

· 基础研究 ·

端粒长度与食管癌发生风险的孟德尔随机化研究

沈笑荔,姜 玥,何炎芮,付 豪,马红霞,朱 猛*

南京医科大学公共卫生学院流行病学系,江苏 南京 211166

[摘要] **目的:**采用孟德尔随机化方法,探索端粒长度与食管癌发生风险的关系,为食管癌防治提供理论依据。**方法:**利用中国人食管癌的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)中1 877例食管癌病例和2 084例无肿瘤独立对照样本,使用与白细胞端粒长度具有显著相关性的9个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)位点作为工具变量,通过遗传风险得分法(genetic risk score, GRS)和逆方差加权法(the inverse-variance weighting method, IVW)估计端粒长度与食管癌发生风险之间的关联。此外,根据年龄、性别做分层分析,探讨是否存在分层因素与暴露因素之间的交互作用。**结果:**孟德尔随机化分析结果显示端粒长度与食管癌发生风险无统计学上的显著关联,无论是基于基因型个体数据(individual-level data)的GRS法还是基于汇总数据(summarized data)的IVW法均得出一致的结果(GRS: OR=1.19, 95%CI: 0.81~1.77, $P=0.380$; IVW: OR=1.22, 95%CI: 0.81~1.84, $P=0.380$)。分层分析发现性别之间有层间异质性,但进一步分析各性别人群中端粒长度与食管癌的关系都没有得到显著性关联(女性: OR=0.83, 95%CI: 0.43~1.6, $P=0.582$; 男性: OR=1.49, 95%CI: 0.91~2.44, $P=0.115$)。**结论:**研究尚未发现端粒长度与食管癌发生风险之间有显著性关联。

[关键词] 端粒长度;食管癌;孟德尔随机化**[中图分类号]** R394**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)04-496-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200407

Causal relationship between telomere length and esophageal cancer: Mendelian randomization study

SHEN Xiaoli, JIANG Yue, HE Yanrui, FU Hao, MA Hongxia, ZHU Meng*

Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** This study used mendelian randomization method to explore the relationship between telomere length and esophageal cancer, and to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of esophageal cancer. **Methods:** Our study was based on previous esophageal cancer genome-wide association studies (GWAS) data (1 877 esophageal cancer patients and 2 084 controls), and nine telomere length-related single nucleotide polymorphisms (SNPs) reaching genome-wide association significant level were systematically selected as instrumental variables. Genetic risk score (GRS) and the inverse-variance weighting method (IVW) were applied to estimate the causal effect of telomere length on esophageal cancer risk. In addition, a stratified analysis based on age and gender was conducted to explore whether there was interaction between variables. **Results:** MR analyses indicated that both GRS and IVW methods suggested that there is no significant risk signal between genetically increased telomere length and esophageal cancer risk (GRS: OR=1.19, 95%CI: 0.81-1.77, $P=0.380$; IVW: OR=1.22, 95%CI: 0.81-1.84, $P=0.380$). Subgroup analysis revealed significant heterogeneity between different gender. **Conclusion:** The study has not found a significant association between telomere length and the risk of esophageal cancer.

[Key words] telomere length; esophageal cancer; mendelian randomization analysis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(04):496-501]

[基金项目] 国家自然科学基金(81803306);江苏省大学生创新创业训练计划(201810312006Z)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhmnjmu@njmu.edu.cn

食管癌位居世界癌症死因的第6位,是发病率和病死率较高的肿瘤。根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)的

估计,2012年全球约有45万食管癌新发病例,40万人死于食管癌^[1]。流行病学研究发现,幽门螺杆菌感染、饮热茶、吸烟酗酒、不合理的饮食、巴雷斯特食管症、社会经济水平较低等均是食管癌的危险因素^[2],但在相同的环境因素暴露下,仅有少部分人最终发病。前期研究表明,有食管癌家族史的人群发生食管癌的风险是无家族史的3.2倍,这说明食管癌存在遗传易感性。Caravello等^[3-5]的研究还发现遗传易感因素如GST基因的变异、叶酸代谢相关基因多态性、XPD基因上的变异、端粒长度相关变异等也与食管癌发生相关。

近期,有研究提示端粒长度(telomere length, TL)较短可能会增加食管癌的发病风险,然而不同研究间结论存在较大差异^[6-7]。在端粒长度-食管癌风险的传统病例对照研究中,研究者往往在食管癌发生之后才对端粒长度进行测量,而食管癌可能影响端粒长度,导致“反向因果偏倚”的产生。近年来,孟德尔随机化研究(mendelian randomization analysis, MR)作为一种较为理想的病因推断方法,弥补了传统病例对照研究的不足,在遗传流行病学领域被广泛应用。它通过引入工具变量(instrumental variable, IV)的概念,将遗传变异等作为工具变量,替代相关的暴露因素,模拟暴露与结局变量之间的关联(图1)。在MR的过程中,传统病例对照研究中的混杂因素和反向因果等干扰可以被有效规避^[8-10]。

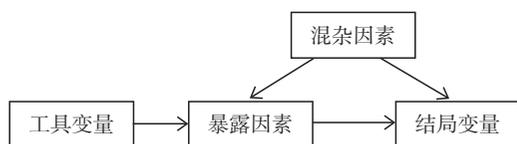


图1 工具变量在因果关系中的DAG (directed acyclic graph)模型

Figure 1 DAG (directed acyclic graph) model of instrumental variables in causality

因此,为探讨端粒长度与食管癌发生风险的因果关系,本研究基于已发表的中国人食管癌全基因组关联研究(genome-wide association analysis, GWAS)数据(1 877例食管癌病例和2 084例无肿瘤对照),筛选与端粒长度相关的单核苷酸多态位点(single nucleotide polymorphism, SNP),通过构建端粒相关遗传评分,评价端粒长度与食管癌发生风险的关联。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究采用大样本病例对照研究设计。全部

研究对象和遗传数据来自已经发表的中国人食管癌的GWAS数据^[11]。研究共包含1 877例食管癌病例和2 084例无肿瘤对照,所有受试者均为中国汉族人群,所有病例均为从医院收集的组织病理学或细胞学确诊的食管癌患者,无肿瘤对照组是随机选自参加社区非传染性疾病预防计划的居民。本研究中纳入的所有受试者均签署了知情同意书,每项研究均经相关机构的机构审查委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基因分型与填补

使用Illumina 660W-Quad SNP芯片对GWAS数据中的样品进行基因分型。使用系统质量控制程序,用PLINK(v1.07)剔除不合格的基因分型位点和样本^[12]。然后,以千人基因组计划(1000 Genome Project)的人群样本为参考,采用IMPUTE2软件对未分型的位点进行填补。

1.2.2 端粒长度相关遗传变异的选择

GWAS meta分析已经发现数个单核苷酸多态性位点与白细胞端粒长度存在全基因组水平显著相关^[12-14],但是因为缺少食管特异组织的端粒长度GWAS,所以本研究用白细胞端粒长度代替其长度。根据已经报道的文献^[15],经过筛选,本研究纳入9个与白细胞端粒长度在全基因组水平存在显著相关性($P < 5.00 \times 10^{-8}$)的遗传变异,分别是rs10936599、rs2736100、rs7675998、rs4387287、rs8105767、rs755017、rs11125529、rs3027234、rs412658。

1.3 统计学方法

1.3.1 遗传变异与食管癌的关联分析

采用plink(v1.07)计算病例和对照中效应等位基因(与较长端粒长度相关的等位基因)的频率,采用多因素Logistic回归分析每个SNP与食管癌的关联情况,并调整性别、年龄等协变量。采用聚合检验(aggregate test),比较只有年龄、性别、主成分的模型和有端粒长度相关SNP的模型,评价统计学差异。上述统计分析使用R软件(v3.2.5)。

1.3.2 基于多个遗传变异工具变量的孟德尔随机化分析

本研究中,为了全面分析上述报道端粒长度相关遗传变异与食管癌的关系,我们基于上述白细胞端粒长度相关的SNP来计算每个研究对象所对应的遗传风险评分,遗传风险得分法(genetic risk score, GRS)的计算方法如下公式:

$$GRS_i = \sum_{j=1}^n w_j x_{ij}$$

其中, x_{ij} 表示第 i 个体的第 j 个多态位点与端粒长度有关的效应等位基因数目 (0/1/2), w_j 表示第 j 个 SNP 的权重, 来自既往发表的端粒长度 GWAS 研究。以上公式计算出来的 GRS 作为一个工具变量, 在 MR 研究中代表每个研究对象的白细胞端粒长度, 然后采用多因素 Logistic 回归计算比值比 (odds ratios, OR) 和 95% 可信区间 (95% CI), 并调整年龄、性别、第一主成分等协变量^[16]。为了评价构建的 GRS 是否有效, 我们在 1 012 例健康人群中进行了评价, 分析构建的 GRS 与白细胞端粒长度的相关性^[17]。其次, 当各个 SNP 不相关时, 真实效应 β 也可用逆方差加权法 (the inverse-variance weighting method, IVW) 来估计。为了验证结果的一致性, 本研究同时使用 IVW 法进行验证, 评价研究结果的稳定性和可靠性。

1.3.3 分层分析

根据潜在的混杂因素 (年龄、性别) 进行分层分析, 进一步探讨端粒长度与食管癌发生风险的关联中是否存在异质性或交互作用。

2 结果

2.1 研究对象的一般特征

本研究利用既往食管癌 GWAS 的样本和数据, 共纳入 1 877 例食管癌病例, 2 084 例无肿瘤对照, 病例组和对照组间一般人口学特征如表 1 所示, 两组间年龄构成均衡可比, 而性别的分布具有统计学差异 ($P < 0.001$), 病例组男性比例 (60.1%) 低于对照组 (68.2%)。

2.2 端粒长度相关遗传变异及其与食管癌的关联

依据已发表的文献, 通过筛选, 最终纳入 9 个与白细胞端粒长度相关的 SNP 位点, 分别为 rs10936599、rs2736100、rs7675998、rs4387287、

表 1 研究对象的基本特征

Table 1 The basic characteristics of the objects

变量	病例组 (n=1 877)	对照组 (n=2 084)	P 值
年龄			0.405
30~<40 岁	44 (2.3)	46 (2.2)	
40~<50 岁	209 (11.1)	210 (10.1)	
50~<60 岁	646 (34.4)	722 (34.6)	
60~<70 岁	763 (40.6)	895 (42.9)	
70~<80 岁	215 (11.5)	211 (10.1)	
性别			< 0.001
男	1 128 (60.1)	1 422 (68.2)	
女	749 (39.9)	662 (31.8)	

rs8105767、rs755017、rs11125529、rs3027234 和 rs412658^[13-15] (表 2)。其中 rs7675998、rs8105767、rs11125529、rs3027234 是 GWAS 中填补的遗传变异, 并且 IMPUTE2 INFO 分数 > 0.8 , 说明填补具有较高的准确性。所有 9 个端粒长度相关 SNP 均与食管癌发生风险无显著关联 (表 3)。聚合检验表明 9 个 SNP 的聚合效应与食管癌发生风险无统计学上的显著关联 (表 3)。

2.3 孟德尔随机化分析

在 1 012 例健康人群^[17]中, GRS 和测量所得的端粒长度显著相关 ($P=0.002$), 其决定系数为 0.95%, 即白细胞端粒长度的变异中, 可由遗传变异解释的部分约占总变异的 1% (图 2)。

Logistic 回归分析显示端粒长度相关 GRS 与食管癌发生风险无统计学上的显著相关 (OR=1.19, 95% CI: 0.81~1.77, $P=0.380$, 表 3)。非加权 GRS 法得出的结果同样提示端粒长度相关 GRS 与食管癌发生风险无显著统计学关联 (OR=1.02, 95% CI: 0.99~1.05, $P=0.200$, 表 3)。

表 2 已报道的与白细胞端粒长度有关的遗传变异信息^a

Table 2 Genetic variation information related to reported leukocyte telomere length^a

位点	基因	参考等位基因	效应等位基因 ^b	β^c	SE	P 值
rs10936599	TERC	T	C	0.117	0.008	2.50×10^{-31}
rs2736100	TERT	A	C	0.094	0.009	4.40×10^{-19}
rs7675998	NAF1	A	G	0.090	0.009	4.30×10^{-16}
rs4387287	OBFC1	A	C	0.120	0.020	3.90×10^{-9}
rs8105767	ZNF208	A	G	0.058	0.008	1.10×10^{-9}
rs755017	RTEL1	A	G	0.074	0.011	6.70×10^{-9}
rs11125529	ACYP2	C	A	0.067	0.010	4.50×10^{-8}
rs3027234	CTC1	T	C	0.057	0.011	2.30×10^{-8}
rs412658	ZNF676	C	T	0.050	0.009	9.80×10^{-9}

^a结果来自既往 GWAS meta 分析; ^b效应等位基因 (effect allele) 指与较长的白细胞端粒长度有关的等位基因; ^c报道的 β 值表示每增加 1 个效应等位基因, 端粒长度所增加的长度 (kb)。

表3 端粒长度与食管癌发病风险的孟德尔随机化分析结果

Table 3 The mendelian randomization results between telomere length and esophageal cancer

位点	参数/效应等位基因	病例EAF	对照EAF	OR	95%CI	P值
rs11125529	A	0.384	0.373	1.03	0.92~1.15	0.600
rs10936599	C	0.968	0.980	0.97	0.89~1.07	0.575
rs2736100	C	0.833	0.812	1.05	0.96~1.15	0.310
rs8105767	G	0.572	0.540	1.08	0.98~1.19	0.122
rs412658	T	0.703	0.676	1.07	0.97~1.17	0.188
rs755017	G	0.809	0.803	1.01	0.93~1.11	0.749
rs7675998	G	0.263	0.269	0.97	0.85~1.11	0.628
rs4387287	C	0.318	0.320	1.00	0.88~1.14	0.974
rs3027234	C	0.090	0.089	1.01	0.81~1.25	0.956
聚合检验				—	—	0.870
GRS				1.19	0.81~1.77	0.380
Unweighted GRS				1.02	0.99~1.05	0.200
IVW				1.22	0.81~1.84	0.380

EAF:effect allele frequency,效应等位基因频率;聚合检验是比较包含所有9个SNP和协变量的模型与仅含性别、年龄的模型的似然比检验;P值<0.05视作有统计学意义。

基于汇总数据的IVW法也得出相似的研究结论,未见白细胞端粒长度与食管癌发生风险存在统计学相关性(OR=1.22,95%CI:0.81~1.84,P=0.38,表3)。图3的散点图显示了IVW法中每个SNP与食管癌的关联及其与端粒长度的关联,实线的斜率代表β,每个点的水平和竖直线表示其95%CI,散点图上过原点的线表示IVW法中端粒长度对食管癌的效应估计。

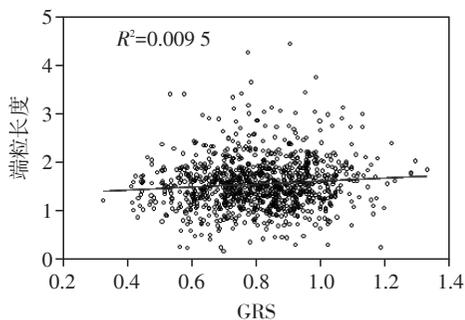


图2 1012例健康人群GRS与所测量的端粒长度的线性回归

Figure 2 Linear regression of GRS with measured telomere length in 1012 healthy people

2.4 分层分析

由于本研究并没有通过匹配加以控制,我们进一步开展了分层分析,分别根据年龄、性别进行分层。对于年龄的分层分析并没有发现层间显著的异质性,但是性别的分层分析发现层间存在显著的异质性(P=0.020,表4)。在女性中,端粒长度相关

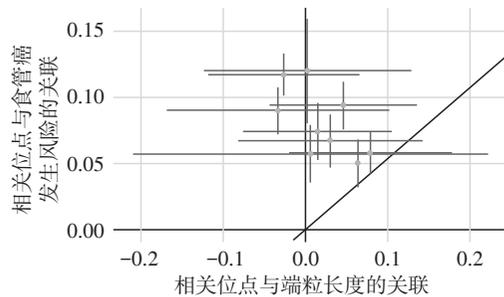


图3 9个端粒长度相关位点与端粒长度及食管癌发生风险的散点图

Figure 3 Scatter plots of 9 telomere length related sites and telomere length and risk of esophageal cancer

GRS与食管癌发生风险无显著统计学关联(OR=0.83,95%CI:0.43~1.60,P=0.582,表4);男性中,端粒长度相关GRS与食管癌发生风险也未见显著统计学关联(OR=1.49,95%CI:0.91~2.44,P=0.115,表4)。

3 讨论

为了探究端粒长度和食管癌之间的关联,本研究采用大样本的病例对照设计,利用孟德尔随机化的研究方法,采用端粒长度相关遗传变异构建GRS,分析了端粒长度相关遗传变异与食管癌发生风险的关系。研究未发现端粒长度与食管癌发生风险之间有显著性关联。

既往有不少研究报道了端粒长度和食管癌发生的关联,但结论不一。一项来自欧美人群的病例对照研究并未显示端粒长度与食管癌之间存在关

表4 端粒长度相关GRS与食管癌发生风险关联的分层分析
Table 4 Stratified analysis of telomere length correlation GRS with esophageal cancer

变量	病例GRS	对照GRS	OR(95%CI)	P值	异质性P值*
年龄					0.292
30~<40岁	0.430	0.431	0.47(0.02~10.14)	0.630	
40~<50岁	0.408	0.399	1.44(0.44~4.72)	0.552	
50~<60岁	0.410	0.404	1.27(0.65~2.47)	0.490	
60~<70岁	0.410	0.415	0.83(0.45~1.54)	0.552	
70~<80岁	0.427	0.395	3.48(1.07~11.36)	0.039	
性别					0.020
女	0.407	0.412	0.83(0.43~1.60)	0.582	
男	0.416	0.407	1.49(0.91~2.44)	0.115	

*层间异质性检验P值。

联^[7]。而另一项基于前瞻性队列的巢式病例对照研究却显示较短的端粒长度增加食管癌的发生风险^[6]。此外,也有研究者对不同细胞系的端粒长度进行检测,研究显示食管鳞状细胞癌细胞中的平均端粒长度显著小于非肿瘤食管上皮细胞中的端粒长度^[18]。此外还有研究显示 Barrett 食管活组织中端粒长度显著缩短,是 Barrett 食管肿瘤进展中的早期事件,但此研究并不能确定端粒长度和食管癌的因果关系^[19]。

目前,端粒长度与肿瘤发生风险相关这一结论已经在很多研究中被证实,例如肺腺癌^[20]、胃癌^[21]、胶质瘤^[22]、成神经细胞瘤^[23]、肾细胞癌^[24]等。此外,也有多项研究表明,影响端粒长度的遗传变异,也与多种肿瘤的发病风险相关。但是上述研究结果主要来源于欧美人群,而前期研究发现端粒相关基因 TERT 区域的遗传变异在不同种族间的连锁结构存在显著差异^[25],因此,端粒长度与我国恶性肿瘤的发病风险尚需进一步探讨。

分析本研究,既有优点,也存在明显的局限性。本研究的优点是:研究利用孟德尔随机化设计,探索端粒长度和食管癌之间的因果关系,与传统的观察性研究相比,避免了反向因果偏倚。主要局限性包括:①食管癌本身遗传结构复杂,且不同肿瘤间存在较大异质性,因此可能需要对食管癌进行更精确的分型;②与其他孟德尔随机化研究相比,本研究仅包含了 1 877 例食管癌病例和 2 084 例无肿瘤对照,可能存在统计学把握度不足的问题,后续多个食管癌 GWAS 荟萃分析的结果,有望进一步明确本研究的结论;③本研究中的端粒长度相关 SNP 个数较少,且主要来自欧洲人群的研究,可能存在种族和地区差异,未来需要对中国人特异的端

粒长度相关遗传变异进行进一步的分析。

[参考文献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [2] 童建东, 丁岩冰, 严志刚, 等. 扬州地区胃癌、食管癌危险因素探讨[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2007, 27(6): 641-644
- [3] LU Q J, BO Y C, ZHAO Y, et al. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis based on 37 studies[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(5): 1911-1918
- [4] GUO X F, WANG J, LEI X F, et al. XPD Lys751Gln polymorphisms and the risk of esophageal cancer: an updated meta-analysis[J]. Intern Med, 2015, 54(3): 251-259
- [5] FANG Q, HUI L, MIN Z, et al. Leukocyte telomere length-related genetic variants in ACYP2 contribute to the risk of esophageal carcinoma in Chinese Han population [J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 25564-25570
- [6] RISQUES R A, VAUGHAN T L, LI X, et al. Leukocyte telomere length predicts cancer risk in Barrett's esophagus [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(12): 2649-2655
- [7] WENNERSTROM E C, RISQUES R A, PRUNKARD D, et al. Leukocyte telomere length in relation to the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. Cancer Med, 2016, 5(9): 2657-2665
- [8] AIKENS R C, ZHAO W, SALEHEEN D, et al. Systolic blood pressure and risk of type 2 diabetes: A mendelian randomization study[J]. Diabetes, 2017, 66(2): 543-550
- [9] HINGORANI A, HUMPHRIES S. Nature's randomised trials[J]. Lancet, 2005, 366(9501): 1906-1908
- [10] ZHANG C, DOHERTY J A, BURGESS S, et al. Genetic

- determinants of telomere length and risk of common cancers: a mendelian randomization study[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(18):5356-5366
- [11] QIN N, WANG C, LU Q, et al. A cis-eQTL genetic variant of the cancer-testis gene CCDC116 is associated with risk of multiple cancers[J]. *Hum Genet*, 2017, 136(8):987-997
- [12] CODD V, NELSON C P, ALBRECHT E, et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(4):422-427
- [13] LEVY D, NEUHAUSEN S L, HUNT S C, et al. Genome-wide association identifies OBFC1 as a locus involved in human leukocyte telomere biology[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(20):9293-9298
- [14] MANGINO M, HWANG S J, SPECTOR T D, et al. Genome-wide meta-analysis points to CTC1 and ZNF676 as genes regulating telomere homeostasis in humans [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(24):5385-5394
- [15] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19):1925-1926
- [16] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON S G. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization; comparison of allele score and summarized data methods[J]. *Stat Med*, 2016, 35(11):1880-1906
- [17] DU J, ZHU X, XIE C, et al. Telomere length, genetic variants and gastric cancer risk in a Chinese population [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(9):963-970
- [18] KAMMORI M, POON S S, NAKAMURA K, et al. Squamous cell carcinomas of the esophagus arise from a telomere-shortened epithelial field[J]. *Int J Mol Med*, 2007, 20(6):793-799
- [19] FINLEY J C, REID B J, ODZE R D, et al. Chromosomal instability in Barrett's esophagus is related to telomere shortening[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(8):1451-1457
- [20] YUAN J M, BECKMAN K B, WANG R, et al. Leukocyte telomere length in relation to risk of lung adenocarcinoma incidence: Findings from the Singapore Chinese Health Study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(11):2234-2243
- [21] LI J, MA G, ZHU X, et al. Association analysis of telomere length related gene ACYP2 with the gastric cancer risk in the northwest Chinese Han population [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19):31144-31152
- [22] ANDERSSON U, DEGERMAN S, DAHLIN A M, et al. The association between longer relative leukocyte telomere length and risk of glioma is independent of the potentially confounding factors allergy, BMI, and smoking [J]. *Cancer Causes Control*, 2019, 30(2):177-185
- [23] RACHAKONDA S, KONG H, SRINIVAS N, et al. Telomere length, telomerase reverse transcriptase promoter mutations, and melanoma risk [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(11):564-572
- [24] MACHIELA M J, HOFMANN J N, CARRERAS-TORRES R, et al. Genetic variants related to longer telomere length are associated with increased risk of renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2017, 72(5):747-754
- [25] LI Z, PU Z, FAN J, et al. Fine mapping in TERT-CLPTM1L region identified three independent lung cancer susceptibility signals: A large-scale multi-ethnic population study[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(10):1289-1299
- [收稿日期] 2019-09-22

(上接第473页)

- 202001/808bbf75e5ce415aa19f74c78ddc653f.shtml
- [2] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制. 关于做好儿童和孕产妇新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作的通知(肺炎机制发[2020]17号)[EB/OL].(2020-02-02)[2020-02-02]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/de2d62a5711c41ef9b2c4b6f4d1f2136.shtml>
- [3] 民政部,国家卫生健康委.民政部、国家卫生健康委关于进一步动员城乡社区组织开展新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作的紧急通知(民发[2020]9号)[EB/OL].(2020-01-30)[2020-02-02]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/1d27e24c56fb47e3bb98d7e39c9ccb17.shtml>
- [4] 杨月欣,葛可佑.中国营养科学全书(第2版)[M].北京:人民卫生出版社,2019:1049-1144
- [5] 中国营养学会.中国居民膳食指南(2016)[M].北京:人民卫生出版社,2016:168-229
- [6] 中国营养学会妇幼营养分会.中国婴幼儿人群膳食指南(2016)[M].北京:人民卫生出版社,2019:13-120
- [7] 世界卫生组织.紧急状况下的婴幼儿喂养[EB/OL].(2020-01-28)[2020-02-02]. <https://www.who.int/nutrition/topics/emergencies/zh/>
- [8] 中国医师协会妇产科分会母胎医师专业委员会,中华医学会妇产科分会产科学组,中华医学会围产医学分会,等.妊娠期与产褥期新型冠状病毒感染专家建议[J].*中华围产医学杂志*,2020,23(2):73-79
- [9] 中国医师协会新生儿科医师分会,中国妇幼保健协会新生儿专业委员会,中华医学会围产医学分会,等.新生儿科2019新型冠状病毒感染防控专家建议[J].*中华围产医学杂志*,2020,23(2):80-84
- [收稿日期] 2020-03-03