

职业噪声与 2 型糖尿病相关的遗传变异 对糖尿病前期的交互作用

倪蕾, 陈振龙, 戴霞云

武汉市职业病防治院, 湖北 武汉 430015

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病相关的遗传变异与职业噪声接触的交互作用对糖尿病前期的影响, 为糖尿病前期的预防提供依据。方法 采用整群抽样方法, 选择某卷烟厂 991 名作业人员为研究对象; 按照其噪声接触水平分为对照组 (407 人) 和噪声接触组 (584 人)。采集其全血检测糖化血红蛋白 (Glycated hemoglobin, HbA1c) 水平。采用 MassArray 时间飞行质谱系统检测单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphisms, SNPs)。采用多因素 logistic 回归模型分析 2 型糖尿病相关的遗传变异与噪声接触的交互作用对糖尿病前期的影响。结果 共检出糖尿病前期 143 例, 患病率为 14.30%。调整年龄、性别、吸烟、饮酒和体质指数 (Body mass index, BMI) 等混杂因素后, 职业性噪声接触者患糖尿病前期的风险高于对照组 ($OR = 1.535$, 95% CI : 1.048 ~ 2.248, $P < 0.05$)。CDKAL1 - rs2206734 TT 和 IGF2BP2 - rs1470579 CC 携带者糖尿病前期风险分别高于 CC 和 AA 携带者 (OR 均 > 1 , P 均 < 0.05), 且 IGF2BP2 - rs1470579 和职业性噪声接触存在相乘交互作用 ($P < 0.05$)。结论 CDKAL1 - rs2206734 TT 和 IGF2BP2 - rs1470579 CC 是糖尿病前期的易感基因, 且与噪声有基于相乘模型的交互作用。

关键词:职业噪声; 遗传变异; 交互作用; 糖尿病前期

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)10-1760-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202311178

Interaction between occupational noise exposure and type 2 diabetes risk - related genetic variations on prediabetes

NI Lei, CHEN Zhen-long, DAI Xia-yun

Wuhan Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Wuhan, Hubei 430015, China

Abstract: Objective To investigate the effects of the interactions between type 2 diabetes risk - related genetic variations and occupational noise on prediabetes, and to provide the evidence for prevention of prediabetes in occupational populations.

Methods A total of 991 workers in a tobacco plant were selected using a cluster sampling method. All subjects were classified into the control group ($n = 407$) and exposure group ($n = 584$) according to their noise exposure levels. The whole blood was collected for glycated hemoglobin (HbA1c) measurement and the iPLEX system was used for genotyping. The multivariable logistic regression model was used to explore the interactions of noise and type 2 diabetes risk - related genetic variations on prediabetes. **Results** A total of 143 cases of pre - diabetes were detected with a prevalence of 14.30%. With adjustment for age, gender, smoking, alcohol consumption and body mass index (BMI), the risk of prediabetes in noise - exposed workers was 1.535 times than that of non - noise - exposed workers. CDKAL1 - rs2206734 TT and IGF2BP2 - rs1470579 CC genotype carriers were the risk factors for prediabetes (all $OR > 1$, all $P < 0.05$), and there was an interaction between IGF2BP2 - rs1470579 and occupational noise exposure based on multiplication models ($P < 0.05$). **Conclusion** The CDKAL1 - rs2206734 TT and IGF2BP2 - rs1470579 CC genotype are susceptible genes for prediabetes, and they interact with occupational noise based on a multiplicative model.

Keywords: Occupational noise; Genetic variations; Interaction; Prediabetes

糖尿病前期是一种介于糖代谢正常和糖尿病之

间的中间状态, 每年约有 10% 的糖尿病前期患者进展为糖尿病患者^[1]。糖尿病前期主要表现为空腹血糖受损和糖耐量异常^[2], 受环境因素、遗传因素以及二者交互作用的影响。职业性噪声接触与空腹血糖和糖化血红蛋白 (Glycated hemoglobin, HbA1c) 升高有关^[3-4]。遗传变异也是影响糖尿病前期的因素, 全

基金项目: 国家自然科学基金(81703203); 武汉市卫生健康科研基金资助项目(WG16B08)

作者简介: 倪蕾(1973—), 女, 主任医师, 硕士, 研究方向: 职业健康管理
与职业流行病学

通信作者: 戴霞云, E-mail: lovedai@yeah.net

基因组关联性研究 (Genome-wide association studies, GWAS) 发现了与糖尿病前期易感性相关的基因^[5], 但与 2 型糖尿病易感性相关的遗传变异以及与噪声的交互作用对糖尿病前期的影响还有待进一步研究。由于 HbA1c 代表了过去 2~3 个月的平均血糖水平, 以 HbA1c 升高定义的糖尿病前期可能有更加严重的空腹糖化受损和 (或) 糖耐量异常^[1]。因此, 本研究在职业性噪声接触人群中分析 GWAS 报道的 2 型糖尿病相关的单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNPs) 及其与噪声的交互作用对以 HbA1c 升高定义的糖尿病前期的影响, 为筛查易感人群, 预防糖尿病的发生提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 采用整群抽样, 于 2017 年 9 月至 10 月以湖北省某卷烟厂 991 名作业工人为研究对象。纳入标准: (1) 在该卷烟厂的工龄 \geq 半年; (2) 无罹患糖尿病、肿瘤、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肾衰等重大疾病; (3) HbA1c \leq 6.4%; (4) 血红蛋白水平 \geq 60 g/L; (5) 收集到足够量 (>1 ml) EDTA 抗凝的静脉血, 并进行了遗传变异的检测。所有研究对象均知情同意。本研究通过武汉市职业病防治院伦理委员会审核批准, 批号为 2016-WZF01。

1.2 基本情况调查 采用本课题组自行设计的《职业健康问卷》对所有研究对象进行职业流行病学调查, 调查内容主要包括基本情况、生活方式、职业史、疾病史等, 具体详细内容和吸烟、饮酒以及体质指数 (Body mass index, BMI) 的定义见本课题组已经发表的论文^[6]。

1.3 工作场所噪声接触水平测量 采用 QUEST Noisepro 型个人声暴露计 (美国 3M 公司) 对研究对象所在的工作岗位进行定点检测, 详细检测方法见本课题组已经发表的论文^[6]。若研究对象工作环境中噪声强度 >85.0 dB(A), 则将其归为噪声接触组, 否则归为对照组。

1.4 糖尿病前期的定义 依据美国糖尿病学会的糖尿病医学诊疗标准, 以 HbA1c \geq 5.7% 且 HbA1c \leq 6.4% 定义为糖尿病前期^[2], HbA1c 的检测方法详见

本课题组已经发表的论文^[6]。

1.5 SNPs 的选择和检测 选择 GWAS 报道的与亚洲人群 2 型糖尿病易感性相关的 SNPs, 在中国汉族人群中的最小等位基因频率 (Minor allele frequency, MAF) \geq 0.05, 各 SNPs 之间的连锁不平衡程度 $r^2 < 0.8$ 。最终共有 16 个 SNPs 满足条件, 见表 1。采集研究对象肘静脉血 2 ml 于 EDTA-K2 抗凝的真空采血管中, 颠倒混匀后, 以离心半径 22.8 cm, 3 000 r/min 离心 2 min, 取下层血细胞 200 μ l 采用全自动核酸提取仪 (天根生化科技 (北京) 有限公司) 提取基因组 DNA。采用 MassArray 时间飞行质谱系统 (Sequenom, 圣迭哥, 美国) 进行基因分型, 整个实验过程和质量控制均由博森生物科技 (北京) 有限公司完成。

1.6 统计学分析 采用统计学软件 SPSS 26.0 进行数据分析。计数资料率的比较采用 Pearson χ^2 检验。Hardy-Weinberg 遗传平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) 采用拟合优度的卡方检验。SNPs、噪声强度及二者交互作用与糖尿病前期的关联性分析采用多因素 logistic 回归分析模型。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 基本情况 调查 991 人, 其中男性 644 人, 占 64.98%; 女性 347 人, 占 35.02%。年龄为 (39.89 \pm 10.11) 岁; 工龄为 (18.52 \pm 12.21) 年。BMI 为 (23.69 \pm 3.20) kg/m²。吸烟 428 人, 占 43.19%。饮酒 269 人, 占 27.14%。职业性噪声接触 407 例, 占 41.07%。

2.2 糖尿病前期患病率比较 检出糖尿病前期 143 例, 患病率为 14.30%。被检测的 16 个 SNPs 中, rs1359790 检出率 $< 95%$; rs4812829、rs7178572 和 rs1802295 不符合 HWE ($P_{\text{HWE}} < 0.05$), 未纳入分析。见表 1。

单因素分析结果显示, 不同年龄、工龄、BMI、吸烟和饮酒、rs2206734 分型的工人糖尿病前期的患病率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 GWAS 在亚洲人群中发现的与 2 型糖尿病易感性相关的遗传变异的特征

Table 1 Characteristics of the SNPs associated with type 2 diabetes in Asians identified by GWAS

SNPs	等位基因 A/a	检出例数 (AA/Aa/aa)	MAF	检出率 (%)	P_{HWE}
rs10906115	A/G	399/455/122	0.35	98.49	0.661
rs1436955	C/T	578/364/42	0.23	99.29	0.103
rs1470579	A/C	541/391/59	0.26	100.00	0.290
rs16861329	C/T	656/291/37	0.18	99.29	0.506
rs17584499	C/T	804/177/7	0.10	99.70	0.416

(续表)

SNPs	等位基因 A/a	检出例数 (AA/Aa/aa)	MAF	检出率 (%)	P_{HWE}
rs2028299	A/C	628/309/45	0.20	99.09	0.378
rs2206734	C/T	361/485/131	0.38	98.59	0.110
rs2283228	A/C	371/477/133	0.37	98.99	0.297
rs231361	G/A	632/303/44	0.20	98.79	0.321
rs391300	C/T	367/465/133	0.37	97.38	0.457
rs3923113	A/C	743/213/22	0.13	98.69	0.152
rs7172432	A/G	371/485/122	0.37	98.69	0.058
rs4812829	G/A	329/341/298	0.47	97.68	<0.001
rs7178572	A/G	411/471/88	0.33	97.88	0.004
rs1802295	C/T	780/162/17	0.10	96.77	0.014
rs1359790	G/A	750/131/33	0.10	92.23	<0.001

注:A/a:野生型等位/突变型等位。

表 2 卷烟厂作业工人糖尿病前期患病率比较

Table 2 Comparison of prevalence rates of prediabetes among the subjects from a tobacco plant

项目	调查人数	糖尿病前期例数	患病率 (%)	χ^2 值	P 值
性别				3.643	0.056
男	644	103	15.99		
女	347	40	11.53		
年龄(岁)				36.667	<0.001
<45	601	54	8.99		
≥45	390	89	22.82		
总工龄(年)				24.957	<0.001
<20	544	51	9.38		
≥20	447	92	20.58		
BMI/(kg/m ²)				23.737	<0.001
<24	566	55	9.72		
≥24	425	88	20.71		
吸烟				12.330	<0.001
否	563	62	11.01		
是	428	81	18.93		
饮酒				4.286	0.038
否	722	94	13.02		
是	269	49	18.22		
职业性噪声接触				2.902	0.088
否	584	75	12.84		
是	407	68	16.71		
rs10906115				3.822	0.148
AA	399	58	14.54		
AG	455	73	16.04		
GG	122	11	9.02		
rs1436955				0.022	0.989
CC	578	83	14.36		
CT	364	51	14.01		
TT	42	6	14.29		
rs1470579				3.781	0.151
AA	526	66	12.55		
AC	391	64	16.37		
CC	57	11	19.30		
rs16861329				0.881	0.644
CC	656	91	13.87		
CT	291	44	15.12		
TT	37	7	18.92		
rs17584499				1.998	0.368
CC	804	121	15.05		
CT	177	22	12.43		

(续表)

项目	调查人数	糖尿病前期例数	患病率(%)	χ^2 值	P 值
TT	7	0	0.71		
rs2028299				2.799	0.247
AA	628	88	14.01		
AC	309	49	15.86		
CC	45	3	6.67		
rs2206734				6.878	0.032
CC	361	41	11.36		
CT	485	71	14.64		
TT	131	27	20.61		
rs2283228				2.655	0.265
AA	371	62	16.71		
AC	477	62	13.00		
CC	133	17	12.78		
rs231361				0.030	0.985
GG	632	90	14.24		
GA	303	44	14.52		
AA	44	6	13.64		
rs391300				1.684	0.431
CC	367	52	14.17		
CT	465	73	15.70		
TT	133	15	11.28		
rs3923113				2.796	0.247
AA	743	114	15.34		
AC	213	23	10.80		
CC	22	3	13.64		
rs7172432				1.564	0.458
AA	371	54	14.56		
AG	485	73	15.05		
GG	122	13	10.66		

2.3 糖尿病前期影响因素的多因素 logistic 回归分析 以糖尿病前期为因变量,以职业性噪声接触和 SNPs 为自变量进行二分类 logistic 回归分析。调整年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI 后,职业性噪声接触、

rs2206734 TT 和 rs1470579 CC 携带者是糖尿病前期的危险因素(*OR* 均 > 1, *P* 均 < 0.05);且 rs1470579 和职业性噪声接触存在相乘交互作用(*P* < 0.05),见表 3。

表 3 糖尿病前期影响因素的多因素 logistic 回归分析
Table 3 Multivariable logistic regression analysis of influencing factors for prediabetes

变量	参照组	β	s_x	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
年龄(岁)						
≥45	<45	0.071	0.011	40.133	<0.001	1.074(1.051~1.098)
BMI/(kg/m ²)						
≥24	<24	0.194	0.031	38.255	<0.001	1.214(1.142~1.292)
职业性噪声接触						
是	否	0.428	0.195	4.837	0.028	1.535(1.048~2.248)
rs2206734						
CT	CC	0.355	0.217	2.683	0.101	1.426(0.933~2.180)
TT		0.803	0.285	7.966	0.005	2.233(1.278~3.901)
rs1470579						
AC	AA	0.308	0.197	2.442	0.118	1.361(0.925~2.004)
CC		0.784	0.357	4.816	0.028	2.190(1.087~4.411)
职业性噪声接触 * rs1470579		0.656	0.307	4.570	0.033	1.928(1.056~3.518)
常量		-9.964	1.082	84.758	<0.001	0.001

注:调整了年龄、性别、吸烟、饮酒和 BMI 等混杂因素。因变量赋值中,糖尿病前期:否 = 0,是 = 1;自变量赋值中,年龄: <45 = 0, ≥45 = 1; BMI: <24 = 0, ≥24 = 1;性别:男 = 1,女 = 2;吸烟、饮酒、职业性噪声接触:否 = 0,是 = 1。

3 讨论

糖尿病前期是糖尿病发病前的亚临床症状,不仅是糖尿病危险因素,也会引发一系列的微血管和大血管并发症^[7-8],其防治是公共卫生领域的重要主题之一。糖尿病前期受环境因素和遗传因素共同影响,但其具体作用机制还需要进一步研究。本研究在职业人群中发现 2 型糖尿病相关的遗传变异 *CDKAL1* - rs2206734 TT 和 *IGF2BP2* - rs1470579 CC 是糖尿病前期的危险因素,且后者与职业性噪声接触存在相乘交互作用,共同影响糖尿病前期的发病风险。

CDKAL1 编码的蛋白是一种 t-RNA 调节酶,属于甲硫基转移酶家族的成员,在转录后调节和胰岛素的折叠中起着重要的作用,动物实验发现敲除小鼠 *CDKAL1* 后,其 β 细胞产生成熟胰岛素的能力下降,肯定了 *CDKAL1* 在糖代谢中的作用^[9]。GWAS 研究发现其 SNPs 与 2 型糖尿病易感性有关^[10-11],SNPs 的危险等位基因可干扰剪切而降低 *CDKAL1* - v1 的水平。*CDKAL1* - v1 是一种非编码转录本,它通过与 miRNA 竞争性结合而调节 *CDKAL1* 水平,当 *CDKAL1* - v1 降低时,由 miRNA 介导的 *CDKAL1* 的抑制增加,使得 *CDKAL1* 的表达降低^[12],从而干扰了胰岛素的合成,进而可能导致糖代谢异常,诱导糖尿病前期和糖尿病的发生。本研究发现 *CDKAL1* - rs2206734 TT 与糖尿病前期发病风险升高有关,与已报道的研究结果一致^[13-14]。此外,rs4712523 也是位于 *CDKAL1* 上的与 2 型糖尿病相关的 SNPs^[15],rs4712523 和 rs2206734 为高度连锁不平衡的位点 ($r^2 = 0.81$),进一步支持了本研究的结果。

IGF2BP2 编码的蛋白可通过结合胰岛素样生长因子 2 即 *IGF2* mRNA 的 5' UTR 区而调节其翻译,在代谢中起重要作用^[16-17]。GWAS 研究在欧洲和亚洲血统人群以及印第安人群中均发现了诸多与 2 型糖尿病相关的 SNPs,这些 SNPs 主要与胰岛的 β 细胞功能受损有关。*IGF2BP2* 的表达上调可激活 *TLR4* 通路,进而引起胰岛素敏感性降低^[18]。血液中 *IGF2BP2* 转录物水平与非糖尿病参与者的空腹胰岛素水平呈正相关,表明 *IGF2BP2* 可能参与了糖尿病发病前的病理生理过程^[19],本研究发现 *IGF2BP2* - rs1470579 CC 携带者糖尿病前期的发病风险升高,进一步支持了 *IGF2BP2* 在糖尿病发病过程中的作用,但 *IGF2BP2* 基因上内含子区域的 SNPs 是否通过修饰其本身的表达水平而影响糖尿病的发生还不清楚。

IGF2BP2 基因上的 SNPs 与环境因素的交互作用对糖代谢调节的影响也备受关注。Song 等发现 *IGF2BP2* - rs1470579 与社会经济地位的交互作用与

糖耐量升高有关^[20]。本课题组前期发现噪声作业与糖尿病前期发病风险升高有关^[6]。本研究中 rs1470579 CC 与职业噪声接触存在交互作用,共同促进了糖尿病前期的发生,表明 *IGF2BP2* 基因与环境因素交互作用在糖尿病发病过程中起着重要作用,但其潜在机制还有待进一步研究。

综上所述,本研究发现了 *CDKAL1* - rs2206734 TT 和 *IGF2BP2* - rs1470579 CC 是糖尿病前期的危险因素,且 rs1470579 和职业性噪声接触存在交互作用,共同影响糖尿病前期的发生。本研究的结果肯定了职业性危害因素对不同遗传背景人群的效应存在差异,为保护易感人群,促进职业健康提供了理论支持。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Echouffo - Tcheugui JB, Perreault L, Ji LN, et al. Diagnosis and management of prediabetes: a review [J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2023, 329(14): 1206 - 1216.
- [2] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2022 [J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl 1): S17 - S38.
- [3] Oh HY, Yoo JE. The association between duration of noise exposure in the workplace and glucose metabolism status: evidence from the Korea National health and nutrition examination survey [J]. Korean Journal of Family Medicine, 2022, 43(6): 396 - 402.
- [4] Kim S, Yun B, Lee S, et al. Occupational noise exposure and incidence of high fasting blood glucose: a 3 - Year, multicenter, retrospective study [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(17): 9388.
- [5] Liu TT, Li HJ, Conley YP, et al. A Genome - Wide association study of prediabetes status change [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 881633.
- [6] 戴霞云,殷文军,李济超,等. 职业性噪声对糖化血红蛋白与糖尿病前期影响 [J]. 中国职业医学, 2023, 50(3): 274 - 278.
- [7] Dai XY, Yin WJ, Li JC, et al. The effects of occupational noise exposure on glycosylated hemoglobin and prediabetes [J]. China Occupational Medicine, 2023, 50(3): 274 - 278.
- [8] Zheng RZ, Xu Y, Li M, et al. Data - driven subgroups of prediabetes and the associations with outcomes in Chinese adults [J]. Cell Reports Medicine, 2023, 4(3): 100958.
- [9] Jin J. What is prediabetes? [J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2023, 330(24): 2404.
- [10] Ghosh C, Das N, Saha S, et al. Involvement of cdkal1 in the etiology of type 2 diabetes mellitus and microvascular diabetic complications: a review [J]. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders, 2022, 21(1): 991 - 1001.
- [11] Srinivasan S, Liju S, Sathish N, et al. Common and distinct genetic architecture of age at diagnosis of diabetes in South Indian and European populations [J]. Diabetes Care, 2023, 46(8): 1515 - 1523.

- [11] Maina JG, Balkhiyarova Z, Nouwen A, et al. Bidirectional mendelian randomization and multiphenotype GWAS show causality and shared pathophysiology between depression and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(9): 1707–1714.
- [12] Zhou B, Wei FY, Kanai NRI, et al. Identification of a splicing variant that regulates type 2 diabetes risk factor CDKALI level by a coding-independent mechanism in human [J]. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23(17): 4639–4650.
- [13] Fang XN, Jin L, Tang MY, et al. Common single-nucleotide polymorphisms combined with a genetic risk score provide new insights regarding the etiology of gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, 2022, 39(8): e14885.
- [14] Cheng YF, Yang CY, Tsai MC. Shared genetics between age at menarche and type 2 diabetes mellitus: Genome-wide genetic correlation study [J]. *Biomedicine*, 2024, 12(1): 157.
- [15] Sullivan SO, Al Hageh C, Henschel A, et al. HDL levels modulate the impact of type 2 diabetes susceptibility alleles in older adults [J]. *Lipids in Health and Disease*, 2024, 23(1): 56.
- [16] Tu C, Wang LZ, Wei L. RNA-binding proteins in diabetic microangiopathy [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36(5): e24407.
- [17] Li YL, Zhang Y, Chen N, et al. The role of m⁶A modification in type 2 diabetes: A systematic review and integrative analysis [J]. *Gene*, 2024, 898: 148130.
- [18] Lu Y, Qie D, Yang F, et al. LncRNA MEG3 aggravates adipocyte inflammation and insulin resistance by targeting IGF2BP2 to activate TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 121: 110467.
- [19] Dai N. The diverse functions of IMP2/IGF2BP2 in metabolism [J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2020, 31(9): 670–679.
- [20] Song C, Gong W, Ding C, et al. Gene-environment interaction on type 2 diabetes risk among Chinese adults born in early 1960s [J]. *Genes*, 2022, 13(4): 645.

收稿日期:2023-11-09

(上接第 1735 页)

- [14] 卜岚,白轩,朱自荣.早期抗病毒治疗对艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数及耐药发生情况的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(22): 40–42.
- Bu L, Bai X, Zhu ZR. Effect of early antiretroviral therapy on CD4⁺T lymphocyte count and incidence of drug resistance in AIDS patients [J]. *Clinical Medical Research and Practice*, 2020, 5(22): 40–42.
- [15] 吴尊友.中国特色的艾滋病防治策略 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(8): 885–889.
- Wu ZY. HIV/AIDS prevention strategy with Chinese characteristics [J]. *Chinese Journal of Disease Control & Prevention*, 2019, 23(8): 885–889.
- [16] Chen L, Pan XH, Ma AA, et al. HIV cause-specific deaths, mortality, risk factors, and the combined influence of HAART and late diagnosis in Zhejiang, China, 2006–2013 [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 42366.
- [17] 俞海亮.艾滋病重点地区复方新诺明预防艾滋病机会性感染现状及影响因素研究 [D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2014.
- Yu HL. Study on the status and influencing factors of the prevention of opportunistic infections of AIDS by compound trimoxazole in key areas of AIDS [D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2014.
- [18] 张艳楠.艾滋病机会性感染与血清 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞, IL-10, TNF- α 水平的相关研究 [D]. 南宁:广西医科大学, 2020.
- Zhang YN. Correlation between opportunistic HIV infection and serum CD4⁺T, CD8⁺T cells, IL-10 and TNF- α levels [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2020.
- [19] Gheibi Z, Shayan Z, Joulaei H, et al. Determinants of AIDS and non-AIDS related mortality among People living with HIV in Shiraz, southern Iran: a 20-year retrospective follow-up study [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19(1): 1094.
- [20] Saleem K, Ting EL, Loh AJW, et al. Missed opportunities for HIV testing among those who accessed sexually transmitted infection (STI) services, tested for STIs and diagnosed with STIs: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of the International AIDS Society*, 2023, 26(4): e26049.

收稿日期:2023-10-19