

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.013

· 综述 ·

探索乳腺癌治疗新途径：靶向脂质代谢的研究进展

Exploring new therapeutic approaches for breast cancer: advances in targeting lipid metabolism

杨劲^{1,2}综述;张华²,王超²审阅(1.川北医学院附属医院 病理科,四川 南充 637000;2.西部战区总医院 病理科,四川 成都 610083)

[摘要] 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,其复发和耐药问题亟须新的治疗方法。脂质代谢在乳腺癌进展过程中发挥了关键作用,有望成为乳腺癌的潜在治疗靶点。目前,靶向乳腺癌脂质代谢的主要策略包括:抑制脂肪酸从头合成、阻断外源性脂质摄取、靶向特定脂质合成途径的酶和信号分子等。多种靶向脂质代谢药物(如TVB-2640、他汀类等)在临床前和临床试验中显示出抗乳腺癌潜力。靶向脂质代谢可以增强化疗、放疗和免疫治疗效果,有助于克服激素治疗的抗性。但仍然需要解决好药物的递送、特异性和耐药性等问题。未来研究需深入理解乳腺癌脂质代谢调控机制,开发高特异性的抑制剂,探索联合治疗策略,实现个体化治疗,以提高整体疗效和患者生存质量。

[关键词] 乳腺癌;脂质代谢;靶向治疗;耐药性;联合治疗

[中图分类号] R730.9;R730.5;Q591

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385x(2024) 12-1260-07

乳腺癌是目前全球最常见的恶性肿瘤之一,对全球女性健康有着巨大的威胁。根据GLOBOCAN 2022统计结果^[1]显示,女性乳腺癌发病数仅次于肺癌,占全球恶性肿瘤发病总数的11.6%,是全球第二大恶性肿瘤,全球女性第一大恶性肿瘤,也是全球第4大癌症死亡原因。中国国家癌症中心的统计数据显示,2022年中国女性乳腺癌新发病例约为35.72万,位居女性恶性肿瘤发病例数的第2位,占女性全部恶性肿瘤的15.6%^[2]。尽管近年来在治疗方面取得了很大的进展,但复发和耐药仍是乳腺癌治疗中的主要难题^[3]。因此,继续探索新的治疗靶点对于改善乳腺癌患者的预后至关重要。传统治疗主要针对癌症的增殖和生存途径,常常会忽视癌细胞的代谢过程。与正常细胞相比,癌细胞表现出显著的脂质代谢重编程,以满足其快速增殖对膜组分和能量的需求^[4-5]。同时,癌细胞的脂质代谢重编程还能影响肿瘤微环境,促进免疫逃逸和转移^[6]。因此,改变癌细胞的代谢过程能为乳腺癌的治疗提供新的靶点。本文旨在深入探讨脂质代谢在乳腺癌中的作用,并评估其作为治疗靶点的潜力。

1 乳腺癌与脂质代谢

脂质代谢重编程在乳腺癌的进展中起着关键作用。肿瘤细胞通过调整代谢途径,适应复杂的肿瘤微环境,以满足其增殖、侵袭和转移的需求。

肿瘤组织通过增强多种关键分子进行脂质代谢重编程,包括脂质的从头合成、外源性脂质摄取、储

存和脂质氧化等^[7-8]。乳腺癌细胞中脂肪酸合成途径上调,ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)和固醇调节因子结合转录因子1(sterol regulatory element binding transcription factor 1, SREBP1)等关键酶和转录因子过表达,增强脂肪酸合成能力,促进肿瘤生长和侵袭^[9-10]。除了从头合成途径,乳腺癌细胞还能从细胞外摄取脂质。CD36分子调控细胞脂质摄取,其过表达与乳腺癌的不良预后相关^[11]。脂肪酸 β 氧化(fatty acid β -oxidation, FAO)对乳腺癌干细胞自我更新和化疗耐药至关重要^[12]。肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)是FAO的关键限速酶,其过表达促进乳腺癌的发生、生长和转移^[13]。

三酰甘油和胆固醇的代谢异常也参与了乳腺癌的发生、发展。甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferase, GPAM)、甘油-3-磷酸酰基转移酶2(glycerol-3-phosphate acyltransferase 2, GPAT2)和Lipin1等合成酶在乳腺癌中过表达。脂肪三酰甘油酯酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)的增加促进脂滴分解,为FAO提供原料,促进肿瘤侵

[基金项目] 四川省自然科学基金项目(No. 2022NSFSC1401);西部战区总医院院级课题基础研究重点项目(No. 2024-YGJC-A10)

[作者简介] 杨劲(1997—),男,硕士生,主要从事乳腺癌及脂质代谢的相关研究。E-mail: idealmelon@163.com

[通信作者] 王超, E-mail: wang_chao1987@126.com

袭^[14]。同时,胆固醇合成的关键酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)和角鲨烯环氧化酶(squalene epoxidase, SQLE)的表达在乳腺癌中上调^[15-16]。

鉴于乳腺癌细胞表现出显著的脂质代谢重编程特征,靶向脂质代谢途径有望成为乳腺癌治疗的有效策略。

2 靶向乳腺癌治疗中的脂质代谢

当前针对乳腺癌脂质代谢的靶向治疗方法大致可分为三类:(1)抑制脂肪酸从头合成;(2)阻断外源性脂质的摄取;(3)靶向参与特定脂质合成途径的酶和相关信号通路分子。

2.1 抑制脂肪酸从头合成

乳腺癌中,ACLY、ACC、FASN和SCD1等关键脂肪酸合成酶的过表达常常导致脂肪酸含量升高,靶向这些酶的抑制剂已显示出有前景的抗癌效果。

2.1.1 ACLY

作为脂质合成的第一个限速酶,ACLY在乳腺癌患者的组织样本中表达显著升高,其表达水平与乳腺癌的分期和预后呈负相关;抑制ACLY的活性可以促进细胞凋亡并抑制肿瘤生长,显示出其在乳腺癌治疗中的潜在应用价值^[17-18]。ACLY在他莫昔芬抗性乳腺癌细胞中表达升高,羟基柠檬酸(hydroxycitric acid, HCA)作为一种强效的ACLY竞争性抑制剂,能够通过抑制ACLY恢复耐药细胞对他莫昔芬的敏感性^[19]。ACLY抑制剂贝派地酸(bempedoic acid)与CDK4/6抑制剂palbociclib联合使用在减少乳腺癌细胞的存活率中显示出协同效应,其通过促进凋亡、减少细胞增殖来增加治疗效果^[20]。ACLY抑制剂BMS-303141在小鼠乳腺癌细胞中通过减少乙酰辅酶A的生成,抑制了p65的乙酰化和NF- κ B信号转导,从而有效抑制了转移性乳腺癌细胞的生长^[21]。

2.1.2 ACC

ACC的活性受乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)的影响,对乳腺癌细胞的存活至关重要^[22]。索拉芬A(sorafenib A)是一种ACC的强效抑制剂,研究^[23]表明,人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达的MCF-7细胞对索拉芬A的治疗反应表现出更高的敏感性。索拉芬A通过影响癌细胞干细胞的代谢状态,降低它们的增殖和存活能力,从而有潜力提高传统疗法的疗效并减少乳腺癌复发的可能性^[23]。

2.1.3 FASN

FASN在乳腺癌中的高表达不仅与肿瘤细胞的生存和增殖能力增强有关,也直接影响肿瘤的侵袭性和转移能力。FASN通过调控脂肪酸的合成和代谢,间接促进乳腺癌细胞的上皮-间充质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程和迁移能力^[24]。FASN表达水平和活性的增加或代谢产物的大量积累是导致癌细胞化疗耐药的主要原因^[25-26]。现在已经开发出较多针对FASN的抑制剂,其中TVB-2640、共轭亚油酸(conjugated linoleic acid)、奥美拉唑(omeprazole)已进入临床试验阶段。TVB-2640是首个进入临床研究的高选择性FASN抑制剂,专门针对晚期实体肿瘤,包括乳腺癌。TVB-2640对乳腺癌的控制显示出潜在的效果,特别是在联合紫杉醇的治疗中,这表明TVB-2640可能作为一种新的治疗选择,可能对先前接受过紫杉醇治疗的乳腺癌患者有较显著的疗效^[27]。另外,正处于临床前研究的FASN抑制剂也表现出不错的潜力,如Fasnall是一种针对FASN的选择性抑制剂,在HER2阳性乳腺癌小鼠模型的治疗中显示出显著的抗肿瘤效果^[28]。联合使用FASN抑制剂(EGCG和C75)和西妥昔单抗(cetuximab)是一个有效的治疗三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)的策略,特别是对那些传统化疗效果不佳的病例^[29]。此外,研究还发现^[30],靶向FASN的抑制剂TVB-3166通过诱导内质网应激降低雌激素受体(estrogen receptor, ER) α 的表达,这种效果特别在他莫昔芬抵抗性细胞中更为显著,表明FASN抑制可以通过特定的细胞应激路径来调节ER的功能。然而,由于第一代靶向药物,如C75和浅蓝菌素(cerulenin)等会导致小鼠体质量急剧下降和畏食等全身性不良反应,限制了这些药物的临床应用^[31-32]。相比之下,第二代靶向药物,如TVB-2640和TVB-3166则显示出较低的脱靶效应、更好的特异性、以及更佳的受试者耐受性^[27]。这些研究为新疗法开发奠定基础,有望克服耐药,提高疗效并改善患者的生活质量。

2.1.4 SCD1

SCD1与乳腺癌的侵袭性和迁移密切相关。SCD1抑制剂MF-438通过诱导细胞凋亡和细胞周期停滞以及阻止细胞迁移显著抑制乳腺癌细胞的增殖^[33]。SCD1的单独靶向抑制剂对肿瘤的杀伤作用并不显著,需要与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)抑制剂联用才能有效。例如结合SCD1抑制剂和MAPK抑制剂的治疗策略显著降低黑色素瘤干细胞的生长和存活^[34],这可能是由于肿瘤细胞能通过其他替代途径获得不饱和脂肪酸。

3 阻断外源性脂质的摄取

外源性脂质的摄取需要细胞膜上的脂肪酸转运分子, 包括 CD36 和脂肪酸转运蛋白 1 (fatty acid transport protein 1, FATP1)^[35]。除了从头合成途径, 癌细胞还能通过上调转运分子增加从肿瘤微环境中摄取外源性脂质。因此, 靶向这些转运分子也是一种潜在的乳腺癌治疗方法。

3.1 CD36

在接受曲妥珠单抗新辅助治疗的早期 HER2 阳性乳腺癌患者中, CD36 高表达预示着更差的预后^[36]。CD36 的特异性抑制剂磺基琥珀酰亚胺基油酸酯 (sulfosuccinimidyl oleate, SSO) 通过抑制脂肪酸摄取, 显著抑制 HER2 阳性的耐药乳腺癌细胞的生长。联合使用 SSO 和 HER2 靶向药物可能成为提高 HER2 阳性乳腺癌治疗效果的新策略^[37]。拉帕替尼耐药乳腺癌细胞中 CD36 的表达上调, CD36 抑制剂 SSO 和 CD36 功能阻断抗体 JC63.1 能够显著减少乳腺癌细胞的脂肪酸摄取, 恢复其对拉帕替尼的敏感性, 诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤生长, 为乳腺癌的联合治疗策略提供了新的方向^[37]。

3.2 FATP1

FATP1 与乳腺癌的发生和进展有关, FATP1 在 TNBC 中表达水平较高, 并且与患者的总生存期显著降低相关。使用 Arylpiperazine 5k (DS22420314) 抑制 FATP1, 能够干预脂肪酸的摄取, 降低肿瘤细胞的存活能力, 表明抑制 FATP1 的策略可能治疗乳腺癌有效^[38]。

4 靶向参与特定脂质合成途径的酶和相关信号通路分子

在乳腺癌细胞中, 除了合成或摄取大量脂肪酸外, 代谢重编程还能显著影响特定脂质的生物合成途径, 如磷脂、胆固醇等。多种与这些途径相关的酶和信号分子在乳腺癌中表达异常, 可能作为乳腺癌的潜在治疗靶点。

4.1 磷脂

磷脂包括甘油磷脂 (glycerophospholipids) 和鞘磷脂 (sphingolipids) 等, 磷脂是细胞膜和细胞信号分子的主要成分, 在信号转导中充当第二信使。甘油磷脂包括磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 和磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI)^[9]。在乳腺癌, 特别是 TNBC 的治疗中, PS 的靶向抗体巴维妥昔单抗 (bavituximab) 表现出增强抗 PD-1 药物抗肿瘤活性的潜力。

磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 抑制剂 D609 能够抑制乳腺癌细胞增殖、降低细胞迁移和侵袭能力^[39]。溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 通过激活 LPA 受体促进乳腺癌的进展和转移。LPA 受体拮抗剂 BrP-LPA 具有抗侵袭和抗转移效果, BrP-LPA 通过阻断 LPA 受体的激活和抑制 LPA 的产生, 双重作用抑制乳腺癌细胞的侵袭和转移行为^[40]。

细胞膜磷脂水解释放的花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 前列腺素生物合成的主要前体, 它通过环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 的作用转化为前列腺素 G2 和前列腺素 H2。多项临床试验评估了 COX 抑制剂塞来昔布和依托考昔在联合疗法中的治疗潜力 (NCT00927249, NCT04565600)。NCT04038489 这项研究旨在评估他莫昔芬和 COX 抑制剂阿司匹林 (aspirin) 联合标准 AC-T 化疗 (多柔比星、环磷酰胺和紫杉醇) 治疗 ER⁺/HER2⁻ 乳腺癌的安全性和长期治疗效果。

乳腺癌中鞘脂代谢常常失调, 关键调控分子鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SPHK1) 也是潜在的治疗靶点。SPHK1 抑制剂 SKI-II 和鞘氨醇类似物 FTY720 能够诱导癌细胞凋亡, 抑制增殖, 增加乳腺癌细胞对化疗的敏感性^[41-42]。

4.2 胆固醇

胆固醇代谢是乳腺癌治疗中的另一个主要靶点。目前, 针对乳腺癌治疗的 HMGCR 抑制剂他汀类 (statins) 药物有 8 项研究处于临床试验阶段, 其中四项已进入 III 期阶段。他汀类药物针对 HMGCR 的抑制作用已经在多项研究中显示出在乳腺癌治疗中的潜力。随着这些临床试验的进行, 未来几年可能会揭示更多关于他汀类药物在乳腺癌治疗中的具体作用和潜在的治疗价值。目前临床数据表明, 他汀类药物的抗癌作用既取决于剂量, 也取决于时间^[43]。鉴于他汀类药物长期使用的安全性和耐受性已在心血管疾病治疗中得到广泛验证, 这使研究者对其应用于乳腺癌治疗的前景更有信心。

SQLE 在乳腺癌细胞中过表达, 并与预后不良相关。利用特比萘芬 (terbinafine) 和 NB-598 靶向 SQLE, 能够诱导内质网应激和抑制同源重组, 进而增强放射治疗的效果^[16]。

表达低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 的乳腺癌细胞在小鼠模型中生长更快, 表明高水平的 LDLR 会促进 LDL-胆固醇介导的乳腺癌细胞生长^[44], 因此靶向 LDLR 也许是一个新的潜在治疗靶点。

4.3 SREBP

脂肪酸、磷脂和胆固醇代谢有关的大多数基因

的表达主要受到 SREBP 调控^[45]。SREBP1 是调控脂肪酸合成的相关基因, SREBP2 调控胆固醇合成相关基因, 因此靶向 SREBP 可能是增强驱动基因靶向治疗效果的潜在有效策略。SREBP 受 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的调控, PI3K-AKT-mTOR 信号通路的失调在乳腺癌的增殖和细胞存活中起着重要作用。单独使用 mTOR 抑制剂的抗肿瘤疗效并不显著, 联合使用 AKT 抑制剂 MK2206 和 mTOR 抑制剂雷帕霉素(rapamycin)对乳腺癌细胞具有更强的抗肿瘤活性, 这可能是治疗乳腺癌患者的一种可行方法^[46]。

4.4 脂滴

脂滴是细胞内中性脂质的主要储存部位, 也是一个代谢活跃的细胞器, 包括由三酰甘油(triglyceride, TG)和胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)构成的中性脂质核心、外层包裹的单层磷脂以及镶嵌在磷脂层中的脂滴蛋白。脂滴蛋白, 如 Perilipin (PLIN) 家族蛋白、ATGL 等, 对脂滴的稳定性和与其他细胞器的相互作用至关重要, 发挥着脂质调控和平衡的作用。

细胞内过多的脂肪酸最终会被二酰甘油酰基转移酶(diacylglycerol acyltransferase, DGAT)转化为 TG, 而内质网膜内的游离胆固醇被酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶(acyl-CoA cholesterol acyltransferase, ACAT)转化为 CE。在癌细胞对脂质需求增加时, 储存在脂滴中的中性脂质被降解为脂肪酸, 通过 β -氧化反应生成乙酰辅酶 A, 为细胞提供能量以应对代谢压力^[47]。在乳腺癌细胞中, DGAT2 的表达水平较高。DGAT2 的抑制剂 PF-06424439 能够降低 MCF7 乳腺癌细胞中脂滴的含量, 增加癌细胞对放射治疗的敏感性。联合使用 PF-06424439 和放射治疗, 能够显著提高乳腺癌细胞的放射敏感性^[48]。ACAT 抑制剂阿伐麦布(avasimibe)通过调节胆固醇代谢, 能够增强 CD8⁺ T 细胞的杀伤功能, 并且联合使用多柔比星-金属有机框架纳米颗粒系统在乳腺癌治疗中表现出比单一治疗更好的疗效^[49]。

近年来, Perilipin 家族蛋白在脂滴代谢调控中的重要作用引起了关注。研究^[50]表明, PLIN2 在乳腺癌组织中的高表达与肿瘤侵袭性和脂滴数量正相关, 可能影响癌细胞的能量代谢和化疗耐药性。此外, PLIN4 的高表达与 TNBC 的化疗抗性密切相关。PLIN4 通过稳定脂滴维持细胞内脂质平衡, 增强癌细胞对化疗药物的耐受性。因此, 靶向 Perilipin 家族蛋白可能是一个新的潜在治疗靶点, 值得进一步的深入研究。表 1

总结了脂质代谢的靶点和对应的抗乳腺癌抑制剂/药物。

5 挑战与机遇

在乳腺癌治疗中, 靶向脂质代谢面临多重挑战和机遇。首先, 药物的传递和特异性是主要障碍。许多潜在的治疗药物生物利用度有限, 难以在不影响正常组织的情况下以有效浓度到达肿瘤部位。纳米材料作为一种有效的给药方式可能是解决这一问题的方法之一。此外, 由于这些代谢途径在正常细胞中也至关重要, 缺乏特异性可能导致严重的不良反应。另一个挑战是, 肿瘤细胞可能通过遗传或表观遗传变异改变代谢酶的表达, 产生对治疗的抗药性^[51]。此外, 肿瘤细胞可能通过激活替代代谢途径绕过药物阻断^[52]。针对这些挑战, 联合疗法和精准医疗策略有望提供解决方案。例如, 将脂质代谢抑制剂与化疗或其他靶向治疗结合使用, 可以抑制代偿途径, 增强治疗效果。靶向脂质代谢可以增强免疫治疗的效果和放射治疗的敏感性, 同时有助于克服激素治疗抗性^[4,15]。未来的药物开发应聚焦于筛选更具特异性和效能的抑制剂, 并通过临床试验验证其安全性和疗效, 特别是在与现有疗法联合使用的情况下。这不仅可提高治疗效果, 改善患者生活质量, 还为乳腺癌的治疗提供更多选择。

6 总结和展望

尽管在乳腺癌的治疗中展现出令人期待的前景, 靶向脂质代谢治疗也存在一些争议。ACC 的抑制可能因癌细胞内乙酰辅酶 A 的积累而促进 EMT, 增加转移风险^[53]。他汀类药物虽然可以提高疗效, 但当细胞内脂质减少到一定程度时, 会诱发负反馈调节, 最终可能降低靶向治疗的效果^[9,54]。未来研究应着重于以下方向: (1) 深入解析脂质代谢在不同亚型乳腺癌中的调控机制; (2) 开发更具特异性的靶向药物; (3) 探索与现有治疗方法(如化疗、放疗、免疫治疗)的最佳联合策略; (4) 利用精准医学方法, 基于患者个体代谢特征制定个性化治疗方案。总之, 靶向脂质代谢的治疗策略在乳腺癌领域展现了巨大的潜力, 未来的基础研究和临床试验将是关键, 以确保这些新兴治疗方法能够安全有效地应用于临床患者的治疗中。

利益冲突声明: 本文作者声明不存在任何与本稿件相关的利益冲突。

表1 以脂质代谢为靶点的抗乳腺癌药物

靶点	化合物	研发阶段	参考文献
ACLY	BMS-303141	临床前	[21]
	HCA	临床前	[55,19]
	贝派地酸	临床前	[20]
ACC	索拉芬A	临床前	[23]
FASN	TVB-2640	II期(HER2 ⁺ 乳腺癌)	NCT03179904
	TVB-3166	临床前	[30]
	浅蓝菌素	临床前	[32]
	C75	临床前	[29]
	Fasnall	临床前	[28]
	ECGG	临床前	[29]
	共轭亚油酸	0期	NCT00908791
	奥美拉唑	II期(TNBC)	NCT02595372
SCD1	MF-438	临床前	[33]
CD36	SSO	临床前	[37]
	JC63.1	临床前	[37]
FATP	Arylpiperazine 5k (DS22420314)	临床前	[38]
PS	巴维妥昔单抗	II期	NCT00669591
		II/III期(HER2 ⁻ 转移性乳腺癌)	NCT02651610
		II期(TNBC)	NCT02685306
		II期	NCT00669565
		I期(HER2 ⁻ 转移性乳腺癌)	NCT01288261
PLC	D609	临床前	[39]
LPA	BrP-LPA	临床前	[40]
COX	塞来昔布	III期	NCT01695226
	依托考昔	II期	NCT04565600/[56]
	阿司匹林	II期(ER ⁺ /HER2 ⁻ 乳腺癌)	NCT04038489
SPHK1	SKI-II	临床前	[41]
	FTY720	临床前	[42]
HMGCR	他汀类	II/III期	NCT04705909
		III期	NCT04601116
		II期	NCT00914017
		II期	NCT01988571
		II期	NCT02416427
		II/III期(HER2 ⁻ 乳腺癌)	NCT05103644
		III期	NCT03971019
		II期	NCT04418089
SQLE	特比萘芬	临床前	[16]
	NB-598	临床前	[16]
mTOR	雷帕霉素	临床前	[46]
AKT	MK2206	I期	NCT01245205
		II期	NCT01277757
DGAT2	PF-06424439	临床前	[48]
ACAT	阿伐麦布	临床前	[49]

所有的NCT编码均来源于<https://clinicaltrials.gov/>

[参 考 文 献]

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.

[2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

- DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] BIANCHINI G, DE ANGELIS C, LICATA L, *et al.* Treatment landscape of triple-negative breast cancer—expanded options, evolving needs[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19: 91-113. DOI: 10.1038/s41571-021-00565-2.
 - [4] JIN H R, WANG J, WANG Z J, *et al.* Lipid metabolic reprogramming in tumor microenvironment: from mechanisms to therapeutics[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 103[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37700339/>. DOI:10.1186/s13045-023-01498-2.
 - [5] MALLICK R, BHOWMIK P, DUTTARROY A K. Targeting fatty acid uptake and metabolism in cancer cells: a promising strategy for cancer treatment[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115591 [2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37774669/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115591.
 - [6] WANG Z A, WANG Y Q, LI Z Y, *et al.* Lipid metabolism as a target for cancer drug resistance: progress and prospects[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1274335[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37841917/>. DOI:10.3389/fphar.2023.1274335.
 - [7] JIAO Z Y, PAN Y X, CHEN F Y. The metabolic landscape of breast cancer and its therapeutic implications[J]. *Mol Diagn Ther*, 2023, 27 (3): 349-369. DOI:10.1007/s40291-023-00645-2.
 - [8] WANG J, ZHANG W F, LIU C, *et al.* Reprogramming of lipid metabolism mediates crosstalk, remodeling, and intervention of microenvironment components in breast cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(5): 1884-1904. DOI:10.7150/ijbs.92125.
 - [9] XIAO Q, XIA M, TANG W J, *et al.* The lipid metabolism remodeling: a hurdle in breast cancer therapy[J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 582: 216512 [2024-09-25]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216512>. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216512.
 - [10] NONG S Q, HAN X Y, XIANG Y, *et al.* Metabolic reprogramming in cancer: mechanisms and therapeutics[J/OL]. *MedComm*, 2023, 4(2): e218[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36994237/>. DOI: 10.1002/mco2.218.
 - [11] RUAN C W, MENG Y K, SONG H. CD36: an emerging therapeutic target for cancer and its molecular mechanisms[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(7): 1551-1558. DOI:10.1007/s00432-022-03957-8.
 - [12] DOS SANTOS D Z, DE SOUZA J C, PIMENTA T M, *et al.* The impact of lipid metabolism on breast cancer: a review about its role in tumorigenesis and immune escape[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 161[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37370164/>. DOI:10.1186/s12964-023-01178-1.
 - [13] AHN S, PARK J H, GRIMM S L, *et al.* Metabolomic rewiring promotes endocrine therapy resistance in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(2): 291-304. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-23-0184.
 - [14] GONG Z, LI Q, SHI J Y, *et al.* Lipid-laden lung mesenchymal cells foster breast cancer metastasis *via* metabolic reprogramming of tumor cells and natural killer cells[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(12): 1960-1976. DOI:10.1016/j.cmet.2022.11.003.
 - [15] BJARNADOTTIR O, FELDT M, INASU M, *et al.* Statin use, HMGCR expression, and breast cancer survival - The Malmö Diet and Cancer Study[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 558[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953433/>. DOI:10.1038/s41598-019-57323-9.
 - [16] HONG Z P, LIU T, WAN L F, *et al.* Targeting squalene epoxidase interrupts homologous recombination *via* the ER stress response and promotes radiotherapy efficacy[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(7): 1298-1312. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-21-2229.
 - [17] LIU S Q, SUN Y, HOU Y X, *et al.* A novel lncRNA ROPM-mediated lipid metabolism governs breast cancer stem cell properties[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 178[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34715882/>. DOI:10.1186/s13045-021-01194-z.
 - [18] CHEN Y, LI K, GONG D, *et al.* ACLY: a biomarker of recurrence in breast cancer[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(9): 153076 [2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825949/>. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153076.
 - [19] ISMAIL A, DOGHISH A S, ELSADEK B E M, *et al.* Hydroxycitric acid potentiates the cytotoxic effect of tamoxifen in MCF-7 breast cancer cells through inhibition of ATP citrate lyase[J/OL]. *Steroids*, 2020, 160: 108656[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439410/>. DOI:10.1016/j.steroids.2020.108656.
 - [20] VELEZ B C, PETRELLA C P, DISALVO K H, *et al.* Combined inhibition of ACLY and CDK4/6 reduces cancer cell growth and invasion[J/OL]. *Oncol Rep*, 2023, 49(2): 32[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36562384/>. DOI:10.3892/or.2022.8469.
 - [21] ALTEA-MANZANO P, DOGLIONI G, LIU Y W, *et al.* A palmitate-rich metastatic niche enables metastasis growth *via* p65 acetylation resulting in pro-metastatic NF- κ B signaling[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4 (3): 344-364. DOI:10.1038/s43018-023-00513-2.
 - [22] BRUNET J, VAZQUEZ-MARTIN A, COLOMER R, *et al.* BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47(2): 157-163. DOI:10.1002/mc.20364.
 - [23] COROMINAS-FAJA B, CUYÀS E, GUMUZIO J, *et al.* Chemical inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses self-renewal growth of cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8306-8316. DOI:10.18632/oncotarget.2059.
 - [24] XU S, CHEN T T, DONG L H, *et al.* Fatty acid synthase promotes breast cancer metastasis by mediating changes in fatty acid metabolism[J/OL]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1): 27[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240433/>. DOI:10.3892/ol.2020.12288.
 - [25] 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.
 - [26] MENENDEZ J A, MEHMI I, PAPADIMITROPOULOU A, *et al.* Fatty acid synthase is a key enabler for endocrine resistance in heregulin-overexpressing luminal B-like breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7661. DOI:10.3390/ijms21207661.
 - [27] FALCHOOK G, INFANTE J, ARKENAU H T, *et al.* First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors[J/OL]. *EClinicalMedicine*, 2021, 34: 100797[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33870151/>. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.100797.
 - [28] ALWARAWRAH Y, HUGHES P, LOISELLE D, *et al.* Fasnall, a selective FASN inhibitor, shows potent anti-tumor activity in the MMTV-neu model of HER2(+) breast cancer[J]. *Cell Chem Biol*, 2016, 23(6): 678-688. DOI:10.1016/j.chembiol.2016.04.011.
 - [29] GIRÓ-PERAFITA A, PALOMERAS S, LUM D H, *et al.* Preclinical evaluation of fatty acid synthase and EGFR inhibition in triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4687-4697. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-3133.
 - [30] GRUSLOVA A, MCCLELLAN B, BALINDA H U, *et al.* FASN

- inhibition as a potential treatment for endocrine-resistant breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 187(2): 375-386. DOI: 10.1007/s10549-021-06231-6.
- [31] BUCKLEY D, DUKE G, HEUER T S, *et al*. Fatty acid synthase-Modern tumor cell biology insights into a classical oncology target[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177: 23-31. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.021.
- [32] MENENDEZ J A, LUPU R. Fatty acid synthase (FASN) as a therapeutic target in breast cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(11): 1001-1016. DOI:10.1080/14728222.2017.1381087.
- [33] ZHAO J, ZHI Z, WANG C, *et al*. Exogenous lipids promote the growth of breast cancer cells *via* CD36[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2105-2115. DOI:10.3892/or.2017.5864.
- [34] PISANU M E, MAUGERI-SACCÀ M, FATTORE L, *et al*. Inhibition of Stearoyl-CoA desaturase 1 reverts BRAF and MEK inhibition-induced selection of cancer stem cells in BRAF-mutated melanoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 318. DOI:10.1186/s13046-018-0989-7.
- [35] KOUNDOUROUS 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.
- [36] LIGORIO F, DI COSIMO S, VERDERIO P, *et al*. Predictive role of CD36 expression in HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant trastuzumab[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(12): 1720-1727. DOI:10.1093/jnci/djac126.
- [37] FENG W W, WILKINS O, BANG S, *et al*. CD36-mediated metabolic rewiring of breast cancer cells promotes resistance to HER2-targeted therapies[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(11): 3405-3420. DOI:10.1016/j.celrep.2019.11.008.
- [38] MENDES C, LOPES-COELHO F, RAMOS C, *et al*. Unraveling FATP1, regulated by ER- β , as a targeted breast cancer innovative therapy[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9: 14107[2024-09-25]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50531-3>. DOI:10.1038/s41598-019-50531-3.
- [39] ABALSAMO L, SPADARO F, BOZZUTO G, *et al*. Inhibition of phosphatidylcholine-specific phospholipase C results in loss of mesenchymal traits in metastatic breast cancer cells[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(2): R50[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429397/>. DOI:10.1186/bcr3151.
- [40] ZHANG H L, XU X Y, GAJEWIAK J, *et al*. Dual activity lysophosphatidic acid receptor pan-antagonist/autotaxin inhibitor reduces breast cancer cell migration *in vitro* and causes tumor regression *in vivo*[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5441-5449. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0302.
- [41] OCHNIK A M, BAXTER R C. Insulin-like growth factor receptor and sphingosine kinase are prognostic and therapeutic targets in breast cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 820[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29207959/>. DOI:10.1186/s12885-017-3809-0.
- [42] HIRATA N, YAMADA S, YANAGIDA S, *et al*. FTY720 inhibits expansion of breast cancer stem cells *via* PP2A activation[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7259[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34298877/>. DOI:10.3390/ijms22147259.
- [43] KIM S T, KANG J H, LEE J, *et al*. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(16): 2822-2830. DOI:10.1016/j.ejca.2014.08.005.
- [44] GALLAGHER E J, ZELENKO Z, NEEL B A, *et al*. Elevated tumor LDLR expression accelerates LDL cholesterol-mediated breast cancer growth in mouse models of hyperlipidemia[J]. *Oncogene*, 2017, 36(46): 6462-6471. DOI:10.1038/nc.2017.247.
- [45] MOSSMANN D, PARK S, HALL M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744-757. DOI:10.1038/s41568-018-0074-8.
- [46] WOO S U, SANGAI T, AKCAKANAT A, *et al*. Vertical inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway is synergistic in breast cancer[J/OL]. *Oncogenesis*, 2017, 6(10): e385[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991258/>. DOI:10.1038/oncsis.2017.86.
- [47] PETAN T. Lipid droplets in cancer[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2023, 185: 53-86. DOI:10.1007/112_2020_51.
- [48] NISTICÒ C, PAGLIARI F, CHIARELLA E, *et al*. Lipid droplet biosynthesis impairment through DGAT2 inhibition sensitizes MCF7 breast cancer cells to radiation[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10102[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34576263/>. DOI:10.3390/ijms221810102.
- [49] LEI J, WANG H J, ZHU D M, *et al*. Combined effects of avasimibe immunotherapy, doxorubicin chemotherapy, and metal-organic frameworks nanoparticles on breast cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4814-4823. DOI:10.1002/jcp.29358.
- [50] SIROIS I, AGUILAR-MAHECHA A, LAFLEUR J, *et al*. A unique morphological phenotype in chemoresistant triple-negative breast cancer reveals metabolic reprogramming and PLIN4 expression as a molecular vulnerability[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(12): 2492-2507. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-19-0264.
- [51] LANGILLE E, AL-ZHRANI K N, MA Z B, *et al*. Loss of epigenetic regulation disrupts lineage integrity, induces aberrant alveogenesis, and promotes breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(12): 2930-2953. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0865.
- [52] PARLANI M, JORGEZ C, FRIEDL P. Plasticity of cancer invasion and energy metabolism[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(5): 388-402. DOI:10.1016/j.tcb.2022.09.009.
- [53] GARCIA M R, STEINBAUER B, SRIVASTAVA K, *et al*. Acetyl-CoA carboxylase 1-dependent protein acetylation controls breast cancer metastasis and recurrence[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(6): 842-855. DOI:10.1016/j.cmet.2017.09.018.
- [54] ZHAO Z Q, HAO D P, WANG L, *et al*. CtBP promotes metastasis of breast cancer through repressing cholesterol and activating TGF- β signaling[J]. *Oncogene*, 2019, 38(12): 2076-2091. DOI: 10.1038/s41388-018-0570-z.
- [55] ISMAIL A, MOKHLIS H A, SHARAKY M, *et al*. Hydroxycitric acid reverses tamoxifen resistance through inhibition of ATP citrate lyase [J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2022, 240: 154211[2024-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36401980/>. DOI:10.1016/j.prp.2022.154211.
- [56] ZHANG J S, GAO H F, YANG C Q, *et al*. Prevention of taxane-associated acute pain syndrome with etoricoxib for patients with breast cancer: a phase II randomised trial[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 171: 150-160. DOI:10.1016/j.ejca.2022.05.019.

[收稿日期] 2024-08-27

[修回日期] 2024-09-25

[本文编辑] 黄静怡