

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003179

TM6SF2 在非酒精性脂肪肝病中的研究进展

蒋 鹏¹, 罗 飞², 廖爱军¹

(1. 南华大学衡阳医学院附属第一医院消化内科, 衡阳 421001; 2. 中南大学湘雅二医院心血管内科, 长沙 410011)

【摘要】非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一类慢性肝脏疾病,以肝脏中甘油三酯(triglycerides, TG)异常积聚为特征,其发病率逐年增加,是目前最常见的肝脏疾病。跨膜6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)属于跨膜蛋白超家族成员,大量研究证实TM6SF2在NAFLD的发生发展中起重要作用。本文就TM6SF2在NAFLD中的作用及可能机制进行综述。

【关键词】非酒精性脂肪肝病;跨膜6超家族成员2;脂质代谢

【中图分类号】R575.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-08-10

Research progress of TM6SF2 in nonalcoholic fatty liver disease

Jiang Peng¹, Luo Fei², Liao Aijun¹

(1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of University of South China;

2. Department of Cardiovascular Medicine, The Second Xiangya Hospital of Central South University)

【Abstract】Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a type of chronic liver diseases characterized by abnormal accumulation of triglycerides (TG) in the liver. Its incidence is increasing year by year, and it is the most common liver disease at present. Transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2) is a member of the transmembrane protein superfamily. A large number of studies have confirmed that TM6SF2 plays an important role in the occurrence and development of NAFLD. This article reviews the role and possible mechanism of TM6SF2 in NAFLD.

【Key words】nonalcoholic fatty liver disease; transmembrane 6 superfamily member 2; lipid metabolism

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精、药物、遗传疾病等其他明确因素诱导,以肝脏脂肪异常沉积为特征的临床病理综合征。根据其病变程度及是否伴有炎症纤维化分为单纯性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化或肝硬化,进一步可能发展为肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。为了更准确地理解超重、肥胖、2型糖尿病或多项代谢紊乱相关的脂肪肝发病机制,2020年,国际脂肪肝命名专家小组达成共识,以代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)取代NAFLD^[2]。该命名强调MAFLD是代谢综合征在肝脏的表现,但尚不能将NAFL和NASH具体区分,因此本文将继续沿用经典的NAFLD来描述这一疾病。NAFLD发

病率逐年升高,已经成为全球第一大慢性肝病。全球范围内患病率约为25.2%^[3],亚洲国家的患病率达29.6%^[4]。令人担忧的是,10%~25%的NAFLD患者发展为NASH,10%~15%的NASH患者发展为HCC^[5]。目前,NAFLD的病因尚未完全明确,临床中缺乏有效的治疗措施^[6],亟需医务工作者根据其发病机制寻找有效的干预手段。

近年来,遗传因素对NAFLD发生发展的影响逐渐受到人们关注^[7]。跨膜蛋白6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)于2000年首次被报道^[8]。随后,研究人员发现TM6SF2 E167K单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与NAFLD的易感性明显相关^[9],且有研究显示其与NASH、肝纤维化及HCC的发生同样相关^[10]。目前认为TM6SF2在体内参与肝细胞脂肪代谢,调节极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)分泌,与肝细胞炎症损伤、纤维化有关。TM6SF2 E167K突变导致该蛋白功能丧失,引起肝脏甘油三酯(triglyceride, TG)过度积累,从而引起NAFLD发生。

当前,TM6SF2的具体分子生物学功能及调节NAFLD的机制尚不完全明确。就TM6SF2与NAFLD的相关性进行深入研究,旨在为探究NAFLD的发病机制提供新思路。

作者介绍:蒋 鹏, Email: jiangpeng920614@163.com,

研究方向:肝脏疾病。

通信作者:廖爱军, Email: aijun.liao@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82100495)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230227.1636.012.html>

(2023-02-28)

1 TM6SF2 概述

TM6SF2 位于 19 号染色体的 19p12 位点上,该基因转录存在可变剪切,可分别编码包含 375 个或 377 个氨基酸的蛋白质。由于膜蛋白的纯化非常困难,目前仍无法解析其真实结构。据估计,其蛋白结构是由 7~10 个跨膜功能域组成,均与目前已发现的具有明确功能的功能域不同,其亚细胞结构主要位于内质网和高尔基体^[9]。TM6SF2 的表达具有一定的组织特异性,主要在脑组织、肾脏、肝脏及小肠表达,其中在小肠组织表达最高^[9]。

TM6SF2 上的 rs58542926 SNP 导致第 499 号核苷酸由胞嘧啶(cytosine, C)突变为胸腺嘧啶(thymine, T),使得第 167 残基由谷氨酸突变为赖氨酸(rs58542926 c. 499 C>T p. Glu167Lys, E167K),进而影响由其编码的蛋白质功能^[11]。在人肝癌细胞(human hepatoma cells, HuH-7)中分别表达 TM6SF2 的野生型(167E)及突变型(167K)后发现,两者 TM6SF2 mRNA 表达数量相当,而突变型 TM6SF2 蛋白量仅是野生型 TM6SF2 蛋白量的 46%。由此猜测, TM6SF2 突变型蛋白是由于结构异常而在细胞内被加速降解,导致蛋白量减少,被认为是一种失功能突变^[9]。

2 TM6SF2 与 NAFLD 的相关性

TM6SF2 与 NAFLD 的相关性最早在 2014 年由 Hobbs 团队证实,该团队通过分析美国达拉斯心脏工程、达拉斯生物库和哥本哈根 3 个独立的人群($n>80\ 000$),发现 TM6SF2 E167K 变异携带者肝脏 TG 含量较非携带者明显升高,首次验证了 TM6SF2 E167K 变异与 NAFLD 的相关性^[9]。此后,越来越多的人群遗传学研究证据表明, TM6SF2 E167K 变异是 NAFLD 的危险因素,并与 NAFLD 的不同阶段如脂肪变性、NASH 和纤维化呈正相关^[9,12-13]。在拉美裔研究对象中, TM6SF2 E167K 变异与 NAFLD 之间无相关性,可能的解释是样本量小而统计结果不可信^[13]。除了成人, TM6SF2 E167K 变异也与儿童和青少年 NAFLD 有关^[14-15],研究人员证实,在该人群中 TM6SF2 E167K 变异与肝脏脂肪含量^[10]和肝脏疾病严重程度^[13]呈正相关。

3 TM6SF2 影响 NAFLD 的可能机制

脂质代谢紊乱、炎症、纤维化均在 NAFLD 发病过程中起关键作用。脂质代谢紊乱在 NAFLD 的进展过程中起关键的始动作用,过多的 TG 在肝脏内聚集,导致肝脏脂质沉积。肝脏脂质沉积与胰岛素抵抗、氧化应激、线粒体功能障碍、肠道菌群失调以及遗传易感性等多因素共同参与 NAFLD 的疾病进程,最终诱发肝炎、肝纤维化甚至肝硬化、肝癌等肝脏疾病,造成对肝脏的多重打击^[16]。本文从 TM6SF2 与肝脏脂质代谢、肝细胞炎症损伤、肝纤维化、肝癌 4 个方面的关系分别阐述 TM6SF2 影响 NAFLD 的可能机制。

3.1 TM6SF2 与肝脏脂质代谢

肝脏是重要的脂代谢中心,脂肪代谢稳态依靠肝细胞调节。肝脏脂质来源包括脂肪酸从头合成和从循环中吸收残余的脂蛋白颗粒和游离脂肪酸。肝脏脂质去向包括:以极低密度脂蛋白甘油三酯(very low density lipoprotein-triglyceride, VLDL-TG)的形式分泌进入血液循环;通过线粒体氧化供能;进入脂滴进行暂时储存。当 TG 生成过多或极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)不足时, TG 在肝脏中积累引发脂肪肝^[17]。

Kozlitina J 等^[9]通过向 C57BL/6J 小鼠的尾静脉注射腺病毒相关病毒(adenovirus-associated virus, AAV)敲低 TM6SF2,实现其蛋白翻译的明显减少。敲低小鼠血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)和 TG 水平比对照组明显降低,而其肝脏 TG 水平明显增加。当用高糖饮食喂养时,肝脏 TG 沉积的差异更加明显。其他大量研究也都表明,在不同物种中 TM6SF2 蛋白缺失将导致肝脏 TG 沉积^[18]。值得注意的是在小鼠模型中,现有研究认为 TM6SF2 的敲除和过表达都会导致肝脏脂肪变性,这意味着突变表型与基因型之间可能存在更复杂的联系。

TM6SF2 缺失导致肝脏脂肪变性可能的机制包括: TG 合成增加; VLDL-TG 分泌异常;两者皆存在。关于 TM6SF2 是否影响肝脏脂质合成,目前意见尚不统一。有研究验证 TM6SF2 基因敲除并不影响肝脏脂质合成相关基因,如固醇调节元件结合蛋白 1C(sterol regulator element binding protein 1C, SREBP1C)等,从而认为 TM6SF2 并不影响肝脏脂质合成^[9]。但也有研究认为经 TM6SF2 小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)处理可通过降低甘油三酯合成相关基因二脂酰甘油酰基转移酶 1(Acyl CoA: diacylglycerol acyltransferase 1, DGAT1)、DGAT2 和乙酰辅酶 A 合成酶短链家族成员 2(Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2, ACS2)的表达调节肝脏脂质合成^[20]。另一方面,鉴于 TM6SF2 敲除小鼠循环脂质明显减少,目前的研究倾向于认为 TM6SF2 对肝脏脂质分泌的影响更大。VLDL-TG 分泌缺陷分为以下 2 种不同形式:肝脏分泌的 VLDL 颗粒数量减少; VLDL 数量保持不变,但颗粒中 TG 含量减少,即 VLDL 脂化不足。载脂蛋白(apolipoprotein B, APOB)由肝脏合成,是 VLDL 组装与分泌的主要参与者,其浓度是 VLDL 颗粒数量的标志。据报道, TM6SF2 敲除小鼠的血浆和肝脏 APOB 水平没有变化,提示 VLDL 颗粒数量保持不变,但 VLDL 的颗粒大小小于对照组,提示颗粒中 VLDL-TG 的含量明显减少。这些结果表明, TM6SF2 并不影响 VLDL 颗粒的分泌而是影响其脂化过程。VLDL 的脂化分为两步:第一步涉及与 APOB 合成有关的脂化,发生在粗面内质网中,与血浆 VLDL 颗粒水平直接相关,脂化不足将导致 VLDL 颗粒数减少;第二步涉及新生的 VLDL 进一步脂化。肝脏透射电镜数据显示,肝脏特异性 TM6SF2 敲除小鼠的高尔基体内仅表现为新生 VLDL 颗粒尺寸减小,而 VLDL 颗粒数不变,提示 TM6SF2 可能参与了脂化的第二步而非第一步^[21]。

TM6SF2 在胆固醇代谢中也发挥作用。在 HuH7 中, TM6SF2 过表达增加胆固醇的生物合成,而下游酶 7-脱氢胆

固醇还原酶(一种在胆固醇生物合成的最后一步将7-脱氢胆固醇转化为胆固醇的酶)的抑制剂则可废除这种作用。这表明, TM6SF2可能促进肝脏胆固醇的生物合成^[22]。ATP结合盒亚家族G成员5(ATP-binding cassette subfamily G member 5, ABCG5)和ABCG8介导胆固醇通过胆汁排泄, 与胆固醇代谢密切相关^[23]。TM6SF2基因敲除小鼠肝脏中ABCG5、ABCG8表达增强, TM6SF2过表达小鼠肝脏中ABCG5、ABCG8表达减弱, 提示TM6SF2可能介导肝脏ABCG5和ABCG8表达减少, 从而减少胆固醇的胆汁排泄, 导致肝脏和血浆胆固醇水平的大幅增加^[24]。

3.2 TM6SF2与肝细胞炎症损伤

肝脏炎症是NAFLD进展的关键一环, TM6SF2与肝脏炎症损伤可能独立相关。血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)水平是肝损伤和NASH的潜在标志物, Kozlitina J等^[9]通过3个队列(Dallas Biobank and Copenhagen Study)的相关研究, 确定了TM6SF2 E167K变异与血清ALT和AST水平升高之间的相关性。Liu YL等^[11]通过分析肝脏组织学坏死性炎症及肝细胞气球样变性的情况发现, TM6SF2 E167K变异与NASH的严重程度相关。研究认为, TM6SF2 E167K变异与NAFLD相关的肝损伤有关, TM6SF2 E167K变异携带者比非携带者更易进展为NASH, NASH病情也进展更快^[10, 25]。Eslam M等^[26]则认为TM6SF2 E167K变异与NASH之间没有显著关联。在动物实验中, TM6SF2敲除小鼠的ALT水平明显增加, 但炎症相关基因的表达与对照组相比没有统计学差异, 敲除小鼠肝脏病理检查未见单核细胞浸润、肝细胞肿胀等肝细胞炎症改变^[18]。动物实验与临床研究的不一致提示TM6SF2可能存在更多潜在的调控机制, 有待进一步研究。

3.3 TM6SF2与肝纤维化

肝脏纤维化是NASH向肝硬化乃至肝癌进展过程中常见的病理过程, TM6SF2与肝纤维化之间的相关性存在争议^[27]。一些研究者认为, TM6SF2 E167K变异与肝纤维化的阶段有关^[12-13, 26], 但其他研究者则认为TM6SF2 E167K变异与肝纤维化之间没有明显相关性^[28]。研究结果的差异可能是由于在不同研究中使用了不同的肝纤维化检测方法, 如超声^[25]、磁共振成像^[13]和肝活检^[28-29]。现阶段, 肝脏影像学检查仍存在一些误判的情况, 肝脏活检依然是肝纤维化评定的一个金标准^[30]。因此, 在后续研究中运用肝脏活检术进一步检验TM6SF2 E167K变异与纤维化之间的关系至关重要。动物实验中, TM6SF2敲除小鼠肝纤维化相关基因水平与对照组相比没有统计学差异, 敲除小鼠肝脏病理检查未见纤维蛋白沉积^[18]。但是, 肝脏特异性TM6SF2敲除可促进小鼠肝纤维化^[31]。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是肝脏成纤维细胞的主要细胞来源, 其在外界刺激因素的作用下由静止状态转变为活化状态, 形成大量胶原和其他细胞外基质, 这一转变对肝纤维化形成至关重要。阻断HSC活化或使已活化的HSC失活是潜在的抗肝纤维化靶点。研究人员发现, TM6SF2负调控HSC细胞内 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 抑制HSC的激活。而E167K变异消除了这种负调控, 并增强转化

生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF β)对HSC的激活作用。这些结果表明, TM6SF2潜在的抗肝纤维化作用可能与其对HSC的活化抑制有关^[32]。

3.4 TM6SF2与肝癌

在NAFLD患者中, HCC常发生在肝脏进一步受损的情况下^[7]。目前普遍认为TM6SF2的多态性与HCC独立相关^[33]。Liu YL等^[11]发现由NAFLD发展为HCC的患者中TM6SF2 E167K变异携带率高于对照组NAFLD患者, 认为TM6SF2 E167K变异显著影响NAFLD导致HCC的发病率。动物实验中, 肝脏特异性TM6SF2缺失会加速小鼠肝癌的发展, 对患癌小鼠施用载有正常TM6SF2序列的腺相关病毒后, 肿瘤体积明显减少, 并且肿瘤负担与TM6SF2蛋白水平成反比^[31]。最近的一项研究表明, TM6SF2 E167K变异可能通过上调细胞周期蛋白D1(cyclin D1)、P53(protein 53, P53)和RB(retinoblastoma susceptibility, RB)的表达, 下调P27(protein 27, P27)的表达, 影响肝癌细胞的细胞周期, 导致细胞周期异常、能量代谢紊乱, 增加HCC发病风险^[34]。

4 小 结

NAFLD是代谢综合征在肝脏的表现, 目前尚无较好的早期检测方法及有效的治疗手段。人类遗传学研究发现TM6SF2 E167K变异与脂肪肝变性之间密切相关, 是NAFLD的危险因素, 可引起肝脏脂代谢异常及炎症损伤, 与肝硬化及HCC的进展均有一定的相关性。目前认为TM6SF2在体内参与肝细胞脂肪代谢, 调节VLDL分泌, 可能与肝细胞炎症损伤、纤维化、HCC相关。将其作为遗传风险评估可能有助于提高非酒精性脂肪肝的无创诊断准确率^[35], 在风险分层模型中加入TM6SF2可提高模型对晚期纤维化预测的准确性^[36], 对高风险人群提早干预将有利于减少NAFLD疾病负担。不过, 目前对于该基因生物功能与发病机制的研究还不明确, 该领域已发表的研究成果多以小样本的横断面研究为主, 可能存在偏倚及不能完全排除混杂因素的影响, 需要更多的基础实验和临床研究来评估TM6SF2在NAFLD中的调控机制、诊断甚至治疗中的作用。

参 考 文 献

- [1] Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2020, 111:154170.
- [2] Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7):1999-2014.e1.
- [3] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(4):223-238.
- [4] Li J, Zou BY, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and Meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5):389-398.

- [5] 张 晓,王 慧,王 渊,等. DPP-4 抑制剂作用于非酒精性脂肪肝病发病机制的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(12): 1619-1622.
- [6] Zhang X, Wang H, Wang Y, et al. Research advances in the role of DPP4 inhibitor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Chongqing Med Univ, 2018, 43(12): 1619-1622.
- [7] Zhang CY, Yang M. Current options and future directions for NAFLD and NASH treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7571.
- [8] Xue WY, Zhang L, Liu CM, et al. Research progress on the relationship between TM6SF2 rs58542926 polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 16(2): 97-107.
- [9] Carim-Todd L, Escarceller M, Estivill X, et al. Cloning of the novel gene TM6SF1 reveals conservation of clusters of paralogous genes between human chromosomes 15q24: >q26 and 19p13.3: >p12[J]. Cytogenet Cell Genet, 2000, 90(3/4): 255-260.
- [10] Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 352-356.
- [11] Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease[J]. Hepatology, 2015, 61(2): 506-514.
- [12] Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4309.
- [13] O'Hare EA, Yang RZ, Yerges-Armstrong LM, et al. TM6SF2 rs58542926 impacts lipid processing in liver and small intestine[J]. Hepatology, 2017, 65(5): 1526-1542.
- [14] Goffredo M, Caprio S, Feldstein AE, et al. Role of TM6SF2 rs58542926 in the pathogenesis of nonalcoholic pediatric fatty liver disease: a multiethnic study[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 117-125.
- [15] Mancina RM, Sentinelli F, Incani M, et al. Transmembrane-6 superfamily member 2 (TM6SF2) E167K variant increases susceptibility to hepatic steatosis in obese children[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(1): 100-101.
- [16] Grandone A, Cozzolino D, Marzuillo P, et al. TM6SF2 Glu167Lys polymorphism is associated with low levels of LDL-cholesterol and increased liver injury in obese children[J]. Pediatr Obes, 2016, 11(2): 115-119.
- [17] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922.
- [18] Du XL, Shen TY, Wang HY, et al. Adaptations of hepatic lipid metabolism and mitochondria in dairy cows with mild fatty liver[J]. J Dairy Sci, 2018, 101(10): 9544-9558.
- [19] Smagris E, Gilyard S, BasuRay S, et al. Inactivation of Tm6sf2, a gene defective in fatty liver disease, impairs lipidation but not secretion of very low density lipoproteins[J]. J Biol Chem, 2016, 291(20): 10659-10676.
- [20] Luo F, Smagris E, Martin SA, et al. Hepatic TM6SF2 is required for lipidation of VLDL in a pre-golgi compartment in mice and rats[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(3): 879-899.
- [21] Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, et al. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(24): 8913-8918.
- [22] Newberry EP, Strout GW, Fitzpatrick JAJ, et al. Liver-specific deletion of Mttp versus Tm6sf2 reveals distinct defects in stepwise VLDL assembly[J]. J Lipid Res, 2021, 62: 100080.
- [23] Sanchez-Pulido L, Ponting CP. TM6SF2 and MAC30, new enzyme homologs in sterol metabolism and common metabolic disease[J]. Front Genet, 2014, 5: 439.
- [24] Lee JY, Kinch LN, Borek DM, et al. Crystal structure of the human sterol transporter ABCG5/ABCG8[J]. Nature, 2016, 533(7604): 561-564.
- [25] Fan YB, Lu HC, Guo YH, et al. Hepatic transmembrane 6 superfamily member 2 regulates cholesterol metabolism in mice[J]. Gastroenterology, 2016, 150(5): 1208-1218.
- [26] Sookoian S, Castaño GO, Scian R, et al. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity[J]. Hepatology, 2015, 61(2): 515-525.
- [27] Eslam M, Mangia A, Berg T, et al. Diverse impacts of the rs58542926 E167K variant in TM6SF2 on viral and metabolic liver disease phenotypes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 34-46.
- [28] Li TT, Li TH, Peng J, et al. TM6SF2: a novel target for plasma lipid regulation[J]. Atherosclerosis, 2018, 268: 170-176.
- [29] Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study[J]. J Lipid Res, 2017, 58(1): 247-255.
- [30] Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of TM6SF2 E167K variant on plasma concentration of aminotransferases across different populations and diverse liver phenotypes[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27718.
- [31] Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension; imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy[J]. Gastroenterol Rep(Oxf), 2017, 5(2): 79-89.
- [32] Newberry EP, Hall Z, Xie Y, et al. Liver-specific deletion of mouse Tm6sf2 promotes steatosis, fibrosis, and hepatocellular cancer[J]. Hepatology, 2021, 74(3): 1203-1219.
- [33] Liu SY, Murakami E, Nakahara T, et al. In vitro analysis of hepatic stellate cell activation influenced by transmembrane 6 superfamily 2 polymorphism[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 16.
- [34] Ioannou GN. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC[J]. J Hepatol, 2021, 75(6): 1476-1484.
- [35] Pennisi G, Celsa C, Giammanco A, et al. The burden of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: screening issue and future perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5613.
- [36] Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver[J]. J Intern Med, 2018, 283(4): 356-370.
- [37] Paternostro R, Staufer K, Traussnigg S, et al. Combined effects of PNPLA3, TM6SF2 and HSD17B13 variants on severity of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Int, 2021, 15(4): 922-933.

(责任编辑:冉明会)