

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.052

脂类代谢异常在恶性肿瘤中的研究进展*

张英英 高玉艳 刘 晖 张洪涛 葛晓峰[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院放疗科 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:过度增殖是恶性肿瘤细胞的生物学特性,为满足不断增殖及生存的需要,肿瘤细胞需重新编码代谢通路。近年来的研究认为,脂类代谢异常是肿瘤细胞的重要特征之一,肿瘤细胞中异常的脂类代谢不仅与代谢酶有关,还与代谢通路以及其他相关信号传导有关。本文通过回顾既往研究报道的肿瘤细胞脂类代谢的变化,探讨脂类代谢的异常调节与肿瘤发生的可能机制,为肿瘤的预防及治疗提供新思路。

关键词:肿瘤细胞;脂类代谢;代谢酶;通路;异常调节

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)09-1798-03

Research Progress of Abnormal Lipid Metabolism in Malignant Tumor*

ZHANG Ying-ying, GAO Yu-yan, LIU Hui, ZHANG Hong-tao, GE Xiao-feng[△]

(Department of Radiotherapy, the Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: Excessive proliferation is one of the biological characteristics of malignant tumor cell. In order to meet the needs of continuous proliferation and survival, the malignant tumor cells would recode the metabolic pathways. Recent researches have shown that the abnormal of lipid metabolism was one of the important characteristics of tumor cells which was related to the enzyme and the pathways involved in lipid metabolism. This article will review the researches that have reported the change of lipid metabolism of tumor cells, and abnormal regulation of lipid metabolism, and discuss the possible mechanism of the tumor so as to provide a reference for clinical treatment and prognosis.

Key words: Tumor cells; Lipid metabolism; Metabolic enzymes; Pathways; Abnormal regulation

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)09-1798-03

无限迅速增殖是恶性肿瘤细胞最重要的生物学特征之一,为了满足自身快速增殖的需要,肿瘤细胞表现出与正常组织细胞不同的代谢特征:(1)无论在富氧或乏氧条件下均以糖酵解为主要产能方式;(2)大量脂类合成以满足各种细胞器生物膜的形成及自身特殊生物学的需要;(3)大量蛋白质物质生成来维持细胞结构及功能的运行。肿瘤细胞以高代谢效率以支持其高增殖率。即由 Otto Warburg 提出的关于肿瘤细胞糖代谢的“Warburg effect”之后,近几年的研究揭示:脂类代谢异常是恶性肿瘤的又一重要特征^[1]。同糖代谢一样,肿瘤细胞的脂类代谢也是由一些致癌信号传导通路调节,在恶性肿瘤的早期及进展过程中均发挥重要作用。

1 脂类代谢概况

脂类代谢主要包括脂类的合成与氧化分解,参与脂类合成的酶主要有柠檬酸盐被 ATP- 柠檬酸裂解酶(ACL)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)、脂肪酸合酶(FASN)等;参与脂类氧化分解的酶主要有肉毒碱棕榈酰基转移酶(Carnitine Palmitoyltransferase 1A, CPT1A)、单酰甘油酯酶(MAGL)、脂酰辅酶 A 脱氢酶等,它们的表达及功能正常与否影响着细胞的脂类代谢及细胞活

动的正常运行。脂类代谢过程中都需要关键的酶、相应的基因及信号通路来调节代谢的正常运行,如果代谢调节异常可能诱发肿瘤的发生。众多研究表明^[2]在多种肿瘤细胞中,参与脂肪代谢的酶表达增加,肿瘤细胞脂类代谢相关的酶受到多个已知的癌基因与抑癌基因调控,如磷酸酰肌醇-3 激酶 PI3K、腺苷酸激活蛋白激酶 AMPK、Myc、P53 等,这些致癌信号通路参与多个步骤调节脂类代谢,并且与肿瘤的发生发展相关。

2 脂类合成代谢与肿瘤的关系

早在 1951 年就已有研究证实肿瘤细胞中脂肪酸合成增加,而且癌细胞似乎更依赖于从头合成的脂类来满足他们增殖及生存的需要^[3]。在正常细胞中,ACL 催化细胞中的柠檬酸转化成为乙酰辅酶 A,为脂肪酸的合成提供原料^[3]。研究证明^[4],肿瘤细胞中 ACL 呈异常表达,在肺腺癌细胞中 ACL 的活性比正常组织高,且与分化程度有关,患者预后较差,ACL 的抑制剂(siRNAs)或化学抑制剂 SB-204990 限制肿瘤细胞的增殖及生存^[5]。在乳腺癌及膀胱癌细胞中通过活化 PI3K/AKT 通路调节增加 ACL 的表达及活性^[6]。

ACC 是脂肪酸合成过程中起关键作用的酶。柠檬酸盐被

* 基金项目:哈尔滨市科技局重点专科课题(2011RFXYS063);国家自然科学基金青年基金项目(81401921)

作者简介:张英英(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:从事肿瘤放疗治疗的临床和基础研究,E-mail:752010831@qq.com

[△]通讯作者:葛晓峰(1962-),男,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向:从事恶性肿瘤的放化综合治疗,

电话:13603650616,E-mail:gexiaofeng121@163.com

(收稿日期:2014-10-15 接受日期:2014-11-10)

ACL 催化转化为乙酰辅酶 A 后,由 ACC 催化耗能活化成为丙二酰辅酶 A。研究表明^[7],肿瘤细胞中的 ACC 异常活化,并与恶性肿瘤进展相关。Yahagi 等^[8]研究发现在小细胞肝癌中,脂肪酸的合成异常活化,另研究发现^[7],ACC 在肺癌细胞、乳腺癌细胞均呈高水平表达,并提示了 ACC 高表达可能与乳腺癌进展风险加大有关。Harwood 等^[9]的研究提示 ACC 的抑制剂作用于前列腺癌细胞及肝癌细胞后可阻断脂肪酸合成,使癌细胞的磷脂含量减少,导致癌细胞死亡,并说明肿瘤细胞脂肪酸的合成,尤其是细胞膜磷脂的合成,是肿瘤细胞存活及增殖的必要条件,而且细胞膜磷脂合成异常可能是肿瘤细胞逃避凋亡的机制之一。

AMPK 是一个三聚体蛋白激酶,在低能量时被活化,抑制能量消耗过程,促进能量产生。AMPK 磷酸化并抑制 ACC,抑制脂肪酸合成诱导 B 氧化^[3]。在人肺癌细胞中,LKB1 的表达方式与磷酸化的 ACC 相关,这表明 ACC 的活性是通过 LKB1-AMPK 通路调节的^[10]。

FASN 是细胞脂肪酸合成过程中一种重要的限速酶,在脂肪酸合成过程中起重要作用。乙酰辅酶 A 经过 ACC 作用通过酰基转运蛋白耦合在 FASN 的作用下合成脂肪酸。现有研究^[11]表明 FASN 是一个重要的代谢性的癌基因,在肿瘤的生长、增殖、存活中有重要作用,且 FASN 在乳腺癌、直肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤中高表达,并且与恶性肿瘤患者的预后及存活率密切相关。肿瘤细胞中调节 FASN 表达的主要包括 PI3K-Akt 通路和丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 通路,而 PI3K-Akt 和 MAPK 通路又是通过固醇元件调节结合蛋白 SREBP-1 转录因子调节 FASN 的表达来实现的,SREBP-1 转录因子是调节脂肪酸的主要调节方式^[12],它是 Sp/KLF 家族的一个转录因子,在直肠癌及前列腺癌中它通过与 FASN 启动子的 Sp1 结合位点相互作用来调节 FASN 表达。

此外,FASN 的翻译后的调节在癌细胞中也很重要,前列腺癌中异肽酶泛素-特殊蛋白-2a(USPa)通过对 FASN 去泛素并稳定 FASN,导致 FASN 蛋白表达减少从而减少癌细胞的增殖并加强凋亡^[13]。除了细胞内的信号通路外,FASN 的表达还受到细胞外微环境的影响。实体肿瘤面对敌对的微环境,如缺氧、酸性环境以及营养缺乏等都可以活化细胞内信号通路来促进 FASN 的表达^[14]。低氧时 SREBP-1 基因激活 Akt 和 HIF1 调节 FASN 的表达^[15]。乳腺癌细胞外酸中毒可上调 FASN 基因的转录表达,Furuta 等^[16]的研究证实 HIF1 诱导乳腺癌细胞的 FASN 的表达,且在肿瘤乏氧区域 FASN 的表达增加。

3 脂类分解代谢与肿瘤的关系

脂肪酸的合成可以为细胞提供重要的生物膜、传导信号及功能蛋白的修饰等,而脂肪酸则可以在线粒体中通过 β -氧化分解,为细胞提供大量能量。研究表明^[3]前列腺癌中脂肪酸 β -氧化是能量产生的主要通路,胰腺癌中线粒体脂肪酸的 β -氧化的加强与肿瘤进展有关,抑制 β -氧化与淋巴瘤细胞及恶性胶质瘤细胞的凋亡有关。肉毒碱棕榈酰基转移酶(Carnitine Palmitoyltransferase 1A,CPT1A)是长链脂肪酸由细胞质进入线粒体内进行氧化分解的限速酶,它是 CPT 家族中的一员^[17]。CPT1 这类脂肪酸氧化过程中的关键调节酶作为代谢性疾病的治疗目标已经被深入研究^[18]。Linher-Melville 等^[19]的研究发现催乳素通过 LKB1-AMPK 途径促进乳腺癌细胞 CPT1A 的表

达,而后者可促进细胞中脂肪酸的氧化,通过减少细胞中脂肪酸的堆积从而显著改善乳腺癌症状。氧化应激现象是诱导前列腺癌发生发展的重要因素,雄激素可能通过促进 CPT1A 表达来加强长链脂肪酸 β -氧化过程继而增加前列腺癌细胞中活性氧簇的累积,促进癌细胞的增殖分化,进而导致前列腺癌进展^[20]。刘玲玲等^[21]研究发现 CPT1A 是融合基因 PAX3-FKHR 的转录产物,通过下调 CPT1A,可抑制 PAX3-FKHR 的表达,从而减少肿瘤细胞的运动性,降低转移率,为横纹肌肉瘤(ARMS)的治疗提供新的契机。

4 肿瘤细胞中脂类代谢与其他代谢的关系

细胞中物质代谢并不是独立存在的,而是相互转化以满足细胞多种生物功能的正常进行,肿瘤细胞也不例外。脂类合成需要的乙酰辅酶 A 主要来源于糖代谢与谷氨酰胺代谢,且代谢由大量的癌基因及抑癌蛋白来调节的。糖代谢为脂类合成提供碳源及乙酰辅酶 A,在糖酵解过程中产生一系列与致癌基因高度相关的酶,如葡萄糖转运体 GLUT1、己糖激酶 HK、丙酮酸激酶 PK 等^[22]。谷氨酰胺代谢则是补充糖代谢与脂类代谢耦合处的柠檬酸盐,由柠檬酸产生乙酰辅酶 A,而谷氨酰胺-2 是其过程的关键酶,P53 可强化谷氨酰胺-2 的表达^[23],产生更多可提供乙酰辅酶 A 的柠檬酸,促进脂类合成。Myc 也可促进谷氨酰胺代谢^[24];Myc 定位于基因的启动子并诱导转运蛋白 SLC38A5 和 SLC1A5,直接促进细胞的谷氨酰胺代谢;抑制 miR-23a 和 miR-23b 的转录,引起他们的靶蛋白的大量表达,间接的促进了癌细胞的谷氨酰胺代谢。

脂肪酸合成过程中需要大量的 NADPH,在活体细胞中产生 NADPH 以磷酸戊糖途径(PPP)最为显著。P53 及其靶蛋白 TIGAR 可通过抑制磷酸戊糖途径(PPP)的关键酶 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PDH)的活性产生更多的 NADPH^[25]。三羧酸循环中的苹果酸循环可在细胞质中直接产生 NADPH,其苹果酸脱氢酶对于 NADPH 的产生是必需的,且研究证明苹果酸脱氢酶被认为是脂肪合成酶,它的活性与从头合成脂肪酸有关,并在肿瘤细胞中呈高水平表达^[26]。

5 小结与展望

目前一些研究已经开始把肿瘤细胞中参与脂类代谢的一些酶及关键通路作为治疗的目标,在肿瘤细胞中参与脂类代谢的酶呈选择性高表达,已成为癌症治疗重要的靶点。其中最重要的是 FASN 的抑制剂用于化疗的研究,据报道^[27],已有多种 FASN 的抑制剂被深入研究,如浅蓝菌素、奥利司他等。在 HER2 过表达的乳腺癌细胞中其 HER2 基因通过活化 SREBP-1c 元件及 PI3K/AKT 通路以上调 FASN 表达,且拉帕替尼可使 FASN 磷酸化并降低其活性,通过下调 HER2 基因及其相关通路从而抑制乳腺癌细胞的侵袭^[27],提示 FASN 可作为乳腺癌靶向干预的方法之一。另一方面,作用于脂肪酸的氧化似乎也成为治疗的前景目标,抑制 CPT-1 的作用或使用其抑制剂乙莫克舍会增加淋巴瘤细胞对化疗的敏感性^[28]。Furuta 等^[16]的研究通过 FASN 抑制剂和环磷酰胺联合用药可以部分对抗由于肿瘤乏氧导致的耐药,提示脂类代谢在肿瘤化疗方面可能获益。另外由于实体肿瘤乏氧可引起 HIF1 对 FASN 表达的调节,而 HIF1 中的 HIF-1 α 可引起肿瘤的多药耐药,使肿瘤细胞逃避药物诱导的凋亡^[29],并且 HIF、肿瘤乏氧又与肿瘤治疗的

其中一种重要手段—放射治疗密切相关,由此我们推测 FASN 及相关通路是否和肿瘤的放射治疗及肿瘤细胞的耐药机制有一定的关系,现国内外对此尚未报道,有待我们进一步研究。

众多证据证明癌基因蛋白直接重新编程肿瘤细胞的代谢,并使他们依赖于某些代谢通路,使这些代谢通路可以控制肿瘤细胞的代谢变化,并成为癌症治疗的重要目标。和 Warburg 效应一样,脂类代谢的改变成为肿瘤细胞的另一个普遍存在的变化^[24]。虽然肿瘤细胞脂类从最初的合成已经被很好的描述,但现在仍然对此缺乏清晰的了解,需进行大量的实验及临床研究。

综上所述,对于这些通路调节的深入研究将对肿瘤治疗的化疗、放疗以及靶向治疗产生重要影响,并为抗肿瘤治疗提供新的方法,因此,掌握肿瘤相关的脂类代谢特点将有助于临床对肿瘤的诊断治疗及预测预后。

参考文献(References)

- [1] Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 763-777
- [2] Tennant DA, Durán RV, Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2010, 4(10): 267-277
- [3] Claudio R, Santos, Almut Schulze. Lipid metabolism in cancer [J]. *FEBS Journal*, 2012, 279(15): 2610-2623
- [4] Migita T, Narita T, Nomura K, et al. ATP citrate lyase: activation and therapeutic implications in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8547-8554
- [5] Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer DE, et al. ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(4): 311-321
- [6] Turyn J, Schlichtholz B, Dettlaff-Pokora A, et al. Increased activity of glycerol 3-phosphate dehydrogenase and other lipogenic enzymes in human bladder cancer [J]. *Horm Metab Res*, 2003, 35(10): 565-569
- [7] 李姝, 狄文. 乙酰辅酶 A 羧化酶与恶性肿瘤相关性的研究进展 [J]. *上海医学*, 2011, 34(11): 897-900
- [8] Li Shu, Di Wen. The correlation research progress between Acetyl-coa carboxylase and malignant tumors [J]. *Shanghai Medicine*, 2011, 34(11): 897-900
- [9] Yahagi N, Kashima K, Daa K, et al. Coordinate activation of lipogenic enzymes in hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(9): 1316-1322
- [10] Harwood HJ. Treating the metabolic syndrome: acetyl-CoA carboxylase inhibition [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2005, 9(2): 267-281
- [11] Conde E, Suarez-Gauthier A, García A, et al. Specific pattern of LKB1 and phospho-acetyl-CoA carboxylase protein immunostaining in human normal tissues and lung carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(9): 1351-1360
- [12] Richard F, Stéphane P, Paul LN, et al. Fatty acid synthase as a potential therapeutic target in cancer [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(4): 551-562
- [13] Krycer JR, Sharpe L, Luu W, et al. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(5): 268-276
- [14] Graner E, Tang D, Rossi S, et al. The isopeptidase USP2a regulates the stability of fatty acid synthase in prostate cancer [J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(3): 253-261
- [15] Mashima T, Seimiya H, Tsuruo T. De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(9): 1369-1372
- [16] 覃飞, 王晓波, 龚建平. 脂肪酸合成酶在肿瘤中表达的调节机制 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2010, 7(5): 453-456
- [17] Qin Fei, Wang Xiao-bo, Gong Jian-ping. The regulation mechanism of the expres of fatty acid synthase in tumor [J]. *J Med Mol Bio*, 2010, 7(5): 453-456
- [18] Furuta E, Pai SK, Zhan R, et al. Fatty acid synthase gene is up-regulated by hypoxia via activation of Akt and sterol regulatory element binding protein-1 [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(4): 1003-1011
- [19] 魏婷, 张永煜, 张庆华. 肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A 的研究进展 [J]. *生命科学*, 2013, 25(6): 614-620
- [20] Wei Ting, Zhang Yong-yu, Zhang Qing-hua. The research progress of Carnitine Palmitoyltransferase 1A [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2013, 25(6): 614-620
- [21] Schreurs M, Kuipers F, Vander L. Regulatory enzymes of mitochondrial beta-oxidation as targets for treatment of the metabolic syndrome [J]. *Obes Rev*, 2010, 11(5): 380-388
- [22] Linher-Melville K, Zantinge S, Sanli T, et al. Establishing a relationship between prolactin and altered fatty acid β -oxidation via carnitine palmitoyl transferase 1 in breast cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 56
- [23] Lin H, Lu JP, Laflamme P, et al. Inter-related in vitro effects of androgens, fatty acids and oxidative stress in prostate cancer: a mechanistic model supporting prevention strategies [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(4): 761-766
- [24] Liu LL, Wang YD, Wu J, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1A (CPT1A): a transcriptional target of PAX3-FKHR and mediates PAX3-FKHR-dependent motility in alveolar rhabdomyosarcoma cells [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 154
- [25] Pelicano H, Martin DS, Xu RH, et al. Glycolysis inhibition for anticancer treatment [J]. *Oncogene*, 2006, 25(34): 4633-4646
- [26] Hu W, Zhang C, Wu R, et al. Glutaminase 2, a novel p53 target gene regulating energy metabolism and antioxidant function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(16): 7455-7460
- [27] Zhang F, Du GW. Dysregulated lipid metabolism in cancer [J]. *World J Biol Chem*, 2012, 3(8): 167-174
- [28] Bensaad K, Tsuruta, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis [J]. *Cell*, 2006, 126(1): 107-120
- [29] Flavin R, Zadra G, Loda M. Metabolic alterations and targeted therapies in prostate cancer [J]. *Pathol*, 2011, 223(2): 283-294
- [30] Quanri Jin, Linda X Yuan, Delphine Boulbes, et al. Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER2 overexpressing breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Research*, 2010, 12(6): R96
- [31] Samudio I, Harmancey R, Fiegl M, et al. Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction [J]. *Clin Invest*, 2010, 120(1): 142-156
- [32] 吴哲明, 程丽. HIF-1 α 对恶性肿瘤的发展及多药耐药调控的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2012, 26(5): 385-389
- [33] Wu Zhe-ming, Cheng li. The research progress of HIF - 1 α on the development of malignant tumor and multi-resistant regulation [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2012, 26(5): 385-389