

儿童肥胖与冠状动脉疾病的孟德尔随机化研究

孟玲先 阙喜妹 高雪 王彤

山西医科大学公共卫生学院,太原 030001

通信作者:王彤, Email:tongwang@sxmu.edu.cn

【摘要】 目的 利用孟德尔随机化研究(MR)方法评估儿童肥胖与冠状动脉疾病(CAD)是否具有因果关联。方法 利用早期生长遗传学数据库和人体测量学特征遗传学研究数据库中2015年2~10岁儿童BMI的汇总数据,选取27个与儿童BMI相关的遗传变异作为工具变量。从对欧洲最大队列UK Biobank 2015年发布的CAD病例全基因组关联研究的Meta分析中,提取工具变量与CAD汇总水平的关联结果。采用MR-Egger方法进行工具变量的多效性检验,使用基于众数的方法进行MR分析检验儿童肥胖与CAD是否具有因果关联。结果 MR-Egger回归得到的截距项95%CI包含0(-0.008~0.018),提示所选取的工具变量不具有多效性。儿童BMI每增加1个标准差,成年期患CAD的风险增加37%(OR=1.37,95%CI:1.09~1.72)。结论 儿童肥胖可能与其成年期患CAD的风险具有因果关联。

【关键词】 孟德尔随机化研究;儿童肥胖;冠状动脉疾病

基金项目:国家自然科学基金(81872715, 81473073)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.019

Childhood obesity and coronary artery disease: a Mendelian randomization study

Meng Lingxian, Que Ximei, Gao Xue, Wang Tong

School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Wang Tong, Email: tongwang@sxmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To assess the casual effect of childhood obesity on adulthood coronary artery disease (CAD) using Mendelian randomization (MR) method. **Methods** Data on BMI of children aged 2-10 years in 2015 were downloaded from Early Growth Genetics Consortium and Genetic Investigation of Anthropometric Traits Consortium. Twenty-seven genetic variants related to children's BMI were selected as instrumental variables (IVs), and the associations between IVs and CAD were extracted from a Meta-analysis of the genome-wide association study of CAD cases published in UK Biobank 2015. We used MR-Egger regression to test whether there was the pleiotropy of the selected SNPs. In the present MR methods, we conducted MR analyses by using mode-based estimate method as primary method for summary-level of associations to estimate the causal association between childhood obesity and CAD. **Results** The intercept term estimated for CAD from MR-Egger method suggested that the selected SNPs don't exert pleiotropy with a 95%CI including the null (-0.008-0.018). In addition, we found evidence that support the effect of childhood obesity on CAD risk: a 1 s increase in children BMI (kg/m²), and the risk of suffering from CAD in adulthood increased by an average of 37% (OR=1.37, 95%CI: 1.09-1.72). **Conclusion** This study provides a causal association between childhood obesity and CAD risk.

【Key words】 Mendelian randomization; Childhood obesity; Coronary artery disease

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81872715, 81473073)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.019

冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)是全球人口发病和死亡的主要原因,已成为全球性的医学问题。CAD患者存在着心肌梗死、缺血性中风和心血管死亡的巨大风险,而上述并发症目前的治疗方案成本较高、疗效并不显著,给患者及其家庭、

所在国家带来巨大的卫生经济负担^[1-2]。在过去的几十年中,儿童肥胖的增长率几乎是成年人的两倍^[3],肥胖已成为全球流行病,同时,CAD的发病率也在持续上升,这意味着两者之间可能具有一定的关联。而已有的观察性研究表明,儿童期较高的BMI

会增加 CAD 发病风险^[4],且儿童肥胖者在其成年期患 CAD 的风险要高于一般的成年肥胖者^[5]。但是,传统的观察性研究结果可能受到社会经济地位、无法测量的生活方式等混杂因素的干扰,甚至产生逆向因果关联^[6]。近年,孟德尔随机化研究(MR)方法已被广泛用于评估危险因素和疾病的潜在因果关系。MR 方法类似于随机对照试验(RCT),由于基因型随机化是在受孕时发生的,所以不太可能受到混杂因素和反向因果关系的影响,因此利用遗传变异作为工具变量进行 MR 分析可以得到偏倚较小的因果效应值^[7]。在 MR 分析中作为工具变量的遗传变异必须满足 3 个假设^[8]:必须与儿童 BMI 相关,独立于混杂因素,只能通过儿童 BMI 影响 CAD。其中,第二个和第三个假设被称为无多效性假设。近年相关的 MR 表明,成年人肥胖与 CAD 的发生具有因果关联^[9]。然而,关于儿童肥胖对 CAD 的因果影响还不够明确。因此,本研究利用 MR 方法分析儿童肥胖与 CAD 之间是否存在因果关联,为儿童肥胖与 CAD 发病风险之间的关联提供遗传学支持。

资料与方法

1. 数据源与工具变量的筛选:儿童 BMI 的数据源于早期生长遗传学(Early Growth Genetics Consortium, EGG)数据库(<http://www.egg-consortium.org/>)^[10]和人体测量学特征遗传学研究数据库(Genetic Investigation of ANthropometric Traits, GIANT)(http://portals.broadinstitute.org/collaboration/giant/index.php/GIANT_consortium)^[11]。EGG 数据库汇总了多个人类早期生长遗传的全基因组关联研究(GWAS)数据,以确定对人类早期生长相关性状有影响的基因位点。GIANT 汇总了与人体测量学相关的 GWAS 数据和其他大规模遗传学研究的数据,旨在确定调节人体身高、肥胖等相关基因位点。为了选择合适的遗传变异作为研究儿童肥胖的工具变量,本研究使用目前样本量最大的关于儿童肥胖 GWAS 的 Meta 分析数据,该数据包括 20 项探索研究阶段的 35 668 名儿童,以及 13 项重复研究阶段的 11 873 名儿童,其中儿童肥胖是以 2~10 岁欧洲儿童 BMI 标准化分值(SDS-BMI)衡量的。该研究识别了与儿童 BMI 相关的 15 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)位点,并解释了 2.0%与儿童 BMI 相关的遗传变异^[10]。

本研究采用以下标准筛选与儿童肥胖有关的遗传变异作为工具变量:①GWAS 中与儿童 SDS-BMI

有关的 15 个 SNP($P < 5 \times 10^{-8}$)^[10];②在探索和联合分析中,与儿童肥胖存在潜在性关联($P < 5 \times 10^{-6}$)并且与成年人 BMI 关联(Bonferroni 调整后的 $P < 0.005 5$)^[11],以及在儿童和成年人中具有一致效应方向的 7 个 SNP;③GWAS 中具有显著关联,并且与成年人 BMI^[11]和儿童 BMI(Bonferroni 调整的 $P < 5 \times 10^{-4}$)具有一致效应方向的 22 个 SNP。当标准③与前 2 个标准存在重叠时,优先满足前 2 个标准,每个遗传基因座保留 1 个标记,共筛选出 27 个符合标准的 SNP 作为工具变量。

CAD 的汇总数据源于 CARDIoGRAMplusC4D [Coronary Artery Disease Genome Wide Replication and Meta-analysis (CARDIoGRAM) plus the Coronary Artery Disease (C4D) Genetics]数据库(<http://www.cardiogramplusc4d.org/>)。该数据库汇集了多个大规模 CAD 和心肌梗死的遗传学研究数据,以确定与 CAD 和心肌梗死发病有关的风险位点。本研究 CAD 的汇总数据包含的个体均源于欧洲最大的队列 UK Biobank, 2015 年 7 月 UK Biobank 发布的 CAD 病例包含自述具有心绞痛的个体或具有其他证据的慢性 CAD 患者。作为工具变量的 27 个 SNP 与 CAD 的关联结果是从 Nelson 等^[12]进行的 CAD GWAS 中提取的,CAD 病例定义为致死性或非致死性心肌梗死、经皮冠状动脉腔内成形术、冠状动脉旁路移植术、慢性缺血性心脏病和心绞痛的个体。该研究专门成立了 UKBiobank-Cardio Metabolic-Consortium CHD 工作组对数据进行质控。该研究样本量为 148 172 人(病例 10 801 人,对照 137 371 人)。其中 CAD 病例年龄为(61.56 ± 6.14)岁,男性 7 422 人(68.7%);对照组年龄为(56.23 ± 8.02)岁,男性 62 342 人(45.4%)。

2. 工具变量多效性检验:采用 MR-Egger 方法对工具变量进行多效性检验^[13],检验 Meta 分析中的发表偏倚。MR-Egger 方法的模型表示为:

$$\Gamma_j = \beta \lambda_j + \beta_0$$

其中 Γ_j 表示工具变量与 CAD 之间的效应值, λ_j 表示工具变量与儿童 BMI 的效应值, β_0 表示工具变量多效性效应的平均值,根据 β_0 的 95%CI 是否包括 0 评估工具变量是否具有多效性。 β 表示儿童肥胖与 CAD 之间的因果效应估计值。

3. 主分析:对于作为工具变量的 27 个 SNP,使用有关儿童肥胖 GWAS 的汇总数据中工具变量与儿童 BMI 的效应估计值(β)和 s_x 以及有关 CAD GWAS 的汇总数据中工具变量与 CAD 的效应估计值(β)和

s_e 计算因果效应。本研究采用基于众数的方法 (mode-based estimate, MBE) 作为主分析, 估计儿童 BMI 对成年期患 CAD 的因果效应。与其他 MR 方法相比, 采用 MBE 进行因果推断时, 如果所有的假设条件都满足, 可得到偏倚最小的因果估计值, 并且 I 类错误率也最小。即使存在较多的无效工具变量, 也可得到较为一致的因果效应估计值^[14]。

4. 敏感性分析: 利用 MR 方法进行因果推断时, 目前并没有一个适合于所有研究的“金标准”, 每种都具有各自的优缺点。目前相关的研究建议: 当用多个遗传变异作为工具变量时, 应同时使用多种 MR 方法估计因果效应^[15-16]。因此, 除运用 MBE 进行主分析外, 本研究还采用逆方差加权 (Inverse-Variance Weighted, IVW)、简单中位数 (Simple Median Estimator, SME)、加权中位数 (Weighted Median Estimator, WME) 法进行敏感性分析并将其结果与主分析的结果进行比较。

5. 统计学分析: 使用 R 3.5.1 软件中的

MendelianRandomization 软件包 (<http://cns.genomics.com/software/MendelianRandomization>) 进行统计学分析。

结 果

1. 工具变量筛选: 根据本研究工具变量的筛选标准进行筛选, 最终选定 27 个 SNP 作为工具变量, 基本信息见表 1。

2. 工具变量多效性检验: MR-Egger 回归得到的截距项为 0.005, 对其进行假设检验, 95%CI 为 -0.008 ~ 0.018, 包含 0, $P=0.432$, 提示所选取的工具变量不具有多效性。

3. 主分析结果: MBE 显示 SDS-BMI 与 CAD 之间具有正向因果效应 ($OR=1.37$, 95%CI: 1.09 ~ 1.72); 即儿童 BMI 每增加 1 个标准差, 其成年期患 CAD 的风险平均增加 37%。见表 2。

4. 敏感性分析结果: IVW、SME 及 WME 法均得到了与 MBE 一致的结果, 见表 2。提示在不同假设条件下, 该因果效应具有稳健性, 可以认为儿童肥胖

表1 27个SNP在儿童肥胖和CAD数据库中的基本信息

SNP	临近基因	效应等位基因	效应等位基因频率	SDS-BMI			CAD		
				β	s_e	P值	β	s_e	P值
rs13130484	GNPDA2	T	0.42	0.067	0.007	1.58×10^{-23}	0.027	0.008	<0.01
rs11676272	ADCY3	G	0.46	0.068	0.007	7.12×10^{-23}	0.000	0.008	0.96
rs3888190	ATP2A1	A	0.40	0.031	0.003	3.14×10^{-23}	0.013	0.009	0.15
rs4854349	TMEM18	C	0.83	0.090	0.009	5.41×10^{-22}	0.024	0.011	0.03
rs543874	SEC16B	G	0.19	0.077	0.009	2.20×10^{-19}	0.018	0.010	0.08
rs7132908	FMIM2	A	0.36	0.066	0.008	1.57×10^{-18}	0.004	0.012	0.73
rs1421085	FTO	C	0.43	0.059	0.007	4.53×10^{-16}	0.030	0.008	<0.01
rs12429545	OLFM4	A	0.11	0.076	0.010	2.08×10^{-14}	0.003	0.012	0.81
rs987237	TFAP2B	G	0.18	0.062	0.009	1.80×10^{-10}	0.024	0.010	0.02
rs12041852	TNNI3K	G	0.45	0.046	0.007	2.28×10^{-9}	0.000	0.008	0.99
rs6567160	MC4R	C	0.24	0.050	0.008	1.21×10^{-9}	0.040	0.009	<0.01
rs13253111	ELP3	A	0.57	0.042	0.007	4.89×10^{-9}	0.008	0.008	0.30
rs8092503	RAB27B	G	0.22	0.045	0.008	8.17×10^{-9}	0.020	0.009	0.03
rs3829849	LMX1B	T	0.37	0.041	0.007	8.81×10^{-9}	0.004	0.009	0.64
rs13387838	ADAM23	A	0.02	0.139	0.025	2.84×10^{-8}	0.077	0.039	0.05
rs7550711	GPR61	T	0.03	0.105	0.019	4.52×10^{-8}	0.001	0.025	0.97
rs17309930	BDNF	A	0.18	0.045	0.009	1.41×10^{-7}	0.023	0.011	0.03
rs2590942	NEGR1	T	0.81	0.047	0.009	1.91×10^{-7}	0.036	0.011	<0.01
rs13107325	SLC39A8	T	0.08	0.081	0.016	3.79×10^{-7}	0.005	0.016	0.77
rs10151686	PRKD1	A	0.05	0.096	0.019	6.99×10^{-7}	0.047	0.020	0.02
rs11079830	HOXB6	A	0.60	0.034	0.007	1.98×10^{-6}	0.013	0.008	0.12
rs4569924	GALNT10	T	0.44	0.032	0.007	3.48×10^{-6}	0.008	0.008	0.35
rs8046312	GPR139	A	0.83	0.042	0.009	3.97×10^{-6}	0.010	0.010	0.34
rs1441264	MIR548A2	A	0.63	0.032	0.008	4.46×10^{-5}	0.007	0.008	0.40
rs29941	KCTD15	G	0.67	0.030	0.008	2.42×10^{-4}	0.003	0.009	0.70
rs3810291	ZC3H4	A	0.66	0.032	0.009	2.85×10^{-4}	0.013	0.009	0.15
rs1808579	Cl8orf8	C	0.55	0.027	0.008	4.94×10^{-4}	0.013	0.008	0.11

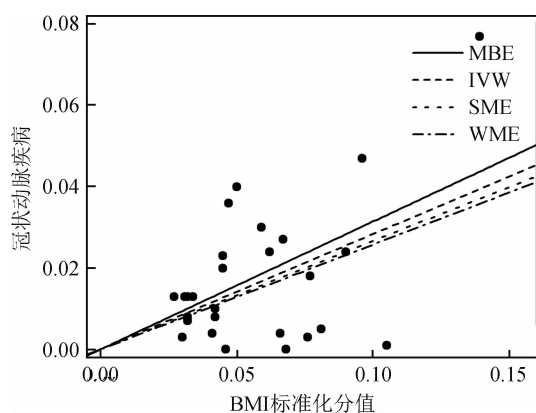
注: SNP: 单核苷酸多态性; SDS-BMI: BMI 标准化分值; CAD: 冠状动脉疾病; β : 效应估计值

表2 不同孟德尔随机化研究方法分析BMI标准化分值与CAD之间的因果效应

方法	OR值(95%CI)	P值
MBE	1.37(1.09 ~ 1.72)	0.006
IVW	1.33(1.22 ~ 1.44)	<0.001
SME	1.31(1.16 ~ 1.47)	<0.001
WME	1.29(1.16 ~ 1.45)	<0.001

注:MBE:基于众数的方法;IVW:逆方差加权法;SME:简单中位数法;WME:加权中位数法

与CAD间的因果效应得到了较为准确的估计。该结果进一步在图1中证实,MBE得到的回归线和其他作为敏感性分析的MR分析(IVW、SME、WME)法得到的回归线基本一致,再次提示本研究结果的稳健性。



注:MBE:基于众数的方法;IVW:逆方差加权法;SME:简单中位数法;WME:加权中位数法

图1 不同孟德尔随机化研究方法分析BMI标准化分值与冠状动脉疾病之间因果关系的散点图

讨 论

首先,目前关于儿童肥胖对成年期患CAD的影响具有争议性:Sinaiiko等^[17]进行的纵向研究结果显示,儿童体重和BMI的增加与成年人胰岛素、血脂和收缩压水平显著相关,儿童体重超过正常范围可能是成年人心脏代谢疾病的危险因素,并强调了儿童肥胖对健康的不良影响;还有一些前瞻性研究发现儿童BMI与成年人心脏代谢疾病的发生有关^[18-21]。然而,Lloyd等^[22]则认为儿童肥胖与CAD发病风险之间不存在正向关联。本研究使用MR方法控制未知的混杂因素,提供了儿童肥胖与CAD发病风险呈现正相关的证据,发现儿童肥胖可能会增加CAD的发病风险。同时,由于遗传变异在个体的生命中是稳定存在的,儿童BMI本身就是因果暴露,因此本研究结果也提示儿童BMI升高可能导致CAD发病风险增加。

其次,先前已经有研究致力于探索降低儿童BMI的疗法:其中包含85个以干预学校的生活方式为主的RCT的Meta分析结果显示,干预后儿童BMI平均下降0.054 kg/m²^[23];另有涵盖超过60个以干预肥胖儿童的生活方式为基础的RCT的Meta分析的结果显示,BMI的标准差评分的降低范围为-0.29 ~ -0.63,而且对于<12岁儿童有更好的结果,这体现了对儿童肥胖早期干预的益处^[24]。而根据本研究MR分析的结果,儿童BMI的下降可能会使成年期患CAD的风险降低12%,体现了预防儿童肥胖在降低CAD发病率方面的潜在重要性。

再次,本研究可能促进与儿童BMI相关的基因位点与儿童肥胖的发病机制研究并具有以下优势:一是大样本的GWAS使评估不同MR方法结果的稳健性成为可能,由此可以较为可靠地估计危险因素与疾病之间的因果效应;二是不同的MR方法得到一致的因果效应,可以证明研究结果的稳健性。

本研究存在局限性。一是本研究假设儿童BMI与CAD之间的关联是线性的,而有观察性研究显示出它们之间是非线性关联^[25],因此,需要进一步研究对于非线性关联的疾病MR方法的选择和使用;二是尽管MR-Egger方法证明所选取的工具变量不受多效性的影响,但该结果可能只是反映了儿童BMI与心脏代谢疾病之间的共同遗传基础,而不是因果关系;三是影响儿童BMI的遗传变异也可能影响成年人BMI,因此很难确定这些影响何时发生;四是与儿童BMI相关的遗传变异与成年人BMI之间存在一定的交叉重叠;五是本研究并不能直接评估人口分层和其他潜在的混杂因素是否会影响研究结果,剩余和未测量的混杂因素可能依然存在。

总之,儿童肥胖与其成年期患CAD的风险具有因果关联,即儿童较高的BMI会导致其成年期患CAD的风险增加,MR分析结果提供了支持该因果关联的证据。鉴于近十几年儿童肥胖率的持续上升,该发现可能会对公共健康产生重大影响。然而,上述发现仍需在其他大样本或大规模、前瞻性观察性研究的MR研究中得到进一步的验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (10) : e146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- [2] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or

- without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10117) : 219–229. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
- [3] Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(23) : 2329–2337. DOI: 10.1056/NEJMoa072515.
- [4] Ajala O, Mold F, Boughton C, et al. Childhood predictors of cardiovascular disease in adulthood. A systematic review and Meta-analysis [J]. *Obesity Rev*, 2017, 18(9) : 1061–1070. DOI: 10.1111/obr.12561.
- [5] Suglia SF, Koenen KC, Boynton-Jarrett R, et al. Childhood and adolescent adversity and cardio metabolic outcomes: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2018, 137(5) : e15–28. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000536.
- [6] 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. DOI: 10.1093/ije/dyg070.
- [7] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. *Stat Med*, 2008, 27(8) : 1133–1163. DOI: 10.1002/sim.3034.
- [8] Chen Y, Briesacher BA. Use of instrumental variable in prescription drug research with observational data: a systematic review [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(6) : 687–700. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.006.
- [9] Dale CE, Fatemifar G, Palmer TM, et al. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and type 2 diabetes mellitus: a Mendelian randomization analysis [J]. *Circulation*, 2017, 135(24) : 2373–2388. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026560.
- [10] Felix JF, Bradfield JP, Monnereau C, et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index [J]. *Human Mol Genet*, 2016, 25(2) : 389–403. DOI: 10.1093/hmg/ddv472.
- [11] 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. DOI: 10.1038/nature14177.
- [12] Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, et al. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(9) : 1385–1391. DOI: 10.1038/ng.3913.
- [13] Bowden J, Smith GD, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2) : 512–525. DOI: 10.1093/ije/dyv080.
- [14] Hartwig FP, Smith GD, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6) : 1985–1998. DOI: 10.1093/ije/dyx102.
- [15] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7) : 658–665. DOI: 10.1002/gepi.21758.
- [16] Yavorska OO, Burgess S. Mendelian Randomization: an R package for performing MENDELIAN randomization analyses using summarized data [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6) : 1734–1739. DOI: 10.1093/ije/dyx034.
- [17] Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR Jr, et al. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The minneapolis children’s blood pressure study [J]. *Circulation*, 1999, 99(11) : 1471–1476. DOI: 10.1161/01.cir.99.11.1471.
- [18] Zhang T, Zhang HJ, Li Y, et al. Temporal relationship between childhood body mass index and insulin and its impact on adult hypertension: the Bogalusa heart study [J]. *Hypertension*, 2016, 68(3) : 818–823. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07991.
- [19] Park MH, Falconer C, Viner RM, et al. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review [J]. *Obesity Rev*, 2012, 13(11) : 985–1000. DOI: 10.1007/s11892-018-1062-9.
- [20] Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review [J]. *Int J Obes*, 2011, 35(7) : 891–898. DOI: 10.1038/ijo.2010.222.
- [21] Zhang HJ, Zhang T, Li SX, et al. Long-term excessive body weight and adult left ventricular hypertrophy are linked through later-life body size and blood pressure: the Bogalusa heart study [J]. *Circ Res*, 2017, 120(10) : 1614–1621. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310421.
- [22] Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult Metabolic syndrome: a systematic review [J]. *Int J Obes*, 2012, 36(1) : 1–11. DOI: 10.1038/ijo.2011.186.
- [23] Oosterhoff M, Joore M, Ferreira I. The effects of school-based lifestyle interventions on body mass index and blood pressure: a multivariate multilevel Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Obes Rev*, 2016, 17(11) : 1131–1153. DOI: 10.1111/obr.12446.
- [24] Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, et al. Interventions for treating obesity in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (1) : Cd001872. DOI: 10.1002/14651858.CD001872.pub2.
- [25] Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, et al. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort [J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(6) : 1111–1118. DOI: 10.1093/ajcn/67.6.1111.

(收稿日期:2018-11-14)

(本文编辑:万玉立)