

文章编号:1673-5501(2008)02-0103-07

学龄儿童肥胖相关性脂肪肝及脂代谢紊乱的病例对照研究

罗 纳¹ 孟玲慧² 米 杰² 李 静¹ 赵小元²

摘要 目的 研究学龄儿童肥胖与非乙醇性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)及脂代谢紊乱等相关因素的关系。**方法** 采用典型整群抽样方法选取北京市海淀区中等水平的4所小学和4所中学,在知情同意的前提下,从中抽取659名7~18岁肥胖儿童作为肥胖组,603名正常体重儿童作为对照组,进行问卷、身体测量、腹部B超脂肪肝检查及血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)等生化指标检测。超重、肥胖采用中国学龄儿童超重、肥胖BMI筛查标准进行评价;血脂异常的判定标准:静脉血清TC $\geq 5.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TG $\geq 1.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, HDL-C $\leq 1.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL-C $\geq 3.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;肝功能异常:静脉血清ALT $\geq 40.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 和(或)AST $\geq 45.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$;NAFLD诊断依据2003年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会公布的非酒精性脂肪性肝病诊断标准进行。统计方法包括计量资料的描述统计、协方差分析、卡方检验、二分类多因素Logistic回归分析及趋势卡方检验等。**结果** 肥胖组有3例未行脂肪肝B超检测,肥胖组B超脂肪肝和NAFLD的检出率分别为28.0%(184/656)和10.2%(67/656),对照组脂肪肝和NAFLD的检出率分别为0.3%(2/603)和0.2%(1/603),差异有统计学意义($P < 0.01$),肥胖组TG、TC、LDL-C水平明显高于对照组,HDL-C水平明显低于对照组($P < 0.01$)。肥胖同时罹患NAFLD时,血脂异常进一步加重,ALT及AST异常也更明显,以ALT升高为著;随着肥胖的加重,脂代谢紊乱及肝功能损害程度逐渐上升。**结论** 肥胖儿童伴发NAFLD较为普遍,单纯性肥胖对儿童的肝功能和脂代谢等均造成危害,并随肥胖程度逐渐加重,对中度以上肥胖儿童建议常规进行腹部B超检查。

关键词 肥胖; 非乙醇性脂肪肝; 血脂紊乱; 学龄儿童

A case-control study on nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidias in obese schoolchildren

LUO Na¹, MENG Ling-hui², MI Jie², LI Jing¹, ZHAO Xiao-yuan² (1 Primary and Middle School Students Health Care Center affiliated to the Education Committee of Haidian District, Beijing 100081, China; 2 Department of Epidemiology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

Corresponding Author: MENG Ling-hui, E-mail: linghui61@163.com

Abstract Objective To investigate the relationship between obesity and lipids disturbance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in schoolchildren. **Methods** This was a case-control study. 4 elementary schools and 4 middle schools were selected from Haidian district in Beijing with representative cluster sampling. 659 obese children and 603 normal weight children aged 7 to 18 years were recruited from the 8 schools with uncompletely randomized sampling as the case and control groups. Data of anthropometric measurements including weight and height were collected from March to May, 2007. Body Mass Index (BMI) was calculated by weight (in kilograms)/height² (in meters). Obesity and normal weight were determined according to the sex-, age-specific body mass index (BMI) cutoffs, recommended by the Working Group on Obesity in China. Liver was tested by ultrasonography (Toshiba SA-340A), and abnormal hepatic sonograms were diagnosed. Elevated glutamate-pyruvate transaminase was diagnosed by ALT $\geq 40.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ and elevated glutamic-oxalacetic transaminase was determined by AST $\geq 45.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$. Nonalcoholic fatty liver was diagnosed according to the diagnostic criteria of nonalcoholic fatty liver disease recommended by the Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Study Group of Chinese Liver Disease Association. Serum levels of TG $\geq 1.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TC $\geq 5.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, HDL-C $\leq 1.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ and LDL-C $\geq 3.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ were defined as raised TG, raised TC, Low

基金项目 北京市科技计划重点项目(H030930030031);北京市自然科学基金资助项目(7072011);国家科技支撑计划(2006BAI01A01)

作者单位 1 北京市海淀区教委中小学卫生保健所 北京,100081; 2 首都儿科研究所流行病学研究室 北京,100020

通讯作者 孟玲慧, E-mail: linghui61@163.com

HDL-C and elevated LDL-C, respectively. TG was skewed distribution and natural logarithmical transformations were performed. Analysis of covariance adjusted for gender and age, Chi-square test and binary-logistic regression analysis were conducted to analyze the relationship between obesity and lipid profiles, fatty liver and NAFLD in different groups. Chi-square test for trend was used to analyze the changes of lipid profiles and NAFLD with obesity aggravated. **Results** Hepatic sonograms test demonstrated that 186 students had fatty liver and 68 children were diagnosed as NAFLD. The prevalence of fatty liver tested by Ultrasonography was 28.0% (184/656) and that of NAFLD was 10.2% (67/656) in obese children, while those were 0.3% (2/603) and 0.2% (1/603) in normal weight group, respectively. The levels of TG, TC, LDL-C, HDL-C were 1.16 (0.87 - 1.52) mmol · L⁻¹, (4.24 ± 0.03) mmol · L⁻¹, (1.30 ± 0.01) mmol · L⁻¹ and (2.46 ± 0.02) mmol · L⁻¹ in obese group were significantly higher than those [TG 0.85 (0.65 - 1.07) mmol · L⁻¹, TC (4.08 ± 0.03) mmol · L⁻¹, LDL-C (1.59 ± 0.01) mmol · L⁻¹ and HDL-C (2.04 ± 0.02) mmol · L⁻¹] in normal weight group ($P < 0.01$). The prevalence rates of HTG [17.3% (114/659)], HTC [9.6% (63/659)], HLDL-C [13.2% (7/659)], LHDL-C [19.3% (27/659)], elevated ALT/AST [14.7% (97/659)] [3.6% (24/659)], fatty liver [28.0% (184/659)] and NAFLD [10.2% (67/659)] were significantly higher in obese group than those [HTG 3.6% (2/603), HTC 4.8% (29/603), LHDL-C 5.1% (31/603), HLDL-C 2.0% (12/603), elevated ALT/AST 0.8% (5/603) / 0.8% (5/603), fatty liver 0.3% (2/603), NAFLD 0.2% (1/603)] in normal weight group. The levels of lipids profiles of TC [1.40 (0.93 - 2.08) mmol · L⁻¹], TC (4.44 ± 0.09) mmol · L⁻¹, HDL-C (1.23 ± 0.03) mmol · L⁻¹ and LDL-C (2.70 ± 0.07) mmol · L⁻¹ in obese children with NAFLD were higher than those [TG 1.13 (0.85 - 1.49) mmol · L⁻¹, TC (4.22 ± 0.03) mmol · L⁻¹, HDL-C (1.31 ± 0.01) mmol · L⁻¹ and LDL-C (2.43 ± 0.02) mmol · L⁻¹ in obese children without NAFLD. The dyslipidias in obese children with NAFLD was more serious comparing with that in obese children without NAFLD ($P < 0.001$), the changes of HTG was especially significant. Further more dyslipidias, liver function disturbance, fatty liver tested by hepatic sonograms and NAFLD were aggravated with the increase of obesity by. Chi-square test for trend except HTG. **Conclusions** Dyslipidias, liver function disturbance, fatty liver and NAFLD were more serious in obese schoolchildren than in those with normal weight. The dyslipidias and fatty liver were aggravated with the increase of obesity. Ultrasonographic test of liver should be done in midrange for significant obese schoolchildren.

Key words Obesity; Nonalcoholic fatty liver disease; Dyslipidias; Schoolchildren

儿童青少年肥胖已成为全球重要的公共卫生问题^[1]。随着全球肥胖儿童迅速增加,非乙醇性脂肪肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为肥胖儿童中最常见的肝病越来越受到人们的关注^[2]。NAFLD是指肝脏病理改变类似于乙醇性脂肪肝,临床主要表现为肝酶升高及肝脏B超显示的弥漫性脂肪病变,一般多见于肥胖伴糖尿病和(或)高脂血症的中年女性。近年来国外有关肥胖儿童伴NAFLD屡见报道,Rashid等^[3]对24例肥胖儿童伴NAFLD进行了病理活检,证实确实存在肝脏脂肪变性、脂肪肝炎或纤维化倾向,与乙醇性脂肪肝炎的病理改变相似,提出NAFLD是儿科肝脏疾病中需要鉴别的主要疾病之一。一项16年的纵向研究^[4]表明,与成人一样儿童NAFLD是向肝硬化发展的一个进展性临床过程。Schaffner^[5]的研究证实,NAFLD长期未经治疗,可进展为非乙醇性脂肪性肝炎,出现肝脏纤维化,并进展为肝硬化。而大量的研究表明^[6,7],儿童NAFLD是一种可逆性病变,早期发现并给予积极的生活行为干预,可实现其临床或亚临床症状的改善或逆转,提高儿童健康水平。一般认为NAFLD是一种遗传-环境-代谢应激相关性疾病,具体发病机制不明。目前关于儿童NAFLD的发病机制研究较少,可能与成人的发病机制相似,即“二次打击”学说:胰岛素抵

抗引起的肝细胞内脂质过度积聚及肝细胞对损害因子的敏感性增加是NAFLD形成的“第一次打击”,是肝内脂肪积聚的关键机制;“第一次打击”将促进“第二次打击”发生,导致肝细胞损伤、炎症及纤维化形成,诱导肝细胞损伤的两条主要途径是氧应激诱导的脂质过氧化物和细胞因子介导的损伤^[8]。

为进一步研究我国学龄儿童肥胖与NAFLD及脂肪代谢紊乱等相关因素的关系,提高对NAFLD危害的认识,探索早期发现NAFLD的有效方法,指导预防和干预,本研究选取北京市海淀区中等水平的4所中学和4所小学,从中抽取肥胖儿童作为肥胖组,正常体重儿童作为对照组,于2007年3~5月对其进行问卷、身体测量、肝脏B超及血脂4项、ALT和AST等检测,分析儿童肥胖与NAFLD及脂肪代谢紊乱等相关因素的关系,为儿童NAFLD的早期发现和有关干预措施的实施提供有益的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象与抽样方法

1.1.1 样本量的计算 本研究为病例-对照研究,采用非匹配、病例与对照相等的设计,样本量计算公式如下:

$$n = 2 \bar{p}q (U_{\alpha} + U_{\beta})^2 / (p_1 - p_0)^2$$

式中 $p_1 = p_0 RR / [1 + p_0 (RR - 1)]$, $\bar{p} = 0.5(p_1 + p_0)$, $q = 1 - \bar{p}$, RR 为相对危险度, 设 $\alpha = 0.05$ (双侧), $\beta = 0.10$, U_α, U_β 可由标准正态分布的分位数表查得。估计肥胖儿童罹患 NAFLD 的 RR 为 20.0, 儿童肥胖现患率为 10%^[9], 估计样本量 $n = 2 \times 0.395 \times 0.605 \times (1.96 + 1.282)^2 / (0.690 - 0.10)^2 = 11$, 本研究共涉及男女两个性别、7~18岁12个年龄组, 估计总样本量 $N = 11 \times 12 \times 2 = 284$ 例。

1.1.2 抽样方法 采用典型整群抽样方法, 根据各学校规模、所处地理位置、历年体检儿童肥胖的患病率以及家庭收入情况在北京市海淀区选取中等水平的小学和中学各4所作为抽样点, 参照常规体检结果, 依据中国学龄儿童超重、肥胖 BMI 筛查标准^[10]对所有研究对象的体重进行评价, 遵循各年龄组人数基本相等的原则, 按照不完全随机抽样的方法, 从中抽取659名7~18岁肥胖儿童为肥胖组, 603名正常体重儿童为对照组。所有调查对象均由本人(年龄 ≥ 12 岁)或家长签署书面知情同意后, 进一步进行身体测量及腹部B超检查和静脉血生化指标检测。本研究项目和方案得到首都儿科研究所伦理委员会批准。

1.2 调查/测量方法

1.2.1 问卷 包括个人基本情况、生活习惯及家族疾病史等58项内容在内的标准问卷。

1.2.2 身高 采用立式身高/坐高计, 身高精确度为0.1cm, 连续测2次, 计算平均值。

1.2.3 体重 采用日本TANITA公司生产的体脂肪/体重测量仪(TBF-300A)输出的体重结果(该仪器测量结果与最大称重140kg的杠杆秤测量结果比对试验证实差异无统计学意义), 体重精确度为0.1kg。测量时调查对象只穿一件轻薄的衣衫, 脱鞋。根据身高、体重测量值计算体重指数(BMI) = 体重/身高²(kg·m⁻²)。

1.2.4 脂肪肝检查 采用东芝SSA-340A型彩色超声诊断仪进行检测, 探头频率5~8MHz, 线阵探头。检查前3d禁食牛奶、豆制品和糖类等易于发酵产气食物, 检查前晚上吃清淡饮食, 当天空腹禁食和水, 减轻胃肠内容物对超声波束的干扰。检查时保持环境安静, 光线适中, 受试者安静平卧, 所有受试者均由同一名儿科B超专业医生进行检测。

1.3 实验室检查

1.3.1 血脂4项 使用美国泰尔康RA-1000型全自动生化分析仪, 北京中生生物工程有限公司生产的葡萄糖试剂盒和血脂4项试剂盒进行检测。己糖激酶法测量空腹血浆葡萄糖(FPG)浓度(mmol·L⁻¹); 酶法测量血清总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)水平(mmol·L⁻¹); 清除法测量高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平(mmol·L⁻¹)。

1.3.2 肝功能检查 使用美国泰尔康RA-1000型全自动

生化分析仪, 北京中生生物工程有限公司生产的试剂盒进行检测。采用酶动力学方法(速率法)测定空腹静脉血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平。

1.4 诊断标准

1.4.1 超重和肥胖 采用“中国学龄儿童超重、肥胖BMI筛查标准”(WGOC)。分别以 $23 \leq \text{BMI} < 25$ 、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ 和 $\text{BMI} \geq 30$ 定义为轻、中和重度肥胖。

1.4.2 血脂异常 静脉血清 $\text{TC} \geq 5.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为HTC, $\text{TG} \geq 1.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为HTG, $\text{HDL-C} \leq 1.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为LHDL-C, $\text{LDL-C} \geq 3.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为HLDL-C^[11]。

1.4.3 肝功能异常 静脉血清 $\text{ALT} \geq 40.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (或) $\text{AST} \geq 45.0 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.4.4 B超脂肪肝表现 ①肝区近场弥漫性点状高回声, 回声强度高于脾脏和肾脏, 少数表现为灶性高回声; ②远场回声衰减, 光点稀疏; ③肝内管道结构显示不清; ④肝脏轻度或中度肿大, 肝前缘变钝。具备第①项加其余任一项者可确诊为脂肪肝。

1.4.5 NAFLD 依据2003年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组公布的NAFLD诊断标准^[12], 凡具备下列第1~4项和第5或第6项中任一项者即可诊断NAFLD。①无饮酒史或饮酒折合乙醇量每周 $< 40\text{g}$; ②除外病毒性肝炎, 全胃肠外营养等可导致脂肪肝的特定疾病; ③除原发病临床表现外, 可出现乏力、腹胀和肝区隐痛等症状, 可伴肝、脾肿大; ④血清转氨酶可升高, 并以ALT升高为主, 常伴有AST、TG等水平升高; ⑤肝脏影像学表现符合脂肪性肝病的影像学诊断标准; ⑥肝脏组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。

1.5 质量控制 ①成立由儿科专业人员组成的固定体检队, 并进行集中培训, 统一检测方法。医学检查、实验室检测由固定体检队实施, 最大程度减少测量者间的误差; ②使用同一型号、符合计量标准的体脂肪/体重测量仪和身高计, 每天由专职人员采用标准量尺对身高计进行校正, 定期由TANITA公司专业人员采用标准电阻对体脂肪/体重测量仪进行校准; ③现场测量时, 质量控制人员对当天10%的调查对象进行同步复测, 以质量控制人员的测量结果为标准, 要求身高、体重测量值的相对误差均 $< 1\%$; ④每天对当日完成的体检表格进行审查和验收, 凡质疑的测量数据于同一天下午进行复测; ⑤生化指标的实验室检测接受美国疾病预防控制中心网络实验室质量控制, 经卫生部北京医院/卫生部北京老年医学研究所对检测结果进行评价, 所有指标检测结果均在可接受偏差范围内, 质量控制合格; ⑥脂肪肝检查: 均由同一名儿科B超专业医生检测所有受试者, 以最大限度减少测量者间误差。

1.6 统计学方法 采用SPSS 13.0软件进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料组间比较采用控制年龄和性别的协方差分析, TG呈偏态分布, 以几何均数和四分位

间距表示,经对数转换后进行分析;计数资料组间比较采用 χ^2 检验和趋势 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况 肥胖组 659 例,对照组 603 例,两组间性别比及年龄构成比差异无统计学意义,肥胖组 BMI 显著高于对照组 ($P < 0.01$) (表 1)。肥胖组有 3 例未行脂肪肝 B 超检测, B 超发现脂肪肝 184 例 (28.0%, 184/656), 男性 123/376 例 (32.7%), 女性 63/283 例 (22.3%), 伴 ALT 和(或)AST 升高 67 例,未发现病毒性肝炎、肝豆状核变性及服用损害肝功能药物者,该 67 例均符合 NAFLD 的诊断标准。肥胖组 NAFLD 检出率为 10.2% (67/656), 对照组脂肪肝和 NAFLD 的检出率分别为 0.3% (2/603) 和 0.2% (1/603), 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 肥胖与对照组血脂水平及 NAFLD 情况比较

表 1 肥胖组与对照组的一般情况

Tab 1 Comparison of characters between obesity and normal weight groups

Variable	Obesity (n=659)	Normal weight (n=603)
Female/male	0.75	0.91
Age group /y [n (%)]		
7-9	126 (19.1)	107 (17.7)
-12	190 (28.8)	187 (31.0)
-15	241 (36.6)	207 (34.3)
-18	102 (15.5)	102 (16.9)
BMI/kg · m ⁻²	27.9 ± 3.8	18.2 ± 2.4 ¹⁾

Note: 1) $P < 0.05$

表 3 肥胖与对照组血脂异常、转氨酶异常及脂肪肝检出率比较 (n%)

Tab 3 Comparison of the prevalence rates of biochemical parameters, fatty liver and NAFLD between obesity and normal weight groups [n (%)]

Variable	Obesity (n=659)	Normal (n=603)	OR (95% CI) ¹⁾	P
HTG	114 (17.3)	22 (3.6) ²⁾	5.54 (3.46-8.89)	0.000
HTC	63 (9.6)	29 (4.8) ²⁾	2.12 (1.34-3.34)	0.001
LHDL-C	127 (19.3)	31 (5.1) ²⁾	4.80 (3.15-7.30)	0.000
HLDL-C	87 (13.2)	12 (2.0) ²⁾	7.55 (4.06-13.96)	0.000
Elevated ALT	97 (14.7)	5 (0.8) ²⁾	20.71 (8.35-51.38)	0.000
Elevated AST	24 (3.6)	5 (0.8) ²⁾	4.38 (1.66-11.56)	0.003
Ultrasound fatty liver	184 (28.0) ³⁾	2 (0.3) ²⁾	121.03 (28.84-490.85)	0.000
NAFLD	67 (10.2)	1 (0.2) ²⁾	67.61 (9.35-489.11)	0.000

Notes: 1) OR adjusted for age and gender in logistic regression; 2) $P < 0.01$; 3) In obesity group 3 cases were not tested for fatty liver by ultrasonography and not included

2.3 肥胖同时罹患 NAFLD 的儿童 (NAFLD⁺) 与肥胖未罹患 NAFLD 的儿童 (NAFLD⁻) 血脂水平及脂肪肝情况比较

2.3.1 NAFLD⁺ 组与 NAFLD⁻ 组血脂水平比较 分别以

2.2.1 肥胖与对照组血脂水平比较 分别以血脂 4 项为因变量,将 TG 做对数转换,控制性别和年龄后进行协方差分析。肥胖组 TG、TC 和 LDL-C 明显高于对照组, HDL-C 明显低于对照组 ($P < 0.01$) (表 2)。男性中血脂各项指标差异绝对值高于女性。

表 2 肥胖与对照组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the levels of serum lipid profiles between obesity and normal weight groups ($\bar{x} \pm s$)

Variable /mmol · L ⁻¹	Obesity (n=659)	Normal (n=603)
TG ¹⁾	1.16 (0.87-1.52)	0.85 (0.65-1.07) ²⁾
TC	4.24 ± 0.03	4.08 ± 0.03 ²⁾
HDL-C	1.30 ± 0.01	1.59 ± 0.01 ²⁾
LDL-C	2.46 ± 0.02	2.04 ± 0.02 ²⁾

Notes: 1) Data were expressed as Geometric mean followed by interquartile range in parentheses and natural logarithm transformation was used before analysis of covariance adjusted for age and gender; 2) $P < 0.01$

2.2.2 肥胖与对照组血脂、转氨酶异常及 NAFLD 检出率比较 肥胖组各项指标异常检出率均高于对照组 ($P < 0.01$)。进一步分别以血脂、转氨酶异常、B 超显示脂肪肝及 NAFLD 为结局变量,以肥胖为解释变量,控制可能的影响因素性别和年龄后进行 Logistic 回归分析,得到相对患病风险比值比 (Odds Ratio, OR),由 OR 判断,除 HTC 外 ($2 \leq OR < 3$, 危险度中等)肥胖组罹患其他血脂异常、肝功能异常及 NAFLD 的相对风险达到强 ($3 \leq OR < 10$) 或极强 ($OR \geq 10$) (表 3)。男性多数指标 OR 值略高于女性。

血脂 4 项为因变量,将 TG 做对数转换,控制性别和年龄后进行协方差分析。结果 NAFLD⁺ 组 ($n=67$) TG、TC 和 LDL-C 显著高于 NAFLD⁻ 组 ($n=589$) ($P < 0.01$), NAFLD⁺ 组

HDL-C 显著低于 NAFLD⁻组 ($P < 0.05$) (表 4)。

2.3.2 NAFLD⁺组与 NAFLD⁻组血脂异常检出率比较
组间 χ^2 检验显示,NAFLD⁺组($n=67$)HTG、HTC 和 LHDLC 检出率明显高于 NAFLD⁻组($n=589$) ($P < 0.01$),HDL-C 两组间差异未见统计学意义。进一步分别以血脂各项指标异常为结局变量,NAFLD 为解释变量,控制可能的影响因素性别和年龄后进行 Logistic 回归分析,由所得 OR 判断,相对于 NAFLD⁻组,NAFLD⁺组罹患血脂异常相对风险达到中等(表 5)。

2.4 肥胖程度与血脂及转氨酶异常的关系 采用趋势 χ^2 检验分析血脂异常、转氨酶异常及 NAFLD 检出率随肥胖程度的变化。发现除 HTG 外其他指标异常均随肥胖程度的

增加呈现逐渐上升趋势($P < 0.01$) (表 6)。

表 4 肥胖同时罹患和不罹患 NAFLD 组血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 4 Comparison the levels of serum lipid profiles between obesity with NAFLD and without NAFLD ($\bar{x} \pm s$)

Variable/mmol · L ⁻¹	NAFLD ⁺ (n=67)	NAFLD ⁻ (n=589)
TG ¹⁾	1.40(0.93-2.08)	1.13(0.85-1.49) ²⁾
TC	4.44±0.09	4.22±0.03 ³⁾
HDL-C	1.23±0.03	1.31±0.01 ³⁾
LDL-C	2.70±0.07	2.43±0.02 ²⁾

Notes: 1) same as tab 2; 2) $P < 0.01$; 3) $P < 0.05$

表 5 肥胖同时罹患和不罹患 NAFLD 组血脂水平比较($\% \text{ OR}$)

Tab 5 Comparison of the dyslipidias between obese children with and without NAFLD($\% \text{ OR}$)

Variable	NAFLD ⁺ (n=67)	NAFLD ⁻ (n=589)	OR(95%CI) ¹⁾	P
HTG	20(29.9)	93(15.8) ²⁾	2.49(1.39-4.46)	0.002
HTC	11(16.4)	52(8.8) ³⁾	2.21(1.03-4.36)	0.042
LHDL-C	20(29.9)	107(18.2) ³⁾	1.72(0.94-3.14)	0.078
HLDL-C	14(20.9)	73(12.4)	1.83(0.95-3.51)	0.07

Notes: 1) OR adjusted for age and gender in Logistic regression; 2) $P < 0.01$; 3) $P < 0.05$

表 6 血脂异常、转氨酶异常及脂肪肝检出率随肥胖程度变化趋势($\% \chi^2$)

Tab 6 Trend chi-square analysis of dyslipidias, elevated ALT/AST, fatty liver, NAFLD and obesity degree($\% \chi^2$)

	HTG	HTC	HDL-C	LHDL-C	Elevated ALT	Elevated AST	Fatty liver (B ultrasound)	NAFLD
23≤BMI<25	20(13.6)	6(4.1)	11(7.5)	16(10.9)	6(4.1)	0(0.0)	13(8.9)	3(2.1)
25≤BMI<30	60(14.5)	30(7.2)	45(10.8)	25(6.0)	45(10.8)	16(3.9)	86(20.8)	27(6.5)
BMI≥30	34(20.5)	22(13.3)	33(19.9)	59(35.5)	47(28.3)	8(4.8)	91(54.8)	37(22.3)
χ^2	2.941	9.146	11.530	29.841	40.538	5.450	87.867	39.867
P	0.086	0.002	0.001	0.000	0.000	0.020	0.000	0.000

3 讨论

肝脏是脂肪代谢的重要器官,正常情况下肝脏只含有少量的脂肪,占肝脏重量的 4%~7%,其中一半为中性脂肪,其余为卵磷脂和少量胆固醇。在体内中性脂肪增多的情况下,肝脏内的中性脂肪亦会增多,当脂肪含量超过肝脏重量(湿重)的 10%时,即发展为脂肪肝^[13]。脂肪肝分乙醇性脂肪肝、NAFLD 及药物性、营养不良性脂肪肝等类型,NAFLD 是指肝脏病理改变类似于乙醇性脂肪肝而又无饮酒史的一类肝脏慢性疾病,临床表现主要为肝酶升高及肝脏 B 超显示弥漫性脂肪病变,以往多见于成人,儿童中鲜有发病,1983 年 Moran 等^[14]首次报道了儿童 NAFLD。近年来随着儿童肥胖流行的日趋严重,肥胖儿童伴发 NAFLD 的状况日益受到关注。

国外自 1997 年后陆续有关于肥胖儿童伴发 NAFLD 的研究报道,Bergomi^[15]对 195 例意大利肥胖儿童的筛查中发

现,B 超有肝脏脂肪病变的占 55%,伴 ALT 或 AST 升高者占 20%;日本的一项对 310 例肥胖儿童 NAFLD 的研究表明,83%的儿童有肝脏 B 超影像学改变,24%的儿童有血清 ALT 的升高,19 例儿童血清 ALT 正常,但 B 超已有脂肪肝表现^[16]。本组肥胖儿童中 B 超肝脏有脂肪肝改变者占 28.2%(186/659),男性为 32.7%(123/376),女性为 22.3%(63/283),这与成人中 NAFLD 以女性为主不同,男性脂肪肝的发生率明显高于女性(约 1.47:1),与日本一项 4~12 岁的儿童(810 例)B 超调查脂肪肝^[17]以及国内一项 7~16 岁肥胖儿童(123 例)B 超调查脂肪肝^[18]的研究结果一致,其具体原因有待进一步研究证实。

本研究结果表明,肥胖儿童中 TG、TC、HDL-C 及 ALT、AST 水平均明显高于正常体重儿童,而 LDL-C 水平则明显低于正常体重儿童,其血脂异常及脂肪肝和 NAFLD 的检出率肥胖组明显高于对照组,尤其 HTG 及 LHDL-C 的检出率

都接近了 20%，与文献报道相一致^[19]，男女性略有差异，总体表现肥胖对男性儿童的危害更为严重，参照笔者前期的研究^[20]可能与男、女性儿童中脂肪分布部位不同有关，具体原因有待进一步探讨。一项来自日本北部学龄儿童的研究显示，全人群中 B 超影像学脂肪肝检出率为 2.6%，并且脂肪肝与肥胖的评价指标 BMI 之间存在很强的关联性^[17]。按照 $23 \leq BMI < 25$ 、 $25 \leq BMI < 30$ 及 $BMI \geq 30$ 将肥胖儿童分为轻、中和重度肥胖后分析发现，血脂异常及肝功能异常的发生率随着肥胖程度的增加，呈现逐渐上升趋势，因此 BMI 偏高 ($BMI \geq 30$) 儿童应成为预防保健和临床干预关注的重点^[21]，应对其进行常规的腹部 B 超检查，本研究再次验证了这一结果。

脂肪肝的形成是脂肪代谢紊乱的一种表现形式，是由于进入肝脏的脂肪量超过了肝脏脂肪代谢的能力，使脂肪颗粒在肝细胞内堆积而形成。如果肝内脂质长期堆积，并且脂肪质量逐渐增加，引起肝细胞变性，可能导致肝功能异常^[22]。随着肥胖程度的加重，肝脏 ALT 及 AST 水平均逐渐增高，其肝功能异常检出率亦明显上升。

有关肥胖儿童 NAFLD 的发病机制尚不清楚，从已有的一些研究推测^[23]：一是胰岛素抵抗，脂肪细胞、肌肉细胞以及肝细胞对胰岛素产生抵抗，导致肝脏对糖及脂肪的代谢紊乱，引起肝脏的脂肪变性；二是游离脂肪酸聚集肝脏引起脂质过氧化，产生大量的氧自由基，引起肝脏的氧化损伤，加重肝细胞炎性细胞因子的大量释放，导致肝脏纤维化甚至硬化。近年来由于生活模式的转变和生活水平的提高，饮食结构发生了很大的变化。在中国现阶段儿童多为独生子女，摄入营养丰富，易造成营养过剩，使单纯性肥胖儿童数量增多。儿童期单纯性肥胖易造成体内脂肪细胞增多，细胞体积增大，且肥胖者增多的脂肪细胞消瘦后不再消失，体重不易减轻^[24]。脂肪大量在体内堆积可使体重明显增加及血液中血脂升高，造成脂肪代谢紊乱，引起肝内脂肪堆积，形成脂肪肝。本研究发现肥胖儿童存在脂肪代谢紊乱，肥胖伴发 NAFLD 的儿童中脂肪代谢紊乱更为明显，从而再次提示脂肪代谢紊乱在 NAFLD 发病中起一定作用。

本研究提示，肥胖儿童，尤其是中度肥胖以上儿童，伴发脂肪肝较为普遍，由于脂肪肝可逐渐发展为纤维化并最终演变为肝硬化^[25]，故建议单纯性肥胖儿童应常规进行腹部 B 超检查，因 NAFLD 是一种可逆性病变，早期发现可教育肥胖儿童加强体育锻炼，消耗多余热量，降低体重。另外合理膳食，控制儿童饮食中碳水化合物及脂肪的比例，使体内中性脂肪减少，亦可减低脂肪肝的发生率。

本研究提示：当分性别进行研究时，发现肥胖儿童的脂肪肝及血脂异常等在男性中表现得更为明显，这与成人中 NAFLD 主要发生在肥胖且伴有 2 型糖尿病的中年女性的结论不一致，具体原因有待进一步研究探讨。

本研究的不足之处：①本研究为病例对照研究，所得结

果可以提供病因的线索，但还无法得出因果的结论，尤其关于儿童肥胖引起脂肪肝，还是脂肪肝的儿童更容易肥胖，孰因孰果还没有定论，这些都有待进一步前瞻性的队列研究予以证实。②样本人群仅来自北京市海淀区，存在一定的局限性，因此需要更具代表性的人群对本研究所得结论进行验证。③成人中的研究大多表明肥胖相关性脂肪肝患者的脂肪代谢异常主要以 TG 升高为主，本研究结果表明肥胖儿童相对于正常体重儿童血脂异常也是以 TG 升高为主，但在肥胖儿童中，随着肥胖程度的增加，HTC、LHDL-C 及 HDL-C 检出率均呈逐渐上升的趋势，而 HTC 这种上升的趋势表现的不明显，产生这种现象的原因也有待进一步研究。

致谢 调查中得到北京市海淀区教委的大力支持；得到北京市海淀区 4 所小学和 4 所中学近 2 000 名学生和老师的全力配合，在此致以衷心的感谢。

参考文献

- [1] Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*, 2004, 5(5):4-104
- [2] Mager DR, Roberts EA. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Liver Dis*, 2006, 10(1):109-131
- [3] Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30(1): 48-53
- [4] Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr*, 2005, 17(5): 636-641
- [5] Schaffner F. Nonalcoholic fatty liver. *Bocus Gastroenterology*, 1995, 3: 2236-2254
- [6] Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advantages in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug*, 2003, 63(22): 2379-2394
- [7] Vajro P, Fontanella A, Perna C, et al. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr*, 1994, 125(2):239-241
- [8] Marion AW, Baker Aj, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child*, 2004, 89(7): 648-652
- [9] Group of China Obesity Task Force Correspondence(中国肥胖问题工作组), Ji CY. Body mass index reference norm for screening overweight and obesity in Chinese children and adolescents. *Chin J Epidemiol(中华流行病学杂志)*, 2004, 25(2):97-102
- [10] Mi J(米杰), Chen H, Hou DQ, et al. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Beijing in 2004. *Chin J Epidemiol(中华流行病学杂志)*, 2006, 27(6): 469-474
- [11] 血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议. *Chin J Cardio(中华心血管病杂志)*, 1997, 25(3):169-172

- [12]Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Study Group of Chinese Liver Disease Association (中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组). Diagnostic criteria of nonalcoholic fatty liver disease. Chin J Hepatol (中华肝脏病杂志),2003,11 (2):71
- [13]周永昌,郭万学,主编. 超声诊断学. 第3版. 北京:科学技术文献出版社,1998.793-794
- [14]Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. Am J Gastroenterol, 1983, 78(6): 374-377
- [15]Bergomi A, Lughetti L, Corciulo N, et al. Italian multicenter study on liver damage in pediatric obesity. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998, 22 (S4): 22-29
- [16]Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, et al. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. Acta Paediatr,1997, 86(3):238-241
- [17]Tomimaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci,1995,40 (9):2002-2009
- [18]Fu JF(傅君芬), Liang L, Wang CHL, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in obese children: the prevalence and possible mechanism. Journal of Zhejiang University(Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2006,35(1):64-68
- [19]Ni YJ(倪燕君). 脂肪肝的发病机理和诊断治疗进展. Foreign Medical Sciences(Section of Digestive Section)(国外医学消化系疾病分册),1997,17(3):158-159
- [20]Meng LH (孟玲慧). Mi J, Cheng H, et al. Using waist circumference and waist-to-height ratio to access central obesity in children and adolescents. Chin J Evid Based Pediatr (中国循证儿科杂志),2007,2(4):246-252
- [21]Fu JF(傅君芬), Liang L, Jiang YJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in obese children: lipid metabolic disturbance and insulin resistance. Chinese Journal of Practical Pediatrics (中国实用儿科杂志),2005,20(4):227-229
- [22]Fan JG(范建高), Zeng MD, Li JQ, et al. 脂肪肝的危险因素分析. Chin J Prev Med(中华预防医学杂志),1998,32(3): 189
- [23]Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Drugs,2003,63 (22):2379-294
- [24]Zhang HM(张海美). 肥胖初始年龄与肥胖程度和脂肪肝的关系. Maternal and Child Health Care of China(中国妇幼保健),1999,14(5):325-326

(收稿日期: 2008-01-06 修回日期: 2008-01-25)

(本文编辑: 丁俊杰)

复旦大学附属儿科医院 2008 年国家级继续医学教育项目(第一批)

项目名称	项目编号	学分	举办日期
儿科内分泌新理论新技术新进展高级学习班	20080601022	8	4 月中旬
小儿风湿病诊治进展	20080601023	10	4 月中旬
儿童临床康复标准化测试高级学习班	20081600013	10	4 月下旬

举办时间与应得学分以所发通知为准, 欢迎来电询问! 欢迎报名参加!

联系地址: 上海市枫林路 183 号, 邮政编码: 200032, 复旦大学附属儿科医院科教科, 问讯与报名电话: 021-64047496

首都医科大学附属北京儿童医院 2008 年国家级继续医学教育项目

项目名称	项目编号	主办单位	举办时间	举办地点	学分
全国小儿血液学护理提高班	2008-14-04-003	北京儿童医院	4 月 15 ~ 21 日	北京儿童医院	12
小儿呼吸道异物诊治学习班	2008-06-04-010	北京儿童医院	5 月 12 ~ 16 日	北京儿童医院	10
小儿神经系统疾病新进展学习班	2008-06-01-008	北京儿童医院	5 月 15 ~ 19 日	北京儿童医院	10
第八届全国儿科医学教育暨儿科医学继续教育研讨会	2008-15-01-009	全国医学教育学会儿科医 教分会	7 月 15 ~ 18 日	复旦大学儿科医院	8
小儿外科先天畸形诊治进展学习班	2008-04-13-004	北京儿童医院	8 月 11 ~ 15 日	北京儿童医院	10
全国儿童血液学新知识学习班	2008-06-01-013	北京儿童医院	9 月 22 ~ 26 日	北京儿童医院	10
全国儿童睡眠呼吸障碍学习班	2008-06-01-011	北京儿童医院	10 月 18 ~ 22 日	北京儿童医院	10
儿童皮肤病诊疗进展学习班	2008-04-12-007	北京儿童医院	11 月 25 ~ 29 日	北京儿童医院	10