

基于文献计量学分析孟德尔随机化在代谢相关脂肪性肝病中的应用



郜江菲, 师新雨, 郑婉怡, 麦尔哈巴·麦麦提艾力, 王 煦, 徐秀芸, 吴 娜

上海中医药大学公共健康学院 (上海 201203)

【摘要】目的 基于文献计量学分析孟德尔随机化应用于代谢相关脂肪性肝病的研究现状、热点及发展趋势, 为未来研究提供参考。**方法** 检索中国知网、万方、维普、PubMed 和 Web of Science 核心合集数据库, 收集自建库至 2025 年 3 月 31 日发表的孟德尔随机化在代谢相关脂肪性肝病中的应用相关文献。利用 VOSviewer 1.6.20 和 CiteSpace 6.3.R1 软件构建可视化图谱, 对作者、国家和机构进行合作网络分析, 并进行文献共被引分析和关键词共现、聚类及突现分析。**结果** 共纳入中文文献 38 篇、英文文献 259 篇, 年发文量总体呈上升趋势。中国 (209 篇) 和美国 (39 篇) 的发文量最高; 兰州大学第一临床医学院 (5 篇) 是中文文献发文量最多的机构, 浙江大学 (20 篇) 是英文文献发文量最多的机构。关键词分析结果显示, 因果关系、全基因组关联研究、心血管疾病、代谢疾病是高频关键词。**结论** 孟德尔随机化应用于代谢相关脂肪性肝病研究以发病机制探究、共病分析和潜在危险因素探索为主要导向; 研究热点主要体现在肝脏疾病与代谢、炎症与心血管疾病、心理健康及统计学方法等方面。随着研究进展, 心房颤动、肠-肝轴、酒精消耗量、代谢、偏倚等高频关键词将继续成为未来研究热点。

【关键词】 孟德尔随机化; 代谢相关脂肪性肝病; 文献计量学; 可视化分析

【中图分类号】 R 575.5 **【文献标识码】** A

The application of Mendelian randomization in metabolic associated fatty liver disease based on bibliometric analysis

GAO Jiangfei, SHI Xinyu, ZHENG Wanyi, MAIMAITIALI Maierhaba, WANG Xu, XU Xiuyun, WU Na

School of Public Health, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: WU Na, Email: wuna0308@163.com

【Abstract】Objective To analyze the current research status, hotspots and development trends of Mendelian randomization applied to metabolic associated fatty liver disease based on bibliometrics, and to provide references for future research. **Methods** Relevant literature was retrieved from CNKI, WanFang Data, VIP, PubMed and Web of Science Core Collection database from the establishment of the databases to March 31, 2025. Visualization maps were constructed using VOSviewer 1.6.20 and CiteSpace 6.3.R1 software to analyze collaboration networks among authors, countries and institutions. Co-citation analysis of literature and co-occurrence, clustering and burst detection analysis of keywords were conducted. **Results** A total of 38 Chinese articles

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202507059

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82405047); 上海市青年科技英才扬帆计划项目 (23YF1447700); 上海中医药大学课程建设项目 (KECJ2024069、KECJ2025058)

通信作者: 吴娜, 副教授, 硕士研究生导师, Email: wuna0308@163.com

and 259 English articles were included. The annual number of published papers generally showed an upward trend. China (209 articles) and the United States (39 articles) had the highest number of published articles. The First School of Clinical Medicine of Lanzhou University (5 articles) was the institution with the highest number of Chinese literature publications, while Zhejiang University (20 articles) was the institution with the highest number of English literature publications. The results of keyword analysis showed that causal relationship, genome-wide association studies, cardiovascular diseases and metabolic disorders were high-frequency keywords. **Conclusion** The application of Mendelian randomization in metabolic associated fatty liver disease focused on exploring pathogenesis, comorbidity analysis and identification of potential risk factors. The research hotspots are mainly reflected in liver diseases and metabolism, inflammation, cardiovascular diseases, mental health and statistical methods, etc. With the progress of the research, high-frequency keywords such as atrial fibrillation, gut-liver axis, alcohol consumption, metabolism and bias will continue to be the main research hotspots for future studies.

【Keywords】 Mendelian randomization; Metabolic associated fatty liver disease; Bibliometrics; Visualization analysis

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MASLD) 原称为非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 是指除酒精外和其他明确的损肝因素所致, 病变主体在肝小叶, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性和脂肪贮积为病理特征的临床病理综合征。其疾病谱涵盖非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝细胞癌等进展性病理改变^[1]。MASLD 是全球范围内最常见的慢性肝病之一。随着现代社会饮食种类的日渐丰富, MASLD 患病率呈逐年上升趋势。截至 2021 年 5 月, 全球 MASLD 患病率已上升至 32.4%, 我国成年人 MASLD 整体患病率达 29.6%^[2]。2023 年国际专家共识建议将其更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)。我国相关指南^[3]建议将术语 MAFLD 与 MASLD 统一翻译为“代谢相关脂肪性肝病”。新定义强调代谢异常的核心致病作用, 并建立了更精准的诊断标准。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是在实验设计和统计学中使用的一种分组方法。该方法以遗传变异即单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量来估计“暴露”和“结局”之间的因果关系^[4]。“暴露”通常指任何可能影响结果的危险因素, 包括生物学指标、实验室数据或群体特征等, “结局”一般是疾病, 但不限于疾病^[5]。在传统流行病学研究方法中, 随机对照试验 (randomized controlled

trial, RCT) 被称为实证生物医学研究的“黄金标准”, 其核心在于随机分组, 可以最大程度地避免偏倚, 控制混杂因素, 但其受到伦理、受试者依从性等诸多限制^[6]。利用遗传变异作为工具变量的 MR 主要优势在于遗传变异的形成独立于社会环境, 理论上避免了混杂因素的影响, 同时由于遗传变异的形成先于环境暴露及疾病结局的发生, 可以排除逆向因果问题, 因此也被称为“孟德尔解混杂”。在实际应用中, MR 试图筛选与暴露有关的遗传变异或多个变异, 但这些变异应与影响结果的人和其他风险因素无关, 且与结果不直接相关^[7]。随着大规模全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 的蓬勃发展, 公共数据库中涌现出海量的遗传变异汇总数据, 这些数据覆盖了数千种暴露因素与疾病结局, 为 MR 分析提供了丰富的资源。这一数据环境的变革使得 MR 从一种专门的因果推断方法, 成为流行病学病因探索乃至生物医学研究领域的热门工具^[8]。

在传统方法难以突破因果推断瓶颈的背景下, MR 凭借其独特的遗传学工具变量设计, 开发了独特的因果推断视角, 在 MASLD 的病因探索和治疗药物靶点的研究领域得到广泛应用。在病因探索方面, 近年来基于 GWAS 的大样本 MR 研究方法对危险因素和疾病进行因果推断, 主要包括验证疾病或病理状况与 MASLD 发生风险的因果关系, 确认和揭示生活方式、代谢相关指标、血清参数对 MASLD 的潜在影响, 探索社会经济

因素及社会环境与 MASLD 之间的关联^[9]。在治疗药物新靶点的研究方面,利用 MR 技术分析了 9 个降脂药物靶点 (HMGCR、NPC1L1、PCSK9、ABCG5/ABCG8、APOB、LDLR、ANGPTL3、APOC3、LPL),发现脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 的增强与较低的 MASLD 风险显著相关,提示 LPL 有望成为治疗 MASLD 的候选药物靶点^[10]。MR 作为病因探索和新药物靶点开发的一个重要工具,将越来越多地应用到 MASLD 相关研究中,对于 MASLD 深入探索具有重要意义。

文献计量学是一门运用数学和统计学等计量方法,通过定量分析特定领域文献的特征和规律,从而客观反映该领域科学知识的分布、流动、结构及发展趋势的学科^[11]。本研究采用文献计量分析方法,聚焦于 MR 应用于 MASLD 的临床研究,通过系统收集整理相关文献,并运用 VOSviewer 1.6.20 和 CiteSpace 6.3.R1 软件进行年发文量、合作网络 (国家、机构、作者)、文献共被引、关键词共现网络及关键词聚类分析,进而揭示该领域的研究热点和演进趋势,以期开展 MASLD 相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

检索中国知网、万方、维普、PubMed 和 Web of Science 核心合集数据库,检索时限为建库至 2025 年 3 月 31 日。纳入标准:①研究主题为利用 MR 方法进行 MASLD 相关研究;②文献类型包括临床试验、RCT。排除标准:①非医学类文献;②综述、会议摘要、评论、科普文章等;③题录资料不全的文献;④重复发表的文献。中文检索式:主题=(孟德尔随机化 OR 孟德尔随机化研究 OR 孟德尔随机化分析) AND 主题=(非酒精性脂肪肝 OR 非酒精性脂肪性肝病 OR 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 OR MASLD OR MAFLD OR MASLD);英文检索式:((TS=(non-alcoholic fatty liver disease OR nonalcoholic fatty liver OR metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease OR metabolic associated fatty liver disease OR MASLD OR MASLD OR MAFLD)) AND TS=(Mendelian randomization OR Mendelian randomisation OR Mendelian randomization analysis OR Mendelian randomization study))。

1.2 数据整理及规范

将初步检索得到的中文文献和英文文献分别以 RefWorks 格式、全记录与引用的参考文献纯文本格式,导入 Zotero 文献管理软件。由两名研究员独立完成文献筛选过程,并对筛选结果进行一致性检验。结果显示,中文文献 Kappa 值为 0.825 (95%CI: 0.622~0.961),英文文献 Kappa 值为 0.967 (95%CI: 0.937~0.988),均具有较好的一致性,若存在争议,则提交第三位研究人员讨论决定。将纳入文献以 RefWorks 格式导出至 input 文件夹并命名为“download_txt”,利用 Citespace 6.3.R1 软件的转置功能将文献题录转为软件可识别格式,并以此作为数据源。在进行数据分析前,利用“.alias”文件的同义词合并功能,对数据中出现的同义关键词进行统一处理。如将“Mendelian randomization analysis”“Mendelian randomization (MR)”“Mendelian randomization analyses”“Mendelian randomisation”统一为“Mendelian randomization”。VOSviewer 软件则无需转换,将文献以 RIS 格式导出可直接分析。

1.3 数据可视化与分析

使用 VOSviewer 1.6.20 和 CiteSpace 6.3.R1 软件进行文献计量学分析和数据可视化。通过 CiteSpace 6.3.R1 软件对发文机构和国家进行共现分析,对关键词进行共现聚类及突现分析。关键词聚类分析中,每个聚类项包含文献数量越多,聚类号越小。模块值(modularity, Q) > 0.3 表示聚类结构显著,平均轮廓值(mean Silhouette, S) > 0.7 表示聚类结果可信^[12]。CiteSpace 6.3.R1 软件具体参数设置如下:时间分区(Time Slicing)为 2016—2025 年,每 1 年为一个时间切片,g-index K 为默认值 25。同时利用 VOSviewer 1.6.20 软件进行发文作者共现分析和中文关键词共现分析,并对英文文献进行参考文献共被引分析。

2 结果

2.1 发文量

共纳入 38 篇中文文献和 259 篇英文文献。如图 1 所示,年发文量整体趋势分为两个阶段:2016—2021 年处于发展初期,发文量较少,表明 MR 方法在 MASLD 研究中的应用尚未普及;2021 年后开始进入增长期,2022 年发文量增至 28 篇,并于 2024 年达到高峰(140 篇)。

表1 被引频次排名前十位的英文参考文献
Table 1. Top 10 references in terms of citation frequency in English articles

序号	标题	期刊	作者	年份	共被引次数
1	<i>Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression</i>	<i>Int J Epidemiol</i>	Bowden J等	2015	104
2	<i>Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases</i>	<i>Nat Genet</i>	Verbanck M等	2018	103
3	<i>Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator</i>	<i>Genet Epidemiol</i>	Bowden J等	2016	102
4	<i>The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome</i>	<i>Elife</i>	Hemani G等	2018	90
5	<i>Electronic health record-based genome-wide meta-analysis provides insights on the genetic architecture of non-alcoholic fatty liver disease</i>	<i>Cell Rep Med</i>	Ghodsian N等	2021	69
6	<i>Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort</i>	<i>J Hepatol</i>	Anstee QM等	2020	56
7	<i>Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data</i>	<i>Genet Epidemiol</i>	Burgess S等	2013	53
8	<i>Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies</i>	<i>Hum Mol Genet</i>	Davey Smith G等	2014	53
9	<i>Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method</i>	<i>Eur J Epidemiol</i>	Burgess S等	2017	52
10	<i>Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes</i>	<i>Hepatology</i>	Younossi ZM等	2016	51

2.3 作者及合作关系分析

以作者为节点、合作关系为连线,利用 VOSviewer 软件对纳入的中英文文献分别进行作者共现分析,结果见图 3、图 4,发文量排名前十位的作者见表 2。在英文文献中, Yuan Shuai、Chen Jie 和 Li Xue 三位作者的文献被引用次数最高,均超过 350 次,表明这些学者在该领域的学术影响力较大,且总链接强度最强,均超过 40 次。从图 3 中可以看到有多个颜色不同的簇群,表明作者之间的合作关系呈现出一定的聚类性。不同颜色的簇群代表相对独立的合作团体,说明这些作者在该研究领域内有较紧密的合作;但跨簇的连线较少,说明不同作者团体之间的合作相对有限。图中主要有三大合作关系群,其中以 Yuan Shuai^[16] 为核心的作者集群发文量最多,被引用频次也最高,其研究方向聚焦于利用 MR 探索代谢因素和生活方式对 MASLD 的影响。

中文文献总数较少,所有作者的发文量均为 1 篇。发文量排名前十的核心作者的链接强度均显示为最低值 7,反映了中文文献中作者合作的局限性,以独立或小范围的合作模式为主。图 4 直观反映了中文文献作者合作关系,同领域内作

者之间的合作关系密切,形成多个散在分布的合作关系群。

英文文献呈现出显著的团队合作特征及高度的国际化程度,形成了以高产学者为核心的多团队协作网络;中文文献则以个体或小型团队研究为主,整体合作网络密度较低且国际化参与有限。这一差异可能反映了中英文学术界在科研合作模式、资源整合及国际化参与度上的不同发展阶段。

2.4 国家合作网络分析

英文文献发文国家地理分布见图 5,其中中国发文量最多(209 篇),但与其他国家合作较少,国家共现网络见图 6,共形成了 28 个节点和 124 条连线,网络密度为 0.324。发文量排名第二的国家是美国,其次为荷兰与意大利,其中美国的中介中心性最高,说明美国是该领域全球合作最紧密的国家之一,见表 3。

2.5 机构合作共现网络分析

中文文献共涉及 35 个机构,形成了 14 条合作链条,见图 7。发文量排名前五的机构分别为兰州大学第一临床医学院(5 篇)、重庆医科大学(2 篇)、吉林大学(2 篇)、兰州大学(2 篇)及安徽医科大学(2 篇),中介中心性均为 0。这

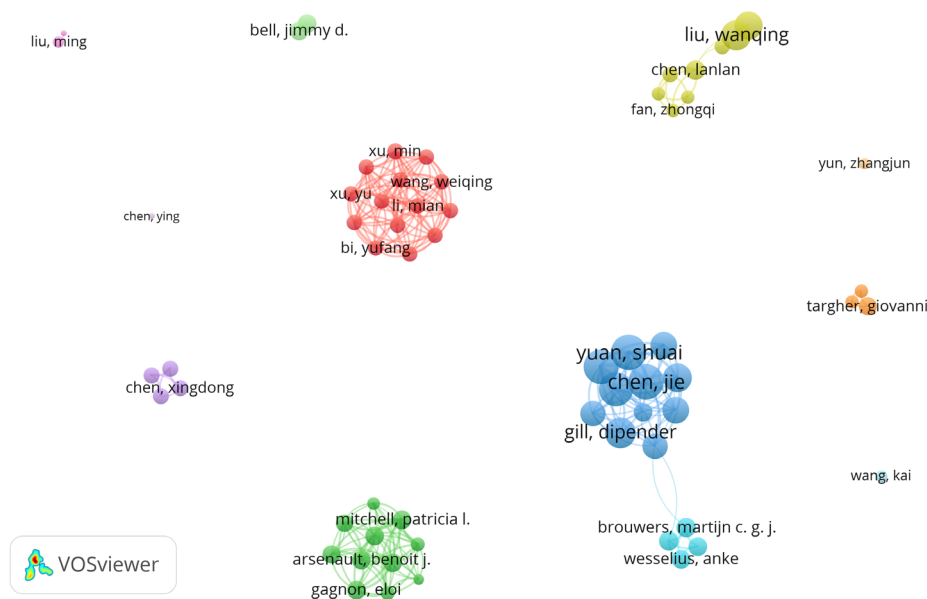


图3 英文文献作者合作共现网络

Figure 3. Author co-occurrence network in English articles

注：每个节点代表一位作者，连线代表作者之间的关联，连线越密集表示作者之间合作越紧密；反之，无连线表示该作者主要独立开展研究；节点大小代表该作者发文量的多少，节点越大表示发文量越多。

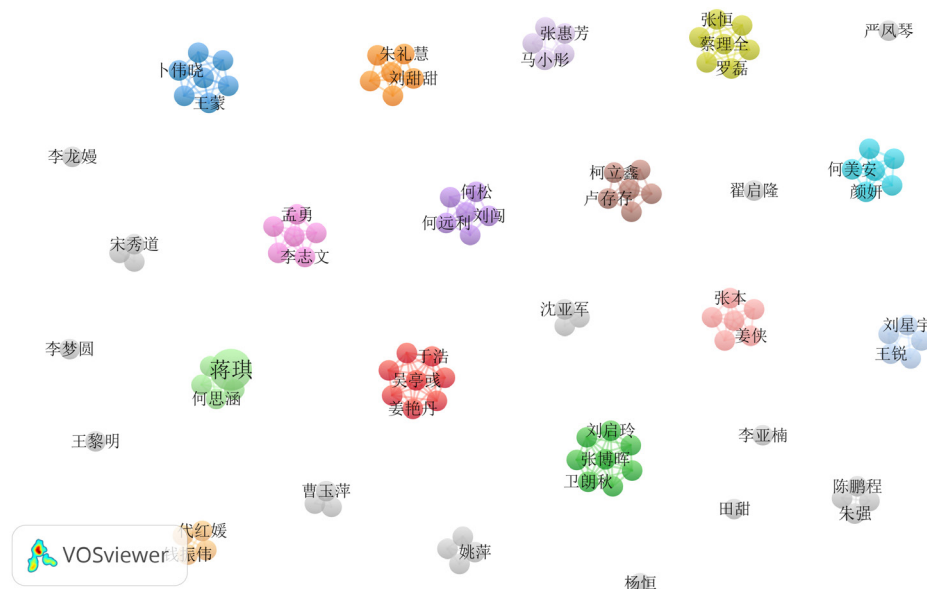


图4 中文文献作者合作共现网络

Figure 4. Author co-occurrence network in Chinese articles

注：每个节点代表一位作者，连线代表作者之间的关联，连线越密集表示作者之间合作越紧密；反之，无连线表示该作者主要独立开展研究；节点大小代表该作者发文量的多少，节点越大表示发文量越多。

表2 英文文献发文量排名前十的作者

Table 2. Top 10 authors in terms of the number of English article publications

作者	发文量 (篇)	首篇文献 发表年份	引用 频次	总链接 强度	作者	发文量 (篇)	首篇文献 发表年份	引用 频次	总链接 强度
Chen Jie	10	2022	377	41	Mitchell Patricia I.	6	2021	80	34
Yuan Shuai	9	2022	379	42	Ruan Xixian	6	2023	225	33
Li Xue	8	2022	356	41	Gagnon Eloi	5	2021	80	30
Larsson Susanna C.	8	2022	343	38	Manikpurage Hasanga D.	5	2023	80	30
Arsenault Benoit J.	6	2021	80	34	Gobeil Emilie	5	2021	41	29

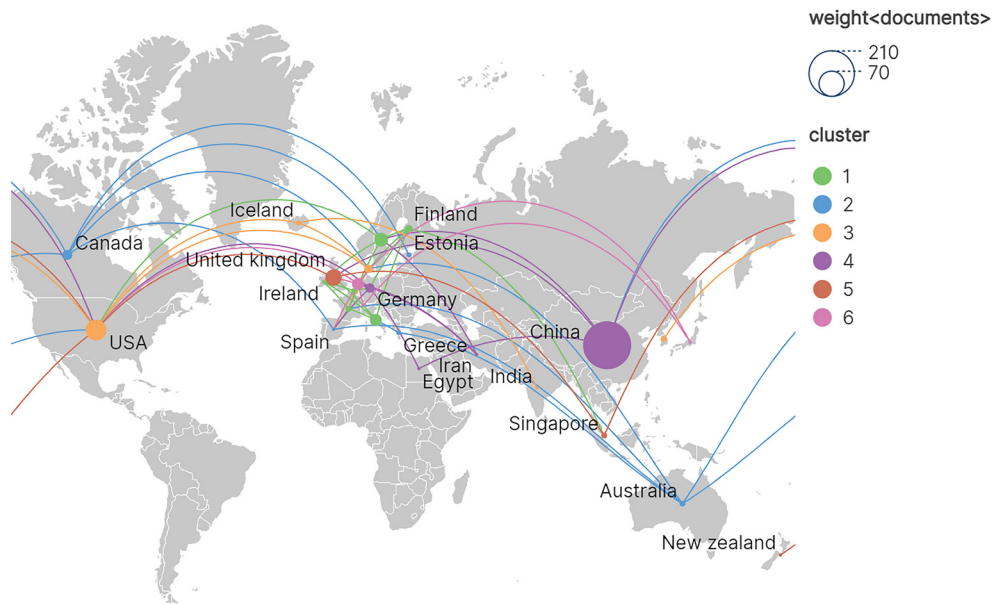


图5 英文文献国家合作共现地理分布

Figure 5. Geographic distribution of related countries in English articles

注：每个节点代表一个国家，节点大小代表国家发文量的多少；节点之间的连线表明各国的合作关系，连线越多说明国家之间合作越密切。

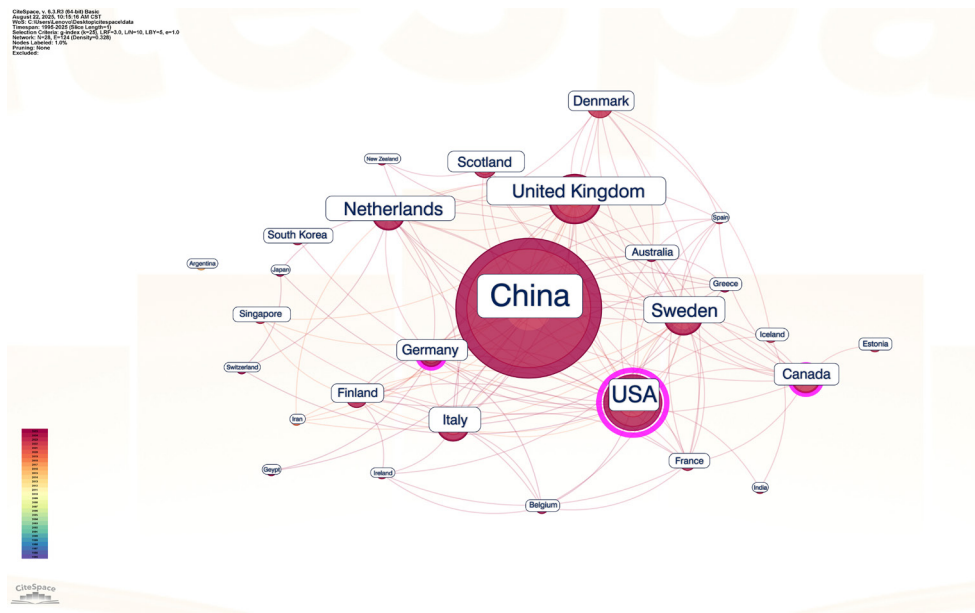


图6 英文文献国家合作共现网络

Figure 6. National cooperation co-occurrence network of English articles

注：节点代表国家，节点大小代表发文量的多少，节点越大说明该国家的发文数量越多；节点之间的连线表示各国的合作关系。

表3 英文文献发文量排名前十位的国家

Table 3. Top 10 countries in terms of the number of English article publications

序号	国家	发文量 (篇)	首篇文献 发表年份	中介 中心性	序号	国家	发文量 (篇)	首篇文献 发表年份	中介 中心性
1	USA	39	2018	0.70	6	United Kingdom	24	2019	0.09
2	Canada	9	2021	0.16	7	Netherlands	13	2019	0.09
3	Germany	8	2019	0.12	8	Italy	13	2018	0.04
4	Sweden	17	2018	0.10	9	France	3	2023	0.04
5	China	209	2018	0.09	10	Denmark	6	2018	0.03



图7 中文文献机构合作共现网络

Figure 7. Co-occurrence network of institutions in Chinese articles

注：节点代表机构，节点大小代表发文量的多少，节点之间的连线表明各机构之间的合作关系，节点颜色代表发文时间。

说明中国高等院校及其附属医院是 MR 在 MASLD 领域中应用研究的主力，但更倾向于独立研究，机构间合作较少。

英文文献共涉及 188 个机构，形成了 591 条合作链条，见图 8。发文量排名前十的机构见表 4。其中发文量排名前三的机构为浙江大学（20 篇）、中国教育部（15 篇）、中南大学（14 篇）。尽管 Karolinska Institutet 和 Harvard University 在发文总量上并非最高，但凭借高中介中心性和更密集的合作链接，成为整个合作网络中的核心枢纽。这两所机构与周边规模相对较小的机构形成了稳定的合作集群。

国际范围内，该领域的研究机构参与度与合作活跃度远高于国内。中文文献研究机构合作网络呈现高度碎片化特征，英文文献研究机构则形成了明显的核心-边缘结构。结合前述的高中介中心性节点及密集的合作链接可见，英文文献机构网络结构表现出比中文文献机构网络更强的资源整合与知识交流效率。

2.6 关键词共现

将关键词作为节点，利用 CiteSpace 软件对纳入文献进行共现网络图谱分析，得到 410

个英文关键词，见图 9。剔除检索词 Mendelian randomization 和 NAFLD 后，排名前十位的高频关键词见表 5，分别为 causal relationship（因果关系）、causal effect（因果效应）、risk（危险度）、sensitivity analyses（敏感性分析）、two-sample Mendelian randomization（双样本孟德尔随机化）、confidence interval（置信区间）、association（关联）、genome-wide association studies（全基因组关联研究）、odds ratio（比值比）、instrumental variables（工具变量）。节点越大，说明关键词出现频次越高；节点标签显示选择 by degree，标签字体越粗，说明关键词的直接连接数越大，如 casual effect、alcohol consumption 等关键词在该研究领域较为重要，为热点词。其中，association 作为跨群组关键词，连接肝病、心血管疾病和遗传研究，其中介中心性最高。利用 VOSviewer 软件对中文文献进行分析，中文文献关键词共现网络见图 10。总链接强度排名前十位的中文关键词见表 6，排除检索词“孟德尔随机化”和“非酒精性脂肪性肝病”，出现频次前三位的关键词分别是因果关系、因果推断和肠道菌群。

关键词是文章中心思想的凝练，若在该领域

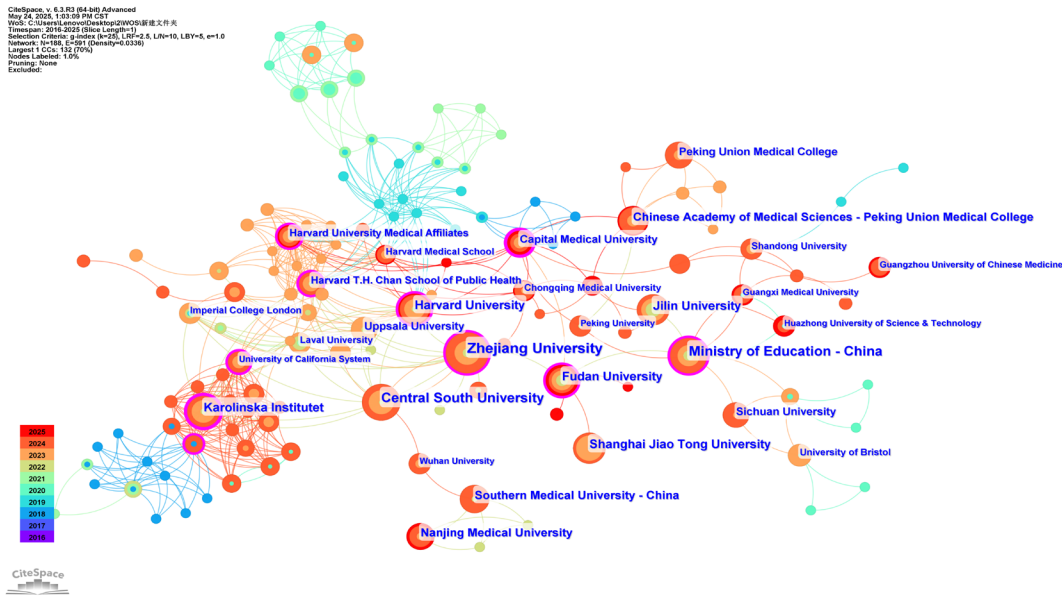


图8 英文文献机构合作共现网络

Figure 8. Co-occurrence network of institutions in English articles

注：节点代表机构，节点大小代表发文量的多少，节点之间的连线表明各机构之间的合作关系，节点颜色代表发文时间。

表4 英文文献发文量排名前十位的机构

Table 4. Top 10 institutions in terms of the number of English article publications

机构	首篇文章发表年份	发文量 (篇)	中介中心性	机构	首篇文章发表年份	发文量 (篇)	中介中心性
Zhejiang University	2022	20	0.12	Jilin University	2022	11	0.01
Ministry of Education-China	2020	15	0.13	Harvard University	2019	11	0.19
Central South University	2022	15	0.07	Sun Yat Sen University	2023	10	0.00
Shanghai Jiao Tong University	2018	11	0.00	Fudan University	2022	9	0.14
Karolinska Institutet	2022	11	0.20	Chinese Academy of Medical Sciences-Peking Union Medical College	2022	9	0.07

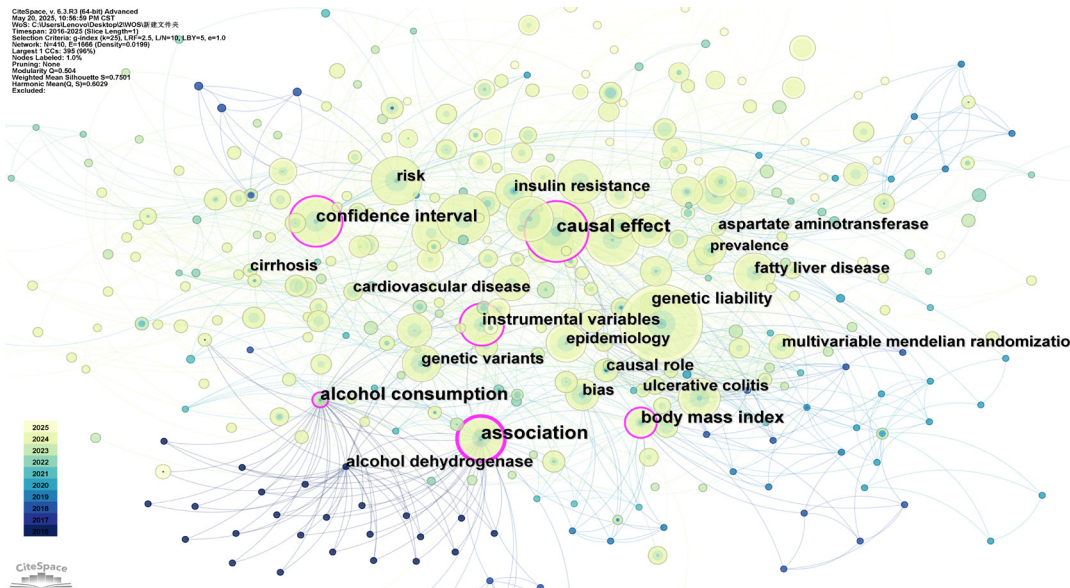


图9 英文文献关键词共现网络

Figure 9. Co-occurrence network of keywords in English articles

注：节点代表英文关键词，节点大小表示关键词出现的频率，关键词出现频次越多，节点越大；紫色外圈表示高中介中心性，即连线数量多，与其他关键词连接紧密，为核心关键词。

表5 英文文献共现频次排名前十位的关键词
Table 5. Top 10 keywords in the co-occurrence frequency in English articles

关键词	频次	中介中心性	首次出现年份	关键词	频次	中介中心性	首次出现年份
causal relationship	159	0.03	2018	confidence interval	65	0.13	2020
causal effect	93	0.12	2018	association	56	0.26	2016
risk	72	0.09	2018	genome-wide association studies	55	0.02	2019
sensitivity analyses	69	0.03	2022	odds ratio	53	0.01	2022
two-sample Mendelian randomization	66	0.04	2022	instrumental variables	44	0.12	2016

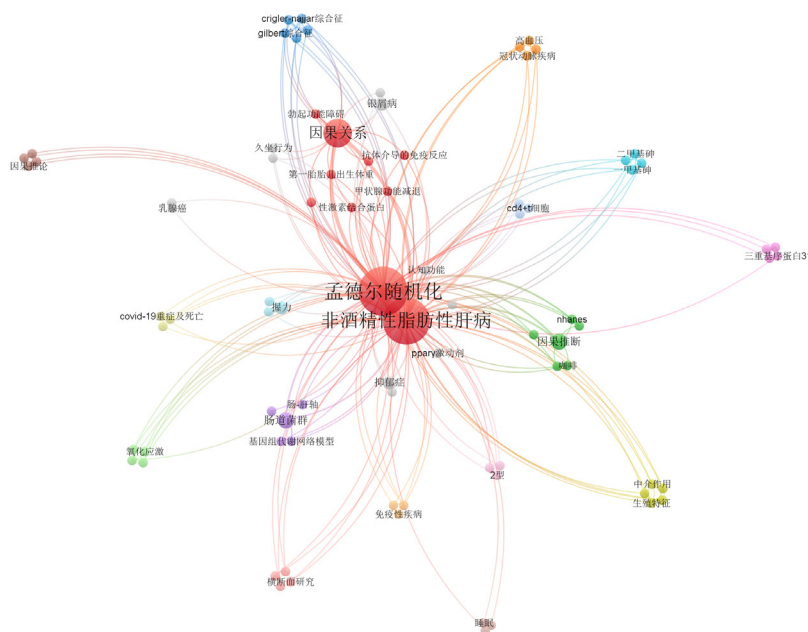


图10 中文文献关键词共现网络

Figure 10. Co-occurrence network of keywords in Chinese articles

注：节点表示中文关键词，节点大小表示关键词出现的频次，关键词出现频次越多，节点越大；节点之间的连线代表关键词之间的关联；同颜色表示一个相关的聚类。

表6 中文文献总链接强度排名前十位的关键词
Table 6. Top 10 keywords with total connection strength of Chinese articles

关键词	频次	总链接强度	关键词	频次	总链接强度
孟德尔随机化	39	146	Crigler-najjar 综合征	1	7
非酒精性脂肪性肝病	38	143	Ugt1a1 基因	1	7
因果关系	11	40	肝胆胰系统疾病	1	7
因果推断	3	11	银屑病	2	7
肠道菌群	3	10	体重指数	1	6

方向的文献中反复出现，说明该关键词是研究热点。结果显示，无论是中文或英文文献，“因果推断”概念占据绝对主导地位，这反映出 MR 在 MASLD 领域研究应用主要目标是确立因果关系并验证其稳健性。通过关键词间的共现与联系，可以识别与 MASLD 存在因果关联的主要疾病及影响因素，分析其间的联系可能为学科找到新的研究方向。从广度来看，英文关键词的网络规模更大，表明国际研究涉及的主题范围更广泛，探讨的关联及

影响因素更多元；中文文献关键词呈现了一个本土研究热点——肠道菌群，这反映了国内研究者对这一细分方向的关注。

2.7 关键词聚类

在关键词共现网络的基础上，进一步利用对数似然比 (LLR) 算法进行关键词聚类分析，英文文献关键词聚类结果见图 11，时间线图见图 12。Q=0.583 1, S=0.777 8, 表明该聚类结果可信。

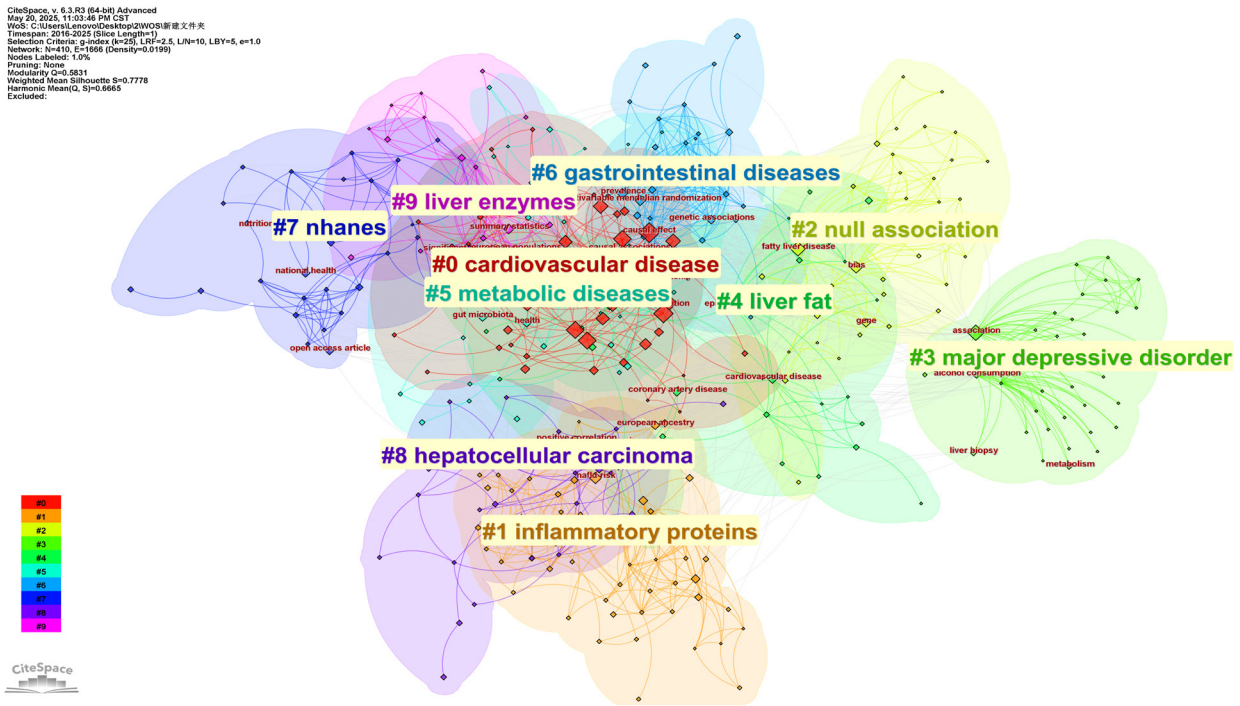


图11 英文文献关键词聚类

Figure 11. Keywords clustering in English articles

注：节点代表关键词，关键词出现频次越高，节点越大；不同色块表示不同聚类，每个聚类由紧密相关的词组成，聚类号越小，其中包含的关键词越多，彩色字体为聚类的标签。

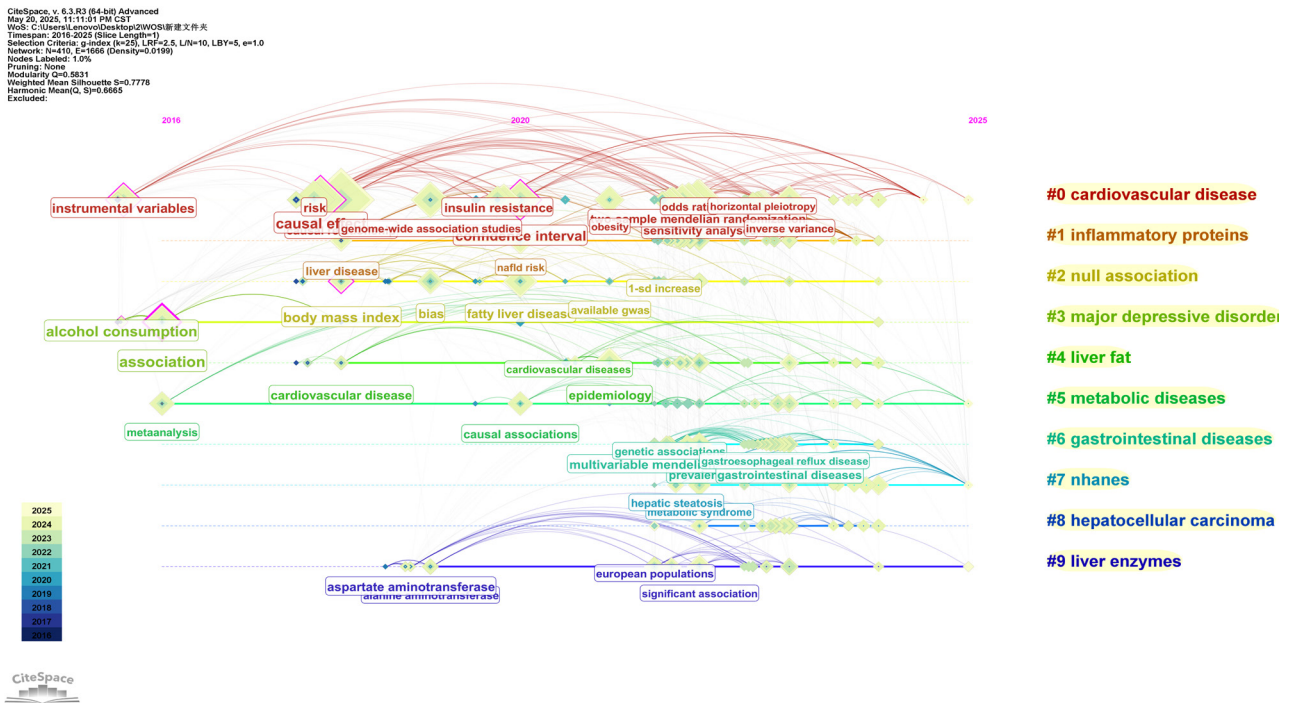


图12 英文文献关键词聚类时间线图

Figure 12. Timeline chart graph of keywords clustering in English articles

注：节点代表关键词，关键词出现频次越高，节点越大；每条横线代表一个聚类，聚类由紧密相关的词组成，聚类号越小，其中包含的关键词越多，右侧一列彩色字体为聚类的标签，横线为时间轴，越靠近右侧出现的关键词说明出现的年份越近，左下角图例为节点颜色代表的年份。

取前十位聚类标签，分别为 cardiovascular disease (心血管疾病)、inflammatory proteins (炎性蛋白)、null association (无关联)、major depressive disorder (重度抑郁症)、liver fat (脂肪肝)、metabolic diseases (代谢疾病)、gastrointestinal diseases (胃肠疾病)、NHANES (全国健康和营养检查调查)、hepatocellular carcinoma(肝细胞癌)、liver enzymes (肝酶)。根据内容可分为肝脏与代谢、炎症与心血管疾病、心理健康及统计学方法，可见当前 MR 在 MASLD 研究领域的主要应用包括发病机制、与其他疾病的共病关系等。MASLD 相关遗传工具变量 (如 PNPLA3) 可能通过多效性影响其他代谢表型 (如肥胖)^[17]，需利用敏感性分析 (如 MR-Egger) 进行校正，通过进一步优化统计方法，增强因果推断验证的可靠性。

2.8 关键词突现

运用 CiteSpace 软件对关键词进行突现分析，突现词是指在某段时间内频次变化率最高的关键词，可以反映某时间段内研究者在该领域共同关

注的主题。调节至适配参数后，中文文献突现强度排名前 23 位的关键词见图 13。中文文献的突现词时间分布集中于 2019 年及之后；早期突现词如“横断面研究”“纵向研究”反映研究方法的初期探索；2022 年，短期爆发性主题如“自身免疫性疾病”“非酒精性脂肪肝”显示对特定疾病的重点关注。此外，“Covid-19 重症及死亡”相关关键词反映突发公共卫生事件对研究热点的短期驱动^[18-19]。2023 年后，新兴关键词呈现多样化趋势，“代谢性脂肪肝”“肠-肝轴”凸显代谢机制与器官交互的研究深化；“牛奶”“咖啡”表明饮食因素与疾病关联的探索^[20-21]。而“孟德尔随机化研究”与“因果推断”等关键词则标志着方法学创新在中文研究领域的逐步深入。

英文文献突现强度排名前 18 位的关键词见图 14，英文文献的突现词跨度较长，主题演化具有连续性。早期关键词“variant”反映遗传变异与组学研究；2018 年“diagnosis”与“exome wide association”显示疾病诊断与基因靶点探索，同期



图13 中文文献突现强度排名前23位的突现词

Figure 13. Top 23 emergent words in terms of emergent intensity in Chinese articles

注：左侧第一列为中文关键词，第二列为该关键词首次出现年份，第三列为突现强度，第四列为突现起始年份，第五列为突现结束年份，最后一列红色代表突现阶段，深蓝色代表关键词出现阶段，浅蓝色为时间轴底色。

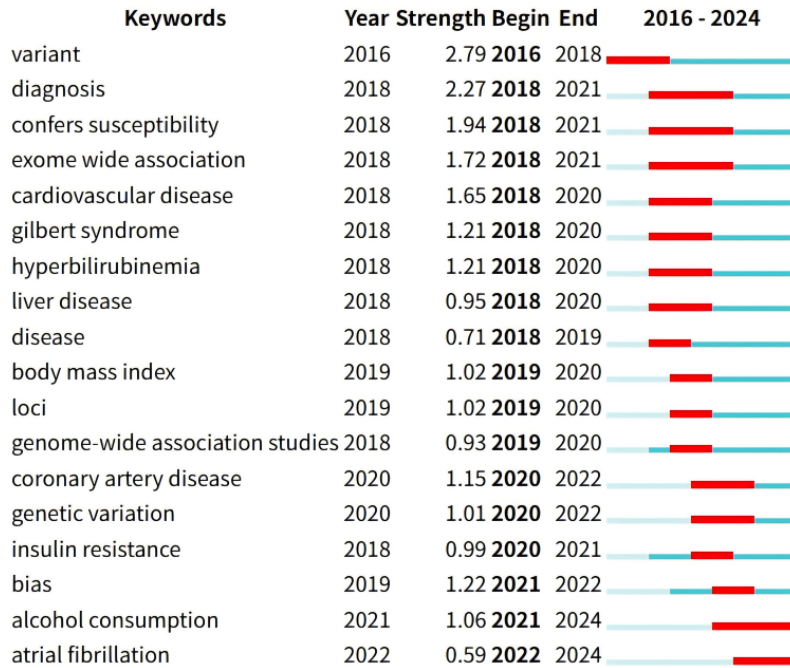


图14 英文文献突现强度排名前18位的突现词

Figure 14. Top 18 emergent words in terms of emergent intensity in English articles

注：左侧第一列为英文关键词，第二列为该关键词首次出现年份，第三列为实现强度，第四列为实现起始年份，第五列为实现结束年份，最后一列红色代表实现阶段，深蓝色代表关键词出现阶段，浅蓝色为时间轴底色。

的“cardiovascular disease”和“hyperbilirubinemia”揭示了 MASLD 共病关联的研究^[22-23]。2020 年后，“coronary artery disease”、“genetic variation”及“insulin resistance”成为持续性核心议题，反映对 MASLD 病因探索的长期热度。近两年来，突现词如“alcohol consumption”与“atrial fibrillation”说明当前和未来几年内酒精消耗及房颤对健康影响等方面的研究可能成为国际新的关注方向。

3 讨论

本研究通过文献计量学方法揭示了 MR 在 MASLD 研究领域的应用情况。结果显示，2016—2021 年间该领域处于发展初期，2021 年后进入指数增长期。这可能与 GWAS 数据库开放、多组学技术融合及临床转化需求激增密切相关。文献共被引网络显示，Bowden 等^[14]关于 MR 中无效工具变量处理的方法学文献被引频次最高（104 次），印证了 MR 方法学创新、工具变量有效性检验及 MASLD 遗传机制等研究对于推动该领域从统计学方法到临床应用的系统性研究进展起着关键性作用。作者合作网络显示，英文文献形成三大核心研究集群，以 Yuan Shuai、Chen Jie、Li

Xue 等高被引作者为核心，其合作团体研究方向聚焦于 MASLD 发病机制、风险因素及治疗靶点探索。中文文献呈现多中心散点合作模式，兰州大学、重庆医科大学等机构虽为研究主力，但合作连线较少，缺乏稳定合作核心。研究集群的形成与工具变量资源分配、机构平台支撑能力及国际合作深度密切相关。国际合作网络呈现“核心—边缘”结构，中国虽在发文量上远超美国，但中介中心性显著低于美国。这反映出我国多依托本土数据库开展相关研究，尽管在该领域科研成果产出较多，但尚未成为核心枢纽，存在国际协同创新不足的问题。相较之下，美国虽然发文量较少，但其凭借深厚的全球科研网络基础，建立了更广阔的合作覆盖网络，能够在不同国家间扮演连接者的角色，因而展现出更高的中介中心性。关键词突现分析显示，自 2022 年后，“肠—肝轴”“COVID-19”等新兴主题爆发，提示代谢微环境调控和重大公共卫生事件对研究热点的双重驱动作用。

以上发展态势主要反映：①方法学突破解决了 MASLD 复杂病因推断的难题，如采用 MR-Egger 回归控制遗传多效性偏倚；② UK Biobank 等大型队列释放的 GWAS 数据为工具变

量筛选提供资源保障；③ MASLD 全球患病率突破 25% 的疾病负担催生临床转化需求；④ 多学科交叉促进从遗传机制向精准预防的范式转变。值得注意的是，中文研究在肠道菌群等新兴方向已形成特色，但方法学创新类文献占比（12.7%）显著低于国际水平（38.2%），提示需加强方法学体系构建能力。

关键词突现分析结果显示，目前国内研究热点集中在“代谢”与“肠-肝轴”两方面；国外研究开展较早，热点变化具有连续性，近年研究方向聚焦于“alcohol consumption”和“atrial fibrillation”。这反映了国内外研究的差异，国内学者致力于解析 MASLD 的核心病理生理机制，而国际研究更关注疾病的多系统交互及共病管理。

代谢调控仍是该领域未来研究重点。MASLD 是以肝细胞内脂质沉积合并全身性多系统代谢紊乱为特征，各类激素、蛋白质、嘌呤等分子的代谢水平均可能成为 MASLD 的危险因素。研究发现，MASLD 的核心病理生理基础是肝脏脂质代谢的严重失衡，其关键代谢物质与途径涉及游离脂肪酸输入增加、肝脏脂肪从头合成增强、甘油三酯输出障碍、脂肪酸氧化受损导致的脂质堆积，并伴随胰岛素抵抗驱动的糖代谢紊乱^[24-25]。此外，胆汁酸代谢失调、肠道菌群衍生代谢物变化、支链氨基酸代谢异常及氧化应激/炎症介质的爆发共同构成了复杂的代谢网络，推动疾病从单纯脂肪变性向炎症和纤维化进展^[26]。过去几年的研究深入探究了脂毒性、胆汁酸受体信号、肠道菌群-肠肝轴作用以及利用代谢组学描绘疾病特征谱^[27-28]。目前研究热点则转向疾病代谢异质性与精准分型、非经典炎症通路及细胞死亡机制、肝脏微环境细胞间“代谢对话”^[29]，以及环境暴露因素的作用，其中微量元素/污染物代谢，尤其是砷暴露与 MASLD 的关系成为新兴热点。砷通过干扰线粒体功能、诱导氧化应激、破坏胰岛素信号、激活炎症及影响肠道菌群等机制促进 MASLD 的发生发展^[30]。由此推断，未来研究方向或将深入探索必需微量元素（如铁、铜、锌、硒）的缺乏或失衡，以及环境污染物（砷、镉、铅等）的暴露在 MASLD 发生发展中的作用机制及其与环境-基因-菌群的交互效应。这一趋势源于环境暴露的普遍性、其与核心代谢通路（能量代谢、氧化应激、胰岛素信号、炎症）的深度

交叉、精准医学对个体易感性的关注、潜在的可干预性（如营养调整、暴露控制），以及分析技术（如金属组学、多组学整合）进步的推动，进而为风险评估、预防策略和靶向干预提供新视角。

此外，“肠-肝轴”作为肠道与肝脏间的双向调控系统，通过菌群-宿主相互作用影响 MASLD 进程，涉及消化吸收、代谢和解毒等多个生理过程^[31]。既往研究显示，“肠-肝轴”会导致 MASLD 的发生发展。在机制方面，肠道菌群失调引发肠上皮功能障碍，如革兰氏阴性杆菌释放的脂多糖经门静脉入肝后激活肝巨噬细胞，释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等炎症因子，从而诱发慢性炎症与胰岛素抵抗^[32]。在治疗药物方面，已有相关研究探索针对“肠-肝轴”的治疗方法，如来自牛和人的乳源性细胞外囊泡、二甲双胍、中药姜黄中的姜黄素等可以通过调节“肠-肝轴”，改善肠道屏障功能，从而有助于 MASLD 的治疗^[33-34]；此外，益生菌、合生制剂 Synbiotic 已被证实可通过影响“肠-肝轴”对疾病治疗产生疗效^[35-36]。目前，“肠-肝轴”相关研究正处于快速发展阶段，未来关于“肠-肝轴”的研究将呈现多维度纵深发展，随着技术的不断创新，可进一步研究肠道微生物与宿主免疫系统的相互作用，以阐明 MASLD 的发病机制，实现 MASLD 的早期精准诊断，为以免疫或肠道微生物组为基础的治疗开辟新路径。

国际研究热点主要集中在心血管共病与酒精效应的研究。其中，心房颤动（atrial fibrillation, AF）是最常见的心律失常类型，可能是 MASLD 的关联疾病之一，成为近年研究热点。研究表明，MASLD 和 AF 存在共同的危险因素，如肥胖、2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）和代谢综合征等，其致病机制可能涉及胰岛素抵抗、炎症、氧化应激及心外膜脂肪组织堆积^[37]。Targher 等对 75 000 名韩国 MASLD 患者开展的回顾性队列研究结果显示，MASLD 患者发生 AF 的风险更高^[38]。但也有研究表明，肝脏脂肪变性与 AF 的发病率增加无显著关联^[39]。一项两样本 MR 研究结果表明，MASLD 与 AF 的风险之间存在因果联系，但尚未观察到显著的遗传关联^[40]，这表明控制 MASLD 的进展可能具有防止 AF 发作的潜在价值。以上研究结果不一，因此，MASLD 和 AF 之间的因果关系有待进一步探究。

国际上相关研究探讨了酒精摄入量与 MASLD 的关系。有研究表明,适度饮酒(如每天小于 2 杯)可能对 MASLD 患者具有一定保护作用^[41]。Yuan 等的研究结果显示,饮酒与 MASLD 风险增加无显著关联^[42]。一项 MR 研究^[43]显示,遗传预测的适度酒精摄入与 MASLD 风险呈边缘性负相关性,可能通过改善胰岛素敏感性、减少肝脏脂肪沉积等方式发挥保护作用^[39],但证据尚不充分,需进一步验证。有研究认为,饮酒会增加肝硬化的风险,尤其是女性^[44]。因此,目前酒精摄入对 MASLD 的影响可能因个体差异、饮酒模式等因素有所不同,有待未来更进一步的研究。

综上,目前 MR 应用于 MASLD 的研究热点主要体现在肝脏疾病与代谢、炎症与心血管疾病、心理健康及统计学方法等方面。未来,AF、肠-肝轴、酒精消耗量、代谢、偏倚等高频关键词将成为该领域的主要研究方向。

参考文献

- 1 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗专家共识(2025 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(4): 339-350. [The Digestive Disease Professional Committee of the Chinese Association of Integrative Medicine. Expert consensus on the integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (2025)[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2025, 33(4): 339-350.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2025.04.01.
- 2 聂可莹, 袁艺梦, 韩志毅. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病研究概述[J]. 中西医结合肝病杂志, 2025, 35(4): 524-528. [Nie KY, Yuan YM, Han ZY. A research review of chronic hepatitis B complicated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2025, 35(4): 524-528.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2025.004.026.
- 3 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 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. [Fan JG, Xu XY, Nan YM, et al. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (version 2024)[J]. Journal of Practical Hepatology, 2024, 27(4): 494-510.] DOI: 10.3760/ema.j.cn501113-20240327-00163.
- 4 Chen C, Wang P, Zhang RD, et al. Mendelian randomization as a tool to gain insights into the mosaic causes of autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(12): 103210. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103210.
- 5 汪汉, 路克宁. 两样本孟德尔随机化研究应用于心血管疾病的学与思考[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(9): 849-852. [Wang H, Lu KN. Two-sample Mendelian randomization in teaching and reflection on cardiovascular disease[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2023, 44(9): 849-852.] DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.019.
- 6 Jines DS, Podolsky SH. The history and fate of the gold standard[J]. Lancet, 2015, 385(9977): 1502-1503. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60742-5.
- 7 高雪, 薛付忠, 黄丽红, 等. 孟德尔随机化模型及其规范化应用的统计学共识[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(3): 471-475, 480. [Gao X, Xue FZ, Huang LH, et al. The statistical consensus on the Mendelian randomization model and its standardized application[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2021, 38(3): 471-475, 480.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2021.03.042.
- 8 Sanderson E, Davey Smith G, Windmeijer F, et al. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(3): 713-727. DOI: 10.1093/ije/dyy262.
- 9 郭紫薇, 武庆娟, 叶永安, 等. 孟德尔随机化分析方法在非酒精性脂肪性肝病病因探索中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(3): 589-593. [Guo ZW, Wu QJ, Ye YA, et al. Application of Mendelian randomization analysis in exploring the etiology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2024, 40(3): 589-593.] DOI: 10.12449/JCH240325.
- 10 Li Z, Zhang B, Liu QR, et al. Genetic association of lipids and lipid-lowering drug target genes with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Ebiomedicine, 2023, 90: 104543. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104543.
- 11 陶婷, 邹琦, 韩国栋, 等. 基于 Web of Science 数据库心肌纤维化研究现状及研究热点的文献计量学分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2025, 17(2): 134-140. [Tao T, Zou Q, Han GD, et al. Research situation and hotspots of myocardial fibrosis based on Web of Science database: a bibliometric analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2025, 17(2): 134-140.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2025.02.02.
- 12 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242-253. [Chen Y, Chen CM, Liu ZY, et al. The methodology function of CiteSpace mapping knowledge domains[J]. Studies in Science of Science, 2015, 33(2): 242-253.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-2053.2015.02.009.
- 13 罗玮玮, 董小武, 王凝之, 等. 基于 Web of Science 数据库对急性胰腺炎相关研究的文献计量与可视化分析[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(19): 101-106. [Luo WW, Dong XW, Wang NZ, et al. Bibliometric and visualized analysis of research in acute pancreatitis based on Web of Science database[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2023, 27(19): 101-106.] DOI: 10.7619/jcmp.20232206.
- 14 Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525. DOI: 10.1093/ije/dyv080.
- 15 Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from

- Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693–698. DOI: [10.1038/s41588-018-0099-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7).
- 16 Yuan S, Chen J, Li X, et al. Lifestyle and metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(7): 723–733. DOI: [10.1007/s10654-022-00868-3](https://doi.org/10.1007/s10654-022-00868-3).
- 17 郑云飞, 刘雪辉, 张雪巍, 等. 孟德尔随机化在代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病中的应用[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024, 16(4): 31–37. [Zheng YF, Liu XH, Zhang XW, et al. Application of Mendelian randomization in metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease[J]. *Chinese Journal of Liver Diseases (Electronic Version)*, 2024, 16(4): 31–37.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.005).
- 18 Mahamid M, Nseir W, Khoury T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with COVID-19 severity independently of metabolic syndrome: a retrospective case-control study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(12): 1578–1581. DOI: [10.1097/Meg.0000000000001902](https://doi.org/10.1097/Meg.0000000000001902).
- 19 Li JL, Tian AW, Zhu HX, et al. Mendelian randomization analysis reveals no causal relationship between nonalcoholic fatty liver disease and severe COVID-19[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(7): 1553–1560. DOI: [10.1016/j.cgh.2022.01.045](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.045).
- 20 Ebadi M, Ip S, Bhanji RA, et al. Effect of coffee consumption on non-alcoholic fatty liver disease incidence, prevalence and risk of significant liver fibrosis: systematic review with meta-analysis of observational studies[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3042. DOI: [10.3390/nu13093042](https://doi.org/10.3390/nu13093042).
- 21 Zhang Y, Liu ZP, Choudhury T, et al. Habitual coffee intake and risk for nonalcoholic fatty liver disease: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(4): 1761–1767. DOI: [10.1007/s00394-020-02369-z](https://doi.org/10.1007/s00394-020-02369-z).
- 22 Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults[J]. *BMJ*, 2019, 367: 15367. DOI: [10.1136/bmj.15367](https://doi.org/10.1136/bmj.15367).
- 23 Ren ZW, Simons PIHG, Wesselius A, et al. Relationship between NAFLD and coronary artery disease: a Mendelian randomization study[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 230–238. DOI: [10.1002/hep.32534](https://doi.org/10.1002/hep.32534).
- 24 Pei K, Gui T Kan D, et al. An overview of lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4020249. DOI: [10.1155/2020/4020249](https://doi.org/10.1155/2020/4020249).
- 25 Chu Y, Gómez Rosso L, Huang P, et al. Liver Med23 ablation improves glucose and lipid metabolism through modulating FOXO1 activity[J]. *Cell Res*, 2014, 24(10): 1250–1265. DOI: [10.1038/cr.2014.120](https://doi.org/10.1038/cr.2014.120).
- 26 Wobser H, Dorn C, Weiss TS, et al. Lipid accumulation in hepatocytes induces fibrogenic activation of hepatic stellate cells[J]. *Cell Res*, 2009, 19(8): 996–1005. DOI: [10.1038/cr.2009.73](https://doi.org/10.1038/cr.2009.73).
- 27 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 280–295. DOI: [10.1016/j.jhep.2017.11.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.014).
- 28 栾雨婷, 黄钟鸣, 沈文娟, 等. 非酒精性脂肪性肝病代谢组学研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(4): 943–946. [Luan YT, Huang ZM, Shen WJ, et al. Research advances in metabolomics in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2021, 37(4): 943–946.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.047](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.047).
- 29 赵瀚东, 杨帆, 詹丽. 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43(3): 366–371. [Zhao HD, Yang F, Zhan L. Research advances in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2022, 43(3): 366–371.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-5227.2022.03.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-5227.2022.03.022).
- 30 Liu YN, Li WY, Zhang JZ, et al. Associations of arsenic exposure and arsenic metabolism with the risk of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2024, 257: 114342. DOI: [10.1016/j.ijheh.2024.114342](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114342).
- 31 王国健, 陈俊谋, 李一明. 基于“肠肝轴”探讨温阳逐水神阙灸对肝硬化患者肠道菌群及腹水影响的研究[J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2024, 8(21): 99–102. [Wang GJ, Chen JM, Li YM. A study on the effects of warming yang and eliminating water Shenque moxibustion on intestinal flora and ascites in patients with liver cirrhosis based on the "gut-liver axis"[J]. *Modern Medicine and Health Research*, 2024, 8(21): 99–102.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3718.2024.21.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3718.2024.21.032).
- 32 丁明霞, 罗亚文, 何毅怀. 肠-肝轴在非酒精性脂肪性肝病中的作用研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2025, 29(7): 143–148. [Ding MX, Luo YW, He YH. Advances in role of gut-liver axis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2025, 29(7): 143–148.] DOI: [10.7619/jcmp.20245704](https://doi.org/10.7619/jcmp.20245704).
- 33 Tong L, Zhang S, Liu Q, et al. Milk-derived extracellular vesicles protect intestinal barrier integrity in the gut-liver axis[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(15): eade5041. DOI: [10.1126/sciadv.ade5041](https://doi.org/10.1126/sciadv.ade5041).
- 34 Mohammadi H, Ghoflchi S, Abass KS, et al. Synergistic therapeutic potential of curcumin and metformin: a multi-pathway approach to disease management[J]. *J Nutr*, 2026, 13: 101362. DOI: [10.1016/j.tjn.2026.101362](https://doi.org/10.1016/j.tjn.2026.101362).
- 35 Musazadeh V, Roshanravan N, Dehghan P, et al. Effect of probiotics on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella of systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 844242. DOI: [10.3389/fnut.2022.844242](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.844242).
- 36 Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99(3): 535–542. DOI: [10.3945/ajcn.113.068890](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068890).
- 37 张琪. 非酒精性脂肪性肝病患者血清尿酸水平与心房颤动发生风险的相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2024. [Zhang Q. Correlation analysis between serum uric acid level and risk of atrial fibrillation in patients with non-alcoholic fatty liver

- disease[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2024.] DOI: [10.27288/d.cnki.gsxyu.2024.001298](https://doi.org/10.27288/d.cnki.gsxyu.2024.001298).
- 38 Targher G, Corey KE, Byrne CD. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: factors influencing risk, prediction and treatment[J]. *Diabetes Metab*, 2021, 47(2): 101215. DOI: [10.1016/j.diabet.2020.101215](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.101215).
- 39 Long MT, Yin XY, Larson MG, et al. Relations of liver fat with prevalent and incident atrial fibrillation in the Framingham Heart Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005227. DOI: [10.1161/JAHA.116.005227](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005227).
- 40 Cheng B, Su X, He J, et al. A Mendelian randomization study reveals a causal association between NASH and the risk of atrial fibrillation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1390259. DOI: [10.3389/fendo.2025.1390259](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1390259).
- 41 Protopapas AA, Cholongitas E, Chrysavgis L, et al. Alcohol consumption in patients with nonalcoholic fatty liver disease: yes, or no?[J]. *Ann Gastroenterol*, 2021, 34(4): 476–486. DOI: [10.20524/aog.2021.0641](https://doi.org/10.20524/aog.2021.0641).
- 42 Yuan S, Chen J, Ruan XX, et al. Smoking, alcohol consumption, and 24 gastrointestinal diseases: Mendelian randomization analysis[J]. *Elife*, 2023, 12: e84051. DOI: [10.7554/eLife.84051](https://doi.org/10.7554/eLife.84051).
- 43 Yuan S, Chen J, Li X, et al. Lifestyle and metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(7): 723–733. DOI: [10.1007/s10654-022-00868-3](https://doi.org/10.1007/s10654-022-00868-3).
- 44 Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(10): 1574–1586. DOI: [10.14309/ajg.0000000000000340](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000340).

收稿日期: 2025 年 07 月 17 日 修回日期: 2025 年 12 月 17 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 郜江菲, 师新雨, 郑婉怡, 等. 基于文献计量学分析孟德尔随机化在代谢相关脂肪性肝病中的应用[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(3): 162–178. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202507059](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202507059).

Gao JF, Shi XY, Zheng WY, et al. The application of Mendelian randomization in metabolic associated fatty liver disease based on bibliometric analysis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(3): 162–178. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202507059](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202507059).