

## SNP-array 分析在超声波检测颈项透明层增厚胎儿的遗传学诊断中的应用\*

欧阳鲁平<sup>1</sup>, 刘文慧<sup>2</sup>, 覃秀云<sup>3</sup>, 王 锦<sup>1</sup>, 孙惟佳<sup>1</sup> (1. 广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心实验室, 南宁 530001; 2. 桂林医学院第二附属医院检验科, 广西桂林 541100; 3. 南宁市第四人民医院超声影像科, 南宁 530023)

**摘要:**目的 探讨染色体核型分析与单核苷酸多态性微阵列芯片技术(single nucleotide polymorphism array, SNP-array)在颈项透明层(nuchal translucency, NT)增厚胎儿遗传学检查中的应用价值。方法 回顾分析 130 例妊娠早期(11~13<sup>+</sup><sub>6</sub>周)NT≥3.0 mm 为 NT 增厚,行介入性产前诊断绒毛标本的临床资料,统计并分析胎儿染色体核型分析与染色体微阵列芯片检测情况。染色体微阵列分析采用 Illumina Human Cyto SNP12 微阵列芯片进行全基因组拷贝数变异(copy number variations, CNVs)检测,结合查询国际病理性 CNVs 数据库(ClinGen, ClinVar, DECIPHER, OMIM)、正常人基因组变异数据库(database of genomic variants, DGV)以及 PubMed 文献数据库等对检出的 CNVs 的致病性进行分析。结果 130 例胎儿 NT 增厚的胎儿样本中,检出染色体核型异常 35 例,检出率 26.9%(35/130),检出 SNP-array 异常 44 例,检出率 33.8%(44/130),SNP-array 异常检出率明显高于染色体核型异常检出率,并且差异具有统计学意义( $\chi^2=6.23$ ,  $P<0.05$ )。且染色体微阵列技术检出了染色体核型分析未能检出的 8 例微缺失,4 例微重复以及 1 例单亲二倍体。结论 对超声检测胎儿 NT 增厚的胎儿样本,行 SNP-array 检测有助于发现染色体核型分析无法检出的染色体亚显微结构异常,且 SNP-array 有利于提高对颈项透明层增厚胎儿遗传病因的诊断。

**关键词:**颈项透明层增厚;绒毛膜穿刺;核型分析;单核苷酸多态性微阵列芯片

**中图分类号:**R446.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2019)05-004-05

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.002

## Application of Single Nucleotide Polymorphism Microarray Technology in Genetic Examination of Nuchal Translucency Thickened Fetuses

OUYANG Lu-ping<sup>1</sup>, LIU Wen-hui<sup>2</sup>, QIN Xiu-yun<sup>3</sup>, WANG Jin<sup>1</sup>, SUN Wei-jia<sup>1</sup> (1. Laboratory of Genetic and Metabolism Center, Maternal & Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Guilin 541100, China; 3. Department of Ultrasound, the Fourth People's Hospital of Nanning City, Nanning 530023, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the application value of chromosome karyotype analysis and single nucleotide polymorphism microarray technology in genetic examination of nuchal translucency (NT) thickened fetuses. **Methods** The clinical data of 130 cases with NT thickness greater than 3.0 mm in early pregnancy (11~13<sup>+</sup><sub>6</sub> weeks) were retrospectively analyzed, and the clinical data of interventional prenatal diagnosis of villi samples were analyzed. The karyotype analysis and chromosome microarray detection of fetuses were statistically analyzed. Illumina Human Cyto SNP12 microarray chips were adopted for chromosome microarray analysis to test the Copy Number Variations (CNVs), and query the international pathological CNVs Database (ClinGen, ClinVar, DECIPHER and OMIM) and the Database of Genomic Variants (DGV) and PubMed literature database were used to analyze the pathogenicity of CNVs detected. **Results** Among the 130 fetal samples with nuchal translucency thickened, 35 cases with chromosomal karyotype abnormality were detected, with the detection rate of 26.9% (35/130), and 44 cases with SNP-array abnormality were detected, with the detection rate of 33.8% (44/130). The abnormal rate of SNP-array was significantly higher than that of chromosomal karyotype abnormality, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=6.23$ ,  $P<0.05$ ). In addition, chromosome micro-array technology detected 4 cases of micro-deletion, 4 cases of micro-duplication and 1 case of uniparental disomy that could not be detected by karyotype analysis. **Conclusion** For fetal samples with NT thickened detected by ultrasound, SNP-array detection is helpful to detect chromosome sub-microscopic abnormalities that cannot be detected by karyotype analysis, and SNP-array is helpful to improve the diagnosis of genetic causes of cervical transparent layer thickening fetus.

\* 基金项目:广西自然科学基金项目(2016JJB140208);广西壮族自治区卫健委自筹课题(Z20190054)。

作者简介:欧阳鲁平(1984—),男,学士学位,主管技师,研究方向:临床遗传学研究, E-mail:501284328@qq.com。

通讯作者:孙惟佳(1986—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:临床遗传学研究, E-mail:24154180@qq.com。

**Keywords:** nuchal translucency; chorionicentesis; karyotype analysis; single nucleotide polymorphism array

颈项透明层(nuchal translucency, NT)指妊娠11~13<sup>+</sup><sub>6</sub>周胎儿颈后皮下液体积聚的厚度,在超声影像上是胎儿颈后皮下的无回声带,为妊娠早期筛查胎儿染色体非整倍体异常的重要指标,被广泛应用于临床。研究报道,NT增厚不仅与胎儿染色体异常有关,还与胎儿严重心脏畸形、某些胎儿遗传疾病等密切相关<sup>[1]</sup>。单核苷酸多态芯片(single nucleotide polymorphism array, SNP-array)技术是新兴的分子核型检测技术,具有众多优势:如高分辨率、高通量、高敏感性和高准确性等,优于传统的G显带检测方法。本文对130例NT≥3.0 mm的胎儿进行产前诊断,在染色体核型分析基础上加上SNP-array芯片技术检测,并随访其妊娠结局,探讨SNP-array芯片技术检测对胎儿NT增厚胎儿产前诊断的临床意义,为临床决策、预后评估和遗传咨询提供一定的理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 取自2017年1月~2018年6月,在广西壮族自治区妇幼保健院医学遗传门诊就诊的孕妇,行早孕期超声筛查的130例11~13<sup>+</sup><sub>6</sub>周NT增厚(NT≥3.0 mm)胎儿,行介入性产前诊断,绒毛取样活检术。行染色体核型及SNP-array检测,孕妇签署知情同意书后,随访记录妊娠结局。

## 1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器:应用GE Voluson E8, Philips iu22, Siemens ACUSON Sequoia 512及S200彩色多普勒超声诊断仪,经腹部超声检查探头频率2.0~6.0 MHz,经阴道超声检查探头频率5.0~8.0 MHz;超净工作台,CO<sub>2</sub>细胞培养箱,定时烘箱,医用低速离心机,高速离心机(Labnet,美国),PCR扩增仪(ABI,美国),iScan(Illumina,美国),高速冷冻离心机(Thermo,美国),Lab-Aid 820核酸提取仪(厦门至善,中国)等。

1.2.2 超声筛查NT测量方法:检查前向孕妇告知孕11~13<sup>+</sup><sub>6</sub>周胎儿超声筛查的重要性与局限性,并签署知情同意书。NT测量在正中矢状切面上进行,胎体自然屈曲,尽可能放大图像,仅显示胎头和上胸部,使游标尺的轻微移动只改变测量结果的0.1 mm。测量时注意辨别胎儿皮肤及羊膜。测量颈后皮下无回声带的最大厚度,至少测量3次,取最大值。

1.2.3 介入性产前诊断:130例孕妇于孕早期11~13周经腹行胎儿绒毛活检术,抽取绒毛组织25 mg。

1.2.4 绒毛DNA提取:采用QIAamp DNA Blood Mini Kit(Qiagen,德国)试剂盒来提取基因组DNA,并运用SNP-array检测;NanoDrop2000(Thermo Fisher scientific INC,美国)测定DNA浓度,需要保证DNA浓度大于50 ng/L, A<sub>260nm</sub>/A<sub>280nm</sub>处在1.8~2.0范围。

1.2.5 绒毛染色体核型分析步骤:倒置解剖镜按照本实验室制定绒毛分离法<sup>[2]</sup>,分离出干净的绒毛标本,常规培养,观察,收获标本,适宜环境下滴片,80℃烤6h,采用G显带,显微镜下计数与分析。显微镜下计数20个核型,分析5个核型,遇到嵌合体加倍计数。

1.2.7 SNP-array检测:应用美国Affymetrix CytoScan 750K芯片平台对这些样本进行基因拷贝数变异(CNVs)分析。实验操作严格按照Affymetrix公司提供的操作流程。用Affymetrix 7G扫描仪扫描芯片,扫描信号图经过Affymetrix的Chas软件分析和计算。

1.2.8 SNP-array检测的判断和评价:数据分析参照本实验室内部数据库以及DGV, DECIPHER, UCSC, OMIM等公共官网数据库。

1.3 统计学分析 根据NT值统计所有入选病例的染色体核型与SNP-array检测结果,随访胎儿异常情况与妊娠结局。应用SPSS19.0软件进行分析,资料分析采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 染色体核型分析 130例胎儿NT增厚病例行绒毛膜取样活检。95例染色体核型正常,35例染色体核型异常(26.9%),其中13-三体5例;18-三体8例;21-三体10例;45,X:3例,47,XXX:1例;47,XYY:1例;嵌合体3例;46,XY,inv(9)(p12q13):2例;46,XY,der(11)t(4;11)(q28.1;q24.3):1例;46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21:1例。

2.2 SNP-array检测结果 130例胎儿NT增厚病例行绒毛膜取样活检,提取DNA行SNP-array检测。86例基因芯片拷贝数正常,44例基因芯片拷贝数异常(33.8%)。

2.3 基因芯片与核型分析对绒毛标本检出异常情况 核型分析检出遗传异常35例,基因芯片检出异常44例,两种技术检出率差异有统计学意义( $\chi^2=6.23$   $P<0.05$ );同时染色体核型分析结果与基因芯片结果不一致以及随访结果。11例超声波指征为:NT增厚,结果见表1。

表 1

11 例 SNP 部分微缺失、微重复的阳性结果

编号	核型	芯片核型	类型	大小(Mb)	致病性	随访
1	46,XX	arr Xp22.31(6516735-8091350)×3.	重复	1.57	致病性	父亲芯片重复 0.94Mb,剖复产
2	46,XY	arr4q12q13.1(58193150-62716210)×3	重复	4.5	临床意义不明	顺产,外观无异常
3	46,XY	arr 6p25.3(1726162-2145447)×1.	缺失	0.41	临床意义不明	引产
4	46,XY	arr6q22.33q24.3(128278798-148002142)×2hmz	杂合性丢失	19.7	可疑致病性	顺产,外观无异常
5	46,XY	arr 17p12(14040338-15449627)×1	缺失	1.4	可疑致病性	引产
6	46,XX	arr12q13.12q24.33(49149425-133770975)×2hmz	单亲二倍体嵌合	84.6	临床意义不明	引产
7	46,XY	UPD(9)	单亲二倍体(UPD)	UPD	临床意义不明	引产,外观未见异常
8	46,XY	arr 21q11.2(14687571-15720403)×3.	重复	1.03	临床意义不明	引产
9	46,XX	arr 16p13.3(212328-299923)×0	缺失	0.087	致病性	珠蛋白生成障碍性贫血患儿,失联
10	46,XX	arr16p13.3(216516-265159)×0	缺失	0.04	致病性	引产
11	46,XX	arr5p15.2p14.1(13979101-28297252)×2	AOH	14	临床意义不明	引产

3 讨论 NT 测量是早孕期最简单有效的提示胎儿染色体异常的筛查方法之一。2004 年,英国胎儿基金会建议早孕期产前筛查内容包括孕妇年龄、NT 三项、血清学筛查,可使 21-三体综合征的筛查率高达 80%~90%之间。最近几年国内对于 NT 检查在染色体非整倍体的筛查作用也给予了肯定<sup>[3]</sup>。此外,NT 异常与心脏畸形、不良妊娠结局、发育迟缓等也有相关性<sup>[4]</sup>。对于 NT 增厚的具体生理机制目前尚无明确的理论解释,主要有以下观点<sup>[5]</sup>:与胎儿染色体的异常、贫血及低蛋白血症、淋巴系统异常和回流受阻、颈部淋巴回流障碍,过多的淋巴液积聚于颈后胎儿心脏畸形继发心力衰竭有关。国外学者研究发现 NT 增厚的胎儿中 14.2%并发染色体异常<sup>[6]</sup>。NT 增厚染色体正常的胎儿,其不良妊娠结局的发生率随着 NT 测量值的增高而增高,主要表现为先天性心脏病<sup>[7-9]</sup>。

传统的染色体核型分析需要经过细胞培养、制片、染色等复杂手段,且其分辨率一般为 5M~10M。但小于 5M 的小片段的拷贝数变异(copy number variations,CNV),常规核型分析技术难以发现。并且染色体培养的过程较困难,存在一定的细胞培养失败概率,为后期的分析和发报告造成困难。基因芯片检测是近年发展起来的分子生物学检测方法,其特点是分辨率高、检测速度快、检测通量高,可分辨出 100K 以内的染色体片段变异。由于该基因芯片检测不需要进行细胞培养,因此其适用于细胞培养较难成功的检测样本,或者有明显症状但常规核型分析未检出异常的样本。染色体微阵列分析技术包括基于微阵列的比较基因组杂交(array based Comparative Genomic Hybridization, aCGH)技术和单核苷酸多态性微阵列技术,能够在全基因组水平进行检测染色体不平衡的拷贝数变异,且较染色体核型分析具有更高的分辨率和敏感度,目前广泛应用于胎儿异常的产前诊断。单核

苷酸多态芯片(array single nucleotide polymorphism,array-SNP)技术是一项新兴的分子分析技术,能够在全基因组水平进行扫描,检出 100kb 以下的基因拷贝数变异,除了能检出非整倍体异常,还能检测核型分析无法发现的低水平拷贝数变异、染色体杂合性缺失等拷贝数正常的染色体异常,进一步检测出染色体微缺失或微重复所涉及的基因、发生的位置以及片段大小,优于传统的 G 显带检测方法。但目前基因芯片无法分析染色体的结构变异<sup>[10]</sup>,本文中染色体核型除了检出 13-三体 5 例,18-三体 8 例,21-三体 10 例,45,X:3 例,47,XXX:1 例,47,XYY:1 例,嵌合体 3 例,还检出 2 例 46,XN,inv(9)(p12q13),这是芯片检测技术不能检出的,因此在产前诊断时基因芯片检测与常规染色体分析同时实施检测。SNP-array 检测技术能提高致病性 CNVs 的检出率,建议 NT 增厚胎儿应同时行传统染色体核型和 SNP-array 检测分析。

本研究通过检测 130 例胎儿 NT 增厚的胎儿样本,染色体核型异常检出 35 例,检出率 26.9%(35/130),SNP-array 检出 44 例异常,检出率 33.8%(44/130),SNP-array 异常检出率明显高于染色体核型异常检出率,并且差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。对彩色多谱勒胎儿 NT 增厚的胎儿样本,SNP-array 检测有助于发现染色体核型分析无法检出的染色体亚显微结构异常,SNP-array 有利于提高对 NT 增厚胎儿遗传病因的诊断。应用 SNP-array 检测胎儿 NT 增厚样本进行检测,异常检出率提高了 6.9%,稍微低于杨鑫等<sup>[11]</sup>人报道的 7.69%,但 SNP-array 技术可明显提高疾病的诊断率。SNP-array 检测不经细胞培养,少量胎儿组织的基因组 DNA 就达到检测目的,有助于排除致病性染色体微缺失/微重复综合征,避免患儿出生,得以减少出生缺陷率。本文中共计有 9 例绒毛染色体核型结果未见异常,而芯片检出染色体微缺失、

微重复,4例为染色体微缺失,其中2例涉及16号染色体上微缺失,检测为 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血,有研究称,NT增厚对胎儿染色体异常、心脏畸形和重型 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血等多种异常有较好预测价值<sup>[12]</sup>;4例为染色体微重复,以及1例父源性9号染色体单亲二倍体。故在核型分析的基础上进行SNP-array检测除了能避免胎儿染色体平衡重组、以及低比例嵌合及多倍体的漏诊风险,对染色体核型明确诊断出来的非整倍体异常样本,则需再行SNP-array检测分析,为患者减轻经济负担。王敏等<sup>[13]</sup>发现,对NT异常的胎儿产前诊断可使用染色体核型分析联合染色体微阵列检测形式,可覆盖染色体微缺失微重复,对产前诊断具有重要指导意义。NT增厚易致围生儿死亡,有研究称NT增厚的病例可预后不良,但仍有近一半NT增厚的病例在后期的随访消失,当排除胎儿染色体方面异常及结构异常,单纯NT增厚仍然可健康存活<sup>[14-15]</sup>。

综上所述,通过核型分析与SNP-array检测能覆盖大部分染色体的异常,SNP技术则对致病性CNV检出有明显优势。但仍存不足,在染色体平衡易位、染色体倒位的检测中具有不可替代的作用<sup>[16]</sup>。NT增厚作为产前检测的重要指征,行常规染色体核型分析并行SNP分析,以获得更多的遗传学信息,为NT增厚预后评估及遗传咨询提供更优的临床决策。

#### 参考文献:

- [1] 李胜利,陈秀兰. 早孕期胎儿超声筛查[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2012,4(3):23-28.  
LI Shengli, CHEN Xiulan. Fetal ultrasound screening in early pregnancy[J/OL]. Chinese Journal of Prenatal Diagnosis(Electronic Version),2012,4(3):23-28.
- [2] 欧阳鲁平,陈少科,费冬梅,等. 1 160 例孕早期绒毛染色体细胞遗传学分析[J]. 重庆医学,2015,44(6):813-815.  
OUYANG Luping, CHEN Shaoke, FEI Dongmei, et al. Analysis of fetal chromosomal karyotypes in 1 160 pregnant women during the first trimester of gestation[J]. Chongqing Medicine,2015,44(6):813-815.
- [3] 林晓娟,孙庆梅,赵媛,等. 早孕期超声检测胎儿颈项透明层及鼻骨的临床意义[J]. 中国妇幼健康研究,2016,27(2):246-249.  
LIN Xiaojuan, SUN Qingmei, ZHAO Yuan, et al. Clinical significance of ultrasonic testing of fetal nuchal translucency and nasal bone in early pregnancy[J]. Chinese Journal of Women and Child Health Research,2016,27(2):246-249.
- [4] 洪怡清,陈萍. 早孕期超声筛查研究进展[J]. 中国妇幼健康研究,2015,26(2):395-398.  
HONG Yiqing, CHEN Ping. Research progression of ultrasonographic screening in the first trimester[J]. Chinese Journal of Women and Children Health Research,2015,26(2):395-398.
- [5] 翁宗杰,吴秋梅,刘敏,等. 103 例胎儿颈项透明层增厚与染色体核型及妊娠结局关系分析[J]. 福建医药杂志,2016,38(2):115-118.  
WENG Zongjie, WU Qiumei, LIU Min, et al. Analysis of the relationship between the thickening of the cervical hyaline layer and the karyotype and pregnancy outcome in 103 cases[J]. Fujian Medical Journal,2016,38(2):115-118.
- [6] SALDANHA F A, BRIZOT MDE L, MORAES E A, et al. Increased fetal nuchal translucency thickness and normal karyotype: prenatal and postnatal follow-up[J]. Rev Assoc Bras,2009,55(5):575-580.
- [7] BILANDO C M, MULLER M A, PAJKRT E, et al. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2007,30(1):11-18.
- [8] MAYMON R, HERMAN A. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency[J]. Clin Genet,2004,66(5):426-436.
- [9] 蒋瑜,杨太珠,罗红. 128 例颈项透明层厚度异常染色体正常胎儿妊娠结局分析[J]. 中国超声医学杂志,2017,33(5):447-449.  
JIANG Yu, YANG Taizhu, LUO Hong. Pregnancy outcomes of 128 fetuses with increased nuchal translucency but normal karyotype[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine,2017,33(5):447-449.
- [10] 庞婉容,龙驹,孙雷,等. 42 例流产组织、257 例羊水样本和 59 例脐带血样本全染色体 SNP 基因芯片分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(9):12-14,封4.  
PANG Wanrong, LONG Ju, SUN Lei, et al. SNP gene chip analysis on 42 cases of abortion, 257 amniotic fluid and 59 umbilical cord blood samples[J]. Chinese Journal of Birth Health and Heredity,2018,26(9):12-14, cover 4.
- [11] 杨鑫,符芳,李茹,等. 染色体微阵列分析在核型正常的颈项透明层增厚胎儿中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志,2015,32(3):370-374.  
YANG Xin, FU Fang, LI Ru, et al. Application of chromosome microarray analysis for fetuses with increased nucleus translucency and a normal karyotype[J]. Chinese Journal of Medical Genetics,2015,32(3):370-374.
- [12] 周祎,鲁云涯,陈涌珍,等. 颈项透明层增厚胎儿的产前诊断及预后分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2013,34(6):888-893.  
ZHOU Yi, LU Yunya, CHEN Yongzhen, et al. Fetal prenatal diagnosis and pregnancy outcome with increased nuchal translucency[J]. Journal of Sun Yat-sen University(Medical Sciences),2013,34(6):888-893.
- [13] 王敏,王昊,毛爱芬,等. 染色体微阵列联合核型分析在 NT 增厚胎儿的产前诊断研究[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(4):465-468.  
WANG Min, WANG Hao, MAO Aifen, et al. Chromosome microarray analysis combined with karyo-

- type analysis in Prenatal diagnosis of fetuses with increased NT[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2018, 29(4): 465-468.
- [14] 张丽丽, 梁青, 邓学东, 等. 孕 11~13<sup>+</sup>周超声检测胎儿鼻骨和颈项透明层的临床研究[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(7): 554-559.
- ZHANG Lili, LIANG Qing, DENG Xuedong, et al. The clinical study of prenatal ultrasound screening of fetal nasal bone and nuchal translucency at 11~13<sup>+</sup> weeks[J/CD]. Chinese Journal of Medical Ultrasound(Electronic Edition), 2013, 10(7): 554-559.
- [15] 侯莉, 张冬梅, 叶才为, 等. 超声检测早孕期颈项透明层增厚的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(9): 637-639.
- HOU Li, ZHANG Dongmei, YE Caiwei, et al. Clinical value of measuring nuchal translucency thickening by ultrasound in early pregnancy[J]. Journal of Clinical Ultrasound in Medicine, 2017, 19(9): 637-639.
- [16] HARPER L M, SUTTON A L, LONGMAN R E, et al. An economic analysis of prenatal cytogenetic technologies for sonographically detected fetal anomalies[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(5): 1192-1197.
- 收稿日期: 2019-06-02  
修回日期: 2019-06-16

(上接 3 页)指标密切相关,可反映不同类型肥胖患者代谢状态,且测量方法简单易行,适用于大规模筛查。

#### 参考文献:

- [1] NG M, FLEMING T, ROBINSON M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2014, 384(9945): 766-781.
- [2] DAVIS C R, DEARING E U, SHER N, et al. Detailed assessments of childhood adversity enhance prediction of central obesity independent of gender, race, adult psychosocial risk and health behaviors[J]. Metabolism, 2014, 63(2): 199-206.
- [3] ELSAID H W, MOHAMED O M, ELSAID T W, et al. Central obesity and risks of cardiovascular events and mortality in prevalent hemodialysis patients[J]. International Urology & Nephrology, 2017, 49(7): 1251-1260.
- [4] AMATO M C, PIZZOLANTI G, TORREGROSSA V, et al. Visceral adiposity index(VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e91969.
- [5] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- Department of Disease Control, Ministry of Health, People's Republic of China. Chinese guidelines for the prevention and control of overweight and obesity in adults[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
- [6] AMATO M C, GIORDANO C, GALIA M, et al. Visceral adiposity index; a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk[J]. Diabetes Care, 2010, 33(4): 920-922.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T 428-2013 成人体重判定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China. WS/T428-2013 Criteria of weight for adults[S]. Beijing: China Standard Publishing House, 2013.
- [8] 顾进, 侯思南, 许海英. 中性粒细胞淋巴细胞比率在衡量肥胖病人炎症状态的初步探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 147-149.
- GU Jin, HOU Sinan, XU Haiying. Preliminary study on neutrophil-lymphocyte ratio as an indicator of inflammatory state in obese patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(6): 147-149.
- [9] 赵俊, 隋忠国, 辛晓玮, 等. 腹型肥胖对成人 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、分泌功能的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(7): 19-21.
- ZHAO Jun, SUI Zhongguo, XIN Xiaowei, et al. Effects of abdominal obesity on insulin resistance and secretion in adults patients with type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of Biochemical and Pharmacology, 2016, 36(7): 19-21.
- [10] PAYAB M, AMOLI M M, QORBANI M, et al. Adiponectin gene variants and abdominal obesity in an Iranian population[J]. Eat Weight Disord, 2017, 22(1): 85-90.
- [11] PARK H J, KIM J, PARK S E, et al. Increased risk of subclinical atherosclerosis associated with high visceral adiposity index in apparently healthy Korean adults; the Kangbuk Samsung Health Study[J]. Ann Med, 2016, 48(6): 410-416.
- [12] MOHAMMADREZA B, FARZAD H, DAVOUD K, et al. Prognostic significance of the complex "Visceral Adiposity Index" VS. simple anthropometric measures; Tehran lipid and glucose study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 20.
- [13] DIVOUX A, MOUTEL S, POITOU C, et al. Mast cells in human adipose tissue: Link with morbid obesity, inflammatory status, and diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 97(9): E1677-E1685.
- [14] ALDAGHRI N M, ALATTAS O S, ALOKAIL M S, et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(4): 183-189.
- [15] 李庆, 刘婵, 夏佳佳, 等. 内脏脂肪指数对成人生长激素缺乏症患者代谢综合征的评估作用研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(4): 437-442.
- LI Qing, LIU Chan, XIA Jiajia, et al. Value of visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults growth hormone deficiency[J]. Chinese General Practice, 2017, 20(4): 437-442.
- 收稿日期: 2019-06-10  
修回日期: 2019-06-27