

# 双生子体质指数遗传度的 Meta 分析

李茂婷<sup>1</sup> 张梦妮<sup>1</sup> 职心乐<sup>1,2,3</sup> 朱红<sup>1,2,3</sup> 张欣<sup>1,2,3</sup> 谢娟<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>天津医科大学公共卫生学院 300070; <sup>2</sup>天津市环境营养与人群健康重点实验室 300070; <sup>3</sup>环境营养与人群健康国际联合研究中心, 天津 300070

通信作者: 谢娟, Email: xiejuan@tmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 采用 Meta 分析方法, 了解双生子 BMI 遗传度。方法 通过检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库、PubMed 和 Web of Science 数据库, 获得截至 2020 年 12 月 31 日双生子 BMI 遗传度的研究。采用现况调查偏倚风险评估标准评价纳入文献的质量。采用 Stata 16.0 软件对结局指标 (遗传度, 95%CI) 进行亚组分析, 探索异质性来源和局部加权回归法拟合遗传度随年龄的变化趋势, 并对纳入的文献进行发表偏倚检验和敏感性分析。结果 共纳入符合纳入排除标准的文献 10 篇, 共纳入 79 个双生子 BMI 遗传度独立估计值。Meta 分析显示, BMI 遗传度合并值为 0.69 (95%CI: 0.65~0.71), 男性合并值 (0.68, 95%CI: 0.65~0.70) 低于女性合并值 (0.70, 95%CI: 0.68~0.72); 儿童青少年时期的 BMI 遗传度 (0.72, 95%CI: 0.68~0.76) 比成年时高 (0.68, 95%CI: 0.66~0.70);  $\leq 18$  岁的双生子 BMI 遗传度性别间的差异更大, 男性 (0.68, 95%CI: 0.61~0.76) 低于女性 (0.75, 95%CI: 0.69~0.81)。遗传度随年龄的变化趋势: 儿童时期随年龄的增长而上升, 至 18 岁左右达到峰值, 其后随年龄的增加缓慢下降。结论 BMI 遗传度受人口特征影响, 特别是年龄和性别。鉴于女性青少年时期 BMI 遗传度估计值较高, 应给予更多关注, 把握健康干预的切入点。

**【关键词】** 体质指数; 遗传度; 双生子; Meta 分析

基金项目: 国家自然科学基金 (81602922); 天津医科大学教育教学研究项目 (2019ZJ002)

## Heritability of body mass index based on twin studies: a Meta-analysis

Li Maoting<sup>1</sup>, Zhang Mengni<sup>1</sup>, Zhi Xinyue<sup>1,2,3</sup>, Zhu Hong<sup>1,2,3</sup>, Zhang Xin<sup>1,2,3</sup>, Xie Juan<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; <sup>2</sup>Tianjin Key Laboratory of Environment, Nutrition & Public Health, Tianjin 300070, China; <sup>3</sup>Center for International Collaborative Research on Environment, Nutrition and Public Health, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Xie Juan, Email: xiejuan@tmu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To use Meta analysis to understand the prevalence of the heritability of body mass index (BMI) in twins. **Methods** All studies on the heritability of the twins' BMI published before December 31, 2020 were retrieved through the China National Knowledge Network, Wanfang, VIP, PubMed and Web of Science databases. The literature quality was evaluated by using Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools. Stata 16.0 was used to perform subgroup analysis on the outcome indicators (heritability, 95%CI) to explore the source of heterogeneity. The local weighted regression method was used to fit the trend of heritability with age. The publication bias test and the sensitivity analysis of included literatures were also performed by using Stata 16.0. **Results** A total of 10 articles meeting the inclusion and exclusion criteria were included with 79 twins' independent estimates of heritability for BMI. Meta-analysis showed that the combined value of BMI heritability was 0.69 (95%CI: 0.65-0.71), the combined value of BMI (0.68, 95%CI: 0.65-0.70) in males was lower than that (0.70, 95%CI: 0.68-0.72) in females. The heritability of BMI (0.72, 95%CI: 0.68-0.76) in childhood and adolescence was higher than that (0.68, 95%CI: 0.66-0.70) in adulthood. The gender specific difference in BMI heritability in twins  $\leq 18$  years old was even greater, which was lower in males (0.68, 95%CI: 0.61-0.76) than in females (0.75, 95%CI: 0.69-0.81). The

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210310-00193

收稿日期 2021-03-10 本文编辑 万玉立

引用本文: 李茂婷, 张梦妮, 职心乐, 等. 双生子体质指数遗传度的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(12): 2188-2195. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210310-00193.



heritability increased with age in childhood, reached peak at about 18 years old, and then slowly decreased with age. **Conclusions** The heritability of BMI varied with population characteristics, especially age and gender. In view of the high estimated value of BMI heritability in female children and adolescents, more attention should be paid to the start time of health intervention.

**【Key words】** Body mass index; Heritability; Twins; Meta-analysis

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81602922); Education and Teaching Research Project of Tianjin Medical University (2019ZJ002)

根据 WHO 估计<sup>[1]</sup>, 2016 年全球有 6.5 亿多人肥胖, 其中有 5 000 万 (2 400 万~8 900 万) 女孩和 7 400 万 (3 900 万~12 500 万) 男孩肥胖, 4 100 万学龄前儿童超重。儿童青少年肥胖的发生是多种因素综合作用的结果<sup>[2]</sup>, 如遗传、饮食、运动、生活方式等。肥胖症主要由营养素摄入过多引起, 但遗传因素的作用不可忽视<sup>[3]</sup>。有证据表明 BMI 作为判断人体胖瘦和评价营养状况的重要指标, 具有很强的遗传效应<sup>[4]</sup>。BMI 作为研究人类遗传学和公共健康特征的热点<sup>[5]</sup>, 已有研究利用家族相似性信息对 BMI 进行遗传学研究<sup>[6]</sup>。近年来, 有关 BMI 遗传方面的研究层出不穷。BMI 遗传度最高报道为 87%<sup>[7]</sup>, 最低为 11.2%<sup>[8]</sup>, 平均水平为 50%~70%<sup>[9-16]</sup>。双生子研究是一种特殊的流行病学研究方法, 主要通过通过对双生子群体的研究, 特别是通过比较同卵双生子 (monozygotic twins, MZ) 和异卵双生子 (dizygotic twins, DZ) 性状的相似性分析遗传与环境因素对于疾病或性状的贡献。其最为经典的应用是进行遗传度的计算, 遗传度表示群体中的表型差异可归因于遗传因素作用的程度<sup>[17]</sup>。据报道, 在双生子队列的研究中, 遗传因素对 BMI 变化的相对贡献在儿童时期增加, 在成年后下降<sup>[18]</sup>。Wisniewski 和 Chernausk<sup>[19]</sup>认为, 男性和女性的身体组成和激素影响不同, 因此在考虑肥胖的风险因素时, 应该研究性别差异<sup>[4]</sup>。本研究采用 Meta 分析方法对双生子 BMI 遗传度研究进行定量分析, 并探讨不同人口特征下 (性别、年龄) BMI 遗传度的差异。

## 资料与方法

1. 文献检索: 系统检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库、PubMed 和 Web of Science 数据库截至 2020 年 12 月 31 日双生子 BMI 遗传度研究。中文检索词: 双生子、双生子研究、双生子队列、遗传度、遗传力、遗传效应、体质指数、体重指数、体块指数。英文检索词: twin、twins、twins study、heritability、BMI、body mass index、body fat

index。同义关键词间用“或”(OR)连接, 不同关键词间用“且”(AND)链接, 以 PubMed 为例, 具体检索策略: 在 PubMed 高级检索的主题检索框内选定 All Fields 后输入 twin、twins、twins study, 分别用 OR 连接进入检索框, 检索此词条下的相关文献。heritability 和 BMI、body mass index、body fat index 等词条的相关文献检索同上。最后将以上 3 次检索结果以 AND 连接添加到检索框, 完成此次文献检索。

2. 文献筛选: 采用 NoteExpress 3.2 软件去除重复文献后, 由 2 名研究人员独立对每篇文章的题目与摘要进行初筛。对于根据标题和摘要不能明确达到排除标准的文献, 进一步查找和阅读全文, 根据排除标准剔除不符合要求的文献。对于基于同一研究的样本或队列则选择最新报道的文献。纳入标准: ①文献通过双生子研究报道了 BMI 及其遗传度; ②可通过报道数据计算 95%CI。排除标准: ①仅关注超重/肥胖, 未包括 BMI 遗传度; ②重复文献 (中、英文重复选取中文文献)、报告、综述或 Meta 分析类文献; ③研究仅关注某特定的职业群体 (如退伍军人); ④以动物为研究对象或在分子水平上开展的研究; ⑤发表语言非中文和英文。

3. 数据提取: 对纳入文献进行数据提取, 数据信息主要包括: ①文献基本信息: 第一作者、发表年份; ②研究对象信息: 地区、性别、样本对数、平均年龄、BMI、遗传度及其 95%CI。

4. 文献质量评价: 按照澳大利亚乔安娜循证护理中心研制的现况调查偏倚风险评价标准<sup>[20]</sup>, 标准包含 10 个问题, 根据条目的符合程度给分: 0 分为不符合要求; 1 分为提到但未详细描述; 2 分为详细全面描述。一般得分  $\geq 14$  分可认为偏倚风险低, 本研究纳入; 对于高偏倚风险的文献予以剔除。

文献筛选、数据提取与质量评价均先由 2 名研究者独立进行, 最后结果由 2 名研究者交叉核对, 出现分歧时, 咨询第 3 名研究者解决。

5. 统计学分析: 采用 Stata 16.0 软件对结局效应量进行统计学分析, 各研究间的异质性采用  $I^2$  统计量描述, 若  $I^2 < 50\%$ ,  $P \geq 0.1$ , 研究间不存在异质性,

采用固定效应模型进行 Meta 分析;若  $I^2 \geq 50\%$ ,  $P < 0.1$ , 研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。报告效应量及其 95%CI, 采用亚组分析探索异质性来源, 采用敏感性分析评估研究结果的稳定性, 通过绘制漏斗图和 Egger's 检验推断是否存在发表偏倚; 以局部加权回归散点平滑法拟合遗传度年龄趋势。检验水准为双侧  $\alpha = 0.05$ 。

## 结 果

### 1. 文献筛选: 初始检索共获得 544 篇文献, 剔

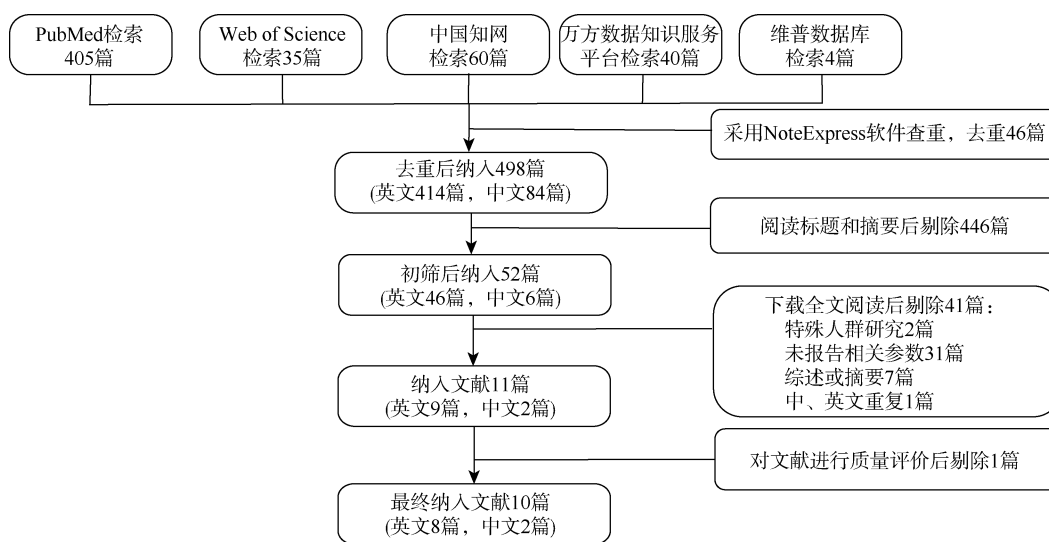


图1 文献筛选流程

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及年份	国家/地区	性别	样本对数	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	遗传度(95%CI)
Estourgie-van Burk <sup>[10]</sup> 2006	荷兰	M, F	2 636	5	M: 15.1±1.4, 14.9±1.5 F: 15.0±1.5, 14.8±1.6	M: 0.34(0.23~0.46) F: 0.74(0.67~0.80)
Carmichael <sup>[9]</sup> 1995	美国 <sup>a</sup>	M, F	610	M: 32.0±3.1(21~28) F: 31.6±3.3(18~38)	M: 22.4±3.0 F: 22.3±4.0	A: 0.82(0.78~0.86)
			282	M: 48.0±1.5(41~59) F: 47.2±2.2(39~51)	M: 26.2±3.2 F: 24.1±4.3	A: 0.70(0.66~0.74)
			141	M: 66.9±4.8(60~81) F: 66.3±3.7(60~75)	M: 26.2±3.8 F: 25.3±4.7	A: 0.63(0.55~0.71)
Hur <sup>[7]</sup> 2007	韩国	M, F	1 776	15.6(13~19)	20.1±2.6	M: 0.82(0.72~0.95) F: 0.87(0.77~0.99)
Lajunen <sup>[15]</sup> 2009	芬兰	M, F	4 650	11~12	M: 17.7±2.6 F: 17.6±2.6	M: 0.69(0.56~0.84) F: 0.58(0.44~0.74)
			4 230	14	M: 19.3±2.7 F: 19.3±2.7	M: 0.66(0.52~0.82) F: 0.58(0.44~0.75)
			3 856	17	M: 21.8±3.0 F: 20.9±2.7	M: 0.83(0.72~0.86) F: 0.74(0.56~0.81)
Ning <sup>[11]</sup> 2013	中国 <sup>b</sup>	M, F	551	10.9	MZM: 17.7 DZM: 16.7 MZF: 16.4 DZF: 17.0	M: 0.56(0.44~0.69) F: 0.69(0.27~0.79)
			464	14.4	MZM: 19.5 DZM: 19.6 MZF: 18.8 DZF: 18.7 OSDZM: 19.1 OSDZF: 18.7	M: 0.64(0.36~0.71) F: 0.71(0.44~0.89)
			1 015	-	-	M: 0.56(0.41~0.74) F: 0.70(0.51~0.81)

除重复发表文章 46 篇, 余 498 篇。通过阅读题目和摘要, 获得 52 篇, 进一步阅读全文后, 得到 11 篇, 对文献进行质量评价, 1 篇得分 < 14 分, 最终纳入 10 篇, 其中中文 2 篇, 英文 8 篇。文献筛选流程见图 1。

2. 纳入研究基本特征: 共纳入 10 篇文献均为现况调查研究, 合计 402 011 对双生子。从中共提取出 79 个双生子 BMI 遗传度独立估计值。文献中估计值是按性别、年龄分组或地理位置分别报告的, 其范围为 11.2%~87.0%。纳入研究的基本特征见表 1。

续表 1

第一作者及年份	国家/地区	性别	样本 对数	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	遗传度(95%CI)				
Ortega-Alonso <sup>[13]</sup> 2009	-	F	200	42.6	23.9	F:0.54(0.44~0.65)				
			190	48.6	24.6	F:0.58(0.47~0.67)				
			118	55.7	25.7	F:0.61(0.52~0.69)				
			217	68.6	28.0	F:0.68(0.59~0.75)				
			145	71.1	28.2	F:0.72(0.61~0.79)				
Ortega-Alonso <sup>[12]</sup> 2012	芬兰	M,F	1 444	16.1±0.1	MZM:20.3 DZM:20.5 MZP:20.1 DZP:20.4	M:0.79(0.75~0.81) F:0.83(0.81~0.86)				
			1 378	17.1±0.1	MZM:21.0 DZM:21.3 MZP:20.4 DZP:20.6	M:0.81(0.78~0.83) F:0.81(0.72~0.89)				
			1 408	18.6±0.2	MZM:21.8 DZM:21.9 MZP:20.7 DZP:21.1	M:0.79(0.76~0.82) F:0.81(0.78~0.83)				
			1 238	24.2±0.9	MZM:24.0 DZM:23.9 MZP:22.0 DZP:22.5	M:0.73(0.68~0.77) F:0.69(0.65~0.73)				
			57 530	20~29	M:22.9±3.48 F:21.7±4.24	M:0.77(0.76~0.78) F:0.75(0.74~0.76)				
Silventoinen <sup>[16]</sup> 2017	欧洲地区	M,F	46 858	30~39	M:24.3±2.91 F:22.7±2.47	M:0.71(0.69~0.72) F:0.72(0.71~0.73)				
			44 990	40~49	M:25.1±3.00 F:23.8±3.58	M:0.68(0.66~0.70) F:0.69(0.68~0.71)				
			48 346	50~59	M:25.8±3.19 F:24.9±3.76	M:0.64(0.62~0.66) F:0.67(0.66~0.68)				
			28 586	60~69	M:26.0±3.27 F:25.5±3.88	M:0.59(0.57~0.62) F:0.66(0.65~0.68)				
			10 502	70~79	M:25.6±3.19 F:25.2±3.82	M:0.58(0.54~0.62) F:0.62(0.59~0.62)				
			1 828	≥80	M:24.6±3.07 F:24.1±3.68	M:0.49(0.33~0.61) F:0.53(0.44~0.61)				
			北美地区&澳大利亚			34 384	20~29	M:23.3±3.14 F:22.8±3.93	M:0.78(0.77~0.79) F:0.75(0.73~0.76)	
						26 442	30~39	M:25.5±3.59 F:23.7±4.24	M:0.70(0.68~0.72) F:0.72(0.70~0.73)	
						28 230	40~49	M:25.7±3.13 F:24.5±4.50	M:0.70(0.69~0.72) F:0.70(0.68~0.72)	
						12 414	50~59	M:26.6±3.79 F:25.3±4.49	M:0.64(0.61~0.67) F:0.70(0.67~0.72)	
	12 182	60~69				M:26.2±3.48 F:25.2±4.24	M:0.62(0.59~0.64) F:0.67(0.64~0.70)			
	6 806	70~79				M:25.9±3.61 F:24.9±4.24	M:0.56(0.52~0.59) F:0.73(0.69~0.76)			
	950	≥80				M:25.0±4.34 F:24.0±3.81	M:0.68(0.58~0.75) F:0.68(0.59~0.76)			
	东亚地区						904	20~29	M:22.4±2.86 F:21.0±2.50	M:0.76(0.68~0.82) F:0.78(0.73~0.83)
							1 270	30~39	M:24.2±2.85 F:22.6±2.87	M:0.66(0.58~0.73) F:0.70(0.64~0.75)
							834	40~49	M:24.7±2.84 F:23.4±3.34	M:0.75(0.67~0.82) F:0.77(0.70~0.81)
			420	50~59	M:24.1±2.90 F:23.3±3.17		M:0.63(0.46~0.75) F:0.71(0.60~0.80)			
			174	60~69	M:23.8±2.83 F:22.5±2.74		M:0.34(0.00~0.69) F:0.72(0.54~0.83)			
			140	70~79	M:23.1±2.82 F:22.8±2.19		M:0.75(0.45~0.89) F:0.68(0.36~0.85)			
				98	≥80	M:22.7±2.83 F:21.8±2.55	M:0.50(0.11~0.76) F:0.75(0.09~0.93)			
中国 <sup>c</sup>				M,F	11 212	39.0±10.8(25~85)	浙江省:23.4±2.7 四川省:22.6±2.6 北京市:22.7±2.4 黑龙江省:23.9±3.0	M:0.68(0.50~0.86) M:0.42(0.27~0.61) F:0.56(0.48~0.70) F:0.11(0.00~0.32)		
					张栋 <sup>[14]</sup> 2010	中国 <sup>b</sup>	A	362	14.30±1.92(11~19)	19.43±2.89

注:<sup>a</sup>明尼苏达州;<sup>b</sup>青岛市;<sup>c</sup>浙江省、四川省、北京市、黑龙江省;M为男性,F为女性,A为全部研究对象;MZM为同卵男性双胞胎,DZM为同卵男性双胞胎,MZF为同卵女性双胞胎,DZF为异卵女性双胞胎;OSDZM为异性异卵双胞胎中的男性,OSDZF为异性异卵双胞胎中的女性

3. 质量评价: 纳入的 10 篇文章中, 5 篇得分 20 分、2 篇得分 19 分、2 篇得分 14 分、1 篇 17 分。具体偏倚风险评价见表 2。

4. Meta 分析: 总体异质性检验:  $\chi^2=1\ 531.68, df=78, P<0.000\ 1, I^2=94.90\%$ , 采用随机效应模型。遗传度合并值为 0.69, 95%CI: 0.65~0.71,  $Z=85.99, P<0.000\ 1$ , 差异有统计学意义。见图 2。

亚组分析: 将双生子 BMI 遗传度按性别分层。报道男性、女性遗传度的各研究间存在异质性。男性:  $\chi^2=833.88, df=34, P<0.000\ 1, I^2=95.9\%$ , 采用随机效应模型, 遗传度合并值为 0.68 (95%CI: 0.65~0.70),  $Z=48.24, P<0.000\ 1$ , 差异有统计学意义; 女性:  $\chi^2=635.51, df=39, P<0.000\ 1, I^2=93.9\%$ , 采用随机效应模型, 遗传度合并值为 0.70 (95%CI: 0.68~0.72),  $Z=68.59, P<0.000\ 1$ , 差异有统计学意义。

在局部加权回归散点平滑法的拟合下, 双生子 BMI 遗传度的年龄趋势在 5 岁左右增加 ( $\beta=0.013, s_x=0.001, P<0.000\ 1$ ), 18 岁左右达到峰值, 此时的遗传度约为 72%, 随着年龄的增长, 遗传度缓慢下降 ( $\beta=-0.001, s_x<0.000\ 1, P<0.000\ 1$ )。见图 3。

以 18 岁为分界点, 将 79 个双生子 BMI 遗传度估计值按年龄分层。≤18 岁与 >18 岁的双生子 BMI 遗传度各研究之间存在异质性。其遗传度合并值分别为 0.72 (95%CI: 0.68~0.76)、0.68 (95%CI: 0.66~0.70);  $Z$  值分别为 34.68、79.39,  $P<0.000\ 1$ , 差异具有统计学意义。

对 ≤18 岁与 >18 岁的各研究遗传度估计值按性别分层, ≤18 岁的研究中不同性别间的双生子 BMI 遗传度估计值存在差异, 男性遗传度合并值为 0.68 (95%CI: 0.61~

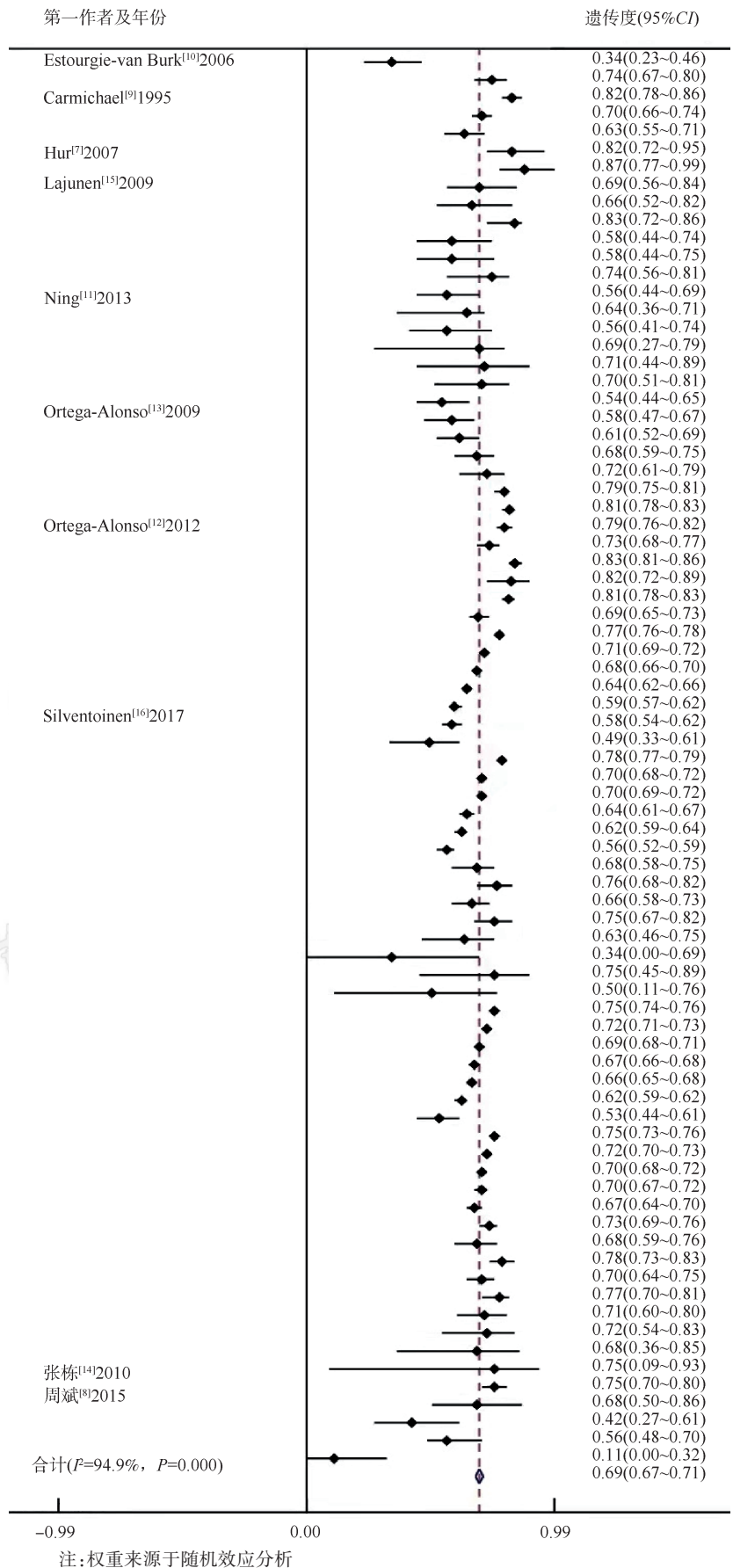


图 2 双生子 BMI 遗传度森林图

表2 纳入文献的偏倚风险评价

第一作者及年份	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	总分
Estourgie-van Burk <sup>[10]</sup> 2006	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	20
Carmichael <sup>[9]</sup> 1995	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	20
Hur <sup>[7]</sup> 2007	2	1	1	2	1	2	2	2	2	2	17
Lajunen <sup>[15]</sup> 2009	2	1	0	1	1	1	2	2	2	2	14
Ning <sup>[11]</sup> 2013	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	20
Ortega-Alonso <sup>[13]</sup> 2009	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	20
Ortega-Alonso <sup>[12]</sup> 2012	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	19
Silventoinen <sup>[16]</sup> 2017	2	1	1	1	2	0	1	2	2	2	14
周斌 <sup>[8]</sup> 2015	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	20
张栋 <sup>[14]</sup> 2010	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	19

注:①研究目的是否明确,立题依据是否充分?②研究人群如何选择?抽样方法?是否随机?③是否清楚描述样本的纳入和排除标准?④是否清晰描述了样本的特征?⑤资料收集的工具是否具有信度和效度?⑥核实资料真实性的措施是否合适?⑦是否考虑到伦理问题?⑧统计方法是否正确?⑨对研究结果的陈述与分析是否恰当、准确?⑩是否清晰阐述研究的价值?

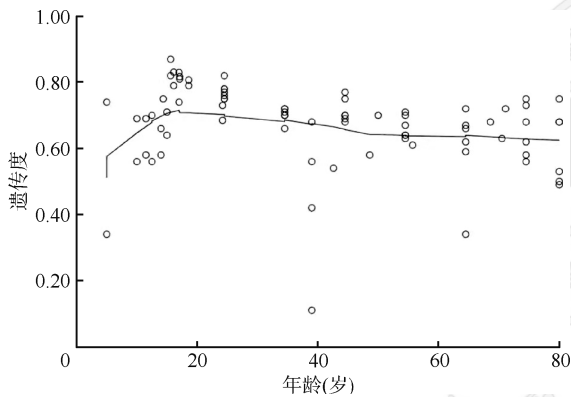


图3 遗传度随年龄的局部加权回归散点平滑趋势

0.76),  $Z=18.80, P<0.0001$ , 差异有统计学意义; 女性遗传度合并值为 0.75 (95%CI: 0.69~0.81),  $Z=24.94, P<0.0001$ , 差异有统计学意义。>18 岁的研

究中不同性别间的双生子 BMI 遗传度估计值同样存在差异。见表 3。

表3 双生子 BMI 遗传度的亚组分析

组别	效应量 个数	遗传度 (95%CI)	异质性 检验 P 值	I <sup>2</sup> 值 (%)
性别				
男	35	0.68(0.65~0.70)	<0.0001	95.9
女	40	0.70(0.68~0.72)	<0.0001	93.9
不详 <sup>a</sup>	4	0.73(0.66~0.80)	<0.0001	88.6
年龄组(岁)				
≤18	21	0.72(0.68~0.76)	<0.0001	84.1
>18	58	0.68(0.66~0.70)	<0.0001	95.5
按年龄分组				
≤18岁				
男性	10	0.68(0.61~0.76)	<0.0001	90.0
女性	10	0.75(0.69~0.81)	<0.0001	70.5
>18岁				
男性	25	0.67(0.64~0.70)	<0.0001	96.6
女性	34	0.69(0.67~0.71)	<0.0001	94.4

注:<sup>a</sup>部分研究仅报告总的遗传度,未分性别进行分析

5. 敏感性分析:对纳入的 10 篇文献 79 个双生子 BMI 遗传度估计值进行敏感性分析,除 Estourgie-van Burk 等<sup>[10]</sup>和周斌等<sup>[8]</sup>的研究中提取出的两个数据对合并效应量存在影响外,其他删除任一篇文献对剩余文献合并效应值均无明显影响,证实了本研究最终结果的稳定性。见图 4。

6. 发表偏倚分析:针对纳入 10 篇文献的 79 个双生子 BMI 遗传度估计值通过绘制漏斗图和 Egger's 检验推断是否存在发表偏倚,结果显示漏斗图中线左右两侧不完全对称,Egger's 检验的截距为 -0.31,  $t=-24.97, P<0.001$ , 考虑纳入研究的各独立估计值间存在发表偏倚。见图 5。

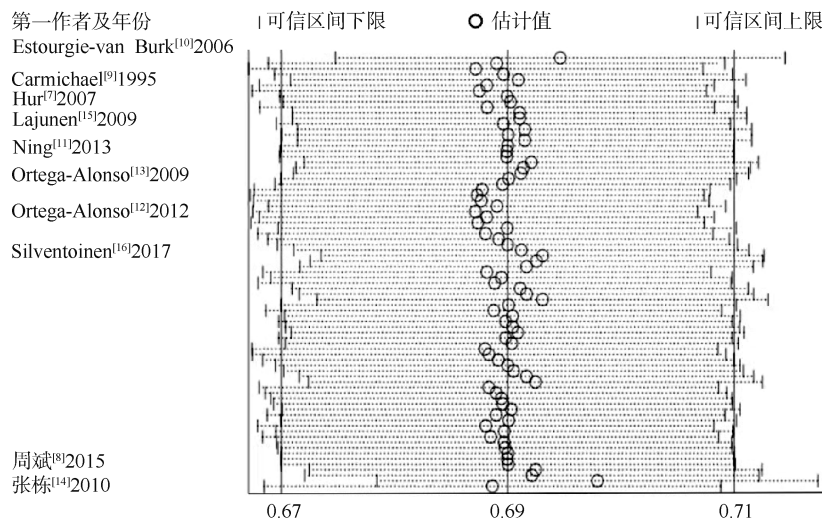


图4 79个双生子BMI遗传度估计值的敏感性分析

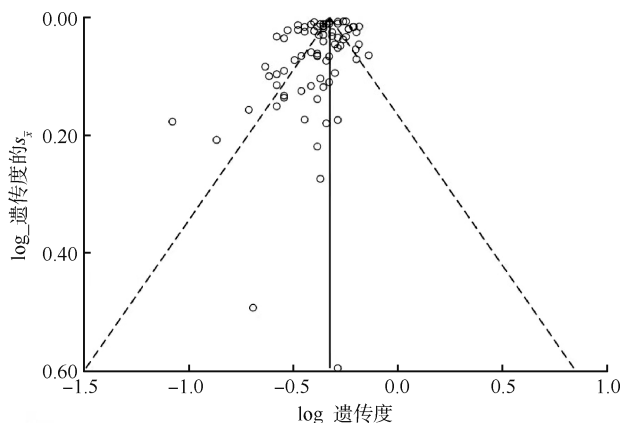


图5 79个双生子BMI遗传度估计值漏斗图

## 讨论

人体生长发育是一个复杂过程, BMI受到许多因素的影响, 包括遗传、环境及其相互作用<sup>[21]</sup>, 但遗传和社会环境因素对BMI的相对贡献一直存在争议。当遗传度 $>0.6$ 提示遗传因素起主要作用, 相反则环境因素起主要作用<sup>[22]</sup>, 本研究结果显示, 双生子BMI遗传度合并值为0.69, 这提示人群中BMI的变异有69%由遗传因素所致, BMI为中高度可遗传性状。结论与已有研究结果一致<sup>[23-25]</sup>。

许多研究表明双生子BMI遗传度存在性别差异, 且女性的遗传度通常高于男性<sup>[7, 25]</sup>, 本研究得到了相同的结论, 在考虑了研究的年龄分层后,  $\leq 18$ 岁的双生子人群中BMI遗传度的性别差异更加明显, 这可能是由于影响性别间BMI部分基因组不相同, 这些差异在儿童早期就已存在, 青春期变得更加突出, 使得青春期主要激素变化不同导致性别之间身体成分的差异<sup>[16]</sup>。近年来相关研究也表明男性和女性肥胖遗传学基础存在差异, 可能是性别不同导致部分不同的基因组影响瘦素和脂肪量<sup>[26]</sup>。我国学者周斌等<sup>[8]</sup>对中国9个省(市)成年双生子体重指数遗传度估计的研究得出“同一地区双生子的BMI均值、超重率和肥胖率男性均高于女性”。结论之间的差异可能与种族有关。本研究样本主要来自欧洲地区和亚洲地区, 纳入的中国研究仅有3篇且未就地区进行分层, 导致本研究与周斌等<sup>[8]</sup>的研究存在差异有据可循。此外, 在Wang等<sup>[27]</sup>关于BMI变异性的的大型研究中表明, 不同人种之间有很大的遗传差异。

与其他研究结果相似的是, BMI遗传度随年龄的变化呈非线性改变<sup>[4, 18]</sup>。BMI遗传度通常从青春前期到成年期增加, 而在成年期后下降。本研究发

现, 与成年人相比, 儿童青少年的BMI遗传度更高。随着年龄增长, 儿童和青少年的BMI遗传度明显升高, 成年人的BMI遗传度呈缓慢下降趋势。虽然现有的相关研究报道与肥胖有关的主要常见变异在儿童和成年人之间有很大程度的重叠, 但在一项包含北美地区、澳大利亚和欧洲地区儿童全基因组协同Meta分析的研究中, 发现了两个新的肥胖基因位点, 这两个位点为人体前18年肥胖率的升高提供了有力证据<sup>[28]</sup>。

本研究存在局限性。首先Meta分析中数据合并的异质性较强, 可能原因是纳入的文献时间间隔太大, 各研究间样本含量平均年龄及范围等存在差异。虽然采用 $I^2$ 评估异质性, 但 $I^2$ 受纳入研究样本量的影响, 对大样本观察性研究的Meta分析,  $I^2$ 可能会很大<sup>[29]</sup>。另外, 各研究间的体重、身高及BMI数据来源不一(自报、代报或测量等), 也是可能造成异质性的原因。但有研究者表示, 如果纳入标准预先被定义完整, 观察性研究Meta分析异质性较大也能够被接受<sup>[30]</sup>。

综上所述, 双生子研究Meta分析显示BMI具有较高遗传度, 且遗传度因人口特征而异, 尤其受到年龄和性别影响。由于儿童青少年遗传度估计值较高, 健康教育和肥胖干预应从生命早期着手, 特别是女童。未来应依据不同生长发育阶段的特点, 研究包括BMI、腰臀比在内的更多营养状况评价指标, 以甄别肥胖风险的遗传病因是非常有必要的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Obesity and overweight[EB/OL]. (2020-04-01) [2021-01-09]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] 单浩洋, 吕雪, 谢莎丽. 中国儿童青少年肥胖危险因素研究进展[J]. 中国学校卫生, 2015, 36(3): 476-478. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2015.03.059. Shan HY, Lyu X, Xie SL. Research progress on risk factors of obesity in Chinese children and adolescents[J]. Chin J Sch Health, 2015, 36(3): 476-478. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2015.03.059.
- [3] Hsu FC, Lenchik L, Nicklas BJ, et al. Heritability of body composition measured by DXA in the diabetes heart study[J]. Obes Res, 2005, 13(2): 312-319. DOI: 10.1038/oby.2005.42.
- [4] Nan C, Guo BL, Warner C, et al. Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood[J]. Eur J Epidemiol, 2012, 27(4): 247-253. DOI: 10.1007/s10654-012-9678-6.

- [5] Silventoinen K, Jelenkovic A, Yokoyama Y, et al. The codatwins project: the current status and recent findings of collaborative project of development of anthropometrical measures in twins[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2019, 22(6):800-808. DOI:10.1017/thg.2019.35.
- [6] Davenport CB. Body-build and its inheritance[J]. *Obes Res*, 1994, 2(6):606-623. DOI:10.1002/j.1550-8528.1994.tb00112.x.
- [7] Hur YM. Sex difference in heritability of BMI in South Korean adolescent twins[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(12):2908-2911. DOI:10.1038/oby.2007.346.
- [8] 周斌, 李立明, 吕筠, 等. 中国 9 省(市)成年双生子体重指数遗传度估计[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(4):299-303. DOI:10.3760/cm.ad.issn.0254-6450.2015.04.001.
- Zhou B, Li LM, Lyu J, et al. Heritability of body mass index on Chinese adult twins from nine provinces/cities in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(4): 299-303. DOI: 10.3760/cm.ad.issn.0254-6450.2015.04.001.
- [9] Carmichael CM, McGue M. A cross-sectional examination of height, weight, and body mass index in adult twins[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1995, 50(4):B237-244. DOI: 10.1093/gerona/50a.4.b237.
- [10] Estourgie-van Burk GF, Bartels M, van Beijsterveldt TCEM, et al. Body size in five-year-old twins: heritability and comparison to singleton standards[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2006, 9(5):646-655. DOI:10.1375/twin.9.5.646.
- [11] Ning F, Silventoinen K, Pang ZC, et al. Genetic and environmental correlations between body mass index and waist circumference in China: the Qingdao adolescent twin study[J]. *Behav Genet*, 2013, 43(4): 340-347. DOI: 10.1007/s10519-013-9597-7.
- [12] Ortega-Alonso A, Pietiläinen KH, Silventoinen K, et al. Genetic and environmental factors influencing BMI development from adolescence to young adulthood[J]. *Behav Genet*, 2012, 42(1): 73-85. DOI: 10.1007/s10519-011-9492-z.
- [13] Ortega-Alonso A, Sipilä S, Kujala UM, et al. Genetic influences on change in BMI from middle to old age: a 29-year follow-up study of twin sisters[J]. *Behav Genet*, 2009, 39(2):154-164. DOI:10.1007/s10519-008-9245-9.
- [14] 张栋. 青少年双生子体型指征相关指标遗传度研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2010.
- Zhang D. Heritability analysis of body size indices for adolescent twins[D]. Qingdao: Qingdao University, 2010.
- [15] 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*, 2009, 33(5): 559-567. DOI: 10.1038/ijo.2009.51.
- [16] Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, et al. Differences in genetic and environmental variation in adult BMI by sex, age, time period, and region: an individual-based pooled analysis of 40 twin cohorts[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(2):457-466. DOI:10.3945/ajcn.117.153643.
- [17] 李立明, 高文静, 胡永华, 等. 方兴未艾的双生子研究[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2012, 44(3):331-333. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2012.03.002.
- Li LM, Gao WJ, Hu YH, et al. The twins research in the ascendant[J]. *J Peking Univ : Health Sci*, 2012, 44(3): 331-333. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2012.03.002.
- [18] Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression[J]. *Front Endocrinol*, 2012, 3: 29. DOI: 10.3389/fendo.2012.00029.
- [19] Wisniewski AB, Chernauskas SD. Gender in childhood obesity: family environment, hormones, and genes[J]. *Gend Med*, 2009, 6:76-85. DOI:10.1016/j.genm.2008.12.001.
- [20] 李幼平. 循证医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016:148.
- Li YP. Evidence-based medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016:148.
- [21] 史晓薇, 吕爱莉, 王森, 等. 西安市 30~36 月龄幼儿肥胖遗传度及 4 个 SNPs 位点多态性分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(4): 355-360. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.1911100.
- Shi XW, Lyu AL, Wang S, et al. Heritability of obesity in children aged 30-36 months and an analysis of single nucleotide polymorphisms at four loci in Xi'an, China[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2020, 22(4): 355-360. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.1911100.
- [22] 张玲, 徐静, 梁宇, 等. 婴幼儿哮喘的遗传流行病学调查和分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(3):117-118, 120. DOI:10.3969/j.issn.1006-9534.2006.03.063.
- Zhang L, Xu J, Liang Y, et al. Genetic epidemiological analysis and study on infant and young children with asthma[J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2006, 14(3): 117-118, 120. DOI:10.3969/j.issn.1006-9534.2006.03.063.
- [23] Korkeila M, Kaprio J, Rissanen A, et al. Effects of gender and age on the heritability of body mass index[J]. *Int J Obes*, 1991, 15(10):647-654. DOI:10.1055/s-2007-1003743.
- [24] Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, 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. DOI:10.1093/ajcn/87.2.398.
- [25] Schousboe 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 Hum Genet*, 2003, 6(5):409-421. DOI:10.1375/twin.6.5.409.
- [26] Hasselbalch AL, Benyamin B, Visscher PM, et al. Common genetic components of obesity traits and serum leptin[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(12): 2723-2729. DOI: 10.1038/oby.2008.440.
- [27] Wang HJ, Hinney A, Song JY, et al. Association of common variants identified by recent genome-wide association studies with obesity in Chinese children: a case-control study[J]. *BMC Med Genet*, 2016, 17(1): 7. DOI: 10.1186/s12881-016-0268-4.
- [28] The Early Growth Genetics (EGG) Consortium. A genome-wide association Meta-analysis identifies new childhood obesity loci[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(5):526-531. DOI:10.1038/ng.2247.
- [29] Coory MD. Comment on: heterogeneity in Meta-analysis should be expected and appropriately quantified[J]. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(3):932. DOI:10.1093/ije/dyp157.
- [30] Higgins JP. Commentary: heterogeneity in Meta-analysis should be expected and appropriately quantified[J]. *Int J Epidemiol*, 2008, 37(5): 1158-1160. DOI: 10.1093/ije/dyn204.