

• 科研论著 •

肥胖伴非酒精性脂肪肝儿童的血清脂质代谢特征

刘璐洁¹, 徐东², 肖延凤¹, 尹春燕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: **目的** 比较肥胖伴非酒精性脂肪肝(NAFLD)和肥胖不伴 NAFLD 儿童的临床数据和血清脂质差异,探索脂质代谢物对儿童肥胖并发 NAFLD 的诊断价值。**方法** 收集 2023 年 9—12 月在西安交通大学第二附属医院儿科门诊就诊的肥胖伴 NAFLD 儿童 12 例和肥胖不伴 NAFLD 儿童 16 例,对每位儿童进行体格检查和血液生化检查。应用液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)对血清进行非靶向脂质组学研究;使用 Lipidsearch 和 MetaboAnalyst 6.0 对脂质组学数据进行多元统计分析。采用 ROC 曲线评估脂质对肥胖儿童 NAFLD 的诊断价值。**结果** 肥胖伴 NAFLD 组患儿体质量指数(BMI)($t=2.605$)和谷丙转氨酶($Z=2.351$)均显著高于不伴 NAFLD 组($P<0.05$)。偏最小二乘判别分析显示脂质组学可以显著区分两组儿童。相较于肥胖不伴 NAFLD 组,甘油三酯在肥胖伴 NAFLD 显著升高,而 O 酰基- ω 羟基脂肪酸(OAHFA)亚类则显著降低($P<0.05$)。与肥胖不伴 NAFLD 组相比,肥胖伴 NAFLD 儿童的磷脂酰乙醇胺 PE(18:0e_22:5)、磷脂酰胆碱 PC(37:4e)、磷脂酰胆碱 PC(20:4e_15:0)、鞘磷脂 phSM(d20:0_16:0)、单己糖神经酰胺 Hex1Cer(t20:0_22:6)、心磷脂 CL(83:13)显著降低($P<0.05$)。ROC 曲线提示 6 种脂质候选标志物的曲线下面积均显著高于 ALT,对肥胖儿童 NAFLD 的诊断有一定价值。**结论** 肥胖伴 NAFLD 和不伴 NAFLD 儿童脂质组学存在明显差异,脂代谢紊乱与肥胖儿童 NAFLD 发病相关,筛选获得的脂质代谢物在肥胖儿童 NAFLD 的诊断中具有重要价值。

关键词: 儿童肥胖; 非酒精性脂肪肝; 脂质组学

中图分类号:R723.14 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2025)02-0136-06 doi:10.11852/zgetbjzz2024-1277

Characteristics of serum lipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease

LIU Lujie¹, XU Dong², XIAO Yanfeng¹, YIN Chunyan¹

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: YIN Chunyan, E-mail: yinchunyan0624@sina.com

Abstract: **Objective** To compare the clinical data and serum lipid profiles between obese children with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and those without NAFLD, and to explore the diagnostic value of lipid metabolites in NAFLD in obese children. **Methods** A total of 12 obese children diagnosed with NAFLD and 16 obese children without NAFLD in the Pediatric Outpatient Department of Xi'an Jiaotong University Second Hospital from September to December in 2023 were enrolled in this study. Each child underwent a physical examination and blood biochemical tests. Multivariate statistical analysis of lipidomic data was conducted using Lipidsearch and MetaboAnalyst 6.0. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was employed to evaluate the diagnostic value of lipid markers for NAFLD in obese children. **Results** Body mass index (BMI) ($t=2.605$) and alanine aminotransferase (ALT) ($Z=2.351$) levels were significantly higher in obese children with NAFLD compared to those without NAFLD ($P<0.05$). Partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) indicated that lipidomics could effectively differentiate between the two groups. In the obese group with NAFLD, triglyceride (TG) levels were significantly elevated, while the subclasses of O-acyl- ω -hydroxy fatty acids (OAHFA) were significantly reduced compared to the obese group without NAFLD ($P<0.05$). Additionally, the levels of phosphatidylethanolamine (PE) (18:0e_22:5), phosphatidylcholine (PC) (37:4e), phosphatidylcholine (PC) (20:4e_15:0), phytosphingosine (phSM) (d20:0_16:0), monosaccharide ceramide (Hex1Cer) (t20:0_22:6), and cardiolipin (CL) (83:13) were significantly decreased in obese children with NAFLD ($P<0.05$). The ROC curve analysis revealed that the area under the curve for the six lipid candidate markers was significantly greater than that for ALT,

基金项目:国家自然科学基金(82373594,81903340);陕西省自然科学基金基础研究基金(2020JQ-549);西安交通大学第二附属医院 IIT 临床研究基金(T007)

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:尹春燕, E-mail: yinchunyan0624@sina.com

indicating their potential diagnostic value for NAFLD in obese children. **Conclusions** There are significant differences in lipidomic profiles between obese children with and without NAFLD. Disorders in lipid metabolism are associated with the development of NAFLD in obese children, and the identified lipid metabolites possess important diagnostic value for NAFLD in this population.

Keywords: childhood obesity; non-alcoholic fatty liver; lipidomics

儿童非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率逐年上升,这与儿童青少年肥胖患病率不断增加密切相关。儿童时期最常见的肝脏疾病便是 NAFLD。我国儿童 NAFLD 的患病率为 3.4%,但肥胖儿童中 NAFLD 的检出率约为 50%~80%^[1]。NAFLD 是一种进展性疾病谱,从单纯肝脂肪变性、脂肪性肝炎、纤维化,最终可能导致肝硬化和肝癌,严重影响成年时期生活质量^[2]。因此,迫切需要研究新型药物靶点以建立 NAFLD 的诊断和治疗策略。

肝脏脂肪异位蓄积并且全身脂质代谢紊乱是 NAFLD 的标志^[3]。“多次打击”理论是目前公认的 NAFLD 发病机制,脂质在 NAFLD 的发病过程中起到关键核心作用。脂质过量引起的胰岛素抵抗和肝脂肪变性会进一步导致脂毒性^[4]。脂质组学旨在全面表征生物系统中不同的分子脂质种类并研究它们的功能。通过脂质组学可以发现与 NAFLD 相关的诊断、预后和疾病进展相关的脂质代谢物^[5]。目前 NAFLD 诊断的“金标准”需要依靠肝脏活检,但其有创性和并发症多使得临床应用受到限制^[6],寻找无创的诊断生物标志物是亟待解决的问题。

本文旨在对肥胖儿童血清脂质组学进行检测,比较肥胖伴 NAFLD 和肥胖不伴 NAFLD 儿童的脂质代谢差异,并探索脂质代谢物对儿童肥胖并发 NAFLD 的诊断价值,寻找儿童肥胖伴 NAFLD 潜在的脂质代谢生物标志物和可能的治疗靶点。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2023 年 9 月—2023 年 12 月在西安交通大学第二附属医院儿科门诊就诊的 7~14 岁肥胖儿童。儿童肥胖的诊断标准为:体质量指数(body mass index, BMI)≥同性别同年龄儿童第 90 百分位值(P_{90})^[7]。共收集 28 例肥胖儿童,经监护人及儿童同意后,对 28 例肥胖患儿及家长进行病史询问、基础体格检查及实验室检查。排除标准:1)由其他疾病或药物诱导引起的继发性肥胖;2)患有心脏、肺脏、肾脏、内分泌或其他系统疾病;3)有药物或心理治疗史;4)近 3 个月出现不明原因体重下降。根据 NAFLD 的诊断标准(肝脏超声符合弥漫性脂肪肝),进一步将肥胖儿童分为肥胖伴 NAFLD 组和

肥胖不伴 NAFLD 组^[8]。本研究已通过西安交通大学第二附属医院伦理委员会审批(No. 2022245)。

1.2 方法

1.2.1 体格检查 收集所有肥胖儿童身高、体重、并计算 BMI 和体质量指数标准差分值(body mass index standard deviation score, BMI-SDS)。根据 Tanner 分期对所有儿童进行青春期发育分期评价。**1.2.2 代谢指标检测** 晨起空腹留取静脉血清标本,在西安交通大学第二附属医院检验科采用 AU2800 全自动生化仪测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量,采用氧化酶法测定空腹血糖(glucose, GLU)浓度,采用酶联免疫法检测胰岛素(insulin, INS)浓度,并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model insulin resistance index, HOMA-IR)。

1.2.3 脂质组学检测 取适量样本,加入 200 μ L 水、800 μ L MTBE、240 μ L 预冷甲醇涡旋混合。14 000g 10℃离心 15min,取上层有机相氮气吹干,质谱分析时加入 200 μ L 90%异丙醇/乙腈溶液复溶。采用 UHPLC Nexera LC-30A 超高效液相色谱系统进行色谱分离。流动相组成 A:含有 0.1% 甲酸和 0.1mM 甲酸铵的 60% 乙腈水溶液;B:含有 0.1% 甲酸和 0.1mM 甲酸铵的 60% 乙腈异丙醇溶液。梯度洗脱程序如下:0~2min, 30% B; 2~25min, 30%~100% B; 25~35min, 30% B。采用 Q Exactive 系列质谱仪进行质谱分析。电喷雾离子源条件如下:毛细管温度为 300℃,鞘流速为 45arb,辅助器流速为 15arb,尾气流速为 1arb,电喷雾电压为 3.0KV, S-Lens RF Level 为 50%,扫描范围为质荷比 200~1 800m/z。

1.3 统计学方法 采用 LipidSearch 对脂质分子及内标脂质分子进行峰识别、峰提取、脂质鉴定等处理。使用 MetaboAnalyst 6.0 进行脂质组学数据分析^[9]。采用 SPSS 23.0 统计软件进行临床数据分析。Shapiro Wilk 检验用于检测计量资料分布的正

态性,独立样本 t 检验、非参数秩和检验和 χ^2 检验进行组间比较。ROC 曲线用于预测诊断价值。 $P < 0.05$ (双尾) 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肥胖伴 NAFLD 和不伴 NAFLD 儿童一般资料比较 共纳入 12 例肥胖伴 NAFLD 儿童,肥胖不

伴 NAFLD 儿童 16 例,两组儿童性别、年龄和青春分期差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肥胖伴 NAFLD 组患儿 BMI 和 ALT 均高于不伴 NAFLD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组儿童 BMI-SDS、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C、GLU、INS 和 HOMA-IR 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 肥胖伴或不伴 NAFLD 儿童人口学资料和代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of demographic data and metabolic indicators between obese children with or without NAFLD($\bar{x} \pm s$)

指标	肥胖伴 NAFLD 组($n=12$)	肥胖不伴 NAFLD 组($n=16$)	统计量值	P 值
性别				
男(例,%)	11 (39.28)	12 (42.86)	1.299 ^a	0.355
女(例,%)	1 (3.57)	4 (14.29)		
年龄(岁)	11.31 $\pm$ 1.37	10.32 $\pm$ 2.08	1.546 ^b	0.134
BMI (kg/m ²)	30.54 $\pm$ 3.72	26.82 $\pm$ 3.76	2.605 ^b	0.015
BMI-SDS	4.31 $\pm$ 1.22	4.05 $\pm$ 2.05	0.385 ^b	0.703
ALT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	37.50 (18.00, 152.00)	25.50 (19.00, 107.00)	2.351 ^c	0.027
AST[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	49.00 (17.00, 182.00)	20.50 (13.00, 84.00)	1.154 ^c	0.259
TC (mmol/L)	4.37 $\pm$ 1.05	4.69 $\pm$ 0.73	0.956 ^b	0.348
TG (mmol/L)	1.35 $\pm$ 0.61	1.07 $\pm$ 0.43	0.212 ^b	0.161
HDL-C (mmol/L)	1.21 $\pm$ 0.29	1.33 $\pm$ 0.31	0.378 ^b	0.285
LDL-C (mmol/L)	2.61 $\pm$ 0.81	2.76 $\pm$ 0.64	0.457 ^b	0.582
GLU (mmol/L)	5.13 $\pm$ 0.45	5.07 $\pm$ 0.43	0.440 ^b	0.729
INS (mIU/L)	21.00 $\pm$ 13.40	17.40 $\pm$ 9.37	0.995 ^b	0.415
HOMA-IR	4.55 $\pm$ 1.93	3.84 $\pm$ 2.78	0.567 ^b	0.455

注:^a χ^2 值,^b t 值,^c Z 值。

2.2 肥胖伴 NAFLD 和不伴 NAFLD 儿童脂质组学分析 偏最小二乘判别分析(partial least squares discrimination analysis, PLS-DA) 显示,肥胖伴 NAFLD 与肥胖不伴 NAFLD 儿童的脂质成分组成表现为明显的离散趋势,说明两组血清样本的脂质组成具有显著差异。见图 1。进一步对 PLS-DA 建立的模型进行置换检验, R^2 值为 0.927,说明该模型稳定可靠。去掉噪音后,共检测到 3 363 种脂质代谢产物,42 个脂质亚类。图 2 展示了各脂质亚类在两组之间的差异变化倍数,相较于肥胖不伴 NAFLD 组,TG 在肥胖伴 NAFLD 显著升高,而 O 酰基- ω 羟基脂肪酸(O-acyl esters of ω -hydroxy fatty acids, OAHFA)亚类则显著降低($P < 0.05$)。

2.3 肥胖伴 NAFLD 和不伴 NAFLD 儿童差异脂质代谢产物比较 根据相对丰度筛选差异脂质($P < 0.05$, $\log_2 FC > 2$ 及 $VIP \geq 1$),共筛选到 39 个有显著统计学差异的脂质代谢产物。图 3 中的小提琴图展示了差异变化倍数最大的前 6 种脂质代谢产物。与肥胖不伴 NAFLD 组相比,肥胖伴 NAFLD 儿童的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE) (18:0e_22:5)、磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC) (37:4e)、PC (20:4e_15:0)、鞘氨醇 sphingolipid (d20:0_16:0)、单己糖神经酰胺 Hex1Cer (t20:0_22:6)、

心磷脂 CL(83:13)显著降低。

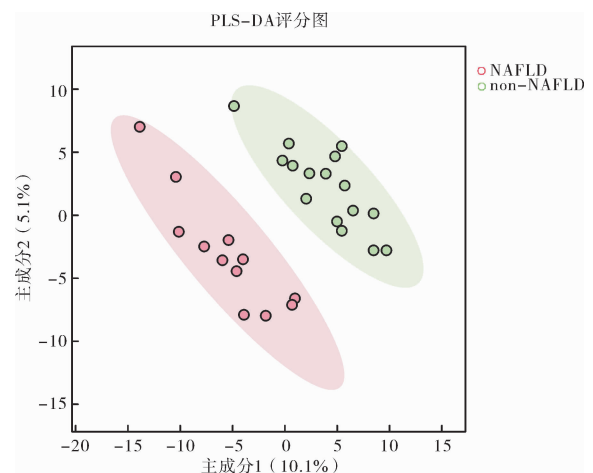


图 1 肥胖伴或不伴 NAFLD 儿童血清脂质组学 PLS-DA 分析

Fig. 1 PLS-DA analysis of serum lipidomics in obese children with or without NAFLD

2.4 肥胖伴 NAFLD 脂质组学生物标志物 为了从脂质组学数据中寻找肥胖伴 NAFLD 的潜在候选标志物,使用 ROC 曲线分析 6 种候选标志物在肥胖伴和不伴 NAFLD 儿童中的诊断效率。6 种脂质的曲线下面积均显著大于 ALT,其中 PE(18:0e_22:

5) 的曲线下面积最大, 为 0.849 (95% *CI*: 0.653 ~ 0.999), 敏感性为 93.8%, 特异性为 83.3%。见表 2。

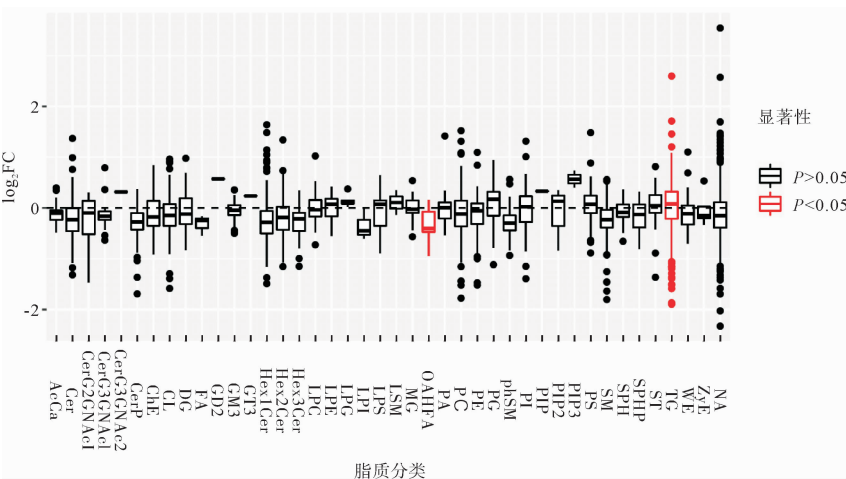
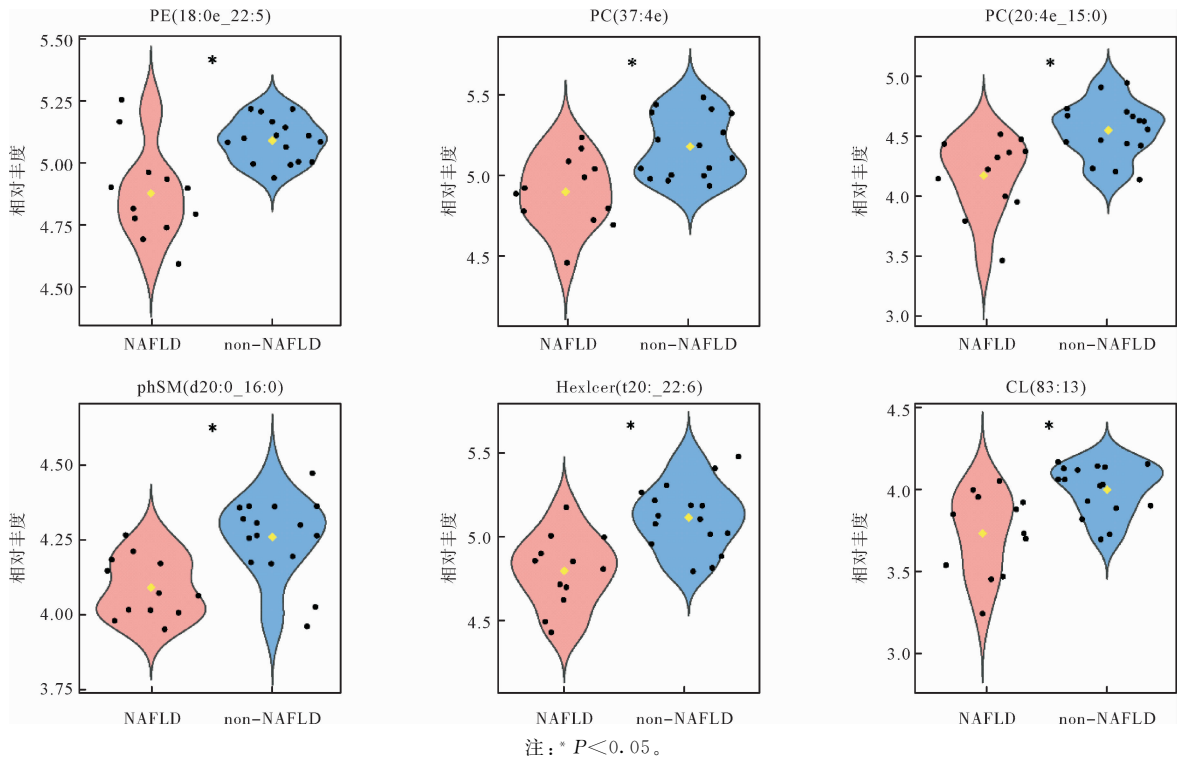


图 2 肥胖伴或不伴 NAFLD 儿童血清脂质亚类比较

Fig. 2 Comparison of serum lipid subclasses in obese children with or without NAFLD



注: * $P < 0.05$ 。

图 3 肥胖伴或不伴 NAFLD 儿童显著变化脂质比较

Fig. 3 Comparison of significant changed lipids between obese children with or without NAFLD

表 2 差异脂质代谢物的 ROC 曲线诊断价值

Tab. 2 Diagnostic value of significant changed lipid metabolites in ROC curve analysis

预测指标	AUC	95% <i>CI</i>	敏感性(%)	特异性(%)
ALT	0.622	0.404~0.840	71.2	59.8
PE(18:0e_22:5)	0.849	0.653~0.999	93.8	83.3
PC(37:4e)	0.828	0.670~0.985	81.3	66.7
PC(20:4e_15:0)	0.844	0.699~0.987	75.0	83.3
phSM(d20:0_16:0)	0.844	0.693~0.993	68.8	91.7
Hex1Cer(t20:0_22:6)	0.818	0.650~0.985	81.3	83.3
CL(83:13)	0.823	0.670~0.975	62.5	91.7

3 讨 论

NAFLD 是儿童肥胖最常见的并发症之一。鉴于脂质在 NAFLD 发病过程中的重要作用,本文对肥胖伴或不伴 NAFLD 儿童进行血清脂质组学检测分析。本研究发现,肥胖伴 NAFLD 儿童与不伴 NAFLD 儿童的血清脂质组学有显著差异,共鉴定出 39 个显著变化的脂质分子,并且确定了 6 种具有潜在价值的脂质标志物,在肥胖儿童并发 NAFLD 中具有一定的诊断价值。

3.1 脂质代谢异常是儿童 NAFLD 的核心发病机制 肝脂肪变性发展的关键病理特征是外周脂肪组织脂肪分解上调,导致游离脂肪酸流入肝脏的增加。异位脂质积累会诱导肝脏局部出现胰岛素抵抗,进一步增加脂质分解^[2]。通过脂质组学检测,本研究发现肥胖伴 NAFLD 儿童 TG 含量显著高于肥胖不伴 NAFLD 儿童。TG 本身对肝细胞没有毒性作用,其代谢产物游离脂肪酸和其他相关产物如二酰甘油等对肝细胞产生损伤,称为脂毒性。脂毒性会诱发免疫激活和慢性低度炎症,使 NAFLD 进入第二重打击,并向脂肪性肝炎发展。脂毒性损害会导致肝脏细胞线粒体、内质网功能障碍并出现氧化应激增加。线粒体和过氧化物酶体游离脂肪酸氧化产生活性氧,这些活性氧会直接对细胞产生毒性作用并引起脂质过氧化,使肝细胞膜受到损害。受损的线粒体不能有效代谢游离脂肪酸,进一步加重了游离脂肪酸积累所致的脂毒性^[4]。因此 TG 升高是 NAFLD 的核心机制,控制 TG 含量升高是预防和治疗 NAFLD 发生的重要环节。

3.2 显著差异脂质在肥胖儿童并发 NAFLD 中的作用 OAHFA 是一种羟基脂肪酰酯,由超长链脂肪酸经 ω -羟基酰化形成,在许多生物流体中起生物表面活性剂的作用。本研究发现,相较于肥胖不伴 NAFLD 儿童,OAHFA 亚类在肥胖伴 NAFLD 儿童中显著降低。由于 OAHFA 与表面张力相关,目前关于 OAHFA 的研究集中在睑板腺和胎脂中,尚无在代谢性疾病中的研究。因此关注 OAHFA 在 NAFLD 中的作用机制可能是未来研究方向之一。

磷脂酰胆碱(PC)是脂质膜的主要成分,具有协助脂肪运输的能力,当肝脏合成不足时,易造成脂肪外运发生障碍,形成脂肪肝。本研究发现肥胖伴 NAFLD 儿童 PC(37:4e)和 PC(20:4e_15:0)显著降低。据报道,NAFLD 患者肝脏样本中 PC 水平降低。在一项成人与儿童 NAFLD 脂质组学比较的研究中,儿童 NAFLD 和低水平的长链、多不饱和 PC

密切相关,这和本研究结果一致^[10]。磷脂酰胆碱类是膜形成脂类,因此其循环丰度会受到脂蛋白颗粒浓度影响。Hartley 等^[11]观察到 NAFLD 儿童的 HDL-C 浓度较低,这可能解释 PC 的循环低水平。此外,PC 经磷脂酶 A2(PLA2)水解后会生成溶血磷脂酰胆碱^[12]。PLA2 在 NAFLD 患者中活性升高,并且与促炎介质和氧化低密度脂蛋白的含量密切相关,因此 NAFLD 儿童血清 PC 含量降低,可能是 PLA2 活性增加导致的。

心磷脂是线粒体内膜的磷脂成分,富含不饱和脂肪酸。由于其不饱和脂肪酸含量高,心磷脂对活性氧诱导的氧化损伤高度敏感^[13]。本研究发现肥胖伴 NAFLD 儿童血清心磷脂含量显著降低,其中 CL(83:13)降低最为明显。在动物研究中,NAFLD 小鼠的肝脏线粒体心磷脂含量降低,而其氧化形式显著增加,说明心磷脂在稳定氧化呼吸链中起重要作用^[14]。一项临床研究发现,肥胖女性运动后线粒体呼吸改善,心磷脂含量显著增加^[15]。因此,恢复心磷脂含量和组成可能改善儿童 NAFLD 发展过程中的线粒体功能损害。

和成人 NAFLD 研究结果一致,通过 PLS-DA 分析,本研究发现脂质组学可以很好地区分肥胖儿童是否合并有 NAFLD,这说明异常脂质重塑可能是肥胖儿童 NAFLD 发生和进展中的关键^[16-17]。儿童 NAFLD 需要符合临床特征和影像学诊断才能临床确诊^[8]。肝活检是 NAFLD 诊断的“金标准”,但其侵入性和并发症限制了临床应用。肝脏超声检查可以辅助诊断 NAFLD,但超声检查受影像医师的主观影响,可能出现不同的诊断结果。此外,NAFLD 诊断需要符合 ALT 升高,大于正常值上限的 1.5 倍并持续 3 个月以上,但不同地区不同年龄儿童的 ALT 标准仍有差异。因此有必要寻找无创简便的儿童 NAFLD 诊断指标。

3.3 筛选肥胖儿童并发 NAFLD 的新型诊断标志物 目前,儿童 NAFLD 脂质诊断标志物的研究较少。本研究对筛选出有显著差异的脂质代谢物进行 ROC 分析,发现 6 种脂质代谢物的诊断价值均高于 ALT。在一项经肝脏活检或 MRI 诊断 NAFLD 的 559 名儿童中,发现 11 种具有诊断价值的代谢物,其中 2 种是脂质,包括 LysoPE (20:0) 和 LysoPC (18:1)^[18]。一项关于儿童 NAFLD 晚期纤维化的预测中,通过机器学习发现神经酰胺(d18:1_20:0、d16:1_22:0、d20:1_18:0)是 NAFLD 进展可能的推动因素^[19]。另一项关于韩国儿童 NAFLD 的研究中,发现 SM(38:3)是超重儿童 NAFLD 的诊断标志

物^[20]。可以看出筛选出的脂质在儿童 NAFLD 的诊断中具有较大价值,可以作为临床潜在的肥胖儿童伴 NAFLD 筛查工具。

本研究具有一定的局限性:1)考虑诊断的经济性和无创性,本文中肥胖儿童 NAFLD 诊断依靠肝脏 B 超,相比肝脏活检诊断准确性偏低;2)确定诊断标志物仍需外部队列进行验证,后期将扩大研究样本量,进一步确定筛选脂质在肥胖儿童 NAFLD 中的诊断价值;3)本研究为横断面观察性研究,不能确定脂质代谢差异和 NAFLD 疾病发生的因果关系,后期将通过生物学实验进一步验证和探索机制。

综上所述,肥胖伴 NAFLD 儿童具有独特的脂质代谢特征,特定脂质分子在肥胖儿童中具有诊断 NAFLD 的潜在价值。这些发现对儿童 NAFLD 新药开发的治疗靶点和辅助诊断生物标志物提供了依据,对防治儿童 NAFLD 具有重要价值。

参考文献

- [1] 周雪莲,傅君芬. 儿童非酒精性脂肪肝病的诊断及治疗策略[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(6): 590-592.
Zhou XL, Fu JF. Expert consensus on the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. Chin J Pediatr, 2024, 62(6): 590-592. (in Chinese)
- [2] Nobili V, Alisi A, Valenti L, et al. NAFLD in children: New genes, new diagnostic modalities and new drugs[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(9): 517-530.
- [3] Guo X, Yin X, Liu Z, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15489.
- [4] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922.
- [5] Masoodi M, Gastaldelli A, Hyötyläinen T, et al. Metabolomics and lipidomics in NAFLD: Biomarkers and non-invasive diagnostic tests[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(12): 835-856.
- [6] Breceļ J, Orel R. Non-alcoholic fatty liver disease in children[J]. Medicina, 2021, 57(7): 719.
- [7] 首都儿科研究所,九市儿童体格发育调查协作组. 2016 年中国九城市七岁以下儿童单纯性肥胖流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(10): 745-752.
Capital Institute of Pediatrics, The Coordinating Study Group of Nine Cities on the Physical Growth and Development of Children. A national epidemiological survey on obesity of children under seven years of age in nine cities of China in 2016[J]. Chin J Pediatr, 2018, 56(10): 745-752.
- [8] 周雪莲,傅君芬. 儿童非酒精性脂肪肝病诊断与治疗专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(7): 487-492.
Zhou XL, Fu JF. Expert consensus on the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. Chin J Pediatr, 2018, 33(7): 487-492. (in Chinese)
- [9] Pang Z, Lu Y, Zhou G, et al. MetaboAnalyst 6.0: Towards a unified platform for metabolomics data processing, analysis and interpretation[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(W1): 398-406.
- [10] Mann JP, Jenkins B, Furse S, et al. Comparison of the lipidomic signature of fatty liver in children and adults[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 74(6): 734-741.
- [11] Hartley A, Santos Ferreira DL, Anderson EL, et al. Metabolic profiling of adolescent non-alcoholic fatty liver disease[J]. Wellcome Open Res, 2018, 3(19): 166.
- [12] Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Prog Lipid Res, 2013, 52(1): 175-191.
- [13] Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, et al. Role of cardiolipin peroxidation and Ca^{2+} in mitochondrial dysfunction and disease[J]. Cell Calcium, 2009, 45(6): 643-650.
- [14] Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, et al. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(39): 14205-14218.
- [15] Mendham AE, Goedecke JH, Zeng Y, et al. Exercise training improves mitochondrial respiration and is associated with an altered intramuscular phospholipid signature in women with obesity[J]. Diabetologia, 2021, 64(7): 1642-1659.
- [16] Barr J, Caballeria J, Martínez-Arranz I, et al. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression[J]. J Proteome Res, 2012, 11(4): 2521-2532.
- [17] Gitto S, Schepis F, Andreone P, et al. Study of the serum metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease: Research and clinical perspectives[J]. Metabolites, 2018, 8(1): 17.
- [18] Khusial RD, Cioffi CE, Caltharp SA, et al. Development of a plasma screening panel for pediatric nonalcoholic fatty liver disease using metabolomics[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(10): 1311-1321.
- [19] Kordy K, Li F, Lee DJ, et al. Metabolomic predictors of non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in children[J]. Front Microbiol, 2021, 12(12): 713234.
- [20] Chae W, Lee KJ, Huh KY, et al. Association of metabolic signatures with nonalcoholic fatty liver disease in pediatric population[J]. Metabolites, 2022, 12(9): 881.

收稿日期:2024-10-28 修回日期:2024-11-14 本文编辑:王悦