

## 基础研究

## · 综述 ·

## 肥胖相关基因的新进展

杨芷 王明 孙嘉

【摘要】 肥胖根据基因突变的类型不同可分为单基因肥胖与多基因肥胖。单基因肥胖的发病机制已经基本阐明,但多基因肥胖的作用机制尚不明晰。全基因组关联分析利用基因的单核苷酸多态性确定了许多多基因肥胖易感基因,并发现一些单基因肥胖基因同时也与多基因肥胖有关。肥胖相关基因通过表观遗传学修饰、神经内分泌、免疫炎症反应等多种途径上调食物摄取并下调能量消耗。此外,它们之间的多基因相互效应可能是肥胖的重要发病机制。

【关键词】 肥胖; 基因; 单核苷酸多态性; DNA 甲基化

基金项目:国家自然科学基金(81670783,81774035); 广东省自然科学基金(2017A030313473); 南方医科大学 2017 年国家级大学生创新创业训练计划项目(201712121049)

**Recent progress of obesity-related genes** Yang Zhi\*, Wang Ming, Sun Jia. \* The Second College of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: Sun Jia, Email: sunjia@smu.edu.cn

【Abstract】 Obesity can be divided into monogenic obesity and polygenic obesity according to different types of gene mutations. Mechanisms have been already known in monogenic obesity, while those remain unclear in polygenic one. Using single-nucleotide polymorphism, the genome-wide association study has identified many susceptibility genes of polygenic obesity, and found that some monogenic obesity genes are related to polygenic obesity at the same time. Obesity-related genes may increase the intake and decrease the consumption through various pathways such as epigenetic modification, neuroendocrine signal system and immune-inflammatory reactions. Besides, polygenic effects exist among these genes, which may play a pivotal role in the pathogenesis of monogenic obesity.

【Key words】 Obesity; Gene; Single nucleotide polymorphism; DNA methylation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81670783,81774035); Natural Science Foundation of Guangdong of China(2017A030313473); Southern Medical University 2017 National Undergraduate Training Program for Innovation and Entrepreneurship(201712121049)

无论是在能量丰富还是在能量缺乏的环境中,体重和脂肪量的个体差异都十分明显,提示肥胖受遗传、发育、行为和环境之间复杂相互作用的影响。研究表明,体重指数的遗传度很高,为 71%~86%<sup>[1]</sup>。在小部分人群中,肥胖是由单个基因的罕见突变或染色体异常引起的;但对于大多数人群,肥胖是多基因与多因素作用的结果。单核苷酸多态性(SNP)是基因组水平上由单个核苷酸变异所引起的 DNA 序列多态性,是人类可遗传变异中最常见的一

种,故肥胖的多基因作用很可能是通过 SNP 实现的。近年来,通过全基因组关联分析(GWAS)确定了 227 种与体重指数、腰围和腰臀比相关的 SNP<sup>[2]</sup>。但多基因肥胖的分子机制大多是未知的。研究肥胖与基因的关系,对于理解肥胖的病理生理学、完善对肥胖的预测,以及治疗和防治肥胖并发症有重要意义,现就二者关系的研究进展予以综述。

### 1 多重角色的单基因肥胖基因

目前已经鉴定 11 种单基因肥胖基因:瘦素基因、瘦素受体基因、阿片黑素促皮质激素原(POMC)基因、前蛋白转化酶枯草溶菌素 1(pPCSK1)基因、黑皮质素受体 4(MC4R)基因、单意同源物 1(SIM1)基因、脑源性神经营养因子(BDNF)基因、神经酪氨酸激酶受体 2(NTRK2)基因、TUB(Tubby protein

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.04.011

作者单位:510280 广州,南方医科大学第二临床医学院(杨芷),南方医科大学珠江医院中西医结合肾病中心(王明),内分泌与代谢科(孙嘉)

通信作者:孙嘉,Email:sunjia@smu.edu.cn

homolog) 基因、SH2B 衔接因子蛋白 1 (SH2B1) 基因、Ras 激酶抑制剂 2 (KSR2) 基因。除了 KSR2 基因, 其他基因都在调节能量稳态的瘦素-黑皮质素通路<sup>[3]</sup>。这 10 种基因发生罕见的隐性或共显性单基因突变后, 转录或蛋白质功能受影响, 破坏瘦素-黑皮质素通路, 导致严重的早发性肥胖和食欲过盛, 同时可伴有其他内分泌异常。在 GWAS 技术应用之前, 人们普遍利用候选基因研究肥胖的多基因基础, 由于这种方法是基于已知选择要研究的基因座, 因此瘦素-黑皮质素通路涉及各类基因一度是多基因肥胖的热点研究对象。但是, 候选基因研究并不能有效预测肥胖的发生风险。同时, 不是所有瘦素-黑皮质素通路上的基因都与肥胖有关, 如 MC3R 基因的 SNP 就被证明与肥胖无关或相关性很低<sup>[4]</sup>。通过 GWAS, 目前发现单基因肥胖基因中的 POMC 基因、MC4R 基因、BDNF 基因、SH2B1 基因, 同时也是多基因肥胖的易感基因。

**1.1 POMC 基因** POMC 基因位于染色体 2p23.3, 其编码的阿片黑素促皮质素原经修饰后形成的  $\alpha$ -和  $\beta$ -促黑素细胞激素 (MSH) 是 MC4R 的配体, 在瘦素-黑皮质素通路中起重要作用。在欧洲人群中进行的研究发现, POMC 基因的常见 SNP 突变体与体重指数显著相关<sup>[3]</sup>。北印度群岛的一项研究也证实, POMC 基因 rs1042571 与肥胖个体显著相关<sup>[5]</sup>。这表明 POMC 是确定的多基因肥胖易感基因座。

POMC 基因中的可变甲基化区域中的甲基化, 与个体体重指数密切相关: 甲基化程度每增加 10%, 体重指数增加 2.8 kg/m<sup>2</sup>。研究证明, POMC 基因的可变甲基化区域的甲基化在胚胎早期已经建立, 后代甲基化与父系体细胞甲基化模式相关, 怀孕期间母体的体重、体重变化和一碳代谢物水平均与儿童的 POMC 基因甲基化水平相关<sup>[6]</sup>。这表明 POMC 的可变甲基化区域可能是影响人类调节体重、建立亚稳态的重要因子。

**1.2 MC4R 基因** MC4R 基因位于染色体 18q21.32, 其表达产物是由单个外显子编码的 332 个氨基酸组成的 G 蛋白耦联受体, 在瘦素-黑皮质素通路中传导神经内分泌信号, 上调能量消耗并下调食物摄入。MC4R 基因的杂合突变是单基因肥胖症的最常见原因, 其罕见突变和常见 SNP 均与肥胖表型有很强的相关性<sup>[7]</sup>。

目前, 至少有 72 种 MC4R 的 SNP 被证实与体重指数、腰围或者极度肥胖个体 (体重指数  $\geq 32$  kg/m<sup>2</sup>) 相关。由于 MC4R 所在的 G 蛋白耦联受体家族的致病突变通常导致其在细胞表面表达降低, MC4R 的 SNP 可能是使错误折叠的蛋白质在细

胞内滞留, 同时导致配体异常结合或配体-受体的其他缺陷。常见的 SNP rs17782313 (T→C) 位于 MC4R 下游 188 kb 处, 与儿童的体重指数增加、成人的胰岛素抵抗和糖尿病的风险有关, 表明该突变可能涉及能量摄入与消耗的调节<sup>[8]</sup>。也有研究结果否认上述观点, 但是发现 SNP rs17782313 (T→C) 与儿童和青少年中高甘油三酯血症的风险增加相关, 其可能参与调节脂代谢的未折叠蛋白反应<sup>[9]</sup>。这些研究结果的不一致可能与样本量、统计学方法、标准设置和种族差异有关。

**1.3 BDNF 基因** BDNF 基因位于染色体 11p14.1, 其编码的 BDNF 受 MC4R 活性刺激后, 与 NTRK2 基因编码的受体结合, 进一步上调能量消耗并下调食物摄入。研究发现, 肥胖男性餐后血清 BDNF 水平升高, 体重减轻后 BDNF 水平显著降低, 表明餐后 BDNF 增加可能是对肥胖的一种应答反应<sup>[10]</sup>。BDNF 的 SNP 与肥胖有关, 其中 rs12291063 的次要等位基因 C 取代主要等位基因 T, 破坏了 BDNF 与转录因子的结合与反式激活功能, 这可能是 BDNF 的 SNP 引起肥胖的一种分子机制<sup>[11]</sup>。研究发现, BDNF 的表达水平与其 CpG-SNP 甲基化水平呈负相关, 体重变化与 BDNF rs6265 CpG-SNP 位点的 DNA 甲基化水平相关, 提示表观遗传学在 BDNF 的 SNP 与肥胖表型的关系中起一定作用。另一项相似的研究发现, BDNF 启动子的表观遗传学修饰与女童食物饱腹感改变相关<sup>[12]</sup>。提示遗传和表观遗传学变异可能通过改变儿童饮食行为引起成年后的体重增加和肥胖, 进一步验证了 BDNF 的变异与环境 and 表型之间存在相互作用。

**1.4 SH2B1 基因** 位于染色体 16p11.2 的 SH2B1 基因通过两条途径参与瘦素-黑皮质素通路: 抑制神经肽 Y-刺激鼠基因相关蛋白途径, 促进酪氨酸激酶-信号转导与转录激活因子信号的转导<sup>[2]</sup>。GWAS 研究将 SH2B1 鉴定为肥胖的易感基因, 其 rs7498665 (A484T) 突变体是肥胖的最敏感位点之一, 拥有该突变体等位基因的人群肥胖风险可增加 11% ~ 26%<sup>[13]</sup>。SH2B1 基因的 CpG-SNP rs7359397 与限制能量摄入后体重、体重指数和躯干脂肪量的降低有关<sup>[14]</sup>。尽管之前没有报道 rs7359397 与肥胖或体重指数有关, 但是上述实验提示 SNP 通过甲基化降低 mRNA 活性, 可能与肥胖的风险增加有关。

## 2 多基因肥胖的易感基因

由于多基因肥胖受多种常见的具有微小效应的基因突变与多种因素之间复杂的相互作用影响, 多基因肥胖的具体分子机制的研究存在许多困难与挑战。尽管目前至少确定了 26 种多基因肥胖的易感

基因,但对于其基因功能与肥胖的研究却是凤毛麟角。以下列出近年新发现的一些易感基因。

**2.1 ETV5 基因** ETV5 基因 (Ets Variant Gene 5) 位于染色体 3q27.2,属于转录因子的 ETS 家族,是成纤维细胞生长因子/丝裂原活化蛋白激酶 (FGF/MAPK) 信号通路的一个转录靶标。通过 GWAS,ETV5 近日被鉴定为肥胖的易感基因,并且在亚洲、非洲、欧洲的肥胖人群中均发现该基因的上游区域中存在 6 kb 的 SNP。研究发现,ETV5 基因敲除小鼠不仅体重降低、应激前和应激后血浆皮质酮水平升高,且下丘脑中的糖皮质激素受体、盐皮质激素受体和加压素受体 1A 的 mRNA 表达下调,而加压素、促肾上腺皮质激素释放激素和催产素 mRNA 表达水平不变<sup>[15]</sup>。说明 ETV5 基因的缺失将提高体内糖皮质激素水平且不改变糖皮质激素负反馈,表明 ETV5 可通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴减少循环糖皮质激素,从而减少糖异生和脂肪分解并增加胰岛素分泌,进而引发肥胖。

调节食物的摄取也可能是 ETV5 诱发肥胖的重要机制。研究发现,高脂、高糖饮食的小鼠下丘脑弓状核中 ETV5 基因的表达水平降低,限制饮食则会导致中脑腹侧被盖区和黑质的 ETV5 表达减少,提示 ETV5 参与食物摄取调节<sup>[16]</sup>。最新的研究显示,禁食的斑马鱼下丘脑中 ETV5a、ETV5b 的表达均上调,增加鱼体内 5-羟色胺水平可将 ETV5 的表达回调<sup>[16]</sup>。5-羟色胺可以抑制下丘脑食欲刺激的兴奋信号传导,也可能抑制多巴胺能神经元传导并降低觅食的动力,提示 ETV5 表达的增加可能引起过度进食或增加食欲,从而促进肥胖的发生。

ETV5 还可能通过参与炎症反应引起肥胖。最新研究发现,ETV5 通过结合和募集组蛋白乙酰转移酶到白细胞介素 (IL)-9 基因座来促进辅助性 T 细胞 (Th) 产生 IL-9,促进 Th9 发育<sup>[17]</sup>。另一项研究则发现,通过促进 IL-10 基因座上转录因子的结合,ETV5 在调节 Th2 产生 IL-10 的过程中起到关键作用<sup>[18]</sup>。IL-9、IL-10 的生物学作用还不完全为人所知,肥胖作为一种全身慢性炎症状态,炎症因子参与其中的具体机制尚不明朗,ETV5 或许可以作为媒介成为进一步研究的突破口。

**2.2 FAIM2 基因** Fas 凋亡抑制分子 2 (FAIM2) 基因位于染色体 12q13.12,其编码的 FAIM2 在海马体高度表达,是 Fas/CD95 介导的凋亡基因的神经系统特异性抑制剂。FAIM2 直接结合 Fas 受体可以保护细胞免于凋亡。GWAS 研究发现,FAIM2 附近的常见 SNP rs7138803 与多个种族的体重指数、体脂百分比、腰围、腰臀比和极度肥胖相关<sup>[19]</sup>。还有一些研

究表明营养状态影响 FAIM2 基因的表达。

最近对人群中 FAIM2 启动子甲基化水平的研究发现,CpG 位点的甲基化水平与高甘油三酯、低高密度脂蛋白-胆固醇、高低密度脂蛋白-胆固醇和高血清总胆固醇水平以及血脂异常有关。其中,位点 -362 和 -360、位点 -164 的甲基化水平与高甘油三酯水平相关;位点 -56 与高空腹血糖水平显著相关<sup>[20]</sup>。说明 FAIM2 基因可能通过下丘脑或脂肪组织中的表观遗传学修饰参与对肥胖的调节。由于该项研究选择的不是下丘脑或脂肪组织的细胞,而是外周血细胞,这种假说的证据有所不足,还需要更进一步研究来探明其中的具体机制。另一项研究表明,FAIM2 启动子 CpG 位点的甲基化水平,尤其是位点 -975、-413、-362、-360、-353、-349 的甲基化水平,与久坐行为显著相关<sup>[21]</sup>。提示甲基化水平可能是机体活动影响肥胖表型的媒介。特别应该注意,FAIM2 启动子 CpG 位点 -362 和 -360 的甲基化水平同时与肥胖表型、代谢产物和机体活动有关,其可能是解释基因的生物作用、环境与表型之间相互影响的关键。

**2.3 线粒体载体 2 (MTCH2) 基因** MTCH2 基因位于染色体 11p11.2,其编码的 MTCH2 是与线粒体载体蛋白家族成员相关的非特征性蛋白,是线粒体氧化磷酸化 (OXPHOS) 的抑制因子。在胚胎期敲除 MTCH2 基因导致小鼠胚胎死亡,表明其在胚胎发育中发挥重要作用。MTCH2 基因敲除的造血干细胞 OXPHOS 增加,使其进入细胞周期;此外,升高的 OXPHOS 还伴随着线粒体体积的增加,ATP 和活性氧簇水平的增加,射线诱导的细胞凋亡减少。说明 MTCH2 基因不仅有线粒体代谢的抑制作用,对 Fas 诱导的细胞凋亡也有一定作用。许多 GWAS 研究证明,MTCH2 基因座与包括糖尿病和肥胖在内的代谢紊乱相关联。经过小鼠实验发现,MTCH2 基因的缺失可以降低高脂饮食诱导的体重增加,并且不需要减重活动的辅助即可减轻胰岛素抵抗。此外,缺失该基因的小鼠禁食时,循环乳酸和三羧酸循环的中间产物水平升高<sup>[22]</sup>。这些发现说明 MTCH2 基因的缺失使葡萄糖摄取和糖原储存增加,并且在禁食条件下,机体可以通过乳酸循环和三羧酸循环两种代谢途径使糖代谢水平上调。进一步证实 MTCH2 基因与肥胖的关系,提示可能存在某种突变增强 MTCH2 基因抑制代谢的效应,使携带该基因突变的人群在食物摄入量相同的情况下代谢水平更低,更容易发生肥胖。

近期一项研究显示,过表达 MTCH2 基因的小鼠表达高水平的酰基辅酶 A 脱氢酶 (MCAD)、乙酰辅

酶 A 酰基转移酶 2( 硫解酶)、脂肪酸合酶(FASN), 肝脏和肾脏的脂肪变性, 最终发生脂肪肝或脂肪肾。MCAD和硫解酶均为催化线粒体脂肪酸 $\beta$ 氧化的关键酶, 其表达水平的升高必然引起脂肪积累的增加, 这一机制亦在非酒精性脂肪性肝炎患者脂肪肝的形成中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。FASN在白色脂肪组织中促进脂肪的合成, 其主要转录因子是固醇调节元件结合蛋白(SREBP) 1, 二者均参与肝脏和肾脏中的脂肪积累<sup>[24-25]</sup>。在MTCH2基因过表达小鼠的脂肪肾中, SREBP1表达增加, 进一步支持MTCH2基因在脂质积累过程中的作用。MCAD、硫解酶、FASN和SREBP1可能是MTCH2基因诱导的脂肪积累中起主要作用的蛋白质, 其表达水平升高引发的肝、肾脂肪变性可能是肥胖的早期步骤。高脂饮食喂养的过表达MTCH2基因的小鼠还表现出血糖水平升高<sup>[24]</sup>。由于代谢综合征表现为肥胖、高血糖与胰岛素抵抗, MTCH2基因可能对代谢综合征的发生、发展有重要影响, 进一步阐明MTCH2基因对血糖的作用机制有助于理解肥胖常并发糖尿病的原因。

**2.4 FTO 基因** FTO 基因(fat mass and obesity-associated proteingene) 是首个发现可引起肥胖的基因, 位于染色体16q12.2, 由 9 个外显子编码 505 个氨基酸; 但作为肥胖的首要危险因素, FTO 基因与肥胖关联的基础并不存在于可编码区, 而是其非编码区 1、2 号内含子的 SNP。目前报道的 r1421085 T→C 突变, 通过破坏阻遏蛋白 ARID5B 对 IRX3、IRX5 基因的抑制, 使脂肪的储存增加、热量的产生减少, 从而引发肥胖。这是由于 IRX3、IRX5 基因的抑制作用解除后, 可以促进产热的米色脂肪组织向储能的脂肪组织转化, 同时下调呼吸相关基因的表达, 并减少解耦联蛋白 1 与线粒体功能产热调节因子的生成, 最终导致线粒体产热减少<sup>[26]</sup>。FTO 基因通过过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma$ 和磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 信号调节前脂肪细胞的增殖和分化, 同时参与调控微小RNA表达, 影响脂肪组织的可塑性<sup>[27-28]</sup>。这些发现扩充了 FTO 基因促进脂肪储存引起肥胖的机制。

最新研究发现, FTO 基因可能还通过中枢神经调节对肥胖产生影响。携带 rs9939609 T→A 突变体的非肥胖者, 大脑梭状回形态结构和功能与非携带者有差异。梭状回是视觉相关的区域, 这些差异可能造成食物刺激的神经敏感性的特异性增强, 加工食物刺激更为便利, 从而促进体重增加。此外, 接近杏仁体复合体的形态学差异可能会促进食物成瘾<sup>[29]</sup>。这项研究第一次为 FTO 基因的诱发食物成瘾提供了神经学基础。

### 3 肥胖易感基因的多基因效应

多基因效应是指控制数量性状的基因由大量无显、隐性区分的基因组成, 各对基因对表现型的作用微小但是可累加。GWAS 分析研究发现, 多个 SNP 可以共同对肥胖风险产生很大的影响, 但是只拥有单个 SNP 突变体并不会增加肥胖风险<sup>[30]</sup>。这项结果表明, 风险变异体可产生非线性增加的多基因效应, 揭示跨等位基因或单倍型的一个或多个 SNP 组合可以导致肥胖风险的增加。

一项对希腊的研究发现, FTO 基因和 MC4R 基因的 3 个或以上的高风险等位基因的组合可使希腊儿童与青少年的肥胖风险升高 4 倍<sup>[8]</sup>。这无疑是肥胖易感基因之间存在协同效应的一个有力证据。MTCH2 基因对 Fas 诱导的细胞凋亡途径有重要作用, 而 FAIM2 基因是该凋亡途径的抑制因子, 提示二者之间很可能存在协同作用。进一步完善多基因相互作用的研究有助于理解多基因肥胖的发病机制和提供更准确的肥胖风险预测手段。

### 4 结语与展望

肥胖是能量正向平衡的结果。单基因肥胖相关的基因引起早发性肥胖的生物学功能已经基本阐明, 然而, 它们中的部分基因在 GWAS 广泛应用后, 被赋予了新的角色——多基因肥胖的易感基因位点。多基因肥胖由常见的微小效应的基因突变与行为方式、饮食习惯和环境等因素相互作用引起, 故基因的 SNP 鉴定显得尤为重要。多基因肥胖易感位点的 SNP 可能通过神经内分泌途径和免疫途径等综合作用引起肥胖, 这应该是未来研究的重点。SNP 可作为肥胖与基因之间的桥梁, 研究基因、表观遗传学、发育、行为、环境和肥胖表型之间的关系。目前, 许多肥胖易感位点的基因功能与分子机制还是空白, 需要进一步研究, 从而找到预测、治疗肥胖的最佳方案。

### 参 考 文 献

- [1] van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity[J]. Cell, 2015, 161(1): 119-132. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.008.
- [2] Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(12): 943-986. DOI: 10.1042/CS20160136.
- [3] Apalasmay YD, Mohamed Z. Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity[J]. Hum Genet, 2015, 134(4): 361-374. DOI: 10.1007/s00439-015-1533-x.
- [4] Wannaiampikul S, Phonrat B, Tungtrongchitr A, et al. Genetic va-

- riant screening of MC3R and MC4R genes in early-onset obese children and their relatives among a Thai population: family-based study [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (4): 18090-18102. DOI:10.4238/2015. December. 22. 35.
- [5] Srivastava A, Mittal B, Prakash J, et al. Analysis of MC4R rs17782313, POMC rs1042571, APOE-HhaI and AGRP rs3412352 genetic variants with susceptibility to obesity risk in North Indians [J]. *Ann Hum Biol*, 2016, 43 (3): 285-288. DOI: 10.3109/03014460.2015.1061597.
- [6] Kühnen P, Handke D, Waterland RA, et al. Interindividual variation in DNA methylation at a putative POMC metastable epiallele is associated with obesity [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (3): 502-509. DOI:10.1016/j.cmet.2016.08.001.
- [7] Neocleous V, Shammas C, Phelan MM, et al. A novel MC4R deletion coexisting with FTO and MC1R gene variants, causes severe early onset obesity [J]. *Hormones (Athens)*, 2016, 15 (3): 445-452. DOI:10.14310/horm.2002.1686.
- [8] Lazopoulou N, Gkioka E, Ntalla I, et al. The combined effect of MC4R and FTO risk alleles on childhood obesity in Greece [J]. *Hormones (Athens)*, 2015, 14 (1): 126-133. DOI: 10.14310/horm.2002.1524.
- [9] Fernandes AE, de Melo ME, Fujiwara CT, et al. Associations between a common variant near the MC4R gene and serum triglyceride levels in an obese pediatric cohort [J]. *Endocrine*, 2015, 49 (3): 653-658. DOI:10.1007/s12020-015-0616-8.
- [10] Lee IT, Wang JS, Fu CP, et al. Relationship between body weight and the increment in serum brain-derived neurotrophic factor after oral glucose challenge in men with obesity and metabolic syndrome: a prospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (43): e5260. DOI:10.1097/MD.0000000000005260.
- [11] Mou Z, Hyde TM, Lipska BK, et al. Human obesity associated with an intronic SNP in the brain-derived neurotrophic factor locus [J]. *Cell Rep*, 2015, 13 (6): 1073-1080. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.065.
- [12] Gardner KR, Sapienza C, Fisher JO. Genetic and epigenetic associations to obesity-related appetite phenotypes among African-American children [J]. *Pediatr Obes*, 2015, 10 (6): 476-482. DOI:10.1111/ijpo.12010.
- [13] Aerts E, Beckers S, Zegers D, et al. Genetic and structural variation in the SH2B1 gene in the Belgian population [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 115 (4): 193-198. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.05.010.
- [14] Mansego ML, Milagro FI, Zulet MA, et al. SH2B1 CpG-SNP is associated with body weight reduction in obese subjects following a dietary restriction program [J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66 (1): 1-9. DOI:10.1159/000368425.
- [15] Gutierrez-Aguilar R, Thompson A, Marchand N, et al. The obesity-associated transcription factor ETV5 modulates circulating glucocorticoids [J]. *Physiol Behav*, 2015, 150: 38-42. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.03.027.
- [16] Mechaly AS, Richardson E, Rinkwitz S. Activity of etv5a and etv5b genes in the hypothalamus of fasted zebrafish is influenced by serotonin [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2017, 246: 233-240. DOI:10.1016/j.ygcen.2016.12.013.
- [17] Koh B, Hufford MM, Pham D, et al. The ETS family transcription factors ETV5 and PU.1 function in parallel to promote Th9 cell development [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (6): 2465-2472. DOI: 10.4049/jimmunol.1502383.
- [18] Koh B, Hufford MM, Sun X, et al. ETV5 regulates IL-10 production in Th cells [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (5): 2165-2171. DOI: 10.4049/jimmunol.1600801.
- [19] 张美仙, 赵小元, 席波, 等. 基因多态性对儿童肥胖和代谢异常的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48 (9): 776-783. DOI:10.376/cma.j.issn.0253-9624.2014.09.007.
- [20] Wu L, Zhao X, Shen Y, et al. Promoter methylation of fas apoptotic inhibitory molecule 2 gene is associated with obesity and dyslipidaemia in Chinese children [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12 (3): 217-220. DOI:10.1177/1479164114565630.
- [21] Wu L, Zhao X, Shen Y, et al. Influence of lifestyle on the FAIM2 promoter methylation between obese and lean children: a cohort study [J]. *BMJ Open*, 2015, 5 (4): e007670. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007670.
- [22] Buzaglo-Azriel L, Kuperman Y, Tsoory M, et al. Loss of muscle MTCH2 increases whole-body energy utilization and protects from diet-induced obesity [J]. *Cell Rep*, 2016, 14 (7): 1602-1610. DOI:10.1016/j.celrep.2016.01.046.
- [23] Weiss TS, Lupke M, Ibrahim S, et al. Attenuated lipotoxicity and apoptosis is linked to exogenous and endogenous augmenters of liver regeneration by different pathways [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (9): e0184282. DOI:10.1371/journal.pone.0184282.
- [24] Bar-Lev Y, Moshitch-Moshkovitz S, Tsarfaty G, et al. Mimp/Mtch2, an obesity susceptibility gene, induces alteration of fatty acid metabolism in transgenic mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (6): e0157850. DOI:10.1371/journal.pone.0157850.
- [25] Decara J, Rivera P, Arrabal S, et al. Cooperative role of the glucagon-like peptide-1 receptor and  $\beta$ 3-adrenergic-mediated signalling on fat mass reduction through the downregulation of PKA/AKT/AMPK signalling in the adipose tissue and muscle of rats [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222 (4): e13008. DOI: 10.1111/apha.13008.
- [26] Clausnitzer M, Dankel SN, Kim KH, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (10): 895-907. DOI:10.1056/NEJMoa1502214.
- [27] Jiao Y, Zhang J, Lu L, et al. The Fto gene regulates the proliferation and differentiation of pre-adipocytes in vitro [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (2): 102. DOI:10.3390/nu8020102.
- [28] Ronkainen J, Mondini E, Cinti F, et al. Fto-deficiency affects the gene and microRNA expression involved in brown adipogenesis and browning of white adipose tissue in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (11): pii: E1851. DOI:10.3390/ijms17111851.
- [29] Kühn AB, Feis DL, Schilbach L, et al. FTO gene variant modulates the neural correlates of visual food perception [J]. *Neuroimage*, 2016, 128: 21-31. DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.12.049.
- [30] Liu S, Wilson JG, Jiang F, et al. Multi-variant study of obesity risk genes in African Americans: the Jackson heart study [J]. *Gene*, 2016, 593 (2): 315-321. DOI:10.1016/j.gene.2016.08.041.

(收稿日期:2017-09-21)