

脂质代谢异常与癌症: 诊断与治疗前景

杨馨雅^{1#} 周悦思^{1, 2#} 韩英伦^{1, 2, 3*}

(¹辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116081; ²辽宁师范大学七鳃鳗研究中心, 大连 116081;

³大连工业大学海洋食品精深加工关键技术省部共建协同创新中心, 大连 116034)

摘要 近年来, 越来越多证据证明脂质代谢异常在癌症发生和发展中的关键作用, 特别是脂质代谢异常导致的脂质积累, 通过为癌细胞提供能源、重塑膜结构、参与信号转导等途径促进癌症的发生与发展, 为癌症提供了重要的优势条件。该文主要从脂肪酸和胆固醇代谢方面介绍了脂质积累对癌症发展和治疗耐药性的作用与机制, 癌细胞中的脂质如何积累以及脂质代谢途径的解析为癌症诊断和治疗提供的潜在策略。

关键词 癌症; 脂质代谢; 靶向治疗

Abnormal Lipid Metabolism and Cancer: Diagnosis and Treatment Prospects

YANG Xinya^{1#}, ZHOU Yuesi^{1, 2#}, HAN Yinglun^{1, 2, 3*}

(¹College of Life Science, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China;

²Lamprey Research Center, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China;

³Collaborative Innovation Center of Seafood Deep Processing, Dalian Polytechnic University, Dalian 116034, China)

Abstract In recent years, more and more evidences have proved that abnormal lipid metabolism plays a key role in the occurrence and development of cancer. In particular, lipid accumulation caused by abnormal lipid metabolism promotes the occurrence and development of cancer by providing energy for cancer cells, remodeling membrane structure, participating in signal transduction, and other ways, providing important advantages for cancer. This article mainly introduces the effects and mechanisms of lipid accumulation on cancer development and drug resistance from the aspects of fatty acid and cholesterol metabolism, as well as how lipids accumulate in cancer cells and the analysis of lipid metabolic pathways, providing potential strategies for cancer diagnosis and treatment.

Keywords cancer; lipid metabolism; targeted therapy

脂质由脂肪酸、胆固醇、磷脂、甘油三酯等不同类型的分子组成。它不仅是构成细胞膜的主要结构基石, 还充当着体内能量的重要燃料来源, 此外, 它在调节众多细胞功能的过程中也扮演着至关重要的调节剂角色, 不可或缺。生物体内的脂质在各种

酶的催化下会经历消化、吸收、合成、分解一系列复杂的过程, 这被称为脂质代谢, 脂质代谢的精细调控对于维持细胞稳态及整体生理功能至关重要, 是保障生命活动正常进行的关键环节。近些年来, 脂质代谢的失调被认为与代谢综合征、神经退行性

收稿日期: 2024-04-07

接受日期: 2024-11-08

国家自然科学基金(批准号: 32270557)、辽宁省教育厅课题(批准号: LJKZ0990)和大连市科技人才创新支持计划(批准号: 2023RJ012)资助的课题

*共同第一作者

*通信作者。Tel: 15040548101, E-mail: hanyinglun@163.com

Received: April 7, 2024

Accepted: November 8, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32270557), the Project of the Educational Department of Liaoning Province (Grant No.LJKZ0990), and the High-Level Talent Innovation Support Program of Dalian (Grant No.2023RJ012)

*These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-15040548101, E-mail: hanyinglun@163.com

疾病、癌症等多种疾病有关^[1]。目前,癌症仍然是全球范围内的主要健康问题,许多类型的癌症,如肺癌、肝癌和胰腺癌等,其五年生存率仍然相对较低,严重威胁着人类的生命^[2]。癌细胞的一个共同特征是它们能够重塑新陈代谢,在过去几年中,脂质代谢异常越来越被认为是癌症的重要标志之一。脂质合成与摄取的增加已被普遍视为癌细胞代谢重新编排的早期关键信号,这种由脂质代谢异常所导致的脂质累积不仅为癌细胞提供了必要的能量来源和物质基础,还为其逃避免疫监视、抵抗治疗等提供了有利条件^[3]。

自从观察到癌症中存在脂质代谢异常的现象以来,研究者们一直在积极探索基于这一发现的癌症诊断与治疗新方法。随着质谱等分析技术的发展,肿瘤组织中改变的脂质及脂质代谢物已被广泛研究并描述为潜在的癌症生物标志物,为癌症的早期诊断提供新的手段^[4]。此外,由于脂质代谢在癌症中的重要作用,靶向脂质代谢途径已成为一种新的抗癌策略,目前已有多种针对脂质代谢的癌症靶向治疗药物进入临床试验阶段,并取得一定的治疗效果^[5]。本文主要综述了脂质在癌症进程中的多方面功能与作用,癌细胞中的脂质如何积累以及脂质代谢异常相关机制的研究,之后进一步分析了异常的脂质代谢对于癌症治疗耐药性的作用,最后又总结了当前基于脂质代谢研究成果的癌症诊断与治疗手段,这些创新方法不仅拓宽了癌症诊疗的研究视野,还为临床实践提供了新颖且有效的策略,具有广阔前景。

1 脂质在癌症中的功能

1.1 提供基本原料和能量来源

磷脂、胆固醇等脂质作为生物膜的关键成分,为无限增殖的癌细胞提供了必要的构建块,这些构建块是癌细胞迅速复制自身膜结构、实现无限增殖所不可或缺的重要原材料。除了构成膜结构外,脂质还是癌细胞获取能量的重要来源。癌细胞的快速增殖导致血管形成不良和营养过度消耗,使得氧气和葡萄糖供应不足,进而导致缺氧缺葡萄糖微环境的形成,这迫使癌细胞调整其代谢特征以适应并维持其活跃的增殖状态。在氧气和葡萄糖缺乏的微环境中,癌细胞求助于脂肪酸的替代来源,使用脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)代替糖酵解来获取能

量。FAO是支持癌细胞存活和扩增的重要生物能量途径,可保证在应激条件下或整体葡萄糖利用受到抑制时的代谢灵活性^[3,6]。

1.2 参与癌细胞的信号转导

一些特定的脂质作为重要的信号分子,参与信号转导,在癌细胞生长、增殖、分化和迁移等过程中发挥关键作用。鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)是一种常见的信号脂质,通过S1P受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)的S1P信号转导已被证明可促进多种癌症的发展,在黑色素瘤中,S1P-S1PR1/S1PR3-YAP信号促进黑色素瘤细胞侵袭性生长^[7]。棕榈酸激活的AKT/GSK-3 β / β -catenin信号通路在胃癌转移中具有重要作用,棕榈酸通过磷酸化作用激活AKT激酶,AKT激酶又导致糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)的磷酸化和失活,从而抑制 β -连环蛋白(β -catenin)降解,而且棕榈酸还促进了 β -catenin的核定位, β -catenin的过度表达和突变会破坏细胞间的正常黏附并促进癌细胞的增殖和扩散^[8]。此外,脂肪酸和胆固醇结合后能够共同影响前列腺素E₂和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路活性,促进了前列腺癌干细胞的增殖^[9],癌症干细胞是肿瘤形成和维持的关键因素,它们通过自我更新和增殖,不断产生新的癌细胞,从而推动肿瘤的生长和扩散。

1.3 参与蛋白质修饰

脂质参与的蛋白质脂质化是连接蛋白质功能和癌症病理过程的关键桥梁,这种修饰的失调已被证实与包括癌症在内的多种疾病的发生发展密切相关。蛋白质棕榈酰化是研究最为广泛的蛋白质脂质化类型之一,棕榈酸酯通过与半胱氨酸残基共价连接,能够改变蛋白质的稳定性、构象、定位、膜结合以及与其他效应子的相互作用,并控制各种细胞的生理过程^[10]。在癌症中,这种修饰尤为关键,例如,癌症中程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)的高表达就被证明与棕榈酰化有关。棕榈酰化修饰通过阻断PD-L1的泛素化来稳定其结构,并抑制溶酶体对PD-L1的降解,从而驱动癌细胞逃避免疫监视^[11]。此外,S-棕榈酰化是维持葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)质膜定位所必需的,GLUT1在Cys207位点的棕榈酰化促进了胶质母细胞瘤中的糖酵解和肿瘤的发生^[12]。综上所述

述, 癌细胞生长与存活所需的多种蛋白质功能, 均依赖于脂质化修饰来维系, 尤其是棕榈酰化修饰过程, 该作用在调控蛋白质功能及加速癌症进程方面扮演着关键角色。

1.4 帮助癌细胞逃避免疫监视

脂质通过影响免疫细胞的数量和功能来间接促进癌细胞的免疫逃避。免疫系统和癌细胞之间存在复杂的相互作用, 虽然免疫系统在早期就消除了恶性转化的细胞, 但存活的肿瘤细胞通过各种方法逃避宿主免疫防御, 甚至将抗肿瘤免疫反应重新编程为促肿瘤表型, 以获得无限的生长和转移^[6]。胆固醇作为脂质的一种, 已被多项研究证实在癌症的免疫逃避过程中发挥着关键作用, 特别是针对适应性抗肿瘤免疫的关键执行者——CD8⁺ T细胞, 胆固醇的影响尤为显著。在肺癌组织中, 胆固醇的富集能够诱导CD8⁺ T细胞发生内质网应激, 进而上调内质网应激传感器XBP-1的表达。这一上调过程随后会触发免疫检查点的表达量增加, 最终导致CD8⁺ T细胞的耗竭^[13]。此外, 癌细胞中的高胆固醇水平还会通过引发CD8⁺ T细胞中的内质网应激, 导致内质网线粒体结构偶联功能出现异常。这种异常会进一步导致线粒体自噬和线粒体能量代谢的紊乱, 从而加剧CD8⁺ T细胞的耗竭。这一系列反应削弱了免疫系统的抗肿瘤能力, 为癌细胞的免疫逃避提供了有力支持^[14]。除了胆固醇外, MANZO等^[15]还发现胰腺导管腺癌中积累的长链脂肪酸会对CD8⁺ T细胞的线粒体功能造成不利影响, 最终导致CD8⁺ T细胞的功能障碍。综上所述, 脂质能够通过诱导免疫细胞的内质网应激等多种机制导致免疫细胞耗竭或功能障碍, 从而帮助癌细胞逃避免疫监视。

2 癌症中的脂质积累

脂质组学、代谢组学与转录组学等多维度组学分析揭示癌细胞展现出独特的脂质构成特征, 这些特征与正常细胞存在显著区别。多类脂质成分及代谢产物的差异性, 深刻揭示了癌细胞脂质代谢途径发生的根本性变化。

癌细胞展现出长链不饱和脂肪酸积累的特征, 这一特征揭示了癌细胞从头脂肪合成、脂肪酸去饱和及伸长途径的能力显著增强。脂质组学研究表明, 与正常细胞相比, 癌细胞内长链不饱和脂肪酸的比例普遍偏高。进一步的研究发现, 在胃癌、肝

细胞癌等肿瘤组织中, 多种脂肪生成相关酶的表达显著上调, 包括ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)、硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase, SCD)、脂肪酸去饱和酶(fatty acid desaturase, FAD)、超长链脂肪酸延伸酶(elongase of very long chain fatty acids, ELOVL)等。这些发现证实了作用增强的脂肪酸合成、去饱和以及伸长是肿瘤的一个重要特征^[16-17]。一方面, 从头脂肪生成途径的显著激活满足了癌细胞快速增殖过程中对脂质的大量需求, 为癌细胞的生长提供了必要的能源和物质基础。另一方面, 通过从头脂肪生成途径产生的不饱和脂质能够增强癌细胞膜的流动性, 并发挥其抗氧化功能。这种抗氧化功能为癌细胞提供了抵抗氧化应激损伤的保护, 从而有助于癌细胞在不利条件下存活及迁移^[18]。

胆固醇酯在多种癌症中显著积累^[19], 这一现象的根源在于癌细胞内胆固醇稳态的破坏, 主要表现为胆固醇的合成或摄取增加, 外排减少。在前列腺癌中, 胆固醇酯的积累尤为显著, 这主要是由于三个方面的因素共同作用: 首先, 介导高密度脂蛋白胆固醇摄取的B类1型清道夫受体(scavenger receptor class B type 1, SR-B1)高度表达, 导致胆固醇酯内流增加; 其次, 介导游离胆固醇酯化为胆固醇酯的甾醇O-酰基转移酶1也呈现高表达, 进一步增强了胆固醇酯化作用; 此外, 癌细胞内脂肪的分解减弱, 这减少了胆固醇的消耗量从而促进了胆固醇酯的积累^[20]。另外, 在肺部肿瘤区域内也观察到胆固醇稳态失调, 具体来说, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR)与酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶1的表达水平显著上调, 然而, 与此同时, 控制胆固醇外流的ATP结合盒转运体A1的表达却呈现下调趋势。这一发现强烈暗示了胆固醇的输出机制发生了严重的失调, 可能是导致癌细胞内胆固醇酯异常积累的重要原因^[21]。这些发现为深入理解癌症的胆固醇代谢提供了重要线索。

癌细胞会经历磷脂重塑过程, 从而导致其磷脂组成发生明显变化。哺乳动物膜中的主要结构磷脂是甘油磷脂, 尽管不同类型癌症的磷脂组成各有差异, 但在多种癌症中都观察到磷脂胆碱(phosphatidyl cholines, PC)的上调^[22-23]。PC是通过CDP-胆碱

途径合成的,胆碱激酶 α (choline kinase α , CHK α)在这个过程中起关键作用,癌细胞中的CHK α 上调并增强了PC的合成,与细胞内PC含量升高的结果一致^[24]。另外,组学分析结果显示,溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶1(lysophosphatidylcholine acyltransferase 1, LPCAT1)也在癌细胞中表达上调,表明癌细胞也会通过Lands循环来介导PC的合成。具体而言,LPCAT1催化溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)的sn-2位点发生再酰化反应,将另一种脂肪酸与LPC结合,形成新的饱和PC分子。这一过程不仅增加了膜磷脂的饱和度,还降低了多不饱和脂肪酸的膜水平,从而保护了癌细胞免受磷脂过氧化诱导的膜损伤并抑制了铁死亡^[25]。因此,癌细胞膜进行磷脂重塑以防止磷脂过氧化诱导的膜损伤和逃避铁死亡可能是多种癌症中PC上调的重要原因。

2.1 肾癌

透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是肾癌最常见的亚型,约占所有肾癌病例的75%。脂质组学揭示了ccRCC的重要特征是细胞内含有大量游离胆固醇和酯化胆固醇的脂滴。胆固醇酯是正常样本和肿瘤样本之间差异最大的脂质,在ccRCC细胞中显著上调^[19]。相关研究发现,SR-BI在胆固醇水平较高肿瘤中的表达水平显著升高并且SR-BI mRNA的量似乎与肿瘤细胞中的胆固醇含量呈正相关,因此高密度脂蛋白-胆固醇摄取增加可能是ccRCC获得过量胆固醇的主要机制^[26]。ccRCC细胞还表现出长链多不饱和脂肪酸的显著积累,与这些发现一致的是,细胞中SCD1、ELOVL2、ELOVL5等多种脂肪酸生成相关基因的表达量增加,证实了癌细胞从头脂肪酸合成、脂肪酸去饱和、脂肪酸伸长相关代谢途径的通量增加^[27],不同饱和度的长链脂肪酸和脂质的类型可能对于维持肿瘤进展具有重要意义。另外,与正常组织相比,癌组织中多个LPC种类减少,相应的PC种类增加。转录组学揭示,ccRCC组织中LPCAT1的mRNA和蛋白水平上调,LPCAT1可能通过将LPC转化为PC来促进ccRCC的发生和进展。值得注意的是,磷脂酰乙醇胺合成途径在ccRCC中受到抑制,并与细胞增殖密切相关^[22]。这些发现揭示了ccRCC细胞内脂质的积聚现象,并凸显了其脂质代谢途径的复杂性。

2.2 肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原

发性肝癌的一种常见病理类型,非靶向脂质组学分析揭示,HCC中多种脂质成分如磷脂酰甘油、磷脂酰胆碱、脂肪酸、乙酰辅酶A、神经酰胺、己糖神经酰胺、单唾液腺神经节苷脂和胆固醇酯的含量显著升高^[28]。HCC中高水平的脂肪酸主要归因于作用增强的从头脂肪合成途径,脂肪生成相关基因如ACLY、SCD和ELOVL的表达量增加,促进了脂肪酸的合成与修饰^[17]。此外,长链脂肪酸转运蛋白SLC27A4的过表达也显著促进了单不饱和脂肪酸的选择性摄取,进一步加剧了HCC细胞中脂肪酸的积累^[29]。HCC组织中sn-2位点棕榈油酸或油酸的PC种类增加,sn-1位点棕榈酸的LPC减少。与周围薄壁组织相比,负责将LPC转化为PC的LPCAT1的mRNA和蛋白质在HCC中更丰富。LPCAT1过表达富集了PC,并促进了HCC细胞增殖、迁移和侵袭^[23]。胆汁酸代谢失调也是HCC脂质代谢异常的一个重要方面,胆汁酸是肝脏合成的一种重要有机化合物,由胆固醇在肝脏内分解代谢产生。在HCC细胞中,已经观察到胆汁酸浓度的相关变化,如糖去氧胆酸水平的提高。这表明胆汁酸代谢失调可能与肝功能障碍密切相关,并可能对HCC的进展产生影响^[30]。综上所述,这些研究结果揭示了HCC脂质代谢的复杂性和特异性,为理解癌症代谢重塑提供了新的视角。

2.3 结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,在其发展过程中伴随着广泛的脂质改变。具体而言,在分离的结肠癌细胞中观察到多种脂肪酸的含量显著增加,其中尤为突出的是长链多不饱和脂肪酸的积累。此外,溶血磷脂在癌细胞中显著上调,包括溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺,它们富含长链乃至超长链脂肪酸,且这些脂肪酸通常含有大量双键。CRC细胞内较高水平的脂肪酸和不饱和溶血磷脂与FASN、SCD、FADS2和ELOVL5的表达上调有关^[31],这些变化共同促进了癌细胞内脂肪酸的合成、伸长和去饱和过程,为其生长和增殖提供了必要的脂质原料和能量支持。另外,腹膜转移(peritoneal metastasis, PM)的CRC患者显示不饱和酰基链PC丰度增加,同时还观察到SCD表达水平降低,且SCD表达水平的降低与不良预后相关。值得注意的是,PM-CRC细胞中的低SCD缺陷通过吸收癌症相关成纤维细胞分泌的脂质来弥补,从而维持细胞的生存和增殖^[32]。总之,脂质去饱和在癌

细胞中扮演着至关重要的角色, 癌细胞会采取多种策略来实现这一过程。CRC细胞中的磷脂水平也普遍上调, 尤其是PC的占比最高, 超过甘油磷脂上调总量的65%。而且CRC组织中CHK α 表达异常增高并与肿瘤转移能力呈正相关, CHK α 的过表达促进了PC的合成, 导致了PC含量增加^[24]。综上所述, 与正常细胞相比, CRC细胞中的多种脂质积累, 这些脂质的积累揭示了CRC细胞中脂质代谢的异常现象。

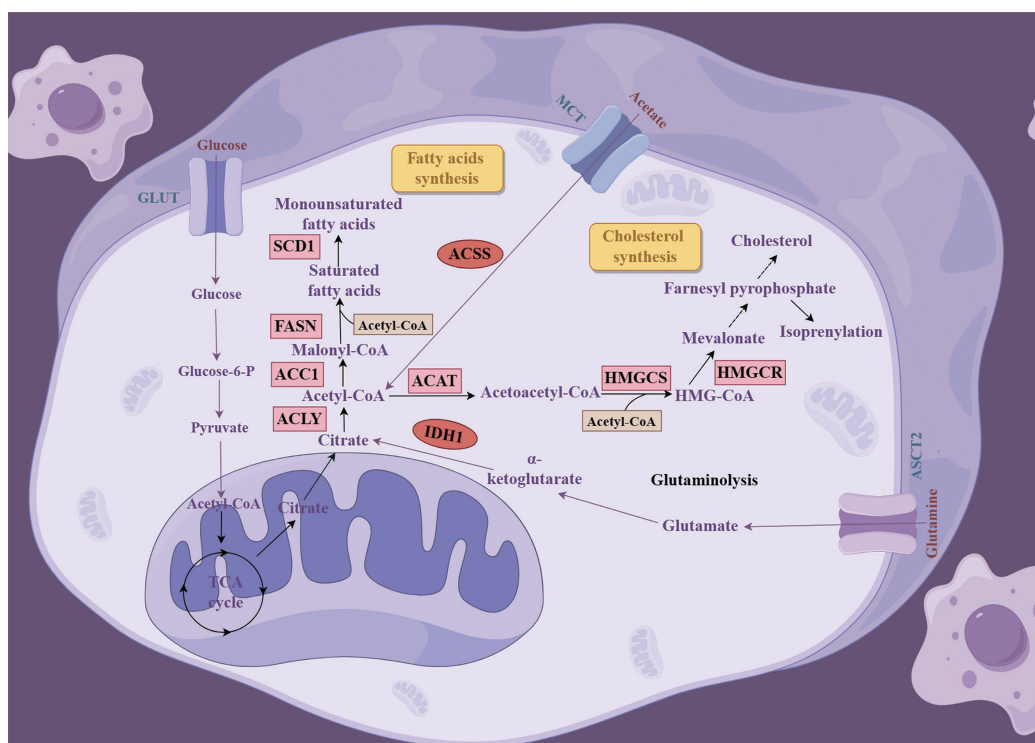
3 癌症中的脂质代谢异常

3.1 癌症与脂肪酸代谢

脂肪酸是脂质的基本组成部分, 能够参与合成磷脂和甘油三酯等多种复合脂质, 在构成细胞膜结构、提供能量和信号转导等方面发挥重要作用。在正常情况下, 人体内的脂肪酸合成和摄取过程会受到严格的控制, 然而癌细胞要经历代谢的重新布线,

其代谢途径与正常细胞有所不同。大多数正常细胞, 即使它们处于增殖状态, 也会优先利用外源性脂肪酸, 不依赖于从头合成脂肪酸。而癌细胞不同于正常细胞, 它具有不断增殖的特点, 为了满足快速增殖的需求, 癌细胞高度依赖于从头合成脂肪酸(图1), 并经常表现出向脂肪酸合成的转变^[33]。

癌细胞中的脂肪酸从头合成是一个复杂且受到严密调控的生物化学过程, 对于癌细胞的恶性增殖和生存至关重要。癌症的发生通常与原癌基因的异常激活以及抑癌基因的失活或缺陷紧密相连, 多项研究证明, 这些癌症的驱动基因会通过不同的机制帮助癌细胞重塑脂肪酸代谢。原癌基因MYC能够诱导甾醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)表达, SREBPs是脂质代谢的核心转录因子, 主要分为SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2, 能够激活脂质代谢相关基因的表达。



癌细胞中的脂肪酸与胆固醇的合成都以乙酰辅酶A为底物。乙酰辅酶A被ACC1羧化形成丙二酰辅酶A, 随后可以通过FASN催化的几个步骤缩合, 形成16碳饱和脂肪酸, 之后在SCD1的作用下去饱和, 形成单不饱和脂肪酸。胆固醇的合成依靠甲羟戊酸途径, 乙酰辅酶A首先通过一系列步骤转化为HMG-CoA, 然后被HMGCR还原为甲羟戊酸, 再经过一系列复杂的反应合成胆固醇。

The synthesis of fatty acids and cholesterol in cancer cells both utilize acetyl-CoA as a substrate. Acetyl-CoA is carboxylated by ACC1 to form malonyl-CoA, which subsequently undergoes condensation through several steps catalyzed by FASN to form a 16-carbon saturated fatty acid. This fatty acid is then desaturated by SCD1 to form a monounsaturated fatty acid. The synthesis of cholesterol relies on the mevalonate pathway, where acetyl-CoA is first converted into HMG-CoA through a series of steps, and then reduced by HMGCR to mevalonate, which undergoes a series of complex reactions to synthesize cholesterol.

图1 癌细胞中的脂肪酸与胆固醇合成过程(根据参考文献[3]修改, 本图由Figdraw绘制)

Fig.1 The synthesis processes of fatty acids and cholesterol in cancer cells (modified from reference [3], drawn by Figdraw)

*MYC*和*SREBP-1*能够协同作用,共同结合到脂肪酸合成基因的启动子区域以诱导其转录,从而促进癌细胞中脂肪酸的合成^[34]。另外,致癌基因*KRAS*被激活后通过上调*FASN*表达来促进从头脂肪酸合成并通过促进线粒体能量产生来支持胰腺导管腺癌细胞的存活和生长^[35]。*FBXW7*是结直肠癌中常突变的基因,其编码的*FBXW7* β 是*FASN*的E3连接酶,*FBXW7*突变可能导致*FASN*蛋白无法有效降解,进而促进癌细胞内持续脂质生成,以满足结直肠癌细胞快速生长和代谢需求^[36]。

在癌症的发展过程中,多种特定信号通路会被异常激活,这些通路作为“开关”或“调节器”,能够触发一系列分子级联反应,进而调控脂肪酸的从头合成途径。胰腺导管腺癌中的EGFR/ERK信号转导通路被异常激活,并成为*FASN*表达上调的主要驱动力,*FASN*作为脂肪酸从头合成过程中的关键酶,其表达能力增强会显著促进脂肪酸的合成,这为癌细胞的快速增殖提供必要的脂质构建块和能量来源^[37]。此外,激活的PI3K-AKT-mTOR信号通路能够调控*SREBP-1*的活性,并直接促进了下游靶基因*SCD1*的转录表达。*SCD1*催化饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸,这一过程不仅调节了细胞膜的脂质组成,还通过增加单不饱和脂肪酸的生成为癌细胞构建了一层保护屏障,使其能够抵御氧化应激和铁死亡^[38]。

此外,癌细胞中的脂肪酸从头合成过程还受到多种其他因素的影响。例如,*circCAPRIN1*作为一种环状RNA在癌细胞内异常表达并通过直接结合信号转导和转录激活因子2(signal transducer and activator of transcription 2, *STAT2*)以激活*ACCI*基因转录,*ACCI*编码的乙酰辅酶A羧化酶1(acetyl-CoA carboxylase 1, *ACC1*)是脂肪酸合成过程中的限速酶,*ACC1*的表达上调促进脂肪酸的合成和结直肠癌发展^[39]。另一项研究中,食管鳞状细胞癌中上调的前mRNA加工因子19通过一种依赖于N6-甲基腺嘌呤(m6A)的方式增强了*SREBP-1*的mRNA稳定性。这种稳定性增强使*SREBP-1*的表达水平上升,进而激活了其下游的靶基因,如*FASN*、*SCD1*等,最终促进了脂肪酸的合成过程^[40]。总之,鉴于癌症的复杂性,多种相关因素都会影响癌细胞的脂肪酸代谢过程,从而帮助癌细胞生长、增殖、转移。

尽管癌细胞主要依赖细胞内从头合成来满足其对脂肪酸的高需求,但一些类型的癌症也会通过

增强外源性摄取途径来获取脂肪酸。脂肪酸的摄取通过膜相关转运蛋白进行,包括脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, *FAT/CD36*)、脂肪酸转运蛋白(fatty acid transportation protein, *FATP*)、脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, *FABP*)等,这些蛋白质在癌细胞膜上表达上调,使得癌细胞能够更高效地从周围环境中捕获脂肪酸。相关研究发现,癌细胞会诱导脂肪细胞分解脂质并通过增加对这些脂质的摄取来满足自身需求。例如,脂肪甘油三酯脂肪酶和*FABP5*的表达量增加,并促进了肿瘤周围脂肪细胞中的脂质向乳腺癌细胞的转移^[41]。此外,黑色素瘤细胞通过异常表达的*FATP*蛋白吸收脂肪细胞衍生的脂质,这些脂质成为支持癌细胞代谢和生长的重要能量来源。而且,黑色素瘤细胞在暴露于脂肪细胞后会增加对外源性脂质的吸收并减少对*FASN*介导的从头脂肪生成的依赖,这表明脂肪生成之外的脂质摄取途径在黑色素瘤中可能是必需的^[42]。总之,除了依靠从头合成脂肪酸外,多种癌症细胞也会通过促进对脂肪酸的摄取来获得所需的脂质。

3.2 癌症与胆固醇代谢

胆固醇作为一种重要的脂质,在人体内具有参与构成细胞膜并维持细胞膜的流动性,合成人体内所需的多种激素,产生胆汁酸以促进体内脂质吸收等关键功能。正常情况下,胆固醇主要在肝脏中合成,并以低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, *LDL*)结合形式通过血液运输到全身细胞,整个过程受到严格的调控,以确保细胞内胆固醇水平维持在一个相对稳定的范围内,当细胞内胆固醇水平升高时,相关酶的活性被抑制,从而减少胆固醇的合成。然而癌细胞需要高水平的胆固醇来满足其多种需求,因此它通过代谢重编程来获取所需的胆固醇^[43]。胆固醇合成(图1)与摄取水平的增加以及大量代谢产物的异常积累是癌细胞中胆固醇代谢调节不当的主要表现。

癌细胞的胆固醇代谢会受到多种癌症驱动基因的复杂调控,这些基因通过影响癌细胞内部胆固醇的合成、摄取等多个环节,从而改变癌细胞对胆固醇的利用效率和代谢路径。*PTEN*和*TP53*是致死性去势抵抗性前列腺癌中最常见的合并或共缺失驱动基因,*PTEN/p53*缺陷通过激活*SREBP-2*来促进*SQLE*的转录,从而上调角鲨烯环氧化酶(squalene epoxidase, *SQLE*)的表达。此外,*PTEN*缺陷还通过

抑制PI3K/Akt/GSK3 β 介导的蛋白酶体途径增强了SQLE的蛋白质稳定性, 最终促进了胆固醇的生物合成过程^[44]。DU等^[45]的研究发现, *p53*通过诱导直接靶向SQLE的miR-205来抑制SQLE表达, 而*c-MYC*通过其靶基因*AP4*诱导SQLE表达, *p53*失活和*c-MYC*突变的结直肠癌细胞内的SQLE表达上调, 促进了胆固醇的合成, 因此SQLE可能成为治疗结直肠癌的候选靶点。另外, 致癌基因*KRAS*可以通过诱导SREBP-2来促进*HMGCR*转录, 从而促进胆固醇合成, 对癌细胞内的胆固醇代谢具有重要的意义^[46]。

胆固醇能够激活促进癌症发生发展的相关信号通路, 反过来, 致癌信号通路也会促进胆固醇的合成与摄取过程, 从而促进癌细胞的生长、存活、侵袭、转移。mTORC1通路被激活后上调胆固醇合成的关键分子SREBP-2和*HMGCR*的表达, 增加胆固醇的合成, 促进乳腺癌的侵袭和转移^[47]。另外, EGFR-MAPK信号转导在三阴性乳腺癌中调控低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)的表达, LDLR是介导胆固醇的摄取过程的关键分子。具体而言, LDLR能够精准地识别并结合LDL, 进而形成复合物并被细胞内吞进入囊泡。在囊泡内部, LDL会被分解, 从而释放出胆固醇及其他脂质成分。因此, 当LDLR的表达水平上调时, 胆固醇的摄取量也随之增加, 这一变化能够促进癌细胞的增殖与迁移, 进而加速癌症的进展^[48]。

癌细胞的胆固醇代谢失调还受到其他因素例如非编码RNA、蛋白质等的影响, 这些因素通过影响胆固醇代谢相关酶的活性和稳定性, 最终导致癌细胞中胆固醇代谢的严重失衡。例如, LOC101928222这种长链非编码RNA通过与IGF2BP1协同作用, 利用m6A修饰机制来稳定*HMGCS2*的mRNA, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合酶2(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2, *HMGCS2*)在甲羟戊酸途径中催化生成3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA), *HMGCS*的稳定性增加显著促进胆固醇的合成, 并最终推动结直肠癌的发展^[49]。另外, RNA结合蛋白hnRNP2B1在神经胶质瘤组织中高表达并通过稳定*SREBP-2*的mRNA来增强其转录活性, 进而激活其下游靶基因*HMGCR*和*LDLR*的表达, 进一步加剧胆固醇代谢的紊乱^[50]。总之, 癌细胞中的胆固醇代谢受到多种机制的影响, 从而导致癌细胞内胆固醇代谢失调。

尽管从头合成与摄取都是癌细胞获得胆固醇的重要来源, 但癌细胞更偏向于哪种方式仍然有待阐明。胆固醇的从头合成依靠甲羟戊酸途径, 整个过程消耗能量多, 花费时间长, 因此通过增加胆固醇的摄取获得所需的胆固醇可能对癌细胞更有效。在大细胞淋巴瘤中, 恶性细胞更多地依赖于通过过表达LDLR来摄取所需的胆固醇, 而不是从头合成胆固醇^[51]。但是晚期前列腺癌患者中表达较低水平的LDLR和较高水平的SQLE, 表明进展为致命性疾病的前列腺癌依赖于胆固醇的新合成(通过SQLE), 而不是跨细胞摄取(通过LDLR)^[52]。综上所述, 癌细胞获取胆固醇的方式因其类型和发展程度而异, 这为制定针对性的癌症治疗策略提供了重要依据。

4 脂质代谢在癌症耐药性中的作用

尽管在癌症预防、诊断和治疗方面取得了一定的进展, 但由于耐药性和随之而来的肿瘤复发, 一些癌症患者的预后较差。癌细胞会主动或被动地重塑其脂质代谢, 脂肪生成作用增强、脂质含量增加和脂质依赖性分解代谢可维持暴露于化疗或靶向治疗的癌细胞耐药表型, 帮助癌细胞继续存活和增殖。癌细胞对异常脂质代谢的依赖性表明脂质代谢可能是根除癌细胞的有吸引力靶点的潜在来源^[53]。

异常的脂质代谢通过激活相关信号通路来驱动癌症的耐药性。胆固醇生物合成的增加通过驱动Hh(Hedgehog)信号通路的激活导致HCC对索拉非尼/仑伐替尼产生治疗耐药性, 降胆固醇药物辛伐他汀不仅抑制了HCC肿瘤的生长, 还使HCC细胞对索拉非尼重新变得敏感^[54]。此外, 另一项研究揭示了非小细胞肺癌在长期暴露于酪氨酸激酶抑制剂环境下产生耐药性的新机制^[55]。非小细胞肺癌细胞内的胆固醇代谢失调导致胆固醇含量的显著升高, 而且积累的胆固醇还促进了表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)与Src激酶之间的相互作用, 进而触发了EGFR/Src/Erk信号通路的再激活, 该信号通路的再激活还诱导了雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α)的重新表达, 并调控了活性氧的解毒机制, 从而帮助癌细胞抵抗药物的治疗, 引起非小细胞肺癌对吉非替尼和奥希替尼产生治疗耐药性^[55]。

异常的脂质代谢还在癌细胞中起到了一种保护作用, 它通过帮助癌细胞抵抗药物诱导的应激反

应,进而导致癌细胞产生耐药性。吉西他滨是治疗胰腺癌的一种常见化疗药物,主要通过诱导内质网应激来发挥其抗肿瘤作用。然而,相关研究发现,胰腺癌中的FASN表达上调并促进脂肪酸的从头合成,这一改变不仅调节了内质网应激,还增强了细胞的干性,从而帮助胰腺癌对吉西他滨产生耐药性^[56]。此外,癌细胞还可以利用脂质代谢重编程抵抗铁死亡,从而对药物产生耐药性。铁死亡是一种由多不饱和脂肪酸的过氧化引起的细胞死亡方式,与脂质代谢的改变有着密切的联系。SLC7A11作为胱氨酸/谷氨酸反向转运体的关键组成部分,能够防止脂质过氧化物的积累,从而保护细胞免于铁死亡。药物索拉非尼通过抑制SLC7A11的活性来诱导HCC铁死亡从而对其进行治疗。然而,在HCC中,FASN的上调促进了饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的合成,高饱和水平的膜脂质可以保护癌细胞免受活性氧诱导的损伤,从而防止和修复索拉非尼诱导的脂质过氧化,抵抗铁死亡途径,最终导致HCC的索拉非尼耐药性^[57]。

5 脂质代谢在癌症的诊断与治疗中的作用

5.1 癌症的早期诊断

鉴于癌症中脂质代谢失调的现象日益获得认同,代谢组学与脂质组学这两个新兴的研究领域,为癌症的早期诊断开辟了新的途径。特别是脂质组学,作为一项专注于脂质分析的技术手段,能够识别并揭示出具有潜在价值的生物标志物与治疗靶点,这对于癌症的检测与治疗具有重要意义。

当前,针对癌症脂质组学与代谢组学的研究正日益增多,研究者们积极采用各种先进的技术手段,以全面而深入地探索癌症发生发展过程中脂质与代谢物的复杂变化并识别出具有潜力的生物标志物。在对肺癌的非靶向脂质组学研究中,研究者们确定了九种脂质作为早期癌症检测的重要标志。基于这些脂质,他们开发了一种基于液相色谱-质谱联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)的采用多反应监测的靶向分析方法,并在独立验证队列中进行了测试。结果显示,该测定方法在独立验证队列中实现了100%的特异性。另外,在1 036名医院筛查和109名前哨性临床队列参与者中,该检测达到了超过90.00%的灵敏度和92.00%的特异性。该检测方法在识别肺癌方面具有较高的准确性和可靠

性,可以用于肺癌的早期检测或对高危人群进行大规模筛查以预防癌症^[58]。

此外,代谢组学与脂质组学在辨识不同癌症的亚型和进展方面具有非凡的潜力。通过整合全面的代谢组分析,特别是脂质代谢组的深度剖析,研究者们发现胰腺导管腺癌的497种代谢物中,超过76%的成分属于复杂的脂质和脂肪酸类别。之后他们采用优化的非负矩阵分解技术成功揭示了三种独特的代谢组亚型,并针对每种胰腺导管腺癌亚型,精确界定了特定的脂质和脂肪酸亚类分布模式^[59]。在另一项研究中,DORADO等^[60]通过分析血浆来源的细胞外囊泡中的脂质成分,确定了几种可以有效区分乳腺癌进展和亚型的脂质,具体而言,磷脂酰乙醇胺和磷脂酰丝氨酸在乳腺癌III期患者中较高,磷脂酰胆碱与鞘磷脂在IV期患者中富集。磷脂酰胆碱与神经酰胺多见于HER2阳性患者,而溶血磷脂酰胆碱与多不饱和甘油三酯则主要在三阴性乳腺癌中积聚,这为乳腺癌的诊断、分期及亚型判断提供了一种无创且前景广阔的新方法。

脂质组学和代谢组学是发现癌症生物标志物和实现个性化医疗的关键工具,深入分析脂质及其代谢物的特征变化有望为癌症的早期诊断提供更加精准和可靠的依据,进而推动癌症治疗策略的个性化与精准化^[61]。然而,即使利用代谢组学和脂质组学选定的脂质或者脂质代谢物可以作为癌症诊断的潜在生物标志物,并展现出巨大潜力,但是在技术等方面面临着多重挑战,未来需要在技术、生物学、数据分析以及临床应用等方面进行深入的研究和探索,以克服这些挑战并实现其在癌症诊断和预防中的广泛应用。

5.2 癌症的治疗

5.2.1 靶向脂质代谢因子 多种脂质代谢因子,作为调控脂质合成与摄取的关键分子,在各类癌症中普遍展现出异常的表达模式,促进脂质在癌细胞内的积累。这些脂质代谢因子可以作为癌症靶向治疗的有效靶点,通过靶向这些脂质代谢因子,可以有效减少脂质的产生,进而抑制癌细胞对脂质的利用,达到治疗癌症的效果。目前已经研究报道了许多抑制剂和其他药物能够靶向抑制脂质的合成与摄取,并在癌症治疗中取得一定的效果,有望用于临床上治疗癌症。最近报道了新型的FASN小分子抑制剂TVB化合物(TVB-2640、TVB-3166、TVB-3693和

TVB-3664), 它表现出显著的效力和选择性。其中 TVB-3664 能够抑制 FASN 活性而不影响 FASN 水平, 在肿瘤早期施用 TVB-3664 可有效抑制 *sgPTEN/c-MET* 和 *AKT/NRAS* 癌基因诱导的肝细胞癌的发展, 显示出良好的抗癌活性^[62]。在所有的 TVB 化合物中, TVB-2640 以其独特的疗效和可控的安全性脱颖而出, 已经进入了临床试验阶段, 并在临床测试中表现出有效的治疗效果和巨大的潜力, 因此有必要进一步研究 TVB-2640 在实体瘤患者中的应用^[62]。VT1021 是目前唯一进入临床试验阶段的用于癌症治疗的 CD36 靶向药物, VT1021 的特殊之处在于它能够同时靶向 CD36 和 CD47 两种参与脂肪酸摄取过程的蛋白质, 因此对癌症的抑制效果更好, 在测试中发现 VT1021 安全性较高并且患者的耐受性良好, VT1021 有望成为临床上治疗癌症的新药物^[64]。他汀类药物通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶 HMGCR 来阻断细胞内甲羟戊酸途径, 在多种癌症治疗中也发挥重要作用。具有化疗耐药性的小细胞肺癌因为治疗抗性和独特的生物特性而难以治疗, 其依赖于甲羟戊酸-香叶基香叶基焦磷酸途径进行代谢重编程, 通过使用临床批准的他汀类药物进行靶向能够干扰癌细胞的代谢重编程, 有效地治疗克服了小细胞肺癌的化疗耐药性^[65]。另外, 靶向脂质代谢的药物与其他药物联合使用展现出协同的抗肿瘤作用, 在癌症治疗中取得更有效的效果。ND-646 能够有效阻止乙酰辅酶 A 羧化酶的亚基二聚化, 在体外和体内都能显著抑制脂肪酸合成。在临床模型中, 当 ND-646 作为单一药物使用时, 显著抑制了 *KRAS* 突变的肺肿瘤生长, 而当 ND-646 与化疗药物卡铂联合使用时, 疗效得到了进一步提升^[66]。PI3K/AKT 通路失调常见于半数三阴性乳腺癌患者, 匹伐他汀与 AKT 抑制剂协同减少三阴性乳腺癌细胞中的胆固醇积累, 诱导癌细胞死亡, 这促使在临床试验中评估该组合的疗效^[67]。鉴于多种癌症均展现出对靶向脂质代谢因子治疗方法的敏感性, 因此, 靶向脂质代谢因子是治疗癌症的一个有效策略。

5.2.2 诱导癌细胞铁死亡 铁死亡执行的关键是铁催化的含多不饱和脂肪酸的磷脂过氧化, 当这种过氧化反应超过细胞防御系统的缓冲能力时, 脂质过氧化物在细胞膜上的累积达到致命程度, 并随之引发膜破裂, 最终导致细胞铁死亡。目前已经开发出多种铁死亡诱导剂, 这些创新性药物通过不同的

机制促进铁死亡的发生, 在实验中对癌症的治疗表现出一定的效果。其中, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 能够利用谷胱甘肽减少脂质过氧化, 抑制 GPX4 会加强脂质过氧化, 从而诱导铁死亡^[68]。针对 GPX4, 已经研制出多种 GPX4 抑制剂, 如 Bufotalin 和 Fin56 等。Bufotalin 通过抑制 GPX4 的活性来降低细胞对脂质过氧化物的清除能力, 诱导非小细胞肺癌细胞铁死亡, 明显抑制了肿瘤生长^[69]。Fin56 能够促进 GPX4 蛋白降解, 诱导膀胱癌细胞铁死亡, 从而有效抑制了膀胱癌的发展^[70]。铁死亡关键调节蛋白 SLC7A11 下调可导致细胞内胱氨酸水平降低和谷胱甘肽生物合成耗竭, 间接抑制 GPX4 的活性, 最终诱导细胞发生铁死亡。二甲双胍通过阻止蛋白质翻译后修饰过程来降低 SLC7A11 的蛋白质稳定性, 柳氮磺吡啶作为一种胱氨酸/谷氨酸反向转运体抑制剂, 能够进一步阻断 SLC7A11 的功能, 联合使用二甲双胍与柳氮磺吡啶可以产生协同作用, 在抑制乳腺癌细胞生长中取得有效的效果^[71]。另外, 奥利司他(FASN 抑制剂)和索拉非尼(铁死亡诱导剂)的组合在索拉非尼耐药的肝细胞癌中具有优越的协同抗肿瘤作用^[57]。综上所述, 诱导癌细胞发生铁死亡为癌症治疗领域带来了一种颇具前景的新策略, 该方法旨在利用癌细胞的特定代谢脆弱性, 从而开辟了一条创新的抗癌途径。

6 问题与展望

脂质代谢在癌症发生和发展的过程中具有重要作用, 脂质代谢异常已经成为了公认的癌症标志以及癌症诊断与治疗的有前景的方向。本文主要介绍了癌症中脂肪酸和胆固醇代谢的异常, 并主要总结了这两个方面靶向治疗癌症的方法, 但癌症中的脂质代谢异常还在其他方面体现并且存在其他靶向治疗癌症的有潜力的靶点, 本文没有具体阐述。

铁死亡是近年来才提出的一种新型的细胞死亡形式, 并且成为了目前研究的热点话题, 诱导癌症铁死亡的确是癌症治疗的一种有前途的策略, 但是仍存在着巨大的挑战。目前, 铁死亡的机制尚未被完全阐明, 即使脂质过氧化是铁死亡的一个主要特征, 但涉及的具体分子机制还需要进一步探究。铁死亡复杂的机制可能会难以精准治疗癌症, 并且诱导癌细胞铁死亡可能导致副作用和毒性, 引发一系列反应或者并发症, 这可能对健康细胞造成极大的

危害。另外一些癌细胞还可能会逐渐对铁死亡诱导剂产生耐药性,从而增加治疗的难度。综上,通过诱导癌症铁死亡来治疗癌症存在巨大挑战,因此,在未来要掌握铁死亡的确切机制,研发出能够精准靶向癌细胞,安全且有效的铁死亡诱导剂,提高癌症治疗效果。另外,随着研究的深入与技术的发展,未来诱导癌症铁死亡有望和其他癌症治疗方法协同作用,实现癌症的个性化治疗。

尽管在脂质代谢领域已经发现了癌症诊断与治疗的方法并取得了一定的进展,但投入临床使用仍存在着问题。脂质代谢的复杂性和多样性使单一的脂质代谢生物标志物往往难以准确反映癌症的状态,因此,需要更加深入研究癌症中的脂质代谢,以发现更多且更准确的诊断标志物。目前,针对脂质代谢治疗癌症的手段也还不够成熟,尽管已经研究出多种靶向脂质代谢药物,但这些药物在安全性和有效性上还存在一定的欠缺。一些药物还可能会有较大的副作用和毒性,并且对于治疗不同癌症患者表现出治疗效果的差异性,因此,需要开发出更安全、更有效的药物,并探索出最佳治疗策略。总之,脂质代谢领域在诊断和治疗癌症方面还存在很多不足之处,但随着技术的发展和研究的不断深入,我们有理由相信未来该领域会有更多的突破性进展,这些进展有望在临床实践中显著提升癌症的诊断准确性和治疗效果,为解决这一全球性的健康难题作出重大贡献。

参考文献 (References)

- [1] YOON H, SHAW J L, HAIGIS M C, et al. Lipid metabolism in sickness and in health: emerging regulators of lipotoxicity [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(18): 3708-30.
- [2] 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): 229-63.
- [3] BIAN X, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606.
- [4] WANG R, LI B, LAM S M, et al. Integration of lipidomics and metabolomics for in-depth understanding of cellular mechanism and disease progression [J]. *J Genet Genomics*, 2020, 47(2): 69-83.
- [5] BUTLER L M, PERONE Y, DEHAIRS J, et al. Lipids and cancer: emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 245-93.
- [6] YU W, LEI Q, YANG L, et al. Contradictory roles of lipid metabolism in immune response within the tumor microenvironment [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 187.
- [7] WANG X, GUO W, SHI X, et al. S1PR1/S1PR3-YAP signaling and S1P-ALOX15 signaling contribute to an aggressive behavior in obesity-lymphoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 3.
- [8] 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]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 52.
- [9] WANG X, SUN B, WEI L, et al. Cholesterol and saturated fatty acids synergistically promote the malignant progression of prostate cancer [J]. *Neoplasia*, 2022, 24(2): 86-97.
- [10] QU M, ZHOU X, WANG X, et al. Lipid-induced S-palmitoylation as a vital regulator of cell signaling and disease development [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15): 4223-37.
- [11] YANG Y, HSU J M, SUN L, et al. Palmitoylation stabilizes PD-L1 to promote breast tumor growth [J]. *Cell Res*, 2019, 29(1): 83-6.
- [12] ZHANG Z, LI X, YANG F, et al. DHHC9-mediated GLUT1 S-palmitoylation promotes glioblastoma glycolysis and tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5872.
- [13] MA X, BI E, LU Y, et al. Cholesterol induces CD8⁺ T cell exhaustion in the tumor microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143-56, e5.
- [14] SHUWEN H, YIN HANG W, JING Z, et al. Cholesterol induction in CD8⁺ T cell exhaustion in colorectal cancer via the regulation of endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(12): 4441-56.
- [15] MANZO T, PRENTICE B M, ANDERSON K G, et al. Accumulation of long-chain fatty acids in the tumor microenvironment drives dysfunction in intrapancreatic CD8⁺ T cells [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(8): e20191920.
- [16] SUN C, WANG A, ZHOU Y, et al. Spatially resolved multi-omics highlights cell-specific metabolic remodeling and interactions in gastric cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2692.
- [17] HALL Z, CHIARUGI D, CHARIDEMOU E, et al. Lipid remodeling in hepatocyte proliferation and hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 1028-44.
- [18] 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.
- [19] LI W, WANG X, ZHANG X, et al. Revealing potential lipid biomarkers in clear cell renal cell carcinoma using targeted quantitative lipidomics [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 160.
- [20] LI J, REN S, PIAO H L, et al. Integration of lipidomics and transcriptomics unravels aberrant lipid metabolism and defines cholesteryl oleate as potential biomarker of prostate cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20984.
- [21] HARTMANN P, TRUFA D I, HOHENBERGER K, et al. Contribution of serum lipids and cholesterol cellular metabolism in lung cancer development and progression [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5662.
- [22] DU Y, WANG Q, ZHANG X, et al. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 upregulation and concomitant phospholipid alterations in clear cell renal cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 66.
- [23] MORITA Y, SAKAGUCHI T, IKEGAMI K, et al. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 altered phospholipid composition and regulated hepatoma progression [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(2):

- 292-9.
- [24] WANG X, GUAN X, TONG Y, et al. UHPLC-HRMS-based multiomics to explore the potential mechanisms and biomarkers for colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 644.
- [25] LI Z, HU Y, ZHENG H, et al. LPCAT1-mediated membrane phospholipid remodelling promotes ferroptosis evasion and tumour growth [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(5): 811-24.
- [26] KIM J, THOMPSON B, HAN S, et al. Uptake of HDL-cholesterol contributes to lipid accumulation in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(12): 158525.
- [27] LUCARELLI G, FERRO M, LOIZZO D, et al. Integration of lipidomics and transcriptomics reveals reprogramming of the lipid metabolism and composition in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Metabolites*, 2020, 10(12): 509.
- [28] LIU Q, ZHANG X, QI J, et al. Comprehensive profiling of lipid metabolic reprogramming expands precision medicine for HCC [J]. *Hepatology*, 2024, doi: 10.1097/HEP.0000000000000962.
- [29] LI Z, LIAO X, HU Y, et al. SLC27A4-mediated selective uptake of mono-unsaturated fatty acids promotes ferroptosis defense in hepatocellular carcinoma [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 201: 41-54.
- [30] BI Y, YING X, CHEN W, et al. Glycerophospholipid-driven lipid metabolic reprogramming as a common key mechanism in the progression of human primary hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 326.
- [31] HOFMANOVÁ J, SLAVÍK J, CIGANEK M, et al. Complex alterations of fatty acid metabolism and phospholipidome uncovered in isolated colon cancer epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6650.
- [32] PENG S, LI Y, HUANG M, 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): 1912-32.
- [33] ZHU J, THOMPSON C B. Metabolic regulation of cell growth and proliferation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(7): 436-50.
- [34] GOUW A M, MARGULIS K, LIU N S, et al. The MYC oncogene cooperates with sterol-regulated element-binding protein to regulate lipogenesis essential for neoplastic growth [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 556-72.e5.
- [35] ZHANG M, XIANG R, GLORIEUX C, et al. PLA2G2A phospholipase promotes fatty acid synthesis and energy metabolism in pancreatic cancer cells with *K-ras* mutation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11721.
- [36] WEI W, QIN B, WEN W, et al. FBXW7 β loss-of-function enhances FASN-mediated lipogenesis and promotes colorectal cancer growth [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 187.
- [37] BIAN Y, YU Y, WANG S, et al. Up-regulation of fatty acid synthase induced by EGFR/ERK activation promotes tumor growth in pancreatic cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 612-7.
- [38] YI J, ZHU J, WU J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(49): 31189-97.
- [39] YANG Y, LUO D, SHAO Y, et al. circCAPRIN1 interacts with STAT2 to promote tumor progression and lipid synthesis via upregulating ACC1 expression in colorectal cancer [J]. *Cancer Commun*, 2023, 43(1): 100-22.
- [40] ZHANG G C, YU X N, GUO H Y, et al. PRP19 enhances esophageal squamous cell carcinoma progression by reprogramming SREBF1-dependent fatty acid metabolism [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(4): 521-37.
- [41] YANG D, LI Y, XING L, et al. Utilization of adipocyte-derived lipids and enhanced intracellular trafficking of fatty acids contribute to breast cancer progression [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 32.
- [42] ZHANG M, DI MARTINO J S, BOWMAN R L, et al. Adipocyte-derived lipids mediate melanoma progression via FATP proteins [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 1006-25.
- [43] HALIMI H, FARJADIAN S. Cholesterol: an important actor on the cancer immune scene [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1057546.
- [44] SHANGGUAN X, MA Z, YU M, et al. Squalene epoxidase metabolic dependency is a targetable vulnerability in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(17): 3032-44.
- [45] DU Y, ROKAVEC M, HERMEKING H. Squalene epoxidase/SQLE is a candidate target for treatment of colorectal cancers with p53 mutation and elevated c-MYC expression [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(13): 4103-22.
- [46] MUYINDA I J, PARK J G, JANG E J, et al. KRAS, a prime mediator in pancreatic lipid synthesis through extra mitochondrial glutamine and citrate metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5070.
- [47] NING S, LIU C, WANG K, et al. NUCB2/Nesfatin-1 drives breast cancer metastasis through the up-regulation of cholesterol synthesis via the mTORC1 pathway [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 362.
- [48] SCULLY T, KASE N, GALLAGHER E J, et al. Regulation of low-density lipoprotein receptor expression in triple negative breast cancer by EGFR-MAPK signaling [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17927.
- [49] CHANG L, DING J, PU J, et al. A novel lncRNA LOC101928222 promotes colorectal cancer angiogenesis by stabilizing HMGCS2 mRNA and increasing cholesterol synthesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 185.
- [50] ZHANG J, LIU B, XU C, et al. Cholesterol homeostasis confers glioma malignancy triggered by hnRNPA2B1-dependent regulation of SREBP2 and LDLR [J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(4): 684-700.
- [51] GARCIA-BERMEDEZ J, BAUDRIER L, BAYRAKTAR E C, et al. Squalene accumulation in cholesterol auxotrophic lymphomas prevents oxidative cell death [J]. *Nature*, 2019, 567(7746): 118-22.
- [52] STOPSACK K H, GERKE T A, ANDRÉN O, et al. Cholesterol uptake and regulation in high-grade and lethal prostate cancers [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(8): 806-11.
- [53] GERMAIN N, DHAYER M, BOILEAU M, et al. Lipid metabolism and resistance to anticancer treatment [J]. *Biology*, 2020, 9(12): 474.
- [54] MOK E H K, LEUNG C O N, ZHOU L, et al. Caspase-3-induced activation of SREBP2 drives drug resistance via promotion of cholesterol biosynthesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(17): 3102-15.

- [55] PAN Z, WANG K, WANG X, et al. Cholesterol promotes EGFR-TKIs resistance in NSCLC by inducing EGFR/Src/Erk/SP1 signaling-mediated ER α re-expression [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 77.
- [56] TADROS S, SHUKLA S K, KING R J, et al. *De novo* lipid synthesis facilitates gemcitabine resistance through endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(20): 5503-17.
- [57] LI Y, YANG W, ZHENG Y, et al. Targeting fatty acid synthase modulates sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib via ferroptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 6.
- [58] WANG G, QIU M, XING X, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(630): eabk2756.
- [59] MAHAJAN U M, ALNATSHA A, LI Q, et al. Plasma metabolome profiling identifies metabolic subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1821.
- [60] LIU L, KAWASHIMA M, SUGIMOTO M, et al. Discovery of lipid profiles in plasma-derived extracellular vesicles as biomarkers for breast cancer diagnosis [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(10): 4020-31.
- [61] JACOB M, LOPATA A L, DASOUKI M, et al. Metabolomics toward personalized medicine [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2019, 38(3): 221-38.
- [62] WANG H, ZHOU Y, XU H, et al. Therapeutic efficacy of FASN inhibition in preclinical models of HCC [J]. *Hepatology*, 2022, 76(4): 951-66.
- [63] 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.
- [64] MAHALINGAM D, HARB W, PATNAIK A, et al. First-in-human phase I dose escalation trial of the first-in-class tumor microenvironment modulator VT1021 in advanced solid tumors [J]. *Commun Med*, 2024, 4(1): 10.
- [65] GUO C, WAN R, HE Y, et al. Therapeutic targeting of the mevalonate-geranylgeranyl diphosphate pathway with statins overcomes chemotherapy resistance in small cell lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(5): 614-28.
- [66] 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): 1108-19.
- [67] HILLIS A L, MARTIN T D, MANCHESTER H E, et al. Targeting cholesterol biosynthesis with statins synergizes with AKT inhibitors in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(19): 3250-66.
- [68] LEI G, ZHUANG L, GAN B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-96.
- [69] ZHANG W, JIANG B, LIU Y, et al. Bufotalin induces ferroptosis in non-small cell lung cancer cells by facilitating the ubiquitination and degradation of GPX4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180: 75-84.
- [70] SUN Y, BERLETH N, WU W, et al. Fin56-induced ferroptosis is supported by autophagy-mediated GPX4 degradation and functions synergistically with mTOR inhibition to kill bladder cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1028.
- [71] YANG J, ZHOU Y, XIE S, et al. Metformin induces ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 206.