

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260224

代谢相关脂肪性肝病预后风险分型:数据驱动下的探索与展望

王莹¹, 赵雨晴¹, 刘津津¹, 邓优¹, 尤红^{1,2}, 赵静洁^{1,2}

1 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心, 国家消化系统疾病临床研究中心, 消化健康国家重点实验室, 北京 100050

2 首都医科大学中西医结合代谢相关脂肪性肝病临床诊疗与研究中心, 北京 100050

通信作者: 赵静洁, zhaojj@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7763-1351)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病是全球最常见的慢性肝病之一, 因疾病的复杂性和疾病进展的异质性的精准诊疗提出了严峻挑战。目前常用的临床分型无法满足全面解析该疾病复杂性和不良预后异质性的需求。近年来, 基于数据驱动的预后风险分型逐渐涌现, 显著优化了不良预后的风险预测能力, 提升了不同终点结局的识别精度。然而, 这种先分型、后关联结局的模式, 存在数据“黑箱”问题, 且分型指标各异, 临床应用尚不稳定。未来需整合或建立大规模人群队列, 以不同临床结局为导向构建预后风险分型模型, 整合动态数据, 优化分型算法, 并通过多人群验证其普适性, 为代谢相关脂肪性肝病的精准诊疗提供可靠支撑。

关键词: 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 数据科学; 预后; 精准医学

基金项目: 国家科技重大专项-四大慢病重大专项(2023ZD0508702); 北京市卫生健康委高层次公共卫生技术人才建设项目(学科骨干-03-40)

Prognostic risk classification of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Data-driven exploration and prospect

WANG Ying¹, ZHAO Yuqing¹, LIU Jinjin¹, DENG You¹, YOU Hong^{1,2}, ZHAO Jingjie^{1,2}

1. Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, State Key Laboratory of Digestive Health, Beijing 100050, China; 2. Clinical Center for Metabolic Associated Fatty Liver Disease, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHAO Jingjie, zhaojj@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7763-1351)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD), as one of the most common chronic liver diseases in the world, poses a severe challenge to precision diagnosis and treatment due to its complex pathogenesis and highly heterogeneous disease progression. Existing clinical classification systems cannot meet the needs for comprehensively analyzing the complexity of the disease and the heterogeneity of its adverse outcomes. In recent years, data-driven prognostic risk classification methods have gradually emerged, optimizing the ability for predicting adverse outcomes and enhancing the accuracy of identifying different endpoint outcomes. However, such paradigm of “classify first, associate outcomes later” suffers from a “black-box” nature, and there are various indicators for classification, leading to limited stability and generalizability in clinical application. Future research needs to integrate or establish large-scale population cohorts, develop outcome-oriented prognostic risk classification models, incorporate dynamic data, refine classification algorithms, and validate their generalizability across multiple populations, thereby providing reliable support for the precision diagnosis and treatment of MAFLD.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Data Science; Prognosis; Precision Medicine

Research funding: Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2023ZD0508702); Beijing High-level Public Health Technical Personnel Construction Project (Discipline Backbone-03-40)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 是一种与全身代谢功能障碍密切相关的慢性肝脏疾病, 以肝脏脂肪过度沉积为主要特征。近年来, 随着肥胖和代谢综合征的全球流行, MAFLD 已成为最常见的慢性肝病之一。相关数据显示, 全球 MAFLD 患病率高达 38%^[1], 预计到 2040 年将增长至 55.7%^[2]。在我国, 随着经济快速发展和生活方式转变, MAFLD 患病率亦呈显著上升趋势, 预计到 2030 年 MAFLD 患者总数将达到 3.15 亿^[3-4]。MAFLD 不仅是肝硬化、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 等终末期肝病的重要病因, 还与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)、非肝脏恶性肿瘤等肝外疾病和全因死亡风险密切相关, 对全球公共卫生构成严峻挑战^[5-7]。

MAFLD 在遗传背景、代谢特征和疾病进展等方面具有高度异质性。既往研究提出了多种分类方法: 依据代谢异常类型^[8], 分为超重/肥胖相关型、正常体重/瘦伴代谢紊乱相关型和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 相关型; 依据是否合并其他肝病^[9], 分为单纯 MAFLD、MAFLD 合并酒精性肝病和 MAFLD 合并病毒性肝炎等; 依据肝组织病理学特征^[10], 分为单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化; 依据纤维化分期^[10-11], 分为显著肝纤维化 (\geq F2)、进展期肝纤维化 (\geq F3) 和肝硬化 (F4)。然而, 上述分类体系主要侧重于描述疾病的不同表现或病理阶段, 虽然有助于理解疾病谱, 但在预测患者发生肝脏相关并发症、肝外事件或死亡等不良结局的风险方面存在明显局限。

近年来, 随着临床大数据与人工智能技术的融合, 数据驱动的预后风险分型方法迅速开展。此类方法通过整合人口学特征、代谢参数和组学数据等指标, 运用人工智能技术挖掘患者的异质性特征, 旨在构建能够精准预测特定临床结局 (如肝脏相关并发症、肝外事件及全因死亡) 发生风险的分型模型, 为临床风险分层和个体化干预提供新思路。本文系统梳理基于数据驱动的 MAFLD 预后风险分型研究进展, 以期为临床实践和未来研究方向提供参考。

1 预测肝脏相关结局风险的分型

MAFLD 相关并发症 (尤其是失代偿期肝硬化和 HCC) 一旦发生, 往往不可逆转, 不仅带来沉重的医疗负担, 还可能危及生命^[12]。因此, 早期识别具有高肝脏相关并发症风险的患者, 是实施精准监测 (如加强 HCC 筛查频率)、及时干预 (如启动抗纤维化药物治疗) 以及优

化医疗资源配置的关键前提。然而, 传统的基于单一临床指标或基础病理分期的预测方法, 在评估个体远期肝脏结局风险方面敏感性和特异性均显不足^[13-14]。

近年来, 多项研究利用多维度临床数据, 旨在识别并筛选出 MAFLD 患者中肝脏相关结局风险较高的亚型。其中, 以肝穿刺病理诊断的队列为主, 如一项来自日本的研究 ($n=1\ 335$) 基于肝纤维化 4 项 (FIB-4) 指数和体重指数 (body mass index, BMI), 运用高斯混合模型进行聚类分析, 经过 4.9 年的中位随访, 表明 FIB-4 指数较高的患者肝脏相关死亡风险较高^[15]。另一项来自欧洲 Raverdy 等^[16]研究 ($n=1\ 389$), 基于年龄、BMI、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、丙氨酸氨基转移酶、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯进行无监督聚类分析, 其中以高水平丙氨酸氨基转移酶为特征的聚类被称为肝脏特异型, 其 patatin 样磷脂酶结构域蛋白 3 基因突变率显著高于其他聚类。进一步在英国生物银行的队列 (中位随访时间为 13.4 年) 中发现, 该类患者进展为失代偿期肝硬化、HCC 等肝脏相关结局的风险高 ($HR=4.52$), 并开发了在线分型工具 (<https://ulr-metrics.univ-lille.fr/masldclusters/>) 以提升临床实用性。国内一项针对 MAFLD 患者 ($n=103$) 的肝脏蛋白质组学研究, 利用非负矩阵分解算法的共识聚类, 并在来自 3 家医院的外部队列 ($n=92$) 中验证了 mS II 型 (肝硬化高风险型) 通过脂质触发 C 反应蛋白和趋化因子配体 2 生成, 促进肝脏 M1/M2 型巨噬细胞浸润, 其肝纤维化评分、基于瞬时弹性成像的肝脏硬度和肝纤维化标志物水平显著升高, 表现出肝硬化高风险; 而 mS III 型 (HCC 高风险型) 则因表皮生长因子-表皮生长因子受体/胆碱酯酶 α /磷脂酰肌醇 3 激酶-3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1-蛋白激酶 B 通路级联激活, 促使 CCAAT 增强子结合蛋白 β 和核苷酸切除修复交叉互补基因 3 依赖性癌基因表达增加, 从而具有更高的癌变倾向^[17]。这一分型从分子机制层面推测疾病进展风险, 为早期干预提供了潜在靶点, 但其预后价值尚需要前瞻性队列数据进一步验证。

此外, 一些缺乏肝穿刺病理金标准的研究, 使用规模较大的人群队列进行了探索。例如, Vandromme 等^[18]针对美国 MAFLD 患者 ($n=13\ 290$) 的人口统计学信息、生命体征和实验室检查结果等多维度临床数据, 经过 1.6 年的中位随访, 运用层次聚类算法将患者分为具有不同临床特征和不同结局模式的 5 种分型, 其中在基线时平均年龄、FIB-4 指数较高的分型, 反映肝功能的指标较差 (如转氨酶和胆红素水平升高、白蛋白水平降低), 并与肝脏不良结局风险升高密切相关 (肝硬化: $HR=36.2$; HCC:

HR=28.0)。Dong等^[19]对美国国家健康与营养调查数据库中6 110例患者进行聚类分析,结果显示超重合并高舒张压为主的分型和严重糖脂代谢功能障碍为主的分型与显著肝纤维化、进展期肝纤维化和肝硬化显著正相关,但该结论尚缺乏随访数据支持。Hong等^[20]利用英国生物银行($n=125\ 197$)和中国队列($n=995$)的MAFLD患者数据,基于年龄、BMI、腰臀比、单核细胞/淋巴细胞比值、天冬氨酸氨基转移酶、低密度脂蛋白胆固醇、胆固醇共7项临床指标,通过K-means聚类分析将患者划分为5种分型,中位随访13.7年的结果表明,以肝损伤标志物显著升高为特征的肝毒型患者肝脏相关结局风险最高(HR=13.9)。Jamialahmadi等^[21]同样利用英国生物银行的队列进行了全基因组关联研究($n=36\ 394$),并在4个欧洲独立队列($n=3\ 903$)中进行验证,确定了多个与MAFLD相关的新基因位点,进一步运用分区多基因风险评分方法,识别出肝脏特异性。结合14.5年的中位随访数据显示,该型主要与patatin样磷脂酶结构域蛋白3、跨膜6超家族成员2基因突变相关,以肝内脂质滞留和外周血脂水平较低为主要特征,肝硬化(HR=4.10)和HCC(HR=14.04)等肝病风险显著升高。

综上所述,现有研究已初步识别出具有显著肝脏结局风险的特定分型,部分研究还初步探讨了潜在的分子机制,并尝试开发临床分型工具。然而,大部分研究以美国或欧洲裔人群为主,在其他人群中的分型结论有待进一步验证。

2 预测肝外相关结局风险的分型

MAFLD除肝脏本身病变外,还是一种全身代谢性疾病,其病理核心为胰岛素抵抗和慢性炎症,可驱动多器官损伤。大规模流行病学研究明确显示,CVD是MAFLD患者最主要的死亡原因^[22],其次是肝外恶性肿瘤以及肝脏相关并发症^[23]。因此,仅关注肝脏相关结局风险无法满足临床需求,识别肝外相关结局高危患者是实现全周期风险管理的关键。

一项针对中国MAFLD患者($n=1\ 038$)的研究,利用年龄、BMI、HbA1c、总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值、甘油三酯和脂蛋白A水平,通过K-means聚类分析将患者分为5种代谢相关型(轻度肥胖和血脂异常相关型、年龄相关型、严重胰岛素抵抗相关型、高脂蛋白A相关型、严重混合型高脂血症相关型),并在中国3 494例(中位随访10.0年)和英国生物银行数据库的106 408例MAFLD患者(中位随访9.0年)中验证发现,严重胰岛素

抵抗相关分型患者以重度肥胖(平均BMI=31.1 kg/m²)和极高的胰岛素抵抗指数(平均胰岛素抵抗指数5.8)为特征,具有较高的慢性心脏病(HR=3.06)、脑卒中(HR=4.26)和T2DM(HR=11.78)发病风险^[24]。另一项基于美国国家健康和营养调查Ⅲ的研究,通过21个基线变量(包括BMI、腰围、血红蛋白和HbA1c等),将2 311例MAFLD患者分为3个聚类,中位26.0年随访的结果显示,具有显著代谢紊乱(肥胖、糖尿病、显著胰岛素抵抗和高血压等)的患者CVD相关死亡风险较高(聚类2:HR=2.01;聚类3:HR=1.75),但各聚类间恶性肿瘤死亡风险无显著差异^[25]。

同时,Vandromme等^[18]研究发现,代谢综合征合并率高的分型以肝外事件(如心肌梗死)为主。Raverdy等^[16]研究显示,以高水平HbA1c、高血压和高脂血症为特征的肝脏代谢型患者发生CVD(HR=1.80)和T2DM(HR=6.82)的风险较高。Hong等^[20]划分的以炎症标志物升高为特征的炎症型,其肝外事件(心血管疾病、脑卒中)风险最高。Dong等^[19]对4 209例患者的随访研究显示,在25.9年的中位随访期间,严重糖脂代谢功能障碍为主的分型CVD相关死亡风险最高(HR=3.80),超重合并高舒张压为主的分型次之,轻度心血管代谢风险因素的分型风险最低,而3种分型的恶性肿瘤死亡风险无显著差异。

此外,Jamialahmadi等^[21]基于基因组学研究,通过分区多基因风险评分识别的全身性代谢紊乱型,以全身性脂质代谢异常为特征,通常伴有高血脂、胰岛素抵抗和高血压。其主要与葡萄糖激酶调节蛋白等基因突变相关,功能基因主要富集于胰岛素受体信号通路和葡萄糖稳态通路,具有显著的CVD发生风险。另一项在来自欧洲、美国、智利和以色列通过肝活检证实的MAFLD患者($n=1\ 154$)中的血清代谢组学研究,通过层次聚类分析将患者划分为3种分型:A型患者极低密度脂蛋白-甘油三酯分泌受损,血清脂质水平接近健康人;C型患者极低密度脂蛋白-甘油三酯分泌增加,伴随高甘油三酯、极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平;B型患者则介于两者之间。对其中360例临床资料完整的患者进行Framingham风险评分,结果显示在未来10年内C型患者的CVD发生风险显著升高,B型次之,A型风险最低^[26]。但仍缺乏前瞻性数据来验证CVD风险。

综上所述,现有研究揭示了MAFLD患者显著的代谢异质性,并证实特定代谢表型(如严重胰岛素抵抗)与未来CVD、T2DM等肝外事件风险密切相关。然而,能够有效预测肝外恶性肿瘤风险的分型研究相对较少,未来需加强此方面的探索。

3 预测全因死亡风险的分型

全因死亡是评估疾病整体负担和干预措施最终效果的终极指标。对于MAFLD患者而言,仅关注肝脏特异性结局或单一肝外结局的风险尚不足以全面反映患者面临的总体死亡威胁和疾病严重程度。现有研究已普遍关注到不同分型的全因死亡风险差异,综合分析显示^[15,18-19,24-25,27],全因死亡风险显著升高的患者占比相对较低(通常低于10%),其临床特征主要表现为高龄(≥ 50 岁)、代谢紊乱程度较重(如严重胰岛素抵抗)以及肝纤维化程度重(如FIB-4 >2.67),提示此分型对高危人群的识别具有潜在临床价值。

一项对来自美国国家健康和营养调查Ⅲ的1652例MAFLD患者的研究,采用年龄、BMI、腰围、收缩压、血糖、总胆固醇、甘油三酯、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶进行K-means聚类分析,将患者分为人体测量学-收缩压-血糖型(6.4%)、脂质-肝脏型(10.4%)和平均型(83.3%)3种分型。其中,人体测量学-收缩压-血糖型患者平均年龄最大,BMI、腰围、收缩压和血糖水平最高,在中位随访22.5年期间,该型患者的全因死亡风险显著高于平均型患者($HR=2.88$)^[27]。上述研究初步证实了基于临床指标划分的分型对预测患者长期生存结局的有效性,为临床识别和管理MAFLD相关全因死亡高危人群提供了重要依据。值得注意的是,虽然识别全因死亡高风险人群对于整体预后判断和医疗资源优先配置至关重要,但仅单纯识别全因死亡高风险人群尚不足以精准指导具体的干预措施(如针对肝脏还是心血管),还需结合对分型特征(如肝病进展主导还是代谢/心血管风险主导)的深入解读。

4 小结及展望

尽管MAFLD预后风险分型研究已取得显著进展,但仍面临多重挑战。其中,最根本的局限性体现在于MAFLD疾病进展缓慢,现有研究缺乏长期前瞻性随访设计,多数分型并非以临床结局(如肝纤维化进展、HCC发生、心血管事件或死亡)为导向^[15-21,26-27],仅是基于常规临床指标、组学数据等非结局数据驱动的聚类分析进行分型,随后分析其预后差异。这种先分型、后关联结局的模式导致分型的预后预测价值受限。在缺乏结局导向的设计和长期动态数据支撑的情况下,分型结果仅停留在理论层面,难以转化为临床实践中的决策依据。其次,采用数据驱动分型^[15-21,26-27],尤其

是基于高级人工智能算法的模型,往往依赖复杂的数据分析和计算过程。这些模型的内部决策机制常被视为“黑箱”,临床特征如何影响最终分型结果和风险预测难以清晰解释。这种缺乏透明度和可解释性的问题,严重阻碍了临床医生对分型结果的理解、信任和应用推广。且不同研究采用的分型方法、纳入变量、分型数量及特征存在显著差异,导致分型结果呈现碎片化,难以在不同研究间进行比较和整合。而且,即使针对同一队列,不同算法的分型结果也可能存在差异,如K-means与层次聚类在分型数量与特征上可能不一致,影响结果稳定性和重复性。此外,患者肝脏炎症、纤维化程度和代谢状态会随时间变化,而现有分型均基于静态基线数据,缺乏对临床指标动态变化轨迹以及疾病动态演变的整合。最后,多数研究以单一种族或地域为主,结论普适性不足。

尽管存在上述挑战,MAFLD的分型已从临床常用的基于病理或单一代谢特征的分类,逐步发展为整合多维度数据的风险分型体系,显著提升了预后风险分层能力。现有研究初步证明,特定临床分型与不同的远期预后显著相关,为精准医学在MAFLD领域的实践应用奠定了基础。然而,当前研究仍处于发展阶段,距广泛应用于临床尚有距离。未来在国家科技计划的支持下,亟需建立大规模、多中心和长期随访的前瞻性MAFLD队列。队列设计应以明确的关键临床结局(如HCC发生)为驱动,前瞻性地收集多维度数据(临床、影像等)。在分型算法优化方面,应用可解释人工智能技术^[28](如SHAP值、LIME),使模型决策过程对临床医生可见、可理解。在保证预测效能的前提下,探索使用更少、更易获取的关键临床变量构建简化模型,降低临床实施门槛。未来的分型模型还应突破静态基线数据的局限,将实时监测数据(如连续血糖监测数据)纳入分型模型,实现动态风险分层与干预调整。此外,还需要开展国际多中心研究,建立共享数据库,提高分型标准的普适性,并建立相对标准化的分型框架和核心指标,为临床风险分层和治疗提供明确、有效的指导。

MAFLD具有高度异质性,精准识别不同临床结局的高危人群,实现个体化的风险分层管理,是当前优化MAFLD临床诊疗的关键挑战。通过解决现有挑战并沿着上述方向持续推进,基于数据驱动的MAFLD预后风险分型研究有望为临床医生提供更精准的风险评估工具和个体化干预策略,最终提升MAFLD的整体诊疗水平,改善患者预后,并减轻公共卫生负担。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王莹负责文献整理及论文撰写;赵雨晴、刘津津负责文献收集及筛选;邓优负责论文内容指导与修订;赵静洁、尤红负责拟定写作思路并最终定稿。

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] LE MH, YEO YH, ZOU BY, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical Bayesian approach[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(4): 841-850. DOI: 10.3350/cmh.2022.0239.
- [3] 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.
- [4] ZHOU JH, ZHOU F, WANG WX, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1851-1864. DOI: 10.1002/hep.31150.
- [5] EASL-EASD-EASO. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(3): 492-542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- [6] RINELLA ME, NEUSCHWANDER-TETRI BA, SIDDIQUI MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1797-1835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323.
- [7] ZHANG C, ZHU PH, HE LL. Research progress on the correlation between metabolic associated fatty liver disease and cardiovascular disease risk[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2025, 17(1): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.01.003.
张成, 朱平辉, 何玲玲. 代谢相关脂肪性肝病与心血管疾病风险相关性研究现状[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025, 17(1): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.01.003.
- [8] ESLAM M, NEWSOME PN, SARIN SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- [9] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- [10] 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.
- [11] TAYLOR RS, TAYLOR RJ, BAYLISS S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1611-1625. e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
- [12] ISRAELSEN M, FRANCOUQUE S, TSOCHATZIS EA, et al. Steatotic liver disease[J]. *Lancet*, 2024, 404(10464): 1761-1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01811-7.
- [13] SHAIKH SS, ALI QAZI-ARISAR F, NAFAY S, et al. Metabolic puzzle: Exploring liver fibrosis differences in Asian metabolic-associated fatty liver disease subtypes[J]. *World J Hepatol*, 2024, 16(1): 54-64. DOI: 10.4254/wjh.v16.i1.54.
- [14] YANG TY, YIN JY, LI JN, et al. The influence of different combinations of cardiometabolic risk factors on the prevalence of MASLD and risk of advanced fibrosis deserves attention[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(2): e82-e85. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.09.030.
- [15] ITO T, MOROOKA H, TAKAHASHI H, et al. Identification of clinical phenotypes associated with poor prognosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease via unsupervised machine learning[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(10): 1832-1839. DOI: 10.1111/jgh.16326.
- [16] RAVERDY V, TAVAGLIONE F, CHATELAIN E, et al. Data-driven cluster analysis identifies distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3624-3633. DOI: 10.1038/s41591-024-03283-1.
- [17] DING JJ, LIU HZ, ZHANG XX, et al. Integrative multiomic analysis identifies distinct molecular subtypes of NAFLD in a Chinese population[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(772): eadh9940. DOI: 10.1126/scitranslmed.adh9940.
- [18] VANDROMME M, JUN T, PERUMALSWAMI P, et al. Automated phenotyping of patients with non-alcoholic fatty liver disease reveals clinically relevant disease subtypes[J]. *Pac Symp Biocomput*, 2020, 25: 91-102.
- [19] DONG R, TIAN T, LUO ZH, et al. Cardiometabolic phenotype linked to fibrosis and mortality in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2025, 35(3): 103797. DOI: 10.1016/j.numecd.2024.103797.
- [20] HONG C, LIANG SX, LI ZY, et al. Novel subtypes of metabolic associated steatotic liver disease linked to clinical outcomes: Implications for precision medicine[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 769. DOI: 10.1186/s12967-025-06670-5.
- [21] JAMIALAHMADI O, de VINCENTIS A, TAVAGLIONE F, et al. Partitioned polygenic risk scores identify distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3614-3623. DOI: 10.1038/s41591-024-03284-0.
- [22] LEE H, LEE YH, KIM SU, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: A nationwide cohort study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(10): 2138-2147. e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.12.022.
- [23] THOMAS JA, KENDALL BJ, DALAIS C, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 173: 250-262. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.06.051.
- [24] YE JZ, ZHUANG XD, LI X, et al. Novel metabolic classification for extrahepatic complication of metabolic associated fatty liver disease: A data-driven cluster analysis with international validation[J]. *Metabolism*, 2022, 136: 155294. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155294.
- [25] YI JY, WANG LL, GUO JJ, et al. Novel metabolic phenotypes for extrahepatic complication of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(1): e0016. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000016.
- [26] MARTÍNEZ-ARRANZ I, BRUZZONE C, NOUREDDIN M, et al. Metabolic subtypes of patients with NAFLD exhibit distinctive cardiovascular risk profiles[J]. *Hepatology*, 2022, 76(4): 1121-1134. DOI: 10.1002/hep.32427.
- [27] CARRILLO-LARCO RM, GUZMAN-VILCA WC, CASTILLO-CARA M, et al. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and all-cause mortality: Unsupervised machine learning analysis of NHANES III[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11): e067203. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-067203.
- [28] BARREDO ARRIETA A, DÍAZ-RODRÍGUEZ N, DEL SER J, et al. Explainable Artificial Intelligence (XAI): Concepts, taxonomies, opportunities and challenges toward responsible AI[J]. *Inf Fusion*, 2020, 58: 82-115. DOI: 10.1016/j.inffus.2019.12.012.

收稿日期: 2025-06-04; 录用日期: 2025-08-18

本文编辑: 王莹

引证本文: WANG Y, ZHAO YQ, LIU JJ, et al. Prognostic risk classification of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Data-driven exploration and prospect[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(2): 427-431.
王莹, 赵雨晴, 刘津津, 等. 代谢相关脂肪性肝病预后风险分型: 数据驱动下的探索与展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(2): 427-431.