

• 科研论著 •

多基因风险评分在儿童肥胖干预效果可持续性中的作用

陈敬¹, 单蕊¹, 肖伍才¹, 宋洁云², 刘峥¹

1. 北京大学公共卫生学院妇幼卫生学系, 北京 100191; 2. 北京大学儿童青少年卫生研究所

摘要: **目的** 探索多基因风险评分(PRS)与儿童肥胖干预效果可持续性的关联, 为未来开展基于遗传背景、可持续、个性化的儿童肥胖干预提供科学依据。**方法** 从一项研究儿童干预效果的整群随机对照试验(2018 年 9 月—2021 年 4 月)中, 选取北京地区 148 名基线时处于超重肥胖的儿童作为研究对象, 采集唾液进行全基因组测序。构建 4 个 PRS: 加权和不加权 PRS₆₉, 加权和未加权 PRS₆₇。分析 PRS 与干预组别对干预效果可持续性(干预结束到最后一次随访期间肥胖相关指标变化)的交互作用。**结果** PRS 与干预组别对干预结束后儿童校正 BMI 的腰围、校正 BMI 的腰臀比和收缩压的反弹程度存在交互作用。与对照组相比, 干预组儿童加权 PRS₆₉ 每增加一个单位(1 个 s), 校正 BMI 的腰围($\beta=0.34, 95\%CI: 0.05\sim0.63, P=0.020$)和校正 BMI 的腰臀比($\beta=0.29, 95\%CI: 0.03\sim0.56, P=0.031$)在干预结束后反弹得越多; 加权 PRS₆₇ 和未加权 PRS₆₇ 每增加一个单位(1 个 s), 收缩压在干预结束后反弹得越多($\beta=3.58, 95\%CI: 0.50\sim6.66, P=0.023$; $\beta=3.75, 95\%CI: 0.78\sim6.71, P=0.014$)。**结论** 超重肥胖儿童 PRS 越高(携带风险等位基因越多), 其在干预结束后的校正 BMI 的腰围、校正 BMI 的腰臀比和收缩压越容易反弹。未来应在干预结束后重点关注这些高危儿童的饮食和运动行为, 预防和控制发生肥胖反弹。

关键词: 儿童肥胖; 多基因风险评分; 干预效果; 可持续性

中图分类号: R723.14 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)01-0016-05 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0027

Effect of polygenic risk score in the sustainability of childhood obesity intervention

CHEN Jing¹, SHAN Rui¹, XIAO Wucui¹, SONG Jieyun², LIU Zheng¹

1. Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China;

2. Institute of Child and Adolescent Health, School of Public Health, Peking University

Corresponding author: LIU Zheng, E-mail: liuzheng@bjmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To explore the relationship between polygenic risk score (PRS) and the sustainability of childhood obesity intervention, in order to provide scientific basis for future sustainable and personalized childhood obesity intervention based on genetic background. **Methods** A total of 148 children with overweight/obesity at baseline were selected as study subjects from a cluster randomized controlled trial (September 2018 to April 2021) regarding the effect of a childhood obesity intervention in Beijing, China. Saliva was collected to detect the whole genome sequencing. Four PRSs were built: weighted and unweighted PRS₆₉, weighted and unweighted PRS₆₇. The interactions between PRS and study arms on the sustainability of intervention effect (the changes in obesity-related indicators between the end of the intervention and the last follow-up) were analyzed. **Results** There were interactions between PRS and study arms on the rebound degree of waist circumference adjusted for body mass index (BMI), waist-to-hip ratio adjusted for BMI, and systolic blood pressure after the intervention. Compared with the control group, children in the intervention group carried each additional unit (standard deviation) of weighted PRS₆₉, the waist circumference adjusted for BMI rebounded more by 0.34 (95%CI: 0.05 - 0.63, $P=0.020$), and waist-to-hip ratio adjusted for BMI rebounded more by 0.29 (95%CI: 0.03 - 0.56, $P=0.031$) at the last follow-up survey. When children in the intervention group carried each additional unit (standard deviation) of weighted PRS₆₇ and unweighted PRS₆₇, systolic blood pressure at the last follow-up survey rebounded more by 3.58 (95%CI: 0.50 - 6.66, $P=0.023$) and 3.75 (95%CI: 0.78 - 6.71, $P=0.014$), respectively. **Conclusions** The higher PRS (the more risk alleles) children with overweight/obesity carried, their waist circumference, waist-to-hip ratio and systolic blood pressure are more likely to rebound after the intervention. Findings from this study suggest that future studies should focus more on these high-risk children after the intervention to prevent and control obesity rebound.

Keywords: childhood obesity; polygenic risk score; intervention effect; sustainability**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82373694, 81903343); 北京市教育科学“十四五”规划课题(BECA23111)**作者简介:** 陈敬(1998-), 女, 吉林人, 在读博士研究生, 主要研究方向为儿少卫生与妇幼保健学。**通信作者:** 刘峥, E-mail: liuzheng@bjmu.edu.cn

儿童肥胖是严重的公共卫生问题,可引起一系列近期^[1-4]和远期^[5]的身心健康问题。虽然生活方式干预可在短期内有效防控儿童肥胖^[6-8],但干预效果难以长时间维持^[9-12],且不同个体间的干预效果可持续性存在差异。基于作者前期系统综述^[13],遗传因素可能是重要影响因素之一,但尚未发现有研究报道多个基因在儿童肥胖干预效果可持续性中的累积作用。因此,本研究将在我国儿童中探索多基因风险评分(polygenic risk score, PRS)与干预效果可持续性的关联,为将来开展基于遗传背景的、可持续的个性化儿童肥胖干预提供科学依据。

1 对象和方法

1.1 对象 研究对象来自一项在北京、山西长治和新疆乌鲁木齐三个地区开展的整群随机对照试验^[14]。这项试验共纳入 24 所小学 1 392 名儿童,根据地区进行分层,在每层将学校以 1:1 比例随机分配到干预组与对照组。干预组儿童接受改善饮食和运动行为的综合干预,对照组儿童则保持在校日常学习和生活,不额外接受干预。2018 年 9 月完成基线调查,干预持续一学年(9 个月),2019 年 6 月结束干预,2021 年 4 月完成最后一次随访调查。本研究纳入参加这项干预试验且完成基因检测的北京地区儿童(干预组与对照组各 4 所小学),排除身体测量指标缺失或基因检测结果未通过质量控制者,最终纳入 148 名超重肥胖儿童^[15]。本研究经北京大学生物医学伦理委员会审查批准(IRB00001052-18021; IRB00001052-20058),已获取儿童和家长的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 肥胖相关指标的测量与计算 在基线调查、基线调查后 9 个月(干预结束)和 31 个月(最后一次

随访)测量肥胖相关指标:身高、体重、腰围、臀围、收缩压和舒张压。所有指标至少测量 2 次,且身高、体重、腰臀围和血压值在 2 次测量之间的误差不超过 0.5 cm、0.1 kg、1.0 cm 和 5 mmHg,否则进行第 3 次测量,最终选取符合测量误差要求的相邻 2 次测量值并取平均值。

计算身体质量指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高²(m²)、腰臀比(腰围/臀围)以及校正 BMI 的腰围、臀围和腰臀比。计算校正 BMI 的腰围的方法:1)通过拟合线性回归模型生成腰围预测值,预测值= $\beta_0 + \beta_1 \times \text{年龄} + \beta_2 \times \text{性别} + \beta_3 \times \text{BMI}$;2)生成残差值=腰围真实值-腰围预测值;3)对残差值进行逆正态转换,生成校正 BMI 的腰围。校正 BMI 的臀围和腰臀比的计算方法与此相似。

1.2.2 基因多态性检测 采集研究对象的唾液,通过口腔拭子基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)提取口腔上皮细胞中的基因组 DNA,采用专为亚洲人群设计的高通量基因分型芯片(Illumina ASA)检测基因多态性。依据基因检测的质量控制标准^[16],纳入 SNP 水平缺失率<2%、最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)>5%、Hardy-Weinberg 平衡检验 P 值> 1×10^{-6} 、杂合率<3s、无亲属关系的儿童。后续对通过质量控制的基因数据进行插补^[17],最后对插补后的基因数据重复上述质量控制过程。使用 PLINK 1.90 和 IMPUTE2 软件进行质量控制与基因插补。

1.2.3 PRS 构建 采用加性遗传模型进行基因型赋值,分别构建未加权及加权 PRS。未加权 PRS 通过累加单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的效应等位基因数量(0, 1, 2)获得。加权 PRS 还需给每个等位基因赋予权重后构建。未加权及加权 PRS 的计算公式如下:

$$\text{未加权 PRS} = \sum_i \frac{\text{第 } i \text{ 个 SNP 的效应等位基因数量}}{\text{个体等位基因总数量}}$$

$$\text{加权 PRS} = \sum_i \frac{\text{第 } i \text{ 个 SNP 的效应等位基因数量} \times \text{该等位基因的效应值}(\beta)}{\text{个体等位基因总数量}}$$

效应等位基因是与肥胖相关的风险等位基因,因此,PRS 越高代表个体携带的肥胖风险等位基因越多。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)发现 69 个 SNP^[18]与校正 BMI 的腰臀比相关,67 个 SNP^[19]与 BMI 相关。本研究以此为基础共构建 4 个 PRS:基于 69 个 SNP 的加权 PRS、基于 69 个 SNP 的未加权 PRS、基于 67 个 SNP 的加权 PRS 和基于 67 个 SNP 的未加权 PRS。最后对这 4 个 PRS 进行标准化(Z 分数)转换,具体步骤为:1)原始数据-平均数;2)步骤(1)中得到的

差值除以标准差。采用 PLINK 1.90 软件和 R 4.1.0 软件构建 PRS。

1.3 统计学方法 比较干预组和对照组儿童基线特征的差异时,对于分类变量使用 χ^2 检验,对于连续变量使用 t 检验。干预效果可持续性用肥胖相关指标从干预结束后(9 个月随访调查)到最后一次随访调查(31 个月随访调查)的变化表示。采用多元线性回归模型分步骤地分析 PRS 与干预效果可持续性的关联。分析模型:① 基线肥胖相关指标 = $\beta_0 + \beta_1 \times \text{PRS} + \beta_2 \times \text{年龄} + \beta_3 \times \text{性别} + \epsilon$;② 31

个月肥胖相关指标 = $\beta_0 + \beta_1 \times \text{PRS} + \beta_2 \times \text{年龄} + \beta_3 \times \text{性别} + \beta_4 \times 9 \text{ 个月指标水平} + \epsilon$; ③ 31 个月肥胖相关指标 = $\beta_0 + \beta_1 \times (\text{PRS} \times \text{干预组别}) + \beta_2 \times \text{PRS} + \beta_3 \times \text{干预组别} + \beta_4 \times \text{年龄} + \beta_5 \times \text{性别} + \beta_6 \times 9 \text{ 个月指标水平} + \epsilon$ 。

用模型①分析 PRS 与基线儿童肥胖相关指标的关联;用模型②分别在干预组和对照组中分析 PRS 与干预结束后肥胖相关指标变化的关联;用模型③分析 PRS 与干预组别对干预结束后肥胖相关指标变化的交互作用,即检验模型③中的 β_i 系数是

否为 0。使用 R 4.1.0 软件进行分析,以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线特征 除外校正 BMI 的臀围,干预组和对照组儿童的基线特征相似($P > 0.05$)。见表 1。另外,加权后 PRS₆₇ 与基线 BMI($\beta = 0.41$, 95%CI: 0.02 ~ 0.81)、校正 BMI 的腰围($\beta = 0.28$, 95%CI: 0.09 ~ 0.46)、校正 BMI 的腰臀比($\beta = 0.25$, 95%CI: 0.07 ~ 0.43)呈正相关($P < 0.05$)。

表 1 研究对象基线特征($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Baseline characteristics of the subjects($\bar{x} \pm s$)

项目	干预组($n=74$)	对照组($n=74$)	t/χ^2 值	P 值 ^b
年龄(岁)	9.55 ± 0.29	9.56 ± 0.34	0.092 ^a	0.927
性别(例,%) 男	43 (58.11)	31 (41.89)	0.028 ^b	0.868
女	42 (56.76)	32 (43.24)		
体重(kg)	45.92 ± 7.61	44.37 ± 7.72	-1.232 ^a	0.220
BMI (kg/m ²)	22.42 ± 2.78	21.59 ± 2.26	-1.991 ^a	0.333
校正 BMI 的腰围	-0.01 ± 1.22	0.20 ± 1.06	1.125 ^a	0.262
校正 BMI 的臀围	-0.16 ± 1.06	0.26 ± 1.01	2.471 ^a	0.015
校正 BMI 的腰臀比	0.09 ± 1.19	0.07 ± 1.08	-0.383 ^a	0.936
收缩压(mmHg)	106.60 ± 9.11	105.37 ± 9.88	-0.770 ^a	0.443
舒张压(mmHg)	58.60 ± 7.36	59.03 ± 6.24	0.385 ^a	0.701
加权 PRS ₆₉	0.04 ± 0.86	-0.04 ± 1.12	-0.461 ^a	0.646
未加权 PRS ₆₉	0.08 ± 0.93	-0.08 ± 1.07	-0.949 ^a	0.344
加权 PRS ₆₇	-0.05 ± 1.00	0.05 ± 1.01	0.565 ^a	0.573
未加权 PRS ₆₇	0.02 ± 0.95	-0.02 ± 1.05	-0.202 ^a	0.840

注:^a t 值,^b χ^2 值。

2.2 PRS 与儿童肥胖干预效果可持续性的关联 PRS 与儿童肥胖干预效果可持续性的关联结果见表 2。从干预结束到最后一次随访调查,加权 PRS₆₉ 值每增加 1 个 s ,校正 BMI 的腰围和校正 BMI 的腰臀比在干预组儿童中上升,而在对照组儿童中下降,即:干预组相比于对照组儿童校正 BMI 的腰围和校正 BMI 的腰臀比反弹得更多($P_{\text{交互}} < 0.05$);加权 PRS₆₇ 或未加权 PRS₆₇ 每增加 1 个 s ,收缩压在干预组儿童中上升,而在对照组儿童中下降,即:干预组相比于对照组儿童的收缩压反弹得更多($P_{\text{交互}} < 0.05$)。

3 讨论

3.1 PRS 与儿童肥胖干预效果可持续性之间的关联 本研究发现 PRS 与儿童肥胖干预效果可持续性存在关联。与对照组相比,干预组儿童 PRS 越高,干预结束后校正 BMI 的腰围、校正 BMI 的腰臀比和收缩压反弹越多,更难维持干预效果。

3.2 既往相关研究中基因与儿童肥胖干预效果可

持续性之间的关联 经前期系统梳理^[13],到目前为止,有 6 篇研究分析了 PRS 与儿童肥胖干预效果之间的关联,发现 PRS 可影响儿童肥胖干预效果。然而这些研究自干预结束后均未继续随访研究对象,因此在本研究开展之前,PRS 对儿童肥胖干预效果可持续的作用止步于推测阶段。针对基因与干预效果可持续性问题的,仅 Reinehr 等^[20-21]曾基于单臂干预研究设计,分别在 55 名和 346 名德国超重肥胖儿童中开展为期 1 年的生活方式干预,并分析黑皮质素受体-4(melanocortin-4 receptor, MC4R)基因、脂肪含量与肥胖相关(fat mass and obesity-associated, FTO)基因与干预结束后 1 年内 BMI Z 评分反弹程度的关联,发现携带风险等位基因儿童在干预结束后 BMI Z 评分反弹程度高于非携带者。然而这些研究仅关注单个基因的作用,且均未设置对照组,因而无法比较基因的作用在干预组与对照组儿童中的差异。

3.3 基因在儿童肥胖干预效果可持续性中的作用机制 到目前为止,基因在儿童肥胖干预效果可持

表 2 4 个 PRS 与儿童肥胖干预效果可持续性的关联(β ,95%CI)^a

Tab. 2 Relationship between four PRSs and sustainability of the childhood obesity intervention(β ,95%CI)^a

变量	干预组($n=74$)	对照组($n=74$)	交互作用(干预组一对照组)	$P_{PRS \times \text{干预组别}}$ 值
加权 PRS ₆₉ ^b				
BMI (kg/m ²)	0.01 (−0.48~0.49)	0.12 (−0.24~0.49)	−0.11 (−0.70~0.49)	0.720 ^d
校正 BMI 的腰围	0.17 (−0.07~0.42)	−0.21 (−0.37~−0.05) ^c	0.34 (0.05~0.63)	0.020 ^e
校正 BMI 的臀围	0.07 (−0.12~0.26)	0.00 (−0.11~0.12)	0.06 (−0.15~0.27)	0.560 ^e
校正 BMI 的腰臀比	0.14 (−0.06~0.35)	−0.17 (−0.34~0.00)	0.29(0.03~0.56)	0.031 ^e
收缩压 (mmHg)	−0.90 (−3.23~1.43)	0.26 (−1.59~2.12)	−1.13 (−4.09~1.83)	0.451 ^d
舒张压 (mmHg)	−1.52 (−3.62~0.57)	−1.04 (−2.40~0.32)	−0.50 (−2.90~1.90)	0.682 ^d
未加权 PRS ₆₉ ^b				
BMI (kg/m ²)	0.23 (−0.20~0.67)	0.09 (−0.28~0.45)	0.15 (−0.41~0.70)	0.601 ^d
校正 BMI 的腰围	0.06 (−0.16~0.28)	−0.13 (−0.29~0.04)	0.17 (−0.10~0.44)	0.224 ^e
校正 BMI 的臀围	−0.06 (−0.23~0.10)	−0.03 (−0.14~0.09)	−0.04 (−0.23~0.16)	0.717 ^e
校正 BMI 的腰臀比	0.09 (−0.10~0.27)	−0.09 (−0.26~0.09)	0.17 (−0.09~0.42)	0.199 ^e
收缩压 (mmHg)	0.18 (−1.95~2.30)	−0.39 (−2.24~1.47)	0.42 (−2.36~3.20)	0.766 ^d
舒张压 (mmHg)	−0.35 (−2.28~1.59)	−0.61 (−2.01~0.79)	0.19 (−2.09~2.47)	0.869 ^d
加权 PRS ₆₇ ^b				
BMI (kg/m ²)	0.03 (−0.44~0.50)	0.25 (−0.19~0.69)	−0.20 (−0.83~0.43)	0.527 ^d
校正 BMI 的腰围	0.14 (−0.11~0.39)	0.15 (−0.06~0.36)	−0.09 (−0.40~0.23)	0.587 ^e
校正 BMI 的臀围	0.08 (−0.09~0.26)	−0.04 (−0.19~0.10)	0.13 (−0.09~0.35)	0.256 ^e
校正 BMI 的腰臀比	−0.03 (−0.23~0.18)	0.19 (−0.03~0.40)	−0.24 (−0.53~0.04)	0.096 ^e
收缩压 (mmHg)	2.29 (0.14~4.44) ^c	−1.01 (−3.29~1.27)	3.58 (0.50~6.66)	0.023 ^d
舒张压 (mmHg)	0.71 (−1.32~2.74)	0.57 (−1.11~2.26)	0.15 (−2.44~2.74)	0.909 ^d
未加权 PRS ₆₇ ^b				
BMI (kg/m ²)	−0.01 (−0.49~0.46)	0.25 (−0.16~0.67)	−0.22 (−0.82~0.39)	0.486 ^d
校正 BMI 的腰围	0.20 (−0.04~0.44)	0.05 (−0.15~0.24)	0.08 (−0.22~0.38)	0.596 ^e
校正 BMI 的臀围	0.03 (−0.15~0.21)	−0.07 (−0.20~0.06)	0.10 (−0.11~0.31)	0.351 ^e
校正 BMI 的腰臀比	0.07 (−0.13~0.27)	0.13 (−0.06~0.33)	−0.08 (−0.36~0.19)	0.544 ^e
收缩压 (mmHg)	2.46 (0.23~4.70) ^c	−0.89 (−3.02~1.24)	3.75 (0.78~6.71)	0.014 ^d
舒张压 (mmHg)	1.10 (−0.95~3.16)	0.07 (−1.49~1.62)	1.04 (−1.45~3.53)	0.411 ^d

注:^a β (95%CI)代表 PRS 每增加 1 个 s ,31 个月指标水平的变化程度,正值代表指标水平上升;^b加权、未加权的 PRS₆₉和加权、未加权的 PRS₆₇已经过标准化转换;^c β (95%CI)相关 $P<0.05$;^d线性回归模型,校正年龄、性别、9 个月指标水平,交互项($PRS \times \text{干预组别}$)系数相关 P 值;^e线性回归模型,校正 9 个月指标水平,交互项($PRS \times \text{干预组别}$)系数相关 P 值。

续性中的作用机制尚不明确。不同基因影响肥胖发生的机制可能各不相同。部分基因可通过影响饮食行为,进而影响体重调节和肥胖发生过程。例如 *FTO* 基因风险等位基因携带者相比于非携带者倾向于摄入更多高能量密度的食物^[22-23]、或其饱腹感降低从而摄入更多食物^[24]; *MC4R* 作为黑皮质素通路中重要的一环,可通过影响食欲^[25]来控制食物的摄入,因此 *MC4R* 基因突变可通过改变受体功能进而影响个体饮食行为。另外,有分析饮食行为在 PRS 与肥胖关联中中介作用的研究结果提示^[26], PRS(基于与 BMI 相关的 SNP 构建)与 BMI 之间的关联,部分由不受控制的饮食行为和情绪化饮食行为所介导。还有部分基因,例如细胞因子信号转导抑制因子 3 (recombinant suppressors of cytokine signaling 3, *SOCS3*) 基因、*c-Jun* 氨基末端激酶 (*c-Jun* N-terminal kinase, *JNK*) 基因等可通过改变下丘脑炎症反应,直接导致肥胖的发生、发展或间接通过改变饱腹感信号进而影响体重调节^[27]。以上仅仅是基因影响儿童肥胖干预效果可持续性,即干预

结束后肥胖发生、发展过程两种可能的作用机制。进一步的机制需未来进行更多生物学功能研究来阐明。

3.4 本研究的优势与局限性 经前期系统梳理相关研究^[13],目前的研究主要关注 *FTO* 和 *MC4R* 等基因,且仅关注 BMI Z 评分这一肥胖相关指标,未关注校正 BMI 的腰臀围、校正 BMI 的腰臀比、血压等指标,国内则尚未发现相关研究。本研究发现相比于对照组,干预组儿童 PRS 越高,干预结束后的肥胖相关指标水平更容易反弹,提示未来研究在干预结束后需重点关注 PRS 较高的儿童,预防和控制肥胖反弹。本研究有以下三点优势:第一,构建 PRS。单个 SNP 对肥胖相关指标变化的影响很小,其真实值很容易被忽略,PRS 可体现多个 SNP 的累积效应,可更容易地检测到遗传因素对干预效果可持续性的潜在作用;第二,整群随机对照干预试验设计可较好地控制混杂偏倚;第三,使用多个肥胖相关指标进行分析,可更为准确且综合体现个体肥胖程度。然而,相对于干预时期受到良好控制的饮食和

运动行为,干预结束后个体对这些行为的依从性不同,这是本研究的局限性。另外,本研究中 4 个 PRS 的构建是基于既往 GWAS 中发现与成人肥胖相关的 SNP,而非与儿童肥胖相关的 SNP。最后,本研究样本量较小,统计效能可能不足。

儿童肥胖干预效果的可持续性与 PRS 有关,儿童 PRS 越高,干预结束后校正 BMI 的腰围、校正 BMI 的腰臀比和收缩压反弹程度越大,干预效果越难维持。本研究结果为未来开展基于遗传背景、个性化且可持续的肥胖干预措施提供了科学依据。

参考文献

- [1] Bendor CD, Bardugo A, Pinhas-Haniel O, et al. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020,19(1):79.
- [2] Tsiros MD, Tian EJ, Shultz SP, et al. Obesity, the new childhood disability? An umbrella review on the association between adiposity and physical function[J]. *Obes Rev*, 2020,21(12):e13121.
- [3] Blanco M, Solano S, Alcántara AI, et al. Psychological well-being and weight-related teasing in childhood obesity: A case-control study[J]. *Eat Weight Disord*, 2020,25(3):751-759.
- [4] Quek YH, Tam WWS, Zhang MWB, et al. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: A Meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2017, 18(7):742-754.
- [5] Geng T, Smith CE, Li C, et al. Childhood BMI and adult type 2 diabetes, coronary artery diseases, chronic kidney disease, and cardiometabolic traits: A mendelian randomization analysis[J]. *Diabetes Care*, 2018,41(5):1089-1096.
- [6] Bleich SN, Vercammen KA, Zatz LY, et al. Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: A systematic review[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(4):332-346.
- [7] Feng L, Wei DM, Lin ST, et al. Systematic review and meta-analysis of school-based obesity interventions in mainland China[J]. *PLoS One*, 2017,12(9):e0184704.
- [8] Liu Z, Xu HM, Wen LM, et al. A systematic review and meta-analysis of the overall effects of school-based obesity prevention interventions and effect differences by intervention components[J]. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2019,16(1):95.
- [9] Weihrauch-Blüher S, Kromeyer-Hauschild K, Graf C, et al. Current guidelines for obesity prevention in childhood and adolescence[J]. *Obes Facts*, 2018,11(3):263-276.
- [10] Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity[J]. *Med Clin North Am*, 2018,102(1):183-197.
- [11] Nordmo M, Danielsen YS, Nordmo M. The challenge of keeping it off, a descriptive systematic review of high-quality, follow-up studies of obesity treatments[J]. *Obes Rev*, 2020,21(1):e12949.
- [12] Severin R, Sabbahi A, Mahmoud AM, et al. Precision medicine in weight loss and healthy living[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019,62(1):15-20.
- [13] Xiao WC, Chen J, Liu Z. The role of genetic variants in childhood obesity interventions: A systematic review and Meta-analysis[EB/OL]. Prospero, 2022, CRD42022312177 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022312177.
- [14] Liu Z, Gao P, Gao AY, 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.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 586-2018, 学龄儿童青少年超重与肥胖筛查[S]. 北京: 2018.
- [16] Marees AT, de Kluiver H, Stringer S, et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis[J]. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2018,27(2):e1608.
- [17] Howie B, Marchini J, Stephens M. Genotype imputation with thousands of genomes[J]. *G3 (Bethesda)*, 2011, 1(6):457-470.
- [18] Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry[J]. *Hum Mol Genet*, 2019,28(1):166-174.
- [19] Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology[J]. *Nature*, 2015,518(7538):197-206.
- [20] Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S, et al. Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009,17(2):382-389.
- [21] Reinehr T, Wolters B, Roth CL, et al. FTO gene: Association to weight regain after lifestyle intervention in overweight children[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81(6):391-396.
- [22] Cecil JE, Tavendale R, Watt P, et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children[J]. *N Engl J Med*, 2008,359(24):2558-2566.
- [23] Brunkwall L, Ericson U, Hellstrand S, et al. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults[J]. *Food Nutr Res*, 2013,57.
- [24] Melhorn SJ, Askren MK, Chung WK, et al. FTO genotype impacts food intake and corticolimbic activation[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018,107(2):145-154.
- [25] Yeo GS, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: Lessons from genetics[J]. *Nat Neurosci*, 2012,15(10):1343-1349.
- [26] de Lauzon-Guillain B, Clifton EAD, Day FR, et al. Mediation and modification of genetic susceptibility to obesity by eating behaviors[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(4):996-1004.
- [27] Szalanczy AM, Key CC, Solberg Woods LC. Genetic variation in satiety signaling and hypothalamic inflammation: Merging fields for the study of obesity[J]. *J Nutr Biochem*, 2022,101:108928.

收稿日期:2023-01-07 修回日期:2023-05-18 本文编辑:李少闻