

基于非靶向代谢组学探讨儿童青少年 维生素 D 缺乏的代谢特征

钟婉珍^{1,2}, 骆诗韵², 万家怡^{1,2}, 陶桂贤^{1,2}, 曾淳子²,
张维蔚², 黄婕², 李燕^{1,2}

1. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080; 2. 广州市疾病预防控制中心(广州市卫生监督所)食品安全与营养部

摘要:目的 探索儿童青少年血清维生素 D 缺乏的代谢特征及潜在生物标志物, 为开展维生素 D 缺乏的早期识别和防控提供依据。方法 选取 2023 年 3—5 月广州市农村学龄儿童营养健康监测项目中 60 对维生素 D 缺乏和正常儿童青少年(年龄和性别匹配)作为研究对象。结合血清 25(OH)D 测定和血清非靶向代谢组学, 筛选差异代谢物(设置阈值: FC 值 > 1.25 或 < 0.8, VIP 值 > 1)并分析代谢通路。应用 logistic 回归筛选潜在生物标志物, 并绘制 ROC 曲线以评估其准确性。结果 筛选出 56 个差异代谢物(38 个上调, 18 个下调)。代谢通路分析显示, 类固醇激素生物合成通路具有统计学意义 ($P=0.001$, $Q_{FDR}=0.0982$)。Logistic 回归分析结果显示, 7,8-环氧基-4Z,10Z,13Z,16Z,19Z- (OR=1.95, 95% CI: 1.20~3.17) 等 12 种潜在生物标志物与维生素 D 缺乏情况的关联具有统计学意义, 且在训练集中 AUC=0.922, 95% CI: 0.865~0.978, 在测试集中 AUC=0.910, 95% CI: 0.809~1, 准确性较高。结论 本研究揭示了儿童青少年维生素 D 缺乏相关的代谢通路, 识别出 12 种潜在生物标志物, 为阐明维生素 D 缺乏的代谢特征及开展早期识别提供了基础。

关键词: 维生素 D 缺乏; 儿童青少年; 非靶向代谢组学

中图分类号: R179 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)12-2179-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202501167

Study on the metabolic characteristics of vitamin D deficiency in children and adolescents based on non-targeted metabolomics

ZHONG Wan-zhen*, LUO Shi-yun, WAN Jia-yi, TAO Gui-xian, ZENG Chun-zi,
ZHANG Wei-wei, HUANG Jie, LI Yan

* School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

Abstract: Objective To explore the metabolic characteristics and potential biomarkers of vitamin D deficiency in children and adolescents, and to provide a basis for early identification and prevention of vitamin D deficiency. **Methods** Sixty pairs of children and adolescents with vitamin D deficiency and normal levels (matched by age and gender) from the nutrition and health monitoring project of rural school-age children in Guangzhou from March to May 2023 were selected as the research subjects. Based on the determination of serum 25(OH)D and serum untargeted metabolomics, differentially expressed metabolites (set threshold: FC value > 1.25 or < 0.8, VIP value > 1) were screened, and metabolic pathways were analyzed. Logistic regression was applied to screen potential biomarkers, and ROC curves were drawn to evaluate their accuracy. **Results** 56 differentially expressed metabolites (38 up-regulated and 18 down-regulated) were identified. The analysis of metabolic pathways showed that the steroid hormone biosynthesis pathway was statistically significant ($P=0.001$, $Q_{FDR}=0.0982$). Logistic regression analysis results showed that 12 potential biomarkers such as 7,8-epoxy-4Z,10Z,13Z,16Z,19Z- (OR=1.95, 95% CI: 1.20-3.17) had statistical significance in the association with vitamin D deficiency, and the AUC in the training set was 0.922 (95% CI: 0.865-0.978), and in the test set was 0.910 (95% CI: 0.809-1), with high accuracy. **Conclusion** This study revealed the metabolic pathways related to vitamin D deficiency in children and adolescents and identified 12 potential biomarkers, providing a basis for clarifying the metabolic characteristics and carrying out early identification of vitamin D deficiency.

Keywords: Vitamin D deficiency; Children and adolescents; Non-targeted metabolomics

基金项目: 广州市科技计划项目(2023A03J0940); 广州市科技计划项目(2023A03J0451)

作者简介: 钟婉珍(1999—), 女, 硕士在读, 研究方向: 营养流行病学

通信作者: 黄婕与李燕为共同通信作者。黄婕, E-mail: 263542008@qq.com; 李燕, E-mail: 710146599@qq.com

维生素 D 对儿童青少年的骨骼健康和心血管健康等至关重要^[1]。全球范围内,儿童青少年普遍存在维生素 D 缺乏或不足的问题^[2-3]。我国情况也日益严峻,2015—2018 年儿童青少年维生素 D 缺乏率较 2011—2014 年有所上升^[4]。广州作为华南地区的代表城市,7~18 岁儿童青少年维生素 D 缺乏率为 7.5%,不足率为 44.4%^[5],而农村地区 9~16 岁儿童青少年维生素 D 缺乏和不足率分别为 13.43% 和 46.63%^[6],高于上述广州市平均水平。

当前,血清 25-羟基维生素 D(25(OH)D)被认为是评估维生素 D 营养状态的最佳指标^[7],但其高稳定性和较长的半衰期限制了对维生素 D 缺乏的识别能力。非靶向代谢组学作为一种分析技术,可检测样本中的代谢成分,常用于探索新的生物标志物和研究疾病发病机制^[8],已在孕产妇和老年人群中被证明是研究维生素 D 缺乏代谢特征的有力工具^[9-11]。

本研究结合血清 25(OH)D 测定和血清非靶向代谢组学方法,以广州市农村地区儿童青少年为研究对象,旨在探索维生素 D 缺乏相关的代谢差异并筛选潜在生物标志物,为阐明儿童青少年维生素 D 缺乏的代谢特征及开展早期识别提供可靠依据。

1 研究方法

1.1 研究对象 本研究基于 2023 年 3—5 月广州市农村学龄儿童营养健康监测项目^[6]。根据《人群维生素 D 缺乏筛查方法》(WS/T 677—2020)标准,本研究将血清浓度 25(OH)D 水平 <12 ng/ml 定义为维生素 D 缺乏组,≥20 ng/ml 定义为维生素 D 正常组^[7]。随机选择 60 例维生素 D 缺乏的儿童青少年作为病例组,按性别相同、年龄相近(两者相差≤1 岁)的原则,筛选出维生素 D 正常的儿童青少年作为潜在对照组。通过随机数字表从潜在对照组中随机抽取 1 名儿童与病例组进行配对,最终匹配 60 例维生素 D 正常儿童青少年为对照组。所有选中的研究对象均接受非靶向代谢组学检测。本研究经广州市疾病预防控制中心伦理委员会审核批准(编号:GZCDC-ECHR-2022P0036),参与者及监护人在调查前均签署知情同意书。

1.2 资料收集

1.2.1 问卷调查和体格检查 采用问卷调查和体格检查收集儿童青少年的年龄、性别、户外活动时间、维生素 D 营养补充剂摄入、身高和体重信息,具体方法同本课题组前期文献^[6]。根据测量的身高、体重计算体质指数(body mass index, BMI), $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$,并参照 2007 年 WHO 所定义的 BMI 年龄参考值^[12]计算 BMI z 评分。

1.2.2 非靶向代谢组学检测 本研究参照相关文献,采用非靶向代谢组学方法,对血清样本进行分析^[13-14]。样本制备时,血清样本从 -80℃ 冰箱取出后在冰上解冻并涡旋混匀,取 50 μl 样本与 300 μl 的 20% 乙腈甲醇提取液混匀后离心(离心半径 17.5 cm、1 200 r/min 离心 10 min),提取上清液并再次离心(离心半径 17.5 cm、1 200 r/min 离心 10 min),最终转移 180 μl 上清液用于分析。质量控制(quality control, QC)样品由所有血清样品等体积混合而成,每 10 个样本插入一个 QC 样品以确保分析稳健性。色谱条件为 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 C18 色谱柱,流动相为含 0.1% 甲酸的水和乙腈,流速 0.4 ml/min,进样量 2 μl。质谱条件采用 QTRAP © LC-MS/MS 系统,正负离子模式扫描,ESI 源温度 500℃,电压 5 500 V 和 -4 500 V,碰撞气体为氮气。代谢物定性与定量分析通过 Analyst 1.6.3 软件和自建数据库 MWDB 进行,最终使用 MultiaQuant 软件校正峰面积,得到代谢物相对含量。

1.3 统计分析方法 采用 R 4.4.1 和 SIMCA 14.1 软件进行统计分析。涉及多重比较时,使用 Benjamini-Hochberg 方法调整 P 值以控制错误发现率(False discovery rate, FDR),得到校正 P 值(Q_{FDR})。定量变量采用中位数和四分位间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述,组间比较采用非参数检验;定性变量采用率、构成比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。

代谢数据经对数转换及标准化后,通过倍数变化法(Fold Change, FC)和正交偏最小二乘判别分析(Orthogonal projections to latent structures discriminant analysis, OPLS-DA)对样本数据进行单变量和多变量统计分析。以 OPLS-DA 中变量权重重要性排序(Variable importance in projection, VIP) >1、两组之间代谢物的 FC 值 >1.25 或 <0.8 的标准^[15]筛选差异代谢物。再利用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)数据库对这些差异代谢物进行代谢通路分析。

按 7:3 的比例将研究对象分为训练集和测试集^[16],在训练集中以维生素 D 水平为因变量(维生素 D 正常组 = 0,维生素 D 缺乏组 = 1),采用 logistic 回归选取 $P < 0.01$ 且 $Q_{FDR} < 0.1$ 的差异代谢物^[17]作为维生素 D 缺乏的潜在生物标志物,并通过受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线比较训练集和测试集中这些差异代谢物的曲线下面积(Area under the curve, AUC)来评估准确性。

2 结果

2.1 基本情况 研究对象年龄为 9.77~16.38 岁,

年龄中位数 13.90(12.83,14.53)岁。维生素 D 正常组儿童青少年户外活动时间长于维生素 D 缺乏组($P=0.013$),年龄、性别、维生素 D 营养剂补充行为、

BMI z 评分在两组间差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。见表 1。

表 1 维生素 D 正常组和缺乏组儿童青少年的基本情况

Table 1 The basic information of children and adolescents in two group with normal and deficient vitamin D levels

基本情况	维生素 D 正常组	维生素 D 缺乏组	Z 值/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)[$M(P_{25}, P_{75})$]	13.80(13.13,14.50)	14.00(12.27,14.61)	-0.381	0.704
性别[$n(\%)$]			0.000	1.000
男	36(60.00)	36(60.00)		
女	24(40.00)	24(40.00)		
户外活动时间(min)[$M(P_{25}, P_{75})$]	210.00(127.50,337.50)	150.00(90.00,262.50)	-2.482	0.013
过去一周维生素 D 营养补充剂使用行为[$n(\%)$]			2.636	0.104
有	15(25.00)	8(13.30)		
无	45(75.00)	52(86.70)		
BMI z 评分[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.07(-0.55,2.08)	0.09(-0.54,1.58)	-1.690	0.091

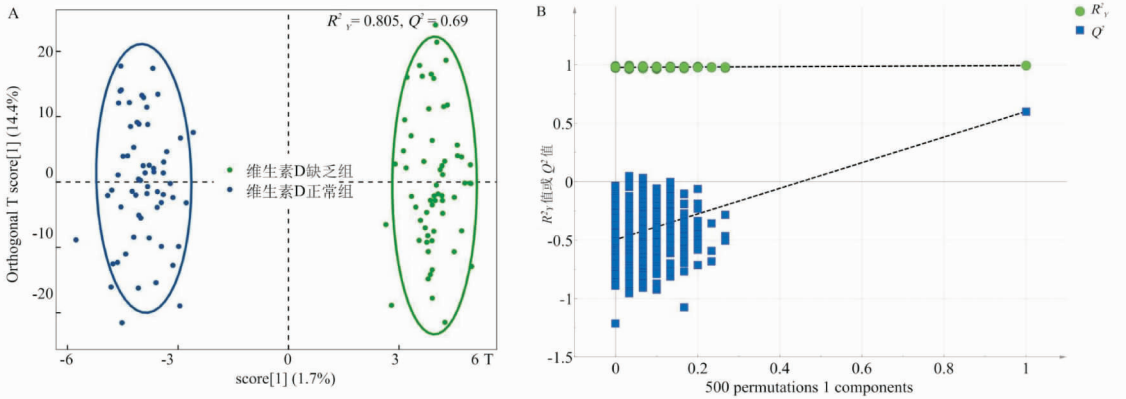
注:定量变量表示为中位数和四分位间距 $M(P_{25}, P_{75})$,定性变量表示为 $n(\%)$ 。

2.2 代谢轮廓分析 共检测出 932 种代谢物,涵盖氨基酸及其代谢物(187 种)、脂肪酰类(153 种)、有机酸及其衍生物(142 种)、苯及其衍生物(92 种)、甘油脂类和甘油磷脂类(84 种)、杂环化合物(59 种)、激素及激素相关物质(22 种)、醇类和胺类(38 种)等 16 大类。

2.2.1 差异代谢物筛选和鉴定 OPLS-DA 模型评分及模型置换检验结果显示,OPLS-DA 模型的 R^2_y

和 Q^2 值均大于 0.5,表明该模型具有较高的可靠性和有效性;两组之间具有显著的分界界限,显示置换后的 R^2_y 、 Q^2 值均高于原始值,说明模型没有过度拟合。见图 1。

采用倍数变化法和 OPLS-DA 筛选(同时满足 FC 值 > 1.25 或 < 0.8 和 VIP 值 > 1)共得到 56 个差异代谢物,其中上调代谢物 38 个,下调代谢物 18 个。部分见表 2。



注:A 为 OPLS-DA 模型评分图,B 为 OPLS-DA 模型置换检验图。

图 1 OPLS-DA 模型评分图及置换检验图

Fig.1 Score plot and permutation test plot of the OPLS-DA

表 2 VIP 值排名前 10 的差异代谢物

Table 2 The top 10 serum differential metabolites ranked by VIP values

序号	差异代谢物	FC 值	VIP 值	变化趋势
1	9-苄醇	18.48	7.40	↑
2	鸟苷	36.83	7.20	↑
3	(±)4-羟基-5E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-二十二碳六烯酸	0.02	7.02	↓
4	3,4-二甲氧基苯乙酸	0.67	2.93	↓
5	3-羧基-4-甲基-5-丙基-2-咪喃丙酸	0.53	2.90	↓
6	双(1L-肌醇)-3,1'-磷酸 1-磷酸	1.70	2.80	↑

(续表)

序号	差异代谢物	FC 值	VIP 值	变化趋势
7	肉碱 C5:1	0.78	2.72	↓
8	生物素酰胺	0.78	2.58	↓
9	肌酸	0.77	2.42	↓
10	丝氨酸 - 苯丙氨酸 - 丙氨酸	0.79	2.26	↓

注:与维生素 D 正常组相比,“↑”为含量上调,“↓”为含量下调。

2.2.2 代谢通路分析 为进一步探索儿童青少年维生素 D 缺乏发生发展过程中的整体代谢改变,对筛选出的 56 种差异代谢物进行代谢通路分析,结果显示仅类固醇激素生物合成通路具有统计学意义 ($P = 0.001$, $Q_{FDR} = 0.0982$),其他代谢通路如甘油磷脂代谢以及精氨酸和脯氨酸代谢通路无统计学意义 (P 值均 > 0.05 , Q_{FDR} 值均 > 0.1),但其影响值均大于 0.01,提示它们可能对儿童青少年维生素 D 缺乏具有潜在的影响。见图 2。

对类固醇激素生物合成通路富集的差异代谢物进行统计,发现其涵盖了表达上调的雄酮、二氢睾酮、雄甾烷醇酮、睾酮、雌酮 3 - 硫酸盐共 5 种差异代谢物,见图 3。

2.3 潜在生物标志物的筛选 将研究对象划分为训练集(84 例)和测试集(36 例)。在训练集中,对初步筛选的 56 种差异代谢物建模进行 logistic 回归分析,经调整户外活动时间后,结果显示 7,8 - 环氧基 - 4Z,10Z,13Z,16Z,19Z - 等 12 种代谢物与维生素 D 缺乏情况的关联具有统计学意义 (P 值均 < 0.01 且

Q_{FDR} 均 < 0.1)。见表 3。

通过进一步 ROC 曲线分析,结果显示上述 12 种代谢物在训练集 ($AUC = 0.922$, $95\% CI: 0.865 \sim 0.978$) 和测试集 ($AUC = 0.910$, $95\% CI: 0.809 \sim 1$) 中均展现出较高的准确性 (AUC 值均 > 0.7)。见图 4。

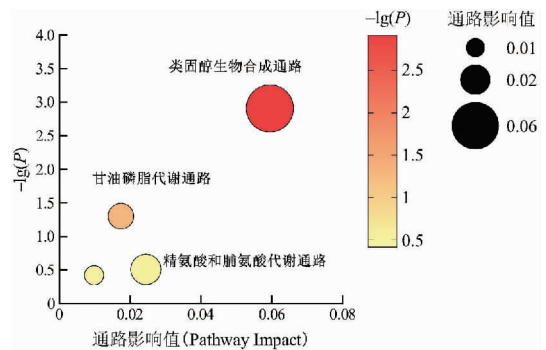


图 2 差异代谢物 KEGG 通路富集图

Fig. 2 Differential metabolites KEGG pathway analysis

表 3 潜在生物标志物与维生素 D 缺乏风险的 logistic 回归分析结果

Table 3 The logistic regression analysis results of potential biomarkers and the risk of vitamin D deficiency

种类	潜在生物标志物	OR 值(95% CI)	P 值	Q_{FDR} 值
脂肪酰类	7,8 - 环氧基 - 4Z,10Z,13Z,16Z,19Z -	1.95 (1.20 ~ 3.17)	0.006	0.037
	11 - 羟基 - 12E,14Z - 二十碳二烯酸	1.87 (1.18 ~ 2.97)	0.007	0.037
	12 - 羟基 - 5,8,10 - 十七碳三烯酸	1.87 (1.19 ~ 2.94)	0.007	0.037
	16,16 - 二甲基前列腺素 A2	2.11 (1.29 ~ 3.46)	0.003	0.037
氨基酸及其代谢物	肉碱 C5:1	0.55 (0.35 ~ 0.86)	0.009	0.037
	L - 胱氨酸	1.92 (1.19 ~ 3.10)	0.007	0.037
	丝氨酸 - 苯丙氨酸 - 丙氨酸	0.53 (0.34 ~ 0.83)	0.005	0.037
激素及激素相关物质	11 - β - 羟基雄酮	1.89 (1.21 ~ 2.94)	0.005	0.037
苯及其衍生物	3,4 - 二甲氧基苯乙酸	0.38 (0.22 ~ 0.65)	0.001	0.023
杂环化合物	4 - 羟基 - 4 - (吡啶 - 2 - 基) 丁 - 2 - 酮	2.04 (1.20 ~ 3.48)	0.008	0.037
醇、胺类	双(1L - 肌醇) - 3,1' - 磷酸 1 - 磷酸	2.27 (1.37 ~ 3.76)	0.002	0.028
有机酸及其衍生物	3 - 羧基 - 4 - 甲基 - 5 - 丙基 - 2 - 咪唑丙酸	0.44 (0.27 ~ 0.72)	0.001	0.026

注:模型调整了户外活动时间。

3 讨论

本研究将研究对象分为维生素 D 缺乏组和正常组,两组在年龄、性别、BMI z 评分等基线特征上的差异无统计学意义。维生素 D 正常组的户外活动时间

长于缺乏组,这与既往研究一致^[18-19]。由于人体主要通过紫外线照射皮肤产生获得维生素 D,户外活动时间越长,皮肤暴露于紫外线的的时间也越长,有助于维生素 D 合成。

本研究筛选出 56 种维生素 D 缺乏相关的差异代谢物,含雄酮、二氢睾酮等激素类物质。维生素 D 缺

乏的代谢通路分析显示,类固醇激素生物合成通路具有统计学意义,且该通路涵盖了表达上调的 5 种性激素,提示维生素 D 与性激素水平可能存在负相关,这与一些研究结果一致^[20-22]。原因可能为:(1)季节性因素:本研究开展于 3—5 月,日照时长较夏季短,维生素 D 内源性合成减少^[23],而总睾酮和游离睾酮等性激素水平则表现为夏季低冬季高^[21];(2)营养与代谢因素:维生素 D 可升高血清钙和磷酸盐水平^[24],而钙离子可对性激素的合成和分泌产生负性影响^[25]。然而,部分研究显示维生素 D 与性激素呈正相关^[26],二者关系尚未达成共识^[27],需进一步探索。此外,本研究中甘油磷脂代谢通路及精氨酸和脯氨酸代谢通路虽无统计学意义,但影响值超过 0.01,提示它们可能具有潜在影响,这一发现与其他人群相关研究结果类似^[9,11]。

本研究采用 logistic 回归进一步筛选差异代谢物,该方法在相关研究中已被验证并应用^[10,28]。机器学习方法通常适用于高通量数据分析,依赖大样本量数据,而本研究通过倍数变化法和 OPLS-DA 初步筛选出来的 56 种差异代谢物已显著降低数据维度,且样本量有限,因此采用机器学习法并不是最优选择^[29]。Logistic 回归能够在有限样本分析时避免机器学习模型的过拟合问题,且可与本研究前期初筛方法互补提高结果的稳定性和可靠性。

基于上述方法学考量,本研究采用 logistic 回归进一步筛选出 12 种潜在生物标志物,这些标志物与维生素 D 缺乏所诱导的炎症反应及下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱密切相关。本研究显示,脂肪酰类代谢物占主导地位,且大部分与炎症反应相关,这提示维生素 D 缺乏可能解除对环氧合酶-2(COX-2)的抑制(维生素 D 充足时该酶呈被抑制状态^[30]),促进花生四烯酸转化为前列腺素,16,16-二甲基前列腺素 A2 和 11-羟基-12E,14Z-二十碳二烯酸等物质水平上升,加剧炎症反应。此外,有研究表明,11- β -羟基雄酮的水平升高与类固醇激素生物合成通路的异常激活相关^[31],这与本研究代谢通路分析一致;另有研究显示,维生素 D 缺乏与儿童中枢性性早熟发病风险呈正相关^[32],这可能与维生素 D 缺乏人群胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平升高促进促性腺激素释放激素分泌有关^[33],从而进一步解释维生素 D 缺乏可扰乱下丘脑-垂体-性腺轴的功能。

综上,本研究结合血清 25(OH)D 水平测定与非靶向代谢组学分析相结合,揭示了儿童青少年维生素 D 缺乏的代谢特征,并筛选出 12 种高准确性的潜在生物标志物,为维生素 D 缺乏的早期识别提供依据。

本研究存在一定的局限性。一是研究采用了病

例对照设计,无法直接确定因果关系。二是样本仅包括维生素 D 水平缺乏和正常的群体,未涵盖不足者,限制了对不足状态下代谢特征的理解。三是研究对象来自广州市农村地区,影响结论的外推性。未来需扩大样本量,涵盖更多地区和人群,以深入理解儿童青少年维生素 D 缺乏的代谢特征并验证潜在生物标志物的潜力。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024, 109(8): 1907-1947.
- [2] Al-Ajlan BY, Freije A, Allehdan S, et al. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in children and adolescents in the kingdom of Bahrain [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 494.
- [3] Oktaria V, Putri DAD, Ihyauddin Z, et al. Vitamin D deficiency in South-East Asian children: a systematic review [J]. *Archives of Disease in Childhood*, 2022, 107(11): 980-987.
- [4] 张浩,董洋洋,马萍,等. 中国儿童青少年维生素 D 营养状况的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(3): 284-289. Zhang H, Dong YY, Ma P, et al. Vitamin D nutritional status in Chinese children and adolescents: a meta-analysis [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2021, 21(3): 284-289. (In Chinese)
- [5] Huang FL, Zhou YQ, Li TZ, et al. Association between vitamin D and cardiovascular health in Chinese children and adolescents: Basing on Life's Essential 8 [J]. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 2024, 34(11): 2579-2588.
- [6] Guo JY, Huang J, Luo SY, et al. Structural equation modeling of dietary patterns and association with vitamin D levels in children aged 9-16 years in Guangzhou, China [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2024, 11: 1513376.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 677-2020 人群维生素 D 缺乏筛查方法 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2020. National Health Commission of the People's Republic of China. WS/T 677-2020 Screening for vitamin D deficiency in the population [S]. Beijing: Standards Press Of China, 2020. (In Chinese)
- [8] Aseeckh S, Aharoni A, Brotman Y, et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices [J]. *Nature Methods*, 2021, 18(7): 747-756.
- [9] Li XG, An ZL, Yao AM, et al. Targeted metabolomics profiling in pregnancy associated with vitamin D deficiency [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2024, 24(1): 295.
- [10] Kim M, Brustad N, Ali MN, et al. Maternal vitamin D-related metabolome and offspring risk of asthma outcomes [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023, 152(6): 1646-1657. e11.
- [11] McCourt AF, O'Sullivan AM. Influence of vitamin D status and supplementation on metabolomic profiles of older adults [J].

- Metabolites, 2023, 13(2): 166.
- [12] De onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school - aged children and adolescents [J]. Bulletin of the World Health Organization, 2007, 85(9): 660 - 667.
- [13] Xue XM, Tian SL, Chen R, et al. Clarifying the mechanisms of the light - induced color formation of Apple peel under dark conditions through metabolomics and transcriptomic analyses [J]. Frontiers in Plant Science, 2022, 13: 946115.
- [14] Xiao JQ, Gu CQ, He S, et al. Widely targeted metabolomics analysis reveals new biomarkers and mechanistic insights on chestnut (Castanea mollissima Bl.) calcification process[J]. Food Research International, 2021, 141: 110128.
- [15] Lv JX, Ma JJ, Liu Y, et al. Lipidomics analysis of Sanhuang chicken during cold storage reveals possible molecular mechanism of lipid changes[J]. Food Chemistry, 2023, 417: 135914.
- [16] Ozdemir H, Sasmaz MI, Guven R, et al. Interpretation of acid - base metabolism on arterial blood gas samples via machine learning algorithms[J]. Irish Journal of Medical Science, 2025, 194(1): 277 - 287.
- [17] Pantigoso HA, Manter DK, Vivanco JM. Differential effects of phosphorus fertilization on plant uptake and rhizosphere microbiome of cultivated and non - cultivated potatoes[J]. Microbial Ecology, 2020, 80(1): 169 - 180.
- [18] 孙燕,郭华,李洪波,等.2023 年贵州省贫困地区中小學生维生素 D 营养状况及影响因素研究[J]. 现代预防医学,2024,51(8):1400 - 1405, 1466.
- Sun Y, Guo H, Li HB, et al. Status of vitamin D nutrition and its influencing factors among primary and middle school students in poverty areas of Guizhou, 2023[J]. Modern Preventive Medicine, 2024, 51(8): 1400 - 1405, 1466. (In Chinese)
- [19] 谢小莲,谢利霞,李娟,等.银川市中小學生维生素 D 营养状况及影响因素[J]. 中国学校卫生,2020,41(8):1134 - 1137, 1142.
- Xie XL, Xie LX, Li J, et al. Vitamin D nutritional status and related factors in primary and secondary school students in Yinchuan[J]. Chinese Journal of School Health, 2020, 41(8): 1134 - 1137, 1142. (In Chinese)
- [20] Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review [J]. Gynecological Endocrinology, 2020, 36(1): 1 - 5.
- [21] Costanzo PR, Suárez SM, Kozak AE, et al. Seasonal variations in sex steroids in a young male population and their relationship with plasma levels of vitamin D [J]. The World Journal of Men's Health, 2022, 40(2): 308 - 315.
- [22] Donayeva A, Amanzholkyzy A, Abdelazim IA, et al. The relation between vitamin D and the adolescents' mid - luteal estradiol and progesterone [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2023, 27(14): 6792 - 6799.
- [23] 孙晶晶,卢文雅,牛彩云,等.兰州地区 22161 例人群维生素 D 水平与性别、年龄、季节、日照时数和平均气温关系的回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(6):840 - 846.
- Sun JJ, Lu WY, Niu CY, et al. A retrospective study on the relationship between vitamin D levels, gender, age, season, sunshine hours, and average temperature in 22161 population in Lanzhou area [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2023, 29(6): 840 - 846. (In Chinese)
- [24] Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, et al. Vitamin D and phosphate interactions in health and disease [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2022, 1362: 37 - 46.
- [25] Bosman A, Koek W, Campos - Obando N, et al. Sexual dimorphisms in serum Calcium and phosphate concentrations in the Rotterdam Study[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 8310.
- [26] Harmon QE, Kissell K, Jukic AMZ, et al. Vitamin D and reproductive hormones across the menstrual cycle [J]. Human Reproduction, 2020, 35(2): 413 - 423.
- [27] Blomberg jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function [J]. Reproduction, 2012, 144(2): 135 - 152.
- [28] Sun JH, Ding WQ, Liu X, et al. Serum metabolites of hypertension among Chinese adolescents aged 12 - 17 years [J]. Journal of Human Hypertension, 2022, 36(10): 925 - 932.
- [29] Peng YY, Zhang C, Zhou B. A cross - sectional study comparing machine learning and logistic regression techniques for predicting osteoporosis in a group at high risk of cardiovascular disease among old adults[J]. BMC Geriatrics, 2025, 25(1): 209.
- [30] Wang QS, He YH, Shen YJ, et al. Vitamin D inhibits COX - 2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(17): 11681 - 11694.
- [31] Storbeck KH, O' reilly MW. The clinical and biochemical significance of 11 - oxygenated androgens in human health and disease [J]. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 2023, 188(4): R98 - R109.
- [32] 施少明,徐斯嘉.中枢性性早熟儿童血清 25 - 羟维生素 D 及性激素水平分析[J]. 中国妇幼保健,2024,39(24):4891 - 4894.
- Shi SM, Xu SJ. Analysis of serum 25 - hydroxyvitamin D and sex hormone levels in children with central precocious puberty [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2024, 39(24): 4891 - 4894. (In Chinese)
- [33] 刘小琪,王琨蒂,王君,等.维生素 D 缺乏与儿童中枢性性早熟关系研究进展[J]. 中国儿童保健杂志,2024,32(1):59 - 63.
- Liu XQ, Wang KD, Wang J, et al. Research progress in the relationship between vitamin D deficiency and central precocious puberty in children [J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2024, 32(1): 59 - 63. (In Chinese)