DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2025172

· 疾病控制 ·

糖代谢及脂肪调控基因多态性与儿童肥胖代谢异常的关联

夏志伟[1,2],宫照龙[1],刘婷婷[1],王路[2],赵海[2],孙冰洁[2],李岩[1],殷继永[1],霍军生[1]

1.中国疾病预防控制中心营养与健康所/国家卫生健康委公共营养与健康重点实验室,北京 100050;
2.北京市疾病预防控制中心学校卫生所

【摘要】 目的 探讨 *CDKAL*1 基因 *rs*35261542、*FAIM*2 基因 *rs*3205718 及 *VGLL4* 基因 *rs*2574704 多态性位点与儿童肥胖及合并代谢表型的关联性,为制定儿童肥胖个性化防控措施提供依据。**方法** 基于 2023 年“早期儿童营养包干预长期营养健康作用评估”项目,选取河南(嵩县、汝阳县)、贵州(贵定县、福泉县)4 县 1 078 名 5~7 岁儿童,按体质量指数 *Z* 评分(BMI *Z* 评分)筛选出超重肥胖(OVOB)组儿童 87 名,按性别、年龄和 BMI *Z* 评分匹配体重正常组儿童 117 名;并按 4 项传统心脏代谢危险因素(CRs)标准,分为代谢正常体重正常(MHWH,51 人)、代谢异常体重正常(MUWH,66 人)、代谢正常型肥胖(MHO,31 人)和代谢异常型肥胖(MUO,56 人)4 组。通过问卷调查、体格测量、血清生化检测及 KASP 基因分型技术,分析基因多态性在不同代谢异质性儿童中的分布,采用多因素 Logistic 回归模型评估 3 个基因多态性位点与儿童肥胖及合并代谢表型的关联性。**结果** 多因素 Logistic 回归分析结果显示,*CDKAL*1 *rs*35261542 纯合突变型 AA 与 OVOB、MHO 和 MUO 的发生风险均呈正相关(*OR* 值分别为 3.63,11.04,4.88,*P* 值均<0.05);*FAIM*2 *rs*3205718 纯合突变型 TT 与 OVOB 发生风险呈正相关(*OR*=4.44,*P*<0.05),但与代谢表型关联无统计学意义(*P* 值均>0.05);*VGLL4* *rs*2574704 纯合突变型 TT 降低 MHO 和 MUO 发生风险(*OR* 值分别为 0.30,0.24,*P* 值均<0.05)。基因型累积效应分析显示,*rs*35261542+*rs*3205718 组合携带 1 个和 2 个风险基因型者 OVOB 发生风险增加(*OR* 值分别为 2.53,20.79);*rs*35261542+*rs*2574704 组合 MHO 和 MUO 发生风险均增加(*OR* 值分别为 8.50,5.00)(*P* 值均<0.05)。**结论** *rs*35261542 位点 AA 型与儿童肥胖及合并代谢异常呈正相关,*rs*3205718 位点 TT 型与儿童肥胖呈正相关,*rs*2574704 位点 TT 型与代谢表型呈负相关,且多态性位点风险基因型的数量具有累积效应。

【关键词】 儿童;肥胖症;基因;代谢疾病;回归分析

【中图分类号】 R 179 R 723.14 Q 344+.13 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2025)06-0888-07

Association between polymorphisms in the glucose metabolism and lipid regulation genes with metabolic abnormalities in childhood obesity/*XIA Zhiwei**, *GONG Zhaolong, LIU Tingting, WANG Lu, ZHAO Hai, SUN Bingjie, LI Yan, YIN Jiyong, HUO Junsheng.* * *Institute of Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention/NHC Key Laboratory of Public Nutrition and Health, Beijing*(100050), *China*

【Abstract】 Objective To explore the association between *CDKAL*1 *rs*35261542, *FAIM*2 *rs*3205718, and *VGLL4* *rs*2574704 polymorphisms with childhood obesity and related metabolic phenotypes to provide evidence for personalized prevention and management strategies. **Methods** Based on the 2023 Long-term Nutritional Health Effects of Early Childhood Nutrition Package Intervention project, the study enrolled 1 078 children aged 5-7 years from four counties in Henan (Songxian and Ruyang countries) and Guizhou (Guiding and Fuquan countries) provinces. Using BMI *Z*-scores, 87 overweight and obese(OVOB) children were selected and matched by sex, age, and BMI *Z*-score with 117 normal-weight controls. Participants were further stratified into four metabolic phenotype groups: metabolically healthy normal weight (MHNW, $n=51$), metabolically unhealthy normal weight (MUNW, $n=66$), metabolically healthy obesity (MHO, $n=31$) and metabolically unhealthy obesity (MUO, $n=56$) based on four conventional cardiometabolic risk factor (CR) criteria. Data were collected through questionnaires, anthropometric measurements, serum biochemical tests, and KASP genotyping. The distribution of three genetic polymorphisms (*CDKAL*1 *rs*35261542, *FAIM*2 *rs*3205718, *VGLL4* *rs*2574704) across metabolic subgroups was analyzed. Multivariate Logistic regression models assessed associations between these polymorphisms and obesity/metabolic phenotypes. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that Homozygous mutant AA genotype of *CDKAL*1 *rs*35261542 was positively associated with OVOB(*OR*=3.63), MHO (*OR*=11.04), MUO (*OR*=4.88) (*P*<0.05). Homozygous TT genotype of *FAIM*2 *rs*3205718 increased OVOB risk (*OR*=4.44, *P*<0.05) but showed no association with metabolic phenotypes (*P*>0.05). Homozygous mutant TT of *VGLL4* *rs*2574704 reduced the risks of MHO and MUO (*OR*=

【基金项目】 国家财政项目“公共卫生应急-营养健康与合理膳食行动”(102393220020070000012)

【作者简介】 夏志伟(1989-),男,安徽铜陵人,在读博士,主管医师,主要研究方向为学校卫生。

【通信作者】 霍军生,E-mail: huojs@ninh.chinacdc.cn

0.30, 0.24, $P<0.05$). Cumulative genetic effects analysis demonstrated carriers of 1 or 2 risk genotypes of *rs*35261542 and *rs*3205718 had progressively higher OVOB risk ($OR=2.53$, 20.79), and the combination of *rs*35261542 and *rs*2574704 increased risks for both MHO ($OR=8.50$) and MUO ($OR=5.00$) ($P<0.05$). **Conclusions** The AA genotype of *rs*35261542 (*CDKAL*1) positively correlates with childhood obesity and metabolic abnormalities. The TT genotype of *rs*3205718 (*FAIM*2) increases obesity risk but not metabolic phenotypes. The TT genotype of *rs*2574704 (*VGLL*4) shows protective effects against metabolic dysfunction. Risk genotypes exhibit dose-dependent cumulative effects on obesity and metabolic outcomes.

【Keywords】 Child; Obesity; Genes; Metabolic diseases; Regression analysis

儿童期肥胖会使成年期肥胖、高血压、心血管疾病、残疾等发生风险加大[1]，且肥胖儿童还会经历呼吸困难、骨折、心血管疾病的早期征兆、胰岛素抵抗以及心理困扰等影响，给社会及个人经济和健康带来巨大影响[2-3]。如何精准评估个体肥胖程度，特别是识别与肥胖相关的慢性疾病风险，已成为迫切需要解决的问题。即使是相同的体质量指数（body mass index，BMI），其代谢性疾病的发生和严重程度也存在个体差异，且饮食与运动的干预效果同样存在个体差异[4]。基于身高、体重、腰围等体格测量数据在评估肥胖相关的代谢性风险和疾病发生发展方面存在不足，如在早期监测预警、风险评估和提供对肥胖发展过程中特定分子变化和生化改变的洞察力方面存在局限性[5]。研究发现，编码细胞周期依赖性激酶 5 调节亚基类似物（cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1，CDKAL1）基因的多态性位点与出生体重、空腹血糖（fast blood glucose，FBG）、糖化血红蛋白、胰岛 β 细胞功能及 2 型糖尿病等代谢性疾病有关[6]。编码 Fas 凋亡抑制分子 2 基因（fas apoptotic inhibitory molecule 2，FAIM2）参与脂肪细胞凋亡调控，其变异可能影响脂肪组织稳态[7]。一项欧洲儿童队列研究显示，该区域单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）与儿童肥胖相关[8]。Vestigial 样家族成员 4（Vestigial like family member 4，VGLL4）基因调控脂肪生成相关转录因子，抑制褐色脂肪生成和肌肉分化[9]。因此，考虑遗传变异的人群、种族、地区等因素的差异和将体重合并代谢表型联合分组，分析 *CDKAL*1、*FAIM*2 和 *VGLL*4 基因多态性与中国儿童超重肥胖易感性的关联对于儿童肥胖的分类管理具有重要意义。

1　对象与方法

1.1　对象　研究对象来源于 2023 年“早期儿童营养包干预长期营养健康作用评估”项目，从项目中 4 个深度监测县（河南嵩县和汝阳县、贵州贵定县和福泉县）1 078 名开展随访调查的 5～7 岁儿童中，采用 2007 年世界卫生组织 5～19 岁儿童生长标准[10]：年龄别 BMI Z 评分>2 s 为肥胖，1 s<BMI Z≤2 s 为超重，-2 s<BMI Z≤1 s 为体重正常，筛选出 87 名超重肥胖儿童，命名为超重肥胖儿童（overweight and obesity，OVOB）组；并按性别、年龄和 BMI Z 评分（-0.25～0.25）匹配正常体重儿童 117 名，命名为正常体重儿童（normal weight，NOR）组。共计 204 名研究对象，其中男生 119 名（58.3%），女生 85 名（41.7%）。已排除基本信息缺失、血清样本不合格（乳糜血、溶血）以及基因分型失败的研究对象。研究对象平均月龄（72.92±5.72）月。依据 4 项传统的心脏代谢危险因素（cardiometabolic risks，CRs）标准[11]：血压小于同性别、年龄和身高的 P_{90}、甘油三酯（triglycerides，TG）≤1.7 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）≥1.03 mmol/L 和空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）<5.6 mmol/L 均满足判定为代谢正常表型，有一项不满足判定为代谢异常表型。将研究对象进一步分为代谢正常体重正常组（metabolically healthy and weight healthy，MHWH）51 名、代谢异常体重正常组（metabolically unhealthy and weight healthy，MUWH）66 名、代谢正常型肥胖组（metabolically healthy and obesity，MHO）31 名和代谢异常型肥胖组（metabolically unhealthy and obesity，MUO）56 名。月龄及性别、地区和民族分布在体重合并代谢分组中差异均无统计学意义（F/χ^2 值分别为 1.27，0.51，3.01，1.00，P 值均>0.05）。本项目通过了中国疾病预防控制中心营养与健康所伦理委员会审批（批号：No.2018-017），所有儿童监护人均签署了知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　问卷调查与体格测量　采用问卷调查收集研究对象基本人口学信息、出生与喂养情况等。按照《人群健康监测人体测量方法》（WS/T 424—2013）[12]的要求，对研究对象身高、体重进行测量。采用经校正合格的电子血压计，使用与儿童匹配的袖带，对研究对象进行血压测量。

1.2.2　血液样本收集　抽取研究对象静脉血 3 mL 置于真空分离胶采血管，轻轻倒置混匀，室温放置 20～30 min 后，在 3 000 r/min 转速下离心 15 min（离心半径 15 cm），分离血清并将血清移入血清冻存管。分装后的血清和红细胞（血凝块）尽快放入-20 ℃冰箱保存，当天现场完成后将所有血样放入-80 ℃ 冰箱保存。进行同一批次生化指标（血清冻存管）和 DNA 提

取以及 SNP 分型(红细胞)检测。

1.2.3 生化指标检测 实验前冻融取血清 200 μL 于样品杯中,采用日立 7020 全自动生化分析仪(日立高技术公司,日本东京)和商用检测试剂盒(Leadman Biochemistry Co., Ltd,中国北京)检测 FBG、血脂 4 项[TG,总胆固醇(total cholesterol,TC),低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)和 HDL-C],超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,CRP-H)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、脂联素(adenosine diphosphate,ADP)等项目。采用配套试剂质控品在高水平和低水平进行室内质控。

1.2.4 DNA 提取与 SNP 分型 利用磁珠法从分离血清后的血细胞中提取 DNA,采用竞争性等位基因特异聚合酶链式反应(kompetitive allele specific PCR,KASP)的方法进行基因多态性检测。引物设计由生工生物工程股份有限公司完成,配制包括 KASP 引物和 2 ×KASP Master Mix 的引物混合液,与干燥后的 DNA 混合后在高通量水浴 PCR 系统(Hydrocycler)中进行 PCR 扩增,利用飞星酶标(Pherastar FSX)检测仪检测荧光信号并分型。本研究 *CDKAL*1 基因多态性位点 *rs*35261542 分型为野生型 CC、杂合型 CA 和纯合突变型 AA,*FAIM*2 基因 *rs*3205718 位点分型为野生型 CC、杂合型 CT 和纯合突变型 TT,*VGLL4* 基因 *rs*2574704 位点分为野生型 CC、杂合型 CT 和纯合突变型 TT。

1.3 质量控制 所有参与研究人员均经过培训考核合格,按照规定的方法和流程进行问卷信息采集与录入、体格测量、生物样本采集与实验室检测。实验前选择随试剂附带的质控品进行检测,确保所有检测项目在质控品靶值范围内才开展后续检测工作。在样本检测过程中,每隔 30 例标本对质控品进行 1 次检测,全部样本检测结束后再进行 1 次检测。质控品靶值由实验室作重复测定,计算实际的均值和标准差。失控标准为超过 1 个 3 倍标准差或 2 个 2 倍标准差,对于失控受影响的生物样本重新进行检测。

1.4 统计学分析 采用 SAS 9.4 软件进行统计描述和分析,正态分布计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以频数、构成比/率表示。符合正态分布计量资料比较采用单因素方差分析(进一步两两比较用 LSD 法)和独立样本 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。使用多因素 Logistic 回归模型分析各基因位点与不同代谢组别的关联,并通过将风险基因型数量作为连续性变量纳入 Logistic 回归模型进行累积效应计算。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

2.1.1 出生及母乳喂养情况 研究对象出生体重平均为(3.32±0.42)kg,其中 OVOB 组[(3.43±0.41) kg]高于 NOR 组[(3.26±0.42) kg],差异有统计学意义($t=3.05$,$P<0.01$);MHWH、MUWH、MHO 和 MUO 组出生体重分别为(3.24±0.40)(3.26±0.43)(3.47±0.36)和(3.41±0.43)kg,差异有统计学意义($F=3.23$,$P=0.02$)。从喂养情况来看,OVOB 组吃过母乳的比例(75.9%,66 名)低于 NOR 组(88.9%,104 名)($\chi^2=6.10$,$P<0.05$);≤6 月母乳喂养时间占比 OVOB 组(13.8%,12 名)高于 NOR 组(9.4%,11 名),差异有统计学意义($\chi^2=14.42$,$P<0.01$)。从合并代谢表型来看,MUO 组没有吃过母乳的比例为 33.9%(19 名),远高于其他 3 组(MHWH 组 9.8%,5 名;MUWH 组 12.1%,8 名;MHO 组 6.5%,2 名);MUO 组≥12 月母乳喂养时间占比 25.0%(14 名),低于其他 3 组(MHWH 组 64.7%,33 名;MUWH 组 68.2%,45 名;MHO 组 67.7%,21 名)(χ^2 值分别为 17.06,52.89,P 值均<0.01)。

2.1.2 血清生化指标情况 由表 1 可知,NOR 组和 OVOB 组 ADP 水平差异无统计学意义($t=1.58$,$P=0.12$);且 ADP 水平在 MHWH、MUWH、MHO 和 MUO 组间差异有统计学意义($F=2.97$,$P<0.05$),进一步两两比较,MHWH 组均高于 MUWH、MHO 和 MUO 组(P 值均<0.05)。ALT 水平 OVOB 组高于 NOR 组,差异有统计学意义($t=3.12$,$P<0.01$);且在 MHWH、WUWH、MHO 和 MUO 4 组间差异有统计学意义($F=4.07$,$P<0.05$),进一步两两比较,MUO 组高于 MHWH 和 MUWH 组(P 值均<0.05)。CRP-H 水平 OVOB 组高于 NOR 组($t=2.90$),且在 4 组间差异有统计学意义($F=3.88$)(P 值均<0.01);进一步两两比较,MHO 高于 MHWH 和 MUWH 组(P 值均<0.05)。OVOB 组 TG 水平高于 NOR 组,差异有统计学意义($t=4.33$,$P<0.01$),且在合并代谢表型 4 组间差异有统计学意义($F=13.90$,$P<0.01$);进一步两两比较,MUO 组高于 MHWH、MUWH 和 MHO 组(P 值均<0.05)。OVOB 组 LDL-C 水平高于 NOR 组,差异有统计学意义($t=2.20$,$P=0.03$),且在合并代谢表型 4 组间差异有统计学意义($F=2.96$,$P=0.03$);进一步两两比较,MHO 组高于 MUWH 组($P<0.05$)。FBG 水平在 MHWH、MUWH、MHO 和 MUO 组间差异有统计学意义($F=3.62$,$P=0.01$),进一步两两比较,MUO 高于 MHO 组,MUWH 组高于 MHWH 组(P 值均<0.05)。

表 1　不同组别儿童生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1　Comparison of biochemical indicators in children of different groups($\bar{x}\pm s$)

组别	代谢类型	人数	TCHO/(mmol·L^{-1})	TG/(mmol·L^{-1})	HDL-C/(mmol·L^{-1})	LDL-C/(mmol·L^{-1})	FBG/(mmol·L^{-1})	ADP/(μg·mL^{-1})	ALT/(U·IL^{-1})	AST/(U·L^{-1})	CRP-H/(mg·L^{-1})
NOR	MHWH	51	4.26±0.68	0.97±0.30	1.65±0.28	1.64±0.39	5.06±0.82	16.06±5.35	10.18±3.73	27.85±5.84	0.75±1.27
	MUWH	66	4.22±0.80	1.10±0.47	1.51±0.57	1.51±0.54	5.58±1.72	13.93±5.70	10.19±3.59	26.67±4.80	0.92±1.85
	小计	117	4.24±0.75	1.04±0.41	1.57±0.47	1.57±0.48	5.35±1.42	14.86±5.63	10.19±3.63	27.19±5.29	0.84±1.62
OVOB	MHO	31	4.43±0.47	1.04±0.34	1.62±0.27	1.80±0.37	4.99±0.99	12.46±5.49	11.71±4.59	26.26±4.97	3.15±7.28
	MUO	56	4.33±0.68	1.75±1.19	1.45±0.40	1.67±0.51	5.71±1.28	14.14±6.64	14.13±11.66	29.61±13.52	1.78±2.99
	小计	87	4.36±0.61	1.50±1.03	1.51±0.37	1.71±0.47	5.45±1.23	13.54±6.28	13.27±9.78	28.41±11.32	2.27±4.97
合计		204	4.29±0.69	1.24±0.77	1.54±0.43	1.63±0.48	5.39±1.34	14.30±5.94	11.51±7.11	27.72±8.42	1.45±3.53
F 值			0.71	13.90	2.53	2.96	3.62	2.97	4.07	1.60	3.88
P 值			0.55	<0.01	0.06	0.03	0.01	0.03	0.01	0.19	0.01

注：*F* 值为 4 组代谢类型间比较。

2.2　不同体重合并代谢表型儿童基因多态性位点分布特征　*rs*35261542 位点野生型 CC、杂合型 CA 和纯合突变型 AA 在 OVOB 与 NOR 组构成比分别为 29.9%, 46.0%, 24.1% 和 37.6%, 53.0%, 9.4%, 差异有统计学意义($\chi^2=8.27$, $P=0.02$)；在 MHWH、MUWH、MHO 和 MUO 4 组构成差异有统计学意义($\chi^2=14.92$, $P=0.02$), MHO/MHWH 和 MUO/MHWH 两组间 CC、CA 和 AA 基因型分布差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 7.82, 6.12, P 值均<0.05)。*rs*3205718 位点仅在 OVOB/NOR 组分布差异有统计学意义($\chi^2=8.75$, $P=0.01$), 野生型 CC、杂合型 CT 和纯合突变型 TT 构成比分别为 52.9%, 32.2%, 14.9% 和 58.1%, 38.5%, 3.4%；*rs*2574704 位点野生型 CC、杂合型 CT 和纯合突变型 TT 构成比在合并代谢表型 4 组、MHO/MHWH 组和 MUO/MHWH 组分布差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 13.19, 7.33, 6.57, P 值均<0.05)。见表 2。

表 2　不同体重合并代谢表型儿童 *rs*35261542、*rs*3205718 和 *rs*2574704 位点分布特征

Table 2　Distribution characteristics of *rs*35261542, *rs*3205718 and *rs*2574704 loci in different weights children with metabolic heterogeneity

单核苷酸多态性基因	基因型	NOR			OVOB			合计(n=204)
		MHWH(n=51)	MUWH(n=66)	小计(n=117)	MHO(n=31)	MUO(n=56)	小计(n=87)	
*rs*35261542	AA	4(7.8)	7(10.6)	11(9.4)	7(22.6)	14(25.0)	21(24.1)	32(15.7)
	CA	23(45.1)	39(59.1)	62(53.0)	18(58.1)	22(39.3)	40(46.0)	102(50.0)
	CC	24(47.1)	20(30.3)	44(37.6)	6(19.4)	20(35.7)	26(29.9)	70(34.3)
*rs*3205718	CC	33(64.7)	35(53.0)	68(58.1)	14(45.2)	32(57.1)	46(52.9)	114(55.9)
	CT	16(31.4)	29(43.9)	45(38.5)	12(38.7)	16(28.6)	28(32.2)	73(35.8)
	TT	2(3.9)	2(3.0)	4(3.4)	5(16.1)	8(14.3)	13(14.9)	17(8.3)
rs2574704	CC	9(17.6)	29(43.9)	38(32.5)	14(45.2)	20(35.7)	34(39.1)	72(35.3)
	CT	36(70.6)	31(41.0)	67(57.3)	14(45.2)	26(46.4)	40(46.0)	107(52.5)
	TT	6(11.8)	6(9.1)	12(10.3)	3(9.7)	10(17.9)	13(14.9)	25(12.3)

注：( )内数字为构成比/%。

2.3　基因多态性位点 *rs*35261542、*rs*3205718 和 *rs*2574704 与儿童肥胖合并代谢表型多因素 Logistic 回归分析　结果显示, *rs*35261542 位点纯合突变型 AA 发生 OVOB 的风险是野生型 CC 的 3.63 倍, 纯合突变型 AA 发生 OVOB 的风险是显性模型组合 CA+CC 的 3.19 倍(P 值均<0.05)。合并代谢表型来看, 与 MHWH 组儿童相比, 纯合突变型 AA 发生 MHO 和 MUO 的风险分别是野生型 CC 的 11.04 和 4.88 倍, 杂合突变型 CA 发生 MHO 的风险是野生型 CC 的 4.66 倍, 阴性模型组合 AA+CA 发生 MHO 的风险是野生型 CC 的 5.57 倍, 纯合突变型 AA 发生 MUO 的风险是显性模型 CA+CC 的 4.11 倍(P 值均<0.05)。

*rs*3205718 位点纯合突变型 TT 发生 OVOB 的风险是野生型 CC 的 4.44 倍；纯合突变型 TT 发生 OVOB 的风险是野生纯合型 CC 和突变杂合型 CT 组合的 4.50倍(P 值均<0.05)。

*rs*2574704 位点野生型 CC、杂合型 CT 和纯合突变型 TT 在 OVOB/NOR 组别间分布差异均无统计学意义(P 值均>0.05)；从合并代谢表型来看, 与 MHWH 相比, 纯合突变型 TT 均降低 MHO 和 MUO 的发生风险, 且杂合型 CT 和纯合突变型 TT 组合较野生型 CC MHO 和 MUO 的发生风险降低(P 值均<0.05)。见表 3。

2.4　肥胖儿童基因多态性位点累积效应分析　OVOB 与 NOR 基因多态性位点 *rs*3205718 与 *rs*35261542 携带的风险等位基因型 0, 1 和 2 个的构成比分别为 67.8%(59 名), 25.3%(22 名), 6.9%(6 名)和 87.2%(102 名), 12.8%(15 名), 0。其携带的风险等位基因型数量越多 OVOB 的风险越大, 与不携带风险基因型个体相比, 携带 1 个和 2 个风险基因 OVOB 的发生风险均增加[OR 值分别为 2.53(95%CI=1.22~5.26), 20.79(95%CI=15.32~32.68)(P 值均<0.05)]。对于

*rs*2574704 与 *rs*35261542 基因多态性位点，MUO、MHO 和 MHWH 风险基因型 2 个和 1 个的构成比分别为 7.2%（4 名），9.7%（3 名），2.0%（1 名）和 46.4%（26 名），48.4%（15 名），21.6%（11 名）；与 MHWH 组相比，携带 1 个和 2 个风险基因 MHO 的发生风险是不携带风险基因型的 4.09（*OR* = 4.09，95% *CI* = 1.51 ~ 11.12）和 8.50 倍（*OR* = 8.50，95% *CI* = 1.36 ~ 93.77），MUO 的发生风险是不携带风险基因型的 3.55（*OR* = 3.55，95% *CI* = 1.50 ~ 8.40）和 5.00 倍（*OR* = 5.00，95% *CI* = 1.63 ~ 56.74）（*P* 值均<0.05）。

表 3 基因多态性位点 *rs*35261542、*rs*3205718 和 *rs*2574704 与肥胖儿童合并代谢表型关联性分析（*n* = 204）

Table 3 Association analysis of gene polymorphism loci *rs*35261542, *rs*3205718 and *rs*2574704 with metabolic heterogeneity in obese children（*n* = 204）

自变量	基因型	OVOB		MHO		MUO	
		OR 值（95% *CI*）	*P* 值	*OR* 值（95% *CI*）	*P* 值	*OR* 值（95% *CI*）	*P* 值
*rs*35261542	AA	3.63（1.34 ~ 9.84）	0.01	11.04（2.07 ~ 58.91）	0.01	4.88（1.23 ~ 19.37）	0.02
	CA	1.23（0.59 ~ 2.54）	0.58	4.66（1.35 ~ 16.16）	0.02	1.33（0.51 ~ 3.44）	0.56
	CC	1.00		1.00		1.00	
显性模型	AA	3.19（1.32 ~ 7.73）	0.01	4.01（0.98 ~ 16.40）	0.05	4.11（1.15 ~ 14.71）	0.03
	CA+CC	1.00		1.00		1.00	
隐性模型	AA+CA	0.63（0.32 ~ 1.26）	0.19	5.57（1.68 ~ 18.53）	0.01	1.86（0.76 ~ 4.52）	0.17
	CC	1.00		1.00		1.00	
*rs*3205718	TT	4.44（1.23 ~ 16.06）	0.02	5.35（0.82 ~ 34.92）	0.08	3.44（0.59 ~ 20.11）	0.17
	CT	0.97（0.49 ~ 1.91）	0.92	1.92（0.67 ~ 5.49）	0.23	1.13（0.45 ~ 2.83）	0.80
	CC	1.00		1.00		1.00	
隐性模型	CC+CT	1.00		1.00		1.00	
	TT	4.50（1.28 ~ 15.87）	0.02	4.14（0.67 ~ 25.61）	0.13	3.30（0.58 ~ 18.69）	0.18
*rs*2574704	CC	1.00		1.00		1.00	
	TC	0.71（0.24 ~ 2.10）	0.54	0.33（0.06 ~ 1.97）	0.22	0.47（0.11 ~ 2.06）	0.32
	TT	0.57（0.29 ~ 1.15）	0.12	0.30（0.10 ~ 0.94）	0.04	0.24（0.09 ~ 0.67）	0.01
显性模型	CC	1.00		1.00		1.00	
	TC+TT	1.69（0.86 ~ 3.32）	0.13	0.30（0.10 ~ 0.91）	0.03	0.27（0.10 ~ 0.73）	0.01

注：校正性别、年龄、出生体重、是否母乳喂养、母乳喂养时间和 CRP-H、ALT、ADP 等协变量；因变量体重分组以 NOR 为参照，代谢异常表型分组以 MHWH 为参照。

3 讨论

已报道的 1 000 多个全基因组关联研究结果数据显示，人类基因组有 900 余种 SNPs 与 BMI 相关[13]。儿童与成人肥胖基因组学研究结果有较高的一致性。如 Silventoinen 等[14]基于双胞胎队列的研究结果表明，遗传变异对肥胖的影响在 4 岁后开始增加，与成人 BMI 相关的遗传变异早在 4 ~ 6 岁就开始产生作用[15]。本研究发现，5 ~ 7 岁儿童 *CDKAL*1 基因 *rs*35261542 和 *FAIM*2 基因 *rs*3205718 与儿童肥胖风险均相关，*rs*35261542 纯合突变型 AA 使 OVOB 风险增加 3.63 倍，结果与亚洲（日本、韩国、中国）人群结果基本一致[16-18]。

在肥胖儿童中，MHO 和 MUO 的诊断标准一直存在争议[19]。Nasreddine 等[11]研究表明在肥胖个体中 MHO 的流行率为 10% ~ 30%。肥胖儿童维持“代谢健康”状态，而不向“代谢异常”转化的可能机制包括通过遗传和表观遗传等调控胰岛素抵抗、脂肪组织的分布、炎症及分泌的激素和脂质代谢等[20]。有研究将儿童肥胖定义为“类固醇相关复杂性疾病”[21-22]，提供了能在生化水平上对肥胖进行表型分型的方法[23]。本研究在体重合并代谢表型分层分析中发现，*CDKAL*1 基因 AA 基因型 MHO 和 MUO 的发生风险分别提升至 11.04 倍和 4.88 倍。其原因可能是 *CDKAL*1 通过调节胰岛素分泌和 β 细胞功能，以及在代谢代偿阶段，如 MHWH 向 MHO 转化过程中发挥更显著的促肥胖效应[24]。*FAIM*2 基因多态性位点在代谢表型分层中无统计学意义，与 Bradfield 等[25]研究显示 *FAIM*2 调控的脂肪细胞凋亡机制在代谢失代偿阶段，如 MHO 向 MUO 转化的过程中被其他病理机制覆盖有关的结论相一致。值得注意的是，*VGLL*4 基因 *rs*2574704 在合并代谢表型后，纯合突变型 TT 使 MHO 和 MUO 发生风险分别降低 70% 和 76%。*VGLL*4 是一种转录调节剂，通过与 Yes 相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）竞争 TEA 结构域转录因子（TEA domain transcription factor，TEAD）蛋白来调节 Hippo - YAP 信号通路，*VGLL4/TEAD*1 复合体直接调控褐色脂肪组织的成肌和成脂基因表达程序[9]，如特异性激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ，从而延缓肥胖相关心血管疾病的病理进程[26]。*rs*35261542 与 *rs*3205718 的风险基因型叠加使 OVOB 发生风险激增至 20 倍以上，*rs*35261542 与 *rs*2574704 在 MHO 组和 MUO 组均有风险基因型累积效应，说明风险基因的多基因微效应累加不仅能从体重正常表型加速向体重异常表型转化，同时还可能更容易突破代谢代偿阈值，加速向 MUO 转化。同时，我们需要认识到肥胖合并代谢异常发展过程中的复杂机制除遗传因素外，还应考虑遗传、表观遗传与环境的相互作用，比如可以结合转录组、蛋白组、代谢组

及其肠道微生物组等多组学技术分析其可能的分子机制[27-28]。

本研究也存在一定局限性：虽然考虑到中国儿童南北方以及民族的差异，但是未分析研究对象饮食行为与生活方式等因素与基因交互作用的影响，其在今后的研究中应被重视。同时，由于本研究项目人群来源于早期儿童营养包干预长期营养健康作用评估队列，可供筛选的 5～7 岁超重肥胖儿童样本量不多，导致一方面不能将超重、肥胖儿童单独进行分析；另一方面在合并代谢表型分析中，样本量不足可能会影响统计效能。因此，在未来的研究应通过增加样本量和开展前瞻性研究对上述研究结果加以验证与完善。

利益冲突声明　所有作者声明无利益冲突。

参考文献

[1] DROZDZ D, ALVAREZ-PITTI J, WÓJCIK M, et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 4176.

[2] PAN X F, FANG Z Z. Obesity in China: what we know and what we can do[J]. Lancet Public Health, 2024, 9(12): e1000-e1001.

[3] SUN X, YAN A F, SHI Z, et al. Health consequences of obesity and projected future obesity health burden in China[J]. Obesity (Silver Spring), 2022, 30(9): 1724-1751.

[4] LIU Z, GAO P, GAO A Y, et al. Effectiveness of a multifaceted intervention for prevention of obesity in primary school children in China: a cluster randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(1): e214375.

[5] WANG F, ZHENG J, CHENG J, et al. Personalized nutrition: a review of genotype-based nutritional supplementation[J]. Front Nutr, 2022, 9: 992986.

[6] BONÀS-GUARCH S, GUINDO-MARTÍNEZ M. Publisher correction: re-analysis of public genetic data reveals a rare X-chromosomal variant associated with type 2 diabetes[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2162.

[7] JAFARI A, KHOSHDOOZ S, BAFRANI M A, et al. Uncovering the causal link between obesity-associated genes and multiple sclerosis: a systematic literature review[J]. Brain Behav, 2025, 15(4): e70439.

[8] CRAIG S J C, KENNEY A M, LIN J, et al. Constructing a polygenic risk score for childhood obesity using functional data analysis[J]. Econom Stat, 2023, 25: 66-86.

[9] ZHOU P, KESSINGER C W, GU F, et al. Vestigial like 4 regulates the adipogenesis of classical brown adipose tissue[J]. BioRxiv [Preprint], 2024. DOI: 10.1101/2024.07.09.602788.

[10] DE ONIS M, ONYANGO A W, BORGHI E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents[J]. Bull World Health Organ, 2007, 85(9): 660-667.

[11] NASREDDINE L, TAMIM H, MAILHAC A, et al. Prevalence and predictors of metabolically healthy obesity in adolescents: findings from the national "Jeeluna" study in Saudi-Arabia[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 281.

[12] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 人群健康监测人体测量方法：WS/T 424—2013[S]. 北京：中国标准出版社，2013.
National Health and Family Planning Commission of the PRC. Anthropometric measurements method in health surveillance: WS/T 424-2013[S]. Beijing: Standards Press of China, 2013. (in Chinese)

[13] LISTER N B, BAUR L A. Child and adolescent obesity[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 24.

[14] SILVENTOINEN K, JELENKOVIC A, SUND R, et al. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative Project of Development of Anthropometrical Measures in Twins (CODATwins) study[J]. Am J Clin Nutr, 2016, 104(2): 371-379.

[15] COUTO ALVES A, DE SILVA N M G, KARHUNEN V, et al. GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI[J]. Sci Adv, 2019, 5(9): eaaw3095.

[16] TAM C H, WANG Y, WANG C C, et al. Identification and potential clinical utility of common genetic variants in gestational diabetes among Chinese pregnant women[J]. Diabetes Metab J, 2025, 49(1): 128-143.

[17] LIM E B, CHO Y S. Identification of genetic loci enriched in obese or lean T2D cases in the Korean population[J]. Genes Genomics, 2025, 47(2): 235-243.

[18] MORITA S, SHIMAJIRI Y, MATSUOKA Y, et al. Exploring genetic risk factors for β-cell deterioration in type 2 diabetes mellitus: insights from longitudinal C-peptide analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2025, 222: 112049.

[19] ABIRI B, VALIZADEH M, AMINI S, et al. Risk factors, cutoff points, and definition of metabolically healthy/unhealthy obesity in children and adolescents: a scoping review of the literature. Obesity reviews: an official journal of the international association for the study of obesity[J]. Obes Rev, 2023, 24(5): e13548.

[20] VUKOVIC R, DOS SANTOS TJ, YBARRA M, et al. Children with metabolically healthy obesity: a review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 865.

[21] SUMIńSKA M, PODGÓRSKI R, FICHNA P, et al. Steroid metabolism in children and adolescents with obesity and insulin resistance: altered SRD5A and 20α/20βHSD activity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021(12): 759971.

[22] SUMIńSKA M, PODGÓRSKI R. The impact of obesity on the excretion of steroid metabolites in boys and girls: a comparison with normal-weight children[J]. Nutrients, 2023, 15(7): 1734.

[23] GAWLIK A, SHMOISH M, HARTMANN M F, et al. Steroid metabolomic disease signature of nonsyndromic childhood obesity[J]. Endocr Connect, 2019, 8(6): 764-771.

[24] GHOSH C, DAS N, SAHA S, et al. Involvement of Cdkal1 in the etiology of type 2 diabetes mellitus and microvascular diabetic complications: a review[J]. J Diabetes Metab Disord, 2022, 21(1): 991-1001.

[25] BRADFIELD J P, VOGELEZANG S, FELIX J F, et al. A trans-ancestral Meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(19): 3327-3338.

（下转第 898 页）

tives/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-(cosi).

[8] 中国疾病预防控制中心营养与健康所. 第八次全国学生体质与健康调研有关情况介绍[EB/OL]. (2021-09-03)[2024-11-05]. https://www.chinanutri.cn/xwzx_238/xyxw/202109/t20210903_235870.html.

[9] 中华人民共和国教育部. 十年健康监测 见证营养改善:农村义务教育学生营养改善计划营养健康状况变迁(2012—2022)[EB/OL]. (2022-10-14)[2024-11-05]. http://www.moe.gov.cn/jyb_xwfb/gzdt_gzdt/s5987/202210/t20221014_669469.html.

[10] 国家疾病预防控制局. 关于印发全国学生常见病和健康影响因素监测方案(2018 年版)的通知[EB/OL]. (2018-04-09)[2024-11-13]. http://www.nhc.gov.cn/jkj/s5898bm/201804/88cec86c347c4c48aa508b742c7abd1a.shtml.

[11] JONES J, HUNTER D. Qualitative research: consensus methods for medical and health services research[J]. BMJ, 1995, 311(7001): 376-380.

[12] ISMAIL G, TALIEP N. The Delphi method[M]//LIAMPUTTONG P. Handbook of social sciences and global public health. Cham: Springer International Publishing, 2023: 1-19.

[13] 陶洋旭, 李建军. 医疗共识制订方法:德尔菲法和名义小组法[J]. 国际眼科纵览, 2021, 45(5): 369-373.
TAO Y X, LI J J. Delphi method and nominal group method for medical consensus formation[J]. Int Rev Ophthalmol, 2021, 45(5): 369-373.(in Chinese)

[14] NASA P, JAIN R, JUNEJA D. Delphi methodology in healthcare research: how to decide its appropriateness[J]. World J Methodol, 2021, 11(4): 116-129.

[15] HUMPHREY-MURTO S, VARPIO L, GONSALVES C, et al. Using consensus group methods such as Delphi and nominal group in medical education research[J]. Med Teach, 2017, 39(1): 14-19.

[16] 柴鑫, 崔佳, 叶丽红, 等. 基于德尔菲法探索中国老年人群健康长寿实施策略[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(6): 883-890.
CHAI X, CUI J, YE L H, et al. Exploring implementation strategies for healthy longevity among the elderly population in China based on the Delphi method[J]. Chin J Prev Med, 2024, 58(6): 883-890.(in Chinese)

[17] BILBRO N A, HIRST A, PAEZ A, et al. The IDEAL reporting guidelines: a Delphi consensus statement stage specific recommendations for reporting the evaluation of surgical innovation[J]. Ann Surg, 2021, 273(1): 82-85.

[18] 曾令烽, 杨伟毅, 梁桂洪, 等. 骨质疏松高危人群中医症状评估专家问卷调查和结果研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(24): 2986-2991.
ZENG L F, YANG W Y, LIANG G H, et al. Expert questionnaire survey and result analysis of TCM symptom assessment in high risk population of osteoporosis[J]. Chin Gen Pract, 2023, 26(24): 2986-2991.(in Chinese)

[19] 陈希, 邹启, 甄若楠, 等. 构建大规模人群新型冠状病毒核酸筛查指标体系研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(8): 1353-1359.
CHEN X, ZOU Q, ZHEN R N, et al. Establishment of index system for population based SARS-CoV-2 nucleic acid screening[J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42(8): 1353-1359.(in Chinese)

[20] HASSON F, KEENEY S, MCKENNA H. Research guidelines for the Delphi survey technique[J]. J Adv Nurs, 2000, 32(4): 1008-1015.

[21] 邢荔函, 潘宇宁, 贾倩, 等. 流行病学调查外部质量控制评价指标体系研究[J]. 卫生软科学, 2019, 33(6): 27-31.
XING L H, PAN Y N, JIA Q, et al. Study on external quality control evaluation index system of epidemiological investigation[J]. Soft Sci Health, 2019, 33(6): 27-31.(in Chinese)

[22] ALBALI N, ALMUDARRA S, AL-FARSI Y, et al. Comparative performance evaluation of the public health surveillance systems in 6 gulf cooperation countries: cross-sectional study[J]. JMIR Form Res, 2023, 7: e41269.

[23] GERMAN R R, LEE L M, HORAN J M, et al. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group[J]. MMWR Recomm Rep, 2001, 50(Rr-13): 1-35.

[24] SILVA A, TEIXEIRA A, DOMINGUES C, et al. Evaluation of the national immunization program surveillance system: vaccination record module, Brazil, 2017[J]. Epidemiol Serv Saude, 2021, 30(1): e2019596.

[25] 柯明娜, 张少录, 黄碧宏. 督导检查对 PCI 术后患者服药依从性的影响[J]. 国际护理学杂志, 2015, 34(12): 1660-1661.
KE M N, ZHANG S L, HUANG B H. The impact of supervision and inspection on medication adherence in patients after percutaneous coronary intervention[J]. Int J Nurs, 2015, 34(12): 1660-1661.(in Chinese)

[26] 陈玉婷, 曹庆, 孟馥, 等. 上海市医务社会工作督导现状及政策建议[J]. 中华医院管理杂志, 2023, 39(1): 72-77.
CHEN Y T, CAO Q, MENG F, et al. Current situation and policy suggestions of medical social work supervision in shanghai[J]. Chin J Hosp Adm, 2023, 39(1): 72-77.(in Chinese)

收稿日期:2024-12-30 **修回日期**:2025-02-10 **本文编辑**:汤建军

(上接第 893 页)

[26] ZHANG W, XU J, LI J, et al. The TEA domain family transcription factor TEAD4 represses murine adipogenesis by recruiting the cofactors *VGLL4* and *CtBP2* into a transcriptional complex[J]. J Biol Chem, 2018, 293(44): 17119-17134.

[27] 夏志伟, 宫照龙, 孙静, 等. 生命早期因素对肠道菌群与儿童肥胖的影响及干预研究进展[J]. 中国学校卫生, 2024, 45(11): 1657-1662.
XIA Z W, GONG Z L, SUN J, et al. Research progress on the impact and intervention of early life factors on gut microbiota and childhood obesity[J]. Chin J Sch Health, 2024, 45(11): 1657-1662.(in Chinese)

[28] 夏志伟, 沈菡, 王路, 等. 转录组学蛋白组学和代谢组学生物标志物与儿童肥胖研究进展[J]. 中国学校卫生, 2024, 45(9): 1364-1368.
XIA Z W, SHENG S, WANG L, et al. Advances in transcriptomic, proteomic and metabolomic biomarkers and childhood obesity[J]. Chin J Sch Health, 2024, 45(9): 1364-1368.(in Chinese)

收稿日期:2025-05-07 **修回日期**:2025-05-21 **本文编辑**:孙曼莉