

·大型队列研究·

中国儿童肥胖的遗传易感性与成年期缺血性心脏病发病风险的研究

王文秀¹ 黄宁浩¹ 吕筠^{1,2,3} 余灿清^{1,2} 郭彧⁴ 裴培⁵ 杜怀东⁶ 陈君石⁷
陈铮鸣⁶ 黄涛¹ 李立明^{1,2} 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

¹北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,北京 100191;²北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心,北京 100191;³分子心血管学教育部重点实验室,北京 100191;⁴中国医学科学院阜外医院,国家心血管病中心,北京 100037;⁵中国医学科学院,北京 100730;⁶英国牛津大学医学研究委员会人口健康研究组/临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系 OX3 7LF;⁷国家食品安全风险评估中心,北京 100022

通信作者:黄涛,Email: huang.tao@pku.edu.cn

【摘要】目的 分析儿童肥胖的测量学指标 BMI 相关基因序列变异与发生缺血性心脏病(IHD)、急性冠心病事件(MCE)的关联。**方法** 利用中国慢性病前瞻性研究中 6.9 万余名具有全基因组遗传数据的样本,剔除基线时患有冠心病、脑卒中、恶性肿瘤的个体,最终纳入 64 454 人。采用既往全基因组关联研究显著性遗传位点构建儿童 BMI 遗传风险评分,并根据其五分位数进行分组,最低五分位组为低遗传风险组,最高五分位组为高遗传风险组。采用 Cox 比例风险回归模型计算儿童 BMI 的遗传风险评分与 IHD、MCE 发生风险的关联。**结果** 研究对象平均随访 10.7 年,期间新发 IHD 7 073 例,MCE 1 845 例。调整了性别、年龄、地区及前 10 个遗传主成分后,与低遗传风险组相比,高遗传风险组发生 IHD、MCE 的 HRs 值(95% CIs)分别为 1.10(1.02~1.18)、1.10(0.95~1.27)。遗传风险评分每增加一个标准差,IHD 的发病风险增加 4%(2%~6%)(线性趋势 $P=0.001$)。进一步调整基线 BMI 后,高遗传风险组与低遗传风险组的效应值差异无统计学意义,但遗传风险评分与 IHD 发病风险间仍具有线性趋势($P=0.019$)。**结论** 成年人 IHD 风险随儿童肥胖遗传易感性的增加而增加,提示儿童肥胖是发生 IHD 的危险因素。儿童肥胖作为一个容易识别的特征,应定期关注其变化情况,实现成年人 IHD 的早期干预。

【关键词】 儿童肥胖; 缺血性心脏病; 遗传易感性

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFC2003401, 2016YFC0900500, 2016YFC0900501, 2016YFC0900504);国家自然科学基金(81941018, 91846303, 91843302);中国香港 Kadoorie Charitable 基金

Association between genetic predisposition to childhood obesity and the risk of adult ischemic heart disease in China

Wang Wenxiu¹, Huang Ninghao¹, Lyu Jun^{1,2,3}, Yu Canqing^{1,2}, Guo Yu⁴, Pei Pei⁵, Du Huaidong⁶, Chen Junshi⁷, Chen Zhengming⁶, Huang Tao¹, Li Liming^{1,2}, for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Beijing 100191, China; ²Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China;

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210413-00309

收稿日期 2021-04-13 本文编辑 李银鸽

引用格式:王文秀,黄宁浩,吕筠,等.中国儿童肥胖的遗传易感性与成年期缺血性心脏病发病风险的研究[J].中华流行病学杂志,2022,43(4):445-451. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210413-00309.

Wang WX, Huang NH, Lyu J, et al. Association between genetic predisposition to childhood obesity and the risk of adult ischemic heart disease in China[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(4): 445-451. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210413-00309.



³Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education, Beijing 100191, China;

⁴Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China; ⁵Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ⁶Medical Research Council Population Health Research Unit/Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LE, UK;

⁷China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China

Corresponding author: Huang Tao, Email: huang.tao@pku.edu.cn

【Abstract】 Objective To examine the associations of childhood obesity, assessed by genetic variations of childhood body mass index (BMI), with the risk of adult ischemic heart disease (IHD) and major coronary event (MCE). **Methods** More than 69 000 participants from the China Kadoorie Biobank were genotyped. After excluding those with coronary heart disease, stroke, or cancer at baseline, a total of 64 454 participants were included in this study. Based on genome-wide significant single nucleotide polymorphisms (SNPs), childhood BMI genetic risk score were constructed for every participant and divided into quintiles, with the lowest quintile as the low genetic risk group and the highest quintile as the high genetic risk group. Cox proportional hazards regression models were used to estimate the association between genetic predisposition to childhood obesity and the risk of ischemic heart disease. **Results** During a median of 10.7 years of follow-up, 7 073 incident cases of IHD and 1 845 cases of MCE were documented. After adjusting for sex, age, region, and the first ten genetic principal components, the HRs (95% CIs) for IHD and MCE in the high genetic risk group were 1.10 (1.02-1.18) and 1.10 (0.95-1.27), compared with the low genetic risk group. IHD risk increased by 4% (2%-6%) for each one standard deviation increase in genetic risk score (trend $P=0.001$). After further adjustment for baseline BMI, the differences between genetic risk groups were not statistically significant, but there was still a linear trend between genetic risk score and IHD risk (trend $P=0.019$). **Conclusions** IHD risk increased with genetic predisposition to childhood obesity, suggesting that childhood obesity is an important risk factor for the development of IHD in China. As an easily identifiable feature, changes of childhood BMI should be monitored regularly to realize early intervention of IHD in adults.

【Key words】 Childhood obesity; Ischemic heart disease; Genetic predisposition

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2020YFC2003401, 2016YFC0900500, 2016YFC0900501, 2016YFC0900504); National Natural Science Foundation of China (81941018, 91846303, 91843302); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong, China

在过去的 40 年中,全球儿童肥胖人数呈现显著增长的趋势,2016 年共有 1.2 亿肥胖儿童,而在 1975 年仅为 1 100 万,其中增长最多的为东亚、中东等地区^[1]。《中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)》显示,我国 6~17 岁儿童青少年的超重/肥胖率达到 19%^[2],已成为我国重要的公共卫生问题。既往有观察性研究结果显示,儿童肥胖会增加成年期缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)的发病风险^[3-4],但目前研究结果尚不一致^[5];同时缺乏来自中国人群的大型研究证据。因此,在中国人群中识别儿童肥胖与 IHD 的关联效应成为一项重要的公共卫生任务。传统的观察性研究会受到残余混杂、测量误差等因素的影响,可能会导致虚假关联。利用全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)中发现的相关位点构建遗传风险评分^[6],可以量化儿童肥胖的遗传易感性。因此,本研究拟基于中国慢性病前瞻性研究(China Kadoorie Biobank, CKB)基线和长期随访的数据,探

究儿童肥胖的测量学指标 BMI 的相关基因与成年人 IHD 发病风险之间的关联。

对象与方法

1. 研究对象:CKB 项目的研究现场为中国的 5 个城市和 5 个农村,于 2004 年 6 月至 2008 年 7 月开展基线调查,纳入了 512 725 名有完整基线调查数据并签署知情同意书的研究对象,研究内容包括问卷调查、体格测量和血标本采集。项目具体信息见相关文献[7-8]。项目组于 2016 年随机选取了 6.9 万余名研究对象进行全基因组基因分型,由深圳华大基因科技服务有限公司完成测定。经过样本质控后,参照千人基因组计划东亚人群数据进行基因填补。本研究以通过基因数据质控的 68 391 名研究对象为基础,剔除基线自报患有冠心病(2 606 人)、卒中(1 212 人)、恶性肿瘤(357 人)的研究对象,去重后最终纳入 64 454 人。

2. 暴露评价:基于 2016 年的一项 GWAS 中对 35 668 名欧洲血统儿童 BMI 的联合分析,共有 15 个单核苷酸多态性(SNPs)位点达到了全基因组显著性($P < 5 \times 10^{-8}$)^[6],被选取用以构建遗传风险评分。这些 SNPs 位点在中国儿童群体中的关联效应大小已在其他研究中得到验证^[9]。其中有 2 个 SNPs 位点未在 CKB 中进行基因分型(rs7550711、rs13387838)。剩余 13 个 SNPs 位点不存在连锁不平衡($R^2 \leq 0.01$),符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 10^{-6}$)。最终,13 个 SNPs 位点均被纳入分析。见表 1。

根据纳入的 13 个 SNPs 位点构建儿童 BMI 相关的遗传风险评分,每个 SNP 位点的效应等位基因数量简单相加为非加权遗传风险评分($SNP_1 + SNP_2 + \dots + SNP_{13}$),基于 GWAS 中每个 SNP 位点与儿童 BMI 关联的效应大小(β)^[6]加权即得到加权遗传风险评分 $[(\beta_1 \times SNP_1 + \beta_2 \times SNP_2 + \dots + \beta_{13} \times SNP_{13}) \times 13 \div (\beta_1 + \beta_2 + \dots + \beta_{13})]$ 。对研究对象根据遗传风险评分的五分位进行分组, Q_1 为低遗传风险组, $Q_2 \sim Q_4$ 为中等遗传风险组, Q_5 为高遗传风险组。

其他协变量的评价:通过问卷收集的人口和社会经济状况(年龄、性别、文化程度、婚姻状况、家庭年收入),生活方式因素(吸烟、饮酒、饮食、体力活动水平),自我报告的病史。研究对象在维持坐姿休息至少 5 min 后,使用 UA-779 数字监测仪测量血压,测量 2 次取均值。身高(身高仪)、体重(TANITA-TBF-300GS 体质构成分析仪)等体格指标由经过统一培训的调查员采用统一校正的工具测量获得,测量读数精确到 0.1。BMI=体重(kg)/身

高(m)²。为了控制人群分层的影响,采用统一的流程计算遗传主成分。

3. 随访结局评价:研究对象的发病信息通过当地的死亡和常规疾病监测系统、全民医疗保险数据库,以及主动的定向监测获得。疾病分类采用国际疾病分类第十版(ICD-10)。本研究的主要终点包括:①缺血性心脏病(I20~I25);②急性冠心病事件(major coronary event, MCE):包括致死性 IHD(I20~I25)和非致死性心肌梗死(I21~I23)。

4. 统计学分析:采用一般线性模型(连续变量)、二元 logistic 回归(二分类变量)模型比较不同遗传风险评分分组的研究对象的基线特征,报告调整年龄、性别、地区后的均数或构成比。CKB 的长期随访从研究对象完成基线调查之日开始算起,直到出现结局事件、失访、死亡或截至 2017 年 12 月 31 日。采用 Cox 比例风险回归模型,以年龄作为时间尺度,估计加权遗传风险评分分组(低遗传风险组为参照组)与 IHD 发生风险的关联,计算风险比(HR)及其 95%CI。对遗传风险评分进行 Z 值标准化转换,即(原始评分-均值)÷标准差,将 Z 值评分作为连续性变量进行趋势性检验。模型以年龄(5 岁一组)和项目地区(10 个地区)分层,分步调整混杂因素:模型 1 调整性别;模型 2 进一步调整前 10 个遗传主成分;模型 3 进一步调整基线 BMI。

为验证结果的稳健性,在模型 2 的基础上进行敏感性分析:①采用非加权遗传风险评分进行分析;②剔除基线患有糖尿病的研究对象。另外,根据性别(男、女)、年龄(<50、50~、≥60 岁)、城乡(城

表 1 13 个单核苷酸多态性在数据库中的基本信息

遗传变异	染色体	临近基因	EA	EAF	β 值	s_e	P值	HWE-P	MAF
rs13130484	4	GNPDA2	T	0.44	0.067	0.007	1.58E-23	0.839	0.300
rs11676272	2	ADCY3	G	0.46	0.068	0.007	7.12E-23	0.303	0.430
rs4854349	2	TMEM18	C	0.83	0.090	0.009	5.41E-22	0.084	0.452
rs543874	1	SEC16B	G	0.20	0.077	0.009	2.20E-19	0.558	0.183
rs7132908	12	FAIM2	A	0.39	0.066	0.008	1.57E-18	0.695	0.220
rs1421085	16	FTO	C	0.41	0.059	0.007	4.53E-16	0.730	0.124
rs12429545	13	OLFM4	A	0.13	0.076	0.010	2.08E-14	0.125	0.256
rs987237	6	TFAP2B	G	0.19	0.062	0.009	1.80E-12	0.306	0.153
rs12041852	1	TNNI3K	G	0.46	0.046	0.007	2.28E-10	0.292	0.157
rs6567160	18	MC4R	C	0.23	0.050	0.008	1.21E-09	0.938	0.202
rs13253111	8	ELP3	A	0.57	0.042	0.007	4.89E-09	0.228	0.454
rs8092503	18	RAB27B	G	0.27	0.045	0.008	8.17E-09	0.406	0.429
rs3829849	9	LMX1B	T	0.36	0.041	0.007	8.81E-09	0.979	0.105

注:EA:效应等位基因;EAF:效应等位基因频率;HWE-P:Hardy-Weinberg 平衡的 P 值;MAF:最小等位基因频率;EAF、 β 、 s_e 及 P 值来自 Felix 等^[6]的 GWAS 分析;HWE-P、MAF 来自 CKB 基因数据库

市、农村)、每日吸烟(是、否)、每日饮酒(是、否)、体力活动水平(<12.2、12.2~、≥25.0 MET-h/d)、BMI(<18.5、18.5~、≥24.0 kg/m²)、冠心病家族史(有、无)进行亚组分析。交互作用检验采用似然比检验法,比较有无交互项的模型是否存在差异。使用 Stata 15.0 软件进行分析,采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:在纳入的 64 454 名队列成员中,年龄为(51.6±10.6)岁,女性占 60.0%,城市居民占 48.4%。儿童 BMI 遗传风险得分为(9.5±2.1)分。见表 2。与低遗传风险组相比,遗传风险评分越高者的城市居民占比越低,基线 BMI 水平越高,其余因素并未见明显关联。

2. 遗传风险评分与 IHD 发病风险的关联:研究对象随访(10.7±2.5)年,累计随访 690 276 人年。随访期间,共观察到 IHD 发病 7 073 例,MCE 发病 1 845 例。调整性别、年龄、地区及前 10 个遗传主成分后(模型 2),与低遗传风险组相比,高遗传风

险组诊断为 IHD、MCE 的 HR 值(95%CI)分别为 1.10(1.02~1.18)、1.10(0.95~1.27)。遗传风险评分与 IHD 发病风险之间的关联存在有统计学意义的线性趋势($P=0.001$)。遗传风险评分每增加一个标准差,IHD 的发病风险增加 4%(2%~6%)。进一步调整基线 BMI 后(模型 3),高遗传风险组与低遗传风险组的效应值差异无统计学意义,但遗传风险评分与 IHD 发病风险之间仍具有线性趋势($P=0.019$),表现为遗传风险评分每增加一个标准差,IHD 的发病风险增加 3%(0%~5%)。考虑到成年人 BMI 水平增高可能是儿童 BMI 与发病结局的中间因素^[10-11],调整成年人 BMI 会低估儿童期效应,故主结果与亚组分析均报告模型 2 的结果。见表 3。

3. 敏感性分析:采用非加权遗传风险评分进行分析,剔除基线患有糖尿病的研究对象后,效应值无明显变化(结果未展示)。

4. 亚组分析:性别、年龄、城乡、每日吸烟、每日饮酒、体力活动水平、基线 BMI 和 IHD 家族史对儿童 BMI 的遗传风险评分与 IHD 发病风险间的关联均不存在效应修饰作用(交互 P 值均 >0.05)。见图 1。

表 2 基线调查时研究对象的基本特征

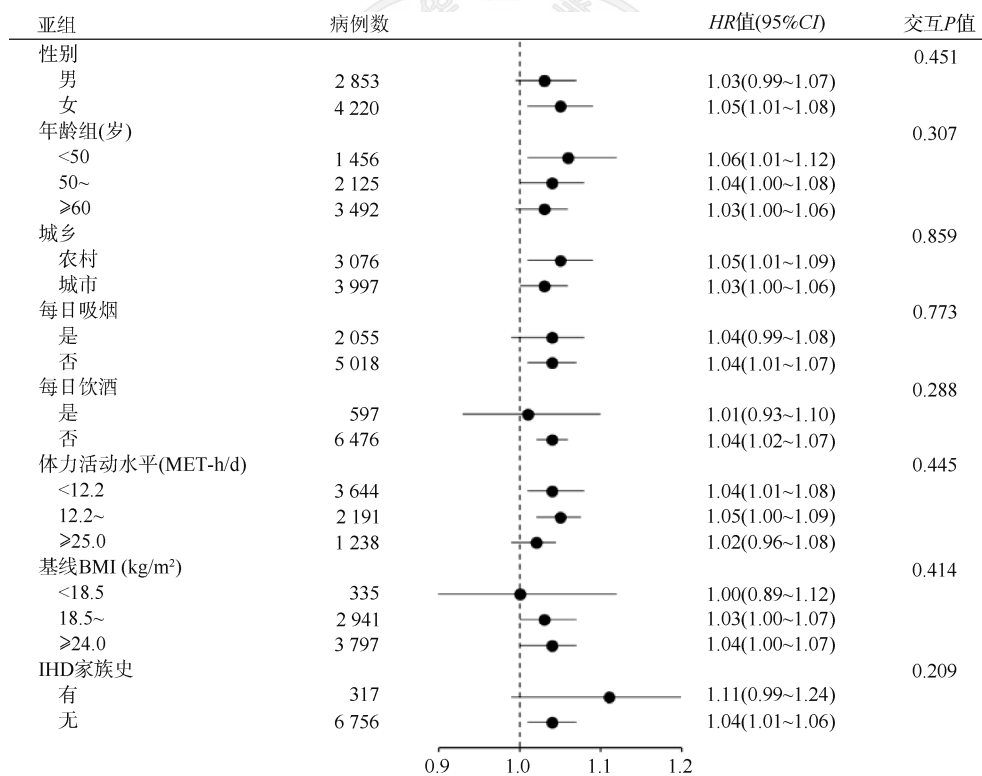
基本特征	儿童 BMI 遗传风险评分的五分位组			合计	线性 P 值 ^a
	Q_1	Q_2-Q_4	Q_5		
人数(%)	12 769(19.8)	38 124(59.2)	13 561(21.0)	64 454(100.0)	
年龄(岁)	51.7	51.5	51.5	51.6	0.066
女性(%)	60.2	59.9	59.7	60.0	0.495
城市(%)	49.6	48.3	47.5	48.4	<0.001
已婚(%)	90.7	90.9	90.4	90.7	0.583
初中及以上文化程度(%)	51.7	51.7	52.2	51.8	0.176
家庭年收入≥10 000 元(%)	72.2	72.2	72.2	72.2	0.849
当前吸烟(%)					
男性	66.6	67.1	66.8	66.9	0.444
女性	2.8	2.7	2.7	2.7	0.560
每日饮酒(%)					
男性	22.5	21.7	21.8	21.9	0.505
女性	1.1	0.9	1.1	1.0	0.761
体力活动水平(MET-h/d)	21.0	21.1	20.8	21.0	0.083
每天摄入(%)					
肉类及制品	32.6	32.5	32.4	32.5	0.544
新鲜蔬菜	95.1	94.9	95.0	95.0	0.971
新鲜水果	21.4	21.1	21.4	21.2	0.258
基线 BMI(kg/m ²)	23.3	23.7	24.2	23.8	<0.001
心脏病家族史(%)	3.4	3.4	3.2	3.4	0.667

注:MET-h/d:体力活动代谢当量;研究对象人数、年龄、性别、地区不做调整,其余各项均同时调整年龄(连续变量)、10 个项目地区和性别;
^a将遗传风险评分作为连续变量,进行线性趋势检验

表 3 儿童 BMI 的遗传风险评分与缺血性心脏病发病风险的关联

模型	儿童 BMI 遗传风险评分的五分位组				得分每增加一个标准差	
	合计(n=64 454)	Q ₁ (n=12 769)	Q ₂ ~Q ₄ (n=38 124)	Q ₅ (n=13 561)	HR 值(95%CI)	P 值
缺血性心脏病						
随访人年数	690 276	136 997	408 714	144 566		
发病例数	7 073	1 325	4 144	1 604		
粗发病密度(/1 000 人年)	10.2	9.7	10.1	11.1		
模型 1		1.00	1.03(0.97~1.10)	1.10(1.03~1.19)	1.04(1.02~1.07)	0.001
模型 2		1.00	1.03(0.97~1.10)	1.10(1.02~1.18)	1.04(1.02~1.06)	0.001
模型 3		1.00	1.02(0.96~1.08)	1.07(0.99~1.15)	1.03(1.00~1.05)	0.019
急性冠心病事件						
随访人年数	715 517	141 770	423 456	150 291		
发病例数	1 845	352	1 070	423		
粗发病密度(/1 000 人年)	2.6	2.5	2.5	2.8		
模型 1		1.00	1.00(0.88~1.13)	1.10(0.96~1.27)	1.04(1.00~1.09)	0.073
模型 2		1.00	1.00(0.88~1.12)	1.10(0.95~1.27)	1.04(0.99~1.09)	0.085
模型 3		1.00	0.98(0.87~1.11)	1.07(0.92~1.23)	1.03(0.98~1.08)	0.195

注:括号外数据为 HR 值,括号内数据为 95%CI;Cox 回归模型以年龄为时间尺度,同时以年龄(5 岁一组)和项目地区(10 个地区)分层;模型 1 调整性别(全人群分析中);模型 2 在模型 1 的基础上进一步调整前 10 个遗传主成分;模型 3 在模型 2 的基础上进一步调整基线 BMI



注:Cox 回归模型以年龄为时间尺度,同时以年龄(5 岁一组)和项目地区(10 个地区)分层,模型调整性别、前 10 个遗传主成分;MET:代谢当量;IHD:缺血性心脏病

图 1 按其他基线特征对儿童 BMI 的遗传风险评分与缺血性心脏病发病风险的关联进行亚组分析

讨论

本研究利用我国 10 个地区 6 万余人的基因数据,构建儿童 BMI 的个体遗传风险评分,分析儿童肥胖的遗传易感性与成年期 IHD 发病风险的关联。

结果显示,与得分最低五分位组相比,最高五分位组的研究对象成年期发生 IHD 的风险增加了 10%。调整基线 BMI 后,关联不再显著。而由于新发 MCE 病例数很少,未观察到儿童 BMI 的遗传风险评分与发生 MCE 风险有统计学显著性的关联。

既往有关儿童 BMI 与成年人心血管疾病发病风险的观察性研究较少,且不同研究报告的关联效应值并不一致。一项纳入了 6 项队列研究的 Meta 分析发现,7~11 岁儿童、12 岁及以上的儿童 BMI 水平较高与成年人 IHD 的发病率增加有关,发生 IHD 的 OR 值 (95%CI) 分别为 1.14 (1.08~1.21)、1.30 (1.16~1.47),而在 6 岁及以下的儿童中的关联结果则无统计学意义^[4]。研究对象主要为欧、美洲地区人群的 3 项研究的 Meta 分析显示,2~18 岁儿童 BMI 与成年人动脉粥样硬化性心血管事件的关联较小,OR 值 (95%CI) 为 1.04 (1.02~1.07)^[5]。此外,欧洲地区人群中的一项两样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究,提供了儿童 BMI 与 IHD 发生风险的遗传学证据。研究报告,儿童 BMI 每增加一个标准差,冠状动脉疾病风险增加 28%^[12]。

综上,既往研究表明儿童肥胖会增加成年人患 IHD 的风险。但是,以上纳入的分析均未对成年人 BMI 进行调整,仅强调儿童肥胖的独立危险作用。从公共卫生的角度来讲,体重生长轨迹至关重要,可能会提示潜在的干预目标。本研究发现,调整成年人 BMI 后,儿童 BMI 的遗传风险评分与 IHD 无统计学关联,这一现象与既往研究结果一致。一项来自英国 3 个队列汇总数据的研究显示,与从不超重的研究对象相比,从儿童期到成年期持续超重的研究对象,其患 IHD 的风险增加了近 4 倍,而仅在儿童期超重的研究对象的发病风险并未增加^[13]。Tirosch 等^[14]的研究也表明,尽管生命早期 BMI 升高是冠心病的独立危险因素,但成年人动脉粥样硬化的风险同样会受到超重或肥胖暴露累积时间的影响。研究提示,如果在成年时体重状况恢复正常,可能有机会减轻儿童期 BMI 过高对成年期心血管结局的不良影响^[14]。

儿童肥胖与 IHD 的关联可由多种原因造成。首先,儿童肥胖会引起糖代谢改变、血压和血脂异常、炎症生物标志物增加等^[15]。由于这些危险因素的早期累积,儿童肥胖会增加成年后患心血管疾病的可能性^[16]。相反,儿童肥胖程度的降低则会改善心血管疾病结局。一项前瞻性队列研究结果显示,与 9~12 岁、15~16 岁两个阶段均保持肥胖的儿童相比,在 15~16 岁转变为正常体重的儿童的心血管危险因素水平得到了明显的改善^[17]。其次,儿童和青少年肥胖与较高的动脉僵硬度有关,不良的代谢指标更是进一步加重了肥胖对动脉僵硬的不良影响。

而动脉僵硬度高是动脉粥样硬化的一个明显信号,会增加心肌梗死、中风发病的风险^[18]。最后,遗传学研究还发现了儿童 BMI 相关的遗传位点与成年后心血管代谢性疾病之间具有多效性遗传效应^[19],在功能上扩展了儿童肥胖和心血管疾病之间可能的生物学途径,为儿童 BMI 与成年人冠状动脉疾病的关联提供了遗传学证据。

本研究在中国人群中采用儿童 BMI 的遗传风险评分,研究其与 IHD 的关联。本研究的优势:研究人群样本量大、随访时间较长、累计新发病例较多,具有足够的统计学检验效力;其次,长期随访队列多采用自报的方式收集儿童期体格数据,本研究采用遗传风险评分替代暴露因素,一定程度上降低既有研究中的回忆偏倚。然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,既往没有大规模的东亚地区人群研究,本研究使用的 SNPs 位点均来自欧洲地区人群。由于 CKB 人群未对儿童期体格指标进行调查,因此无法在本人群中验证所使用的位点与儿童期 BMI 的关联。尽管已有其他文献在中国儿童中进行了验证,以间接说明 SNPs 对 CKB 研究人群的儿童期 BMI 水平具有一定的代表性,但仍有必要在中国人群中进一步开展儿童 BMI 相关的 GWAS,利用其发现的、对中国儿童 BMI 解释度更高的相关位点对本研究结果进行验证。其次,虽然儿童 BMI 与成年人 BMI 之间的遗传位点并不完全重叠,且位点可解释的成年人 BMI 的变异也要低于儿童,但二者之间仍然存在共同的遗传学基础^[6]。既往儿童 BMI 遗传学研究也同样指出遗传效应对结局产生的影响具体是在哪一阶段发生的仍不能明确,儿童期 BMI 可能仅通过成年 BMI 对心血管疾病产生间接影响^[12,20-21]。然而,与成年期相比,迄今为止进行的儿童 BMI 的 GWAS 样本量较小,很难获得更多仅与儿童 BMI 相关而不与成年期 BMI 相关的遗传位点。当存在更大规模儿童基因组数据时,将提高识别与儿童 BMI 相关且多效性较小的位点的能力,可以用来更新本研究分析结果。尽管如此,既往研究证据表明,BMI 对心血管疾病的影响贯穿生命始终,但在不同年龄具有不同的效应^[22-23]。鉴于中国正面临着儿童期超重、肥胖流行的局面,识别儿童期肥胖遗传易感性较高的个体,尽早进行体重管理,对于成年人心血管疾病的早期预防和控制至关重要。最后,GWAS 发现的全部遗传位点仅能解释 2% 的儿童 BMI 的变异^[6],本研究由于两个位点未分型,剩余的位点对儿童 BMI 的解释度可能会更低。且

由于基因-环境的交互作用,个体的遗传效应可能会因为环境的改变而有所不同,因此实际关联的效应值可能被低估。

综上所述,本研究基于中国最大规模的前瞻性队列人群,提供了儿童肥胖的遗传易感性与其成年患 IHD 的风险的关联证据。本研究结果提示,应抓住早期干预的重要时间窗,实现 IHD 的一级预防。此外,成年期体重水平的降低可以改善因儿童肥胖遗传易感造成的风险增加,故关注 BMI 的发展轨迹至关重要。然而,上述研究结果仍需要在中国人群的大型前瞻性、观察性研究中做进一步的验证。未来中国相关研究也可以应用 MR 设计,在符合 MR 前提假设条件下研究儿童期 BMI 与成年人疾病的因果关联,可以为因果机制提供新的见解。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢所有参加中国慢性病前瞻性研究项目的队列成员和各个项目地区的现场调查队调查员;感谢项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和 10 个项目地区办公室的工作人员

作者贡献声明 王文秀:数据整理、统计学分析、结果解释、论文撰写;黄宁浩:统计学分析;吕筠、余灿清、郭彧、裴培、杜怀东:实施研究、采集数据;陈君石、陈铮鸣:项目设计和方案制定、经费支持;黄涛:制定研究方案、结果解释、经费支持;李立明:项目设计和方案制定;所有作者均对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2 416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2627-2642. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32129-3.
- [2] 国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2020. National Health Commission of the People's Republic of China. Report on Chinese residents' chronic diseases and nutrition (2020) [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2020.
- [3] Raghuvveer G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(5):1514S-1519S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28701D.
- [4] Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, et al. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2016, 17(1):56-67. DOI:10.1111/obr.12316.
- [5] Ajala O, Mold F, Boughton C, et al. Childhood predictors of cardiovascular disease in adulthood. A systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2017, 18(9): 1061-1070. DOI:10.1111/obr.12561.
- [6] Felix JF, Bradfield JP, Monnereau C, et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(2):389-403. DOI:10.1093/hmg/ddv472.
- [7] Chen ZM, Lee L, Chen JS, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6): 1652-1666. DOI: 10.1093/ije/dyr120.
- [8] Chen ZM, Lee L, Chen JS, et al. Cohort profile: the kadoorie study of chronic disease in China (KSCDC) [J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6): 1243-1249. DOI: 10.1093/ije/dyi174.
- [9] Sun Y, Fang J, Wan YH, et al. Polygenic differential susceptibility to cumulative stress exposure and childhood obesity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2018, 42(6): 1177-1184. DOI:10.1038/s41366-018-0116-z.
- [10] Magnussen CG, Koskinen J, Juonala M, et al. A diagnosis of the metabolic syndrome in youth that resolves by adult life is associated with a normalization of high carotid intima-media thickness and type 2 diabetes mellitus risk: the Bogalusa heart and cardiovascular risk in young Finns studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(17): 1631-1639. DOI:10.1016/j.jacc.2012.05.056.
- [11] Araújo J, Severo M, Barros H, et al. Developmental trajectories of adiposity from birth until early adulthood and association with cardiometabolic risk factors[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(10): 1443-1449. DOI: 10.1038/ijo.2015.128.
- [12] Geng TT, Smith CE, Li CW, et al. Childhood BMI and adult type 2 diabetes, coronary artery diseases, chronic kidney disease, and cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(5): 1089-1096. DOI:10.2337/dc17-2141.
- [13] Bjerregaard LG, Adelborg K, Baker JL. Change in body mass index from childhood onwards and risk of adult cardiovascular disease[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(1):39-45. DOI:10.1016/j.tcm.2019.01.011.
- [14] Tirosh A, Shai I, Afek A, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(14): 1315-1325. DOI: 10.1056/NEJMoa1006992.
- [15] Weiss R, Shaw M, Savoye M, et al. Obesity dynamics and cardiovascular risk factor stability in obese adolescents [J]. *Pediatr Diabetes*, 2009, 10(6):360-367. DOI:10.1111/j.1399-5448.2008.00504.x.
- [16] Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(23):2329-2337. DOI:10.1056/NEJMoa072515.
- [17] 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[J]. *BMJ*, 2010, 341:c6224. DOI: 10.1136/bmj.c6224.
- [18] Dangardt F, Charakida M, Georgiopoulos G, et al. Association between fat mass through adolescence and arterial stiffness:a population-based study from The Avon Longitudinal Study of Parents and Children[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3(7):474-481. DOI:10.1016/s2352-4642(19)30105-1.
- [19] Tekola-Ayele F, Lee A, Workalemahu T, et al. Shared genetic underpinnings of childhood obesity and adult cardiometabolic diseases[J]. *Hum Genomics*, 2019, 13(1): 17. DOI:10.1186/s40246-019-0202-x.
- [20] Dong SS, Zhang K, Guo Y, et al. Phenome-wide investigation of the causal associations between childhood BMI and adult trait outcomes: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1):48. DOI:10.1186/s13073-021-00865-3.
- [21] Richardson TG, Sanderson E, Elsworth B, et al. Use of genetic variation to separate the effects of early and later life adiposity on disease risk: mendelian randomisation study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1203. DOI: 10.1136/bmj.m1203.
- [22] Vogelesang S, Bradfield JP, Ahluwalia TS, et al. Novel loci for childhood body mass index and shared heritability with adult cardiometabolic traits[J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(10):e1008718. DOI:10.1371/journal.pgen.1008718.
- [23] Hohenadel MG, Baier LJ, Piaggi P, et al. The impact of genetic variants on BMI increase during childhood versus adulthood[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(8): 1301-1309. DOI:10.1038/ijo.2016.53.