

• 科研论著 •

# $\omega$ -3/6 多不饱和脂肪酸与儿童肥胖的两样本孟德尔随机化研究

许玥, 郜统勋, 胡思源, 李梅芳, 栾奕博, 许晨霞

天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300380

**摘要:** **目的** 运用孟德尔随机化(MR)的方法来探讨  $\omega$ -3/6 多不饱和脂肪酸(PUFA)与儿童肥胖的因果关联, 期为儿童肥胖的健康管理提供新的参考。**方法** 利用全基因组关联研究(GWAS)的数据,  $\omega$ -3/6 PUFA 等 7 种表型作为暴露因素, 儿童肥胖为结局因素。采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 回归、简单模型、加权中位数、加权模型等 5 种方法进行两样本 MR 分析。结论主要参照 IVW 法, 其他分析方法的仅作为结果稳健性的参考。并进行异质性、水平多效性、MR-PRESSO、留一法、Steiger 检验等敏感性分析。**结果**  $\omega$ -3 PUFA ( $OR=0.82$ , 95%  $CI$ :  $0.71 \sim 0.96$ ,  $P=0.012$ )、 $\omega$ -3 PUFA 与总脂肪酸比率 ( $OR=0.83$ , 95%  $CI$ :  $0.73 \sim 0.95$ ,  $P=0.007$ )、二十二碳六烯酸(DHA) ( $OR=0.81$ , 95%  $CI$ :  $0.69 \sim 0.95$ ,  $P=0.011$ ) 与儿童肥胖呈负相关性, 但  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值与儿童肥胖呈正相关性 ( $OR=1.18$ , 95%  $CI$ :  $1.04 \sim 1.34$ ,  $P=0.013$ ), 未观察到  $\omega$ -6 PUFA、 $\omega$ -6 PUFA 与总脂肪酸比率、亚油酸(PHA)与儿童肥胖存在显著的因果关联 ( $P>0.05$ )。在敏感性分析中, 除亚油酸外的其余六组数据均通过了全部检验, 表明结果具有良好的稳健性。**结论**  $\omega$ -3 PUFA、 $\omega$ -3 PUFA 与总脂肪酸的比率、DHA 是儿童肥胖的保护因素;  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值是儿童肥胖风险因素。在膳食中增加  $\omega$ -3 PUFA 的含量或平衡  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 的摄入量可能有利于降低儿童发生肥胖风险。

**关键词:** 儿童肥胖;  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸;  $\omega$ -6 多不饱和脂肪酸; 二十二碳六烯酸; 孟德尔随机化

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)08-0841-07 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0890

## Two-sample Mendelian randomization study on the association between $\omega$ -3/6 polyunsaturated fatty acids and childhood obesity

XU Yue, GAO Tongxun, HU Siyuan, LI Meifang, LUAN Yibo, XU Chenxia

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical

Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300380, China

Corresponding author: HU Siyuan, E-mail: husiyuan1963@sina.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the causal relationship between  $\omega$ -3/6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and childhood obesity using Mendelian randomization (MR), in order to provide new insights for the health management of childhood obesity. **Methods** Data from genome-wide association studies (GWAS) were utilized, with seven phenotypes, including  $\omega$ -3/6 PUFAs, as exposure factors and childhood obesity as the outcome factor. Two-sample MR analysis was conducted using five methods: inverse-variance weighted (IVW), MR-Egger regression, simple mode, weighted median, and weighted mode. The primary conclusions were based on the IVW method, while other methods served as references for robustness. Sensitivity analyses, including heterogeneity, horizontal pleiotropy, MR-PRESSO, leave-one-out, and Steiger tests, were also performed. **Results**  $\omega$ -3 PUFAs ( $OR=0.82$ , 95%  $CI$ :  $0.71 - 0.96$ ,  $P=0.012$ ), the ratio of  $\omega$ -3 PUFAs to total fatty acids ( $OR=0.83$ , 95%  $CI$ :  $0.73 - 0.95$ ,  $P=0.007$ ), and docosahexaenoic acid (DHA) ( $OR=0.81$ , 95%  $CI$ :  $0.69 - 0.95$ ,  $P=0.011$ ) were negatively associated with childhood obesity. In contrast, the  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA ratio showed a positive association with childhood obesity ( $OR=1.18$ , 95%  $CI$ :  $1.04 - 1.34$ ,  $P=0.013$ ). No significant causal relationships were observed between  $\omega$ -6 PUFAs, the ratio of  $\omega$ -6 PUFAs to total fatty acids, linoleic acid, and childhood obesity ( $P>0.05$ ). In sensitivity analysis, all six datasets, except for linoleic acid, passed all tests, demonstrating the robustness of the results. **Conclusions**  $\omega$ -3 PUFAs, the ratio of  $\omega$ -3 PUFAs to total fatty acids, and DHA are protective factors against childhood obesity, while the  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA ratio is a risk factor. Increasing  $\omega$ -3 PUFA intake or balancing the intake of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 PUFAs in the diet may help reduce the risk of childhood obesity.

**Keywords:** childhood obesity;  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids;  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids; ocosahexaenoic acid; Mendelian randomization

**作者简介:** 许玥(1998—), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向为儿童常见消化系统疾病的治疗和保健。

**通信作者:** 胡思源, E-mail: husiyuan1963@sina.com

儿童肥胖是当今一个重大的公共卫生问题,最新流行病调查显示 2015—2019 年全国 6 岁以下儿童超重和肥胖占 6.8% 和 3.6%, 6~7 岁儿童和青少年超重和肥胖更是高达 11.1% 和 7.9%<sup>[1]</sup>。儿童肥胖与预期寿命缩短和慢性疾病风险增加有关,如 2 型糖尿病、高血压、血脂异常、哮喘和精神障碍等<sup>[2-3]</sup>。肥胖的治疗方式包括生活方式干预(包括饮食、行为和身体活动等)、药物治疗和手术等,但饮食干预仍是主要治疗措施,并且是大部分超重和肥胖的有效干预手段<sup>[4-5]</sup>。

$\omega$ -3 和  $\omega$ -6 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)是人体不可或缺的营养元素,且仅能通过食物补充,其摄入量、血液中含量、红细胞膜磷脂中水平的高低和儿童肥胖和体重存在密切关系<sup>[6-8]</sup>。通常认为  $\omega$ -3 PUFA[二十二碳六烯酸(decosahexaenoic acid, DHA)、 $\alpha$ -亚麻酸( $\alpha$ -linolenic acid, ALA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)等]往往和儿童体重的降低有关,而  $\omega$ -6 PUFA[亚油酸(linoleic acid, LA)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)等]被视为是超重和肥胖危险因素<sup>[9-10]</sup>。但也有研究提供相反的观点,如在一些干预性研究中  $\omega$ -3 PUFA 对儿童体重、体质量指数(body mass index, BMI)及腰围的影响呈现出相互矛盾的结果<sup>[11]</sup>。有横断面研究显示, $\omega$ -6 PUFA 含量高但  $\omega$ -3 PUFA 含量低的饮食模式可降低儿童发生肥胖的风险<sup>[12]</sup>。现代饮食中  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值不断上升,其高比值可增加肥胖发生风险<sup>[13]</sup>。平衡膳食中  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值或许有望应用于肥胖儿童减重,研究发现在接受一年营养干预后,肥胖儿童的 BMI Z 分数与血浆中 AA/DHA 比值均有所降低<sup>[14]</sup>。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究通过遗传变异代替所研究的性状,在遗传水平上进行因果推断<sup>[15]</sup>。在儿童营养素和饮食研究中,生活方式、父母受教育程度、家庭经济情况等均可成为混杂因素影响研究结果,而 MR 研究由于遗传变异的随机分配,可有效规避混杂因素和反向因果的问题<sup>[16-17]</sup>。鉴于当前在  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 对儿童肥胖影响认识上存在的争议,本研究欲借助 MR 研究在方法学层面的独特优势深入剖析二者的因果联系,以期儿童肥胖的防控以及饮食指导工作提供新的依据与参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究设计 本研究使用双样本 MR 分析 $\omega$ -3

和  $\omega$ -6 PUFA 与儿童肥胖的因果关联。 $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 等 7 种表型为暴露因素,将与其显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量(instrumental variables, IVs),儿童肥胖数据被用作结局因素。纳入研究的 IVs 必须满足 3 个关键假设:1)关联性假设:与暴露因素存在强相关性;2)独立性假设:与暴露和结局之间无任何混杂变量;3)排他性假设:不与结局相关,只能通过暴露对结局产生影响<sup>[18]</sup>。

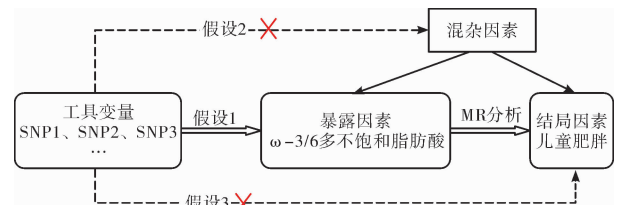


图1 MR研究总体方案设计示意图

Fig. 1 MR Research overall scheme design diagram

1.2 数据来源 研究中使用的数据均为公开可用的全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)数据。用作暴露的数据均来自于欧洲生物信息研究所(European Bioinformatics Institute, EBI)(<https://www.ebi.ac.uk/>),从中提取了  $\omega$ -3 PUFA、 $\omega$ -3 PUFA 与总脂肪酸比率、DHA、 $\omega$ -6 PUFA、 $\omega$ -6 PUFA 与总脂肪酸比率、AL、 $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值等 7 组数据,这些数据包括 115 006 个样本量和 11 590 399 个 SNPs<sup>[19]</sup>。上述数据的参与者所提供的血浆样本会通过代谢组学和高通量核磁共振波谱进行分析和量化。儿童肥胖的数据来自早期生长遗传学联盟(Early Growth Genetics Consortium, EGC)(<https://egg-consortium.org/>),涉及 13 848 个 2~18 岁之间的儿童和 2 442 739 个 SNPs<sup>[20]</sup>。病例定义为 BMI> $P_{95}$ ;对照定义为 BMI< $P_{50}$ 。2023 年美国儿科医学会发布《AAP 临床实践指南:儿童青少年肥胖的评估和治疗》中对 2~18 岁儿童青少年肥胖症的定义仍为 BMI $\geq$ 同年龄、同性别儿童青少年的  $P_{95}$ <sup>[21]</sup>。为减少由遗传背景差异而导致的偏倚,暴露和结局数据的遗传背景均为欧洲血统。本研究所用数据的原始研究已获得相应的机构审查委员会的批准,故无需额外的伦理批准。见表 1。

1.3 工具变量选择 IVs 的纳入要符合 3 个核心假设。1)相关性假设:遗传变异必须与暴露的有强相关性 SNPs( $P<5\times 10^{-8}$ );2)独立性假设:将连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)的参数设置为  $R^2<0.001$  和遗传距离=10 000kb,以消除纳入的

表 1 全基因组关联研究数据汇总信息

Tab. 1 Summary information of genome-wide association studies data

| 研究名称             | 数据类型 | 来源      | GWAS ID            | 人口  | 样本量     | SNP 数量     | 年份   |
|------------------|------|---------|--------------------|-----|---------|------------|------|
| ω-3 PUFA         | 暴露   | EBI 数据库 | ebi-a-GCST90092931 | 欧洲人 | 115 006 | 11 590 399 | 2022 |
| ω-3 PUFA 与总脂肪酸比率 | 暴露   | EBI 数据库 | ebi-a-GCST90092932 | 欧洲人 | 115 006 | 11 590 399 | 2022 |
| 二十二碳六烯酸          | 暴露   | EBI 数据库 | ebi-a-GCST90092816 | 欧洲人 | 115 006 | 11 590 399 | 2022 |
| ω-6 PUFA         | 暴露   | EBI 数据库 | ebi-a-GCST90092933 | 欧洲人 | 115 006 | 11 590 399 | 2022 |
| ω-6PUFA 与总脂肪酸比率  | 暴露   | EBI 数据库 | ebi-a-GCST90092935 | 欧洲人 | 115 006 | 11 590 399 | 2022 |
| 亚油酸              | 暴露   | EBI 数据库 | ebi-a-GCST90092880 | 欧洲人 | 115 006 | 11 590 399 | 2022 |
| ω-6/ω-3 PUFA 比值  | 暴露   | EBI 数据库 | ebi-a-GCST90092934 | 欧洲人 | 115 006 | 11 590 399 | 2022 |
| 儿童肥胖             | 结局   | EGC 联盟  | ieu-a-1096         | 欧洲人 | 13 848  | 2 442 739  | 2012 |

SNPs 之间强 LD 的潜在偏差,确保 IVs 间是相互独立的,以排除水平多效性的影响<sup>[22]</sup>;3)排他性假设:协调暴露和结果数据,使暴露和结局的效应值对应同一效应等位基因,并剔除具有中等等位基因频率的回文 SNPs<sup>[23]</sup>。计算每个 SNPs 的  $F$  统计量来评估 IVs 的强度,并将  $F$  值 $<10$  的 SNPs 排除,避免弱 IVs 偏倚的产生和确保研究结果稳健性<sup>[24]</sup>;  $F$  统计量的计算公式为  $F=R^2 \times (n-2)/(1-R^2)$ ,其中  $R^2$  表示每个 IVs 解释的暴露方差比例。

1.4 MR 分析 本研究采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为主要评估方法,MR-Egger 回归、简单模型(simple mode)、加权中位数(weighted median, WME)、加权模型(weighted model, WM)等 4 种方法作为附加分析技术,仅作为结果稳健性的参考( $P<0.05$  为差异有统计学意义)<sup>[25]</sup>。IVW 法被认为是 MR 分析最稳健的方法,在 IVs 满足所有 3 个核心假设时能够更精确地估计暴露的因果效应<sup>[26]</sup>。风险关系以优势比(odds ratio, OR)和其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示。最后,提供散点图显示纳入分析的 SNPs 与暴露和结局之间效应值;森林图可显示 SNPs 的合并估计值和单个估计值。使用 R(4.4.1 版)及 TwoSampleMR 包(0.6.4 版)、MRPRESSO 包(1.0 版)进行统计分析。

1.5 敏感性分析 为保证结果的稳健性和结论的科学性,本研究开展了异质性、水平多效性、MR-PRESSO、留一法、steiger 检验等敏感性分析。Cochran's Q 统计量(IVW)和 Rucker's Q 统计量(MR-Egger)用于检测异质性,分析结果主要依据 Cochran's Q(IVW)统计量, $P>0.05$  表示无异质性,使用固定效应模型分析;反之则以随机效应模型分析。采用 MR-Egger 法和 MR-PRESSO Global test 法检测水平多效性, $P>0.05$  表示无水平多效性。MR-PRESSO 用于识别是否存在离群值,并在去除离群值后产生一致的估计值,旨在量化异质性;如存在离群值需剔除后重新进行 MR 分析。留一法

检验通过排除单个 SNPs 来计算剩余 SNPs 的综合效应,以判断暴露和结局的因果效应是否由单个 SNPs 决定。Steiger 检验是检测否存在反向因果关系, $P<0.05$  表示假设的因果关系方向是正确的。

2 结 果

2.1 工具变量筛选结果 纳入分析的 SNPs 的  $F$  值的数值区间为 29.99~8 976.96,筛选出的 IVs 均与暴露有强相关性,不存在弱工具变量偏倚。最终纳入的 SNPs 个数详细情况见图 2。

2.2 MR 分析结果 IVW 法分析结果显示,ω-3 PUFA、ω-3 PUFA 与总脂肪酸比率、DHA 与儿童肥胖呈负相关性[(OR = 0.82, 95% CI: 0.71 ~ 0.96,  $P=0.012$ )、(OR = 0.83, 95% CI: 0.73 ~ 0.95,  $P=0.007$ )、(OR = 0.81, 95% CI: 0.69 ~ 0.95,  $P=0.011$ )],但 ω-6/ω-3 PUFA 比值与儿童肥胖呈正相关性(OR=1.18, 95% CI: 1.04~1.34,  $P=0.013$ ),未观察到 ω-6 PUFA、ω-6 PUFA 与总脂肪酸比率、AL 与儿童肥胖存在显著的因果关联( $P>0.05$ )。MR-Egger、Simple mode、WME、WM 等 4 种分析方法的结果详见图 2。散点图见图 3。

2.3 敏感性分析 除 AL 外其余 6 组数据均不存在异质性、水平多效性及离群值( $P>0.05$ ),同时留一法分析和森林图未发现对因果关联估计值影响较大的 SNPs,表明结果具有稳定性。AL 的异质性检验结果显示具有异质性( $P=0.023<0.05$ ),故采用随机效应模型分析;MR-Egger( $P=0.019<0.05$ )和 Global test( $P=0.042<0.05$ )结果均显示存在水平多效性;MR-PRESSO 检验检测到离群值 rs174564,将其剔除后重新进行 MR 分析,分析显示 AL 与儿童肥胖之间依然不存在显著的因果关系(OR=0.79, 95% CI: 0.59~1.06,  $P=0.118$ );留一法分析和森林图显示 rs174564 对因果关联估计值影响较大。Steiger 检验结果显示 7 组数据均为“TRUE”,表明确定的因果关联不受反向因果关系影响( $P<0.05$ )。

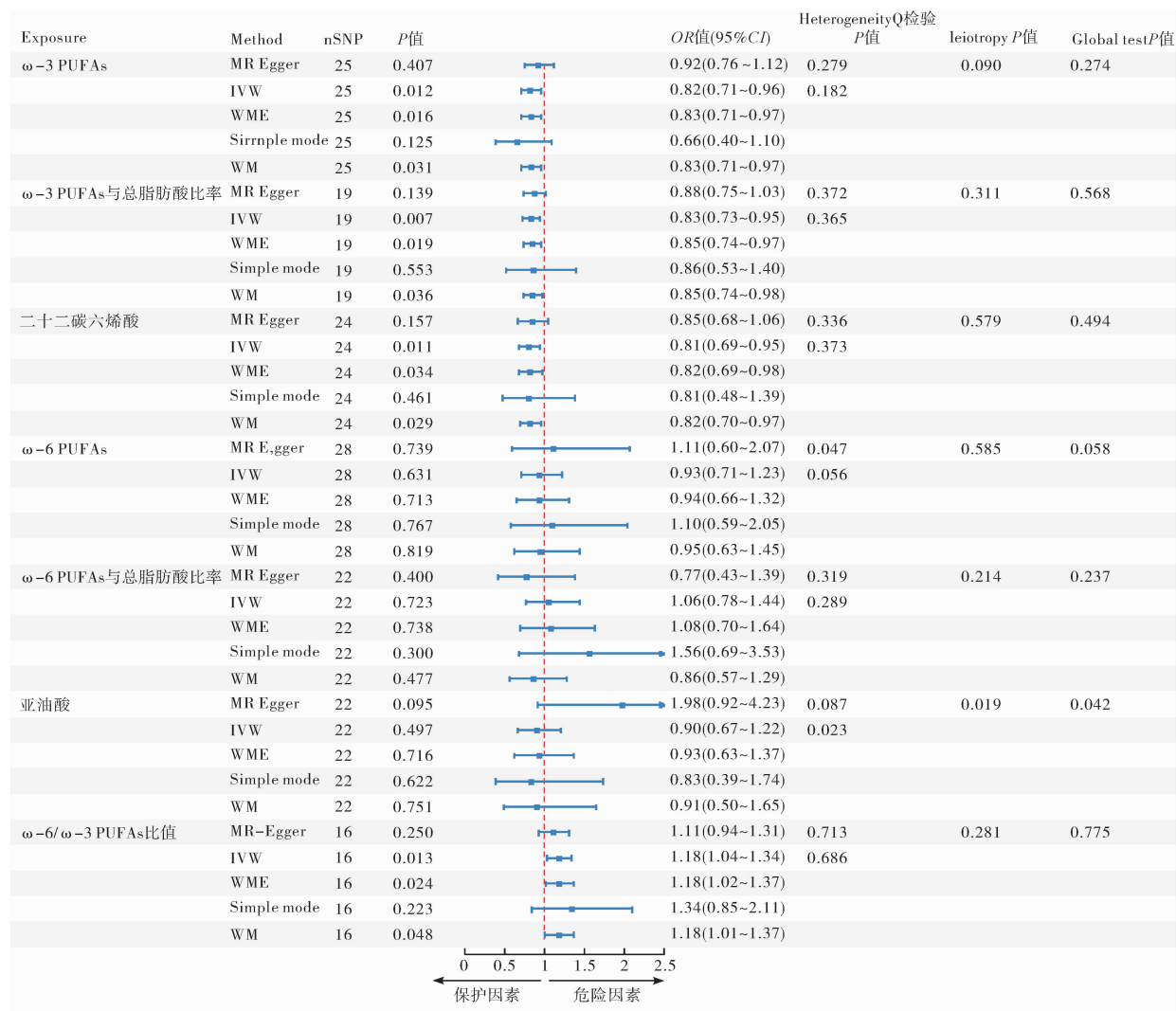


图 2 MR 分析结果图

Fig. 2 MR analysis results graph

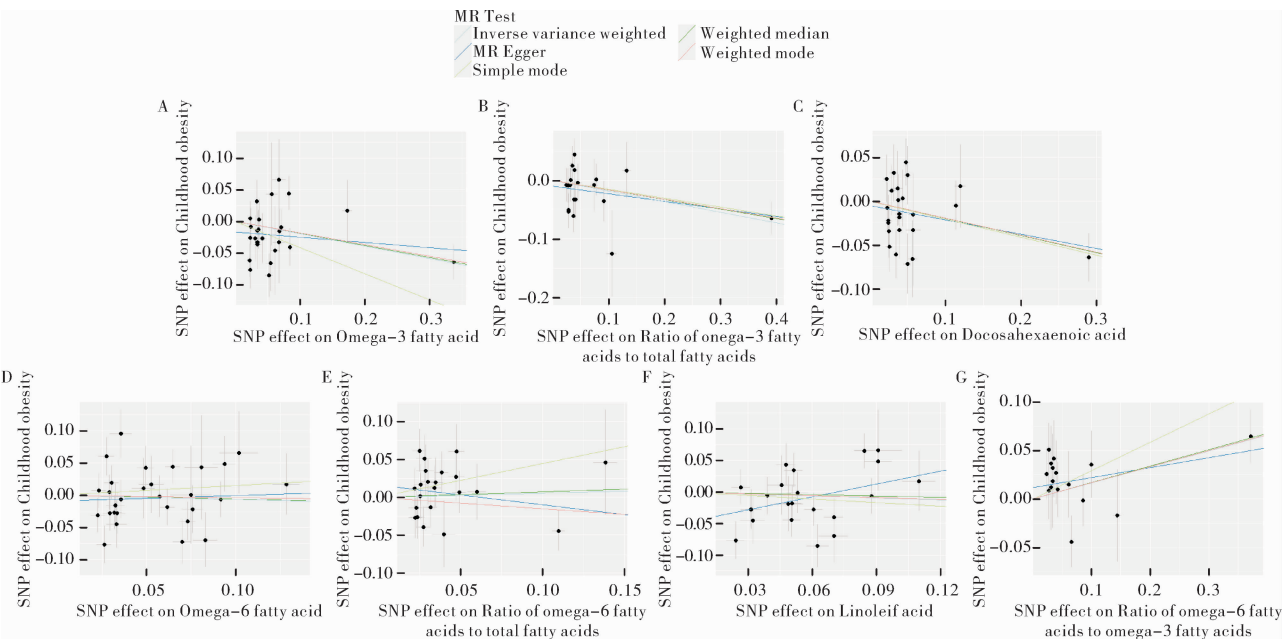


图 3 MR 分析散点图

Fig. 3 Scatter plot of MR Analysis

### 3 讨论

本研究结果显示  $\omega$ -3 PUFA、 $\omega$ -3 PUFA 与总脂肪酸比率、DHA 和儿童肥胖呈负相关,  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值和儿童肥胖呈正相关,但未观察到  $\omega$ -6 PUFA、 $\omega$ -6 PUFA 与总脂肪酸比率、AL 与儿童肥胖存在因果联系。

**3.1  $\omega$ -3 PUFA 对儿童肥胖的影响**  $\omega$ -3 PUFA 可能通过抗炎、促进脂肪氧化、减少脂肪细胞分化、调节胰岛素敏感性及肠道菌群等多种作用影响体脂分布和代谢,从而降低肥胖风险。儿童肥胖与低度慢性全身炎症状态关系密切,IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子在其中发挥着重要影响,可导致急性期蛋白[如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]升高<sup>[27-28]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 可能通过调控肥胖生物标志物影响体重,可抑制 NF- $\kappa$ B(一种与炎症基因表达相关的转录因子)表现出抗炎作用,并可减少炎症因子和急性期蛋白,包括 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP(肥胖人群中水平通常较高)等<sup>[29-30]</sup>。多项人体研究也证实了  $\omega$ -3 PUFA 指数(红细胞中 EPA 和 DHA 的总和)与和 CRP、IL-6 等炎症标志物呈负相关<sup>[31]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 可通过增加体脂氧化和能量消耗、改变脂肪细胞凋亡、改善循环以促进营养物质输送到骨骼肌,并改变基因表达以将代谢转向增加瘦肉组织,从而抑制脂肪沉积<sup>[32]</sup>。脂联素是一种由脂肪细胞分泌的蛋白质激素,调节葡萄糖代谢和脂质代谢的重要调节因子,其水平与肥胖通常呈负相关。目前的证据表明, $\omega$ -3 PUFA 摄入量和脂联素循环水平之间存在正向的剂量依赖关系,其机制可能是  $\omega$ -3 PUFA 能减轻与肥胖相关的白色脂肪组织炎症和改善线粒体功能,间接增加了脂联素的分泌<sup>[33]</sup>。胰岛素抵抗的增加常见于儿童肥胖人群中,线粒体功能障碍和内质网应激被认为在胰岛素抵抗的发展中起关键作用<sup>[34]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 可能通过调节线粒体生物能量学和内质网应激来对抗胰岛素抵抗的发展。肥胖影响线粒体代谢的一个重要机制是 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)通路的激活受损,可导致  $\beta$  氧化减少,脂质沉积增加<sup>[35]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 可能会诱导 AMPK 活化,进而激活脂肪组织中的  $\beta$  氧化和促进线粒体生物合成,从而增加能量代谢<sup>[36]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 对脂肪细胞中内质网应激的抑制可能由于 AMPK 激活所导致的,有研究证实 AMPK 抑制剂能够阻断 DHA 抑制棕榈酸诱导的内质网应激<sup>[34]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 可影响胰岛素的敏感性,有研究表明持续 3 个月摄入与抗氧化维生素相关的  $\omega$ -3 PUFA,可改

善肥胖儿童的钙血症和氧化镁血症,并增加胰岛素敏感性<sup>[37]</sup>。 $\omega$ -3 PUFA 在动物实验中已被证明具有调节肠道菌群的作用,如喂养鱼油和  $\omega$ -3 PUFA 的小鼠其双歧杆菌、嗜粘杆菌和乳杆菌等抑制脂多糖细菌的水平上升和变形杆菌等产脂多糖细菌水平降低<sup>[38]</sup>。

**3.2  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值对儿童肥胖的影响**  $\omega$ -6 和  $\omega$ -3 PUFA 会在生物合成和代谢过程中竞争相同的酶,在人体内存在着平衡拮抗代谢作用,可在诸多生理和病理过程中表现出相反的作用<sup>[39]</sup>。 $\omega$ -6 PUFA 通常和促炎作用、胰岛素抵抗、瘦素抵抗、脂联素水平降低和脂肪酸氧化减少相关<sup>[40]</sup>。然而本研究并未观察到其与儿童肥胖存在因果关联,但是  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值却和儿童肥胖呈正相关性,可能二者间的高比值相较绝对  $\omega$ -6 PUFA 浓度/含量对体重和脂肪组织发育有更重要的影响。WHO 建议的膳食摄入量为  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值为 1/1 至 4/1,但是大多数发达国家和发展中国家超过了 10/1<sup>[41]</sup>。 $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值过高会损害  $\omega$ -3 PUFA 对应物代谢物的生物合成,如 LA 和 ALA 的比例 1:1~4 时,Delta-5 和 Delta-6 去饱和酶对代谢  $\omega$ -3 PUFA 的亲合力超过  $\omega$ -6 PUFA,但 LA 的摄入量较高时,这些酶对代谢  $\omega$ -6 PUFA 的偏好增加<sup>[42-43]</sup>。类似的发现也见于 Delta-1 和 Delta-2 去饱和酶,LA 的摄入量会干扰 ALA 的去饱和和延伸<sup>[13]</sup>。 $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值还可不同程度地调控脑-肠道-脂肪组织轴和下游的类花生酸的炎症特性,进而影响前脂肪细胞分化和脂肪量生长<sup>[44-45]</sup>。AA 衍生的类花生酸(白三烯 B<sub>4</sub>、前列腺素 E<sub>2</sub> 等)能促进炎症反应,而  $\omega$ -3 PUFA 及其长链衍生物可促进抗炎活性,故当  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值增大时,会诱导慢性炎症反应,进而促进肥胖的发生,但这一过程可通过增加膳食中  $\omega$ -3 PUFA 的含量来逆转,膳食中的 EPA、DHA 可部分取代细胞膜中的  $\omega$ -6 PUFA,尤其是 AA<sup>[13,46]</sup>。生命早期正是脂肪细胞增殖与体脂分布的关键时期,长链  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值与生命早期阶段的脂肪组织发育之间可能存在关联,长链  $\omega$ -6 PUFA 通常可刺激脂肪细胞的发育和增殖,但长链  $\omega$ -3 PUFA 通过减少细胞中的脂质合成而发挥抗肥胖作用<sup>[47]</sup>。有研究表明,婴儿出生前 4 个月内母乳中的  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 比值较高,可能会导致婴儿脂肪组织沉积增加,且无关母体的 BMI<sup>[48]</sup>。

**3.3 先前研究结果不一致性的原因分析** 首先,对  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 的含量/浓度观测方式的不同可能是重要原因,红细胞膜磷脂或血浆等测量方式虽

各有侧重,但相较于饮食问卷调查更能反映人体 PUFA 的真实水平<sup>[49]</sup>。其次,补充剂的剂型、数据收集方法、地区生活方式、养育方式等均可造成干预性或观察性研究结果出现偏倚<sup>[50]</sup>。另外,干预性研究很难完全消除饮食背景对试验的影响, $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 对体重的影响可能取决于整体饮食的成分,特别是替代哪些类型的食物或营养素;干预时长也会通过影响儿童的依从性间接导致结果的差异,如荟萃分析显示相较长期干预,补充  $\omega$ -3 PUFA 时长少于 2 个月的试验体重减轻的效果更为显著<sup>[51]</sup>。

**3.4 研究的优势和局限性** 本研究从 MR 方法和基因学视角出发,为营养素防控儿童肥胖提供了新的观点,并通过多重敏感性分析,有力地提升了研究结果的可靠性与置信度,但仍存在以下局限:1)  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 可能会对特定年龄段或代谢特征的肥胖儿童产生不同程度的影响,由于数据的限制未进行亚组分析,研究结果可能低估了这种异质性,从而导致一定偏倚;2) 研究数据均源于欧洲血统,考虑到不同人群的遗传异质性,研究结论外推到其他族群时应慎重;3) 未能涉及  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA 具体比较或最佳剂量等方面的研究,需要深层次的研究来进一步明确。

综上所述,在膳食中增加  $\omega$ -3 PUFA 的含量或平衡  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 的摄入量可能有利于降低儿童肥胖发生风险。未来深入探索  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 与儿童肥胖的具体联系及作用机制是颇具临床前景的。

#### 参考文献

- [1] XF Pan, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 373-392.
- [2] 席波. 综合防控儿童肥胖遏制潜在健康危害[J]. *中国学校卫生*, 2024, 45(10): 1369-1371, 1377.  
Xi B. Comprehensive prevention and management of childhood obesity to reduce potential adverse health outcome[J]. *Chin J Sch Health*, 2024, 45(10): 1369-1371, 1377. (in Chinese)
- [3] 陈宜人, 吴丽君, 陈芳芳. 脂质组学分析方法在儿童健康与疾病中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2023, 31(10): 1091-1095.  
Chen YR, WU LJ, Chen FF. Application of lipidomics analysis in children's health and diseases[J]. *Chin J Child Health Care*, 2023, 31(10): 1091-1095. (in Chinese)
- [4] V Hainer, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: What fits whom[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2): S269-S277.
- [5] AM Chao, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: Clinical and mechanistic findings[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e140065.
- [6] G Fiore, Pascuzzi MC, Di Profio E, et al. Bioactive compounds in childhood obesity and associated metabolic complications: Current evidence, controversies and perspectives [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106599.
- [7] Lassandro C, Banderali G, Radaelli G, et al. Docosahexaenoic acid levels in blood and metabolic syndrome in obese children: Is there a link? [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 19989-20000.
- [8] Wang L, Manson JE, Rautiainen S, et al. A prospective study of erythrocyte polyunsaturated fatty acid, weight gain, and risk of becoming overweight or obese in middle-aged and older women[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(2): 687-697.
- [9] Africa JA, Newton KP, Schwimmer JB. Lifestyle interventions including nutrition, exercise, and supplements for non-alcoholic fatty liver disease in children[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1375-1386.
- [10] Chen W, Ao Y, Lan X, et al. Associations of specific dietary unsaturated fatty acids with risk of overweight/obesity: Population-based cohort study [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1150709.
- [11] Jazayeri S, Heshmati J, Mokhtari Z, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on anthropometric indices in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2020, 53: 102487.
- [12] Huang Z, Ma K, Yin X, et al. The associations of fatty acids related dietary patterns with overweight and obesity among Chinese children[J]. *J Health Popul Nutr*, 2024, 43(1): 54.
- [13] AP Simopoulos. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 128-145.
- [14] Verduci E, Radaelli G, Salvioni M, et al. Plasma long-chain fatty acids profile and metabolic outcomes in normolipidaemic obese children after one-year nutritional intervention[J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(4): 585-589.
- [15] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [16] Grover S. Mendelian randomization: Methods for using genetic variants in causal estimation [M]. London, UK: Chapman & Hall/CRC Press, 2015.
- [17] Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': Can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease[J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(1): 1-22.
- [18] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: The STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [19] Richardson TG, Leyden GM, Wang Q, et al. Characterising metabolomic signatures of lipid-modifying therapies through drug target mendelian randomisation[J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(2): e3001547.
- [20] Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(5): 526-531.
- [21] Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical prac-

- tice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity[J]. *Pediatrics*, 2023, 151(2): e2022060641.
- [22] Sekula P, Del Greco MF, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (11): 3253-3265.
- [23] Hartwig FP, Davies NM, Hemani G, et al. Two-sample Mendelian randomization: Avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(6): 1717-1726.
- [24] Burgess S, Thompson SG. Bias in causal estimates from Mendelian randomization studies with weak instruments [J]. *Stat Med*, 2011, 30(11): 1312-1323.
- [25] Slob EAW, Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data[J]. *Genet Epidemiol*, 2020, 44(4): 313-329.
- [26] Burgess S, Dudbridge F, Thompson SG. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: Comparison of allele score and summarized data methods[J]. *Stat Med*, 2016, 35(11): 1880-1906.
- [27] Selvaraju V, Venkatapoorna CMK, Babu JR, et al. Salivary amylase gene copy number is associated with the obesity and inflammatory markers in children[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 1695-1701.
- [28] Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(3): 306-319.
- [29] de Farias Fraga G, da Silva Rodrigues F, Jantsch J, et al. Omega-3 attenuates disrupted neurotransmission and partially protects metabolic dysfunction caused by obesity in wistar rats [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49 (10): 2763-2773.
- [30] Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 58: 1-16.
- [31] Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2421.
- [32] Zhang YY, Liu W, Zhao TY, et al. Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in managing overweight and obesity: A Meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21 (2): 187-192.
- [33] Gray B, Steyn F, Davies PS, et al. Omega-3 fatty acids: A review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(12): 1234-1242.
- [34] Lepretti M, Martucciello S, Burgos Aceves-MA, et al. Omega-3 fatty acids and insulin resistance: Focus on the regulation of mitochondria and endoplasmic reticulum stress [J]. *Nutrients*, 2018, 10(3): 350.
- [35] HM O'Neill, Holloway GP, Steinberg GR. AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: Implications for obesity[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 366(2): 135-151.
- [36] Santamarina AB, Mennitti LV, de Souza EA, et al. A low-carbohydrate diet with different fatty acids' sources in the treatment of obesity: Impact on insulin resistance and adipogenesis[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(12): 2381-2394.
- [37] B Virgolici, Popescu LA, Virgolici HM, et al. Effects of omega-3 fatty acids associated with antioxidant vitamins in overweight and obese children[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2023, 19(2): 221-227.
- [38] Kalupahana NS, Goonapienuwala BL, Moustaid-Moussa N. Omega-3 fatty acids and adipose tissue: Inflammation and browning[J]. *Annu Rev Nutr*, 2020, 40: 25-49.
- [39] Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review[J]. *Life Sci*, 2018, 203: 255-267.
- [40] Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nutrients*, 2013, 5(8): 2901-2923.
- [41] Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids [J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56(8): 365-379.
- [42] Dyal SC, Balas L, Bazan NG, et al. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 86: 101165.
- [43] Das UN. Biological significance of essential fatty acids[J]. *J Assoc Physicians India*, 2006, 54: 309-319.
- [44] Schwinkendorf DR, Tsatsos NG, Gosnell BA, et al. Effects of central administration of distinct fatty acids on hypothalamic neuropeptide expression and energy metabolism[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2011, 35(3): 336-344.
- [45] Lepperdinger G. Inflammation and mesenchymal stem cell aging[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(4): 518-524.
- [46] Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids [J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012: 539426.
- [47] Vahdaninia M, Mackenzie H, Dean T, et al. The effectiveness of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid interventions during pregnancy on obesity measures in the offspring: An up-to-date systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(7): 2597-2613.
- [48] Rudolph MC, Young BE, Lemas DJ, et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(4): 510-517.
- [49] Simopoulos AP. The impact of the Bellagio Report on healthy agriculture, healthy nutrition, healthy people: Scientific and policy aspects and the international network of centers for genetics, nutrition and fitness for health[J]. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2014, 7(4-6): 191-211.
- [50] Mahmood L, Flores-Barrantes P, Moreno LA, et al. The influence of parental dietary behaviors and practices on children's eating habits[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1138.
- [51] Bender N, Portmann M, Heg Z, et al. Fish or n3-PUFA intake and body composition: A systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2014, 15(8): 657-665.