

体脂和肥胖相关基因多态性与生活行为因素交互作用对学龄儿童肥胖的影响

席波 张美仙 沈玥 赵小元 王兴宇 米杰

【摘要】目的 探讨体脂和肥胖相关基因(*FTO*)多态性与生活行为因素的交互作用对学龄儿童肥胖的影响。**方法** 从“北京市儿童青少年代谢综合征(BCAMS)研究”中选取6~18岁学龄儿童3503名,分为肥胖组(1229名)和非肥胖组(2274名)。进行问卷调查、静脉采血和基因型检测。**结果** 采用因子分析方法,共提取蛋白类食物、果蔬、烟酒、静态生活方式和业余体育活动5个公因子。logistic回归分析显示,以*FTO*基因与蛋白类食物交互作用为例,当两因素共同存在时,其中归因于交互作用的危险度占19.16%。该位点多态性与果蔬、静态生活方式和业余体育活动的交互作用归因百分比则依次为5.97%、19.62%和12.43%;该位点与烟酒可能不存在交互作用。**结论** 在中国学龄儿童中,蛋白类食物、果蔬、静态生活方式和业余体育活动等生活行为因素可能修饰*FTO*基因与肥胖的关系。但仍需要大规模、前瞻性的干预性研究,验证*FTO*基因与环境因素的交互作用对儿童肥胖的真实影响。

【关键词】 肥胖; 体脂和肥胖相关基因; 生活行为因素; 交互作用

Impact on the risk of obesity due to interactions between fat mass- and obesity-associated gene rs9939609 variants and behavioral factors, in the Chinese school-aged children Xi Bo¹, ZHANG Mei-xian², SHEN Yue³, ZHAO Xiao-yuan², WANG Xing-yu³, MI Jie². 1 Graduate School, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2 Department of Epidemiology, Capital Institute of Pediatric; 3 Laboratory of Human Hypertension Genetics, Beijing Hypertension League Institute
Corresponding author: MI Jie, Email: jiemmi@vip.163.com

This work was supported by grants from the National Nature Science Foundation of China (No. 30872165), Beijing Municipal Science & Technology Commission (No. H030930030031, D08050700320000) and Beijing Health System Leading Scientist Program (No. 2009-1-08).

【Abstract】Objective To investigate how the interactions between fat mass- and obesity-associated (*FTO*) gene rs9939609 variants and daily-life related behavioral factors would influence the risk of obesity among the Chinese school-aged children. **Methods** 3503 school-aged children were selected from the Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome (BCAMS) Study, and divided into obese children ($n=1229$) and non-obese children ($n=2274$). Venipuncture blood test, genotyping and questionnaire were performed. **Results** Five common factors including protein foods, tobacco & alcohol, vegetables & fruits, sedentary behavior and physical exercise in spare time were extracted with factor analysis methodology. Data from logistic regression analysis showed that taking the interaction of rs9939609 variant with protein foods as an example, the risk of interaction accounted for 19.16% when both factors existing simultaneously. Similarly, the interactions of this SNP with vegetables & fruits, sedentary behavior and physical exercise in spare time appeared to be 5.97%, 19.62% and 12.43% respectively; however there might not be interaction between tobacco, alcohol and the SNP in the Chinese children. **Conclusion** Protein foods, vegetables & fruits, sedentary behavior and physical exercise might modify the effects of *FTO* rs9939609 variant on the risk of obesity in Chinese school-aged children. However, large-scale, prospective studies with detailed information on related behavioral factors would be ideal models for identifying the interactions between genes and environment.

【Key words】 Obesity; Fat mass- and obesity-associated gene; Life behavior factors; Interaction

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.004

基金项目:国家自然科学基金(30872165);北京市科技计划重点项目(H030930030031, D08050700320000);北京市卫生系统高层次卫生技术领军人才基金(2009-1-08)

作者单位:100730 北京协和医学院研究生院(席波);首都儿科研究所流行病室(张美仙、赵小元、米杰);北京高血压联盟研究所(沈玥、王兴宇)

通信作者:米杰, Email: jiemmi@vip.163.com

儿童肥胖率的快速增长已成为严重的公共卫生问题。肥胖导致一系列相关慢性疾病,产生巨大的社会经济负担^[1]。肥胖是遗传和环境因素共同作用的结果,我们前期对北京市学龄儿童流行病学现况调查数据表明,不良生活行为因素(如高能量食物摄入、饮酒、体力活动减少以及静态生活方式等)是儿童肥胖的独立危险因素^[2]。

最新的全基因组关联(GWA)研究显示,在某欧洲白种人群中(包括成年人和儿童)体脂和肥胖相关基因(*FTO*)第1内含子的rs9939609多态性与体重指数(BMI)、体脂百分比及肥胖密切相关^[3]。随后,该关联结果在其他欧洲人群中得到重复和验证^[4,5],但是在东亚成年人中却存在不一致的结论^[6-8],可能是因为rs9939609最小等位基因频率(MAF)在东亚人群中较低(HapMap数据库显示欧洲人群的MAF为0.45,而中国人群的MAF仅为0.122,因此在中国人群中需要更大的样本量才能发现微效作用);其次可能原因是不同环境因素的影响导致基因效应的差异。国外最新研究表明,体力活动减少可增强*FTO*基因对肥胖的影响^[9]。这提示,基因和环境的协同效应可能增加肥胖的危险性。

为此,我们依托“北京市儿童青少年代谢综合征(BCAMS)研究”^[10],对3503名6~18岁中国学龄儿童的进行*FTO* rs9939609基因型检测。结果表明,携带rs9939609 A-等位基因的儿童,其肥胖的患病风险为1.38(1.15~1.65)^[11]。考虑到东西方儿童生活环境因素存在差异,以及中国人群rs9939609的MAF与西方人群相比较低,所以有必要在中国学龄儿童中探讨*FTO*基因多态性与生活行为因素的交互作用是否对肥胖产生影响,从而有针对性地通过控制环境危险因素来加强对易感高危人群的干预,达到预防疾病的目的。

对象与方法

1. 研究对象:来源于BCAMS中6~18岁中小學生^[10],以筛查出的肥胖学生并同意接受静脉采血者为病例组[1229人(男性占64.0%),占BCAMS肥胖人群($n=1901$)的64.6%]^[12],同时按照1:2比例招募非肥胖学生(包括超重和正常体重者2274人,其中男性占43.8%)作为对照组,用于本研究的样本总计为3503人。

2. 生活行为因素:与本研究有关的调查内容包括人体测量、医学检查和生活行为因素问卷。人体测量指标包括体重、身高、腰围和体脂百分比;青春

期评价采用Tanner5分期法,男生测量睾丸容积,女生测量乳房发育^[13]。生活行为因素信息通过调查问卷获得,其中 ≤ 12 岁儿童由父母/监护人填写; ≥ 13 岁的儿童由本人在父母/监护人协助下填写。生活行为因素的调查主要了解研究对象膳食及生活行为习惯,包括膳食(豆制品、海产品、奶制品、蔬菜、水果)、吸烟、饮酒、看电视、使用计算机和游戏机、业余体育活动等。其中膳食变量的赋值:1=每天吃,2=3~5 d/周,3=1~2 d/周,4=1 d/2周,5=偶吃或不吃;吸烟、饮酒定义为在过去的半年内,至少每两周吸1支烟或饮1次酒;看电视、使用计算机和游戏机的赋值:1=偶尔,2= ≥ 0.5 h/d,3= ≥ 1 h/d,4= ≥ 2 h/d,5= ≥ 3 h/d;业余体育活动定义为从事体育课外中等强度运动项目(跑、跳、快走、球类、踢毽子、游泳、滑冰/雪、放风筝、健身等),以每天至少运动30 min为基本计算单位,询问每周运动的天数,赋值:1=每天运动,2= ≥ 3 d/周,3= ≥ 1 d/周,4= ≥ 1 d/2周,5=很少运动。

3. 基因多态性检测:采用盐析法从外周血白细胞中提取DNA,用等位基因特异性RT-PCR(ABI 5700, Applied Biosystems, Foster City, Calif.)对*FTO*基因rs9939609多态性进行检测。PCR扩增采用如下引物:等位基因特异性引物(AGA CTA TCC AAG TGC ATC ACA or AGA CTA TCC AAG TGC ATC ACT)和普通引物(ATT CTA GGT TCC TTG CGA CT)。操作步骤见参考文献[14]。本人群的基因型检测成功率 $>99\%$ 。对100例随机样本基因型的复测表明错误率 $<1\%$ 。

4. 统计学分析:建立Access数据库,进行数据检查和逻辑纠错。采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,计量资料组间比较采用 t 检验。采用Kaiser-Meyer-Olkin(KMO)法和Bartlett球形检验确认资料是否适用于因子分析。采用主成分方法进行探索性因子分析,仅保留特征根 >1 的主成分,首先提取初始因子,然后采用变异最大(varimax)正交旋转法对初始因子进行旋转,以获得意义更明确的公因子,并计算因子得分。基因-环境的交互作用的分析选用相加模型^[15],进行Cochran-Mantel-Haenszel分层分析,采用多元线性logistic回归模型,包括主效应项*FTO*基因和环境因素以及交互项,并且控制协变量性别、年龄和青春期。设 $OR(AB)$ 为A、B两因素的比值比, $OR(A)$ 为A因素的比值比, $OR(B)$ 为B因素的比值比。交互作用归因百分比(AP)= $[OR(AB) - OR(A) -$

$OR(B)+1]/OR(AB)$ 。表示在A、B两因素联合效应中,归因于交互作用所占的比重。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

所有参与本研究的学生及其父母/监护人均签署了知情同意书,本研究方案得到首都儿科研究所伦理委员会批准。

结 果

1. 人群基本特征: 病例组和对对照组的性别、年龄、BMI、青春期、食用豆制品和海产品、饮酒、看电视、业余体育活动、*FTO* rs9939609基因型频率以及等位基因频率的差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。而食用奶制品、蔬菜、水果、吸烟、使用计算机和游戏机在两组间的差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。

表1 研究人群基本特征

特 征	病例组 (n=1229)	对照组 (n=2274)	合计 (n=3503)	P值
男性(%)	64.0	43.8	50.8	<0.001
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	11.8±2.9	12.7±3.1	12.4±3.1	<0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	26.5±3.7	19.4±3.5	21.9±4.9	<0.001
青春期(%) ^a				<0.001
1	36.4	25.9	29.4	
2	16.0	13.5	14.4	
3	13.3	14.0	13.8	
4	14.9	28.7	24.0	
5	19.4	17.9	18.4	
膳食(<3 d/周, %)				
豆制品	72.0	66.5	68.4	<0.001
海产品	85.5	82.1	83.3	0.01
奶制品	30.5	31.7	31.3	0.46
蔬菜	4.8	4.5	4.6	0.70
水果	23.9	21.1	22.1	0.06
吸烟(%) ^b	3.5	3.0	3.2	0.48
饮酒(%) ^c	10.4	8.1	8.9	0.03
看电视(≥2 h/d, %)	43.1	37.5	39.5	<0.01
使用计算机和游戏机(≥2 h/d, %)	11.9	11.1	11.4	0.51
业余体育活动(<3 d/周, %) ^d	46.8	42.0	43.7	<0.01
<i>FTO</i> rs9939609				
基因型(%)				<0.01
TT	74.5	79.3	77.6	
TA	23.4	19.2	20.7	
AA	2.1	1.5	1.7	
等位基因(%)				<0.001
T	86.2	88.9	87.9	
A	13.8	11.1	12.1	

注:^a青春期的评价采用Tanner5分期法,男童测量睾丸容积,女童测量乳房发育;^b在过去的半年内,至少每两周吸1支烟;^c在过去的半年内,至少每两周饮1次酒;^d每天运动时间不少于30 min

2. 探索性因子分析:对食用豆制品、海产品、奶制品、蔬菜、水果、吸烟、饮酒、看电视、使用计算机和

游戏机、业余体育活动10个因素,进行探索性因子分析。本研究数据的KMO值为0.648, Bartlett球形检验的值为3964.067(df=45, $P<0.001$),因此适合进行因子分析。经探索性因子分析,特征根>1的公因子有5个,方差累计贡献率为69.87%。用主成分法提取初始因子,然后采用正交旋转法对初始因子进行旋转,共提取5个有效公因子,因子负荷>0.45的变量被认为是因子的主要成分。由表2可见,因子1主要支配豆制品、海产品和奶制品,命名为“蛋白类食物”;因子2主要支配吸烟和饮酒,命名为“烟酒”;因子3主要支配蔬菜和水果,命名为“果蔬”;因子4主要支配看电视、使用计算机和游戏机,命名为“静态生活方式”;因子5主要支配业余体育活动,命名为“业余体育活动”。

表2 肥胖生活行为因素的因子分析结果

变 量	因子1	因子2	因子3	因子4	因子5
豆制品	0.74
海产品	0.78
奶制品	0.73
蔬菜	0.76
水果	0.68
吸烟	...	0.86
饮酒	...	0.84
看电视	0.91	...
使用计算机和游戏机	0.48	...
业余体育活动	0.99
特征根	1.99	1.53	1.31	1.13	1.02
方差贡献率(%)	19.95	15.31	13.07	11.34	10.20
方差累计贡献率(%)	19.95	35.26	48.33	59.67	69.87

注:仅显示因子负荷>0.45的数值,被认定为因子的主要成分

3. *FTO* rs9939609变异与生活行为因素之间交互作用分析:以*FTO* rs9939609的等位基因为2分类变量,蛋白类食物、烟酒、果蔬、静态生活方式和业余体育活动5个因子则以因子得分的第50百分位数(P_{50})为界点分为2分类变量(表3),分别进行*FTO*基因与5个因素的交互作用logistic回归分析。结果显示,以*FTO*基因与蛋白类食物交互作用为例,当两因素共同存在时,其中归因于交互作用的危险度占19.16%。该基因位点与烟酒、果蔬、静态生活方式和业余体育活动的AP则依次为-1.43%、5.97%、19.62%和12.43%(表3)。提示rs9939609变异与蛋白类食物、果蔬、静态生活方式和业余体育活动4个因素可能存在交互作用,而与烟酒可能不存在交互作用。

讨 论

FTO 基因多态性与肥胖的关系已在欧洲人群得

表3 *FTO* 基因 rs9939609 变异与生活行为因素的交互作用分析

rs9939609	生活行为因素	肥胖组	非肥胖组	OR 值 (95%CI) ^a	P 值	AP (%)
蛋白类食物						
-	-	988	1866	1		
-	+	997	1865	1.16(1.04 ~ 1.31)	0.011	
+	-	152	252	1.19(0.95 ~ 1.49)	0.136	
+	+	173	223	1.67(1.33 ~ 2.09)	<0.001	19.16
烟酒						
-	-	999	1874	1		
-	+	986	1857	1.09(0.97 ~ 1.23)	0.122	
+	-	157	228	1.33(1.06 ~ 1.67)	0.015	
+	+	168	247	1.40(1.12 ~ 1.74)	0.003	(-1.43)
果蔬						
-	-	995	1870	1		
-	+	990	1861	1.00(0.89 ~ 1.12)	1.000	
+	-	155	236	1.26(1.00 ~ 1.59)	0.048	
+	+	170	239	1.34(1.07 ~ 1.68)	0.010	5.97
静态生活方式						
-	-	943	1924	1		
-	+	1042	1807	1.10(0.98 ~ 1.24)	0.093	
+	-	141	248	1.17(0.93 ~ 1.48)	0.178	
+	+	184	227	1.58(1.27 ~ 1.97)	<0.001	19.62
业余体育活动						
-	-	936	1932	1		
-	+	1049	1799	1.37(1.22 ~ 1.54)	<0.001	
+	-	150	242	1.25(0.99 ~ 1.57)	0.059	
+	+	175	233	1.85(1.48 ~ 2.31)	<0.001	12.43

注：^a控制性别、年龄和青春期；*FTO* rs9939609：“-”为T等位基因，“+”为A等位基因；5个因子均以因子得分的P₅₀为界点；蛋白类食物：“-”为“经常食用蛋白类食物”，“+”为“不经常食用蛋白类食物”；烟酒：“-”为“不经常吸烟饮酒”，“+”为“经常吸烟饮酒”；果蔬：“-”为“经常食用水果蔬菜”，“+”为“不经常食用水果蔬菜”；静态生活方式：“-”为“不经常采用静态生活方式”，“+”为“经常采用静态生活方式”；业余体育活动：“-”为“经常进行业余体育活动”，“+”为“不经常进行业余体育活动”。以上因素均以第1亚组（“-”亚组）为参照组

到重复和验证^[4,5]，但在东亚成年人中的结果却存在争议^[6-8]。Li 等^[6]首次报道 *FTO* 多态性与肥胖关联无统计学意义，而随后来自中国台湾^[7]和新加坡^[8]华人的研究显示，*FTO* rs9939609 多态性与BMI及肥胖之间均存在关联。其差异的原因可能为：样本来源、使用的标准、人群的异质性，而环境因素的混杂/修饰效应也不可忽视。事实上，绝大多数常见复杂疾病（如肥胖）是遗传易感性和环境因子相互作用的结果。基因-环境的交互作用可以理解为环境因素对遗传因素易感性的影响，通过分析人群易感性的差异，可以对疾病的发生机制有更深入的理解。本研究采用探索性因子分析与基因-环境交互作用 logistic 回归相加模型结合的方法，分析表明蛋白类食物、果

蔬、静态生活方式和业余体育活动等生活行为因素可能修饰中国学龄儿童 *FTO* 基因与肥胖的关系。

研究表明^[16]，膳食总脂肪和饱和脂肪量与儿童胰岛素抵抗、高血压以及肥胖相关炎症密切相关。而豆制品、海产品和奶制品等富含优质蛋白质，这类食物里的非必需氨基酸可以降低胰岛素抵抗^[17]。有研究发现，来源于豆制品的蛋白可以增强脂肪氧化，并通过拮抗脂肪生成酶来抑制脂肪形成^[18]。另外，豆制品和海产品类食物中含有的长链多不饱和脂肪酸可以改善青少年肥胖群体的胰岛素抵抗，并通过改善氧化应激标志物达到降低体重的效果^[19]。蔬菜水果是否能降低儿童肥胖，目前结论还不明确。但研究发现，蔬菜水果是纤维素和微量营养素的主要来源，这些低能量密度的食物可以增加饱腹感，甚至可以替代其他高能量密度食物，比如咸味零食或烘焙食物等^[20]。另外，静态生活方式和较少体育活动也可以增加儿童肥胖的危险性^[21]。

关于 *FTO* rs9939609 基因多态性与生活环境因素的交互作用对肥胖影响的机制还不清楚，因为该基因多态性与肥胖的关联机制仍处于探讨阶段。研究发现，*FTO* 蛋白在脑组织，尤其是下丘脑中高度表达，它通过中枢神经系统调控体重^[22]。动物实验表明，*FTO* 通过控制能量的消耗来达到能量动态平衡^[23]。但对人类的研究表明，携带 *FTO* A-危险等位基因的儿童倾向于摄取高能量食物^[24]；减少摄入高能量密度食物，可以削弱 *FTO* rs9939609 A-危险等位基因对儿童肥胖影响的危险性^[25]。但关于体力活动在 *FTO* 基因和肥胖关系中的修饰作用，报道不一。有研究认为，体力活动的减少可以增强 *FTO* 基因对肥胖的影响^[9]；也有研究显示体力活动在 *FTO* 基因和肥胖中的作用不显著^[26]。本研究结果支持前者：即较少体育活动和 *FTO* A-危险等位基因的交互作用可以使学龄儿童肥胖的危险性增加。研究表明，经常体力活动可以抑制脂肪酸合成酶的基因转录，从而减弱食物诱导的肝脏脂肪酸合成酶，减少脂肪生成^[27]。本研究还发现，蛋白类食物、果蔬和静态生活方式等生活行为因素与 *FTO* rs9939609 基因多态性之间可能存在着交互作用，共同影响儿童肥胖。可能因为，这些因素通过修饰 *FTO* 基因多态性，改变了基因的易感性。

本研究存在以下不足：第一，采用的是横断面病例-对照设计，因此无法作出因果推论。还需要前瞻性研究，比如依据 *FTO* rs9939609 基因型进行分层，然后分别进行生活行为的干预，来观察对肥胖结局

的影响。第二,本研究的膳食和生活行为因素信息是通过问卷的方式收集,目的是了解研究对象的膳食生活行为习惯,采用频率调查方法,适用于大规模的人群调查,但是,无法获得准确的能量摄入和能量消耗信息。第三,仅检测了 *FTO* 基因的1个位点多态性,所以无法排除这种关联是否是由于该位点与其他位点的连锁不平衡造成的,有必要进一步研究 *FTO* 基因其他位点多态性的影响^[28]。第四,尽管本研究在控制了协变量如性别、年龄和青春期的作用后,发现基因与环境的交互作用是独立的,但仍不能确定这种交互作用是否由于其他未测量因素的残差混杂影响。

总之,本研究发现,在中国学龄儿童中,蛋白类食物、果蔬、静态生活方式和业余体育活动等生活行为因素可能修饰 *FTO* 基因与肥胖的关系。这提示,对于肥胖遗传易感性的高危儿童,通过改变其不良的生活行为习惯,可以避免体重过分增加。今后还需要大规模、前瞻性的干预性研究,验证 *FTO* 基因与环境因素的交互作用对儿童肥胖的真实影响^[29]。

参 考 文 献

- [1] Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*, 2003, 88(9):748-752.
- [2] Shan XY, Xi B, Cheng H, et al. Prevalence and behavioral risk factors of overweight and obesity among children aged 2-18 in Beijing, China. *Int J Pediatr Obes*, 2010. (in press)
- [3] 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. *Science*, 2007, 316(5826):889-894.
- [4] Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*, 2007, 39(6):724-726.
- [5] Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*, 2009, 41(1):25-34.
- [6] Li H, Wu Y, Loos RJ, et al. Variants in the fat mass- and obesity-associated (*FTO*) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes*, 2008, 57(1):264-268.
- [7] 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. *Diabetes*, 2008, 57(8):2245-2252.
- [8] Tan JT, Dorajoo R, Seielstad M, et al. *FTO* variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore. *Diabetes*, 2008, 57(10):2851-2857.
- [9] Andreassen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, et al. Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on bodyfat accumulation. *Diabetes*, 2008, 57(1):95-101.
- [10] Mi J, Cheng H, Hou DQ, et al. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Beijing in 2004. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(6):474-479. (in Chinese)
米杰,程红,侯冬青,等.北京市2004年2-18岁儿童青少年超
- 重和肥胖流行现状. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(6):474-479.
- [11] Xi B, Shen Y, Zhang MX, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass- and obesity- associated gene is associated with body mass index and risk of obesity in the Chinese children population. *Int J Cardiol*, 2009, 137 Suppl 1:S118.
- [12] Ji CY, Working Group on Obesity in China. Report on childhood obesity in China (1) — body mass index reference for screening overweight and obesity in Chinese school-age children. *Biomed Environ Sci*, 2005, 18(6):390-400.
- [13] Marshall WA, Tanner JM. Puberty//Falkner F, Tanner JM. *Human Growth Vol. 2 Plenum*:New York, 1986:171-210.
- [14] Wu L, Shen Y, Liu X, et al. The 1425G/A SNP in PRKCH is associated with ischemic stroke and cerebral hemorrhage in a Chinese population. *Stroke*, 2009, 40(9):2973-2976.
- [15] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction. *Eur J Epidemiol*, 2005, 20(7):575-579.
- [16] Zimmermann MB, Aeberli I. Dietary determinants of subclinical inflammation, dyslipidemia and components of the metabolic syndrome in overweight children: a review. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32 Suppl 6:S11-18.
- [17] McCarty MF. Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. *Med Hypotheses*, 1999, 53(6):459-485.
- [18] McCarty MF. The origins of western obesity: a role for animal protein? *Med Hypotheses*, 2000, 54(3):488-494.
- [19] Parra D, Bandarra NM, Kiely M, et al. Impact of fish intake on oxidative stress when included into a moderate energy-restricted program to treat obesity. *Eur J Nutr*, 2007, 46(8):460-467.
- [20] Newby PK. Plant foods and plant-based diets: protective against childhood obesity? *Am J Clin Nutr*, 2009, 89 Suppl 5:S1572-1587.
- [21] Mitchell JA, Mattocks C, Ness AR, et al. Sedentary behavior and obesity in a large cohort of children. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(8):1596-1602.
- [22] Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*, 2009, 41(1):25-34.
- [23] Fischer J, Koch L, Emmerling C, et al. Inactivation of the *FTO* gene protects from obesity. *Nature*, 2009, 458(7240):894-898.
- [24] Cecil JE, Tavendale R, Watt P, et al. An obesity-associated *FTO* gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*, 2008, 359(24):2558-2566.
- [25] Johnson L, van Jaarsveld CH, Emmett PM, et al. Dietary energy density affects fat mass in early adolescence and is not modified by *FTO* variants. *PLoS ONE*, 2009, 4(3):e4594.
- [26] Lappalainen TJ, Tolppanen AM, Kolehmainen M, et al. The common variant in the *FTO* gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(4):832-836.
- [27] Ortega-Alonso A, Sipilä S, Kujala UM, et al. Body fat and mobility are explained by common genetic and environmental influences in older women. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(7):1616-1621.
- [28] Hakanen M, Raitakari OT, Lehtimäki T, et al. *FTO* genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4):1281-1287.
- [29] Lu Q, Young AC. Gene-environment interaction and obesity. *Nutrition Reviews*, 2008, 66(12):684-694.

(收稿日期:2009-12-16)

(本文编辑:张林东)