

代谢相关性脂肪肝病相关肝细胞癌代谢重编程的研究进展

白瑜¹, 黄峰¹, 晁旭², 冯雪松³

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学基础医学院病理学教研室, 陕西 咸阳 712046; 3. 陕西中医药大学基础医学院生物化学教研室, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 肝癌是一种常见恶性肿瘤, 近年来其发病率和死亡率呈下降趋势, 但代谢相关性脂肪肝病相关肝细胞癌的发病率却呈上升趋势。全文主要讨论代谢相关性脂肪肝病相关肝细胞癌的形成机制, 重点就三种关键细胞代谢途径(糖代谢、脂肪酸代谢和氨基酸代谢)与代谢相关性脂肪肝病相关肝细胞癌的研究现状进行分析。

关键词: 代谢相关性脂肪肝病; 肝细胞癌; 代谢重编程

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)07-0590-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.07.B011

Research Advances in Metabolic Reprogramming of Hepatocellular Carcinoma Related to Metabolic Associated Fatty Liver Disease

BAI Yu¹, HUANG Feng¹, CHAO Xu², FENG Xue-song³

(1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China; 2. Department of Pathology, Basic Medical College, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 3. Department of Biochemistry, Basic Medical College, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: The overall incidence and mortality rates of liver cancer have been decreased in recent years, however, the incidence rate of hepatocellular carcinoma(HCC) related to metabolic associated fatty liver disease(MAFLD) is rising. This article reviews the research advances in pathogenesis of MAFLD-HCC, and its relation with three key cellular metabolic pathways (glucose metabolism, fatty acid metabolism and amino acid metabolism).

Subject words: metabolic related fatty liver disease; hepatocellular carcinoma; metabolic reprogramming

随着生活水平的提高, 高血压、高脂血症和 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)患者日益增多, 与代谢功能障碍相关的脂肪性肝病是全球关注的一个健康问题^[1]。最近国际专家组共识提出以“代谢相关性脂肪肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”取代非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[2]。目前, MAFLD 已成为终末期肝脏疾病——肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的主要原因之一, 其全球发病率高达

25.2%, 其中亚洲发病率约为 27%^[3-4]。因此, 探究 MAFLD 相关 HCC (MAFLD-HCC) 致病机制及诊疗手段具有重要意义。

新陈代谢的重编程不仅是癌症的十大特征之一, 同时也是代谢本身的标志^[5]。MAFLD-HCC 不仅可以通过代谢重编程控制肿瘤能量和生物合成途径的变化, 同时可以直接针对 MAFLD 中代谢功能障碍来防止 HCC 的发生。

1 MAFLD-HCC 形成原因

HCC 占肝脏原发性肿瘤的 90%以上, HCC 发生

基金项目: 国家自然科学基金(81774132); 陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YS05)

通信作者: 黄峰, E-mail: hf9939@163.com

收稿日期: 2022-02-16; **修回日期:** 2022-04-01

包括多种危险因素,其中 MAFLD 在国内较为多见^[6]。MAFLD 被认为是代谢综合征的重要肝脏表现,是在 NAFLD 的基础上重新定义,其新的诊断标准是基于多种检查提示存在脂肪肝,同时合并以下三个条件之一:超重/肥胖、MAFLD 与 T2DM、代谢功能障碍^[7]。在越来越多由代谢综合征引起的肝癌患者中^[8],存在较多没有肝硬化而出现肝癌的情况;并且比较其他诸多病因,发现没有针对 MAFLD-HCC 的简单、高效的诊疗办法;此外,受累人群对 MAFLD 这一疾病以及该疾病相关并发症的认识极差,而这种意识的缺乏将导致晚期 HCC 的发生^[9]。

2 MAFLD-HCC 的分子机制

MAFLD 与 HCC 关系的生物学机制还未完全阐明。“两次打击”假设现早已过时,“多重打击”假设则认为多次损伤共同作用于遗传易感受试者后将会破坏肝脏的正常代谢活动,更加准确地阐明了 MAFLD-HCC 的发病机制^[10]。目前,胰岛素抵抗、氧化应激、免疫细胞反应以及肠道菌群改变等多种肿瘤微环境因素,对该疾病的发生、发展存在着深远影响^[11]。

2.1 脂肪堆积及胰岛素抵抗

最近的证据表明,肝外器官会影响 MAFLD 的进展,其中脂肪堆积以及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)发挥着关键的作用^[12-13]。MAFLD 是由肝脏中的异位脂肪堆积驱动,同时也是 IR 的一个指标^[14]。MAFLD 与 T2DM 的共同环节是 IR^[14-15]。最近的荟萃分析显示,T2DM 患者中 MAFLD 的总体患病率为 55.5%^[16],此外,肥胖和 T2DM 似乎都在肝癌发生中起关键作用^[17-18],那么通过抑制脂肪堆积以及 IR,则会减少 MAFLD-HCC 的发生。研究发现,肠道糖异生可以通过肠-脑-肝神经回路特异性调节肝脏脂肪变性的发生^[19],表明抑制糖代谢可以进一步促进脂肪的消耗,从而抑制 MAFLD 进一步发展。

2.2 炎症通路

癌症的发生离不开炎症的存在这一前提,HCC 亦如此。目前已知炎症诱导在 MAFLD 的进展中发挥着至关重要的作用,例如:TNF- α 激活在 MAFLD 中发挥的作用主要是通过诱导氧化应激的转录途径,然后与炎症相互作用以促进肝细胞退化^[20],进而抑制脂肪堆积;此外,TNF- α 也是促肿瘤细胞因子之

一,通过激活 NF- κ B 信号通路诱导炎症因子促进肝脏肿瘤发生^[21]。研究发现,在 MAFLD 小鼠模型中,利拉鲁肽抑制 NF- κ B 信号通路减少各类促炎因子的产生,达到逆转由此产生的肝细胞变性^[22]。Qiao 等^[23]发现,STING-IRF3 通路通过诱导炎症减少和细胞凋亡以及干扰葡萄糖和脂质代谢来抑制肝细胞损伤和缓解功能障碍,该途径可能是预防 MAFLD 发展和进展为 HCC 的新治疗靶点。

2.3 参与 MAFLD-HCC 的免疫细胞

肝脏是一种具有大量先天和先天样免疫细胞的中枢免疫器官,如巨噬细胞、自然杀伤 T 细胞(natural killer T cells, NKT)、树突细胞(dendritic cells, DC)等^[24]。肝细胞和肝窦内皮细胞虽然不是正式的先天免疫细胞,但它们在受到压力时会发挥免疫细胞功能^[25]。NKT 和 DC 则分别通过细胞毒性作用、促炎、抗炎细胞因子,促进 MAFLD 的发病,当 MAFLD 相关的肝 NKT 细胞耗竭后,可以通过激活终末分化 T 细胞上表达的 Tim-3 来诱导细胞凋亡,还可以减轻肝细胞脂肪变性和肝脏炎症,从而缓解 MAFLD 进展^[26]。研究发现,M1 巨噬细胞是通过促进 HCC 细胞中 PD-L1 的表达而发挥促肿瘤作用^[27]。上述研究表明,这些细胞中有些可能会增强或抑制抗癌免疫反应,这对癌症免疫治疗有益或有害,主要因为肝脏是免疫和免疫耐受的器官^[28]。

2.4 肠-肝免疫轴

当机体处于一种稳态时,人类宿主和肠道微生物群之间的关系是互惠互利的,一旦“肠道生态失调”时,就会发生诸多慢性疾病,如代谢综合征和 MAFLD^[29]。在小鼠模型中发现,使用抗生素对肠道微生物组起着抑制作用,从而降低门静脉高压征并防止肝脏肿瘤发生^[30-31]。MAFLD 患者的临床试验表明,肠道内的乳酸杆菌、链球菌和双歧杆菌均可将肝脏的转氨酶恢复至正常水平^[32]。鉴于上述临床证据,肠-肝免疫轴已成为一个快速发展的研究领域,主要是通过调节肠道菌群来治疗 MAFLD-HCC^[33]。

3 代谢重编程及其分子机制

代谢重编程是一个世纪前首次发现的恶性肿瘤的标志。在某些情况下,可以利用重新编程的代谢活动来诊疗癌症,并且还可以通过癌细胞重新连接代

谢途径满足其对 ATP、生物量的产生和氧化还原平衡的需求。癌细胞中代谢重编程的分子机制相当复杂,已发现癌症中的代谢改变与癌基因/肿瘤抑制基因的突变以及异常表达有关。另有研究发现,代谢酶的异常表达也是癌症中代谢重编程的一个关键因素,可以通过减少代谢酶的过度活性达到抗肿瘤功能的最佳状态^[34]。首先,“Warburg 效应”在糖代谢中最常见,也是从癌症中观察到的最公认的代谢表型。其次,脂质代谢的主要功能是将脂质输送到外周组织以供使用或将脂质返回肝脏进行循环或清除,包括 3 种主要途径:外源性、内源性和反向胆固醇转运^[35]。此外,自身免疫性疾病是异质性疾病,包括耐受性电路的破坏和随之而来的自身反应性免疫细胞的激活,氨基酸代谢已经进化到可以控制免疫反应,因而,劫持沿着氨基酸降解途径的关键酶可以控制自身免疫^[36]。

4 MAFLD-HCC 与代谢重编程

以下主要概述 MAFLD-HCC 与糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢之间出现的新型关系。

4.1 MAFLD-HCC 与糖代谢

在肿瘤细胞中,糖酵解、糖异生、磷酸戊糖(pentose phosphate pathway, PPP) 和三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA) 等葡萄糖代谢途径被重新编辑,因此,葡萄糖代谢重编程是最早发现的癌症标志之一^[37]。有氧糖酵解或“Warburg 效应”是在氧气存在的条件下,肝肿瘤细胞通过消耗氧气增强糖酵解^[38];同样,增强的糖酵解伴随着乳酸发酵的增加和线粒体呼吸的缓解,可以保护癌细胞免受氧化应激,有利于肿瘤细胞生长。糖异生是一个消耗能量在肝脏中再生葡萄糖的过程,当血糖水平下降时将其分泌到血液中^[39],糖异生的上调会导致 HCC 增殖的抑制^[40]。研究表明, MALAT1 是 HCC 中葡萄糖代谢的调节靶点,通过提高肝细胞中转录因子 TCF7L2 的翻译来调节癌症葡萄糖代谢、增强糖酵解和抑制糖异生,从而促进 HCC 的发展^[41]。因此,当敲除 HCC 中的 MALAT1 或降低 TCF7L2 水平时,可以作为基于肿瘤葡萄糖代谢治疗 HCC 的新策略。氧化磷酸戊糖激活可以通过增强还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的产生来增加癌细胞的细胞内氧化还原能力,

从而帮助转化细胞逃避氧化应激;并且磷酸戊糖参与 HCC 的发展,其中磷酸戊糖中的限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶是治疗 HCC 的关键酶^[42]。三羧酸循环是满足细胞生物能量、生物合成和氧化还原平衡需求的主要途径,三羧酸循环重新布线和相关酶(如柠檬酸/丙酮酸和苹果酸/天冬氨酸穿梭酶)的基因表达和活性在 HCC 中发挥着潜在作用^[43]。

门静脉高水平的葡萄糖可以诱导肝脏中醛糖还原酶的表达,进而将葡萄糖转化为山梨糖醇,最终代谢为果糖。无论是敲除肝脏中的醛糖还原酶 mRNA,还是使用醛糖还原酶抑制剂治疗后,都可以减轻 T2DM 小鼠的肝脏脂肪变性^[44]。虽然果糖与葡萄糖有相同热量值,但最大不同是果糖不受胰岛素调节影响,即为非胰岛素依赖性代谢,果糖摄入可迅速提高肝细胞脂质从头合成的速度^[45]。因此有效地抑制糖代谢过程,对肥胖、T2DM 和 MAFLD 患者有明显的抑制作用,从而预防 HCC 的发生。

4.2 MAFLD-HCC 与脂质代谢

肝脏参与脂蛋白颗粒的产生、清除,是调节脂蛋白代谢、胆固醇代谢和取代基甘油三酯的主要场所^[46]。肝脏脂肪变性是由于脂质从头合成、脂肪酸摄取、脂肪酸氧化和甘油三酯输出的代谢失调而发展的,其中脂质从头合成是 MAFLD 发病机制中的主要途径^[47],主要是因为增加的脂质从头合成明显导致肝脂肪变性,研究表明,肝脏脂质从头合成是肝内甘油三酯含量的重要调节剂,与胰岛素抵抗相关的循环葡萄糖会刺激 MAFLD 患者的肝脏脂质从头合成^[48]。此外,脂质从头合成与饱和脂肪酸和神经酰胺水平升高有关,这将会导致肝细胞损伤和炎症增加^[49-50]。

代谢重编程与癌症的发展和进展密切相关。脂质代谢已被认为是肿瘤细胞中能量、微环境适应和细胞信号传导的来源。脂肪酸合成、 β -氧化和细胞脂质组成的改变有助于 HCC 的发生和进展^[51],此外, HCC 也可通过改变脂质代谢相关酶的水平来驱动脂质代谢重编程^[52]。肝脏脂质代谢缺陷诱导异常基因表达并重新连接许多参与肿瘤发生和转移的细胞途径,这意味着干扰肿瘤内和周围微环境内的脂质代谢可能是肝癌患者一种新的治疗方法^[53]。

4.3 MAFLD-HCC 与氨基酸代谢

氨基酸代谢紊乱与 MAFLD 发生密不可分^[54],

其中甘氨酸被认为是与肥胖相关的代谢疾病的主要血浆标志物。因此,它被认为是一种有希望改善代谢健康的氨基酸。甘氨酸所介导的代谢益处是通过增加谷胱甘肽的生物合成从而抑制氧化应激,抑制过氧[55]。研究发现,MAFLD患者中甘氨酸水平降低,而谷氨酸水平升高,谷氨酸的增加和甘氨酸水平的降低不仅与胰岛素抵抗密切相关,还与肝纤维化患者的肝脏代谢改变密切相关[56]。

HCC 具有活跃的代谢重编程,其中氨基酸代谢是重要的代谢变异。氨基酸代谢相关基因在 HCC 发展过程中发挥着至关重要的作用,它的异常表达可能通过影响 HCC 增殖中的 NK 细胞来促进免疫逃逸。此外,中性粒细胞通过释放具有致癌或抗肿瘤功能的细胞因子和趋化因子来影响肿瘤进展[57]。实验研究结果表明,千金藤素(cepharanthine, CEP)治疗导致细胞活力、迁移和增殖的剂量依赖性抑制,并且还可以诱导 HCC 细胞凋亡,抑制肿瘤生长[58]。此外,千金藤素通过氨基酸代谢途径下调许多代谢物,千金藤素明显的抗肿瘤作用有可能成为 HCC 治疗的候选药物。

5 小 结

肿瘤细胞可以持续、迅速地生长、增殖,而且能够耐受缺氧,其新陈代谢特征在 HCC 及 MAFLD 的发生发展中表现较为明显。因此,重新理解和运用代谢重编程对 MAFLD-HCC 发生和进展起着十分重要的作用。无论是糖代谢、脂肪代谢还是氨基酸代谢,这些代谢方式均是将癌细胞进展的代谢通路以及产物作为一个整体进行分析。因此,深入探究代谢重编程的作用机制,以及各种代谢过程与 MAFLD-HCC 间的关系,为后期有效治疗 HCC 而研发代谢靶向药物,以及精准制定治疗方案等提供了理论依据。

参考文献:

- [1] Shih G, Alswat K, Al Khatry M, et al. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the middle east and north africa[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(1): 57-64.
- [2] Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consen-

sus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.

- [3] Diehl AM, Farpour-Lambert NJ, Zhao L, et al. Why we need to curb the emerging worldwide epidemic of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(11): 1027-1029.
- [4] Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3302.
- [5] Medina MÁ. Metabolic reprogramming is a hallmark of metabolism itself[J]. *Bioessays*, 2020, 42(10): e2000058.
- [6] Asafo-Agyei KO, Samant H. *Hepatocellular Carcinoma*[M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2021.
- [7] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(6): 1224-1227.
- Xue R, Fan JG. Introduction to the international expert consensus on the new definition of metabolism-related fatty liver disease [J]. *Journal of Clinical Hepatobiliary Diseases*, 2020, 36(6): 1224-1227.
- [8] Myers S, Neyroud-Caspar I, Spahr L, et al. NAFLD and MAFLD as emerging causes of HCC: a populational study [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(2): 100231.
- [9] Chen VL, Yeh ML, Yang JD, et al. Effects of cirrhosis and diagnosis scenario in metabolic-associated fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 5(1): 122-132.
- [10] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048.
- [11] Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(1): 25-37.
- [12] Overi D, Carpino G, Franchitto A, et al. Hepatocyte injury and hepatic stem cell niche in the progression of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Cells*, 2020, 9: 590.
- [13] Fujii H, Kawada N. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3863.
- [14] Rhee EJ. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: an epidemiological perspective [J]. *Endocrinol Metab*, 2019, 34: 226-233.
- [15] Tilg H, Moschen A R, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(1): 32-42.
- [16] Younossi ZM, Golabi P, De Avila L, et al. The global epidemiology of nafld and nash in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol*,

- 2019, 71(4):793–801.
- [17] Golabi P, Rhea L, Henry L, et al. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(6):688–694.
- [18] Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(7):411–428.
- [19] Vily-Petit J, Soty-Roca M, Silva M, et al. Intestinal gluconeogenesis prevents obesity-linked liver steatosis and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2020, 69(12):2193–2202.
- [20] Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Cell Biochem*, 2018, 119(1):105–110.
- [21] Yang YM, Kim SY, Seki E. Inflammation and liver cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(1):26–42.
- [22] Luo Y, Yang P, Li Z, et al. Liraglutide improves non-alcoholic fatty liver disease in diabetic mice by modulating inflammatory signaling pathways[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:4065–4074.
- [23] Qiao JT, Cui C, Qing L, et al. Activation of the sting-irf3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2018, 81:13–24.
- [24] Ruf B, Heinrich B, Greten TF. Immunobiology and immunotherapy of HCC: spotlight on innate and innate-like immune cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1):112–127.
- [25] Cai J, Zhang XJ, Li H. The role of innate immune cells in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2019, 70(3):1026–1037.
- [26] Wang H, Mehal W, Nagy LE, et al. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1):73–91.
- [27] Zong Z, Zou J, Mao R, et al. M1 macrophages induce PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma cells through IL-1 β signaling[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1643.
- [28] Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver-from homeostasis to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13:88–110.
- [29] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24):2369–2379.
- [30] Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9):527–539.
- [31] García-Lezana T, Raurell I, Bravo M, et al. Restoration of a healthy intestinal microbiota normalizes portal hypertension in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2018, 67:1485–1498.
- [32] Xie C, Haleboua-DeMarzio D. Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: does gut microbiota matter[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2837.
- [33] Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R. Emerging role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: from composition to function[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(2):296–306.
- [34] Dey P, Kimmelman AC, DePinho RA. Metabolic codependencies in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5):1067–1081.
- [35] Remmerie A, Scott CL. Macrophages and lipid metabolism [J]. *Cell Immunol*, 2018, 330:27–42.
- [36] Mondanelli G, Iacono A, Carvalho A, et al. Amino acid metabolism as drug target in autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(4):334–348.
- [37] 江圆, 陈亚, 谢杨阳, 等. 葡萄糖代谢重编程在肿瘤基础研究及临床诊疗中的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(6):635–641.
- Jiang Y, Chen Y, Xie YY, et al. Research progress of glucose metabolism reprogramming in basic tumor research and clinical diagnosis and treatment[J]. *Cancer Prevention and Treatment Research*, 2021, 48(6):635–641.
- [38] Hay N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16:635–649.
- [39] Adeva-Andany MM, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, et al. Liver glucose metabolism in humans[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36:e00416.
- [40] Tang Y, Zhang Y, Wang C, et al. Overexpression of pck1 gene antagonizes hepatocellular carcinoma through the activation of gluconeogenesis and suppression of glycolysis pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1):344–355.
- [41] Malakar P, Stein I, Saragovi A, et al. Long noncoding RNA MALA1 regulates cancer glucose metabolism by enhancing mtor-mediated translation of TCF7L2[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10):2480–2493.
- [42] Kowalik MA, Columbano A, Perra A. Emerging role of the pentose phosphate pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2017, 7:87.
- [43] Todisco S, Convertini P, Iacobazzi V, et al. TCA cycle rewiring as emerging metabolic signature of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 12(1):68.

- [44] Thondam SK, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. The influence of glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) on human adipose tissue and fat metabolism: implications for obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Peptides*, 2020, 125:170208.
- [45] 王泳而, 汪艳. 果糖代谢与非酒精性脂肪性肝病的机制关系[J]. *肝脏*, 2021, 26(8):838–840.
Wang YE, Wang Y. Mechanism of fructose metabolism and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Liver*, 2021, 26(8): 838–840.
- [46] Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease [J]. *Mol Metab*, 2020, 42:101092.
- [47] Mato JM, Alonso C, Nouredin M, et al. Biomarkers and subtypes of deranged lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(24): 3009–3020.
- [48] Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(3):1453–1460.
- [49] Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links nafld to cardiovascular disease[J]. *Mol Metab*, 2020, 42:101092.
- [50] Roumans KHM, Lindeboom L, Veeraiah P, et al. Hepatic saturated fatty acid fraction is associated with de novo lipogenesis and hepatic insulin resistance[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1891.
- [51] Sangineto M, Villani R, Cavallone F, et al. Lipid metabolism in development and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1419.
- [52] 徐喆, 袁克非. 脂质代谢重编程与肝癌代谢应激[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(4):561–565.
Xu Z, Yuan KF. Lipid metabolism reprogramming and metabolic stress in liver cancer[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Science)*, 2021, 52(4):561–565.
- [53] Alannan M, Fayyad-Kazan H, Trézéguet V, et al. Targeting lipid metabolism in liver cancer[J]. *Biochemistry*, 2020, 59(41):3951–3964.
- [54] Hoyles L, Fernández-Real JM, Federici M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):1070–1080.
- [55] Alves A, Bassot A, Bulteau AL, et al. Glycine metabolism and Its alterations in obesity and metabolic diseases[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6):1356.
- [56] Hasegawa T, Iino C, Endo T, et al. Changed amino acids in nafld and liver fibrosis: a large cross-sectional study without influence of insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1450.
- [57] Zhao Y, Zhang J, Wang S, et al. Identification and validation of a vine-gene amino acid metabolism-related risk signature in hcc[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:731790.
- [58] Feng F, Pan L, Wu J, et al. Cepharanthine inhibits hepatocellular carcinoma cell growth and proliferation by regulating amino acid metabolism and suppresses tumorigenesis in vivo[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15):4340–4352.