

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.033>

## 胆固醇代谢及相关脂蛋白与肺癌的发生和发展

张羽健 综述 俞静 审校

(首都医科大学北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050)

**[摘要]** 近年来, 肺癌是危及人类生命健康的主要恶性肿瘤之一。对恶性肿瘤异常脂质代谢的深入研究表明, 胆固醇代谢异常与肿瘤的发生、发展密切相关。高胆固醇饮食可能与肺癌发生风险增加相关, 但饮食中胆固醇摄入量受个人体质、膳食组成或其他高脂饮食的影响, 并不能准确反应体内胆固醇的真实水平。相较于血清胆固醇水平与肺癌发病风险呈负相关, 肺内胆固醇水平与肺癌发病风险呈更为密切的正相关。此外, 本文阐述了高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及相关代谢成分在胆固醇代谢中的变化与肺癌发生、发展的相关性。

**[关键词]** 肺癌; 胆固醇代谢; 高密度脂蛋白; 低密度脂蛋白

## Cholesterol metabolism and related lipoproteins in the occurrence and progression of lung cancer

ZHANG Yujian, YU Jing

(Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**Abstract** In recent years, lung cancer remains the leading cause of the cancer death. The increasing study of lipid metabolism and its reprogramming in cancer shows that alternations in cholesterol metabolism in cancer progression have been under intensive scrutiny. The high-cholesterol diet may be associated with an increased risk of lung cancer, but dietary cholesterol intake is influenced by physical fitness, dietary composition, or other high-fat diets, and does not accurately reflect the true cholesterol level in the body. Compared with the negative correlation between serum cholesterol level and the risk of lung cancer, the positive correlation between lung cholesterol level and the risk of lung cancer was more close. In addition, the correlation between the changes of high-density lipoprotein, low density lipoprotein and related metabolic components in cholesterol metabolism and the occurrence and development of lung cancer was discussed in this paper.

**Keywords** lung cancer; cholesterol metabolism; high-density lipoprotein; low-density lipoprotein

收稿日期 (Date of reception): 2021-04-13

通信作者 (Corresponding author): 俞静, Email: yujing026@ccmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81774221); 北京市自然科学基金 (7212168)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81774221) and Beijing Natural Science Foundation (7212168), China.

当前, 肺癌在全球的发病率及病死率仍居各种恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>。既往研究<sup>[2]</sup>显示: 诸多危险因素(如吸烟、环境污染等)与肺癌的发生与发展密切相关, 其中, 吸烟被认为是肺癌发生的主要危险因素。然而近年来, 非吸烟者发生肺癌的比重亦呈逐年增加的趋势, 具体原因尚待阐明<sup>[3]</sup>。

胆固醇是维持机体细胞内环境稳定的必要化合物。肿瘤细胞亦需要积累充足的胆固醇来满足其生长和增殖。近年来, 关于胆固醇及其相关脂蛋白代谢异常与肿瘤发生、发展相互关系的研究日益增多。据研究<sup>[4-5]</sup>报道: 总胆固醇(total cholesterol, TC)水平与肝癌、非黑色素瘤皮肤癌或原位癌风险呈负相关。然而, 有研究<sup>[6]</sup>指出结肠癌患者TC水平较高; 且高TC水平与乳腺癌、胆管癌、前列腺癌风险增加密切相关<sup>[7-9]</sup>。在脂蛋白的相关研究<sup>[10]</sup>中, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平与患癌风险呈反比, 例如乳腺癌、胆管癌及肝癌<sup>[7-8,11]</sup>。但有研究<sup>[9]</sup>发现HDL水平升高与前列腺癌风险增加相关。高水平的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)可能与乳腺癌、胆管癌风险增加呈正相关<sup>[7-8]</sup>, 但有研究<sup>[11]</sup>发现较低LDL水平与肝癌死亡风险升高有关。然而, 在LDL与前列腺癌的风险研究中尚未发现相关性<sup>[9]</sup>。总之, 胆固醇及相关脂蛋白异常代谢变化复杂, 并且可能与肿瘤的部位与和发生进展的关系不同, 值得进一步深入研究。其中, TC、HDL和LDL与肺癌的相关性已被诸多研究<sup>[12-13]</sup>证实。本文拟综述胆固醇及相关脂蛋白与肺癌发生、发展的相关研究进展, 以期对相关临床和基础研究提供参考和帮助。

## 1 胆固醇代谢稳态

胆固醇是细胞膜的重要组成部分, 它能控制物质的进出, 对维持细胞的流动性和稳定性十分重要; 同时, 胆固醇也参与细胞的物质转运和信号转导, 因此, 保持胆固醇稳态对于维持细胞的正常结构和功能至关重要。

维持胆固醇稳态的机制重要且复杂, 它涉及胆固醇的摄入、合成及细胞中过量胆固醇的排出等多个环节<sup>[13]</sup>。

人体内的胆固醇来源于食物及生物合成, 合成主要在细胞质和内质网中进行。由于合成胆固醇需要消耗大量腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP), 因此, 细胞尽可能通过表达多种受体以参与运输饮食来源的胆固醇和外周

游离胆固醇。胆固醇几乎不溶于水, 其在人体内的运输主要通过HDL与LDL这2种脂蛋白实现。胃肠道吸收食物中的胆固醇形成乳糜微粒后转运至肝, 肝内胆固醇与载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)形成极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL), 转运全身时, VLDL即代谢为LDL, 通过低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)介导的内吞作用向周围细胞供应胆固醇; 而周围细胞内多余的胆固醇又通过HDL逆向转运至肝, 被分解为游离胆固醇和胆汁酸, 运输至胆道随粪便排泄<sup>[14]</sup>。

内质网是细胞内胆固醇含量的感受器, 也是调节胆固醇稳态的重要场所。当细胞内胆固醇的含量降低时, 胆固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins, SREBP)从内质网转运到高尔基体发生裂解, 随后SREBP进一步转运至细胞核, 诱导胆固醇合成与摄取。反之, 细胞内胆固醇含量升高则抑制SREBP介导的胆固醇合成<sup>[7]</sup>。此外, 胆固醇生物合成的中间前体氧固醇和去甾醇会诱导肝X受体(liver X receptor, LXR)激活, LXR的增强能够诱导与胆固醇吸收、转运和分泌相关的多种基因表达, 例如ATP结合盒转运蛋白A1(ATP-binding cassette transporterA1, ABCA1)和ATP结合盒转运蛋白G1(ATP-binding cassette transporterG1, ABCG1), 从而将多余的胆固醇通过HDL运输至肝<sup>[15-17]</sup>(图1)。

当细胞内胆固醇含量出现异常时, 胆固醇稳态机制就会发挥反向调节作用, 维持细胞内胆固醇平衡, 以满足正常细胞存活、生长及增殖的需要。而胆固醇稳态机制一旦失灵, 则会对正常细胞造成不良影响。研究<sup>[18-19]</sup>显示: 破坏胆固醇稳态会导致动脉粥样硬化、阿尔茨海默病和帕金森病及癌症等诸多疾病; 此外, 细胞内胆固醇过多会降低细胞膜流动性, 破坏脂质筏信号转导, 并产生破坏性的氧化固醇, 进而造成细胞死亡。

## 2 胆固醇代谢与肺癌的发生和发展

近年来, 已有较多研究发现胆固醇及相关脂蛋白代谢异常与肺癌的发生和发展密切相关。

### 2.1 高胆固醇饮食

胆固醇作为一种重要的饮食成分, 存在于乳制品、肉类、鸡蛋、奶酪和大量加工食品中。许多研究证实高胆固醇饮食可能是肺癌发病的危险

因素之一。高胆固醇饮食往往会导致肥胖, 而肥胖可能会增加肺癌发病的风险<sup>[20-21]</sup>。研究<sup>[22-23]</sup>表明: 与正常体重相比, 体重指数超过 $25 \text{ kg/m}^2$ 的人患肺癌的相对风险为0.77; 而低体重的人发生肺癌的风险较低。此外, 腰围与肺癌发病风险也呈正

相关。然而, 也有不同观点<sup>[24]</sup>认为饮食中胆固醇的摄入与肺癌发生风险没有显著联系, 饮食中胆固醇摄入量受个人体质、膳食组成或其他高脂饮食的影响, 即饮食胆固醇摄入量的高低并不能反映体内胆固醇的真实水平。

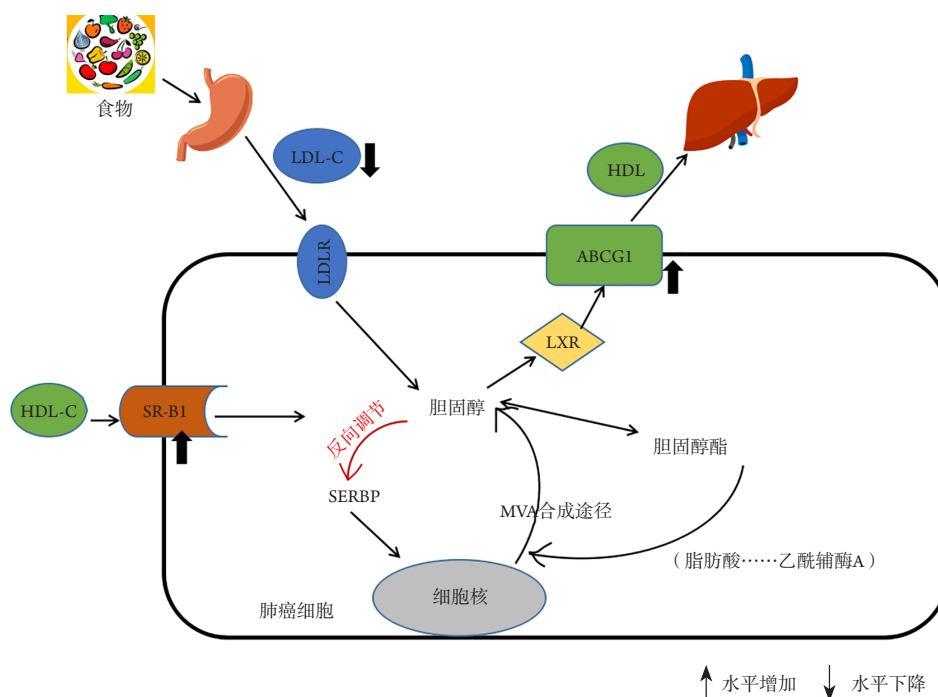


图1 肺癌细胞内胆固醇代谢主要途径及相关脂蛋白与相关成分的变化

Figure 1 Overview of major cholesterol metabolism pathways and related lipoproteins altered in lung cancer cells

肺癌细胞通过上调胞内甲羟戊酸合成途径以及胆固醇酯的积累, 同时上调HDL、LDL摄取外源性游离胆固醇, 以满足其胆固醇需求。脂蛋白的相关成分, 例如ABCG1、SR-B1、LDLR的表达水平上调与肺癌细胞的生长与发展密切相关。

Lung cancer cells up-regulate the intracellular mevalonate synthesis pathway and the accumulation of cholesterol esters, and HDL and LDL uptake of exogenous free cholesterol to meet cholesterol requirements. The upregulation of related components of lipoproteins, such as ABCG1, SR-B1, and LDLR, are considered important contributors to the growth and progression of lung cancer cells.

## 2.2 血清和肺内胆固醇水平

体内胆固醇水平涉及血清总胆固醇水平及肺组织内胆固醇水平两方面, 二者均与肺癌的发生和发展密切相关。有研究<sup>[25]</sup>证实血清总胆固醇水平与肺癌发病风险呈显著负相关(相对风险=0.89, 95%CI: 0.83~0.94)。研究<sup>[26-27]</sup>显示: 与健康对照组相比, 肺癌患者的血清总胆固醇水平显著降低。与血清总胆固醇水平不同, 肺内胆固醇水平与肺癌的发病风险呈正相关。Dessi等<sup>[28]</sup>研究发现: 与正常肺组织相比, 肺癌组织内的胆固醇水平升高达2倍以上。此外, Chen等<sup>[29]</sup>研究发现: 与正常食物饲养的小鼠相比, 高胆固醇食物饲养会抑制小鼠肺肿瘤的发生。虽然高胆固醇饮食会

增加小鼠的血清胆固醇水平, 但小鼠肺内胆固醇含量明显降低, 这也间接地说明: 相较于血清总胆固醇水平, 肺内胆固醇水平与肺癌关系更为密切。此外, 与吉非替尼敏感的肺癌细胞相比较, 吉非替尼耐药的肺癌细胞中的胆固醇水平更高, 降低细胞内胆固醇水平可提高肺癌细胞对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)敏感性<sup>[30]</sup>。

## 2.3 细胞内胆固醇合成途径关键分子

细胞通过甲羟戊酸途径(mevalonate pathway, MVA)实现胆固醇胞内合成, 而他汀类药物正是通

过影响MVA途径的关键酶——3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)来抑制胆固醇的合成。Zhang等<sup>[31]</sup>研究发现:与正常组织相比,HMGCR在人肺腺癌组织中过表达,而HMGCR的抑制剂——氟伐他汀,可抑制非小细胞肺癌细胞(non-small cell lung cancer, NSCLC)生长并诱导肺癌细胞凋亡。另有研究<sup>[32]</sup>证实:香叶醇通过抑制MVA途径,导致肺癌A549细胞增殖减少和凋亡增加。而敲低MVA途径的特定基因SREBP2、HMGCS1和GGPS1,可增强他汀类药物对A549细胞的促凋亡作用。此外,丝裂原活化蛋白激酶激酶5-细胞外信号调节激酶5(mitogen-activated protein kinase 5-extracellular signal-regulated kinase 5, MEK5-ERK5)与细胞胆固醇的合成密切相关,MEK5/ERK5可促进小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)细胞的生长与增殖,而敲低MEK5/ERK5激酶后,其下游MVA途径相关酶的表达被抑制,进而会降低胆固醇的合成,增加耐药性肿瘤细胞对阿托伐他汀的敏感性<sup>[33]</sup>。上述研究结果均表明:调节细胞胆固醇合成途径的关键分子,可影响胆固醇的合成,进而影响肺癌的发生和发展。因此,靶向细胞胆固醇合成的MVA途径有可能成为抑制肺癌的重要治疗靶点与研究方向。

### 3 胆固醇相关脂蛋白代谢与肺癌的发生和发展

#### 3.1 HDL

作为胆固醇相关脂蛋白中重要的成员之一,HDL在胆固醇的代谢中发挥着重要的作用。HDL是血清中颗粒密度最大的一组脂蛋白,亦被称为a1脂蛋白,它富含磷脂质,在血清中的含量约为300 mg/dL。HDL主要在肝和小肠合成,参与胆固醇的逆转运过程,它可将蓄积于末梢组织的游离胆固醇与血液循环中的脂蛋白或其他大分子结合为高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C),然后将后者运送至肝细胞等组织细胞,继而转化为胆汁酸或直接经胆汁从肠道排出<sup>[34-35]</sup>。

HDL-C水平不仅与肺癌的发生、发展有关,还与治疗的预后密切相关。研究显示:与正常对照组相比,肺癌患者的HDL-C显著降低<sup>[36]</sup>(图1)。在接受晚期一线EGFR-TKI治疗的肺腺癌患者中,HDL-C可能成为有效预测EGFR突变患者EGFR-TKI治疗效果及预后的标志物。此外,HDL-C水平的动态变化还可以反映肿瘤的进展

情况:治疗前HDL-C水平较高者,其EGFR-TKI治疗有效率高(59.0% vs 35.6%,  $P=0.001$ );治疗前HDL-C水平较低且从未正常的患者,其EGFR-TKI治疗有效率低,无进展生存期(progression-free survival, PFS)最短(1.9个月);HDL-C水平较高并且在治疗期间从未下降的患者,其PFS最长(12.8个月),而在治疗期间HDL-C水平下降的患者,其PFS明显缩短<sup>[37]</sup>。

#### 3.2 HDL 相关成分

HDL介导的胆固醇外排对于肿瘤细胞维持其胆固醇平衡非常重要,且HDL相关成分ATP结合盒转运蛋白G1(ATP-binding cassette G1, ABCG1)、B类I型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B1)、对氧磷酶-1(paraoxonase, PON1)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)与肺癌关系密切。

##### 3.2.1 ABCG1

ABCG1是ATP结合盒转运蛋白家族的成员,对细胞维持胆固醇稳态有重要作用。ABCG1通过将细胞中过量的胆固醇外排至HDL来参与逆转运胆固醇这一过程。

Tian等<sup>[38]</sup>研究发现:与癌旁正常组织相比,肺癌中ABCG1蛋白表达上调,ABCG1可促进肺癌HKULC4细胞的增殖、迁移和侵袭(图1)。另有研究<sup>[39]</sup>发现:敲除巨噬细胞的ABCG1后,细胞外排胆固醇减少,细胞内胆固醇蓄积,进而造成肿瘤浸润性巨噬细胞的凋亡增加;且胆固醇蓄积可促使M2型巨噬细胞向M1型转化,从而增强巨噬细胞的抗肿瘤作用。Zhao等<sup>[40]</sup>的研究也证实:ABCG1与肺癌细胞的增殖、侵袭、转移及细胞周期阻滞有关。将ABCG1高表达的肺癌细胞经桦木酸纳米颗粒处理后,其ABCG1水平下降,而肺癌细胞的增殖、侵袭和转移明显减少,这可能为肺癌的新治疗策略提供潜在的治疗靶点。

##### 3.2.2 SR-B1

SR-B1是一种HDL受体,主要存在于肝、肾上腺、卵巢和睾丸,它能够促进细胞从HDL中摄取胆固醇,从而有利于细胞的生长和增殖<sup>[41-42]</sup>(图1)。研究<sup>[43]</sup>发现:SR-B1在肺腺癌细胞中高表达,它能够激活HDL诱导的MAPK和PI3K/Akt信号通路,影响下游游离胆固醇和脂质的摄取,从而有利于癌细胞的存活;SR-B1与肿瘤的侵袭和转移也密切相关。临床研究<sup>[44]</sup>证实:SR-B1的高表达与肺癌患者的总生存呈负相关,它可能是肺腺癌患者的不良预后因素( $P=0.038$ ),SR-B1高表达的肺腺

癌患者其临床预后可能较差。

### 3.2.3 PON1

PON1是一种Ca<sup>2+</sup>依赖性酯酶,由肝合成,通常与HDL结合并具有抗氧化功能,它能够清除多余的氧自由基并恢复氧化平衡,从而降低致癌的风险。

PON1基因的遗传多态性与肺癌的风险和预后相关。Wang等<sup>[45]</sup>研究了PON1基因的Q192R和L55M多态性与中国汉族人群非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的相关性,结果显示:就Q192R基因多态性而言,NSCLC患者的QR和RR基因型频率高于正常对照组;QR和RR基因型与TNM分期和淋巴结转移密切相关。其生存分析表明:与QQ基因型的NSCLC患者相比,QR和RR基因型NSCLC患者的无病生存期明显缩短( $P=0.011$ )。多变量Cox回归分析显示QR和RR基因型是NSCLC预后的独立因素(危险比1.505;95%CI: 1.004~2.256;  $P=0.048$ )。综上,作者认为PON1基因的Q192R多态性可能与中国汉族人群NSCLC的风险和预后有关。Aksoy-Sagirli等<sup>[46]</sup>比较了土耳其肺癌患者PON1 192/55基因型的频率,结果显示:与对照组相比,肺癌患者的PON1 192 R(+)基因型分布明显增高(比值比1.497, 95%CI: 1.034~2.166)。这种差异在小细胞癌和鳞状细胞癌患者中尤为明显。上述结果表明PON1 192多态性与土耳其人群中肺癌的风险增加有关,可能是小细胞和鳞状细胞肺癌的有用遗传标志物。

Aldonza等<sup>[47]</sup>研究发现:经岩藻糖基化修饰的PON1是小细胞肺癌的潜在生物标志物。此外,该团队还发现:肺癌患者组织中的PON1表达在鳞状细胞癌的过度表达和腺癌亚型的最小损失之间有所不同。在基因和蛋白质稳定性水平上,过量表达PON1会诱导肺癌细胞和异种移植物中的促癌特性。PON1过表达通过降低G<sub>1</sub>/S比值和涉及p21 Waf1/Cip1的肺癌细胞衰老来支持肺癌的转移性进展。PON1抑制药物和配体诱导的细胞死亡,并保护肺癌细胞免受遗传毒性损害,同时保持ATP水平,需要p53定向信号。PON1促进了ROS失调,保护线粒体免受失调。PON1敲低导致Akt信号转导在肺癌细胞中的抗氧化功能受阻,而由于缺乏表达而使侵入性信号降低。靶向糖酵解刺激了PON1抗氧化活性,调节AMPK- $\alpha$ 的磷酸化。功能数据表明:利用PON1的抗氧化功能可在细胞自主机制水平上驱动肺癌发病机制,从而影响肿瘤生长。

### 3.2.4 SAA

SAA属于载脂蛋白家族,是一种由肝细胞产生

并分泌到血清中的一种急性时相蛋白,它能在炎症期间调节HDL的代谢。研究<sup>[48-49]</sup>认为:血清SAA水平与肺癌患病风险增加呈正相关,SAA的积累会损害HDL的生物学特性及胆固醇的运输,进而影响癌细胞的增殖。与正常人相比,肺癌患者,尤其是肺鳞癌患者,其SAA水平显著增加。然而,由于SAA的特异度较高而敏感度较差,因此,能否将SAA作为评估NSCLC进展和预后的指标尚待进一步研究。

### 3.3 LDL

LDL在胆固醇摄取中发挥重要作用,它能够将胆固醇从肝运输到其他组织及器官。正常细胞内胆固醇水平下降时,SREBP2-SCAP复合体分离并移至高尔基,成熟的SREBP2释放并易位至核。随后,SREBP2除促进胆固醇内源性合成外,还可以增加对LDL的摄取,并促进LDLR的表达。与正常细胞相比,癌细胞主要通过LDLR介导的LDL的内吞途径来摄取更多胆固醇(图1)。

流行病学研究<sup>[50]</sup>显示:低水平的LDL-C与肺癌患病风险增加密切相关。与LDL-C正常(70~87 mg/dL)的男性相比,低水平LDL-C(<70 mg/dL)的男性更易发生肺癌。此外,王珊珊等<sup>[27]</sup>研究发现:与对照组相比,肺癌患者的血清LDL水平明显降低。然而,Zhou等<sup>[51]</sup>发现血清LDL和LDLR水平与SCLC患者预后呈负相关。该研究证实:89%( $n=535$ )SCLC患者的血清LDL水平较初治水平较高;并且将LDL水平分组(为低、中、高LDL组)后,LDL水平较低组的患者生存期较长(低LDL、中LDL、高LDL组分别为29.27个月、16.70个月和17.23个月),且较高LDL水平是较短总生存期(overall survival, OS)的独立预后因素。其机制可能与肿瘤细胞所处高胆固醇代谢环境相关,仍需进一步深入研究。

## 4 以胆固醇代谢及相关脂蛋白为靶向的潜在肺癌治疗策略

### 4.1 靶向胆固醇合成

近年来,靶向胆固醇合成环节以抑制肺癌等各种肿瘤发生与发展的研究越来越多<sup>[12,52-54]</sup>。

他汀类药物是HMG-CoA还原酶抑制剂,它不仅能够通过抑制胆固醇合成的关键酶并上调肝受体从而降低LDL-C水平,还能升高HDL-C水平。多项研究<sup>[55-57]</sup>表明:他汀类药物不仅能降低肺癌的发病风险,还可以延长肺癌患者的生存。Khurana

等<sup>[58]</sup>发现:与未接受他汀类药物治疗的对照组相比,经他汀类药物治疗超过6个月的患者其肺癌发病风险下降了55%。Farwell等<sup>[59]</sup>的研究亦显示:与对照组相比,接受他汀类药物治疗的患者罹患肺癌的风险明显降低。在韩国高胆固醇血症男性中,接受他汀类药物治疗能显著降低肺癌发病率<sup>[60]</sup>。此外,体外实验<sup>[61]</sup>证实:阿托伐他汀能有效抑制对TKI发生耐药的NSCLC细胞的生长。且洛伐他汀可以诱导A549肺癌细胞发生细胞凋亡<sup>[62]</sup>,辛伐他汀也可使发生EGFR耐药突变的NSCLC细胞凋亡<sup>[63]</sup>。与单独使用顺铂相比,匹伐他汀联合顺铂显著抑制肺癌细胞生长并诱导其凋亡。他汀类药物抗肿瘤作用可能与降低相关抗凋亡蛋白和增加相关促凋亡蛋白表达、影响细胞周期中的G<sub>1</sub>期向S期转化等途径有关。另有实验<sup>[64]</sup>表明:匹伐他汀还能通过抑制肺癌细胞和肿瘤相关内皮细胞内Ras/Raf/MEK和PI3K/Akt/mTOR信号转导,有效抑制肺癌细胞和血管生成。

#### 4.2 靶向胆固醇相关脂蛋白

胆固醇相关脂蛋白,如HDL-C和LDL,均在肺癌的发生、发展中发挥至关重要的作用。与此同时,由于HDL-C和LDL对肿瘤细胞均具有一定的靶向性,并且,二者均存在无免疫原性以及血液停留时间较长等特点,这使其成为肺癌诊断和治疗中的理想载体。同时,由于HDL和LDL的直径均小于40 nm,所以脂蛋白也是众多纳米生物技术应用理想药物递送平台<sup>[65]</sup>。

化学免疫疗法是指联合应用化学药物和免疫制剂从而在杀灭肿瘤的同时激活抗肿瘤免疫反应的一种治疗方法。HDL免疫纳米药物——imHDL/apr-CpG-Dox,能够增强对A549细胞的化疗效应与免疫刺激作用。将亲脂性核酸适体-免疫佐剂CpG融合序列(Apr-CpG-DSPE)连接到HDL上,并将多柔比星(doxorubicin, Dox)插入到apr-CpG的连续碱基对中,即可形成免疫纳米药物。后者能够同时将Dox和免疫佐剂CpG基序运输至SR-BI过表达的肿瘤细胞。在细胞外,imHDL/apr-CpG-Dox特异性解离;解离后apr-CpG-Dox被内吞进入肿瘤细胞内,将Dox运输至细胞核,促进细胞凋亡和肿瘤相关抗原的释放,释放的CpG基序进一步诱发抗原识别,诱导大量促炎细胞因子的分泌,增强宿主抗肿瘤免疫。有研究<sup>[66]</sup>证实:相较于imHDL/CpG-Dox和Apr-CpG-Dox,imHDL/Apr-CpG-Dox对A549细胞毒性最强。imHDL/Apr-CpG-Dox释放的Dox诱导A549细胞的凋亡率为79.5%,而imHDL/CpG-

Dox纳米药物对A549细胞毒性较弱,肿瘤细胞凋亡率为71.0%。以上结果可能是因为HDL特异性靶向肿瘤细胞,为免疫纳米药物的化学疗法与免疫刺激提供平台,从而增强了抗肿瘤作用。HDL有望在化学-免疫联合疗法中发挥重要作用,并提供改善恶性肿瘤治疗的新方向<sup>[67]</sup>。

## 5 结语

目前,胆固醇代谢异常与肿瘤的关系已得到广泛关注与研究,胆固醇的合成、摄取、排出及介导代谢的主要脂蛋白在肿瘤的发生、发展中发挥着越来越重要的作用。因此,更加深入地探索和研究的胆固醇代谢及相关脂蛋白与肺癌发生、发展的相互关系十分必要,这不仅能够进一步阐明肺癌的发病机制,还有助于探索新的肺癌治疗靶点。

## 参考文献

1. 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.
2. Bade BC, Dela Cruz CS, et al. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1-24.
3. Yang D, Liu Y, Bai C, et al. Epidemiology of lung cancer and lung cancer screening programs in China and the United States[J]. *Cancer Lett*, 2020, 468: 82-87.
4. 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. WEN Yan, WANG Gang, CHEN Hongda, et al. Total cholesterol and the risk of primary liver cancer in Chinese males: a prospective cohort study[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2020, 54(7): 753-759.
5. Ahn J, Lim U, Weinstein SJ, et al. Prediagnostic total and high-density lipoprotein cholesterol and risk of cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(11): 2814-2821.
6. Wang C, Li P, Xuan J, et al. Cholesterol enhances colorectal cancer progression via ROS elevation and MAPK signaling pathway activation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 729-742.
7. Cedó L, Reddy ST, Mato E, et al. HDL and LDL: potential new players in breast cancer development[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 853.
8. Andreotti G, Chen J, Gao YT, et al. Serum lipid levels and the risk of biliary tract cancers and biliary stones: a population-based study in China[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(10): 2322-2329.
9. Jamnagerwalla J, Howard LE, Allott EH, et al. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study[J].

- Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018, 21(2): 252-259.
10. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH, et al. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25): 2846-2854.
  11. Saito N, Sairenchi T, Irie F, et al. Low serum LDL cholesterol levels are associated with elevated mortality from liver cancer in Japan: the Ibaraki Prefectural health study[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2013, 229(3): 203-211.
  12. Luo Y, Yang Y, Peng P, et al. Cholesterol synthesis disruption combined with a molecule-targeted drug is a promising metabolic therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(1): 128-142.
  13. Ding X, Zhang W, Li S, et al. The role of cholesterol metabolism in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(2): 219-227.
  14. Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(2): 125-138.
  15. Simons K, Ikonen E, et al. How cells handle cholesterol[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1721-1726.
  16. Bilotta MT, Petillo S, Santoni A, et al. Liver X receptors: regulators of cholesterol metabolism, inflammation, autoimmunity, and cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 584303.
  17. Wang B, Tontonoz P, et al. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 452-463.
  18. Riscal R, Skuli N, Simon MC, et al. Even cancer cells watch their cholesterol[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(2): 220-231.
  19. Silvente-Poirot S, Dalenc F, Poirot M, et al. The effects of cholesterol-derived oncometabolites on nuclear receptor function in cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4803-4808.
  20. Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E, et al. Meat consumption and risk of squamous cell carcinoma of the lung: a case-control study in Uruguayan men[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(1): 82-88.
  21. Hosseini M, Naghan PA, Jafari AM, et al. Nutrition and lung cancer: a case control study in Iran[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 860.
  22. Patel AV, Carter BD, Stevens VL, et al. The relationship between physical activity, obesity, and lung cancer risk by smoking status in a large prospective cohort of US adults[J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(12): 1357-1368.
  23. Zhu H, Zhang S, et al. Body mass index and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 635.
  24. Lin X, Liu L, Fu Y, et al. Dietary cholesterol intake and risk of lung cancer: a meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2018, 10(2): 185.
  25. Lin X, Lu L, Liu L, et al. Blood lipids profile and lung cancer risk in a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(4): 1073-1081.
  26. 赵树艳, 张丽娜, 么建立. 肺腺癌患者血清游离脂肪酸水平改变的研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(17): 2579-2581.
  27. ZHAO Shuyan, ZHANG Lina, ME Jianli. Study on change of serum free fatty acid level in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2015, 12(17): 2579-2581.
  27. 王珊珊, 王巍伟, 潘磊, 等. 肺癌患者血脂水平与临床特征的相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(2): 185-189.
  27. WANG Shanshan, WANG Weiwei, PAN Lei, et al. The correlation between serum lipid level and clinical features in patients with lung cancer[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2021, 28(2): 185-189.
  28. Dessi S, Batetta B, Pulisci D, et al. Altered pattern of lipid metabolism in patients with lung cancer[J]. *Oncology*, 1992, 49(6): 436-441.
  29. Chen T, Lu L, Xu C, et al. Inhibition role of atherogenic diet on ethyl carbamate induced lung tumorigenesis in C57BL/6J mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4723.
  30. Chen Q, Pan Z, Zhao M, et al. High cholesterol in lipid rafts reduces the sensitivity to EGFR-TKI therapy in non-small cell lung cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6722-6732.
  31. Zhang T, Bai R, Wang Q, et al. Fluvastatin inhibits HMG-CoA reductase and prevents non-small cell lung carcinogenesis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2019, 12(12): 837-848.
  32. Galle M, Crespo R, Kladniew BR, et al. Suppression by geraniol of the growth of A549 human lung adenocarcinoma cells and inhibition of the mevalonate pathway in culture and in vivo: potential use in cancer chemotherapy[J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(5): 888-895.
  33. Cristea S, Coles GL, Hornburg D, et al. The MEK5-ERK5 kinase axis controls lipid metabolism in small-cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(6): 1293-1303.
  34. Duong PT, Collins HL, Nickel M, et al. Characterization of nascent HDL particles and microparticles formed by ABCA1-mediated efflux of cellular lipids to apoA-I[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(4): 832-843.
  35. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Prog Lipid Res*, 2012, 51(4): 314-324.
  36. Zabłocka-Słowińska K, Płaczkowska S, Skórska K, et al. Oxidative stress in lung cancer patients is associated with altered serum markers of lipid metabolism[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0215246.
  37. Lv Y, Miao LY, Chen QF, et al. Monitoring of high-density lipoprotein cholesterol level is predictive of EGFR mutation and efficacy of EGFR-TKI in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 461-468.
  38. Tian C, Huang D, Yu Y, et al. ABCG1 as a potential oncogene in lung cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3189-3194.
  39. Sag D, Cekic C, Wu R, et al. The cholesterol transporter ABCG1 links cholesterol homeostasis and tumour immunity[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6354.
  40. Zhao H, Mu X, Zhang X, et al. Lung cancer inhibition by betulinic acid nanoparticles via adenosine 5'-triphosphate (ATP)-binding cassette

- transporter G1 gene downregulation[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922092.
41. Rhainds D, Bourgeois P, Bourret G, et al. Localization and regulation of SR-BI in membrane rafts of HepG2 cells[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 15): 3095-3105.
  42. Valacchi G, Sticozzi C, Lim Y, et al. Scavenger receptor class B type I: a multifunctional receptor[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1229: E1-E7.
  43. Danilo C, Gutierrez-Pajares JL, Mainieri MA, et al. Scavenger receptor class B type I regulates cellular cholesterol metabolism and cell signaling associated with breast cancer development[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(5): R87.
  44. Feng H, Wang M, Wu C, et al. High scavenger receptor class B type I expression is related to tumor aggressiveness and poor prognosis in lung adenocarcinoma: A STROBE compliant article[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13): e0203.
  45. Wang H, Li L, Ding L, et al. Association of genetic polymorphisms in the paraoxonase 1 gene with the risk and prognosis of non-small cell lung cancer in Chinese Han population[J]. *J Investig Med*, 2012, 60(3): 592-597.
  46. Aksoy-Sagirli P, Cakmakoglu B, Isbir T, et al. Paraoxonase-1 192/55 polymorphisms and the risk of lung cancer in a Turkish population[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(6): 2225-2229.
  47. Aldonza MBD, Son YS, Sung HJ, et al. Paraoxonase-1 (PON1) induces metastatic potential and apoptosis escape via its antioxidative function in lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42817-42835.
  48. Biaoxue R, Hua L, Wenlong G, et al. Increased serum amyloid A as potential diagnostic marker for lung cancer: a meta-analysis based on nine studies[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 836.
  49. Kanoh Y, Abe T, Masuda N, et al. Progression of non-small cell lung cancer: diagnostic and prognostic utility of matrix metalloproteinase-2, C-reactive protein and serum amyloid A[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 469-473.
  50. Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Stender S, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: a mendelian randomization study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(6): 508-519.
  51. Zhou T, Zhan J, Fang W, et al. Serum low-density lipoprotein and low-density lipoprotein expression level at diagnosis are favorable prognostic factors in patients with small-cell lung cancer (SCLC)[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 269.
  52. Pisanti S, Picardi P, Ciaglia E, et al. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 88: 84-98.
  53. Vallianou NG, Kostantinou A, Kougiass M, et al. Statins and cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(5): 706-712.
  54. Luo J, Yang H, Song BL, et al. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225-245.
  55. Chen Y, Li X, Zhang R, et al. Effects of statin exposure and lung cancer survival: A meta-analysis of observational studies[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 357-365.
  56. Nguyen PA, Chang CC, Galvin CJ, et al. Statins use and its impact in EGFR-TKIs resistance to prolong the survival of lung cancer patients: a cancer registry cohort study in Taiwan[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(8): 2965-2973.
  57. Fatehi Hassanabad A, McBride SA, et al. Statins as potential therapeutics for lung cancer: molecular mechanisms and clinical outcomes[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(9): 732-736.
  58. Khurana V, Bejjanki HR, Caldito G, et al. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans[J]. *Chest*, 2007, 131(5): 1282-1288.
  59. Farwell WR, Scranton RE, Lawler EV, et al. The association between statins and cancer incidence in a veterans population[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(2): 134-139.
  60. Kwon YJ, You NY, Lee JW, et al. High receipt of statins reduces the risk of lung cancer in current smokers with hypercholesterolemia: the national health insurance service-health screening cohort[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(2): e177-e185.
  61. Ali A, Levantini E, Fhu CW, et al. CAV1 - GLUT3 signaling is important for cellular energy and can be targeted by atorvastatin in non-small cell lung cancer[J]. *Theranostics*, 2019, 9(21): 6157-6174.
  62. Walther U, Emmrich K, Ramer R, et al. Lovastatin lactone elicits human lung cancer cell apoptosis via a COX-2/PPAR $\gamma$ -dependent pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10345-10362.
  63. Lee HY, Kim IK, Lee HI, et al. The apoptotic effect of simvastatin via the upregulation of BIM in nonsmall cell lung cancer cells[J]. *Exp Lung Res*, 2016, 42(1): 14-23.
  64. Hu T, Shen H, Huang H, et al. Cholesterol-lowering drug pitavastatin targets lung cancer and angiogenesis via suppressing prenylation-dependent Ras/Raf/MEK and PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(4): 377-384.
  65. Zhang X, Huang G. Synthetic lipoprotein as nano-material vehicle in the targeted drug delivery[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(Suppl 1): 16-21.
  66. Han Y, Ding B, Zhao Z, et al. Immune lipoprotein nanostructures inspired relay drug delivery for amplifying antitumor efficiency[J]. *Biomaterials*, 2018, 185: 205-218.
  67. Sarhadi S, Ganjali S, Pirro M, et al. The role of high-density lipoproteins in antitumor drug delivery[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(10): 1442-1452.

本文引用：胆固醇代谢及相关脂蛋白与肺癌的发生和发展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(5): 1225-1232. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.033

Cite this article as: ZHANG Yujian, YU Jing. Cholesterol metabolism and related lipoproteins in the occurrence and progression of lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(5): 1225-1232. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.033