

解偶联蛋白 2-866G/A 多态性与肥胖关系的研究

邹恒昀 郭东双 李莹 郭敏 田野 张林峰 谢高强 赵连成 武阳丰

【摘要】目的 研究中国自然人群解偶联蛋白 2-866G/A 多态性与肥胖的关系。方法 调查对象为山西省孟县和北京石景山 2 组人群共 3735 人，采用标准方法测量身高、体重、腰围，计算体重指数，同时调查其他心血管病危险因素。分别采用 DNA MassARRAY 技术和 PCR-RFLP 方法检测 2 人群 UCP2-866G/A 位点多态性。以资料完整且排除癌症、心肌梗塞、脑卒中和糖尿病后的 2817 人为研究对象。使用 *t* 检验、 χ^2 检验、一般线性模型 (generalized linear model, GLM) 和 Logistic 回归模型分析研究对象解偶联蛋白 2-866G/A 各基因型及等位基因与肥胖相关指标的关系。结果 研究人群 UCP2-866G/A 基因型频率为 AA 0.221, AG 0.496, GG 0.284, 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)，石景山和孟县人群基因型频率差异无统计学意义 ($P=0.508$)，性别组间基因型频率差异有统计学意义 ($P=0.032$)。男性肥胖组和对照组的基因型分布频率有显著性差异 ($\chi^2=8.046, P=0.018$)，但等位基因频率差异没有统计学意义 ($\chi^2=2.945, P=0.086$)。GLM 分析调整地区、年龄、体力活动、吸烟饮酒、血脂异常后，男性肥胖组中该基因多态性与腰围有关 ($P=0.007$)，携带 GG 基因型的男性肥胖者具有更大的腰围；男性腹型肥胖组中该基因多态性与 BMI ($P=0.017$) 和腰围 ($P=0.015$) 均有关，携带 GG 基因型的男性腹型肥胖者具有更大的 BMI 和腰围。Logistic 回归分析调整地区、年龄、体力活动、吸烟饮酒、血脂异常后，男性 -866G/A 多态性与肥胖发生有关 ($P=0.018$)，男性中 GG 基因型个体相对 AA 基因型具有更高的肥胖率，但是没有统计学意义 ($OR=1.36, 95\% CI : 0.82-2.258, P=0.234$)。结论 中国男性人群解偶联蛋白 2 启动子区 866G/A 多态性可能与肥胖有关。

【关键词】 肥胖；解偶联蛋白 2-866G/A 多态性

The association of uncoupling proteins 2-866G/A (UCP2-866G/A) polymorphism with obesity.

ZOU Heng-yun,^a GUO Dong-shuang,^b LI Ying,^{a*} GUO Min,^a TIAN Ye,^a ZHANG Lin-feng,^a XIE Gao-qiang,^c ZHAO Lian-cheng,^a WU Yang-feng,^c .Institutes: ^aDepartment of Epidemiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, The National Center for Cardiovascular Disease Control and Research, Beijing, China; ^bYu Xian People'S Hospital, Shanxi, China; ^cDepartment of Epidemiology, Peking University School of Public Health, Beijing, China. * Correspondent authors.

【Abstract】 Objective To explore the association of uncoupling proteins 2-866G / A (UCP2-866G / A) polymorphism with obesity. Methods A community based epidemiology survey was carried out in 2 populations in Shanxi province and Beijing, including 3735 participants. Data on height, weight, waist, computed BMI, and other cardiovascular risk factors were collected with standard methods. Genotyping of UCP2-866G / A was performed by DNA MassARRAY and PCR-RFLP technology in the 2 populations respectively. There were 2817 participants in research sample which was eliminated the person with cancer, myocardial infarction, stroke and diabetes mellitus. *T* test, χ^2 -test, GLM(generalized linear model) and Logistic regression model were used to analysis the association between genotype and allele frequencies in UCP2-866G / A and obesity. **Results** The genotype frequencies of UCP2-866G / A were AA 0.221 AG 0.496 and GG 0.284. The genotype frequencies was in Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). There was no statistical significance difference of genotype frequencies between the two areas ($P=0.508$). There was no statistical significance difference of genotype frequencies between male and female ($P=0.032$). The results of χ^2 -test showed that genotype frequencies was significantly different between obesity group and normal control group in male ($\chi^2=8.046, P=0.018$). But the difference of allele frequencies was not statistically significant ($\chi^2=2.945, P=0.086$). After adjusting area, age, physical activity, smoking, drinking and dyslipidemia by GLM there was statistically significant association between waist and genotype in male obesity group ($P=0.007$). The carriers with the GG genotype had higher waist. There was statistically significant association between BMI ($P=0.017$) & waist ($P=0.015$) and genotype in male abdominal obesity group. The carriers with the GG genotype had higher BMI and waist. After adjusting area, age, physical activity, smoking, drinking and dyslipidemia by Logistic regression model there was statistically significant association between obesity prevalence and genotype in male ($P=0.018$). The carriers with GG genotype had higher obesity prevalence than the carriers with AA genotype in male, but the difference was not statistically significant ($OR=1.36, 95\% CI : 0.82-2.258, P=0.234$). **Conclusions** These data indicated that the UCP2-866G / A polymorphism was possibly associated with obesity in Chinese male.

【Key words】 Obesity; UCP2-866G / A polymorphism

基金项目：国家自然科学基金资助项目 (30471494)

作者单位：100037 北京，中国医学科学院 北京协和医学院 阜外心血管病医院 卫生部心血管病防治研究中心 (邹恒昀、李莹、赵连成、张林峰、郭敏、田野)；山西省孟县人民医院 (郭东双)；北京大学医学部公共卫生学院 (武阳丰、谢高强)

通讯作者：李莹，Email:yinglfw@263.net

万方数据

近三十年来,随着生活水平的不断提高,我国居民超重和肥胖率呈明显上升的趋势。根据2002年中国营养与健康状况调查结果,全人群超重率为17.6%,肥胖率为5.6%^[1]。超重和肥胖与高血压、2型糖尿病等慢性非传染性疾病密切相关,其中以腹部脂肪蓄积为特征的向心性肥胖与心血管疾病及胰岛素抵抗综合症的发生具有更高的相关性^[2,3],防治超重和肥胖已成为慢性病防治的关键环节之一,对肥胖的研究包括病因、机制、防治手段等日益引起人们的重视。

目前认为,肥胖是遗传、环境等多种因素综合作用的结果。涉及到能量消耗或能量摄取的基因与肥胖的发生有关,越来越多的证据显示遗传因素在肥胖发生中起着重要作用^[4]。截止2010年,在欧、亚、美等18个国家,对25万人进行的肥胖的基因分析(GWAS)发现了与肥胖相关的18个新的基因位点,使肥胖相关基因增加至近250个^[5]。解偶联蛋白2(un-coupling proteins 2, UCP2)基因是肥胖相关基因之一,该基因定位于11q13染色体,Kovacs等报道了5个主要的SNP,即5'端上游启动子区-866G/A变异、外显子2G/A变异、外显子4C/T变异、外显子8非翻译区的45bp和3bp的ins/del变异^[6]。目前已进行了一系列UCP2基因多态性与冠心病、2型糖尿病等疾病关系的研究,但国外关于-866G/A变异与肥胖及相关表型关系的研究较少,结果也不一致,国内尚无研究大样本自然人群-866G/A变异与肥胖的关系。本研究拟在北京石景山及山西省盂县地区的两组自然人群中研究UCP2基因启动子区866G/A多态性与肥胖的关系。

研究方法

1 研究对象:包括“中国多中心心血管病流行病学合作研究”山西省盂县和北京石景山2组队列人群。基线调查时间分别为1998和1993-94年,均采用随机整群抽样方法选择研究对象。分别于2004年秋季和2005年秋季对两组人群进行心血管病危险因素复查,山西盂县人群完成现场调查者1998人,平均年龄53±10岁,其中有UCP2-866G/A位点多态性检测结果者1980人,本次研究相关资料完整者1763人;北京石景山人群完成现场调查者1755人,平均年龄60±8岁,有UCP2-866G/A位点多态性检测结果者1721人,相关资料完整者1675人。以资料完整且排除癌症、心肌梗塞、脑卒中和糖尿病后的2817人为研究对象。

2. 调查方法:采用统一调查表收集人口学资料及血脂异常、糖尿病病史。采用标准方法测量身高(精确至1cm)、体重(精确至0.5kg),测量时脱去鞋帽。计算体重指数(BMI)=体重(kg)/身高(m)²。腰围测量取立位,经过髂骨脊与肋弓下缘最低点的中点和剑突及脐中点连线,用皮尺测量水平周径,精确到1cm。采用标准测量方法^[7]测量静息血压,重复测量3次,记录测量结果并计算平均值。采集清晨空腹静脉血,离心分离血清,用酶法(中生北控生物科技股份有限公司试剂)测定血糖、总胆固醇和甘油三酯。高密度脂蛋白胆固醇测定采用硫酸葡萄糖(MW 50,000)镁沉淀法沉淀含apoB的脂蛋白,用酶法

测定上清中的胆固醇,所有测定均在日立702自动生化分析仪上完成。血脂测定接受美国疾病控制中心血脂标准化考核。

本研究中相关指标定义如下:超重定义为24.0 kg/m²≤BMI<28.0 kg/m²,肥胖定义为BMI≥28.0 kg/m²;腹型肥胖定义为男性腰围≥85cm,女性腰围≥80cm^[8];高血压定义为收缩压≥140 mmHg(1mmHg=0.133 kPa)或舒张压≥90 mmHg或两周内服用降压药;血脂异常定义为血清总胆固醇≥6.22 mmol/L或甘油三酯≥2.26 mmol/L或高密度脂蛋白胆固醇<1.04 mmol/L至少其中1项^[9]。

4. 基因多态性检测:调查中收集血球标本,采用盐析法抽提DNA。石景山人群基因分型采用多聚酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)联合限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)方法。PCR引物设计参照GenBank序列设计。UCP2基因866A/G多态性PCR反应的正向引物序列为5'-CACGCTGCTCTGCCAGGAC-3',反向引物序列为5'-AGGCGTCAGGAGATGGACCG-3'。PCR反应体系为25 μl,其中包含:10×Buffer: 2.5 μl(PCR缓冲液), dNTP: 2.5 μM Mg²⁺: 1.5 μl, Taq: 0.5 μl (5 U/μl), DNA(人基因组: 1 μl (50 ng/μl), Primer: forward: 1 μl (5 pmol), Reverse: 1 μl (5 pmol))。PCR扩增条件为94℃预变性6 min,接着进94℃30 s变性,68℃10 s退火,72℃30 s延伸经35个循环。然后在72℃进行5 min长时间延伸,使PCR产物达到整齐的长度,接下来在4℃条件下保存。酶切反应体系有20 μl包括PCR产物10 μl (~0.1-0.5 μg of DNA), nuclease-free water 18 μl, 10X Buffer R 2 μl, 内切酶Mlu I (5 U/μl) 1-2 μl, 37℃过夜。山西盂县人群基因分型由北京华大中生科技发展有限公司采用DNA MassARRAY技术检测。

5. 统计学方法:以Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验确认研究样本的群体代表性。定量资料使用Kolmogorov-Smirnov法进行正态性检验,符合正态分布的变量以均数±标准差表示。不符合正态分布的变量以中位数和四分位数间距表示,并先进行对数变换后再进行分析。使用t检验及GLM模型检验不同基因型间肥胖指标的差异。分类变量用频数表示,使用卡方检验及多因素logistic回归模型分析不同基因型间肥胖率及腹型肥胖率的差异。双侧检验以P<0.05为统计学显著性水平,以上统计分析过程在SPSS13.0软件中完成。

结果

1. 人群一般特征(表1):本次调查山西省盂县和北京石景山3735人,以排除癌症、心肌梗塞、脑卒中和糖尿病的2817人为研究人群,其中男性1048人,女性1769人。研究人群UCP2-866G/A基因型频率为AA 0.221、AG 0.496、GG 0.284,基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡(P>0.05),两地基因型频率差异无统计学意义(P>0.05)。男、女性各基因型频率分别为0.220, 0.469, 0.311和0.221, 0.512, 0.267, 性别间基因型频率分布差异有统计学意义(P=0.032)。男女性肥胖组与对照组间的肥胖相关指标的差异有统计学意义(P<0.05)。

表 1. 研究人群一般情况

	对照组 (BMI<28 kg/m ²)	肥胖组 (BMI ≥ 28 kg/m ²)	P 值 #
男性			
例数	908	140	-
年龄 (岁)	57.1 ± 8.9	55.5 ± 6.1	0.043
腰围 (cm)	82.0 ± 9.0	99.7 ± 6.2	<0.0001
BMI(kg/m ²)	23.0 ± 2.9	30.1 ± 1.9	<0.0001
TC (mmol/L)	4.46 ± 0.88	4.78 ± 0.87	<0.0001
TG (mmol/L) *	1.33 (0.97-1.89)	1.65 (1.17-2.17)	<0.0001
HDL-C (mmol/L)	1.20 ± 0.31	1.05 ± 0.22	<0.0001
LDL-C (mmol/L)	2.55 ± 0.78	2.87 ± 0.73	<0.0001
收缩压 (mmHg)	135.4 ± 21.2	141.8 ± 19.6	<0.0001
舒张压 (mmHg)	83.9 ± 10.7	89.1 ± 10.2	<0.0001
血糖 (mmol/L)	4.85 ± 0.64	5.23 ± 0.65	<0.0001
体力活动 (met)	1.58 ± 0.40	1.48 ± 0.29	<0.0001
目前吸烟 (%)	583 (64.2)	77 (55.0)	0.036
目前饮酒 (%)	362 (39.9)	62 (44.3)	0.322
女性			
例数	1319	450	-
年龄 (岁)	54.9 ± 10.2	55.7 ± 8.7	0.103
腰围 (cm)	79.2 ± 7.6	93.0 ± 6.4	<0.0001
BMI(kg/m ²)	23.9 ± 2.7	30.5 ± 2.2	<0.0001
TC (mmol/L)	4.80 ± 0.99	5.03 ± 0.99	<0.0001
TG (mmol/L) *	1.42 (1.03-1.93)	1.65 (1.26-2.24)	<0.0001
HDL-C (mmol/L)	1.31 ± 0.30	1.18 ± 0.25	<0.0001
LDL-C (mmol/L)	2.76 ± 0.88	3.02 ± 0.92	<0.0001
收缩压 (mmHg)	134.7 ± 21.9	142.5 ± 20.8	<0.0001
舒张压 (mmHg)	80.7 ± 10.6	84.8 ± 10.8	<0.0001
血糖 (mmol/L)	4.93 ± 0.59	5.12 ± 0.62	<0.0001
体力活动 (met)	1.54 ± 0.21	1.52 ± 0.22	0.193
吸烟率 (%)	189 (14.3)	43 (9.6)	0.010
饮酒率 (%)	76 (5.8)	17 (3.8)	0.103

检验肥胖组和对照组间差异的显著性水平。

* 以中位数和最低和最高四分位间距表示。

2. 对照组与肥胖组 UCP2-866G/A 位点基因型及等位基因频率分布 (表 2): 分性别对 UCP2-866G/A 多态性与肥胖的关联进行卡方检验, 男性肥胖组和对照组 UCP2-866G/A 位点基因型频率分布差异有统计学意义 ($\chi^2=8.046, P=0.018$), 但等位基因频率差异没有统计学意义 ($\chi^2=2.945, P=0.086$)。女性肥胖组和对照组中未发现 UCP2-866G/A 位点基因型频率及等位基因频率的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。

3. 对照组与腹型肥胖组 UCP2-866G/A 位点基因型及等位基因频率分布 (表 3):

分性别对 UCP2-866G/A 多态性与腹型肥胖的关联进行卡方检验, 男性腹型肥胖组和对照组 UCP2-866G/A 位点基因型频率分布差异没有统计学意义 ($\chi^2=0.146, P=0.93$), 等位基因频率差异也没有统计学意义 ($\chi^2=0.001, P=0.978$)。女性腹型肥胖组和对照组中未发现 UCP2-866G/A 位点基因型频率及等位基因频率的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。

4. UCP2-866G/A 多态性与肥胖测量指标关系的单因素 GLM 分析 (表 4): 分性别对肥胖组、对照组以及腹型肥胖组、

对照组的 UCP2-866G/A 多态性与 BMI 和腰围的关系进行单因素的 GLM 分析。腹型肥胖组男性不同基因型间 BMI ($F=3.645, P=0.027$) 和腰围 ($F=4.166, P=0.016$) 差异有统计学意义, 肥胖组男性不同基因型间腰围差异有统计学意义 ($F=4.561, P=0.012$)。其他组中未发现 UCP2-866G/A 不同基因型间肥胖指标的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。

5. UCP2-866G/A 多态性与肥胖测量指标关系的多因素 GLM 分析 (表 5): 分性别对肥胖组、对照组以及腹型肥胖组、对照组的 UCP2-866G/A 多态性与 BMI 和腰围的关系进行多因素的 GLM 分析。在将地区、年龄、体力活动、吸烟饮酒、血脂异常作为协变量的 GLM 模型中, 腹型肥胖组男性不同基因型间 BMI ($F=4.101, P=0.017$) 和腰围 ($F=4.231, P=0.015$) 差异有统计学意义, 肥胖组男性不同基因型间腰围差异有统计学意义 ($F=5.082, P=0.007$)。其他组中未发现 UCP2-866G/A 不同基因型间肥胖指标的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。

6. UCP2-866G/A 多态性与肥胖率关系的 logistic 回归分析。

表 2: 对照组与肥胖组 UCP2-866G/A 位点基因型及等位基因频率分布

		基因型			p	等位基因		p
		AA	AG	GG		A	G	
男性	BMI<28 kg/m ²	200(22.0%)	439(48.3%)	269(29.6%)	0.018	839(46.2%)	977(53.8%)	0.086
	BMI ≥ 28kg/m ²	31(22.1%)	52(37.1%)	57(40.7%)		114(40.7%)	166(59.3%)	
女性	BMI<28 kg/m ²	289(21.9%)	676(51.3%)	354(26.8%)	0.944	1254(47.5%)	1384(52.5%)	0.765
	BMI ≥ 28kg/m ²	102(22.7%)	229(50.9%)	119(26.4%)		433(48.1%)	467(51.9%)	

表 3: 对照组与腹型肥胖组 UCP2-866G/A 位点基因型及等位基因频率分布

		基因型			p	等位基因		p
		AA	AG	GG		A	G	
男性	腰围 <85cm	124(22.3%)	257(46.3%)	174(31.4%)	0.93	505(45.5%)	605(54.5%)	0.978
	腰围 ≥ 85cm	107(21.7%)	234(47.5%)	152(30.8%)		448(45.4%)	538(54.6%)	
女性	腰围 <80cm	145(21.8%)	347(52.3%)	172(25.9%)	0.755	637(48%)	691(52%)	0.793
	腰围 ≥ 80cm	246(22.3%)	558(50.5%)	301(27.2%)		1050(47.5%)	1160(52.5%)	

表 4: UCP2-866G/A 位点不同基因型与指标关系的单变量 GLM 分析

		BMI				腰围			
		AA	AG	GG	P	AA	AG	GG	P
男性	BMI<28 kg/m ²	22.8	23.2	22.8	0.127	80.9	82.1	81.1	0.186
	BMI ≥ 28kg/m ²	30.0	29.8	30.4	0.27	98.5	98.3	101.4	0.012
女性	腰围 <85cm	21.3	21.6	21.5	0.497	74.9	75.9	76.2	0.14
	腰围 ≥ 85cm	26.7	26.5	27.2	0.027	92.9	92.4	94.3	0.016
女性	BMI<28 kg/m ²	24.0	23.9	23.9	0.747	79.0	79.3	79.3	0.89
	BMI ≥ 28kg/m ²	30.7	30.4	30.3	0.366	93.6	92.8	92.9	0.509
女性	腰围 <80cm	22.4	22.4	22.1	0.498	72.9	73.3	73.0	0.651
	腰围 ≥ 80cm	27.7	27.5	27.4	0.435	88.7	88.5	88.2	0.673

表 5: UCP2-866G/A 位点不同基因型与指标关系的多变量 GLM 分析

		BMI				腰围			
		AA	AG	GG	P	AA	AG	GG	P
男性	BMI<28 kg/m ²	22.8	23.2	22.8	0.102	81.0	82.0	81.1	0.138
	BMI ≥ 28kg/m ²	30.0	29.7	30.5	0.149	98.5	98.2	101.5	0.007
女性	腰围 <85cm	21.3	21.6	21.4	0.315	74.9	76.0	76.0	0.114
	腰围 ≥ 85cm	26.7	26.5	27.2	0.017	92.9	92.5	94.3	0.015
女性	BMI<28 kg/m ²	24.0	23.8	23.9	0.661	79.0	79.2	79.5	0.687
	BMI ≥ 28kg/m ²	30.8	30.4	30.3	0.257	93.8	92.7	92.9	0.326
女性	腰围 <80cm	22.4	22.3	22.1	0.674	72.9	73.3	73.4	0.769
	腰围 ≥ 80cm	27.8	27.5	27.4	0.243	88.7	88.5	88.3	0.800

(1) 分性别进行 UCP2-866G/A 多态性与肥胖患病率的 logistic 回归分析。控制地区、年龄、体力活动、吸烟饮酒和血脂异常后, 男性中 -866G/A 多态性与肥胖发生有关 ($P=0.018$), 相对 AA 基因型, GG 基因型具有更高的肥胖发生率, 但是没有统计学意义 ($OR=1.36$, 95% CI : 0.82-2.258, $P=0.234$), 女性中没有发现基因多态性与肥胖率的关系 ($P>0.05$)。

(2) 分性别进行 UCP2-866G/A 多态性与腹型肥胖率的 logistic 回归分析。控制地区、年龄、体力活动、吸烟饮酒和血脂异常后, 男性和女性中均未见 UCP2-866G/A 多态性与腹型肥胖率的关联 ($P>0.05$)。

讨论

解偶联蛋白 (UCP) 是线粒体内膜转运载体, 通过它使线

粒体内膜的质子电化学梯度减低, 致使刺激线粒体呼吸的质子驱动力降低, 线粒体氧化磷酸化解偶联, 减少 ADP 磷酸化为 ATP, 能量以热能形式发散, 是体内能量代谢的关键物质 [10]。UCP 的基因多态性可影响 mRNA 的转录及蛋白质的表达, 进而影响基础代谢率, 从而改变人的肥胖易感性。UCP2 是 UCP 家族成员之一, UCP2 基因是肥胖相关基因之一, 定位于 11q13 染色体, Kovacs 等报道了 5 个主要的单核苷酸多态性 [6], 目前已进行了一系列 UCP2 基因多态性与冠心病, 2 型糖尿病等疾病关系的研究, 但国内外关于 -866G / A 位点多态性与肥胖的研究较少, 结果也不一致。本研究在北京石景山及山西省孟县地区的两组自然人群中研究 UCP2 基因启动子区 866G / A 多态性与肥胖的关系, 发现 -866G/A 基因型分布在男女性别组之间有显著性差异 ($P=0.032$), 男性肥胖组和对照组的基因

型分布频率有显著性差异 ($P=0.018$)。多因素 GLM 分析中男性肥胖组中该基因多态性与腰围有关 ($P=0.007$)，男性腹型肥胖组中该基因多态性与 BMI ($P=0.017$) 和腰围 ($P=0.015$) 均有关。多因素 Logistic 回归分析发现男性 -866G/A 多态性与肥胖发生有关 ($P=0.018$)。

本研究显示该人群的 -866G/A 基因型分布有性别差异 ($P=0.032$)，Harald Esterbauer 等^[11] 对 596 个奥地利人研究也发现该基因型男女性别组间有差异 ($P=0.03$)。尽管多数研究未提到该基因型有性别差异，但是在分析中多将性别作为控制变量。另外文献报道^[12-14]UCP2-866G/A 多态性与糖脂代谢异常的发生有关，而发生代谢异常的个体可能改变因改变行为因素进而影响肥胖相关性状，因此在分析中除控制了地区、年龄、行为因素外，还控制了血脂异常以避免可能的混杂偏倚。

男性肥胖组和对照组 UCP2-866G/A 位点基因型频率分布差异有统计学意义 ($P=0.018$)。Neena Srivastava 等^[15] 对 440 个印度人的研究发现肥胖组和对照组间该位点基因型频率分布差异有统计学意义频率分布有差异 ($P=0.001$)。Louise T. Dalgaard 等^[16] 对丹麦 749 例肥胖者和 816 例对照者的研究未发现基因型频率分布的组间差异 ($P=0.49$)。

本研究发现男性肥胖组不同基因型间腰围差异有统计学意义，男性腹型肥胖组不同基因型间 BMI 和腰围差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，其他组中未发现 UCP2-866G/A 不同基因型间肥胖指标的差异有统计学意义 ($P>0.05$)，提示 UCP2-866G/A 多态性可能与较肥胖男性的 BMI 或腰围有关。关于 -866G/A 多态性与 BMI 的关系目前不同人群研究结果尚不一致，针对一般人群或糖尿病患者的横断面研究仍以阴性结果为主^[14,17,18]，孙凌等报告 A 等位基因与 BMI 的增加有关^[19]，一项朝鲜的研究提示 -866G/A 多态性与儿童 BMI 有关^[20]。另外，Giorgio Sesti 等^[21] 对 167 例重度肥胖的高加索人 6 个月的低热量饮食的干预研究发现 AA 基因型携带者 BMI 的减少程

度显著大于 GA 和 GG 基因型 (P 分别为 0.035 和 0.018)，说明 AA 基因型个体对低热量饮食比较敏感。Kring 等^[22] 对 234 例肥胖者和 323 例对照的研究发现 -866G/A 多态性与体质含量指数 (FBMI=body fat mass/height square) 的增加有关 ($OR=1.05, 95\% CI: 1.00-1.11, P=0.06$)。说明 866G/A 多态性与重度肥胖者 BMI 的变化及体脂的分布有关。Titta Salopuro 等^[23] 在 507 个超重的芬兰人中发现 G 等位基因携带者具有更大的腰围 ($P=0.033$)，Haiqing Shen 等^[24] 对 2736 个新加坡中国人的研究发现在调整年龄、吸烟、体力活动后 AA 基因型具有更大的腰围 ($P=0.016$)。

本研究发现男性中 -866G/A 多态性与肥胖有关 ($P=0.018$)，男性中 GG 基因型个体相对 AA 基因型具有更高的肥胖率 ($OR=1.36, 95\% CI: 0.82-2.258, P=0.234$)，这与 Harald Esterbauer 等^[11] 对 698 个奥地利人的研究结果一致，使用 Logistic 回归调整性别、年龄后不同基因型之间肥胖率差异仍显著性 ($P=0.007$)，相对 G 等位基因，A 等位基因的携带者具有较低的肥胖率 ($OR=0.6, 95\% CI: 0.36-0.99$)。男性和女性中均未见 UCP2-866G/A 多态性与腹型肥胖的关联 ($P>0.05$)，但宋岩等^[25] 对 762 名中国糖尿病患者调整了年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼和 2 型糖尿病、高血压、血脂异常等因素后发现，UCP2-866A/G 的突变型 (AG / GG) 与腹型肥胖有关， OR 为 1.8 ($P=0.01$)。

本研究在大样本自然人群中探讨 UUCP2-866G/A 多态性与肥胖的关系，并在调整行为因素的同时对不同肥胖类型和测量指标进行分析。但是研究仍存在下列局限性：1) 由于是横断面研究，只能提供 UCP2-866G/A 多态性与肥胖关系的线索。2) 研究仅初步得出 866G/A 多态性与肥胖率的关联，但关联尚不一致且缺乏剂量反应关系。可能与该基因位点与肥胖关联微弱，且与尚未能控制潜在的混杂因素有关。可以通过增加样本量提高研究效力来发现微效基因单个位点的变异引起肥胖表型改变。■

参考文献

- 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查. 中华流行病学杂志, 2005, 26: 478-484.
- Racette SB, Evans EM, Weiss EP, et al. Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50—95 year olds. *Diabetes Care*, 2006, 29: 673—678. 3 Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, et al. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(6): E1065.
- Qi, L. and Y.A.Cho, Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev*, 2008, 66(12):684-94.
- Elizabeth K Speliotes, Cristen J Willer, Sonja I Berndt, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, 2010, 9: 937-950.
- KOVACS P, MA L, HANSON RL, et al. Genetic variation in UCP2 (uncoupling protein-2) is associated with energy metabolism in Pima Indians. *Diabetologia*, 2005, 48(11): 2292—2295.
- 段秀芳, 吴锡桂. 血压测量方法及质量控制. 见周北凡、吴锡桂主编《心血管病流行病学调查方法手册》. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997 年, 第一版, 66-75.
- 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南, 2006: 3, 35.
- 方圻, 王钟林, 宁田海等. 血脂异常防治建议. 中华心血管病志, 1997, 25(3): 169—172.
- Stock MJ. Molecular and genetic aspects of the UCPs: view from the

- chair. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23(S6) : S51-52.
- 11 Esterbauer, H., C. Schneitler, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet*, 2001, 28(2): 178-183.
- 12 Salopuro, T., L. Pulkkinen, et al. Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 94.
- 13 Shen, H., L. Qi, et al. Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866G/A, central adiposity, and metabolic syndrome in Asians. *Obesity (Silver Spring)*, (2006), 14(4): 656-661.
- 14 Reis, A. F., D. Dubois-Laforgue, et al. A polymorphism in the promoter of UCP2 gene modulates lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Mol Genet Metab*, (2004), 82(4): 339-344.
- 15 Srivastava, N., J. Prakash, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with obesity and hyperinsulinemia in northern Indians. *Mol Cell Biochem*, 2010, 337(1-2): 293-298.
- 16 Dalgaard, L. T., G. Andersen, et al. Mutational analysis of the UCP2 core promoter and relationships of variants with obesity. *Obes Res*, 2003, 11(11): 1420-1427.
- 17 Akrami, S. M., J. Heidari, et al. The common -866G/A polymorphism of the UCP2 gene in healthy Iranians compared with world populations. *Hum Biol*, 2007, 79(1): 103-110.
- 18 Bulotta, A., O. Ludovico, et al. The common -866G/A polymorphism in the promoter region of the UCP-2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes in Caucasians from Italy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2): 1176-1180.
- 19 孙凌, 许群等. 解偶联蛋白 2 启动子 -866 G / A 多态性与和田维吾尔族长寿老人体质指数的关系. *新疆医科大学学报*, 2007, 30(6) : 557-562.
- 20 Jun, H. S., I. K. Kim, et al. Effects of UCP2 and UCP3 variants on the manifestation of overweight in Korean children. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(2): 355-362.
- 21 Sesti, G., L. Perego, et al. Impact of common polymorphisms in candidate genes for insulin resistance and obesity on weight loss of morbidly obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9): 5064-5069.
- 22 Kring, S. I., L. H. Larsen, et al. Genotype-phenotype associations in obesity dependent on definition of the obesity phenotype. *Obes Facts*, (2008), 1(3): 138-145.
- 23 宋岩等. UCP2 基因与 SREBP1 c 基因多态性与腹型肥胖的关联研究. *北京大学学报 (医学版)*, 2009(41) : 302-306.