

ACAT1 rs10913733基因多态性与非酒精性脂肪性肝病发病风险的相关性研究

牛静静, 陈立震*

青岛大学青岛市市立医院感染性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年6月3日; 录用日期: 2025年6月27日; 发布日期: 2025年7月4日

摘要

目的: 在中国青岛地区人群中, 探讨ACAT1 rs10913733位点基因多态性与非酒精性脂肪性肝病发病风险的相关性。方法: 随机纳入2022年06月~2023年06月就诊于青岛市市立医院的289名不同性别、年龄的受试者, 其中NAFLD患者197人、健康对照者92人。采集受试者一般临床资料, 并检测血液生化指标。采用PCR以及MALDI-TOF质谱分析技术检测ACAT1 rs10913733基因型。采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。结果: ACAT1 rs10913733位点基因型(GG, GT, TT)及等位基因分布在NAFLD组和健康对照组之间无明显差异($P > 0.05$)。应用非条件logistics回归分析显示, ACAT1 rs10913733位点基因型及等位基因分布频率与NAFLD发病风险无相关性($P > 0.05$)。在所有受试者及NAFLD组患者中, T等位基因非携带者有着更高的TC水平($P < 0.05$)。结论: 在中国青岛部分人群中, ACAT1 rs10913733多态性与NAFLD发病风险无显著相关性。在所有受试者及NAFLD组中ACAT1 rs10913733的T等位基因非携带均与血胆固醇水平升高有关。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, ACAT1, 基因多态性, 胆固醇

Association between the ACAT1 rs10913733 Gene Polymorphism and the Risk of Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Jingjing Niu, Lizhen Chen*

Department of Infectious Diseases, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 牛静静, 陈立震. ACAT1 rs10913733 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病发病风险的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 277-284. DOI: 10.12677/acm.2025.1571986

Abstract

Objective: To investigate the relationship between the gene polymorphism of ACAT1rs109137 at position 33 and the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a population in Qingdao, China. **Methods:** A total of 289 subjects of different genders and ages were randomly enrolled from June 2022 to June 2023 at the Qingdao Municipal Hospital. Among them, 197 were NAFLD patients and 92 were healthy controls. All subjects' general clinical data were collected, and blood biochemical indicators were measured. Total DNA was extracted, and the ACAT1 rs109137 polymorphism was detected by PCR and MALDI-TOF mass spectrometry. Statistical analyses were conducted using SPSS 26.0 software. **Results:** There was no significant difference in the genotype and allele frequency of the ACAT1 rs10913733 locus (GG, GT, and TT) between the NAFLD group and the healthy control group ($P > 0.05$). Non-conditional logistic regression analysis showed that the ACAT1 rs10913733 locus genotype and allele frequency were not associated with the risk of NAFLD ($P > 0.05$). In all subjects and NAFLD patients, T allele non-carriers had higher TC levels ($P < 0.05$). **Conclusion:** In a subset of the population in Qingdao, China, the ACAT1 rs10913733 polymorphism is not significantly associated with the risk of NAFLD. In all subjects and NAFLD patients, being a non-carrier of the T allele of ACAT1 rs10913733 is associated with higher blood cholesterol levels.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, ACAT1, Gene Polymorphism, Cholesterol

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是遗传易感个体由于营养过剩和胰岛素抵抗引起的慢性进展性肝脏疾病[1] [2]。NAFLD 目前已成为最常见的慢性肝病, 是健康体检中肝脏生化指标异常的重要原因。NAFLD 不仅可进展为肝硬化[3]、肝脏失代偿、肝细胞癌等终末期肝病[4]。还与动脉硬化性心血管病、慢性肾脏病、2 型糖尿病、结直肠癌等疾病的高发密切相关, 已经成为一个日益严峻的公共卫生问题[5]。

在 NAFLD 发病机制的“多重打击”学说中, 遗传易感性、胆固醇代谢[6]均起重要作用。酯酰辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 (acyl-CoA: cholesterol acyltransferase, ACAT1)是细胞内唯一可以催化胆固醇酯(CE)合成的酶[7], 使其安全储存在细胞质脂滴中, 从而降低细胞内游离胆固醇(FC)浓度, 在胆固醇代谢及稳态中发挥重要作用。研究发现, ACAT1 基因多态性可能影响细胞胆固醇的外排, 在男性高脂血症受试者 ACAT-1 基因 rs1044925 SNP 的 C 等位基因携带者的血清 TC、HDL-C 和 ApoAI 水平高于 C 等位信号非携带者[8]。目前, 国内外关于 ACAT1 rs10913733 的研究较少, 且主要与心血管疾病相关[9]。尚未见关于 ACAT1 rs10913733 基因多态性与 NAFLD 的相关性研究报道。本研究将探讨 ACAT1 rs10913733 基因多态性与 NAFLD 发病风险的相关性, 以期进一步完善 NAFLD 的遗传机制研究。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

纳入 2022 年 06 月~2023 年 06 月就诊于青岛市市立医院的 197 例 NAFLD 患者。同期纳入的 92 名对照者为就诊于青岛市市立医院的中国汉族健康体检者, 经过详细的病史询问、体格检查以及肝胆胰脾超声、血尿粪便常规、血生化检查等均未见异常且除外有 NAFLD 者作为对照组。NAFLD 诊断标准参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 最新版)》[10]。NAFLD 经 B 型超声诊断。并排除酒精性肝病、基因 3 型 HCV 感染、自身免疫性肝炎、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定肝病, 并除外药物、全胃肠外营养、炎症性肠病、乳糜泻、甲状腺功能减退症、库欣综合征等导致脂肪肝的特殊情况[10]。

本研究经过青岛市市立医院伦理委员会批准。本研究遵守《赫尔辛基宣言》。所有受试者在参加本研究之前, 均清楚地了解了研究内容并签署知情同意书。

2.2. 样本资料收集及基因型鉴定

所有受试者计算体质量指数。对所有受试者进行生化指标检测, 包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰氨基转移酶(GGT)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)。全血基因组 DNA 提取使用血液基因组 DNA 提取试剂盒(南京中科拜尔医学技术有限公司)。采用多聚酶链反应(PCR)方法进行目的基因扩增。由北京博淼生物科技有限公司采用基于 MALDI-TOF 质谱分析技术的方法进行位点核苷酸多态性测序。引物序列(北京博淼生物科技有限公司合成)为: 5'-TGGCTAATGTCACCAGCCTTTCA-3'; 3'-TCAGGGAAGTCTCATGGTGTGCT-5'。

2.3. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。应用 χ^2 检验分析 ACAT1 rs10913733 基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡法则, 以确定其具有群体代表性。对受试者的一般临床资料、生化指标进行正态性检验: 符合正态分布的计量资料, 用均数 $\pm$ 标准差表示, 应用独立样本 t 检验进行组间差异性分析; 非正态分布的计量资料, 使用中位数(第一四分位数, 第三四分位数)表示, 应用 Wilcoxon 秩和检验分析比较组间差异。非条件 Logistic 回归模型计算比值比(OR)及 95%置信区间(95%CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. NAFLD 组和健康对照组间的临床资料及生化指标比较

所有计量资料均符合非正态分布。NAFLD 组的年龄、BMI、ALT、AST、GGT、TG 显著高于健康对照组, 而 HDL 则显著低于健康对照组(P < 0.05, 见表 1)。

Table 1. Comparison of clinical data and biochemical indicators of all subjects

表 1. 全部受试者临床资料及生化指标对比

各项指标	健康对照者(n = 92)	NAFLD (n = 197)	统计值 $\chi^2/t/z$	P
男/女	53/39	101/96	1.013	0.314
年龄(岁)	50 (30, 40)	55 (42.5, 63)	-6.693	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.16 (21.8~27.08)	26.9 (24.7~29.1)	-5.222	<0.001
ALT, U/L	17.18 (13.03~24.63)	28 (17.35~41.14)	-5.317	<0.001
AST, U/L	19 (16.23~22.96)	23.98 (19.37~32.93)	-5.354	<0.001
GGT, U/L	18 (12~25.37)	30.22 (21.41~48.3)	-6.844	<0.001

续表

FPG, mmol/L	4.925 (4.53~5.19)	5.07 (4.54~5.82)	-1.684	0.092
TC, mmol/L	4.865 (4.25~5.48)	5.08 (4.35~5.80)	-1.573	0.116
TG, mmol/L	1.045 (0.8~1.53)	1.74 (1.14~2.42)	-6.115	<0.001
LDL, mmol/L	2.995 (2.43~3.38)	3.11 (2.63~3.57)	-1.639	0.101
HDL, mmol/L	1.295 (1.13~1.45)	1.15 (0.995~1.32)	3.618	<0.001

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; GGT, 谷氨酰氨转移酶; FPG, 空腹血糖; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三脂; LDL, 低密度脂蛋白; HDL, 高密度脂蛋白。

3.2. 受试者的群体代表性检验及 ACAT1 rs10913733 基因型与等位基因频率的分布

ACAT1 rs10913733 位点存在 3 种基因型: GG、GT、TT。对各组进行 Hardy-Weinberg (H-W)遗传平衡检验, 结果显示: NAFLD 组: $\chi^2 = 0.0081$, $P = 0.996$; 健康对照组: $\chi^2 = 0.137$, $P = 0.934$, 表明受试者 ACAT1 rs10913733 基因型分布符合 H-W 遗传平衡, 具有群体代表性。ACAT1 rs10913733 位点的基因型、等位基因、显性基因模型和隐性基因模型频率分布差异在 NAFLD 组和健康对照组之间均无统计学意义($P > 0.05$, 见表 2)。

Table 2. Distribution of allele and genotype frequencies of ACAT1 rs10913733

表 2. ACAT1 rs10913733 位点等位基因、基因型频率分布

		健康对照组(n = 92)	NAFLD 组(n = 197)	χ^2	P
基因型	GG	17 (18.48%)	33 (16.75%)	0.161	0.923
	GT	43 (46.74%)	96 (48.73%)		
	TT	32 (34.78%)	68 (34.52%)		
等位基因	G	77 (41.85%)	162 (41.12%)	0.028	0.868
	T	107 (58.15%)	232 (58.88%)		
显性模型	GG + GT	60 (65.22%)	129 (65.48%)	0.002	0.965
	TT	32 (34.78%)	68 (34.52%)		
隐形模型	GG	17 (18.48%)	33 (16.75%)	0.131	0.718
	GT + TT	75 (81.52%)	164 (83.25%)		

3.3. ACAT1 rs10913733 基因型和等位基因与 NAFLD 的发病风险相关性分析

Table 3. Analysis of the association between genotype and allele and the risk of NAFLD

表 3. 基因型和等位基因与 NAFLD 的发病风险相关性分析

		OR	95% CI	P	OR ^a	95%CI ^a	P ^a
等位基因	G	1.031	0.723~1.470	0.868	1.062	0.700~1.613	0.776
	T						
显性模型	TT	1.012	0.602~1.702	0.965	1.050	0.562~1.960	0.879
	GG + GT						
隐形模型	GG	1.126	0.591~2.149	0.718	1.315	0.618~2.794	0.477
	TT + GT						

注: OR^a、95% CI^a、P^a 值为校正年龄、性别、BMI 后的 OR、95% CI、P 值。

应用非条件 logistics 回归分析, 结果显示, ACAT1 rs10913733 位点基因型及等位基因分布频率与 NAFLD 发病风险无相关性($P > 0.05$)。校正混杂因素(年龄、性别、BMI), ACAT1 rs10913733 位点基因型及等位基因分布频率与 NAFLD 发病风险无相关性($P > 0.05$, 见表 3)。

3.4. T 等位基因携带者与非携带者的临床资料及生化指标比较

在所有受试者及 NAFLD 组患者中, ACAT1 rs10913733 位点 T 等位基因非携带者(GG 基因型)拥有更高的 TC 水平($P = 0.015$, 见表 4, 表 5)。在健康对照组中 T 等位基因携带者与非携带者的临床资料及生化指标间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Table 4. Comparison of various indicators between ACAT1 rs10913733 locus T allele carriers and non-carriers among all subjects

表 4. 所有受试者中 ACAT1 rs10913733 位点 T 等位基因携带者与非携带者各项指标比较

各项指标	T 等位基因携带者	T 等位基因非携带者	统计值 $\chi^2/t/z$	P
男/女	124/115	30/20	1.095	0.295
年龄(岁)	49 (38~61)	54 (37.5~62)	-0.77	0.441
BMI (kg/m ²)	26.4 (23.5~28.73)	25.695 (24.02~27.93)	-0.258	0.797
ALT, U/L	23 (14.98~36.24)	21.77 (15.44~34.67)	-0.226	0.821
AST, U/L	22 (18.24~29.36)	20.825 (17.52~27.66)	-0.556	0.578
GGT, U/L	24.81 (17.29~43.8)	25.165 (18.68~43.66)	-0.151	0.88
FPG, mmol/L	5.06 (4.57~5.75)	4.975 (4.46~5.52)	-0.832	0.406
TC, mmol/L	4.9 (4.26~5.67)	5.31 (4.71~5.78)	-2.425	0.015
TG, mmol/L	1.45 (0.93~2.11)	1.51 (0.97~2.24)	-0.184	0.854
LDL, mmol/L	3.01 (2.52~3.51)	3.185 (2.78~3.54)	-1.93	0.054
HDL, mmol/L	1.17 (1.03~1.36)	1.195 (1.08~1.37)	-0.731	0.465

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; GGT, 谷氨酰氨转移酶; FPG, 空腹血糖; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三脂; LDL, 低密度脂蛋白; HDL, 高密度脂蛋白。

Table 5. Comparison of various indicators between ACAT1 rs10913733 T allele carriers and non-carriers in NAFLD group

表 5. NAFLD 组中 ACAT1 rs10913733 位点 T 等位基因携带者与非携带者各项指标比较

各项指标	T 等位基因携带者	T 等位基因非携带者	统计值 $\chi^2/t/z$	P
男/女	81/83	20/13	1.383	0.240
年龄(岁)	52.5 (42~63)	58 (49.5~65.5)	-1.316	0.188
BMI (kg/m ²)	27.15 (24.43~29.3)	26.1 (24.8~28.25)	-0.564	0.573
ALT, U/L	28.25 (17.33~41.04)	22.28 (17.095~50.22)	-0.311	0.756
AST, U/L	23.99 (19.80~32.83)	21.52 (18.035~34.21)	-0.574	0.566
GGT, U/L	30.87 (21.08~48.44)	28 (21.78~50.75)	-0.209	0.834
FPG, mmol/L	5.085 (4.575~5.8)	5.03 (4.2~6.16)	-0.644	0.519
TC, mmol/L	4.98 (4.31~5.77)	5.35 (4.71~6.12)	-2.16	0.031
TG, mmol/L	1.72 (1.15~2.365)	1.91 (1.125~2.61)	-0.291	0.771
LDL, mmol/L	3.1 (2.58~3.58)	3.3 (2.76~3.54)	-1.382	0.167
HDL, mmol/L	1.145 (0.98~1.32)	1.18 (1.04~1.31)	-0.85	0.395

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; GGT, 谷氨酰氨转移酶; FPG, 空腹血糖; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三脂; LDL, 低密度脂蛋白; HDL, 高密度脂蛋白。

4. 讨论

随着生活方式、饮食习惯的改变, NAFLD 目前已经成为全球第一大慢性肝病, 且发病年龄趋于年轻化[11]。NAFLD 是一种复杂的全身性疾病, 肝内外脂肪代谢异常导致的脂毒性、氧化应激、细胞损伤为其重要致病因素[12]。既往研究证实, 胆固醇代谢异常驱动 NAFLD 相关的 HCC 发生[13] [14]。

胆固醇是细胞膜的重要组成成分, 同时也是很多类固醇激素、维生素 D、胆汁酸的前体, 参与众多信号通路[15]。肝脏是调节胆固醇稳态的中心, 包括胆固醇的合成、摄取、输出和酯化。FC 进入细胞后, ACAT1 被激活[16], 将脂肪酰基从长链酰基辅酶 A (acyl-CoA) 转移到游离胆固醇的 3 β -羟基部分, 形成胆固醇酯, 贮存于细胞脂滴中。当 ACAT1 受到抑制或细胞内 FC 超过其转化能力时, 多余的 FC 可能会沉积在 ACAT1 所在的内质网上, 甚至形成胆固醇晶体[17], 引起内质网物理性质变化, 破坏 ACAT1 的生物活性。这些脂质还影响其他亚细胞细胞器如线粒体、脂滴的功能, 并可抑制胰岛素信号传导、诱导细胞凋亡或膜功能损害[18]。人类脂质组学研究表明[19], 在 NASH 的不同阶段中, 血液中游离胆固醇含量逐渐升高。

本研究发现 NAFLD 组的年龄、BMI、肝脏相关酶学指标、TG 显著高于健康对照组, 这与既往的研究结果相同[20] [21]。非条件 logistics 回归分析模型提示 ACAT1 rs10913733 多态性与 NAFLD 的发病风险无相关性, 这可能是由于该位点与其他位点多态性间存在相互作用, 或 ACAT1 存在基因表达与生物活性变化的不同步。

在我国人群中关于 ACAT1 基因多态性的研究较少。一项我国四川地区汉族人群的研究中提示, ACAT1 rs13306731 位点基因 A 突变为 G 后, 其冠心病的易感性增加[22]。鉴于 NAFLD 是促进动脉粥样硬化的独立危险因素[23], 且 NAFLD 患者的主要死因为心血管疾病, ACAT1 在其中的作用不可忽视。ACAT1 介导形成的胆固醇酯在细胞内过量蓄积会触发巨噬-泡沫细胞的形成[24], 成为动脉粥样硬化的始动因素。但对于 ACAT1 在动脉粥样硬化中的作用目前仍存在争议。在骨髓 ACAT1 敲除的小鼠中, ACAT1 的敲除明显减小主动脉中的斑块面积和泡沫巨噬细胞含量, 且大量减少了胆固醇晶体的形成[7]。与之相反, 一项临床研究表明 ACAT 抑制剂帕西莫韦并不能减缓冠心病患者的动脉粥样硬化, 甚至可能加重其进展[25]。

本研究对不同等位基因、基因型间的生化指标统计分析, 在所有受试者及 NAFLD 组中, ACAT1 rs10913733 位点 T 等位基因携带者与非携带者间的 TC 水平存在显著差异, 其中 GG 基因型携带者有着更高的 TC 水平。这可能提示 GG 基因型携带者对胆固醇酯化能力更弱, 不能使其作为脂滴储存在细胞内, 相应导致血液中游离胆固醇升高。

本研究由于受回顾性研究的客观限制, 未能准确收集到与患者 NAFLD 发生发展相关的其他影响因素, 如饮食习惯、运动量、其他遗传因素等, 饮食习惯和运动量可能与 BMI 相关, 但独立作用未被排除, 遗传因素可能通过截至目前未被测量的途径影响结果, 未来仍需前瞻性研究验证。这些因素未得到充分控制, 可能导致结果的偏差, 因此在结果讨论上存在限制。本研究创新性探究了 ACAT1 rs10913733 位点多态性与 NAFLD 发病风险的相关性, 可以为未来 NFALD 的相关研究提供思路。

5. 结论

在中国青岛地区人群中, ACAT1 rs10913733 SNPs 与 NAFLD 发病风险无明显相关性, 但在所有受试者及 NAFLD 患者中 ACAT1 rs10913733 位点 GG 基因型携带者有着更高的 TC 水平。具体作用机制仍待进一步研究。

参考文献

- [1] Rinella, M.E., Neuschwander-Tetri, B.A., Siddiqui, M.S., Abdelmalek, M.F., Caldwell, S., Barb, D., et al. (2023)

- AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **77**, 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323>
- [2] 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]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418-434.
 - [3] Ekstedt, M., Nasr, P. and Kechagias, S. (2017) Natural History of NAFLD/NASH. *Current Hepatology Reports*, **16**, 391-397. <https://doi.org/10.1007/s11901-017-0378-2>
 - [4] Simon, T.G., Roelstraete, B., Khalili, H., Hagström, H. and Ludvigsson, J.F. (2020) Mortality in Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from a Nationwide Cohort. *Gut*, **70**, 1375-1382. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>
 - [5] Lou, T., Yang, R. and Fan, J. (2024) The Global Burden of Fatty Liver Disease: The Major Impact of China. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **13**, 119-123. <https://doi.org/10.21037/hbsn-23-556>
 - [6] Li, H., Yu, X., Ou, X., Ouyang, X. and Tang, C. (2021) Hepatic Cholesterol Transport and Its Role in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Atherosclerosis. *Progress in Lipid Research*, **83**, Article ID: 101109. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101109>
 - [7] Melton, E.M., Li, H., Benson, J., Sohn, P., Huang, L., Song, B., *et al.* (2019) Myeloid Acat1/Soat1 KO Attenuates Pro-Inflammatory Responses in Macrophages and Protects against Atherosclerosis in a Model of Advanced Lesions. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 15836-15849. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.010564>
 - [8] Wu, D., Yin, R., Aung, L.H.H., Li, Q., Yan, T., Zeng, X., *et al.* (2012) Sex-Specific Association of ACAT-1 Rs1044925 SNP and Serum Lipid Levels in the Hypercholesterolemic Subjects. *Lipids in Health and Disease*, **11**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-11-9>
 - [9] Wang, Y., Wang, Y., Ma, Y., Fu, Z., Yang, Y., Ma, X., *et al.* (2017) *acat-1* Gene Polymorphism Is Associated with Increased Susceptibility to Coronary Artery Disease in Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Oncotarget*, **8**, 89055-89063. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21649>
 - [10] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203.
 - [11] Powell, E.E., Wong, V.W. and Rinella, M. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *The Lancet*, **397**, 2212-2224. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32511-3)
 - [12] Eslam, M., Sanyal, A.J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., *et al.* (2020) MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **158**, 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
 - [13] Zhang, X., Coker, O.O., Chu, E.S., Fu, K., Lau, H.C.H., Wang, Y., *et al.* (2020) Dietary Cholesterol Drives Fatty Liver-Associated Liver Cancer by Modulating Gut Microbiota and Metabolites. *Gut*, **70**, 761-774. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319664>
 - [14] Liu, F., Tian, T., Zhang, Z., Xie, S., Yang, J., Zhu, L., *et al.* (2022) Long Non-Coding RNA SNHG6 Couples Cholesterol Sensing with mTORC1 Activation in Hepatocellular Carcinoma. *Nature Metabolism*, **4**, 1022-1040. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00616-7>
 - [15] Pham, H., Singaram, I., Sun, J., Ralko, A., Puckett, M., Sharma, A., *et al.* (2022) Development of a Novel Spatiotemporal Depletion System for Cellular Cholesterol. *Journal of Lipid Research*, **63**, Article ID: 100178. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100178>
 - [16] Liu, J., Chang, C.C.Y., Westover, E.J., Covey, D.F. and Chang, T. (2005) Investigating the Allosterism of acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase (ACAT) by Using Various Sterols: *In Vitro* and Intact Cell Studies. *Biochemical Journal*, **391**, 389-397. <https://doi.org/10.1042/bj20050428>
 - [17] Tabas, I. (2002) Consequences of Cellular Cholesterol Accumulation: Basic Concepts and Physiological Implications. *Journal of Clinical Investigation*, **110**, 905-911. <https://doi.org/10.1172/jci0216452>
 - [18] Ioannou, G.N. (2016) The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of Nash. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **27**, 84-95. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.11.008>
 - [19] Puri, P., Baillie, R.A., Wiest, M.M., Mirshahi, F., Choudhury, J., Cheung, O., *et al.* (2007) A Lipidomic Analysis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **46**, 1081-1090. <https://doi.org/10.1002/hep.21763>
 - [20] Klepper, C.M., Khurana, T., Sun, Q., Fei, L., Crimmins, N.A., Siegel, R., *et al.* (2023) BMI Metrics Are Poor Predictors of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity. *Childhood Obesity*, **19**, 139-143. <https://doi.org/10.1089/chi.2021.0316>
 - [21] 胡盛龙, 赵莉, 庄立琨, 刘守胜, 辛永宁, 宣世英. 血清细胞角蛋白-18 水平与经磁共振成像质子密度脂肪分数量化的肝脏脂肪变性程度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(9): 1102-1107.
 - [22] 胡玉琼. 酰辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 (ACAT1) 基因多态性与汉族人冠心病相关性研究[D]: [硕士学位论文].

泸州: 西南医科大学内科学, 2015.

- [23] Pipitone, R.M., Ciccioli, C., Infantino, G., La Mantia, C., Parisi, S., Tulone, A., *et al.* (2023) MAFLD: A Multisystem Disease. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, **14**, 1-23. <https://doi.org/10.1177/20420188221145549>
- [24] Yu, X., Fu, Y., Zhang, D., Yin, K. and Tang, C. (2013) Foam Cells in Atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, **424**, 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.006>
- [25] Nissen, S.E., Tuzcu, E.M., Brewer, H.B., Sipahi, I., Nicholls, S.J., Ganz, P., *et al.* (2006) Effect of ACAT Inhibition on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*, **354**, 1253-1263. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054699>