

脂质代谢在去势抵抗性前列腺癌中的研究进展

高 杰综述,丁留成,卫中庆审校

【摘要】 在泌尿系统中,前列腺癌(PCa)是男性最常见的恶性肿瘤,其发病率逐年上升,并逐渐成为威胁全球老年男性生存质量的重要因素。目前包括手术和药物去势治疗在内的雄激素剥夺治疗可有效缓解 PCa 进程,是所有阶段复发性 PCa 的标准治疗手段,但最终都不可避免的发展为恶性程度更高的去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。近年来,脂代谢重编程在肿瘤领域受到广泛重视,并被认为是 CRPC 细胞的增殖、凋亡、迁移侵袭和维持膜稳态等多种生物学过程中发挥重要作用,还参与调控机体肿瘤免疫、耐药和内环境稳态等多种过程。文章就近年来有关 CRPC 中脂肪酸、胆固醇和磷脂代谢等方面的研究进展进行综述。

【关键词】 前列腺癌;去势抵抗;脂质代谢

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)02-0169-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.02.013

Research progress of lipid metabolism in castration-resistant prostate cancer

GAO Jie¹ reviewing, DING Liu-cheng², WEI Zhong-qing² checking

(1. Department of Surgery, The Second Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China; 2. Department of Urology Surgery, Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China)

【Abstract】 In the urinary system, prostate cancer (PCa) is the most common malignant tumor. Its incidence has increased annually, and gradually grows up to an important factor threatening the survival of elderly men around the world. At present, androgen deprivation therapy (ADT), including surgery and drug castration, can effectively alleviate the progression of PCa, which is the standard treatment for recurrent PCa at all stages, but eventually it will inevitably develop into castration-resistant prostate cancer (CRPC) with higher malignant degree. In recent years, lipid metabolism reprogramming has been paid more and more attention in the field of tumor, and it is considered to play an important role in a variety of biological processes such as proliferation, apoptosis, migration, invasion and membrane homeostasis of CRPC cells, as well as the regulation of tumor immunity, drug resistance, and homeostasis. This paper reviews the research progress on the metabolism of fatty acids, cholesterol, and phospholipids in CRPC in recent years, to provide new ideas and directions for diagnosis and treatment of CRPC.

【Key words】 prostate cancer; castration-resistant; lipid metabolism

0 引 言

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是泌尿系统中发病率最高的一种恶性肿瘤,美国癌症协会预计,

2020 年在美国男性中 PCa 将位居新发恶性肿瘤榜首,且其癌症相关死亡率将紧随肺癌之后位居第二^[1]。我国 PCa 的发病率也呈现逐年上升的趋势,因其不良预后及高度恶性,逐渐成为威胁老年男性生存时间和质量的重要问题。现阶段,包括手术去势和药物去势治疗在内的雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)可有效缓解 PCa 进程,是所有阶段复发性 PCa 的标准治疗手段^[2-3]。但经过初次持续 ADT 治疗后疾病依然

基金项目:国家自然科学基金(81570687,81873627)

作者单位:210011 南京,南京医科大学第二临床医学院外科学系(高 杰);210011 南京,南京医科大学第二附属医院泌尿外科(丁留成、卫中庆)

通信作者:卫中庆,E-mail:weizq1@163.com

进展,最终将不可避免地发展成恶性程度更高的去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[4],导致患者的恶性预后结果。相关研究发现,在肺癌^[5]、甲状腺癌^[6]、结直肠癌^[7]和乳腺癌等肿瘤中均已发现存在异常的脂质代谢。同样,在 CRPC 患者中发现有诸如 2 型糖尿病和胰岛素抵抗等糖代谢紊乱的临床表现,以及肥胖和血脂异常等脂代谢紊乱的临床表现^[8]。近年来,脂代谢重编程与 CRPC 的密切联系得到广泛关注,本文主要就脂质代谢在 CRPC 中的研究进展作一综述。

1 脂质代谢与 PCa 的关系

肿瘤能够自发产生能量代谢重编程,是其区别于正常组织的重要特征之一^[9-10],并在肿瘤的进展过程及转移侵袭等多种生物学行为中起到重要作用^[11]。其重要的标志之一是 Warburg 效应,即尽管肿瘤细胞处于氧气充足的环境中,仍可以糖酵解为葡萄糖的主要代谢途径,从而增强自身增殖、迁移和侵袭等生物学能力^[12]。

目前有多个层面的研究已经证实,脂质代谢与 PCa 的进展、耐药性以及复发转移密切相关。大量研究表明,PCa 发生发展过程中存在多种途径的脂代谢异常,包括循环池中脂质的摄取增加^[13],脂肪酸从基质脂肪细胞更多地转移到 PCa 细胞内^[14],脂肪酸和磷脂的从头合成增加^[15],磷脂^[16]以及作为胆固醇酯储存在胞浆脂滴中的胆固醇积累增加^[17]。有趣的是,支链脂肪酸氧化过程中的关键酶 α -甲酰辅酶 A 消旋酶被发现在 PCa 中过表达,并能增加细胞内脂肪酸氧化来为肿瘤生长提供能量^[18]。这就暗示在 PCa 的进展中可能存在一种脂质合成和氧化之间的平衡,其功能是同时为 PCa 细胞的生长提供所需的脂质原料和必要能量。PCa 患者在接受 ADT 治疗 12-24 周后,可观察到患者胰岛素抵抗增强和血清胆固醇升高的现象^[19]。虽然肥胖与 PCa 发病风险之间的关系目前尚不清楚,但相关研究提示肥胖和代谢综合征与 CRPC 患者生存不良预后有关^[20]。在 CRPC 阶段,雄激素受体 (androgen receptor, AR) 顺位基因大部分被保留,特别是 AR 介导的脂质生物合成在 PCa 发展为 CRPC 的过程中高度保守并被重新激活,高强度的脂质合成状态被认为可导致患者的不良预后,这就提示脂质生物合成途径可依赖 AR 调节而重新激活,这在推动 PCa 进展中起到重要

作用,并表明 ADT 可能通过阻断脂质生物合成途径而在治疗上得到增强^[21]。

2 脂肪酸代谢和 CRPC

2.1 脂肪酸合成的基本过程 脂肪酸代谢是脂质代谢的关键组成部分,其从头合成的第一步是由柠檬酸合成乙酰 CoA,这需要关键酶 ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACLY) 的催化。而乙酰 CoA 羧化酶可将乙酰 CoA 缩合成丙二酰 CoA,后者再被脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 转化为 16 碳脂肪酸棕榈酸酯。随后在硬脂酰 CoA 去饱和酶的作用下生成单不饱和脂肪酸,然后由脂肪酸伸长酶等酶催化合成多不饱和脂肪酸,最终产生三酰甘油。

2.2 脂肪酸代谢紊乱中的重要酶体

2.2.1 ACLY 有研究证明在 CRPC 细胞中,抑制 ACLY 可增强细胞对 AR 拮抗剂的敏感性,而同时抑制 ACLY 和 AR 则可直接限制细胞增殖并诱导细胞凋亡,这种现象在雄激素缺乏的情况下更加明显^[22];并且这一抑制剂组合可导致细胞内质网应激状态并同时激活 AMP 依赖的蛋白激酶,从而抑制 AR 水平^[22];而在 CRPC 细胞中,AR 转录水平与 ACLY 以及其他脂肪酸合成过程中需要的酶基因的表达呈正相关关系。这些研究提示在 ACLY 与 AR 的协同作用对维持 CRPC 细胞耐药意义重大。孔海瑞等^[23]在 PCa 的 DU145 细胞中使用小干扰 RNA 片段选择性敲低 ACLY 的表达后,发现细胞增殖水平受到抑制,而胞内乙酰 CoA 和凋亡蛋白 Caspase-3 的表达明显上调,同时早晚期凋亡细胞比例明显升高。这表明 ACLY 可能在 PCa 恶性进展及维持 CRPC 耐药性中有着重要作用。综上,抑制 CRPC 中 ACLY 的表达,可显著提高对 CRPC 细胞的 ADT 治疗敏感性。ACLY 可能是 CRPC 治疗中潜在的新靶点,这些研究为临床靶向干预和治疗 CRPC 提供了新的思路。

2.2.2 FAS 人体内大多数的脂肪酸由日常饮食供应,内生合成通常很少,所以 FAS 在大多数正常人体组织中以低到不可检测的水平表达。研究表明随着 PCa 组织 Gleason 评分的增加,FAS 的表达量也逐步增加^[24],这一发现今后可能被用于结合 FAS 水平和 Gleason 评分的 PCa 的分级分期,可作为新的诊断和预后的生物标志物。

从头合成脂肪酸、FAS 等关键合成酶^[25]以及固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBPs) 等转录调节剂表达的显著上调被认为是 CRPC 的另一个代谢特征, 这些高强度的脂肪酸合成机制为肿瘤转移性扩散提供了充足的底物和能量^[26]。FAS 的表达还受到转录因子 AR 的调控, 具体机制为通过 SREBP1 间接激活或与 FAS 启动子区域结合直接激活 FAS 转录, 而 SREBP1 抑制剂又可下调 AR-FL (full-length AR) 水平^[27], 这说明 AR 信号传导与 FA 代谢之间存在相互调节作用。FAS 活性的增强还与多种致癌机制有关, 如 PI3K / Akt / mTORC1 途径的激活、某些致癌基因 (包括 Kras 和 Wnt-1) 的棕榈酰化^[28]、内质网功能和抗基因毒性损伤^[29]。通过遗传和药理学方法抑制 FAS 活性可导致细胞周期停滞和/或凋亡达到抑制 PCa 细胞的生长的效果^[29], 而 FAS 的过表达则与 PCa 细胞对化疗的耐药性相关。这些都提示 FAS 可能是 CRPC 抗代谢治疗的潜在靶点, 这为难以治疗性 CRPC 的治疗指出了新的方向。

2.2.3 HOXA10 乙型肝炎病毒激活同源异型盒 A10 (Hepatitis B virus activates homeobox A10, HOXA10) 是同源盒基因超家族的成员之一, 可不依赖雄激素而参与抑制 PCa 细胞增殖、锚定集落形成和异种移植生长。另外, HOXA10 可结合 AR 形成蛋白复合物, 阻止后者进入 FAS 基因启动子, 从而抑制 FAS 基因的转录。相关研究提示 HOXA10 基因在 PCa 细胞中的表达下调可能促进脂肪生成, 并进一步促进 PCa 细胞生长和肿瘤向去势抵抗阶段发展^[30]。这表明 HOXA10 在 PCa 向 CRPC 发展的过程中起到重要作用, 相关机制值得更加深入的研究。

2.2.4 PPAR γ 和 FABP5 当 PCa 细胞中脂肪酸代谢紊乱时, 脂肪酸结合蛋白 5 (fatty acid binding proteins 5, FABP5) 活化, 进而转运过多的脂肪酸, 而这一过程能够激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), 后者可作用于血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的启动子上并上调其表达进而促进血管生成^[31]。在雄激素依赖的 PCa 细胞中, VEGF 的表达可通过启动子上 Sp1/Sp3 结合位点受到雄激素的调节, 但随着肿瘤的进展, 细胞逐渐失去对雄激素的依赖性, 这一途径被 FABP5-

PPAR γ -VEGF 信号通路取而代之^[31]。这些结果提示, FABP5-PPAR γ -VEGF 信号转导轴可能是 CRPC 血管生成抑制治疗的一个更重要的新靶点。临床证据表明, 一些激素治疗后复发的 CRPC 具有神经内分泌分化 (neuroendocrine differentiated, NED) 表型, 这是一种十分恶性的肿瘤类型。有趣的是, Lin 等^[32]通过实验证明了 IL-6 或 ADT 可通过 PPAR γ 和脂肪细胞分化相关蛋白在 PCa 细胞中诱导 NED。此外相关实验证明, 抑制高度恶性 PCa 细胞中的 PPAR γ 可显著降低细胞的增殖率、侵袭力、和迁移等生物学能力^[33]。这些研究结果指出, PPAR γ 可能与 CRPC 获得 NED 表型进而获得更加恶性的生物学能力具有密切联系, 有望成为潜在的干预靶点, 但仍需要更多的实验数据和分析加以证实。

3 胆固醇代谢和 CRPC

一些证据表明胆固醇代谢和 PCa 的进展有关: 首先, 血清胆固醇水平与 PCa 级别之间存在正相关关系, 并且抑制血清胆固醇合成可能有助于改善 CRPC 对于恩杂鲁胺的耐药性^[34]; 其次, 在体内异种移植和体外肿瘤进展模型中存在大量胆固醇代谢紊乱现象, 并由此促进 PCa 细胞的去势抵抗性生长^[35]; 第三, 3- α -羟基-3-甲基戊二酰 CoA 还原酶是胆固醇代谢的关键酶, 使用他汀类药物抑制其活性后测定发现可改善 PCa 诊断率和死亡率的低风险相关^[36]。这些都证明了胆固醇代谢与 CRPC 的发展以及耐药有着重要关系, 尽管美国食品药品监督管理局关于人胆固醇管理的建议近年来有所改变, 但对于特定肿瘤中的胆固醇密切监测和管理, 仍有可能决定肿瘤患者的预后和最终走向。

3.1 胆固醇代谢与细胞增殖 胆固醇代谢在细胞膜合成和甾体生成中起重要作用, 后者对肿瘤细胞增殖和肿瘤维持至关重要^[37-38]。胆固醇是构成质膜和膜微区的主要成分, 能与鞘脂、糖脂组成小的异质膜结构域, 又称“脂筏”, 参与调节对 PCa 生长和存活至关重要的特定蛋白质^[39], 同时依赖于磷脂双分子层中脂肪酸的饱和度以及脂筏中胆固醇浓度的共同作用; 另外, 亦存在一些信号途径可直接调节胆固醇代谢来实现调节脂筏成分的效果^[40]。在筏内发现的 Akt 亚群表现出与非筏 Akt 截然不同的底物特异性, 参与细胞的生长及存活, 并可在转录水平调控与脂质及胆固醇合成相关的重要基

因;同时 Akt 功能还可受膜内胆固醇浓度的调控而变化^[41]。肝脏 X 受体(liver X receptors, LXRs)的信号转导通过下调筏内磷酸化 Akt 的水平而导致 PCa 细胞凋亡,该过程由 LXR 刺激的胆固醇外流引起,而加入外源性胆固醇后该效果可以得到回复。综合数据表明,胆固醇调节脂筏动力学,进而影响重要的信号传导途径,增加的胆固醇通过对脂筏的作用而保护细胞免于凋亡。另外胆固醇的合成与细胞周期进程紧密相关,通过合成阻滞剂降低胆固醇水平可能会导致细胞生长的停滞,进而诱导 PCa 细胞的大量凋亡^[42]。这些均暗示胆固醇代谢与细胞增殖之间关系密切,通过干预胆固醇代谢而影响细胞增殖,进而延缓 PCa 向 CRPC 的进展,可能是治疗过程中的一种新思路。

3.2 胆固醇代谢与类固醇生成 长链酰基 CoA 合成酶 3 (long-chain acyl-coenzyme A synthetase 3, ACSL3) 是一个参与脂肪酰 CoA 酯生成的雄激素反应基因,相较于激素敏感性 PCa,其在 CRPC 中的表达水平中明显升高,并能够促进肾上腺雄激素脱氢表雄酮硫酸盐中雄激素的合成,防止活性雄激素的分解代谢^[43]。这提示 ACSL3 通过调节类固醇生成基因来促进肿瘤内类固醇生成,进而促进 CRPC 的生长,可能是 CRPC 未来治疗的潜在分子靶标。

相关研究证实,低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)水平的升高与肿瘤细胞摄取 LDL 量增多并同时维持细胞内胆固醇稳态有关^[44]。PCa 细胞能将脂滴中的胆固醇酯化,以避免细胞内高胆固醇水平造成的细胞毒性,并保持胆固醇水平独立于游离胆固醇浓度。通过这种方式,肿瘤细胞可使 SREBP 始终保持活跃,而 SREBP1 或 SREBP2 可直接控制 LDLr 基因转录并维持高胆固醇水平。SREBP1 蛋白在 PCa 组织中较正常组织升高,而在接受 ADT 后降低^[11,45],并且 SREBP 也受 AR 调节,在细胞系向 CRPC 的转变过程中能够随之发生改变。提示这可能是一个潜在的治疗靶点。约 70% 的晚期 PCa 有 PTEN 基因的丢失^[17,46],而随后 PI3K/Akt/mTOR 通路可被激活。有趣的是,该途径可不依赖于雄激素信号,而参与 PCa 中细胞存活、转移和抗去势生长,以及 SREBP 和 LDLr 的激活,且与脂质代谢产物胆固醇酯的储存和积聚相关^[47]。综上,这些蛋白和基因作为类固醇合成过程中的重要调节因子,可能是促进 PCa 向 CRPC 进展

的重要因素,是重要的治疗标志物。

4 磷脂代谢和 CRPC

磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)和鞘磷脂(sphingomyelin, SM)这五种磷脂构成了组成质膜的主要成分。

目前有关磷脂与 PCa 关系的研究大部分主要集中在将磷脂作为诊断和预后的生物标志物方面。通常情况下,PS 锚定于细胞膜的内侧面,而在肿瘤细胞中 PS 在磷脂转位蛋白酶失活等多种情况下,能够被转运到胞膜的外侧面。针对 PS 的这一特性,目前已经有许多靶向肿瘤 PS 的分子被开发以丰富治疗肿瘤的手段和效果^[48]。Randall 等^[49]将质谱成像技术用于鉴定和绘制 Gleason 评分为 6 至 9 的已知前列腺癌患者的前列腺组织中的脂质和代谢产物,发现 PC、PS、PI、磷脂酸和心磷脂等多种脂质强度的变化梯度与 Gleason 评分的增加相关。这表明磷脂可能是 PCa 侵袭性的标志,可能用作支持影像引导的前列腺活检的临床工具以及 PCa 的生物标志物。

此外,膜联蛋白 A3 (Annexin A3) 属于膜联蛋白的一种,许多研究证据提示恶性肿瘤的发生发展、转移以及侵袭,甚至耐药性等多种生物学能力的改变中多伴随 Annexin A3 表达水平的改变^[50],因此 Annexin A3 可能对 CRPC 的前期诊断和预后监测具有重要意义。此外,有研究指出膜联蛋白 A3 的表达水平可能与 Gleason 评分分值存在一定相关性,两者呈负相关关系,故可作为一种高度特异性的新型 PCa 无创性生物标志物。这提示联合检测 Annexin A3 和血清前列腺特异性抗原的含量,能够有效提高 PCa 临床诊断的精确度,从而减少不必要的前列腺穿刺活检等侵入性检查。

Lin 等^[51]用液相色谱-串联质谱法对 96 例 CRPC 患者的血浆样本进行了脂质组谱分析,并将结果在另外独立队列的 63 名 CRPC 患者中进行了验证,发现 46 种脂类水平可单独预测预后,尤其是高水平的鞘脂与不良预后相关;并且提示预测预后的三脂信号(包括神经酰胺、鞘磷脂和磷脂酰胆碱)与较短的生存期有关。这提示血浆脂质与 CRPC 预后相关性,并且神经酰胺、鞘磷脂和磷脂酰胆

碱等脂质在疾病进展中可能起重要作用。

线粒体 2,4-二烯酰-CoA 还原酶 (mitochondrial 2,4-dienoyl-CoA reductase, DECR1), 是 β -氧化的辅助酶, 也是 CRPC 的临床相关生物标志物。研究表明 DECR1 可以通过控制饱和磷脂和不饱和磷脂之间的平衡参与氧化还原动态平衡, 敲除 DECR1 后可诱导内质网应激, 并增加 CRPC 细胞对肥大症敏感性; 在体内, DECR1 缺失会削弱脂质代谢并降低 CRPC 肿瘤的生长^[52], 这暗示了 DECR1 可能在治疗 CRPC 耐药性发展中具有重要作用。

5 结 语

脂质代谢的改变对早期 PCa 向 CRPC 的进展等多方面发挥着至关重要的作用, 也是近年来研究的热点, 尤其是各类脂质代谢途径中的关键酶和 AR、GR 等各类固醇类受体之间的互相调控关系, 涉及诸如 PI3K、Akt 和 mTOR 等多种复杂信号通路。在细胞水平上, 脂质代谢途径的异常激活对于 CRPC 细胞更新胞膜、核苷酸、能量和 DNA 的需求增加是必不可少的; 在机体水平上, 诸如胰岛素抵抗、肥胖、代谢综合征和糖尿病等代谢相关疾病状态可改变 PCa 的肿瘤代谢微环境, 这些均与 CRPC 的进展紧密相关。研究脂质代谢相关基因以及酶体的表达, 可能对于 CRPC 今后的早期诊断、精确靶向治疗及获得更好的预后具有重要意义。另外, 目前新型示踪剂整合影像学技术, 包括代谢谱、转录组分析、高通量测序和成像等技术, 正逐渐成为各类临床肿瘤诊断、治疗和监测的新规范, 结合这些新技术, 今后可以开发脂代谢相关的 CRPC 理想生物标志物, 相信这些将会极大改善 CRPC 的诊疗现状。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12): T297-T310.
- [3] Liu JM, Yu CP, Chuang HC, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of autoimmune diseases [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019, 22(3): 475-482.
- [4] Russo JW, Gao C, Bhasin SS, et al. Downregulation of Dipeptidyl Peptidase 4 Accelerates Progression to Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(22): 6354-6362.
- [5] 常惠, 张雅萌, 丁选胜. 非小细胞肺癌中脂质代谢的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2020, 51(1): 107-113.
- [6] 刘静, 关海霞. 乳头状甲状腺癌中脂质代谢相关基因表达的筛选和验证[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 26(8): 1174-1178.
- [7] 佟广海, 田洋, 吴华星. 脂质组学在结直肠癌研究中的应用[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2019, 33(2): 179-182.
- [8] Nishiyama T, Hoshii T. Prostate cancer: Testosterone-guided ADT for prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2016, 13(4): 189-191.
- [9] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [10] Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47.
- [11] Chen M, Zhang J, Sampieri K, et al. An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(2): 206-218.
- [12] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 211-218.
- [13] Kuemmerle NB, Rysman E, Lombardo PS, et al. Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(3): 427-436.
- [14] Gazi E, Gardner P, Lockyer NP, et al. Direct evidence of lipid translocation between adipocytes and prostate cancer cells with imaging FTIR microspectroscopy [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(8): 1846-1856.
- [15] De Piano M, Manuelli V, Zadra G, et al. Lipogenic signalling modulates prostate cancer cell adhesion and migration via modification of Rho GTPases [J]. *Oncogene*, 2020, 39(18): 3666-3679.
- [16] Awwad HM, Geisel J, Obeid R. The role of choline in prostate cancer [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(18): 1548-1553.
- [17] Yue S, Li J, Lee SY, et al. Cholesteryl ester accumulation induced by PTEN loss and PI3K/AKT activation underlies human prostate cancer aggressiveness [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 393-406.
- [18] Lloyd MD, Yevglevskis M, Lee GL, et al. alpha-Methylacyl-CoA racemase (AMACR): metabolic enzyme, drug metabolizer and cancer marker P504S [J]. *Prog Lipid Res*, 2013, 52(2): 220-230.
- [19] Ostergren PB, Kistorp C, Fode M, et al. Metabolic consequences of gonadotropin-releasing hormone agonists vs orchiectomy: a randomized clinical study [J]. *BJU Int*, 2019, 123(4): 602-611.
- [20] Di Sebastiano KM, Pinthus JH, Duivenvoorden WCM, et al. Glucose impairments and insulin resistance in prostate cancer: the role of obesity, nutrition and exercise [J]. *Obes Rev*, 2018, 19(7): 1008-1016.
- [21] Han W, Gao S, Barrett D, et al. Reactivation of androgen receptor-regulated lipid biosynthesis drives the progression of castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(6): 710-721.
- [22] Shah S, Cariveau WJ, Li J, et al. Targeting ACLY sensitizes castration-resistant prostate cancer cells to AR antagonism by impinging on an ACLY-AMPK-AR feedback mechanism [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 43713-43730.

- [23] 孔海瑞, 耿申, 杨杰, 等. ATP 柠檬酸裂解酶表达下调对前列腺癌细胞生长及凋亡影响的研究[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(1): 26-30.
- [24] Rossi S, Graner E, Febbo P, *et al.* Fatty Acid Synthase Expression Defines Distinct Molecular Signatures in Prostate Cancer[J]. *Molecular Cancer Research*, 2003, 1(10): 707-715.
- [25] Nomura DK, Lombardi DP, Chang JW, *et al.* Monoacylglycerol lipase exerts dual control over endocannabinoid and fatty acid pathways to support prostate cancer[J]. *Chem Biol*, 2011, 18(7): 846-856.
- [26] Zadra G, Ribeiro CF, Chetta P, *et al.* Inhibition of de novo lipogenesis targets androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(2): 631-640.
- [27] Li X, Chen YT, Hu P, *et al.* Fatostatin displays high antitumor activity in prostate cancer by blocking SREBP-regulated metabolic pathways and androgen receptor signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(4): 855-866.
- [28] Wu X, Daniels G, Lee P, *et al.* Lipid metabolism in prostate cancer[J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2014, 2(2): 111-120.
- [29] Wu X, Dong Z, Wang CJ, *et al.* FASN regulates cellular response to genotoxic treatments by increasing PARP-1 expression and DNA repair activity via NF-kappaB and SP1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(45): E6965-E6973.
- [30] Long Z, Li Y, Gan Y, *et al.* Roles of the HOXA10 gene during castrate-resistant prostate cancer progression[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(3): 279-292.
- [31] Carbonetti G, Converso C, Clement T, *et al.* Docetaxel/cabazitaxel and fatty acid binding protein 5 inhibitors produce synergistic inhibition of prostate cancer growth[J]. *Prostate*, 2020, 80(1): 88-98.
- [32] Lin LC, Gao AC, Lai CH, *et al.* Induction of neuroendocrine differentiation in castration resistant prostate cancer cells by adipocyte differentiation-related protein (ADRP) delivered by exosomes[J]. *Cancer Lett*, 2017, 391(74-82).
- [33] Al-Jameel W, Gou X, Jin X, *et al.* Inactivated FABP5 suppresses malignant progression of prostate cancer cells by inhibiting the activation of nuclear fatty acid receptor PPAR γ [J]. *Genes Cancer*, 2019, 10(3-4): 80-96.
- [34] Kong Y, Cheng L, Mao F, *et al.* Inhibition of cholesterol biosynthesis overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC)[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(37): 14328-14341.
- [35] Xu Z, Ma T, Zhou J, *et al.* Nuclear receptor ERR α contributes to castration-resistant growth of prostate cancer via its regulation of intratumoral androgen biosynthesis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4201-4216.
- [36] Gao Y, Li L, Li T, *et al.* Simvastatin delays castration-resistant prostate cancer metastasis and androgen receptor antagonist resistance by regulating the expression of caveolin1[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6): 2054-2068.
- [37] Stopsack KH, Gerke TA, Sinnott JA, *et al.* Cholesterol Metabolism and Prostate Cancer Lethality[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(16): 4785-4790.
- [38] Pelton K, Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and prostate cancer[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(6): 751-759.
- [39] Zhuang L, Lin J, Lu ML, *et al.* Cholesterol-rich lipid rafts mediate akt-regulated survival in prostate cancer cells[J]. *Cancer research*, 2002, 62(8): 2227-2231.
- [40] Oh HY, Lee EJ, Yoon S, *et al.* Cholesterol level of lipid raft microdomains regulates apoptotic cell death in prostate cancer cells through EGFR-mediated Akt and ERK signal transduction[J]. *Prostate*, 2007, 67(10): 1061-1069.
- [41] Priolo C, Pyne S, Rose J, *et al.* AKT1 and MYC induce distinctive metabolic fingerprints in human prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(24): 7198-7204.
- [42] Dong P, Flores J, Pelton K, *et al.* Prohibitin is a cholesterol-sensitive regulator of cell cycle transit[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(5): 1367-1374.
- [43] Migita T, Takayama KI, Urano T, *et al.* ACSL3 promotes intratumoral steroidogenesis in prostate cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10): 2011-2021.
- [44] Roslan Z, Muhamad M, Selvaratnam L, *et al.* The Roles of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Proteins 5, 6, and 8 in Cancer: A Review[J]. *J Oncol*, 2019, 2019:4536302.
- [45] Thomas WF, Maren SS, Su LJ, *et al.* Lipid catabolism inhibition sensitizes prostate cancer cells to antiandrogen blockade[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56051-56065.
- [46] Nowak DG, Cho H, Herzka T, *et al.* MYC Drives Pten/Trp53-Deficient Proliferation and Metastasis due to IL6 Secretion and AKT Suppression via PHLPP2[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(6): 636-651.
- [47] Eittinger SL, Sobel R, Whitmore TG, *et al.* Dysregulation of Sterol Response Element-Binding Proteins and Downstream Effectors in Prostate Cancer during Progression to Androgen Independence[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(6): 2212-2221.
- [48] Sharma B, Kanwar SS. Phosphatidylserine: A cancer cell targeting biomarker[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1): 17-25.
- [49] Randall EC, Zadra G, Chetta P, *et al.* Molecular Characterization of Prostate Cancer with Associated Gleason Score Using Mass Spectrometry Imaging[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(5): 1155-1165.
- [50] 王娇娇, 闫克敏, 肖海娟. 膜联蛋白 A3 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(6): 662-667.
- [51] Lin HM, Mahon KL, Weir JM, *et al.* A distinct plasma lipid signature associated with poor prognosis in castration-resistant prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(10): 2112-2120.
- [52] Blomme A, Ford CA, Mui E, *et al.* 2,4-dienoyl-CoA reductase regulates lipid homeostasis in treatment-resistant prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2508.

(收稿日期:2020-09-20; 修回日期:2020-11-06)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铮烽)