

脂肪酸代谢与胃癌淋巴结转移

刘畅¹, 柳逸楠², 翟二涛^{2*}

1. 中山大学中山医学院, 广东 广州 510080

2. 中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 细胞代谢重塑是肿瘤发生发展过程中的显著特点, 其通过多种途径调控癌细胞的生长、增殖及转移等生物学行为, 并改变肿瘤微环境, 影响肿瘤进展。其中脂质代谢是研究肿瘤代谢重塑的重要领域。其中脂肪酸提供细胞所需的能量、生物膜成分及信号传导分子, 对肿瘤转移发挥了重要作用。淋巴结转移作为早期胃癌最显著的特征, 对胃癌患者预后和治疗影响深远。本文将对脂肪酸代谢与肿瘤转移、免疫微环境等领域的研究进展进行综述并对脂肪酸代谢的改变影响胃癌的淋巴结转移的可能机制进行分析。

【关键词】 脂质代谢; 脂肪酸; 胃癌; 淋巴结转移

Fatty acid metabolism and lymph node metastasis in gastric cancer

Liu Chang¹, Liu Yinan², Zhai Ertao^{2*}

1. Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

2. Center of Gastrointestinal Surgery, the first Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

【Abstract】 Reprogramming of cell metabolism is a significant feature in the process of tumorigenesis, which regulates the proliferation, metastasis and cell death of cancer cells and modulates the tumor microenvironment to influence tumor progression. Lipid metabolism is important in cell metabolic reprogramming which plays an important role in energy supplement, biological membrane stability and signal transduction. Lymph node metastasis is the most significant feature of early gastric cancer, which prominently affects the prognosis and treatment decision of gastric cancer patients. Here, we summarized the recent studies of lipid metabolism in tumor and immune microenvironment and supposed the possible mechanism underlying lipid metabolism in lymph node metastasis of gastric cancer.

【Key words】 Lipid metabolism; Fatty acid; Gastric cancer; Lymph node metastasis

肿瘤细胞代谢重塑广泛存在于肿瘤疾病的病理生理过程中, 肿瘤细胞通过代谢重塑改变自身及肿瘤微环境以满足其快速生长的需要^[1]。近年来, 脂质代谢成为研究肿瘤代谢重塑的重要方向, 脂肪酸作为脂质的基本组成物质, 其摄入、合成、氧化等代谢过程对肿瘤的生长、增殖及转移等生物学行为有重要调控作用^[2]。脂肪酸是细胞内重要的能量来源和结构物质, 还作为信号分子影响细胞内信号通路传导。当前大量研究关注脂肪酸代谢在癌症中的改变, 为探索癌症发生发展机制及癌症治疗提供新思路。

胃癌 (gastric cancer, GC) 是全球最常见的癌症之一, 2020年统计数据显示胃癌是全球第五位的常见癌症, 同时在癌症相关死亡原因中排名第四^[3]。我国多数胃癌患者初诊时已处于进展期并伴有淋巴结转移, 对患者预后有着严

重影响并给临床胃癌治疗工作造成困难^[4-5]。淋巴结转移作为胃癌的重要生物学特征, 可发生于疾病的任何阶段并且是癌症复发的潜在因素, 同时有研究表明肿瘤细胞可能经淋巴结进入血液循环而导致远处转移^[6-8], 因此针对胃癌淋巴结转移的机制研究有助于为进展期胃癌治疗提供新的思路。近些年来大量研究指出脂肪酸代谢在肿瘤细胞转移、细胞死亡、免疫微环境调控等方面发挥重要作用, 为探究胃癌淋巴结转移机制开辟了新的视角。本文对近年来聚焦于肿瘤领域内脂肪酸代谢方向的研究进行综述并讨论了脂肪酸代谢影响胃癌淋巴结转移的可能机制以及靶向脂肪酸代谢抑制淋巴结转移的临床意义。

1 脂肪酸摄入

肿瘤细胞相较于正常细胞具有更强的增殖能力和更高能量需求, 既往大量研究表明肿瘤细胞上调脂质摄取相关基因以满足其代谢需求^[9]。细胞和血浆内甘油三酯水

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(82003112)

* 通信作者: 翟二涛, E-mail: Zhaiert@mail2.sysu.edu.cn

解生成脂肪酸和甘油^[10],经细胞表面受体结合并摄取后,通过脂肪酸 β 氧化(fatty acid oxidation,FAO)直接对细胞供能^[11]。CD36、FABPs等细胞表面的脂肪酸受体介导细胞对脂肪酸的摄取作用。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAMs)通过CD36介导增加脂肪酸摄入,提高FAO,为TAMs提供更多能量以保证其促肿瘤作用^[12];在急性单核细胞白血病中,癌细胞中CD36和AMPK基因的表达增加FAO,介导癌细胞的生存和发展^[13]。

另外CD36、FABPs介导的脂质贮积调控细胞内信号通路影响细胞生物学行为。CD36高表达胃癌细胞富集棕榈酸,导致AKT/GSK-3 β / β -catenin信号通路激活,增强胃癌细胞的增殖和侵袭能力^[14]。饮食中的油酸促进CD36的表达,进而激活Src-ERK1/2通路,促进宫颈癌细胞生长^[15]。化学抑制CD36和FABP4可诱导异种移植小鼠乳腺癌细胞凋亡通路激活,抑制原发肿瘤生长^[16]。脂肪酸摄取不仅作用于肿瘤细胞本身,还对肿瘤微环境中免疫细胞有深刻影响。FABP4在TAMs中通过泛素化ATPB使NF- κ B-IL-1 α 通路失活,诱导免疫抑制微环境,促进成神经细胞瘤细胞的增殖和迁移^[17]。肿瘤浸润Treg细胞高表达CD36激活PPAR- β 通路,促进Treg细胞代谢适应并抑制其凋亡,导致肿瘤免疫抑制微环境^[18]。

然而脂肪酸蓄积并非单一促进细胞生长,研究表明ACSL4介导多不饱和脂肪酸蓄积诱导肿瘤细胞铁死亡^[19];CD8⁺T细胞表面CD36摄取过氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoproteins,ox-LDL)增加T细胞内过氧化水平诱导细胞铁死亡并抑制CD8⁺T细胞杀细胞效应^[20]。综上所述,CD36、FABPs等脂肪酸受体介导的脂肪酸摄取一方面通过提供能量和改变信号通路促进肿瘤、免疫细胞的活动和功能;另一方面脂肪酸摄取失控破坏细胞内环境稳态,导致细胞失活和死亡。

2 脂肪酸合成

除了外源性脂肪酸摄入外,脂肪酸合成也是细胞中脂肪酸的一大来源。脂肪酸合成不仅可以为细胞生长提供结构成分和能量来源,还参与细胞增殖和存活的信号通路的调节。在哺乳动物正常组织中,脂肪酸生物合成主要局限在肝脏、乳腺和脂肪组织中,而癌细胞即使外源脂肪酸充足,也会激活脂肪酸合成以响应其高代谢需求^[21]。

脂肪酸作为生物膜合成的重要物质,其对细胞内膜性细胞器的合成和功能有重要影响。在急性髓系白血病患者中,脂肪酸合成酶FASN高表达激活mTOR通路进而抑制溶酶体生成的关键转录因子TFEB的核转位,从而抑制癌细胞自噬作用^[22];催化柠檬酸和辅酶A产生脂肪酸合成的底物乙酰辅酶A的关键蛋白ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citratelase,ACLY)在黑色素瘤细胞中通过MITF-PGC1 α 信号通路调节线粒体的生物合成,促进癌细胞增殖^[23]。此外,脂肪酸合成相关蛋白还可通过对细胞内信号通路的调节影响癌细胞增殖和转移。硬脂酰辅酶A去饱和酶SCD

通过合成单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids,MUFAs)稳定低密度脂蛋白受体相关蛋白5和6(Lrp5和Lrp6)从而放大Wnt信号,导致肝纤维化和癌细胞生长^[24]。氯胍通过抑制FASN/SREBP-1c通路抑制FASN表达,降低脂肪酸合成水平从而抑制肝癌细胞增殖通路^[25];乙酰辅酶A羧化酶(acetyl coenzyme A carboxylase,ACC)的磷酸化在肝癌^[26]、肺癌^[27]中发挥抑制作用。另外,FASN介导的脂肪酸从头合成有助于T细胞抗原受体诱导的Treg细胞功能成熟,形成免疫抑制微环境,有助于肿瘤细胞免疫逃逸^[28]。

脂肪酸也可直接作为信号分子影响癌细胞增殖和转移。不饱和脂肪酸代谢衍生物前列腺素E2(prostaglandin E2,PGE2)是一类具有生理活性的分子,可通过EP4-PI3K-AKT通路诱导AGR2表达,促进结肠癌细胞上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT),进而促进癌细胞转移^[29]。肿瘤衍生的PEG2还可作用于自然杀伤细胞(natural killer cell,NK细胞)上的EP2和EP4受体,抑制NK细胞分化通路,促进癌细胞的免疫逃逸^[30]。除此之外,PGE2还可影响巨噬细胞活化状态、促进血管和淋巴管生成从而促进癌症转移^[31]。

综上所述,脂肪酸合成途径相关蛋白可影响细胞内各种信号通路,进而影响癌细胞的增殖和转移,并且脂肪酸代谢衍生物可直接作为信号分子调控癌细胞的EMT、血管生成等过程;脂肪酸合成途径可参与免疫微环境重塑,影响NK细胞、T细胞等分化和功能。

3 脂肪酸氧化分解

脂肪酸摄入的增加通常伴FAO的上调,FAO是肿瘤组织在营养相对缺乏状态下一种重要的生物能量来源,长链脂肪酸经水解作用转化为乙酰辅酶A,后者进入三羧酸循环彻底氧化释放大量ATP供细胞使用。肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1,CPT1)是在脂肪酸活化形成脂酰辅酶A后,调控其进入线粒体的关键酶,是FAO的关键限速酶。低糖低氧条件下,CPT1c在AMPK/PPAR α 通路调控下高表达,促进FAO和ATP产生,促进甲状腺乳头状癌B-CPAP细胞增殖^[32]。在致癌转录因子c-MYC过表达的三阴性乳腺癌中,抑制CPT1的活性减弱FAO以减少ATP产生可抑制癌症的发展和转移^[33]。恶性神经胶质瘤也依赖FAO作为重要的ATP来源以保证癌细胞的快速生长^[34]。

除了产生大量ATP,FAO也是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)的重要来源,是细胞维持氧化还原平衡的关键。研究表明FAO参与NADPH内稳态的维持以保护结肠癌细胞免受氧化损伤,抑制其失巢凋亡从而促进癌细胞转移^[35]。能量应激条件下,AMPK激活FAO以产生NADPH,对抗活性氧聚集,从而抑制肺癌细胞凋亡^[36]。FAO也并非单一促进细胞生存,抑制二酰基甘油酰基转移酶1(diaclyglycerol-

acyltransferase 1, DGAT1) 导致过量的 FAO 以及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生, 破坏细胞内氧化自由基稳态, 进而导致细胞凋亡^[37]。CPT2 的下调诱导了脂肪酸 β 氧化的抑制, 使肝细胞癌细胞适应富含脂质的环境, 从而逃脱脂毒性影响, 促进肝细胞癌的发生^[38]。

除了在肿瘤细胞中有关键作用, 相关研究也表明 FAO 与肿瘤微环境中非肿瘤细胞的功能有关。TAMs 中 FAO 相关基因显著上调, 促进 FAO 产生大量 ATP, 对 TAMs 的分化和促肿瘤功能十分重要^[39]。STAT3 促进 CD8⁺ 效应 T 细胞中的 FAO 过程, 导致该效应 T 细胞功能被抑制, 促进了肥胖相关乳腺肿瘤的生长^[40]。在肿瘤微环境中其他细胞中 FAO 通路的激活, 如髓源性抑制细胞^[41] (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、树突状细胞^[42] (dendritic cells, DCs) 等, 也对免疫抑制微环境的形成有重要意义。

综上所述, FAO 是 ATP、NADPH 的重要来源, 可促进癌细胞的增殖和转移, 但过量的 FAO 也具有细胞毒性, 可导致细胞凋亡, 此外 FAO 对肿瘤微环境中的非癌细胞的促肿瘤功能也有促进作用。

4 胃癌的淋巴结转移

胃癌细胞因其高增殖高代谢活性而需要大量的能源物质, 而肿瘤内由于血供不足会形成相对低糖与缺氧的环境, 导致胃癌细胞相较于正常细胞更加依赖于脂肪酸提供能量。已有文献证实细胞表面高表达 CD36 等蛋白可显著促进胃癌细胞转移的作用^[14, 43-44]。SCD1 高表达可显著提高胃癌细胞干细胞特性, 增强其增殖、转移能力^[45]。此外已有文献阐述 FAO 在促进淋巴管生成、血管重建、免疫抑制细胞聚集等方面的作用^[46]。同时因脂肪酸代谢衍生的信号分子如 PGE2 等可调控细胞内的 PI3K、EMT 等信号通路的活化^[29, 47-48], 对胃癌淋巴结转移发挥促进作用。而淋巴结内的油酸可保护细胞抵抗铁死亡, 对转移细胞在淋巴结内存活或许有着重要意义^[49]。淋巴结内高脂肪酸的环境可抑制 CD8⁺T 细胞、NK 细胞等分化, 并促进其凋亡^[50-51], 形成免疫抑制微环境, 与胃癌淋巴结转移过程中的免疫逃逸密切相关。同时, 脂肪酸代谢具有促进 TAMs 等免疫相关细胞分化的作用^[52], 进一步发挥促肿瘤作用, 在胃癌淋巴结转移中发挥一定作用。

然而值得注意的是, 淋巴结作为富含脂肪酸的器官, 其微环境中高水平花生四烯酸可协同微环境内 IFN- γ 促进转移细胞铁死亡^[19]; 二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 可通过激活 MAPKs 而促进细胞凋亡的作用^[53]。除此之外, 过量的脂质氧化生成大量 ROS 可破坏细胞内氧自由基稳态, 导致细胞死亡^[37]。

综上所述, 淋巴结内高脂肪酸的微环境一方面可能对胃癌细胞的转移发挥促进作用, 另一方面也有导致细胞凋亡的可能。因此, 单纯将脂肪酸作为一类物质定义其对胃癌淋巴转移的作用或许过于片面, 后续研究需对各类脂肪酸对胃癌淋巴转移、免疫微环境和细胞死亡等作用做更为

深入的研究, 以期描绘胃癌淋巴结内脂质代谢和脂质微环境调控胃癌淋巴转移的完整生物学过程。

5 总结与展望

肿瘤细胞代谢重塑是肿瘤发生发展过程中的重要标志, 其中脂质代谢近年来得到了更多的关注。脂肪酸是脂质中重要的部分, 是细胞内的能量来源与结构物质, 脂肪酸衍生物还可作为第二信使参与信号通路的调节, 在肿瘤发生与转移过程中具有重要作用。胃癌早期可发生淋巴结转移, 是影响患者预后的重要因素。淋巴结内富含脂肪酸, 胃癌细胞在发生淋巴结转移过程中适应其高脂微环境。同时由于淋巴结微环境的特殊性, 脂肪酸代谢对免疫细胞、基质细胞等细胞的影响也对胃癌淋巴结转移起到关键作用。目前虽然有研究指出胃癌脂质摄取蛋白表达升高可促进胃癌细胞淋巴结转移能力, 然而并无研究阐明胃癌细胞在离巢、淋巴管内以及淋巴结定植过程中脂代谢的作用; 同时胃癌转移淋巴结内脂肪酸对免疫细胞的影响仍不明确。鉴于脂肪酸在胃癌淋巴结转移过程的不同阶段可能发挥不同的作用以及脂肪酸对淋巴结内复杂细胞群作用的多样性, 脂肪酸对胃癌淋巴结转移的影响难以简单的归类为促进或者抑制, 脂肪酸在淋巴结转移这一复杂过程中发挥的作用仍需进一步探索。

此外, 不同类型脂肪酸对细胞的调控作用可能截然不同, 如虽然同为不饱和脂肪酸, 油酸可使细胞抵抗铁死亡而花生四烯酸则促进细胞铁死亡, 因此靶向脂肪酸代谢关键蛋白对于胃癌的治疗安全性和泛用性还有待进一步确认。综上所述, 脂肪酸代谢的相关研究对胃癌淋巴结转移机制的阐明有重要意义, 其相关代谢蛋白有巨大潜力成为临床治疗胃癌淋巴结转移的新靶点。

参考文献

- [1] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [2] CURRIE E, SCHULZE A, ZECHNER R, et al. Cellular fatty acid metabolism and cancer[J]. Cell Metabolism, 2013, 18(2): 153-161.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] DENG JY, LIANG H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(14): 3967-3975.
- [5] 周薇薇, 雷海科, 李小升, 等. 2187 例胃癌患者生存随访调查及预后影响因素研究[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2020, 12(2): 105-111.
- [6] BROWN M, ASSEN FP, LEITHNER A, et al. Lymph node blood vessels provide exit routes for metastatic tumor cell

- dissemination in mice [J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2018, 359(6382):1408–1411.
- [7] PEREIRA ER, KEDRIN D, SEANO G, et al. Lymph node metastases can invade local blood vessels, exit the node, and colonize distant organs in mice [J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2018, 359(6382):1403–1407.
- [8] NAXEROVA K, REITER JG, BRACHTEL E, et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer [J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2017, 357(6346):55–60.
- [9] SU X, ABUMRAD NA. Cellular fatty acid uptake: a pathway under construction [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(2):72–77.
- [10] FRAYN KN, ARNER P, YKI-JÄRVINEN H. Fatty acid metabolism in adipose tissue, muscle and liver in health and disease [J]. *Essays Biochem*, 2006, 42:89–103.
- [11] CARRACEDO A, CANTLEY LC, PANDOLFI PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4):227–232.
- [12] SU P, WANG Q, BI E, et al. Enhanced Lipid Accumulation and Metabolism Are Required for the Differentiation and Activation of Tumor-Associated Macrophages [J]. *Cancer Research*, 2020, 80(7):1438–1450.
- [13] TABE Y, YAMAMOTO S, SAITOH K, et al. Bone Marrow Adipocytes Facilitate Fatty Acid Oxidation Activating AMPK and a Transcriptional Network Supporting Survival of Acute Monocytic Leukemia Cells [J]. *Cancer Research*, 2017, 77(6):1453–1464.
- [14] PAN J, FAN Z, WANG Z, et al. CD36 mediates palmitate acid-induced metastasis of gastric cancer via AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *JECRCR*, 2019, 38(1):52.
- [15] YANG P, SU C, LUO X, et al. Dietary oleic acid-induced CD36 promotes cervical cancer cell growth and metastasis via up-regulation Src/ERK pathway [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438:76–85.
- [16] GYAMFI J, YEO JH, KWON D, et al. Interaction between CD36 and FABP4 modulates adipocyte-induced fatty acid import and metabolism in breast cancer [J]. *NPJ breast cancer*, 2021, 7(1):129.
- [17] MIAO L, ZHUO Z, TANG J, et al. FABP4 deactivates NF- κ B-IL1 α pathway by ubiquitinating ATPB in tumor-associated macrophages and promotes neuroblastoma progression [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(4):e395.
- [18] WANG H, FRANCO F, TSUI YC, et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors [J]. *Nature Immunol*, 2020, 21(3):298–308.
- [19] 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.e6.
- [20] XU S, CHAUDHARY O, RODRÍGUEZ-MORALES P, et al. Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8⁺ T cells in tumors [J]. *Immunity*, 2021, 54(7):1561–1577.e7.
- [21] RÖHRIG F, SCHULZE A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11):732–749.
- [22] HUMBERT M, SEILER K, MOSIMANN S, et al. Reducing FASN expression sensitizes acute myeloid leukemia cells to differentiation therapy [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(8):2465–2481.
- [23] GUO W, MA J, YANG Y, et al. ATP-Citrate Lyase Epigenetically Potentiates Oxidative Phosphorylation to Promote Melanoma Growth and Adaptive Resistance to MAPK Inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11):2725–2739.
- [24] LAI KKY, KWEON SM, CHI F, et al. Stearoyl-CoA Desaturase Promotes Liver Fibrosis and Tumor Development in Mice via a Wnt Positive-Signaling Loop by Stabilization of Low-Density Lipoprotein-Receptor-Related Proteins 5 and 6 [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6):1477–1491.
- [25] 岳壮壮, 黄伶俐, 吴添雨, 等. 氯氟通过下调 FASN/SREBP-1c 通路抑制肝癌细胞增殖、集落形成及迁移 [J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(4):478–481.
- [26] LALLY JSV, GHOSHAL S, DEPERALTA DK, et al. Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase by Phosphorylation or the Inhibitor ND-654 Suppresses Lipogenesis and Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 29(1):174–182.e5.
- [27] 宋高杰, 尚超, 李一权, 等. Ad-apoptin 通过 AMPK/ACC 信号通路抑制肺癌细胞脂代谢 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(5):569–573, 579.
- [28] LIM SA, WEI J, NGUYEN TLM, et al. Lipid signalling enforces functional specialization of Treg cells in tumours [J]. *Nature*, 2021, 591(7849):306–311.
- [29] ZHANG H, CHI J, HU J, et al. Intracellular AGR2 transduces PGE2 stimuli to promote epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colorectal cancer [J]. *Cancer Letters*, 2021, 518:180–195.
- [30] BONAVIDA E, BROMLEY CP, JONSSON G, et al. Antagonistic Inflammatory Phenotypes Dictate Tumor Fate and Response to Immune Checkpoint Blockade [J]. *Immunity*, 2020, 53(6):1215–1229.e8.
- [31] 黎贵芸, 冯强, 胡雄, 等. COX-2/PGE2 在肿瘤发生发展和重塑肿瘤微环境中的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(16):840–846.
- [32] 苏东玮, 皮浩, 方国恩, 等. 低糖低氧状态下 AMPK 通路通过 PPAR α 调控 CPT1c 影响人甲状腺乳头状癌 B-CPAP 细胞的凋亡 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(5):508–514.
- [33] CAMARDA R, ZHOU A Y, KOHNZ RA, et al. Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing triple-negative breast cancer [J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(4):427–432.
- [34] LIN H, PATEL S, AFFLECK VS, et al. Fatty acid oxidation is required for the respiration and proliferation of malignant glioma cells [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(1):43–54.
- [35] WANG YN, ZENG ZL, LU J, et al. CPT1A-mediated fatty acid

- oxidation promotes colorectal cancer cell metastasis by inhibiting anoikis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(46): 6025–6040.
- [36] JEON SM, CHANDEL NS, HAY N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress [J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 661–665.
- [37] CHENG X, GENG F, PAN M, et al. Targeting DGAT1 Ameliorates Glioblastoma by Increasing Fat Catabolism and Oxidative Stress [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(2): 229–242.e8.
- [38] FUJIWARA N, NAKAGAWA H, ENOOKU K, et al. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1493–1504.
- [39] SU P, WANG Q, BI E, et al. Enhanced Lipid Accumulation and Metabolism Are Required for the Differentiation and Activation of Tumor-Associated Macrophages [J]. *Cancer Research*, 2020, 80(7): 1438–1450.
- [40] ZHANG C, YUE C, HERRMANN A, et al. STAT3 Activation-Induced Fatty Acid Oxidation in CD8+ T Effector Cells Is Critical for Obesity-Promoted Breast Tumor Growth [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 31(1): 148–161.e5.
- [41] MOHAMMADPOUR H, MACDONALD CR, MCCARTHY PL, et al. β_2 -adrenergic receptor signaling regulates metabolic pathways critical to myeloid-derived suppressor cell function within the TME [J]. *Cell Reports*, 2021, 37(4): 109883.
- [42] YIN X, ZENG W, WU B, et al. PPAR α Inhibition Overcomes Tumor-Derived Exosomal Lipid-Induced Dendritic Cell Dysfunction [J]. *Cell Reports*, 2020, 33(3): 108278.
- [43] WANG J, WEN T, LI Z, et al. CD36 upregulates DEK transcription and promotes cell migration and invasion via GSK-3 β / β -catenin-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Aging*, 2020, 13(2): 1883–1897.
- [44] JIANG M, WU N, XU B, et al. Fatty acid-induced CD36 expression via O-GlcNAcylation drives gastric cancer metastasis [J]. *Theranostics*, 2019, 9(18): 5359–5373.
- [45] GAO Y, LI J, XI H, et al. Stearoyl-CoA-desaturase-1 regulates gastric cancer stem-like properties and promotes tumour metastasis via Hippo/YAP pathway [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(12): 1837–1847.
- [46] LI M, XIAN HC, TANG YJ, et al. Fatty acid oxidation: driver of lymph node metastasis [J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 339.
- [47] SUN R, LIU Z, QIU B, et al. Annexin10 promotes extrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by facilitating EMT via PLA2G4A/PGE2/STAT3 pathway [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 142–155.
- [48] WANG D, FU L, SUN H, et al. Prostaglandin E2 Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Expansion and Metastasis in Mice [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1884–1895.e4.
- [49] UBELLACKER JM, TASDOGAN A, RAMESH V, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis [J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 113–118.
- [50] MA X, XIAO L, LIU L, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8+ T cell effector function and impairs their antitumor ability [J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(5): 1001–1012.e5.
- [51] KOBAYASHI T, LAM PY, JIANG H, et al. Increased lipid metabolism impairs NK cell function and mediates adaptation to the lymphoma environment [J]. *Blood*, 2020, 136(26): 3004–3017.
- [52] VITALE I, MANIC G, COUSSENS LM, et al. Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 30(1): 36–50.
- [53] JEONG S, JING K, KIM N, et al. Docosahexaenoic acid-induced apoptosis is mediated by activation of mitogen-activated protein kinases in human cancer cells [J]. *BMC cancer*, 2014, 14: 481.

(上接 61 页)

- [5] 马文彪, 石博, 夏蕾, 等. lncRNA SNHG14 通过靶向 miR-433-3p 调控甲状腺癌 SW579 细胞的恶性生物学行为 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(6): 534–540.
- [6] HONG W, YING H, LIN F, et al. lncRNA LINC00460 Silencing Represses EMT in Colon Cancer through Downregulation of ANXA2 via Upregulating miR-433-3p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19(1): 1209–1218.
- [7] JIN M, ZHANG F, LI Q, et al. Circ_0011292 knockdown mitigates progression and drug resistance in PTX-resistant non-small-cell lung cancer cells by regulating miR-433-3p/CHEK1 axis [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(9): 1276–1288.
- [8] ZHONG W, BAO L, YUAN Y, et al. CircRASSF2 acts as a prognostic factor and promotes breast cancer progression by modulating miR-1205/HOX A1 axis [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3014–3028.
- [9] LIU LJ, SUN XY, YANG CX, et al. MiR-10a-5p restrains the aggressive phenotypes of ovarian cancer cells by inhibiting HOXA1 [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(4): 276–285.
- [10] 杨欢, 彭建军. 胃癌免疫治疗研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 268–278.
- [11] OGATA Y, HATTA W, OHARA Y, et al. Predictors of early and late mortality after the treatment for early gastric cancers [J]. *Dig Endosc*, 2022, 34(4): 816–825.
- [12] 林玲, 李政文, 韩峰, 等. 胃癌组织 miR-30b 和 HOXA1 的表达及与临床病理特征的关系 [J]. *河北医药*, 2019, 41(13): 2007–2011.
- [13] LI H, LI J, YANG T, et al. MicroRNA-433 represses proliferation and invasion of colon cancer cells by targeting homeobox A1 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(2): 315–322.