

结直肠息肉发生危险因素的研究进展

刘道江 何国辉 刘 鹏 方 念

【摘要】 结直肠息肉是常见的结直肠黏膜良性疾病,根据病理类型可分为腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉。腺瘤性息肉占多数,有进展为结直肠癌的风险,非腺瘤性息肉一般很少癌变。“腺瘤-癌”为大多数结直肠癌的发生模式,及时发现并切除结直肠息肉可避免结直肠癌的发生。大部分结直肠息肉患者无特异性临床表现,当症状明显时多已进展至结直肠癌。结肠镜检查是结直肠息肉诊断的金标准。该文就结直肠息肉发生的危险因素作一综述,以期对结肠镜筛查对象的选择提供指导。

【关键词】 结直肠息肉;危险因素;肠道菌群;代谢综合征

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.004

结直肠息肉为结直肠黏膜的隆起性病变,是常见的结直肠黏膜良性疾病,根据病理类型可分为腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉。腺瘤性息肉占多数,主要包括管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤、锯齿状腺瘤,有进展为结直肠癌的风险。非腺瘤性息肉包括增生性息肉、炎性息肉、错构瘤,一般很少癌变。“腺瘤-癌”为大多数结直肠癌发生模式,及时发现并切除结直肠息肉可避免结直肠癌的发生。大部分结直肠息肉患者无特异性临床表现,当症状明显时多已进展至结直肠癌阶段。结肠镜检查是结直肠息肉诊断的金标准,但由于其为侵入性检查,加之人们健康意识的欠缺,使其接受度不高。本文就结直肠息肉发生的危险因素作一综述,以期对结肠镜筛查对象的选择提供指导,从而有效预防结直肠癌的发生。

1 年龄、性别、种族

年龄、性别、种族因素与结直肠息肉的发生密切相关。研究显示人群中结直肠息肉的检出率为10%~30%。大多数研究报道,结直肠息肉检出率随着年龄的增大而升高。Lieberman 等^[1]对2000年至2011年美国84个内镜中心的327 785例患者的结肠镜检查结果进行分析,发现结直肠息肉发病率随年龄的增长而升高,且男性的发病率较女性高;在50~65岁年龄组,黑人的发病率较白人高;在50~80岁年龄组,非西班牙裔的发病率比西班牙裔高。Koo 等^[2]对40~59岁人群(40~49岁2 206

名,50~59岁4 474名)进行研究,发现40~49岁人群的结直肠腺瘤性息肉发病率虽较50~59岁人群低,但40~49岁、当前吸烟、代谢性疾病的人群的结直肠腺瘤发病率与50~59岁人群相似。目前多数指南推荐结直肠癌起始筛查年龄为50岁,然而美国癌症协会的最新结直肠癌筛查指南中的一个重要更新是,对于一般风险人群,建议从45岁开始行结肠镜筛查,还指出1990年左右出生的成年人患结肠癌及直肠癌的风险分别是1950年出生人群的2倍和4倍^[3]。因此,需开展更多研究,以确定不同年龄、种族、性别、合并不同危险因素的人群的起始筛查年龄。

2 饮食

国内外研究表明,经常进食红肉和加工肉制品会增加结直肠癌发生的风险。然而,食用红肉是否增加结直肠息肉发生的风险则不明确。近年来国内外一些相关研究中多数认为结直肠息肉的发生与饮食因素有关。刘成义等^[4]对内蒙古100例结直肠息肉患者和200名无结直肠息肉者的饮食习惯进行分析,发现常食细粮($OR = 1.7, 95\%CI: 1.2 \sim 2.8$)、喜食肥肉($OR = 1.4, 95\%CI: 1.2 \sim 1.9$)、常食盐浸/腌制食物($OR = 1.4, 95\%CI: 1.1 \sim 1.8$)、烧烤/油炸食物($OR = 1.6, 95\%CI: 1.1 \sim 2.3$)为结直肠息肉发生的危险因素,而常食蔬菜($OR = 0.6, 95\%CI: 0.4 \sim 0.9$)、水果($OR = 0.5, 95\%CI: 0.4 \sim 0.7$)为保护因素。Aune 等^[5]纳入19项病例对照研究和7项回顾性研究进行Meta分析,结果显示进食红肉和加工肉制品可增加结直肠腺瘤发生的风险。

险,但具体机制尚不明确,可能与红肉在高温烹饪过程产生致癌物有关,致癌物被人体吸收后作用于结直肠黏膜,导致基因突变,引起黏膜细胞异常增殖而形成息肉。然而,Carr 等^[6]对 15 950 名 55 岁以上德国人的饮食进行研究,非腺瘤性息肉与红肉或加工肉制品的摄入量无明显关系,但直肠腺瘤与加工肉制品的摄入量有关。因此,对于饮食因素与结直肠息肉的关系,还需更多大样本、多中心、设计良好的研究来证明。

3 肠道微生态

人类肠道中有一个非常复杂的微生物群落,包括数以亿计的细菌等微生物,它们与宿主的代谢、免疫密切相关,对健康起着举足轻重的作用。在正常生理状态下,肠道微生物和宿主处于平衡状态。许多研究显示肠道菌群改变与许多疾病的发生相关,如肥胖、炎症性肠病、结直肠腺瘤、结直肠癌等。Hale 等^[7]对结直肠腺瘤性息肉患者和正常受试者的粪便标本进行分析,发现前者的嗜胆菌属、脱硫弧菌属、促炎菌属、分枝杆菌属、拟杆菌丰度较后者高,而厚壁菌、放线菌以及双歧杆菌丰度较后者低。Luan 等^[8]对腺瘤性息肉活组织标本与附近正常肠黏膜组织标本中的微生物进行分析,发现两者的真菌群存在明显差异,腺瘤性息肉标本中的真菌种类明显比正常肠黏膜组织少。上述研究提示肠道微生态异常可能在结直肠息肉的发生中起着重要作用。肠道菌群是构成肠黏膜屏障及免疫屏障的基础,菌群改变会导致肠道急、慢性炎症反应发生,长期炎症反应可导致息肉发生,但具体机制尚需深入研究。此外,近年来国内外研究发现幽门螺杆菌(*Hp*)感染可增加结直肠息肉发生的风险,Soylu 等^[9]应用免疫组化方法在结直肠息肉组织中检测到了 *Hp*,提示 *Hp* 可能在结直肠息肉的发生、发展中起着重要作用。*Hp* 感染增加结直肠息肉发生风险的具体机制尚不明确,多数学者认为可能与人体胃泌素水平升高及环氧合酶-2(COX-2)表达上调有关。*Hp* 通过其尿素酶水解尿素,导致产氨增多,从而使胃内 pH 升高,根据负反馈调节机制使胃泌素分泌增加,胃泌素不仅能促进胃酸分泌,还能促进消化道黏膜细胞增殖,从而使结直肠息肉发生的风险增加。此外,*Hp* 产生的空泡毒素和氨可损坏胃黏膜,当胃窦部 D 细胞受损后,其分泌的生长抑素将减少,对胃泌素分泌的抑制作用将减弱,间接导致胃泌素水平升高。此外,COX-2 是一种诱导酶,

Hp 定植产生的炎症因子及胃泌素水平升高可使 COX-2 表达上调。COX-2 是一种重要的肿瘤相关基因,40%~90%的腺瘤性息肉和结直肠癌患者都存在 COX-2 高表达,COX-2 表达上调可促进肿瘤细胞增殖及血管生成因子释放,还可抑制细胞凋亡,最终导致肿瘤发生。临床研究表明,应用 COX-2 抑制剂可抑制结直肠腺瘤发生,还可遏制腺瘤复发和进展,其作用机制可能是通过不可逆地抑制 COX-2 的表达^[10-11]。然而,Liou 等^[12]对台湾地区人群进行研究发现,*Hp* 感染与结直肠息肉无关。因此,对于 *Hp* 感染与结直肠息肉的关系尚需更多大规模的深入研究进一步揭示。

4 生活行为习惯

4.1 吸烟

流行病学研究显示,吸烟可增加多种疾病的风险,其中就包括了结直肠息肉,烟草具有许多致癌物,长期暴露于致癌物的作用下,可导致结直肠息肉发生。Ji 等^[13]的纳入 4 383 例结直肠息肉患者和 33 667 名健康人的病例对照研究显示,吸烟尤其是近期吸烟可增加结直肠腺瘤及增生性息肉发生的风险。Martinez 等^[14]对 653 例无症状的汽车厂工人进行研究,发现与非吸烟者相比,吸烟者发生腺瘤性息肉的风险($OR = 2.1, 95\%CI: 1.2 \sim 3.6, P < 0.05$)及发生增生性息肉的风险($OR = 5.4, 95\%CI: 2.6 \sim 11.1, P < 0.05$)均更高。当戒烟后,这种风险随之降低,即使在大量吸烟的人群也有降低。此外,他们还发现 KRAS 基因突变在腺瘤性息肉患者中的流行程度更高($OR = 5.6, 95\%CI: 1.6 \sim 20.4, P = 0.007$),而在有增生性息肉的吸烟患者中,有 36%及 61%存在 APC 和 KRAS 基因突变。烟草在燃烧中可产生多种致癌物,如尼古丁、苯并芘、亚硝胺等,它们被人体吸收后作用于肠黏膜,可诱发基因突变。

4.2 饮酒

饮酒是许多疾病的危险因素,尤其是大量饮酒。Wang 等^[15]的纳入 10 项观察性研究的 Meta 分析显示,中大量饮酒可增加结肠、直肠远端息肉发生的风险,相对危险度(RR)分别为 1.19 ($95\%CI: 1.02 \sim 1.40$)、1.60 ($95\%CI: 1.35 \sim 1.91$),而少量饮酒与远端结直肠息肉发生风险增加不明显相关。饮酒导致结直肠息肉发生的机制尚不清楚,可能是:(1)长期大量饮酒可使叶酸吸收减少,叶酸水平降低可影响甲基的新陈代谢,导致

异常的 DNA 甲基化;(2)饮酒可降低人体抵抗力,抑制人体对肿瘤的免疫监视,延缓 DNA 修复;(3)饮酒还可诱导细胞色素 P450 酶激活肝脏致癌物等;(4)乙醇在体内转化为乙醛,乙醛可导致 DNA 破坏,引起基因突变^[16]。

4.3 运动

Sanchez 等^[17]的纳入亚裔、西班牙裔、白人、黑人等多种族人群的研究显示,每周坚持体育锻炼 1 h 以上人群与不锻炼人群的息肉发生率分别为 25.3% 和 33.2% ($P = 0.008$),腺瘤发生率分别为 13.8% 和 18.9% ($P = 0.03$)。多因素分析显示,年龄 > 55 岁、男性、黑色人种与结直腺瘤发生显著相关。每周坚持锻炼 1 h 以上是保护因素 ($OR = 0.67, 95\%CI: 0.4 \sim 0.9, P = 0.03$),提示积极的体育锻炼可降低结直肠息肉发生的风险。Song 等^[18]的研究也表明增加体力活动可降低结直肠腺瘤发生的风险,并且在降低进展性腺瘤及多发性腺瘤发生的风险上更显著。运动降低结直肠息肉风险的机制主要是:(1)研究表明超重、肥胖者多伴有胰岛素抵抗,高胰岛素血症可促进结直肠黏膜上皮增殖而增加息肉发生风险,运动可增强人体对胰岛素的敏感度和控制体质量,从而降低结直肠息肉发生的风险;(2)运动可增强人体新陈代谢,促进胃肠道蠕动,加速代谢物排出,减少代谢物与结直肠黏膜的接触时间;(3)经常户外运动可增加人体与太阳光接触的时间,这有助于促进维生素 D₃ 的合成,较高水平的维生素 D₃ 可降低结直肠息肉发生的风险^[19]。

5 代谢综合征

5.1 肥胖与超重

近年来国内外研究报道,肥胖(尤其是向心性肥胖)可增加结直肠腺瘤发生的风险。Ashktorab 等^[20]对 923 名非裔美国人的研究显示,体质指数 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) 可显著增加结直肠息肉发生的风险 ($OR = 1.61, 95\%CI: 1.14 \sim 2.26$)。Comstock 等^[21]对 128 名无症状的男性行结肠镜检查,发现 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 的男性检出 ≥ 3 个息肉的概率是 $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ 的男性的 6.5 倍,并且肥胖者息肉类型为腺瘤的概率更大。 BMI 反映的是整体脂肪分布情况表现,腰围反映的是腹部脂肪情况,当腰围大于正常范围即代表向心性肥胖。Kim 等^[22]的研究发现向心性肥胖与结直肠腺瘤发生具有显著相关性,控制腰围后可使相关性消失。肥胖增加结

直肠息肉发生风险的可能机制主要包括:(1)肥胖患者多伴有胰岛素抵抗,表现为高胰岛素血症,当胰岛素及其类似物与相应受体结合后,可促进结直肠上皮增殖、分化,抑制凋亡,从而诱发结直肠腺瘤,进一步可致癌变;(2)肥胖者体内呈慢性炎症反应状态,慢性炎症反应的长期刺激可增加结直肠息肉发生的风险;(3)患者体内脂肪组织增多,由脂肪细胞分泌的瘦素也相应增多,研究表明瘦素有促进肠道黏膜增生的作用,久之可导致结直肠息肉发生^[23]。

5.2 高脂血症

血脂主要包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL),其中 HDL 对人体有益。国内外研究显示高脂血症可增加结直肠息肉发生的风险,但何种血脂成分与结直肠息肉发生相关,不同研究的结论并不一致。Liu 等^[24]对 4 872 名中国人的血脂水平与结直肠息肉的相关性进行分析,发现低 HDL 水平、高 TG 水平是结直肠腺瘤的独立危险因素。Yang 等^[25]的研究显示 TG、TC 升高与结直肠息肉发生具有显著相关性。血脂升高可提高体内胆汁酸水平,初级胆汁酸在肠道细菌作用下生成次级胆汁酸,次级胆汁酸激活 α -蛋白激酶 C 后,可使肠黏膜细胞增生,进一步发展可形成息肉。此外,脂质过氧化过程中产生的活性氧可破坏结直肠上皮细胞的 DNA,导致其突变,从而影响结直肠上皮细胞的生长、增殖及凋亡,最终导致息肉发生。

5.3 糖尿病

目前糖尿病与结直肠息肉相关性研究的结论较一致。Huang 等^[26]对 6 348 名台湾人的血糖与结直肠息肉的关系进行研究,发现糖尿病与进展期腺瘤及非进展期腺瘤均相关。de Kort 等^[27]对 3 654 例患者的研究发现,伴有糖尿病的患者发生结直肠近端腺瘤、多发性腺瘤的概率比不伴糖尿病的患者大。2 型糖尿病增加结直肠息肉发生风险的机制除了前文所述的胰岛素抵抗外,有学者认为其还与糖尿病并发的周围神经病变导致胃肠道蠕动减慢有关,胃肠道蠕动减慢可导致长期便秘、排便不畅,肠道粪便淤积使肠黏膜暴露于毒素及致癌物的时间延长,肠黏膜屏障受到破坏,最终导致息肉发生。

5.4 高血压

目前高血压与结直肠息肉关系的研究较少,结

论也不一致。Huang 等^[26]的研究发现高血压与进展期腺瘤的发生具有显著相关性。Lin 等^[28]对 356 例结直肠息肉切除后的患者进行长达 3 年多的随访,发现高血压是结直肠腺瘤复发的危险因素。然而,Watanabe 等^[29]的研究发现,服用降压药控制血压是结直肠息肉发生的危险因素。此外,有些研究认为血压升高与结直肠腺瘤发生无明显相关。对于高血压可能导致结直肠腺瘤发生风险增加的具体机制尚不明确,尽管高血压患者表现出高胰岛素血症,但也有可能是共同因素或其他机制导致。

6 结肠黑变病

流行病学调查显示,结肠黑变病是由于长期便秘以及服用蒽醌类泻药所致。长期服用泻药可使肠腺黏液分泌增加,使肠黏膜产生较多的组织相容性复合体,巨噬细胞吞噬作用增强,引起结肠黑变病。刘中辉等^[30]回顾性分析了 98 例结肠黑变病患者和 252 例无结肠黑变病者的结肠镜检查记录,发现结肠黑变病患者的息肉检出率高于无结肠黑变病者(40.8%比 23.0%, $P=0.001$)。对于结肠黑变病是否增加结直肠息肉发病率,目前说法不统一,有学者认为结肠黑变病患者的息肉检出率升高是因为在黑色背景下腺瘤的可见性增加所致^[31]。但结肠黑变病患者常有便秘及服用通便药,可对肠黏膜形成慢性不良刺激,不能排除这种慢性不良刺激导致结直肠息肉的发生率增加。结肠黑变病可视为慢性便秘、长期服用蒽醌类药物所致的病理状态。蒽醌类药物是否可增加结直肠息肉发生的风险,尚需从分子生物学机制方面进行研究。

7 结语

总之,对于高龄,平时摄食较多红肉、吸烟、饮酒、缺乏运动的人群,应改变生活饮食习惯并定期进行结肠镜检查。对于合并代谢综合征的人群,应通过改变生活习惯或使用药物控制各项代谢指标。目前对结直肠息肉发生风险的研究多来自国外,中国应多开展相关研究来明确中国人群结直肠息肉发生的危险因素,为结直肠息肉的预防提供依据,为结肠镜筛查对象的选择提供指导。

参 考 文 献

- Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, et al. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(2): 351-358, quiz e14-e15.
- Koo JE, Kim KJ, Park HW, et al. Prevalence and risk factors of advanced colorectal neoplasms in asymptomatic Korean people between 40 and 49 years of age[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(1): 98-105.
- Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, et al. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: A guidance statement from the American college of physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(9): 643-654.
- 刘成义, 党彤. 内蒙古地区生活、饮食因素对结直肠息肉的影响[J]. *胃肠病学*, 2015, 20(5): 287-291.
- Aune D, Chan DS, Vieira AR, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(4): 611-627.
- Carr PR, Holleczeck B, Stegmaier C, et al. Meat intake and risk of colorectal polyps: results from a large population-based screening study in Germany[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(6): 1453-1461.
- Hale VL, Chen J, Johnson S, et al. Shifts in the fecal microbiota associated with adenomatous polyps [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre*, 2017, 26(1): 85-94.
- Luan C, Xie L, Yang X, et al. Dysbiosis of fungal microbiota in the intestinal mucosa of patients with colorectal adenomas[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7980.
- Soylu A, Ozkara S, Alis H, et al. Immunohistochemical testing for *Helicobacter Pylori* existence in neoplasms of the colon[J]. *BMC Gastroenterol*, 2008, 8: 35.
- Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Potential targets for colorectal cancer prevention[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 17279-17303.
- 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会肿瘤协作组. 中国结直肠癌预防共识意见(2016 年, 上海)[J]. *中华消化杂志*, 2016(11): 721-733.
- Liou JM, Lin JW, Huang SP, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with increased risk of colorectal polyps in Taiwanese[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(8): 1999-2000.
- Ji BT, Weissfeld JL, Chow WH, et al. Tobacco smoking and colorectal hyperplastic and adenomatous polyps [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(5): 897-901.
- Martinez F, Fernandez-Martos C, Quintana MJ, et al. APC and KRAS mutations in distal colorectal polyps are related to smoking habits in men: results of a cross-sectional study[J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(9): 664-671.
- Wang YM, Zhou QY, Zhu JZ, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Alcohol Consumption and Risk of Colorectal Serrated Polyp[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(7): 1889-1902.
- Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2029-2043.
- Sanchez NF, Stierman B, Saab S, et al. Physical activity reduces risk for colon polyps in a multiethnic colorectal cancer screening population[J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 312.
- Song JH, Kim YS, Yang SY, et al. Physical activity and other lifestyle factors in relation to the prevalence of colorectal adenoma: a colonoscopy-based study in asymptomatic Koreans

- [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(9): 1717-1726.
- 19 Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, et al. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(12): 2776-2781.
 - 20 Ashktorab H, Paydar M, Yazdi S, et al. BMI and the risk of colorectal adenoma in African-Americans[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(5): 1387-1391.
 - 21 Comstock SS, Hortos K, Kovan B, et al. Adipokines and obesity are associated with colorectal polyps in adult males; a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85939.
 - 22 Kim BC, Shin A, Hong CW, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome[J]. *Cancer Causes Control*, 2012; 23(5): 727-735.
 - 23 Oh JS, Kim HH, Hwang HS, et al. Comparison of blood leptin concentration and colonic mucosa leptin expression in colon adenoma patients and healthy control [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2014, 63(6): 354-360.
 - 24 Liu CS, Hsu HS, Li CI, et al. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 51.
 - 25 Yang W, Chang Y, Huang H, et al. Association between obesity, serum lipids, and colorectal polyps in old Chinese people[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 931084.
 - 26 Huang HE, Yang YC, Wu JS, et al. The relationship between different glycemic statuses and colon polyps in a Taiwanese population[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(7): 1145-1151.
 - 27 de Kort S, Bouwens MW, Weijenberg MP, et al. Significantly higher rates of multiple and proximally located adenomas among patients with diabetes mellitus: A cross-sectional population-based study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(3): 415-423.
 - 28 Lin CC, Huang KW, Luo JC, et al. Hypertension is an important predictor of recurrent colorectal adenoma after screening colonoscopy with adenoma polypectomy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2014, 77(10): 508-512.
 - 29 Watanabe Y, Yamaji Y, Kobayashi Y, et al. Association between colorectal polyps and hypertension treatment[J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(11): 649-655.
 - 30 刘中辉, 吴晓滨, 陈泓磊, 等. 结肠黑变病对结肠息肉的影响[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2016, 5(3): 249-253.
 - 31 Blackett JW, Rosenberg R, Mahadev S, et al. Adenoma detection is increased in the setting of melanosis Coli[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(4): 313-318.

(收稿日期:2018-08-20)

(本文编辑:林磊)

(上接第 384 页)

- 31 Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. The Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 86-98.
- 32 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 367-378. e5; quiz e14-e15.
- 33 Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1349-1356.
- 34 Leung JC, Loong TC, Wei JL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 54-64.
- 35 Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study [J]. *Hepatol Commun*, 2017, 2(1): 48-57.

(收稿日期:2018-11-30)

(本文编辑:林磊)