

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

肿瘤相关脂肪微环境与肿瘤的恶性发展

李思憬, 卫晓慧, 何进勇, 袁胜涛, 孙立

引用本文:

李思憬, 卫晓慧, 何进勇, 等. 肿瘤相关脂肪微环境与肿瘤的恶性发展[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(04): 242-246.

LI Sijing, WEI Xiaohui, HE Jinyong, et al. Tumor-associated Adipose Tissue Microenvironment Supports Tumor Progression[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(04): 242-246.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0884>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

脂肪干细胞对乳腺癌生物学特性影响的研究进展

Research Advances on Effect of Adipose-derived Stem Cells on Biological Characteristics of Breast Cancer
肿瘤防治研究. 2019, 46(10): 951-955 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0429>

早期骨转移分子机制的研究进展

Advances in Molecular Mechanisms of Early Bone Metastasis
肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 856-860 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0634>

子宫内膜癌微环境中间质细胞相关信号通路的研究进展

Progress on Stromal Cell-related Signaling Pathways in Endometrial Carcinoma Microenvironment
肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 733-736 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.2028>

恶性肿瘤代谢特点及其与炎性介质的相关性研究进展

Advances in Metabolic Characteristics of Malignant Tumors and Their Correlation with Inflammatory Mediators
肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 476-481 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1490>

IL-8及其受体在肿瘤进展与治疗中的研究进展

Research Advances of IL-8 and Its Receptors in Tumor Progression and Treatment
肿瘤防治研究. 2019, 46(01): 81-84 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0756>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0884

• 综述 •

肿瘤相关脂肪微环境与肿瘤的恶性发展

李思憬, 卫晓慧, 何进勇, 袁胜涛, 孙立

Tumor-associated Adipose Tissue Microenvironment Supports Tumor Progression

LI Sijing, WEI Xiaohui, HE Jinyong, YUAN Shengtao, SUN Li

*Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, Institute of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China**Corresponding Author: SUN Li, E-mail: sunli@cpu.edu.cn*

Abstract: The peritumoral adipose tissue makes an intricate crosstalk with tumor cells and also plays a key role in tumor proliferation, invasion and metastasis because it provides hormones, adipokines and fatty acids to tumor cells. With the development and progression of the tumor, the peritumoral adipose tissue exhibits abundant and intricate changes on the basis of original construction and function. In this review, by newly defining the tumor-associated adipose tissue microenvironment, we summarized the structure, characters and the possible inducements of the tumor-associated adipose tissue microenvironment. Based on the analysis above, we further discussed the potential roles of the tumor-associated adipose tissue microenvironment in the progression of different tumor types, to provide theoretical support for the development of new drugs targeting the peritumoral adipose tissue microenvironment and clinical application of these potential agents.

Key words: Tumor-associated adipose tissue microenvironment; Adipocyte; Breast cancer; Estrogen

摘要: 肿瘤周围脂肪组织可通过激素、脂肪因子及脂肪酸等生物活性分子与肿瘤细胞产生复杂“对话”，并在肿瘤增殖、侵袭及转移等恶性事件中扮演重要角色。伴随肿瘤发展演化，肿瘤周围脂肪组织在原有结构及功能基础上，发生了丰富而复杂的变化。本文新提出“肿瘤相关脂肪微环境”的概念，并对肿瘤相关脂肪微环境的构成、特点及成因进行分析，进一步探讨其在不同肿瘤恶性进程中的可能作用，以期为靶向肿瘤相关脂肪微环境抗肿瘤药物的开发及临床应用提供理论支持。

关键词: 肿瘤相关脂肪微环境；脂肪细胞；乳腺癌；雌激素

中图分类号: R730 **文献标识码:** A

0 引言

肿瘤的恶性发展并非静止的孤立事件，而是由肿瘤细胞主导的对周围微环境的入侵、招募和“挟制”，并逐步“腐化”肿瘤微环境向利于自身增殖、侵袭及转移的方向发展。一直以来，肥胖与肿瘤的报道有增无减，且大量流行病学研究证实了肥胖与乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等肿瘤发生率、死亡率及不良预后的相关性，而该类肿瘤微环境富含脂肪组织及脂肪细胞，肿瘤发展过程中，肿瘤周围脂肪组织逐渐被“腐化”，并产生动态的复杂变化。基于上述变化，本文首次提出“肿瘤相关脂肪微环境”的概念，初步探讨其结构基础及变化特点，并追溯其形成原因。在此基础上，

进一步考察其对乳腺癌、前列腺癌等不同肿瘤发展演化的影响，寻找驱动肿瘤恶性进程的关键因素，并总结现今靶向脂肪微环境的确切或潜在抗肿瘤药物，以期为肿瘤防治提供新视角，为靶向特定肿瘤微环境抗肿瘤药物的开发提供新思路，同时为临床用药提供理论参考。

1 肿瘤相关脂肪微环境

1.1 肿瘤相关脂肪微环境的定义

肿瘤一般由实质和间质组成，肿瘤间质因肿瘤存在部位的不同，基质细胞、细胞外基质及生物活性分子等构成存在明显差异。而乳腺癌、前列腺癌等肿瘤的间质富含脂肪组织及脂肪细胞，该类肿瘤恶性发展中，实质与间质的“对话”不断对肿瘤微环境进行重塑，逐步形成了独特的肿瘤相关脂肪组织（cancer-associated adipose tissue, CAAT），即肿瘤周围脂肪微环境（peritumoral adipose tissue microenvironment）^[1-2]，可命名为肿瘤相关脂肪微环境（tumor-associated adipose tissue microenvironment, TAAME）。

收稿日期: 2017-07-24; 修回日期: 2017-09-03

基金项目: 国家自然科学基金 (81573456)

作者单位: 210009 南京, 江苏新药筛选重点实验室, 药物科学研究院, 中国药科大学

通信作者: 孙立, E-mail: sunli@cpu.edu.cn

作者简介: 李思憬 (1992-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤药理的研究

1.2 肿瘤相关脂肪微环境的结构及特点

脂肪组织分布于皮下、内脏器官及乳腺等部位,包括白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)及棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT),其中白色脂肪组织(以下简称脂肪组织)结构及功能异常与2型糖尿病、心血管疾病及肿瘤等多种疾病密切相关。

脂肪组织由脂肪细胞(adipocytes)及基质血管组分细胞群(stromal vascular fraction, SVF)组成,后者包括脂肪干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)、前脂肪细胞(preadipocytes)等多种细胞^[2]。与脂肪组织功能相适应,这些细胞可通过分泌脂质、激素、脂肪因子及细胞外基质组分等多种生物活性分子,在脂代谢、能量平衡及机体内稳态等方面发挥重要作用^[3]。相比正常脂肪组织,肿瘤周围脂肪组织在原有结构及功能基础上,发生了某些生物学特性的变化。有研究发现,黑色素瘤小鼠模型中,黑色素瘤周围脂肪组织呈现脂肪细胞萎缩、纤维化增强、血管化加剧及大量巨噬细胞浸润等特点^[4]。事实上,此前有研究证实,肿瘤周围脂肪组织中不仅产生了一些新的细胞类型,如肿瘤相关脂肪细胞(cancer associated adipocytes, CAAs)、脂肪细胞源性成纤维细胞(adipocyte-derived fibroblasts, ADFs)等,而且激素、脂肪因子等生物活性分子的表达和分泌也出现了异常^[5-6]。

近来,有报道表明正常脂肪组织与乳腺癌周围脂肪组织的基因表达存在差异,相关基因编码的蛋白多与细胞增殖、侵袭及血管化密切相关^[2],但这些差异是否与肿瘤类型、疾病进程有关,目前尚无定论。此外,目前尚缺乏系统地、全面地对比肿瘤周围脂肪组织与正常脂肪组织结构及功能差异的报道。

1.3 肿瘤相关脂肪微环境的形成原因

虽然,肿瘤周围脂肪组织与正常脂肪组织的具体差异尚不明确,但毫无疑问,其生物学特性的改变与肿瘤的驱使密不可分。伴随肿瘤的快速生长、局部侵袭及远端转移等发展过程,肿瘤周围脂肪组织与肿瘤可产生直接接触,或以激素、脂肪因子等生物活性分子为信号介质间接进行相互作用。

一方面,肿瘤细胞通过分泌趋化因子、细胞因子等生物活性分子“腐化”周围脂肪组织中的脂肪细胞及脂肪干细胞等基质血管细胞,使其生物学特性发生改变,有些甚至发生表型转换并获得肿瘤相关细胞表型,如肿瘤相关脂肪细胞(CAAs)及肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)等^[1,6-7]。对肿瘤相关细胞的研究由来已久,但此前研

究集中在CAFs,而对CAAs的研究方兴未艾。有报道表明,乳腺癌细胞可通过分泌Wnt3a激活脂肪细胞中的Wnt/ β -catenin信号通路,介导脂肪细胞去分化形成CAAs,并最终演化成ADFs^[8]。已有研究证实,相比脂肪细胞,CAAs具有去脂化、细胞萎缩、脂肪细胞标志物减少及促炎因子表达上调等特点;而ADFs在形态上与CAFs几乎不可分,但仅表达FSP1/S100A4,而不表达 α SMA,可能为CAFs的亚型之一^[6,9-10]。此外,有研究证实间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是CAFs的主要来源,而部分MSCs可来源于WAT,即ADSCs,该类CAFs主要存在于乳腺癌及卵巢癌相关脂肪微环境^[7,11]。

值得关注的是,肿瘤细胞还可募集并“腐化”周围脂肪组织中的巨噬细胞、内皮细胞及血管周围细胞等。反之亦然,肿瘤周围脂肪基质细胞被“腐化”后,可通过异常分泌生物活性分子而促进肿瘤的恶性发展。有报道指出,CAAs可通过异常分泌游离脂肪酸(FFA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、白介素-6(IL-6)、VI型胶原及基质金属蛋白酶-11(MMP-11)等重塑肿瘤代谢而促进其生长,介导细胞外基质重塑及上皮间质转化(EMT)而促进肿瘤侵袭及转移,与此同时,还可诱发化疗抵抗并增加复发风险^[6]。ADFs可大量分泌纤连蛋白及I型胶原,且运动、迁移能力增强,可抵达肿瘤核心并促进肿瘤侵袭^[8]。而CAFs存在多种亚型,在不同肿瘤中发挥不同作用,可通过重塑细胞外基质、分泌促肿瘤形成因子、调节免疫反应而促进肿瘤的发展演化,并在临床上与肿瘤患者不良预后等相关^[7]。还有研究发现,肿瘤周围脂肪组织来源巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATM)基因表达情况与肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)类似,呈现“M2”表型,可大量分泌VEGF、CCL2等生物活性分子,通过促血管生成及重构细胞外基质等促进肿瘤生长,与此同时,还可分泌MMPs促进肿瘤侵袭^[12-13]。

由此可见,肿瘤与周围脂肪组织间复杂的“对话”,不仅诱发一些新型细胞的产生,也是生物活性分子异常表达和分泌的重要诱因,最终,驱使肿瘤相关脂肪微环境的形成,并反过来进一步影响肿瘤的恶性进程。

2 肿瘤相关脂肪微环境与肿瘤

基于以上成因分析,可以确证肿瘤相关脂肪微环境在肿瘤恶性发展中扮演重要角色,而这一角色与脂肪基质细胞及生物活性分子关系密切,

但具体作用机制尚不明确。毋庸置疑,探讨肿瘤相关脂肪微环境驱动不同肿瘤发展演化的关键因素,可为靶向特定肿瘤微环境抗肿瘤药物的筛选或设计提供新思路。因此,本部分重点考察备受关注的乳腺癌、前列腺癌及其他与脂肪组织密切相关的肿瘤。

2.1 肿瘤相关脂肪微环境与乳腺癌

在发达国家,乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。肿瘤相关脂肪微环境中的脂肪细胞、前脂肪细胞及脂肪干细胞等多种细胞支持乳腺癌的快速增殖、生长,其中,脂肪细胞备受关注。一方面,脂肪细胞来源的瘦素、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、VI型胶原及其 α -链裂解产物endotrophin等生物活性分子对早期乳腺癌细胞的存活和生长至关重要^[14]。另一方面,脂肪细胞为乳腺癌细胞提供FFA,而乳腺癌细胞可通过 β -氧化为自身增殖、生长供能^[9]。此外,不容忽视的是,前脂肪细胞及脂肪干细胞是雌激素、雄激素等性激素的主要来源,与雌激素受体阳性乳腺癌细胞的存活及增殖密切相关^[2]。

类似的,肿瘤相关脂肪微环境中的脂肪细胞、脂肪干细胞等基质细胞影响乳腺癌细胞的侵袭性,相关研究集中在脂肪细胞。一方面,脂肪细胞来源的瘦素、球型脂联素、抵抗素、胰岛素样生长因子结合蛋白-2 (IGFBP-2)、趋化因子配体5 (CCL5)等细胞因子可作为旁分泌信号作用于乳腺癌细胞,上调侵袭性相关蛋白或蛋白酶的表达,如钙离子结合蛋白S100A7、基质金属蛋白-9及基质金属蛋白酶调控蛋白TWIST1、尿激酶型纤溶酶原激活因子 (uPA)等,或激活PI3K/AKT等信号通路,或介导EMT等增强乳腺癌细胞的运动、迁移或侵袭能力^[15-18]。另一方面,近来有研究证实,肿瘤细胞可促进脂肪细胞释放FFA,反之,通过诱使肿瘤代谢重塑而提升其侵袭性^[19]。此外,越来越多新发现表明,CAAs、ADSCs、ADFs、前脂肪细胞及CD45⁺白细胞等相关细胞对乳腺癌侵袭性也有不同程度的影响^[6-7,9,20]。

毋庸置疑,肿瘤相关脂肪微环境中的脂肪细胞、脂肪干细胞等多种细胞对乳腺癌细胞的早期转移也有一定影响,脂肪细胞相关报道较多。有关研究重点考察脂肪细胞来源的多种转移相关蛋白或蛋白酶对乳腺癌转移的影响,如VI型胶原、PAI-1、IL-1 β 、TNF- α 、IGF-1及MMP-11等^[14]。有临床研究表明,肿瘤周围脂肪细胞表达CCL5与乳腺癌细胞的淋巴结及远端转移显著相关^[21]。近

来,有研究指出,脂肪细胞或可分泌瘦素、白介素-6而激活巨噬细胞中的转录因子Egr-1,从而在转录水平上调巨噬细胞中VEGF-A的表达,并介导乳腺癌细胞的转移^[22]。此外,ADSCs及CAAs在肿瘤转移中的作用也受到广泛关注和报道^[23]。

2.2 肿瘤相关脂肪微环境与前列腺癌

全球范围内,前列腺癌是男性相关癌症死亡的最常见原因,而前列腺表面40%的区域被脂肪组织覆盖。然而,目前对脂肪组织与前列腺癌发生、发展的报道并不多,相关研究主要基于流行病学评价肥胖等病理条件下脂肪组织与前列腺癌发展的相关性^[24]。此外,还有研究重点考察脂肪组织或脂肪细胞来源的白介素-6、瘦素、脂联素等脂肪因子或MMP-2、MMP-9等基质金属蛋白酶,通过旁分泌信号途径对前列腺癌侵袭性的影响^[25-26]。但是,近来有报道表明脂肪细胞可通过释放CCL7,增强CCR3受体阳性前列腺癌细胞的迁移能力,而CCR3受体通常与肿瘤局部扩散及复发密切相关,提示CCR3拮抗剂有望成为治疗前列腺癌的潜在药物^[27]。当然,值得关注的是前列腺癌细胞内 β -氧化代谢活跃,而脂肪细胞恰恰是脂质的重要来源,自然可为前列腺癌的发展演化提供充足的代谢底物^[28]。

2.3 其他

结直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤之一,有研究表明,瘦素、脂联素、抵抗素等脂肪因子及其相应受体的异常表达与结肠癌的发展演化密切相关,其中,瘦素扮演的角色备受关注^[29]。有报道证实,前脂肪细胞及脂肪细胞可通过分泌瘦素促进结肠癌生长,作用机制可能与瘦素刺激IL-6、CXCL1等促炎或趋化因子的分泌,并通过VEGF介导血管化而促进肿瘤细胞的存活、增殖及局部扩散等有关^[30]。卵巢癌是女性中常见的一类恶性肿瘤,由于缺乏症状,确诊时往往已经向大网膜等脂肪组织丰富的部位转移。目前,针对脂肪组织与卵巢癌恶性发展的研究集中在大网膜来源的ADSCs,通过旁分泌信号途径与卵巢癌细胞进行复杂的对话,并最终影响卵巢癌的生长、迁移、侵袭、转移及放疗抵抗等^[31]。此外,肿瘤相关脂肪微环境与子宫内膜癌、胰腺癌、黑色素瘤及食管腺癌等疾病进程的相关性也不容忽视,相关研究不断涌现。

基于以上肿瘤相关脂肪微环境对不同肿瘤恶性进程的影响可以发现,近些年来,相关研究集中在脂肪细胞及其来源的脂肪因子、促炎因子、细胞外基质及脂质等生物活性分子的作用上。然

而,越来越多的新发现提示ADSCs、前脂肪细胞等基质血管细胞及CAAs、ADFs等细胞亚型和其来源的生物活性分子在肿瘤恶性演化中的作用也不容小觑。

3 靶向肿瘤相关脂肪微环境的抗肿瘤策略

根据以上细胞及其来源的生物活性分子在不同肿瘤疾病进程中的作用,可以推测,能有效阻断这些生物活性分子作用的药物有望控制甚至抑制肿瘤的恶性进展,并成为靶向肿瘤相关脂肪微环境的潜在抗肿瘤药物。

对二甲双胍的抗肿瘤奇效早有报道,该药不仅可直接靶向肿瘤细胞,还可逆转功能紊乱的脂肪细胞,使其正常化。有研究表明,二甲双胍不仅可调控脂肪细胞瘦素、PAI-1等细胞因子的表达,还参与糖摄取及脂代谢的调节,此外,对胰岛素信号通路也有调控作用^[32]。

前脂肪细胞高表达芳香化酶,是雌激素的主要来源,对雌激素受体阳性乳腺癌等肿瘤的生长和增殖至关重要,而阻断雌激素来源或抑制其合成不失为好的抗肿瘤策略。其中芳香化酶抑制剂的研究及应用已趋成熟,依西美坦(exemestane)等芳香化酶抑制剂,是治疗绝经后激素敏感性乳腺癌的一线用药^[33]。此外,PPAR γ 激动剂不仅可逆转生物活性分子的紊乱,如上调脂联素等抑肿瘤因子,下调瘦素、IL-6、TNF- α 等促肿瘤因子,还可促进成脂分化而减少雌激素来源,目前,罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)等噻唑烷二酮类(TZDs)药物已应用于临床,而牛蒡子苷元(arctigenin)等新发现PPAR γ 激动剂也受到关注和报道^[32,34]。

与之类似,大量研究已发现多种靶基因明确地促进或抑制成脂分化的miRNA,如miRNA-143、miR-21等发挥促进作用,而miR-27a/b、miR-130等具有抑制作用^[35]。毋庸置疑,以上miRNA类似物或抑制剂具有靶向脂肪组织抗肿瘤的潜力,值得关注和研究。当然,靶向肿瘤相关脂肪组织中促炎因子、促血管生成因子及细胞外基质等关键生物活性分子的miRNA类似物或抑制剂同样具有吸引力和临床意义,相关研究^[36-38]不断涌现。

ADFs可异常表达I型胶原,而CAAs是VI型胶原等细胞外基质的重要来源^[6,8],因此抑制胶原沉积或靶向细胞外基质异常是减少纤维化抗肿瘤的重要策略。大量研究证实常山酮(halofuginone)可抑制I型胶原的合成,近来,有研究新发现miR203可通

过沉默胶原相关靶基因而减少I型胶原合成^[39-40]。赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)参与胶原交联,因此LOX抑制剂是潜在的纤维化抑制剂^[41]。与此同时,全反式视黄酸(all-trans retinoic acid, ATRA)、维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)激动剂、4-甲基伞形酮(4-methylumbelliferone, 4-MU)及透明质酸酶(hyaluronidase)等可通过靶向细胞外基质进而减弱纤维化,最终干预肿瘤恶化^[42-43]。

4 讨论

肿瘤相关脂肪微环境是乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等肿瘤在恶性演化中产生的独特肿瘤微环境,其组成及功能与正常脂肪组织不完全相同。流行病学揭示肥胖与肿瘤发生率、死亡率的逐年升高密切相关,细胞的脂肪代谢是一个非常复杂的过程^[44],不断驱动人们对肿瘤相关脂肪微环境的关注和研究,其中乳腺癌倍受关注。对乳腺癌与脂肪组织相互作用的研究中,人们发现了CAAs、ADFs等新的细胞类型,丰富了人们对肿瘤相关脂肪微环境的认识,并激发了人们对这一动态复杂微环境的兴趣。

肿瘤相关脂肪微环境具有异质性,与肿瘤的类型、分期及分级密切相关,因而不同程度地受到肿瘤的“挟制”和“教化”,这就为靶向肿瘤相关脂肪微环境提出了挑战,与此同时,正常脂肪组织与肿瘤周围脂肪组织形态、结构、功能等生物学特性的具体差异尚不明确,有待进一步研究。此外,个体化的差异也造成肿瘤相关脂肪微环境的差异,这是靶向肿瘤微环境面临的又一挑战。毋庸置疑,精准医疗及个性化医疗是未来肿瘤治疗干预的大趋势,而直接靶向肿瘤联合靶向肿瘤微环境“双管齐下”的治疗模式也不容忽视。相信,人们对肿瘤微环境及特殊肿瘤相关脂肪微环境认识及研究的不断深入,有助为新型抗肿瘤药物的开发提供新视角,为肿瘤治疗带来希望,为肿瘤患者带来福音。

参考文献:

- [1] Toren P, Venkateswaran V. Periprostatic adipose tissue and prostate cancer progression: new insights into the tumor microenvironment[J]. Clin Genitourin Cancer, 2014, 12(1): 21-6.
- [2] Divella R, De Luca R, Abbate I, et al. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation:[J]. J Cancer, 2016, 7(15): 2346-59.
- [3] Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment[J]. Prague Med Rep, 2015, 116(2): 87-111.
- [4] Wagner M, Bjerkvig R, Wiig H, et al. Inflamed tumor-associated adipose tissue is a depot for macrophages that stimulate tumor growth and angiogenesis[J]. Angiogenesis, 2012, 15(3): 481-95.
- [5] Nieman KM, Romero IL, Houten BV, et al. Adipose tissue and

- adipocytes supports tumorigenesis and metastasis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(10): 1533-41.
- [6] Wang YY, Lehuédé C, Laurent V, *et al.* Adipose tissue and breast epithelial cells: a dangerous dynamic duo in breast cancer.[J]. *Cancer Lett*, 2012, 324(2): 142-51.
- [7] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2007, 449(7162): 557-63.
- [8] 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): 5657-68.
- [9] DEBMALYA Roy, 高颖生, 孙立, 等. 肿瘤相关脂肪细胞及其分泌因子: 抗肿瘤药物潜在靶点[J]. *药学进展*, 2017, 41(4): 278-84. [DEBMALYA Roy, Gao YS, Sun L, *et al.* Cancer-associated Adipocytes and Secreted Factors Thereof: Potential Anti-cancer Drug Targets[J]. *Yao Xue Jin Zhan*, 2017, 41(4): 278-84.]
- [10] Östman A, Augsten M. Cancer-associated fibroblasts and tumor growth-bystanders turning into key players[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(1): 67-73.
- [11] Zhang Y, Daquinag A, Traktuev DO, *et al.* White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse model[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5259-66.
- [12] Mayi T H, Daoudi M, Derudas B, *et al.* Human adipose tissue macrophages display activation of cancer-related pathways[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(26): 21904-13.
- [13] Choi J, Gyamfi J, Jang H, *et al.* The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology[J]. *Histol Histopathol*, 2017: 11916-27.
- [14] Park J, Scherer PE. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 4243-56.
- [15] Sakurai M, Miki Y, Takagi K, *et al.* Interaction with adipocyte stromal cells induces breast cancer malignancy via S100A7 upregulation in breast cancer microenvironment[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 70-5.
- [16] Vittoria D, Domenico L, Rosaria AM, *et al.* Adipose microenvironment promotes triple negative breast cancer cell invasiveness and dissemination by producing CCL5[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24495-509.
- [17] Li K, Wei L, Huang Y, *et al.* Leptin promotes breast cancer cell migration and invasion via IL-18 expression and secretion[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6): 2479-81.
- [18] Falk LE, Liu J, Li YI, *et al.* Globular adiponectin enhances invasion in human breast cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 633-41.
- [19] Wang YY, Attané C, Milhas D, *et al.* Mammary adipocytes stimulate breast cancer invasion through metabolic remodeling of tumor cells[J]. *Jci Insight*, 2017, 2(4): e87489.
- [20] Koellensperger E, Bonnert LC, Zoernig I, *et al.* The impact of human adipose tissue-derived stem cells on breast cancer cells: implications for cell-assisted lipotransfers in breast reconstruction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 121-39.
- [21] D'Esposito V, Liguoro D, Ambrosio MR, *et al.* Adipose microenvironment promotes triple negative breast cancer cell invasiveness and dissemination by producing CCL5[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24495-509.
- [22] L Connelly, N Yadav, A Barcikowski, *et al.* Obesity and breast cancer: The adipocyte-macrophage interaction as a mediator of metastasis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4 Suppl): Abstract P4-03-13.
- [23] Dirat B, Bochet L, Dabek M, *et al.* Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2455-65.
- [24] Nunzio CD, Albinini S, Freedland SJ, *et al.* Abdominal obesity as risk factor for prostate cancer diagnosis and high grade disease: A prospective multicenter Italian cohort study[J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(7): 997-1002.
- [25] Toren P, Venkateswaran V. Periprostatic adipose tissue and prostate cancer progression: new insights into the tumor microenvironment[J]. *Clin Genitourin Canc*, 2014, 12(1): 21-6.
- [26] Ribeiro RJ, Monteiro CP, Cunha VF, *et al.* Tumor Cell-educated Periprostatic Adipose Tissue Acquires an Aggressive Cancer-promoting Secretory Profile[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29(1-2): 233-40.
- [27] Laurent V, Guérard A, Mazerolles C, *et al.* Periprostatic adipocytes act as a driving force for prostate cancer progression in obesity[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10230-45.
- [28] 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): 1846-56.
- [29] Rodriguez A, Mastronardi C, Paz-Filho G. Leptin as a risk factor for the development of colorectal cancer[J]. *Transl Gastrointest Cancer*, 2013, 2(4): 211-222.
- [30] Cascio S, Ferla R, D'Andrea A, *et al.* Expression of angiogenic regulators, VEGF and leptin, is regulated by the EGF/P13K/STAT3 pathway in colorectal cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 221(1): 189-94.
- [31] Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, *et al.* Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1498-503.
- [32] Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression[J]. *Endocr Rev*, 2011, 32(4): 550-70.
- [33] Baatjes KJ, Apffelstaedt JP, Kotze MJ, *et al.* Postmenopausal Breast Cancer, Aromatase Inhibitors, and Bone Health: What the Surgeon Should Know[J]. *World J Surg*, 2016, 40(9): 2149-56.
- [34] Lee J, Imm JY, Lee SH. β -catenin mediates anti-adipogenic and anti-cancer effects of arctigenin in preadipocytes and breast cancer cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(12): 2513-20.
- [35] Arner P, Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(5): 276-88.
- [36] Alexander R, Lodish H, Sun L. MicroRNAs in adipogenesis and as therapeutic targets for obesity[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(5): 623-36.
- [37] Kulyté A, Belarbi Y, Lorente-Cebrián S, *et al.* Additive effects of microRNAs and transcription factors on CCL2 production in human white adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2014, 63(4): 1248-58.
- [38] Cao Y. Angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases[J]. *Nat Rev Discov*, 2010, 9(2): 107-15.
- [39] Karakoyun B, Ercan YF, Salva E, *et al.* Halofuginone, a specific inhibitor of collagen type I synthesis, ameliorates oxidant colonic damage in rats with experimental colitis[J]. *Digest Dis Sci*, 2010, 55(3): 607-16.
- [40] Hu D, Hu Y, Xu W, *et al.* miR-203 inhibits the expression of collagen-related genes and the proliferation of hepatic stellate cells through a SMAD3-dependent mechanism[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1248-54.
- [41] Cox TR, Bird D, Baker AM, *et al.* LOX-mediated collagen crosslinking is responsible for fibrosis-enhanced metastasis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1721-32.
- [42] Sherman MH, Yu RT, Engle DD, *et al.* Vitamin D Receptor-Mediated Stromal Reprogramming Suppresses Pancreatitis and Enhances Pancreatic Cancer Therapy[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 80-93.
- [43] Sato N, Cheng XB, Kohi S, *et al.* Targeting hyaluronan for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(2): 101-5.
- [44] 梁蓓蓓, 薛邦德, 刘箐, 等. 脂肪代谢与肿瘤[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(6): 531-3. [Liang BB, Xue BD, Liu J, *et al.* Lipid metabolism and cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2016, 43(6): 531-3.]