



· 综述 ·

脂肪酸代谢在结直肠癌肿瘤微环境中的研究进展

张筱¹, 袁正², 林光武¹

1. 复旦大学附属华东医院医学影像科, 上海 200040 ;
2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科, 上海 200011

[摘要] 近几年来, 结直肠癌在中国的发病率呈逐年升高的趋势, 发病人群也趋于年轻化, 并且它被认为是一种肥胖相关癌症。这是由于现代研究证明脂肪组织不仅仅是多余热量的储存库, 同时也是一种活跃的内分泌器官和代谢器官。作为肿瘤微环境的一部分, 脂肪酸的代谢会从肿瘤相关的炎症反应、缺氧环境和肠道微生物这几个方面影响肿瘤组织。并且不同成分的脂肪酸在肿瘤微环境中也起着不同的作用, 脂肪酸的异常代谢被认为是结直肠癌等恶性肿瘤的代谢特征, 同时一些其他的代谢途径可能成为结直肠癌治疗潜在的特异性靶点。脂肪酸代谢与结直肠癌发生、发展的关系, 以及与肿瘤微环境的相互作用是今后研究的重点。而影像学方法则能帮助研究者们观察人体内脂肪酸代谢情况。本文主要对与结直肠癌肿瘤微环境相关的脂肪酸代谢进行归纳总结, 并介绍脂肪酸代谢成像的研究进展。

[关键字] 结直肠癌; 脂肪酸; 肿瘤微环境

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.06.011

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)06-0617-08

Advances in fatty acid metabolism in the tumor microenvironment of colorectal cancer ZHANG Xiao¹, YUAN Zheng², LIN Guangwu¹ (1. Department of Medical Imaging, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Department of Radiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Correspondence to: LIN Guangwu E-mail: lingw01000@163.com

[Abstract] In recent years, the incidence of colorectal cancer in China has been increasing year on year, with the incidence of the disease tending to be younger and colorectal cancer is considered to be an obesity-related cancer. This is due to modern research demonstrating that adipose tissue is not only a storehouse of excess calories, but also an active endocrine and metabolic organ. As part of the tumor microenvironment, fatty acid metabolism may affect tumor tissue in terms of tumor-related inflammatory responses, hypoxic environment and gut microbes. The abnormal metabolism of fatty acids is thought to be a metabolic feature of malignant tumors such as colorectal cancer, while some other metabolic pathways may be potential specific targets for colorectal cancer therapy. The relationship between fatty acid metabolism and colorectal carcinogenesis and progression, as well as the interaction with the tumor microenvironment, is the focus of research. Medical imaging, on the other hand, can help researchers to observe fatty acid metabolism in humans. This paper summarized the fatty acid metabolism related to colorectal cancer tumor microenvironment and introduced the progress of fatty acid metabolism imaging.

[Key words] Colorectal cancer; Fatty acid; Tumor microenvironment

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 为消化系统常见的恶性肿瘤, 全球结直肠癌发病率呈逐年升高的趋势^[1]。在中国, 结直肠癌的发病率仅次于肺癌, 居第二位^[2], 年死亡率12/10万左右, 发病人群也趋于年轻化。

CRC的发生是多因素长期共同作用的结果。

在此过程中, 由肿瘤细胞、免疫细胞、间质细胞和周围其他非细胞成分共同构成了CRC肿瘤微环境^[3]。肿瘤微环境是肿瘤演化的关键因素, 其中肿瘤相关的炎症微环境^[4]、低氧环境^[5]和肠道菌群^[6]都是CRC肿瘤微环境的重要组成部分。

基金项目: 上海市科学技术委员会科技计划 (20Y11911900)

通信作者: 林光武 E-mail: lingw01000@163.com

人体内的脂肪酸不仅是能源物质, 还参与细胞信号转导, 调控免疫反应, 维持内环境稳态。脂肪酸根据其双键数, 分为无双键的饱和脂肪酸 (saturated fatty acid, SFA)、含有1个双键的单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA) 和含有至少2个双键的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA)。这些脂肪酸与CRC肿瘤微环境中细胞生长、增殖、分化和凋亡等活动密切相关。因此, 了解肿瘤微环境中脂肪酸成分的变化对于认识和理解结直肠癌的发生机制至关重要。本文将重点综述脂肪酸代谢在CRC肿瘤微环境中的研究进展和脂肪酸代谢成像的研究情况。

1 SFA

1.1 SFA与炎症微环境

来自于饮食中的SFA经人体代谢吸收后会储存于脂肪细胞内, 当脂肪细胞内储存了过量的SFA时, 游离脂肪酸会通过Toll样受体 (toll-like receptor, TLR) 2或4诱导激活脂肪细胞和免疫细胞内的核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 c-Jun氨基末端转移酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 以及丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化^[7], 诱导炎症反应的发生。NF- κ B是炎症反应的核心调节因子, 炎症微环境中NF- κ B的激活会增加CRC发生的风险^[8]。Hu等^[9]学者在体外试验中使用棕榈酸 (C16:0) 处理CRC细胞后发现, SFA不仅增加了TLR4的mRNA表达, 同时也增加了TLR4启动子中转录因子PU.1的mRNA表达。证明SFA通过以TLR4依赖性方式促进CRC细胞增殖。SFA对TLR的激活还可以通过诱导环氧合酶-2 (cyclo-oxygenase 2, COX-2) 表达, 增加促炎因子前列腺素 (prostaglandin, PG) E₂的产生。Sidahmed等^[10]学者在一项临床饮食干预试验中发现, SFA的摄入量与结肠组织内PGE₂浓度呈正相关。这也反映出SFA可以通过多种途径参与到肿瘤相关的炎症微环境中, 促进CRC的发生及发展。

1.2 SFA与缺氧微环境

在肿瘤缺氧微环境中, 脂肪酸的代谢方式会发生改变, 这可能是由于介导脂肪酸内源合成的

硬脂酰辅酶A去饱和酶1 (stearyl CoA desaturase 1, SCD-1) 被缺氧环境抑制, 导致脂肪酸从头合成减少。此时需要通过饮食摄入来满足肿瘤细胞对脂肪酸的需求。Bensaad等^[11]通过气相色谱评估了暴露于缺氧环境中细胞内的脂肪酸组成。发现缺氧时棕榈酸、硬脂酸 (C18:0) 含量显著增加。这反映出缺氧微环境的诱导下肿瘤组织对外源性SFA摄取和储存的增加。Peciulienė等^[12]在体外研究中发现, 缺氧会增强脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) pre-mRNA的可变剪接并降低总FASN mRNA和蛋白质水平。这会进一步减少脂肪酸的从头合成。在CRC肿瘤微环境中, SFA摄取和转运的激活是肿瘤组织对缺氧环境的适应, 这会促进肿瘤的进一步发展。

1.3 SFA的摄入与肠道菌群

虽然SFA在肿瘤微环境中起促炎作用, 但欧洲癌症和营养前瞻性调查 (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)^[13]发现, 膳食中 SFA 摄入量与CRC风险呈负相关。这一结果体现在单个偶数链的SFA中, 如肉豆蔻酸 (C14:0) 和棕榈酸。但长期摄入SFA并不会对肠道菌群产生有益影响, 反而会减少肠道拟杆菌门菌群, 增加厚壁菌门及变形菌门的菌群, 导致菌群失调, 增加CRC发生的风险。Ye等^[14]学者在动物实验中发现, 饮食摄入的SFA与厚壁菌门/拟杆菌门的比例、乳杆菌科、瘤胃球菌科和消化链球菌科的丰度呈正相关。SFA还会提高胆汁酸代谢相关的菌群水平^[15], 这些胆汁酸会进一步激活氧化损伤、NF- κ B的过度表达和炎症来促进CRC的发展^[16]。

2 MUFA

2.1 MUFA的代谢与肿瘤微环境

内源性MUFA主要是由SCD-1催化, 以SFA为底物转化所得的。此前研究^[17]认为, SCD-1介导的MUFA合成与CRC肿瘤微环境关系密切。Mason等^[18]学者发现, 通过抑制SCD-1活性可以降低MUFA的合成, 这有助于抑制肿瘤的发展并阻碍肿瘤细胞的扩增。而SCD-1在肿瘤组织中的高表达, 会增加CRC的复发风险, 并提示预后不良。Ran等^[19]发现, 使用不同浓度的MUFA油酸

(C18:1)处理CRC细胞后发现,当MUFA浓度与SCD-1过表达一致时,会加速CRC细胞的迁移和侵袭。

2.2 MUFA摄入与炎症微环境

饮食摄取的外源性MUFA与内源性MUFA在肿瘤微环境中的作用正相反。研究^[20]表明,饮食中摄入MUFA(如油酸)与降低CRC风险有关。这表明外源性MUFA的摄入可以减少肠道炎症和肿瘤发生。多项动物实验^[21-22]也发现,增加饮食中油酸的摄入,会减少肠道内肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)等促炎细胞因子。这些发现提示外源性和内源性MUFA在调节肠道炎症和CRC发生、发展中起着不同的作用。

2.3 MUFA与肠道菌群

富含MUFA的地中海饮食方式有助于恢复肠道微生物群的有益菌群。Haro等^[23]在饮食研究中发现,长期采用地中海饮食可以部分恢复患有代谢综合征的患者的异拟杆菌、普氏粪杆菌、青春双歧杆菌和长双歧杆菌的菌群数量。这类具有抗炎特性的肠道细菌,对肠道健康会产生积极影响。

3 ω -6 PUFA

3.1 ω -6 PUFA与炎症微环境

ω -6 PUFA衍生物花生四烯酸(20:4,n-6)会经COX-2代谢生成PG,其中PGE₂具有强大的促炎作用^[24],能够上调微环境内的炎症因子和生长因子水平,进而促进肿瘤的发生和发展。因此 ω -6 PUFA也被认为在结肠直肠癌发生的早期阶段起促癌作用。Ayiomamitis等^[25]对CRC患者的肿瘤组织进行活检发现,COX-2主要在肿瘤细胞内和邻近组织中的基质表达,介导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)参与新生血管生成,在CRC发生的初始阶段起主要作用。Schumacher等学者^[26]还发现,PGE₂通过结合受体EP1和EP2促进环磷腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应元件结合蛋白调控的转录共激活因子1去磷酸化,增强

转录活性,进一步导致结肠炎相关的结肠癌发生。除了PG外,花生四烯酸代谢物还包括血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)、白三烯B₄(leukotriene B₄, LTB₄)和脂氧素(lipoxin, LX)。其中脂氧素可以通过限制白细胞浸润来减少炎症过程。张程程^[27]在体外试验中发现,花生四烯酸会上调COX-2表达,促进抗炎分子LXA₄分泌,抑制CRC细胞生长。这进一步表明 ω -6 PUFA及其衍生物既有促进炎症反应的作用,又有消除炎症的功能。

3.2 ω -6 PUFA的摄入与肿瘤微环境

但是关于 ω -6 PUFA是否具有抗结肠癌作用存在争议。此前的一篇meta分析^[28]表明, ω -6 PUFA摄入量与癌症风险之间没有关联,但血液中高水平的 ω -6 PUFA与较低的癌症风险相关。目前有越来越多的研究^[29]表明, ω -6 PUFA可能参与抑制肿瘤细胞的发展和转移过程。细胞外基质环境及缺氧微环境可诱导肿瘤休眠,针对这一机制,Ogata等^[30]研究发现,亚油酸(18:2,n-6)诱导的细胞内能量代谢改变,导致糖酵解的基因MycC和氧化磷酸化的基因过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , Pgc1 α)的表达减少,促使肿瘤细胞内能量产生减少,从而抑制结肠癌细胞的增殖和生长,减少肿瘤转移的可能性。

3.3 ω -6 PUFA与缺氧微环境

处于缺氧微环境中的肿瘤细胞内经COX-2合成的PGE₂增多会起到增加细胞内cAMP的量和活性的作用^[31],进而对T细胞的增殖和淋巴因子激活的杀伤(lymphokine-activated killer, LAK)细胞的功能产生抑制^[4];此外,花生四烯酸还在缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)诱导下参与缺氧微环境内巨噬细胞TNF- α 的表达^[32],进一步增强肿瘤微环境内的炎症反应。

4 ω -3 PUFA

4.1 ω -3 PUFA与炎症微环境

与 ω -6 PUFA的促炎作用相反,二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六

烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 等 ω -3 PUFA 有着明显抗炎作用。EPA可以代替花生四烯酸作为COX-2的底物, 减少促炎因子PGE₂的生成^[33-34], 转而增加能抑制CRC细胞、诱导其凋亡的PG3系的合成。DHA会抑制NF- κ B的活性, 减少促炎细胞因子生成, 如IL-1、IL-6和TNF- α ^[35]。DHA还能够抑制TLR参与的促炎信号通路。Oh等^[36]的研究表明, DHA可以通过G蛋白偶联受体磷酸化后 β -arrestin 2结合位点与TLR介导的信号通路中的下游信号分子转化生长因子 β 活化激酶1结合蛋白1 (TAK1-binding protein 1, TAB1) 的相互作用来抑制JNK和NF- κ B通路, 从而抑制炎症反应。此外有研究^[37]表明, DHA和EPA能够抑制COX阴性的CRC细胞的增殖并诱导其凋亡, 说明 ω -3 PUFA还可以在不依赖COX-2的情况下, 抑制CRC细胞生长。

EPA和DHA衍生的脂质介质如脂氧素、消退素 (resolvins)、保护素 (protectins) 等, 又被称为专一性促消退介质 (specialized pro-resolving mediator, SPM)。这些脂质介质也参与了炎症微环境的构成, 它们不会直接抑制炎症反应, 而是通过抑制趋化因子和炎性细胞因子产生, 从而促使炎症反应进入消退阶段^[38]。这也表明 ω -3 PUFA可以通过不同的途径抑制肿瘤相关的炎症微环境。

4.2 ω -3 PUFA与缺氧微环境

肿瘤缺氧环境相关的HIF-1通过PGE₂诱导的HIF-1 α 蛋白来介导VEGF在CRC细胞中的表达, 促进新生血管的形成。EPA和DHA则可以通过以剂量依赖性的方式抑制HIF-1 α 的表达, 从而减少缺氧微环境下肿瘤血管的生成。而且EPA在此方面的作用比DHA更加有效。此外, 亚油酸还可以通过抑制脂肪酸合酶和甾醇调节元件结合蛋白来改变线粒体应激, 激活下游胆碱能抗炎标志物, 并调节缺氧微环境, 抑制肿瘤细胞进一步发展^[39]。

4.3 ω -3 PUFA的摄入与肠道菌群

Aglago等^[40]发现, 通过增加富含 ω -3 PUFA

的海洋鱼类或鱼油的摄入量, 会使普通人群的CRC发病风险降低。并且有研究^[41]发现, ω -3 PUFA补剂可能对CRC患者预后生存有保护作用。这背后的机制不仅包括 ω -3 PUFA的抗炎作用, 还可能与 ω -3 PUFA对肠道菌群的调节有关。在饮食上通过提高 ω -3 PUFA的比例和摄入量, 会有助于提高大肠肠道内的有益菌群多样性, 这其中包括双歧杆菌、乳酸杆菌及罗斯氏菌^[42]。 ω -3 PUFA的增加不仅通过提高跨上皮抵抗力和降低IL-4介导的通透性来有效维持肠道屏障的完整性, 还与乳酸杆菌增强肠道屏障的功能有关。Zhang等^[43]在动物实验中发现, ω -3 PUFA摄入增加会促进乳酸双歧杆菌抑制NF- κ B信号通路相关的基因表达水平, 减少结肠炎症的发生。

4.4 ω -6/ ω -3 PUFA 的比例

除了对PUFA代谢产物的研究, ω -6/ ω -3 PUFA的比例关系在肿瘤微环境中的作用也不容忽视。在旧石器时代原始人的食物中海产品含量高, 种子和植物油含量低, 饮食中 ω -6/ ω -3 PUFA比例约为1:1, 而伴随着现代工业和农业的发展, 西化的饮食方式中 ω -6与 ω -3 PUFA的比例达到了10:1到20~25:1, 其中缺少了对 ω -3 PUFA的摄入。较高比例的 ω -6/ ω -3 PUFA还会增加肠道炎症和相关综合征发生的可能性, 而降低 ω -6/ ω -3 PUFA比例可以减少这类炎症反应^[44]。Zhang等^[45]的研究还发现了CRC肿瘤组织中的 ω -6/ ω -3 PUFA比例显著高于相邻正常组织。高 ω -6/ ω -3 PUFA比例的饮食还会导致肠道菌群失调。有研究^[46]发现, 产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 的菌群的相对丰度在高 ω -6/ ω -3 PUFA比例组中降低, 但在低 ω -6/ ω -3 PUFA比例组中增加。 ω -3和 ω -6 PUFA之间的相互作用十分复杂, 想要进一步了解 ω -6/ ω -3 PUFA的比例在CRC发生、发展中的作用, 还需要开展进一步的研究。

5 脂肪酸代谢变化的成像

在脂质代谢的研究中, 通常运用于脂肪酸的分析和量化的技术包括液相色谱 (liquid chromatography, LC) 与质谱 (mass

spectrometry, MS)、气相色谱/质谱(gas chromatography, GC/MS)和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)^[47]。其中,质谱法和色谱法的技术能够检测单一脂肪酸的成分含量,但缺点是需要使用侵入性的检测方法获取标本,不便于临床研究。而MRS能够简化检测过程,用非侵入性方法来研究疾病相关生物标志物的分布和动态变化。虽然MRS不能测量单个脂肪酸的相对丰度,但可以评估各种饱和度脂肪酸的定量分数,并且与实验室测量方法有良好的 consistency^[48]。

5.1 肿瘤中的脂肪酸代谢变化

在脂滴中的甘油三酯构成了MRS上脂质信号的主要来源。MRS中的共振频率反映了甘油三酯分子中质子的不同位置。因此,根据每个脂肪峰的相对幅度,可以得到甘油三酯分子具体的化学成分信息。最终量化为脂肪分数或脂肪酸分数。体内MRS研究最初使用单体素定位方法(例如STEAM和PRESS),而目前包括化学位移成像在内的多体素光谱方法越来越多地应用于肿瘤微环境的研究之中,以此来评估肿瘤中的脂质。

丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 1型(serine protease inhibitor kazal-type 1, SPINK1)在包括CRC在内的多种癌症中均呈高表达。Nigam等^[49]通过¹H-MRS观察沉默SPINK1的CRC细胞中脂滴积累情况,分析显示在这些肿瘤细胞中,MUFA和磷脂酰胆碱的含量增加,而PUFA的水平保持不变。考虑到MUFA在抗炎反应中的作用,这种变化提示CRC肿瘤组织中SPINK1的抑制会导致抗炎信号环境的激活,并且会体现在MUFA的改变上。

醋酸盐是一种由人体肠道丙酸杆菌分泌的短链脂肪酸。目前有研究^[50]认为这类外源性醋酸盐是癌细胞的重要替代能源,并且醋酸盐还能够以乙酰辅酶A合成酶2(acetyl-CoA synthase 2, ASCC2)和HIF-2依赖性方式刺激肿瘤生长和转移^[51]。Zhang等^[52]使用¹H-MRS对淋巴结转移的CRC患者组织样本进行代谢分析,发现与正

常对照组和非转移性组相比,在转移患者的肿瘤组织标本中醋酸盐含量显著增加,提示醋酸盐在CRC发展和转移中发挥关键作用。

5.2 肿瘤周围脂肪组织的脂肪酸代谢变化

在肿瘤微环境中,由于癌细胞对周围结构的侵犯,肿瘤周围的脂质成分也可能发生改变。Mosconi等^[53]使用¹H-MRS,在CRC术后标本上对病灶周围的脂肪组织进行了检测,结果发现,靠近和远离肿瘤的脂肪组织在成分上没有显著差异。但在TNM分期较高的患者中,靠近病灶的脂肪组织MUFA显著增加,而远离病灶的MUFA则没有出现这一改变。可能是由于SCD-1表达的改变,导致脂肪组织中储存高水平的MUFA。

5.3 粪便内的脂肪酸代谢变化

肠道微生物群代谢会产生多种化合物,包括支链脂肪酸、维生素K等,其中部分产物会参与肿瘤微环境,并通过免疫和代谢途径导致CRC的发生。由于粪便在解剖学上附着于结肠直肠上皮并携带大量肠道微生物的代谢衍生物。因此,Lin等^[54]使用¹H-MRS对肠道微生物与CRC相关的代谢改变进行研究。通过分析CRC患者和健康人的粪便代谢物,发现I/II期CRC患者粪便中短链脂肪酸(乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐)的含量降低,这表明短链脂肪酸提供了与CRC分期相关的分子信息。短链脂肪酸通过抗炎作用和其引发的癌细胞凋亡,以此预防结肠直肠癌的发生。而粪便中短链脂肪酸的消耗可能表明肠道菌群失衡与结直肠癌的发生有关。

5.4 其他脂肪酸成像技术

脂肪酸定量的成像技术,除了MRS以外,还包括基于Dixon技术的化学位移编码磁共振成像(chemical-shift-encoded magnetic resonance imaging, CSE-MRI)^[55]。其原理也是根据化学位移现象,通过测量甘油三酯分子中的双键数等化学信息,结合相应的甘油三酯模型,也可以得到不同饱和度脂肪酸的分数。

Chan等^[56]使用该技术研究乳腺癌肿瘤周围脂质成分对肿瘤细胞增殖和分化的影响,结果发现,肿瘤周围MUFA的空间分布与Ki-67增殖指数

密切相关,这也证明脂质的分布与肿瘤细胞的分化和增殖存在关联。此外该技术也可应用于脂肪组织的脂肪组成分析,尤其是在皮下和内脏脂肪组织之中。Nemeth等^[57]结合临床营养学实验,研究正常人脂肪组织脂质的异常累积情况。CSE-MRI所得到的研究结果与气相色谱法的结果之间一致性良好。考虑到肥胖人群的肿瘤易感性,未来也可将其应用于对CRC患者肿瘤微环境的分析研究之中。

综上,在研究脂肪酸成分时不仅要考虑膳食摄入,还要考虑皮下及体内的脂肪组织。因此,脂肪酸成分检测的非侵入性方案,如MRI等^[58]影像学手段将简化和提高未来临床研究的可行性。未来还需要更多使用影像学技术的临床研究来充分探索其潜力。

CRC肿瘤微环境内的炎症、组织缺氧和肠道菌群与脂肪酸之间有密切的关系,部分特定脂肪酸可作为CRC的生物标志物或作为生存的预测因素。我们希望通过脂肪酸成分进一步研究,了解肿瘤微环境与脂肪酸成分两者之间的关系,并为之后CRC的预防和治疗提出新的方法。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] 2020年全球癌症统计报告 [J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(3): 398–398.
- [3] ARNETH B. Tumor microenvironment [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 56(1): E15.
- [4] HIRANO T, HIRAYAMA D, WAGATSUMA K, et al. Immunological mechanisms in inflammation-associated colon carcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): E3062.
- [5] VAUPEL P, MULTHOFF G. Fatal alliance of hypoxia-/ HIF-1 α -driven microenvironmental traits promoting cancer progression [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 169–176.
- [6] WONG-ROLLE A, WEI H K, ZHAO C, et al. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 426–435.
- [7] HUANG S R, RUTKOWSKY J M, SNODGRASS R G, et al. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 2002–2013.
- [8] YU H, LIN L B, ZHANG Z Q, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [9] HU X J, FATIMA S, CHEN M T, et al. Toll-like receptor 4 is a master regulator for colorectal cancer growth under high-fat diet by programming cancer metabolism [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 791.
- [10] SIDAHMED E, SEN A, REN J W, et al. Colonic saturated fatty acid concentrations and expression of COX-1, but not diet, predict prostaglandin E2 in normal human colon tissue [J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(7): 1192–1201.
- [11] BENSAAD K, FAVARO E, LEWIS C A, et al. Fatty acid uptake and lipid storage induced by HIF-1 α contribute to cell growth and survival after hypoxia-reoxygenation [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 349–365.
- [12] PECIULIENE I, VILYS L, JAKUBAUSKIENE E, et al. Hypoxia alters splicing of the cancer associated Fas gene [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 380(1): 29–35.
- [13] AGLAGO E K, MURPHY N, HUYBRECHTS I, et al. Dietary intake and plasma phospholipid concentrations of saturated, monounsaturated and trans fatty acids and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(4): 865–882.
- [14] YE Z, XU Y J, LIU Y F. Different typical dietary lipid consumption affects the bile acid metabolism and the gut microbiota structure: an animal trial using Sprague-Dawley rats [J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(8): 3179–3192.
- [15] 杨 佳, 于 君. 饮食、肠道微生态与结直肠癌 [J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(6): 541–545.
- [16] JIA W, XIE G X, JIA W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111–128.
- [17] LIAO C L, LI M, LI X, et al. Trichothecin inhibits invasion and metastasis of colon carcinoma associating with SCD-1-mediated metabolite alteration [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(2): 158540.
- [18] MASON P, LIANG B R, LI L Y, et al. SCD1 inhibition causes cancer cell death by depleting mono-unsaturated fatty acids [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33823.
- [19] RAN H, ZHU Y M, DENG R Y, et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 promotes colorectal cancer metastasis in response to glucose by suppressing PTEN [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 54.
- [20] MAY-WILSON S, SUD A, LAW P J, et al. Pro-inflammatory fatty acid profile and colorectal cancer risk: a Mendelian randomisation analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84: 228–238.
- [21] DUCHEIX S, PERES C, HÄRDFELDT J, et al. Deletion of stearoyl-CoA desaturase-1 from the intestinal epithelium promotes inflammation and tumorigenesis, reversed by dietary oleate [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1524–1538.e9.
- [22] CARIELLO M, CONTURSI A, GADALETA R M, et al. Extra-virgin olive oil from Apulian cultivars and intestinal

- inflammation [J] . *Nutrients*, 2020, 12(4): E1084.
- [23] HARO C, GARCIA-CARPINTERO S, ALCALA-DIAZ J F, et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet [J] . *J Nutr Biochem*, 2016, 27: 27-31.
- [24] PATTERSON E, WALL R, FITZGERALD G F, et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids [J] . *J Nutr Metab*, 2012, 2012: 539426.
- [25] AYIOMAMITIS G D, NOTAS G, VASILAKAKI T, et al. Understanding the interplay between COX-2 and hTERT in colorectal cancer using a multi-omics analysis [J] . *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): E1536.
- [26] SCHUMACHER Y, APARICIO T, OURABAH S, et al. Dysregulated CRTCL activity is a novel component of PGE₂ signaling that contributes to colon cancer growth [J] . *Oncogene*, 2016, 35(20): 2602-2614.
- [27] 张程程. 多不饱和脂肪酸影响结肠癌发生、发展的生物学作用机制研究 [D] . 杭州: 浙江大学, 2017.
- [28] KIM Y, KIM J. N-6 polyunsaturated fatty acids and risk of cancer: accumulating evidence from prospective studies [J] . *Nutrients*, 2020, 12(9): 2523.
- [29] XU Y, QIAN S Y. Anti-cancer activities of ω -6 polyunsaturated fatty acids [J] . *Biomed J*, 2014, 37(3): 112-119.
- [30] OGATA R, MORI S, KISHI S, et al. Linoleic acid upregulates microrna-494 to induce quiescence in colorectal cancer [J] . *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 225.
- [31] WIKTOROWSKA-OWCZAREK A, OWCZAREK J. The effect of hypoxia on PGE₂-stimulated cAMP generation in HMEC-1 [J] . *Cell Mol Biol Lett*, 2015, 20(2): 213-221.
- [32] LEWIS A, ELKS P M. Hypoxia induces macrophage tnf α expression via cyclooxygenase and prostaglandin E₂ *in vivo* [J] . *Front Immunol*, 2019, 10: 2321.
- [33] HAN Y M, JEONG M, PARK J M, et al. The ω -3 polyunsaturated fatty acids prevented colitis-associated carcinogenesis through blocking dissociation of β -catenin complex, inhibiting COX-2 through repressing NF- κ B, and inducing 15-prostaglandin dehydrogenase [J] . *Oncotarget*, 2016, 7(39): 63583-63595.
- [34] BAKER E J, VALENZUELA C A, DE SOUZA C O, et al. Comparative anti-inflammatory effects of plant- and marine-derived omega-3 fatty acids explored in an endothelial cell line [J] . *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(6): 158662.
- [35] ELTWERI A M, THOMAS A L, METCALFE M, et al. Potential applications of fish oils rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of gastrointestinal cancer [J] . *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 65-78.
- [36] OH D Y, TALUKDAR S, BAE E J, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects [J] . *Cell*, 2010, 142(5): 687-698.
- [37] BOUDREAU M D, SOHN K H, RHEE S H, et al. Editor's note: suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acids: mediation through cyclooxygenase-independent pathways [J] . *Cancer Res*, 2019, 79(19): 5125.
- [38] SHINOHARA M, SERHAN C N. Novel endogenous proresolving molecules: essential fatty acid-derived and gaseous mediators in the resolution of inflammation [J] . *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(6): 655-664.
- [39] ROY S, SINGH M, SAMMI S R, et al. ALA-mediated biphasic downregulation of α -7nAChR/HIF-1 α along with mitochondrial stress modulation strategy in mammary gland chemoprevention [J] . *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4015-4029.
- [40] AGLAGO E K, HUYBRECHTS I, MURPHY N, et al. Consumption of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with reduced risk of colorectal cancer in a large European cohort [J] . *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 654-666.e6.
- [41] 李群珍, 庄树彤, 蔡燕娟, 等. 多不饱和脂肪酸不同比值对结肠直肠癌患者术后营养状况、炎症反应和预后的影响 [J] . *肠外与肠内营养*, 2013, 20(4): 196-198.
- [42] WATSON H, MITRA S, CRODEN F C, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota [J] . *Gut*, 2018, 67(11): 1974-1983.
- [43] ZHANG W Y, ZOU G L, LI B, et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) alleviates experimental colitis in mice by gut microbiota regulation [J] . *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(8): 1132-1141.
- [44] DINICOLANTONIO J J, O'KEEFE J H. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation [J] . *Open Heart*, 2018, 5(2): e000946.
- [45] ZHANG J J, ZHANG L J, YE X X, et al. Characteristics of fatty acid distribution is associated with colorectal cancer prognosis [J] . *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, 88(5): 355-360.
- [46] LEE H C, YU S C, LO Y C, et al. A high linoleic acid diet exacerbates metabolic responses and gut microbiota dysbiosis in obese rats with diabetes mellitus [J] . *Food Funct*, 2019, 10(2): 786-798.
- [47] KADDURAH-DAOUK R, KRISTAL B S, WEINSHILBOUM R M. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease [J] . *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48: 653-683.
- [48] PETERSON P, TRINH L, MÅNSSON S. Quantitative ¹H MRI and MRS of fatty acid composition [J] . *Magn Reson Med*, 2021, 85(1): 49-67.
- [49] NIGAM S, RANJAN R, SINHA N, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy reveals dysregulation of monounsaturated fatty acid metabolism upon SPINK1 attenuation in colorectal cancer [J] . *NMR Biomed*, 2022,

- 35(7): e4705.
- [50] COMERFORD S A, HUANG Z G, DU X L, et al. Acetate dependence of tumors [J] . Cell, 2014, 159(7): 1591–1602.
- [51] RODRÍGUEZ-ENRÍQUEZ S, ROBLEDO-CADENA D X, GALLARDO-PÉREZ J C, et al. Acetate promotes a differential energy metabolic response in human HCT 116 and COLO 205 colon cancer cells impacting cancer cell growth and invasiveness [J] . Front Oncol, 2021, 11: 697408.
- [52] ZHANG H L, QIAO L, LI X P, et al. Tissue metabolic profiling of lymph node metastasis of colorectal cancer assessed by ¹H NMR [J] . Oncol Rep, 2016, 36(6): 3436–3448.
- [53] MOSCONI E, MINICOZZI A, MARZOLA P, et al. (1) H-MR spectroscopy characterization of the adipose tissue associated with colorectal tumor [J] . J Magn Reson Imaging, 2014, 39(2): 469–474.
- [54] LIN Y, MA C C, LIU C K, et al. NMR-based fecal metabolomics fingerprinting as predictors of earlier diagnosis in patients with colorectal cancer [J] . Oncotarget, 2016, 7(20): 29454–29464.
- [55] LEPORQ B, LAMBERT S A, RONO T M, et al. Quantification of the triglyceride fatty acid composition with 3.0 T MRI [J] . NMR Biomed, 2014, 27(10): 1211–1221.
- [56] CHAN K S, CHEUNG S M, SENN N, et al. Peri-tumoural spatial distribution of lipid composition and tubule formation in breast cancer [J] . BMC Cancer, 2022, 22(1): 285.
- [57] NEMETH A, SEGRESTIN B, LEPORQ B, et al. 3D chemical shift-encoded MRI for volume and composition quantification of abdominal adipose tissue during an overfeeding protocol in healthy volunteers [J] . J Magn Reson Imaging, 2019, 49(6): 1587–1599.
- [58] TRINH L, PETERSON P, LEANDER P, et al. *In vivo* comparison of MRI-based and MRS-based quantification of adipose tissue fatty acid composition against gas chromatography [J] . Magn Reson Med, 2020, 84(5): 2484–2494.
- (收稿日期: 2022-04-28 修回日期: 2022-06-29)

《中国癌症杂志》2023年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授,主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者,成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2020年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内其他多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、DOAJ数据库、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》(CA)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)以及WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与专题论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊,A4开本,80页,铜版纸(随文彩图),每月30日出版,单价30元,全年360元。国际标准连续出版物号(ISSN)1007-3639,国内统一连续出版物号(CN)31-1727/R,邮发代号4-575,读者可在当地邮政局订阅。

联系地址:上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编:200032

电 话:(021)64188274;(021)64175590转83574

网 址:www.china-oncology.com

电子邮箱:zgazz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部