

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240829

脂代谢重编程与原发性肝癌发生发展的关系

李飞燕¹, 王明刚^{2a}, 毛德文^{2b}, 张日云¹, 王 娜^{2b}, 罗银冰¹, 刘晓萍¹, 林玉培¹

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530200

2 广西中医药大学第一附属医院 a. 科研部, b. 肝病科, 南宁 530023

通信作者: 王明刚, wmgx2012@163.com (ORCID: 0000-0002-2781-6777)

摘要: 脂质代谢作为维持生命之本, 是保持细胞存活的前提, 脂质稳态能迅速对代谢变化做出协调反应。在癌症发生发展过程中, 为了满足质膜合成和能量产生, 癌细胞的脂质代谢会升高。脂质代谢异常对原发性肝癌的进展起着重要作用。本文综述二者之间的关联, 以期寻找进一步防治原发性肝癌的靶点。

关键词: 肝肿瘤; 脂类代谢; 代谢重编程

基金项目: 国家自然科学基金(82274434, 81960841, 82060848); 广西自然科学基金(2020GXNSFBA297115, 2020GXNSFAA297070); 广西中医药大学博士启动基金(2020BS026); 广西中医药大学第一附属医院博士启动基金(2020BS003); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2023378, YCBZ2023157, YCSW2023384); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSY2022024); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2022KY0284, 2023KY0324)

Association of lipid metabolism reprogramming with the development and progression of primary liver cancer

LI Feiyan¹, WANG Minggang^{2a}, MAO Dewen^{2b}, ZHANG Riyun¹, WANG Na^{2b}, LUO Yinbing¹, LIU Xiaoping¹, LIN Yupei¹. (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. a. Department of Scientific Research, b. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Corresponding author: WANG Minggang, wmgx2012@163.com (ORCID: 0000-0002-2781-6777)

Abstract: Lipid metabolism, as the basis of life maintenance, is a prerequisite for cell survival, and lipid homeostasis can rapidly respond to metabolic changes in a coordinated manner. In cancers, there is an increase in lipid metabolism in cancer cells to meet the requirements for plasma membrane synthesis and energy production. Abnormal lipid metabolism plays an important role in the progression of primary liver cancer. This article reviews the association between abnormal lipid metabolism and primary liver cancer, in order to find targets for the prevention and treatment of primary liver cancer.

Key words: Liver Neoplasms; Lipid Metabolism; Metabolic Reprogramming

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82274434, 81960841, 82060848); Guangxi Natural Science Foundation (2020GXNSFBA297115, 2020GXNSFAA297070); Doctoral Start-up Fund of Guangxi University of Chinese Medicine (2020BS026); The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine Doctoral Start-up Fund (2020BS003); Innovation Project of Guangxi Graduate Education (YCSW2023378, YCBZ2023157, YCSW2023384); Innovation Project of Guangxi Graduate Education of GXUCM (YCSY2022024); Project on Enhancement of Basic Research Ability of Young and Middle-aged Teachers in Guangxi Universities and Colleges (2022KY0284, 2023KY0324)

原发性肝癌通常是在肝硬化和炎症的背景下形成的。原发性肝癌发展主要跟慢性炎症有关, 长期饮酒、不良生活习惯以及久坐不动等生活方式会加剧肝脏慢

性炎症, 进而引起肝脏肿瘤^[1]。肝脏受到病毒感染后会引发免疫细胞激活、肝脏的慢性损伤会引起先天性免疫细胞触发促炎细胞因子环境的生成, 当肝脏接触外源性

毒素后会引发内在肝细胞类型(包括肝细胞和肝窦内皮细胞)的不稳定性以及脂肪酸介导的脂毒性和铁沉积过多等,导致活性氧和活性氮的过量产生,细胞器相关、代谢相关和细胞周期相关的控制机制不稳定,导致DNA损伤修复功能障碍^[1-2]。原发性肝癌包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)以及混合型肝细胞癌-胆管癌。在全球癌症相关死亡原因中,原发性肝癌排名第四,其中以HCC和iCCA常见,HCC占原发性肝癌的80%~90%,胆管癌占10%~15%^[2-3]。近年来,原发性肝癌患者不断增多,预计到2030年将会有100万例^[3]。对于原发性肝癌的治疗,目前主要有放疗、外科手术及免疫疗法等^[4]。部分患者放射治疗后可发生严重恶心、呕吐、食欲下降等不良反应。由于手术风险高,复发率高,且诊断时多处于晚期,许多患者需要进行全身治疗,但长期生存率仍然很低^[5]。免疫治疗导致T淋巴细胞耗竭,不利于控制肿瘤发展^[6]。因此,有必要深入探讨原发性肝癌相关发病研究机制,寻求进一步的治疗方式。

脂代谢过程是生命维持的核心,它在生物合成与降解过程中起到平衡作用。正常情况下,肝脏通过脂类转运蛋白将胆固醇、甘油三酯等从线粒体转移到细胞核内,从而实现对体内能量的供应与调节。为了确保细胞的生存,脂质的稳定状态可以通过整合系统来迅速适应代谢的变动。在能量缺乏或营养耗尽的条件下,细胞对用于营养合成和能量产生的代谢中间体的需求是巨大的。因此,在癌症及其相关疾病中,脂质的角色变得尤为关键和不可替代。脂质主要在肝脏中加工,在正常生理条件下,肝脏确保脂质和脂蛋白代谢的稳态,而脂质对肝脏的生理功能也起着重要作用,同时影响着肝脏疾病的病理进展^[7]。因此,肝细胞损伤会损害肝功能,并导致脂质代谢的改变,随后,可能会引起肝脏肿瘤的发生和发展。再者,脂质也参与细胞信号传导^[8]。癌症中脂质代谢或过氧化物酶体增殖物激活受体信号传导、脂肪酸降解、花生四烯酸代谢途径和胆固醇代谢途径会发生改变^[9]。癌症发生后,癌细胞会增加从头脂肪生成、脂肪酸摄取和脂肪酸氧化以产生能量和脂质积累。癌细胞中脂质代谢升高的典型原理是,癌细胞的质膜合成和能量产生需要大量的脂质。脂质代谢异常与肝癌发生发展有紧密的联系,深入研究它们之间的关系,有利于找到相关的治疗靶标。

1 脂代谢编程过程

人体物质代谢模式有脂质代谢、葡萄糖代谢及氨基

酸代谢三种。脂质代谢有脂质摄取、合成、分解和储存等过程。脂质,根据其结构可分为脂肪酸、胆固醇及磷脂^[10]。脂质既是细胞膜结构的组成部分,同时也是能量储存、信号分子来源和蛋白质募集的平台,在细胞生理学和病理学中起着重要作用^[11]。脂肪酸是由不同长度和去饱和程度的烃链组成的一类分子,当细胞中的脂肪酸水平过高时,它们会转化为甘油三酯,并沉积在脂滴中储存^[12]。大部分细胞能合成胆固醇,肝脏作为胆固醇生物合成的主要器官,约50%的胆固醇是在肝脏中合成^[13]。胆固醇生物合成是从乙酰辅酶A开始的,其中3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)为限速酶,环磷酸腺苷反应元件结合蛋白和固醇调节元件结合蛋白2(SREBP-2)是两个重要的转录因子^[14]。尼曼-匹克C1型蛋白1是调控胆固醇转运的关键蛋白^[15]。而低密度脂蛋白可介导胆固醇的吸收和外排^[16]。脂质代谢不仅为细胞提供能量需求,还为细胞生长提供原料,为许多致癌途径提供信号分子。脂质代谢的异常,是脂质代谢重编程的特征^[17]。

2 脂代谢重编程与肿瘤

脂代谢重编程被认为是癌症的标志^[18]。肿瘤细胞的主要特征之一是高增殖率。脂质作为细胞的能量底物,肿瘤细胞在快速增殖的过程中需要消耗大量脂质,而脂质摄取、储存和脂肪生成的增加又有助于肿瘤快速生长^[12,18]。随着肿瘤的发展和营养物质的缺乏,肿瘤细胞通过重新编程脂质代谢模式来维持其生存,通过调节能量代谢促进细胞快速生长和增殖,进而引发癌症^[19]。这些改变不仅仅是增殖或侵袭性肿瘤细胞能量和合成代谢需求增加的副作用,相反,这些特征能够单独支持和驱动肿瘤的发生和发展。脂质代谢中与癌症相关的变化包括脂肪生成增加、细胞外微环境脂质摄取增加以及细胞内脂滴脂质储存和动员增强^[20]。脂质积累是肿瘤发展的驱动力,因其为肿瘤细胞提供能量和用于构建细胞膜磷脂的结构单元^[21]。

研究^[22]表明,胆固醇过高会引起肿瘤的发生。癌细胞需要保持高水平的胆固醇,以便快速形成新的细胞膜,其脂质的摄取和储存也会升高^[18]。SREBP是调节参与脂质合成和摄取的基因表达的关键转录因子,并在生理和病理条件下脂质代谢中发挥中心作用^[18]。通过SREBP-1的致癌信号PI3K/Akt途径整合了脂肪生成和胆固醇摄取,为癌细胞快速生长提供了充足的能量和必要的构建块^[12]。肿瘤免疫微环境,如缺氧,是肿瘤细胞脂

质积聚的重要驱动力^[23]。在低氧环境下,会增强甘油三酯水平,有助于肿瘤细胞代谢可塑性并促进肿瘤细胞生长^[23]。在癌症环境里,肿瘤细胞增殖迅速,血管生成异常,癌细胞处于缺氧、过氧化、酸性和营养不良状态,脂质代谢呈现出一个庞大而复杂的灵活通路、反馈环和交叉对话网络,来维持癌细胞的代谢需求^[20]。癌细胞需要增加脂肪酸生物合成以满足用于合成膜和信号分子的脂质的需求,并且癌细胞通常以脂滴形式获得比正常细胞更高的脂质积累^[17]。SREBP-1通过激活参与脂肪酸和甘油三酯生物合成的多种基因(包括ACLY、ACC1和FASN)来调节脂肪生成过程。过表达NAD⁺依赖性蛋白去乙酰化酶SIRT6可抑制SREBP-1的表达和活性及靶基因的转录,从而降低肝细胞中的甘油三酯水平^[17]。因此,肿瘤细胞代谢模式是复杂多变的,它会根据自身不同的环境选择适合自身生存的最佳代谢模式^[24]。

致癌表型是由一系列突变事件结合改变多种信号转导途径而产生的,这些突变汇聚改变核心细胞代谢以满足细胞快速分裂的需要,为了保持高的代谢速度,可以迅速产生ATP,同时增加分子生物合成,强化维持细胞的氧化还原状态,从而使癌细胞能够扩散并形成远程转移。由于脂质是活细胞的主要能量来源和基本成分之一,因此,癌症的发生(即细胞不受控制地增殖和生长)无疑与脂质代谢密切相关。癌细胞在脂质代谢的各个环节都展现出了独特的变化,例如,脂质重新生成速度加快、通过甲羟戊酸路径生成胆固醇以及对脂质氧化依赖性上升等^[25]。癌细胞通常起源于基因突变或表观遗传改变,导致其信号和代谢途径的重新编程^[7]。上述研究表明,癌细胞的形成和发展也与脂质的代谢路径以及相关信号传递机制密切相关。

3 脂代谢重编程与原发性肝癌的关系

3.1 脂肪酸代谢与原发性肝癌 细胞内脂肪酸对于癌细胞以及正常细胞非常重要,因其充当膜脂质、信号传导分子和修饰基团的生物合成前体,所修饰基团在翻译后添加到蛋白质中。此外,癌细胞可以氧化脂肪酸以获得能量和构建块。

研究^[26]表明,肿瘤中脂质代谢的激活,提供丰富的脂质代谢产物,导致肝癌发展。异常增多的脂肪生成主要会增加脂肪生成酶的表达和增强它的活性。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)作为催化从头脂肪酸合成关键步骤的中心酶在肝癌中显著升高,其升高程度与肿瘤侵袭性密切相关。SREBP-1可转录激活参与脂肪

酸生物合成的各种酶,在HCC组织中上调,SREBP-1的上调水平与患者的预后相关。Akt/mTORC1的异常激活抑制FASN、SREBP-1和SREBP-2的转录后降解,从而增强脂肪酸的从头合成并促进HCC的发展,相反,HCC中FASN遗传缺失会强烈抑制它的生长,促进凋亡并减少脂肪酸合成^[27]。研究^[28]显示,通过加强脂肪酸生物合成可促进HCC细胞增殖、集落形成、迁移及侵袭能力而起到致癌作用。研究^[29]证实,FASN的高表达与iCCA患者晚期分期显著相关,FASN和HMGCR高表达与iCCA患者较短生存期相关,另外,FASN敲低会抑制iCCA细胞生长、迁移及侵袭,并诱导iCCA细胞周期停滞及凋亡。研究^[30]发现升高的游离脂肪酸可以通过激活Wnt/ β -catenin和TGF- β 信号通路诱导HCC细胞的上皮间质转化,此外,抑制CD36也会导致肝癌细胞迁移减少。脂肪酸代谢在肝癌早期阶段高度增强,而葡萄糖代谢则是显著减弱。上述说明,脂肪酸异常增多会加快原发性肝癌的病理进展。

3.2 胆固醇代谢与原发性肝癌 胆固醇具有多种生物学功能,其代谢稳态对细胞生理功能的正常运转至关重要。细胞中胆固醇稳态的维持受到复杂且精细的调节,其中包括胆固醇合成、摄取、外排、转运等环节。肝脏是胆固醇合成的主要场所,胆汁酸是胆固醇合成的主要原料,胆固醇首先由胆固醇7 α -羟化酶促进7 α -羟基化胆固醇形成。一方面,7 α -羟基化胆固醇在甾醇12 α -羟化酶和甾醇27-羟化酶的共同催化下,形成初级胆汁酸。另一方面,在甾醇27-羟化酶的单独作用下,7 α -羟基化胆固醇生成初级胆汁酸中的鹅去氧胆酸。原发性胆汁酸在胆汁氨基酸转移酶的作用下,与甘氨酸或牛磺胆酸生成甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸^[31]。

有学者^[32]选择2004—2014年收治的2 262例慢性乙型肝炎常规抗病毒治疗患者,回顾性分析表明血清总胆汁酸持续增高是慢性乙型肝炎患者发生HCC的独立危险因素。另一项研究^[33]证实,牛磺酸与甘氨酸结合的鹅去氧胆酸加倍比值与HCC风险增加40%显著相关,而次级胆汁酸与初级胆汁酸加倍比值与HCC风险降低30%~40%相关。另有研究^[34]表明,甘氨酸鹅脱氧胆酸通过激活抗凋亡基因促进肝癌细胞的存活。牛磺鹅去氧胆酸能显著促进肝癌细胞的增殖,并降低HCC中肿瘤抑制蛋白CEBP α 的表达^[35]。一项研究^[36]发现,与胆汁酸生物合成相关的代谢物,如甘氨酸胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸和牛磺鹅去氧胆酸,在HCC患者中与肝硬化患者相比明显下调。胆汁酸是胆固醇代谢产物,胆汁酸在HCC患者体内产生显著改变也提示胆固醇代谢会影响

HCC。研究^[37]表明,iCCA患者低密度脂蛋白受体介导胆固醇内吞作用显著升高。高胆固醇饮食可通过代谢途径和钙信号转导相关基因的广泛转录失调引起肝细胞的肿瘤性转化,从而诱发HCC^[38]。上述证据表明,胆固醇异常增多影响原发性肝癌的发展。

3.3 磷脂代谢与原发性肝癌 在生理上,磷脂酸的含量不会超过膜脂质含量的1% mol^[38]。然而,由于磷脂酸带有带负电荷的磷酸基团,它在生理上发挥着重要功能。膜磷脂酸水平的变化受磷脂酸代谢变化的调节。二酰基甘油激酶和磷脂酶D是参与磷脂酸生物合成途径的关键酶。相反,磷脂酸的降解是由磷脂酶A间接引起的。磷脂酸水平的升高与肝癌细胞代谢的一系列变化有关。主要是磷脂酸激活激酶,如丝裂原活化蛋白激酶、ABL1酪氨酸激酶或3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1,这些激酶与细胞内应激信号通路有关。此外,升高的磷脂酸水平会增强促进血管生成和肝癌细胞增殖的低氧诱导因子1 α 转录^[39]。研究^[40]显示,与HCC和健康对照组相比,iCCA的肠道微生物组异质性更大。韦荣氏球菌属物种在iCCA患者中含量更高,可以通过韦荣氏球菌属物种将iCCA与HCC和健康对照组区分开来。相反,瘤胃球菌在iCCA患者中含量较低,这可将HCC与iCCA样本区分开来。iCCA组中韦荣氏球菌属计数较高,主要与氨基酸生物合成和糖酵解途径丰富有关,而磷脂和硫胺素代谢途径丰富则是布劳特氏菌属计数较高的HCC组的特征。研究^[38]显示,磷脂作为信号转导子以及直接结合G蛋白偶联受体的角色,具有致癌作用,溶血磷脂酸作为PI3K/Akt、mTOR和p38 MAPK信号传导通路的有效调节剂,增加HCC细胞迁移、侵袭、黏附和上皮间充质转化以及iCCA中的淋巴结转移。

4 展望

近年来,随着原发性肝癌发病机制相关研究的不断增多,学术界对原发性肝癌发生发展过程中脂质代谢的变化过程、调控特点有了较深入的认识,但是对于脂代谢失调对肝癌的影响仍然未完全阐明。笔者总结了原发性肝癌发生发展过程中脂代谢的变化特征,其重点在于脂肪酸及胆固醇的合成、摄取等生物学过程。复杂的脂质代谢网络异常会导致肿瘤微环境稳态发生变化,从而影响到原发性肝癌的形成与恶性进展。在未来的研究中,针对脂代谢过程及调节机制以下几个核心的科学问题需要重点关注:(1)在极端恶化的肝内微环境状态下,脂质代谢过度强化是促进肝癌细胞存活与增殖的重

要推手,由此,研发对靶向脂代谢关键合成酶的小分子药物,以阻断或减弱脂质在肝癌细胞中的积累过程,可导致癌细胞因缺乏脂质而死亡,同时对正常细胞的不良影响又最小。那么,将异常的脂代谢用作癌症治疗的靶标,开发出针对原发性肝癌的代谢酶小分子抑制剂具有广阔的应用前景。(2)在缺氧的肿瘤免疫微环境状态下,肝癌细胞内的脂代谢进程迅速增加,肿瘤细胞内脂质积聚增多,通过改善肿瘤缺氧免疫微环境也可减少肝癌细胞内的脂质积累。(3)鉴于饮食、肠道微生物群与脂质代谢异常之间的密切关系,改善饮食结构,调整营养构成占比或外源性补充益生菌等措施均对改善肝癌细胞脂质代谢异常有促进作用。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王明刚负责研究思路的设计;罗银冰、林玉培、刘晓萍负责查阅相关文献;张日云、王娜负责资料归纳和分析;李飞燕负责撰写论文;毛德文负责指导修改论文及最后定稿。

参考文献:

- [1] LI X, RAMADORI P, PFISTER D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(9): 541-557. DOI: 10.1038/s41568-021-00383-9.
- [2] JIANG TT, SUN FF, ZENG Z, et al. Progress on metabolic associated fatty liver disease related liver cancer[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2022, 14(3): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.004.
蒋婷婷, 孙芳芳, 曾湛, 等. 代谢相关脂肪性肝病相关肝癌研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.004.
- [3] SIA D, VILLANUEVA A, FRIEDMAN SL, et al. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 745-761. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.048.
- [4] CHIANG CL, CHIU KWH, CHAN KSK, et al. Sequential transarterial chemoembolisation and stereotactic body radiotherapy followed by immunotherapy as conversion therapy for patients with locally advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (START-FIT): A single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(2): 169-178. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00339-9.
- [5] RUFF SM, SHANNON AH, PAWLIK TM. Advances in targeted immunotherapy for hepatobiliary cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13961. DOI: 10.3390/ijms232213961.
- [6] CHOW A, PERICA K, KLEBANOFF CA, et al. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(12): 775-790. DOI: 10.1038/s41571-022-00689-z.
- [7] ALANNAN M, FAYYAD-KAZAN H, TRÉZÉGUET V, et al. Targeting lipid metabolism in liver cancer[J]. *Biochemistry*, 2020, 59(41): 3951-3964. DOI: 10.1021/acs.biochem.0c00477.
- [8] SKILL NJ, SCOTT RE, WU JM, et al. Hepatocellular carcinoma associated lipid metabolism reprogramming[J]. *J Surg Res*, 2011, 169(1): 51-56. DOI: 10.1016/j.jss.2009.09.005.
- [9] HAO Y, LI DX, XU Y, et al. Investigation of lipid metabolism dysregulation and the effects on immune microenvironments in pan-cancer using multiple omics data[J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(Suppl

- 7): 195. DOI: 10.1186/s12859-019-2734-4.
- [10] YU WN, LEI QY, YANG L, et al. Contradictory roles of lipid metabolism in immune response within the tumor microenvironment[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 187. DOI: 10.1186/s13045-021-01200-4.
- [11] COCKCROFT S. Mammalian lipids: Structure, synthesis and function[J]. Essays Biochem, 2021, 65(5): 813-845. DOI: 10.1042/EBC20200067.
- [12] GUO DL, BELL EH, MISCHER P, et al. Targeting SREBP-1-driven lipid metabolism to treat cancer[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(15): 2619-2626. DOI: 10.2174/13816128113199990486.
- [13] REPA JJ, MANGELSDORF DJ. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2000, 16: 459-481. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.16.1.459.
- [14] GUO YJ, ZHAO M, BO T, et al. Blocking FSH inhibits hepatic cholesterol biosynthesis and reduces serum cholesterol[J]. Cell Res, 2019, 29(2): 151-166. DOI: 10.1038/s41422-018-0123-6.
- [15] SAHA P, SHUMATE JL, CALDWELL JG, et al. Inter-domain dynamics drive cholesterol transport by NPC1 and NPC1L1 proteins[J]. Elife, 2020, 9: e57089. DOI: 10.7554/eLife.57089.
- [16] van de SLUIS B, WIJERS M, HERZ J. News on the molecular regulation and function of hepatic low-density lipoprotein receptor and LDLR-related protein 1[J]. Curr Opin Lipidol, 2017, 28(3): 241-247. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000411.
- [17] LI ZY, ZHANG HF. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(2): 377-392. DOI: 10.1007/s00018-015-2070-4.
- [18] CHENG CM, GENG F, CHENG X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2018, 38(1): 27. DOI: 10.1186/s40880-018-0301-4.
- [19] ZHANG M, WEI TJ, ZHANG XD, et al. Targeting lipid metabolism reprogramming of immunocytes in response to the tumor microenvironment stressor: A potential approach for tumor therapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 937406. DOI: 10.3389/fimmu.2022.937406.
- [20] BACCI M, LORITO N, SMIRIGLIA A, et al. Fat and furious: Lipid metabolism in antitumoral therapy response and resistance[J]. Trends Cancer, 2021, 7(3): 198-213. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.10.004.
- [21] CHEN EB, YI J, JIANG J, et al. Identification and validation of a fatty acid metabolism-related lncRNA signature as a predictor for prognosis and immunotherapy in patients with liver cancer[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1037. DOI: 10.1186/s12885-022-10122-4.
- [22] TIAN W, PANG WX, GE Y, et al. Hepatocyte-generated 27-hydroxycholesterol promotes the growth of melanoma by activation of estrogen receptor alpha[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(3): 2929-2938. DOI: 10.1002/jcb.26498.
- [23] LI YJ, KASIM V, YAN XS, et al. Yin Yang 1 facilitates hepatocellular carcinoma cell lipid metabolism and tumor progression by inhibiting PGC-1 β -induced fatty acid oxidation[J]. Theranostics, 2019, 9(25): 7599-7615. DOI: 10.7150/thno.34931.
- [24] XIA LZ, OYANG L, LIN JG, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 28. DOI: 10.1186/s12943-021-01316-8.
- [25] PAN MX, QIN C, HAN XL. Lipid metabolism and lipidomics applications in cancer research[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1316: 1-24. DOI: 10.1007/978-981-33-6785-2_1.
- [26] BROADFIELD LA, PANE AA, TALEBI A, et al. Lipid metabolism in cancer: New perspectives and emerging mechanisms[J]. Dev Cell, 2021, 56(10): 1363-1393. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.04.013.
- [27] WANG MD, HAN J, XING H, et al. Dysregulated fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. Hepat Oncol, 2016, 3(4): 241-251. DOI: 10.2217/hep-2016-0012.
- [28] WANG B, ZHANG H, CHEN YF, et al. Acyl-CoA thioesterase 9 promotes tumour growth and metastasis through reprogramming of fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2022, 42(11): 2548-2561. DOI: 10.1111/liv.15409.
- [29] TOMACHA J, DOKDUANG H, PADTHAISONG S, et al. Targeting fatty acid synthase modulates metabolic pathways and inhibits cholangiocarcinoma cell progression[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 696961. DOI: 10.3389/fphar.2021.696961.
- [30] NATH A, LI I, ROBERTS LR, et al. Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2015, 5: 14752. DOI: 10.1038/srep14752.
- [31] XU HJ, ZHOU S, TANG QL, et al. Cholesterol metabolism: New functions and therapeutic approaches in cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(1): 188394. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188394.
- [32] WANG HL, SHANG XY, WAN X, et al. Increased hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with persistently elevated serum total bile acid: A retrospective cohort study[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38180. DOI: 10.1038/srep38180.
- [33] THOMAS CE, LUU HN, WANG RW, et al. Association between pre-diagnostic serum bile acids and hepatocellular carcinoma: The Singapore Chinese health study[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2648. DOI: 10.3390/cancers13112648.
- [34] WANG CZ, YANG MY, ZHAO JF, et al. Bile salt (glycochenodeoxycholate acid) induces cell survival and chemoresistance in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10899-10906. DOI: 10.1002/jcp.27905.
- [35] XIE GX, WANG XN, HUANG FJ, et al. Dysregulated hepatic bile acids collaboratively promote liver carcinogenesis[J]. Int J Cancer, 2016, 139(8): 1764-1775. DOI: 10.1002/ijc.30219.
- [36] RESSOM HW, XIAO JF, TULI L, et al. Utilization of metabolomics to identify serum biomarkers for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis[J]. Anal Chim Acta, 2012, 743: 90-100. DOI: 10.1016/j.aca.2012.07.013.
- [37] GAO CQ, CHU ZZ, ZHANG D, et al. Serine/threonine kinase TBK1 promotes cholangiocarcinoma progression via direct regulation of β -catenin[J]. Oncogene, 2023, 42(18): 1492-1507. DOI: 10.1038/s41388-023-02651-4.
- [38] PAUL B, LEWINSKA M, ANDERSEN JB. Lipid alterations in chronic liver disease and liver cancer[J]. JHEP Rep, 2022, 4(6): 100479. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100479.
- [39] SZLASA W, ZENDRAN I, ZALESIŃSKA A, et al. Lipid composition of the cancer cell membrane[J]. J Bioenerg Biomembr, 2020, 52(5): 321-342. DOI: 10.1007/s10863-020-09846-4.
- [40] POMYEN Y, CHAISANGMONGKOL J, RABIBHADANA S, et al. Gut dysbiosis in Thai intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 11406. DOI: 10.1038/s41598-023-38307-2.

收稿日期: 2023-09-28; 录用日期: 2023-11-08

本文编辑: 朱晶

引证本文: LI FY, WANG MG, MAO DW, et al. Association of lipid metabolism reprogramming with the development and progression of primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(8): 1688-1692.

李飞燕, 王明刚, 毛德文, 等. 脂代谢重编程与原发性肝癌发生发展的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1688-1692.