

# 肥胖相关基因多态性对儿童期肥胖发生风险及持续状态的影响

赵小元 张美仙 程红 闫银坤 吴丽君 沈玥 米杰

**【摘要】** 目的 前瞻性分析肥胖相关基因多态性对儿童期肥胖发生及持续状态的影响。方法 基于北京市儿童青少年代谢综合征(BCAMS)研究,对部分仍在校者进行6年后随访,测量身高和体重,以随访到的780名儿童青少年为研究对象。采用盐析法从外周血白细胞中提取DNA。通过查阅文献和专家研讨,确定6个基因的7个多态性位点(SNP),其中*FTO* rs9939609分型使用ABI-5700实时定量PCR仪,其他6个SNP位点(*FTO* rs6499640、*FAIM2* rs7138803、*NPCI* rs1805081、*MC4R* rs17782313、*BDNF* rs6265、*GNPDA2* rs10938397)的分型使用ABI Prisms™-7900实时荧光定量PCR仪。采用中国肥胖问题工作组推荐的BMI分类标准判定超重和肥胖。计量资料组间比较采用独立样本 $t$ 检验,分类资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用多因素logistic回归分析肥胖相关基因多态性对儿童期肥胖发生风险和持续状态的影响。结果 随访6年肥胖累积发病率为8.5%,基线肥胖的儿童青少年有65.1%随访6年后仍持续肥胖。*FTO* rs9939609基因型TT、TA和AA组肥胖发病率依次升高(趋势检验 $\chi^2=8.030, P<0.05$ );控制随访时点年龄、性别和城乡居住地后,携带*FTO* rs9939609 A等位基因者相对于无该等位基因者发生肥胖的OR值及95%CI为2.42(1.31~4.47)。与基线非肥胖且不携带rs9939609 A等位基因组比较,携带rs9939609 A等位基因组、基线肥胖组、基线肥胖同时携带rs9939609 A危险等位基因组随访时点罹患肥胖的风险分别为OR=2.07(95%CI: 0.95~4.47)、OR=22.01(95%CI: 13.27~36.49)和OR=45.95(95%CI: 24.00~87.94)。其他SNP与肥胖的关联无统计学意义( $P>0.05$ )。综合分析多个SNP的共同效应发现,遗传危险得分每增加1个单位,肥胖的发病风险增加16.42倍(95%CI: 3.59~75.10,  $P<0.001$ )。结论 *FTO* rs9939609对儿童期新发肥胖及肥胖的持续状态都具有一定影响。多个肥胖相关基因的综合效应对肥胖发病的影响不可忽视。

**【关键词】** 肥胖; 基因; 单核苷酸多态性; 随访; 儿童期

## Risk of obesity-related gene polymorphism on the incidence and durative of childhood obesity

ZHAO Xiao-yuan<sup>1</sup>, ZHANG Mei-xian<sup>1,2</sup>, CHENG Hong<sup>1</sup>, YAN Yin-kun<sup>1</sup>, WU Li-jun<sup>1</sup>, SHEN Yue<sup>1</sup>, MI Jie<sup>1,2</sup>.

1 Department of Epidemiology, Capital Institute of Pediatric, Beijing 100020, China; 2 Graduate School, Peking Union Medical College

Corresponding author: MI Jie, Email: jiemj@vip.163.com

This work was supported by grants from the National Program on Key Basic Research Project of China (973 Program) (No. 2013CB530605), the National Science and Technology Support Projects for the "Twelfth Five-Year Plan" of China (No. 2012BAI03B03) and Beijing Municipal Science and Technology Key Project (No. D111100000611002).

**【Abstract】 Objective** To examine the impact of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in obesity-related genes on the incidence and durative of obesity in childhood and adolescence. **Methods** Based on the Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome (BCAMS) Study, 780 school children aged 6 to 16 years were followed-up in 2010, and assessed for body size parameters. Venipuncture blood samples were collected after a 12-hour overnight fast. Genomic DNA was isolated

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.06.005

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2013CB530605);国家“十二五”科技支撑计划(2012BAI03B03);北京市科技计划重点项目(D111100000611002)

作者单位:100020 北京,首都儿科研究所流行病学研究室(赵小元、张美仙、程红、闫银坤、吴丽君、沈玥、米杰);北京协和医学院研究生院(张美仙、米杰)

赵小元、张美仙同为第一作者

通信作者:米杰, Email: jiemj@vip.163.com

from peripheral blood white cells under the salt fractionation method. SNPs were genotyped by ABI 5700 real time PCR (*FTO* rs9939609) and TaqMan Allelic Discrimination Assays with the GeneAmp 7900 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) (*FTO* rs6499640, *FAIM2* rs7138803, *NPC1* rs1805081, *MC4R* rs17782313, *BDNF* rs6265, *GNPDA2* rs10938397). Both overweight and obesity were diagnosed by the Chinese age- and sex- specific body mass index (BMI) cutoffs. Two independent sample *t*-test, Chi-square test and multiple logistic regression analysis were performed. **Results** During the 6 years follow-up period, the incidence of obesity in the total sample 8.5%, and 65.1% individuals had persisted their obese status. The genotypes of the SNPs except *BDNF* rs6265 were in Hardy-Weinberg equilibrium in each group ( $P > 0.05$ ). The incidence rates of obesity increased with *FTO* rs9939609 TT, TA and AA genotypes ( $\chi^2$  for trend = 8.030,  $P < 0.05$ ). In the non-obese sub-cohort, after adjusted for sex, age at the initial time of follow up and residential area, when compared with children carrying *FTO* rs9939609 T-allele, a significantly relative risk of obesity was observed for children carrying the rs9939609 A-allele ( $OR = 2.42$ , 95%  $CI$ : 1.31–4.47,  $P = 0.005$ ). In the obese sub-cohort, *FTO* rs9939609 A-allele was significantly associated with durative of obesity ( $OR = 1.72$ , 95%  $CI$ : 1.07–2.77,  $P = 0.026$ ). However, no statistical significant associations were seen between other SNPs (*FTO* rs6499640, *FAIM2* rs7138803, *NPC1* rs1805081, *MC4R* rs17782313, *GNPDA2* rs10938397) and the incidence or durative of obesity (all  $P > 0.05$ ). The genetic risk score was associated with the risk of occurrence of obesity ( $OR = 16.42$ , 95%  $CI$ : 3.59–75.10,  $P < 0.001$ ) after adjusted for residential area, sex, age at the initial time of follow up and baseline BMI. **Conclusion** We confirmed the association of *FTO* rs9939609 with incidence and durative of obesity in children. Early intervention was recommended on the high risk individuals who carrying more risk alleles in obesity-related genes.

**【Key words】** Obesity; Gene; Single nucleotide polymorphism; Follow up; Childhood

儿童肥胖已成为严重的社会问题。饮食和运动等生活行为对肥胖的发生发展起到十分关键作用,但遗传因素是肥胖产生的内在基础,即使是生活行为和环境改变最终也是通过基因表达的改变而发挥作用。大量研究证据表明,肥胖是一种复杂的多基因疾病。2007年Frayling等<sup>[1]</sup>首次发现*FTO*基因与体重指数(BMI)存在关联,自此开启了肥胖全基因组关联研究(GWAS)热潮,迄今为止已发现许多与肥胖相关的基因,但最重要的仍是*FTO*基因,携带*FTO* rs9939609两个风险等位基因(AA)的纯合突变个体,其平均体重比TT的纯合个体重,发生超重/肥胖的风险增加67%,即便是*FTO*杂合突变(TA)的个体发生超重/肥胖的风险也要增加32%。本研究前期也发现携带rs9939609 A等位基因的儿童肥胖患病风险是无该等位基因儿童的1.38(1.15~1.65)倍<sup>[2]</sup>。

GWAS多基于病例对照的关联研究结果,从横断面上观察到肥胖组的基因突变比例高于对照组,间接推断携带有基因突变个体发生肥胖的风险,但不能直接得出具有基因突变的个体有多大概率发生肥胖。本研究利用2004年北京市儿童青少年代谢综合征(Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome, BCAMS)研究资源,检测基线时肥胖相关基因的单核苷酸多态性(SNP),通过队列随访,前瞻性观察携带危险等位基因是否影响肥胖发生的危险性 & 肥胖状态的持续性。

## 对象与方法

1. 研究对象:来源于2004年4—10月开展的以人群为基础横断面研究(BCAMS队列)<sup>[3]</sup>。该研究调查了北京地区2万余名0~18岁儿童的肥胖及相关代谢异常情况。经知情同意后,对其中3525名6~18岁学龄儿童采集静脉血;2010年12月对部分仍在校者进行随访,测量身高和体重,以随访到的780名儿童为研究对象。本研究项目和方案得到首都儿科研究所伦理委员会批准,调查对象均由本人或家长签署书面知情同意书。

2. 研究方法:采用前瞻性队列研究。结合基线资料和体检档案进行电话追访,征得学生本人和家长同意后,再由校医进行体检。为保证测量准确性,在体检开始前,所有参加体检的校医均接受专家统一培训,并校准身高测量仪和体重计。

(1)现场调查:基线时采用标准问卷收集人口社会学特征,包括年龄、性别、城乡居住地等;标准测量法测定身高和体重(2010年随访时采用同样方法测量身高和体重)并计算BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )同时采集空腹静脉血。

(2)基因型检测:采用盐析法从外周血白细胞中提取基因组DNA。通过查阅文献和专家研讨,确定6个基因的7个多态性位点,其中*FTO* rs9939609分型使用ABI-5700实时定量PCR仪,其他6个SNP位点(*FTO* rs6499640、*FAIM2* rs7138803、*NPC1*

rs1805081、MC4R rs17782313、BDNF rs6265、GNPDA2 rs10938397)的分型使用ABI Prisms™-7900实时荧光定量PCR仪。

3. 肥胖定义和分组:以BMI为评价指标,将研究对象分为肥胖和非肥胖两组。采用中国肥胖问题工作组推荐的中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查BMI值分类标准<sup>[4]</sup>(用于7~18岁)和2000年美国疾病预防控制中心生长曲线BMI第95百分位值标准<sup>[5]</sup>(用于6岁儿童)判定肥胖。

4. 统计学分析:采用EpiData软件双录入,SPSS 13.0软件进行统计学分析。正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料组间比较采用独立样本t检验,分类资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。由于本研究队列相对固定,采用累积发病率评价新发肥胖的情况。各基因位点对肥胖发生风险的影响采用多因素logistic回归模型,控制协变量性别、年龄和城乡居住地。基因型和等位基因分布的Hardy-Weinberg(H-W)平衡采用 $\chi^2$ 检验。为研究多个SNP的组合效应,对6个肥胖相关SNP分别按照危险等位基因的拷贝数编码为0、1和2,再乘以各SNP与肥胖关联效应的OR值的对数,加权计算个体的肥胖遗传危险得分(genetic risk score, GRS)<sup>[6,7]</sup>,然后分析GRS与肥胖发病风险的关联。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 随访人群基线特征:BCAMS队列共3525名学龄儿童青少年,基线平均年龄(12.4±3.1)岁,男性占51.0%。本次随访到780人,基线平均年龄(9.4±1.5)岁,男性占54.2%,除2例基线BMI缺失外,其中正常体重297人,超重103人(13.2%),肥胖378人(48.5%)。与基线总人群比较,此次随访到的人群年龄偏小,男性比例偏高,基线肥胖率也较高( $P < 0.05$ )。比较随访人群与基线总人群7个肥胖

相关基因位点(rs9939609、rs6499640、rs7138803、rs1805081、rs17782313、rs6265和rs10938397)的基因型分布,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

在随访人群中对7个SNP的基因型和等位基因分布进行H-W平衡检验,结果显示BDNF rs6265的基因型频率分布偏离H-W平衡( $\chi^2 = 4.561, P = 0.033$ ),其余6个SNP的基因型和等位基因的分布均符合H-W平衡( $P > 0.05$ )。将随访人群分为基线肥胖和基线非肥胖两组后,基线非肥胖组人群rs6265的基因型和等位基因频率分布偏离H-W平衡( $\chi^2 = 4.674, P = 0.031$ ),其余SNP在两组中均符合H-W平衡( $P > 0.05$ )(表1)。鉴此,后续关于SNP与肥胖的关联分析不包括rs6265。

2. 随访人群肥胖状态变化:基线调查后6年首次随访780人,随访率为22.1%。随访时点肥胖总患病率为36.0%(281/780)。除外2人缺失基线BMI数据,在基线非肥胖人群( $n = 400$ )中,新发肥胖34人,6年肥胖累积发病率为8.5%(34/400),其中男性7.1%,女性9.7%。在基线肥胖人群( $n = 378$ )中,基线至随访时点持续性肥胖246人(65.1%),男性高于女性(69.2% vs. 58.2%,  $\chi^2 = 4.743, P = 0.029$ );另外132人(34.9%)由肥胖变为非肥胖,女性高于男性(41.8% vs. 30.8%)。

3. 不同基因SNP预测肥胖的发生风险:在基线非肥胖人群( $n = 400$ )中,分别按6个SNP的不同基因型分组,计算各组人群中肥胖发病率(表2)。结果显示,FTO rs9939609基因型TT、TA和AA组随访6年肥胖累积发病率依次升高,趋势检验差异有统计学意义(趋势 $\chi^2 = 8.030, P = 0.005$ );其他SNP不同基因型间肥胖发病率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

进一步采用多因素logistic回归模型分别分析各SNP危险等位基因预测肥胖的发生风险,控制随

表1 7个SNP的基因分型及H-W平衡检验

SNP	染色体号	基因	等位基因(1)	等位基因(2)	最小等位基因频率(MAF)	随访人群基因型分布					
						总人群(11/12/22)	P值	基线肥胖组(11/12/22)	P值	基线非肥胖组(11/12/22)	P值
rs9939609	16	FTO	A	T	0.122	16/168/595	0.311	9/91/277	0.640	7/77/316	0.366
rs6499640	16	FTO	A	G	0.144	23/191/552	0.197	10/102/258	0.983	13/89/292	0.062
rs7138803	12	FAIM2	A	G	0.322	65/301/400	0.435	32/144/195	0.464	33/155/205	0.630
rs1805081	18	NPC1	A	G	0.256	466/252/47	0.104	238/110/22	0.059	226/142/25	0.672
rs17782313	18	MC4R	C	T	0.144	40/278/449	0.720	28/141/202	0.623	12/137/245	0.168
rs6265	11	BDNF	G	A	0.369	201/411/154	0.033	103/192/75	0.399	97/218/79	0.031
rs10938397	4	GNPDA2	G	A	0.250	80/343/343	0.673	43/167/161	0.976	37/175/181	0.569

注:P值为H-W平衡检验结果;等位基因(1)代表危险等位基因,等位基因(2)代表对应的另一个等位基因;“11”表示具有2个危险等位基因的纯合子,“12”表示具有1个危险等位基因的杂合子,“22”表示无危险等位基因的纯合子

表 2 不同基因 SNP 预测肥胖的发病风险

SNP	染色体号	基因	危险等位基因 (1)	其他等位基因 (2)	肥胖发病率(%)					1 vs. 2	
					11	12	22	$\chi^2$ 值	P值	OR值(95%CI) <sup>a</sup>	P值
rs9939609	16	<i>FTO</i>	A	T	57.1	9.1	7.3	8.030	0.005	2.42(1.31 ~ 4.47)	0.005
rs6499640	16	<i>FTO</i>	A	G	23.1	10.1	7.2	3.486	0.062	1.75(0.97 ~ 3.16)	0.062
rs7138803	12	<i>FAIM2</i>	A	G	12.1	9.7	6.8	1.573	0.210	1.37(0.80 ~ 2.33)	0.247
rs1805081	18	<i>NPC1</i>	A	G	8.0	9.9	4.0	0.001	0.971	0.99(0.55 ~ 1.77)	0.965
rs17782313	18	<i>MC4R</i>	C	T	25.0	8.0	7.8	1.347	0.246	1.39(0.75 ~ 2.57)	0.298
rs10938397	4	<i>GNPDA2</i>	G	A	10.8	9.1	7.2	0.750	0.386	1.30(0.76 ~ 2.25)	0.340

注：<sup>a</sup> 控制随访时点年龄、性别和城乡居住地

访时点年龄、性别和城乡居住地后, *FTO* rs9939609 等位基因 A 相对于 T 预测肥胖发生风险有统计学意义 ( $OR=2.42$ ,  $95\%CI: 1.31 \sim 4.47$ ,  $P=0.005$ ), 而其他 SNP 与肥胖的关联无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

4. 不同基因 SNP 对肥胖持续状态的影响: 在基线肥胖人群 ( $n=378$ ) 中, 分别按 6 个 SNP 的不同基因型分组, 计算各组人群中随访 6 年后仍持续肥胖的比例 (表 3)。结果显示, *FTO* rs9939609 TT、TA 和 AA 基因型组人群持续性肥胖的比例呈逐渐升高 (趋势检验  $\chi^2=4.743$ ,  $P=0.029$ ), 而其他 SNP 不同基因型与肥胖持续性未见统计学关联。

采用多因素 logistic 回归模型分别分析各 SNP 危险等位基因预测持续性肥胖的风险, 控制随访时点年龄、性别和城乡居住地后, 携带 *FTO* rs9939609 A 等位基因的肥胖个体随访 6 年后仍为肥胖的风险是不携带该等位基因者的 1.72 倍 ( $95\%CI: 1.07 \sim 2.77$ ,  $P=0.026$ ); 其他 SNP 与肥胖持续性未见统计学关联 ( $P>0.05$ )。

同时以基线和随访时点均不肥胖组为参照, 控制随访时点年龄、性别和城乡居住地, 采用多分变量 logistic 回归分析 6 个 SNP 对基线一过性肥胖的影响。结果显示仅 *MC4R* rs17782313 等位基因 C 相对于 T 预测基线一过性肥胖的风险有统计学意义 ( $OR=1.42$ ,  $95\%CI: 1.00 \sim 2.01$ ,  $P=0.047$ ), 而其余 SNP 与基线肥胖随访 6 年后变为非肥胖的表型无统计学关联。

5. *FTO* rs9939609 和基线肥胖状态对随访时点肥胖状态的综合影响: 采用多因素 logistic 回归模型进一步分析 *FTO* rs9939609 (假设为显性遗传模型) 与基线肥胖状态的综合作用对随访时点肥胖的影响 (以基线非肥胖且无危险等位基因组为参照)。结果显示: 携带 rs9939609 A 等位基因者, 随访 6 年后新发生肥胖风险  $OR=2.07$  ( $95\%CI: 0.95 \sim 4.47$ ), 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 而基线肥胖但无危险等位基因组随访时点持续肥胖的风险  $OR=22.01$  ( $95\%CI: 13.27 \sim 36.49$ ),  $P<0.001$ ; 基线肥胖同时携带 rs9939609 A 危险等位基因组, 随访 6 年后持续性肥胖的风险增至  $OR=45.95$  ( $95\%CI: 24.00 \sim 87.94$ ),  $P<0.001$  (表 4)。

6. GRS 与肥胖的关系: 为研究 6 个 SNP (rs9939609, rs6499640, rs7138803, rs1805081, rs17782313 和 rs10938397) 对肥胖的组合效应, 根据个体携带这些 SNP 的危险等位基因拷贝数, 及与肥胖关联的效应值 (表 2 中的 OR 值), 加权计算个体的肥胖相关 GRS, 再采用多因素 logistic 回归分析 GRS 对肥胖发病风险的影响。结果显示, 控制随访时点年龄、性别、城乡居住地和基线 BMI 后, GRS 每增加 1 个单位, 肥胖的发病风险增加 16.42 倍 ( $95\%CI: 3.59 \sim 75.10$ ,  $P<0.001$ )。

## 讨 论

### 1. 儿童肥胖状态的变化: 国外研究报道一组 9

表 3 不同基因 SNP 预测持续性肥胖的风险

SNP	染色体号	基因	危险等位基因 (1)	其他等位基因 (2)	肥胖发病率(%)					1 vs. 2	
					11	12	22	$\chi^2$ 值	P值	OR值(95%CI) <sup>a</sup>	P值
rs9939609	16	<i>FTO</i>	A	T	55.6	78.0	61.0	4.743	0.029	1.72(1.07 ~ 2.77)	0.026
rs6499640	16	<i>FTO</i>	A	G	40.0	66.7	65.5	0.518	0.472	0.90(0.59 ~ 1.36)	0.616
rs7138803	12	<i>FAIM2</i>	A	G	53.1	71.5	62.1	0.100	0.752	1.04(0.74 ~ 1.46)	0.820
rs1805081	18	<i>NPC1</i>	A	G	67.6	60.0	63.6	1.305	0.253	1.15(0.80 ~ 1.65)	0.438
rs17782313	18	<i>MC4R</i>	C	T	78.6	62.4	65.3	0.363	0.547	1.13(0.80 ~ 1.61)	0.485
rs10938397	4	<i>GNPDA2</i>	G	A	74.7	65.9	62.1	2.125	0.145	1.19(0.85 ~ 1.66)	0.307

注：<sup>a</sup> 同表 2

表4 携带 *FTO* rs9939609-A 等位基因增加持续性肥胖的风险

基线体重 状态是否 肥胖	是否携带 rs9939609 危险等位基因A	随访 人数	随访时点 肥胖人数	随访时点 肥胖率 (%)	多因素 logistic 回归 <sup>a</sup>	
					P 值	OR 值(95%CI)
-	-	316	23	7.3	-	1
-	+	84	11	13.1	0.065	2.07(0.95 ~ 4.47)
+	-	277	169	61.0	<0.001	22.01(13.27 ~ 36.49)
+	+	100	76	76.0	<0.001	45.95(24.00 ~ 87.94)

注：<sup>a</sup> 同表2

岁儿童随访6年后肥胖发生率分别为男童2.6%，女童8.3%<sup>[8]</sup>。本研究对400名基线非肥胖6~16(平均9.4±1.5)岁儿童进行6年后的随访，肥胖累积发病率为8.5%，明显高于国外儿童肥胖的发病水平。美国的研究显示，儿童期的超重和肥胖有1/3将持续至成年，而青少年期的肥胖则有2/3持续至成年<sup>[9,10]</sup>。同样英国伦敦地区的随访研究也表明，11~12岁学龄儿童随访5年后，仅有不足7%的肥胖者变为非肥胖<sup>[11]</sup>。本研究结果显示，基线肥胖儿童随访6年后有65.1%仍保持肥胖状态。由此可见，儿童期肥胖状态可以相当稳定地延续至青少年。所以儿童肥胖的干预对青少年乃至成年肥胖的预防都具有重要意义。而过去曾经肥胖，尤其是女性，即便以后体重正常，其心血管危险也仍然高于过去和现在体重均正常者<sup>[12]</sup>，所以对于由肥胖状态变为非肥胖者，也要警惕其心血管危险。

2. 基因多态性对肥胖发生的影响：本研究利用基线为非肥胖的400名研究对象，分别分析了6个SNP与肥胖发病的关联，结果显示*FTO* rs9939609基因型TT、TA和AA组随访6年后肥胖累积发病率呈逐渐升高趋势，*FTO* rs9939609 A等位基因可以预测肥胖的发生风险，是携带T等位基因者的2.42倍(假设为相加遗传模型)。然而在分析该基因位点与基线肥胖的综合作用时，却未见该基因位点与肥胖发病的统计学关联。造成这种差异的可能原因是，在分析SNP与基线肥胖的综合作用时，考虑分组需要故采用显性遗传模型，而限于样本量，在非肥胖组中AA纯合突变的个体仅7例，在一定程度上降低或掩盖了风险等位基因A的效应。因此本研究认为*FTO* rs9939609对儿童新发肥胖仍有一定影响。

研究中未发现其他SNP与肥胖的统计学关联。但在分析多个基因组合对肥胖的影响时，发现GRS与肥胖发生风险明显正相关，GRS每增加1个单位，肥胖发病风险增加16.42倍。分析造成这种现象的可能原因是随访样本量较小，且肥胖是由多个微效基因和环境因素共同作用的复杂性疾病<sup>[13,14]</sup>。所以

多个肥胖相关基因的综合效应对肥胖发病的影响不可忽视。

3. 基因多态性对肥胖持续状态的影响：本研究利用基线肥胖的子队列，分别分析了6个SNP与肥胖持续状态的关联，结果显示只有*FTO* rs9939609 A等位基因可以增加肥胖持续性的风险，而其他SNP与肥胖持续状态之间均未见统

计学关联。*FTO* rs9939609 TT、TA和AA基因型人群持续性肥胖的比例分别为61.0%、78.0%和55.6%，其中AA组持续性肥胖比例明显偏低，但趋势检验仍有统计学意义( $\chi^2=4.743, P=0.029$ )，可能原因是中国人群rs9939609的MAF仅为0.122，且本次随访观察人数较少，一定程度上导致AA组人群持续性肥胖的比例偏低(55.6%)。进一步的多因素分析发现，基线肥胖同时携带rs9939609 A危险等位基因可以大大增加随访6年后肥胖持续状态的风险，携带rs9939609 A危险等位基因可以将基线肥胖状态的风险放大约1倍。所以*FTO* rs9939609基因多态性在一定程度上影响儿童期肥胖的持续状态。

4. 结语：本文为前瞻性队列研究，调查对象基线年龄6~16岁，平均随访6年，不仅论证了6个基因位点对肥胖发生的影响，还分析了基因位点对肥胖持续性影响。本研究也存在不足。首先可能存在失访偏倚。为了提高随访效率，本研究仅根据基线年龄推断和学籍情况选择仍在校的中小學生进行随访；与未随访人群比较，已随访人群基线平均年龄偏低，肥胖发病率偏高，可能导致高估遗传因素对肥胖发病率的影响；而年龄偏低儿童肥胖的稳定性较差，可能影响遗传因素与肥胖持续状态的关联分析。其次，本研究虽然发现遗传多态性与儿童期肥胖发生风险及持续性关联，但未收集基线和随访两次调查之间的生活行为等环境因素，无法进一步探讨遗传、环境以及两者交互的归因危险比。再者，本次随访属于预实验，样本量小，随访周期短，在一定程度上影响肥胖累积发病人数，导致统计检验效能不足，同时可能影响遗传基因位点的H-W平衡检验效能，如*BDNF* rs6265的基因型分布偏离H-W平衡，导致无法进行与肥胖的关联分析。为此本研究结果还有待更大规模的前瞻性研究验证。

(首都儿科研究所流行病学研究室工作人员参加本次随访调查，并得到北京市及其18个区县疾病预防控制中心、377所职业学校和中小学校学生和家，以及北京市教育委员会的大力支持，谨此志谢)

## 参 考 文 献

- [1] 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. *Science*, 2007, 316 (5826): 889-894.
- [2] 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. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 107.
- [3] Mi J, Cheng H, Hou DQ, et al. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Beijing in 2004. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(6): 469-474. (in Chinese)  
米杰, 程红, 侯冬青, 等. 北京市2004年2~18岁儿童青少年超重和肥胖流行现状. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(6): 469-474.
- [4] Ji CY, Group of China Obesity Task Force. Body mass index reference norm for screening overweight and obesity in Chinese children and adolescents. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25 (2) : 97-102. (in Chinese)  
季成叶, 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数分类标准. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 97-102.
- [5] Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth chart: United States. *Adv Data*, 2000, 314: 1-27.
- [6] Cornelis MC, Qi L, Zhang C, et al. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in U.S. men and women of European ancestry. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (8) : 541-550.
- [7] Fava C, Sjögren M, Montagnana M, et al. Prediction of blood pressure changes over time and incidence of hypertension by a genetic risk score in Swedes. *Hypertension*, 2013, 61 (2) : 319-326.
- [8] Leitão R, Rodrigues LP, Neves L, et al. Changes in adiposity status from childhood to adolescence: a 6-year longitudinal study in Portuguese boys and girls. *Ann Hum Biol*, 2011, 38(4) : 520-528.
- [9] Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 1997, 337(13) : 869-873.
- [10] Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, et al. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr*, 2006, 60(1) : 48-57.
- [11] Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, et al. Development of adiposity in adolescence: five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *BMJ*, 2006, 332(7550) : 1130-1135.
- [12] Lawlor DA, Benfield L, Logue J, et al. Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. *BMJ*, 2010, 341 : c6224.
- [13] 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. *Diabetes*, 2010, 59 (12) : 3085-3089.
- [14] Xi B, Wang C, Wu L, et al. Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. *Am J Epidemiol*, 2011, 173(11) : 1256-1262.

(收稿日期:2013-01-07)

(本文编辑:张林东)

## 中华流行病学杂志第六届编辑委员会通讯编委名单

- |                     |                   |                       |
|---------------------|-------------------|-----------------------|
| 陈曦(湖南省疾病预防控制中心)     | 窦丰满(成都市疾病预防控制中心)  | 高婷(北京市疾病预防控制中心)       |
| 姜宝法(山东大学公共卫生学院)     | 李杰(北京大学医学部)       | 李十月(武汉大学公共卫生学院)       |
| 李秀央(浙江大学医学院公共卫生学院)  | 廖苏苏(中国医学科学院基础医学院) | 林玫(广西壮族自治区疾病预防控制中心)   |
| 林鹏(广东省疾病预防控制中心)     | 刘爱忠(中南大学公共卫生学院)   | 刘刚(四川省疾病预防控制中心)       |
| 刘静(北京安贞医院)          | 刘莉(四川省疾病预防控制中心)   | 刘玮(军事医学科学院微生物流行病学研究所) |
| 鲁凤民(北京大学医学部)        | 欧剑鸣(福建省疾病预防控制中心)  | 彭晓旻(北京市疾病预防控制中心)      |
| 邱洪斌(佳木斯大学)          | 赛晓勇(解放军总医院)       | 苏虹(安徽医科大学公共卫生学院)      |
| 汤哲(首都医科大学附属宣武医院)    | 田庆宝(河北医科大学公共卫生学院) | 王蓓(东南大学公共卫生学院)        |
| 王素萍(山西医科大学公共卫生学院)   | 王志萍(山东大学公共卫生学院)   | 谢娟(天津医科大学公共卫生学院)      |
| 徐爱强(山东省疾病预防控制中心)    | 徐慧芳(广州市疾病预防控制中心)  | 严卫丽(新疆医科大学公共卫生学院)     |
| 阎丽静(中国乔治中心)         | 杨春霞(四川大学华西公共卫生学院) | 余运贤(浙江大学医学院公共卫生学院)    |
| 曾哲淳(北京安贞医院)         | 张波(宁夏回族自治区卫生厅)    | 张宏伟(第二军医大学)           |
| 张茂俊(中国疾病预防控制中心传染病所) | 张卫东(郑州大学公共卫生学院)   | 赵亚双(哈尔滨医科大学公共卫生学院)    |
| 朱谦(河南省疾病预防控制中心)     | 祖荣强(江苏省疾病预防控制中心)  |                       |