

初诊 2 型糖尿病平均血糖波动幅度影响因素分析

周建华 李晓华 贝鹏剑 李丽华

摘要 目的 探讨初诊 2 型糖尿病患者平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)影响因素。方法 横断面研究 100 例未经治疗的初诊 2 型糖尿病患者临床资料。行连续 72h 动态血糖监测(continuous glucose monitoring system, CGMS), 计算 MAGE; 收集患者一般资料, 外周血检测血脂、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG); 行馒头餐糖耐量试验(OGTT)加胰岛素释放试验, 采用稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment, HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(homeostasis model assessment, HOMA- β)及糖负荷后 120min 净增胰岛素/120min 净增葡萄糖($\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$)评价胰岛功能。多元线性逐步回归分析 MAGE 影响因素。**结果** HOMA- β 、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 与 MAGE 呈负相关($P < 0.01$)。HbA1c、FBG 是 MAGE 独立影响因素($P < 0.01$), 其中 FBG 与 MAGE 相关系数最大; FBG $< 8.0\text{mmol/L}$ 组, 腰围与 MAGE 负相关($P < 0.01$), 体重指数(body mass index, BMI)、HbA1c 与 MAGE 呈正相关($P < 0.01$), 其中 HbA1c 与 MAGE 相关系数最大; $8.0\text{mmol/L} \leq \text{FBG} \leq 11.0\text{mmol/L}$ 组, 总甘油三酯(total triglyceride, TG)与 MAGE 呈负相关($P < 0.01$), 年龄与 MAGE 呈正相关($P < 0.01$), 其中 TG 与 MAGE 相关系数最大; FBG $> 11.0\text{mmol/L}$ 组, FBG、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)与 MAGE 呈正相关($P < 0.01$), 其中 FBG 与 MAGE 相关系数最大。(3) TG、HbA1c 与 FBG 呈正相关($P < 0.01$), 其中 TG 与 FBG 相关系数最大; LDL-C、FBG 与 HbA1c 呈正相关($P < 0.01$), 其中 FBG 与 HbA1c 相关系数最大。**结论** MAGE 随 HOMA- β 、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 下降而增大; HbA1c、FBG 是 MAGE 独立影响因素, 其中 FBG 对 MAGE 影响最大, 并且仅在 FBG $< 8.0\text{mmol/L}$ 时, MAGE 随 HbA1c 增高而增大。

关键词 2 型糖尿病 平均血糖波动幅度 胰岛功能 糖化血红蛋白 空腹血糖

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.04.021

Identification of Factors Influencing Mean Amplitude of Glycemic Excursions in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. Zhou Jianhua, Li Xiaohua, Bei Pengjian, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, The Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

Abstract Objective To identify the factors influencing mean amplitude of glycemic excursions in patients newly diagnosed with type 2 diabetic patients. **Methods** We analyzed the clinical data of 100 patients with type 2 diabetes without treatment by cross-sectional study. The MAGE was calculated using 72h continuous glucose monitoring system (CGMS). Baseline data of patients were collected, and blood lipid profiles, serum hemoglobin A1c (HbA1c), fasting blood glucose (FBG). Everybody made a steamed bread glucose tolerance test (OGTT) plus an insulin release test, Homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) and Homeostasis model assessment β cell secretion index (HOMA- β) were adopted, islets insulin secretion index was assessed by adopting the ratio of the increase in insulin to the increase in glucose 120 min after oral glucose loading ($\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$). Multiple linear stepwise regression analysis was used to analyze the influence factors of MAGE. **Results** HOMA- β 、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ were negatively correlated with MAGE ($P < 0.01$). HbA1c and FBG were the independent factors of MAGE ($P < 0.01$), while the correlation coefficient of FBG and MAGE was the largest. In patients with FBG $< 8.0\text{mmol/L}$ group, the waist circumference was negatively correlated with MAGE ($P < 0.01$), BMI and HbA1c were positively correlated with MAGE ($P < 0.01$), while the correlation coefficient of HbA1c and MAGE was the largest. In patients with $8.0\text{mmol/L} \leq \text{FBG} \leq 11.0\text{mmol/L}$ group, TG was negatively correlated with MAGE ($P < 0.01$), the age was positively correlated with MAGE ($P < 0.01$), while the correlation coefficient of TG and MAGE was the largest. In patients with FBG $> 11.0\text{mmol/L}$ group, FBG, LDL-C were positively correlated with MAGE ($P < 0.01$), and the correlation coefficient of FBG and MAGE was the largest. (3) TG and HbA1c were positively correlated with FBG ($P < 0.01$), while the correlation coefficient of TG and FBG was the largest; LDL-C, FBG and HbA1c were positively correlated ($P < 0.01$), and the correlation coefficient of FBG and HbA1c was the

基金项目:上海市浦东新区卫生和计划生育委员会科技发展专项基金资助项目(PW2015B-8)

作者单位:200137 上海中医药大学附属第七人民医院内分泌与代谢科

通讯作者:李晓华,电子邮箱:13816805177@163.com

largest. **Conclusion** MAGE increases with the decrease of $\text{HOMA} - \beta$, $\Delta I_{120} / \Delta G_{120}$ in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. HbA1c and FBG are independent factors of MAGE, while FBG has the greatest influence on MAGE. And MAGE increases with the increase of HbA1c only in patients with $\text{FBG} < 8.0 \text{ mmol/L}$.

Key words Type 2 diabetes mellitus; MAGE; Islet beta cell function; HbA1c; FBG

近年来,伴随着动态血糖监测(continuous glucose monitoring system,CGMS)的问世,人们对血糖波动的全貌有了更深入细致的了解,血糖波动作为评估血糖控制的一个新指标受到越来越多的关注。糖尿病控制与并发症研究(diabetes control and complications trial,DCCT)发现,总血糖暴露主要指 HbA1c 水平和糖尿病的病程,只能解释糖尿病视网膜病变发生风险的 11%,其他独立于 HbA1c 的因素能够解释剩余 89% 的发生风险,血糖波动可能是这里重要的其他因素之一^[1]。临床研究证实,血糖波动与糖尿病大血管并发症及微血管并发症密切相关^[2~4]。本研究旨在探讨初诊 2 型糖尿病患者 MAGE 影响因素,为此类患者临床诊治提供指导。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2015 年 11 月~2017 年 11 月于笔者医院内分泌科就诊的 2 型糖尿病患者 100 例。入选标准:①符合 1999 年世界卫生组织(World Health Organization,WHO)2 型糖尿病诊断标准;②新诊断或病程≤1 年;③未经任何降糖药物治疗,未服用影响糖脂代谢类药物;④无低蛋白血症及贫血;⑤排除糖尿病急性并发症及其他可能影响糖代谢如肺感染、心力衰竭、肾衰竭等疾病。本研究经笔者医院伦理学委员会批准,患者及家属知情并同意本研究。

2. 研究方法:两组患者均测量身高、体重、腰围,计算 BMI,予 CGMS 监测 72h 评估 MAGE,外周血检测总胆固醇(total cholesterol,TC)、TG、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、LDL-C、HbA1c,并于 72h 后行馒头餐糖耐量试验(OGTT)及胰岛素释放试验检测胰岛功能。血脂分析采用全自动生化分析仪,HbA1c 测定采用离子交换高效液相色谱分析法,静脉血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素、C 肽测定采用电化学发光法。胰岛功能评估采用 $\text{HOMA} - \text{IR} = \text{空腹胰岛素水平}(\text{fasting insulin level}, \text{FINS}, \text{mU/L}) \times \text{FBG}(\text{mmol/L}) \div 22.5$, $\text{HOMA} - \beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FBG} - 3.5)$,胰岛素分泌功能指数($\Delta I_{120} / \Delta G_{120}$) = (P2hINS - FINS) / (P2hPBG - FBG)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数

据进行统计分析。计量单位以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有变量均行正态性检验和方差齐性检验, $\text{HOMA} - \text{IR}$ 、 $\text{HOMA} - \beta$ 、FBG、TG 不符合正态分布,取自然对数进行正态化后进行相关统计分析,相关因素分析采用多元线性逐步回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象的基本资料:对 100 例初诊 2 型糖尿病患者行 CGMS,统计分析结果详见表 1。

表 1 研究对象的基本资料 ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	测定值($n=100$)	临床指标	测定值($n=100$)
年龄(岁)	50.18±13.39	HDL-C(mmol/L)	1.13±0.34
BMI(kg/m ²)	26.13±3.55	TG(mmol/L)	2.66±1.96
腰围(cm)	87.78±5.83	FINS(pmol/L)	57.18±49.39
FBG(mmol/L)	10.02±4.46	HOMA-IR	0.37±0.35
HbA1c(%)	9.56±2.36	HOMA-β	36.65±30.62
TC(mmol/L)	5.19±1.16	ΔI ₁₂₀ /ΔG ₁₂₀	3.29±2.62
LDL-C(mmol/L)	2.82±0.94	MAGE(mmol/L)	6.04±1.35

2. 多元线性逐步回归分析 MAGE 与胰岛功能相关性:以 MAGE 为因变量, $\text{HOMA} - \text{IR}$ 、 $\text{HOMA} - \beta$ 、 $\Delta I_{120} / \Delta G_{120}$ 、FINS 为自变量, $\text{HOMA} - \beta$ 、 $\Delta I_{120} / \Delta G_{120}$ 进入最终方程($P < 0.01$),方程为: $\text{MAGE} = 8.042 - 0.388\text{HOMA} - \beta - 0.444 \Delta I_{120} / \Delta G_{120}$,其中 $\Delta I_{120} / \Delta G_{120}$ 与 MAGE 相关系数最大。

3. 多元线性逐步回归分析 MAGE 与其他因素相关性:以 MAGE 为因变量,FBG、腰围、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c、年龄为自变量,FBG、HbA1c 进入最终方程($P < 0.01$),方程为: $\text{MAGE} = 1.450 + 2.415\text{FBG} + 0.236 \text{HbA1c}$,其中 FBG 与 MAGE 相关系数最大。

4. FBG 分层后多元线性逐步回归分析 MAGE 与其他因素相关性:以 MAGE 为因变量,FBG、腰围、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c、年龄为自变量,FBG<8.0mmol/L 组,腰围、BMI、HbA1c 进入最终方程($P < 0.01$),方程为: $\text{MAGE} = 5.994 - 0.113 \text{腰围} + 0.246\text{BMI} + 0.351\text{HbA1c}$,其中 HbA1c 与 MAGE 相关系数最大;8.0mmol/L≤FBG≤11.0mmol/L 组,TG、年龄进入最终方程($P < 0.01$),方程为: $\text{MAGE} =$

4.754 - 2.472TG + 0.043 年龄,其中 TG 与 MAGE 相关系数最大;FBG > 11.0mmol/L 组,FBG、LDL - C 进入最终方程($P < 0.01$),方程为:MAGE = -0.302 + 4.938FBG + 0.453LDL - C,中 FBG 与 MAGE 相关系数最大。

5. 多元线性逐步回归分析 FBG 影响因素:以 FBG 为因变量,腰围、BMI、TC、TG、HDL - C、LDL - C、HbA1c、年龄为自变量,腰围、TG、HbA1c、年龄进入最终方程($P < 0.01$),方程为:FBG = 1.155 - 0.003 年龄 - 0.005 腰围 0.212TG + 0.036HbA1c,其中 TG 与 FBG 相关系数最大。

6. 多元线性逐步回归分析 HbA1c 影响因素:以 HbA1c 为因变量,腰围、BMI、TC、TG、HDL - C、LDL - C、FBG、年龄为自变量,LDL - C、FBG 进入最终方程($P < 0.01$),方程为:HbA1c = 0.269 + 7.714FBG + 0.652 LDL - C,其中 FBG 与 HbA1c 相关系数最大。

讨 论

2 型糖尿病患者的血糖控制与慢性并发症的发生、发展密切相关。以往,HbA1c 是评价血糖控制的金标准,CGMS 问世以后,研究发现,血糖波动亦是评价血糖控制情况的重要指标。血糖波动也称血糖变异性,指血糖水平在其波动的高值和低值之间变化动荡的非稳定状态。CGMS 配套的软件可提供诸多患者的血糖波动参数,如 24h 平均血糖水平(24h mean blood glucose,24hMBG)、平均血糖水平的标准差(standard deviation of mean blood glucose,SDBG)、最大血糖波动幅度(large amplitude of glycemic excursions,LAGE)、日间血糖平均绝对差(the mean of daily differences,MODD)以及 MAGE 等。MAGE 是统计日内波动幅度大于设定值(一般设定为 1 个标准差)的血糖波动,以波动峰值到谷值的方向计算其波动幅度,MAGE 为所有血糖波动幅度的平均值。它可以不依赖于血糖的整体水平真正反映血糖波动的程度,目前被认为是评估日内血糖波动的金标准^[5-7]。Tong 等^[8]的一项纳入了 228 例糖尿病患者的研究表明,与其他血糖波动指数比较,MAGE 与冠状动脉病变、脑卒中和慢性肾脏病显著相关,即 MAGE 的血管结局预测能力更强。然而,相较于 HbA1c 的测定,CGMS 价格昂贵并且操作较复杂,并不能在临床广泛开展。因此,本研究探讨并分析初诊 2 型糖尿病患者 MAGE 影响因素,旨在为此类患者的临床诊治提供指导。

本研究显示,MAGE 与 HOMA - β 、 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 呈正相关,而与 HOMA - IR 不相关,其中 $\Delta I_{120}/$

ΔG_{120} 与 MAGE 相关性最强。也就是说,初诊 2 型糖尿病患者的平均血糖波动幅度随着胰岛 β 细胞胰岛素分泌水平特别是晚相胰岛素分泌水平下降而增大,而与胰岛素抵抗程度无关。Kramer 等^[9]通过对 61 例早期 2 型糖尿病患者进行为期 4 周的胰岛素强化降糖治疗后发现,血糖波动可以通过胰岛 β 细胞分泌功能的改善而得到改变。Yuan 等^[10]也发现,新诊断 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能改善后,血糖波动得到有效的控制。Kohnert 等^[11]对 59 例 2 型糖尿病患者的横断面研究发现,基础 β 细胞功能和餐后 β 细胞功能均与 MAGE 相关,胰岛素敏感度指数与 MAGE 不相关,而餐后 β 细胞功能是口服降糖药物的 2 型糖尿病患者 MAGE 的独立影响因素。也有研究发现,血糖波动与餐后早相 β 细胞功能紊乱密切相关^[12]。因考虑到 2 型糖尿病患者早相 β 细胞功能在糖耐量异常阶段就已减退甚或缺失,在糖尿病阶段胰岛素分泌高峰多在餐后 2h 左右出现,故本研究采用 HOMA - β 和晚相胰岛素分泌指数 $\Delta I_{120}/\Delta G_{120}$ 来评价胰岛功能,但未评估早相胰岛素分泌指数也是本研究不足之处。

本研究发现,HbA1c、FBG 是 MAGE 独立影响因素,且均与 MAGE 呈正相关,其中 FBG 与 MAGE 相关系数最大,也就是说,初诊的未经任何治疗的 2 型糖尿病患者 FBG 越高或者 HbA1c 越高,MAGE 越大。一项 291 例针对老年男性 2 型糖尿病患者的研究表明,HbA1c 在 7% 以上的患者 MAGE 显著高于 HbA1c < 7% 的患者,Pearson 相关分析表明,MAGE 与 HbA1c 显著相关($r = 0.229, P < 0.01$)^[13]。另一项 108 例针对 2 型糖尿病患者的研究表明,相较于 HbA1c < 7% 的患者,HbA1c > 7% 的患者 MAGE 更高^[14]。而 Færch 等^[15]的一项关于餐前和餐后葡萄糖暴露、血糖波动和非血糖因素对有糖尿病和无糖尿病的个体的 HbA1c 的相对贡献的研究发现,血糖波动与 HbA1c 不相关。造成这些差异的原因可能和研究对象的选择不同、样本量的差异以及是否应用降糖药物有关。于是,本研究对 FBG 进行了分层,发现当 FBG < 8.0mmol/L 时,HbA1c 与 MAGE 相关性最强,FBG 与 MAGE 不相关,当 FBG > 11.0mmol/L 时,FBG 与 MAGE 相关性最强,HbA1c 与 MAGE 不相关,而当 8.0mmol/L $\leq$ FBG $\leq$ 11.0mmol/L 时,FBG 及 HbA1c 均与 MAGE 不相关。也就是说,当 FBG < 8.0mmol/L 时,HbA1c 越高,MAGE 越大,当 FBG > 11.0mmol/L 时,FBG 越高,MAGE 越大。

同时,本研究还对 HbA1c 和 FBG 的影响因素分别做了分析,对 HbA1c 影响因素分析发现,LDL - C、FBG 与 HbA1c 呈正相关,其中 FBG 与 HbA1c 相关性最强。对 FBG 影响因素分析发现,TG、HbA1c 与 FBG 呈正相关,其中 TG 与 FBG 相关性最强。也就是说,LDL - C 越高,HbA1c 越高,TG 越高,FBG 越高,FBG 与 HbA1c 则互为正相关。糖尿病患者除了糖代谢紊乱外,还存在脂代谢的异常,血糖与血脂密切相关。Hussain 等^[16]研究结果显示,与 HbA1c $\leq 7\%$ 的患者比较,HbA1c $> 7\%$ 的患者胆固醇、LDL - C 和 LDL - C/HDL - C 比值显著升高。可能机制为几乎所有糖尿病患者,无论是以胰岛素抵抗为主,还是以胰岛素分泌缺陷为主,均存在明显的胰岛素作用不足^[17]。

脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 是水解 TG 的主要酶,LPL 的合成分泌及活性都依赖胰岛素作用,故高血糖时由于胰岛素作用下降,富含 TG 的颗粒水解速度减慢,直接导致血 TG 水平升高。正常代谢时 2/3 的 LDL - C 经受体通路清除,而高血糖时 LDL - C 本身的结构发生改变包括粒子体积变小、氧化修饰及非酶糖基化作用等,就会使其受体不易识别 LDL 粒子,造成 LDL 受体通路清除受阻,血中 LDL 的摄取和清除减慢,导致 LDL - C 水平升高。最近的研究则显示,肠细胞在 2 型糖尿病血脂异常中起主导作用,因为在高血浆游离脂肪酸和高葡萄糖的环境下,它增加了载脂蛋白 B - 48 的产生^[18]。而 FBG 与 HbA1c 的相关性,研究结果不尽相同。但大多数研究表明,FBG 对 HbA1c 有着重要的贡献,但伴随 HbA1c 的高低,贡献的程度不一。Kikuchi 等^[19]研究发现,当 HbA1c $< 8\%$ 时,FBG 与 HbA1c 无相关性,而 HbA1c $> 8\%$ 时,FBG 与 HbA1c 呈正相关。Scheen 等^[20]的研究也发现,FBG 对 HbA1c 的贡献随 HbA1c 的升高而增大。而 Færch 等^[15]研究发现,在 HbA1c $< 6.5\%$ 的 2 型糖尿病患者中,所有的血糖测量值均与 HbA1c 相关,餐前血糖和餐后血糖分别可以解释 HbA1c 变异的 14% 和 18%,在 HbA1c $\geq 6.5\%$ 的患者中,这些血糖暴露占 HbA1c 变异的 50% 以上,并且餐前血糖和餐后血糖具有相同的相对贡献。

综上所述,对于初诊的未经治疗的 2 型糖尿病患者,MAGE 随胰岛 β 细胞分泌功能特别是晚相胰岛素分泌指数降低而升高,HbA1c、FBG 是 MAGE 独立影响因素,其中 FBG 对 MAGE 影响最大,并且仅在 FBG $< 8.0 \text{ mmol/L}$ 时,MAGE 随 HbA1c 升高而增大,而 FBG 与 HbA1c 密切相关,且二者均与血脂相关。因

此,对于初诊 2 型糖尿病患者,积极的降脂、降糖特别是降低空腹血糖及保护胰岛功能的药物治疗,有望减少血糖波动,进而延缓慢性并发症的发生、发展。但本研究样本量较小,研究结果尚需要更大的样本量以及多中心的大型前瞻性研究来进一步证实。

参考文献

- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, *et al.* DCCT/EDIC Research Group. The effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial - revisited [J]. *Diabetes*, 2008, 57(4): 995 - 1001
- Su G, Mi S, Tao H, *et al.* Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 19
- Su G, Mi SH, Tao H, *et al.* Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1026 - 1032
- Jin SM, Kim TH, Oh S, *et al.* Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(2): 274 - 279
- 周健,贾伟平. 血糖波动的评估方法及研究进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(3): 261 - 264
- Honda F, Hiramatsu A, Hyogo H, *et al.* Evaluation of glycemic variability in chronic liver disease patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195028
- Chon S, Lee YJ, Fraterrigo G, *et al.* Evaluation of glycemic variability in well - controlled type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(6): 455 - 460
- Tong L, Chi C, Zhang Z. Association of various glycemic variability indices and vascular outcomes in type - 2 diabetes patients: A retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(21): e10860
- Kramer CK, Choi H, Zinman B, *et al.* Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in β - cell function [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 1116 - 1123
- Yuan G, Hu H, Wang S, *et al.* Improvement of β - cell function ameliorated glycemic variability in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short - term continuous subcutaneous insulin infusion or in combination with sitagliptin treatment: a randomized control trial [J]. *Endocr J*, 2015, 62(9): 817 - 834
- Kohnert KD, Augstein P, Zander E, *et al.* Glycemic variability correlates strongly with postprandial β - cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(6): 1058 - 1062
- Buckingham B, Cheng P, Beck RW, *et al.* CGM - measured glucose values have a strong correlation with c - peptide, HbA1c and IDAAC, but do poorly in predicting c - peptide levels in the two years following onset of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(6): 1167 - 1174

(下转第 139 页)

47(2): 2-13

- 5 Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26(6): 13-21
- 6 Tesfalul M, Simbiri K, Wheat CM, *et al.* Oncogenic viral prevalence in invasive vulvar cancer specimens from human immunodeficiency virus-positive and -negative women in Botswana [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(4): 758-765
- 7 Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease [J]. *J Pathol*, 2015, 235(2): 229-241
- 8 Williamson AL. The interaction between human immunodeficiency virus and human papillomaviruses in heterosexuals in Africa [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(4): 579-592
- 9 Chen CJ, Hsu WL, Yang HI, *et al.* Epidemiology of virus infection and human cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2014, 193(193): 11-32
- 10 Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, *et al.* Cancer prevention in HIV-infected populations [J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(1): 173-188
- 11 Reusser NM, Downing C, Guidry J, *et al.* HPV carcinomas in immunocompromised patients [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(2): 260-281
- 12 Dreyer G. Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 47(2): 95-106
- 13 Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases [J]. *New Engl J Med*, 2018, 378(11): 1029-1041
- 14 Denslow SA, Rositch AF, Firmhaber C, *et al.* Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review [J]. *Int J STD Aids*, 2014, 25(3): 163-177
- 15 Tong W, Hillman RJ, Kelleher AD, *et al.* Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults [J]. *Hiv Medicine*, 2014, 15(2): 65-76
- 16 Sohn AH, Kerr SJ, Hansudewechakul R, *et al.* Risk factors for hu-

- man papillomavirus infection and abnormal cervical cytology among perinatally human immunodeficiency virus-infected and uninfected asian youth [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 28(3): 1-8
- 17 Stebbing J, Dancey G, Bower M. A tale of three Hs: HPV, HIV & HAART [J]. *Future Oncol*, 2006, 2(1): 1-9
- 18 Hampson L, Oliver AW, Hampson IN. Using HIV drugs to target human papilloma virus [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(9): 1021-1023
- 19 Lacey CJN. Therapy for genital human papillomavirus-related disease [J]. *J Clin Virol*, 2005, 32(S1): 82-90
- 20 Noel N, Lerolle N, Lécureux C, *et al.* Immunologic and virologic progression in HIV controllers: the role of viral “blips” and immune activation in the ANRS CO21 CODEX Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131922-e0131931
- 21 Sokoya T, Steel H, Nieuwoudt M, *et al.* HIV as a cause of immune activation and immunosenescence [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 6825493
- 22 Tugizov SM, Herrera R, Chin-Hong P, *et al.* HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus [J]. *Virology*, 2013, 446(1-2): 378-388
- 23 Guidry JT, Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses [J]. *Virus Res*, 2017, 231(3): 139-147
- 24 Hernandez AL, Karthik R, Sivasubramanian M, *et al.* Prevalence of anal HPV infection among HIV-positive men who have sex with men in India [J]. *JAIDS-J Acq Imm Defi*, 2016, 71(4): 437-443
- 25 Toft L, Tolstrup M, Storgaard M, *et al.* Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives [J]. *Sexual Health*, 2014, 11(6): 511-523

(收稿日期:2018-06-21)

(修回日期:2018-06-26)

(上接第 91 页)

- 13 Fang FS, Li ZB, Li CL, *et al.* Influence of glycemic variability on the HbA1c level in elderly male patients with type 2 diabetes [J]. *Intern Med*, 2012, 51(22): 3109-3113
- 14 Engler B, Koehler C, Hoffmann C, *et al.* Relationship between HbA1c on target, risk of silent hypoglycemia and glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(1): 59-61
- 15 Færch K, Alssema M, Mela DJ, *et al.* Relative contributions of preprandial and postprandial glucose exposures, glycemic variability, and non-glycemic factors to HbA1c in individuals with and without diabetes [J]. *Nutr Diabetes*, 2018, 8(1): 38
- 16 Hussain A, Ali I, Ijaz M, *et al.* Correlation between hemoglobin A1c and serum lipid profile in Afghani patients with type 2 diabetes: hemoglobin A1c prognosticates dyslipidemia [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2017, 8(4): 51-57

- 17 杨文英. 2 型糖尿病伴血脂异常的可能机制 [J]. *国外医学内分泌分册*, 2004, 24(1): 218-220
- 18 Closs CI, Ruiz Diaz MA, Cafferata AM, *et al.* Role of the enterocyte in type 2 diabetes mellitus associated dyslipidemia [J]. *Medicina*, 2018, 78(2): 91-98
- 19 Kikuchi K, Nezu U, Shirakawa J, *et al.* Correlations of fasting and postprandial blood glucose increments to the overall diurnal hyperglycemic status in type 2 diabetic patients: variations with levels of HbA1c [J]. *Endocr J*, 2010, 57(3): 259-266
- 20 Scheen AJ, Schmitt H, Jiang HH, *et al.* Individualizing treatment of type 2 diabetes by targeting postprandial or fasting hyperglycaemia: response to a basal vs a premixed insulin regimen by HbA1c quartiles and ethnicity [J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(3): 216-222

(收稿日期:2018-06-23)

(修回日期:2018-07-06)