

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.07.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200206.1824.010.html\(2020-02-07\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200206.1824.010.html(2020-02-07))

结直肠癌和脂肪代谢之间的关系*

张小丽^{1,2}, 曾 靓^{1,2} 综述, 张尊月², 罗华友^{1,2△} 审校
(昆明医科大学第一附属医院:1. 胃肠与疝外科;2. 国家卫生健康委员会毒品依赖和
戒治重点实验室, 昆明 650032)

[摘要] 结直肠癌是胃肠外科常见的恶性肿瘤, 在我国的发病率和病死率也较高, 但是其发病机制尚不十分明确。大量研究提示, 结直肠癌和脂肪代谢关系密切, 充分了解结直肠癌和脂肪代谢的关系尤为重要, 或可有助于早期诊断和治疗结直肠癌, 进而降低病死率, 提高患者的生存率。本文旨在对现有脂肪代谢和结直肠发生、发展的机制研究进行综述, 为后期研究提供参考。

[关键词] 结直肠肿瘤; 脂肪代谢; 分子机制

[中图法分类号] R735.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)07-1176-04

Correlation between colorectal cancer and fat metabolism*

ZHANG Xiaoli^{1,2}, ZENG Liang^{1,2}, ZHANG Zunyue², LUO Huayou^{1,2△}
(1. Department of Gastrointestinal and Hernia Surgery; 2. The NHC Key
Laboratory of Drug Addiction Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming
Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Colorectal cancer is a commonly cancer in gastrointestinal surgery, which has a highly morbidity and mortality in China, but its pathogenesis is not very clear. A number of scientific evidences suggest that colorectal cancer is closely related to fat metabolism. Therefore, it is important to sufficiently understand the correlation between colorectal cancer and fat metabolism, which may help for early diagnosis and treatment of colorectal cancer, thereby reducing mortality and improving survival rate. The purpose of this article is to review the existing research on the mechanisms of fat metabolism and the occurrence and development of colorectal cancer, and to provide a reference for later research.

[Key words] colorectal neoplasms; fat metabolism; molecular mechanism

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 目前为女性恶性肿瘤中第二位常见癌症, 男性恶性肿瘤中第三位常见的癌症, 在癌症相关死亡原因中高居第四位^[1]。自 2000 年以来, 中国 CRC 年发病率和病死率稳步上升^[2], 在中国人群中, CRC 在恶性肿瘤中排第五位^[3]。早期 CRC 的 5 年生存率大于 90%, 但是在晚期有转移的 CRC 5 年生存率小于 5%^[4]。然而, 在临床中诊断的 CRC 患者大多数为晚期, 那么找到合适的方法提高 CRC 在高危人群中的早期诊断率, 找到新的靶向治疗途径十分重要, 所以应对 CRC 的分子发病机制进行研究。脂质代谢与 CRC 的发生、发展和转移密切相关^[5-6], 肥胖与 CRC 的发病率和病死率增加有关^[7-9], 而肥胖相关的高脂肪饮食也是 CRC 发生的高危因素^[5,10], 更有证据直接表明高胆固醇血症、高三酰甘油血症与 CRC

存在因果关系^[11-13], 高脂血症对 CRC 患者手术的预后也有明确的不良影响^[14]。肿瘤微环境中的脂肪细胞可直接充当能量提供者和代谢调节剂以促进 CRC 细胞的生长和存活^[7]。脂质代谢相关的基因表达量及表达与否甚至可以影响 CRC 患者的化疗效果^[15], 评估 CRC 患者的脂质代谢相关基因可以在一定程度上为化疗提供指导意见^[16]。阐明 CRC 与脂质代谢之间的分子发病机制可能有助于延长 CRC 患者的生存期^[5]。

1 多不饱和脂肪酸(PUFAs)代谢过程中的酶与 CRC 的关系

从正常前体转化的过程中, 癌细胞能够获得新的自身代谢及肿瘤微环境中多种类型的免疫和基质细胞, 以满足不受控制的生长和转移进程的需求^[17]。通常需要细胞外脂肪酸作为营养源, 特别是在代谢应激

* 基金项目: 云南省卫生厅内设机构项目(2017NS001); 中国健康促进基金会黎介寿院士项目(LJS-201707)。 作者简介: 张小丽(1995—), 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: km-lhy@qq.com。

条件下^[18]。PUFAs 中花生四烯酸(ARA)的代谢产物为类二十烷酸,其是环氧合酶(COX)、脂氧合酶(LOX)和细胞色素 P450(CYP)酶产生的 PUFAs 的代谢产物,是参与肿瘤发生调节的重要脂质信号分子^[19]。CRC 患者中约 59% 的腺瘤和 86% 的腺癌中 COX-2 表达升高^[20]。结直肠腺瘤浅表间质细胞 COX-2 表达与血管生成增加相关,与 CRC 的转移有关^[21]。LOX 催化 PUFAs 生成白三烯和羟基脂肪酸,与 CRC 发生密切相关^[22]。15-LOX-1 酶催化 ARA 生成 15-羟基二十碳四烯酸(15-HETE),但在 CRC 患者中 15-LOX-1 表达下降,15-LOX-1 具有抗 CRC 的作用,15-HETE 有望成为此类患者的治疗靶点;与之相反,12-LOX 和 5-LOX 在 CRC 细胞中表达均上调,12-LOX 催化 ARA 生成 12-羟基二十碳四烯酸(12-HETE),12-HETE 与 CRC 的血管生成和侵袭相关,使用 5-LOX 的抑制剂观察到 CRC 细胞增殖,增加细胞凋亡,抑制 DNA 合成^[19]。CYP 酶在氧化反应中起重要作用,尽管 CYP 主要存在于肝脏中,但一些特异性同种型也在结肠组织中表达,CYP1A1、CYP1B1、CYP2C、CYP2E1、CYP3A4 和 CYP3A5 在人结肠中均有表达^[23]。CRC 患者 CYP1A1、CYP1B1、CYP2E1 表达高于正常结肠组织,且表达与年龄、性别、吸烟状况、肿瘤分级和肿瘤分期无明显相关性,CYP 同工酶高表达对于 CRC 的进展和发展可能至关重要^[24]。近期研究表明,在 CRC 患者中,肿瘤组织 CYP3A5 的表达量与伊立替康治疗肿瘤的有效性之间具有明显的负相关关系,伊立替康治疗本身并未改变 CRC 组织中 CYP3A5 的表达。由于 CYP3A5 参与伊立替康的降解,CYP3A5 在对伊立替康为基础的化疗无反应的 CRC 患者中有更高的瘤内表达,可能表明 CYP3A5 在肿瘤抗性中的因果作用^[25]。另一项来自韩国的研究指出,CRC 的患病风险可能受到 CYP2E1 基因多态性的调节,与 CC 等位基因的个体相比,具有 PPAR γ C161T(rs3856806)的 T 等位基因的个体 CRC 的风险显著升高^[26]。

2 脂肪氧化过程中其他蛋白与 CRC 的关系

现有数据表明,dMMR CRC 患者预后良好,因为 dMMR 是 CRC 患者的普危因素^[27]。而 pMMR CRC 患者具有更高的转移率,存活期短、对化疗和免疫疗法的反应差,在细胞学水平上对两组脂质代谢相关过程及产物进行分析发现,与转移相关的脂质代谢中涉及的关键酶硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)和磷脂酶 D1(PLD1)在 pMMR CRC 细胞中比 dMMR CRC 细胞更高^[5],SCD1 能导致上皮-间质转化,促进结肠癌细胞的迁移和入侵^[28]。有 10 种类型的脂质在 dMMR CRC 和 pMMR CRC 细胞之间表现出明显差异^[5]。另有研究发现,涉及脂肪酸氧化(fatty acid oxidation,FAO)的基因 CPT1A 在悬浮培养的细胞中上调。在 CRC 细胞中由 CPT1A 介导的活性氧物质消

除对失巢凋亡抗性是至关重要的。体内实验显示,CPT1A 抑制的 CRC 细胞比正常细胞更加难以转移至肺,表明 CPT1A 介导的 FAO 活化增加了 CRC 细胞的转移能力。分析 CRC 患者的临床组织标本发现与原发部位相比,在转移部位中观察到 CPT1A 表达增加,说明 CPT1A 介导的 FAO 激活诱导 CRC 细胞抵抗失巢凋亡,进而促进癌细胞的转移^[29]。

3 Wnt、脂质代谢和 CRC 的关系

Wnt 信号转导与动物的发育和成年生活中的无数生物现象相关联。同时,异常的 Wnt 信号传导是人类大多数疾病的病理基础^[30]。Wnt 基因表达异常与多种肿瘤的发生相关联^[31]。各种因素都能够改变 Wnt 活性,如脂质代谢^[32]。Wnt 有许多亚型,在 CRC 中 Wnt2B 是最丰富的过度表达的 Wnt,Wnt2B 可以激活 β -连环蛋白依赖性 Wnt 信号传导^[33],Wnt/ β -连环蛋白信号传导在 CRC 中起重要作用^[34],Wnt2B 与 Frizzled7 共同介导参与促进 CRC 的间质-上皮之间转化^[33],Wnt1 可能是 β -连环蛋白信号通路的主要激活因子,Wnt5a 可稳定黏附连接,从而抑制上皮-间质转化^[34]。Wnt 基因的表达量也由其他基因和蛋白调节,snoRNA 宿主基因 16(SNHG16)在 CRC 中明显上调,SNHG16 表达与 Wnt 的转录因子(ASCL2、ETS2 和 c-Myc)的表达呈正相关,在 CRC 细胞中体外消除 Wnt 信号传导降低了 SNHG16 的表达,表明 SNHG16 受 Wnt 途径调节,SNHG16 的敲除细胞凋亡增加,且影响脂质代谢相关基因(MYC、ASCL2、HOXA10 等 12 个基因)表达^[35]。酰基辅酶 A 合成酶 5(ACSL5)通过引入酰基辅酶 A 而参与脂质代谢,它对线粒体脂肪酸代谢和细胞能量稳态具有重要意义^[36],ACSL5 存在的情况下,Wnt2B 不能转移到细胞核而主要存在于线粒体中,这与 Wnt 活性的明显降低相平行^[37]。

4 细胞因子、脂质代谢和 CRC 的关系

由正常组织或者肿瘤组织产生的促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL)-6 可导致癌症患者的全身和局部炎症^[38]。IL-6 和 TNF- α 介导的慢性炎症可能通过调节白色脂肪(WAT)早期脂解作用和晚期褐变作用促进癌症患者恶病质的发生、发展,而且在动物实验方面论证了使用抗 IL-6 受体抗体治疗 CRC 恶病质之后,实验动物 WAT 相较于对照组下降不明显^[39]。胰岛素样生长因子 1(IGF-1)介导的磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路在 CRC 的发生、增殖、存活、代谢、运动和侵袭中起重要作用^[40-41]。原发性和转移性结肠癌细胞的 IGF-1 激活后,脂肪合酶增加,其下游金属蛋白 10 和金属蛋白 17 活化表达,进而促进癌细胞完成上皮-间质转化,增加癌细胞转移的可能^[42]。而且脂肪合酶的增加,在肿瘤发生中起重要作用,脂肪酸的从头合成是癌细胞快速增殖所必需的^[43]。IL-8 在肿瘤微环境

中过度表达,并且与肿瘤的大小、分期、转移相关联,具体表现为诱导 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭,其通过 PI3K/AKT/NF- κ B 信号轴诱导细胞上皮-间质转化起作用^[44]。

5 小 结

CRC 和脂质代谢之间的分子发病机制应该引起重视,在 CRC 发病早期就已经出现脂质代谢相关分子的改变,甚至是肿瘤的发生原因之一。分子发病机制或可为 CRC 提供诊断新思路,例如靶向肿瘤特异性标志物分子成像,已有团队开发和合成 CYP1B1 靶向 NIR 光学成像探针,CYP1B1 靶向成像技术可以检测早期肿瘤,从而提高癌症患者的存活率^[45]。分子发病机制的探索也可可为靶向肿瘤治疗提供新思路,已有研究指出,从云南茜草(*Rubia yunnanensis*)分离的天然环肽 RA-Ⅺ通过 AMPK 通路和 PI3K/AKT 通路抑制肿瘤生长和转移,其抑制脂肪酸合成蛋白 FASN 和 SCD 的表达来有效地降低脂肪酸水平^[46]。研究 CRC 和脂质代谢之间的分子发病机制,从而实现精准医学与临床医学早期转化,可以有效地提高 CRC 患者的生存率。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] ROERINK S F, SASAKI N, LEE H, et al. Intra-tumour diversification in colorectal cancer at the single-cell level, 2018 [J]. *Nature*, 2018, 556(7702): 457-462.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [5] PENG W, TAN S, XU Y, et al. LCMS/MS metabolome analysis detects the changes in the lipid metabolic profiles of dMMR and pMMR cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 1026-1034.
- [6] AGUIRRE-PORTOLES C, FERNANDEZ L P, RAMIREZ DE MOLINA A. Precision Nutrition for Targeting Lipid Metabolism in Colorectal Cancer [J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): E1076.
- [7] WEN Y A, XING X, HARRIS J W, et al. Adipocytes activate mitochondrial fatty acid oxidation and autophagy to promote tumor growth in colon cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2593.
- [8] SHAPEROT T F, CHEN G I, DEVLIN T, et al. Obesity increases prevalence of colonic adenomas at screening colonoscopy: a canadian community-based study [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017, 2017: 8750967.
- [9] NIMRI L, SAADI J, PERI I, et al. Mechanisms linking obesity to altered metabolism in mice colon carcinogenesis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 38195-38209.
- [10] MEHTA R S, SONG M, NISHIHARA R, et al. Dietary patterns and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and molecular subtypes [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 1944-1953.
- [11] RODRIGUEZ-BROADBENT H, LAW P J, SU D A, et al. Mendelian randomisation implicates hyperlipidaemia as a risk factor for colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(12): 2701-2708.
- [12] TIE G, YAN J, KHAIR L, et al. Hypercholesterolemia increases colorectal cancer incidence by reducing production of NKT and gamma delta T cells from hematopoietic stem cells [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2351-2362.
- [13] YAO X, TIAN Z. Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies [J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(2): 257-268.
- [14] CHEN T, FANG J, WANG Z, et al. Laparoscopic surgery decreases the surgical risks associated with hyperlipidemia in rectal cancer: a retrospective analysis of 495 patients [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2014, 24(5): e162-166.
- [15] LEE Y E, HE H L, SHIUE Y L, et al. The prognostic impact of lipid biosynthesis-associated markers, HSD17B2 and HMGCS2, in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7675-7683.
- [16] VARGAS T, MORENO-RUBIO J, HERRANZ J, et al. ColoLipidGene: signature of lipid metabolism-related genes to predict prognosis in stage- II colon cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9): 7348-7363.
- [17] MA Y, TEMKIN S M, HAWKRIDGE A M, et al. Fatty acid oxidation: an emerging facet of metabolic transformation in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 435: 92-100.

- [18] HARJES U, KALUCKA J, CARMELIET P. Targeting fatty acid metabolism in cancer and endothelial cells[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 97:15-21.
- [19] WANG Y, WANG W, SANIDAD K Z, et al. Eicosanoid signaling in carcinogenesis of colorectal cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37(2/3):257-267.
- [20] PISANO C, OTTAIANO A, TATANGELO F, et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with increased size in human sporadic colorectal adenomas[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(3B):2065-2068.
- [21] CHAPPLE K S, SCOTT N, GUILLOU P J, et al. Interstitial cell cyclooxygenase-2 expression is associated with increased angiogenesis in human sporadic colorectal adenomas[J]. *J Pathol*, 2002, 198(4):435-441.
- [22] MASHIMA R, OKUYAMA T. The role of lipooxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives[J]. *Redox Biol*, 2015, 6:297-310.
- [23] DING X, KAMINSKY L S. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003, 43:149-173.
- [24] BULUS H, OGUZTUZUN S, GELER SIMSEK G, et al. Expression of CYP and GST in human normal and colon tumor tissues[J]. *Biotech Histochem*, 2019, 94(1):1-9.
- [25] BUCK E, SPRICK M, GAIDA M M, et al. Tumor response to irinotecan is associated with CYP3A5 expression in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4):3890-3898.
- [26] KIM N H, SEOL J E, KIM J, et al. Red meat intake, CYP2E1 and PPARgamma polymorphisms, and colorectal cancer risk[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(4):304-310.
- [27] KAWAKAMI H, ZAAANAN A, SINICROPE F A. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(7):30.
- [28] SANCHEZ-MARTINEZ R, CRUZ-GIL S, GOMEZ DE CEDRON M, et al. A link between lipid metabolism and epithelial-mesenchymal transition provides a target for colon cancer therapy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36):38719-38736.
- [29] WANG Y N, ZENG Z L, LU J, et al. CPT1A-mediated fatty acid oxidation promotes colorectal cancer cell metastasis by inhibiting anoikis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(46):6025-6040.
- [30] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/beta-catenin signaling and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(6):1192-1205.
- [31] NUSSE R, VARMUS H E. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome[J]. *Cell*, 1982, 31(1):99-109.
- [32] KUNIYASU H. The roles of dietary PPAR-gamma ligands for metastasis in colorectal cancer[J]. *PPAR Res*, 2008, 2008:529720.
- [33] SCHWAB R H M, AMIN N, FLANAGAN D J, et al. Wnt is necessary for mesenchymal to epithelial transition in colorectal cancer cells[J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(3):521-530.
- [34] YOSHIDA N, KINUGASA T, OHSHIMA K, et al. Analysis of Wnt and β -catenin expression in advanced colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(8):4403-4410.
- [35] CHRISTENSEN L L, TRUE K, HAMILTON M P, et al. SNHG16 is regulated by the Wnt pathway in colorectal cancer and affects genes involved in lipid metabolism[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(8):1266-1282.
- [36] LEWIN T M, KIM J H, GRANGER D A, et al. Acyl-CoA synthetase isoforms 1, 4, and 5 are present in different subcellular membranes in rat liver and can be inhibited independently[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(27):24674-24679.
- [37] KLAUS C, SCHNEIDER U, HEDBERG C, et al. Modulating effects of acyl-CoA synthetase 5-derived mitochondrial Wnt2B palmitoylation on intestinal Wnt activity[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40):14855-14864.
- [38] LIN W W, KARIN M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5):1175-1183.
- [39] HAN J, MENG Q, SHEN L, et al. Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):14.
- [40] SAMANI A A, YAKAR S, LEROITH D, et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(1):20-47. (下转第 1183 页)

- [14] 王艾博,边杰. DCE-MRI 原理及临床应用情况[J]. 中国临床医学影像杂志,2016,27(6):435-438.
- [15] MEEKER M, DU R, BACCHETTI P, et al. Pupil examination: validity and clinical utility of an automated pupillometer [J]. J Neurosci Nurs, 2005, 37(1):34-40.
- [16] 夏勋. 瞳孔光反射动态测量平台搭建及瞳孔变化与颅内压相关性研究[D]. 重庆:第三军医大学,2016.
- [17] SUADONI M T. Raised intracranial pressure: nursing observations and interventions [J]. Nurs Stand, 2009, 23(43):35-40.
- [18] 张锋,刘波,周庆九. 颅内压监测的临床应用:争议与前景[J]. 中国组织工程研究,2014(18):2945-2952.
- [19] CARNEY N, TOTTEN A M, ODREILLY C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition[J]. Neurosurgery, 2016, 80(1):6-15.
- [20] MOLLAN S P, DAVIES B, SILVER N C, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(10):1088-1100.
- [21] 高亮. 美国第四版《重型颅脑损伤救治指南》解读[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2017, 3(6):321-324.
- [22] 陈克非,董吉荣,蔡学见,等. 重型颅脑损伤术中持续脑灌注压监测的意义[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(2):153-156.
- [23] 张礼均,刘明冬,余政,等. 不同外科减压方式对中重型颅脑损伤患者脑组织氧分压的影响研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(21):2959-2961.
- [24] 张承军,陈小艳,罗松,等. 脑改良氧利用率、动静脉血乳酸差值监测对严重颅脑损伤患者的临床意义[J]. 创伤外科杂志, 2017, 19(12):929-931.
- [25] 秦妮,吴桂昌. 重型颅脑损伤患者亚低温治疗中脑温监测方法的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(3):366-368.
- [26] 曹闻亚. 重症脑损伤伴中枢性高热病人低温治疗中脑温监测的研究进展[J]. 护理研究, 2016, 30(13):1545-1548.
- [27] POLI S, PURRUCKER J, PRIGLINGER M, et al. Induction of cooling with a passive head and neck cooling device: effects on brain temperature after stroke[J]. Stroke, 2013, 44(3):708-713.

(收稿日期:2019-05-28 修回日期:2019-09-22)

(上接第 1179 页)

- [41] MA J, GIOVANNUCCI E, POLLAK M, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(7):546-553.
- [42] PARK G B, KIM D. Insulin-like growth factor-1 activates different catalytic subunits p110 of PI3K in a cell-type-dependent manner to induce lipogenesis-dependent epithelial-mesenchymal transition through the regulation of ADAM10 and ADAM17[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 439(1/2):199-211.
- [43] MENENDEZ J A, LUPU R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(10):763-777.
- [44] SHEN T, YANG Z, CHENG X, et al. CXCL8 induces epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 37(4):2095-2100.
- [45] MENG Q, WANG Z, CUI J, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of cytochrome P450 1B1 targeted molecular imaging probes for colorectal tumor detection[J]. J Med Chem, 2018, 61(23):10901-10909.
- [46] WANG Y, GUO D, HE J, et al. Inhibition of fatty acid synthesis arrests colorectal neoplasm growth and metastasis: Anti-cancer therapeutic effects of natural cyclopeptide RA- XIII [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 512(4):819-824.

(收稿日期:2019-11-28 修回日期:2020-02-28)