

儿童肥胖代谢组学的研究进展

刘璐洁¹, 徐东², 尹春燕¹, 肖延凤¹

1. 西安交通大学第二附属医院小儿内科, 陕西 西安 710004; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科

摘要: 肥胖是以脂肪积累和代谢紊乱为特征的疾病, 儿童肥胖发病率日益增加, 但目前体重和代谢改变背后的复杂机制尚未阐明。代谢组学是一种高通量高灵敏度的检测方法, 通过对生物样本中小分子或代谢物进行全面分析和鉴定, 揭示疾病和代谢之间的联系, 确定潜在的生物标志物和治疗靶点, 并为疾病发病机制研究提供可能线索。本文就近年来儿童肥胖代谢组学的研究进展做一概述。

关键词: 儿童; 肥胖; 代谢组学

中图分类号: R723.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2024)08-0881-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-0266

Advances in metabolomics of childhood obesity

LIU Lujie¹, XU Dong², YIN Chunyan¹, XIAO Yanfeng¹

1. Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China;

2. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College of HUST

Corresponding author: XIAO Yanfeng, E-mail: xiaoyanfeng0639@sina.com

Abstract: Obesity is a disease characterized by the accumulation of adipose tissue and metabolic dysregulation. The prevalence of childhood obesity is on the rise; however, the intricate mechanisms underlying changes in body weight and metabolism remain elusive. Metabolomics, a high-throughput and highly sensitive detection method, enables comprehensive analysis and identification of small molecules or metabolites in biological samples, thereby elucidating the relationship between childhood obesity and metabolism, facilitating the discovery of potential biomarkers and therapeutic targets while providing insights into the pathogenesis of childhood obesity and its associated complications. This review summarizes recent advances in metabolomics research pertaining to childhood obesity.

Keywords: children; obesity; metabolomics

肥胖目前已成为儿童的流行病, 2019 年超重肥胖患病率已经处在非常高的水平, 我国 6 岁以下儿童为 10.4%, 6~17 岁儿童青少年为 19.0%^[1]。根据马冠生等^[2]的研究预测, 如果不采取有效的干预措施, 到 2030 年我国将有超过 5 000 万的儿童青少年肥胖超重, 这将会对个人、家庭和社会造成极大的医疗和经济负担^[2]。肥胖是多种因素共同作用的结果, 遗传、环境和生活方式等因素对儿童肥胖都有不同程度的影响。肥胖儿童并发高血压、代谢综合征、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等疾病的风险显著高于体重正常儿童。10~15 岁时超重肥胖的儿童 80% 在 25 岁时仍然肥胖, 如果不控制儿童时期的肥胖, 也会增加成年后相关疾病的风险^[1]。代谢物作为生物学途径下游产物, 受基因和外源性因素影响, 是代谢途径发挥最终作

用的物质基础。已知肥胖儿童体内各种代谢物和代谢通路发生异常, 但传统检测范围小、灵敏度低、特异性差等缺点限制了对儿童肥胖病理生理机制的理解。

代谢组学是以小分子代谢物为研究对象, 从整体分析生物体代谢功能。人体代谢物的结构复杂多样, 分子量较小, 含量较低, 传统检测方法的灵敏度和特异性低, 代谢组学可以检测多种微量组织样本中小于 1 500 道尔顿的小分子或代谢物。根据研究对象不同, 代谢组学分为靶向代谢组学和非靶向代谢组学, 其中靶向代谢组学检测特定种类的分子含量, 参照标准品能够得到小分子的绝对定量; 非靶向代谢组学可以全面检测代谢物类别, 结合分子鉴定手段可能发现新的化合物和代谢标志物。代谢组学检测过程通常分为化合物分离和鉴定两部分, 其中分离技术包括液相色谱(liquid chromatography,

基金项目: 国家自然科学基金(81673187); 西安交通大学第二附属医院科研基金[YJ(ZD)201709]

作者简介: 刘璐洁(1996-), 女, 在读博士研究生, 主要研究方向为儿童肥胖和生长发育。

通信作者: 肖延凤, E-mail: xiaoyanfeng0639@sina.com

LC)、气相色谱(gas chromatography, GC)、毛细管电泳和亲水相互作用色谱,鉴定技术包括质谱(mass spectrum, MS)和核磁共振波谱(nuclear magnetic resonance spectrum, NMR)等^[3]。

目前关于儿童肥胖的治疗方式较少,生活方式干预儿童较难坚持,药物应用和手术治疗受到限制,因此寻找儿童肥胖的治疗和预防措施成为关注儿童健康的焦点问题。通过代谢组学检测肥胖儿童异常代谢物,能够从生理水平发现异常的内源性小分子,进而为儿童肥胖提供更安全、可靠和有效的预防治疗靶点。目前针对肥胖和健康对照儿童以及肥胖儿童减肥前后国内外已有部分研究,但缺乏总结,本文就近年来儿童肥胖代谢组学的研究进展做一概述。

1 糖类代谢

糖类是能量代谢中最基础的物质。Singh 等^[4]对肥胖男童的尿液进行非靶向代谢组分析,发现 3-唾液酸乳糖和体质量指数(body mass index, BMI) Z 评分呈显著正相关。Yu 等^[5]发现中国肥胖儿童粪便麦芽三糖的含量高于正常体重儿童。此外,肥胖儿童羟基辛酸、氨基葡萄糖、己酸水平较高^[6]。由于糖类种类较为单一,代谢快,目前儿童肥胖代谢组学中糖类的研究较少。

2 脂类代谢

2.1 脂肪酸和甘油酯 脂肪酸是脂质的基础组成成分,不同链长和饱和度的脂肪酸在儿童肥胖中发挥不同的作用。Triosi 等^[7]使用儿童唾液样本进行代谢组学研究,唾液中的棕榈酸和肉豆蔻酸在肥胖儿童中水平较高。通过将代谢物进行通路富集,发现半乳糖代谢紊乱主要发生在超重和肥胖儿童中^[8]。Tong 等^[9]将肥胖儿童分为代谢健康型肥胖和代谢不健康型肥胖,发现血清棕榈酸、硬脂酸升高是代谢不健康肥胖的标志,而高水平乙醇酸、3-羟基丙酸和 2-羟基戊酸是代谢健康型肥胖的标志。由此可见,脂肪酸含量和代谢的异常不仅可以反映儿童肥胖,而且能从代谢角度对儿童肥胖进一步区分。此外,脂肪酸也可以改善儿童肥胖,母亲孕期补充二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)可以改善儿童肥胖和高血压^[10]。在一项干预性研究中,肉豆蔻酸在儿童减肥后显著降低,是儿童肥胖症可能的治疗靶点^[11]。

脂肪酸和甘油结合后形成甘油酯。肥胖儿童的

甘油二酯(diacylglycerol, DG)和甘油三酯(triacylglycerol, TG)含量较高,其中 DG(36:6)、DG(42:7)、DG(44:9)在肥胖儿童进行 6 个月的减肥后显著降低^[11]。代谢组学能够将甘油三酯分类,肥胖儿童并非所有 TG 含量都升高,如 TG(42:5)在肥胖儿童血清中显著降低^[12]。应用代谢组学能更加全面地反应肥胖儿童体内脂质变化情况。

2.2 磷脂 磷脂是细胞膜的重要构成部分,可以作为代谢底物、细胞膜支架和信号分子发挥功能。磷脂根据结构不同可以分为甘油磷脂和鞘磷脂,甘油磷脂中比较重要的有磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidic choline, LPC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)等。在肥胖儿童血浆中,甘油磷脂水平通常较低。Lau 等^[13]发现 LPC(14:0)和 LPC(16:1)与 BMI 呈负相关,但长链 LPC 和 BMI 呈正相关。PC(36:2)、LPC(18:1)、LPC(18:2)和 LPC(20:4)在体重减轻后会增加^[14-16]。此外,PC(16:0/2:0)降低和 LPC(14:1/0:0)增加介导了肥胖儿童内脏脂肪对心血管疾病发生的作用。LPC 刺激内质网应激,引起线粒体功能障碍并增加细胞凋亡^[17]。在一项队列研究中,通过将儿童 3 月龄时血浆代谢物和 2 岁时的身体成分进行相关性分析,发现婴儿期溶血磷脂酰丝氨酸(22:2)升高可以预测 2 岁时的肥胖^[18]。综上,可以看出长链饱和磷脂对儿童肥胖和代谢起负面作用,而不饱和磷脂可能参与了儿童肥胖改善的过程。

鞘磷脂(sphingomyelin, SM)是一类不同的脂质分子,包含鞘氨醇碱基骨架,不同的鞘脂参与细胞生长和迁移、炎症、血管生成、细胞凋亡和衰老的调节。在肥胖儿童中,大部分 SM 水平较低,但 SM(18:0)和 SM(24:0)血清浓度较高^[14-15]。减肥后 SM(23:0)与糖化血红蛋白变化相关,而与 BMI 的变化无关^[19]。鞘氨醇是脂肪族氨基醇,神经酰胺(ceramide, Cer)是鞘氨醇的衍生物,具有细胞膜结构和信号转导功能。López 等^[20]研究了神经酰胺和脂联素在 28 名 10~17 岁女性青少年中的作用,与健康受试者相比,肥胖女生的 Cer(18:0)、Cer(20:0)和 Cer(22:0)与二氢神经酰胺(24:1)水平更高,脂联素浓度降低。肥胖儿童体重下降后,大多数总 Cer 和亚种 Cer 水平也显著下降^[21]。Cer 升高可能使线粒体功能失调,并导致胰岛素抵抗。

2.3 酰基肉碱 长链脂肪酸转化为酰基肉碱(acyl

carnitine, AC), 随后转运到线粒体 β 氧化。AC 和儿童肥胖及心血管疾病发生的关系仍有争议^[22]。肥胖儿童血液中游离肉碱、O-乙酰肉碱和短链 AC 水平较高, 但 AC(5:1) 水平和 NAFLD 呈显著负相关^[13, 15, 23-27]。中长链酰基肉碱的水平不同研究中存在差异, Wahl 等^[14]发现与正常体重组相比, 肥胖组中 AC(12:1) 和 AC(16:1) 的浓度显著升高。Moran-Ramos 等^[26]的研究表明肥胖儿童的混合链长度酰基肉碱成分评分较高。另一项研究则发现肥胖儿童 AC(18:1) 水平较低, 并且减肥后水平升高^[23]。这种差异反映了不同链长的酰基肉碱在儿童肥胖代谢中作用的不同。

2.4 类固醇 多项研究发现肥胖儿童类固醇激素增加, 特别是雄激素^[24, 28], 但也有报告显示肥胖儿童去氢表雄酮-S 较低^[23]。青春期前的肥胖女童雌二醇及其 16 α -羟基雌酮含量较高, 而 2-甲氧基雌二醇的水平较低^[29]。在减肥后, 去氢表雄酮-S、皮质醇和皮质酮的含量显著降低^[30]。肥胖与青春期发育有关, 由于青春期提前或延迟可能会增加成年后发生心脏代谢紊乱的风险, 因此类固醇激素变化是将儿童肥胖与心血管疾病、生殖发育疾病联系起来的桥梁^[31]。

3 氨基酸代谢

3.1 支链氨基酸 亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸统称为支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAA), 蛋白质合成降解、肠道菌群等均会影响支链氨基酸水平。与正常体重儿童相比, 肥胖儿童血浆中的支链氨基酸含量较高, 并且和胰岛素抵抗密切相关^[23, 32-35]。BCAA 也可以预测非糖尿病青少年的胰岛素抵抗^[36-37]。BCAA 可能通过三个方面影响肥胖及其并发症: 1) BCAA 分解代谢产物积累导致线粒体应激, 如 3-羟基异丁酸、2-羟基丁酸、2-酮丁酸等, 这些有毒代谢物积累对细胞产生毒性作用, 扰乱代谢和细胞功能; 2) BCAA 会激活 mTOR 信号, 进而阻碍胰岛素信号转导; 3) 抑制葡萄糖氧化的限速酶丙酮酸脱氢酶复合体, 导致葡萄糖摄取和氧化受阻^[38]。

3.2 芳香族氨基酸 带有苯环结构的氨基酸统称为芳香族氨基酸(aromatic amino acid, AAA), 包括酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸。肥胖儿童体内色氨酸增加, 色氨酸代谢途径受肥胖程度影响^[28]。色氨酸代谢物如甜菜碱、色氨酸-亮氨酸、二甲基甘氨酸和

N-乙酰蛋氨酸在肥胖儿童血清中的含量较低^[39]。色氨酸是血清素和犬尿氨酸的前体, 肥胖儿童犬尿氨酸代谢途径增加, 犬尿氨酸通过与谷氨酸受体和芳基羟受体作用来影响 BMI 和中枢控制食物摄入的转录因子表达。同时, 肥胖儿童血清素途径减少, 血清素产生减少会导致情绪紊乱、抑郁和饱腹感受损, 最终进一步导致热量摄入增加^[40]。

3.3 其他氨基酸 肥胖儿童体内其他氨基酸代谢也存在异常。肥胖儿童循环中赖氨酸水平增加, 而相关代谢物 α -氨基己二酸降低^[41]。参与尿素循环的相关氨基酸在肥胖儿童的表达水平仍有争议。Lau 等^[13]报道肥胖儿童血样本中脯氨酸、精氨酸增加, 而另两项研究则显示肥胖儿童这两种氨基酸水平较正常儿童低^[15, 41]。另外, 肥胖儿童鸟氨酸水平增加, 瓜氨酸减少。一碳代谢相关丝氨酸和甘氨酸在肥胖儿童中降低, 这与胰岛素抵抗密切相关, 表明糖异生增加^[42-43]。

肥胖儿童谷氨酸水平较正常体重儿童高, 而谷氨酰胺、半胱氨酸和蛋氨酸较少。这些变化反映了肥胖儿童体内氧化应激增加、线粒体代谢紊乱, 谷胱甘肽需求增加。低甘氨酸、低谷氨酰胺和谷氨酸比值与升高的 BCAA 和 AAA 能作为识别 β 细胞衰竭风险青少年的标志物^[44]。

关于氨基酸在肥胖中的研究较多, 但机体代谢是系统的生物过程, 肥胖也是多种代谢物异常的综合结果。代谢组学能够整合多种氨基酸变化, 同时结合糖脂代谢物或其他小分子, 全面呈现肥胖儿童体内的代谢异常情况。此外, 代谢组学联合宏基因组将氨基酸变化和肠道微生物群联系起来, 发现肥胖儿童肠道菌群代谢 BCAA 的能力增强。

综上, 代谢组学在儿童肥胖中已经取得了一定的研究成果。生命早期的代谢物变化可以预测肥胖发生风险。已经出现肥胖的儿童具有独特的代谢特征, 血液、尿液和粪便中的糖类、脂质和氨基酸水平发生改变, 并且在减肥后可以恢复基线水平。同时, 异常的代谢物水平与各种肥胖并发症密切相关。儿童处于生长发育的关键时期, 早期预防和干预可以降低肥胖的持续存在, 并减少成年代谢并发症。应用代谢组学在早期评估儿童肥胖发生风险、辅助个体化治疗中具有非常广阔的前景。

然而, 目前研究仍有较多空白和不足。首先, 儿童肥胖代谢组学研究样本量较小, 后期需要扩大样本量, 建立儿童肥胖及并发症的代谢谱, 探索普适性

的风险预测模型;其次,肥胖是多因素疾病,将代谢组学与饮食生活方式、肠道菌群、基因组学和蛋白组学等联合分析能更加全面了解儿童肥胖的发病机制,为临床应用提供有效预防策略和治疗靶点;最后,需要通过分子生物学实验进一步研究特定代谢物和儿童肥胖的因果关系,为儿童肥胖的防治提供理论基础。

参考文献

- [1] Pan X, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 373-392.
- [2] 马冠生,米杰,马军. 中国儿童肥胖报告[M]. 北京:人民卫生出版社,2017.
- [3] 任向楠,梁琼麟. 基于质谱分析的代谢组学研究进展[J]. *分析测试学报*, 2017, 36(2): 161-169.
- [4] Singh A, Kinnebrew G, Hsu PC, et al. Untargeted metabolomics and body mass in adolescents: A cross-sectional and longitudinal analysis[J]. *Metabolites*, 2023, 13(8): 899.
- [5] Yu X, Dong J, Xiang S, et al. Association of intestinal microbiota and its metabolite markers with excess weight in Chinese children and adolescents[J]. *Pediatr Obes*, 2023, 18(6): e13019.
- [6] Martínez-Rodríguez A, Martínez-Olcina M, Mora J, et al. Anxiolytic effect and improved sleep quality in individuals taking *lippia citriodora* extract[J]. *Nutrients*, 2022, 14(1): 218.
- [7] Troisi J, Pierri L, Landolfi A, et al. Urinary metabolomics in pediatric obesity and NAFLD identifies metabolic pathways/metabolites related to dietary habits and gut-liver axis perturbations[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 485.
- [8] Wu J, Li Z, Zhu H, et al. Childhood overweight and obesity: age stratification contributes to the differences in metabolic characteristics[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2024, 32(3): 571-82.
- [9] Tong L, Tian M, Ma X, et al. Metabolome profiling and pathway analysis in metabolically healthy and unhealthy obesity among Chinese adolescents aged 11-18 years[J]. *Metabolites*, 2023, 13(5): 641.
- [10] Kerling EH, Hilton JM, Thodosoff JM, et al. Effect of prenatal docosahexaenoic acid supplementation on blood pressure in children with overweight condition or obesity: A secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(2): e190088.
- [11] Lee Y, Cho JY, Cho KY. Serum, urine, and fecal metabolome alterations in the gut microbiota in response to lifestyle interventions in pediatric obesity: A non-randomized clinical trial[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2184.
- [12] Soria-Gondek A, Fernández-García P, González L, et al. Lipidome profiling in childhood obesity compared to adults: A pilot study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3341.
- [13] Lau CHE, Siskos AP, Maitre L, et al. Determinants of the urinary and serum metabolome in children from six European populations[J]. *Bmc Medicine*, 2018, 16(1): 202.
- [14] Wahl S, Holzapfel C, Yu ZH, et al. Metabolomics reveals determinants of weight loss during lifestyle intervention in obese children[J]. *Metabolomics*, 2013, 9(6): 1157-1167.
- [15] Lee A, Jang HB, Ra M, et al. Prediction of future risk of insulin resistance and metabolic syndrome based on Korean boy's metabolite profiling[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2015, 9(4): 336-345.
- [16] Hellmuth C, Kirchberg FF, Brandt S, et al. An individual participant data meta-analysis on metabolomics profiles for obesity and insulin resistance in European children[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5053.
- [17] Hollie NI, Cash JG, Matlib MA, et al. Micromolar changes in lysophosphatidylcholine concentration cause minor effects on mitochondrial permeability but major alterations in function[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(6): 888-895.
- [18] Mann JP, Jenkins B, Furse S, et al. Comparison of the lipidomic signature of fatty liver in children and adults: A cross-sectional study[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 74(6): 734-741.
- [19] Syme C, Czajkowski S, Shin J, et al. Glycerophosphocholine metabolites and cardiovascular disease risk factors in adolescents a cohort study[J]. *Circulation*, 2016, 134(21): 1629-1636.
- [20] López-Contreras BE, Morán-Ramos S, Villarruel-Vázquez R, et al. Composition of gut microbiota in obese and normal-weight Mexican school-age children and its association with metabolic traits[J]. *Pediatr Obes*, 2018, 13(6): 381-388.
- [21] Olson E, Suh JH, Schwarz JM, et al. Effects of isocaloric fructose restriction on ceramide levels in children with obesity and cardiometabolic risk: Relation to hepatic De Novo lipogenesis and insulin sensitivity[J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1432.
- [22] Yoon H, Shaw JL, Haigis MC, et al. Lipid metabolism in sickness and in health: Emerging regulators of lipotoxicity[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(18): 3708-3730.
- [23] Butte NF, Liu Y, Zakeri IF, et al. Global metabolomic profiling targeting childhood obesity in the Hispanic population[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(2): 256-67.
- [24] Pitchika A, Jolink M, Winkler C, et al. Associations of maternal type 1 diabetes with childhood adiposity and metabolic health in the offspring: A prospective cohort study[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(11): 2319-2332.
- [25] Hirschel J, Vogel M, Baber R, et al. Relation of whole blood amino acid and acylcarnitine metabolome to age, sex,

- BMI, puberty, and metabolic markers in children and adolescents[J]. *Metabolites*, 2020, 10(4): 149.
- [26] Moran-Ramos S, Ocampo-Medina E, Gutierrez-Aguilar R, et al. An amino acid signature associated with obesity predicts 2-year risk of hypertriglyceridemia in school-age children[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5607.
- [27] Handakas E, Keski-Rahkonen P, Chatzi L, et al. Cord blood metabolic signatures predictive of childhood overweight and rapid growth[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2021, 45(10): 2252-2260.
- [28] Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, et al. Metabolomic profiles and childhood obesity[J]. *Obesity*, 2014, 22(12): 2570-2578.
- [29] Mauras N, Santen RJ, Colón-Otero G, et al. Estrogens and their genotoxic metabolites are increased in obese prepubertal girls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6): 2322-2328.
- [30] Lee SH, Kim SH, Lee WY, et al. Metabolite profiling of sex developmental steroid conjugates reveals an association between decreased levels of steroid sulfates and adiposity in obese girls[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 162: 100-109.
- [31] Reinehr T, Kulle A, Rothermel J, et al. Longitudinal analyses of the steroid metabolome in obese PCOS girls with weight loss[J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(4): 213-224.
- [32] Concepcion J, Chen K, Saito R, et al. Identification of pathognomonic purine synthesis biomarkers by metabolomic profiling of adolescents with obesity and type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0234970.
- [33] Perng W, Ringham BM, Smith HA, et al. A prospective study of associations between in utero exposure to gestational diabetes mellitus and metabolomic profiles during late childhood and adolescence[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 296-312.
- [34] Zeng MM, Liang YZ, Li HD, et al. Plasma metabolic fingerprinting of childhood obesity by GC/MS in conjunction with multivariate statistical analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52(2): 265-272.
- [35] McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents[J]. *Pediatr Obes*, 2013, 8(1): 52-61.
- [36] Martos-Moreno GA, Mastrangelo A, Barrios V, et al. Metabolomics allows the discrimination of the pathophysiological relevance of hyperinsulinism in obese prepubertal children[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(10): 1473-1480.
- [37] Mastrangelo A, Martos-Moreno GA, García A, et al. Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(10): 1494-1502.
- [38] Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes[J]. *Nutr Diabetes*, 2022, 12(1): 35.
- [39] Hellmuth C, Kirchberg FF, Lass N, et al. Tyrosine is associated with insulin resistance in longitudinal metabolomic profiling of obese children[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2108909.
- [40] Cussotto S, Delgado I, Anesi A, et al. Tryptophan metabolic pathways are altered in obesity and are associated with systemic inflammation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 557.
- [41] Short KR, Chadwick JQ, Teague AM, et al. Effect of obesity and exercise training on plasma amino acids and amino metabolites in american indian adolescents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3249-3261.
- [42] Bervoets L, Massa G. Classification and clinical characterization of metabolically "healthy" obese children and adolescents[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(5): 553-60.
- [43] Mihalik SJ, Michaliszyn SF, De Las Heras J, et al. Metabolomic profiling of fatty acid and amino acid metabolism in youth with obesity and type 2 diabetes evidence for enhanced mitochondrial oxidation[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 605-611.
- [44] Gall WE, Beebe K, Lawton KA, et al. α -Hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10883.

收稿日期:2024-03-14 修回日期:2024-04-23 本文编辑:王悦