

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.04.035

老年 2 型糖尿病患者人巨细胞病毒感染与脂糖代谢、胰岛素抵抗及免疫失衡的关系研究 *

李 纯 熊 静[△] 廖 娟 戴湘怡 王俊懿

(长沙市第三医院老年病科 湖南 长沙 410000)

摘要 目的:探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)患者人巨细胞病毒(HCMV)感染与脂糖代谢、胰岛素抵抗及免疫失衡的关系。**方法:**选取 2021 年 2 月~2022 年 3 月长沙市第三医院收治的老年 T2DM 患者 100 例为研究组,选取同期来体检健康的志愿者 60 例作为对照组。根据 HCMV-脱氧核糖核酸(DNA)检测结果将研究组分为阳性组 41 例和阴性组 59 例。检测并比较对照组、研究组 HCMV-DNA 载量、T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、脂糖代谢[高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、胰岛素抵抗[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]。采用 Pearson 相关性分析老年 T2DM 患者 HCMV 感染与脂糖代谢、胰岛素抵抗及免疫失衡的关系。**结果:**研究组的 HCMV-DNA 阳性率、HCMV-DNA 载量高于对照组,阴性率低于对照组($P<0.05$)。阳性组、阴性组的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于对照组,且阳性组低于阴性组($P<0.05$)。阳性组、阴性组的 CD8⁺ 高于对照组,且阳性组高于阴性组($P<0.05$)。阳性组、阴性组的 HbA1c、FBG、TC、TG、LDL-C 高于对照组,且阳性组高于阴性组($P<0.05$)。阳性组、阴性组的 HDL-C 低于对照组,且阳性组低于阴性组($P<0.05$)。阳性组、阴性组的 HOMA-IR、FINS 高于对照组,且阳性组高于阴性组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, HCMV-DNA 载量与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、HDL-C 呈负相关($P<0.05$),而与 CD8⁺、HbA1c、FBG、TC、TG、LDL-C、FINS、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$)。**结论:**HCMV 病毒感染可导致老年 T2DM 患者脂糖代谢紊乱,促进胰岛素抵抗,加重免疫失衡,加速疾病进展。**关键词:**老年;2 型糖尿病;人巨细胞病毒;脂糖代谢;胰岛素抵抗;免疫失衡

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)04-782-05

Study on the Relationship between Human Cytomegalovirus Infection and Lipid and Glucose Metabolism, Insulin Resistance and Immune Imbalance in Elderly Patients with Type 2 Diabetes*

LI Chun, XIONG Jing[△], LIAO Juan, DAI Xiang-yi, WANG Jun-yi

(Department of Geriatrics, Changsha Third Hospital, Changsha, Hunan, 410000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between human cytomegalovirus (HCMV) infection and lipid and glucose metabolism, insulin resistance and immune imbalance in elderly patients with type 2 diabetes(T2DM). **Methods:** 100 elderly patients with T2DM who were admitted to Changsha Third Hospital from February 2021 to March 2022 were selected as the study group, and 60 healthy volunteers who came to for physical examination in the same period were selected as the control group. The study group was divided into 41 cases in the positive group and 59 cases in the negative group according to the HCMV- deoxyribonucleic acid (DNA) test results. HCMV-DNA load, T lymphocyte subsets (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), lipid and glucose metabolism [high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), fasting blood glucose (FBG), triacylglycerol (TG), low density lipoprotein- cholesterol (LDL-C)], and insulin resistance [fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR)] were detected and compared between the control group and the study group. Pearson correlation was used to analyze the relationship between HCMV infection and lipid and glucose metabolism, insulin resistance and immune imbalance in elderly patients with T2DM. **Results:** The HCMV-DNA positive rate and HCMV-DNA load in the study group were higher than those in the control group, and the negative rate was lower than that in the control group ($P<0.05$). CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the positive group and the negative group were lower than those in the control group, and those in the positive group were lower than those in the negative group ($P<0.05$). CD8⁺ in the positive group and the negative group was higher than that in the control group, and that in the positive group was higher than that in the negative group ($P<0.05$). HbA1c, FBG, TC, TG, LDL-C in the positive group and the negative group were higher than those in the control group, and those in the positive group were higher than those in the negative group ($P<0.05$). HDL-C in the positive group and the negative group was lower than that in the control group, and that in the positive group was lower than that in the negative group ($P<0.05$).

* 基金项目:湖南省卫生计生委科研计划项目(B20160426)

作者简介:李纯(1979-),女,本科,主管技师,研究方向:老年糖尿病诊治,E-mail:lichun1135@163.com

△ 通讯作者:熊静(1983-),女,本科,主管技师,研究方向:老年糖尿病诊治,E-mail:393398050@qq.com

(收稿日期:2022-06-28 接受日期:2022-07-23)

HOMA-IR and FINS in the positive group and the negative group were higher than those in the control group, and those in the positive group were higher than those in the negative group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that HCMV-DNA load was negatively correlated with $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, HDL-C ($P<0.05$), but positively correlated with $CD8^+$, HbA1c, FBG, TC, TG, LDL-C, FINS, HOMA-IR ($P<0.05$). **Conclusion:** HCMV virus infection can lead to the disorder of lipid and glucose metabolism in elderly patients with T2DM, promote insulin resistance, aggravate immune imbalance, and accelerate the progress of the disease.

Key words: Elderly; Type 2 diabetes; Human cytomegalovirus; Lipid and glucose metabolism; Insulin resistance; Immune imbalance

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)04-782-05

前言

人巨细胞病毒(HCMV)是人类疱疹病毒中基因组最大的一种病毒,这种病毒进入细胞内可导致细胞迅速增大^[1]。相关报道表明^[2],全球范围内,HCMV 临床感染率较高,且其感染方式较多,包括母婴、密切接触、器官移植、输血以及性行为等多种方式。2 型糖尿病(T2DM)属于代谢紊乱疾病,通常以胰岛素缺乏与胰岛素抵抗为主,进而引起高血糖表现^[3]。随着近年来我国人口老龄化进程的加快,老年 T2DM 患者不断增加,且其治疗手段相对年轻群体更为繁琐、复杂,因此,对其发病机制进行深入研究具有积极的意义。近年来研究显示^[4],病毒感染或可直接或间接损伤胰岛细胞导致糖尿病的发生。而既往有研究证实 HCMV 与 1 型糖尿病存在一定的相关性^[5],而有关其与 T2DM 的关系,尚未完全明确。本次研究通过探讨老年 T2DM 患者 HCMV 感染与胰岛素抵抗、脂糖代谢及免疫失衡的关系,以期临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 基线资料

选取 2021 年 2 月~2022 年 3 月长沙市第三医院收治的老年 T2DM 患者($n=100$)为研究组,其中女 38 例,男 62 例;T2DM 病程 1~7 年,平均(4.66 ± 1.07)年;年龄 45~72 岁,平均年龄(58.91 ± 7.25)岁。选取同期来体检健康的志愿者 60 例作为对照组。其中男 35 例,女 25 例;年龄 43~73 岁,平均年龄(59.62 ± 8.14)岁。两组一般资料组间对比无差异($P>0.05$)。本次研究经过长沙市第三医院伦理委员会审批通过。纳入标准:(1)T2DM 诊断参考《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[6],满足其中一项即可确诊:两次随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dl),空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dl),75 g 口服葡萄糖耐量实验(OGTT)试验后 2 小时血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dl),糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$ (48 mmol/L);(2)均为首次确诊;(3)所有患者均签署知情同意书。排除标准:(1)存在全身性炎症性疾病;(2)1 型糖尿病患者;(3)长期服用免疫抑制剂药物;(4)伴有急性感染、严重躯体疾病者;(5)心、肝、肺等重要脏器功能障碍者;(6)存在认知或沟通障碍者;(7)妊娠期或哺乳期妇女;(8)合并恶性肿瘤或其他慢性疾病者。

1.2 方法

1.2.1 HCMV-DNA 检测 采集对照组体检当日、研究组入院次日清晨空腹外周静脉血 9 mL,分为 A、B、C 三管,其中 A 管通过 CFx96 Real-Time System 仪器(美国 BIO-RAD 公司生产)检测 HCMV-脱氧核糖核酸(DNA)载量。阈值循环(Ct)值 $\leq$

36.0 为 HCMV-DNA 阳性, >40.0 为 HCMV-DNA 阴性。当 Ct 值介于 36.0~40.0 之间时,需要复检一次,以复检结果为准。HCMV-DNA 阳性率=HCMV-DNA 阳性例数/总例数,HCMV-DNA 阴性率=HCMV-DNA 阴性例数/总例数。

1.2.2 T 淋巴细胞亚群 B 管血液标本以 1800 r/min、离心半径 12 cm、离心时间 10 min 的参数进行离心处理,去除上清液,采用梯度离心法分离淋巴细胞,制成悬液后采用青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司生产的 RaiseCyte 2L6C 流式细胞仪检测 $CD4^+$ 、 $CD8^+$,并计算 $CD4^+/CD8^+$ 值。

1.2.3 血脂血糖、胰岛素抵抗 C 管血液标本应用离子交换层析高压液相分离法检测 HbA1c,应用葡萄糖氧化酶法测定 FBG(试剂盒购自无锡博慧斯生物医药科技有限公司),应用河北艾驰生物科技有限公司生产的 AS-400 全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。采用放射免疫法测定空腹胰岛素(FINS)(试剂盒购自天津阿斯尔生物科技有限公司),根据 FBG、FINS 计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),公式为 $= FBG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mIU/L}) / 22.5$ 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS23.0 进行数据分析。计量资料以 " $\bar{x} \pm s$ " 表示,两组数据比较进行 t 检验,多组数据比较进行 F 检验。计数资料以 "n/%" 表示,并采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析老年 T2DM 患者 HCMV 感染与脂糖代谢、胰岛素抵抗及免疫失衡的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、研究组 HCMV-DNA 检测结果对比

研究组的 HCMV-DNA 阳性率、HCMV-DNA 载量高于对照组,阴性率低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 对照组、研究组各亚组 T 淋巴细胞亚群指标对比

根据 HCMV-DNA 检测结果将研究组分为阳性组 41 例和阴性组 59 例。阳性组、阴性组的 $CD8^+$ 高于对照组,且阳性组高于阴性组($P<0.05$)。阳性组、阴性组的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 低于对照组,且阳性组低于阴性组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 对照组、研究组各亚组血脂血糖指标对比

阳性组、阴性组的 HbA1c、FBG、TC、TG、LDL-C 高于对照组,且阳性组高于阴性组($P<0.05$)。阳性组、阴性组的 HDL-C 低于对照组,且阳性组低于阴性组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 对照组、研究组各亚组胰岛素抵抗指标对比

阳性组、阴性组的 HOMA-IR、FINS 高于对照组,且阳性组高于阴性组($P<0.05$)。见表 4。

表 1 对照组、研究组 HCMV-DNA 检测结果对比

Table 1 Comparison of HCMV-DNA test results between the control group and the study group

Groups	Positive rate(%)	Negative rate(%)	HCMV-DNA load($\times 10^7$ copy/mL)
Control group(n=60)	7(11.67)	53(88.33)	3.26 $\pm$ 0.84
Study group(n=100)	41(41.00)	59(59.00)	15.94 $\pm$ 2.51
χ^2/t		15.365	-37.839
<i>P</i>		0.000	0.000

表 2 对照组、研究组各亚组 T 淋巴细胞亚群指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets indexes between the control group and subgroups of the study group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Control group	60	38.57 $\pm$ 5.13	23.28 $\pm$ 2.74	1.66 $\pm$ 0.24
Negative group	59	33.45 $\pm$ 4.21 ^a	25.93 $\pm$ 3.06 ^a	1.29 $\pm$ 0.17 ^a
Positive group	41	28.72 $\pm$ 3.24 ^{ab}	29.36 $\pm$ 2.13 ^{ab}	0.98 $\pm$ 0.11 ^{ab}
<i>F</i>		63.048	60.621	163.694
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ^a*P*<0.05. Compared with the negative group, ^b*P*<0.05.

表 3 对照组、研究组各亚组血脂血糖指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of blood lipid and glucose indexes between the control group and subgroups of the study group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	HbA1c(%)	FBG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
Control group	60	5.98 $\pm$ 0.54	5.36 $\pm$ 0.68	4.49 $\pm$ 0.52	1.93 $\pm$ 0.26	1.24 $\pm$ 0.21	2.82 $\pm$ 0.36
Negative group	59	7.23 $\pm$ 1.27 ^a	7.79 $\pm$ 0.83 ^a	6.08 $\pm$ 0.87 ^a	1.68 $\pm$ 0.23 ^a	1.59 $\pm$ 0.33 ^a	3.71 $\pm$ 0.45 ^a
Positive group	41	9.76 $\pm$ 1.68 ^{ab}	9.32 $\pm$ 1.31 ^{ab}	7.27 $\pm$ 1.05 ^{ab}	1.47 $\pm$ 0.19 ^{ab}	1.97 $\pm$ 0.42 ^{ab}	4.83 $\pm$ 0.52 ^{ab}
<i>F</i>		123.210	235.210	148.135	48.970	64.311	256.249
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ^a*P*<0.05. Compared with the negative group, ^b*P*<0.05.

表 4 对照组、研究组各亚组胰岛素抵抗指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of insulin resistance indexes between the control group and subgroups of the study group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	FINS(mIU/L)	HOMA-IR
Control group	60	7.75 $\pm$ 1.08	1.85 $\pm$ 0.74
Negative group	59	12.06 $\pm$ 2.97 ^a	4.18 $\pm$ 0.92 ^a
Positive group	41	18.29 $\pm$ 2.83 ^{ab}	7.58 $\pm$ 1.15 ^{ab}
<i>F</i>		235.803	467.432
<i>P</i>		0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ^a*P*<0.05. Compared with the negative group, ^b*P*<0.05.

2.5 老年 T2DM 患者 HCMV 感染与脂糖代谢、胰岛素抵抗及免疫失衡的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示, HCMV-DNA 载量与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、HDL-C 呈负相关 (*P*<0.05), 而与 CD8⁺、HbA1c、FBG、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、FINS 呈正相关 (*P*<0.05)。具体见表 5。

3 讨论

已有不少研究证实^[7,8], HCMV 病毒感染参与着 1 型糖尿病的发生发展, HCMV 病毒主要通过直接或间接的攻击胰岛

细胞, 进而减少胰岛素分泌。而与 1 型糖尿病胰岛 B 细胞严重受损不同, T2DM 的发病机制与其存在一定的差异, T2DM 患者的胰岛细胞功能尚存。现有的研究也多局限于已发现 T2DM 患者中 HCMV 感染率较高^[9]。但有关 HCMV 病毒感染是否参与着 T2DM 的发生发展尚有待考证。

HCMV 属于 β -疱疹病毒亚科的双链 DNA 病毒, 基因大小约为 236kb, 在人类中普遍易感, 经原发感染后, 病毒可长期潜伏于体内, 无法清除, 并在一生中反复交替发生潜伏性感染与活动性感染^[10,11]。本次研究结果发现, 研究组的 HCMV-DNA 阳性率、HCMV-DNA 载量高于对照组。可见与健康群体相比,

表 5 老年 T2DM 患者 HCMV 感染与脂糖代谢、胰岛素抵抗及免疫失衡的相关性分析

Table 5 Correlation analysis between HCMV infection and lipid and glucose metabolism, insulin resistance and immune imbalance in elderly patients with T2DM

Indexs	HCMV-DNA load	
	r	P
CD4 ⁺	-0.435	0.000
CD8 ⁺	0.418	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.396	0.001
HbA1c	0.427	0.000
FBG	0.446	0.000
TC	0.398	0.000
TG	0.423	0.000
LDL-C	0.382	0.004
HDL-C	-0.408	0.000
FINS	0.387	0.003
HOMA-IR	0.413	0.000

老年 T2DM 患者 HCMV 的感染风险更大,而王柳明等^[12]学者的报道显示,T2DM 患者的 HCMV 病毒感染阳性率为 41.51%;与本次研究所报道的阳性率均有所不同,考虑与地域差异、纳入样本群体、检测方法不一致有关。同时针对 T2DM 患者的 HCMV 病毒感染阳性率更高推测主要是因为老年 T2DM 患者自身机能下降,免疫力降低,存在脂糖代谢异常,可使得潜伏的 HCMV 活动性基因的表达上调,易被激活为活动期^[13-15]。

在老年 T2DM 的发生、发展过程中,长期血脂代谢紊乱以及慢性、持续的高血糖状态等可引起全身器官、组织功能障碍及衰竭,给人类健康带来了极大的安全隐患^[16-18]。除此之外,T2DM 早期、晚期的主要表现分别为胰岛素抵抗伴胰岛素相对缺乏、胰岛素分泌不足伴胰岛素抵抗^[19,20]。本次研究结果发现,老年 T2DM 经 HCMV 病毒感染后,其脂糖代谢紊乱、胰岛素抵抗更严重。分析原因,一方面是因为 HCMV 感染机体后对胰岛内分泌功能产生损害,导致胰岛素分泌不足,无法控制机体的血糖调节至正常水平^[21,22]。既往有报道指出^[23],HCMV 能够感染人体胰岛 β 细胞,且在细胞里潜伏,产生的蛋白质物质能够使胰岛 β 细胞逐渐凋亡。另一方面,HCMV 感染机体后,可能会与并存于老年 T2DM 群体中其他基础疾病共同作用,共同对 T2DM 患者的脂糖代谢产生影响^[24]。

随着研究的深入,相关报道还发现 HCMV 感染机体后,可通过分子模拟机制导致免疫损伤^[25-27]。T 淋巴细胞亚群是免疫功能防御的重要组成部分,当病毒侵犯机体时,CD4⁺、CD8⁺ 细胞相互作用,发挥特异性免疫,抵抗病毒感染^[28]。本次研究结果显示,HCMV 病毒感染可导致加重老年 T2DM 患者免疫失衡。其原因可能是巨细胞病毒基因复制活跃,患者体内发生免疫应答,在病毒抗原识别过程中 CD8⁺ 细胞被大量复制,CD4⁺ 细胞被大量消耗,从而引起 T 淋巴细胞亚群数量变化^[29,30]。

进一步的 Pearson 相关性分析结果显示,HCMV-DNA 载量与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、HDL-C 呈负相关,而与 CD8⁺、HbA1c、

FBG、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、FINS 呈正相关,可见 HCMV 病毒感染可导致老年 T2DM 患者脂糖代谢,加重免疫失衡,提高胰岛素抵抗。临床上应重视感染 HCMV 病毒的老年 T2DM 患者,并予以相关的对症干预,以改善患者的预后。

综上所述,与健康人群相比,老年 T2DM 的 HCMV 病毒感染阳性率升高,且 HCMV 病毒感染的患者其脂糖代谢异常、免疫失衡、胰岛素抵抗情况更严重,可导致病情进展。

参考文献(References)

- [1] Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(12): 759-773
- [2] 曾庆贺,董加秀,孟艳,等. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(12): 110-116
- [3] 王建军,朱晓燕,余云华,等. 老年 2 型糖尿病患者血清 BGP、ghrelin、YKL-40 水平与胰岛素抵抗及认知功能损害的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(7): 1324-1327, 1332
- [4] Dworzański J, Drop B, Kliszczewska E, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus, human papillomavirus, cytomegalovirus and herpes simplex virus type 1 in patients with diabetes mellitus type 2 in south-eastern Poland[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222607
- [5] 温江涛,赵长新,李世宝,等. 柯萨奇病毒和人巨细胞病毒感染与 1、2 型糖尿病的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(16): 3044-3047
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409
- [7] 刘春梅,齐学林,董晓玲,等. 糖尿病患者人危险病毒因素的变化及其临床意义[J]. 基因组学与应用生物学, 2016, 35(4): 775-778
- [8] 赵长新,温江涛,李世宝,等. 糖尿病患者人巨细胞病毒、柯萨奇 B 组病毒和胰岛细胞抗体、谷氨酸脱羧酶抗体及空腹血糖水平的变化及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(6): 505-508
- [9] Yoo SG, Han KD, Lee KH, et al. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study [J]. Diabetes Metab J, 2019, 43 (6): 815-

829

- [10] Haq K, Fulop T, Tedder G, et al. Cytomegalovirus Seropositivity Predicts a Decline in the T Cell But Not the Antibody Response to Influenza in Vaccinated Older Adults Independent of Type 2 Diabetes Status[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(9): 1163-1170
- [11] Lee KH, Kwon DE, Do Han K, et al. Association between cytomegalovirus end-organ diseases and moderate-to-severe dementia: a population-based cohort study[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 216
- [12] 王柳明, 陈文凤, 刘建兵, 等. HCMV 感染对 2 型糖尿病糖代谢的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(10): 1500-1503
- [13] Yamamoto S, Iwamuro M, Miyake M, et al. Severe Bleeding due to Cytomegalovirus Esophagitis in a Patient with Diabetes after Interbody Fusion Surgery[J]. *Intern Med*, 2019, 58(20): 2949-2955
- [14] Schmidt L, Nelson HH, Thyagarajan B, et al. Association between cytomegalovirus seropositivity and Type 2 diabetes is explained by age and other demographic characteristics: the National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Diabet Med*, 2018, 35 (12): 1722-1726
- [15] Mitrakou A, Katsiki N, Lalic NM. Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(1): 19-29
- [16] 刘再玲, 王超, 徐磊. T2DM 患者高血糖状态下肺功能变化特征[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(5): 863-865
- [17] Horii T, Iwasawa M, Kabeya Y, et al. Investigating the risk of bone fractures in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 81
- [18] Liu ZQ, Zhang MX, Wang J, et al. Analysis of correlation between the mild cognitive impairment (MCI) and level of adiponectin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM)[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5471-5477
- [19] 吉米兰木·麦麦提明, 木尼拉·阿不都乃依木, 王新玲, 等. 血清晚期糖基化终末产物肽水平在维吾尔族人群 2 型糖尿病早期筛查中的应用价值研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(18): 2309-2313
- [20] Shirmohammadi N, Soltanian AR, Borzouei S. Public Awareness of Early and Late Complications of Type 2 Diabetes - Application of Latent Profile Analysis in Determining Questionnaire Cut-Off Points [J]. *Osong Public Health Res Perspect*, 2018, 9(5): 261-268
- [21] 夏剑, 黄伟, 周锋, 等. 2 型糖尿病并发人巨细胞病毒感染外周血单核细胞 TLR3 表达和胰岛素抵抗 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(22): 3417-3421
- [22] 白耀博, 时艳, 刘伟. 人巨细胞病毒感染对 2 型糖尿病患者糖代谢 C 肽及胰岛素敏感性的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(2): 252-255
- [23] Yoneda S, Imagawa A, Fukui K, et al. A Histological Study of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Related to Human Cytomegalovirus Reactivation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(7): 2394-2400
- [24] 薛根山, 贝笋, 吴锐, 等. 巨细胞病毒感染与 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化性心血管疾病的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(20): 3144-3147
- [25] 张君, 江晓静. 巨细胞病毒感染与糖尿病发病机制研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2016, 15(1): 68-72
- [26] Manandhar T, Hò GT, Pump WC, et al. Battle between Host Immune Cellular Responses and HCMV Immune Evasion [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3626
- [27] Long X, Qiu Y, Zhang Z, et al. Insight for Immunotherapy of HCMV Infection[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(11): 2899-2911
- [28] Klenerman P, Oxenius A. T cell responses to cytomegalovirus[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 367-377
- [29] 韦爱萍, 宋雅琴, 彭薇, 等. 人巨细胞病毒感染机体细胞免疫学机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(7): 1308-1315
- [30] Alejenez A, Pachnio A, Halawi M, et al. Cytomegalovirus drives Vδ2neg γδ T cell inflation in many healthy virus carriers with increasing age[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(3): 418-428