

胆固醇代谢途径中相关因子与非酒精性脂肪性肝病的研究

张越¹, 刘冀²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月28日; 录用日期: 2022年4月22日; 发布日期: 2022年4月29日

摘要

非酒精性脂肪性肝病(非酒精性脂肪性肝炎为其严重的亚型)已为我国最常见的慢性肝脏疾病, 其发病率仍逐年增加。目前, 关于非酒精性脂肪性肝病的发病机制, 被广泛认可的是“多重打击学说”, 在该学说中的“胆固醇代谢”也被众多学者所关注。因此, 本文结合近几年胆固醇代谢途径中相关因子对非酒精性脂肪性肝病的发病机制进行阐述, 以期为该病的临床治疗及研究提供相关参考。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 非酒精性脂肪性肝炎, 胆固醇, 稳态HMGCoArSREBP2, 游离胆固醇, ABCA1

Study on the Factors Related to Cholesterol Metabolism Pathway and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Yue Zhang¹, Ji Liu²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 28th, 2022; accepted: Apr. 22nd, 2022; published: Apr. 29th, 2022

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (non-alcoholic steatohepatitis is its serious subtype) has been the most common chronic liver disease in China, and its incidence is still increasing year by year. At

present, the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease is widely recognized as the “multi-hit theory”, and the “cholesterol metabolism” in this theory has also been concerned by many scholars. Therefore, in this paper, the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease is described in combination with the relevant factors in the cholesterol metabolic pathway in recent years in order to provide a relevant reference for the clinical treatment and research of the disease.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Non-Alcoholic Steatohepatitis, Cholesterol, Homeostasis, HMGCoAr, SREBP2Free Cholesterol, ABCA1

Copyright © 2022 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(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指在除外在引起肝脏脂肪堆积的继发性原因(酗酒、病毒性肝炎、自身免疫性肝病以及药物等)的基础上,以肝脏脂肪变性为主要特征的临床病理综合征,在临床诊断上主要是通过肝脏影像学或活检。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是NAFLD患者的进行性亚型,并有可能进展为纤维化、肝硬化和肝细胞癌[1]。现今,NAFLD已成为世界上最常见的肝脏疾病[1]。在美国,大约25%的成年人在没有摄入过量乙醇的情况下患有该疾病,在日本,每年的健康体检中约三分之一的人被发现,即估计有2000万NAFLD患者[2]。而在中国,该疾病正以每年0.594%的速度增长,据估计,从2016年的246.33万例增加到2030年的314.58万例[3]。随着对NAFLD认识的不断深入,发现其不仅可与自身免疫性疾病、病毒性肝炎和酒精性肝病等其他肝病并存,还易促进其他肝病的发生发展。随着动物实验、人类组织活检及流行病学的研究表明,NAFLD的发病机制及进展与胆固醇代谢有关[4]。因此,在这篇综述中,将简要评述目前胆固醇代谢途径中相关因子与非酒精性脂肪性肝病的研究。

2. 胆固醇结构及胆固醇代谢的定义

胆固醇是一种类脂化合物,系环戊烷多氢菲的衍生物,为无色、蜡状固体,溶解性与脂肪类似,不溶于水,易溶于乙醚、氯仿等有机溶剂,其分子式为 $C_{27}H_{46}O$,早在18世纪人们从胆石中发现了胆固醇,1816年化学家本歇尔将这种具脂类性质的物质命名为胆固醇[5]。胆固醇广泛存在于动物体内,主要由肝脏产生和代谢,是非必须营养素。动物体内胆固醇合成与转化过程即为胆固醇代谢[6]。胆固醇稳态的严格调节对于维持正常的生理至关重要,肝脏是其负责胆固醇稳态的中心器官。人类胆固醇的主要来源是新生合成(约70%)和膳食摄入量[7]。

3. 胆固醇代谢途径中的相关因子

胆固醇的合成涉及复杂的生化过程及众多不同酶的参与,其负反馈调控受到转录和翻译后的介导,以调节细胞胆固醇的水平[8]。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylpentanoyl-CoA reductase, HMGCoAr)和角鲨烯单加氧酶均为胆固醇生物合成中的限速酶[9]。起协调作用的转录因子严格调控胆固醇转运和新陈代谢基因的表达。例如,细胞胆固醇水平的降低激活了内质网膜结合转录因子甾醇

调节元件结合蛋白亚型 2 (Sterol regulatory element-binding protein isoforms 2, SREBP-2), 其诱导 HMGCoAr 和 LDLr (低密度脂蛋白受体) 的表达[10]。另一方面, 胆固醇外流途径对于预防细胞中胆固醇过度积累至关重要。胆固醇和磷脂外排途径由转运蛋白介导, 如三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运蛋白 A1 (Adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette transporter A1, ABCA1) [10]; 细胞胆固醇的增加会提高含氧胆固醇中间体氧甾醇的水平, 其触发肝脏 X 受体(LXRs)转录因子(可增强 ABCA1 的表达)以刺激胆固醇流出(主要为胆汁酸代谢), 从而增进胆固醇从肝脏中消除[10]。除了从头合成胆固醇外, 肝脏还吸收脂蛋白颗粒携带的过量循环胆固醇, 包括低密度脂蛋白, 中密度脂蛋白和通过 LDLr 的乳糜微粒残留物; 及通过清道夫受体 B 型 1 型的高密度脂蛋白进一步清除[6]。

4. NAFLD/NASH 与胆固醇途径中相关因子的关系

NAFLD 的发生发展, 其机制具有复杂性、多因素性。二次打击学说中甘油三酯是 NAFLD 肝脏中积累的主要脂质, 作为其发病机制的经典学说被广泛认同, 然而, 有研究表明, 由于从头合成增加或输出减少而导致的甘油三酯增加, 不一定是孤立的致病因素, 甚至可能对肝损伤有保护作用[11]。同时随着研究的深入, 目前多数学者倾向于认为 NAFLD 是多种因素共同作用的结果, 因而提出多重打击学说[12], 其中在该学说中, NAFLD 中的胆固醇代谢及代谢途径中的相关因子被越来越广泛的关注。

4.1. HMGCoAr

关于与 NAFLD/NASH 相关的胆固醇代谢, 在 NAFLD/NASH 患者中, miR-34a 水平被证明升高, 导致肝脏 NAD 依赖性去乙酰化酶 Sirtuin1 (沉默调节蛋白 1 抗体)的减少, 随后去磷酸化和 HMGCoAr 增加[13]。在动物实验中, 向小鼠喂食蛋氨酸 - 胆碱缺乏饮食(MCD) 3 周后, miR-29a 与 HMGCoAr 表达之间存在负相关[14]。该研究阐明, HMGCoAr 的 3'末翻译区域(3'UTR)被 miR-29a 靶向, AMP 活化蛋白激酶 (AMPK)在翻译后修饰水平上通过磷酸化调控 HMGCoAr [14]。miR-29a 的减少伴随着肝 Dicer1 酶的减少, 这对于 microRNA 的成熟极其重要。实际上, Dicer1 酶的肝脏特异性敲除导致 HMGCoAr 的增加, 与肝脏中游离胆固醇(Free cholesterol, FC)的积累有关[14]。除了 AMPK 外, HMGCoAr 还在翻译后修饰和降解水平上受到甾醇的相关调控。固醇水平的升高增加了 HMGCoAr 对内质网膜相关降解的敏感性[15]。如羟甾醇, 被认为可促进 HMGCoAr 蛋白的泛素化和蛋白酶体降解[15]。并有学者发现, 在 NAFLD 患者的肝脏以及棕榈酸/油酸处理的 HepG2 细胞(一种体外 NAFLD 模型)中, HMGCoAr mRNA 和蛋白水平显著升高[13] [16]。最近, Takei 等发现 HMGCoAr 过表达可促使饮食诱导的肥胖小鼠[17]的胰岛素抵抗、炎症反应和肝脏脂肪变性。相反, HMGCoAr 抑制可减弱高脂饮食诱导的 NAFLD [17]。这些发现表明, Dicer1 和 microRNA 在涉及肝脏中胆固醇合成的增加和 FC 的积累, 促进了 NAFLD/NASH 的发生发展。

4.2. SREBP-2

SREBP-2 是一种重要的细胞膜结合转录因子, 是肝脏中胆固醇生物合成的主要调节因子[18]。Mari 等人[19]在肥胖患者和其他慢性肝病(如丙型肝炎)患者中未发现 SREBP2 过表达, 因而指出 SREBP2 为 NAFLD/NASH 相关的特定特征, 并发现转录因子 SREBP2 的表达在 NAFLD/NASH 患者中增加。应注意肝细胞中 FC 的积累有望抑制 SREBP2 的激活[20]。SREBP2 可能在 NAFLD/NASH 中通过独立于与细胞胆固醇变化相关的规范途径的机制被激活[21]。然而, 有研究发现, 在 NAFLD/NASH 的背景下, 尽管细胞内胆固醇和/或脂肪酸水平较高, 不过 SREBP 的调控环仍会受到干扰。在 NAFLD 患者肝活检发现, 即使在肝细胞中, 过多的胆固醇积聚使其下调 SREBP-2 的表达, 但是从头胆固醇合成仍然明显增强[22]。其实, 先前的一项研究证实, 在 C57BL 小鼠中注射细胞因子导致肝 SREBP2 和 HMGCoAr 表达增加, 并

且, 在将人肝 HepG2 细胞与细胞因子孵育反应中也有类似的发现[23]。据报道, miR-122 稳定了 SREBP2 的非活性形式[24]。有趣的是, miR-122 在 NASH 患者中显著降低, 从而为 SREBP2 的增加提供了潜在的解释[24]。由胰岛素抵抗增加引起的高胰岛素血症也有可能致 SREBP2 活性形式的增加[25]。总的来说, 炎症应激, miR-122 的减少和 NASH 中相关的高胰岛素血症通过抑制负反馈, 其调节高水平细胞胆固醇的能力下降, 为 SREBP2 的不断激活提供了合理的依据[21]。除了肝 SREBP2 在 NAFLD/NASH 的病理生理学中的作用外, 在 SREBP2 肠道特异性过度活化的转基因小鼠模型中的研究证明, 模型小鼠对严重肝损伤、炎症和纤维化的易感性是增加的[26]。这些研究阐明, SREBP2 不仅在肝脏中激活, 而且还在肠道中激活, 并在 NAFLD/NASH 的发展中起着关键作用。

4.3. FC

除了胆固醇合成的增加外, 仍需关注在 NAFLD/NASH 患者中参与胆固醇消除途径的变化, 尤其是 FC 在 NASH 发病机制中的作用[19]。事实上, 胆固醇代谢失调已被证明会促进 FC 的积累, 从而影响所有肝细胞群, 包括肝细胞、肝脏巨噬细胞(KCs)和造血干细胞[19]。除此之外, 胆固醇的促炎作用机制可能与肝细胞中 FC 晶体的积累有关。据此, 肝细胞降解可向 KCs 提供胆固醇晶体, 在 KCs 中胆固醇晶体可作为损伤相关分子模式, 促进 NLRP3 炎症小体和其他促炎途径的激活[27]。在这些观察结果中, CYP7A1 (细胞色素 P450 家族成员 7A1)的表达减少与胆固醇中胆汁酸合成的减少有关[13]。另外, 有报道发现, ABCG5/G8 (ATP 结合家族亚家族 G 成员 5/8)是负责胆固醇排泄到胆汁中的胆固醇转运蛋白的表达也减少[13], 其 FC 的氧化可导致羟甾醇的形成。因此, 很明显, NAFLD/NASH 患者中肝 FC 的积累是多因素的, 具有潜在的胆固醇合成增加及消除的减少。

4.4. ABCA1

近期研究表明, ABCA1 在 NAFLD/NASH 中具有保护作用[28], 因 ABCA1 可增进肝脏胆固醇和磷脂的过度转运, 减少肝脏脂质积累, 抑制内质网应激[29]。Vega-Badillo 等的一项临床研究显示, NAFLD 受试者的 ABCA1 水平明显低于非 NAFLD 受试者[30]。发现 ABCA1 过表达导致胆固醇外排增加, 肝细胞内脂质积累减少, 从而改善高脂肪-高胆固醇(HFC)诱导的 NAFLD [30], 相反则加重 NAFLD。此外, 有报道称 ABCA1 突变或其变异与 NAFLD 相关的危险因素如 2 型糖尿病、肥胖、代谢综合征等密切相关[28] [31]。在肝脏内, ABCA1 的表达受到多种转录因子的密切调控。肝 X 受体(LXR α 和 LXR β)是重要的转录因子, 它们与视黄素 X 受体相互作用形成异源二聚体, 然后与 ABCA1 基因启动子中的 DR4 元件结合[32]。细胞中胆固醇衍生的氧化甾醇水平升高可促进 LXR 的转录活性, 从而增强 ABCA1 的表达[32], 促进胆固醇的反向运输, 将其转化为肝脏中的胆汁酸, 增加外排作用, 预防或减缓 NAFLD/NASH 的发生发展。

再者, 在首次全国健康和营养检查调查中发现, 膳食胆固醇是肝硬化和肝癌的独立危险因素[33]。并为动物模型观察中得到的实验结果提供了支持, 证明了胆固醇在诱导肝损伤中的作用[34]。得到了胆固醇摄入量的增加与 NAFLD 的风险和严重程度有关[33] [35] [36]。我们知道, 膳食胆固醇是通过乳糜微粒途径吸收, 所以肝胆固醇摄入的增加最有可能由肝脏中残留颗粒的清除增加或高密度脂蛋白胆固醇的吸收来介导[37]。此外, 有研究指出, 膳食胆固醇不仅在炎症中起着决定性的独立作用, 因饮食中的脂肪酸饱和度和度几乎不影响肝脏脂肪变性或炎症, 而且性别特别是在雌性小鼠中, 被描述为包括肝脂肪变性和炎症在内的各种肝脏疾病结局的重要因素, 因为饮食中的脂肪酸饱和度和度几乎不影响肝脏脂肪变性或炎症, 所以调节膳食胆固醇可能对女性非常有益[38]。虽然膳食胆固醇仅占肠腔内吸收胆固醇总量的一小部分, 但胆固醇吸收效率与 NAFLD/NASH 的肝脏疾病的发展仍不容忽视。

5. 降胆固醇药物在 NAFLD/NASH 管理中的应用

先前研究发现体重减轻 5% 和 7%~10% 可分别减轻脂肪变性和脂肪性肝炎[39]。然而饮食和运动疗法有时很难达到并保持 10% 的减肥效果。根据目前的研究现状发现, 他汀类药物是广泛使用的降低血浆胆固醇的药物, 为 HMGCoAr 的抑制剂。但使用他汀类药物可能升高血清转氨酶的水平, 特别是在 NAFLD/NASH 患者中。不过在近 1200 名欧洲患者的队列研究中证明了, 他汀类药物在肝活检评估的脂肪变性、脂肪性肝炎和纤维化方面的有益作用[40]。另外, 在动物实验中发现, 胆固醇吸收抑制剂 - 依折麦布可降低血浆胆固醇, 缓解了高脂肪饮食喂养的小鼠的肝脏脂肪变性, 并可减缓 NAFLD/NASH 的进展[41]。可是依折麦布在 NAFLD/NASH 患者中的疗效受益有着互相矛盾的结局[42], 进一步对比发现, 可能是因为样本量小且为有限的临床试验[42]。目前, 奥贝胆酸, 处于 III 期临床试验, 是一种有效的 FXRs 激动剂, 在大规模 FLINT NASH 患者的试验中证实, 在没有加重肝纤维化的情况下改善了坏死性炎症, 需同时应注意此药物会使血中甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高[43]。总之, 在 NAFLD/NASH 的研究中, 以胆固醇代谢机制为切点作为其靶点, 为该疾病的治疗提供了研究方向。

6. 小结与展望

随着 NAFLD 发病率的逐年增加, 人们对 NAFLD 及其进行性亚型-NASH 所带来的危害性越发重视, 多种研究发现胆固醇代谢途径中相关因子与 NAFLD 的发生发展相关, 如 HMGCoAr 增加、SREBP2 过表达、FC 积累、ABCA1 减少等, 此外, 膳食胆固醇也有助于该疾病的进展。另外, 胆固醇管理治疗似乎是 NAFLD 的一种很有前途的治疗方法。因此探索 NAFLD 的具体发病机制以便为临床提供有效的治疗靶点至关重要, 但目前仍存在有些机制尚不完全清楚, 还需进一步探索。

参考文献

- [1] Kerr, T.A. and Davidson, N.O. (2012) Cholesterol and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Renewed Focus on an Old Villain. *Hepatology*, **56**, 1995-1998. <https://doi.org/10.1002/hep.26088>
- [2] Eguchi, Y., Hyogo, H., Ono, M., *et al.* (2012) Prevalence and Associated Metabolic Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the General Population from 2009 to 2010 in Japan: A Multicenter Large Retrospective Study. *Journal of Gastroenterology*, **47**, 586-595. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0533-z>
- [3] Estes, C., Anstee, Q.M., Arias-Loste, M.T., *et al.* (2018) Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the Period 2016-2030. *Journal of Hepatology*, **69**, 896-904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
- [4] Qiu, Y., Sui, X., Zhan, Y., *et al.* (2017) Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) Overexpression Attenuates HFD-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1863**, 978-990. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.026>
- [5] 路晓荣, 李剑勇. 动物机体胆固醇代谢调控机制研究进展[J]. *动物医学进展*, 2019, 40(7): 101-107.
- [6] Maxfield, F.R. and Tabas, I. (2005) Role of Cholesterol and Lipid Organization in Disease. *Nature*, **438**, 612-621. <https://doi.org/10.1038/nature04399>
- [7] Kapourchali, F.R., Surendiran, G., Goulet, A. and Moghadasian, M.H. (2016) The Role of Dietary Cholesterol in Lipoprotein Metabolism and Related Metabolic Abnormalities: A Mini-Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **56**, 2408-2415. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.842887>
- [8] Trapani, L., Segatto, M. and Pallottini, V. (2012) Regulation and Deregulation of Cholesterol Homeostasis: The Liver as a Metabolic "Power Station". *World Journal of Hepatology*, **4**, 184-190. <https://doi.org/10.4254/wjh.v4.i6.184>
- [9] Zhou, F. and Sun, X. (2021) Cholesterol Metabolism: A Double-Edged Sword in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 762828. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.762828>
- [10] Malhotra, P., Gill, R.K., Saksena, S. and Alrefai, W.A. (2020) Disturbances in Cholesterol Homeostasis and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article No. 467. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00467>
- [11] Alkhoury, N., Dixon, L.J. and Feldstein, A.E. (2009) Lipotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Not All Lipids

- Are Created Equal. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 445-451. <https://doi.org/10.1586/egh.09.32>
- [12] Takakura, K., Oikawa, T., Nakano, M., *et al.* (2019) Recent Insights into the Multiple Pathways Driving Non-alcoholic Steatohepatitis-Derived Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 762. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00762>
- [13] Min, H.K., Kapoor, A., Fuchs, M., *et al.* (2012) Increased Hepatic Synthesis and Dysregulation of Cholesterol Metabolism Is Associated with the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metabolism*, **15**, 665-674. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.004>
- [14] Liu, M.X., Gao, M., Li, C.Z., *et al.* (2017) Dicer1/miR-29/HMGCR Axis Contributes to Hepatic Free Cholesterol Accumulation in Mouse Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **38**, 660-671. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.158>
- [15] Johnson, B.M. and DeBose-Boyd, R.A. (2018) Underlying Mechanisms for Sterol-Induced Ubiquitination and ER-Associated Degradation of HMG CoA Reductase. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **81**, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.10.019>
- [16] Sun, C., Huang, F., Liu, X., *et al.* (2015) MiR-21 Regulates Triglyceride and Cholesterol Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Targeting HMGCR. *International Journal of Molecular Medicine*, **35**, 847-853. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2076>
- [17] Takei, A., Nagashima, S., Takei, S., *et al.* (2020) Myeloid HMG-CoA Reductase Determines Adipose Tissue Inflammation, Insulin Resistance, and Hepatic Steatosis in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes*, **69**, 158-164. <https://doi.org/10.2337/db19-0076>
- [18] Enjoji, M., Yasutake, K., Kohjima, M. and Nakamuta, M. (2012) Nutrition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Significance of Cholesterol. *International Journal of Hepatology*, **2012**, Article ID: 925807. <https://doi.org/10.1155/2012/925807>
- [19] Marí, M., Caballero, F., Colell, A., *et al.* (2006) Mitochondrial Free Cholesterol Loading Sensitizes to TNF- and Fas-Mediated Steatohepatitis. *Cell Metabolism*, **4**, 185-198. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.07.006>
- [20] Brown, M.S., Radhakrishnan, A. and Goldstein, J.L. (2018) Retrospective on Cholesterol Homeostasis: The Central Role of Scap. *Annual Review of Biochemistry*, **87**, 783-807. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-011852>
- [21] Van Rooyen, D.M. and Farrell, G.C. (2011) SREBP-2: A Link between Insulin Resistance, Hepatic Cholesterol, and Inflammation in NASH. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**, 789-792. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06704.x>
- [22] Nakamuta, M., Fujino, T., Yada, R., *et al.* (2009) Impact of Cholesterol Metabolism and the LXRA/SREBP-1c Pathway on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Medicine*, **23**, 603-608. <https://doi.org/10.3892/ijmm.00000170>
- [23] Zhao, L., Chen, Y., Tang, R., *et al.* (2011) Inflammatory Stress Exacerbates Hepatic Cholesterol Accumulation via Increasing Cholesterol Uptake and *de Novo* Synthesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**, 875-883. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06560.x>
- [24] Cheung, O., Puri, P., Eicken, C., *et al.* (2008) Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated with Altered Hepatic MicroRNA Expression. *Hepatology*, **48**, 1810-1820. <https://doi.org/10.1002/hep.22569>
- [25] Xie, X., Liao, H., Dang, H., *et al.* (2009) Down-Regulation of Hepatic HNF4alpha Gene Expression during Hyperinsulinemia via SREBPs. *Molecular Endocrinology*, **23**, 434-443. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0531>
- [26] Malhotra, P., Aloman, C., Ankireddy, A., *et al.* (2017) Overactivation of Intestinal Sterol Response Element-Binding Protein 2 Promotes Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **313**, G376-G385. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00174.2017>
- [27] Svegliati-Baroni, G., Pierantonelli, I., Torquato, P., *et al.* (2019) Lipidomic Biomarkers and Mechanisms of lipotoxicity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **144**, 293-309. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.029>
- [28] Li, H., Yu, X.H., Ou, X., *et al.* (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>
- [29] Lyu, J., Imachi, H., Fukunaga, K., *et al.* (2020) Role of ATP-Binding Cassette Transporter A1 in Suppressing Lipid Accumulation by Glucagon-Like Peptide-1 Agonist in Hepatocytes. *Molecular Metabolism*, **34**, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.015>
- [30] Vega-Badillo, J., Gutiérrez-Vidal, R., Hernández-Pérez, H.A., *et al.* (2016) Hepatic miR-33a/miR-144 and Their Target Gene ABCA1 Are Associated with Steatohepatitis in Morbidly Obese Subjects. *Liver International*, **36**, 1383-1391. <https://doi.org/10.1111/liv.13109>

- [31] Yoon, H.Y., Lee, M.H., Song, Y., *et al.* (2021) ABCA1 69C>T Polymorphism and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 639524. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639524>
- [32] Costet, P., Luo, Y., Wang, N., *et al.* (2000) Sterol-Dependent Transactivation of the ABC1 Promoter by the Liver X Receptor/Retinoid X Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 28240-28245. <https://doi.org/10.1074/jbc.M003337200>
- [33] Ioannou, G.N., Morrow, O.B., Connole, M.L. and Lee, S.P. (2009) Association between Dietary Nutrient Composition and the Incidence of Cirrhosis or Liver Cancer in the United States Population. *Hepatology*, **50**, 175-184. <https://doi.org/10.1002/hep.22941>
- [34] Van Rooyen, D.M., Larter, C.Z., Haigh, W.G., *et al.* (2011) Hepatic Free Cholesterol Accumulates in Obese, Diabetic Mice and Causes Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, **141**, 1393-1403.E5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.040>
- [35] Yasutake, K., Nakamuta, M., Shima, Y., *et al.* (2009) Nutritional Investigation of Non-Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Significance of Dietary Cholesterol. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **44**, 471-477. <https://doi.org/10.1080/00365520802588133>
- [36] Musso, G., Gambino, R., De Michieli, F., *et al.* (2003) Dietary Habits and Their Relations to Insulin Resistance and Postprandial Lipemia in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, **37**, 909-916. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50132>
- [37] Henkel, J., Alfine, E., Sain, J., *et al.* (2018) Soybean Oil-Derived Poly-Unsaturated Fatty Acids Enhance Liver Damage in NAFLD Induced by Dietary Cholesterol. *Nutrients*, **10**, Article No. 1326. <https://doi.org/10.3390/nu10091326>
- [38] Comhair, T.M., *et al.* (2011) Dietary Cholesterol, Female Gender and n-3 Fatty Acid Deficiency Are More Important Factors in the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease than the Saturation Index of the Fat. *Nutrition & Metabolism*, **8**, 4.
- [39] Marchesini, G., Petta, S. and Dalle, G.R. (2016) Diet, Weight Loss, and Liver Health in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology, Evidence, and Practice. *Hepatology*, **63**, 2032-2043. <https://doi.org/10.1002/hep.28392>
- [40] Dongiovanni, P., Petta, S., Mannisto, V., *et al.* (2015) Statin Use and Non-Alcoholic Steatohepatitis in at Risk Individuals. *Journal of Hepatology*, **63**, 705-712. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.006>
- [41] Muraoka, T., Aoki, K., Iwasaki, T., *et al.* (2011) Ezetimibe Decreases SREBP-1c Expression in Liver and Reverses Hepatic Insulin Resistance in Mice Fed a High-Fat Diet. *Metabolism*, **60**, 617-628. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.06.008>
- [42] Jun, B.G. and Cheon, G.J. (2019) The Utility of Ezetimibe Therapy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **34**, 284-285. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.043>
- [43] Neuschwander-Tetri, B.A., Loomba, R., Sanyal, A.J., *et al.* (2015) Farnesoid X Nuclear Receptor Ligand Obeticholic Acid for Non-Cirrhotic, Non-Alcoholic Steatohepatitis (FLINT): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **385**, 956-965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)