

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200831.1332.002.html\(2020-08-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200831.1332.002.html(2020-08-31))

## HLA-G 基因多态性与 2 型糖尿病遗传易感性的相关性研究\*

张娟<sup>1,2</sup>, 陈俊<sup>2</sup>, 周心涛<sup>2</sup>, 闵新文<sup>2△</sup>

(1. 锦州医科大学国药东风总医院研究生培养基地, 辽宁锦州 121001;

2. 湖北医药学院附属东风医院, 湖北十堰 442008)

**[摘要]** **目的** 分析 HLA-G 基因多态性与 2 型糖尿病遗传易感性的相关性。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 10 月在湖北医药学院附属东风医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 103 例为研究对象, 健康体检志愿者 321 例为对照。提取全血基因组 DNA, 采用聚合酶链反应(PCR)和 Sanger 测序法检测 HLA-G rs12722477 位点的基因多态性。**结果** HLA-G 基因 rs12722477 位点 3 种基因型的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡( $\chi^2=5.198, P=0.074$ )。HLA-G 基因 rs12722477 位点的 A 等位基因在糖尿病组的频率略高于对照组, 但差异无统计学意义( $P=0.054$ ), AA 基因型在糖尿病组中出现的频率明显高于对照组( $P=0.010$ )。AA 基因型的淋巴细胞计数高于 CC 基因型和 CA 基因型( $P=0.006, 0.003$ ); AA 基因型与 CC 基因型的糖化血红蛋白水平比较, 差异有统计学意义( $P=0.029$ )。logistic 回归分析显示, HLA-G 基因 rs12722477 位点 AA 基因型在隐性模型中增加糖尿病的患病风险( $OR=3.954, 95\%CI: 1.132\sim 13.811, P=0.031$ )。**结论** HLA-G 基因 rs12722477 位点多态性与糖尿病的发生有关, AA 基因型增加了糖尿病的患病风险, A 等位基因为糖尿病的风险基因。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; HLA 抗原; 多态性, 单核苷酸; 疾病遗传易感性; 相关性研究**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)23-3902-04

## Study on association between HLA-G gene polymorphism and genetic predisposition of type 2 diabetes\*

ZHANG Juan<sup>1,2</sup>, CHEN Jun<sup>2</sup>, ZHOU Xintao<sup>2</sup>, MIN Xinwen<sup>2△</sup>

(1. Graduate Training Base, Dongfeng Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the association between HLA-G gene polymorphism and genetic predisposition of type 2 diabetes. **Methods** A total of 103 patients with type 2 diabetes who were hospitalized in the hospital from January 2016 to October 2017 were selected as study subjects, and 321 healthy physical examination volunteers were selected as the control group. Whole blood genomic DNA was extracted. The polymorphism of HLA-G rs12722477 stie was detected by polymerase chain reaction (PCR) and Sanger sequencing. **Results** The polymorphisms' distribution of HLA-G gene rs12722477 stie followed Hardy-Weinberg equilibrium ( $\chi^2=5.198, P=0.074$ ). For the HLA-G gene rs12722477 stie, the frequency of A allele in the diabetic group was longer than that of the control group, but the difference was not statistically significant ( $P=0.054$ ). The AA genotype appeared more frequently in the diabetic group ( $P=0.010$ ). The lymphocyte count with AA genotype was significantly higher than that with CC and CA genotype ( $P=0.006, 0.003$ ). The glycosylated hemoglobin level in AA genotype was significantly higher than that in CC genotype ( $P=0.029$ ). Logistic regression analysis showed that the HLA-G gene rs12722477 stie AA genotype increased the risk of diabetes in recessive model ( $OR=3.954, 95\%CI: 1.132-13.811, P=0.031$ ). **Conclusion** The rs12722477 stie polymorphism of HLA-G gene was related to the occurrence of diabetes. AA genotype increased the risk of diabetes, and A allele was a risk gene for diabetes.

**[Key words]** diabetes mellitus, type 2; HLA antigens; polymorphism, single nucleotide; genetic predisposition to disease; correlation study

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81400288); 湖北省自然科学基金项目(2016CFB529); 湖北省卫生健康委员会指导性项目(WJ2019F071); 十堰市科技局指导性科研项目(17Y55)。 作者简介: 张娟(1992-), 硕士, 主要从事免疫学研究。 △ 通信作者, E-mail: minxinwen2018@163.com。

糖尿病是由胰岛素分泌相对或绝对不足和(或)胰岛素作用缺陷所导致的糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱,长期慢性高血糖是其主要特征。2型糖尿病是非胰岛素依赖型糖尿病,在我国糖尿病患者中占90%~95%<sup>[1]</sup>。有研究表明,糖尿病同时也是一种慢性炎症反应性疾病,先天性免疫系统中各种免疫细胞和炎症介质的相互作用参与了糖尿病的发生<sup>[2-3]</sup>。HLA-G是一种非经典的主要组织相容性复合体 I 类(MHC I 类)分子,位于 HLA 复合体 6 号染色体短臂区域<sup>[4]</sup>,具有抑制免疫反应、调节免疫耐受等作用。有证据表明,HLA-G 的组织表达可能受 HLA-G 基因的遗传多态性影响<sup>[5]</sup>。HLA-G 分子可能是通过影响 HLA mRNA 的稳定性来影响 HLA-G 的表达,最终来影响 T 淋巴细胞介导的自身免疫反应,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化等<sup>[6-7]</sup>。考虑到糖尿病是一种与慢性炎症有关的疾病,本研究旨在评估 HLA-G 基因多态性与 2 型糖尿病的相关性,为疾病的易感基因研究和遗传诊断积累更多的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2017 年 10 月在湖北医药学院附属东风医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者为研究对象,健康体检志愿者为对照。在除外 1 型糖尿病及其他类型糖尿病后按 WHO 糖尿病专家委员会(1999)提出的糖尿病诊断标准:空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L,或糖尿病症状+随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L,或葡萄糖耐量试验 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L。排除标准:甲状腺功能亢进、支气管哮喘、自身免疫性疾病、慢性结缔组织疾病、急性传染性疾病、严重肝肾疾病、外科行胃空肠吻合术后、恶性肿瘤等。糖尿病组 103 例,其中男 59 例,女性 44 例,平均年龄(63.04±1.07)岁;对照组 321 例,其中男 165 例,女 156 例,平均年龄(63.15±1.09)。两组年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会审批,患者及家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 生化指标检测

所有研究对象抽取静脉血 5 mL,留取 2 mL,肝素抗凝,-80 °C 冰箱保存至提取 DNA。剩余 3 mL 送至检验科,检测淋巴细胞数、空腹血糖、超敏 C-反应蛋白(HsCRP)、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白、肌酐、尿素、胱抑素-C、肾小球滤过率等生化指标。

#### 1.2.2 基因型分析

取 200  $\mu$ L 肝素抗凝全血混匀,按照外周血基因组 DNA 提取试剂盒说明书提取基因组 DNA,试剂盒购自北京天根生化科技有限公司(DP304-03)。提取

的 DNA 标本置于-80 °C 冰箱保存备用。PCR 反应引物由上海生工生物工程有限公司合成,序列如下:5'-CCAGTGGATGATTGGCTGCG-3', 5'-CCGT-TCTCCAGGTATCTGTG-3'。PCR 扩增体系为 25  $\mu$ L。PCR 反应条件:94 °C 预变性 5 min,94 °C 30 s,56 °C 退火 30 s,72 °C 60 s 进行 38 个循环,最后 72 °C 延伸 5 min。PCR 反应完成后将产物送至上海生工生物工程有限公司进行测序。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以例数表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 生化指标比较

两组 HsCRP、淋巴细胞数等炎症反应指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、HDL-C、LDL-C、血清肌酐、胱抑素-C、尿素、肾小球滤过率等差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组生化资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组( $n=103$ )	糖尿病组( $n=321$ )	$P$
HsCRP(mg/L)	3.430±7.480	8.150±23.394	0.069
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	6.590±2.623	7.020±2.000	0.138
中性粒细胞数( $\times 10^9/L$ )	4.340±2.355	4.620±1.715	0.272
淋巴细胞数( $\times 10^9/L$ )	1.670±0.611	1.830±1.327	0.227
单核细胞数( $\times 10^9/L$ )	0.420±0.215	0.460±0.161	0.155
糖化血红蛋白(%)	5.930±0.579	7.610±1.506	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.520±1.227	7.450±2.878	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.220±1.066	3.760±0.960	<0.001
三酰甘油(mmol/L)	1.470±1.087	1.670±1.135	0.125
HDL-C(mmol/L)	1.120±0.262	1.000±0.242	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.450±0.838	2.070±0.806	<0.001
血清肌酐( $\mu$ mol/L)	69.820±23.598	77.060±33.300	0.043
尿素(mmol/L)	5.250±1.867	5.580±1.652	0.012
尿酸( $\mu$ mol/L)	329.530±88.914	329.040±102.917	0.963
胱抑素-C(mg/L)	1.070±0.353	1.240±0.651	0.039
肾小球滤过率(mL/min)	82.210±18.833	75.590±22.373	0.014

### 2.2 遗传平衡检验

对糖尿病和非糖尿病组进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,HLA-G 基因 rs12722477 位点基因型分布频率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 5.198, P = 0.074$ ),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,研究对象是遗传平衡群体,具有一定的人群代表性,见表 2。

### 2.3 HLA-G 基因 rs12722477 位点基因型和等位基因与糖尿病发病的相关性

HLA-G 基因 rs12722477 位点 A 等位基因在糖尿病组的频率高于对照组,但差异无统计学意义( $P = 0.054$ );AA 基因型在糖尿病组中出现的频率更高( $P = 0.010$ ),见表 3。

表 2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

位点	等位基因	频数	基因型	频数	期望值
rs12722477	C	651	CC	239	250
	A	197	CA	173	151
			AA	12	23

## 2.4 不同基因型临床指标比较

AA 基因型的淋巴细胞计数高于 CC 基因型和 CA 基因型 ( $P=0.006, 0.003$ )。AA 基因型糖化血红蛋白与 CC 基因型比较, 差异有统计学意义 ( $P=0.029$ )。CC、CA、AA 基因型的空腹血糖水平比较差异无统计学意义 ( $P=0.086$ )。血清肌酐、血清尿素氮、胱抑素-C 水平和肾小球滤过率在不同基因型间比

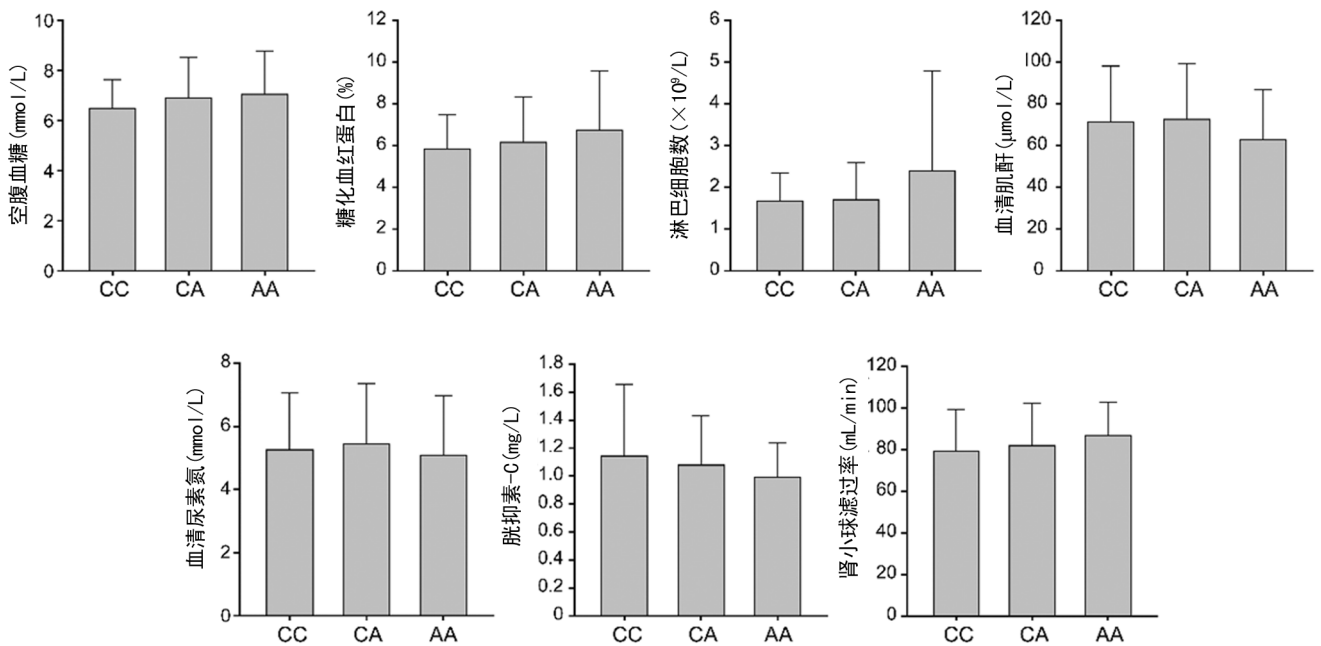


图 1 rs12722477 的不同基因型临床指标比较

## 2.5 logistic 回归分析对照组和糖尿病组之间的遗传模型

与 C 相比, 假定 A 是危险等位基因。经过校正后, 构建了 3 种遗传模型 (加性、显性和隐性模型) 来分析基因型与糖尿病的关联。logistic 回归分析显示, HLA-G 基因 rs12722477 位点 AA 基因型在隐性模型中增加糖尿病的患病风险 ( $OR=3.954, 95\%CI: 1.132\sim13.811, P=0.031$ ), 见表 4。

表 4 logistic 回归分析对照组和糖尿病组之间的遗传模型

rs12722477	基因型频数			模型	OR(95%CI)	P
	CC	CA	AA			
对照组	187	129	5	显性	1.455(0.915~2.314)	0.113
				隐性	3.954(1.132~13.811)	0.031
糖尿病组	52	44	7	加性	1.326(0.823~2.137)	0.247
					4.466(1.256~15.885)	0.021

显性: CC/AA+CA; 隐性: CC+CA/AA; 加性: CC/CA/AA。

较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见图 1。

表 3 HLA-G 基因 rs12722477 位点等位基因和基因型频率在不同组之间的比较

项目	对照组	糖尿病组	OR(95%CI)	P
等位基因				
C	503	148	1.418(0.992~2.003)	0.054
A	139	58		
基因型				
CC	187	52		
CA	129	44	1.227(0.774~1.943)	0.384
AA	5	7	5.035(1.535~16.517)	0.010

## 3 讨论

本研究发现, HLA-G 基因 rs12722477 位点的 AA 基因型与糖尿病的发病风险有关。且 AA 基因型的糖化血红蛋白水平和淋巴细胞数量明显高于 CC 基因型。

糖尿病是一种慢性炎症反应性疾病, 先天性免疫系统中各免疫细胞和炎症介质的相互作用参与了糖尿病的发生。HLA-G 是体内重要的免疫调节分子, 近年来, 已有研究报道发现 HLA-G 的基因多态性与心血管疾病的发生具有相关性。BOIOCCHI 等<sup>[8]</sup>的研究发现, HLA-G 3' 端的 14 bp 多态性与意大利人群的冠心病发病率有关, 这可能是由于在插入了 14 bp 后, 信使 RNA 的稳定性下降, 导致外周循环的有效 HLA-G 浓度下降。重组可溶性 HLA-G1 在体外可能通过 Fas/Fas 配体途径介导并触发了外周血活化 CD8T 细胞的特异性凋亡<sup>[9]</sup>, 从而发挥抗炎、免疫抑制和免疫耐受的作用。在本研究中, 糖尿病组患者的

HsCRP、中性粒细胞数、淋巴细胞数和单核细胞数都高于对照组,虽然差异无统计学意义,但从某种程度上能提示糖尿病患者的系统性炎症水平较高。推测 HLA-G 基因 rs12722477 位点的多态性可能通过干扰炎症水平影响糖尿病的发生。

HLA-G 可能还参与内皮细胞的生成与活性调节<sup>[10]</sup>。纯化的重组可溶性 HLA-G1 能够在体外抑制内皮细胞的增殖和迁移<sup>[11]</sup>。这说明除了免疫功能外,可溶性 HLA-G1 还可以调节内皮细胞的活性。在糖尿病的情况下,高糖诱导了内皮细胞功能障碍<sup>[12]</sup>。rs12722477 位点的 AA 基因型可能导致蛋白活性下降,进一步导致线粒体分裂<sup>[13]</sup>和氧化应激<sup>[14]</sup>的加剧。

另外,最近的一项研究表明,HLA-G 的 14 bp 基因多态性与胰岛素抵抗有关,插入型的纯合子有更高的胰岛素抵抗的稳态模式评估值、白细胞计数和 C 反应蛋白的水平<sup>[15]</sup>。一方面,可能是 14 bp 的多态性与 HLA-G 的信使 RNA 稳定性有关,也就是说插入型的纯合子导致了外周的活性 HLA-G 分子减少<sup>[16]</sup>。另一方面,由于 HLA-G 有抗炎活性<sup>[17]</sup>,外周活性 HLA-G 分子的减少也导致了外周炎症水平升高,胰岛素抵抗加重。rs12722477 位点位于第 4 个外显子上,A/C 突变属于错义突变,即亮氨酸突变为异亮氨酸。笔者推测,蛋白质一级结构的改变可能导致活性的降低或者丧失,加重炎症反应和胰岛素抵抗。这可能也是本研究发现 AA 基因型的淋巴细胞的数量明显高于 CC 基因型的原因。而且有文献表明,正常范围内白细胞计数的变化与亚临床炎症和心脏代谢风险有关<sup>[18-20]</sup>。本研究早期没有设计检测胰岛素抵抗的相关指标来进一步验证这一假设。

综上所述,HLA-G 基因 rs12722477 位点的多态性可能是通过影响炎症水平、调节内皮细胞活性和胰岛素抵抗增加糖尿病的风险。

## 参考文献

[1] 王瑶,于燕婷,黄国伟,等. 维生素 D 与 2 型糖尿病发病的关系及机制研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2019,27(6):462-464.

[2] GERASIMOU P, SKORDIS N, PICOLOS M, et al. HLA-G 14-bp polymorphism affects the age of onset in type I diabetes mellitus[J]. *Int J Immunogenet*, 2016, 43(3):135-142.

[3] LLORENTE L, DE LA FUENTE H, RICHAUD-PATIN Y, et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry[J]. *Immunol Lett*, 2000, 74(3):239-244.

[4] CATAMO E, ZUPIN L, CROVELLA S, et al. Non-classical MHC-I human leukocyte anti-

gen (HLA-G) in hepatotropic viral infections and in hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(12):1225-1231.

[5] DE ALMEIDA B S, MUNIZ Y C N, PROMPT A H, et al. Genetic association between HLA-G 14-bp polymorphism and diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(10):724-735.

[6] HACHIYA Y, KAWASAKI A, OKA S, et al. Association of HLA-G 3' untranslated region polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158065.

[7] GAUTAM S, KUMAR U, KUMAR M, et al. Association of HLA-G 3' UTR polymorphisms with soluble HLA-G levels and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study[J]. *Immunol Invest*, 2019, 5(1): 1-18.

[8] BOIOCCHI C, BOZZINI S, ZORZETTO M, et al. Association between two polymorphisms in the HLA-G gene and angiographic coronary artery disease[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(5): 1141-1145.

[9] FOURNEL S, AGUERRE-GIRR M, HUC X, et al. Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8<sup>+</sup> cells by interacting with CD8[J]. *J Immunol*, 2000, 164(12):6100-6104.

[10] UROSEVIC M, WILLERS J, MUELLER B, et al. HLA-G protein up-regulation in primary cutaneous lymphomas is associated with interleukin-10 expression in large cell T-cell lymphomas and indolent B-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2002, 99(2):609-617.

[11] LE BOUTELLER P, PIZZATO N, BARAKONYI A, et al. HLA-G, pre-eclampsia, immunity and vascular events[J]. *J Reprod Immunol*, 2003, 59(2):219-234.

[12] REN L, HAN F, XUAN L, et al. Clusterin ameliorates endothelial dysfunction in diabetes by suppressing mitochondrial fragmentation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145(19):357-373.

[13] FENG J, MA Y, CHEN Z, et al. Mitochondrial pyruvate carrier 2 mediates mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-treated podocytes[J]. *Life Sci*, 2019, 237:116941. (下转第 3911 页)

- [22] SORBYE S W, KILVAER T K, VALKOV A, et al. Prognostic impact of CD57, CD68, M-CSF, CSF-1R, Ki-67 and TGF-beta in soft tissue sarcomas [J]. *BMC Clin Pathol*, 2012, 12: 17.
- [23] SEINEN J M, JÖNSSON M, BENDAHL P O, et al. Prognostic value of proliferation in pleomorphic soft tissue sarcomas: a new look at an old measure [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(13): 2247-2254.
- [24] TOMITA Y, MOROOKA T, HOSHIDA Y, et al. Prognostic significance of activated AKT expression in soft-tissue sarcoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(10): 3070-3077.
- [25] SORBYE S W, KILVAER T K, VALKOV A, et al. Prognostic impact of Jab1, p16, p21, p62, Ki-67 and Skp2 in soft tissue sarcomas [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47068.
- [26] LAHAT G, TUVIN D, WEI C, et al. Molecular prognosticators of complex karyotype soft tissue sarcoma outcome: a tissue microarray-based study [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1112-1120.
- [27] HAMAMOTO Y, SHOMORI K, NOSAKA K, et al. Prognostic significance of minichromosome maintenance protein 7 and Geminin expression in patients with 109 soft tissue sarcomas [J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(4): 703-709.
- [28] ÄHLÉN J, WEJDE J, BROSIÖ O, et al. Insulin-Like growth factor type 1 receptor expression correlates to good prognosis in highly malignant soft tissue sarcoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(1): 206-216.
- [29] KISS B, RÖHLICH P, KELLERMAYER M S. Structure and elasticity of desmin protofibrilsexplored with scanning force microscopy [J]. *J Mol Recognit*, 2011, 24(6): 1095-1104.
- [30] CHENG W, ZHI W L, XUE Y C, et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis for identification of gastric cancer-specific protein markers [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(6): 1429-1437.
- [31] 张晶, 李卫凯, 谢志威, 等. Desmin 在大肠癌与癌旁组织中的表达及意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(5): 856-858.

(收稿日期: 2020-03-28 修回日期: 2020-07-12)

(上接第 3905 页)

- [14] ZENG J, ZHAO H, CHEN B. DJ-1/PARK7 inhibits high glucose-induced oxidative stress to prevent retinal pericyte apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 189: 107830.
- [15] MARZUILLO P, BELLINI G, PUNZO F, et al. Association between 14 bp insertion/deletion HLA-G functional polymorphism and insulin resistance in a cohort of Italian children with obesity [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(8): 1357-1361.
- [16] CHEN X Y, YAN W H, LIN A, et al. The 14 bp deletion polymorphisms in HLA-G gene play an important role in the expression of soluble HLA-G in plasma [J]. *Tissue Antigens*, 2008, 72(4): 335-341.
- [17] BARICORDI O R, STIGNANI M, MELCHIORRI L, et al. HLA-G and inflammatory diseases [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2008, 7(2): 67-74.
- [18] DI BONITO P, PACIFICO L, CHIESA C, et al. White blood cell count may identify abnormal cardiometabolic phenotype and preclinical organ damage in overweight/obese children [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(6): 502-509.
- [19] BOUCHER A A, EDEOGA C, EBENIBO S, et al. Leukocyte count and cardiometabolic risk among healthy participants with parental type 2 diabetes: the pathobiology of prediabetes in a biracial cohort study [J]. *Ethn Dis*, 2012, 22(4): 445-450.
- [20] VOZAROVA B, WEYER C, LINDSAY R S, et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(2): 455-461.

(收稿日期: 2020-03-18 修回日期: 2020-09-02)