

综述

脂肪酸结合蛋白4在肥胖相关肿瘤中的作用综述

吴瑞芳, 冯 明, 孟 健

潍坊医学院基础医学院, 潍坊 261053

[摘要] 肥胖是威胁人类健康的主要因素之一, 过度脂肪堆积不仅对人体代谢、心血管系统有不利影响, 同时也与多种肿瘤的发生率和致死率密切相关。脂肪酸结合蛋白4 (fatty acid binding protein-4, FABP4) 是一种主要在脂肪细胞和巨噬细胞表达的小分子蛋白, 负责参与脂肪酸转运和应答反应。研究发现, FABP4水平不仅与体脂含量相关, 还在多种肥胖相关的肿瘤细胞及肿瘤微环境中异常表达, 且该异常表达与肥胖相关肿瘤的发生、转移、复发及患者预后均密切相关。由于FABP4在各种肥胖相关肿瘤中的表达不尽相同, 提示其在不同肿瘤的发生、发展中的作用可能更为复杂。基于此, 该文针对FABP4在多种肥胖相关肿瘤中发挥的不同作用进行综述。

[关键词] 脂肪酸结合蛋白4; 肥胖相关肿瘤; 脂肪细胞; 脂肪细胞因子; 肿瘤微环境

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.10.013 **[中图分类号]** R730.23 **[文献标志码]** A

Review of role of fatty acid binding protein-4 in obesity-associated tumors

WU Ruifang, FENG Ming, MENG Jian

School of Basic Medical Sciences, Weifang Medical University, Weifang 261053, China

[Abstract] Obesity is one of the major factors threatening human health. Excessive fat accumulation not only has detrimental effects on human metabolism and cardiovascular system, but also is highly correlated to the incidence and mortality of various tumors. Fatty acid binding protein-4 (FABP4) is a small molecule protein mainly expressed in adipocytes and macrophages, and is responsible for participating in fatty acid transport and lipid response. It has been found that FABP4 levels are not only associated with body fat content, but also aberrantly expressed in various obesity-associated tumor cells and tumor microenvironment, which is closely related to obesity-associated carcinogenesis, metastasis, recurrence and patient prognosis. Since FABP4 expression varies in different types of obesity-associated tumors, suggesting a complex role of FABP4 in tumorigenesis. Based on this, this article reviews different roles of FABP4 in multiple obesity-associated tumors.

[Key words] fatty acid binding protein-4 (FABP4); obesity-associated tumor; adipocyte; adipocytokine; tumor microenvironment

脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding protein, FABP) 家族由12种可与脂肪酸直接结合的小分子蛋白组成, 目前在人组织器官中发现了10种FABP亚型 (即FABP1~9和FABP12), 且这10种人源FABP亚型均和脂肪酸代谢密切相关^[1]。研究^[2]发现, 不同FABP亚型的分布呈现高度的组织特异性。如FABP4主要在成熟脂肪细胞和巨噬细胞中表达, 其主要功能是调节脂肪酸转运, 即通过将脂肪酸从细胞膜运输至特定细胞器或结合特定蛋白参与细胞脂质和葡萄糖代谢的调节或基因表达的调控。在脂肪细胞中, FABP4

可直接结合激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 或过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 参与脂肪分解代谢的调节^[3]; 而敲除 $Fabp4$ 的小鼠则表现为脂解障碍继而发生肥胖, 但其高胰岛素血症和胰岛素抵抗有显著缓解, 进而说明FABP4是偶联机体肥胖与胰岛素抵抗的重要蛋白^[4]。此外, 由于FABP4可作为脂肪细胞因子被脂肪细胞分泌至胞外^[5], 因此血清中的FABP4含量与肥胖程度呈正相关^[6]。

近年来有研究表明, FABP4与肥胖、代谢综合征、心血管疾病、肿瘤等多种疾病的发病过程相

[基金项目] 山东省自然科学基金 (ZR2020QH222); 国家自然科学基金 (31900562)。

[作者简介] 吴瑞芳 (1996—), 女, 硕士生; 电子信箱: 2364651802@qq.com。

[通信作者] 孟 健, 电子信箱: sheshe114@126.com。

[Funding Information] Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2020QH222); National Natural Science Foundation of China (31900562).

[Corresponding Author] MENG Jian, E-mail: sheshe114@126.com.



关^[7-8]。值得注意的是, FABP4在多种肥胖相关肿瘤中异常表达, 推测其可能在该类肿瘤的发生过程中扮演着重要的角色。基于此, 本文重点围绕FABP4在肥胖相关肿瘤中的作用进行综述, 从而为该类肿瘤分子靶向治疗提供一定的理论依据。

1 肥胖与肿瘤发生风险概述

随着生活方式、饮食结构的不断改变, 肥胖已成为世界范围内影响人类健康的主要因素之一。其发生常与机体活动不足、过度能量摄入和高脂饮食等因素有关^[9], 且最终表现为脂肪细胞异常增多或脂质过度堆积^[10-11]。肥胖是肿瘤发生的高风险因素之一, 越来越多的研究表明其与卵巢癌、乳腺癌、白血病、肝癌、前列腺癌等多种肿瘤的发病率和致死率密切相关^[12]。

肿瘤细胞需要从微环境中不断摄取各种营养物质(如脂肪酸、氨基酸和葡萄糖等)以满足自身的快速增殖需求^[13]。为了保证物质的供给, 肿瘤细胞不仅能提升自身对营养物质的摄取和转运能力, 还可通过联系肿瘤微环境中的各种细胞来增加供给来源。在肥胖相关的肿瘤中, 脂肪细胞是肿瘤微环境的主要细胞类型; 活跃的脂肪细胞既可通过直接增加脂肪酸的供给以满足其能量需求, 还可释放多种促癌、促血管生成的脂肪细胞因子及炎症因子等来促进肿瘤生长、转移甚至复发^[14]。

当前研究认为, 肥胖促进肿瘤进展主要与脂肪细胞因子分泌异常、慢性炎症、肠道菌群改变、高脂饮食相关代谢谱异常、胰岛素抵抗等因素有关^[11]。其中, 经典的脂肪细胞因子在肥胖相关肿瘤进展中的作用已有了较广泛的报道, 如瘦蛋白、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等在肥胖患者中的表达有显著增加且具有促肿瘤效应, 而脂联素等在该类患者中的表达较低且具有抗肿瘤效应。近期的一系列研究^[15]亦发现, FABP4不仅在肿瘤细胞中表达异常, 还可作为肿瘤微环境中的重要脂肪细胞因子, 从多个方面增强脂肪细胞与肿瘤细胞间的联系, 缓解肿瘤细胞的代谢和增殖压力, 进而促进肿瘤细胞的生长与转移。

2 FABP4在肥胖相关肿瘤中的作用

2.1 FABP4与卵巢癌

卵巢癌是一种起源于输卵管上皮的侵袭性肿

瘤^[16], 具有早期转移、极易浸润至富含脂肪的腹腔器官(网膜)的特点^[17]。NIEMAN等^[18]将卵巢癌细胞注射到健康雌性裸鼠后发现, 仅20 min即可在网膜检测到该癌细胞。相较于原发性卵巢癌细胞, FABP4在转移到网膜并处于脂肪-肿瘤交界处的卵巢癌细胞中呈现特异性高表达, 这种现象在体外共培养脂肪细胞和卵巢癌细胞时也得到了验证。这种脂肪-肿瘤交界处的FABP4的高表达能分别促进脂肪细胞脂解、脂肪酸向卵巢癌细胞转移以及卵巢癌细胞 β 氧化等过程, 从而满足卵巢癌细胞快速增殖的代谢需要。MUKHERJEE等^[19]的非靶向代谢组学实验也发现, 脂肪细胞可通过促进卵巢癌细胞的脂质代谢重编程来促进卵巢癌细胞的增殖和转移。蛋白组学揭示FABP4是介导卵巢癌细胞代谢重编程的关键分子, 敲减FABP4或利用FABP4小分子抑制剂BMS309403不仅能够抑制卵巢癌的生长和转移, 还可增加其对铂类化学治疗药物的敏感性^[19-20]; 继而提示, FABP4不仅可作为卵巢癌治疗的潜在靶点, 也能够为解决铂类药物抵抗提供新的治疗策略。

肥胖环境下, 肿瘤的微环境不仅富含脂肪酸, 还含有大量的免疫细胞及炎症因子。近期有研究揭示, FABP4在IL-17A调控肿瘤细胞增殖中具有重要作用^[21], 即IL-17A可通过激活信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路来转录激活FABP4, 进而依赖FABP4而非经典的脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT或CD36)途径增加卵巢癌细胞对脂肪酸的摄取和利用。同时, 越来越多的研究^[22-23]也发现FABP4能够促进卵巢癌的进展, 且其高表达和卵巢癌患者的不良预后密切相关。这些研究从与脂肪细胞联系的角度诠释了卵巢癌发生、发展的机制, 揭示出FABP4在富含脂肪的肿瘤微环境中介导卵巢癌进展的重要作用。

2.2 FABP4与乳腺癌

绝经期女性罹患乳腺癌风险、全龄段女性乳腺癌致死率的升高均与肥胖密切相关^[24]。有研究^[25]发现, FABP4不仅在肥胖女性(BMI>25 kg/m²)、乳腺癌患者的血清中表达较高, 还在肥胖伴乳腺癌患者血清中的表达有进一步增加。HAO等^[26]发现循环FABP4来源于脂肪组织, 可直接靶向乳腺癌细胞并激活肿瘤干细胞标志分子乙醛脱氢酶1(aldehyde

dehydrogenase 1, ALDH1), 使乳腺癌细胞的干细胞特性、增殖和侵袭能力均有显著增强;而敲除 *Fabp4* 不仅可抑制高脂饮食 (high fat diet, HFD) 诱导的肥胖小鼠移植瘤的生长, 还可抑制由 HFD 诱导的 MMTV-TGF α (mouse mammary tumor virus-transforming growth factor α) 乳腺癌模型小鼠的肿瘤发生;值得注意的是, HFD 诱导 *Fabp4* 敲除小鼠的肥胖程度与野生组小鼠间无显著差异, 但其乳腺癌发生率和肿瘤干细胞数目均有显著降低;继而推测, FABP4 可能是偶联肥胖与乳腺癌发生、发展的关键因子。

与卵巢癌类似, FABP4 亦可促进脂肪酸从脂肪细胞向乳腺癌细胞转移, 以及乳腺癌细胞的脂肪酸代谢和增殖^[27]。同时, 有研究^[28]发现 CD36 是乳腺癌细胞摄取脂肪酸的一种关键分子。GYAMFI 等^[29]发现 CD36 与 FABP4 表达水平在人类乳腺癌样本中呈高度相关;当共培养脂肪细胞和乳腺癌细胞时, CD36 与 FABP4 的表达和相互作用均有显著增加, 且二者可共同促进肿瘤细胞的脂肪酸代谢重编程和侵袭, 而同时靶向抑制该两分子可促进乳腺癌细胞凋亡。

除能够在脂肪细胞、乳腺癌细胞中表达外, FABP4 也是 FABP 家族在巨噬细胞的主要表达亚型。LIU 等^[30]采用单细胞、空间转录组测序分析乳腺癌患者富含脂肪细胞的肿瘤微环境中巨噬细胞 FABP 家族的表达水平, 结果发现肿瘤-脂肪交界处集中分布了高表达 FABP4 的巨噬细胞亚群 (命名为脂质相关巨噬细胞), 该类型细胞更接近于 M2 型巨噬细胞且和乳腺癌患者的不良预后密切相关。这些研究均在一定程度上显示, FABP4 不仅可直接参与调控肿瘤细胞本身的代谢, 还能够通过调控肿瘤微环境促进乳腺癌的发生与发展。

2.3 FABP4 与白血病

肥胖不仅影响实体瘤的发生与发展, 还可增加白血病等非实体瘤的发生风险^[31]。急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 起源于骨髓造血干细胞的异常改变, 是最常见的白血病类型之一, 具有较高的致死率。成年人骨髓的 70% 由脂肪组织构成, 这使得 AML 和卵巢癌、乳腺癌十分相似, 即其肿瘤细胞处于富含脂肪的微环境中。SHAFAT 等^[32]和 TABE 等^[33]发现 AML 细胞可促进由 HSL 介导的骨髓

脂肪细胞的脂解, 以保证自身脂肪酸供给。当脂肪细胞和 AML 细胞共培养时, *FABP4* mRNA 水平在 2 种细胞中均有明显升高, 敲减 *FABP4* 或使用 BMS309403 可抑制共培养条件下的 AML 细胞增殖;而无脂肪细胞环境或其他非恶性细胞共培养时抑制 FABP4 对 AML 细胞增殖则无明显作用^[32]。与脂肪细胞共培养时, 抑制 FABP4 会破坏 AML 细胞能量代谢稳态, 造成细胞氧化应激水平升高, 最终引起 AML 细胞凋亡。体内实验也发现, 敲除 *Fabp4* 可抑制 AML 模型小鼠肿瘤负荷并增加其生存率^[33]。这些研究均表明, FABP4 是介导脂肪细胞促进 AML 发生、发展的重要因子。

AML 的重要特征之一是由 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 表达增加造成基因组甲基化水平的异常升高和多种抑癌基因的转录失活^[34-36]。YAN 等^[37]发现由 HFD 诱导的肥胖 AML 小鼠的肿瘤负荷及肺转移灶面积均有显著增加, 生存期有显著缩短。与瘦 AML 小鼠相比, 肥胖 AML 小鼠血清中的 FABP4 水平较高, 且可促进 AML 细胞的增殖与侵袭。相关机制研究^[37-38]显示, FABP4 可激活核因子 κ B 信号通路及级联的 IL-6/STAT3 信号通路, STAT3 被活化后可直接结合至 *DNMT1* 启动子并促进该启动子的转录, 引起包括 *p15INK4B* 在内的多个抑癌基因启动子的高甲基化, 最终加剧肥胖相关 AML 的进展。这些研究首次揭示了 FABP4 具有通过表观遗传学机制调控肿瘤生长的功能。

2.4 FABP4 与肝癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝癌类型, 肥胖是其发生的高风险因素之一^[39]。正常情况下, 肝细胞表达的脂肪酸结合蛋白亚型为 FABP1 而非 FABP4。THOMPSON 等^[40]分析发现 FABP4 在肥胖小鼠及患者的 HCC 样本和血清中的表达均有显著升高, 体外实验表明血清和肿瘤微环境中游离脂肪酸可激活 FABP4 的表达, 以维持肝癌细胞的增殖。另外, 在 HCC 早期甚至是非酒精性脂肪肝炎时期, 患者就已出现了 FABP4 表达水平的特异性升高;根据 FABP4 在 HCC 早期特异性升高的现象, 利用 BMS309403 处理则可显著抑制由 HFD 诱导的肝癌模型小鼠 HCC 的发生、发展。这些研究均提示, FABP4 参与介导了肥胖相关肝癌的发生和发

展^[41]。同时,也有研究显示FABP4在HCC样本中的低表达与肝癌患者不良预后相关。体外实验揭示在肝癌细胞中过表达FABP4可抑制肝癌细胞的增殖,并能够抑制肝癌细胞上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)和迁移能力^[42]。目前,有关FABP4在HCC发生与发展过程中发挥的作用尚存在争议,这可能与HCC患者群体的肥胖、性别等不同状态有关。高水平FABP4对肥胖相关HCC发生具有促进作用,而对于非肥胖的HCC患者则是预后较好的标志。因此,针对FABP4在HCC发生、发展中的作用以及能否作为不同HCC人群预后的指标还有待更深入的研究加以佐证。

2.5 FABP4与前列腺癌

肥胖是前列腺癌恶性程度和致死率相关的重要因素之一,且与前列腺癌骨转移的发生密切相关^[43]。肥胖会造成骨髓脂肪化程度升高,有研究显示前列腺癌细胞可被代谢活跃的红骨髓脂肪细胞吸引从而导致前列腺癌发生骨转移^[44],继而提示肥胖或骨髓脂肪细胞与前列腺癌转移之间可能存在着密切关联。HERROON等^[45]在HFD诱导肥胖小鼠的胫骨内注射前列腺癌细胞PC-3,发现肥胖可促进前列腺癌细胞的脂肪酸摄取和利用,加速前列腺癌在骨内的增殖和侵袭能力。体外实验显示,无需与脂肪细胞共培养,仅在前列腺癌细胞培养环境中加入脂肪细胞培养上清,即可显著促进癌细胞的增殖和侵袭。机制研究^[45]表明,FABP4以及炎性相关基因表达增加是骨髓脂肪细胞促进前列腺癌侵袭和骨转移的重要原因,这一点在发生骨转移的前列腺癌患者样本中也得到了验证。此外,脂肪来源的FABP4也可促进前列腺癌细胞在体外的侵袭能力,且脂肪酸如油酸可进一步增强外源性FABP4的促进作用从而加剧前列腺癌的转移^[46]。

3 总结与展望

肥胖是肿瘤发生和致死的主要风险因素之一。肥胖表现为机体脂肪细胞的异常堆积^[10-11],脂肪细胞作为肥胖相关肿瘤微环境的重要组成部分,可通过多

种机制影响肿瘤的发生、转移甚至复发。

随着对FABP4与肥胖相关肿瘤的关系的不断探索,我们发现FABP4在不同肿瘤中发挥着不同甚至相反的作用。在众多机制中,FABP4调控肥胖相关肿瘤进展主要集中在以下2个方面:①FABP4可转移脂肪细胞中的脂肪酸至肿瘤细胞,以提高肿瘤细胞对脂肪酸的氧化利用,从而满足肿瘤细胞快速增殖的物质和能量需求,这对于乳腺癌、卵巢癌等常处于富含脂肪微环境中的肿瘤类型非常重要^[18-27]。②FABP4可调节肿瘤细胞信号转导。如在乳腺癌中FABP4能够通过调节IL6/STAT3/ALDH1信号轴增强肿瘤细胞的干细胞特性^[26],在前列腺癌中FABP4可激活PI3K/AKT信号通路促进肿瘤的生长和侵袭^[46];继而提示,FABP4调节细胞信号转导的功能与肥胖相关肿瘤的致癌性转化以及肿瘤生长、转移和复发均有密切关系。另有研究^[29]显示,FABP4还可通过调节肿瘤细胞CD36来影响其对脂肪酸的摄取,同时抑制FABP4和CD36可更显著地降低其对脂肪酸的摄取和利用,并有效抑制肥胖相关肿瘤的生长。此外,FABP4缺失还可造成肿瘤细胞脂肪生成下降^[47],但FABP4与脂肪生成关键酶之间是否存在调控作用尚不清楚,有待于进一步研究。总之,FABP4在肥胖相关肿瘤中的作用机制还不明确,继续深入研究FABP4在该类肿瘤中的作用或将为肿瘤细胞脂质代谢的异常改变提供理论依据,进而为临床上靶向肿瘤代谢的相关治疗提供新的潜在靶点。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

吴瑞芳负责论文的撰写,吴瑞芳、冯明和孟健参与了论文的修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

The manuscript was drafted by WU Ruifang, and was revised by WU Ruifang, FENG Ming and MENG Jian. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-02-21
- Accepted: 2023-06-30
- Published online: 2023-10-28

参·考·文·献

- [1] 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.
- [2] STORCH J, THUMSER A E. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(43): 32679-32683.
- [3] GARIN-SHKOLNIK T, RUDICH A, HOTAMISLIGIL G S, et al. FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues[J]. *Diabetes*, 2014, 63(3): 900-911.
- [4] PRENTICE K J, SAKSI J, HOTAMISLIGIL G S. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 734-740.
- [5] DOU H X, WANG T, SU H X, et al. Exogenous FABP4 interferes with differentiation, promotes lipolysis and inflammation in adipocytes[J]. *Endocrine*, 2020, 67(3): 587-596.
- [6] XU A M, WANG Y, XU J Y, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(3): 405-413.
- [7] FURUHASHI M. Fatty acid-binding protein 4 in cardiovascular and metabolic diseases[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(3): 216-232.
- [8] SUN N, ZHAO X. Therapeutic implications of FABP4 in cancer: an emerging target to tackle cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 948610.
- [9] CHEN X W, DING G, XU L, et al. A glimpse at the metabolic research in China[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(11): 2122-2125.
- [10] CHENG C, ZHUO S M, ZHANG B, et al. Treatment implications of natural compounds targeting lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease, obesity and cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(8): 1654-1663.
- [11] AVGERINOS K I, SPYROU N, MANTZOROS C S, et al. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 121-135.
- [12] LIU S J, WU D, FAN Z Y, et al. FABP4 in obesity-associated carcinogenesis: novel insights into mechanisms and therapeutic implications[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 973955.
- [13] PAVLOVA N N, ZHU J, THOMPSON C B. The hallmarks of cancer metabolism: still emerging[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3): 355-377.
- [14] MUKHERJEE A, BILECZ A J, LENGUEL E. The adipocyte microenvironment and cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 41(3): 575-587.
- [15] CABIA B, ANDRADE S, CARREIRA M C, et al. A role for novel adipose tissue-secreted factors in obesity-related carcinogenesis[J]. *Obes Rev*, 2016, 17(4): 361-376.
- [16] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. *Lancet*, 2019, 393(10177): 1240-1253.
- [17] KUROKI L, GUNTUPALLI S R. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. *BMJ*, 2020, 371: m3773.
- [18] NIEMAN K M, KENNY H A, PENICKA C V, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1498-1503.
- [19] MUKHERJEE A, CHIANG C Y, DAIFOTIS H A, et al. Adipocyte-induced FABP4 expression in ovarian cancer cells promotes metastasis and mediates carboplatin resistance[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8): 1748-1761.
- [20] SANHUEZA S, SIMÓN L, CIFUENTES M, et al. The adipocyte-macrophage relationship in cancer: a potential target for antioxidant therapy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(1): 126.
- [21] YU C Y, NIU X L, DU Y R, et al. IL-17A promotes fatty acid uptake through the IL-17A/IL-17RA/p-STAT3/FABP4 axis to fuel ovarian cancer growth in an adipocyte-rich microenvironment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(1): 115-126.
- [22] GHARPURE K M, PRADEEP S, SANS M, et al. FABP4 as a key determinant of metastatic potential of ovarian cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2923.
- [23] KIM S I, JUNG M, DAN K, et al. Proteomic discovery of biomarkers to predict prognosis of high-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 790.
- [24] PICON-RUIZ M, MORATA-TARIFA C, VALLE-GOFFIN J J, et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(5): 378-397.
- [25] HANCKE K, GRUBECK D, HAUSER N, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(2): 367-377.
- [26] HAO J Q, ZHANG Y W, YAN X F, et al. Circulating adipose fatty acid binding protein is a new link underlying obesity-associated breast/mammary tumor development[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(5): 689-705. e5.
- [27] KIM H M, LEE Y K, KIM E S, et al. Energy transfer from adipocytes to cancer cells in breast cancer[J]. *Neoplasia*, 2020, 67(5): 992-1001.
- [28] WANG J C, LI Y S. CD36 tango in cancer: signaling pathways and functions[J]. *Theranostics*, 2019, 9(17): 4893-4908.
- [29] GYAMFI J, YEO J H, KWON D, et al. Interaction between CD36 and FABP4 modulates adipocyte-induced fatty acid import and metabolism in breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 129.
- [30] LIU Z, GAO Z J, LI B, et al. Lipid-associated macrophages in the tumor-adipose microenvironment facilitate breast cancer progression[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2085432.
- [31] POYNTER J N, RICHARDSON M, BLAIR C K, et al. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 40: 134-140.
- [32] SHAFAT M S, OELLERICH T, MOHR S, et al. Leukemic blasts program bone marrow adipocytes to generate a protumoral microenvironment[J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1320-1332.
- [33] TABE Y, YAMAMOTO S, SAITOH K, et al. Bone marrow adipocytes facilitate fatty acid oxidation activating AMPK and a transcriptional network supporting survival of acute monocytic leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1453-1464.
- [34] SHEN N, YAN F, PANG J X, et al. A nucleolin-DNMT1 regulatory axis in acute myeloid leukemogenesis[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5494-5509.
- [35] GARZON R, LIU S J, FABBRI M, et al. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1[J]. *Blood*, 2009, 113(25): 6411-6418.
- [36] PRADA-ARISMENDY J, ARROYAVE J C, RÖTHLISBERGER S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(1): 63-76.
- [37] YAN F, SHEN N, PANG J X, et al. Fatty acid-binding protein FABP4 mechanistically links obesity with aggressive AML by enhancing aberrant DNA methylation in AML cells[J]. *Leukemia*, 2017, 31(6): 1434-1442.
- [38] YAN F, SHEN N, PANG J X, et al. A vicious loop of fatty acid-binding protein 4 and DNA methyltransferase 1 promotes acute myeloid leukemia and acts as a therapeutic target[J]. *Leukemia*, 2018, 32(4): 865-873.
- [39] MCGLYNN K A, PETRICK J L, EL-SERAG H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 73(Suppl 1): 4-13.
- [40] THOMPSON K J, AUSTIN R G, NAZARI S S, et al. Altered fatty acid-binding protein 4 (FABP4) expression and function in human and animal models of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 1074-1083.
- [41] YANG H R, DENG Q M, NI T, et al. Targeted inhibition of LPL/FABP4/CPT1 fatty acid metabolic axis can effectively prevent the progression of nonalcoholic steatohepatitis to liver cancer[J]. *Int J*

- Biol Sci, 2021, 17(15): 4207-4222.
- [42] ZHONG C Q, ZHANG X P, MA N, et al. FABP4 suppresses proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells and predicts a poor prognosis for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2018, 7(6): 2629-2640.
- [43] ADESUNLOYE B A. Mechanistic insights into the link between obesity and prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 3935.
- [44] GÖBEL A, DELL'ENDICE S, JASCHKE N, et al. The role of inflammation in breast and prostate cancer metastasis to bone[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5078.
- [45] HERROON M K, RAJAGURUBANDARA E, HARDAWAY A L, et al. Bone marrow adipocytes promote tumor growth in bone via FABP4-dependent mechanisms[J]. Oncotarget, 2013, 4(11): 2108-2123.
- [46] UEHARA H, TAKAHASHI T, OHA M, et al. Exogenous fatty acid binding protein 4 promotes human prostate cancer cell progression[J]. Int J Cancer, 2014, 135(11): 2558-2568.
- [47] HOTAMISLIGIL G S, BERNLOHR D A. Metabolic functions of FABPs: mechanisms and therapeutic implications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(10): 592-605.

[本文编辑] 邢宇洋

学术快讯

上海交通大学基础医学院张思宇研究组解析前额叶受损导致视觉空间偏好的跨胼胝体抑制环路机制

2023年8月25日,上海交通大学基础医学院张思宇研究组与中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)徐敏研究组合作,共同在 *Nature Communications* 期刊在线发表题为 *A frontal transcallosal inhibition loop mediates interhemispheric balance in visual processing* 的研究论文。该研究基于小鼠二选择非强迫视觉变化检测行为,综合运用单细胞钙成像、光遗传以及脑片电生理等多项技术,发现左右两侧前扣带回皮层(anterior cingulate area, ACA)间存在由跨胼胝体投射的锥体神经元(callosal projection neurons, CPN)和接受跨胼胝体投射的PV⁺(parvalbumin-positive)神经元组成的抑制性通路;该环路控制双侧半球间跨胼胝体抑制平衡从而在视觉空间信息处理中发挥重要作用。在一侧前额叶受损的情况下,其可增强受损对侧前额叶PV⁺神经元的活性,从而重平衡双侧半球间的活性,并纠正受损导致的视觉空间偏好,提示前扣带回主要参与视觉空间变化检测中视觉选择性注意相关成分。