

DOI: 10.13376/j.cblls/2023026

文章编号: 1004-0374(2023)02-0196-07

# 脂代谢重编程在肝癌恶性演进中的最新研究进展

彭柏森<sup>1</sup>, 周雪冰<sup>2,3</sup>, 杨春宇<sup>2,3</sup>, 陈丹<sup>2,3</sup>, 任香善<sup>2,3\*</sup>

(1 延边大学医学院, 延吉 133002; 2 延边大学医学院病理学教研室, 延吉 133002; 3 延边大学肿瘤研究中心, 延吉 133002)

**摘要:** 肝癌是一种非常常见的消化道肿瘤, 其恶性程度高, 发病隐匿, 早期可无症状, 且发病率也在逐年升高。代谢重编程是癌细胞为了满足细胞快速生长所需的大量能量, 使其代谢方式发生改变。尽管与其他代谢变化(例如葡萄糖和谷氨酰胺代谢)相比, 癌细胞中脂肪酸代谢的变化受到的关注较少, 但最近的研究逐渐发现了脂类代谢重编程在癌变过程中的重要性。该文以脂代谢重编程为基础, 介绍其在肝癌恶性演进中的最新进展。

**关键词:** 肝癌; 脂代谢重编程; 增殖; 迁移

**中图分类号:** Q493.5; R363; R735.7 **文献标志码:** A

## Recent advances in lipid metabolic reprogramming in the malignant evolution of liver cancer

PENG Bo-Sen<sup>1</sup>, ZHOU Xue-Bing<sup>2,3</sup>, YANG Chun-Yu<sup>2,3</sup>, CHEN Dan<sup>2,3</sup>, REN Xiang-Shan<sup>2,3\*</sup>

(1 Medical College of Yanbian University, Yanji 133002, China; 2 Department of Pathology, Medical College of Yanbian University, Yanji 133002, China; 3 Cancer Research Center of Yanbian University, Yanji 133002, China)

**Abstract:** Liver cancer is a very common digestive tract tumor, which is highly malignant, has an insidious onset and can be asymptomatic at an early stage, and the incidence rate is also increasing year by year. Metabolic reprogramming is the process by which cancer cells change their metabolism in order to meet the large amount of energy required for rapid cell growth. Although changes in fatty acid metabolism in cancer cells have received less attention compared with other metabolic changes, such as glucose and glutamine metabolism, recent studies have gradually uncovered the importance of lipid metabolic reprogramming in carcinogenesis. In this review, based on lipid metabolic reprogramming, we introduce recent advances in the malignant evolution of liver cancer.

**Key words:** liver cancer; lipid metabolism reprogramming; proliferation; migration

原发性肝癌(liver cancer)即来源于肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 是全球第五大流行的原发性癌症, 为癌症相关死亡的第三大最常见原因。肝癌的发生、发展是多因素、多阶段、多基因相互作用的结果, 包括病毒感染、癌基因的激活和抑癌基因的失活、肿瘤微环境的改变以及代谢重编程等<sup>[1-4]</sup>。其中, 代谢重编程是在肝癌增殖、迁移及其微环境改变中备受关注的机制之一。

代谢重编程是肿瘤细胞通过调整包括糖代谢、脂代谢等在内的整个细胞代谢网络, 改变营养物质在不同代谢途径中的流向和流量, 精妙地平衡能量供应与生物大分子合成, 促进肿瘤细胞快速增殖。

最早有关代谢重编程的概念是由奥托·沃伯格(Otto Warburg)在1924年提出, 被称为Warburg效应, 即糖代谢的重编程, 指的是有氧条件下癌细胞仍然倾向于糖酵解而不是有氧呼吸产生ATP<sup>[5]</sup>。除了糖代谢重编程外, Duraj等<sup>[6]</sup>研究也发现代谢重编程还包括对谷氨酰胺、乳酸盐、脂质、醋酸盐等非正规

收稿日期: 2022-05-24; 修回日期: 2022-10-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(31460303, 81660609); 吉林省科技厅项目(20180101007); 吉林省教育厅项目(JJKH20191116KJ)

\*通信作者: E-mail: renxsh@ybu.edu.cn; Tel: 0433-2435092

能源物质的重编程, 这些重编程也被认为是超越 Warburg 效应, 其中脂代谢重编程在肿瘤恶性演进中的作用受到了广大研究者的关注。脂代谢重编程涵盖脂肪酸 (fatty acids, FAs) 的转运和从头合成等一系列步骤, 为肿瘤生长、分裂和生存提供所需的 ATP 和大分子。在哺乳动物的各种肿瘤细胞中, FAs 既可以通过肿瘤的周围微环境直接摄取 (外源性), 也可通过其他营养物质 (如葡萄糖和谷氨酰胺) 从头合成。在摄取外源性 FAs 方面, 癌细胞上调如 CD36 等脂肪酸转位酶的表达, 加大对外源性脂肪酸的摄取<sup>[7]</sup>; 其次, 癌细胞还可以进行脂质的从头合成<sup>[8]</sup>。本文就脂代谢重编程对肝癌细胞的增殖、迁移及肿瘤微环境的影响及其与临床治疗的关系进行综述, 并进一步阐述脂代谢重编程与肝癌各个亚型之间的关系。

## 1 脂代谢重编程概况

相比于糖代谢与谷氨酰胺的代谢重编程, 脂代谢重编程的研究较少, 但近年来其在癌症中的作用也逐渐受到重视。Heravi 等<sup>[9]</sup>研究表明, FAs 和 (或) 胆固醇可增加肿瘤细胞的活性。脂类在膜的组成、细胞信号转导以及能量来源等多方面具有重要作用<sup>[10]</sup>。肿瘤细胞的脂质主要是通过外部摄取和从头合成脂肪产生的。

在正常细胞中, 各种物质如葡萄糖等经过一定的生化过程后, 均可通过三羧酸循环产生柠檬酸盐, 柠檬酸盐在 ATP 柠檬酸裂合酶 (ATP citrate lyase, ACLY) 的作用下生成乙酰辅酶 A, 之后在乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 的作用下生成丙二酰-CoA, 最后在脂肪酸合酶的作用下生成 FAs。FAs 可以在硬脂酰辅酶 A 去饱和酶的作用下生成单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA)<sup>[11-13]</sup>。而在癌细胞中, 这些与 FAs 合成有关的酶的基因均上调表达, 表明癌细胞中有关脂肪合成代谢的过程更加旺盛<sup>[11]</sup>。在肝癌中, 这类基因的表达可由转录因子固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 调节, 该转录因子在肝癌细胞中被上调, 导致相应的基因高表达, 而这些基因的高表达可抑制肝癌细胞的凋亡, 促进肝癌细胞的增殖, 与不良预后有关 (图 1)。此外, 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)  $\gamma$  共激活因子 1 $\beta$  (PPARs  $\gamma$  coactivator-1 $\beta$ , PGC-1 $\beta$ ) 可对肝细胞脂质的生成做进一步的调节: 该转录辅因子与

SREBP1c 相互作用, 诱导如脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 和脂肪酸去饱和酶 (stearoyl CoA desaturase 1, SCD1) 等相关基因的转录表达<sup>[11,14-15]</sup>。有研究表明小鼠 PGC-1 $\beta$  的过表达能够促进肝癌的发展: PGC-1 $\beta$  可以通过增强活性氧解毒程序和维持肝细胞癌中的脂肪酸代谢促进肝脏肿瘤发生, 其过表达支持肝癌遗传模型中的肿瘤生长; 此外, PGC-1 $\beta$  通过维持 Abcb4 缺失小鼠的代谢重编程增强肿瘤增殖, 而肝脏 PGC-1 $\beta$  的缺失可抑制小鼠肝细胞癌的发展<sup>[16]</sup>。另有研究表明, PGC-1 $\beta$  可有效地诱导如细胞色素 C 和 ATP 合酶等的线粒体能量代谢基因的表达; 此外, 参与脂肪酸氧化的基因中链酰基辅酶 A 脱氢酶和肉酰棕榈酰转移酶-1 也被 PGC-1 $\beta$  诱导, 其过表达导致相应的脂肪酸代谢酶被过量诱导从而改变了脂代谢<sup>[17]</sup>。

从头合成脂肪并非癌细胞中 FAs 的唯一来源。某些癌细胞也可通过与脂肪组织相互作用, 利用脂肪组织的持续脂解作用所释放的 FAs, 通过膜相关转运蛋白如脂肪酸转运蛋白 (fatty acid transport protein, FATP)、脂肪酸转位酶 (fatty acid translocase, FAT/CD36) 和脂肪酸结合蛋白 (fatty acid-binding protein, FABP) 等将脂质转运进入癌细胞<sup>[14,16,18]</sup>。其中, 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 与脂质转运有着密不可分的关系: HIF-1 $\alpha$  可以通过 FABP 以及 PPAR $\gamma$  促进脂肪酸的摄取。FABP5 已被证明是油酸 (oleic acid, OA) 的胞质转运蛋白, 其在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 组织中高表达, 并与 HIF-1 $\alpha$  表达呈正相关<sup>[18]</sup>。

### 1.1 脂代谢对于肝癌细胞增殖的影响

肿瘤细胞的一个重要特征是其可以进行无限增殖, 但其周围环境通常是缺氧和酸性的, 并且具有独特的营养成分, 癌细胞为适应其环境并进行增殖, 必须对原本的物质代谢进行重编程。

脂代谢重编程在肝癌的发生发展中起着重要作用。Chen 等<sup>[19]</sup>研究发现长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain member 4, ACSL4) 可通过 c-Myc/SREBP1 通路引发肝细胞癌的脂代谢重编程, ACSL4 可通过 c-Myc 上调 SREBP1 的表达, 从而增强与脂肪酸合成相关酶的表达, 而 SREBP1 的过表达则会沉默 ACSL4 的表达。SREBP1 与内质网膜结合, 之后被运输到高尔基体并被依次切割, 释放活性片段, 这些片段运至细胞核后与其靶基因的甾醇调节元件 (sterol regulatory elements, SREs) 结合, 激活参与 FAs、胆固醇和甘油三酯生物合成的

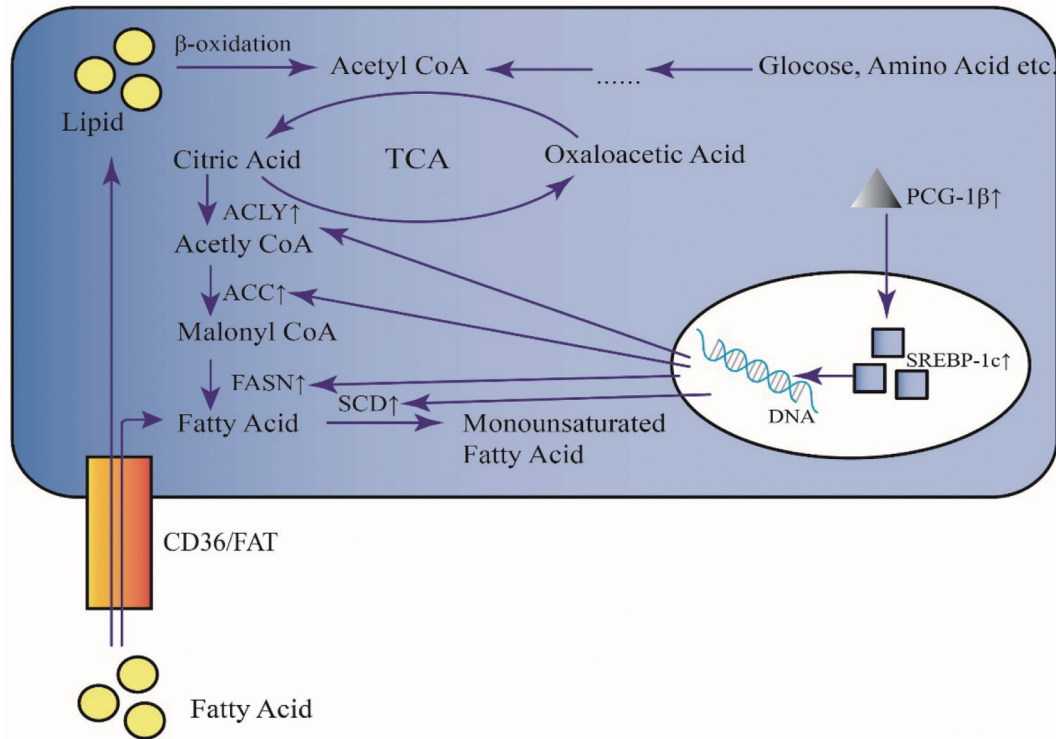


图1 脂代谢重编程的机制

基因。鉴于脂质是肿瘤细胞的主要组成部分和信号分子，研究提出 SREBP1 介导的脂代谢重编程可能参与 HCC 细胞的增殖。除此之外，也有研究表明 ACSL4 在肝细胞癌患者的癌组织中可能通过 cAMP 和 p38 MAPK 途径参与肿瘤的进展，而抑制 ACSL4 的活性可以通过抑制上述途径从而抑制癌细胞的增殖<sup>[20]</sup>。而 Zhang 等<sup>[21]</sup>的研究也表明丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 25 (serine/threonine protein kinase 25, STK25) 可以通过 STRN/AMPK/ACC1 通路促进脂肪的合成从而促进肝细胞癌的进展：通过上调 STK25 的表达抑制肝细胞内的脂肪分解过程，导致肝脏中脂滴沉积；而敲低 STK25 则可以降低肝细胞的氧化应激，改善线粒体功能，抑制 ACC 在肝脏中的表达，从而延缓肝细胞增殖；此外，STK25 还可通过激活 STRN 抑制 AMPK 的磷酸化，然后上调 ACC，并最终触发上皮-间质转化。Xie 等<sup>[22]</sup>研究发现，增加脂肪甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 介导的 TG 水解酶活性会抑制肝细胞增殖，而有趣的是，应用 ATGL 的抑制剂 Atglistatin 不会促进肝细胞增殖，反而会抑制其增殖。通过进一步的研究发现 Atglistatin 对 TG 分解代谢没有任何影响，故研究认为 Atglistatin 能够独立于 ATGL 介导的 TG 水解酶的活性，通过未知机制，

而不是脂代谢相关机制抑制肝细胞活性。另一方面，Ma 等<sup>[23]</sup>对肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 在肝细胞增殖中的作用作出了阐述，CPT1 的抑制可以降低细胞内 ATP 的水平并激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)，从而使癌细胞的细胞周期停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期。通过药理学作用抑制 CPT1 后，癌细胞增殖以及增殖细胞相关核抗原 Ki-67 阳性指数显著降低。

## 1.2 脂代谢重编程对于肝癌转移的影响

Mosier 等<sup>[24]</sup>和 Zanotelli 等<sup>[25]</sup>研究发现，所有与癌症相关的死亡 90% 以上可归因于转移。脂代谢重编程对于肝细胞从原发部位脱落，克服营养和能量不足，最终生存并转移至关重要<sup>[26-28]</sup>。一项研究发现，在多种癌症类型的转移性肿瘤中，与脂肪酸摄入相关的基因 CD36 发生了变化，且这种遗传标记的变化对患者的存活有显著的影响，而 CD36 的抗体治疗原位异种移植瘤则可抑制癌细胞的转移。也有报道了 CD36 可通过 Src/PI3K/AKT 轴促进 HCC 的进展，提示脂肪酸对于转移进程有着重要的作用<sup>[29]</sup>。但脂类赋予恶性肿瘤侵略性的作用机制仍然不清楚。

Luo 等<sup>[30]</sup>对多项研究进行分析，指出内源性 FAs 的生物合成是驱动肿瘤恶性进展的致癌过程，

而在肝癌细胞中, 脂代谢的关键酶如 ACLY、ACC、FASN 和 SCD 等高表达, 为其转移提供了有利条件。如 FASN 是一种产生饱和脂肪酸的多功能多肽酶, 它利用乙酰辅酶 A 并依次添加 7 个丙二酰辅酶 A 分子以形成 16 碳棕榈酸酯。许多研究已表明, FASN 是脂肪酸合成中的最终步骤的催化剂, 其过表达与各种癌细胞转移密切相关<sup>[31-37]</sup>。Hao 等<sup>[31]</sup>通过构建 FASN shRNA 真核表达载体以干扰 FASN 在肝癌细胞中的高表达。在肝癌细胞中的 FASN 被敲除后, 通过 Transwell 实验发现迁移和侵入膜底部的细胞数量显著减少, 证明 FASN 的低表达抑制了肝癌细胞的侵袭和转移。此外, 2022 年的一项研究表明, 一些癌症如结直肠癌衍生的外泌体 HSPC111 可以通过重编程癌症相关成纤维细胞中的脂代谢促进其肝转移<sup>[32]</sup>。

### 1.3 脂代谢重编程对于肝癌免疫微环境的影响

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 即肿瘤生存的周边环境, 其为肿瘤细胞的生长提供场所和所需的营养物质, 也为肿瘤细胞向远处转移提供血管通道<sup>[38]</sup>。TME 是一个综合的动态系统, 主要由非肿瘤细胞 (内皮细胞、固有免疫细胞等)、细胞因子、趋化因子和细胞外基质组成<sup>[39-41]</sup>。TME 是动态变化的, Duan 等<sup>[42]</sup>及 Ohshima 等<sup>[43]</sup>认为, 肿瘤可以通过代谢重编程改变 TME, 使其更适于肿瘤的恶性进展; 同时, 肿瘤细胞也通过脂代谢重编程使其更加适应动态变化的 TME。

相比于其他代谢重编程, 脂代谢重编程对于肝癌细胞微环境的影响研究较少, 且主要研究集中在肝癌细胞周围的脂肪细胞及免疫细胞的脂代谢重编程。如 Tian 等<sup>[44]</sup>对于肝癌细胞的免疫微环境与脂代谢重编程的关系进行了综述, 发现在代谢重编程发生过程中, 长寿的 Tm 细胞 (memory T cells) 和 Treg 细胞 (regulatory T cells) 往往会经历异常的脂肪酸氧化, 导致免疫微环境的改变。Sasidharan Nair 等<sup>[45]</sup>对多项研究进行分析, 发现在 HIF-1 $\alpha$  敲除小鼠模型中, CD8<sup>+</sup> TILs 的抗肿瘤免疫反应通过激活 PPAR $\alpha$  信号以及提高脂肪酸代谢而得到改善。HIF-1 $\alpha$  通过上调脂肪酸氧化促进 Tregs 在 TME 中的迁移, 而肿瘤浸润的 Tregs 通过 TGF-1 $\beta$  诱导的上皮间质转化促进肝细胞癌的侵袭<sup>[46]</sup>。Kobayashi 等<sup>[47]</sup>研究发现, 肿瘤微环境可以诱导 NK 细胞 (natural killer cells) 中脂代谢相关基因的转录, 从而抑制 NK 细胞对相关细胞因子如 IFN- $\gamma$  的反应, 损害 NK 细胞的功能。此外, 在 B 细胞中, 脂代谢重编程

往往意味着视黄酸受体应答器 1 (retinoic acid receptor responder 1, RARRES1) 的丢失, 而 RARRES1 丢失常表现为 B 细胞的分化受到抑制<sup>[48]</sup>。

## 2 脂代谢重编程与肝癌的预防和临床治疗的关系

脂代谢重编程中所产生的物质不仅是肝癌细胞的 DNA 和蛋白质的合成所必需的, 而且在肝癌细胞的生长和增殖中也发挥着重要的作用。由于脂质的重要作用, 在寻找新的治疗方法时, 靶向脂代谢被认为是一种治疗肝癌的有前途的方法。

对于靶向脂代谢重编程的药物, Ji 等<sup>[49]</sup>和 Batchuluun 等<sup>[50]</sup>已经尝试通过抑制脂质从头合成代谢相关酶抑制肝癌细胞的生长。其中一些已用在临床实验中的, 如 FASN 抑制剂 (C75 和 C247 或 C93 和 C95)、ACC 抑制剂和 SCD1 抑制剂可以有针对性地抑制脂质的合成。2022 年, 有研究报道了小分子 TVB-2640 作为 FASN 抑制剂进入 I 期人体临床试验, 目前正确定其安全性以及推荐 II 期剂量<sup>[51]</sup>。而通过他汀类药物抑制 HMD-CoA 还原酶催化的胆固醇生物合成的限速步骤也可避免肝癌中的胆固醇堆积。Yokohama 等<sup>[52]</sup>研究表明, 瑞舒伐他汀与氟伐他汀被证明可以通过降低血脂以减少肝癌细胞外源性脂肪酸的摄入, 从而预防肝癌相关疾病的发展。此外, 氟伐他汀与抗肿瘤药索拉菲尼联合用药已在动物实验中被证明具有协同抗肿瘤的功效, 可抑制肝癌细胞的增殖并促进其凋亡, 显示了其未来在肝癌临床治疗中的广阔前景<sup>[53]</sup>。

## 3 脂代谢重编程与肝癌亚型之间的关系

如前所述, 在肝癌中, 脂代谢重编程主要体现在由 SREBP-1c 介导的脂代谢相关酶数量与活性的升高, 使肿瘤细胞的脂代谢异常, 从而影响其生长、迁移及其周围环境<sup>[54]</sup>, 亦可通过 PI3K-AKT-mTOR 信号转导途径引起脂肪合成从而抑制铁死亡<sup>[55]</sup>。而脂代谢重编程在肝癌的不同亚型之间表现为不同的作用。

### 3.1 脂代谢重编程与HCC的关系

HCC 占原发性肝癌病例的 90%, 通常所说的肝癌大多数指的都是 HCC。其中脂代谢在 HCC 中占有重要地位, Wu 等<sup>[56]</sup>研究发现, 改变脂代谢会影响许多细胞进程, 如增殖、迁移和肿瘤的发生。

Liu 等<sup>[57]</sup>研究报道 HCC 的脂代谢很大程度上与血液循环中的脂质无关, HCC 细胞倾向于从头

合成脂肪酸及磷脂衍生物,且脂质分解代谢与脂肪酸氧化在其中受到极大的抑制。Liu等<sup>[58]</sup>对缺氧条件下的间充质干细胞(hypoxia-mesenchymal stem cell, Hypo-MSC)通过YAP介导的脂肪生成重编程促进HCC的发生进行了研究,发现经过Hypo-MSC处理的HCC肿瘤细胞内与脂质从头合成相关的酶,如ACLY、ACC、SCD等均增加,细胞内脂质含量亦增高,进一步研究发现Hypo-MSC通过YAP使AKT-mTOR-SREBP1通路激活,增强脂肪的合成。此外,也有研究提出miR-612可以通过靶基因HADHA介导的脂质重编程调节HCC的侵袭<sup>[59]</sup>。还有报道了HCC可以通过细胞周期相关激酶(cell cycle related kinase, CCRK)引发脂代谢重编程和改变免疫微环境,从而发生增殖、迁移:CCRK刺激STAT3-AR会转录激活自身的启动子,进而通过GSK3 $\beta$ 磷酸化触发mTORC1/4E-BP1/S6K/SREBP1级联,从而增加肝脏脂质积累、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗和致瘤性。此外,CCRK的过表达可以通过上调mTORC1依赖性的G-CSF表达募集促肿瘤发生的PMN-MDSC,从而重塑肿瘤微环境,导致免疫逃逸<sup>[60]</sup>。Hu等<sup>[61]</sup>综合多项研究发现,巨噬细胞可以根据周围的微环境被诱导为M1和M2表型。在HCC的肿瘤微环境中,巨噬细胞的脂质谱发生变化,使巨噬细胞主要表现为M2表型,M2型巨噬细胞可以通过增强分泌IL-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ ),以脂肪酸氧化依赖方式促进HCC细胞迁移。肿瘤微环境中的树突状细胞(dendritic cells, DCs)亦受到HCC细胞脂代谢重编程的影响:肿瘤细胞及其微环境能够释放抑制或逆转DCs成熟和正常功能的因子,暴露于这些因子的DCs可过度表达一些负性调节基因,使其自身功能丧失,而功能丧失的DCs可以抑制先天和适应性免疫效应器,促进免疫抑制<sup>[62]</sup>。

### 3.2 脂代谢重编程与胆管细胞癌之间的关系

相比于HCC,胆管癌和混合细胞型肝癌与脂代谢重编程关系的相关研究也较少,这里主要讨论有关胆管癌的脂代谢重编程。

部分研究发现,脂代谢物如前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、 $\omega$ -3不饱和脂肪酸、胆汁酸等在肝癌发生中同样起到重要的作用,如PGE2通过激活前列腺素E受体1信号通路促进细胞外信号调节酶、cAMP反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element-binding protein, CREB)的磷酸化,而CREB是基质金属蛋白酶-2(matrix metallopro-

teinase-2, MMP-2)的重要调节因子,当CREB被磷酸化激活后可使MMP-2表达上调,发生上皮间质转化,因此可以提高胆管癌细胞的侵袭转移能力<sup>[63]</sup>。而Li等<sup>[64]</sup>研究表明FASN依赖并非所有肝脏肿瘤的共同特征,虽然在HCC中其发生发展高度依赖FASN及其介导的脂肪合成途径,而肝内胆管癌的发生对于FASN却并不敏感,即肝内胆管癌主要依赖于外源性脂肪酸的摄取,表明抑制外源性脂肪酸的摄取可能成为治疗肝内胆管癌的新方法<sup>[65]</sup>。Ma等<sup>[66]</sup>将长链非编码RNA sh-HAGLROS转染QBC939细胞,将过表达HAGLROS载体转染KMCH细胞,检测肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)组织中HAGLROS的表达,并测量QBC939和KMCH细胞中脂质相关指标与ICC细胞活力、侵袭和迁移,进一步分析与ICC预后的关系。他们发现LncRNA HAGLROS在ICC中上调并与不良预后相关,而敲除HAGLROS可减轻脂肪堆积,降低脂代谢相关基因的表达,抑制ICC细胞的进展。进一步研究发现,敲低HAGLROS可以抑制mTOR通路的激活并促进ICC细胞的自噬。此外,Li等<sup>[67]</sup>研究发现醛缩酶A可通过促进糖酵解增强肝外胆管癌细胞的进展,而Zhou等<sup>[68]</sup>研究则发现靶向CLK3可通过核苷酸代谢重编程抑制胆管癌的进展。

## 4 展望

综上所述,脂代谢重编程在肝癌中具有重要作用,其对于肿瘤细胞的增殖、迁移和周围微环境意义重大。近些年来,随着对于肝癌脂代谢重编程研究的逐渐深入,临床上也出现了众多靶向脂代谢重编程的治疗方法和药物,如利用脂代谢相关的各种酶的抑制剂、mTOR抑制剂TSC2抑制肿瘤细胞的脂代谢重编程从而达到抗癌的效果。然而,仍有一些特异性的药物还未开发出来,如CCRK的特异性抑制剂。此外,目前对于胆管癌与混合细胞型肝癌的脂代谢重编程的一些机制及其影响仍不是很清楚,需要做进一步的研究。针对脂代谢重编程靶向药物的开发及其在联合免疫治疗中作用的研究,将为HCC患者带来更有效的疗法,为了促进新的治疗策略的发展,应在不久的将来的临床试验中评估靶向药物与常规抗癌药的协同作用。

### [参 考 文 献]

- [1] NShibata T. Genomic landscape of hepatocarcinogenesis. *J Hum Genet*, 2021, 66: 845-51
- [2] Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, et al. Viral

- hepatitis update: progress and perspectives. *World J Gastroenterol*, 2021, 27: 4018-44
- [3] Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 4669-79
- [4] Bao MH, Wong CC. Hypoxia, metabolic reprogramming, and drug resistance in liver cancer. *Cells*, 2021, 10: 1715
- [5] Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science*, 1956, 124: 269-70
- [6] Duraj T, Garcia-Romero N, Carriónnavarro J, et al. Beyond the Warburg effect: oxidative and glycolytic phenotypes coexist within the metabolic heterogeneity of glioblastoma. *Cells*, 2021, 10: 202
- [7] Yang P, Qin H, Li Y, et al. CD36-mediated metabolic crosstalk between tumor cells and macrophages affects liver metastasis. *Nat Commun*, 2022, 13: 5782
- [8] Koundouros N, Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br J Cancer*, 2020, 122: 4-22
- [9] Heravi G, Yazdanpanah O, Podgorski I, et al. Lipid metabolism reprogramming in renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 41: 17-31
- [10] Yoon H, Shaw JL, Haigis MC, et al. Lipid metabolism in sickness and in health: emerging regulators of lipotoxicity. *Mol Cell*, 2021, 81: 3708-30
- [11] Sangineto M, Villani R, Cavallone F, et al. Lipid metabolism in development and progression of hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1419
- [12] Pellerin L, Carrié L, Dufau C, et al. Lipid metabolic reprogramming: role in melanoma progression and therapeutic perspectives. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 3147
- [13] Wang Q, Tan Y, Jiang T, et al. Metabolic reprogramming and its relationship to survival in hepatocellular carcinoma. *Cells*, 2022, 11: 1066
- [14] Raggi C, Taddei ML, Rae C, et al. Metabolic reprogramming in cholangiocarcinoma. *J Hepatol*, 2022, 77: 849-64
- [15] Cheng C, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38: 27
- [16] Piccinin E, Peres C, Bellafante E, et al. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\beta$  drives mitochondrial and anabolic signatures that contribute to hepatocellular carcinoma progression in mice. *Hepatology*, 2018, 67: 884-98
- [17] Duan L, Calhoun S, Shim D, et al. Fatty acid oxidation and autophagy promote endoxifen resistance and counter the effect of AKT inhibition in ER-positive breast cancer cells. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13: 433-44
- [18] Seo J, Jeong DW, Park JW, et al. Fatty-acid-induced FABP5/HIF-1 reprograms lipid metabolism and enhances the proliferation of liver cancer cells. *Commun Biol*, 2020, 3: 638
- [19] Chen J, Ding C, Chen Y, et al. ACSL4 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma via c-Myc/SREBP1 pathway. *Cancer Lett*, 2021, 502: 154-65
- [20] Zhang Y, Hu M, Jia W, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance modulate gravid uterine and placental ferroptosis in PCOS-like rats. *J Endocrinol*, 2020, 246: 247-63
- [21] Zhang Y, Xu J, Qiu Z, et al. STK25 enhances hepatocellular carcinoma progression through the STRN/AMPK/ACC1 pathway. *Cancer Cell Int*, 2022, 22: 4
- [22] Xie H, Heier C, Kien B, et al. Adipose triglyceride lipase activity regulates cancer cell proliferation via AMP-kinase and mTOR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865: 158737
- [23] Ma Y, Temkin SM, Hawkridge AM, et al. Fatty acid oxidation: an emerging facet of metabolic transformation in cancer. *Cancer Lett*, 2018, 435: 92-100
- [24] Mosier JA, Schwager SC, Boyajian DA, et al. Cancer cell metabolic plasticity in migration and metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 2021, 38: 343-59
- [25] Zanolli MR, Zhang J, Reinhart-King CA. Mechanoresponsive metabolism in cancer cell migration and metastasis. *Cell Metab*, 2021, 33: 1307-21
- [26] Gong J, Lin Y, Zhang H, et al. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal cancer cells. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 267
- [27] Rozeveld CN, Johnson KM, Zhang L, et al. KRAS controls pancreatic cancer cell lipid metabolism and invasive potential through the lipase HSL. *Cancer Res*, 2020, 80: 4932-45
- [28] Li N, Li N, Wen S, et al. HSP60 regulates lipid metabolism in human ovarian cancer. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6610529
- [29] Luo X, Zheng E, Wei L, et al. The fatty acid receptor CD36 promotes HCC progression through activating Src/PI3K/AKT axis-dependent aerobic glycolysis. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 328
- [30] Luo X, Cheng C, Tan Z, et al. Emerging roles of lipid metabolism in cancer metastasis. *Mol Cancer*, 2017, 16: 76
- [31] Hao Q, Li T, Zhang X, et al. Expression and roles of fatty acid synthase in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*, 2014, 32: 2471-6
- [32] Zhang C, Wang XY, Zhang P, et al. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 57
- [33] Zhou L, Jiang S, Fu Q, et al. FASN, ErbB2-mediated glycolysis is required for breast cancer cell migration. *Oncol Rep*, 2016, 35: 2715-22
- [34] De Piano M, Manuelli V, Zadra G, et al. Exploring a role for fatty acid synthase in prostate cancer cell migration. *Small GTPases*, 2021, 12: 265-72
- [35] De Piano M, Manuelli V, Zadra G, et al. Lipogenic signalling modulates prostate cancer cell adhesion and migration via modification of Rho GTPases. *Oncogene*, 2020, 39: 3666-79
- [36] Chen L, Guo Y, Wu Z, et al. Epicatechin gallate prevents the *de novo* synthesis of fatty acid and the migration of prostate cancer cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53: 1662-9
- [37] He Y, Xu S, Qi Y, et al. Long noncoding RNA SNHG25

- promotes the malignancy of endometrial cancer by sponging microRNA-497-5p and increasing FASN expression. *J Ovarian Res*, 2021, 14: 163
- [38] Mu Q, Najafi M. Modulation of the tumor microenvironment (TME) by melatonin. *Eur J Pharmacol*, 2021, 907: 174365
- [39] Li C, Teixeira AF, Zhu HJ, et al. Cancer associated-fibroblast-derived exosomes in cancer progression. *Mol Cancer*, 2021, 20: 154
- [40] Goswami KK, Bose A, Baral R. Macrophages in tumor: an inflammatory perspective. *Clin Immunol*, 2021, 232: 108875
- [41] Zhang Y, Han X, Nie G. Responsive and activable nanomedicines for remodeling the tumor microenvironment. *Nat Protoc*, 2021, 16: 405-30
- [42] Duan Q, Zhang H, Zheng J, et al. Turning cold into hot: firing up the tumor microenvironment. *Trends Cancer*, 2020, 6: 605-18
- [43] Ohshima K, Morii E. Metabolic reprogramming of cancer cells during tumor progression and metastasis. *Metabolites*, 2021, 11: 28
- [44] Tian H, Zhu X, Lv Y, et al. Glucometabolic reprogramming in the hepatocellular carcinoma microenvironment: cause and effect. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5957-74
- [45] Sasidharan Nair V, Saleh R, Toor SM, et al. Metabolic reprogramming of T regulatory cells in the hypoxic tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70: 2103-21
- [46] Shi C, Chen Y, Chen Y, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells promote hepatocellular carcinoma invasion via TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Oncotargets Ther*, 2018, 12: 279-89
- [47] Kobayashi T, Lam PY, Jiang H, et al. Increased lipid metabolism impairs NK cell function and mediates adaptation to the lymphoma environment. *Blood*, 2020, 136: 3004-17
- [48] Patel J, Xun D, Creswell K, et al. Loss of RARRES1 function promotes follicular lymphomagenesis and inhibits B cell differentiation in mice. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 2670-82
- [49] Ji C, Guo Y, Liu Y, et al. Inhibition of ceramide *de novo* synthesis ameliorates meibomian gland dysfunction induced by SCD1 deficiency. *Ocul Surf*, 2021, 22: 230-41
- [50] Batchuluun B, Pinkosky SL, Steinberg GR. Lipogenesis inhibitors: therapeutic opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 283-305
- [51] Du D, Liu C, Qin M, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 558-80
- [52] Yokohama K, Fukunishi S, Li M, et al. Rosuvastatin as a potential preventive drug for the development of hepatocellular carcinoma associated with non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Int J Mol Med*, 2016, 38: 1499-506
- [53] Cheng Y, Luo R, Zheng H, et al. Synergistic anti-tumor efficacy of sorafenib and fluvastatin in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8: 23265-76
- [54] Pham DV, Tilija Pun N, Park PH. Autophagy activation and SREBP-1 induction contribute to fatty acid metabolic reprogramming by leptin in breast cancer cells. *Mol Oncol*, 2021, 15: 657-78
- [55] Yi J, Zhu J, Wu J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 31189-97
- [56] Wu J, Xue R, Jiang RT, et al. Characterization of metabolic landscape in hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13: 1144-56
- [57] Liu G, Liu G, Cui X, et al. Transcriptomic data analyses reveal a reprogramed lipid metabolism in HCV-derived hepatocellular cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 581863
- [58] Liu Y, Ren H, Zhou Y, et al. The hypoxia conditioned mesenchymal stem cells promote hepatocellular carcinoma progression through YAP mediated lipogenesis reprogramming. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 228
- [59] Liu Y, Lu LL, Wen D, et al. MiR-612 regulates invadopodia of hepatocellular carcinoma by HADHA-mediated lipid reprogramming. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 12
- [60] Sun H, Yang W, Tian Y, et al. An inflammatory-CCRK circuitry drives mTORC1-dependent metabolic and immunosuppressive reprogramming in obesity-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*, 2018, 9: 5214
- [61] Hu B, Lin JZ, Yang XB, et al. Aberrant lipid metabolism in hepatocellular carcinoma cells as well as immune microenvironment: a review. *Cell Prolif*, 2020, 53: e12772
- [62] Tran Janco JM, Lamichhane P, Karyampudi L, et al. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis. *J Immunol*, 2015, 194: 2985-91
- [63] 童焕军, 汤朝晖, 全志伟. 肝内胆管癌异常脂质代谢研究进展. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9: 501-6
- [64] Li L, Che L, Tharp KM, et al. Differential requirement for *de novo* lipogenesis in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma of mice and humans. *Hepatology*, 2016, 63: 1900-13
- [65] 魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟. 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展. *世界华人消化杂志*, 2017, 25: 2929-37
- [66] Ma J, Feng J, Zhou X. Long non-coding RNA HAGLROS regulates lipid metabolism reprogramming in intrahepatic cholangiocarcinoma via the mTOR signaling pathway. *Exp Mol Pathol*, 2020, 115: 104466
- [67] Li X, Yu C, Luo Y, et al. Aldolase A enhances intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and invasion through promoting glycolysis. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 1782-94
- [68] Zhou Q, Lin M, Feng X, et al. Targeting CLK3 inhibits the progression of cholangiocarcinoma by reprogramming nucleotide metabolism. *J Exp Med*, 2020, 217: e20191779