

## 肥胖相关遗传基因位点的研究进展

王义艳 何耀 杨姗姗 刘森 吴蕾 王建华

**【关键词】** 肥胖; 遗传基因位点; 全基因组关联研究  
**Progress in studies on obesity relative genetic loci** Wang Yiyao, He Yao, Yang Shanshan, Liu Miao, Wu Lei, Wang Jianhua. Beijing Key Laboratory of Aging and Geriatrics, Department of Epidemiology, Institute of Geriatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: He Yao, Email: yhe301@sina.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81072355) and Beijing Municipal Science and Technology Commission (No. D121100004912003).

**【Key words】** Obesity; Genetic locus; Genome wide association study

肥胖既是独立疾病<sup>[1]</sup>,又作为明确的危险因素与高血压、心脑血管疾病、糖尿病、多种癌症等非传染性慢性病的发生及死亡风险紧密相关<sup>[2]</sup>,已成为全球范围内可预防性疾病负担主要来源之一。肥胖是环境因素和遗传因素共同作用的结果<sup>[3]</sup>。我国一项双生子研究显示,测量肥胖以及体脂分布的相关指标 BMI、WC 以及 WHR 的遗传度分别为 61%、75% 和 61%<sup>[4]</sup>;近期一项包括 88 对双生子研究的 Meta 分析显示,人群 BMI 遗传度的差异范围为 40%~90%<sup>[5]</sup>;而另一项 Meta 分析显示肥胖的遗传度与人群年龄密切相关,20 岁左右人群其 BMI 遗传度最高(>79%)<sup>[6]</sup>。为此本文对国内外肥胖相关性状易感基因位点研究,尤其是全基因组关联研究(GWAS)进展进行综述。

1. 候选基因以及连锁分析的相关研究:GWAS 出现以前,对肥胖相关易感基因位点和基因变异的探索,主要通过采用动物试验、候选基因法以及连锁分析的方法。1995 年 Clément 等<sup>[7]</sup>首次报道了 β 肾上腺素受体 3 基因(*ADRB3*)与病态肥胖者体重增加有关,之后大量肥胖相关候选基因的研究还陆续报道了黑皮质素受体 4 基因(*MC4R*)<sup>[8]</sup>、前蛋白转化酶 1 基因(*PCSK1*)<sup>[9]</sup>、脑源性神经营养因子基因(*BDNF*)<sup>[10]</sup>解耦联蛋白基因(*UCP1*)<sup>[11]</sup>以及过氧化物酶体增殖体激活受体 γ 基因(*PPARγ*)<sup>[12]</sup>等基因与肥胖的相关性,大致涉及以下通路:①食物(能量)摄入与能量平衡调节;②脂肪(能量)分解

代谢过程;③脂肪组织转化及脂肪贮存过程;④糖脂代谢通路。另外,全基因组连锁分析(genome-wide linkage studies)的方法自 20 世纪 90 年代末期开始也曾被广泛采用,以确定更多的肥胖相关的遗传位点,迄今为止共有超过 80 个全基因组连锁分析的研究,确定了 300 多个显示出与肥胖有一定相关性的染色体区域,但是在这些染色体区域内均未能成功定位出与肥胖性状连锁的基因或变异位点<sup>[13]</sup>。

2. 肥胖相关性性状的全基因组关联研究:肥胖遗传流行病学研究的 GWAS 时代起始于 2007 年,至今大致经历了 4 个研究阶段,已有 50 余个遗传位点被确认是与肥胖性状相关联,其中的指标包括 BMI、WC 和 WHR 等。

(1) BMI 相关遗传位点: BMI 是最常用的衡量全身性肥胖的指标,目前公开发表的 BMI 相关 GWAS 有 24 项,共确认至少 38 个与 BMI 相关的单核苷酸多态性(SNP)位点(表 1)。

第一阶段 2007 年 *Science* 报道了肥胖相关指标的 GWAS 研究<sup>[14]</sup>,显示位于 16 号常染色体上(16q12.2)的肥胖相关基因(*FTO*)变异位点与 BMI 增加存在强相关性,这是通过 GWAS 确认的第一个与全身性肥胖相关基因位点。表明 *FTO* 基因第一内含子上的 SNP 位点 rs9939609 与 T2DM 显著相关,  $OR=1.27$ ,  $95\%CI: 1.16 \sim 1.37$ ,  $P=5 \times 10^{-8}$ 。但对 BMI 调整后, *FTO* 基因 SNP 位点与 T2DM 的这种相关性消失( $OR=1.03$ ,  $95\%CI: 0.96 \sim 1.10$ ,  $P=0.44$ ),提示该位点与 BMI 存在关联。随后在成年和儿童人群中分别验证了 rs9939609 位点与 BMI 的强相关性:成年人群每多携带该 SNP 一个 A 等位基因, BMI 增加约  $0.4 \text{ kg/m}^2$  ( $95\%CI: 0.32 \sim 0.48$ ,  $P=2 \times 10^{-20}$ ),致肥胖的  $OR$  值为 1.31 ( $95\%CI: 1.23 \sim 1.39$ ,  $P=6 \times 10^{-16}$ )。同年另一项 GWAS 研究也得到 *FTO* 第一内含子上 SNP 位点(rs9930506)与肥胖相关表型存在关联的结果( $BMI: P=8.6 \times 10^{-7}$ )<sup>[15]</sup>,尽管未达到目前统一 GWAS 研究判定相关的显著水平( $P < 5 \times 10^{-8}$ ),但笔者查阅人类基因组单体型图计划(Hap Map)数据库,发现此位点与 rs9939609 存在较强的连锁( $r^2=0.841$ )。此阶段两次 GWAS 研究的样本量均达到 4 800 例,但其来源均为欧洲白种成年人。此后数年中大量不同独立人群的基因与肥胖表型相关性研究均较好重复了 *FTO* 与肥胖表型存在的关联,包括针对儿童青少年人群的研究<sup>[14,16-21]</sup>、非裔人群的研究<sup>[20-23]</sup>以及亚洲人群研究<sup>[19,24-28]</sup>。

第二阶段 此阶段代表性的研究来自于 GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits)工作组,其整合 7 个关于 BMI 的 GWAS 研究(共包含 16 876 名欧洲白种人)进行 Meta 分析,除再次验证了 *FTO* 与 BMI 的强关联性外,还确认了一个位于 *MC4R* 基因下游约 180 kb 新的 SNP 位

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.026

基金项目:国家自然科学基金(81072355);北京市科委 2012 年度科技计划重大项目(D121100004912003)

作者单位:100853 北京,解放军总医院老年医学研究所流行病学教研室/衰老及相关疾病研究北京市重点实验室

通信作者:何耀, Email: yhe301@sina.com

表 1 GWAS 确认的 BMI 相关基因位点

SNP ID	邻近基因	染色体	位置	等位基因 <sup>a</sup>	EAF <sup>b</sup>	人群来源	P 值	参考文献 <sup>c</sup>
rs9939609	<i>FTO</i>	16	52 378 028	A/T	0.45	欧洲	$2.00 \times 10^{-20}$	[14]
rs1558902			52 361 075	A/T	0.42	欧洲	$4.80 \times 10^{-120}$	[35]
rs17782313	<i>MC4R</i>	18	56 002 077	C/T	0.24	欧洲	$2.80 \times 10^{-15}$	[29]
rs571312			55 990 749	A/C	0.24	欧洲	$6.43 \times 10^{-42}$	[35]
rs6548238	<i>TMEM18</i>	2	624 905	C/T	0.84	欧洲	$3.20 \times 10^{-26}$	[32]
rs2867125			612 827	C/T	0.83	欧洲	$1.70 \times 10^{-16}$	[33]
rs11084753	<i>KCTD15</i>	19	39 013 977	G/A	0.67	欧洲	$4.50 \times 10^{-12}$	[32]
rs29941			39 001 372	G/A	0.67	欧洲	$7.30 \times 10^{-12}$	[33]
rs7498665	<i>SH2B1</i>	16	28 790 742	G/A	0.41	欧洲	$3.20 \times 10^{-10}$	[32]
rs7359397			28 793 160	T/C	0.40	欧洲	$1.88 \times 10^{-20}$	[35]
rs2815752	<i>NEGR1</i>	1	72 585 028	A/G	0.61	欧洲	$1.00 \times 10^{-12}$	[32]
rs2568958			72 537 704	A/G	0.58	欧洲	$1.20 \times 10^{-11}$	[33]
rs10938397	<i>GNPDA2</i>	4	45 023 455	G/A	0.45	欧洲	$3.40 \times 10^{-16}$	[32]
rs10838738	<i>MTCH2</i>	11	47 619 625	G/A	0.34	欧洲	$1.90 \times 10^{-1}$	[32]
rs3817334			47 607 569	T/C	0.41	欧洲	$1.59 \times 10^{-12}$	[35]
rs925946	<i>BDNF</i>	11	27 623 778	G/T	0.68	欧洲	$8.50 \times 10^{-10}$	[33]
rs10767664			27 682 562	A/T	0.78	欧洲	$4.69 \times 10^{-26}$	[35]
rs7647305	<i>ETV5</i>	3	187 316 984	C/T	0.77	欧洲	$7.20 \times 10^{-11}$	[33]
rs9816226			187 317 193	T/A	0.82	欧洲	$1.69 \times 10^{-18}$	[35]
rs543874	<i>SEC16B</i>	1	176 156 103	G/A	0.19	欧洲	$3.56 \times 10^{-23}$	[35]
rs7138803	<i>FAIM2</i>	12	48 533 735	A/G	0.38	欧洲	$1.82 \times 10^{-17}$	[33]
rs987237	<i>TFAP2B</i>	6	50 911 009	G/A	0.18	欧洲	$2.90 \times 10^{-20}$	[35]
rs10150332	<i>NRXN3</i>	14	79 006 717	C/T	0.21	欧洲	$2.75 \times 10^{-11}$	[35]
rs713586	<i>RBJ</i>	2	25 011 512	C/T	0.47	欧洲	$6.17 \times 10^{-22}$	[35]
rs12444979	<i>GPRC5B</i>	16	19 841 101	C/T	0.87	欧洲	$2.91 \times 10^{-21}$	[35]
rs2241423	<i>MAP2K5</i>	15	65 873 892	G/A	0.78	欧洲	$1.19 \times 10^{-18}$	[35]
rs2287019	<i>QPCTL, GIPR</i>	19	50 894 012	C/T	0.80	欧洲	$1.88 \times 10^{-16}$	[35]
rs1514175	<i>TNNI3K</i>	1	74 764 232	A/G	0.43	欧洲	$8.16 \times 10^{-14}$	[35]
rs13107325	<i>SLC39A8</i>	4	103 407 732	T/C	0.07	欧洲	$1.50 \times 10^{-13}$	[35]
rs2112347	<i>FLJ35779</i>	5	75 050 998	T/G	0.63	欧洲	$2.17 \times 10^{-13}$	[35]
rs10968576	<i>LRRN6C</i>	9	28 404 339	G/A	0.31	欧洲	$2.65 \times 10^{-13}$	[35]
rs3810291	<i>TMEM160</i>	19	52 260 843	A/G	0.67	欧洲	$1.64 \times 10^{-12}$	[35]
rs887912	<i>FANCL</i>	2	59 156 381	T/C	0.29	欧洲	$1.79 \times 10^{-12}$	[35]
rs13078807	<i>CADM2</i>	3	85 966 840	G/A	0.20	欧洲	$3.94 \times 10^{-11}$	[35]
rs11847697	<i>PRKD1</i>	14	29 584 863	T/C	0.04	欧洲	$5.76 \times 10^{-11}$	[35]
rs2890652	<i>LRP1B</i>	2	142 676 401	C/T	0.18	欧洲	$1.35 \times 10^{-10}$	[35]
rs1555543	<i>PTBP2</i>	1	96 717 385	C/A	0.59	欧洲	$3.68 \times 10^{-10}$	[35]
rs4771122	<i>MTIF3</i>	13	26 918 180	G/A	0.24	欧洲	$9.48 \times 10^{-10}$	[35]
rs4836133	<i>ZNF608</i>	5	124 360 002	A/C	0.48	欧洲	$1.97 \times 10^{-9}$	[35]
rs4929949	<i>RPL27A</i>	11	8 561 169	C/T	0.52	欧洲	$2.80 \times 10^{-9}$	[35]
rs206936	<i>NUDT3, HMGA1</i>	6	34 410 847	G/A	0.21	欧洲	$3.02 \times 10^{-8}$	[35]
rs9356744	<i>CDKAL1</i>	6	20 793 465	T/C	0.58	东亚	$2.00 \times 10^{-11}$	[40, 41]
rs261967	<i>PCSK1</i>	5	95 876 006	C/A	0.41	东亚	$5.13 \times 10^{-9}$	[40]
rs12597579	<i>GP2</i>	16	20 165 368	C/T	0.80	东亚	$1.02 \times 10^{-8}$	[40]
rs11142387	<i>KLF9</i>	9	72 188 152	C/A	0.46	东亚	$4.60 \times 10^{-8}$	[41]
rs7708584	<i>CALNT10</i>	5	153 543 466	C/T	0.66	非裔	$3.37 \times 10^{-11}$	[42]
rs10261878	<i>MIR148A, NFE2L3</i>	7	25 917 070	C/A	0.44	非裔	$1.23 \times 10^{-10}$	[42]

注：<sup>a</sup> 效应等位基因/其他等位基因；<sup>b</sup> EAF(effect allele frequency)效应等位基因频率；<sup>c</sup> 首次确认该位点相关性的 GWAS 研究

点 rs17782313 同样与 BMI 增加存在关联 ( $P=2.8 \times 10^{-15}$ )<sup>[29]</sup>。同年一项印度人群的 GWAS 结果则显示 *MC4R* 上的 SNP 位点与 WC 增加存在较强相关性 ( $P=1.7 \times 10^{-9}$ )<sup>[30]</sup>，提示该基

因可能与发生中心性肥胖有关。而该基因上的变异位点在出现 GWAS 研究之前曾被认为是单基因肥胖的最常见原因之一<sup>[31]</sup>。

**第三阶段** 研究者再次扩大GWAS研究的样本量,最终将确认的BMI相关遗传位点的数量扩大为12个。代表性的研究来自GIANT<sup>[32]</sup>,其整合了15项GWAS研究,将探索阶段总样本量扩大至32 387人,除*FTO*以及*MC4R*基因的SNP外,新确认了6个与BMI增加相关基因变异位点,分别位于或接近*TMEM18*、*KCTD15*、*GNPDA2*、*SH2B1*、*MTCH2*以及*NEGR1*等基因;同期Thorleifsson等<sup>[33]</sup>也发表了其独立的GWAS研究,样本量为31 392人,分别来自冰岛(25 344人)、荷兰(2 998人)、美国(欧裔1 890、非裔1 160人),并确认了除*FTO*和*MC4R*基因的SNP外的8个新位点,其中4个与GIANT的结果重叠,分别位于或接近*TMEM18*、*KCTD15*、*SH2B1*以及*NEGR1*等基因的SNP位点,另外4个新位点则分别为位于或接近*SECI16B*、*ETV5*、*BDNF*、*FAIM2*等基因的SNP位点。然而上述两篇GWAS研究报道的10个新位点与BMI或其他肥胖表型的相关性,虽然也在儿童青少年人群<sup>[16,32]</sup>以及非欧洲白种人群<sup>[19,34]</sup>中得到重复性验证,但是却远不如最初发现的2个位点(*FTO*和*MC4R*)与BMI的相关性那样稳定一致,原因可能是由于起初的两项GWAS研究的样本量已达到至少31 000人,而随后其他重复验证研究的样本量(1 200~10 000)可能不够充足,以至检验效能较低,导致研究结果不稳定。

**第四阶段** 是由GIANT进行的一项最大规模GWAS研究引领<sup>[35]</sup>。该研究首先整合来自46个以欧洲人种为研究对象并进行Meta分析,初始样本123 865人,加上以后验证分析的125 931人,共计249 796人,涉及280万个SNP,最终确定了32个BMI相关基因SNP位点,其中包括之前3个阶段中确定的12个BMI相关位点、2个与WC/WHR相关的SNP位点和新发现的18个BMI相关SNP位点。但其后的几项分别

针对欧洲研究人群<sup>[36,37]</sup>、菲律宾妇女人群<sup>[25]</sup>、非裔美国人群<sup>[38]</sup>、美籍印度人群<sup>[39]</sup>的GWAS研究,却未获得有显著意义的BMI相关遗传位点,这可能与各项研究初始阶段样本量过小(1 700~5 200)有关。2012年两项针对亚洲人群的GWAS研究(GWAS Meta分析和独立的GWAS研究),样本量均超过26 000人,共确认了4个新的与东亚人群BMI增加相关的SNP位点,分别位于或接近*CDKALI*<sup>[40,41]</sup>、*PCSK1*、*GP2*<sup>[40]</sup>以及*KLF9*<sup>[41]</sup>等基因。2013年Monda等<sup>[42]</sup>针对39 144名非裔美国人再次进行BMI的GWAS Meta分析,并确认在该人种中位于*GALNT10*基因的SNP rs7708584 ( $P=3.4 \times 10^{-11}$ )以及*MIR148A-NFE2L3*附近SNP rs10261878 ( $P=1.2 \times 10^{-10}$ )与BMI的相关性。以上结果提示,肥胖易感遗传位点存在一定的种族差异性。

(2)WC/WHR相关遗传位点:目前针对WC/WHR(衡量中心性肥胖和脂肪分布的指标)相关遗传位点共有8项GWAS,共确认至少17个易感SNP位点(表2)。2008年Chambers等<sup>[30]</sup>对2 684名印度男性全基因组关联分析,包含印度和欧洲人种在内的11 955名研究对象重复验证,首次报道*MC4R*基因附近的SNP位点rs12970134与WC的显著相关性( $P=1.7 \times 10^{-9}$ )。2009年GAIN<sup>T</sup>以及CHARGE(Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology)工作组同时发表了各自针对欧洲人种关于WC的GWAS结果,两者初始研究样本均超过30 000人。GAIN<sup>T</sup><sup>[43]</sup>研究新确认了*TFAP2B*附近SNP rs987237 ( $P=1.9 \times 10^{-11}$ )、*MSRA*基因附近SNP rs7826222 ( $P=8.9 \times 10^{-9}$ )与WC升高的显著相关性,以及*LYPLAL1*附近SNP位点rs2605100 ( $P=2.6 \times 10^{-8}$ )仅在女性中与WHR显著相关;而CHARGE<sup>[44]</sup>则联合GAIN<sup>T</sup>样本人群新确认了*NRXN3*附近位点rs1014699与WC相关。表明在

表2 GWAS确认的WC/WHR相关基因位点

SNP ID	邻近基因	染色体	位置	等位基因 <sup>a</sup>	EA <sup>b</sup>	指标	P值	人群来源	参考文献 <sup>c</sup>
rs12970134	<i>MC4R</i>	18	56 035 730	A/G	0.30	WC	$1.70 \times 10^{-9}$	印度/欧洲	[30]
rs987237	<i>TFAP2B</i>	6	50 803 050	G/A	0.16	WC	$1.87 \times 10^{-11}$	欧洲	[43]
rs545854	<i>MSRA</i>	8	9 860 080	G/C	0.18	WC	$8.89 \times 10^{-9}$	欧洲	[43]
rs10146997	<i>NRXN3</i>	14	79 014 915	G/A	0.21	WC	$5.30 \times 10^{-8}$	欧洲	[44]
rs2605100	<i>LYPLAL1</i>	1	219 644 224	G/A	0.69	WHR	$2.55 \times 10^{-8}$	欧洲	[43]
rs4846567	<i>LYPLAL1</i>	1	217 817 340	G/T	0.72	WHR	$6.89 \times 10^{-21}$	欧洲	[45]
rs9491696	<i>RSPO3</i>	6	127 494 332	G/C	0.48	WHR	$1.84 \times 10^{-40}$	欧洲	[45]
rs6905288	<i>VEGFA</i>	6	43 866 851	A/G	0.56	WHR	$5.88 \times 10^{-25}$	欧洲	[45]
rs984222	<i>TBX15-WARS2</i>	1	119 305 366	G/C	0.64	WHR	$8.69 \times 10^{-25}$	欧洲	[45]
rs1055144	<i>NFE2L3</i>	7	25 837 634	T/C	0.21	WHR	$9.97 \times 10^{-25}$	欧洲	[45]
rs10195252	<i>GRB14</i>	2	165 221 337	T/C	0.60	WHR	$2.09 \times 10^{-24}$	欧洲	[45]
rs1011731	<i>DNM3-PIGC</i>	1	170 613 171	G/A	0.43	WHR	$9.51 \times 10^{-18}$	欧洲	[45]
rs718314	<i>ITPR2-SSPN</i>	12	26 344 550	G/A	0.26	WHR	$1.14 \times 10^{-17}$	欧洲	[45]
rs1294421	<i>LY86</i>	6	6 688 148	G/T	0.61	WHR	$1.75 \times 10^{-17}$	欧洲	[45]
rs1443512	<i>HOXC13</i>	12	52 628 951	A/C	0.24	WHR	$6.38 \times 10^{-17}$	欧洲	[45]
rs6795735	<i>ADAMTS9</i>	3	64 680 405	C/T	0.59	WHR	$9.79 \times 10^{-14}$	欧洲	[45]
rs4823006	<i>ZNRF3-KREMEN1</i>	22	27 781 671	A/G	0.57	WHR	$1.10 \times 10^{-11}$	欧洲	[45]
rs6784615	<i>NISCH-STAB1</i>	3	52 481 466	T/C	0.94	WHR	$3.84 \times 10^{-10}$	欧洲	[45]
rs6861681	<i>CPEB4</i>	5	173 295 064	A/G	0.34	WHR	$21.91 \times 10^{-9}$	欧洲	[45]

注: <sup>a,b,c</sup> 同表1

大多数针对BMI的GWAS研究中上述各基因均得到确认;通常WC与BMI存在较强的相关性,研究结果同样提示这些基因位点可能既与整体性肥胖相关,也与中心性肥胖相关,因而出现BMI相关基因位点与WC相关基因位点重叠。2011年GAINT工作组又进行了一项包含32个GWAS研究共77 167名研究对象的Meta分析,以WHR作为测量指标并调整BMI,分析与人体脂肪分布以及中心型肥胖相关的基因位点<sup>[45]</sup>。最终有14个SNP位点达到显著水平( $P < 5 \times 10^{-8}$ ),除LYPLAL1基因外,其他13个位点分别位于或接近RSPO3, VEGFA, TBX15-WARS2, NFE2L3, GRB14, DNMT3-PIGC, ITPR2-SSPN, LY86, HOXC13, ADAMTS9, ZNRF3-KREMEN1, NISCH-STAB1以及CPEB4等基因( $P = 1.9 \times 10^{-9} \sim 1.8 \times 10^{-40}$ ),并与之前研究确认的基因位点均不重叠,显示了其遗传位点的特异性(表2)。

3. 研究展望:截至2014年1月20日在已公开发表的GWAS研究中,与BMI相关的研究有24项,与WC/WHR相关的研究8项,至少确认了55个以上肥胖相关性遗传易感位点。然而GWAS研究发现的每个肥胖易感基因位点的作用相对于已知环境因素(如膳食和运动),可能仅具有微效性。推测未来肥胖相关遗传基因位点的研究可能涉及以下方面。

(1)开展多人种大样本的GWAS研究:不同人种其遗传背景必然存在差异。目前大多数的BMI相关GWAS研究均以欧洲白种人作为主要研究对象,如24个BMI的GWAS研究只有少数研究涉及其他人种<sup>[25,40-42,46,47]</sup>,而其中初始研究样本达到25 000及以上的则仅有亚洲人群的两项研究<sup>[40,41]</sup>和一项非裔美洲人群研究<sup>[42]</sup>,缺乏如拥有10万及以上欧洲白色人种为样本的GWAS研究那样的高效能研究<sup>[35]</sup>;而以WC尤其是WHR为研究指标的GWAS研究,则几乎没有其他人种的大样本GWAS研究。因此,尚需要在更多人种中进行更大样本量的GWAS研究,同时还需要多项GWAS研究联合Meta分析研究,以发现更多、更可靠具有种族特异性的遗传位点和科学证据。

(2)深入认识遗传基因位点的生物学机制:目前GWAS研究确认了一系列肥胖性状相关的SNP位点,然而这些位点很大程度上零散分布在全基因组的各个染色体上,且绝大多数SNP位于基因与基因之间的非编码区,以现有的基因组学知识框架尚不能完全确认其各自发挥的生物学功能和机制,研究者也只能根据其临近或位于某些功能基因以及遗传流行病学研究结果大致推测其作用。GWAS确认的SNP也可能并非真正的疾病相关遗传位点,而仅是与真正的变异位点相连锁的一个生物标志,这些都在一定程度上加大了对肥胖遗传易感机制探索与认识的难度。因此针对GWAS研究所确认的疾病相关遗传位点的精确解读,可能尚需要依赖基因组学、蛋白质组学以及其他分子生物学技术的进一步发展和支撑。

(3)扩大探索肥胖相关遗传变异来源的范围:虽然目前大量的GWAS研究确认了55个肥胖相关SNP位点,但是这

些遗传位点所能解释的BMI变异和作用却相当有限,前32个位点所能解释的BMI遗传变异仅有1.45%<sup>[35]</sup>,而这距离合理解释“肥胖的个体间差异有40%~70%取决于遗传因素”的假说还相差很远。近年来的一些研究认为拷贝数变异(copy number variants, CNV),同样作为常见的遗传变异来源或标志物在多种复杂性疾病病因分析中发挥重要作用<sup>[48]</sup>。一项研究显示,在基因表达的各种遗传变异中,SNP和CNV所能够解释变异各占83.6%和17.7%<sup>[49]</sup>,这些证据说明CNVs的存在可以在一定程度上解释复杂疾病或表型的遗传变异。因此,GWAS研究结合SNP与CNV两种变异进行探索分析可能会取得更加有意义的结果。目前已有少数GWAS研究及其他一些遗传流行病学研究证据显示了CNV与肥胖相关表型的相关性<sup>[47,50]</sup>。

(4)构建肥胖遗传倾向评分:为将GWAS得到的零散、微效的SNP位点能够整体运用在遗传流行病学研究或遗传因素与环境因素的交互作用研究中,研究者将GWAS确认的易感基因位点综合建模,根据个体携带有危险等位基因的多少而形成评分框架,进而评估遗传因素在复杂疾病或表型发生、发展过程中的作用强度及其与环境因素的交互作用。目前遗传倾向评分已被应用在日常行为<sup>[51,52]</sup>、心脑血管疾病<sup>[53]</sup>、T2DM<sup>[54]</sup>以及肥胖<sup>[55,56]</sup>等多种复杂疾病和表型研究中,使合理应用GWAS研究结果取得了一定的实用性进展。因此利用GWAS研究确认的大量肥胖遗传易感位点,针对不同人群构建特异、稳定的遗传倾向评分框架,为今后肥胖的发生机制的研究、遗传和环境因素的交互作用研究以及今后肥胖高危人群个体化的筛选与健康干预提供了良好的思路和工具。

综上所述,目前对于肥胖的GWAS研究大致经历了4个研究阶段,共确认了超过55个肥胖相关性状的易感SNP位点,使肥胖的遗传流行病学研究取得了长足进步,为今后探索和研究肥胖的遗传机制奠定了良好基础。肥胖是遗传与环境因素共同作用的复杂性疾病,在既往研究基础上,仍需在更多人种中进行GWAS重复验证研究,寻找更多的遗传变异来源,并依靠科学技术的进步,对GWAS研究结果有更精确和深入的认识与解读;而联合零散、微效的遗传位点形成遗传倾向评分以评估个体遗传易感性和危险性,则使GWAS研究结果更具有公共卫生实践意义。

## 参 考 文 献

- [1] WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation [R]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000, 894: i-xii, 1-253.
- [2] Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants [J]. Lancet, 2011, 377(9765): 557-567.
- [3] Health implications of obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement [J]. Ann Intern

- Med, 1985, 103(6 Pt 2): 1073-1077.
- [4] Lee J, Chen L, Snieder H, et al. Heritability of obesity-related phenotypes and association with adiponectin gene polymorphisms in the Chinese national twin registry [J]. *Ann Hum Genet*, 2010, 74(2): 146-154.
  - [5] 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 (Lausanne)*, 2012, 3: 29.
  - [6] Min J, Chiu DT, Wang Y. Variation in the heritability of body mass index based on diverse twin studies: a systematic review [J]. *Obes Rev*, 2013, 14(11): 871-882.
  - [7] Clément K, Vaisse C, Manning BS, et al. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(6): 352-354.
  - [8] Young EH, Wareham NJ, Farooqi S, et al. The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(9): 1437-1441.
  - [9] Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene [J]. *Nat Genet*, 1997, 16(3): 303-306.
  - [10] Gray J, Yeo GS, Cox JJ, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene [J]. *Diabetes*, 2006, 55(12): 3366-3371.
  - [11] Otabe S, Clement K, Rich N, et al. Mutation screening of the human UCP2 gene in normoglycemic and NIDDM morbidly obese patients: lack of association between new UCP2 polymorphisms and obesity in French Caucasians [J]. *Diabetes*, 1998, 47(5): 840-842.
  - [12] Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, et al. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(14): 953-959.
  - [13] Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(2): 211-226.
  - [14] 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.
  - [15] Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits [J]. *PLoS Genet*, 2007, 3(7): e115.
  - [16] 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.
  - [17] Cecil JE, Tavendale R, Watt P, et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(24): 2558-2566.
  - [18] Fang H, Li Y, Du S, et al. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children [J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 136.
  - [19] Ng MC, Tam CH, So WY, et al. Implication of genetic variants near NEGR1, SEC16B, TMEM18, ETV5/DGKG, GNPDA2, LIN7C/BDNF, MTCH2, BCDIN3D/FAIM2, SH2B1, FTO, MC4R, and KCTD15 with obesity and type 2 diabetes in 7705 Chinese [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2418-2425.
  - [20] Grant SF, Li M, Bradfield JP, et al. Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP [J]. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1746.
  - [21] Bollepalli S, Dolan LM, Deka R, et al. Association of FTO gene variants with adiposity in African-American adolescents [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(10): 1959-1963.
  - [22] Adeyemo A, Chen G, Zhou J, et al. FTO genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans [J]. *Diabetes*, 2010, 59(6): 1549-1554.
  - [23] Hassanein MT, Lyon HN, Nguyen TT, et al. Fine mapping of the association with obesity at the FTO locus in African-derived populations [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(14): 2907-2916.
  - [24] Chang YC, Liu PH, Lee WJ, et al. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population [J]. *Diabetes*, 2008, 57(8): 2245-2252.
  - [25] Croteau-Chonka DC, Marville 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.
  - [26] Liu Y, Liu Z, Song Y, et al. Meta-analysis added power to identify variants in FTO associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(8): 1619-1624.
  - [27] Taylor AE, Sandeep MN, Janipalli CS, et al. Associations of FTO and MC4R variants with obesity traits in Indians and the role of rural/urban environment as a possible effect modifier [J]. *J Obes*, 2011, 2011: 307542.
  - [28] Chauhan G, Tabassum R, Mahajan A, et al. Common variants of FTO and the risk of obesity and type 2 diabetes in Indians [J]. *J Hum Genet*, 2011, 56(10): 720-726.
  - [29] 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.
  - [30] Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(6): 716-718.
  - [31] Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(12): 1085-1095.
  - [32] 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.

- [33] 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.
- [34] Dorajoo R, Blakemore AI, Sim X, et al. Replication of 13 obesity loci among Singaporean Chinese, Malay and Asian-Indian populations[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(1): 159–163.
- [35] 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.
- [36] Wei WH, Hemani G, Gyenesei A, et al. Genome-wide analysis of epistasis in body mass index using multiple human populations [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(8): 857–862.
- [37] Wang KS, Liu X, Zheng S, et al. A novel locus for body mass index on 5p15.2: a meta-analysis of two genome-wide association studies[J]. *Gene*, 2012, 500(1): 80–84.
- [38] 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.
- [39] Malhotra A, Kobes S, Knowler WC, et al. A genome-wide association study of BMI in American Indians [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(10): 2102–2106.
- [40] 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.
- [41] Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, et al. Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(3): 302–306.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Heard-Costa NL, Zillikens MC, Monda KL, et al. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE Consortium [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(6): e1000539.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] McCarroll SA. Extending genome-wide association studies to copy-number variation [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(R2): R135–142.
- [49] Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes[J]. *Science*, 2007, 315(5813): 848–853.
- [50] Wheeler E, Huang N, Bochukova EG, et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 513–517.
- [51] 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[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(5): 534–542.
- [52] Qi Q, Li Y, Chomistek AK, et al. Television watching, leisure time physical activity, and the genetic predisposition in relation to body mass index in women and men[J]. *Circulation*, 2012, 126(15): 1821–1827.
- [53] Qi Q, Forman JP, Jensen MK, et al. Genetic predisposition to high blood pressure associates with cardiovascular complications among patients with type 2 diabetes: two independent studies[J]. *Diabetes*, 2012, 61(11): 3026–3032.
- [54] Robiou-du-Pont S, Bonnefond A, Yengo L, et al. Contribution of 24 obesity-associated genetic variants to insulin resistance, pancreatic beta-cell function and type 2 diabetes risk in the French population [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(7): 980–985.
- [55] Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(15): 1387–1396.
- [56] Belsky DW, Moffitt TE, Sugden K, et al. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity [J]. *Biodemography Soc Biol*, 2013, 59(1): 85–100.

(收稿日期:2014-02-13)

(本文编辑:张林东)