DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250101

·述　　评·

DOHaD视角下生命早期环境有害因素暴露对成年MASLD的影响

张洪超[1,2]，Francisco Javier Cubero[3]，赵刚[1,2]，徐进[4]，刘倩[4]，邵文涛[1,2,4]，顾爱华[4]*

（1.同济大学附属东方医院胆石病中心，上海 200120；
2.同济大学医学院胆石病研究所，上海 200120；
3.马德里康普顿斯大学，马德里 28040；
4.南京医科大学公共卫生学院，江苏省环境健康风险评估工程研究中心，生殖医学与子代健康全国重点实验室，江苏 南京 211166）

【摘要】代谢功能障碍相关脂肪性肝病（MASLD）是全球最常见的慢性肝病，影响约30%的成年人口。越来越多的证据支持肝病的发育起源，生命早期暴露环境化学物可能是成年MASLD的一个重要危险因素。生命早期环境化学物暴露可能通过干扰核受体信号、破坏线粒体稳态、诱导表观遗传重编程及肝–肝外器官串扰等机制，对肝发育和代谢功能产生“编程效应”，显著增加成年期MASLD风险。此外，父源性暴露可通过跨代表观遗传机制影响子代肝的代谢功能。本文从DOHaD理论（即健康与疾病的发育起源）视角出发，对影响成年肝代谢功能的环境有害因素及潜在机制进行讨论。

【关键词】代谢功能障碍相关脂肪性肝病；毒性物质相关脂肪性肝病；生命早期暴露；环境污染物；发育毒性；代谢综合征；跨代效应；表观遗传机制

中图分类号：R114　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096–8965（2025）01–0002–08

Effect of early-life exposure to environmental risk factors on adult MASLD: Insights from DOHaD perspective

Zhang Hongchao[1,2], Francisco Javier Cubero[3], Zhao Gang[1,2], Xu Jin[4], Liu Qian[4], Shao Wentao[1,2,4], Gu Aihua[4]*

(1. Center of Gallstone Disease, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China;
2. Institute of Gallstone Disease, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China;
3. School of Medicine, Complutense University, Madrid 28040, Spain;
4. School of Public Health, Nanjing Medical University, Jiangsu Engineering Research Center for Environmental Health Risk Assessment, State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Nanjing 211166, Jiangsu, China)

【Abstract】Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is the most prevalent chronic liver disease globally, affecting approximately 30% of the adult population. Growing evidence supports the developmental origins of liver diseases, with early-life exposure to environmental chemicals emerging as a critical

收稿日期：2025-02-12；**修回日期：**2025-02-26

基金项目：国家自然科学基金重点项目（82330104）

通信作者：顾爱华（1977-），女，江苏南通人，教授，博士研究生导师，主要从事环境毒物与健康研究，E-mail: aihuagu@njmu.edu.cn

risk factor for MASLD in adulthood. Early-life exposure to environmental chemicals may exert a "programming effect" on hepatic development and metabolic function by disrupting nuclear receptor signaling, impairing mitochondrial homeostasis, inducing epigenetic reprogramming, and mediating liver-extrahepatic organ crosstalk, thereby significantly increasing the risk of MASLD in adulthood. Furthermore, paternal exposure has been shown to affect offspring hepatic metabolism through transgenerational epigenetic mechanisms. From the perspective of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) theory, this review summarizes environmental risk factors that impair hepatic metabolic function in adulthood and their underlying mechanisms.

【Keywords】 Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Toxicant-associated fatty liver disease; Early-life exposure; Environmental pollutant; Developmental toxicity; Metabolic syndrome; Transgenerational effect; Epigenetic mechanism

0 前言

代谢功能障碍相关脂肪性肝病（Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease，MASLD）是一类疾病的总称，代表了从单纯肝脂肪变性、代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis，MASH）、肝硬化到肝细胞癌（Hepatocellular Carcinoma，HCC）的一个完整疾病自然史。据估计，MASLD影响了全球超过四分之一的成年人口[1]。预计到2030年，中国MASLD病例将达到3.1亿，成为全球MASLD患病率增幅最大的国家[2]。值得注意的是，儿童和青少年的代谢风险在未来几十年内可能造成全球主要的肝病负担。据统计，2020年全球儿童和青少年代谢综合征的患病率分别为2.8%和4.8%[3]。基于人群的前瞻性队列研究[4-6]显示，儿童期代谢综合征（如高体脂率、超重和肥胖等）将显著增加成年后罹患MASLD的风险。因此，关注成年肝病的发育起源，控制MASLD及其相关代谢风险因素将成为全球减轻肝病负担的主要目标之一。本文从生命早期暴露视角，对影响成年肝功能的环境有害因素及潜在机制进行讨论，重点阐述孕哺/围产期（母源性）、幼/童年期、父源性（跨代效应）环境化学物暴露对成年个体肝结构/功能的不良影响，及其诱导MASLD的作用及潜在机制，致力于寻找高危人群的特异性生物标志物或潜在的干预/治疗靶点。

1 早期肝发育的细胞谱系分化、肝细胞的成熟及功能建立

肝发育起源于终末内胚层的前肠后区，早期信号包括成纤维细胞生长因子和骨形态发生蛋白的调节下萌发出肝芽结构[7]。实质肝细胞和胆管细胞共同起源于肝芽来源的肝母细胞。肝母细胞是一种双潜能祖细胞，具有同时分化为肝细胞和胆管细胞的潜能，而门静脉间充质分泌的转化生长因子β（Transforming Growth Factor-β，TGF-β）则是决定肝细胞/胆管细胞谱系分化命运的关键调节因子[8]。肝窦内皮细胞来自内胚层具有高分化潜能的血管母细胞[9]。库普弗细胞是肝特异性组织驻留巨噬细胞，起源于胚胎卵黄囊，并依赖粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子和巨噬细胞集落刺激因子进行自我更新[10]。肝星状细胞表达来自3个胚层的标志物，推测其在窦状内皮细胞定植后迁入，并可能参与调节肝细胞、胆管细胞谱系分化以及肝血管发育[7]。

在TGF-β信号调节的分化下，肝细胞谱系的进一步成熟在抑瘤素M、糖皮质激素、肝细胞生长因子、Wnt和YES相关蛋白等介导的信号转导的精细调控下完成。在这个过程中，Wnt/β-连环蛋白信号转导与肝不同代谢区的建立有关。肝细胞核因子4α的靶基因激活和抑制的平衡受到Wnt/β-连环蛋白激活转录因子，即淋巴增强子结合因子的调节，以建立各种肝酶（例如谷氨酰胺合成酶）的分区特异性表达[11]。

2 环境因素诱导成年MASLD的发育起源

在胎儿发育期间获得合格的肝质量、结构和功能所必需的环节包括发育早期细胞谱系的分化、肝细胞的成熟以及不同代谢“功能区”的建立、支持胎肝正常发育的母体环境等。研究[12]表明，干扰早期肝发育可导致整个生命周期肝生物学的异常。例如，肝发育早期细胞谱系分化过程中，肝母细胞Notch信号的条件性缺失会导致胆道形态受损。小鼠肝特异性*Hnf4a*基因敲除导致门静脉周围肝细胞相关代谢酶基因（如磷酸烯醇丙酮酸羧化酶2）表达的抑制以及中央静脉周围肝细胞相关代谢酶基因，如谷氨酰胺连接酶、鸟氨酸转氨酶基因表达的

激活，表明早期发育相关转录因子的精准调控对于成熟肝功能“区室化”的重要性[13]。此外，母体营养不良直接影响胎肝发育，导致成年后肝代谢功能异常[14]。因此，早期肝发育异常对整个生命周期的肝生物学将产生深远的不良影响。值得注意的是，环境因素可能在MASLD发生发展中发挥更重要的作用。研究[15]证实，接触各种环境化学物与MASLD流行密切相关，这种归因于环境化学物暴露的MASLD也被称为“毒性物质相关脂肪性肝病”。

著名的“健康与疾病的发育起源（Developmental Origins of Health and Disease，DOHaD）”理论指出，个体在生命发育早期经历不利因素将会显著增加其成年后罹患慢性疾病的风险[16]。研究[17]表明，成年个体肝代谢的不良结局可追溯到早期生长发育靶窗期不良环境因素的暴露。在生命早期，特别是孕哺/围产期（母源性）、幼/童年期、父源性（跨代效应）环境化学物的暴露，可能通过不同途径和机制对肝发育和代谢功能产生“编程效应”，造成肝结构/功能的不良影响，从而显著增加成年个体发生MASLD风险。

3 生命早期环境化学物暴露诱导成年MASLD的途径及机制

3.1 孕哺/围产期（母源性）环境化学物暴露与MASLD

近年来，越来越多的环境化学物被鉴定可经孕哺/围产期（母源性）暴露诱导成年MASLD，包括重金属、农药、空气污染物、持久性有机污染物（内分泌干扰物）等。

（1）重金属：妊娠期母体砷暴露可诱导子代成年个体肝脂肪变性和代谢综合征等MASLD表型[18]。围产期母体砷暴露可诱导子代成年个体肝纤维化等更严重的MASH表型[19]。此外，妊娠期母体砷暴露显著诱导子代成年个体HCC进展[20]。围产期母体铅暴露能够诱导子代成年个体肝某些印记基因的表观遗传学变化，但其与MASLD表型之间的关联有待进一步阐明[21]。

（2）农药：围产期母体暴露于有机硫代磷酸盐杀虫剂“毒死蜱”可诱导子代成年个体肝细胞色素P450酶系活性的异常[22]。细胞色素P450酶系是肝最重要的代谢酶，推测其异常可能会增加MASLD的易感性。

（3）空气污染物：颗粒物（Particulate Matter，PM）是大气环境中最常见的污染物。细颗粒物，又称$PM_{2.5}$，是指直径<2.5 μm的PM，在引发生物反应中起重要作用。妊娠/围产期母体暴露于$PM_{2.5}$诱导子代成年个体肝脂质蓄积、糖脂代谢异常、胰岛素抵抗、肝氧化损伤及炎症，提示发育期$PM_{2.5}$暴露能够诱导成年MASLD/MASH[23-24]。此外，妊娠期母体暴露于$PM_{2.5}$可能会诱导子代肝的遗传损伤，推测可能会成为子代HCC的起源[25]。

（4）持久性有机污染物（内分泌干扰物）：围产期暴露于双酚A（Bisphenol A，BPA）的子代在成年后出现肝脂肪变性等MASLD表型，并且随着年龄不断进展[26]。同时暴露于高脂饮食会显著加重发育时期BPA暴露诱导的成年MASLD表型[27]。此外，围产期暴露于BPA的子代个体在老年时出现肝癌前病变/肿瘤的几率更高[28]。妊娠期母体暴露于双酚S可诱导子代成年个体体重增加、血脂异常及肝脂肪变性等MASLD表型[29]。三丁基氧化锡（Tributyltin Oxide，TBT）是一种有机锡，对肝代谢可能产生严重的不良影响[30]。妊娠期母体暴露于TBT导致子代肝代谢功能紊乱和脂质蓄积等MASLD表型[31-32]。妊娠期母体暴露于多环芳烃类化合物苯并芘导致子代成年个体肝脂肪变性和炎性浸润等MASLD相关病理改变[33]。全氟烷基酸（Perfluoroalkyl Acid，PFAA）是一类人工合成的化学物，被广泛用于制造不粘炊具、防污沙发和地毯、防水衣物等。妊娠/围产期母体暴露于两种PFAA，全氟辛酸（Perfluoro Caprylic Acid，PFOA）和全氟辛烷磺酸，均会导致子代成年个体肝脂质蓄积、肝炎症等MASLD表型[34]。邻苯二甲酸二（2-乙基己基）酯[Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate，DEHP]是一种常见的邻苯二甲酸酯。妊娠期母体暴露于DEHP能够诱导子代个体肝代谢异常、脂肪变性等MASLD表型[35]。围产期母体暴露于溴化阻燃剂五溴乙苯（Pentabromoethylbenzene，PBEB）会导致子代成年个体肝损伤和炎症[36]。

孕哺/围产期（母源性）环境化学物暴露诱导成年个体MASLD的潜在机制主要包括干扰核受体信号、破坏线粒体稳态、诱导表观遗传重编程及肝–肝外器官串扰等。

（1）核受体信号转导：环境内分泌干扰物如多环芳烃、二噁英和多氯联苯等通过结合芳烃受体导致其组成型激活，诱导肝脂肪变性[37-38]。PFAA可与雌激素受体和过氧化物酶体增殖物激活受体α（Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α，PPARα）之间相互作用[39-40]。然而，在蛋氨酸–胆碱缺乏饮食诱导的MASH模型中，PPARα缺失引发

了更严重的MASH表型[41]。因此，PFAA诱导MASLD的肝毒性可能需要更复杂的机制解释。

（2）线粒体稳态：线粒体能量代谢失调会破坏脂肪酸氧化的平衡，导致肝脂质蓄积、炎症以及胰岛素抵抗，加速MASLD向MASH进展[42]。围产期暴露于BPA的大鼠成年后肝线粒体呼吸复合物的活性显著降低，导致MASLD相关病理改变[26]。高脂饮食的“二次打击”会加剧BPA暴露诱导的肝脂肪变性，这可能归因于肝脂肪酸β-氧化受损[27,43]。围产期暴露于PFOA的子代成年个体肝出现线粒体的形态结构异常，可能是发育期PFOA暴露致成年MASLD的重要原因[44]。

（3）表观遗传机制：慢性砷暴露可通过诱导肝基因组DNA甲基化水平降低及HCC相关基因表达的改变，驱动MASLD及MASLD相关HCC进展[45]。围产期暴露于BPA的子代小鼠肝中观察到关键靶基因信号转导子和转录激活子3（Signal transducer and activator of transcription 3，*Stat3*）甲基化水平的剂量依赖性变化[46]。更重要的是，BPA暴露水平与*STAT3*甲基化修饰水平之间的关联在人类胎儿肝组织中得到进一步的验证[46]。

（4）肝–肝外器官串扰：TBT可能通过激活PPAR/类视黄醇X受体信号传导以刺激脂肪生成[47]。围产期TBT暴露显著增加子代成年个体白色脂肪组织库、脂肪细胞大小以及脂肪细胞数量[32]。围产期BPA暴露显著刺激子代成年个体脂肪生成，并调节代谢过程、葡萄糖稳态，以及胰岛素信号传导，导致涉及肝外器官调节途径的功能障碍[48-50]。

3.2 幼/童年期环境化学物暴露与MASLD

幼/童年期不良环境因素暴露也可能成为成年肝病的发育起源。童年期尿液草甘膦的暴露水平与成年后肝转氨酶升高和代谢综合征的风险增加相关[51]。童年期血液中铅暴露水平与成年后肝脂肪变性和肝损伤标志物的增加相关[52]。童年期被动接触烟草烟雾与成年后肝脂肪变性的风险增加相关[53]。此外，童年期尿液邻苯二甲酸酯的暴露水平与成年后肝酶水平升高和代谢综合征的风险增加相关[54]。动物研究[55]表明，小鼠断奶后暴露于水体蓝藻来源的微囊藻毒素（Microcystin，MC）导致成年后肝脂肪变性、胰岛素抵抗、代谢综合征等MASLD相关表型。此外，小鼠断奶后暴露于高蔗糖饮食会导致成年后肝脂肪变性、肥胖、胰岛素抵抗等代谢综合征，以及肝损伤和炎症[56-57]。

幼/童年期环境化学物暴露诱导成年MASLD的潜在机制可能涉及NOD样受体家族含pyrin结构域3（NOD-Like Receptor Family, Pyrin Domain Containing 3，NLRP3）炎症小体激活、肝能量代谢重编程和内质网应激、肝–脂肪组织的串扰等。儿童期MC暴露介导的成年MASLD进展中NLRP3炎症小体显著激活。小鼠*Nlrp3*基因敲除显著逆转了MC暴露诱导的MASLD表型[55]。儿童期暴露于高蔗糖饮食促进肝脂肪从头合成增加及脂肪酸氧化减少，并伴随内质网应激的激活，可能是诱导成年MASLD的关键机制[56]。此外，白色脂肪组织功能失调及其介导的游离脂肪酸的异常堆积可能是驱动MASLD向MASH进展的关键因素[57]。

3.3 父源性（跨代效应）环境化学物暴露与MASLD

环境化学物也通过跨代效应诱导子代成年MASLD。例如，暴露于砷的雄性小鼠子代出现肝能量代谢紊乱和代谢综合征[58]。暴露于$PM_{2.5}$的雄性小鼠子代出现肝脂肪变性等MASLD表型[59]。暴露于BPA的雄性小鼠子代肝出现能量代谢紊乱、脂肪变性、胰岛素抵抗等MASLD表型[60]。此外，暴露于全氟烷基和多氟烷基混合物的雄性小鼠子代肝出现潜在的能量代谢紊乱[61]。父源性尼古丁/乙醇/咖啡因混合暴露可诱导子代大鼠肝能量代谢紊乱和脂肪变性等MASLD表型[62]。暴露于咖啡因8周的雄性大鼠子代肝出现脂质代谢功能障碍和慢性炎症，驱动MASH表型[63]。

父源性（跨代效应）环境化学物暴露诱导子代个体MASLD的机制可能涉及肝–肝外器官串扰、表观遗传修饰及神经–内分泌信号轴异常等。

（1）肝–肝外器官串扰：父源性砷暴露介导MASLD的跨代效应可能涉及子代肠道微生物组改变和白色脂肪组织中脂肪细胞增加。与对照子二代（The Second Filial Generation，F2）相比，父源性砷暴露F2个体肠道瘤胃球菌科*UncR9050*等9个菌属显著上调，而拟杆菌属、梭状芽孢杆菌属和柔膜菌属等显著下调，这些肠道微生物组的变化可能诱导父源性砷暴露F2个体能量代谢失衡。在高脂饮食的“二次打击”下，父源性砷暴露F3个体白色脂肪组织脂肪细胞的增加可能诱导肝葡萄糖耐量受损、脂质代谢紊乱及肥胖等MASLD表型[58]。

（2）表观遗传修饰：父源性$PM_{2.5}$暴露介导MASLD的跨代效应主要归因于精子中非编码RNA MMU-miR6909-5P的上调及其介导的肝能量代谢重编程[59]。父源性BPA暴露介导MASLD的跨代效应主要依赖精子对多个关键微小RNAs（MicroRNAs，miRNAs）的传递作用，这些miRNAs通过瘦素受体（Leptin receptor，Lepr）调节胰岛素样生长

因子结合蛋白2（Insulin-like growth factor binding protein 2，*Igfbp2*）、表皮生长因子受体、腺苷酸活化蛋白激酶等代谢相关基因的表达驱动MASLD进展[60]。父源性多氟烷基暴露介导MASLD的跨代效应依赖于精子对DNA甲基化修饰的传递作用，其通过调节肝脂质代谢相关基因驱动MASLD进展[61]。父源性咖啡因暴露介导MASH的跨代效应主要归因于亲本精子中miR-142-3p启动子高甲基化所介导的miR-142-3p表达的抑制，从而通过调节关键靶基因酰基辅酶A合成酶长链家族成员4（Acyl-CoA synthetase long chain family member 4，*Acsl4*）的表达诱导子代肝脂质代谢紊乱和慢性炎症等MASH表型[63]。

（3）神经–内分泌信号轴异常：父源性尼古丁/乙醇/咖啡因混合暴露介导MASLD的跨代效应主要归因于亲本下丘脑–垂体–肾上腺轴活动异常所驱动的子代个体糖皮质激素–胰岛素样生长因子1（Glucocorticoid-Insulin-Like Growth Factor 1，GC-IGF1）信号传导的抑制，从而通过调节脂质代谢相关基因的表达诱导子代个体肝脂肪变性等MASLD表型[62]。

4 总结与展望

生命早期环境化学物暴露显著增加成年个体MASLD的风险。这些环境化学物主要通过干扰核受体信号、破坏线粒体稳态、诱导表观遗传（如DNA甲基化、非编码RNA）重编程以及介导肝–肝外器官串扰等机制，对肝发育和代谢功能产生“编程效应”，从而诱导成年期MASLD相关病理表现，甚至驱动MASH以及MASLD相关肝硬化和HCC的进展（见表1）。通过阐明发育期环境化学物暴露在成年个体MASLD进展中的作用及潜在机制，将有助于加强孕期及儿童期环境毒物的监测与管控，开发早期暴露相关生物标志物（如特定基因的表观遗传修饰特征）以识别高危人群，为寻找有前景的治疗/干预靶点提供新的视角及理论依据。

表1 生命早期环境化学物暴露诱导成年MASLD的途径及机制

Table 1 Pathways and mechanisms of MASLD in adulthood induced by early-life exposure to environmental chemicals

环境化学物	暴露阶段	研究对象	病理表现	潜在机制	参考文献
重金属					
砷	妊娠期/围产期	小鼠	肝脂肪变性、代谢综合征、肝炎症、纤维化、肝肿瘤	DNA低甲基化、核受体信号干扰（AHR激活）、线粒体功能异常	[18-20]
	成年雄性亲本暴露	小鼠	子代F1代肝能量代谢紊乱、F2~F3代持续肥胖与代谢综合征	肠道微生物组改变、白色脂肪组织脂肪细胞增加	[58]
铅	围产期	小鼠	未报告	印记基因DNA甲基化	[21]
	童年期（血液）	人群（队列研究）	成年后肝脂肪变性、肝损伤标志物（ALT/AST）升高	表观遗传修饰异常（DNA甲基化）、脂质代谢通路干扰	[52]
农药					
毒死蜱	围产期	小鼠	未报告	细胞色素P450酶活性异常	[22]
草甘膦	童年期（尿液）	人群（队列研究）	成年后肝酶（ALT）升高、代谢综合征风险增加	NLRP3炎症小体激活、氧化应激与炎症反应	[51]
空气污染物					
$PM_{2.5}$	妊娠期/围产期	小鼠	肝脂肪变性、糖脂代谢异常、代谢综合征、肝损伤和炎症	氧化应激、脂质代谢重编程、遗传损伤（DNA断裂）	[23-25]
	成年雄性亲本暴露	小鼠	子代F1~F3代肝质量减少、肝脂质蓄积增加、代谢紊乱	精子非编码RNA传递（miR-6909-5P上调）、肝能量代谢重编程	[59]
烟草烟雾	童年期（问卷）	人群（队列研究）	成年后肝脂肪变性	未报告	[53]

续表

环境化学物	暴露阶段	研究对象	病理表现	潜在机制	参考文献
持久性有机污染物（内分泌干扰物）					
双酚A	围产期	大鼠	肝脂肪变性、代谢综合征、肝损伤和炎症、纤维化、肝肿瘤	表观遗传修饰（DNA甲基化异常）、线粒体功能异常、脂质代谢重编程	[26-28]
	成年雄性亲本暴露	小鼠	子代F1代肝脂肪变性、胰岛素抵抗、肝细胞衰老增加	精子miRNA传递（靶向*Lepr*、*Igfbp2*等基因）、PPARγ信号通路抑制	[60]
双酚S	妊娠期	小鼠	肝脂肪变性、肥胖、代谢综合征	自噬阻滞、核受体信号异常（PPARα抑制）	[29]
三丁基氧化锡	妊娠期	小鼠	肝脂肪变性、白色脂肪组织增生、胰岛素抵抗、肥胖、代谢综合征	PPAR/RXR信号激活、肝–脂肪组织串扰	[30-32]
多环芳烃	妊娠期	小鼠	肝脂肪变性、肥胖、代谢综合征、肝炎症	氧化应激、脂质代谢重编程	[33]
全氟烷基酸	妊娠期/围产期	小鼠	肝脂肪变性、脂质代谢紊乱、肝炎症、线粒体形态异常	核受体信号干扰、线粒体功能异常	[34]
	成年雄性亲本暴露	小鼠	子代F1代肝脂质代谢紊乱、能量稳态失调	精子DNA甲基化修饰传递、脂质代谢相关基因（如*Pparα*、*Cpt1a*）表达异常	[61]
邻苯二甲酸酯	妊娠期	小鼠	肝脂肪变性、脂质代谢紊乱	糖、脂质代谢重编程	[35]
	童年期（尿液）	人群（队列研究）	成年后肝酶水平升高、代谢综合征	内分泌干扰作用、肝能量代谢失衡	[54]
五溴乙苯	围产期	小鼠	肝损伤和炎症	巨噬细胞激活、NLRP3炎症小体介导的焦亡	[36]
日常消费品					
尼古丁/乙醇/咖啡因混合物	成年雄性亲本暴露	大鼠	子代肝能量代谢紊乱、脂肪变性、发育迟缓	下丘脑–垂体–肾上腺轴异常（亲本）、GC-IGF1信号传导抑制（子代）	[62]
咖啡因	成年雄性亲本暴露	大鼠	子代肝MASH/TASH表型（炎症、纤维化）	精子miR-142-3p启动子高甲基化、miR-142-3p表达抑制通过调节*Acsl4*表达诱导肝脂质代谢紊乱和肝炎症	[63]
其他					
微囊藻毒素	断奶后（童年期）	小鼠	成年后肝脂肪变性、胰岛素抵抗、代谢综合征	NLRP3炎症小体激活	[55]

参考文献

[1] ESTES C, ANSTEE Q M, ARIAS-LOSTE M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 896-904.

[2] ZHOU J, ZHOU F, WANG W, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1851-1864.

[3] NOUBIAP J J, NANSSEU J R, LONTCHI-YIMAGOU E, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: A systematic review and modelling analysis[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2022, 6(3): 158-170.

[4] ALBERTI G, FAUNE M, SANTOS J L, et al. Relation between body composition trajectories from childhood to adolescence and nonalcoholic fatty liver disease risk[J].

Nutrients, 2024, 16(6): 785.

[5] ZIMMERMANN E, GAMBORG M, HOLST C, et al. Body mass index in school-aged children and the risk of routinely diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in adulthood: A prospective study based on the Copenhagen School Health Records Register[J]. BMJ Open, 2015, 5 (4): e006998.

[6] CUZMAR V, ALBERTI G, UAUY R, et al. Early obesity: Risk factor for fatty liver disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 70(1): 93-98.

[7] GORDILLO M, EVANS T, GOUON-EVANS V. Orchestrating liver development[J]. Development, 2015, 142(12): 2094-2108.

[8] CAMP J, SEKINE K, GERBER T, et al. Multilineage communication regulates human liver bud development from pluripotency[J]. Nature, 2017, 546(7659): 533-538.

[9] GÓMEZ-SALINERO J M, IZZO F, LIN Y, et al. Specification of fetal liver endothelial progenitors to functional zonated adult sinusoids requires c-Maf induction [J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(4): 593-609.e7.

[10] ELCHANINOV A, VISHNYAKOVA P, MENYAILO E, et al. An eye on kupffer cells: Development, phenotype and the macrophage niche[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9868.

[11] CAMPBELL S A, STEPHAN T L, LOTTO J, et al. Signalling pathways and transcriptional regulators orchestrating liver development and cancer[J]. Development, 2021, 148(17): dev199814.

[12] ADAMS J M, JAFAR-NEJAD H. The roles of Notch signaling in liver development and disease[J]. Biomolecules, 2019, 9(10): 608.

[13] XU Y, ZHOU Z, KANG X, et al. Mettl3-mediated mRNA m(6)A modification controls postnatal liver development by modulating the transcription factor Hnf4a[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4555.

[14] CAMPISANO S, LA COLLA A, ECHARTE S M, et al. Interplay between early-life malnutrition, epigenetic modulation of the immune function and liver diseases[J]. Nutr Res Rev, 2019, 32(1): 128-145.

[15] AL-ERYANI L, WAHLANG B, FALKNER K C, et al. Identification of environmental chemicals associated with the development of toxicant-associated fatty liver disease in rodents[J]. Toxicol Pathol, 2015, 43(4): 482-497.

[16] LAPEHN S, PAQUETTE A G. The placental epigenome as a molecular link between prenatal exposures and fetal health outcomes through the DOHaD hypothesis[J]. Curr Environ Health Rep, 2022, 9(3): 490-501.

[17] QI H, HU C, WANG S, et al. Early life famine exposure, adulthood obesity patterns and the risk of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Liver Int, 2020, 40(11): 2694-2705.

[18] YOUNG J L, CAI L, STATES J C. Impact of prenatal arsenic exposure on chronic adult diseases[J]. Syst Biol Reprod Med, 2018, 64(6): 469-483.

[19] DITZEL E J, NGUYEN T, PARKER P, et al. Effects of arsenite exposure during fetal development on energy metabolism and susceptibility to diet-induced fatty liver disease in male mice[J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(2): 201-209.

[20] OKAMURA K, SUZUKI T, NOHARA K. Gestational arsenite exposure augments hepatic tumors of C3H mice by promoting senescence in F1 and F2 offspring via different pathways[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 408: 115259.

[21] MORGAN R K, WANG K, SVOBODA L K, et al. Effects of developmental lead and phthalate exposures on DNA methylation in adult mouse blood, brain, and liver: A focus on genomic imprinting by tissue and sex[J]. Environ Health Perspect, 2024, 132(6): 67003.

[22] BURATTI F M, DE ANGELIS G, RICCERI L, et al. Foetal and neonatal exposure to chlorpyrifos: Biochemical and metabolic alterations in the mouse liver at different developmental stages[J]. Toxicology, 2011, 280(3): 98-108.

[23] WANG X, YANG Y, ZHU P, et al. Prenatal exposure to diesel exhaust $PM_{2.5}$ programmed non-alcoholic fatty liver disease differently in adult male offspring of mice fed normal chow and a high-fat diet[J]. Environ Pollut, 2019, 255(Pt 1): 113366.

[24] CHEN H, VAN REYK D, OLIVEIRA A, et al. Sex-dependent responses to maternal exposure to $PM_{2.5}$ in the offspring[J]. Antioxidants, 2022, 11(11): 2255.

[25] SONG Y, CHEN L, BENNETT E, et al. Can maternal exposure to air pollution affect post-natal liver development? [J]. Toxics, 2023, 11(1): 61.

[26] JIANG Y, XIA W, ZHU Y, et al. Mitochondrial dysfunction in early life resulted from perinatal bisphenol A exposure contributes to hepatic steatosis in rat offspring[J]. Toxicol Lett, 2014, 228(2): 85-92.

[27] STRAKOVSKY R S, WANG H, ENGESETH N J, et al. Developmental bisphenol A (BPA) exposure leads to sex-specific modification of hepatic gene expression and epigenome at birth that may exacerbate high-fat diet-induced hepatic steatosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 284 (2): 101-112.

[28] WEINHOUSE C, ANDERSON O S, BERGIN I L, et al. Dose-dependent incidence of hepatic tumors in adult mice following perinatal exposure to bisphenol A[J]. Environ Health Perspect, 2014, 122(5): 485-491.

[29] ZHANG R, GUO J, WANG Y, et al. Prenatal bisphenol S exposure induces hepatic lipid deposition in male mice offspring through downregulation of adipose-derived

exosomal miR-29a-3p[J]. J Hazard Mater, 2023, 453: 131410.
[30] ZAMORA Z, WANG S, CHEN Y W, et al. Systematic transcriptome-wide meta-analysis across endocrine disrupting chemicals reveals shared and unique liver pathways, gene networks, and disease associations[J]. Environ Int, 2024, 183: 108339.
[31] GRÜN F, WATANABE H, ZAMANIAN Z, et al. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(9): 2141-2155.
[32] CHAMORRO-GARCÍA R, SAHU M, ABBEY R J, et al. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(3): 359-366.
[33] ORTIZ L, NAKAMURA B, LI X, et al. In utero exposure to benzo[a]Pyrene increases adiposity and causes hepatic steatosis in female mice, and glutathione deficiency is protective[J]. Toxicol Lett, 2013, 223(2): 260-267.
[34] COSTELLO E, ROCK S, STRATAKIS N, et al. Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and markers of liver injury: A systematic review and meta-analysis[J]. Environ Health Perspect, 2022, 130(4): 46001.
[35] FAN Y, QIN Y, CHEN M, et al. Prenatal low-dose DEHP exposure induces metabolic adaptation and obesity: Role of hepatic thiamine metabolism[J]. J Hazard Mater, 2020, 385: 121534.
[36] WANG W, SHI X, FENG J, et al. Perinatal exposure to PBEB aggravates liver injury via macrophage-derived TWEAK in male adult offspring mice under western diet [J]. J Hazard Mater, 2024, 479: 135735.
[37] LEE J H, WADA T, FEBBRAIO M, et al. A novel role for the dioxin receptor in fatty acid metabolism and hepatic steatosis[J]. Gastroenterology, 2010, 139(2): 653-663.
[38] FOULDS C E, TREVIÑO L S, YORK B, et al. Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(8): 445-457.
[39] BJERREGAARD-OLESEN C, BACH C C, LONG M, et al. Associations of fetal growth outcomes with measures of the combined xenoestrogenic activity of maternal serum perfluorinated alkyl acids in Danish pregnant women[J]. Environ Health Perspect, 2019, 127(1): 17006.
[40] KURTZ A E, REINER J L, WEST K L, et al. Perfluorinated alkyl acids in Hawaiian cetaceans and potential biomarkers of effect: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and cytochrome P450 4A[J]. Environ Sci Technol, 2019, 53(5): 2830-2839.
[41] PAWLAK M, LEFEBVRE P, STAELS B. Molecular mechanism of PPARα action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2015, 62(3): 720-733.
[42] PATTERSON R E, KALAVALAPALLI S, WILLIAMS C M, et al. Lipotoxicity in steatohepatitis occurs despite an increase in tricarboxylic acid cycle activity[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310(7): E484-E494.
[43] WEI J, SUN X, CHEN Y, et al. Perinatal exposure to bisphenol A exacerbates nonalcoholic steatohepatitis-like phenotype in male rat offspring fed on a high-fat diet[J]. J Endocrinol, 2014, 222(3): 313-325.
[44] QUIST E M, FILGO A J, CUMMINGS C A, et al. Hepatic mitochondrial alteration in CD-1 mice associated with prenatal exposures to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA)[J]. Toxicol Pathol, 2015, 43(4): 546-557.
[45] LIU J, XIE Y, DUCHARME D M, et al. Global gene expression associated with hepatocarcinogenesis in adult male mice induced by in utero arsenic exposure[J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(3): 404-411.
[46] WEINHOUSE C, BERGIN I L, HARRIS C, et al. Stat3 is a candidate epigenetic biomarker of perinatal Bisphenol A exposure associated with murine hepatic tumors with implications for human health[J]. Epigenetics, 2015, 10(12): 1099-1110.
[47] SHOUCRI B M, MARTINEZ E S, ABREO T J, et al. Retinoid X receptor activation alters the chromatin landscape to commit mesenchymal stem cells to the adipose lineage[J]. Endocrinology, 2017, 158(10): 3109-3125.
[48] GALYON K D, FARSHIDI F, HAN G, et al. Maternal bisphenol A exposure alters rat offspring hepatic and skeletal muscle insulin signaling protein abundance[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(3): 290.e1-290.e9.
[49] TREMBLAY-FRANCO M, CABATON N J, CANLET C, et al. Dynamic metabolic disruption in rats perinatally exposed to low doses of bisphenol-A[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141698.
[50] NEIER K, MARCHLEWICZ E M, BEDROSIAN L D, et al. Characterization of the mouse white adipose tissue redox environment and associations with perinatal environmental exposures to bisphenol A and high-fat diets[J]. J Nutr Biochem, 2019, 66: 86-97.
[51] ESKENAZI B, GUNIER R B, RAUCH S, et al. Association of lifetime exposure to glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) with liver inflammation and metabolic syndrome at young adulthood: Findings from the CHAMACOS study[J]. Environ Health Perspect, 2023, 131(3): 037001.
[52] BETANZOS-ROBLEDO L, CANTORAL A, PETERSON K E, et al. Association between cumulative childhood blood lead exposure and hepatic steatosis in young Mexican adults [J]. Environ Res, 2021, 196: 110980.
[53] WU F, PAHKALA K, JUONALA M, et al. Childhood

（下转第19页）