

文章编号:1000-8020(2024)02-0229-08

·调查研究·

SEC16B、DNAJC27、FTO和MC4R基因多态性与汉族学龄前儿童超重肥胖的关联性

彭锣兰¹ 宫照龙¹ 韩超¹ 陈梁凯^{2,3} 石丽丽¹ 赵金鹏¹
王梦瑶¹ 陈晨¹ 卓勤¹ 霍军生¹ 李岩¹



1 中国疾病预防控制中心营养与健康所,国家卫生健康委微量元素与营养

重点实验室,北京 100050;2 华中科技大学公共卫生学院营养与食品卫生学系,湖北省食品营养与安全重点实验室,武汉 430030;3 华中科技大学同济医学院公共卫生学院环境与健康教育部重点实验室,武汉 430030

摘要:目的 研究 SEC16B 基因 rs633715、DNAJC27 基因 rs713586、FTO 基因 rs11642015 和 MC4R 基因 rs6567160 多态性与汉族学龄前儿童超重肥胖的关联性。方法 选取 2022 年来自“早期儿童营养包干预长期营养健康作用评估”项目监测点的河南省和贵州省 749 名 2~6 岁汉族儿童为研究对象,分成超重肥胖组和正常对照组。采用 KASP SNP 分型技术对 rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 进行基因多态性检测。使用 χ^2 检验分析 4 个位点的基因型多态性分布,使用多因素 Logistic 回归模型分析 4 个位点与学龄前儿童超重肥胖的关联性。结果 rs633715 和 rs6567160 的基因型多态性在河南省和贵州省学龄前儿童中的分布有统计学意义 ($P < 0.05$)。rs633715 位点的 CC 纯合突变型和隐性模型与学龄前儿童患超重肥胖的风险有关 [OR 及 95% CI 分别为 2.915 (1.163~7.305) 和 2.997 (1.226~7.323), $P < 0.05$]; rs713586 位点的 TC 杂合突变型和显性模型与学龄前儿童患超重肥胖的风险有关 [OR 及 95% CI 分别为 2.362 (1.054~5.289) 和 2.362 (1.054~5.289), $P < 0.05$]。rs11642015 和 rs6567160 位点的多态性与学龄前儿童超重肥胖的关联无统计学意义。rs633715 和 rs713586 的累积效应分析结果显示,携带风险基因型的数量与学龄前儿童患超重肥胖的风险存在正向关联 ($P_{趋势} < 0.01$)。结论 在汉族学龄前儿童中,SEC16B 基因 rs633715 和 DNAJC27 基因 rs713586 位点的多态性与超重肥胖易感性有关,且 SEC16B 基因 rs633715 和 DNAJC27 基因 rs713586 位点的多态性对学龄前儿童超重肥胖易感性有累积效应,携带风险基因型的数量与儿童超重肥胖风险呈正向关联。

关键词: SEC16B DNAJC27 FTO MC4R 基因多态性 超重肥胖

中图分类号: R151 R153 **文献标志码:** A

DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2024.02.009

Association of polymorphisms in SEC16B, DNAJC27, FTO and MC4R genes with overweight and obesity in Han preschool children

Peng Luolan¹, Gong Zhaolong¹, Han Chao¹, Chen Liangkai^{2,3}, Shi Lili¹, Zhao Jinpeng¹,
Wang Mengyao¹, Chen Chen¹, Zhuo Qin¹, Huo Junsheng¹, Li Yan¹

1 National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Key Laboratory of Trace Element Nutrition of National Health Commission, Beijing 100050, China; 2 Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Key Laboratory of Food

基金项目:国家重点研发计划(No. 2020YFC2006301);早期儿童营养包干预长期营养健康作用评估项目(No. 131031107000200001)

作者简介:彭锣兰,女,硕士研究生,研究方向:营养与食品卫生学,E-mail:pengll0504@163.com

通信作者:李岩,女,硕士,研究员,研究方向:营养与食品卫生学,E-mail:liyan@nih.chinacdc.cn

Nutrition and Safety, Wuhan 430030, China; 3 Key Laboratory of the Ministry of Environment and Health Education, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the association of polymorphisms in *SEC16B* rs633715, *DNAJC27* rs713586, *FTO* rs11642015 and *MC4R* rs6567160 with overweight and obesity in Han Chinese preschool children. **METHODS** A total of 749 Han Chinese preschool children from Henan and Guizhou Province of Long-term Health Effects Assessment Project of Infants and Toddlers Nutritional Pack were selected for the study and divided into an overweight and obese group and a normal control group in 2022. rs633715, rs713586, rs11642015 and rs6567160 were genotyped using Kompetitive allele-specific PCR (KASP) technology. The distribution of genotypic polymorphisms was compared using the χ^2 test. The association between the four loci and overweight and obesity in preschool children was analyzed using a multifactorial logistic regression model. **RESULTS** The statistical analysis revealed a significant disparity ($P < 0.05$) in the distribution of genotypic polymorphisms of rs633715 and rs6567160 among preschoolers in Henan and Guizhou Province. CC heterozygous mutant and recessive models at rs633715 locus were associated with susceptibility to overweight and obesity in preschool children [OR and 95% CI 2.915 (1.163–7.305), and 2.997 (1.226–7.323), respectively, both $P < 0.05$]. TC heterozygous mutant and dominant models at rs713586 locus were also associated susceptibility to overweight and obesity in preschool children (OR and 95% CI were 2.362 (1.054–5.289) and 2.362 (1.054–5.289), respectively, both $P < 0.05$). rs11642015 and rs6567160 loci were not associated with susceptibility to overweight and obesity in preschool children ($P > 0.05$). The result of the analysis of the cumulative effect of rs633715 and rs713586 showed that the number of genotypes carrying the risk genotype was positively associated with the risk of overweight and obesity in preschool children ($P_{trend} < 0.01$). **CONCLUSION** Among Han Chinese preschool children, *SEC16B* rs633715 and *DNAJC27* rs713586 were associated with susceptibility to overweight and obesity in preschool children. Moreover, rs633715 and rs713586 had a cumulative effect on susceptibility to overweight and obesity in preschool children, the number of risk genotypes carried was positively associated with childhood overweight and obesity risk.

KEY WORDS: *SEC16B*, *DNAJC27*, *FTO*, *MC4R*, genetic polymorphism, overweight and obesity

近几十年随着经济的发展及营养状况的改善,儿童肥胖的患病率在全球范围内急剧增加,已成为全球重要公共卫生问题^[1-2]。《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》显示^[2],中国6岁以下儿童的超重率和肥胖率在2002年分别为6.5%和2.7%,而2015—2017年二者分别增至6.8%和3.6%。肥胖不仅直接影响儿童期的身心健康,还可能诱发成年后的肥胖及脂肪肝、心血管疾病和2型糖尿病等慢性病^[3-4]。遗传因素是影响儿童肥胖的重要因素,研究表明当父母一方或双方均超重或肥胖时,其后代超重或肥胖的风险会增加2.7至4倍^[5]。近年来通过全基因组关联

研究(genome-wide association studies, GWAS)发现了大量与超重或肥胖相关的基因,其中研究较多的肥胖相关基因包括 *SEC16B*、*FTO* 和 *MC4R*^[6-8]。Mei等^[7]和DASTGHEIB等^[8]的研究表明 *SEC16B*、*FTO* 和 *MC4R* 基因多态性均与儿童肥胖易感性有关。既往研究主要对 *SEC16B* 基因 rs10913469 和 rs543874, *FTO* 基因 rs9939609 和 rs9930506 与 *MC4R* 基因 rs17782313 等常见单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点进行了分析^[6,9-11]。而在AKIYAMA等^[12]的GWAS研究中, *SEC16B* 基因 rs633715、*DNAJC27* 基因 rs713586、*FTO* 基因 rs11642015 和 *MC4R* 基

因 rs6567160 等既往研究报道较少的 SNPs 达到了全基因组显著性,与体质指数 (body mass index, BMI) 存在关联。

因此,本研究基于 AKIYAMA 等^[12]的研究,分析 SEC16B 基因 rs633715、DNAJC27 基因 rs713586、FTO 基因 rs11642015 和 MC4R 基因 rs6567160 基因多态性与中国学龄前儿童超重肥胖易感性的关联性,为探讨遗传因素影响肥胖提供更多的科学证据,也为我国学龄前儿童超重肥胖的精准防控提供理论支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年来自“早期儿童营养包干预长期营养健康作用评估 (Long-term Health Effects Assessment Project of Infants and Toddlers Nutritional Pack, LHEAPITNP)”项目深入监测点的 749 名 2~6 岁汉族儿童为研究对象。LHEAPITNP 项目 2022 年的深入监测点包括河南省的嵩县和汝阳县,贵州省的贵定县和福泉市,其中嵩县和贵定县为营养包覆盖县,汝阳县和福泉市为营养包未覆盖县。营养包覆盖县的儿童在 6~24 月龄接受了“贫困地区儿童营养改善项目 (China Nutrition Improvement Project on Children in Poor Areas, CHIPCPA) 免费提供的营养包,现在已经停止服用营养包^[13]。使用问卷调查的方式向儿童监护人收集研究对象的基本信息,排除基本信息缺失和基因分型失败的研究对象。

本项目通过了中国疾病预防控制中心营养与健康所伦理委员会审批 (No. 2018-017)。所有儿童监护人完全知情同意,并签署了知情同意书。

1.2 主要试剂和仪器

表 1 rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 的 KASP 引物

单核苷酸多态性	基因	引物 FAM	引物 HEX	通用引物
rs633715	SEC16B	CTGCTTATTTTCCA TTCTCATTCCCA	TGCTTATTTTCCATTC TCATTCCCG	CTTCTGGCAGCA CTAGAGGGAAC
rs713586	RBJ	CCTCCCAAGGAGC CAGTTT	CCTCCCAAGGGA GCCAGTTC	GGCCCCGAGGAGT GACTGGTG
rs11642015	FTO	GATGCACAAAGGGG CAACTCC	TTGATGCACAAAGGGG CAACTCT	CAAAGCTGCCTA TCCATCCCACC
rs6567160	MC4R	ACAGCCTGCCCTAA TGGTATTTTAT	CAGCCTGCCCTAATGG TATTTTAC	AGCTCAGACATG ACTTGGCAGTTAG

1.5 超重肥胖的判定

精确测量研究对象的身高和体重,以 WHO 2006 年 0~5 岁儿童生长标准^[14]和 2007 年 5~19 岁儿童生长标准^[15]为参考,用 WHO Anthro 软件计算 5 岁以下儿童的年龄别体重指数 Z 评分

新型红细胞裂解液 3 (BioTeke Corporation); 20 mg/mL 蛋白酶 K (BioTeke Corporation); 磁珠 (BioTeke Corporation); 磁珠结合液 CB (BioTeke Corporation); 磁珠 IR (BioTeke Corporation); 漂洗液 WB (BioTeke Corporation); 洗脱缓冲液 EB (BioTeke Corporation); KASP 引物 (生工生物工程股份有限公司); 2× KASP Master Mix (LGC, 英国)。高通量全自动液体处理工作站 (奥美泰克生物技术有限公司); K-pette 半自动 DNA 板复制工作站 (LGC, 英国); Meridian 微量分液仪 (LGC, 英国); Hydrocycler 水浴 PCR 热循环仪 (LGC, 英国); Pherastar SNP 分型检测仪 (LGC, 英国)。

1.3 血液样本的采集

使用真空采血管采集研究对象的静脉血,将采血管在室温放置 20~30 min,在 3000r/min 转速下离心 15 min 后分离血清。将下层血细胞留存在采血管中,放入 -80 °C 冰箱保存。

1.4 DNA 提取和基因多态性检测

利用磁珠法从分离血清后的血细胞中提取 DNA,采用竞争性等位基因特异聚合酶链式反应 (Kompetitive allele specific PCR, KASP) 的方法进行基因多态性检测。分别设计 rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 的 KASP 引物,引物设计见表 1。引物 FAM 的荧光基团序列 5' GAAGGTGACCAAGTTCATGCT 3', 引物 HEX 的荧光基团序列 5' GAAGGTGGAGTCAA CGGATT 3', 引物由生工生物工程股份有限公司合成。配制包含 KASP 引物和 2× KASP Master Mix 的引物混合液,与干燥后的 DNA 混合后在高通量水浴系统 Hydrocycler 中进行 PCR 扩增,利用 Pherastar SNP 分型检测仪检测荧光信号并查看各基因位点的基因分型情况。

(body weight index for age Z score, BAZ), 用 WHO AnthroPlus 软件计算 5 岁及以上儿童的 BAZ。根据 WHO 生长发育标准,5 岁以下儿童 2 < BAZ ≤ 3 为超重,BAZ > 3 为肥胖,5 岁及以上儿童 1 < BAZ ≤ 2 为超重,BAZ > 2 为肥胖。本研究参考 WHO

的标准将研究对象分为超重肥胖组和正常对照组,5岁以下儿童BAZ>2为超重肥胖组,5岁及以上儿童BAZ>1为超重肥胖组,其余儿童均为正常对照组。

1.6 协变量的定义

协变量用于 Logistic 回归模型分析中的多重调整,本研究调整的协变量包括:(1)性别:分为男童和女童;(2)断母乳月龄;(3)添加配方奶或辅食月龄;(4)地区:分为河南省和贵州省;(5)营养包覆盖县分组:根据“早期儿童营养包干预长期营养健康作用评估”项目2022年工作手册分为营养包覆盖县和营养包未覆盖县;(6)是否早产:分为是、否和不清楚;(7)父亲文化程度:分为小学及以下、初中、高中及以上和不清楚;(8)母亲文化程度:分为小学及以下、初中、高中及以上和不清楚。

1.7 统计学分析

使用 R 4.1.2 中的 genetics 包进行 SNPs 的 Hardy-Weinberg 遗传平衡分析, $P>0.05$ 认为符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。

采用 SAS (v. 9.4) 进行统计描述和分析,符合正态分布且有确切最大值和/或最小值的定量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布或无确切最大值和/或最小值的定量资料用 $[M(P25, P75)]$ 表示,定性资料以 $[n(r/\%)]$ 表示。符合正态分布且有确切最大值和/或最小值

的 2 组独立样本的定量资料的比较采用 t 检验,不符合正态分布或无确切最大值和/或最小值的 2 组独立样本的定量资料用 Wilcoxon 秩和检验。定性资料的组间比较采用 χ^2 检验。使用多重调整 Logistic 回归模型分析各基因位点与学龄前儿童超重肥胖的关联,患超重肥胖的风险以 OR (95%CI) 表示,并进一步探索研究对象携带的风险基因型数量与超重肥胖的累积效应。 $P_{趋势}$ 通过将风险基因型数量作为连续性变量纳入 Logistic 模型进行计算。上述统计结果取双侧 $P<0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果

rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ($\chi^2 = 3.29$ 、0.50、1.06 和 3.00, $P>0.05$),说明研究对象来自同一孟德尔群体。

2.2 研究对象的特征

男童占比 51.4%,女童占比 48.6%。将 749 名儿童分为超重肥胖组和正常对照组,其中超重肥胖组 54 人,正常对照组 695 人,超重肥胖组和正常对照组的基本特征比较见表 2。与正常对照组相比,超重肥胖组的年龄和 BAZ 均值更高 ($P<0.01$),且来自河南省的儿童比例也更高 ($P<0.01$)。

表 2 2022 年河南与贵州 749 名汉族学龄前儿童的基本特征

特征	超重肥胖组 (n=54)	正常对照组 (n=695)	P 值	特征	超重肥胖组 (n=54)	正常对照组 (n=695)	P 值
年龄/岁	5.43±0.44	5.15±0.44	<0.01	早产			0.40
性别			0.08	是	0	18(2.59)	
男	34(62.96)	351(50.50)		否	50(92.59)	609(87.63)	
女	20(37.04)	344(49.50)		不清楚	4(7.41)	68(9.78)	
年龄别体重指数 Z 评分	2.15±0.90	-0.46±0.85	<0.01	父亲文化程度			0.37
断母乳月龄/月	12(6,18)	12(10,17)	0.34	小学及以下	3(5.56)	72(10.36)	
添加配方奶或辅食月龄/月	6(6,6)	6(6,6)	0.71	初中	33(61.11)	427(61.44)	
地区			<0.01	高中及以上	14(25.93)	126(18.13)	
河南省	45(83.33)	454(65.32)		不清楚	4(7.40)	70(10.07)	
贵州省	9(16.67)	241(34.68)		母亲文化程度			0.60
营养包覆盖县			0.13	小学及以下	6(11.11)	88(12.66)	
是	29(53.70)	300(43.17)		初中	30(55.56)	401(57.70)	
否	25(46.30)	395(56.83)		高中及以上	14(25.93)	132(18.99)	
				不清楚	4(7.40)	74(10.65)	

注:计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,计数数据以 $[n(r/\%)]$ 表示

2.3 rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 位点的基因型多态性分布特征

在 749 名学龄前儿童中,SEC16B 基因 rs633715 位点 TT、TC 和 CC 的基因型频率分别是

64.09%、30.57%和 5.34%;DNAJC27 基因 rs713586 位点 TT、TC 和 CC 的基因型频率分别是 29.11%、50.87%和 20.02%;FTO 基因 rs11642015 位点 CC、CT 和 TT 的基因型频率分别是 78.5%、19.76%和

1.74%;MC4R 基因 rs6567160 位点 TT、TC 和 CC 的基因型频率分别是 66.76%、28.7%和 4.54%。

比较 rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 位点在不同性别、地区以及营养包覆盖县分组中的基因型频率分布,只有 rs633715 和

rs6567160 位点在地区间的基因型多态性分布有统计学差异 ($\chi^2_{rs633715} = 8.62, P = 0.014; \chi^2_{rs6567160} = 8.28, P = 0.021$),其余基因型多态性分布均无统计学意义。4 个 SNPs 在不同性别、地区以及营养包覆盖县分组中的基因型频率分布见表 3。

表 3 rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 位点在不同性别、地区以及营养包覆盖县分组中的基因型频率分布 [n(r/%)]

单核苷酸多态性	基因型	性别		χ^2 值	P 值	地区		χ^2 值	P 值	营养包覆盖县		χ^2 值	P 值
		男	女			河南省	贵州省			是	否		
		rs633715	TT			247(64.16)	233(64.01)			1.46	0.48		
	TC	121(31.43)	108(29.67)			162(32.46)	67(26.80)			88(26.75)	141(33.57)		
	CC	17(4.42)	23(6.32)			33(6.61)	7(2.80)			17(5.17)	23(5.48)		
rs713586	TT	102(26.49)	116(31.87)	3.23	0.07	135(27.05)	83(33.20)	3.05	0.08	105(31.91)	113(26.90)	2.36	0.12
	TC	199(51.69)	182(50.00)			261(52.30)	120(48.00)			159(48.33)	222(52.86)		
	CC	84(21.82)	66(18.13)			103(20.364)	47(18.80)			65(19.76)	85(20.24)		
rs11642015	CC	300(77.92)	288(79.12)	0.41	0.52	401(80.36)	187(74.80)	4.43	0.11	259(78.72)	329(78.33)	0.63	0.43
	CT	79(20.52)	69(18.96)			92(18.44)	56(22.40)			63(19.15)	85(20.24)		
	TT	6(1.56)	7(1.92)			6(1.43)	7(2.80)			7(2.13)	6(1.43)		
rs6567160	TT	247(64.16)	253(69.51)	3.52	0.17	321(64.33)	179(71.60)	8.28	0.02	222(67.48)	278(66.19)	0.19	0.91
	TC	122(31.69)	93(25.55)			159(31.86)	56(22.40)			93(28.27)	122(29.05)		
	CC	16(4.16)	18(4.95)			19(3.81)	15(6.00)			14(4.26)	20(4.76)		

注:各位点基因型排序均为:野生型、杂合突变型及纯合突变型

2.4 rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 位点与儿童超重肥胖的关联性分析

在调整性别、地区、断母乳月龄、添加配方奶或辅食月龄、营养包覆盖县分组、早产情况、父亲文化程度和母亲文化程度后,纳入的 4 个位点中只有 rs633715 和 rs713586 位点在超重肥胖组和正常对照组的基因型频率分布存在统计学意义 ($P < 0.05$),且 rs633715 位点的隐性模型和 rs713586 位点的显性模型均与儿童超重肥胖易感性有关 ($P < 0.05$)。rs11642015 和 rs6567160 位点与儿童超重肥胖易感性无统计学意义 ($P > 0.05$)。对于 SEC16B 基因 rs633715 位点,携带 CC 纯合突变型的儿童患超重肥胖的风险是 TT 基因型儿童的 2.92 倍。DNAJC27 基因 rs713586 位点,携带 TC 杂合突变型的儿童患超重肥胖的风险是 TT 基因型儿童的 2.36 倍。4 个 SNPs 与儿童超重肥胖的关联性分析结果见表 4。

2.5 rs633715 和 rs713586 位点的累积效应分析

上述结果表明,SEC16B 基因 rs633715 位点和 DNAJC27 基因 rs713586 位点均与儿童肥胖易感性有关,其中 rs633715 位点的隐性模型和 rs713586 位点的显性模型会增加患超重肥胖的风险,因此将 rs633715 位点 CC 突变型和 rs713586 位点 TC 杂合突变型及 CC 纯合突变型定义为风险基因型。根据携带风险基因型的数量将研究对象分为 3 组(0、1、2),比较 3 组患超重肥胖的风

险。结果表明,携带 1 个风险基因型的儿童患超重肥胖的风险是不携带任何风险基因型儿童的 2.42 倍,携带 2 个风险基因型的儿童患超重肥胖的风险是不携带任何风险基因型儿童的 6.45 倍,且进行线性趋势检验后结果有统计学意义 ($P_{趋势} < 0.01$)。rs633715 和 rs713586 位点的累积效应分析结果见表 5。

3 讨论

肥胖是可遗传的,双生子研究结果显示遗传能解释 40%~70%的体质指数个体差异^[16]。国外学者 LOCKE 等^[17]开展了一项包含近 34 万人的 GWAS 和 Meta 分析,并确定了 97 个与 BMI 相关的 SNPs,这些位点能解释 2.7%的体质指数个体差异。本文分析 4 个目标位点的多态性分布特征,结果发现在研究人群中,rs633715 和 rs6567160 在河南省和贵州省的基因型频率分布有统计学意义。贵州省 rs633715 位点的 TT 野生型和 rs6567160 位点的 TT 野生型占比分别为 70.4%和 71.6%,均高于在河南省样本中的占比。

根据基因位点和超重肥胖的关联性分析结果,SEC16B 基因 rs633715 与儿童超重肥胖的易感性有关。SEC16B 又称为亮氨酸转录调控因子 2(LZTR2),可通过调节脂质代谢从而影响肥胖的发生^[18]。GWAS 研究结果表明 SEC16B 基因多态性与成人和儿童的体质指数均相关^[12,19]。研

表 4 rs633715、rs713586、rs11642015 和 rs6567160 位点与儿童超重肥胖的关联性分析结果

单核苷酸多态性	基因型	超重肥胖组/[n(r/%)]	正常对照组/[n(r/%)]	OR(95%CI)	P 值
rs633715	TT	33(61.11)	447(64.32)	1.000	
	TC	14(25.93)	215(30.94)	0.919(0.473~1.789)	0.80
	CC ^b	7(12.96)	33(4.74)	2.915(1.163~7.305)	0.02
	显性模型				
	TT	33(61.11)	447(64.32)	1.000	
	TC+CC	21(38.89)	248(35.68)	1.194(0.662~2.151)	0.56
	隐性模型				
	TT+TC	47(87.04)	662(95.25)	1.000	
	CC ^d	7(12.96)	33(4.74)	2.997(1.226~7.323)	0.02
	rs713586	TT	8(14.81)	210(30.22)	1.000
TC ^a		33(61.11)	348(50.07)	2.362(1.054~5.289)	0.04
CC		13(24.08)	137(19.71)	2.367(0.937~5.980)	0.07
显性模型					
TT		8(14.81)	210(30.22)	1.000	
TC+CC ^c		46(85.19)	485(69.78)	2.363(1.080~5.169)	0.03
隐性模型					
TT+TC		41(75.92)	558(80.29)	1.000	
CC		13(24.08)	137(19.71)	1.267(0.649~2.474)	0.49
rs11642015		CC	42(77.78)	546(78.56)	1.000
	CT	10(18.52)	138(19.86)	0.959(0.462~1.989)	0.91
	TT	2(3.70)	11(1.58)	2.989(0.605~14.752)	0.18
	显性模型				
	CC	42(77.78)	546(78.56)	1.000	
	CT+TT	12(22.22)	149(21.44)	1.084(0.548~2.143)	0.82
	隐性模型				
	CC+CT	52(96.30)	684(98.42)	1.000	
	TT	2(3.70)	11(1.58)	3.014(0.614~14.783)	0.17
	rs6567160	TT	38(70.37)	462(66.47)	1.000
TC		14(25.93)	201(28.92)	0.729(0.380~1.396)	0.34
CC		2(3.70)	32(4.61)	0.862(0.191~3.889)	0.85
显性模型					
TT		38(70.37)	462(66.47)	1.000	
TC+CC		16(29.63)	233(33.53)	0.743(0.400~1.382)	0.35
隐性模型					
TT+TC		52(96.30)	663(95.39)	1.000	
CC		2(3.70)	32(4.61)	0.948(0.213~4.228)	0.94

注:表中各位点基因型排序均为:野生型、杂合突变型及纯合突变型,根据多因素调整 Logistic 回归分析后组间比较分别通过 a-杂合突变型与野生型、b-纯合突变型与野生型、c-杂合突变型和纯合突变型与野生型、d-纯合突变型与野生型和杂合突变型标识患超重肥胖风险在对应组间存在统计学意义($P<0.05$)

表 5 rs633715 和 rs713586 位点的累积效应分析结果

风险基因型数量	单核苷酸多态性		超重肥胖组/ [n(r/%)]	正常对照组/ [n(r/%)]	OR(95%CI)	P 值	P _{趋势} 值
	rs633715	rs713586					
0	TT/TC	TT	7(12.96)	202(29.06)	1.000		
1 ^a	CC	TT	1(1.85)	8(1.15)	2.420(1.052~5.567)	0.04	<0.01
	TT/TC	TC/CC	40(74.07)	460(66.19)			
2 ^b	CC	TC/CC	6(11.12)	25(3.60)	6.451(1.954~21.298)	<0.01	

注:根据多因素调整 Logistic 回归分析后的组间比较分别通过 a-携带 1 个风险基因型和不携带风险基因型、b-携带 2 个风险基因型和不携带风险基因型标识患超重肥胖风险在对应组间存在统计学差异($P<0.05$)

究表明 *SEC16B* 基因 rs543874 位点与中国儿童肥胖易感性有关,rs543874 位点还与咸味偏好存在交互作用共同影响肥胖的发生^[20]。付利万等^[6]的 Meta 分析结果表明 *SEC16B* 基因 rs10913469 和 rs543874 位点与不同种族人群的 BMI 和肥胖均有关联。相比于 rs10913469 和 rs543874 位点,本研究探讨的 *SEC16B* 基因 rs633715 研究相对较少。在 AKIYAMA 等^[12]的 GWAS 研究中 rs633715 位点与日本人群的 BMI 相关,本研究的结果表明 rs633715 位点与学龄前儿童超重肥胖易感性相关,携带 CC 纯合突变型的儿童患超重肥胖的风险更高。

在本研究中 *DNAJC27* 基因 rs713586 也与儿童超重肥胖的易感性有关。*DNAJC27* 是热休克蛋白家族 HSP40 成员,在肥胖和糖尿病患者中的表达水平较正常人更高,且与瘦素和抵抗素等肥胖生物标志物水平呈正相关^[21]。PARK 等^[22]构建了包含 *DNAJC27* 基因 rs713586 和 *MC4R* 基因 rs6567160 在内的遗传风险评估,研究结果表明该遗传风险评估与肥胖风险呈正相关。SPELIOTES 等^[23]基于近 25 万人的关联性分析也发现 rs713586 位点与体质指数相关。最近的研究还发现孕妇 rs713586 位点的多态性对后代的出生体重也有影响^[24]。本研究的结果与既往研究结论一致,rs713586 位点与儿童患超重肥胖的风险相关,携带 TC 杂合突变型的儿童患超重肥胖风险更高。此外,本研究还探讨了 *SEC16B* 基因 rs633715 和 *DNAJC27* 基因 rs713586 的累积效应对学龄前儿童超重肥胖的影响,结果表明携带的风险基因型数量与超重肥胖风险呈正相关。

FTO 和 *MC4R* 都是研究较多的肥胖易感性基因,既往研究^[9-11]表明 *FTO* 基因 rs9939609 和 rs9930506 位点,*MC4R* 基因 rs17782313 位点均与肥胖发生风险有关。在 AKIYAMA 等^[12]的研究中 rs11642015 和 rs6567160 位点均与日本成人的体质指数相关,而在本研究中 *FTO* 基因 rs11642015 和 *MC4R* 基因 rs6567160 位点与学龄前儿童超重肥胖的关联均无统计学意义,这可能与本研究的研究人群年龄较小且肥胖率低有关。

本研究的主要局限性在于研究样本的肥胖率过低,不能将肥胖作为阳性结局进行关联分析,因此要在未来的研究中进一步通过增加样本量、开展前瞻性研究等对上述研究结果进行完善。不过超重是肥胖的前期过程,儿童期的超重和肥胖都会增加成人期肥胖的发生风险,应在 5~7 岁之前对超重和肥胖高风险的儿童开展防控措施^[25]。

因此,本研究将结局定义为超重和肥胖,可将预防肥胖的关口前移,为及早开展零级或一级预防提供科学依据。

综上,本研究主要探索了 *SEC16B* 基因 rs633715、*DNAJC27* 基因 rs713586、*FTO* 基因 rs11642015 和 *MC4R* 基因 rs6567160 的多态性与汉族学龄前儿童超重肥胖易感性的关联性,结果表明携带 rs633715 位点 CC 突变型和 rs713586 位点 TC 杂合突变型的儿童患超重肥胖风险更高,rs11642015 和 rs6567160 位点的多态性与学龄前儿童超重肥胖无关。*SEC16B* 基因 rs633715 和 *DNAJC27* 基因 rs713586 对学龄前儿童超重肥胖易感性有累积效应,携带风险基因型的数量与儿童超重肥胖风险呈正相关。未来仍需更多的研究进一步探讨遗传基因对儿童肥胖的作用机制,为儿童肥胖的精准防控提供新的证据,以制定有效的预防策略和个性化干预手段,促进儿童的身心健康。

参考文献

- [1] (NCD-RISC) NRFC. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016; a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults [J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2627-2642.
- [2] 国家卫生健康委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:42-45.
- [3] VERDUCI E, DI PROFIO E, FIORE G, et al. Integrated approaches to combatting childhood obesity [J]. *Ann Nutr Metab*, 2022, 78(Suppl 2): 8-19.
- [4] LIU D, HAO Y X, ZHAO T Z, et al. Childhood BMI and adult obesity in a Chinese sample: a 13-year follow-up study [J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32(3): 162-168.
- [5] SHUNGIN D, WINKLER T W, CROTEAU-CHONKA D C, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution [J]. *Nature*, 2015, 518(7538): 187-196.
- [6] 付利万,张美仙,高利旺,等. *SEC16B* 基因多态性与体质指数和肥胖关联的 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(9): 1288-1295.
- [7] MEI H, YIN B, YANG W, et al. Associations between gene-gene interaction and overweight/obesity of 12-month-old Chinese infants [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1499454.
- [8] DASTGHEIB S A, BAHRAMI R, SETAYESH S, et al. Evidence from a meta-analysis for association of

- MC4R rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15 (5): 102234.
- [9] FRAYLING T M, TIMPSON N J, WEEDON M N, 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.
- [10] SCUTERI A, SANNA S, CHEN W M, 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.
- [11] YU K, LI L, ZHANG L, et al. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: a meta-analysis[J]. *Gene*, 2020, 733: 144372.
- [12] AKIYAMA M, OKADA Y, KANAI M, et al. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(10): 1458-1467.
- [13] 霍军生. 营养包:从科学研究到贫困地区婴幼儿营养干预[J]. *卫生研究*, 2021, 50(3): 357-359.
- [14] WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, 450: 76-85.
- [15] DE ONIS M, ONYANGO A W, BORGI E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents[J]. *Bull World Health Organ*, 2007, 85(9): 660-667.
- [16] ELKS C E, DEN HOED M, ZHAO J H, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression [J]. *Front Endocrinol*, 2012, 3: 29.
- [17] LOCKE A E, KAHALI B, BERNDT S I, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology[J]. *Nature*, 2015, 518(7538): 197-206.
- [18] SHI R, LU W, TIAN Y, et al. Intestinal SEC16B modulates obesity by regulating chylomicron metabolism[J]. *Mol Metab*, 2023, 70: 101693.
- [19] VOGELZANG S, BRADFIELD J P, AHLUWALIA T S, et al. Novel loci for childhood body mass index and shared heritability with adult cardiometabolic traits[J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(10): e1008718.
- [20] LV D, ZHANG D D, 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.
- [21] CHERIAN P T, AL-KHAIRI I, SRIRAMAN D, et al. Increased circulation and adipose tissue levels of DNAJC27/RBJ in obesity and type 2-diabetes [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 423.
- [22] PARK S, YANG H J, KIM M J, et al. Interactions between polygenic risk scores, dietary pattern, and menarche age with the obesity risk in a large hospital-based cohort[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3772.
- [23] SPELIOTES E K, WILLER C J, BERNDT S I, 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.
- [24] RESHETNIKOVA Y, CHURNOSOVA M, STEPANOV V, et al. Maternal age at menarche gene polymorphisms are associated with offspring birth weight[J]. *Life*, 2023, 13(7): 1525.
- [25] EVENSEN E, WILSGAARD T, FURBERG A S, et al. Tracking of overweight and obesity from early childhood to adolescence in a population-based cohort-the Tromsø Study, Fit Futures [J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 64.

收稿日期:2023-11-16

(上接第 214 页)

- [17] MATHUR G P, CHITRANSHI S, MATHUR S, et al. Lactation failure [J]. *Indian Pediatr*, 1992, 29 (12): 1541-1544.
- [18] HUANG Y, LIU Y, YU X Y, et al. The rates and factors of perceived insufficient milk supply: a systematic review [J]. *Matern Child Nutr*, 2022, 18 (1): e13255.
- [19] 黄璐璐. 影响产妇泌乳不足原因及实施综合护理的临床价值分析 [J]. *养生保健指南*, 2021, (24): 158.
- [20] MCGUIRE T M. Drugs affecting milk supply during lactation [J]. *Aust Prescr*, 2018, 41(1): 7-9.
- [21] 赖惠连. 产妇泌乳不足的综合化护理干预方案及效果探究 [J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2020, 5(9): 35.
- [22] YANG Z, JIANG R, CHEN Q, et al. Concentration of lactoferrin in human milk and its variation during lactation in different Chinese populations [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9):18.
- [23] ANDERSON P O. Alcohol use during breastfeeding [J]. *Breastfeed Med*, 2018, 13(5): 315-317.
- [24] LAU C. The effect of stress on lactation: its significance for the preterm infant [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 503: 91-97.

收稿日期:2023-08-30