

## 综 述

# 部队官兵非酒精性脂肪性肝病的研究进展

刘亚贤, 温 雪, 袁倩倩综述, 于晓辉审校

**【摘要】** 随着经济水平的提高,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)发病率呈逐年上升趋势,且已成为目前全球最主要的慢性肝病病因,严重影响各类人群的健康。其中部队官兵作为一个特殊群体,受后勤条件、生活方式、地理环境及训练方式多样化等特殊因素的影响引起的作息时间调整及饮食结构变化可能会引起 NAFLD 的发生,在某种程度上影响了部队整体战斗力,是近来军事医学的一个重要研究课题。因此,在有效提高训练效果、保持部队战斗力的同时,最大程度地为部队官兵提供科学有效的卫勤保障尤为重要。文章针对部队官兵这一特殊群体军事作业人员的生活与任务特点,对近年来部队官兵 NAFLD 的发病现状及防治研究进行综述。

**【关键词】** 部队官兵;非酒精性脂肪性肝病;胰岛素抵抗;危险因素

**【中图分类号】** R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)05-0514-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.05.014

## Research progress of non-alcoholic fatty liver disease among officers and men of the army

LIU Ya-xian, WEN Xue, YUAN Qian-qian reviewing, YU Xiao-hui checking

(Department of Gastroenterology, 940th Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Lanzhou 730050, Gansu, China)

**【Abstract】** With the improvement of economic level, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing year by year, and has become the most important cause of chronic liver disease in the world, seriously affecting the health of various people. Including the army officers and soldiers as a special group, the logistics, lifestyle, geographical environment and training diversity of special factors caused by the schedule adjustment and diet changes may cause the occurrence of NAFLD, to some extent affected the overall combat effectiveness, which is an important research topic of military medicine. Therefore, it is particularly important to effectively improve the training effect, and to provide scientific and effective medical support while maintaining the combat effectiveness of the army officers and soldiers. According to the life and task characteristics of the special group of army officers and soldiers, this paper makes a review on the incidence status and prevention of NAFLD in recent years, aiming to provide an important basis for the establishment of NAFLD prevention and control system, and lay a certain academic foundation for the intensive study of NAFLD.

**【Key words】** officers and soldiers of the army; non-alcoholic fatty liver disease; insulin resistance; risk factors

## 0 引 言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver

disease, NAFLD)目前是慢性肝病最主要的病因,全球流行病学显示,其在成年人中的发病率约为25%~45%<sup>[1]</sup>,严重影响各类人群的健康。而部队官兵作为一个特殊群体,肩负国家国防及安全责任,是军事防御力量的主要组成部分,其身体健康水平与之密切相关。近年来研究发现,随着部队生活水平的提高,受生活方式的改变、地理环境的

基金项目:甘肃省科技计划-创新基地和人才计划(21JR7RA017)

作者单位:730050 兰州,解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科(刘亚贤、温 雪、袁倩倩、于晓辉)

通信作者:于晓辉, E-mail: yuxiaohui528@126.com

变化以及训练方式多样化等因素的影响,以糖尿病、高血压、血脂紊乱等为主的代谢性疾病发病率逐渐增高,在一定程度上大大影响部队整体战斗力,尤其非酒精性脂肪性肝病已引起了国内外专家及相关军事部门的关注<sup>[2-3]</sup>。本文就部队官兵 NAFLD 的流行病学现状、发病因素及防治策略作一综述,期望为部队官兵 NAFLD 防治体系的建立提供重要的依据,并为 NAFLD 的深入研究奠定一定的学术基础。

## 1 部队官兵 NAFLD 的流行病学现状

随着糖尿病、肥胖和血脂紊乱等相关代谢综合症的增加,NAFLD 的患病率也持续上升呈全球流行趋势,其引起的慢性肝脏疾病已经成为全世界人民关注的热点问题<sup>[4]</sup>。部队官兵由于其作业性质具有训练强度大、精神紧张、心理应激反应强烈、饮食单一、作息不规律等特点以及禁止饮酒等群体特殊性,脂肪肝的发生多为 NAFLD,且由于发生肝硬化、肝细胞癌等疾病的过程缓慢,故 NAFLD 中以非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)发病率最高。Sfikas 等<sup>[5]</sup>通过对 5400 名军事人员进行临床和实验室检查评估,发现军人 NAFLD/NASH 患病率约为 11.3%。此外,一项针对美国武装部队军人的回顾性分析研究发现,从 2000 年到 2017 年,NAFLD 总体发病率随着年龄的增长而增加,并且在 50 岁及以上的服役人员中最高,其中亚洲/太平洋岛民和西班牙裔服役人员 NAFLD 诊断总体发病率与其他种族群体相比最高,而非西班牙裔黑人服役人员中总体发病率最低<sup>[6]</sup>。另一项基于韩国军队人群的横断面研究发现,NAFLD 的患病率从 2015 年的 10.66%持续上升至 2021 年的 16.44%,且与 NAFLD 相关的代谢综合征包括高胆固醇血症、高血糖和高血压的患病率也有所增加<sup>[2]</sup>。基于以上研究不难发现,近年来国外部队军事人员 NAFLD 的患病率呈持续上升趋势。

综合文献分析发现,我国不同军种部队官兵在受不同军队后勤条件、生活方式、地理环境、训练方式等因素影响下,机体所遭受的各种创伤、压力、耐受强度、内环境紊乱等使得 NAFLD 发病率也不尽

相同。李萍等<sup>[7]</sup>在对 1236 名某部士官体检过程中发现,该部队脂肪肝的发病率为 5.5%,结果低于当地普通人群的脂肪肝发病率。夏菁等<sup>[8]</sup>对某部 1882 名基层官兵进行调查,发现 NAFLD 的患病率为 7.8%。蔡少平等<sup>[9]</sup>对近 10 年住院军人的肝病病因进行分析,发现 6.17%的军人由于 NAFLD 而就诊,且多为体重超重的男性患者,表明肥胖与 NAFLD 的发生密切相关。此外,不同海拔地区的部队官兵 NAFLD 的发病率也有所不同。有研究对海拔 4523 米的高原驻军军官进行体检,发现 NAFLD 的发病率为 32.3%<sup>[10]</sup>。不仅仅是不同地区部队官兵 NAFLD 的发病率有所不同,不同军种的官兵 NAFLD 的发病率也有所不同。秦亚维<sup>[11]</sup>对陕西某消防支队官兵的 291 名士官的体检结果进行调查,发现脂肪肝的检出率为 12.4%,且其中 36~45 岁的士官患高脂血症及脂肪肝的几率最大。空海军 NAFLD 的发病率从总体看比陆军 NAFLD 的发病率高。陈宏等<sup>[3]</sup>研究发现军航飞行员 NAFLD 的发病率为 15.25%;楼标雷等<sup>[12]</sup>对某疗养区疗养的海军特勤人员进行调查,发现 NAFLD 的患病率达 17.1%。目前,由于地区及生活方式的不同,国内报道的部队官兵 NAFLD 的发病率从总体看虽然比普通人群略低,但有逐年增加的趋势,且高原地区军队 NAFLD 的发病率与普通人群相比略有升高。因此,应重视部队官兵 NAFLD 的发生,加强对该病症的预防和治疗,以建立健全的防治体系来保障部队官兵的战斗力。

## 2 部队官兵 NAFLD 的病因和危险因素

NAFLD 发生发展机制复杂,与不良生活方式、胰岛素抵抗、遗传易感及代谢应激等因素密切相关<sup>[13]</sup>。部队官兵具有集体生活、集体训练等特殊性质,成员组成以青年男性为主。随着我国军队现代化建设的加快、部队生活水平的提高以及军队训练强度的减低,包括年龄、性别、糖尿病、肥胖和高血压在内的危险因素促使 NAFLD 逐渐成为部队官兵面临的新的健康问题<sup>[14]</sup>。

### 2.1 与年龄相关的代谢应激性疾病发生率增加

由于部队团体内的公职人员年龄较大,糖尿病、高血压、血脂紊乱等代谢性疾病的发生率明显增高,

其中,胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的发生是 NAFLD 患病率上升的最主要原因,高血糖、高血脂、高血压和体重增加等代谢综合征发病率的激增仍然是 NAFLD 进展的最强危险因素<sup>[15]</sup>。据相关文献报道,脂质过载可通过介导胰岛素抵抗、肝脏脂质谱缺陷和三酰甘油代谢等破坏线粒体和内质网功能,引发氧化应激、促进细胞凋亡,增强细胞毒性诱导肝脏脂肪变性<sup>[16]</sup>;此外,氧化应激过程中产生的炎症因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$  或白细胞介素 6,可通过激活核因子  $\kappa$ B 激酶复合物和丝裂原活化蛋白激酶抑制剂来抑制胰岛素信号传导,反作用触发胰岛素抵抗形成恶性循环,加剧 NAFLD 的发生和发展<sup>[17]</sup>。还有研究表明,转录因子在肥胖相关疾病中的脂肪组织或肝脏组织中高度表达参与胰岛素抵抗的形成,如细胞因子信号抑制因子可通过上调胰岛素受体底物 IRS1 和 IRS2 磷酸化水平来抑制胰岛素信号传导,影响胰岛素抵抗相关的炎症通路<sup>[17-18]</sup>,参与 NAFLD 的发生发展。另一方面,脂联素、瘦素等胰岛素原和抗胰岛素细胞因子间的失衡也可能与 NAFLD 中胰岛素抵抗的发展有关。在一项横断面研究中指出,NAFLD 患者血清脂联素水平较低,而血清瘦素水平较高,其中瘦素与脂联素的比值随着脂肪变性严重程度的增加而增加,且与体重指数和体脂百分比呈正相关<sup>[19]</sup>。

**2.2 肥胖和不良饮食及生活习惯** 部队行政人员主要从事管理工作,比普通年轻士兵来说运动量不大,加之不良饮食及生活习惯,导致肥胖的发生,肥胖是造成 NAFLD 的重要原因<sup>[20]</sup>。不健康的饮食习惯和生活方式以及肥胖已被证明是 NAFLD 发病的重要危险因素。孙海燕等<sup>[21]</sup>调查发现 NAFLD 患者普遍存在饮食习惯及运动等生活方式不合理的现象,改变这种不健康的生活方式可降低其发病率。同样,Zhang 等<sup>[22]</sup>通过研究发现,不健康的生活方式和体力活动水平的下降与 NAFLD 的发病呈正相关。贾德梅等<sup>[23]</sup>对健康人及 NAFLD 患者的人体成分及血脂水平进行比较,发现 NAFLD 患者与健康人相比存在差异,其中腹型肥胖与 NAFLD 的发生密切相关。

另外,空海军 NAFLD 的发病率高的原因除自身的生活习惯外,与缺乏锻炼、新鲜蔬菜不易保存及

饮食结构单一密切相关<sup>[24]</sup>。有文献报道,单一食物成分、盐、食品添加剂和不良饮食习惯会影响正常肠道微生物群的组成<sup>[25]</sup>,近年来已有多项研究表明,肠道菌群失衡与 NAFLD 的发病机制密切相关。Dong 等<sup>[26]</sup>研究表明,肠道菌群失衡会通过调控饱和脂肪酸及胆汁酸代谢等途径产生有害代谢物损伤肝脏破坏其紧密连接,同时增强肠道对肠道微生物的通透性,并且通过抑制脂质  $\beta$ -氧化和增加肝脏三酰甘油的储存来促进肝脏脂肪生成和纤维化,是导致 NAFLD 的原因。另外,Bäckhed 等<sup>[27]</sup>通过体外研究发现,无菌小鼠可能通过增加骨骼肌与肝脏蛋白激酶活化水平和参与脂肪酸氧化等途径免受高脂肪和高糖饮食产生的肥胖症的影响,表明肠道菌群是导致肥胖和 NAFLD 的新环境因素。去除肥胖、年龄等因素,高原地区部队官兵 NAFLD 的发病率也明显增加。我国高原与多国毗邻,边界线长,气候寒冷,不仅饮食结构单一,缺乏新鲜蔬菜水果,还长期处于缺氧环境。有研究表明,在缺氧条件下,缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)作为免疫和炎症的重要调节因子,通过激活相关信号通路调控肝细胞脂质代谢的靶基因,促进肝细胞脂肪变性、炎症反应以及纤维化来介导 NAFLD 的发生发展<sup>[28]</sup>。与此结果一致,Chen 等<sup>[29]</sup>研究表明缺氧可通过激活因子(HIF)-2 $\alpha$ /过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) $\alpha$ 通路上调 HIF-2 $\alpha$  表达,继而通过抑制脂肪酸  $\beta$  氧化和通过 PPAR $\alpha$  诱导肝脏中的脂肪生成来加重 NAFLD 的进展。

**2.3 遗传易感性** 除上述机制外,遗传易感性和基因的多态性也有助于 NAFLD 和继发性疾病的发展。Jonas 等<sup>[30]</sup>通过全基因组关联研究和候选基因方法分析发现 PNPLA3、TM6SF2、GCKR、MBOAT7、SOD2 和 KLF6 等参与了 NAFLD 相关的遗传变异。如脂肪肝基因 PNPLA3 基因的多态性已被证明与特定的糖尿病群有关,成人糖尿病患者可分为轻度年龄相关糖尿病、轻度肥胖糖尿病、严重自身免疫性糖尿病、严重胰岛素缺乏型糖尿病以及严重胰岛素抵抗五个集群<sup>[31]</sup>。Zaharia 等<sup>[32]</sup>研究发现严重胰岛素抵抗集群患者更易携带 PNPLA3 的风险变异体 rs738409(G),且与非携带者相比,该群患者表现为更明显的脂肪组织胰岛素抵抗和肝脏脂肪贮积,



可能导致 NAFLD 的发生。Goyal 等<sup>[33]</sup>研究也发现,不同种族的儿童由于基因的多态性,NAFLD 的发病率也有所不同,且儿童 NAFLD 存在一定的家族聚集性,具有 PNPLA3 变异等位基因的儿童中脂肪变性、小叶炎症和纤维化的患病率更高。

### 3 部队官兵 NAFLD 的防治措施

虽然部队官兵 NAFLD 的发生率总体比普通人群低,但也不可忽视。若早期干预不及时,NAFLD 不仅可逐渐进展为肝纤维化、肝硬化、肝癌等,还与慢性肾脏疾病、心血管疾病、睡眠呼吸暂停综合征等肝外疾病密切相关,导致疾病死亡率及其总体疾病负担显著上升<sup>[34-36]</sup>,严重影响部队官兵的生活质量,降低部队官兵的战斗力。但近年来 NAFLD 治疗领域的研究进展仍较为缓慢,即使在全球学术界进行了多年的深入探索,目前也没有公认有效的 NAFLD 治疗方法<sup>[37]</sup>。因此,对 NAFLD 的早期预防至关重要,其治疗的主要重点一般是通过生活方式、药物或手术干预来减轻体重和改善胰岛素抵抗。

一项荟萃分析研究发现,通过设置一天的总热量目标(1200~1800 cal/d 或 20~30 cal/kg/d)联合每周 3~4 次,30~60 min/次的中等强度运动等减重干预措施,在短期到中期可显著改善 ALT、AST、碱性磷酸酶和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶等与 NAFLD 肝病相关的生物标志物水平<sup>[38]</sup>。对于肥胖者尤其是具有家族肥胖病史或糖脂代谢紊乱病史者,鼓励合理调整饮食,进行适当的体育锻炼,增加有氧运动等<sup>[39]</sup>。除改善饮食及生活习惯外,加强对部队官兵的健康教育宣传以增加官兵对自身疾病的认识和做好高危人群的早期筛查同样重要。部队应该对重点人群(如超重、肥胖、血脂紊乱、年龄>40 岁的部队官兵)做好监测工作,定期行血糖、血脂、肝功能、腹部 B 超及瞬时弹性纤维成像等检查<sup>[40]</sup>,以减少漏诊,并充分利用体检信息,提供健康指导,发挥体检的最大作用,提前进行生活方式的重塑和干预,从源头上防控疾病的发生;此外,注重医疗卫生条件的改善,对一些已患慢性病的部队官兵,做到复查、治疗与干预相结合,根据检查结果及时更换治疗方案,为做到及时调整 NAFLD 预防措施以保证有效预防 NAFLD 提供依据。

对于 NAFLD 的治疗,除对患者进行生活方式的干预外,适当的药物干预也是临床工作所必须的。目前仍缺乏有确切疗效的药物,降糖、减轻胰岛素抵抗、改善患者肝功能等对症支持治疗是目前的主要治疗手段<sup>[41]</sup>。降糖药作为糖尿病治疗的常用药,通过促进胰岛素分泌和周围组织对葡萄糖的利用、抑制肝糖原异生和肠壁细胞摄取葡萄糖,增强胰岛素敏感性等机制来降低血糖,当前有研究表明,当与低热量饮食和体重控制相关时,降糖药可能对 NAFLD 患者的治疗有益<sup>[42]</sup>。近年来,肠道菌群的失衡被认为在 NAFLD 的发生发展中发挥重要的作用,越来越多的证据表明,靶向肠-肝轴可能是预防或治疗 NAFLD 的新方法,包括应用抗生素、益生菌和益生元、合生元等可以通过改变肠道内及门静脉循环中短链脂肪酸的种类及丰度来辅助改善患者肝功能<sup>[43-44]</sup>,因此对患者进行适当的肠道菌群的调节也有利于治疗患者疾病。

减肥手术通过限制可食用食物的量、造成吸收不良或多种方法的结合来达到减肥的目的,是那些通过生活方式干预或药物治疗在减肥和维持体重方面不成功的患者的一种最有效的减肥选择,其方法包括空肠分流套、可调节胃内气囊、内镜袖胃成形术、经口胃成形术、Roux-en-Y 胃旁路手术等<sup>[45]</sup>。最近一项关于减肥手术对 NAFLD 影响的 meta 分析发现,术后 66% 的患者经活检证实脂肪变性消退,50% 炎症消退,部分患者(12%)发生 NAFLD 的进展或恶化,减肥术后患者的平均 NAFLD 活动评分显著降低<sup>[46]</sup>。总的来说,以上减肥手术对改善 NAFLD 进展有显著的益处,但仍需要进行随机对照试验来进一步明确减肥手术对 NAFLD 患者的治疗益处。此外,体重反弹是与包括减肥手术在内的所有减肥方式相关的普遍现象,可能导致沮丧、抑郁等肥胖相关合并症的复发<sup>[47]</sup>,因此患者应同时联合健康饮食、适当运动等合理调节。

### 4 结 语

NAFLD 的发生呈全球增长趋势,使人民的身体健康受到极大威胁。而部队官兵作为保障人民生命安全、国家安全的特殊群体,他们的健康问题更应该受到广泛的关注。本文通过探讨近年来部队

官兵 NAFLD 的流行病学及可能原因,为我国军人 NAFLD 的预防、诊断和治疗提供依据,避免或尽可能减少危险因素对官兵健康的损害,也为后续建立健全的部队官兵肝脏疾病的防治体系提供了参考。

# 【参考文献】

- [1] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018,15(1):11-20.
- [2] Lee J, Kim T, Yang H, *et al.* Prevalence trends of non-alcoholic fatty liver disease among young men in Korea: A Korean military population-based cross-sectional study [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022,28(2):196-206.
- [3] 陈宏,董文琴,崔丽芝,等.军队飞行人员高尿酸血症及非酒精性脂肪性肝病的调查分析[J].*空军医学杂志*,2021,37(1):30-33.
- [4] Kim H, Lee DS, An TH, *et al.* Metabolic Spectrum of Liver Failure in Type 2 Diabetes and Obesity: From NAFLD to NASH to HCC[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(9):4495.
- [5] Sfikas G, Psallas M, Koumaras C, *et al.* Prevalence, Diagnosis, and Treatment with 3 Different Statins of Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Non-alcoholic Steatohepatitis in Military Personnel. Do Genetics Play a Role? [J] *Curr Vasc Pharmacol*, 2021,19(5):572-581.
- [6] Williams VF, Taubman SB, Stahlman S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), active component, U. S. Armed Forces, 2000-2017[J].*MSMR*, 2019,26(1):2-11.
- [7] 李萍,郭广亚,郝建.某部 2001-2005 年士官脂肪肝情况分析[J].*解放军预防医学杂志*, 2006, 24(5):379-379.
- [8] 夏菁,孙涛,李欣,等.某部官兵脂肪肝现状及相关因素分析[J].*海军总医院学报*,2011,24(1):15-16.
- [9] 蔡少平,卜昕,张海燕,等.近十年住院军人肝病的病因分析[J].*中华保健医学杂志*, 2018, 20(5):68-69.
- [10] 韩铁群,马宽军,张利坤,等.西藏那曲驻军军官非酒精性脂肪肝患病率调查[J].*西南国防医药*, 2012, 22(10):1153-1155.
- [11] 秦亚维.部队官兵 291 名健康体检结果分析[J].*中国当代医药*,2010,17(6):136-137.
- [12] 楼标雷,徐尔理,傅宁,等.海军特勤人员非酒精性脂肪肝发病率及其危险因素流行病学调查[J].*解放军预防医学杂志*,2013,31(1):20-22.
- [13] Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters[J].*Drug Metab Rev*, 2017, 49(2):197-211.
- [14] 张宝,董沛,孙金海.基层部队开展健康管理的必要性与方式探讨[J].*人民军医*,2018,61(6):512-514+527.
- [15] Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2019,16(2):118-127.
- [16] Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, *et al.* The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) [J].*Diabetes Res*, 2020,2020:3920196.
- [17] Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. [J] *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017,14(1):32-42.
- [18] Khan RS, Bril F, Cusi K, *et al.* Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. [J] *Hepatology*, 2019, 70(2):711-724.
- [19] Mikami K, Endo T, Sawada N, *et al.* Leptin/adiponectin ratio correlates with hepatic steatosis but not arterial stiffness in non-alcoholic fatty liver disease in Japanese population [J].*Cytokine*, 2020,126:154927.
- [20] 陈志平,张志坚.军人脂肪肝的流行病学研究现状[J].*临床军医杂志*,2007(5):762-764.
- [21] 孙海燕.非酒精性脂肪肝患者生化指标、饮食及行为特征研究[J].*华南预防医学*,2020,46(6):605-608.
- [22] Zhang X, Goh GB, Chan WK, *et al.* Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease[J].*Liver Int*, 2020,40(11):2719-2731.
- [23] 贾德梅,杨莹,王婧,等.NAFLD 与人体成分及血脂的相关性[J].*解剖学杂志*,2018,41(4):457-460.
- [24] 陈贵.对来院疗养的索马里护航官兵的疾病谱调查[J].*中国疗养医学*,2011,20(3):272-273.
- [25] Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, *et al.* Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition [J].*Nutrients*, 2019,11(10):2393.
- [26] Dong TS, Jacobs JP. Nonalcoholic fatty liver disease and the gut microbiome: Are bacteria responsible for fatty liver? [J] *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019,244(6):408-418.
- [27] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, *et al.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007,104(3):979-984.
- [28] Gonzalez FJ, Xie C, Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases[J].*Nat Rev Endocrinol*, 2018,15(1):21-32.
- [29] Chen J, Chen J, Fu H, *et al.* Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2 $\alpha$ /PPAR $\alpha$  pathway [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019,317(4):E710-E722.
- [30] 俞小忠,夏燕,董敏.脂肪肝患者体重指数与胰岛素抵

- 抗及肝酶关系研究[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(8): 843-846.
- [31] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(5): 361-369.
- [32] Zaharia OP, Strassburger K, Knebel B, *et al.* Role of Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing 3 Gene for Hepatic Lipid Content and Insulin Resistance in Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(9): 2161-2168.
- [33] Goyal NP, Schwimmer JB. The Genetics of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1): 59-71.
- [34] Zhang M, Lin S, Wang MF, *et al.* Association between NAFLD and risk of prevalent chronic kidney disease: why there is a difference between east and west? [J] *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 139.
- [35] Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications[J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1691-1705.
- [36] Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(7): 830-841.
- [37] Muthiah MD, Sanyal AJ. Current management of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Liver Int*, 2020, 40(Suppl 1): 89-95.
- [38] Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, *et al.* Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *AMA Intern Med*, 2019, 179(9): 1262-1271.
- [39] 姚诚子, 刘自珍, 冯 珏, 等. 儿童 NAFLD 的危险因素及预防管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1623-1626.
- [40] Ginès P, Castera L, Lammert F, *et al.* Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases[J]. *Hepatology*, 2022, 75(1): 219-228.
- [41] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, *et al.* Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922.
- [42] Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, *et al.* Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1907.
- [43] Hu H, Lin A, Kong M, *et al.* Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives [J]. *Gastroenterol*, 2020, 55(2): 142-158.
- [44] 马茜茗, 刘志峰. 短链脂肪酸与非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 东南国防医药, 2021, 23(4): 383-386.
- [45] Velapati SR, Shah M, Kuchkuntla AR, *et al.* Weight Regain After Bariatric Surgery: Prevalence, Etiology, and Treatment[J]. *Curr Nutr Rep*, 2018, 7(4): 329-334.
- [46] Lee Y, Doumouras AG, Yu J, *et al.* Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(6): 1040-1060.
- [47] El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps-a Scoping Review [J]. *Obes Surg*, 2021, 31(4): 1755-1766.

(收稿日期: 2022-04-26; 修回日期: 2022-07-21)

(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 吕镗烽)