· 论著——研究报告 ·

儿童睡眠呼吸障碍相关的肠道菌群改变与儿童非酒精性脂肪肝病的发病机制探索

杨小楠[1,2] 华红婷[1] 汪东[1] 司冬雨[1] 甘芮嘉[1] 孟冬冬[1] 高潮兵[1]

［摘要］ **目的**：探讨儿童睡眠呼吸障碍（sleep-disordered breathing，SDB）、肠道菌群与儿童非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）之间的相互作用。**方法**：共纳入 63 例非肥胖儿童（试验组 47 例合并 SDB，对照组 16 例未合并 SDB 的）参与本研究。分别评估 2 组儿童的肝功能状态和 SDB 程度。采用高通量 16S rRNA 测序来检测 2 组儿童的肠道菌群组成和功能变化。**结果**：与对照组比较，试验组儿童的血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶增高；肠道菌群的变形菌门相对丰度增加，拟杆菌门相对丰度显著减少；肠道菌群的膜运输、碳水化合物代谢、脂质代谢等功能富集。**结论**：2 组儿童肝功能状态和肠道菌群的组成、功能注释存在显著差异。儿童 SDB 相关肠道菌群的变化可能与儿童 NAFLD 的发病机制相关。

［关键词］ 儿童睡眠呼吸障碍；儿童非酒精性脂肪肝病；肠道菌群
DOI：10.13201/j.issn.2096-7993.2024.11.008
［中图分类号］ R766 ［文献标志码］ A

Changes in intestinal flora associated with childhood sleep-disordered breathing and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children

YANG Xiaonan[1,2] *HUA Hongting*[1] *WANG Dong*[1] *SI Dongyu*[1] *GAN Ruijia*[1] *MENG Dongdong*[1] *GAO Chaobing*[1]

([1]Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230000, China; [2]Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Fuyang Women and Children's Hospital)

Corresponding authur: GAO Chaobing, E-mail: gaochaobing@ahmu.edu.cn

Abstract **Objective**: To explore the interaction between pediatric sleep-disordered breathing(SDB), the intestinal microbiota, and pediatric non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods**: A total of 63 non-obese children(47 children with SDB in the experimental group and 16 without SDB in the control group) were enrolled in this study. The liver function and degree of SDB were assessed in both groups. High-throughput 16S rRNA sequencing was conducted to detect the composition and functional variations of the intestinal microbiota in the two groups of children. **Results**: Compared with children in the experimental group, serum ALT and AST levels were higher in the control group. and the relative proteobacteria abundance of intestinal flora increased, and the relative abundance of Bacteroidetes decreased significantly. Function including membrane transport, carbohydrate metabolism and lipid metabolism, were enriched in the intestinal microbiota of children with SDB. **Conclusion**: The composition and functional annotation of the pediatric liver functional status and gut microbiota were significantly different between the two groups of children with and without SDB. Changes in SDB-associated intestinal bacterial abundance may be related to the pathogenesis of pediatric NAFLD.

Key words pediatric sleep-disordered breathing; pediatric non-alcoholic fatty liver disease; the intestinal microbiota

儿童睡眠呼吸障碍（sleep-disordered breathing，SDB）是常见的儿童疾病，可表现为打鼾和阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）。SDB 可对很多器官造成损害[1]。肠道菌群紊乱可能是 OSA 的并发症之一。肠道菌群的状态与宿主的生理和病理机制有关[2-4]。但很少有研究提示 OSA 对儿童肠道菌群改变的影响[5-6]，并且 SDB 诱导的肠道菌群改变与儿童 OSA 相关疾病的发病关系尚未确定。儿童非酒精性脂肪肝病

[1]安徽医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科（合肥，230000）
[2]阜阳市妇女儿童医院耳鼻咽喉头颈外科
通信作者：高潮兵，E-mail：gaochaobing@ahmu.edu.cn

引用本文：杨小楠，华红婷，汪东，等. 儿童睡眠呼吸障碍相关的肠道菌群改变与儿童非酒精性脂肪肝病的发病机制探索［J］. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2024，38(11)：1038-1044. DOI：10.13201/j.issn.2096-7993.2024.11.008.

(non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD)是儿童最常见的慢性肝病，谷丙转氨酶(alanineaminotransferase，ALT)水平升高通常是其可靠的预测指标，反映了其总体患病率[7-8]。既往虽有研究证明儿童 OSA 与 NAFLD 发病之间存在联系，但研究对象主要集中在超重或肥胖的青少年[9]，且并未详述儿童 SDB、肠道菌群和 NAFLD 发病机制之间的相互作用。本试验通过比较患或不患 SDB 的非肥胖儿童血清肝脏指标和肠道菌群的差异，以探索该问题。

1　资料与方法

1.1　研究对象

2020 年 5 月至 2021 年 11 月收集 2～12 岁有 SDB 临床特征、扁桃体肥大伴有腺样体肥大的非肥胖儿童 47 例为试验组，另外招募无 SDB 临床特征、非扁桃体伴腺样体肥大的非肥胖儿童 16 例为对照组。对参与者进行初步评估，包括年龄、性别、体重、身高、体重指数和疾病史。排除标准：既往扁桃体和(或)腺样体手术史，早产和(或)发育不良，妊娠异常，肥胖(体重指数高于年龄和性别特异性 95%CI)，在过去 2 个月内有抗生素或抗炎药物使用史，有益生菌使用史，肠道疾病，哮喘/过敏，肝脏疾病或最近急性感染。用睡眠临床记录量表(sleep clinical record，SCR)对参与者进行 SDB 筛查。睡眠临床记录量表包括第 1 项体格检查、第 2 项主观症状和临床病史、第 3 项注意缺陷多动障碍评定量表，共 3 个部分。其中第 1 项体格检查由医生填写评分，第 2 项和第 3 项由父母填写问卷。第 1 项体格检查包括鼻腔、口咽部、鼻咽部狭窄的程度，以及上下牙齿/颌骨咬合、鼻中隔偏曲、腺样体肥大的情况，扁桃体肥大的分级等，根据程度或分级不同，每项评定 0～4 分。第 2 项包括睡眠症状(口呼吸、习惯性打鼾、目睹窒息发作、频繁醒来或不安睡眠等)和昼间症状(白天嗜睡和头痛等)。第 3 项注意缺陷多动障碍评定量表，调查与 OSA 相关的注意力不集中和多动症的症状。第 2 项、第 3 项为是/否的回答形式。总分≈第 1 项×2.0＋ 第 2 项×0.5＋ 第 3 项×1.0。睡眠临床量表得分(sleep clinical score，SCS)≥6.5 分为 SDB 阳性[10](试验组)，SCS＜6.5 分(对照组)。本研究获得安徽医科大学第一附属医院批准(No：PJ 2024-01-49)。

1.2　方法

1.2.1　血清肝脏生化分析　禁食过夜(＞8 h)，收集参与者的外周血样本。静置，离心后收集上清，测定 ALT、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase，AST)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白蛋白/球蛋白比值(A/G)、γ-谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总白蛋白等肝脏生化功能。

1.2.2　粪便样本收集与肠道菌群基因组 DNA 的提取和扩增　在早上收集每个参与者的粪便样本，冷藏容器中运输，并于收集后 1 h 内在—80℃保存。使用试剂盒从粪便样品中分离出细菌 DNA。分别使用 NanoDrop 2000 分光光度计和琼脂糖凝胶电泳，评估分离 DNA 样品的浓度和完整性。采用细菌多样性鉴定所对应的区域 16S V3～V4 区(通用引物：343F：5′-TACGGRAGGCAGCAG-3′；798R：5′-AGGGTATCTAATCCT-3′)，和 DNA 聚合酶和特定引物进行 PCR[11]。最后进行磁珠纯化、定量检测。

1.2.3　生物信息分析　通过 Wilcoxon 连续校正检验比较操作分类单元(operational taxonomic units，OTU)的数目。采用 QIIME v18.0 进行 α 多样性分析。采用非参数 t 检验确定肠道菌群的相对丰度和均匀度。采用 Wilcoxon 算法进行 α 多样性小提琴图分析，比较 2 组之间的多样性差异。通过 β 多样性分析，探讨不同生态环境下，不同类群间菌群组成的异同。通过方差分析、t 检验、Wilcoxon 检验和 Kruskal-Wallis 检验对组间物种相对丰度进行分析，并使用热图表示这些样本中的不同物种。通过基于 Kruskal-Wallis 秩和检验的线性判别分析(linear discriminant analysis effect size，LEfSe)分析评估各组间物种组成的差异，默认筛选值为 3，P＜0.05 为差异性分析的显著性阈值。Picrust 软件用于预测通过 16S rRNA 测序鉴定的微生物在这 2 组不同患者中介导的生物过程的差异。通过计算错误发现率对结果进行多重检验校正。将预测的基因功能和代谢途径与 KEGG 数据库的同源值进行比较，并根据 Wilcoxon 算法得出的统计差异生成热图。

1.3　统计学处理

数据分析采用 SPSS v22.0、GraphPad Prism 8.0、QIIME v1.8.0 和 Picrust 软件。分类数据采用 χ^2 检验进行比较。Shapiro-Wilk 检验用于评估定量数据是否符合正态分布，正态分布数据以 $\bar{X}\pm S$ 表示，通过独立样本 t 检验进行组间比较，使用 Pearson 相关系数进行相关性分析。非正态分布数据，以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，并使用秩和检验进行比较，并使用 Spearman 相关系数进行相关性分析。

2　结果

2.1　临床特点

2 组儿童在年龄及年龄构成比、性别或体重指数方面比较，差异无统计学意义(P＞0.05)，见表 1。

2.2　血清肝脏生化指标

2 组患儿的血清 ALT[(20.81±8.49) U/L vs (16.06±5.07) U/L]、AST[(26.96±6.91) U/L vs (22.19±8.38) U/L]差异有统计学意义(图 1a、图 1b)。同样，血清 ALB、GLB、A/G 比值在 2 组

儿童之间差异有统计学意义(见图 1c、图 1d 和图 1e)。但血清 γ-谷氨酰转移酶、乳酸脱氢酶或总白蛋白、前蛋白在 2 组儿童中差异无统计学意义。且血清 ALT、AST 的检测结果与儿童的 SCS 程度呈正相关(图 1f、图 1g)。

2.3 肠道丰富度和微生物生态多样性分析

通过 16S rRNA 高通量测序技术,在 2 组儿童粪便样本中,共鉴定出 1 761 个 OTU,分别属于 277 个属和 22 个门。这些样品的 chao1 指数和 shannon 指数的稀释曲线最终是趋向水平(图 2a、图 2b),表明此次分析已经成功捕获了这些样品中的总体微生物多样性,即使随着测序深度的进一步增加,也不会发现更多新的 OTU。chao1 指数和 shannon 指数的大小反映了每组样本 α 多样性的大小,指数越大,α 多样性越高。结果显示,与对照组比较,试验组 SDB 儿童的 α 多样性有所增加(图 2c、图 2d)。

主成分分析显示,与对照组比较,试验组 SDB 儿童肠道菌群的组成,即 β 多样性存在有显著差异(图 3a)。

在门水平上,对照组和试验组分别有 31 门和 33 门,其中厚壁菌门(firmicutes)、拟杆菌门(bacteroidetes)、放线菌门(actinobacteria)和变形菌门(proteobacteria)是所有样本中最占优势的门。与对照组比较,试验组变形菌门相对丰度显著增加,拟杆菌门相对丰度显著减少,而厚壁菌门和放线菌门相对丰度在 2 组之间相当(图 3b)。

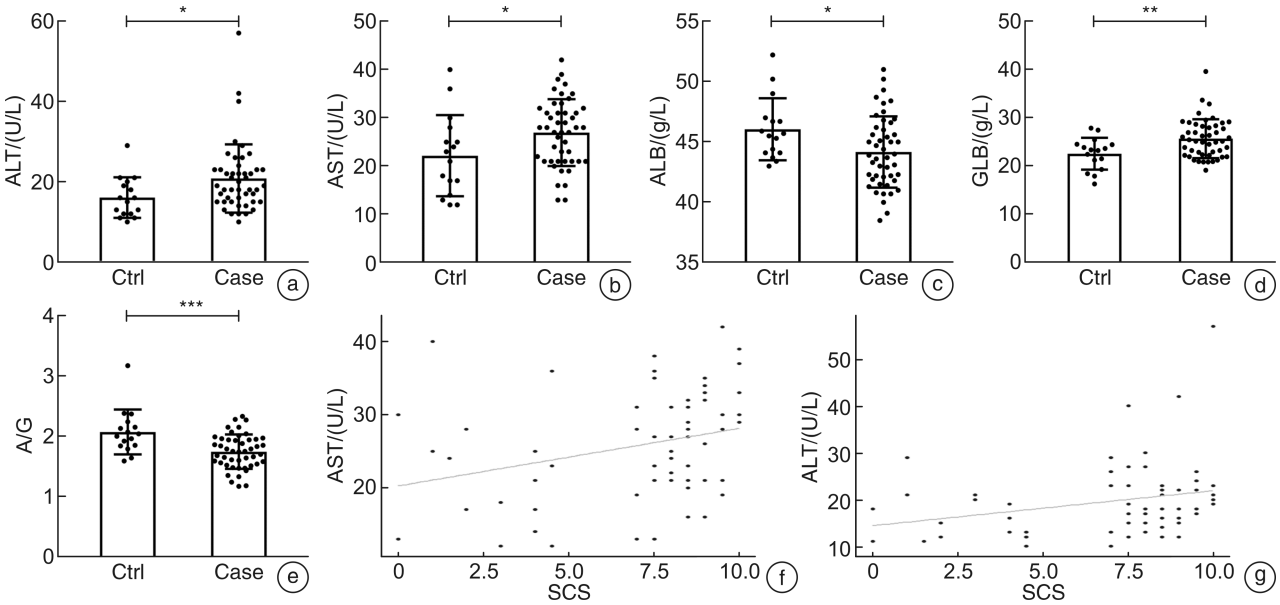
在属水平上,试验组与对照组比较,共发现 277 个不同属。试验组的鼠杆菌属(genus Muribaculaceae)、克雷伯菌属(klebsiella)等明显富集,而对照组拟杆菌属(genus bacteroides)等细菌数量相对增加(图 3c)。

2.4 SDB 与肠道菌群的组成有关

通过线性判别分析(linear discriminant analysis effect size,LEfSe)分析,发现 2 组儿童的菌群相对丰度存在差异(LDA 评分>3,$P<0.05$)(图 4a)。在门水平,变形菌门和拟杆菌门的相对丰度在 2 组儿童中存在差异(图 3b)。此外,变形菌门(proteobacteria)相对丰度与 SCS 呈正相关(图 4b),而拟杆菌门(bacteroidota)相对丰度与 SCS 呈负相关(图 4c)。在目水平,试验组表现出乳酸杆菌(lactobacillales)、肠杆菌(enterobacterales)和 SAR11_clade 的相对丰度增加,而对照组表现出拟杆菌(bacteroidales)、毛螺旋菌(lachnospirales)和双歧杆菌(bifidobacteriales)的相对丰度增加。在属水平,克雷伯氏菌(klebsiella)(图 4d)、CladeⅡ的相对丰度与 SCR 评分呈正相关(图 4e),拟杆菌(bacteroides)的相对丰度与 SCR 评分呈负相关(图 4f)。

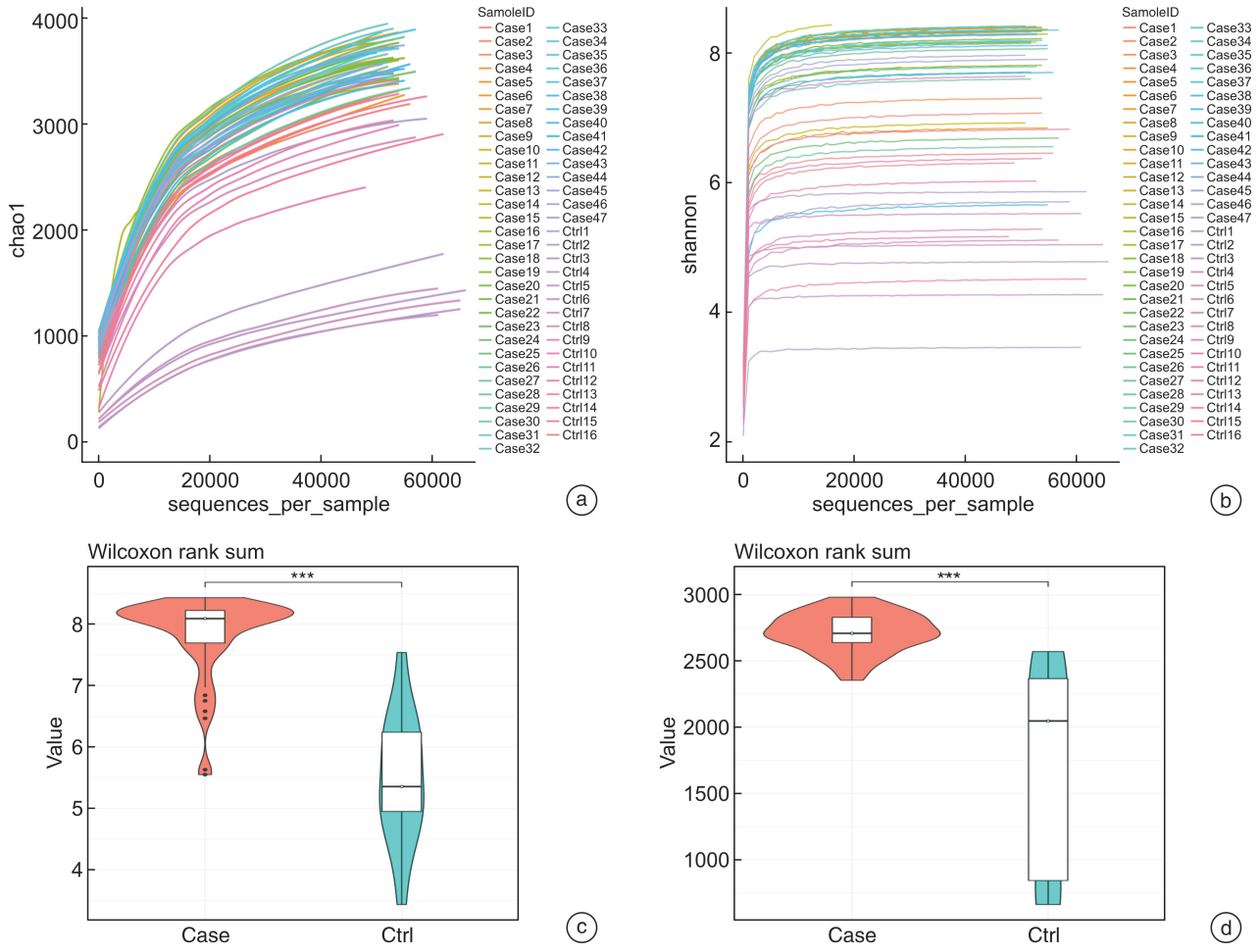
表 1 2 组儿童临床基本资料

项目	试验组	对照组	P
例数	47	16	—
性别/例			0.720
男	24	7	
女	23	9	
年龄/岁	6.09±2.70	6.13±3.78	0.964
体重指数	17.17±2.79	17.68±2.92	0.532
SCS	8.45±0.91	2.69±1.62	<0.001



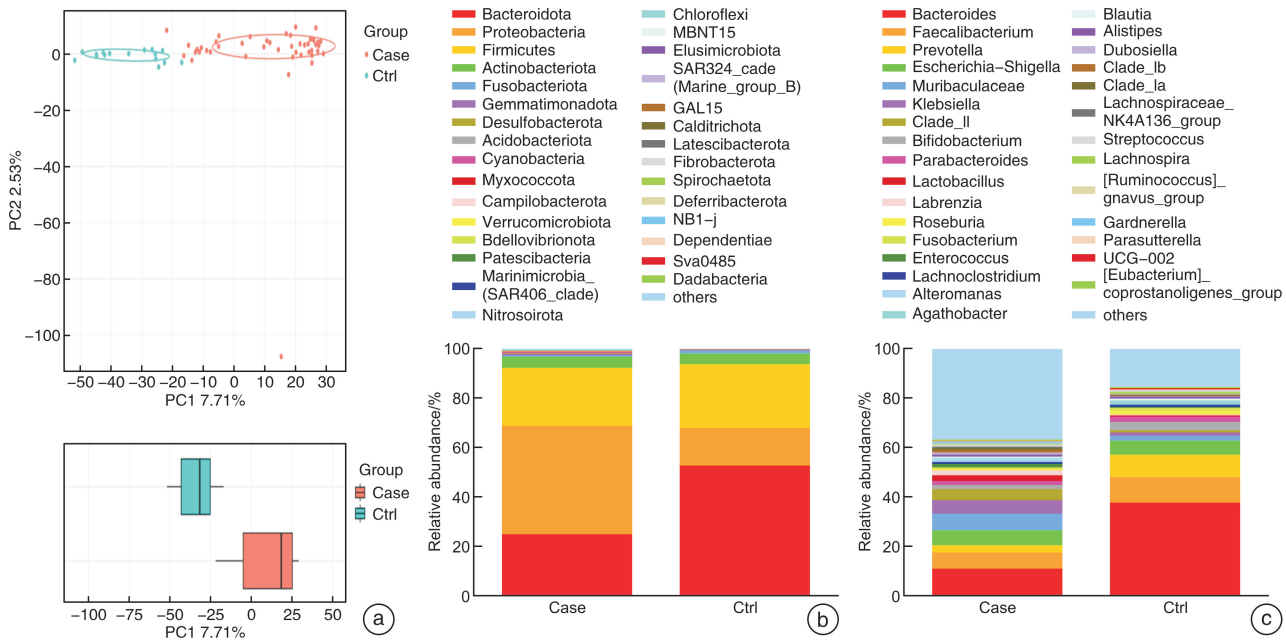
a:2 组间血清 ALT 比较;b:2 组间血清 AST 比较;c:2 组间血清 ALB 比较;d:2 组间血清 GLB 比较;e:2 组间血清 A/G 比较;f:血清 ALT 与 SCS 的相关性分析;g:血清 AST 与 SCS 的相关性分析。

图 1 2 组儿童的肝脏生化指标



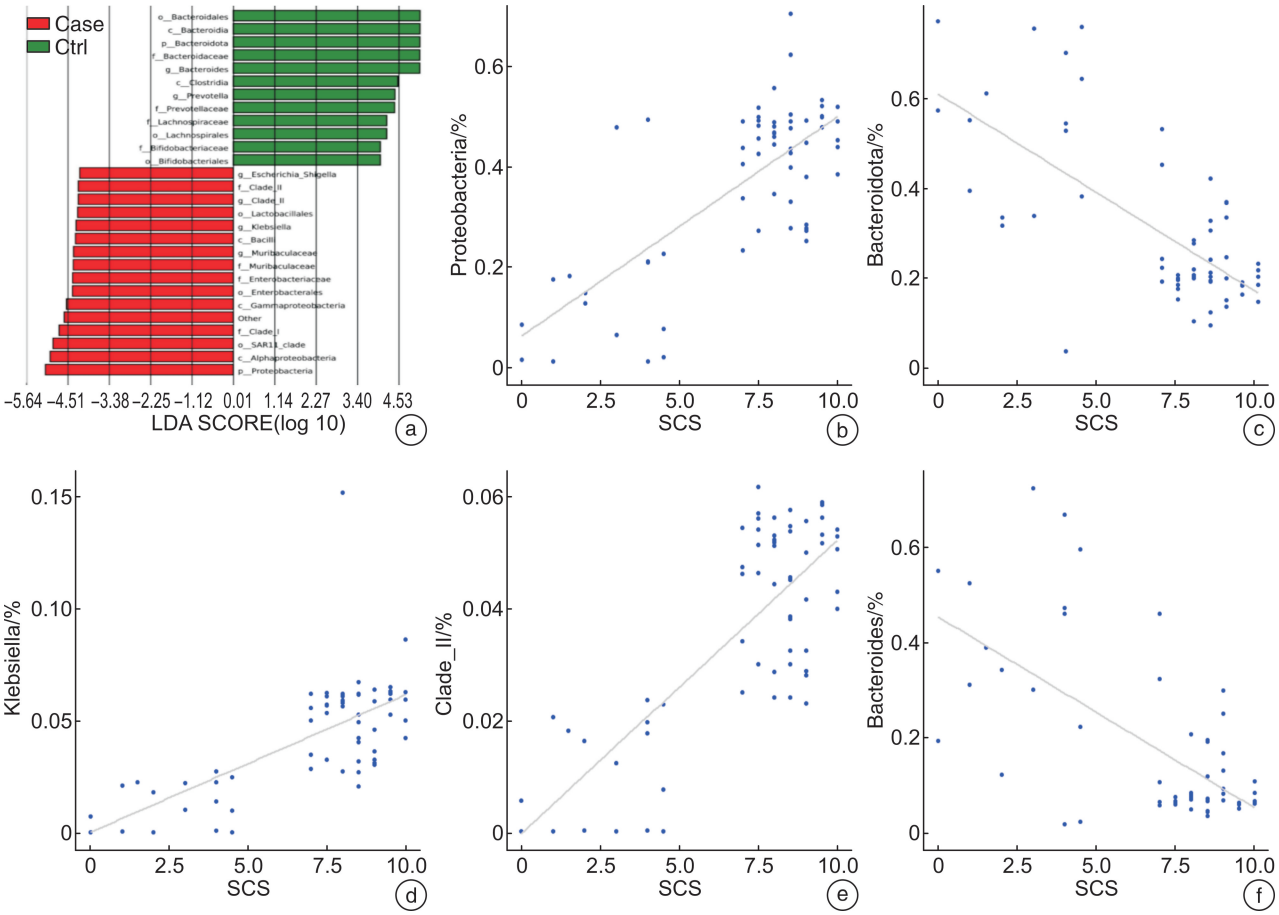
a：chao1 指数的多样性稀释曲线；b：shannon 指数的多样性稀释曲线；c：chao1 指数组间比较 Violinplot 图；d：shannon 指数组间比较 Violinplot 图。Case：试验组，Ctrl：对照组。

图 2　2 组样本 α 多样性分析



a：主成分分析；b：2 组中不同菌门相对丰度柱状图；c：2 组中不同菌属相对丰度柱状图。ase：试验组，Ctrl：对照组，relative abundance：相对丰度，others：图中之外的其他所有菌门的相对丰度之和。横坐标 PC1 7.71%代表解释变异 7.71%，横坐标 PC2 2.53%代表解释变异 2.53%。

图 3　2 组样本差异菌群分析



a:差异物种 LDA 值分布柱状图;b:变形菌门相对丰度与 SCS 的相关性分析;c:拟杆菌门相对丰度与 SCS 的相关性分析;d:克雷伯氏菌相对丰度与 SCS 的相关性分析;e:CladeⅡ相对丰度与 SCS 的相关性分析;f:拟杆菌相对丰度与 SCS 的相关性分析。ase:试验组,Ctrl:对照组。

图 4 差异物种 LDA 值分布柱状图和肠道菌群相对丰度与 SCS 的相关性分析

2.5 肠道微生物群的功能注释

基于 KEGG 数据库的数据,对这 2 组儿童的肠道微生物群进行功能注释。通过宏基因组分析鉴定并确认了 19 788 个 KEGG 同源类别,分别包括 6 个 KEGG 1 级通路、46 个 KEGG 2 级通路和 365 个 KEGG 3 级通路。在 KEGG 1 级通路中,2 组儿童在环境信息处理、基因信息处理、人类疾病和代谢等方面存在显著差异(图 5a)。在 KEGG 2 级通路中,2 组儿童在细胞生长死亡、膜转运、脂质代谢以及癌症、代谢性疾病等通路上存在差异(图 5b)。在 KEGG 3 级通路中,2 组儿童最丰富的功能通路分别是 ABC 转运蛋白和群体感应(图 5c)。在 2 组儿童样本的肠道菌群中共检测到 2 226 个酶复合体,在 10 个最丰富的酶复合体中,其中 3-氧酰-(酰基-载体蛋白)还原酶(EC:1.1.1.100),SDB 儿童中比非 SDB 儿童更丰富。该酶在脂肪酸生物合成中有重要作用[12],因此值得关注。

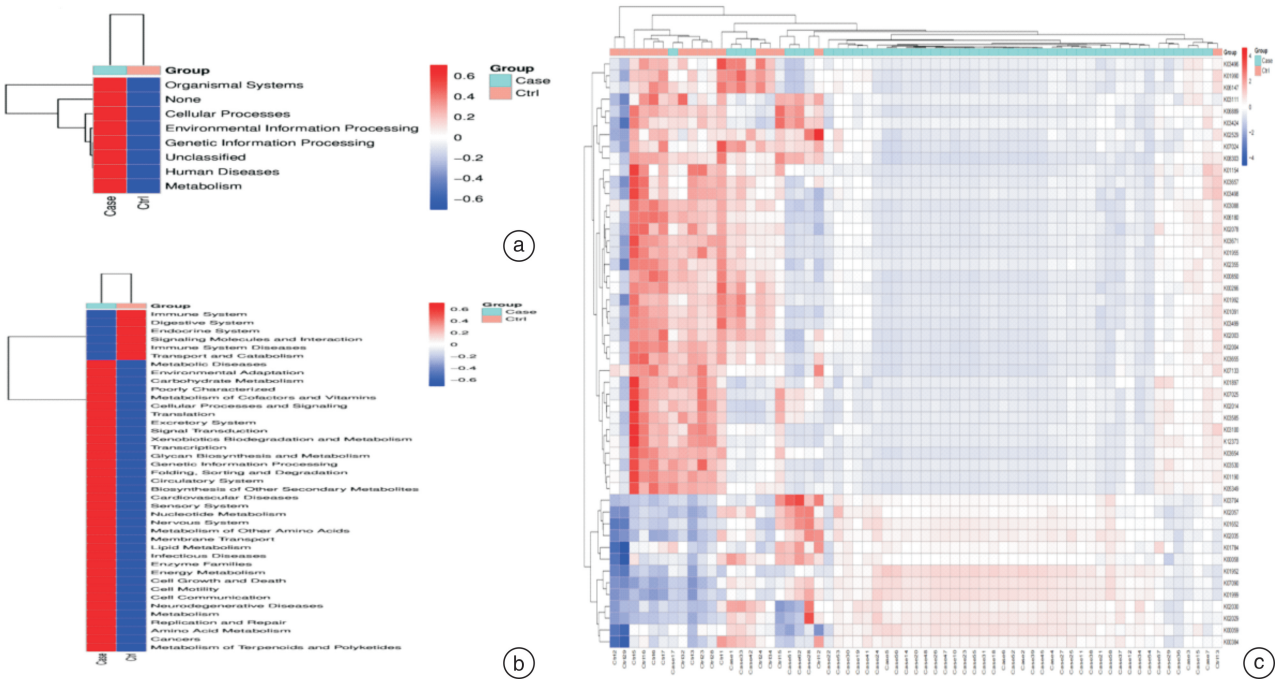
3 讨论

本研究比较了有无 SDB 影响的非肥胖儿童的肝功能指标和肠道菌群差异,揭示了儿童 SDB 可诱发肠道生态失调,其中特定微生物的丰度与 SDB 严重程度密切相关。这些差异丰富的微生物也可能在驱动 NAFLD 发病机制中发挥作用。

北美儿科胃肠病学、肝病学和营养学会建议,在筛查儿童 NAFLD 时,血清 ALT 可作为一种微创生物标志物[13]。现有研究表明不同出生体重儿童的 OSA 发生率虽无明显差异[14],但肥胖和儿童 OSA 之间存在一定双向因果关系[15],为了避免肥胖对实验可能产生的干扰,肥胖儿童被排除在本研究之外。与未诊断为 SDB 的儿童比较,患有 SDB 的儿童的 ALT 和 AST 值均显著升高,且这些值与 SCR 评分呈正相关,这与早前的研究结果一致,支持儿童 SDB 与 NAFLD 发病率之间的关系。

变形菌门在 NAFLD 的发展中发挥着关键作用,其丰度增高有助于提高全身脂多糖水平和增加肝脏炎症细胞因子的产生,从而促进 NAFLD 的发生[16-17]。拟杆菌门是在 NAFLD 发病机制中可能有益的微生物[18]。在 LEfSe 分析中,患有 SDB 的儿童显示出拟杆菌门相对丰度的显著减少,与 SCR 评分呈负相关;变形菌门相对丰度增高,与 SCR 评分呈正相关;这些差异可能与 NAFLD 的发病机制

密切相关。



a：KEGG 差异结果聚类 Heatmap(Level1)；b：KEGG 差异结果聚类 Heatmap(Level2)；c：KEGG 差异结果聚类 Heatmap(Level3)。ase：试验组，Ctrl：对照组。

图 5　肠道菌群测序 KEGG 分析

在功能注释分析中，SDB 患者的肠道微生物群中存在几种功能途径的差异富集，包括膜转运、细胞群落-原核生物、外源生物降解和代谢以及神经退行性疾病途径，与其他先前对儿童 NAFLD 个体肠道微生物群的分析一致[19]。本实验提示，脂肪酸生物合成相关酶 3-氧酰-(酰基载体蛋白)还原酶是 2 组之间存在差异较大的酶之一，而该酶在脂肪酸生物合成中有重要作用[12]，这在一定程度上提示了儿童 SDB 促进了儿童 NAFLD 的发病。然而，对 SDB 诱导的基因簇的进一步分析也很有必要，以充分阐明 SDB 和肠道菌群在 NAFLD 的发生和进展中发挥的作用。

因对照组也为住院儿童，且排除标准较多，故本研究的样本量受限。不过采用的统计学方法适用于小样本分析，且纳入标准严格，也可将试验组与对照组明确区分开。

因多导睡眠监测(polysomnography，PSG)价格昂贵，且检查时间较长，儿童配合困难，难以在大量的临床病例中开展，且在对照组儿童中更难实施，实际使用受限。故本研究通过查阅文献资料，选用已被学者用大量的儿童样本验证，具有较高的灵敏度和较高的阴性似然比，与 PSG 结果吻合度高、诊断 PSDB 的准确性高的睡眠临床记录量表，来定义儿童 SDB 并评估其严重程度[10]。其次，OSA 只是本课题研究的主题 SDB 的表现症状之一，SDB 是比 OSA 更为宽泛的概念。作为对 SDB 的初步研究探索，所以在确保诊断 PSDB 准确性的前提下，选取了更为经济、简便的睡眠临床量表方法。但 PSG 仍是诊断 OSA 的金标准，在未来的研究中，可对每位受试者进行 PSG 检查，结合肠道微生物多样性结果进一步分析、探索。

考虑到影响转氨酶的因素较多，例如学习、熬夜、劳累、剧烈活动及一些药物等。本研究在抽取儿童血液检测前 2 周，已与家长充分讲解宣教，使其尽量避免这些因素，以降低结果偏差。但即使如此，也很难具体量化这些因素，这也是此类研究中的一个常见问题。后续研究需在更加严格的纳入标准下收集更多的样本、多中心实验，严格控制混杂因素，提高结果可信度。

本研究提示儿童 SDB、肠道菌群与儿童 NAFLD 之间存在一定的联系，肠道菌群可能参与了儿童 SDB 的发生及发展，这为儿童 SDB 及其相关的儿童 NAFLD 的预防、治疗和预后推断提供了新的思路及理论基础。但肠道菌群的改变如何成为连接儿童 SDB 与儿童 NAFLD 的机制之一，仍需要进一步的探索，并可在细胞水平和动物水平上进行基础实验方面的相关研究。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1]　Bue AL，Salvaggio A，Insalaco G. Obstructive sleep

apnea in developmental age. A narrative review[J]. Eur J Pediatr,2020,179(3):357-365.

[2] Franzosa EA,Sirota-Madi A,Avila-Pacheco J,et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease[J]. Nat Microbiol,2019,4:293-305.

[3] Zhou YJ,Jackson D,Bacharier LB,et al. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children[J]. Nat Commun,2019,10(1):5714.

[4] Siljander H,Honkanen J,Knip M. Microbiome and type 1 diabetes[J]. EBio Medicine,2019,46:512-521.

[5] Collado MC,Katila MK,Vuorela NM,et al. Dysbiosis in snoring children: an interlink to comorbidities?[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2019,68(2):272-277.

[6] Valentini F,Evangelisti M,Arpinelli M,et al. Gut microbiota composition in children with obstructive sleep apnoea syndrome:a pilot study[J]. Sleep Med,2020,76:140-147.

[7] Song PG,Yu JY,Wang ML,et al. Prevalence and correlates of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Chinese children[J]. Int J Environ Res Public Health,2017,14(5):465.

[8] European Association for the Study of the Liver(EASL),European Association for the Study of Diabetes(EASD),European Association for the Study of Obesity(EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Diabetologia,2016,59(6):1121-1140.

[9] Chen LD,Chen MX,Chen GP,et al. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease in pediatric patients:a meta-analysis[J]. Pediatr Obes,2021,16(3):e12718.

[10] Villa MP,Paolino MC,Castaldo R,et al. Sleep clinical record:an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing[J]. Eur Respir J,2013,41(6):1355-1361.

[11] Vanek J,Prasko J,Genzor S,et al. Obstructive sleep apnea,depression and cognitive impairment[J]. Sleep Med,2020,72:50-58.

[12] Bergler H,Fuchsbichler S,Högenauer G,et al. The enoyl-[acyl-carrier-protein]reductase(FabI)of *Escherichia coli*,which catalyzes a key regulatory step in fatty acid biosynthesis,accepts NADH and NADPH as cofactors and is inhibited by palmitoyl-CoA[J]. Eur J Biochem,1996,242(3):689-694.

[13] Vos MB,Abrams SH,Barlow SE,et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2017,64(2):319-334.

[14] 邓哲,王桂香,侯钰玮,等. 出生体重与儿童阻塞性睡眠呼吸暂停关系的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,38(3):230-234.

[15] 李晶,杨屈扬,许莹,等. 儿童肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停的相关性研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(4):318-322.

[16] Vasques-Monteiro IML,Silva-Veiga FM,Miranda CS,et al. A rise in Proteobacteria is an indicator of gut-liver axis-mediated nonalcoholic fatty liver disease in high-fructose-fed adult mice[J]. Nutr Res,2021,91:26-35.

[17] Guo Q,Tang Y,Li Y,et al. Perinatal high-salt diet induces gut microbiota dysbiosis,bile acid homeostasis disbalance,and NAFLD in weanling mice offspring[J]. Nutrients,2021,13(7):2135.

[18] Lee HB,Do MH,Jhun H,et al. Amelioration of hepatic steatosis in mice through *Bacteroides uniformis* CBA7346-mediated regulation of high-fat diet-induced insulin resistance and lipogenesis[J]. Nutrients,2021,13(9):2989.

[19] Zhao YZ,Zhou JL,Liu JQ,et al. Metagenome of gut microbiota of children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Front Pediatr,2019,7:518.

(收稿日期:2023-12-19 修回日期:2024-07-16)