

吸烟行为相关基因的全基因组关联研究进展

杨姗姗 王义艳 刘森 吴蕾 王建华 何耀

【关键词】 吸烟行为; 全基因组关联研究

Research progress in genome-wide association of smoking behavior YANG Shan-shan^{1,2}, WANG Yi-yan¹, LIU Miao¹, WU Lei¹, WANG Jian-hua¹, HE Yao¹. 1 Institute of Geriatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2 Department of Disease Control, Jinan Military Area Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: HE Yao, Email: yhe301@x263.net

This work was supported by grants from the National Science Foundation of China (No. 81373080), the Beijing Municipal Science and Technology Commission (No. D121100004912003) and the Beijing Municipal Science and Technology Commission (No. Z121107001012070).

【Key words】 Smoking behavior; Genome-wide association study

烟草使用可导致人体多系统及重要器官致死致残性疾病,是重大的健康问题之一^[1,2]。烟草依赖已被定义为慢性成瘾性疾病,属于精神障碍其中一种^[3]。国际上一般通过尼古丁成瘾评分(FTND量表)、精神障碍诊断和统计手册(DSM)(编码:292.0尼古丁戒断)中的相关条目诊断烟草依赖及尼古丁依赖程度^[4]。多项双生子研究结果显示,吸烟行为/尼古丁依赖形成过程中与遗传相关,其遗传因素的作用分别占50%和59%^[5]。一项17个双生子研究的Meta分析显示,遗传因素在吸烟者尼古丁依赖形成中的作用有性别差异,男女性分别为59%和46%^[6]。有研究显示,由于遗传因素和其他生理及社会因素的影响,在尝试戒烟者中只有3%~5%戒烟成功^[7]。本文对吸烟行为相关的基因研究,尤其是相关的全基因组关联研究(GWAS)结果综述如下。

1. 吸烟行为相关连锁分析与候选基因研究:在2005年之前主要应用遗传学中的连锁分析和候选基因方法研究相关基因与尼古丁依赖的关系。1999年Duggirala等^[8]首次提出多巴胺D1受体(DRD1)基因周围的染色体5q部分(D5S1354)与吸烟行为/烟草成瘾存在相关,之后又陆续有连

锁分析研究报道染色体1、2、4、6、9、10、11、14、17、18和21上存在吸烟行为/尼古丁依赖的易感区域^[7,9,10],但与吸烟行为存在的关联上仅在染色体4、5、11、17得到重复验证^[7,10,11]。候选基因包括编码多巴胺系统基因、P450酶家族基因、乙酰胆碱受体基因、5-羟色胺转运体和阿片大麻素受体基因^[7],但大多数未得到独立实验的重复验证,其中多巴胺系统基因中的多巴胺D2受体(DRD2)基因则被较多实验研究验证。一个综合12项相关研究结果的Meta分析称DRD2基因中TaqIA1等位基因在吸烟者与非吸烟者中的出现频率存在差异($OR=1.50, 95\%CI: 1.33 \sim 1.70, P<0.0001$)^[10]。而细胞色素P450系列基因中,CYP2A6基因由于是编码尼古丁代谢重要酶类的基因,被多次验证与吸烟行为[每日吸烟量(CPD)、开始吸烟年龄(SI)]、慢性阻塞性肺疾病以及肺气肿的发生有关^[12,13]。

2. 吸烟行为的GWAS:至2013年5月30日已有1613项GWAS公开发表,其中与吸烟行为相关联的GWAS有9项^[11,14-20],该9项研究使用SI和/或CPD作为吸烟行为的评价指标;其他相关研究包括尼古丁依赖7项^[21-27],是否戒烟(SC)3项^[28-30],与酒精共同成瘾2项^[31,32],共计21项。该21项涉及欧洲、欧裔、非裔美籍、亚洲(日本、韩国)多个人群样本。虽然部分研究并未发现达到GWAS统计学界限值($P<5 \times 10^{-8}$)的单核苷酸多态性(SNP),但仍有一系列新的易感基因位点相继被发现(表1)。新发现的41个SNP涉及染色体2、5、7、8、9、10、11、15、19上的多个区域以及尼古丁代谢各种酶类、胆碱能、多巴胺能、五羟色胺、阿片类药物代谢通路上的多个基因。以下按烟草成瘾相关基因所在染色体区域分述。

(1) 染色体15q25区域:包含CHRNA5-CHRNA3-CHRN4基因组,负责编码尼古丁乙酰胆碱受体,与尼古丁在体内的代谢成瘾均存在功能上的相关。2010年烟草相关基因研究组(The Tobacco and Genetics Consortium, TGC)综合了13项欧洲人群相关GWAS,以及TAG、ENGAGE、Ox-GSK三个研究组的数据进行Meta分析,在以CPD为因变量合计73 853个样本的研究中发现rs1051730、rs16969968两个位于CHRNA3基因上的SNP达到统计学意义^[18]。并且这两个SNP与CPD间的相关性在多个GWAS中得到重复验证^[17,19,33,34]。同年,Liu等^[17]在41 150名欧洲裔人群中还发现同样位于CHRNA3上的rs6495308、rs55853698与CPD间的关联也达到GWAS的统计学意义,且两者之间不存在连锁,可较好代表CHRNA3。位于AGPHD1上的rs8034191和CHRN4上的rs11072768与CPD之间也存在显著关联。Saccone等^[33]在2010年综合34个数据库中的吸烟相关基因

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.012.023

基金项目:国家自然科学基金(81373080);北京市科委科技计划重大项目(D121100004912003);首都临床特色应用(Z121107001012070)

作者单位:100853北京,解放军总医院老年医学研究所(杨姗姗、王义艳、刘森、吴蕾、王建华、何耀);济南军区联勤部疾病预防控制中心疾病防控科(杨姗姗)

通信作者:何耀, Email: yhe301@x263.net

的 GWAS-Meta 分析, 在 38 617 名欧洲裔人群中还发现该区域 CHRNA5 上 rs578776、rs588765 与 CPD 相关, 且这种相关性独立于 rs16969968 存在。Thorgeirsson 等^[23]也在 CHRNA5 上发现新的 SNP 与 CPD 显著相关。

(2) 染色体 8p11 区域: 该区域包含基因 CHRN3-CHRNA6, 同样是编码尼古丁乙酰胆碱受体家族的成员, 与尼古丁代谢成瘾存在功能上的相关。Thorgeirsson 等^[19]于 2010 年对 12 个 GWAS 进行 Meta 分析(31 266 名欧洲人群)发现与吸烟行为相关的新区域 8p11, 位于该区域 CHRN3-CHRNA6 上的 rs6474412 和 rs13280604 与 CPD 存在关联, 而与 SI 间的关联未达到统计学意义。2012 年 Rice 等^[21]对 3365 名研究对象(其中 2267 名欧裔、999 名非裔)的 GWAS 发现(对吸烟行为的评估变量为尼古丁依赖, FTND 评分 ≥ 4 分

vs. FTND 评分 < 4 分), 8p11 区域 CHRN3 上以 rs1451240 为代表的 5 个 SNP 均与尼古丁依赖相关($P < 5 \times 10^{-8}$)。

(3) 染色体 19q13 区域: 该区域中的 CYP2A6 基因由于编码尼古丁代谢中的重要酶类 P450 家族成员, 在 20 世纪 90 年代的遗传研究中就证实与吸烟行为存在相关, 2012 年 Kumasaka 等^[14]在 17 158 名日本吸烟者中通过 GWAS 也发现其上的 rs8102683 和 rs11878604 与 CPD 间存在达到 GWAS 统计学意义的相关。此前 Thorgeirsson 等^[19]以及 TGC^[18]的研究也分别在该区域的该基因以及 EGLN2 上找到了与 CPD 显著相关的 SNP(表 1)。

(4) 其他区域: Zuo 等分别于 2012^[32]和 2013 年^[31]在欧洲以及非裔美籍人群病例对照研究中发现位于染色体 2 和 5 的多个酒精烟草共成瘾 SNP, 位于染色体 2 上的 SNP 尚未明确

表 1 GWAS 中有统计学意义的尼古丁成瘾相关 SNP

SNP	人群	邻近基因	染色体	效应/其他等位基因	关联因变量	P_{min}	参考文献
rs9636470	欧洲、非裔	PLGLB2	2	C/T	酒精共成瘾	3.1E-08	[32]
rs7445832	欧洲(美、澳)	HTR1A, IPO11	5	A/T	酒精共成瘾	9.6E-10	[31]
rs62380518	欧洲(美、澳)	HTR1A, IPO11	5	A/G	酒精共成瘾	2.8E-08	[31]
rs7714850	欧洲(美、澳)	HTR1A, IPO11	5	A/C	酒精共成瘾	3.4E-08	[31]
rs13361996	欧洲(美、澳)	HTR1A, IPO11	5	A/G	酒精共成瘾	8.2E-09	[31]
rs215605	欧洲		7	G/T	CPD	5.4E-09	[19]
rs6474412	欧洲	CHRN3-CHRNA6	8	C/T	CPD	1.4E-08	[19]
rs13280604	欧洲	CHRN3-CHRNA6	8	G/A	CPD	1.3E-08	[19]
rs1451240	欧洲、非裔	CHRN3	8	A/G	ND	2.4E-08	[21]
rs4736835	欧洲、非裔	CHRN3	8	C/T	ND	3.0E-08	[21]
rs10958725	欧洲、非裔	CHRN3	8	G/T	ND	3.1E-08	[21]
rs1955185	欧洲、非裔	CHRN3	8	A/G	ND	4.6E-08	[21]
rs6474413	欧洲、非裔	CHRN3	8	C/T	ND	3.6E-08	[21]
rs3025343	欧洲	DBH	9	G/A	SC	3.6E-08	[18]
rs1329650	欧洲	LOC100188947	10	T/G	CPD	5.7E-10	[18]
rs1028936	欧洲	LOC100188947	10	C/A	CPD	1.3E-09	[18]
rs6265	欧洲	BDNF	11	T/C	SI	1.8E-08	[18]
rs1013442	欧洲	BDNF	11	T/A	SI	3.3E-08	[18]
rs4923457	欧洲	BDNF	11	T/A	SI	3.3E-08	[18]
rs4923460	欧洲	BDNF	11	T/G	SI	4.1E-08	[18]
rs4074134	欧洲	BDNF	11	T/C	SI	4.1E-08	[18]
rs1304100	欧洲	BDNF	11	G/A	SI	4.4E-08	[18]
rs6484320	欧洲	BDNF	11	T/A	SI	4.9E-08	[18]
rs879048	欧洲	BDNF	11	C/A	SI	4.9E-08	[18]
rs1051730	欧洲	CHRNA3	15	G/A	CPD	2.8E-73	[17-19, 23]
rs16969968	欧洲	CHRNA3	15	G/A	CPD	5.6E-72	[17, 18, 33, 34]
rs6495308	欧洲	CHRNA3	15	C/T	CPD	5.8E-44	[17]
rs55853698	欧洲		15	G/T	CPD	1.3E-16	[17]
rs578776	欧洲	CHRNA5	15	C/T	CPD	1.4E-25	[33]
rs588765	欧洲	CHRNA5	15	C/T	CPD	6.0E-09	[17, 33]
rs2036534	欧洲	CHRNA5	15	C/T	CPD	4.0E-09	[23]
rs11638372	欧洲	CHRNA5	15	C/T	CPD	1.0E-09	[23]
rs12914385	欧洲	CHRNA5	15	C/T	CPD	4.2E-35	[18]
rs2036527	非裔	CHRNA5	15	A/G	CPD	1.8E-08	[15]
rs8034191	欧洲	AGPHD1	15	C/T	CPD	1.4E-63	[17, 23]
rs11072768	欧洲	CHRN4	15	T/G	CPD	1.2E-26	[17]
rs4105144	欧洲	CYP2A6	19	T/C	CPD	2.2E-12	[19]
rs7937	欧洲	CYP2A6-CYP2B6	19	C/T	CPD	2.4E-09	[19]
rs8102683*	日本	CYP2A6	19	C/T	CPD	4.0E-42	[14]
rs11878604	日本	CYP2A6	19	T/C	CPD	9.7E-30	[14]
rs3733829	欧洲	EGLN2	19	G/A	CPD	1.0E-08	[18]

注: * CNP: copy number polymorphisms; ND: 尼古丁依赖; SC: 戒烟

其功能,而位于染色体5上的基因位于5-羟色胺通路,可能与尼古丁在脑组织中的代谢有关。Thorgeirsson等^[19]以及TGC^[18]发现的位于染色体7的CPD相关SNP以及染色体10LOC100188947区域的2个SNP也尚未有明确的功能解释,而位于染色体9q34上DBH基因中的rs3025343研究发现与是否戒烟有关,可能与DBH编码蛋白参与影响多巴胺代谢进而影响尼古丁成瘾有关;位于11p13上BDNF中的8个与SI相关的SNP,则可能通过影响神经生长因子家族成员的合成调节应激反应和情绪障碍发挥生物学作用从而影响吸烟行为。

3. 展望:在吸烟行为和烟草成瘾的相关遗传因素研究中,通过GWAS已发现一系列新的易感位点,对了解烟草成瘾的易感机制、有针对性的开展高危人群遗传筛查以及制定干预措施甚至是指导戒烟、预测患者预后等都具有重要意义。然而未来烟草成瘾的GWAS仍可从以下几个方面进一步探索。

(1)扩大遗传变异研究范围:有研究显示,SNP和拷贝数多态性(CNP)分别与83%和18%的基因表达变异相关^[35],但由于目前对CNP的关注较少,了解尚不全面,很可能造成研究者对CNP所发挥作用的低估。在GWAS中加入CNP检测的研究将是GWAS进一步关注的方向,有利于更全面解释烟草成瘾/吸烟行为的遗传易感机制。日本一项相关GWAS已发现一个与吸烟行为相关的CNP^[14]。

(2)在亚洲人群中的重复验证:在21项已发表的GWAS中,19项的研究人群是欧洲白人或者非裔美籍黑人,对亚洲人群烟草成瘾/吸烟行为的大规模GWAS较少,而亚洲人群不论在遗传背景以及吸烟行为特征上与欧洲白人和非裔美籍黑人均存在较大差别,其结果无法简单沿用至亚洲人群。有关亚洲人群中烟草成瘾/吸烟行为的遗传机制探讨仍需大样本GWAS进一步论证。

(3)交互作用的研究:吸烟行为及烟草成瘾是一种复杂的疾病表型,其发生常由许多基因间错综复杂的交互作用以及环境因素共同引起,然而目前烟草成瘾/吸烟行为的GWAS虽提供了易感位点和区域等大量信息数据,却一直停留在单个基因位点或区域的遗传易感性上,对基因-基因以及基因-环境交互作用在烟草成瘾发生机制上的探索和研究较少(如吸烟和肥胖间基因-基因交互作用的探讨^[36]),但将烟草成瘾相关的多个微效位点与环境因素的共同作用联合分析,将有助于理解烟草成瘾等复杂疾病表型的遗传学机制。

(4)全基因组通路分析(GWPA):虽然GWAS已发现一系列复杂性疾病的易感基因和位点,然而发现的遗传变异也仅能解释复杂性疾病表型遗传度中的一小部分,其基因或位点与疾病或表型间的生物学功能关系很难通过单个位点或基因的功能进行解释。因此有学者将通路分析方法与GWAS数据分析相结合,形成GWPA^[37]。此方法已应用到多个复杂性疾病遗传流行病学研究^[38,39]。

(5)基因评分:为更好应用GWAS结果,探讨复杂性疾病和表型发生的机制,将GWAS确认的易感基因位点综合建模,进而评估遗传因素在复杂疾病或表型发生、发展过程中

的作用机制及其与环境因素的交互作用,建立了基因评分法,并首先被应用于肥胖研究^[40,41],且在探索多种复杂疾病病因机制^[42,43]和烟草成瘾行为研究中得以应用^[44,45]。其中有两项是利用该方法原理研究烟草成瘾机制。Vrieze等^[44]应用该方法研究包括尼古丁依赖在内的多种药物成瘾行为的遗传影响,运用复杂性状的全基因组分析(GCTA)计算单个SNP对基因表型的相关程度,并将SNP与得出的单SNP表型相关系数相乘后再累加得到每个个体的基因评分,从而观察和分析其与检测表型(尼古丁依赖等)之间的关系;结果显示虽然其评分只能解释吸烟行为遗传度的3%~7%,但综合评分与表型的关联程度较稳定,且较少受单个基因微效性的干扰。而Belsky等^[45]的研究则是综合了3个烟草相关行为的GWAS-Meta研究结果,选择位于15q25和19q13两个区域共6个SNP进行无差别累加计算,个体基因评分用以评价基因评分与长期吸烟行为和尼古丁依赖间关系;研究发现该综合基因评分与SI之间不存在关联,然而综合评分高的个体更容易在青少年时期即开始每日吸烟,更快成为重度烟草依赖者,也更难戒除。因此针对不同人群,纳入更多经过GWAS验证区域的微效位点,建立稳定的基因评分,为今后烟草成瘾行为机制的研究、环境-遗传交互作用以及成瘾易感个体的筛选和干预提供了新的研究思路。

综上所述,通过GWAS共发现与烟草成瘾/吸烟行为显著相关的41个SNP,涉及染色体2、5、7、8、9、10、11、15、19上的多个易感区域和基因,为探索和解读烟草成瘾的遗传机制提供了大量线索。由于烟草成瘾发生机制复杂,在既往GWAS的基础上,仍需在亚洲人群中验证、继续开展寻找相关CNP的研究并探讨交互作用,结合生物信息学方法(如GWPA等)进一步挖掘GWAS数据以及运用综合基因评分方法评估个体遗传易感性,预测和评估个体及群体的烟草依赖程度,为采取个体化的戒烟治疗提供指导,从而降低我国人群中烟草相关疾病。

参 考 文 献

- [1] Gu D, Kelly T, Wu X, et al. Mortality attributable to smoking in China. *New Engl J Med*, 2009, 360(2): 150-159.
- [2] He Y, Lam TH, Shi QL, et al. A prospective study on smoking, quitting and mortality in a cohort of elderly in Xi'an, China. *Chin J Epidemiol*, 2002, 23(3): 186-189. (in Chinese) 何耀, 林大庆, 石丘玲, 等. 老年人吸烟及戒烟与相关死亡的前瞻性研究. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(3): 186-189.
- [3] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, 1992.
- [4] Piper M, Mccerthy D, Baker T. Assessing tobacco dependence: a guide to measure evaluation and selection. *Nicotine Tob Res*, 2006, 8(3): 339-351.
- [5] Ishii T, Wakabayashi R, Kurosaki H, et al. Association of serotonin transporter gene variation with smoking, chronic obstructive pulmonary disease, and its depressive symptoms. *J Hum Genet*, 2011, 56(1): 41-46.
- [6] Li M, Cheng R, Ma J, et al. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction*, 2003, 98(1): 23-31.
- [7] Li M. The genetics of nicotine dependence. *Curr Psychiatr Rep*, 2006, 8(2): 158-164.
- [8] Duggirala R, Almasy L, Blangero J. Smoking behavior is under

- the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genet Epidemiol*, 1999, 17 Suppl 1: S139.
- [9] Wang D, Ma J, Li M. Mapping and verification of susceptibility loci for smoking quantity using permutation linkage analysis. *Pharmacogenomics J*, 2005, 5(3): 166–172.
- [10] Li M, Ma J, Beuten J. Progress in searching for susceptibility loci and genes for smoking-related behaviour. *Clin Genet*, 2004, 66(5): 382–392.
- [11] Caporaso N, Gu F, Chatterjee N, et al. Genome-wide and candidate gene association study of cigarette smoking behaviors. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4653.
- [12] Minematsu N, Nakamura H, Iwata M, et al. Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax*, 2003, 58(7): 623–628.
- [13] Nakamura H. Genetics of COPD. *Allergol Int*, 2011, 60(3): 253–258.
- [14] Kumasaka N, Aoki M, Okada Y, et al. Haplotypes with copy number and single nucleotide polymorphisms in CYP2A6 locus are associated with smoking quantity in a Japanese population. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44507.
- [15] David S, Hamidovic A, Chen G, et al. Genome-wide meta-analyses of smoking behaviors in African Americans. *Transl Psychiatry*, 2012, 2(5): e119.
- [16] Yoon D, Kim Y, Cui W, et al. Large-scale genome-wide association study of Asian population reveals genetic factors in FRMD4A and other loci influencing smoking initiation and nicotine dependence. *Hum Genet*, 2012, 131(6): 1009–1021.
- [17] Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, et al. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nat Genet*, 2010, 42(5): 436–440.
- [18] Tobacco, Genetics Consortium (TGC). Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet*, 2010, 42(5): 441–447.
- [19] Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat Genet*, 2010, 42(5): 448–453.
- [20] Liu YZ, Pei YF, Guo YF, et al. Genome-wide association analyses suggested a novel mechanism for smoking behavior regulated by IL15. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(7): 668–680.
- [21] Rice J, Hartz S, Agrawal A, et al. CHRN3 is more strongly associated with Fagerström test for cigarette dependence-based nicotine dependence than cigarettes per day: phenotype definition changes genome-wide association studies results. *Addiction*, 2012, 107(11): 2019–2028.
- [22] Wang KS, Liu X, Zhang Q, et al. ANAPC1 and SLCO3A1 are associated with nicotine dependence: meta-analysis of genome-wide association studies. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 124(3): 325–332.
- [23] Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*, 2008, 452(7187): 638–642.
- [24] Berrington W, Yuan X, Tozzi F, et al. α -5/ α -3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatr*, 2008, 13(4): 368–373.
- [25] Uhl GR, Liu QR, Drgon T, et al. Molecular genetics of nicotine dependence and abstinence: whole genome association using 520,000 SNPs. *BMC Genet*, 2007, 8: 10.
- [26] Bierut LJ, Madden PA, Bresau N, et al. Novel genes identified in a high density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(1): 24–35.
- [27] Drgon T, Montoya I, Johnson C, et al. Genome-wide association for nicotine dependence and smoking cessation success in NIH research volunteers. *Mol Med*, 2009, 15(1/2): 21–27.
- [28] Uhl GR, Drgon T, Johnson C, et al. Genome-wide association for smoking cessation success in a trial of precessation nicotine replacement. *Mol Med*, 2010, 16(11/12): 513–526.
- [29] Uhl GR, Liu QR, Drgon T, et al. Molecular genetics of successful smoking cessation: convergent genome-wide association study results. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(6): 683–693.
- [30] Uhl GR, Drgon T, Johnson C, et al. Genome-wide association for smoking cessation success: participants in the Patch in Practice trial of nicotine replacement. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 357–367.
- [31] Zuo L, Zhang XY, Wang F, et al. Genome-wide significant association signals in IPO11-HTR1A region specific for alcohol and nicotine codependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(5): 730–739.
- [32] Zuo L, Zhang F, Zhang H, et al. Genome-wide search for replicable risk gene regions in alcohol and nicotine co-dependence. *Am J Med Genet Part B*, 2012, 159B(4): 437–444.
- [33] Saccone NL, Culverhouse RC, Schwantesan TH, et al. Multiple independent loci at chromosome 15q25.1 affect smoking quantity: a Meta-analysis and comparison with lung cancer and COPD. *PLoS Genet*, 2010, 6(8): e1001053.
- [34] Saccone SF, Saccone NL, Swan GE, et al. Systematic biological prioritization after a genome-wide association study: an application to nicotine dependence. *Bioinformatics*, 2008, 24(16): 1805–1811.
- [35] Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science*, 2007, 315(5813): 848–853.
- [36] Fesinmeyer MD, North KE, Lim U, et al. Effects of smoking on the genetic risk of obesity: the population architecture using genomics and epidemiology study. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 6.
- [37] Wang K, Li M, Bucan M. Pathway-based approaches for analysis of genomewide association studies. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(6): 1278–1283.
- [38] Baranzini SE, Galwey NW, Wang J, et al. Pathway and network-based analysis of genome-wide association studies in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(11): 2078–2090.
- [39] Zhang M, Lian L, Xu M, et al. Pathway analysis for genome-wide association study of basal cell carcinoma of the skin. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22760.
- [40] Qi Q, Chu A, Kang J, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *New Engl J Med*, 2012, 367: 1387–1396.
- [41] Belsky DW, Moffitt TE, Sugden K, et al. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity. *Biodemography Soc Biol*, 2013, 59(1): 85–100.
- [42] Fava C, Sjogren 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: 319–326.
- [43] Havulinna AS, Kettunen J, Ukkola O, et al. A blood pressure genetic risk score is a significant predictor of incident cardiovascular events in 32 669 individuals. *Hypertension*, 2013, 61(5): 987–994.
- [44] Vrieze S, McGue M, Miller M, et al. Three mutually informative ways to understand the genetic relationships among behavioral disinhibition, alcohol use, drug use, nicotine use/dependence, and their co-occurrence: twin biometry, GCTA, and genome-wide scoring. *Behav Genet*, 2013, 43: 97–107.
- [45] Belsky DW, Moffitt TE, Baker TB, et al. Polygenic risk and the developmental progression to heavy, persistent smoking and nicotine dependence evidence from a 4-decade longitudinal study developmental progression of smoking behavior. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(5): 534–542.

(收稿日期: 2013-07-12)

(本文编辑: 张林东)