

2型糖尿病患者脂蛋白亚组份与颈动脉内膜中层厚度的相关性分析

孙明晓^{1,2}, 国汉邦³, 蒋蕾², 董军³, 王抒³, 陈文祥³

(1. 北京体育大学研究生院, 2. 卫生部北京医院 内分泌科; 3. 卫生部北京老年医学研究所生物化学研究室, 北京市 100730)

[关键词] 内科学; 2型糖尿病; 脂蛋白亚组份; 内膜中层厚度; 动脉粥样硬化; 脂蛋白(a)

[摘要] 目的 研究2型糖尿病患者脂蛋白各亚组份与颈动脉内膜中层厚度的关系。方法 采用超速离心及高效液相色谱法测定55例2型糖尿病患者的血清脂蛋白亚组份, 根据超声检测颈动脉内膜中层厚度分为有、无病变组, 分析其与脂蛋白亚组份之间的关系。结果 (1) 有病变组的年龄高于无病变组($P < 0.05$)。 (2) 有病变组脂蛋白(a)水平高于无病变组。其余脂蛋白及其亚型组间差异无统计学意义。 (3) 调整年龄、性别、体质指数后, 颈动脉内膜中层增厚分别与脂蛋白(a)和B型低密度脂蛋白呈正相关; 脂蛋白(a)与低密度脂蛋白呈正相关; 甘油三酯分别与空腹血糖、B型低密度脂蛋白呈正相关, 与高密度脂蛋白、高密度脂蛋白2和A型低密度脂蛋白呈负相关($P < 0.05$)。以有病变、无病变为因变量进行多因素 Logistic 回归分析发现, 年龄、脂蛋白(a)水平升高是2型糖尿病患者颈动脉内膜中层增厚的独立危险因素($P < 0.001$ 和 $P = 0.021$)。结论 脂蛋白(a)可能是2型糖尿病患者早期动脉粥样硬化的危险预测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Association of Lipoproteins Subfractions with Intimal Medial Thickness of Carotid Artery in Type 2 Diabetic Patients

SUN Ming-Xiao^{1,2}, GUO Han-Bang³, JIANG Lei², DONG Jun³, WANG Shu³, and CHEN Wen-Xiang³

(1. Graduate School, Beijing Sports University; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Beijing Hospital; 3. Institute of Geriatrics, Beijing, 100730, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes; Lipoproteins; Subclasses; Intimal Medial Thickness; Lipoprotein (a); Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association of lipoproteins subfractions with intimal medial thickness (IMT) of carotid artery in type 2 diabetic patients. **Methods** The subfractions of lipoproteins were determined by ultracentrifugation and high performance liquid chromatography, and the IMT of both sides carotid artery were measured by B-mode ultrasonography in 55 type 2 diabetic patients, divided into two groups by the IMT > 1.2 mm ($n = 20$) and ≤ 1.2 mm ($n = 35$). The relationship between the lipoprotein subfractions and IMT was investigated. **Result** The older age was more common in patients with IMT > 1.2 mm compared to those with IMT ≤ 1.2 mm ($P < 0.05$). The serum level of lipoprotein (a) was higher in group IMT > 1.2 mm (0.122 ± 0.077 mmol/L vs 0.081 ± 0.049 mmol/L, $P < 0.05$). After adjusting the age, sex and BMI, the higher IMT was positively correlated with Lp(a) and LDLb; Lp(a) was positively correlated with LDL; TG was positively correlated with fasting blood glucose and LDLb, inverse correlated with HDL, HDL2 and LDLa ($P < 0.05$). With stepwise multivariate logistic regression analysis, older age and Lp(a) were identified as significant and independent risk factors for higher IMT of carotid artery in type 2 diabetic patients ($P < 0.001$ and $P = 0.021$ respectively). **Conclusion** The results suggest that Lp(a) has a strong association with IMT of carotid arteries and might be the important predictor for early atherosclerosis in type 2 diabetic patients.

脂蛋白异常在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生发展中起重要作用, 血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)降低和

低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)升高是明确的致As危险因素。已知HDL和LDL均非单一的脂蛋白颗粒, 按颗粒大小, HDL可大致分为HDL2和HDL3, LDL分为LDLa(A型)和LDLb(B型)。健康个体中LDL颗粒大小及两种亚型与颈动脉IMT明显相关^[1]。对As有保护作用的HDL主要是较大颗粒的HDL2, 而小颗粒的HDL3则无保护作用^[2,3], 甚至与As发生发展相联系^[4]。脂蛋白(a)被认为是一种受遗传决定的As危险因素,

[收稿日期] 2006-11-27 [修回日期] 2007-08-05

[作者简介] 孙明晓, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为2型糖尿病大血管病变, 运动生物化学, 联系电话为010-85133108, E-mail为sunmingxiao@hotmail.com。蒋蕾, 学士, 主治医师, 研究方向为2型糖尿病大血管病变, 联系电话为010-85133108, E-mail为jianglei0809@sohu.com。通讯作者董军, 硕士, 研究员, 研究方向为血脂代谢, 联系电话为010-85135049, E-mail为jun.dong@263.net。

它的致 As 作用与 LDL 密切相关^[5]。美国国家胆固醇教育计划中将 2 型糖尿病界定为冠心病的等危症。多数糖尿病患者伴有脂代谢异常, 脂蛋白各亚型由于其颗粒大小、密度及作用机制的不同在糖尿病患者 As 的发生发展中所起的作用各不相同。颈动脉内膜中层厚度(intimal medial thickness, IMT)作为早期 As 的评价指标与冠状动脉损伤的发生和严重程度密切相关^[68]。作者对无临床血管病变的 2 型糖尿病患者采用超声技术检测其颈动脉 IMT, 同时测定其脂蛋白亚组份的分布, 探讨不同亚型的脂蛋白与 2 型糖尿病早期 As 改变间的关系, 以期对 2 型糖尿病患者的大血管病变作出危险性预测, 为临床进行积极预防治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准的 2 型糖尿病患者 55 例, 均为 2003 年 3 月至 2004 年 4 月间本院内分泌科住院病人, 年龄 31~78 岁, 近 3 个月无糖尿病急性并发症及急、慢性感染, 无其他应激情况。既往无陈旧性心肌梗死病史, 或结合临床表现并经心肌核素和(或)心电图检查证实无心肌缺血, 或经冠状动脉造影检查证实无中、近端狭窄; 无临床脑血栓或脑出血病史; 经双下肢动脉 B 型超声检查亦无血管狭窄者。

1.2 颈动脉内膜中层厚度测定

由固定操作人员, 使用美国 DIASONICS 公司的 GATEWAY 2Dfx 型彩色多普勒超声仪, 探头频率为 5 MHz, 测定距右侧颈总动脉窦近心端 1 cm 内的内膜中层最厚点。以 IMT 1.2 mm 为界值, ≤ 1.2 mm 者为无病变组, 共 35 人; IMT > 1.2 mm 为有病变组, 共 20 人。所有患者均无严重肝、肾功能异常。

1.3 生物化学检查

所有患者入院第 2 天取血, 留置血清。检测空腹 12 h 血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、糖化血红蛋白(HbA1c)。患者在取血前 2 周内均未服用降脂药物。

1.4 血清脂蛋白及亚型检测

采用超速离心—高效液相色谱法: 用脯氨酸解离脂蛋白(a)或载脂蛋白(a)与其他脂蛋白的可能非共价键结合; 用巯基乙醇(mercaptoethanol, ME)使脂蛋白(a)解离成为不含载脂蛋白(a)的脂蛋白, 脂蛋白(a)解离前后存在明显密度分界区域, LDL 亚类的

分界密度(1.044)位于此区域内, 使脂蛋白及其亚类和脂蛋白(a)胆固醇测定成为可能。血清与含脯氨酸的溴化钠溶液混合, 使背景密度为 1.006 和 1.044, 血清与含脯氨酸和巯基乙醇(ME)的溴化钠溶液混合, 使背景密度为 1.044、1.063 和 1.125, 超速离心, 用高效液相色谱准确测定 ME 存在或不存在及不同背景密度下各种超速离心底部组份胆固醇, 计算 HDL 和 HDL 亚类(HDL₂ 和 HDL₃)、LDL 和 LDL 亚类(LDL_a 和 LDL_b)及脂蛋白(a)胆固醇^[9, 10]。
HDL_C = $BF_{1.063ME} C$; HDL_{3C} = $BF_{1.125ME} C$; HDL_{2C} = $BF_{1.063ME} C - BF_{1.125ME} C$; LDL_C = $BF_{1.006} C - BF_{1.063ME} C$; LDL_{bC} = $BF_{1.044ME} C - BF_{1.063ME} C$; LDL_{aC} = $BF_{1.006} C - BF_{1.044} C$; 脂蛋白(a)C = $BF_{1.044} C - BF_{1.044ME} C$ 。

本方法测定 HDL_C、HDL_{3C}、HDL_{2C}、LDL_C、LDL_{bC}、LDL_{aC} 和脂蛋白(a)C 的总 CV 分别小于 2.1%、4.0%、3.0%、1.2%、6.0%、2.0% 和 13.0%。

使用仪器为 XL-90 超速离心机、CentriTube 离心管切割器(Beckman Coulter, 美国), HP 1100 高效液相色谱仪(Hewlett Packard, 德国)、MicroLab 500 稀释器(Hamilton, 美国)和 7170A 型自动生化分析仪(Hitachi, 日本)。用于配制标准溶液的胆固醇为卫生部老年医学研究所研制的国家一级标准物质 GBW 09203a, 内标物豆甾醇和 2 巯基乙醇(ME)为美国 Sigma-Aldrich 产品, 色谱纯乙腈、异丙醇和正己烷为美国 Fisher Scientific 产品, 其他化学试剂均为国产分析纯试剂。

1.5 数据处理

计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间数据一般比较应用 *t* 检验, 血管病变与其他因素的相关性用 Logistic 回归分析, 变量间的相关性采用偏相关分析, 所有分析均在 SPSS 11.0 软件包上完成。

2 结果

2.1 2 型糖尿病患者的一般资料

55 例 2 型糖尿病患者, 男 27 例, 女 28 例。平均年龄为 55.6 ± 12.3 岁, 高血压患病率为 43.6%。有病变组 20 例, 无病变组 35 例。与无病变组比较, 有病变组患者的年龄 63.7 ± 11.5 岁比 51.0 ± 10.3 岁明显升高, 其差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组间(男性比女性)性别率 50.0% 比 48.6%、高血压患病率 55.0% 比 37.1%、吸烟史构成比 30.0% 比 37.1%、家族史构成比 40.0%、31.4% 及 BMI 指数 24.5 ± 3.0 比 26.0 ± 2.9 、2 型糖尿病病程 8.1 ± 6.3 年比 6.6 ± 5.6 年的差异均无统计学意义($P >$

0.05)。

2.2 有病变组与无病变组间的生化指标比较

两组间 FBG、HbA1c、TG、TC 水平间的差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. 2 型糖尿病患者有、无病变组的生化特点比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白	三酰甘油 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
无病变组	35	9.58 ± 3.51	8.83% ± 1.55%	1.93 ± 1.58	4.98 ± 1.24
有病变组	20	9.16 ± 3.20	9.11% ± 1.87%	1.80 ± 1.70	5.24 ± 1.54

表 2. 2 型糖尿病患者有、无病变组的脂蛋白亚组份比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分 组	<i>n</i>	HDL	HDL2	HDL3	LDL	LDLb	LDLa	Lp(a)
无病变组	35	0.96 ± 0.24	0.50 ± 0.21	0.46 ± 0.08	2.70 ± 0.83	0.44 ± 0.15	2.29 ± 0.75	0.081 ± 0.049
有病变组	20	1.06 ± 0.25	0.55 ± 0.18	0.51 ± 0.09	2.90 ± 0.82	0.53 ± 0.22	2.38 ± 0.70	0.122 ± 0.077 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与无病变组比较。

2.4 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的多因素回归及变量间偏相关分析

在控制了性别、年龄、BMI 等因素后, 偏相关分析发现 IMT 增厚分别与脂蛋白(a) 和 LDLb 呈正相关(分别为 $r = 0.2954$, $P = 0.037$ 和 $r = 0.3497$, $P = 0.013$); 脂蛋白(a) 与 LDL 呈正相关($r = 0.4637$, $P = 0.001$); TG 分别与 FBS、LDLb 呈正相关($r = 0.4220$, $P = 0.002$; $r = 0.3029$, $P = 0.032$), 与 HDL、HDL2 和 LDLa 呈负相关(分别为 $r = -0.3154$, $P = 0.026$; $r = -0.3230$, $P = 0.022$; $r = -0.3075$, $P = 0.030$); TC 除了与 TG、LDL 各亚型呈正相关外, 还与 HDL3、FBS 呈正相关($r = 0.4019$, $P = 0.004$; $r = 0.3181$, $P = 0.024$)。以有、无病变为因变量进行多因素 Logistic 回归分析发现, 年龄、脂蛋白(a) 是 2 型糖尿病患者颈动脉 IMT 增厚的独立危险因素, 脂蛋白(a) 升高是实验室指标中唯一的早期 As 危险因素(表 3)。

表 3. 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度增厚危险因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	B	S. E.	β	<i>t</i>	<i>P</i> 值
年龄	1.911×10^{-2}	0.005	0.473	4.033	0.000
脂蛋白(a)	5.568×10^{-2}	0.023	0.280	2.39	0.021

3 讨论

大血管疾病是 2 型糖尿病患者致残、致死的主要原因。As 是大血管病变的病理基础。超声检测

2.3 有病变组与无病变组间脂蛋白亚组份比较

有病变组脂蛋白(a) 水平高于无病变组, 其间差异有统计学意义($P < 0.05$)。HDL 和 LDL 及其各亚型在组间的差异没有统计学意义($P > 0.05$, 表 2)。

颈动脉 IMT 作为评定早期 As 的指标之一, 已为大多数学者所承认。LDLb 增多、TG 增高与 HDLC 降低三者同时存在被称为“血脂(异常)三联症”(lipid triad)^[11]。该现象常同时存在于以胰岛素抵抗为特点的 2 型糖尿病患者中, 成为了此类患者高发 As 性疾病的主要原因。本组患者 TG、TC、LDLc 水平平均高于中国成人血脂异常防治指南中对糖尿病患者的血脂控制目标^[12]。

对 HDL 亚型的研究显示 HDL₂ 对 As 有保护作用。糖尿病患者中 TG 升高与 HDLC 下降和其亚型的分布关系密切。糖尿病患者由于胰岛素作用不足导致脂蛋白脂酶(LPL) 活性下降和肝脏甘油三酯酶(LP) 活性升高。酶的作用的改变最终使得 HDL₂ 合成减少以及 HDL₂ 转变为 HDL₃ 增多。高 TG 时由于胆固醇酯转移蛋白的作用, HDL 中的胆固醇酯与 VLDL 中的 TG 进行交换, 使 HDL 下降。估计高 TG 血症的致 As 作用部分是由于降低 HDLC 所致^[13]。本组糖尿病患者 HbA1c 平均在 9% 以上, FBS 在 9.0 mmol/L 左右, 血糖控制不理想。TG 平均水平为 1.88 mmol/L, 高于正常上限 1.7 mmol/L, 偏相关分析显示 TG 与 FBS 呈显著正相关, 而与 HDL 及 HDL₂ 呈显著负相关关系。说明糖代谢异常可能通过影响 TG 的水平, 进而引起 HDL 各亚型的分布异常, 参与 As 的形成。该结果与徐燕华等^[14] 对 2 型糖尿病患者 HDL 亚型分布的研究结果类似。

英国前瞻性糖尿病研究的结果中 LDLc 是糖尿病合并冠心病的首要危险因素。有关糖尿病患者 LDL 亚型分布的研究日益受到重视。TG 达 1.1

mmol/L 时开始有“小 LDL”出现, TG 达 1.7 mmol/L 以上时大部分 LDL 颗粒为“小 LDL”^[13]。小颗粒的 LDLb 容易进入动脉壁, 在内膜下被氧化修饰, 并最终导致 As。体内与体外实验均证实 LDLb 比 LDLa 有更强的致 As 作用。本组糖尿病患者平均 TG 水平在 1.88 mmol/L, 与较大颗粒的 LDLa 呈显著负相关, 而与小颗粒的 LDLb 呈显著正相关, 该结果与既往研究高 TG 时 LDL 亚型水平的变化相符^[13]。同时, LDLb 与 IMT 的增厚呈正相关关系。提示 2 型糖尿病患者的高 TG 可能通过使 LDL 亚型分布异常参与早期 As 的发生。

本研究中患者的脂蛋白(a)的水平在 IMT 增厚组明显高于无 IMT 增厚组。脂蛋白(a)可以看作是一种特殊的 LDL, 它的脂质组成与 LDL 相同, 含有一份子的载脂蛋白 B₁₀₀ 和一个与凝血有关的载脂蛋白(a)^[15]。由于其结构特点, 它可能通过影响内皮功能, 干扰纤溶系统平衡, 促进平滑肌细胞增殖和自身氧化修饰等多个机制参与 As 的形成。国外研究证实^[16], 脂蛋白(a)水平与冠心病患者中 As 病变的严重性相关, 尤其是在血脂正常的个体。对 2 型糖尿病患者, 国内外的研究^[17-19] 都显示脂蛋白(a)不仅与冠心病的发病相关, 而且与预示早期 As 病变的颈动脉 IMT 增厚也有密切的相关性。作者的分析显示在没有临床血管疾病的糖尿病个体, 脂蛋白(a)的血浆水平不仅在 IMT 增厚组明显升高, 而且在多因素回归分析中是 IMT 增厚的唯一的实验室危险因素预测指标, 与既往的研究结果吻合。在控制了性别、年龄、BMI 等因素之后, IMT 不仅与脂蛋白(a)呈正相关, 还与 LDLb 呈正相关; 脂蛋白(a)也仅与 LDL 呈正相关。

各类脂蛋白在代谢上是相互联系的, 对血脂异常应注重综合治疗。在 2 型糖尿病这类 As 性血管疾病的高危人群中, 应考虑监测包括脂蛋白(a)在内的多种脂蛋白亚型水平, 以期早期发现相关的危险因素并进行积极合理的预防及治疗。随着研究技术的发展, 对脂蛋白亚型的分析可能会成为临床上有效治疗脂代谢异常更为精确的指南, 研究 2 型糖尿病患者的血清脂蛋白亚组份可能提供比总脂蛋白水平测试更有效的 As 危险预示指标。

随着年龄的增长, As 的程度逐渐加重。本研究中有病变组患者的年龄明显高于无病变组的患者, 而多因素回归分析显示年龄的增长是 2 型糖尿病 IMT 增厚的独立危险因素。传统的致 As 危险因素

如病程、吸烟、高血压和增重等在本文中与糖尿病患者颈动脉 IMT 无明显相关性, 可能与这些指标在两组患者间的差异不大以及观察病例数较少有关。

[参考文献]

- [1] Mora S, Szklo M, Ottos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **192** (1): 211-217.
- [2] Bakogianni MC, Kalofoutis CA, Skenderi KI, Kalofoutis AT. Clinical evaluation of plasma high-density lipoprotein subfractions (HDL2, HDL3) in non-insulin-dependent diabetics with coronary artery disease [J]. *J Diab Comp*, 2001, **15** (5): 265-269.
- [3] Superko HR, Enas EA, Kotha P, Bhat NK, Garrett B. High-density lipoprotein subclass distribution in individuals of Asian Indian descent: the National Asian Indian Heart Disease Project [J]. *Prev Cardiol*, 2005, **8** (2): 81-86.
- [4] Yu S, Yamell JW, Sweetnam P, Bolton CH. High density lipoprotein subfractions and the risk of coronary heart disease: 9-years follow-up in the Caerphilly Study [J]. *Atherosclerosis*, 2003, **166** (2): 331-338.
- [5] Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME study [J]. *Atherosclerosis*, 2002, **163** (2): 377-384.
- [6] Kotsis VT, Pitiriga VCh, Stabouli SV, Papamichael CM, Toumanidis ST, Rokas SG, et al. Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions [J]. *Am J Hypertens*, 2005, **18** (5): 601-606.
- [7] Graner M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyyssonen K, Nieminen, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2006, **97** (5): 624-629.
- [8] Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, van der Linden J, Kallner G, Jussila R, et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **179** (2): 311-316.
- [9] 张江涛, 董军, 李红霞, 国汉邦, 满永, 王抒, 等. 高效液相色谱检测全血贮存对血清总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的影响[J]. *中华检验医学杂志*, 2005, **28** (4): 349-353.
- [10] 董军, 国汉邦, 王抒, 李红霞, 满永, 张江涛, 等. 超速离心高效液相色谱测定血清高密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇: 一种候选参考方法[J]. *中华检验医学杂志*, 2006, **29** (8): 742-746.
- [11] Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 1998, **81** (4A): 18B-25B.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, **35** (5): 390-419.
- [13] 李健斋, 董军. 冠心病脂蛋白谱研究进展[J]. *中华医学检验杂志*, 1997, **11** (6): 327-329.
- [14] 徐燕华, 傅明德, 吴新伟, 任艳. 2 型糖尿病患者血清 HDL 亚类组成的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2001, **9** (3): 160-162.
- [15] 贺艳丽, 周新. 脂蛋白(a)致动脉粥样硬化作用机制研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (1): 80-82.
- [16] Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA, Fernandes AP, Mota AP, Neto CP, et al. Increased serum levels of lipoprotein(a) correlated with the severity of coronary artery disease in patients submitted to angiography [J]. *Arg Bras Cardiol*, 2006, **87** (3): 260-266.
- [17] 迟家敏, 唐蔚青, 孙美珍, 李铭, 宋晓光, 李健斋, 等. 脂蛋白(a)与非胰岛素依赖型糖尿病[J]. *中华内科杂志*, 1996, **35** (4): 246-247.
- [18] 廖志红, 修玲玲, 余斌杰. 2 型糖尿病患者的血脂变化及其与冠心病的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (4): 325-328.
- [19] Velmurugan K, Deepa R, Ravikumar R, Lawrence JB, Anshoo H, Senthilvelmurugan M, et al. Relationship of lipoprotein(a) with intimal medial thickness of the carotid artery in Type 2 diabetic patients in south India [J]. *Diabet Med*, 2003, **20** (6): 455-461.

(此文编辑 李小玲)