

卵巢癌脂代谢异常及相关酶抑制剂靶向治疗研究进展

吴皓玥^{1,2} 郑慧梅¹ 徐姗姗¹ 冯燕¹ 席咏梅^{1,2*}

(¹浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006; ²浙江大学医学院, 遗传学研究所, 杭州 310058)

摘要 卵巢癌是死亡率最高的妇科肿瘤, 其中多达75%的卵巢癌患者确诊时已到晚期, 全球范围内5年生存率低于45%。卵巢癌主要治疗手段包括手术治疗和紫杉醇、铂类等药物靶向治疗, 但因其易产生耐药性, 复发率较高, 使得患者的预后较差, 给卵巢癌的治疗带来极大挑战。最新研究表明, 二次减瘤术使铂敏感复发性卵巢癌的生存获益, PARP抑制剂奥拉帕尼维持治疗可使BRCA基因突变的复发卵巢癌患者总生存期延长, 提示部分卵巢癌可能演化为慢性疾病。脂代谢异常是卵巢癌中最显著的代谢变化之一, 如胆固醇、甘油磷脂、鞘磷脂及其相关代谢通路的变化与卵巢癌的发生发展及耐药性密切相关。近年来, 关于脂代谢相关酶抑制剂应用于卵巢癌靶向治疗的临床前研究已经取得了一些进展。该文聚焦于卵巢癌细胞中易出现异常的关键脂质、脂代谢相关转录因子SREBP、PPARs和载脂蛋白A1等生物学特征, 总结其异常改变与卵巢癌恶性进展及耐药性相关的研究进展, 探讨脂代谢关键酶FASN、SCD1、CPT1、ACLY等抑制剂及蛋白在靶向治疗中的作用及机制, 为卵巢癌临床应用提供参考。

关键词 卵巢癌; 脂代谢; 酶抑制剂

Research Progress on Abnormal Lipid Metabolism in Ovarian Cancer and Targeted Therapy with Enzyme Inhibitors

WU Haoyue^{1,2}, ZHENG Huimei¹, XU Shanshan¹, FENG Yan¹, XI Yongmei^{1,2*}

(¹Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China;

²Institute of Genetics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Ovarian cancer is the gynecological tumor with the highest mortality rate. Up to 75% of ovarian cancer patients have developed into advance stage when they are diagnosed as ovarian cancer. The five-year survival rate is less than 45% worldwide. The main treatment methods for ovarian cancer include surgery and chemotherapy with paclitaxel, platinum and other targeted therapies. However, due to its susceptibility to drug resistance and high recurrence rate, the prognosis of patients is poor, which brings great challenges to the treatment of ovarian cancer. Recent researches shows that secondary cytoreductive surgery is of great benefit to the survival of patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer. Maintenance therapy with the PARP inhibitor Olaparib can prolong the OS (overall survival) of patients with BRCA mutation in recurrent ovarian cancer, suggesting that some ovarian cancer may evolve into chronic diseases. Abnormal lipid metabolism is one of the most significant metabolic changes in ovarian cancer. For example, the changes of cholesterol, glycerolphospholipid, sphingomyelin and their related metabolic pathways are closely related to the occurrence, development and drug resistance of ovarian

收稿日期: 2022-10-13 接受日期: 2022-12-16

国家自然科学基金(批准号: 82002728)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88206623, E-mail: xyongm@zju.edu.cn

Received: October 13, 2022 Accepted: December 16, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82002728)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88206623, E-mail: xyongm@zju.edu.cn

cancer. In recent years, some progress has been made in the preclinical study of lipid metabolism related enzyme inhibitors in the treatment of ovarian cancer. This review focuses on the abnormal changes of important lipids and lipid metabolism related transcription factors such as SREBP, PPARs, and APOA1 in ovarian cancer cells. This review summarizes research progress on drug resistance and the roles of enzyme inhibitors such as FASN, SCD1, CPT1 and ACLY in targeted therapy of ovarian cancer, providing information for clinical research and treatment of ovarian cancer.

Keywords ovarian cancer; lipid metabolism; enzyme inhibitor

目前,全球范围内每年约有240 000名女性被诊断出患有卵巢癌。卵巢癌早期发病症状不明显,临床上缺乏有效的早期筛查手段,约70%卵巢癌患者确诊时已处于晚期。由于卵巢癌易产生耐药性,且多数患者存在治疗后复发的现象,这使得患者的预后较差。据统计,其5年总体生存率低于45%,晚期卵巢癌患者5年生存率降至25%^[1-2]。

根据不同组织病理学特征,卵巢癌主要分为上皮性卵巢癌、生殖细胞肿瘤和性索-间质肿瘤三大类,上皮性卵巢癌多见于绝经后女性,而恶性生殖细胞肿瘤则高发于儿童和青春期女性。其中,上皮性卵巢癌最为常见,占90%以上,基于病理类型及分子生物学特征,可分为五种亚型,即高级别浆液性癌、低级别浆液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌和黏液性癌。这些亚型在基因组和转录组水平上都表现出不同的分子特征^[3],如高级别浆液性癌伴随*TP53*和*BRCAl/2*突变,其特点是在不同的DNA修复通路中存在获得性或遗传性突变^[4];低级别浆液性癌和黏液性癌的特征为原癌基因*KRAS*、*BRAF*发生突变,导致*RAS/RAF/MEK/ERK/MAP*级联信号通路发生协同性激活,并诱导肿瘤发生恶性程度分化;子宫内膜样癌和透明细胞癌中检测到*PTEN*的失活突变和*PIK3CA*的激活突变,该激活突变表现为*PI3K/AKT/mTOR*信号通路的激活^[5]。

铂-紫杉醇联合化疗是目前治疗卵巢癌的主要方法。多数卵巢癌患者经紫杉醇-铂类药物治疗后产生复发。多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPi)——奥拉帕尼(olaparib)和瑞卡帕尼(rucaparib)用于铂敏感复发性卵巢癌患者的治疗,尼拉帕尼(niraparib)用于卵巢癌患者的维持治疗。卵巢癌靶向药物治疗还用到贝伐单抗(BEV),接受BEV治疗的铂敏感复发性卵巢癌患者的无进展生存期(progress-free survival, PFS)显著改善^[4]。近年临床研究表明,二次减瘤术使铂敏感复发性卵巢癌的生存

获益^[6]。目前,卵巢癌化疗耐药仍然是临床治疗的最大挑战。

近年研究表明,卵巢癌化疗耐药及恶性进展与细胞脂代谢异常密切相关。脂质是细胞重要的能量来源,其代谢改变可满足肿瘤组织快速增殖的能量需求。同时,一些脂代谢调控基因也可通过调节脂类分子及其代谢中间物从而参与细胞信号转导,并促进肿瘤细胞增殖和转移。本文将总结和探讨卵巢癌发生发展过程中的脂质变化、细胞脂代谢调控机制及关键酶抑制剂的临床治疗研究进展,以期对卵巢癌的临床研究和诊疗提供参考。

1 卵巢癌脂质代谢异常及相关基因表达临床意义

脂质代谢异常,包括磷脂、胆固醇、脂肪酸合成、降解和摄取的紊乱,常发生在各种癌症中。多数研究表明,卵巢癌的恶性进展伴随着相关脂质含量的增加及脂质代谢产物的积累,这些变化可通过诱导多种信号通路从而促进卵巢癌细胞增殖、抑制细胞凋亡,并刺激卵巢癌细胞在腹膜腔内快速且大范围转移^[7-8]。

临床研究已检测到恶性腹水卵巢癌患者的腹水、血浆或卵巢癌细胞中的重要脂质及中间代谢物发生累积,脂质合成和分解途径的关键蛋白和相关酶的表达和活性明显上调,且相关代谢物累积与肿瘤分化程度和预后相关,如细胞中具有更多脂滴(lipid droplet, LD)的高分化级别的浆液性卵巢癌患者存活率较低^[9];磷脂的代谢产物溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)可通过激活细胞中的蛋白水解酶来刺激卵巢癌细胞的生长、迁移和侵袭^[10]。临床上可以通过观察卵巢癌患者血清中TG、LDL-C、HDL-C水平来监测患者病情,跟踪预后情况^[11]。这说明卵巢癌脂质代谢异常及相关基因的表达与临床特征及预后密切相关。脂质的变化或可作为卵巢癌

早期检测、诊断及预后的生物指标。

近年来,多数研究将脂质代谢相关蛋白及酶的异常表达作为卵巢癌早期诊断的分子标记,联合检测卵巢癌分子标志物可提高患者的早期诊断率,越早期诊断的卵巢癌患者往往预后良好^[12]。如固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)是脂肪酸和胆固醇合成及代谢稳态调控的关键转录因子,在侵袭性卵巢癌中,SREBP1的表达水平显著升高,通过卵巢癌预后因素分析及SREBP1对患者生存的预测价值评估发现,SREBP1高表达的卵巢癌患者平均生存期明显较低,其可作为研究卵巢癌恶性进展的分子指标和治疗靶点^[13]。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)、ATP柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearyl CoA desaturase 1, SCD1)、肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)等蛋白酶类已被报道在卵巢癌的恶性进展中发挥重要作用,其高表达不仅显著增强卵巢癌细胞的增殖、迁移和耐药,还与肿瘤干细胞的干性维持相关,且此类蛋白可能成为卵巢癌等临床治疗的靶点^[13-16]。脂质代谢酶抑制剂及相关蛋白靶标分子或成为卵巢癌临床治疗的新策略。

2 脂质代谢异常与卵巢癌进展的关系

2.1 甘油磷脂(glycerolphospholipid, GPL)异常

甘油磷脂(GPL)是机体中含量最丰富的一类磷脂,除了构成生物膜外,还参与细胞膜对蛋白质分子的识别和信号转导,同时也是胆汁的组成成分。依据与磷脂酸相连的极性基团不同,GPL可分为磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline, PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidyl serine, PS)、磷脂酰肌醇(phosphatidyl inositol, PI)、磷脂酰甘油(phosphatidyl glycerol, PG)、心磷脂(cardiolipin, CL)等。其中最常见的是PC和PE。

GPL的中间代谢物影响卵巢癌细胞生长和耐药性。最近通过核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)检测出了肿瘤细胞中异常的PC代谢,且确定了新的肿瘤进展指标。磷酸胆碱(phosphocholine, PCho)和甘油磷酸胆碱(glycerol phosphocholine, GPC)是PC代谢的中间产物。研究报道,肿瘤细胞中

的磷酸胆碱和总胆碱水平升高,同时甘油磷酸胆碱与磷酸胆碱比值(GPC/PCho)降低(这种现象称为“甘油磷酸胆碱-磷酸胆碱开关”)。有研究证明在卵巢癌细胞中也可检测到PC异常代谢^[17-18]。另外,PC代谢中产物溶血磷脂酸(lysobisphosphatidic acid, LPA)是一种结构最简单的GPL,是细胞中多种磷脂合成的关键前体。研究证明LPA在卵巢癌细胞以及患者腹水中高表达^[19],可通过激活细胞中的生长因子来刺激卵巢癌细胞的生长、迁移和侵袭。例如,LPA可通过激活卵巢癌细胞中c-Myc和Sp-1转录因子,从而不依赖缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1 α)就可增强血管表皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的转录活性,以促进肿瘤血管生成,加快肿瘤细胞生长^[20]。此外,LPA还参与卵巢癌细胞的耐药及抗凋亡等过程,如,LPA可通过激活Ras/Rho/Rock和NF- κ B通路,进而诱导基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和尿激酶纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA)的表达,促进药物外排,从而增强卵巢癌细胞的耐药性^[10,21]。

2.2 鞘磷脂(sphingomyelin, SM)异常

SM是最常见的鞘脂,由鞘氨醇、脂肪酸和磷酸胆碱(或磷酸乙醇胺)等三部分组成。普遍存在于细胞膜、细胞器膜、脂滴以及所有主要脂蛋白,尤其是超低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)中。SM可调节细胞内生长因子受体的活动,对维持细胞膜结构起着重要作用^[22]。

SM代谢过程在细胞中受到精细调控。SM分解过程受到溶酶体中鞘磷脂酶的催化,其可将鞘磷脂水解为神经酰胺(ceramide, Cer)和PC, Cer继续代谢为鞘氨醇(sphingosine, SPH),经过鞘氨醇激酶(sphingosine kinases, SPHK)的磷酸化作用生成鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)。Cer、S1P、SPH作为SM代谢的重要中间产物,是脂质第二信使,参与调节细胞凋亡、分化、增殖、免疫和炎症反应及氧化应激等。这些产物具有不同甚至相反的生物活性。研究显示, Cer是细胞增殖负调控因子,抑制细胞增长,促进凋亡;而S1P则抑制细胞凋亡,刺激增殖^[23]。因此,细胞凋亡和增殖能够通过SM代谢产物Cer和S1P的动态平衡来调节。

SM的代谢与卵巢癌的发展及耐药相关,其主要

代谢物S1P和Cer参与调控卵巢癌细胞增殖相关信号通路。卵巢癌患者的腹水和血浆中S1P水平升高,肿瘤切除手术后S1P在血浆中的含量降低,说明S1P可能与卵巢癌的发病进程相关^[24]。进一步研究证明,S1P可通过激活卵巢癌细胞中Hippo和PI3K/AKT信号通路以及诱导ERK磷酸化来促进卵巢癌细胞增殖,促进卵巢癌肿瘤的发展^[25-27]。S1P还可通过浓度依赖性方式促进黏附型卵巢癌细胞的迁移,低浓度($<1 \mu\text{mol/L}$) S1P可刺激附着型卵巢癌细胞的迁移和侵袭,而高浓度(如 $20 \mu\text{mol/L}$) S1P则显著抑制附着型卵巢癌细胞的侵袭^[28]。在肿瘤细胞中,鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SPHK1)、SPHK2和神经酰胺酶(ceramidase)的高表达,可促使鞘脂代谢倾向于产生S1P, Cer产生量减少, Cer和S1P之间动态平衡被破坏,导致肿瘤细胞凋亡抑制、增殖活跃^[29]。鞘脂代谢异常与维甲酸类受体表达缺失有关。维甲酸类药物可用于包括上皮性卵巢癌在内的多种癌症治疗,通过调节维甲酸受体(retinoic acid receptor, RAR)和维甲酸X受体(retinoid X receptor, RXR)的表达,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制生长等^[30]。鞘脂代谢在癌细

胞对维甲酸产生耐药性中发挥重要作用。

2.3 胆固醇(cholesterol)调控

2.3.1 胆固醇稳态

胆固醇属于甾醇类脂质,也是动物细胞膜的重要组成部分,维持细胞膜的流动性^[31]。细胞中胆固醇稳态的维持受到多种蛋白的调控。细胞内调控胆固醇水平的主要转录因子包括SREBP、肝X受体(liver X receptor, LXR)和核因子红细胞相关因子1(nuclear factor erythropoietin associated factor 1, NRF1),直接参与调节胆固醇合成、摄取和外排相关基因如LDL受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、LXR、ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)的转录(图1)。

细胞通过SREBP裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)和HMG-CoA还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)调控胆固醇合成水平;其中,SCAP蛋白定位于细胞内质网膜,可与SREBP结合形成SCAP/SREBP复合物,感知胆固醇浓度并维持其稳态。当细胞内胆固醇过多累积时,SCAP通过其膜状甾醇感应结构域感知过量的胆固醇

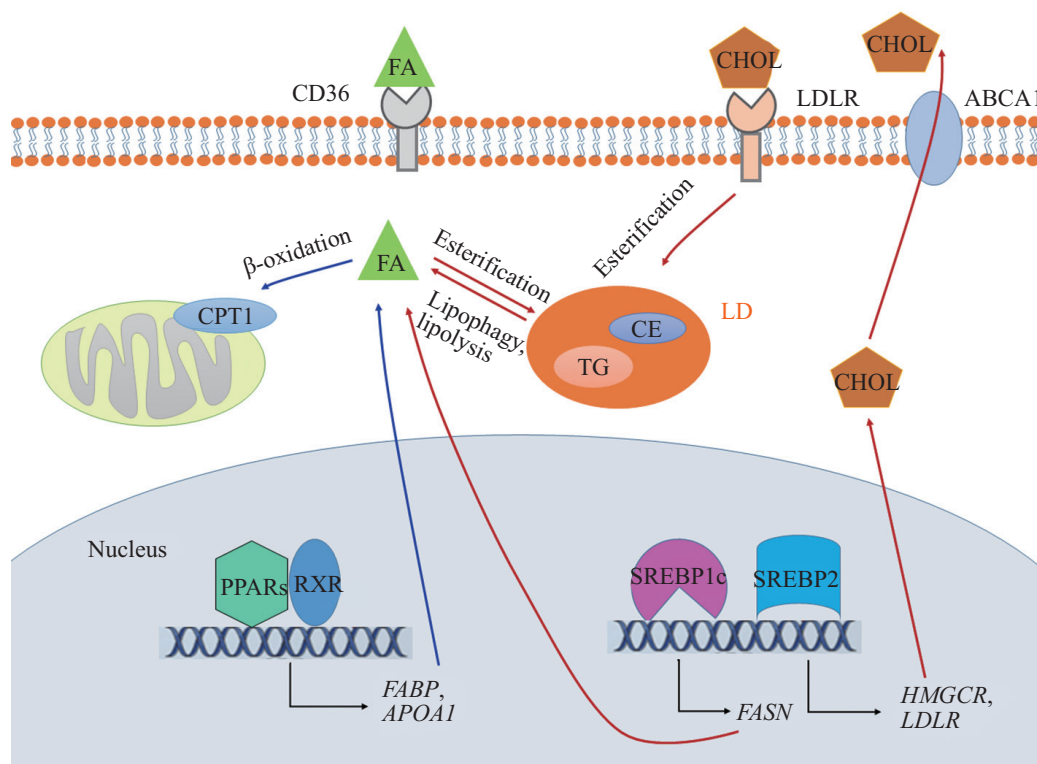


图1 卵巢癌细胞脂代谢相关重要脂质代谢调控途径(根据参考文献[76]修改)

Fig.1 Important regulation pathways of lipid metabolism related to lipid metabolism in ovarian cancer cell (modified from reference [76])

醇, 从而改变其构象, 使SCAP/SREBP复合物不再掺入ER转运囊泡中, SCAP/SREBP复合物滞留于内质网膜, 使核内活性片段(nuclear SREBP, nSREBP)浓度下降, 从而降低胆固醇的合成水平; 当细胞中胆固醇浓度低时, SCAP-SREBP复合物由内质网转移到高尔基体, SREBP被酶解离, 释放出nSREBP, 进入核内, 通过与LDLR基因启动子的固醇调节元件-1(sterol regulatory element-1, SRE-1)结合, 上调LDLR的转录水平, 增加细胞对胞外胆固醇的吸收, 提高胞内胆固醇浓度^[32]。

LXR高表达可促进与胆固醇外排相关的ABCA1表达, 从而加快胆固醇的流出, 降低胞内胆固醇水平。高水平胆固醇还可通过阻止NRF1的核易位, 下调其对LXR通路的抑制作用, 加快胆固醇外流^[33]。这三种通路在细胞中以相互协同和相互抑制的方式调控胆固醇的从头合成、摄取、外流和酯化, 从而维持细胞内胆固醇的稳态。

2.3.2 胆固醇异常 临床和实验研究表明胆固醇的代谢变化与肿瘤的发展密切相关, 即肿瘤细胞内胆固醇合成和摄取增加, 外排减少^[34]。卵巢癌患者血清和腹水中胆固醇水平也与卵巢癌恶性进展相关。早期研究发现, 卵巢癌与血清胆固醇呈负相关。LDL-C将血清中水不溶性胆固醇运输到外周组织细胞^[35]。卵巢癌细胞中识别LDL的载脂蛋白B(apolipoprotein B, APOB)水平高, 从而增加细胞对LDL-C的摄取, 导致卵巢癌患者血清中胆固醇含量降低^[35]。最近临床研究表明, 卵巢癌患者腹水中胆固醇水平升高, 可导致药物外排泵蛋白ABCG2、MDR1以及胆固醇合成相关核受体LXR α/β 的表达上调, 增加卵巢癌细胞对化疗药物的外排, 从而降低细胞对紫杉醇和铂类药物的敏感性^[36]。因此, 卵巢癌患者腹水中的高胆固醇水平可作为卵巢癌恶性进展诊断的标志^[37]。

2.3.3 胆固醇相关关键蛋白 SREBP是胆固醇和脂肪酸从头合成基因的主要转录因子。在卵巢癌细胞中, 已发现脂质合成异常与SREBP表达密切相关。胆固醇合成过程的关键酶HMGCR^[38]、法尼基二磷酸法尼基转移酶1(farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1, FDFT1)^[39]、SREBP2在耐药卵巢癌细胞中高表达^[40]。在顺铂耐药的卵巢癌A2780细胞中检测到SREBP及其靶基因LDLR、FDFT1和HMGCR均上调, 阻断SREBP通路可增强A2780

细胞对顺铂的敏感性^[40]。LDLR水平升高可促进细胞对LDL-C中胆固醇的摄取, 诱导卵巢癌细胞对顺铂产生耐药性^[41]。在侵袭性卵巢癌中, SREBP的表达水平显著升高, 且SREBP高表达的患者平均生存期明显较低^[13]。研究证明在SCID小鼠模型中, 敲除SREBP基因抑制体内卵巢肿瘤的生长; 在卵巢癌细胞中敲低SREBP, 导致FASN、ACLY、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACAC)、SCD1的表达量降低^[13]。也有研究发现SREBP依赖的LPA可诱导CAOV-3、OVCA-432等卵巢癌细胞系的己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)的表达, 刺激糖酵解过程, 从而促进卵巢癌细胞的生长^[42]。在对卵巢癌细胞系A2780的研究中发现, SREBP以及胆固醇代谢相关的靶基因LDLR、FDFT1、HMGCR在顺铂耐药的A2780细胞中表达上调, 且其上调程度可在一定范围内随顺铂浓度的增大而增强, 而抑制SREBP2使A2780细胞对顺铂敏感^[40]。

载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)是高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的主要载脂蛋白, 可接受由细胞膜ABCA1上转运的胆固醇和磷脂, 从而参与细胞内游离胆固醇和磷脂的外排过程。多项研究表明, 肿瘤细胞中的胆固醇代谢稳态失衡, 即细胞内胆固醇合成和摄取增加而胆固醇外排减少。因此, 科研人员在多种肿瘤中可检测到HDL和APOA1介导的脂质代谢发生异常^[34,43]。上皮源性卵巢癌囊肿充满从局部微环境、肿瘤细胞和基质分泌的液体, 这些卵巢癌囊肿液中含有的蛋白质浓度远高于血液中的蛋白质浓度。通过对上皮性卵巢癌患者囊肿液进行蛋白质组学质谱分析发现, 良性和恶性卵巢癌囊肿液中多种蛋白质表达水平差异显著, 其中APOA1在恶性卵巢癌囊肿液中表达水平显著升高, 表明可用卵巢癌囊肿液来鉴定卵巢癌的生物标志物^[44]。KOZAK等^[45]通过对卵巢癌患者的血清蛋白质水平进行研究, 也发现APOA1、转甲状腺素蛋白和转铁蛋白等可作为卵巢癌的组合生物标志物。APOA1模拟肽是模拟APOA1的抗炎和抗氧化功能两亲肽, 可通过结合LPA, 降低细胞内LPA水平从而抑制卵巢癌细胞的生长。向卵巢癌小鼠模型注射APOA1模拟肽可抑制肿瘤的生长并提高小鼠的存活率^[46], 表明APOA1及APOA1模拟肽可成为治疗卵巢癌的有效生物制剂。

2.4 脂肪酸(fatty acid, FA)调控

2.4.1 脂肪酸代谢 脂肪酸(FA)是生物重要的能量来源和细胞结构成分。FA氧化是脂质代谢的关键步骤,对于ATP的产生和新生脂质代谢产物的合成至关重要。自然界中已知的FA有40多种,按其结构不同可分为:不含碳氢双键的饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)、含一个碳氢双键的单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)以及含两个及两个以上碳氢双键的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)。FA合成过程是将乙酰辅酶A活化为丙二酸单酰辅酶A,然后将乙酰基和丙二酰基与FASN的酰基载体蛋白结构域偶联,之后经过还原、脱水、再还原等步骤得到SFA。新合成的SFA在内质网膜上由SCD1在棕榈酸和硬脂酸的 $\Delta 9$ 位引入双键,进行进一步延伸和去饱和,以产生MUFA。FA的 β -氧化是FA主要的氧化方式,也是为细胞供能的主要方式。FA先经由脂酰辅酶A合成酶(acyl-CoA synthetase, ACS)活化形成脂酰CoA,并通过肉碱酰基转移酶转运到线粒体中经过一系列氧化和水合作用降解释放大ATP^[47]。

2.4.2 脂肪酸异常 多项研究表明,FA的异常代谢在癌症的发生及进展过程中产生重要影响。大多数正常细胞倾向于摄入外源性FA,但在快速增殖的肿瘤细胞中,FA合成量增加,代谢发生显著改变,导致细胞中ATP生成量增加^[48]。FASN的表达和FA的从头合成水平在胃癌^[49]、肺癌^[50]、乳腺癌^[51]等多种恶性肿瘤中上调,以维持癌细胞不受控制的增殖和生长。FA氧化也有助于致癌因子信号转导、能量产生和癌细胞膜结构产生。JAK/STAT3调节的FA氧化促进乳腺癌细胞生长、干细胞休眠和化疗抗性,或可成为新的治疗靶点^[52]。研究还表明,血浆中FA的组分如溶血磷脂酸和溶血磷脂酰肌醇水平可作为卵巢癌等妇科肿瘤的生物标志^[53]。FASN已被证明在卵巢癌组织中上调,增加卵巢癌细胞中FA的合成水平,还可通过影响ErbB2或PI3K/mTOR信号通路,增强细胞的增殖及生长能力。此外,研究发现FASN表达上调有利于卵巢癌细胞对顺铂产生耐药性^[54-56]。近年研究表明,卵巢肿瘤干细胞中的不饱和脂肪酸水平升高,用SCD1抑制剂治疗可抑制小鼠模型中卵巢肿瘤干细胞的生长^[15]。这说明FA代谢的改变可能在卵巢癌的发生发展及耐药中产生重要影响。

2.4.3 脂肪酸相关关键蛋白 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)是参与脂肪酸代谢调控的重要蛋白,属于代谢性核受体超家族成员,是配体激活的转录因子。目前已知调控脂质代谢的核受体除了PPARs外,还包括法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptors, FXRs)、LXR_s、RXR_s等,它们都可与RXR_s形成异二聚体,通过结合靶基因启动子上的PPAR反应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE),激活下游靶基因的转录,从而调节脂质储存、分解和转运^[57](图1)。PPARs包括三种亚型,即PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ 。PPAR α 可促进脂肪酸分解代谢,刺激糖异生和酮体合成,能减轻炎症反应,并促进氨基酸代谢和尿素合成。PPAR γ 可调节脂肪细胞分化、白色脂肪组织中的脂质储存和棕色脂肪组织中的能量消耗,还可调控细胞的炎症反应,通过提高细胞对胰岛素的敏感性从而促进葡萄糖代谢^[58]。PPAR β/δ 几乎在所有组织中低表达^[58]。

PPARs具有很多天然配体及合成配体。研究发现,脂肪酸、胆固醇和脂溶性维生素等都是代谢性核受体配体的前体物质。大多数的脂肪酸均能激活PPARs,如花生四烯酸环氧化酶、脂氧合酶途径产生的介质是PPAR α 的天然激活剂。临床上应用的贝特类降脂药物如吉非贝齐(gemfibrozil)、非诺贝特(fenofibrate)、苯扎贝特(bezafibrate)、萘酚平等(nafenopin)是PPAR α 的合成配体。PPARs还可通过ERK、p38 MAPK、JNK、PKA、PKC及酪蛋白激酶等多种激酶通路被磷酸化,从而具有不依赖配体的调控转录活性。激活的PPAR α 可以调节脂质代谢包括脂肪酸摄取、结合、氧化,脂蛋白装配,脂质运输等过程中的多种信号通路的靶基因转录。PPAR α 基因敲除小鼠表现为严重的脂质代谢紊乱。人工合成的PPAR α 配体,如临床使用的降脂药gemfibrozil、fenofibrate、氯贝丁酯(clofibrate)等,通过促进脂肪酸的摄取和降解,从而限制肝脏产生TAG和VLDL,还可以增强细胞内TAG的代谢能力。PPAR α 还可通过调控脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)和催化脂肪酸的酯化的脂酰辅酶A合成酶(acyl-CoA synthetase, ACS),从而控制细胞内脂肪酸的浓度。PPAR α 通过将CPT1/2转录激活,诱导线粒体内脂肪酸的摄取^[59]。PPAR α 可上调细胞内TAG水解酶的表达,其失活导致严重的高

TAG血症和HDL生成的减少^[60]。PPAR α 除参与诱导脂质代谢过程中的有关酶外,还参与许多脂蛋白/载脂蛋白的调节^[61]。

ACLY是重要的脂质合成酶,可催化柠檬酸和辅酶A(coenzyme A, CoA)转化为乙酰辅酶A(acetyl-CoA)和草酰乙酸(oxaloacetic acid, OAA),同时将ATP水解为ADP和磷酸盐。Acetyl-CoA是内源性脂肪酸合成的主要原料,也是合成胆固醇及其衍生物的前体物质。ACLY位于脂质代谢通路的最上游,是体内糖代谢和脂质代谢的枢纽。AKT介导的ACLY磷酸化可促进癌细胞和免疫细胞中的组蛋白乙酰化以响应致癌和细胞因子诱导的信号转导,而ACLY受SREBP1的转录调节。此外,胰岛素、胰高血糖素、TGF- β 等其他物质也能促进ACLY的磷酸化^[62]。ACLY在许多类型的癌症包括卵巢癌、脑癌、乳腺癌等中高表达^[63]。为满足肿瘤细胞快速增殖的能量需求,细胞中葡萄糖摄取和糖酵解水平增加,导致线粒体柠檬酸盐的合成能力增强。柠檬酸被转运到胞质溶胶,再被ACLY转化为乙酰辅酶A。乙酰辅酶A是脂肪酸合成和甲羟戊酸途径中的重要生物合成前体^[16]。研究证明,ACLY高表达可促进脂质合成和葡萄糖的氧化分解,增强高级浆液性卵巢癌的侵袭能力,使卵巢癌患者的总体生存率降低^[16]。ACLY还被证明与卵巢癌细胞周期有关,在A2780中敲低ACLY,可阻止细胞进入S期,同时可抑制胆固醇和脂肪酸合成途径,阻止卵巢癌发展^[64]。抑制ACLY可有效抑制卵巢癌的进展。在卵巢癌细胞系A2780、SKOV3和HEY中,敲低ACLY可抑制PI3K/AKT通路和激活AMPK/ROS通路,从而抑制卵巢癌细胞增殖,并可使顺铂耐药的卵巢癌重新对药物产生敏感性。

FASN是细胞中内源性长链脂肪酸合成的关键酶,可将乙酰辅酶A(acetyl coenzyme A, acetyl-CoA)和丙二酰辅酶A(malonyl-coenzyme A, malonyl-CoA)催化缩合生成十六碳棕榈酸(palmitic acid, PA),是从头合成长链脂肪酸的关键酶,长链脂肪酸提供细胞生物膜结构、能量和蛋白质所需^[65]。正常情况下,FASN有两种主要作用:一是将多余的碳水化合物转化为脂肪酸,脂肪酸进一步酯化为甘油三酯,最终通过 β -氧化储存在细胞中或被分解为细胞提供能量;二是合成细胞膜构建所需的磷脂以及合成肺泡表面活性物质。作为下游效应器,FASN可以被PI3K/AKT/mTOR、Wnt/ β -catenin信号转导通路和

转录因子SREBP1、p53和早期生长反应蛋白-1(early growth response-1, EGR-1)等激活^[66-67]。研究发现,FASN在80%的卵巢癌中高表达,可通过与原癌基因ErbB1、ErbB2下游的PI3K信号级联通路相互作用来刺激卵巢癌细胞生长。FASN还可通过抑制E-钙黏蛋白启动子活性、增强N-钙黏蛋白启动子活性促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),增强卵巢癌细胞的侵袭能力,导致卵巢癌细胞的腹膜扩散,使得患者预后差和生存率降低^[14]。

SCD1是脂肪酸修饰酶,包含与脂质代谢调节相关因子如PPARs、SREBP、NF-1和AP-2的结合位点,可催化饱和脂肪酸如硬脂酸(C18:0)和棕榈酸(C16:0)的去饱和,维持细胞脂质中饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的平衡^[68-69]。研究表明,卵巢癌细胞OVCA的脂肪酸去饱和化较高,同时伴有SCD1和FADS2脂肪酸去饱和酶的上调。功能研究表明,SCD1/FADS2与OVCA细胞增殖、细胞迁移和肿瘤生长呈正相关,同时在富含脂质的微环境中抑制细胞周期G₁/S阻滞、氧化应激和细胞死亡,从而使细胞获得干性,诱导卵巢癌的发生^[15,70];同时,获得干性的卵巢癌细胞保持静止或处于分裂周期中的G₀状态,细胞周期进程速率缓慢,这使得它们对化疗药物有抵抗力,肿瘤变得难以治愈并且容易复发^[71]。SCD1的表达不仅与卵巢癌干细胞干性获得有关,还可干扰因脂质过氧化而导致的细胞铁死亡。通过对多种亚型卵巢癌细胞系进行检测发现,SCD1在对铁死亡敏感和干性相关的间充质卵巢癌细胞系中表达水平最高。SCD1的高表达可保护细胞免于死亡;相反,抑制SCD1表达可使亲脂性抗氧化剂辅酶Q₁₀水平显著降低,从而诱导卵巢癌细胞铁死亡。初步研究证明铁死亡具有抗肿瘤功能,特别是含花生四烯酸(C20:4)或肾上腺素(C22:4)的磷脂酰乙醇胺(PE)的过氧化是促使细胞发生铁死亡的关键^[72]。这为卵巢癌治疗中的联合用药提供了新思路。

CPT1是脂肪酸 β -氧化(FAO)的限速酶,可将长链脂酰基辅酶A修饰为酰基肉碱,从而使脂肪酸进入线粒体基质进行 β -氧化。已知该酶以三种不同的亚型存在:CPT1A、CPT1B、CPT1C。其中CPT1A广泛分布于多种组织中,酶活性较强,CPT1B主要在骨骼肌细胞和心肌细胞中表达,而CPT1C主要在睾丸和中枢神经组织中表达。研究表明,CPT1的高表达可导致脂肪酸 β -氧化异常,进而促进癌症

发展^[73]。研究发现CPT1A在大多数卵巢癌细胞系高表达且CPT1A高表达的卵巢癌患者存活率低,其介导的脂肪酸分解代谢通过调节细胞周期过程来促进卵巢癌细胞增殖^[74]。抑制CPT1A可通过激活AMPK、p38、JNK促进FoxO磷酸化,从而下调p21表达,诱导细胞周期停滞在G₀/G₁期,从而阻止细胞分裂^[75]。

2.5 脂滴(lipid droplet, LD)异常积累

脂滴(LD)是一种非静态细胞器,由中性脂质和外周包裹的磷脂单分子层构成。其中包括甘油三酯(TAG)、胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)以及磷脂单分子层中镶嵌的脂滴包被蛋白,如PLINs等。脂滴在感受营养、信号、应激以及活性代谢产物的动态变化中,其单层磷脂膜结构、膜表面调节脂滴发育和脂质代谢的关键酶组成会发生变化,从而调节LD中的成分代谢,促进LD融合或分解,从而使LD的数量、大小以及LD成分等发生变化(脂滴重塑)。细胞中的LD参与调控脂质储存、运输和代谢、信号转导及细胞骨架形成等多个生物学过程,如参与调节甘油三酯的合成与降解、胆固醇代谢和花生四烯酸代谢等。

LD在性腺细胞中广泛存在,不均匀分布于胞质内,为性激素前体物质的合成提供原材料(如胆固醇),可生成孕酮或孕烯醇酮,最终衍变为雄激素或雌激素^[77]。特别是在卵巢的重要内分泌组织黄体中,细胞含有丰富的LD,储存了大量的CE和TAG,可参与卵巢功能调节。激素敏感脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)是调节脂质储存和分解的关键酶,可被儿茶酚胺刺激诱导,定位于LD。LD包被蛋白PLIN-1是脂类分解的支架。研究发现,在基础条件下,PLIN-1可阻止细胞中甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)和HSL与LD接触,从而阻止LD中脂肪水解;在肾上腺素刺激下,cAMP/PKA信号被激活,通过磷酸化PLIN-1和HSL,使HSL从细胞质转移到LD,促进脂类分解。CE通过HSL水解释放出胆固醇和脂肪酸^[78-79]。在细胞中,无论是新合成还是通过类固醇酯、甘油三酯或磷脂水解的脂肪酸都是能量产生及脂类合成所必需的^[76]。

与正常细胞产生ATP主要依赖线粒体氧化磷酸化途径不同,肿瘤细胞即使在氧气充足的条件下,仍优先选择糖酵解代谢来提供能量。糖酵解过程只产

生少量的ATP,但可以积累大量的代谢中间产物从而为细胞增殖提供必需原料,如核苷酸、氨基酸、脂类等^[80]。为了满足细胞生长对物质及能量的较大需求,肿瘤细胞还可通过LDL吸收酯化的长链脂肪酸并将其储存至LD中,通过LD内的酯解作用和进一步的脂肪酸 β -氧化,为快速的细胞生长提供能量^[76]。研究显示,在多种类型肿瘤,例如卵巢癌、结肠癌、乳腺癌等^[77,81-82]中都观察到了LD的数量增加。卵巢癌细胞可将LD中的TAG和CE,水解生成脂肪酸,减少该合成反应的能量成本,降低细胞对从头合成脂肪酸的依赖性,使细胞能够在低氧水平和营养缺乏等条件下存活^[76]。

已观察到多种卵巢癌细胞中存在LD的积累。与正常卵巢细胞相比,多种上皮性卵巢癌细胞系中LD含量显著升高^[83]。研究发现,在卵巢癌细胞中可通过LPA刺激FASN的表达,增加脂滴中脂肪酸的积累水平,进而促进癌细胞增殖、迁移和存活^[84]。浆性卵巢癌细胞中LD累积与肿瘤分化程度和预后相关,具有更多LD的高分化级别的浆液性卵巢癌患者存活率较低^[9]。卵巢癌细胞中LD的积累还与脂肪酸的摄取有关。卵巢癌细胞膜上的CD36是一种长链脂肪酸受体,研究表明,大网膜脂肪细胞可诱导肿瘤细胞中的CD36表达,从而将长链脂肪酸转运到卵巢癌细胞内(图1),促进LD的形成,促使卵巢癌细胞转移。抑制CD36可抑制脂肪细胞诱导的胆固醇和LD积累,从而降低卵巢癌细胞黏附和侵袭能力^[85]。可见LD的累积不仅为肿瘤细胞的生长提供大量能量储备,还能够通过多种途径促进卵巢癌细胞的转移和存活。深入研究其相关信号通路并发现肿瘤细胞中促进LD形成的关键分子,将为卵巢癌诊断和治疗提供参考。

3 脂代谢相关酶抑制剂及蛋白靶向治疗在卵巢癌中的应用研究

3.1 脂肪酸合成酶(FASN)抑制剂

靶向FASN不仅可以抑制卵巢癌细胞中脂质的合成,还可通过刺激卵巢癌细胞中PI3K和MAPK等信号蛋白的泛素化,从而使其降解,有效抑制致癌PI3K信号的转导,进而抑制卵巢癌细胞的生长^[86-87]。浅蓝菌素(cerulenin)是FASN小分子抑制剂,用其处理卵巢癌细胞可使细胞活力降低并诱导细胞凋亡,也可逆转卵巢癌的铂耐药性^[88]。奥利司他(orlistat)

对FASN的抑制会诱导酮代谢和谷氨酰胺分解, 此外还可通过诱导 AMPK 上调, 进而抑制细胞中糖酵解过程^[89]。FASN抑制剂TVB-3166则可通过抑制卵巢癌细胞中PI3K/AKT/mTOR和 β -catenin信号通路来抑制脂质合成, 破坏细胞膜脂质结构, 促进肿瘤细胞凋亡^[90](图2)。FASN抑制剂通常是高选择性、强效、可逆且可口服的小分子, 上述研究利用体外和体内临床前肿瘤模型探索了FASN抑制的生物学后果, 研究表明, FASN抑制可选择性地抑制肿瘤细胞在体外和体内的生长和活力, 副作用较小且可控, 为卵巢癌的治疗提供了新思路。

3.2 硬脂酰辅酶A去饱和酶1(SCD1)抑制剂

SCD1抑制剂CAY10566可通过NF- κ B降低卵巢癌球状干细胞的脂质不饱和水平, 从而减弱卵巢癌球状细胞的干性^[15], 并且又有研究发现联合SCD1抑制剂CAY10566和另一种脂肪酸去饱和酶FADS2抑制剂sc26196可触发卵巢癌细胞的铁死亡。最重要的是, 选择性抑制剂CAY10566和sc26196没有严重的副作用, 这表明这两种抑制剂具有巨大的临床应用潜力^[70]。体内抗肿瘤研究表明, 通过药物A939572抑制SCD1不仅可以达到抑制卵巢癌肿瘤生长的目的, 而且不会对小鼠产生明显的不良反应^[68,91](图2)。

这些数据为SCD1作为设计新型抗癌药物的潜在可行靶点提供了强有力的证据。

3.3 肉碱棕榈酰转移酶1(CPT1)抑制剂

CPT1靶向药物依托莫司(etomoxir)通过抑制脂肪酸 β -氧化并且干扰细胞周期从而抑制卵巢癌细胞的分裂增殖。通过构建卵巢癌患者源性异种移植模型发现依托莫司可使肿瘤显著减小, 且对小鼠的毒性较弱^[75](图2)。因此, CPT1A可能是一个预后的生物标志物和癌症治疗干预的合理靶点, 其抑制剂依托莫司抗肿瘤效果好且毒性弱, 或可应用于临床药物的开发。

3.4 ATP柠檬酸裂解酶(ACLY)抑制剂

SB-204990是ACLY的特异性抑制剂, 研究表明该抑制剂可与顺铂产生协同作用, 减弱卵巢癌细胞的顺铂耐药, 在糖尿病患者中的成功应用使其与铂联合成为卵巢癌患者可能的化疗方案^[92]。这些发现说明ACLY可成为治疗卵巢癌的新靶点(图2)。ACLY抑制剂与顺铂联合治疗可能成为解决卵巢癌顺铂耐药的有效手段。

3.5 HMG-CoA还原酶(HMGCR)抑制剂

他汀类药物是HMGCR的抑制剂, 通过降低胆固醇生物合成的中间分子甲戊酸盐的浓度, 治疗高胆固

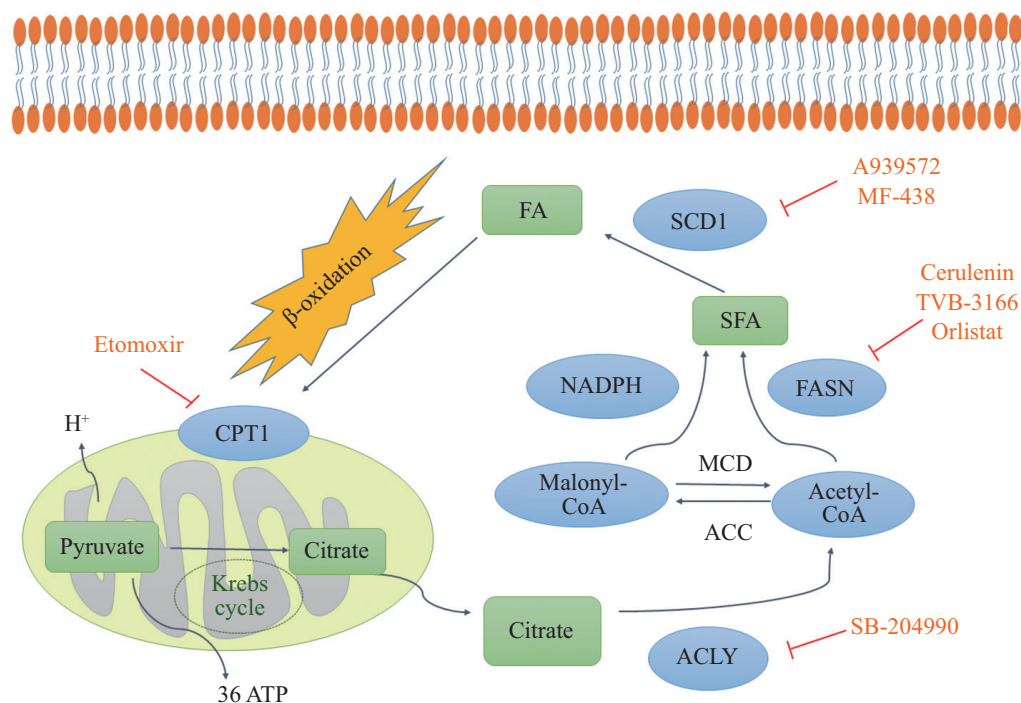


图2 靶向卵巢癌脂代谢异常相关酶抑制剂的作用机制(根据参考文献[65]修改)

Fig.2 Mechanism of targeting inhibitors of enzymes related to abnormal lipid metabolism in ovarian cancer (modified from reference [65])

醇血症,同时也是在癌症患者的临床研究中使用的最广泛的胆固醇代谢靶向药物。有研究通过细胞实验证明他汀类药物可诱导大多数卵巢癌细胞系自噬,促进细胞凋亡。此外,他汀类药物降低VEGF和MMP9表达水平,抑制细胞黏附和侵袭^[93]。他汀类药物与阿霉素联合使用会产生更强的DNA损伤和P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gly)抑制作用,从而减弱卵巢癌的耐药性。另外也有实验证明,将高浓度他汀类药物与卡铂或紫杉醇联合使用,细胞凋亡程度更高^[94]。作为一种已经应用于临床的药物,他汀类药物避免了开发新药的漫长和昂贵的过程。此外,他汀类药物是一种多功能药物,具有多种治疗靶点、价格低廉、副作用少等特点,因此他汀类药物治疗可以被认为是治疗卵巢癌的一种可行的替代方法,值得进一步研究。

3.6 鞘氨醇激酶(SPHK)抑制剂

SPHK在高级别浆液性卵巢癌的肿瘤间质中高表达,越来越多的证据表明,SPHK促进肿瘤生长。SPHK抑制剂对卵巢癌有抑制作用,最常用的药理抑制剂是鞘氨醇类似物,包括N,N-二甲基鞘氨醇(N,N-dimethylsphingosine, DMS)和DL-三-二氢鞘氨醇(DL-tri-dihydrosphingosine, DHS)。体外实验证明,鞘氨醇类似物能够抑制许多类型的癌细胞,具有等效性,并能够抑制体内肿瘤生长,但它们在小鼠体内引起严重溶血,因此需筛选出无毒的SKHP抑制剂,以用于药物开发。体内研究证明,抑制剂SKI-II和沙芬戈(safingol)可抑制肿瘤生长且对生物体副作用较小,其中沙芬戈已进入I期临床评价水平^[95]。脱氢雌马酚(phenoxodiol)可直接诱导大多数癌细胞的有丝分裂停滞和凋亡,目前正作为卵巢癌和前列腺癌的化疗药物进行临床试验。近期,SPHK被确定为脱氢雌马酚的新靶点,其临床试验或为SPHK抑制剂的临床使用提供重要信息^[95]。另有研究证明,服用二甲双胍的卵巢癌患者血清S1P水平显著降低。二甲双胍可通过抑制缺氧诱导因子(HIF1 α 和HIF2 α)阻断缺氧诱导的SPHK1靶向鞘脂代谢,进而阻碍卵巢癌细胞的迁移、增殖和自我更新^[96]。利用SPHK抑制剂治疗卵巢癌的方法有效,但其研究进展易受到药物毒性的限制。克服药物毒性的一种方法是药物再利用,进行临床药物选择时可将目标集中在已经证明安全性并广泛用于非癌症适应症的药物上。

3.7 固醇调节元件结合蛋白(SREBP)靶向的卵巢癌治疗研究

目前已有多种针对SREBP的药物用于卵巢癌治疗。例如,脂肪抑制素(fatostatin)可直接与SCAP结合,并阻断SREBP从内质网到高尔基体的易位,从而抑制SREBP蛋白的加工和成熟;白桦脂素(betulin)则以胰岛素依赖的方式与SCAP结合来抑制SREBP从内质网到高尔基体的易位过程;PF-429242通过下调S1P的表达来抑制SREBP合成胆固醇的过程,从而抑制细胞生长并诱导细胞凋亡;BF-175也可抑制SREBP的转录活性,从而降低细胞中脂肪合成基因的表达,并在许多癌症中显示出抗肿瘤作用^[97]。胱硫醚 β -合成酶(cystathionine β -synthase, CBS)在多种卵巢癌细胞系中高表达,它可调节卵巢癌细胞脂质代谢、迁移和侵袭。CBS沉默可调节转录因子Sp1,从而抑制SREBP的转录^[83]。SREBP是多种脂代谢通路的调控蛋白,其高表达与卵巢癌患者的恶性进展相关,并且科研人员已在体内研究中证明其抑制剂可抑制肿瘤的生长及耐药^[97],对卵巢癌的临床治疗研究意义重大。

3.8 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)靶向的卵巢癌治疗研究

近年在卵巢癌中的研究表明,鸟嘌呤核苷酸交换因子4(dedicator of cytokinesis 4, DOCK4)作为PPARs的靶基因,其转录激活可诱导Ras和Wnt/ β -catenin通路上调,从而促进肿瘤细胞迁移和侵袭。研究还发现,DOCK4与卵巢癌患者体内CD4⁺T细胞浸润、树突状细胞浸润和中性粒细胞浸润显著相关,其高表达可使卵巢癌患者体内的免疫调节紊乱,不利于患者的预后,可通过PPARs调节下游基因的表达从而使卵巢癌对铂类药物敏感^[96]。研究发现将PPAR α 的配体氯贝酸(clofibric acid, CA)和PPAR γ 的配体罗格列酮联合应用,可抑制转录因子AP-1的表达,显著诱导细胞凋亡并减少血管生成,从而对卵巢癌的发展产生明显的抑制作用^[98]。科研人员利用PPAR γ 的配体罗格列酮和铂类药物联合用药,对接种卵巢癌肿瘤的小鼠进行治疗后,肿瘤显著减小,且他们发现激活PPAR γ 可降低与铂类治疗的抗性有关的金属硫蛋白家族成员,如MT1G、MT1H、MT1L、MT1X和MT1I等基因的表达,从而提高卵巢癌对铂类药物的敏感性^[99]。基于PPARs参与调控细胞中多个重要信号通路,其下游因子与卵巢癌细胞生长及耐

药性密切相关, 针对其配体的药物研究或可解决卵巢癌耐药性相关治疗难关。

4 总结

随着 PARPi 等生物制剂的应用, 卵巢癌的治疗模式逐渐朝着精准化方向发展, 探索新型靶向治疗手段或可成为卵巢癌未来的治疗趋势。与正常卵巢细胞相比, 卵巢癌细胞的脂质代谢发生改变。近年来, 脂质代谢异常包括脂质的合成、储存、转运、修饰和氧化分解等过程与卵巢癌发病关系的研究取得较大进展。许多研究者在卵巢癌中发现了一些与脂质代谢相关的基因或蛋白可通过某些信号转导通路影响卵巢癌细胞中多种脂质的代谢过程, 从而促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭, 加速肿瘤的恶化。脂质代谢不仅与卵巢癌的发病有关, 还对卵巢癌细胞的休眠/激活以及化疗和放疗抗性产生影响, 导致卵巢癌患者的不良预后。虽然针对卵巢癌脂代谢异常的治疗手段近年来已初见成效, 但仍缺乏精准的早期筛查手段和预防方法。目前研究发现约 20% 卵巢癌患者遗传特征为 *BRCAl/2* 突变, 且具有遗传易感性。因此, 可针对具有家族遗传性疾病的卵巢癌患者进行脂代谢相关基因的筛查, 以探索更为高效的预防及早期诊断方法。

参考文献 (References)

- [1] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41: 3-14.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [4] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 280-304.
- [5] KURMAN R J, SHIH IE M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded [J]. Am J Pathol, 2016, 186(4): 733-47.
- [6] 王芬芬, 谢幸. 2020年卵巢癌治疗进展盘点[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志(WANG F F, XIE X. Progress in the treatment of ovarian cancer in 2020 [J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management, Electronic Version), 2021, 7(1): 34-7.
- [7] CHAUDHRY S, THOMAS S N, SIMMONS G E, JR. Targeting lipid metabolism in the treatment of ovarian cancer [J]. Oncotarget, 2022, 13: 768-83.
- [8] DAI L, SONG K, DI W. Adipocytes: active facilitators in epithelial ovarian cancer progression [J]? J Ovarian Res, 2020, 13(1): 115.
- [9] IWAHASHI N, IKEZAKI M, FUJIMOTO M, et al. Lipid droplet accumulation independently predicts poor clinical prognosis in high-grade serous ovarian carcinoma [J]. Cancers, 2021, 13(20): 5251.
- [10] PUSTILNIK T B, ESTRELLA V, WIENER J R, et al. Lysophosphatidic acid induces urokinase secretion by ovarian cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(11): 3704-10.
- [11] ZHANG Y, LIU Y, LI L, et al. High resolution mass spectrometry coupled with multivariate data analysis revealing plasma lipidomic alteration in ovarian cancer in Asian women [J]. Talanta, 2016, 150: 88-96.
- [12] 李荔枝, 谭亚琴. 卵巢癌分子标志物及靶向治疗的研究进展 [J]. 癌症进展, 2021, 19(7): 665-70.
- [13] NIE L Y, LU Q T, LI W H, et al. Sterol regulatory element-binding protein 1 is required for ovarian tumor growth [J]. Oncol Rep, 2013, 30(3): 1346-54.
- [14] JIANG L, WANG H, LI J, et al. Up-regulated FASN expression promotes transcoelomic metastasis of ovarian cancer cell through epithelial-mesenchymal transition [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(7): 11539-54.
- [15] LI J, CONDELLO S, THOMES-PEPIN J, et al. Lipid desaturation is a metabolic marker and therapeutic target of ovarian cancer stem cells [J]. Cell Stem Cell, 2017, 20(3): 303-14.e5.
- [16] GRANCHI C. ATP citrate lyase (ACLY) inhibitors: an anti-cancer strategy at the crossroads of glucose and lipid metabolism [J]. Eur J Med Chem, 2018, 157: 1276-91.
- [17] PODO F. Tumour phospholipid metabolism [J]. NMR Biomed, 1999, 12(7): 413-39.
- [18] IORIO E, MEZZANZANICA D, ALBERTI P, et al. Alterations of choline phospholipid metabolism in ovarian tumor progression [J]. Cancer Res, 2005, 65(20): 9369-76.
- [19] XU Y, GAUDETTE D C, BOYNTON J D, et al. Characterization of an ovarian cancer activating factor in ascites from ovarian cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 1995, 1(10): 1223-32.
- [20] SONG Y, WU J, OYESANYA R A, et al. Sp-1 and c-Myc mediate lysophosphatidic acid-induced expression of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer cells via a hypoxia-inducible factor-1-independent mechanism [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(2): 492-501.
- [21] JEONG K J, PARK S Y, CHO K H, et al. Correction: The Rho/ROCK pathway for lysophosphatidic acid-induced proteolytic enzyme expression and ovarian cancer cell invasion [J]. Oncogene, 2019, 38(25): 5108-10.
- [22] 李晶. 鞘脂类——癌症治疗和预防的新战略[J]. 粮食与食品工业, 2012, 19(5): 49-51.
- [23] HUWILER A, ZANGEMEISTER-WITTKE U. Targeting the conversion of ceramide to sphingosine 1-phosphate as a novel strategy for cancer therapy [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 63(2): 150-9.
- [24] SUTPHEN R, XU Y, WILBANKS G D, et al. Lysophospholipids are potential biomarkers of ovarian cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(7): 1185-91.
- [25] FAN Q, CHENG Y, CHANG H M, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes ovarian cancer cell proliferation by disrupting Hippo signaling [J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 27166-76.
- [26] MENG Q, XIA C, FANG J, et al. Role of PI3K and AKT specific isoforms in ovarian cancer cell migration, invasion and proliferation through the p70S6K1 pathway [J]. Cell Signal, 2006, 18(12): 1153-61.

- 2262-71.
- [27] PARK K S, KIM M K, LEE H Y, et al. S1P stimulates chemotactic migration and invasion in OVCAR3 ovarian cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356(1): 239-44.
 - [28] HONG G, BAUDHUIN L M, XU Y. Sphingosine-1-phosphate modulates growth and adhesion of ovarian cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 1999, 460(3): 513-8.
 - [29] SHIDA D, TAKABE K, KAPITONOV D, et al. Targeting SphK1 as a new strategy against cancer [J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(8): 662-73.
 - [30] 柳一欣, 孔璐. 全反式维甲酸治疗上皮性卵巢癌的分子机制研究进展[J]. *医学研究生学报*(LIU Y X, KONG L. Advances in molecular mechanism of all-trans retinoic acid in the treatment for epithelial ovarian cancer [J]. *J Med Postgrad*), 2021, 34(8): 882-6.
 - [31] SIMONS K, VAZ W L. Model systems, lipid rafts, and cell membranes [J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2004, 33: 269-95.
 - [32] HORTON J D, GOLDSTEIN J L, BROWN M S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1125-31.
 - [33] HUANG B, SONG B L, XU C. Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(2): 132-41.
 - [34] DING X, ZHANG W, LI S, et al. The role of cholesterol metabolism in cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(2): 219-27.
 - [35] AVALL-LUNDQVIST E H, PETERSON C O. Serum cholesterol and apolipoprotein B levels may reflect disease activity in ovarian cancer patients [J]. *Acta Oncol*, 1996, 35(8): 1007-10.
 - [36] KIM S, LEE M, DHANASEKARAN D N, et al. Activation of LXR α/β by cholesterol in malignant ascites promotes chemoresistance in ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1232.
 - [37] RANA S V, BABU S G, KOCCHAR R. Usefulness of ascitic fluid cholesterol as a marker for malignant ascites [J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(3): Cr136-42.
 - [38] KATO S, SMALLEY S, SADARANGANI A, et al. Lipophilic but not hydrophilic statins selectively induce cell death in gynecological cancers expressing high levels of HMGCoA reductase [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(5): 1180-93.
 - [39] LU J, ZHOU Y, ZHENG X, et al. 20(S)-Rg3 upregulates FDFT1 via reducing miR-4425 to inhibit ovarian cancer progression [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 693: 108569.
 - [40] ZHENG L, LI L, LU Y, et al. SREBP2 contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells [J]. *Exp Biol Med*, 2018, 243(7): 655-62.
 - [41] JEON H, BLACKLOW S C. Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor [J]. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74: 535-62.
 - [42] MUKHERJEE A, MA Y, YUAN F, et al. Lysophosphatidic acid up-regulates hexokinase II and glycolysis to promote proliferation of ovarian cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2015, 17(9): 723-34.
 - [43] BORGQUIST S, BUTT T, ALMGREN P, et al. Apolipoproteins, lipids and risk of cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(11): 2648-56.
 - [44] KRISTJANSDDOTTIR B, LEVAN K, PARTHEEN K, et al. Potential tumor biomarkers identified in ovarian cyst fluid by quantitative proteomic analysis, iTRAQ [J]. *Clin Proteomics*, 2013, 10(1): 4.
 - [45] KOZAK K R, SU F, WHITELEGGE J P, et al. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer [J]. *Proteomics*, 2005, 5(17): 4589-96.
 - [46] SU F, KOZAK K R, IMAIZUMI S, et al. Apolipoprotein A-I (apoA-I) and apoA-I mimetic peptides inhibit tumor development in a mouse model of ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(46): 19997-20002.
 - [47] YOON H, LEE S. Fatty acid metabolism in ovarian cancer: therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2170.
 - [48] SANTOS C R, SCHULZE A. Lipid metabolism in cancer [J]. *FEBS J*, 2012, 279(15): 2610-23.
 - [49] DUAN J, SUN L, HUANG H, et al. Overexpression of fatty acid synthase predicts a poor prognosis for human gastric cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3027-35.
 - [50] GOUW A M, EBERLIN L S, MARGULIS K, et al. Oncogene KRAS activates fatty acid synthase, resulting in specific ERK and lipid signatures associated with lung adenocarcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(17): 4300-5.
 - [51] MONACO M E. Fatty acid metabolism in breast cancer subtypes [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29487-500.
 - [52] WANG T, FAHRMANN J F, LEE H, et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid β -oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 136-50.e5.
 - [53] SHEN Z, WU M, ELSON P, et al. Fatty acid composition of lysophosphatidic acid and lysophosphatidylinositol in plasma from patients with ovarian cancer and other gynecological diseases [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(1): 25-30.
 - [54] GRUNT T W, WAGNER R, GRUSCH M, et al. Interaction between fatty acid synthase- and ErbB-systems in ovarian cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385(3): 454-9.
 - [55] WAGNER R, STÜBGER G, VEIGEL D, et al. Multi-level suppression of receptor-PI3K-mTORC1 by fatty acid synthase inhibitors is crucial for their efficacy against ovarian cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11600-13.
 - [56] PAPAEOANGELOU E, ALMEIDA G S, BOX C, et al. The effect of FASN inhibition on the growth and metabolism of a cisplatin-resistant ovarian carcinoma model [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(4): 992-1002.
 - [57] MICHALIK L, DESVERGNE B, WAHLI W. Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: complex stories [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(1): 61-70.
 - [58] SCHOONJANS K, STAELS B, AUWERX J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1302(2): 93-109.
 - [59] BARRERO M J, CAMARERO N, MARRERO P F, et al. Control of human carnitine palmitoyltransferase II gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor through a partially conserved peroxisome proliferator-responsive element [J]. *Biochem J*, 2003, 369(Pt 3): 721-9.
 - [60] STAELS B, DALLONGEVILLE J, AUWERX J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism [J]. *Circulation*, 1998, 98(19): 2088-93.
 - [61] DUVAL C, MÜLLER M, KERSTEN S. PPAR α and dyslip-

- idemia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(8): 961-71.
- [62] COVARRUBIAS A J, AKSOYLAR H I, YU J, et al. Akt-mTORC1 signaling regulates Acly to integrate metabolic input to control of macrophage activation [J]. *eLife*, 2016, 5: e11612.
- [63] JHA V, GALATI S, VOLPI V, et al. Discovery of a new ATP-citrate lyase (ACLY) inhibitor identified by a pharmacophore-based virtual screening study [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(11): 3996-4004.
- [64] WANG Y, WANG Y, SHEN L, et al. Prognostic and therapeutic implications of increased ATP citrate lyase expression in human epithelial ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(4): 1156-62.
- [65] MENENDEZ J A, LUPU R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 763-77.
- [66] JIANG Y, YIN X, WU L, et al. MAPK/P53-mediated FASN expression in bone tumors [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4035-8.
- [67] 曹钟, 岑红兵, 郑昌旭, 等. 脂肪酸合成酶调节机制的研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(2): 197-9.
- [68] ROONGTA U V, PABALAN J G, WANG X, et al. Cancer cell dependence on unsaturated fatty acids implicates stearoyl-CoA desaturase as a target for cancer therapy [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(11): 1551-61.
- [69] 王阳阳, 张一平, 张云凤, 等. 硬脂酰辅酶A去饱和酶1抑制剂治疗卵巢癌的研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志* (WANG Y Y, ZHANG Y P, ZHANG Y F, et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 inhibitors in the treatment of ovarian cancer [J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*), 2022, 36(5): 524-6.
- [70] XUAN Y, WANG H, YUNG M M, et al. SCD1/FADS2 fatty acid desaturases equipose lipid metabolic activity and redox-driven ferroptosis in ascites-derived ovarian cancer cells [J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3534-52.
- [71] TAKEISHI S, NAKAYAMA K I. To wake up cancer stem cells, or to let them sleep, that is the question [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(7): 875-81.
- [72] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-85.
- [73] ADEVA-ANDANY M M, CALVO-CASTRO I, FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ C, et al. Significance of l-carnitine for human health [J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(8): 578-94.
- [74] SAWYER B T, QAMAR L, YAMAMOTO T M, et al. Targeting fatty acid oxidation to promote anoikis and inhibit ovarian cancer progression [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(7): 1088-98.
- [75] SHAO H, MOHAMED E M, XU G G, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1A functions to repress FoxO transcription factors to allow cell cycle progression in ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 3832-46.
- [76] KOIZUME S, MIYAGI Y. Lipid droplets: a key cellular organelle associated with cancer cell survival under normoxia and hypoxia [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1430.
- [77] ANTALIS C J, ARNOLD T, RASOOL T, et al. High ACAT1 expression in estrogen receptor negative basal-like breast cancer cells is associated with LDL-induced proliferation [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122(3): 661-70.
- [78] SHEN W J, AZHAR S, KRAEMER F B. Lipid droplets and steroidogenic cells [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 340(2): 209-14.
- [79] ENGIN A. Fat cell and fatty acid turnover in obesity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 135-60.
- [80] KOPPENOL W H, BOUNDS P L, DANG C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325-37.
- [81] MULAS M F, ABETE C, PULISCI D, et al. Cholesterol esters as growth regulators of lymphocytic leukaemia cells [J]. *Cell Prolif*, 2011, 44(4): 360-71.
- [82] YUE S, LI J, LEE S Y, et al. Cholesteryl ester accumulation induced by PTEN loss and PI3K/AKT activation underlies human prostate cancer aggressiveness [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 393-406.
- [83] CHAKRABORTY P K, XIONG X, MUSTAFI S B, et al. Role of cystathionine beta synthase in lipid metabolism in ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37367-84.
- [84] NIEMAN K M, KENNY H A, PENICKA C V, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1498-503.
- [85] LADANYI A, MUKHERJEE A, KENNY H A, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(17): 2285-301.
- [86] TOMEK K, WAGNER R, VARGA F, et al. Blockade of fatty acid synthase induces ubiquitination and degradation of phosphoinositide-3-kinase signaling proteins in ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1767-79.
- [87] CAI Y, WANG J, ZHANG L, et al. Expressions of fatty acid synthase and HER2 are correlated with poor prognosis of ovarian cancer [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1): 391.
- [88] BAUERSCHLAG D O, MAASS N, LEONHARDT P, et al. Fatty acid synthase overexpression: target for therapy and reversal of chemoresistance in ovarian cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 146.
- [89] SANKARANARAYANAPILLAI M, ZHANG N, BAGGERLY K A, et al. Metabolic shifts induced by fatty acid synthase inhibitor orlistat in non-small cell lung carcinoma cells provide novel pharmacodynamic biomarkers for positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy [J]. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15(2): 136-47.
- [90] VENTURA R, MORDEC K, WASZCZUK J, et al. Inhibition of *de novo* palmitate synthesis by fatty acid synthase induces apoptosis in tumor cells by remodeling cell membranes, inhibiting signaling pathways, and reprogramming gene expression [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(8): 808-24.
- [91] TESFAY L, PAUL B T, KONSTORUM A, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 protects ovarian cancer cells from ferroptotic cell death [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5355-66.
- [92] WEI X, SHI J, LIN Q, et al. Targeting ACLY attenuates tumor growth and acquired cisplatin resistance in ovarian cancer by inhibiting the PI3K-AKT pathway and activating the AMPK-ROS pathway [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642229.
- [93] JONES H M, FANG Z, SUN W, et al. Atorvastatin exhibits anti-tumorigenic and anti-metastatic effects in ovarian cancer *in vitro* [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(12): 2478-90.
- [94] ROBINSON E, NANDI M, WILKINSON L L, et al. Preclinical evaluation of statins as a treatment for ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(2): 417-24.
- [95] GAMBLE J R, XIA P, HAHN C N, et al. Phenoxodiol, an experimental anticancer drug, shows potent antiangiogenic properties in

- addition to its antitumour effects [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(10): 2412-20.
- [96] HART P C, CHIYODA T, LIU X, et al. SPHK1 is a novel target of metformin in ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(4): 870-81.
- [97] YANG J, STACK M S. Lipid regulatory proteins as potential therapeutic targets for ovarian cancer in obese women [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3469.
- [98] SHIGETO T, YOKOYAMA Y, XIN B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma ligands inhibit the growth of human ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(4): 833-40.
- [99] GIRNUN G D, NASERI E, VAFAI S B, et al. Synergy between PPARgamma ligands and platinum-based drugs in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(5): 395-406.