

论著·临床研究

基因拷贝数变异与汉、维、哈三民族儿童 超重/肥胖患病风险之间的关联研究

阿比旦·艾尼瓦尔¹ 阿达力别克¹ 黄冰雪¹ 叶·叶克吉尔格力²
窦亚兰³ 吴洁⁴ 戴江红¹

(1. 新疆医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室, 新疆 乌鲁木齐 830011;
2. 新疆乌鲁木齐市头屯河区疾病预防控制中心, 新疆 乌鲁木齐 830023;
3. 复旦大学附属儿科医院, 上海 201107; 4. 新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 了解新疆汉族、维吾尔族(简称维族)、哈萨克族(简称哈族)儿童超重/肥胖患病情况与基因拷贝数变异(CNV)之间的关系。**方法** 以新疆伊犁、阿勒泰和克拉玛依3个城市中的幼儿园作为研究现场,采用分层整群抽样方法抽取3~7岁儿童,测量身高、体重并采集口腔黏膜脱落细胞,采用CNVplex[®]方法检测FTO_1、IRX3_1、IRX3_2、MC4R_1、MC4R_2等5个位点CNV。**结果** 调查儿童603名,其中男307名,女296名;汉族261名,维族194名,哈族148名。汉族、维族、哈族儿童超重/肥胖率分别为28.3%、10.3%、31.1% ($P<0.001$)。在哈族儿童中,IRX3_1、MC4R_2两位点CNV与超重/肥胖相关 ($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,汉族和哈族儿童发生超重/肥胖的风险分别是维族儿童的3.443倍(95%CI: 2.016~5.880)和3.924倍(95%CI: 2.199~7.001); IRX3_1位点CNV是超重/肥胖的危险因素 ($P=0.028$, $OR=2.251$, 95%CI: 1.418~5.651)。**结论** IRX3_1 CNV与汉族、维族、哈族儿童超重/肥胖的患病风险有关,尤其应关注哈族儿童中IRX3_1 CNV与超重/肥胖之间的关联性。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 308-313]

[关键词] 基因拷贝数变异; 肥胖; 哈萨克族; 儿童

Association between copy number variations and risk of overweight/obesity among Han, Uyghur, and Kazak children

ABIDAN·Ainiwaer, Adalibieke, HUANG Bing-Xue, YE·Yekejiergeli, DOU Ya-Lan, WU Jie, DAI Jiang-Hong. Department of Epidemiology and Health Statistics, College of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China (Dai J-H, Email: epi102@sina.com)

Abstract: Objective To study the association between the prevalence of overweight/obesity and copy number variations (CNVs) among Han, Uyghur, and Kazak children in Xinjiang, China. **Methods** The kindergartens in Ili, Altay, and Karamay in Xinjiang were selected as research sites, and stratified cluster sampling was used to select the children aged 3-7 years. Body height and body weight were measured, and exfoliated buccal mucosa cells were collected. CNVplex[®] was used to measure the CNVs of FTO_1, IRX3_1, IRX3_2, MC4R_1, and MC4R_2. **Results** A total of 603 children were surveyed (307 boys and 296 girls). There were 261 Han children, 194 Uyghur children, and 148 Kazak children. The overweight/obesity rates in Han, Uyghur, and Kazak children were 28.3%, 10.3%, and 31.1%, respectively ($P<0.001$). In Kazak children, the CNVs of IRX3_1 and MC4R_2 were associated with overweight/obesity ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that the risk of overweight/obesity in Han and Kazak children was 3.443 times (95%CI: 2.016-5.880) and 3.924 times (95%CI: 2.199-7.001), respectively, that in Uyghur children. The CNV of IRX3_1 was a risk factor for overweight/obesity ($P=0.028$, $OR=2.251$, 95%CI: 1.418-5.651). **Conclusions** The CNV of IRX3_1 is associated with overweight/obesity in Han, Uyghur, and Kazak children, and the association between the CNV of IRX3_1 and overweight/obesity in Kazak children should be taken seriously. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(4): 308-313]

Key words: Copy number variation; Obesity; Kazak; Child

[收稿日期] 2017-11-18; [接受日期] 2018-02-08
[基金项目] 国家自然科学基金(81260440)。
[作者简介] 阿比旦·艾尼瓦尔,女,硕士研究生。
[通信作者] 戴江红,女,教授。

儿童肥胖已成为危害儿童健康的严重公共卫生问题之一^[1]。尽管一些众所周知的致胖环境，如高饮食摄入和低能量消耗是肥胖流行的主要“贡献者”，但肥胖遗传性在上述已知环境中发挥重要作用。双胞胎和家庭研究得出的结论一致表明，身体成分有40%~70%受遗传因素的影响^[2-3]。肥胖相关遗传研究经过了以下几个阶段：单基因肥胖、连锁分析、候选基因关联研究和全基因组关联分析等^[4]。全基因组关联分析已揭示众多在肥胖个体中丰富且位于肥胖相关基因的单核苷酸多态性（SNP），如FTO^[5-8]、MC4R^[7-8]、IRX3^[9]等。

基因拷贝数变异（copy number variation, CNV）是在2004年首次被Sebat等^[10]描述，近些年被广泛认可的遗传标志物之一，在复杂疾病的遗传学研究中发挥重要作用。它是一种通过比较两个或多个基因组得到的大小从1 kb到1 Mb范围内的DNA片段的差异，主要表现为亚显微水平的缺失和重复^[11]。它常常能造成基因表达量的差异，特别是某些对表达剂量敏感的基因，在人群中会造成一系列的表型、复杂行为特征及对疾病易感性的差异并表现出与疾病之间的因果关系^[12]。它具有可遗传、分布范围广泛、相对稳定且异质性高等特点，使它成为新的疾病遗传标志被广泛关注。肥胖作为高度遗传的复杂疾病^[13]非常适合选用该方法研究其分子机制及遗传基础。

新疆地处我国西北边陲，是维吾尔族（简称维族）、哈萨克族（简称哈族）等少数民族聚居的地方，由于其独特的遗传背景、地理环境、宗教信仰、生活及饮食习惯等，不同民族人群超重/肥胖患病率及其患病风险上的遗传学机制值得深入研究。本研究旨在调查新疆汉、维、哈三民族儿童的超重/肥胖患病情况，并根据不同民族儿童CNV差异，探讨其在儿童超重/肥胖患病风险中的关联，以便为儿童超重/肥胖的针对性预防及控制提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

依托国家自然科学基金（81260440）“新疆维、汉、哈三民族儿童脂肪重聚年龄及影响因素”研究项目，采用分层整群抽样方法，通过新疆维

吾尔自治区教育厅、地（州）、市教育局逐层批准同意，并由伊犁、阿勒泰、克拉玛依三地区当地市教育局推荐的汉族、维族、哈族儿童较为集中的幼儿园。共纳入3~7岁三民族儿童611名。本调查项目通过儿童家长的知情同意，其实施方案已通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准（20150611-05）。

1.2 指标检测方法

采用由TANITA公司生产的TCS型电子秤（WB-3000）测量儿童体重，精确到0.1 kg。身高测量采用无伸缩性皮尺贴于墙面，利用三角板进行比量，精确到0.1 cm。口腔棉拭子标本于2016年5月、10月采集。儿童口腔脱落细胞的采集选用一次性灭菌棉拭子，要求儿童漱口或刷牙3 h后进行采样。

1.3 候选CNV位点选择策略

为了评估所候选的肥胖相关CNV位点，首先通过查阅PubMed截至2017年5月30日所发表的在肥胖人群中进行的相关研究筛选候选CNV位点，候选条件包括：（1）与肥胖相关等位基因报道在1次以上；（2）亚洲人群作为研究对象或具有种族/民族特异性的位点；（3）位于蛋白质编码序列覆盖或邻近区域；（4）可能影响的基因与肥胖或其他代谢疾病相关。例如FTO基因在超重/肥胖遗传学研究中的地位远非其他基因可以比拟^[14]。但最近的一些研究结果显示，这个经典的肥胖基因多态性并不影响它的功能，而是通过调控其他基因而发挥作用^[15-16]，IRX3便是这个影响FTO基因在超重/肥胖研究中地位的基因。MC4R是中枢神经系统中控制食物摄入和能量消耗的黑皮质素信号通路发挥功能的靶点，该通路在能量稳态及葡萄糖稳态的调控中也具有重要作用。

1.4 候选CNV检测

本研究旨在验证FTO、IRX3以及MC4R候选基因位点CNV与汉、维、哈三民族儿童超重/肥胖之间的关联。3个候选基因CNV检测位点信息见表1。根据以上3个基因片段大小，针对每个基因设计、合成并最终优化出两个探针。CNV检测采用CNVplex[®]高通量CNV检测（48-96plex）方法（天昊生物科技有限公司，中国上海）进行，该方法是目前CNV检测技术中较为准确并快速的方法。CNV的计算规则：（1）相对拷贝数0.7~1.3

时,绝对拷贝数取1;(2)相对拷贝数1.5~2.5时,绝对拷贝数取2;(3)相对拷贝数2.7~3.3时,绝对拷贝数取3。在计算过程中发现,存在绝对拷贝

数无法取整的数据,故这些数据在统计分析中未被计入。

表1 候选基因 CNV 检测位点信息

| 基因名称 | 染色体 | 起始 | 截止 | 长度(kb) | 探针数目 | 位点 |
|------|-----|----------|----------|--------|------|--------------------|
| FTO | 16 | 53737874 | 54148379 | 410506 | 2 | FTO_1 |
| | | | | | | FTO_2 ^a |
| IRX3 | 16 | 54317196 | 54320893 | 3698 | 2 | IRX3_1 |
| | | | | | | IRX3_2 |
| MC4R | 18 | 58038548 | 58040016 | 1469 | 2 | MC4R_1 |
| | | | | | | MC4R_2 |

注:a示在后续计算拷贝数过程中发现探针FTO_2存在问题,导致数据结果不可信,在统计分析中仅采用FTO_1的数据。

1.5 相关指标定义与标准

体重指数(body mass index, BMI) = 体重(kg) / 身高(m)²。根据国际肥胖组织建议的国际儿童营养分类BMI参照标准定义超重和肥胖^[17]。

1.6 质量控制

(1)对调查人员进行统一培训;(2)采用精密仪器、统一方法进行测量;(3)对调查资料及时查漏补缺,数据由双人录入并核查。

1.7 统计学分析

利用Epidata 3.0软件建立数据库,采用SPSS 21.0软件进行数据分析,包括独立样本的t检验、 χ^2 检验、Fisher确切概率法等。计数资料的组间两两比较采用卡方分割法,调整检验水准为0.017。将超重/肥胖作为因变量,单因素分析有统计学意义的自变量按前进法纳入非条件多因素logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

调查儿童共计611名,对所有儿童进行候选基因位点CNV检测。最终纳入统计分析的儿童603名,其中汉族儿童261例(43.3%),维族儿童194例(32.2%),哈族儿童148例(24.5%);男女所占比例分别为50.9%和49.1%;该人群年龄为 5.4 ± 0.8 岁,范围3.5~7.3岁;研究对象的总体超重/肥胖率为23.2%(140/603)。正常体重组和超重/肥胖组儿童平均年龄的比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组性别分布差异无统计学意义($P > 0.05$);两组在民族分布上差异有统计学意义($P < 0.001$)。正常体重组和超重/肥胖组儿童的基本情况见表2。

表2 正常体重和超重/肥胖儿童的基本情况

| 组别 | 例数 | 年龄 ($\bar{x} \pm s$) | 性别[例(%)] | | 族别[例(%)] | | |
|---------------|-----|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | 男 | 女 | 汉族 | 维族 | 哈族 |
| 正常体重组 | 463 | 5.4 ± 0.8 | 233(50.3) | 230(49.7) | 187(40.4) | 174(37.6) | 102(22.0) |
| 超重/肥胖组 | 140 | 5.4 ± 0.7 | 74(52.9) | 66(47.1) | 74(52.9) | 20(14.3) | 46(32.8) |
| $t(\chi^2)$ 值 | | -0.449 | (0.276) | | (27.127) | | |
| P值 | | 0.654 | 0.599 | | <0.001 | | |

汉、维、哈三民族儿童超重/肥胖率分别为28.3%(74/261)、10.3%(20/194)、31.1%(46/148),差异具有统计学意义($P < 0.001$)。进一步两两比

较后,发现汉族与维族及哈族与维族之间超重/肥胖率分布差异具有统计学意义($P < 0.017$),见表3。

表3 汉、维、哈三民族儿童超重/肥胖率的比较 [例(%)]

| 族别 | 例数 | 超重/肥胖 |
|------------|-----|-----------------------|
| 汉族 | 261 | 74(28.3) ^a |
| 维族 | 194 | 20(10.3) |
| 哈族 | 148 | 46(31.1) ^a |
| χ^2 值 | | 27.127 |
| P 值 | | <0.001 |

注: a 示与维族组比较, $P < 0.017$ 。

2.2 不同民族儿童 CNV 情况分析

表2显示汉、维、哈三民族超重/肥胖发生率分布存在差异, 因此继续探讨不同民族儿童各基因位点中 CNV 的变异情况。在所候选的 FTO_1、IRX3_1、IRX3_2、MC4R_2 等位点 CNV 在汉、维、哈族儿童中差异存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

表4 不同民族儿童各基因位点拷贝数变化情况比较 [例(%)]

| 位点 /CNV | 民族 [#] | | | χ^2 值 | P 值 |
|---------|-----------------|---------------|---------------|------------|--------------------|
| | 汉族 (n=261) | 维族 (n=194) | 哈族 (n=148) | | |
| FTO_1 | | | | | |
| 正常拷贝 | 243(94.6) | 193(99.5) | 139(94.6) | 8.614 | 0.013 |
| 异常拷贝 | 14(5.4) | 1(0.5) | 8(5.4) | | |
| IRX3_1 | | | | | |
| 正常拷贝 | 218(89.0) | 145(81.0) | 128(88.3) | 6.207 | 0.045 |
| 异常拷贝 | 27(11.0) | 34(19.0) | 17(11.7) | | |
| IRX3_2 | | | | | |
| 正常拷贝 | 130(55.6) | 129(70.9) | 80(60.2) | 10.367 | 0.006 |
| 异常拷贝 | 104(44.4) | 53(29.1) | 53(39.8) | | |
| MC4R_1 | | | | | |
| 正常拷贝 | 250(97.3) | 193(99.5) | 142(96.6) | 4.840 | 0.089 ^a |
| 异常拷贝 | 7(2.7) | 1(0.5) | 5(3.4) | | |
| MC4R_2 | | | | | |
| 正常拷贝 | 241(93.8) | 193(100) | 136(91.9) | 14.744 | 0.001 |
| 异常拷贝 | 16(6.2) | 0(0) | 12(8.1) | | |

注: a 示采用连续校正; # 示部分儿童样本因 DNA 浓度过低, 未检出 CNV, 故在统计分析过程中被剔除。

对汉、维、哈族超重/肥胖和正常体重儿童所候选的5个位点 CNV 情况进行分析, 发现仅在哈族超重/肥胖和正常体重儿童在 IRX3_1 及 MC4R_2 两位点基因 CNV 情况间的差异存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表5~7。

表5 汉族超重/肥胖和正常体重儿童各基因位点拷贝数变化情况比较 [例(%)]

| 位点 /CNV | 正常体重儿 [#] (n=187) | 超重/肥胖儿 [#] (n=74) | χ^2 值 | P 值 |
|---------|-------------------------------|-------------------------------|------------|--------------------|
| FTO_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 173(94.0) | 70(95.9) | 0.084 | 0.771 ^a |
| 异常拷贝 | 11(6.0) | 3(4.1) | | |
| IRX3_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 155(89.1) | 63(88.7) | 0.006 | 0.937 |
| 异常拷贝 | 19(10.9) | 8(11.3) | | |
| IRX3_2 | | | | |
| 正常拷贝 | 94(56.0) | 36(54.5) | 0.038 | 0.845 |
| 异常拷贝 | 74(44.0) | 30(45.5) | | |
| MC4R_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 181(98.4) | 69(94.5) | 1.650 | 0.199 ^a |
| 异常拷贝 | 3(1.6) | 4(5.5) | | |
| MC4R_2 | | | | |
| 正常拷贝 | 172(94.0) | 69(93.2) | 0.000 | 1.000 ^a |
| 异常拷贝 | 11(6.0) | 5(6.8) | | |

注: a 示采用连续校正; # 示部分儿童样本因 DNA 浓度过低, 未检出 CNV, 故在统计分析过程中被剔除。

表6 维族超重/肥胖和正常体重儿童各基因位点拷贝数变化情况比较 [例(%)]

| 位点 /CNV | 正常体重儿 [#] (n=174) | 超重/肥胖儿 [#] (n=20) | χ^2 值 | P 值 |
|---------|-------------------------------|-------------------------------|------------|--------------------|
| FTO_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 173(99.4) | 20(100) | - | 1.000 ^b |
| 异常拷贝 | 1(0.6) | 0(0) | | |
| IRX3_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 130(81.8) | 15(75.0) | 0.180 | 0.672 ^a |
| 异常拷贝 | 29(18.2) | 5(25.0) | | |
| IRX3_2 | | | | |
| 正常拷贝 | 114(69.9) | 15(78.9) | 0.669 | 0.413 |
| 异常拷贝 | 49(30.1) | 4(21.1) | | |
| MC4R_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 173(99.4) | 20(100) | - | 1.000 ^b |
| 异常拷贝 | 1(0.6) | 0(0) | | |
| MC4R_2 | | | | |
| 正常拷贝 | 173(100) | 20(100) | - | - |
| 异常拷贝 | 0(0) | 0(0) | | |

注: a 示采用连续校正; b 示采用 Fisher 确切概率法; # 示部分儿童样本因 DNA 浓度过低, 未检出 CNV, 故在统计分析过程中被剔除。

表7 哈族超重/肥胖和正常体重儿童各基因位点拷贝数变化情况比较 [例(%)]

| 位点/CNV | 正常体重儿 [#] (n=102) | 超重/肥胖儿 [#] (n=46) | χ^2 值 | P 值 |
|---------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|--------------------|
| FTO_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 93(92.1) | 46(100) | 2.468 | 0.116 ^a |
| 异常拷贝 | 8(7.9) | 0(0) | | |
| IRX3_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 92(92.9) | 36(78.3) | 6.529 | 0.011 |
| 异常拷贝 | 7(7.1) | 10(21.7) | | |
| IRX3_2 | | | | |
| 正常拷贝 | 53(58.9) | 27(62.8) | 0.185 | 0.667 |
| 异常拷贝 | 37(41.1) | 16(37.2) | | |
| MC4R_1 | | | | |
| 正常拷贝 | 96(95.0) | 46(100) | 1.091 | 0.296 ^a |
| 异常拷贝 | 5(5.0) | 0(0) | | |
| MC4R_2 | | | | |
| 正常拷贝 | 90(88.2) | 46(100) | 4.416 | 0.036 ^a |
| 异常拷贝 | 12(11.8) | 0(0) | | |

注: a 示采用连续校正; # 示部分儿童样本因 DNA 浓度过低, 未检出 CNV, 故在统计分析过程中被剔除。

2.3 儿童超重/肥胖的影响因素分析

将超重/肥胖作为因变量, 单因素分析有统计学意义的自变量按前进法纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示汉族和哈族儿童发生超重/肥胖的风险分别是维族儿童的 3.443 倍和 3.924 倍; IRX3_1 位点基因 CNV 是儿童超重/肥胖的危险因素, 见表 8。

表8 儿童超重/肥胖的影响因素分析结果

| 项目 | B 值 | SE 值 | OR 值 | 95%CI | P 值 |
|-------------|--------|-------|-------|-------------|--------|
| 常量 | -0.490 | 0.993 | 0.613 | | 0.622 |
| 族别 (以维族为参照) | | | | | |
| 汉族 | 1.236 | 0.273 | 3.443 | 2.016~5.880 | <0.001 |
| 哈族 | 1.367 | 0.295 | 3.924 | 2.199~7.001 | <0.001 |
| CNV | | | | | |
| IRX3_1 异常 | 1.041 | 0.353 | 2.251 | 1.418~5.651 | 0.028 |
| MC4R_2 异常 | -0.263 | 0.957 | 0.768 | 0.118~5.011 | 0.783 |

3 讨论

我国新疆地区人群特殊的居住地理环境和宗教、文化、生活以及饮食习惯等人文环境, 导致该地区不同民族人群疾病谱分布存在明显的差异, 如高血压、糖尿病、血脂异常等复杂疾病的分布

不同。针对不同民族高血压患病情况的研究结果表明, 三级高血压患者中哈族人群比例最高^[18]。何菲等^[19]的研究结果表明, 汉族男、女及总糖尿病患病率标化率均高于维族人群。与哈族人群相比, 汉族和维族人群总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平较高, 而高密度脂蛋白胆固醇水平偏低^[20]。成人超重/肥胖正是在以上各类疾病发生发展中的重要环节, 而儿童期的超重/肥胖很有可能延伸至成人期肥胖。本研究中, 汉、维、哈三民族超重/肥胖发生率分布存在差异, 所候选基因位点中 FTO_1、IRX3_1、IRX3_2、MC4R_2 等 CNV 在 3 个民族中的分布不同, 这可能与不同民族人群遗传背景之间的差异有关。哈族儿童超重/肥胖率最高 (31.1%), 与张季红等^[21]的研究结果一致。本研究结果也显示民族因素对儿童超重/肥胖有影响, 汉族和哈族儿童发生超重/肥胖的风险分别是维族儿童的 3.443 倍和 3.924 倍。在新疆, 哈族人群属游牧民族, 多居住在高山、高海拔地区, 气候较为寒冷, 饮食多以面食、牛、羊、马肉以及马奶、奶油、奶疙瘩等各类奶制品为主, 食盐和动物脂肪摄入量较高, 城市哈族居民也依然延续着上述特定的饮食习惯。这些因素可能与哈族儿童超重/肥胖率较高有关。超重/肥胖的种族/民族差异可以被看作是宗教文化、社会经济以及生物因素之间复杂关系的结果, 并不能用单因素来解释^[22]。有研究指出这些因素早在婴儿期开始在不同民族之间即存在差异^[23]。

本研究结果显示, 在哈族儿童中 IRX3_1 位点在超重/肥胖和正常体重儿童之间的 CNV 存在差异。IRX3 基因作为易洛魁族同源盒 (Iroquois homebox, IRX) 基因家族中的重要成员。2014 年 Smemo 等^[15] 研究报道, FTO 基因的第二个内含子包含远程调控 IRX3 表达的增强子序列, 该内含子中的遗传变异能够破坏 IRX3 基因的增强子, 改变 IRX3 的表达水平, 进而影响体重。该研究利用小鼠、斑马鱼胚胎、小鼠脑组织和人细胞系证实了增强子序列与远程靶基因之间的功能性联系。一项对中国东北地区初中及高中学生进行的研究结果显示, IRX3 遗传变异与出生体重、BMI 相关, 该研究结果也支持了 IRX3 作为肥胖相关易感基因的作用^[9]。根据本研究结果可以推断出, IRX3 基因的 CNV 信息可以为今后超重/肥胖易感性较高

个体的筛选提供一定的参考。

由于本研究人群民族的特殊性,现阶段没有单独针对维、哈这两类少数民族人群的参考数据库。在相关 CNV/SNP 位置筛选中,主要参考中国北京人数据库和高加索人数据库,这可能会影响到各探针的插入位置,导致其结合效率降低,使得实际统计分析中的样本量有所减少。针对每个基因位点根据其片段长度放置两个探针,本研究结果显示 IRX3_1 与 IRX3_2 结果不一致,可能的原因有如下:第一,两个探针放置区域发生 CNV 的表现形式本身就不一致。例如,一个探针区域发生缺失和/或重复,而另一探针区域未发生拷贝数的变异。第二,两个探针中有一个探针的位置可能发生了突变,进而影响拷贝数目。

综上,本研究显示,与维族儿童相比,汉族及哈族儿童发生超重/肥胖的风险增加;IRX3_1 位点 CNV 在哈族超重/肥胖和正常体重儿童中存在差异。多因素 logistic 回归分析结果表明,IRX3_1 位点基因 CNV 是儿童超重/肥胖的危险因素,提示 IRX3_1 片段的拷贝数缺失和/或重复与超重/肥胖患病风险的增加有关。该结果说明 IRX3 作为超重/肥胖相关易感基因值得深入研究,为该领域开辟新的研究方向。同时,也为不同民族儿童超重/肥胖相关有意义位点的进一步测序工作以及预测个体超重/肥胖发生的危险性提供了一定的依据。

[参 考 文 献]

[1] White B, Nicholls D, Christie D, et al. Childhood psychological function and obesity risk across the lifecourse: findings from the 1970 British Cohort Study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(4): 511-516.

[2] Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity[J]. *Behav Genet*, 1997, 27(4): 325-351.

[3] Haworth CM, Carnell S, Meaburn EL, et al. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(12): 2663-2668.

[4] Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(7): 431-442.

[5] 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.

[6] Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity[J]. *Obes Rev*, 2008, 9(3): 246-250.

[7] 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.

[8] 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.

[9] Liu C, Chu C, Zhang J, et al. IRX3 is a genetic modifier for birth weight, adolescent obesity and transaminase metabolism[J]. *Pediatr Obes*, 2018, 13(3): 141-148.

[10] Sebat J, Lakshmi B, Troge J, et al. Large-scale copy number polymorphism in the human genome[J]. *Science*, 2004, 305(5683): 525-528.

[11] Cook EH Jr, Scherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions[J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 919-923.

[12] Freeman JL, Perry GH, Feuk L, et al. Copy number variation: new insights in genome diversity[J]. *Genome Res*, 2006, 16 (8): 949-961.

[13] Aerts E, Geets E, Sorber L, et al. Evaluation of a role for NPY and NPY2R in the pathogenesis of obesity by mutation and copy number variation analysis in obese children and adolescents[J]. *Ann Hum Genet*, 2018, 82(1): 1-10.

[14] Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(1): 51-61.

[15] Smemo S, Tena JJ, Kim KH, et al. Obesity-associated variants within FTO from long-range functional connections with IRX3[J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 371-375.

[16] Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans[J]. *N End J Med*, 2015, 373(10): 895-907.

[17] 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): 1240-1243.

[18] 盖敏涛, 马依彤, 杨毅宁, 等. 新疆维吾尔自治区不同民族高血压患者心血管病危险分层评估现状分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 565-569.

[19] 何菲, 马儒林, 牛强, 等. 新疆汉族和维吾尔族人群糖尿病流行现状调查及影响因素分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(1): 3-6.

[20] 陈苗苗, 郑静, 孙敬雯. 新疆 2585 例汉、维、哈族血脂水平调查 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(7): 1719-1722.

[21] 张季红, 徐佩茹, 张晓英, 等. 瘦素基因多态性与哈萨克族儿童肥胖的关系 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(19): 1477-1479.

[22] Pedersen DC, Aarestrup J, Pearson S, et al. Ethnic inequalities in overweight and obesity prevalence among Copenhagen schoolchildren from 2002 to 2007[J]. *Obesity Facts*, 2016, 9(4): 284-295.

[23] Caprio S, Daniels SR, Drewnowski A, et al. Influence of race, ethnicity, and culture on childhood obesity: implications for prevention and treatment[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(12): 2566-2577.

(本文编辑: 邓芳明)