糖脂转运蛋白在肿瘤中的作用及机制

曾 璐[a, b]，马紫微[a, b]，何旻蕙[a, b]，邹先琼[a, b*]

（桂林医学院 a. 科学实验中心；b. 基础医学院，桂林 541199）

摘 要： 糖脂转运蛋白（GLTP）是调控机体各类糖鞘脂（GSLs）在细胞质膜内外转运的关键蛋白。研究表明：GLTP 在宫颈癌（CC）中可能通过巨噬细胞接口和肿瘤浸润淋巴细胞对肿瘤微环境中的免疫状态进行调控，显示出抑癌作用，且能够预测 CC 患者的生存期，并有潜力成为药物治疗靶点，但 GLTP 在 CC 中的具体作用机制还未见报道；在结直肠癌（CRC）细胞中，*miR-196b* 上调直接靶向 *GLTP* mRNA，下调其蛋白质的表达水平，而 GLTP 的过表达可通过干预细胞周期进程和鞘脂代谢诱导某些 CRC 细胞的坏死性凋亡，表明 GLTP 有望成为 CRC 精准治疗的重要靶点和预后标志物；此外，GLTP 可以通过核因子红细胞 2 相关因子 2（NRF2）/miR-196a/GLTP 通路调控非小细胞肺癌（NSCLC）细胞对酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）吉非替尼的耐药性，其表达水平与肿瘤分级和病患生存期相关，GLTP 可能是 NSCLC 细胞对 TKIs 耐药的新生物标志物和治疗靶点。综上所述，GLTP 在多类肿瘤中的作用具有显著的临床价值，有望为癌症的临床治疗、预后评估等提供新的方向。

关键词： 糖脂转运蛋白；肿瘤；凋亡；预后；临床治疗

中图分类号： R73　　**文献标志码：** A　　**DOI：** 10.3969/j.issn.1007-7146.2025.02.002

Role and Mechanism of Human Glycolipid Transfer Protein in Tumors

ZENG Lu[a, b], *MA Ziwei*[a, b], *HE Minhui*[a, b], *ZOU Xianqiong*[a, b*]

(Guilin Medical University a. Science Experiment Centre; b. College of Basic Medical Sciences, Guilin 541199, China)

Abstract: Human glycolipid transport protein (GLTP) is a key protein that regulates the transport of different types of glycosphingolipids (GSLs) into and out of the cytoplasmic membrane of the organism. Studies have shown that in cervical cancer (CC), GLTP may regulate the immune status in the tumor microenvironment through the interface between macrophages and tumor-infiltrating lymphocytes, exerting an oncostatic effect and being able to prognosticate the survival of CC patients, with the potential to be a therapeutic drug target, whereas the specific mechanism of action of GLTP in CC has not yet been reported. In colorectal cancer (CRC) cells, the upregulation of *miR-196b* directly targets *GLTP* mRNA to downregulate its protein expression level, and the overexpression of GLTP can induce necrotic apoptosis in some CRC cells by interfering with cell cycle progression and sphingolipid metabolism, suggesting that GLTP is expected to be an important target and prognostic marker for precision therapy of CRC. Furthermore, GLTP has been demonstrated to regulate the resistance of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) gefitinib via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)/miR-196a/GLTP pathway, its expression level has been shown to correlate with tumor grading and patient survival. GLTP may serve as a novel biological marker and therapeutic target for NSCLC cells resistant to TKIs. In conclusion, the role of GLTP in various types of tumors is of great clinical value and is expected to provide new directions for clinical treatment and prognosis assessment of cancer.

Key words: GLTP; tumor; apoptosis; prognosis; clinical treatment

（*Acta Laser Biology Sinica*, 2025, 34(2): 107-112）

收稿日期： 2024-09-05；**修稿日期：** 2024-10-12。

基金项目： 国家自然科学基金项目（82160185）；广西自然科学基金项目（2020GXNSFDA238026）。

作者简介： 曾璐，硕士研究生。

***通信作者：** 邹先琼，教授，主要从事分子免疫方面的研究。E-mail: zouxq019@glmc.edu.cn。

糖脂转运蛋白（glycolipid transfer protein, GLTP）是鞘脂转运蛋白（sphingolipid transporter protein, SPTP）中的一种小分子（约 24 kD）双亲性可溶多肽蛋白，位于 12 号染色体 12q24.11 位点，在进化过程中具有高度保守性。GLTP 具有完整的 α-螺旋构象，其排列为两层“三明治基序”，形成单个“口袋样”糖脂结合位点，这种独特的结构被命名为“GLTP 折叠”[1]（图 1）。GLTP 是与其结构相似的非酶脂质转移蛋白超家族（GLTP 超家族）的原型和初始成员，相关研究对于理解 GLTP 以至整个超家族的结构和功能均具有一定的价值[2]。GLTP 超家族成员主要包括 GLTP、1-磷酸神经酰胺转运蛋白（ceramide-1-phosphate transfer protein, CPTP）、磷脂酰肌醇 -4-磷酸衔接蛋白 2（phosphatidy linositol four-phosphate adaptor protein 2, FAPP2）、拟南芥促细胞死亡蛋白（accelerated cell death-11, ACD11）及糖脂转运结构域 2 蛋白（glycolipid transfer protein domain-containing protein-2, GLTPD2）等[2-4]。

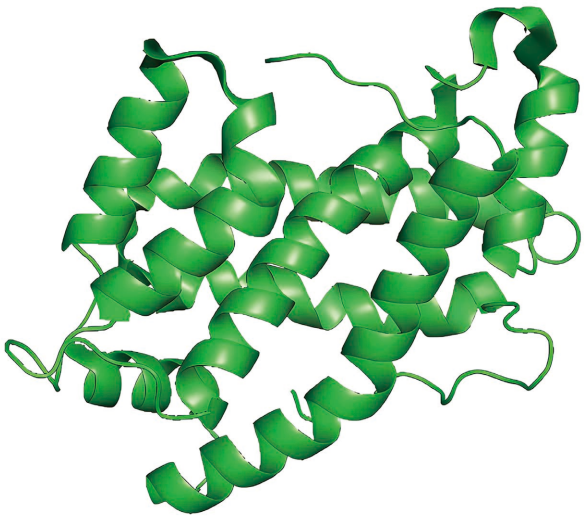

图 1 糖脂转运蛋白空间结构（PBD: 3RWV）
Fig. 1 Spatial structure of glycolipid transfer protein (PBD: 3RWV)

结构和功能研究定义了 GLTP 脂质头基选择性和疏水“口袋”适应性的特征。作为归属于 SPTP 的一类重要分子，GLTP 虽然对其底物具有广泛特异性，但现已被证实其能够区分不同长度的酰基链[5]。GLTP 主要介导细胞质膜内外各类糖鞘脂（glycosphingolipids, GSLs）的非囊泡转运，是 GSLs 稳态的感受器与调节剂，其中部分 GSLs 在机体的表面黏附、分化、神经变性、产生耐药性和凋亡中发挥有重要的作用[6-8]。此外，GLTP 也可通过其 FFAT 基序（位于酸性区的两个苯丙氨酸）靶向结合细胞内质网（endoplasmic reticulum, ER）表面的囊泡相关膜蛋白相关蛋白 A（vesicle-associated membrane protein-associated protein A, VAP-A）并与之相互作用，影响 ER 和质膜之间的糖脂囊泡转运[9-11]。经证实，细胞内 GLTP 的缺失或表达缺乏 VAP 结合能力的 GLTP 突变体会导致细胞球体结构的形成受阻，同时影响细胞的运动性、三维生长及代谢状态，表明了 GLTP 及其与 VAP 的相互作用在细胞黏附、凝聚力及三维生长等方面的重要性[11]。由此，利用 GLTP 能改变红细胞变形性、黏附性和膜稳定性，参与细胞膜骨架重建等特征，可将其作为揭示红细胞有效携氧量的指标之一[12]。

研究显示，*GLTP* 与多种疾病存在关联。例如：*GLTP* 作为分化的关键脂质代谢基因影响对髓鞘的形成过程发挥有关键作用的少突胶质细胞（oligodendrocytes, OLs）膜的生长，参与尼曼 - 匹克 C 型疾病（Niemann-Pick C disease, NPC）中枢神经系统髓鞘的形成[13-14]；*GLTP* 基因似乎与人类表皮角质形成细胞分化有关，可能在遗传性皮肤病的表皮修复中扮演关键角色[15]；GLTP 被证明可作为治疗瘢痕疙瘩的新靶点[16]。

GLTP 的表达在多种肿瘤类型中常表现出失调水平。近年来，GLTP 与肿瘤的相关研究逐渐成为一个新兴领域，其中以 GLTP 与宫颈癌（cervical carcinoma, CC）、结直肠癌（colorectal cancer, CRC）及肺癌的相关研究报道较多[17-19]。

1 GLTP 在 CC 中的作用及机制

CC 是常见的妇科恶性癌症，全球排名第四，组织学分类为宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺癌（cervical squamous cell carcinoma, CESC）和腺鳞癌（adenosquamous carcinoma, ASC），患者复发率高、预后差[20]。目前，CC 的传统预后因素，如肿瘤分期和淋巴结转移等临床病理特征，通常在手术后才能获得，且其准确性有限；尽管鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen, SCCA）已应用于临床，但其对 CC 患者的预后特异性与灵敏度依然较低[21]。

CC 细胞通过肿瘤代谢重编辑调整其能量生产和物质合成，以支持快速增殖和生长，这种代谢改变通常伴随着一系列关键基因表达的变化。基于

此，近年来，有多项研究通过筛选构建CC中差异代谢基因集合特征，探索CC新的临床诊治依据，其中GLTP均被选择在内。例如，一项研究使用LASSO-Cox回归分析建立了包括*P4HA1*、*GLTP*、*ABL2*、*P4HA2*和*CYP4F12*的5个代谢相关基因特征，可以用于揭示肿瘤微环境的代谢情况并监测免疫状态，更好地预测CC的预后[22]。以*APOC1*、*GLTP*、*ISG20*、*SPP1*、*SLC24A3*和*UPP1*这6个基因组成的预后特征除揭示CC患者的免疫情况外，还可用于预测患者对免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICI）的反应，并在评估不同亚组的总体生存期时表现出稳定和优异的性能，其中*GLTP*被发现有可能作为CC的新药物靶点[23]。此外，有研究团队构建了8种脂质代谢相关基因（*ALDH3B2*、*CERS3*、*FA2H*、*GLTP*、*NR1H3*、*PLIN3*、*SLC44A3*和*SQLE*）综合表达特征。使用该特征能够对CESC和可显著区分无进展生存期（progression-free survival，PFS）的CC患者进行划分，其中*GLTP*对此特征价值的贡献度很高[24]。

最新研究表明，总体来说GLTP在CC中的表达水平显著高于非肿瘤组织，而GLTP的低表达可作为独立不良预后标签揭示CC患者较短的总生存期[17]。相反，GLTP在低风险的CC患者中大量表达，高表达的GLTP与良好的预后相关[17,25]。CC综合基因特征研究多与机体免疫相关，GLTP是基因集合体的共同选择。CC中的GLTP表达是否与免疫细胞和肿瘤浸润淋巴细胞相关的研究确证了GLTP含量与树突状细胞、巨噬细胞和$CD4^+$T细胞数量呈现正相关性，提示了GLTP可能通过巨噬细胞接口和肿瘤浸润淋巴细胞在CC的免疫调节中发挥抑癌作用[17]。

此外，GLTP可能成为CC患者个体化免疫治疗方案制定的参考依据。例如：GLTP低表达的患者可能更适合采用靶向药物与铁死亡相关疗法的联合治疗；GLTP高表达的患者则可能从靶向药物组合或N6-甲基腺苷相关联合疗法中受益更多[17]。

综上所述，CC作为全球女性常患的癌症，其治疗更精确的预测性生物标志物和治疗靶点亟待确定。近期多项研究发现，GLTP与CC存在多方面关联。GLTP在CC中可能通过巨噬细胞接口和肿瘤浸润淋巴细胞对肿瘤微环境的免疫状态进行调控，发挥抑癌作用。此外，GLTP不仅能通过联合其他基因的蛋白表达产物预测CC患者的生存期，还可作为独立预后指标，有望成为CC治疗的临床药物靶点，作为免疫疗法的依据。然而，GLTP对于CC的作用机制尚未见具体报道。对GLTP在CC患者预后、治疗等方面潜力的进一步探索具有研究基础和临床价值，可以作为CC分析的又一聚焦点。

2　GLTP在CRC中的作用及机制

CRC在所有癌症中发病率和死亡率均居于前列，对人类健康构成了严重的威胁。据报道，CRC的发生发展尤其与GSLs的水平密切相关[26]。

研究发现，在CRC细胞中，非编码*miR-196b*上调可以直接靶向作用*GLTP* mRNA下调其蛋白质的表达水平，故相较邻近癌旁组织，CRC中GLTP的含量降低[18]。继而为了探知GLTP对CRC的潜在影响，一项研究将GLTP过表达于结肠癌细胞（HT-29），发现GLTP可干扰细胞周期进程，诱导发生坏死性凋亡[27]。细胞死亡（包括坏死和凋亡）是维持生物体内稳态的关键环节，对细胞死亡机制的抵抗常被认为是肿瘤发生的原因。坏死性凋亡是近年来新研究发现的一种在凋亡机制受损时出现的替代性、程序性细胞死亡模式，且GLTP等部分坏死性凋亡相关基因已被鉴定可能作为生物标志物提示肿瘤预后[25,28]。

过表达的GLTP在结肠癌细胞（HT-29）中的作用机制（图2）：其通过对CRC细胞G1/S检查点的代谢相关物质水平进行干预（mRNA和蛋白质层面），进而阻滞CRC细胞周期，具体包括调高细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）抑制因子1B（Kip1/p27）和1A（Cip1/p21），调低CDK2、CDK4及细胞周期蛋白D1（Cyclin D1）、细胞周期蛋白E（Cyclin E）的表达水平[27]。不可逆的细胞周期阻滞可以指示程序性细胞死亡的开始[29]。GLTP过表达诱导的结肠癌HT-29细胞坏死性凋亡依赖于受体相互作用蛋白激酶3（receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3，RIPK3）的存在，RIPK3通过与受体相互作用蛋白激酶1（RIPK1）C末端的受体同型相互作用基序（receptor homotypic interaction motif，RHIM）结构域结合，形成坏死小体复合物，从而启动坏死性细胞凋亡[27,30]。继而RIPK3募集混合谱系激酶结构域样假激酶（mixed lineage kinase domain-like pseudokinase，MLKL）至坏死小体复合

物，并对 MLKL Thr357 和 Ser358 位点进行磷酸化，触发其构象改变，聚合形成独特的淀粉样纤维，插入细胞膜后形成孔洞，损坏膜屏障的完整性，导致细胞渗透性死亡，即坏死性凋亡[31]。

鞘脂是一类重要的脂质分子，参与细胞膜结构构建和细胞信号传导，包括神经酰胺（ceramides，Cer）、鞘磷脂（sphingomyelins，SM）、GSLs 和鞘氨醇-1-磷酸（sphingosine-1-phosphate，S1P）等其他鞘脂。GLTP 过表达的 CRC 细胞（HT-29）的鞘脂评估显示，其胞内促进有丝分裂和存活细胞生长的 S1P 大幅减少，而诱导凋亡的 16:0-Cer 无明显变化[27]。这种变化导致 S1P/16:0-Cer 的比值（鞘脂变阻器）显著降低，接近细胞的死亡水平，表明鞘脂代谢平衡向凋亡方向倾斜。CRC 细胞 HCT-116 中的 GLTP 过表达无法诱发细胞坏死性凋亡与 HCT-116 的 RIPK3 内源性低表达及 S1P/16:0-Cer 比率未达到死亡水平相关[27,32]。

以上研究表明，GLTP 的过表达在部分 CRC 细胞（如 HT-29）中，通过在转录和翻译层面上调控 G1/S 限制点相关物质的表达水平（如 Cip1/p2 等）阻滞了正常的细胞周期，并依赖 RIPK3、MLKL 等分子参与的途径诱导细胞坏死性凋亡。此外，GLTP 过表达的 HT-29 细胞鞘脂代谢发生改变，S1P/16:0-Cer 的比值（鞘脂变阻器）与死亡细胞水平相近。可见 GLTP 过表达可以影响细胞的周期进程和鞘脂代谢，诱导细胞坏死性凋亡，其有望成为 CRC 精准治疗的重要靶点和预后标志物。

3 GLTP 在肺癌中的作用及机制

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，具有较高的发病率和死亡率[33]。主要类型包括非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）（约占所有肺癌病例的 80%）和小细胞肺癌。据统计，不同人群中有 10%～50% 的患者存在表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）基因突变[34-35]。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKIs）具有针对 EGFR 的靶向性，使其在治疗 *EGFR* 基因突变阳性的 NSCLC 患者中表现出显著的疗效，并被广泛应用。然而，由于 NSCLC 患者对 EGRF-TKIs 的原发性或获得性耐药，预后仍然不良，这是亟需跨越的障碍[36]。

近年来，GLTP 与 NSCLC 的相关性被部分研究挖掘。在耐一代 TKI 药物吉非替尼的 NSCLC 细胞中，核因子红细胞 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NRF2）的表达水平升高，转录因子 NRF2 直接与 *miR-196a* 的启动子区结合并增强其活性，进而诱导非编码 RNA *miR-196a* 的高表达，*miR-196a* 直接靶向结合 *GLTP* mRNA 的

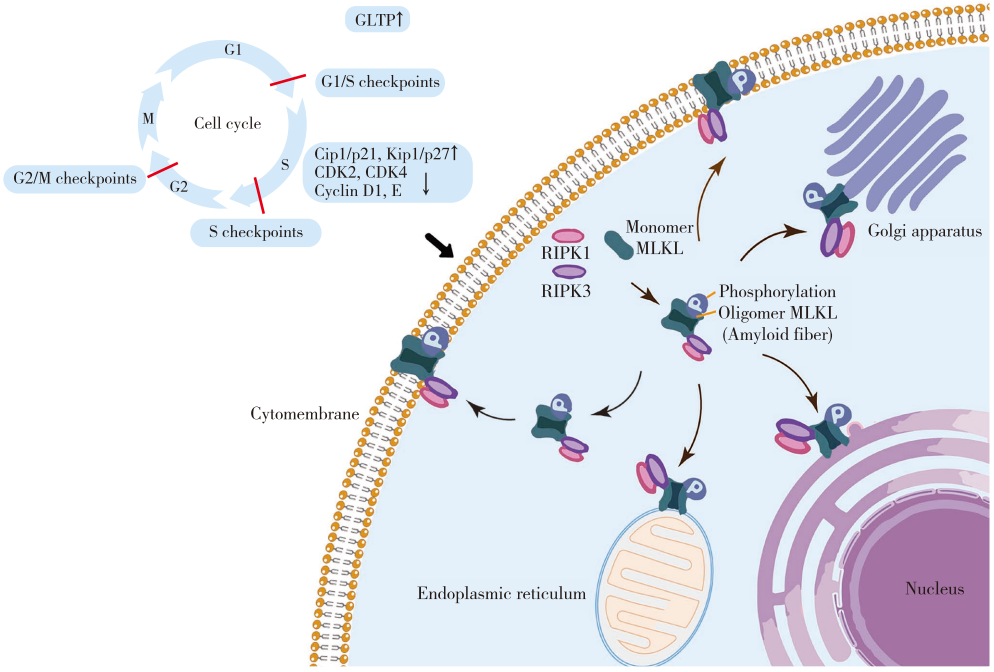

图 2 GLTP 过表达干扰 HT-29 细胞周期进展和诱导其坏死性凋亡的机制

Fig. 2 Mechanisms by which GLTP overexpression disrupts HT-29 cell cycle progression and induces its necrotic apoptosis

3′-UTR，降低 *GLTP* mRNA 的转录活性，以致 GLTP 的表达水平降低[19]（图 3）。

由此，对非耐药细胞进一步采取 GLTP 敲低处理后，其对一代 EGFR-TKI 吉非替尼的敏感性降低，而耐药细胞 GLTP 的异位表达则得到相反的结果[19]。经证实，下调或过表达 GLTP 会抑制或促进 NSCLC 细胞的凋亡。这表明，GLTP 可能由此途径调控 NSCLC 细胞对吉非替尼的耐药性[19]。此外，GLTP 的表达水平随肿瘤分级的增加而降低，与 GLTP 高表达的肺癌患者相比，GLTP 低表达的患者通常具有较短的生存期[19]。

由此可见，GLTP 是 *miR-196a* 介导调控 NSCLC 细胞吉非替尼耐药的新的直接功能靶点，在调控癌细胞 TKIs 耐药的通路 NRF2/miR-196a/GLTP 中发挥关键作用，有可能成为 NSCLC TKIs 耐药的新生物标志物及有效治疗靶点。

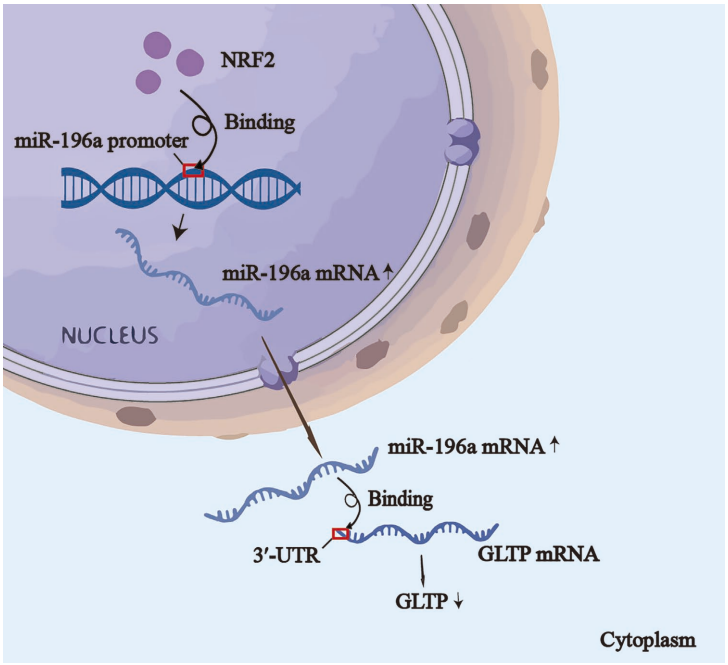

图 3　NSCLC 耐 TKIs 细胞中 GLTP 表达水平降低的机制

Fig. 3　Mechanisms of reduced GLTP expression in NSCLC cells resistant to TKIs

4　总结与展望

GLTP 是一种与凋亡等过程相关的 GSLs 的调节传感器，具有诱导细胞形状变化的潜力，这些特性可能是其在癌症进展中发挥作用的部分机制。然而，迄今为止，关于 GLTP 在肿瘤中的具体作用及其机制的研究尚未充分展开，亟待进一步探究。未来的探索可聚焦于 GLTP 影响肿瘤微环境、肿瘤细胞的增殖及耐药性等的具体过程，揭示其在不同肿瘤背景下的特异性功能。例如，利用分子对接（molecular docking，MD）、药物再利用筛选等研究方法已经发现，GLTP 和尼洛替尼的相互作用值得在结肠腺癌（colon adenocarcinoma，COAD）中探索及分析[37]。此外，本课题组在基于生物信息学方法对 GLTP 与胰腺腺癌（pancreatic adenocarcinoma，PAAD）进行相关性的研究中已发现：GLTP 在 PAAD 中显著升高，*GLTP* 的甲基化程度与 GLTP 的表达水平显著相关；*GLTP* 与多种 miRNA 有潜在作用，且这些 miRNA 与乳腺癌、肾细胞癌（renal cell carcinoma，RCC）等多种肿瘤及信号通路存在较强关联[38]。总之，GLTP 作为肿瘤研究的新兴领域，其相关内容了解尚不够全面及深入，但具备广阔的探索和应用前景，有望为对抗癌症提供新的方向与途径。

参考文献（References）：

[1] MALININA L, PATEL D J, BROWN R E. How α-helical motifs form functionally diverse lipid-binding compartments [J]. Annual Review of Biochemistry, 2017, 86: 609-636.

[2] MISHRA S K, GAO Y G, ZOU X, *et al*. Emerging roles for human glycolipid transfer protein superfamily members in the regulation of autophagy, inflammation, and cell death [J]. Progress in Lipid Research, 2020, 78: 101031.

[3] ZHANG Y, JI S, ZHANG X, *et al*. Human *CPTP* promotes growth and metastasis via sphingolipid metabolite ceramide and PI4KA/

AKT signaling in pancreatic cancer cells [J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(13): 4963-4983.

[4] LI Q, SERIO R J, SCHOFIELD A, *et al*. Arabidopsis RING-type E3 ubiquitin ligase XBAT35.2 promotes proteasome-dependent degradation of ACD11 to attenuate abiotic stress tolerance [J]. Plant Journal, 2020, 104(6): 1712-1723.

[5] BACKMAN A P E, HALIN J, NURMI H, *et al*. Glucosylceramide acyl chain length is sensed by the glycolipid transfer protein [J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0209230.

[6] AL-SHAHERI F N, ALHAMDANI M S S, BAUER A S, *et al*. Blood biomarkers for differential diagnosis and early detection of pancreatic cancer [J]. Cancer Treatment Reviews, 2021, 96: 102193.

[7] MALININA L, SIMANSHU D K, ZHAI X, *et al*. Sphingolipid transfer proteins defined by the GLTP-fold [J]. Quarterly Reviews of Biophysics, 2015, 48(3): 281-322.

[8] GARCIA-RUIZ C, MORALES A, FERNÁNDEZ-CHECA J C. Glycosphingolipids and cell death: one aim, many ways [J]. Apoptosis, 2015, 20(5): 607-620.

[9] NEEFJES J, CABUKUSTA B. What the VAP: the expanded VAP family of proteins interacting with FFAT and FFAT-related motifs for interorganellar contact [J]. Contact (Thousand Oaks), 2021, 4: 25152564211012246.

[10] SUBRA M, DEZI M, BIGAY J, *et al*. VAP-A intrinsically disordered regions enable versatile tethering at membrane contact sites [J]. Developmental Cell, 2023, 58(2): 121-138.

[11] NURMI H, BACKMAN A P E, HALIN J, *et al*. Glycolipid transfer protein knockout disrupts vesicle trafficking to the plasma membrane [J]. Journal of Biological Chemistry, 2023, 299(4): 104607.

[12] WANG H, WEI H W, SHEN H C, *et al*. To study the effect of oxygen carrying capacity on expressed changes of erythrocyte membrane protein in different storage times [J]. Bioscience Reports, 2020, 40(6): BSR20200799.

[13] ZHANG C, CHEN Z, ZHANG D, *et al*. Role of Gltp in maturation of oligodendrocytes under the regulation of Nkx2.2 [J]. Molecular Neurobiology, 2023, 60(9): 4897-4908.

[14] YANG F, GUAN Y, FENG X, *et al*. Proteomics of the corpus callosum to identify novel factors involved in hypomyelinated Niemann-Pick Type C disease mice [J]. Molecular Brain, 2019, 12(1): 17.

[15] ZHANG H, WESTRÖM S, KAPPELIN P, *et al*. Exploration of novel candidate genes involved in epidermal keratinocyte differentiation and skin barrier repair in man [J]. Differentiation, 2021, 119: 19-27.

[16] SONG B, ZHENG Y, CHI H, *et al*. Revealing the roles of glycosphingolipid metabolism pathway in the development of keloid: a conjoint analysis of single-cell and machine learning [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1139775.

[17] SHI Y L, LIU M B, WU H T, *et al*. GLTP is a potential prognostic biomarker and correlates with immunotherapy efficacy in cervical cancer [J]. Disease Markers, 2022, 2022: 1-14.

[18] MO J S, PARK Y R, CHAE S C. MicroRNA 196B regulates HOXA5, HOXB6 and GLTP expression levels in colorectal cancer cells [J]. Pathology Oncology Research, 2019, 25(3): 953-959.

[19] LIU B J, LI F F, XIE Y X, *et al*. miR-196a upregulation contributes to gefitinib resistance through inhibiting GLTP expression [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3): 1785.

[20] STELZLE D, TANAKA L F, LEE K K, *et al*. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV [J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(2): e161-169.

[21] ZHOU Z, LI W, ZHANG F, *et al*. The value of squamous cell carcinoma antigen (SCCa) to determine the lymph nodal metastasis in cervical cancer: a meta-analysis and literature review [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0186165.

[22] SHANG C, HUANG J, GUO H. Identification of an metabolic related risk signature predicts prognosis in cervical cancer and correlates with immune infiltration [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 677831.

[23] QU X, SHI Z, GUO J, *et al*. Identification of a novel six-gene signature with potential prognostic and therapeutic value in cervical cancer [J]. Cancer Medicine, 2021, 10(19): 6881-6896.

[24] WANG S, ZHANG S. A novel eight-gene signature for lipid metabolism predicts the progression of cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma [J]. Reproductive Sciences, 2023, 31(2): 514-531.

[25] XING X, TIAN Y, JIN X. Immune infiltration and a necroptosis-related gene signature for predicting the prognosis of patients with cervical cancer [J]. Frontiers in Genetics, 2022, 13: 1061107.

[26] CAMP E R, PATTERSON L D, KESTER M, *et al*. Therapeutic implications of bioactive sphingolipids: a focus on colorectal cancer [J]. Cancer Biology & Therapy, 2017, 18(9): 640-650.

[27] MISHRA S K, STEPHENSON D J, CHALFANT C E, *et al*. Upregulation of human glycolipid transfer protein (GLTP) induces necroptosis in colon carcinoma cells [J]. Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids, 2019, 1864(2): 158-167.

[28] GONG Y, FAN Z, LUO G, *et al*. The role of necroptosis in cancer biology and therapy [J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 100.

[29] WIMAN K G, ZHIVOTOVSKY B. Understanding cell cycle and cell death regulation provides novel weapons against human diseases [J]. Journal of Internal Medicine, 2017, 281(5): 483-495.

[30] JOHNSTON A, WANG Z. Necroptosis: MLKL polymerization [J]. Journal of Natural Science, 2018, 4(7): e513.

[31] LIU S, LIU H, JOHNSTON A, *et al*. MLKL forms disulfide bond-dependent amyloid-like polymers to induce necroptosis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, United States of America, 2017, 114(36): e7450-7459.

[32] CHEN X, ZHU R, ZHONG J, *et al*. Mosaic composition of RIP1-RIP3 signalling hub and its role in regulating cell death [J]. Nature Cell Biology, 2022, 24(4): 471-482.

[33] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.

[34] LEVANTINI E, MARONI G, DEL RE M, *et al*. EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers [J]. Seminars in Cancer Biology, 2022, 85: 253-275.

[35] JANKOVIC R, H J G, CAVIC M, *et al*. LungCARD - report on worldwide research and clinical practices related to lung cancer [J]. Journal of Bone and Oncology, 2019, 24(1): 11-19.

[36] LAFACE C, MASELLI F M, SANTORO A N, *et al*. The resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application of new therapeutic strategies [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(6): 1640.

[37] LIÑARES-BLANCO J, MUNTEANU C R, PAZOS A, *et al*. Molecular docking and machine learning analysis of Abemaciclib in colon cancer [J]. BMC Molecular Cell Biology, 2020, 21(1): 52.

[38] 马梅燕, 冀慎英, 张湘豫, 等. 基于生物信息学方法的人类GLTP在胰腺腺癌发生发展中的作用及其表观遗传调控机制分析 [J]. 激光生物学报, 2021, 30(4): 348-354.
MA Meiyan, JI Shenying, ZHANG Xiangyu, *et al*. Analysis of the role and epigenetic regulation mechanism of human *GLTP* in the occurrence and development of pancreatic adenocarcinoma based on bioinformatics methods [J]. Acta Laser Biology Sinica, 2021, 30(4): 348-354.