

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251026

## 代谢相关脂肪性肝病与胰腺癌风险关联的流行病学及机制研究进展

张 锋<sup>a,b</sup>, 张一帆<sup>a,b</sup>, 刘玉兰<sup>a,b</sup>

北京大学人民医院 a. 消化内科, b. 免疫介导消化疾病研究中心, 北京 100044

通信作者: 刘玉兰, liuyulan@pkuph.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5026-7828)

**摘要:** 代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 在全球范围内患病率较高, 且与多种肝外恶性肿瘤的发生密切相关, 其中以胰腺癌的致死率最高。然而, MAFLD 和胰腺癌之间的关联机制尚未明确。本文系统介绍了 MAFLD 与胰腺癌关联的最新流行病学证据, 回顾了其发病机制的研究进展, 并评述了 MAFLD 严重程度及高危因素 (如非酒精性脂肪性胰腺疾病和导管内乳头状黏液性肿瘤) 对胰腺癌风险的影响。文章指出, 胰岛素抵抗、脂肪细胞因子及肠道微生态失调等可能是 MAFLD 促进胰腺癌发生的重要机制; 同时认为, 当前研究仍存在异质性, 未来需依托前瞻性大队列进一步验证因果关系, 并探索更有效的分层风险策略。

**关键词:** 代谢相关脂肪性肝病; 胰腺肿瘤; 危险因素; 病理过程

**基金项目:** 北京市自然科学基金项目 (7242156); 首都卫生发展科研专项重点攻关项目 (CFH2024-1-4081); 国家自然科学基金面上项目 (82100579); 北京大学人民医院科研发展基金项目 (RDX2022-07)

### Research advances in the epidemiology and mechanism of the association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and pancreatic cancer

ZHANG Feng<sup>a,b</sup>, ZHANG Yifan<sup>a,b</sup>, LIU Yulan<sup>a,b</sup>

a. Department of Gastroenterology, b. Clinical Center of Immune-mediated Digestive Diseases, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: LIU Yulan, liuyulan@pkuph.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5026-7828)

**Abstract:** Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) has a relatively high prevalence rate around the world and is closely associated with the development of various extrahepatic malignancies, among which pancreatic cancer exhibits the highest mortality rate. However, the underlying mechanism between MAFLD and pancreatic cancer remains unclear. This article systematically introduces the latest epidemiological evidence of the association between MAFLD and pancreatic cancer, reviews the research advances in pathogenesis, and evaluates the impact of MAFLD severity and high-risk factors (such as nonalcoholic fatty pancreatic disease and intraductal papillary mucinous neoplasm) on the risk of pancreatic cancer. This article points out that insulin resistance, adipokines, and gut dysbiosis may be the key mechanisms of MAFLD promoting the onset of pancreatic cancer, and it also highlights the presence of heterogeneity in current studies. Large-scale prospective cohort studies are needed in the future to further validate the causal relationship and explore more effective strategies for risk stratification.

**Key words:** Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Pancreatic Neoplasms; Risk Factors; Pathologic Processes

**Research funding:** Beijing Natural Science Foundation (7242156); Key Research Project of Capital Health Development Scientific Research Special Program (CFH2024-1-4081); General Project of National Natural Science Foundation of China (82100579); Peking University People's Hospital Scientific Research Development Funds (RDX2022-07)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 前称为非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 是目前全球常见的慢性肝病, 成人患病率约为 30%<sup>[1-2]</sup>。MAFLD 涵盖多种进行性脂肪性肝病, 病程可由 MAFL (单纯性脂肪肝变性) 进展至 MASH (代谢相关脂肪性肝炎), 进而发展为不同阶段的肝纤维化, 最终可能演变为肝硬化或肝细胞癌<sup>[2]</sup>。越来越多的证据表明, MAFLD 是一种多系统疾病, 不仅影响肝脏, 还会增加心血管疾病、2 型糖尿病、慢性肾病等多种肝外疾病的风险, 甚至包括肝外癌症<sup>[3]</sup>。在肝外癌症中, 胰腺癌是一种致死率较高的癌症类型, 其 5 年生存率仅为 10%<sup>[4]</sup>。近年来, MAFLD 和胰腺癌之间的关联引起广泛关注。MAFLD 与全身代谢紊乱关系密切, 目前普遍认为, 代谢性疾病并非局限于单一器官, 而是通过复杂的炎症因子、胰岛素信号通路及内分泌调节机制, 诱导多器官病变的发生<sup>[5-6]</sup>。胰腺作为消化系统和内分泌系统的重要组成部分, 其功能异常与肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高脂血症等代谢性疾病密切相关。多项回顾性和前瞻性研究表明, MAFLD 已成为胰腺癌的重要危险因素。本文旨在综述现有文献, 重点探讨 MAFLD 与胰腺癌相关性的流行病学进展及其潜在机制, 以期提升对 MAFLD 患者胰腺癌风险的监测水平, 并为未来深入研究 MAFLD 患者恶性肿瘤风险增加的机制提供参考。

## 1 MAFLD 与胰腺癌的关系

众多国内外研究表明, MAFLD 与胰腺癌风险存在显著关联。基于瑞典 ESPRESSO 队列的两项研究: Simon 等<sup>[7]</sup>对经肝活检确诊的 MAFLD 患者进行分析, 发现 MAFLD 患者的胰腺癌风险显著升高, 在调整多种代谢合并症等混杂因素后, MAFLD 患者的胰腺癌发病风险是普通人群的 2.15 倍 ( $HR=2.15, 95\%CI: 1.40 \sim 3.30$ ); Vujasinovic 等<sup>[8]</sup>通过肝活检确诊 8 563 例 MAFLD 患者, 并匹配 38 858 例人群对照, 探讨了 MAFLD 与胰腺癌的关联, 在调整教育水平、代谢共病及消化道疾病等多项混杂因素后, 发现 MAFLD 患者的胰腺癌发病率显著高于对照组 ( $HR=2.07, 95\%CI: 1.66 \sim 2.58$ )。Liu 等<sup>[9]</sup>基于英国生物银行的前瞻性队列研究, 探讨了 MAFLD 与 24 种癌症风险的关联; 该研究纳入 352 911 例基线无癌参与者 (中位随访 8.2 年), 发现 MAFLD 患者的胰腺癌发病风险显著增加 ( $HR=1.31, 95\%CI: 1.10 \sim 1.56$ ), 在 24 种癌症中排名第 7。近期, 澳大利亚昆士兰州住院队列进一步证实 MAFLD 患者的胰腺癌风险显著升高; 该研究纳入 11 483 例 MAFLD 患者 (非肝

硬化 9 771 例, 肝硬化 1 712 例), 经年龄标准化分析表明, MAFLD 患者的胰腺癌发病率是一般人群的 3 ~ 5 倍 (男性  $IRR=2.95, 95\%CI: 1.57 \sim 5.53$ ; 女性  $IRR=4.81, 95\%CI: 2.82 \sim 8.20$ )<sup>[10]</sup>。在系统评价方面, Zhou 等<sup>[11]</sup>纳入 8 项队列研究, 结果显示 MAFLD 患者的胰腺癌风险增加 41% ( $HR=1.41, 95\%CI: 1.11 \sim 1.79$ ), 研究间呈现中度异质性 ( $I^2=65\%$ ), 敏感性分析证实结果具有稳定性。Zhang 等<sup>[12]</sup>纳入 9 项研究的系统评价表明, MAFLD 患者患胰腺癌的风险增加 32% ( $HR=1.32, 95\%CI: 1.10 \sim 1.59$ ), 异质性  $I^2=54\%$ ; 亚组分析显示, 不同地域 (亚洲  $HR=1.14, 95\%CI: 1.03 \sim 1.27$ ; 欧美  $HR=1.61, 95\%CI: 1.00 \sim 2.60$ )、不同诊断标准 (NAFLD  $HR=1.61, 95\%CI: 1.07 \sim 2.42$ ; MAFLD  $HR=1.19, 95\%CI: 1.08 \sim 1.31$ ) 的结果具有一致性。现有证据支持 MAFLD 作为胰腺癌的独立危险因素, 且系统评价进一步证实了该关联的稳健性。

然而, 部分研究结论存在差异。Kim 等<sup>[13]</sup>对 25 947 例韩国人进行长期随访发现, MAFLD 组与非 MAFLD 组的胰腺癌发病率无统计学差异。Yuan 等<sup>[14]</sup>和 Wang 等<sup>[15]</sup>纳入开滦队列超过 15 万例受试者的分析表明, 在调整代谢相关混杂因素后, MAFLD 与胰腺癌风险无显著关联。

尽管部分研究结果存在不一致, 但综合现有证据, MAFLD 与胰腺癌风险之间的关联已得到多项高质量研究的支持。值得关注的是, 研究结果存在较强的地域异质性和疾病诊断方法依赖性, 这可能与研究设计、人群代谢特征差异及混杂因素调整不足相关。阳性证据多基于活检确诊的队列或精细代谢表型分层, 而阴性结果多来自采用超声或生物标志物诊断的亚洲人群。目前, 关于 MAFLD 不同亚型与胰腺癌及其不同病理类型关系的研究较少, 需开展大规模前瞻性队列研究进行验证。

## 2 MAFLD 严重程度与胰腺癌的关系

脂肪肝的病理进展可能会影响胰腺癌的发生风险。Vujasinovic 等<sup>[8]</sup>研究显示, 非纤维化 MASH 患者的胰腺癌风险是普通人群对照组的 4.70 倍 ( $aHR=4.70, 95\%CI: 2.64 \sim 8.39$ ); 单纯脂肪变性患者的风险是对照组的 1.99 倍 ( $aHR=1.99, 95\%CI: 1.52 \sim 2.61$ ), 而纤维化/肝硬化组与对照组无显著关联 ( $aHR=1.41, 95\%CI: 0.81 \sim 2.47$ )。这提示在疾病早期阶段, 代谢失调和慢性炎症可能协同作用于胰腺微环境, 驱动癌变进程; 而晚期肝病对胰腺癌风险的弱化现象可能反映了不同病理机制的相互竞争: 代谢致癌效应可能被晚期肝纤维化导致的代谢重塑 (如恶病质、激素失衡) 部分抵消, 具体机制仍需进一步研究。

Mchenry等<sup>[16]</sup>基于英国生物银行队列的前瞻性研究( $n=319\ 290$ )发现,高MAFLD风险组( $DSI\geq 50\%$ )的胰腺癌风险较低MAFLD风险组( $DSI\leq 20\%$ )增加46%( $RR=1.46$ ,  $95\%CI: 1.18\sim 1.80$ ),且胰腺癌风险随DSI预测风险数值每增加25%上升19%,提示二者存在剂量-反应关系,进一步支持代谢负荷累积在胰腺癌发生中的关键作用。Powell等<sup>[10]</sup>基于澳大利亚昆士兰州住院队列的研究进一步报告,非肝硬化患者的胰腺癌风险较一般人群仍显著增加(男性 $IRR=3.11$ ,  $95\%CI: 1.57\sim 6.19$ ;女性 $IRR=3.35$ ,  $95\%CI: 1.74\sim 6.45$ ),表明代谢紊乱而非肝脏结构破坏可能是主要驱动因素。

然而,这种梯度关联仍存在争议。Kim等<sup>[13]</sup>基于NFS和FIB-4评分的分析显示,肝纤维化程度与胰腺癌风险无统计学相关性。中国开滦队列通过ALT分层分析,也未观察到MAFLD严重程度对风险的修饰作用<sup>[15]</sup>。此外,Sun等<sup>[17]</sup>针对MAFLD肝硬化的研究发现,其与胰腺癌风险无显著关联( $HR=2.72$ ,  $95\%CI: 0.93\sim 7.95$ ),该证据进一步支持晚期肝病可能通过其他机制抵消代谢致癌效应。

目前,MAFLD严重程度与胰腺癌的关系尚无共识,矛盾结果可能源于评估方法的异质性:组织学分级(如MASH分期)较影像学或血清标志物更能反映真实的生物学进程。现有证据表明,MAFLD相关胰腺癌风险可能高度依赖于特定病理阶段的代谢微环境特征,但目前多数研究未区分单纯脂肪变性与活动性肝炎等病理类型,缺乏动态监测MAFLD进展的前瞻性数据,且代谢共病与MAFLD严重程度的混杂效应未被充分解析。未来研究需结合组织活检的多组学分析,解析从单纯脂肪变性到肝硬化进程中促癌/抑癌通路的动态平衡。

### 3 MAFLD相关胰腺癌的高危因素

3.1 非酒精性脂肪性胰腺疾病(nonalcoholic fatty pancreas disease, NAFPD) NAFPD是一种以胰腺腺泡细胞脂肪异常沉积为特征,并与代谢综合征密切相关的疾病,其病理过程表现为从脂肪浸润、炎症到纤维化的连续进展<sup>[18-19]</sup>。MAFLD是NAFPD的重要风险因素,二者在病理机制上存在显著关联。MAFLD可进一步促进慢性胰腺炎和胰腺癌的发展。临床回顾性研究进一步证实,NAFPD是胰腺癌的独立危险因素,且与肿瘤转移风险增加相关<sup>[18-19]</sup>。影像学和组织病理学数据显示,NAFPD在MAFLD患者中的发生率高达67.9%,且MAFLD被证实为NAFPD的最强预测因子<sup>[20]</sup>。其机制可能涉及脂肪代谢异常引发的系统性

炎症反应,游离脂肪酸尤其是饱和脂肪酸(如棕榈酸)通过上调单核细胞趋化蛋白-1和IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子的表达,诱导胰腺局部炎症和氧化应激,导致腺泡细胞损伤及脂肪浸润<sup>[19,21-22]</sup>。这些发现提示,MAFLD-NAFPD-胰腺癌的病理轴可能通过代谢紊乱、炎症级联反应及微环境重塑,共同驱动胰腺癌的发生与发展。

3.2 导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) IPMN是明确的胰腺癌危险因素。Sbeit等<sup>[23]</sup>通过多中心回顾性病例对照研究发现,MAFLD患者中IPMN的发生率显著升高,其中侧支型IPMN( $OR=2.76$ ,  $P<0.000\ 1$ )和混合型IPMN( $OR=16.4$ ,  $P=0.000\ 4$ )的风险尤为突出。目前,确切的发病机制尚不明确,可能与MAFLD相关的慢性低度系统性炎症有关,该状态通过IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎细胞因子持续刺激胰腺导管上皮细胞异常增殖,从而促进IPMN的形成。需注意,即使在控制NAFPD等多种变量后,IPMN与MAFLD的强关联仍持续存在(侧支型 $OR=1.7$ ,  $P=0.02$ ;混合型 $OR=5.5$ ,  $P=0.01$ ),提示MAFLD本身可能通过全身代谢紊乱(如胰岛素抵抗和脂毒性)直接作用于胰腺组织<sup>[23]</sup>。

### 4 MAFLD导致胰腺癌的可能机制

4.1 胰岛素抵抗和脂肪细胞因子 MAFLD可通过胰岛素抵抗及脂肪细胞因子失衡促进胰腺癌的发生,该过程涉及多重病理生理机制。作为代谢综合征的肝脏表现,MAFLD的核心特征——胰岛素抵抗,通过慢性高胰岛素血症激活IGF-1(胰岛素样生长因子-1)轴。血清中胰岛素和IGF-1水平升高后,可通过激活Akt/PI3K通路促进胰腺癌的发生<sup>[24-25]</sup>。同时,MAFLD患者脂肪细胞因子分泌紊乱,表现为脂联素水平降低而瘦素水平升高,进而形成促炎微环境<sup>[26-27]</sup>。脂联素作为胰岛素增敏和抗炎因子,其减少不仅会加剧胰岛素抵抗,还可通过抑制JAK2/STAT3信号通路及下调细胞内 $\beta$ -连环蛋白促进肿瘤进展<sup>[26]</sup>;瘦素则通过激活JAK2/STAT3信号通路,增强胰腺癌细胞的侵袭和转移能力<sup>[26]</sup>。这种脂肪细胞因子网络紊乱与胰岛素抵抗形成正反馈循环,共同构建了MAFLD背景下胰腺癌发生发展的病理基础。

4.2 促炎细胞因子 在MAFLD中,脂肪组织释放的TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6和IL-17A等促炎因子,不仅会加剧胰岛素抵抗,还会加重肝脏炎症<sup>[28]</sup>。这些促炎因子通过结合IL-1受体激活癌症相关成纤维细胞,诱导其分泌TSLP(胸腺基质淋巴细胞生成素);TSLP作为Th2(辅助性T细胞2)炎症的核心调控因子,在胰腺癌微环境中驱动Th2

型免疫极化,形成促肿瘤炎症微环境,从而促进包括胰腺癌细胞在内的多种癌细胞增殖<sup>[29]</sup>。

4.3 微生态失调 微生态失调与MAFLD及胃肠道癌症(包括胰腺癌)的发生发展密切相关<sup>[30]</sup>。Li等<sup>[31]</sup>研究提示,肠道菌群失调(如单形拟杆菌的减少及肠球菌的富集)可导致代谢产物牛磺酸合成受损,激活结肠IL-17信号通路,促进中性粒细胞胞外诱捕网过度形成。中性粒细胞胞外诱捕网通过释放组蛋白CitH3和细胞外DNA,加剧胰腺局部炎症反应及组织损伤,形成促癌微环境。此外,肠道细菌产生的脂多糖不仅参与MAFLD的发病,还能在胰腺癌肿瘤微环境中激活TLR4/MyD88/PKB/NF- $\kappa$ B通路,上调PD-L1表达,导致肿瘤浸润淋巴细胞耗竭并诱导免疫逃逸,从而协同促进胰腺癌的增殖与进展<sup>[32]</sup>。

## 5 小结与展望

现有研究普遍证实MAFLD与胰腺癌风险显著相关,其机制涉及胰岛素抵抗、促炎因子失衡及微生态失调的协同作用,但相关证据仍有局限。首先,现有研究多为横断面或回顾性队列研究,难以明确MAFLD与胰腺癌的因果关系,且受试者选择可能存在偏倚,导致结果未必适用于一般人群。其次,MAFLD的诊断多依赖影像学检查,缺乏以肝活检为金标准的研究支持。更重要的是,在NAFLD更名后,新定义对既往研究结论的影响尚未得到充分探讨;同时,关于MAFLD不同组分对胰腺癌各病理亚型影响的研究相对较少,且MAFLD的改善是否能降低胰腺癌风险尚不明确。未来研究需通过前瞻性大规模队列进一步探索二者的因果关系,同时考虑种族、诊断方法、病情严重程度、胰腺癌病理类型等因素,以及吸烟、饮酒、肥胖和胰腺炎等潜在混杂变量,以精准识别高危人群并建立针对性筛查体系。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 张锋负责检索文献,撰写文章;张一帆负责审阅并修订关键性论点;刘玉兰负责设计文章框架和审校文章。张锋与张一帆对本文贡献等同,同为第一作者。

## 参考文献:

- [1] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PAIK JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- [2] CHEN L, FAN JG. The evolution of international definitions of fatty liver disease and insights into the working definition and features of the 2024 Chinese guideline[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(3): 321-326. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250107.
- [3] PIPITONE RM, CICCIOLO C, INFANTINO G, et al. MAFLD: A multisystem disease[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2023, 14: 20420188221145549. DOI: 10.1177/20420188221145549.
- [4] MIZRAHI JD, SURANA R, VALLE JW, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008-2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [5] TANASE DM, GOSAV EM, COSTEA CF, et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3920196. DOI: 10.1155/2020/3920196.
- [6] CHEN ZB, HUANG LY, WANG BY, et al. Research advances in the association between metabolic associated fatty liver and type 2 diabetes mellitus and the mechanism of comorbidity[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(10): 2454-2459. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.025.
- [7] SIMON TG, ROELSTRAETE B, SHARMA R, et al. Cancer risk in patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study[J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2410-2423. DOI: 10.1002/hep.31845.
- [8] VUJASINOVIC M, EBRAHIMI F, ROELSTRAETE B, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and pancreatic disease—a population-based nationwide cohort and sibling-controlled study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2025, 13(2): 247-256. DOI: 10.1002/ueg2.12761.
- [9] LIU ZQ, LIN CQ, SUO C, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers[J]. *Metabolism*, 2022, 127: 154955. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154955.
- [10] POWELL EE, ROCHE S, SARRAF B, et al. Australians with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease have a twofold increase in the incidence of cancer[J]. *JGH Open*, 2024, 8(7): e70000. DOI: 10.1002/jgh3.70000.
- [11] ZHOU BG, JIANG X, SHE Q, et al. Association of MASLD with the risk of extrahepatic cancers: A systematic review and meta-analysis of 18 cohort studies[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(11): e14276. DOI: 10.1111/eci.14276.
- [12] ZHANG Y, ZHOU BG, ZHAN JD, et al. Association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of incident pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1366195. DOI: 10.3389/fonc.2024.1366195.
- [13] KIM GA, LEE HC, CHOE J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(1): 140-146. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.012.
- [14] YUAN XJ, WANG XM, WU SL, et al. Associations between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and extrahepatic cancers: A cohort in China[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(5): 671-681. DOI: 10.21037/hbsn-21-546.
- [15] WANG ZY, ZHAO XY, CHEN SH, et al. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and cancers in a large cohort in China [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(4): 788-796. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.009.
- [16] MCHENRY S, ZONG XY, SHI MY, et al. Risk of nonalcoholic fatty liver disease and associations with gastrointestinal cancers[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(12): 3299-3310. DOI: 10.1002/hep4.2073.
- [17] SUN LM, LIN MC, LIN CL, et al. Nonalcoholic cirrhosis increased risk of digestive tract malignancies: A population-based cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(49): e2080. DOI: 10.1097/MD.0000000000002080.
- [18] HORI M, TAKAHASHI M, HIRAOKA N, et al. Association of pancreatic Fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma[J].

- Clin Transl Gastroenterol, 2014, 5(3): e53. DOI: 10.1038/ctg.2014.5.
- [19] ZHANG CL, WANG JJ, LI JN, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease: An emerging clinical challenge[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(23): 6624-6638. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i23.6624.
- [20] LEE JS, KIM SH, JUN DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(15): 1869-1875. DOI: 10.3748/wjg.15.1869.
- [21] CHOI CW, KIM Y, KIM JE, et al. Enhancement of lipid content and inflammatory cytokine secretion in SZ95 sebocytes by palmitic acid suggests a potential link between free fatty acids and acne aggravation[J]. Exp Dermatol, 2019, 28(2): 207-210. DOI: 10.1111/exd.13855.
- [22] SUN H, SUN ZL, VARGHESE Z, et al. Nonesterified free fatty acids enhance the inflammatory response in renal tubules by inducing extracellular ATP release[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(2): F292-F303. DOI: 10.1152/ajprenal.00098.2020.
- [23] SBEIT W, GREENER T, KADAH A, et al. Pancreatobiliary manifestations of nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective case-control multicenter study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(5): 722-726. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001780.
- [24] REZENDE AQM, GESTIC MA, UTRINI MP, et al. Is there a link between non-alcoholic fatty liver disease aspects and pancreatic cancer? Results of a case-matched study[J]. Rev Col Bras Cir, 2021, 48: e20202913. DOI: 10.1590/0100-6991e-20202913.
- [25] TORRES C, MANCINELLI G, CORDOBA-CHACON J, et al. p110 $\gamma$  deficiency protects against pancreatic carcinogenesis yet predisposes to diet-induced hepatotoxicity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(29): 14724-14733. DOI: 10.1073/pnas.1813012116.
- [26] CHANG ML, YANG Z, YANG SS. Roles of adipokines in digestive diseases: Markers of inflammation, metabolic alteration and disease progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8308. DOI: 10.3390/ijms21218308.
- [27] ZHAO CL, SHANG DF, ZHOU C, et al. Mechanisms of lipid metabolism mediated by hepatokines and adipokines in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(1): 168-174. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.026.
- 赵晨露, 尚东方, 周铨, 等. 肝因子和脂肪因子介导的脂代谢在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(1): 168-174. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.026.
- [28] TILG H, ADOLPH TE, MOSCHEN AR. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: Revisited after a decade[J]. Hepatology, 2021, 73(2): 833-842. DOI: 10.1002/hep.31518.
- [29] BRUNETTO E, DE MONTE L, BALZANO G, et al. The IL-1/IL-1 receptor axis and tumor cell released inflammasome adaptor ASC are key regulators of TSLP secretion by cancer associated fibroblasts in pancreatic cancer[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 45. DOI: 10.1186/s40425-019-0521-4.
- [30] OHKUSA T, NISHIKAWA Y, SATO N. Gastrointestinal disorders and intestinal bacteria: Advances in research and applications in therapy[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 9: 935676. DOI: 10.3389/fmed.2022.935676.
- [31] LI GQ, LIU LW, LU TQ, et al. Gut microbiota aggravates neutrophil extracellular traps-induced pancreatic injury in hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6179. DOI: 10.1038/s41467-023-41950-y.
- [32] TABRIZI E, TABRIZI FPF, KHALED GM, et al. Unraveling the gut microbiome's contribution to pancreatic ductal adenocarcinoma: Mechanistic insights and therapeutic perspectives[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1434771. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1434771.

收稿日期: 2025-03-27; 录用日期: 2025-04-21

本文编辑: 朱晶

引证本文: ZHANG F, ZHANG YF, LIU YL. Research advances in the epidemiology and mechanism of the association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and pancreatic cancer[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 2136-2140.

张锋, 张一帆, 刘玉兰. 代谢相关脂肪性肝病与胰腺癌风险关联的流行病学及机制研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 2136-2140.

读者·作者·编者

## 《临床肝胆病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

形态学图片是医学研究论文结果部分的重要内容,是论证研究成果最直观的论据。常见的形态学图片包括:大体标本、显微结构、超微结构、免疫荧光显色、免疫组化观察等。本刊作者投稿所提供的形态学图片须符合以下要求:

- (1) 图像须清晰、完整且具有代表性,颜色无误。必要时可添加相关提示或特指符号(如箭头等)。
- (2) 须配有简洁、直观的图注作形态学描述。显微镜图像应注明染色方法和实际放大倍数。
- (3) 大体标本图片中应有标尺。数码照片的放大率应有比例尺标注。
- (4) 图像文件分辨率应在300 dpi以上,文件格式为tif。