DOI:10.16016/j.1000-5404.202003002

空腹血糖受损伴高血压患者5年随访观察胰岛素抵抗的变化

郎 博,段姗姗,冷蔚玲,郭 黎,刘 岭,魏 平 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院内分泌科

[摘要] **目的** 观察空腹血糖受损伴高血压患者随着随访时间的延长,胰岛素抵抗的变化,探讨高血压与胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取2012年10月至2013年8月本院内分泌科门诊及体检中心的空腹血糖受损患者180例,长期给予生活方式干预,患者均随访5年,共纳入114例,其中血压正常组58例,高血压组56例。高血压组给予常规降压药。观测患者第3~5年的空腹血糖、餐后2 h血糖、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index,ISI)。**结果** 随访5年中,高血压组糖尿病患病率为22.83%,显著高于血压正常组(11.36%,$P=0.042$);与血压正常组比较,高血压组的HOMA-IR显著升高、ISI显著降低,差异均有统计学意义($P<0.001$)。**结论** 空腹血糖受损患者中,血压升高与胰岛素抵抗有关,随着时间的推移,合并高血压的空腹血糖受损患者胰岛素抵抗更严重,更容易进展为糖尿病。

[关键词] 空腹血糖受损;高血压;胰岛素抵抗;糖尿病

[中图法分类号] R181.37; R544.1; R587.1 [文献标志码] A

Change of insulin resistance in impaired fasting glucose patients with hypertension: a follow-up study of 5 years

LANG Bo, DUAN Shanshan, LENG Weiling, GUO Li, LIU Ling, WEI Ping Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the change of insulin resistance in the impaired fasting glucose patients with hypertension along with time elapse, and to investigate the relationship between hypertension and insulin resistance. **Methods** A total of 180 patients with impaired fasting glucose admitted in our outpatient department of endocrinology and physical examination center of our hospital during October 2012 and August 2013 were recruited in this study. All of them were given long-term lifestyle intervention, and were followed up for 5 years. Till the end of the follow-up, there were 114 patients included, and they were divided into the hypertension group ($n=56$) and the normal blood pressure group ($n=58$). Routine antihypertensive drugs were given to the hypertension group. Clinical data, such as fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, fasting insulin, 2 h postprandial insulin, and insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin sensitivity index (ISI) from the third to the fifth year of follow-up were collected and analyzed. **Results** In the 5 years' follow-up, the prevalence of diabetes in the hypertension group was 22.83%, significantly higher than that of the normal blood pressure group (11.36%, $P=0.042$). The hypertension group had obviously higher HOMA-IR but statistically lower ISI when compared with the normal blood pressure group (both $P<0.001$). **Conclusion** In the patients with impaired fasting glucose, elevated blood pressure is closely associated with insulin resistance. As time goes by, those impaired fasting glucose accompanied with hypertension are more prone to severe insulin resistance, and are more likely to progress to diabetes.

[**Key words**] impaired fasting glucose; hypertension; insulin resistance; diabetes

Corresponding author: WEI Ping, E-mail:wp301@sina.com

[通信作者] 魏 平,E-mail:wp301@sina.com

最新国际糖尿病联盟数据显示,2019 年全球糖尿病患病率预计为 9.3%(4.63 亿人),到 2045 年上升至 10.9%(7 亿人);2019 年,全球糖耐量受损(impaired glucose tolerance,IGT)的患病率预计为 7.5%(3.74 亿),到 2045 年将达到 8.6%(5.48 亿)[1]。糖尿病的前期即糖调节受损,包括空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)和 IGT,两者均可以作为糖尿病及其并发症的预测因子。尽管两者均存在胰岛素抵抗,但病理生理机制可能不同。IFG 主要与肝脏胰岛素抵抗和早相胰岛素分泌缺陷相关。因此,以空腹血糖升高为主,餐后血糖正常。而 IGT 主要与肌肉胰岛素抵抗和晚相胰岛素分泌缺陷有关,主要表现为餐后血糖升高[2]。IFG 和 IGT 都会增加糖尿病患病率,而 IFG 与心血管危险因素及病死率的关系更密切。因此,积极干预和控制 IFG 患者,阻止和延缓其发展为糖尿病具有重要的临床意义。临床研究表明,糖尿病、高血压存在共同的致病因素如胰岛素抵抗、肥胖等,二者相互促进、相辅相成,协同作用增高心脑血管事件的发生率[3-4]。此外,超过三分之一的原发性高血压患者可能存在不同程度的胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗常常引发血糖异常。WANG 等[5]荟萃分析了空腹胰岛素浓度水平或 HOMA-IR 升高对普通人群血压升高的影响,结果表明,空腹胰岛素浓度或 HOMA-IR 升高与普通人群中高血压风险增加独立相关。此外,我们前期完成的为期 6 个月的研究发现,IFG 伴高血压患者胰岛素抵抗明显,血压控制达标可改善空腹血糖受损患者的胰岛素抵抗[6]。IGT 伴高血压患者胰岛素抵抗随时间的变化情况目前尚不清楚。因此,本研究随访 5 年观察空腹血糖受损伴高血压患者的胰岛素抵抗情况,探究其胰岛素抵抗和胰岛素敏感性的关系,以期为 IFG 合并高血压患者的临床干预提供有力证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 10 月至 2013 年 8 月在本院内分泌科门诊及健康管理中心诊疗和体检的 180 例空腹血糖受损患者进行研究。随访 5 年,最终纳入研究共 114 例,年龄 18~75 岁。纳入标准:①所有纳入的研究对象均为前期研究对象,此后每年在本院检验科监测静脉血糖,血糖标准符合 IFG 诊断标准,即 2014 版 ADA 糖尿病诊疗指南[7]:5.6 mmol/L<空腹血糖<7.0 mmol/L 且糖负荷后 2 h 血糖(postprandial 2 hours plasma glucose, 2 h PG)<7.8 mmol/L;②血压纳入标准符合前期血压纳入标准,即中国高血压防治指南[8]:连续 3 次非同日偶测收缩压:(SBP) ≥140 mmHg 和(或)舒张压(DBP) ≥90 mmHg,或正在服用降血压药物;③未使用过任何降糖药物的患者;④依从性好,能定期于我院随访。排除标准:①不愿或没有行为能力提供书面知情同意书;②肝肾功能不全患者(ALT 或 AST≥2 倍正常上限/血清肌酐>95 μmol/L);③孕妇、有妊娠计划妇女、哺乳期者;④继发性高血压、严重的心功能不全者;⑤不能或不愿继续在我院回访的患者;⑥随访的 5 年时间里,失访对象、转为正常血糖对象及进展为糖尿病的对象。

1.2 研究分组

所有受试者在 2012 年 10 月至 2013 年 8 月入选时分成两组,即血压正常组(n=88,男性 43 例,女性 45 例)和高血压组(n=92,男性 47 例,女性 45 例),高血压组根据血压情况随机给予常规降压药物(ARB 类或 CCB 类降压药物或两者联用)。治疗期间对两组受试者进行饮食、运动、戒烟、限酒等健康教育和生活方式指导,并督促患者院外自行检测血糖、血压。随访 5 年期间,每年回我院复查观察指标 1 次。

1.3 观察指标

根据研究目的,选取 2015 年 10 月到 2018 年 8 月这 3 年作为本次试验的观察年限,记录患者的一般资料,包括性别、年龄、身高、体质量,吸烟、饮酒、家族史等,计算体质量指数,计算方法为体质量指数(BMI)=体质量/身高^2(kg/m^2),18.5 kg/m^2 ≤ BMI < 24 kg/m^2 为正常范围,BMI ≥ 24 kg/m^2 为超重,BMI ≥ 28 kg/m^2 为肥胖[9]。实验室指标为:空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、2 h PG、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后 2 h 胰岛素(2 hours insulin,2 h INS)、糖化血红蛋白(glycohemoglobin,HbA1c),采用稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素敏感性指数(insulin sensitivity index, ISI)评价胰岛素抵抗(insulin resistance,IR),HOMA-IR =[FPG(mmol/L)×FINS(mU/L)]/22.5[10]。ISI=In1/[FPG(mmol/L)×FINS(mU/L)],胰岛素抵抗判定标准 ISI≥-4.734 5 为胰岛素抵抗较轻,ISI<-4.734 5 为胰岛素抵抗较重[11]。

本研究均经过受试者同意并签署知情同意书。本研究通过陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院伦理委员会审核[2011 年伦审科研第(25)号],并在中国临床试验中心注册(ChiCTR-TRC-11001653)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS18.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析,不同时间点的重复观察值采用重复测量方差分析;计数资料以例数(%)进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

从2012年10月至2013年8月,随访5年,统计两组失访、转归正常及转归糖尿病例数。结果显示,两组失访率、转归血糖正常比率差异无统计学意义($P>0.05$),但高血压组糖尿病发病率明显高于血压正常组($P=0.042$,表1)。

表1 高血压组与血压正常组随访5年转归情况

组别	n	转归正常(例)	转归DM(例)	剩余(例)	失访(例)	DM患病率(%)
血压正常组	88	8	10	58	12	11.36
高血压组	92	6	21	56	9	22.83

因本次拟长期观察糖耐量异常与血压之间的相互关系,故取本次实验的起点2015年10月至2016年8月(简称2015年)作为基线,两组受试者的年龄、性别、身高、体质量、吸烟史、饮酒史、家族史、BMI差异均无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.2 高血压组的胰岛素水平及胰岛素抵抗明显高于血压正常组

如表3所示,随访3年时间,血压正常组与高血压组2 h PG有交互作用($P=0.002$),两组2 h PG比较差异无统计学意义($P=0.148$),3年的2 h PG比较差异无统计学意义($P=0.166$)。单独效应分析显示:2 h PG在2015、2016年两组比较差异无统计学意义,2017年有统计学意义($P=0.001$);血压正常组内和高血压组内3年的2 h PG比较差异均有统计学意义($P=0.002$,$P=0.001$)。血压正常组与高血压组FINS、2 h INS的时间效应均具有相同的变化趋势,两组FINS、2 h INS比较差异均有统计学意义($P<0.001$),3年的FINS、2 h INS比较差异均有统计学意义($P<0.001$)。血压正常组与高血压组HOMA-IR、ISI比较差异均有统计学意义($P<0.001$),3年的HOMA-IR、ISI比较差异均有统计学意义($P<0.001$)。HOMA-IR单组的重复测量显示,血压正常组和高血压组3年不同时间点HOMA-IR差异有统计学意义($P=0.020$, $P<0.001$)。

在随访期间,两组纳入研究的患者中均未观察到严重不良反应,患者药物耐受性均可。

表2 两组患者入组时一般资料比较

组别	n	性别(例)		吸烟(例)		饮酒(例)		家族史(例)		年龄/岁	BMI/kg·m^{-2}	SBP/mmHg	DBP/mmHg
		男	女	是	否	是	否	有	无				
血压正常组	58	34	24	17	41	19	39	24	34	48.1±10.5	24.5±3.4	123.3±9.0	72.0±7.5
高血压组	56	30	26	17	39	16	40	21	35	47.2±11.3	24.5±3.5	133.8±13.5	76.8±8.5
统计量		0.295		0.015		0.235		0.179		0.737	−0.006	−4.854	−3.151
P值		0.587		0.903		0.628		0.672		0.512	0.995	0.000	0.002

表3 血压正常组与高血压组2015、2016、2017年主要指标重复测量分析

组别	n	FPG/mmol·L^{-1}					2 h PG/mmol·L^{-1}				
		2015年	2016年	2017年	组间比较F/P	交互作用F/P	2015年	2016年	2017年	组间比较F/P	交互作用F/P
血压正常组	58	6.35±0.35	6.35±0.36	6.30±0.34	0.394/0.532	0.553/0.576	7.13±0.47	7.07±0.46	7.04±0.51	2.119/0.148	6.228/0.002
高血压组	56	6.31±0.37	6.28±0.37	6.32±0.34			7.01±0.49	7.17±0.43	7.31±0.33		
时间比较F/P		0.142/0.867					1.811/0.166				

组别	FINS/mU·L^{-1}					2 h INS/mU·L^{-1}				
	2015年	2016年	2017年	组间比较F/P	交互作用F/P	2015年	2016年	2017年	组间比较F/P	交互作用F/P
血压正常组	11.24±4.28	12.54±5.03	13.57±5.05	33.171/0.000	2.753/0.066	53.09±13.48	56.29±13.59	61.81±14.60	54.129/0.000	0.043/0.835
高血压组	13.75±3.42	16.68±3.68	18.09±3.95			65.29±12.72	69.32±10.22	74.29±10.73		
时间比较F/P	29.743/0.000					19.422/0.000				

组别	HOMA-IR					ISI				
	2015年	2016年	2017年	组间比较F/P	交互作用F/P	2015年	2016年	2017年	组间比较F/P	交互作用F/P
血压正常组	3.18±1.24	3.54±1.45	3.81±1.45	30.705/0.000	2.825/0.061	−4.19±0.39	−4.30±0.41	−4.37±0.41	35.015/0.000	1.289/0.259
高血压组	3.86±0.97	4.57±1.67	5.09±1.17			−4.43±0.29	−4.60±0.24	−4.71±0.24		
时间比较F/P	26.889/0.000					23.064/0.000				

交互作用:$P<0.05$表示时间与组间有交互作用

3 讨论

IFG 作为糖尿病前期的一个重要阶段,明显增加了糖尿病患病率,增大了患心血管疾病的风险[12]。因此早期干预和控制 IFG,可以有效地阻止和延缓糖尿病的发生、发展,降低心血管疾病患病率。既往研究表明高血压和 2 型糖尿病发病机制很大部分重叠,如氧化应激、肥胖、胰岛素抵抗等,两者可能相互作用、相互影响,甚至导致恶性循环[13]。CHEUNG 等[14]研究表明 IFG 合并高血压患者比未合并高血压的患者更容易发展为 2 型糖尿病(增多 36.3%),与研究结果一致,即 IFG 伴高血压患者糖尿病的患病率明显高于血压正常组,提示血压升高可能促进糖尿病的发生、发展。

血压升高促进 IFG 患者发展为糖尿病的可能原因在于:胰岛素抵抗是指胰岛素不能增加细胞对葡萄糖的吸收和利用,导致代偿性的高胰岛素血症,FINS 水平反映葡萄糖代谢状态,而高胰岛素血症是胰岛素抵抗的一个标志[4]。研究表明,FINS 水平或胰岛素抵抗与高血压风险增加相关,而高血压患者也具有较高的胰岛素抵抗和糖尿病前期风险[16]。本研究结果显示,IFG 合并高血压组较血压正常组胰岛素抵抗更明显。我们推测,血压升高使胰岛素敏感性下降,胰岛素抵抗更明显,而胰岛素抵抗明显促进糖尿病的发生、发展,因此高血压合并胰岛素更容易进展为糖尿病。血压控制达标可能可以改善 IFG 患者的胰岛素抵抗;胰岛素抵抗是促进高血压组 IFG 患者进展为糖尿病的一个重要因素,本研究结果显示,在患者随访的第 3 年,高血压组的胰岛素水平及胰岛素抵抗指标出现明显异常,而在患者随访的第 4 年,血压正常组的上述指标才开始出现明显异常。因此,早期生活方式干预,积极的控制血压,可能会延缓 IGT 合并高血压患者进展为糖尿病的时间。

此外,本研究还发现 2 h PG 高血压组 2016 年明显高于 2015 年,而在血压正常组未发现此现象。IFG 和 IGT 是糖尿病前期的两个不同阶段,绝大多数最终发展为糖尿病;2 型糖尿病患者在糖尿病前期很长一段时间都存在 IFG 和(或)IGT,其临床症状部分重叠,尽管它们有不同的病理生理机制和转归,IFG 和 IGT 都是决定胰岛素抵抗程度的因素,但 IFG 更偏向于胰岛素早相分泌缺陷,而 IGT 则可能与胰岛素分泌晚期障碍有关[17-18]。它们的生理差异可能导致高血压发病机制的差异。因此,我们推测 IFG 伴高血压组,2 h PG 升高可能增加胰岛素抵抗,促进其进展为糖尿病。

本研究未进一步分析降压疗效及某些降压药物对胰岛素抵抗的影响,但前期研究已经证实,IGT 患者常规使用降压药物对患者长期的胰岛素抵抗无明显差异[19-20]。

综上所述,IFG 合并高血压患者更早出现明显的胰岛素抵抗,更容易进展为 2 型糖尿病,这可能与 IFG 合并高血压患者 2 h PG 升高有关。因此,在 IFG 患者,特别是合并高血压患者,在发现血糖升高的最初 3 年进行生活方式以及药物干预,同时监测空腹及餐后 2 h 血糖,积极的控制血压,尽早改善胰岛素抵抗,不仅可以降低胰岛素抵抗带来的心血管风险,还可能延缓 IFG 合并高血压患者进展为糖尿病的时间。

参考文献:

[1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, *et al*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2019.107843.

[2] NATHAN D M, DAVIDSON M B, DEFRONZO R A, *et al*. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care[J]. Diabetes Care, 2007, 30(3): 753-759. DOI:10.2337/dc07-9920.

[3] 黄泽锋,田慧,李春霖,等. 老年血脂紊乱与代谢综合征及心、脑血管事件相关性研究[J]. 解放军医学杂志,2007,10(10):25-28. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2007.10.002.
HUANG Z F, TIAN H, LI C L, *et al*. Studies on the correlation of senile blood lipid abnormity and metabolic syndrome with cardiac and cerebrovascular events[J]. PLA Med J, 2007, 10(10): 25-28. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2007.10.002.

[4] 魏凤江, 蔡春友, 时文涛, 等. 2 型糖尿病合并高尿酸血症与胰岛素抵抗、血脂及血压相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(2): 97-99.
WEI F J, CAI C Y, SHI W T, *et al*. Correlation of hyperuricemia with dyslipidemia, insulin resistance, and hypertension in T2DM patients[J]. Chin J Diabetes, 2013, 21(2): 97-99.

[5] WANG F, HAN L L, HU D Y. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: a meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2017, 464: 57-63. DOI:10.1016/j.cca.2016.11.009.

[6] 肖惟引, 宁宁, 谭明红, 等. 空腹血糖受损患者胰岛素抵抗与血压的关系[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(11): 1150-1154. DOI:10.16016/j.1000-5404.201501184.

XIAO W Y, NING N, TAN M H, *et al*. Correlation of insulin resistance and blood pressure in patients with impaired fasting glucose[J]. J Third Mil Med Univ, 2015, 37(11): 1150-1154. DOI:10.16016/j.1000-5404.201501184.

[7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1):S14-S80.

[8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中国心血管病杂志, 2011,39(7):579-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
China Hypertension Prevention and Control Guidelines Revision Committee. Chinese guidelines for the management of hypertension Writing Group of 2010 [J]. Chin J Cardiol,2011, 39(7):579-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.

[9] 李红娟, 杨柳, 张楠. 身体质量指数作为肥胖筛查标准的判别准确性评价[J]. 中国预防医学杂志, 2014, 15(6): 571-575. DOI:10.16506/j.1009-6639.2014.06.016.
LI H J, YANG L, ZHANG N. Accuracy of body mass index as a screening standard for obesity[J]. Chin Prev Med, 2014, 15(6): 571-575. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2014.06.016.

[10] ORIGIN Trial Investigators, GILBERT R E, MANN J F E, *et al*. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the outcome reduction with an initial glargine intervention (ORIGIN) trial[J]. Diabetologia, 2014, 57(7): 1325-1331. DOI: 10.1007/s00125-014-3238-4.

[11] MATTHEWS D R, HOSKER J P, RUDENSKI A S, *et al*. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419. DOI:10.1007/bf00280883.

[12] ZHAO Y, SUN H, WANG B, *et al*. Impaired fasting glucose predicts the development of hypertension over 6, years in female adults: Results from the rural Chinese cohort study [J]. J Diabetes Complicat,2017,31(7):1090-1095. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.006.

[13] CHEUNG B M, LI C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? [J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(2): 160-166. DOI:10.1007/s11883-012-0227-2.

[14] CHEUNG B M. The hypertension-diabetes continuum[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 55(4): 333-339. DOI:10.1097/fjc.0b013e3181d26430.

[15] SHANIK M H, XU Y P, SKRHA J, *et al*. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? [J]. Diabetes Care, 2008, 31(Suppl 2): S262-S268. DOI:10.2337/dc08-s264.

[16] DE PERGOLA G, NARDECCHIA A, CIRILLO M, *et al*. Higher waist circumference, fasting hyperinsulinemia and insulin resistance characterize hypertensive patients with impaired glucose metabolism[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2015, 15(4): 297-301. DOI:10.2174/1871530315666150506125651.

[17] DI BONITO P, PACIFICO L, CHIESA C, *et al*. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(4): 409-416. DOI:10.1007/s40618-016-0576-8.

[18] OZYAZGAN S, ONAL B, KURTULUS E M, *et al*. Plasma betatrophin levels of subjects classified with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance, and subjects with impaired fasting glucose[J]. Horm Et Metab, 2017, 49(6): 434-439. DOI:10.1055/s-0043-104383.

[19] 宁宁, 魏平, 谭明红, 等. 不同降压药物治疗对空腹血糖异常的高血压患者胰岛功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(10): 967-970. DOI:10.16016/j.1000-5404.2012.10.013.
NING N, WEI P, TAN M H, *et al*. Effects of losartan potassium and levamlodipine besylate on islet function and insulin resistance in hypertension patients with impaired fasting glucose[J]. J Third Mil Med Univ, 2012, 34(10): 967-970. DOI:10.16016/j.1000-5404.2012.10.013.

[20] XIAO W Y, NING N, TAN M H, *et al*. Effects of antihypertensive drugs losartan and levamlodipine besylate on insulin resistance in patients with essential hypertension combined with isolated impaired fasting glucose[J]. Hypertens Res, 2016, 39(5): 321-326. DOI:10.1038/hr.2015.155.

(**收稿**:2020-03-01;**修回**:2020-04-27)

(编辑 吴培红)