

脂代谢对肿瘤转移影响研究进展*

玉荣¹ 尚明全² 赵付前² 齐晴³ 王磊⁴ 综述 申道福² 审校

(1. 内蒙古医科大学赤峰临床医学院, 内蒙古 赤峰 024000; 2. 内蒙古医科大学赤峰临床医学院·赤峰市医院, 内蒙古 赤峰 024000; 3. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014000; 4. 华北理工大学附属医院精准医学测序中心, 河北 唐山 063000)

【摘要】 肿瘤转移是导致癌症患者预后不良及癌症相关死亡的主要原因。近年来脂代谢在肿瘤转移中影响备受关注。脂代谢目前被认为是肿瘤细胞代谢的重要特征之一, 脂代谢作为细胞代谢的不可缺少的组成部分, 在肿瘤转移中发生了显著代谢变化, 脂质代谢可通过多方面因素影响肿瘤转移, 主要包括提供能量、诱导膜重塑、参与信号传导以及肿瘤微环境相互作用。现就脂代谢在肿瘤转移中的研究进展及靶向脂质代谢相关治疗作一综述。

【关键词】 脂质; 脂代谢; 肿瘤转移; 癌症; 综述

【中图分类号】 R730.231⁺4 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.05.025

Research progress on the effect of lipid metabolism on tumor metastasis

YU Rong¹, SHANG Mingquan², ZHAO Fuqian², QI Qing³, WANG Lei⁴ reviewing SHEN Daofu² checking

(1. Chifeng Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Chifeng 024000, Inner Mongolia, China;

2. Chifeng Clinical College of Inner Mongolia Medical University, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, Inner Mongolia, China;

3. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014000, Inner Mongolia, China;

4. Precision Medicine Sequencing Center, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China)

【Abstract】 Tumor metastasis is the main cause of poor prognosis and cancer-related death in cancer patients. In recent years, the influence of lipid metabolism on tumor metastasis has attracted much attention. Lipid metabolism is currently considered to be one of the important characteristics of tumor cell metabolism. As an indispensable component of cell metabolism, lipid metabolism undergoes significant metabolic changes in tumor metastasis. Lipid metabolism can affect tumor metastasis through many factors, mainly including providing energy, inducing membrane remodeling, participating in signal transduction, and interacting with the tumor microenvironment. This article reviews the research progress of lipid metabolism in tumor metastasis and targeted lipid metabolism-related treatments.

【Key words】 Lipid; Lipid metabolism; Tumor metastasis; Cancer; Review

据全球肿瘤流行病学统计数据(Global cancer observatory, GLOBOCAN), 2022 年全球癌症死亡人数达约 970 万例, 中国癌症死亡人数 257.42 万例, 预测到 2050 年, 癌症新发病例数将达到 3 500 万, 已成为严重危害人类生命健康的公共卫生问题^[1]。然而 90% 癌症相关死亡是因为转移^[2]。恶性肿瘤发生转移的关键是细胞代谢变化, 与正常细胞相比, 癌细胞在转移级联过程中的每一步都会动态调整其代谢^[3]。脂质, 俗称脂肪, 主要包括甘油三酯(TG)、脂肪酸(FA)、磷脂、鞘脂、胆固醇

及胆固醇酯(CE)等, 脂质在肿瘤转移过程中具有参与能量代谢、构成生物膜结构、信号传导等多方面的功能, 脂代谢目前被认为是肿瘤细胞代谢的重要特征之一, 脂代谢作为细胞代谢的不可缺少的组成部分, 在肿瘤转移中发生了显著代谢变化, 并对肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力产生重要影响^[4]。本文综述近年来脂代谢对肿瘤转移的影响研究进展, 并揭示潜在的机制及潜在的治疗靶点, 以期临床治疗肿瘤转移提供新思路。

1 脂代谢的概述

脂质, 主要包括 TG、FA、磷脂、鞘脂、胆固醇及 CE 等, 脂质具有参与能量代谢、构成生物膜结构、信号传导等多方面的功能, 癌细胞增强脂质的摄取、合成、储存、分解及脂肪酸氧化(Fatty acid oxidation, FAO), 以维持其向远处器官转移^[5]。脂质的摄取主要依靠 FA 转运蛋白、FA 结合蛋白等转运分子。脂质合成增强满足肿瘤转移过程中的高代谢需求。FA 从头合成的主要原材料是乙酰辅酶 A (Acetyl-coenzyme A, acetyl-

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2023QN08053); 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08060); 内蒙古医科大学联合项目(YKD2021LH067 YKD2021LH068 YKD2022LH072)

通信作者: 申道福, 硕士研究生导师, E-mail: shahexiang2008@163.com

引用本文: 玉荣, 尚明全, 赵付前, 等. 脂代谢对肿瘤转移影响研究进展[J]. 西部医学, 2026, 38(5): 771-775, 封三. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.05.025

CoA),在乙酰辅酶 A 羧化酶(Acetyl-CoA carboxylase,ACC)激活下转变为丙二酰辅酶 A,再经脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase,FASN)催化生成饱和脂肪酸(Saturated fatty acid,SFA)棕榈酸酯。棕榈酸被硬脂酰-CoA 去饱和酶(Stearoyl-CoA desaturase,SCD)去饱和成不饱和脂肪酸(Unsaturated fatty acid,UFA)^[6]。同样胆固醇依靠 acetyl-CoA 通过 3-羟基-3-甲基戊二酰还原酶催化合成,磷脂作为细胞膜关键组成成分是通过将 FA 结合到甘油骨架上产生的。脂质的主要储存形式是 TG,由癌细胞内过量的 FA 合成,在机体中主要与 CE 一起隔离在脂滴(Lipid droplet,LD)中储存。癌细胞中脂肪生成和 LD 积累的上调支持其增殖转移^[7]。脂质分解始于脂肪 TG 脂肪酶催化 LD 中 TG 为二酰甘油(Diacylglycerol,DAG),然后激素敏感脂肪酶和单酰基甘油脂肪酶水解 DAG 为 FA。FA 参与随后的磷脂、信号脂质和 FAO 的合成,FAO 为肿瘤转移的全过程提供所需能量^[8]。

2 肿瘤转移的机制

癌细胞必须经过从原发肿瘤扩散、侵袭邻近组织、渗入血管或淋巴管、在循环中存活、外渗、逃避免疫监视、并在远处器官癌性生长的过程才能成功转移^[9]。癌细胞可以通过脂质代谢来促进转移级联的不同过程。肿瘤转移的起始是正常细胞异常突变,不受控制的增殖转变为癌细胞的过程^[10]。由于癌细胞的高代谢需求,周围组织微环境缺乏氧气和营养物质从而刺激肿瘤内新生血管的生成,肿瘤中新形成的血管未成熟且高度渗漏,使癌细胞易于从原发部位侵袭^[11]。极少数癌细胞进入血管系统,逃避免疫清除并存活。上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition,EMT)激活是获得侵袭性和干细胞特征必要条件,EMT 是上皮细胞失去极性和细胞间连接,向具有迁移能力的间质细胞转化的过程,研究表明混合间皮/上皮细胞产生的免疫抑制环境促进了癌症转移^[12]。外渗是癌细胞随循环系统到达远端器官并穿过血管壁或淋巴管壁,与转移部位内皮组织相适应,为肿瘤细胞癌性生长做准备^[13]。外渗成功的细胞因为生长因子信号缺乏,诱导血管生成不足,免疫抑制微环境等的作用,从而进入休眠。免疫抑制环境的清除作用可以被循环肿瘤细胞特征的弥漫性肿瘤细胞(Diffuse tumor cells,DTC)抑制^[14]。癌细胞解除自主控制机制及释放的细胞因子信号积累,导致 DTC 摆脱休眠并开始不可控的增殖,炎症或创伤刺激下进入再激活阶段从而导致大转移的发生^[15]。

3 脂代谢对肿瘤转移的影响

3.1 脂质供应与肿瘤转移 一方面,FA 作为膜磷脂合成的主要成分参与细胞膜重塑,在癌细胞转移中起着重要作用。Qiu 等^[16]研究表明三阴性乳腺癌中链酰基 CoA 合成酶 4 上调,在磷脂酰胆碱(Phosphatidylcholine,PC)和磷脂酰乙醇胺(Phosphatidylethanolamine,PE)的 sn-2 位置合成更多的长链多 UFA 诱导磷脂重塑促进三阴性乳腺癌转移。胆固醇是细胞膜的基本成分,参与膜流动性和膜重塑对细胞迁移至关重要^[17]。Wang 等^[18]通过分子实验证明叉头框蛋白 A3 转录激活胆固醇生物合成限速酶,诱导内源性脱氢胆固醇和胆固醇水平改变膜组成和细胞迁移。另一方面,肿瘤转移过程中表达上调的脂质代谢可以为 FAO 提供更多 FA。长链 FA 摄取到线粒

体过程由 FAO 限速酶肉碱棕榈酰基转移酶(Carnitine palmitoyltransferase,CPT)1 催化。在线粒体基质内,FA 可被线粒体三功能蛋白氧化,水解 FA 链产生 acetyl-CoA,进入三羧酸循环,通过氧化磷酸化为细胞提供能量^[19]。FAO 为营养匮乏条件下癌细胞主要能量来源,在肿瘤转移中显著增强。Nimmakayala 等^[20]研究表明癌细胞 CPT1 上调可增强 FAO 活性和促进 EMT 导致肿瘤转移。此外近期 Lu F 等^[21]研究表明缺氧肿瘤源性外泌体通过 FAO 诱导巨噬细胞抗炎型极化促进胰腺神经内分泌肿瘤肝转移。同样 Yuan 等^[22]研究表明 FAO 通过 acetyl-CoA 介导的干细胞支持宫颈癌的淋巴结转移。

3.2 脂质代谢相关信号通路调节肿瘤转移

参与癌症转移性进展的信号脂质包括类二十烷酸、磷酸肌脂、鞘脂和 FA,癌症中代谢稳态失衡导致信号脂质积累从而促进细胞迁移,脂代谢物稳态是由以下几个信号轴调控^[23]。

3.2.1 甾醇调节元件结合蛋白信号(Sterol regulatory-element binding proteins,SREBPs) SREBPs 是脂质代谢的上游调控转录因子,属于螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链家族,SREBP 信号参与脂质摄取和从头合成代谢的基因的转录调控中发挥至关重要的作用,SREBP 上调脂代谢相关 ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase,ACLY)、FASN、SCD 等关键酶的表达促进癌细胞转移^[24]。Jin 等^[25]通过观察高度脑转移细胞中胆固醇种类的水平 and 磷脂酰胆碱和鞘磷脂在内的膜脂增加,证明了 SREBP 信号介导的胆固醇和脂质的合成脂代谢与脑转移有关。

3.2.2 磷脂酰肌醇 3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白轴(Phosphoinositide 3-kinases/serine/threonine protein kinase/mechanistic target of rapamycin,PI3K/AKT/mTORC 轴)

PI3K/AKT/mTORC 轴与其他信号通路串扰影响脂质合成代谢,从而驱动肿瘤转移^[26]。细胞表面受体激活 PI3K,催化信号脂质磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸积累,随后激活 AKT 等效应器。AKT 激活部分胆固醇和脂肪酸从头合成的基因的表达^[27]。mTORC 是 AKT 的一个重要下游靶点,对细胞迁移和代谢有重要作用。Zhou Y 等^[28]的研究表明,AKT 信号通路介导的磷酸化稳定对促进乳腺癌转移至关重要。

3.2.3 腺苷酸活化蛋白激酶/乙酰辅酶 A 羧化酶(AMP-activated protein kinase/Acetyl-CoA carboxylase,AMPK/ACC 轴)

AMPK/ACC 轴在细胞内调节脂质稳态,在能量缺乏条件下 AMPK 被激活,随后被 ACC 磷酸化,将脂质代谢重塑为分解代谢增强,合成代谢减弱^[29]。ACC 催化脂质从头合成的启动步骤,将乙酰辅酶 A 羧化形成丙二酰辅酶 A^[30]。此外 AMPK 以其他脂质代谢的关键酶为底物,例如脂肪 TG 脂肪酶,其磷酸化促进了脂质分解代谢。研究表明 AMPK/ACC 信号通路深度参与了治疗相关的细胞凋亡可用于抑制肿瘤转移^[31]。

3.2.4 蛋白脱乙酰酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 轴(Sirtuin 1/Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α ,SIRT1/PGC1 α 轴) SIRT1/PGC1 α 轴(SIRT)是乙酶化酶蛋白家族中的一员,具有依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸去乙酰化靶蛋白的功能,PGC1 α 是一种重要的转录共激活因子,调节线粒体脂质合成和 FAO,研究表明,在空腹肝脏中 SIRT1/PGC1 α 轴被激活,促进 FAO 基因的转录,导致脂质分解代谢增强^[32]。且 SIRT1 或 PGC-1 α 的表

达与肿瘤转移密切相关^[33]。

3.3 肿瘤微环境周围细胞的脂质代谢促进转移

除了通过各种信号通路调节肿瘤细胞转移之外,脂质代谢在肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)周围细胞中的改变在促进肿瘤转移中也有着关键作用。

3.3.1 癌症相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts, CAFs) CAFs是TME中一种异质细胞^[34],主要通过增强FA合成分泌、产生代谢物影响癌细胞迁移^[35]。首先CAF通过上调FASN和硬脂酰CoA等关键酶来增加脂质合成适应TME诱导肿瘤转移^[36]。Peng等^[37]研究表明,CAF通过上调CPT1强化FAO,分泌更多的FAs促进结直肠癌的腹膜转移。此外Radhakrishnan等^[38]研究表明,在侵袭性胰腺导管腺癌中CAF分泌的生物活性脂质通过癌细胞内脂质代谢改变促进癌细胞迁移。此外CAF分泌的乳酸等代谢物参与结直肠癌转移。Wan等^[39]研究表明细胞外质子传感器激活的从头脂质合成关键酶支持乳酸盐驱动的EMT和结直肠癌癌细胞转移。

3.3.2 肿瘤相关巨噬细胞(Tumor associated macrophages, TAM) TAM是TME中的一种免疫细胞群^[40]。TME中代谢产物及信号分子调节TAM的脂质代谢变化,首先增强脂质摄取及合成,使TAM释放促肿瘤因子增强免疫抑制作用。其次通过过氧化物酶体增殖激活受体信号TAM的FAO增强,从而诱导血管生成并肿瘤转移^[41]。Yang等^[42]研究表明,跨膜糖蛋白利用的肿瘤细胞和巨噬细胞之间的代谢串扰促进肝转移。TAM还表现出脂质合成增强,这有助于促肿瘤细胞因子的分泌。Yorek等^[43]研究表明,在小鼠TAM中脂质伴侣蛋白介导的FA,通过激活脂质伴侣蛋白/转录因子C途径,诱导TG合成和脂滴形成,从而促进乳腺癌的转移。抗炎型巨噬细胞主要通过的FAO的强化来维持其促瘤作用。Zhang等^[44]研究表明,抗炎型单核细胞衍生巨噬细胞依赖FAO诱导肝癌转移。过氧化物酶体增殖激活受体信号通路可激活抗炎型巨噬细胞中FAO的强化^[45]。

3.3.3 癌症相关脂肪细胞(Cancer associated adipocytes, CAAs) CAAs是在间充质上皮转化因子(Mesenchymal-epithelial transition factor, MET)中受肿瘤分泌因子激活的一类

细胞群^[46]。CAAs脂质代谢改变主要基于其脂质和相关脂肪因子作用于肿瘤细胞,并诱导肿瘤细胞增殖转移。既往研究表明,脂肪细胞来源的脂肪因子以旁分泌方式激活表达其受体的肿瘤细胞,促进脂质摄取和利用,并为转移部位的卵巢癌细胞存活提供能量,从而促进卵巢癌细胞的腹膜转移^[47]。

3.3.4 细胞外因素对TME脂质代谢的影响 膳食脂质、缺氧、酸性环境、细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)组成和物理特性等细胞外因素对TME脂质代谢产生至关重要的影响。在动物实验中富含脂质的饮食改变脂质代谢与结肠癌等多种肿瘤转移相关^[48]。Shao等^[49]研究表明缺氧诱导的外泌体促进癌细胞的侵袭和转移。Corbet等^[50]研究表明酸性pH值促进自分泌转化生长因子 $\beta 2$ 信号传导,这反过来有利于脂滴的形成,脂滴代表易于获得的能量储存,以支持肿瘤转移。

3.4 肠道微生物参与脂质代谢对肿瘤转移的影响 肠道菌群是宿主体内的代谢中心与肥胖等代谢性疾病密切相关,在维持宿主脂质代谢稳态中起着重要作用^[51]。肠道菌群主要通过分泌胆汁酸、短链FA等代谢物调节宿主脂质代谢影响肿瘤转移^[52]。研究表明次级胆汁酸可通过激活法尼醇X受体(Farnesoid X receptor, FXR)调节肝脏中胆汁酸合成关键酶胆固醇7 α -羟化酶的表达,减少胆汁酸合成,使更多胆固醇用于其他代谢途径,如肿瘤细胞的膜合成,为肿瘤转移提供物质基础,FXR激活还会影响脂质转运蛋白的表达,调节胆固醇在肝脏与外周组织间的转运,改变肿瘤微环境的脂质分布,影响肿瘤细胞的迁移能力^[53]。此外,肠道微生物发酵膳食脂质产生短链FA,主要包括乙酸、丙酸和丁酸。短链FA对全身脂代谢有广泛调节作用。丙酸可通过抑制肝脏中ACC和FASN的活性,减少FA的从头合成,降低肿瘤细胞可利用的脂质原料,从而在一定程度上抑制肿瘤细胞的生长和转移能力。同时,丁酸能够进入肿瘤细胞线粒体,参与能量代谢调节,改变肿瘤细胞的能量供应模式,影响肿瘤细胞的迁移和侵袭行为。此外,短链FA还可通过激活脂肪组织、肝脏等部位的G蛋白偶联受体41和43,调节脂肪细胞的脂质储存和释放,以及肝脏的脂质合成与转运,间接影响肿瘤转移微环境中的脂质组成^[54]。脂质代谢对肿瘤转移的影响,见图1。

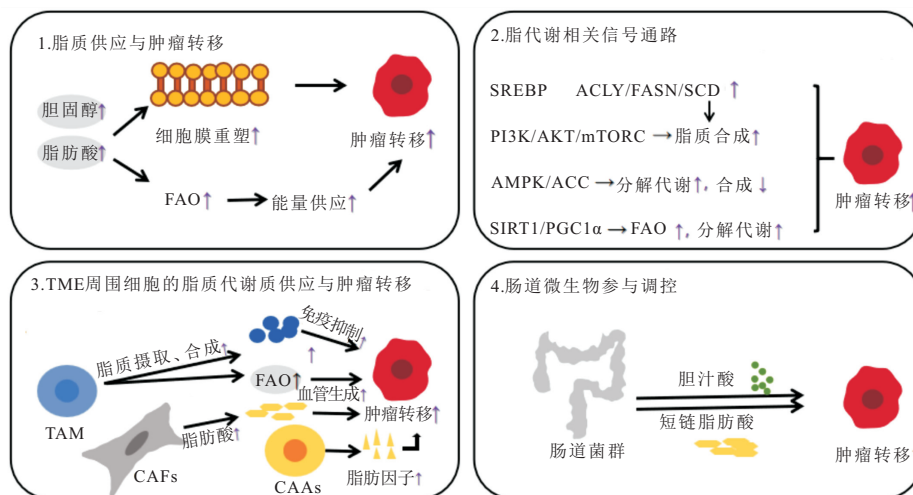


图1 脂质代谢对肿瘤转移的影响示意图

Figure 1 Schematic diagram of the effect of lipid metabolism on tumor metastasis

4 以脂代谢为靶点的肿瘤转移治疗策略

越来越多的研究表明,脂质代谢异常与多种癌症的发生、侵袭、转移和复发有关。因此,靶向抑制脂质摄取、合成、FAO 过程中的关键酶和相关转录因子可能是抑制恶性肿瘤进展的潜在治疗策略。FA 转位酶(Cluster of differentiation, CD36)是一种以脂质摄取介导进行的肿瘤转移的标志物,靶向抑制 CD36 可能是抗多种癌症转移的潜在疗法^[55]。Pascual 等^[56]研究表明,通过人类口腔癌原位小鼠模型中,使用中和抗体阻断 CD36,证明了阻断 CD36 似乎完全抑制癌症转移。此外 Chen 等^[57]研究表明,CD36 抑制剂和 SCD1 siRNA 联合阻断脂质摄取和合成有利于治疗难治性前列腺癌。参与脂肪生成的主要酶包括 FASN、ACLY、ACC 等,靶向抑制脂质合成中的关键酶正在成为癌症治疗的靶点。Falchook 等^[58]研究表明,首个 FASN 抑制剂 TVB-2640 等减肥药物可以通过抑制 FA 合成来抑制肿瘤转移。最近的研究表明 FASN 抑制剂奥利司他,可显著抑制结直肠癌增殖转移并可以逆转 FABP5 下调诱导的癌症进展^[59]。其次 ACLY 抑制剂 SB-204990 和 BMS-303141 在培养的癌细胞中有抗癌效果^[60]。再者研究表明在临床前模型中 ACC 抑制剂 ND-646 可抑制非小细胞肺癌 FA 合成和癌症发展^[61]。最后,目前临床前研究中最常用的 FAO 限速酶 CPT 抑制剂是依托莫西,研究表明抗血管生成药物与依托莫西联用可增敏肿瘤耐药并增强抗肿瘤作用^[62]。Lee 等^[63]研究表明,通过转录组学和代谢组学分析,发现癌细胞发生转移需要 FAO 的代谢转变且药理学抑制 FAO 可抑制小鼠的淋巴结转移。因此,可以通过抑制 CPT1A 来抑制 FAO 以阻碍肿瘤转移。

5 小结与展望

肿瘤转移离不开脂质为其提供能量、膜成分、信号脂质。脂代谢改变在肿瘤转移中发挥关键影响,癌细胞增强脂质摄取、合成、储存和 β 氧化益于转移表型发生。癌细胞脂质代谢变化进一步影响 TME 脂代谢,TME 脂代谢反过来影响肿瘤转移。因此靶向脂代谢是一种很有前景的肿瘤转移治疗策略。然而,目前的研究仍存在一些局限性,例如靶向脂代谢途径的药物目前处于临床前阶段,脂代谢在不同肿瘤类型和个体中的异质性,以及治疗药物的耐药性等问题,需要进一步深入研究和解决。未来的研究需要进一步阐明脂代谢改变与肿瘤转移之间的复杂关系,探索更有效的治疗靶点,以期为患者带来更好的治疗效果。相信随着研究的不断深入,基于靶向脂代谢治疗策略将在肿瘤治疗中发挥更大的作用。

【参考文献】

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] KIRI S, RYBA T. Cancer, metastasis, and the epigenome[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 154.
- [3] BERGERS G, FENDT S M. The metabolism of cancer cells during metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 162-180.
- [4] LUO X J, CHENG C, TAN Z Q, *et al.* Emerging roles of lipid metabolism in cancer metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 76.
- [5] MARTIN-PEREZ M, URDIROZ-URRICELQUI U, BIGAS C, *et al.* The role of lipids in cancer progression and metastasis[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1675-1699.
- [6] BIAN X L, LIU R, MENG Y, *et al.* Lipid metabolism and cancer[J]. *J Exp Med*, 2021, 218: e20201606.
- [7] ZHANG P P, HE Q P, WANG Y Q, *et al.* Protein C receptor maintains cancer stem cell properties via activating lipid synthesis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 46.
- [8] CASTELLI S, CICCARONE F, TAVIAN D, *et al.* ROS-dependent HIF1 α activation under forced lipid catabolism entails glycolysis and mitophagy as mediators of higher proliferation rate in cervical cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 94.
- [9] PASCUAL G, MAJEM B, BENITAH S A. Targeting lipid metabolism in cancer metastasis[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(1): 189051.
- [10] LIU Z Q, CHEN J Q, REN Y Q, *et al.* Multi-stage mechanisms of tumor metastasis and therapeutic strategies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 270.
- [11] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, *et al.* Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198.
- [12] LI D D, XIA L Y, HUANG P, *et al.* Heterogeneity and plasticity of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer metastasis: focusing on partial EMT and regulatory mechanisms[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(6): e13423.
- [13] SHI X L, WANG X Y, YAO W T, *et al.* Mechanism insights and therapeutic intervention of tumor metastasis: latest developments and perspectives[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 192.
- [14] HARPER K L, SOSA M S, ENTENBERG D, *et al.* Mechanism of early dissemination and metastasis in Her2+ mammary cancer[J]. *Nature*, 2016, 540(7634): 588-592.
- [15] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [16] QIU Y X, WANG X, SUN Y, *et al.* ACSLA-mediated membrane phospholipid remodeling induces integrin β 1 activation to facilitate triple-negative breast cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(11): 1856-1871.
- [17] BARENHOLZ Y. Cholesterol and other membrane active sterols: from membrane evolution to "rafts"[J]. *Prog Lipid Res*, 2002, 41(1): 1-5.
- [18] WANG D M, CAO Y X, MENG M Y, *et al.* FOXA3 regulates cholesterol metabolism to compensate for low uptake during the progression of lung adenocarcinoma[J]. *PLoS Biol*, 2024, 22(5): e3002621.
- [19] BROADFIELD L A, PANE A A, TALEBI A, *et al.* Lipid metabolism in cancer: new perspectives and emerging mechanisms[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(10): 1363-1393.
- [20] NIMMAKAYALA R K, LEON F, RACHAGANI S, *et al.*

- Metabolic programming of distinct cancer stem cells promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(1): 215-231.
- [21] LU F Y, YE M J, SHEN Y K, *et al.* Hypoxic tumor-derived exosomal miR-4488 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of pancreatic neuroendocrine neoplasm through RTN3/FABP5 mediated fatty acid oxidation[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(8): 3201-3218.
- [22] YUAN L, JIANG H Y, JIA Y, *et al.* Fatty acid oxidation supports lymph node metastasis of cervical cancer via acetyl-CoA-mediated stemness[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(21): 2308422.
- [23] LUO X J, ZHAO X, CHENG C, *et al.* The implications of signaling lipids in cancer metastasis[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 127.
- [24] SHIMANO H, SATO R. SREBP-regulated lipid metabolism; convergent physiology; divergent pathophysiology[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(12): 710-730.
- [25] JIN X, DEMERE Z, NAIR K, *et al.* A metastasis map of human cancer cell lines[J]. *Nature*, 2020, 588(7837): 331-336.
- [26] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [27] MANNING B D, CANTLEY L C. AKT/PKB signaling: navigating downstream[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [28] ZHOU Y Z, CHU P, WANG Y, *et al.* Epinephrine promotes breast cancer metastasis through a ubiquitin-specific peptidase 22-mediated lipolysis circuit[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(33): ead01533.
- [29] LEPROPRE S, KAUTBALLY S, OCTAVE M, *et al.* AMPK-ACC signaling modulates platelet phospholipids and potentiates thrombus formation[J]. *Blood*, 2018, 132(11): 1180-1192.
- [30] TOYAMA E Q, HERZIG S, COURCHET J, *et al.* Metabolism. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress[J]. *Science*, 2016, 351(6270): 275-281.
- [31] GAO L X, XU Z G, HUANG Z, *et al.* CPI-613 rewires lipid metabolism to enhance pancreatic cancer apoptosis via the AMPK-ACC signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 73.
- [32] NIE T, WANG X, LI A Q, *et al.* The promotion of fatty acid β -oxidation by hesperidin via activating SIRT1/PGC1 α to improve NAFLD induced by a high-fat diet[J]. *Food Funct*, 2024, 15(1): 372-386.
- [33] LI Y M, XU S C, LI J, *et al.* SIRT1 facilitates hepatocellular carcinoma metastasis by promoting PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 29255-29274.
- [34] CHEN Y, MCANDREWS K M, KALLURI R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792-804.
- [35] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, *et al.* A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174-186.
- [36] ZHANG Y N, GU Z Y, WAN J J, *et al.* Stearoyl-CoA Desaturase-1 dependent lipid droplets accumulation in cancer-associated fibroblasts facilitates the progression of lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(16): 6114-6128.
- [37] PENG S Y, LI Y J, HUANG M J, *et al.* Metabolomics reveals that CAF-derived lipids promote colorectal cancer peritoneal metastasis by enhancing membrane fluidity[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 1912-1932.
- [38] RADHAKRISHNAN R, HA J H, JAYARAMAN M, *et al.* Ovarian cancer cell-derived lysophosphatidic acid induces glycolytic shift and cancer-associated fibroblast-phenotype in normal and peritumoral fibroblasts [J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 464-474.
- [39] WAN X, LI F, LI Z G, *et al.* ASIC3-activated key enzymes of de novo lipid synthesis supports lactate-driven EMT and the metastasis of colorectal cancer cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 388.
- [40] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment; from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [41] YANG M, MCKAY D, POLLARD J W, *et al.* Diverse functions of macrophages in different tumor microenvironments[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(19): 5492-5503.
- [42] YANG P, QIN H, LI Y Y, *et al.* CD36-mediated metabolic crosstalk between tumor cells and macrophages affects liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5782.
- [43] YOREK M, JIANG X S, LIU S S, *et al.* FABP4-mediated lipid accumulation and lipolysis in tumor associated macrophages promote breast cancer metastasis [J]. *bioRxiv*, 2024. DOI: 10.1101/2024.07.02.601733.
- [44] ZHANG Q, WANG H R, MAO C Y, *et al.* Fatty acid oxidation contributes to IL-1 β secretion in M2 macrophages and promotes macrophage-mediated tumor cell migration[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 27-35.
- [45] LIU S Q, ZHANG H L, LI Y N, *et al.* S100A4 enhances pro-tumor macrophage polarization by control of PPAR- γ -dependent induction of fatty acid oxidation[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002548.
- [46] CAO Y H. Adipocyte and lipid metabolism in cancer drug resistance[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3006-3017.
- [47] DOGRA S, NEELAKANTAN D, PATEL M M, *et al.* Adipokine apelin/APJ pathway promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer cells by regulating lipid metabolism [J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(9): 1534-1545.
- [48] KYRGIU M, KALLIALA I, MARKOZANNES G, *et al.* Adiposity and cancer at major anatomical sites; umbrella review of the literature[J]. *BMJ*, 2017, 356: j477.
- [49] SHAO C C, YANG F M, MIAO S Y, *et al.* Role of hypoxia-induced exosomes in tumor biology[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 120.
- [50] CORBET C, BASTIEN E, SANTIAGO DE JESUS J P, *et al.* TGF β 2-induced formation of lipid droplets supports acidosis-driven EMT and the metastatic spreading of cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 454.

- Gastroenterology, 2011, 140(5): 1444-1453.
- [49] REHFELD J F, BROEDBAEK K, GOETZE J P, *et al.* True Chromogranin A concentrations in plasma from patients with small intestinal neuroendocrine tumours[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(5): 565-573.
- [50] WEWER ALBRECHTSEN N J, HORNBURG D, ALBRECHTSEN R, *et al.* Oxyntomodulin identified as a marker of type 2 diabetes and gastric bypass surgery by mass-spectrometry based profiling of human plasma[J]. *EBioMedicine*, 2016, 7: 112-120.
- [51] SINHA A, MANN M. A beginner's guide to mass spectrometry-based proteomics[J]. *Biochemist*, 2020, 42(5): 64-69.
- [52] WEWER ALBRECHTSEN N J. Measurement of gastrointestinal hormones[J]. *Dan Med J*, 2017, 64 11
- [53] KAY R G, CHALLIS B G, CASEY R T, *et al.* Peptidomic analysis of endogenous plasma peptides from patients with pancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2018, 32(16): 1414-1424.
- [54] BRAZEAU P, VALE W, BURGUS R, *et al.* Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone[J]. *Science*, 1973, 179(4068): 77-79.
- [55] 陈跃, 霍力, 兰晓莉, 等. 68Ga-DOTA-生长抑素受体 PET/CT 神经内分泌肿瘤显像操作指南[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(9): 1281-1284.
- [56] 罗亚平, 李方, 于森, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体 PET/CT 定位诊断胰岛素瘤的技术规范[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(4): 486-491.
- [57] DEACON C F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(11): 642-653.
- [58] JACOBSEN O, BARDRAM L, REHFELD J F. The requirement for gastrin measurements[J]. *Scand J Clin Lab Investig*, 1986, 46(5): 423-426.
- [59] WEWER ALBRECHTSEN N J. Glucagon receptor signaling in metabolic diseases[J]. *Peptides*, 2018, 100: 42-47.
- [60] CHALLIS B G, ALBRECHTSEN N J W, BANSIYA V, *et al.* Heterogeneity of glucagonomas due to differential processing of proglucagon-derived peptides[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2015, 2015: 150105.
- (收稿日期:2024-12-20; 修回日期:2026-01-12; 编辑:张翰林)

(上接第 775 页)

- [51] KO C W, QU J, BLACK D D, *et al.* Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 169-183.
- [52] WONG C C, YU J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(7): 429-452.
- [53] JIA W, XIE G X, JIA W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [54] JIAN Z H, ZENG L, XU T J, *et al.* The intestinal microbiome associated with lipid metabolism and obesity in humans and animals[J]. *J Appl Microbiol*, 2022, 133(5): 2915-2930.
- [55] LI Z, KANG Y B. Lipid metabolism fuels cancer's spread[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 228-230.
- [56] PASCUAL G, AVGUSTINOVA A, MEJETTA S, *et al.* Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36[J]. *Nature*, 2017, 541(7635): 41-45.
- [57] CHEN J Y, YU X Y, YANG G, *et al.* Combined blockade of lipid uptake and synthesis by CD36 inhibitor and SCD1 siRNA is beneficial for the treatment of refractory prostate cancer[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(8): 2412244.
- [58] 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.
- [59] YE M J, HU C H, CHEN T T, *et al.* FABP5 suppresses colorectal cancer progression via mTOR-mediated autophagy by decreasing FASN expression[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(10): 3115-3127.
- [60] BATCHULUUN B, PINKOSKY S L, STEINBERG G R. Lipogenesis inhibitors: therapeutic opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 283-305.
- [61] SVENSSON R U, PARKER S J, EICHNER L J, *et al.* Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1108-1119.
- [62] IWAMOTO H, ABE M, YANG Y L, *et al.* Cancer lipid metabolism confers antiangiogenic drug resistance[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(1): 104-117. e5.
- [63] LEE C K, JEONG S H, JANG C, *et al.* Tumor metastasis to lymph nodes requires YAP-dependent metabolic adaptation[J]. *Science*, 2019, 363(6427): 644-649.
- (收稿日期:2025-02-05; 修回日期:2025-12-29; 编辑:刘灵敏)