

编者按

我国结直肠癌的发病率与死亡率已位居恶性肿瘤第 2 位与第 4 位。早期识别风险、优化诊断及推进综合治疗模式,对改善结直肠癌的预后及生活质量至关重要。新辅助治疗是直肠癌多学科诊疗的基石,免疫治疗也取得了突破性进展,新辅助后临床完全缓解患者采取“观察-等待”策略,为低位/超低位直肠癌保肛保功能治疗提供了更多可能。针对肿瘤局部复发与远处转移的机制及其干预措施的研究是当前热点。梗阻性结直肠癌起病急、死亡率高,是外科急腹症难题,“肠梗阻支架-新辅助治疗-根治性手术”的桥梁治疗方案有望改善其预后和生活质量。机器人手术作为微创与精准外科的代表,其疗效正被更多研究证实,在老龄化背景下,高龄患者经充分评估、多学科协作及加强护理,已非微创手术禁忌。本专题将针对上述关键领域展开深入探讨,旨在推动结直肠癌的早期诊断与精准治疗。

脂代谢调控网络与结直肠癌肝转移关系的研究进展

凌 坤,杨 璠,马丽娜,陈宇鹏,王子龙,杨盈赤

首都医科大学附属北京友谊医院普外科,国家消化系统疾病临床医学研究中心,北京 100050

【摘要】 结直肠癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一,结直肠癌肝转移是其主要的死亡原因。近年来,脂代谢在肝转移中的作用受到越来越多的关注。高脂饮食被认为是诱发结直肠癌肝转移的重要因素之一,其与内脏脂肪的积累密切相关,进而影响肿瘤的发生与发展。此外,降脂类药物在调控脂代谢、改善代谢综合征方面的作用也为防治结直肠癌肝转移提供了新的策略。本综述将探讨脂代谢的复杂调控网络,分析高脂饮食、内脏脂肪及降脂类药物对结直肠癌肝转移的影响,并为未来的研究提供方向。

【关键词】 结直肠癌;结直肠癌肝转移;脂质代谢;高脂饮食;内脏脂肪;降脂类药物

【中图分类号】 R735.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0001-05

Research progress of relationship between lipid metabolism regulatory network and liver metastasis of colorectal cancer LING Shen, YANG Yun, MA Li-na, CHEN Yu-peng, WANG Zi-long, YANG Ying-chi Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center of Digestive Diseases, Beijing 100050, China

【Corresponding author】 YANG Ying-chi

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors worldwide. Colorectal cancer liver metastasis (CRLM) is the leading cause of death. Recently, more and more attention has been paid to the role of lipid metabolism in CRLM. High-fat diet is considered to be one of the important factors inducing CRLM. It is closely related to the accumulation of visceral fat, and then affects the occurrence and development of tumors. In addition, the role of lipid-lowering drugs in regulating lipid metabolism and improving metabolic syndrome also provides a new strategy for the prevention and treatment of liver metastasis of colorectal cancer. This review will explore the complex network of lipid metabolism, and analyzes the effects of high-fat diet, visceral fat and lipid-lowering drugs on liver metastasis of colorectal cancer, so that provides the directions for future research.

【Key words】 Colorectal cancer; Colorectal cancer liver metastases; Lipid metabolism; High fat diet; Visceral fat; Lipid-lowering drugs

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(编号:8237140092);首都卫生发展科研专项(编号:2022-2-1112)

【通讯作者简介】杨盈赤,男,医学博士,主任医师,教授,博士生导师。美国结直肠外科学会会员,北京整合医学学会直肠肿瘤分会副会长,中华医学外科学分会腹腔镜及内镜外科学组委员,中华医学会杂志社中华结直肠外科学院学术委员会委员,“一带一路”医学人才培养联盟内镜专业委员会副主任委员,北京医学会外科学分会青年委员会副主任委员,北京中西医结合学会第一届围手术期医学专业委员会常务委员,中国人体健康科技促进会结直肠外科专业委员会副主任委员,中国癌症基金会科普与健康传播全国协作组专家,北京围手术期医学研究会急诊普通外科学分会常委,北京卫生法学会患者安全委员会常务委员,北京整合医学学会健康科普工作委员会常务委员。主要研究方向:结直肠外科微创手术技术创新与应用,结直肠肿瘤临床与基础研究。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内一种严重的公共健康问题,结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastasis, CRLM)显著影响患者的生存率^[1]。肝脏作为脂代谢的核心器官之一,肝脏病变与脂代谢改变密切相关。近年来,研究发现脂代谢在CRC的发生、发展及肝转移中扮演着重要角色。

脂代谢是指生物体内脂质的合成、分解和转运等一系列生化反应的总称。脂质包括胆固醇、甘油三酯、磷脂、脂蛋白等,其不仅是细胞膜的重要组成部分,还参与能量储存、信号传导和细胞间的相互

作用。当脂代谢失调时,脂代谢异常与 CRC 的发生和发展密切相关,这种关系涉及到多种生物学机制,包括炎症反应、细胞增殖和凋亡等过程^[2, 3]。

内脏脂肪-高脂饮食-降脂调控共同构成一个动态的脂代谢调控网络^[4~6],核心在于脂肪组织的动态内分泌功能与全身代谢的交互作用:高脂饮食通过多器官协同破坏脂代谢稳态^[7],而内脏脂肪的病理分泌进一步放大代谢紊乱^[5],降脂调控则通过靶向脂肪因子网络、炎症通路和器官间对话实现系统修复,影响肿瘤微环境,进而影响免疫细胞的功能和肿瘤的免疫逃逸机制,可以减少 CRC 细胞的增殖,并抑制 CRLM 的发生^[3, 8~11]。因此,深入探讨脂代谢调控网络对于理解和防治 CRLM 至关重要。

1 脂代谢异常致 CRLM 发生和发展的可能机制

1.1 血脂异常在 CRLM 中的表现 目前大多数的流行病学研究结果支持 CRC 患者血清中甘油三酯、胆固醇存在增高的现象^[12],而高密度脂蛋白胆固醇减少。但也有一些不同的研究结果,Chung 等^[13]的病例对照研究表明,甘油三酯和胆固醇水平与 CRC 的风险成反比。研究者们认为这种反比关系可能是晚期 CRC 患者代谢或营养变化的二次结果,需做进一步研究澄清。国内的病例对照研究提示,胆固醇、甘油三酯升高为 CRC 患者发生肝转移的危险因素,可能促进 CRLM^[14, 15]。同样,一项国外的研究对 84 例 CRC 患者的血脂检测发现,发生 CRLM 患者的胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值水平比未转移患者明显增高^[16]。近年有研究证实结合脂代谢免疫复合标志物-胆固醇/淋巴细胞比率与 CRC 的长期预后相关,并且比常见的炎症复合标志物-中性粒细胞/淋巴细胞比率显示出更高的敏感性和特异性^[17]。一项 2023 年回顾性研究表明术前胆固醇/淋巴细胞比率水平可作为判断同时切除原发灶和肝转移瘤患者远期预后的指标。胆固醇/淋巴细胞比率<3.06 的患者无进展生存期和总生存期延长^[18]。

1.2 致肝转移发生和发展的可能机制

1.2.1 脂质代谢相关信号通路在结直肠癌肝转移中被激活 关于脂代谢异常是如何调控 CRC 发生远处转移,尤其是发生肝转移的机制研究也是研究重点。研究表明,血脂异常可能通过多种信号通路影响肿瘤的发生和转移。例如,脂质代谢相关的信号通路,如 PI3K/Akt、MAPK、Wnt/ β -catenin 等,已被证明在肿瘤细胞的增殖、存活和转移中发挥重要作用^[19, 20]。2021 年的一项研究确定了一条 CRLM 特异性胆固醇代谢途径,涉及依赖 SREBP2 的胆固醇生物合成的激活,这是 CRC 细胞在肝脏中定植和

生长所必需的,抑制这一胆固醇生物合成途径可抑制 CRC 的肝转移;而肝细胞生长因子通过激活 c-Met/PI3K/AKT/mTOR 轴,从机制上激活依赖 SREBP2 的胆固醇生物合成途径^[21]。

1.2.2 脂代谢对肿瘤细胞生物机械力学影响 CRLM 的发生进展 近年来对于脂代谢分子机制的研究,进一步由传统的分子生物学理念拓展为相关脂质对肿瘤细胞生物机械力学的影响,进而促进转移。生物机械力是指生物体内由细胞主动产生或外界环境施加的物理力,这些力通过机械转导机制调控细胞行为、组织发育和生理病理过程,与遗传和化学信号共同构成生命活动的核心调控网络^[22, 23]。其中胆固醇含量增加导致黑色素瘤、CRC 等肿瘤细胞软化^[24]、促进肌动蛋白聚合和伪足形成^[25, 26],增加迁移效率。

1.2.3 脂代谢通过改变肿瘤微环境影响 CRLM 的进展 脂代谢在肝转移的免疫微环境中扮演着重要角色^[27]。研究表明,肝脏的脂质积累会显著影响免疫细胞的功能和状态。例如,脂肪酸合成酶的过度表达会增强肝转移细胞的干性,并通过促进肿瘤相关巨噬细胞的极化,抑制抗肿瘤免疫反应^[20]。此外,脂质代谢的改变还会影响 T 细胞的活化和增殖,如胆固醇代谢影响肿瘤细胞与免疫细胞之间的胞啃,进而影响免疫微环境^[28],导致其功能受损,促进肝转移的发生^[9, 20]。在代谢异常的微环境中,免疫细胞往往会表现出“泡沫细胞”特征,这种状态会进一步加重免疫抑制,降低对肿瘤细胞的清除能力^[10]。

同时有研究发现,肿瘤细胞通过改变脂质代谢,促进肝星状细胞的活化,从而形成适合肿瘤转移的微环境,这一过程与肿瘤细胞来源的外泌体中的 HSPC111 蛋白有关,HSPC111 通过磷酸化 ATP-柠檬酸裂解酶促进乙酰辅酶 A 的积累,进而影响肿瘤细胞的迁移能力^[19]。这些研究表明,脂质代谢的重编程不仅影响肿瘤细胞的生物学特性,还可能通过调节肿瘤微环境中的细胞间相互作用来促进肝转移^[20]。

此外,以甘油三酯升高和高密度脂蛋白胆固醇降低为主的血脂异常可通过循环代谢和炎症介质依次维持炎症的微环境^[8, 29~31]。根据这些发现,循环脂质成分的变化可能反映了主导肿瘤生物学的肿瘤微环境极化。因此,深入理解肝转移中的免疫微环境及其调节机制,对于开发新的治疗策略具有重要意义。

2 脂代谢调控网络与结直肠癌肝转移的关系

2.1 内脏脂肪组织与 CRLM 的相关发病风险及作

用机制 内脏脂肪主要由大网膜和肠系膜脂肪组织组成,可分为腹部内脏脂肪和盆腔内脏脂肪,其免疫和代谢活性高于皮下脂肪组织^[32]。炎症反应机制是 CRC 发展的重要环节,是突变、致癌和肿瘤细胞增殖的潜在触发因素^[33]。内脏脂肪组织中富含的巨噬细胞和其他免疫细胞在肥胖状态下会被激活,分泌多种促炎因子,如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6 等,这些因子不仅促进局部炎症,还可通过血液循环影响全身的炎症状态^[34]。这种慢性炎症环境被认为是促进肿瘤发生的关键因素之一。此外,内脏脂肪的炎症反应还可能通过改变肠道微生物群的组成,影响宿主的代谢状态和免疫反应,进一步促进 CRC 等肿瘤的发生发展^[35, 36]。因此,理解内脏脂肪的炎症反应机制对于揭示 CRC 的发病机制具有重要意义^[32]。

内脏脂肪的积累不仅与 CRC 的发生相关,还可能影响其肝转移的过程。内脏脂肪的增多会导致脂肪肝的发生,而脂肪肝又与肝脏的炎症反应和纤维化进程密切相关,从而为肝转移提供了有利的微环境^[37]。研究表明,肥胖状态下的内脏脂肪组织通过分泌多种生物活性物质,改变肝脏的微环境,促进肿瘤细胞的转移和生长^[3]。例如,内脏脂肪释放的脂肪酸和细胞因子能够促进肝脏的炎症反应,为肿瘤细胞的生长提供有利条件^[38~40]。因此,内脏脂肪在 CRLM 中的作用值得深入研究,以期为临床提供新的治疗靶点和策略。

2.2 高脂饮食促进 CRLM 随着生活方式的改变,快餐文化和高热量食物的普及使得人们的饮食结构发生了显著变化。高脂饮食与多种慢性疾病的发生密切相关,尤其是 CRC 的发生率显著上升。根据一项针对新加坡华人的前瞻性队列研究,动物性蛋白和脂肪的高摄入与 CRC 风险呈正相关^[41],而植物性饮食则与较低的癌症风险相关。

进一步研究发现,高脂饮食会导致肠道微生物区系紊乱^[42, 43],影响肠道的分泌、吸收和免疫功能^[44]。由此引起的肠道屏障功能障碍可增加病原体相关分子通过肠道-肝轴流入肝脏的门脉^[45]。Yu 等^[46]研究发现高脂饮食引起肠道微生物区系改变,表现为革兰氏阴性菌群的增加,促进 CRC 的发生和肝转移,从而导致结肠炎、屏障功能障碍和肝脏微环境重塑。其中高脂饮食可减少 occludin 和 ZO-1 表达,增加肠道通透性(“肠漏”),导致细菌产物(如脂多糖)进入门静脉循环^[47, 48],激活 TLR4/CD14 通路,促进巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-6 等促炎因子,同时循环脂多糖水平升高直接损伤肝细胞,并诱导全身性低度炎症^[49]。而肝脏转移前生态位的形成是

由炎症引起的^[50],并促进转移^[51]。

此外,一项研究提示高脂饮食可诱导肠道干细胞和前体细胞表达过氧化物酶体增殖物激活受体 δ ,表明高脂饮食可增强肠道干细胞和前体细胞启动肿瘤的能力^[52]。次级胆汁酸-脱氧胆酸通过诱导 DNA 损伤和 Lgr5⁺ 干细胞增殖,促进 CRC 发生^[53]。在动物实验中,高脂饮食诱导的肥胖和血脂异常已被证明会加重 CRC 的进展和转移^[54],而这是通过肥胖促进癌症启动过程中结肠干细胞的扩张实现的^[55]。同时,还有研究证实,在肥胖小鼠模型中,血脂异常通过激活 AKT/mTOR 信号通路,促进脂肪酸合成和抑制脂肪酸氧化,进而导致肝转移的加重^[20]。

2.3 降脂药物在 CRLM 中的临床应用 他汀类药物作为一种广泛应用于降低胆固醇的药物,近年来在癌症治疗中的潜力逐渐受到关注。针对 CRC 及 CRLM 的研究表明,他汀可能在抑制肿瘤生长和转移方面发挥重要作用^[56]。研究发现,CRC 细胞在肝转移中表现出对胆固醇的依赖性,抑制胆固醇合成的他汀类药物能够有效诱导肝转移细胞的死亡,并抑制其在小鼠肝脏中的生长^[57]。他汀与其他治疗方法的联合应用在 CRLM 的治疗中显示出良好的前景。例如,研究表明,他汀可以与化疗药物联合使用,以提高治疗效果。某些临床试验发现,他汀与化疗药物的联合使用能够显著增强抗肿瘤活性,并改善患者的生存率^[58]。但是另一项回顾性研究提示他汀类药物治疗不影响 CRLM 肝切除术后患者的生存率^[59]。尽管他汀在癌症治疗中的应用仍处于研究阶段,但已有的临床试验结果为其在 CRLM 中的应用提供了重要依据。然而,降脂药物在癌症治疗中的具体应用仍需更多的随机对照试验来验证其有效性和安全性^[35]。未来的研究应关注降脂药物的联合治疗策略,以期提高 CRC 患者的治疗效果和生活质量。

3 总结与展望

内脏脂肪、高脂饮食及降脂类药物在 CRLM 中的调控网络,为肿瘤的预防和治疗提供了新的视角。通过对脂代谢过程的深入解析,我们发现其在 CRC 的发生和发展中扮演着至关重要的角色。高脂饮食不仅促进了内脏脂肪的积累,还通过复杂的生物信号通路影响肿瘤微环境,从而增强了肿瘤细胞的生长和转移能力。降脂类药物的应用为我们提供了新的干预手段,但其对 CRLM 的影响尚需多中心、大样本量的临床试验来验证。个体化治疗策略的制定,依赖于对患者脂代谢状态的深入分析,结合遗传背景、生活方式等因素,制定更加精准的

治疗方案。

综上所述,脂代谢调控网络在 CRC 的发生和发展中扮演着重要角色。因此,针对脂代谢的研究不仅有助于揭示 CRC 的发病机制,也为临床治疗提供了新的思路和策略。未来的研究应继续关注脂代谢与 CRLM 之间的关系,以期为患者提供更有效的治疗方案。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(1): 1-28.
- [2] Salita T, Rustam YH, Mouradov D, et al. Reprogrammed lipid metabolism and the lipid-associated hallmarks of colorectal cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15):3714.
- [3] Kelson CO, Zaytseva YY. Altered lipid metabolism in APC-driven colorectal cancer: the potential for therapeutic intervention [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1343061.
- [4] Anand PK. Lipids, inflammasomes, metabolism, and disease [J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 108-122.
- [5] Foster MT, Pagliassotti MJ. Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion: Beyond anatomic location [J]. *Adipocyte*, 2012, 1(4): 192-199.
- [6] 彭晨芮, 苗钟化, 王一媚, 等. 高脂饮食诱导的内脏肥胖小鼠模型存在性别差异 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(1): 117-125.
- [7] Jia X, Chen Q, Wu H, et al. Exploring a novel therapeutic strategy: the interplay between gut microbiota and high-fat diet in the pathogenesis of metabolic disorders [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1291853.
- [8] Zhang C, Zhang Y, Dong Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease promotes liver metastasis of colorectal cancer via fatty acid synthase dependent EGFR palmitoylation [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 41.
- [9] Huang B, Yu Z, Cui D, et al. MAPKAP1 orchestrates macrophage polarization and lipid metabolism in fatty liver-enhanced colorectal cancer [J]. *Transl Oncol*, 2024, 45: 101941.
- [10] Murray PJ. Cancer metastasis linked to macrophage size, shape, and metabolism [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(11): e20201259.
- [11] Coleman O, Ecker M, Haller D. Dysregulated lipid metabolism in colorectal cancer [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2022, 38(2): 162-167.
- [12] Liu S, Wu HJ, Zhang ZQ, et al. L-carnitine ameliorates cancer cachexia in mice by regulating the expression and activity of carnitine palmityl transferase [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(2): 125-130.
- [13] Chung YW, Han DS, Park YK, et al. Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: a case-control study in Korea [J]. *Dig Liver Dis*, 2006, 38(9): 668-672.
- [14] 查金辉, 曾舜, 刘鹏, 等. 脂代谢异常及肿瘤标志物水平与结直肠癌肝转移关系研究 [J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2023, 6(4): 354-358.
- [15] 徐璟, 张杰, 冯雁, 等. 脂代谢异常与结直肠癌肝转移的相关性研究 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(3): 340-343.
- [16] Miyamoto S, Yasui Y, Tanaka T, et al. Suppressive effects of nobletin on hyperleptinemia and colitis-related colon carcinogenesis in male ICR mice [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(5): 1057-1063.
- [17] Zhou S, He Q, Sheng N, et al. Blood cholesterol-to-lymphocyte ratio as a novel prognostic marker to predict postoperative overall survival in patients with colorectal cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 18.
- [18] Deng Y, Chen Q, Chen J, et al. An elevated preoperative cholesterol-to-lymphocyte ratio predicts unfavourable outcomes in colorectal cancer liver metastasis patients receiving simultaneous resections: a retrospective study [J]. *BMC Surg*, 2023, 23(1): 131.
- [19] Zhang C, Wang XY, Zhang P, et al. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 57.
- [20] Wang L, Liu D, Liu S, et al. Identification of IMPA2 as the hub gene associated with colorectal cancer and liver metastasis by integrated bioinformatics analysis [J]. *Transl Oncol*, 2022, 21: 101435.
- [21] Zhang KL, Zhu WW, Wang SH, et al. Organ-specific cholesterol metabolic aberration fuels liver metastasis of colorectal cancer [J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6560-6572.
- [22] Mammoto T, Ingber DE. Mechanical control of tissue and organ development [J]. *Development*, 2010, 137(9): 1407-1420.
- [23] Vining KH, Mooney DJ. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12): 728-742.
- [24] Lei K, Kurum A, Kaynak M, et al. Cancer-cell stiffening via cholesterol depletion enhances adoptive T-cell immunotherapy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(12): 1411-1425.
- [25] Ciasca G, Papi M, Minelli E, et al. Changes in cellular mechanical properties during onset or progression of colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32): 7203-7214.
- [26] Brás MM, Cruz TB, Maia AF, et al. Mechanical properties of colorectal cancer cells determined by dynamic atomic force microscopy: a novel biomarker [J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(20): 5053.
- [27] Qiu X, Zhou J, Xu H, et al. Alcohol reshapes a liver premetastatic niche for cancer by extra- and intrahepatic crosstalk-mediated immune evasion [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(9): 2662-2680.
- [28] Lu Z, Mcbrearty N, Chen J, et al. ATF3 and CH25H regulate effector trogocytosis and anti-tumor activities of endogenous and immunotherapeutic cytotoxic T lymphocytes [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9): 1342-1358.
- [29] Tan JT, Ng MK, Bursill CA. The role of high-density lipoproteins in the regulation of angiogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(2): 184-193.
- [30] Van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, et al. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(4): 550-557.
- [31] Chen H, Chu LY, Li XH, et al. ApoB/ApoA-1 ratio as a novel prognostic predictor in patients with primary small cell carcinoma of the esophagus [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 610.
- [32] 冯哲文, 田名伟, 寇天阔, 等. 内脏脂肪组织与结直肠癌发病

- 风险及预后关系研究进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42 (8): 953-957.
- [33] 宋建宁, 李俊, 杨望, 等. 全身免疫炎症评分与结直肠癌临床病理特征的相关性分析 [J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20 (10): 1091-1097.
- [34] Lee CH, Lui DTW, Lam KSL. Adipocyte fatty acid-binding protein, cardiovascular diseases and mortality [J]. Front Immunol, 2021, 12: 589206.
- [35] Chen L, Dai P, Liu L, et al. The lipid-metabolism enzyme ECI2 reduces neutrophil extracellular traps formation for colorectal cancer suppression [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7184.
- [36] Himbert C, Ose J, Nattenmüller J, et al. Body fatness, adipose tissue compartments, and biomarkers of inflammation and angiogenesis in colorectal cancer: The ColoCare Study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(1): 76-82.
- [37] Gordito Soler M, López-González ÁA, Vallejos D, et al. Usefulness of body fat and visceral fat determined by bioimpedanciometry versus body mass index and waist circumference in predicting elevated values of different risk scales for non-alcoholic fatty liver disease [J]. Nutrients, 2024, 16(13): 2160.
- [38] Sui YH, Luo WJ, Xu QY, et al. Dietary saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid oppositely affect hepatic NOD-like receptor protein 3 inflammasome through regulating nuclear factor-kappa B activation [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(8): 2533-2544.
- [39] Sutter AG, Palanisamy AP, Lench JH, et al. Dietary Saturated Fat Promotes Development of Hepatic Inflammation Through Toll-Like Receptor 4 in Mice [J]. J Cell Biochem, 2016, 117 (7): 1613-1621.
- [40] o'Rourke RW. Obesity and cancer: at the crossroads of cellular metabolism and proliferation [J]. Surg Obes Relat Dis, 2014, 10(6): 1208-1219.
- [41] Yu YC, Paragomi P, Jin A, et al. Low-carbohydrate diet score and the risk of colorectal cancer: findings from the Singapore Chinese Health Study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2023, 32 (6): 802-808.
- [42] Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015, 18(5): 515-520.
- [43] Zhang C, Zhang M, Pang X, et al. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations [J]. Isme J, 2012, 6(10): 1848-1857.
- [44] Schulz MD, Atay C, Heringer J, et al. High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity [J]. Nature, 2014, 514(7523): 508-512.
- [45] Albillos A, De Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy [J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 558-577.
- [46] Yu Y, Cai Y, Yang B, et al. High-fat diet enhances the liver metastasis potential of colorectal cancer through microbiota dysbiosis [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(11): 2573.
- [47] Guillonneau X, Eandi CM, Paques M, et al. On phagocytes and macular degeneration [J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 61: 98-128.
- [48] Chae YR, Lee YR, Kim YS, et al. Diet-induced gut dysbiosis and leaky gut syndrome [J]. J Microbiol Biotechnol, 2024, 34 (4): 747-756.
- [49] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2007, 56 (7): 1761-1772.
- [50] Li Y, Su X, Rohatgi N, et al. Hepatic lipids promote liver metastasis [J]. JCI Insight, 2020, 5(17): e136215.
- [51] Strathearn LS, Stepanov AI, Font-Burgada J. Inflammation in primary and metastatic liver tumorigenesis-under the influence of alcohol and high-fat diets [J]. Nutrients, 2020, 12(4): 933.
- [52] Beyaz S, Mana MD, Roper J, et al. High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors [J]. Nature, 2016, 531(7592): 53-58.
- [53] 杨佳, 于君. 高脂饮食、肠道菌群代谢与结直肠癌 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(2): 134-138.
- [54] Krishnan ST, Winkler D, Creek D, et al. Staging of colorectal cancer using lipid biomarkers and machine learning [J]. Metabolomics, 2023, 19(10): 84.
- [55] Declercq V, Memurray DN, Chapkin RS. Obesity promotes colonic stem cell expansion during cancer initiation [J]. Cancer Lett, 2015, 369(2): 336-343.
- [56] Li Y, He X, Ding Y, et al. Statin uses and mortality in colorectal cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Med, 2019, 8(6): 3305-3313.
- [57] Taniguchi K, Sugihara K, Miura T, et al. Cholesterol synthesis is essential for the growth of liver metastasis-prone colorectal cancer cells [J]. Cancer Sci, 2024, 115(11): 3817-3828.
- [58] 刘强, 焦英伟. 西妥昔单抗联合辛伐他汀治疗 K-ras 突变型结直肠癌肝转移的疗效评价 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48(23): 2950-2953.
- [59] Alabraba E, Ibrahim H, Olaru A, et al. Retrospective cohort study of statin therapy effect on resected colorectal liver metastases [J]. World J Gastrointest Surg, 2020, 12(2): 34-44.

(收稿日期:2025-04-21;修回日期:2025-05-22)

(本文编辑:侯晓林)