

他汀类药物抗肿瘤作用机制的研究进展

曹志豪¹, 金鹏耀¹, 曾扬杰¹, 任晓东^{1*}, 王举波²

1. 贵州大学 医学院, 贵州 贵阳 550025

2. 中国药科大学 药学院, 江苏 南京 210009

摘要: 他汀类药物属于 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 近年来大量的临床研究显示, 他汀类药物也具备抗肿瘤作用。他汀类药物可以通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、抗肿瘤血管生成、增强抗肿瘤免疫等发挥抗肿瘤作用。因此总结了他汀类药物的抗肿瘤作用机制, 期望为他汀类药物进一步应用于肿瘤的治疗提供科学依据和理论支撑。

关键词: 他汀类药物; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞侵袭; 细胞迁移; 血管生成; 抗肿瘤免疫

中图分类号: R965; R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1798-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.043

Research progress on anti-tumor mechanism of statins

CAO Zhi-hao¹, JIN Peng-yao¹, ZENG Yang-jie¹, REN Xiao-dong¹, WANG Ju-bo²

1. Medical College, Guizhou University, Guiyang 550025, China

2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Statins are classified as inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase. In recent years, a large number of clinical studies have shown that statins also have anti-tumor effects. Statins have anti-tumor effects by inhibiting tumor cell proliferation, promoting tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell invasion and migration, resisting tumor angiogenesis, and enhancing anti-tumor immunity. This article summarizes the anti-tumor mechanism of statins, hoping to provide scientific basis and theoretical support for the further application of statins in treatment of tumors.

Key words: statins; cell proliferation; cell apoptosis; cell invasion; cell migration; angiogenesis; anti-tumor immunity

他汀类药物是一类降脂药物总称, 包括阿托伐他汀、瑞托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀等。人们熟悉这些药物主要用于降低血脂、溶解斑块和预防斑块转移。然而, 近年来大量的临床研究显示, 他汀类药物也具备抗肿瘤作用。使用他汀类药物可降低子宫内膜癌、卵巢癌、食管癌、胃癌和结直肠癌的发病率^[1-2]。此外, 他汀类药物还能够降低食管癌、胃癌、结直肠癌、前列腺癌和乳腺癌患者的死亡率^[2-4]。他汀类药物属于 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 可以竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶的活性, 而该酶是甲羟戊酸 (MVA) 途径中一步不可逆反应的速率限制酶。此抑制作用不仅减少了

MVA 途径的活性, 也影响了 MVA 途径所生成的终产物胆固醇。胆固醇在细胞膜的组成中起重要作用, 影响细胞膜的流动性和脂筏结构的形成。脂筏在肿瘤细胞中参与细胞骨架的组成、蛋白质合成和信号转导等关键过程。研究表明, 辛伐他汀通过减少脂筏含量来抑制肿瘤细胞的增殖和迁移, 并且这种作用是通过 MVA 途径实现的^[5]。此外, 肿瘤细胞通过代谢重编程满足其快速增殖的需求。在这个过程中, 胆固醇的合成来源于 MVA 途径, 为肿瘤细胞的能量代谢提供必要的物质。另外, MVA 途径的中间产物香叶基香叶基焦磷酸 (GGPP) 和法尼基焦磷酸 (FPP) 等类异戊二烯可作为小 G 蛋白 (如 Ras、RhoA、RhoB 等) 在细胞膜上的锚点, 具有重要的

收稿日期: 2023-05-23

基金项目: 贵州大学引进人才科研项目 (贵大人基合字 (2020) 76 号)

作者简介: 曹志豪 (2002—), 男, 本科在读, 参与抗肿瘤小分子药物的研究。E-mail: 2562654600@qq.com

*通信作者: 任晓东 (1986—), 男, 博士, 研究生导师, 从事抗肿瘤小分子药物的研究。E-mail: rxdcpu@126.com

生物学功能。GGPP 和 FPP 还为这些蛋白的修饰提供底物^[6]。他汀类药物通过抑制 MVA 途径来阻断 GGPP 和 FPP 的合成,进而影响小 G 蛋白在细胞膜上的定位。这一过程影响了多个信号通路,包括蛋白激酶 B (Akt)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和细胞外信号调节激酶 (ERK) 等,从而影响与肿瘤生长、细胞分裂相关的基因和蛋白质,以达到抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移并促进凋亡的效果^[7]。另外,GGPP 和 MVA 的补充可以抑制他汀类药物对肿瘤细胞的杀伤作用。敲除 GGPP 合成酶 1 则诱导肿瘤细胞发生自噬和死亡^[8]。他汀类药物可以通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、抗肿瘤血管生成、增强抗肿瘤免疫等发挥抗肿瘤作用。因此本文总结了他汀类药物的抗肿瘤作用机制,期望为他汀类药物进一步应用于肿瘤的治疗提供科学依据和理论支撑。

1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞失控性增殖是生长、发展的基础,抑制肿瘤细胞的增殖是控制其发展的有效方法。Chen 等^[9]研究发现,经 50 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀处理 24 h 后的胰腺癌细胞活力减弱,肿瘤质量减轻。研究还表明,辛伐他汀在 25、50 $\mu\text{mol/L}$ 处理 24 h 后,均可使 G_0 期细胞数量增加,而 G_2/M 期数量减少,可能将肿瘤细胞阻滞在 G_0/G_1 期,从而抑制细胞的生长,并进一步抑制胰腺癌细胞的增殖。此外,辛伐他汀还可以通过下调鼻咽癌细胞中细胞周期蛋白 D1 的表达,促进细胞周期抑制蛋白 p21 的表达,使细胞周期停滞在 G_0/G_1 期。同时,辛伐他汀还通过降低核因子 κB (NF- κB) 信号通路活性抑制细胞增殖^[10]。

此外,Wang 等^[11]研究发现,辛伐他汀能够下调口腔鳞状细胞癌中跨膜蛋白 16A (TMEM16A) 基因的表达,从而减弱 Ca^{2+} 激活的氯离子通道的活性,进而抑制口腔鳞状细胞癌的增殖。另外,丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 是糖酵解途径的限速酶,PKM2 乙酰化可以增加肿瘤细胞中糖酵解途径的中间产物,促进肿瘤细胞的生长和增殖。研究显示,辛伐他汀通过降低缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的表达降低其下游过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 的表达水平,从而降低 PKM2 的活性,达到减少肝癌细胞增殖的目的^[12]。

此外,氟伐他汀通过抑制异戊二烯酰化来阻碍

胶质母细胞瘤中 Ras 的激活,从而抑制胶质母细胞瘤的增殖^[13]。在食管癌细胞系中,阿托伐他汀或辛伐他汀可以下调 Toll 样受体 4 (TLR4) 的表达,从而抑制下游的髓样分化初级应答 88 (MyD88) 信号通路,阻滞肿瘤细胞的生长^[14]。此外,阿托伐他汀还通过抑制 ERK^{T185/Y187}、CDK1^{T14} 和 BRCA1^{S1189} 基因表达蛋白的磷酸化,抑制环磷酸腺苷 (cAMP) 和 Ras 相关蛋白 1 (Rap1) 信号通路的活性,进而抑制食管鳞状细胞癌的增殖^[15]。

2 促进肿瘤细胞的凋亡

肿瘤细胞凋亡障碍是肿瘤发生、发展的重要因素,诱导肿瘤细胞凋亡是抑制肿瘤细胞发展的重要措施。他汀类药物在结直肠癌细胞^[16]和胃癌细胞^[17]中影响 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,该信号通路在抑制细胞凋亡方面起重要作用^[18]。对于结直肠癌细胞,洛伐他汀通过上调磷酸酶、张力蛋白同源物 (PTEN) 的活性,使 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性下调。此外,洛伐他汀通过抑制小 G 蛋白 RhoA 的活性,抑制 β -连环蛋白 (β -catenin) 和具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (TAZ) 的表达,从而下调 Wnt/ β -catenin 和替代的 Wnt/YAP/TAZ 信号通路,进而促进结直肠癌细胞的凋亡^[19]。阿托伐他汀抑制结肠癌 HCT116 细胞的 COX-2/PGE2/ β -catenin 通路,从而诱导 HCT116 细胞凋亡^[20]。

白细胞介素增强子结合因子 3 (ILF3) 在胃癌细胞中高表达。他汀类药物可以抑制 ILF3 表达,阻碍胃癌细胞的发展,发挥促凋亡作用^[17]。在脑胶质瘤细胞中,阿托伐他汀通过上调 miR-146a 的表达,抑制 PI3K/Akt 信号通路以诱导肿瘤细胞凋亡^[21]。阿托伐他汀还可以通过下调小 G 蛋白的活性抑制瘦素 (LEP) 诱导的 Akt 途径的激活,增强喜树碱诱导的细胞凋亡^[22]。此外,阿托伐他汀通过下调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 的表达,上调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达,促进肿瘤细胞的凋亡^[23]。

辛伐他汀能下调肾上腺皮质癌细胞中雌激素受体 α 及其靶点呼吸链复合物 IV 的活性,抑制线粒体呼吸功能^[24]。阿托伐他汀能下调肝癌细胞中抗氧化剂的主要调节因子核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的表达,降低线粒体膜电位,使活性氧 (ROS) 聚集,影响线粒体功能,促进肿瘤细胞凋亡^[25]。匹伐他汀通过阻断细胞的自噬通量使叉头蛋白 O3a (FOXO3a) 积累,激活 PERK-CHOP 通路诱导内质

网的应激,诱导细胞凋亡^[26]。

3 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移

肿瘤细胞通过侵袭和迁移对其邻近组织和其他器官造成侵害,阻止肿瘤细胞的侵袭和迁移是阻止肿瘤发展的有效途径。大量研究表明,他汀类药物在抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭方面发挥着重要作用。

研究发现,辛伐他汀能有效抑制套细胞淋巴瘤的侵袭和迁移^[27]。此外,辛伐他汀还能抑制慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 细胞黏附和迁移,其机制是辛伐他汀下调了 CLL 细胞归巢的趋化因子 C-X-C 基序趋化因子配体 12 (CXCL12) 与 CXCL13 诱导的 CLL 细胞黏附和迁移^[28]。辛伐他汀还能通过下调氯化锂和 Wnt 激动剂 1 诱导的 Wnt4、总 β -catenin 和非磷酸化的 β -catenin 的表达来抑制 Wnt/ β -catenin 途径,从而阻碍子宫肌瘤细胞的侵袭和迁移^[29]。在肾细胞癌细胞系中,辛伐他汀上调双特异性蛋白磷酸酶 5 (DUSP5) 的表达,同时下调死盒螺旋酶 5 (DDX5) 的表达,从而抑制细胞的侵袭和迁移^[30]。另外,辛伐他汀在人急性髓系白血病细胞中通过下调 miR-19a-3p 的表达来调控 HIF-1 α 的水平,从而影响 miR-19a-3p/HIF-1 α 轴,抑制人急性髓系白血病细胞的侵袭和迁移^[31]。

上皮-间质转化 (EMT) 和基质金属蛋白酶 (MMP) 蛋白的表达水平与肿瘤的浸润和转移密切相关。研究人员发现,阿托伐他汀可以通过抑制 EMT 以及下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平来阻碍前列腺癌细胞的侵袭和迁移^[32]。

在乳腺癌细胞中,西伐他汀通过抑制白细胞介素-6 (IL-6) 的活性,导致 Src-YAP-IL6 信号通路受到抑制^[33]。此外,阿托伐他汀诱导小 G 蛋白 RhoB 的表达,从而降低 PTEN/Akt 信号通路的活性,进而发挥抗侵袭作用^[34]。

垂体瘤转化基因-1 (PTTG1) 作为促乳腺癌细胞侵袭和迁移的关键基因在细胞周期和 DNA 损伤修复方面具有调节作用。研究发现,辛伐他汀能显著降低 PTTG1 的表达,从而抑制其下游相关蛋白如 MMP-2、c-Myc 原癌基因 (c-Myc)、成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2) 和细胞周期蛋白 D3 (cyclin D3) 的表达,从而阻止乳腺癌细胞的侵袭和迁移^[35]。

4 抗肿瘤血管生成

在肿瘤的发生、发展过程中,肿瘤细胞会释放相关蛋白,刺激新的血管生成以获取氧气和营养物

质。因此,阻止肿瘤血管生成是抑制肿瘤生长的一种方法。研究表明,阿托伐他汀可以减少血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,从而抑制血管生成^[36]。同样地, Mirzaei 等^[37]研究发现,在前列腺细胞中,辛伐他汀通过下调 VEGF 的表达来发挥抗血管生成作用。此外,辛伐他汀还能通过促进乳腺癌细胞中 AMP 激活的蛋白激酶 (AMPK) 的磷酸化,抑制 HIF-1 α 的表达,进而降低促血管生成相关因子的蛋白表达,从而阻止肿瘤血管生成^[38]。Hu 等^[39]研究发现,匹伐他汀通过抑制 Ras/Raf/MEK、PI3K/Akt/mTOR 信号通路在体内外都能抑制肺癌血管生成。

5 增强抗肿瘤免疫

在正常情况下,身体的免疫系统始终处于工作状态。然而,肿瘤细胞能够伪装自己,增强免疫逃逸能力,从而逃避免疫系统的攻击。当肿瘤细胞膜表面的程序性死亡配体 1 (PD-L1) 与激活的 T 细胞膜表面的程序性死亡受体 1 (PD-1) 结合时,会向免疫系统发送抑制免疫的信号,导致 T 细胞数量减少、活性减弱,免疫分子和免疫活性物质的表达下调,从而使机体的免疫能力减弱,有利于肿瘤细胞完成免疫逃逸。然而,阿托伐他汀可以通过抑制肝癌细胞中干扰素- γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达来降低 PD-L1 的表达,从而促进机体对抗肿瘤的免疫反应^[40]。

在黑色素瘤细胞和肺癌细胞中,辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀和氟伐他汀可以通过影响 Akt 和 β -catenin 途径来抑制 PD-L1 的表达^[41]。此外,在结直肠癌细胞中,辛伐他汀通过下调 SNHG29 的表达,减弱其与 Yes 相关蛋白 (YAP) 的相互作用,从而促进 YAP 蛋白的磷酸化,抑制 PD-L1 的表达,增强 CD8⁺ T 细胞对肿瘤的杀伤作用^[42]。

干扰素基因刺激因子 (STING) 在固有免疫中起重要作用,而环状 GMP-AMP 合成酶 (cGAS) - STING 信号通路能够感知胞质中异常存在的双链 DNA。在结肠癌中,洛伐他汀作为含有 Src 同源区域 2 结构域的磷酸酶-2 (SHP2) 的激动剂,能增强 SHP2 的活性,促进其诱导多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (PARP1) 的去磷酸化,从而抑制 PARP1 的活性,导致 DNA 修复受到抑制,双链 DNA 数量增加,进而促进 cGAS-STING 信号通路的激活,发挥抗肿瘤免疫作用^[43]。此外,辛伐他汀可以增加肿瘤微环境中抗原提呈细胞和肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的数量,从而增强抗肿瘤免疫作用^[44]。

6 其他机制

在临床中,放疗是一种利用放射线来杀死肿瘤细胞的方法。有研究表明,阿托伐他汀可以通过下调 MutS 同源物 2 基因(MSH2)的表达水平增强放疗的效果^[45]。这种增强效果可能是由于 MSH2 蛋白与抗凋亡蛋白 Bcl-2 之间的相互作用引起的^[46]。此外,乳腺癌细胞经 2 Gy 的辐射和 1 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀处理 24 h 后可显著观察到放射增敏现象^[47]。在头颈部鳞状细胞癌中,辛伐他汀的高密度脂蛋白纳米制剂也能增强放疗效果^[48]。

电压门控钾离子通道 Kv1.3 的活性在肿瘤的发生、发展中起一定作用,其中细胞核和质膜上的 Kv1.3 通道尤为重要。抑制 Kv1.3 通道活性可以抑制细胞增殖,促进细胞凋亡^[49-50]。分别用 6 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀和美伐他汀处理 Jurkat 细胞后,均可有效抑制其 Kv1.3 离子通道的活性,采用膜片钳技术记录 Kv1.3 离子通道失活时间分别为(16.95 $\pm$ 4.20)、(24.56 $\pm$ 11.57) ms。这两种药物都表现出对 Kv1.3 离子通道的良好亲脂性抑制作用^[51-52]。

化学预防是利用合成或天然物质来抑制肿瘤发生或抑制癌前病变的恶性转化。研究报道,他汀

类药物对结直肠癌具有化学预防作用。阿托伐他汀可增加肠道中微生物色氨酸的可用性和肠道共生罗伊氏乳杆菌。罗伊氏乳杆菌主要通过其抗菌活性和免疫调节功能发挥作用,而罗伊氏乳杆菌合成的抗菌分子之一罗伊氏菌素可通过诱导蛋白氧化和抑制核糖体生物发生来抑制结直肠癌细胞的生长。此外,体内研究发现,罗伊氏乳杆菌可通过色氨酸分解代谢产物吲哚-3-乳酸来抑制 IL-17 信号通路,从而发挥抗结直肠癌作用^[53]。

7 结语与展望

他汀类药物作为用于调节血脂、降血压、抗炎症和抗氧化等方面的常见临床药物,它的抗肿瘤作用和作用机制正受到广泛的研究。通过对他汀类药物抗肿瘤作用机制的综述,可以对该药物有更深入、更全面的认识。研究表明,他汀类药物能够直接或间接作用于多种与肿瘤相关的蛋白,干预多条信号通路,从而发挥抑制肿瘤增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制侵袭和迁移、阻碍肿瘤血管生成以及增强抗肿瘤免疫等多重作用。此外,他汀类药物还能够增强放疗的效果。他汀类药物抗肿瘤的作用机制见图 1。

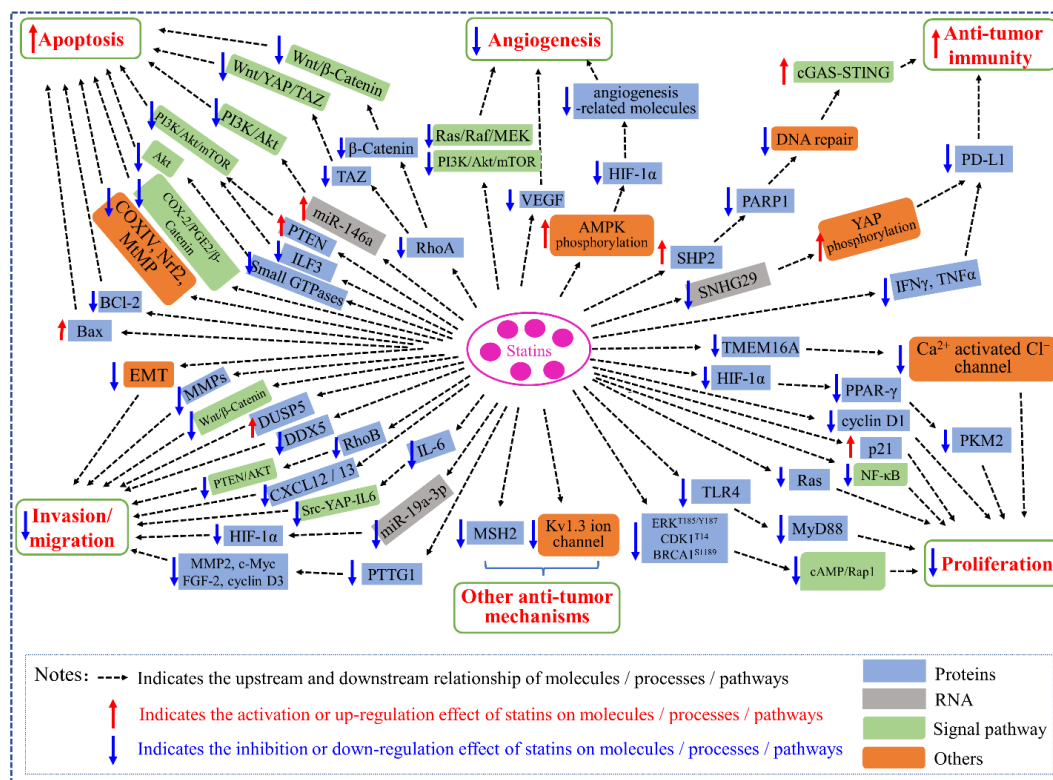


图 1 他汀类药物抗肿瘤作用机制总结

Fig. 1 Summary of anti-tumor mechanism of statins

目前,他汀类药物在肿瘤治疗方面的研究主要集中在细胞水平和动物实验阶段,而临床研究主要以回顾性分析为主。尽管如此,他汀类药物的抗肿瘤作用已经显示出明显效果,并且耐受性良好。此外,他汀类药物已经在临床应用多年,具备较高的安全性、相对较小的不良反应和经济实惠的优点。

为进一步探索他汀类药物的抗肿瘤作用机制,并推动其在临床治疗中的应用,需要深入开展相关研究。这涵盖了对他汀类药物抗肿瘤作用机制的深入研究以及对其在临床治疗中疗效的研究。此外,通过合理的药物设计,有望开发出更多具有抗肿瘤活性的他汀类衍生物。这些努力将进一步推动他汀类药物在临床上的广泛应用。通过进一步的研究和验证,他汀类药物在单独应用或与其他药物联合使用时有望实现对肿瘤的精准治疗,从而提高整体临床疗效,使更多肿瘤患者受益于他汀类药物治疗。

总而言之,他汀类药物展示出巨大的抗肿瘤潜力。未来的研究和验证将进一步加深人们对他汀类药物抗肿瘤作用机制的理解,并有望实现更广泛的临床应用,为肿瘤患者带来新的希望和受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen Y, Han L, Zheng A. Association between statin use and the risk, prognosis of gynecologic cancer: A meta-analysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 268: 74-81.
- [2] Kim D S, Kim H J, Ahn H S. Statins and the risk of gastric, colorectal, and esophageal cancer incidence and mortality: a cohort study based on data from the Korean national health insurance claims database [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(10), 2855-2865.
- [3] Jayalath V H, Clark R, Lajkosz K, et al. Statin use and survival among men receiving androgen-ablative therapies for advanced prostate cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2242676.
- [4] Zhao G, Ji Y, Ye Q, et al. Effect of statins use on risk and prognosis of breast cancer: A meta-analysis [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2022, 33(1): e507-e518.
- [5] Chou C W, Lin C H, Hsiao T H, et al. Therapeutic effects of statins against lung adenocarcinoma via p53 mutant-mediated apoptosis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20403.
- [6] Zhao Y, Wu T Y, Zhao M F, et al. The balance of protein farnesylation and geranylgeranylation during the progression of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(15): 5152-5162.
- [7] 张勇, 覃雅倩, 银铎. 他汀类药物抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(10): 710-713.
- [8] Jiang P, Mukthavaram R, Chao Y, et al. *In vitro* and *in vivo* anticancer effects of mevalonate pathway modulation on human cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(8): 1562-1571.
- [9] Chen C Y, Yang Y F, Wang P C, et al. Simvastatin attenuated tumor growth in different pancreatic tumor animal models [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(11): 1408.
- [10] Sun F R, Wang S L, Wang M, et al. Simvastatin induces apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells through NF- κ B signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 6726-6734.
- [11] Wang H, Wang T, Zhang Z, et al. Simvastatin inhibits oral squamous cell carcinoma by targeting TMEM16A Ca^{2+} -activated chloride channel [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(6): 1699-1711.
- [12] Feng J, Dai W, Mao Y, et al. Simvastatin re-sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib by inhibiting HIF-1 α /PPAR- γ /PKM2-mediated glycolysis [J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2020, 39(1): 24.
- [13] Long C, Yuan L, Wei W, et al. Overcoming chemoresistance in glioblastoma by fluvastatin via prenylation-dependent inhibition of Ras signaling [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271221125934.
- [14] Gergen A K, Kohtz P D, Halpern A L, et al. Statins inhibit Toll-like receptor 4-mediated growth of human esophageal adenocarcinoma cells [J]. *J Surg Res*, 2021, 260: 436-447.
- [15] Yuan Q, Dong C D, Ge Y, et al. Proteome and phosphoproteome reveal mechanisms of action of atorvastatin against esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Aging*, 2019, 11(21): 9530-9543.
- [16] Ouahoud S, Jacobs R J, Peppelenbosch M P, et al. Kinome-wide analysis of the effect of statins in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(12): 1978-1987.
- [17] Sun D, Zhang M, Wei M, et al. Ox-LDL-mediated ILF3 overexpression in gastric cancer progression by activating the PI3K/ AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Aging*, 2022, 14(9): 3887-3909.
- [18] 周笑, 杨鹏, 于雁. PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路与肿瘤 [J]. *国际免疫学杂志*, 2016, 39(3): 280-284.
- [19] Xiao Y, Liu Q, Peng N, et al. Lovastatin inhibits RhoA to suppress canonical Wnt/ β -catenin signaling and alternative Wnt-YAP/TAZ signaling in colon cancer [J]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221075749.
- [20] Cai S, Gao Z. Atorvastatin inhibits proliferation and promotes apoptosis of colon cancer cells via COX-2/

- PGE2/ β -Catenin pathway [J]. *J BUON*, 2021, 26(4): 1219-1225.
- [21] 崔颖, 范顺志, 潘迪迪, 等. 阿托伐他汀抑制脑胶质瘤细胞的增殖和促进凋亡: 基于上调 miR-146a 表达与抑制 PI3K/Akt 信号通路 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(6): 899-904.
- [22] Beales I L P, Ogunwobi O O. Leptin activates Akt in oesophageal cancer cells via multiple atorvastatin-sensitive small GTPases [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(6): 2307-2316.
- [23] Bakar-Ates F, Ozkan E. Atorvastatin induces downregulation of matrix metalloproteinase-2/9 in MDA-MB-231 triple negative breast cancer cells [J]. *Med Oncol*, 2022, 40(1): 22.
- [24] Trotta F, Avena P, Chimento A, et al. Statins reduce intratumor cholesterol affecting adrenocortical cancer growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(9): 1909-1921.
- [25] Li L Z, Zhao Z M, Zhang L, et al. Atorvastatin induces mitochondrial dysfunction and cell apoptosis in HepG2 cells via inhibition of the Nrf2 pathway [J]. *J Appl Toxicol*, 2019, 39(10): 1394-1404.
- [26] Pun N T, Lee N, Song S H, et al. Pitavastatin induces cancer cell apoptosis by blocking autophagy flux [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 854506.
- [27] Santos J C, Profitós-Pelejà N, Ribeiro M L, et al. Antitumor activity of simvastatin in preclinical models of mantle cell lymphoma [J]. *Cancers*, 2022, 14(22): 5601.
- [28] Gimenez N, Tripathi R, Giró A, et al. Systems biology drug screening identifies statins as enhancers of current therapies in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22153.
- [29] Sabeh M E, Saha S K, Afrin S, et al. Simvastatin inhibits Wnt/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(12): bqab211.
- [30] Qiu Y, Zhao Y, Wang H, et al. Simvastatin suppresses renal cell carcinoma cells by regulating DDX5/DUSP5 [J]. *Scand J Urol*, 2021, 55(4): 337-343.
- [31] Tian H, Qiang T, Wang J, et al. Simvastatin regulates the proliferation, apoptosis, migration and invasion of human acute myeloid leukemia cells via miR-19a-3p/HIF-1 α axis [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11898-11908.
- [32] Zhu Z, Cao Y, Liu L, et al. Atorvastatin regulates the migration and invasion of prostate cancer through the epithelial-mesenchymal transformation and matrix metalloproteinase pathways [J]. *Investig Clin Urol*, 2022, 63(3): 350-358.
- [33] Mezquita B, Mezquita P, Pau M, et al. All-trans-retinoic acid activates the pro-invasive Src-YAP-interleukin 6 axis in triple-negative MDA-MB-231 breast cancer cells while cerivastatin reverses this action [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7047.
- [34] Ma Q, Gao Y, Xu P, et al. Atorvastatin inhibits breast cancer cells by downregulating PTEN/AKT pathway via promoting Ras homolog family member B (RhoB) [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3235021.
- [35] Yin L, He Z, Yi B, et al. Simvastatin suppresses human breast cancer cell invasion by decreasing the expression of pituitary tumor-transforming gene 1 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574068.
- [36] El-Khashab I H. Antiangiogenic and proapoptotic activities of atorvastatin and *Ganoderma lucidum* in tumor mouse model via VEGF and caspase-3 pathways [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2021, 22(4): 1095-1104.
- [37] Mirzaei A, Rashedi S, Akbari M R, et al. Combined anticancer effects of simvastatin and arsenic trioxide on prostate cancer cell lines via downregulation of the VEGF and OPN isoforms genes [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(9): 2728-2740.
- [38] Wang J C, Li X X, Sun X, et al. Activation of AMPK by simvastatin inhibited breast tumor angiogenesis via impeding HIF-1 α -induced pro-angiogenic factor [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5): 1627-1637.
- [39] 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.
- [40] Shwe T H, Pothacharoen P, Phitak T, et al. Atorvastatin attenuates programmed death ligand-1 (PD-L1) induction in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8755.
- [41] Lim W J, Lee M, Oh Y, et al. Statins decrease programmed death-ligand 1 (PD-L1) by inhibiting AKT and β -catenin signaling [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2488.
- [42] Ni W, Mo H, Liu Y, et al. Targeting cholesterol biosynthesis promotes anti-tumor immunity by inhibiting long noncoding RNA SNHG29-mediated YAP activation [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(10): 2995-3010.
- [43] Wei B, Xu L, Guo W, et al. SHP2-mediated inhibition of DNA repair contributes to cGAS-STING activation and chemotherapeutic sensitivity in colon cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(12): 3215-3228.
- [44] Kwon M, Nam G H, Jung H, et al. Statin in combination with cisplatin makes favorable tumor-immune microenvironment for immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 198-210.

- [45] He Z, Xu D, Shen F, *et al.* Atorvastatin enhances inhibitory effects of irradiation on tumor growth by reducing MSH2 expression both in prostate cancer cells and xenograft tumor models [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(7): 1328-1339.
- [46] He Z, Yuan J, Shen F, *et al.* Atorvastatin enhances effects of radiotherapy on prostate cancer cells and xenograft tumor mice through triggering interaction between Bcl-2 and MSH2 [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923560.
- [47] Manda K, Juerß D, Fischer P, *et al.* Simvastatin treatment varies the radiation response of human breast cells in 2D or 3D culture [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(3): 658-669.
- [48] Dehghankelishadi P, Maritz M F, Dmochowska N, *et al.* Formulation of simvastatin within high density lipoprotein enables potent tumour radiosensitisation [J]. *J Control Release*, 2022, 346: 98-109.
- [49] Gulbins E, Sassi N, Grassmè H, *et al.* Role of Kv1.3 mitochondrial potassium channel in apoptotic signalling in lymphocytes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(6): 1251-1259.
- [50] Pérez-Verdaguer M, Capera J, Serrano-Novillo C, *et al.* The voltage-gated potassium channel Kv1.3 is a promising multitargeted therapeutic target against human pathologies [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(5): 577-591.
- [51] Teisseire A, Chmielarz M, Uryga A, *et al.* Co- application of statin and flavonoids as an effective strategy to reduce the activity of voltage-gated potassium channels Kv1.3 and induce apoptosis in human leukemic T cell line Jurkat [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3227.
- [52] Teisseire A, Uryga A, Michalak K. Statins as inhibitors of voltage-gated potassium channels Kv1.3 in cancer cells [J]. *J Mol Struct*, 2021, 1230: 129905.
- [53] Han J X, Tao Z H, Wang J L, *et al.* Microbiota-derived tryptophan catabolites mediate the chemopreventive effects of statins on colorectal cancer [J]. *Nat Microbiol*, 2023, 8(5): 919-933.

[责任编辑 解学星]