

· 论 著 ·

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191931

HBB rs35755129 基因多态性与广西红水河流域长寿人群血糖血脂水平的相关性

李琪琪, 潘尚领*

广西医科大学基础医学院病理生理学教研室, 南宁 530021

[摘要] **目的:**探讨广西红水河流域长寿人群 HBB rs35755129 基因多态性与血糖血脂水平的相关性。**方法:**选取广西红水河流域人群 303 例,其中长寿组 107 例,年龄(93.46±3.09)岁;老年组 68 例,年龄(75.47±4.44)岁;年轻组 128 例,年龄(49.18±9.20)岁。使用 PCR-Sanger 测序对 HBB 启动区 rs35755129 位点进行基因分型,统计分析该位点多态性对空腹血糖(FBG)以及血脂指标的影响。**结果:**长寿组与老年组和年轻组间胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白 A(Apo A)和载脂蛋白 B(Apo B)存在差异性($P<0.05$)。总体人群中 AA 基因型空腹血糖高于 GG/AG 基因型,三酰甘油(TG)低于 GG/AG 基因型($P<0.05$);年轻组 AA 基因型空腹血糖及三酰甘油高于 GG/AG 基因型($P<0.05$)。整体男性 AG/GG 基因型三酰甘油水平高于 AA 基因型($P<0.05$),女性 AG/GG 基因型空腹血糖低于 AA 基因型,Apo B 高于 AA 基因型($P<0.05$);长寿组男性 AG/GG 基因型低密度脂蛋白(LDL)低于 AA 基因型($P<0.05$);年轻组男性 AG/GG 基因型空腹血糖低于 AA 基因型,三酰甘油高于 AA 基因型($P<0.05$)。**结论:**HBB rs35755129 基因型多态性与广西红水河流域人群血糖和血脂水平具有一定的相关性,但受性别因素影响,且在不同年龄寿限中发挥调控作用的基因型可能有所不同。

[关键词] 基因多态性;空腹血糖;血脂;长寿

[中图分类号] R 363 **[文献标志码]** A

Correlation between HBB rs35755129 polymorphism and blood glucose and lipid levels in longevity population in Hongshui River Basin of Guangxi in China

LI Qi-qi, PAN Shang-ling*

Department of Pathophysiology, School of Pre-clinical Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between the polymorphism of HBB rs35755129 and blood glucose and lipid levels in longevity population in Hongshui River Basin of Guangxi. **Methods:** 303 cases of Guangxi Hongshui River Basin population were selected and divided into longevity group ([93.46±3.09] years old, $n=107$), elderly group ([75.47±4.44] years old, $n=68$) and young group ([49.18±9.20] years old, $n=128$). The genotypes of HBB were classified by PCR-Sanger sequencing, and the effects of polymorphism of the gene locus on fasting blood glucose (FBG) and lipid indexes were analyzed. **Results:** Cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), apolipoprotein A (Apo A) and apolipoprotein B (Apo B) in longevity group were lower than those in the elderly group and the young group ($P<0.05$). In overall, the fasting blood-glucose level of subjects with AA genotype was higher than those with GG/AG genotype, and triglyceride (TG) was lower than those with GG/AG genotype ($P<0.05$). In the young group, the expression level of locus on FBG and TG were higher than GG/AG genotype ($P<0.05$). Males AG/GG genotype carriers in total population presented higher TG level than those with AA genotype ($P<0.05$), while females AG/GG genotype carriers presented lower FBG level than AA genotype, and higher Apo B level than AA genotype ($P<0.05$). Males AG/GG genotype carriers in longevity group presented lower low-density lipoprotein (LDL) level compared with that in the AA carriers ($P<0.05$). In the young group, the total FBG level of AG/GG genotype carriers lower than AA genotype, while TG was higher than AA genotype ($P<0.05$). **Conclusions:** The polymorphism of HBB rs35755129 genotype is related to blood glucose and blood lipid, but it is influenced by gender factor. The genotype that plays a regulatory role in different life span may be different.

[Key Words] polymorphism; fasting blood glucose; blood lipid; longevity

[收稿日期] 2019-10-29

[接受日期] 2019-12-04

[基金项目] 国家自然科学基金(81660241),2019年广西研究生教育创新计划项目(YCSW2019104)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (81660241) and Innovation Project of Guangxi Graduate Education (YCSW2019104)。

[作者简介] 李琪琪,硕士生。E-mail: liqiqi_gxmu@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 0771-5358212, E-mail: 610090802@qq.com

随着社会人口老龄化的程度逐年加剧,老年性疾病的患病率也呈现上升趋势。因此,探寻衰老以及老年性疾病的相关作用机制,实现规避或延缓老年性疾病的发生与发展,延长机体寿限,具有重要的生物学价值和现实意义。

β -珠蛋白基因(HBB)为成熟机体血液中的主要珠蛋白基因,与HBA共同决定血红蛋白多肽链结构^[1]。其结构的异常常会诱发地中海贫血、镰状红细胞贫血等血液类疾病,并影响人体肾脏和肝脏的代谢功能^[2]。2018年,Dluzen等^[3]研究发现HBB在老年人体与年轻人体的血清中表达水平有所差异,认为HBB与人体寿命存在一定的相关性。转录翻译的起始部位是基因表达的关键,启动区基因多态性的发生可能是影响基因功能改变的重要因素^[4]。因此,本研究选取HBB启动区rs35755129位点进行基因多态性检测,旨在探讨其与广西红水河流域不同寿限人群血糖和血脂水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用随机抽样的方法,选取广西红水河流域长寿带研究对象303例,其中健康长寿组107名,男性27名,女性80名,年龄90~102岁;老年组68名,男性30名,女性38名,年龄65~84岁(与长寿组无血缘关系);年轻组128名,男性68名,女性60名,年龄20~64岁。

1.2 样本采集 根据“知情同意”原则采集研究人群的血样,且研究对象需空腹12h以上,次日清晨采集外周静脉血7mL,其中4mL为非抗凝处理,采取血液后常温静置30min,3000r/min离心5min,血清分离后置-80℃冰箱中备用。所有对象在采样前均接受问诊及体格检查,排除哮喘、糖尿病、高血压等常见老年病。

1.3 血糖、血脂水平检测 研究对象空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、载脂蛋白A(apolipoprotein A, Apo A)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, Apo B)等指标均由广西江滨医院检验科进行检测。

1.4 HBB启动区rs35755129基因多态性分析 上游引物序列:5'-GCA CGT GGA TCC TGA GAA CT-3';下游引物序列:5'-ATT GGA CAG

CAA GAA AGC GA-3',产物大小为176bp。PCR反应体系:2×Taq master mix(Cwbio, No. 30303)10 μ L,上下游引物(10 μ mol/L)各1 μ L, DNA模板50ng,加Nuclease-Free Water至20 μ L。反应条件:94℃3min预变性,94℃30s,61℃30s,72℃1min反应35个循环。产物鉴定后由武汉金开瑞生物工程有限公司完成测序。

1.5 统计学处理 采用SPSS 21.0软件,拟合度 χ^2 表示H-W平衡,采用 $\bar{x}\pm s$ 对正态计量资料进行描述, t 检验用于两组间均值的比较,单因素方差分析用于多组间比较,通过LSD进行两两比较,卡方检验分析位点基因型和等位基因在不同组内的分布差异。对于非正态分布的计量资料的统计描述选用中位数和四分位间距,同时选用非参数检验进行分析比较,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 各组人群基线资料的比较 结果(表1)表明:三组人群中长寿组人群空腹血糖低于其他两组,且与老年组相比具有显著差异($P<0.05$)。在血脂方面长寿组TC、HDL、Apo A和Apo B均低于其他两组($P<0.05$),TG同样低于老年组,差异有统计学意义($P<0.05$);在老年组中TG低于年轻组($P<0.05$)。

2.2 各组人群HBB rs35755129基因型、等位基因分布频率 总体人群中,HBB rs35755129主要以杂合AG基因型为主,等位基因主要以A为主。但在进行组别划分后,长寿组等位基因型G居多,等位基因频率为52.3%,老年组为41.2%,年轻组为42.6%。将老年组与年轻组合并为非长寿组与长寿组进行比较,AA基因型以及等位基因A与G均存在显著差异性($P<0.05$,表2)。

2.3 各组人群HBB rs35755129基因多态性与血糖和血脂水平的相关性 结果(表3)表明:在总体人群中AA基因型FBG显著高于GG/AG基因型,血脂指标TG则明显低于GG/AG基因型($P<0.05$);年轻组中AA基因型FBG以及TG显著高于GG/AG基因型($P<0.05$);长寿组以及老年组中血糖血脂比较,差异无统计学意义。

进行性别分层后,结果(表4)显示:整体男性AG/GG基因型TG水平高于AA基因型($P<0.05$),女性AG/GG基因型FBG低于AA基因型,Apo B则高于AA基因型($P<0.05$);在长寿组中

男性 AG/GG 基因型 LDL 低于 AA 基因型 ($P < 0.05$), 女性各基因型的血糖血脂水平无显著差异; 年轻组中男性 AG/GG 基因型 FBG 低于 AA 基因

型, TG 则高于 AA 基因型 ($P < 0.05$); 老年组男女各基因型所对应的指标未见明显差异。

表 1 各组人群基线资料的比较

组别	长寿组 ($n = 107$)	老年组 ($n = 68$)	年轻组 ($n = 128$)
年龄/岁	93.46 ± 3.09*▲	75.47 ± 4.44*	49.18 ± 9.20
性别(男/女)	27/80	30/38	68/60
FBG(mmol/L)	5.37 ± 0.89▲	5.77 ± 1.20	5.54 ± 1.37
TC(mmol/L)	4.53 ± 0.96*▲	5.14 ± 0.99	4.86 ± 1.03
TG(mmol/L)	1.14 ± 0.47*	1.19 ± 0.64*	1.54 ± 1.20
HDL(mmol/L)	1.32 ± 0.32*▲	1.55 ± 0.49	1.44 ± 0.38
LDL(mmol/L)	2.77 ± 0.81	3.03 ± 0.82	2.78 ± 0.90
Apo A(mmol/L)	1.36 ± 0.19*▲	1.48 ± 0.18	1.46 ± 0.19
Apo B(mmol/L)	0.94 ± 0.19*▲	1.03 ± 0.23	1.02 ± 0.25

▲ $P < 0.05$ 与老年组相比; * $P < 0.05$ 与年轻组相比

表 2 HBB rs35755129 基因型频率及等位基因频率比较

分组	N	基因型			等位基因		n(%)
		AA	GG	AG	AG/GG	A	
总人群	303	95(0.314)	69(0.227)	139(0.459)	208(0.686)	329(0.543)	277(0.457)
长寿组	107	27(0.252)	32(0.299)	48(0.449)	80(0.748)	102(0.477)*	112(0.523)*
老年组	68	25(0.368)	13(0.191)	30(0.441)	43(0.632)	80(0.588)	56(0.412)
年轻组	128	43(0.336)	24(0.188)	61(0.476)	85(0.664)	147(0.574)	109(0.426)

* $P < 0.05$ 与非长寿组(老年组与年轻组合并)相比

表 3 HBB rs35755129 基因多态性与血脂和血糖水平的相关性

组别	N	FBG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Apo A (g/L)	Apo B (g/L)
总人群	303							
AA	95	5.71 ± 1.64	4.96 ± 0.96	1.25 ± 0.60	1.48 ± 0.45	2.94 ± 0.80	1.43 ± 0.21	1.01 ± 0.20
AG/GG	208	5.46 ± 0.90*	4.73 ± 1.04	1.33 ± 0.96*	1.46 ± 0.96	2.78 ± 0.87	1.43 ± 0.19	0.98 ± 0.24
长寿组	107							
AA	27	5.30 ± 0.92	4.84 ± 0.76	1.35 ± 0.53	1.32 ± 0.286	3.02 ± 0.74	1.34 ± 0.17	0.99 ± 0.16
AG/GG	80	5.39 ± 0.89	4.42 ± 0.99	1.06 ± 0.43	1.32 ± 0.33	2.68 ± 0.82	1.36 ± 0.19	0.92 ± 0.20
老年组	68							
AA	25	5.74 ± 1.33	5.04 ± 1.11	1.13 ± 0.61	1.48 ± 0.45	2.94 ± 0.80	1.43 ± 0.21	1.01 ± 0.20
AG/GG	43	5.80 ± 1.13	5.19 ± 0.93	1.33 ± 0.96	1.46 ± 0.96	2.78 ± 0.87	1.43 ± 0.19	0.98 ± 0.24
年轻组	128							
AA	43	6.04 ± 2.19	4.99 ± 1.01	1.26 ± 0.66	1.54 ± 0.388	2.88 ± 0.84	1.51 ± 0.23	1.05 ± 0.23
AG/GG	85	5.33 ± 0.71*	4.80 ± 1.04	1.65 ± 1.35*	1.40 ± 0.37	2.73 ± 0.92	1.45 ± 0.18	1.01 ± 0.26

* $P < 0.05$ 与同组 AA 基因型人群相比

表 4 性别分层后 HBB rs35755129 基因多态性与血糖血脂水平的相关性

组别	N	FBG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Apo A (g/L)	Apo B (g/L)
总体男性	125							
AA		5.73 ± 1.14	4.72 ± 1.06	1.31 ± 0.69	1.47 ± 0.49	2.68 ± 0.83	1.41 ± 0.20	0.97 ± 0.23
AG/GG		5.53 ± 0.93	4.82 ± 1.01	1.53 ± 1.27*	1.59 ± 1.49	2.80 ± 0.89	1.44 ± 0.19	1.00 ± 0.25
总体女性	178							
AA		5.69 ± 2.02	5.18 ± 0.80	1.19 ± 0.50	1.50 ± 0.41	3.20 ± 0.68	1.44 ± 0.21	1.05 ± 0.17
AG/GG		5.41 ± 0.89*	4.68 ± 1.06	1.21 ± 0.70	1.38 ± 0.34	2.77 ± 0.87	1.42 ± 0.19	0.97 ± 0.24*
长寿组男性	27							
AA		5.65 ± 0.63	4.68 ± 0.62	1.25 ± 0.68	1.32 ± 0.28	2.86 ± 0.49	1.32 ± 0.16	0.95 ± 0.19
AG/GG		5.57 ± 0.96	4.23 ± 1.10	0.95 ± 0.38	1.43 ± 0.38	2.67 ± 0.99*	1.35 ± 0.19	0.89 ± 0.18
长寿组女性	80							
AA		5.15 ± 0.99	4.91 ± 0.82	1.39 ± 0.47	1.32 ± 0.30	3.08 ± 0.82	1.35 ± 0.17	1.00 ± 0.15
AG/GG		5.33 ± 0.87	4.41 ± 0.97	1.10 ± 0.44	1.29 ± 0.31	2.69 ± 0.78	1.36 ± 0.20	0.93 ± 0.20
老年组男性	30							
AA		5.54 ± 0.70	4.53 ± 1.13	1.15 ± 0.61	1.52 ± 0.69	2.56 ± 0.86	1.38 ± 0.15	0.90 ± 0.19
AG/GG		5.90 ± 1.21	5.08 ± 0.98	1.13 ± 0.68	2.52 ± 3.10	2.87 ± 0.77	1.55 ± 0.20	0.95 ± 0.25
老年组女性	38							
AA		5.98 ± 1.83	5.65 ± 0.74	1.11 ± 0.63	1.67 ± 0.52	3.43 ± 0.53	1.46 ± 0.21	1.09 ± 0.18
AG/GG		5.74 ± 1.10	5.26 ± 0.91	1.29 ± 0.67	1.41 ± 0.34	3.23 ± 0.80	1.50 ± 0.16	1.11 ± 0.23
年轻组男性	68							
AA		5.90 ± 1.50	4.86 ± 1.18	1.45 ± 0.76	1.49 ± 0.40	2.68 ± 0.94	1.47 ± 0.24	1.03 ± 0.26
AG/GG		5.36 ± 0.75*	4.89 ± 0.95	1.93 ± 1.54*	1.31 ± 0.36	2.85 ± 0.88	1.45 ± 0.18*	1.07 ± 0.25
年轻组女性	60							
AA		6.28 ± 3.09	5.19 ± 0.65	0.96 ± 0.28	1.62 ± 0.37	3.21 ± 0.50	1.57 ± 0.20	1.60 ± 0.17
AG/GG		5.29 ± 0.69*	4.70 ± 1.16	1.34 ± 1.02*	1.53 ± 0.35	2.59 ± 0.98*	1.46 ± 0.18	0.94 ± 0.26

* $P < 0.05$ 与同组 AA 基因型人群相比

3 讨论

HBB(β -globin) 基因结构保守,具有一定的抗氧化功能。相关蛋白可作为氧气运输载体,将氧气从机体肺部运输至全身,同时该基因与机体铁蛋白代谢及活性氧簇(ROS)的产生密切相关^[5]。近年来随着研究的逐渐深入,科研人员发现 HBB 基因与血液性疾病有关的同时还与自身免疫性疾病、糖尿病等老年性易患疾病密切相关^[6-7]。因此在长寿与衰老层面进行探讨 HBB 基因的功能作用不但有利于提高人们的健康衰老意识,更有利于推动社会整体的健康发展。广西红水河流域包含多个长寿地区,人群遗传背景单一,是人群长寿以及老年性疾病研究的理想群体。因此,本研究选取该流域地区长寿人群进行 HBB 基因在机体寿限中的功能探讨较为可靠。

本研究结果中 HBB rs35755129 位点在该流域人群中基因 G 突变频率为 45.7%,与 dbSNP 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs35755129>) 显示的 HBB rs35755129 基因 G 突变频率 45.4% 结果相符合。进一步分析,本研究发

HBB rs35755129 AA 基因型以及 A 等位基因在长寿组中富集,而 G 等位基因则在老年组与年轻组中富集($P < 0.05$)。该结果可能表明 HBB 基因在机体的不同寿限中发挥主要功能调控作用的基因型有所不同,长寿群体在该位点上可能具有一定的优势。有研究^[8-10]表明机体抗氧化能力的强弱,是其寿限延长,规避心脑血管疾病和糖尿病等常见老年性疾病发生的关键。而 HBB 基因不仅可调节血红蛋白的产生,在抗氧化功能方面同样具有重要作用。Zheng 等^[11]研究发现循环肿瘤细胞(CTC)在进行 HBB 基因的过表达处理后,癌细胞中 ROS 的含量显著降低,其单倍型频率与机体氧化应激以及抗氧化能力密切相关^[12-13]。

因临床上尚未报道过 HBB rs35755129 基因多态性的功能作用,为分析该位点基因多态性对血糖和血脂的水平影响,本研究先整体进行了基因型对应血糖血脂水平的比较,分析发现,整体水平上 AA 基因型携带者的 FBG 水平较高,与 AG/GG 基因型携带者相比具有显著差异($P < 0.05$);而 AG/GG 基因型携带者的 TG 水平高于 AA 基因型携带者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。性别是长寿研究

的重要考虑因素,男性与女性的长寿机制可能有所不同。因此,本研究将样本进行性别分层后再分析,结果显示总体人群中男性 AG/GG 基因型携带者的 TG 水平高于 AA 基因型($P < 0.05$),女性人群 AA 基因型携带者的 FBG 和 Apo B 均高于 AG/GG 基因型携带者($P < 0.05$);男性长寿人群 AG/GG 基因型 LDL 低于 AA 基因型($P < 0.05$);男性年轻人群 AG/GG 基因型 FBG 低于 AA 基因型, TG 则高于 AA 基因型($P < 0.05$),提示性别对于该位点多态性以及所对应的血糖血脂水平具有一定的影响。无论是 3 组整体基因型对应的血糖血脂指标分析结果还是性别分层后的分析结果,AG/GG 基因型携带人群均存在多个低于 AA 基因型携带人群的血糖血脂指标。总体来说,AG/GG 基因型的突变在血糖、血脂水平上具有一定的保护作用,这极可能是机体规避糖尿病以及心脑血管类疾病的发生,延长机体寿命的重要因素,故可认为该类型的基因突变是一种较为有利的突变类型。

衰老是遗传和环境等诸多因素共同作用所引起的生物学动态变化过程^[14],生理完整性的逐渐丧失和功能性的损伤是机体逐步走向死亡的重要因素^[15],这种机体质量的恶化是心脑血管疾病、糖尿病、癌症等人类诸多疾病的主要原因^[16-19]。因此,本研究对 HBB 基因型与血糖、血脂的关系进行了研究,发现 HBB 基因突变 G 等位基因携带者的 FBG 处于较低水平而 TG 处于较高水平,这说明 HBB 基因突变较有利于 FBG 的调节,但在 TG 水平上的功能作用较小。HBB rs35755129 基因多态性尚未见过研究报道,因此本研究具有一定的创新性,但这也提示这些结果仍需结合环境、饮食等多种因素进行进一步的研究论证。

参考文献

- [1] VINCIGUERRA M, PASSARELLO C, CASSARÀ F, et al. Hb San Cataldo [$\beta 144(\text{HC1})\text{Lys} \rightarrow \text{Thr}$; HBB: C. 434A > C]: A new hemoglobin variant with increased affinity for oxygen[J]. Hemoglobin, 2016,40(4):223-227.
- [2] BAJWA H, BASIT H. Thalassemia [J]. StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-.
- [3] DLUZEN D F, NOREN HOOTEN N, DE S, et al. Extracellular RNA profiles with human age[J]. Aging Cell, 2018, 17(4):e12785.
- [4] UMU S U, LANGSETH H, BUCHER-JOHANNESSEN C, et al. A comprehensive profile of circulating RNAs in human serum[J]. RNA Biol, 2018,15(2):242-250.
- [5] ADHIYANTO C, HATTORI Y, YAMASHIRO Y, et al. Oxidation status of β -thalassemia minor and Hb H disease, and its association with glycerol lysis time (GLT50) [J]. Hemoglobin, 2014,38(3):169-172.
- [6] ALTINOZ M A, GEDIKOGLU G, DENIZ G. β -Thalassemia trait association with autoimmune diseases: β -globin locus proximity to the immunity genes or role of hemophins? [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012,34(2):181-190.
- [7] AL-AKHRAS A, BADR M, EL-SAFY U, et al. Impact of genotype on endocrinal complications in β -thalassemia patients [J]. Biomed Rep, 2016,4(6):728-736.
- [8] REITER R J, TAN D X, ROSALES-CORRAL S, et al. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions[J]. Molecules, 2018,23(2). pii:E509.
- [9] GALLE F A, MARTELLA D, BRESCIANI G. Antioxidant and anti-inflammatory modulation of exercise during aging [J]. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2018,53(5):279-284.
- [10] SADOWSKA-BARTOSZ I, BARTOSZ G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity [J]. Biomed Res Int, 2014,2014:404680.
- [11] ZHENG Y, MIYAMOTO D T, WITTNER B S, et al. Expression of β -globin by cancer cells promotes cell survival during blood-borne dissemination [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14344.
- [12] BHAGAT S, THAKUR A S. Influence of β -globin haplotypes on oxidative stress, antioxidant capacity and inflammation in sickle cell patients of chhattisgarh [J]. Indian J Clin Biochem, 2019,34(2):201-206.
- [13] FIBACH E, DANA M. Oxidative stress in β -thalassemia [J]. Mol Diagn Ther, 2019,23(2):245-261.
- [14] DZIECHCIAŻ M, FILIP R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging [J]. Ann Agric Environ Med, 2014, 21(4): 835-838.
- [15] CARMONA J J, MICHAN S. Biology of healthy aging and longevity [J]. Rev Invest Clin, 2016,68(1):7-16.
- [16] DATO S, SOERENSEN M, ROSE G. Untangling the genetics of human longevity-a challenging quest [J]. Genes (Basel), 2019,10(8). pii:E585.
- [17] DHALIWAL R, ROSEN C J. Type 2 diabetes and aging: A not so sweet scenario for bone [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(11):771-778.
- [18] PAWELEC G. Immunosenescence and cancer [J]. Biogerontology, 2017,18(4):717-721.
- [19] DE ALMEIDA A J, RIBEIRO T P, DE MEDEIROS I A. Aging: molecular pathways and implications on the cardiovascular system [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017:7941563.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军