

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.037

血清 CCN1、CCN2 与糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的关系研究*

李盈¹ 徐建乐² 季方正³ 陈延云⁴ 季强^{3Δ}

(1 山东第一医科大学附属省立医院远程医学中心 山东 济南 250021; 2 山东第一医科大学附属省立医院病案管理科 山东 济南 250021; 3 山东第一医科大学附属济南市中心医院眼科 山东 济南 250013; 4 山东医学高等专科学校临床医学系 山东 济南 250002)

摘要 目的:探讨血清蜂窝通信网络因子 1(CCN1)、CCN2 与糖尿病视网膜病变(DR)患者微血管损伤的关系。**方法:**选取 2 型糖尿病患者 147 例(观察组)和体检健康的 75 名志愿者(对照组),根据 DR 发生情况将 2 型糖尿病患者分为增生型 DR(PDR)组、非 PDR(NPDR)组、眼底正常组。检测并比较血清 CCN1、CCN2 水平以及微血管损伤指标。分析 2 型糖尿病患者发生 DR 的影响因素。**结果:**观察组血清 CCN1、CCN2 水平均高于对照组 ($P<0.05$)。PDR 组血清 CCN1、CCN2 水平和外周血 CEC 比例均高于 NPDR 组, EPC、CPC 比例均低于 NPDR 组 ($P<0.05$), NPDR 组血清 CCN1、CCN2 水平和外周血循环内皮细胞(CEC)比例均高于眼底正常组, 内皮祖细胞(EPC)、循环祖细胞(CPC)比例均低于眼底正常组 ($P<0.05$)。2 型糖尿病病程延长、糖化血红蛋白升高、血清 CCN1、CCN2 水平升高为 2 型糖尿病患者发生 DR 的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论:**血清 CCN1、CCN2 水平升高与 DR 患者微血管损伤程度加重有关, 是 2 型糖尿病患者发生 DR 的独立危险因素。

关键词:糖尿病视网膜病变; 蜂窝通信网络因子 1; 蜂窝通信网络因子 2; 微血管损伤

中图分类号: R774; R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)19-3744-03

Study on the Relationship between Serum CCN1, CCN2 and Microvascular Injury in Patients with Diabetes Retinopathy*

Li Ying¹, XU Jian-le², Ji Fang-zheng³, CHEN Yan-yun⁴, Ji Qiang^{3Δ}

(1 Telemedicine Center, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan, Shandong, 250021, China; 2 Department of Medical Record Management, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan, Shandong, 250021, China; 3 Department of Ophthalmology, Ji'nan Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan, Shandong, 250013, China; 4 Department of Clinical Medicine, Shandong Medical College, Ji'nan, Shandong, 250002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum cellular communication network factor 1 (CCN1), CCN2 and microvascular injury in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods:** 147 patients with type 2 diabetes mellitus (observation group) and 75 volunteers (control group) were selected, patients with type 2 diabetes mellitus were divided into proliferative DR (PDR) group non-PDR (NPDR) group and normal fundus group according to the occurrence and development of DR. The levels of serum CCN1, CCN2 and microvascular injury indexes were detected and compared. the influencing factors of the occurrence of DR in patients with type 2 diabetes were analyzed. **Results:** The levels of serum CCN1 and CCN2 in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of serum CCN1 and CCN2 and the proportion of circulating endothelial cells (CEC) in peripheral blood in PDR group were higher than those in NPDR group, and the proportions of endothelial progenitor cells (EPC) and circulating progenitor cells (CPC) were lower than those in NPDR group ($P<0.05$), the levels of serum CCN1 and CCN2 and the proportion of CEC in peripheral blood in NPDR group were higher than those in normal fundus group, and the proportions of EPC and CPC were lower than those in normal fundus group ($P<0.05$). Prolonged duration of type 2 diabetes, elevated glycosylated hemoglobin, elevated serum CCN1 and CCN2 levels were independent risk factors for the occurrence of DR in patients with type 2 diabetes ($P<0.05$). **Conclusion:** The increase of serum CCN1 and CCN2 levels are relate to the aggravation of microvascular injury in DR patients, which are independent risk factors for the occurrence of DR in patients with type 2 diabetes.

Key words: Diabetic retinopathy; Cellular communication network factor 1; Cellular communication network factor 2; Microvascular injury

Chinese Library Classification(CLC): R774; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3744-03

前言

2 型糖尿病是常见代谢性疾病,糖尿病视网膜病变(DR)是

糖尿病患者常见的微血管并发症,是低视力和致盲的首位原因^[1]。早期诊断 DR 的发生,对预防非增生型 PDR(NPDR)进展为增生型 DR(PDR)和降低 2 型糖尿病患者失明的发生风险十

* 基金项目:国家重点研究发展计划项目(2018YFC2002000)

作者简介:李盈(1989-),女,硕士,主管技师,研究方向:眼底病,E-mail:18653180190@163.com

Δ 通讯作者:季强(1960-),男,本科,主任医师,研究方向:眼底病,E-mail:13065075158@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-10)

分重要。研究表明,微血管损伤引起的视网膜微血管异常扩张、渗漏等病变是 DR 发生发展的重要原因之一^[2]。蜂窝通信网络因子 1(CCN1)是一种基质结合蛋白,能通过调节细胞增殖、迁移和与基质细胞间相互作用促进血管损伤^[3]。研究显示,CCN1 在糖尿病大鼠视网膜中高表达^[4]。据报道,CCN2 在 DR 大鼠模型中异常高表达^[5]。本研究拟探讨血清 CCN1、CCN2 与 DR 患者微血管损伤的关系以及对 DR 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 11 月~2023 年 12 月山东第一医科大学附属省立医院和山东第一医科大学附属济南市中心医院收治的 2 型糖尿病患者 147 例(观察组),患者年龄范围 32~85 岁,平均(55.94±9.01)岁;女 64 例、男 83 例。根据 DR 发生情况将 2 型糖尿病患者分为 PDR 组(31 例)、非 PDR(NPDR)组(48 例)、眼底正常组(68 例)。纳入标准:(1)年龄 18 岁及以上;(2)符合 2 型糖尿病诊断标准^[6];(3)临床资料完整;(4)双眼发病;(5)DR 和 PDR 符合相关诊断标准^[7];(6)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他眼病或糖尿病微血管并发症;(2)1 型糖尿病患者;(3)近三个月使用抗炎药物、血管扩张剂;(4)有眼外伤或眼内手术史;(5)合并恶性肿瘤。另选取山东第一医科大学附属省立医院同期体检健康的 75 名志愿者(对照组),年龄范围 18~78 岁,平均(55.63±8.97)岁;女 33 例、男 42 例。观察组与对照组性别和年龄有可比性($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 一般资料包括性别、年龄、2 型糖尿病病程、血压(收缩压、舒张压)、吸烟、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂四项[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]等。

1.2.2 血清 CCN1、CCN2 水平检测 采集所有患者入院次日、志愿者体检当日空腹静脉血 6 mL,取 3 mL 经离心取上层血清,酶联免疫吸附法检测血清 CCN1、CCN2 水平。

1.2.3 微血管损伤指标检测 另取 3 mL 血样本经 ACEA NovoCyte 型流式细胞仪检测 2 型糖尿病患者内皮祖细胞(EPC)、循环祖细胞(CPC)、循环内皮细胞(CEC)占总细胞数比例。

1.3 统计学分析

使用 SPSS28.0 软件。计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 " $\bar{x} \pm s$ " 表示,行 U 检验或行 t、F 检验;计数资料以 "例(%)" 表示,行 χ^2 检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 CCN1、CCN2 水平比较

观察组血清 CCN1、CCN2 水平 (194.76±93.57)pg/mL、(1.81±0.32)ng/mL 均高于对照组 (100.12±35.58)pg/mL、(1.41±0.33)ng/mL(P 均 <0.05)。

2.2 PDR 组、NPDR 组、眼底正常组一般资料、微血管损伤指标和血清 CCN1、CCN2 水平比较

PDR 组 2 型糖尿病病程长于 NPDR 组,空腹血糖、

HbA1c、LDL-C、血清 CCN1、CCN2 水平、CEC 比例均高于 NPDR 组,EPC、CPC 比例均低于 NPDR 组($P<0.05$);NPDR 组 2 型糖尿病病程长于眼底正常组,空腹血糖、HbA1c、LDL-C、血清 CCN1、CCN2 水平、CEC 比例均高于眼底正常组,EPC、CPC 比例均低于眼底正常组($P<0.05$)。见表 1。

2.3 2 型糖尿病患者发生 DR 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以 2 型糖尿病患者是否发生 DR 为因变量(赋值,是=1;否=2),以 2 型糖尿病病程、空腹血糖、HbA1c、LDL-C、血清 CCN1、CCN2、EPC、CPC、CEC 为自变量(均为原值录入),结果显示:2 型糖尿病病程延长、HbA1c 升高、血清 CCN1、CCN2 水平升高为 2 型糖尿病患者发生 DR 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

2 型糖尿病患者机体高血糖状态造成视网膜微血管损害,导致 DR 发生,严重者可进展为 PDR,导致视力残疾和致盲,尽管治疗 DR 的方法较多,但无法控制或延缓 DR 进展^[8,9]。

微血管损伤是 DR 发生发展的重要原因,而血管壁破裂出血后可通过视网膜前出血或玻璃体积血引起患者进一步模糊视力,形成瘢痕组织牵拉视网膜脱离,导致 PDR 发生。EPC、CPC、CEC 是评价微血管损伤的标志物。本研究显示,DR 患者外周血中 EPC、CPC 比例降低和 CEC 比例升高,且 PDR 组患者外周血 EPC、CPC、CEC 比例异常程度较 NPDR 组更显著,提示 DR 患者存在明显的微血管损伤,且 PDR 患者微血管损伤更显著。CCN 参与介导多种病理生理过程,CCN1 可由缺氧、炎症等多种因素诱导表达^[10]。CCN1 能诱导缺血性视网膜病变小鼠模型血管内皮细胞损伤和病理性血管生成^[11]。CCN2 参与调节细胞增殖、迁移、细胞外基质合成等过程。CCN2 能激活增生性玻璃体视网膜病变模型磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,引起视网膜细胞增殖、迁移和玻璃体瘢痕组织生成^[12]。

本研究显示,观察组血清 CCN1、CCN2 水平均高于对照组,提示 2 型糖尿病患者血清 CCN1、CCN2 水平升高,且眼底正常组、NPDR 组、PDR 组血清 CCN1、CCN2 水平依次升高,二者水平升高是 2 型糖尿病患者发生 DR 的独立危险因素,说明血清 CCN1、CCN2 水平升高与 DR 患者微血管损伤加重和 DR 发生密切相关。分析其原因:(1)CCN1 和 CCN2 均能促进视网膜微血管内皮细胞异常增殖、迁移,导致病理性新生血管形成和微血管损伤,促进 DR 的发生。(2)CCN1、CCN2 水平升高能破坏视网膜微血管的机械平衡,导致微血管损伤和 DR 发生。(3)CCN2 能激活转化生长因子 β /Smad 信号通路,促进网膜血管内皮细胞纤维化,导致微血管损伤和 DR 发生。本研究还显示,2 型糖尿病病程延长和 HbA1c 升高的是 2 型糖尿病患者 DR 发生的独立危险因素。病程越长说明患者视网膜受高血糖损害更严重,HbA1c 升高则说明患者血糖控制更差,会增强高血糖对视网的损害,因此 DR 发生风险更高^[13]。

综上所述,血清 CCN1、CCN2 水平升高与 DR 患者微血管损伤程度加重有关,是 2 型糖尿病患者发生 DR 的独立危险因素。

表 1 PDR 组、NPDR 组、眼底正常组一般资料、微血管损伤指标和血清 CCN1、CCN2 水平比较[例(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of general information, microvascular injury indexes and serum CCN1 and CCN2 levels in PDR group, NPDR group and normal fundus group [n(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Indexes	PDR group(n=31)	NPDR group(n=48)	Normal fundus group(n=68)	$\chi^2/F/H$	<i>P</i>
Gender					
Male	18(58.06)	27(56.25)	38(55.88)	0.043	0.979
Female	13(41.94)	21(43.75)	30(44.12)		
Age(years)	57.32± 8.34	56.71± 10.45	54.77± 8.15	1.114	0.331
Course of type 2 diabetes mellitus(years)	10.00(8.00, 13.00) ^{ab}	7.00(6.00, 9.75) ^a	3.00(3.00, 4.00)	107.333	<0.001
Systolic pressure(mmHg)	129.19± 6.88	129.35± 8.16	128.41± 8.11	0.230	0.795
Diastolic pressure(mmHg)	87.58± 4.06	86.90± 4.54	86.32± 4.56	0.880	0.417
Smoking	14(45.16)	19(39.58)	25(36.76)	0.629	0.730
Fasting blood glucose (mmol/L)	10.06(8.98, 11.23) ^{ab}	9.38(8.48, 9.83) ^a	8.55(7.53, 10.07)	20.280	<0.001
HbA1c(%)	9.36(8.58, 10.12) ^{ab}	8.54(8.02, 9.30) ^a	7.75(7.31, 8.45)	42.281	<0.001
TC(mmol/L)	5.13± 0.39	5.11± 0.62	4.98± 0.38	1.565	0.213
TG(mmol/L)	1.84± 0.35	1.82± 0.33	1.72± 0.32	1.990	0.141
HDL-C(mmol/L)	1.03± 0.10	1.06± 0.17	1.09± 0.13	2.083	0.128
LDL-C(mmol/L)	3.30± 0.70 ^{ab}	2.98± 0.60 ^a	2.74± 0.44	11.000	<0.001
EPC(%)	0.04± 0.01 ^{ab}	0.06± 0.01 ^a	0.07± 0.01	95.878	<0.001
CPC(%)	0.09± 0.03 ^{ab}	0.13± 0.04 ^a	0.17± 0.04	49.341	<0.001
CEC(%)	0.18± 0.03 ^{ab}	0.14± 0.02 ^a	0.07± 0.01	409.387	<0.001
CCN1(pg/mL)	292.43± 101.38 ^{ab}	203.21± 71.90 ^a	144.27± 61.63	42.219	<0.001
CCN2(ng/mL)	2.14± 0.30 ^{ab}	1.83± 0.27 ^a	1.64± 0.23	39.902	<0.001

Note: Compared with normal fundus group, ^a*P*<0.05. Compared with NPDR group, ^b*P*<0.05.

表 2 2 型糖尿病患者发生 DR 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of DR in patients with type 2 diabetes mellitus

Variable	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
Course of type 2 diabetes mellitus was prolonged	0.910	0.372	5.996	0.014	2.485	1.199~5.150
Elevated HbA1c	0.563	0.250	5.067	0.024	1.756	1.076~2.868
Elevated CCN1	0.037	0.012	9.291	0.002	1.037	1.013~1.062
Elevated CCN2	1.026	0.306	11.263	0.001	2.790	1.532~5.079

参考文献(References)

[1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234.

[2] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2022 年)[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124.

[3] Kim KH, Won JH, Cheng N, et al. The matricellular protein CCN1 in tissue injury repair[J]. J Cell Commun Signal, 2018, 12(1): 273-279.

[4] 张潇. 富含半胱氨酸蛋白 61(CYR61)参与糖尿病视网膜病变发病的实验研究[D]. 清华大学医学部, 2010.

[5] Kubota S, Kawata K, Hattori T, et al. Molecular and genetic interactions between CCN2 and CCN3 behind their yin-yang collaboration [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 5887.

[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]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.

[7] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识 (2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(11): 1026-1042.

[8] Pandit S, Ho AC, Yonekawa Y. Recent advances in the management of proliferative diabetic retinopathy[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2023, 34(3): 232-236.

[9] Kropp M, Golubnitschaja O, Mazurakova A, et al. Diabetic retinopathy as the leading cause of blindness and early predictor of cascading complications-risks and mitigation[J]. EPMA J, 2023, 14(1): 21-42.

[10] Yeger H. CCN proteins: opportunities for clinical studies-a personal perspective[J]. J Cell Commun Signal, 2023, 17(2): 333-352.

表 2 肛门功能、生长因子比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of anal function, growth factors($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	AMCP(kPa)	ARP(kPa)	ALCT(s)	EGF($\mu\text{g/L}$)	bFGF(ng/L)	TGF- β (ng/L)
Control group (n=45)	Before treatment	34.42 \pm 1.75	14.38 \pm 1.92	15.96 \pm 1.87	4.64 \pm 0.57	23.97 \pm 4.24	0.79 \pm 0.08
	1 month after treatment	24.33 \pm 2.37*	9.31 \pm 1.42*	11.34 \pm 1.78*	5.83 \pm 0.68*	29.43 \pm 3.59*	0.91 \pm 0.11*
Treatment group (n=45)	Before treatment	34.37 \pm 2.10	14.52 \pm 2.59	16.15 \pm 2.75	4.57 \pm 0.64	23.35 \pm 5.12	0.82 \pm 0.09
	1 month after treatment	29.19 \pm 2.13*	11.69 \pm 1.63*	14.26 \pm 1.69*	7.89 \pm 0.56*	35.17 \pm 4.64*	1.17 \pm 0.13*

Note: Compared with same group before treatment, * $P < 0.05$.

利水消肿;黄柏、栀子、黄芩清热燥湿;泽泻、茯苓、车前子清热利尿;当归、地黄、玄参滋养阴血,标本兼顾;柴胡能够升举清阳之气;甘草清热解毒,调和诸药。诸药合用,共达清热燥湿、抗炎镇痛之功效^[1]。AMCP、ARP、ALCT均是可用于评估肛门功能的临床常用指标^[2]。本次研究结果显示,清热祛湿汤联合湿润烧伤膏可有效改善肛门功能。考虑可能是因为联合用药可减轻创面水肿,缓解创面疼痛,减轻对肛管直肠的刺激,进而有效调节肛门功能。

创面愈合受多种因素调控,其中生长因子在创面愈合中发挥重要作用,EGF、bFGF、TGF- β 为创面愈合中常见的生长因子,bFGF通过刺激胶原蛋白合成,参与细胞增殖分化,促进血管和肉芽组织形成,进而加速伤口愈合。EGF负责组织和离子转运,抑制表皮细胞衰老,促进创面再上皮化。TGF- β 通过调控成纤维细胞增殖分化促进创面愈合^[3]。本次研究结果显示,联合治疗可有效改善血清EGF、bFGF、TGF- β 水平。有研究表明,龙胆、栀子能够降低毛细血管通透性,达到止血的作用,同时通过减轻创面水肿和炎症物质渗出,促进创口愈合,从而有助于刺激生长因子分泌。茯苓、车前子可抗炎,增强免疫,减轻创面炎性渗出,调节相关细胞因子水平。黄芩通过抑制组胺释放及抗花生四烯酸代谢等发挥抗炎、促生长作用。黄柏中含有丰富的黄柏碱,可发挥抗炎、抗菌的作用,能够减轻局部肿胀,促进创面愈合。柴胡能够减少炎性渗出,发挥显著抗炎作用。

综上所述,湿热下注型高位复杂性肛瘘术后经湿润烧伤膏、清热祛湿汤联合治疗,可缩短创面愈合时间,改善肛门功能,这可能与有效调节血清生长因子水平有关。

参考文献(References)

[1] 王浩,谷云飞.肛瘘诊断治疗最新进展[J].中华结直肠疾病电子杂志,2020,9(3):231-235.

志,2020,9(3):231-235.

[2] 吴殿文,法焕卿,张学东.隧道式切除联合湿润烧伤膏治疗肛瘘25例观察[J].中华结直肠疾病电子杂志,2015,4(5):543-545.

[3] 刘肃志,李悦,陆宏,等.杨巍治疗高位复杂性肛瘘的经验[J].上海中医药杂志,2020,54(3):42-44.

[4] 陈伟丽.清热祛湿汤联合低位切开高位挂线法治疗高位复杂性肛瘘[J].吉林中医药,2017,37(6):579-582.

[5] 周建华.肛肠病临床诊治[M].北京:科学技术文献出版社,2005.

[6] 中华中医药学会.中医肛肠科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012:7.

[7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:156-158.

[8] 鲍新坤,张晓雨,肖文洁,等.湿润烧伤膏对大鼠肛瘘术后创面模型愈合及TNF- α 、IL-1 β 表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2023,32(17):2383-2387.

[9] 陈冬妹,王建民,李明,等.艾灸联合中药熏洗对高位复杂性肛瘘术后创面愈合的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(16):1737-1740,1754.

[10] 金艳.清热祛湿汤治疗老龄肛肠病术后患者30例[J].西部中医药,2017,30(12):54-57.

[11] 季小健,周丽,施艳娇,等.清热祛湿汤熏洗坐浴联合顶端切除外置术治疗肛周化脓性汗腺炎的临床研究[J].环球中医药,2023,16(1):168-170.

[12] 刘梦竹,宾东华,赵丹.象皮生肌膏联合成纤维细胞生长因子对克罗恩病肛瘘患者瘻管切开后创面及肉芽组织Bax、p53、Caspase-3水平的影响[J].中医药导报,2022,29(7):101-105.

[13] 郭伟,闫丽霞,常少青,等.基于转化生长因子- β 1信号通路探讨紫草生肌膏对肛瘘大鼠的干预作用[J].陕西中医,2023,44(2):144-148.

(上接第3746页)

[11] Di Y, Zhang Y, Nie Q, et al. CCN1/Cyr61-PI3K/AKT signaling promotes retinal neovascularization in oxygen-induced retinopathy[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(6): 1507-1518.

[12] Wang Y, Chang T, Wu T, et al. Connective tissue growth factor pro-

motes retinal pigment epithelium mesenchymal transition via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 389.

[13] 李雯,王小玲,史蓓洁,等.上海市杨浦区社区2型糖尿病患者周围神经病变患病率调查及其影响因素分析[J].现代生物医学进展,2022,22(8):1461-1465.