

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2016.06.019

• 综述 •

脂肪代谢与肿瘤

梁蓓蓓^{1,2}, 薛邦德³, 刘菁², 陈锐⁴, 何培忠¹

Lipid Metabolism and Cancer

LIANG Beibei^{1,2}, XUE Bangde³, LIU Qing², CHEN Rui⁴, HE Peizhong¹

1. The School of Medical Imaging, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 200933, China; 2. Biology Research Center, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200933, China; 3. Department of Cardiovascular Surgery, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 4. International Joint Cancer Research Institute, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding Author: HE Peizhong, E-mail: hepz@sumhs.edu.cn



Abstract: Lipid metabolism is one of the most important metabolic pathways in the organism, and it plays central roles in the homeostasis. Fatty acid and lipid droplets are two processes in lipid metabolism. More and more researches confirmed that it had certain relationship between lipid metabolism and the proliferation of cancers. Recent studies have demonstrated that the microenvironment of cancer cells is affected by the unsaturated lipids metabolism. Lipid droplets proteins are involved in the occurrence and development of malignant tumors. In this review, we will summarize the relationship between lipid metabolism and cancer development, and the potential mechanism under them, and explore the significance of lipid metabolism and cancer.

Key words: Cancer; Lipid metabolism; Fatty acid; Lipid droplets

摘要: 脂肪代谢是机体内非常重要的代谢途径之一, 其在细胞内环境稳态的维持上发挥着不可忽视的作用。机体脂肪代谢主要由脂肪酸代谢和脂滴代谢组成。越来越多的研究显示脂肪代谢与肿瘤的发生发展有着一定的关系, 其中脂肪酸代谢对于恶性肿瘤微环境的维持至关重要, 而脂滴代谢更是参与了多种恶性肿瘤的发生和发展。本文就脂肪代谢与肿瘤之间的关系及其相关机制作一综述, 探讨脂肪代谢在肿瘤研究中的作用和意义。

关键词: 肿瘤; 脂肪代谢; 脂肪酸; 脂滴

中图分类号: R730 **文献标识码:** A

0 引言

脂肪代谢是机体内非常重要的代谢途径之一, 其在细胞内的存储和利用对于维持细胞正常的能量代谢非常关键, 且在细胞内环境稳态的维持上发挥着不可忽视的作用。肿瘤微环境是一个由肿瘤细胞和脂肪细胞等多种基质细胞组成的综合系统, 肿瘤细胞临近的非肿瘤组织往往对肿瘤的发生发展有着十分重要的作用^[1]。肿瘤研究显示细胞异常增殖是所有恶性肿瘤细胞的一个常见特性, 在细胞异常增殖的过程中细胞膜和信号分子的形成

需要更多的脂肪代谢中脂肪酸代谢和脂滴代谢的参与^[2]。由此, 早在1956年Warburg等便发现, 恶性肿瘤细胞通常具有不同于正常细胞的供能途径, 即在有氧条件下, 肿瘤细胞也主要是通过糖酵解途径供能^[3]。由于肿瘤细胞通过糖酵解途径供能效率很低, 所以肿瘤细胞维持其高速增殖所需能量供应除了增加葡萄糖摄入消耗外, 也可通过增加脂肪代谢供能。另一个肿瘤的代谢特点是脂质代谢的改变, 即癌变细胞可能通过增强从头合成的代谢途径来提高脂肪化水平, 我们也经常可以在一些代谢综合征中观察到其脂化水平的提升, 越来越多的流行病学资料表明它们之间的正相关性, 如肿瘤的多发及侵袭性与心血管疾病、肥胖、2型糖尿病及高胰岛素血症等。因此, 减少脂肪积累或者减弱机体的脂质代谢可能对细胞的癌变进程有所影响^[4]。此外, Liang等指出脂肪代谢是前列腺癌治疗的一个新的潜在靶点^[4]。Omabe等在文献中推论脂肪代谢有可能与肿瘤治疗中的化疗不敏感度有关^[5]。Roy等认

收稿日期: 2015-09-30; 修回日期: 2015-12-17

基金项目: 国家自然科学基金(81402030); 上海市青年教师资助计划项目(slg14064)

作者单位: 1. 200933 上海, 上海健康医学院医学影像学院; 2. 200933 上海, 上海理工大学系统生物研究中心; 3. 200025 上海, 上海交通大学附属瑞金医院心脏外科; 4. 200433 上海, 第二军医大学国际肿瘤研究所

通信作者: 何培忠, E-mail: hepz@sumhs.edu.cn

作者简介: 梁蓓蓓(1980-), 女, 博士, 讲师, 主要从事肿瘤代谢的研究

为在宫颈癌中HSulf-1基因可以促进细胞脂肪代谢的进程^[6]。Simmons等报道在诸多肿瘤中出现表达异常的SIRT1基因同时也是机体脂肪代谢的重要调控基因之一,这无疑为肿瘤与脂肪代谢之间存在的密切关系提供了又一有利证据^[7]。这也与Hashmi等研究的脂肪代谢紊乱极有可能是导致了人类肿瘤发生的关键因素这一观点吻合^[8]。脂类形成来自于不同的水溶性分子,包括甘油三酯、甘油磷脂、固醇类和鞘脂,均在机体的正常代谢中扮演着重要角色。脂肪酸是由甘油三酯分解而来,其氧化可以为机体提供能量。甘油磷脂、固醇和鞘脂类的主要作用在于参与了生物体的重要结构部件生物膜的形成。同时脂类也作为第二信使和激素参与机体代谢。细胞内多余的脂类主要以脂滴的形式存在。本文将详细介绍脂肪酸及脂滴代谢与肿瘤发生、发展的关系及其相关的机制研究。

1 脂肪酸代谢与肿瘤

脂肪酸代谢可以分为饱和脂肪酸代谢和不饱和脂肪酸代谢两类,是机体主要的供能方式之一。Ackerman等研究中发现低氧和脂肪酸代谢能为肿瘤提供一个赖以生存的微环境,具有促进肿瘤进展的作用^[9]。然而,亦有文献证实脂肪酸中不饱和脂肪酸代谢具有一定的抗肿瘤作用^[10],例如其中研究较多的硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD)是催化饱和脂肪酸形成不饱和脂肪酸的关键酶,SCD1调控脂肪去饱和化对于肿瘤细胞存活路径中转录因子SREBP具有至关重要的作用^[11]。

环氧合酶-2(COX-2)、5-脂氧合酶(5-LOX)和过氧化物酶增殖活化受体(PPARs)均为脂肪代谢关键性调控酶,最新研究显示其转基因能在肿瘤细胞增殖、分化及凋亡等进程中发挥重要作用。乙酰辅酶A羧化酶(ACC)是脂肪酸代谢的关键酶之一。Currie等用siRNA干扰前列腺癌细胞和乳腺癌细胞中乙酰辅酶A羧化酶(ACC1)后发现其可以促进前列腺癌细胞和乳腺癌细胞的凋亡,而对正常细胞并没有影响^[12]。由此可见,乙酰辅酶A羧化酶对脂肪酸的调控作用在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用,然而对其具体机制还不十分清楚,仍需进一步研究。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)亦为肿瘤脂质生成的一种关键酶,在催化脂肪酸合成的最后一步中发挥重要作用。在人非转移性前列腺上皮细胞和转基因鼠中已证实,FASN是一个代谢性癌基因,研究显示其在多种肿瘤细胞中的表达量明显高于相应的正常

细胞,在肿瘤的生长和存活中发挥着重要作用。小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)干扰及FASN的药理学抑制剂均可导致癌细胞凋亡和降低肿瘤异种移植物的存活时间。

肝脏脂质代谢的调控机制十分复杂,近年来研究发现,肝X受体a、固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)是调控肝脏脂质代谢的重要核转录因子。其中SREBP-1c是脂肪合成基因的重要转录调节因子,属于“碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链”超家族的一员^[13]。Tauchi-Sato等研究表明使用SREBP-1的化学抑制剂25-HC、FGH10019等将其干扰后,可以在多种肿瘤细胞中观察到细胞生长的抑制^[14]。Li等实验也证实SREBP-1能够促进子宫内膜癌细胞的生长^[15]。

2 脂滴代谢与肿瘤

脂滴是细胞内储存脂类的重要形式,在过去一直被认为仅是一种类似于糖原的颗粒,只能用于储存能量,而未受到人们的重视。然而,最新研究发现脂滴是一个复杂、活动旺盛、动态变化的多功能细胞器,作为脂质中心和能量代谢的枢纽,受到越来越广泛的关注。一直以来,体内的甘油三酯分解为脂肪酸,脂肪酸进一步水解产生了ATP被认为是促进肿瘤细胞生存的方式,但最新有关脂肪代谢的研究发现,有4种可以抑制肿瘤细胞增殖的方式:(1)阻断脂肪酸的合成;(2)增加脂肪酸的氧化;(3)把游离的脂肪酸以脂滴的形式储存起来;(4)减少储存的脂肪酸释放^[2],进而将脂滴代谢与肿瘤联系在一起。大量实验表明脂滴代谢亦与机体肿瘤发生的高危因素密切相关,Heller等在研究中发现结肠癌细胞可以通过降低线粒体活性,使细胞脂肪滴数量增加,从而促进细胞增长^[16]。Clément等回顾了近年来关于脂滴代谢的研究,指出丙型肝炎病毒核心可以通过使碱性磷酸酶和张力蛋白同系物的表达下调从而触发肝细胞内大脂肪滴的形成,并猜测这可能与丙型肝炎相关的肝癌发生有关^[17]。Xu等通过实验证实肝脏富含的转录因子CREBH转录激活脂滴相关蛋白Fsp27可以促进脂肪滴的增加和肝脏的脂肪变性^[18]。由此可见,肝脏内脂滴的储存还与肝脏的脂肪变性存在密切的相关性,然而其与肝硬化、肝癌之间是否存在相关性仍需进一步研究。

3 脂肪代谢与肿瘤发生、发展的机制

细胞脂肪代谢的调控是一个非常复杂的过程,其与多条信号通路及靶点有着密切的关系。例如,研究显示在肿瘤进展中十分重要的Wnt信

号转导通路在脂肪代谢的调节中也发挥着一定作用。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR) 和 C/EBP α (CCA-enhancer-binding protein alpha) 是公认的促进脂肪生成程序的关键调节因子, 能促进脂肪细胞分化成熟。Wnt/ β -catenin信号通路通过激活TCF/LEF来抑制前脂肪细胞中PPAR γ 和C/EBP α , 从而抑制脂肪形成。体外实验研究前脂肪细胞系发现Wnt1激活 β -catenin途径能抑制脂肪形成。Wnt10 β 已经被发现在3T3-L1前脂肪细胞上有表达, 且能抑制前脂肪细胞分化和脂肪形成。激活蛋白激酶 (activated protein kinase, AMPK) 是一种新近发现的细胞内能量代谢的重要调节因子^[19], 它广泛存在于真核生物的细胞中, 属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族成员。当代谢性应激引起细胞内AMP/ATP比值升高时, AMPK发生磷酸化并激活其下游的多种靶分子, 减少ATP的消耗 (抑制糖类、脂质和胆固醇的合成等) 和增加ATP的生成 (促进脂肪酸氧化和葡萄糖转运), 即促进分解代谢; 反之, 当AMP/ATP比值降低时, AMPK则促进合成代谢。AMPK的这一作用被形象地比喻为“调节细胞能量代谢的开关”, 其本身也被称为“细胞能量调节器”。AMPK活化后, 可以促进乙酰辅酶A羧化酶 (ACC) 磷酸化使其活性降低, 减少丙二酰辅酶A合成, 从而增强脂肪酸氧化限速酶—肉碱脂酰转移酶-I (CPT-I) 的活性, 促进脂肪酸氧化。由于AMPK控制脂肪酸氧化的细胞信号途径包括AMPK、ACC和CPT-I, 又有人称之为“AMPK-ACC-CPT-I信号通路”。由此可见, AMPK是调节脂质代谢平衡的重要靶点。脂滴表面HSL和ATGL是AMPK可以直接磷酸化的酶。其中ATGL在新近研究中发现与哺乳动物癌症的出现及癌症患者恶病质密切相关^[12]。然而, 其在肿瘤发生、发展中的作用及机制还需进一步的研究。

4 结语

越来越多的证据表明肿瘤细胞代谢过程中脂类代谢发生着一定特异性的变化, 这些变化可以影响肿瘤细胞细胞膜的合成和降解, 同时还可以通过信号通路调控肿瘤细胞内脂类的合成和分解, 维持体内能量的平衡。脂肪代谢的变化可以影响许多细胞进程, 包括细胞的生长、增殖、分化和运动等。本课题组正在进行的对肿瘤与脂肪代谢的研究中发现: P53促凋亡基因ASPP2可以调控肿瘤细胞的脂肪酸代谢及脂滴代谢, 干

扰ASPP2的肿瘤细胞胞质内脂肪滴的数量比对照组明显减少; 甘油三酯的含量降低; ASPP2表达可以抑制细胞代谢调控重要分子AMPK的磷酸化等。这些预实验结果均提示肿瘤与脂肪代谢之间存在密切的联系, 而这当中又是什么样的调控机制, 是否能够为肿瘤的临床治疗领域提供一个新的研究靶点? 值得我们进一步探索。

参考文献:

- [1] Li Z, Sun L, Sun N, *et al.* The Interactin between Tumor Cells and Adipocyte in Microenvironment[J]. Xian Dai Sheng Wu Yi Xue Jin Zhan, 2014, 14(11): 2190-2. [李振, 孙立, 苏楠, 等. 肿瘤微环境中脂肪细胞分泌因子对肿瘤细胞的作用[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(11): 2190-2.]
- [2] Santos CR, Schulze A. Lipid metabolism in cancer[J]. FEBS J, 2012, 279(15): 2610-23.
- [3] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, 123(319): 309-14.
- [4] Liang M, Mulholland DJ. Lipogenic metabolism: a viable target for prostate cancer treatment?[J]. Asian J Androl, 2014, 16(5): 661-3.
- [5] Omabe M, Ezeani M, Omabe KN. Lipid metabolism and cancer progression: The missing target in metastatic cancer treatment[J]. J Appl Biomed, 2015, 13(1): 47-59.
- [6] Roy D, Mondal S, Wang C, *et al.* Loss of HSulf-1 promotes altered lipid metabolism in ovarian cancer[J]. Cancer Metab, 2014, 2: 13.
- [7] Simmons GE Jr, Pruitt WM, Pruitt K. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(1): 950-65.
- [8] Hashmi S, Wang Y, Suman DS, *et al.* Human cancer: Is it linked to dysfunctional lipid metabolism?[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850(2): 352-64.
- [9] Ackerman D, Simon MC. Hypoxia, lipids, and cancer: surviving the harsh tumor microenvironment[J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(8): 472-8.
- [10] Song M, Nishihara R, Wu K, *et al.* Marine ω -3 polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer according to microsatellite instability[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(4): pii: djv007.
- [11] Griffiths B, Lewis CA, Bensaad K, *et al.* Sterol regulatory element binding protein-dependent regulation of lipid synthesis supports cell survival and tumor growth[J]. Cancer Metab, 2013, 1(1): 3.
- [12] Currie E, Schulze A, Zechner R, *et al.* Cellular fatty acid metabolism and cancer[J]. Cell Metab, 2013, 18(2): 153-61.
- [13] Jeon TI, Esquejo RM, Roqueta-Rivera M, *et al.* An SREBP-responsive microRNA operon contributes to a regulatory loop for intracellular lipid homeostasis[J]. Cell Metab, 2013, 18(1): 51-61.
- [14] Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T, *et al.* The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique fatty acid composition[J]. J Biol Chem, 2002, 277(46): 44507-12.
- [15] Li W, Tai Y, Zhou J, *et al.* Repression of endometrial tumor growth by targeting SREBP1 and lipogenesis[J]. Cell cycle, 2012, 11(12): 2348-58.
- [16] Heller S, Cable C, Penrose HM. Tu1980 Low Mitochondrial Activity in Colon Cancer Cells via Loss of FOXO3 Elevates Intracellular Lipid Droplets (LDs) to Accelerate Proliferation[J]. Gastroenterology, 2015, 148(4): S951-2.
- [17] Clément S, Peyrou M, Sanchez-Pareja A, *et al.* Down-regulation of phosphatase and tensin homolog by hepatitis C virus core 3a in hepatocytes triggers the formation of large lipid droplets[J]. Hepatology, 2011, 54(1): 38-49.
- [18] Xu X, Park JG, So JS. *et al.* Transcriptional activation of Fsp27 by the liver-enriched transcription factor CREBH promotes lipid droplet growth and hepatic steatosis[J]. Hepatology, 2015, 61(3): 857-69.
- [19] Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, *et al.* AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity[J]. Nature, 2009, 458(724): 1056-60.

[编辑: 周永红; 校对: 尤婷婷]