

· 妇幼保健 ·

儿童期肥胖与2型糖尿病、冠心病的孟德尔随机化研究

陈海苗, 马岩, 刘明奇, 马珊珊, 李军, 方益荣

绍兴市疾病预防控制中心, 浙江 绍兴 312000

摘要: **目的** 探究儿童期肥胖与2型糖尿病 (T2DM)、冠心病 (CHD) 的因果关联。**方法** 儿童期肥胖的全基因组关联研究 (GWAS) 数据来自 ECG 汇总的 2~18 岁儿童资料 (18 613 名病例和 12 696 名对照), T2DM 的 GWAS 数据来自 DIAGRAM 汇总的资料 (242 283 名病例和 1 569 734 名对照), CHD 的 GWAS 数据来自 CARDIoGRAMplusC4D 汇总的资料 (10 801 名病例和 137 371 名对照)。采用 MAGMA、PLACO 和条件错误发现率 (cFDR) 方法分析与 T2DM、CHD 均相关的多效性基因; 采用逆方差加权法 (IVW) 进行孟德尔随机化 (MR) 分析, 探究儿童期肥胖、T2DM 和 CHD 的因果关联; 采用 Cochran *Q* 检验评估异质性; 采用 MR-Egger 回归法检验水平多效性; 采用 MR-PRESSO 检验去除离群值。进一步采用中介分析探究三者中的中介变量。**结果** MAGMA、PLACO 和 cFDR 分析结果显示, 与 T2DM、CHD 均相关的多效性基因有 80 个, 主要分布于 3 号、17 号和 19 号染色体。MR 分析结果显示, 儿童期肥胖增加 T2DM ($OR=1.151$, $95\%CI: 1.033\sim 1.283$)、CHD ($OR=1.158$, $95\%CI: 1.068\sim 1.255$) 的发病风险; T2DM 增加 CHD 的发病风险 ($OR=1.182$, $95\%CI: 1.139\sim 1.227$), CHD 也增加 T2DM 的发病风险 ($OR=1.124$, $95\%CI: 1.055\sim 1.198$)。MR-Egger 回归法未发现水平多效性, MR-PRESSO 检验未发现离群值 (均 $P>0.05$)。中介分析结果显示, 儿童期肥胖可直接正向影响 CHD (效应值=0.096, $95\%CI: 0.012\sim 0.180$), 也可通过 T2DM 间接正向影响 CHD (效应值=0.023, $95\%CI: 0.005\sim 0.041$), 中介效应占总效应的 15.65%。**结论** 儿童期肥胖与 T2DM、CHD 存在因果关联, T2DM 与 CHD 互为因果关联; T2DM 在儿童期肥胖与 CHD 间发挥中介作用。

关键词: 肥胖; 2型糖尿病; 冠心病; 孟德尔随机化; 中介分析**中图分类号:** R723.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2025) 03-0307-05

Association among childhood obesity, type 2 diabetes mellitus and coronary artery heart disease: a Mendelian randomization study

CHEN Haimiao, MA Yan, LIU Mingqi, MA Shanshan, LI Jun, FANG Yirong

Shaoxing Center for Disease Control and Prevention, Shaoxing, Zhejiang 312000, China

Abstract: Objective To investigate the association between childhood obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) as well as coronary artery heart disease (CHD). **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data for childhood obesity were collected from the ECG consortium, encompassing information on children aged 2 to 18 years, including 18 613 cases and 12 696 controls. GWAS data for T2DM were collected from the DIAGRAM consortium, including 242 283 cases and 1 569 734 controls. GWAS data for CHD were collected from the CARDIoGRAMplusC4D consortium, including 10 801 cases and 137 371 controls. Pleiotropic genes associated with both T2DM and CHD were analyzed using the MAGMA, PLACO and conditional false discovery rate (cFDR) methods. Mendelian randomization (MR) analysis was performed using inverse variance weighted (IVW) method, exploring the causal relationships among childhood obesity, T2DM and CHD. Heterogeneity was evaluated using Cochran's *Q* test, horizontal pleiotropy and exclude outliers were tested using MR-Egger regression and MR-PRESSO test. The mediating variables among the three diseases were investigated by using a mediation analysis. **Results** The results of MAGMA, PLACO and cFDR analyses identified 80 pleiotropic genes associated with both T2DM and CHD, primarily distributed on chromosomes 3, 17 and 19. The MR analysis revealed that childhood obesity increased the risk of T2DM ($OR=1.151$, $95\%CI: 1.033\sim 1.283$) and

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.03.021**作者简介:** 陈海苗, 硕士, 医师, 主要从事传染病防控工作**通信作者:** 方益荣, E-mail: fyr2015@126.com

CHD ($OR=1.158$, $95\%CI: 1.068-1.255$), T2DM increased the risk of CHD ($OR=1.182$, $95\%CI: 1.139-1.227$), and CHD increased the risk of T2DM ($OR=1.124$, $95\%CI: 1.055-1.198$). The MR-Egger regression analysis showed no horizontal pleiotropy, and the MR-PRESSO test did not identify any outliers (all $P>0.05$). Mediation analysis indicated that childhood obesity directly increased the risk of CHD (effect value= 0.096 , $95\%CI: 0.012-0.180$) and indirectly increased the risk of CHD through T2DM (effect value= 0.023 , $95\%CI: 0.005-0.041$), with the mediation effect accounting for 15.65% of the total effect. **Conclusions** There are potential causal associations between childhood obesity and T2DM as well as CHD, with a bidirectional causal relationship between T2DM and CHD. T2DM also plays a mediating role in the association between childhood obesity and CHD.

Keywords: obesity; type 2 diabetes mellitus; coronary artery heart disease; Mendelian randomization; mediation analysis

全球有 4%~23% 的儿童存在体质指数 (BMI) 高于正常范围^[1], 观察性研究表明儿童期超重或肥胖可增加成年冠心病 (coronary artery heart disease, CHD)、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压和血脂异常的发病风险^[2-3]。此外, T2DM 和 CHD 相互关联, T2DM 可增加 CHD 的发病风险, CHD 是 T2DM 患者残疾和死亡的主要原因^[4]。然而, 观察性研究结果可能会受到个体差异、成长环境和其他混杂因素的影响; 既往遗传关联研究大多集中在单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), SNP 遗传变异对表型影响较弱, 同时检测 SNP 多效性的能力有限^[5-6]。基因是对疾病发生发展起作用的重要中介^[7], 通过多效性基因探讨儿童期肥胖与 T2DM、CHD 的潜在因果关联, 有助于指导儿童疾病预防工作。本研究根据全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 资料, 采用 MAGMA、PLACO 和条件错误发现率 (conditional false discovery rate, cFDR) 方法分析与 T2DM、CHD 均相关的多效性基因, 采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究和中介分析探究儿童期肥胖与 T2DM、CHD 的因果关联。

1 资料与方法

1.1 资料来源

欧洲人群儿童期肥胖的 GWAS 数据来自 ECG 汇总的资料^[8], 包含 18 613 名病例(2~18 岁儿童, $BMI \geq 95$ 百分位数的个体)和 12 696 名对照(2~18 岁儿童, $BMI < 50$ 百分位数的个体)。欧洲人群 T2DM 的 GWAS 数据来自 DIAGRAM 汇总的资料^[5], 包含 242 283 名病例和 1 569 734 名对照。欧洲人群 CHD 的 GWAS 数据来自 CARDIoGRAMplusC4D 汇总的资料^[6], 包含 10 801 名病例和 137 371 名对照。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

MR 分析需满足 3 个假设: (1) 工具变量与暴露

强相关; (2) 工具变量与混杂因素无关; (3) 工具变量只通过暴露影响结局^[9]。本研究以 17 个与儿童期肥胖相关, 119 个与 T2DM 相关, 19 个与 CHD 相关的 SNP 位点作为备选工具变量, 采用 MR 分析探究三者的因果关联。进一步采用中介分析探究三者中的中介变量。中介分析路径见图 1, c 是 X (暴露) 作用于 Y (结局) 的总效应, c' 是 X 作用于 Y 的直接效应, a 和 b 分别是 X 作用于 M (中介变量) 和 M 作用于 Y 的效应。若 X 仅通过 M 影响 Y (即 $c' = 0$), 则称为完全中介。

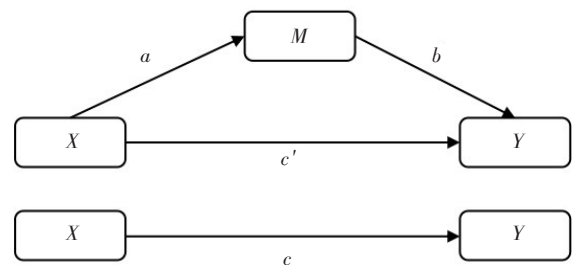


图 1 中介分析路径图

Figure 1 Mediation analysis pathway diagram

1.2.2 工具变量筛选

备选工具变量的筛选主要采取以下措施: (1) 筛选与暴露相关的 SNP ($P < 5 \times 10^{-8}$); (2) 排除不满足连锁不平衡 ($r^2 < 0.001$, kb=10 000) 的 SNP; (3) 对所有表型工具变量的主要和次要等位基因进行匹配, 排除与结局及混杂因素相关的 SNP; (4) 利用 F 检验评估弱工具变量, 排除 $F < 10$ 的 SNP。纳入研究的数据信息包括 rs 编号、主要和次要等位基因、 β 、标准误和 P 值等。

1.2.3 多效性基因筛选

根据 GWAS 数据将 1 组 SNP 聚合成单个基因水平, 并根据 VAGIS 中提供的注释文件将 SNP 定位于相应基因^[10]。MAGMA 分析后, 可获得每个基因的 P 值, 根据 Benjamini-Hochberg 方法校正 P 值后 ($FDR < 0.05$) 探索与 T2DM、CHD 相关的基因, 以及

与这2种疾病均相关的多效性基因。为了数值稳定性,本研究只关注至少有10个SNP的蛋白质编码基因;连锁不平衡矩阵参考组来自千人基因组计划第三阶段的数据。

cFDR方法将FDR扩展为同时研究2种疾病或性状,为后验概率,假设同时研究的2种疾病为疾病*i*和疾病*j*,则某基因对应疾病*i*或*j*的cFDR定义为该基因所对应的 P_i 或 P_j 小于预定的阈值,记为cFDR($P_i|P_j$)或cFDR($P_j|P_i$);重新定义一个联合错误发现率(ccFDR)表示某基因所对应的2个cFDR中较大的 $\max[\text{cFDR}(P_i|P_j), \text{cFDR}(P_j|P_i)]$,以 $\text{ccFDR} < 0.05$ 表示与2种疾病均相关的多效性基因^[11]。 P_i 或 P_j 代表某个基因与疾病*i*或*j*关联强度假设检验的*P*值。

PLACO分析借用高维中介分析中复合零假设的视角检测基因水平的关联多效性^[12]。PLACO输入两组*Z*统计量(由*P*值转换成*Z*统计量,*Z*统计量的方向由每个基因中所有SNP的效应大小与最小等位基因上频率的乘积之和的符号决定),1次检测1个基因,其备择假设 H_{11} 表示该基因与2种表型均相关,即为多效性基因。

1.2.4 MR分析和中介分析

采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)估计因果效应^[13],进一步采用加权中位数法(weighted median, WME)和MR-Egger回归法评估结果的稳健性。采用Cochran *Q*检验评估工具变量的异质性, $P < 0.05$ 采用随机效应模型;反之则采用固定效应模型。采用MR-PRESSO检验去除离群值;采用MR-Egger回归法检验水平多效性。

中介分析中,采用多变量MR分析评估*M*到*Y*的效应*b*^[14],采用系数乘积检验法(也称为Sobel检验)检验中介效应(即 $H_0: ab=0$),以 $P_{\text{sobel}} < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 统计分析

采用PLINK软件预处理GWAS数据,采用R 4.3.2软件和MAGMA软件统计分析。采用“MendelianRandomization”和“MR-PRESSO”程序包进行MR分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 与T2DM、CHD相关的多效性基因

MAGMA分析获得18 708个T2DM相关蛋白质编码基因和18 637个CHD相关蛋白质编码基因,经FDR转化后获得2 304个T2DM相关基因、260个CHD相关基因和83个与T2DM、CHD均相关的

多效性基因。cFDR方法分析发现2 582个T2DM相关基因、381个CHD相关基因和182个多效性基因。PLACO分析发现205个多效性基因。综合上述3种方法,本研究最终发现80个与T2DM、CHD均相关的多效性基因,主要分布于3号(基因*FGD5*、*MST1*和*TRAIP*等)、17号(基因*TOM1L2*、*GIP*等)和19号(基因*APOE*、*APOC1*等)染色体。

2.2 儿童期肥胖、T2DM和CHD的MR分析

本研究纳入的工具变量*F*值均 > 10 ,排除了使用弱工具变量的可能性。Cochran *Q*检验结果显示,采用随机效应模型($P < 0.05$)分析T2DM与CHD的因果关联,其他则采用固定效应模型(均 $P > 0.05$)。IVW结果显示,儿童期肥胖增加T2DM、CHD的发病风险;T2DM增加CHD的发病风险,CHD也增加T2DM的发病风险(均 $P < 0.05$)。WME、MR-Egger回归法的结果均与上述IVW结果相似,且总效应值的方向一致。见表1。

敏感性分析结果显示,MR-Egger回归法未发现水平多效性(均 $P > 0.05$),MR-PRESSO检验未发现离群值(均 $P > 0.05$),提示MR分析结果稳健可靠。

2.3 T2DM在儿童期肥胖与CHD间的中介分析

结合儿童期肥胖和T2DM的工具变量,共保留134个工具变量。中介分析结果显示,儿童期肥胖可直接正向影响T2DM(效应值=0.141, 95%CI: 0.033~0.249, $P=0.010$)和CHD(效应值=0.096, 95%CI: 0.012~0.180, $P=0.027$);也可通过T2DM间接正向影响CHD(效应值=0.023, 95%CI: 0.005~0.041, $P=0.015$);中介效应占总效应(效应值=0.147, 95%CI: 0.067~0.227, $P=0.005$)的15.65%。

3 讨论

本研究从遗传学的角度,通过MAGMA、PLACO和cFDR方法发现80个与T2DM、CHD均相关的多效性基因,并采用MR分析发现,儿童期肥胖可增加T2DM和CHD的发病风险。前瞻性队列研究表明,儿童期超重肥胖与成年后罹患T2DM和CHD的风险增加有关^[15]。此外,儿童期肥胖与成年后胰岛素、血脂和收缩压水平异常有关^[16],这可能是儿童期肥胖影响成年后代谢性疾病的原因之一。目前也有其他MR研究发现儿童期肥胖与代谢性疾病和相关代谢性状风险的增加有关^[17],与本研究结果类似。以上研究结果为儿童期肥胖与T2DM、CHD发病风险的因果关联提供了有力证据,建议早期干预肥胖儿童,降低成年后T2DM和CHD的发病风险。

表 1 儿童期肥胖、T2DM 和 CHD 的 MR 分析结果

Table 1 MR analysis results of the association between childhood obesity, T2DM and CHD

暴露	结局	SNP 数量	方法	OR 值 (95%CI)	P 值	Cochran Q 检验 P 值	MR-Egger 回归 截距 P 值	MR-PRESSO 检验 P 值
儿童期肥胖	T2DM	15	IVW	1.151 (1.033~1.283)	0.010	0.071	0.552	0.159
			WME	1.117 (0.994~1.254)	0.062			
			MR-Egger 回归法	1.050 (0.765~1.441)	0.767			
儿童期肥胖	CHD	17	IVW	1.158 (1.068~1.255)	<0.001	0.099	0.170	0.075
			WME	1.130 (1.016~1.256)	0.024			
			MR-Egger 回归法	1.342 (1.076~1.674)	0.014			
T2DM	CHD	119	IVW	1.182 (1.139~1.227)	<0.001	0.013	0.224	0.060
			WME	1.161 (1.104~1.222)	<0.001			
			MR-Egger 回归法	1.075 (0.975~1.185)	0.147			
CHD	T2DM	19	IVW	1.124 (1.055~1.198)	<0.001	0.493	0.580	0.539
			WME	1.068 (0.977~1.168)	0.150			
			MR-Egger 回归法	1.268 (0.831~1.935)	0.287			

本研究还发现 T2DM 与 CHD 存在双向因果关联。研究发现，胰岛素、胰岛素抵抗和代谢综合征的测量可预测未来心血管事件的发生率和死亡率^[18]；胰岛素抵抗也与颈动脉内膜中层厚度增加有关，而颈动脉内膜中层厚度增加可以预测糖尿病的未来发展^[19]。以上均表明两者可能存在复杂的双向因果关联或共同的遗传基础。

进一步中介分析结果显示，儿童期肥胖可通过 T2DM 间接正向影响 CHD 的发病风险，T2DM 在儿童期肥胖与 CHD 间发挥中介作用。儿童期肥胖导致脂肪细胞功能障碍和胰岛素抵抗，而脂肪细胞功能障碍和胰岛素抵抗是 T2DM 和 CHD 发病风险增加的主要原因之一^[20]。在致肥胖环境中，多余能量主要以脂肪形式储存，导致脂肪细胞数量增加和大小/体积增大，引起脂肪组织生理组成变化和功能障碍，改变其维护信号功能完整性的能力，可能导致胰岛素在脂肪组织中的信号传导受阻，引发胰岛素抵抗；还会导致组织炎症反应，引起亚临床炎症、氧化应激和内质网应激，损害细胞结构和功能，进一步加剧 CHD 的发生发展^[21]。建议加强儿童期肥胖、T2DM 和 CHD 相关知识的健康教育，提高家长的重视程度，同时儿童应合理饮食、规律运动和养成健康生活习惯以预防肥胖，降低成年后 T2DM 和 CHD 发病风险。

参考文献

[1] MUNIR M, ZAKARIA Z A, NISAR H, et al. Global human obesity and global social index: relationship and clustering [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1-11.
 [2] SIMMONDS M, LLEWELLYN A, OWEN C G, et al. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev, 2016, 17 (2): 95-107.

[3] BENDOR C D, BARDUGO A, PINHAS-HAMIEL O, et al. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19 (1): 1-14.
 [4] SHEN M, XIE Q Y, ZHANG R Z, et al. Metabolite-assisted models improve risk prediction of coronary heart disease in patients with diabetes [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1-9.
 [5] SUZUKI K, HATZIKOTULAS K, SOUTHAM L, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology [J]. Nature, 2024, 627 (8003): 347-357.
 [6] NELSON C P, GOEL A, BUTTERWORTH A S, et al. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease [J]. Nat Genet, 2017, 49 (9): 1385-1391.
 [7] VISSCHER P M, WRAY N R, ZHANG Q, et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation [J]. Am J Hum Genet, 2017, 101 (1): 5-22.
 [8] BRADFIELD J P, VOGELZANG S, FELIX J F, et al. A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28 (19): 3327-3338.
 [9] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A C, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. Stat Med, 2008, 27 (8): 1133-1163.
 [10] DE LEEUW C A, MOOIJ J M, HESKES T, et al. MAGMA: generalized gene-set analysis of GWAS data [J]. PLoS Comput Biol, 2015, 11 (4): 1-19.
 [11] ANDREASSEN O A, DJUROVIC S, THOMPSON W K, et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors [J]. Am J Hum Genet, 2013, 92 (2): 197-209.
 [12] RAY D, CHATTERJEE N A. A powerful method for pleiotropic analysis under composite null hypothesis identifies novel shared loci between type 2 diabetes and prostate cancer [J]. PLoS Genet, 2020, 16 (12): 1-25.
 [13] HARTWIG F P, DAVEY SMITH G, BOWDEN J. Robust infer-

- ence in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46 (6): 1985-1998.
- [14] SANDERSON E, DAVEY SMITH G, WINDMEIJER F, et al. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48 (3): 713-727.
- [15] BJERREGAARD L G, JENSEN B W, ÄNGQUIST L, et al. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (26): 2537-2538.
- [16] SINAIKO A R, DONAHUE R P, JACOBS JR D R, et al. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study [J]. *Circulation*, 1999, 99 (11): 1471-1476.
- [17] GENG T, SMITH C E, LI C W, et al. Childhood BMI and adult type 2 diabetes, coronary artery diseases, chronic kidney disease, and cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (5): 1089-1096.
- [18] JEPPESEN J, HANSEN T W, RASMUSSEN S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (21): 2112-2119.
- [19] ANDREOZZI F, GASTALDELLI A, MANNINO G C, et al. Increased carotid intima-media thickness in the physiologic range is associated with impaired postprandial glucose metabolism, insulin resistance and beta cell dysfunction [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229 (2): 277-281.
- [20] WU H Z, BALLANTYNE C M. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity [J]. *Circ Res*, 2020, 126 (11): 1549-1564.
- [21] WOLF R M, JAFFE A E, RODRIGUEZ S, et al. Altered adipokines in obese adolescents: a cross-sectional and longitudinal analysis across the spectrum of glycemia [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320 (6): 1044-1052.
- 收稿日期: 2024-12-18 修回日期: 2025-01-20 本文编辑: 徐亚慧

(上接第306页)

- and control measures in Zhejiang Province [J]. *China Prev Med J*, 2016, 28 (6): 578-582. (in Chinese)
- [4] 施旭光, 刘营, 杨勇, 等. 2018—2022年浙江省人间布鲁氏菌病流行特征及空间聚集性分析 [J]. *疾病监测*, 2024, 39 (9): 1147-1150.
- SHI X G, LIU Y, YANG Y, et al. Epidemiological characteristics and spatial clustering of human brucellosis in Zhejiang province, 2018-2022 [J]. *Dis Surveill*, 2024, 39 (9): 1147-1150. (in Chinese)
- [5] 朱素娟, 徐卫民, 王衡, 等. 杭州市职业人群布鲁氏菌病流行特征分析 [J]. *预防医学*, 2019, 31 (2): 158-161.
- ZHU S J, XU W M, WANG H, et al. Epidemiological characteristics of brucellosis among occupational populations in Hangzhou City [J]. *China Prev Med J*, 2019, 31 (2): 158-161. (in Chinese)
- [6] 杨丽萍, 彭财伟. 2012—2020年浙江省湖州市南浔区人间布鲁氏菌病疫情分析 [J]. *疾病监测*, 2021, 36 (9): 955-957.
- YANG L P, PENG C W. Analysis on epidemiologic characteristics of human brucellosis in Nanxun district of Huzhou, Zhejiang, 2012-2020 [J]. *Dis Surveill*, 2021, 36 (9): 955-957. (in Chinese)
- [7] 向泽林, 顾伟玲, 富小飞, 等. 2010—2021年嘉兴市布鲁氏菌病流行特征 [J]. *预防医学*, 2023, 35 (1): 41-43.
- XIANG Z L, GU W L, FU X F, et al. Epidemiological characteristics of brucellosis in Jiaxing City from 2010 to 2021 [J]. *China Prev Med J*, 2023, 35 (1): 41-43. (in Chinese)
- [8] 胡琳, 谢群, 刘卫, 等. 2015—2022年湖南省郴州市人间布鲁氏菌病流行特征及时空聚集性分析 [J]. *疾病监测*, 2024, 39 (11): 1417-1423.
- HU L, XIE Q, LIU W, et al. Epidemiological characteristics and spatiotemporal clustering of human brucellosis in Chenzhou, Hunan, 2015-2022 [J]. *Dis Surveill*, 2024, 39 (11): 1417-1423. (in Chinese)
- [9] 邓小雁, 郑水萍, 钟建跃, 等. 2011—2022年浙江省衢州市人间布鲁氏菌病流行特征及菌型分布 [J]. *中华卫生杀虫药械*, 2024, 30 (4): 369-373.
- DENG X Y, ZHENG S P, ZHONG J Y, et al. Epidemiological analysis and bacterial type distribution of human brucellosis in Quzhou of Zhejiang Province from 2011 to 2022 [J]. *Chin J Hyg Insect & Equip*, 2024, 30 (4): 369-373. (in Chinese)
- [10] 赵棋锋, 王吉玲, 马岩, 等. 2005—2023年绍兴市布鲁氏菌病流行特征分析 [J]. *预防医学*, 2024, 36 (9): 806-809.
- ZHAO Q F, WANG J L, MA Y, et al. Epidemiological characteristics of brucellosis in Shaoxing City from 2005 to 2023 [J]. *China Prev Med J*, 2024, 36 (9): 806-809. (in Chinese)
- 收稿日期: 2024-12-31 修回日期: 2025-01-24 本文编辑: 徐文璐