

北京协和医学院(中国医学科学院)

硕士学位论文

β 2肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白2基因联合变异与肥胖关系的研究

姓名：邹恒昀

申请学位级别：硕士

专业：流行病与卫生统计学

指导教师：李莹；陈祚；李贤

201105

第一部分 摘要

中文摘要

β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因

联合变异与肥胖关系的研究

背景 肥胖与高血压、2型糖尿病等慢性非传染性疾病密切相关，且在全球范围广泛流行，防治肥胖已成为慢性病防治的关键环节之一。肥胖是遗传、环境等多种因素综合作用的结果，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，涉及到能量消耗或能量摄取的基因可能与肥胖的发生有关， β_2 肾上腺素能受体

(ADRB2) 基因与解偶联蛋白 2 (UCP2) 基因均属于影响能量消耗的基因。ADRB2 和 UCP2 通过不同的生物学机制共同影响机体的能量代谢，他们的代谢通路中存在相互调节机制，提示这两个基因多态性间可能存在的联合效应，可提高肥胖表型发生的概率。目前关于 ADRB2 Arg16Gly 及 UCP2-866G / A 多态性与肥胖关系的研究结果多不一致，且专门针对 ADRB2 Arg16Gly 和 UCP2-866G / A 多态性的联合效应与肥胖关联的研究还较少，国内也没有大样本自然人群的研究报告。本文选择北京石景山和山西孟县两组自然人群探讨这两个位点的多态性与肥胖关系以及它们的联合效应，同时探讨了行为因素对上述基因与肥胖关系的影响。

目的 了解我国两地自然人群 ADRB2 Arg16Gly 位点和 UCP2-866A / G 位点多态性的情况；探讨这两个位点多态性在引起肥胖相关表型的改变时是否具有联合效应；探讨这两个位点的多态性与行为因素是否会共同影响肥胖的发生。

方法 2004 年和 2005 年，对山西省孟县人群和北京石景山人群进行心血管病危险因素调查。研究对象包括山西孟县和北京石景山 2 组队列人群，年龄 56 ± 10 岁。完成现场调查者共 3753 人，应答率为 84%，其中有 ADRB2 Arg16Gly 位点多态性检测结果者 3413 人，有 UCP2-866A/G 位点多态性检测结果者 3701 人，两位点结果及其他相关资料完整者 3365 人。排除癌症，心肌梗塞和脑卒中后的 3138 人为本次研究对象。采用问卷调查收集人口学、病史及吸烟、饮酒、体力活动等行为资料。使用盐析法提取 DNA，使用 PCR-RFLP 方法进行基因分型，使用 DNA MassARRAY 技术检测两位点基因型。使用 SPSS13.0 软件包进行统计分析，均值的组间比较使用 t 检验和方差分析，并使用一般线性模型分析不同基因型及等位基因间肥胖指标的差异。分类变量用频数表示，组间分布比较采用卡方检验，使用非条件 logistic 回归模型分析不同基因型间肥胖患病危险的差异，双侧 $P < 0.05$ 为统计学显著性标准。

结果

1. ADRB2 Arg16Gly 位点和 UCP2-866A / G 位点的分布情况

ADRB2Arg16Gly位点AA, GG及AG的基因型频率分别为0.368, 0.158和0.474, 基因型频率符合Hardy-Weinberg平衡 ($P>0.05$), 男、女性基因型频率差异没有统计学意义 ($P=0.618$)。UCP2-866A/G位点AA, GG及AG的基因型频率分别为0.218, 0.284和0.498, 基因型频率符合Hardy-Weinberg平衡 ($P>0.05$), 男、女性基因型频率差异有统计学意义 ($P=0.009$)。

2. β_2 肾上腺素能受体基因多态性与肥胖关联的分析

男女性 ADRB2Arg16Gly 位点三种基因型间肥胖相关指标及行为因素的差异没有统计学意义 ($P>0.05$), 在男女性四种不同协变量组合的 GLM 模型中均未发现 ADRB2Arg16Gly 位点不同基因型间及不同等位基因型间 BMI 和腰围的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。在男女性多因素 Logistic 回归模型中均未发现 ADRB2Arg16Gly 位点多态性与肥胖及腹型肥胖的发生有关 ($P>0.05$)。

3. 解偶联蛋白 2 基因多态性与肥胖关联的分析

男女性 UCP2-866A/G 位点三种基因型间肥胖相关指标及行为因素的差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。GLM 调整全部协变量后在男性对照组 ($BMI \geq 28\text{kg/m}^2$) 中发现 AG 基因型有更大的 BMI ($P=0.032$), 在男性肥胖及腹型肥胖组四种不同协变量组合的 GLM 模型中均发现 UCP2-866A/G 位点不同基因型间腰围的差异有统计学意义 ($P<0.05$), 男女性中均未发现不同基因型及等位基因型间 BMI 的差异。在男性多因素 Logistic 回归模型中发现 UCP2-866A/G 位点多态性与肥胖发生有关 ($P=0.019$), 但与腹型肥胖发生无关 ($P>0.05$), 女性中未发现 UCP2-866A/G 位点多态性与肥胖及腹型肥胖的发生有关 ($P>0.05$)。

4. β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因联合变异与肥胖关联的分析

男女性 β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因不同基因组间肥胖相关指标及行为方式的差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。在男女性四种不同协变量组合的 GLM 模型中均未发现 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因型间及不同等位基因间 BMI 和腰围的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。在男女性多因素 Logistic 回归模型中均未发现 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 点多态性的联合作用与肥胖及腹型肥胖的发生有关 ($P>0.05$)。

5. 在男女性多因素 Logistic 回归模型中均未发现 ADRB2Arg16Gly 位点、UCP2-866A/G 位点以及 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 位点多态性的联合作用与体力活动、吸烟饮酒存在交互作用会增加肥胖及腹型肥胖发生风险 ($P>0.05$)。

结论

本研究未发现自然人群中 ADRB2Arg16Gly 位点多态性与肥胖有关。

男性中发现 UCP2-866A/G 位点多态性与肥胖率有关, 与腹型肥胖率无关; 女性中未发现 UCP2-866A/G 位点多态性与肥胖及腹型肥胖的发生有关 ($P>0.05$)。男女性中均未发现 UCP2-866A/G 位点不同基因型及等位基因型间与 BMI 有关, 但男性肥

胖及腹型肥胖组中均发现 UCP2-866A/G 位点不同基因型间腰围的差异有统计学意义,提示 UCP2-866A/G 位点多态性可能与男性肥胖者脂肪分布的位置有关。

未发现 ADRB2Arg16Gly、UCP2-866A/G 及两位点多态性与行为因素对肥胖及腹型肥胖的发生存在交互作用。

关键词 肥胖 BMI 腰围 β_2 肾上腺素能受体 Arg16Gly 解偶联蛋白 2-866A/G

英文摘要

Association between Common Variations in β_2 -adrenergic Receptor and Uncoupling Protein 2 Genes and Obesity

Background

Obesity is globally widespread and closely related with chronic non-communicable diseases, like hypertension and type 2 diabetes etc. therefore, the prevention of obesity has become one of the key to preventing chronic illnesses. Obesity is the comprehensive result of genetic, environmental and other factors, more and more evidence showed that genetic factors played an important role in obesity, so there genes related to energy consumption or energy intake may associated with the occurrence of obesity. β_2 adrenal Hormone receptor (ADRB2) genes and uncoupling protein 2 (UCP2) genes belong to energy consumption gene. ADRB2 and UCP2 mutually effect body's energy metabolism through different biological mechanisms, the mutual regulatory mechanism in metabolic pathways suggest that the combined effects may exist in there two genes genetic polymorphism, which can increase the occurrence of obesity phenotype. Current studies about the relationship between obesity and ADRB2Arg16Gly and(or) UCP2-866A/G polymorphism has no consistent results, specifically the combined effect study of ADRB2Arg16Gly and UCP2-866A / G polymorphism and obesity is few. There is no such kind of study with large sample of natural population ,meanwhile, behavioral factors is controlled. To solve this problem, we did this study with two natural population(Shijingshan Beijing and Yuxian Shanxi).

Objective

1)To understand the simultaneous variant situation of ADRB2Arg16Gly and UCP2-866A / G in two of the natural populations; 2)to respectively analyze the association of ADRB2Arg16Gly and UCP2-866A / G polymorphism with

obesity , 3) to explore the combined effect of these two gene polymorphisms on the basis of above results, 4) to explore the interaction with drinking and smoking ;5) to explore the relation between different combinations of two gene sites and obesity phenotypes.

Methods The data came from the follow-up of cardiovascular disease population in 2004 and 2005, Fu Wai Hospital. In Shanxi Yu County, 1998 people have reviewed , the response rate is 83% , of which ADRB2Arg16Gly polymorphism test results had 1690 people, UCP2-866A/G polymorphism results had 1980 people, 1690 people had complete data. In Beijing Shijingshan, 1755 people have reviewed, the response rate is 86%, of which ADRB2Arg16Gly polymorphism test results had 1723 people, UCP2-866A/G polymorphism results had 1721 people, 1675 people had complete data. Excluding the cancer, myocardial infarction, stroke subjects, 3138 people were selected. SPSS13.0 software package was used for statistical analysis. the mean of the groups were compared by t test and ANOVA, the general linear model was used to analyze the differences of obesity indicators of different genotypes and allele. Chi-square test was used to compare the distribution between groups, unconditional logistic regression was used to analyze the different risk among different genotypes, A value of bilateral $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

1. The association of $\beta 2$ adrenergic receptor gene polymorphism with obesity

The behaviors and indicators of obesity-related factors in men and women can not be found statistically significant among three genotypes of ADRB2Arg16Gly locus ($P > 0.05$), Statistically significant was not found ($P > 0.05$) in the GLM model of four different combinations of covariates in which ADRB2Arg16Gly locus genotypes and alleles between BMI and waist circumference were compared in men and women. Logistic Regression Model was used and the association between ADRB2Arg16Gly polymorphism and obesity/abdominal obesity can not be found ($P > 0.05$) in men and women.

2. The association of Uncoupling protein 2 polymorphism with obesity

There is no statistically significant between three genotypes of

UCP2-866A/G locus and behavioral indicators of obesity-related factors in men and women ($P > 0.05$). After adjustment of all covariates, higher BMI was found in the male control group with AG genotype ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$) ($P = 0.032$), statistically significant were found in UCP2-866A/G genotypes and waist circumference in the male obese and abdominal obesity ($P < 0.05$), the difference of BMI were not found between the different genotypes and allele in men and women. Logistic regression model was used and found the association between UCP2-866A/G polymorphism and obesity in men ($P = 0.019$), but can not found association with abdominal obesity ($P > 0.05$). the association can not be found between UCP2-866A/G polymorphism with obesity and abdominal obesity in women ($P > 0.05$).

3. the association of combined variance of β_2 adrenergic receptor and uncoupling protein 2 genes with obesity

The behaviors and indicators of obesity-related in men and women can not be found statistically significant among different combination of β_2 -adrenergic receptor and uncoupling protein 2 genes ($P > 0.05$).

Statistically significant was not found ($P > 0.05$) in the GLM model of four different combinations of covariates in which ADRB2Arg16Gly and UCP2-866A/G locus genotypes and alleles between BMI and waist circumference were compared in men and women. Logistic Regression Model was used and the association between combined effects of ADRB2Arg16Gly and UCP2-866A/G polymorphism with obesity and abdominal obesity can not be found in men and women ($P > 0.05$).

4. the combined effects of ADRB2Arg16Gly sites, UCP2-866A/G site, ADRB2Arg16Gly and UCP2-866A/G polymorphism and the interaction of physical activity, smoking and drinking may not increased risk of obesity and abdominal obesity ($P > 0.05$).

Conclusion

There wasn't statistically significant difference between ADRB2Arg16Gly polymorphism and obesity in natural populations.

Logistic regression model found there was statistically significant association between UCP2-866A/G polymorphism and obesity in male. The association between UCP2-866A/G polymorphism and abdominal obesity was not significant in male. There wasn't statistically significant association between UCP2-866A/G polymorphism and obesity or abdominal obesity in female,.

There wasn' t statistically significant difference between genotypes or alleles of UCP2-866A/G and BMI in male and female. There was statistically significant difference between genotypes of UCP2-866A/ G and waist in male with obesity or abdominal obesity .It indicated that there may be relationship between UCP2-866A/G polymorphism and the location in male with obesity.

There wasn' t association between ADRB2Arg16Gly, UCP2-866A/G polymorphism and behavior and the two factors which will increase the interaction of obesity and the risk of abdominal obesity.

Key words obesity BMI waist ADRB2Arg16Gly UCP2-866A/G

缩略语简表

缩略语	英文	中文
ADRB2	adrenergic receptors, beta-2	β_2 肾上腺素能受体
UCP2	uncoupling proteins 2	解偶联蛋白 2
GWAS	genome-wide association study	全基因组关联性分析
SNP	single nucleotide polymorphism	单核苷酸多态性
SBP	systolic blood pressure	收缩压
DBP	diastolic blood pressure	舒张压
METs	metabolic equivalents of energy expenditure	代谢当量
GLM	general linear model	一般线性模型
PCR	polymerase chain reaction	多聚酶链反应
RFLP	restriction fragment length polymorphism	限制性片段长度多态性
TC	total cholesterol	总胆固醇
TG	triglycerides	甘油三酯
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
BMI	body mass index	体质指数
CI	confidence intervals	置信区间
MET	metabolic equivalents	代谢当量
OR	odds ratio	比值比
FTO	fat mass and obesity associated gene	脂肪含量与肥胖相关基因

第二部分 论文正文

β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因 联合变异与肥胖关系的研究

一. 研究背景

1.1 肥胖的流行病学及相关基因

肥胖的产生是由于能量的摄入大于消耗, 身体以体脂的形式储存过多摄入的能量, 表现为脂肪细胞数量过度增加和体积过度增大。我国诊断肥胖以体质指数(BMI)为标准, 定义BMI在 $24\text{kg}/\text{m}^2$ 到 $28\text{kg}/\text{m}^2$ 之间为超重, $28\text{kg}/\text{m}^2$ 及以上为肥胖。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]。目前已发现的与肥胖相关的易感基因从功能上主要分为3类:

1) 影响能量摄入的基因: 主要有肥胖基因及其产物瘦素, 瘦素受体基因, 神经肽Y基因, 阿片促黑色素皮质素原基因, 黑色素受体4基因

2) 影响能量消耗的基因: 解偶联蛋白基因, β_2 肾上腺素能受体基因

3) 影响脂肪细胞储存脂肪的基因: 过氧化质体增殖激活物受体 γ 基因。

这些基因的多态性均可通过上调或下调相应氨基酸的编码从而影响肥胖的发生。

1.2 ADRB2 Arg16Gly多态性与肥胖的关系

人类ADRB2分布于广泛, 位于脂肪组织的ADRB2与受体激动剂结合后激活腺苷酸环化酶使cAMP生成增多, 进一步激活蛋白激酶A作用于多种糖脂代谢相关的酶类、离子通道及转录因子, 从而促进脂肪分解, 在机体的能量代谢中发挥重要作用, 因而决定其功能和性状的ADRB2基因多态性是目前研究肥胖基因的热点之一。ADRB2基因定位于染色体5q31-q32, 编码区已发现9个SNP, 其中ADRB2 Arg16Gly多态性是人类该基因最常见的单核苷酸多态性, 突变可导致受体表达及功能的多样性改变, 从而影响能量代谢。目前已有一系列研究ADRB2Arg16Gly多态性与肥胖的关系, 但是研究结果不一致。Ferruccio Galletti等在意大利男性中没有发现ADRB2 Arg16Gly多态性与肥胖有关($P>0.05$)。Kazuko Masuo等对日本人的研究发现ADRB2Arg16Gly

不同的基因型和等位基因型与肥胖有关 ($P>0.05$)，Gly16等位基因携带者具有更高的BMI，WHR，和体脂含量 ($P<0.05$)；对另一个1121的队列随访5年后发现不同的基因型和等位基因型与体重增加有关，Gly16等位基因携带者的BMI，总脂肪量，WHR，血压比基线水平均有升高 ($P<0.05$)。VANESSA S. MATTEVI等对巴西人的研究发现男性中ADRB2Arg16Gly不同基因型间BMI及腰围的差异有统计学意义

($P<0.05$)，但是女性中没有发现这样的差异。LA Lange等在美国人中没有发现Arg16Gly多态性与BMI ($P=0.181$)，WHR ($P=0.701$)，以及表示内脏脂肪沉积的VAT ($P=0.464$)，表示皮下脂肪沉积的SAT有关 ($P=0.305$)。中国人群中的研究结果也不一致，骆泰等对120例哈萨克人群的研究发现ADRB2Arg16Gly不同的基因型和等位基因型与肥胖无关 ($P>0.05$)。焦谊等在943例哈萨克人中发现男性ADRB2Arg16Gly不同的基因型与肥胖发生有关 ($P<0.05$)，AA基因型的个体患肥胖的风险为GG基因型的2.18倍。莫玮等对109名原发性高血压合并肥胖患者、116名单纯性的原发性高血压患者以及125名健康对照者的研究没有发现组间16Gly等位基因频率的差异 ($P>0.05$)。另外YOSHIDA T等发现ADRB3 Trp64Arg变异个体中心脂肪的脂解作用降低，这与向心性肥胖的形成有关。Hagstrom-Toft E等认为ADRB2主要调节皮下脂肪的沉积，而骨骼肌的脂解作用几乎完全由其调控。根据这些研究资料以及前述的人群流行病学研究资料，我们考虑还应进一步研究UCP2-866A / G和ADRB2Arg16Gly多态性的联合效应是否与脂肪的分布位置有关。

1.3 UCP2-866G / A多态性与肥胖的关系

UCP2属于线粒体转运蛋白家族，可使穿过线粒体内膜的质子转运与电子转运和从ADP合成ATP的过程解偶联，以产热的形式释放能量，因此被认为是肥胖的候选基因。UCP2基因位于11q13染色体上，由6个外显子组成，目前发现了5个位点的变异，其中-866G / A变异与肥胖关系的研究较少，结果也不一致。Neena Srivastava等对印度人的病例对照研究发现肥胖组和对照组间AA纯合子和风险等位基因A的频率分布有差异 ($P<0.05$)。Titta Salopuro等在507个超重的芬兰人中发现-866A/G与腹型肥胖有关，G等位基因与更高的WC和WHR ($P<0.05$)。Maria C. Ochoa对363个西班牙儿童的病例对照研究，在联合分析UCP2和UCP3的变异位点的单倍体中，866A/G与肥胖的发生有关 ($P<0.05$)。Haiqing Shen等对4018个亚洲人（中国，马来西亚，印度）的研究发现，调整年龄、吸烟、体力活动后AA基因型的WHR高于野生型（中国 $p=0.018$ ，印度 $p=0.046$ ），印度人的AA基因型与代谢综合征有关 ($OR=2.66$ ， $p=0.015$)，提示这些表型可能是高血脂和向心性肥胖引起的。李建宁等对101名正常人的研究没有发现-866G / A多态性的三种基因型与BMI及肥胖的关系 ($P>0.05$)。但是孙凌等在59名90岁以上的维吾尔族长寿老人中发现-866G / A多态性与BMI相关 ($P<0.05$)。另外由悦等在体外实验中发现肥胖者腹膜内脂肪组织中UCP2的表达含量比体重正常人低40% ~ 50%，说明腹膜内脂肪组织中UCP2在肥胖发生中很可

能起了重要作用，提示UCP2的多态性可能会影响脂肪的分布位置。

1.4 微效基因多态性的联合效应与肥胖关系的流行病学研究

肥胖易感基因的流行病学研究结果存在较大矛盾，一些观点认为可能原因是基因频率等遗传背景因素的差异或者是未加以控制的生活方式环境等混杂因素的影响，还有观点认为肥胖是多基因复杂性疾病，微效基因单个位点的变异引起肥胖表型改变的效应有限，但若干微效基因累加起来则可以形成明显的表型效应，多种相关蛋白质不同程度的遗传缺陷可能是人类肥胖的易感原因，因此值得探讨多个位点产生的联合效应能否产生明显的肥胖表型。近年来已有一些研究探讨若干基因变异的联合效应。Xin Chu等对707个白种人（BMI $\geq 40\text{kg/m}^2$ ）的回顾性研究发现，同时携带FT0rs9939609和INSIG2 rs7566605风险等位基因纯合子变异的个体的BMI的变化与野生型变化的差异有意义（ $P<0.01$ ）。E. Rai等南印度人群的病例对照研究中发现UCP2-866A/G与mtDNA 10398A/G，PGC1 α Thr394Thr位点的危险等位基因的组合表现出与肥胖关联的更大的OR。MC Ochoa等对西班牙肥胖儿童和对照儿童的研究发现，同时携带PPAR γ 2 Pro12Ala的风险等位基因2Ala和ADRB3 Trp64Arg的风险等位基因64Arg的个体发生肥胖的可能性增大（ $P<0.05$ ）。WEN-CHI HSUEH等对墨西哥人研究发现，同时携带12Ala和64Arg风险等位基因的个体相比只携带12Ala风险等位基因的个体，具有更高的BMI，胰岛素和瘦素水平（ $P<0.05$ ）。隋晔等对肥胖中国人对照的研究发现同时UCP2Ala55Val或ADRB3Trp64Arg基因变异发生变异时，肥胖组的变异基因频率则明显高于正常组（OR=2.57， $P=0.009$ ）。李芹等对中国儿童的研究发现当UCP2-Ala55Val或ADRB3-Trp64Arg基因位点同时发生变异时，肥胖组的变异基因频率明显高于对照组（OR=4.002，95%CI：1.636~9.884）。宋岩等对284个2型糖尿病家系的研究发现单纯UCP2-866A / G多态性可能与腹型肥胖的发生有关（OR=0.8， $P=0.042$ ），SREBP1c 54G / C与UCP2-866A / G两个基因多态性均为突变型基因型时，个体患腹型肥胖的风险显著增加（OR=3.2， $P=0.001$ ）。

1.5 ADRB2Arg16Gly和UCP2-866A / G多态性的联合效应引起肥胖的可能生物学机制

人类肥胖通常涉及复杂遗传背景，多种相关蛋白质不同程度的遗传缺陷可能是人类肥胖的易感原因。单个基因变异对肥胖症的影响作用虽然是微小的，但若干微效基因累加起来则可以形成明显的表型效应。UCP2和ADRB2通过不同的生物学机制共同影响机体的能量代谢，而儿茶酚胺类也可通过作用ADRB2激活腺苷酸环化酶，升高cAMP水平，激活cAMP依赖的蛋白激酶，使对激素敏感的脂酶磷酸化，从而催化甘油三酯水解为甘油和脂肪酸，一定浓度的脂肪酸将解除嘌呤核苷酸对UCP2的阻遏，从而使UCP2表达增加，提示这两个基因多态性间存在的联合效应可能提高肥胖表型发生的概率。

本研究在大样本自然人群中探讨ADRB2Arg16Gly和UCP2-866A / G及2者的联合变异与肥胖的关系以及行为因素对这些关系的影响。为探讨肥胖病因，了解遗传与

环境对肥胖发生的作用提供参考。

二. 研究目的:

1. 分析我国两地自然人群ADRB2Arg16Gly位点和UCP2-866A / G位点多态性与肥胖的关系;

2. 探讨这两个位点多态性在引起肥胖相关表型的变化时是否具有联合效应;

3. 探讨这两个位点多态性与体力活动、吸烟、饮酒等环境因素是否共同影响肥胖相关表型的变化。

三. 研究方法:

3.1研究对象的纳入及排除标准: 研究人群包括“中国多中心心血管病流行病学合作研究”及“中美心肺疾病流行病学合作研究”中山西省孟县和北京石景山2组队列人群。2组队列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人群和对象。该人群分别于2004年秋季和2005年秋季进行心血管病危险因素复查, 山西孟县人群完成现场调查者1998人, 应答率为83%, 平均年龄 53 ± 10 岁, 其中有ADRB2Arg16Gly位点多态性检测结果者1690人, 有UCP2-866A/G位点多态性检测结果者1980人, 两位点结果及其他相关资料完整者1690人; 北京石景山人群完成现场调查者1755人, 应答率为86%, 平均年龄 60 ± 8 岁, 有ADRB2Arg16Gly位点多态性检测结果者1723人, 有UCP2-866A/G位点多态性检测结果者1721人, 两位点结果及其他相关资料完整者1675人, 以排除癌症, 心肌梗塞, 脑卒中的3138人为本次研究对象。

3.2 样本量计算: 使用PASS2008软件计算样本量。logistic模型: 假设 $OR=1.58$, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 分析ADRB2Arg16Gly基因型与肥胖关系需要样本量3133例; logistic模型: 假设 $OR=1.67$, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 分析UCP2-866A/G基因型与肥胖关系需要样本量2438例。

3.3调查内容和方法: 人群危险因素收集方法: 采用统一调查方案、培训手册及调查表, 对所有研究对象进行问卷调查、体格检查与和血生化指标的检测。同时收集血球标本, 提取DNA并进行UCP2-866A/G位点多态性检测。两组人群危险因素调查方法和问卷基本一致。

3.3.1 问卷调查 由经过培训的调查员按照统一问卷进行询问, 调查内容包括人口学特征, 生活方式和行为, 如吸烟饮酒等; 疾病史, 如高血压病史、糖尿病病史、心肌梗塞病史、脑卒中病史等; 家族史, 如高血压家族史、糖尿病家族史、心肌梗塞家族史、脑卒中家族史等

3.3.2 体格检查 由统一培训的调查员按照标准方案执行。内容包括身高、体重、腰围、血压等人体测量指标及。测量员使用皮尺测量脱鞋后身高, 精确至厘米。使用校正后体重计测量体重, 精确至0.1公斤。腰围测量为最小腰部周径所处的水平, 精确到厘米。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。

3.3.3 实验室检测：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聚糖(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7020自动生化分析仪上完成。血脂测定接受美国疾病预防控制中心血脂标准化考核。

3.3.4 基因多态性检测：两地血标本均采用盐析法抽提DNA。石景山人群采用 Taqman 探针法检测 ADRB2Arg16Gly 多态性，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)的方法检测 UCP-866A / G 多态性。山西孟县人群采用质谱法检测 ADRB2Arg16Gly 多态性，采用多 PCR-RFLP 法检测 UCP-866A / G 多态性。PCR 引物设计参照 GenBank 序列设计。ADRB2 基因 Arg16Gly 多态性 PCR 反应的正向引物序列为 5' -CTTCTTGCTGGCAGCAAT-3'，反向引物序列为 5' -CCAGTGAAGTGATGAAGTAGTTGG-3'。UCP2 基因 866A / G 多态性 PCR 反应的正向引物序列为 5' -CACGCTGCTTCTGCCAGGAC-3'，反向引物序列为 5' -AGGCGTCAGGAGATGGACCG-3'。PCR 反应体系为 25 μ l，其中包含：10 $\times$ Buffer: 2.5 μ l (PCR 缓冲液)，dNTP: 2.5Mm，Mg²⁺: 1.5 μ l，Taq: 0.5 μ l (5U/ μ l)，DNA (人基因组: 1 μ l (50ng/ μ l)，Primer: forward: 1 μ l (5pmol)，Reverse 1 μ l (5pmol)。PCR 扩增条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 6min，接着进 94 $^{\circ}$ C 30s 变性，68 $^{\circ}$ C 10s 退火，72 $^{\circ}$ C 30s 延伸经 35 个循环。然后在 72 $^{\circ}$ C 进行 5min 长时间延伸，使 PCR 产物达到整齐的长度，接下来在 4 $^{\circ}$ C 条件下保存。酶切反应体系有 20 μ l 包括 PCR 产物 10 μ l (~0.1-0.5 μ g of DNA)，nuclease-free water 18 μ l，10X Buffer R 2 μ l，内切酶 Mlu I (5U/ μ l) 1-2 μ l，37 $^{\circ}$ C 过夜。

3.4 心血管病危险因素及相关疾病定义

3.4.1 超重/肥胖及腹型肥胖

根据《中国成人超重和肥胖症预防和控制指南》，体重指数(BMI)=体重 / 身高的平方，BMI在24.0 kg / m²到27.9 kg / m²之间为超重，BMI达到或超过28.0 kg / m²为肥胖；腹型肥胖定义为男性腰围达到或超过85cm或女性腰围达到或超过80cm。

3.4.2 血压分组及高血压

根据《中国高血压防治指南2004年修订版》，将收缩压 $\geq$ 140mmHg (1mmHg=0.133 kPa)或舒张压 $\geq$ 90 mmHg或两周内服用降压药定义为高血压。

3.4.3 血脂异常

根据《中国成人血脂异常防治指南》血脂异常为包括总胆固醇 $\geq$ 6.22mmol / L或甘油三酯 $\geq$ 2.26mmol / L或高密度脂蛋白胆固醇 $<$ 1.04mmol / L。

3.4.4 糖尿病

根据《中国糖尿病防治指南》，将近一个月使用胰岛素或口服降糖药或该次调查测得空腹血糖达到或超过126mg/dL者定义为糖尿病；

3.4.5 心肌梗塞

定义为自述有心肌梗塞病史并且住院及前胸剧痛持续半小时以上并由医生诊断是心肌梗塞。

3.4.6 脑卒中

定义为自述有脑卒中病史并且能够明确陈述脑卒中分型者和/或虽病史或者分型不明确，但发病时具有半身麻木或瘫痪达24小时以上者或者讲话困难达24小时以上者。

3.4.7吸烟：近一个月内有规律吸食香烟或烟叶。

3.4.8饮酒：体检前一个月，每周至少喝一次。

3.4.9体力活动：利用每天平均每小时代谢当量（METs）水平来评价体力活动。每小时平均MET值用公式 $MET = \sum MET \times h / \sum h$ 计算，式中MET 为特定体力活动的代谢当量，h 为相应活动时间。

3.5 统计学方法：

资料采用两遍录入，分析前对数据进行逻辑核对和整理。使用SPSS13.0软件包进行统计分析。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间距表示，并先进行对数变换后再进行分析。均值的组间比较使用t检验和方差分析，并使用一般线性模型模型进行多因素分析。分类变量用频数表示，不同基因型间比较采用卡方检验，使用非条件logistic回归模型分析不同基因型间肥胖患病危险的差异。ADRB2Arg16Gly和UCP2-866A / G位点同时发生变异的情况按照不同的野生型和突变型基因的组合分为AA+AA，AA+AG/GG，AG/GG+AA，AG/GG+AG/GG四组，使用GLM和件logistic回归模型分析不同基因组间肥胖指标的差异。双侧P<0.05为统计学显著性标准。

四. 研究结果

4.1 研究人群基本特征

2组队列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人群和对象。该人群分别于2004年秋季和2005年秋季进行心血管病危险因素复查，山西孟县人群完成现场调查者1998人，应答率为83%，平均年龄 53 ± 10 岁，其中有ADRB2Arg16Gly位点多态性检测结果者1690人，有UCP2-866A/G位点多态性检测结果者1980人，两位点结果及其他相关资料完整者1690人，排除癌症，心肌梗塞，脑卒中患者后有1669人。北京石景山人群完成现场调查者2001人，应答率为86%，平均年龄 60 ± 8 岁，有ADRB2Arg16Gly位点多态性检测结果者1723人，有UCP2-866A/G

位点多态性检测结果者1721人，两位点结果及其他相关资料完整者1675人，排除癌症，心肌梗塞，脑卒中患者后有1469人。

4.1.1 两地人群基本特征比较（表1）

全人群及两地人群ADRB2Arg16Gly和UCP2-866A/G基因型频率分布均符合Hardy—Weinberg平衡（ $P>0.05$ ），孟县人群ADRB2Arg16Gly基因型频率为 AA 0.343，AG 0.492和 GG 0.165，石景山人群为AA 0.397，AG 0.453，GG 0.151，两地基因型频率差异无显著性（ $P=0.009$ ）；孟县人群UCP2-866A/G基因型频率为 AA 0.219，AG 0.487 GG 0.294.，石景山人群为AA 0.217，AG 0.504，GG 0.278，两地基因型频率差异无显著性（ $P=0.572$ ）。

表 1 两地人群基本特征比较

因素	石景山	孟县	χ^2/t	p
男性/女性	503/966	656/1013	8.60	0.003
年龄（岁）	59.9±8.1	52.8±10.2	21.73	<0.0001
身高（cm）	158.9±8.3	160.4±7.9	5.31	<0.0001
体重（kg）	65.8±11.1	62.2±10.7	9.22	<0.0001
BMI（kg/m ² ）	26.0±3.7	24.2±3.7	14.12	<0.0001
腰围（cm）	87.2±9.4	80.4±9.1	20.71	<0.0001
收缩压（mmHg）	139.4±21.1	134.9±21.8	5.87	<0.0001
舒张压（mmHg）	82.5±10.6	82.9±10.9	1.13	0.257
TC（mmol/L）	5.18±0.93	4.41±0.90	23.73	<0.0001
TG（mmol/L）	1.33(0.96-1.92)	1.58(1.15-2.14)	6.34	<0.0001
HDL-C（mmol/L）	1.27±0.32	1.20±0.28	6.62	<0.0001
LDL-C（mmol/L）	3.19±0.82	2.40±0.74	27.85	<0.0001
肥胖率（%）	419(28.5%)	251(15.0%)	84.60	<0.0001
腹型肥胖率（%）	1091(74.3%)	758(45.4%)	268.71	<0.0001
高TG（%）	234(15.9%)	352(21.1%)	13.71	<0.0001
糖尿病（%）	218(14.8%)	103(6.2%)	63.94	<0.0001
目前吸烟（%）	439(29.9%)	536(32.1%)	1.815	0.178
目前饮酒（%）	353(24%)	215(12.9%)	65.5	<0.0001
体力活动（met）	1.50±0.24	1.58±0.32	7.28	<0.0001

因素		石景山	孟县	χ^2/t	p
ADRB2Arg 16Gly	AA	556 (39. 7%)	573 (34. 3%)	9. 394	0. 009
	AG	634 (45. 3%)	821 (49. 2%)		
	GG	211 (15. 1%)	275 (16. 5%)		
UCP2-866 A/G	AA	319 (21. 7%)	366 (21. 9%)	1. 116	0. 572
	AG	741 (50. 4%)	813 (48. 7%)		
	GG	409 (27. 8%)	490 (29. 4%)		

4. 1. 2 男性和女性人群基本特征比较（表 2）

男性年龄、身高、体重、腰围、舒张压， 体力活动水平及吸烟饮酒率高于女性 (P<0. 05)；BMI、血脂水平、肥胖率、腹型肥胖率、高甘油三酯及糖尿病患病率均则低于女性 (P<0. 0001)。

基因多态性的基本情况：ADRB2Arg16Gly位点资料完整者为3070人，AA, GG及AG的基因型频率分别为0. 368， 0. 158和0. 474， 基因型频率符合Hardy-Weinberg平衡

(P>0. 05)， 男、女性基因型频率差异没有统计学意义(P=0. 618)。 UCP2-866A/G位点资料完整者为3138人， AA, GG及AG的基因型频率分别为0. 218， 0. 284和0. 498， 基因型频率符合Hardy-Weinberg平衡 (P>0. 05)， 男、女性基因型频率差异有统计学意义(P=0. 009)。

表 2 性别组间一般特征

因素	合计	男性	女性	χ^2/t	p
例数	3138	1159	1979		
年龄（岁）	56. 1±9. 9	57. 0±10. 2	55. 6±9. 8	3. 86	<0. 0001
身高（cm）	159. 7±8. 1	167. 0±6. 2	155. 4±5. 7	52. 72	<0. 0001
体重（kg）	63. 9±11. 0	67. 3±11. 6	61. 9±10. 2	13. 19	<0. 0001
BMI（kg/m ² ）	25. 0±3. 8	24. 1±3. 6	25. 60±3. 8	10. 82	<0. 0001
腰围（cm）	83. 6±9. 9	84. 5±10. 6	83. 1±9. 4	3. 83	<0. 0001
收缩压 （mmHg）	137. 0±21. 6	136. 3±20. 9	137. 5±22. 0	1. 46	0. 143
舒张压 （mmHg）	82. 7±10. 8	84. 4±10. 6	81. 7±10. 7	7. 047	<0. 0001
TC（mmol/L）	4. 77±0. 99	4. 52±0. 88	4. 92±1. 02	1128	<0. 0001

因素	合计	男性	女性	χ^2/t	p
TG (mmol/L)	1.47 (1.05-2.04)	1.39 (0.98-2.00)	1.52 (0.99-2.00)	2.07	0.039
HDL-C (mmol/L)	1.24±0.30	1.17±0.30	1.27±0.29	9.22	<0.0001
LDL-C (mmol/L)	2.77±0.88	2.61±0.78	2.87±0.91	8.24	<0.0001
肥胖率 (%)	670 (21.4%)	163 (14.1%)	507 (25.6%)	58.11	<0.0001
腹型肥胖率 (%)	1849 (58.9%)	580 (50%)	1269 (64.1%)	58.87	<0.0001
高 TG (%)	586 (18.7%)	205 (17.7%)	381 (19.3%)	1.178	0.278
糖尿病 (%)	321 (10.2%)	111 (9.6%)	210 (10.6%)	0.851	0.356
目前吸烟 (%)	975 (31.1%)	716 (61.8%)	259 (13.1%)	809.10	<0.0001
目前饮酒 (%)	568 (18.1%)	470 (40.6%)	98 (5%)	624.90	<0.0001
体力活动 (met)	1.54±0.29	1.56±0.39	1.53±0.21	2.60	0.009
ADRB2 AA	1129 (36.8%)	400 (35.7%)	729 (37.4%)	0.962	0.618
Arg AG	1455 (47.4%)	541 (48.2%)	914 (46.9%)		
16Gly GG	486 (15.8%)	181 (16.1%)	305 (15.7%)		
UCP2- AA	685 (21.8%)	247 (21.3%)	438 (22.1%)	9.397	0.009
866A/ AG	1554 (49.5%)	543 (46.9%)	1011 (51.1%)		
G GG	899 (28.6%)	369 (36.8%)	530 (26.8%)		

4.2 β_2 肾上腺素能受体基因多态性与肥胖关联的分析

4.2.1 不同基因型间相关指标的单因素分析

男女性 ADRB2Arg16Gly 位点三种基因型间 BMI、腰围、肥胖率、腹型肥胖率及体力活动、吸烟、饮酒的行为因素差异没有统计学意义 (P>0.05)

表 3 ADRB2Arg16Gly 三种基因型间相关指标的比较

因素	基因型			χ^2/F	P
	AA	AG	GG		
男性					
年龄（岁）	57.0±10.5	56.9±9.4	56.4±10.7	0.2	0.819
BMI（kg/m ² ）	24.0±3.7	24.0±3.5	24.2±3.7	0.359	0.699
腰围（cm）	84.4±10.7	84.2±10.3	84.1±10.7	0.049	0.952
肥胖率（%）	55（13.8%）	67（12.4%）	30（16.6%）	2.055	0.358
腹型肥胖率（%）	197（49.3%）	262（48.4%）	92（50.8%）	0.318	0.853
高 TG（%）	70（17.5%）	93（17.2%）	32（17.7%）	0.029	0.986
糖尿病（%）	32（8%）	14（7.7%）	59（10.9%）	2.96	0.228
目前吸烟（%）	250（62.5%）	341（63%）	110（60.8%）	0.295	0.863
目前饮酒（%）	162（40.5%）	212（39.2%）	77（42.5%）	0.659	0.719
体力活动（met）	1.57±0.41	1.56±0.39	1.58±0.36	0.333	0.717
女性					
年龄（岁）	56.2±9.9	55.1±9.6	55.2±9.8	2.984	0.051
BMI（kg/m ² ）	25.5±3.9	25.7±3.8	25.3±3.7	1.381	0.252
腰围（cm）	83.0±9.6	83.3±9.3	82.5±9.5	0.837	0.433
肥胖率（%）	182（25%）	251（27.5%）	67（22%）	3.919	0.141
腹型肥胖率（%）	467（64.1%）	595（65.1%）	186（61%）	1.682	0.431
高 TG（%）	123（16.9%）	190（20.8%）	64（21%）	4.599	0.1
糖尿病（%）	73（10.0%）	95（10.4%）	36（11.8%）	0.746	0.689
目前吸烟（%）	108（14.8%）	113（12.4%）	34（11.1%）	3.342	0.188
目前饮酒（%）	45（6.2%）	39（4.3%）	11（3.6%）	4.433	0.109
体力活动（met）	1.54±0.21	1.53±0.21	1.5±0.19	2.803	0.061

4. 2. 2 肥胖组和对照组不同基因型间 BMI 的 GLM 分析

在男女性协变量组合1~4模型中均未发现ADRB2Arg16Gly位点不同基因型间 BMI 的差异有统计学意义（P>0.05）。

表 4 肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 位点不同基因型间 BMI 的 GLM 分析

因素		肥胖组					对照组				
		AA	AG	GG	F	p	AA	AG	GG	F	p
男性	模型 1	30.2	30.0	30.0	0.153	0.858	23.0	23.1	23.1	0.215	0.807
	模型 2	30.2	30.0	29.9	0.13	0.878	23.0	23.1	23.0	0.223	0.801
	模型 3	30.2	30.0	30.0	0.129	0.879	23.0	23.2	23.0	0.309	0.734
	模型 4	30.2	30.0	29.9	0.251	0.778	23.0	23.1	23.0	0.214	0.807
女性	模型 1	30.4	30.4	30.5	0.013	0.988	23.9	24.0	23.9	0.064	0.938
	模型 2	30.4	30.5	30.5	0.045	0.956	23.9	24.0	24.0	0.225	0.799
	模型 3	30.4	30.5	30.5	0.014	0.986	23.9	24.0	23.9	0.118	0.889
	模型 4	30.4	30.4	30.5	0.009	0.991	23.9	23.9	23.9	0.048	0.953

*模型 1：未调整危险因素
模型 2：调整地区、年龄
模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.2.3 肥胖组和对照组不同基因型间腰围的 GLM 分析

在男女性协变量组合1~4模型中均未发现ADRB2Arg16Gly位点不同基因型间腰围的差异有统计学意义（P>0.05）。

表 5 肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 位点不同基因型间腰围的 GLM 分析

因素		肥胖组					对照组				
		AA	AG	GG	F	p	AA	AG	GG	F	p
男性	模型 1	100.5	99.3	99.1	0.746	0.476	81.8	82.1	81.1	0.685	0.518
	模型 2	100.3	99.5	99.0	0.519	0.596	81.9	82.1	81.0	1.264	0.283
	模型 3	100.2	99.5	99.1	0.368	0.693	81.9	82.1	81.0	1.559	0.211
	模型 4	100.2	99.5	99.1	0.327	0.722	82.0	82.1	81.0	1.473	0.238
女性	模型 1	93.5	93.0	92.6	0.659	0.518	79.4	79.6	79.6	0.085	0.918
	模型 2	93.3	93.1	93.0	0.094	0.91	79.2	79.7	79.8	0.863	0.422
	模型 3	93.3	93.1	92.7	0.228	0.797	79.2	79.7	79.8	0.726	0.484
	模型 4	93.3	93.1	92.7	0.255	0.775	79.3	79.7	79.7	0.419	0.658

*模型 1：未调整危险因素
模型 2：调整地区、年龄
模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4. 2. 4 肥胖组和对照组野生型和变异型基因间 BMI 的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合1~4模型中均未发现野生型和变异型基因间BMI的差异有统计学意义（P>0.05）。

表 6 肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 位点野生型和变异型基因间 BMI 的 GLM 分析

因素		肥胖组				对照组			
		AA	AG+GG	F	p	AA	AG+GG	F	p
男性	模型 1	30.2	30.0	0.292	0.59	23.0	23.1	0.414	0.52
	模型 2	30.2	30.0	0.215	0.643	23.0	23.1	0.301	0.584
	模型 3	30.2	30.0	0.249	0.618	23.0	23.1	0.251	0.617
	模型 4	30.2	30.0	0.493	0.484	23.0	23.1	0.158	0.691
女性	模型 1	30.4	30.4	0.012	0.913	23.9	23.9	0.042	0.837
	模型 2	30.4	30.5	0.07	0.792	23.9	24.0	0.447	0.504
	模型 3	30.4	30.5	0.028	0.868	23.9	24.0	0.231	0.631
	模型 4	30.4	30.5	0.016	0.898	23.9	23.9	0.084	0.772

*模型 1：未调整危险因素
模型 2：调整地区、年龄
模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4. 2. 5 肥胖组和对照组野生型和变异型基因间腰围的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合1~4模型中均未发现野生型和变异型基因间腰围的差异有统计学意义（P>0.05）。

表 7 肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 位点野生型和变异型基因间腰围的 GLM 分析

因素		肥胖组				对照组			
		AA	AG+GG	F	p	AA	AG+GG	F	p
男性	模型 1	100.5	99.2	1.473	0.227	81.8	81.9	0.006	0.939
	模型 2	100.3	99.3	0.855	0.357	81.9	81.8	0.006	0.936
	模型 3	100.2	99.4	0.647	0.422	81.9	81.8	0.034	0.854
	模型 4	100.2	99.4	0.561	0.455	82.0	81.8	0.15	0.699
女性	模型 1	93.5	92.9	1.138	0.287	79.4	79.6	0.166	0.684
	模型 2	93.3	93.0	0.142	0.707	79.2	79.7	1.713	0.191
	模型 3	93.3	93.0	0.284	0.594	79.2	79.7	1.443	0.23
	模型 4	93.3	93.0	0.318	0.573	79.3	79.7	0.837	0.36

*模型 1：未调整危险因素

模型 2：调整地区、年龄

模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒

模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.2.6 腹型肥胖组和对照组不同基因型间 BMI 的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合1~4模型中均未发现ADRB2Arg16Gly位点不同基因型间 BMI 差异有统计学意义（P>0.05）。

表 8 腹型肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 位点不同基因型间 BMI 的 GLM 分析

因素		腹型肥胖组					对照组				
		AA	AG	GG	F	p	AA	AG	GG	F	p
男性	模型 1	26.7	26.6	27.0	0.963	0.382	21.4	21.6	21.4	0.601	0.549
	模型 2	26.7	26.6	27.0	0.957	0.385	21.3	21.6	21.4	0.815	0.443
	模型 3	26.8	26.6	27.0	0.85	0.428	21.3	21.6	21.4	0.891	0.411
	模型 4	26.7	26.6	27.0	0.739	0.478	21.4	21.6	21.3	0.81	0.445
女性	模型 1	27.4	27.6	27.3	0.923	0.398	22.2	22.3	22.4	0.145	0.865
	模型 2	27.4	27.6	27.3	1.05	0.35	22.3	22.3	22.4	0.055	0.947
	模型 3	27.4	27.6	27.2	0.98	0.376	22.3	22.3	22.3	0.025	0.975
	模型 4	27.4	27.6	27.3	0.877	0.416	22.3	22.3	22.3	0.016	0.984

*模型 1：未调整危险因素

模型 2：调整地区、年龄

模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒

模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.2.7 腹型肥胖组和对照组不同基因型间腰围的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合①~④模型中均未发现ADRB2Arg16Gly位点不同基因型 间腰围差异有统计学意义（P>0.05）。

表 9 腹型肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 位点不同基因型间腰围的 GLM 分析

因素		腹型肥胖组					对照组				
		AA	AG	GG	F	p	AA	AG	GG	F	p
男性	模型 1	93.3	92.9	92.9	0.288	0.75	75.7	76.1	75.0	1.133	0.323
	模型 2	93.4	92.8	92.9	0.603	0.548	75.6	76.2	74.8	2.312	0.1
	模型 3	93.4	92.8	92.8	0.595	0.552	75.6	76.2	74.9	2.032	0.132
	模型 4	93.4	92.9	92.8	0.511	0.6	75.7	76.1	74.8	0.352	0.096
女性	模型 1	88.5	88.5	88.6	0.042	0.959	73.1	73.5	72.8	0.853	0.427
	模型 2	88.3	88.6	88.7	0.315	0.73	73.0	73.5	72.9	0.859	0.424
	模型 3	88.4	88.6	88.6	0.184	0.832	73.0	73.5	72.9	0.944	0.39
	模型 4	88.4	88.6	88.6	0.122	0.885	73.1	73.5	72.8	1.165	0.312

*模型 1：未调整危险因素
模型 2：调整地区、年龄
模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.2.8 腹型肥胖组和对照组野生型和变异型基因间 BMI 的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合1~4模型中均未发现野生型和变异型基因间BMI差异有统计学意义（P>0.05）。

表 10 腹型肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 位点野生型和变异型基因间 BMI 的 GLM 分析

因素		腹型肥胖组				对照组			
		AA	AG+GG	F	p	AA	AG+GG	F	p
男性	模型 1	26.7	26.7	0.017	0.897	21.4	21.5	0.698	0.404
	模型 2	26.7	26.7	0.142	0.707	21.3	21.5	0.955	0.329
	模型 3	26.7	26.7	0.172	0.679	21.3	21.5	1.215	0.271
	模型 4	26.7	26.7	0.045	0.832	21.3	21.5	0.708	0.401
女性	模型 1	27.4	27.5	0.306	0.58	22.2	22.3	0.261	0.609
	模型 2	27.4	27.5	0.693	0.405	22.3	22.3	0.046	0.83
	模型 3	27.4	27.5	0.332	0.565	22.3	22.3	0.024	0.876
	模型 4	27.4	27.5	0.267	0.605	22.3	22.3	0.032	0.858

*模型 1：未调整危险因素

模型 2：调整地区、年龄

模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒

模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.2.9 腹型肥胖组和对照组野生型和变异型基因间腰围的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合1~2模型中均未发现野生型和变异型基因间腰围差异有统计学意义 (P>0.05)。

表 11 腹型肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 位点不野生型和变异型基因间腰围的 GLM 分析

因素		腹型肥胖组				对照组			
		AA	AG+GG	F	p	AA	AG+GG	F	p
男性	模型 1	93.3	92.9	0.576	0.448	75.7	75.8	0.054	0.817
	模型 2	93.4	92.8	1.204	0.273	75.6	75.9	0.339	0.56
	模型 3	93.4	92.8	1.186	0.277	75.6	75.9	0.365	0.546
	模型 4	93.4	92.8	1.014	0.314	75.7	75.8	0.099	0.753
女性	模型 1	88.5	88.5	0.026	0.872	73.1	73.3	0.302	0.583
	模型 2	88.3	88.6	0.607	0.436	73.0	73.3	0.642	0.423
	模型 3	88.4	88.6	0.362	0.548	73.0	73.3	0.567	0.452
	模型 4	88.4	88.6	0.231	0.631	73.1	73.3	0.501	0.479

*模型 1：未调整危险因素

模型 2：调整地区、年龄

模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒

模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.2.10 Logistic 回归分析

在调整了地区，年龄，体力活动，吸烟，饮酒，高 TG，糖尿病之后，根据 BMI 的不同切点，进行肥胖病率的 logistic 回归分析。

应变量为肥胖 ($BMI \geq 28 \text{ kg} / \text{m}^2$)，以 AA 基因型为参照，男女性中均未发现 ADRB2Arg16Gly 位点多态性与肥胖有关 (P>0.05)。（表 12）

表 12 ADRB2Arg16Gly 位点不同基因型与肥胖关联的 Logistic 回归分析

	男性			女性		
	AA	AG	GG	AA	AG	GG
肥胖	55 (13. 8%)	67 (12. 4%)	30 (16. 6%)	182 (25%)	251 (27. 5%)	67 (22%)
OR	1	0. 910	1. 209	1	1. 154	0. 859
95%CI		0. 611, 1. 357	0. 728, 2. 008		0. 919, 1. 448	0. 621, 1. 212
基因型 p 值		0. 645	0. 464		0. 217	0. 362
Arg16Gly p 值		0. 525			0. 143	

表 13 ADRB2Arg16Gly 位点不同基因型与腹型肥胖关联的 Logistic 回归分析

	男性			女性		
	AA	AG	GG	AA	AG	GG
腹型肥胖	197 (49. 3%)	262 (48. 4%)	92 (50. 8%)	467 (64. 1%)	595 (65. 1%)	186 (61%)
OR	1	0. 958	1. 01	1	1. 103	0. 908
95%CI		0. 713, 1. 288	0. 678, 1. 506		0. 891, 1. 365	0. 68, 1. 212
P		0. 778	0. 959		0. 37	0. 511
Arg16Gly		0. 944			0. 353	

应变量为腹型肥胖（男性腰围≥85cm，女性腰围≥80cm），以 AA 基因型为参照，男女性中均未发现 ADRB2Arg16Gly 位点多态性与腹型肥胖有关（P>0.05）。（表 13）

4.3 解偶联蛋白 2 基因多态性与肥胖关联的分析

4.3.1 不同基因型间相关指标的单因素分析

男女性 UCP2-866A/G 位点三种基因型间 BMI、腰围、肥胖率、腹型肥胖率及体力活动、吸烟、饮酒的行为方式的差异没有统计学意义（P>0.05）。

表 14 UCP2-866A/G 三种基因型间相关指标的比较

因素	基因型			x ² /F	p
	AA	AG	GG		
男性					
年龄（岁）	56.7±10.3	57.1±10.2	57.2±10.4	0.163	0.849
体重（kg）	66.4±11.3	67.4±11.2	67.7±12.4	1.054	0.349
BMI（kg/m ² ）	24.0±3.7	24.1±3.5	24.3±3.8	0.676	0.509
腰围（cm）	83.7±10.6	84.3±10.1	85.3±11.1	1.733	0.177
肥胖率（%）	35（14.2%）	61（11.2%）	67（18.2%）	8.716	0.013
腹型肥胖率（%）	120（48.6%）	274（50.4%）	186（50.4%）	0.268	0.875
高TG（%）	46（18.6%）	94（17.3%）	65（17.6%）	0.203	0.904
糖尿病（%）	16（6.5%）	52(9.6%)	43（11.7%）	4.576	0.101
目前吸烟（%）	162(65.6%)	331(61%)	223(60.4%)	1.955	0.376
目前饮酒（%）	98(39.7%)	224(41.3%)	148(40.1%)	0.219	0.896
体力活动（met）	1.58±0.41	1.57±0.4	1.54±0.36	0.615	0.541

(续表)

因素	AA	AG	GG	χ^2/F	p
女性					
年龄(岁)	55.9±9.5	55.7±9.9	55.2±9.7	0.766	0.465
体重(kg)	62.5±10.3	61.6±10.0	61.9±10.3	0.981	0.375
BMI(kg/m ²)	25.8±3.9	25.6±3.8	25.4±3.8	1.015	0.363
腰围(cm)	83.4±9.6	83.1±9.3	82.8±9.4	0.41	0.664
肥胖率(%)	116(26.5%)	259(25.6%)	132(24.9%)	0.314	0.855
腹型肥胖率(%)	287(65.5%)	640(63.3%)	342(64.5%)	0.707	0.702
高TG(%)	87(19.9%)	193(19.1%)	101(19.1%)	0.135	0.935
糖尿病(%)	47(10.7%)	106(10.5)	57(10.8%)	0.035	0.983
目前吸烟(%)	69(15.8%)	128(12.7%)	62(11.7%)	3.798	0.15
目前饮酒(%)	23(5.3%)	58(5.7%)	17(3.2%)	4.833	0.089
体力活动(met)	1.54±0.20	1.53±0.22	1.53±0.20	0.959	0.384

4.3.2 肥胖组和对照组不同基因型间 BMI 的 GLM 分析

在男性对照组控制地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高TG、糖尿病模型4中发现UCP2-866A/G的杂合子基因型具有更大的BMI，差异有统计学意义(P=0.032)，肥胖组1~3和对照组1~4模型中未发现不同基因型间的BMI差异有统计学意义(P>0.05)。

表 15 肥胖组和对照组 UCP2-866A/G 位点不同基因型间 BMI 的 GLM 分析

因素		肥胖组					对照组				
		AA	AG	GG	F	p	AA	AG	GG	F	p
男性	模型 1	29.9	29.8	30.3	1.036	0.357	22.9	23.4	22.9	2.922	0.054
	模型 2	29.9	29.8	30.2	0.857	0.427	22.9	23.3	22.9	2.977	0.051
	模型 3	29.9	29.8	30.3	0.912	0.404	23.0	23.3	22.9	2.932	0.054
	模型 4	30.0	30.8	30.3	1.089	0.339	22.9	23.3	22.9	3.458	0.032
女性	模型 1	30.7	30.4	30.3	1.057	0.348	24.0	23.9	23.8	0.48	0.619
	模型 2	30.7	30.4	30.3	1.092	0.336	24.0	23.9	23.9	0.354	0.702
	模型 3	30.7	30.4	30.3	1.312	0.27	24.1	23.9	23.8	0.657	0.519
	模型 4	30.7	30.4	30.3	0.321	0.268	24.1	23.9	23.8	0.621	0.538

*模型 1：未调整危险因素

模型 2：调整地区、年龄

模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒

模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.3.3 肥胖组和对照组不同基因型间腰围的 GLM 分析

在男性肥胖组四种协变量组合1~4模型中均发现UCP2-866A/G的GG基因型个体具有更大的腰围，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），男性对照组和女性中不同协变量组合1~4模型中未发现不同基因型间的腰围差异有统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 16 肥胖组和对照组 UCP2-866A/G 位点不同基因型间腰围的 GLM 分析

因素		肥胖组					对照组				
		AA	AG	GG	F	p	AA	AG	GG	F	p
男性	模型 1	98.5	98.3	101.5	5.212	0.006	81.3	82.6	81.7	1.835	0.16
	模型 2	98.3	98.4	101.6	6.316	0.002	81.3	82.5	81.7	2.002	0.136
	模型 3	98.4	98.4	101.4	5.526	0.005	81.5	82.5	81.6	1.88	0.153
	模型 4	98.5	98.4	101.4	5.264	0.006	81.4	82.6	81.6	2.283	0.103
女性	模型 1	93.8	93.0	92.9	0.864	0.422	79.6	79.7	79.5	0.102	0.903
	模型 2	93.9	93.0	92.9	1.013	0.357	79.5	79.6	79.6	0.009	0.991
	模型 3	94.0	92.9	92.9	1.478	0.229	79.6	79.6	79.6	0.001	0.999
	模型 4	94.0	92.9	92.9	1.442	0.237	79.6	79.6	79.6	0	1.000

*模型 1：未调整危险因素

模型 2：调整地区、年龄

模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒

模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.3.4 肥胖组和对照组野生型和变异型基因间 BMI 的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合1~4模型中均未发现野生型和变异型基因间BMI差异有统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 17 肥胖组和对照组 UCP2-866A/G 位点野生型和变异型基因间 BMI 的 GLM 分析

因素		肥胖组				对照组			
		AA	AG+GG	F	p	AA	AG+GG	F	p
男性	模型 1	29.9	30.0	0.138	0.711	22.9	23.2	1.47	0.226
	模型 2	29.9	30.0	0.178	0.673	22.9	23.2	1.504	0.22
	模型 3	29.9	30.0	0.129	0.72	23.0	23.2	0.984	0.321
	模型 4	30.0	30.0	0.013	0.91	22.9	23.2	1.493	0.222
女性	模型 1	30.7	30.4	1.634	0.202	24.0	23.9	0.538	0.463
	模型 2	30.7	30.4	1.734	0.189	24.0	23.9	0.503	0.478
	模型 3	30.7	30.4	2.224	0.137	24.1	23.9	0.975	0.324
	模型 4	30.7	30.4	2.211	0.138	24.1	23.9	0.958	0.328

*模型 1：未调整危险因素
模型 2：调整地区、年龄
模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4. 3. 5 肥胖组和对照组野生型和变异型基因间腰围的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合①~④模型中均未发现野生型和变异型基因间腰围差异有统计学意义（P>0.05）。

表 18 肥胖组和对照组 UCP2-866A/G 位点野生型和变异型基因间腰围的 GLM 分析

因素		肥胖组				对照组			
		AA	AG+GG	F	p	AA	AG+GG	F	p
男性	模型 1	98.5	100.0	1.637	0.203	81.3	82.2	1.848	0.174
	模型 2	98.3	100.0	2.472	0.118	81.4	82.2	1.828	0.177
	模型 3	98.4	100.0	1.994	0.16	81.5	82.2	1.35	0.246
	模型 4	98.5	100.0	1.719	0.192	81.4	82.2	1.763	0.185
女性	模型 1	93.8	93.0	1.72	0.19	79.6	79.6	0.002	0.968
	模型 2	93.9	93.0	2.063	0.152	79.5	79.6	0.017	0.898
	模型 3	94.0	92.9	2.962	0.086	79.6	79.6	0.002	0.969
	模型 4	94.0	92.9	2.89	0.09	79.6	79.6	0.000	0.988

*模型 1：未调整危险因素
模型 2：调整地区、年龄

模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.3.6 腹型肥胖组和对照组不同基因型间 BMI 的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合①~④模型中均未发现 UCP2-866A/G 位点不同基因型间 BMI 差异有统计学意义 (P>0.05)。

表 19 腹型肥胖组和对照组 UCP2-866A/G 位点不同基因型间 BMI 的 GLM 分析

因素		腹型肥胖组					对照组				
		AA	AG	GG	F	p	AA	AG	GG	F	p
男性	模型 1	26.7	26.5	27.0	2.003	0.136	21.3	21.7	21.4	0.878	0.416
	模型 2	26.7	26.5	27.0	1.846	0.159	21.3	21.6	21.4	0.961	0.383
	模型 3	26.7	26.5	27.0	2.091	0.125	21.3	21.6	21.4	1.158	0.315
	模型 4	26.7	26.5	27.0	2.399	0.092	21.2	21.7	21.4	1.914	0.148
女性	模型 1	27.6	27.5	27.3	0.726	0.467	22.3	22.4	22.0	1.413	0.244
	模型 2	27.6	27.5	27.3	1.063	0.346	22.3	22.4	22.1	1.091	0.337
	模型 3	27.7	27.4	27.3	1.542	0.214	22.3	22.4	22.1	1.009	0.365
	模型 4	27.7	27.4	27.3	1.632	0.196	22.3	22.4	22.1	1.007	0.366

*模型 1：未调整危险因素
模型 2：调整地区、年龄
模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.3.7 腹型肥胖组和对照组不同基因型间腰围的 GLM 分析

在男性腹型肥胖组调整协变量组合 1~4 模型中均发现 UCP2-866A/G 位点不同基因型间 BMI 差异有统计学意义 (P<0.05)，携带 GG 基因型的男性腹型肥胖者具有更大的腰围。男性对照组和女性不同协变量组合 1~4 模型均未发现 UCP2-866A/G 位点不同基因型间腰围的差异有统计学意义 (P>0.05)。

表 20 腹型肥胖组和对照组 UCP2-866A/G 位点不同基因型间腰围的 GLM 分析

因素		腹型肥胖组					对照组				
		AA	AG	GG	F	p	AA	AG	GG	F	p
男性	模型 1	93.0	92.5	94.2	3.88	0.021	75.0	76.0	76.2	1.991	0.137
	模型 2	93.0	92.6	94.1	3.502	0.031	75.0	76.0	76.2	2.161	0.116
	模型 3	93.0	92.6	94.1	3.485	0.031	75.0	76.0	76.2	2.117	0.121
	模型 4	93.0	92.6	94.1	3.604	0.028	74.9	76.1	76.1	2.791	0.062
女性	模型 1	88.8	88.7	88.1	1.286	0.277	72.9	73.4	73.2	0.609	0.544
	模型 2	88.8	88.6	88.2	0.788	0.455	73.0	73.4	73.2	0.493	0.611
	模型 3	88.9	88.6	88.2	0.997	0.369	73.0	73.4	73.2	0.374	0.688
	模型 4	88.9	88.6	88.2	1.004	0.367	73.0	73.4	73.2	0.491	0.631

*模型 1: 未调整危险因素
模型 2: 调整地区、年龄
模型 3: 调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
模型 4: 调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.3.8 腹型肥胖组和对照组野生型和变异型基因间 BMI 的 GLM 分析

在男女性四种不同协变量组合①～④模型中均未发现野生型和变异型基因间 BMI 的差异有统计学意义 (P>0.05)。

表 21 腹型肥胖组和对照组 UCP2-866A/G 位点野生型和变异型基因间 BMI 的 GLM 分析

因素		腹型肥胖组				对照组			
		AA	AG+GG	F	p	AA	AG+GG	F	p
男性	模型 1	26.7	26.7	0.003	0.955	21.3	21.5	1.252	0.264
	模型 2	26.7	26.7	0.015	0.902	21.3	21.5	1.438	0.231
	模型 3	26.7	26.7	0.008	0.928	21.3	21.5	1.436	0.231
	模型 4	26.7	26.7	0.000	0.983	21.2	21.5	2.204	0.138
女性	模型 1	27.6	27.4	1.021	0.312	22.3	22.3	0.021	0.885
	模型 2	27.6	27.4	1.461	0.227	22.3	22.3	0.003	0.956
	模型 3	27.7	27.4	2.216	0.137	22.3	22.3	0.016	0.899
	模型 4	27.7	27.4	2.411	0.121	22.3	22.3	0.003	0.959

*模型 1: 未调整危险因素

- 模型 2：调整地区、年龄
- 模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
- 模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.3.9 腹型肥胖组和对照组野生型和变异型基因间腰围的 GLM 分析

在男女性不同协变量组合1~4模型中均未发现野生型和变异型基因间腰围的差异有统计学意义（P>0.05）。

表 22 腹型肥胖组和对照组 UCP2-866A/G 位点野生型和变异型基因间腰围的 GLM 分析

因素		腹型肥胖组				对照组			
		AA	AG+GG	F	p	AA	AG+GG	F	p
男性	模型 1	93.0	93.2	0.1	0.752	75.0	76.1	3.821	0.051
	模型 2	93.0	93.2	0.154	0.695	75.0	76.1	4.174	0.042
	模型 3	93.0	93.2	0.051	0.821	75.0	76.1	4.197	0.041
	模型 4	93.0	93.2	0.059	0.808	74.9	76.1	5.58	0.018
女性	模型 1	88.8	88.5	0.766	0.382	72.9	73.4	0.877	0.349
	模型 2	88.8	88.5	0.665	0.415	73.0	73.4	0.786	0.376
	模型 3	88.9	88.5	0.996	0.318	73.0	73.3	0.636	0.425
	模型 4	88.9	88.5	1.042	0.308	73.0	73.4	0.77	0.381

- *模型 1：未调整危险因素
- 模型 2：调整地区、年龄
- 模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
- 模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.3.10Logistic 回归分析

在调整了地区，年龄，体力活动，吸烟，饮酒，高 TG，糖尿病之后，根据 BMI 的不同切点，进行肥胖病率的 logistic 回归分析。

应变量为肥胖（BMI≥28 kg / m²），以 AA 基因型为参照，男性中发现 UCP-2866A/G 位点多态性与肥胖有关（P=0.019），相对 AA 基因型，GG 基因型的个体具有更高的肥胖发生率，但是这样的差异没有没有统计学意义（OR=1.29，95%CI：0.81-2.054）。女性中未发现类似关联。

表 23 UCP-2866A/G 位点不同基因型与肥胖关联的 Logistic 回归分析

	男性			女性		
	AA	AG	GG	AA	AG	GG
肥胖	35(14.2%)	61(11.2%)	67(18.2%)	116(26.5%)	259(25.6%)	132(24.9%)
OR	1	0.734	1.29	1	0.929	0.906
95%CI		0.462, 1.167	0.81, 2.054		0.716, 1.025	0.674, 1.217
基因型 p 值		0.191	0.283		0.579	0.512
-866A/G p 值		0.019			0.792	

表 24 UCP-2866A/G 位点不同基因型与腹型肥胖关联的 Logistic 回归分析

	男性			女性		
	AA	AG	GG	AA	AG	GG
腹型肥胖	120(48.6%)	274(50.5%)	186(50.4%)	287(65.5%)	640(63.3%)	342(64.5%)
OR	1	1.083	0.989	1	0.884	0.97
95%CI		0.769, 1.526	0.685, 1.429		0.692, 1.13	0.736, 1.28
基因型 p 值		0.647	0.954		0.325	0.831
-866A/G p 值		0.812			0.542	

应变量为腹型肥胖（男性腰围≥85cm，女性腰围≥80cm），以 AA 基因型为参照，以，男女性中均未发现 UCP-2866A/G 位点多态性与腹型肥胖的发生有关（P>0.05）。（表 24）

4.4β₂肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因联合变异与肥胖关联的分析

4.4.1β₂肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因不同基因组间相关因素的单因素比较

男女性β₂肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因不同基因组间 BMI、腰围、肥胖率、腹型肥胖率及体力活动、吸烟、饮酒的行为方式的差异没有统计学意义（P>0.05）。

表 25 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因组间相关指标的比较

	ADRB2Arg16Gly+ UCP2-866A / G					p
因素	AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG	x ² /F	
男性						
年龄（岁）	57.0±10.7	57.0±10.5	56.1±10.0	57.0±9.96	0.312	0.817
体重（kg）	64.7±11.3	67.6±12.0	66.7±11.2	67.4±11.5	1.571	0.195
BMI（kg/m ² ）	23.4±3.5	24.1±3.7	24.0±3.7	24.1±3.5	1.055	0.367
腰围（cm）	82.2±10.6	84.9±10.7	83.7±10.3	84.3±10.5	1.617	0.184
肥胖率（%）	9（11%）	46（14.5%）	21（13.5%）	76（13.4%）	0.7	0.873
腹型肥胖率（%）	31（37.8%）	166(52.2%)	80（51.3%）	274（48.4%）	5.815	0.121
高TG（%）	12（14.6%）	58（18.2%）	31（19.9%）	94（16.6%）	1.504	0.681
糖尿病（%）	3（3.7%）	29（9.1%）	12（7.7%）	60（10.8%）	5.016	0.171
目前吸烟（%）	53（64.6%）	197(61.9%)	105（67.3%）	346（61.1%）	2.191	0.534
目前饮酒（%）	34（41.5%）	128(40.3%)	61（39.1%）	228（40.3%）	0.135	0.987
体力活动（met）	1.58±0.44	1.57±0.40	1.59±0.40	1.55±0.37	0.383	0.766

因素	AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG	χ^2/F	p
女性						
年龄（岁）	56.3±9.6	56.2±10.0	55.3±9.5	55.0±9.7	2.046	0.105
体重（kg）	62.1±10.2	61.5±10.5	62.6±10.4	61.9±10.0	0.762	0.515
BMI（kg/m ² ）	25.6±3.9	25.5±3.9	25.9±3.9	25.6±3.8	0.586	0.624
腰围（cm）	80.84±9.97	82.91±9.21	83.74±9.50	83.19±9.41	0.436	0.727
肥胖率（%）	39（24.1%）	143（25.2%）	74（27.8%）	244（25.6%）	0.923	0.82
腹型肥胖率（%）	99（61.1%）	368（64.9%）	181（68%）	600（63%）	3.124	0.373
高TG（%）	25（15.4%）	98（17.3%）	60（22.6%）	194（20.4%）	5.515	0.138
糖尿病（%）	11（6.8%）	62（10.9%）	34（12.8%）	97（10.2%）	4.073	0.254
目前吸烟（%）	31（19.1%）	77（13.6%）	36（13.5%）	111（11.6%）	7.114	0.068
目前饮酒（%）	10（6.2%）	35（6.2%）	13（4.9%）	37（3.9%）	4.671	0.198
体力活动（met）	1.55±0.20	1.53±0.22	1.54±0.19	1.52±0.21	1.36	0.253

4.4.2 β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白2基因不同基因组间BMI的GLM分析

在男女性不同协变量组合1~4模型中均未发现 β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白2基因不同基因组合的个体间BMI的差异有统计学意义（P>0.05）。

表26 肥胖组和对照组间ADRB2Arg16Gly和UCP2-866A/G不同基因组间BMI的GLM分析

因素		ADRB2Arg16Gly+ UCP2-866A / G				F	p
		AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG		
男性	肥胖组						
	模型 1	29.6	30.3	30.2	29.9	0.422	0.738
	模型 2	29.7	30.2	30.1	30.0	0.274	0.844
	模型 3	29.7	30.3	30.1	30.0	0.324	0.808
	模型 4	29.9	30.3	30.2	29.9	0.372	0.773
	对照组						
	模型 1	22.6	23.1	23.0	23.2	0.856	0.463
	模型 2	22.6	23.1	23.0	23.1	0.933	0.424
	模型 3	22.6	23.1	23.1	23.1	0.773	0.509
	模型 4	22.7	23.1	23.0	23.1	0.763	0.515

		AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG	F	p
女性	肥胖组						
	模型 1	30.7	30.4	30.7	30.4	0.604	0.612
	模型 2	30.6	30.3	30.7	30.4	0.672	0.569
	模型 3	30.7	30.4	30.8	30.4	0.85	0.467
	模型 4	30.7	30.4	30.8	30.4	0.84	0.473
	对照组						
	模型 1	24.0	23.9	24.0	23.9	0.148	0.931
	模型 2	23.9	23.9	24.1	23.9	0.287	0.835
	模型 3	24.0	23.8	24.1	23.9	0.349	0.79
	模型 4	24.0	23.9	24.0	23.9	0.296	0.828

表 27 腹型肥胖组和对照组间 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因组间 BMI 的 GLM 分析

因素		ADRB2Arg16Gly+ UCP2-866A / G				F	p
		AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG		
男性	腹型肥胖组						
	模型 1	26.8	26.7	26.6	26.7	0.068	0.977
	模型 2	26.8	26.7	26.5	26.7	0.117	0.95
	模型 3	26.8	26.7	26.6	26.7	0.071	0.975
	模型 4	26.7	26.7	26.6	26.7	0.031	0.993
	对照组						
	模型 1	21.3	21.4	21.3	21.6	0.658	0.578
	模型 2	21.3	21.4	21.2	21.6	0.821	0.482
	模型 3	21.3	21.3	21.3	21.6	0.904	0.439
	模型 4	21.3	21.4	21.2	21.6	1.115	0.342
女性	腹型肥胖组						
	模型 1	27.5	27.4	27.7	27.4	0.413	0.743
	模型 2	27.5	27.3	27.7	27.4	0.709	0.547
	模型 3	27.6	27.4	27.8	27.4	0.838	0.473
	模型 4	27.5	27.4	27.8	27.4	0.91	0.435
	对照组						

模型 1	22.6	22.1	22.1	22.4	0.994	0.395
模型 2	22.6	22.2	22.0	22.3	0.97	0.406
模型 3	22.7	22.1	22.0	22.4	1.133	0.335
模型 4	22.6	22.2	22.0	22.4	0.979	0.402

*模型 1：未调整危险因素

模型 2：调整地区、年龄

模型 3：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒

模型 4：调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4.4.3 β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因不同基因组合间腰围的 GLM 分析
在男女性不同协变量组合 1~4 模型中均未发现 β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因不同基因组合的个体间腰围的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。

表 28 肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因组合间腰围的 GLM 分析

因素		ADRB2Arg16Gly+ UCP2-866A / G				F	p
		AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG		
男性	肥胖组						
	模型 1	99.8	100.6	97.7	99.6	1.074	0.362
	模型 2	99.8	100.3	97.5	99.9	1.16	0.327
	模型 3	99.6	400.3	97.9	99.8	0.837	0.476
	模型 4	99.7	100.3	98.0	99.8	0.716	0.544
	对照组						
	模型 1	80.1	82.3	81.5	81.9	1.283	0.279
	模型 2	80.1	82.3	81.6	81.9	1.587	0.191
女性	模型 3	80.2	82.4	81.7	81.8	1.466	0.222
	模型 4	80.4	82.4	81.4	81.9	1.399	0.242
	肥胖组						
	模型 1	94.6	93.2	93.3	92.8	0.972	0.406
	模型 2	94.2	93.0	93.6	92.9	0.695	0.556
	模型 3	94.3	93.1	93.8	92.8	1.017	0.385
	模型 4	94.3	93.1	93.7	92.8	1.026	0.381

对照组						
模型 1	79	79.6	79.9	79.5	0.339	0.797
模型 2	78.7	79.4	80.0	79.7	0.938	0.422
模型 3	78.9	79.4	80.0	79.6	0.748	0.523
模型 4	79.0	79.4	79.9	79.6	0.471	0.703

表 29 腹型肥胖组和对照组 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因组间腰围的 GLM 分析

因素	ADRB2Arg16Gly+ UCP2-866A / G				F	p		
	AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG				
男性	腹型肥胖组							
	模型 1	93.9	93.2	92.1	93.1	0.817	0.485	
	模型 2	93.9	93.3	92.1	93.0	0.978	0.403	
	模型 3	93.9	93.3	92.2	93.0	0.79	0.5	
	模型 4	93.8	93.3	92.2	93.0	0.739	0.529	
	对照组							
	模型 1	75.1	75.9	74.9	76.1	1.146	0.33	
	模型 2	75.0	75.8	74.9	76.1	1.406	0.24	
	模型 3	75.0	75.8	74.9	76.1	1.431	0.233	
	模型 4	75.1	75.9	74.7	76.1	1.867	0.133	
	女性	腹型肥胖组						
		模型 1	88.7	88.4	88.8	88.5	0.21	0.89
模型 2		88.5	88.3	88.9	88.5	0.393	0.758	
模型 3		88.6	88.3	89.0	88.5	0.418	0.74	
模型 4		88.7	88.4	88.9	88.5	0.384	0.765	
对照组								
模型 1		73.3	73.0	72.6	73.5	0.955	0.413	
模型 2		73.3	73.0	72.6	73.5	0.978	0.403	
模型 3		73.4	72.9	72.6	73.5	1.08	0.357	
模型 4		73.3	73.0	72.6	73.5	0.932	0.425	

*模型 1：未调整危险因素

- 模型 2: 调整地区、年龄
- 模型 3: 调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒
- 模型 4: 调整地区、年龄、体力活动、吸烟、饮酒、高 TG、糖尿病

4. 4. 4Logistic 回归分析

在调整了地区，年龄，体力活动，吸烟，饮酒，高 TG，糖尿病之后，根据 BMI 的不同切点，进行肥胖病率的 logistic 回归分析。

应变量为肥胖 ($BMI \geq 28 \text{ kg / m}^2$)，以 AA+AA 的基因组合为参照，男女性中均未发现 β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因不同基因组合的个体肥胖发生率的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。

表 30 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因组合与肥胖关系的 Logistic 回归分析

	AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG
男性				
肥胖	9 (11%)	46 (14. 5%)	21 (13. 5%)	76 (13. 4%)
OR	1	1. 301	1. 262	1. 209
95%CI		0. 59, 2. 86	0. 53, 2. 99	0. 57, 2. 59
P		0. 514	0. 597	0. 624
联合作用			0. 928	
女性				
肥胖	1	1. 044	1. 251	1. 077
OR		0. 68, 1. 58	0. 79, 1. 98	0. 72, 1. 60
95%CI		0. 839	0. 399	0. 713
P			0. 71	
联合作用				

应变量为腹型肥胖（男性腰围 $\geq 85\text{cm}$ ，女性腰围 $\geq 80\text{cm}$ ），以 AA+AA 的基因组合为参照，男女性中均未发现 β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因不同基因组合的个体腹型肥胖发生率的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。

表 31 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因组合与腹型肥胖关系的 Logistic 回归分析

	AA+AA	AA+GA/GG	GA/GG +AA	GA/GG +GA/GG
男性				
腹型肥胖 (%)	31 (37.8)	166 (52.2)	80 (51.3)	551 (49.1)
OR	1	1.85	1.81	1.532
95%CI		1.04, 3.27	0.97, 3.37	0.89, 2.64
P		0.035	0.061	0.126
联合作用			0.158	
女性				
腹型肥胖 (%)	39 (24.1)	143 (25.2)	74 (27.8)	244 (25.6)
OR	1	1.165	1.44	1.119
95%CI		0.8, 1.69	0.94, 2.2	0.78, 1.6
P		0.425	0.093	0.537
联合作用			0.317	

4.5 β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因的单独变异及联合变异与行为因素交互作用的分析

4.5.1 吸烟饮酒与肥胖及腹型肥胖的关系

男性吸烟组与不吸烟组肥胖率及腹型肥胖率差异有统计学意义 ($P<0.05$)，喝酒组与不喝酒组腹型肥胖率差异有统计学意义 ($P<0.05$)；女性吸烟组与不吸烟组肥胖率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 32 吸烟饮酒与肥胖及腹型肥胖的关系

因素	男性				女性			
	肥胖	P	腹型肥胖	P	肥胖	P	腹型肥胖	P
不吸烟	73 (17.3%)	0.004	243 (57.7%)	0.000	450 (26.6%)	0.017	1096 (64.7%)	0.112
吸烟	79 (11.35%)		308 (43.9%)		50 (19.6%)		152 (59.6%)	
不饮酒	86 (12.8%)	0.383	295 (44%)	0.000	483 (26.1%)	0.075	1186 (64%)	0.803
饮酒	66 (14.6%)		551 (49.1%)		17 (17.9%)		62 (63.5%)	

4.5.2 ADRB2Arg16Gly 多态性及其与吸烟、饮酒的交互作用

1) 行为因素分层分析：单因素分析未发现男女性无行为危险因素和有行为危险因

素组 ADRB2Arg16Gly 不同基因型间肥胖率及腹型肥胖率的差异有统计学意义 (P>0.05)。

表 33 行为因素分层分析 ADRB2Arg16Gly 多态性与肥胖及腹型肥胖的关系

	基因型	肥胖	p	腹型肥胖	p
男性					
不吸烟	AA	26 (17. 3%)	0. 993	85 (56. 7%)	0. 727
	AG	35 (17. 5%)		114 (57. 0%)	
	GG	12 (16. 9%)		44 (62%)	
吸烟	AA	29 (11. 6%)	0. 129	112 (44. 8%)	0. 942
	AG	32 (9. 4%)		148 (43. 3%)	
	GG	18 (16. 4%)		48 (43. 6%)	
不喝酒	AA	30 (12. 6%)	0. 174	112 (47. 1%)	0. 321
	AG	37 (11. 2%)		135 (41%)	
	GG	19 (18. 3%)		48 (46. 2%)	
喝酒	AA	25 (15. 4%)	0. 937	85 (52. 5%)	0. 354
	AG	30 (14. 2%)		127 (59. 9%)	
	GG	11 (14. 3%)		44 (57. 1%)	
女性					
不吸烟	AA	161 (25. 9%)	0. 318	403 (64. 9%)	0. 324
	AG	225 (28. 1%)		528 (65. 9%)	
	GG	64 (23. 6%)		165 (60. 9%)	
吸烟	AA	21 (19. 4%)	0. 188	64 (59. 3%)	0. 963
	AG	26 (23%)		67 (59. 3%)	
	GG	3 (8. 8%)		21 (61. 8%)	
不喝酒	AA	176 (25. 7%)	0. 22	438 (64%)	0. 364
	AG	241 (27. 5%)		570 (65. 1%)	
	GG	66 (22. 4%)		178 (60. 5%)	
喝酒	AA	6 (13. 3%)	0. 245	29 (64. 4%)	0. 858
	AG	10 (25. 6%)		25 (64. 1%)	
	GG	1 (9. 1%)		8 (72. 7%)	

2) ADRB2Arg16Gly 多态性与行为因素的交互作用

在调整了地区，年龄，及 ADRB2Arg16Gly 多态性与体力活动、吸烟、饮酒的各自不

同的组合模型中，根据 BMI 的不同切点，进行肥胖率的 logistic 回归分析，未发现 ADRB2Arg16Gly 多态性与体力活动、吸烟、饮酒存在的交互作用会增加肥胖的发生风险 ($P>0.05$)。

表 34 ADRB2Arg16Gly 多态性与行为因素的交互作用与肥胖发生关系的 logistic 回归分析

男性			
	AA*吸烟	AG*吸烟	GG*吸烟
OR	1	0. 717	1. 768
95%CI		0. 324, 1. 588	0. 639, 4. 896
P		0. 413	0. 273
Arg16Gly*吸烟		0. 197	
	AA*饮酒	AG*饮酒	GG*饮酒
OR	1	0. 79	0. 472
95%CI		0. 356, 1. 75	0. 17, 1. 316
P		0. 561	0. 151
Arg16Gly*饮酒		0. 357	
	AA*体力活动	AG*体力活动	GG*体力活动
OR	1	1. 254	1559
95%CI		0. 379, 4. 152	0. 355, 6. 833
P		0. 0. 711	0. 556
Arg16Gly*体力活动		0. 836	
女性			
	AA*吸烟	AG*吸烟	GG*吸烟
OR	1	1. 128	0. 458
95%CI		0. 563, 2. 260	0. 121, 1. 725
P		0. 735	0. 248
Arg16Gly*吸烟		0. 403	
	AA*饮酒	AA*饮酒	AA*饮酒
OR	1	1. 961	0. 788
95%CI		0. 621, 6. 19	0. 082, 7. 544
P		0. 251	0. 836
Arg16Gly*饮酒		0. 438	

	AA*体力活动	AA*体力活动	AA*体力活动
OR	1	1. 216	0. 595
95%CI		0. 413, 3. 575	0. 111, 3. 172
P		0. 723	0. 543
Arg16Gly*体力活动		0. 686	

根据腰围的不同切点,进行腹型肥胖率的 logistic 回归分析,未发现 ADRB2Arg16Gly 多态性与体力活动、吸烟、饮酒存在的交互作用会增加腹型肥胖的发生风险 (P>0.05)。

表 35 ADRB2Arg16Gly 多态性与行为因素的交互作用与腹型肥胖发生关系的 logistic 回归分析

男性			
	AA*吸烟	AG*吸烟	GG*吸烟
OR	1	0. 86	0. 819
95%CI		0. 479, 1. 546	0. 368, 1. 821
P		0. 615	0. 624
Arg16Gly*吸烟		0. 84	
	AA*饮酒	AG*饮酒	GG*饮酒
OR	1	1. 33	1. 0. 24
95%CI		0. 747, 2. 368	0. 472, 2. 225
P		0. 333	0. 952
Arg16Gly*饮酒		0. 582	
	AA*体力活动	AG*体力活动	GG*体力活动
OR	1	1. 383	0. 495
95%CI		0. 652, 2. 933	0. 157, 1. 559
P		0. 398	0. 23
Arg16Gly*体力活动		0. 495	
女性			
	AA*吸烟	AG*吸烟	GG*吸烟
OR	1	0. 985	1. 376
95%CI		0. 542, 1. 788	0. 577, 3. 279
P		0. 959	0. 471
Arg16Gly*吸烟		0. 731	

	AA*饮酒	AA*饮酒	AA*饮酒
OR	1	0.818	1.646
95%CI		0.32, 2.087	0.357, 7.577
P		0.674	0.522
Arg16Gly*饮酒		0.667	
	AA*体力活动	AA*体力活动	AA*体力活动
OR	1	0.71	0.519
95%CI		0.266, 1.889	0.125, 2.16
P		0.492	0.367
Arg16Gly*体力活动		0.62	

4.5.3 UCP2-866A/G 多态性及其与吸烟、饮酒的交互作用

1) 行为因素分层分析：单因素分析未发现男女性无行为危险因素和有行为危险因素组 UCP2-866A/G 不同基因型间肥胖率及腹型肥胖率的差异有统计学意义 (P>0.05)。

表 36 行为因素分层分析 UCP2-866A/G 多态性与肥胖及腹型肥胖的关系

	基因型	肥胖	P	腹型肥胖	P
男性					
不吸烟	AA	13 (16.3%)	0.595	40 (50%)	0.187
	AG	32 (15.9%)		124 (61.7%)	
	GG	28 (20%)		79 (56.4%)	
吸烟	AA	17 (10.8%)	0.031	71 (44.9%)	0.892
	AG	28 (8.5%)		141 (43%)	
	GG	34 (15.8%)		96 (44.7%)	
不饮酒	AA	18 (12.6%)	0.012	59 (41.3%)	0.631
	AG	29 (9.3%)		136 (43.6%)	
	GG	39 (18.1%)		100 (46.3%)	
饮酒	AA	12 (12.6%)	0.693	52 (54.7%)	0.537
	AG	31 (14.3%)		129 (59.4%)	
	GG	23 (16.5%)		75 (54%)	
女性					
不吸烟	AA	100 (27.7%)	0.657	237 (65.7%)	0.617
	AG	234 (26.9%)		553 (63.6%)	
	GG	116 (25.1%)		306 (66.1%)	

	基因型	肥胖	P	腹型肥胖	P
吸烟	AA	13 (19. 4%)	0. 951	43 (64. 2%)	0. 309
	AG	24 (19%)		77 (61. 1%)	
	GG	13 (21%)		32 (51. 6%)	
不饮酒	AA	112 (27. 7%)	0. 529	264 (65. 2%)	0. 842
	AG	247 (26. 3%)		597 (63. 5%)	
	GG	124 (24. 4%)		325 (64%)	
饮酒	AA	1 (4. 3%)	0. 102	16 (69. 6%)	0. 406
	AG	11 (20%)		33 (60%)	
	GG	5 (29. 45)		13 (76. 5%)	

2) UCP2-866A/G 多态性与行为因素的交互作用

在调整了地区，年龄，及 UCP2-866A/G 多态性与体力活动、吸烟、饮酒的各自不同的组合模型中，根据 BMI 的不同切点，进行肥胖率的 logistic 回归分析，未发现 UCP2-866A/G 多态性与体力活动、吸烟、饮酒存在的交互作用会增加肥胖的发生风险 (P>0. 05) 。

表 37 UCP2-866A/G 多态性与行为因素的交互作用与肥胖发生关系的 logistic 回归分析

男性			
	AA*吸烟	AG*吸烟	GG*吸烟
OR	1	0. 826	1. 254
95%CI		0. 311, 2. 192	0. 467, 3. 364
P		0. 701	0. 653
UCP2-866A/G*吸烟		0. 592	
	AA*饮酒	AG*饮酒	GG*饮酒
OR	1	1. 684	1. 098
95%CI		0. 637, 4. 457	0. 407, 2. 966
P		0. 294	0. 853
UCP2-866A/G *饮酒		0. 455	
	AA*体力活动	AG*体力活动	GG*体力活动
OR	1	0. 756	0. 362
95%CI		0. 211, 2. 712	0. 084, 1. 558
P		0. 668	0. 172
UCP2-866A/G *体力活动		0. 362	

女性			
	AA*吸烟	AG*吸烟	GG*吸烟
OR	1	1. 11	1. 374
95%CI		0. 495, 2. 488	0. 546, 3. 46
P		0. 8	0. 5
UCP2-866A/G *吸烟		0. 787	
	AA*饮酒	AA*饮酒	AA*饮酒
OR	1	5. 683	10. 513
95%CI		0. 675, 47. 87	1. 068, 103. 5
P		0. 11	0. 044
UCP2-866A/G *饮酒		0. 129	
	AA*体力活动	AA*体力活动	AA*体力活动
OR	1	0. 777	0. 757
95%CI		0. 211, 2. 857	0. 171, 3. 357
P		0. 704	0. 714
UCP2-866A/G *体力活动		0. 918	

根据腰围的不同切点,进行腹型肥胖率的 logistic 回归分析,,未发现 UCP2-866A/G 多态性与体力活动、吸烟、饮酒存在的交互作用会增加腹型肥胖的发生风险 (P>0.05)。

表 38 UCP2-866A/G 多态性与行为因素的交互作用与腹型肥胖发生关系的 logistic 回归分析

男性			
	AA*吸烟	AG*吸烟	GG*吸烟
OR	1	0. 562	0. 774
95%CI		0. 278, 1. 136	0. 365, 1. 639
P		0. 108	0. 503
UCP2-866A/G*吸烟		0. 244	
	AA*饮酒	AG*饮酒	GG*饮酒
OR	1	1. 162	0. 997
95%CI		0. 588, 2. 294	0. 479, 2. 075
P		0. 666	0. 994
UCP2-866A/G *饮酒		0. 851	

	AA*体力活动	AG*体力活动	GG*体力活动
OR	1	1.694	2.954
95%CI		0.431, 6.659	0.599, 14.58
P		0.451	0.184
UCP2-866A/G *体力活动		0.413	
女性			
	AA*吸烟	AG*吸烟	GG*吸烟
OR	1	1.122	0.652
95%CI		0.566, 2.224	0.298, 1.427
P		0.742	0.284
UCP2-866A/G *吸烟		0.284	
	AA*饮酒	AA*饮酒	AA*饮酒
OR	1	0.735	1.674
95%CI		0.247, 2.186	0.379, 7.399
P		0.579	0.497
UCP2-866A/G *饮酒		0.439	
	AA*体力活动	AA*体力活动	AA*体力活动
OR	1	0.621	1.65
95%CI		0.186, 2.069	0.413, 6.591
P		0.438	0.478
UCP2-866A/G *体力活动		0.21	

4.5.4 联合变异与吸烟交互作用、联合变异与饮酒交互作用

1) 行为因素分层分析：单因素分析未发现男女性无行为危险因素和有行为危险因素组 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因组合间肥胖率及腹型肥胖率的差异有统计学意义 (P>0.05)。

表 39 行为因素分层分析 ADRB2Arg16Gly 和 UCP2-866A/G 不同基因组合间与肥胖及腹型肥胖发生的差异

	基因组合	肥胖	P	腹型肥胖	P
男性					
不吸烟	AA+AA	5 (17.2%)	0.989	13 (44.8%)	0.406
	AA+GA/GG	21 (17.4%)		72 (59.5%)	

吸烟	GA/GG +AA	8 (15. 7%)	0. 711	27 (52. 9%)	0. 109
	GA/GG+GA/GG	39 (17. 7%)		131 (59. 5%)	
	AA+AA	4 (7. 5%)		18 (34%)	
	AA+GA/GG	25 (12. 7%)		94 (47. 7%)	
不饮酒	GA/GG +AA	13 (12. 4%)	0. 954	53 (50. 5%)	0. 295
	GA/GG+GA/GG	37 (10. 7%)		143 (41. 3%)	
	AA+AA	5 (10. 4%)		18 (37. 5%)	
	AA+GA/GG	25 (13. 2%)		94 (49. 5%)	
饮酒	GA/GG +AA	13 (13. 7%)	0. 882	41 (43. 2%)	0. 104
	GA/GG+GA/GG	43 (12. 7)		142 (42%)	
	AA+AA	4 (11. 8%)		13 (38. 2%)	
	AA+GA/GG	21 (16. 4%)		72 (56. 3%)	
女性					
不吸烟	AA+AA	36 (27. 5%)	0. 911	82 (62. 6%)	0. 714
	AA+GA/GG	125 (25. 5%)		321 (65. 5%)	
	GA/GG +AA	64 (27. 8%)		155 (67. 4%)	
	GA/GG+GA/GG	225 (26. 7%)		538 (63. 9%)	
吸烟	AA+AA	3 (9. 7%)	0. 204	17 (54. 8%)	0. 336
	AA+GA/GG	18 (23. 4%)		47 (61%)	
	GA/GG +AA	10 (27. 8%)		26 (72. 2%)	
	GA/GG+GA/GG	19 (17. 1%)		62 (55. 9%)	
不饮酒	AA+AA	39 (25. 7%)	0. 756	92 (60. 5%)	0. 35
	AA+GA/GG	137 (25. 8%)		346 (65%)	
	GA/GG +AA	73 (28. 9%)		172 (68%)	
	GA/GG+GA/GG	234 (25. 5%)		576 (62. 9%)	
饮酒	AA+AA	0	0. 157	7 (70%)	0. 964
	AA+GA/GG	6 (17. 7%)		22 (62. 9%)	
	GA/GG +AA	1 (7. 7%)		9 (69. 2%)	
	GA/GG+GA/GG	10 (27%)		24 (64. 9%)	

2) ADRB2Arg16Gly 与 UCP2-866A/G 联合变异与行为因素的交互作用

在调整了地区，年龄，及 ADRB2Arg16Gly 与 UCP2-866A/G 联合变异与体力活动、吸

烟、饮酒的各自不同的组合模型中，根据 BMI 的不同切点，进行肥胖率的 logistic 回归分析，未发现 ADRB2Arg16Gly 与 UCP2-866A/G 联合变异与体力活动、吸烟、饮酒存在的交互作用会增加肥胖的发生风险 (P>0.05)

表 40 ADRB2Arg16Gly 与 UCP2-866A/G 联合变异与行为因素的交互作用与肥胖发生关系的 logistic 回归分析

男性				
	AA+AA* 吸烟	AA+GA/GG*吸烟	GA/GG+AA*吸烟	GA/GG+GA/GG*吸烟
OR	1	1.646	1.658	1.338
95%CI		0.339, 7.991	0.29, 9.478	0.291, 6.141
P		0.536	0.57	0.708
联合变异*吸烟			0.903	
	AA+AA* 饮酒	AA+GA/GG*饮酒	GA/GG+AA*饮酒	GA/GG+GA/GG*饮酒
OR	1	1.528	0.816	0.997
95%CI		0.317, 7.361	0.145, 4.596	0.219, 4.535
P		0.597	0.818	0.997
联合变异*饮酒			0.683	
	AA+AA* 体力活动	AA+GA/GG* 体力活动	GA/GG+AA* 体力活动	GA/GG+GA/GG* 体力活动
OR	1	1.677	3.958	1.673
95%CI		0.099, 28.29	0.218, 71.86	0.105, 26.67
P		0.72	0.352	0.716
联合变异*体力活动			0.593	
女性				
	AA+AA* 吸烟	AA+GA/GG*吸烟	GA/GG+AA*吸烟	AA/AG+GA/GG*吸烟
OR	1	3.586	3.084	2.246
95%CI		0.902, 14.25	0.861, 16.80	0.577, 8.749
P		0.07	0.078	0.243
联合变异*吸烟			0.209	
	AA+AA* 饮酒	AA+GA/GG*饮酒	GA/GG+AA*饮酒	GA/GG+GA/GG*饮酒
OR	1			

95%CI				
P		0. 999	0. 999	0. 999
联合变异*饮酒			0. 479	
	AA+AA*体力活动	AA+GA/GG* 体力活动	GA/GG+AA* 体力活动	AA/AG+GA/GG*体力活动
OR	1	1. 53	2. 638	1. 304
95%CI		0. 197, 11. 87	0. 262, 26. 55	0. 18, 9. 44
P		0. 684	0. 41	0. 792
联合变异*体力活动			0. 812	

应变量为腹型肥胖（男性腰围≥85cm，女性腰围≥80cm），以 GG+AA 的基因组合为参照，未发现 ADRB2Arg16Gly 与 UCP2-866A/G 联合变异与体力活动、吸烟、饮酒存在的交互作用会增加腹型肥胖的发生风险（P>0. 05）

表 41 ADRB2Arg16Gly 与 UCP2-866A/G 联合变异与行为因素的交互作用与腹型肥胖发生关系的 logistic 回归分析

男性				
	AA+AA* 吸烟	AA+GA/GG*吸烟	GA/GG+AA*吸烟	GA/GG+GA/GG*吸烟
OR	1	0. 824	1. 111	0. 64
95%CI		0. 268, 2. 533	0. 321, 3. 851	0. 219, 1. 875
P		0. 735	0. 868	0. 416
联合变异*吸烟			0. 525	
	AA+AA* 饮酒	AA+GA/GG*饮酒	GA/GG+AA*饮酒	GA/GG+GA/GG*饮酒
OR	1	1. 851	2. 393	1. 919
95%CI		0. 621, 5. 515	0. 716, 7. 997	0. 678, 5. 434
P		0. 269	0. 156	0. 22
联合变异*饮酒			0. 558	
	AA+AA*体力活动	AA+GA/GG*体力活动	GA/GG+AA*体力活动	GA/GG+GA/GG* 体力活动
OR	1	1. 016	1. 632	0. 998
95%CI		0. 218, 4. 741	0. 317, 8. 393	0. 225, 4. 435
P		0. 984	0. 558	0. 998
联合变异*体力活动			0. 79	

女性				
	AA+AA* 吸烟	AA+GA/GG*吸烟	GA/GG+AA*吸烟	AA/AG+GA/GG*吸烟
OR	1	1.385	1.941	1.192
95%CI		0.532, 3.606	0.622, 6.051	0.48, 2.959
P		0.505	0.253	0.705
联合变异*吸烟			0.659	
	AA+AA* 饮酒	AA+GA/GG*饮酒	GA/GG+AA*饮酒	GA/GG+GA/GG*饮酒
OR	1	1.252	1.605	1.232
95%CI		0.854, 1.837	1.041, 2.475	0.856, 1.774
P		0.249	0.032	0.26
联合变异*饮酒			0.174	
	AA+AA* 体 力活动	AA+GA/GG*体力 活动	GA/GG+AA*体力 活动	AA/AG+GA/GG*体力 活动
OR	1	0.725	0.562	0.497
95%CI		0.118, 4.435	0.068, 4.662	0.087, 2.846
P		0.727	0.594	0.432
联合变异*体力活动			0.819	

5. 讨论

5.1 ADRB2 Arg16Gly多态性与肥胖的关系

本研究在自然人群中未发现 ADRB2Arg16Gly 位点多态性与肥胖有关。目前关于 ADRB2Arg16Gly 多态性与肥胖、BMI、血脂异常等多种肥胖性状的关系的研究结果不一致。Ferruccio Galletti 等对 993 例意大利男性的研究没有发现 ADRB2 Arg16Gly 不同基因型之间 BMI、脂肪分布的差异，没有发现该位点的多态性与超重 ($X^2=1.6$) 及肥胖 ($X^2=1.7$) 的关系。Kazuko Masuo 等在日本人群一个样本量为 329 例肥胖日本人和 206 例对照的研究中发现 ADRB2Arg16Gly 不同的基因型和等位基因型与肥胖有关 (X^2 分别为 8.82 和 7.87, P 分别为 0.012 和 0.005), Gly16 等位基因携带者具有更高的 BMI, WHR, 和体脂含量 ($P<0.05$); 对另一个样本量为 1121 例队列人群中的 160 个研究对象随访 5 年后发现不同的基因型和等位基因型与体重增加有关(X^2 分别为 7.98 和 6.31, P 分别为 0.019 和 0.012), Gly16 等位基因携带者的 BMI, 总脂肪量, WHR, 血压比基线水平均有升高 ($P<0.05$), 且血压变化与没有携带 Gly16 的个体相比有显著性差异 ($P<0.01$)。VANESSA S. MATTEVI 等在 335 个巴西人中发现男性中 ADRB2Arg16Gly 不同基因型间 BMI 及腰围的差异有统计学意义 (P 分别为

0.014 和 0.02), 但是女性中没有发现这样的差异。LA Lange 等在 992 个美国人中没有发现 Arg16Gly 多态性与 BMI ($P=0.181$), WHR ($P=0.701$), 以及表示内脏脂肪沉积的 VAT ($P=0.464$), 表示皮下脂肪沉积的 SAT 有关 ($P=0.305$)。骆泰等对 120 例哈萨克人群的研究发现 ADRB2Arg16Gly 不同的基因型和等位基因型与肥胖无关 (χ^2 分别为 2.585 和 2.977, $P>0.05$), 但在 506 例哈萨克人中发现 GG 基因型频率与血清 LDL—C 水平呈正相关 ($P<0.05$)。焦谊等在 943 例哈萨克人中发现男性 ADRB2Arg16Gly 不同的基因型与肥胖发生有关 ($\chi^2=9.813$, $P=0.044$), AA 基因型的个体患肥胖的风险为 GG 基因型的 2.18 倍。莫玮等对 109 名原发性高血压合并肥胖患者、116 名单纯性的原发性高血压患者以及 125 名健康对照者的研究没有发现组间 16Gly 等位基因频率的差异 ($P>0.05$)。本研究控制体力活动、吸烟饮酒的行为因素后, 男女性中未发现 ADRB2Arg16Gly 多态性与肥胖发生有关, 与国外研究差异的原因可能是中国人的 BMI 水平低于西方人群, 另外种族差异导致的基因频率的差异也是可能原因之一。另外 ADRB2Arg16Gly 位点和 Gln27Glu 位点存在连锁不平衡的关系, 也是导致单独分析 ADRB2Arg16Gly 位点与肥胖关系时为阴性结果的原因之一。

5.2 UCP2-866G / A多态性与肥胖的关系

目前国内外关于位于启动子区的-866G / A位点多态性与肥胖的研究较少, 结果也不一致。本研究发现男性UCP2-866A/G位点不同基因型间肥胖率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。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及腹型肥胖组不同基因型间腰围差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其他组中未发现UCP2-866A/G不同基因型间肥胖指标的差异有统计学意义 ($P>0.05$), 提示UCP2-866A/G多态性可能与较肥胖男性的B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-866A/G多态性与体脂含量指数 ($FBMI=body\ fat\ mass/height\ square$) 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[12]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[13]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-866A/G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UCP2-866A/G多态性与腹型肥胖的关联($P>0.05$)，但宋岩等[23]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($P=0.01$)。

5.3 微效基因多态性的联合效应与肥胖的关系

肥胖是多基因复杂性疾病，微效基因单个位点的变异引起肥胖表型改变的效应有限，综合分析多个位点产生的联合效应能观察到与肥胖的阳性关联。近年来已有一些研究探讨若干基因变异的联合效应。E. Rai等在1686例南印度人群的病例对照研究中发现UCP2-866A/G与mtDNA 10398A/G, *PGC1*_p, Thr394Thr位点的危险等位基因的组合表现出与肥胖关联的更大的OR值($OR=5.29$, $P=1.75 \times 10^{-14}$)。MC Ochoa等对西班牙的185个肥胖和185个对照儿童(5到18岁间)的研究发现，PPAR γ 2 Pro12Ala的风险等位基因12Ala与肥胖有关($OR=2.18$, $P=0.027$)，ADRB3 Trp64Arg的风险等位基因64Arg与肥胖无关($OR=0.79$, $P=0.493$)，同时携带两个风险等位基因的个体发生肥胖的可能性增大(调整性别年龄后 $OR=5.38$, $95\%CI: 1.08-25.97$)。WEN-CHI HSUEH等也在453个墨西哥人中发现，同时携带12Ala和64Arg风险等位基因的个体相比只携带12Ala风险等位基因的个体，具有更高的BMI，胰岛素和瘦素水平(P 分别为0.04, 0.02和0.01)。Darrell L. Ellsworth等对一个1179例样本的美国人群的队列随访24年后发现男性中BMI的变化与 β 1肾上腺素受体和 β 2肾上腺素受体的交互作用有关(ADRB1-389密码子和ADRB2-16密码子都是Gly/Gly的个体BMI增加了6%, $P=0.022$)，女性中BMI的变化与 β 1肾上腺素受体和 β 3肾上腺素受体的交互作用有关(ADRB1-389密码子是Gly/Gly和ADRB3-64密码子至少携带一个Arg的个体的BMI也有显著改变, $P=0.035$)。隋昶等对119例肥胖和177例对照的研究发现单一的UCP2Ala55Val或ADRB3Trp64Arg基因变异时，肥胖组的变异基因频率与正常人的分布差异无显著性($P>0.05$)，但两基因同时发生变异时，肥胖组的变异基因频率则明显高于正常组($OR=2.57$, $P=0.009$)，携带Val / Val+Trp / Arg基因型组合与肥胖患者的关系最密切($OR=8.58$, $P=0.002$)。李芹等对100例肥胖儿童和100例对照的研究发现当只有单一的UCP2-Ala55Val或ADRB3-Trp64Arg基因变异时，肥胖组与对照组的频率分布差异无统计学意义；但当两个位点同时发生变异时，肥

胖组的变异基因频率明显高于对照组($OR=4.002$, $95\%CI: 1.636\sim9.884$)。宋岩等对284个2型糖尿病家系的研究发现单纯UCP2-866A / G多态性可能与腹型肥胖的发生有关($OR=0.8$, $P=0.042$)，SREBP1c 54G / C与UCP2-866A / G两个基因多态性均为突变型基因型时，个体患腹型肥胖的风险显著增加($OR=3.2$, $P=0.001$)。

人类肥胖通常涉及复杂遗传背景，多种相关蛋白质不同程度的遗传缺陷可能是人类肥胖的易感原因。单个基因变异对肥胖症的影响作用虽然是微小的，但若干微效基因累加起来则可以形成明显的表型效应。UCP2和ADRB2通过不同的生物学机制共同影响机体的能量代谢，而它们之间也存在相互调节的生物学机制，提示这两个基因多态性间存在的联合效应可能提高肥胖表型发生的概率。目前专门针对UCP2-866A / G和ADRB2Arg16Gly多态性的联合效应与肥胖关联的研究还较少，国内也没有在大样本自然人群探讨这两个位点的多态性以及它们的联合效应与肥胖关系的研究。

5.4 研究价值

本研究在自然人群的基础上在控制环境因素影响后分析UCP2-866A / G和ADRB2Arg16Gly多态性的联合效应与多种肥胖相关性状的关系，进一步探讨与环境因素的交互作用。目前国内已开展的有关基因联合效应与肥胖关系的研究多以小样本的病例对照研究或家系研究为主，研究对象多来源于医院患者，人群代表性并不充分，分析指标有限不能全面反映联合效应与肥胖关系。专门针对这两个位点分别与肥胖关系的研究很少控制膳食、体力活动等环境因素，因此结果存在较大矛盾，并且尚无关与这两个位点联合效应的报告。

5.5 局限性

研究仍存在下列局限性：1) 由于是横断面研究，只能提供UCP2-866A/G多态性与肥胖关系的线索。2) 研究仅初步得出866A/G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。

6. 小结

本研究在自然人群中未发现 ADRB2Arg16Gly 位点多态性与肥胖有关。

在男性多因素 Logistic 回归模型中发现 UCP2-866A/G 位点多态性与肥胖发生有关，与腹型肥胖发生无关，女性中未发现 UCP2-866A/G 位点多态性与肥胖及腹型肥胖的发生有关，男女性中均未发现 UCP2-866A/G 位点不同基因型及等位基因型间 BMI 的差异，但男性肥胖及腹型肥胖组中均发现 UCP2-866A/G 位点不同基因型间腰围的差异有统计学意义，提示 UCP2-866A/G 位点多态性可能与男性肥胖者脂肪分布的位置有关，女性中未发现 UCP2-866A/G 位点多态性与肥胖及腹型肥胖的发生有关($P>0.05$)。

本研究未发现 ADRB2Arg16Gly、UCP2-866A/G 及两位点多态性与行为因素存在的交互作用会增加肥胖及腹型肥胖发生的风险。但肥胖是多种因素导致的复杂性疾病,尚不能排除由于研究的样本量不足而出现的假阴性可能;可以通过增加样本量提高研究效力来发现微效基因位点之间及与行为因素之间是否存在这样的交互作用。

参考文献

- 1 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.
- 2 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.
- 4 Qi, L. and Y.A.Cho, Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev*, 2008. 66(12):684-94.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 Stock MJ. Molecular and genetic aspects of the UCPs: view from the chair. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23(S6): S51-52.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 孙凌,许群等.解偶联蛋白2启动子-866A/G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.

13 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.

14 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.

15 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.

16 Shen, H., L. Qi, et al. Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866A/G, central adiposity, and metabolic syndrome in Asians. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(4): 656-661.

17 宋岩等. UCP2基因与SREBP1c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.

18 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.

19 Srivastava, N., J. Prakash, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with obesity and hyperinsulenemia in northern Indians. *Mol Cell Biochem*, 2010, 337(1-2): 293-298.

20 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.

21 Akrami, S. M., J. Heidari, et al. The common -866A/G polymorphism of the UCP2 gene in healthy Iranians compared with world populations. *Hum Biol*, 2007, 79(1): 103-110.

22 Bulotta, A., O. Ludovico, et al. The common -866A/G 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.

23 Ochoa, M. C., J. L. Santos, et al. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. *Mol Genet Metab*, 2007, 92(4): 351-358.

- 24 Gable, D. R., J. W. Stephens, et al. European differences in the association between the UCP2 -866G > A common gene variant and markers of body mass and fasting plasma insulin. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(1): 130-131.
- 25 Rai, E., S. Sharma, et al. Interaction between the UCP2-866A/G, mtDNA 10398A/G and PGC1alpha p. Thr394Thr and p. Gly482Ser polymorphisms in type 2 diabetes susceptibility in North Indian population. *Hum Genet*, 2007, 122(5): 535-540.
- 26 Mancini, F. P., L. Sabatino, et al. Variants of uncoupling protein-2 gene and obesity: interaction with peroxisome proliferator-activated receptorgamma2. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59(6): 817-822.
- 27 Wang, H., W. S. Chu, et al. Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286(1): E1-7.
- 28 Heidari, J., S. M. Akrami, et al. Association study of the -866A/G UCP2 gene promoter polymorphism with type 2 diabetes and obesity in a Tehran population: a case control study. *Arch Iran Med*, 2010, 13(5): 384-390.
- 29 Krempler, F., H. Esterbauer, et al. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes*, 2002, 51(11): 3331-3335.
- 30 Yang, M., Q. Huang, et al. Effects of UCP2 -866 A/G and ADRB3 Trp64Arg on rosiglitazone response in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(1): 14-22.
- 31 D'Adamo, M., L. Perego, et al. The -866A/A genotype in the promoter of the human uncoupling protein 2 gene is associated with insulin resistance and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53(7): 1905-1910.
- 32 Sasahara, M., M. Nishi, et al. Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866A/G affects its expression in beta-cells and modulates clinical profiles of Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2004, 53(2): 482-485.
- 33 Schauble, N., F. Geller, et al. "No evidence for involvement of the promoter polymorphism -866 A/G of the UCP2 gene in childhood-onset obesity in humans." *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(2): 73-76.
- 34 Giorgio Sesti, Marina Cardellini, et al. A Common Polymorphism in the Promoter of UCP2 Contributes to the Variation in Insulin Secretion in Glucose-Tolerant Subjects. *Diabetes*, 2003(56): 1280-1283.

第三部分 文献综述

肥胖相关基因的流行病学研究进展

肥胖的产生是由于能量的摄入大于消耗,身体以体脂的形式储存过多摄入的能量,表现为脂肪细胞数量过度增加和体积过度增大。我国诊断肥胖以体质指数(BMI)为标准,定义BMI在 $24\text{kg}/\text{m}^2$ 到 $28\text{kg}/\text{m}^2$ 之间为超重, $28\text{kg}/\text{m}^2$ 及以上为肥胖。超重和肥胖在全球流行广泛(欧美等国家以 $\text{BMI} \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 为标准的肥胖症患病率为20%),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也呈明显上升的趋势。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]

目前已发现的与肥胖相关的易感基因从功能上主要分为3类:

1) 影响能量摄入的基因:主要有肥胖基因(Ob基因)及其产物瘦素(Leptin),瘦素受体(ob-R)基因,神经肽Y (npY),阿片促黑色素皮质素原(POMC)基因,黑色素受体4(MC4R)基因

2) 影响能量消耗的基因:解偶联蛋白(UCPs)基因, β_2 肾上腺素能受体(ADRB2)基因

3) 影响脂肪细胞储存脂肪的基因:过氧化质体增殖激活物受体 γ (PPAR- γ)基因。

这些基因的多态性均可通过上调或下调相应氨基酸的编码从而影响肥胖的发生。

一. 脂肪含量与肥胖相关基因(FTO)与肥胖关系的研究进展

1. 1 FTO的基础研究

脂肪含量与肥胖相关基因(FTO: fat mass and obesity associated gene)是Frayling等在2007年新发现的一个会增加成人与儿童肥胖发生风险的基因。FTO编码2-酮戊二酸依赖的核苷酸脱甲基酶,该酶是非血红素双加氧酶超家族成员之一,能催化铁和2-酮戊二酸依赖的对单链DNA的3亚甲基甲胺的脱甲基作用 [8]。FTO定位于细胞核,在小鼠大脑的下丘脑表达较高,而下丘脑是调节机体能量平衡的主要中枢,在许多边缘组织也有较高表达。弓状核FTO表达受进食和禁食的调节,

一些拒绝进食的动物较正常进食的动物下丘脑中FTO含量减少。对于FTO编码蛋白质的脱甲基酶的作用与FTO多态性增加体脂量的关联,现在的主流观点是通过影响大脑皮质的胰岛素敏感性,即FTO肥胖风险基因的携带者对胰岛素的敏感性下降,通过这个途径引起摄食增加,还有一些观点认为风险基因携带者会减少脂肪分解作用。但是真正的作用机制目前仍不清楚[9]。

FTO在人类染色体上的定位是16q12.2,它是一簇基因的集合,包含8个内含子和9个外显子,其中9个外显子多于400kb。目前研究的与肥胖高度相关的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPS)主要集中在一个47kb的区域内,包含FTO第1, 2内含子和第2外显子,例如有rs9939609, rs6602024, rs9930506, rs1421085, rs8050136, rs7193144, rs1121980, rs9939973, rs17817449, rs7202296等[10]。每个集合包含的SNPS的数量不尽相同,其中rs9939609包含10个SNPS,是当前研究的主要方向之一,因为在与肥胖高度相关的SNPS中,它有最高的基因分型成功率(100%),并且第一个内含子中其他的SNPS与之有较强的连锁不平衡[11]。

1.2 FTO与肥胖关系的流行病学研究

1) 不同人群FTO与肥胖的关系

Frayling等[7]对19424例欧洲白种人的研究首次证实rs9939609的A等位基因与BMI的增加有关(每个A基因平均增加BMI0.4 kg/m², $P=2 \times 10^{-20}$)。Vanessa Legry等[12]对法国MONICA计划中的3367例个体研究发现结AA/TA基因型个体有更高的BMI ($P=0.017$),将研究对象进一步分为598例肥胖组(BMI ≥ 30 kg/m²)和2769例对照组(BMI < 30 kg/m²),A基因的携带者相比TT基因型个体有更高的肥胖风险(OR=1.29, 95%CI:1.06-1.58, $P=0.01$);Armand Peeters等[13]对比比利时20岁以上的1099例肥胖者(BMI ≥ 30 kg/m²)和268例对照(BMI < 25 kg/m²)的研究表明A基因的携带者相比TT基因型个体有更高的肥胖风险(OR=1.28, 95%CI:1.06-1.56, $P=0.012$);José L. González-Sánchez等[14]西班牙的207例肥胖者(BMI ≥ 30 kg/m²)和525例对照者(BMI < 30 kg/m²)的研究发现,在控制年龄、性别后,A基因的携带者相比TT基因型个体有更高的肥胖风险(OR=1.46, 95%CI:1.02-2.07, $P=0.01$);Timo D Müller等[15]在德国人群中进行的519例肥胖组和178例对照的研究发现A等位基因与肥胖相关(OR_{TT}=1.24, 95%CI:0.98-1.57; OR_{AA}=1.54, 95%CI:0.96-2.46; 单侧 $p=0.036$)。但是在其他一些人群的研究中没有发现rs9939609与肥胖的关联。Huaixing Li等[16]在北京上海两地的3210例汉族人中的病例对照研究没有发现A基因与肥胖发生有关(OR=1.006, 95%CI=0.793-1.275, $p=0.96$)。Jun Ohashi等[17]对320例太平洋岛屿居民的研究没有发现A等位基因与BMI有关($P>0.05$)。Branwen J Hennig等[18]在2208例冈比亚非洲原住民中没有发现rs9939609 A基因与WFH指数(Weight-for-height z-score)有关($P=0.95$)。

2) 不同年龄段FTO与肥胖的关系

Frayling等[7]在7477例英国儿童和4320例芬兰儿童的出生队列研究中发现, FTO与出生体重无关(P分别为0.21和0.42), 从7岁之后才表现出与体重的关联(7岁时的随访结果显示在英国的队列中每增加一个A基因, BMI增加 0.2kg/m^2 , $P=3\times 10^{-5}$), 并且每个年龄段A都与肥胖发生风险有关(如英国队列11岁时每个A基因与肥胖的关联的 $OR=1.61$, $95\%CI=1.14-1.16$, $P=6\times 10^{-4}$); T Jess等[20]在一个样本量为1629的出生队列中也发现7岁之后FTO才与体重有关($OR=1.26$, $95\%CI=1.09-1.44$, $P=0.001$)。不同年龄段FTO对肥胖发生的影响强度也不一样, Lu Qi等[21]在美国的样本量为5807的队列人群中发现, 男性65岁以后FTO rs9939609 A基因与肥胖的关联强度随着年龄的增长减弱, 部分原因是随年龄增长的脂肪组织的退化(男性AA基因型个体从50岁到70岁之间, BMI从 28kg/m^2 减少到 26kg/m^2 以下, $P<0.05$), 提示环境对BMI的影响具有累积效应, 会随着年龄的增长增强, 这样的变化规律在男性中表现更为明显, 说明性别, 年龄都是需要控制的主要混杂因素。目前除了有横断面研究探讨FTO与肥胖关系在不同人种间的差异, 还有一系列前瞻性研究探讨FTO与肥胖关系在不同年龄段的差异, 指出FTO对肥胖的影响不是贯穿整个生命周期的。

3) FTO与其他肥胖测量指标或代谢性状的关系

除了BMI, 之后的研究陆续发现了一些与FTO有关联的其他肥胖测量指标或代谢性状。Maria R. Wing[22]等在1424例西班牙裔美国人中发现FTO rs9939609 A等位基因与BMI和皮下脂肪含量有关(P值分别为0.023和0.015), 与内脏脂肪含量无关($P=0.27$), 认为FTO rs9939609 A反映的是全身性脂肪沉积而非特定部位的脂肪沉积; 但是Amanda F. Marvelle等[23]在菲律宾人群中的研究得到了不一致的结果, FTO rs9939609 A等位基因与BMI, 体重, 腰围有关(P值分别为0.0072, 0.0094和0.021), 而与反应周围脂肪沉积的肱三头肌皮褶厚度和上臂脂肪厚度无关(P值分别为0.64和0.33), 认为FTO rs9939609 A引起腹部脂肪沉积的效果要强于周围脂肪沉积。而Sofia I. Kring等[24]在753个丹麦肥胖病例($BMI\geq 31.0\text{kg/m}^2$)和879个对照的病例对照研究中发现FTO rs9939609 A与BMI相关($OR=1.17$, $P=0.0034$), 与代表腹部脂肪沉积的腰围和内脏脂肪含量有关(OR 分别为1.19和1.21, P 值分别为0.0059和0.005), 与代表周围脂肪沉积的臀围有关($OR=1.18$, $P=0.004$), 说明FTO与这两种形式的脂肪沉积均有关。

二. β_2 肾上腺素能受体基因与肥胖关系的研究

2.1 ADRB2基因的基础研究

β_2 肾上腺素能受体广泛分布于心肌细胞、支气管和血管平滑肌、脂肪细胞、神经系统以及肾脏组织中, 是与G蛋白偶联的7次跨膜受体蛋白家族成员之一, 其相对分子质量约为64kDa, 由3个细胞外环、3个细胞内环、细胞外的氨基末端及细胞内

的羧基末端、7个跨膜段组成。与其激动剂结合后激活腺苷酸环化酶(AC)使cAMP生成增多,从而激活蛋白激酶A,作用于多种糖脂代谢相关的酶类、离子通道及转录因子,从而促进脂肪分解,在机体的能量代谢中发挥重要作用,因而决定其功能和性状的ADRB2基因多态性是目前研究肥胖基因的热点之一。

1987年Kobilka等首先报道了人类ADRB2的全核苷酸序列,该基因定位于染色体5q31-q32,其编码区及非翻译序列均不包含内含子,只有一个外显子。启动区位于5'端起始位点200—300bp。迄今在132. AR基因编码区及启动子已发现有19个SNPs,编码区有9个SNPs,其中Arg16Gly, Gln27Glu, Val34Met, Thr164Ile编码有意义的氨基酸,这些位点变异引起氨基酸置换可影响蛋白质功能ADRB2 Arg16Gly(+46A—G)多态性是人类该基因最常见的单核苷酸多态性,突变可导致受体表达及功能的多样性改变,从而影响能量代谢。Green, S. A. 等认为Arg16Gly的野生型基因是Arg16, Gly16是该位点的突变型。体内和体外试验均表明:ADRB2 Arg16Gly位点Gly16型相对于Arg16型促进了受体激动剂介导的受体下调作用,减弱脂肪代谢,与肥胖及BMI,腰围有关,并有可能增加冠心病、2型糖尿病的危险性。

2. 2 ADRB2Arg16Gly基因多态性与肥胖关系的流行病学研究

1) 不同人群ADRB2Arg16Gly多态性与肥胖的关系

目前在不同人群中进行的ADRB2Arg16Gly多态性与关系的研究结果不尽相同。

Alexandre C. Pereira, 等对1576例巴西人的横断面研究发现Arg16型等位基因的携带者有较高的BMI($P=0.02$)。S. Ishiyama-Shigemoto等对108例肥胖日本人($BMI \geq 27\text{kg/m}^2$)和400例对照者($BMI < 27\text{kg/m}^2$)的研究发现女性肥胖者中Gly16纯合子的频率较低于对照组中Gly16纯合子的频率($P=0.01$, $OR=0.30$, $95\%CI 0.12-0.75$),男性中没有类似发现。Ferruccio Galletti等对993个中年意大利男性的横断面研究没有发现ADRB2 Arg16Gly不同基因型之间BMI, 血压的差异,没有发现该位点的多态性与超重($X^2=1.6$)肥胖($X^2=1.7$)高血压($X^2=1.9$)的联系, OR 值在3个基因型之间没有差异,脂肪分布,空腹血糖等代谢指标在不同基因型之间也没有差异。

Valérie Large等对82例肥胖瑞典人($BMI \geq 27\text{kg/m}^2$)和58例对照($BMI < 27\text{kg/m}^2$)的研究没有发现ADRB2 Arg16Gly不同基因型及等位基因之间的肥胖率的差异有统计学意义(P 分别为0.228和0.446)。Kazuko Masuo等在日本人群一个样本量为329例的病例对照($BMI \geq 25\text{kg/m}^2$)为肥胖及超重组有123例,对照组为206例)研究中发现ADRB2Arg16Gly不同的基因型和等位基因型与肥胖有关(X^2 分别为8.82和7.87, P 分别为0.012和0.005), Gly16等位基因携带者具有更高的BMI, WHR, 和体脂含量

($P < 0.05$);对另一个样本量为1121例队列人群中的160个研究对象随访5年后发现不同的基因型和等位基因型与体重增加有关(X^2 分别为7.98和6.31, P 分别为0.019和0.012), Gly16等位基因携带者的BMI, 总脂肪量, WHR, 血压比基线水平均有升高($P < 0.05$), 且血压变化与没有携带Gly16的个体相比有显著性差异($P < 0.01$)。

VANESSA S. MATTEVI等在335个巴西人中发现男性中ADRB2Arg16Gly不同基因型间BMI及腰围的差异有统计学意义(P分别为0.014和0.02),但是女性中没有发现这样的差异。LA Lange等在992个美国人中没有发现Arg16Gly多态性与BMI(P=0.181), WHR(P=0.701),以及表示内脏脂肪沉积的VAT(P=0.464),表示皮下脂肪沉积的SAT有关(P=0.305)。Hye Soon Park等对134个正常朝鲜人的研究,在显性模型和隐性模型中均未发现ADRB2Arg16Gly不同基因型间BMI及腰围的差异有统计学意义

($P>0.05$)。中国人群中的研究结果也不一致,骆泰等对120例哈萨克人群的研究发现ADRB2Arg16Gly不同的基因型和等位基因型与肥胖无关(X^2 分别为2.585和2.977, $P>0.05$),但在506例哈萨克人中发现GG基因型频率与血清LDL-C水平呈正相关($P<0.05$)。焦谊等在943例哈萨克人中发现男性ADRB2Arg16Gly不同的基因型与肥胖发生有关($X^2=9.813$, $P=0.044$),AA基因型的个体患肥胖的风险为GG基因型的2.18倍。莫玮等对[]109名原发性高血压合并肥胖患者、116名单纯性的原发性高血压患者以及125名健康对照者的研究没有发现组间16Gly等位基因频率的差异($P>0.05$)。吴红梅等对成都地区396名汉族人(270例非肥胖者及126例肥胖者)的研究未发现组间ADRB2Arg16Gly不同基因型等位基因频率的差异,也未发现不同基因型个体间BMI的差异($P>0.05$)。

2) 不同年龄段ADRB2Arg16Gly多态性与肥胖的关系

DL Ellsworth等对1151个正常高加索儿童随访24年的研究发现,开始随访年龄在4-9岁的男性个体中Gly/Gly和Arg/Gly基因型个体的携带者26岁时的BMI比ArA/Grg基因型个体高4% ($P<0.05$)。20岁时Gly/Gly基因型男性的肩胛下脂肪厚度比ArA/Grg基因型高20% ($P<0.05$)。开始随访年龄在10-14岁的男性个体中Gly/Gly基因型个体32岁时的BMI比ArA/Grg基因型个体高8% ($P<0.05$)。提示ADRB2Arg16Gly多态性与成长发育期男性BMI的增加有关。

三. 解偶联蛋2基因变异与肥胖发生的关系

3.1 UCP2基因的基础研究

UCPs属于线粒体转运蛋白家族,包括UCP1、UCP2、UCP3、UCP4和UCP5 / BMCP1,其中UCP1~3与能量代谢有关,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,在人体广泛分布在脑、心、肌肉、肝、胃、小肠、胰、肺、脂肪组织,其中在脂肪组织中表达较高。UCP2基因位于11q13染色体上,全长8.7kb,编码308个氨基酸。uCP2蛋白由三个重复单元构成,每一单元由100个氨基酸组成,均具线粒体能量转移蛋白信号结构(signature motif): P. h. D / E h. h. K / R. h. R / K. (20~30个氨基酸)-D / E. G-(4个氨基酸)-a. K / R. G, (a: 芳香

族的, h: 疏水)。同时UCP2具有独有的标记结构, 分别位于第一、二、四个 α 螺旋。这些结构可能参与脂肪酸阴离子的结合和跨膜转运。UCP2(hUCP2)基因定由8个外显子和7个内含子组成。第二个内含子中含一个开放阅读框架, 其5'端的两个外显子不翻译, 另外6个外显子各编码UCP2的一个跨膜单位。在hUCP2基因上游140bp处(-141bp到-66bp)有一强的顺式作用元件, 可增强UCP2的转录活性。目前发现了5个位点的变异, 即5'端上游-866G/A变异、外显子2G/A变异、外显子4C/T变异、3'端非翻译区的45bp和3bp的ins/del变异。

3.2 UCP2-866G/A多态性与肥胖关系的流行病学研究

1) 不同人群UCP2-866G/A多态性与肥胖的关系

关于-866G/A多态性与肥胖的关系目前不同人群研究结果尚不一致。目前针对一般人群或糖尿病患者的进行的横断面研究仍以阴性结果为主, AF. Reis等对681例高加索人种的糖尿病患者的横断面研究, 调整性别年龄后没有发现UCP2-866G/A不同基因型的BMI的差异有统计学意义($P=0.31$), Akrami Seyed Mohammad等对75例未患糖尿病及肥胖的健康伊朗人的横断面研究, 没有发现UCP2-866G/A不同基因型的BMI的差异有统计学意义($P=0.357$), Francesco P. Mancini等对122例高加索人种的肥胖者($BMI \geq 30\text{kg/m}^2$)和对照($BMI < 30\text{kg/m}^2$)的病例对照研究, 没有发现组间UCP2-866G/A的基因型频率分布的差异有统计学意义($\chi^2=7.3$, $P=0.2$), 在两组中均未发现不同基因型的BMI的差异有统计学意义($P>0.05$)。Javad Heidari等对225例伊朗人的横断面的研究未发现不同基因型间BMI及腰围的差异有统计学意义(P 分别为0.3和0.661), 在其中75例2型糖尿病患者和75例肥胖者($BMI \geq 30\text{kg/m}^2$)均未发现不同基因型间BMI及腰围的差异有统计学意义($P>0.05$), 肥胖和对照组间基因型频率分布差异没有统计学意义($P=0.119$)。Miyoshi Sasahara, 等对413例日本2型糖尿病患者的研究没有发现不同基因型间BMI的差异有统计学意义($P>0.05$)。Monica D' Adamo 等对483例高加索2型糖尿病患者和585例对照的研究均未发现不同基因型间BMI的差异有统计学意义(P 分别为0.41和0.43)。另外还有一些不一致的结果, Harald Esterbauer等[11]对698个奥地利人使用Logistic回归调整性别、年龄后发现, 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($OR=0.6$, $95\%CI: 0.36-0.99$)。Neena Srivastava等在440个印度人中进行病例对照研究发现A是肥胖的风险基因, 肥胖组和对照组间AA纯合子和A等位基因的频率分布有差异(OR 分别为2.84和1.52, P 分别为0.001和0.003)。Titta Salopuro等在507个超重的芬兰人中发现-866A/G与腹型肥胖有关, 调整性别、年龄、BMI后, G等位基因携带者具有更大的腰围($P=0.033$)。Haiqing Shen等对4018个亚洲人(中国, 马来西亚, 印度)的研究发现, 调整年龄、吸烟、体力活动后AA基因型的WHR高于野生型(中国 $p=0.018$, 印度 $p=0.046$), 印度人的AA基因型与代谢综合征有关

($OR=2.66$, $p=0.015$), 提示这些表型可能是高血脂和向心性肥胖引起的。谷光宇等对278例中国2型糖尿病患者的研究没有发现不同基因型间BMI的差异有统计学意义($P>0.05$)。沈旭君等对229例中国2型糖尿病患者的研究没有发现不同基因型间BMI的差异有统计学意义($P>0.05$)。王晓霞等对北京地区470例2型糖尿病患者的研究没有发现不同基因型间BMI和腰围的差异有统计学意义(P 分别为0.973和0.934)。李建宁等对101名正常人的研究没有发现-866G/A多态性的三种基因型与BMI($P=0.792$)及肥胖的关系($P=0.36$)。但是孙凌等在59名维吾尔族老人中发现-866G/A多态性与BMI相关($P=0.027$), 随着A等位基因增加BMI也增加。Giorgio Sesti等[14]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[15]对234例肥胖者和323例对照的研究发现-866A/G多态性与体脂含量指数($FBMI=body\ fat\ mass/height\ square$)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。宋岩等[18]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)与腹型肥胖率有关, OR 为1.8($P=0.01$)。Louise T. Dalgaard等[19]对丹麦749例肥胖者和816例对照者的研究没有发现不同基因型间肥胖率的差异($P=0.49$)。

2) 不同年龄段UCP2-866G/A多态性与肥胖的关系

除了研究成年人中UCP2-866G/A多态性与肥胖的关系, 还有一些关于儿童UCP2-866G/A多态性与肥胖关系的报告。Maria C. Ochoa对363个西班牙儿童的病例对照研究, 肥胖组和对照组的BMI在-866A/G不同基因型之间没有显著性差异(P 分别为0.684和0.598), 但在联合分析UCP2和UCP3的变异位点的单倍体中, 866A/G与肥胖的发生有关($P=0.038$)。H. S. Jun等[12]对737个朝鲜儿童使用线性模型调整性别年龄后发现G等位基因携带者具有更大的体重($P=0.005$)和BMI。N. Schauble等对277例德国肥胖儿童及青少年(平均BMI = $37.4 \pm 6.6\text{kg/m}^2$)和188例对照(平均BMI = $18.4 \pm 1.1\text{kg/m}^2$)的研究没有发现组间不同基因型的分布频率差异有统计学意义($P>0.2$)。

四. 基因联合作用与肥胖发生的关系

肥胖易感基因的流行病学研究结果存在较大矛盾, 一些观点认为可能原因是基因频率等遗传背景因素的差异或者是未加以控制的生活方式环境等混杂因素的影响, 还有观点认为肥胖是多基因复杂性疾病, 微效基因单个位点的变异引起肥胖表型改变的效应有限, 因此应该综合分析多个位点产生的联合效应能否产生明显的肥胖表型。近年来已有一些研究探讨两个或多个基因变异的联合效应, 前者指当两位点均为易感基因型, 发生肥胖的风险才会增大, 多使用 Logistic 回归分析低阶交

互作用；后者一般采用多因素降维法同时检测并刻画疾病多因素影响的联合作用。Xin Chu 等对 707 个白种人 ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) 的回顾性研究发现, 分别携带 *FTOrs9939609* 和 *INSIG2 rs7566605* 风险等位基因的纯合子个体的 BMI 的变化与野生型相比没有差异 (P 分别为 0.051 和 0.824), 同时具备这两个位点的纯合子变异的个体的 BMI 的变化与野生型变化的差异有意义 ($P < 0.01$)。E. Rai 等在 1686 例南印度人群的病例对照研究中发现 *UCP2-866A/G* 与 *mtDNA 10398A/G*, *PGC1_p*, *Thr394Thr* 位点的危险等位基因的组合表现出与肥胖关联的更大的 OR 值 ($OR=5.29$, $P=1.75 \times 10^{-14}$)。MC Ochoa 等对西班牙的 185 个肥胖和 185 个对照儿童 (5 到 18 岁间) 的研究发现, *PPAR γ 2 Pro12Ala* 的风险等位基因 12Ala 与肥胖有关 ($OR=2.18$, $P=0.027$), *ADRB3 Trp64Arg* 的风险等位基因 64Arg 与肥胖无关 ($OR=0.79$, $P=0.493$), 同时携带两个风险等位基因的个体发生肥胖的可能性增大 (调整性别年龄后 $OR=5.38$, $95\%CI: 1.08-25.97$)。WEN-CHI HSUEH 等也在 453 个墨西哥人中发现, 同时携带 12Ala 和 64Arg 风险等位基因的个体相比只携带 12Ala 风险等位基因的个体, 具有更高的 BMI, 胰岛素和瘦素水平 (P 分别为 0.04, 0.02 和 0.01)。Hye Soon Park 等对 329 例韩国青少年的研究发现 *ADRB2-1053G/C* 与 *Trp64Arg* 的交互作用与 BMI 有关 ($P < 0.01$), *ADRB2* 和 *ADRB3* 的变异能分别解释 BMI 差异的 4.3% 和 10.1%, 但如果联合分析则能解释 BMI 差异的 18.3%。Darrell L. Ellsworth 等对一个 1179 例样本的美国人群的队列随访 24 年后发现男性中 BMI 的变化与 $\beta 1$ 肾上腺素受体和 $\beta 2$ 肾上腺素受体的交互作用有关 (*ADRB1-389* 密码子和 *ADRB2-16* 密码子都是 Gly/Gly 的个体 BMI 增加了 6%, $P=0.022$), 女性中 BMI 的变化与 $\beta 1$ 肾上腺素受体和 $\beta 3$ 肾上腺素受体的交互作用有关 (*ADRB1-389* 密码子是 Gly/Gly 和 *ADRB3-64* 密码子至少携带一个 Arg 的个体的 BMI 也有显著改变, $P=0.035$)。隋旻等对 119 例肥胖和 177 例对照的研究发现单一的 *UCP2Ala55Val* 或 *ADRB3Trp64Arg* 基因变异时, 肥胖组的变异基因频率与正常人的分布差异无显著性 ($P > 0.05$), 但两基因同时发生变异时, 肥胖组的变异基因频率则明显高于正常组 ($OR=2.57$, $P=0.009$), 携带 Val / Val+Trp / Arg 基因型组合与肥胖患者的关系最密切 ($OR=8.58$, $P=0.002$)。李芹等对 100 例肥胖儿童和 100 例对照的研究发现当只有单一的 *UCP2-Ala55Val* 或 *ADRB3-Trp64Arg* 基因变异时, 肥胖组与对照组的频率分布差异无统计学意义; 但当两个位点同时发生变异时, 肥胖组的变异基因频率明显高于对照组 ($OR=4.002$, $95\%CI: 1.636 \sim 9.884$)。宋岩等对 284 个 2 型糖尿病家系的研究发现单纯 *UCP2-866A / G* 多态性可能与腹型肥胖的发生有关 ($OR=0.8$, $P=0.042$), *SREBP1c 54G / C* 与 *UCP2-866A / G* 两个基因多态性均为突变型基因型时, 个体患腹型肥胖的风险显著增加 ($OR=3.2$, $P=0.001$)。

五. β_2 肾上腺素能受体基因与解偶联蛋白 2 基因联合变异与肥胖发生的关系

人类肥胖通常涉及复杂遗传背景, 多种相关蛋白质不同程度的遗传缺陷可能是

人类肥胖的易感原因。单个基因变异对肥胖症的影响作用虽然是微小的,但若干微效基因累加起来则可以形成明显的表型效应。UCP2和ADRB2通过不同的生物学机制共同影响机体的能量代谢,而儿茶酚胺类也可通过作用ADRB2激活腺苷酸环化酶,升高cAMP水平,激活cAMP依赖的蛋白激酶,使对激素敏感的脂酶磷酸化,从而催化甘油三酯水解为甘油和脂肪酸,一定浓度的脂肪酸将解除嘌呤核苷酸对UCP2的阻遏,从而使UCP2表达增加,提示这两个基因多态性间存在的联合效应可能提高肥胖表型发生的概率。目前专门针对UCP2-866A / G和ADRB2Arg16Gly多态性的联合效应与肥胖关联的研究还较少,国内也没有在大样本自然人群探讨这两个位点的多态性以及它们的联合效应与肥胖关系的研究。

六. 展望

复杂性疾病一般由多种遗传与环境因素以及它们的相互作用引起,在人群中比较常见的有糖尿病、高血压、心血管疾病、肥胖等。在复杂性疾病中,很多位点相互作用并且和环境因素一起影响疾病的形成。疾病的临床表型一般是几种不同的中间表型的复合体,这些中间表型背后有不同的遗传和环境因素的作用。肥胖是多基因参与的复杂性状疾病,单个基因多态性的作用微弱,并且基因和肥胖的关联易被环境因素影响,因此造成针对同一基因位点研究结果的不一致。目前越来越多的研究联合分析若干个肥胖相关基因对肥胖的共同影响,同时对环境、行为等因素与基因的交互作用予以讨论,有助于更加全面的认识肥胖的发生机制。

参考文献

1. 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.
2. Qi, L. and Y. A. Cho, Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev*, 2008. 66 (12) :684-94.
3. Yang, W., T. Kelly and J. He, Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev*, 2007. 29:49-61.
4. Rankinen, T., et al., The human obesity gene map:the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. 14 (4) :529-644.
5. 李芹, 徐济达. 肥胖相关基因的多态性与肥胖的关系. *中国学校卫生*, 2007. 28(1):88-91页.
6. Lee, Y. S., The role of genes in the current obesity epidemic. *Ann Acad Med Singapore*, 2009. 8(1):45-3.
7. Frayling, T. M., et al., A common variant in the FTO gene is associated with

- body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science, 2007. 16(5826):889-94.
8. Gerken, T., et al., The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. Science, 2007. 318(5855):1469-72.
 9. Sanchez-Pulido, L. and M. A. Andrade-Navarro, The FTO (fat mass and obesity associated) gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily. BMC Biochem, 2007. 8:23.
 10. Stratigopoulos, G., et al., Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008. 294(4):R1185-96.
 11. The International HapMap Project. Nature, 2003. 426(6968):789-96.
 12. Legry, V., et al., Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. Metabolism, 2009. 58(7):971-5.
 13. Peeters, A., et al., Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. Mol Genet Metab, 2008. 93(4):481-484.
 14. Gonzalez-Sanchez, J.L., et al., Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity in an adult population from Spain. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. 70(3):390-393.
 15. Muller, T.D., et al., Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. BMC Med Genet, 2008. 9:85.
 16. Li, H., 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):264-8.
 17. Ohashi, J., et al., FTO polymorphisms in oceanic populations. J Hum Genet, 2007. 52(12):1031-5.
 18. Hennig, B.J., et al., FTO gene variation and measures of body mass in an African population. BMC Med Genet, 2009. 10:21.
 19. Tan, J.T., et al., FTO variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore. Diabetes, 2008. 57(10):851-7.
 20. Jess, T., et al., Impact on weight dynamics and general growth of the common FTO rs9939609: a longitudinal Danish cohort study. Int J Obes

- (Lond), 2008. 32(9):1388-94.
21. Qi, L., et al., Fat mass-and obesity-associated (FTO) gene variant is associated with obesity: longitudinal analyses in two cohort studies and functional test. *Diabetes*, 2008. 57(11):3145-51.
 22. Wing, M. R., et al., Analysis of FTO gene variants with measures of obesity and glucose homeostasis in the IRAS Family Study. *Hum Genet*, 2009. 125(5-6):615-26.
 23. Marvelle, A. F., et al., Association of FTO with obesity-related traits in the Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey (CLHNS) Cohort. *Diabetes*, 2008. 57(7):1987-91.
 24. Kring, S. I., et al., FTO gene associated fatness in relation to body fat distribution and metabolic traits throughout a broad range of fatness. *PLoS One*, 2008. 3(8):e2958.
 25. Freathy, R. M., et al., Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*, 2008. 57(5):1419-26.
 26. Cecil, J. E., et al., An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*, 2008. 359(24): 2558-66.
 27. Karasawa, S., et al., Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population. *Endocr J*, 2010.
 28. Berentzen, T., et al., Lack of association of fatness-related FTO gene variants with energy expenditure or physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(7):2904-8.
 29. Loos, R. J. and C. Bouchard, FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*, 2008. 9(3):246-50.

第四部分 致谢

致 谢

借此论文完成之际，回首在阜外医院的三年求学之路，我收获了很多，成长了很多，我点点滴滴的进步都离不开敬爱的李莹老师，赵连成老师和张伟丽老师的关怀和指导再次向他们致以我最衷心的感谢！

在这三年中，他们严谨求实的治学态度，博大精深的专业理论，平易近人的人格魅力深深地打动了我，熏陶了我，使我无论在做学问还是为人处世上，都有很深的感悟。三年时间虽短，但是它带给我科研思维，待人接物方面的影响将是持续一生的。

感谢我的指导老师李莹教授，她在我的课题，课题外的学术上都给予了我很多的指导和教诲。为我的科研工作打下了坚实的基础，李莹教授刻苦专研、认真踏实、友善温和的做学问和做人态度是我尊重和学习的榜样。

感谢赵连成教授，他在论文写作方面给予的指导和鼓励使我受益匪浅，尤其是他认真踏实的工作，温文儒雅的处事态度，给了我很多的启迪，是我尊重很学习的榜样。

感谢张伟丽教授，她在课题设计、数据分析论文写作方面给与了我很多的指导和帮助，张教授严谨踏实的态度也是我学习的榜样。

感谢陈祚老师和张林峰老师在数据库整理、统计方法和分析方面的无私帮助和指导。

感谢朱曼璐处长、王增武教授、王馨老师、李贤老师、郭敏老师、田野老师和师弟田雨和郝光在工作和生活中给予的帮助。

衷心感谢教育处黄建凤处长、牛雨老师多年的辛勤培养以及在日常生活和学习中给予的无私关怀和帮助，感谢给予我指导，传授我知识的协和医学院的各位老师。

最后，特别感谢我的父母、我的同学以及支持我关怀我的各位亲友，是他们无微不至的关心和不遗余力的帮助，我才得以顺利走过这关键的三年，衷心对他们说一声：“谢谢！”。

第五部分 个人简历

个人情况

姓名：邹恒昀 性别：女 籍贯：贵州贵阳
民族：汉 政治面貌：团员 出生年月：1986.4

教育背景

北京协和医学院 流行病与卫生统计学 硕士 (2008.9-2011.07)
主修课程：医学统计学，临床流行病学，病因研究与效果评价，流行病学资料分析，
医学信息检索

华中科技大学同济医学院 预防医学 学士 (2003.8-2008.06)
主修课程：内科学，外科学，妇产科学，儿科学，卫生统计学，流行病学，营养与
食品卫生学，心理学，健康教育学，卫生事业管理，环境卫生学，职业
卫生学等

科研经历

国家自然科学基金：白介素 6 和 10 基因多态性对动脉粥样硬化长期进展的影响
参与完成对 3500 余人的现场调查和问卷质量审核
国家自然科学基金：中国人群肥胖易感基因筛选的流行病学研究
主要负责数据库整理，数据筛选和论文的撰写工作
首都医学发展科研基金：心脏性猝死发生率人群监测研究
对调查问卷及数据库进行核对，对调查对象抽样入户随访，进行数据收集的质量控制

荣誉奖励

2008-2009 学年 优秀研究生奖学金
2009 年 阜外医院“唱响阜外，歌唱祖国”大合唱三等奖
2006，2007，2008 年 华中科技大学同济医学院甲等奖学金
2007 年 华中科技大学“三好学生”