

血脂水平与肿瘤相关性的研究进展*

倪燕侠 综述, 朱宇熹[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科, 重庆 400016)

[摘要] 血脂对维持正常的生理稳态至关重要, 血脂水平与心血管疾病及癌症的发生、发展和转移密切相关。他汀类药物是常用于调节血脂、抵抗炎症、保护血管内皮和抗血小板凝聚等方面的药物, 其抗肿瘤功效和作用也正受到广泛关注。该文对血脂水平与 4 种常见肿瘤的关系, 以及他汀类药物调节血脂水平、抗肿瘤的作用机制进行了综述。他汀类药物在发挥调节血脂水平作用的同时, 有望作为肿瘤药物在肿瘤治疗中发挥更大的作用。

[关键词] 血脂; 他汀类药物; 肿瘤; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.030

中图法分类号: R446.6

文章编号: 1009-5519(2024)15-2662-05

文献标识码: A

Research progress on the correlation between blood lipid levels and tumors*

NI Yanxia, ZHU Yuxi[△]

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Blood lipids are crucial for maintaining normal physiological homeostasis, and their levels are closely related to the occurrence, development, and metastasis of cardiovascular diseases and cancer. Statins are commonly used drugs to regulate blood lipids, resist inflammation, protect vascular endothelium, and prevent platelet aggregation. Their anti-tumor effects and effects are also receiving widespread attention. The article reviews the relationship between blood lipid levels and four common tumors, as well as the mechanisms of statin drugs in regulating blood lipid levels and anti-tumor effects. Statins have the potential to play a greater role as tumor drugs in tumor treatment, while also regulating blood lipid levels.

[Key words] Blood lipids; Statin drugs; Tumor; Review

血脂是细胞代谢中必不可少的物质, 其主要成分有甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)、磷脂及总胆固醇(TC)。在血液检查中, 通常采用 TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)评估血脂水平。近年来, 随着生活水平的提高, 血脂异常发生率显著提升。目前, 我国成年人血脂异常发生率高达 40.40%^[1]。恶性肿瘤由于发病率高、死亡率高, 已成为人类健康的杀手。1909 年, 学者在肿瘤病理切片中发现了“脂肪性晶体”, 并首次将血脂与肿瘤联系起来^[2]。20 世纪 20 年代, WARBURG^[3] 研究发现了肿瘤细胞具有与正常细胞不同的代谢表型, 并称之为“Warburg Effect”。在正常细胞在向癌细胞转化过程中, 癌细胞有特定的能量代谢程序, 无论氧气是否充足, 其都偏好进行无氧糖酵解, 为自身不断增殖、侵袭、转移提供能量, 而脂质代谢产

物与恶性肿瘤之间存在互相促进和错综复杂的关系, 在肿瘤增殖过程中发挥重要作用^[4-5]。因此, 肿瘤代谢异常是肿瘤的重要特征之一, 了解血脂水平对肿瘤的治疗有重要的临床价值, 此外关注肿瘤所致的血脂代谢异常对肿瘤的健康管理也有重要意义。

1 血脂水平与常见肿瘤的相关性

1.1 血脂水平与肺癌 肺癌位于全球癌症相关病死率的首位、男性恶性肿瘤病死率的首位和女性恶性肿瘤病死率的第 2 位^[6]。肺癌中约 80%~85% 为非小细胞肺癌(NSCLC)。肺癌的发病、预后与血脂存在一定关系。基础医学研究显示, 即使在低能量情况下, 肿瘤细胞也可以调整其代谢营养物质以获得能量。尽管这一领域的大多数知识都与碳水化合物代谢有关, 但脂质代谢也变得越来越重要, 癌症细胞可能会引起新生脂肪增加。一些酶, 如乙酰辅酶 A 硫酶

* 基金项目: 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划项目(W0188)。

[△] 通信作者, E-mail: zhuyuxi@hospital.cqmu.edu.cn。

会参与这一过程^[7]。在预后不良的肺癌中,过度表达的癌症脂肪酸合成酶(FAS)可能在脂肪生成中起着重要作用,一些表达 FAS 的肿瘤由于复发率较高而预后较差^[8]。MERINO 等^[9]对 90 例 NSCLC 患者的临床研究显示,脂质代谢的变化是独立的分子变量,提示晚期肺癌的临床特征和脂质代谢基因可作为潜在生物标志物。

QIU 等^[10]的队列研究显示,NSCLC 组 TC、HDL-C、TG、HDL-C 水平显著高于对照组。SIEMI-ANOWICZ 等^[11]通过对 135 例肺癌(包括鳞状细胞癌和小细胞肺癌)患者和 39 例健康人群进行对照研究时发现,肺癌患者低胆固醇血症、低 TG 发生率高于对照组。高雪峰等^[12]研究表明,NSCLC 组血清 TC、HDL-C 水平明显低于对照组。而袁绪龙等^[13]研究显示,NSCLC 组、对照组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平无显著差异。

1.2 血脂水平与乳腺癌 根据中国癌症相关研究统计,目前乳腺癌发病率位居女性癌症的首位,已成为严重危害女性健康的重要疾病^[14]。乳腺癌的发生、发展与血脂水平有密切关系,但目前相关机制尚不完全明确^[15]。敬国敏等^[16]和全吉钟等^[17]研究显示,血脂水平与乳腺癌有一定联系,其中乳腺癌组 TG、LDL-C 水平高于对照组,而 2 组 TC 水平无显著差异。郑芳等^[18]研究表明,TC 异常或 TG 异常是乳腺癌发病的危险因素,血清 TC、TG 水平与乳腺癌发生率呈正相关,而 HDL-C 水平与乳腺癌发生率呈负相关,且随着 TC、TG、非 HDL-C 和剩余胆固醇水平增加,乳腺癌发生率呈上升趋势。魏丽娟等^[19]研究显示,血脂水平与乳腺癌有相关性,在绝经女性人群中,乳腺癌患者 TC、LDL-C 水平明显上升,HDL-C 水平明显下降。一项美国的前瞻性研究表明,对未绝经女性而言,低 HDL-C 水平可增加乳腺癌患病风险,而与绝经后女性乳腺癌患病率无相关性^[20]。TOUVIER 等^[21]对血脂水平与乳腺癌关系的前瞻性研究显示,TC、HDL-C 水平与乳腺癌发生率呈负相关,LDL-C 水平与乳腺癌发生率无相关性。

1.3 血脂水平与肝癌 原发性肝癌简称肝癌,是人类最常见的癌症之一,其发生率和死亡率位于全球恶性肿瘤前列。肝脏在血浆载脂蛋白、内源性脂质及脂蛋白的代谢中起关键作用。肝癌发生后,肝脏细胞和器官的损伤会导致肝功能的减退甚至衰竭,因此会引起血脂代谢异常^[22]。有研究显示,癌症和慢性肝病会影响血脂水平^[23]。MOTTA 等^[24]对 40 例癌症患者进行检测时发现,患者 TG 水平下降了 28.8%,且 TG 水平的下降可以根据细胞因子和脂质之间的关系来解释。KHATTAB 等^[25]对代谢水平与肝癌相关性进行研究时发现,与其他良性肝病相比,肝癌患者

TC、HDL-C、LDL-C 及 TG 水平较低。KITAHARA 等^[26]研究表明,TC 水平越高,则肝癌发生率越低,且 HDL-C 水平降低是肝癌发生的独立危险因素。龙显科等^[27]研究显示,与健康人相比,原发性肝癌、转移性肝癌患者 TC、TG、HDL-C 水平均降低,这可为判断肝癌患者肝细胞受损的严重程度提供参考。JIANG 等^[28]研究显示,肝癌患者 TG、TC、FFA、HDL、LDL、脂蛋白 a、载脂蛋白 A1(ApoA-1)和 apoB 水平会降低。但也有肝癌患者 TG、TC 水平升高的报道^[29]。

1.4 血脂水平与结直肠癌 结直肠癌已成为全球发病率、死亡率非常高的恶性肿瘤之一,其发病率在我国居恶性肿瘤中居位第 3 位,死亡率位居第 5 位^[30]。近年来,结直肠癌发病率和死亡率有明显升高趋势。有研究发现,结直肠癌患者癌组织和血清中脂质水平的异常变化可能与癌症的发生发展相关^[31]。一项针对亚洲的结肠镜检查的 meta 分析认为,TG、TC 和 LDL-C 水平升高与结直肠癌的发生存在相关性,且血脂异常还可能对腺瘤的大小、个数及发展造成影响^[32]。有研究表明,结直肠腺瘤发生率的升高与血清 TG、TC、HDL-C 水平的升高存在相关性,且 TG 水平与结直肠腺瘤发生率的关系更加密切,因此血脂异常可作为结直肠腺瘤转变成结直肠癌的重要判断指标^[33-35]。

然而,GAARD 等^[36]对 62 173 例参与者进行了一项为期 7~13 年的前瞻性研究,其中对 106 例结肠癌患者、186 例直肠癌患者的统计分析显示,血脂和脂蛋白水平与结直肠癌发生率没有关联。YANG 等^[37]对 19 281 例韩国志愿者进行了大样本横断面研究,其中 5 958 例志愿者是结直肠腺瘤患者,包括 5 504 例非高级别腺瘤,454 例高级别腺瘤。该研究结果显示,较高的血清 TG 水平与非高级别和高级别结直肠腺瘤发生率的升高显著相关,而较高的 ApoA-1、HDL-C 水平与非高级别腺瘤发生率的增加显著相关,且良性结直肠疾病组和对照组血清脂质水平和组织脂质水平无显著差异。

2 他汀类药物在肿瘤治疗中的应用

鉴于血脂异常与癌症发生、发展存在相关性,因此调节癌症患者血脂水平可能有较好的治疗效果。

2.1 他汀类药物在调节血脂中的应用 他汀类药物是一类降脂药物的总称,即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,其是目前临床上广泛应用的调血脂药物。他汀类药物不仅对高胆固醇血症、混合型高脂血症及冠心病、脑卒中等心脑血管疾病具有良好的治疗效果,还具有改变斑块细胞成分、消炎、改善内皮功能、阻止血小板聚集及血栓形成、刺激缺血组织血管再生等作用,被誉为 21 世纪的“阿司匹林”^[1,38]。

目前,他汀类药物已发展至第 3 代。临床常用的他汀类药物有 5 种,按相同剂量调脂强度依次为阿托伐他汀(ATV)>辛伐他汀>洛伐他汀>普伐他汀和氟伐他汀。他汀类药物具有较强的降低 LDL-C(降幅为 18%~55%)、TC(降幅为 22%~42%)水平和较弱的降低 TG(降幅为 7%~30%)水平,以及较弱的升高 HDL-C(升幅为 5%~15%)水平的作用^[1]。ATV 于 1981 年被设计为第 1 种合成他汀类药物^[39],并很快以立普妥的名字进入市场,其通过肝、脾和肾上腺,最终导致 LDL-C、TG 水平降低和 HDL-C 水平升高。通过抑制 HMG-CoA,ATV 可阻碍甲羟戊酸(MVA)的形成,这是胆固醇生物合成的速率限制阶段。当细胞内胆固醇降低时,LDL 受体数量增加,从而导致 LDL-C 的清除显著增强^[40]。

2.2 他汀类药物在肿瘤治疗中的应用 大量的基础研究和临床研究表明,他汀类药物具有较好的抗肿瘤功效^[41]。胆固醇是肿瘤细胞膜构成、蛋白质合成和信号传导不可或缺的成分,MVA 途径是一种关键而复杂的信号机制,可抑制最终产物(胆固醇)的产生。越来越多的证据表明,MVA 水平在所有致癌病变中会升高,而他汀类药物可以阻止 HMG-CoA 还原酶产生 MVA,从而抑制肿瘤细胞生长^[42]。此外,他汀类药物还具有调节细胞自噬、诱发细胞凋亡、影响肿瘤微环境等功能^[43],这些功能为其发挥抑制肿瘤的作用起到了积极作用。

国内外学者研究显示,使用他汀类药物可明显降低食管癌、胃癌、结直肠癌、子宫内膜癌和卵巢癌发生率,还能降低食管癌、前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌和胃癌死亡率^[44]。最近一项关于晚期胰腺癌的研究表明,他汀类药物能改善患者总生存期^[45]。一系列研究表明,ATV 具有抗氧化、抗炎症、抗辐射保护和放射增敏作用^[46]。在 HEK293 人胚胎肾细胞中,ATV 可抑制香叶基焦磷酸的合成,导致甲戊酸(MEV)途径依赖的自噬;而在 Huh7 和 HCT116 胃肠道肿瘤细胞系中,自噬独立于 MEV 通路发生^[47]。ATV 以不同方式注入这些细胞,在某些细胞系中抑制细胞的生长和增殖周期^[48]。有研究表明,ATV 对亚硝胺诱导的大鼠膀胱癌细胞的发育有显著抑制作用,其可能与其抗氧化、抗增殖和抗炎特性有关^[49]。一项乳腺癌转移到肝癌和肺癌的研究显示,ATV 降低了转移性乳腺癌的增殖率,而对原发肿瘤细胞无显著影响^[50]。临床试验结果表明,他汀类药物可降低胃癌发生风险和阻止肿瘤发展^[51]。在胰腺癌细胞中,他汀类药物通过与吉西他滨联合用药,可抑制 DNA 合成,其疗效在吉西他滨耐药型胰腺癌中更为突出^[52]。此外,阿托伐他汀联合吉西他滨在人胆管癌细胞中也有类似的阳性作用^[53]。韩国的一项研究发现,ATV 通过降低乳腺癌

细胞中程序性死亡受体 1(PD-L1)的表达和抑制细胞内 PD-L1 的分泌来降低细胞外囊泡中 PD-L1 水平,从而增强抗 PD-L1 的治疗疗效^[54]。

3 小结与展望

血脂水平与癌症发生、发展的各个阶段密切相关,二者互相促进,关系错综复杂。一般情况下,大部分癌症患者血脂水平较高。由于肝细胞和器官的损伤会导致肝功能的损伤乃至缺失,因此肝癌患者血脂水平一般较低。目前,血脂水平与癌症发生、发展的相关机制尚不完全明确,血脂水平与癌症的相关性也说法不一。因此,需要继续开展血脂水平、他汀类药物与癌症相关性的研究,以及更多的前瞻性临床研究,这对肿瘤的精准治疗有重要的临床价值。

目前,他汀类药物在肿瘤治疗方面的基础研究主要集中在分子生物学和动物药理学阶段,而临床研究则聚焦在回顾性分析方面。他汀类药物作为调脂药物已在临床上得到广泛应用,大量基础研究和临床回顾研究表明,他汀类药物具有抗肿瘤功效。因此,他汀类药物在肿瘤治疗中除发挥调节血脂等功能以外,有望作为肿瘤药物在肿瘤治疗中发挥更大作用。

参考文献

[1] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华健康管理学杂志,2016,31(10):937-953.

[2] WHITE R M. On the occurrence of crystals in tumours[J]. J Pathol Bacterio,1909,13:3-10

[3] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. Science,1956,123(3191):309-314.

[4] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next Generation[J]. Cell,2011, 144(5):646-674.

[5] NOMURA D K, CRAVATT B F. Lipid metabolism in cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2013,1831(10):1497-1498.

[6] HYUNA S, JACQUES F, REBECCA L S, 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.

[7] HUNG J, CHIANG S, LIU K, et al. Over expression and proliferation dependence of acyl-CoA thioesterase 11 and 13 in lung adenocarcinoma[J]. Oncol Lett,2017,14(3):3647-3656.

[8] VISCA P, SEBASTIANI V, BOTTI C, et al. Fatty acid synthase (FAS) is a marker of increased risk of recurrence in lung carcinoma

- [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(6): 4169-4173.
- [9] MERINO M, FERNÁNDEZ L P, MORENO-RUBIO J, et al. Clinical features and lipid metabolism genes as potential biomarkers in advanced lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 36.
- [10] QIU X H, LI Y R, MA M, et al. Novel application of the traditional lipid ratios as strong risk predictors of nonsmall-cell lung cancer risk in a Chinese population[J]. *Medicine(Madr)*, 2022, 101(35): e30230.
- [11] SIEMIANOWICZ K, GMINSKI J, STAJSZCZYK M, et al. Serum total cholesterol and triglycerides levels in patients with lung cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2000, 5(2): 201-206.
- [12] 高雪峰, 柳琨, 余旭辉, 等. 非小细胞肺癌患者术前血清微小 RNA-638 表达与血脂代谢及预后相关性[J]. *中国医药*, 2020, 15(4): 550-554.
- [13] 袁绪龙, 赵嫚, 纪波, 等. 非小细胞肺癌患者血脂联合检测分析[J]. *泰山医学院学报*, 2021, 42(4): 267-269.
- [14] CHEN W Q, ZHANG S W, ZOU X N, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2006[J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(1): 3-9.
- [15] DESANTIS C, SIEGEL R, BANDI P, et al. Breast cancer statistics, 2011[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(6): 409-418.
- [16] 敬国敏, 吴立然, 刘津杉, 等. 血脂水平与乳腺癌发生、发展的关系研究[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(24): 3563-3565.
- [17] 全吉钟, 冯燕, 王云峰, 等. 血脂水平与乳腺癌发生的临床关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(1): 109-110.
- [18] 郑芳, 赵金波. 血脂水平与乳腺癌关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(21): 3913-3915.
- [19] 魏丽娟, 张弛, 张寰, 等. 血脂代谢水平与乳腺癌发病风险的病例-对照研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(12): 1091-1095.
- [20] KUCHARSKA-NEWTON A M, ROSAMOND W D, MINK P J, et al. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study[J]. *Ann Epidemiol*, 2008, 18(9): 671-677.
- [21] TOUVIER M, FASSIER P, HIS M, et al. Cholesterol and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(3): 347-357.
- [22] BECHMANN L P, HANNIVOORT R A, GERKEN G, et al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 952-964.
- [23] CICOGNANI C, MALAVOLTI M, MORSELLI-LABATE A M, et al. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis[J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157(7): 792-796.
- [24] MOTTA M, GIUGNO I, RUELLO P, et al. Lipoprotein(a) behaviour in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Minerva Med*, 2001, 92: 301-305.
- [25] KHATTAB M A, ESLAM M, MOUSA Y I, et al. Association between metabolic abnormalities and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Hepatol*, 2012, 11(4): 487-494.
- [26] KITAHARA C M, BERRINGTON DE GONZÁLEZ A, FREEDMAN 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.
- [27] 龙显科, 唐任光, 黄宏全. 肝癌患者血清血脂和胆碱脂酶检测水平分析[J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(12): 1574-1575.
- [28] JIANG J, NILSSON-EHLE P, XU N. Influence of liver cancer on lipid and lipoprotein metabolism[J]. *Lipids Health Dis*, 2006, 5: 1-7.
- [29] ALSABTI E A. Serum lipids in hepatoma[J]. *Oncology*, 1979, 36(1): 11-14.
- [30] 张思维, 雷正龙, 李光琳, 等. 中国肿瘤登记地区 2006 年肿瘤发病和死亡资料分析[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(6): 356-365.
- [31] ZHANG X, ZHAOXW, LIU D B. Lipid levels in serum and cancerous tissues of colorectal cancer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2014(26): 8646-8652.
- [32] PASSARELLI M N, NEWCOMB P A. Blood lipid concentrations and colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of colonoscopy studies in Asia, 2000—2014[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(8): 691-700.
- [33] 肖强, 杨善峰, 李祥. 结直肠腺瘤性息肉患者血脂水平的影响因素及相关性研究[J]. *安徽医学*, 2018, 39(6): 718-721.
- [34] SATO T, TAKEDA H, SASAKI Y, et al. Increased homeostasis model assessment-insulin

resistance is a risk factor for colorectal adenoma in Japanese males[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 223(4):297-303.

[35] KIM B C, SHIN A, HONG C W, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome[J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(5):727-735.

[36] GAARD M, TRETLEI S, URDAL P. Blood lipid and lipoprotein levels and the risk of cancer of the colon and rectum. A prospective study of 62,173 norwegian men and women[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32:162-168.

[37] YANG M H, RAMPAL S, SUNG J, et al. The association of serum lipids with colorectal adenomas[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(5):833-841.

[38] 刘颖. 他汀类血脂调节药的临床应用[J]. *中国基层医药*, 2006, 13(1):161-162.

[39] ROTH B D. The discovery and development of atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent[J]. *Prog Med Chem*, 2002, 40:1-22.

[40] VAN L S I, KASTELEIN J J. Atorvastatin[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(7):1191-1203.

[41] SHAGHAGHI Z, ALVANDIM, FARZIPOUR S, et al. A review of effects of atorvastatin in cancer therapy[J]. *Medical Oncology*, 2023, 40:27.

[42] ZAKY M Y, FAN C W, ZHANG H, et al. Unraveling the anticancer potential of statins: Mechanisms and clinical significance[J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(19):4787.

[43] JIAN G W, HU J W, HE X R, et al. Statins: A repurposed drug to fight cancer[J]. *J. Exp Clin. Cancer Res*, 2021, 40:241.

[44] ZHAO G D, JI Y J, YE Q, et al. Effect of statins use on risk and prognosis of breast cancer: A meta-analysis[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1):e507-e518.

[45] IARROBINO N A, GILL B, BERNARD M E, et al. Targeting tumor metabolism with statins during treatment for advanced-stage pancreatic cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(11):1125-1131.

[46] MARKOVÁ I, MALÍNSKÁ H, HÜTTL M, et al. The combination of atorvastatin with silymarin enhances hypolipidemic, antioxidant and anti-inflammatory effects in a rat model of metabolic syndrome[J]. *Physiol Res*, 2021, 70(1):33-43.

[47] TOEPFER N, CHILDRESS C, PARIKH A, et al. Atorvastatin induces autophagy in prostate cancer PC3 cells through activation of LC3 transcription[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(8):691-699.

[48] RAO P S, RAO U S. Statins decrease the expression of c-Myc protein in cancer cell lines[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2):743-755.

[49] PARADA B, REIS F, PINTO Å, et al. Chemo-preventive efficacy of Atorvastatin against nitrosamine-induced rat bladder cancer: Antioxidant, anti-proliferative and anti-inflammatory properties[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7):8482-8499.

[50] BECKWITT C H, CLARK A M, MA B, et al. Statins attenuate outgrowth of breast cancer metastases[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(9):1094-1105.

[51] SU C H, ISLAM M M, JIA G, et al. Statins and the risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23):7180.

[52] KAWASHIRI T, TOKUNAGA A, KOBAYASHI D, et al. Anti-tumor activities of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a (hmg-coa) reductase inhibitors and bisphosphonates in pancreatic cell lines which show poor responses to gemcitabine[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(1):49-52.

[53] KITAGAWA K, MORIYA K, KAJI K, et al. Atorvastatin augments gemcitabine-mediated anti-cancer effects by inhibiting yes-associated protein in human cholangiocarcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7588.

[54] CHOE E J, LEE C H, BAE J H, et al. Atorvastatin enhances the efficacy of immune checkpoint therapy and suppresses the cellular and extracellular vesicle PD-L1[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8):1660.

(收稿日期:2023-12-17 修回日期:2024-03-30)