

他汀类药物治疗胃癌的研究进展

李苗苗¹, 季盼盼¹, 刘 瑞¹, 文婷婷¹, 陈金玥¹, 李 娟^{2*}

1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省人民医院 消化内科, 甘肃 兰州 730000

摘要: 胃癌是常见的消化系统肿瘤, 发病率和死亡率均位居恶性肿瘤前列, 以化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等为主。他汀类药物是 3-羟基-3-戊二酰辅酶 A 还原酶的抑制剂, 通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡、抑制胃癌细胞侵袭和转移、抑制幽门螺杆菌中的细胞毒素相关基因 A 的易位/磷酸化、抑制 YAP 和 β -catenin 信号传导阻碍胃癌的发生、发展, 发挥抗肿瘤作用。他汀类药物在临床治疗中可增强化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗的疗效, 降低胃癌的发生率和病死率。对他汀类药物治疗胃癌的作用机制和临床应用进行总结, 以指导临床实践。

关键词: 他汀类药物; 胃癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞侵袭; 化疗; 放疗; 靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)06-1575-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.038

Research progress of statins in treatment of gastric cancer

LI Miaomiao¹, JI Panpan¹, LIU Rui¹, WEN Tingting¹, CHEN Jinyue¹, LI Juan²

1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

Abstract: Gastric cancer is a common tumor of the digestive system, and its incidence rate and mortality rate are among the top of malignant tumors, mainly including chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Statins are 3-hydroxy-3-glutaryl-coenzyme reductase inhibitors, and exert anti-tumor effects by inhibiting cancer cell proliferation, inducing cancer cell apoptosis, suppressing gastric cancer cell invasion and metastasis, inhibiting the translocation/phosphorylation of cytotoxin related gene A in *Helicobacter pylori*, inhibiting YAP and β -catenin signaling, and hindering the occurrence and development of gastric cancer. Statins can enhance the efficacy of chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy in clinical treatment, and reduce the incidence and mortality of gastric cancer. This article summarizes the mechanism and clinical application of statins in treatment of gastric cancer, in order to guide clinical practice.

Key words: statins; gastric cancer; cell proliferation; cell apoptosis; cell invasion; chemotherapy; radiotherapy; targeted therapy; immunotherapy

胃癌是常见的消化系统肿瘤, 发病率和死亡率均位居恶性肿瘤前列, 是全球第 5 大常见癌症, 也是第 3 大癌症死亡原因^[1], 好发于 50 岁以上人群, 男女发病率之比约为 2:1^[2]。近年来, 胃癌的发病趋势呈现年轻化倾向^[3]。在胃癌治疗中, 手术治疗是胃癌的主要治疗手段, 也是根治胃癌的唯一方法, 但由于被发现时常已处于晚期阶段, 失去手术机会, 而以化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等为主^[4]。胃癌治疗产生的不良反应较大, 迫切需要找

到新辅助药物以增加胃癌治疗的疗效, 延长患者的生存期。他汀类药物是 3-羟基-3-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的抑制剂, 通过抑制胆固醇合成的关键酶以减少胆固醇的合成, 用于治疗高脂血症和预防心血管疾病^[5]。越来越多的研究发现, 他汀类药物除调脂作用外, 还具有其他多效性作用, 如抗炎、改善内皮细胞功能、抑制癌细胞增殖、抗肿瘤血管生成等作用^[6-7]。他汀类药物通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡、抑制胃癌细胞侵袭和转

收稿日期: 2025-02-22

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (23JRRA1288)

作者简介: 李苗苗, 女, 甘肃平凉人, 消化内科硕士研究生。E-mail: 15193369627@163.com

*通信作者: 李 娟, 女, 甘肃兰州人, 主任医师, 研究生导师, 博士。E-mail: 81lijuan@163.com

移、抑制幽门螺杆菌中的细胞毒素相关基因 A (CagA) 的易位/磷酸化、抑制 YAP 和 β -catenin 信号传导阻碍胃癌的发生、发展,发挥抗肿瘤作用。他汀类药物在临床治疗中可增强化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗的疗效,降低胃癌的发生率和病死率。本文对他汀类药物治疗胃癌的作用机制和临床应用进行总结,以指导临床实践。

1 作用机制

1.1 抑制胃癌细胞增殖

正常细胞增殖是受机体严格调控的,但癌细胞由于基因突变等原因失去了机体正常的生长调控而无限增殖,逐渐形成肿瘤^[8]。王玲等^[9]通过研究发现,经 20、60、100 $\mu\text{mol/L}$ 阿托伐他汀处理胃癌 SGC-7901 细胞 24、48、72 h 后,细胞生长受到抑制,并呈时间剂量关系,其作用机制可能是与诱导细胞 G_0/G_1 期阻滞有关。此外,还有研究发现,洛伐他汀可通过抑制参与细胞分裂的相关基因进而发挥抗增殖作用^[10],但其具体机制尚不明确,后续还需通过大量研究探讨其作用机制。

1.2 诱导胃癌细胞凋亡

肿瘤的发生、发展是一个复杂的过程,涉及多种因素的长期累积效应。既往学者们认为肿瘤的发生是细胞异常增殖、分化的结果,细胞凋亡在肿瘤的发生、发展过程中具有不可忽视的影响^[11]。细胞凋亡在生物体内发挥着至关重要的功能,而在肿瘤细胞中,细胞凋亡调控机制常常失调。他汀类药物可能是通过提高 Bax 蛋白的水平、降低 Bcl-2 蛋白表达抑制胃癌细胞增殖,并促进胃癌细胞凋亡^[9,12]。郑芝欣等^[13]通过细胞凋亡实验发现,用 0、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀处理胃癌细胞 48 h 后,各剂量胃癌细胞凋亡率之间差异具有统计学意义,且浓度越高,细胞凋亡率越高,同时细胞中 Survivin 蛋白数量也随着辛伐他汀浓度的升高而下降,提示辛伐他汀可能是通过抑制 Survivin 蛋白的抗凋亡作用促使胃癌细胞发生凋亡。此外,Zhang 等^[14]基于对 WGCNA 和 CMap 分析发现组蛋白脱乙酰酶 (HDAC2) 在胃癌细胞中高表达。研究表明,通过同源建模和对接模拟技术,洛伐他汀显示出能够与 HDAC2 的活性位点附近的区域结合的特性,因此也被认为是 HDAC2 的一种潜在抑制剂^[15],它通过下调 HDAC2 表达水平抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。Sun 等^[16]通过免疫组化和 Western blotting 分析发现,白细胞介素增强结合因子 3 (ILF3) 在胃癌

组织中的阳性表达率高于癌旁黏膜组织,且氧化型低密度脂蛋白通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路促进 ILF3 的过表达,从而在胃癌的进展中发挥作用。研究表明,使用 0、10、20、30、40、50 $\mu\text{mol/L}$ 他汀类药物处理胃癌细胞后,胃癌中 ILF3 的表达降低,且随着浓度的增加而显著降低,从而阻碍胃癌的发展,发挥促进细胞凋亡的作用。

1.3 抑制胃癌细胞侵袭和迁移

甲羟戊酸通路是细胞内一个重要的代谢途径,主要是合成胆固醇,异戊二烯焦磷酸、二甲烯丙基焦磷酸和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1 (HMGCS1) 是甲羟戊酸通路中的潜在调节点,其调控的胆固醇合成和蛋白质异戊二烯化的甲羟戊酸通路在肿瘤中经常失调,与癌症的发生、发展密切相关^[17]。Wang 等^[18]通过研究发现,HMGCS1 在胃癌患者中表达水平显著增加;HMGCS1 提高多能性基因 *Oct4*、*SOX-2* 的表达水平,使得胃癌细胞中肿瘤球的形成也增加,促进胃癌的进展;并且 HMGCS1 还会促进胃癌细胞的生长和进展以及体内肿瘤生长和肺转移,加速胃癌的发展。他汀类药物是在肿瘤中应用最广泛的甲羟戊酸途径抑制剂,其作用机制是通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 降低胆固醇的生物合成,从而调节脂质代谢;随后,他汀类药物被发现能够抑制肿瘤细胞的生长,并且具有良好的耐受性,它们的使用与肿瘤患者死亡率降低正相关^[19]。此外,HMGCS1 以代谢和非代谢方式促进胃癌进展,在被他汀类药物阻断甲羟戊酸通路后,HMGCS1 可以增强整合应激反应通路,并通过发挥非代谢功能而促进胃癌的进展。因此,靶向整合应激反应通路的成分联合他汀类药物治疗可能是未来治疗 HMGCS1 和这些成分水平较高的胃癌患者的一种新的治疗策略。HMGCR 作为甲羟戊酸途径中一个关键限速酶,在胃癌组织中的表达也会增加,且过表达的 HMGCR 被证明是通过激活 Hedgehog/Gli1 信号传导,促进 Gli1 下游靶基因的表达,进而促进胃癌细胞的生长和迁移^[20]。他汀类药物竞争性抑制 HMGCR,是阻止胃癌细胞生长和迁移的一个重要的治疗靶点。1 项研究显示,在胃肿瘤小鼠模型腹腔内注射辛伐他汀 (5 mg/kg, 3 次/周),发现辛伐他汀以剂量和时间相关方式抑制胃癌细胞中的组成型转录因子核因子- κB (NF- κB) 活化,下调其调

控的基因产物 CXC 基因受体 4 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 蛋白的表达,以阻止胃癌细胞的侵袭和转移^[21]。

1.4 抑制幽门螺杆菌中的 CagA 的易位/磷酸化

辛伐他汀作为他汀类药物,可降低巨噬细胞和胃上皮细胞中胆固醇水平^[22]。研究表明,0、10、20、50 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀处理 1 h 后,呈浓度相关方式表现出胃癌细胞中胆固醇水平降低;在用 25 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀处理胃癌细胞后,发现易位和酪氨酸磷酸化 CagA 的水平显著降低^[23]。CagA 磷酸化可诱导 NF- κB 的激活和胃上皮细胞中细胞因子白细胞介素 (IL) -8 的产生, NF- κB 调节许多基因,这些基因的产物参与血管生成、抗凋亡途径、转移、增强细胞周期进程和细胞因子产生^[22]。辛伐他汀通过抑制甲羟戊酸途径减少了内源性胆固醇及其中间代谢产物的合成,导致 CagA 易位/磷酸化水平减弱;另外,由于幽门螺杆菌 CagA 刺激 NF- κB 的 RhoA 依赖性激活,因此辛伐他汀通过减少 NF- κB 的 RhoA 依赖性激活,从而发挥了抗炎效应^[23]。

1.5 抑制 YAP 和 β -catenin 信号传导

研究发现, Wnt 通路和 Hippo 通路在胃癌的发生、发展中起关键作用^[24-25],对这两个信号通路的研究将为开发新的胃癌治疗策略提供了潜在靶点。Liu 等^[26]研究辛伐他汀治疗是否可以调节 Wnt 通路的核心效应子 β -catenin 和下游靶标 c-Myc 和 Cyclin D1 的表达水平以及 Hippo 通路的核心效应子 YAP 的表达水平,用 0~60 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀处理胃癌细胞 48 h 后,发现其延缓了胃癌细胞的生长,并且 β -catenin 及其下游靶点 c-Myc 和 Cyclin D1 的表达水平显著降低,并呈浓度相关。研究表明,辛伐他汀通过抑制 β -catenin 和 YAP 的活性及其下游靶点发挥抗癌作用。此外,研究还揭示了 YAP 和 β -catenin 在胃癌细胞中可以形成正反馈回路,相互促进对方的活性。进一步研究发现,辛伐他汀主要通过抑制 HMGCR,降低香叶基香叶基焦磷酸 (GGPP) 的水平,进而影响 RhoA 的活性,从而抑制 YAP 和 β -catenin 的活性。

2 临床应用

2.1 增强化学治疗的疗效

他汀类药物与化疗药物通过多种机制联合作用于胃癌,以增强治疗效果。晚期胃癌常用的化疗药物包括氟尿嘧啶类,铂类、紫杉类、拓补异构酶抑制剂和葱环类药物,长时间的应用会导致机体免

疫功能下降,引起骨髓抑制、导致消化功能障碍、肝肾功能损伤等不良反应^[27-28]。尽管有研究发现,在晚期胃癌患者接受化疗的过程中,每天 1 次口服辛伐他汀 40 mg 超过 8 个周期,并没有延长胃癌患者的无进展生存期和总生存期^[29],但也有很多研究结论与之相反。1 项研究表明,3 组相同胃肿瘤小鼠,分别 ip 给予 5 mg/kg 辛伐他汀 3 次/周、ig 卡培他滨 60 mg/kg 2 次/周,以及两药合用,持续治疗 4 周,发现辛伐他汀和卡培他滨组合中的肿瘤体积显著低于单独辛伐他汀组或单独卡培他滨组^[21]。Follet 等^[10]通过研究得出,多西他赛能够诱导胃癌细胞发生凋亡,而洛伐他汀作为一种有效的细胞凋亡诱导剂,联合使用 12.5 $\mu\text{mol/L}$ 洛伐他汀 48 h 可以进一步增强这种凋亡效果,并且随着剂量的增加和作用时间的延长,其促进癌细胞凋亡的效果更显著。他汀类药物在胃癌化疗中的辅助作用展现出广阔潜力,未来还需开展更多临床试验来验证这一治疗策略的有效性。

2.2 增强放射治疗的疗效

辛伐他汀作为一种降胆固醇药物,被发现可以增强胃癌细胞对放疗的敏感性。Lim 等^[30]发现,辛伐他汀通过抑制甲羟戊酸途径减少了胃癌和结肠癌细胞中 *BIRC5* 和 *CTGF* 基因的表达,而这些基因与癌细胞的抗辐射能力有关。在体外实验中,用 0.2 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀和 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 5-氟尿嘧啶处理细胞 24 h,与放疗的联合使用抑制了癌细胞的克隆形成和增殖,并诱导了癌细胞凋亡。在动物模型中,辛伐他汀 (2 mg/kg, ig, 1 次/d) 给药 21 d,联合放疗显著减少了肿瘤的生长,与单独放疗相比,显示出了协同效应。因此,辛伐他汀可能作为一种放疗增敏剂,提高胃癌和结肠直肠癌的治疗效果。

2.3 增强靶向治疗的疗效

靶向治疗在胃癌治疗中扮演着越来越重要的角色,不仅能够提供更精确和个性化的治疗方案,还有潜力改善患者的预后^[31]。胃癌的靶向治疗主要包括 HER2 抑制剂、Claudin18.2 抑制剂、VEGF/VEGFR 抑制剂等^[32]。其中 HER2 是胃癌治疗中的一个重要靶点。Pereira 等^[33]探讨了洛伐他汀通过药理学调节 HER2 内吞作用,增强帕妥珠单抗在 HER2 阳性胃癌肿瘤中的积累,以及实现预靶向分子成像的可能性。研究表明,使用 25 $\mu\text{mol/L}$ 洛伐他汀处理胃癌细胞 4 h,其能够显著增强 HER2 在细胞表面的非激活二聚体,进而提高帕妥珠单抗与肿瘤细

胞的结合。在胃癌治疗中, Caveolin (CAV1) 作为一种重要的蛋白质, 通过调节细胞膜上 HER2 受体的分布和内吞作用影响 HER2 靶向药物如曲妥珠单抗的治疗效果^[34]。CAV1 水平较高的胃癌患者对曲妥珠单抗的反应较差, 生存期较短^[35]。使用他汀类药物如洛伐他汀通过减少胆固醇的生成影响富含胆固醇的膜结构域, 进而降低 CAV1 水平, 增强 HER2 靶向药物在肿瘤细胞表面的结合和内吞, 从而提高治疗效果。HER2 阳性的胃癌虽有靶向治疗, 但其耐药性常见。Rao 等^[36]通过研究证实, 在耐药的 HER2 胃癌模型中, 用 2.10、4.15、8.30 mg/kg 洛伐他汀与放射性同位素 Lu-177 标记的曲妥珠单抗联合使用, 不仅增强了肿瘤对放射性药物的摄取, 提高了治疗效果, 还减少了对正常组织的辐射损伤, 显示出在治疗耐药胃癌方面的潜力。

2.4 增强免疫治疗的疗效

铁死亡是一种新型的程序性细胞死亡, 主要特征是依赖于铁离子, 并且会出现脂质过氧化物的增加, 若细胞内的铁代谢异常, 可能会导致铁死亡的调控失衡。Ning 等^[37]发现, 在体外实验中, 用 0.5、3.0 μmol/L 辛伐他汀处理胃癌细胞, 降低了胃癌细胞内胆固醇水平, 抑制细胞增殖、迁移, 并通过下调 GPX4 和 FTH1 诱导胃癌细胞铁死亡, 表现为细胞内活性氧 (ROS) 和脂质过氧化 (LPO) 增加、谷胱甘肽 (GSH) 减少、铁离子积累, 而铁死亡抑制剂 Fer-1 能够逆转这些抑制效应。在体内实验中, 每天 ig 辛伐他汀 35 mg/kg 以免疫相关方式抑制免疫健全小鼠的胃癌生长, 胆固醇亚型肿瘤呈现免疫冷 TIME, 且与微卫星稳定型胃癌预后差相关, 辛伐他汀通过增加 I 型 IFN 趋化因子的表达进而促进 CD8⁺ T 细胞募集, 塑造了免疫热的肿瘤微环境, 提高抗肿瘤免疫, 使胃癌对抗 PD-1 免疫治疗敏感, 为微卫星稳定型胃癌患者提供了一种有前景的免疫检查点阻断疗法增敏剂。

2.5 降低胃癌的发生率和病死率

目前, 他汀类药物在治疗胃癌方面的临床效果研究已经涵盖了欧洲和亚洲不同人群。这些研究普遍发现, 使用他汀类药物能够减少胃癌的发生和死亡风险, 有助于提升患者的整体生存状况。6 项荟萃分析得出, 使用他汀类药物能够降低胃癌风险, 且这种降低效果与其剂量呈正比。在排除 1 项较大差异的研究后, 胃癌风险降低 16% 则是一个更谨慎且稳定的估计结果^[38]。Spence 等^[39]通过队列研究发

现, 胃癌诊断前与诊断后使用他汀类药物都与死亡率降低相关。来自台湾省的病例对照研究显示, 辛伐他汀可降低胃癌风险^[23]。特别是对于幽门螺杆菌感染的患者, 使用辛伐他汀后胃癌风险降低更显著。1 项更新的荟萃分析得出, 不管是在东方人群还是西方人群中, 使用亲脂性他汀类药物有助于降低胃癌的发病率, 并提高生存率, 而亲水性他汀类药物似乎不显著^[40]。他汀类药物的使用可降低患胃癌的风险^[41]。1 项全国性匹配队列研究得出, 他汀类药物可改善胃癌术后或辅助化疗后患者的总生存期^[42]。Nam 等^[43]发现, 他汀类药物使用 6 个月以上, 可以增加 II 期或 III 期胃癌根治性切除术后患者的生存率。1 项孟德尔随机化研究从基因的角度分析两者的因果关系, 证明他汀类药物的使用可以降低胃癌的发生风险和胃癌患者的死亡率^[44]。总之, 这些研究结果暗示了他汀类药物可能在降低胃癌发生风险和改善患者预后方面发挥积极作用。尽管如此, 仍需开展更多严谨设计的大型研究和随机对照试验, 进一步验证他汀类药物的疗效。

3 结语

他汀类药物通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞侵袭和转移、抑制 Hp 中的 CagA 的易位/磷酸化和抑制 YAP 和 β-catenin 信号传导阻碍胃癌的发生、发展, 发挥抗肿瘤作用。此外, 临床研究也发现他汀类药物可增强化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗的疗效, 降低胃癌的发生率和病死率。虽然在胃癌治疗方面, 他汀类具有潜在的抗癌作用, 但目前还是存在一些争议。1 项基于人群的匹配研究发现, 他汀类药物对早发性胃癌没有保护作用^[45]。对于接受化疗的晚期胃癌患者, 使用他汀类药物未改善患者的无进展生存期和总生存期^[46]。此外, 他汀类药物未改善接受胃癌根治术后的无进展生存期和总生存期^[43]。1 项研究得出, 他汀类药物的使用与胃癌风险无显著相关性^[47]。目前他汀类药物对于胃癌治疗时存在的争议可能与以下有关: (1) 与研究设计、样本量大小、没有调整的混杂因素有关; (2) 受到他汀类药物类型和剂量、治疗持续时间、随访持续时间等影响; (3) 由于每个研究涉及的胃癌分期、胃癌发病原因以及是否同时伴有其他疾病等因素, 导致每个研究结论均有差异; (4) 由于个体差异的存在, 每个个体对于药物的反应不同。因此, 他汀类药物对胃癌的作用未来需要开展更全面、更严谨的研究进一步证实; 同时应确定其

最适宜的剂量、治疗持续时间和药物类型；探讨个体化治疗也是胃癌未来一个重要的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Raoul P, Maccauro V, Cintoni M, *et al.* Microbiota-gastric cancer interactions and the potential influence of nutritional therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1679.
- [2] Ferlay J, Shin H R, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [3] Zhao F, Yang D, Lan Y, *et al.* Different trends of gastric cancer in China, Japan, Republic of Korea and United States of America [J]. *iScience*, 2024, 27(6): 110074.
- [4] Mithany R H, Shahid M H, Manasseh M, *et al.* Gastric cancer: A comprehensive literature review [J]. *Cureus*, 2024, 16(3): e55902.
- [5] Ferri N, Ruscica M, Fazio S, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol-lowering drugs: A narrative review [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(4): 943.
- [6] Dulak J, Józkwicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2005, 5(8): 579-94.
- [7] Morofuji Y, Nakagawa S, Ujifuku K, *et al.* Beyond lipid-lowering: Effects of statins on cardiovascular and cerebrovascular diseases and cancer [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(2): 151.
- [8] Novikov N M, Zolotaryova S Y, Gautreau A M, *et al.* Mutational drivers of cancer cell migration and invasion [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 102-114.
- [9] 王玲, 周巧直, 王晓燕, 等. 阿托伐他汀调控 MMP-9、Cleaved Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达对胃癌细胞增殖、周期和凋亡的影响 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2018, 27(11): 1206-1210.
- [10] Follet J, Corcos L, Baffet G, *et al.* The association of statins and taxanes: An efficient combination trigger of cancer cell apoptosis [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(4): 685-692.
- [11] 孙延霞, 石张镇, 卢振霞, 等. Survivin 在胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(5): 844-846.
- [12] 朱梦霞, 王芳, 谢娟, 等. 辛伐他汀诱导人胃癌 SGC 7901 细胞凋亡及其对 Bax 和 Bcl-2 表达的影响 [J]. *中国现代医药杂志*, 2015, 17(4): 16-19.
- [13] 郑芝欣. 辛伐他汀抗胃癌细胞活性及其对 Survivin 蛋白的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(11): 51-54.
- [14] Zhang L, Kang W, Lu X, *et al.* Weighted gene co-expression network analysis and connectivity map identifies lovastatin as a treatment option of gastric cancer by inhibiting HDAC2 [J]. *Gene*, 2019, 681: 15-25.
- [15] Lin Y C, Lin J H, Chou C W, *et al.* Statins increase p21 through inhibition of histone deacetylase activity and release of promoter-associated HDAC1/2 [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2375-2383.
- [16] 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 (Albany NY)*, 2022, 14(9): 3887-3909.
- [17] Guo J, Chen S, Zhang Y, *et al.* Cholesterol metabolism: Physiological regulation and diseases [J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(2): e476.
- [18] Wang I H, Huang T T, Chen J L, *et al.* Mevalonate pathway enzyme HMGCS1 contributes to gastric cancer progression [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1088.
- [19] 姜海妮, 姜凯龙, 李佳. 靶向甲羟戊酸途径抗血液肿瘤的研究进展 [J]. *生命科学*, 2023, 35(4): 429-436.
- [20] Chushi L, Wei W, Kangkang X, *et al.* HMGR is up-regulated in gastric cancer and promotes the growth and migration of the cancer cells [J]. *Gene*, 2016, 587(1): 42-47.
- [21] Manu K A, Shanmugam M K, Li F, *et al.* Simvastatin sensitizes human gastric cancer xenograft in nude mice to capecitabine by suppressing nuclear factor-kappa B-regulated gene products [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(3): 267-276.
- [22] Lin T Y, Lan W H, Chiu Y F, *et al.* Statins' regulation of the virulence factors of *Helicobacter pylori* and the production of ROS may inhibit the development of gastric cancer [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(8): 1293.
- [23] 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.
- [24] Chiurillo M A. Role of the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review [J]. *World J Exp Med*, 2015, 5(2): 84-102.
- [25] Cao Z, An L, Han Y, *et al.* The Hippo signaling pathway in gastric cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(6): 893-903.
- [26] Liu Q, Xia H, Zhou S, *et al.* Simvastatin inhibits the malignant behaviors of gastric cancer cells by simultaneously suppressing YAP and β -catenin signaling [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 2057-66.
- [27] Oun R, Moussa Y E, Wheate N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists

- [J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(19): 6645-6653.
- [28] Sastre J, Garcia-Saenz J A, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(2): 204-213.
- [29] Kim S T, Kang J H, Lee J, *et al.* Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: A double-blind randomised phase 3 study [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(16): 2822-2830.
- [30] Lim T, Lee I, Kim J, *et al.* Synergistic effect of simvastatin plus radiation in gastric cancer and colorectal cancer: Implications of BIRC5 and connective tissue growth factor [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(2): 316-325.
- [31] Zhang X, Chen Y C, Yao M, *et al.* Potential therapeutic targets of gastric cancer explored under endogenous network modeling of clinical data [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 13127.
- [32] Pihlak R, Fong C, Starling N. Targeted therapies and developing precision medicine in gastric cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(12): 3248.
- [33] Pereira P M R, Mandleywala K, Ragupathi A, *et al.* Temporal modulation of HER2 membrane availability increases pertuzumab uptake and pretargeted molecular imaging of gastric tumors [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(11): 1569-1578.
- [34] Pereira P M R, Sharma S K, Carter L M, *et al.* Caveolin-1 mediates cellular distribution of HER2 and affects trastuzumab binding and therapeutic efficacy [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5137.
- [35] Pereira P M R, Mandleywala K, Monette S, *et al.* Caveolin-1 temporal modulation enhances antibody drug efficacy in heterogeneous gastric cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2526.
- [36] Rao Y, Samuels Z, Carter L M, *et al.* Statins enhance the efficacy of HER2-targeting radioligand therapy in drug-resistant gastric cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(14): e2220413120.
- [37] Ning Y, Fang S, Zhang R, *et al.* Simvastatin induces ferroptosis and activates anti-tumor immunity to sensitize anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite stable gastric cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113244.
- [38] Ma Z, Wang W, Jin G, *et al.* Effect of statins on gastric cancer incidence: A meta-analysis of case control studies [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(4): 859-865.
- [39] Spence A D, Busby J, Hughes C M, *et al.* Statin use and survival in patients with gastric cancer in two independent population-based cohorts [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019, 28(4): 460-470.
- [40] Lou D, Fu R, Gu L, *et al.* Association between statins' exposure with incidence and prognosis of gastric cancer: An updated meta-analysis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(9): 1127-1138.
- [41] Leung H W, Chan A L, Lo D, *et al.* Common cancer risk and statins: A population-based case-control study in a Chinese population [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(1): 19-27.
- [42] Yang P R, Tsai Y Y, Chen K J, *et al.* Statin use improves overall survival of patients with gastric cancer after surgery and adjuvant chemotherapy in Taiwan: A nationwide matched cohort study [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2055.
- [43] Nam D H, Lee H, Park J C, *et al.* Long-term statin therapy improves oncological outcome after radical gastrectomy for stage II and III gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(1): 355-361.
- [44] Ding W, Chen L, Xia J, *et al.* Causal association between lipid-lowering drugs and cancers: A drug target Mendelian randomization study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(18): e38010.
- [45] MacArthur T A, Harmsen W S, Mandrekar J, *et al.* Association of common medications and the risk of early-onset gastric cancer: A population-based matched study [J]. *J Cancer Epidemiol*, 2021, 2021: 2670502.
- [46] Konings I R, van der Gaast A, van der Wijk L J, *et al.* The addition of pravastatin to chemotherapy in advanced gastric carcinoma: A randomised phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(18): 3200-3204.
- [47] Pastorino R, Pires Marafon D, Sassano M, *et al.* Aspirin but not statins is inversely related to gastric cancer with a duration-risk effect: Results from the stomach cancer pooling project consortium [J]. *Cancer*, 2024, 130(24): 4276-4286.

【责任编辑 解学星】