

· 综述 ·

非小细胞肺癌中脂质代谢的研究进展

常慧, 张雅萌, 丁选胜*

(中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198)

摘要 肿瘤细胞内的代谢重编程近年来受到了越来越多研究者的关注, 脂质代谢不但在细胞生长、凋亡、运动、膜稳态等过程中发挥重要作用, 还参与了调控机体化疗反应、肿瘤微环境、肿瘤免疫及耐药等多种生物学过程。文章综述了近年来有关非小细胞肺癌中脂肪酸、胆固醇和磷脂代谢方面的研究进展, 旨在为非小细胞肺癌预防、早期诊断和治疗提供新思路。

关键词 非小细胞肺癌; 脂质代谢; 肺癌治疗; 调脂

中图分类号 R734.2; Q493.5 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)01-0107-07
doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200116

引用本文 常慧, 张雅萌, 丁选胜. 非小细胞肺癌中脂质代谢的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 50(1): 107-113.
Cite this article as: CHANG Hui, ZHANG Yameng, DING Xuansheng. Research progress on lipid metabolism in non-small cell lung cancer[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(1): 107-113.

Research progress on lipid metabolism in non-small cell lung cancer

CHANG Hui, ZHANG Yameng, DING Xuansheng*

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract The metabolic reprogramming in cancer cells has recently attracted more and more attention from researchers. Lipid metabolism is involved in many cell processes such as cell growth, apoptosis, exercise, membrane homeostasis, chemotherapy response and drug resistance. This article summarizes the advances in research on fatty acids, cholesterol and phospholipid metabolism in non-small cell lung cancer, which may provide new ideas for the prevention, early diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer.

Key words non-small cell lung cancer; lipid metabolism; lung cancer therapy; lipid-lowering

在我国, 肺癌的发病率和病死率均居恶性肿瘤首位^[1]。组织学上, 肺癌可分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)。NSCLC 包括鳞癌 (鳞状细胞癌)、腺癌 (腺状细胞癌) 和大细胞癌, 约占所有肺癌患者的 85%^[2]。在治疗过程中, 化疗药物严重的不良反应、靶向治疗药物的高耐药率以及肿瘤免疫耐受微环境等均给 NSCLC 的治疗带来了诸多挑战, 因此亟待寻求治疗 NSCLC 的新思路和新策略。

1920 年, 德国科学家 Warburg 发现, 氧气充足的条件下, 肿瘤细胞的糖酵解活性强于正常细胞, 此即著名的“Warburg 效应”。近十几年来, 细胞代

谢改变在肿瘤中的重要作用开始被重新认识, 并且对肿瘤代谢的认识已经不再局限于糖酵解和三羧酸循环的改变, 诸多代谢通路包括脂肪酸代谢、谷氨酰胺代谢、胆固醇代谢、丝氨酸代谢、一碳单位代谢及胆碱代谢等, 在肿瘤细胞中均发生了重编程变化。在活细胞中, 脂质是维持细胞结构、提供能量和参与细胞信号传递的必需物质。脂质代谢可以产生多种生物活性中间体, 它们是通过激活多个信号通路而产生的, 也可以调节多个信号通路, 在调节细胞生长、增殖、分化、存活、凋亡、炎症、运动和细胞膜稳态等方面发挥着重要的作用。同样, 脂质代谢紊乱会改变细胞膜的组成和通透性, 导致多种肿瘤的发生和发展, 在结肠癌、乳腺癌、肺癌和前列

腺癌等肿瘤中均已发现异常的脂质代谢^[3]。根据国际脂类分类和命名委员会,脂类目前分为 8 大类:脂肪酸、甘油脂、甘油磷脂、鞘脂类、固醇脂质、孕烯醇酮脂、糖脂和聚酮。目前认为与肿瘤发展和化疗最相关的脂类是脂肪酸、甘油脂类、甘油磷脂、鞘磷脂和甾醇脂类^[4]。人体内的脂质根据来源又可以分为饮食来源的脂质和内源性脂质,一些研究发现,术前血清高密度脂蛋白胆固醇水平的降低与非小细胞肺癌患者的生存不良有关^[5]。然而在一项针对高胆固醇饮食和肺癌发生率的 Meta 分析中,却发现并无足够的证据证明高胆固醇饮食与肺癌发生的风险有明显相关性^[6],这些实验结果的差异可能是由一些不可控因素例如肥胖、胰岛素抵抗、吸烟习惯或可能导致胆固醇水平降低的潜在疾病引起的。因此血清胆固醇与肺癌之间的关系仍需进一步的精心设计与研究。本文重点阐述内源性脂质的代谢与非小细胞肺癌的关系。

1 脂肪酸代谢与非小细胞肺癌

在肿瘤细胞中,高速率的从头合成产生大量单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids, MUFA) 被认为是继葡萄糖和谷氨酰胺代谢改变之后第 3 个典型的肿瘤特征^[7]。细胞中的脂肪酸通常以三酰甘油 (triglycerides, TGs) 的形式储存在脂滴中,并通过三酰甘油脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL)、激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 和单酰基甘油脂肪酶 (monoacylglycerlipase, MAGL) 等作用释放出游离脂肪酸。Currie 等^[8]发现在 NSCLC 细胞内存在脂肪酸有关合成酶高表达的现象。高水平的脂肪酸合成酶不但促进了肿瘤细胞的生长,还提高了 NSCLC 细胞转移能力和对顺铂的耐药性^[9]。脂肪酸合成的第一个步骤是由乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 介导的,在哺乳动物中,ACC 由两个相关的酶 ACC1 和 ACC2 编码,催化乙酰辅酶 A 形成丙二酰辅酶 A。ACC1 编码的细胞质异构体被认为是控制脂肪酸合成的主要异构体,而 ACC2 则与线粒体外膜相连,其催化产物丙二酰辅酶 A 可以阻止肉碱棕榈酰转移酶-1 (carnitine palmitoyl transferase-1, CPT-1) 的功能,阻止脂肪酸进入线粒体进行脂肪酸氧化^[10]。最近的研究证实肿瘤细胞表型,取决于 FA 合成或 FA 氧化,前者特点是 ACC1 的过度

表达,后者特点是一个不活跃的非羟基化 ACC2 和脯氨酸羟化酶 3 (prolyl hydroxylase domain-containing protein 3, PHD3) 的缺乏^[11]。当细胞能量较低时,AMP 水平高于 ATP 水平,AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 使 ACC1 和 ACC2 磷酸化并失活^[12]从而促进脂肪酸氧化,恢复生物能量稳态。相反,在营养丰富的情况下,PHD3 羟基化并激活 ACC2,抑制线粒体脂肪酸氧化。可见,脂肪酸氧化过程受 AMPK 和 PHD3 的双重调控,摸清脂肪酸的合成代谢和分解代谢之间的关联有助于更好的开发靶向药物,相应的通路不仅控制脂质本身,还控制调节一些代谢中间体的活性。

脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FASN) 可以催化乙酰辅酶 A 或者丙二酰辅酶 A 生成脂肪酸,也是脂肪酸合成代谢的关键酶之一, FASN 除了定位于在细胞质中以外,还可以整合到膜室中,并可被 ERBB2 等膜受体酪氨酸激酶或 mTORC1 的组成部分丝氨酸/苏氨酸激酶 mTOR 激活磷酸化。值得注意的是,FASN 已被证明在乳腺癌和胰腺癌中可以与棕榈酰化的脂筏蛋白 caveolin-1 相互作用,使得靶向 FASN 后在抑制肿瘤增长的同时也会通过一种 caveolin-1 依赖的途径促进肿瘤细胞迁移^[8,13]。Ali 等^[14]发现表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 棕榈酰化在具有突变型 EGFR 并对酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 耐药的 NSCLC 中特异性表达,突变的 EGFR 可以在固醇调节元件结合蛋白 1 的介导下激活 FASN, FASN 反过来促进 EGFR 棕榈酰化,产生 TKI 抗性, FASN 的选择性抑制剂奥利司他可以抑制这种作用。

缺氧环境可以通过调节参与 FA 去饱和酶的活性,影响肿瘤细胞调节细胞脂质代谢的能力。低氧可以诱导形成活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 并导致脂质过氧化,在这方面,硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (stearyl coenzyme A desaturase, SCD) 的作用得到了广泛的关注,它是固定在内质网膜的整合蛋白,可以催化棕榈酰辅酶 A 和硬脂酰辅酶 A 的 Δ^9 位置形成双键,生成单不饱和脂肪酸。由于该反应需要氧气,小鼠实验显示 SCD 可以在间断低氧的条件下被诱导产生^[15],这说明了在缺氧的肿瘤微环境中,肿瘤细胞可以通过增加 SCD 的水平来弥补单不饱和脂肪酸合成的不足。此外, Δ^5

脂肪酸去饱和酶 FADS1 和 Δ^6 脂肪酸去饱和酶 FADS2 的作用也逐渐被认知^[16], 这些酶参与多不饱和脂肪酸的生成, 而多不饱和脂肪酸是炎症和免疫反应的重要调节因子。SCD1 在肺癌细胞中普遍高表达, 与肺癌的肿瘤发生、发展及生存率密切相关^[17]。研究发现, 在 SCD1 基因的启动子中存在固醇调节元件和核因子结合位点的基因序列, 并且其活化过程受上游基因 PPAR γ 的调控^[18]。过表达 SCD1 可以激活 EGFR/PI3K/Akt 信号通路, 促进 A549 和 H1573 细胞对吉非替尼耐药, 具体机制可能与 SCD1 的 Y55 位点可直接与 EGFR 结合有关^[19]。自 2006 年以来, 肿瘤干细胞的概念被不断提及, 肿瘤干细胞的存在是肿瘤细胞不断增殖并逃避化疗的不竭动力。有研究人员发现, 在肺癌干细胞中, SCD1 还可以通过激活 Wnt/catenin 通路上调 YAP 和 PDZ 水平, 从而促进干细胞增殖^[20]。Pisanu 等^[21]指出, 联合使用 SCD1 抑制剂治疗肺癌干细胞可以逆转对顺铂的耐药性, 同时 SCD1 活性

的抑制会破坏配体诱导的 EGFR 磷酸化进而影响细胞增殖。

除了从头合成以外, 细胞还可以通过细胞分化簇 36 (CD36) 从外界环境吸收脂肪酸。Pascual 等^[22]研究发现, 负责摄取脂肪酸的蛋白 CD36 是具有转移潜能肿瘤细胞的标志物, 其预后较差。可见 CD36 可能是抑制肿瘤细胞的转移的潜在靶点。通过上调脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding protein, FABP) 是另一种促进肿瘤细胞摄取脂质的机制^[23] (见图 1)。有研究发现 FABP3 和 FABP4 在 NSCLC 中高表达, 且与晚期肿瘤淋巴结转移 (TNM) 分期有显著的相关性, 并且与非小细胞肺癌患者的总体生存率呈负相关^[24]。虽然脂肪酸代谢与 NSCLC 的联系以及调控脂肪酸代谢的机制仍需进一步研究, 但上述研究扩展了对 NSCLC 进展中脂肪酸代谢的知识, 为寻找新的抗代谢疗法提供了潜在的新靶点。

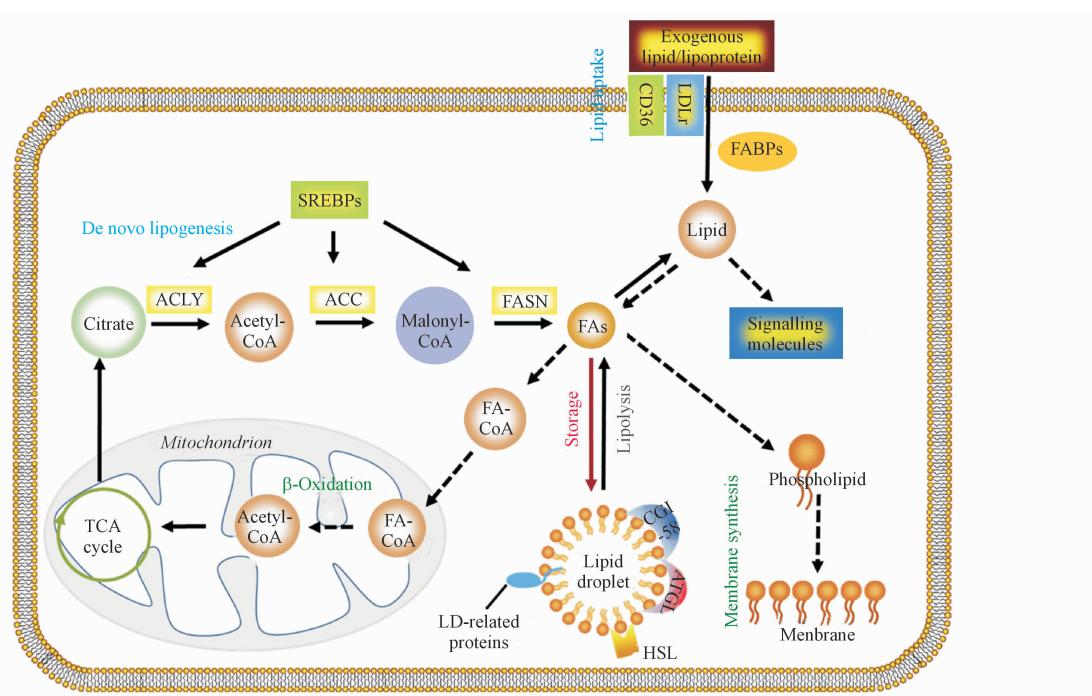


Figure 1 Fatty acid metabolic pathways in cancer^[23]

ACC: acetyl-CoA carboxylase; ACLY: ATP citrate lyase; ATGL: adipose triglyceride lipase; CD36: cluster of differentiation 36; CGI-58: Comparative gene identification 58; FA: fatty acid; FABPs: fatty acid binding proteins; FASN: fatty acid synthase; HSL: hormone sensitive lipase; LDLR: low density lipoprotein receptor; SREBPs: sterol-regulatory element binding proteins; TCA cycle: tricarboxylic acid cycle

2 胆固醇代谢与非小细胞肺癌

胆固醇稳态受到一个复杂的蛋白网络的严格调控, 包括其摄入、合成、外排、代谢和酯化。固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding

protein, SREBP) 和肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 是胆固醇稳态的关键调控因子。哺乳动物细胞中可以表达 3 种 SREBP 亚型。SREBP-1a、SREBP-1c 和 SREBP-2。SREBP-1a 和 1c 是由基因

SREBF1 编码的, SREBP-1c 主要调控脂肪酸合成所需基因的表达, 而 SREBP-1a 则能够调控脂肪酸和胆固醇合成、胆固醇摄取。*SREBF2* 基因编码的 SREBP-2 对调节胆固醇合成和摄取具有相对特异性。因此 SREBP2 对于肿瘤细胞胆固醇代谢意义重大^[25]。内质网中胆固醇的降低会触发 SREBP2 和 SREBP 裂解活化蛋白 (SREBP cleavage-activa-

tion protein, SCAP) 的复合物从内质网转移到高尔基体, 随后 SREBP2 被裂解释放, 其 NH₂ 端转录因子进入细胞核激活胆固醇合成基因羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA reductase, HMGCR) 的转录并促进胆固醇经低密度脂蛋白受体摄入细胞。胆固醇过度积累会导致 LXR_s 上调, 进而激活 ABCA1, ABCG1 等来调节胆固醇外排^[26] (见图 2)。

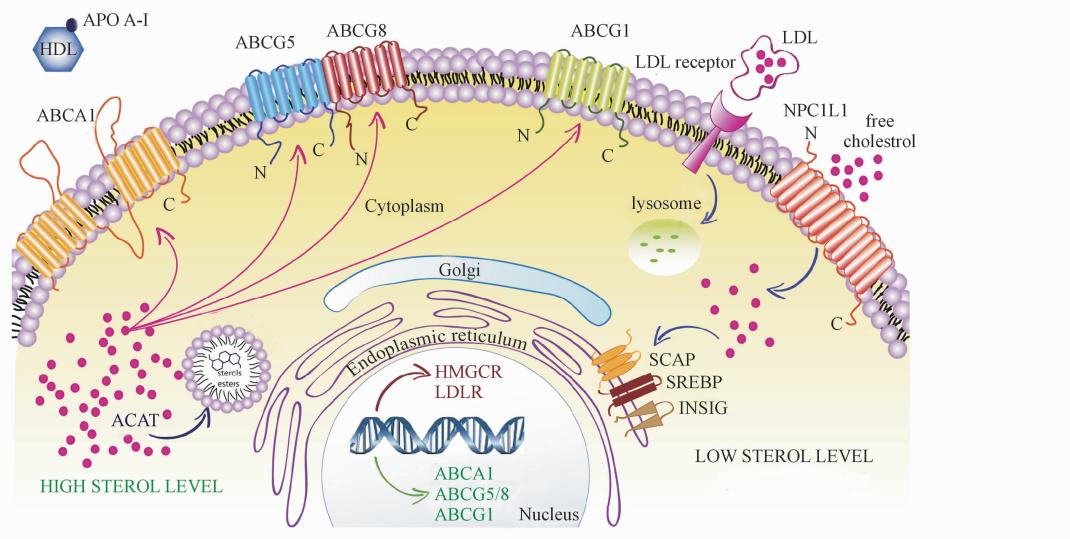


Figure 2 Transcriptional regulation of cholesterol metabolism during high and low intracellular sterol levels^[26]

APO A-I: apolipoprotein A-I; HDL: high density lipoprotein; ABCA1: ATP binding cassette transporter A1; LDL: low density lipoprotein; NPC1L1: Niemann-Pick C1-like 1; ACAT: acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase; HMGCR: 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; LDLR: low density lipoprotein receptor; SREBP: sterol-regulatory element binding proteins; SCAP: SREBP-cleavage activation protein; INSIG: insulin-induced gene

在正常细胞中, 通过转录调节参与脂质生物合成的关键基因, 胆固醇生成速率处于一个较低的水平。而肿瘤细胞可以通过 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK/ERK1/2、HIF-1 α 、p53 和 SHH 通路调节和激活 SREBP-1, 使生长因子或类固醇激素受体的信号活性增加^[27]。目前在前列腺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌和肺癌等中均发现了高水平的胆固醇^[3]。另外胆固醇暴露在空气中很容易被氧化, 氧甾醇的生成速率被认为与胆固醇合成的速率成正比。氧甾醇可以通过与 Insig1、Insig2 和 LXR_s 结合, 调控胆固醇合成中的关键酶 HMGCR 的转录并干扰 ERK、Hedgehog 和 Wnt 通路, 减缓细胞增殖, 刺激细胞死亡^[3]。

胆固醇转运蛋白 NPC1L1 是另一种介导胆固醇流入的蛋白, 位于肠上皮细胞膜上, 参与游离胆固醇进入肠上皮细胞的吸收过程。NPC1L1 基因敲除可通过下调血浆胆固醇、炎症反应、 β -catenin、p-c-jun 和 p-ERK 水平来预防大肠埃希菌相关癌变

的发生^[28], 然而其在 NSCLC 中的作用尚未见报道, 鉴于其在胆固醇代谢中的重要作用, 推测其可能与 NSCLC 的发生有关。

另一方面, 胆固醇还参与了肿瘤细胞的耐药过程, 例如 Chen 等^[29] 观察到在 NSCLC 中与吉非替尼敏感细胞相比, 吉非替尼耐药细胞的脂筏内胆固醇水平明显升高, 将脂筏胆固醇耗竭后细胞恢复了对吉非替尼的敏感性。考来烯胺和桦木醇可以通过抑制 SREBP/SCAP 或者 SREBP, 提高 NSCLC 患者对吉非替尼的敏感性^[30]。

3 磷脂代谢与非小细胞肺癌

细胞膜主要由 5 种磷脂组成: 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS)、磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 和鞘磷脂 (sphingomyelin, SM)。磷脂双分子层构成了细胞膜的支架, 在控制物质进出和信号

传递过程中发挥着重要作用,磷脂水平异常与许多疾病的发生发展有关。目前有关磷脂与肿瘤关系的研究主要停留在磷脂作为生物标志物方面。例如 Chen 等^[31]使用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UHPLC-Q-TOF/MS)对早期 NSCLC 患者、肺良性疾病患者和健康对照者的血清进行非靶向脂质组学分析,发现早期 NSCLC 患者的脂质代谢谱发生了显著变化,其中 PC 和 PE 的可以作为早期 NSCLC 的生物标志物。PS 在正常生理条件下位于细胞膜内侧,肿瘤细胞中的 PS 在磷脂转位蛋白酶失活或 Ca^{2+} 依赖的许多酶作用下,被转运到细胞膜的外叶^[32]。利用 PS 外翻特性,目前已经有许多靶向肿瘤 PS 的分子被开发出来以治疗不同的肿瘤^[33]。暴露在细胞膜外叶上的 PS 标志物下一步就会被巨噬细胞和吞噬凋亡细胞识别,然而在许多肿瘤包括 NSCLC 中均发生了 CD47 过表达,其通过与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein alpha, SIRP α)结合而抑制对肿瘤细胞吞噬作用,CD47 靶向制剂 SIRP α D1-Fc 被证明可以增强吞噬细胞的吞噬作用,增强机体对 NSCLC 的免疫力^[34]。

酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASM)是鞘脂类物质代谢的关键酶,其主要存在于溶酶体中,可以催化鞘磷脂分解为神经酰胺和磷酸胆碱,其中神经酰胺在酸性神经酰胺激酶作用下产生鞘氨醇,磷酸化的鞘氨醇 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)具有与神经酰胺相反的生物学功能,两者可以在体内相互转化,当 S1P 含量高于神经酰胺时,细胞就会发展成为肿瘤细胞。临床样本分析显示,腺癌和鳞状细胞癌患者的血液以及肺肿瘤组织中 ASM 活性增加,将 ASM 敲除可以提高鞘磷脂和神经酰胺含量的比值,促进 H520 细胞凋亡,进一步的研究指出敲除 ASM 后小鼠肿瘤细胞内的活化 T 细胞和细胞因子受体数量均有所增加,提示 ASM 可能是 NSCLC 免疫疗法的新有效靶点^[35]。

4 针对 NSCLC 脂质代谢紊乱的调脂作用药物应用现状

4.1 降脂药物

大量临床前和临床数据表明,包括 NSCLC 在内的多种肿瘤依赖于过度活跃的 FA 生成。FASN 揭示了抗肿瘤药物靶点的典型特征:在肿瘤中过表

达;它是肿瘤生长所必需的;它很容易被小分子抑制剂获得。然而,由于药物动力学不良、生物利用度低、以及不良反应严重等原因,现有的 FASN 靶向药物大多不适合临床使用^[7]。奥利司他是已经上市的 FASN 抑制剂,主要用于肥胖症的治疗,现发现其可以抑制 EGFR 棕榈酰化而缓解 NSCLC 耐药^[14]。与之相似的是,非诺贝特作为第 3 代贝特类降脂药物,除了降低胆固醇和三酰甘油水平外还可以提高血浆高密度脂蛋白水平,临幊上被广泛用于治疗高胆固醇血症和高脂血症。研究显示非诺贝特属于 FASN 的抑制剂,NSCLC 的体内体外实验均表明非诺贝特可以抑制肿瘤生长^[36]。与此同时由 Nimbus 公司研发的化合物 ND-646(ACC 选择性抑制剂)已经在 2017 年开始了针对 NSCLC 的临幊试验^[9]。

近年来,降脂药物如他汀类药物单独使用或与治疗药物联合使用的研宄越来越多。他汀类药物是 HMGR 抑制剂,通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶抑制细胞内甲羟戊酸,从而降低细胞内胆固醇合成。一项针对 2007~2011 年间 19 974 名肺癌患者的 Meta 分析结果表明,诊断后使用阿托伐他汀和辛伐他汀可以显著提高患者生存率^[37]。洛伐他汀作为第一代他汀类药物,除了抑制 HMGR 以外还可通过抑制微小染色体维持蛋白 2(minichromosome maintenance 2, MCM2)来阻滞细胞周期,抑制 NSCLC 的发生^[38]。另外,抑制 SCD1 活性也被证明可以降低 NSCLC 细胞的存活率,将 SCD1 抑制剂 g-PPT(人参皂苷衍生物)与吉非替尼联用可以显著逆转吉非替尼耐药现象^[39]。

4.2 调节脂质过氧化药物

氧化应激导致细胞损伤的基本途径有 3 种:细胞膜脂质过氧化、蛋白质氧化修饰和 DNA 损伤。脂质过氧化作用影响细胞膜和其他含脂结构。脂质 β 氧化后通常会释放出氧气,然后通过线粒体呼吸链将其还原为水。同时,脂质也可以被高效的 ROS 引发剂氧化,特别是羟基自由基和过氧化氢自由基。脂质过氧化氢自由基是一个非常不稳定的分子,它可以与相邻的另一种脂肪酸结合形成脂质过氧化氢和不同的脂质自由基,或者它可以与自身反应,脂质过氧化氢也可以分解为脂质过氧化氢自由基和羟基自由基。前期形成的脂质自由基可与氧反应生成另一种脂质过氧化自由基,以此类推。因此,这个过程被称为“脂质过氧化的连锁反应”

其反应的主要中间产物是脂质过氧化氢,它可以扰乱细胞和线粒体膜结构,产生细胞毒效应^[40]。

姜黄素是一种从姜黄中分离得到的二酮类活性成分,具有调血脂、抗肿瘤、抗炎、抗氧化的功效。在包括肺癌在内的许多肿瘤中均有报道。姜黄素可通过刺激 PPAR γ -LXR-ABCA1 通路介导的脂肪细胞胆固醇外排,抑制多种肿瘤的发生和发展^[41]。肺癌细胞暴露于姜黄素后,ROS、细胞内 Ca²⁺ 和内质网应激增加。这些信号导致线粒体膜电位丧失,并最终导致 Caspase 3 的激活^[42]。与之相似的是花姜酮,一种从球姜中提取的环倍半萜天然化合物,其可以通过促进 p53 表达和诱导线粒体 Caspase 3 和 Caspase 9 激活两种途径增加 NSCLC 对顺铂化疗的敏感性^[43]。槲皮素属于多酚类黄酮化合物,具有抗氧化、扩血管、降血脂和抗肿瘤等多重功效。有文献证实槲皮素可以显著提高血浆非酶抗氧化能力,降低脂质过氧化,保护乳腺癌治疗过程中阿霉素和多西紫杉醇引起的氧化损伤^[44],也可以通过抑制 Hsp70 增强肺癌细胞株 A549 和 H460 对吉西他滨的化学敏感性^[45]。此外还有小檗碱通过增加活性氧生成,使得 Bax 和 Bcl-2 的含量失衡,导致线粒体膜电位破坏,活化的 Caspase 9 和 Caspase 3 裂解 PARP,导致 A549 细胞凋亡^[46]。

5 总结与展望

脂质代谢和肺癌之间的关系是近年来的研究热点,其涉及到 p53、c-myc、 β -catenin、mTOR、p-c-jun 和 p-ERK 等复杂的信号通路的调控。异常的脂质代谢尤其是大量的脂肪酸从头合成可以为肿瘤细胞提供增殖所需的细胞膜成分和脂类信号分子。虽然临床前研究和临床试验揭示了脂质代谢在肿瘤生长和转移中的重要作用,然而大多数的研究都集中在脂质代谢的某一方面,并没有完全考虑到其动态的整体性和环境条件的复杂控制影响。进一步的研究需要研究肿瘤细胞在不同条件刺激下是否继续保持诸如从头合成的代谢特点和代谢过程。另外,中药具有成分复杂性和生物效应多样性的特点,这既是其优点也是其缺点,目前关于中药治疗 NSCLC 的物质基础与作用机制尚待继续研究。相信随着中药提取工艺技术的不断进步,中药活性成分/单体单独或者联合使用的用药方案将成为治疗 NSCLC 的新的研究方向。

参考文献

- [1] Chen W,Zheng R,Zuo T,*et al*. National cancer incidence and mortality in China,2012[J]. *Chin J Cancer Res*,2016,28(1):1–11.
- [2] Travis WD,Brambilla E,Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer; relevance for clinical practice and clinical trials [J]. *J Clin Oncol*,2013,31(8):992–1001.
- [3] Long J,Zhang CJ,Zhu N,*et al*. Lipid metabolism and carcinogenesis,cancer development [J]. *Am J Cancer Res*,2018,8(5):778–791.
- [4] Huang CF,Freter C. Lipid metabolism,apoptosis and cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*,2015,16(1):924–949.
- [5] Chi PD,Liu W,Chen H,*et al*. High-density lipoprotein cholesterol is a favorable prognostic factor and negatively correlated with C-reactive protein level in non-small cell lung carcinoma [J]. *PLoS One*,2014,9(3):e91080.
- [6] Lin XJ,Liu LL,Fu YY,*et al*. Dietary cholesterol intake and risk of lung cancer: a Meta-analysis [J]. *Nutrients*,2018,10(2):E185.
- [7] Röhrig F,Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*,2016,16(11):732–749.
- [8] Currie E,Schulze A,Zechner R,*et al*. Cellular fatty acid metabolism and cancer [J]. *Cell Metab*,2013,18(2):153–161.
- [9] Yang L,Zhang FQ,Wang X,*et al*. A FASN-TGF- β 1-FASN regulatory loop contributes to high EMT/metastatic potential of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*,2016,7(34):55543–55554.
- [10] Svensson RU,Parker SJ,Eichner LJ,*et al*. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models [J]. *Nat Med*,2016,22(10):1108–1119.
- [11] Grunt TW. Interacting cancer machineries: cell signaling, lipid metabolism, and epigenetics [J]. *Trends Endocrinol Metab*,2018,29(2):86–98.
- [12] Park SH,Gammon SR,Knippers JD,*et al*. Phosphorylation-activity relationships of AMPK and acetyl-CoA carboxylase in muscle [J]. *J Appl Physiol*,2002,92(6):2475–2482.
- [13] Witkiewicz AK,Nguyen KH,Dasgupta A,*et al*. Co-expression of fatty acid synthase and caveolin-1 in pancreatic ductal adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical outcome [J]. *Cell Cycle*,2008,7(19):3021–3025.
- [14] Ali A,Levintini E,Teo JT,*et al*. Fatty acid synthase mediates EGFR palmitoylation in EGFR mutated non-small cell lung cancer [J]. *EMBO Mol Med*,2018,10(3):e8313.
- [15] Li JG,Bosch-Marce M,Nanayakkara A,*et al*. Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Physiol Genomics*,2006,25(3):450–457.

- [16] Tosi F, Sartori F, Guarini P, et al. Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, **824**: 61–81.
- [17] Huang J, Fan XX, He JX, et al. SCD1 is associated with tumor promotion, late stage and poor survival in lung adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(26): 39970–39979.
- [18] Yao DW, Luo J, He QY, et al. SCD1 alters long-chain fatty acid (LCFA) composition and its expression is directly regulated by SREBP-1 and PPAR γ 1 in dairy goat mammary cells [J]. *J Cell Physiol*, 2017, **232**(3): 635–649.
- [19] Zhang JQ, Song F, Zhao XJ, et al. EGFR modulates monounsaturated fatty acid synthesis through phosphorylation of SCD1 in lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, **16**(1): 127.
- [20] Noto A, De Vitis C, Pisanu ME, et al. Stearoyl-CoA-desaturase 1 regulates lung cancer stemness via stabilization and nuclear localization of YAP/TAZ [J]. *Oncogene*, 2017, **36**(32): 4671–4672.
- [21] Pisanu ME, Noto A, De Vitis C, et al. Blockade of stearoyl-CoA-desaturase 1 activity reverts resistance to cisplatin in lung cancer stem cells [J]. *Cancer Lett*, 2017, **406**: 93–104.
- [22] Pascual G, Avgustinova A, Mejett S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36 [J]. *Nature*, 2017, **541**(7635): 41–45.
- [23] Liu QP, Luo Q, Halim A, et al. Targeting lipid metabolism of cancer cells: a promising therapeutic strategy for cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, **401**: 39–45.
- [24] Tang ZY, Shen Q, Xie H, et al. Elevated expression of FABP3 and FABP4 cooperatively correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(29): 46253–46262.
- [25] Cheng X, Li JY, Guo DL. SCAP/SREBPs are central players in lipid metabolism and novel metabolic targets in cancer therapy [J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, **18**(6): 484–493.
- [26] Bovenga F, Sabbà C, Moschetta A. Uncoupling nuclear receptor LXR and cholesterol metabolism in cancer [J]. *Cell Metab*, 2015, **21**(4): 517–526.
- [27] Gorin A, Gabitova L, Astsaturov I. Regulation of cholesterol biosynthesis and cancer signaling [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, **12**(6): 710–716.
- [28] He JM, Shin H, Wei X, et al. NPC1L1 knockout protects against colitis-associated tumorigenesis in mice [J]. *BMC Cancer*, 2015, **15**: 189.
- [29] Chen QF, Pan ZZ, Zhao M, et al. High cholesterol in lipid rafts reduces the sensitivity to EGFR-TKI therapy in non-small cell lung cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(9): 6722–6732.
- [30] Li JJ, Yan H, Zhao L, et al. Inhibition of SREBP increases gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(32): 52392–52403.
- [31] Chen Y, Ma Z, Shen X, et al. Serum Lipidomics profiling to identify biomarkers for non-small cell lung cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2018, **2018**: 5276240.
- [32] Belhocine TZ, Prato FS. Transbilayer phospholipids molecular imaging [J]. *EJNMMI Res*, 2011, **1**(1): 17.
- [33] Sharma B, Kanwar SS. Phosphatidylserine: a cancer cell targeting biomarker [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, **52**(1): 17–25.
- [34] Zhang XY, Fan JJ, Wang SF, et al. Targeting CD47 and autophagy elicited enhanced antitumor effects in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, **5**(5): 363–375.
- [35] Kachler K, Bailer M, Heim L, et al. Enhanced acid sphingomyelinase activity drives immune evasion and tumor growth in non-small cell lung carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2017, **77**(21): 5963–5976.
- [36] Lian X, Wang G, Zhou HL, et al. Anticancer properties of fenofibrate: a repurposing use [J]. *J Cancer*, 2018, **9**(9): 1527–1537.
- [37] Ung MH, MacKenzie TA, Onega TL, et al. Statins associate with improved mortality among patients with certain histological subtypes of lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, **126**: 89–96.
- [38] Zhang X, Teng Y, Yang F, et al. MCM2 is a therapeutic target of lovastatin in human non-small cell lung carcinomas [J]. *Oncol Rep*, 2015, **33**(5): 2599–2605.
- [39] Huang QF, Wang QG, Li D, et al. Co-administration of 20 (S)-protopanaxatriol (g-PPT) and EGFR-TKI overcomes EGFR-TKI resistance by decreasing SCD1 induced lipid accumulation in non-small cell lung cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, **38**(1): 129.
- [40] Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Dmitriev AA, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(29): 44879–44905.
- [41] Dong SZ, Zhao SP, Wu ZH, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPAR γ -LXR α -ABCA1 passway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, **358**(1/2): 281–285.
- [42] Mehta HJ, Patel V, Sadikot RT. Curcumin and lung cancer: a review [J]. *Target Oncol*, 2014, **9**(4): 295–310.
- [43] Hu ZH, Zeng QL, Zhang B, et al. Promotion of p53 expression and reactive oxidative stress production is involved in zeronbone-induced cisplatin sensitization of non-small cell lung cancer cells [J]. *Biochimie*, 2014, **107**(Pt B): 257–262.
- [44] Tabaczar S, Pieniazek A, Czepas J, et al. Quercetin attenuates oxidative stress in the blood plasma of rats bearing DMBA-induced mammary cancer and treated with a combination of doxorubicin and docetaxel [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2013, **32**(4): 535–543.
- [45] Lee SH, Lee EJ, Min KH, et al. Quercetin enhances chemosensitivity to gemcitabine in lung cancer cells by inhibiting heat shock protein 70 expression [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, **16**(6): 235–243.
- [46] Rao PC, Begum S, Sahai M, et al. Coptisine-induced cell cycle arrest at G₂/M phase and reactive oxygen species-dependent mitochondria-mediated apoptosis in non-small-cell lung cancer A549 cells [J]. *Tumour Biol*, 2017, **39**(3): 1393395099.