

·综述·

脂代谢重编程在结直肠癌发生发展中的作用及机制研究进展

王瑞雪¹, 胡海清^{2*}

1. 内蒙古医科大学附属肿瘤医院 (北京大学肿瘤医院内蒙古医院), 内蒙古自治区 呼和浩特 010000

2. 内蒙古医科大学附属肿瘤医院 (北京大学肿瘤医院内蒙古医院) 内镜中心, 内蒙古自治区 呼和浩特 010000

【摘要】 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球高发的消化系统恶性肿瘤,其发生发展不仅与经典基因突变相关,还伴随着显著的代谢重编程。近年研究表明,脂代谢异常是CRC进展的重要驱动因素。CRC细胞通过增强脂肪酸从头合成、脂质摄取、脂肪酸氧化及胆固醇代谢,满足自身快速增殖、侵袭转移及治疗适应的需求。同时,肿瘤相关脂肪细胞、免疫细胞及肠道菌群通过提供脂质底物并重塑免疫代谢状态,进一步强化脂代谢依赖。本文认为,CRC脂代谢重编程可被概括为一个多层级驱动系统,包括内在致癌信号介导的代谢编程、肿瘤微环境驱动的代谢强化以及适应性进化获益3个层面。该系统不仅支持肿瘤生长,还促进免疫逃逸、铁死亡抵抗及治疗耐受。此外,脂代谢相关分子在诊断分型及预后评估中展现出潜在价值,靶向脂代谢的联合治疗策略亦成为重要发展方向。然而,代谢补偿、肿瘤异质性及毒性问题仍限制其临床应用。未来研究需结合多组学与空间技术,解析脂代谢依赖的层级结构,从而推动精准干预策略的临床转化。

【关键词】 结直肠癌; 脂代谢; 代谢重编程; 肿瘤微环境; 靶向治疗

Research progress on the role and mechanisms of lipid metabolism reprogramming in the initiation and progression of colorectal cancer

Wang Ruixue¹, Hu Haiqing^{2*}

1. Affiliated Cancer Hospital of Inner Mongolia Medical University (Inner Mongolia Hospital, Peking University Cancer Hospital), Hohhot 010000, Inner Mongolia, China

2. Endoscopy Center, Affiliated Cancer Hospital of Inner Mongolia Medical University (Inner Mongolia Hospital, Peking University Cancer Hospital), Hohhot 010000, Inner Mongolia, China

*Corresponding author: Hu Haiqing, E-mail: huhaiqingnm@163.com

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent gastrointestinal malignancies worldwide. Its initiation and progression are not only associated with classical genetic mutations but also accompanied by pronounced metabolic reprogramming. In recent years, dysregulated lipid metabolism has been increasingly recognized as a key driver of CRC progression. CRC cells enhance de novo fatty acid synthesis, lipid uptake, fatty acid oxidation, and cholesterol metabolism to meet the demands of rapid proliferation, invasion, metastasis, and therapeutic adaptation. Meanwhile, tumor-associated adipocytes, immune cells, and the gut microbiota further reinforce lipid metabolic dependency by supplying lipid substrates and reshaping immune metabolic status. This review summarizes CRC lipid metabolic reprogramming as a multi-level driving system, including oncogenic signal-mediated metabolic programming, tumor microenvironment-driven metabolic reinforcement, and adaptive evolutionary advantages. This system not only supports tumor growth but also promotes immune evasion, ferroptosis resistance, and therapeutic tolerance. In addition, lipid metabolism-related molecules show potential value in diagnostic stratification and prognostic assessment, and combination strategies targeting lipid metabolism have emerged as important

* 通信作者: 胡海清, E-mail: huhaiqingnm@163.com

therapeutic directions. However, metabolic compensation, tumor heterogeneity, and toxicity remain major limitations for clinical application. Future studies integrating multi-omics and spatial technologies are needed to elucidate the hierarchical structure of lipid metabolic dependency and to facilitate the clinical translation of precision intervention strategies.

【Key words】 Colorectal cancer; Lipid metabolism; Metabolic reprogramming; Tumor microenvironment; Targeted therapy

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,在全球癌症相关死亡原因中位居前列。尽管筛查技术、手术、化学治疗(简称化疗)、靶向治疗及免疫治疗不断发展,但晚期CRC患者的远处转移、复发和治疗耐药问题仍然突出,严重限制了总体生存获益。因此,从肿瘤代谢重编程角度寻找新的机制与干预靶点,成为了CRC研究的重要方向^[1-2]。

传统研究主要聚焦于APC、KRAS、TP53、PIK3CA等驱动基因异常及其相关信号转导通路,但近年来越来越多的证据表明,肿瘤代谢重编程同样是CRC进展的核心特征之一。除经典的Warburg效应外,脂代谢异常已被证明深度参与CRC细胞的能量供给、膜脂合成、氧化还原稳态维持、炎症信号放大及免疫逃逸等过程^[3-4]。脂代谢重编程不仅影响肿瘤细胞本身,还与肿瘤相关脂肪细胞(cancer-associated adipocytes, CAAs)、巨噬细胞、T细胞、浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)以及肠道菌群代谢产物形成复杂的互作网络^[5-6]。因此,系统梳理CRC中脂代谢异常的分子基础与临床意义,对于建立新的诊疗策略具有重要意义。

现有证据提示,CRC中的脂代谢重编程不应仅被视为肿瘤细胞对能量和膜脂需求增加的被动结果,而是一种具有层级结构的适应性依赖系统。具体而言,脂代谢重编程可概括为三层驱动机制:首先,APC/Wnt、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路及固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)等致癌信号驱动脂质合成、摄取与利用网络重塑,形成细胞内脂代谢依赖基础^[7-8];其次,CAAs、免疫细胞及肠道菌群通过提供脂质底物和调控免疫代谢状态,进一步强化这一依赖^[9];最终,这种代谢重编程转化为肿瘤在增殖、转移、免疫逃

逸及治疗耐受中的进化优势^[10]。基于此,脂代谢可被视为连接癌基因信号、肿瘤微环境与临床治疗反应的关键枢纽。

1 脂代谢重编程的内在驱动: 致癌信号与代谢再编程

脂代谢是维持细胞膜结构、能量储存及信号转导的重要基础过程,包括脂肪酸从头合成、外源脂质摄取、脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)以及胆固醇与磷脂/鞘脂代谢等多个环节。在正常生理状态下,这些过程处于精细调控的动态平衡之中;然而在CRC中,这一平衡被打破,形成以肿瘤生长和适应为导向的代谢重编程网络^[1, 3]。这些代谢改变并非孤立事件,而是由致癌信号驱动的系统性代谢重编程,使CRC细胞从“代谢适应”转变为“代谢依赖”。

在脂肪酸从头合成方面,CRC细胞通过增强糖酵解与三羧酸循环通量,将柠檬酸转运至胞质,经ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)生成乙酰辅酶A,并在乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)作用下合成棕榈酸,随后在硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)调控下形成不饱和脂肪酸。这一过程不仅为肿瘤的快速增殖提供膜脂底物,还通过调节膜流动性和脂质信号转导促进肿瘤进展。研究表明,FASN、ACC及SCD1在CRC中持续高表达,并与细胞增殖、干性维持、铁死亡抑制及治疗耐受密切相关^[11]。

除内源合成外,CRC细胞还通过增强脂质摄取和胞内转运进一步补充脂质来源。脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)、脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP)及清道夫受体CD36等分子在CRC组织中的表达水平或功能活性总体增强,其中以CD36的高表达最为明确。这类分子通过促进长链脂肪酸摄取、脂滴形成

及脂毒性缓冲,支持肿瘤细胞在营养波动和氧化压力下的生存^[12-13]。这种“合成与摄取并行”的双重策略显著增强了CRC细胞的脂质供给能力。

与此同时,FAO为CRC细胞提供了另一重要能量来源。肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)作为FAO限速酶,可促进脂肪酸进入线粒体并进行 β 氧化,生成ATP和还原当量。在悬浮细胞、耐药细胞及部分免疫抑制相关细胞中,FAO活性进一步增强,提示其在失巢凋亡抵抗、氧化应激适应及免疫逃逸中的关键作用^[14-15]。

在胆固醇及鞘脂代谢方面,CRC同样表现出明显的重编程。胆固醇不仅参与膜结构与脂筏形成,还为多种信号通路提供结构基础,其合成增强及酯化失衡已被认为是CRC潜在的代谢脆弱性^[16]。此外,神经酰胺与鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, SIP)之间的动态平衡在细胞命运调控中发挥核心作用,该平衡向促存活方向偏移时,会进一步促进肿瘤细胞的生长与进展^[10]。

上述代谢通路并非独立重塑,而是由一系列致癌信号通路和转录调控网络协同驱动的。SREBP是脂代谢调控的核心转录因子,分别主导脂肪酸及胆固醇合成相关基因的表达;PI3K/AKT/mTOR通路通过促进SREBP加工与核转位,增强脂质合成能力;而能量感应分子AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)则通过抑制ACC等关键酶发挥拮抗作用。在CRC中,这些信号通路普遍表现为“合成驱动增强与能量检查点失衡”的状态^[7-8]。

此外,Wnt/ β -catenin通路作为CRC最关键的驱动轴之一,也参与了脂代谢调控,通过促进脂质合成和膜重塑支持肿瘤生长与转移。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)及环状RNA(circular RNA, circRNA),通过转录后调控或“miRNA海绵”机制,精细调节FASN、CD36、SCD1等关键分子的表达,构建复杂的调控网络^[17]。与此同时,脂代谢中间产物如乙酰辅酶A还可作为表观遗传修饰底物,反向影响染色质状态与基因表达,形成代谢与表观遗传的耦联调控^[18]。

综上,CRC中的脂代谢重编程本质上是一种由致癌信号驱动的系统性代谢再布线,其通过整

合脂质合成、摄取、分解及转录调控网络,使肿瘤细胞建立对脂质的高度依赖,为后续肿瘤进展及微环境适应奠定基础^[3,5]。

2 微环境驱动的脂代谢强化:肿瘤生态位中的代谢互作

CRC脂代谢异常不仅发生在肿瘤细胞内部,也深度嵌入肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的代谢互作之中。CAAs、成纤维细胞、巨噬细胞、树突状细胞及T细胞均可通过脂质供给、脂滴转运、FAO和脂质信号分子交换,促进肿瘤进展与免疫抑制^[4,9]。在CRC中,脂代谢异常通过肿瘤细胞与脂肪细胞、免疫细胞及肠道菌群之间的多向互作被持续放大,形成支持肿瘤进展的代谢生态位^[6]。

CAAs是CRC中脂质供给的重要来源之一。脂肪细胞可经脂解释放游离脂肪酸,为肿瘤细胞提供底物,并通过旁分泌炎症因子和脂肪因子促进肿瘤细胞脂质摄取与代谢重编程,从而增强其增殖、侵袭和转移能力^[9,19]。近年来,基于病理图像学与深度学习的研究表明,肿瘤-脂肪细胞界面的形态学特征与CRC预后和生物学行为密切相关^[20],提示脂代谢相关微环境互作不仅具有生物学意义,也具有潜在的临床可观测价值。

免疫微环境中的脂代谢重塑更具临床意义。高脂环境或氧化脂质积累可通过CD36等受体导致CD8⁺T细胞对氧化脂质的摄取,诱导脂质过氧化及线粒体功能障碍,最终导致T细胞耗竭和抗肿瘤免疫功能下降^[12];同时肿瘤相关巨噬细胞和pDCs则可通过增强FAO维持免疫抑制表型。例如,alkB同源蛋白5(alkB homolog 5, ALKBH5)-CPT1A轴可促进巨噬细胞M2极化^[21],而抑制CPT1A则可缓解pDCs介导的免疫抑制并延缓结肠癌进展^[15]。这些发现提示,脂代谢不仅影响肿瘤细胞本身,还通过重塑免疫细胞代谢状态,形成“代谢驱动的免疫抑制”^[10]。

肠道菌群作为CRC特有的重要微环境因素,通过短链脂肪酸、次级胆汁酸、脂多糖和胆固醇代谢相关产物影响肿瘤代谢稳态与免疫反应,参与肿瘤的发生发展^[6]。近年来多篇综述和机制研究指出,宿主脂代谢与肠道菌群代谢存在双向调节:一方面,菌群可通过调节胆汁酸循环和胆固醇代谢通路,改变肿瘤细胞脂质供给与信号转导^[22-23];另一方面,宿主脂代谢状态的改变又反过来影响

肠道微生态平衡,形成双向调控环路^[24-25]。“菌群-胆固醇代谢-CRC”轴被认为是连接代谢与免疫的重要桥梁,并可能成为新的干预靶点^[16]。

由此可见,微环境驱动的脂代谢强化是CRC代谢重编程的重要层级,其通过整合脂质供给、免疫调控及微生物代谢,进一步强化肿瘤细胞对脂代谢的依赖,并为其适应性进化与治疗抵抗提供关键支持^[2, 26]。

3 脂代谢重编程的功能性整合:增殖、转移与治疗耐受

脂代谢重编程不仅重塑了CRC细胞的代谢状态,更在肿瘤进化过程中转化为关键的功能性优势。通过整合脂质合成、储存与分解途径,CRC细胞能够在营养波动、氧化应激、免疫攻击及治疗压力等多重不利条件下维持生存并持续进化^[3, 10]。

首先,在肿瘤增殖过程中,脂代谢为快速分裂的CRC细胞提供必要的结构基础与代谢支持。快速分裂的肿瘤细胞需要持续生成膜脂、信号脂质和能量储备,而增强的脂肪酸合成及脂滴形成正是满足这一需求的重要途径。近年来FASN、脂素-1(lipin-1, LPIN1)及相关脂滴合成通路被证实与CRC增殖和复发风险密切相关^[27-28],且在药物耐受、滞留细胞存活中发挥重要作用。此外,脂滴作为动态代谢储库,可在营养匮乏或治疗压力下被动员,为细胞提供持续的代谢底物,从而支持肿瘤细胞的长期存活^[11, 28]。

其次,脂代谢参与调控CRC细胞对凋亡、铁死亡和氧化应激的应答。膜脂中多不饱和脂肪酸的含量及其过氧化水平是决定铁死亡敏感性的因素。CRC细胞通过调节脂肪酸饱和度、增强抗氧化能力以及重塑胆固醇代谢,降低脂质过氧化水平,从而逃避铁死亡^[29]。例如,FASN和SCD1通过维持脂质稳态抑制脂质过氧化,而胆固醇合成通路的异常激活则进一步增强细胞对铁死亡的抵抗能力^[16]。这些机制共同构建了CRC细胞的“抗铁死亡屏障”。

脂代谢还显著促进了CRC的侵袭和转移。肿瘤细胞在脱离原位、进入循环、定植远处器官的过程中,需要维持膜流动性、处理活性氧(reactive oxygen species, ROS)压力并适应新的营养环境。脂质摄取增强(如CD36介导)及脂滴积累可提高膜流动性、缓冲氧化损伤,并支持能量供给,从而促

进CRC细胞迁移和远处定植^[12, 30]。尤其在肝转移过程中,由于肝脏富含脂代谢底物和胆汁酸信号环境,脂代谢依赖被进一步放大,使其成为CRC转移的重要代谢基础^[8, 10]。

此外,脂代谢重编程被认为是CRC治疗耐受的重要机制之一。在化疗、靶向治疗及免疫治疗压力下,CRC细胞可通过增强脂肪酸合成、脂滴储存及FAO维持代谢稳态,从而逃避药物诱导的细胞死亡^[14, 28]。具体而言,FASN驱动的脂肪酸从头合成、LPIN1介导的脂滴储存、CPT1A依赖的FAO增强,均可帮助CRC细胞在上述治疗压力下维持生存。研究表明,FASN上调与奥沙利铂耐药相关^[27],脂滴积累与治疗复发相关,而CPT1A介导的FAO则与抗程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)疗效下降、免疫应答减弱相关^[14-15]。这些机制共同促进肿瘤对多种治疗方式的适应与耐受。

从整体来看,脂代谢重编程通过整合增殖支持、细胞死亡调控、转移适应及治疗耐受等多重功能,使CRC细胞获得显著的生存优势与进化潜力。这一过程标志着脂代谢从“代谢支持系统”转变为“肿瘤进化驱动因素”,并构成连接代谢重编程与临床治疗失败的重要机制基础^[3, 5]。

4 临床意义:从代谢依赖到治疗靶点

随着对脂代谢重编程在CRC中作用的深入认识,相关研究重点已逐步从基础生物学机制探索拓展至具有临床转化潜力的诊断标志物与治疗靶点开发。脂代谢相关分子不仅反映肿瘤的代谢状态,还在疾病分型、预后评估及治疗响应预测中展现出重要意义^[31-32]。

在生物标志物层面,脂肪酸合成、氧化及摄取通路的关键分子,如FASN、CD36、SCD1、CPT1A等的异常表达已被证实与CRC分期、侵袭深度、转移及不良预后密切相关^[27];同时,基于液体活检和脂质组学的研究则显示,磷脂、鞘脂及酰基肉碱等代谢物谱型在CRC早期筛查、腺瘤-癌转化监测及转移风险分层中具有潜在价值^[33]。近年来,结合机器学习算法的脂质组学分析进一步推动CRC从传统“形态学诊断”向“分子代谢分层”转变^[34]。然而,脂质标志物的临床应用仍受到样本异质性、检测平台标准化不足及前瞻性验证缺乏的限制^[33]。

治疗方面,靶向脂代谢正成为CRC的新型干预策略。围绕脂肪酸合成(FASN、ACC、SCD1)、脂

肪酸氧化(CPT1A)、脂质摄取(CD36)及胆固醇合成等关键节点的抑制策略,在体外和动物模型中均显示出抑制肿瘤生长、诱导铁死亡及逆转耐药的作用(表1)^[28]。例如,FASN作为脂肪酸新生合成的限速酶,其抑制剂TVB-2640可削弱DNA损伤修复反应,降低共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)和细胞周期检测点激酶2(cell cycle checkpoint kinase 2, CHK2)信号活性,从而增强伊立替康等化疗药物诱导的DNA双链断裂和细胞凋亡,并在CRC异种移植模型中协同抑制肿瘤生长和延缓复发;其联合多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂维持治疗可产生持续的获益^[35]。药物耐受持留细胞(drug-tolerant persister cells, DTPs)被认为是治疗失败和复发的重要来源。2025年的研究发现,LPIN1介导的脂滴形成是CRC持留细胞维持存活的关键机制,抑制LPIN1可阻断脂滴生成,诱导脂质过氧化和铁死亡,从而清除DTPs并抑制患者来源类器官及肿瘤组织异种移植模型生长^[28]。此外,CPT1A参与肿瘤免疫逃逸,通过化学或基因抑制CPT1A,可降低免疫抑制相关标志物表达、增强CD8⁺T细胞浸润和功能,并改善抗PD-1治疗的抗肿瘤效果,提示将代谢干预与免疫治疗联合是改善CRC免疫治疗疗效的潜在策略^[15],而胆固醇生物合成与低氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α)联合抑制则代表了新的代谢利用模式^[36]。这些研究提示,脂代谢通路不仅是肿瘤生长的支持系统,也构成了潜在的“代谢脆弱性”^[37]。

在此背景下,基于代谢依赖的患者分层成为推动临床转化的关键方向。现有研究提示,并非所有CRC均对脂代谢同等依赖。例如,具有高脂质合成活性(如FASN高表达)、脂滴积累显著或FAO增强的肿瘤亚群,更可能对脂代谢抑制产生敏感反应^[38];而与肝转移相关的CRC亚型,由于其处于富脂环境中,也可能表现出更强的脂代谢依赖性^[8, 10]。此外,脂质组学特征及代谢通路活性评分有望成为筛选获益人群的重要工具。因此,将脂代谢特征纳入CRC分子分型体系,对于实现精准治疗具有重要意义。

总的来说,脂代谢重编程为CRC提供了重要的诊断标志物与治疗靶点,但其临床转化仍处于早期阶段。目前相关证据多来源于临床前模型及

回顾性队列研究,缺乏前瞻性干预性临床试验的高等级证据支持。未来研究需重点推进以下方面:首先,建立标准化脂质组学检测与分析体系,并通过多中心前瞻性研究验证候选标志物的临床效能;其次,将基于脂代谢依赖的分子分型从回顾性分析拓展至前瞻性临床试验的富集设计中,评估其作为伴随诊断的价值;最后,在早期临床研究中系统优化代谢靶向治疗的给药时序、联合策略及毒性管理。

5 前沿方向:多组学整合与脂代谢空间异质性

近年来,CRC脂代谢研究正从传统的“整体水平代谢分析”向“多维度、多尺度解析”快速演进。随着单细胞技术、空间组学及人工智能方法的融合应用,脂代谢重编程的时空动态特征及其在肿瘤进化中的作用逐步被揭示,为精准诊疗提供了新的技术支撑与理论框架^[39-40]。

空间代谢组学的兴起为解析肿瘤组织内脂代谢的空间异质性提供了关键手段。传统代谢组学往往基于组织整体平均信号,难以反映不同细胞亚群及不同区域之间的代谢差异。而空间分辨技术(如质谱成像、空间转录组结合代谢推断等)可在组织原位水平解析脂质分布,揭示肿瘤核心区、侵袭前沿及转移灶之间的代谢梯度差异^[39]。已有研究表明,脂滴积累、胆固醇代谢活性及FAO在不同空间区域呈现显著的不均匀分布,这种空间异质性可能直接影响肿瘤侵袭能力、免疫细胞浸润及治疗响应^[39, 41]。因此,从“空间维度”理解脂代谢依赖,是未来构建精准代谢干预策略的重要基础。

单细胞层面的代谢解析正在重塑对CRC脂代谢重编程的认知。单细胞RNA测序结合代谢通路推断,能够识别不同细胞亚群(如肿瘤细胞、免疫细胞及基质细胞)在脂代谢途径上的差异依赖^[40, 42]。例如,部分肿瘤细胞亚群表现出高脂肪酸合成活性,而免疫抑制相关细胞则更依赖FAO维持功能状态。此外,单细胞层面的分析还揭示了“代谢可塑性”的存在,即肿瘤细胞可在不同环境压力下在糖代谢与脂代谢之间动态切换,这种可塑性被认为是治疗耐受和持留细胞形成的重要基础^[28, 42]。

在此基础上,多组学整合分析则进一步推动脂代谢研究从“单一通路解析”向“系统网络建模”转变。通过整合基因组学、转录组学、脂质组学及

表 1 脂代谢关键靶点及临床功能

类别	关键靶点	代谢过程	主要生物学功能	临床意义
脂肪酸从头合成	FASN	脂肪酸合成	促进细胞增殖、干性维持、抑制铁死亡、增强化疗耐药	与不良预后及奥沙利铂耐药相关
	ACC	脂肪酸合成起始步骤	提供乙酰辅酶 A 衍生脂质底物, 支持肿瘤生长	预后标志物和潜在治疗靶点
	SCD1	脂肪酸去饱和	调控膜流动性, 抑制脂质过氧化及铁死亡	促进肿瘤存活与耐受
脂质摄取与转运	CD36	脂肪酸摄取	增强脂质摄取、促进转移、诱导免疫抑制(CD8 ⁺ T 细胞耗竭)	与转移及免疫逃逸相关
	FATP/FABP	脂质转运	促进脂肪酸摄取及细胞内运输	支持肿瘤代谢适应
脂肪酸氧化	CPT1A	脂肪酸氧化	提供 ATP、维持氧化还原稳态、促进免疫抑制及耐药	与免疫治疗抵抗及转移相关
脂滴形成与储存	LPIN1/DGAT2	脂滴生成	维持脂质储存、支持滞留细胞存活	与复发及耐药相关
	LIPG	脂滴积累	促进转移及代谢适应	与结直肠癌进展相关
胆固醇代谢	HMGCR/胆固醇合成通路	胆固醇合成	维持膜结构、促进信号通路活化	形成代谢脆弱性(铁死亡相关)
	HIF-2 α	胆固醇代谢调控	促进肿瘤适应低氧环境	新型治疗靶点
免疫代谢调控	CD36/CPT1A 轴	脂代谢-免疫耦联	抑制 CD8 ⁺ T 细胞功能, 促进 M2 型巨噬细胞极化	影响免疫治疗响应
综合代谢网络	SREBP/PI3K-AKT-mTOR	转录调控	统筹脂质合成、摄取及利用	“致癌信号-脂代谢”调控轴

注:FASN, 脂肪酸合成酶;ACC, 乙酰辅酶 A 羧化酶;SCD1, 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1;FATP, 脂肪酸转运蛋白;FABP, 脂肪酸结合蛋白;CPT1A, 肉碱棕榈酰转移酶 1A;LPIN1, 脂素-1;DGAT2, 二脂酰甘油酰基转移酶 2;LIPG, 内皮脂肪酶;HMGCR, 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶;HIF-2 α , 低氧诱导因子-2 α ;SREBP, 固醇调节元件结合蛋白;PI3K-AKT-mTOR, 磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

代谢组学数据, 可系统刻画 CRC 中脂代谢调控网络及其与信号通路、免疫状态之间的耦联关系^[32, 38], 是未来值得重点关注的前沿方向。这些新技术和新概念将推动 CRC 脂代谢研究从“机制描述”转向“可干预、可预测、可分层”的精准医学框架。

6 挑战与展望

尽管脂代谢重编程在 CRC 中的作用已得到广泛关注, 但其从基础机制研究到临床转化应用仍面临多层次挑战。

从内在驱动层面来看, 脂代谢与糖代谢、氨基酸代谢及氧化还原网络高度耦联, 构成复杂的代谢互补体系。针对单一代谢节点 (如 FASN 或 CPT1A) 的抑制, 往往会激活替代性代谢通路, 从而导致治疗效果受限;这种“代谢补偿效应”提示, 脂代谢依赖并非孤立存在, 而是嵌入于更广泛的代谢网络之中^[7, 37]。因此, 未来研究需从单通路靶向转向多通路协同干预, 以提高疗效的持久性。

在微环境层面, 脂代谢依赖呈现显著的空间与细胞类型特异性。不同 CRC 分子亚型、不同转移器官 (如肝转移灶) 以及不同肿瘤区域之间, 脂代谢模式存在显著差异^[10, 38]。此外, 肿瘤细胞与脂肪细胞、免疫细胞及肠道菌群之间的代谢互作具有动态可塑性, 这使得脂代谢依赖在不同阶段被不断重塑^[4, 6]。当前多数研究仍停留在整体水平分析上, 缺乏对空间异质性及多细胞互作网络的系统解析, 这在一定程度上限制了代谢靶向策略的精准应用。

在临床转化层面, 脂代谢靶向治疗仍面临多重现实障碍。首先, 缺乏可靠的生物标志物用于筛选对脂代谢依赖程度较高的患者群体^[31];其次, 多数代谢抑制剂仍停留在临床前阶段, 缺乏大规模临床试验验证^[37]。尽管一些代谢抑制剂已表现出抗肿瘤潜力, 但其毒性窗口、适用人群、生物标志物分层依据及联合治疗方案仍有待明确。因此, 如何在保证疗效的同时降低毒性, 是推动脂代谢靶

向策略临床应用的关键问题。

基于上述挑战,未来研究需在多个方向上实现突破:①依托单细胞测序、空间转录组及空间代谢组学技术,系统解析CRC中脂代谢依赖的空间分布与细胞异质性^[39-40];②解析脂代谢与免疫耐受、铁死亡、肠道菌群之间的动态耦联^[4,6];③发展基于脂质组学特征的患者分层体系,以实现精准干预^[34,38];④通过多组学整合与系统生物学方法,构建脂代谢调控网络的全景模型^[32];⑤优化联合治疗策略,将脂代谢靶向与化疗、免疫治疗及微生物干预相结合,从而提高整体治疗效果^[14,37]。

脂代谢重编程是CRC发生发展中的关键生物学特征之一。CRC细胞通过增强脂肪酸合成、摄取、氧化以及胆固醇和磷脂代谢,构建了支持肿瘤持续增殖、侵袭转移、氧化应激适应及治疗耐受的代谢网络。同时,脂代谢异常不仅影响肿瘤细胞本身,还通过重塑免疫细胞功能、促进免疫抑制微环境形成,并与肠道菌群代谢相互作用,共同推动肿瘤进展。

总体而言,脂代谢重编程可被视为CRC进展的多层级驱动系统,其通过内在代谢编程、微环境强化及适应性进化获益三方面的共同作用,构建了肿瘤持续进化与治疗抵抗的关键代谢基础。未来研究应进一步解析不同CRC亚型的脂代谢依赖谱,整合多组学与空间信息构建精准分型体系,并推动代谢-免疫-微生物联合干预策略的临床验证。随着对脂代谢层级调控机制的深入理解,其有望从基础研究热点转化为CRC精准医学的重要突破口,为个体化治疗提供新的理论依据和实践路径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及表格进行处理

参考文献

- [1] Sedlak J C, Yilmaz Ö H, Roper J. Metabolism and colorectal cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 467-492.
- [2] Chen Jiawei, Zhu Haodong, Yin Yuhang, et al. Colorectal cancer: metabolic interactions reshape the tumor microenvironment [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188797.
- [3] Wang Chendong, Zhang Bixiang, Song Jia. Lipid metabolic reprogramming in colorectal cancer: insights to mechanisms and therapeutics [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2025, 17(10): 109398.
- [4] Yang Kai, Wang Xiaokun, Song Chenghu, et al. The role of lipid metabolic reprogramming in tumor microenvironment [J]. *Theranostics*, 2023, 13(6): 1774-1808.
- [5] Liu Wujianhong, Dong Shengrong, Hao Feiran, et al. Lipid metabolic reprogramming in colorectal cancer: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1603032.
- [6] Medina Evora G, Brauer M, Letellier E. Host and microbiome lipid metabolism in colorectal cancer development and therapy [J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(11): 1041-1057.
- [7] Tang Haowen, Zhang Yuting, Zhao Danni, et al. Unlocking the lipid code: SREBPs as key drivers in gastrointestinal tumour metabolism [J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 190.
- [8] Pang Wenwen, Li Xiang, Yan Suying, et al. Bufalin suppresses colorectal cancer liver metastasis by inhibiting de novo fatty acid synthesis via the PI3K/AKT-mediated SREBP1/FASN pathway [J]. *Molecules*, 2025, 30(17): 3634.
- [9] Pesapane A, Capasso L, Del Sorbo M R, et al. Adipose-tumor crosstalk in colorectal cancer: identifying (epi) genetic biomarkers for tumor progression and cachexia [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 675.
- [10] Shang Yuru, Yang Qingxi, Zhang Runlin, et al. Lipid metabolism as a central driver of immune remodeling and therapeutic vulnerability in metastatic colorectal cancer [J]. *Lipids Health Dis*, 2026, 25(1): 154.
- [11] Wang Ming, Ge Fulin, Wu Cheng, et al. FASN promotes the stemness of cancer stem cells and protects colorectal cancer cells from ferroptosis by inhibiting the activation of SREBP2 [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1611375.
- [12] Zhou Xuan, Su Manman, Lu Jungu, et al. CD36: the bridge between lipids and tumors [J]. *Molecules*, 2024, 29(2): 531.
- [13] Liu Xiaojie, Sun Xue, Mu Wenqing, et al. Autophagic flux-lipid droplet biogenesis cascade sustains mitochondrial fitness in colorectal cancer cells adapted to acidosis [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 21.
- [14] Zhu Ran, Gu Shujiang, Tao Yuan, et al. Butyrate confers colorectal cancer cell resistance to anti-PD-1 therapy by promoting CPT1A-mediated fatty acid oxidation [J].

- Discov Oncol, 2025, 16(1): 935.
- [15] Wu Jing, Zhu Shan, Zang Guoxia, et al. CPT1A inhibition alleviates plasmacytoid dendritic cell-mediated immune suppression in colon cancer through fatty acid oxidation modulation[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(10): e012162.
 - [16] Xie Xiaoliang, Wang Wenjing, Zhang Haiming, et al. Cholesterol-induced colorectal cancer progression and its mitigation through gut microbiota remodeling and simvastatin treatment [J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 977.
 - [17] Nadukkandy A S, Blaize B, Kumar C D, et al. Non-coding RNAs as mediators of epithelial to mesenchymal transition in metastatic colorectal cancers [J]. Cell Signal, 2025, 127: 111605.
 - [18] He Weijing, Li Qingguo, Li Xinxiang. Acetyl-CoA regulates lipid metabolism and histone acetylation modification in cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(1): 188837.
 - [19] Pietraszek Gremplewicz K, Olszańska J, Domagalski M, et al. Dedifferentiation and metabolic reprogramming of human adipocytes in the tumor niche triggered by colorectal cancer cells[J]. Biol Res, 2025, 58(1): 75.
 - [20] Miao Shidi, Sun Mengzhuo, Zhang Beibei, et al. Multimodal deep learning: tumor and visceral fat impact on colorectal cancer occult peritoneal metastasis[J]. Eur Radiol, 2025, 35(8): 4522-4532.
 - [21] Sun Mingming, Yue Yinzi, Wang Xiaopeng, et al. ALKBH5-mediated upregulation of CPT1A promotes macrophage fatty acid metabolism and M2 macrophage polarization, facilitating malignant progression of colorectal cancer [J]. Exp Cell Res, 2024, 437(1): 113994.
 - [22] Sun Yuting, Lu Jiawei, Tung Lau E Y, et al. Fusobacterium nucleatum enhances cholesterol biosynthesis in colorectal cancer via miR-130a-3p-mediated AMPK inhibition, a process counteracted by butyrate[J]. Cancer Lett, 2025, 627: 217810.
 - [23] Fan Yating, Li Yang, Gu Xiangshuai, et al. Intestinal metabolites in colitis-associated carcinogenesis: building a bridge between host and microbiome [J]. Chin Med J (Engl), 2025, 138(16): 1961-1972.
 - [24] Dai Chunyu, Zheng Xuan, Zhu Jingxin, et al. Polysaccharides derived from Rosa rugosa cv. Plena ameliorate colorectal cancer by regulating intestinal microbiota composition and lipid metabolism pathway [J]. NPJ Sci Food, 2025, 9(1): 176.
 - [25] Coleman O I, Sorbie A, Riva A, et al. ATF6 activation alters colonic lipid metabolism causing tumour-associated microbial adaptation [J]. Nat Metab, 2025, 7(9): 1830-1850.
 - [26] Guo Chengxu, Wang Caixiang. Microbiota-host metabolism reprogramming in colorectal cancer: from pathogenesis to precision therapies [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1713614.
 - [27] Liu Xin, Lu Jiachun, Ni Xiangyu, et al. FASN promotes lipid metabolism and progression in colorectal cancer via the SP1/PLA2G4B axis [J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 122.
 - [28] Jog E, Jainarayanan A K, La Ferlita A, et al. Inhibiting de novo lipogenesis identifies a therapeutic vulnerability in therapy-resistant colorectal cancer [J]. Redox Biol, 2025, 79: 103458.
 - [29] Zhou Jiamin, He Xigan, Dai Weixing, et al. GPR37 promotes colorectal cancer against ferroptosis by reprogramming lipid metabolism via p38-SCD1 axis [J]. Apoptosis, 2024, 29(11-12): 1988-2001.
 - [30] Ren Yuliang, Chen Junjie, Zhan Xiangrong, et al. Liquid-liquid phase separation of GPS2-LATS1 promotes colorectal cancer progression by reprogramming lipid metabolism [J]. Oncogene, 2025, 44(39): 3741-3754.
 - [31] Gao Bo, Hu Jitao, Wu Hao, et al. Identification of lipid metabolism-related marker genes in colorectal cancer [J]. Am J Cancer Res, 2025, 15(5): 2022-2040.
 - [32] Zheng Zequn, Xu Xiaoling. Integrative multi-omics identification and functional validation of potential targets linking metabolism-immune-colorectal cancer causal pathway[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1649788.
 - [33] Huang Jianv, Wang Le, Zhang Xiang, et al. Discovery and validation of novel biomarkers for colorectal neoplasia detection via plasma metabolomics [J]. MedComm (2020), 2025, 6(6): e70201.
 - [34] Zheng Ran, Xiong Lianjie, Wang Jiaru, et al. Direct MS enabled discovery of lipid signatures with diagnostic implications in colorectal cancer [J]. J Pharm Biomed Anal, 2026, 268: 117198.
 - [35] Banerjee M, Zaytseva Y Y, Reusch E M, et al. FASN inhibition enhances the efficacy of chemotherapy in colorectal cancer by inhibiting the DNA damage response [J]. Cancer Res, 2026, 86(10): 2522-2536.
 - [36] Dalal P J, Singhal R, Hu Boyan, et al. Targeting HIF-2 α in colorectal cancer reveals a cholesterol biosynthesis-dependent ferroptotic vulnerability [J].

- Cancer Metab, 2026, 14(1): 5.
- [37] Chen Yunxi, Xu Ruoshi, Ying Huiqi, et al. Targeting lipid transport pathways: a new frontier in colorectal cancer therapy [J]. Dig Dis Sci, 2025, 70 (11): 3634–3642.
- [38] Sun Yu, Kong Deyang, Zhang Huiru, et al. Multi-omics analysis reveals different cholesterol metabolism subtypes in colorectal cancer [J]. Discov Oncol, 2025, 16 (1): 2149.
- [39] Soundararajan R, Maurin M M, Rodriguez-Silva J, et al. Integration of lipidomics with targeted, single cell, and spatial transcriptomics defines an unresolved pro-inflammatory state in colon cancer [J]. Gut, 2025, 74 (4): 586–602.
- [40] Luan Wenyu, Zhao Qi, Zhang Zheng, et al. Multidimensional decoding of colorectal cancer heterogeneity: artificial intelligence-enabled precision exploration of single-cell and spatial transcriptomics [J]. World J Gastrointest Oncol, 2025, 17(10): 110661.
- [41] Kavran A J, Bai Yulong, Rabe B, et al. Spatial genomics reveals cholesterol metabolism as a key factor in colorectal cancer immunotherapy resistance [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1549237.
- [42] Wang Weifeng, Lin Xuanhao, Zheng Chufa, et al. Integration of single-cell and bulk RNA-seq via machine learning to reveal ferroptosis- and lipid metabolism-driven immune landscape heterogeneity and predict immunotherapy response in colon cancer [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1699079.

收稿日期:2026-05-07