

· 脂肪性肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH260611

代谢相关脂肪性肝病肝纤维化分期与结直肠占位性病变的关联性分析

齐 静¹, 赵子恒^{1,2}, 高杉杉¹, 李 坤¹

1 山东第一医科大学第一附属医院&山东省千佛山医院消化内科, 济南 250014

2 山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生处, 济南 250117

通信作者: 李坤, 19223926920@163.com (ORCID: 0009-0000-1252-5187)

摘要: **目的** 探讨结直肠占位性病变与代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)之间的关联, 以期为 MAFLD 人群早期识别结直肠占位性病变提供新思路。**方法** 回顾性纳入 2018 年 9 月 1 日—2023 年 8 月 31 日于山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)住院, 并同期完成结肠镜及腹部影像学(腹部超声、腹部磁共振成像或计算机体层成像之一)检查的 12 252 例患者。根据结肠镜结果将患者分为结直肠占位组($n=6\ 545$)与结直肠非占位组($n=5\ 707$)。比较两组患者的基线资料, 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析筛选结直肠占位性病变的影响因素, 并进一步探讨 MAFLD 及基于肝纤维化 4 项(FIB-4)、非酒精性脂肪性肝病纤维化评分(NFS)和天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数(APRI)评分评估的肝纤维化与结直肠占位性病变的关联。符合偏态分布的计量资料两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。**结果** 单因素分析显示, 结直肠占位组患者的年龄($Z=-95.628, P<0.001$)、男性占比($\chi^2=406.910, P<0.001$)、体重($Z=-24.928, P<0.001$)、体重指数(BMI) ($Z=-21.367, P<0.001$)、舒张压($Z=-15.527, P<0.001$)、收缩压($Z=-16.965, P<0.001$)、冠心病史($\chi^2=28.112, P<0.001$)、高血压史($\chi^2=152.993, P<0.001$)、糖尿病史($\chi^2=52.175, P<0.001$)、脑梗死史($\chi^2=14.097, P<0.001$)、白细胞(WBC) ($Z=-12.801, P<0.001$)、血红蛋白(HGB) ($Z=-19.258, P<0.001$)、天冬氨酸氨基转移酶($Z=-6.673, P=0.001$)、丙氨酸氨基转移酶($Z=-10.375, P<0.001$)、碱性磷酸酶($Z=-10.496, P<0.001$)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT) ($Z=-18.893, P<0.001$)、血尿素氮($Z=-13.291, P<0.001$)、肌酐($Z=-16.798, P<0.001$)、尿酸($Z=-16.822, P<0.001$)、甘油三酯($Z=-10.186, P<0.001$)和空腹葡萄糖($Z=-15.761, P<0.001$)显著高于结直肠非占位组。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄[比值比(OR)=1.052, 95% 置信区间(CI): 1.045 ~ 1.057, $P<0.001$]、性别($OR=0.523, 95\%CI: 0.466 \sim 0.587, P<0.001$)、BMI ($OR=1.031, 95\%CI: 1.018 \sim 1.046, P<0.001$)、高血压史($OR=1.140, 95\%CI: 1.019 \sim 1.276, P=0.022$)、WBC ($OR=1.057, 95\%CI: 1.028 \sim 1.087, P<0.001$)、GGT ($OR=1.001, 95\%CI: 1.000 \sim 1.002, P=0.021$)、白蛋白(Alb) ($OR=0.982, 95\%CI: 0.969 \sim 0.995, P=0.008$)及 HGB ($OR=1.004, 95\%CI: 1.001 \sim 1.008, P=0.019$)是结直肠占位性病变的独立影响因素。在 MAFLD 人群中, 校正年龄、性别、BMI、高血压史、WBC、HGB、GGT 及 Alb 后, 经 FIB-4 与 NFS 评分评估的中高危进展期肝纤维化仍是结直肠占位性病变的影响因素(FIB-4: $OR=1.457, 95\%CI: 1.176 \sim 1.810$; NFS: $OR=1.499, 95\%CI: 1.244 \sim 1.809, P$ 值均 <0.05)。其中, 基于 FIB-4 评分评估的肝纤维化程度与结直肠占位性病变的病理类型、部位、大小及数量均无显著相关性(P 值均 >0.05); 基于 NFS 的中高危进展期肝纤维化虽与病理类型、部位及大小无关, 但与病变数量可能存在关联($\chi^2=9.770, P<0.05$)。**结论** 年龄、性别、BMI、高血压史、WBC、HGB、GGT 及 Alb 是结直肠占位性病变的独立影响因素。经 FIB-4 或 NFS 评估的中高危进展期肝纤维化与结直肠占位性病变存在独立关联, 其中基于 NFS 评估的肝纤维化程度可能与占位性病变数量增多相关。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 结直肠占位性病变; 癌症早期检测**基金项目:** 山东省医学会临床科研专项资金-齐鲁专项(YXH2022ZX02113)

Association between liver fibrosis staging and colorectal space-occupying lesions in metabolic associated fatty liver disease

QI Jing¹, ZHAO Ziheng^{1,2}, GAO Shanshan¹, LI Kun¹

1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China; 2. Graduate School, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan 250117, China

Corresponding author: LI Kun, 19223926920@163.com (ORCID: 0009-0000-1252-5187)

Abstract: Objective To investigate whether there exists an independent association beyond shared risk factors between colorectal space-occupying lesions and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD), and to provide new ideas for early identification of colorectal space-occupying lesions in the MAFLD population. **Methods** A retrospective analysis was performed for 12 252 patients who were hospitalized in The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital) and underwent both colonoscopy and abdominal imaging (abdominal ultrasound, magnetic resonance imaging, or computed tomography) from September 1, 2018 to August 31, 2023. According to colonoscopy findings, the patients were divided into colorectal space-occupying lesion group with 6 545 patients and non-colorectal space-occupying lesion group with 5 707 patients. Baseline data were compared between the two groups. The univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify influencing factors for colorectal space-occupying lesions, and further analysis was performed to investigate the association of MAFLD and liver fibrosis (assessed by fibrosis-4 [FIB-4], nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score [NFS], and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index) with colorectal space-occupying lesions. The Mann-Whitney *U* test was used for comparison of continuous data with skewed distribution between groups, and the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between groups. **Results** The univariate analysis showed that compared with the non-colorectal space-occupying lesion group, the colorectal space-occupying lesion group had significantly higher age ($Z = -95.628$, $P < 0.001$), proportion of male patients ($\chi^2 = 406.910$, $P < 0.001$), body weight ($Z = -24.928$, $P < 0.001$), body mass index (BMI) ($Z = -21.367$, $P < 0.001$), diastolic blood pressure ($Z = -15.527$, $P < 0.001$), systolic blood pressure ($Z = -16.965$, $P < 0.001$), proportion of patients with history of coronary heart disease ($\chi^2 = 28.112$, $P < 0.001$)/hypertension ($\chi^2 = 152.993$, $P < 0.001$)/diabetes ($\chi^2 = 52.175$, $P < 0.001$)/cerebral infarction ($\chi^2 = 14.097$, $P < 0.001$), white blood cell count (WBC) ($Z = -12.801$, $P < 0.001$), hemoglobin (HGB) ($Z = -19.258$, $P < 0.001$), aspartate aminotransferase ($Z = -6.673$, $P = 0.001$), alanine aminotransferase ($Z = -10.375$, $P < 0.001$), alkaline phosphatase ($Z = -10.496$, $P < 0.001$), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ($Z = -18.893$, $P < 0.001$), blood urea nitrogen ($Z = -13.291$, $P < 0.001$), creatinine ($Z = -16.798$, $P < 0.001$), uric acid ($Z = -16.822$, $P < 0.001$), triglyceride ($Z = -10.186$, $P < 0.001$), and fasting blood glucose ($Z = -15.761$, $P < 0.001$). The multivariate Logistic regression analysis showed that age (odds ratio [OR] = 1.052, 95% confidence interval [CI]: 1.045—1.057, $P < 0.001$), sex (OR = 0.523, 95%CI: 0.466—0.587, $P < 0.001$), BMI (OR = 1.031, 95%CI: 1.018—1.046, $P < 0.001$), history of hypertension (OR = 1.140, 95%CI: 1.019—1.276, $P = 0.022$), WBC (OR = 1.057, 95%CI: 1.028—1.087, $P < 0.001$), GGT (OR = 1.001, 95%CI: 1.000—1.002, $P = 0.021$), Alb (OR = 0.982, 95%CI: 0.969—0.995, $P = 0.008$), and HGB (OR = 1.004, 95%CI: 1.001—1.008, $P = 0.019$) were independent influencing factors for colorectal space-occupying lesions. In the MAFLD population, after adjustment for age, sex, BMI, history of hypertension, WBC, HGB, GGT, and Alb, intermediate-to-high risk of advanced liver fibrosis assessed by FIB-4 and NFS was still an influencing factor for colorectal space-occupying lesions (FIB-4: OR = 1.457, 95%CI: 1.176—1.810, $P < 0.05$; NFS: OR = 1.499, 95%CI: 1.244—1.809, $P < 0.05$). Liver fibrosis degree based on FIB-4 was not significantly associated with the pathological type, location, size, or number of colorectal space-occupying lesions (all $P > 0.05$). While intermediate-to-high risk of advanced liver fibrosis based on NFS was not associated with pathological type, location, or size, it might be associated with the number of lesions ($\chi^2 = 9.770$, $P < 0.05$). **Conclusion** Age, sex, BMI, history of hypertension, WBC, HGB, GGT, and Alb are independent influencing factors for colorectal space-occupying lesions. Intermediate-to-high risk of advanced liver fibrosis assessed by FIB-4 or NFS is independently associated with colorectal space-occupying lesions, and liver fibrosis assessed by NFS might be associated with the increase in the number of lesions.

Key words: Metabolic Associated Fatty Liver Disease; Colorectal Space-Occupying Lesions; Early Detection of Cancer

Research funding: Shandong Provincial Medical Association Clinical Research Fund-Qilu Special Project(YXH2022ZX02113)

截至2021年,全球非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)总体患病率约为32.4%,在肥胖与2型糖尿病人群中分别高达66.21%与51.83%^[1]。近年来,其诊断概念已更新为“代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”,强调代谢功能障碍在疾病发生与转归中的关键作用^[2]。

MAFLD的危害并不局限于肝脏,大量证据表明其与肝外恶性肿瘤(尤其是结直肠癌)的发生风险密切相关^[3-4]。结直肠癌已成为全球第三大常见恶性肿瘤,也是全球癌症相关死亡的第二大常见原因^[5-6],其发生是遗传、饮食和环境等多种因素共同作用的结果^[7]。结直肠息肉是其重要的癌前病变,通过结肠镜筛查并及时切除息肉,可以有效降低结直肠癌的病死率^[8]。因此,识别结直肠占位性病变的相关影响因素,对于高危人群的早期识别与筛查具有重要意义。

尽管MAFLD的概念已被提出,但相较于传统NAFLD,其与结直肠占位性病变的关联探讨鲜有报道。鉴于肝活检的有创性限制了其临床接受度,而无创肝纤维化评分已被证实可用于识别进展期肝纤维化风险^[9-10],本研究采用肝纤维化4项(fibrosis-4, FIB-4)、天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数(aspartate aminotransferase/platelet ratio index, APRI)及非酒精性脂肪性肝病纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS)等非侵入性评分模型,系统评估MAFLD及其纤维化程度与结直肠占位性病变的关联,从而为MAFLD患者结直肠占位性病变的发生风险与早期筛查决策提供依据。因更名为MAFLD时间尚短,研究数据过少,关于脂肪性肝病的名称将遵照文献原文。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究采用回顾性研究设计,选取2018年9月1日—2023年8月31日在山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)住院,并于同期接受腹部影像学[腹部超声、计算机体层成像(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]及结肠镜检查的患者作为研究对象。纳入标准:(1)基本信息完整;(2)年龄18~65岁;(3)住院期间完成至少1项腹部影像学检查及结肠镜检查。排除标准:(1)处于妊娠期或哺乳期的女性;(2)合并严重的心、肺、肝和肾功能不全或严重代谢性疾病等临床状态不稳定者;(3)患有明确可导致脂肪肝的疾病,如病毒性肝

炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性和营养不良等;(4)因肠道准备不充分而影响结肠镜观察者;(5)患有炎症性肠病、大肠黑变病或家族性结肠息肉病者。

1.2 资料收集 收集研究对象的基线资料,一般资料包括年龄、性别、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史和脑梗死史;使用统一校准的身高体重测量仪测量身高(m)、体重(kg),并计算体重指数(body mass index, BMI);使用经校正的电子血压计测量患者静息状态下的收缩压与舒张压。

1.3 血液生化检测 所有患者均由护士统一采集空腹静脉血,并送至本院化验科进行检测,检测的实验室指标包括:白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶、白蛋白(albumin, Alb)、尿酸、肌酐、血尿素氮、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白和空腹血糖。

1.4 结肠镜检查 所有患者在结肠镜检查前1 d接受流质饮食,并服用聚乙二醇电解质散4 000 mL及二甲硅油10 mL进行肠道清洁。结肠镜检查由具备相应资质的消化内镜医师执行。对于肠道准备充分的患者,内镜均进镜至回盲部。术中详细记录占位性病变的大小、数量及具体位置,并对发现的占位性病行内镜下切除或活检,所获标本均送病理学检查以明确诊断。

1.5 影像学检查 所有患者进行肝脏影像学检查前均禁食禁水至少4 h。肝脏超声由本院超声科医生执行,腹部CT或MRI由本院放射科医生阅片并提供正式诊断报告。

1.6 MAFLD的诊断标准 采用《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)》^[2]中的诊断标准,确诊MAFLD需满足以下条件:在影像学诊断脂肪肝和/或病理学 $\geq 5\%$ 的肝细胞出现大泡性脂肪变性基础上,排除基因3型丙型肝炎病毒感染、药物性脂肪性肝病、肝豆状核变性和营养不良等可导致MAFLD的疾病,并排除过量饮酒(每周乙醇摄入量男性 ≥ 210 g,女性 ≥ 140 g)和其他可导致MAFLD的原因;同时,患者至少需存在以下1项代谢心血管疾病危险因素:(1)BMI ≥ 24.0 kg/m²,或腰围 ≥ 90 cm(男性)和85 cm(女性),或体脂肪含量和体脂百分比超标;(2)空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L,或糖负荷后2 h血糖 ≥ 7.8 mmol/L或糖化血红蛋白 $\geq 5.7\%$,或有2型糖尿

病史,或稳态型评估法胰岛素抵抗指数 ≥ 2.5 ; (3)空腹血清甘油三酯 ≥ 1.70 mmol/L,或正在接受降脂药物治疗; (4)血清高密度脂蛋白 ≤ 1.0 mmol/L(男性)和 1.3 mmol/L(女性),或正在接受降脂药物治疗; (5)血压 $\geq 130/85$ mmHg,或正在接受降血压药物治疗。

1.7 无创肝纤维化评分 研究采用最初为NAFLD开发的NFS评分以评估肝纤维化风险,该评分在MAFLD人群中已得到验证和应用。具体公式与临界值如下:

(1) $FIB-4 = [\text{年龄(岁)} \times \text{AST(U/L)}] / [\text{PLT}(\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT(U/L)}}]$ 。 $FIB-4 < 1.3$ 提示排除进展期肝纤维化(低危), $1.3 \leq FIB-4 \leq 2.67$ 提示灰区(中危), $FIB-4 > 2.67$ 则提示进展期肝纤维化(高危)。

(2) $NFS = -1.675 + 0.037 \times \text{年龄(岁)} + 0.094 \times \text{BMI}(\text{kg/m}^2) + 1.13 \times \text{空腹血糖受损/糖尿病(是=1,否=0)} + 0.99 \times (\text{AST/ALT}) - 0.013 \times \text{PLT}(\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{Alb(g/dL)}$ 。 $NFS < -1.455$ 提示排除进展期肝纤维化(低危), $-1.455 \leq NFS \leq 0.676$ 提示灰区(中危), $NFS > 0.676$ 则提示进展期肝纤维化(高危)。

(3) $APRI = \text{AST(U/L)} / \text{AST正常值上限(U/L)} \times 100 / \text{PLT}(\times 10^9/\text{L})$ 。 $APRI < 0.5$ 提示排除进展期肝纤维化(低危), $0.5 \leq APRI \leq 1.5$ 提示灰区(中危), $APRI > 1.5$ 则提示存在进展期肝纤维化(高危)。

1.8 统计学方法 采用山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)健康医疗大数据平台(基于R语言,版本4.4.3)进行数据分析。偏态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较用Mann-Whitney U 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量,以及基于临床专业知识认为可能与结局相关的变量,一并纳入多因素Logistic回归模型进行筛选。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入12 252例研究对象,根据结肠镜检查结果将其分为结直肠占位组($n=6\ 545$)和非占位组($n=5\ 707$)。两组患者在年龄、性别、体重、BMI、舒张压、收缩压、冠心病史、高血压史、糖尿病史、脑梗死史、WBC、HGB、AST、ALT、碱性磷酸酶、GGT、血尿素氮、肌酐、尿酸、甘油三酯、空腹血糖方面的差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 结直肠占位性病变影响因素的多因素Logistic分析 以结直肠占位性病变为因变量,将单因素分析中有

统计学意义的变量及临床相关变量纳入多因素Logistic回归模型,经逐步回归法分析结直肠占位性病变影响因素。结果显示,年龄、性别、BMI、高血压史、WBC、HGB、GGT、Alb是结直肠占位性病变的独立影响因素(P 值均 < 0.05)(表2)。

2.3 MAFLD与结直肠占位性病变的相关性分析 MAFLD患者根据FIB-4、APRI及NFS评分进行肝纤维化分层,分为低危进展期肝纤维化组($FIB-4 < 1.3$, $APRI < 0.5$, $NFS < -1.455$)、中高危进展期肝纤维化组($FIB-4 \geq 1.3$, $APRI \geq 0.5$, $NFS \geq -1.455$)。结果显示,结直肠占位性病变的比例在MAFLD组中显著高于非MAFLD组($P < 0.05$)。在MAFLD患者中,经FIB-4与NFS评估的中高危进展期肝纤维化组结直肠占位性病变的比例亦显著升高(P 值均 < 0.05)(表3)。为明确MAFLD与结直肠占位性病变的关系,通过构建逐步校正的回归模型进行分析,在校正人口学及多项临床指标后,MAFLD本身并未显示出与结直肠占位性病变的独立关联性,但经FIB-4与NFS定义的中高危进展期肝纤维化依然是结直肠占位性病变的独立影响因素(P 值均 < 0.05)(表4)。

2.4 MAFLD肝纤维化程度与结直肠占位性病变特点的关系 以上结果提示,在MAFLD患者中,经FIB-4与NFS评估的中高危进展期肝纤维化与结直肠占位性病变存在显著关联。为进一步探讨其对结直肠占位性病变特点的影响,根据上述评分将患者分层并比较其病理类型、部位、最大直径及数量的差异。结果显示,除NFS评估的中高危进展期肝纤维化可能与占位数量相关($P < 0.05$)外,两种评分定义的纤维化程度与占位的病理类型、部位及最大直径均无显著相关性(P 值均 > 0.05)(表5、6)。当同一患者存在多种病变时,按以下优先级归类:恶性病变>腺瘤性息肉>锯齿状病变>炎性息肉>脂肪瘤/平滑肌瘤>其他。在结直肠占位组中,647例患者同时存在腺瘤性息肉与锯齿状病变,本研究将其统一归入腺瘤性息肉组进行分析。

3 讨论

结直肠癌多源于其癌前病变,即结直肠息肉。根据第5版世界卫生组织分类,结直肠息肉可分为腺瘤性息肉、锯齿状病变、炎性息肉和错构瘤性息肉^[11]。其主要遵循“腺瘤-癌序列”(约占85%)或“锯齿状通路”(占15%~30%)发展^[12-14]。结肠镜筛查能早期发现并切除息肉,有效降低结直肠癌的病死率^[8]。因此,明确识别结直肠

表1 两组患者的一般资料及生化资料比较

Table 1 Comparison of general characteristics and biochemical parameters between the two groups of patients

指标	结直肠占位组(<i>n</i> =6 545)	结直肠非占位组(<i>n</i> =5 707)	统计值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	54(48~59)	50(43~57)	<i>Z</i> =-95.628	<0.001
性别[例(%)]			$\chi^2=406.910$	<0.001
男	4 132(63.1)	2 565(44.9)		
女	2 413(36.9)	3 142(55.1)		
体重(kg)	72.0(64.0~80.0)	67.5(60.0~77.0)	<i>Z</i> =-24.928	<0.001
BMI(kg/m ²)	25.34(23.12~27.68)	24.50(22.21~26.97)	<i>Z</i> =-21.367	<0.001
舒张压(mmHg)	80(72~88)	78(70~86)	<i>Z</i> =-15.527	<0.001
收缩压(mmHg)	130(120~141)	126(117~138)	<i>Z</i> =-16.965	<0.001
冠心病史[例(%)]			$\chi^2=28.112$	<0.001
是	832(12.7)	552(9.7)		
否	5 713(87.3)	5 155(90.3)		
高血压史[例(%)]			$\chi^2=152.993$	<0.001
是	1 796(27.4)	1 026(18.0)		
否	4 749(72.6)	4 681(82.0)		
糖尿病史[例(%)]			$\chi^2=52.175$	<0.001
是	972(14.9)	598(10.5)		
否	5 573(85.1)	5 109(89.5)		
脑梗死史[例(%)]			$\chi^2=14.097$	<0.001
是	355(5.4)	227(4.0)		
否	6 190(94.6)	5 480(96.0)		
WBC($\times 10^9/L$)	5.68(4.79~6.74)	5.46(4.59~6.47)	<i>Z</i> =-12.801	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	230(198~268)	235(201~274)	<i>Z</i> =-0.231	0.817
HGB(g/L)	144(133~154)	139(127~151)	<i>Z</i> =-19.258	<0.001
AST(U/L)	17.90(15.10~22.00)	17.60(14.90~21.30)	<i>Z</i> =-6.673	0.001
ALT(U/L)	17.30(12.40~24.40)	16.00(11.60~23.50)	<i>Z</i> =-10.375	<0.001
ALP(U/L)	67(56~80)	66(55~79)	<i>Z</i> =-10.496	<0.001
GGT(U/L)	23.00(15.30~38.05)	19.00(13.00~39.00)	<i>Z</i> =-18.893	<0.001
Alb(g/L)	45.30(42.60~47.60)	45.60(42.90~47.90)	<i>Z</i> =-0.168	0.867
BUN(mmol/L)	4.90(4.10~5.70)	4.70(3.90~5.90)	<i>Z</i> =-13.291	<0.001
Cr(μ mol/L)	68(59~78)	64(56~75)	<i>Z</i> =-16.798	<0.001
UA(μ mol/L)	319(264~380)	296(243~362)	<i>Z</i> =-16.822	<0.001
TC(mmol/L)	4.77(4.25~5.30)	4.77(4.28~5.27)	<i>Z</i> =-0.224	0.822
TG(mmol/L)	1.24(0.98~1.81)	1.24(0.87~1.64)	<i>Z</i> =-10.186	<0.001
LDL(mmol/L)	2.77(2.38~3.19)	2.77(2.38~3.16)	<i>Z</i> =-1.054	0.291
FBG(mmol/L)	5.14(4.70~5.75)	5.00(4.60~5.50)	<i>Z</i> =-15.761	<0.001

注: BMI, 体重指数; WBC, 白细胞; PLT, 血小板计数; HGB, 血红蛋白; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; GGT, γ -谷氨酰转移酶; Alb, 白蛋白; BUN, 血尿素氮; Cr, 肌酐; UA, 尿酸; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL, 低密度脂蛋白; FBG, 空腹血糖。

占位性病变的危险因素,对于结直肠癌的早期防治至关重要。本研究首先通过多因素 Logistic 回归分析发现,年龄、性别、BMI、高血压史、WBC、HGB、GGT 及 Alb 为结直肠占位性病变的独立影响因素(*P*值均<0.05)。此结果与国际上多项研究报道的结直肠癌腺瘤风险与男性、高龄及代谢紊乱等因素密切相关的结论一致^[15-16]。

能量密集型饮食和久坐少动的生活方式及其催生

的肥胖、代谢综合征和2型糖尿病是MAFLD的主要危险因素^[2]。基于MAFLD与结直肠占位性病变存在类似的代谢危险因素,本研究进一步探讨二者之间的关联。研究结果表明,MAFLD患者中结直肠占位性病变的患病率(55.2%)高于非MAFLD患者(52.8%),但在校正混杂因素后,MAFLD本身并未显示出与结直肠占位性病变的独立关联性。这一发现反映了当前学界的争议:既有

表2 结直肠占位性病变影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for colorectal space-occupying lesions

影响因素	β 值	Wald	OR(95%CI)	P值
年龄(岁)	0.050	324.674	1.052(1.045 ~ 1.057)	<0.001
女性	-0.648	122.073	0.523(0.466 ~ 0.587)	<0.001
BMI(kg/m ²)	0.031	19.965	1.031(1.018 ~ 1.046)	<0.001
收缩压(mmHg)	0.003	3.231	1.003(0.999 ~ 1.006)	0.072
高血压史	0.131	5.241	1.140(1.019 ~ 1.276)	0.022
WBC($\times 10^9/L$)	0.055	15.229	1.057(1.028 ~ 1.087)	<0.001
GGT(U/L)	0.001	5.362	1.001(1.000 ~ 1.002)	0.021
Alb(g/L)	-0.018	7.122	0.982(0.969 ~ 0.995)	0.008
HGB(g/L)	0.004	5.539	1.004(1.001 ~ 1.008)	0.019

注: BMI, 体重指数; WBC, 白细胞; HGB, 血红蛋白; GGT, γ -谷氨酰转氨酶; Alb, 白蛋白; OR, 比值比; CI, 置信区间。

表3 MAFLD与结直肠占位性病变的关系

Table 3 Association of MAFLD with colorectal space-occupying lesions

项目	例数	结直肠占位组	结直肠非占位组	χ^2 值	P值
MAFLD[例(%)]				5.440	0.020
否	9 189	4 853(52.8)	4 336(47.2)		
是	3 063	1 692(55.2)	1 371(44.8)		
FIB-4[例(%)] ¹⁾				14.912	<0.001
<1.3	2 485	1 328(53.4)	1 157(46.6)		
≥ 1.3	469	296(63.1)	173(36.9)		
APRI[例(%)] ²⁾				0.004	0.950
<0.5	2 842	1 563(55.0)	1 279(45.0)		
≥ 0.5	117	64(54.7)	53(45.3)		
NFS[例(%)] ³⁾				19.807	<0.001
<-1.455	2 185	1 152(52.7)	1 033(47.3)		
≥ -1.455	650	407(62.6)	243(37.4)		

注: MAFLD, 代谢相关脂肪性肝病; FIB-4, 肝纤维化4项; APRI, 天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数; NFS, 非酒精性脂肪性肝病纤维化评分。1) 指标缺失, 排除109例; 2) 指标缺失, 排除104例; 3) 指标缺失, 排除228例。

表4 MAFLD与结直肠占位性病变关系的 Logistic 回归分析

Table 4 Association of MAFLD with colorectal space-occupying lesions: A Logistic regression analysis

变量	模型1			模型2			模型3		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
MAFLD									
否		1.000			1.000			1.000	
是	1.103	1.016 ~ 1.197	0.020	1.022	0.933 ~ 1.120	0.633	0.988	0.899 ~ 1.085	0.798
FIB-4									
<1.3		1.000			1.000			1.000	
≥ 1.3	1.491	1.218 ~ 1.830	<0.001	1.493	1.214 ~ 1.842	<0.001	1.457	1.176 ~ 1.810	0.001
APRI									
<0.5		1.000			1.000			1.000	
≥ 0.5	0.988	0.682 ~ 1.437	0.950	0.856	0.577 ~ 1.272	0.439	0.779	0.515 ~ 1.180	0.237
NFS									
<-1.455		1.000			1.000			1.000	
≥ -1.455	1.502	1.256 ~ 1.799	<0.001	1.525	1.274 ~ 1.829	<0.001	1.499	1.244 ~ 1.809	<0.001

注: 模型1未校正因素, 模型2在模型1的基础上校正年龄、性别、BMI, 模型3在模型2的基础上校正高血压史、WBC、HGB、GGT、Alb; 因FIB-4评分中包含年龄, NFS评分中包含年龄、BMI、Alb, 在进行各个评分的回归分析时未对包含的指标进行校正。MAFLD, 代谢相关脂肪性肝病; FIB-4, 肝纤维化4项; NFS, 非酒精性脂肪性肝病纤维化评分; APRI, 天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数; OR, 比值比; CI, 置信区间。

表5 经FIB-4分组肝纤维化分期与结直肠占位性病变特点的关系

Table 5 Association of liver fibrosis stages with characteristics of colorectal space-occupying lesions according to FIB-4 stratification

因素	FIB-4<1.3(n=1 328)	FIB-4≥1.3(n=296)	χ^2 值	P值
病理类型[例(%)] ¹⁾				0.954
恶性病变	21(1.6)	5(1.7)		
良性病变				
腺瘤性息肉	912(68.7)	206(69.6)		
锯齿状病变	142(10.7)	27(9.1)		
炎性息肉	176(13.3)	40(13.5)		
单纯脂肪瘤、平滑肌瘤	9(0.7)	1(0.3)		
其他类型	2(0.2)	1(0.3)		
占位性病变位置[例(%)] ²⁾			2.920	0.404
回盲肠+升结肠	156(11.7)	34(11.5)		
结肠肝曲+横结肠+结肠脾曲	211(15.9)	45(15.2)		
降结肠+乙状结肠+直肠	461(34.7)	89(30.1)		
全结肠	475(35.8)	119(40.2)		
占位性病变大小[例(%)] ³⁾			2.060	0.358
≤5 mm	620(46.7)	123(41.6)		
>5 mm ~ ≤10 mm	561(42.2)	133(44.9)		
>10 mm	91(6.9)	23(7.8)		
占位性病变数量[例(%)] ⁴⁾			4.050	0.257
1个	603(45.4)	129(43.6)		
2个	321(24.2)	60(20.3)		
3~9个	361(27.2)	93(31.4)		
≥10个	18(1.4)	6(2.0)		

注:FIB-4,肝纤维化4项。1)在FIB-4<1.3组及FIB-4≥1.3组的缺失例数分别为66例、16例;2)两组缺失例数分别为25例、9例;3)两组缺失例数分别为56例、17例;4)两组缺失例数分别为25例、8例。

研究支持NAFLD是结直肠腺瘤的危险因素^[16],也有研究未能证实二者之间存在显著关联^[17]。

MAFLD可进展至肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。本研究创新性地采用无创肝纤维化评分,对MAFLD患者进行肝纤维化风险分层。研究表明,FIB-4、NFS和APRI等非侵入性指标可用于对患者肝脏相关发病率和死亡率进行风险分层,其预测效能与肝脏活组织检查相当^[18]。其中,FIB-4与NFS是NAFLD领域研究最为深入的肝纤维化生物标志物^[19]。两者的主要区别在于:FIB-4公式简洁,具有较高的灵敏度,更适用于排除晚期肝纤维化;而NFS是一个融合了代谢相关因素的综合模型,具有较高的特异性,适用于辅助确认晚期病变^[9]。本研究结果显示,经FIB-4、NFS评估为中高危进展期肝纤维化组的结直肠占位性病变的患病率显著高于低危进展期肝纤维化组(FIB-4: 63.1% vs 53.4%, NFS: 62.6% vs 52.7%)。即使在校正多项混杂因素后,这一差异仍有统计学意义。此外,经NFS评估的中高危进展期肝纤维化

可能与结直肠占位性病变的数量增多相关($P<0.05$)。因此,MAFLD患者的肝纤维化程度(而非单纯的脂肪变性)可能是结直肠占位性病变更为关键的风险因素。

MAFLD与结直肠占位性病变之间关联的机制尚未完全阐明,但现有研究提出了几种可能的生物学通路。首先,胚胎学上,肝脏与肠道具有同源性;解剖生理学上,肝脏通过门静脉系统持续接收肠道血液,使得肠道来源的物质可直接影响肝脏^[20]。其次,MAFLD的核心病理生理改变为肝脂肪变性,源于脂肪组织功能障碍、胰岛素抵抗和低度炎症反应,共同引起肝脏甘油三酯合成增加及其氧化和利用减少^[2]。这种代谢紊乱环境可能通过以下途径促进结直肠肿瘤的发生:一方面,胰岛素和胰岛素样生长因子1可通过抑制细胞凋亡、促进细胞增殖,从而增加结直肠癌的患病风险^[21];另一方面,脂肪组织产生和释放炎性细胞因子,其中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6等促炎细胞因子已被证实参与结直肠腺瘤和结直肠癌的发生发展^[22-23]。

表6 经NFS分组肝纤维化分期与结直肠占位性病变特点的关系

Table 6 Association of liver fibrosis stages with characteristics of colorectal space-occupying lesions according to NFS stratification

因素	NFS<-1.455(<i>n</i> =1 152)	NFS≥-1.455(<i>n</i> =407)	χ ² 值	<i>P</i> 值
病理类型[例(%)] ¹⁾				0.801
恶性病变	16(1.4)	8(2.0)		
良性病变				
腺瘤性息肉	799(69.4)	278(68.3)		
锯齿状病变	125(10.9)	38(9.3)		
炎性息肉	151(13.1)	57(14.0)		
单纯脂肪瘤、平滑肌瘤	6(0.5)	3(0.7)		
其他类型	2(0.2)	0(0.0)		
占位性病变位置[例(%)] ²⁾			5.370	0.147
回盲肠+升结肠	137(11.9)	44(10.8)		
结肠肝曲+横结肠+结肠脾曲	182(15.8)	63(15.5)		
降结肠+乙状结肠+直肠	407(35.3)	122(30.0)		
全结肠	406(35.2)	166(40.8)		
占位性病变大小[例(%)] ³⁾			4.450	0.108
≤5 mm	542(47.0)	167(41.0)		
>5 mm ~ ≤10 mm	479(41.6)	191(46.9)		
>10 mm	81(7.0)	30(7.4)		
占位性病变数量[例(%)] ⁴⁾			9.770	0.021
1个	533(46.3)	169(41.5)		
2个	287(24.9)	86(21.1)		
3~9个	297(25.8)	132(32.4)		
≥10个	15(1.3)	9(2.2)		

注:NFS,非酒精性脂肪性肝病纤维化评分。1)在NFS<-1.455组及NFS≥-1.455组的缺失例数分别为53例、23例;2)两组缺失例数分别为20例、12例;3)两组缺失例数分别为50例、19例;4)两组缺失例数分别为20例、11例。

本研究亦存在一定局限性。肝活检虽是评估脂肪肝的金标准,但在大规模人群中实施侵入性检查存在难度及潜在风险。超声检查因操作简便、成本低和无辐射,成为筛查脂肪肝的首选方法,但其诊断准确性受操作者经验及患者体型影响;CT可定量评估肝脏脂肪含量,但存在辐射暴露问题;MRI无辐射、准确性高,但成本较高且普及性有限^[24-25]。本研究将3种腹部影像学检查结果均作为脂肪肝的诊断依据纳入研究,以提高其检测灵敏度与检出率。

综上所述,在MAFLD患者中,基于FIB-4、NFS等无创评分评估的中高危进展期肝纤维化,是结直肠占位性病变的独立风险标志。因此,建议对MAFLD患者常规开展肝纤维化无创评估,并对中高危进展期肝纤维化患者积极推荐结肠镜筛查与定期随访,这对于结直肠癌的早期风险分层与干预具有重要临床价值。

伦理学声明: 本研究方案于2025年1月3日经由山东第一医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过,批号: YXLL-KY-2025(005)。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 齐静负责收集及整理数据,数据分析,文章撰写;赵子恒负责收集及整理数据;高杉杉负责拟定写稿思路,修改论文;李坤负责拟定写稿思路,指导撰写论文及最后定稿。

参考文献:

[1] LOU TW, YANG RX, FAN JG. The global burden of fatty liver disease: The major impact of China[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2024, 13(1): 119-123. DOI: 10.21037/hbsn-23-556.

[2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (version 2024) [J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163. 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163. Chinese Society

[3] SANNA C, ROSSO C, MARIETTI M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and extra-hepatic cancers[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(5): 717. DOI: 10.3390/ijms17050717.

[4] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic can-

- cers: A meta-analysis of observational cohort studies[J]. Gut, 2022, 71(4): 778-788. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324191.
- [5] YE SJ, LIU Y, ZHANG T, et al. Analysis of the correlation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of colorectal neoplasms[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1068432. DOI: 10.3389/fphar.2022.1068432.
- [6] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [7] BUDHATHOKI S, IWASAKI M, YAMAJI T, et al. Dietary heterocyclic amine intake, NAT2 genetic polymorphism, and colorectal adenoma risk: The colorectal adenoma study in Tokyo[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015, 24(3): 613-620. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1051.
- [8] ZAUBER AG, WINAWER SJ, O'BRIEN MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths[J]. N Engl J Med, 2012, 366(8): 687-696. DOI: 10.1056/NEJMoa1100370.
- [9] ANSTEE QM, CASTERA L, LOOMBA R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future[J]. J Hepatol, 2022, 76(6): 1362-1378. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.026.
- [10] QIU YS, XIE WN, LI CY, et al. Diagnostic value of ultrasound elastography combined with APRI in liver fibrosis of patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. Clin Misdiagn Misther, 2025, 38(24): 62-68. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.24.010.
- 邱燕生, 谢维宁, 李彩妍, 等. 超声弹性成像联合 APRI 对代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(24): 62-68. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.24.010.
- [11] NAGTEGAAL ID, ODZE RD, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. Histopathology, 2020, 76(2): 182-188. DOI: 10.1111/his.13975.
- [12] STRUM WB. Colorectal adenomas[J]. N Engl J Med, 2016, 374(11): 1065-1075. DOI: 10.1056/nejmra1513581.
- [13] NISHIZAWA T, YOSHIDA S, TOYOSHIMA A, et al. Endoscopic diagnosis for colorectal sessile serrated lesions[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(13): 1321-1329. DOI: 10.3748/wjg.v27.i13.1321.
- [14] TROVATO A, TURSHUDZHIAN A, TADROS M. Serrated lesions: A challenging enemy[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(34): 5625-5629. DOI: 10.3748/wjg.v27.i34.5625.
- [15] SEO JY, BAE JH, KWAK MS, et al. The risk of colorectal adenoma in nonalcoholic or metabolic-associated fatty liver disease[J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1401. DOI: 10.3390/biomedicines9101401.
- [16] LI Y, LIU SS, GAO YQ, et al. Association between NAFLD and risk of colorectal adenoma in Chinese Han population[J]. J Clin Transl Hepatol, 2019, 7(2): 99-105. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00010.
- [17] TOUZIN NT, BUSH KNV, WILLIAMS CD, et al. Prevalence of colonic adenomas in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2011, 4(3): 169-176. DOI: 10.1177/1756283X11402118.
- [18] LEE J, VALI Y, BOURSIER J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review[J]. Liver Int, 2021, 41(2): 261-270. DOI: 10.1111/liv.14669.
- [19] TINCOPA MA, LOOMBA R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(7): 660-670. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00066-3.
- [20] MANTOVANI A, DAURIZ M, BYRNE CD, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal tumours in asymptomatic adults undergoing screening colonoscopy: A systematic review and meta-analysis[J]. Metabolism, 2018, 87: 1-12. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.06.004.
- [21] GIOVANNUCCI E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: A review[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(3): s836-s842. DOI: 10.1093/ajcn/86.3.836S.
- [22] KIM S, KEKU TO, MARTIN C, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and risk of colorectal adenomas[J]. Cancer Res, 2008, 68(1): 323-328. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2924.
- [23] BOURSIER J, MUELLER O, BARRET M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota[J]. Hepatology, 2016, 63(3): 764-775. DOI: 10.1002/hep.28356.
- [24] KHOV N. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(22): 6821. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6821.
- [25] BORA A, ALPTEKIN C, YAVUZ A, et al. Assessment of liver volume with computed tomography and comparison of findings with ultrasonography[J]. Abdom Imaging, 2014, 39(6): 1153-1161. DOI: 10.1007/s00261-014-0146-5.

收稿日期: 2025-12-09; 录用日期: 2026-02-12

本文编辑: 王亚南

引证本文: QI J, ZHAO ZH, GAO SS, et al. Association between liver fibrosis staging and colorectal space-occupying lesions in metabolic associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(6): 1301-1309.

齐静, 赵子恒, 高杉杉, 等. 代谢相关脂肪性肝病肝纤维化分期与结直肠占位性病变的关联性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(6): 1301-1309.