

脂质代谢与乳腺癌的关系研究进展

赵 璠, 张雪云*

青海大学附属医院肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月18日; 发布日期: 2023年8月25日

摘 要

正常的脂质代谢在生物体的发育发展中维持稳态, 在恶性转化过程中, 细胞的脂质代谢发生根本性变化, 因此脂质代谢的改变是癌症的突出特征。讨论了脂质代谢紊乱和乳腺癌的研究, 本文就脂质代谢与乳腺癌的研究进展进行综述, 期望为更近一步研究其关系, 为治疗乳腺癌提供参考依据。

关键词

脂质代谢, 脂质代谢与乳腺癌

Research Progress on the Relationship between Lipid Metabolism and Breast Cancer

Fan Zhao, Xueyun Zhang*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 26th, 2023; accepted: Aug. 18th, 2023; published: Aug. 25th, 2023

Abstract

Normal lipid metabolism maintains a steady state during the development of organisms. In the process of malignant transformation, cell lipid metabolism undergoes fundamental changes. Therefore, changes in lipid metabolism are prominent features of cancer. The research on lipid metabolism disorder and breast cancer was discussed. This article reviewed the research progress of lipid metabolism and breast cancer, hoping to provide a reference for further research on its relationship and treatment of breast cancer.

*通讯作者。

Keywords

Lipid Metabolism, Lipid Metabolism and Breast Cancer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 脂类代谢

“脂质”包括具有不同化学成分的一些物质, 比如甘油三酯是一些动物的能量来源和储存[1]。脂质代谢, 包括脂质摄取、转运、合成和降解, 是一个复杂的代谢过程。脂质代谢紊乱在当今社会很常见, 它们在动脉粥样硬化的发病机制中起重要作用, 但可以通过改变生活方式和使用一些药物来进行有效治疗。脂质代谢紊乱的主要疾病是低密度脂蛋白-高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合性高脂蛋白血症和低高密度脂蛋白胆固醇。不同脂质的生物合成和降解受不同信号通路调控, 也在一些条件下接受调控, 这些信号通路的激活或抑制基于细胞需求并适应环境变化。脂质代谢的改变导致膜组成、蛋白质分布和功能、基因表达和细胞功能的变化, 并进一步导致疾病的发生和发展, 如高血压和癌症等。另一方面, 脂质代谢的操纵会导致癌细胞凋亡[1]。

脂质形成一组不同的水不溶性分子, 包括三酰基甘油酯、磷酸甘油酯、甾醇和鞘脂。它们在细胞和生物体水平上起着重要作用, 这些也是生物膜的组成部分, 也用于能量储存、生产和细胞信号传导。脂肪酸是合成甘油三酯的主要组成部分, 甘油三酯主要用于储能, 磷酸甘油酯与甾醇和鞘脂是生物膜的主要结构成分。FA 是一类多样化的分子, 是重要的信号分子。当机体有充足的营养可以利用时, FA 以甘油三酯(TG)的形式储存在脂肪组织中, 当能量耗尽时, TG 被降解以释放 FA。FA 也可以进行氧化以高能磷酸盐的形式释放能量, 与碳水化合物产生的能量相比, 要大得多。当能量供应高时脂质被细胞储存在脂滴(LD)中。越来越多的证据表明, 癌细胞在脂质代谢的不同方面表现出特定的改变, 这些改变可以影响用于膜合成的结构脂质的利用性, 有助于能量稳态的脂质的合成和降解以及具有信号功能的脂质的数目, 而且脂质代谢的变化会影响一些细胞, 包括细胞生长、增殖、分化和运动。

2. 脂类代谢与癌症的关系

三种脂质, 脂肪酸, 磷脂和胆固醇, 在肿瘤细胞中明显增加。在一些癌症中, 脂肪酸因为是甘油脂、甘油磷脂和其他脂质的组成部分, 脂肪酸合酶的表达和活性显著上调。其次, 胆碱激酶是磷脂酰胆碱生物合成的关键酶, 在多种肿瘤中表达上调, 胆碱激酶可以被不同的生长因子和癌基因编码蛋白表达。上调胆固醇生物合成和胆固醇外排仅在增殖的正常组织和肿瘤中发现分析表明, 而且难治性癌症在胆固醇生物合成途径中表现出基因的显著过表达, 癌细胞中的脂质代谢在很大程度上仍然未知。一些研究, 脂质分析通过比较正常和癌细胞组织的脂质谱提供了脂质代谢的更多细节, 这可能有助于识别早期诊断的临床生物标志物, 并帮助评估确定癌症治疗的有效性。一些研究表明肿瘤细胞重新激活, 从头脂质合成, 表明脂肪酸合成在癌症发病机制中起重要作用[2]。脂质代谢的某些变化会导致肥胖患者易患癌症。肥胖与几种癌症类型的疾病风险增加有关。肥胖主要通过引起获得性胰岛素抵抗来增加癌症风险。

甘油三酯和胆固醇酯储存在脂滴中, 脂滴是高度有序的细胞内结构[3], 与正常组织相比, 癌细胞含有更多的脂滴, 表明这些结构可能参与调节癌症发病机制[4]。甘油三酯提供了 β 氧化。也有研究将 β 氧

化与癌症联系起来, 脂肪酸的线粒体 β 氧化增强与胰腺癌肿瘤促进有关[5]。由于其生物学作用的多样性, 脂质有助于肿瘤生物学的几个方面, 如生长, 能量和氧化还原稳态, 以及癌细胞的传播以形成远处转移。由于恶病质, 致癌信号传导刺激脂肪酸合成和脂肪组织动员增加, 增加了癌细胞中脂质的利用性。这些可能有助于肿瘤表型, 例如生长和增殖, 氧化和能量应激下的存活, 通过刺激导致增殖和侵袭的信号通路。最近的一项研究表明, 游离脂肪酸水平的调节会影响脂质激素的合成。表明膳食脂质可以影响促进肿瘤的信号传导过程[6]。肥胖和胰岛素抵抗可以通过增加胰腺 β 细胞分泌胰岛素来促进癌症的发展。脂肪组织分泌炎症性细胞因子也可以促进肿瘤细胞的转化和增殖。肿瘤负荷促进恶病质患者脂肪组织中脂质的分解。肿瘤细胞可以使用循环游离脂肪酸作为能量供应, 用于膜生物合成或信号传导过程。相反, 饮食限制被认为具有抗肿瘤作用。然而, 其程度可能取决于起源组织和癌细胞的遗传背景, 饮食限制会降低循环胰岛素[7]。脂质代谢的改变也可能是癌症发展的结果, 作为称为癌症恶病质的疾病的一部分。癌症恶病质与极度的体重减轻和身体衰退有关, 恶病质的特征是骨骼肌丢失, 伴或不伴脂肪组织丢失, 和胰岛素抵抗有关[8]。恶病质期间引起的代谢变化可以通过促进癌细胞的新陈代谢来促进肿瘤生长。虽然导致癌症患者脂肪组织脂肪分解增加的机制已经部分解开, 但决定肿瘤如何诱导脂肪细胞这些变化的关键环节仍然难以捉摸。

脂质合成所起的作用之一, 此外, 有证据表明, 癌细胞中的从头脂质生物合成可以增加它们对氧化应激的抵抗力。因此, 与通过饮食获得的脂质合成相比, 肿瘤中高从头脂质合成速率会增加饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的相对量[9]。研究表明, 抑制脂质合成会使癌细胞容易受到氧化应激或化疗药物诱导的细胞死亡的影响[9]。虽然大多数肿瘤表现出较高的葡萄糖摄取率, 这有助于支持其能量和生物合成需求[10], 但一些肿瘤类型表现出对脂质氧化作为其主要能量来源的依赖性增加。 β 氧化的激活对于在能量应激期间支持癌细胞活力可能至关重要。然而, 在这些条件下, β 氧化的活化足以维持细胞活力[11], 增加脂肪酸和胆固醇的生物合成, 可能导致具有信号功能的脂质水平增加, 这可能有助于肿瘤发生发展的各个不同方面。

3. 血脂代谢与乳腺癌的关系

乳腺癌是全球女性癌症死亡的主要原因也是最常见的恶性肿瘤[12]。全世界每年有超过 2015 万女性 (占有癌症女性的 1%) 被诊断患有乳腺癌。乳腺癌的危险因素有很多[13]。肥胖和脂肪组织过度堆积是几种癌症的已知危险因素, 包括乳腺癌。

肥胖和相关的脂肪组织过度积累与乳腺癌风险增加有关, 特别是在绝经后妇女中[14], 并且是乳腺肿瘤的独立阴性预后因素[15]在肥胖中, 相关的功能失调的脂肪组织释放的脂肪酸量增加, 而且膳食也可以参与促进肿瘤的生长和进展。研究表明, 乳腺癌细胞和脂肪细胞是乳腺肿瘤基质的主要组成部分, 能够直接相互作用。此外, 乳腺癌细胞可以获取和利用邻近脂肪细胞产生的脂肪酸。因此, 脂肪细胞可以作为脂质的提供者, 脂质可以用作脂肪酸氧化的能量来源和肿瘤细胞生长的环境。脂肪细胞和乳腺癌细胞通过几种分泌因子相互作用。脂肪细胞分泌物为乳腺癌细胞提供更具侵袭性的表型。这包括增殖、迁移、入侵和 B 氧化的增加。增强了脂肪组织的肿瘤促进作用。脂肪细胞和乳腺癌细胞通过几种分泌因子相互作用。乳腺癌细胞诱导脂肪细胞溶脂, 导致癌症相关脂肪细胞(CAA)的形成, 其特征是脱脂、去分化、自噬和分泌改变。反过来, CAA 中游离脂肪酸(FFA)、炎症性细胞因子和蛋白酶的释放增加会促进乳腺癌的进展增强了脂肪组织对肿瘤促进作用。

肿瘤微环境对其生长和进展起着重要作用, 因为基质的非恶性细胞, 递送对肿瘤促进分子, 在乳腺癌中, 乳腺肿瘤细胞与周围细胞的相互作用得到了很好的研究。事实上, 脂肪细胞是乳腺肿瘤微环境的主要组成部分。在早期肿瘤细胞侵袭期间, 乳腺癌细胞侵入乳腺脂肪并与邻近的脂肪细胞直接存在[16]。

关于细胞内脂质代谢, 肿瘤细胞表现出脂质合成途径的过度激活, 包括乳腺癌。乳腺癌细胞显示出脂肪酸合酶(FASN)的活性增加, FASN 是一种用于从头脂肪酸合成。此外, 乳腺癌细胞还显示出单酰基甘油脂肪酶(MAGL)的上调。MAGL 途径控制脂月酸的细胞内释放, 其过度激活通常与肿瘤的侵袭性有关。FASN 和 MAGL 很可能通过合成和动员细胞内脂质来促进癌症进展, 这反过来促进肿瘤生长[17] [18] [19]。而脂质组学分析表明, 与正常人乳腺组织相比, 乳腺癌中内源性脂肪酸掺入膜磷脂的结合程度更高, 膜脂质组成的这些变化与肿瘤进展, 激素受体状态和患者生存率息息相关。因此, 癌细胞不仅能够利用来自新生脂肪生成的游离脂肪酸(FFA)而且还能够利用来自外源性脂肪来源的 FFA。

近的一项研究也指出了乳腺癌细胞使用外源性脂质(如油酸)来调节脂质代谢的方向, 以及从头脂肪酸合成。此外, 作者表明油酸酯对乳腺癌细胞的增殖作用取决于脂肪酸转位酶/CD36, 因为 CD36 mRNA 表达的沉默显著降低了外源性脂肪酸的摄取, 这使 CD36 成为新治疗策略的新型考虑范围。还研究了油酸酯在高度侵袭性癌细胞中的代谢适应方面的作用。总之, 这些研究表明, 乳腺癌细胞在代谢上灵活且符合当前的观点, 即脂质代谢是癌细胞的新兴标志。然而, 与脂肪组织在肥胖中的内分泌效应相比, 细胞外脂质是乳腺癌细胞脂质合成和脂肪酸氧化的重要来源细胞外脂肪酸在乳腺癌代谢中的作用是较新的研究领域, 需要进一步研究。这些数据强调, 在开发乳腺癌的新治疗策略时, 应考虑靶向脂质代谢和脂质摄取。数据表明脂肪酸对乳腺癌进展的影响是复杂的, 并且取决脂肪酸亚型, 其组合和特定的乳腺癌亚型。未来有更多的研究来揭示肥胖、脂肪酸、脂肪酸代谢中间体和乳腺癌进展之间的详细联系。然而, FFA 和特定成分的影响在包括癌症在内的疾病中进行了研究。数据表明, 饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸会增加癌症风险, 而特定的多不饱和脂肪酸(ω -3 名不饱和脂肪酸)具有抗癌作用[20] [21]。尽管如此, 由于迄今为止进行的所有研究都没有显示出一致的结果, 因此有必要进行更详细的分析。特别是关于乳腺癌, 膳食脂肪酸的贡献取决于多种因素, 例如乳腺癌亚型, 女性的更年期状态, 脂肪酸种类和摄入量比例[22]。

4. 小结

最近的研究表明, 细胞外脂质通过作为活化脂肪酸氧化的底物, 在促进乳腺癌的生长和进展中起着重要作用。乳腺癌细胞可以通过失调的脂肪组织, 饮食摄入或直接与肿瘤基质的脂肪细胞相互作用来获得细胞外脂质。一些证据清楚地表明, 乳腺肿瘤细胞能够以非常灵活的方式适应其代谢环境。靶向利用乳腺肿瘤细胞中的细胞外脂质可能为乳腺癌治疗开辟新的途径。我们仍需在这方面去努力研究, 为乳腺癌治疗开辟新途径。

参考文献

- [1] Arhofer, K.G. (2016) The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. *Deutsches Ärzteblatt International*, **113**, 261-268. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0261>
- [2] Menendez, J.A. and Lupu, R. (2007) Fatty Acid Synthase and the Lipogenic Phenotype in Cancer Pathogenesis. *Nature Reviews Cancer*, **7**, 763-777. <https://doi.org/10.1038/nrc2222>
- [3] Farese Jr., R.V. and Walther, T.C. (2009) Lipid Droplets Finally Get a Little R-E-S-P-E-C-T. *Cell*, **139**, 855-860. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.005>
- [4] Accioly, M.T., Pacheco, P., Maya-Monteiro, C.M., et al. (2008) Lipid Bodies Are Reservoirs of Cyclooxygenase-2 and Sites of Prostaglandin-E₂ Synthesis in Colon Cancer Cells. *Cancer Research*, **68**, 1732-1740. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1999>
- [5] Khasawneh, J., Schulz, M.D., Walch, A., Rozman, J., Hrabe, de Angelis, M., Klingenspor, M., Buck, A., Schwaiger, M., Saur, D., Schmid, R.M., Klöppel, G., Sipos, B., Greten, F.R. and Arkan, M.C. (2009) Inflammation and Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation Link Obesity to Early Tumor Promotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 3354-3359. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802864106>

- [6] Nomura, D.K., Long, J.Z., Niessen, S., Hoover, H.S., Ng, S.W. and Cravatt, B.F. (2010) Monoacylglycerol Lipase Regulates a Fatty Acid Network That Promotes Cancer Pathogenesis. *Cell*, **140**, 49-61. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.027>
- [7] Sell, C. (2003) Caloric Restriction and Insulin-Like Growth Factors in Aging and Cancer. *Hormone and Metabolic Research*, **35**, 705-711. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814156>
- [8] Evans, W.J., Morley, J.E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., Marks, D., Mitch, W.E., Muscaritoli, M., Najand, A., Ponikowski, P., Rossi, Fanelli, F., Schambelan, M., Schols, A., Schuster, M., Thomas, D., Wolfe, R. and Anker, S.D. (2008) Cachexia: A New Definition. *Clinical Nutrition*, **27**, 793-799. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>
- [9] Rysman, E., Brusselmans, K., Scheys, K., Timmermans, L., Derua, R., Munck, S., Van, Veldhoven, P.P., Waltregny, D., Daniëls, V.W., Machiels, J., Vanderhoydonc, F., Smans, K., Waelkens, E., Verhoeven, G. and Swinnen, J.V. (2010) *De Novo* Lipogenesis Protects Cancer Cells from Free Radicals and Chemotherapeutics by Promoting Membrane Lipid Saturation. *Cancer Research*, **70**, 8117-8126. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3871>
- [10] Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C. and Thompson, C.B. (2009) Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, **324**, 1029-1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
- [11] Buzzai, M., Bauer, D.E., Jones, R.G., Deberardinis, R.J., Hatzivassiliou, G., Elstrom, R.L. and Thompson, C.B. (2005) The Glucose Dependence of Akt-Transformed Cells Can Be Reversed by Pharmacologic Activation of Fatty Acid β -Oxidation. *Oncogene*, **24**, 4165-4173. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208622>
- [12] Bray, F., Ferlay, J., Laversanne, M., Brewster, D.H., Gombe Mbalawa, C., Kohler, B., Piñeros, M., Steliarova-Foucher, E., Swaminathan, R., Antoni, S., Soerjomataram, I. and Forman, D. (2015) Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion Criteria, Highlights from Volume X and the Global Status of Cancer Registration. *International Journal of Cancer*, **137**, 2060-2071. <https://doi.org/10.1002/ijc.29670>
- [13] Khan, S., Shukla, S., Sinha, S. and Meeran, S.M. (2013) Role of Adipokines and Cytokines in Obesity-Associated Breast Cancer: Therapeutic Targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **24**, 503-513. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.10.001>
- [14] Ligibel, J.A., Alfano, C.M., Courneya, K.S., Demark-Wahnefried, W., Burger, R.A., Chlebowski, R.T., Fabian, C.J., Gucalp, A., Hershman, D.L., Hudson, M.M., Jones, L.W., Kakarala, M., Ness, K.K., Merrill, J.K., Wollins, D.S. and Hudis, C.A. (2014) American Society of Clinical Oncology Position Statement on Obesity and Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3568-3574. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.4680>
- [15] Arce-Salinas, C., Aguilar-Ponce, J.L., Villarreal-Garza, C., Lara-Medina, F.U., Olvera-Caraza, D., Alvarado Miranda, A., Flores-Díaz, D. and Mohar, A. (2014) Overweight and Obesity as Poor Prognostic Factors in Locally Advanced Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, **146**, 183-188. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2977-8>
- [16] Dirat, B., Bochet, L., Dabek, M., Daviaud, D., Dauvillier, S., Majed, B., Wang, Y.Y., Meulle, A., Salles, B., Le, Gonidec, S., Garrido, I., Escourrou, G., Valet, P. and Muller, C. (2011) Cancer-Associated Adipocytes Exhibit an Activated Phenotype and Contribute to Breast Cancer Invasion. *Cancer Research*, **71**, 2455-2465. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3323>
- [17] Louie, S.M., Roberts, L.S. and Nomura, D.K. (2013) Mechanisms Linking Obesity and Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1831**, 1499-1508. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2013.02.008>
- [18] Zaidi, N., Lupien, L., Kuemmerle, N.B., et al. (2013) Lipogenesis and Lipolysis: The Pathways Exploited by the Cancer Cells to Acquire Fatty Acids. *Progress in Lipid Research*, **52**, 585-589. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.08.005>
- [19] Boyd, N.F., Stone, J., Vogt, K.N., Connelly, B.S., Martin, L.J. and Minkin, S. (2003) Dietary Fat and Breast Cancer Risk Revisited: A Meta-Analysis of the Published Literature. *British Journal of Cancer*, **89**, 1672-1685. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601314>
- [20] Yang, B., Ren, X.-L., Fu, Y.-Q., Gao, J.-L. and Li, D. (2014) Ratio of n-3/n-6 PUFAs and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 274135 Adult Females from 11 Independent Prospective Studies. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-105>
- [21] Zheng, J.-S., Hu, X.-J., Zhao, Y.-M., Yang, J. and Li, D. (2013) Intake of Fish and Marine N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Breast Cancer: Meta-Analysis of Data from 21 Independent Prospective Cohort Studies. *BMJ*, **346**, Article No. f3706. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3706>
- [22] Liu, J. and Ma, D.W. (2014) The Role of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients*, **6**, 5184-223. <https://doi.org/10.3390/nu6115184>