

代谢对肿瘤转移影响的研究进展

许继文¹, 杨力¹, 郭敏¹, 王涛^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江省中医院 内分泌科, 黑龙江 哈尔滨 150040

【摘要】 近年来, 肿瘤治疗领域取得了一定进展, 但肿瘤转移仍是患者死亡的主要原因。肿瘤细胞在转移级联过程中会动态地调节新陈代谢, 以适应不同转移阶段的能量需求。因此, 靶向转移过程中的代谢特征可能为预防和治疗肿瘤转移提供了机会。本文将首先介绍肿瘤转移过程中与代谢相关的最新进展, 然后重点综述与肿瘤代谢密切相关的几种营养物质在肿瘤侵袭、转移过程中的意义, 以帮助相关人员了解最新的研究进展, 并展望靶向代谢途径的治疗策略的可能性。

【关键词】 代谢; 肿瘤转移; 营养物质

Research progress on the effect of metabolism on tumor metastasis

Xu Jiwen¹, Yang Li¹, Guo Min¹, Wang Tao^{2*}

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China

2. Heilongjiang Province Academy of Chinese Medical Sciences Endocrine Department, Harbin 150040, Heilongjiang, China

*Corresponding author: Wang Tao, E-mail: 408288635@qq.com

【Abstract】 In recent years, people have made some progress in the field of tumor treatment, but tumor metastasis is still the main cause of death. In the process of metastasis cascade, tumor cells will dynamically regulate metabolism to meet the energy needs of different metastasis stages. Therefore, targeting the metabolic characteristics in the process of tumor metastasis may provide an opportunity to prevent and treat tumor. This paper will firstly introduce the latest progress related to metabolism in the process of tumor metastasis, and then focus on the significance of several nutrients closely related to tumor metabolism in the process of tumor invasion and metastasis, to help relevant personnel understand the latest research progress and look forward to the possibility of treatment strategies targeting metabolic pathways.

【Key words】 Metabolize; Tumor metastasis; Nutrients

肿瘤转移往往是肿瘤治疗失败的主要原因。在肿瘤患者中, 超过 90% 的死亡是由转移引起的^[1]。据报道, 恶性肿瘤的 5 年生存率从 2003 年至 2005 年的 30.9% 上升到 2012 年至 2015 年的 40.5%, 生存率因肿瘤类型不同而有明显的差异, 胰腺癌仅为 7.2%, 而甲状腺癌可达到 84.3%^[1]。胰腺癌、肝癌、肉瘤等恶性肿瘤的 5 年生存率仍偏低, 这往往是病程晚期由于肿瘤转移导致的。因此, 治疗肿瘤转移仍然是一个巨大挑战。

肿瘤细胞的转移要经历侵袭-转移级联, 需要细胞适应动态的组织微环境^[2,3]。Weinberg 提出侵袭-转移级联是由肿瘤细胞透过基底膜和细胞外基质启动的^[4]。肿瘤细胞的转移需要穿过异质性的细胞外基质, 这个过程需要大量的能量支持, 肿瘤细胞可以感知这种能量变化从而调节自

身代谢。在侵袭-转移级联的每一阶段, 肿瘤细胞面临着不同的能量需求, 因而会表现出代谢特异性, 这可以通过转录控制, 例如表观遗传改变和调节相关酶的活性。越来越多的证据支持转移性细胞在不同微环境下通过代谢的动态变化促成转移, 在此过程中, 许多营养物质可以影响代谢的可塑性^[5]。然而, 目前肿瘤领域代谢的研究大多集中在肿瘤迁移和侵袭的早期阶段, 对于转移过程中营养物质的研究还不够充分。

1 乳酸和丙酮酸代谢对肿瘤转移的影响

丙酮酸和乳酸等代谢物可以直接促进癌细胞的侵袭和迁移能力。通过质谱分析发现在乳腺癌细胞中, 丙酮酸通过丙酮酸羧化酶进入 TCA 循环, 生成的 ATP 有助于增加肿瘤细胞的运动性从而促进了侵袭性表型, 但是潜在的分子机制仍然不清楚^[6,7]。Gaude 等^[8]发现丙酮酸氧化需要

* 通信作者: 王涛, E-mail: 408288635@qq.com

丙酮酸脱氢酶活性,通过磷酸化抑制丙酮酸脱氢酶的消耗性酶乙酰辅酶A羧化酶1(ACC1)的活性,从而产生乙酰辅酶A并进一步积累,导致转录因子Smad2的乙酰化。Smad2是介导并上调转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)信号的关键蛋白,而TGF- β 可改变成纤维细胞贴壁生长的特性,对间充质起源的细胞具有生长诱导作用,从而可能促进肿瘤细胞转移。研究表明,与非转移性原发性肿瘤相比,转移灶线粒体具有紊乱的形态和较低的膜电位,进而使线粒体的备用呼吸能力和耦合效率降低^[9]。线粒体代谢的这些变化会导致细胞进行糖酵解的能力代偿性增加,因而乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)会显著增加。此外,抑制LDHA表达,在体外实验中会削弱肾细胞癌、胰腺癌和前列腺癌的侵袭和转移^[10-12]。另外, Ji等^[13]发现阻止人表皮生长因子受体-2(epithelial growth factor receptor, HER2)和原癌基因SRC的磷酸化可抑制LDHA的活性从而降低头颈癌和乳腺癌细胞的体外侵袭能力。

肿瘤细胞具有吸收乳酸并将其用于能量及氨基酸形成的能力^[14]。小细胞肺癌^[15]和胰腺癌^[16]细胞可以通过单羧酸转运蛋白MCT1从血液中吸收乳酸作为碳源供给TCA循环。Pérez-Escuredo等^[17]发现MCT1和MCT4优先在肿瘤细胞内外交换乳酸,尤其在神经系统肿瘤中。Zhang等^[18]发现MCT1的高水平表达与膀胱癌患者的低生存率相关。De Saedeleer等^[18]发现,宫颈癌细胞系中线粒体受损的情况下, MCT1依赖于与成熟的糖基化形式的CD147的结合形成MCT1-CD147异源复合物,以便MCT1在质膜或线粒体膜上表达和发挥作用,且CD147作为MCT1的伴侣蛋白可刺激基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)和细胞因子分泌^[19]。值得注意的是,尽管“Warburg效应”提出肿瘤细胞更偏向低效的糖酵解获取ATP,但潜在的侵袭性肿瘤细胞需要大量ATP进行转移,如将MMPs运送到细胞前端用以分解细胞外基质(extracellular matrix, ECM),并满足细胞骨架活动的耗能^[20],因此潜在的侵袭性肿瘤细胞倾向于氧化磷酸化产生ATP以满足能量需求。此外,乳酸可以通过单羧酸转运蛋白MCT-1进入内皮细胞,触发I κ B α 的磷酸化/降解,然后刺激NF- κ B/IL-8通路驱动细胞迁移和血管形成^[21]。因此,乳酸/NF- κ B/IL-8通路为肿瘤代谢和血管生成之间的重要通路。乳酸介导的NF- κ B信号,是宫颈鳞癌细胞系和实验性乳腺癌小鼠模型中EMT的上游调节因子,并促进骨肉瘤细胞的迁移和侵袭,由于乳酸堆积影响肿瘤微环境中pH的变化也会激活乳腺癌细胞中的NF- κ B^[22]。研究发现高表达MCT1的黑色素瘤可以通过摄取循环系统中的乳酸来抵御氧化压力,从而获得更强的转移能力^[23]。

在循环系统中的肿瘤细胞需要增强其抗氧化能力才能成功转移^[24-26]。而研究表明乳酸和丙酮酸的代谢有助于脱离基质的肿瘤细胞增强氧化应激能力^[27]。此外,转移性结直肠癌患者的血清乳酸浓度高于非转移性结直肠癌患者^[28]。研究发现基质脱落细胞可通过细胞聚集诱导缺

氧,驱动缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α)介导的线粒体自噬,清除受损的线粒体并限制(reactive oxygen species, ROS)^[29]。因此,血液循环中乳酸和丙酮酸可能通过促进缺氧反应进而保护迁移中的肿瘤细胞。

综上所述,乳酸和丙酮酸代谢可以通过提供肿瘤细胞必要的能量、驱动保护性的级联反应,甚至诱导各种信号通路和分子直接促进肿瘤侵袭。

2 谷氨酰胺对肿瘤转移的影响

葡萄糖促进肿瘤进展但谷氨酰胺代谢也可以促进肿瘤细胞的侵袭性和迁移性。结直肠癌细胞中由于缺氧导致HIF-1 α 转录激活可以上调一种线粒体酶-谷氨酰胺酶的活性,从而促进肿瘤侵袭^[30]。有研究发现GLS2与Dicer蛋白相互作用并稳定Dicer蛋白以促进miR-34a表达,这种结合可以影响促侵袭调节因子和EMT转录因子Snail的表达,通过Dicer-miR-34a-Snail轴抑制上皮-间充质转化来显著抑制HCC细胞的迁移和侵袭^[31]。胱氨酸逆向转运蛋白xCT(也称SLC7A11)可以提高细胞内谷胱甘肽的浓度,以保护细胞免受氧化应激,在多种癌症中,xCT介导的这种反应不但能保护转移中的肿瘤细胞,还在化疗和放疗产生耐药性的过程中发挥作用^[32]。研究发现跨膜基质金属蛋白酶(membrane type 1 matrix metalloproteinases, MT1-MMP)和氯离子通道蛋白(chloride intracellular channel protein 3, CLIC3)主要黏附于细胞核附近的内体/溶酶体区室上方,上调xCT的表达可以高表达Rab27, CLIC3通过与Rab25协同促进MT1-MMP以依赖CLIC3的方式溶酶体转移到细胞-基质位点,从而驱动胰腺癌和卵巢癌的侵袭性^[33]。肿瘤细胞获得失巢凋亡抗性对其在血液循环中存活并且转移至关重要,GDH1产物 α -KG通过增强其底物AMPK与CamKK2的结合来激活CamKK2,通过CamKK2-AMPK信号通路,RI62基因敲除或抑制GDH1可减轻对失巢凋亡抵抗,减少肺癌小鼠模型中的肿瘤转移^[34]。

谷氨酰胺的不同代谢途径可能会影响肿瘤细胞的转移。为了更深入地理解和解释上述观察结果,还需要进一步的研究。

3 脂肪酸对肿瘤转移的影响

随着脂质代谢与肿瘤之间的关系逐步阐明,脂质逐渐成为肿瘤生物学的重要研究内容,许多研究为肥胖症在癌症的发病机制和进展中的作用提供了合理的证据^[35, 36]。事实上,在肿瘤转移过程中,脂质发挥着重要作用^[37]。

首先,脂肪细胞通过提供脂肪酸促进卵巢癌(ovarian serous cystadenocarcinoma, Ovca)生长^[38-40],而且脂肪酸代谢和肿瘤转移之间存在潜在的机制联系,一项研究通过分析了富含脂肪酸的环境和癌症相关环境中基因表达的共性发现脂肪酸受体CD36通常会高表达,而且OvCa会高表达CD36使代谢重塑,通过抑制CD36能有效减少OvCa

细胞从微环中摄取脂肪酸,减少了脂肪细胞介导的侵袭和迁移^[41,42]。与此一致的是,Zaoui等^[43]发现乳腺相关脂肪细胞增强了乳腺癌细胞的侵袭性,而通过抑制CD36的表达减少了脂滴积累并减弱了乳腺癌细胞的迁移和侵袭,可能的机制是通过CD36介导的脂肪酸摄取的代谢重编程。也证据表明,在肾透明细胞癌^[44]和胶质母细胞瘤^[45]患者中,CD36表达水平升高预示着不良预后。在实验小鼠模型发现CD36通过AKT/GSK-3 β / β -catenin通路介导棕榈酸诱导的胃癌转移^[46],Wang等^[47]发现CD36作为硫化氢靶向受体,其Cys333-Cys272二硫键作为加速胃癌转移的特异性分子开关。相反,CD36抑制剂Nobiletin通过Cd36/Stat3/NF- κ B信号轴抑制CD36依赖的肿瘤血管生成以及乳腺癌细胞系的迁移和侵袭^[48,49]。Deng等^[50]发现CD36表达与宫颈癌进展之间的密切联系,CD36至少部分通过与TGF- β 相互作用促进EMT进展,从而促进肿瘤转移。此外,CD36的过表达在体外和体内促进宫颈癌细胞的侵袭和转移,而CD36敲低抑制增殖、迁移和侵袭,当与游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)结合时,CD36激活Wnt/ β -catenin信号通路以驱动肝癌细胞中的EMT^[51]。而通过调节TGF- β 的表达激活smad2和ERK1/2通路抑制CD36表达,阻止纤连蛋白的表达,最终可以减轻肾小管上皮细胞EMT的发生^[52]。

脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP)也与肿瘤转移密切相关。缺氧介导的miR-409-3p是FABP4的关键调节因子,miR-409-3p通过其对FABP4的影响在卵巢癌中充当有效的肿瘤抑制因子^[53]。FABP5过表达诱导出肝癌细胞系中促进转移的EMT表型,通过基因敲降抑制FABP5表达则在肝癌细胞系中表现出相反的表型^[54,55]。此外,FABP5的沉默降低了体内外宫颈癌细胞基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达^[56],棕榈酸主要通过FABP5/SP1/UCA1信号促进胃癌(gastric carcinoma, GC)转移,而抑制FABP5则降低了胃癌细胞的体外侵袭和迁移能力^[57]。肝脏特异性脂肪酸结合蛋白(L-fatty acid-binding protein, L-FABP)不但能转运脂肪酸,调节脂质代谢,还通过Akt/mTOR/P70S6K/4EBP1和Src/FAK/cdc42通路激活血管内皮生长因子,这意味着L-FABP的上调伴随着血管生成潜力和迁移活性的增加^[58]。

除了摄取胞外脂肪酸,肿瘤细胞也可以利用各种营养物质从头合成脂肪酸。有研究表明从头合成脂肪酸有助于增强癌细胞的侵袭和迁移能力。在小鼠模型中,脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)抑制剂奥利司他(Orlistat)减少B16-F10实验性黑色素瘤的转移和血管生成^[59]。在结直肠癌(carcinoma of colon and rectum, CRC)小鼠模型中,抑制FASN可降低CD44表达,CD44是一种与包括CRC在内的几种癌症的转移相关的跨膜蛋白。通过抑制FASN来降低CD44的表达从而抑制了MET、Akt、FAK和桩蛋白的活化,这些蛋白调节细胞黏附,与肿瘤的迁移和侵袭密切相关^[60]。Jafari等发现FASN和鞘氨醇激酶1(sphingosine

kinase1/2, SPHK1/2)在包括CRC在内的许多癌症中过度表达,FASN、SPHK1和SPHK2共定位于原发性CRC癌细胞的侵袭伪足内,FASN/SPHK/S1P轴的上调增强CRC细胞的增殖、黏附和迁移^[61]。何种来源的脂肪酸,都需在细胞内进一步加工,这包括通过SCD1和SCD5(这两种酶都能产生相同的脂肪酸)或通过脂肪酸去饱和酶2(fatty acid desaturase2, FADS2)进行单去饱和。虽然FADS2主要是因为它在多不饱和脂肪酸中的功能而为人所知,但它是癌症中一种替代单不饱和脂肪酸的代谢途径,肝癌、肺癌细胞可以利用替代性脂肪酸去饱和途径,将棕榈酸去饱和为脂肪酸 sapienate,以支持增殖过程中的生物膜合成^[62,63]。

除了去饱和外,多种脂肪酸修饰也可以促进肿瘤转移。例如,胆固醇酯化通过抑制Wnt/ β -catenin通路抑制前列腺癌转移,脂肪酸合酶的过表达被证明可促进人前列腺上皮细胞中Wnt蛋白的棕榈酰化,这对于细胞迁移至关重要^[64,65]。在胰腺癌细胞系中,由酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶-1(acyl coenzyme a-cholesterol acyltransferase-1, ACAT-1)介导胆固醇酯的异常积累,ACAT-1的表达与较差的患者存活率相关。通过ACAT-1抑制剂或通过shRNA敲低消除胆固醇酯化,显著抑制胰腺癌原位小鼠模型中的肿瘤生长和转移^[66]。

单链脂肪酸、胆固醇和某些氨基酸的分解会导致甲基丙二酸(methylmalonic acidemia, MMA)的产生。MMA依赖于以自分泌方式激活TGF- β 信号转导来诱导SOX4,从而导致维持肿瘤进展的细胞可塑性所必需的转录重编程,具体来说,衰老会促进循环MMA的增加,这反过来又赋予癌细胞迁移、侵入的能力,从而降低癌症相关存活率^[67]。

综上所述,脂肪酸代谢可以通过改变细胞信号传递和调节表观遗传修饰物来增强肿瘤细胞的迁移和侵袭。

越来越多的证据表明,肿瘤细胞的代谢在驱动肿瘤细胞表型和促进癌症侵袭性方面发挥着重要作用。肿瘤细胞在转移过程中的特殊的代谢脆弱性,使得阻断某些代谢途径具有抑制增殖转移,甚至阻止肿瘤细胞定植的潜力。这需要我们更全面地了解在肿瘤进展中代谢的变化。靶向代谢途径是一个有吸引力的治疗靶点,并在临床前肿瘤模型中获得了令人鼓舞的结果。几种针对代谢酶的药物如3-溴丙酮酸等,目前已接近进入临床评估,或目前正在临床研究中进行测试^[68]。然而,靶向肿瘤代谢也面临着挑战,肿瘤细胞有多种过度活跃的代谢途径,并且能够快速适应营养剥夺。而且免疫细胞和肿瘤细胞拥有部分相同的代谢途径,这需要进一步研究以确定抑制肿瘤转移和维持免疫细胞功能两者之间的代谢平衡点。相信在不久的将来,靶向代谢的肿瘤治疗策略会得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] WEI W, ZENG H, ZHENG R, et al. Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7):e342-e349.

- [2] FIDLER IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3 (6): 453–458.
- [3] GUPTA GP, MASSAGUE É J. Cancer metastasis: building a framework [J]. *Cell*, 2006, 127 (4): 679–695.
- [4] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144 (5): 646–674.
- [5] GHANAVAT M, SHAHROUZIAN M, DERIS ZZ, et al. Digging deeper through glucose metabolism and its regulators in cancer and metastasis [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118603.
- [6] PHANNASIL P, ANSARI IH, EL AM, et al. Mass spectrometry analysis shows the biosynthetic pathways supported by pyruvate carboxylase in highly invasive breast cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (2): 537–551.
- [7] PHANNASIL P, THUWAJIT C, WARNNISSORN M, et al. Pyruvate Carboxylase Is Up-Regulated in Breast Cancer and Essential to Support Growth and Invasion of MDA-MB-231 Cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e129848.
- [8] GAUDE E, FREZZA C. Tissue-specific and convergent metabolic transformation of cancer correlates with metastatic potential and patient survival [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13041.
- [9] CHUANG CH, DORSCH M, DUJARDIN P, et al. Altered Mitochondria Functionality Defines a Metastatic Cell State in Lung Cancer and Creates an Exploitable Vulnerability [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (3): 567–579.
- [10] HE TL, ZHANG YJ, JIANG H, et al. The c-Myc-LDHA axis positively regulates aerobic glycolysis and promotes tumor progression in pancreatic cancer [J]. *Med Oncol*, 2015, 32 (7): 187.
- [11] ZHAO J, HUANG X, XU Z, et al. LDHA promotes tumor metastasis by facilitating epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (6): 8335–8344.
- [12] XIAN ZY, LIU JM, CHEN QK, et al. Inhibition of LDHA suppresses tumor progression in prostate cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (10): 8093–8100.
- [13] JIN L, CHUN J, PAN C, et al. Phosphorylation-mediated activation of LDHA promotes cancer cell invasion and tumour metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36 (27): 3797–3806.
- [14] KENNEDY KM, Dewhirst M W. Tumor metabolism of lactate: the influence and therapeutic potential for MCT and CD147 regulation [J]. *Future Oncol*, 2010, 6 (1): 127–148.
- [15] FAUBERT B, LI KY, CAI L, et al. Lactate Metabolism in Human Lung Tumors [J]. *Cell*, 2017, 171 (2): 358–371.
- [16] HUI S, GHERGUROVICH JM, Morscher R J, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate [J]. *Nature*, 2017, 551 (7678): 115–118.
- [17] PÉREZ-ESCUREDO J, VAN HÉE VF, Sboarina M, et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863 (10): 2481–2497.
- [18] ZHANG G, ZHANG Y, DONG D, et al. MCT1 regulates aggressive and metabolic phenotypes in bladder cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9 (14): 2492–2501.
- [19] DE SAEDELEER CJ, PORPORATO PE, COPETTI T, et al. Glucose deprivation increases monocarboxylate transporter 1 (MCT1) expression and MCT1-dependent tumor cell migration [J]. *Oncogene*, 2014, 33 (31): 4060–4068.
- [20] WOLF K, WU YI, LIU Y, et al. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9 (8): 893–904.
- [21] VÉGRAN F, BOIDOT R, MICHELIS C, et al. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF- κ B/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71 (7): 2550–2560.
- [22] PAYEN VL, HSU MY, RÄDECKE K S, et al. Monocarboxylate Transporter MCT1 Promotes Tumor Metastasis Independently of Its Activity as a Lactate Transporter [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (20): 5591–5601.
- [23] TASDOGAN A, FAUBERT B, RAMESH V, et al. Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential [J]. *Nature*, 2020, 577 (7788): 115–120.
- [24] PISKOUNOVA E, AGATHOCLEOUS M, MURPHY MM, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells [J]. *Nature*, 2015, 527 (7577): 186–191.
- [25] WIEL C, LE GAL K, IBRAHIM MX, et al. BACH1 Stabilization by Antioxidants Stimulates Lung Cancer Metastasis [J]. *Cell*, 2019, 178 (2): 330–345.
- [26] LE GAL K, IBRAHIM MX, WIEL C, et al. Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7 (308): 308.
- [27] O'DONNELL-TORMEY J, NATHAN CF, LANKS K, et al. Secretion of pyruvate. An antioxidant defense of mammalian cells [J]. *J Exp Med*, 1987, 165 (2): 500–514.
- [28] WEI Y, XU H, DAI J, et al. Prognostic Significance of Serum Lactic Acid, Lactate Dehydrogenase, and Albumin Levels in Patients with Metastatic Colorectal Cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1804086.
- [29] LABUSCHAGNE CF, CHEUNG EC, BLAGIH J, et al. Cell Clustering Promotes a Metabolic Switch that Supports Metastatic Colonization [J]. *Cell Metab*, 2019, 30 (4): 720–734.
- [30] XIANG L, MOU J, SHAO B, et al. Glutaminase 1 expression in colorectal cancer cells is induced by hypoxia and required for tumor growth, invasion, and metastatic colonization [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (2): 40.
- [31] KUO TC, CHEN CK, HUA KT, et al. Glutaminase 2 stabilizes Dicer to repress Snail and metastasis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 383 (2): 282–294.
- [32] SUGANO K, MAEDA K, Ohtani H, et al. Expression of xCT as a predictor of disease recurrence in patients with colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35 (2): 677–682.
- [33] MACPHERSON IR, RAINERO E, MITCHELL LE, et al. CLIC3 controls recycling of late endosomal MT1-MMP and dictates

- invasion and metastasis in breast cancer [J]. *J Cell Sci*, 2014,127(Pt 18):3893-3901.
- [34] JIN L, CHUN J, PAN C, et al. The PLAG1-GDH1 Axis Promotes Anoikis Resistance and Tumor Metastasis through CamKK2-AMPK Signaling in LKB1-Deficient Lung Cancer [J]. *Mol Cell*, 2018,69(1):87-99.
- [35] CALLE EE, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults [J]. *N Engl J Med*, 2003,348(17):1625-1638.
- [36] BUTLER LM, PERONE Y, DEHAIRS J, et al. Lipids and cancer: Emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020,159: 245-293.
- [37] SEO J, KIM KS, PARK JW, et al. Metastasis-on-a-chip reveals adipocyte-derived lipids trigger cancer cell migration via HIF-1 α activation in cancer cells [J]. *Biomaterials*, 2021,269:120622.
- [38] NIEMAN KM, KENNY HA, PENICKA CV, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth [J]. *Nat Med*, 2011,17(11):1498-1503.
- [39] ROMERO IL, MUKHERJEE A, KENNY HA, et al. Molecular pathways: trafficking of metabolic resources in the tumor microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2015,21(4):680-686.
- [40] NIEMAN KM, ROMERO IL, VAN HOUTEN B, et al. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013,1831(10):1533-1541.
- [41] LADANYI A, MUKHERJEE A, KENNY HA, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis [J]. *Oncogene*, 2018,37(17):2285-2301.
- [42] YANG P, SU C, LUO X, et al. Dietary oleic acid-induced CD36 promotes cervical cancer cell growth and metastasis via up-regulation Src/ERK pathway [J]. *Cancer Lett*, 2018,438:76-85.
- [43] ZAOUI M, MOREL M, FERRAND N, et al. Breast-Associated Adipocytes Secretome Induce Fatty Acid Uptake and Invasiveness in Breast Cancer Cells via CD36 Independently of Body Mass Index, Menopausal Status and Mammary Density [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(12):2012.
- [44] XU WH, QU YY, WANG J, et al. Elevated CD36 expression correlates with increased visceral adipose tissue and predicts poor prognosis in ccRCC patients [J]. *J Cancer*, 2019,10(19): 4522-4531.
- [45] HALE JS, OTVOS B, SINYUK M, et al. Cancer stem cell-specific scavenger receptor CD36 drives glioblastoma progression [J]. *Stem Cells*, 2014,32(7):1746-1758.
- [46] 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.
- [47] WANG R, TAO B, FAN Q, et al. Fatty-acid receptor CD36 functions as a hydrogen sulfide-targeted receptor with its Cys333-Cys272 disulfide bond serving as a specific molecular switch to accelerate gastric cancer metastasis [J]. *EBioMedicine*, 2019, 45:108-123.
- [48] CASCIANO JC, PERRY C, COHEN-NOWAK AJ, et al. MYC regulates fatty acid metabolism through a multigenic program in claudin-low triple negative breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(6):868-884.
- [49] SP N, KANG DY, KIM DH, et al. Nobiletin Inhibits CD36-Dependent Tumor Angiogenesis, Migration, Invasion, and Sphere Formation Through the Cd36/Stat3/Nf-Kb Signaling Axis [J]. *Nutrients*, 2018,10(6):772.
- [50] DENG M, CAI X, LONG L, et al. CD36 promotes the epithelial-mesenchymal transition and metastasis in cervical cancer by interacting with TGF- β [J]. *J Transl Med*, 2019,17(1):352.
- [51] NATH A, LI I, ROBERTS L R, et al. Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2015,5:14752.
- [52] HOU Y, WU M, WEI J, et al. CD36 is involved in high glucose-induced epithelial to mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015,468(1-2):281-286.
- [53] GHARPURE KM, PRADEEP S, SANS M, et al. FABP4 as a key determinant of metastatic potential of ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2018,9(1):2923.
- [54] KAWAGUCHI K, SENGA S, KUBOTA C, et al. High expression of Fatty Acid-Binding Protein 5 promotes cell growth and metastatic potential of colorectal cancer cells [J]. *FEBS Open Bio*, 2016,6(3):190-199.
- [55] OHATA T, YOKOO H, KAMIYAMA T, et al. Fatty acid-binding protein 5 function in hepatocellular carcinoma through induction of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Med*, 2017,6(5):1049-1061.
- [56] WANG W, CHU HJ, LIANG YC, et al. FABP5 correlates with poor prognosis and promotes tumor cell growth and metastasis in cervical cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016,37(11):14873-14883.
- [57] PAN J, DAI Q, ZHANG T, et al. Palmitate acid promotes gastric cancer metastasis via FABP5/SPI1/UCA1 pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2019,19:69.
- [58] KU CY, LIU YH, LIN HY, et al. Liver fatty acid-binding protein (L-FABP) promotes cellular angiogenesis and migration in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016,7(14):18229-18246.
- [59] SEGUIN F, CARVALHO MA, Bastos D C, et al. The fatty acid synthase inhibitor orlistat reduces experimental metastases and angiogenesis in B16-F10 melanomas [J]. *Br J Cancer*, 2012,107(6):977-987.
- [60] ZAYTSEVA YY, RYCHAHOU PG, GULHATI P, et al. Inhibition of fatty acid synthase attenuates CD44-associated signaling and reduces metastasis in colorectal cancer [J].

- Cancer Res,2012,72(6):1504-1517.
- [61] JAFARI N, DRURY J, MORRIS AJ, et al. De Novo Fatty Acid Synthesis-Driven Sphingolipid Metabolism Promotes Metastatic Potential of Colorectal Cancer [J]. Mol Cancer Res,2019,17(1):140-152.
- [62] VRIENS K, CHRISTEN S, PARIK S, et al. Evidence for an alternative fatty acid desaturation pathway increasing cancer plasticity[J]. Nature,2019,566(7744):403-406.
- [63] TRIKI M, RINALDI G, PLANQUE M, et al. mTOR Signaling and SREBP Activity Increase FADS2 Expression and Can Activate Sapienate Biosynthesis [J]. Cell Rep,2020,31(12):107806.
- [64] LEE HJ, LI J, VICKMAN RE, et al. Cholesterol Esterification Inhibition Suppresses Prostate Cancer Metastasis by Impairing the Wnt/ β -catenin Pathway [J]. Mol Cancer Res,2018,16(6):974-985.
- [65] FIORENTINO M, ZADRA G, PALESCANDOLO E, et al. Overexpression of fatty acid synthase is associated with palmitoylation of Wnt1 and cytoplasmic stabilization of beta-catenin in prostate cancer [J]. Lab Invest,2008,88(12):1340-1348.
- [66] LI J, GU D, LEE SS, et al. Abrogating cholesterol esterification suppresses growth and metastasis of pancreatic cancer [J]. Oncogene,2016,35(50):6378-6388.
- [67] GOMES AP, ILTERR D, LOW V, et al. Age-induced accumulation of methylmalonic acid promotes tumour progression [J]. Nature,2020,585(7824):283-287.
- [68] FAN T, SUN G, SUN X, et al. Tumor Energy Metabolism and Potential of 3-Bromopyruvate as an Inhibitor of Aerobic Glycolysis: Implications in Tumor Treatment [J]. Cancers (Basel),2019,11(3):317.

·读者·作者·编者·

本刊中容易出现的错别字和错误用法(破折号后面为正确用法)

病原体——病原体	甘油三脂——甘油三酯	mg/kg/次——mg/(kg·次)	黏连——粘连
侧枝——侧支	基因片断——基因片段	核分裂像——核分裂象	秩和检验——秩和检验
成份——成分	记数法——计数法	牵联——牵连	应急性溃疡——应激性溃疡
大肠——结肠	甲氨碟磷/甲氨喋磷/ 甲氨喋呤——甲氨喋呤	色采——色彩	影象——影像
发烧——发热	简炼——简练	石腊——石蜡	瘀血——淤血
返流性食管炎 ——反流性食管炎	节段性肠炎——局限性肠炎	食道——食管	愈合期——恢复期
阿酶素——多柔比星	禁忌症——禁忌证	适应症——适应证	愈后——预后
阿斯匹林——阿司匹林	抗菌素——抗生素	水份——水分	匀浆——匀浆
疤痕——瘢痕	化验检查——实验室检查	排便——排粪	血象——血常规
细胞浆——细胞质	环胞素——环孢素	盆隔——盆膈	血液动力学——血流动力学
报导——报道	机理——机制	剖腹产——剖宫产	炎症性肠病——炎性肠病
分子量——相对分子质量	几率/机率——概率	其它——其他	已往——以往
份量——分量	机能——功能	丝裂酶素——丝裂霉素	粘膜——黏膜
服帖——服贴	肌肝——肌酐	松弛——松弛	粘液——黏液
浮肿——水肿	考马斯亮兰——考马斯亮蓝	探察——探查	直肠阴道膈——直肠阴道隔
幅射——辐射	克隆氏病——克罗恩病	提肛肌——肛提肌	指证——指征
腹泄——腹泻	离体——体外	体重——体质量	质膜——细胞膜
肝昏迷——肝性脑病	连结——联结	同功酶——同工酶	转酞酶——转肽酶
肛皮线——齿状线	淋巴腺——淋巴结	同位素——核素	姿式——姿势
枸缘酸钠——枸橼酸钠	瘻道——瘻管	图象——图像	综合症——综合征
海棉——海绵	录象——录像	胃食管返流——胃食管反流	纵膈——纵隔
合并症——并发症	毛细血管嵌压 ——毛细血管楔压	无须——无需	H-E染色 ——苏木精-伊红染色
何杰金病——霍奇金病	尿生殖隔——尿生殖膈	消毒中——无菌中	组织胺——组胺
返流——反流	氨基糖甙类——氨基糖苷类	血色素——血红蛋白	幽门螺旋杆菌——幽门螺杆菌
雪旺氏细胞——雪旺细胞		5-羟色氨——5-羟色胺	横膈——横膈
		核磁共振——磁共振	