

文章编号: 1000-8020(2018)02-0237-05

·调查研究·

运动干预对糖尿病前期人群 *KCNJ11* 基因多态性与糖脂代谢关系的影响

侯沛伟 鱼芳青¹

聊城大学体育学院,聊城 252059



摘要:目的 分析运动干预对糖尿病前期人群的钾离子内向整流通道蛋白亚单位 11(*KCNJ11*) 基因多态性与糖脂代谢关系的影响。方法 于 2017 年 1—3 月采用分层整群随机抽样方法,对山东聊城市 5 个社区 46 例糖尿病前期人群进行 8 周的运动干预,在运动干预前后进行 *KCNJ11* 基因多态性分析与糖脂代谢指标检测,并探讨两者之间的相关性。结果 与运动干预前相比较,运动干预 8 周后 46 例糖尿病前期人群的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白及血脂均明显改善 ($P < 0.05$)。*KCNJ11* 基因多态性分析可见,运动干预后 rs5219 位点的 CC 基因型人群的甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 脂代谢指标变化较 TT、CT 基因型更显著 ($t = 2.635, 3.213$ 和 $2.048, P = 0.012, 0.003$ 和 0.048),运动干预后 rs2285676 位点的 GG 基因型人群的空腹血糖、糖化血红蛋白糖代谢指标变化较 AA、AG 基因型更显著 ($t = 2.236$ 和 $2.062, P = 0.034$ 和 0.049)。结论 *KCNJ11* 基因 rs5219 位点的 CC 基因型与 rs2285676 位点的 GG 基因型,可作为糖尿病前期人群运动干预时评价糖脂代谢指标变化的优势基因。

关键词: 糖尿病前期 运动干预 *KCNJ11* 基因多态性 糖脂代谢

中图分类号: R587.1 R455 Q591

文献标志码: A

Effects of exercise intervention on the relationship between *KCNJ11* gene polymorphism and glucose and lipid metabolism in pre-diabetes mellitus

Hou Peiwei, Yu Fangqing

Physical Education College of Liaocheng University, Liaocheng 252059, China

Abstract: Objective To investigate the effect of exercise intervention on the relationship between *KCNJ11* gene polymorphism and glycolipid metabolism in pre-diabetic population. **Methods** From January 2017 to March 2017, 5 communities were selected by stratified cluster random sampling method in Liaocheng City, Shandong Province, and 46 cases of pre-diabetes' data were collected through public welfare physical examination activities. The exercise intervention was performed for 8 weeks with their consent and cooperation. The polymorphism of *KCNJ11* gene and the index of glucose and lipid metabolism were detected before and after exercise intervention, and the correlation between them was also discussed. **Results** After 8 weeks of exercise intervention, 2 h postprandial blood glucose, fasting glucose, glycosylated hemoglobin and four indicators of blood lipids were significantly improved in pre-diabetes populations ($P < 0.05$). *KCNJ11* gene polymorphism analysis showed

作者简介: 侯沛伟,男,博士,讲师,研究方向:运动康复、运动处方, E-mail: caxasf@163.com

¹ 榆林学院

that the TG, TC and HDL-C lipid metabolism indexes of CC genotype in rs5219 locus were more significant than those of TT and CT genotypes ($t = 2.635$, 3.213 and 2.048 , $P = 0.012$, 0.003 and 0.048) after exercise intervention, the changes of FPG and HbA1c glucose metabolism indexes in GG genotype population of rs2285676 locus were more significant than those in AA and AG genotypes ($t = 2.236$ and 2.062 , $P = 0.034$ and 0.049). **Conclusion** The CC genotype of the *KCNJ11* gene rs5219 site and the GG genotype of rs2285676 site can be used as the dominant gene to evaluate the change of glucose lipid metabolism in the early stage of diabetes intervention.

Key words: pre-diabetes, exercise intervention, *KCNJ11*, gene polymorphism, glucose and lipid metabolism

对于糖尿病前期患者,除了要注意饮食方面的调节控制以外,早期制定科学、合理的运动干预计划,对改善糖脂代谢,预防糖尿病的发生有重要意义^[1]。还有研究发现,糖尿病是环境因素与遗传因素互为影响而引起的一种慢性复杂性疾病,其中钾离子内向整流通道蛋白亚单位(*KCNJ11*)基因与*KCNQ1*基因与2型糖尿病的发生发展存在相关性^[2]。且不同的基因多态性位点,对糖脂代谢指标经饮食、运动或药物干预的敏感性也有一定的差异^[3]。因此本研究认为,对糖尿病前期人群进行运动干预时,通过干预前后基因多态性位点与糖脂代谢指标的相关性分析,能够帮助糖尿病前期人群制定更合理的干预方案。

1 对象与方法

1.1 调查对象

2017年1—3月,遵循分层整群随机抽样原则,在山东聊城市随机选择5个社区,开展糖尿病公益体检活动,最终将诊断为糖尿病前期、配合运动干预研究的46名居民作为本次研究对象。糖尿病前期的诊断参照1999年WHO制定的糖尿病前期(糖耐量受损)的诊断标准:空腹血糖在 $6.1 \sim 7.0$ mmol/L,葡萄糖耐量试验中餐后2h血糖在 $7.8 \sim 11.1$ mmol/L^[4]。

(1) 纳入标准:符合糖尿病前期(糖耐量受损)的诊断标准;年龄达到30周岁及以上,且小于60周岁;理解能力、沟通能力良好;受教育程度在小学及以上;经过运动风险评估,包括受试者对自身健康状况与运动能力评估、专业运动风险评估系统评估两方面,确定能够完成为期8周的运动干预方案。(2) 排除标准:处于妊娠期、哺乳期或在研究期间怀孕的女性;患有严重的意识障碍、精神障碍、沟通障碍或是活动障碍;合并心、肝、肾等器官性功能障碍;体重小于40 kg或大于90 kg;运动干预期间使用药物或是饮食差异过大而影响

研究结果;中途因身体或时间等因素而退出;之前有规律的运动或健身习惯;存在其他运动禁忌证,如未控制住的高血压、心脏疾病、严重贫血、近期肺栓塞、畸形导致的功能丧失等。

本研究经聊城第一医院伦理委员会批准,且所纳入受试者能完全理解并配合完成本研究要求,并签署知情同意书。

1.2 调查内容

采用本研究自制的调查表,内容包括性别、年龄、体重、身高、体质指数(body mass index, BMI)、职业、日常锻炼情况、吸烟及饮酒情况、疾病情况、服药情况等。

1.3 运动干预方法

1.3.1 干预方案 为保证研究结果的客观性,所有受试者采取同样的运动干预方案,即每周运动次数、每次运动时间与运动量基本一致。第1周,只需间隔进行3次运动即可;初期适应后,第2~4周,受试者每周进行5次运动,中间可任意休息2天;第5~8周,每周需进行7次运动。最初2周,受试者每次运动时间为40 min,待逐渐适应后,第3~4周,每次运动时间调整为60 min;第5~8周,运动时间调整为80 min;但无需一次性完成运动,可根据个体承受能力,分阶段完成。

1.3.2 干预内容 运动干预训练包括有氧运动与抗阻运动两部分。最初2周只行有氧运动训练,均为中等强度的有氧运动:(1) 热身运动:10 min,受试者在教练带领下,进行无冲击与低冲击的拉伸运动、健美操步法运动。(2) 基本运动:20 min,在教练带领下,进行低冲击的有氧舞蹈运动与健美操步法组合运动。(3) 放松运动:10 min,在教练带领下,进行形体拉伸运动与瑜伽舒缓运动。

从第3周开始,在有氧运动基础上增加抗阻运动,有氧运动时间控制在40 min,抗阻运动时间控制在20 min。进行抗阻运动干预前,先对受试

者进行单次最大抗阻负荷测试 根据测试结果 选择受试者能承受的美国 Go Fit 版弹力绳进行肌肉群抗阻训练^[5-6]。(1) 站立下蹲: 双脚与肩同宽并踩住弹力绳, 双手将弹力绳拉至与肩同高, 进行下蹲运动, 注意动作要标准, 膝盖不可超过脚尖, 以此来锻炼受试者的臀大肌、股四头肌等下肢肌群。站立下蹲运动连续进行 20 次为 1 组, 每组完成后休息 30 s, 共做 4 组。(2) 双臂上举: 双手握紧弹力绳, 单脚踩弹力绳中心点, 另一脚稍微靠前, 腰背挺直, 收腹。双手举起在头两旁, 肘部弯曲, 大臂与地面平行, 接着朝天花板方向推举绳, 然后慢慢收回到起始位置。双臂上举连续进行 20 次为 1 组, 每组完成后休息 30 s, 共做 4 组。

1.3.3 注意事项 本研究虽然主要是观察运动干预对糖尿病前期人群的 *KCNJ11* 基因多态性与糖脂代谢关系的影响, 但为了避免饮食等因素对结果可信度的影响, 所纳入研究对象均进行了相同方案糖尿病健康宣教以及饮食指导干预, 吸烟、饮酒者也进行了相应的宣教与干预, 受试者均保证在运动干预期间不饮酒, 或 8 周运动干预内饮酒不超过 3 次, 且每次饮酒不得超过自己酒量的 1/2; 吸烟者均同意在干预期间尽量减少一半的吸烟量, 在想吸烟时尽量以低血糖生成指数水果、油脂含量少的坚果、酸奶、葡萄干等零食代替。同时, 为每位受试者均配置了芬兰产的 POLAR 表, 以便于实时监测受试者运动中的心率变化, 运动全程也有专业人士监督受试者的运动强度及突发疾病, 以保证运动干预实施的安全性与顺利性。

1.4 观察指标

1.4.1 糖脂代谢指标 受试者在运动干预前 1 天, 运动干预完成后 1 天, 清晨空腹取肘静脉血测定糖脂代谢指标。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平; 采用日本东芝全自动生化分析仪测定糖化血红蛋白

(glycosylated hemoglobin, HbA1c) 与甘油三酯(triglyceride, TG)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)。在运动干预前后 1 天在受试者开始进餐后 2 h 采用葡萄糖氧化酶法测定测定血糖水平(2 h PPG)。**1.4.2 *KCNJ11* 基因多态性分析** 在运动干预前和干预后 1 天, 抽取受试者外周静脉血 4 mL 置于抗凝管内, 采用苯酚-氯仿法提取外周血基因组 DNA, 从 *KCNJ11* 基因区选择 rs5219、rs2285676 位点, 进行基因型检测。引物设计与合成分别由 Premier 5.0 软件与上海生工合成, 采用琼脂糖凝胶电泳法鉴定 PCR 产物。对糖尿病前期人群进行基因分型后行哈温平衡检验, 显示各位点基因型与哈温平衡吻合^[7-8]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 运动干预前后差异应用配对样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象一般情况

选取的 46 名糖尿病前期居民中, 男 27 例, 女 19 例; 年龄 33 ~ 58 岁, 平均(41.6 ± 5.48)岁; 身高 152.0 ~ 188.6 cm, 平均(166.8 ± 11.5)cm; BMI 为 20.8 ~ 34.1, 平均(25.2 ± 2.7); 职业: 文职工作者 16 例, 体力劳动者 13 例, 退休/无业者 17 例; 吸烟 11 例, 饮酒 23 例。

2.2 运动干预前后糖脂代谢指标变化情况分析

由表 1 可见, 受试者所有指标运动干预后均明显改善, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 糖尿病前期人群运动干预前后糖脂代谢指标变化($n = 46, \bar{x} \pm s$)

运动干预	FPG/ (mmol/L)	2 h PPG/ (mmol/L)	HbA1c/ %	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)
前	6.21 ± 0.40	8.90 ± 0.81	6.04 ± 0.27	2.55 ± 0.51	4.92 ± 0.84	2.78 ± 0.40	1.15 ± 0.48
后	6.02 ± 0.43	8.56 ± 0.52	5.93 ± 0.25	2.06 ± 0.47	4.25 ± 0.37	2.60 ± 0.46	1.46 ± 0.51
<i>t</i> 值	2.194	2.395	2.027	4.791	4.950	2.002	3.002
<i>P</i> 值	0.030	0.018	0.045	0.001	0.001	0.048	0.003

注: FPG: 空腹血糖; 2 h PPG: 餐后 2 小时血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

2.3 rs5219 不同基因型运动干预前后糖脂代谢指标分析

由表 2 可见, CC 基因型受试者运动干预后

TG、TC、HDL-C 脂代谢指标较干预前有明显变化($P < 0.05$), 而 TT、CT 2 种基因型受试者运动干预前后 TG、TC、HDL-C 指标比较差异无统计学意义。

由此提示 rs5219 位点的 CC 基因型是干预后 TG 与 TC 指标下降, HDL-C 指标上升的优势基因。

表 2 rs5219 不同基因型受试者运动干预前后糖脂代谢指标

基因型	n	干预	FPG/ (mmol/L)	2 h PPG/ (mmol/L)	HbA1c/ %	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)
TT	5	前	5.94 ± 0.47	9.22 ± 0.61	5.92 ± 0.54	1.94 ± 0.71	4.31 ± 0.60	2.68 ± 0.52	1.21 ± 0.34
		后	5.56 ± 0.54	8.81 ± 0.38	5.89 ± 0.71	1.85 ± 0.43	4.20 ± 0.53	2.53 ± 0.44	1.34 ± 0.41
CT	24	前	6.10 ± 0.75	8.68 ± 0.80	6.07 ± 0.96	2.37 ± 0.75	4.78 ± 0.61	2.94 ± 0.65	1.18 ± 0.49
		后	5.91 ± 0.68	8.39 ± 0.46	6.02 ± 0.86	2.29 ± 0.61	4.68 ± 0.66	2.88 ± 0.71	1.24 ± 0.45
CC	17	前	6.36 ± 0.81	8.57 ± 0.68	6.15 ± 0.84	2.92 ± 0.88	4.61 ± 0.87	2.60 ± 0.76	1.06 ± 0.38
		后	6.13 ± 0.94	8.21 ± 0.56	5.98 ± 0.92	2.26 ± 0.54 ⁽¹⁾	3.82 ± 0.52 ⁽¹⁾	2.46 ± 0.50	1.38 ± 0.52 ⁽¹⁾

注: (1) 与干预前比较 $P < 0.05$; FPG: 空腹血糖; 2 h PPG: 餐后 2 小时血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

2.4 rs2285676 不同基因型运动干预前后糖脂代谢指标分析

由表 3 可见, GG 基因型受试者运动干预后 FPG、HbA1c 糖代谢指标较干预前有明显改善, 差

异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 AA、AG 基因型干预后 FPG、HbA1c 糖代谢指标变化不大, 差异无统计学意义; 由此提示 rs2285676 位点的 GG 基因型是干预后 FPG、HbA1c 指标下降的优势基因。

表 3 rs2285676 不同基因型受试者运动干预前后糖脂代谢指标

基因型	n	干预	FPG/ (mmol/L)	2 h PPG/ (mmol/L)	HbA1c/ %	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)
AA	11	前	6.03 ± 0.65	9.26 ± 0.83	5.93 ± 0.62	2.04 ± 0.61	4.85 ± 0.61	2.71 ± 0.43	1.15 ± 0.36
		后	5.94 ± 0.66	9.08 ± 0.69	5.91 ± 0.54	1.81 ± 0.56	4.19 ± 0.33	2.53 ± 0.45	1.38 ± 0.29
AG	21	前	6.14 ± 0.82	8.14 ± 0.92	5.99 ± 0.58	2.63 ± 0.82	4.96 ± 0.83	2.82 ± 0.56	1.13 ± 0.28
		后	6.06 ± 0.70	7.83 ± 0.77	5.94 ± 0.55	2.27 ± 0.62	4.54 ± 0.35	2.64 ± 0.48	1.41 ± 0.31
GG	14	前	6.35 ± 0.58	9.15 ± 0.78	6.17 ± 0.50	2.70 ± 0.59	4.91 ± 0.88	2.69 ± 0.61	1.19 ± 0.52
		后	5.97 ± 0.26 ⁽¹⁾	8.87 ± 0.75	5.81 ± 0.42 ⁽¹⁾	2.34 ± 0.63	4.27 ± 0.41	2.56 ± 0.49	1.49 ± 0.54

注: (1) 与干预前比较 $P < 0.05$; FPG: 空腹血糖; 2 h PPG: 餐后 2 小时血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

3 讨论

糖尿病前期是介于血糖正常与糖尿病高血糖之间的一种中间代谢状态, 包括葡萄糖耐量异常 (IGT) 与空腹血糖受损 (IFG) 两个方面, 是糖尿病发生的预警信号。部分患者可能还会出现糖尿病微血管并发症。患者处于糖尿病前期时, 若不及时干预控制血糖, 很有可能朝着糖尿病进展, 最终给患者后期生活质量造成严重影响。

目前认为, 对糖尿病前期人群除了要做好健康宣教与饮食干预外, 长期的运动干预是控制、延缓其朝着糖尿病进展的有效方法。本次研究中所纳入的 46 例糖尿病前期人群, 在常规糖尿病健康宣教与饮食控制的基础上, 均实施为期 8 周的有氧运动与抗阻运动联合干预方案。与运动干预前比较, 运动干预 8 周后受试者的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白及 TG、TC、LDL-C、HDL-C 均获得明显改善, 干预前后糖脂代谢指标变化差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此提示, 糖尿病前期人群长期坚持运动, 对改善血脂代谢的确有重要意义。

但也有相关报道认为, 受到个体的遗传学差异影响, 大约有 20% 左右的糖尿病前期患者无法通过运动干预改善糖脂代谢异常^[9]。这意味着, 并不是所有糖尿病前期患者均能通过运动干预获得益处, 因此及时了解个体差异, 制定针对性、个体化干预方案, 也是预防糖尿病前期人群进展成为糖尿病的重点。本次研究中, 便对 46 例实施运动干预的糖尿病前期人群进行 *KCNJ11* 基因多态性分析。在运动干预实施前后, 分别选取 *KCNJ11* 基因的 rs5219、rs2285676 位点进行基因型检测, 观察运动干预对 *KCNJ11* 基因多态性与糖脂代谢关系的影响。结果可见, 经运动干预后, rs5219 位点的 CC 基因型脂代谢指标明显改善, 而 rs2285676 位点的 GG 基因型糖代谢指标明显改善。由此获得两点提示: 其一, 不同的 *KCNJ11* 基因多态性位点, 对运动干预的敏感性存在差异。其二, 糖尿病前期人群经运动干预后糖代谢指标与脂代谢指标变化是由不同的基因型所支配的。

对于经运动干预无法显著获益的糖尿病前期人群, 则要考虑从其他途径尽早干预, 以避免其朝

着糖尿病进展。除了常规的饮食干预、健康宣教、运动干预以外,建议采用药物干预方法^[10]。其他如足底穴位按摩、中药足浴等方法,也可作一尝试。

综上所述,对糖尿病前期人群实施运动干预时,*KCNJ11* 基因 rs5219 位点的 CC 基因型与干预前后的脂代谢指标变化有较高相关性,而 rs2285676 位的 GG 基因型与干预前后的糖代谢指标变化有较高相关性,提示 *KCNJ11* 基因多态性检测指标可用来评价糖尿病前期患者对运动干预的敏感程度。

参考文献

- [1] 赵娅,万沁. 糖尿病前期人群血脂特点及其对糖尿病前期转归的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(1): 54-58.
- [2] 薛世聪,刘忠民,石宗盛. 亚洲地区 *KCNJ11* E23K 基因多态性与 2 型糖尿病关系的 Meta 分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(18): 2718-2721.
- [3] 廖沙,何俊,李小霞,等. 宁夏地区 *VDR* 基因多态性和糖尿病前期 HOMA 指数关系[J]. 卫生研究, 2016, 45(2): 184-188.
- [4] 张巧,时立新,彭年春,等. 贵阳城区糖尿病、糖尿病前期流行病学调查及危险因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(2): 144-147.
- [5] 杨京辉,汪亚群,楼青青,等. 高强度间歇运动对糖尿病前期患者糖脂代谢的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(8): 907-911.
- [6] 罗祖纯,戴霞,麻晓君. 有氧和抗阻运动对糖尿病前期人群 HbA1c 及血糖的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(8): 1148-1150.
- [7] 吴景欢,卓勤,田园,等. 中国汉族老年人糖尿病与瘦素受体基因 rs1137100 和 rs1137101 多态性位点相关性[J]. 卫生研究, 2017, 46(3): 384-388.
- [8] 徐云鹏,饶小娇,郝敏,等. *FABP2* 基因多态性对单纯性肥胖儿童糖脂代谢的影响[J]. 卫生研究, 2016, 45(1): 1-7.
- [9] 夏小慧,夏惠芸,刘荣娟,等. *KCNJ11* 基因多态与糖尿病前期人群运动干预敏感性的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(8): 686-690.
- [10] 李琼,李雨露,胡乾配,等. 药物与强化生活方式治疗糖尿病前期疗效的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(25): 3508-3513.

收稿日期: 2016-08-30

(上接第 236 页)

- [19] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016: 334-337.
- [20] ALBALA C, EBBELING C B, CIFUENTES M, et al. Effects of replacing the habitual consumption of sugar-sweetened beverages with milk in Chilean children[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(3): 605-611.
- [21] CADOGAN J, EASTELL R, JONES N, et al. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomized, controlled intervention trial[J]. BMJ Clin Res, 1997, 315(7118): 1255-1260.
- [22] 李博譔,唐国杰,潘俊祥,等. 广西汉、壮族女生性发育半纵向调查研究[J]. 应用预防医学, 2016, 22(1): 5-8.
- [23] 田果,包玉欣,刘言. 儿童青少年青春期发育影响因素研究进展[J]. 卫生研究, 2015, 44(6): 1009-1018.
- [24] GRILLENBERGER M, NEUMANN C G, MURPHY S P, et al. Food supplements have a positive impact on weight gain and the addition of animal source foods increases lean body mass of Kenyan school children[J]. J Nutr, 2003, 133(11): 3957-3964.
- [25] GRILLENBERGER M, NEUMANN C G, MURPHY S P, et al. Intake of micronutrients high in animal-source foods is associated with better growth in rural Kenyan school children[J]. Br J Nutr, 2006, 95(2): 379-390.
- [26] 于长春,于晓华. 混合线性模型在军事训练重复测量资料中的应用[J]. 中国医院统计, 2008, 15(3): 200-202.
- [27] 萨建,刘桂芬. 双反应变量重复测量资料分析及 MIXED 过程实现[J]. 中国卫生统计, 2007, 24(6): 580-583.
- [28] 秦正积,沈毅,王燕南,等. 三种重复测量资料的统计分析方法比较研究[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(3): 542.

收稿日期: 2017-06-15