DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240112

基于生物信息学方法和免疫组化分析*FASN*在宫颈癌组织的表达及临床意义

徐欣，张珊，廖丽鑫，郭钰珍*

［兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030］

【摘要】目的 利用生物信息学方法和免疫组化分析脂肪酸合酶（FASN）在宫颈癌（CC）组织中的表达水平及相应的临床意义。**方法** 从癌症基因组图谱（TCGA）数据库中下载CC患者的RNA测序数据及临床信息，通过R4.2.2提取*FASN*表达数据，并结合患者的临床特征，探讨*FASN*在CC组织中的表达水平、与临床特征的相关性以及患者预后的关系。同时，通过基因集富集（GSEA）揭示*FASN*相关的生物学功能和信号通路。最后，通过免疫组化实验证实了*FASN*在CC组织中的表达，并分析了*FASN*表达的免疫组化（IHC）评分与临床特征的相关性。**结果** （1）TCGA数据库及本研究的临床标本均证实，与癌旁组织相比，*FASN*在CC组织中呈现高表达（$P<0.001$，$P=0.028\ 5$），并与淋巴结转移和病理分级显著相关（$P<0.001$，$P=0.029$；$P=0.012$，$P=0.047$）。（2）*FASN*在CC患者中表达水平较高者，其总生存期与无进展生存期明显缩短（$P<0.001$，$P<0.001$）。（3）*FASN*表达的IHC高评分组CC患者的身体质量指数（BMI）显著高于低评分组（$P<0.001$）。（4）HPV感染状态对于*FASN*表达的IHC评分高低具有显著差异性（$P<0.001$）。（5）*FASN*高表达CC患者的基因富集在癌症途径、细胞外基质-受体相关作用、氮代谢、黑色素瘤和肌动蛋白细胞骨架等调节通路。**结论** *FASN*在CC组织中高表达，且与患者淋巴结转移、病理分级、HPV感染状态、BMI和不良预后相关，有望成为诊断CC的新兴生物标志物及治疗靶点。

【关键词】脂肪酸合酶；宫颈癌；免疫组化；生物信息学；临床意义

中图分类号：R737.33 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965（2024）01-0101-07

Expression and clinical significance of *FASN* in cervical cancer tissues based on bioinformatics methods and immunohistochemical analysis

Xu Xin, Zhang Shan, Liao Lixin, Guo Yuzhen*

(The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】Objective To analyze the expression level and clinical significance of fatty acid synthase (FASN) in cervical cancer (CC) tissues using bioinformatics methods and immunohistochemical analysis. **Methods** RNA sequencing data and clinical information of CC patients were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. *FASN* expression data were extracted using R4.2.2. Subsequently, taking into account the clinical characteristics of the patients, the study explored the expression levels of *FASN* in CC tissues, their correlation with clinical features, and the prognosis of the patient. Additionally, Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was

收稿日期：2023-11-23；**修回日期：**2024-02-16

基金项目：甘肃省自然科学基金项目（17JR5RA242）

通信作者：郭钰珍（1965-），女，甘肃兰州人，教授，主任医师，主要从事妇科肿瘤及微创、妇科内分泌的研究。E-mail：guoyz@lzu.edu.cn

employed to identify the biological functions and signaling pathways associated with *FASN*. Finally, the expression of *FASN* in CC tissues was validated through immunohistochemical experiments, and the correlation between immunohistochemistry (IHC) scores of *FASN* expression and clinical features was analyzed. **Results** (1) Both the TCGA database and the clinical specimens from this study verified that *FASN* was highly expressed in CC tissues compared to paracancerous tissues (P<0.001, P=0.028 5). Moreover, *FASN* expression was significantly associated with lymph node metastasis and pathological grading (P<0.001, P=0.029; P=0.012, P=0.047). (2) Both overall survival and progression-free survival were significantly shorter in CC patients with higher levels of *FASN* expression (P<0.001, P<0.001). (3) The body mass index (BMI) was notably higher in CC patients with high *FASN* IHC scores compared to those with low scores (P<0.001). (4) The human papillomavirus (HPV) infection status significantly varied between high and low IHC *FASN* expression (P<0.001). (5) Genes from CC patients with high *FASN* expression were enriched in regulatory pathways including cancer pathways, extracellular matrix-receptor interactions, nitrogen metabolism, melanoma, and actin cytoskeleton. **Conclusion** *FASN* exhibited high expression levels in CC tissues and demonstrated correlations with lymph node metastasis, pathological grade, HPV infection status, BMI, and poor prognosis. Consequently, These associations indicate its potential as a promising biomarker and therapeutic target for the diagnosis of CC.

【Keywords】Fatty acid synthase; Cervical cancer; Immunohistochemistry; Bioinformatics; Clinical significance

宫颈癌（Cervical Cancer，CC）是我国女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一[1]，是女性癌症死亡的第四大常见原因[2]。CC的主要原因被认为是持续的人乳头瘤病毒（Human Papillomavirus，HPV）感染，以HPV16及HPV18最常见[3]。CC的不良预后和高死亡率主要归因于其癌细胞的转移，尤其是淋巴结转移（Lymph Node Metastasis，LNM）[4]。对于早期CC患者，LNM是术后补充治疗的主要依据，因此通常采用系统性淋巴结切除治疗以确定LNM的发生，然而，这一策略同时导致了一定数量未发生LNM的CC患者接受了非必要的手术，从而引发了非必要的手术风险[5]。目前，CC治疗的核心策略仍主要包括手术、放疗和化疗的单独或综合应用[6-7]。然而，放疗和化疗可能引发的显著全身毒性以及患者可能出现的耐药性，这些因素有可能对患者的预后产生不利影响[8]。除此之外，大约15%~61%的CC患者会在第一次治疗后的2年内发生转移[9]。因此，有必要筛选术前准确评估LNM和CC治疗中的有效靶点，并开发安全的治疗策略，以更好地满足治疗的需要。

脂肪酸合酶（Fatty Acid Synthase，FASN）是一种在细胞质中参与脂肪从头合成的关键多功能酶[10]，通过催化乙酰辅酶A、丙二酰辅酶A和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸合成长链脂肪酸[11]。除肝脏、脂肪、哺乳期乳腺组织外，大多数组织的*FASN*表达通常较低，但是在多种肿瘤组织中，如结直肠腺癌、骨肉瘤、肾母细胞瘤、上皮性卵巢癌等，*FASN*均呈过度表达[12-14]。*FASN*不仅影响肿瘤的侵袭和转移，而且与肿瘤患者较差的预后和化疗的耐药性有关[15]。研究报道指出，*FASN*通过调控脂滴积累促进上皮-间充质转化和淋巴管生成[16]，从而在CC患者的LNM中发挥关键作用。此外，研究还表明，*FASN*通过调节胆固醇的重新编码激活脂质相关的c-Src/AKT/FAK信号通路，增强细胞迁移和侵袭；同时，通过分泌PDGF-AA/IGFBP3诱导淋巴管生成[17]，进一步强调了*FASN*在CC的LNM中的重要性。尽管国际上已有关于*FASN*在多种恶性肿瘤中的研究，但国内关于*FASN*在CC的表达及其临床意义的研究尚未充分报道。因此，我们通过免疫组化实验证实了*FASN*在CC中的表达情况，这有助于了解CC的基因组学和分子发病机制，并确定有效的生物标志物，来开发CC新的治疗靶点和寻找更精确的治疗方法。

1 数据与方法

1.1 数据的提取及差异分析

从TCGA数据库（https://portal.gdc.cancer.gov/）下载了CC患者的RNA测序数据及临床信息（包括306名CC患者和3名正常患者），通过R4.2.2提取*FASN*基因表达数据后，使用R4.2.2的“limma”包对*FASN*在CC组织和正常宫颈组织的表达进行了差异化分析，并用“beeswarm”包进行了可视化。

1.2 癌和癌旁组织的收集

2022年8月至2023年11月期间，在兰州大学

第二医院收集了63例CC患者的癌组织和相应癌旁组织标本，在-80℃的条件保存，旨在进行关于CC组织中FASN蛋白表达的研究。纳入标准：（1）患者病例信息完整；（2）术前未接受放疗、化疗等辅助治疗；（3）T1N0M0-T2N0M0患者；（4）术后病理组织学检查确诊为CC；（5）手术成功取得患者癌及癌旁组织。排除标准：（1）合并其他原发性肿瘤病史；（2）合并严重心、脑、肝等疾病；（3）术后合并严重并发症；（4）继发性CC。所有纳入患者均签署了书面知情同意书，并获得兰州大学第二医院伦理委员会批准（编号：2023A-425）。

1.3 预后和临床相关性分析

首先将306名CC患者的*FASN*表达数据、临床信息与生存信息进行合并，再使用R4.2.2中的“survival”包对CC患者进行Kaplan-Meier生存分析，包括总生存期（Overall Survival，OS）和无进展生存期（Progression Free Survival，PFS）。通过单变量和多变量Cox回归，分析影响CC患者的预后因素，其次用Wilcoxon秩和检验分析*FASN*表达数据与临床病理特征之间的相关性。

1.4 免疫组化实验验证

对收集到的CC组织和相应的癌旁组织进行包埋，制备了1个组织芯片，包含63对CC组织和癌旁组织。组织芯片切片首先在二甲苯中脱蜡，然后通过pH=9.0的EDTA抗原修复液进行抗原修复。为了消除内源性过氧化物酶的干扰，将组织芯片切片放入3%H_2O_2中，在室温避光条件下处理25 min。在4℃的条件下，将组织芯片切片与*FASN*抗体（Proteintech，稀释1∶200）孵育一夜，接下来，在组织芯片切片上滴加二抗之后，室温孵育50 min，再与3，3'—二氨基联苯胺进行显色反应2 min，显色后，用自来水冲洗切片，然后用苏木精进行细胞核的复染。最后，通过脱水步骤完成封片。将组织芯片切片置于显微镜下观察实验结果，根据细胞的染色强度和组织中阳性细胞所占百分比来评定免疫组化染色的结果。染色阳性细胞占比评分：76%～100%（4），51%～75%（3），26%～50%（2），0%～25%（1）；细胞染色强度评分如下：强度（3），中度（2），弱（1），阴性（0）。通过两项评分相乘得到免疫组化评分（Immunohistochemistry score，IHC score），范围是0~12分，其中≤4分为低表达，>4分为高表达。评分过程由两名兰州大学第二医院病理教研室的专家采用双盲法，结果使用Image Pro Plus6.0软件双进行量化审阅评定。

我们收集了相应的临床病理信息（见表1），将*FASN*表达的免疫组化（Immunohistochemistry，IHC）评分分为高、低评分组，分析了*FASN*表达的IHC高低评分与CC患者临床特征之间的相关性。

表1 63例宫颈癌患者的一般资料

Table1 General information on 63 patients with cervical cancer

临床特征	分组	例数（例）	百分比（%）
年龄（岁）	<48	24	38.1
	≥48	39	61.9
肿瘤大小（cm）	≤4	43	68.2
	>4	20	31.7
临床分期（TNM）	Ⅰ期	51	81.0
	Ⅱ期	12	19.0
病理分级	G1+G2	47	74.6
	G3+G4	16	25.4
淋巴结转移	否	55	87.3
	是	8	12.7
脉管浸润	否	35	55.6
	是	28	44.4
神经浸润	否	55	87.3
	是	8	12.7
肌层浸润	<1/2	28	44.4
	≥1/2	35	55.6
HPV感染	阳性	60	95.2
	阴性	3	4.8
BMI（kg/m^2）	<23	21	33.3
	23~24.9	22	34.9
	≥25	20	31.8

1.5 基因集富集（Gene Set Enrichment Analysis，GSEA）

根据CC患者*FASN*表达的中位数，将CC患者分为高、低表达组，进行GSEA分析。

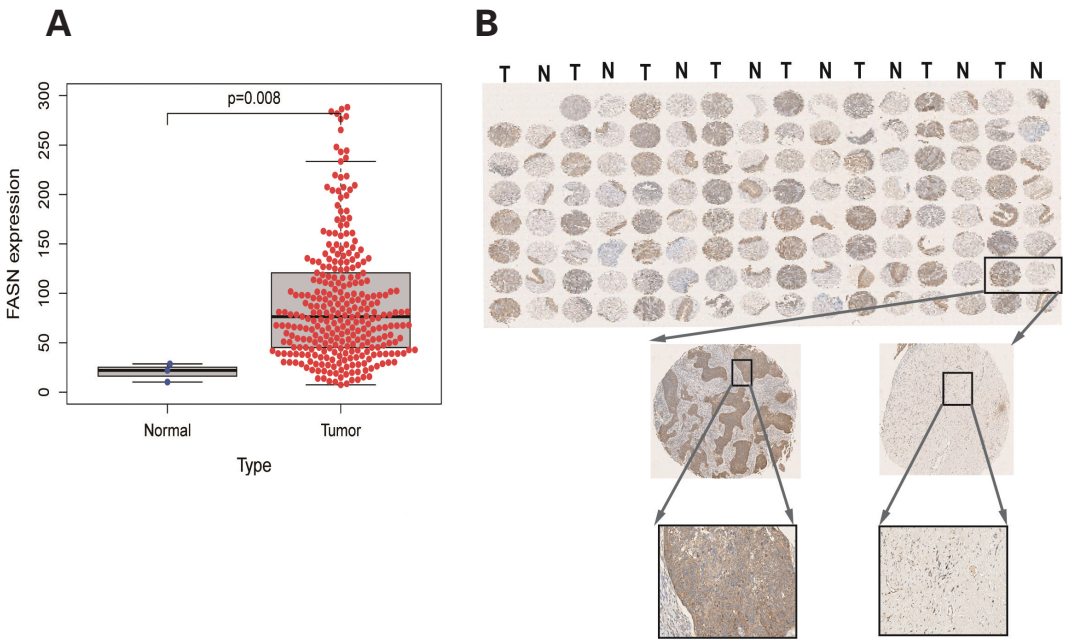
1.6 统计学方法

以上所有的数据分析都使用R4.2.2和SPSS26.0进行。采用卡方或*t*检验分析*FASN*表达的IHC高低评分与CC患者临床特征之间的相关性；$P<0.05$认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 与癌旁组织相比，*FASN*在CC组织中呈现高表达

基于TCGA数据库，结合*FASN*在所提取临床样本的表达，差异分析结果显示，*FASN*在CC组织中呈高表达（见图1A，$P=0.008$），并且免疫组化实验更加证实了这一结果（见图1B、表2，$P=0.028\ 5$）。



A：与正常宫颈组织相比，*FASN*在CC组织中呈现高表达；B：免疫组化实验证实*FASN*在CC组织中高表达。

图1　与癌旁组织相比，*FASN*在CC组织中呈高表达

Figure 1　*FASN* was highly expressed in CC tissues compared to paracancerous tissues

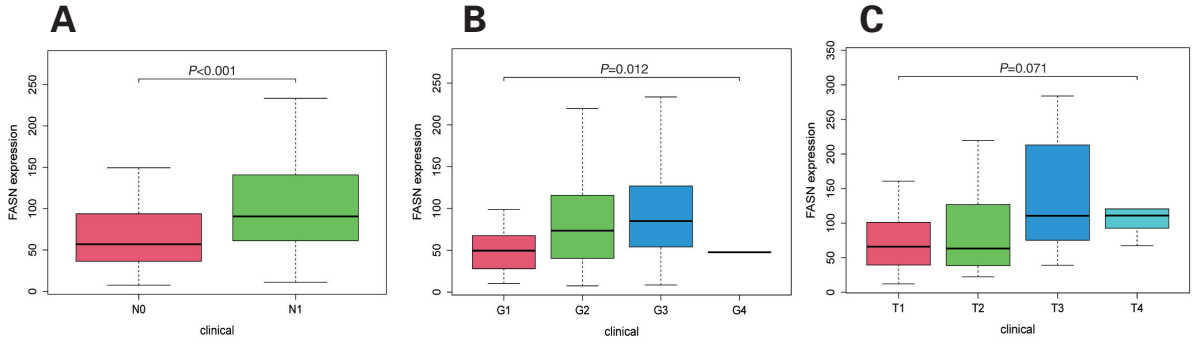
表2　*FASN*在宫颈癌组织中高表达

Table2　Overexpression of *FASN* gene in cervical cancer and paracancer normal tissue

临床样本	*FASN* 表达（*n*，%）		χ^2	*P*
	低	高		
宫颈癌组织	26（41.3）	37（58.7）	4.795	0.028 5
癌旁组织	53（84.1）	10（15.9）		

2.2　*FASN*表达水平与CC患者的病理分级、LNM、BMI及HPV感染状态相关

基于TCGA数据库306名CC患者的临床信息，Wilcoxon秩和检验分析得出，*FASN*高表达的CC患者，淋巴结转移的可能性越大（见图2A，*P*<0.001）；随着病理分级的升高，CC患者的*FASN*表达水平也升高（见图2B，*P*=0.012），*FASN*的表达水平随着肿瘤的增大跟浸润深度的增加而上升，但没有统计学意义（见图2C，*P*=0.071）。随后本研究收集兰州大学第二医院63例CC患者的临床信息，结合免疫组化的实验结果，通过卡方检验得出*FASN*表达水平与CC患者的病理分级和淋巴结转移有关（见表3，*P*=0.047，*P*=0.029），通过*t*检验得出HPV感染状态对于*FASN*高、低表达组具有显著差异性（见表3，*P*<0.001），*FASN*高表达CC患者的身体质量指数（Body Mass Index，BMI）显著高于低表达组（见表3，*P*<0.001）。



A：CC患者*FASN*表达较高与淋巴结转移有关；B：随着病理分级的增加，CC患者的*FASN*表达水平显著升高；C：*FASN*表达水平随着CC患者肿瘤大小和浸润范围的增加而升高。

图2　*FASN*表达水平与CC患者的病理分级、LNM相关

Figure 2　*FASN* expression level correlates with pathological grading and LNM in CC patients

表3 CC组织中*FASN*的表达与其临床特征的相关性

Table3 Correlation of *FASN* expression in CC tissues with their clinical characteristics

临床特征	例数（例）	*FASN*表达 高	*FASN*表达 低	χ^2/t	*P*
年龄（岁）					
<48	24	14	10	0.063①	0.801
≥48	39	23	16		
肿瘤大小（cm）					
≤4	43	24	19	0.268①	0.604
>4	20	13	7		
临床分期					
Ⅰ	51	31	20	0.659①	0.417
Ⅱ	12	6	6		
病理分级					
G1+G2	47	24	23	3.926①	0.047
G3+G4	16	13	3		
淋巴结转移					
否	55	34	21	4.775①	0.029
是	8	3	5		
脉管浸润					
否	35	19	17	1.995①	0.158
是	28	18	9		
神经浸润					
否	55	31	24	0.825①	0.364
是	8	6	2		
肌层浸润					
<1/2	28	15	13	0.958①	0.328
≥1/2	35	22	13		
HPV感染					
阳性	60	36	24	<0.001②	<0.001
阴性	3	1	2		
BMI（kg/m²）					
<23	21	12	9		
23~24.9	22	8	14	<0.001②	<0.001
≥25	20	17	3		

注：①为χ^2值，②为*t*值

2.3 FASN表达较高的CC患者预后较差

基于TCGA数据库，Kaplan-Meier生存分析结果表明，*FASN*表达水平与CC患者的OS和PFS有关，并且*FASN*高表达的CC患者的OS与PFS明显低于*FASN*低表达的CC患者（见图3A、3B，*P*<0.001，*P*<0.001）；除此之外，单变量和多变量COX回归分析得到，淋巴结转移和*FASN*表达水平与CC患者的预后显著相关（见表4、5），并且可能是CC患者的独立预后因素。

表4 单变量COX回归分析

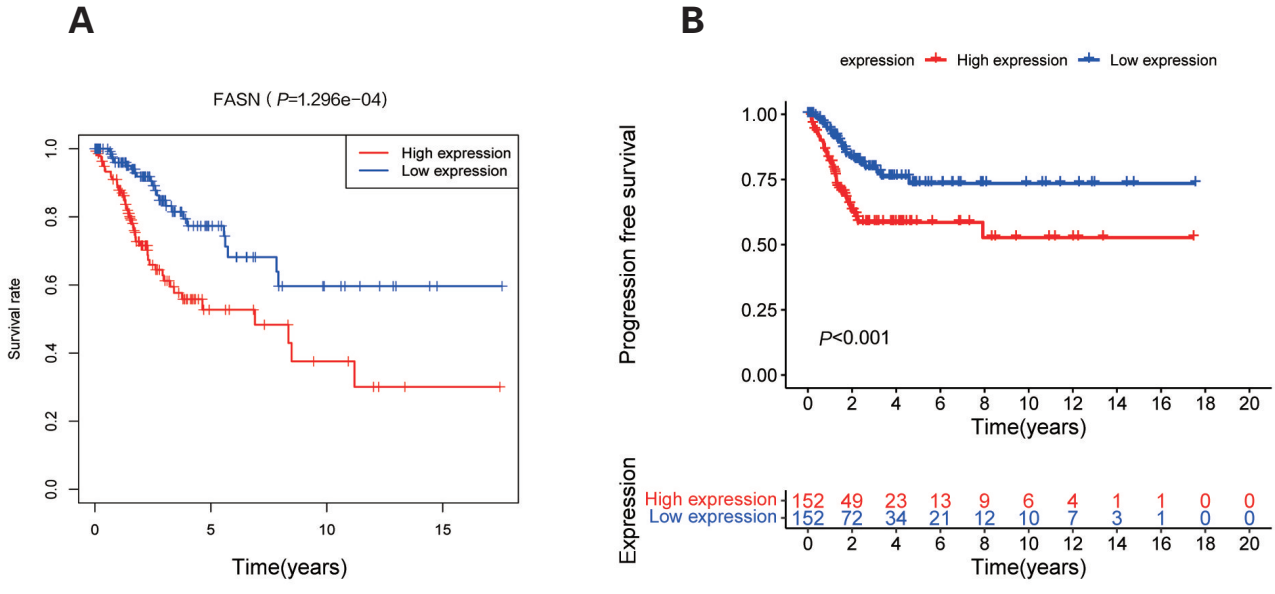
Table4 Univariate COX regression analysis

临床特征	HR	HR.95L	HR.95H	*P*
年龄（岁）	0.996	0.966	1.028	0.812
病理分级	1.047	0.593	1.849	0.875
T	1.613	0.938	2.772	0.084
N	4.040	1.926	8.471	<0.001
FASN	1.004	1.002	1.008	0.001

表5 多变量COX回归分析

Table 5 Multivariate COX regression analysis

临床特征	HR	HR.95L	HR.95H	*P*
年龄（岁）	0.983	0.950	1.018	0.341
病理分级	0.995	0.521	1.899	0.988
T	1.374	0.765	2.468	0.287
N	3.644	1.720	7.718	<0.001
FASN	1.005	1.001	1.008	0.014



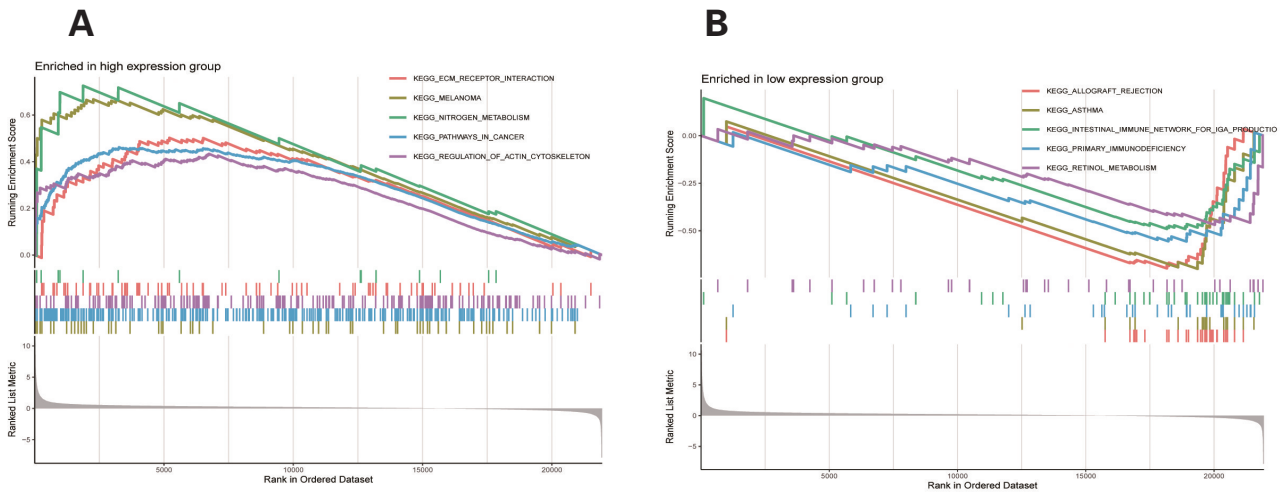
A：*FASN*表达较高的CC患者总生存期较短；B：*FASN*表达较高的CC患者无进展生存期较短。

图3 *FASN*表达较高的CC患者预后较差

Figure 3 CC patients with higher *FASN* expression have poorer prognosis

2.4 *FASN*在CC进展中潜在的分子机制

GSEA分析预测了*FASN*影响CC增殖和侵袭可能存在的下游通路，结果显示*FASN*表达水平较高的CC患者的基因富集在癌症途径、细胞外基质-受体相互作用、黑色素瘤、氮代谢和肌动蛋白细胞骨架的调节通路（见图4A、4B）。



A：*FASN*高表达的基因富集分析；B：*FASN*低表达的基因富集分析。

图4 *FASN*在CC进展中潜在的分子机制

Figure 4 Potential molecular mechanisms of *FASN* in CC progression

3 讨论

本研究分析了*FASN*在CC组织中的表达及临床意义，并用免疫组化得到了验证。*FASN*在CC组织中表达升高，并与患者LNM、病理分级、BMI及HPV感染状态等临床特征相关，而且可能影响CC患者的预后。此外，本研究初步探索了*FASN*影响CC发生、发展的分子机制，表明*FASN*可能是CC诊断的潜在分子标志物及靶向治疗的靶点。

*FASN*基因位于人类染色体17*q*上，既是基因重排的常见位点，也是许多癌基因扩增的位置[18]。与正常细胞相比，肿瘤细胞在有氧条件下消耗大量的葡萄糖并且产生乳酸[19]，在此过程中，高水平的碳通量和从头合成内源性脂肪酸的增加都可能影响肿瘤细胞基因表型的突变[20-21]。*FASN*通过参与丝裂原活化蛋白激酶通路或PI3K/Akt信号通路调节肿瘤细胞的脂质代谢[15,22]，其过度表达通常发生在许多上皮性癌症及其癌前病变中，并且与癌症的LNM和复发有关[23]。

LNM往往导致癌症患者预后不良，并且存在LNM的癌症患者复发率和远处转移率较高[24]。有关研究表明，在小鼠黑色素瘤模型中，*FASN*能够抑制细胞凋亡，从而促进黑色素瘤细胞生长和LNM[25]。此外，*FASN*在近一半以上乳腺癌细胞中过表达，并与患者LNM和远处转移显著相关[26]，雌激素相关受体α的高表达能够促使脂质的从头合成，而*FASN*的表达水平也随之上升，进而推动脂质的重编程，这一机制与雌激素依赖型子宫内膜癌的LNM存在关联[27]。本研究得出*FASN*表达水平与CC患者LNM显著相关，并且免疫组化实验结果证实了这一关联，因此，综合考虑本研究的基因富集分析，*FASN*表达水平在CC发生和发展过程中发挥着重要功能。先前的相关研究也指出，*FASN*的表达水平是CC患者的独立预后因素，而且其表达水平与CC患者的LNM密切相关[16]，这与我们的研究结果一致。

近年来，脂质代谢和肿瘤的关系引起了广泛关注，而*FASN*在脂质代谢中扮演着关键角色[16]，多项研究表明，*FASN*是一个备受关注的癌症治疗靶点[28-29]。*FASN*抑制剂已经成为广泛研究的焦点，处于Ⅱ期临床试验（NCT03179904）的*FASN*抑制剂TVB-2640展现出巨大的临床转化潜力，与曲妥珠单抗及紫杉醇联合使用在$HER2^+$的晚期乳腺癌患者中显示出效果[29]。*FASN*抑制剂奥利司他本是一种减肥药，但在妇科肿瘤如子宫内膜癌中，通过阻断*FASN*的合成来抑制子宫内膜癌细胞的生长[30]。研究显示，*FASN*抑制剂C75和Cerulenin在体内和体外实验中减少了CC的LNM[17]，为转移和复发性CC的治疗提供了新的思路。此外，*FASN*

抑制剂能够导致4种CC细胞系（C-33A、ME-180、HeLa和SiHa细胞）增殖减慢，且诱导细胞凋亡[31]，与C-33A和ME-180细胞系相比，HPV16阳性的SiHa细胞和HPV18阳性的HeLa细胞显示更大的细胞增殖减少，本研究提示HPV感染状态对*FASN*表达水平的高低有显著差异性，这需要我们进一步关注HPV感染和*FASN*表达之间的关系。

本研究也存在一定的不足之处，首先，组织芯片样本随访不足，无法验证*FASN*与患者预后之间的关系；其次，尚未通过实验的深入来验证*FASN*影响CC进展的分子机制；最后，*FASN*靶向抑制剂对于CC细胞的抑制作用尚待进一步探索。

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.

[2] CANFELL K, KIM J J, BRISSON M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries[J]. Lancet, 2020, 395(10224): 591-603.

[3] PIÑA-SÁNCHEZ P. Human papillomavirus: Challenges and opportunities for the control of cervical cancer[J]. Arch Med Res, 2022, 53(8): 753-769.

[4] OLAWAIYE A B, BAKER T P, WASHINGTON M K, et al. The new (Version 9) American Joint Committee on cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(4): 287-298.

[5] SCHMELER K M, PAREJA R, LOPEZ B A, et al. ConCerv: A prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2021, 31(10): 1317-1325.

[6] MAYADEV J S, KE G, MAHANTSHETTY U, et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2022, 32(3): 436-445.

[7] FENG C H, MELL L K, SHARABI A B, et al. Immunotherapy with radiotherapy and chemoradiotherapy for cervical cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2020, 30(4): 273-280.

[8] MUSUNURU H B, PIFER P M, MOHINDRA P, et al. Advances in management of locally advanced cervical cancer[J]. Indian J Med Res, 2021, 154(2): 248-261.

[9] FERRALL L, LIN K Y, RODEN R, et al. Cervical cancer immunotherapy: Facts and hopes[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(18): 4953-4973.

[10] XIAO Y, YANG Y, XIONG H, et al. The implications of FASN in immune cell biology and related diseases[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(1): 88.

[11] JIANG H, GAN T, ZHANG J, et al. The structures and bioactivities of fatty acid synthase inhibitors[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(39): 7081-7101.

[12] LI C, ZHANG L, QIU Z, et al. Key molecules of fatty acid metabolism in gastric cancer[J]. Biomolecules, 2022, 12(5): 706.

[13] WEI W, QIN B, WEN W, et al. FBXW7βloss-of-function enhances FASN-mediated lipogenesis and promotes colorectal cancer growth[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 187.

[14] 孙东雷, 赵田禾, 赵曼羽, 等. 脂肪酸合成酶作为癌症治疗靶点的生物信息学分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(3): 508-513.

[15] ZHANG J, SONG Y, SHI Q, et al. Research progress on FASN and MGLL in the regulation of abnormal lipid metabolism and the relationship between tumor invasion and metastasis[J]. Front Med, 2021, 15(5): 649-656.

[16] SHANG C, LI Y, HE T, et al. The prognostic miR-532-5p-correlated ceRNA-mediated lipid droplet accumulation drives nodal metastasis of cervical cancer[J]. J Adv Res, 2022, 37: 169-184.

[17] DU Q, LIU P, ZHANG C, et al. FASN promotes lymph node metastasis in cervical cancer via cholesterol reprogramming and lymphangiogenesis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 488.

[18] FHU C W, ALI A. Fatty acid synthase: An emerging target in cancer[J]. Molecules, 2020, 25(17): 3935.

[19] ZHU L, ZHU X, WU Y. Effects of glucose metabolism, lipid metabolism, and glutamine metabolism on tumor microenvironment and clinical implications[J]. Biomolecules, 2022, 12(4): 580.

[20] BROADFIELD L A, PANE A A, TALEBI A, et al. Lipid metabolism in cancer: New perspectives and emerging mechanisms[J]. Dev Cell, 2021, 56(10): 1363-1393.

[21] BIAN X, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. J Exp Med, 2021, 218(1): e20201606.

[22] SCHROEDER B, VANDER S T, ESPINOZA I, et al. Fatty acid synthase (FASN) regulates the mitochondrial priming of cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (11): 977.

[23] XIAO J, SHEN K, LIU K, et al. Obesity promotes lipid accumulation in lymph node metastasis of gastric cancer:

（下转第116页）