

Th2 分化、抑制 Th1 分化,能有效抑制 TNF- α 和 IL6 分泌^[17]。作为主要由 Th2 产生的细胞因子,IL-4 能引发抗炎细胞因子的释放,抑制单核细胞产生的促炎细胞因子的释放。有研究表明,普通脓毒症组及脓毒症急性肺损伤组患儿血清 IL-4 水平明显高于对照组,其水平可反映脓毒症合并急性肺损伤患儿的严重程度,这可能是由于随着病情加重,细胞免疫功能受到严重抑制,机体主要启动 Th2 抗炎为主的免疫反应^[18]。因此,IL-4 对脓毒症患儿病情严重程度及预后评估有一定价值,未来需要进一步研究,继续深入探讨 IL-4 在儿童脓毒症中的价值。

1.8 CRP CRP 是一种急性时相蛋白,由人体的肝细胞合成,包括 5 个多肽链亚基,以非共价键结合形成聚合物,是机体炎症反应的重要标志。遇到细菌感染、组织损伤等时,机体会出现炎症应激,促炎性细胞因子增加,肝细胞被刺激合成 CRP。炎症发生后 6~12 h 外周血中的 CRP 水平可能会上升到正常值的 100~1 000 倍,而它的半衰期仅为 4~6 h,因此它被用作早期的炎症检测标志物。CRP 水平与其所涉及的感染及组织的损害程度直接关联,且不会受性别、年龄、温度等因素的影响。但 CRP 对于病毒感染的反应较弱。人体遭受病毒感染后,血清 CRP 水平并不能显著升高。CRP 检测成本低,可用性高、易于解释,是急诊和门诊最常用的标志物,可反映全身炎症反应、器官损伤程度,但无法判断具体哪个部位感染或损伤^[19]。因此,CRP 在临床应用广泛,可以识别早期的感染及感染的严重程度。但陆文峰等^[20]的研究表明 CRP 的特异性较差,因为其水平在创伤、缺血、烧伤和其他炎性疾病的情况下也会升高,作为脓毒症的特异性诊断指标仍受到广泛质疑,但 CRP 水平可用于评价脓毒症患儿的死亡风险^[20-22]。有大量文献表明,通过检测血液中的 CRP 水平,可以较为精确地识别出是否存在感染或脓毒症的风险^[23-24]。有研究表明,脓毒症儿童血液中 CRP 水平对判断脓毒症患儿病情严重程度有重要参考价值。同时,在脓毒症患儿接受相应治疗后,CRP 水平也会随之下降。若患儿在治疗过程中 CRP 水平依旧较高,则说明该患儿的病情仍较严重,这也能为临床医生准确评估预后提供有力支持^[25-26]。因此,CRP 可作为辅助指标来早期识别脓毒症,判断脓毒症病情,评估患儿死亡风险,同时在病毒与细菌感染的鉴别诊断中 CRP 也可以提供指导性作用。

1.9 PCT PCT 是由甲状腺 C 细胞、肺或肠的神经内分泌细胞分泌的由 116 个氨基酸组成的肽。健康人血清 PCT 水平极低,但当机体受到细菌攻击,出现全身炎症反应综合征、脓毒症、急慢性肺炎时,机体产生多种促炎细胞因子,包括 IL-8、TNF- α 、IL-6 等。这

些炎症因子的分泌促进 PCT 产生,但病毒感染时 PCT 水平并不上升,因此 PCT 已成为早期细菌感染的重要指标,尤其是在脓毒症等严重感染的诊断中。人体感染细菌 2~6 h 后,PCT 水平明显上升,在感染 12 h 后,PCT 可逐渐达到最高水平,并维持稳定状态,不受体内外温度及环境的影响^[27]。有研究表明,PCT 水平越高,脓毒症患儿病情越严重^[28],PCT 水平在感染得到有效治疗后很快下降,若持续升高,表明脓毒症患儿病情逐渐加重,死亡风险逐渐增加,预后不佳^[29-30]。由此可知,PCT 灵敏度、特异度高,可早期识别感染,是脓毒症诊断重要标志物之一,也是监测治疗效果、评估脓毒症患儿病情严重程度及预测其预后的有效工具。

1.10 LA 人体的肌肉、骨骼、红细胞以及脑组织等血液供应减少会导致对氧气的需求得不到满足,进而引发细胞氧利用障碍,最终导致线粒体的活性降低,无氧酵解增加,持续产生 LA。LA 水平升高意味着脏器低灌注、无氧代谢增多。相关研究发现,血清 LA 水平与脓毒症患儿的病死率呈正相关,LA 水平越高,患儿脓毒症病情越严重,治疗越困难,LA 水平进行性升高,提示预后不良^[31-32]。LA 对预测败血症患者的预后有一定的价值,值得临床应用^[33]。相关研究结果显示,存活患儿的 LA 水平在积极治疗后逐渐降低,较低的 LA 清除率可加重脓毒症患儿病情^[34-35]。因此,加强患儿的血流动力学管理、做好感染控制、改善循环状态、检测并保护患儿重要脏器功能对降低儿童脓毒症病死率意义重大。

1.11 铁蛋白 血清铁蛋白是一种急性时相蛋白,在发生炎症、感染、组织损伤、肿瘤等情况时其水平可显著上升。脓毒症患儿由于病原微生物侵入机体,引起过度的炎症反应,可引起多脏器细胞损伤,尤其肝细胞受损时,导致大量铁蛋白释放入血,血清铁蛋白增加。相关研究表明,严重脓毒症组血清铁蛋白水平高于普通脓毒症组,出现多脏器衰竭及弥漫性血管内凝血的患儿血清铁蛋白水平异常升高,而普通感染组铁蛋白较正常值稍高,明显低于脓毒症组。此外,铁蛋白水平与病情呈正相关,随着病情好转,血清铁蛋白水平随之下降,如不下降或持续升高,提示预后不良^[36]。相关研究表明,铁蛋白可用于评价具有不同炎症反应脓毒症患儿的死亡风险^[21]。因此,血清铁蛋白可作为反映炎症感染严重程度的间接指标,同时可以用来判断脓毒症患儿的预后。

1.12 sCD14-ST sCD14-ST 是一种多功能糖蛋白,广泛表达于单核/巨噬细胞系统,具有识别不同细菌蛋白的能力。以革兰阴性细菌脂多糖(LPS)为例,sCD14-ST 可识别 LPS 或 LPS 与血清脂蛋白结合蛋白复合物,并在 Toll 样受体 4(TLR4)和髓样分化蛋

白 2 的辅助下跨膜传递信号,触发胞内级联信号传导反应,激活靶细胞释放大量细胞因子,引起炎症反应^[37]。MASSON 等^[38]的研究发现,sCD14-ST 水平增加预示着更高的 90 d 病死率,sCD14-ST 是脓毒症患者宿主反应和病死率的早期预测因子。XIAO 等^[39]的一项前瞻性队列研究发现,sCD14-ST 可用来指导缩短脓症患者抗菌药物治疗时间,而不会带来死亡、反复感染和加重器官衰竭等更严重后果的风险。因此,sCD14-ST 作为一项炎症反应标志物,它的检测对脓毒症的早期识别及病死率预测及抗菌药物使用疗程的指导有重要意义。

2 小 结

本文总结了各种生物标志物在儿童脓毒症中的临床应用进展。儿童脓毒症仍然是需要不断研究及解决的临床难题,其辅助诊断的指标在临床中发挥了巨大作用。研究显示,当使用脓毒症的生物标志物时,脓毒症的诊断得到很大改善,利用生物标志物来鉴别脓毒症仍然是重要且公认的研究热点^[40]。生物标志物作为简单、快捷的指标,在儿童脓毒症的识别、诊断、治疗及预后判断方面具有重要意义。但是目前部分生物标志物的具体机制尚不完全清楚,临床应用并不广泛,尤其是在基层医疗机构。应加强各项生物标志物的临床应用,早期识别儿童脓毒症,避免因漏诊、误诊而造成严重后果。未来在儿童脓毒症方面还有更多的生物标志物需要去发掘。

参 考 文 献

[1] DUGANI S, KISSOON N. Global advocacy needed for sepsis in children[J]. *J Infect*, 2017, 74 (Suppl 1): S61-S65.

[2] TAN B, WONG J J M, SULTANA R, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(4): 352-362.

[3] 喻坤, 颜海鹏, 卢秀兰, 等. 细胞因子免疫分型对脓毒症患儿病情及预后的评价作用[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(6): 468-471.

[4] SMOK B, DOMAGALSKI K, PAWŁOWSKA M. Diagnostic and prognostic value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and sepsis in children [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8201585.

[5] BIAN F F, WU Y E, ZHANG C L. Variation in the levels of IL-6 in pediatric patients with severe bacterial infectious diseases and correlation analysis between the levels of IL-6 and procalcitonin[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3484-3488.

[6] SONG J, PARK D W, MOON S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the sepsis-3 def-

initions[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 968.

[7] 李明阳, 王淑霞, 刘希波, 等. 中国和俄罗斯 1990—2017 年 5 岁以下儿童死亡率比较研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(9): 1021-1025.

[8] THAO P, TRA T T, SON N T, et al. Reduction in the IL-6 level at 24 h after admission to the intensive care unit is a survival predictor for Vietnamese patients with sepsis and septic shock: a prospective study[J]. *BMC Emerg Med*, 2018, 18(1): 39.

[9] ZENG G, CHEN D, ZHOU R, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7): e24505.

[10] 朱德胜, 罗兰, 曾方玲. 肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 2 水平在脓毒症患儿心肌早期损伤中的预测作用[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2017, 9(3): 262-264.

[11] DAGYS A, LAUCAITYTĖ G, VOLKEVIČIŪTĖ A, et al. Blood biomarkers in early bacterial infection and sepsis diagnostics in feverish young children[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(4): 753-761.

[12] ZHANG Y, LUO Y, NIJIATIJANG G, et al. Correlations of changes in brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac troponin I (cTnI) with levels of C-reactive protein (CRP) and TNF- α in pediatric patients with sepsis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2561-2566.

[13] 杨雨薇, 武荣, 苗业权, 等. 儿童脓毒症病理生理特征及早期诊断生物学标志物的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(24): 31-36.

[14] XU X J, LUO Z B, XIA T, et al. Comparison of interleukin-6, interleukin-10, procalcitonin and C-reactive protein in identifying high-risk febrile illness in pediatric cancer patients: a prospective observational study[J]. *Cytokine*, 2019, 116: 1-6.

[15] ZHANG Y, LI B, NING B. Evaluating IL-6 and IL-10 as rapid diagnostic tools for gram-negative bacteria and as disease severity predictors in pediatric sepsis patients in the intensive care unit [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1043968.

[16] ZHU Q, LI H, ZHENG S, et al. IL-6 and IL-10 are associated with gram-negative and gram-positive bacteria infection in lymphoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 856039.

[17] SCHRIJVER D P, RÖRING R J, DECKERS J, et al. Resolving sepsis-induced immunoparalysis via trained immunity by targeting interleukin-4 to myeloid cells[J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(9): 1097-1112.

[18] 高刘炯, 李小磊, 宁文慧, 等. 脓毒症合并急性肺损伤患儿 Th1/Th2 比值及细胞因子临床意义分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(21): 2922-2925.

[19] ALI W A, BAZAN N S, ELBERRY A A, et al. A randomized trial to compare procalcitonin and C-reactive pro-

- tein in assessing severity of sepsis and in guiding antibacterial therapy in Egyptian critically ill patients[J]. *Iran J Med Sci*, 2021, 190(4):1487-1495.
- [20] 陆文峰,张洁,何兵,等. 几种感染指标在儿童细菌性脓毒症的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(1):61-64.
- [21] 方伯梁,钱素云. 利用 C-反应蛋白和铁蛋白水平评估儿童脓毒症的死亡风险[J]. *中国小儿急救医学*, 2023, 30(9):647.
- [22] RAUTIAINEN L, CIRKO A, PAVARE J, et al. Biomarker combinations in predicting sepsis in hospitalized children with fever[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1):272.
- [23] FLORIN T A, AMBROGGIO L, BROKAMP C, et al. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia [J]. *Pediatrics*, 2020, 145(6):e20193728.
- [24] 周彬,曾词正,黄宇戈,等. pSOFA 评分联合 C-反应蛋白、降钙素原在脓毒症患者预后评估中的作用[J]. *临床荟萃*, 2022, 37(7):616-622.
- [25] 邢静,卢艳辉,王艳飞,等. 小儿脓毒血症血清 NT-proBNP、CRP、IL-10 及 TNF- α 水平变化及其与预后的关系[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(5):519-523.
- [26] 孙霄昂,宁铂涛. 常用炎症指标在儿童感染性疾病中的临床研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2023, 30(8):590-595.
- [27] 徐梅先,刘刚,曹利静,等. 降钙素原和淋巴细胞动态变化分层对儿童严重脓毒症死亡的预测作用[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(9):773-778.
- [28] LU Y, SONG L. Clinical significance of procalcitonin, lactic acid, and endotoxin testing for children with severe pneumonia and sepsis [J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(3):218-223.
- [29] 陈婷,李雪茹,罗菲菲,等. 脓毒症患者血清 SAA、PCT、CRP 水平与预后的关系及其诊断价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(10):1903-1907.
- [30] SUN D, WANG Q, ZHANG X, et al. Clinical application of serum inflammatory factors combined with dynamic detection in the diagnosis and treatment of neonatal sepsis [J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(2):325-332.
- [31] 郭张妍,田家豪,王敏,等. 氧代谢指标与严重脓毒症患儿的预后相关性研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(12):1077-1081.
- [32] 闫宝兰,郑丹丹,梁娟,等. 小儿脓毒症患者死亡的相关危险因素分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(10):1149-1152.
- [33] MA H, LIU H, WU C, et al. Diagnostic value of serum heparin binding protein, blood lactic acid combined with hs-CRP in sepsis and its relationship with prognosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:5023733.
- [34] 李育梅,陈聪德,张丹如,等. 重症脓毒症患者血乳酸、肌钙蛋白、凝血指标动态变化特点及与预后的关系分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(23):3544-3547.
- [35] 徐旭东,刘杨,古恩琼,等. 动脉血乳酸联合肺泡-动脉血氧分压差水平对脓毒症儿童早期病情判断及预后评估的价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(6):53-62.
- [36] 朱金兰,黄铁栓. 脓毒症患者血清铁蛋白水平测定的意义及与预后的关系[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(增刊 2):101-103.
- [37] 郭宇,刘颖,梁玉龙,等. 新型生物标志物 Presepsin 在临床感染性疾病诊疗中的应用与探讨[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(2):132-137.
- [38] MASSON S, CAIRONI P, FANIZZA C, et al. Circulating presepsin(soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock; data from the multicenter, randomized ALBIOS trial[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(1):12-20.
- [39] XIAO H L, WANG G X, WANG Y, et al. Potential value of presepsin guidance in shortening antibiotic therapy in septic patients;a multicenter, prospective cohort trial[J]. *Shock*, 2022, 57(1):63-71.
- [40] WONG H R. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2):283-288.

(收稿日期:2024-02-05 修回日期:2024-07-11)

(上接第 3245 页)

- [14] 李小露,张婷. 艰难梭菌感染病原学检测技术[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(7):772-774.
- [15] WEN B J, TE L G, LIU X X, et al. The value of fecal calprotectin in Clostridioides difficile infection; A systematic review[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:881816.
- [16] WAN J, ZHANG Y J, HE W F, et al. Gut microbiota and metabolite changes in patients with ulcerative colitis and clostridioides difficile infection[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:802823.
- [17] 袁有华,姚宗会,王保亚,等. 河南省首例 O27 型高产毒艰难梭菌重症感染报告[J]. *检验医学*, 2020, 35(1):90-91.
- [18] FISHBEIN S R S, HINK T, RESKE K A, et al. Randomized controlled trial of oral vancomycin treatment in clostridioides difficile-Colonized patients[J]. *mSphere*, 2021, 6(1):e00936-20.
- [19] CHENG F, HUANG Z, LI Z, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease;a systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2022, 114(9):543-549.
- [20] KIERSNOWSKA Z M, LEMIECH-MIROWSKA E, MIC-HALKIEWICZ M. Detection and analysis of Clostridioides difficile spores in a hospital environment[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(23):15670.

(收稿日期:2024-02-11 修回日期:2024-06-18)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.031

ncRNA 介导的肝细胞癌脂肪酸代谢重编程研究进展*

张凯楠¹, 张林敏²综述, 伏建峰^{2△} 审校1. 新疆医科大学研究生学院, 新疆乌鲁木齐 830017; 2. 新疆军区总医院全军临床
检验诊断中心, 新疆乌鲁木齐 830017

摘要:肝细胞癌(HCC)侵袭性强、预后不佳,其防治一直是临床医学关注的焦点和亟待解决的难题。脂肪酸代谢的异常与 HCC 的发生、发展存在密切联系,从 HCC 脂肪酸代谢的过程和特点着手,有可能是解决 HCC 防治难题的关键。研究显示,非编码 RNA(ncRNA)介导的 HCC 脂肪酸代谢重编程是影响 HCC 发生、发展的重要机制。该文总结了近年来 ncRNA 介导 HCC 脂肪酸代谢重编程的研究进展,包括脂肪酸代谢在 HCC 进程中的效应作用、ncRNA 调节 HCC 的脂肪酸代谢重编程和针对 HCC 中靶向脂肪酸代谢的 ncRNA 的治疗潜力。通过层级论述、分析,阐明 ncRNA 调控 HCC 脂肪酸代谢重编程、进而制约影响 HCC 演进进程的作用。基于对 ncRNA 介导 HCC 脂肪酸代谢重编程的新认知,ncRNA 有望为临床 HCC 防治探寻药物作用新靶点和研发药物前体,提供新思路和新途径,并为可能的新药目标化合物设计和深入的药物构效关系研究提供借鉴和参考。

关键词:肝细胞癌; 脂肪酸代谢; 长链非编码 RNA; 代谢重编程; 非酒精性脂肪肝

中图法分类号:R446.1;R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)21-3251-05

Advances in ncRNA-mediated reprogramming of fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma*

ZHANG Kainan¹, ZHANG Linmin², FU Jianfeng^{2△}

1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China;

2. Clinical Laboratory Diagnostic Center, Xinjiang Military Command General
Hospital, Urumqi, Xinjiang 830017, China

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is highly invasive with a poor prognosis, making its prevention and treatment a central focus in clinical medicine and an urgent challenge to address. Abnormal fatty acid metabolism is closely linked to the occurrence and progression of HCC. Investigating the processes and characteristics of fatty acid metabolism in HCC may provide critical insights into overcoming these challenges. Recent studies have demonstrated that non-coding RNA (ncRNA)-mediated reprogramming of fatty acid metabolism is a key mechanism influencing the development and progression of HCC. This review summarizes the recent research advances on ncRNA-mediated reprogramming of fatty acid metabolism in HCC, including the role of fatty acid metabolism in HCC progression, ncRNA regulation of metabolic reprogramming, and the therapeutic potential of ncRNAs targeting fatty acid metabolism in HCC. Through a detailed discussion and analysis, the regulatory role of ncRNAs in reprogramming fatty acid metabolism, and their impact on constraining HCC evolution, are elucidated. Based on this emerging understanding, ncRNAs hold promise for identifying new therapeutic targets, developing drug precursors for HCC prevention and treatment, and guiding the design of novel compounds for future drugs. These insights may also inform deeper studies of drug structure-activity relationships.

Key words: hepatocellular carcinoma; fatty acid metabolism; long chain non-coding RNA; metabolic reprogramming; non-alcoholic fatty liver

肝细胞癌(HCC)是人类最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在肿瘤中排名第4,病死率排名第2^[1]。先前的研究表明,发生 HCC 的主要危险因素是病毒性肝炎、酒精性肝病及肝硬化^[2-4]。然而,近年来随着人

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C245)。

△ 通信作者, E-mail: dxpjf@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241011.1250.002.html>(2024-10-11)

们饮食结构的改变,非酒精性脂肪肝(NAFLD)在人群中的发病率逐年增加,研究显示,大约 25% 的 NAFLD 患者最终会发展为肝硬化甚至肝癌,表明 NAFLD 正在成为 HCC 的主要危险因素^[5]。NAFLD 的根本原因是肝细胞中脂肪酸(FA)代谢紊乱导致的甘油三酯(TG)异常聚集。因此,NAFLD 向 HCC 演进的基本机制可能是脂肪酸代谢的持续失调,而研究 HCC 中脂肪酸代谢紊乱的机制将有助于验证这一假设。基于此,本文就近年来非编码 RNA(ncRNA)介导 HCC 脂肪酸代谢重编程的相关研究进展作一综述。

1 脂肪酸代谢在 HCC 进程中的效应作用

脂肪酸由不同长度的脂肪族碳氢链交叉相连而成,在其碳氢链末端有一个羧基,为发挥其生物学效应的重要位点^[6]。肝脏中脂肪酸代谢包括脂肪酸的合成、储存、释放和分解,这一代谢过程对许多生物学活动都至关重要^[6]。此外,脂肪酸可以与甘油酯化,生成可以储存能量的 TG,以便在营养缺乏时释放能量^[7]。许多研究表明,脂肪酸代谢异常与 HCC 的演进特征之间存在关联,包括不受限制的细胞增殖、异常的新生血管生成和细胞浸润、侵袭^[8-9]。此种关联性已被确定为 HCC 的一个特征,进而可针对脂肪酸代谢相关的分子,特别是 ncRNA,提出了一个可能的治疗 HCC 策略^[10]。

一般而言,在 HCC 的合成代谢和分解代谢途径中,脂肪酸都是上调的。一方面,脂肪酸为磷脂酰脂肪酸的合成提供底物和 TG;另一方面,脂肪酸可以在线粒体中进行 β -脂肪酸氧化,为细胞提供能量。研究显示,HCC 中的脂肪酸代谢涉及一系列参与脂肪酸代谢酶的活性增加,包括:(1)肝细胞内外源性脂肪酸的转运蛋白,如脂肪酸转化酶(FAT/CD36)和脂肪酸结合蛋白(FABPs);(2)调节脂肪酸的从头合成的酶,如乙酰 CoA 合成酶(ACC)、脂肪酸合成酶(FASN)、硬脂酰-CoA 去饱和酶(SCD)、甘油-3-磷酸酯酰转移酶(GPATs)和二酰甘油酯转移酶(DGAT);(3)调节肝脏脂肪酸 β -氧化的酶,如卡尼汀棕榈酰基转移酶 1 α (CPT1 α)等。脂肪酸代谢酶基因的编码和激活受代谢相关转录因子的调节,如甾醇调节元件结合蛋白(SREBP)、肝脏 X 受体(LXRs)和过氧化物酶体激活受体(PPARs)等。这些转录因子直接影响下游脂肪酸代谢酶的基因表达进而改变细胞的脂肪酸代谢,从而影响 HCC 的肿瘤行为。

2 ncRNAs 调节 HCC 的脂肪酸代谢重编程

ncRNA 是指通常情况下不具有翻译功能的 RNA,其在细胞生长、凋亡中发挥着重要的作用。研究显示,ncRNA 通过表观遗传修饰、直接转录调控、吸附 miRNA,以及对 mRNA 稳定性、染色质结构和

蛋白质(包括转录因子)的调节发挥调控肿瘤演进的作用。并且,被其调控的各类大分子也可作为脂肪酸代谢的媒介。ncRNA 调节脂肪酸摄取、合成,以及 HCC 细胞中的 β -氧化,直接靶向参与脂肪酸代谢的酶或通过癌症相关的信号通路间接调节这些酶。此外,ncRNA 还可通过靶向特定的转录因子调节脂肪酸代谢重编程。因此,由 ncRNA 介导的脂肪酸重编程在 HCC 的发病机制中起着非常重要的作用,但其具体的分子机制和信号通路还有待进一步研究和阐明。鉴于 ncRNA 在 HCC 进展中的强大驱动作用,ncRNA 对 HCC 代谢重编程的调控可能是 HCC 演进过程中的一个关键环节。

2.1 ncRNA 通过调节 HCC 中的游离脂肪酸(FFA)摄取相关蛋白进而参与脂肪酸代谢重编程 FFA 的摄取在 HCC 的发展中起着至关重要的作用,其直接决定了 HCC 是否有足够的原料进行下一步的脂肪酸合成。ncRNA 可以调节 FFA 摄取的相关基因及转录因子表达。目前,有研究表明 ncRNA 通过靶向 FABPs 调节 FFA 的摄取。例如:微小 RNA(miR)-3941、miR-4517 和 miR-4672 参与肿瘤微环境的建立并促进肿瘤的形成。它们可以靶向抑制脂肪酸结合蛋白 1(FABP1)的表达、影响肝脏脂肪变性程度,进而影响 HCC 的进程^[11]。此外,miR-603 可抑制 FABP1 的表达,促进脂肪酸代谢和相关蛋白的表达,最终增加细胞的氧化应激水平,导致 HCC 的转移^[12]。然而,由于脂肪酸代谢的复杂性,目前还没有关于 ncRNA 作用于其他代谢酶来调节 FFA 吸收的报道,如 FATPs 和 CD36,需要更全面的研究来填补这些空白。

2.2 ncRNA 通过调节 PPARs 进而参与脂肪酸代谢重编程 PPARs 是一种配体诱导的核受体,控制着各种细胞内的代谢过程。PPAR γ /PPAR α 均在肝脏中高度表达,调节不同的脂肪酸代谢过程,其中 PPAR γ 主要促进脂肪酸的摄取和储存^[13]。PPAR γ 受多种 ncRNA 的调控,并且调控方式多样化。例如:miR-27a 在 HCC 细胞中的表达显著上调,并促进 HCC 细胞的增殖;而直接抑制 PPAR γ 的表达,也可促进 HCC 细胞的增殖^[14]。PPAR γ 也是 miR-130b 的一个靶基因,miR-130b 可抑制 PPAR γ 的表达,促进 HCC 细胞的间质化^[15]。另外,miR-21、miR-27b 和 miR-33a 也均可通过抑制 PPAR γ 的表达,促进 HCC 的演进^[16-17]。除了直接调节外,ncRNA 还可以通过调节下游基因与 PPAR γ 的相互作用来调节 PPAR γ 的表达。长链非编码 RNA(lncRNA)KDM5D-4 通过激活脂素基因 2(LIPIN2)诱导的 PPAR γ ,引发肝细胞中脂肪酸脂滴的形成增加,并通过直接作用于 HCC 中的 CITED2 和 UPF1 蛋白来抑