

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.014

· 综述 ·

脂滴包被蛋白3在肿瘤中的作用研究进展

Research progress on the role of perilipin 3 in tumors

李晓娟^{1,2}, 张华², 王超² (1. 川北医学院附属医院 病理科, 四川 南充 637000; 2. 西部战区总医院 病理科, 四川 成都 610083)

[摘要] 脂滴(LD)作为细胞内脂质储存和调控的关键细胞器,与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及耐药密切相关。脂滴包被蛋白(PLIN)家族在LD代谢调控中发挥着关键作用,其中PLIN3在多种肿瘤中高表达,与不良预后、肿瘤侵袭及耐药密切相关。PLIN3广泛表达于多种细胞,主要定位于LD表面和细胞质,通过促进LD形成、稳定脂质储存及调控脂肪酸氧化维持能量平衡。研究表明,PLIN3参与调控肿瘤细胞脂质代谢重编程、自噬以及免疫微环境等途径,其表达上调为肿瘤细胞提供更多的脂肪酸用于 β -氧化供能,维持其在应激环境下的生存。此外,PLIN3促进M2型肿瘤相关巨噬细胞极化,同时影响肿瘤细胞与T细胞的相互作用,从而重塑肿瘤免疫微环境。PLIN3还通过激活Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt/mTOR等促癌信号通路,促进上皮-间质转化和耐药性。本文综述了PLIN3在肿瘤中关键调控机制、研究进展以及作为治疗靶点的潜力,为开发特异性抑制剂和联合疗法提供理论基础,为肿瘤的精准治疗提供新策略。

[关键词] 脂滴包被蛋白3;脂滴;脂质代谢;肿瘤;靶向治疗

[中图分类号] R730.5; Q591.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 01-0105-06

肿瘤细胞脂质代谢重编程表现为脂肪酸合成与摄取增加、氧化上调、胆固醇积累及肿瘤相关脂肪组织形成^[1-2]。这些变化不仅提供能量,还调控肿瘤微环境促进免疫逃逸和转移^[3-4]。脂滴(lipid droplet, LD)积累与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及化疗耐药密切相关^[5-6]。LD受其表面脂滴蛋白,如脂滴包被蛋白(perilipin, PLIN)家族的调控。PLIN3作为关键的PLIN家族蛋白,其在不同类型肿瘤中的功能及分子机制仍需进一步阐明。本综述旨在系统回顾PLIN3在肿瘤中的生物学功能、表达模式及其分子机制,包括其在脂质代谢重编程、自噬调控、免疫微环境重塑,以及促癌信号通路中的作用,探讨PLIN3作为潜在生物标志物和治疗靶点的临床价值,评估其在靶向疗法中的应用潜力。

1 PLIN3的生物学功能

PLIN3也称47 kDa尾相互作用蛋白(tail-interacting protein of 47 kDa, TIP47),是PLIN家族的5个成员之一。PLIN3的N端含有独特的尾部结合区域,高度保守的结构决定了其在多种细胞代谢活动中的多功能性^[7]。PLIN3广泛表达于多种细胞,定位于LD表面和细胞质^[8]。PLIN3在LD的形成过程中发挥关键作用。当细胞内游离脂肪酸水平升高时,PLIN3被快速募集到新生LD表面,通过识别和结合内质网中的新生LD,协助完成中性脂质的聚集与封装^[9]。研究^[10-11]证实,敲除PLIN3显著减少细胞内LD的形成。在动物模型中,敲低PLIN3能够抑制饮食诱导的肝脂肪变性,降低极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的分泌^[12]。此外,

PLIN3还能通过促进脂质从内质网输出保护细胞免受内质网应激和脂毒性的影响^[13]。通过与多种脂代谢酶(如酯酶和乙酰辅酶A合成酶)的相互作用,PLIN3动态调节脂肪酸的释放和再利用,满足细胞的能量需求^[14]。PLIN3缺失导致细胞脂质分解增强,激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)途径,促进氧化代谢^[15]。在营养充足状态下,PLIN3稳定地附着在LD表面以抑制脂质动员;在营养匮乏或能量应激时,PLIN3能够被腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和胆碱激酶 α 2磷酸化,通过分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)降解,从而解除对LD的保护,使自噬小体能够接触LD并分解其内的脂质供能^[16]。PLIN3还能与其他PLIN蛋白(如PLIN2、PLIN5)协同作用,以维持LD结构的稳定^[14]。这种协作关系进一步增强了PLIN3在LD代谢网络中的中心地位,突出了其在脂质动态调控中的核心角色。

2 PLIN3在肿瘤进展中的作用

目前,PLIN3在代谢性疾病如肥胖、非酒精性脂肪性肝病及阿尔茨海默病中的研究已较深入,但在肿瘤中的研究刚刚起步,其作用机制和临床应用价值尚处于探索阶段。表1总结了PLIN3在不同肿瘤中的研究进展,显示出PLIN3在肿瘤预后和治疗中的

[基金项目] 四川省自然科学基金(2025ZNSFSC0672);

西部战区总医院基础研究重点项目(2024-YGJC-A10)

[作者简介] 李晓娟,硕士生

[通信作者] 王超(扫码获取作者通信方式)



潜力。PLIN3 促进肿瘤进展的机制包括促进脂质代谢和能量供应、调控自噬、重塑免疫微环境, 以及调控促癌信号通路等(图 1)。

表1 PLIN3 在不同肿瘤中的研究进展

肿瘤类型	功能	研究结果	参考文献
前列腺癌	促癌	高表达与肿瘤高增殖指数、自噬增强、放疗敏感性下降及不良预后相关	[17]
		ACSS3-AIP4 介导的 PLIN3 泛素化减少 LD 积累, 逆转恩杂鲁胺耐药并抑制肿瘤进展	[18]
	抑癌	PLIN3 低表达通过促进自噬作用降低癌细胞对化疗药物多西他赛的敏感性, 导致耐药	[19]
肾细胞癌	促癌	高表达与肾透明细胞癌高分期和较差预后相关	[20]
		hsa_circ_0086414/TOB2 轴通过抑制 PLIN3 促进脂质分解, 抑制癌症进展	[21]
		GATA1/miR-885-5p/PLIN3 轴促进 LD 合成, 降低舒尼替尼敏感性	[22]
肝细胞癌	促癌	通过下调 piR-017724 增强 PLIN3 功能, 促进癌细胞增殖、侵袭和迁移	[23]
		PLIN3 上调促进癌细胞的迁移和侵袭, 降低癌细胞对索拉非尼、多柔比星和顺铂等药物敏感性, 导致耐药	[24]
宫颈癌	促癌	在癌前病变和浸润性癌中均显著上调, 与侵袭性增强、淋巴结转移和术后复发密切相关	[25]
		包括 PLIN3 在内 8 个差异表达基因谱为宫颈鳞状细胞癌和腺癌的新的代谢特征, 并具有预后价值	[26]
口腔鳞状细胞癌	促癌	高表达与患者较差生存率相关	[27]
		高表达抑制肿瘤微环境中的 CD8 ⁺ T 细胞浸润, 同时降低外周血中淋巴细胞的水平	[27]
结直肠癌	促癌	高表达与肿瘤分期、分级及肿瘤体积呈正相关	[28]
肺癌	促癌	高表达与肿瘤分期、分级及肿瘤大小呈正相关	[28]
胃癌	促癌	高表达与患者较差生存期呈正相关	[29]
		肿瘤源性中间普雷沃氏菌通过增强 PLIN3 表达促进癌症进展	[29]
脂肪肉瘤	促癌	表达上调, 与肿瘤恶性程度呈正相关	[30]

2.1 促进脂质代谢与能量供应

肿瘤细胞在缺氧、营养匮乏等应激条件下需要依靠更多的脂肪分解产能来维持生存^[31]。PLIN3 表达上调有利于细胞内 LD 积累, 提供更多的脂肪酸用于 β -氧化供能。脂解产生的游离脂肪酸经胞质结合蛋白运输至线粒体, 形成脂酰辅酶 A (coenzyme A, CoA) 后进入线粒体基质, 在线粒体内经 β -氧化产生大量的 ATP, 为肿瘤细胞增殖和存活提供能量支持^[32]。LAMPROU 等^[17]在前列腺癌中发现, PLIN3 过表达与肿瘤高增殖指数、自噬增强、放疗敏感性降低及不良预后密切相关。ZHOU 等^[18]研究显示, 脂质代谢关键分子酰基辅酶 A 合成酶短链家族成员 3 (acyl-CoA synthetase short chain family member 3, ACSS3) 通过加速 PLIN3 的降解使大量脂质在内质网中过度聚集, 触发内质网应激导致细胞凋亡, 从而抑制前列腺癌细胞的增殖和存活。此外, 研究^[33]表明肺癌细胞中 PLIN3 过表达, 提示 PLIN3 调控 LD 代谢在肺癌进

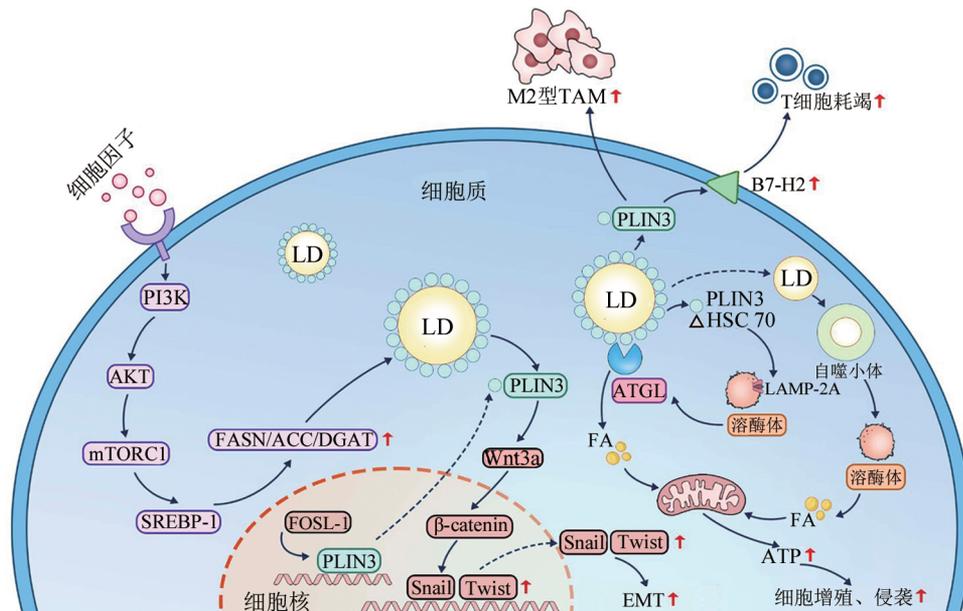
展中的重要性。通过上述机制, PLIN3 帮助肿瘤细胞有效利用储存的脂质以应对应激状态, 有助于肿瘤细胞在应激条件下的存活和增殖。

2.2 调控自噬

PLIN3 对自噬途径的影响尤为突出。在营养充足时, PLIN3 稳定存在于 LD 表面抑制脂质动员; 当细胞应激时, AMPK 等能量感应信号会促进 PLIN3 经 CMA 途径被选择性降解, 使自噬小体能够接触并分解 LD 中的脂质, 从而为细胞提供能量^[34]。另一方面, PLIN3 也是 mTORC1 通路的作用靶点。当 PLIN3 被 mTORC1 磷酸化后可作为锚定蛋白募集到 LD 表面, 从而激活脂质自噬^[35]。LAMPROU 等^[19]发现, 在前列腺癌中敲除 PLIN3 会导致 LD 自噬功能受损, 肿瘤细胞转为激活高水平的非选择性自噬获取能量, 导致对化疗药物多西他赛耐药。PLIN3 的低表达或缺失使肿瘤细胞依赖增强的自噬途径以维持存活。基于此, 联合应用自噬抑制剂成为潜在的肿瘤治疗策略。

例如, 在 PLIN3 低表达的肿瘤中, 自噬抑制剂(如氯喹)可以逆转其获得的化疗耐药性。PLIN3 与自噬途径的紧密相互作用为肿瘤细胞提供代谢选择, 其调

控网络包括 AMPK、mTORC1 等多个关键点, 可以成为未来干预的潜在靶点。



ACC: 乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase); ATP: 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate); ATGL: 脂肪甘油三酯脂酶 (adipose triglyceride lipase); DGAT: 二酰甘油酰基转移酶 (diacylglycerol acyltransferase); EMT: 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition); FA: 脂肪酸 (fatty acid); FASN: 脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase); FOSL-1: FOS 样抗原 1 (FOS-like antigen 1); HSC 70: 热休克蛋白 70 (heat shock protein 70); LAMP-2A: 溶酶体相关膜蛋白 2A (lysosomal-associated membrane protein 2A); mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1); TAM: 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage)。

图 1 PLIN3 在肿瘤进展中的作用

2.3 重塑免疫微环境

PLIN3 通过多种途径影响肿瘤免疫微环境。一方面, 它与 TAM 极化有关。巨噬细胞是肿瘤微环境中数量丰富的免疫细胞, 可被诱导极化为促肿瘤的 M2 型 TAM。YANG 等^[36]利用空间转录组学和单细胞测序数据分析发现, PLIN3 在多种肿瘤组织中主要定位于巨噬细胞和肿瘤细胞, 且 PLIN3 高表达与 M2 型 TAM 标志物显著正相关。PLIN3 介导的 LD 累积使巨噬细胞趋向 M2 样表型, 即 PLIN3 水平越高的肿瘤区域, 浸润的 M2 型 TAM 越多。这一发现提示 PLIN3 可能推动 TAM 向免疫抑制性表型转化, 进而构建有利于肿瘤生长的微环境。另一方面, PLIN3 还能在肿瘤细胞与 T 淋巴细胞的相互作用中发挥作用。有效的抗肿瘤免疫依赖于细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 对肿瘤细胞的识别和杀伤。然而, 高脂状态下的肿瘤微环境常常有 T 细胞功能受损。在口腔鳞状细胞癌患者样本中, PLIN3 高表达的肿瘤细胞周围浸润的 CD8⁺ T 细胞明显减少^[27]。进一步研究发现, PLIN3 高表达的肿瘤细胞伴随着 B7-H2 的高表达。B7-H2 是 T 细胞共刺激/共抑制分子诱导性共刺激分子 (inducible costimulator, ICOS) 的配体,

其高表达导致肿瘤浸润 T 细胞功能受限。HE 等研究^[27]证实, 敲低细胞中 PLIN3 能够下调 B7-H2, 恢复 CD8⁺ T 细胞的增殖和活化能力。在 PLIN3/B7-H2 高表达的临床样本中, 浸润 T 细胞表现出更明显的耗竭表型, 预后极差。PLIN3 可能通过上调 B7-H2 等免疫检查点配体, 削弱局部 CTL 的杀伤功能, 促进肿瘤细胞的免疫逃逸。因此, PLIN3 可能成为肿瘤免疫治疗新的潜在靶点。

2.4 调控促癌信号通路

LD 的积累不仅为肿瘤提供能量, 还会影响细胞膜成分和信号通路, 激活多种促癌信号通路, 促进 EMT 及肿瘤进展。Wnt/ β -catenin 通路是 EMT 的经典通路之一。在肺腺癌中的研究^[37]显示, PLIN3 过表达可以上调 Wnt3a 并促进 β -catenin 易位入核, 进而激活 EMT 相关转录因子 (如 Snail、ZEB1/2、Twist 等) 的表达, 抑制上皮钙黏素并诱导间质表型; 而 FOSL-1, 被证实是 PLIN3 的关键上游转录因子, 可以与 PLIN3 启动子结合, 激活 Wnt3a/ β -catenin 通路, 从而促进顺铂耐药和侵袭性。在肾透明细胞癌中, GATA 结合蛋白 1 (GATA binding protein 1, GATA1)/miR-885-5p 通路也参与调控 PLIN3, 舒尼替尼治疗降低 GATA1 表

达, 导致 miR-885-5p 转录下调, 解除对 PLIN3 的抑制, 从而增加 LD 积聚并降低药物敏感性^[22]。此外, PI3K/Akt/mTOR 通路在肿瘤代谢和 EMT 中也扮演重要角色。PLIN3 高表达的肿瘤常伴随 Akt 下游的 mTOR 信号通路对脂质合成相关基因的激活, 如甾醇调节元件结合蛋白 1 上调^[38], 有利于肿瘤细胞膜成分合成、细胞形态变化和迁移能力增强。非编码 RNA 也可通过调节 PLIN3 参与肿瘤信号网络。在肾透明细胞癌中, 环状 RNA hsa_circ_0086414 通过上调 erb-B2 受体酪氨酸激酶 2 (erb-B2 receptor tyrosine kinase 2, ERBB2) 换能器 (transducer of ERBB2, TOB2) 抑制 PLIN3 表达, 显著促进脂质沉积的消除并抑制肿瘤进展^[21]。在肝细胞癌中, piwi 样 RNA 介导的基因沉默 1 (PIWIL1) 相关的 piRNA piR-017724 表达下调, 恢复表达时可通过沉默 PLIN3 抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[23]。PLIN3 通过包括 Wnt/ β -catenin、Akt/mTOR 及非编码 RNA 通路参与肿瘤的促癌信号转导, 促进 EMT、肿瘤进展和耐药。

3 PLIN3 作为治疗靶点的潜力

基于以上研究, 靶向 PLIN3 有望成为多种肿瘤的治疗靶点。一方面, 可通过抑制肿瘤细胞的 LD 积累和能量支持, 减少癌细胞的增殖和侵袭能力; 另一方面, 通过破坏肿瘤的免疫抑制微环境^[27], 提高肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性。多项临床前研究表明, 抑制 PLIN3 具有潜在的肿瘤治疗价值。

3.1 靶向脂质代谢

靶向脂质合成或氧化的治疗策略作为肿瘤的一种治疗方法已经受到越来越多的关注。FASN 第二代抑制剂 TVB-2640 已在多种实体瘤 (如结直肠癌、乳腺癌、胆管癌等) 中进入 I / II 期临床试验^[39-40], 在人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性转移性乳腺癌的临床试验 (NCT03179904) 中, 也证明了其安全性和有效性。奥美拉唑等质子泵抑制剂已被证实能抑制 FASN 活性, 三阴性乳腺癌患者临床 II 期试验结果^[41]显示, 在 FASN 高表达肿瘤中联合奥美拉唑和 FASN 抑制剂可显著降低 FASN 的表达, 病理完全缓解率达 70% 以上。ACC 抑制剂 NDI-010976 在乳腺癌中也正在进行 I 期临床试验 (NCT02876796), 并显示出显著的抗肿瘤前景。PLIN3 作为 LD 蛋白, 在 LD 代谢中扮演重要角色。靶向 PLIN3 可能通过降低肿瘤细胞中 LD 的积累, 影响肿瘤细胞的能量储备, 抑制肿瘤细胞在应激状态下的存活和增殖。

3.2 靶向自噬

自噬对肿瘤细胞 LD 的动员至关重要, 联合自噬

途径干预也是肿瘤治疗的策略之一。研究^[42]指出, AMPK、mTORC1 等信号通路均可调控 LD 自噬, 这些靶点在调节帕金森病的自噬方面已显示出前景。Onatasertib (也称为 ATG-008 或 CC-223) 是一种选择性 mTOR 激酶抑制剂, 已在肝癌中显示出疗效^[43]; TORC1/2 抑制剂和 PD-1 抑制剂的联合疗法在晚期实体瘤临床研究中安全性评估是可控的, 在宫颈癌患者中客观缓解率为 52.4%, 疾病控制率为 90.5%^[44]。此外, 临床前和临床研究证据^[45]表明, 转化生长因子 β 1 调节自噬, 影响肝纤维化。几项针对肝细胞癌和肝硬化背景下自噬的临床试验已经显示出良好的抗肿瘤效果^[46-47]。值得注意的是, PLIN3 在不同肿瘤中的作用可能具有复杂性, 具体效应取决于肿瘤类型和代谢环境。例如, 在多数实体瘤中 PLIN3 高表达是促癌的, 但在前列腺癌的一些模型中, 研究者^[19]发现 PLIN3 缺失会通过增强自噬使癌细胞对多西他赛产生抗性, 应用氯喹等自噬抑制剂可以逆转其抗性。这表明了在 PLIN3 低表达、以自噬作为补偿途径的条件下, 联合自噬抑制剂将是一种可行的前列腺癌治疗策略。鉴于 PLIN3 在肿瘤自噬中的关键作用, 靶向 PLIN3 可能通过影响自噬途径, 从而提高对肿瘤常规疗法的反应。

3.3 靶向免疫微环境

针对 PLIN3 的干预同样可重编程肿瘤免疫微环境。在口腔鳞状细胞癌中下调 PLIN3 能够抑制肿瘤进展并改善抗肿瘤免疫反应。在与免疫细胞共培养时, 敲降 PLIN3 的肿瘤细胞 B7-H2 水平下降, 促进 CD8⁺ T 细胞的活化^[27]。在另一项聚焦于非酒精性脂肪性肝病相关肝癌的研究^[24]中, 在脂肪肝背景下的肝癌模型中下调 PLIN3 可以显著抑制癌细胞的迁移, 增强对化疗药物的敏感性。这些结果表明, 靶向 PLIN3 不仅直接抑制肿瘤生长, 还可通过增强抗肿瘤免疫提升疗效。

PLIN3 在调节脂质代谢中的核心作用已被广泛证实。然而, 迄今尚无专一性 PLIN3 抑制剂获批进入临床试验, 但已有多种作用于 PLIN 家族调节因子的药物获批用于临床, 包括 PPAR 激活剂、sirtuin1 (SIRT1) 和 AMPK 激活剂, 以及与 G_s/cAMP/PKA 通路连接的受体相互作用的药物^[34], 这些药物通过改变 PLIN 的水平或活性来影响 LD 的形成、脂解和脂肪酸氧化。例如 PPAR γ 激动剂 (如罗格列酮) 可能通过增强 PLIN2 使脂肪酸储存在 LD 中, 从而限制肿瘤细胞利用脂肪酸维持增殖。另外, AMPK 激活剂 (如阿司匹林) 及其代谢物促进 PLIN2、PLIN3 降解, 从而促使肿瘤细胞 LD 中的中性脂质被脂解为脂肪酸用以维持增殖或存活^[34]。因此, 这些药物有望成为靶向

PLIN3的有前景的药物。

4 结 语

PLIN家族作为LD的关键调控蛋白,在肿瘤代谢调控中占据重要地位。PLIN3作为该家族的重要成员,在多种癌症类型中均呈现高表达,并被证实与不良预后、肿瘤侵袭性增强及治疗耐药密切相关。尽管现有研究揭示了PLIN3在肿瘤中的部分生物学功能,如调控LD稳定性、脂肪酸代谢、氧化还原稳态及免疫微环境,但其具体的分子调控机制仍未完全阐明,尤其是在不同类型肿瘤中的特异性功能及其与关键信号通路的交互作用仍需进一步研究。因此,大规模的临床研究对于评估PLIN3作为肿瘤诊断标志物或治疗靶点的可行性至关重要。在治疗策略方面,靶向PLIN3可能为脂质代谢依赖性肿瘤提供新的干预手段。PLIN3抑制剂的研发及其与代谢抑制剂或免疫检查点抑制剂的联合应用,有望显著提高肿瘤治疗的精准性与有效性。未来的研究应在机制解析、临床转化及靶向治疗三个层面紧密结合,进一步明确PLIN3在肿瘤代谢调控中的作用,并探索其在个体化治疗中的应用潜力。随着脂质代谢在肿瘤治疗中的关注度不断提升,PLIN3作为肿瘤脂质代谢治疗的重要靶点,或将为精准医学策略提供新的突破口。

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] JEONG D W, LEE S, CHUN Y S. How cancer cells remodel lipid metabolism: strategies targeting transcription factors[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 163. DOI: 10.1186/s12944-021-01593-8.
- [2] WANG W J, BAI L, LI W, et al. The lipid metabolic landscape of cancers and new therapeutic perspectives[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 605154. DOI: 10.3389/fonc.2020.605154.
- [3] ZHAO T, WU K, HOGSTRAND C, et al. Lipophagy mediated carbohydrate-induced changes of lipid metabolism *via* oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress and ChREBP/PPAR γ pathways[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10): 1987-2003. DOI: 10.1007/s00018-019-03263-6.
- [4] 孙学梦, 刘芳远, 孙丽娅. 代谢重编程在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(5): 432-437. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.009.
- [5] COTTE A K, AIRES V, FREDON M, et al. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 2-mediated lipid droplet production supports colorectal cancer chemoresistance[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 322. DOI: 10.1038/s41467-017-02732-5.
- [6] SAFI R, MENÉNDEZ P, POL A. Lipid droplets provide metabolic flexibility for cancer progression[J]. *FEBS Lett*, 2024, 598(10): 1301-1327. DOI: 10.1002/1873-3468.14820.
- [7] GRISSETI E, BELLO A A, BIETH E, et al. Molecular mechanisms of perilipin protein function in lipid droplet metabolism[J]. *FEBS Lett*, 2024, 598(10): 1170-1198. DOI: 10.1002/1873-3468.14792.
- [8] NAJT C P, DEVARAJAN M, MASHEK D G. Perilipins at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(5): jcs259501. DOI: 10.1242/jcs.259501.
- [9] CHOI Y M, AJAJI D, FLEMING K D, et al. Structural insights into perilipin 3 membrane association in response to diacylglycerol accumulation[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3204. DOI: 10.1038/s41467-023-38725-w.
- [10] WOLINS N E, RUBIN B, BRASAEMLE D L. TIP47 associates with lipid droplets[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(7): 5101-5108. DOI: 10.1074/jbc.m006775200.
- [11] BULANKINA A V, DEGGERICH A, WENZEL D, et al. TIP47 functions in the biogenesis of lipid droplets[J]. *J Cell Biol*, 2009, 185(4): 641-655. DOI: 10.1083/jcb.200812042.
- [12] FERGUSON D, ZHANG J, DAVIS M A, et al. The lipid droplet-associated protein perilipin 3 facilitates hepatitis C virus-driven hepatic steatosis[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(2): 420-432. DOI: 10.1194/jlr.M073734.
- [13] GU Y, YANG Y, CAO X M, et al. Plin3 protects against alcoholic liver injury by facilitating lipid export from the endoplasmic reticulum[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 16075-16087. DOI: 10.1002/jcb.28889.
- [14] WOLINS N E, BRASAEMLE D L, BICKEL P E. A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(23): 5484-5491. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.08.040.
- [15] LEE Y K, SOHN J H, HAN J S, et al. Perilipin 3 deficiency stimulates thermogenic beige adipocytes through PPAR α activation[J]. *Diabetes*, 2018, 67(5): 791-804. DOI: 10.2337/db17-0983.
- [16] ZHANG Z Y, YU Z H, LIANG D Y, et al. Roles of lipid droplets and related proteins in metabolic diseases[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 218. DOI: 10.1186/s12944-024-02212-y.
- [17] LAMPROU I, KAKOURATOS C, TSOLOU A, et al. Lipophagy-related protein perilipin-3 and resistance of prostate cancer to radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 113(2): 401-414. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.01.033.
- [18] ZHOU L J, SONG Z S, HU J Y, et al. ACS3 represses prostate cancer progression through downregulating lipid droplet-associated protein PLIN3[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 841-860. DOI: 10.7150/thno.49384.
- [19] LAMPROU I, TSOLOU A, KAKOURATOS C, et al. Suppressed PLIN3 frequently occurs in prostate cancer, promoting docetaxel resistance *via* intensified autophagy, an event reversed by chloroquine[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(10): 116. DOI: 10.1007/s12032-021-01566-y.
- [20] WANG K S, RUAN H L, SONG Z S, et al. PLIN3 is up-regulated and correlates with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(7): 343. e9-343. e19. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.04.006.
- [21] MENG X G, LI W Q, YU T X, et al. Hsa_circ_0086414/transducer of ERBB2 (TOB2) axis-driven lipid elimination and tumor suppression in clear cell renal cell cancer *via* perilipin 3[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 261(Pt 1): 129636. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129636.
- [22] YAO D Y, XIA S Y, JIN C J, et al. Feedback activation of GATA1/miR-885-5p/PLIN3 pathway decreases sunitinib sensitivity in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(17): 2195-2206.

- DOI: 10.1080/15384101.2020.1801189.
- [23] WU Y J, WANG J, ZHANG P, et al. PIWIL1 interacting RNA piR-017724 inhibits proliferation, invasion, and migration, and inhibits the development of HCC by silencing PLIN3[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1203821. DOI: 10.3389/fonc.2023.1203821.
- [24] ZHANG Y Z, LIANG X, LIAN Q H, et al. Transcriptional analysis of the expression and prognostic value of lipid droplet-localized proteins in hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 677. DOI: 10.1186/s12885-023-10987-z.
- [25] SZIGETI A, MINIK O, HOCSAK E, et al. Preliminary study of TIP47 as a possible new biomarker of cervical dysplasia and invasive carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(2): 717-724.
- [26] WANG S S, ZHANG S Y. A novel eight-gene signature for lipid metabolism predicts the progression of cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma[J]. *Reprod Sci*, 2024, 31(2): 514-531. DOI: 10.1007/s43032-023-01364-z.
- [27] HE Y J, LIU L Y, DONG Y X, et al. Lipid droplets-related perilipin-3: potential immune checkpoint and oncogene in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(5): 78. DOI: 10.1007/s00262-024-03659-9.
- [28] STRAUB B K, HERPEL E, SINGER S, et al. Lipid droplet-associated PAT-proteins show frequent and differential expression in neoplastic steatogenesis[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(3): 480-492. DOI: 10.1038/modpathol.2009.191.
- [29] LIANG W, ZHOU Z Y, GAO Q Z, et al. Tumor-derived *Prevotella intermedia* aggravates gastric cancer by enhancing Perilipin 3 expression[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(4): 1141-1153. DOI: 10.1111/cas.16080.
- [30] STRAUB B K, WITZEL H R, PAWELLA L M, et al. Perilipin 1 expression differentiates liposarcoma from other types of soft tissue sarcoma[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(8): 1547-1558. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.04.017.
- [31] 甘玉清, 莫凌诏. 代谢重编程在宫颈癌发展及治疗中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(2): 183-188. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.010.
- [32] LIU R, LEE J H, LI J Y, et al. Choline kinase alpha 2 acts as a protein kinase to promote lipolysis of lipid droplets[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(13): 2722-2735. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.05.005.
- [33] LUNG J, HUNG M S, WANG T Y, et al. Lipid droplets in lung cancers are crucial for the cell growth and starvation survival[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12533. DOI: 10.3390/ijms232012533.
- [34] BOMBARDA-ROCHA V, SILVA D, BADR-EDDINE A, et al. Challenges in pharmacological intervention in perilipins (PLINs) to modulate lipid droplet dynamics in obesity and cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(15): 4013. DOI: 10.3390/cancers15154013.
- [35] RAZA S, RAJAK S, YEN P M, et al. Autophagy and hepatic lipid metabolism: mechanistic insight and therapeutic potential for MASLD[J]. *NPJ Metab Health Dis*, 2024, 2(1): 19. DOI: 10.1038/s44324-024-00022-5.
- [36] YANG S H, LIU H J, ZHENG Y B, et al. The role of PLIN3 in prognosis and tumor-associated macrophage infiltration: a pan-cancer analysis[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 3757-3777. DOI: 10.2147/JIR.S509245.
- [37] TONG W N, SUN J J, SHEN B, et al. Transcription factor FOSL1 promotes cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells by modulating the Wnt3a/ β -catenin signaling through upregulation of PLIN3 expression[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2025, 30(3): 26898. DOI: 10.31083/FBL26898.
- [38] CRUZ A L S, DE A BARRETO E, FAZOLINI N P B, et al. Lipid droplets: platforms with multiple functions in cancer hallmarks[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 105. DOI: 10.1038/s41419-020-2297-3.
- [39] FALCHOOK G, INFANTE J, ARKENAU H T, et al. First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors[J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 34: 100797. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100797.
- [40] ZHANG J L, RUAN K Y, CHU Z H, et al. Reprogramming of fatty acid metabolism: a hidden force regulating the occurrence and progression of cholangiocarcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 72. DOI: 10.1038/s41420-025-02351-w.
- [41] SARDESAI S D, THOMAS A, GALLAGHER C, et al. Inhibiting fatty acid synthase with omeprazole to improve efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with operable TNBC[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 5810-5817. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0493.
- [42] JAROCKI M, TUREK K, SACZKO J, et al. Lipids associated with autophagy: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 460. DOI: 10.1038/s41420-024-02224-8.
- [43] QIN S K, LIN X Y, MENG Z, et al. Abstract CT150: Result of an open-label phase 2 trial of dual TORC1/TORC2 inhibitor onatasertib (ATG-008) in HBV⁺ advanced hepatocellular carcinoma (HCC) subjects who have received at least one prior line of systemic therapy (TORCH)[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8_Supplement): CT150. DOI: 10.1158/1538-7445.am2023-ct150.
- [44] SHU P, LI X Y, ZHOU Q, et al. Multicenter phase 1/2 study of onatasertib, a dual TORC1/2 inhibitor, combined with the PD-1 antibody toripalimab in advanced solid tumors[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 198. DOI: 10.1038/s41392-025-02281-0.
- [45] SIAPOUSH S, REZAEI R, ALAVIFARD H, et al. Therapeutic implications of targeting autophagy and TGF- β crosstalk for the treatment of liver fibrosis[J]. *Life Sci*, 2023, 329: 121894. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121894.
- [46] ELLEITHI Y, EL-GAYAR A, AMIN M N. Autophagy modulation attenuates sorafenib resistance in HCC induced in rats[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(8): 595. DOI: 10.1038/s41419-024-06955-5.
- [47] KIM D W, SONG S H. Sarcopenia in chronic kidney disease: from bench to bedside[J]. *Korean J Intern Med*, 2023, 38(3): 303-321. DOI: 10.3904/kjim.2022.338.

[收稿日期] 2025-06-23

[修回日期] 2025-10-16

[本文编辑] 党瑞山