

• 临床检验研究论著 •

中国人群脂联素基因启动子区-11377C/G 位点多态性与 2 型糖尿病易感性的 Meta 分析*

韦传东^{1,2,3}, 李 艳^{1,3△}, 郑红云³, 童永清³

(1. 武汉大学人民医院检验科 430060; 2. 右江民族医学院附属医院检验科, 广西百色 533000; 3. 武汉大学人民医院临床分子诊断中心 430060)

摘要:目的 探讨中国人群脂联素基因启动子区-11377C/G 位点多态性与 2 型糖尿病易感的相关性。方法 检索 2011 年 11 月前中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普中文科技期刊数据库(VIP)及 Medline、Cochrane Library、Embase、Springer、Ovid 等数据库,收集有关中国人群脂联素基因-11377C/G 多态性与 2 型糖尿病的相关性研究;评价纳入研究质量,提取有效数据,采用 Review Manager5.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 组研究中国人群脂联素基因启动子区-11377C/G 位点多态性与 2 型糖尿病的相关性的病例-对照研究,2 型糖尿病病例 2 598 例,对照 4 508 例。Meta 分析发现,脂联素基因启动子区-11377C/G 位点 C/G 多态性与 2 型糖尿病相关性中 G 等位基因与 C 等位基因[OR=1.14, 95%CI(1.03, 1.25), P=0.009]、基因型(CG+GG)与 CC[OR=1.19, 95%CI(1.06, 1.35), P=0.004]、基因型 CG 与 CC[OR=1.14, 95%CI(1.00, 1.29), P=0.05]、基因型 GG 与 CC[OR=1.34, 95%CI(1.06, 1.71), P=0.02]均具有统计学意义差异。结论 中国人群脂联素基因启动子区-11377C/G 位点多态性与 2 型糖尿病易感性存在相关性。

关键词:糖尿病, 2 型; 脂联素; 基因多态性; Meta 分析; 中国人

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.11.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)11-1293-04

Correlation of adiponectin gene -11377C/G sites polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in Chinese population: a meta-analysis*

Wei Chuandong^{1,2,3}, Li Yan^{1,3△}, Zheng Hongyun³, Tong Yongqing³

(1. Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 3. Center of Clinical Molecular Diagnostic, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To investigate the association between the polymorphism of -11377C/G sites in adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Chinese Population. **Methods** Data in PubMed, Embase, Cochrane Library, Springer, Ovid, CNKI, VIP and Wanfang Database were retrieved before November 2011, cases studies on association between adiponectin gene polymorphism-11377C/G sites and T2DM in Chinese Population were collected. Quality of included studies were evaluated, and valid data were extracted and analyzed by Review Manager5.0 software for Meta analysis. **Results** Twelve case-control studies on adiponectin gene -11377C/G site, involving 2 598 patients of T2DM and 4 508 controls. The results of Meta-analysis showed that, of the correlation of adiponectin gene -11377C/G site polymorphism and T2DM, there was significance different between G allele and C allele[OR=1.14, 95%CI (1.03-1.25), P=0.009], genotype (CG+GG) and CC[OR=1.19, 95%CI(1.06-1.35), P=0.004], genotype CG and CC[OR=1.14, 95%CI(1.00-1.29), P=0.05], and genotype GG and CC[OR=1.34, 95%CI(1.06-1.71), P=0.02]. **Conclusion** Adiponectin gene polymorphism -11377C/G site might be associated with susceptibility of T2 DM in Chinese Population.

Key words: diabetes mellitus, type 2; adiponectin; gene polymorphism; meta-analysis; Chinese

2 型糖尿病(T2DM)是由多因素造成的严重危害人类健康的一种综合性疾病,主要由遗传因素决定。目前研究表明,主要由脂肪组织分泌的脂联素(APN)具有提高葡萄糖吸收、改善胰岛素抵抗及抗动脉粥样硬化等功能^[1]。APN 基因位于人类染色体 3q27,全长约 17 kb;全基因组扫描和基因连锁分析显示 APN 基因是 T2DM 和代谢综合征的易感位点。APN 基因启动子区单核苷酸多态性(SNP)影响血浆 APN 水平可能与其改变了 APN 基因上游的某些转录调节元件有关。关于 APN 启动子区的 SNP 与 T2DM 的研究,国内对-11377C/G 位点的多态性研究相对较多。但不管是 APN 基因内的 SNP

还是 APN 基因启动子区的 SNP,在不同种族、不同地区分布差异较大,致使国内外研究结果不一致,甚至对同一种族不同地区人群的研究也可能产生相互矛盾的结果^[2-4]。

因此,本文就中国人群 APN 基因启动子区-11377C/G 位点多态性与 T2DM 易感相关性的病例对照研究进行系统性分析,旨在为中国人群中 APN 基因遗传突变与 T2DM 易感性的关系提供临床分子诊断的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按以下纳入标准收集相关论文资料:(1)公开发表 APN 基因启动子区-11377C/G 位点多态性与中国人群

T2DM 易感相关性的病例对照研究,限于中/英文;(2)研究对象为中国人,民族不限;(3)研究方法、诊断标准以及对照人群的选择标准相似;(4)符合 H-W 遗传平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)定律;(5)统计方法恰当,数据质量可靠,结果表达明确,对源于同一人群、数据使用一致的重复发表文献,选择样本量最大的一篇文章作为研究纳入。排除标准:研究内容非 APN 基因启动子区-11377C/G 位点;未按病例对照研究设计、重复发表、方法学的评价质量低者、数据不全的文献。

1.2 方法

1.2.1 文献检索 以 APN、基因多态性、T2DM 等为主题词,从中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普中文科技期刊数据库(VIP)联合检索 2011 年 11 月以前的文献,并检索同期 Medline、Cochrane Library、Embase、Springer、Ovid 等数据库中以中国人群为研究对象的相关文献。末次检索的日期为 2011 年 11 月 30 日。

1.2.2 文献质量评价 评价纳入病例对照研究的质量参考英国牛津循证医学中心文献评价项目:(1)样本量是否充分;(2)诊断标准交代是否清楚;(3)分组匹配情况;(4)对照组是否与病例组具有可比性,对照组基因型分布需符合 HWE 定律;(5)基因检测方法是否合理;(6)数据是否充分。由两名研究者采

用统一标准,独立提取资料,并进行交叉核对。如果在数据提取过程中存在异议,由第三位研究者一起参照原文讨论后协助解决。

1.3 统计学处理 用 HWE 定律检验选择研究的基因型分布情况;对各研究的结果进行异质性检验,并根据检验结果选用相应的数据合并方法(固定模型或者随机模型);用 Meta 分析软件 Review Manager 5.0 进行数据统计与分析,计算总比值比(OR)值,采用双侧检验,显著性水准为 0.05;应用漏斗图判断纳入文献是否存在明显偏倚。

2 结 果

2.1 入选文献基本情况 中英文数据库检索共获得文献 113 篇,排除研究基因非启动子区-11377C/G 位点及数据不全的文献,筛选到符合标准的研究文献共 12 篇。用 HWE 定律对文献检验,结果都符合 HWE 分布,最终纳入研究文献 12 篇^[5-16]。质量评价结果表明,所纳入的 12 组研究诊断明确、病例对照组间具有可比性、采用的基因检测方法合理、结果数据比较明确。纳入的 12 组与 APN 基因启动子区-11377C/G 位点多态与 T2DM 易感性相关的病例对照研究中,累计患者 2 598 例,健康对照 4 508 例;文献纳入基本情况及基因型分布,见表 1。

表 1 入选文献基本情况及 APN 基因启动子区-11377C/G 基因型分布和等位基因频率

纳入文献	地区/民族	组别	n	SNP -11377C/G(n)			等位基因频率(%)		HWE*
				CC	CG	GG	C	G	
何岚等 ^[5] (2006)	陕西/汉族	对照组	101	53	38	10	0.71	0.29	0.416
		病例组	198	107	74	17	0.73	0.27	0.415
王吉影等 ^[6] (2007)	上海/未说明	对照组	138	88	40	10	0.78	0.22	0.082
		病例组	199	120	66	13	0.77	0.23	0.345
史晓红等 ^[7] (2007)	哈尔滨/汉族	对照组	378	180	173	25	0.71	0.29	0.051
		病例组	348	171	151	26	0.71	0.29	0.350
蔡清颜 ^[8] (2008)	福建/汉族	对照组	96	56	36	4	0.77	0.23	0.547
		病例组	195	115	67	13	0.76	0.24	0.451
王叶 ^[9] (2008)	青海/回族	对照组	103	54	47	2	0.75	0.25	0.023
		病例组	122	54	53	15	0.66	0.34	0.722
叶枫等 ^[10] (2008)	陕西/未说明	对照组	101	53	38	10	0.71	0.29	0.416
		病例组	204	108	78	18	0.72	0.28	0.471
贾政等 ^[11] (2008)	北京/未说明	对照组	58	37	19	2	0.80	0.20	0.817
		病例组	213	112	90	11	0.74	0.26	0.000
Yang 等 ^[12] (2008)	北京/汉族	对照组	585	325	210	50	0.74	0.26	0.058
		病例组	212	100	90	22	0.68	0.32	0.793
王西珍 ^[13] (2009)	四川/汉族	对照组	460	243	161	15	0.77	0.23	0.060
		病例组	287	165	101	21	0.75	0.25	0.315
李奕平等 ^[14] (2007)	昆明/汉族	对照组	57	26	25	6	0.68	0.32	0.998
		病例组	133	72	51	10	0.73	0.27	0.816
孙红等 ^[15] (2010)	湖南/未说明	对照组	120	74	41	5	0.79	0.21	0.819
		病例组	255	122	119	14	0.71	0.29	0.028
闵艳等 ^[16] (2011)	广西/汉族	对照组	100	65	29	6	0.80	0.21	0.270
		病例组	232	114	102	16	0.71	0.29	0.284

*:经 HWE 检验所得的 P 值。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 异质性检验 异质性检验结果显示各研究间不存在统计学异质性 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 APN 基因启动子区 -11377C/G 位点的异质性检验结果

比较对象	异质性检验		
	Q	P	I ² (%)
G 等位基因对 C 等位基因	13.33	0.27	17
基因型(CG+GG)对基因型 CC	16.28	0.13	32
基因型 CG 对基因型 CC	17.31	0.10	36
基因型 GG 对基因型 CC	12.10	0.36	9

2.2.1 Meta 分析 由于异质性检验不存在异质性, Meta 分析时采用固定效应模型进行分析, 见表 3。

表 3 APN 基因启动子区 -11377C/G 位点的 Meta 分析结果

暴露因素	非暴露因素	合并 OR	95%CI	Meta 分析统计量	
				Z	P
G 等位基因	C 等位基因	1.14	1.03~1.25	2.61	0.009
基因型(CG+GG)	基因型 CC	1.19	1.06~1.35	2.90	0.004
基因型 CG	基因型 CC	1.14	1.00~1.29	1.99	0.050
基因型 GG	基因型 CC	1.34	1.06~1.71	2.41	0.020

2.3 发表偏倚评价和敏感性分析 APN 基因启动子区 -11377C/G 位点的 Meta 分析漏斗图对称性较好, 表明这两个位点的基因多态性 Meta 分析结果发表偏倚较小; 说明纳入的所有研究组都具有较好的代表性。同时采用逐一排除各研究的方法进行敏感性分析, 合并 OR 值未见明显改变, 说明本次 Meta 分析结果稳定可靠, 见图 1。

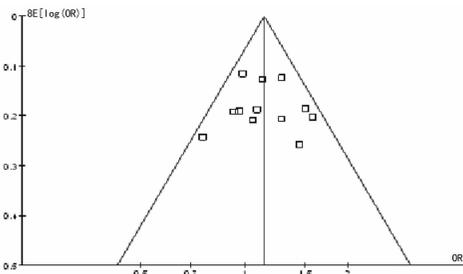


图 1 中国人 APN 启动子区 -11377C/G 位点多态性与 T2DM 易感性 Meta 分析漏斗图

3 讨论

糖尿病是危害公共健康的综合征性疾病, 一旦患有糖尿病就会伴随心脑血管相应的疾病, 如高血压等; 其发病机制主要由遗传因素和环境因素共同作用导致, 不良的饮食、遗传、年龄、肥胖等因素是糖尿病的主要诱因。从遗传上考虑的话, 知道某个等位基因的突变与 T2DM 易感性相关, 因此可以对个体相应的基因位点进行分子检测, 确定个体的基因类型, 这样就可以及早预防疾病的发生与发展; 所以研究 SNP 与疾病的相关性对临床分子诊断的实施具有很好的指导意义。

作为脂肪细胞特异性分泌的一种新型脂肪因子的 APN, 研究证明其是一种胰岛素增敏性激素, 缺乏 APN 或 APN 功能不全可能引起胰岛素抵抗, 最终导致 T2DM 的发生^[17-18]。APN 的表达与功能与 APN 基因的突变与否有很大的关系。全基因组扫描显示位于人类染色体 3q27 的 APN 基因位点是 T2DM 和代谢综合征的易感位点; 其基因的外显子、启动子甚

至内含子单核苷酸基因多态性影响血液中 APN 水平及代谢的表型, 在不同地区、种族间存在差异。APN 基因的突变可部分调控 APN 的表达, 从而影响血液中 APN 水平以及糖尿病发生、发展的风险。

关于 APN 基因启动子区 -11377C/G 位点的多态性与 T2DM 易感相关性研究中, 国内外学者得出的结论也不尽相同。一些国外学者研究结果表明 -11377C/G 位点的多态性与 T2DM 易感性有相关性^[4, 19-23], 而有些国外学者研究结果却表明其与 T2DM 易感性没有相关性^[24]; 在纳入 12 组研究中有 8 组的结果表明 -11377C/G 位点的多态性与 T2DM 易感性存在相关性^[5-6, 9, 12-13, 15-16]; 而有 4 组的结果表明其与 T2DM 易感性不存在相关性^[7-8, 10, 14]。以上研究结果差异产生的主要原因可能与人群遗传背景的差异、样本量大小、研究对象入选标准、年龄和性别构成、是否具有 T2DM 家族史等因素有关, 所以今后在研究 APN 基因多态性与 T2DM 易感相关性时必须考虑或排除以上各种混杂因素。

本研究纳入 12 组 APN 基因 -11377C/G 位点的病例对照研究中累积 T2DM 病例 2 598 例, 健康对照人群 4 508 例; Meta 分析结果 G 等位基因与 C 等位基因的 $P=0.009$ 、基因型 (CG+GG) 对基因型 CC 的 $P=0.004$ 、基因型 CG 对基因型 CC 的 $P=0.050$ 、基因型 GG 对基因型 CC 的 $P=0.020$, 均具有统计学意义差异。本研究的 Meta 分析结果表明 APN 基因 -11377C/G 位点的多态性与 T2DM 易感性在中国人群中存在明显的相关性, 说明携带 CG 或 GG 等位基因的中国人患 T2DM 的概率比携带 CC 等位基因者高。

本研究其他不足之处包括: 本研究中, 文献检索限制是中/英文文献, 因此可能存在文种偏倚; 各研究的对照组并未与病例组进行性别和年龄匹配。

总之, 本研究通过对中国人群 APN 基因启动子区 -11377C/G 位点多态性与 T2DM 易感性相关进行 Meta 分析, 结果表明 APN 基因 -11377C/G 位点多态性与 T2DM 易感性存在明显的相关性。由于纳入研究和例数有限, 上述结果还需要在中国人群中进行严格设计、最大程度控制混杂因素、大样本、同质性的病例对照或者前瞻性研究加以验证, 同时也要充分考虑基因与基因和基因与环境等相互作用的影响, 以便更好地阐明 T2DM 的发病机制, 指导个体的分子诊断。

参考文献

- [1] Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin[J]. Bio Chem J, 2010, 425(1): 41-52.
- [2] Vionnet N, Tregouet D, Kazeem G, et al. Analysis of 14 candidate genes for diabetic nephropathy on chromosome 3q in European populations; strongest evidence for association with a variant in the promoter region of the adiponectin gene[J]. Diabetes, 2006, 55(11): 3166-3174.
- [3] Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, et al. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2008, 74(5): 649-654.
- [4] Zhang D, Ma J, Brismar K, et al. A single nucleotide polymorphism alters the sequence of SP1 binding site in the adiponectin promoter region and is associated with diabetic nephropathy among type 1 diabetic patients in the Genetics of Kidneys in Diabetes Study[J]. J Diabetes Complications, 2009, 23(4): 265-272.
- [5] 何岚, 刘萍, 叶枫, 等. 脂联素基因启动子区 -11377C/G 单核苷酸

多态性与陕西汉族人血清脂联素水平和 2 型糖尿病的关系[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(16): 1493-1495.

[6] 王吉影, 王艳波, 于永春, 等. 2 型糖尿病家系脂联素基因多态性研究[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(2): 143-147.

[7] 史晓红, 金峰, 王沥, 等. 脂联素基因启动子区 -11377C/G 单核苷酸多态性与中国北方汉族人 2 型糖尿病的关系[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(34): 6815-6818.

[8] 蔡清颜. 脂联素基因启动子区多态性与 2 型糖尿病及其颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2008.

[9] 王叶. 青海回族 2 型糖尿病患者脂联素基因 -11377 位点 C/G 多态性研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2008.

[10] 叶枫, 何岚, 李建宁, 等. 脂联素基因启动子区多态性与肥胖、2 型糖尿病的相关性[J]. 西安交通大学学报, 2008, 29(1): 74-76.

[11] 贾政, 冯秀玲, 张正, 等. 脂联素启动子基因多态性与 2 型糖尿病及并发症的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(2): 163-169.

[12] Yang M, Qiu CC, Wei C, et al. Identification of a regulatory single nucleotide polymorphism in the adiponectin (APM1) gene associated with type 2 diabetes in Han nationality[J]. Biomed Environ Sci, 2008, 21(6): 454-459.

[13] 王西珍. 脂联素 (APM1) 基因多态性与中国汉族人群 II 型糖尿病的相关性研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2009.

[14] 李亦平, 姚宇峰, 张英, 等. 脂联素基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 20(7): 961-965.

[15] 孙红, 王少明, 庄捷, 等. 脂联素基因启动子 -11377C/G 基因多态性与中国 2 型糖尿病和罗格列酮降糖疗效的相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(1): 82-88.

[16] 闵艳, 陈军宁, 朱丽丽, 等. 脂联素基因启动子区 -11377C/G 多态性与 2 型糖尿病及糖尿病肾病的关系[J]. 山东医药, 2011, 51(5): 65-66.

[17] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys[J]. Diabetes, 2001, 50(5): 1126-

1133.

[18] Choi KM, Lee J, Lee KW, et al. Serum adiponectin concentrations predict the development of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(1): 75-80.

[19] Populaire C, Mori Y, Dina C, et al. Does the -11377 promoter variant of APM1 gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes mellitus in Japanese families? [J]. Diabetologia, 2003, 46(3): 443-445.

[20] Vasseur F, Helbecque N, Dina C, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(21): 2607-2614.

[21] Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians[J]. Diabetes, 2004, 53(Suppl): S31-35.

[22] Schwarz PEH, Govindarajulu S, Towers W, et al. Haplotypes in the promoter region of the ADIPOQ gene are associated with increased diabetes risk in a German Caucasian population[J]. Horm Metab Res, 2006, 38(7): 447-451.

[23] Vasseur F, Helbecque N, Dina C, et al. Single nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for 2 diabetes in French Caucasians[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(21): 2607-2614.

[24] Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population[J]. Diabetes, 2002, 51(2): 536-540.

(收稿日期: 2011-12-15)

(上接第 1292 页)

降低低组 ($P < 0.01$), 更有力地指出以上指标对股骨粗隆骨折患者愈合和恢复的重要性。

综上所述, 老年股骨粗隆骨折患者的血清 GGT、ALP 及 hs-CRP 水平与病理参数有关, 且手术前后的变化水平可用于评价其恢复情况, 具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 黄成国. 股骨粗隆间骨折治疗综述[J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(6): 2844.

[2] Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta[J]. Arch Osteoporos, 2011, 6(1/2): 31-38.

[3] 张代民, 张莹, 李霆, 等. 骨折病人 γ -谷氨酰转氨酶的变化及其意义[J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(20): 1561-1563, 1567.

[4] 王京生, 屠重棋, 段宏, 等. 碱性磷酸酶在骨肿瘤诊断中的价值[J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(2): 330-331.

[5] Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyl-transferase a marker of oxidative stress? [J]. Free Radic Res, 2004, 38(6): 535-539.

[6] 吕文涛, 马华瑜, 张建轩, 等. 老年慢性心力衰竭患者患者血浆 TNF- α 和超敏 C-反应蛋白的检测及意义[J]. 国际检验医学杂志,

2010, 31(1): 83-85.

[7] 崔庆, 徐延景, 张建勇, 等. 普外科手术感染患者血清中降钙素原及 C-反应蛋白检测的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(15): 3181-3182.

[8] 杨小影. 超敏 C 反应蛋白与冠状动脉病变及其严重程度的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 715-716.

[9] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures; treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. J Bone Joint Surg Am, 1969, 51(4): 737-755.

[10] Duwelijs PJ, Schmidt AH, Kyle RF, et al. A prospective, modernized treatment protocol for periprosthetic femur fractures[J]. Orthop Clin North Am, 2004, 35(4): 485-492.

[11] 李宝, 王准, 孙鲁, 等. 髓内固定系统治疗股骨粗隆间骨折进展[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(2): 178-180.

[12] 赖坚, 刘敬臣. 手术中应激反应的评估及调控[J]. 医学综述, 2009, 15(5): 763-765.

[13] 许晓秋, 张栋. 骨科手术部位感染率及危险因素的回溯性调查[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(2): 109-111.

(收稿日期: 2012-03-02)