

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.010

· 综述 ·

靶向肿瘤相关脂肪微环境在乳腺癌治疗中的研究进展

Advances in targeting the tumor-associated adipose tissue microenvironment in the treatment of breast cancer

吕思彤¹, 综述; 韩丹娜¹, 杨洋² 审阅(1. 延边大学 临床医学系, 吉林 延吉 133002; 2. 延边大学 民族地区高发肿瘤病理生物学国家民委重点实验室暨病理学教研室, 吉林 延吉 133002)

[摘要] 肿瘤相关脂肪微环境(TAAME)是一种由正常脂肪组织及肿瘤相关脂肪细胞、脂肪细胞源性成纤维细胞等新型细胞共同组成的结构,通常存在于乳腺癌等富含脂肪组织的实体肿瘤中。在乳腺癌发展过程中,乳腺癌细胞有利于TAAME中各种新型脂肪细胞的形成。同时,TAAME中的各种脂肪细胞通过分泌脂肪因子、脂肪酸等活性物质促进乳腺癌的增殖、转移及影响癌细胞代谢等。二者间的“对话”机制使乳腺癌细胞不断适应外界变化,诱导肿瘤耐药等问题,致使乳腺癌治疗效果不佳。靶向TAAME中的各种脂肪细胞、分泌因子等可有效抑制乳腺癌的进展。为此,本文对TAAME促进乳腺癌发展的分子机制进行分析,进一步探讨了针对TAAME开展的靶向治疗、免疫治疗、中药治疗、纳米治疗等新辅助治疗策略,为临床治疗乳腺癌提供了新思路。

[关键词] 肿瘤相关脂肪微环境; 乳腺癌; 靶向治疗; 中药

[中图分类号] R737.9; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)02-0213-06

乳腺癌(breast cancer, BC)已成为全球癌症死亡的第五大原因,约占癌症死亡人数的1/6^[1]。诸多研究^[1-3]证实,肥胖是乳腺癌的主要危险因素,这与乳腺组织中含有丰富的脂肪组织有关。相比正常脂肪组织,肿瘤周围脂肪组织在其原有结构及功能基础上,发生了某些生物学特性的变化。一方面,乳腺癌细胞诱导脂肪细胞表型发生变化,产生一些新的细胞类型,如乳腺癌细胞可通过分泌Wnt3a等因子激活成熟脂肪细胞中的Wnt/ β -catenin信号通路,导致脂肪细胞“去分化”,形成肿瘤相关脂肪细胞(cancer associated adipocyte, CAA),并最终演化成脂肪细胞源性成纤维细胞(adipocyte derived fibroblast, ADF)^[4];另一方面,乳腺癌细胞不仅消耗脂肪细胞的代谢物,还会引起激素和脂肪因子等生物活性分子的异常表达和分泌^[5-6]。乳腺癌细胞与脂肪组织和(或)细胞的不断“对话”,重塑乳腺微环境,这种特殊的微环境被称为肿瘤相关脂肪微环境(tumor-associated adipose tissue microenvironment, TAAME)(图1)。TAAME主要包括正常脂肪组织(脂肪细胞及基质血管组分细胞群)及新型细胞(如CAA、ADF、肿瘤周围脂肪组织来源巨噬细胞、脂肪来源的干细胞/基质细胞(adipose-derived mesenchymal stem/stromal cell, ADMSC)等)。其存在为乳腺癌细胞提供了适宜的“土壤”,促进乳腺癌的发展。因此,本文在分析TAAME调控乳腺癌的分子机制的基础上,探讨了针对TAAME进行的靶向治疗、免疫治疗等多种新辅助治疗方式,为临床治疗乳腺癌提供有益参考。

1 TAAME调控乳腺癌的分子机制

TAAME分泌的细胞因子,包括白细胞介素-6、白细胞介素-8、C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand, CCL2)、血管内皮生长因子、粒细胞集落刺激因子、胰岛素样生长因子-1、内脂素、瘦素等,是乳腺癌进展的关键参与者^[7-8]。一方面,其可促进乳腺癌细胞的增殖和迁移;另一方面,可激发各种脂肪细胞的促癌功能。

1.1 促进乳腺癌增殖

研究^[9]表明,内脂素可增强乳腺癌细胞的上皮-间充质转化和内皮-间充质转化。同时,可通过作用于脂肪细胞、脂肪相关干细胞等调节TAAME。亦有研究^[10]证实,内脂素可通过激活EGFR/AKT/GSK3 β 通路促进乳腺癌细胞的存活及增殖。此外,CHIANG等^[11]认为,内脂素可通过沉默信息调节因子1提高乳腺癌细胞干性相关蛋白的表达,且可增加血管内皮生长因子水平,进而促进血管生成,形成有益于乳腺癌增殖的环境。亦有研究^[12]报道,由脂肪细胞分泌的瘦素可与乳腺癌细胞表面的瘦素受体结合,激活PI3K/AKT、MAPK及STAT3信号通路,促进乳腺癌的增殖。KA等^[13]报道,乳腺癌周围的脂肪细胞可接

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82160552);吉林省自然科学基金(No. YDZJ202201ZYTS245)

[作者简介] 吕思彤(2003—),女,本科生,主要从事抗肿瘤药理学研究。E-mail: lst030709@163.com

[通信作者] 杨洋, E-mail: yangyang@ybu.edu.cn

受 I 型干扰素的刺激,进而诱导蛋白 16 介导的芳香化酶表达,从而增强 E2 雌激素受体阳性乳腺癌细胞的依赖性生长。此外,AIRD 等^[14]发现,乳腺癌中的脂肪细胞在缺氧环境下可加速脂肪分解、葡萄糖剥夺,

进而促进乳腺癌细胞的增殖。这些研究提示,TAAME 中的各种脂肪细胞通过分泌脂肪因子、分解脂肪等为乳腺癌细胞提供营养和适宜环境,进而促进乳腺癌增殖。

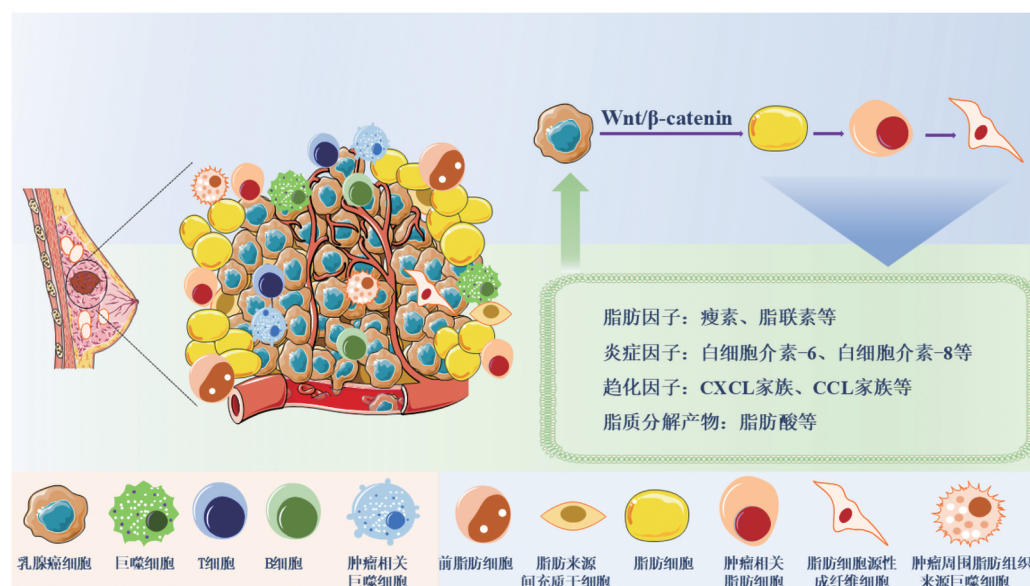


图1 TAAME 的构成

1.2 调控乳腺癌转移

细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)是肿瘤细胞与周围细胞双向通讯的主要介质,可运输蛋白质和核酸等物质,进而维持肿瘤细胞的存活、转移和侵袭^[15]。研究^[16]表明,肿瘤细胞衍生的EV通过运输特定的miRNA促进血管生成并增强内皮细胞通透性;同时,脂肪细胞具有高EV分泌活性,可调节代谢过程。二者协同作用促进肿瘤细胞的生长、增殖和迁移。CHEN 等^[17]发现,5'-tRF-GlyGCC可直接与脂肪含量和肥胖相关蛋白结合并增加其去甲基化酶的活性;同时,脂肪含量和肥胖相关蛋白可提高5'-tRF-GlyGCC的稳定性。二者相互作用促进乳腺癌细胞增殖、集落形成和转移。此外,KIM 等^[6]研究发现,脂肪细胞中FAM3代谢调节信号分子C(FAM3 metabolism-regulating signaling molecule C, FAM3C)的过表达可显著降低脂肪细胞和乳腺癌细胞的死亡;且与非转移性乳腺癌患者相比,转移性乳腺癌患者的循环FAM3C水平升高。因此,他们认为脂肪细胞产生的FAM3C是乳腺癌进展的关键调节因子,可促进乳腺癌细胞的迁移。总之,在TAAME中,脂肪细胞和乳腺癌细胞可将miRNA、FAM3C等分子作为通讯的“信号”,促进乳腺癌的转移。

1.3 重塑乳腺癌代谢机制

癌细胞经常侵入脂肪组织并诱导脂肪细胞释放游离脂肪酸,被癌细胞吸收后产生ATP,促进肿瘤生

长^[18]。现在人们普遍认为,游离脂肪酸通过多种机制促进癌症进展。ZHAO 等^[19]研究发现,在正常乳腺上皮细胞中,葡萄糖可以通过赖氨酸 323 位点丝氨酸 tRNA 合成酶(seryl tRNA synthetase, SerRS)的过表达抑制脂肪酸从头合成过程,从而抑制乳腺癌细胞的增殖。但在乳腺癌细胞中,葡萄糖调节的SerRS乙酰化和核易位受破坏,脂肪酸从头合成过程被重新激活,乳腺癌细胞表现出许多恶性特征。DAI 等^[20]报道,肥胖不仅可诱导癌细胞产生“脂肪酸成瘾性”,且能激活Yes相关蛋白的信号转导通路。进而使二者间代谢失调,促进乳腺癌的恶化。亦有报道^[21]称,脂肪细胞的存在可诱导乳腺癌细胞中的CD36和脂肪酸转运蛋白1的表达,促进乳腺癌的进展;同时,CAA的存在会诱导乳腺癌细胞中胆固醇酯酰转移酶mRNA、琥珀酰辅酶A转移酶mRNA、线粒体棕色脂肪解偶联蛋白1的高表达,增强酮体的产生和利用,促进肿瘤生长^[21-22]。此外,与CAA共培养的乳腺癌细胞过表达单羧酸转运蛋白,诱导H3K9乙酰化,上调相关促肿瘤基因,并增加β-羟基丁酸酯的摄取,最终发挥促肿瘤作用^[23]。这些研究提示,TAAME通过调节葡萄糖代谢、脂代谢等促进乳腺癌的进展。

1.4 介导乳腺癌免疫逃逸

研究^[24-25]表明,脂肪细胞分泌的瘦素与CD8⁺T细胞的瘦素受体结合可诱导T细胞中的脂肪酸氧化,从而导致T细胞无法通过STAT3信号上调进行免疫反

应。此外,脂肪细胞中的细胞程序性死亡受体配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的表达亦会降低CD8⁺T细胞的抗肿瘤能力^[26]。PI3K/AKT/mTOR信号通路失调是三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)最常见的致癌突变之一^[27]。HUANG等^[28]亦发现,CAA中白细胞介素-8的高表达可激活PI3K/AKT信号通路,促进TNBC的上皮-间充质转化进程,并通过PD-L1的高表达减少T细胞和B细胞的浸润,促进免疫抑制。同时,TANG等^[29]研究证明,谷氨酰胺-6-磷酸果糖转氨酶1通过O-糖基化增强PD-L1蛋白的稳定性,加速乳腺癌细胞的免疫逃逸。有研究^[8]报道,CAA分泌的趋化因子CCL2、白细胞介素-1、C-X-C基序趋化因子配体12均可诱导巨噬细胞募集和M2型极化,抑制抗肿瘤免疫反应。此外,WU等^[21]认为,肿瘤可促进脂肪细胞释放ATP以调节免疫微环境,有利于乳腺癌细胞的免疫逃逸。这些研究提示,TAAME介导乳腺癌的免疫逃逸机制包括:(1)抑制T细胞和B细胞的活化;(2)肿瘤抗原遮蔽;(3)产生肿瘤相关免疫抑制分子;(4)募集及扩增抑制性免疫细胞。

2 靶向乳腺癌TAAME的治疗新策略

在传统的药物治疗中,一方面,由于药物不能特异性识别乳腺癌TAAME中新衍生的细胞类型,损害体内正常细胞,产生副作用;另一方面,乳腺癌细胞可通过与TAAME之间的“对话”获得耐药性,从而降低临床疗效。因此,靶向TAAME成为乳腺癌治疗的潜在研究方向。

2.1 靶向治疗

如前所述,乳腺癌TAAME中CAA等新型细胞的表型及功能不同于正常脂肪细胞。因此,有望通过靶向CAA等新型细胞的特异表型及其分泌的细胞因子抑制乳腺癌的恶化。HE等^[30]报道,集落刺激因子2(colony-stimulating factor, CSF2)在CAA和乳腺癌细胞中均高度表达,且可通过STAT3信号通路促进脂肪细胞的炎性表型变化,导致C-X-C基序趋化因子配体3(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL3)等细胞因子的分泌。同时,脂肪细胞来源的CXCL3与乳腺癌细胞上的特异性受体C-X-C基序趋化因子受体2(C-X-C chemokine receptor type, CXCR2)结合并激活FAK通路,增强乳腺癌细胞的间充质表型、迁移和侵袭。他们发现,靶向CSF2和CXCR2的联合治疗可有效抑制小鼠4T1细胞体内肺转移。提示,CSF2和CXCR2可能是治疗乳腺癌的有效靶点。HUANG等^[28]亦研究发现,CAA分泌的CXCL8不仅可抑制CD4⁺T和CD8⁺T免疫细胞浸润,而且通过上

调TNBC中表面抗原分化簇274的表达重塑肿瘤免疫微环境。因此,通过靶向CXCL8可增加肿瘤免疫反应,抑制乳腺癌进展。研究^[31]表明,CAA分泌的 α -L-岩藻糖苷酶2与九次跨膜超家族蛋白相互作用可促进TNBC的生长和转移。靶向抑制九次跨膜超家族蛋白的表达是治疗TNBC的潜在治疗策略。此外,跨膜转运蛋白CD36能将脂肪酸转运至细胞内。研究^[32]表明,CD36的过表达可诱导HER2⁺乳腺癌细胞对曲妥珠单抗产生耐药,且CD36是HER2⁺乳腺癌治疗的可靠靶点。这些研究提示,靶向TAAME中CAA等新型细胞分泌的各种细胞因子,可抑制癌细胞的生长及迁移,进而实现精准治疗的效果。然而,关于TAAME的靶向治疗药物有待进一步研究。

2.2 免疫治疗

溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是一种治疗癌症的新方式,可选择性地在癌细胞中复制并杀死癌细胞^[33]。SURENDRAN等^[34]发现,脂肪细胞分泌因子可阻止OV感染乳腺癌细胞,降低OV治疗乳腺癌的效果。因此,他们认为可通过调节肿瘤微环境中的脂质通量来克服脂肪细胞分泌因子对OV治疗效果的损害。DONG等^[35]研究发现,角蛋白14可通过诱导胆固醇稳态失调促进TNBC的转移;而载脂蛋白A1是一种胆固醇反向转运蛋白,可通过胆固醇/IKBKB/FOXO3a/KRT14轴来抑制TNBC转移。随后,他们将编码载脂蛋白A1的溶瘤腺病毒注射小鼠体内,结果显示此溶瘤腺病毒能有效抑制小鼠TNBC的转移,且耐受性良好。这为编码载脂蛋白A1的溶瘤腺病毒治疗TNBC的后续临床试验奠定了基础。这些研究提示,TAAME中的脂质成分会影响OV治疗乳腺癌的疗效;同时,OV亦可通过调节TAAME中脂类物质发挥抑癌作用。

乳腺癌细胞和TAAME之间的双向通讯是乳腺癌产生耐药性的重要因素。上文提及的EV是这种双向通讯的重要介质,有助于形成适宜肿瘤生长的微环境^[36]。因此,靶向EV有望克服乳腺癌治疗的耐药性。目前,处于评估阶段的方法包括阻碍EV的生成、释放和摄取,以及在流通中清除^[37]。鞘磷脂酶靶向抑制剂(包括丙米嗪和GW4869)被证明可以减少外泌体分泌^[38]。此外,YU等^[39]研究报道,GW4869治疗可恢复曲妥珠单抗耐药乳腺癌细胞的曲妥珠单抗敏感性。综上,可利用鞘磷脂酶靶向抑制剂阻止EV的生成。除此之外,双吡啶马来酰亚胺-I、氯脒、酮替芬等可抑制EV的释放^[40-41]。总之,基于EV的乳腺癌免疫治疗发展前景广阔。

2.3 传统中药治疗

研究^[42]发现,部分中药中的活性物质能调节脂肪

细胞的结构和功能,影响脂代谢。提示,传统中药中可能存在抗乳腺癌 TAAME 形成的潜在候选药物。GONZALEZ 等^[43]研究证实, TNBC 细胞可促进 ADMSC 重编程。有趣的是,他们发现从茶叶中提取的表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)可通过 NF- κ B 和 Smad2 信号转导途径抑制 TNBC 细胞的趋化特性,阻止 ADMSC 获得 CAA 样表型。该项研究证明, EGCG 可通过靶向 ADMSC 的 CAA 样表型阻碍 TAAME 的形成。此外,从传统中药大黄、虎杖及何首乌中提取出的大黄素可抑制脂质合成和乳腺癌细胞增殖,进而抑制乳腺癌肝转移^[44]。其机制为大黄素可抑制脂肪酸合酶、甘油-3-磷酸酰基转移酶 1 等甘油三酯合成相关基因的表达来减少脂质合成,最终抑制乳腺癌肝转移^[45]。同时,大黄素亦可通过丝氨酸/苏氨酸激酶和细胞外信号调节激酶通路抑制乳腺癌细胞的增殖及侵袭^[45]。此外,人参皂苷、水飞蓟宾等中药活性物质均具有调节脂肪细胞结构和功能及治疗乳腺癌的双重作用^[4,46-47]。近期, SHI 等^[48]制备了一种口服草药-纳米颗粒混合系统,其是由多种中药活性物质(如多酚、皂苷等)通过自组装或分子相互作用与脂质聚合物纳米颗粒结合而成。此系统可提高口服给药效率,缓解乳腺癌肺转移。上述研究证明,传统中草药在抗乳腺癌 TAAME 形成方面具有巨大潜力。然而,有关中草药直接抑制乳腺癌 TAAME 形成的机制有待研究。

2.4 纳米治疗

众所周知,纳米材料在肿瘤治疗领域展示出诸多优势,如利于药物的递送和控释、提高治疗区域的药物浓度、减少对正常组织的损伤、克服肿瘤耐药性等。LIU 等^[49]证实,由 CAA 分泌的 CCL2 可募集免疫细胞。为操纵 CCL2 介导的免疫反应,他们设计了一种可与 CCL2 结合的蛋白质陷阱。此蛋白质陷阱可增加 T 细胞浸润并减少髓源性抑制细胞和 M2 巨噬细胞的数量。编码 CCL2 陷阱的质粒 DNA 通过使用靶向脂质-鱼精蛋白-DNA 纳米颗粒特异性递送至肿瘤微环境中,改善 TAAME 的免疫抑制。研究^[50]表明,橘皮苷可显著抑制 CAA 分泌 CCL2 并促进脂联素的生成。因此,LUO 等^[50]研发了橘皮苷纳米颗粒,通过减少 M2 巨噬细胞、调节性 T 细胞、骨髓来源的抑制性细胞的募集,同时促进 CD8⁺ T 细胞、M1 巨噬细胞和树突状细胞向肿瘤组织浸润,从而解决抗程序性细胞死亡蛋白 1 疗法的免疫响应率不足等问题。提示,橘皮苷纳米颗粒与抗程序性细胞死亡蛋白 1 疗法联合应用可抑制 TAAME 所致的免疫逃逸,有助于 TNBC 的治疗。此外,为阻碍乳腺癌在饥饿疗法中通过厌氧糖酵解和脂肪酸供能, DING 等^[51]开发了一种

谷胱甘肽反应性有机硅杂化纳米系统。其可在癌细胞内高浓度谷胱甘肽的触发下释放脂肪酸转运抑制剂和葡萄糖氧化催化剂,实现靶向递送。同时,该纳米系统释放的脂肪酸转运抑制剂可抑制肉碱棕榈酰转移酶 1A 的活性,发挥抑癌作用。此外,葡萄糖代谢的副产物葡萄糖酸和过氧化氢亦可诱导癌细胞的氧化损伤。总之,该纳米系统有望通过影响 TAAME 中的糖代谢、脂代谢发挥抑癌作用,且可减少对正常组织的损害。虽然,纳米材料在乳腺癌治疗中取得显著进展,但未来仍需完善纳米材料的安全性及实现临床转化等问题。

3 结 语

TAAME 作为一种全新的肿瘤微环境受到人们关注。其复杂的局部环境能为肿瘤细胞的生长和进一步发展提供有利条件,使肿瘤细胞迅速适应外界变化。在本篇综述中,笔者论述了 TAAME 促进乳腺癌的分子机制。TAAME 中的各种脂肪细胞通过分泌多种信号因子影响乳腺癌细胞的形成、侵袭转移、影响细胞代谢及介导免疫逃逸等,进而促进乳腺癌的发展。通过靶向 TAAME 中的新型脂肪细胞可有效解决传统治疗方式中耐药性及不良反应等问题,为靶向治疗乳腺癌提供新策略。进一步探讨了针对 TAAME 进行的免疫治疗、中药治疗及纳米治疗等新辅助治疗。虽然,靶向 TAAME 在乳腺癌治疗中尚处探索阶段,但其具有广阔应用前景,有望成为乳腺癌治疗新的突破口。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] WANG M, HUANG J L, CHAGPAR A B. Do obese patients present with more advanced breast cancer?[J]. Am Surg, 2021, 87(1): 56-60. DOI:10.1177/0003134820949510.
- [3] KAKKAT S, SUMAN P, TURBAT-HERRERA E A, *et al.* Exploring the multifaceted role of obesity in breast cancer progression[J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1408844[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39040042/>. DOI:10.3389/fcell.2024.1408844.
- [4] BOCHET L, LEHUÉDÉ C, DAUVILLIER S, *et al.* Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer[J]. Cancer Res, 2013, 73(18): 5657-5668. DOI:10.1158/0008-5472.can-13-0530.
- [5] LYU X D, ZHANG Q, FARES H M, *et al.* Contribution of adipocytes in the tumor microenvironment to breast cancer metabolism[J/OL]. Cancer Lett, 2022, 534: 215616[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215616>. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215616.

- [6] KIM S, OH J, PARK C, *et al.* FAM3C in cancer-associated adipocytes promotes breast cancer cell survival and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(4): 545-559. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1641.
- [7] KIM J W, KIM J H, LEE Y J. The role of adipokines in tumor progression and its association with obesity[J/OL]. *Biomedicines*, 2024, 12(1): 97[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38255203/>. DOI:10.3390/biomedicines12010097.
- [8] YANG Z H, ZENG H, LI J, *et al.* Dissecting the emerging role of cancer-associated adipocyte-derived cytokines in remodeling breast cancer progression[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(15): e35200[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39161825/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35200.
- [9] RAJPUT P K, SHARMA J R, YADAV U C S. Cellular and molecular insights into the roles of visfatin in breast cancer cells plasticity programs[J/OL]. *Life Sci*, 2022, 304: 120706[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120706>. DOI:10.1016/j.lfs.2022.120706.
- [10] RAJPUT P K, VARGHESE J F, SRIVASTAVA A K, *et al.* Visfatin-induced upregulation of lipogenesis via EGFR/AKT/GSK3 β pathway promotes breast cancer cell growth[J/OL]. *Cell Signal*, 2023, 107: 110686[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110686>. DOI:10.1016/j.cellsig.2023.110686.
- [11] CHIANG Y F, HUANG K C, CHEN H Y, *et al.* The adipokine visfatin modulates cancer stem cell properties in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 297[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830834/>. DOI: 10.3390/biomedicines11020297.
- [12] GARCÍA-ESTEVEZ L, GONZÁLEZ-MARTÍNEZ S, MORENO-BUENO G. The leptin axis and its association with the adaptive immune system in breast cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 784823[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34868066/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.784823.
- [13] KA N, LIM G Y, KIM S, *et al.* Type I IFN stimulates IFI16-mediated aromatase expression in adipocytes that promotes E2-dependent growth of ER-positive breast cancer[J/OL]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 306[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-022-04333-y>. DOI:10.1007/s00018-022-04333-y.
- [14] AIRD R, WILLS J, ROBY K F, *et al.* Hypoxia-driven metabolic reprogramming of adipocytes fuels cancer cell proliferation[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 989523[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36329893/>. DOI: 10.3389/fendo.2022.989523.
- [15] GININI L, BILLAN S, FRIDMAN E, *et al.* Insight into extracellular vesicle-cell communication: from cell recognition to intracellular fate[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(9): 1375[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35563681/>. DOI:10.3390/cells11091375.
- [16] SEPÚLVEDA F, MAYORGA-LOBOS C, GUZMÁN K, *et al.* EV-miRNA-mediated intercellular communication in the breast tumor microenvironment[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13085[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37685891/>. DOI: 10.3390/ijms241713085.
- [17] CHEN F, SONG C C, MENG F T, *et al.* 5'-tRF-GlyGCC promotes breast cancer metastasis by increasing fat mass and obesity-associated protein demethylase activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 226: 397-409. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2022.11.295.
- [18] WANG Y Y, ATTANÉ C, MILHAS D, *et al.* Mammary adipocytes stimulate breast cancer invasion through metabolic remodeling of tumor cells[J/OL]. *JCI Insight*, 2017, 2(4): e87489[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239646/>. DOI: 10.1172/jci.insight.87489.
- [19] ZHAO J, BAI H M, LI X Y, *et al.* Glucose-sensitive acetylation of Seryl tRNA synthetase regulates lipid synthesis in breast cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 303[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34400610/>. DOI:10.1038/s41392-021-00714-0.
- [20] DAI J Z, WANG Y J, CHEN C H, *et al.* YAP dictates mitochondrial redox homeostasis to facilitate obesity-associated breast cancer progression[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(12): e2103687[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35182054/>. DOI: 10.1002/adv.202103687.
- [21] WU Q, LI B, LI Z Y, *et al.* Cancer-associated adipocytes: key players in breast cancer progression[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 95[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500658/>. DOI:10.1186/s13045-019-0778-6.
- [22] SUN T, XIAO X. Targeting ACAT1 in cancer: from threat to treatment[J/OL]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1395192[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38720812/>. DOI: 10.3389/fonc.2024.1395192.
- [23] HUANG C K, CHANG P H, KUO W H, *et al.* Adipocytes promote malignant growth of breast tumours with monocarboxylate transporter 2 expression via β -hydroxybutyrate[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14706[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28281525/>. DOI:10.1038/ncomms14706.
- [24] ZHANG C Y, CHANYU Y, HERRMANN A, *et al.* STAT3 activation-induced fatty acid oxidation in CD8⁺ T effector cells is critical for obesity-promoted breast tumor growth[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 148-161. DOI:10.1016/j.cmet.2019.10.013.
- [25] BAO R C, QU H T, LI B F, *et al.* The role of metabolic reprogramming in immune escape of triple-negative breast cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1424237[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39192979/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1424237.
- [26] PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO G, MACHADO S A, DE CARVALHO J M A, *et al.* Obesity and adipose tissue impact on T-cell response and cancer immune checkpoint blockade therapy[J/OL]. *Immunother Adv*, 2022, 2(1): ltac015[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36033972/>. DOI:10.1093/immadv/ltac015.
- [27] 杨鑫, 佟仲生, 赵伟鹏. 三阴性乳腺癌中PI3K/AKT/mTOR信号通路的突变及相关靶向治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(4): 397-400. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.012.
- [28] HUANG R H, WANG Z, HONG J, *et al.* Targeting cancer-associated adipocyte-derived CXCL8 inhibits triple-negative breast cancer progression and enhances the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 703[2024-11-10]. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06230-z>. DOI: 10.1038/s41419-023-06230-z.
- [29] TANG W F, GAO Y, HONG S K, *et al.* GFPT1 accelerates immune escape in breast cancer by modifying PD-L1 via O-glycosylation[J/OL]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1071[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39210323/>. DOI:10.1186/s12885-024-12811-8.
- [30] HE X, WANG L L, LI H H, *et al.* CSF2 upregulates CXCL3

- expression in adipocytes to promote metastasis of breast cancer *via* the FAK signaling pathway[J/OL]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 15(4): mjad025[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1093/jmcb/mjad025>. DOI:10.1093/jmcb/mjad025.
- [31] LIU Q, DONG H T, ZHAO T, *et al.* Cancer-associated adipocytes release FUCA2 to promote aggressiveness in TNBC[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(3): 139-149. DOI:10.1530/erc-21-0243.
- [32] LIGORIO F, DI COSIMO S, VERDERIO P, *et al.* Predictive role of CD36 expression in HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant trastuzumab[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(12): 1720-1727. DOI:10.1093/jnci/djac126.
- [33] SHEN C F, BURNEY E, GILBERT R, *et al.* Development, optimization, and scale-up of suspension Vero cell culture process for high titer production of oncolytic herpes simplex virus-1[J/OL]. *Biotechnol J*, 2024, 19(1): e2300244[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37767876/>. DOI:10.1002/biot.202300244.
- [34] SURENDRAN A, JAMALKHAH M, POUTOU J, *et al.* Fatty acid transport protein inhibition sensitizes breast and ovarian cancers to oncolytic virus therapy *via* lipid modulation of the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1099459 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969187/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1099459.
- [35] DONG J, KONG L K, WANG S Q, *et al.* Oncolytic adenovirus encoding apolipoprotein A1 suppresses metastasis of triple-negative breast cancer in mice[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 102[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38566092/>. DOI: 10.1186/s13046-024-03011-0.
- [36] GIORDANO C, CAMERA G L, GELSOMINO L, *et al.* The biology of exosomes in breast cancer progression: dissemination, immune evasion and metastatic colonization[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2179[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764376/>. DOI:10.3390/cancers12082179.
- [37] HAYATUDIN R, FONG Z, MING L C, *et al.* Overcoming chemoresistance *via* extracellular vesicle inhibition[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 629874[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842540/>. DOI:10.3389/fmolb.2021.629874.
- [38] CATALANO M, O' DRISCOLL L. Inhibiting extracellular vesicles formation and release: a review of EV inhibitors[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 9(1): 1703244[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002167/>. DOI:10.1080/20013078.2019.1703244.
- [39] YU Q, LI Y M, PENG S J, *et al.* Exosomal-mediated transfer of OIP5-AS1 enhanced cell chemoresistance to trastuzumab in breast cancer *via* up-regulating HMGB3 by sponging miR-381-3p[J]. *Open Med*, 2021, 16(1): 512-525. DOI:10.1515/med-2021-0249.
- [40] KOSGODAGE U S, TRINDADE R P, THOMPSON P R, *et al.* Chloramidine/bisindolylmaleimide-I-mediated inhibition of exosome and microvesicle release and enhanced efficacy of cancer chemotherapy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1007[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28486412/>. DOI:10.3390/ijms18051007.
- [41] KHAN F M, SALEH E, ALAWADHI H, *et al.* Inhibition of exosome release by ketotifen enhances sensitivity of cancer cells to doxorubicin[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(1): 25-33. DOI:10.1080/15384047.2017.1394544.
- [42] 杨玉涛, 张冠宇, 杨丹凤, 等. 中药有效成分调节机体脂代谢作用的研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(9): 3127-3136. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2024.09.026.
- [43] GONZALEZ SUAREZ N, FERNANDEZ-MARRERO Y, TORABIDASTGERDOOEI S, *et al.* EGCG prevents the onset of an inflammatory and cancer-associated adipocyte-like phenotype in adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells in response to the triple-negative breast cancer secretome[J/OL]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 1099[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268073/>. DOI: 10.3390/nu14051099.
- [44] SONG X Y, ZHOU X Q, QIN Y N, *et al.* Emodin inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis of triple negative breast cancer *via* antagonism of CC-chemokine ligand 5 secreted from adipocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 579-588. DOI:10.3892/ijmm.2018.3638.
- [45] LI F, SONG X Y, ZHOU X Q, *et al.* Emodin attenuates high lipid-induced liver metastasis through the AKT and ERK pathways *in vitro* in breast cancer cells and in a mouse xenograft model[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17052[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17052>. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e17052.
- [46] PARK J E, JI H W, KIM H W, *et al.* Ginsenoside Rh2 regulates the CFAP20DC-AS1/MicroRNA-3614-3p/BBX and TNFAIP3 axis to induce apoptosis in breast cancer cells[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(6): 1703-1717. DOI:10.1142/s0192415x22500720.
- [47] FU J N, LIU W W, LIU S Y, *et al.* Inhibition of YAP/TAZ pathway contributes to the cytotoxicity of silibinin in MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells[J/OL]. *Cell Signal*, 2024, 119: 111186[2024-11-10]. DOI:10.1016/j.cellsig.2024.111186.
- [48] SHI J P, ZHANG R G, WANG Y, *et al.* Herb-nanoparticle hybrid system for improved oral delivery efficiency to alleviate breast cancer lung metastasis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 7927-7944. DOI:10.2147/IJN.S463657.
- [49] LIU Y, TIRUTHANI K, WANG M L, *et al.* Tumor-targeted gene therapy with lipid nanoparticles inhibits tumor-associated adipocytes and remodels the immunosuppressive tumor microenvironment in triple-negative breast cancer[J]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6(4): 319-329. DOI:10.1039/d0nh00588f.
- [50] LUO N C, MA L S, MA N H, *et al.* Hesperidin PLGA nanoparticles potentiate the efficacy of aPD-1 in treating triple negative breast cancer by regulating CCL2 and ADPN expression in cancer-associated adipocytes[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112759[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39098226/>. DOI:10.1016/j.intimp.2024.112759.
- [51] DING J, LIU Y K, LIU Z F, *et al.* Glutathione-responsive organosilica hybrid nanosystems for targeted dual-starvation therapy in luminal breast cancer[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(2): 745-759. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.3c00894.

[收稿日期] 2024-11-17

[修回日期] 2025-02-05

[本文编辑] 向正华