

2020,166:112437.

- [18] FENG W, NIU S, CHANG Y, et al. Design of rapid detection system for five major carbapenemase families (bla KPC, bla NDM, bla VIM, bla IMP and bla OXA-48-like) by colorimetric loop-mediated isothermal amplification [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1865-1874.
- [19] MECHAL Y, BENAÏSSA E, EL M N, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 1069.
- [20] NORDMANN P, POIREL L. Epidemiology and diagnosis

tics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7): S521-S528.

- [21] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 671-680.
- [22] 张露方, 耿荣华, 曲芬. 耐碳青霉烯肠杆菌科细菌的流行病学特点以及抗生素应用策略[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(9): 1008-1014.

(收稿日期: 2021-11-11 修回日期: 2022-04-13)

• 综述 • DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 14. 033

胆固醇在肝癌中的作用机制研究进展

张娇弟¹综述, 刘欣跃^{1,2△}审校

兰州大学第二医院: 1. 药物基因组学实验室; 2. 检验医学中心, 甘肃兰州 730000

关键词: 胆固醇; 肝癌; 作用机制; 药物靶点
中图法分类号: R446.1 **文献标志码:** A

文章编号: 1672-9455(2022)14-2004-04

胆固醇是维持细胞结构所必需的基本分子, 对各种正常的生物功能至关重要, 其代谢异常除增加肥胖、心血管疾病等发生风险外, 也与肝细胞癌(HCC)的发生、发展密切相关^[1-2]。HCC是最常见的原发性肝癌类型, 与慢性肝病尤其是病毒性肝炎和代谢性脂肪性肝炎密切相关, 是全球第六大常见的癌症, 也是全球癌症死亡的第四大原因^[3]。尽管近年来肝癌的治疗已有所突破, 但预后仍较差, 治疗效果不理想^[4]。因此, 寻找新的生物标志物或进一步开发新的预测模型对肝癌的预防、治疗及干预具有重要的临床意义。最近的研究显示胆固醇在HCC的发生、发展、耐药性及预后判断等方面发挥着重要的作用^[5-7]。因此深入研究胆固醇在肝癌中的作用, 并阐明其关键的分子机制, 进而对患者采取有效干预措施, 将有可能进一步提高肝癌的诊治水平及改善患者整体生存预后。本文对近年来胆固醇在肝癌中的作用机制与潜在的药物靶点做一综述。

1 胆固醇在肝癌中的作用

1.1 膳食中胆固醇在肝癌中的作用 肝脏是维持体内胆固醇稳态的主要器官, 通过血液循环合成、储存、摄取和分泌胆固醇。研究表明高胆固醇摄入与肝癌发生、发展之间存在联系, 高膳食胆固醇可促进非酒精性脂肪性肝炎(NASH), 并使小鼠易于罹患NASH相关的肝癌^[8], 然而, 过量胆固醇摄入引起的肝毒性和肝癌发生的确切机制仍不清楚。有研究发现给予转基因丙型肝炎病毒核心基因(HCVcpTg)小鼠高胆固醇饮食可诱导肝细胞增殖增强, 肝内氧化和内质网

应激增强, 并且长期食用富含胆固醇的饮食可激活核转录因子(NF- κ B)和p62/Sqstm1-NRF2轴, 增强肝纤维化, 从而加速肝癌的发生^[9]。因此, 丙型肝炎病毒感染患者应避免高胆固醇饮食, 以防止脂肪性肝炎、肝纤维化和肝癌的发展。此外, ZHANG等^[10]研究发现, 高胆固醇膳食可通过诱导小鼠肠道菌群和代谢物的改变, 促进非酒精性脂肪性HCC(NAFLD-HCC)的形成, 长期高胆固醇膳食引起肠道细菌代谢产物改变, 导致小鼠脂肪肝变性、脂肪性肝炎、肝纤维化, 最终导致NAFLD-HCC。LIANG等^[11]也发现在二乙基亚硝胺处理的小鼠中, 胆固醇膳食诱导的NASH-HCC细胞比非胆固醇膳食诱导的脂肪变性-HCC细胞更大、数量更多, 与脂肪变性-HCC细胞相比, NASH-HCC细胞表现出更多的异常基因表达信号通路和更多的非同义体细胞突变, 在高胆固醇膳食小鼠相关的NASH-HCC细胞中发现了一些新的异常基因表达、突变和核心致癌途径, 其中包括代谢相关基因和复发突变基因。这些发现进一步深入了解了膳食中胆固醇与NASH和NASH-HCC之间的联系, 并提供了潜在的治疗靶点。

1.2 血清胆固醇在肝癌中的作用

1.2.1 血清胆固醇促进肝癌发生 虽然多项研究表明高胆固醇饮食与肝癌发生呈正相关^[9-11], 但血清胆固醇与肝癌风险之间的关系存在争议。韩国一项大规模研究显示, 随着血清胆固醇水平的升高, 肝癌的发病率降低^[12]。国内学者温艳等^[13]也发现随着总胆固醇水平的升高, 原发性肝癌的发病风险逐渐降低,

△ 通信作者, E-mail: liuxy@lzu.edu.cn.

但高血清胆固醇不太可能抑制原发性肝癌的发生和进展,因为原发性肝癌本身的后果也会导致高血清胆固醇。此外,有报道了 HCC 发生与高胆固醇血症呈正相关,可能因为 HCC 影响脂质代谢和生物合成^[14]。因此,需要对胆固醇在 HCC 发生过程中的关键分子或细胞调控因子进行更深入的研究。有研究发现脂肪酸合酶(FASN)异常激活和相关的新生脂肪生成在 HCC 发生过程中发挥重要作用,靶向 FASN 介导的从头脂肪生成能够在体内和体外抑制 HCC 细胞生长,然而 FASN 的缺失虽延迟了 HCC 细胞的体外生长,但并不能完全抑制 HCC 的发生,因此在没有从头脂肪生成的情况下,存在其他支持 HCC 细胞增殖和存活的机制^[15]。CHE 等^[16]的研究发现 FASN 的缺失促进了固醇调节元件结合蛋白 2 (Srebp2)的激活,从而触发了胆固醇的生成,通过 Srebp2 显性失活的形式(dnSrebp2)阻断胆固醇合成,可完全阻止 FASN 敲除小鼠中 sgPten/c-met 驱动的 HCC 发生,可能是因为 FASN 的缺失引发了体外和体内 3-羟基-3-甲基戊酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶(HMGCR)的代偿性上调和胆固醇生物合成,同时抑制 FASN 和 HMGCR 可能会阻止这种代谢适应,导致肝癌患者肿瘤生长的速度快速下降。因此,同时靶向从头脂肪生成和胆固醇生物合成可能是治疗和预防肝癌的一种非常有效的策略,并且同样的分子机制也可能发生在其他类型的肿瘤中,但肝癌细胞内胆固醇生物合成增加的生物学后果是否直接等同于全身胆固醇水平的升高仍然未知^[17]。

1.2.2 血清胆固醇影响肝癌预后 血清胆固醇在肝癌进展及预后中的潜在作用仍存在争议。日本的一项研究发现体质量指数(BMI)高($\geq 25.0\text{ kg/m}^2$)和低胆固醇($<160\text{ mg/dL}$)的个体肝癌相关的死亡风险明显增加,在将随访时间限制在 >5 年后,这些关联仍然存在,超重/肥胖、低血清胆固醇水平与肝癌相关病死率升高关系密切^[18]。另外有研究发现,与术前血清胆固醇水平($>100\text{ mg/dL}$)较高的患者相比,术前血清胆固醇水平较低的患者($<100\text{ mg/dL}$)的肝癌复发率更高^[19],这可能是因为前者术前肝功能储备较差。然而,胆固醇与肝癌预后关系背后的机制尚未完全阐明。肝癌的发展主要是由肿瘤抑制基因的功能缺失突变驱动的。CHAN 等^[17]发现,p90 核糖体 S6 激酶 2(RSK2)失活突变与人肝癌的侵袭性有关,从功能上恢复 RSK2 在天然 RSK2 缺失的乙型肝炎病毒(HBV)阳性 Hep3B 细胞中的表达在体外抑制了癌细胞的增殖和迁移,在体内抑制了致瘤性,可能的机制是 RSK2 失活突变减弱了依赖 *sos1/2* 的负反馈环,导致 MAPK 信号的激活,MAPK 信号的激活可增强胆固醇生物合成相关基因的表达。另外,该研究发现脂

质代谢重编程也在肝癌的发展中起着关键作用,但其潜在机制尚不完全清楚。LIU 等^[20]的研究显示 mi-croRNA-612 (miR-612)通过 PI3K/AKT2 和 Sp1/Nanog 信号通路抑制 HCC 的上皮间质转化(EMT)、干细胞特性和肿瘤转移,miR-612 水平低、线粒体三功能酶 α 亚基(HADHA)水平高的患者预后差,总生存期短,miR-612 通过 HADHA 介导的脂质代谢编程抑制侵袭性肿瘤、EMT 和 HCC 转移的形成。另外 ACSL4 是 acyl-CoA 合成酶(ACS)家族中的一员,已被鉴定为甲胎蛋白高表达 HCC 的新标志物,ACSL4 可以通过积累在 HCC 细胞内的甘油三酯、胆固醇和脂滴来调节脂肪生成。在机制上,ACSL4 通过 c-Myc 上调 HCC 细胞中的主要脂肪生成调节因子固醇调控元件结合蛋白 1(Srebp1)及其下游的脂肪生成酶,而 Srebp1 在 ACSL4 介导的脂肪生成调控及肝癌细胞增殖和转移中至关重要,临床数据显示 ACSL4 与 Srebp1 在 HCC 患者中的表达呈正相关,联合其他生物标志物可对 HCC 预后进行较好的预测,总之,该研究揭示了 ACSL4 调节脂质代谢并促进 HCC 进展的新机制^[21]。

2 靶向胆固醇对肝癌的治疗

2.1 以胆固醇代谢为靶点治疗肝癌 晚期肝癌的标准治疗药物是多激酶抑制剂索拉非尼和瑞格拉非尼,但它们的疗效有限^[22]。因此,急需寻找肝癌治疗的新的药物靶点。胆固醇生物合成异常是在 HCC 中经常观察到的一种代谢改变,基础研究和临床研究强调靶向胆固醇代谢结合已批准的化疗药物,以更好地治疗各种癌症。HMGCR 是胆固醇生物合成中的限速酶,是他汀类降胆固醇药物的靶标,在大型流行病学研究中,他汀类药物的使用可降低 HCC 发生的风险,表明胆固醇生物合成途径具有潜在的肿瘤形成支持作用^[23]。他汀类药物也被证明可以抑制培养的人 HCC 细胞增殖及小鼠 c-Myc 驱动的 HCC 发展^[16]。也有研究发现在肝癌中,洛伐他汀联合二十碳五烯酸(EPA)可调节 HMG-CoA 和低密度脂蛋白受体(LDLR)的表达,从而抑制 HepG2 细胞的增殖^[24]。在 ZHAO 等^[25]的研究中,通过给小鼠高胆固醇饮食和用阿托伐他汀(一种广泛使用的甲羟戊酸途径抑制剂)降低胆固醇来测试胆固醇对二乙基亚硝胺诱导的 HCC 进展的影响,发现在注射二乙基亚硝胺的小鼠中,高胆固醇饮食诱导了更多、更大的肝脏肿瘤,并增加了肺转移的发生风险,采用阿托伐他汀降低胆固醇可以减少这些影响。然而,HMGCR 抑制剂(他汀类药物)常用于心血管疾病的治疗,但关于其作为抗癌药物的作用仍有争议。越来越多的证据显示降胆固醇药物对肝癌具有预防和治疗的作用^[24-25],因此,开发降胆固醇药物对于肝癌及代谢相关的慢性疾病的治

疗是必要的。熊果酸(UA)是一种天然的五环萜类化合物,研究发现 UA 增加了 HCC 细胞的周期阻滞和凋亡,并降低了致癌生长信号因子的激活,且所有这些作用都在补充胆固醇后被明显逆转,这表明 UA 可通过降低胆固醇作用抑制 HCC 细胞生长^[26]。总之,这些结果表明,UA 是一种潜在的降胆固醇药物,可用于预防和治疗 HCC 患者和胆固醇相关的慢性疾病。此外,Genkwadaphnin (GD)是从芫花(百里香科)的花蕾中分离得到的一种瑞香烷二萜,脱氢胆固醇还原酶(DHCR24)是胆固醇生物合成途径的关键酶,参与脂筏的形成。研究发现干扰 DHCR24 可改变肝癌细胞的生长和迁移,GD 可抑制 DHCR24 的表达和活性,以及 DHCR24 介导的胆固醇生物合成和脂筏形成,进一步抑制肝癌细胞的侵袭和迁移,因此,通过影响 HCR24 介导的胆固醇代谢可能是一种有效的肝癌治疗策略,GD 可能是一种有前景的肝癌治疗药物^[27]。

2.2 胆固醇与肝癌治疗的耐药 对化疗或放疗有很强的耐药性是肝癌患者在常规治疗中面临的主要障碍之一。胆固醇代谢的改变与抗癌药物的耐药有关。WANG 等^[28]发现在肝癌细胞中,7-酮基胆固醇(7-KC)通过 PI3K/mTOR 信号通路上调 p-糖蛋白(P-gp)的表达,从而降低阿霉素的疗效。SUK 等^[29]也发现 NPC2(一种分泌性糖蛋白)下调和游离胆固醇积累通过增强肝癌细胞中 MAPK/AKT 信号通路作用而削弱索拉非尼的疗效。因此,NPC2 介导的游离胆固醇分泌可能是肝癌细胞对索拉非尼耐药的标志。ATHAVALLE 等^[30]在体外研究中发现,用低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)预处理 HCC 细胞可降低索拉非尼在 HCC 细胞中的细胞毒性。因此,胆固醇在对各种治疗药物的耐药性产生方面具有重要作用,需开展更多的临床研究,以了解高胆固醇与肝癌治疗反应的相关性,以及胆固醇或其代谢直接或间接干扰多种药物疗效的作用方式。

3 胆固醇调节肝癌相关的免疫细胞功能

胆固醇是细胞膜的重要组成部分,对受体介导的信号传导至关重要,因此可能影响免疫细胞的功能。有报道称,高胆固醇血症诱导造血干细胞(HSC)表观遗传改变,进而干扰自然杀伤 T 细胞(NKT)和 $\gamma\delta$ T 细胞的发育,此外,胆固醇还能影响树突状细胞(DCs)的抗原呈递^[30]。最近的研究表明,胆固醇可以影响基于 T 细胞的癌症免疫治疗的疗效^[31],CD8⁺ T 细胞存在于富含胆固醇的肿瘤微环境中,积聚胆固醇增强了 T 细胞内质网应激,可导致 T 细胞衰竭,因此,免疫治疗的效果下降,然而,T 细胞中胆固醇的减少恢复了这些细胞的抗肿瘤活性^[31]。QIN 等^[32]的研究发现血清胆固醇水平与人肝癌自然杀伤(NK)细胞的数量和

活性相关,胆固醇在 NK 细胞中积累并激活其对肝癌细胞的效应功能。此外,胆固醇对癌症相关免疫系统的影响是多方面的,并不局限于特定的细胞类型,如 YANG 等^[33]发现高水平的胆固醇通过促进 CD44 转位到脂筏和阻断脂筏外的 CD44-上皮型钙黏附素相互作用来抑制肝癌细胞的侵袭潜能,更重要的是下调 CD44 或促进其在脂筏内的滞留可能是治疗 HCC 的新策略。

4 小 结

综上所述,阻断胆固醇的合成和摄取对肿瘤的形成和生长具有抑制作用,但胆固醇在肝癌的发生、发展、预后及治疗中的作用仍有争议。虽然大多数研究表明,控制胆固醇水平可以防止肝癌的发生、发展,这促使一些研究者提倡在肝癌治疗中使用一些药物来降低胆固醇,但胆固醇是否是最合适的预测肝癌发生及预后的生物标志物尚不确定。因此,胆固醇在致癌信号通路及肿瘤微环境中的作用等问题有待更深入的研究,从而为肝癌的诊断、治疗及预后判断提供理论基础,为相关药物研发提供新的分子靶点及思路。

参考文献

- [1] SUN M, WANG W, LIU X, et al. Total cholesterol, alanine aminotransferase and the risk of primary liver cancer: a population-based prospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(18): e25746.
- [2] WEN Y, WANG G, CHEN H D, et al. Total cholesterol and the risk of primary liver cancer in Chinese males: a prospective cohort study [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020, 54(7): 753-759.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] LLOVET J M, HERNANDEZ-GEA V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2072-2079.
- [5] SUN H, LI L, LI W, et al. p53 transcriptionally regulates SQLE to repress cholesterol synthesis and tumor growth [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(10): e52537.
- [6] CHEN Z, CHEN L, SUN B, et al. LDLR inhibition promotes hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis by elevating intracellular cholesterol synthesis through the MEK/ERK signaling pathway [J]. *Mol Metab*, 2021, 51: 101230.
- [7] MONTERO J, MORALES A, LLACUNA L, et al. Mitochondrial cholesterol contributes to chemotherapy resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5246-5256.
- [8] TSUCHIDA T, LEE Y A, FUJIWARA N, et al. A simple

diet-and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 385-395.

[9] WANG X, TANAKA N, HU X, et al. A high-cholesterol diet promotes steatohepatitis and liver tumorigenesis in HCV core gene transgenic mice[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(6): 1713-1725.

[10] ZHANG X, COKER O O, CHU E S, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 761-774.

[11] LIANG J Q, TEOH N, XU L, et al. Dietary cholesterol promotes steatohepatitis related hepatocellular carcinoma through dysregulated metabolism and calcium signaling [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4490.

[12] KITAHARA C M, BERRINGTON D E, GONZALEZ A, FREEDAN N D, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1592-1598.

[13] 温艳, 王刚, 陈宏达, 等. 总胆固醇与男性原发性肝癌发病关系的前瞻性队列研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(7): 753-759.

[14] MAYENGBAN S S, SINGH A, PILLAI A D, et al. Influence of cholesterol on cancer progression and therapy[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(6): 101043.

[15] CAO D, SONG X, CHE L, et al. Both de novo synthesized and exogenous fatty acids support the growth of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Liver Int*, 2017, 37(1): 80-89.

[16] CHE L, CHI W, QIAO Y, et al. Cholesterol biosynthesis supports the growth of hepatocarcinoma lesions depleted of fatty acid synthase in mice and humans[J]. *Gut*, 2020, 69(1): 177-186.

[17] CHAN L K, HO D W, KAM C S, et al. RSK2-inactivating mutations potentiate MAPK signaling and support cholesterol metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 360-371.

[18] UKAWA S, TAMAKOSHI A, MURAKAMI Y, et al. Pooled analysis of the associations between body mass index, total cholesterol, and liver cancer-related mortality in Japan[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(8): 2089-2095.

[19] COLHOUN E D, FORSBERG C G, CHAVIN K D, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation[J]. *Surgery*, 2017, 161(3): 830-836.

[20] LIU Y, LU L L, WEN D, et al. miR-612 regulates invadopodia of hepatocellular carcinoma by HADHA-mediated lipid reprogramming[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 12.

[21] CHEN J, DING C, CHEN Y, et al. ACSL4 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma via c-Myc/SREBP1 pathway[J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 154-165.

[22] KUDO M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: 2017 update[J]. *Oncology*, 2017, 93(Suppl 1): 135-146.

[23] ZHOU Y Y, ZHU G Q, WANG Y, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 21753-21762.

[24] LIN C J, LIAO W C, LIN H J, et al. Statins attenuate helicobacter pylori CagA translocation and reduce incidence of gastric cancer; in vitro and population-based case-control studies[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146432.

[25] ZHAO Z, ZHONG L, HE K, et al. Cholesterol attenuated the progression of DEN-induced hepatocellular carcinoma via inhibiting SCAP mediated fatty acid de novo synthesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(4): 855-861.

[26] KIM G H, KAN S Y, KANG H, et al. Ursolic acid suppresses cholesterol biosynthesis and exerts anti-cancer effects in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4767.

[27] WU J, GUO L, QIU X, et al. Genkwadaphnin inhibits growth and invasion in hepatocellular carcinoma by blocking DHCR24-mediated cholesterol biosynthesis and lipid rafts formation[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(11): 1673-1685.

[28] WANG S F, CHOU Y C, MAZUMDER N, et al. 7-Ketocholesterol induces P-glycoprotein through PI3K/mTOR signaling in hepatoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(4): 548-560.

[29] SUK F M, WANG Y H, CHIU W C, et al. Secretory NPC2 protein-mediated free cholesterol levels were correlated with the sorafenib response in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8567.

[30] ATHAVALLE D, CHOUHAN S, PANDEY V, et al. Hepatocellular carcinoma-associated hypercholesterolemia; involvement of proprotein-convertase-subtilisin-kexin type-9 (PCSK9)[J]. *Cancer Metab*, 2018, 6: 16.

[31] MA X, BI E, LU Y, et al. Cholesterol induces CD8⁺ T cell exhaustion in the tumor microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143-156. e5.

[32] QIN W H, YANG Z S, LI M, et al. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1713-1727.

[33] YANG Z, QIN W, CHEN Y, et al. Cholesterol inhibits hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by promoting CD44 localization in lipid rafts[J]. *Cancer Lett*, 2018, 429: 66-77.