

儿童非酒精性脂肪肝最新研究动态

代东伶

(深圳市儿童医院消化内科, 广东 深圳 518036)

[摘要] 目的 近年来,随着儿童肥胖及超重发生率的增加,儿童非酒精性脂肪肝成为儿童最常见的肝病之一,相关的研究也不断深入拓展。虽然二次打击及多重打击学说已被广泛接受,但是遗传因素、环境因素及饮食结构等对于儿童非酒精性脂肪肝发病也起着至关重要的作用。对于儿童非酒精性脂肪肝的临床诊断,目前还没有一个十分满意的方法,但是无创诊断技术是学者们努力的方向,并且有了一些新的评分方法;对于儿童非酒精性脂肪肝的治疗,也没有特别有效的药物,目前仍然是以改变生活方式为主。本文主要对儿童非酒精性脂肪肝的相关知识及观点的最新研究动态进行总结,并对其诊断、评分方法及治疗等进行讨论。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 107-112]

[关键词] 非酒精性脂肪肝; 肥胖; 儿童

Research advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease

DAI Dong-Ling. Department of Gastroenterology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China
(Email: daidong3529@sina.com)

Abstract: In recent years, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has increased because of the growing prevalence of obesity and overweight in the pediatric population. It has become the most common form of chronic liver diseases in children and the related research on NAFLD is expanded. The "two-hit" and "multiple hit" hypothesis have been widely accepted, and some research has shown that genetic, diet structure and environmental factors appear to play a crucial role in the development of pediatric NAFLD. Though it is expected by researchers, there is not an available satisfactory noninvasive marker for the diagnosis of this disease. Fortunately, some new non-invasive prediction scores for pediatric NAFLD have been developed. There is currently no established special therapy, and lifestyle intervention should be adequate for most cases of NAFLD in children. This article reviews the advances in the current knowledge and ideas concerning pediatric NAFLD, and discusses the diagnosis, perspective therapies and scoring methods for this disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(1): 107-112]

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease; Obesity; Child

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是指肝脏病理改变类似于酒精性脂肪肝病而又无饮酒史的一类慢性肝脏疾病^[1]。儿童 NAFLD 与成人一样, 包括从单纯脂肪肝变性到非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 等一系列肝脏病理改变^[2]; 单纯性脂肪肝一般是良性病程, 而 NASH 则可以进展为肝纤维化及肝硬化^[3]。近年来儿童 NAFLD 发病率明显增加, 成为全世界最常见的儿童慢性肝病之一^[4], 因此成为关注热点。

近年儿童 NAFLD 基础研究和临床研究均取得

诸多进展, 本文主要对儿童 NAFLD 危险因素、发病机制、组织病理学特点、诊断路径、评分法及治疗等最新研究动态进行总结。

1 发病率

流行病学资料显示全世界范围健康儿童 NAFLD 发病率为 3%~10%^[5], 估计我国儿童脂肪肝的发病率在 2%~4%^[6]。但肥胖儿童尤其是发达国家的肥胖儿童发病率甚至达到 80%, 男女比例

[收稿日期] 2014-07-08; [接受日期] 2014-09-14

[作者简介] 代东伶, 男, 硕士, 副主任医师。

2:1^[7-8]；我国肥胖儿童脂肪肝检出率为23.33%^[9]，因此肥胖是儿童NAFLD的主要发病原因。多数NAFLD患儿可能表现为代谢综合征的特点^[10]，NAFLD肥胖儿童出现心血管疾病的概率明显增加^[11]。肥胖相关的儿童NAFLD受到其他影响因素较少，因此可成为研究NAFLD发生发展的危险因素及致病机制的理想肝病模型^[12-13]，对于弄清楚儿童NAFLD的真正病因，找到合适的诊治方法非常重要。

2 危险因素及发病机制研究现状

NAFLD发病机制目前仍然不十分明确，危险因素包括肥胖、营养不良、药物、毒物、脂类代谢障碍等。儿童NAFLD发病原因与成人有所不同，尽管自然病程还很罕见^[14]，但学界普遍认为研究儿童NAFLD的发病原因，更加容易验证NAFLD的风险因素及发病机制，并认为基因多态性、饮食因素及宫内环境等是儿童NAFLD发生发展的主要风险因素。

2.1 基因多态性

近年来，单核苷酸多态性（SNPs）被认为是儿童NAFLD发生发展的高危因素^[15-19]，成为儿童NAFLD研究热点。因为儿童NAFLD病程、并发症及药物等影响因素少，因此遗传背景成为儿童NAFLD的主要因素。

与NAFLD发病有关的一些基因SNPs，可以影响疾病的严重程度及纤维化进程^[16]。锰超氧化物歧化酶-2基因C47T rs4880 SNPs参与肝细胞代谢及纤维增生的调节^[20]；编码脂肪滋养蛋白磷酸酶结构域蛋白-3（PNLA3）基因突变，尤其是常见的rs738409 C>G多态性与血清肝酶升高、肝脏脂肪变性具有相关性，而且是影响肥胖患儿NASH风险及纤维化严重程度的因素^[16]；编码过氧化物酶增殖活化受体 γ 辅激蛋白-1 α 基因rs8192678 SNP与NAFLD发生风险有关，而且不依赖PNLA3基因的作用^[17]；葡萄糖激酶调节蛋白rs2854116 SNPs可以使肥胖患儿更容易发生脂肪变性，血脂异常^[21]；2型大麻素受体基因rs35761398 SNP与炎症、NASH严重程度有关^[19]；影响lipin-1蛋白表达的rs13412852 SNP与儿童血脂水平、NASH严重程度及肝细胞纤维化显著相关^[15]。超大规模全

基因组关联分析（GWAS）发现两个肝脏特异性基因，其多态性表达与儿童NAFLD有关，一是淋巴细胞胞质蛋白-1，另一个是4型脂质磷酸酶相关蛋白；还发现两个在神经元表达的基因，其SNPs与儿童NAFLD有关^[18]。

2.2 饮食因素

传统研究认为不健康的饮食习惯及生活方式是儿童NAFLD发病的高危因素之一。含有大量脂肪、糖及盐，能量高而微量营养素缺乏的快餐食品，可能增加儿童肥胖、代谢综合征及NAFLD的风险^[12]；长时间看电视，机体活动减少，热量吸收和消耗不平衡，容易导致肥胖及NAFLD等疾病。

近年研究认为食物中某些特殊成分对儿童NAFLD产生不利影响。Jin等^[22]发现果糖可以使NAFLD患儿甘油三酯明显升高和高密度脂蛋白降低，而且果糖引起的血脂异常在NAFLD患儿比健康儿童更加明显；但果糖对儿童NAFLD的致病作用还不清楚，需要进一步研究^[23]。而希腊学者则发现食物中的胆固醇是希腊儿童NAFLD发生的高危因素^[24]，可以导致高甘油三酯及低密度脂蛋白血症；胆固醇促进肝脏脂肪变性的机理，可能是特殊的胆固醇代谢产物上调脂肪酸合成，促进了肝细胞脂肪储积^[25]。总之，富含胆固醇和果糖的食物可能改变了机体的代谢状态，从而引起肝细胞形态结构改变，这可能是儿童NAFLD的发病机制之一。

2.3 宫内环境适应反应

最新研究发现宫内环境对婴儿代谢非常重要，宫内环境差会导致宫内环境适应反应，引起患儿表观遗传学改变。一旦机体针对不良的宫内环境启动适应反应，出生后环境条件改善则导致宫内环境与宫外环境不匹配^[26]，适应反应会引起儿童NASH等风险上升^[27-28]，而且出生后配方奶喂养的患儿更容易发生NASH，母乳喂养则具有保护作用^[13,29]。因此保证孕期胎儿充足的营养摄入非常重要，可以避免儿童肝脏代谢进程中的负面影响。这就是宫内环境适应反应的主要内容，是研究从胚胎期开始对儿童NAFLD的影响因素。

2.4 发病机制最新研究现状

NAFLD致病机制广泛接受“二次打击”学说^[30]，但是最新研究认为“多重打击”可以更好解释NAFLD发生发展^[31]。多种因素造成细胞和信

号通路之间复杂的相互作用,促成疾病的发生发展。当然,“多重打击”理论仍可以解释 NAFLD 的两个步骤,即单纯脂肪肝的发生到进展为 NASH^[32]。第一阶段,胰岛素抵抗及肝细胞内脂肪酸及甘油三酯堆积使肝脏易于形成 NASH^[33];第二阶段,氧化应激、线粒体功能障碍、免疫应答及炎症等多重二次打击^[34],最终共同导致以 NAFLD 为特点的肝脏损害。甚至肠道细菌产生的内毒素、肝脏铁负荷超载及遗传易感性等可能作为“第二次打击”的因素参与 NAFLD 的发病。

更加重要的是 NAFLD 发病过程中存在持续的不同器官相互作用,包括肝脏、脂肪组织、胰腺、肠道等,而肠道在器官相互作用中起着至关重要的作用^[35],因为 NAFLD 患儿严重的肝脏损害与肠道生态失调相关,也与病原体(损伤)相关分子模式分子的释放有关,后者可以激活模式识别受体信号。脂多糖是研究最多的一种病原体相关分子模式分子,与儿童 NASH 肝损害程度相关^[36];而高脂饮食及高果糖饮食则破坏肠道微生态环境,加重肝细胞脂肪变性、炎症及纤维化^[37]。

肝脏干细胞(HPC)位于汇管区的赫令管附近,体积较小,核/浆比例较大,通常情况下处于静止状态,只有在肝损伤或肝细胞增生受到抑制的情况下,才开始增生和分化,如肝脏部分切除术、肝纤维化等可以促进 HPC 活化增殖,促进肝细胞数量增加。最新研究还认为 HPC 对 NAFLD 发病具有十分重要的作用,可能促进脂肪肝患儿肝纤维化的发生。有学者发现 NASH 患儿 HPC 细胞体积增大,而且与肝纤维化程度显著相关^[38]。Torres 等^[39]发现 Hedgehog 信号通路是 HPC 细胞在 NAFLD 患儿肝纤维化发生过程中起主要作用的通路,肝纤维化程度与产生 Hedgehog 配体的细胞数量以及 Hedgehog 应答细胞数量显著相关^[40],而且 Gli2 阳性细胞数量与汇管区纤维化显著相关,而汇管区纤维化则是儿童 NAFLD 的病理类型。

3 组织病理学特点

儿童 NAFLD 组织病理特点基本上与成人相同,主要包括脂肪变性、气球样变性、炎症及纤维化^[5,41],肝细胞脂肪变性超过 5% 是儿童 NAFLD 的最低诊断标准,但儿童 NAFLD 组织分布具有自

身特点^[42],基本上分布在汇管区(腺泡 1 区)或无明显分区^[43];气球样变是肝细胞损伤的形态学标志;肝小叶内炎症浸润是 NASH 的主要改变,但是在儿童比较罕见,而独立的汇管区炎症更常见^[44];肝纤维化是 NASH 患儿最严重的器官损害表现,NASH 患儿通常表现为汇管及汇管周围纤维化,也可能存在肝窦周围纤维化^[42]。儿童 NASH 可以表现为 1 型、2 型或是混合型,不同病因可能引起不同的病理类型,而且不同的 NASH 病理类型与性别和种族关系密切^[45]。

4 诊断路径

儿童 NAFLD 诊断方面取得了巨大成功,2012 年欧洲^[46]和美国^[47]均提出了儿童 NAFLD 的诊断指南,均认为儿童和青少年持续肝功能异常半年以上应首先排除其他肝脏疾病,然后按照流程进行诊断,明确诊断需行肝活检,至少在接受治疗之前应进行肝活检。相比而言,欧洲儿科胃肠营养学会(ESPGHAN)的指导意见^[46]对于儿童 NAFLD 诊断步骤更加清晰,其诊断策略是首先排除其他肝脏疾病,然后进行腹部超声检查及肝功能检测,超声检查正常的超重/肥胖高危儿童,需要监测肝功能,怀疑进展期肝病患儿推荐治疗前行肝活检。

5 最新评分方法

除了传统的病理学评分及纤维化分期外,目前有两种新方法对儿童 NAFLD 进行评分。各种分期及评分方法各有优劣,传统的活动度评分(NAS)法与临床联系不紧密;儿童 NAFLD 纤维化指数似乎可以取代肝活检诊断肝纤维化,这对于儿童患者更容易被接受;PNHS 评分则不仅与肝脏病理诊断高度相符,而且与患儿腰围、甘油三酯水平以及是否存在代谢综合征关系更加密切。

5.1 NAS 评分及纤维化分期

NAS 评分是 Brunt 等^[48]建立的独立的 NASH 组织学评分标准。1~2 分排除 NASH,3~4 分 NASH 可能,5~8 分确诊 NASH。NAS 评分仅用于 NASH 疾病严重程度的评价和动态比较,不能取代病理诊断,也不能用于 NASH 临床诊断。

5.2 儿童 NAFLD 纤维化指数

主要用于预测 NAFLD 患儿肝纤维化风险,是以年龄、腰围、甘油三酯为基础的一种评分方法^[49],当纤维化指数(PNFI) ≥ 9 时,可以确定肝纤维化,而不需要行肝活检。

5.3 PNHS 评分

将脂肪变性(1~3)、气球样变性(0~2)、小叶内炎症(0~3)、汇管区炎症(0~2)评分进行加权计算,是最新的儿童 NAFLD 组织学评分,可以更好评估 NASH,是 NAFLD 患儿病理分级最佳选择^[50]。该评分方法对 NAFLD 分类与病理诊断一致性更高,85 分可以认为是诊断 NASH 的临界值,PNHS ≥ 85 可以确定 NASH 诊断。

5.4 其他

除了以上几种评分方法外,有学者发现作为独立的血清学指标,细胞角蛋白 18(CK18)因细胞凋亡分解入血,可以作为 NAFLD 严重程度的潜在标识物,血清 CK18 可以预测是否存在 NASH 及其严重程度^[51],但是 CK18 可能只能用于已经确诊的 NAFLD 疾病活动度评价,因为细胞凋亡并不只是发生于 NAFLD。

6 儿童 NAFLD 治疗方案

儿童 NASH 的治疗终点是肝酶正常化及肝脏组织学恢复正常。而肥胖、胰岛素抵抗及氧化应激等改善,则有利于肝脏功能改善以及肝脏组织结构修复,因此治疗方案主要针对这三个方面。

6.1 个性化的饮食及适当的锻炼

饮食限制和体育锻炼等生活方式改变,可以有效降低 NAFLD 患儿体重指数(BMI),改善肝功能,恢复肝损害^[52]。因此,体重减轻是治疗儿童 NAFLD 一线非药物治疗的主要目标,而减轻体重最有效的方法是个性化饮食和适当的体育锻炼。尽管改变饮食结构及体育锻炼对治疗儿童 NAFLD 有效,但是缺乏个性化的膳食-体育锻炼方案,则会降低其效果。

6.2 膳食补充

最近报道显示,NAFLD 患儿膳食补充如益生菌和长链 $\omega 3$ 多不饱和脂肪酸引起学者兴趣^[5]。调节 NAFLD 患儿肠道菌群的药物效果还不肯定,但临床研究发现,补充 DHA 加上生活方式改变,能

够改善 NAFLD 患儿 BMI 及胰岛素敏感指数,降低血脂及转氨酶,减轻脂肪变性^[53]。

6.3 药物治疗靶点

根据儿童 NAFLD 发病的主要因素,药物治疗有三个靶点,抗氧化物、胰岛素增敏及细胞保护。自然抗氧化剂如维生素 E 可以显著改善肝功能及葡萄糖代谢,与单纯改变生活方式相比,对肝细胞气球样变性有一定好处^[54];二甲双胍是最常用的胰岛素增敏剂,可以改善 NAFLD 患儿肝功能、减轻脂肪变性及恢复肝脏组织结构,但不一定比改变生活方式有效^[53]。熊去氧胆酸作为细胞保护剂,其在儿童 NAFLD 中的作用需要进一步观察,似乎对降低肥胖儿童血清 ALT 水平及脂肪变性都没有效果^[55]。

7 结论

儿童 NAFLD 发生比例逐年增加,基因多态性、宫内环境因素引起的适应反应以及饮食结构作为儿童 NAFLD 发病风险因素逐渐被学界所认识,而且认为肠道、高脂饮食、果糖及肝脏干细胞等对于儿童 NAFLD 发生有十分重要的作用;儿童 NAFLD 确切的发病机制尚不十分清楚,“多重打击”理论学说能够解释部分发病环节;最新的儿童 NAFLD 分级评分方法有 PNFI 和 PNHS;具体的细胞及器官相互作用机制在儿童单纯性脂肪肝到脂肪性肝炎的发生发展中可能具有不同作用,提示治疗儿童 NAFLD 需要特殊的目标治疗策略,有时候需要联合治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [2] Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(4): 195-203.
- [3] Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(11): 2714-2724.
- [4] Alisi A, Manco M, Vania A, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009[J]. J Pediatr, 2009, 155(4): 469-474.
- [5] 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.
- [6] 展玉涛. 儿童非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 实用肝脏病

- 杂志, 2006, 9(2): 101-103.
- [7] Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(4): 1388-1393.
- [8] Pacifico L, Poggiogalle E, Cantisani V, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a clinical and laboratory challenge[J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(7): 275-288.
- [9] 李瑞珍, 马新瑜, 陈寿康, 等. 儿童单纯性肥胖与糖、脂代谢及脂肪肝[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(12): 1035-1037.
- [10] Nobili V, Bedogni G, Berni CR, et al. The potential role of fatty liver in paediatric metabolic syndrome: a distinct phenotype with high metabolic risk?[J]. *Pediatr Obes*, 2012, 7(6): e75-e80.
- [11] 刘利蕊, 傅君芬, 梁黎, 等. 肥胖儿童非酒精性脂肪肝病与心血管疾病的相关性[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(7): 547-550.
- [12] Mager DR, Patterson C, So S, et al. Dietary and physical activity patterns in children with fatty liver[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64(6): 628-635.
- [13] Alisi A, Cianfarani S, Manco M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment[J]. *Ann Med*, 2012, 44(1): 29-40.
- [14] Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years[J]. *Gut*, 2009, 58(11): 1538-1544.
- [15] Valenti L, Motta BM, Alisi A, et al. LPIN1 rs13412852 polymorphism in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(5): 588-593.
- [16] 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.
- [17] Lin YC, Chang PF, Chang MH, et al. A common variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(2): 326-331.
- [18] Adams LA, White SW, Marsh JA, et al. Association between liver-specific gene polymorphisms and their expression levels with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 590-600.
- [19] Rossi F, Bellini G, Alisi A, et al. Cannabinoid receptor type 2 functional variant influences liver damage in children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42259.
- [20] Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2): 448-454.
- [21] 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.
- [22] Jin R, Le NA, Liu S, et al. Children with NAFLD are more sensitive to the adverse metabolic effects of fructose beverages than children without NAFLD[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): E1088-E1098.
- [23] Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(3): 203-208.
- [24] Papandreou D, Karabouta Z, Rousso I. Are dietary cholesterol intake and serum cholesterol levels related to nonalcoholic fatty liver disease in obese children?[J]. *Cholesterol*, 2012, 2012: 572820.
- [25] Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(4): 471-477.
- [26] Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2006, 21: 29-37.
- [27] Nobili V, Marcellini M, Marchesini G, et al. Intrauterine growth retardation, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2638-2640.
- [28] Alisi A, Panera N, Agostoni C, et al. Intrauterine growth retardation and nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. *Int J Endocrinol*, 2011, 2011: 269853.
- [29] Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Arch Dis Child*, 2009, 94(10): 801-805.
- [30] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [31] Sinatra FR. Nonalcoholic fatty liver disease in pediatric patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(1 Suppl): 43S-48S.
- [32] Alisi A, Locatelli M, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(4): 397-402.
- [33] Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management[J]. *Clin Biochem*, 2005, 38(3): 203-217.
- [34] Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children[J]. *Arch Dis Child*, 2004, 89(7): 648-652.
- [35] Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, et al. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies[J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(7): 543-551.
- [36] Alisi A, Manco M, Devito R, et al. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(6): 645-649.
- [37] De Vito R, Alisi A, Masotti A, et al. Markers of activated inflammatory cells correlate with severity of liver damage in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(1): 49-56.
- [38] Nobili V, Carpino G, Alisi A, et al. Hepatic progenitor cells activation, fibrosis, and adipokines production in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2142-2153.
- [39] Torres DM, Harrison SA. Hepatic progenitor cells: another piece in the nonalcoholic fatty liver disease puzzle[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2013-2015.
- [40] Swiderska-Syn M, Suzuki A, Guy CD, et al. Hedgehog pathway and pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*,

- 2013, 57(5): 1814-1825.
- [41] Alisi A, Feldstein AE, Villani A, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(3): 152-161.
- [42] Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 42(3): 641-649.
- [43] Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(42): 5286-5296.
- [44] Alisi A, Bedogni G, De Vito R, et al. Relationship between portal chronic inflammation and disease severity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(2): 143-146.
- [45] Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 1961-1971.
- [46] Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(5): 700-713.
- [47] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association[J]. *Hepatology*, 2012, 55(6): 2005-2023.
- [48] Brunt EM, Janney CG, Di BAM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(9): 2467-2474.
- [49] Nobili V, Alisi A, Vania A, et al. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *BMC Med*, 2009, 7: 21.
- [50] Alkhouiri N, De Vito R, Alisi A, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1312-1318.
- [51] Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study[J]. *Hepatology*, 2009, 50(4): 1072-1078.
- [52] Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments[J]. *Nutrition*, 2012, 28(7-8): 722-726.
- [53] Nobili V, Manco M, Ciampalini P, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(6): 1168-1176.
- [54] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(16): 1659-1668.
- [55] Vajro P, Franzese A, Valerio G, et al. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children[J]. *J Pediatr*, 2000, 136(6): 739-743.

(本文编辑: 万静)