

## 脂质代谢重编程与肝癌代谢应激\*

徐喆, 袁克非<sup>△</sup>

四川大学华西医院 肝脏外科研究室(成都 610041)

**【摘要】** 近期研究表明,肝癌所处的微环境对其生长和转移等过程有重要的调控作用。代谢重编程是肝癌细胞在缺糖、缺氧微环境造成的代谢应激状态下的适应性代谢改变,其中脂质代谢重编程是一个重要的组成部分。既往研究揭示了部分在肝癌细胞中代谢模式发生改变的脂质类型,同时在一定程度上阐明了这些脂质代谢重编程过程的生物学功能和调控机制。然而,目前仍有许多脂质代谢重编程过程没有得到深入解析,对其在肝癌发生发展过程中的作用和机制仍知之甚少。另外,如何通过靶向脂质代谢重编程中的关键调控因子达到治疗肝癌的目的,目前仍是转化医学研究的一大挑战。本文介绍了肝癌细胞中脂质的来源、脂质代谢重编程的主要功能,以及驱动脂质代谢重编程的因素,有望为未来通过调节或限制肝癌细胞脂质代谢重编程来治疗肝癌提供理论依据和潜在的候选靶点。

**【关键词】** 肝癌 肿瘤微环境 脂质代谢 代谢重编程

**Lipid Metabolic Reprogramming and Metabolic Stress in Liver Cancer** XU Zhe, YUAN Ke-fei<sup>△</sup>. Laboratory of Liver Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: ykf13@163.com

**【Abstract】** Recent studies have shown that tumor microenvironment plays an important regulatory role in the growth and metastasis of liver cancer. Metabolic reprogramming represents a series of adaptive metabolic alterations that liver cancer cells undertake when they are under metabolic stress caused by glucose deficiency and hypoxia microenvironment, and lipid reprogramming is an important part of it. Previous studies have revealed a variety of lipid types with altered metabolic patterns in liver cancer cells, and have, to a certain extent, investigated the biological functions and regulatory mechanisms of these lipid metabolic reprogramming processes. However, there are still many lipid metabolic reprogramming processes that have not received thorough investigation, and little is known about their roles and mechanisms in the pathogenesis and development of liver cancer. In addition, how to accomplish the goal of treating liver cancer by targeting key regulatory factors in lipid metabolic reprogramming still remains a major challenge in translational medical research. This paper introduced the sources of lipids and the main functions and driving factors of lipid metabolic reprogramming in liver cancer cells, attempting to provide a theoretical basis and potential therapeutic targets for the treatment of liver cancer through regulating or restricting lipid metabolic reprogramming.

**【Key words】** Liver cancer Tumor microenvironment Lipid metabolism Metabolic reprogramming

肝癌是世界范围内最常见的高死亡率恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。在我国,肝癌的发病率和死亡率也居高不下,严重威胁人民的生命健康<sup>[2]</sup>。目前针对肝癌的有效治疗手段仍以手术为主,能够用于肝癌治疗的靶向药物非常缺乏,因此迫切需要从肝癌发生发展的分子机制入手,去探寻潜在的药物靶标<sup>[3]</sup>。应激状态下的能量代谢异常作为肝癌细胞的重要特征,为我们研究肝癌发生发展的机制、开发新型的肝癌靶向治疗药物提供了新思路。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤发生和发展的内环境<sup>[4]</sup>。TME在肿瘤的发展进程、治疗抵抗以及免疫逃逸中发挥重要功能<sup>[5]</sup>。在肝癌组织中,由于自身快速增殖的需要,以及外部血供的相对匮乏,肝癌

细胞常常处于相对缺氧且营养物质供应不足的代谢应激状态<sup>[6]</sup>。此时,肝癌细胞会进行一系列的代谢重编程以适应这种生存环境。除了通过激活糖酵解过程以外,脂质代谢重编程也是肝癌细胞应对代谢应激的重要方式。

肝癌细胞脂质代谢的重编程主要表现为异于正常组织细胞的脂肪酸的合成(fatty acid synthesis, FAS)和脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)等脂代谢过程。FAS和FAO的调节对应激状态下肝癌细胞的生存和增殖具有重要意义。这种调节通常通过肝癌细胞对代谢酶的活性以及相关信号转导因子的调控实现。本文通过对目前关于肝癌细胞中脂质的来源、脂质代谢重编程的生物学功能及其调控机制研究现状的解析,明确脂质代谢重编程在肝癌中的病理学意义和临床应用价值,为今后通过调节或限制肝癌细胞脂质代谢重编程来治疗肝癌提供理论依据和潜在的候选靶点。

\* 国家自然科学基金(No. 82070644、No. 81972747、No. 81872004、No. 81770615、No. 81672882)和四川省科技计划项目(No. 2019YFQ0001)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: ykf13@163.com

## 1 肝癌细胞中脂质的来源

细胞内脂质的来源主要有脂质从头合成(*de novo* lipogenesis, DNL)和从外部摄取两种。其中脂质从头合成在肝癌细胞中占据主要地位<sup>[7]</sup>。

### 1.1 从头合成

肝癌细胞中从头合成的脂质来源于葡萄糖、乙酸和谷氨酰胺<sup>[8]</sup>。在肝癌细胞中,糖酵解产生的丙酮酸在线粒体中氧化脱羧生成乙酰辅酶A,并与草酰乙酸缩合成柠檬酸,柠檬酸依靠溶质载体家族25成员蛋白1(solute carrier protein 25-A1, SLC25-A1)从线粒体转运至细胞质基质。在胞质中,柠檬酸被ATP-柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)转化为乙酰辅酶A<sup>[9]</sup>;谷氨酰胺作为肿瘤细胞普遍利用的能源物质,是肝癌细胞中的重要碳源,其在缺氧条件下也能通过还原羧化转化为柠檬酸,进而转化为乙酰辅酶A促进DNL<sup>[10]</sup>。除此之外,肝癌细胞还能通过利用外源性乙酸来产生乙酰辅酶A用于脂质合成<sup>[11]</sup>。肝癌细胞在缺氧条件下比正常情况下吸收更多的乙酸,这些外源性乙酸可抑制缺氧条件下组蛋白乙酰化的下降。组蛋白乙酰化与转录活性息息相关,乙酸诱导的组蛋白乙酰化促使脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)和乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase  $\alpha$ , ACC $\alpha$ )的表达,促进脂质的合成<sup>[11]</sup>。外源性乙酸也能直接作为底物,在酶的作用下最终转化为脂质。

上述途径产生的乙酰辅酶A,在ACC $\alpha$ 的作用下羧化,生成丙二酰辅酶A(malonyl-CoA),最后通过FASN生成脂肪酸。脂肪酸最终生成三酰甘油(triglyceride, TG)储存于细胞的脂滴(lipid droplets, LD)中。

### 1.2 对外源脂肪酸的吸收和转运

肝癌细胞对外源脂肪酸的摄取在很大程度上依赖脂肪酸位移酶(fatty acid translocase/CD36, FAT/CD36)、脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP)、脂肪酸转运蛋白家族(fatty acid transport proteins, FATPs),而对被动扩散的依赖程度较低<sup>[12-13]</sup>。目前脂肪酸通过FATPs的跨膜机制尚不清楚,但大量实验表明细胞对脂肪酸的摄取与调控FATPs表达的基因密切相关<sup>[14]</sup>。除FATPs外,脂肪酸转移酶CD36能够促进脂肪酸的转运,这与间充质转化的诱导密切相关<sup>[15]</sup>。位于肝细胞质膜上的小窝蛋白也有助于脂质的运输和LD的形成<sup>[16-17]</sup>。

肝癌细胞摄取脂肪酸后,脂肪酸的疏水性使其不能在胞质溶胶中自由扩散,而必须通过特定的FABP1、2、4在不同的细胞器之间穿梭,其中FABP1在肝癌细胞中表达量较高,可能会增加脂质流量,有助于肝癌细胞对外源

脂肪酸的转运和储存<sup>[16]</sup>。

## 2 肝癌细胞脂质代谢重编程的主要功能

肝癌细胞主要通过有氧糖酵解的方式获取能量,但由于其往往都是处于一个缺氧缺糖的微环境中,使得脂质代谢成为肝癌细胞重要的代谢途径之一,对肝癌细胞的存活、增殖至关重要。

### 2.1 肝癌细胞可根据胞外葡萄糖浓度变化调节FAS

脂质是肝癌细胞增殖中需要大量合成的膜结构的主要成分,同时也是肝癌细胞内信号分子的组成成分之一,因此FAS对于肝癌细胞尤为重要。在正常培养条件下,FAS可以为肝癌细胞提供大量脂质,促进其增殖<sup>[2]</sup>。但由于肝癌细胞往往处于缺糖缺氧的微环境中,有氧糖酵解需要的底物和氧气不能得到及时的补充,肝癌细胞会根据胞外的葡萄糖浓度来调节自身合成脂肪酸的多少。在胞外葡萄糖浓度较高时,肝癌细胞合成脂肪酸的能力增强<sup>[18]</sup>。肝癌细胞通过糖酵解产生大量丙酮酸,但这些丙酮酸在缺乏氧气的条件下不能及时通过三羧酸循环为肝癌细胞提供能量。这时,肝癌细胞就利用这些糖酵解中过剩的丙酮酸在一系列酶的催化作用下合成脂肪酸,并将其以TG的形式储存于LD中<sup>[19]</sup>。而在胞外葡萄糖浓度较低时,由于糖酵解产生的丙酮酸能被及时氧化分解,肝癌细胞DNL的原料较少,合成脂肪酸的能力也随之降低,FAS受到抑制,以节省ATP供肝癌细胞存活。

### 2.2 肝癌细胞依靠FAO适应肿瘤微环境

在营养充足时,肝癌细胞主要通过活跃的糖酵解和线粒体内的氧化磷酸化产生ATP<sup>[20]</sup>。但在胞外葡萄糖浓度较低的情况下,FAO能比糖酵解和线粒体内的三羧酸循环产生更多的ATP,从而提高肝癌细胞的存活和增殖能力<sup>[21]</sup>。肝癌细胞在细胞外葡萄糖浓度较高的情况下合成的脂肪酸在葡萄糖缺乏时可通过 $\beta$ 氧化产生NADPH和ATP,为肝癌细胞提供能量<sup>[22]</sup>。研究者通过检测不同肝癌细胞LD内的TG含量,发现不同肝癌细胞内脂质的储存存在异质性<sup>[18]</sup>。这种异质性表现在缺糖环境下FAO水平的差别,进而对肝癌细胞的生存期产生影响。在缺糖培养条件下,肝癌细胞通过分解储存在LD中的TG,满足自身存活的能量需求。随着培养时间的推移,肝癌细胞内的TG含量不断下降,TG含量较高的肝癌细胞比TG含量较低的肝癌细胞表现出更长的存活期<sup>[2]</sup>,说明肝癌细胞在缺糖应激状态下依赖FAO维持生命活动。

## 3 驱动肝癌细胞脂质代谢重编程的因素

肝癌细胞主要通过改变脂质代谢相关酶类的表达水

平来驱动脂质代谢重编程。除此之外, miRNA在调控肝癌细胞代谢重编程中也扮演了重要角色。

### 3.1 酶对脂质代谢的调控

**3.1.1 ACC $\alpha$ 对脂质代谢的调控** 在肝癌细胞中, 乙酰辅酶A作为一种中心代谢中间体, 是DNL的底物<sup>[10]</sup>, 而催化乙酰辅酶A进行ATP依赖性羧化的ACC $\alpha$ 则是肝癌细胞FAS的关键限速酶, 且不同肝癌细胞FAS的异质性也受ACC $\alpha$ 表达的调控。这种异质性体现在过表达ACC $\alpha$ 的肝癌细胞可以促进其利用葡萄糖进行DNL, 进而提高肝癌细胞内的脂质含量。同时, 有实验指出, ACC $\alpha$ 的表达并不能直接促进肝癌细胞对外源脂肪酸的吸收和转运<sup>[23]</sup>。除了在FAS中的作用外, ACC $\alpha$ 还可以影响肝癌细胞中FAO的进展。肉毒碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)是FAO的关键限速酶。CPT1位于线粒体膜上, 通过催化酰基转移起作用。在肝癌组织细胞外葡萄糖溶液浓度较高时, ACC $\alpha$ 能与CPT1相互促进作用, 抑制其将酰基转移至L-肉毒碱上, 抑制FAO的进程, 从而保证肝癌细胞内较高的脂质水平。当肝癌细胞处于缺糖应激环境中时, ACC $\alpha$ 与CPT1的相互作用减弱, 使得CPT1能够重新结合至线粒体膜上从而发挥作用, 促进肝癌细胞FAO的进程, 使肝癌细胞在缺糖应激环境中能够有效地利用脂质氧化分解产生能量, 维持自身生存增殖的需要。通过对肝癌患者的临床样本进行分析发现, 肝癌组织中ACC $\alpha$ 的表达比癌旁组织高, 高表达的ACC $\alpha$ 能促进肝癌的发生发展, 缩短肝癌患者的生存期<sup>[23]</sup>。

**3.1.2 乙酰化的FASN对脂肪代谢的影响** FASN作为肝癌细胞从头合成脂质的关键酶, 在肝癌细胞的脂质代谢重编程中发挥重要作用。FASN通常在正常细胞和非增殖细胞中表达较低。而在肿瘤细胞中, 低氧的微环境可促进固醇调节结合元件蛋白-1(sterol regulatory element binding proteins 1, SREBP-1)表达, 进而使FASN的表达显著上调<sup>[15]</sup>。目前大多数的研究主要对FASN在转录水平上的调控进行研究, 而对其翻译后的调控研究较少。近年来, 有针对FASN翻译后调控的研究指出, FASN的乙酰化可以引起FASN不稳定, 从而减少肝癌细胞内脂质的从头合成<sup>[24]</sup>。

肝癌细胞中, 赖氨酸乙酰转移酶(lysine [K] acetyl transferase 8, KAT8)主要负责在FASN的赖氨酸残基上加上乙酰基, 而高选择性组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase 3, HDAC3)负责去乙酰化。有研究指出, 在肝癌细胞内, FASN的乙酰化水平显著下调, 其原因是在肝癌细胞中, 虽然KAT8的表达未明显减少, 但HDAC3的表达水平显著增高<sup>[24]</sup>。正常情况下, FASN在肝癌细胞中处

于相对稳定的状态, 其半衰期约为11 h, 乙酰化处理后, FASN的半衰期缩短了4 h, 仅为7 h<sup>[24]</sup>。这种FASN的乙酰化增加了FASN与其泛素连接酶(tripartite motif 21, TRIM21)的相互作用, 从而促进FASN的多泛素化, 而泛素化则增加了FASN的不稳定性, 导致FASN通过泛素-蛋白酶体途径降解<sup>[25]</sup>。肝癌细胞的HDAC3介导的FASN乙酰化水平下调, 使得FASN维持在较高的水平, 从而促进肝癌细胞中脂质的从头合成。这为使用HDAC3抑制剂限制肝癌细胞脂质从头合成提供了理论依据。

### 3.2 微小核糖核酸(miRNA)对脂质代谢的影响

转录因子的差异表达是影响肝癌细胞脂质代谢的关键因素, 而miRNA能调节脂质代谢相关转录因子的表达, 进而调节FAS和FAO的进程。miRNA能通过调节肝脏中脂质代谢相关蛋白的表达, 进而影响肝癌的发病过程。如一些miRNA可以通过调节过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)和胆固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins, SREBP)的表达而影响肝癌细胞的脂质代谢<sup>[15]</sup>。

**3.2.1 miRNA参与的PPAR途径** PPAR能够与脂肪酸结合, 激活CD36、FABP4、ACSL相关基因的表达, 提高其转录水平, 进而促进脂肪酸的合成<sup>[26]</sup>。在应激状态下的肝癌细胞中, miR-130b与PPAR的mRNA结合, 抑制其翻译, 从而导致细胞中PPAR的含量显著减少, 抑制肝癌细胞FAS的进程<sup>[27]</sup>。

此外, miRNA还能通过结合PPAR途径中下游代谢酶(如与脂肪酸转运相关的FATP1和ACSL)的mRNA, 从而抑制FAS过程。当肝癌细胞胞外葡萄糖浓度过低时, miR-199a的表达增加, 通过与FATP1的mRNA结合, 从而减少脂质的合成和ATP的消耗<sup>[28]</sup>。同时, 表达上调的miR-205可以通过下调ACSL的表达, 抑制LD中TG的积累, 促进FAO过程为肝癌细胞供能<sup>[29]</sup>。而当胞外葡萄糖浓度较高时, miR-370可通过靶向CPT1A的mRNA, 抑制CPT1A这一长链脂肪酸 $\beta$ 氧化的核心限速酶的表达, 进而抑制FAO过程, 提高肝癌细胞内脂质的储存水平<sup>[30-31]</sup>。

**3.2.2 miRNA参与的SREBP途径** SREBP是一种重要的转录因子, 在调节肝癌细胞脂质代谢方面发挥重要作用<sup>[32]</sup>。其对胆固醇代谢途径中下游靶基因的影响较大, 也是硬脂酸辅酶A去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase, SCD)和FASN的主要调节因子。研究显示, 在肝癌细胞中SREBP-1介导的脂肪生成途径显著激活, 促进了肝癌细胞的增殖<sup>[33]</sup>。通过对这一现象的分子机制进行解析发现, 肝癌细胞内miR-5和miR-33的表达显著下调, 从而导

致其靶基因SREBP-1的含量升高,促进了FAS进程<sup>[34]</sup>。此外,还有多种miRNA(如miR-29a<sup>[35]</sup>、miR-33<sup>[36]</sup>和miR-185<sup>[37]</sup>)能够通过抑制SREBP的mRNA和蛋白水平,从而抑制肝癌细胞FAS进程,诱导肝癌细胞生长发育停滞和凋亡,这表明通过miRNA抑制SREBP-1的表达可能是治疗肝癌的有效途径<sup>[27]</sup>。

#### 4 总结与展望

肝癌细胞的脂质代谢重编程在缺糖缺氧的微环境中能显著增强其营养适应性,对于肝癌的发展、转移具有深远的意义。近年来,我们对应激状态下肝癌脂质代谢重编程的认识有了显著提高。然而,重编程的脂肪酸代谢对肝癌细胞和TME的影响仍有待进一步阐明。本文总结了肝癌细胞脂质代谢的特征,主要包括肝癌细胞内脂肪酸的来源,即从头合成和从胞外摄取;肝癌细胞通过调节FAS和FAO过程,增强在代谢应激状态下细胞的生存能力和适应性;代谢酶和miRNA调节肝癌细胞脂质代谢的分子机制。

综上所述,由于脂质代谢重编程在肝癌的生长和转移过程中发挥的关键作用,使得通过调节脂质代谢进程来治疗肝癌成为一种临床肝癌治疗的候选方案。研究人员可重点关注脂质代谢进程中的关键酶,特别是FASN酶,通过抑制其酶活性或降低其在肝癌细胞内的含量,从而调节脂质代谢。例如,最新的口服FASN抑制剂(TVB-2640)目前正用于治疗肝细胞癌的临床试验<sup>[38]</sup>。另一方面,如前所述,由于乙酰化的FASN具有不稳定、易降解的特性,因此也可以考虑通过抑制肝癌细胞内HDAC3的表达,提高FASN的乙酰化水平,促进其降解,进而阻断脂质合成。此外,也可以通过调控肝癌细胞内与脂质代谢相关的miRNA的表达水平,降低脂质代谢各环节的关键酶的mRNA和蛋白含量,阻断脂质代谢,进而在一定程度上削弱肝癌细胞的生存能力。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 方颖. 去泛素化酶UCH37对肝癌复发的影响及其分子机制研究. 上海: 复旦大学, 2012.
- [2] 吴晗. 脂代谢在肝癌营养应激中的作用和调控机制. 上海: 第二军医大学, 2014.
- [3] KLAJER E, GARNIER L, GOUJON M, *et al*. Targeted and immune therapies among patients with metastatic renal carcinoma undergoing hemodialysis: A systemic review. *Semin Onco*, 2020, 47(2/3): 103–116.
- [4] 吴金鼎. 胶质瘤干细胞诱导宿主肝组织内肿瘤间质细胞恶性转化的实验研究. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [5] LEONARDI G C, CANDIDO S, CERVELLO M, *et al*. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma (Review). *Int J Oncol*, 2012, 40(6): 1733–1747.
- [6] 黄勇超, 施冬云, 刘珊林, 等.  $\alpha$ -硫辛酸对缺氧应激肝癌细胞线粒体呼吸率和产能代谢的影响. *生物物理学报*, 2007, 23(6): 436–442.
- [7] 黄光明, 沈薇. SCD1对肝癌SMMC-7721细胞脂质代谢的影响及可能机制. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(8): 653–657.
- [8] LI S, LIU R, PAN Q, *et al*. De novo lipogenesis is elicited dramatically in human hepatocellular carcinoma especially in hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Med Comm*, 2020, 1(2): 178–187.
- [9] 汪浩. p53凋亡刺激蛋白2调控肝癌脂质代谢的研究. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [10] CHENG C, GENG F, CHENG X, 等. 脂质代谢重编程及其在癌症中潜在靶点的研究. *癌症*, 2018, 37(11): 473–493.
- [11] GAO X, LIN S H, REN F, *et al*. Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11960.
- [12] 齐仁立, 黄金秀, 杨飞云, 等. 脂肪酸转运蛋白家族及其介导的脂肪酸跨膜转运. *动物营养学报*, 2013, 25(5): 905–911.
- [13] WANG X, HASSAN W, JABEEN Q, *et al*. Interdependent and independent multidimensional role of tumor microenvironment on hepatocellular carcinoma. *Cytokine*, 2018, 103: 150–159.
- [14] 李柱, 谭支良, 韩雪峰, 等. 脂肪酸转运蛋白家族(FATPs)的研究进展. *生命科学研究*, 2013, 17(4): 348–353.
- [15] HU B, LIN J Z, YANG X B, *et al*. Aberrant lipid metabolism in hepatocellular carcinoma cells as well as immune microenvironment: A review. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12772[2020-12-12]. <https://doi.org/10.1111/cpr.12772>.
- [16] IPSEN D H, LYKKESFELDT J, TVEDEN-NYBORG P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(18): 3313–3327.
- [17] BECHMANN L P, HANNIVOORT R A, GERKEN G, *et al*. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 952–964.
- [18] CASSIM S, RAYMOND V A, DEHBIDI-ASSADZADEH L, *et al*. Metabolic reprogramming enables hepatocarcinoma cells to efficiently adapt and survive to a nutrient-restricted microenvironment. *Cell Cycle*, 2018, 17(7): 903–916.
- [19] LI Y, CAI W, YI Q, *et al*. Lipid droplets may lay a spacial foundation for vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma. *Med Hypotheses*, 2014, 83(1): 56–59.
- [20] HEIDEN M G V, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, 324(5930): 1029–1033.
- [21] PIKE L S, SMIFT A L, CROTEAU N J, *et al*. Inhibition of fatty acid oxidation by etomoxir impairs NADPH production and increases reactive oxygen species resulting in ATP depletion and cell death in human

- glioblastoma cells. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6): 726–734.
- [22] WANG H C. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in WSSV-infected shrimp. *Fish and Shellfish Immunology*, 2016, 53: 61–61.
- [23] 王明达. HBx在代谢应激条件下对肝癌细胞存活的调控和机制研究. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [24] LIN H P, CHENG Z L, HE R Y, *et al.* Destabilization of fatty acid synthase by acetylation inhibits de novo lipogenesis and tumor cell growth. *Cancer Res*, 2016, 76(23): 6924–6936.
- [25] 龚娇娇. FASN在乙型肝炎病毒相关性肝癌迁移侵袭过程中的作用机制研究. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [26] MACH N, JACOBS A, KRUIJT L, *et al.* Alteration of gene expression in mammary gland tissue of dairy cows in response to dietary unsaturated fatty acids. *Animal*, 2011, 5(8): 1217–1230.
- [27] 马柳安, 邱惠玲, 李荔, 等. miRNA通过PPAR和AMPK/SREBPs信号通路调控脂质代谢. *生命的化学*, 2017, 37(6): 1017–1029.
- [28] 沈亮. MicroRNA-199a-3p调控mTOR信号通路抑制胶质瘤细胞增殖的机制研究. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [29] CUI M, WANG Y, SUN B, *et al.* MiR-205 modulates abnormal lipid metabolism of hepatoma cells via targeting acyl-CoA synthetase long-chain family member 1 (ACSL1) mRNA. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(2): 270–275.
- [30] LLIOPOULOS D, DROSATOS K, HLYAMA Y, *et al.* Micro RNA-370 controls the expression of micro RNA-122 and Cpt1 $\alpha$  and affects lipid metabolism. *Lipid Res*, 2010, 51(6): 1513–1523.
- [31] 苏东玮, 皮浩, 方国恩, 等. 低糖低氧状态下AMPK通路通过PPAR $\alpha$ 调控CPT1c影响人甲状腺乳头状癌B-CPAP细胞的凋亡. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(5): 508–514.
- [32] 贾夏丽, 潘洋洋, 乔利英, 等. 脂肪分化相关信号通路及microRNA调节研究进展. *畜牧兽医学报*, 2015, 46(4): 518–525.
- [33] 刘柳. PRMT5通过甲基化SREBP1a影响肝癌细胞脂质代谢及增殖. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [34] HICKS J A, TRAKOOLJUL N, LIU H C. Discovery of chicken microRNAs associated with lipogenesis and cell proliferation. *Physiol Genomics*, 2010, 41(2): 185–193.
- [35] ZHU D Q, LOU Y F, HE Z G, *et al.* Nucleotidyl transferase TUT1 inhibits lipogenesis in osteosarcoma cells through regulation of microRNA-24 and microRNA-29a. *Tumor Biol*, 2014, 35(12): 11829–11835.
- [36] 李艳, 李荣华, 符小玉, 等. MicroRNA-33b通过靶向调控SALL4的表达抑制肝细胞癌细胞增殖. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41(9): 905–910.
- [37] 于俊杰, 詹晓蓉, 王晓辰, 等. MicroRNA-185改善非酒精性脂肪肝小鼠胰岛素敏感性并调节脂代谢基因的表达. *现代生物医学进展*, 2018, 18(8): 1425–1430.
- [38] MENENDEZ J A, LUPU R. Fatty acid synthase (FASN) as a therapeutic target in breast cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(11): 1001–1016.

(2020-10-27收稿, 2020-12-13修回)

编辑 汤洁