DOI:10.12441/spyswjs.20230316001 [文章编号] 1673-1689(2025)05-0078-09

富含棕榈酸饮食对前列腺癌小鼠肿瘤生长及上皮间质转化的影响

陈家瑶[1] 黄凤娇[2] 孙冰倩[1] 陈永泉[1] 王小英[1*]

(1. 江南大学无锡医学院,江苏 无锡 214122; 2. 汕头市检验检测中心,广东 汕头 515031)

摘要:【目的】探讨富含棕榈酸(palmitic acid,PA)饮食对小鼠前列腺癌(prostate cancer,PCa)的影响。**【方法】**通过TCGA数据库分析,并结合免疫组化染色(immunohistochemistry,IHC)技术对比脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FASN)在PCa与癌旁正常组织的表达差异。将12只皮下移植LNCaP细胞的裸鼠分为2组,分别给予富含PA饲料和正常对照(negative control,NC)饲料;另外,将12只*C-myc*过表达(*C-myc*^{T})小鼠分为2组,饲养方式与裸鼠组相同。通过测量肿瘤质量、HE染色和Ki67染色分析PCa的发展情况;运用IHC和Western blot检测上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)相关蛋白质E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、转化生长因子(TGF)-β1的表达水平。最后从TCGA数据库中搜索和分析相关基因数据,探究CD36、TGF-β1与PCa之间的关系。**【结果】**与邻近正常组织相比,FASN在PCa组织中的表达水平显著升高,且FASN表达量与PCa的发展呈正相关。在裸鼠和*C-myc*^{T}小鼠中,富含PA饮食能够显著促进PCa的发展,加速EMT过程,并激活TGF-β1信号。另外,TGF-β1的表达与PCa患者生存率呈负相关;CD36的表达与TGF-β1呈正相关。TGF-β1、TGF-βR1和CD36的高表达均为PCa的危险因素,其中TGF-β1是PCa的独立危险因素。**【结论】**富含PA饮食可促进PCa小鼠肿瘤生长,激活TGF-β1信号通路,诱导EMT的发生。

关键词:前列腺癌;棕榈酸;上皮间质转化

Effects of Palmitic Acid-rich Diet on Tumor Growth and Epithelial-mesenchymal Transition in the Mouse Model of Prostate Cancer

CHEN Jiayao[1] *HUANG Fengjiao*[2] *SUN Bingqian*[1] *CHEN Yongquan*[1] *WANG Xiaoying*[1*]

(1. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. Shantou Inspection and Testing Center, Shantou 515031, China)

Abstract: [**Objective**] This study aims to explore the effect of palmitic acid (PA)-rich diet on prostate cancer (PCa) in mice. [**Method**] The TCGA database and immunohistochemistry (IHC) were used to analyze the differential expression of fatty acid synthase (FASN) between the PCa tissue and adjacent normal tissue. In addition, twelve nude mice were subcutaneously implanted with LNCaP cells and assigned into two groups. One group was fed a PA-rich diet, while the other group was fed a normal control (NC) diet. Twelve mice overexpressing the *C-myc* gene (*C-myc*^{T}) were assigned into two groups and fed the same diets as the nude mice. The growth of PCa was analyzed by tumor mass measurement, HE staining, and Ki67 staining. Furthermore, the expression of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related proteins, such as E-cadherin, N-cadherin, and transforming growth factor (TGF)-β1, was determined by IHC and Western blot. Finally, relevant gene data were retrieved from the TCGA database and analyzed to explore the relationship among CD36,

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81902857)。

通信作者:王小英(1982—),女,博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事脂质代谢与肿瘤发生、肿瘤免疫微环境的关系及相关机制研究。E-mail:xiaoyingwang@jiangnan.edu.cn

收稿日期:2023-03-16 **修回日期:**2023-05-05

TGF-β1, and PCa. [**Result**] The expression of FASN was markedly higher in the PCa tissue than in the adjacent normal tissue, and there was a positive correlation between FASN expression and the progression of PCa. In nude mice and *C-myc*^{T} mice, a PA-rich diet significantly promoted the progression of PCa, induced the EMT process, and activated the TGF-β1 signal. The expression of TGF-β1 was significantly associated with the decreased survival rate of individuals diagnosed with PCa. The expression of CD36 was positively correlated with TGF-β1. Highly expressed TGF-β1, TGF-βR1, and CD36 were risk factors for PCa, and TGF-β1 was an independent risk factor for PCa. [**Conclusion**] The PA-rich diet promoted the tumor growth, activated the TGF-β1 signal pathway, and induced EMT in the mouse model of PCa.

Keywords: prostate cancer; palmitic acid; epithelial-mesenchymal transition

近年来，随着人们生活水平的提高和膳食结构的改变，高脂饮食愈发普遍。当脂肪摄入量超过机体消耗量，会导致机体脂肪过度蓄积、能量代谢失衡，进而引发肥胖、糖尿病、脂肪肝等一系列代谢性疾病。多项研究表明，高脂饮食可显著增加小鼠血脂水平，打破体内氧化还原平衡，导致脂代谢紊乱[1]；高脂饮食还可显著升高小鼠肝脏质量、甘油三酯和胆固醇含量，损害肝脏功能，诱发肝脏氧化应激、脂肪变性及肝功能损伤[2]。此外，高脂饮食也与多种癌症的发生和发展密切相关，PCa便是其中一种[3]。

PCa是全球男性第二大常见癌症[4]。在中国，PCa的发病率在男性恶性肿瘤中位居第七，占所有男性恶性肿瘤的3.7%，死亡率位居第十[5]。高脂饮食和异常血脂水平是PCa的重要危险因素，脂质代谢状态与PCa进展密切相关[6]。近年来，多项研究证实高脂饮食已成为PCa的重要危险因素[7]。英国一项针对1 300名60岁以下男性的病例对照研究显示，脂肪摄入量较高的男性罹患PCa的风险显著增加[8]；流行病学研究进一步证实，饮食中饱和脂肪酸过量摄入和乳制品的过量消费均与PCa的风险上升相关[9]。但关于饮食摄入脂质与癌症风险的关系，目前学术界尚未达成共识[10]。例如，*ω*-3多不饱和脂肪酸（PUFA）可以抑制肿瘤生长和转移[11]，而单不饱和脂肪酸的过量摄入可能会增加患癌风险[12]。尽管短期摄入脂肪酸可通过体内代谢调节实现脂质平衡，但长期过量摄入或不健康的生活方式，极易引发血脂异常、高血糖、炎症反应等问题[13]。PA作为最常见的饱和脂肪酸，是FASN的主要终产物，而FASN表达水平与多种肿瘤的发生和发展呈正相关[14]。然而，膳食中摄入PA对肿瘤（尤其是PCa）进展的影响鲜有报道。

肿瘤转移是当前肿瘤研究的关键领域，EMT则是肿瘤转移的关键步骤。已有研究表明，PA能够促进小鼠黑色素瘤的转移[15]；长链脂肪酸受体CD36也被证实可通过诱导EMT促进肿瘤转移进程[16]。然而，PA在体内对PCa的影响尚不明确，其在转移性PCa中诱导EMT的具体机制有待深入研究。

作者旨在探讨富含PA饮食对小鼠PCa移植瘤及原发瘤的影响，明确PA与PCa之间的相关性，挖掘PCa的潜在治疗靶点，为基于饮食的PCa治疗干预策略提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

兔单克隆抗体FASN、E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白、鼠单克隆抗体GAPDH、TGF-β1、Ki67：美国CST公司。

1.2 TCGA数据库检索

利用TCGA中PCa患者的基因表达数据和临床信息，参照文献[17]中的数据收集和分析方法进行分析。明确FASN在PCa组织和正常组织中的差异表达情况、TGF-β1表达与PCa患者生存率的关系、TGF-β1表达与CD36表达的关系，以及TGF-β1、CD36等的基因对PCa预后的影响，探究这些基因在PCa发生和发展中的作用。

1.3 临床标本的采集

收集2007—2018年期间，于江南大学附属医院接受手术切除的243例具有详细临床病理参数患者的PCa组织和癌旁正常组织。依据国际泌尿病理学协会（ISUP）1977年修订的Gleason（GS）评分系统对标本进行打分。

1.4 试验设计

12只6周龄雄性BALB/C裸鼠：北京斯贝福生物技术（中国）有限公司，饲养于江南大学无锡医学院实验动物中心SPF级屏障环境中。试验方案经江南大学动物伦理委员会批准，伦理号为：

JN.No20180915b04011020。

在每只小鼠的左腋窝部位皮下注射 5×10^5 个 LNCaP 细胞。将这些小鼠随机分为 2 组，一组饲喂普通饲料（NC 组，脂肪质量分数 13%），另一组饲喂富含 PA 的饲料（PA 组，在普通饲料基础上添加质量分数 5% 的 PA），所有饲料均由南通特洛菲有限公司设计并提供。每周测量 3 次肿瘤直径，按 $l\times d^2\times0.5$（l 为长，d 为宽）计算移植瘤大小。4 周后处死小鼠，取出肿瘤拍照、称质量，分装冻存用于 HE 染色。

C-myc^{T} 小鼠来自加利福尼亚大学分子药理实验室，该小鼠在前列腺上皮中过表达人类 *C-myc* 基因。将 12 只 8 周龄的同窝 *C-myc*^{T} 小鼠随机分为 2 组，在 40 周的试验期间，一组饲喂普通饲料（NA 组），另一组饲喂富含 PA 的饲料（PA 组）。定期测量每只小鼠的体质量，在小鼠 48 周龄时将其处死。取小鼠肝脏及脂肪组织进行 HE 染色，解剖前列腺前叶（AP）、背外侧叶（DL）和腹侧叶（VP），拍照、称质量，分装冻存用于染色。

1.5 Western blot 分析

向组织中加入放射免疫沉淀分析（RIPA）缓冲液，在研磨仪中充分研磨至匀质状态，随后在冰上进行超声破碎处理，高速离心后提取上清液，即为提取的总蛋白质。采用 SDS-PAGE 法在恒压条件下分离蛋白质，根据目的蛋白质位置切取凝胶，并使用转膜仪在恒流条件下将蛋白质印迹转移至聚偏二氯乙烯（PVDF）膜上。转膜结束后，将膜放入含 5 g/dL 脱脂乳粉的 TBST 缓冲液中，在室温下置于摇床上封闭 2 h 以防止非特异性结合。用 TBST 缓冲液将所需一抗稀释至适宜浓度，随后将膜分别与以下一抗在 4 ℃孵育过夜：兔单克隆抗体 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白和鼠单克隆抗体 GAPDH、TGF-β1。用 TBST 缓冲液对膜洗涤 3 次后，将其与对应种属的二抗在室温下共同孵育 1 h。再次用 TBST 缓冲液洗涤，使用化学发光法在凝胶成像仪上曝光条带。

1.6 IHC 染色

将组织石蜡块切成 4 μm 厚的切片。依次用二甲苯脱蜡、乙醇水化处理，用蒸馏水洗涤切片后，用体积分数 0.3% 的 Triton X-100 透化 20 min，再用体积分数 0.3% 的过氧化氢-甲醇溶液封闭 30 min。将切片浸入沸腾的柠檬酸盐缓冲溶液中，在微波炉中以低火加热 10 min。待切片在室温下自然冷却后，于 4 ℃下与一抗孵育过夜，随后用对应种属的二抗孵育 10 min。试验中使用的一抗为兔单克隆抗体 FASN、E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和鼠单克隆抗体 Ki67、TGF-β1。进行二氨基联苯胺（DAB）染色后，对切片进行苏木素复染，载玻片经梯度乙醇脱水和二甲苯透明处理后，用中性树胶封片固定，干燥后进行扫描处理。

1.7 HE 染色

切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后，进行苏木素染色，冲洗返蓝，用盐酸酒精分化，再次冲洗返蓝。快速浸入伊红染液、体积分数 95% 的乙醇、体积分数 70% 的乙醇溶液中，随后快速取出，放入体积分数 80% 的乙醇溶液中 50 s，再放入无水乙醇中 5 min，经二甲苯透明处理后封片，干燥后进行扫描处理。

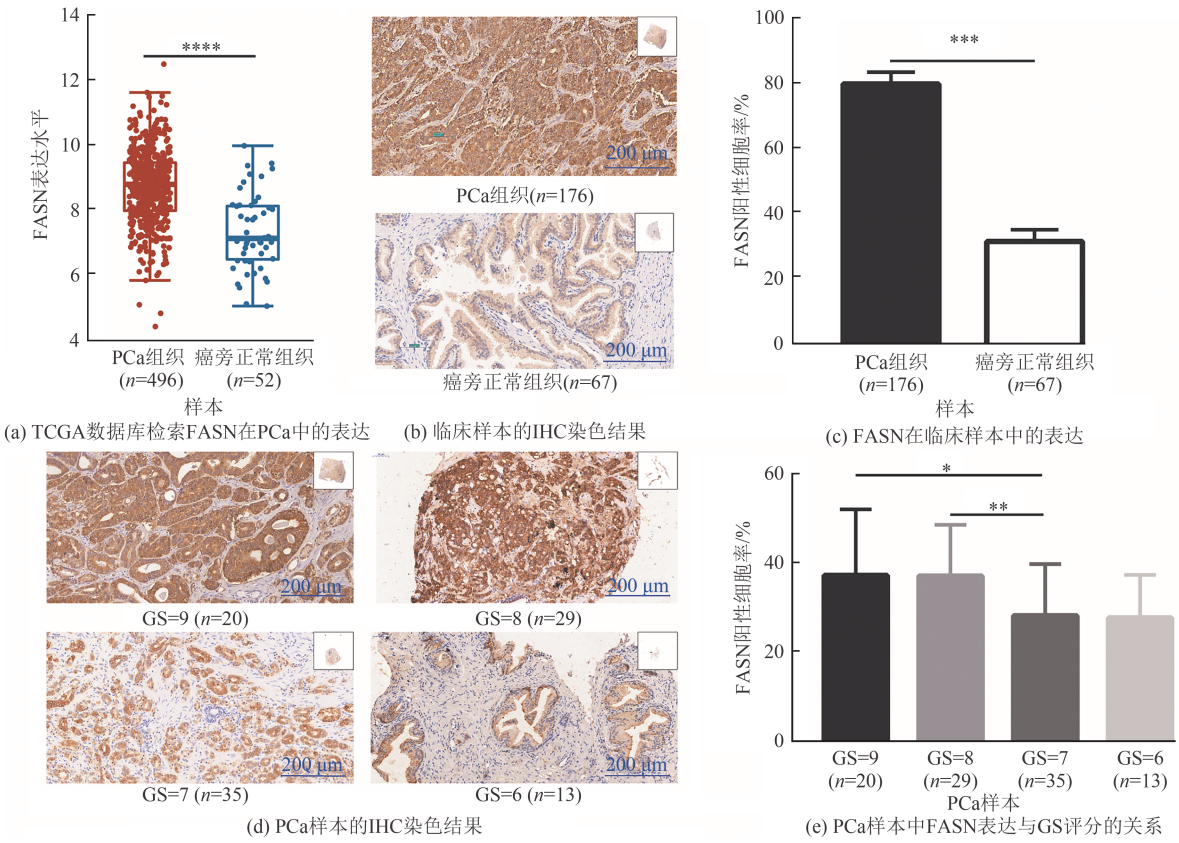
1.8 统计分析

用 ImageJ 软件对 Western blot 条带进行灰度分析，对 IHC 阳性细胞率进行统计分析。利用 Image-Pro Plus 6.0 测量脂肪细胞的面积。采用 GraphPad Prism 软件进行统计学分析，2 组数据比较采用 t 检验，多组数据比较采用单因素方差分析。对于 Kaplan-Meier 曲线，通过 logrank 检验及单因素和多因素 Cox 比例风险回归进行统计分析，得出 P 值和具有 95% 置信区间的风险比。

2 结果与讨论

2.1 FASN 在人体 PCa 组织中的表达及与 GS 评分的相关性分析

对 TCGA 数据库中的 496 例 PCa 组织和 52 例癌旁正常组织进行分析，结果表明，FASN 在 PCa 组织中的表达水平高度极显著高于癌旁正常组织（P<0.000 1），见图 1（a）。对收集的 176 例 PCa 组织样本和 67 例癌旁正常组织样本进行 IHC 染色，见图 1（b）。PCa 组织中 FASN 染色的阳性细胞率极其显著高于癌旁正常组织（P<0.001），见图 1（c）。GS 评分是评估 PCa 组织病理学特征的常用方法，评分越高表明 PCa 组织的恶性程度越高[18]。为探究 FASN 表达与 PCa 恶性进展的关系，根据 PCa 样本的 GS 评分差异，分析 FASN 在不同 PCa 组织中的表达量，见图 1（d）~（e）。FASN 的高表达水平与 GS 高评分相关，具体表现为：在 GS=8 或 GS=9 的 PCa 样本中，FASN 阳性细胞率显著或极显著高于 GS=7 的样本。以上结果表明，FASN 表达与 PCa 进展呈正相关。



*—P<0.05；**—P<0.01；***—P<0.001；****—P<0.000 1。

图 1　FASN 在人体 PCa 组织中的表达及其与 GS 评分的相关性分析

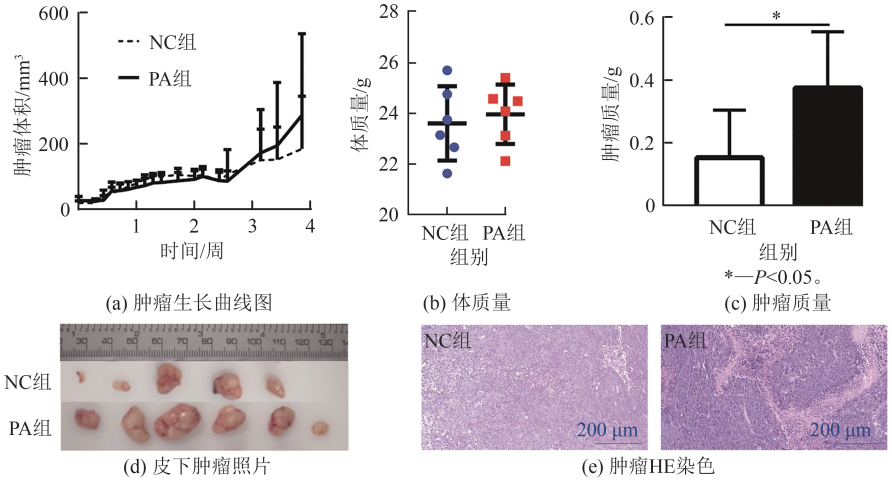
Fig. 1　FASN expression in human PCa tissue and its correlation with GS score

2.2　富含 PA 饮食对 PCa 移植瘤生长的影响

为进一步探讨摄入 PA 与 PCa 进展的关系，将皮下移植 LNCaP 细胞的裸鼠分为 NC 组和 PA 组，进行饲养观察。肿瘤生长情况见图 2(a)，在前 3 周，PA 组与 NC 组的肿瘤大小无明显差异；第 3 周后，PA 组的肿瘤生长速度明显加快。试验结束后，PA 组与 NC 组小鼠体质量无显著差异，但 PA 组肿瘤质量显著高于 NC 组，见图 2(b)~(c)。与 NC 组相比，PA 组的皮下肿瘤体积较大，而 NC 组有 1 只小鼠未成瘤，见图 2(d)。HE 染色结果显示，NC 组肿瘤细胞完整，排列整齐、稀疏；而 PA 组肿瘤细胞密集，细胞排列紊乱、紧密，见图 2(e)。综上所述，富含 PA 的饮食可促进裸鼠 PCa 移植瘤的生长。

2.3　富含 PA 饮食对 *C-myc*^{T} 小鼠原发性 PCa 进展的影响

为探究富含 PA 饮食对原发性 PCa 进展的影响，选取 12 只 *C-myc*^{T} 小鼠，随机分为 PA 组和 NC 组。*C-myc* 基因作为公认的癌症基因，其异常表达可导致细胞生长、代谢及凋亡失调，进而促进肿瘤的发生和发展[19]。喂养 40 周后，PA 组小鼠体质量极其显著高于 NC 组（P<0.001），见图 3(a)。另外，PA 组的前列腺质量也极显著高于 NC 组（P<0.01），见图 3(b)。解剖后观察小鼠前列腺发现，PA 组小鼠的前列腺叶体积大于 NC 组，其中 AP 和 DL 比 VP 增大更为明显，见图 3(c)，这表明 PA 的促肿瘤作用主要体现在 AP 和 DL。对肝脏、棕色脂肪、米色脂肪和白色脂肪组织进行 HE 染色和分析。如图 3(d)~(g)所示，PA 组小鼠脂质沉积增加，棕色及米色脂肪细胞面积高度极显著增大（P<0.000 1）；NC 组小鼠肝细胞结构完整、排列有序、大小均匀，而 PA 组肝细胞排列紊乱、形态大小不一、出现不规则脂滴空泡，说明 PA 组小鼠发生肝脂肪变性。这些变化表明，PA 饮食可诱导 *C-myc*^{T} 小鼠体内脂肪堆积。已有研究表明，高脂饮食可通过增加脂质积累直接影响肿瘤转移[20]，由此推测，PA 饮食可能通过引发小鼠体内脂质积累，进而诱发 PCa 转移。IHC 分析结果见图 3(h)~(i)，PA 组小鼠前列腺组织的平均 Ki67 阳性细胞率高于 NC 组。综上所述，富含 PA 饮食能够促进 *C-myc*^{T} 小鼠原发性 PCa 的发展。



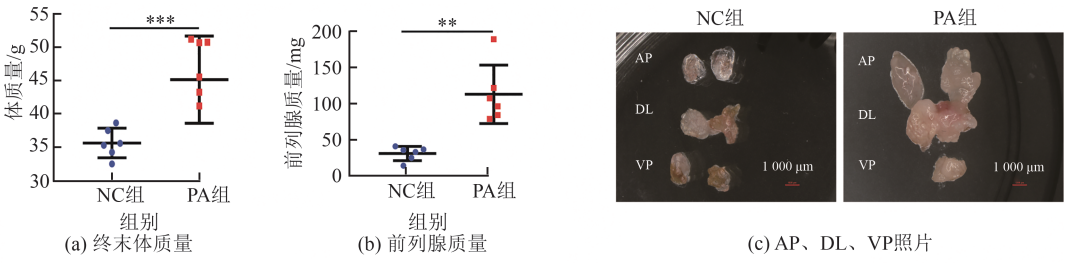
(a) 肿瘤生长曲线图 (b) 体质量 (c) 肿瘤质量

*—P<0.05。

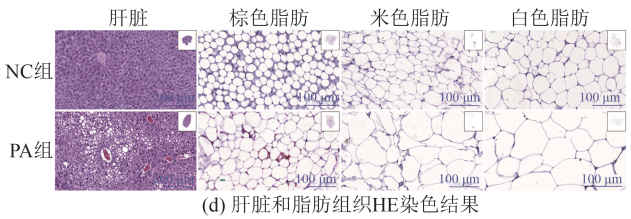
(d) 皮下肿瘤照片 (e) 肿瘤HE染色

图 2 富含 PA 饮食对 PCa 移植瘤生长的影响

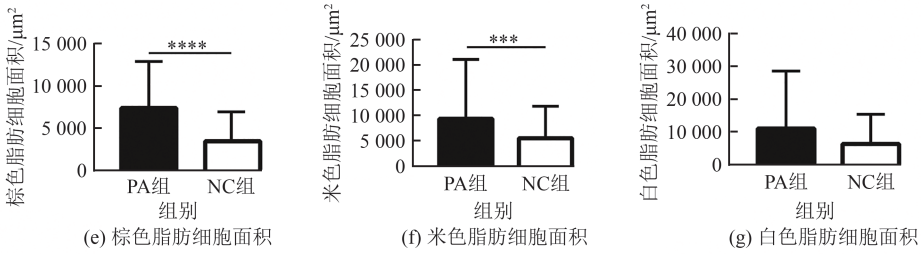
Fig. 2 Effects of PA-rich diet on the growth of PCa transplanted tumors



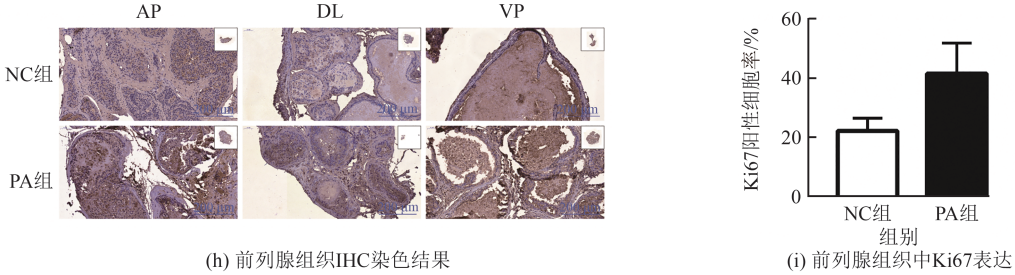
(a) 终末体质量 (b) 前列腺质量 (c) AP、DL、VP照片



(d) 肝脏和脂肪组织HE染色结果



(e) 棕色脂肪细胞面积 (f) 米色脂肪细胞面积 (g) 白色脂肪细胞面积



(h) 前列腺组织IHC染色结果 (i) 前列腺组织中Ki67表达

—P<0.01;*—P<0.001;****—P<0.000 1。

图 3 富含 PA 饮食对 *C-myc*^{T} 小鼠原发性 PCa 进展的影响

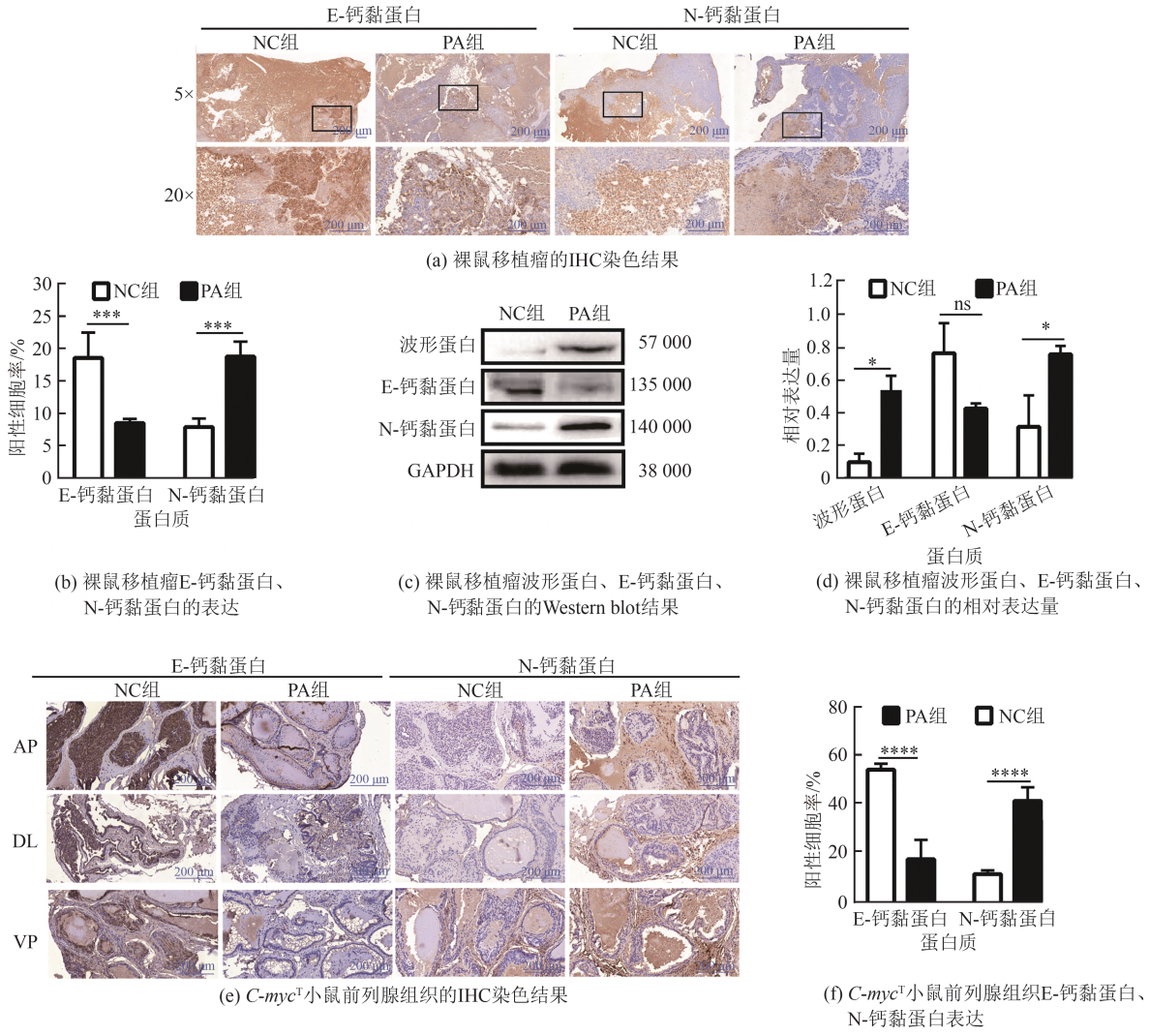
Fig. 3 Effects of PA-rich diet on the progression of primary PCa in *C-myc*^{T} mice

2.4　富含PA饮食促进PCa转移机制

EMT是驱动肿瘤细胞转移和进展的关键生物学过程。在此过程中，上皮细胞获得间质细胞的表型和功能，细胞运动和迁移能力显著增强。EMT的典型分子特征表现为上皮细胞标志物——E-钙黏蛋白表达下调，同时间质细胞标志物——波形蛋白、N-钙黏蛋白表达上调。为探究PA在PCa发展过程中对肿瘤转移的促进作用，作者通过检测裸鼠和*C-myc*^{T}小鼠中EMT相关生物标志物的表达水平，系统探讨了PA在EMT中的作用。如图4(a)~(b)所示，在移植瘤小鼠肿瘤组织中，N-钙黏蛋白在PA组的阳性细胞率极其显著高于NC组(P<0.001)，而E-钙黏蛋白的阳性细胞率极其显著低于NC组(P<0.001)。图4(c)~(d)结果表明，PA促进了小鼠移植瘤的EMT进程。另外，在*C-myc*^{T}小鼠中，PA组前列腺组织中N-钙黏蛋白表达上调，E-钙黏蛋白表达下调，见图4(e)~(f)。综上所述，过量摄入PA能够促进PCa中EMT进程。

2.5　富含PA饮食对TGF-β1表达的影响

TGF-β1在调控细胞增殖、分化和胚胎发育中具有重要作用，同时也参与肿瘤的发生和发展进程。在EMT过程中，TGF-β1通过诱导下游转录因子表达，调控细胞黏附、细胞外基质分解和胞内骨架改变等分子机制，进而促进上皮细胞向间质细胞转化，推动肿瘤细胞的迁移、浸润与转移。TGF-β1在裸鼠肿瘤和*C-myc*^{T}小鼠前列腺中的表达情况见图5。免疫组化



(a) 裸鼠移植瘤的IHC染色结果

(b) 裸鼠移植瘤E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白的表达

(c) 裸鼠移植瘤波形蛋白、E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白的Western blot结果

(d) 裸鼠移植瘤波形蛋白、E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白的相对表达量

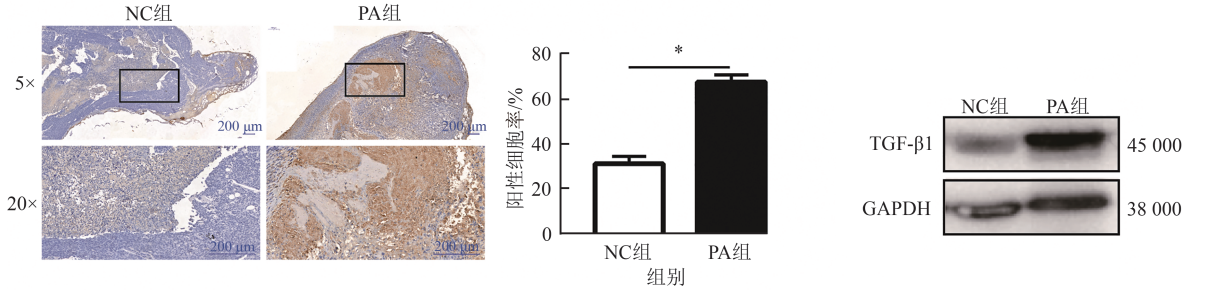
(e) *C-myc*^{T}小鼠前列腺组织的IHC染色结果

(f) *C-myc*^{T}小鼠前列腺组织E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白表达

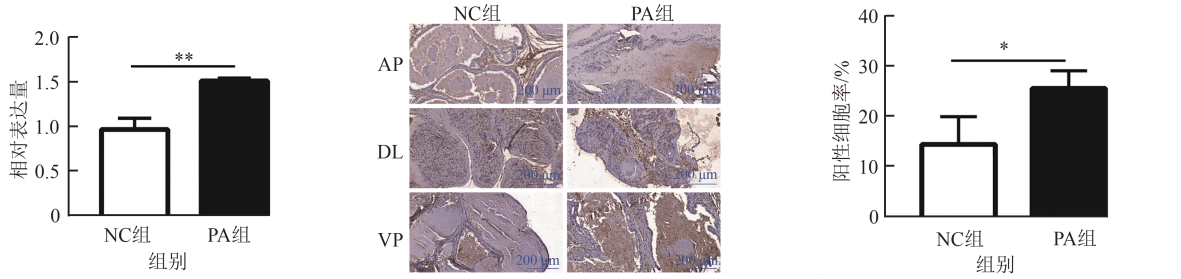
*—P<0.05；***—P<0.001；****—P<0.000 1；ns—差异不显著。

图4　富含PA饮食促进PCa转移机制

Fig. 4　Mechanism of PA-rich diet promoting PCa metastasis



(a) 裸鼠移植瘤TGF-β1的IHC染色结果　(b) 裸鼠移植瘤TGF-β1的阳性细胞率　(c) 裸鼠移植瘤TGF-β1的Western blot结果



(d) 裸鼠移植瘤TGF-β1的相对表达量　(e) *C-myc*^{T}小鼠TGF-β1的IHC染色结果　(f) *C-myc*^{T}小鼠TGF-β1蛋白的阳性细胞率

*—P<0.05；**—P<0.01。

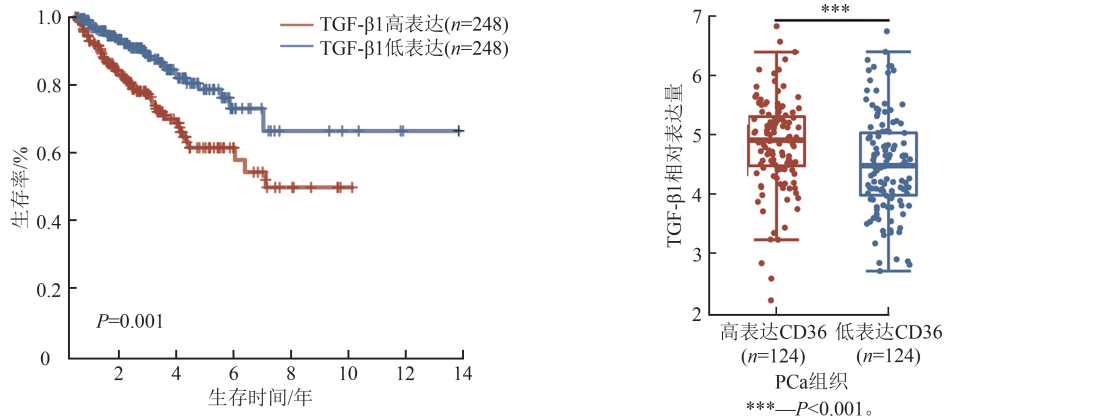
图 5　富含 PA 饮食对 TGF-β1 表达的影响

Fig. 5　Effects of PA-rich diet on the expression of TGF-β1

学染色结果显示，PA 组移植瘤中 TGF-β1 染色的细胞阳性率显著高于 NC 组（P<0.05）；Western blot 结果显示，PA 组移植瘤中 TGF-β1 相对表达量也极显著高于 NC 组（P<0.01）。此外，在 *C-myc*^{T} 小鼠模型中，富含 PA 饲料喂养的小鼠前列腺组织中，TGF-β1 的阳性细胞率显著高于 NC 组（P<0.05）。

2.6　TGF-β1 与 PCa 患者生存率及 CD36 表达的关系

CD36 作为已知的脂肪酸结合受体，具有摄取和转运脂质及其他生物分子的功能。CD36 的高表达与肿瘤进展密切相关[21]。TGF-β1 表达水平对 PCa 患者的生存率的影响见图 6，与 TGF-β1 低表达患者相比，TGF-β1 高表达患者的生存率极其显著降低，表明 TGF-β1 与 PCa 预后不良相关。此外，CD36 的高表达常伴随着 TGF-β1 的高表达，见图 6（b），表明 CD36 与 TGF-β1 信号呈正相关。单因素及多因素 Cox 回归分析见表 1~2，结果显示，CD36、TGF-β1 和 TGF-βR1 是 PCa 的危险因素（风险比>1）。另外，TGF-β1 的 P 值在多



(a) TGF-β1表达水平对PCa患者生存率的影响　(b) TGF-β1在高表达CD36和低表达CD36的PCa组织中的表达情况

***—P<0.001。

图 6　TGF-β1 与 PCa 患者生存率及 CD36 表达的关系

Fig. 6　Relationship of TGF-β1 with survival rate in PCa patients and CD36 expression

因素Cox回归分析中小于0.05，具有统计学意义，表明TGF-β1是评估PCa患者预后的独立危险因素。

表1　单因素Cox回归分析

Table 1　Univariate Cox regression analysis

变量	*P*值	风险比	95%置信区间
TGF-βR1	0.449 98	1.129 82	0.823 15~1.550 75
TGF-β1	0.001 00	1.588 26	1.205 72~2.092 18
CD36	0.596 86	1.063 55	0.846 45~1.336 34
TGF-βR2	0.781 58	0.971 28	0.790 49~1.193 42
FASN	0.766 08	0.973 98	0.818 71~1.158 70
年龄	0.166 78	1.021 68	0.991 09~1.053 21
放射治疗	0.153 45	1.534 16	0.852 44~2.761 07

表2　多因素Cox回归分析

Table 2　Multivariate Cox regression analysis

变量	*P*值	风险比	95%置信区间
TGF-βR1	0.197 09	1.483 09	0.814 85~2.699 33
TGF-β1	0.014 06	1.879 09	1.135 79~3.108 83
CD36	0.161 49	1.188 93	0.933 14~1.514 83
TGF-βR2	0.032 58	0.613 19	0.391 57~0.960 25
FASN	0.591 16	0.940 70	0.752 64~1.175 75
年龄	0.181 57	1.027 42	0.987 44~1.069 02
放射治疗	0.439 10	1.283 46	0.682 08~2.415 08

3　结论

该研究发现FASN的表达与PCa的发展呈正相关。大量摄取外源性PA可显著促进PCa发展，同时激活TGF-β1信号通路并诱导EMT进程。此外，TGF-β1的表达与PCa患者的生存率呈负相关，且CD36的表达与TGF-β1表达呈正相关，两者均与PCa不良预后密切相关。基于以上发现，推测PA可能通过与CD36受体结合，激活TGF-β1信号通路，从而诱导EMT进程。后续研究需要进一步探究内源性合成饱和脂肪酸与外源性饱和脂肪酸对PCa发展的协同作用，以及富含PA饮食诱导EMT进程的具体机制。此外，靶向CD36和TGF-β1的干预策略或可成为预防和治疗前列腺癌的新方向。该研究为PCa的饮食干预提供了新思路：在保持脂肪总摄入量不变的前提下，适当减少富含PA的膳食动物脂肪摄入，增加植物性油脂比例，以降低PCa发生风险。

参考文献

[1] 李龙囡，王艳艳，尹彩娜，等. 硫辛酸对高脂日粮小鼠脂代谢紊乱及氧化应激的调节作用[J]. 食品与生物技术学报，2013，32(6)：608-614.
LI L N，WANG Y Y，YIN C N，et al. Effects of lipoic acid on lipid metabolism disorder and oxidative stress on mice feed high-fat diet[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2013，32(6)：608-614.(in Chinese)

[2] 谢振兴，李秀，耿旭，等. 伽马氨基丁酸抑制高脂诱导肥胖小鼠肝脏氧化应激及肝脂肪变性[J]. 食品与生物技术学报，2015，34(6)：613-620.
XIE Z X，LI X，GENG X，et al. GABA inhibits the liver oxidative stress and hepatic steatosis in high-fat diet-fed obese mice[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2015，34(6)：613-620.(in Chinese)

[3] MATSUSHITA M，FUJITA K，HATANO K，et al. High-fat diet promotes prostate cancer growth through histamine signaling[J]. International Journal of Cancer，2022，151(4)：623-636.

[4] 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：A Cancer Journal for Clinicians，2021，71(3)：209-249.

[5] CHEN W Q，SUN K X，ZHENG R S，et al. Cancer incidence and mortality in China，2014 [J]. Chinese Journal of Cancer Reaearch，2018，30(1)：1-12.

[6] OLIVAS A，PRICE R S. Obesity，inflammation，and advanced prostate cancer[J]. Nutrition and Cancer，2021，73(11/12)：2232-2248.

[7] BRENNAN S F，WOODSIDE J V，LUNNY P M，et al. Dietary fat and breast cancer mortality：a systematic review and meta-analysis[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition，2017，57(10)：1999-2008.

[8] LISS M A，AL-BAYATI O，GELFOND J，et al. Higher baseline dietary fat and fatty acid intake is associated with increased risk of incident prostate cancer in the SABOR study[J]. Prostate Cancer and Prostatic Diseases，2019，22(2)：244-251.

[9] PETTERSSON A，KASPERZYK J L，KENFIELD S A，et al. Milk and dairy consumption among men with prostate cancer and risk of metastases and prostate cancer death[J]. Cancer Epidemiology，Biomarkers & Prevention，2012，21(3)：428-436.

[10] SONN G A，ARONSON W，LITWIN M S. Impact of diet on prostate cancer：a review[J]. Prostate Cancer and Prostatic Diseases，2005，8(4)：304-310.

[11] ESCRICH E，MORAL R，GRAU L，et al. Molecular mechanisms of the effects of olive oil and other dietary lipids on cancer[J]. Molecular Nutrition & Food Research，2007，51(10)：1279-1292.

[12] SOTO-GUZMAN A，NAVARRO-TITO N，CASTRO-SANCHEZ L，et al. Oleic acid promotes MMP-9 secretion and invasion in breast cancer cells [J]. Clinical & Experimental Metastasis，2010，27(7)：505-515.

[13] KORBECKI J，BAJDAK-RUSINEK K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages：an overview of molecular mechanisms[J]. Inflammation Research，2019，68(11)：915-932.

[14] GU L，ZHU Y H，LIN X，et al. Stabilization of FASN by ACAT1-mediated GNPAT acetylation promotes lipid metabolism and hepatocarcinogenesis [J]. Oncogene，2020，39(11)：2437-2449.

[15] PASCUAL G，DOMÍNGUEZ D，ELOSÚA-BAYES M，et al. Dietary palmitic acid promotes a prometastatic memory *via* Schwann cells[J]. Nature，2021，599(7885)：485-490.

[16] PASCUAL G，AVGUSTINOVA A，MEJETTA S，et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36[J]. Nature，2016，541(7635)：41-45.

[17] STEPIEN D M，HWANG C，MARINI S，et al. Tuning macrophage phenotype to mitigate skeletal muscle fibrosis [J]. The Journal of Immunology，2020，204(8)：2203-2215.

[18] SWANSON G P，TREVATHAN S，HAMMONDS K A P，et al. Gleason score evolution and the effect on prostate cancer outcomes[J]. American Journal of Clinical Pathology，2021，155(5)：711-717.

[19] DHANASEKARAN R，DEUTZMANN A，MAHAUAD-FERNANDEZ W D，et al. The MYC oncogene：the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion [J]. Nature Reviews Clinical Oncology，2021，19(1)：23-36.

[20] CHEN M，ZHANG J W，SAMPIERI K，et al. An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer[J]. Nature Genetics，2018，50(2)：206-218.

[21] RAINERO E，CASWELL P T，MULLER P A J，et al. Diacylglycerol kinase α controls RCP-dependent integrin trafficking to promote invasive migration [J]. The Journal of Cell Biology，2012，196(2)：277-295.

（责任编辑：刘冬梅）