

• 科研论著 •

肥胖男童尿液差异代谢物的筛选

刘韦^{1*}, 董洁^{2*}, 高超男¹, 齐千瑾¹, 孔亚伟¹, 孟鑫¹, 彭晓霞³, 闫银坤¹

1. 首都医科大学附属北京儿童医院慢病中心, 北京 100045; 2. 湖南省儿童医院儿科医学研究所, 湖南 长沙 410000;

3. 首都医科大学附属北京儿童医院临床流行病学与循证医学中心

摘要: **目的** 探究肥胖男童与体重正常男童之间尿液代谢物特征的差异, 为肥胖的发病机制提供初步线索。 **方法** 采用病例对照研究设计, 于 2021 年 9—10 月在湖南长沙三所寄宿学校招募 6~14 岁儿童, 按体重状态分为肥胖组和体重正常组, 将两组儿童按年龄 1:1 进行匹配, 最终纳入 10 名正常体重男童和 10 名肥胖男童。连续收集 3d 24h 尿样, 混匀后取 2mL 尿样进行靶向检测。采用正交偏最小二乘法判别分析比较两组间代谢物的整体组成差异, t 检验和差异倍数相结合的方法筛选差异代谢物。 **结果** 肥胖组中吲哚-3-甲基乙酸酯、吲哚-3-丙酸、吲哚乙酸、胆酸、乙酰胆碱酸、石胆酸-3-硫酸盐、7-酮去氢胆酸、甲基半胱氨酸、脯氨酸和癸二酸的水平低于正常体重组, 差异有统计学意义 ($\text{Log}_2 \text{FC} \leq -0.5$, $P < 0.05$)。 **结论** 肥胖男童与体重正常男童的尿液代谢物存在差异, 可为肥胖的预防和控制提供新线索。

关键词: 肥胖; 差异代谢物; 尿液; 代谢组学**中图分类号:** R723.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2025)02-0180-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-0654

Screening of differential metabolites in the urine of obese boys

LIU Wei^{1*}, DONG Jie^{2*}, GAO Chaonan¹, QI Qianjin¹, KONG Yawei¹, MENG Xin¹, PENG Xiaoxia³, YAN Yinkun¹

1. Center for Non-communicable Disease Management, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University,

National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Pediatric Medical Research Institute,

Hunan Children's Hospital, Changsha, Hunan 410000, China; 3. Center for Clinical Epidemiology and

Evidence-Based Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University,

National Center for Children's Health

Corresponding authors: PENG Xiaoxia, E-mail: pengxiaoxia@bch.com.cn; YAN Yinkun, E-mail: ykyan2011@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the differences in urinary metabolite profiles between obese and normal-weight boys, in order to provide preliminary clues for understanding the pathogenesis of obesity. **Methods** A case-control study design was employed. From September to October 2021, children aged 6 - 14 years were recruited from three boarding schools in Changsha, Hunan. Participants were divided into obese and normal-weight groups based on their weight status. Ten normal-weight boys and ten obese boys were matched by age (1:1 ratio). 24-hour urine samples were collected continuously for three days, mixed, and 2mL of urine was taken for targeted detection. Orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) was used to compare the overall differences in metabolite composition between the two groups, and a combination of t -test and fold change (FC) values was employed to screen for differential metabolites. **Result**

The levels of Indole-3-methyl acetate, Indole-3-propionic acid, Indoleacetic acid, Cholic acid, Glycocholic acid, Sulfated lithocholic acid, 7-dehydrocholic acid, Methylcysteine, Proline, and Sebacic acid were significantly lower in the obese group compared to the normal-weight group ($\text{Log}_2 \text{FC} \leq -0.5$, $P < 0.05$). **Conclusion** Differences in urine metabolites exist between obese and normal-weight male children, which may provide new clues for the prevention and control of obesity.

Keywords: obesity; differential metabolites; urine; metabolomics

据世界肥胖联合会估计, 2020 年 5~19 岁肥胖儿童和青少年约有 1.58 亿, 2025 年有 2.06 亿, 2030 年有 2.54 亿^[1]。儿童时期的肥胖容易延续到

成年期, 进而增加糖尿病、慢性肾病、高血压、脂肪肝等慢性病的患病风险^[2-5]。儿童肥胖诊断虽然已明确, 但治疗和逆转存在困难, 由于肥胖是一种复杂的

基金项目: 北京新星计划 (Z201100006820008); 湖南省自然科学基金 (2022JJ40198); 国家自然科学基金 (81803254, 81973110, 82073572)**作者简介:** 刘韦 (1994—), 女, 本科生, 主要研究方向为儿童慢性病流行病学; 董洁 (1991—), 女, 博士研究生, 助理研究员, 主要研究方向为儿童食盐与血压、菌群。**通信作者:** 彭晓霞, E-mail: pengxiaoxia@bch.com.cn; 闫银坤, E-mail: ykyan2011@163.com**注:** * 共同第一作者。

多因素疾病,发病机制不完全清楚^[6-7],因此需要进一步深入研究。代谢组学是发现新标志物和阐明生化途径的重要工具,能够揭示代谢物在疾病发生发展过程中的作用^[8-9],对研究疾病的发病机制及预后具有重要价值^[10]。尿液成分比较简单,无创且容易获得,因此尿液是研究疾病的理想生物标本。既往研究表明,尿液中存在与肥胖、高尿酸血症、糖尿病、血脂异常、非酒精性脂肪性肝病等疾病相关的代谢标志物^[11],为代谢性疾病的机制研究和早期诊断提供了依据。既往儿童肥胖与代谢组学的关联研究多基于血液样本,且利用非靶向检测技术^[12-13]。本研究采用病例对照设计,通过对肥胖男童的尿液标本进行靶向代谢组学分析,筛选与肥胖相关的差异代谢物,为肥胖发病机制研究提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究于 2021 年 9—10 月在湖南省长沙市 3 所寄宿学校招募 163 名 6~14 岁儿童,排除过去 6 个月内患有胃肠道炎症、肠易激综合征、肠切除术或当前腹泻、使用抗生素、抗炎药和抗酸剂的儿童。根据体质量指数(body mass index, BMI)定义体重状态,参照国际肥胖问题工作组(International Obesity Task Force, IOTF)制定的基于特定年龄(2~17 岁)和性别的生长曲线^[14],将研究对象分为体重正常组和肥胖组,随后按年龄±1 岁进行 1:1 匹配,最终纳入 10 名肥胖男童和 10 名体重正常男童。本研究通过湖南省儿童医院伦理委员会审批(KY-SO2021-212, HCHLL-2022-77)。

1.2 标本采集 收集研究对象 24h 尿液,连续收集 3 日。采集要求为早晨排空膀胱后,将一天的尿液用集尿桶收集起来,待次日清晨排空膀胱后,将最后一次尿液排入容器中,完成第一次 24h 尿液的采集。随后将单次的 24h 尿液混合均匀,在 2h 内提取 2mL 尿样,放入-80℃冰箱中以备检测。之后两次的采集方法与之相同,由研究者对尿液的采集情况进行检查。

1.3 代谢组学检测方法 尿液代谢物检测采用 N300 代谢组学检测技术,由北京诺禾致源有限公司

完成。N300 是一种为体外高通量绝对定量小分子代谢物而开发的靶向代谢组学技术,一次检测可对临床样本中的氨基酸类、脂肪酸类、胆汁酸类等 10 多种物质大类进行定量分析,能同时解决非靶向代谢组学验证难和靶向代谢组学检测物质少的问题。本研究中检出的尿液代谢物包括苯类、氨基酸类、脂肪酸类、胆汁酸类、苯甲酸、碳水化合物、肉碱、咪唑类物质、吡啶类、核苷酸、有机酸、多肽类、酚类、苯丙酸、苯丙素和吡啶,共 16 类。

1.4 质量控制 对参与人员进行培训,内容包括信息收集和样本收集;利用统一问卷和电子录入系统,并对数据进行核对和备份;尿液样本按要求进行保存和运输,由专业人员进行检测和分析;选择合适的统计分析方法,代谢数据进行标准化或归一化处理。

1.5 统计学方法 采用 *t* 检验来计算各代谢物的浓度在两组间是否存在差异,并计算代谢物在两组间的差异倍数(fold change, FC),差异代谢物筛选标准为 $\text{Log}_2 \text{FC} \geq 0.5$ 或 $\text{Log}_2 \text{FC} \leq -0.5$ 且 $P < 0.05$ 。采用正交偏最小二乘法判别分析模型(Orthogonal Partial Least Squares Discrimination Analysis, OPLS-DA)比较不同组间代谢物的整体组成差异,对模型进行 7 折交叉验证(7-fold cross validation),检验模型的泛化能力和预测性能,最后采用置换检验(permutation test)对 OPLS-DA 模型的准确性进行验证。基于 OPLS-DA 模型计算变量权重值(variable important in projection, VIP),用于衡量各代谢物累计差异对各组样本分类判别的影响强度和解释能力, $\text{VIP} \geq 1.5$,说明该物质在分类判别中有较强的影响力。

2 结果

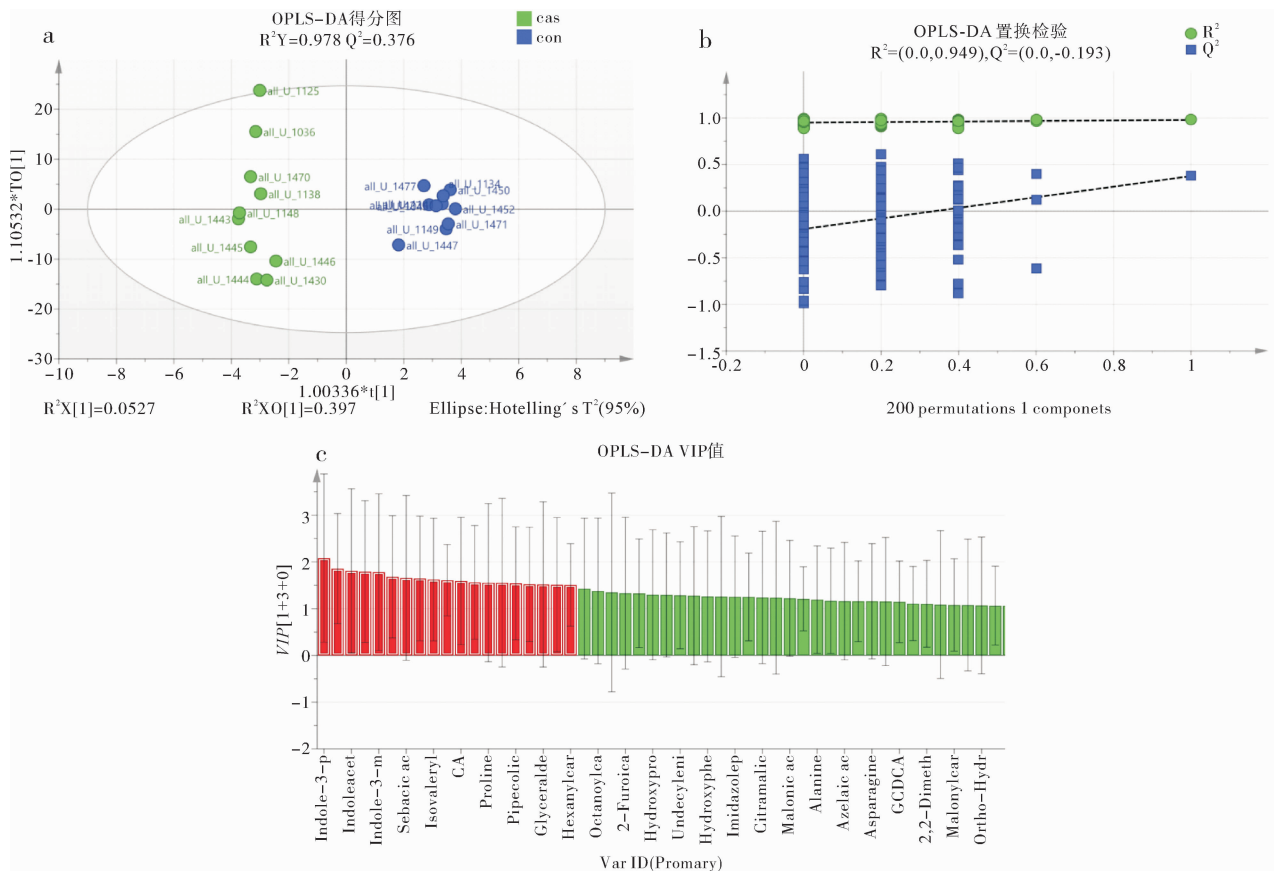
2.1 研究对象基本临床信息 本研究共纳入 20 名儿童平均年龄为(10.7±0.6)岁。正常体重组平均体重(34.3±4.5)kg,平均身高为(141.6±8.4)cm;肥胖组平均体重为(60.6±5.3)kg,平均身高为(149.2±6.1)cm,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究对象基本特征
Tab. 1 Baseline characteristics of study participants

特征	合计(<i>n</i> =20)	肥胖(<i>n</i> =10)	体重正常(<i>n</i> =10)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	10.7±0.6	9.5±0.5	10.8±0.6	1.152	0.007
身高(cm)	145.4±8.2	149.2±6.1	141.6±8.4	3.924	0.081
年龄别身高 Z 评分	0.7	1.3	0.0	4.325	0.002
体重(kg)	47.5±14.3	60.6±5.3	34.3±4.5	13.662	<0.001
年龄别体重 Z 评分	1.9	3.9	-0.1	12.714	<0.001
BMI(kg/m ²)	21.0±5.4	26.9±2.5	17.1±1.4	10.523	<0.001
BMI Z 评分	1.4	2.7	0.1	12.412	<0.001

2.2 尿液差异代谢物构成差异 采用 OPLS-DA 方法建立代谢物含量与体重状态之间的判别模型,评分图中的累积 $R^2 Y$ 和 Q^2 分别为 0.978 和 0.376, 累计 $R^2 Y$ 大于累计 Q^2 , 说明模型在解释已知数据中的方差相对较好, 意味着模型可以有效区分肥胖组和体重正常组之间代谢物含量差。见图 1a。验

证图中 Q^2 与 Y 轴的回归线的截距大于 0.05, 表明 OPLS-DA 模型具有良好的适应性。见图 1b。基于 OPLS-DA 模型, 计算代谢物的 VIP 值, 有 19 种代谢物的 VIP 值大于 1.5, 较高的 VIP 值表示该种代谢物在组间判别中起着较重要的作用。见图 1c。



注: a 图为 OPLS-DA 得分图, $R^2 X$ 和 $R^2 Y$ 分别表示模型所能解释 X 和 Y 矩阵信息的百分比, $Q^2 Y$ 则通过交叉验证计算得出用以评价模型的预测能力; b 图为 OPLS-DA 模型 200 次置换检验的结果, 横坐标是指与原模型的相似程度, 纵坐标为 R^2 和 Q^2 值; c 图为代谢物的 VIP 值, 表示每个变量在模型中的重要性程度; OPLS-DA 为正交偏最小二乘判别分析; VIP 为变量权重值。

图 1 肥胖男童与体重正常男童尿代谢物组学 OPLS-DA 分析

Fig. 1 OPLS-DA Analysis of urinary metabolomics between obese children and normal-weight children

2.3 差异代谢物的筛选 将 t 检验 $P < 0.05$, 且 $\text{Log}_2 \text{FC}$ 值 ≤ -0.5 或 ≥ 0.5 的代谢物定义为对组间分离有显著贡献的潜在生物标志物, $\text{Log}_2 \text{FC}$ 绝对值越大, 说明代谢物浓度在不同组中差异越大。根据 $\text{Log}_2 \text{FC}$ 值和 P 值, 共筛选出 10 种组间差异代谢产物。见表 2。这 10 种代谢物中, 有 6 种的 VIP 值 > 1.5 , 且肥胖组中所有差异代谢物的浓度较体重正常组低。见图 2。

3 讨论

本研究采用病例对照研究设计, 筛选出 10 种与肥胖相关的差异代谢物, 包括 3 种吲哚类化合物: 吲

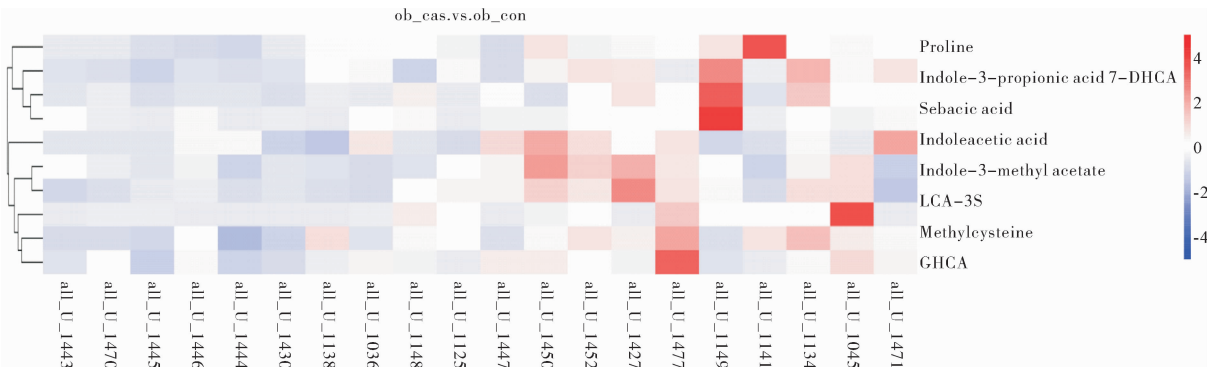
哚-3-甲基乙酸 (indole-3-methyl acetate, MIA)、吲哚-3-丙酸 (indole-3-propionic acid, IPA)、吲哚乙酸 (indoleacetic acid, IAA); 4 种胆汁酸类代谢物: 胆酸 (cholic acid, CA)、乙酰胆酸 (glycocholic acid, GH-CA)、石胆酸-3-硫酸盐 (sulfated lithocholic acid, LCA-3S)、7-酮去氧胆酸酯 (7-dehydrocholic acid, 7-DHCA); 2 种氨基酸类: 甲基半胱氨酸 (methylcysteine)、脯氨酸 (proline) 以及 1 种中链脂肪酸癸二酸 (sebacic acid)。本研究发现, 肥胖组差异代谢物的水平显著降低, 可为儿童肥胖发病机制的研究提供新线索。

3.1 吲哚类化合物 吲哚类化合物由色氨酸经肠

表 2 差异代谢物的筛选
Tab. 2 Screening for differential metabolites

代谢物中文名称	代谢物英文名称	FC	Log ₂ FC	P 值
吲哚-3-丙酸	Indole-3-propionic acid	0.480	-1.059	0.005
甲基半胱氨酸	Methylcysteine	0.662	-0.596	0.025
乙酰胆碱酸	Glycocholic acid	0.559	-0.839	0.026
癸二酸	Sebacic acid	0.560	-0.838	0.028
脯氨酸	Proline	0.494	-1.017	0.033
吲哚乙酸	Indoleacetic acid	0.623	-0.683	0.037
胆酸	Cholic acid	0.275	-1.862	0.037
石胆酸-3-硫酸盐	Sulfated lithocholic acid	0.290	-1.788	0.044
7-酮去氧胆酸	7-dehydrocholic acid	0.341	-1.551	0.044
吲哚-3-甲基乙酸酯	Indole-3-methyl acetate	0.553	-0.854	0.045

注:FC 的绝对值越大,代表两组的差异程度越大。Log₂FC 是对 FC 值进行对数变换。



注:颜色的深浅用来表示代谢物的相对浓度。

图 2 差异代谢物热图
Fig. 2 Heatmap of differential metabolites

道内微生物代谢产生,与肥胖密切相关^[15]。在本研究中,吲哚类化合物 IPA、IAA、MIA 在肥胖儿童尿液中减少。动物研究发现,吲哚类化合物可能通过抑制胰高血糖素样肽(GLP-1)的分泌从而促进胰岛素的释放、抑制胰高血糖素分泌和食欲,减缓胃排空,影响血糖浓度和体重状态^[16]。研究表明 IPA、IAA、MIA 与肠道通透性、炎症调节和宿主免疫密切相关^[17],但在儿童肥胖发生进展中的具体机制尚不明确,有待阐明。

3.2 胆汁酸类化合物 胆汁酸是胆汁的主要成分之一,在肝脏中合成。胆汁酸类代谢物可以促进脂肪的乳化和吸收,调节脂质、糖代谢以及能量消耗^[18-19]。既往人群研究表明,血清胆汁酸代谢物与肥胖密切相关^[19]。动物研究发现胆汁酸会加速内脏肥胖、动脉粥样硬化、肝脂肪变性、炎症和细胞凋亡^[20-22]。并且,通过化学方法减小胆汁酸池的大小可诱发肥胖症^[23]。然而,人体胆汁酸主要以硫酸盐形式随尿液排出体外^[24],本研究发现了 4 种与肥胖呈负相关的胆汁酸代谢物:CA、LCA-3S、7-DHCA 和 GHCA。但是,其因果关系需要进一步在大样本研究中进行验证。

3.3 氨基酸类化合物 既往研究发现氨基酸代谢与肥胖相关。本研究中肥胖组甲基半胱氨酸和脯氨酸含量均降低。甲基半胱氨酸属于含硫氨基酸,有研究发现,肥胖儿童体内存在含硫氨基酸代谢失衡,内源性 NO 体系和 H₂S 体系通过调控含硫氨基酸的代谢来控制肥胖状态^[25-26]。前期研究还发现甲基半胱氨酸可以使低密度脂蛋白或血浆避免进一步氧化和糖化^[27]。甲基半胱氨酸能够降低肥胖小鼠血浆和肝脏中的胆固醇水平,显著改善高血糖、高尿酸血症和氧化应激^[28]。此外,脯氨酸在人体中具有多种重要作用,包括细胞信号传导、应激保护和能量产生,同时在维持蛋白质结构稳定和功能正常中起着关键作用^[29]。研究表明,脯氨酸与代谢紊乱及肥胖的发展密切相关。例如,已有报道指出,与邻苯二甲酸酯暴露相关的精氨酸和脯氨酸代谢紊乱可能导致学龄儿童超重和肥胖的发生^[30]。Zhou 等^[31]发现,空腹血糖、糖化血红蛋白、胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇均与脯氨酸水平相关。综上,脯氨酸可以通过优化代谢转化效率,防止过量脂肪沉积^[32]。

3.4 中链脂肪酸类化合物 癸二酸是一种中链脂肪酸,其代谢产物可以进入三羧酸循环,与能量代谢

密切相关,如研究发现中链脂肪酸可以通过短链脂肪酸受体(GPR43)上调 claudin-3 的表达和超氧化物歧化酶的活性,下调白细胞介素 1β 和干扰素 γ 水平,促进能量消耗,抑制肥胖^[33]。虽然目前癸二酸对肥胖作用的研究仍较为有限,但已有部分研究证实了癸二酸与肥胖相关表型之间的密切联系。例如,Liu 等^[34]研究发现癸二酸在瘦型和肥胖型非酒精性脂肪肝患者之间存在显著差异。本研究发现癸二酸在肥胖组中显著降低。动物研究进一步表明,癸二酸可以改善葡萄糖诱导的胰岛素分泌和降低肝脏葡萄糖输出^[35]。综合来看,癸二酸与肥胖及相关代谢紊乱相关,其潜在机制有待进一步阐明。

综上所述,本研究通过尿液代谢组学分析,筛选出与肥胖相关的差异代谢物,包括吡啶类化合物、胆汁酸类代谢物和氨基酸类,为深入理解肥胖的发病机制提供了循证依据,并为肥胖的诊断和治疗提供了新的思路。尿液作为一种简单易得的生物标本,具有发现新的生物标志物和阐明生化途径的潜力,对于研究代谢性疾病的机制和预后具有重要意义。

参考文献

- [1] Zhang X, Liu J, Ni Y, et al. Global prevalence of overweight and obesity in children and adolescents: A systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2024, 178(8): 800-813.
- [2] Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood[J]. N Engl J Med, 2016, 374(25): 2430-2440.
- [3] Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. Circ Res, 2020, 126(11): 1477-1500.
- [4] Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2672-2682.
- [5] Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic[J]. J Nephrol, 2017, 30(1): 1-10.
- [6] 原晨晨. 全球儿童超重肥胖的流行现状和影响因素[J]. 卫生研究, 2020, 49(3): 506-511.
Yuan CC. Global prevalence and influencing factors of childhood overweight and obesity[J]. Health Research, 2020, 49(3): 506-511. (in Chinese)
- [7] Reddon H, Guéant JL, Meyre D. The importance of gene-environment interactions in human obesity[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(18): 1571-1597.
- [8] Jacob M, Lopata AL, Dasouki M, et al. Metabolomics toward personalized medicine[J]. Mass Spectrom Rev, 2019, 38(3): 221-238.
- [9] Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(7): 473-484.
- [10] Chan ECY, Pasikanti KK, Nicholson JK. Global urinary metabolic profiling procedures using gas chromatography-mass spectrometry[J]. Nature Protocols, 2011, 6(10): 1483-1499.
- [11] 聂倩, 张令霞, 宋光耀. 尿液代谢组学与代谢性疾病生物标志物的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(10): 1016-1020.
Nie Q, Zhang LX, Song GY. Research progress on urine metabolomics and biomarkers of metabolic diseases[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2023, 15(10): 1016-1020. (in Chinese)
- [12] 刘璐洁, 徐东, 尹春燕, 等. 儿童肥胖代谢组学的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(8): 881-885.
Liu LJ, Xu D, Yin CY, et al. Research progress on metabolomics of childhood obesity[J]. Chin J Child Health Care, 2024, 32(8): 881-885. (in Chinese)
- [13] Cho K, Moon JS, Kang JH, et al. Combined untargeted and targeted metabolomic profiling reveals urinary biomarkers for discriminating obese from normal-weight adolescents[J]. Pediatr Obes, 2017, 12(2): 93-101.
- [14] Cole TJ, Lobstein T. Extended international(IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity[J]. Pediatr Obes, 2012, 7(4): 284-294.
- [15] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(6): 716-724.
- [16] Chimere C, Emery E, Summers DK, et al. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells[J]. Cell Rep, 2014, 9(4): 1202-1208.
- [17] Modoux M, Rolhion N, Mani S, et al. Tryptophan metabolism as a pharmacological target[J]. Trends Pharmacol Sci, 2021, 42(1): 60-73.
- [18] Li X, Yang J, Zhou X, et al. Ketogenic diet-induced bile acids protect against obesity through reduced calorie absorption[J]. Nat Metab, 2024, 6(7): 1397-1414.
- [19] Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2017, 152(7): 1679-1694. e3.
- [20] Yamada S, Kawaguchi H, Yamada T, et al. Cholic acid enhances visceral adiposity, atherosclerosis and nonalcoholic fatty liver disease in microminipigs[J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(11): 1150-1166.
- [21] Lou G, Ma X, Fu X, et al. GPBAR1/TGR5 mediates bile acid-induced cytokine expression in murine Kupffer cells[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93567.
- [22] Petersen A, Julienne H, Hyötyläinen T, et al. Conjugated C-6 hydroxylated bile acids in serum relate to human metabolic health and gut Clostridia species[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13252.

(下转第 190 页)

- tional age in 138 low-income and middle-income countries in 2010[J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(1): e26-e36.
- [8] Goedegebuure WJ, van der Steen M, Smeets CCJ, et al. Childhood growth hormone treatment and metabolic and cardiovascular risk in adults born small for gestational age after growth hormone cessation in the Netherlands: A 12-year follow-up study[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(11):777-787.
- [9] Vizzari G, Morniroli D, Tiraferri V, et al. Postnatal growth of small for gestational age late preterm infants: determinants of catch-up growth[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(1): 365-370.
- [10] Karagol BS, Kundak AA, Örün UA. Comparison of the diameter of coronary arteries between small for gestational age(SGA) and appropriate for gestational age(AGA) newborn infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(6):907-912.
- [11] Fang F, Chen Y, Chen Q, et al. Etiological subgroups of term small-for-gestational-age and childhood health outcomes[J]. *Pediatr Res*, 2023,94(1):378-384.
- [12] 刘湘云,陈荣华. 儿童保健学[M]. 4 版. 南京:江苏科学技术出版社,2014:17-18.
Liu XY, Chen RH. *Child Health Care*[M]. 4th edition. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 2014:17-18. (in Chinese)
- [13] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age[J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, 450: 76-85.
- [14] Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Mortality, in-hospital morbidity, care practices, and 2-year outcomes for extremely preterm infants in the US, 2013—2018[J]. *JA-MA*, 2022, 327(3):248-263.
- [15] Minor KC, Bianco K, Sie L, et al. Severity of small-for-gestational-age and morbidity and mortality among very preterm neonates[J]. *J Perinatol*, 2023, 43(4):437-444.
- [16] Liu C, Wang K, Huang G, et al. Association of small-for-gestational-age status with mortality and morbidity in very preterm Chinese infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36(2):2258257.
- [17] Vizzari G, Morniroli D, Tiraferri V, et al. Postnatal growth of small for gestational age late preterm infants: Determinants of catch-up growth [J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(1): 365-370.
- [18] Hofi L, Flidel-Rimon O, Hershkovich-Shporen C, et al. Differences in growth patterns and catch up growth of small for gestational age preterm infants fed on fortified-mother's own milk versus preterm formula[J]. *Br J Nutr*, 2022, 129(12):1-24.
- [19] Jain V, Kumar B, Devi S, et al. Body composition from birth to 2 years in term healthy Indian infants measured by deuterium dilution: Effect of being born small for gestational age and early catch-up growth[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(8):1165-1171.
- [20] 刘美燕,陈津津. 小于胎龄儿喂养建议新进展[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(6):394-397.
Liu MY, Chen JJ. New progress in feeding recommendations for infants under gestational age[J] *Int J Pediatr*, 2020, 47(6): 394-397. (in Chinese)
- 收稿日期:2024-05-11 修回日期:2024-09-06 本文编辑:王悦

(上接第 184 页)

- [23] Watanabe M, Horai Y, Houten SM, et al. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor(FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26913-26920.
- [24] Bathena SP, Thakare R, Gautam N, et al. Urinary bile acids as biomarkers for liver diseases II. Signature profiles in patients[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 143(2): 308-318.
- [25] 金红芳,杨晓征,刘颖,等. 肥胖儿童含硫氨基酸体系的变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(20): 1566-1568.
Jin HF, Yang XZ, Liu Y, et al. Changes in the sulfur amino acid system in obese children[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2008, 23(20): 1566-1568. (in Chinese)
- [26] 张清友,杜军保,石琳,等. 内源性一氧化氮与硫化氢在大鼠低氧性肺动脉高压中的相互作用[J]. 北京大学学报(医学版), 2004, 36(1): 52-56.
Zhang QY, Du JB, Shi L, et al. Interaction between endogenous nitric oxide and hydrogen sulfide in hypoxic pulmonary hypertension in rats[J]. *J Peking Univ*, 2004, 36(1): 52-56. (in Chinese)
- [27] Huang CN, Horng JS, Yin MC. Antioxidative and antiglycative effects of six organosulfur compounds in low-density lipoprotein and plasma[J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(11): 3674-3678.
- [28] Hsu CC, Huang CN, Hung YC, et al. Five cysteine-containing compounds have antioxidative activity in Balb/cA mice[J]. *J Nutr*, 2004, 134(1): 149-152.
- [29] Christgen SL, Becker DF. Role of proline in pathogen and host interactions[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(4): 683-709.
- [30] Xia B, Zhu Q, Zhao Y, et al. Phthalate exposure and childhood overweight and obesity: Urinary metabolomic evidence[J]. *Environ Int*, 2018, 121(Pt 1): 159-168.
- [31] Zhou Y, Qiu L, Xiao Q, et al. Obesity and diabetes related plasma amino acid alterations[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1447-1452.
- [32] Wu G. Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition [J]. *Amino Acids*, 2009, 37(1): 1-17.
- [33] Zhao J, Hu J, Ma X. Sodium caprylate improves intestinal mucosal barrier function and antioxidant capacity by altering gut microbial metabolism[J]. *Food Funct*, 2021, 12(20): 9750-9762.
- [34] Liu L, Zhao J, Zhang R, et al. Serum untargeted metabolomics delineates the metabolic status in different subtypes of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 200: 114058.
- [35] Membrez M, Chou CJ, Raymond F, et al. Six weeks' seabac acid supplementation improves fasting plasma glucose, HbA1c and glucose tolerance in db/db mice[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(12): 1120-1126.
- 收稿日期:2024-06-20 修回日期:2024-09-11 本文编辑:王悦