



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(3):416-423.

· 文献综述 ·

## 脂代谢异常在胰腺癌发生发展中作用的研究进展

王云峰, 夏俊伟, 徐白莹

(上海市浦东新区人民医院 普通外科, 上海 201299)

### 摘要

大部分胰腺癌患者确诊时已经出现转移, 手术治疗的机会少, 化疗和放疗的治疗效果较差, 目前急需新的治疗手段。脂代谢异常与胰腺癌发生发展的关系密切, 脂代谢异常既是胰腺癌发生的危险因素, 也能通过抑制胰腺癌细胞凋亡, 增强胰腺癌细胞的代谢与增殖、转移等来加速胰腺癌的发展。笔者就脂代谢异常在胰腺癌相关的进展和关注点进行总结和论述, 以期为相关研究提供参考。

### 关键词

胰腺肿瘤; 脂代谢障碍; 综述  
中图分类号: R654.3

## Role of lipid metabolism disorders in the occurrence and development of pancreatic cancer: a review of research progress

WANG Yunfeng, XIA Junwei, XU Baiying

(Department of General Surgery, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China)

### Abstract

Most pancreatic cancer patients are diagnosed with metastasis already present, leaving few opportunities for surgical treatment, and chemotherapy and radiotherapy showing poor treatment outcomes. There is an urgent need for new treatment modalities. There is a close relationship between disorders of lipid metabolism and the occurrence and development of pancreatic cancer. Lipid metabolism disorders are not only risk factors for the development of pancreatic cancer but also accelerate the progression of pancreatic cancer by inhibiting apoptosis of pancreatic cancer cells and enhancing their metabolism, proliferation, and metastasis. Here, the authors summarize and discuss the progress and focal points of lipid metabolism disorders in pancreatic cancer, aiming to offer insights for relevant research.

### Key words

Pancreatic Neoplasms; Lipid Metabolism Disorders; Review  
CLC number: R654.3

胰腺癌是威胁我国居民健康的主要高致命性癌症, 是恶性度最高的肿瘤之一。2021年统计数据<sup>[1]</sup>显示, 在美国所有恶性肿瘤中, 胰腺癌新发病

例男性位列第10位, 女性第9位, 占恶性肿瘤相关病死率的第4位。中国国家癌症中心2021年统计数据<sup>[1]</sup>显示, 胰腺癌位居我国男性恶性肿瘤发病

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目 (PWRd2021-16)。

收稿日期: 2023-03-27; 修订日期: 2023-09-18。

作者简介: 王云峰, 上海市浦东新区人民医院主任医师, 主要从事肝胆胰疝疾病的微创治疗方面的研究。

通信作者: 王云峰, Email: wangyunfeng197911@163.com

率的第7位,女性第11位,占恶性肿瘤相关病死率的第6位。目前胰腺癌最有效的治疗方式是手术,大部分患者确诊时已经出现转移,手术治疗的机会少,化疗和放疗的治疗效果较差,亟需新的治疗手段。脂质代谢失调是癌症中最突出的代谢改变之一。因此,了解脂质代谢网络在胰腺癌患者中的情况显得尤为重要。笔者就脂质代谢失调如何促进胰腺癌的进展和关注点进行总结和论述。

在癌症发展的不同阶段,脂质代谢都普遍增强,不仅为肿瘤细胞提供了特殊的能量来源,还可以触发特定的信号和表观遗传事件,以及有利于转移的膜成分重塑。此外,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)也是支持肿瘤与其周围细胞之间进行代谢交流的重要因素,肿瘤细胞可以吸收基质细胞释放的脂质,这反过来又会影响多种免疫细胞的功能。糖脂和磷脂以及胆固醇是生物膜的主要成分。胆固醇也是合成脂溶性维生素和类固醇激素的底物,作为糖脂和磷脂的主要成分,脂肪酸(fatty acid, FA)可以与甘油部分酯化形成甘油三酯,甘油三酯是在高营养素利用率期间合成并储存在脂滴(lipid droplet, LD)中的非极性脂质,并在能量应激条件下通过FA氧化水解产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。除了能量代谢和膜形成之外,脂质形成第二信使,磷脂酶可以产生许多生物活性第二信使,如二酰甘油、磷脂酸、溶血磷脂酸和花生四烯酸。这些分子触发肾素-血管张力素系统(renin-angiotensin system, RAS)、磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositide-3 kinases, PI3K)、蛋白激酶C、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB; Rac)、Rho激酶(Rho kinase, RHOK)和其他几种可以促进肿瘤发生的信号轴的激活,此外,固醇和胆固醇在内的固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)是激活下游基因表达的关键调节剂,因此它们的水平会影响癌症中的脂肪生成<sup>[2-4]</sup>。

## 1 脂质摄取异常促进胰腺癌的发生和进展

### 1.1 高脂肪饮食和胰腺癌的发生和进展

高脂肪饮食可以在动物模型中改变健康组织的新陈代谢和细胞状态,并更易发生癌症。张宇等<sup>[5]</sup>发现,胰腺癌患者血清糖类抗原19-9(CA19-9)、

C3、C4及载脂蛋白E(ApoE)水平明显升高,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白A(ApoA)以及脂蛋白a[Lp(a)]水平明显降低,联合检测血清CA19-9、C3和HDL-C在胰腺癌早期诊断中优于各指标单项评估。谢俊木子<sup>[6]</sup>报道,注射胰腺癌细胞条件培养基可造成小鼠体内脂肪代谢失衡,出现胰岛素抵抗、脂肪储存加强和脂肪分解减弱的现象。卢英等<sup>[7]</sup>全面评估血脂指标与胰腺癌之间的关系,发现总胆固醇(TC)/HDL-C和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)/HDL-C均随着胰腺癌的进展而不断升高,LDL-C/HDL-C联合Lp(a)可以应用于胰腺癌的鉴别诊断,均表明血脂指标具有作为诊断和预后标志物的潜力,提示在胰腺癌的治疗过程中应该更多地关注血脂指标比值。脂质代谢因子-羟基类固醇脱氢酶样2(lipid metabolism factor-hydroxysteroid dehydrogenase like 2, HSDL2)高表达预示胰腺癌患者的不良预后,且其通过调控胰腺癌细胞的增殖和脂质代谢促进胰腺癌的进展<sup>[8]</sup>。Han等<sup>[9]</sup>认为HSDL2的高表达通过调节细胞增殖和脂质新陈代谢促进胰腺癌的进展,可能是预后不良的潜在生物标志物。

### 1.2 LD和胰腺癌的发生和进展

胰腺癌中LD急剧增加,LD积累与肿瘤生长和侵袭性相关。研究<sup>[10]</sup>表明,胰腺癌干细胞中LD的数量高于非胰腺癌干细胞,并且在胰腺癌干细胞中观察到过氧化物酶增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )激活,这被认为是LD衍生信号传导的下游因子,暗示LD-PPAR $\alpha$ 轴可能参与胰腺癌干细胞特性的维持。此外,LD的消耗抑制了KRAS突变体胰腺癌的侵袭。

### 1.3 胰腺癌预后相关的脂质代谢基因

Ye等<sup>[11]</sup>分析胰腺癌数据集的癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA),并搜索分子特征数据库中与脂质代谢相关的预后基因。发现CA8、CEP55、GNB3和SGSM2等四种脂质基因对胰腺癌总生存率(overall survival, OS)有显著影响。Xu等<sup>[12]</sup>开发了一个由GALNT16、FADS3、CERS4和ABO四种脂质代谢相关基因组成的新的预后模型,经分析证实与OS相关,可成为预测胰腺癌患者预后的独立危险因素。Li等<sup>[13]</sup>报道胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)缺氧微环境下脂质代谢的表达模式,根据代谢特征,确定了与脂质代谢相关的缺氧预后亚型,分类可能有

助于制定个性化靶向代谢谱治疗方案。

#### 1.4 甘油三酯代谢异常与胰腺癌

血清甘油三酯与多种癌症风险之间存在显著相关性<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>发现,在模型小鼠中,通过注射二乙基亚硝胺离子诱导细胞凋亡,甘油三酯沉积,饱和、单不饱和及多不饱和甘油三酯增加,甘油二酯也在癌组织中积累。研究<sup>[16]</sup>表明,抑制激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)和甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)可以改善癌症相关恶病质的某些特征,从而有助于预防恶病质。癌基因KRAS可以通过调节HSL来控制LD的储存和利用。在胰腺癌中,HSL表达下调,KRAS-HSL轴的破坏减少脂质储存,重编程肿瘤细胞代谢,并抑制胰腺癌的侵袭性迁移。Rozeveld等<sup>[17]</sup>证明,HSL缺乏与脂肪组织和胰腺炎症有关,并参与胰腺癌的进展。

## 2 脂质合成相关酶异常影响胰腺癌的发生和发展

在胰腺癌中,许多从头参与FA和胆固醇合成的酶明显上调,包括柠檬酸合酶(citrate synthase, CS)、ATP柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase, SCD1)和3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)。由于FA和胆固醇都是由乙酰辅酶A通过一系列反应合成的,因此乙酰辅酶A水平是脂质产生的关键因素。就乙酰辅酶A而言,它可以通过ACLY从柠檬酸盐中衍生出来,也可以通过乙酰辅酶A合成酶(acetyl-CoA synthase, ACSS)从乙酸盐中衍生出来。ACLY支持胰腺肿瘤发生并促进肿瘤进展。已经发现ACLY是有效的体外KRAS驱动的腺泡-导管化生(acinar-to-ductal metaplasia, ADM)和胰腺肿瘤发生所必需的<sup>[18]</sup>。

#### 2.1 乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)

ACC是FA合成中催化乙酰辅酶A羧化为丙二酰辅酶A的限速酶。在胰腺癌中,较高的血浆甘油三酯水平和ACC1的肿瘤内表达与依维莫司治疗效果不佳相关<sup>[19]</sup>。ACSS2有助于脂质合成和表观遗传重编程。ACSS2介导的代谢重编程激活ZIP4通

路通过SDC1/DNM2促进大胞吞作用,并通过GSK3 $\beta$ /TRAIL促进肌肉萎缩轴,可能为胰腺癌的大胞吞作用提供额外的营养物质<sup>[20]</sup>。

#### 2.2 FASN

FASN是FA从头生物合成中的关键脂肪生成酶,它将1个乙酰辅酶a分子和7个丙二酰辅酶a分子缩合成16碳棕榈酸酯,用于合成更复杂的FA。有研究<sup>[21]</sup>显示,胰腺癌和导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)患者的血清FASN水平高于健康对照。有学者<sup>[22]</sup>研究报道,在体外研究中FASN过表达通过核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和特异性蛋白1(Sp1)在胰腺癌细胞中增加ADP-核糖聚合酶PARP-1的表达和DNA修复活性,从而导致对基因毒性治疗的抗性。肿瘤相关的FASN过表达优先受SREBP1在转录水平的调节,SREBP1位于PI3K/Akt和丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/ERK等多种信号通路和因子的下游。是致癌KRAS诱导的胰腺肿瘤发生所必需的,因此,SREBP1过表达的胰腺癌患者的总生存期比SREBP1表达低的患者短,而SREBP1的敲低会抑制胰腺癌细胞的生长能力<sup>[23]</sup>。Zhou等<sup>[24]</sup>报道,SREBP1自噬轴在胰腺癌高糖微环境诱导的肿瘤进展中起关键作用。SREBP1可能是胰腺癌预防和治疗的新靶点。Mouhid等<sup>[25]</sup>报道,Yarrow SFE下调SREBF1和下游转录因子的靶点,FASN和SCD。SCD是一种内质网驻留的整合膜蛋白,催化硬脂酸(C18:0)和棕榈酸(C16:0)中9位双键的形成,分别产生单不饱和FA(MUFA)油酸(C18:1)和棕榈油酸(C16:1)。SREBP控制SCD的表达。在胰腺癌患者中,已经观察到SCD1的表达增加,并且广泛的研究表明SCD1通过抗铁液化作用阻止胰腺癌细胞的死亡<sup>[26]</sup>。与SCD1相比,SCD5在胰腺癌中的生物学功能仍然不清楚。

#### 2.3 HMGCR

在致癌KRAS小鼠胰腺癌模型中,HMGCR的表达显示升高,并且在胰腺癌中MVA途径基因表达上调<sup>[27]</sup>。总的来说,尽管抑制HMGCR可以降低胰腺癌的风险仍然存在争议,但已证明HMGCR有助于肿瘤发生,抑制HMGCR可以提高胰腺癌的治疗效果。

#### 2.4 甾醇-O-酰基转移酶(sterol-O-Acyl transferase, SOAT)

SOAT(也称酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶)

是膜结合 O-酰基转移酶家族 (membrane-bound O-acyltransferases superfamily, MBOAT) 的创始成员, 催化酰基从酰基辅酶 A 转移到胆固醇, 在内质网 (ER) 膜上产生胆固醇酯 (CE)。依赖于 p53 状态的 SOAT1 表达在胰腺癌进展期间上调。SOAT1 缺失损害胰腺癌进展, TP53 的杂合性缺失使肿瘤细胞对 SOAT1 缺陷敏感。有研究<sup>[28]</sup>认为 SOAT1 的过度表达与胰腺癌患者的预后不良有关。

CPI-613 (devimistat) 是一种新型的抑制线粒体代谢的脂酸盐类似物, ACC 是调节脂质代谢的关键酶, 被认为是 CPI-613 的重要靶点, 它以 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 依赖的方式失活, 并影响 CPI-613 的凋亡过程。Gao 等<sup>[29]</sup>发现 CPI-613 (devmistat), 通过触发 ROS 相关的凋亡, 在胰腺癌细胞中伴随着自噬增加表现出抗癌活性和通过激活 AMPK 信号抑制脂质代谢。

SREBP 转录控制所有调节脂质代谢的酶, 从而维持脂质稳态。它主要由螺旋-环-螺旋结构组成, 属于亮氨酸拉链转录因子家族。它被翻译为 125 kDa 的前体蛋白, 并保留在与 SCAP (SREBP 裂解激活蛋白) 相关的 ER 膜中。在哺乳动物中, 存在三种 SREBP 亚型: SREBP1a, SREBP1c 和 SREBP2, 其中 SREBP1a 在培养的细胞系中含量最高。固醇的细胞内浓度调节 SREBP 的活性。当甾醇浓度低时, 形成与胰岛素诱导的基因蛋白 (INSIG, 其保持锚定在 ER 膜中) 结合的 SREBP-SCAP 复合物, 并形成 SREBP-SCAP-INSIG 复合物。然后, SCAP 从 INSIG 解离并经历构象变化 (通过暴露的基序与 sec23/24 蛋白结合), 产生 COPII 相关的囊泡, 这有助于 SREBP-SCAP 复合物转移到高尔基体中, 在那里它被切割, N 末端转录活性片段进入细胞核。活性蛋白与靶基因启动子区域的固醇调节元件结合, 从而激活脂质合成所需的基因。在高固醇水平的情况下, SREBP-SCAP 复合物仍然与 INSIG 结合, 抑制 SREBP-SCAP 复合物与 COPII 相关囊泡的结合, 从而破坏其向高尔基体的转运。此外, SREBP 与 PI3K/Akt/雷帕霉素复合物 1 的哺乳动物靶标 (mTORC1) 和 AMPK 等途径之间的相互对话决定了脂质代谢的稳态。事实上, SREBP 在 PI3K/Akt/mTORC1 的下游发挥作用, 并增强癌症中的细胞增殖, 生长和存活。

### 3 胆固醇异常影响胰腺癌的发生和进展

胆固醇的获得也高度依赖于胰腺癌细胞中增强的细胞外摄取。与胆固醇合成途径适度增加相比, 过度活跃的低密度脂蛋白受体 (LDL receptor, LDLR) 介导的富含胆固醇的脂蛋白摄取在小鼠胰腺癌细胞中占主导地位<sup>[30]</sup>。在从头胆固醇合成中, 除了升高的经典途径外, 过表达的醛酮还原酶 1B10 (aldo-keto reductase family 1B10, AKR1B10) 还可以利用胰腺癌中的法尼醛和香叶基, 为胆固醇合成提供中间体<sup>[31]</sup>。在不同的 FA 中, 饱和、单不饱和 FA 被认为可以促进胰腺癌细胞的生长。 $\omega$ 3 FA 通过减少 Akt 磷酸化来抑制癌细胞增殖, 但  $\omega$ 6 FA 会增加 Akt 磷酸化。然而, 转录组学和代谢组学研究<sup>[32]</sup>表明, 两种饱和 FA 棕榈酸酯和硬脂酸盐显示出明显抑制胰腺癌细胞增殖的能力。因此, FA 在胰腺癌中的作用是复杂的, 目前仍然不是完全清楚。

#### 3.1 胆固醇摄取失调导致胰腺癌变

有多项研究表明胆固醇摄取失调导致胰腺癌变。一项回顾性研究<sup>[33]</sup>发现, 胰腺癌诊断前 6~18 个月, 总胆固醇和 LDL-C 水平下降的异常模式。此外, Meta 分析<sup>[34]</sup>显示, 北美、欧洲和日本的饮食中胆固醇含量与胰腺癌风险之间存在显著关联。研究<sup>[35]</sup>表明, LDL-C 通过激活信号转导和转录激活因子 (STAT) -3 磷酸化来促进胰腺癌细胞增殖, 迁移和侵袭, 即通过调节各种既定的癌症标志来促进肿瘤的存活和进展。LDLR 的破坏可能会损害胰腺癌细胞系的增殖和小鼠模型的致癌能力, 并抑制细胞外信号调节激酶 ERK 依赖的生存途径下调胆固醇摄取。临床上, LDLR 表达与胰腺癌患者的生存率降低和复发风险呈正相关<sup>[36]</sup>。

他汀类药物是胆固醇从头合成的抑制剂, 在一些临床研究中显示有助于提高胰腺癌患者的生存率, 但其潜在机制仍在争论中。肝 X 受体 (LXR), 包括 LXR $\alpha$  和 LXR $\beta$ , 是在脂质代谢的转录控制中起关键作用的核受体。一项研究<sup>[37]</sup>分析了胰腺癌临床样本的转录组数据, 发现与正常组织对照相比, LXRs 在肿瘤中过度表达。相比之下, 另一项研究<sup>[38]</sup>表明, 与邻近的正常组织相比, 人胰腺癌患者的肿瘤组织中 LXR 和 SREBF1 的表达显著降低, SREBF1 控制关键 DNA 修复基因多核苷酸激酶/磷酸酶 (polynucleotide kinase-phosphatase,

PNKP) 的转录, 通过新发现的 LXR-SREBF1-PNKP 信号通路导致癌症中的 DNA 修复缺陷。

### 3.2 胰腺癌中胆固醇异常流出

胆固醇流出在胰腺癌中的作用越来越明显。一项研究<sup>[39]</sup>发现, 胰腺癌绝经后女性的血清 HDL-C 水平显著降低。同样, 一项双中心回顾性研究<sup>[34]</sup>显示, 与非胰腺癌肿瘤组相比, 胰腺癌患者入院时血清 HDL-C 水平较低。同时, 一项研究<sup>[40]</sup>显示, 与非肿瘤组织相比, 胰腺癌中 ABCA1 和 ABCG1 的转录水平上调, 但对 ABCA1 和 ABCG1 的作用知之甚少。总的来说, 胰腺癌中胆固醇异常流出是明显的, 其潜在的分子机制迫切需要探索。Yang 等<sup>[41]</sup>报道, 降胆固醇他汀类药物激活了转化生长因子 b 信号传导和上皮间质转化可能会促进基础型 PDAC, 导致患者预后不佳。Cao 等<sup>[42]</sup>表明, 异常的肿瘤脂质代谢和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 对胰腺癌的发展和进展有重要贡献。因此, 同时重新编程肿瘤脂质代谢和调节 TAMs 功能可能是有效的胰腺癌治疗策略。Yu 等<sup>[43]</sup>表明细胞视黄酸结合蛋白 II (cellular retinoic acid-binding protein II, CRABP II) 是一种新的胆固醇代谢调节剂, CRABP II 是克服 PDAC 耐药性的选择性靶点。有学者<sup>[44]</sup>研究证明了 Yarrow SFE 在胰腺癌异种小鼠模型体内抑制肿瘤生长, 表明 Yarrow SFE 可作为补充佐剂或营养补充剂用于胰腺癌治疗。

## 4 脂质代谢异常对甘油磷脂和鞘磷脂等的影响

磷酸甘油酸酯以及甾醇和鞘脂是生物膜的主要结构成分。正常脂质代谢中活化的棕榈酸酯和其他饱和脂肪酸 (saturated fatty acid, SFA) 如硬脂酸盐可以被 SCD 和 FADS 去饱和, 产生单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA)。SFA 和 MUFA 都可以通过脂肪酸延长酶 (elongase of verylong chain fatty acids, ELOVL) 延长。必需的 FA (LA 和 ALA) 被 ELOVLs 拉长, 并被 FADSs 去饱和以产生不同的多不饱和 FA (PUFA)。然后将脂肪酰基辅酶 a 与甘油融合, 首先转化为单酰基甘油 (monoacylglycerol, MAG), 然后通过向二酰基甘油 (diacyl glycerol, DAG) 中添加第二种 FA 来转化。DAG 用于生产膜磷脂或用于储存。二酰基甘油酰基

转移酶 (DGAT) 是负责将最后一种 FA 添加到 DAG 中并产生三酰甘油 (TAG) 的酶, 然后将其储存在 LD 中。脂质从 LD 中释放是通过脂肪酶完成的, 脂肪酶通过水解从 TAG、DAG 和 MAG 中释放 FA。

鞘糖脂根据其电荷分为中性和酸性鞘糖脂 (包括神经节苷脂, 含葡萄糖醛酸的葡萄糖醛酸糖蛋白, 硫酸化聚糖磷脂和磷酸鞘糖脂)。神经节苷脂是细胞表面的糖鞘脂, 广泛存在于哺乳动物细胞膜中。神经节苷脂有多种类型, 其中二唾液酸神经节苷脂 GD2 和 GD3 以及 O-乙酰化衍生物被认为是肿瘤神经外胚层起源的标志物。Sasaki 等<sup>[45]</sup>研究神经节苷脂 GM2 在 PDAC 中的表达和作用, 发现在贴壁条件下, GM2<sup>+</sup>细胞的生长速率高于 GM2<sup>-</sup>细胞。当 GM2<sup>-</sup>和 GM2<sup>+</sup>细胞三维培养时, 球体中几乎所有细胞都表达 GM2, 包括癌症干细胞 (CSC) 样细胞。糖脂合成抑制剂降低了这些 CSC 样细胞中 GM2 的表达和 TGF- $\beta$ 1 的信号传导, 可能是通过抑制 GM2 和 TGF $\beta$ RII 之间的相互作用和抑制侵袭。此外, MAPK 抑制对 GM2 表达的抑制也降低了 TGF- $\beta$ 1 信号传导并抑制了侵袭。在裸鼠中, GM2<sup>+</sup>细胞比 GM2<sup>-</sup>细胞形成更大的皮下肿瘤的发生率更高。在 PDAC 病例中, GM2 的表达与年龄较小、肿瘤大小较大、晚期和组织学分级较高显著相关。这些发现表明, GM2 可以作为 PDAC 的新的诊断和治疗靶点。

## 5 脂质代谢异常对胰腺癌化疗的影响

胰腺癌细胞中过表达的 FASN 上调 PKM2 表达, 促进糖酵解和吉西他滨耐药。PKM2 还通过抑制吉西他滨诱导的 TP53 信号传导和随后的细胞凋亡在化学抗性中发挥非代谢作用。除 PKM2 外, 高 FASN 水平可缓解内质网应激, 维持癌细胞表型并抑制吉西他滨诱导的细胞凋亡<sup>[46]</sup>。吉西他滨治疗是通过上调丙酮酸激酶 M2 的表达来进行胰腺癌化疗的基础, FASN 水平高的胰腺癌患者的总生存期比 FASN 表达低的患者短, 其过表达也与吉西他滨治疗反应差有关<sup>[47]</sup>。奥利司他是一种 FASN 抑制剂, 在原位胰腺癌小鼠模型中诱导内质网应激并增加吉西他滨的敏感性。 $\omega$ 3FA 抑制 NF- $\kappa$ B 和 STAT3 活化, 并改善吉西他滨的抗癌作用<sup>[48]</sup>。胆固醇还支持小窝蛋白 1 (caveolin 1, cav-1) 的功能, 有助于 nab-紫杉醇的摄取和化学敏感性<sup>[49]</sup>。然而,

另一项研究<sup>[50]</sup>表明,胆固醇和cav-1都可以维持细胞膜穴样内陷中的ABC转运蛋白,导致高CD133表达的胰腺肿瘤起始细胞中药物流出和对nab-紫杉醇的化学抗性。抑制HMGCR可使胰腺癌细胞对吉西他滨敏感,并可有效治疗化疗耐药的胰腺癌病例<sup>[51]</sup>。值得注意的是,在更酸性的TME中,高LD运动速度而不是LD的数量,促进了由V-ATPase调节的肿瘤侵袭,V-ATPase是一种关键的膜质子(H<sup>+</sup>)泵,与胰腺癌的多药耐药性有关<sup>[52]</sup>。总的来说,化疗耐药与胰腺癌细胞的脂代谢有着复杂的关系,需要进一步的研究来实现更好的化疗反应。

脂筏也被证明与耐药性和癌症转移有关。Chen等<sup>[53]</sup>发现,吉西他滨耐药的胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞系中CRABP II的水平升高,而CRABP II敲除的PDAC细胞对吉西他滨重新敏感,并证实CRABP II通过调节脂筏中胆固醇的积累而引起对PDAC的抗性。脂筏可以通过调节癌细胞中VEGF和VEGFR2信号转导的分泌来促进血管生成,或者通过细胞黏附受体CD44促进癌症转移<sup>[54]</sup>。

## 6 小 结

总之,脂代谢异常与胰腺癌发生发展的关系密切,脂代谢异常既是胰腺癌发生的危险因素,也能通过抑制胰腺癌细胞凋亡,增强胰腺癌细胞的代谢与增殖、转移等来加速胰腺癌的发展,值得注意的是,SREBP在PI3K/Akt/mTOR等途径下游促进脂质生物合成和维持脂质稳态中的作用值得注意,这些信号通路中的致癌突变会导致脂质代谢系统发生畸变。相反,失调的脂质代谢通过过量合成脂质信号分子(如DAG、LPA、PIP2和IP3)影响致癌途径,导致GPCR/RTK/PTEN途径过度活化,从而促进癌细胞的存活,增殖和迁移。脂质和TME成分之间的相互作用有助于癌细胞的进展,TME内脂质代谢之间的串扰导致肿瘤发生并赋予癌细胞对常规化疗的抵抗力。目前已针对多种脂代谢异常可能的分子机制进行研究,尚无确切的结论或共识。相关治疗方法的实验结论存在冲突,具体的原因需要进一步探讨。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:王云峰负责文稿写作;夏俊伟、徐白莹负责收集复习文献。

## 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9):1117-1136. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00431. Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2022, 21(9): 1117-1136. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00431.
- [2] Qin C, Yang G, Yang J, et al. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):50. doi: 10.1186/s12943-020-01169-7.
- [3] Li Y, Zhang J, Xu J, et al. The metabolism symbiosis between pancreatic cancer and tumor microenvironment[J]. Front Oncol, 2021, 11:759376. doi: 10.3389/fonc.2021.759376.
- [4] 周袁,张鹏程,方强强,等. PIK3C3与SMAD4在胰腺癌中的表达及作用[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(9):1059-1067. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.009. Zhou Y, Zhang PC, Fang QQ, et al. Expressions and roles of PIK3C3 and SMAD4 in pancreatic adenocarcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(9):1059-1067. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.009.
- [5] 张宁,王颖娟,胡健,等. 血清CA 199、C3、C4及脂类代谢水平在胰腺癌临床诊断中的应用[J]. 吉林大学学报:医学版, 2016, 42(2): 295-300. doi:10.13481/j.1671-587x.20160220. Zhang N, Wang YX, Hu J, et al. Application of levels of serum CA199, C3, C4 and lipid metabolism in clinical diagnosis of pancreatic cancer[J]. Journal of Jilin University: Medicine Edition, 2016, 42(2):295-300. doi:10.13481/j.1671-587x.20160220.
- [6] 谢俊木子. 胰腺癌细胞可溶性分泌物对小鼠脂代谢的影响[D]. 天津:天津医科大学, 2019. doi: 10.27366/d.cnki.gtyku.2019.000414. Xie JMZ. Effects of pancreatic cancer cell soluble secretions on lipid metabolism in mice [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2019. doi: 10.27366/d.cnki.gtyku.2019.000414.
- [7] 卢英,丁其勇,杨璐,等. 胰腺癌患者血脂水平的变化及其临床意义[J]. 江苏医药, 2022, 48(2):109-112. doi: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2022.02.001. Lu Y, Ding QY, Yang L, et al. Changes and clinical significance of serum lipids in patients with pancreatic cancer[J]. Jiangsu Medical Journal, 2022, 48(2): 109-112. doi: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2022.02.001.

- [8] Wang F, Huang L, Zhang J, et al. Dyslipidemia in Chinese pancreatic cancer patients: a two-center retrospective study[J]. *J Cancer*, 2021, 12(17):5338–5344. doi: [10.7150/jca.60340](https://doi.org/10.7150/jca.60340).
- [9] Han AN, Xu R, Liu Y, et al. HSDL2 acts as a promoter in pancreatic cancer by regulating cell proliferation and lipid metabolism[J]. *Oncotargets Ther*, 2021, 14:435–444. doi: [10.2147/ott.s287722](https://doi.org/10.2147/ott.s287722).
- [10] Lu F, Ye M, Hu C, et al. FABP5 regulates lipid metabolism to facilitate pancreatic neuroendocrine neoplasms progression via FASN mediated Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(9):3553–3567. doi: [10.1111/cas.15883](https://doi.org/10.1111/cas.15883).
- [11] Ye Y, Chen Z, Shen Y, et al. Development and validation of a four-lipid metabolism gene signature for diagnosis of pancreatic cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(11):3153–3170. doi: [10.1002/2211-5463.13074](https://doi.org/10.1002/2211-5463.13074).
- [12] Xu H, Sun J, Zhou L, et al. Development of a lipid metabolism-related gene model to predict prognosis in patients with pancreatic cancer[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(35): 10884–10898. doi: [10.12998/wjcc.v9.i35.10884](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i35.10884).
- [13] Li Y, Liang X, Che G, et al. Molecular Classification of Genes Associated with Hypoxic Lipid Metabolism in Pancreatic Cancer[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1533. doi: [10.3390/biom12101533](https://doi.org/10.3390/biom12101533).
- [14] Ulmer H, Borena W, Rapp K, et al. Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(7):1202–1206. doi: [10.1038/sj.bjc.6605264](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605264).
- [15] Li Z, He M, Chen G, et al. Effect of total SMS activity on LDL catabolism in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(7): 1251–1261. doi: [10.1161/ATVBAHA.123.319031](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319031).
- [16] Grachan JJ, Kery M, Giaccia AJ, et al. Lipid droplet storage promotes murine pancreatic tumor growth[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4):21. doi: [10.3892/or.2021.7972](https://doi.org/10.3892/or.2021.7972).
- [17] Rozeveld CN, Johnson KM, Zhang LZ, et al. KRAS controls pancreatic cancer cell lipid metabolism and invasive potential through the lipase HSL[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(22):4932–4945. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-20-1255](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1255).
- [18] Liu J, Luo X, Guo R, et al. Cell metabolomics reveals berberine-inhibited pancreatic cancer cell viability and metastasis by regulating citrate metabolism[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(9): 3825–3836. doi: [10.1021/acs.jproteome.0c00394](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00394).
- [19] Vernieri C, Pusceddu S, Fucà G, et al. Impact of systemic and tumor lipid metabolism on everolimus efficacy in advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs)[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(7):1704–1712. doi: [10.1002/ijc.32042](https://doi.org/10.1002/ijc.32042).
- [20] Chianese U, Papulino C, Ali A, et al. FASN multi-omic characterization reveals metabolic heterogeneity in pancreatic and prostate adenocarcinoma[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 32. doi: [10.1186/s12967-023-03874-5](https://doi.org/10.1186/s12967-023-03874-5).
- [21] Bartolacci C, Andreani C, Vale G, et al. Targeting de novo lipogenesis and the Lands cycle induces ferroptosis in KRAS-mutant lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4327. doi: [10.1038/s41467-022-31963-4](https://doi.org/10.1038/s41467-022-31963-4).
- [22] Zhu H, Wei M, Xu J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):49. doi: [10.1186/s12943-020-01167-9](https://doi.org/10.1186/s12943-020-01167-9).
- [23] Zhou C, Qian W, Li J, et al. High glucose microenvironment accelerates tumor growth via SREBP1-autophagy axis in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):302. doi: [10.1186/s13046-019-1288-7](https://doi.org/10.1186/s13046-019-1288-7).
- [24] Zhou C, Qian W, Ma J, et al. Resveratrol enhances the chemotherapeutic response and reverses the stemness induced by gemcitabine in pancreatic cancer cells via targeting SREBP1[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(1):e12514. doi: [10.1111/cpr.12514](https://doi.org/10.1111/cpr.12514).
- [25] Mouhid L, Gómez de Cedrón M, García-Carrascosa E, et al. Yarrow supercritical extract exerts antitumoral properties by targeting lipid metabolism in pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3):e0214294. doi: [10.1371/journal.pone.0214294](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214294).
- [26] Ye Z, Chen HD, Ji SR, et al. MEN1 promotes ferroptosis by inhibiting mTOR-SCD1 axis in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(11): 1599–1609. doi: [10.3724/abbs.2022162](https://doi.org/10.3724/abbs.2022162).
- [27] Zhou L, Wang QY, Zhang H, et al. YAP inhibition by nuciferine via AMPK-mediated downregulation of HMGCR sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10):620. doi: [10.3390/biom9100620](https://doi.org/10.3390/biom9100620).
- [28] Oni TE, Biffi G, Baker LA, et al. SOAT1 promotes mevalonate pathway dependency in pancreatic cancer[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(9):e20192389. doi: [10.1084/jem.20192389](https://doi.org/10.1084/jem.20192389).
- [29] Gao L, Xu Z, Huang Z, et al. CPI-613 rewires lipid metabolism to enhance pancreatic cancer apoptosis via the AMPK-ACC signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):73. doi: [10.1186/s13046-020-01579-x](https://doi.org/10.1186/s13046-020-01579-x).
- [30] Gabitova-Cornell L, Surumbayeva A, Peri S, et al. Cholesterol pathway inhibition induces TGF- $\beta$  signaling to promote basal differentiation in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 567–583.e11. doi: [10.1016/j.ccell.2020.08.015](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.08.015).
- [31] Man J, Pajic M, Joshua AM. Fats and Mets, KRAS-Driven Lipid Dysregulation Affects Metastatic Potential in Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(22):4886–4887. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-20-3082](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3082).
- [32] Srivastava S, Widmann S, Ho C, et al. Novel liver X receptor ligand GAC0001E5 disrupts glutamine metabolism and induces oxidative stress in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9622. doi: [10.3390/ijms21249622](https://doi.org/10.3390/ijms21249622).
- [33] Emanuel A, Krampitz J, Rosenberger F, et al. Nutritional interventions in pancreatic cancer: a systematic review[J]. *Cancers*

- (Basel), 2022, 14(9):2212. doi: [10.3390/cancers14092212](https://doi.org/10.3390/cancers14092212).
- [34] Zhong L, Liu J, Liu S, et al. Correlation between pancreatic cancer and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1116582. doi: [10.3389/fendo.2023.1116582](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1116582).
- [35] Liu H, Zhao H, Che J, et al. Naringenin Protects against Hypertension by Regulating Lipid Disorder and Oxidative Stress in a Rat Model[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(6):423-432. doi: [10.1159/000524172](https://doi.org/10.1159/000524172).
- [36] Deng CF, Zhu N, Zhao TJ, et al. Involvement of LDL and ox-LDL in cancer development and its therapeutical potential[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:803473. doi: [10.3389/fonc.2022.803473](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.803473).
- [37] Maczewsky J, Kaiser J, Krippeit-Drews P, et al. Approved LXR agonists exert unspecific effects on pancreatic  $\beta$ -cell function[J]. *Endocrine*, 2020, 68(3): 526-535. doi: [10.1007/s12020-020-02241-4](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02241-4).
- [38] Yang B, Zhang B, Cao ZF, et al. The lipogenic LXR-SREBF1 signaling pathway controls cancer cell DNA repair and apoptosis and is a vulnerable point of malignant tumors for cancer therapy[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(8):2433-2450. doi: [10.1038/s41418-020-0514-3](https://doi.org/10.1038/s41418-020-0514-3).
- [39] Oberle R, Kühner K, Österreicher T, et al. The HDL particle composition determines its antitumor activity in pancreatic cancer[J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(9):e202101317. doi: [10.26508/lsa.202101317](https://doi.org/10.26508/lsa.202101317).
- [40] Lyu J, Fukunaga K, Imachi H, et al. Oxidized LDL downregulates ABCA1 expression via MEK/ERK/LXR pathway in INS-1 cells[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9):3017. doi: [10.3390/nu13093017](https://doi.org/10.3390/nu13093017).
- [41] Yang HH, Liu JW, Lee JH, et al. Pancreatic adenocarcinoma therapeutics targeting RTK and TGF beta receptor[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):8125. doi: [10.3390/ijms22158125](https://doi.org/10.3390/ijms22158125).
- [42] Cao S, Saw PE, Shen Q, et al. Reduction-responsive RNAi nanoplatform to reprogram tumor lipid metabolism and repolarize macrophage for combination pancreatic cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121264. doi: [10.1016/j.biomaterials.2021.121264](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121264).
- [43] Yu S, Wang L, Che D, et al. Targeting CRABP- II overcomes pancreatic cancer drug resistance by reversing lipid raft cholesterol accumulation and AKT survival signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):88. doi: [10.1186/s13046-022-02261-0](https://doi.org/10.1186/s13046-022-02261-0).
- [44] Mouhid L, Gómez de Cedrón M, Vargas T, et al. Identification of antitumoral agents against human pancreatic cancer cells from Asteraceae and Lamiaceae plant extracts[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):254. doi:[10.1186/s12906-018-2322-6](https://doi.org/10.1186/s12906-018-2322-6).
- [45] Sasaki N, Hirabayashi K, Michishita M, et al. Ganglioside GM2, highly expressed in the MIA PaCa-2 pancreatic ductal adenocarcinoma cell line, is correlated with growth, invasion, and advanced stage[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19369. doi: [10.1038/s41598-019-55867-4](https://doi.org/10.1038/s41598-019-55867-4).
- [46] He D, Feng H, Sundberg B, et al. Methionine oxidation activates pyruvate kinase M2 to promote pancreatic cancer metastasis[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(16): 3045-3060. doi: [10.1016/j.molcel.2022.06.005](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.06.005).
- [47] Steinberg E, Esa R, Schwob O, et al. Methionine aminopeptidase 2 as a potential target in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9):6243-6255.
- [48] Zhang W, Gong M, Zhang W, et al. Thiostrepton induces ferroptosis in pancreatic cancer cells through STAT3/GPX4 signalling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 630. doi: [10.1038/s41419-022-05082-3](https://doi.org/10.1038/s41419-022-05082-3).
- [49] Shao S, Qin T, Qian W, et al. Cav-1 ablation in pancreatic stellate cells promotes pancreatic cancer growth through Nrf2-induced shh signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1868764. doi: [10.1155/2020/1868764](https://doi.org/10.1155/2020/1868764).
- [50] Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2):128-138. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30330-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30330-7).
- [51] Wang L, Ruan Y, Wu X, et al. lncRNA ZFAS1 promotes HMGCR mRNA stabilization via binding U2AF2 to modulate pancreatic carcinoma lipometabolism[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 4163198. doi: [10.1155/2022/4163198](https://doi.org/10.1155/2022/4163198).
- [52] Flinck M, Hagelund S, Gorbatenko A, et al. The vacuolar H<sup>+</sup> ATPase  $\alpha$ 3 subunit negatively regulates migration and invasion of human pancreatic ductal adenocarcinoma cells[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 465. doi: [10.3390/cells9020465](https://doi.org/10.3390/cells9020465).
- [53] Chen Q, Tan L, Jin Z, et al. Downregulation of CRABP2 Inhibit the Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma In Vivo and In Vitro[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:3098327. doi: [10.1155/2020/3098327](https://doi.org/10.1155/2020/3098327).
- [54] Li B, Qin Y, Yu X, et al. Lipid raft involvement in signal transduction in cancer cell survival, cell death and metastasis[J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(1):e13167. doi: [10.1111/cpr.13167](https://doi.org/10.1111/cpr.13167).

( 本文编辑 姜晖)

本文引用格式:王云峰,夏俊伟,徐白莹. 脂代谢异常在胰腺癌发生发展中作用的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(3):416-423. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013)

Cite this article as: Wang YF, Xia JW, Xu BY. Role of lipid metabolism disorders in the occurrence and development of pancreatic cancer: a review of research progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(3): 416-423. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013)