

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.1911100

论著·临床研究

西安市 30~36 月龄幼儿肥胖遗传度及 4 个 SNPs 位点多态性分析

史晓薇¹ 吕爱莉² 王森³ 吕敏¹ 岳婕¹

(1. 西安交通大学第一附属医院儿科, 陕西 西安 710061; 2. 西安交通大学医学部护理学系, 陕西 西安 710061; 3. 西安交通大学医学部公共卫生学院, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 分析西安市 30~36 月龄幼儿肥胖遗传度, 探讨 4 个与体重指数相关的基因单核苷酸多态性 (SNPs) 位点在幼儿肥胖易感性中的作用。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2018 年 12 月在西安市随机抽样的 4 个社区的 30~36 月龄幼儿 1 637 例为研究对象, 对幼儿行体格测评, 对家长进行问卷调查, 用 Falconer 回归法计算幼儿肥胖的遗传度。共收集到 297 例行血生化检查幼儿的静脉血样本, 其中肥胖 / 超重儿 140 例 (肥胖 / 超重组), 正常体重儿 157 例 (正常体重组)。应用 MassARRAY RS1000 分型技术对 CDKAL1 基因 rs2206734、KLF9 基因 rs11142387、PCSK1 基因 rs261967 和 GP2 基因 rs12597579 位点进行检测, 比较肥胖 / 超重组与正常体重组幼儿等位基因、基因型的分布差异, 进一步用非条件 logistic 回归模型分析显性、隐性遗传模型效益。**结果** 1 637 例幼儿中, 肥胖双亲的遗传度为 $83\% \pm 8\%$, 源于母亲的遗传度为 $86\% \pm 11\%$, 略高于源于父亲的 $78\% \pm 12\%$ 。rs2206734 位点等位基因和基因型、rs261967 位点基因型分布在肥胖 / 超重组和正常体重组幼儿间比较差异有统计学意义 ($P < 0.0125$); rs2206734 携带 T 等位基因的个体肥胖的风险低于纯合子 CC 个体 ($OR = 0.24$, $P < 0.0125$); rs261967 纯合子 GG 个体肥胖的风险显著高于携带 A 等位基因的个体 ($OR = 4.11$, $P < 0.0125$)。**结论** 遗传因素在幼儿肥胖发病中起重要作用; CDKAL1 基因 rs2206734 和 PCSK1 基因 rs261967 位点 SNPs 和西安市 30~36 月龄幼儿肥胖易感性相关。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22 (4): 355-360]

[关键词] 肥胖; 遗传度; 单核苷酸多态性; 幼儿

Heritability of obesity in children aged 30-36 months and an analysis of single nucleotide polymorphisms at four loci in Xi'an, China

SHI Xiao-Wei, LYU Ai-Li, WANG Sen, LYU Min, YUE Jie. Department of Pediatrics, First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China (Email: xwshi2010@163.com)

Abstract: Objective To study the heritability of obesity in children aged 30-36 months in Xi'an, China, as well as the role of four single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with body mass index in the susceptibility to obesity in children. **Methods** Random sampling was performed to select 1 637 children, aged 30-36 months, from four communities of Xi'an from March 2017 to December 2018. Physical assessment was performed for these children, and a questionnaire survey was conducted for parents. Then the Falconer regression method was used to calculate the heritability of childhood obesity. Venous blood samples were collected from 297 children who underwent biochemical examinations, among whom there were 140 children with obesity/overweight (obesity/overweight group) and 157 with normal body weight (normal body weight group). The MassARRAY RS1000 typing technique was used to detect CDKAL1 gene rs2206734, KLF9 gene rs11142387, PCSK1 gene rs261967, and GP2 gene rs12597579. The distribution of alleles and genotypes was compared between the obesity/overweight and normal body weight groups. An unconditional logistic regression model was used to investigate the benefits of dominant and recessive genetic models. **Results** For the 1 637 children, the heritability of obesity from the parents was $83\% \pm 8\%$, and the heritability from mother was slightly higher than that from father ($86\% \pm 11\%$ vs $78\% \pm 12\%$). There were significant differences in the distribution of rs2206734 alleles and genotypes and rs261967 genotypes between the obesity/overweight and normal

[收稿日期] 2019-11-20; [接受日期] 2020-03-12

[基金项目] 国家自然科学基金 (81273007)。

[作者简介] 史晓薇, 女, 博士, 副主任医师。Email: xwshi2010@163.com。

body weight groups ($P < 0.0125$). The children carrying T allele at rs2206734 had a significantly higher risk of obesity than those carrying CC ($OR = 0.24$, $P < 0.0125$), and the children carrying GG at rs261967 had a significantly higher risk of obesity than those carrying A allele ($OR = 4.11$, $P < 0.0125$). **Conclusions** Genetic factors play an important role in the pathogenesis of obesity in children, and the SNPs of CDKAL1 rs2206734 and PCSK1 rs261967 are associated with the susceptibility to obesity in children aged 30-36 months in Xi'an. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(4): 355-360]

Key words: Obesity; Heritability; Single nucleotide polymorphism; Child

儿童超重和肥胖已在世界范围内流行并呈逐年上升趋势, 儿童期肥胖可以持续至青春期乃至成人期^[1], 导致一系列的心理疾病及成年期的代谢综合征 (MS)^[2]。因此, 儿童期的超重和肥胖已引起广泛的关注。越来越多的研究表明, 肥胖可能更多地开始于生命的早期^[3-4], 并认为预防儿童肥胖的关键期在2岁以前^[5]。肥胖的相关研究发现肥胖是一种与遗传和环境因素共同作用的复杂性疾病, 遗传因素在肥胖的发病中起更大的作用。目前我国对肥胖的防治措施主要是针对成人期, 生命早期预防肥胖未受到足够的重视^[6], 对小年龄段儿童肥胖易感基因的研究较少, 未见对婴幼儿肥胖遗传度的文献报道。本研究以30~36月龄的幼儿为研究对象, 计算肥胖的遗传度, 以获得遗传因素在该年龄段肥胖发病中的作用。进一步对用全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 确定的4个与东亚成人体重指数 (BMI) 相关基因位点 (CDKAL1 基因 rs2206734、KLF9 基因 rs11142387、PCSK1 基因 rs261967 和 GP2 基因 rs12597579)^[7-8] 进行基因分析, 以获得西安市30~36月龄幼儿肥胖遗传度和肥胖的遗传多态性位点, 为早期预防肥胖提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年3月至2018年12月对西安市随机抽样的4个社区的30~36月龄幼儿为研究对象。排除标准: (1) 早产儿; (2) 足月小样儿; (3) 有出生缺陷者; (4) 有慢性病史者。本研究获得了西安交通大学第一附属医院伦理委员会的批准 (批件号为G-26); 参与研究者家长均知情并签署知情同意书。

1.2 体格测量

由经过培训的调查员采用标准技术方法测量受试儿童的身长、体重。采用WHO儿童BMI的评价标准对幼儿进行营养状况评价, 即BMI在该

年龄组 $\leq P_5$ 记为消瘦, BMI在该年龄组的 $P_{85} \sim P_{94}$ 记为超重, $\geq P_{95}$ 记为肥胖^[9]。幼儿父母的身高、体重通过专业人员现场测量或电话随访近1个月的测量值获得, 父母体重状态的分类采用中国肥胖问题工作组的标准: BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 为超重, BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖^[10]。

1.3 问卷调查

参考国内外婴幼儿肥胖研究文献^[11-12] 制订调查问卷, 由经过统一培训的儿童保健医师按照统一标准对幼儿家长进行一对一的问卷调查, 问卷内容包括: 幼儿的相关信息, 如性别、出生体重、6个月以内喂养方式、父母身高和体重、父母文化程度和家庭经济状况等。

1.4 单核苷酸多态性位点基因分型

参照文献相关研究报道^[7-8], 本研究以近年GWAS确认的4个东亚人群BMI相关的单核苷酸多态性 (SNPs) 位点 (CDKAL1 基因 rs2206734 位点、KLF9 基因 rs11142387 位点、PCSK1 基因 rs261967 位点和 GP2 基因 rs12597579 位点) 为研究位点。

收集幼儿行血生化检查时的外周静脉血2 mL, 乙二胺四乙酸二钠 (EDTA) 抗凝, 采用GoldMag 纯化试剂盒提取基因组DNA, -30°C 低温保存备用。PCR引物利用Assay Design 4.0 软件进行设计, 使用MassARRAY RS1000 飞行质谱平台完成SNPs位点基因分型的检测, 检测数据采用Typer 4.0 软件进行管理和分析, 以上软件和飞行质谱平台均由美国Sequenom公司提供。

1.5 统计学分析

用Falconer 回归法计算双亲遗传度^[13]。采用SPSS 17.0 统计软件对SNPs位点基因分型结果进行组间统计分析, 各SNPs位点的基因型频率在正常体重组中行Hardy-Weinberg 检验。用 χ^2 检验比较各SNPs位点的等位基因/基因型频率在两组幼儿中的分布。用非条件logistic 回归模型衡量各等位基因在2种遗传模型 (显性、隐性) 下的效益。所有数据间的显著性关系经过年龄和性别校正后获得, 用Bonferroni 法进行P值校正, 以

$P < 0.05/4 = 0.0125$ 为差异有统计学意义^[14]。

2 结果

2.1 一般情况

共有 1 637 例幼儿参与肥胖遗传度的研究，其中男 909 例（55.53%），女 728 例（44.47%），平均出生体重为 3.3 ± 0.8 kg，检查时平均月龄为 33.0 ± 1.7 个月。参与遗传度研究的幼儿中，肥胖 128 例（7.82%），超重 347 例（21.20%），消瘦 53 例（3.24%），正常体重 1 109 例（67.75%）。对其中收集到血液样本的 297 例幼儿进一步行 SNPs 分析，其中肥胖 / 超重儿 140 例（肥胖 / 超重组），正常体重儿 157 例（正常体重组）。两组幼儿性别、出生身高、6 个月以内喂养方式、父母文化程度和家庭经济状况等方面比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），肥胖 / 超重组仅出生体重大于正常体重组（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 30~36 月龄幼儿肥胖的遗传度

将 1 637 例幼儿按照是否肥胖分为肥胖组（ $n=128$ ）和非肥胖组（ $n=1 509$ ），用 Falconer 回归法计算幼儿肥胖的双亲遗传度，结果显示幼儿双亲肥胖的遗传度为 $83\% \pm 8\%$ ，源于母亲的遗传度为 $86\% \pm 11\%$ ，稍高于源于父亲的遗传度（ $78\% \pm 12\%$ ）（表 2），推测与早期宫内环境有

关。进一步对 128 例肥胖和 1 509 例非肥胖幼儿的出生体重进行比较，结果发现肥胖组出生体重为 3.45 ± 0.38 kg，高于非肥胖组（ 3.35 ± 0.35 kg）（ $t=2.92$ ， $P=0.003$ ）。

表 1 肥胖 / 超重组和正常体重组幼儿一般情况比较

$[\bar{x} \pm s$ 或例（%）]

项目	正常体重组 ($n=157$)	肥胖 / 超重组 ($n=140$)	χ^2/t 值	P 值
出生体重 (kg)	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.3	3.08	<0.05
出生身高 (cm)	49.9 ± 1.2	50.0 ± 1.1	1.10	>0.05
性别				
男	82(52.2)	67(47.9)	0.57	>0.05
女	75(47.8)	73(52.1)		
6 月龄内母乳喂养	72(45.9)	67(47.9)	0.12	>0.05
家庭月收入 (元 / 人)				
<1 000	40(25.5)	28(20.0)	2.87	>0.05
1 000~	93(59.2)	81(57.9)		
$\geq 3 000$	24(15.3)	31(22.1)		
父亲文化水平				
初中及以下	42(26.8)	39(27.9)	0.13	>0.05
高中及中专	94(59.9)	81(57.9)		
大学及以上	21(13.4)	20(14.3)		
母亲文化水平				
初中及以下	47(29.9)	44(31.4)	0.56	>0.05
高中及中专	85(54.1)	78(55.7)		
大学及以上	25(15.9)	18(12.9)		

表 2 30~36 月龄幼儿肥胖遗传度

组别	例数	父亲		母亲		父母亲	
		肥胖 [$n(\%)$]	遗传度 ($\bar{x} \pm s, \%$)	肥胖 [$n(\%)$]	遗传度 ($\bar{x} \pm s, \%$)	肥胖 [$n(\%)$]	遗传度 ($\bar{x} \pm s, \%$)
非肥胖组	1 509	113(7.49)	78 ± 12	85(5.63)	86 ± 11	198(6.56)	83 ± 8
肥胖组	128	34(26.56)		33(25.78)		67(26.17)	

2.3 4 个 SNPs 位点与肥胖 / 超重的关联分析

4 个 SNPs 位点基因型频率分布在正常体重组中均符合 Hardy-Weinberg 定律（rs2206734 位点、rs11142387 位点、rs261967 位点和 rs12597579 位点的 χ^2 值分别为 2.32、1.06、1.89 和 1.34，对应的 P 值分别为 0.31、0.59、0.39 和 0.51）。

比较肥胖 / 超重组和正常体重组幼儿等位基因频率，结果为 CDKAL1 基因的 rs2206734 位点等位基因分布在两组间比较差异有统计学意义，肥胖 / 超重组幼儿等位基因 T 的构成比低于正常体重

组（ $P < 0.0125$ ），其他位点等位基因频率分布在两组间比较差异均无统计学意义（ $P > 0.0125$ ）。各 SNPs 位点基因型分布在两组幼儿间比较，结果为 CDKAL1 基因的 rs2206734 位点和 PCSK1 基因的 rs261967 位点基因型分布在两组幼儿间比较差异有统计学意义（ $P < 0.0125$ ）。见表 3。

经过年龄和性别校正后，用非条件 logistic 回归模型分析各位点在显性、隐性遗传模型下的效益，结果发现 rs2206734 位点的显性模型（ $OR=0.24$ ）和 rs261967 位点的隐性模型（ $OR=4.11$ ）在两组

幼儿间比较差异有统计学意义 ($P<0.0125$) (表 4)。提示肥胖/超重的易感性与 CDKAL1 基因的 rs2206734 位点和 PCSK1 基因的 rs261967 位点基

因多态性相关, rs2206734 携带 T 等位基因的个体肥胖风险小于纯合子 CC 的个体; rs261967 纯合子 GG 个体肥胖风险显著高于携带 A 等位基因的个体。

表 3 肥胖/超重组和正常体重组 4 个 SNPs 位点基因型和等位基因分布频率比较 [例(%)]

组别	n	rs2206734 基因型			rs2206734 等位基因		rs11142387 基因型			rs11142387 等位基因	
		CC	TC	TT	C	T	AA	AC	CC	A	C
正常体重组	157	52(33.1)	96(61.1)	9(5.7)	200(63.7)	114(36.3)	76(48.4)	70(44.6)	11(7.0)	222(70.7)	92(29.3)
肥胖/超重组	140	94(67.1)	44(31.4)	2(1.4)	232(82.9)	48(17.1)	50(35.7)	74(52.9)	16(11.4)	174(62.1)	106(37.9)
χ^2 值		34.99			27.65		5.45			4.87	
P 值		<0.001			<0.001		0.07			0.03	

组别	n	rs261967 基因型			rs261967 等位基因		rs12597579 基因型			rs12597579 等位基因	
		AA	AG	GG	A	G	CC	TC	TT	C	T
正常体重组	157	66(42.0)	82(52.2)	9(5.7)	214(68.2)	100(31.8)	71(45.2)	62(39.5)	24(15.3)	204(65.0)	110(35.0)
肥胖/超重组	140	66(47.1)	46(32.9)	28(20.0)	178(63.6)	102(36.4)	68(48.6)	46(32.9)	26(18.6)	182(65.0)	98(35.0)
χ^2 值		18.97			1.38		1.54			0.00	
P 值		<0.001			0.24		0.46			0.99	

表 4 4 个 SNPs 位点与肥胖/超重关联分析 [例(%)]

组别	n	rs2206734				rs11142387			
		隐性模型		显性模型		隐性模型		显性模型	
		CT+CC	TT	CC	CT+TT	AA+AC	CC	AA	AC+CC
正常体重组	157	148(94.3)	9(5.7)	52(33.1)	105(66.9)	146(93.0)	11(7.0)	76(48.4)	81(51.6)
肥胖/超重组	140	138(98.6)	2(1.4)	94(67.1)	46(32.9)	124(88.6)	16(11.4)	50(35.7)	90(64.3)
OR(95%CI)		1	0.24 (0.05~1.12)	1	0.24 (0.15~0.39)	1	1.65 (0.74~3.69)	1	1.69 (1.06~2.69)
P 值		—	0.06	—	<0.001	—	0.19	—	0.03

组别	n	rs261967				rs12597579			
		隐性模型		显性模型		隐性模型		显性模型	
		AA+AG	GG	AA	AG+GG	CT+CC	TT	CC	CT+TT
正常体重组	157	148(94.3)	9(5.7)	66(42.0)	91(58.0)	133(84.7)	24(15.3)	71(45.2)	86(54.8)
肥胖/超重组	140	112(80.0)	28(20.0)	66(47.1)	74(52.9)	114(81.4)	26(18.6)	68(48.6)	72(51.4)
OR(95%CI)		1	4.11 (1.86~9.06)	1	0.79 (0.49~1.23)	1	1.26 (0.69~2.32)	1	0.93 (0.59~1.46)
P 值		—	<0.001	—	0.40	—	0.45	—	0.56

3 讨论

儿童生长发育是一个复杂的过程, BMI 受到许多因素的影响, 包括遗传、环境及其相互作用。本研究从宏观遗传流行病学角度探讨幼儿肥胖发病的遗传学问题, 采用 Falconer 回归法得到 30~36 月龄幼儿双亲的遗传度为 $83\% \pm 8\%$, 国内未见相关的研究报道。Meta 分析显示, 人群 BMI 遗传度的差异范围为 $40\% \sim 90\%$ ^[15], 遗传度与种族、

年龄等有关, 小年龄段儿童遗传度的研究报道较少, 与本研究年龄段相近的类似研究是 Schrempft 等^[16]对 4 岁儿童的研究, 该研究发现在肥胖高危家庭环境中儿童肥胖的遗传度为 86% ($95\%CI$ 为 $68\% \sim 89\%$), 而在肥胖低危家庭环境中儿童肥胖的遗传度为 39% ($95\%CI$ 为 $21\% \sim 57\%$), 提出肥胖与遗传关系密切, 其家庭差异可能与肥胖相关基因与导致肥胖的家庭环境因素强关联有关。本研究是对 30~36 月龄幼儿的研究, 结果介于两者

之间,与Schrempft等^[16]的研究结果相符。当遗传度>60%表明遗传因素起主要作用,相反则环境因素起主要作用^[17],提示遗传在肥胖中的重要作用。

另外本研究对30~36月龄幼儿父亲和母亲的遗传度分别做了分析,结果发现源于母亲的遗传度略高于父亲,文献未见相关的研究报道,推测母亲对子代BMI的影响除了与肥胖基因多态性有关外,还与早期宫内环境对子代表观遗传学的影响有关。个体在母体宫内和早期不良暴露引起的表观遗传学修饰的改变,影响子代体重的增长轨迹^[18-19],与子代脂肪组织发育、能量代谢调节及食欲形成等相关^[20-21]。另外孕期肥胖/超重或孕期增重过多的孕妇心输出量均高于正常孕妇,其胎盘供血可能也相对较多,胎儿可通过胎盘获取更多的来自母体的营养物质,从而增加巨大儿的发生风险,是儿童期乃至成人期肥胖的危险因素,表现出早期源于母亲的遗传度高于父亲。但本研究因父母双方对本次妊娠期BMI值和母亲孕期体重增长记忆不准确,未能对两组儿童母亲孕期BMI值和孕期体重增加情况做比较;仅对出生体重做比较,结果为肥胖组幼儿出生体重显著高于非肥胖组。

GWAS已确定了数十个与BMI相关的遗传基因座,CDKAL1基因rs2206734、KLF9基因rs11142387、PCSK1基因rs261967和GP2基因rs12597579被发现与东亚人群BMI相关^[7-8]。这些基因是否与早期儿童的肥胖有关,国内未见在幼儿阶段的研究。本研究采用病例对照的方法对297例30~36月龄西安市幼儿的研究发现,rs2206734和rs261967基因多态性与30~36月龄幼儿肥胖/超重的易感性有关。rs2206734位点T等位基因频率在正常体重组幼儿中高于肥胖/超重组,携带T等位基因的个体肥胖的风险小于纯合子CC个体,与文献报道的rs2206734等位基因T与低BMI相关相一致^[8]。rs2206734位于CDKAL1基因的内含子,既往研究报道CDKAL1是2型糖尿病的危险基因,与CDKAL1基因突变导致胰岛素分泌减少有关^[22],在欧洲儿童的研究发现CDKAL1基因与出生BMI^[23]和8岁的BMI相关^[24],在中国7~18岁学龄儿童中的研究发现rs2206734与幼儿肥胖相关^[25]。本次研究发现CDKAL1基因rs2206734与

30~36月龄幼儿肥胖相关,与国内外文献报道结果相一致。而rs261967为PCSK1基因的内含子,与儿童肥胖关系的研究结果不一致,Wang等^[25]在中国7~18岁学龄儿童中的研究未发现rs261967与儿童肥胖相关,而Fu等^[26]在6~18岁学龄儿童的研究发现rs261967基因多态性与中国儿童肥胖密切相关。本研究发现30~36月龄幼儿中rs261967纯合子GG个体肥胖的风险显著高于携带A等位基因的个体,支持该位点的多态性与肥胖的易感性相关。PCSK1基因在下丘脑表达丰富,PCSK1已被证实参与下丘脑瘦素-黑皮质素信号通路,通过下丘脑瘦素-黑皮质素通路来整合中枢和外周的信号进而维持能量代谢的平衡,因此也在肥胖的发生发展中起到了一定的作用。Fu等^[26]的研究认为瘦素是PCSK1参与肥胖调节的关键因子。瘦素是由脂肪组织产生的一种肽激素,在调节食欲、脂质氧化和胰岛素敏感性中起作用,而肥胖个体中的这些作用均减弱^[27]。除了瘦素,脂联素水平亦与下丘脑瘦素-黑皮质素途径相关基因(MC4R、BDNF和PCSK1)之间存在关联。肥胖中脂联素循环水平的降低已被证明与胰岛素抵抗、2型糖尿病和代谢综合征的发展有关^[28]。除了其在周围系统的作用外,脂联素还被证明在中枢神经系统中起重要作用,刺激食物摄取和降低能量消耗,与儿童肥胖有关。

本研究未发现rs12597579、rs11142387位点与幼儿肥胖相关,但本研究存在样本量较小的不足,相关的研究结论有待多人群、大样本的研究验证。本研究的优势包括:(1)研究样本相对同质,都来自西安市;(2)研究人群是幼儿期儿童,与成年人相比幼儿期肥胖患者高血压、冠心病等代谢综合征的并发症较少,这有助于识别常见的变异对肥胖的作用。但本研究仍存在未能做血压、血脂、胰岛素等的检测和分析的不足。

综合本次研究结果发现,遗传因素在30~36月龄幼儿肥胖/超重中占有重要地位,西安市30~36月龄幼儿肥胖/超重与CDKAL1基因rs2206734和PCSK1基因rs261967位点多态性有关,通过中枢神经和周围系统的作用,参与瘦素、脂联素、胰岛素等分泌的调节,与幼儿期肥胖有关。

[参 考 文 献]

- [1] Lakshman R, Clifton EA, Ong KK. Baby-led weaning-safe and effective but not preventive of obesity[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(9): 832-833.
- [2] Gamboa Delgado EM, Rangel-Díaz YA, Gutiérrez-Gómez YY. Association between birth weight and cardiometabolic risk factors in children of Bucaramanga, Colombia[J]. *Nutr Hosp*, 2017, 34(5): 1105-1111.
- [3] Sogunle E, Masukume G, Nelson G. The association between caesarean section delivery and later life obesity in 21-24 year olds in an Urban South African birth cohort[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0221379.
- [4] 史晓薇, 岳婕, 吕敏, 等. 孕前双亲体重指数、母孕期体重增值及其交互作用对新生儿出生体重的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(8): 783-788.
- [5] Harrington JW, Nguyen VQ, Paulson JF, et al. Identifying the "tipping point" age for overweight pediatric patients[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2010, 49(7): 638-643.
- [6] 刘薇, 何首杰, 杨银梅, 等. 出生因素和早期喂养方式对6-23月龄婴幼儿超重肥胖的影响[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(2): 215-217.
- [7] Wen W, Cho YS, Zheng W, et al. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in East Asians[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(3): 307-311.
- [8] Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, et al. Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in East Asian populations[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(3): 302-306.
- [9] 杨柳. 宁波市婴幼儿超重、肥胖危险因素分析[J]. *卫生与健康*, 2015, 9(2): 16-17.
- [10] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1): 5-10.
- [11] 何杏燕, 区素梅, 陈维, 等. 婴幼儿肥胖危险因素的多因素相关分析[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(28): 111-113.
- [12] Cnattingius S, Villamor E, Lagerros YT, et al. High birth weight and obesity - a vicious circle across generations[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(10): 1320-1324.
- [13] Lindgren MP, Pirouzi Fard M, Smith JG, et al. A Swedish nationwide adoption study of the heritability of heart failure[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(8): 703-710.
- [14] Shi X, Lv A, Ma J, et al. Investigation of MMP-1 genetic polymorphisms and protein expression and their effects on the risk of Kashin-Beck disease in the Northwest Chinese Han population[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1): 64.
- [15] Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3: 29.
- [16] Schrempft S, van Jaarsveld CHM, Fisher A, et al. Variation in the heritability of child body mass index by obesogenic home environment[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(12): 1153-1160.
- [17] 张玲, 徐静, 梁宇, 等. 婴幼儿哮喘的遗传流行病学调查和分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(3): 117-118.
- [18] Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, et al. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 369-378.
- [19] Roy SM, Chesni A, Mentch F, et al. Body mass index (BMI) trajectories in infancy differ by population ancestry and may presage disparities in early childhood obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1551-1560.
- [20] Lindsay KL, Brennan L, Rath A, et al. Gestational weight gain in obese pregnancy: impact on maternal and foetal metabolic parameters and birthweight[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(1): 60-65.
- [21] Zhou Z, Lin Q, Xu X, et al. Maternal high-fat diet impairs follicular development of offspring through intraovarian kisspeptin/GPR54 system[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 13.
- [22] Tian Y, Xu J, Huang T, et al. A novel polymorphism (rs35612982) in CDKAL1 is a risk factor of type 2 diabetes: a case-control study[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(6): 1313-1316.
- [23] Andersson EA, Pilgaard K, Pisinger C, et al. Type 2 diabetes risk alleles near ADCY5, CDKAL1 and HHEX-IDE are associated with reduced birthweight[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(9): 1908-1916.
- [24] Winkler C, Bonifacio E, Grallert H, et al. BMI at age 8 years is influenced by the type 2 diabetes susceptibility genes HHEX-IDE and CDKAL1[J]. *Diabetes*, 2010, 59(8): 2063-2067.
- [25] Wang HJ, Hinney A, Song JY, et al. Association of common variants identified by recent genome-wide association studies with obesity in Chinese children: a case-control study[J]. *BMC Med Genet*, 2016, 17: 7.
- [26] Fu J, Li G, Li L, et al. The role of established East Asian obesity-related loci on pediatric leptin levels highlights a neuronal influence on body weight regulation in Chinese children and adolescents: the BCAMS study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 93593-93607.
- [27] Parimisetty A, Dorsemans AC, Awada R, et al. Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors-an emerging frontier in the neurodegenerative research[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 67.
- [28] Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(7): 461-470.

(本文编辑: 万静)