

SEC16B 基因多态性与体质指数和肥胖 关联的Meta分析

付利万 张美仙 高利旺 米杰

100020 北京,首都儿科研究所流行病学研究室

通信作者:米杰, Email:jiemi@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.09.021

【摘要】 目的 探讨SEC16B基因多态性与BMI和肥胖的关联性。方法 系统检索2009—2015年在万方数据库(Wanfangdata)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、PubMed、Embase、Web of Science、NIH GWAS catalog数据库中收录的关于SEC16B基因多态性与BMI和/或肥胖关联性的文献。分别以 β 值和OR值及其95%CI作为Meta分析效应合并指标。采用Stata 12.0软件对研究结果进行异质性检验和效应值合并计算。结果 最终纳入28篇文献,包括rs10913469相关15篇和rs543874相关13篇。Meta分析显示,在加性遗传模型下,rs10913469-C和rs543874-G与BMI水平具有正向关联,合并 β 值(95%CI)分别为0.04(0.03~0.05)和0.03(0.02~0.04);与肥胖罹患风险关联的合并OR值(95%CI)分别为1.11(1.08~1.15)和1.28(1.20~1.36)。按种族、年龄和文献质量进行亚组分析后,rs10913469和rs543874位点与肥胖关联的合并OR值仍有统计学意义。结论 SEC16B基因多态性rs10913469和rs543874位点与不同种族人群BMI及肥胖均有关联,rs10913469-C等位基因和rs543874-G等位基因可增加肥胖罹患风险。

【关键词】 肥胖; SEC16B; 体质指数; rs10913469; rs543874; Meta分析

基金项目: 国家自然科学基金(81473062, 81502872); 国家重点基础研究发展计划(2013CB530605)

Association between SEC16B polymorphisms and body mass index variation or risk of obesity: a Meta-analysis Fu Liwan, Zhang Meixian, Gao Liwang, Mi Jie

Department of Epidemiology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Corresponding author: Mi Jie, Email:jiemi@vip.163.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the associations between SEC16B polymorphisms and body mass index (BMI) or risk of obesity in different ethnic populations. **Methods** A literature retrieval was carried out by using Wanfangdata, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Science and Technology Journal Database (VIP databases), PubMed, Embase, Web of Science, NIH GWAS catalog databases to collect the research papers published between 2009 and 2015 on the associations between SEC16B polymorphisms and BMI or risk of obesity. Summary beta estimates (β s), odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated to assess the strength for the BMI analyses and obesity status. Meta-analysis was performed with Stata 12.0 software. **Results** Totally 15 papers for rs10913469 and 13 papers for rs543874 were included in this Meta-analysis. Under additive genetic model, rs10913469 and rs543874 in SEC16B gene were positively associated with BMI, and the combined β was 0.04 (95%CI: 0.03–0.05) and 0.03 (95%CI: 0.02–0.04), respectively, and rs10913469 and rs543874 were also associated with the risk of obesity, and the combined OR was 1.11 (95%CI: 1.08–1.15) and 1.28 (95%CI: 1.20–1.36), respectively. There were no significant differences among subgroups of ethnicity, different age groups and literatures with different quality. **Conclusion** rs10913469 and rs543874 in SEC16B gene are significantly associated with BMI and the risk of obesity, and C allele of rs10913469 and G allele of rs543874 increase the risk for obesity in different ethnic populations.

【Key words】 Obesity; SEC16B; Body mass index; rs10913469; rs543874; Meta-analysis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81473062, 81502872); National Basic Research Program of China (2013CB530605)

近年来,不论发达国家还是发展中国家,肥胖患病率均以惊人速度增长^[1]。肥胖是由遗传和环境因素及其相互作用形成的一种复杂疾病^[2],运动和饮食等生活行为对肥胖的发生发展起到十分关键的作用,但是环境和生活行为改变最终是通过基因表达的改变而发挥作用^[3],因此肥胖遗传易感性的研究不容忽视。*SEC16B* 又称亮氨酸转录调控因子2(*LZTR2*),定位于1q25.2。欧洲人群的全基因组关联研究(GWAS)于2009年首次发现*SEC16B* 基因rs10913469位点与BMI和肥胖存在关联性^[4],即rs10913469位点C等位基因增加肥胖发生风险。随后,由人体测量学性状遗传研究(Genetic Investigation of Anthropometrics Traits, GIANT)协会进行的一项大规模GWAS研究发现*SEC16B* 基因rs543874位点G等位基因与欧洲人群BMI存在正相关^[5]。但是,此后来自欧洲、亚洲和其他种族人群的基因多态性与BMI和/或肥胖关系的验证研究结果存在不一致^[6-31]。虽然大部分研究显示正向关联,但有些研究^[7,10,15-16,19,30]未发现它们之间的关联性,经基因位点人群验证所需样本量估算,这些研究样本量普遍较小,所以统计效能有限,难以发现相关关系;此外,研究人群的种族、年龄和生活环境不同,可能对结果产生一定影响。基于此,本研究拟采用Meta分析方法,综合定量分析已发表的关于*SEC16B* 基因多态性与亚洲、欧洲、非洲以及美洲地区不同种族人群BMI和肥胖关联性的文献,探讨*SEC16B* 基因多态性与不同种族人群BMI和肥胖的关系。

资料与方法

1. 文献检索策略:计算机检索万方数据库(Wanfangdata)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、PubMed、Embase、Web of Science、NIH GWAS catalog数据库。检索时限为2009年至2015年6月。英文检索词:“obesity” OR “obese”、“body mass index” OR “BMI”、“*SEC16B*” OR “SEC16 homolog B” OR “rs10913469” OR “rs543874”、“polymorphism” OR “polymorphisms” OR “variant” OR “variation”。中文检索词:“肥胖”、“体重指数”、“*SEC16B* 基因或 rs10913469 或 rs543874”、“多态性”。在遗传关联研究中,一些原始研究往往结合Meta分析,因此本文未排除Meta分析文献。此外,还采用文献追溯法,尽可能查全相关文献。

2. 文献纳入和排除标准:纳入标准包括①研究

SEC16B 基因多态性与BMI和/或肥胖的关联;②横断面研究或病例对照研究;③研究人群或对照人群基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡定律(HWE);④统计方法恰当,数据质量可靠,有原始数据或根据报告结果能够推算出效应值(effect size, β)和/或OR值及其95%CI;⑤对同一作者或研究同一人群的重发表文献,选择样本量较大和较为完整的作为纳入文献。排除标准包括①基因型分布不符合HWE;②家系研究或者双生子研究;③未评估*SEC16B* 基因多态性与BMI或肥胖的关联;④评论、会议摘要或讲座等文献。

3. 文献筛选和信息提取:依据纳入标准,首先通过阅读标题和摘要进行初步筛选,排除不符合要求的文献后,对入选文献通读全文进行再次筛选。对纳入文献使用自拟提取表提取资料,提取信息包括文献特征(第一作者,发表年份,研究对象的种族、年龄及病例组和对对照组诊断标准等)以及样本量和研究的单核苷酸多态性(SNP)等。整个过程使用Excel软件,由2名评价者独立完成,不一致处由第三位评价者一起讨论决定。

4. 文献质量评价:根据基因关联性研究报告规范(STREGA)标准进行质量评价^[32],内容包括:基因分型成功率与一致率、研究人群基因型分布、研究人群所在队列的分型描述、研究人群(病例对照)的特征、匹配以及分型情况、混杂变量的存在与控制、协变量的调整、多重比较的校正、数据统计方法的报道,共11项,符合一项记1分,总分11分。累计>9分为高质量,≤9分为低质量。

5. 统计学分析:数据分析采用Stata 12.0软件。计算*I*²统计量对所纳入研究进行异质性检验, $P < 0.05$ 为存在异质性,采用随机效应模型合并效应值,否则采用固定效应模型。在加性遗传模型下合并效应值,对于BMI,采用一般倒方差法计算合并 β 值及其95%CI;对于肥胖性状,直接合并OR值及其95%CI。按种族、年龄和文献质量进行亚组分析*SEC16B* 基因多态性与肥胖的关联。逐一剔除每一项研究进行敏感性分析。采用漏斗图、Begg's 检验和Egger's 检验评价发表偏倚, $P > 0.05$ 时无明显发表偏倚。

结 果

1. 纳入文献概况:文献检索流程见图1。最终纳入28篇文献,研究对象424 690人,其中rs10913469相关15篇,与BMI和肥胖的关联研究分别纳入98 451人和63 112人;rs543874相关13篇,与

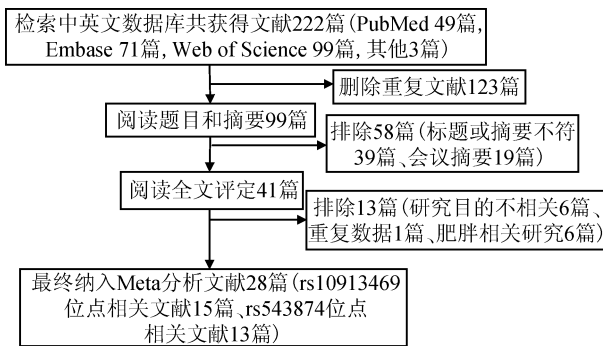


图1 SECI16B 基因多态性与BMI 和肥胖关联的 Meta 分析文献筛选流程

BMI 和肥胖的关联研究分别纳入 308 387 人和 49 585 人。纳入人群包括成年人和儿童,以欧洲和亚洲人种为主,也包括小部分来自非洲和美洲地区的人群。入选文献基本特征、质量评分和涉及的多态性位点见表 1。

2. *SECI16B* 基因多态性与 BMI 关联: 该基因 rs10913469 和 rs543874 效应等位基因分别为 C 和 G。Meta 分析显示, 2 个位点均与 BMI 显著关联, 每改变一个效应等位基因引起的 BMI 水平改变 [β 值 (95% CI)] 分别为 0.04 (0.03 ~ 0.05)、0.03 (0.02 ~

表 1 纳入文献基本特征及质量评分

SNP/第一作者, 发表年份(样本来源 ^a)	种族	年龄组 ^b	研究性状	样本量		BMI(kg/m ²)分类标准 ^c		质量评分
				BMI(定量)	肥胖(定性)	病例	对照	
rs10913469								
Hotta, 2009 ^[6]	亚洲人群	成年人	肥胖	NA	2 861	≥30	<25	10
Thorleifsson, 2009 (deCODE, RUNMC, CAUC, AFAM, Inter99) ^[4]	欧/非裔	成年人	BMI/肥胖	36 978	22 247	≥30	18.5 ~ 25.0	11
Cheung, 2010 (CRISPS) ^[7]	亚洲人群	成年人	BMI/肥胖	1 170	1 154	≥27.5	18.5 ~ 23.0	11
Shi, 2010 (SBCS) ^[8]	亚洲人群	成年人	BMI/肥胖	5 030	2 688	≥27.5	18.5 ~ 23.0	10
Den Hoed, 2010 (EYHS) ^[9]	欧洲人群	儿童	BMI/肥胖	2 042	1 838	≥ <i>P</i> ₉₅	< <i>P</i> ₈₅	9
Ng, 2010 ^[10]	亚洲人群	儿童/成年人	BMI/肥胖	7 705	7 705	≥ <i>P</i> ₉₅ /≥25	< <i>P</i> ₈₅ /18.5 ~ 23.0	8
Li, 2010 (EPIC-Norfolk) ^[11]	欧洲人群	成年人	BMI/肥胖	20 125	10 703	≥30	18.5 ~ 25.0	9
Sandholt, 2011 (Inter99 et al.) ^[12]	欧洲人群	成年人	BMI/肥胖	5 883	8 312	≥30	<25	10
Hotta, 2011 ^[13]	亚洲人群	成年人	BMI	1 279	NA	NA	NA	9
Dorajoo, 2012 (SP2, SDCS, SCORM, SIMES, SINDI) ^[14]	亚洲人群	儿童/成年人	BMI	10 489	NA	NA	NA	10
Dušátková, 2013 (COPAT) ^[15]	欧洲人群	儿童	肥胖	NA	1 189	≥ <i>P</i> ₉₇	<i>P</i> ₇₀ ~ <i>P</i> ₉₀	8
León-Mimila, 2013 (The first and second group, Indigenous groups) ^[16]	墨西哥裔	儿童/成年人	BMI/肥胖	2 706	1 156	≥30	18.5 ~ 25.0	9
Xi, 2013 (BCAMS) ^[17]	亚洲人群	儿童	BMI/肥胖	2 849	2 849	≥ <i>P</i> ₉₅	< <i>P</i> ₈₅	9
Martinez-Garcia, 2013 (Pizarra study, Hortega study) ^[18]	欧洲人群	成年人	BMI	2 195	NA	NA	NA	10
Albuquerque, 2014 ^[19]	欧洲人群	儿童	肥胖	NA	410	IOTF ^d	IOTF ^d	10
rs543874								
Speliotes, 2010 (GIANT) ^[5]	欧洲人群	成年人	BMI/肥胖	179 414	38 577	≥30	<25	11
Zhao, 2011 ^[20]	欧洲人群	儿童	肥胖	NA	3 857	≥ <i>P</i> ₉₅	< <i>P</i> ₅₀	8
Hong, 2012 (KARE) ^[21]	亚洲人群	成年人	BMI	8 842	NA	NA	NA	10
Okada, 2012 (BBJP) ^[22]	亚洲人群	成年人	BMI	26 620	NA	NA	NA	11
Hong, 2013 ^[23]	亚洲人群	儿童/成年人	肥胖	NA	1 040	≥30	<23	10
Mägi, 2013 ^[24]	欧洲人群	成年人	肥胖	NA	2 812	≥35	18.0 ~ 24.9	9
Gong, 2013(PAGE) ^[25]	非洲人群	成年人	BMI	29 151	NA	NA	NA	10
Graff, 2013 ^[26]	欧洲人群	儿童/成年人	BMI	8 449	NA	NA	NA	10
Murphy, 2013 (Health ABC, AGES-Reykjavik) ^[27]	欧/非洲人群	成年人	BMI	6 017	NA	NA	NA	9
Monda, 2013 (Stage 1, Stage 2) ^[28]	非洲人群	成年人	BMI	45 704	NA	NA	NA	11
Berndt, 2013 ^[29]	欧洲人群	成年人	BMI	4 190	NA	NA	NA	11
Alharbi, 2014 ^[30]	亚洲人群	成年人	肥胖	NA	328	≥30	<25	7
Lyu, 2015 ^[31]	亚洲人群	儿童	肥胖	NA	2 971	≥ <i>P</i> ₉₅	<i>P</i> ₇₅ ~ <i>P</i> ₈₅	10

注: ^a deCODE 冰岛人群, RUNMC 荷兰人群, CAUC 欧裔美国人群, AFAM 非裔美国人群, Inter99 丹麦人群, CRISPS 中国香港心血管危险因素流行研究队列, SBCS 中国上海乳腺癌研究, EYHS 欧洲青年心脏研究, EPIC-Norfolk 欧洲癌症和营养前瞻性调查-诺福克队列, SP2 新加坡前瞻性研究计划, SDCS 新加坡糖尿病队列研究, SCORM 新加坡近视发病危险因素研究队列, SIMES 新加坡马来人眼病研究人群, SINDI 新加坡印第安人眼病研究, COPAT 捷克儿童患病率与治疗计划, The first and second group 为墨西哥-梅斯蒂索混血研究人群, Indigenous groups 墨西哥土著人群, BCAMS 中国北京儿童青少年代谢综合征研究, Pizarra study 西班牙南部研究人群, Hortega study 西班牙中北部研究人群, GIANT 人体测量学性状遗传研究, KARE 韩国协会资源研究, BBJP 日本生物样本库计划, PAGE 利用基因组学和流行病学的人口结构研究, Health ABC 健康、衰老和身体成分研究, AGES-Reykjavik 年龄、基因/环境易感性-雷克雅未克研究, Stage 1 为第一阶段纳入的所有研究, Stage 2 为第二阶段纳入的所有研究; ^b 成年人定义为 ≥18 岁, 儿童定义为 <18 岁; ^c 成年人依据 BMI 范围、儿童依据 BMI 的百分位数分类; NA: 未提供相关数值; ^d 根据国际肥胖问题工作组推荐的标准定义肥胖^[33]

0.04), 见图2。

3. *SEC16B* 基因多态性与肥胖关联: Meta 分析显示, rs10913469 位点 C 等位基因可增加肥胖的罹患风险, 合并 $OR=1.11$ (95% $CI: 1.08 \sim 1.15$)。同理, rs543874-G 亦增加肥胖罹患风险, 合并 $OR=1.28$ (95% $CI: 1.20 \sim 1.36$)。分别对 2 个位点所有纳入研究进行异质性检验, 结果提示纳入研究之间无显著异质性(rs10913469: $I^2=12.5\%$, $P=0.310$; rs543874:

$I^2=23.9\%$, $P=0.255$)。见图3。

4. 亚组分析: 不同种族及年龄组人群中 *SEC16B* 基因多态性对肥胖的效应大小可能存在差异, 所以对肥胖性状进行了亚组分析。按种族进行亚组分析显示, 欧洲人群、亚洲人群以及其他种族人群 rs10913469-C 等位基因均增加肥胖发生风险, 但亚洲人群各研究间具有异质性; rs543874-G 等位基因在欧洲人群、亚洲人群均增加肥胖发生风险, 并且亚

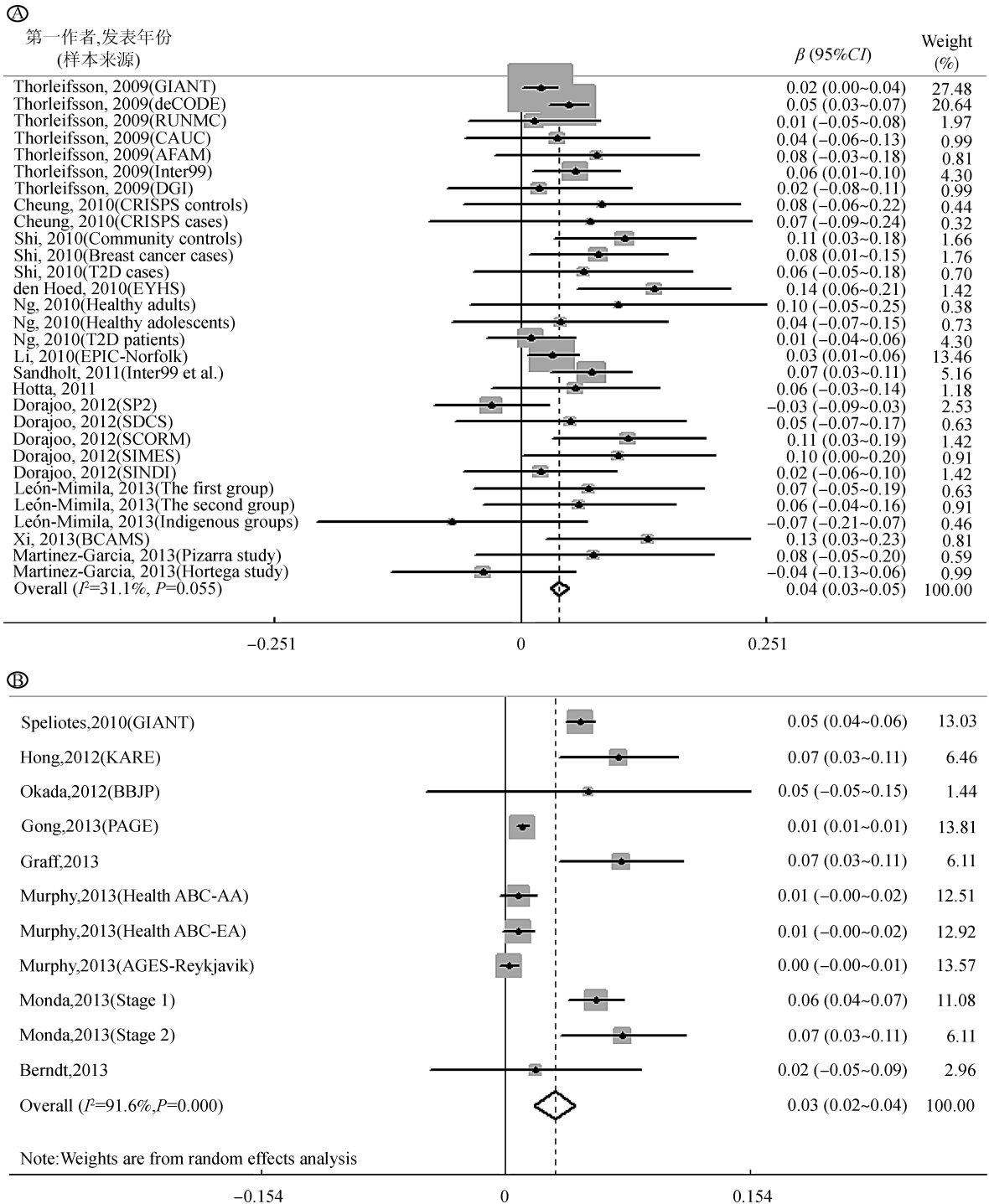


图2 rs10913469(A)和rs543874(B)位点与BMI关联Meta分析森林图(加性遗传模型)

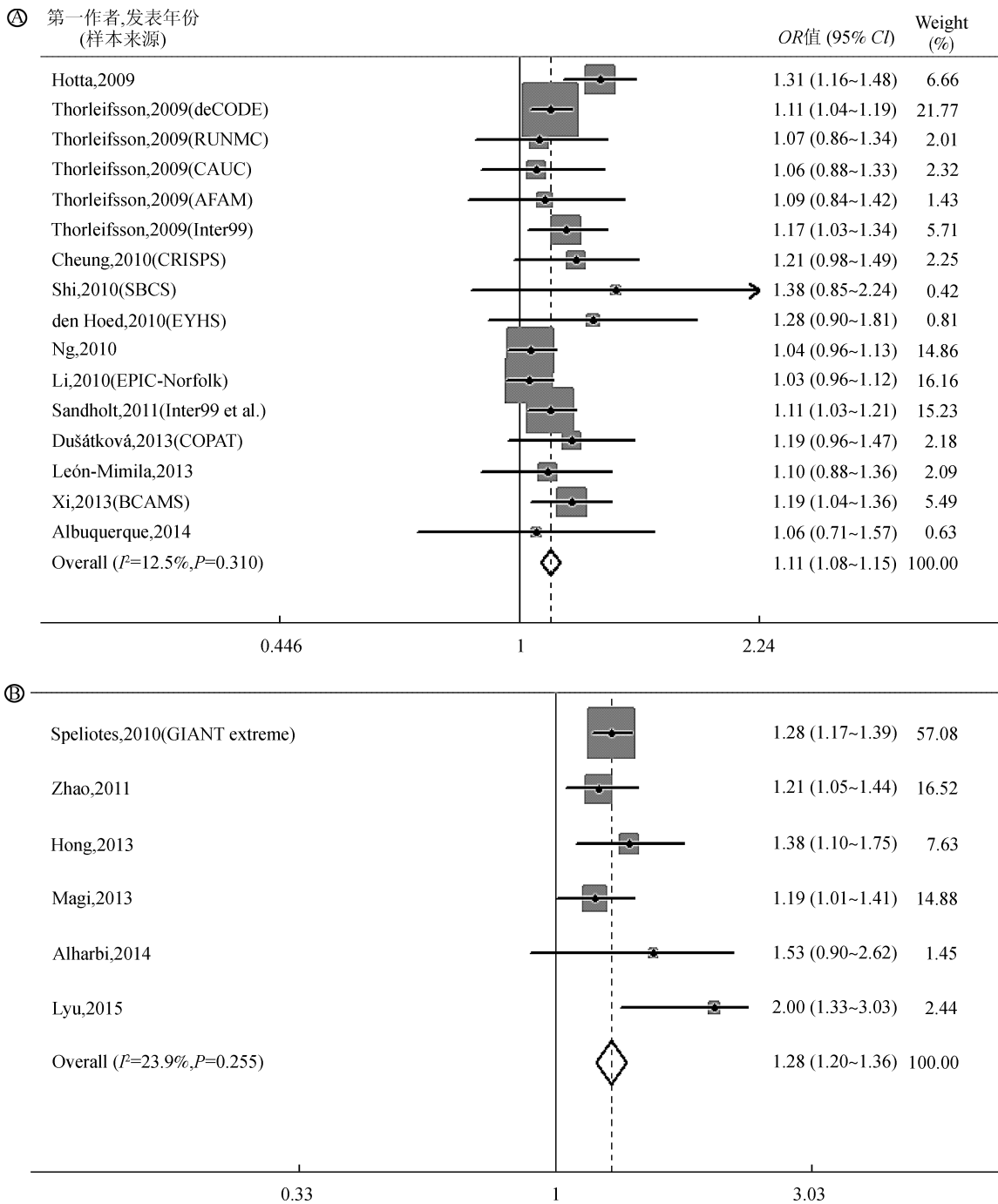


图3 rs10913469(A)和rs543874(B)位点与肥胖关联Meta分析森林图(加性遗传模型)

组内纳入研究间未观察到异质性。按年龄组进行亚组分析,成年人和儿童rs10913469-C、rs543874-G均增加肥胖发生风险,且亚组内各研究间未观察到异质性。按文献质量进行亚组分析显示,rs10913469、rs543874位点在高质量文献和低质量文献中均与肥胖发生风险显著相关,不同亚组内未观察到异质性(表2)。

5. 发表偏倚和敏感性分析:对rs10913469、rs543874位点与BMI和肥胖关联的Meta分析进行发表偏倚的统计学检验,发现Begg's检验和Egger's

检验均 $P>0.05$,漏斗图对称,无明显发表偏倚,即入选研究具有较好的代表性。在rs10913469和rs543874与BMI和肥胖关联的Meta分析中,分别从各自的文献群中,依次剔除每一篇文献再重新进行综合效应估计,发现每次估计的综合效应均与未剔除文献之前所估计的综合效应非常接近,且结论一致,说明本研究的合并结果稳定性较好。

讨 论

在遗传易感性研究中,若研究位点效应等位基

表2 rs10913469、rs543874位点与肥胖关联亚组分析

项目	研究数量	样本量	OR值(95%CI)	I ² (%)	P值
rs10913469					
种族 欧洲人群	9	43 861	1.10(1.06 ~ 1.14)	0.0	0.784
亚洲人群	5	17 257	1.18(1.06 ~ 1.32)	64.2	0.025
其他	2	1 994	1.10(0.93 ~ 1.30)	0.0	0.958
年龄组 成年人	11	49 121	1.12(1.07 ~ 1.17)	19.9	0.254
儿童	5	13 991	1.10(1.03 ~ 1.19)	9.1	0.354
文献质量 >9	10	37 672	1.14(1.09 ~ 1.19)	0.0	0.523
≤9	6	25 440	1.08(1.02 ~ 1.14)	10.9	0.346
rs543874					
种族 欧洲人群	3	16 602	1.25(1.17 ~ 1.34)	0.0	0.691
亚洲人群	3	4 339	1.54(1.24 ~ 1.91)	14.5	0.311
年龄组 成年人	2	3 140	1.22(1.04 ~ 1.43)	0.0	0.374
儿童	3	15 381	1.32(1.13 ~ 1.55)	59.8	0.083
文献质量 >9	3	13 944	1.41(1.16 ~ 1.70)	56.4	0.101
≤9	3	6 997	1.22(1.09 ~ 1.36)	0.0	0.673

因频率(EAF)在不同种族差异过大,则说明遗传效应的种族差异过于显著,一般不适宜综合定量分析。经检索HapMap数据库,亚洲、欧洲和非洲人群rs10913469位点的效应等位基因均为C,EAF分别是0.211、0.275和0.275;rs543874位点的效应等位基因均为G,EAF分别是0.222、0.267和0.225。可见,不同种族人群rs10913469、rs543874位点EAF接近,适宜综合定量分析。

本研究首次通过Meta分析评估*SEC16B*基因多态性与不同种族人群BMI和肥胖的关系。研究显示,在加性遗传模型下,rs10913469和rs543874均与BMI相关,合并 β 值(95%CI)分别为0.04(0.03~0.05)和0.03(0.02~0.04);rs10913469和rs543874也均与肥胖相关,合并OR值(95%CI)分别为1.11(1.08~1.15)和1.28(1.20~1.36)。本研究分析位点rs10913469、rs543874是*SEC16B*基因最重要的2个多态性位点,其他业已报道的与BMI存在关联位点多与之存在连锁不平衡;在不同种族人群中,连锁不平衡系数(r^2)大部分 ≥ 0.7 ,即rs10913469和rs543874位点对于*SEC16B*基因多态性具有较好的代表性。因此,本研究显示*SEC16B*基因多态性与人类BMI和肥胖存在相关性。

基因多态性对肥胖的效应受种族和年龄的影响。在不同种族人群中,rs10913469和rs543874与肥胖关联程度不同。本研究亚洲人群的效应值大于欧洲人群,提示*SEC16B*基因多态性可能对于亚洲人群肥胖具有较高的发病风险。本文纳入6篇中国汉族人群基因多态性与肥胖关联研究^[7-8,10,17,23,31],其中本团队前期研究发现rs10913469位点与肥胖具有关联性(OR=1.19,95%CI:1.04~1.36)^[17];Hong等^[23]

(OR=1.38,95%CI:1.10~1.75)和Lyu等^[31](OR=2.00,95%CI:1.33~3.03)研究发现rs543874与肥胖相关;其余中国汉族人群研究则未发现显著关联。结果不一致原因可能与地域、环境因素等有关,进而影响易感基因的表达。此外,人群年龄构成也可影响结果,上述3项研究人群是儿童青少年或成年早期,其余文献以中年人为主,前者受环境影响较小,因此可更准确评估基因多态性与性状间的关联性。按照年龄组进行亚组分析显示,rs10913469和rs543874与肥胖的关联效应在儿童组(rs10913469:OR=1.10,95%CI:1.03~1.19;rs543874:OR=1.32,95%CI:1.13~1.55)与成年人组(rs10913469:OR=1.12,95%CI:1.07~1.17;rs543874:OR=1.22,95%CI:1.04~1.43)均有意义,且亚组内各研究间均未观察到异质性。因此,本次Meta分析显示,rs10913469和rs543874与儿童和成年人肥胖罹患风险正相关。鉴于目前肥胖的基因多态性研究普遍缺乏饮食情况等环境因素,而对肥胖发病遗传机制的种族和年龄差异,还需开展包括环境和遗传因素的大规模研究予以验证。

*SEC16B*基因的编码产物包括长链蛋白(Sec16L)和短链蛋白(Sec16S),二者表达于各种组织器官^[34],Sec16L和Sec16S在内质网至高尔基体通路中相关蛋白的转运及输出过程发挥重要作用^[34-36],所以*SEC16B*基因可能影响脂肪酶的合成和转录,进而抑制脂肪的分解,导致肥胖发生。此外,*SEC16B*基因通过下丘脑等组织调节食欲相关多肽的分泌^[37],影响食物的摄取量^[6],最终也可能导致肥胖。但目前具体的代谢通路以及调节机制还不清楚。

本次Meta分析评估了*SEC16B*基因多态性与亚洲、欧洲和其他种族人群BMI和肥胖的关系。纳入研究间无明显异质性,结果可信度较高。并且纳入文献质量评价较好,漏斗图、Begg's检验、Egger's检验结果显示无明显发表偏倚,经过依次剔除某个文献再重新合并计算,结果非常接近,未改变结论,说明本研究的合并结果稳定性较好。各研究间亚组分析无明显异质性,未改变结论,表明本研究总体质量较好。但本文也存在局限性,如*SEC16B*基因多态性与BMI和肥胖的关联除了遗传因素,也受环境因素的影响,而纳入研究很少提及暴露的环境因素信息;基因-基因交互作用对遗传效应也可能有影响。

综上所述,*SEC16B*基因多态性与不同种族人群BMI和肥胖存在关联,rs10913469位点C等位基因

和rs543874位点G等位基因可增加肥胖罹患风险。
利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)62037-5.
- [2] Xi B, Wang CY, Wu LJ, 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. DOI: 10.1093/aje/kwr008.
- [3] 赵小元, 张美仙, 程红, 等. 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 [J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34 (6) : 560–565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.06.005. Zhao XY, Zhang MX, Cheng H, et al. Risk of obesity-related gene polymorphism on the incidence and durative of childhood obesity [J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34 (6) : 560–565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.06.005.
- [4] 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. DOI: 10.1038/ng.274.
- [5] 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. DOI: 10.1038/ng.686.
- [6] Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, et al. Association between obesity and polymorphisms in *SEC16B*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *BDNF*, *FAIM2* and *MC4R* in a Japanese population [J]. *J Hum Genet*, 2009, 54 (12) : 727–731. DOI: 10.1038/jhg.2009.106.
- [7] Cheung CYY, Tso AWK, Cheung BMY, et al. Obesity susceptibility genetic variants identified from recent genome-wide association studies: implications in a Chinese population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (3) : 1395–1403. DOI: 10.1210/jc.2009-1465.
- [8] Shi JJ, Long JR, Gao YT, et al. Evaluation of genetic susceptibility loci for obesity in Chinese women [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 172 (3) : 244–254. DOI: 10.1093/aje/kwq129.
- [9] 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. DOI: 10.2337/db10-0370.
- [10] Ng MCY, Tam CHT, 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. DOI: 10.1210/jc.2009-2077.
- [11] Li SX, Zhao JH, Luan JA, et al. Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91 (1) : 184–190. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28403.
- [12] Sandholt CH, Vestmar MA, Bille DS, et al. Studies of metabolic phenotypic correlates of 15 obesity associated gene variants [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (9) : e23531. DOI: 10.1371/journal.pone.0023531.
- [13] Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, et al. Computed tomography analysis of the association between the *SH2B1* rs7498665 single-nucleotide polymorphism and visceral fat area [J]. *J Hum Genet*, 2011, 56 (10) : 716–719. DOI: 10.1038/jhg.2011.86.
- [14] Dorajoo R, Blakemore AIF, Sim X, et al. Replication of 13 obesity loci among Singaporean Chinese, Malay and Asian-Indian populations [J]. *Int J Obes*, 2012, 36 (1) : 159–163. DOI: 10.1038/ijo.2011.86.
- [15] Dušátková L, Zamrazilová H, Sedláčková B, et al. Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome and related traits in 1 443 Czech adolescents [J]. *Folia Biol (Praha)*, 2013, 59 (3) : 123–133.
- [16] León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Villalobos-Comparán M, et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in Mexican children and adults [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8) : e70640. DOI: 10.1371/journal.pone.0070640.
- [17] 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*, 2013, 79 (4) : 523–528. DOI: 10.1111/cen.12091.
- [18] Martínez-García F, Mansego ML, Rojo-Martínez G, et al. Impact of obesity-related genes in Spanish population [J]. *BMC Genet*, 2013, 14 : 111. DOI: 10.1186/1471-2156-14-111.
- [19] Albuquerque D, Nóbrega C, Rodríguez-López R, et al. Association study of common polymorphisms in *MSRA*, *TFAP2B*, *MC4R*, *NRXN3*, *PPARGCIA*, *TMEM18*, *SEC16B*, *HOXB5* and *OLFM4* genes with obesity-related traits among Portuguese children [J]. *J Hum Genet*, 2014, 59 (6) : 307–313. DOI: 10.1038/jhg.2014.23.
- [20] Zhao JH, Bradfield JP, Zhang HT, et al. Role of BMI-associated loci identified in GWAS meta-analyses in the context of common childhood obesity in European Americans [J]. *Obesity*, 2011, 19 (12) : 2436–2439. DOI: 10.1038/oby.2011.237.
- [21] Hong KW, Oh B. Recapitulation of genome-wide association studies on body mass index in the Korean population [J]. *Int J Obes*, 2012, 36 (8) : 1127–1130. DOI: 10.1038/ijo.2011.202.
- [22] 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. DOI: 10.1038/ng.1086.
- [23] Hong J, Shi J, Qi L, et al. Genetic susceptibility, birth weight and obesity risk in young Chinese [J]. *Int J Obes*, 2013, 37 (5) : 673–677. DOI: 10.1038/ijo.2012.87.
- [24] Mägi R, Manning S, Youssef A, et al. Contribution of 32 GWAS-identified common variants to severe obesity in European adults referred for bariatric surgery [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8) : e70735. DOI: 10.1371/journal.pone.0070735.
- [25] Gong J, Schumacher F, Lim U, et al. Fine Mapping and Identification of BMI Loci in African Americans [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93 (4) : 661–671. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.08.012.
- [26] 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. DOI: 10.1093/hmg/ddt205.

[27] Murphy RA, Nalls MA, Keller M, et al. Candidate gene association study of BMI-related loci, weight, and adiposity in old age [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68 (6) : 661-666. DOI: 10.1093/gerona/gls227.

[28] 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. DOI: 10.1038/ng.2608.

[29] 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. DOI: 10.1038/ng.2606.

[30] Alharbi KK, Richardson TG, Khan IA, et al. Influence of adiposity-related genetic markers in a population of Saudi Arabians where other variables influencing obesity may be reduced [J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 758232. DOI: 10.1155/2014/758232.

[31] Lyu D, Zhang DD, Wang H, et al. Genetic variations in *SEC16B*, *MC4R*, *MAP2K5* and *KCTD15* were associated with childhood obesity and interacted with dietary behaviors in Chinese school-age population [J]. *Gene*, 2015, 560(2) : 149-155. DOI: 10.1016/j.gene.2015.01.054.

[32] Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association studies (STREGA) : an extension of the STROBE statement [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(3) : 206-215. DOI: 10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00011.

[33] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey [J]. *BMJ*, 2000, 320 (7244) : 1240. DOI: 10.1136/bmj.320.7244.1240.

[34] Bhattacharyya D, Glick BS. Two mammalian Sec16 homologues have nonredundant functions in endoplasmic reticulum (ER) export and transitional ER organization [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(3) : 839-849. DOI: 10.1091/mbc.E06-08-0707.

[35] Watson P, Townley AK, Koka P, et al. Sec16 defines endoplasmic reticulum exit sites and is required for secretory cargo export in mammalian cells [J]. *Traffic*, 2006, 7 (12) : 1678-1687. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2006.00493.x.

[36] Yonekawa S, Furuno A, Baba T, et al. Sec16B is involved in the endoplasmic reticulum export of the peroxisomal membrane biogenesis factor peroxin 16 (Pex16) in mammalian cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (31) : 12746-12751. DOI: 10.1073/pnas.1103283108.

[37] Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJF, 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. DOI: 10.1038/ng.287.

(收稿日期:2016-03-31)

(本文编辑:张林东)

中华流行病学杂志第七届编辑委员会成员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

名誉总编辑	郑锡文(北京)				
顾问	曲成毅(山西)	王滨有(黑龙江)	乌正赉(北京)	张孔来(北京)	赵仲堂(山东) 庄辉(北京)
总编辑	李立明(北京)				
副总编辑	曹务春(北京)	冯子健(北京)	顾东风(北京)	何耀(北京)	贺雄(北京) 姜庆五(上海)
	汪华(江苏)	徐建国(北京)	詹思延(北京)		
编辑委员	毕振强(山东)	蔡琳(福建)	曹广文(上海)	曹务春(北京)	陈峰(江苏) 陈坤(浙江)
	陈可欣(天津)	陈维清(广东)	程锦泉(广东)	杜建伟(海南)	段广才(河南) 方向华(北京)
	冯子健(北京)	龚向东(江苏)	顾东风(北京)	郭志荣(江苏)	何耀(北京) 何剑峰(广东)
	贺雄(北京)	胡东生(广东)	胡国良(江西)	胡永华(北京)	胡志斌(江苏) 贾崇奇(山东)
	姜宝法(山东)	姜庆五(上海)	阚飙(北京)	康德英(四川)	李丽(宁夏) 李群(北京)
	李敬云(北京)	李俊华(湖南)	李立明(北京)	廖苏苏(北京)	刘静(北京) 刘民(北京)
	刘殿武(河北)	刘天锡(宁夏)	卢金星(北京)	陆林(云南)	栾荣生(四川) 罗会明(北京)
	吕繁(北京)	吕筠(北京)	马文军(广东)	孟蕾(甘肃)	米杰(北京) 潘凯枫(北京)
	祁禄(美国)	乔友林(北京)	邱洪斌(黑龙江)	仇小强(广西)	沈洪兵(江苏) 施榕(上海)
	施小明(北京)	时景璞(辽宁)	苏虹(安徽)	谭红专(湖南)	唐金陵(香港) 汪华(江苏)
	汪宁(北京)	王蓓(江苏)	王岚(北京)	王鸣(广东)	王定明(贵州) 王建华(天津)
	王全意(北京)	王素萍(山西)	吴凡(上海)	吴先萍(四川)	吴尊友(北京) 夏洪波(黑龙江)
	项永兵(上海)	徐飏(上海)	徐爱强(山东)	徐建国(北京)	许汴利(河南) 闫永平(陕西)
	严延生(福建)	杨维中(北京)	叶冬青(安徽)	于普林(北京)	于雅琴(吉林) 余宏杰(北京)
	俞敏(浙江)	詹思延(北京)	张瑜(湖北)	张博恒(上海)	张建中(北京) 张顺祥(广东)
	张作风(美国)	赵方辉(北京)	赵根明(上海)	赵亚双(黑龙江)	周宝森(辽宁) 周晓农(上海)
	朱谦(河南)	庄贵华(陕西)			