



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.014
China Journal of General Surgery, 2024, 33(4):642-648.

· 文献综述 ·

脂肪酸代谢相关酶在胃癌中的研究进展

金惠敏¹, 周韵澜², 汪逸舟¹, 陈雨洁¹, 李冬冬¹, 陈磊¹

(上海交通大学医学院附属新华医院 1. 普通外科 2. 检验科, 上海 200092)

摘要

脂质代谢异常在肿瘤的发生演进、药物治疗抵抗、转移过程中起到重要作用。脂肪酸代谢是脂质代谢的主要组成部分, 其代谢过程中的一些关键酶成为研究热点。笔者就四种脂肪酸代谢相关酶(脂肪酸合成酶、固醇调节元件结合蛋白1、肉碱脂酰转移酶1和CD36)在胃癌发生发展中的作用以及其对胃癌的诊断、治疗及预后评估的潜在意义作一综述。

关键词

胃肿瘤; 脂类代谢; 脂肪酸合成酶; 综述
中图分类号: R735.2

Research progress of fatty acid metabolism-related enzymes in gastric cancer

JIN Huimin¹, ZHOU Yunlan², WANG Yizhou¹, CHEN Yujie¹, LI Dongdong¹, CHEN Lei¹

(1. Department of General Surgery 2. Department of Laboratory Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract

Abnormal lipid metabolism plays an important role in the initiation and progression of tumors, as well as in their resistance to drug therapy and metastasis. Fatty acid metabolism is the main component of lipid metabolism, and some key enzymes in this metabolic process have become the focus of research. Here, the authors address four fatty acid metabolism-related enzymes (fatty acid synthetase, sterol regulatory element-binding protein 1, carnitine palmitoyltransferase 1, and CD36) in terms of their roles in the occurrence and development of gastric cancer as well as their potential significance in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of gastric cancer

Key words

Stomach Neoplasms; Lipid Metabolism; Fatty Acid Synthases; Review
CLC number: R735.2

胃癌是全球第四大癌症死亡原因, 其发病率位居所有肿瘤发病的第五位; 2020年全球新增病例1 100 000例(占所有癌症病例的5.6%), 新增死

亡7 600 000例(占所有癌症病例的7.7%)^[1]。2020年我国胃癌新发病例约占全球新增病例的40%, 新增死亡病例约291 200例, 其发病率和病死率在恶

基金项目: 上海市卫生健康委员会科研基金资助项目(202340054)。

收稿日期: 2023-12-14; 修订日期: 2024-02-05。

作者简介: 金惠敏, 上海交通大学医学院附属新华医院硕士研究生, 主要从事胃癌方面的研究。

通信作者: 陈磊, Email: chenlei@xinhumed.com.cn

性肿瘤中均居第三位^[2-3]。近年来,关于肿瘤代谢方面的研究备受关注,根据 Reinfeld 等^[4]研究,葡萄糖代谢发生在浸润免疫细胞,而谷氨酰胺和脂质主要由肿瘤细胞消耗。脂质代谢异常已被证实发生在肿瘤的发生演进、药物治疗抵抗、转移过程中起到重要作用^[5],脂质除了储能、供能等生物学功能外,对细胞膜的构成以及细胞信号分子传递也具有重要作用^[6]。脂肪分解代谢产生大量脂肪酸是肿瘤细胞生存所必需的,肿瘤细胞依赖于脂肪酸的从头合成和外源性脂肪酸摄取,为它们提供快速增殖所需的能量,并支持促进肿瘤发生和进展^[7-9]。脂肪酸代谢是脂质代谢的主要组成部分,脂肪酸的产生和分解代谢对正常细胞是必不可少的,它们在肿瘤的发生和演进中也起到了独特的作用^[10]。目前的研究^[10-11]已经证实,肿瘤的脂肪酸代谢重编程主要为脂肪酸的从头合成增加、脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)增强以及参与合成生物膜和脂质信号分子,激活引发一系列下游信号事件,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,也减少了肿瘤细胞对抗肿瘤药物的摄取从而增加肿瘤的耐药性。脂肪酸代谢重编程与恶性肿瘤的生物学行为密切相关。笔者通过回顾胃癌细胞脂肪酸代谢的机制,并且阐述脂肪酸代谢的重要酶类作为监测胃癌转移、疗效和预后的生物标志物的可行性。为减少肿瘤细胞可以利用的脂质、针对肿瘤细胞脂肪酸代谢的靶点进行胃癌代谢干预提供依据。

1 脂肪酸代谢相关酶的功能

脂肪酸摄取、合成和FAO的增强是癌细胞播散转移和治疗抵抗的通用机制,在肿瘤细胞生长、转移以及上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)中发挥重要作用。催化脂肪酸从头合成的酶脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)和其上游蛋白固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1)、调控脂肪酸分解代谢的肉碱脂酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)、控制脂肪酸摄取的CD36都是调控胃癌脂肪酸代谢的关键酶,均在胃癌细胞中显著上调。

1.1 CD36

CD36是一种清道夫受体,调节多种细胞的脂

质摄取、免疫识别、炎症、分子黏附和死亡^[12]。CD36通过允许细胞从胞外微环境中摄取脂质并促进脂肪酸的氧化产生ATP来刺激肿瘤的发展和转移^[13-15]。研究^[16]发现,棕榈酸通过CD36介导的Akt磷酸化促进胃癌转移。CD36也可以作为硫化氢(H₂S)的直接靶分子,激活细胞质中的长链脂肪酸,导致肿瘤细胞脂质代谢重新编程^[17]。研究^[18]还发现,高脂肪酸摄取通过诱导O-GlcN酰化糖基化和激活核因子-β途径,促进CD36的转录,导致胃癌转移,形成恶性循环。脂肪组织有利于胃癌的腹膜转移(peritoneal metastasis, PM)也与CD36有关。CD36允许肿瘤细胞从微环境中摄取游离脂肪酸,通过FAO代谢提供能量,从而促进PM。腹腔内的缺氧环境诱导CD36高表达,有助于胃癌细胞的迁移和侵袭以及利用外源性游离脂肪酸促进腹膜肿瘤的生长;同时PM中CD36高表达也与其预后有关。缺氧对CD36表达的调节可能是PM发生发展过程中的关键步骤^[19]。

1.2 FASN

FASN参与脂肪酸的从头合成,是目前被研究最广泛的脂肪酸代谢相关酶。FASN以乙酰辅酶A为引物,NADPH为中间还原剂,催化碳水化合物合成代谢转化为脂肪酸。FASN在胃癌癌前病变的形成中起着至关重要的作用,同时在早期胃癌中就已经有高表达^[20]。有研究^[21]分析了FASN在46例胃癌原发灶组织、28例胃癌腹膜转移灶组织和35例癌旁组织中的表达情况,发现FASN的高表达还与淋巴结转移、TNM分期以及PM有关;且实验表明敲减FASN的表达以调控EMT和PI3K/Akt信号通路可抑制胃癌细胞的增殖、转移能力。脂筏是细胞信号转导枢纽,通过分隔信号受体促进信号级联,在肿瘤细胞的生存、死亡和转移中发挥重要作用。脂肪酸参与脂筏的构建,FASN能够影响相关脂质的合成,从而影响肿瘤细胞的增殖、转移^[22]。FASN是一种致癌基因,其表达与CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞的免疫浸润水平密切相关。胃癌细胞的失巢凋亡抵抗促进其增殖、转移和侵袭,FASN的表达下调能够抑制胃癌细胞失巢凋亡抵抗^[23]。

1.3 SREBP-1

SREBP-1是调节脂肪酸从头合成的关键转录因子。SREBP-1处于脂肪酸合成中的上游调控位点,

它调节多种脂质代谢基因的表达。Sun等^[7]发现，SREBP-1c在人类胃癌组织中被激活，同时SREBP-1c依赖性脂肪合成通路被激活，从而促进表达一系列脂肪酸合成相关的基因如FASN、SCD1。SREBP-1和其下游SCD1的激活能够使肿瘤细胞避免饱和脂肪酸堆积导致的脂毒性^[24]。敲除SREBP-1c基因能够明显抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和转移，且SREBP-1c低表达的患者5年生存率较高^[7]。

1.4 CPT1

在恶性肿瘤中，FAO显著增强，介导FAO的酶CPT1也过度表达^[25]。CPT1位于线粒体外膜上，是长链脂肪酸进入和随后氧化的守门酶^[26]。CPT1将肉碱转化为脂肪酰基肉碱，促进脂肪酸的 β -氧化。CPT1过表达使NADP/NADPH的比值增加从而激活胃癌细胞的FAO，以增加胃癌细胞的增殖、侵袭和EMT，其表达与胃癌患者的肿瘤分级、病理分期、淋巴结转移及预后不良相关^[27]。CPT1A琥珀酰化K222上的乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A, LDHA），通过减少结合和抑制LDHA的降解来增强胃癌的侵袭和增殖^[28]。抑制FAO的限速酶CPT1能够抑制小鼠模型肿瘤的生长并延长生存期^[29]。

2 脂肪酸代谢在不同胃癌亚型中的异质性

根据Lauren分型，胃黏膜肿瘤分为弥漫型、肠型和混合型。肠型胃癌的肿瘤细胞呈现出类似肠道上皮细胞的形态，一般具有明显的腺管结构；弥漫型胃癌起源于胃固有黏膜，分化较差，呈弥漫性生长；混合型胃癌则兼有肠型和弥漫型胃癌的特征。不同亚型的胃癌，代谢途径也表现出异质性，其原因可能是肠型胃癌为上皮来源的肿瘤，而弥漫型胃癌为间叶来源的肿瘤，但尚缺少系统的研究^[30]。Balakrishnan等^[31-34]通过代谢通路基因集富集分析研究发现，肠型胃癌主要依赖于葡萄糖和谷氨酰胺代谢，而弥漫型胃癌主要依赖于脂肪酸代谢，且大多数脂肪酸代谢基因在弥漫型胃癌中表达显著增加；胃癌细胞对葡萄糖、谷氨酰胺和脂肪酸等碳源的依赖关系取决于肿瘤细胞微环境条件和代谢程序，FASN的表达已被报道与癌细胞的分级、侵袭性和低分化特征有关，而弥漫型胃癌预后不良的原因可能正是其代谢以脂肪酸代谢为主。

不同代谢亚型胃癌患者的临床特征（如生存期、流行病学研究等）存在差异，与肠型胃癌相比，弥漫型胃癌总体预后较差，这可能与其不同的代谢方式有关，仍有待进一步研究^[35]。据此可制定临床可行的胃癌代谢分级方式，指导胃癌治疗方案的设计。此领域的研究亟待进一步深入，为基于代谢水平的胃癌分子病理分型提供科学依据，为临床治疗提供新的靶点。

3 肿瘤微环境因素与脂肪酸代谢酶调控

肿瘤微环境包括肿瘤周围血管、间质细胞、免疫细胞、信号分子、细胞外基质（extracellular matrix, ECM）等组成部分。ECM硬度在调节细胞代谢的能量供应方面发挥着关键作用，包括肿瘤发生、增殖、转移和凋亡^[36]。ECM硬度主要通过几种不同的通路影响肿瘤脂肪酸代谢，包括整合素-FAK-PI3K-Akt、YAP/TAZ、AMPK、Rho/Rock-actin细胞骨架。ECM硬度通过不同的途径来上调SREBP活性，及其下游脂质代谢酶FASN、ATP柠檬酸裂解酶（ATP-citrate lyase, ACLY）和SCD-1。此外，它上调CD36在细胞膜上的活性，增加脂肪酸的摄入，从而影响肿瘤细胞增殖、生长并减少细胞凋亡。参与肿瘤细胞脂肪酸代谢的各种酶的转录主要由SREBP-1调节。此外，ECM硬度通过调节SREBP1的不同途径调节参与脂肪酸代谢的各种酶的合成^[37-38]。

在免疫微环境中，肿瘤细胞和免疫细胞之间存在有限营养物质的竞争，脂肪酸代谢可以影响多种免疫细胞的免疫功能，削弱免疫反应以促进肿瘤增殖、扩散和转移^[39-40]。在胃癌中，脂肪酸的缺乏可能导致肿瘤组织中依靠FAO来提供能量的记忆T细胞失去功能；调节性T细胞（regulatory T cell, Treg）参与抑制免疫反应，而FASN表达上调可以促进Treg的增殖^[41]。研究^[42]发现，CD36可以促进CD8⁺T细胞对氧化低密度脂蛋白的吸收，导致脂质过氧化，从而减少此类免疫细胞的细胞毒性作用；同时CD36在肿瘤相关巨噬细胞和Treg中的表达可以促进肿瘤生长。因此，通过靶向脂肪酸代谢来调节免疫细胞的数量或功能似乎是诱导和增强抗肿瘤免疫反应以及提高免疫治疗效果的有效手段。

4 脂肪酸代谢相关酶抑制剂在胃癌治疗中的作用

鉴于脂质代谢改变在肿瘤发生和进展中的核心作用,利用脂质代谢作为抗肿瘤治疗的潜在靶点已成为一个非常活跃的研究领域。针对脂质代谢的各种天然和合成化合物对肿瘤具有选择性抑制作用,已逐渐被应用于抗肿瘤临床试验。其中大部分工作都集中在靶向脂质获取和脂肪酸从头合成的化合物上,阻断下游脂质代谢,或以组合方法靶向脂质代谢作为对其他疗法的增敏剂^[43]。FASN是脂肪生成途径中的一个关键酶,它的过表达通过促进DNA修复来触发癌症对遗传毒性药物的耐药性^[44]。Castagnoli等^[45]发现,在体外实验和小鼠实验中,对HER-2阳性的胃癌,FASN抑制剂TVB3166能够有效降低胃癌对曲妥珠单抗的耐药性,联合靶向FASN和HER-2治疗效果明显优于抗HER-2治疗。有报道^[46]称,通过限制外源性脂质的获得和奥利司他抑制FASN的作用,脂肪酸的合成受到限制。据Jiang等^[18]的研究,JC61.3是一种抗CD36抗体,在小鼠模型和人肿瘤组织中发现能够抑制肿瘤的生长和进展。CPT1的抑制剂哌克昔林被发现与奥沙利铂联用能够抑制胃肠道肿瘤的进展^[47]。脱氢木香内酯(dehydrocostus lactone, Dehy)作为ACLY的抑制剂下调ACLY的表达,从而减少了脂肪酸合成和脂质保留,同时Dehy促进ACLY的泛素化和降解,从而导致脂质耗竭并阻碍使胃癌细胞启动自噬以补充缺失的脂质,最终导致凋亡,明显抑制了胃癌进展^[48]。虽然研究证实了脂肪酸代谢相关酶抑制剂在抗肿瘤中的确切作用,但相较于其他癌种,胃癌的临床试验仍不多,需要更多临床研究证据,提供治疗方案的支持。

5 脂质生物标志物研究的现状

胃癌生物标志物对于胃癌的早期发现、准确诊断、预后评估和治疗监测有重要意义。基于脂代谢关键酶在胃癌发生发展中的重要作用,它们作为生物标志物,表现出一定的应用潜力。Rhode等^[49]通过比较总RNA与细胞外囊泡内的信使RNA(mRNA)在胃癌患者血浆中的变化发现,在新辅助化疗后行胃切除的患者中,总RNA含量在新辅

助化疗和胃切除后下降,而FASN的mRNA水平仅在胃切除后下降;因此,它们是监测疗效的潜在生物标志物,可在未来用于胃癌患者的诊断以及检测疗效。Wang等^[50]表明,在胃癌细胞中FAO增加,有利于维持淋巴结转移;联合检测CPT1和血清外泌体CD44可成为胃癌合并淋巴结转移的患者潜在的非侵入性生物标志物。然而,目前支持脂代谢生物标志物临床应用的循证研究证据仍然较少,大部分研究仅在小样本受试者中进行。而且对于脂质代谢相关途径和关键酶在胃癌发生发展中的动态调控还有待深入研究。因此,脂质生物标志物的开发仍处于早期阶段,安全性、有效性尚未得到充分探讨。将来加强脂代谢标志物的临床研究策略,可以将其和现有成熟生物标志物相结合,以期开发出个体化的诊断及预测模型,为胃癌的精准诊疗提供支持。

6 总结与展望

脂肪酸代谢的异常是胃癌代谢重编程的重要组成部分,能够促进胃癌的发生、增殖和转移,同时也能促使胃癌细胞对治疗药物产生耐受性。CD36、FASN、SREBP-1和CPT1均在胃癌中高表达,促进胃癌细胞生长、转移以及EMT,CPT1与SREBP-1还参与胃癌的淋巴结转移,并且提示预后不良。以上参与脂肪酸代谢的酶可作为潜在的标志物,未来的临床研究将进一步评估它们辅助胃癌的诊断、治疗监测及预后的作用。目前已有许多针对脂肪酸代谢途径的抑制剂被广泛研究,应用于基础试验,但胃癌的临床研究证据较少,仍在累积中,并且已经有实验发现联合靶向脂肪酸代谢相关酶治疗胃癌较既往使用单抗具有更好的疗效和更低的耐药性,这可能是未来胃癌的治疗的新研究方向。同时,对于不同的胃癌亚型,其不同的代谢特征如何影响患者的预后仍存在一定的空白,有待深入分析,为胃癌的个体化治疗提供更加全面的理论支持。随着未来研究的持续深入,我们将更全面地了解胃癌的脂肪酸代谢,不断拓展其在胃癌精准诊疗中的潜力。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:金惠敏参与文献选题,负责文献资

料解读分析和文章初稿撰写;周韵斓负责内容修改、审阅及文献稿件最终审阅定稿;汪逸舟、陈雨洁、李冬冬负责审阅稿件;陈磊负责文献总体选题和设计,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] Qi J, Li M, Wang L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005–20: an analysis of national mortality surveillance data[J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12):e943–e955. doi:10.1016/S2468–2667(23)00211–6.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(9):1137–1164. doi:10.3760/cma.j.cn115610–20220726–00432.
National Health Commission of the People's Republic of China Medical Administration. Standardization for diagnosis and treatment of gastric cancer (2022 edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2022, 21(9): 1137–1164. doi: 10.3760/cma.j.cn115610–20220726–00432.
- [4] Reinfeld BI, Madden MZ, Wolf MM, et al. Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment[J]. *Nature*, 2021, 593(7858):282–288. doi:10.1038/s41586–021–03442–1.
- [5] Counihan JL, Grossman EA, Nomura DK. Cancer metabolism: current understanding and therapies[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(14): 6893–6923. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00775.
- [6] Lee RG, Rudler DL, Raven SA, et al. Quantitative subcellular reconstruction reveals a lipid mediated inter-organelle biogenesis network[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(1):57–71. doi:10.1038/s41556–023–01297–4.
- [7] Sun Q, Yu X, Peng C, et al. Activation of SREBP-1c alters lipogenesis and promotes tumor growth and metastasis in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128:110274. doi:10.1016/j.biopha.2020.110274.
- [8] Pascual G, Domínguez D, Elosúa-Bayes M, et al. Dietary palmitic acid promotes a prometastatic memory via Schwann cells[J]. *Nature*, 2021, 599(7885): 485–490. doi: 10.1038/s41586–021–04075–0.
- [9] Li C, Zhang L, Qiu Z, et al. Key molecules of fatty acid metabolism in gastric cancer[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 706. doi:10.3390/biom12050706.
- [10] Koundouros N, Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(1): 4–22. doi: 10.1038/s41416–019–0650–z.
- [11] 赵丽, 彭瑞, 朱明雪, 等. 肿瘤脂代谢重编程研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(3): 367–370. doi: 10.3969/j.issn.1673–4130.2022.03.024.
Zhao L, Peng R, Zhu MX, et al. Advances in tumor lipid metabolism reprogramming[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2022, 43(3): 367–370. doi: 10.3969/j.issn.1673–4130.2022.03.024.
- [12] Wang J, Li Y. CD36 tango in cancer: signaling pathways and functions[J]. *Theranostics*, 2019, 9(17): 4893–4908. doi: 10.7150/thno.36037.
- [13] Liu Z, Yang M, Shu H, et al. A novel prognostic and therapeutic target biomarker based on complement-related gene signature in gastric cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(12):3565–3580. doi: 10.21037/tcr–23–628.
- [14] Chen Y, Zhang J, Cui W, et al. CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(6):e20211314. doi:10.1084/jem.20211314.
- [15] Zhou X, Su MM, Lu JG, et al. CD36: the bridge between lipids and tumors[J]. *Molecules*, 2024, 29(2): 531. doi: 10.3390/molecules29020531.
- [16] 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. doi:10.1186/s13046–019–1049–7.
- [17] 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. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.037.
- [18] Jiang M, Wu N, Xu B, et al. Fatty acid-induced CD36 expression via O-GlcNAcylation drives gastric cancer metastasis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(18):5359–5373. doi:10.7150/thno.34024.
- [19] Aoki T, Kinoshita J, Munesue S, et al. Hypoxia-induced CD36 expression in gastric cancer cells promotes peritoneal metastasis via fatty acid uptake[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(5):3125–3136. doi:10.1245/s10434–022–12465–5.
- [20] Vanauberg D, Schulz C, Lefebvre T. Involvement of the pro-oncogenic enzyme fatty acid synthase in the hallmarks of cancer: a promising target in anti-cancer therapies[J]. *Oncogenesis*, 2023, 12(1):16. doi:10.1038/s41389–023–00460–8.
- [21] 李冬冬. 脂肪酸合成酶对胃癌腹膜转移的影响及其机制的初步探究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018. doi: 10.27307/d.cnki.gsjtu.2018.002614.
Li DD. The study of the impact and mechanism of fatty acid synthase on peritoneal metastasis of gastric cancer[D]. Shanghai:

- Shanghai Jiao Tong University, 2018. doi: [10.27307/d.cnki.gsjtu.2018.002614](https://doi.org/10.27307/d.cnki.gsjtu.2018.002614).
- [22] Luo X, Cheng C, Tan Z, et al. Emerging roles of lipid metabolism in cancer metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):76. doi: [10.1186/s12943-017-0646-3](https://doi.org/10.1186/s12943-017-0646-3).
- [23] Zhou Y, Su W, Liu H, et al. Fatty acid synthase is a prognostic marker and associated with immune infiltrating in gastric cancers precision medicine[J]. *Biomark Med*, 2020, 14(3): 185–199. doi: [10.2217/bmm-2019-0476](https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0476).
- [24] Zhang Y, Li C, Hu C, et al. Lin28 enhances de novo fatty acid synthesis to promote cancer progression via SREBP-1[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(10):e48115. doi: [10.15252/embr.201948115](https://doi.org/10.15252/embr.201948115).
- [25] Snaebjornsson MT, Janaki-Raman S, Schulze A. Greasing the wheels of the cancer machine: the role of lipid metabolism in cancer[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 62–76. doi: [10.1016/j.cmet.2019.11.010](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.010).
- [26] Zhang H, Wang Y, Guan L, et al. Lipidomics reveals carnitine palmitoyltransferase 1C protects cancer cells from lipotoxicity and senescence[J]. *J Pharm Anal*, 2021, 11(3):340–350. doi: [10.1016/j.jpha.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.04.004).
- [27] Wang L, Li C, Song Y, et al. Inhibition of carnitine palmitoyl transferase 1A-induced fatty acid oxidation suppresses cell progression in gastric cancer[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 696: 108664. doi: [10.1016/j.abb.2020.108664](https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108664).
- [28] Li X, Zhang C, Zhao T, et al. Lysine-222 succinylation reduces lysosomal degradation of lactate dehydrogenase a and is increased in gastric cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):172. doi: [10.1186/s13046-020-01681-0](https://doi.org/10.1186/s13046-020-01681-0).
- [29] Camarda R, Zhou AY, Kohnz RA, et al. Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing triple-negative breast cancer[J]. *Nat Med*, 2016, 22(4): 427–432. doi: [10.1038/nm.4055](https://doi.org/10.1038/nm.4055).
- [30] Jassim A, Rahrmann EP, Simons BD, et al. Cancers make their own luck: theories of cancer origins[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(10): 710–724. doi: [10.1038/s41568-023-00602-5](https://doi.org/10.1038/s41568-023-00602-5).
- [31] Balakrishnan K, Ganesan K. Occurrence of differing metabolic dysregulations, a glucose driven and another fatty acid centric in gastric cancer subtypes[J]. *Funct Integr Genomics*, 2020, 20(6): 813–824. doi: [10.1007/s10142-020-00753-w](https://doi.org/10.1007/s10142-020-00753-w).
- [32] Balakrishnan K, Ganesan K. Identification of oncogenic signaling pathways associated with the dimorphic metabolic dysregulations in gastric cancer subtypes[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(9): 132. doi: [10.1007/s12032-022-01717-9](https://doi.org/10.1007/s12032-022-01717-9).
- [33] Mahé M, Rios-Fuller TJ, Karolin A, et al. Genetics of enzymatic dysfunctions in metabolic disorders and cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1230934. doi: [10.3389/fonc.2023.1230934](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1230934).
- [34] Biswas S, Lunec J, Bartlett K. Non-glucose metabolism in cancer cells: is it all in the fat?[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(3/4): 689–698. doi: [10.1007/s10555-012-9384-6](https://doi.org/10.1007/s10555-012-9384-6).
- [35] Tang D, Ni M, Zhu H, et al. Differential prognostic implications of gastric adenocarcinoma based on Lauren's classification: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based cohort study[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8):646. doi: [10.21037/atm-20-7953](https://doi.org/10.21037/atm-20-7953).
- [36] Akinpelu A, Akinsipe T, Avila LA, et al. The impact of tumor microenvironment: unraveling the role of physical cues in breast cancer progression[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024. doi: [10.1007/s10555-024-10166-x](https://doi.org/10.1007/s10555-024-10166-x). [Online ahead of print]
- [37] Ge H, Tian M, Pei Q, et al. Extracellular matrix stiffness: new areas affecting cell metabolism[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:631991. doi: [10.3389/fonc.2021.631991](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.631991).
- [38] 尹一峰, 胡启辉, 杜毅超, 等. 细胞外基质在肝细胞性肝癌发生发展过程中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(1):91–97. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011).
- Yin YF, Hu QH, Du YC, et al. Role of extracellular matrix in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30(1): 91–97. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011).
- [39] Leone RD, Powell JD. Metabolism of immune cells in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9): 516–531. doi: [10.1038/s41568-020-0273-y](https://doi.org/10.1038/s41568-020-0273-y).
- [40] Lobel GP, Jiang YQ, Simon MC. Tumor microenvironmental nutrients, cellular responses, and cancer[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(9):1015–1032. doi: [10.1016/j.chembiol.2023.08.011](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2023.08.011).
- [41] Zhang S, Lv K, Liu Z, et al. Fatty acid metabolism of immune cells: a new target of tumour immunotherapy[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):39. doi: [10.1038/s41420-024-01807-9](https://doi.org/10.1038/s41420-024-01807-9).
- [42] Cui MY, Yi X, Zhu DX, et al. Aberrant lipid metabolism reprogramming and immune microenvironment for gastric cancer: a literature review[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(8):3829–3842. doi: [10.21037/tcr-21-655](https://doi.org/10.21037/tcr-21-655).
- [43] Nadhan R, Kashyap S, Ha JH, et al. Targeting oncometabolites in peritoneal cancers: preclinical insights and therapeutic strategies[J]. *Metabolites*, 2023, 13(5):618. doi: [10.3390/metabo13050618](https://doi.org/10.3390/metabo13050618).
- [44] Chaturvedi S, Biswas M, Sadhukhan S, et al. Role of EGFR and FASN in breast cancer progression[J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(4):1249–1282. doi: [10.1007/s12079-023-00771-w](https://doi.org/10.1007/s12079-023-00771-w).
- [45] Castagnoli L, Corso S, Franceschini A, et al. Fatty acid synthase as a new therapeutic target for HER2-positive gastric cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(3): 661–676. doi: [10.1007/s13402-023-00769-x](https://doi.org/10.1007/s13402-023-00769-x).
- [46] Hao X, Zhu X, Tian H, et al. Pharmacological effect and

- mechanism of orlistat in anti-tumor therapy: a review[J]. *Medicine* (Baltimore), 2023, 102(36): e34671. doi: 10.1097/MD.00000000000034671.
- [47] Wang Y, Lu JH, Wang F, et al. Inhibition of fatty acid catabolism augments the efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in gastrointestinal cancers[J]. *Cancer Lett*, 2020, 473: 74–89. doi: 10.1016/j.canlet.2019.12.036.
- [48] Chen Y, Shen J, Yuan M, et al. Dehydrocostus lactone suppresses gastric cancer progression by targeting ACLY to inhibit fatty acid synthesis and autophagic flux[J]. *J Adv Res*, 2024. doi: 10.1016/j.jare.2024.01.028. [Online ahead of print]
- [49] Rhode P, Mehdorn M, Lyros O, et al. Characterization of total RNA, CD44, FASN, and PTEN mRNAs from extracellular vesicles as biomarkers in gastric cancer patients[J]. *Cancers*, 2021, 13(23): 5975. doi:10.3390/cancers13235975.
- [50] Wang M, Yu W, Cao X, et al. Exosomal CD44 transmits lymph node metastatic capacity between gastric cancer cells via YAP-CPT1A-mediated FAO reprogramming[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 860175. doi:10.3389/fonc.2022.860175.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:金惠敏,周韵澜,汪逸舟,等.脂肪酸代谢相关酶在胃癌中的研究进展[J].中国普通外科杂志,2024,33(4):642–648. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2024.04.014

Cite this article as: Jin HM, Zhou YL, Wang YZ, et al. Research progress of fatty acid metabolism-related enzymes in gastric cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(4): 642–648. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2024.04.014

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005–6947 (Print) /ISSN 2096–9252 (Online) /CN 43–1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由中华人民共和国教育部主管, 中南大学、中南大学湘雅医院主办。名誉主编赵玉沛院士、陈孝平院士, 主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴咸中、郑树森、黄洁夫、董家鸿、窦科峰、樊嘉、夏家辉等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有指南与共识、述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘(AJ)、荷兰《文摘与引文索引》(Scopus)收录、日本科学技术振兴集团(中国)数据库(JSTChina)、中国科学引文数据库(CSCD)、中文核心期刊要目总览(中文核心期刊)、中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国学术期刊(光盘版)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文科技资料目录(医药卫生)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据-数字化期刊群、中国学术期刊影响因子年报统计源期刊、中国生物医学文献检索系统(CBM-disc 光盘版、网络版)等。期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 2017年、2020年、2023年连续入选第4届、第5届、第6届“中国精品科技期刊”; 入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》(2019、2020、2021、2022版), 2020年入选中国科协我国高质量科技期刊(临床医学)分级目录。多次获奖后又被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”、“2022年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”, 2021年获湖南省委宣传部、湖南省科技厅“培育世界一流湘版科技期刊建设工程项目(梯队期刊)”资助, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4幅面), 每期140页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42–121; 国际代码: M–6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话(传真): 0731–84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: pw84327400@vip.126.com