/m ²)	24.87±3.88	25.40±3.27 ^a	24.63±3.65 ^{ab}	$t=8.600$	0.000
收缩压(mmHg)	128.70±18.24	133.50±16.62 ^a	137.57±31.15 ^{ab}	$t=28.270$	0.000
舒张压(mmHg)	83.20±27.63	83.14±10.47	82.72±28.87	$t=0.080$	0.921
尿素氮(mmol/L)	5.38±1.55	5.64±1.72 ^a	5.88±2.27 ^a	$t=15.460$	0.000
血肌酐(μ mmol/L)	66.46±16.63	68.87±19.74	72.15±20.94 ^a	$t=20.880$	0.000
血尿酸(mmol/L)	297.12±101.10	308.25±79.70	308.36±86.15 ^a	$t=3.850$	0.022

注:^a表示与正常组比较, $P<0.05$;^b表示与内中膜增厚组比较, $P<0.05$

表1(续)

项目	正常组(n=809)	内中膜增厚组(n=223)	斑块组(n=1161)	统计值	P
糖化血红蛋白(%)	8.73±2.34	8.99±2.35	9.00±2.35	t=2.240	0.107
空腹血糖(mmol/L)	9.94±3.58	10.04±3.59	9.93±3.52	t=0.130	0.877
空腹C肽	0.56±0.34	0.57±0.35	0.57±0.37	t=0.040	0.965
AIP	2.15(1.95,2.38)	2.18(1.94,2.38)	2.12(1.92,2.35)	Z=4.250	0.120
TG/HDLC	1.41(0.89,2.44)	1.51(0.87,2.42)	1.33(0.83,2.26)	Z=4.250	0.120
TG(mmol/L)	1.85(1.25,2.77)	1.90(1.28,2.79)	1.71(1.21,2.57)	Z=4.470	0.120
非 HDLC/HDLC	2.73(2.10,3.46)	2.88(2.26,3.65) ^a	2.80(2.17,3.57)	Z=6.080	0.048
非 HDLC(mmol/L)	3.50(2.85,4.12)	3.59(3.06,4.19)	3.64(3.01,4.35) ^a	Z=4.680	0.010
TC(mmol/L)	4.75(4.15,5.51)	4.85(4.19,5.59)	4.95(4.31,5.75) ^a	Z=15.850	0.000
LDLC/HDLC	2.03(1.54,2.53)	2.15(1.68,2.63)	2.16(1.68,2.65) ^a	Z=16.380	0.000
LDLC(mmol/L)	2.60(2.03,3.20)	2.74(2.11,3.32)	2.81(2.28,3.43) ^a	Z=28.390	0.000
HDLC(mmol/L)	1.29(1.06,1.53)	1.27(1.05,1.48)	1.30(1.08,1.56)	Z=2.950	0.229
脂肪肝[n(%)]	349(43.10)	103(46.20)	329(28.30) ^a	$\chi^2=23.760$	0.000

注:^a表示与正常组比较,P<0.05;^b表示与内中膜增厚组比较,P<0.05

表2 2型糖尿病并发As的二元Logistic回归分析

项目	B	S.E	OR	P	95%CI
年龄	0.104	0.007	1.110	0.000	1.095~1.125
病程	0.003	0.001	1.003	0.008	1.001~1.004
吸烟史	-0.993	0.146	0.370	0.000	0.278~0.493
收缩压	0.008	0.003	1.008	0.014	1.002~1.015
非 HDLC	0.185	0.056	1.203	0.001	1.077~1.343
HDLC	-0.324	0.151	0.723	0.031	0.538~0.972

3 讨论

T2DM患者是ASCVD的高危人群,常见并发症是动脉粥样硬化,其早期表现为As,进展后可引起ASCVD事件,最终降低T2DM患者生存期。动脉粥样硬化早期好发部位是颈动脉,与心脑血管粥样硬化紧密相关,是全身动脉粥样硬化的敏感窗口^[1]。As包括颈动脉CIMT增厚或斑块形成,研究表明CIMT增厚可预测心血管事件的发生,但粥样斑块比CIMT的预测作用强^[5,6]。随着对临床大血管防治工作的重心前移,早期筛查并干预As,对预测ASCVD风险,降低ASCVD事件的发生率有着重要意义^[7]。T2DM患者往往合并血脂代谢异常,其致动脉粥样硬化作用也会相应增加。欧洲血脂异常管理指南推荐T2DM患者调脂的主要目标为LDLC<2.6 mmol/L,次要目标非HDLC<3.4 mmol/L^[8]。越来越多的证据表明非HDLC比LDLC更好的预测ASCVD事件^[9,10]。本研究旨在探讨非HDLC与As的相关性。

T2DM患者在血脂异常时,其阳性主诉症状少,一般通过体检或发生ASCVD事件后才被发现,因此早期发现T2DM患者血脂异常,给予干预,可以预防As和减少ASCVD事件^[11]。T2DM患者多以混合血脂谱紊乱,包括TG和LDLC水平升高、HDLC水平降低,其机制可能与胰岛素抵抗、脂肪肝等相关^[12]。LDLC是最主要的致动脉粥样硬化的血脂指标,其

颗粒有大小之分,T2DM患者的小而密LDLC(sdLDLC)水平明显高于非T2DM患者,小而密LDLC不易与LDL受体相结合,长时间停留在血液中;sdLDLC易被氧化,形成过氧化物,通过单核-巨噬细胞的非受体通路被摄取进入胞内,最终形成泡沫细胞,沉积在血管内膜下,导致As的发生^[13]。sdLDLC比LDLC具有更强的CHD风险预测价值,理论上,以sdLDLC水平代替LDLC作T2DM患者血脂干预的靶点敏感性更好,但临床由于检验技术的限制难于实施^[14]。非HDLC可以成为sdLDLC的替代指标,可发现动脉粥样硬化高风险的人群^[15]。在T2DM患者中,一般LDLC水平的升高不典型,但其他血脂成分的改变增加其致As的作用,而非HDLC包含所有的致动脉粥样硬化脂蛋白,且与LDLC相比,可为患有代谢综合征或糖尿病的患者提供更好的ASCVD风险评估^[16]。研究表明,伴随着非HDLC水平的上升,ASCVD和缺血性卒中事件的风险也相应增加^[17]。本研究显示,斑块组比正常组的非HDLC值高;二元Logistic回归分析提示非HDLC是As的独立危险因素(OR=1.203),说明2型糖尿病患者的非HDLC水平越高,其As程度越重。本研究还显示,T2DM患者合并As患者的非HDLC/HDLC、LDLC/HDLC、LDLC和TC较正常组更高。HDLC水平与As斑块成负相关,流行病学研究表明,HDLC

每升高 1 mg/dl, ASCVD 风险降低 2%~3%。但是单纯 HDLC 水平不能反应其功能, 冠心病患者的 HDL 颗粒较小, 大颗粒 HDL 可能对冠心病更具保护性作用。本研究未发现 HDLC 与 As 相关, 可能与血浆中不同 HDLC 颗粒的功能有关, 回归分析提示 HDLC 是亚临床动脉粥样硬化的保护性因素 ($OR=0.723$)。LDLC/HDLC 与非 HDLC/HDLC 为致动脉粥样硬化的成分与动脉粥样硬化保护成分的比值, 能够间接反应血脂致 As 的作用。本研究显示, As 组年龄更大、病程更长, 回归分析提示年龄和病程是 T2DM 患者 As 的独立危险因素, 伴随着年龄和糖尿病的病程增长, 各种理化因素导致血管内皮出现损伤, 脂蛋白沉积在血管内皮下, 导致 CIMT 增厚或斑块形成, 增加 ASCVD 事件发生的风险。因此对 60 岁以上或长病程的 T2DM 患者每年都要建议筛查大血管病变。本研究提示 As 组收缩压更高、吸烟人数更多, 收缩压也是 T2DM 患者 As 的独立危险因素, 血压与 ASCVD 事件有着密切的因果关系, 有文献表明 SBP 每升高 20 mmHg, 心、脑血管病发生的风险倍增^[2]。本次单因素分析中斑块组吸烟人数比正常组人数多, 而回归分析提示吸烟是 As 保护性因素, 这与一般研究不符, 可能与未纳入吸烟年限、每天吸烟量和戒烟时间有关, 这些缺失的研究可能对结果产生一些影响。

本研究的局限性: ①仅限来我科就诊的 T2DM 的患者的回顾性病例研究, 存在地域和人文等因素的差异, 无法完全避免偏倚, 需要联合多中心建立更大样本的数据库, 设计前瞻性研究来验证本研究的结果, 动态观察血脂水平变化对 As 的影响。②临床检验实验室因为检测成本的问题, 未检测血脂颗粒大小的, 无法更精确的研究不同血脂颗粒的大小对 As 的影响。③需完善基础医学研究来进一步阐述发病机制。

综上所述, 非 HDLC 与 T2DM 患者 As 之间具有相关性, 控制好致动脉粥样硬化脂蛋白可以延缓大血管病变, 非 HDLC 可用于指导临床工作是否需进一步筛查大血管并发症。对于 60 岁以上、长病程和非 HDLC 增高患者, 需进行大血管并发症的筛查, 早期预防 ASCVD 事件。对于 T2DM 患者不仅要关注血糖的达标, 还要控制好血压, 降低心血管风险。

参考文献:

[1]李强.中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2017 年修订版)[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(11):925-936.
[2]孙宁玲.《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》的重要修改及点评[J].中华心血管病杂志(网络版),2019(1):5.
[3]Grundy SM,Stone NJ,Bailey AL,et al.2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol:A Report of the American College of Cardiology/Ameri-

can Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J].J Am Coll Cardiol,2019,73(24):e285-e350.

[4]中华医学会糖尿病分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.

[5]Polak JF,Pencina MJ,Pencina KM,et al.Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events [J].New England Journal of Medicine,2011,365(3):213-221.

[6]O'Leary DH,Polak JF,Kronmal RA,et al.Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults.Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group[J].N Engl J Med,1999,340(1):14-22.

[7]王继业,江亚文.亚临床动脉粥样硬化病变的无创检测及其临床意义[J].中华保健医学杂志,2008,10(3):233-235.

[8]Mach F,Baigent C,Catapano AL,et al.2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk[J].Eur Heart J,2020,41(1):111-188.

[9]Fonseca L,Paredes S,Ramos H,et al.Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol [J].Lipids in Health and Disease,2020,19(1):1-9.

[10]Kawamoto R,Oka Y,Tomita H,et al.Non-HDL Cholesterol as a Predictor of Carotid Atherosclerosis in the Elderly[J].Journal of Atherosclerosis and Thrombosis,2005,12(3):143-148.

[11]Gæde P,Lund-Andersen H,Parving H,et al.Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes [J].The New England Journal of Medicine,2008,358(6):580-591.

[12]Hayashino Y,Jackson JL,Fukumori N,et al.Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus:A meta-analysis of randomized controlled trials [J].Diabetes Research and Clinical Practice,2012,98(3):349-360.

[13]Austin MA,Edwards KL.Small,dense low density lipoproteins,the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes[J].Current Opinion in Lipidology,1996,7(3):167-171.

[14]Chapman MJ,Redfern JS,McGovern ME,et al.Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia:Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk [J].Pharmacology&Therapeutics,2010,126(3):314-345.

[15]Dixon DB,Kornblum AP,Steffen LM,et al.Implementation of Lipid Screening Guidelines in Children by Primary Pediatric Providers[J].The Journal of Pediatrics,2014,164(3):572-576.

[16]Carlos Aguiar EARC.A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia:A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy [J]. FULL LENGTH ARTICLE,2015(19):1-12.

[17]Sondermeijer BM,Rana JS,Arsenault BJ,et al.Non-HDL cholesterol vs.apo B for risk of coronary heart disease in healthy individuals:the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. European Journal of Clinical Investigation,2013,43(10):1009-1015.

收稿日期:2020-10-19;修回日期:2020-10-29
编辑/钱洪飞