

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.12.010

· 综述 ·

胆固醇代谢的调控参与肝癌发生发展的研究进展

Research progress in the regulation of cholesterol metabolism and its involvement in the occurrence and development of liver cancer

李云晖 综述;侯晋 审阅(海军军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

[摘要] 胆固醇是机体细胞膜性结构的重要组分和合成甾体类激素的主要原料,肝脏是机体胆固醇代谢的核心器官,司职胆固醇合成、摄取、转运和排泄等重要功能。肝脏胆固醇代谢的失调参与一系列肝脏疾病的发生发展,尤其与肝癌的发生发展密切相关。因此,探索肝脏尤其是肝细胞中胆固醇代谢的分子调控机制,阐明胆固醇在肝癌中的作用,并寻求干预肝脏胆固醇代谢的潜在靶点,是目前广受关注的重要科学问题。本文就肝脏胆固醇代谢调控参与肝癌发生发展及其生物治疗方面的研究进展作一综述。

[关键词] 胆固醇;代谢调控;肝癌;非酒精性脂肪性肝炎;炎症

[中图分类号] R735.7;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)12-1215-04

胆固醇广泛存在于动物体内,是维持细胞稳态所必需的脂质,它不仅是类固醇激素的前体,而且是质膜的重要组成部分。胆固醇能够调节细胞膜的流动性,同时可使脂膜维持一定柔韧性,增强脂质体囊泡抗击外部应激压力的能力。胆固醇还对磷脂的氧化有一定保护作用,且参与多种膜转运和跨膜信号的传递过程^[1]。胆固醇代谢的调控涉及到诸多方面和环节,其中任何一个调控分子的改变均可能对其产生影响,进而导致肝脏胆固醇代谢紊乱,诱发炎症导致非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD),包括硬化症、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生。近年来,胆固醇代谢调控在肿瘤细胞生理学中具有重要意义,本文将分别从胆固醇代谢及其关键代谢分子参与肝癌发生发展调控机制两个方面的新近研究进行阐述。

1 胆固醇代谢与肝癌发生发展

1.1 胆固醇合成信号通路与肝癌发生发展

为维持体内胆固醇稳态,胆固醇生物合成过程受到严格的调控,其中固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)和3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR)是这一过程的关键代谢分子。SREBP2成熟体是调控胆固醇生物合成的重要转录因子,它的非活性前体在内质网(endoplasmic reticulum, ER)中合成,并与SREBP裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)结合后稳定在ER膜上。外被蛋白II

(coat protein II, COP II)是一种促进ER运输囊泡的囊泡包被蛋白,当细胞内处于低固醇水平时,SCAP与COP II结合后,可将SREBP2从ER转运至高尔基体。随后SREBP2经两种蛋白酶依次剪切将其N端成熟体从高尔基体释放,并进入细胞核启动下游靶基因的转录,从而启动胆固醇的合成,而其下游最关键的靶基因HMGCR是胆固醇合成过程的限速酶^[2]。因此,近年来关于胆固醇合成的研究多围绕于SREBP2和HMGCR活化和表达的调控机制,并以此为靶点进行干预胆固醇合成的探索。

1.1.1 SREBP2调控肝癌发生发展 目前针对SREBP2的调控研究涉及多个层面,包括SREBP2的表达水平、剪切活化、转位入核、核内稳定性以及靶基因转录活性等。BRM相关基因1(Brahma-related gene 1, BRG1)是SREBP的共激活因子,它与转录因子SP1相互作用并直接与SCAP启动子结合以激活SCAP转录。在NASH模型中,BRG1的敲除导致小鼠肝脏中SREBP的加工减少和核积累,进而阻止SREBP的剪切成熟,缓解NASH的发生发展^[3]。人肝癌细胞中异常活化的AKT能够磷酸化糖异生限速酶PCK1(phosphoenolpyruvate carboxykinase 1),而磷酸化的PCK1转位到ER后导致INSIG(insulin-induced proteins)磷酸化,进而减少了胆固醇与INSIG的结

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划资助项目(91842104)。Project supported by Major Research Plan of the National Natural Science Foundation of China (No. 91842104)

[作者简介] 李云晖(1998-),女,硕士生,主要从事肝癌肿瘤生物学研究,E-mail:liyunhuigirl@163.com

[通信作者] 侯晋(HOU Jin, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事肝脏炎症转化的基础研究,E-mail:housjin@immunol.org

合,并促进 SCAP-SREBP2 复合体移位到高尔基体进行剪切活化。这些磷酸化过程不仅与肝癌患者肿瘤组织中 SREBP 的核积聚呈正相关,而且与患者预后不良显著相关^[4]。此外,还有研究^[5]表明小鼠肝脏特异性缺失 BRG1 可有效缓解甲硫氨酸胆碱缺陷饮食 (methionine and choline-deficient diet, MCD) 诱导的 NASH 的发生发展。机制研究^[6]发现, BRG1 作为 SREBP2 的辅助因子,通过募集组蛋白去甲基化酶 KDM3A (lysine-specific demethylase 3A) 至靶基因的启动子区,清除组蛋白 H3K9 甲基化修饰,进而促进其下游靶基因的转录,增加胆固醇的生物合成,从而增加患 NAFLD 的风险。miR-612 通过靶向抑制 HADHA (hydratase subunit A) 进而介导细胞脂代谢重塑,下调 SREBP2 表达水平,抑制胆固醇合成,从而抑制肝癌细胞伪足形成和转移,降低 HCC 的转移和侵袭能力^[7]。突变体 p53 能够通过 SREBP2 直接相互作用来增强其下游基因的表达,进而增强肿瘤细胞的恶性进展^[8]。

1.1.2 HMGCR 调控肝癌发生发展 HMGCR 是胆固醇生物合成过程中的限速酶,定位于内质网,在转录水平上受到 SREBP2 的精密调控,而其降解主要通过泛素化途径实现。胆固醇升高会触发 HMGCR 与 INSIG 的结合,后者募集泛素连接酶 AMFR (autocrine motility factor receptor, gp78)、RNF139 (ring finger protein 139, TRC8) 和 RNF145 (ring finger protein 145),进而泛素化修饰 HMGCR,随后 HMGCR 进行蛋白酶体降解^[9]。据报道,热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 可促进肝细胞癌细胞的生长并抑制其凋亡。其具体机制为 HSP90 可以与 HMGCR 相互作用,并通过抑制 HMGCR 蛋白质降解增加其蛋白质表达水平,而使用 HMGCR 抑制剂则会在细胞生长、迁移和集落形成过程中降低 HSP90 的致癌功能^[10]。脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 的缺失则会触发人和小鼠肝癌细胞中 SREBP2/HMGCR 的代偿性激活,促进肝癌的发生,同时抑制 FASN 介导的脂肪酸合成和 HMGCR 参与的胆固醇合成对培养的肝癌细胞生长极为不利^[11]。

1.2 胆固醇的摄取与肝癌发生发展

胆固醇的摄取在胆固醇稳态维持中发挥关键作用,低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 能介导血液中 LDL 被细胞所摄取,具体为 LDL 被细胞膜表面 LDLR 识别并形成 LDL-LDLR 复合物后,被网格蛋白包裹后内化,并随着内体 pH 值的降低,LDLR 与 LDL 发生分离,LDLR 可以重回细胞膜表面循环利用,LDL 则被输送到溶酶体和内质网中^[12-13]。

低密度脂蛋白受体诱导降解因子 (inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor, IDOL) 是一种介导 LDLR 降解的泛素连接酶,主要通过自身泛素化作用来控制其自身的稳定性。PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 与 LDLR 结合后促进其进入溶酶体发生降解,进而抑制 LDLR 再循环,升高血清中低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的含量^[14]。有研究^[15]表明, HCC 细胞中胆固醇积累与炎症密切相关,其具体机制为脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)/NF- κ B (nuclear factor kappa-B) 信号通路能够通过促进肝癌细胞中 HMGCR 和 LDLR 的表达导致细胞内胆固醇积累,进而正反馈调控促炎信号,而 miR-195 可通过降低 TAB3 (MAP3K7-binding protein 3) 和 IKK α (nuclear factor kappa-B kinase subunit alpha) 的表达来抑制胆固醇的积累,这些过程可能参与肝癌的进展。PCSK9 与葡萄糖调节蛋白 94 (glucose-regulated protein 94, GRP94) 结合后减少 PCSK9 与 ER 内 LDLR 的早期结合,减少 LDLR 降解,从而降低血清中的 LDL-C^[16]。PAQR3 (progesterone and adiponectin receptor family member 3) 通过增强 LDLR-PCSK9 相互作用促进肝 LDLR 被 PCSK9 降解,在维持血液 LDL-C 水平中起关键作用^[17]。在 CD8⁺T 细胞中 LDLR 与 TCR (T-cell receptor) 相互作用,促进 TCR 循环和信号传导,从而增强其杀伤肿瘤细胞的效应,而肿瘤细胞分泌的 PCSK9 可下调 CD8⁺T 细胞 LDLR 水平和 TCR 信号,进而抑制其抗肿瘤效应,因此 PCSK9/LDLR 可作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点^[18]。

1.3 胆固醇的转运与肝癌发生发展

虽然所有哺乳动物细胞都能合成胆固醇,但是大多数细胞无法将其完全分解,因此需要将多余的胆固醇从细胞中排出,或将其作为胆固醇酯储存在脂滴中。ABC (ATP-binding cassette) 转运体超家族以细胞类型特异性的方式负责胆固醇外流^[19]。其中 ABCA1 (ATP-binding cassette proteins A1) 和 ABCA8 (ATP-binding cassette proteins A8) 介导的胆固醇转运受机体精确调控。

1.3.1 ABCA1 调控肝脏肿瘤发生 ABCA1 存在于细胞膜上的脂质筏中,它与载脂蛋白、游离胆固醇和鞘磷脂相互作用,进而促进胆固醇形成高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL),进行逆向转运^[20]。ABCA1 的表达受转录因子肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 和 SREBP2 的直接调控,在高胆固醇条件下, LXR 与视黄酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 在细胞核内形成异源复合物,促进 ABCA1 转录;而在低胆固醇条件下,

ABCA1 的转录则受 SREBP2 的抑制。在表观遗传调控层面, 组蛋白甲基化转移酶 SETD2 (SET domain-containing protein 2) 能够通过上调 H3K36me3 修饰进而增强 ABCA1 表达, 并通过抑制脂质的异常积累抑制小鼠肝癌发生^[21]。

1.3.2 ABCA8 调控肝癌进展 最近有研究^[22]表明, ABCA8 在 HCC 组织和细胞系中表达水平较低, ABCA8 的减少与肿瘤转移和预后不佳有关。具体机制是 HCC 中 miR-374b-5p 表达水平较高, 其增强肿瘤细胞的增殖和迁移能力, 而 ABCA8 是 miR-374b-5p 的直接目标, miR-374b-5p 通过抑制 ABCA8/ERK (extracellular regulated protein kinases)/ZEB1 (zinc finger E-box binding homeobox 1) 信号通路促进 HCC 的进展。

1.4 胆固醇的排泄与肝脏损伤

胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1) 是胆汁酸合成经典途径中的限速酶。胆固醇在 CYP7A1 的作用下羟化为 7 α -羟胆固醇, 再经多步反应转变为胆汁酸, 胆汁酸随胆汁进入肠道排泄, 同时协助脂类物质的消化吸收^[23]。CYP7A1 的表达受到胆汁酸、脂质和转录因子的严格调控, 进而维持胆固醇排泄和胆汁酸稳态。转录因子 EB (transcription factor EB) 是激活 CYP7A1 表达的主要转录因子, 肝细胞中游离胆固醇积累促进 TFEB 入核并激活 CYP7A1 的表达, 而胆汁酸诱导成纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19) 通过 mTOR/ERK 信号促进 TFEB 磷酸化, 进而抑制 TFEB 的入核及 CYP7A1 的表达^[24]。法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是核受体超家族成员, 参与胆汁酸的合成和肠道循环, 调节脂蛋白代谢, 其活化影响胆汁酸的产生和胆固醇合成, 并保护肝细胞免受胆汁酸引起的细胞毒性的伤害。FXR 激动剂通过干扰细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)/Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路改善 NAFLD-HCC^[25]。LIX1L (Limb expression 1-like protein) 在基因表达转录后调控中起重要作用, 胆汁酸稳态的失调导致肝细胞中早期生长反应因子 1 (early growth response-1, EGR-1) 显著上升, 进而激活 LIX1L, 随后上调 miR-191-3p/LRH-1 (liver receptor homolog-1) 信号通路, 从而抑制 CYP7A1, 导致胆固醇积累并造成肝损伤^[26]。

2 靶向胆固醇信号通路的肝癌生物治疗

研究表明胆固醇生物合成与 HCC 患者的预后密

切相关, 在肝癌治疗方面, 由于 FASN 的丧失触发 HMGCR 和胆固醇生物合成在体内和体外的补偿性上调, 同时抑制 FASN 和 HMGCR 可能会抑制胆固醇的生物合成, 导致 HCC 患者的肿瘤生长受到严重抑制。因此同时靶向 FASN 和 HMGCR 可能是预防肝癌发生的有效方式。他汀类药物, 通过抑制 HMG-CoA 还原酶发挥作用, 进而抑制胆固醇的合成。他汀类药物的使用可能降低 HCC 的发生发展^[11]。近年有研究^[27]表明, 参与胆固醇生物合成的酶——角鲨烯单加氧酶 (squalene epoxidase, SQLE) 在与 NAFLD-HCC 相关的肝细胞癌的发育中起着一定的作用; 靶向 SQLE 的抗真菌剂 Terbinafine 在细胞和动物模型中抑制了 NAFLD-HCC, 突出了其作为治疗肝癌药物的潜力。在饮食诱导的 NASH-HCC 的一系列小鼠动物模型中已经证明 FXR 激动剂可以缓解脂肪性肝炎和纤维化情况, 并抑制 NASH-HCC 的发生。因此, 许多人工合成的 FXR 激动剂正在进行临床试验用于治疗 NASH 和其他肝脏疾病, 已有研究^[25,28]表明, 奥贝胆酸 (ocaliva/obeticholic acid, OCA) 作为 FXR 激动剂可以减弱 NASH 依赖的 HCC 的发生和发展, 即使是在疾病的后期, 也会阻止其恶化为 HCC。此外, 酪氨酸激酶抑制剂是目前用于治疗 HCC 的一线用药, 其机制是通过抑制 JAK/STAT 信号通路诱导细胞凋亡, 索拉非尼和乐伐替尼是目前受到广泛研究的两种酪氨酸激酶抑制剂, 且其与免疫检查点抑制剂 (Immune checkpoint inhibitor, ICI) 联合使用能够显示出更好的抑制 HCC 肿瘤细胞增殖的效果^[29-30]。

3 总结与展望

胆固醇是体内重要的代谢产物, 其合成和利用受到机体的严格调控, 以防止其过度积累和异常沉积导致一系列肝脏疾病。目前对于肝脏胆固醇的代谢机制及其参与肝癌发生发展的研究已有诸多进展, 针对胆固醇代谢过程中的一些重要分子的药物已在临床上广泛应用于预防和治疗 NAFLD-HCC。胆固醇的代谢调控过程较为复杂, 其参与肝癌发生发展的病理生理过程还有待进一步的深入研究, 针对其潜在干预靶点的探索将有望发现更多肝脏疾病的治疗和干预方式^[31]。

[参考文献]

- [1] AFONSO M S, MACHADO R M, LAVRADOR M S, et al. Molecular pathways underlying cholesterol homeostasis[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 760. DOI: 10.3390/nu10060760.
- [2] LEE J H, PHELAN P, SHIN M, et al. SREBP-1a-stimulated lipid synthesis is required for macrophage phagocytosis downstream of TLR4-directed mTORC1[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(52): E12228-E12234[2021-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih>

- gov/pmc/articles/PMC6310840/. DOI:10.1073/pnas.1813458115.
- [3] KONG M, ZHU Y, SHAO J, et al. The chromatin remodeling protein BRG1 regulates SREBP maturation by activating SCAP transcription in hepatocytes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 622866. DOI:10.3389/fcell.2021.622866.
- [4] XU D, WANG Z, XIA Y, et al. The gluconeogenic enzyme PCK1 phosphorylates INSIG1/2 for lipogenesis[J]. *Nature*, 2020, 580(7804):530-535. DOI:10.1038/s41586-020-2183-2.
- [5] YU H, RIMBERT A, PALMER A E, et al. GPR146 deficiency protects against Hypercholesterolemia and Atherosclerosis[J]. *Cell*, 2019, 179(6):1276-1288.e14. DOI:10.1016/j.cell.2019.10.034.
- [6] FAN Z, KONG M, LI M, et al. Brahma related gene 1 (Brg1) regulates cellular cholesterol synthesis by acting as a co-factor for SREBP2[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 259. DOI: 10.3389/fcell.2020.00259.
- [7] 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. DOI:10.1186/s13045-019-0841-3.
- [8] PARRALES A, THOENEN E, IWAKUMA T. The interplay between mutant p53 and the mevalonate pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3):460-470. DOI:10.1038/s41418-017-0026-y.
- [9] JOHNSON B M, DEBOSE-BOYD R A. Underlying mechanisms for sterol-induced ubiquitination and ER-associated degradation of HMG CoA reductase[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 81: 121-128. DOI:10.1016/j.semedb.2017.10.019.
- [10] DONG L, XUE L, ZHANG C, et al. HSP90 interacts with HMGCR and promotes the progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1):524-532. DOI:10.3892/mmr.2018.9667.
- [11] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317581.
- [12] NEMES K, ABERG F, GYLLING H, et al. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(22):924-932. DOI:10.4254/wjh.v8.i22.924.
- [13] MUKU G E, KUSNADI A, KUZU G, et al. Selective Ah receptor modulators attenuate NPC1L1-mediated cholesterol uptake through repression of SREBP-2 transcriptional activity[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(2):250-264. DOI:10.1038/s41374-019-0306-x.
- [14] LAGACE T A. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(5):387-393. DOI:10.1097/MOL.000000000000114.
- [15] HE M, ZHANG W, DONG Y, et al. Pro-inflammation NF- κ B signaling triggers a positive feedBack via enhancing cholesterol accumulation in liver cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):15. DOI:10.1186/s13046-017-0490-8.
- [16] POIRIER S, MAMARBACHI M, CHEN W T, et al. GRP94 regulates circulating cholesterol levels through blockade of PCSK9-induced LDLR degradation[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(10):2064-2071. DOI:10.1016/j.celrep.2015.11.006.
- [17] HUANG M, ZHAO Z, CAO Q, et al. PAQR3 modulates blood cholesterol level by facilitating interaction between LDLR and PCSK9 [J]. *Metabolism*, 2019, 94:88-95. DOI:10.1016/j.metabol.2019.02.005.
- [18] YUAN J, CAI T, ZHENG X, et al. Potentiating CD8+ T cell antitumor activity by inhibiting PCSK9 to promote LDLR-mediated TCR recycling and signaling[J]. *Protein Cell*, 2021, 10.1007/s13238-021-00821-2. DOI:10.1007/s13238-021-00821-2.
- [19] OUIOMET M, BARRETT T J, FISHER E A. HDL and reverse cholesterol transport[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1505-1518. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.
- [20] WANG X, LUO J, LI N, et al. E3317 promotes cholesterol efflux in macrophage cells via enhancing ABCA1 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(1): 68-74. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.125.
- [21] LI X J, LI Q L, JU L G, et al. Deficiency of histone methyltransferase set domain-containing 2 in liver leads to abnormal lipid metabolism and HCC[J]. *Hepatology*, 2020, 73(5): 1795-1815. DOI:10.1002/hep.31594.
- [22] CUI Y, LIANG S, ZHANG S, et al. ABCA8 is regulated by miR-374b-5p and inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma through the ERK/ZEB1 pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):90. DOI:10.1186/s13046-020-01591-1.
- [23] CHIANG J Y. Bile acid metabolism and signaling[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3):1191-1212. DOI:10.1002/cphy.c120023.
- [24] WANG Y, GUNewardena S, LI F, et al. An FGF15/19-TFEB regulatory loop controls hepatic cholesterol and bile acid homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3612. DOI: 10.1038/s41467-020-17363-6.
- [25] ATTIA Y M, TAWFIQ R A, GIBRIEL A A, et al. Activation of FXR modulates SOCS3/Jak2/STAT3 signaling axis in a NASH-dependent hepatocellular carcinoma animal model[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186:114497. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114497.
- [26] LI J, ZHU X, ZHANG M, et al. Limb expression 1-like (LIX1L) protein promotes cholestatic liver injury by regulating bile acid metabolism[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 400-413. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.035.
- [27] RAY K. NAFLD-HCC: target cholesterol[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7):390. DOI:10.1038/s41575-018-0029-2.
- [28] RAZA S, RAJAK S, UPADHYAY A, et al. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26:206-237. DOI:10.2741/4892.
- [29] LIU C Y, CHEN K F, CHEN P J. Treatment of liver cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(9): a021535. DOI: 10.1101/cshperspect.a021535.
- [30] WANG Y, JIANG M, ZHU J, et al. The safety and efficacy of lenvatinib combined with immune checkpoint inhibitors therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132:110797. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110797.
- [31] LUO J, YANG H, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):225-245. DOI:10.1038/s41580-019-0190-7.

[收稿日期] 2021-07-06

[修回日期] 2021-11-15

[本文编辑] 韩丹