·综 述·

儿童非酒精性脂肪性肝病危险因素的研究进展

耿坐涛[1*]，张丹[2*]，朱筱桐[2]，李兰怡[2]，李雪海[1]，杨永礼[1]

1. 丽江市妇女儿童医院儿科，云南 丽江 674100；2. 昆明医科大学第一附属医院消化内科，云南 昆明 650032

摘 要： 非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）已成为全球儿童慢性肝病的主要原因，且发病率呈逐年上升的趋势。导致儿童 NAFLD 发病的危险因素是多样化的，且与成人有诸多不同，目前大多数医疗机构对儿童 NAFLD 的重视度仍不高。本文归纳了导致儿童 NAFLD 的相关危险因素及机制，包含基因多态性、母体及胎儿情况、饮食和生活习惯、环境暴露、代谢综合征、内分泌相关机制和肠道微生态等，旨在为儿童 NAFLD 的预防及管理提供参考依据。

关键词： 非酒精性脂肪性肝病；慢性肝病；儿童

中图分类号：R725.7 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2024)04-0412-07 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0676

Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in children

GENG Zuotao[1*], ZHANG Dan[2*], ZHU Xiaotong[2], LI Lanyi[2], LI Xuehai[1], YANG Yongli[1]

1. Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital of Lijiang, Lijiang, Yunan 674100, China;

2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunan 650032, China

Corresponding author: YANG Yongli, E-mail: 2308189144@qq.com

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the main cause of chronic liver disease in children worldwide, and the incidence of NAFLD shows an increasing trend year by year. The risk factors leading to the onset of NAFLD in children are diversified and different from those in adults. At present, most medical institutions still pay little attention to NAFLD in children. This paper summarizes the risk factors and mechanisms for NAFLD in children, including gene polymorphism, maternal and fetal conditions, diet and living habits, environmental exposure, metabolic syndrome, endocrine-related mechanisms and intestinal microecology, in order to provide reference for the prevention and management of childhood NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; chronic liver disease; children

儿童非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）主要由肝脏中脂肪过度堆积引起。通常发生于 18 周岁以下的儿童及青少年，是儿童慢性肝病的主要原因，随着疾病的进展，部分患儿还会发展为严重的肝纤维化、肝硬化和终末期肝病[1]。近十年来，被诊断为 NAFLD 的儿童数量逐年增加。2015 年的研究报告指出 NAFLD 大约影响了 7.6% 的正常儿童和超过 30% 的肥胖儿童[2]。尽管儿童与成人的 NAFLD 在一些方面存在一致性，但是有证据表明儿童 NAFLD 的组织病理学表现不同于成人[1]。然而，目前对于成人 NAFLD 的关注度较高，相关的研究较多，有关儿童 NAFLD 的发病机制、影响因素等方面的研究却很少。儿童 NAFLD 会给儿童本身及家庭、社会带来巨大的影响及负担，不容小觑。因此，本篇综述旨在从基因多态性、母体与胎儿情况、饮食和生活习惯、环境暴露、代谢综合征、内分泌相关机制和肠道微生态等方面阐述儿童 NAFLD 发生的危险因素及可能机制，为儿童 NAFLD 的预防及管理提供参考依据。

1 儿童 NAFLD 与基因多态性

儿童 NAFLD 与遗传之间存在联系。有研究发现若母亲患有肝脂肪变性，儿童患非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）的风险将升高[3]。有研究还发现 NAFLD 肝硬化先证患者的一级亲属患晚期肝纤维化的风险明显增高[4]。遗传因素是导致 NAFLD 的主要因素，且主要表现为相关基因的多态性。目前，已报道关于 NAFLD 的

基金项目：国家自然科学基金（82160117）；云南省教育厅科学研究基金（2023Y0785）

作者简介：耿坐涛（1994-），男，住院医师，主要从事儿科常见多发病的诊疗；张丹（1994-），女，在读博士研究生，主要研究方向为脂肪肝。

通信作者：杨永礼，E-mail：2308189144@qq.com

注：* 共同第一作者。

遗传风险因素主要包含以下几种：

含 Patatin 样磷脂酶域蛋白 3（patatin-like phospholipase domain-containing 3，PNPLA3）是由肝细胞脂肪变性诱导的磷脂酶，可参与甘油三酯（triglyceride，TG）的代谢。编码 I148M 蛋白变体的 rs738409 C>G SNP 位点是导致 NAFLD 的主要遗传风险因素，与肝脂肪含量升高和炎症、纤维化密切相关。一项研究以患有 NAFLD 的儿童和青少年为调查对象，发现 G 等位基因纯合的 NAFLD 受试者总是发生严重的肝脂肪变性和 NASH，杂合子患者处于中等风险，G 等位基因阴性的患者脂肪变性较轻，通常无并发症。表明 rs738409 G 等位基因是儿童肝脂肪变性严重程度的决定因素[5]。

跨膜 6 超家族成员 2（transmembrane 6 superfamily member 2，TM6SF2）rs58542926 c.449 C>T，p.Glu167Lys 变异等位基因也与儿童 NAFLD 相关。TM6SF2 活性是极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein，VLDL）分泌所必需的，rs58542926 变体可导致 TM6SF2 蛋白的功能丧失，进而减少 VLDL 介导的脂质分泌，促进肝脏脂肪蓄积并增加成人和儿童对肝损伤的易感性[6]。

葡萄糖激酶调节（*glucokinase regulatory*，*GCKR*）基因中的 rs1260326 SNP 与肝脏脂肪蓄积相关。其可能的机制是：GCKR 蛋白中 446 位的亮氨酸降低了对果糖 6 磷酸的应答能力，导致糖酵解增强，从而提高丙二酰辅酶 A 的水平，促进甘油三酯（triglyceride，TG）的增加[7]。且 *GCKR* 和 *PNLPA3* 基因变异可共同作用，使肥胖青年易患 NAFLD[8]。

膜结合 O-酰基转移酶结构域 7（membrane bound O-acyltransferase domain containing 7，MBOAT 7）的基因变异也会增加 NAFLD 的风险。MBOAT 7 可充当酰基转移酶，将多不饱和脂肪酸转移到溶血磷脂，参与肝脏脂质代谢。rs641738 多态性的存在降低肝脏中 MBOAT7 的表达，使磷脂酰肌醇向饱和磷脂酰肌醇（TG 合成的前体）转变，有利于脂肪蓄积[9]。

此外，有研究表明 *βKlotho*（*KLB*）基因 rs17618244 G>A 遗传变异与儿童 NAFLD 的严重程度相关，可调节胆汁酸（bile acid，BA）的合成。BA 的肝肠循环和分布的变化可能损害糖和脂代谢，从而影响 NAFLD 的发生和进展。有研究表明 BA 紊乱是导致 NASH 发病的因素之一[10]。此外，KLB 变异体的存在与气球样变和小叶炎症的风险增加相关，还会导致肝脏中脂毒性和促炎基因的上调[11]。

2　NAFLD 与母体情况

一项研究表明，母亲孕前体质量指数（body mass index，BMI）与婴儿在肝脏和腹腔内的异位脂肪沉积呈正相关[12]。肥胖母亲所生的新生儿在前 48h 血浆中线粒体功能障碍的生物标志物升高，提示新生儿患 NAFLD 的风险增加[13]。重度 NAFLD 在超重和肥胖母亲的后代中更为常见。因此，母亲在怀孕前通过健康的生活方式以维持正常的 BMI 十分重要。

在一项对欧洲血统母子对的研究中发现：母亲妊娠早期血糖浓度较高可能增加其后代患 NAFLD 的机率[14]。妊娠早期可能是宫内葡萄糖暴露对肝脏健康产生影响的关键时期，因为胚胎的代谢系统和胎盘的发育在受孕前几周就已经发生了。母亲若患有妊娠糖尿病，可增加其胎盘缺氧、氧化应激和炎症的风险，进一步诱导胎儿的肝脏发生脂肪生成、炎症和线粒体氧化应激[13]。

母体孕期摄入及哺乳期喂养与后代 NAFLD 的发生相关。母亲营养过剩会对后代的器官结构和功能产生永久性影响，使其更易患肥胖、糖尿病及 NAFLD 等。此外，母乳成分可受母体营养状况的影响，比如果糖可通过母乳喂养转移至婴儿。有研究报道母乳中的果糖水平与婴儿肥胖呈正相关[15]。然而，母乳喂养也被认为是儿童 NAFLD 的潜在保护因素，与未母乳喂养的 NAFLD 患儿相比，母乳喂养的儿童发生 NASH 及肝纤维化的机率更低[16]。此外，近年来有研究表明纯母乳喂养≥6 个月与 17 岁时 γ-谷氨酰转肽酶和 TG 水平较低有关，并且还与后代发生 NAFLD 的概率较低相关[17]。

母亲的某些关键社会经济参数也会加剧后代患 NAFLD 的风险，如：移民身份、有抽烟的习惯、受教育程度低。此前有研究表明，出生在北欧国家的女性、其后代患 NAFLD 的风险显著较低；每天吸烟≥10 支会增加后代患 NAFLD 的风险[18]。因此可以考虑采取有针对性的公共卫生措施来降低儿童患 NAFLD 的风险。

3　NAFLD 肝损伤与胎儿情况

小于胎龄（small for gestational age，SGA）儿是指出生体重在同胎龄平均体重的第 10 百分位数以下的新生儿。经 Spearman 相关性分析可知出生体重与肝脂肪变性程度及纤维化的严重程度呈负相关；同时，出生体重还与血浆中的炎症相关因子

TNF-α、IL-6 以及 IL-1β 的水平呈负相关[19]，这些促炎性因子均与 NASH 患儿的系统性炎症有关。70%～90% 的 SGA 儿在出生后的最初几年会出现体重快速追赶式增长，有研究表明，这种现象可能会通过胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和/或腹内脂肪增加导致儿童 NAFLD[20]。但是，目前关于 NAFLD 肝损伤的严重程度与出生时胎龄相关的致病机制仍不清楚，需要进一步研究。

4 儿童 NAFLD 与饮食和生活习惯

儿童 NAFLD 与饮食和生活习惯联系紧密，了解它们之间的关系有助于临床上对 NAFLD 患儿进行有效干预。

一项研究发现，西方饮食模式与 NAFLD 患病风险的增加相关，可能原因是西方饮食模式中含过量的饱和脂肪、反式脂肪酸和胆固醇等[21]。儿童和青少年高脂饮食与 NAFLD 的发生发展有关[22]。过量或长期食用果糖会使肝脏脂肪从头合成，抑制脂肪酸氧化，诱导内质网应激，导致肝脏炎症发生，而果糖摄入量低于正常值可预防肥胖青少年 NAFLD 的发展[23]。此外，其他物质的缺乏或增加对 NAFLD 也有影响，一项 Meta 分析中提示 NAFLD 儿童和青少年普遍缺乏维生素 D，维生素 D 可能与 NAFLD 的进展和严重程度有关，补充维生素 D 有望改善 NAFLD[24]。另有研究表明，NAFLD 患者的 omega-3 多不饱和脂肪酸摄入量较低，通过口服二十二碳六烯酸（omega-3 多不饱和脂肪酸组成成分之一）6 个月可降低 NAFLD 儿童的肝脏脂肪含量，改善胰岛素敏感性[25]。

生活习惯方面，NAFLD 青少年闲暇时间中体育活动明显较少而久坐的时间较长。而且，久坐时间与心血管疾病以及许多代谢相关疾病的发生存在密切联系。运动训练可在一定程度上减轻体重，并有助于减少内脏脂肪，改善肥胖儿童的 IR 及肝脂肪变性，进而改善儿童 NAFLD[26]。但关于运动的持续时间、类型、强度对 NAFLD 儿童的影响目前仍不清楚，有待研究。

5 儿童 NAFLD 与环境暴露

环境暴露是儿童健康问题发生的重要原因。接触内分泌干扰物（endocrine-disrupting chemicals，EDCs）等环境因素可能导致 NAFLD。有研究在母体的血液、尿液、羊水、胎盘、脐带血和母乳中检测到 EDCs 或其代谢物，表明环境暴露会发生在产前[27]。全氟烷基物质和多氟烷基物质（per- and polyfluoroalkyl substances，PFAS）被广泛用于各种工业及消费用品中，是一类 EDCs，会大量集中在肝脏中影响肝功能。产前暴露于 PFAS 会使脂质代谢异常，这是由于 PFAS 的结构与脂肪酸的结构相似，可通过与过氧化物酶体增殖物激活受体和其他受体相互作用来破坏肝脏脂质代谢[28]。有趣的是，女婴比男婴更容易受到 PFAS 肝毒性的影响[29]。体内外实验表明，PFAS 通过干扰参与性类固醇生物合成及其受体活性基因的表达来干扰性类固醇途径[30]，从而可能导致肝毒性的性别差异。双酚 A（bisphenol-A，BPA）是一种普遍存在的化学物质，是公认的与肥胖相关的 EDCs。最近一项研究发现 BPA 会增加肝脏脂肪蓄积、TG 水平以及脂肪生成相关基因的 mRNA 水平，从而促进 NAFLD 的发生发展[31]。

金属暴露可增加儿童期肝损伤及 NAFLD 发生的风险。汞（Hg）是一种被美国环境保护署指定为高优先级污染物的重金属。有研究表明，妊娠期母体血汞浓度与儿童表型相关，特征是血清谷丙转氨酶和与 NAFLD 进展相关的循环炎性细胞因子水平升高，表明产前汞暴露会增加儿童患 NAFLD 的风险[32]。这与动物模型研究一致，接触汞会增加肝酶水平，并导致肝脏脂肪堆积和纤维化[33]。铅（Pb）是一种环境毒物，通过消耗抗氧化系统、增强细胞氧化应激和刺激促蛋白泌乳细胞因子来诱导肝损伤。此外，作为一种重金属，铅会促使肝脏脂肪变性。儿童早期慢性铅暴露与青年期较高水平的肝脂肪变性生物标志物和肝损伤程度有关[34]。高氯乙烯单体（high vinyl chloride monomer，VCM）可导致线粒体损伤、IR、脂质分泌减弱和细胞炎症因子增加，从而导致 NAFLD。有研究报道，生活在具有较高尿硫二甘醇酸（一种潜在的 VCM 生物标志物）水平的石化综合设施附近的儿童，NAFLD 的患病率显著增加[35]。

6 儿童 NAFLD 与代谢综合征

NAFLD 被认为是代谢综合征（metabolic syndrome，MetS）的肝脏表现，MetS 的特点之一为集多种紊乱于一身，包括肥胖、高血糖、高血压、血脂异常等。儿童 NAFLD 呈现 MetS 的一项或多项特征，这些代谢紊乱的存在会加速 NAFLD 的进展。

肥胖是 NAFLD 的一个重要风险因素，肥胖儿童和青少年患 NAFLD 的概率约为 36.1%，且预计随着全球肥胖症的流行而继续增加。前瞻性研究表明，内脏或中枢性肥胖与儿童 NAFLD 的发生密切相关[36]。IR 是连接肥胖儿童 NAFLD 和 MetS 的

关键桥梁，有研究报道存在 IR 的肥胖儿童在晚期发生肝纤维化的概率更高[37]。另有研究表明，45% 患有肝脂肪变性的超重儿童和青少年具有更严重的 IR、糖脂代谢异常[38]。虽然已证实 NAFLD 和 IR 之间的紧密联系，但其因果关系仍未知，有待进一步研究。儿童 NAFLD 与 2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）间存在联系。一项研究中诊断为 NAFLD 的儿童中约 8%～10% 患糖尿病[39]。且有研究发现，患有 T2DM 的肥胖儿童中，NAFLD 的发生也非常普遍[40]。儿童 NAFLD 与高血压也存在联系。一项对 494 名 NAFLD 患儿的研究中高血压的患病率为 36%，且高血压儿童的肝脂肪变性更严重[41]。血脂异常可能是儿童肥胖最常见的代谢并发症，在肥胖儿童中，血脂异常的患病率高达 50%，而 NAFLD 儿童在其中占半数以上[42]。但关于儿童 NAFLD 与血脂异常之间更深的联系还有待研究。

7　儿童 NAFLD 与内分泌相关机制

儿童 NAFLD 与性激素、生长激素、脂联素等存在联系。在 NAFLD 患者中，肝脂肪变性、门静脉炎症和纤维化在青春期及其以后较于之前轻。研究表明，处于青春期后的个体患 1 区交界性脂肪性肝炎的风险更低，这表明青春期影响 NAFLD 的病理特征[43]。雌激素具有抗炎和胰岛素增敏作用，有利于非内脏脂肪的分布，故在青春期及其以前，男性的 NAFLD 患病率高于女性[44]。另有研究表明，睾酮水平较高的男童肝脂肪变性和纤维化程度较低，睾酮水平较高的女童脂肪变性和纤维化程度较高，与成人一致[45]。有研究发现在患有 NAFLD 的肥胖儿童中生长激素的含量显著降低，但通过补充人生长激素，NAFLD 可得到改善[46]。脂联素是一种胰岛素增敏激素，被认为是改善 IR 的肝保护脂肪因子，在 NAFLD 患儿中，脂联素水平较非 NAFLD 患儿显著降低[47]。

8　儿童 NAFLD 与肠道微生态

肠道微生物群失衡可导致许多疾病的发生，包含 NAFLD 和心血管疾病等。肝脏和肠道在整个生长发育过程联系极为密切。肠道微生物群在出生时是不同的，直到生命的第三年才建立为成人特征。临床研究表明，儿童肝病的严重程度和进展速度与成人都不同，这表明了其独特的发病机制[48]。

有研究发现，NAFLD 儿童与正常儿童的肠道微生物群存在显著差异，其特征表现为 α 多样性较低[49]。此外，部分菌种丰度增加可导致 NAFLD 的发生，如 *P copri* 和脱硫弧菌。*P copri* 是 *Prevotella* 的优势种。有研究表明，与健康对照组相比，NASH 或肥胖儿童的肠道微生物中 *Prevotella* 的含量较高[50]。*P copri* 能产生超氧化物还原酶和磷酸腺苷磷酸硫酸盐还原酶，这些酶通过将剧毒的超氧化物转化为毒性较小的过氧化氢并产生硫氧还蛋白，使 *P copri* 对宿主衍生的活性氧具有更高的耐受性。因此，*P copri* 不仅可以在促炎环境中茁壮成长，而且还可能增加肠道炎症，从而加剧 NAFLD 进展过程中的肝损伤[51]。有研究证明，与正常儿童相比，NAFLD 肥胖儿童的粪便微生物群中脱硫弧菌的丰度增加[52]。脱硫弧菌可通过增加肠道通透性和上调肝脏中 CD36 的表达导致 NAFLD[52]。

部分肠道微生物的产物也与儿童 NAFLD 的发生有关，如脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、乙醇和短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）等。LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的组成部分，是刺激巨噬细胞、中性粒细胞等先天免疫的有效激活剂，可导致炎症[53]和纤维化的发生[49]。有研究表明，与对照组相比，NASH 儿童血清 LPS 浓度增加[54]。通过细菌发酵膳食中碳水化合物而产生的内源性乙醇可能通过提供持续的氧化应激促使脂肪肝的发生。此外，肥胖和肝脏中的脂肪沉积增加乙醇对肝脏的损害作用[55]。SCFAs 是肠道微生物的发酵产物，约占卡路里摄入的 30%，并且 SCFAs 的肠道营养作用增强了肠道吸收，从而可能导致肥胖及肥胖相关表型的发展，包括肝脏疾病[56]。

9　其他疾病

儿童 NAFLD 是一种多方面相互影响的慢性肝病，与其他疾病之间存在一定的相关性。

患有乳糜泻（celiac disease，CD）的儿童比一般人群患 NAFLD 的风险更高。CD 患者会发生肠道通透性增加[57]、肝细胞损伤等[58]，且治疗过程中血脂可能会升高，这些都与 NAFLD 的发生发展有关。然而，NAFLD 在 CD 患者中的发病机制尚不清楚，需进一步阐明两者之间的关系，这将帮助 CD 患者规避发生肝病的风险[59]。

阻塞性呼吸睡眠暂停（obstructive sleep apne，OSA）在一定程度上影响儿童 NAFLD。一项以肥胖 NAFLD 青少年为对象的研究发现，与无 OSA 的 NAFLD 患者相比，患有 OSA 的组织纤维化程度更为严重，表明 OSA 可影响 NAFLD 的病理学特征。低氧血症是 OSA 的主要表现之一，其严重程度和持

续时间都会加剧肥胖儿童和青少年的 NAFLD 进展[60]。这也提示了夜间持续气道正压通气治疗可能是一种潜在治疗 NAFLD 的方式。虽然 OSA 与儿童 NAFLD 之间存在联系，但其中的作用机制尚未阐明，仍需进一步研究。

NAFLD 已成为全球儿童慢性肝病的主要原因，鉴于其复杂性，儿童 NAFLD 的护理和管理需要考虑多因素的综合作用。迄今为止，该病的治疗方式主要是对患儿的生活方式进行干预。本文总结了儿童 NAFLD 与基因多态性、母体及胎儿情况、饮食和生活习惯、环境暴露、代谢综合征、内分泌相关机制、肠道微生态和其他疾病间的相关性。见图 1。尽管部分因素对儿童 NAFLD 影响的确切机制还有待进一步探索，且儿童 NAFLD 的危险因素不止以上所介绍的这些方面，但本综述所涉及的相关信息可能为该病在临床上的防治提供一定的方向，未来仍需要更多的试验以探究其他可能的危险因素。



注：NAFLD，非酒精性脂肪性肝病；PNPLA3，含 Patatin 样磷脂酶域蛋白 3；TM6SF2，跨膜 6 超家族成员 2；GCKR，葡萄糖激酶调节基因；KLB，β-Klotho；SGA，小于胎龄儿；BMI，体质量指数；BPA，双酚 A；PFAS，全氟烷基物质和多氟烷基物质；Pb，铅；Hg，汞；VCM，高氯乙烯单体；CD，乳糜泻；OSA，阻塞性呼吸睡眠暂停。

图 1 儿童 NAFLD 的危险因素

Fig. 1 Risk factors of NAFLD in children

参考文献

[1] Hsu E, Murray K. Is nonalcoholic fatty liver disease in children the same disease as in adults? [J]. Clin Liver Dis, 2012, 16(3): 587-598.

[2] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(4): 223-238.

[3] Mosca A, Panera N, Maggiore G, et al. From pregnant women to infants: Non-alcoholic fatty liver disease is a poor inheritance[J]. J Hepatol, 2020, 73(6): 1590-1592.

[4] Sharpton S, Shan K, Bettencourt R, et al. Prevalence and factors associated with liver fibrosis among first - degree relatives of Mexican Americans with hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2023, 57(4): 378-386.

[5] Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2010, 52(4): 1274-1280.

[6] 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.

[7] Barbieri E, Santoro N, Umano GR. Clinical features and metabolic complications for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in youth with obesity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1062341.

[8] Santoro N, Zhang CK, Zhao H, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents[J]. Hepatology, 2012, 55(3): 781-789.

[9] Meroni M, Dongiovanni P, Longo M, et al. Mboat7 down-regulation by hyper-insulinemia induces fat accumulation in hepatocytes[J]. EBioMedicine, 2020, 52: 102658.

[10] Jiao TY, Ma YD, Guo XZ, et al. Bile acid and receptors: Biology and drug discovery for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(5):1103-1119.

[11] Dongiovanni P, Crudele A, Panera N, et al. beta-Klotho gene variation is associated with liver damage in children with NAFLD[J]. J Hepatol, 2020, 72(3):411-419.

[12] Galvan-Martinez DH, Bosquez-Mendoza VM, Ruiz-Noa Y, et al. Nutritional, pharmacological, and environmental programming of NAFLD in early life[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2023, 324(2):G99-G114.

[13] Wesolowski SR, Kasmi KC, Jonscher KR, et al. Developmental origins of NAFLD: A womb with a clue[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(2):81-96.

[14] Geurtsen ML, Wahab RJ, Felix JF, et al. Maternal early-pregnancy glucose concentrations and liver fat among school-age children[J]. Hepatology, 2021, 74(4):1902-1913.

[15] Smith EVL, Dyson RM, Berry MJ, et al. Fructoseconsumption during pregnancy influences milk lipid composition and offspring lipid profiles in guinea pigs[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2020, 11:550.

[16] Nobili V, Schwimmer JB, Vajro P. Breastfeeding and NAFLD from the maternal side of the mother-infant dyad[J]. J Hepatol, 2019, 70(1):13-14.

[17] Abeysekera KW, Orr JG, Madley-Dowd P, et al. Association of maternal pre-pregnancy BMI and breastfeeding with NAFLD in young adults: A parental negative control study[J]. Lancet Reg Health Eur, 2021, 10:100206.

[18] Hagstrom H, Simon TG, Roelstraete B, et al. Maternal obesity increases the risk and severity of NAFLD in offspring[J]. J Hepatol, 2021, 75(5):1042-1048.

[19] Bugianesi E, Bizzarri C, Rosso C, et al. Low birthweight increases the likelihood of severe steatosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(8):1277-1286.

[20] Faienza MF, Brunetti G, Ventura A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in prepubertal children born small for gestational age: Influence of rapid weight catch-up growth[J]. Horm Res Paediatr, 2013, 79(2):103-109.

[21] Liu X, Peng Y, Chen S, et al. An observational study on the association between major dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adolescents[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(17):e0576.

[22] Softic S, Stanhope KL, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2020, 57(5):308-322.

[23] Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, et al. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: Recent insights[J]. J Hepatol, 2013, 58(6):1218-1229.

[24] Zhu S, Wang Y, Luo F, et al. The level of vitamin D in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease: A Meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:7643542.

[25] Mandala A, Janssen RC, Palle S, et al. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Nutritional origins and potential molecular mechanisms[J]. Nutrients, 2020, 12(10):3166.

[26] Labayen I, Medrano M, Arenaza L, et al. Effects of exercise in addition to a family-based lifestyle intervention program on hepatic fat in children with overweight[J]. Diabetes Care, 2020, 43(2):306-313.

[27] Trevino LS, Katz TA. Endocrinedisruptors and developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Endocrinology, 2018, 159(1):20-31.

[28] Wahlang B, Jin J, Beier JI, et al. Mechanisms of environmental contributions to fatty liver disease[J]. Curr Environ Health Rep, 2019, 6(3):80-94.

[29] Attanasio R. Sex differences in the association between perfluoroalkyl acids and liver function in US adolescents: Analyses of NHANES 2013—2016[J]. Environ Pollut, 2019, 254(Pt B):113061.

[30] DiNisio A, Sabovic I, Valente U, et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: Clinical and experimental evidence[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(4):1259-1271.

[31] Hong L, Xu Y, Wang D, et al. Sulforaphane ameliorates bisphenol A-induced hepatic lipid accumulation by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):1147.

[32] Stratakis N, Golden-Mason L, Margetaki K, et al. In utero exposure to mercury is associated with increased susceptibility to liver injury and inflammation in childhood[J]. Hepatology, 2021, 74(3):1546-1559.

[33] Caglayan C, Kandemir FM, Darendelioglu E, et al. Rutin ameliorates mercuric chloride-induced hepatotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. J Trace Elem Med Biol, 2019, 56:60-68.

[34] Betanzos-Robledo L, Cantoral A, Peterson KE, et al. Association between cumulative childhood blood lead exposure and hepatic steatosis in young Mexican adults[J]. Environ Res, 2021, 196:110980.

[35] Wang CW, Chuang HY, Liao KW, et al. Urinarythiodiglycolic acid is associated with increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in children living near a petrochemical complex[J]. Environ Int, 2019, 131:104978.

[36] Nobili V, Alkhouri N, Alisi A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A challenge for pediatricians[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(2):170-176.

[37] Karaman ZF, Hatipoglu N, Kardas F, et al. Identifying the effects of excess weight, metabolic syndrome and insulin resistance on liver stiffness using ultrasound elastography in children[J]. Turk J Pediatr, 2022, 64(4):671-682.

[38] Prokopowicz Z, Malecka-Tendera E, Matusik P. Predictive value of adiposity level, metabolic syndrome, and insulin resistance for the risk of nonalcoholic fatty liver disease diagnosis in obese children[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018:9465784.

[39] Scapaticci S, D'Adamo E, Mohn A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese youth with insulin resistance and

type 2 diabetes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:639548.

[40] Beauchamp G, Barr MM, Vergara A, et al. Treatment of hyperglycemia not associated with NAFLD improvement in children with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Pediatr Adolesc Med, 2022, 9(2):83-88.

[41] Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. PLoS One, 2014, 9(11):e112569.

[42] Lim CYS, Foo YW, Tok CLX, et al. Screening for metabolic complications of childhood and adolescent obesity: A scoping review of national and international guidelines[J]. Obes Rev, 2022, 23(12):e13513.

[43] Suzuki A, Abdelmalek MF, Schwimmer JB, et al. Association between puberty and features of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7):786-794.

[44] Shaunak M, Byrne CD, Davis N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity[J]. Arch Dis Child, 2021, 106(1):3-8.

[45] Mueller NT, Liu T, Mitchel EB, et al. Sexhormone relations to histologic severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11):3496-3504.

[46] Xue J, Liang S, Ma J, Xiao Y et al. Effect of growth hormone therapy on liver enzyme and other cardiometabolic risk factors in boys with obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1):49.

[47] ElAmrousy D, El-Afify D. Osteocalcin and osteoprotegerin levels and their relationship with adipokines and proinflammatory cytokines in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cytokine, 2020, 135:155215.

[48] Leung DH, Yimlamai D. The intestinal microbiome and paediatric liver disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(6):446-455.

[49] Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, et al. Microbiome signatures sssociated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2019, 157(4):1109-1122.

[50] Zhu L, Baker RD, Zhu R, et al. Sequencing the gutmetagenome as a noninvasive diagnosis for advanced nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2017, 66(6):2078-2080.

[51] Hofer U. Microbiome: Pro-inflammatory prevotella? [J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(1):5.

[52] Lin YC, Lin HF, Wu CC, et al. Pathogenic effects of desulfovibrio in the gut on fatty liver in diet-induced obese mice and children with obesity[J]. J Gastroenterol, 2022, 57(11):913-925.

[53] Li Q, Tan Y, Chen S, et al. Irisin alleviates LPS-induced liver injury and inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome and NF-κB signaling[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2023, 41(3):294-303.

[54] Giorgio V, Miele L, Principessa L, et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(6):556-560.

[55] Xu J, Lai KKY, Verlinsky A, et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK[J]. J Hepatol, 2011, 55(3):673-682.

[56] Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gutmicrobiome and nonalcoholic fatty liver diseases[J]. Pediatr Res, 2015, 77(1-2):245-251.

[57] Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, et al. Celiac disease and neurological manifestations: From gluten to neuroinflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24):15564.

[58] Manka P, Sydor S, Schänzer-Ocklenburg JM, et al. A potential role for bile acid signaling in celiac disease-associated fatty liver[J]. Metabolites, 2022, 12(2):130.

[59] Scapaticci S, Venanzi A, Chiarelli F, et al. MAFLD and celiac disease in children[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2):1764.

[60] Sundaram SS, Sokol RJ, Capocelli KE, et al. Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Pediatr, 2014, 164(4):699-706.

收稿日期:2023-07-11 **修回日期**:2023-10-09 **本文编辑**:李少闻

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅