

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)与结直肠癌之间的关联：诊断与疾病进展的全面综述

李志君, 朱 鹏*

重庆医科大学附属第二医院胃肠肛肠外科, 重庆

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月6日

摘要

本综述探讨了代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)与结直肠癌(CRC)之间的关联, 重点关注其对疾病诊断、病程进展及潜在机制的影响。方法: 通过对流行病学数据、病理生理机制及临床研究进行全面综合分析, 旨在深入探究MASLD与CRC之间的关联性。结果: 越来越多的证据表明, MASLD与结直肠腺瘤及结直肠癌的发病风险显著增加密切相关。这种风险在伴有晚期肝纤维化或严重代谢功能障碍的个体中尤为突出。促进这一关联的关键机制因素包括慢性炎症、胰岛素抵抗、肠-肝轴紊乱以及脂肪因子失衡, 这些因素共同构成了利于肿瘤发生的微环境。从临床角度看, MASLD可能会影响CRC确诊时的分期、患者对治疗的耐受性以及总体生存结局; 然而, 目前仍缺乏高质量的干预性研究来进一步证实这些观察结果。结论: MASLD (尤其是其进展期形式)是结直肠肿瘤发生的显著临床风险因素。这一证据强调了对MASLD高危人群加强结直肠癌监测的必要性, 必须实施更精准的筛查方案和全面的代谢管理措施。未来的研究应重点开展干预性试验, 并构建跨器官系统的预测模型, 旨在将已明确的关联性转化为更优的预防和治疗成果。

关键词

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD), 结直肠癌, 代谢功能障碍, 诊断, 疾病进展

Association between Metabolic Dysfunction-Related Fatty Liver Disease (MASLD) and Colorectal Cancer: A Comprehensive Review of Diagnosis and Disease Progression

*通讯作者。

文章引用: 李志君, 朱鹏. 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)与结直肠癌之间的关联: 诊断与疾病进展的全面综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1402-1413. DOI: 10.12677/acm.2026.162527

Zhijun Li, Peng Zhu*

Department of Gastrointestinal and Anorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 6, 2026

Abstract

This review discusses the relationship between metabolic dysfunction-related fatty liver disease (MASLD) and colorectal cancer (CRC), focusing on its impact on disease diagnosis, disease progression and potential mechanism. **Methods:** Through the comprehensive analysis of epidemiological data, pathophysiological mechanism and clinical research, the purpose is to deeply explore the correlation between MASLD and CRC. **Results:** More and more evidence show that MASLD is closely related to the significantly increased risk of colorectal adenoma and colorectal cancer. This risk is particularly prominent in individuals with advanced liver fibrosis or severe metabolic dysfunction. The key mechanism factors that promote this association include chronic inflammation, insulin resistance, intestinal-hepatic axis disorder and fat factor imbalance, which together constitute the microenvironment conducive to tumor occurrence. From the clinical point of view, MASLD may affect the stage of CRC diagnosis, the patient's tolerance to treatment and the overall survival outcome. However, there is still a lack of high-quality intervention studies to further confirm these observations. **Conclusion:** MASLD (especially its advanced form) is a significant clinical risk factor for colorectal cancer. This evidence emphasizes the necessity of strengthening the monitoring of colorectal cancer in high-risk population of MASLD, and more accurate screening scheme and comprehensive metabolic management measures must be implemented. In the future, we should focus on intervention experiments and build a prediction model of cross-organ system, aiming at transforming the clear correlation into better prevention and treatment results.

Keywords

Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease (MASLD), Colorectal Cancer, Metabolic Dysfunction, Diagnosis, Disease Progression

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)是一种新定义的疾病,已成为全球重要的健康问题。该疾病的特征是在存在代谢功能障碍(如肥胖或2型糖尿病)的情况下出现肝脏脂肪堆积[1]。从非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)到MASLD的重新分类,强调了代谢因素在该疾病发病机制中的重要性,表明这不仅是一个肝脏问题,而是与更广泛的代谢紊乱相关的全身性问题[2]。MASLD的全球患病率令人担忧,估计显示其影响各地区超过30%的人口,特别是在肥胖率较高的西方国家[3]。MASLD发病率的上升令人关注,因为它与严重的并发症相关,包括肝硬化和肝细胞癌,以及肝外疾病,如心血管疾病和结直肠癌(CRC)。MASLD与结直肠癌之间的关联已日益得到认可,越来越多的文献开始探索这两种疾病之间的潜在机制[4]。结直肠癌仍是全球癌症相关死亡的主要原因之一,其发病率在年轻人群中尤其呈上升趋势[5]。代谢

功能障碍与癌症发展之间的相互作用十分复杂, 因为肥胖和胰岛素抵抗(常见于 MASLD 患者)是结直肠癌的明确风险因素。理解连接 MASLD 和 CRC 的流行病学及生物学机制对于制定有效的筛查和预防策略至关重要, 特别是考虑到它们共有的风险因素和病理生理过程[6]。此外, MASLD 的诊断和管理至关重要, 因为该疾病通常在进展到晚期导致严重并发症之前一直处于隐匿状态[7]。MASLD 的识别主要基于影像学技术和肝活检, 这些方法评估肝脏脂肪变性、炎症和纤维化[8]。然而, 迫切需要进行研究以阐明 MASLD 与 CRC 之间的精确生物学机制, 因为这方面的知识可以为旨在降低受影响人群癌症风险的预防措施和治疗干预提供信息。鉴于 MASLD 和 CRC 的患病率均呈上升趋势, 全面了解它们之间的关系对于公共卫生倡议和临床实践至关重要[9]。

2. MASLD 与结直肠肿瘤关联的流行病学证据

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)与结直肠肿瘤之间的流行病学关联已得到越来越多观察性证据的支持[10]。大量流行病学证据表明 MASLD 与结直肠肿瘤的发生密切相关。如表 1 所示, 多项高质量研究(包括荟萃分析及大规模队列研究)一致证实了 MASLD 是 CRC 的独立危险因素, 且风险随肝脏病变严重程度增加而升高[6] [10] [11]。在不同人群中进行的多项横断面分析、大规模队列研究和荟萃分析一致表明, MASLD 会使结直肠腺瘤和结直肠癌(CRC)的风险适度升高。尽管不同地区和研究设计得出的效应值存在差异, 但在大多数分析中, 这种关联在方向上保持一致且具有统计学显著性, 表明这是一种具有生物学意义的关系, 而非虚假或纯粹混杂的相关性[12]。

2.1. 总体风险程度与人群一致性

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)发病率逐年攀升, 其与结直肠肿瘤(CRC)等肝外并发症的紧密关联已成为全球公共卫生关注的焦点[13]。多项流行病学证据一致显示, MASLD 是 CRC 风险升高的独立危险因素。荟萃分析证实, MASLD 患者罹患 CRC 的风险较非患者增加约 25%。这种关联在肥胖、2 型糖尿病及代谢综合征患者中尤为显著。更具临床意义的是, 纵向研究发现 CRC 风险随肝纤维化及肝病进展呈线性增长, 呈现出明确的“剂量 - 反应”关系。鉴于这一关联在跨族群研究中的高度一致性, 临床上亟需强化对 MASLD 患者的 CRC 风险评估与针对性筛查。

2.2. 解剖分布与病变表型

与 MASLD 相关的病变解剖分布及其表型特征, 为了解肝病与结直肠肿瘤之间的关系提供了进一步见解。研究表明, MASLD 患者更可能在结肠的特定区域发生病变, 尤其是左半结肠, 这通常与代谢综合征和肥胖相关。此外, 这些病变的表型特征存在差异, 部分研究报告, 与非肝病患者相比, MASLD 患者中进展期腺瘤和结直肠癌的发病率更高。代谢功能障碍的存在不仅影响病变类型, 也影响其侵袭性, 提示代谢通路可能在致癌过程中发挥作用[14]。这种对解剖和表型的理解, 对于为 MASLD 患者制定针对性的结直肠癌筛查和预防策略至关重要[15]。

2.3. 方法学考量与混杂因素调整

在考察 MASLD 与结直肠肿瘤之间的流行病学关联时, 方法学考量和混杂因素调整对于确保研究结果的有效性至关重要[16]。多数高质量研究已采用多因素回归分析或倾向评分匹配(PSM)等稳健统计技术, 以校正年龄、性别、BMI 及代谢综合征等潜在偏倚。此外, 大型纵向队列研究的应用明确了 MASLD 与肿瘤发生的时间先后顺序, 增强了因果推断的证据强度。然而, 当前研究仍面临 MASLD 定义演变(如 NAFLD 到 MASLD)及影像学诊断敏感性差异带来的异质性挑战。未来研究应致力于标准化诊断准则, 并利用多中心大数据进一步验证其关联, 以增强研究间的可比性及临床指导价值[17]。

Table 1. Summary of key epidemiological studies on the association between MASLD and colorectal neoplasia
表 1. MASLD 与结直肠肿瘤关联的关键流行病学研究汇总

研究来源 (作者及年份)	文献编号	研究设计	临床关联维度	关键风险值(95% CI)	核心结论
Zhao <i>et al.</i> (2024)	[17]	荟萃分析	MASLD 与 CRC 风险	OR: 1.25 (1.15~1.35)	确认 MASLD 是 CRC 及其腺瘤发生的独立危险因素。
Kim <i>et al.</i> (2025)	[6]	纵向队列	早发性结直肠癌风险	HR: 1.42 (1.21~1.67)	MASLD 显著增加 50 岁以下人群罹患早发性 CRC 的风险。
Zeng <i>et al.</i> (2022)	[10]	系统评价	疾病严重程度关联	OR: 1.38 (1.24~1.53)	结直肠肿瘤风险随脂肪肝严重程度及纤维化进展而升高。
Qian <i>et al.</i> (2025)	[31]	回顾性研究	术后肝转移风险	HR: 1.65 (1.32~2.01)	MASLD 增加 TNM 0~II 期 CRC 患者术后异时性肝转移的发生率。
Stadlmayr <i>et al.</i> (2014)	[12]	横断面研究	独立性验证	OR: 1.45 (1.10~1.91)	排除 BMI 和代谢综合征干扰后, MASLD 仍是 CRC 的风险因素。

注: CRC: 结直肠癌; HR: 风险比; MASLD: 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; OR: 比值比; RR: 相对危险度; 95% CI: 95% 置信区间。大多数所引用的研究均对年龄、吸烟情况、BMI 及 2 型糖尿病等潜在混杂因素进行了调整。

3. MASLD 与结直肠肿瘤发生的生物学通路

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)与结直肠肿瘤发生之间的联系日益被认为涉及多种生物学通路的复杂相互作用[11]。理解这些通路对于阐明 MASLD 促进结直肠癌(CRC)发展的机制至关重要。以下章节详细介绍了涉及的关键生物学通路[18] [19]。

3.1. 慢性炎症与氧化应激

慢性炎症和氧化应激在 MASLD 的进展及其与结直肠肿瘤发生的关联中起关键作用。MASLD 的炎症反应以促炎细胞因子的激活为特征,导致肝脏持续处于炎症状态。这种炎症可引发活性氧(ROS)的产生,造成氧化应激,损害 DNA、蛋白质和脂质等细胞成分。此类氧化损伤是癌症发展的明确风险因素,可诱导突变并促进肿瘤发生通路[20] [21]。此外,炎症微环境为癌细胞的增殖和存活创造了有利条件,进一步加剧了 MASLD 患者罹患 CRC 的风险。炎症与氧化应激之间的相互作用不仅促进肝病进展,还通过多种信号通路(如 NF- κ B 和 JAK/STAT 通路)增加结直肠肿瘤发生的可能性。

3.2. 胰岛素抵抗、高胰岛素血症与 IGF-1 信号通路

胰岛素抵抗和高胰岛素血症是 MASLD 的常见特征,显著影响结直肠癌风险[22]。在此背景下,胰岛素水平升高可导致胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)的生物利用度增加,IGF-1 是一种有效的促有丝分裂因子,可促进细胞增殖并抑制凋亡[23]。IGF-1 信号通路的激活,尤其是 PI3K/Akt 和 MAPK 通路,与包括 CRC 在内的多种癌症的发展相关。胰岛素抵抗(常与肥胖相关)通过增加胰岛素分泌的循环进一步加剧这一风险,从而通过增强细胞增殖和存活机制促进肿瘤发生[24]。长期暴露于高胰岛素水平还可导致脂质代谢改变,促进脂肪酸积累和后续肝损伤,这是结直肠癌的前兆。因此,胰岛素抵抗、高胰岛素血症和 IGF-1 信号通路之间的关系是连接 MASLD 与结直肠肿瘤发生的关键途径[25]。

3.3. 肠-肝轴紊乱与胆汁酸失调

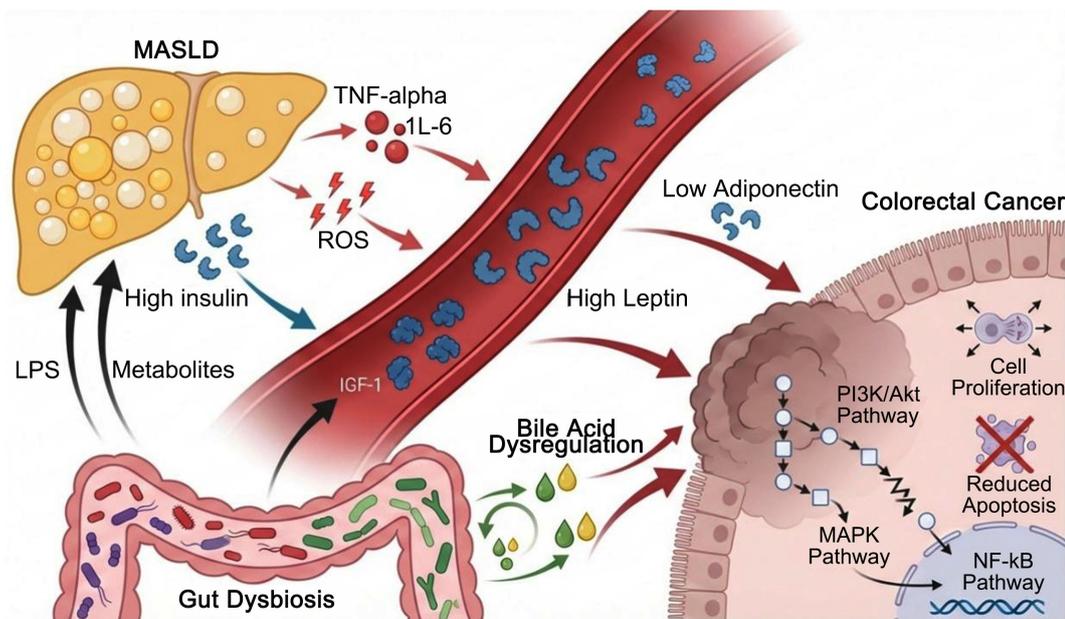
肠-肝轴在维持代谢稳态中起关键作用,其紊乱是 MASLD 发病机制及其与结直肠癌关联的重要因

素[26]。菌群失调(以肠道微生物失衡为特征)可导致肠道通透性增加和细菌产物(如脂多糖 LPS)易位至门静脉循环。这种易位触发肝脏炎症并促进肝病进展。此外, 胆汁酸在肝脏合成并由肠道微生物修饰, 对脂质代谢和信号传导至关重要。胆汁酸代谢的失调可加剧肝脏炎症并促进结肠的致癌过程[27]。改变的胆汁酸组成不仅影响肝功能, 还影响肠道微生物组成, 形成恶性循环, 增加 MASLD 患者罹患结直肠癌的风险[28]。

3.4. 脂肪因子失衡与全身代谢紊乱

脂肪因子(由脂肪组织分泌的生物活性分子)在 MASLD 与结直肠肿瘤发生的关系中起重要作用。肥胖时, 脂肪因子分泌失衡, 表现为促炎脂肪因子(如 leptin)水平升高和抗炎脂肪因子(如 adiponectin)水平降低。这种失衡导致全身性炎症和胰岛素抵抗, 二者均是结直肠癌的风险因素。leptin 水平升高与结直肠癌细胞增殖和存活增强相关, 而低 adiponectin 水平则因其抗炎和抗氧化应激的保护作用减弱而增加癌症风险[29]。脂肪因子失衡导致的全身代谢紊乱不仅促进 MASLD 进展, 还助长结直肠肿瘤的发展, 突显了靶向脂肪因子通路在治疗策略中的重要性。

3.5. 发病机制的多轴整合模型



本图展示了 MASLD 通过肠 - 肝轴紊乱、全身代谢炎症重塑及致癌信号通路激活, 驱动结直肠肿瘤发生的核心机制。肠道菌群失调引发 LPS 易位及胆汁酸代谢紊乱, 受 MASLD 影响的肝脏释放 TNF- α 、IL-6 及 ROS, 并伴随胰岛素抵抗与 IGF-1 水平升高, 最终激活 PI3K/Akt、MAPK 及 NF- κ B 通路, 促进结直肠上皮细胞增殖并抑制凋亡。

Figure 1. Integrated molecular mechanisms linking MASLD and colorectal cancer (CRC)

图 1. MASLD 与结直肠癌(CRC)关联的综合分子机制

MASLD 与结直肠肿瘤(CRC)的关联可由多轴整合模型深度阐释, 其核心环节涵盖慢性炎症、氧化应激、胰岛素抵抗、肠 - 肝轴紊乱及脂肪因子失衡[30]。这些通路并非孤立存在, 而是交织形成促癌网络: 慢性炎症通过介导胰岛素抵抗加剧氧化应激, 进而驱动肠道微生态失调, 构成了代谢紊乱与恶性转化的恶性循环。这种高度的系统相关性提示, 针对 MASLD 及其 CRC 风险的干预必须采取多靶点整体策略。通过协同阻断炎症信号、重构代谢稳态及调节肠道微环境, 有望为高危人群提供更精准的预防和治疗方

案。深入解析这些多维生物学通路, 不仅能揭示新的干预靶点, 更为降低 MASLD 患者的肿瘤发生风险提供了坚实的理论支撑。本研究整合了 MASLD 驱动 CRC 的多重机制(见图 1), 该模型参考了国内外最新机制研究成果[1] [15] [23]。

4. MASLD 对 CRC 分期、生存和复发的影响

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)对结直肠癌(CRC)的影响受到越来越多的关注, 尤其是在 MASLD 患病率与肥胖和代谢综合征同步上升的背景下。研究显示, MASLD 患者发生 CRC 的风险显著增加, 这一关联可能源于共同的病理生理机制, 如炎症和代谢紊乱。MASLD 的存在与诊断时更晚期的肿瘤分期相关, 这可能会对治疗结果和总体生存率产生负面影响[31]。例如, MASLD 患者通常在被诊断时已处于 CRC 的晚期阶段, 这与较差的预后和更高的死亡率相关。潜在机制(包括肝脏炎症和胰岛素抵抗的作用)可能促进肿瘤的形成, 导致该人群 CRC 发病率的增加。

4.1. 诊断时的肿瘤分期

与非肝病患者相比, MASLD 患者在诊断时常常处于更晚期的 CRC。这一现象可归因于与 MASLD 相关的代谢和炎症变化, 这些变化可能促进肿瘤的进展[31]。研究表明, MASLD 个体更容易发展为具有晚期特征的 CRC, 例如更大的肿瘤体积和更高的淋巴结转移率。MASLD 与晚期肿瘤分期之间的关联可能由肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗(这两者均为 MASLD 的标志性特征)所促成的促炎环境所介导[32]。这些因素可导致参与细胞增殖和凋亡的细胞信号通路失调, 最终增加肿瘤的侵袭性。此外, 由于症状重叠, MASLD 的存在可能延迟 CRC 的诊断, 从而错失早期干预的机会[33]。

4.2. 总生存期与无病生存期

与非 MASLD 患者相比, 合并 MASLD 的 CRC 患者通常表现出较低的总生存期和无病生存期。研究表明, MASLD 的存在与 CRC 根治性治疗后较高的复发风险相关, 这可能归因于 MASLD 所导致的基础代谢功能障碍和慢性炎症。与 MASLD 相关的代谢紊乱(如胰岛素抵抗和血脂异常)可能导致肿瘤生物学特性更具侵袭性, 从而导致生存结果的不良。此外, MASLD 患者中晚期肝纤维化的存在与生存率显著降低相关, 这强调了对该人群进行定期监测和个体化治疗策略的必要性[34]。

4.3. 根治性治疗后的复发风险

MASLD 患者在 CRC 根治性治疗后表现出更高的复发风险。这种风险的增加被认为源于 MASLD 的全身性影响, 包括持续的炎症和代谢紊乱, 这可能促进肿瘤的再生和转移[31]。研究已证实, 合并 MASLD 的 CRC 患者发生异时性肝转移的发生率显著更高, 尤其是在早期疾病患者中。这种关联背后的机制可能涉及因 MASLD 相关的代谢功能障碍而导致的免疫应答变化和肿瘤微环境的改变。因此, 临床医生在评估 CRC 患者的预后和治疗策略时, 考虑 MASLD 的存在至关重要, 因为这可能影响监测方案和治疗干预。

4.4. 当前共识与证据局限性

当前共识认为, MASLD 是 CRC 的重要风险因素, 影响诊断时的肿瘤分期、生存率和复发风险。然而, 现有证据存在局限性, 主要是由于研究设计的差异以及对 MASLD 诊断标准的缺乏统一性。许多研究依赖影像学或组织学评估, 这可能无法全面捕捉与 MASLD 相关的代谢功能障碍的全貌[35]。此外, MASLD 表现的异质性使得准确理解其在 CRC 发病机制中的作用变得复杂。未来的研究应侧重于纵向研究, 同时控制肥胖、糖尿病和其他代谢性疾病等混杂因素, 以评估 MASLD 对 CRC 结局的影响。这将增

强我们对连接 MASLD 与 CRC 机制的理解, 并为制定靶向筛查和治疗策略提供信息[11]。

5. 临床风险评估与筛查的意义

针对代谢功能障碍相关脂肪性肝病人群的风险评估与筛查具有重要的临床意义, 尤其是在该疾病患病率上升的背景下[36]。有效的筛查策略对于 MASLD 的早期发现和管理至关重要, 因为 MASLD 可能进展为更严重的肝病, 包括代谢功能障碍相关脂肪性肝炎和肝细胞癌[37]。当前的筛查现状凸显了采取多层次方法的必要性, 该方法应考虑个体的风险因素, 包括年龄、性别、肥胖和代谢综合征的存在[38]。非侵入性检测等创新筛查方法, 如肝纤维化-4 指数和增强肝纤维化检测, 正被整合到临床实践中, 以根据患者发展为晚期肝病的风险进行分层[39] [40]。

5.1. 对 MASLD 人群的精细化筛查策略

2023 年 AASLD 及 EASL 等指南明确建议, 对伴有 2 型糖尿病或两种以上代谢风险因素的个体应进行主动筛查。在卫生经济学层面, 首选非侵入性检测(NITs)进行初筛[39] [40]。鉴于 MASLD 患者结直肠腺瘤及结直肠癌(CRC)发病率显著升高, 专家共识强调: 确诊 MASLD 的患者应从 45~50 岁开始严格执行常规肠镜筛查; 而对于合并严重肝纤维化或 2 型糖尿病的高危患者, 建议在确诊 MASLD 时立即进行基线肠镜检查, 并根据病变情况将随访频率缩短至每 3~5 年一次[41]。未来的研究应着重于完善这些筛查策略, 旨在采用更整合的方法, 包括生活方式调整和药物干预, 以减轻 MASLD 进展的风险[42] [43]。

5.2. 非侵入性纤维化评估的作用

非侵入性检测(NITs)如肝纤维化-4 指数(FIB-4)和增强肝纤维化检测(ELF), 在 MASLD 管理中具有核心价值, 可提供可靠的肝纤维化程度评估而无需肝活检[44]。以 FIB-4 指数和增强肝纤维化检测(ELF)为代表的 NITs 是 MASLD 管理的核心。FIB-4 整合了年龄、转氨酶及血小板计数, 指南推荐其作为一线筛查工具。其截断值具有极高的临床价值: FIB-4 < 1.30 的阴性预测值(NPV) > 90%, 可有效排除晚期纤维化; 而 FIB-4 > 2.67 则提示高危风险, 需转诊行肝硬度测定(LSM)或肝活检。卫生经济学评价证实, “FIB-4 + VCTE” 序贯路径在保持高诊断效能的同时, 显著减少了非必要有创检查。这种基于阈值的阶梯式管理模式, 为初级诊疗提供了标准化的操作规范, 极大地优化了医疗资源配置并改善了患者预后。

5.3. 未来方向: 迈向整合的跨器官预测模型

未来的 MASLD 管理将依托于整合代谢、遗传及环境因素的多轴预测模型, 实现对跨器官风险的全面评估[45]机器学习与人工智能的深度应用, 使通过大数据识别疾病进展模式成为可能, 为风险分层提供了精准工具。未来的研究重心应转向在多中心、异质性人群中验证这些模型的效度, 并探索其临床转化路径, 通过早期精准识别与个性化干预, 最终实现患者结局的实质性改善[46]。依托机器学习构建的 AI 驱动路径, 可对大规模队列数据进行动态分析, 根据遗传易感性与代谢负荷, 精准预测向 MASH 转化的时间窗口。这种个性化诊疗范式的临床转化, 将优化干预时机, 在多中心及异质性人群中实现患者结局的实质性改善。

6. 干预方法与综合管理策略

尽管越来越多的证据表明 MASLD 与结直肠腺瘤和结直肠癌(CRC)风险升高相关, 但直接证明改善 MASLD 能够改变 CRC 发病率、进展或复发率的干预性数据仍然相对缺乏。因此, 当前的理解主要依赖于间接证据、机制研究以及对更广泛代谢性疾病干预措施的推断。尽管如此, 基于生物学合理性和早期

转化信号, 将 MASLD 管理纳入 CRC 预防和生存期管理框架是合理的, 同时也必须承认仍存在巨大的证据缺口[15]。

6.1. 生活方式干预: 减重、饮食与运动

生活方式干预是 MASLD 治疗的基石, 主要通过减重、饮食调整及运动改善代谢状况[47]。研究证实, 体重减轻 5%~10%即可显著缓解肝脏脂肪变性与炎症, 降低向肝硬化进展的风险[48] [49]。建议采取低饱和脂肪、低糖且富含膳食纤维的均衡饮食, 以提升胰岛素敏感性; 同时辅以规律的有氧及抗阻训练, 在减少肝脏脂肪堆积的同时改善心血管预后。此外, 应用目标设定、自我监测等行为策略进行个性化干预, 能有效提升患者依从性[50]。综上, 将个性化生活方式管理与药物治疗相结合, 对优化 MASLD 患者的长期临床结局至关重要。

6.2. 针对代谢功能障碍的药物治疗

MASLD 的药物治疗领域进展迅速, 核心目标在于纠正驱动疾病进展的底层代谢紊乱[51]。基于肠促胰岛素的疗法显示出卓越前景, 其中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂(如司美格鲁肽)通过显著减轻体重和增强胰岛素敏感性, 能有效降低肝脏脂肪含量并改善脂肪性肝炎组织学结果。此外, 新型甲状腺激素受体 b (THR-b)激动剂 Resmetirom 在改善纤维化方面已取得突破性进展。尽管如此, 药物干预仍需以生活方式调整为基石[52]。对药物干预的关注必须与生活方式调整相结合, 因为生活方式的改变仍然是 MAFLD 管理的基础。未来研究应着重阐明药物作用机制, 并探索针对多靶点的联合治疗方案, 以为单纯生活方式干预效果不佳的患者提供更有效的综合管理策略[53]-[55]。

6.3. 将 MASLD 管理整合到肿瘤诊疗路径中

将 MASLD 管理纳入肿瘤诊疗路径对优化患者预后至关重要。鉴于 MASLD 显著增加肝癌及其他恶性肿瘤风险[56]临床应针对肥胖、2 型糖尿病等高危人群开展常规筛查, 通过早期识别降低癌症发生率。肿瘤科与肝病科应建立多学科协作机制, 制定涵盖生活方式干预(体重管理、饮食及运动)与必要药物治疗的综合方案[57]这种整合模式不仅能改善肝功能、提升患者生活质量, 还能降低复发风险并减轻抗癌治疗的毒副作用[58]为 MASLD 合并恶性肿瘤患者提供更精准的个性化诊疗策略[59]。

7. 知识缺口与未来研究重点

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MAFLD)领域正在迅速发展, 但仍然存在显著的知识缺口, 这些缺口阻碍了有效的诊断、治疗和管理。填补这些知识空白对于改善患者预后和加深对疾病病理生理学的理解至关重要。本节将探讨三个需要进一步研究的主要方向: 建立因果推断、开展以肿瘤学终点为目标的干预性试验, 以及开发和验证精准风险模型[60]。

7.1. 建立因果推断

在 MASLD 背景下确立因果推断, 是解析代谢功能障碍驱动肝内外并发症(尤其是结直肠癌)机制的关键。虽然流行病学已证实 MASLD 与多种恶性肿瘤紧密相关, 但其交互作用的异质性仍需通过严谨的研究设计来厘清。目前, 胰岛素抵抗、慢性炎症及氧化应激在病程演进中的权重仍待进一步权衡。孟德尔随机化(Mendelian Randomization)研究通过引入遗传变异作为工具变量, 可有效克服传统研究中的混杂偏倚, 为因果关联提供高等级证据[61]。同时, 高质量的纵向队列研究有助于确证代谢演变与肿瘤发生的时间序贯性。通过填补因果推断的逻辑空白, 将为完善临床指南及制定癌症精准预防策略提供核心循证依据。

7.2. 以肿瘤学终点为目标的干预性试验

当前亟需开展以肿瘤学硬终点为目标的 MASLD 干预性临床试验。现有的治疗研究多侧重于减重及改善胰岛素敏感性等代谢指标, 缺乏对癌症长期结局的系统评估。尽管生活方式干预与新型药物在改善肝脏组织学(替代终点)方面成效显著, 但其在降低肝内外恶性肿瘤(如 HCC 或 CRC)发病率方面的效能仍待确证。未来的研究应优先将癌症发病率作为主要或关键次要终点, 并充分考量 MASLD 的表型异质性, 解析不同代谢表型对干预策略的反应差异。通过将癌症结局深度整合至临床评价体系, 不仅能全面评估 MASLD 管理的远期获益, 更有望确立针对高危人群的癌症精准预防范式[62]。

7.3. 精准风险模型的开发与验证

针对 MASLD 开发并验证高精度风险预测模型, 是实现患者风险分层与个性化干预的核心[50]鉴于 MASLD 受遗传、环境及生活方式共同驱动的多因素特性, 现有评估工具亟需升级。应利用机器学习等高级算法, 深度整合血清生物标志物、多模态影像学特征及临床参数, 构建多维度预测体系, 以提升对疾病进展及癌变风险的预判精度。此外, 跨种族、多中心的大队列验证是确保模型普适性与临床转化价值的关键。建立稳健的精准风险模型, 将助力临床医生精准识别高危群体, 优化监测路径与治疗方案, 从而实现 MASLD 患者预后的实质性改善。

8. 结论

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)与结直肠癌(CRC)间明确的流行病学关联及生物学机制, 确立了其作为 CRC 独立危险因素的临床地位。早期识别高风险表型并实施积极的代谢干预, 是提高 CRC 检出率及改善预后的关键。目前的证据已从流行病学风险关联深入到分子水平的机制阐述, 为精准防治奠定了基础。未来研究应聚焦于: 1) 深度解析驱动癌变的直接分子机制, 用于识别风险分层的特异性生物标志物; 2) 探索靶向代谢与炎症通路的预防及治疗靶点; 3) 开展以癌症结局为终点的临床干预试验。总之, 应对 MASLD 与 CRC 的双重挑战, 亟需研究人员、临床医生及公共卫生体系的协同努力。通过整合流行病学与机制研究的协作范式, 将加速临床转化, 最终提升受累人群的生存率与生活质量。

参考文献

- [1] Mejía-Guzmán, J.E., Belmont-Hernández, R.A., Chávez-Tapia, N.C., Uribe, M. and Nuño-Lábarri, N. (2025) Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Molecular Mechanisms, Clinical Implications, and Emerging Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 2959. <https://doi.org/10.3390/ijms26072959>
- [2] Zhang, L., El-Shabrawi, M., Baur, L.A., Byrne, C.D., Targher, G., Kehar, M., *et al.* (2024) An International Multidisciplinary Consensus on Pediatric Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Med*, **5**, 797-815.e2. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.03.017>
- [3] Marchesini, G., Moscatiello, S., Di Domizio, S. and Forlani, G. (2008) Obesity-Associated Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, s74-s80. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1399>
- [4] Kim, M.S., Lee, I., Natarajan, P., Do, R., Kwon, Y., Shin, J.I., *et al.* (2024) Integration of Observational and Causal Evidence for the Association between Adiposity and 17 Gastrointestinal Outcomes: An Umbrella Review and Meta-analysis. *Obesity Reviews*, **25**, e13823. <https://doi.org/10.1111/obr.13823>
- [5] Sun, Q., Bi, D., Pang, Y. and Xie, J. (2025) China's Colorectal Cancer Burden and Dietary Risk Factors: A Temporal Analysis (1990-2021). *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1590117. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1590117>
- [6] Kim, S., Jung, J., Han, K., Koh, S., Im, J.P., Kim, B.G., *et al.* (2025) Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Early-Onset Colorectal Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **23**, 2550-2558.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.02.020>
- [7] Mogna-Peláez, P., Riezu-Boj, J.I., Milagro, F.I., Herrero, J.I., Elorz, M., Benito-Boillos, A., *et al.* (2024) Inflammatory Markers as Diagnostic and Precision Nutrition Tools for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease:

- Results from the Fatty Liver in Obesity Trial. *Clinical Nutrition*, **43**, 1770-1781. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.05.042>
- [8] Fourati, O., Manchon, P., Garteiser, P., Castera, L., Dioguardi Burgio, M., Van Beers, B., *et al.* (2025) Morphometric Quantification of Steatosis and Fibrosis in Metabolic Liver Disease Associated with Type 2 Diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. in Press. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.09.011>
- [9] Chakraborty, D. and Wang, J. (2020) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Colorectal Cancer: Correlation and Missing Links. *Life Sciences*, **262**, Article 118507. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118507>
- [10] Zeng, Y., Cao, R., Tao, Z. and Gao, Y. (2022) Association between the Severity of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and the Risk of Colorectal Neoplasm: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lipids in Health and Disease*, **21**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01659-1>
- [11] Zhao, J., Zhou, B., Lv, Y., Teng, Q., Wang, X., Li, X., *et al.* (2024) Association between Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Risk of Colorectal Cancer or Colorectal Adenoma: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1368965. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1368965>
- [12] Rahmioglu, N., Nyholt, D.R., Morris, A.P., Missmer, S.A., Montgomery, G.W. and Zondervan, K.T. (2014) Genetic Variants Underlying Risk of Endometriosis: Insights from Meta-Analysis of Eight Genome-Wide Association and Replication Datasets. *Human Reproduction Update*, **20**, 702-716. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>
- [13] Stadlmayr, A., Aigner, E., Steger, B., Scharinger, L., Lederer, D., Mayr, A., *et al.* (2011) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Independent Risk Factor for Colorectal Neoplasia. *Journal of Internal Medicine*, **270**, 41-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02377.x>
- [14] Yang, J., Shay, C., Saba, N.F. and Teng, Y. (2024) Cancer Metabolism and Carcinogenesis. *Experimental Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00482-x>
- [15] Kalligeros, M., Henry, L. and Younossi, Z.M. (2024) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Its Link to Cancer. *Metabolism*, **160**, Article 156004. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156004>
- [16] Tan, Y., Qu, W., Zhao, J., Ma, Y., Zhang, Q., Gao, H., *et al.* (2025) The Impact of Chiglitazar, a Pan-PPAR Agonist, on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Real-World Study. *Diabetes & Metabolism*, **51**, Article 101680. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2025.101680>
- [17] Heymann, G., Rahman, S., Kats, D., Banini, B.A., Gaddam, S., Aslanian, E., *et al.* (2025) Pancreatic Steatosis Is Not Associated with Advanced Steatohepatitis or Fibrosis in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **31**, Article 114651. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i47.114651>
- [18] Smith, M.R., Satter, L.R.F. and Vargas-Hernández, A. (2023) Stat5b: A Master Regulator of Key Biological Pathways. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1025373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1025373>
- [19] Smeester, L. and Fry, R.C. (2018) Long-Term Health Effects and Underlying Biological Mechanisms of Developmental Exposure to Arsenic. *Current Environmental Health Reports*, **5**, 134-144. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0184-1>
- [20] Choi, W., Woo, G.H., Kwon, T. and Jeon, J. (2025) Obesity-Driven Metabolic Disorders: The Interplay of Inflammation and Mitochondrial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 9715. <https://doi.org/10.3390/ijms26199715>
- [21] Meyer, M., Schwärzler, J., Jukic, A. and Tilg, H. (2024) Innate Immunity and MASLD. *Biomolecules*, **14**, Article 476. <https://doi.org/10.3390/biom14040476>
- [22] Kaaks, R. and Lukanova, A. (2001) Energy Balance and Cancer: The Role of Insulin and Insulin-Like Growth Factor-*I*. *Proceedings of the Nutrition Society*, **60**, 91-106. <https://doi.org/10.1079/pns200070>
- [23] Stefani, C., Miricescu, D., Stanescu-Spinu, I., Nica, R.I., Greabu, M., Totan, A.R., *et al.* (2021) Growth Factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK Signaling Pathways in Colorectal Cancer Pathogenesis: Where Are We Now? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10260. <https://doi.org/10.3390/ijms221910260>
- [24] Chang, W., Wu, J., Chen, C., Kuo, P., Chien, H., Wang, Y., *et al.* (2015) Protective Effect of Vanillic Acid against Hyperinsulinemia, Hyperglycemia and Hyperlipidemia via Alleviating Hepatic Insulin Resistance and Inflammation in High-Fat Diet (HFD)-Fed Rats. *Nutrients*, **7**, 9946-9959. <https://doi.org/10.3390/nu7125514>
- [25] Jacobo-Tovar, E., Medel-Sánchez, A., Durán-Castillo, C. and Guardado-Mendoza, R. (2025) Insulin Resistance in Cancer Risk and Prognosis. *Seminars in Cancer Biology*, **114**, 73-87. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.06.006>
- [26] Chen, Z., Liao, S., Wu, S., Chen, S., Tang, Q., Zhou, L., *et al.* (2025) The Gut-Liver Axis in Liver Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *MedComm*, **6**, e70458. <https://doi.org/10.1002/mco2.70458>
- [27] Wang, B., Han, D., Hu, X., Chen, J., Liu, Y. and Wu, J. (2024) Exploring the Role of a Novel Postbiotic Bile Acid: Interplay with Gut Microbiota, Modulation of the Farnesoid X Receptor, and Prospects for Clinical Translation. *Microbiological Research*, **287**, Article 127865. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127865>
- [28] Tyagi, A. and Kumar, V. (2025) The Gut Microbiota-Bile Acid Axis: A Crucial Regulator of Immune Function and

- Metabolic Health. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, **41**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1007/s11274-025-04395-7>
- [29] Ho, G.Y.F., Wang, T., Gunter, M.J., Strickler, H.D., Cushman, M., Kaplan, R.C., *et al.* (2012) Adipokines Linking Obesity with Colorectal Cancer Risk in Postmenopausal Women. *Cancer Research*, **72**, 3029-3037. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-2771>
- [30] Abdalla, M.M.I. (2025) Gut-Liver Axis in Diabetes: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *World Journal of Gastroenterology*, **31**, Article 109090. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i29.109090>
- [31] Qian, X., Long, G., Wang, Q., Zhang, K., Liu, Y., Zhang, L., *et al.* (2025) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Increases the Incidence of Metachronous Liver Metastases from TNM Stage 0-II Colorectal Cancer. *Hepatology International*, **19**, 1098-1108. <https://doi.org/10.1007/s12072-025-10870-y>
- [32] Takahashi, Y., Dungubat, E., Kusano, H. and Fukusato, T. (2023) Pathology and Pathogenesis of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-Associated Hepatic Tumors. *Biomedicines*, **11**, Article 2761. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102761>
- [33] Klupczyńska, E.A., Dietz, K., Małeczka, A. and Ratajczak, E. (2022) Mitochondrial Peroxiredoxin-III (PRXIII) Activity and Function during Seed Aging. *Antioxidants*, **11**, Article 1226. <https://doi.org/10.3390/antiox11071226>
- [34] Goh, R.S.J., Koh, J., Utami Intaran, M.A., Chin, Y., Kong, G., Chong, B., *et al.* (2025) Population-Based Study on the Coexistence of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association*, **14**, e041834. <https://doi.org/10.1161/jaha.125.041834>
- [35] Rubino, J.M., Ring, N.Y., Patel, K., Xia, X., MacKenzie, T.A. and diFlorio-Alexander, R.M. (2025) Lymph Node Adiposity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Biomedicines*, **13**, Article 80. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010080>
- [36] Boursier, J. and Tsochatzis, E.A. (2021) Case-Finding Strategies in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *JHEP Reports*, **3**, Article 100219. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100219>
- [37] Ali, S.M.J. and Lai, M. (2025) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Annals of Internal Medicine*, **178**, ITC1-ITC16. <https://doi.org/10.7326/annals-24-02933>
- [38] Tsukanov, V.V., Vasyutin, A.V. and Tonkikh, J.L. (2025) Risk Factors, Prevention and Screening of Colorectal Cancer: A Rising Problem. *World Journal of Gastroenterology*, **31**, Article 98629. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i5.98629>
- [39] Anstee, Q.M., Castera, L. and Loomba, R. (2022) Impact of Non-Invasive Biomarkers on Hepatology Practice: Past, Present and Future. *Journal of Hepatology*, **76**, 1362-1378. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.026>
- [40] Lazarus, J.V., Castera, L., Mark, H.E., Allen, A.M., Adams, L.A., Anstee, Q.M., *et al.* (2023) Real-World Evidence on Non-Invasive Tests and Associated Cut-Offs Used to Assess Fibrosis in Routine Clinical Practice. *JHEP Reports*, **5**, Article 100596. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100596>
- [41] Keeshin, B., Byrne, K., Thorn, B. and Shepard, L. (2020) Screening for Trauma in Pediatric Primary Care. *Current Psychiatry Reports*, **22**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01183-y>
- [42] Forlano, R., Stanic, T., Jayawardana, S., Mullish, B.H., Yee, M., Mossialos, E., *et al.* (2023) A Prospective Study on the Prevalence of masld in People with Type-2 Diabetes in the Community. Cost Effectiveness of Screening Strategies. *Liver International*, **44**, 61-71. <https://doi.org/10.1111/liv.15730>
- [43] Yuan, H., Tong, X., Ren, Y., Li, Y., Wang, X., Chen, L., *et al.* (2024) AI-Based Digital Pathology Provides Newer Insights into Lifestyle Intervention-Induced Fibrosis Regression in MASLD: An Exploratory Study. *Liver International*, **44**, 2572-2582. <https://doi.org/10.1111/liv.16025>
- [44] Allen, A.M., Lazarus, J.V., Alkhoury, N., Noureddin, M., Wong, V.W., Tsochatzis, E.A., *et al.* (2025) Global Patterns of Utilization of Noninvasive Tests for the Clinical Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Hepatology Communications*, **9**, e0678. <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000678>
- [45] Zahid, M.D., Lal, A., Almas, A. and Parkash, O. (2025) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Cardiovascular Disease—A Growing Threat Beyond the Liver. *Current Atherosclerosis Reports*, **27**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01353-4>
- [46] Wang, J., Wang, Z., Yu, Y., Cheng, S. and Wu, J. (2025) Advances in Research on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Life Sciences*, **362**, Article 123362. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123362>
- [47] Keating, S.E., Chawla, Y., De, A. and George, E.S. (2024) Lifestyle Intervention for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A 24-H Integrated Behavior Perspective. *Hepatology International*, **18**, 959-976. <https://doi.org/10.1007/s12072-024-10663-9>
- [48] Suzuki, A., Lindor, K., Saver, J.S., Lymp, J., Mendes, F., Muto, A., *et al.* (2005) Effect of Changes on Body Weight and Lifestyle in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **43**, 1060-1066. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.06.008>

- [49] Wong, V.W., Chan, R.S., Wong, G.L., Cheung, B.H., Chu, W.C., Yeung, D.K., *et al.* (2013) Community-Based Lifestyle Modification Programme for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Hepatology*, **59**, 536-542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.013>
- [50] Subramanian, M., Wojtuszczyz, A., Favre, L., Boughorbel, S., Shan, J., Letaief, K.B., *et al.* (2020) Precision Medicine in the Era of Artificial Intelligence: Implications in Chronic Disease Management. *Journal of Translational Medicine*, **18**, Article No. 472. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02658-5>
- [51] Wallace, C., Gamkrelidze, I., Estes, C., Razavi, H. and Sanyal, A.J. (2025) Modeling the Health and Economic Impact of Pharmacologic Therapies for MASLD in the United States. *Journal of Hepatology*, **83**, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.01.009>
- [52] Huttasch, M., Roden, M. and Kahl, S. (2024) Obesity and MASLD: Is Weight Loss the (Only) Key to Treat Metabolic Liver Disease? *Metabolism*, **157**, 155937. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155937>
- [53] Hermann, L.S. (1990) Biguanides and Sulfonylureas as Combination Therapy in NIDDM. *Diabetes Care*, **13**, 37-41. <https://doi.org/10.2337/diacare.13.3.37>
- [54] Gill, I., Agah, R., Hu, E. and Mazumder, A. (1989) Synergistic Antitumor Effects of Interleukin 2 and the Monoclonal Lym-1 against Human Burkitt Lymphoma Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Cancer Research*, **49**, 5377-5379.
- [55] Shi, Y. and Fan, J. (2022) Therapeutic Developments in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Chinese Medical Journal*, **135**, 1009-1018. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002091>
- [56] Tan, D.J.H., Ng, C.H., Lin, S.Y., Pan, X.H., Tay, P., Lim, W.H., *et al.* (2022) Clinical Characteristics, Surveillance, Treatment Allocation, and Outcomes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*, **23**, 521-530. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00078-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00078-x)
- [57] Riveiro-Barciela, M. and De Martin, E. (2025) Navigating Liver Toxicity in the Age of Novel Oncological Agents. *JHEP Reports*, **7**, Article 101473. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101473>
- [58] Han, J., Kuai, W., Yang, L., Tao, X., Wang, Y., Zeng, M., *et al.* (2024) Impact of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease on the Efficacy of Immunotherapy in Patients with Chronic Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Biology & Medicine*, **21**, 813-825. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0048>
- [59] Kanwal, F., Kramer, J.R., Li, L., Yang, Y., Cao, Y., Yu, X., *et al.* (2024) GLP-1 Receptor Agonists and Risk for Cirrhosis and Related Complications in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *JAMA Internal Medicine*, **184**, 1314-1323. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.4661>
- [60] von Renteln, D., Bouin, M., Barkun, A., Weber, A., Robertson, D., Anderson, J., *et al.* (2017) Patients' Willingness to Defer Resection of Diminutive Polyps: Results of a Multicenter Survey. *Endoscopy*, **50**, 221-229. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121221>
- [61] Tang, B., Lin, N., Liang, J., Yi, G., Zhang, L., Peng, W., *et al.* (2025) Leveraging Pleiotropic Clustering to Address High Proportion Correlated Horizontal Pleiotropy in Mendelian Randomization Studies. *Nature Communications*, **16**, Article No. 2817. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57912-5>
- [62] Eslam, M., Sanyal, A.J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., *et al.* (2020) MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **158**, 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>