世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2011年10月18日; 19(29): 3035-3039
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# PEMT基因G175A和rs12325817位点多态性与非酒精性脂肪肝的关系

唐 华, 王旭霞, 赵曙光, 王景杰, 张 超, 卢 王, 李慧艳, 闻勤生

唐华, 王旭霞, 赵曙光, 王景杰, 张超, 卢王, 李慧艳, 闻勤生, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院消化内科 陕西省西安市 710038
唐华, 主治医师, 主要从事非酒精性脂肪肝的发生机制研究.
**作者贡献分布:** 此课题由唐华、王旭霞、赵曙光、王景杰、张超、卢王、李慧艳及闻勤生设计; 研究过程由唐华、王旭霞、赵曙光、王景杰、张超、卢王及李慧艳完成; 标本收集由王景杰、张超、卢王、李慧艳及闻勤生完成; 论文的撰写和校正由唐华、王旭霞及闻勤生共同完成.
**通讯作者:** 闻勤生, 主任医师, 710038, 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院消化内科.
wenqsss@yahoo.com.cn
收稿日期: 2011-08-12 修回日期: 2011-10-10
接受日期: 2011-10-13 在线出版日期: 2011-10-18

## Association between the G175A and rs12325817 polymorphisms in the phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease

Hua Tang, Xu-Xia Wang, Shu-Guang Zhao, Jing-Jie Wang, Chao Zhang, Wang Lu, Hui-Yan Li, Qin-Sheng Wen

Hua Tang, Xu-Xia Wang, Shu-Guang Zhao, Jing-Jie Wang, Chao Zhang, Wang Lu, Hui-Yan Li, Qin-Sheng Wen, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Qin-Sheng Wen, Professor, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. wenqsss@yahoo.com.cn
Received: 2011-08-12 Revised: 2011-10-10
Accepted: 2011-10-13 Published online: 2011-10-18

## Abstract

**AIM:** To investigate whether there is an association between the G175A and rs12325817 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) gene and susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**METHODS:** The G175A and rs12325817 SNPs were genotyped using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism in 156 patients with NAFLD and 188 healthy controls. Clinical parameters were compared between NAFLD patients and controls.

**RESULTS:** The genotype and allele frequency of G175A and rs12325817 were significantly different between NAFLD patients and controls (G175A: $P = 0.03$; rs12325817: $P = 0.00075$). The frequency of A allele in the G175A locus and C allele in the rs12325817 locus were significantly higher in the NAFLD group (G175A: $P = 0.002$; rs12325817: $P = 0.00025$) than in the control group, which indicates that these alleles are risk factors for NAFLD.

**CONCLUSION:** The G175A and rs12325817 polymorphisms in the PEMT gene are associated with susceptibility to NAFLD

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene; Gene polymorphisms

Tang H, Wang XX, Zhao SG, Wang JJ, Zhang C, Lu W, Li HY, Wen QS. Association between the G175A and rs12325817 polymorphisms in the phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(29): 3035-3039

## 摘要

**目的:** 研究磷脂酰乙醇胺N甲基转移酶基因(PEMT)G175A和rs12325817位点多态性与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的关系.

**方法:** 运用聚合酶链反应一限制性片段长度多态性检测156例NAFLD患者和188名健康对照PEMT基因G175A和rs464396基因型, 等位基因频率分布, 分析NAFLD患者与对照组临床各项指标的变化.

**结果:** G175A和rs12325817位点基因型及等位基因频率分布在NAFLD组及对照组之间均存在显著性差异(G175A: $P = 0.03$; rs12325817: $P = 0.00075$), 其中, G175A位点A等位基因

**■背景资料**
非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是肝功能异常的最常见原因, 人群发病率高达25%, 脂肪肝可发展为肝细胞坏死, 肝纤维化和肝硬化, 其发病机制尚未阐明.

**■同行评议者**
刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

■相关报道
PEMT基因缺失的纯合子小鼠肝脏不能表达任何PEMT活性, 即使通过饮食补充胆碱, 也不能获得正常体内需要的胆碱代谢产物, 最终发展至脂肪肝.

表 1 候选多态性位点的引物, 退火温度, PCR产物长度及酶切片段

| 位点 | 引物 | 退火条件 | 产物(bp) | 酶 | 酶切片段(bp) |
|---|---|---|---|---|---|
| G175A | F: 5'TGGTGGCCCTCACCTACATAGTGGCTCTCCTATA3'<br>R: 5'TATGTAGGTGAGGGCCACCAGCACCGTCAG3' | 58 ℃ 30 s | 207 | Sma I | G: 93+114 A: 207 |
| rs12325817 | F: 5'ACTTCCTGGGTTGAAGCGATTCTC3'<br>R: 5'TTTATTCTCTGGCCGTGCCCAG3' | 60 ℃ 30 s | 224 | BsmB I | A: 224 G: 92+132 |

和rs12325817位点C等位基因频率分布在NAFLD组显著高于对照组(G175A: $P = 0.002$; rs12325817: $P = 0.00025$), 提示A和C等位基因为NAFLD发病的危险因子.

**结论:** PEMT 基因G175A和rs12325817位点多态性均与NAFLD的易感性相关, 且rs12325817与NAFLD的相关性尤以女性更为显著.

**关键词: 非酒精性脂肪肝; 磷脂酰乙醇胺N甲基转移酶基因; 基因多态性**

唐华, 王旭霞, 赵曙光, 王景杰, 张超, 卢王, 李慧艳, 闻勤生. PEMT基因G175A和rs12325817位点多态性与非酒精性脂肪肝的关系. 世界华人消化杂志 2011; 19(29): 3035–3039
http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3035.asp

## 0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是肝功能异常的最常见原因, 人群发病率高达25%, 脂肪肝可发展为肝细胞坏死, 肝纤维化和肝硬化[1], 其发病机制尚未阐明. 肥胖, 糖尿病和高甘油三酯血症被认为是预测性危险因素. 磷脂酰乙醇胺N甲基转移酶(phosphatidyl-ethanolamine N-methyltransferase gene, PEMT)催化合成磷脂, 有研究表明PEMT与NAFLD的发生与发展相关[2]. 关于NAFLD与PEMT基因多态性的研究目前开展较少, 本研究通过用聚合酶链反应一限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法检测NAFLD患者与正常人群PEMT基因G175A和rs464396的多态性分布, 分析其与NAFLD发病的关系.

## 1 材料和方法

1.1 材料 NAFLD组, 2007-12/2010-07经我院临床、腹部B超及实验室检查诊断为NAFLD的患者, 诊断标准参照按中华医学会肝病学分会NAFLD标准[3]. 剔除有饮酒史(折合乙醇量每周>40 g, 持续1年以上)、病毒性肝炎、药物性肝病等患者. 入选NAFLD组156例, 其中男80例, 女76例, 平均年龄(57.85±12.75)岁. 健康对照组188例, 男性92例, 女性96例, 平均年龄(57.67±12.50)岁, 排除一级亲属中有II型糖尿病、高血压、高脂血症及其他代谢性疾病者. NAFLD组与对照组在性别、年龄等方面均具可比性.

1.2 方法

1.2.1 指标检测: 所有研究对象于清晨采空腹静脉血10 mL, 用于血糖(FPG)、肝功能、血脂指标检测, 肝功能等生化指标. 用酶联免疫吸附法检测空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗采用稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数(homeostatic metabolic assessment, HOMA-IR)指标(即空腹血胰岛素水平(μU/mL)×空腹血糖水平(mmol/L)÷22.5, 当患者HOMA-IR>2, 定义为IR). 并进行人体测量, 包括身高、体质量、腰围(经肋缘和髂连线中点)和臀围(耻骨联合上缘, 两侧经大转子, 后经臀部最突出部位), 计算身高体质量指数(BMI) = 体质量(kg)/[身高(m)]$^2$和腰臀比(WHR) = 腰围(cm)/臀围(cm), 用体脂仪检测体内脂肪分布, 用B超检测肝脏回声, 间接了解肝脏的脂肪分布情况. 另取5 mL血, 经EDTA抗凝, 离心分离血浆和血细胞, 分装后置于-84 ℃冰箱以备检测PEMT基因型.

1.2.2 DNA标本提取: 按基因组DNA纯化试剂盒(Promega)说明书从外周血单核细胞中提取基因组DNA, 紫外仪(Beckman Coulter)定量后冻存于-20 ℃备用.

1.2.3 聚合酶链反应: 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法, G175A检测引物按参考文献[4,5]合成, rs12325817检测引物参照文献[6]合成. 所有位点的引物, 产物长度, PCR反应退火温度, 酶切片段(表1). PCR扩增采用12 μL反应体系, 含50-200 ng基因组DNA, 2×PCR缓冲液, 15 mmol/L $MgCL_2$, dNTPs(2 mmol/L), 5 μmol/L引物, 0.5 U Tag酶(北京天根). PCR反应条件如下: 95 ℃预变性5 min; 95 ℃变性30 s, 一定的退火温度30 s, 72 ℃延伸40 s, 共30个循环; 72 ℃延伸5 min, 最后4 ℃保存.

表 2 NAFLD与对照组一般资料及多项人体测量指标和生化指标的比较

| | 对照组 | NAFLD组 | *P*值 |
|---|---|---|---|
| 年龄 | 57.67 ± 12.50 | 57.85 ± 12.75 | 0.8953 |
| BMI(kg/m$^2$) | 22.24 ± 2.65 | 26.11 ± 2.78 | 0.0072 |
| SBP(mmHg) | 137.81 ± 19.28 | 140.53 ± 19.66 | 0.1984 |
| DBP(mmHg) | 81.07 ± 9.37 | 81.90 ± 9.85 | 0.4269 |
| 腰围 | 83.28 ± 10.71 | 86.98 ± 8.31 | 0.0005 |
| 腰臀比(WHR) | 0.85 ± 0.08 | 0.95 ± 0.07 | < 0.001 |
| TC(mmol/L) | 4.91 ± 0.75 | 5.05 ± 0.85 | 0.1098 |
| TG(mmol/L) | 1.17 ± 0.04 | 2.33 ± 0.19 | < 0.001 |
| ALT(u/L) | 28.68 ± 2.99 | 29.23 ± 2.69 | 0.0765 |
| AST(u/L) | 32.90 ± 2.12 | 33.40 ± 2.65 | 0.0527 |
| LDL-C(mmol/L) | 3.24 ± 0.65 | 3.64 ± 0.58 | < 0.001 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.82 ± 0.78 | 1.94 ± 0.84 | 0.1740 |
| FPG | 5.15 ± 0.79 | 5.67 ± 1.53 | < 0.001 |
| FINS | 8.35 ± 4.14 | 10.74 ± 6.44 | < 0.001 |
| HOMA-IR | 1.97 ± 1.17 | 2.80 ± 1.96 | < 0.001 |

BMI: 体质量指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; WHR: 腰臀比; TC: 血清总胆固醇; TG: 血清三酰甘油; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

**■创新盘点**
本研究发现rs12325817与NAFLD得易感性相关, 且存在性别差异. 此结果提示性别差异可能与女性雌激素水平较男性高, 而该位点位于含有雌激素反应元件的PEMT启动子区有关.

1.2.4 限制性酶切检测: 取5 μL PCR产物, 建立总体积为20 μL的酶切反应体系, 加入相应的限制性酶(NEB, 北京), 37 ℃温育过夜, 4 ℃水浴15 min终止反应. 酶切产物用2.5%琼脂糖凝胶(含溴化乙锭)电泳分离, 经凝胶成像仪系统(BIO-RAD, 美国)处理后进行基因型判读, 记录并保存结果.

**统计学处理** Modified Powerstats软件(promege)检验样本基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡定律, 以确认样本是否具有代表性. 基因型及等位基因频率采用直接计数法, 两组间差异用$\chi^2$检验, 计量资料组间比较采用*t*检验, $P<0.05$为差异有统计学意义, 以上检测均采用SPSS13.0统计软件.

## 2 结果

2.1 正常对照组与NAFLD组在一般资料, 人体测量及生化指标的比较 NAFLD组在年龄、性别构成与对照组相似, 具有可比性; 但BMI、腰围、腰臀比、TG、LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR高于对照组($P<0.05$, 表2).

2.2 PEMT基因G175A和rs12325817位点多态性的分布 NAFLD患者和正常对照G175A和rs12325817位点基因型及等位基因分布见表3、图1及图2. 这两个位点不论在NAFLD组及对照组, 其基因型频率分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律($P>0.05$). G175A和rs12325817位点基因型频率分布在NAFLD组及对照组之间均存在显著性差异(G175A: $P = 0.03$; rs12325817: $P = 0.00075$), 其中, G175A位点A等位基因频率分布在NAFLD组显著高于对照组($P = 0.002$). rs12325817位点C等位基因频率分布在NAFLD组显著高于对照组($P = 0.00025$). 将所有样本按照性别分组, G175A位点基因型及等位基因频率分布在不同性别NAFLD组及对照组没有显著性差异, 而rs12325817位点女性样本中基因型频率

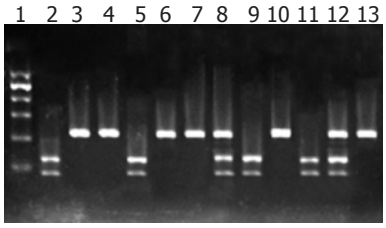


图 1 PEMT基因G175A位点琼脂糖分型. 1: Marker Ⅰ; 2, 5, 9, 11: GG基因型; 3, 4, 6, 7, 10, 13: AA基因型; 8, 12: GA基因型.

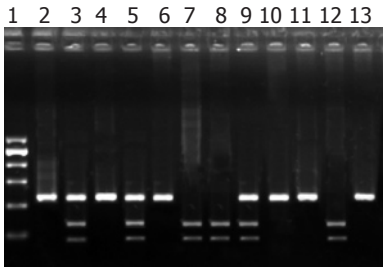


图 2 PEMT基因rs12325817位点琼脂糖分型. 1: Marker Ⅰ; 2, 4, 6, 10, 11, 13: AA基因型; 7, 8, 12: GG基因型; 3, 5, 9: GA基因型.

■同行评价
本研究从PEMT基因位点多态性角度探索非酒精性脂肪肝的发病机制机制, 得到一些可靠的实验结论, 有一定的科学意义.

表 3 PEMT基因G175A和rs12325817位点基因型及等位基因频率分布

| | | NAFLD组 *n* (%) | 对照组 *n* (%) |
|---|---|---|---|
| G175A基因型 | AA | 3(1.9) | 2(1.1%) |
| | AG | 61(39.1) | 43(22.9%) |
| | GG | 92(59.0) | 143(76.1%) |
| | | $\chi^2$ = 11.506, *P* = 0.003 | |
| G175A等位基因 | A | 67(21.50) | 47(12.50%) |
| | G | 245(78.50) | 329(87.50%) |
| | | $\chi^2$ = 9.934, *P* = 0.002, OR = 1.914, 95%CI = 1.273–2.879 | |
| rs12325817基因型 | GG | 43(27.6) | 97(51.1%) |
| | CG | 85(54.5) | 79(42.0%) |
| | CC | 28(17.9) | 13(6.9%) |
| | | $\chi^2$ = 23.139, *P* = 0.00075 | |
| rs12325817等位基因 | G | 171(54.8) | 271(72.1%) |
| | C | 141(45.2) | 105(27.9%) |
| | | $\chi^2$ = 22.131, *P* = 0.00025, OR = 2.128, 95%CI = 1.550–2.922 | |

表 4 PEMT基因rs12325817位点在男女性样本中基因型及等位基因频率分布

| | | | NAFLD组 *n* (%) | 对照组 *n* (%) |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | rs12325817基因型 | GG | 29(36.3) | 46(50.0) |
| | | CG | 38(47.5) | 35(38.0) |
| | | CC | 13(16.3) | 11(12.0) |
| | | | $\chi^2$ = 3.322, *P* = 0.190 | |
| | rs12325817等位基因 | G | 96(60.0) | 127(69.0) |
| | | C | 64(40.0) | 57(31.0) |
| | | | $\chi^2$ = 3.055, *P* = 0.080, OR=1.485, 95%CI=0.952–2.317 | |
| 女性 | rs12325817基因型 | GG | 20(26.3) | 44(45.8) |
| | | CG | 45(59.2) | 43(44.8) |
| | | CC | 11(14.5) | 9(9.4) |
| | | | $\chi^2$ = 7.015, *P* = 0.030 | |
| | rs12325817等位基因 | G | 85(55.9) | 131(68.2) |
| | | C | 67(44.1) | 61(31.8) |
| | | | $\chi^2$ = 5.501, *P* = 0.019, OR=1.693, 95%CI=1.089–2.632 | |

分布在NAFLD组与对照组存在显著性差异(表4, *P* = 0.030), C等位基因频率在NAFLD组显著高于对照组(*P* = 0.019), 而在男性样本中则基因型及等位基因频率分布均没有显著性差异(基因型: *P* = 0.190; 等位基因: *P* = 0.080).

## 3 讨论

大量流行病学资料显示, NAFLD与肥胖、II型糖尿病、血脂异常以及高血压等代谢综合征有密切相关[7], 而我们的研究也证实了这一点, BMI指数NAFLD显著高于对照组, 多项血脂指标在NAFLD组及对照组间均存在显著性差异.

磷脂中磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)是构成肝细胞膜的主要成分, PC合成途径除了其他组织具有的CDP胆碱通路以外, 还具有一条独特的通路, 即磷脂酰乙醇胺N-甲基转移酶(phosphatidylethanolamine N-methyhrans-ferase, PEMT)催化磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)甲基化生成PC的通路[8]. 当饮食中胆碱摄入不足的时候, PEMT活性呈显著的正调节表达. 实验动物给以低蛋氨酸和低胆碱饮食可引起脂肪性肝炎并伴有纤维化, 同时有PEMT显著地呈正调节表达. 肝脏病变时PEMT活性降低, 肝脏磷脂酰胆碱合成不足, 结果必然形成脂肪肝[9,10]. 对PEMT基因敲除动物模型的研究发现, PEMT基因缺失的纯合子小鼠肝脏不能表达任何PEMT活性, 即使通过饮食补充胆碱, 也不能获得正常体内需要的胆碱代谢产物, 最终发展

至脂肪肝[11,12]. 由于PC与胆碱缺乏与NAFLD发病密切相关, 而PEMT对于PC和胆碱的合成有重要的影响, 因此研究认为PEMT参与了NAFLD发病的重要环节.

PEMT基因主要在肝脏组织中表达, 激活后可调控与葡萄糖的产生、转运、利用及脂肪代谢的调节相关的基因的表达. Song等[4]的研究首次报道PEMT基因175位点外显子8存在G/A转换(G175A, 5465G→A, 即Val-Met, NCBI编号为rs7926)导致氨基酸置换, 由于氨基酸的改变致该酶功能丧失30%而增加患非酒精性脂肪性肝的风险[4,13], 但是没有研究证实该多态性位点与胆碱缺乏有关[14], 这种基因多态性在NAFLD患者发生率相当于正常人的1.7倍, Dong等[13]对日本人群中PEMT基因G175A突变与非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的关系进行研究发现, G175A位点突变型等位基因A携带者比野生型等位基因G携带者发生NASH的危险性增加. 之后也有研究证实在高加索人群脂肪肝患者中G175A位点非常常见[15]. 我们的研究显示, 该位点A等位基因及A等位基因携带者基因型频率在NAFLD组显著高于对照组, 这与我国黄红丽[5]的研究结果相一致, 提示A等位基因可能增加了NAFLD疾病的易感性.

rs12325817(–744 G/C), 位于PEMT基因启动子上游744bp处, 由da Costa等[14]首次发现, 当采用低胆碱饮食时78%的C等位基因携带者发展为器官功能障碍, 考虑到该效果存在性别差异, 该研究小组推测由于该位点位于PEMT启动子上, 该启动子区含雌激素反应元件, 由于G被C的替换, 改变启动子对雌激素的反应性, 引起酶活性减弱, 减少PC合成. 我们的研究结果同样发现rs12325817与NAFLD的易感性相关, 且存在性别差异. 此结果提示性别差异可能与女性雌激素水平较男性高, 而该位点位于含有雌激素反应元件的PEMT启动子区有关. 该位点与NAFLD的相关性研究尚需要在其他民族和群体进一步证明.

总之, NAFLD的病因机制复杂, 目前主要以代谢综合征及遗传因素为研究热点. 在NAFLD的发病机制及发展进程中, PEMT所起的作用需要更进一步的研究探讨.

## 4 参考文献


1 Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152

2 Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Yang H, Zhan Q, Huang J, Shi SL, Lai XB, Huang HL. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease of Chinese people. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 772-777

3 中华医学会肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝病诊断标准. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 71

4 Song J, da Costa KA, Fischer LM, Kohlmeier M, Kwock L, Wang S, Zeisel SH. Polymorphism of the PEMT gene and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *FASEB J* 2005; 19: 1266-1271

5 黄红丽, 李瑜元, 聂玉强, 周永健, 沙卫红, 杜艳蕾, 王红. 磷脂酰乙醇胺N甲基转移酶基因G175A多态性与非酒精性脂肪肝的关系. 广东医学 2008; 29: 1092-1094

6 Xu X, Gammon MD, Zeisel SH, Lee YL, Wetmur JG, Teitelbaum SL, Bradshaw PT, Neugut AI, Santella RM, Chen J. Choline metabolism and risk of breast cancer in a population-based study. *FASEB J* 2008; 22: 2045-2052

7 Koek GH. [Treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155: A3181

8 Oe K, Ochi T, Hayase Y, Saibara T. [Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)]. *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 1: 406-409

9 Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 692-702

10 Saibara T, Ono M. Phosphatidylcholine could have a key role in the pathogenesis of steatohepatitis - Reply. *J Hepatol* 2007; 47: 869-870

11 Zhu X, Song J, Mar MH, Edwards LJ, Zeisel SH. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) knockout mice have hepatic steatosis and abnormal hepatic choline metabolite concentrations despite ingesting a recommended dietary intake of choline. *Biochem J* 2003; 370: 987-993

12 Tarquini R, Lazzeri C, Boddi M, Marra F, Abbate R, Gensini GF. [Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists]. *G Ital Cardiol* (Rome) 2010; 11: 660-669

13 Dong H, Wang J, Li C, Hirose A, Nozaki Y, Takahashi M, Ono M, Akisawa N, Iwasaki S, Saibara T, Onishi S. The phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene V175M single nucleotide polymorphism confers the susceptibility to NASH in Japanese population. *J Hepatol* 2007; 46: 915-920

14 da Costa KA, Kozyreva OG, Song J, Galanko JA, Fischer LM, Zeisel SH. Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline. *FASEB J* 2006; 20: 1336-1344

15 Zeisel SH. People with fatty liver are more likely to have the PEMT rs7946 SNP, yet populations with the mutant allele do not have fatty liver. *The FASEB Journal* 2006; 20: 2181-2182


编辑 李军亮 电编 闫晋利