

长链脂酰辅酶A合成酶4表达水平 对肝癌预后影响的Meta分析

王玉琪¹, 王鹏¹, 刘辉¹, 王昕², 易雲雲¹, 李鑫^{1,2} (1. 首都医科大学附属北京地坛医院 中西医结合中心, 北京 100015; 2. 北京大学地坛医院教学医院 中西医结合中心, 北京 100015)

摘要: 目的 评价长链脂酰辅酶A合成酶4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 对肝癌患者预后的影响。方法 系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of science、中国知网、万方医学与维普数据库, 检索时间均从建库至2023年2月, 收集ACSL4表达对肝癌患者预后影响的队列研究。文献的筛选过程由2名评估员自主完成。将纳入的研究依据纽卡斯尔-渥太华质量评价量表 (Newcastle Ottawa Scale, NOS) 进行质量评估, 提取文献中肝癌患者的临床病理特征、研究的结局指标及HR (95%CI) 等相关数据。运用Stata17.0MP软件对文献数据进行统计分析, 采用漏斗图与Egger's检验探讨偏倚风险。结果 共纳入6项队列试验 (890例肝癌患者)。Meta分析表明, 与ACSL4低表达组患者相比, ACSL4高表达组肝癌患者总生存期 (overall survival, OS) 较短 ($HR = 1.274$, 95%CI: 1.141~1.422, $P < 0.001$); 肝癌患者中, 男性ACSL4高表达 ($OR = 1.12$, 95%CI: 1.008~1.224, $P < 0.05$)。Egger's检验表明研究间存在发表偏倚的可能性较小 ($P = 0.055$)。ACSL4表达水平与年龄、肿瘤分期、肿瘤大小和肿瘤包膜是否完整以及是否合并肝硬化的相关性无统计学意义 (P 均 > 0.05)。结论 ACSL4高表达与肝癌患者较短OS的相关性具有统计学意义, 但仍需要更多的高质量临床研究进行验证。

关键词: 长链脂酰辅酶A合成酶4; 肝癌; 预后; Meta分析

Influence of acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 on the prognosis of liver cancer: a Meta-analysis

Wang Yuqi¹, Wang Peng¹, Liu Hui¹, Wang Xin², Yi Yunyun¹, Li Xin^{1,2} (1. Center for Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Center for Integrative Medicine, Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To systematically review and compare the effects of acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4) on the prognosis of patients with liver cancer. **Methods** Systematic searches were conducted in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Medical and VIP databases from inception to February 2023 to collect cohort studies that explored the impact of ACSL4 expression on the prognosis of patients with liver cancer. The literature screening was performed independently by two evaluators. The quality of eligible studies were evaluated according to the Newcastle Ottawa Scale (NOS) and relevant data including clinical and pathological characteristics of liver cancer patients, outcome indicators and HR (95%CI) of the study etc. were extracted. Statistical analysis of data from the literature was performed using stata 17.0 software. The risk of bias was assessed

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.03.001

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (面上项目) (7212053); 国家中医药管理局创新团队和人才培养计划 (ZYXCXTD-C-202006), 北京市医院管理局登峰人才支持计划 (DFL20221601)

通信作者: 李鑫 Email: leaxin@ccmu.edu.cn

using funnel plots and Egger's test. **Results** Six cohort trials with a total of 890 liver cancer patients were included. Meta-analysis showed that liver cancer patients with an increased ACSL4 expression had shorter overall survival (OS) ($HR = 1.274$, 95% CI : 1.141~1.422, $P < 0.001$). The ACSL4 expression in male patients with liver cancer was higher than those in female patients ($OR = 1.12$, 95% CI : 1.008~1.224, $P < 0.05$). Egger's test showed that the likelihood of publication bias between studies was small and not statistically significant ($P = 0.055$). Besides, age, tumor stage, tumor size, tumor envelope integrity and appearance of cirrhosis were not significantly correlated with the expression level of ACSL4 (all $P > 0.05$). **Conclusions** High ACSL4 expression was significantly associated with shorter OS in patients with liver cancer, more high-quality clinical studies were needed to validate this conclusion.

Keywords: Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4; Liver cancer; Prognosis; Meta-analysis

肝癌是全球范围内第2大致死性癌症。流行病学调查显示,肝癌的发病率在世界范围内不断增高,未来40年内肝癌患者的病死率将呈现持续上升趋势^[1,2]。近年来,肝细胞癌的诊断与治疗虽然取得了一定进展,但大部分晚期患者的总体预后仍较差,5年总体生存率不足20%^[3,4]。肝内胆管细胞癌由于早期诊断困难,并具有较强的侵袭性,预后同样较差^[5]。为了能够及早干预肝癌进展,改善患者的生存质量,多种生物标志物被筛选并应用于肝癌的早期诊断及治疗反应性和晚期预后的评估。其中,甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体3(alpha-fetoprotein-L-3, AFP-L3)、脱-γ-羧基凝血酶原(des-γ-carboxy prothrombin, DCP)等血清标志物作为预后评价指标在临床实践中的作用已得到了广泛验证,但其特异性与敏感性仍存在部分争议^[6,7]。近期研究发现了肝细胞生长因子(hepatic growth factor, HGF)高表达与肝癌不良预后相关,可能成为潜在的治疗靶点,然而临床研究中并未观察到HGF抑制剂对患者的生存益处^[8,9]。因此,目前迫切需要更加可靠的生物标志物来预测并评估肝癌患者的预后,以便对疾病进程进行及时干预,也为开发新的治疗靶点提供依据。

酰基辅酶a合成酶长链家族(acyl-CoA synthetase long-chain family, ACSL)是体内脂质代谢的关键酶^[10]。哺乳动物的ACSL由5种ACSL同工酶构成,其中ACSL4在长链脂肪酸代谢、细胞死亡、免疫信号转导等生物反应过程中发挥重要作用^[11]。研究发现ACSL4的异常表达与多种癌症密切相关,其在乳腺癌、肝癌及前列腺癌的肿瘤组织中呈现高表达趋势,并能够通过多项机制参与肿瘤的发生及进展^[12]。目前研究显示ACSL4表达水平可能会影响肝癌患者的生存时间,成为预测肝癌预后的新靶

点,但不同研究的结论尚不一致^[13-18]。因此,本研究通过Meta分析探索ACSL4表达与肝癌预后的关系,为两者相关性研究提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 系统检索PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase、中国知网(CNKI)、万方医学、维普等数据库公开发表的有关ACSL4与肝癌预后关系的中英文文献。检索时间均为建库至2023年2月。英文检索采用主题词与自由词相结合的形式,主要检索式如下: (“Carcinomas, Hepatocellular” OR “Hepatocellular Carcinomas” OR “Carcinoma, Hepatocellular” OR “Carcinoma, Liver Cell” OR “Carcinomas, Liver Cell” OR “Cell Carcinomas, Liver” OR “Hepatocellular Carcinoma” OR “Hepatoma” OR “Hepatomas” OR “HCC” OR “Intrahepatic Cholangiocarcinomas”) AND (“long chain acyl CoA synthetase 4” OR “acyl-CoA synthetase long-chain family member 4” OR “ACSL4” OR “FACL4” OR “fatty acid Coenzyme A ligase, long chain 4”) AND (“Prognosis” OR “Prognoses” OR “Prognostic Factor” OR “Prognostic”)。中文检索词为: (肝癌OR肝恶性肿瘤OR原发性肝细胞癌OR肝脏恶性肿瘤OR肝肿瘤OR肝细胞癌OR肝内胆管细胞癌) AND (ACSL4 OR FACL4 OR 脂酰CoA合成酶4 OR 酰基辅酶A合成酶4) AND (预后OR生存OR结局)。阅读相关话题的系统评价与Meta分析,确保纳入文献的全面性。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准: ①选用肝癌患者为研究对象的文献; ②暴露因素为ACSL4表达水平的文献; ③结局指标为总生存时间(overall survival, OS)的文献; ④效应量为风险比(HR)

和95%CI的文献，或可根据文献中数据计算得来。排除标准：①非论著类文章如综述、病例报告、会议摘要等；②未能获取全文的文献；③无法有效提取原文中数据的文献；④数据不完整或数据重复的文献。

1.3 数据提取 提取的数据包括：作者、发表时间、国家、样本量、性别比例、肿瘤的病理类型、研究类型、选择的结局指标、HR（95%CI）、生存曲线、临床病理学特征（性别、年龄、肿瘤分期、肿瘤个数、肿瘤包膜是否完整、是否合并肝硬化）、治疗方式。数据由2位评估员独立提取并交叉核对。在产生分歧时，检查原始文件并确认正确的数据。

1.4 文献质量评价 依据纽卡斯尔-渥太华质量评价量表（Newcastle Ottawa Scale, NOS）中的3个评估参数：研究人群的选择（0~4分）、组间可比性（0~2分）、结果测量及评价（0~3分）对研究质量进行评价，NOS评分 ≥ 6 分的研究被定义为高质量研究。

1.5 统计学处理 采用Stata 17.0MP软件进行数据分析。使用Higgins I^2 对数据异质性进行评估，如 $I^2 \leq 50\%$ ， $P > 0.1$ 则认为无明显异质性，采用固定效应模型，反之则采用随机效应模型。将纳入研究中的HR和95%CI合并评价ACSL4表达对肝癌患者OS的影响，将OR和95%CI合并分析ACSL4与肝癌患者临床病理特征的相关性。如文献数据未提供HR和95%CI，利用Engauge Digitizer 11.1软件及Tierney等^[19]设计的表格从原文Kaplan-Meier图提取数据并对提取的数据进行分析，得到对应的HR与95%CI。对合

并结果的稳健性进行敏感性分析评估。采用漏斗图与Egger's检验探讨偏倚风险。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选结果 共检索到61篇文献，排除重复文章后得到29篇文献。通过阅读摘要和标题对文献适用性进行初步筛查后得到12篇文献。依据制定的纳入与排除标准对12篇文章进行全文审查后，最终将6项^[13-18]研究纳入分析。检索与筛选过程见图1。

2.2 文献基本特征 所有纳入的研究均为队列研究，发表于2017年至2022年。肝癌患者总数为890例，男性所占比较高。其中5项研究^[13-15,17,18]患者的肝癌病理类型为肝细胞癌，1项研究^[16]患者的病理类型为肝内胆管细胞癌。纳入文献的基线特征见表1。

2.3 文献质量评价 6项研究^[13-18]均为回顾性队列研究，对纳入研究进行质量评价，质量评分均 ≥ 6 分，属于高质量研究，见表1。

2.4 Meta分析

2.4.1 ACSL4表达与OS的相关性 6项研究^[13-18]分析了ACSL4表达水平与肝癌患者OS的关系，研究间未发现显著异质性（ $I^2 = 25.7\%$ ， $P > 0.1$ ），Meta分析采用固定效应模型，结果显示HR = 1.241（95%CI: 1.140~1.350， $P < 0.001$ ），表明与ACSL4低表达患者相比，ACSL4高表达的肝癌患者OS较短，见图2。敏感性分析表明合并结果较为稳健（剔除任何一项研究，95%CI均不包括1），见图3。漏斗图和Egger's回归检验结果表明发表偏倚风险较小（ $P = 0.055$ ，图4）。

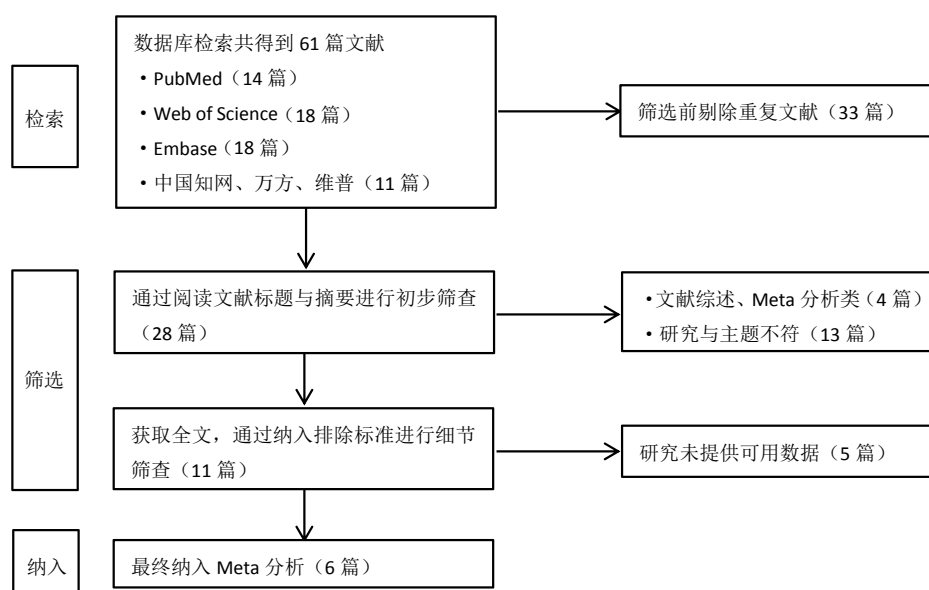


图1 文献检索与筛选流程图

2.4.2 ACSL4表达与临床病理特征的相关性 不同性别间ACSL4表达水平的差异具有统计学意义，男性患者ACSL4表达水平高于女性患者（ $OR = 1.12$ ， $95\%CI$: $1.008 \sim 1.224$ ， $P < 0.05$ ），见图5。ACSL4在不同年龄阶段的表达水平无显著差异（ $OR = 0.923$ ， $95\%CI$: $0.704 \sim 1.21$ ， $P = 0.546$ ），见图6。肿瘤分期（ $OR = 0.737$ ， $95\%CI$: $0.521 \sim 1.743$ ， $P = 0.085$ ；图7）、肿瘤大小（ $OR = 0.858$ ， $95\%CI$: $0.598 \sim 1.232$ ， $P = 0.0856$ ；图8）、肿瘤包膜是否完整（ $OR = 1.05$ ， $95\%CI$: $0.785 \sim 1.404$ ， $P = 0.744$ ；图9）及是否合并肝硬化（ $OR = 0.79$ ， $95\%CI$: $0.47 \sim 1.34$ ， $P = 0.282$ ；图10）与ACSL4的表达水平无显著相关性。

表 1 纳入 Meta 分析文献的基本信息

作者	发表时间 (年)	国家	例数	NOS质量评分 (分)	病理类型	男性 [(例 (%))]	研究类型	预后指标	HR (95%CI)	治疗方式
Chen等 ^[14]	2020	中国	87	8	HCC	79 (90.8)	队列研究	OS	2.434 (1.149~5.153)	根治性手术
Sun等 ^[16]	2017	中国	116	6	HCC	71 (61.2)	队列研究	OS	2.79 (1.55~5.24)	根治性手术
Zhang等 ^[19]	2019	中国	348	6	HCC	236 (67.8)	队列研究	OS	1.49 (1.03~2.154)	手术治疗
Wang等 ^[15]	2020	中国	77	7	HCC	48 (62.3)	队列研究	OS	1.76 (0.64~4.84)	手术治疗
唐玥等 ^[18]	2018	中国	202	6	HCC	164 (81.1)	队列研究	OS	2.553 (1.107~5.888)	手术治疗
Yao等 ^[17]	2022	中国	60	7	ICC	39 (65.0)	队列研究	OS	1.375 (1.025~1.843)	手术治疗

注: HCC 为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma); ICC 为肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma); OS 为总生存时间 (overall survival)。

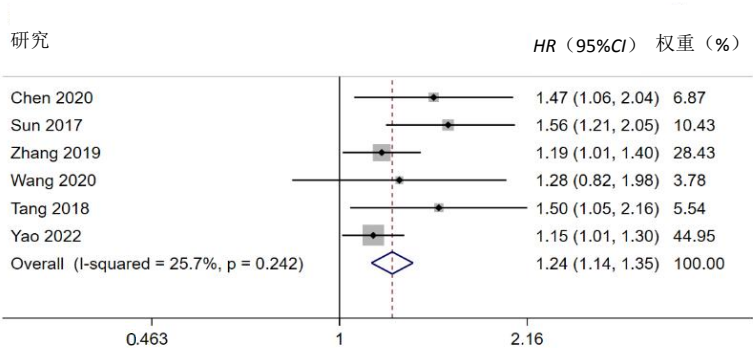


图 2 ACSL4 与肝癌患者 OS 相关性的 Meta 分析

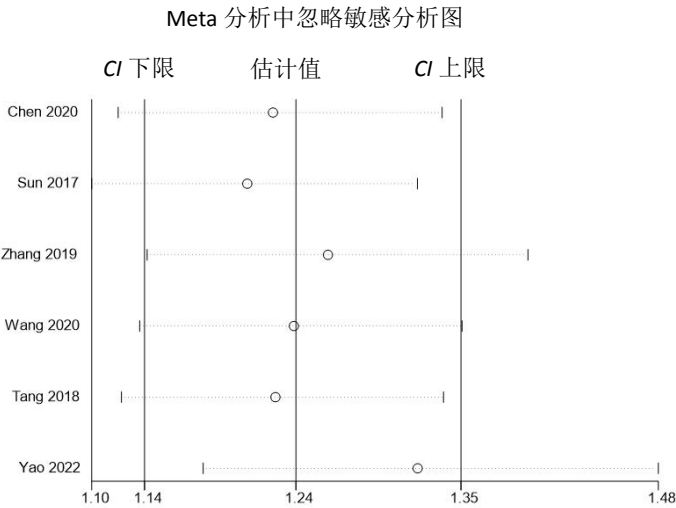


图 3 ACSL4 与肝癌患者 OS 相关性的敏感性分析

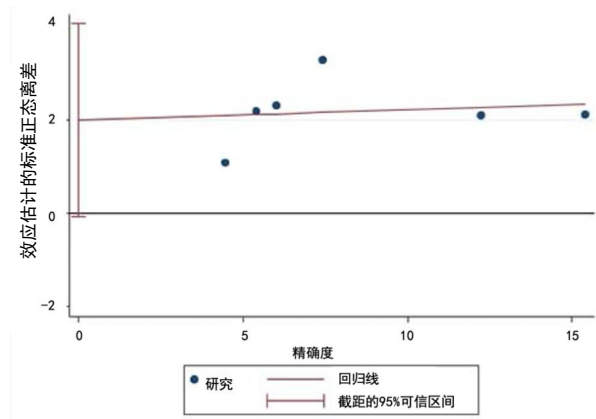


图4 Egger's 检验漏斗图

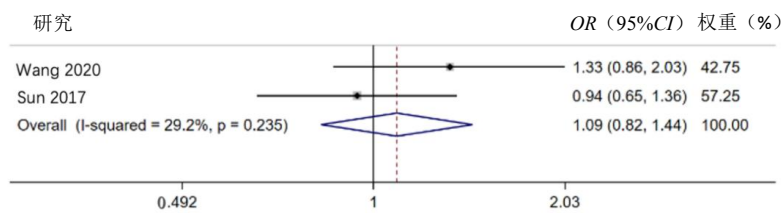


图5 ACSL4 与肝癌患者性别相关性的 Meta 分析

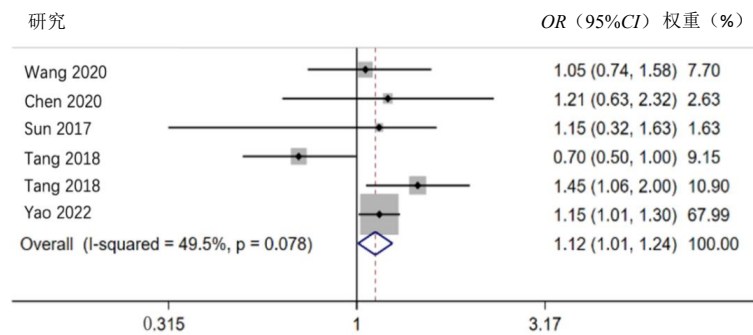


图6 ACSL4 与肝癌患者年龄相关性的 Meta 分析

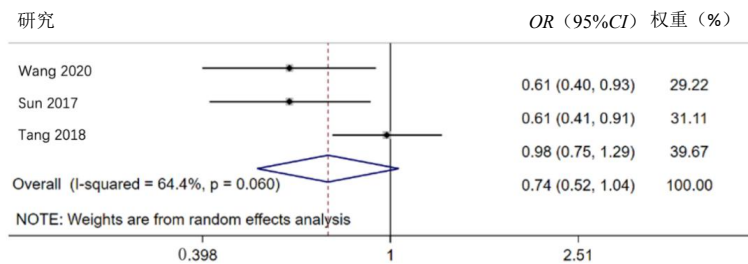


图7 ACSL4 与肝癌患者肿瘤分期相关性的 Meta 分析

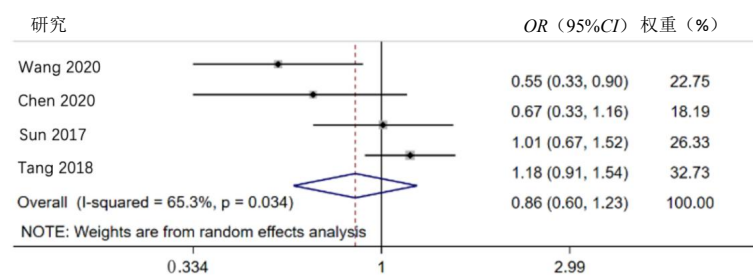


图8 ACSL4 与肝癌患者肿瘤个数相关性的 Meta 分析

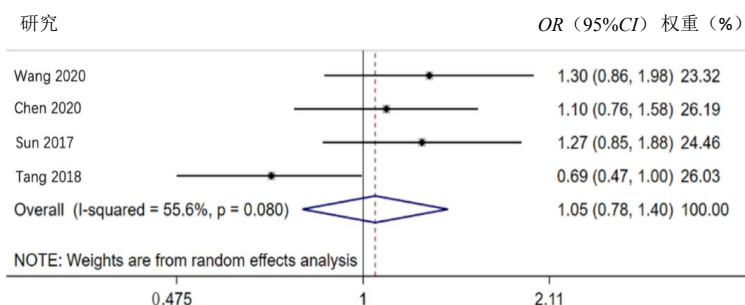


图9 ACSL4与肝癌患者肿瘤包膜是否完整相关性的Meta分析

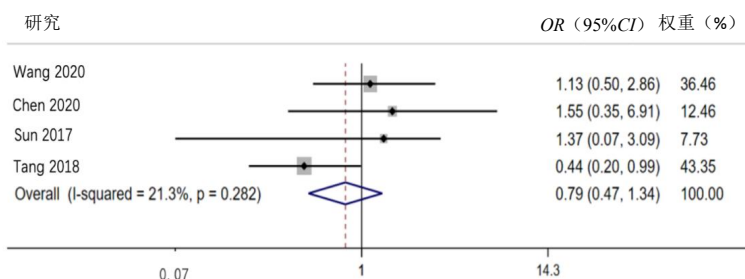


图10 ACSL4与肝癌患者是否合并肝硬化相关性的Meta分析

3 讨论

肝脏是脂质代谢的主要器官和重要场所,肝癌发生与发展过程中脂质代谢的重编程发挥重要作用,肝癌细胞中呈现出特征性的脂质累积,为了适应营养相对缺乏的微环境,为自身生长提供更多的能量,参与脂质代谢的酶类表达上调是癌细胞的一个基本代谢特征。ACSL4作为脂质代谢的关键酶类,可介导脂肪酸氧化的第1步——脂肪酸的活化,激活多不饱和脂肪酸,尤其是花生四烯酸和肾上腺素酸,生成长链脂酰基辅酶A,降低细胞内游离花生四烯酸水平。最新研究表明,花生四烯酸在 γ 干扰素的协同下能够诱导免疫原性肿瘤细胞发生铁死亡,可能会限制肿瘤进展并改变检查点治疗的敏感性^[11]。此外,研究发现ACSL4的过表达能够通过阻断泛素-蛋白酶体系统对原癌基因(myelocytomatosis viral oncogene homolog, c-Myc)的降解来增强c-Myc的稳定性^[13]。c-Myc是最常见且不受控制的致癌基因之一^[20,21],与多种肿瘤的不良预后密切相关。因此,ACSL4的高表达可能成为肝癌或多种癌症进展过程中的危险因素。

近来多项研究证实了ACSL4与肿瘤诊断、发展和预后的相关性^[22-26]。Wu等^[25]研究表明ACSL4可能通过上调不同的通路蛋白抑制细胞凋亡,增加肿瘤细胞的增殖、迁移以及侵袭,促进前列腺癌的发展。另有研究通过上调ACSL4的表达发现,其能够协同环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)降低细胞内游离花生四烯酸水平从而抑制细胞凋亡,与

结肠癌的恶性表型相关^[26]。此外,Castillo等^[24]通过构建动物模型验证了ACSL4抑制剂对前列腺癌及乳腺癌增长的抑制作用,并通过研究阐明这种抑制作用可能与阻断ACSL4介导的类固醇生成相关。近期研究则观察到ACSL4的过表达还能够增强O-乙酰氨基葡萄糖修饰^[14],而O-乙酰氨基葡萄糖修饰的增强已被证实与肝癌进展密切相关^[27,28]。综上所述,ACSL4在不同类型的肿瘤中能够通过不同机制影响肿瘤的发生与发展。

目前,ACSL4作为具有前景的肝癌预后的预测指标正在引起临床研究者的广泛关注,多项研究已证实了其在预后预测中的重要意义,而两者的相关性缺乏系统综述与Meta分析。本研究通过系统综述和荟萃分析来阐明ACSL4高表达是否是肝癌患者不良预后的独立危险因素。最终纳入6项回顾性队列研究进行分析,选取OS作为结局指标。结果表明,ACSL4低表达的肝癌患者较高表达患者具有更长的OS获益,这与大部分前期基础及临床研究的结论相一致,表明ACSL4可能成为预测预后的可靠血清学生物标志物,而阐明ACSL4表达调节的机制及ACSL4导致恶性表型的机制则可能为改善肝癌预后提供新靶点。目前,已有研究对其中机制进行了初步探索,在肝癌患者中发现miR-211-5p能够通过降低ACSL4蛋白的表达来抑制恶性表型,发挥自身的抗癌作用^[29],进一步验证了ACSL4的高表达与肝癌进展的相关性,同时为其上游干预提供靶点候选。此外,本研究评价了ACSL4与患者临床病理特

征的相关性,结果表明性别与ACSL4的表达水平相关,男性患者的表达水平更高,这与前期研究中观察到的男性肝癌患者预后较差相一致^[30],表明男性患者预后较差可能与其ACSL4高表达相关。然而男性患者ACSL4高表达的具体机制、是否与性激素代谢等相关问题还需进一步探索与验证。

本研究也存在一定局限性。首先纳入的文献均为回顾性队列研究,证据等级低于前瞻性研究。其次,本次检索未涉及到中文及英文以外的其他语种发表的文献,可能存在潜在的发表偏倚。此外,在讨论ACSL4的表达与肝癌患者临床病理相关性时,由于部分文献中提取数据不完整或各研究间评价指标或截断值存在差异,本研究未对肿瘤淋巴结转移、肿瘤大小及AFP表达水平等病理特征进行全面分析,ACSL4与肝癌恶性程度的关系仍需进一步探讨。最后,由于领域内未开展大规模的临床研究,纳入文献数目相对较少,论证强度不够充足,无法根据治疗方式、研究地域、随访时间、肿瘤的病理分型等可能影响统计结果的因素进行亚组分析。因此,未来仍需要补充多中心、更大样本量的前瞻性队列研究进行综合分析,进一步增强结论的可靠性。

参考文献

- [1] MATTIUZZI C, LIPPI G. Current cancer epidemiology[J]. *J Epidemiol Glob Health*,2019,9(4):217-222.
- [2] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*,2022,400(10360):1345-1362.
- [3] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER P B, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC): epidemiology, etiology and molecular classification[J]. *Adv Cancer Res*,2021,149:1-61.
- [4] XU M, YANG L, LIN Y, et al. Emerging nanobiotechnology for precise theranostics of hepatocellular carcinoma[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022,20(1):427.
- [5] BRINDLEY P J, BACHINI M, ILYAS S I, et al. Cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2021,7(1):65.
- [6] BRUIX J, CHENG A L, MEINHARDT G, et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies[J]. *J Hepatol*,2017,67(5):999-1008.
- [7] OKUDA H, NAKANISHI T, TAKATSU K, et al. Clinicopathologic features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for alpha-fetoprotein-L3 and seronegative for des-gamma-carboxy prothrombin in comparison with those seropositive for des-gamma-carboxy prothrombin alone[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2002,17(7):772-778.
- [8] RIMASSA L, ASSENAT E, PECK-RADOSAVLJEVIC M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(5):682-693.
- [9] PINERO F, DIRCHWOLF M, PESSOA M G. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment[J]. *Cells*,2020,9(6):1370.
- [10] YANG Y, ZHU T, WANG X, et al. ACSL3 and ACSL4, distinct roles in ferroptosis and cancers[J]. *Cancers (Basel)*,2022,14(23):5896.
- [11] LIAO P, WANG W, WANG W, et al. CD8⁺ T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4[J]. *Cancer Cell*,2022,40(4):365-378.
- [12] QUAN J, BODE A M, LUO X. ACSL family: the regulatory mechanisms and therapeutic implications in cancer[J]. *Eur J Pharmacol*,2021,909:174397.
- [13] CHEN J, DING C, CHEN Y, et al. ACSL4 promotes hepatocellular carcinoma progression via c-Myc stability mediated by ERK/FBW7/c-Myc axis[J]. *Oncogenesis*,2020,9(4):42.
- [14] WANG J, WANG Z, YUAN J, et al. The positive feedback between ACSL4 expression and O-GlcNAcylation contributes to the growth and survival of hepatocellular carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*,2020,12(9):7786-7800.
- [15] SUN X J, XU G L. Overexpression of Acyl-CoA ligase 4 (ACSL4) in patients with hepatocellular carcinoma and its prognosis[J]. *Med Sci Monit*,2017,23:4343-4350.
- [16] YAO X, CHEN B, WANG M, et al. Exploration and validation of a novel ferroptosis-related gene signature predicting the prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*,2022,54(9):1376-1385.
- [17] 唐玥. 长链脂酰辅酶A合成酶4(ACSL4)促进肝癌细胞存活和预测临床肝癌的不良预后[D]. 南宁:广西医科大学,2018.
- [18] ZHANG Z, LI J, HE T, et al. The competitive endogenous RNA regulatory network reveals potential prognostic biomarkers for overall survival in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*,2019,110(9):2905-2923.
- [19] TIERNEY J F, STEWART L A, GHERSI D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*,2007,8:16.
- [20] DUFFY M J, O'GRADY S, TANG M, et al. MYC as a target for cancer treatment[J]. *Cancer Treat Rev*,2021,94:102154.
- [21] MOON H, PARK H, RO S W. c-Myc-driven Hepatocarcinogenesis[J]. *Anticancer Res*,2021,41(10):4937-4946.
- [22] SHA R, XU Y, YUAN C, et al. Predictive and prognostic impact of ferroptosis-related genes ACSL4 and GPX4 on breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *EBioMedicine*,2021,71:103560.
- [23] XIAOFEI J, MINGQING S, MIAO S, et al. Oleanolic acid inhibits cervical cancer Hela cell proliferation through modulation of the ACSL4 ferroptosis signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2021,545:81-88.
- [24] CASTILLO A F, ORLANDO U D, MALOBERTI P M, et al. New inhibitor targeting acyl-CoA synthetase 4 reduces breast and prostate tumor growth, therapeutic resistance and steroidogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*,2021,78(6):2893-2910.
- [25] WU X, DENG F, LI Y, et al. ACSL4 promotes prostate cancer growth, invasion and hormonal resistance[J]. *Oncotarget*,2015,6(42):44849-44863.
- [26] CAO Y, DAVE K B, DOAN T P, et al. Fatty acid CoA ligase 4 is up-regulated in colon adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*,2001,61(23):8429-8434.
- [27] ZHANG J, XUN M, LI C, et al. The O-GlcNAcylation and its promotion to hepatocellular carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*,2022,1877(6):188806.
- [28] CHU Y, JIANG M, WU N, et al. O-GlcNAcylation of SIX1 enhances its stability and promotes hepatocellular carcinoma proliferation[J]. *Theranostics*,2020,10(21):9830-9842.
- [29] QIN X, ZHANG J, LIN Y, et al. Identification of MiR-211-5p as a tumor suppressor by targeting ACSL4 in hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*,2020,18(1):326.
- [30] ZHANG L, WU J, WU Q, et al. Sex steroid axes in determining male predominance in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*,2023,555:216037.

收稿日期: 2023-02-13

王玉琪, 王鹏, 刘辉, 等. 长链脂酰辅酶A合成酶4表达水平对肝癌预后影响的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024,16(3): 1-7.