

• 综 述 •

肿瘤脂代谢重编程研究进展*

赵 丽¹, 彭 瑞¹, 朱明雪¹, 王 晔²综述, 牟晓峰^{2△}审校

1. 青岛大学医学部, 山东青岛 266003; 2. 青岛市中心医院检验科, 山东青岛 266042

摘 要:脂代谢重编程是许多恶性肿瘤的重要特征, 其代谢重编程过程主要包括以下几个方面, 首先是脂肪酸从头合成增强及脂肪酸氧化之间的动态平衡; 其次是肿瘤中生物膜脂质成分发生变化以适应其增殖需求; 另外, 肿瘤中的脂质信号分子改变可以促进肿瘤进展, 肿瘤中脂代谢相关蛋白表达上调促进肿瘤的恶性表型的发生。本文将综述肿瘤细胞脂代谢涉及的各个环节及其特征, 为肿瘤的诊断治疗及预后评估寻找新的靶点。

关键词:脂代谢重编程; 脂肪酸从头合成; 脂肪酸氧化; 脂质信号分子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.024

中图法分类号:R73

文章编号:1673-4130(2022)03-0367-06

文献标志码:A

Advances in tumor lipid metabolism reprogramming*

ZHAO Li¹, PENG Rui¹, ZHU Mingxue¹, WANG Ye², MU Xiaofeng^{2△}

1. Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital, Qingdao, Shandong 266042, China

Abstract: Lipid metabolic reprogramming is an important feature of many malignant tumors. Its metabolic reprogramming process mainly includes the following aspects. Firstly, the dynamic balance between the enhancement of de novo synthesis of fatty acids and the oxidation of fatty acids; Secondly, the lipid composition of biological membrane in tumor was changed to adapt to the tumor proliferation. In addition, changes in lipid signaling molecules in tumors can promote tumor progression, up-regulation of lipid metabolism-related protein in tumors can promote the occurrence of malignant tumor phenotypes. In this review, we will focus on the aspects and characteristics of lipid metabolism in tumor cells to find new targets for diagnosis, treatment and prognosis assessment of tumors.

Key words: lipid metabolism reprogramming; de novo fatty acid synthesis; fatty acids oxidation; lipid signaling molecules

肿瘤细胞代谢发生重编程以适应肿瘤发展的需要, 肿瘤代谢重编程主要包括有氧糖酵解, 脂质生物合成和谷氨酰胺代谢。其中脂代谢重编程在肿瘤的进展中发挥着重要作用, 正常细胞主要利用从食物中摄取的脂肪酸, 从头合成的脂肪酸占比很小, 但在肿瘤细胞中从头合成的脂肪酸明显增加, 同时脂肪酸氧化(FAO)增强以满足肿瘤细胞快速增殖的需要。抑制肿瘤细胞脂代谢可以抑制肿瘤的进展, 从而为肿瘤的治疗提供新的方向。

1 正常细胞脂代谢

脂质是三酰甘油和类脂的总称, 类脂又包括固醇、固醇脂、磷脂、糖脂等, 脂质在提供能量、构成生物膜、能量储存和产生信号分子等生物学过程中扮演着重要角色^[1]。脂肪酸作为各类脂质的重要组成成分,

在细胞中发挥着不可替代的作用。各种脂肪酸合成的原料在 ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)和脂肪酸合成酶(FAS)等酶的催化下从头合成脂肪酸。一部分脂肪酸用于合成三酰甘油作为供能物质储存在组织中, 当机体需要供能时, 储存在细胞内的三酰甘油在脂肪酶的作用下分解成甘油和脂肪酸, 甘油循糖代谢途径分解或者经糖异生成葡萄糖来为细胞供能, 脂肪酸则通过 β -氧化途径逐步分解, 每进行一次 β -氧化, 产生 1 个乙酰辅酶 A 分子, 最后一次 β -氧化产生 2 个乙酰辅酶 A 分子, 乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环, 产生腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)为细胞供能, 经过三羧酸循环最后产生的乙酰辅酶 A 与草酰乙酸生成柠檬酸后进入细胞质中, 经过一系列的代谢反应产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81670822、81370990); 青岛市医疗卫生重点学科建设项目(青卫科教字[2019]9 号)。

△ 通信作者, E-mail: muxiaofeng2005@126.com。

本文引用格式: 赵丽, 彭瑞, 朱明雪, 等. 肿瘤脂代谢重编程研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3): 367-371.

酸磷酸(NADPH),提供细胞的氧化还原电位,应对细胞氧化损伤;另一部分脂肪酸用于组成生物膜及产生脂质信号分子,以适应细胞分裂增殖及信号转导的需要。实际上,在正常机体内,总脂肪酸主要来源于食物中摄取的外源性脂肪酸,从头合成途径产生的脂肪酸所占比例很小^[2]。

2 肿瘤细胞脂代谢

2.1 肿瘤细胞中的脂肪酸从头合成 肿瘤细胞脂质代谢可发生重编程。虽然在正常细胞中主要利用从食物中摄取的外源性脂肪酸,从头合成的脂肪酸受到抑制,但在肿瘤细胞中脂肪酸从头合成途径的增强促进了肿瘤细胞生物膜的合成,使膜脂饱和度更高从而影响信号转导、基因表达等基本生命过程,促进肿瘤进展^[3]。脂肪酸从头合成途径的增强是肿瘤细胞脂代谢重编程的主要表现,其过程涉及多种关键酶,主要包括 ACLY、ACC 和 FAS 的表达增加。

ACLY 是脂肪酸从头合成的第 1 个关键酶,同时也是将糖酵解和脂质代谢途径连接起来的关键酶,ACLY 可以将胞质中的柠檬酸分解为乙酰辅酶 A 和草酰乙酸。细胞质中的乙酰辅酶 A 是合成脂肪酸的关键原料,同时也是合成胆固醇的重要成分。在肺癌组织中 ACLY 表达高于正常肺组织,并且与肿瘤的分期、分化程度和较差的预后相关^[4-5]。并且有研究表明 ACLY 可以通过 CTNNB1 调节结肠癌的侵袭和转移^[6],在结肠癌进展中发挥着重要的作用。表明 ACLY 与肿瘤的进展相关。

ACC 是催化乙酰辅酶 A 生成丙二酸单酰辅酶 A 的关键酶,参与脂肪酸从头合成。在早期乳腺癌、乳腺导管原位癌和小叶原位癌中就能检测到 ACC 的过表达,并且 ACC 的磷酸化水平与乳腺癌和肺癌转移密切相关^[7]。在前列腺癌和肝细胞癌中,ACC 的表达升高伴随着 FAS 和 ACLY 表达的升高,并且 ACC 抑制剂对癌症治疗有效^[8],表明过度表达的 ACC 与肿瘤的发生发展相关。另有研究表明,ACC 增强非小细胞肺癌的代谢,促进其增殖,ACC 的抑制剂 ND-646 可以抑制非小细胞肺癌的生长,表明 ACC 抑制剂在肿瘤治疗中也具有重要的意义,ACC 或许可以作为肿瘤治疗的靶点^[9]。

FAS 是脂肪酸合成的第 3 个关键酶,ACC 催化生成的丙二酸单酰辅酶 A 在 FAS 的作用下逐步合成脂肪酸。FAS 的高表达与肿瘤恶性进展密切相关,FAS 的上调是人类癌症及其癌前病变的一个非常普遍的特征,并与化疗耐药、肿瘤转移和患者预后不良密切相关。FAS 在肿瘤中的过度表达依赖于 PI3K-AKT 信号转导途径和固醇调节元件结合蛋白(SREBP-1c)的转录调控,活化的 PI3K/AKT 激活 SREBP-1c 并促进其入核,从而脂肪合成相关基因的

表达,当抑制 FAS 时可有效抑制肿瘤进展^[10]。FAS 的表达与原发结直肠癌血管生成呈正相关^[11],并且 FAS 可以通过 AMPK/mTOR 途径促进结直肠癌细胞的增殖和转移^[12],强效 FAS 抑制剂对结直肠癌的疗效较好^[13]。另外,FAS 可能通过与 STAT3 相互作用及影响基质金属蛋白酶(MMP)-2/MMP-9 的表达从而促进肝癌的转移^[14];FAS 的过表达也可以通过诱导上皮间质转化促进卵巢癌腹膜转移;抑制 FAS 可以促进晚期乳腺癌细胞的凋亡^[15],使用 FAS 抑制剂对乳腺癌^[10]、前列腺癌^[16]的疗效较好。一项关于宫颈癌的研究表明,宫颈癌中高表达的 CD147 是通过上调 FAS 和 ACC1 的表达,致使宫颈癌细胞的脂肪生成,从而促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭,提示 CD147 介导的 FAS 和 ACC1 过表达是宫颈癌生长和转移的主要调控因子^[17]。说明脂肪酸合成的关键酶 FAS 和 ACC1 的表达在促进肿瘤细胞的生长、转移和侵袭中的关键作用。

2.2 肿瘤细胞中的 FAO 肿瘤细胞中,与脂肪酸从头合成增强同时发生的是 FAO 的增强。其中肉碱-脂酰转移酶 1(CPT1)是 FAO 过程中的关键酶。脂肪酸首先活化为脂酰辅酶 A,然后被 CPT1 转运至线粒体进行 FAO,经脱氢、加水、再脱氢、硫解生成乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环,上述过程在产生 ATP 为细胞供能的同时也防止了脂质过度堆积造成的脂毒性。产生的乙酰辅酶 A 进入细胞质参与产生 NADPH 的代谢反应,生成大量的 NADPH 以支持细胞的氧化还原稳态,从而防止肿瘤细胞的氧化损伤^[18]。

FAO 在肿瘤细胞增殖和化疗抵抗中起着关键作用,抑制线粒体中的 FAO 会影响 NADPH 的产生,增加活性氧的产生,导致胶质母细胞瘤细胞 ATP 消耗,致使细胞死亡^[19]。靶向 FAO 途径中的关键酶 CPT1 可增强鼻咽癌患者放疗效果^[20]。有研究表明,乳腺癌中线粒体 FAO 的重编程增强,并且 CPT1A/CPT2 在复发性乳腺癌中的表达增强,并与乳腺癌患者预后不良有关^[21]。

肿瘤细胞中脂肪酸从头合成途径增强,合成的大量脂肪酸可为肿瘤细胞供能,与此同时 FAO 也显著增强,两者在一定程度上处于一种动态平衡,在这种动态平衡之下,脂肪酸既氧化提供了能量,又防止了脂肪酸过度堆积造成的脂毒性,为肿瘤进展创造了优良的条件。

3 肿瘤的生物膜成分及脂质信号分子

3.1 肿瘤细胞生物膜脂质成分的变化 脂肪酸是构成生物膜的重要成分,机体内的脂肪酸包括饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸,人类脂肪酸从头合成途径合成的大多是饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸,而合成多不饱和脂肪酸的能力有限,由于饱和脂肪酸排列更为稠

密,其构成的生物膜的流动性低,而这种改变可能限制细胞对药物的摄取,与肿瘤化疗耐药密切相关。此外,饱和磷脂的增加改变细胞信号转导途径,使肿瘤细胞免受氧化损伤,并且可能抑制化疗药物的吸收^[22],但饱和脂肪酸过度堆积会对细胞产生脂毒性,所以肿瘤细胞中硬脂酰辅酶 A 去饱和酶(SCD)表达发生上调,从而减少饱和脂肪酸的比例,有效防止脂毒性的发生^[23],有利于肿瘤的进展。

3.2 肿瘤中的脂质信号分子 许多脂质信号分子参与信号转导级联反应,进而调节细胞增殖、迁移、侵袭、免疫应答和转移等多种致癌过程。其中,磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸[PI(3,4,5)P₃]、溶血磷脂、前列腺素(PG)、血小板活化因子(PAF)在肿瘤的信号转导中发挥着关键作用。

PI(3,4,5)P₃ 是一种调节细胞存活、增殖和生长的重要磷脂酰肌醇,由磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸[PI(4,5)P₂]被磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)磷酸化生成,PI(3,4,5)P₃ 可被磷酸酶 PTEN 脱磷酸,终止 PI3K 信号传导。当肿瘤发生时,PI3K 催化域会发生突变,即 PIK3CA 和 PTEN 突变功能丧失致使 PI(3,4,5)P₃ 不能脱磷酸从而使 AKT 过度激活,上述机制是肿瘤细胞无限增殖的中心环节,利用激酶抑制剂抑制 PI(3,4,5)P₃ 的产生可能成为肿瘤治疗新策略。

溶血磷脂酸是最简单的磷脂,是一种细胞间的磷脂信使,可以通过作用于 G 蛋白偶联受体促进肿瘤细胞的进展,溶血磷脂酸可作为胰腺癌患者吉西他滨疗效评价的一个潜在预测指标^[24]。另外,溶血磷脂酸和溶血磷脂酸受体在卵巢癌、乳腺癌和结肠癌等多种肿瘤细胞中也存在高表达,提示溶血磷脂酸可能与肿瘤的发生相关。

PG 是一类具有二十碳原子的不饱和脂肪酸,除参与炎症反应外,还与多种肿瘤的进展密切相关。PGE₂ 通过与下游受体 EP₁、EP₂、EP₃、EP₄ 结合,调控多种免疫细胞的功能,在结直肠癌的发生发展中发挥重要作用^[25]。另外,通过环氧合酶-2(COX-2)的作用生成 PGE₂ 可促进结肠癌细胞的增殖、侵袭、转移、血管生成、耐药,抑制结肠癌的凋亡,靶向 COX-2/PGE₂/EP 受体对结肠癌疗效较好^[26];靶向 COX-2/PGE₂ 通路和 TLR/MyD88 通路,抑制炎症微环境,可能有利于胃癌的预防或治疗^[27]。总体来说,PGE₂ 主要通过促进肿瘤血管生成,诱导肿瘤细胞增殖,抑制细胞凋亡,从而促进肿瘤的进展。

此外,PAF 作为一种脂质信号分子,是肿瘤发生发展的关键促炎介质。PAF 通过改变局部血管生成和细胞因子网络,在抑制免疫系统和促进肿瘤生长和转移方面发挥着不可替代的作用^[28],PAF 能够促进甲状腺癌、乳腺癌和黑素瘤等肿瘤的血管新生及肿瘤

的增殖和转移。

肿瘤细胞是一种极其聪明的细胞,一方面,它可以通过从头合成大量的饱和脂肪酸构成稳固的细胞膜,抑制化疗药物的吸收导致化疗耐药,另一方面又通过上调 SCD 防止了饱和脂肪酸过度堆积造成的脂毒性。同时驱使大量的脂质信号分子倒向肿瘤的阵营,为肿瘤进展服务。

4 肿瘤脂代谢调节蛋白

多种蛋白分子参与脂质代谢的调节,其中最为关键的包括脂肪酸结合蛋白(FABPs)与固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP-1)。FABPs 是一种小的水溶性蛋白质,可以与长链脂肪酸结合,促进了脂肪酸向不同组织和细胞器转运,这就为肿瘤组织提供了新的脂质来源,其中脂肪酸结合蛋白 5(FABP5)是调节细胞脂肪酸转运的重要分子^[29]。在乳腺癌中,FABP5 的下调可以抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移^[30],同时 SREBP-1 也可以通过调节上皮间质转化来促进乳腺癌的转移。在肝细胞癌中,FABP5 通过诱导上皮间质转化在肝癌的侵袭和转移中发挥重要作用^[31],索拉非尼可以通过 ATP-AMPK-mTOR-SREBP1 信号通路靶向调节 SCD1,从而导致肝癌细胞死亡^[32]。在大肠癌中,FABP5 调节大肠癌细胞中脂肪酸的代谢从而在细胞增殖中发挥关键作用^[33]。SREBP1 是调节脂肪生成酶(FASN、ACLY)转录的关键转录因子之一,与多种癌症的进展密切相关。SREBP1 的表达不仅可以通过调节脂质代谢途径促进大肠癌细胞增殖,还可以通过激活 NF- κ B 通路,提高 MMP7 的表达,促进大肠癌的侵袭和转移^[34]。在前列腺癌中,FABP5 上调主要是通过 PPAR γ 的激活增强前列腺癌细胞侵袭、迁移、肿瘤形成^[35],而 FABP5 抑制剂与化疗药物多西紫杉醇联合使用抑制前列腺癌细胞生长的效果明显强于单用多西紫杉醇^[36];SREBP1 可以通过介导 FAS 和 ACLY 的表达及脂肪生成来促进前列腺癌细胞增殖。综上所述,与正常组织和细胞系相比,肿瘤组织和细胞系中 FABP5 与 SREBP1 的表达上调,其上调与肿瘤的增殖、侵袭、转移等恶性生物学行为密切相关。

5 小结

肿瘤细胞中脂代谢重编程体现在多种方面。首先,脂肪酸从头合成与 FAO 之间处于一种动态平衡,为肿瘤细胞提供能量的同时防止了脂质过度堆积造成的脂毒性。从头合成的饱和脂肪酸构成生物膜,其流动性低,有利于阻止化疗药物的吸收,导致肿瘤耐药。另一方面,肿瘤细胞又可以通过上调 SCD 避免了饱和脂肪酸过度堆积造成的脂毒性。肿瘤中的脂质信号分子的变化也有利于肿瘤的进展。此外,肿瘤组织中脂代谢相关蛋白 FABP5 与 SREBP1 表达上

调,通过调节脂质代谢进而促进肿瘤的进展。综上所述,脂代谢重编程与肿瘤的恶性生物学行为密切相关,深入研究脂代谢重编程与肿瘤发生发展的具体机制对肿瘤的预防、早期诊断及寻找新的治疗靶点具有非常重要的意义。

参考文献

- [1] WALLACE M, METALLO C M. Tracing insights into de novo lipogenesis in liver and adipose tissues[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 108: 65-71.
- [2] KORSHUNOV D A, KONDAKOVA I V, SHASHOVA E E. Modern perspective on metabolic reprogramming in malignant neoplasms[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2019, 84(10): 1129-1142.
- [3] ZAIDI N, SWINNEN J V, SMANS K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(15): 3709-3714.
- [4] XIN M, QIAO Z, LI J, et al. miR-22 inhibits tumor growth and metastasis by targeting ATP citrate lyase: evidence in osteosarcoma, prostate cancer, cervical cancer and lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44252-44265.
- [5] CSANADI A, KAYSER C, DONAUER M, et al. Prognostic value of malic enzyme and atp-citrate lyase in non-small cell lung cancer of the young and the elderly[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126357.
- [6] WEN J, MIN X, SHEN M, et al. ACLY facilitates colon cancer cell metastasis by CTNNB1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 401.
- [7] RIOS GARCIA M, 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.
- [8] WU X, HUANG T. Recent development in acetyl-CoA carboxylase inhibitors and their potential as novel drugs [J]. *Future Med Chem*, 2020, 12(6): 533-561.
- [9] SVENSSON R U, PARKER S J, EICHNER L J, et al. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1108-1119.
- [10] LUPIEN L E, DUNKLEY E M, MALOY M J, et al. An Inhibitor of fatty acid synthase thioesterase domain with improved cytotoxicity against breast cancer cells and stability in plasma[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(1): 171-185.
- [11] MOHAMED A H, SAID N M. Immunohistochemical expression of fatty acid synthase and vascular endothelial growth factor in primary colorectal cancer: a clinicopathological study[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(3): 485-492.
- [12] LU T, SUN L, WANG Z, et al. Fatty acid synthase enhances colorectal cancer cell proliferation and metastasis via regulating AMPK/mTOR pathway[J]. *Oncotarget*, 2019, 12: 3339-3347.
- [13] ZAYTSEVA Y Y, RYCHAHOU P G, LE A T, et al. Preclinical evaluation of novel fatty acid synthase inhibitors in primary colorectal cancer cells and a patient-derived xenograft model of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(37): 24787-24800.
- [14] HUANG J, ZOU X Q, SHE S, et al. Fatty acid synthase interacts with signal transducer and activator of transcription 3 to promote migration and invasion in liver cancer cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 27(9): 681-686.
- [15] AL-BAHLANI S, AL-LAWATI H, AL-ADAWI M, et al. Fatty acid synthase regulates the chemosensitivity of breast cancer cells to cisplatin-induced apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(6): 865-876.
- [16] HUANG S Y, HUANG G J, HSIEH P F, et al. Osajin displays potential antiprostata cancer efficacy via impairment of fatty acid synthase and androgen receptor expression[J]. *Prostate*, 2019, 79(13): 1543-1552.
- [17] GUO W, ABUDUMIJITI H, XU L, et al. CD147 promotes cervical cancer migration and invasion by up-regulating fatty acid synthase expression[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(12): 4280-4288.
- [18] PARK J K, COFFEY N J, LIMOGES A, et al. The heterogeneity of lipid metabolism in cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1063: 33-55.
- [19] CARRACEDO A, CANTLEY L C, PANDOLFI P P. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4): 227-232.
- [20] TAN Z, XIAO L, TANG M, et al. Targeting CPT1A-mediated fatty acid oxidation sensitizes nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy[J]. *Theranostics*, 2018, 8(9): 2329-2347.
- [21] HU J, ZHOU M, BODE A, et al. CPT1A regulates breast cancer-associated lymphangiogenesis via VEGF signaling [J]. *Cancer Sci*, 2018, 106: 1-7.
- [22] BELORIBI-DJEFAFLIA S, VASSEUR S, GUILLAUMOND F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells [J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(1): e189.
- [23] ZHANG Y, LI C, HU C, et al. Lin28 enhances de novo fatty acid synthesis to promote cancer progression via SREBP-1[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(10): e48115.
- [24] WU D, LI X, ZHANG X, et al. Pharmacometabolomics identifies 3-Hydroxyadipic acid, d-Galactose, Lysophosphatidylcholine (P-16:0), and tetradecenoyl-L-carnitine as potential predictive indicators of gemcitabine efficacy in pancreatic cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1524.
- [25] MIZUNO R, KAWADA K. Prostaglandin E2/EP signaling in the tumor microenvironment of colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6254. (下转第 384 页)

- [5] ZANDECKI M, GENEVIEVE F, GERARD J, et al. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets[J]. Int J Lab Hematol, 2007, 29(1): 4-20.
- [6] KOVACS F, VARGA M, PATAKI Z, et al. Pseudothrombocytopenia with multiple anticoagulant sample collection tubes[J]. Interv Med Appl Sci, 2016, 8(4): 181-183.
- [7] OHASHI-FUKUDA N, INOKUCHI R, SATO H, et al. Poorer prognosis with ethylenediaminetetraacetic acid-dependent pseudothrombocytopenia: a single-center case-control study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(15): e674.
- [8] GRANT R A, ZUCKER M B. EDTA-induced increase in platelet surface charge associated with the loss of aggregability. Assessment by partition in aqueous two-phase polymer systems and electrophoretic mobility[J]. Blood, 1978, 52(3): 515-523.
- [9] ZHOU X, WU X, DENG W, et al. Amikacin can be added to blood to reduce the fall in platelet count[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(4): 646-652.
- [10] LIPPI G, PLEBANI M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(8): 1281-1285.
- [11] SAKURAI S, SHIOJIMA I, TANIGAWA T, et al. Aminoglycosides prevent and dissociate the aggregation of platelets in patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 1997, 99(4): 817-823.
- [12] ZHANG L, XU J, GAO L, et al. Spurious thrombocytopenia in automated platelet count[J]. Lab Med, 2018, 49(2): 130-133.
- [13] TANTANATE C, KHOWAWISETSUT L, PATTANAPANYASAT K. Performance evaluation of automated impedance and optical fluorescence platelet counts compared with international reference method in patients with thalassemia[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(6): 830-836.
- [14] DENG J, CHEN Y, ZHANG S, et al. Mindray SF-Cube technology: an effective way for correcting platelet count in individuals with EDTA dependent pseudo thrombocytopenia[J]. Clin Chim Acta, 2020, 502: 99-101.

(收稿日期: 2021-05-11 修回日期: 2021-10-10)

(上接第 370 页)

- [26] KARPISHEH V, NIKKHOO A, HOJJAT-FARSANGI M, et al. Prostaglandin E2 as a potent therapeutic target for treatment of colon cancer[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2019, 144: 106338.
- [27] ECHIZEN K, HIROSE O, MAEDA Y, et al. Inflammation in gastric cancer: interplay of the COX-2/prostaglandin E2 and Toll-like receptor/MyD88 pathways[J]. Cancer Sci, 2016, 107(4): 391-397.
- [28] LORDAN R, TSOUPRAS A, ZABETAKIS I. The Potential role of dietary platelet-activating factor inhibitors in cancer prevention and treatment[J]. Adv Nutr, 2019, 10(1): 148-164.
- [29] AMIRI M, YOUSEFNIA S, SEYED FOROOTAN F, et al. Diverse roles of fatty acid binding proteins (FABPs) in development and pathogenesis of cancers[J]. Gene, 2018, 676: 171-183.
- [30] JU J, WANG N, WANG J, et al. 4-amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate inhibits proliferation, invasion, and migration of breast cancer cells by independently regulating CRABP2 and FABP5[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 997-1008.
- [31] OHATA T, YOKOO H, KAMIYAMA T, et al. Fatty acid-binding protein 5 function in hepatocellular carcinoma through induction of epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Med, 2017, 6(5): 1049-1061.
- [32] LIU G, KUANG S, CAO R, et al. Sorafenib kills liver cancer cells by disrupting SCD1-mediated synthesis of monounsaturated fatty acids via the ATP-AMPK-mTOR-SREBP1 signaling pathway[J]. Faseb J, 2019, 33(9): 10089-10103.
- [33] KAWAGUCHI K, SENGU S, KUBOTA C, et al. High expression of fatty acid-binding protein 5 promotes cell growth and metastatic potential of colorectal cancer cells[J]. FEBS Open Bio, 2016, 6(3): 190-199.
- [34] GAO Y, NAN X, SHI X, et al. SREBP1 promotes the invasion of colorectal cancer accompanied upregulation of MMP7 expression and NF- κ B pathway activation[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 685.
- [35] 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.
- [36] NI K, WANG D, XU H, et al. miR-21 promotes non-small cell lung cancer cells growth by regulating fatty acid metabolism[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 219.

(收稿日期: 2021-05-08 修回日期: 2021-09-15)