

## 儿童肥胖遗传易感性研究现状

张美仙 米杰

近 30 年来,儿童超重和肥胖率增长速度惊人<sup>[1]</sup>。2010 年,美国和欧洲儿童青少年超重合并肥胖率分别为 30% ~ 40% 和 20% ~ 30%<sup>[2]</sup>。2011—2012 年,美国儿童青少年肥胖率达 17%<sup>[3]</sup>。在中国,2010 年学龄儿童超重合并肥胖率男生和女生分别为 18.5% 和 10.6%<sup>[4]</sup>。儿童肥胖的危害较大,一方面超过 50% 的超重或肥胖儿童将持续发展为超重或肥胖的成年人<sup>[5]</sup>;另一方面,相对于非超重儿童而言,其较早发生糖尿病和心血管疾病,后者又导致早期死亡和机体残疾。导致儿童肥胖率持续快速增长的原因主要与遗传和环境因素有关。儿童处于生长发育过程中,能量摄入、行为方式等随成长过程而变化,基因变异和环境因素相互作用的机制非常复杂,目前尚不十分清楚。因此,了解儿童肥胖遗传易感性研究的现状,总结既往研究的特点,可为今后深入研究儿童肥胖的病因指明方向。

### 一、人类肥胖遗传学研究现状

遗传基础决定个体对环境变化的易感性,基因背景对能量的摄取、利用和储存均有重要的调控作用,进而影响肥胖发病率。与肥胖相关的数量性状包括 BMI、腰围、腰臀比、皮褶厚度、体脂含量等均受遗传因素的影响。连锁分析发现了数百个基因组区域<sup>[6]</sup>,但大部分基因没有得到重复验证<sup>[7]</sup>。候选基因研究首先根据某一基因所具有的生理学作用或在动物模型中的研究结论,推断其在肥胖发生过程中可能的作用,选取已知易感基因的遗传标记,或距离目的基因较近的具有高度多态性的标记,然后进行病例对照研究,检测并比较两组该多态性位点的基因频率,从而验证基因位点与表型是否关联的一种遗传易感性的研究方法。目前有近 300 项研究报道了近 100 个候选基因与肥胖相关性状存在显著相关<sup>[6]</sup>。其中研究最多的候选基因包括 LEP、LEPR、UCPs、PPAR- $\gamma$  和 ADRB3,这些基因直接参与能量动态平衡和代谢。肥胖基因定位数据库 (<http://obesitygene.pbrc.edu>) 中很好地概括了这些结果,但遗憾的是与近年来全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 发现的位点很少有重叠的部分,可能的原因是:(1) 候选基因研究发现的基因位点与 GWAS 发现的 SNP 存在强连锁关系;(2) 两种方法扫描的基因位点不全面且不完全一致, GWAS 所用芯片仅包

含部分 SNP,而候选基因研究也通常只考虑感兴趣的部分区域;(3) 两种方法的研究对象不同,人群结构差异导致不同研究结果不一致。这有望通过增大样本,改善实验设计以提高统计功效来解决。

目前 GWAS 在大样本人群中检测了全基因组水平约 50 万个 SNP,其中与 BMI 存在关联的基因位点 39 个(表 1)<sup>[8-20]</sup>,包括在欧裔白种人中首先发现的 32 个基因位点<sup>[8-12]</sup>,在东亚成年人中新发现的 4 个 (CDKAL1, KLF9, PCSK1 和 GP2)<sup>[13-14]</sup> 及在非洲黑种人中新发现的 2 个基因位点 (GALNT10 和 MIR148A-NFE2L3)<sup>[15]</sup>。另有 16 个基因位点 (LYPLAL1、COBLL1、HECTD4、RSPO3、VEGFA、TBX15-WARS2、NFE2L3、GRB14、DNM3-PIGC、ITPR2-SSPN、LY86、HOXC13、ADAMTS9、ZNRK3-KREMEN1、NISCH-STAB1 和 CPEB4) 与腰臀比存在关联(表 2)<sup>[16-18]</sup>,1 个 (MSRA rs7826222) 与腰围关联,但未见这些基因位点与 BMI 的关联研究报道<sup>[16-17]</sup>。与肥胖风险存在关联的基因位点(表 3)<sup>[18-26]</sup> 均与 BMI 或腰臀比的关联方向一致。

但是, GWAS 发现的大部分 SNP 位于内含子或基因间的非编码区,很少位于功能区(如外显子区和 5'UTR 区),其功能鉴定比较困难,所能解释的肥胖效应远不如预期的高<sup>[27]</sup>。

鉴于 GWAS 遇到的困境,人们逐渐转向新的研究策略:应用新兴的二代测序技术研究低频变异(1% ~ 5%)或罕见变异(<1%);发展遗传统计技术研究基因-基因和基因-环境交互作用,包括统计学交互作用和生物学交互作用;开展前瞻性队列研究,纵向观察不同基因型及与环境因素相互作用对肥胖发生和发展的影响,探索肥胖的表观遗传学机制;利用生物信息学和基因网络分析技术,探讨基因表达调控机制及其生物学通路。

### 二、肥胖遗传易感性的种族差异

肥胖是一种常见复杂性疾病,由多对微效基因与环境因素共同作用所致,具有明显的遗传异质性、表型复杂性及种族差异性。不同人群遗传背景不同,生活环境和行为习惯各异,肥胖的病因和发生机制各有特点,所表现的肥胖特征也不尽相同。例如,在相同 BMI 水平下,包括中国人在内的亚裔人种比白种人具有更高的体脂肪含量<sup>[28-29]</sup>,特别是腹部脂肪,罹患糖尿病、心血管疾病或因肥胖死亡的风险相对较高。

虽然绝大多数 GWAS 集中于欧裔白种人,但近年来其他种族肥胖相关性状的遗传学研究也越来越多。这些针对多种族人群的 GWAS 有利于发现某些种族特异性的基因位点,或者由于某些种族的基因型或表型特点而易感性更高的

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.09.019

基金项目:国家重点基础研究发展计划(2013CB530605)

作者单位:100020 首都儿科研究所流行病学研究室 北京协和医学院研究生院

通信作者:米杰,Email:jiemi@vip.163.com

**表 1** 全基因组关联研究发现的与 BMI 存在关联 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) 的基因位点

染色体号	基因名称	SNP 位点	参考文献
1	NEGR1	rs2568958,rs2815752	[10-11]
	PTBP2	rs1555543	[10]
	SEC16B	rs543874,rs516636,rs633715	[10,13,18]
	TNNI3K	rs1514175	[10]
2	DNAJC27, ADCY3, POMC	rs713586	[10]
	ADCY3, DNAJC27	rs6545814	[14]
	ADCY3	rs7586879	[15]
	POMC	rs1561288	[19]
	FANCL	rs887912	[10]
	LRP1B	rs2890652	[10]
	TMEM18	rs6548238,rs7561317,rs2867125,rs2903492,rs12463617	[10-12,18-19]
3	CADM2	rs13078807	[10]
	ETV5	rs9816226,rs1516725,rs7647305	[10-11,18]
4	GNPDA2	rs10938397,rs13130484,rs348495	[12,15,19]
5	SLC39A8	rs13107325	[10]
	FLJ35779	rs2112347	[10]
	GALNT10	rs7708584	[15]
	PCSK1	rs261967	[14]
	ZNF608	rs4836133	[10]
6	CDKAL1	rs2206734,rs9356744	[13-14]
	NUDT3	rs206936	[10]
	TFAP2B	rs987237	[10]
7	MIR148A, NFE2L3	rs10261878	[15]
9	KLF9	rs11142387	[13]
	LRRN6C	rs10968576	[10]
11	BDNF	rs10767664,rs2030323,rs6265,rs925946	[10-11,13]
	MTCH2	rs10838738,rs3817334	[10,12]
	RPL27A	rs4929949	[10]
12	FAIM2	rs7138803	[10]
13	MTIF3	rs4771122	[10]
14	NRXN3	rs10150332	[10]
	PRKD1	rs11847697	[10]
15	MAP2K5	rs4776970,rs2241423	[10,14]
16	FTO	rs9939609,rs1121980,rs6499640,rs8050136,rs1558902,rs12149832,rs17817964,rs62033400,rs7202116,rs11075990,rs9940128	[8-11,13,15,18-21]
	GP2	rs12597579	[14]
	GPRC5B	rs12444979	[10]
	SH2B1	rs7498665,rs7359397	[10,12]
18	MC4R	rs12970134,rs17782313,rs2331841,rs571312,rs6567160,rs8089364,rs7234864	[9-11,13,18-20]
19	KCTD15	rs11084753,rs29941	[11-12]
	TMEM160	rs3810291	[10]
	QPCTL	rs2287019,rs11671664	[10,14]

**表 2** 全基因组关联研究发现的与腰臀比存在关联 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) 的基因位点

染色体号	基因名称	SNP 位点	参考文献
1	LYPLAL1	rs2605100,rs4846567,rs2820464	[16-18]
	DNM3, PIGC	rs1011731	[17]
	TBX15, WARS2	rs984222	[17]
2	GRB14	rs10195252	[17]
	COBLL1	rs13389219	[18]
3	ADAMTS9	rs6795735	[17]
	NISCH, STAB1	rs6784615	[17]
5	CPEB4	rs6861681	[17]
6	LY86	rs1294421	[17]
	RSPO3	rs9491696,rs7745274	[17-18]
	VEGFA	rs6905288	[17]
7	NFE2L3	rs1055144	[17]
12	HECTD4	rs2074356	[22]
	HOXC13	rs1443512	[17]
	ITPR2, SSPN	rs718314	[17]
22	ZNRF3, KREMEN1	rs4823006	[17]

基因位点。2009 年,韩国研究人员首先在东亚人群中开展肥胖 GWAS,招募了 8 842 名韩国成年人,结果虽没有发现新的 BMI 相关基因位点,但首次发现位于 12 号染色体 HECTD4 附近的 rs2074356 与腰臀比存在全基因组水平的关联<sup>[22]</sup>。该位点多态性在东亚人中比较常见,中国汉族、日本和韩国人的最小等位基因频率(MAF)分别是 11%、20% 和 15%,但是在欧裔白种人和非裔黑种人中却不存在多态现象,所以该位点可能是东亚人特异性的肥胖位点。2012 年 *Nat Genet* 杂志连续报道了 2 项东亚人群 BMI 的大规模 GWAS 的 Meta 分析,验证了与欧洲人 BMI 相关的 7 个基因位点,同时发现 4 个新的肥胖易感基因位点<sup>[13-14]</sup>。

2013 年,一项大规模 Meta 分析汇集了 3 万余名非裔成年人,检测分析了 320 万余个 SNP 与 BMI 的关联,结果显示:在欧裔和亚裔人群中发现的 36 个 BMI 相关基因位点中,有 32 个位点与既往研究报道的关联方向一致,其中 5 个 (SEC16B、ADCY3、GNPDA、FTO、MC4R)在全基因组水平有统计学意义 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ );同时发现 2 个新的基因位点 (GALNT10 rs7708584、MIR148A-NFE2L3 rs10261878)与非裔和欧裔人群 BMI 均相关;另有 KLHL32 rs974417 与非裔人群 BMI 的关联处于临界水平 ( $P = 6.9 \times 10^{-8}$ )<sup>[15]</sup>。

此外,还有一些针对亚洲和非洲人群的研究验证了欧裔白种人 GWAS 发现的位点,但没有发现新的肥胖易感基因位点<sup>[30-32]</sup>。其中,FTO 和 MC4R 在不同种族人群中重复性最好,但其他肥胖易感位点的重复性研究结果不尽一致,欧洲人和东亚人基本共享 50% 以上的 BMI 相关 SNP<sup>[33]</sup>。

### 三、儿童肥胖遗传易感性的特点

一般认为,早发、严重肥胖个体更多地富集了与肥胖发生易感性相关的遗传基因变异<sup>[34]</sup>。双生子研究表明,从儿童期到青少年期均存在导致 BMI 增加的遗传效应<sup>[35-37]</sup>,且

表 3 全基因组关联研究发现的与肥胖存在关联  
( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) 的基因位点

染色体号	基因名称	SNP 位点	参考文献
1	GNAT2	rs17024258	[18]
	NEGR1	rs2568958, rs3101336, rs7531118	[18]
	SEC16B	rs633715	[18]
	TNNI3K	rs1514174, rs1514177	[18]
	ZZZ3	rs17381664	[18]
2	ADCY3, POMC	rs10182181	[18]
	FANCL	rs6731302, rs887912	[18]
	TMEM18	rs10189761, rs6711012	[18]
3	CADM2	rs13078807	[18]
	ETV5	rs1516725, rs9816226	[18]
4	GNPDA2	rs10938397, rs13130484	[18]
5	C5orf37	rs2112347, rs2307111	[18]
6	TFAP2B	rs2206277, rs2207139	[18]
8	HNF4G	rs4735692	[18]
9	LINGO2	rs10968576, rs1412239	[18]
10	KCNMA1	rs2116830	[23]
11	BDNF	rs988712, rs2030323	[18, 23]
	RPL27A	rs11042023	[18]
12	LOC144233	rs10875976, rs7138803	[18]
13	HS6ST3	rs7989336	[18]
	OLFM4	rs9568856, rs9568867	[18, 24]
14	NRXN3	rs11624704, rs2370983, rs7141420	[18, 25]
15	MAP2K5	rs8028313	[18]
16	ADCY9	rs2531995	[18]
	FTO	rs1421085, rs17817449, rs1558902, rs7185735, rs8043757	[18, 25-26]
	GPRC5B	rs11639988, rs12446554, rs12446632	[18]
	MAF	rs1424233	[26]
	RABEP2, SH2B1	rs7184597	[18]
	SH2B1	rs7498665	[18]
17	HOXB5	rs9299	[24]
	RPTOR	rs7503807	[18]
18	MC4R	rs17782313, rs10871777, rs11152213, rs538656	[18, 26]
19	GIPR	rs10423928, rs1800437	[18]
20	MRPS33P4	rs13041126	[18]
21	NCAM2	rs11088859	[25]

青少年期 BMI 的遗传度高于成年期<sup>[38-39]</sup>。流行病学研究也表明,遗传因素对儿童青少年体脂蓄积和分布的影响非常重要。但目前为止,只有 1 项 GWAS 在欧裔儿童中发现 2 个与肥胖相关的基因位点 (HOXB5、OLFM4)<sup>[24]</sup>,其他针对儿童肥胖相关性状的遗传学研究主要集中于对成年人肥胖候选基因的重复。在大规模 GWAS 不断发现成年人 BMI 相关基因位点的同时,研究人员对英国的 Avon 父母和儿童纵向研究 (ALSPAC) 出生队列的 4 951 名 11 岁儿童进行重复验证<sup>[12]</sup>,结果表明,成年人发现的 FTO、MC4R、TMEM18、

KCTD15 和 GNPDA2 基因位点与儿童 BMI 同样存在关联;以另一个独立的英国严重儿童期肥胖研究项目 (SCOOP-UK) 的 1 038 名样本人群与 ALSPAC 队列中所有儿童 (8 369 名) 比较的研究也表明, TMEM18、GNPDA2 和 NEGR1 基因附近的位点变异增加儿童期严重肥胖的风险,但没有发现 MTCH2 和 SH2B1 基因位点与儿童肥胖的关联,提示这些基因位点对儿童期和成年期发生肥胖具有不同的影响<sup>[12]</sup>。另一项欧洲青少年心脏研究 (EYHS) 纳入 1 252 名儿童 [年龄 (9.7 ± 0.4) 岁] 和 790 名青少年 [年龄 (15.5 ± 0.5) 岁],对成年人研究发现的 16 个基因 (NEGR1、SEC16B、LYPLAL1、TMEM18、ETV5、GNPDA2、TFAP2B、MSRA、BDNF、MTCH2、BCDIN3D、NRXN3、SH2B1、FTO、MC4R 和 KCTD15) 17 个 SNP 进行了重复验证<sup>[40]</sup>,结果显示,15 个 SNP 与成年人研究结果一致,其中有 3 个基因位点 (SEC16B、TMEM18 和 KCTD15) 增加儿童青少年 BMI 的效应明显大于成年人。

儿童肥胖遗传易感性与成年人有明显差异。儿童和成年人肥胖可能受不同的遗传基因影响,或同一个基因位点对儿童期和成年期肥胖的影响可能存在关联方向不一致或者关联强度不同<sup>[41]</sup>。造成这种差异的原因主要与年龄特异性的基因效应有关,因为基因表达具有时序性,同时生活方式可以调节易感基因的表达。例如,FTO 基因对儿童肥胖的影响从 7 岁开始<sup>[8]</sup>,并随着儿童青少年年龄增长 (8 ~ 17 岁) 遗传效应增强<sup>[42]</sup>;还可使成年人肥胖发生年龄提前<sup>[43]</sup>。而胎婴儿期的体重更多地受环境营养因素的影响,往往掩盖微效基因的遗传作用。其次,性别特异性遗传效应也是导致儿童和成年人肥胖 GWAS 结果不一致的重要原因。遗传基因对 BMI 变异的贡献存在性别差异<sup>[44-45]</sup>,对女性体脂分布的影响通常比男性大<sup>[46]</sup>。在脂肪重聚年龄 (一般为 6 ~ 7 岁) 后,肥胖基因逐渐呈现性别特异性的表达;至青春期,性激素和体脂分布性别差异明显,对 BMI 遗传度的影响也更加显著<sup>[47]</sup>。所以性别特异性遗传效应也是造成肥胖遗传易感性年龄差异的重要原因。

#### 四、中国儿童肥胖遗传易感性研究现状

目前,在中国人群中,无论成年人还是儿童,均未见关于肥胖遗传易感性的完整的两阶段 GWAS 报道,更缺乏大规模、系统的肥胖遗传易感性研究。特别是国内关于儿童青少年肥胖的人群样本尚不多见。上海利用儿童睡眠研究的样本 (1 688 名,年龄为 10 ~ 12 岁) 对欧裔白种成年人 GWAS 发现的 8 个肥胖相关基因位点 (NEGR1、TMEM18、GNPDA2、MTCH2、SH2B1、FTO、MC4R 和 KCTD15) 进行了重复性研究,结果发现,2 个基因位点 (TMEM18 rs6548238、FTO rs9939609) 与中国儿童肥胖指标存在关联,并发现肥胖的遗传效应存在性别差异<sup>[45]</sup>。另一项病例对照研究对欧裔白种人 GWAS 发现的 23 个 BMI 相关 SNP 进行了研究,结果证实,6 个 SNP 与中国年轻人肥胖有关联,且出生体重可能修饰肥胖的遗传易感性<sup>[48]</sup>。笔者前期也利用已有的遗传资源 (人数大于 3 500 名) 对欧裔白种人 GWAS 发现的 11 个肥胖相关 SNP 进行了重复性研究,在儿童中首次验证了 FAIM2

rs7138803 和 BDNF rs6265 与 BMI 存在关联,在中国儿童中首次验证了 FTO rs9939609、MC4R rs17782313 和 GNPDA2 rs10938397 与肥胖和 BMI 存在关联<sup>[49-50]</sup>, SEC16B rs10913469 和 SH2B1 rs4788102 与中国女性儿童肥胖存在关联<sup>[51]</sup>;并且提示多个微效基因存在联合作用<sup>[52-53]</sup>,通过减少静坐行为、增加体力活动可以降低肥胖的遗传易感性<sup>[54]</sup>。但这些研究均为对国外 GWAS 发现的易感多态性位点的重复性验证,样本量不大,且多采用病例对照研究或横断面研究等因果论证强度较低的设计。所以,亟需在中国人人群中开展大规模、系统的肥胖遗传易感性研究,筛选和确认对中国人环境因素敏感的遗传易感位点或区域;并前瞻性随访观察遗传基因在生命周期不同阶段的外显性,及与生活行为等环境因素相互作用对肥胖发生和发展结局的影响,可为遗传易感基因与肥胖的关联提供高质量的病因学证据,有助于揭示中国人肥胖发病的遗传基础,深入阐明肥胖的发病机制;也为我国肥胖高危人群的筛查及个体化预防提供理论依据和数据支持。

#### 五、儿童肥胖遗传易感性研究的发展方向

对复杂疾病遗传易感性的研究特别强调疾病诊断明确或表型定义准确。而成年人肥胖表型不清,常并发糖尿病和心血管代谢异常;同时累积了复杂的环境效应,往往掩盖了遗传作用的大小。儿童青少年疾病表型单一,受环境修饰作用小,以儿童为研究对象更有利于发现肥胖的遗传易感基因。

1. 准确地测量评价儿童肥胖表型:既往人群肥胖相关研究多采用 BMI 作为评价指标,但在儿童青少年阶段身体脂肪发育的轨迹与 BMI 存在较大差别。特别是男性青春期启动后的 BMI 增长更多地反映非脂肪成分的增加,不能很好地反映体脂含量。所以,在儿童肥胖遗传易感性的研究中,建议采用身体脂肪含量(皮下脂肪或内脏脂肪)作为肥胖评价指标。

测量体脂含量的方法有多种,不同测量方法各有优缺点<sup>[55]</sup>。水下称重法堪称体脂测量的金标准,但可行性差。皮褶厚度法简便易行,但测量误差大,准确性和稳定性不足。生物电阻抗法(BIA)性价比高,安全、快速、简便、重复性好,能用于大规模的流行病学调查,也适用于儿童、老年人和卧床患者,但易受饮水量、运动、进食等因素影响,建议最好在进食 3 h 后进行测量,且测量前不宜喝大量的水或酒,不宜剧烈运动,否则会影响到准确性。双能 X 线吸收法(DXA)可快速精确测量体成分(脂肪含量、去脂体重)、骨矿物质含量和骨密度,辐射剂量小,安全可靠,但无法区分腹部内脏脂肪和皮下脂肪。计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)技术测量体成分精确度高,能够准确地判断脂肪厚度和沉积部位,特别适用于区分腹部内脏脂肪和皮下脂肪,但技术要求高,且暴露于较大剂量的 X 线辐射,难以得到受试者的知情同意。

上述身体脂肪的不同测量方法在实际应用中以研究目的和条件而定。在肥胖 GWAS 中,目前多数仍以 BMI 等替

代指标为主,而以身体脂肪含量作为肥胖表型的研究还比较罕见<sup>[20]</sup>,可能原因是研究复杂疾病的微效基因需要样本量比较大,而采用上述方法测量身体脂肪远不如收集 BMI 简单易行。但以身体脂肪含量评价肥胖无疑比 BMI 更准确,更有利于研究肥胖的遗传易感基因。

2. 从生命早期开展队列研究,观察环境、基因及其交互作用对肥胖发生和发展的影响,进而探讨肥胖的表观遗传学机制:肥胖的发生是由多基因、多环境因素共同作用的结果。遗传基因决定个体对环境变化的敏感性,环境因素则通过表观遗传修饰改变基因的表达,两者相互作用最终形成肥胖表型。研究表明,出生时和婴儿时期的体重主要受胎儿宫内生长环境和早期营养的影响;在儿童青少年时期,遗传效应的作用随年龄增长逐渐外显;至成年早期,肥胖的遗传效应达到高峰,并趋于稳定。所以,从生命早期开展长期队列研究,不仅可以观察环境、基因及其交互作用对生命不同阶段肥胖发生和发展的影响,而且可以观察肥胖基因的自然外显率,为探讨肥胖的表观遗传学和基因表达调控机制提供科学依据。

国际著名的人体测量学性状遗传(Genetic Investigation of Anthropometric Traits, GIANT)研究已纳入英国全国健康和发育调查(MRC-NSHD)、英国 1958 年出生队列(British 1958 Birth Cohort, B58C)、北芬兰 1966 年出生队列(Northern Finland Birth Cohort 1966, NFBC-66)和芬兰赫尔辛基出生队列(Helsinki Birth Cohort Study, HBCS)等多项出生队列<sup>[18]</sup>。尽管这些队列最初的设计并不是为了观察疾病的遗传易感性,但积累的遗传资源、环境因素和表型数据无疑为研究环境、基因及其相互作用对疾病发生和发展的影响提供了最佳平台。而国内相关研究起步较晚,且多为对欧美人群中发现的易感多态性位点的重复性验证,以病例对照研究或横断面研究为主<sup>[45,48,50]</sup>。鉴于种族差异性,我国人群肥胖具有自己的遗传和表型特点,所以在中国人人群中,从生命早期开展肥胖的前瞻性队列研究,对揭示中国人肥胖的遗传基础和发病机制具有重要意义。

3. 开展实验研究,评价生活方式干预前后遗传基因对肥胖变化的影响:遗传背景决定个体对膳食和运动干预的反应不同,同时生活方式也可以调节易感基因的表达。利用流行病学实验研究的方法观察遗传基因对生活方式干预前后肥胖状态变化的影响,可以验证遗传基因对生活方式等环境因素改变是否敏感,探索肥胖的早期个体化干预方案。

越来越多的研究开始关注生活行为和遗传基因的相互作用对肥胖的影响。对芬兰出生队列 4 664 名 16 岁青少年的研究表明,每日规律用餐频次 $\geq 5$ 次(包括早餐)者与 $\leq 4$ 次者相比,可以减弱肥胖关联基因对 BMI 的影响<sup>[56]</sup>。前瞻性观察研究的结果也显示,饮食可以修饰遗传变异与肥胖的关联<sup>[57]</sup>。在中国儿童中,笔者前期的横断面研究显示,FTO 等 6 个基因多态性与肥胖的关联仅见于体力活动强度低而多静坐行为的儿童青少年<sup>[54]</sup>,提示减少静坐行为、增加体力活动可能减弱基因变异对肥胖的影响。英国一项大规模的 Meta 分析结果显示,成年人体力活动可减少 27% 因 FTO 危

险等位基因增加的肥胖风险<sup>[58]</sup>,但儿童青少年体力活动未见类似作用。

在肥胖干预研究方面,目前已有不少文献报道对肥胖者进行生活方式干预后,遗传基因对肥胖状态变化的影响,但究竟生活方式干预是否可以减弱遗传基因对肥胖的影响,或者携带危险等位基因对生活方式干预反应的强弱,尚无一致性结论<sup>[59-62]</sup>,推测可能是干预研究的样本量通常较小、人群构成、干预方式、干预周期和观察时间不同等原因所致。国内尚未见相关研究报道。所以,在观察性研究的基础上,进一步开展生活方式干预研究,以评估遗传基因对肥胖变化的影响,也是一个重要的研究方向。

### 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, In press.
- [2] Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2012, 24(3):176-188.
- [3] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012 [J]. *JAMA*, 2014, 311(8):806-814.
- [4] 马军,蔡赐河,王海俊,等. 1985—2010 年中国学生超重与肥胖流行趋势[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(9):776-780.
- [5] Herman KM, Craig CL, Gauvin L, et al. Tracking of obesity and physical activity from childhood to adulthood: The physical activity longitudinal study [J]. *Int J Pediatr Obes*, 2009, 4(4):281-288.
- [6] Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(4):529-644.
- [7] Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(9):2263-2275.
- [8] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity [J]. *Science*, 2007, 316(5826):889-894.
- [9] Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(6):768-775.
- [10] Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):937-948.
- [11] Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1):18-24.
- [12] Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1):25-34.
- [13] Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, et al. Common variants at CDKALI and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(3):302-306.
- [14] Wen W, Cho YS, Zheng W, et al. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(3):307-311.
- [15] Monda KL, Chen GK, Taylor KC, et al. A meta-analysis identifies new loci associated with body mass index in individuals of African ancestry [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(6):690-696.
- [16] Lindgren CM, Heid IM, Randall JC, et al. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(6):e1000508.
- [17] Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):949-960.
- [18] Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5):501-512.
- [19] Graff M, Ngwa JS, Workalemahu T, et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(17):3597-3607.
- [20] Pei YF, Zhang L, Liu Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies novel susceptibility loci for obesity [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(3):820-830.
- [21] Yang J, Loos RJ, Powell JE, et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index [J]. *Nature*, 2012, 490(7419):267-272.
- [22] Cho YS, Go MJ, Kim YJ, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(5):527-534.
- [23] Jiao H, Arner P, Hoffstedt J, et al. Genome wide association study identifies KCNMA1 contributing to human obesity [J]. *BMC Med Genomics*, 2011, 4:51.
- [24] Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(5):526-531.
- [25] Wang K, Li WD, Zhang CK, et al. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18939.
- [26] Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(2):157-159.
- [27] Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies [J]. *Nutr Diabetes*, 2012, 2:e37.
- [28] Wang J, Thornton JC, Russell M, et al. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements [J]. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60(1):23-28.
- [29] He W, Zhang S, Song A, et al. Greater abdominal fat accumulation is associated with higher metabolic risk in Chinese than in white people: an ethnicity study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58688.
- [30] Croteau-Chonka DC, Marvelle AF, Lange EM, et al. Genome-wide association study of anthropometric traits and evidence of interactions with age and study year in Filipino women [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(5):1019-1027.
- [31] Kang SJ, Chiang CW, Palmer CD, et al. Genome-wide association of anthropometric traits in African- and African-derived populations [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(13):2725-2738.
- [32] Ng MC, Hester JM, Wing MR, et al. Genome-wide association of BMI in African Americans [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(3):622-627.
- [33] Lu Y, Loos RJ. Obesity genomics: assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations. *Genome Med*, 2013, 5(6):55.
- [34] Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26

- (2):211-226.
- [35] Haworth CM, Carnell S, Meaburn EL, et al. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16 (12): 2663-2668.
- [36] Lajunen HR, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, et al. Genetic and environmental effects on body mass index during adolescence: a prospective study among Finnish twins [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(5):559-567.
- [37] Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, et al. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34 (1):29-40.
- [38] Pietiläinen KH, Kaprio J, Rissanen A, et al. Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: a study of 4884 twins and 2509 singletons [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23(2):107-115.
- [39] Wardle J, Carnell S, Haworth CM, et al. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(2):398-404.
- [40] den Hoed M, Ekelund U, Brage S, et al. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11):2980-2988.
- [41] Mei H, Chen W, Jiang F, et al. Longitudinal replication studies of GWAS risk SNPs influencing body mass index over the course of childhood and adulthood [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31470.
- [42] Hallman DM, Friedel VC, Eissa MA, et al. The association of variants in the FTO gene with longitudinal body mass index profiles in non-Hispanic white children and adolescents [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(1):61-68.
- [43] Mei H, Chen W, Mills K, et al. Influences of FTO gene on onset age of adult overweight [J]. *Hum Genet*, 2012, 131 (12):1851-1859.
- [44] Schouboe K, Willemsen G, Kyvik KO, et al. Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries [J]. *Twin Res*, 2003, 6(5):409-421.
- [45] Wang J, Mei H, Chen W, et al. Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36 (4):542-547.
- [46] Zillikens MC, Yazdanpanah M, Pardo LM, et al. Sex-specific genetic effects influence variation in body composition [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(12):2233-2241.
- [47] Haberstick BC, Lessem JM, McQueen MB, et al. Stable genes and changing environments: body mass index across adolescence and young adulthood [J]. *Behav Genet*, 2010, 40(4):495-504.
- [48] Hong J, Shi J, Qi L, et al. Genetic susceptibility, birth weight and obesity risk in young Chinese [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(5):673-677.
- [49] Xi B, Shen Y, Zhang M, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China [J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11:107.
- [50] Wu L, Xi B, Zhang M, et al. Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (12):3085-3089.
- [51] Xi B, Shen Y, Reilly KH, et al. Sex-dependent associations of genetic variants identified by GWAS with indices of adiposity and obesity risk in a Chinese children population [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(4):523-528.
- [52] Xi B, Cheng H, Shen Y, et al. Study of 11 BMI-associated loci identified in GWAS for associations with central obesity in the Chinese children [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56472.
- [53] Zhao X, Xi B, Shen Y, et al. An obesity genetic risk score is associated with metabolic syndrome in Chinese children [J]. *Gene*, 2014, 535(2):299-302.
- [54] Xi B, Wang C, Wu L, et al. Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity [J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 173(11):1256-1262.
- [55] Horan M, Gibney E, Molloy E, et al. Methodologies to assess paediatric adiposity [J]. *Ir J Med Sci*, 2014, In press.
- [56] Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, et al. Meal frequencies modify the effect of common genetic variants on body mass index in adolescents of the northern Finland birth cohort 1986 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e73802.
- [57] Jääskeläinen T, Paananen J, Lindström J, et al. Genetic predisposition to obesity and lifestyle factors--the combined analyses of twenty-six known BMI- and fourteen known waist:hip ratio (WHR)-associated variants in the Finnish Diabetes Prevention Study [J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(10):1856-1865.
- [58] Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children [J]. *PLoS Med*, 2011, 8 (11):e1001116.
- [59] Rendo T, Molerés A, Marti Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children [J]. *Obes Facts*, 2009, 2(6):393-399.
- [60] Roth CL, Hinney A, Schur EA, et al. Association analyses for dopamine receptor gene polymorphisms and weight status in a longitudinal analysis in obese children before and after lifestyle intervention [J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13:197.
- [61] Reinehr T, Wolters B, Roth CL, et al. FTO gene: association to weight regain after lifestyle intervention in overweight children [J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, In press.
- [62] Zlatohlavek L, Vrablik M, Motykova E, et al. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46 (4/5):313-316.

(收稿日期:2014-04-17)

(本文编辑:陈丽)