SAMM50 和 *MBOAT7* 基因多态性对代谢相关脂肪性肝病组织学严重程度的累加效应

赵锦涵[1]，张晶[1]，张洋[2]，柳雅立[1]，仇丽霞[1]，孙玉[1]，许姗姗[1]，郭海清[1]，刘晓慧[1]，杜晓菲[1]（1. 首都医科大学附属北京佑安医院 肝病中心三科，北京 100069；2. 首都医科大学附属北京佑安医院 北京肝病研究所，北京 100069）

摘要：目的 通过构建 *SAMM50* rs3761472 和 *MBOAT7* rs641738 基因多态性的多基因风险评分（polygenic risk score，PRS）探讨其对代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）患者肝组织学严重程度的累加效应。**方法** 以2022年5月1日至2024年5月1日来自首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学附属北京世纪坛医院和中日友好医院3家脂肪肝减重中心的、经肝脏活组织检查确诊的MAFLD患者为研究对象，根据MAFLD严重程度分为代谢相关脂肪肝（metabolic associated fatty liver，MAFL）组（117例）和代谢相关脂肪性肝炎（metabolic associated steatohepatitis，MASH）组（152例）。采用TaqMan探针法检测 *SAMM50* rs3761472 和 *MBOAT7* rs641738 基因多态性，将各位点野生型纯合、杂合及突变型纯合基因型分别记为0分、1分和2分，两位点得分相加得出PRS。比较不同基因型及PRS得分患者的临床和肝组织学特征，采用多因素Logistic回归分析其与MASH及肝纤维化程度的关联。**结果** MASH组 *SAMM50* rs3761472 G等位基因携带者（AG + GG型）比例显著高于MAFL组（78.95%比64.96%；$\chi^2 = 6.54$，校正 $P = 0.032$），*MBOAT7* rs641738 T等位基因携带者（CT + TT型）比例在两组间差异无统计学意义（46.05%比41.03%；$\chi^2 = 0.68$，校正 $P > 0.999$）。不同PRS得分组间肝脂肪变性、小叶炎症、肝纤维化分期及非酒精性脂肪性肝病活动度评分（non-alcoholic fatty liver disease activity score，NAS）的分布差异均有统计学意义（P 均＜0.05）。Logistic回归分析表明，*SAMM50* rs3761472 G等位基因携带者发生MASH的风险增加（*OR* = 1.99，95%*CI*：1.15～3.45，$P = 0.014$）。累加效应分析表明，随着 *SAMM50* rs3761472 和 *MBOAT7* rs641738 风险等位基因数量增加，MASH发生风险呈升高趋势（*OR* = 1.42，95%*CI*：1.03～1.97，$P = 0.033$）；当PRS ≥ 3分时，显著肝纤维化发生风险升高（*OR* = 4.05，95%*CI*：1.19～13.75，$P = 0.025$）。**结论** *SAMM5*0 rs3761472 和 *MBOAT7* rs641738 多态性对MAFLD患者肝组织学严重程度具有累加效应，并与MASH及显著肝纤维化的发生相关。基于上述遗传变异构建的PRS可能有助于MAFLD患者临床风险分层、精准诊疗及早期干预策略的制定。

关键词：多基因风险评分；代谢相关脂肪性肝病；肝脏活组织检查

Additive effect of *SAMM50* and *MBOAT7* gene polymorphisms on histological severity of metabolic associated fatty liver disease

Zhao Jinhan[1], Zhang Jing[1], Zhang Yang[2], Liu Yali[1], Qiu Lixia[1], Sun Yu[1], Xu Shanshan[1], Guo

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.03.006
基金项目：科技部重大专项（2023ZD0508703）；高层次公共卫生技术人才建设项目-学科带头人（03-23）；首都医科大学附属北京佑安医院2025年度院内项目（BJYAYY-YN2025-09）；首都医科大学附属北京佑安医院2024年度院内中青年人才孵育项目（BJYAYY-YN2024-04）；2025年北京肝病研究所自主选题开放性青年项目（2025Y-KF-Q02）
通信作者：杜晓菲 Email: duxiaofei@ccmu.edu.cn

Haiqing[1], Liu Xiaohui[1], Du Xiaofei[1] *(1. Department of Hepatology, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Beijing Institute of Hepatology, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)*

Abstract: Objective To investigate the additive effect of *SAMM50* and *MBOAT7* gene polymorphisms on histological severity of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) by polygenic risk score (PRS) based on *SAMM50* rs3761472 and *MBOAT7* rs641738 polymorphisms. **Methods** A total of 269 patients with biopsy-confirmed MAFLD in three weight management centers including Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, and China-Japan Friendship Hospital from May 1st, 2022 to May 1st, 2024 were enrolled. The patients were divided into metabolic associated fatty liver (MAFL) group (117 cases) and metabolic associated steatohepatitis (MASH) group (152 cases) according to the severity of MAFLD. *SAMM50* rs3761472 and *MBOAT7* rs641738 polymorphisms were genotyped by TaqMan allelic discrimination assays. A polygenic risk score (PRS) was constructed based on these two loci by assigning scores of 0, 1, and 2 to the wild-type homozygous, heterozygous, and variant homozygous genotypes at each locus, respectively, and scores across both loci were summed as PRS. The clinical and hepatic histological characteristics of patients with different genotypes and PRS scores were compared, and multivariate Logistic regression analysis was used to assess their associations with MASH and liver fibrosis severity. **Results** The proportion of G-allele carriers (AG + GG) of *SAMM50* rs3761472 in MASH group was significantly higher than that in MAFL group (78.95% *vs*. 64.96%; $\chi^2 = 6.54$, adjusted $P = 0.032$). In contrast, the proportion of T-allele carriers (CT + TT) of *MBOAT7* rs641738 had no statistically significant difference between the two groups (46.05% *vs*. 41.03%; $\chi^2 = 0.68$, adjusted $P > 0.999$). The distributions of hepatic steatosis grade, lobular inflammation grade, liver fibrosis stage, and non-alcoholic fatty liver disease activity score (NAS) had statistically significant differences among patients with different PRS scores (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that *SAMM50* rs3761472 G allele carriers had an increased risk of MASH (*OR* = 1.99, 95%*CI*: 1.15～3.45, $P = 0.014$). Additive effect analysis suggested that the risk of MASH increased with the number of risk alleles at *SAMM50* rs3761472 and *MBOAT7* rs641738 (*OR* = 1.42, 95%*CI*: 1.03～1.97, $P = 0.033$). Patients with a PRS ≥ 3 points had an increased risk of significant liver fibrosis (*OR* = 4.05, 95%*CI*: 1.19～13.75, $P = 0.025$). **Conclusions** *SAMM50* rs3761472 and *MBOAT7* rs641738 polymorphisms might exert additive effects on histological severity in patients with MAFLD and were associated with MASH and more severe liver fibrosis. A PRS based on these variants might help refine clinical risk stratification and identify patients at increased risk of histological progression.

Keywords: Polygenic risk score; Metabolic associated fatty liver disease; Liver biopsy

代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）是全球最常见的慢性肝病之一，疾病谱涵盖代谢相关脂肪肝（metabolic associated fatty liver，MAFL）、代谢相关脂肪性肝炎（metabolic associated steatohepatitis，MASH）、代谢相关脂肪性肝纤维化及代谢相关脂肪性肝硬化[1]。近年来，MAFLD 患病率持续升高，已成为重要的公共卫生问题[2]。MAFLD 具有明显的临床和组织学异质性，遗传因素在其发生发展及个体间表型差异中发挥重要作用[3]。既往全基因组关联研究发现，*PNPLA3*、*TM6SF2*、*GCKR*、*HSD17B13*、*SAMM50* 及 *MBOAT7* 等基因变异与 MAFLD 易感性和疾病进展密切相关[4-6]。基于单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）构建的多基因风险评分（polygenic risk score，PRS）可综合反映个体遗传易感性，为 MAFLD 风险分层和

无创评估提供了新的思路[7]。*SAMM50*基因编码线粒体外膜β-桶状蛋白分选和装配机制复合体中的重要组分Samm50蛋白，参与维持线粒体结构和功能，并调控线粒体活性氧水平[8]。线粒体功能异常可通过氧化应激、炎症反应和胶原生成促进MAFLD的进展，尤其与代谢相关脂肪肝向MASH进展相关[9]。*MBOAT7*可编码溶血磷脂酰肌醇酰基转移酶1（lysophosphatidylinositol acyltransferase 1，LPIAT1），参与细胞膜磷脂酰基链重塑[10]。研究显示，*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7* rs641738基因多态性均与脂肪性肝病易感性或严重程度相关[11, 12]。然而，二者与MASH及肝纤维化的关系尚未完全明确，其在亚洲MAFLD人群中的累加效应仍缺乏研究。本研究基于经肝脏活组织检查确诊的MAFLD队列，对*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7* rs641738进行基因分型并计算PRS，评估上述遗传变异对MAFLD组织学严重程度、MASH易感性及肝纤维化进展的累积影响，以期为MAFLD高危人群筛查、风险分层及个体化干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象　本研究于2022年5月1日至2024年5月1日在北京开展，研究对象为来自首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学附属北京世纪坛医院和中日友好医院3家脂肪肝减重中心的MAFLD患者。纳入标准：①年龄＞18岁；②根据《代谢功能障碍相关脂肪性肝病管理临床实践指南》[13]中的相关标准诊断为MAFLD；③能配合完成肝脏活组织检查；④接受标准化临床检查（包括采集病史、人体指标测量、检验检查及合并症等）。排除标准：①其他病因（如病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝损伤、遗传性肝病等）引起的肝脂肪变性；②过量饮酒（饮酒折合乙醇量男性＞30 g/d、女性＞20 g/d）患者；③恶性肿瘤患者；④临床资料不全者。最终纳入经肝脏活组织检查确诊的MAFLD患者269例，其中MAFL患者117例（MAFL组）、MASH患者152例（MASH组）。本研究方案经首都医科大学附属北京佑安医院伦理审查委员会批准，伦理批准号：LL-2021-150-K，所有受试者均签署知情同意书。

1.2 观察指标及诊断标准　收集研究对象性别、年龄、身高、体质量、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、γ-谷氨酰转移酶（γ-glutamyl transferase，GGT）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）及血糖、超重或肥胖、高血压及2型糖尿病等基线资料。MAFLD的诊断依据影像学检查（腹部超声、磁共振或计算机体层成像）或肝脏活组织检查结果，当存在肝脂肪变性的同时符合以下任一心脏代谢危险因素时诊断为MAFLD[13]：①体重指数（body mass index，BMI）≥25 kg/m^2，或腰围男性＞94 cm、女性＞80 cm；②空腹血糖≥5.6 mmol/L、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin A_{1c}，HbA_{1c}）≥5.7%、2型糖尿病或正在接受2型糖尿病治疗；③血压≥130/85 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）或正在接受特异性降压药物治疗；④血浆TG≥1.70 mmol/L或正在接受降脂治疗；⑤HDL-C男性＜1.0 mmol/L、女性＜1.3 mmol/L或正在接受降脂药物治疗。2型糖尿病诊断标准：符合以下任一条件即可诊断，①空腹血糖≥7.0 mmol/L；②糖化血红蛋白HbA_{1c}≥6.5%；③口服葡萄糖耐量试验2 h血糖≥11.1 mmol/L或正在使用降糖药物。高血压诊断标准：收缩压≥130 mmHg、舒张压≥85 mmHg或正在使用降压药物者诊断为高血压。超重：BMI≥25 kg/m^2。

1.3 基因分型　*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7* rs641738多态性的基因分型由北京肝病研究所实验室采用双盲法完成。采集受试者入院时空腹静脉血3 ml，采用DNeasy Blood and Tissue Kit（Qiagen，德国）从外周血单个核细胞中提取DNA，使用NanoDrop分光光度计测定DNA浓度，并对DNA进行严格质量控制。采用TaqMan探针法试剂（Thermo Fisher Scientific，美国）完成2个位点的基因分型并基于这2个位点多态性计算PRS。将各位点野生型纯合、杂合及突变型纯合基因型分别赋值为0、1和2分（*SAMM50* rs3761472 AA型为0分，AG型为1分，GG型为2分；*MBOAT7* rs641738 CC型为0分，CT型为1分，TT型为2分），两位点得分相加得到PRS。采用χ^2检验评估是否符合哈迪-温伯格定律。

1.4 肝组织学评估　肝脏活组织检查在超声引导下完成或于术中完成，获取的肝组织样本由经验丰富的病理医师进行评估。肝纤维化分期如下：F0为无纤维化；F1为窦周或门管区周围纤维化；F2为窦周及门管区/门管区周围纤维化；F3为桥接纤维化；F4为肝硬化。非酒精性脂肪肝活动度评分（non-alcoholic fatty liver disease activity score，NAS）为

脂肪变性、小叶炎症和气球样变性评分的总和（0～8分），NAS评分≥4分且各单项评分均≥1分可诊断为MASH[14, 15]。

1.4 统计学处理 采用SPSS 26.0和R 4.3.1软件进行统计学分析。年龄、BMI等符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用独立样本t检验。ALT、AST、GGT等不符合正态分布的计量资料以M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用Wilcoxon秩和检验，多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。性别、肝脏脂肪变性程度、气球样变程度、纤维化程度等计数资料以例数和（或）百分数表示，采用Pearson χ^2检验。*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7* rs641738基因型与MASH易感性、PRS对MASH和显著肝纤维化（≥F2）发生风险的累加效应采用多因素Logistic回归分析，并采用趋势检验评估PRS升高与疾病结局间的关联。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共纳入269例经肝脏活组织检查证实的MAFLD患者，平均（39.16±13.20）岁。其中117例MAFL患者（43.50%），152例MASH患者（56.50%）。两组患者性别、年龄、BMI及血脂指标（TC、TG、HDL-C、LDL-C）差异均无统计学意义（P均＞0.05）。MASH组患者ALT、AST和GGT水平显著高于MAFL组（P均＜0.05）。肝组织病理显示，MASH组NAS评分显著高于MAFL组（P＜0.001）。两组患者超重（71.05%比80.34%）、高血压（36.84%比7.61%）和糖尿病（32.24%比38.46%）患病率差异无统计学意义（P均＞0.05）。*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7* rs641738多态性分布均符合哈迪-温伯格定律（$\chi^2=1.340$，$P=0.247$；$\chi^2=0.050$，$P=0.823$）。与MAFL组相比，MASH组*SAMM50* rs3761472 G等位基因（变异型/突变型）携带者（AG/GG基因型）比例显著升高，而AA基因型比例降低（$\chi^2=6.54$，校正$P=0.032$）；*MBOAT7* rs641738基因型分布在两组间差异无统计学意义（$\chi^2=0.75$，$P=0.686$），见表1。

2.2 不同*SAMM50*和*MBOAT7*基因型患者的临床特征 与各自野生型（*SAMM50* rs3761472 AA、

表1 MAFL组与MASH组患者临床特征比较

项目	总体（269例）	MAFL组（117例）	MASH组（152例）	统计量值	P值
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	39.16±13.20	39.59±14.22	38.82±12.39	$t=0.47$	0.637
BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	33.33±7.99	33.99±7.99	32.81±7.97	$t=1.20$	0.229
ALT[M（P_{25}，P_{75}），U/L]	57.0（33.0，100.0）	38.0（25.0，70.5）	76.0（47.5，122.5）	$Z=-6.13$	＜0.001
AST[M（P_{25}，P_{75}），U/L]	39.0（24.0，64.0）	27.5（20.0，42.8）	50.0（35.0，81.5）	$Z=-6.99$	＜0.001
GGT[M（P_{25}，P_{75}），U/L]	48.0（32.0，81.8）	36.0（28.0，62.8）	53.5（36.0，91.0）	$Z=-3.15$	0.002
TC（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	5.06±1.10	4.92±1.07	5.16±1.11	$t=-1.79$	0.074
TG[M（P_{25}，P_{75}），mmol/L]	1.75（1.15，2.64）	1.90（1.15，2.79）	1.73（1.20，2.60）	$Z=0.67$	0.501
HDL-C（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	1.10±0.24	1.11±0.26	1.10±0.23	$t=0.50$	0.617
LDL-C（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	3.26±0.91	3.13±0.91	3.35±0.90	$t=-1.87$	0.062
空腹血糖（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	6.88±3.01	7.10±2.73	6.72±3.20	$t=0.95$	0.343
NAS（$\bar{x}\pm s$，分）	4.24±1.82	2.62±1.16	5.49±1.10	$t=-20.81$	＜0.001
脂肪变性[例（%）]					
1级	83（30.86）	71（60.68）	12（7.89）		
2级	108（40.15）	33（28.21）	75（49.34）	$\chi^2=89.91$	＜0.001
3级	78（29.00）	13（11.11）	65（42.76）		
小叶炎症[例（%）]					
0级	15（5.58）	15（12.82）	0（0.00）		
1级	132（49.07）	86（73.50）	46（30.26）	$\chi^2=91.13$	＜0.001
2级	102（37.92）	15（12.82）	87（57.24）		
3级	20（7.43）	1（0.85）	19（12.50）		

续表

项目	总体（269例）	MAFL组（117例）	MASH组（152例）	统计量值	*P*值
气球样变性[例（%）]					
0级	99（36.80）	99（84.62）	0（0.00）		
1级	121（44.98）	17（14.53）	104（68.42）	$\chi^2=205.56$	＜0.001
2级	49（18.22）	1（0.85）	48（31.58）		
肝纤维化分期[例（%）]					
F0期	53（19.70）	45（38.46）	8（5.26）		
F1期	129（47.96）	57（48.72）	72（47.37）		
F2期	53（19.70）	8（6.84）	45（29.61）	$\chi^2=61.94$	＜0.001
F3期	26（9.67）	6（5.13）	20（13.16）		
F4期	8（2.97）	1（0.85）	7（4.61）		
超重[例（%）]	202（75.09）	94（80.34）	108（71.05）	$\chi^2=3.05$	0.081
高血压[例（%）]	100（37.17）	44（37.61）	56（36.84）	$\chi^2=0.02$	0.898
糖尿病[例（%）]	94（34.94）	45（38.46）	49（32.24）	$\chi^2=1.13$	0.288
SAMM50 rs3761472基因型[例（%）]					
AA	73（27.14）	41（35.04）	32（21.05）		
AG	125（46.47）	53（45.30）	72（47.37）	$\chi^2=8.39$	0.015
GG	71（26.39）	23（19.66）	48（31.58）		
MBOAT7 rs641738基因型[例（%）]					
CC	151（56.13）	69（58.97）	82（53.95）		
CT	102（37.92）	42（35.90）	60（39.47）	$\chi^2=0.75$	0.686
TT	16（5.95）	6（5.13）	10（6.58）		

注：MAFL为代谢相关脂肪肝，MASH为代谢相关脂肪性肝炎，BMI为体重指数，ALT为丙氨酸氨基转移酶，AST为天冬氨酸氨基转移酶，GGT为γ-谷氨酰转移酶，TC为总胆固醇，TG为甘油三酯，HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇，NAS为非酒精性脂肪性肝病活动度评分。

MBOAT7 rs641738 CC）相比，*SAMM50* rs3761472 G等位基因和*MBOAT7* rs641738 T等位基因携带者ALT和AST水平均显著升高（*P*均＜0.05）。与AA基因型相比，*SAMM50* rs3761472 G等位基因携带者NAS、MASH患病率及肝细胞气球样变比例均明显升高（*P*均＜0.05），但脂肪变性、小叶炎症、血脂水平及糖尿病、高血压、超重等合并症患病率差异均无统计学意义（*P*均＞0.05）。对于*MBOAT7* rs641738 T等位基因携带者，与CC基因型患者相比，除BMI和高血压患病率较低外（*P*均＜0.05），MASH发生率、脂肪变性、小叶炎症、肝纤维化分期、糖尿病及超重率等差异均无统计学意义（*P*均＞0.05），见表2。

2.3 *SAMM50*和*MBOAT7*对MAFLD严重程度的联合影响　为检验2个基因多态性位点对疾病严重程度的联合影响，将*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7* rs641738基因型按野生型纯合（*SAMM50* rs3761472：AA、*MBOAT7* rs641738：CC）、杂合（*SAMM50* rs3761472：GA、*MBOAT7* rs641738：CT）及突变型纯合（*SAMM50* rs3761472：GG、*MBOAT7* rs641738：TT）分别赋分为0分、1分和2分，按风险升高等位基因数量之和计算PRS（范围0～4分）。不同PRS得分组间NAS评分、肝脂肪变性程度、小叶炎症程度及肝纤维化分期的分布差异均有统计学意义（*P*均＜0.05）。其中，PRS 3～4分组中NAS≥5分、肝脂肪变性3级、小叶炎症2～3级及肝纤维化F3～F4期患者的比例分别为55.56%、44.44%、55.56%和25.00%。不同PRS得分组间ALT水平的差异有统计学意义（$H=10.72$，$P=0.013$），而AST水平差异无统计学意义（$H=7.68$，$P=0.053$），见表3。

2.4 不同遗传模型下*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7*

表2 不同 *SAMM50* rs3761472 和 *MBOAT7* rs641738 基因型 MAFLD 患者临床特征比较

项目	*SAMM50* rs3761472 基因型					*MBOAT7* rs641738 基因型				
	总体（269例）	AA（73例）	GA+GG（196例）	统计量值	*P*值	总体（269例）	CC（151例）	CT+TT（118例）	统计量值	*P*值
男性[例(%)]	139(51.67)	42(57.53)	97(49.49)	$\chi^2=1.38$	0.240	139(51.67)	79(52.32)	60(50.85)	$\chi^2=0.06$	0.811
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	39.16±13.20	38.95±12.14	39.23±13.60	$t=-0.16$	0.873	39.16±13.20	39.52±12.11	38.69±14.51	$t=0.52$	0.607
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m^2)	33.33±7.99	34.58±8.24	32.86±7.86	$t=1.57$	0.117	33.33±7.99	34.20±8.57	32.21±7.05	$t=2.03$	0.038
ALT[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	57.0（33.0,100.0）	49.0（30.0,80.0）	63.5（36.8,104.3）	$Z=-2.08$	0.037	57.0（33.0,100.0）	53.0（32.3,80.0）	74.0（35.5,125.5）	$Z=-2.76$	0.006
AST[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	39.0（24.0,64.0）	31.0（22.0,52.0）	42.5（25.0,69.3）	$Z=-2.00$	0.046	39.0（24.0,64.0）	36.0（23.0,56.0）	43.0（27.5,69.0）	$Z=-2.42$	0.015
GGT[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	48.0（32.0,81.8）	45.5（27.8,91.0）	48.0（34.0,79.8）	$Z=-0.74$	0.459	48.0（32.0,81.8）	48.0（31.0,78.0）	54.0（34.0,98.0）	$Z=-1.41$	0.159
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.06±1.10	4.91±1.09	5.11±1.10	$t=-1.35$	0.178	5.06±1.10	5.08±1.09	5.03±1.12	$t=0.35$	0.724
TG[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	1.75（1.15,2.64）	1.64（1.20,2.20）	1.86（1.15,2.80）	$Z=-1.35$	0.178	1.75（1.15,2.64）	1.83（1.23,2.79）	1.64（1.10,2.48）	$Z=1.21$	0.227
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.10±0.24	1.08±0.20	1.11±0.26	$t=-0.80$	0.425	1.10±0.24	1.10±0.24	1.11±0.24	$t=-0.18$	0.857
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.26±0.91	3.19±0.87	3.28±0.93	$t=-0.70$	0.488	3.26±0.91	3.21±0.86	3.32±0.98	$t=-0.96$	0.338
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.88±3.01	6.71±2.31	6.95±3.25	$t=-0.55$	0.583	6.88±3.01	6.83±2.32	6.95±3.72	$t=-0.30$	0.763
MASH[例(%)]	152(56.51)	32(43.84)	120(61.22)	$\chi^2=6.54$	0.011	152(56.51)	82(54.30)	70(59.32)	$\chi^2=0.68$	0.410
NAS评分($\bar{x}\pm s$,分)	4.24±1.82	3.78±1.89	4.41±1.77	$t=-2.56$	0.011	4.24±1.82	4.13±1.82	4.38±1.81	$t=-1.12$	0.266
脂肪变性[例(%)]										
1级	83(30.86)	27(36.99)	56(28.57)			83(30.86)	48(31.79)	35(29.66)		
2级	108(40.15)	32(43.84)	76(38.78)	$\chi^2=4.89$	0.087	108(40.15)	65(43.05)	43(36.44)	$\chi^2=2.56$	0.087
3级	78(29.00)	14(19.18)	64(32.65)			78(29.00)	38(25.17)	40(33.90)		
小叶炎症[例(%)]										
0级	15(5.58)	7(9.59)	8(4.08)			15(5.58)	10(6.62)	5(4.24)		
1级	132(49.07)	39(53.42)	93(47.45)	$\chi^2=4.93$	0.177	132(49.07)	72(47.68)	60(50.85)	$\chi^2=0.84$	0.839
2级	102(37.92)	22(30.14)	80(40.82)			102(37.92)	58(38.41)	44(37.29)		
3级	20(7.43)	5(6.85)	15(7.65)			20(7.43)	11(7.28)	9(7.63)		
肝细胞气球样变[例(%)]										
0级	99(36.80)	36(49.32)	63(32.14)			99(36.80)	60(39.74)	39(33.05)		
1级	121(44.98)	27(36.99)	94(47.96)	$\chi^2=6.81$	0.033	121(44.98)	68(45.03)	53(44.92)	$\chi^2=2.49$	0.288
2级	49(18.22)	10(13.70)	39(19.90)			49(18.22)	23(15.23)	26(22.03)		
肝纤维化分期[例(%)]										
F0期	53(19.70)	16(21.92)	37(18.88)			53(19.70)	31(20.53)	22(18.64)		
F1期	129(47.96)	38(52.05)	91(46.43)			129(47.96)	77(50.99)	52(44.07)		
F2期	53(19.70)	12(16.44)	41(20.92)	$\chi^2=2.23$	0.694	53(19.70)	30(19.87)	23(19.49)	$\chi^2=5.80$	0.215
F3期	26(9.67)	6(8.22)	20(10.20)			26(9.67)	9(5.96)	17(14.41)		
F4期	8(2.97)	1(1.37)	7(3.57)			8(2.97)	4(2.65)	4(3.39)		
超重[例(%)]	202(75.09)	59(80.82)	143(72.96)	$\chi^2=1.76$	0.185	202(75.09)	114(75.50)	88(74.58)	$\chi^2=0.03$	0.862
高血压[例(%)]	100(37.17)	25(34.25)	75(38.27)	$\chi^2=0.37$	0.544	100(37.17)	70(46.36)	30(25.42)	$\chi^2=12.43$	<0.001
糖尿病[例(%)]	94(34.94)	31(42.47)	63(32.14)	$\chi^2=2.49$	0.114	94(34.94)	55(36.42)	39(33.05)	$\chi^2=0.33$	0.565

注：MAFLD为代谢相关脂肪性肝病，BMI为体重指数，ALT为丙氨酸氨基转移酶，AST为天冬氨酸氨基转移酶，GGT为γ-谷氨酰转移酶，TC为总胆固醇，TG为甘油三酯，HDL-C为高密度脂蛋白，LDL-C为低密度脂蛋白，MASH为代谢相关脂肪性肝炎，NAS为非酒精性脂肪性肝病活动度评分。

表3　不同PRS得分MAFLD患者肝组织学特征及生物化学指标

变量	总体（269例）	PRS 0分（42例）	PRS 1分（92例）	PRS 2分（99例）	PRS 3～4分（36例）	统计量值	*P*值
NAS评分[例（%）]							
1～4分	146（54.28）	32（76.19）	48（52.17）	50（50.51）[a]	16（44.44）[a]	$\chi^2=10.26$	0.016
≥5分	123（45.72）	10（23.81）	44（47.83）	49（49.49）[a]	20（55.56）[a]		
脂肪变性[例（%）]							
1～2级	191（71.00）	36（85.71）	67（72.83）	68（68.69）	20（55.56）[a]	$\chi^2=8.99$	0.029
3级	78（29.00）	6（14.29）	25（27.17）	31（31.31）	16（44.44）[a]		
小叶炎症[例（%）]							
0～1级	147（54.65）	31（73.81）	48（52.17）	52（52.53）	16（44.44）[a]	$\chi^2=8.14$	0.043
2～3级	122（45.35）	11（26.19）	44（47.83）	47（47.47）	20（55.56）[a]		
肝细胞气球样变[例（%）]							
0级	99（36.80）	23（54.76）	36（39.13）	32（32.32）	8（22.22）		
1级	121（44.98）	15（35.71）	40（43.48）	45（45.45）	21（58.33）	$\chi^2=11.39$	0.077
2级	49（18.22）	4（9.52）	16（17.39）	22（22.22）	7（19.44）		
肝纤维化分期[例（%）]							
F0～F2期	235（87.36）	41（97.62）	81（88.04）	86（86.87）	27（75.00）[a]	$\chi^2=9.04$	0.029
F3～F4期	34（12.64）	1（2.38）	11（11.96）	13（13.13）	9.0（25.00）[a]		
ALT[*M*（P_{25}，P_{75}），U/L]	57.0（33.0，100.0）	49.0（30.3，70.3）	57.0（36.0，89.0）	57.0（29.0，102.0）	92.0（55.0，143.5）	$H=10.72$	0.013
AST[*M*（P_{25}，P_{75}），U/L]	39.0（24.0，64.0）	28.5（22.3，48.8）	39.0（23.0，61.0）	40.0（24.0，70.0）	50.0（35.0，72.0）	$H=7.68$	0.053

注：MAFLD为代谢相关脂肪性肝病，PRS为多基因风险评分，NAS为非酒精性脂肪性肝病活动度评分，ALT为丙氨酸氨基转移酶，AST为天冬氨酸氨基转移酶；与PRS 0分组比较，[a]$P<0.05$（校正后）。

rs641738多态性与MASH易感性的多因素Logistic回归分析　在纯合模型（GG比AA：*OR*=2.67，95%*CI*：1.36～5.27，*P*=0.005）、隐性模型（GG比AA+AG：*OR*=1.89，95%*CI*：1.07～3.34，*P*=0.029）及显性模型（AG+GG比AA：*OR*=2.02，95%*CI*：1.17～3.49，*P*=0.011）下，*SAMM50* rs3761472多态性均与MASH易感性显著相关。校正其他混杂因素（年龄、性别和BMI）后，上述结论仍成立（校正*OR*分别为2.67、1.93和1.99）；*MBOAT7* rs641738位点在各遗传模型下均未观察到与MASH易感性的显著相关性，见表4。

2.5 *SAMM50*和*MBOAT7* PRS对MASH及肝纤维化风险累加效应的多因素Logistic回归分析　多因素Logistic回归分析表明，在MAFLD患者中，MASH发生风险随PRS升高而显著增加（模型1，每增加1个风险等位基因：*OR*=1.48，95%*CI*：1.13～1.95，*P*=0.005）。校正性别、年龄、BMI、TG、ALT和空腹血糖后（模型2），MASH发生风险仍随PRS升高

表4　不同*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7* rs641738基因型MASH易感性的多因素Logistic回归分析

基因型	未校正模型		校正模型[a]	
	*OR*值（95%*CI*）	*P*值	*OR*值（95%*CI*）	*P*值
SAMM50 rs3761472（A＞G）				
GG比AA	2.67（1.36～5.27）	0.005	2.67（1.34～5.32）	0.005
GG比AA+AG	1.89（1.07～3.34）	0.029	1.93（1.08～3.44）	0.026
AG+GG比AA	2.02（1.17～3.49）	0.011	1.99（1.15～3.45）	0.014
MBOAT7 rs641738（C＞T）				
TT比CC	1.40（0.49～4.05）	0.532	1.46（0.48～4.43）	0.500
TT比CC+CT	1.30（0.46～3.69）	0.619	1.43（0.49～4.13）	0.512
CT+TT比CC	1.23（0.75～1.99）	0.410	1.17（0.72～1.92）	0.529

注：MASH为代谢相关脂肪性肝炎；[a]校正年龄、性别和体重指数。

而显著增加（每增加 1 个风险等位基因：*OR* = 1.41，95%*CI*：1.03～1.95，*P* = 0.035）。进一步校正超重、高血压和糖尿病后（模型 3），*SAMM50* 和 *MBOAT7* 突变位点对 MASH 风险的累加效应仍具有统计学意义（每增加 1 个风险等位基因：*OR* = 1.42，95%*CI*：1.03～1.97，*P* = 0.033）。此外，即使校正混杂因素后（模型 3），当 PRS ≥ 3 分时，显著肝纤维化（≥ F2）风险仍升高（*OR* = 4.05，95%*CI*：1.19～13.75，*P* = 0.025）。见表 5。

3 讨论

识别与 MAFLD 相关的遗传变异并评估其累加效应有助于深入认识 MAFLD 的遗传易感性及表型异质性，并可能为疾病风险分层提供依据。本研究基于 269 例经肝脏活组织检查证实的 MAFLD 患者队列（其中 MASH 152 例），采用 PRS 探讨 *SAMM50* 和 *MBOAT7* 多态性对 MAFLD 肝组织学严重程度及 MASH 易感性的潜在累加效应，结果表明 MASH 组 *SAMM50* rs3761472 G 等位基因携带者比例显著高于 MAFL 组，而两组 *MBOAT7* rs641738 变异分布差异无统计学意义；在 MAFLD 患者中，不同 PRS 得分组间 NAS ≥ 5 分、重度肝脂肪变性、小叶炎症及肝纤维化分期的分布差异均有统计学意义。PRS 3～4 分组中 NAS ≥ 5 分、肝脂肪变性 3 级、小叶炎症 2～3 级及肝纤维化 F3～F4 期患者的比例均显著高于 PRS 0 分组，提示较高遗传风险评分与 MAFLD 患者较重的肝组织学病变相关。此外，PRS 不同得分组间 ALT 水平的差异有统计学意义。上述结果提示，基于 *SAMM50* rs3761472 和 *MBOAT7* rs641738 两个位点构建的 PRS 可用于描述不同遗传风险评分组患者的肝组织学特征差异。

SAMM50 基因编码的 Sam50 蛋白位于线粒体外膜，参与 β 桶状蛋白的组装，在维持线粒体形态、动力学及线粒体自噬方面发挥关键作用[16]。2013 年 Kitamoto 等[17]首次报道，*SAMM50* 的 3 个位点（rs738491、rs3761472 和 rs2143571）多态性与 AST 和 ALT 水平升高显著相关，并促进日本人群 MAFLD 的进展。随后有研究分别证实了 rs3761472 与中国汉族及韩国人群 MAFLD 相关[18, 19]。一项纳入 8 项研究（包含 6 297 例 MAFLD 患者和 7 306 例健康对照）的 Meta 分析证实，rs3761472 与亚洲和高加索人群 MAFLD 易感性均显著相关（*OR* = 1.50，95%*CI*：1.35～1.67）[20]。尽管上述研究提示 *SAMM50* 多态性，尤其是 rs3761472，是 MAFLD 的危险因素，但其在 MASH 中的作用仍缺乏充分证据。一项针对印度人群的研究显示，*SAMM50* rs3761472 变异人群存在较重的肝细胞气球样变和肝小叶炎症，而二者均为 MASH 的主要诊断特征[14]。本研究中 *SAMM50* rs3761472 G 等位基因携带者 ALT、AST 及 NAS 显著升高，且 MASH 和肝细胞气球样变发生率增加，为该基因多态性与 MASH 显著相关提供了进一步证据。

多项研究发现，Sam50 缺失可导致线粒体球形化异常、嵴结构改变、ATP 合成减少和脂肪酸氧化受损，从而引起脂质蓄积[15]。Chen 等[8]研究显示，Sam50 缺失可导致心磷脂外翻、线粒体外膜和内膜

表 5　*SAMM50* 和 *MBOAT7* 突变位点 PRS 对 MASH 和显著肝纤维化（≥ F2）发生风险的累加效应

项目	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR 值（95%*CI*）	*P* 值	*OR* 值（95%*CI*）	*P* 值	*OR* 值（95%*CI*）	*P* 值
MASH						
PRS 0 分	Ref		Ref		Ref	
PRS 1 分	2.34（1.10～4.97）	0.027	2.38（1.01～5.61）	0.047	2.33（0.98～5.50）	0.054
PRS 2 分	2.89（1.36～6.12）	0.006	2.53（1.08～5.94）	0.033	2.51（1.07～5.93）	0.035
PRS 3～4 分	3.60（1.41～9.19）	0.007	3.34（1.09～10.27）	0.035	3.37（1.09～10.41）	0.034
趋势检验	1.48（1.13～1.95）	0.005	1.41（1.03～1.95）	0.035	1.42（1.03～1.97）	0.033
显著肝纤维化（≥ F2）						
PRS 0 分	Ref		Ref		Ref	
PRS 1 分	2.49（1.03～6.00）	0.042	3.31（1.18～9.33）	0.023	2.84（1.00～8.11）	0.051
PRS 2 分	1.68（0.69～4.06）	0.253	1.96（0.69～5.58）	0.209	1.67（0.58～4.85）	0.343
PRS 3～4 分	3.80（1.38～10.45）	0.010	3.91（1.18～12.96）	0.026	4.05（1.19～13.75）	0.025
趋势检验	1.29（0.97～1.71）	0.080	1.24（0.89～1.73）	0.195	1.27（0.90～1.79）	0.178

注：MASH 为代谢相关脂肪性肝炎；PRS 为多基因风险评分；模型 1 未校正，模型 2 校正性别、年龄、BMI、TG、ALT 和空腹血糖，模型 3 进一步校正超重、高血压和糖尿病；Ref 为参考项。

重塑，诱导Bax向线粒体募集、线粒体DNA聚集与释放以及cGAS-STING通路激活，最终加重小鼠肝脏炎症。Li等[15]发现*SAMM50* rs738491 TT基因型和rs2073082 GG基因型携带者*SAMM50*基因表达水平较低，但蛋白水平降低仅见于rs738491 TT基因型，提示部分*SAMM50*多态性可能通过影响Sam50蛋白稳定性导致线粒体功能障碍。但目前尚未见*SAMM50* rs3761472作用机制的研究。有研究表明，在中国老年人群队列中，rs3761472 G等位基因携带者肝硬度值（liver stiffness measurement，LSM）显著升高；同时，rs2073082 G等位基因、rs738491 T等位基因与rs3761472 G等位基因的组合使MAFLD发生风险较非携带者增加约2倍[12]。以上提示*SAMM50* rs3761472可能参与年龄相关线粒体功能障碍及其相关病理过程。本研究亦观察到*SAMM50* rs3761472 G等位基因携带者NAS显著升高，脂肪变性和肝小叶炎症呈增加趋势，肝细胞气球样变明显升高。已有研究表明，线粒体功能障碍可导致脂肪酸氧化不足、活性氧生成增加、炎症通路调控异常及促进肝纤维化，进而推动MASH重症进展[21，22]。此外，活性氧增加可诱导脂质过氧化，尤其影响膜磷脂并改变其通透性，最终导致肝细胞气球样变[23]。结合本研究结果，*SAMM50* rs3761472与MASH间的密切关联可能与线粒体功能异常有关，但仍需进一步从分子水平阐明其对线粒体的影响。

*MBOAT7*编码溶血磷脂酰肌醇酰基转移酶1（lysophosphatidylinositol acyltransferase 1，LPIAT1），参与磷脂酰肌醇酰基链重塑，可将花生四烯酰辅酶A等多不饱和脂肪酸酰基转移至溶血磷脂酰肌醇[24]。既往关于*MBOAT7* rs641738与MAFLD相关性的临床研究结果并不一致。Mancina等[25]首先发现，欧洲裔美国人中rs641738 T等位基因携带者肝脂肪变性显著增加，但在非洲裔美国人和西班牙裔美国人中未观察该现象；该位点与MASH亦存在边缘显著相关（*OR*=1.18，*P*=0.05）。此外，rs641738 T等位基因还与较重的坏死性炎症和纤维化相关[26]。值得注意的是，在一项包括416例经肝脏活组织检查证实的MAFLD患者和109例对照的亚洲队列中，无论在加性、显性或隐性模型下，*MBOAT7* rs641738均未显示出与MAFLD组织学严重程度的相关性[27]，与本研究结果相似。不同人群中研究结果不一致提示*MBOAT7*变异的效应可能受种族、民族及地理区域影响。此外，本研究进一步分析显示，在同一队列中，采用PRS分析时*MBOAT7* rs641738和*SAMM50* rs3761472存在显著累加效应，表现为MASH及肝纤维化易感性增加。这提示该变异与MAFLD的单独相关性可能较弱，更可能与其他SNP产生协同作用。Moore等[28]的机制研究显示，在MASH小鼠中，*MBOAT7*功能缺失可导致肝细胞磷脂改变，促进胆固醇转运通路，上调肝细胞含PDZ结合基序的转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif，TAZ）及其诱导的促纤维化因子印度刺猬蛋白（Indian hedgehog，IHH）；在携带rs641738 T等位基因的MASH人群中，肝细胞核TAZ水平更高。鉴于胆固醇相关脂肪性肝炎已被认为是MASH的重要危险因素[29]，上述研究也为该基因多态性的分子机制提供了合理解释。

SNP联合分析可揭示单一SNP难以捕捉的基因间相互作用，从而更准确地评估疾病风险及发病机制。2024年欧洲肝病学会（European Association for the Study of the Liver，EASL）、欧洲糖尿病研究协会（European Association for the Study of Diabetes，EASD）和欧洲肥胖研究协会（European Association for the Study of Obesity，EASO）联合发布的临床实践指南建议，可在临床研究中评估遗传风险变异（如PRS）以对疾病进展风险进行分层并对MAFLD进行亚表型划分[13]。Koo等[27]在包括416例经肝脏活组织检查证实的MAFLD患者和109例健康对照的单中心队列中研究*PNPLA3* rs738409、*TM6SF2* rs58542926和*MBOAT7* rs641738变异对MAFLD的累加效应，结果显示，*PNPLA3*和*TM6SF2*多态性位点组合可增加MASH及显著肝纤维化风险（每增加1个风险等位基因：*OR*分别为2.03和1.61，95%*CI*分别为1.50～2.73和1.19～2.17），但*MBOAT7* rs641738未增加MAFLD组织学严重程度。另一项样本量相近的MAFLD队列对*SAMM50* rs738491（C＞T）、*PARVB* rs5764455（G＞A）和*PNPLA3* rs738409（C＞G）进行了SNP联合分析，结果显示，携带rs738491 TT、rs5764455 AA或rs738409 GG基因型的MAFLD患者发生MASH风险更高；联合分析3个位点多态性时，与C-G-C单倍型相比，T-A-G单倍型携带者发生MASH的风险增加约3倍[30]。近期德国8所大学中心MAFLD临床研究组开展的一项研究中，Milano等[31]采用PRS分析评估了*TM6SF2*、*MBOAT7*和*PNPLA3*变异组合效应，发现PRS升高与肝脏病变加重呈正相关。本研究首次在来自3家减重中心的经肝脏活组织检查确诊的中国MAFLD患者中评估了*SAMM50*

rs3761472和*MBOAT7* rs641738对MAFLD进展的累加影响，结果表明，两位点风险等位基因的累积负担与MASH及肝组织学严重程度相关，较高PRS与MASH及显著肝纤维化风险升高存在关联。鉴于早期识别MASH和肝纤维化有助于改善治疗结局、减少并发症并带来长期获益，本研究不仅提示*SAMM50* rs3761472和*MBOAT7* rs641738在中国人群MAFLD及MASH中具有累加效应，也为MASH潜在无创诊断方法提供了新的思路。

本研究尚存在一定局限性。首先，样本量相对较小，可能限制研究结果的外推性。其次，本研究仅纳入2个SNP构建PRS，未能充分涵盖MAFLD相关遗传变异，可能限制其预测效能及临床实用性，未来研究将纳入更多与MAFLD发生发展相关的遗传位点，构建覆盖范围更广的PRS，以进一步提高遗传风险评估的准确性及临床应用价值。第三，横断面研究设计无法评估时间因果关系及长期结局，未来仍需开展样本量更大、多中心、纵向队列研究，以验证上述关联并进一步探讨遗传累加效应的潜在机制。因此，在条件允许时对患者进行遗传筛查，对于揭示疾病进展驱动因素并强调MAFLD患者遗传筛查的重要性具有积极意义。

综上，本研究表明*SAMM50*和*MBOAT7*变异对MAFLD的影响具有差异性，二者同时突变可对MAFLD组织学严重程度及向MASH或肝纤维化进展产生累加效应。在精准医学背景下，该类研究可为新型诊断技术、靶向治疗、风险分层及干预策略的发展提供依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及表格进行处理

参考文献

[1] Kaya E，Yilmaz Y. Metabolic-associated fatty liver disease（MAFLD）：a multi-systemic disease beyond the liver［J］. J Clin Transl Hepatol，2022，10（2）：329-338.

[2] Miao L，Targher G，Byrne C D，et al. Current status and future trends of the global burden of MASLD［J］. Trends Endocrinol Metab，2024，35（8）：697-707.

[3] Zhang X，Chang K M，Yu J，et al. Unraveling mechanisms of genetic risks in metabolic dysfunction-associated steatotic liver diseases：a pathway to precision medicine［J］. Annu Rev Pathol，2025，20（1）：375-403.

[4] Huang D Q，Wong V，Rinella M E，et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults［J］. Nat Rev Dis Primers，2025，11（1）：14.

[5] Longo M，Meroni M，Paolini E，et al. *TM6SF2*/*PNPLA3*/*MBOAT7* loss-of-function genetic variants impact on NAFLD development and progression both in patients and in *in vitro* models［J］. Cell Mol Gastroenterol Hepatol，2022，13（3）：759-788.

[6] Lu C W，Chou T J，Wu T Y，et al. *PNPLA3* and *SAMM50* variants are associated with lean nonalcoholic fatty liver disease in Asian population［J］. Ann Hepatol，2025，30（1）：101761.

[7] 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.

[8] Chen L，Dong J，Liao S，et al. Loss of Sam50 in hepatocytes induces cardiolipin-dependent mitochondrial membrane remodeling to trigger mtDNA release and liver injury［J］. Hepatology，2022，76（5）：1389-1408.

[9] Li Y F，Xie Z F，Song Q，et al. Mitochondria homeostasis：biology and involvement in hepatic steatosis to NASH［J］. Acta Pharmacol Sin，2022，43（5）：1141-1155.

[10] Meroni M，Dongiovanni P，Longo M，et al. *Mboat7* down-regulation by hyper-insulinemia induces fat accumulation in hepatocytes［J］. EBioMedicine，2020，52：102658.

[11] Teo K，Abeysekera K，Adams L，et al. rs641738C＞T near *MBOAT7* is associated with liver fat，ALT and fibrosis in NAFLD：a meta-analysis［J］. J Hepatol，2021，74（1）：20-30.

[12] Zhao J，Xu X，Wei X，et al. *SAMM50*-rs2073082，-rs738491 and -rs3761472 interactions enhancement of susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease［J］. Biomedicines，2023，11（9）：2416.

[13] European Association for the Study of the Liver（EASL），European Association for the Study of Diabetes（EASD），European Association for the Study of Obesity（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.

[14] Chatterjee A，Basu A，Das K，et al. Exome-wide scan identifies significant association of rs4788084 in IL27 promoter with increase in hepatic fat content among Indians［J］. Gene，2021，775：145431.

[15] Li Z，Shen W，Wu G，et al. The role of *SAMM50* in non-alcoholic fatty liver disease：from genetics to mechanisms［J］. FEBS Open Bio，2021，11（7）：1893-1906.

[16] Abudu Y P，Shrestha B K，Zhang W，et al. *SAMM50* acts with p62 in piecemeal basal- and OXPHOS-induced mitophagy of SAM and MICOS components［J］. J Cell Biol，2021，220（8）：e202009092.

[17] Kitamoto T，Kitamoto A，Yoneda M，et al. Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the *PNPLA3*，*SAMM50*，and *PARVB* genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan［J］. Hum Genet，2013，132（7）：783-792.

[18] Chen L，Lin Z，Jiang M，et al. Genetic variants in the *SAMM50* gene create susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese Han population［J］. Hepat Mon，2015，15（10）：e31076.

[19] Chung G E，Lee Y，Yim J Y，et al. Genetic polymorphisms of *PNPLA3* and *SAMM50* are associated with nonalcoholic fatty liver disease in a Korean population［J］. Gut Liver，2018，12（3）：316-323.

[20] Qiao M，Yang J H，Zhu Y，et al. Association of sorting and assembly machinery component 50 homolog gene polymorphisms with nonalcoholic fatty liver disease susceptibility［J］. Medicine

（Baltimore），2022，101（29）：e29958.
[21] Carli F，Della Pepa G，Sabatini S，et al. Lipid metabolism in MASLD and MASH：from mechanism to the clinic [J]. JHEP Rep，2024，6（12）：101185.
[22] Radosavljevic T，Brankovic M，Samardzic J，et al. Altered mitochondrial function in MASLD：key features and promising therapeutic approaches [J]. Antioxidants（Basel），2024，13（8）：906.
[23] Santos J P M D，Maio M C，Lemes M A，et al. Non-alcoholic steatohepatitis（NASH）and organokines：what is now and what will be in the future [J]. Int J Mol Sci，2022，23（1）：498.
[24] Meroni M，Longo M，Fracanzani AL，et al. *MBOAT7* down-regulation by genetic and environmental factors predisposes to MAFLD [J]. EBioMedicine，2020，57：102866.
[25] Mancina R M，Dongiovanni P，Petta S，et al. The *MBOAT7-TMC4* variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent[J]. Gastroenterology，2016，150(5)：1219-1230.e6.
[26] Krawczyk M，Rau M，Schattenberg J M，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.
[27] Koo B K，Joo S K，Kim D，et al. Additive effects of *PNPLA3* and *TM6SF2* on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Gastroenterol Hepatol，2018，33（6）：1277-1285.
[28] Moore M P，Wang X，Kennelly J P，et al. Low *MBOAT7* expression，a genetic risk for MASH，promotes a profibrotic pathway involving hepatocyte TAZ upregulation [J]. Hepatology，2025，81（2）：576-590.
[29] Horn C L，Morales A L，Savard C，et al. Role of cholesterol-associated steatohepatitis in the development of NASH [J]. Hepatol Commun，2022，6（1）：12-35.
[30] Xu K，Zheng K I，Zhu P W，et al. Interaction of *SAMM50*-rs738491，*PARVB*-rs5764455 and *PNPLA3*-rs738409 increases susceptibility to nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Clin Transl Hepatol，2022，10（2）：219-229.
[31] Zhou Y，Kang L，Xu R，et al. Mitochondrial outer membrane protein Samm50 protects against hypoxia-induced cardiac injury by interacting with Shmt2 [J]. Cell Signal，2024，120：111219.

收稿日期：2026-07-11

赵锦涵，张晶，张洋，等. *SAMM50*和*MBOAT7*基因多态性对代谢相关脂肪性肝病组织学严重程度的累加效应 [J/CD]. 中国肝脏病杂志（电子版），2026，18（3）：42-52.

·读者·作者·编者

本刊对来稿中名词术语的要求

医学名词应该使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词，可选用最新版《医学主题词表（MeSH）》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。对无通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以直接使用。尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者，若为中文可于文中第一次出现时写出全称，在圆括号里写出缩略语；若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称，在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语。西文缩略语不得拆开转行。

本刊编辑部