

• 科研论著 •

基于孟德尔随机化探讨肠道菌群及代谢通路与矮身材的因果关系

王文¹, 王喆², 蒋秀蕾¹, 姜妍琳³, 胡英华⁴, 王明月⁴, 牟春笋⁴, 王春香⁴

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250013; 2. 山东中医药大学针灸推拿学院;

3. 北京中医药大学东直门医院儿科; 4. 山东中医药大学第二附属医院儿科

摘要: **目的** 使用两样本孟德尔随机化方法探索肠道菌群及其代谢通路与矮身材的因果关系。**方法** 使用荷兰微生物组计划(DMP)和 FINRISK 2002(FR02)的肠道菌群全基因关联分析(GWAS)汇总数据和来自于 GIANT Consortium 的身高遗传信息数据。采用逆方差加权法(IVW)、MR Egger 回归、加权中位数(WME)、Simple mode、Weighted mode 研究肠道菌群及代谢通路与矮身材之间的因果关系,其中以 IVW 法为主。结合敏感性分析、异质性检验、基因多效性检验和异常值检验等方法来验证结果的稳定性和可靠性。**结果** IVW 结果显示有 5 种肠道微生物、3 条代谢通路与矮身材存在因果关系,其中, Bacillales ($OR=1.24, 95\%CI: 1.11 \sim 1.38, P_{FDR}=0.007$)、GCA-900066755 ($OR=1.06, 95\%CI: 1.03 \sim 1.09, P_{FDR}<0.001$)、“丙酮酸发酵为乙酸盐和乳酸 II” ($OR=1.04, 95\%CI: 1.02 \sim 1.06, P_{FDR}<0.001$)、“尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解” ($OR=1.05, 95\%CI: 1.02 \sim 1.08, P_{FDR}=0.042$)与身高呈正相关。Clostridium E sporosphaeroides ($OR=0.93, 95\%CI: 0.89 \sim 0.97, P_{FDR}=0.023$)、Escherichia flexneri ($OR=0.96, 95\%CI: 0.94 \sim 0.98, P_{FDR}<0.001$)、GCA-900199385 sp900320755 ($OR=0.88, 95\%CI: 0.84 \sim 0.93, P_{FDR}<0.001$)、“来自谷氨酸的血红素 B 生物合成” ($OR=0.97, 95\%CI: 0.96 \sim 0.98, P_{FDR}<0.001$)与身高呈负相关,未发现 IVs 存在基因多效性或显著异质性。**结论** 肠道菌群及相关代谢通路与矮身材之间存在明确的因果关系,其具体生物学机制有待进一步研究,相关靶点可为后续研究提供参考。

关键词: 肠道菌群; 矮身材; 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)08-0854-06

doi:10.11852/zgetbjzz2024-0323

Two-sample Mendelian randomization study on the association of gut microbiota and metabolic pathways with short stature

WANG Wen¹, WANG Zhe², JIANG Xiulei¹, JIANG Yanlin³, HU Yinghua⁴, WANG Mingyue⁴,MU Chunsun⁴, WANG Chunxiang⁴

1. First Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250013, China;

2. College of Acupuncture and Massage, Shandong University of Traditional Chinese Medicine;

3. Department of Pediatrics, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine;

4. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine

Corresponding author: WANG Chunxiang, E-mail: wangchunxiang0603@163.com

Abstract: **Objective** To explore the causal correlation of gut microbiota and their metabolic pathways with short stature using a two-sample Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) summary data on gut microbiota from the Dutch Microbiome Project (DMP) and FINRISK 2002 (FR02), as well as genetic data on height from the GIANT Consortium, were utilized. The inverse variance weighted (IVW) method, MR Egger regression, weighted median (WME), simple mode, and weighted mode were employed to investigate the causal relationship between gut microbiota, metabolic pathways, and short stature, with the IVW method serving as the primary approach. Sensitivity analysis, heterogeneity testing, pleiotropy testing, and outlier detection were conducted to validate the stability and reliability of the results. **Results** The IVW results indicated a causal relationship between five gut microbial taxa, three metabolic pathways, and short stature. Specifically, Bacillales ($OR=1.24, 95\%CI: 1.11 - 1.38, P_{FDR}=0.007$), GCA-900066755 ($OR=1.06, 95\%CI: 1.03 - 1.09, P_{FDR}<0.001$), "pyruvate fermentation to acetate and lactate II" ($OR=1.04, 95\%CI: 1.02 - 1.06, P_{FDR}<0.001$), and "urate biosynthesis/inosine 5'-phosphate degradation" ($OR=$

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0227)

作者简介: 王文(1996—), 女, 硕士, 医师, 主要研究方向为中西医结合治疗儿童常见疾病。

通信作者: 王春香, E-mail: wangchunxiang0603@163.com

1.05, 95% CI: 1.02 - 1.08, $P_{FDR} = 0.042$) were positively associated with height. Conversely, *Clostridium E sporosphaeroides* ($OR = 0.93$, 95% CI: 0.89 - 0.97, $P_{FDR} = 0.023$), *Escherichia flexneri* ($OR = 0.88$, 95% CI: 0.84 - 0.93, $P_{FDR} < 0.001$), GCA-900199385 sp900320755 ($OR = 0.96$, 95% CI: 0.94 - 0.98, $P_{FDR} < 0.001$), and "heme B biosynthesis from glutamate" ($OR = 0.97$, 95% CI: 0.96 - 0.98, $P_{FDR} < 0.001$) were negatively associated with height. No significant pleiotropy or heterogeneity was detected among the instrumental variables (IVs). **Conclusions** There is a clear causal relationship between gut microbiota, related metabolic pathways, and short stature. The specific biological mechanisms require further investigation, and the identified targets may provide valuable insights for future research.

Keywords: gut microbiota; short stature; mendelian randomization

矮身材(short stature, SS)是指在相似环境下,身高较正常的同种族、同年龄、同性别的人群身高均值低 2 个标准差($-2SD$)以上或低于第 3 百分位(P_3)以下^[1],是儿科常见的内分泌疾病。在我国,矮身材患病率为 3.67%^[2]。矮身材的影响不限于儿童时期,研究表明,身材矮小与血压异常^[3]、脂质代谢异常^[4-5]、心脑血管疾病、未来认知情况^[6]等密切相关,且身材矮小的女性在成年后怀孕时更易发生早产^[7]。

肠道菌群(gut microbiome, GM)是与人类共生的最重要的微生态系统^[8]。近年来,越来越多的证据表明,肠道菌群在参与内分泌调节、影响体格发育中发挥重要作用。Li 等^[9]研究表明矮身材儿童与正常儿童的肠道菌群及代谢有明显差异, Schwarzer 等^[10]研究揭示了肠道菌群对胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的影响,肠道菌群可能通过影响短链脂肪酸等活性代谢物的产生,间接影响包括 IGF-1 在内的激素水平,参与儿童生长过程^[11],最终影响终身高。但与矮身材具有因果关系的肠道微生物群落和作用机制在很大程度上仍然未知。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种使用遗传变异作为工具变量(instrumental variables, IVs)来确定暴露和结局因果关系的方法,该方法利用遗传变异在配子形成过程中随机分裂与组合的特性,模拟人群的随机分配过程,因遗传变异的形成独立于社会环境、生活习惯和其他形状,理论上避免了混杂因素干扰,因此不受常规研究设计的影响^[12]。目前,MR 已被广泛应用于探索 GM 与内分泌相关疾病的关系,如肥胖^[13]、糖尿病^[14]等。

本研究使用肠道菌群全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据,选取与人体肠道菌群组成及细菌代谢通路相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量,评估这些变量与最新的身高 GWAS 数据间的关系,以探索肠道菌群及代谢通路与矮身材间的因果关系。

1 资料和方法

1.1 研究设计 本研究采用两样本 MR 分析来评估肠道菌群和身高的关系,以肠道菌群及代谢通路为暴露,以身高为结局,探索肠道菌群与矮身材间的因果关联。

为获得可靠结果,需满足孟德尔随机化的三大假设:1)遗传工具变量与暴露因素强相关,即相关性假设;2)遗传工具变量独立于影响“暴露-结局”的混杂因素,即独立性假设;3)遗传工具变量仅通过暴露因素影响结局,即排除性限制假设。见图 1。

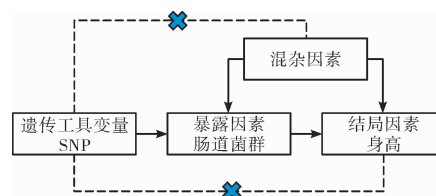


图 1 孟德尔随机化设计概述和假设

Fig. 1 Study design overview and assumptions of the Mendelian randomization design

1.2 数据来源 本研究暴露数据来自于荷兰微生物组计划(the Dutch Microbiome Project, DMP)^[15]和 FINRISK 2002 (FR02)^[16]两项研究。前者是一项对于 7 738 名欧洲血统个体的检测,研究共纳入 207 类肠道微生物信息(包括 105 种、48 属、26 科、13 目、10 纲、5 门)和 205 个不同的细菌代谢通路;后者是一项对于 5 959 名芬兰个体的测序,研究共纳入 473 类肠道微生物群落(包括 209 种、146 属、62 科、24 目、19 纲、10 门)。

本研究结局数据来自于 GIANT Consortium 的最新的 Meta 结果^[17],对 5 380 080 参与者进行身高遗传信息的汇总。目前,其作为矮身材表型已被用于多项 MR 研究^[18-19]。关于 GIANT Consortium 的详细信息可以访问 https://portals.broadinstitute.org/collaboration/giant/index.php/GIANT_consortium_data_files。

1.3 工具变量选择 为实现 MR 的相关性假设,通

过限定 P 值阈值和连锁不平衡条件,即 $P < 1 \times 10^{-5}$,变异间距离为 1Mb, $R^2 < 0.001$,筛选与肠道菌群显著相关的 SNP。通过 SNP 的 $F > 10$ 评估工具变量不存在弱工具变量偏倚,其计算公式为 $F = R^2 \times (N - K - 1) / (1 - R^2)$, N 为暴露因素的样本量, K 为工具变量个数, R^2 为工具变量解释的暴露因素变异比例。

为实现独立性假设,在 Phenoscanner 数据库中进行查询,以确定所包含的工具变量与已知的混杂因素无关,并通过 MR-Egger 截距检查 MR 结果的水平多效性,以排除工具变量通过“遗传变异-暴露因素-结局”以外的其他通路影响结局发生。

为实现排除性限制假设,在筛选的 SNP 中排除了与结局 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 相关的 SNP,并使用数据协调来确保 SNP 等位基因在暴露和结果中的方向一致。

1.4 统计学方法 使用 R 语言中的 Two Sample MR 包、MR-PRESSO 包进行统计学分析。研究选用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 作为主要分析方法确定因果关系,该方法是在假设所有工具变量都有效的前提下,将其方差的倒数作为权重进行加权计算,提供了精确的因果关系,当其 $P < 0.05$ 时说明其具有因果关系;本研究使用了 MR Egger 回归、加权中位数 (weighted median, WME)、simple mode、weighted mode 4 种方法作为补充,当其 β 值方向一致时,认为支持 IVW 结果,因果关系较为稳健。

通过 Cochran's Q 统计量进行异质性检验,当 $P < 0.05$ 时提示存在显著异质性。使用 MR-Egger 截距项识别水平多效性,若截距无限接近 0 或无统计学意义时则提示无水平多效性。如果存在潜在的离群值,使用 MR PRESSO 识别异常值并纠正其结果。运用留一法进行敏感性分析,通过逐一剔除 SNP 来评估每个 SNP 对结果的影响,检测 MR 结果的稳定性和有效性。

为避免结果因多重检验出现假阳性,对 P 值采用错误发现率 (FDR) 校正,以 $P_{FDR} < 0.1$ 为具有统计学意义。将 MR 分析所有结果运用 R 软件 circize 包绘制环装热点图进行集中展示。

2 结果

2.1 工具变量 本研究采用规范的筛选流程确定遗传工具变量,经过筛选 ($P < 1 \times 10^{-5}$,变异间距离为 1Mb, $R^2 < 0.001$),在 DMP 中,筛选后共纳入 207 类肠道微生物信息和 205 个不同的细菌代谢通路,纳入工具变量 4 048 个;在 FR02 中,共纳入工具变

量 9 238 个。纳入的 SNP 其 F 值均 > 10 ,提示没有弱工具变量偏倚。

2.2 MR 分析 本研究采用 5 种两样本 MR 方法,结果如图 2、图 3 所示。其中以 IVW 方法为主,5 种 TSMR 方法的效应值方向一致,并用 FDR 方法校正分析结果,详见表 1。IVW 结果显示,有 5 种肠道微生物、3 条代谢通路与矮身材存在因果关系,其中, Bacillales ($OR = 1.24, 95\% CI: 1.11 \sim 1.38, P_{FDR} = 0.007$)、GCA-900066755 ($OR = 1.06, 95\% CI: 1.03 \sim 1.09, P_{FDR} < 0.001$)、“丙酮酸发酵为乙酸盐和乳酸 II” ($OR = 1.04, 95\% CI: 1.02 \sim 1.06, P_{FDR} < 0.001$)、“尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解” ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.02 \sim 1.08, P_{FDR} = 0.042$) 与身高呈正相关,即与矮身材呈负相关。Clostridium E sporosphaeroides ($OR = 0.93, 95\% CI: 0.89 \sim 0.97, P_{FDR} = 0.023$)、Escherichia flexneri ($OR = 0.96, 95\% CI: 0.94 \sim 0.98, P_{FDR} < 0.001$)、GCA-900199385 sp900320755 ($OR = 0.88, 95\% CI: 0.84 \sim 0.93, P_{FDR} < 0.001$)、“来自谷氨酸的血红素 B 生物合成” ($OR = 0.97, 95\% CI: 0.96 \sim 0.98, P_{FDR} < 0.001$) 与身高呈负相关,即与矮身材呈正相关。

2.3 质量控制 Cochran's Q 检验 ($P > 0.05$)、MR-egger 检验 ($P > 0.05$) 结果显示本研究的工具变量无异质性,结果不受基因水平多效性影响,见表 2。留一法分析显示,当逐个除去 SNP 时,剩余 SNPs 的合并效应与总效应之间无实质性差异,结果稳健。因工具变量均小于 5,未使用 MR-PRESSO 检验。

3 讨论

矮身材是常见的儿童内分泌疾病,近年来多项研究表明,矮身材与肠道菌群相关。由于缺乏随机对照试验的证据,目前尚不清楚肠道菌群及其代谢途径与矮身材之间是否存在明确的因果关系。作为流行病学研究中因果推断的金标准,随机对照试验有时由于伦理限制和高成本而难以开展,孟德尔随机化是有效的替代方案^[20]。通过最新的身高 GWAS 研究和最新的肠道菌群、相关代谢途径的 GWAS 数据进行分析,探索肠道菌群及代谢途径与矮身材之间的因果关系,结果显示,有 5 种肠道微生物、3 条代谢通路与矮身材存在因果关系。

3.1 肠道菌群及其代谢通路中与矮身材相关的保护因素 本研究结果显示 Bacillales、GCA-900066755,以及“丙酮酸发酵为乙酸盐和乳酸 II”、



注:图中热图依次展示不同 MR 方法的 P 值以及 IVW 法 OR 值,其中蓝色点代表 OR 值>1,反之则以红色表示。

图 2 以 DMP 为暴露的 MR 环状热型图

Fig. 2 Circular Manhattan plot for Mendelian randomization analysis with DMP as exposure

“尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解”这两个代谢通路与身高呈正相关,即是矮身材的保护因素。丙酮酸作为糖代谢过程中的重要中间产物,在乳酸脱氢酶(LDH)的催化下还原为乳酸并释放能量,完成糖酵解的过程。这与 Xu 等^[21]研究结果相一致,其研究发现矮身材患儿的异常代谢主要集中在包括半乳糖代谢、糖酵解和糖异生的糖代谢及氨基酸的代谢和合成。糖代谢与身高增长关系密切,这与与生长激素的作用相关,在正常状态下,生长激素作为胰岛素抵抗激素之一,直接与胰岛素相互作用,以维持血糖稳定。生长激素能抑制肌肉和脂肪组织利用葡萄糖,促进肝脏糖异生和糖原分解,使血糖升高^[22]。此外,高胰岛素水平可刺激 IGF-1 的分泌,IGF-1 通过促进骨骼软骨细胞增殖分化和蛋白质合成来诱导青春早期生长^[23]。这些发现进一步证实了肠道菌群-代谢-内分泌轴在身高发育中的重要作用。

3.2 肠道菌群及其代谢通路中与矮身材相关的危险因素 本研究发现 *Clostridium E sporosphaeroides*、*Escherichia flexneri*、GCA-900199385 sp900320755、以及“来自谷氨酸的血红素 B 生物合成”通路与身高呈负相关,即是矮身材的危险因素。肠道菌群会影响维生素、氨基酸(如酪氨酸、色氨酸)、褪黑激素、 γ -氨基丁酸等代谢,进而影响生长发育^[24],Xu 等^[21]研究中发现赖氨酸和谷氨酰胺水平在矮身材患儿中较低,而在 Li 等^[9]则发现缬氨酸是影响矮身材的重要成分。本研究进一步揭示了谷氨酸代谢通路的重要性:谷氨酸经 5-氨基乙酰丙酸转化为血红素的过程可能是影响身高生长的关键机制。谷氨酸作为重要的神经递质参与中枢神经系统发育;其次,血红素的合成直接影响机体生长发育所需的氧气运输和能量代谢。这一双重作用机制可能解释了谷氨酸代谢通路异常与矮身材之间的关联。

数据来源	暴露	SNP	方法	β 值	OR 值(95%CI)	P 值	P_{FDR}
DMP	丙酮酸发酵为乙酸盐和 乳酸 II	3	IVW	0.040	1.04 (1.02~1.06)	<0.001	<0.001
			MR_Egger	0.093	1.10 (1.03~1.17)	0.225	0.982
			WME	0.040	1.04 (1.02~1.06)	<0.001	0.041
			simple_mode	0.049	1.05 (1.02~1.08)	0.088	0.691
			weighted_mode	0.048	1.05 (1.02~1.08)	0.096	0.717
	尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解	3	IVW	0.045	1.05 (1.02~1.08)	0.002	0.042
			MR_Egger	0.147	1.16 (0.93~1.44)	0.408	0.982
			WME	0.038	1.04 (1.01~1.07)	0.004	0.078
			simple_mode	0.043	1.04 (1.01~1.08)	0.153	0.691
			weighted_mode	0.033	1.03 (1.00~1.07)	0.183	0.717
	来自谷氨酸的血红素 B 生物合成	3	IVW	-0.030	0.97 (0.96~0.98)	<0.001	<0.001
			MR_Egger	-0.044	0.96 (0.91~1.00)	0.306	0.982
			WME	-0.026	0.97 (0.96~0.99)	0.005	0.090
			simple_mode	-0.024	0.98 (0.96~1.00)	0.152	0.691
			weighted_mode	-0.024	0.98 (0.96~0.99)	0.129	0.717
FR02	Bacillales A	3	IVW	0.212	1.24 (1.11~1.38)	<0.001	0.007
			MR_Egger	0.069	1.07 (0.58~1.98)	0.862	0.975
			WME	0.231	1.26 (1.09~1.46)	0.002	0.056
			simple_mode	0.246	1.28 (1.06~1.55)	0.126	0.853
			weighted_mode	0.249	1.28 (1.07~1.54)	0.117	0.859

续表

数据来源	暴露	SNP	方法	β 值	OR 值(95%CI)	P 值	P_{FDR}
FR02	Clostridium E sporosphaeroides	4	IVW	-0.077	0.93 (0.89~0.97)	<0.001	0.023
			MR_Egger	-0.013	0.99 (0.87~1.12)	0.858	0.975
			WME	-0.074	0.93 (0.88~0.98)	0.006	0.123
			simple_mode	-0.108	0.90 (0.83~0.97)	0.071	0.853
			weighted_mode	-0.049	0.95 (0.89~1.01)	0.221	0.859
	Escherichia flexneri	3	IVW	-0.041	0.96 (0.94~0.98)	<0.001	<0.001
			MR_Egger	-0.024	0.98 (0.93~1.03)	0.539	0.975
			WME	-0.043	0.96 (0.94~0.98)	<0.001	0.017
			simple_mode	-0.046	0.96 (0.93~0.98)	0.075	0.853
			weighted_mode	-0.045	0.96 (0.93~0.98)	0.076	0.859
	GCA-900066755	3	IVW	0.058	1.06 (1.03~1.09)	<0.001	<0.001
			MR_Egger	0.086	1.09 (1.02~1.17)	0.246	0.975
			WME	0.057	1.06 (1.02~1.10)	0.002	0.056
			simple_mode	0.058	1.06 (1.01~1.11)	0.130	0.853
			weighted_mode	0.064	1.07 (1.02~1.11)	0.104	0.859
	GCA-900199385 sp900320755	3	IVW	-0.123	0.88 (0.84~0.93)	<0.001	<0.001
			MR_Egger	-0.384	0.68 (0.42~1.11)	0.368	0.975
			WME	-0.136	0.87 (0.81~0.94)	<0.001	0.019
			simple_mode	-0.142	0.87 (0.79~0.95)	0.098	0.853
			weighted_mode	-0.142	0.87 (0.79~0.95)	0.095	0.859

表 2 MR 结果的异质性、水平多效性检验
Tab. 2 Heterogeneity and horizontal pleiotropy tests for MR results

暴露	异质性检验		水平多效性	
	Q 值	P 值	截距	P 值
丙酮酸发酵为乙酸盐和乳酸 II	2.544	0.280	-0.006	0.357
尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解	5.826	0.054	-0.010	0.521
来自谷氨酸的血红素 B 生物合成	1.492	0.474	0.002	0.630
Bacillales A	2.118	0.347	0.003	0.721
Clostridium E sporosphaeroides	4.301	0.231	-0.003	0.409
Escherichia flexneri	0.612	0.737	-0.002	0.631
GCA-900066755	2.141	0.343	-0.002	0.543
GCA-900199385 sp900320755	2.156	0.340	0.008	0.485

3.3 研究优势与局限性 本研究利用 MR 方法得出 GM 与矮身材之间的因果关系,可为后续研究提供候选肠道微生物和上下游代谢通路,且本研究选择的 GWAS 数据样本量较大,可较大程度避免混杂因素的干扰。同时,本研究采用不同分析方法结果效应具有一致性,使用多种统计学方法检测并排除分析中的水平多效性、异质性和灵敏性。

本研究的局限性:数据来源于欧洲人群,研究结果与亚洲人群可能存在一定差异,后续随着 GWAS 数据库不断积累,可在亚洲人群中进一步研究 GM 与矮身材的因果关系。此外,肠道菌群是一个相互作用的有机体,上述结果呈现的菌群和通路间的交互作用对矮身材的影响仍有待进一步研究加以完善。

综上所述,本文章以肠道菌群组学作为暴露,矮身材作为结局,明确了肠道菌群及相关代谢通路与矮身材之间的因果关系,为未来临床中通过肠道微

生物的角度来预测、诊断、治疗矮身材提供较为可靠的依据,也为矮身材的疾病研究提供了新的思路。

参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008,46(6): 428-430.
The Subspecialty Group of Endocrinologic HAMD. Guidelines for diagnosis and treatment of children with short stature[J]. Chin J Pediatr, 2008,46(6): 428-430. (in Chinese)

[2] Ma J, Pei T, Dong F, et al. Spatial and demographic disparities in short stature among school children aged 7-18 years: A nation-wide survey in China, 2014[J]. BMJ Open, 2019, 9(7): e026634.

[3] Bourgeois B, Watts K, Thomas DM, et al. Associations between height and blood pressure in the United States population[J]. Medicine, 2017,96(50): e9233.

[4] Oh N, Song Y, Kim S, et al. Short stature is associated with increased risk of dyslipidemia in Korean adolescents and adults[J]. Sci Rep, 2019,9(1).

[5] Vangipurapu J, Stancakova A, Jauhiainen R, et al. Short adult stature predicts impaired beta-cell function, insulin resistance, glycemia, and type 2 diabetes in finnish men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017,102(2): 443-450.

[6] Freer J, Orr J, Morris JK, et al. Short stature and language development in the United Kingdom: A longitudinal analysis of children from the Millennium Cohort Study[J]. BMC Medicine, 2022,20(1).

[7] Derraik JGB, Lundgren M, Cutfield W S, et al. Maternal height and preterm birth: A Study on 192,432 Swedish Women[J]. PLoS ONE, 2016,11(4): e0154304.

[8] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. Nature Reviews Immunology, 2016,16(6): 341-352.

(下转第 877 页)

- consensus on diagnostic overlap and distinction for pediatric feeding disorder and avoidant/restrictive food intake disorder[J]. *Int J Eat Disord*, 2025, 58(3):489-499.
- [24] 岳小静, 杜琳, 贾飞勇. 婴幼儿喂养困难的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(7):738-741.
Yue XJ, Du L, Jia FY. Research advances in feeding difficulties of infants and toddlers[J]. *Chin J Child Health Care*, 2021, 29(7):738-741. (in Chinese)
- [25] Tang MY, Liu XM, Yang F. The prevalence and predictors of feeding difficulties in children at self-feeding transition stage[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11:1175927.
- [26] 徐东, 林立, 陈玉珍. 我国亲职教育发展的困境及其应对[J]. 高等继续教育学报, 2023, 36(6):20-26.
Xu D, Lin L, Chen YZ. The dilemma of parenting education development in china and its response[J]. *J Contin High Educ*, 2023, 36(6):20-26. (in Chinese)
- [27] Lock J, Le Grange D. Family-based treatment: Where are we and where should we be going to improve recovery in child and adolescent eating disorders[J]. *Int J Eat Disord*, 2019, 52(4):481-487.
- [28] Bentz M, Pedersen S H, Moslet U. An evaluation of family-based treatment for restrictive-type eating disorders, delivered as standard care in a public mental health service[J]. *J Eat Disord*, 2021, 9(1):141.
- [29] 王丹, 徐红贞, 邵雪华, 等. 儿童饮食行为评估工具的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2022, 57(14):1783-1787.
Wang D, Xu HZ, Shao XH, et al. Advances in research on assessment tools for children's eating behavior[J]. *Chin J Nurs*, 2022, 57(14):1783-1787. (in Chinese)
- [30] 王畅, 童连. 国内外家长喂养行为评价研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(9):989-993, 999.
Wang C, Tong L. Research progress on the evaluation of parental feeding practices in China and abroad[J]. *Chin J Child Health Care*, 2022, 30(9):989-993, 999. (in Chinese)
- 收稿日期:2025-03-14 修回日期:2025-06-04 本文编辑:王悦

(上接第 859 页)

- [9] Li L, Wang Y, Huang Y, et al. Impact of different growth hormone levels on gut microbiota and metabolism in short stature. [J]. *Pediatr Res*, 2024, 96(1): 115-123.
- [10] Schwarzer M, Makki K, Storelli G, et al. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition[J]. *Science*, 2016(351): 854-857.
- [11] Durda-Masny M, Ciomborowska-Basheer J, Makołowska I, et al. The mediating role of the gut microbiota in the physical growth of children[J]. *Life*, 2022, 12(2): 152.
- [12] Cseo 生物统计学专家委员会 rws 方法学组. 孟德尔随机化模型及其规范化应用的统计学共识[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(3): 471-475, 480.
Group CBEC. Statistical consensus on Mendelian randomization models and their standardized applications[J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2021, 38(3): 471-475, 480. (in Chinese)
- [13] Li Y, Wang X, Zhang Z, et al. Effect of the gut microbiome, plasma metabolome, peripheral cells, and inflammatory cytokines on obesity: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study and mediation analysis. [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1348347.
- [14] Liu T, Cao Y, Liang N, et al. Investigating the causal association between gut microbiota and type 2 diabetes: A meta-analysis and Mendelian randomization. [J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1342313.
- [15] Lopera-Maya EA, Kurilshikov A, van der Graaf A, et al. Effect of host genetics on the gut microbiome in 7 738 participants of the Dutch Microbiome Project[J]. *Nature genetics*, 2022, 54(2): 143-151.
- [16] Qin Y, Havulinna AS, Liu Y, et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort[J]. *Nature genetics*, 2022, 54(2): 134-142.
- [17] Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height [J]. *Nature*, 2022, 610(7933): 704-712.
- [18] Speed MS, Jepsen OH, Børghlum AD, et al. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 184.
- [19] Hagenaars SP, Gale CR, Deary IJ, et al. Cognitive ability and physical health: A Mendelian randomization study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2651.
- [20] 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.
- [21] Xu R, Zhu H, Zhang C, et al. Metabolomic analysis reveals metabolic characteristics of children with short stature caused by growth hormone deficiency[J]. *Clin Sci*, 2019, 133(6): 777-788.
- [22] Kim S, Park M. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(3): 145-152.
- [23] Netchine I, van der Steen M, López-Bermejo A, et al. New horizons in short children born small for gestational age[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 655931.
- [24] Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(3): 301-309.
- 收稿日期:2024-04-12 修回日期:2024-12-09 本文编辑:王悦