

转录组学蛋白组学和代谢组学生物标志物与儿童肥胖研究进展

夏志伟^{1,2}, 沈菴², 王路¹, 孙冰洁¹, 殷继永², 霍军生², 郭欣¹

1.北京市疾病预防控制中心学校卫生所, 100013;

2.中国疾病预防控制中心营养与健康所/国家卫生健康委公共营养与健康重点实验室

【摘要】 组学生物标志物有助于提高人们对肥胖病因及其与慢性病联系的认识,文章概述了基于转录组学、蛋白组学、代谢组学肥胖表型生物标志物的最新进展,加深了对肥胖病因及干预效果异质性的理解;此外,将组学生物标志物应用到儿童肥胖精准防控中,不同组学生物标志物可以提高“肥胖”一词的精确度,并有助于早期检测具有风险特征的特定生物标志物,以便实现儿童肥胖从“一刀切”的防控策略转变为在肥胖发生发展过程中个性化的防治方案。

【关键词】 基因组学;蛋白质组学;生物学标记;肥胖症;儿童

【中图分类号】R 179 R 723.14 Q 343.1⁺³ **【文献标识码】**A **【文章编号】** 1000-9817(2024)09-1364-05

Advances in biomarkers of transcriptomics, proteomics and metabolomics and childhood obesity/XIA Zhiwei^{*}, SHEN Shi, WANG Lu, SUN Bingjie, YIN Jiyong, HUO Junsheng, GUO Xin. ^{*}Institute of School Health, Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing (100013), China

【Abstract】 Biomarkers could improve the understanding of the causes of obesity and its association with chronic diseases for people. The purpose of the review is to summarize recent advances in transcriptomic, proteomic, and metabolomic phenotypic biomarkers of obesity in order to deepen the understanding of the etiology of obesity and its metabolic consequences. In the precise prevention and control of childhood obesity, different groups of biomarkers can improve the accuracy of the word "obesity" and help early detection of specific biomarkers with risk characteristics, so as to realize the transformation of childhood obesity from a one-size-fits-all prevention and control strategy to a personalized prevention and control plan during the development of obesity.

【Keywords】 Genomics; Proteomics; Biological markers; Obesity; Child

在过去的 40 年中,儿童肥胖患病率不断增加,已成为全社会关注的公共卫生问题^[1-2]。肥胖是由多因素引起的慢性病,一般认为是由于能量摄入(饮食)和能量消耗(身体活动)失衡导致,但肥胖还受遗传、发育、行为及其与环境交互作用的影响^[2-3]。肥胖的诊断是基于体格测量参数(如身高、体重、腰围等)、临床参数(如血脂谱、糖化血红蛋白、胰岛素和空腹血糖等)来确定的^[4]。尽管它们是评估病态肥胖的常用方法,但在早期监测预警、风险评估和提供对肥胖发展过程中特定分子变化和生化改变的洞察力方面还存在一定局限性,不利于肥胖的分类管理与精准防控^[5]。因此,肥胖的精准预防和管理需要一种新的方法。

过去几十年的技术发展和“组学”革命为更好地理解肥胖背后复杂的生物学机制奠定了基础^[6]。“组学”生物标志物可以帮助获得肥胖表型的精细表征,

并作为精准预防和治疗的目标^[1]。当应用于肥胖管理时,精准医学可以通过收集广泛的组学数据,利用系统学习和神经网络模型等生物信息分析技术进行多组学数据的关联性分析^[7],提高人们对肥胖病因及其与慢性病的病理生理学联系的认识^[8]。除基因组学、表观基因组学和肠道微生物组学外,目前肥胖生物标志物“组学”技术还涉及转录组学、蛋白组学和代谢组学^[9-10]。本文旨在对此进行针对性的总结,以便理解如何用多组学/跨组学数据采集平台和分析技术用于肥胖的精准防控。

1 转录组学生物标志物

研究表明全血转录组可揭示与肥胖相关基因表达特征(上调/下调),如涉及参与蛋白合成的关键代谢途径、促炎性或脂毒性刺激引起的细胞凋亡、胰岛素信号传导以及对活性氧的防御控制等^[8]。一项小

【基金项目】 北京市卫生健康委员会高层次公共卫生技术人才建设项目(领军人才-01-09)

【作者简介】 夏志伟(1989-),男,安徽铜陵人,在读博士,主管医师,主要研究方向为儿童青少年营养健康。

【通信作者】 郭欣, E-mail: gguoxin2000@163.com

型研究通过对 32 名超重儿童的全血转录组分析发现,与超重相关的氧化磷酸化基因下调(如 *TCF7L2*、*ADRB3*、*LIPE*、*GIPR*),涉及碳水化合物代谢、葡萄糖稳态、脂质代谢以及甘油三酯水平基因通路的改变^[11]。微 RNA(miRNA)已显示出在脂肪生成、脂肪细胞分化和胰岛素信号传导中发挥重要的调节作用^[8]。多项研究表明与体重正常的个体相比,特定 miRNA 在肥胖个体的脂肪组织中有差异表达^[12]。另一方面,循环 miRNA(cmiRNA)是由组织释放到血液中,且其可以通过微创方法进行样本收集,因此被认为是希望进一步临床应用的候选生物标志物^[13-14]。最近的一项系统评价得出有 33 种 cmiRNA 在肥胖患者血清或血浆中表达失调,且该项结果已被多个独立研究复制^[14-15]。有研究显示通过肥胖相关 cmiRNA 鉴定的大多数基因都参与脂肪酸代谢和磷酸肌醇 3-激酶(PI3K-Akt)通路^[16]。长链非编码 RNA(lncRNA)作为脂肪生成、炎症和胰岛素敏感性的关键调节剂在肥胖研究中也变得重要^[16]。例如,由参与脂肪生成的磷酸化转录调节因子 *CEBP- α* 基因座产生的功能性 lncRNA 被证明可以阻止 *CEBP- α* 基因甲基化,从而导致 *CEBP- α* mRNA 的表达升高^[17]。这些转录组学特征具有微创、早期检测肥胖相关代谢异常的能力^[8],并可在未来的研究中尝试验证儿童超重/肥胖早期的转录组学特征和 miRNA 图谱与临床表型、代谢合并症以及其他组学的新关联。

2 蛋白组学生物标志物

2018 年研究人员使用基于鸟枪法质谱串联蛋白组学测量,对加拿大和欧洲 2 个独立肥胖患者队列(包括 1 002 名肥胖和超重个体)的血浆蛋白质组进行表征比较,得出 6 种蛋白生物标志物与体质量指数(body mass index, BMI)关联有统计学意义,其中 C 反应蛋白显示出与 BMI 的关联性最强,并且还与其他所有已识别的生物标志物相关,这一结果表明肥胖患者的长期慢性炎症可能是这些生物标志物与肥胖相关的原因^[18]。2 项纵向随访 6~10 年双胞胎队列分别鉴定出 66, 14 种与 BMI 相关的蛋白质,这些蛋白质的平均遗传率高达 35%,且研究发现蛋白质组和 BMI 轨迹之间的关联以共同的遗传、环境和代谢病因为特征^[19]。如蛋白质与代谢物和多基因风险评分有很强的联系, *S100A8* 基因表达与 BMI 相关, *PRG4* 和 *CFI* 基因表达与 BMI 变化相关^[19]。因此,基于蛋白质组学分析的流行病学研究可作为肥胖和相关代谢性疾病生物标志物的特征蛋白。

3 代谢组学生物标志物

目前研究认为有 6 种代谢途径与肥胖发生发展过程相关,分别是葡萄糖代谢和柠檬酸循环、脂质/脂肪酸代谢、胆汁酸代谢、胆碱代谢、氨基酸代谢和肌酸代谢^[20]。氨基酸代谢紊乱与胰岛素抵抗等代谢性疾病的发生有关^[6]。Isganaitis 等^[21]以纵向的母亲和儿童为研究对象进行嵌套病例对照研究,探讨脐带血代谢产物与儿童早期肥胖风险的关系,发现 3 种与色氨酸(血清素,色氨酸甜菜碱和亮氨酸)有关的代谢产物、2 个甲基供体(二甲基甘氨酸和 N-乙酰甲硫氨酸)以及谷氨酰胺与谷氨酸的比例与出生后体重快速增长有关。芬兰一项研究报告了类似的发现,即“支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAA)、芳香族氨基酸(aromatic amino acids, AAAs)和类粘蛋白”是肥胖的主要危险因素,该研究还发现肥胖受试者的 4 种酰基肉碱水平升高^[22]。另外,有研究表明,较高浓度的 BCAA 和 AAAs 以及较低浓度的甘氨酸也与胰岛素抵抗^[23]和更高的 2 型糖尿病风险有关^[24-25]。增加 BCAA 水平也被认为可以增强哺乳动物雷帕霉素靶标信号的激活、氧化应激、线粒体功能障碍和细胞凋亡^[26]。Moran-Ramos 等^[27-28]观察到肥胖儿童 BCAA 和 AAAs 代谢产物升高。提示 BCAA 可能参与肥胖及相关疾病的生物路径,可作为潜在的目标生物标志物。但是,仍需要进一步研究 BCAA 在这些慢性疾病发生发展中的作用,并提出对高风险人群限制 BCAA 摄入的建议,以及建立可能的治疗干预措施改善 BCAA 驱动的细胞信号传导失调和随之而来的适应不良的表型^[29-30]。

脂质组学除了发现肥胖患者上述更高的 BCAA 及 AAAs 和更低的血浆甘氨酸水平外,研究还发现更高的血浆酰基肉碱水平和不同磷脂谱、脂肪酸与肥胖相关^[20, 31]。先前研究还发现肥胖受试者的短链和中链酰基肉碱浓度更高,这可能是由于脂肪酸生物合成和氧化受损所致^[32]。此外,血浆游离脂肪酸的浓度,特别是促炎性 Omega-6 脂肪酸在肥胖症中由于脂肪组织受到压力而增加^[33]。研究发现大多数来自二酰基磷脂酰胆碱亚类的磷脂与 BMI 和腰围均呈正相关,而酰基烷基磷脂酰胆碱和一些溶血磷脂酰胆碱与这些肥胖指标则呈负相关^[34]。

4 多组学生物标志物在儿童肥胖精准防控中的应用

在多组学方法中,结合不同的方法探索基因组、表观基因组、转录组、代谢组、微生物组和蛋白组在人体中的作用,以深入了解肥胖发生发展的潜在机

制^[10]。因此,不同类型的组学生物标志物可以研究不同分子水平的变化,检查分子之间的相互作用以及不同因素在代谢健康恶化中的作用^[6]。其在儿童肥胖精准防控中的应用可以分为以下 3 个方面:首先,可以识别肥胖发生前身体成分的变化,“早发现”和“早预警”便于尽早采取干预措施。其次,多组学技术可以区分表型(或基因型)异质的肥胖个体,便于针对不同肥胖表型的儿童采取不同的干预措施,对其进行分类分级管理。最后,可以实施新的治疗方法和个性化减肥管理或减肥手术,响应新的生物驱动因素和特定的肥胖表型,以降低肥胖相关继发性疾病的风险。

4.1 儿童肥胖早期预测 在肥胖发生早期阶段,可以应用多组学支持和指导无症状或健康的个体度过肥胖的各个阶段,以预防肥胖及其并发症的发生发展,如肠道微生物群、基因组学和转录、蛋白代谢组学中的生物数据促进早期肥胖预测。此外,多组学数据采集和分析技术是医疗保健专业人员和政策制定者转向实施生活方式干预的关键一步,这种干预将在健康促进和疾病预防之间取得平衡,因此这将有助于在维持和改善健康的同时,确保负担能力。例如,Perng 等^[35]发现肥胖儿童的代谢组学特征包括 BCAA 代谢物模式和参与类固醇激素合成的雄激素代谢物模式均与肥胖以及多种心脏代谢风险相关标志物有关,在随访的 5 年中,这 2 种模式均与 6~10 岁的常规代谢生物标志物的不良变化有关,并有一些证据表明某些代谢产物可能先于常规代谢健康指标的不良变化。基于此,Perng 等^[36-37]探讨了不同年龄段儿童肥胖和代谢风险的代谢组学特征,将参与脂质、氨基酸和碳水化合物代谢的代谢物鉴定为代谢综合征风险评分的相关因素,并证实了在青春期,BCAA 代谢物模式与血生化中血糖、脂质生物标志物的前瞻性变化有关。另一项队列研究通过对 726 名 6 月龄婴儿留取的血浆样品进行非靶标代谢组学分析,验证了 6 岁时发生超重或肥胖与早期代谢物的关系,在调整了喂养方式等因素后发现溶血性卵磷脂与 6 岁时是否发生超重或肥胖有关^[38]。

4.2 识别儿童肥胖表型,助力儿童肥胖分类管理 在肥胖儿童中,代谢正常肥胖(metabolically healthy obesity, MHO)和代谢异常性肥胖(metabolically unhealthy obesity, MUO)的诊断标准一直存在争议^[39],MHO 儿童被确定是达到肥胖标准,保留胰岛素敏感性,但是未引起不良代谢效应,包括胰岛素抵抗、糖耐量受损、血脂异常和高血压等,区分两者的一个标准是基于异常代谢表型^[40]。对脂肪酸生物合成、苯丙氨酸代谢、亮氨酸和缬氨酸降解等进一步代谢途径的分析可帮

助区分 MHO 和 MUO 个体之间的差异^[41]。因此,提高儿童肥胖表型的“精确性”是组学研究的一大任务之一。

与此同时,有研究将儿童肥胖定义为“类固醇相关复杂性疾病”^[42-43]。肥胖儿童尿类固醇代谢组学特征分析结果发现,包含 31 种类固醇代谢物的靶向特征,主要有 C18、C19 和 C21 类固醇激素及其代谢物,大大提高了“肥胖”一词的精确度,并提供了能在生化水平上对肥胖进行表型分型的方法^[44]。该研究发现在一组非综合征性肥胖儿童中辨别出 5 个簇(不同的类固醇代谢型),这些肥胖儿童中 45%可归因于正常的类固醇代谢型,没有显示出进一步的临床和生化合并症迹象;其他 55%类固醇代谢型呈现出额外的独特临床和生化特征,揭示了肥胖特定的“疾病特征”^[44]。例如,一组较明显的特征表现为 C21 类固醇明显升高,11-羟基类固醇脱氢酶系统失衡,血糖、胰岛素和胰岛素指数增加,收缩压升高且有肝脏脂肪变性倾向^[44]。这一研究表明代谢组学生物标志物有利于对儿童肥胖进行精准分型,为后续分类管理和个性化干预提供支撑。

4.3 量身定制防治策略,降低肥胖相关继发性疾病的风险 个性化医疗可以作为一种有效的策略来实施,通过量身定制的干预措施治疗具有相似组学特征的人或群体。一项针对 34 名接受黑豆肽饮食干预 12 周后的血清代谢谱研究表明,高纤维饮食可以有效地改变肥胖个体的磷脂代谢特征,且发现溶血磷脂酰胆碱为干预组与对照组最重要的差异代谢物^[45]。研究结果预示着溶血性卵磷脂变化与超重或肥胖发生发展相关性强^[46]。另一项饮食干预研究收集了 691 名接受不同蛋白含量(高蛋白/低蛋白)配方奶的婴儿血浆样本,然后对血浆氨基酸和酰基肉碱浓度的变化进行了靶向代谢组学检测,其研究发现在高蛋白组中,BCAA 及其降解产物,短链酰基肉碱 C3、C4 和 C5 显著升高,长链酰基肉碱减少^[47]。而由于婴儿期高蛋白摄入会导致胰岛素和胰岛素样生长因子 1 水平升高,因此,高蛋白配方奶粉喂养的婴儿在儿童时期患肥胖症的风险更高^[31, 48]。这一研究结果表明饮食干预的效果可在代谢组学生物标志物特征图谱中发现,可为今后肥胖患者量身定制饮食干预策略。

此外,多组学生物标志物特征变化可用于降低肥胖相关继发性疾病的风险。减肥手术被认为是最有效的治疗严重肥胖的策略,可以减轻肥胖相关并发症(如 2 型糖尿病、心血管疾病)的风险^[49-50]。研究者目前越来越多的探索评估减肥干预对组学生物标志物变化的影响。例如,有研究表明,减肥手术可通过影

响氨基酸、脂质、碳水化合物或肠道微生物组改变的代谢组学变化捕获病态肥胖患者在减肥手术前以及 1,3 和 6 个月后血清样本中的酰基肉碱、(溶血)磷脂酰胆碱、鞘磷脂、氨基酸、生物胺和己糖的量化变化^[50]。研究结果还表明减肥手术通过改善脂蛋白谱、恢复鞘脂—磷脂代谢,从而对代谢健康产生有益影响^[51]。总之,这些组学生物标志物的变化可以为介导减肥有益效果的生理路径机制提供更多见解,从而为降低肥胖相关继发性疾病的风险提供理论机制。

5 小结与展望

技术进步允许识别多“组学”生物标志物,这些生物标志物提高了对肥胖发生发展过程中所涉及机制、病因和与慢性病关联性的认识。当应用于肥胖预防和管理时,每种组学类型都可能有助于检测具有风险特征人群的特定生物标志物,并指导医疗保健专业人员整合多组学方法,将一刀切的肥胖防控策略转变为精准化肥胖管理。而将大量异构“组学”数据转化为生物学知识仍具有一定挑战性,当前深度学习和人工神经网络等新型机器学习算法等为今后提供了一个可能的解决思路^[7]。但是,组学数据分析在面对不一致的研究结果时仍需要谨慎解释和生物学验证;且一些关于肥胖的基础框架也可能需要修订,如可以更精确地定义肥胖及基于不同组学特征的肥胖亚型。另外,需要大规模、前瞻性队列研究验证这些生物标志物的可重复性,针对不同亚型特征的肥胖人群采用精准的干预措施和有效的公共卫生干预策略,为儿童肥胖精准防控奠定理论与实践基础。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] VORUGANTI V S. Precision nutrition: recent advances in obesity[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2023, 38(1). DOI: 10.1152/physiol.00014.2022.
- [2] LISTER N B, BAUR L A. Child and adolescent obesity[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 24.
- [3] SOHN Y B. Genetic obesity: an update with emerging therapeutic approaches[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2022, 27(3): 169–175.
- [4] BERGMAN M, ABDUL-GHANI M, DEFRONZO R A, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 165: 108233.
- [5] WANG F, ZHENG J, CHENG J, et al. Personalized nutrition: a review of genotype-based nutritional supplementation[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 992986.
- [6] WOLDEMARIAM S, DORNER T E, WIESINGER T, et al. Multi-omics approaches for precision obesity management: potentials and limitations of omics in precision prevention, treatment and risk reduction of obesity[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2023, 135(5/6): 113–124.
- [7] SALIM F, MIZUTANI S, ZOLFO M, et al. Recent advances of machine learning applications in human gut microbiota study: from observational analysis toward causal inference and clinical intervention[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2023, 79: 102884.
- [8] ALEKSANDROVA K, EGEA RODRIGUES C, FLOEGEL A, et al. Omics biomarkers in obesity: novel etiological insights and targets for precision prevention[J]. *Curr Obes Rep*, 2020, 9(3): 219–230.
- [9] PORRO M, KUNDROTAITE E, MELLOR D D. A narrative review of the functional components of human breast milk and their potential to modulate the gut microbiome, the consideration of maternal and child characteristics, and confounders of breastfeeding, and their impact on risk of obesity later in life[J]. *Nutr Rev*, 2023, 81(5): 597–609.
- [10] MOHAMMADI-SHEMIRANI P, SOOD T. From Omics to multi-omics technologies: the discovery of novel causal mediators[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(2): 55–65.
- [11] SANCHEZ J, PICÓ C, AHRENS W, et al. Transcriptome analysis in blood cells from children reveals potential early biomarkers of metabolic alterations[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(10): 1481–1488.
- [12] RAMOS-LOPEZ O, RIEZU-BOJ J I, MILAGRO F I. Genetic and epigenetic nutritional interactions influencing obesity risk and adiposity outcomes[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2022, 25(4): 235–240.
- [13] THOMOU T, MORI M A, DREYFUSS J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. *Nature*, 2017, 542(7642): 450–455.
- [14] MATVEEV G A, KHROMOVA N V, ZASYPKIN G G, et al. Tissue and circulating microRNAs 378 and 142 as biomarkers of obesity and its treatment response[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13426.
- [15] ASSMANN T S, CUEVAS-SIERRA A. Comprehensive analysis reveals novel interactions between circulating microRNAs and gut microbiota composition in human obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9509.
- [16] ORTIZ-DOSAL A, RODIL-GARCÍA P, SALAZAR-OLIVO L A. Circulating microRNAs in human obesity: a systematic review[J]. *Biomarkers*, 2019, 24(6): 499–509.
- [17] WEI S, DU M, JIANG Z, et al. Long noncoding RNAs in regulating adipogenesis: new RNAs shed lights on obesity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(10): 2079–2087.
- [18] COMINETTI O, NUÑEZ GALINDO A, CORTHÉSY J, et al. Obesity shows preserved plasma proteome in large independent clinical cohorts[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16981.
- [19] DROUARD G, HAGENBEEK F A, WHIPP A M, et al. Longitudinal multi-omics study reveals common etiology underlying association between plasma proteome and BMI trajectories in adolescent and young adult twins[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 508.
- [20] RANGEL-HUERTA O D, PASTOR-VILLAESCUSA B. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies[J]. *Metabolomics*, 2019, 15(6): 93.
- [21] ISGANAITIS E, RIFAS-SHIMAN S L, OKEN E, et al. Associations of cord blood metabolites with early childhood obesity risk[J]. *Int J*

- Obes(Lond), 2015,39(7):1041-1048.
- [22] WIKLUND P K, PEKKALA S, AUTIO R, et al. Serum metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014,6(1):40.
- [23] GANNON N P, SCHNUCK J K, VAUGHAN R A. BCAA metabolism and insulin sensitivity-dysregulated by metabolic status?[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018,62(6):e1700756.
- [24] NAGAO K, KIMURA T. Use of plasma-free amino acids as biomarkers for detecting and predicting disease risk[J]. *Nutr Rev*, 2020,78(12 Suppl 2):79-85.
- [25] YAMAGUCHI N, MAHBUB M H, TAKAHASHI H, et al. Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population[J]. *Environ Health Prev Med*, 2017,22(1):35.
- [26] SIDDIK M A B, SHIN A C. Recent progress on branched-chain amino acids in obesity, diabetes, and beyond[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019,34(3):234-246.
- [27] MORAN-RAMOS S, OCAMPO-MEDINA E, GUTIERREZ-AGUILAR R. An amino acid signature associated with obesity predicts 2-year risk of hypertriglyceridemia in school-age children[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):5607.
- [28] MCCORMACK S E, SHAHAM O, MCCARTHY M A, 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.
- [29] LIANG Y, PAN C, YIN T, et al. Branched-chain amino acid accumulation fuels the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024,11(2):e2303489.
- [30] BLOOMGARDEN Z. Diabetes and branched-chain amino acids: what is the link?[J]. *J Diabetes*, 2018,10(5):350-352.
- [31] RIGAMONTI A E, POLLEDRI E, FAVERO C, et al. Metabolomic profiling of Prader-Willi syndrome compared with essential obesity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024,15:1386265.
- [32] PIENING B D, ZHOU W, CONTREPOIS K, et al. Integrative personal omics profiles during periods of weight gain and loss[J]. *Cell systems*, 2018,6(2):157-170.e158.
- [33] MARCO-RAMELL A, TULIPANI S, PALAU-RODRIGUEZ M, et al. Untargeted profiling of concordant/discordant phenotypes of high insulin resistance and obesity to predict the risk of developing diabetes[J]. *J Proteome Res*, 2018,17(7):2307-2317.
- [34] FLOEGEL A, WIENTZEK A, BACHLECHNER U, et al. Linking diet, physical activity, cardiorespiratory fitness and obesity to serum metabolite networks: findings from a population-based study[J]. *Int J Obes*, 2014,38(11):1388-1396.
- [35] PERNG W, GILLMAN M W, FLEISCH A F, et al. Metabolomic profiles and childhood obesity[J]. *Obesity*, 2014,22(12):2570-2578.
- [36] PERNG W, RIFAS-SHIMAN S L, HIVERT M F, et al. Branched chain amino acids, androgen hormones, and metabolic risk across early adolescence: a prospective study in project viva [J]. *Obesity*, 2018,26(5):916-926.
- [37] PERNG W, TANG L, SONG P X K, et al. Metabolomic profiles and development of metabolic risk during the pubertal transition: a prospective study in the ELEMENT project[J]. *Pediatr Res*, 2019,85(3):262-268.
- [38] LIU T, FAN Y, ZHANG Q, et al. The combination of metabolic syndrome and inflammation increased the risk of colorectal cancer[J]. *Inflamm Res*, 2022,71(7/8):899-909.
- [39] ABIRI B, VALIZADEH M, AMINI S, et al. Risk factors, cutoff points, and definition of metabolically healthy/unhealthy obesity in children and adolescents: a scoping review of the literature[J]. *Obes Rev*, 2023,24(5):e13548.
- [40] VUKOVIC R, DOS SANTOS T J, YBARRA M, et al. Children with metabolically healthy obesity: a review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019,10:865.
- [41] TELLE-HANSEN V H, CHRISTENSEN J J, FORMO G A, et al. A comprehensive metabolic profiling of the metabolically healthy obesity phenotype[J]. *Lipids Health Dis*, 2020,19(1):90.
- [42] SUMINSKA M, PODGÓRSKI R, FICHNA P, et al. Steroid metabolism in children and adolescents with obesity and insulin resistance: altered SRD5A and 20 α /20 β HSD activity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,12:759971.
- [43] SUMINSKA M, PODGÓRSKI R. The impact of obesity on the excretion of steroid metabolites in boys and girls: a comparison with normal-weight children[J]. *Nutrients*, 2023,15(7):1734.
- [44] GAWLIK A, SHMOISH M, HARTMANN M F, et al. Steroid metabolomic disease signature of nonsyndromic childhood obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016,101(11):4329-4337.
- [45] KIM M J, YANG H J, KIM J H, et al. Obesity-related metabolomic analysis of human subjects in black soybean peptide intervention study by ultraperformance liquid chromatography and quadrupole-time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Obes*, 2013,2013:874981.
- [46] LOKHOV P G, BALASHOVA E E. Clinical blood metabogram: application to overweight and obese patients[J]. *Metabolites*, 2023,13(7):798.
- [47] KIRCHBERG F F, HARDER U, WEBER M, et al. Dietary protein intake affects amino acid and acylcarnitine metabolism in infants aged 6 months[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015,100(1):149-158.
- [48] ROBINSON T N, ARMSTRONG S C. Treatment interventions for child and adolescent obesity: from evidence to recommendations to action [J]. *JAMA*, 2024,332(3):201-203.
- [49] DEFFAIN A, ALFARIS H, HAJJAR R, et al. Long-term follow-up of a cohort with post sleeve gastrectomy leaks: results of endoscopic treatment and salvage surgery[J]. *Surg Endosc*, 2023,37(12):9358-9365.
- [50] SUMMERS R, LEA J, EAST L. An exploration of extreme obesity and weight loss management for adults in rural, remote, and regional areas: a systematic review[J]. *Contemp Nurse*, 2024,60(1):54-66.
- [51] RECHE-GARCÍA C, PIERNAS C, GARCÍA-VIZCAÍNO E M, et al. Bariatric-metabolic surgery is the most effective intervention in reducing food addiction symptoms: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2024,34(9):3475-3492.