

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.013

· 综述 ·

瑞舒伐他汀在肿瘤治疗中的应用及其作用机制研究进展

Research progress on the application and mechanism of rosuvastatin in tumor treatment

吕思彤^a综述;隋媛^b,陈智华^c审阅(延边大学 a. 临床医学系; b. 中医系; c. 护理系, 吉林 延吉 133002)

[摘要] 肿瘤治疗一直是科研界研究的热点。目前,临床上常用的肿瘤治疗手段存在术后预后较差、药物不良反应多及耐药性等局限性。因此,研发高效、不良反应少的抗肿瘤药物迫在眉睫。研究表明,瑞舒伐他汀是治疗高脂血症的一线药物,同时具有抗肿瘤特性,主要包括:抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡,抑制肿瘤细胞转移和血管生成,诱导脂代谢重编程,以及免疫治疗和协同抗肿瘤效应等。同时,瑞舒伐他汀与纳米递送系统、天然产物等联合应用有望解决其通透性较差、不良反应多的问题。因此,开发瑞舒伐他汀作为抗肿瘤药物具有巨大的临床应用潜力和价值。本文论述了瑞舒伐他汀在肿瘤治疗中的临床应用现状及其抗肿瘤的作用机制,为促进瑞舒伐他汀抗肿瘤机制的进一步研究和开发更有效安全的抗肿瘤药物提供了重要的理论基础。

[关键词] 瑞舒伐他汀;肿瘤治疗;作用机制;协同作用

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 10-1029-06

瑞舒伐他汀(rosuvastatin)作为第三代他汀类药物,具有降脂、抗动脉粥样硬化等作用^[1-2]。同时,瑞舒伐他汀可通过“直接”和“间接”的分子机制发挥抗肿瘤作用,“直接”是指通过调节腺苷酸活化的蛋白激酶来抑制肿瘤细胞的增殖和蛋白质合成^[3-4];“间接”则是指通过抑制血管生成,发挥抗肿瘤作用^[5-6]。瑞舒伐他汀还可与其他药物协同作用,用于肿瘤的临床治疗,如与拉司米地坦联合用于胰腺癌的治疗等^[3,7]。以上研究表明,瑞舒伐他汀具有抗肿瘤治疗的潜力。因此,本文在简要回顾瑞舒伐他汀在非肿瘤性疾病中应用现状的基础上,着重就其在肿瘤治疗中的临床应用现状、抗肿瘤作用及其机制的研究进展作一综述。同时,对其局限性提出了应对策略,以期瑞舒伐他汀在肿瘤生物治疗中作为可能的辅助治疗策略提供参考依据。

1 在非肿瘤性疾病治疗中的应用现状

血脂异常是引发心脑血管疾病的独立危险因素,目前临床常采用瑞舒伐他汀改善患者的高血脂状况^[8]。瑞舒伐他汀可有效降低内源性胆固醇和低密度脂蛋白的合成,增加高密度脂蛋白的合成,发挥降血脂的作用。ZHENG等^[9]发现,瑞舒伐他汀可通过扩张颈动脉加快血流速度并减小阻力指数改善颈动脉血流动力学,延缓患者动脉粥样硬化的进展,进而减少心脑血管疾病的发生。此外,瑞舒伐他汀可通过调节葡萄糖代谢或基础代谢途径、抑制炎症因子生成等途径发挥抗炎作用^[10-11];同时,瑞舒伐他汀还具有一定的抗血栓作用,常作为辅助治疗措施应用于静脉血栓栓塞症的临床治疗^[12-14]。然而,瑞舒伐他

汀的抗血栓机制尚未完全阐明,其可能与下调IL-6途径相关因子的表达水平、抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1的表达水平有关。总之,瑞舒伐他汀在非肿瘤性疾病中的作用主要为降脂、抗动脉粥样硬化、抗炎及抗血栓等。

2 在肿瘤治疗中的临床应用现状

Meta分析结果^[15]发现,亲脂性和亲水性他汀类药物均具有预防肝癌的作用,与未使用他汀类药物治疗的患者相比,接受他汀类药物治疗的患者罹患肝癌的风险明显下降。研究^[16]证实,瑞舒伐他汀以其肝毒性较小、不易与其他药物发生相互作用等优势,可作为临床抗肿瘤的辅助治疗措施。与其他他汀类药物相比,瑞舒伐他汀提高胰腺导管腺癌患者的生存率效果更为明显^[17]。GIORELLO等^[18]发现,乳腺癌手术后使用瑞舒伐他汀能有效降低乳腺癌转移的发生率、减少转移灶数、降低病死率及延长生存率。同样,在食管鳞状细胞癌同步放化疗期间使用瑞舒伐他汀后,可有效改善患者的预后^[19]。此外,瑞舒伐他汀对低密度脂蛋白、甘油三酯和总胆固醇的降低作用可以抵消雄激素剥夺对脂质代谢的负面影响,进而有利于前列腺癌去势治疗的恢复^[20]。同时,瑞舒伐他汀与其他药物联合应用于肿瘤的辅助治疗,如与盐酸羟考酮缓释片联用治疗晚期非小细胞肺癌患者

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82160552);吉林省自然科学基金(No. YDZJ202201ZYTS245)

[作者简介] 吕思彤(2003—),女,本科生,主要从事抗肿瘤药理学研究。E-mail: 1st030709@163.com

[通信作者] 陈智华, E-mail: 0000008628@ybu.edu.cn

的癌痛^[21]。总之,瑞舒伐他汀可通过改善血脂或脂质代谢情况发挥抗肿瘤作用,是一种安全、有效的肿瘤辅助治疗措施。

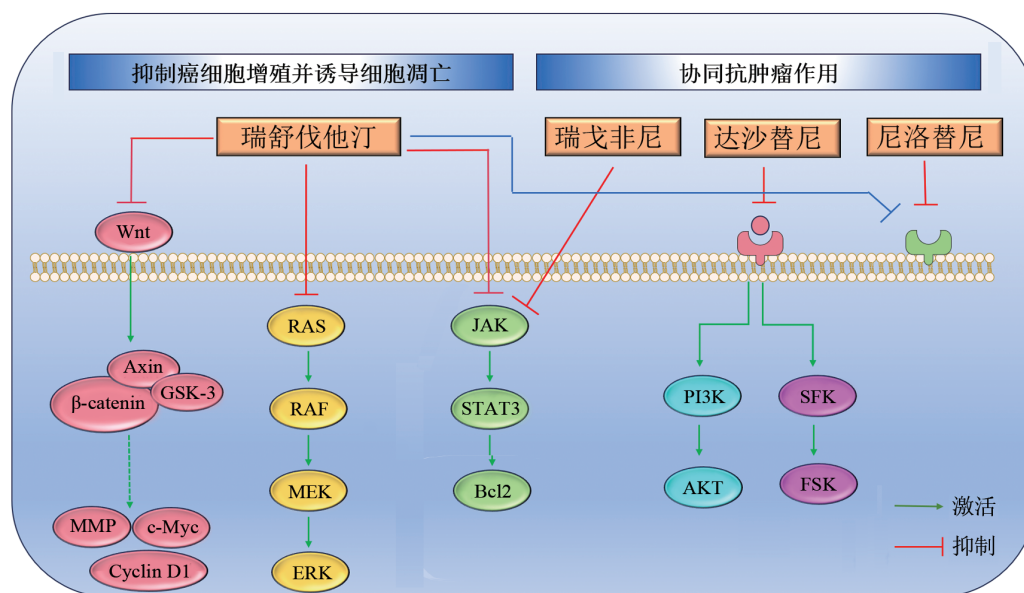
3 抗肿瘤作用及其机制

瑞舒伐他汀主要参与肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移,以及肿瘤血管生成及药物协同等多种生物学进程,为肿瘤的临床治疗带来可能的新选择。

3.1 抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡

他汀类药物作为3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶的竞争性抑制剂,可竞争酶的活性位点。同时,其内酯结构可阻断酶的功能,导致甲羟戊酸的产生停止。即他汀类药物在上游水平进行干预,针对级联反应中的限速步骤,显著影响下游产物的产生^[22]。研究^[23-24]表明,瑞舒伐他汀可能通过抑制甲羟戊酸的合成,进而抑制大鼠肉瘤病毒癌基因同源物

(kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)蛋白的活性及膜锚定,抑制其下游信号通路激活。众所周知,生长因子对肿瘤的发生、发展有较大影响。表皮生长因子是一种经典的MAPK信号转导刺激因子,可激活MAPK信号通路,进而影响肿瘤细胞凋亡。研究^[3]证实,瑞戈非尼与瑞舒伐他汀联合使用可有效抑制p-ERK/ERK、p-MEK/MEK及表皮生长因子水平,进而抑制MAPK信号转导,从而抑制结肠癌细胞增殖并诱导细胞凋亡。此外,瑞舒伐他汀还可通过减少肝细胞生长因子、血管内皮生长因子等的生成,抑制肿瘤细胞的增殖^[25]。同时,瑞舒伐他汀也可阻碍FAK/Src、PI3K/Akt和JAK/STAT-3等信号通路,进而阻碍肿瘤细胞的增殖与侵袭^[25]。瑞舒伐他汀可通过减少生长因子的生成、抑制MAPK和FAK/Src等信号通路,抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡,进而发挥抗肿瘤作用(图1)。



Wnt: Wnt蛋白(Wnt protein); β-catenin: β-连环蛋白; Axin: 轴蛋白(axin protein); GSK-3: 糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3); MMP: 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase); c-Myc: c-核蛋白类基因; Cyclin D1: 细胞周期蛋白-D1; RAS: 大鼠肉瘤蛋白(rat sarcoma protein); RAF: Raf蛋白激酶(Raf protein kinase); MEK: 丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase); ERK: 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase); JAK: Janus激酶(janus kinase); STAT3: 信号转导及转录激活因子-3(signal transducer and activator of transcription-3); Bcl2: B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2); PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase); AKT: 蛋白激酶B(protein kinase B); SFK: Src家族激酶(Src family kinase); FAK: 黏附斑激酶(focal adhesion kinase)。

图1 瑞舒伐他汀发挥抗肿瘤作用的分子机制

3.2 抑制肿瘤转移和血管生成

肿瘤细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤侵袭和转移的一个重要过程。在EMT期间,波形蛋白表达上调。因此,波形蛋白可作为发生EMT的细胞的标志物。DEEZAGI等^[26]的

研究表明,瑞舒伐他汀通过降低人前列腺癌细胞中波形蛋白和锌指E盒结合同源盒1(zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB-1)表达而降低前列腺癌细胞的侵袭能力。此外,GTP酶(GTPases)的激活是EMT的关键步骤。他汀类药物可以通过抑制

RhoGTP酶异戊二烯化,达到对EMT的抑制作用^[27]。BROWN等^[28]实验发现,瑞舒伐他汀可以抑制前列腺癌对骨髓基质的定向侵袭,可降低前列腺癌的临床进展和相关死亡的风险,但瑞舒伐他汀阻断前列腺癌细胞迁移能力的确切机制尚不明确。众所周知,血管生成能够为肿瘤细胞增殖提供营养及转移途径。因此,抑制血管生成有助于抑制肿瘤的进展。研究^[5]发现,瑞舒伐他汀可通过降低肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)蛋白水平并抑制Notch4活性表达,在一定程度上抑制HCC中的肝血管异常。WANG等^[6]研究证明,瑞舒伐他汀可以通过阻滞人脐带内皮细胞的细胞周期抑制肿瘤血管生成。上述研究提示,控制血管异常生成可能是瑞舒伐他汀抗肿瘤的机制之一。

综上,瑞舒伐他汀抑制肿瘤转移的主要机制包括以下几个途径:(1)通过抑制肿瘤细胞骨架的特征性重组,阻止细胞形态转变为纺锤形,减弱肿瘤细胞的侵袭能力;(2)通过抑制ZEB-1等转录因子的表达,进而抑制EMT的进程;(3)可上调上皮钙黏素(E-cadherin)的表达,促使E-cadherin与邻近细胞形成细胞间复合体,进而形成上皮屏障,以此阻断肿瘤细胞的转移途径;(4)通过减少HIF-1 α 蛋白等表达,抑制血管内皮细胞的增殖,进而抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤的作用。但需要注意的是,有研究^[29]表明,瑞舒伐他汀有可能促进肿瘤的生长与侵袭,需与相应的抑制剂联合使用方可发挥其抗肿瘤作用。

3.3 诱导肿瘤细胞脂代谢重编程

脂质代谢在肿瘤的生长过程中发挥重要作用。一方面,可为肿瘤细胞增殖与侵袭提供能量;另一方面,代谢过程中产生的信号分子可激活肿瘤相关信号通路。AKSOY等^[30]通过傅里叶变换红外光谱研究6种不同的他汀类药物(瑞舒伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀和阿托伐他汀)对非小细胞肺癌A549细胞脂质含量的影响。结果表明,不同他汀类药物对A549细胞脂质含量的影响不同,其中,瑞舒伐他汀对降低A549细胞脂质含量最为明显。这可能与瑞舒伐他汀不同于其他他汀类药物的化学结构有关。瑞舒伐他汀通过其本身的甲磺酰基抑制脂肪酸长链伸长,进而抑制肿瘤细胞的脂质化。此外,KARKEET等^[20]认为,瑞舒伐他汀的外周产脂作用可能有利于提高去势转移性前列腺癌患者的治疗效果和生存率。研究提示,瑞舒伐他汀可能通过影响脂肪酸的转运和氧化、胆固醇的合成和代谢,以及激素的分泌等,影响肿瘤细胞的脂代谢重编程,进而发挥抗肿瘤作用。

3.4 免疫治疗作用

流行病学研究结果^[31-32]表明,全身炎症标志物水平升高,尤其是C反应蛋白、IL-6和TNF- α ,预示着慢性阻塞性肺疾病的恶化,包括肺功能加速丧失、感染加重等。LIU等^[33]通过一项基于人群的队列分析发现,使用瑞舒伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀和普伐他汀的慢性阻塞性肺疾病患者患肺癌的风险显著低于未使用他汀类药物的患者。提示,他汀类药物可能具有免疫作用。肿瘤细胞通过降低免疫原性、伪装成自身抗原、诱导免疫抑制作用等方式逃避机体的免疫监视。TANG等^[34]发现,肥胖症中的肝胆固醇积累能够选择性地抑制自然杀伤T(NKT)细胞介导的抗肿瘤免疫监视。瑞舒伐他汀能够恢复NKT细胞的扩增能力和细胞毒性,进而抑制肥胖导致的HCC的发生。肿瘤细胞上的PD-L1与淋巴细胞上的PD-1之间的相互作用是肿瘤免疫逃逸的关键步骤^[35]。UEMURA等^[36]发现,他汀类药物能够降低胰腺癌中PD-L1的表达、增强抗原提呈并活化T细胞,进而发挥免疫治疗的作用。此外,SARRABAYROUSE等^[37]研究发现,他汀类药物可增强黑色素瘤细胞的免疫原性,促进细胞毒性T淋巴细胞的增殖和激活,进而发挥免疫作用。上述研究表明,瑞舒伐他汀通过增强肿瘤细胞免疫原性、提高免疫细胞活性、阻止肿瘤细胞免疫逃逸,进而发挥免疫治疗作用。

3.5 协同抗肿瘤效应

研究^[38]证实,瑞舒伐他汀可通过与其他药物协同作用,发挥抗肿瘤作用,减少不良反应的发生。瑞戈非尼作为一种多激酶抑制剂,能够有效抑制MAPK信号通路,从而抑制肿瘤进展。研究^[3]发现,瑞舒伐他汀可与瑞戈非尼协同抑制MAPK信号转导,进而抑制结直肠癌细胞的增殖。达沙替尼是一种有效的口服酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制酪氨酸激酶影响SFK/FAK和PI3K/PTEN/Akt信号通路,抑制HCC细胞的增殖、黏附、迁移和侵袭,瑞舒伐他汀通过抑制Ras/Raf/ERK通路发挥治疗HCC的作用。研究^[25]认为,瑞舒伐他汀增强达沙替尼在HCC中的抗肿瘤作用。GODA等^[39]发现,尼洛替尼与瑞舒伐他汀联合处理可以有效抑制体内雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)蛋白的表达,阻滞ER α 信号转导。这一机制证明了尼洛替尼与瑞舒伐他汀联合治疗ER α 阳性乳腺癌的可能性。YANG等^[40]为克服瑞舒伐他汀的膜通透性较弱且在体内清除快的缺点,将瑞舒伐他汀封装在丝素蛋白纳米颗粒中,通过克服铁死亡抑制蛋白1介导的铁死亡耐药性来治疗三阴性乳腺癌。研究提示,瑞舒伐他汀与抗肿瘤药物协同作用可能是未来肿瘤治疗的热点方向。

4 存在问题及应对策略

4.1 存在问题

尽管瑞舒伐他汀在肿瘤治疗方面有所突破,可以解决肿瘤细胞对常用抗肿瘤药物的耐药性问题,延缓肿瘤进一步恶化,但仍然存在一些问题限制了瑞舒伐他汀在肿瘤治疗中的应用。例如:(1)瑞舒伐他汀治疗可能引起全身性疾病,如肌病、糖尿病等;(2)瑞舒伐他汀为水溶性他汀,其通透性较差。如何有效利用瑞舒伐他汀的抗肿瘤作用,仍然是一个需要考虑的问题。

4.2 应对策略

近年来,多学科交叉可能为解决瑞舒伐他汀在抗肿瘤方面的局限性提供了思路。(1)通过纳米递送系统改善瑞舒伐他汀的副作用及不良反应:先进的纳米递送系统可有效控制瑞舒伐他汀的剂量并将其递送至特定部位后释放,从而减少瑞舒伐他汀在靶器官外的消耗及副作用^[40-41]。(2)瑞舒伐他汀与天然产物联合应用可提高肿瘤治疗效果:研究^[42-43]表明,天然产物具有抗肿瘤的作用。瑞舒伐他汀与多数药物的代谢途径不同,发生药物相互作用的概率较小^[44-46]。以上特点,使二者联用成为可能。一方面,可减少瑞舒伐他汀的用量、减少不良反应;另一方面,可提升治疗效果。(3)与纳米生物相结合扩宽给药途径:使用各种生物相容性纳米载体,可以解决瑞舒伐他汀通透性较差的缺点,提高其抗肿瘤效果。例如,用磷脂酰胆碱作为脂质载体,瑞舒伐他汀与其结合形成螯合物,可增强瑞舒伐他汀的通透性,提高生物利用度^[47-49]。总之,瑞舒伐他汀结合纳米技术可能是临床肿瘤治疗的新思路。

5 结 语

鉴于瑞舒伐他汀在治疗方面展现出可通过调控肿瘤细胞的增殖、转移、脂代谢重编程、免疫途径等发挥抗肿瘤作用,具有一定的临床治疗潜力。对研究者而言,瑞舒伐他汀的作用机制不同于常用抗肿瘤药物,为肿瘤治疗方案的研究提供了新方向。对患者而言,瑞舒伐他汀能够降低肿瘤的发生率,延缓肿瘤恶化。目前,有关他汀类药物抗肿瘤方面的研究多处于基础研究阶段,临床研究多以回顾性分析为主,且有关瑞舒伐他汀的抗肿瘤研究较其他他汀类药物少。这可能与瑞舒伐他汀的水溶性及对肾功能损害较严重有关。但其对肝功能损害较其他他汀类药物轻、不易受其他药物影响等特性,使得瑞舒伐他汀在抗肿瘤方面具有独特优势。因此,瑞舒伐他汀抗肿瘤机制具有广阔的研究前景。瑞舒伐他汀抗

肿瘤效果及如何规避其在肌病、糖尿病等疾病治疗中可能会发生的不良反应,仍需临床数据支持。此外,瑞舒伐他汀并未参与肿瘤的发生过程,但在某些特定肿瘤的演进过程中可能存在一定的促进作用,这可能与肿瘤组织异质性及独特的肿瘤微环境或脂肪微环境密切相关,其具体分子调控机制仍需进一步阐释,以期临床抗肿瘤治疗提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] 王媛茹,李学军. 他汀类药物抗肿瘤作用的表现与非表现遗传调节及临床研究进展[J]. 药学报, 2023, 58(8): 2146-2154. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0660.
- [2] BACKES J M, HILLEMAN D E. Lipid lowering therapy: implications of recent clinical trials[J]. Future Cardiol, 2024, 20(2): 89-98. DOI: 10.2217/fca-2023-0132.
- [3] YUAN T, WU R L, WANG W H, *et al.* Synergistic antitumor activity of regorafenib and rosuvastatin in colorectal cancer[J/OL]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1136114[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10149949/>. DOI: 10.3389/fphar.2023.1136114.
- [4] BAI X, LONG X Z, SONG F, *et al.* High doses of rosuvastatin induce impaired branched-chain amino acid catabolism and lead to insulin resistance[J/OL]. Exp Physiol, 2023, 108(7): 961-974[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10988443/>. DOI: 10.1113/EP090305.
- [5] TIJERAS-RABALLAND A, HAINAUD-HAKIM P, CONTRERES J O, *et al.* Rosuvastatin counteracts vessel arterialisatation and sinusoid capillarisation, reduces tumour growth, and prolongs survival in murine hepatocellular carcinoma[J/OL]. Gastroenterol Res Pract, 2010, 2010: 640797[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082163/>. DOI: 10.1155/2010/640797.
- [6] WANG C Y, TAO W Y, WANG Y D, *et al.* Rosuvastatin, identified from a zebrafish chemical genetic screen for antiangiogenic compounds, suppresses the growth of prostate cancer[J]. Eur Urol, 2010, 58(3): 418-426. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.024.
- [7] LUFFER-ATLAS D, WILBRAHAM D, POSADA M M, *et al.* Investigation of the effect of lasmiditan on the pharmacokinetics of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein substrates[J]. J Clin Pharmacol, 2024, 64(1): 94-102. DOI: 10.1002/jcph.2328.
- [8] CHOI H, KANG S H, JEONG S W, *et al.* Lipid-lowering efficacy of combination therapy with moderate-intensity statin and ezetimibe versus high-intensity statin monotherapy: a randomized, open-label, non-inferiority trial from Korea[J/OL]. J Lipid Atheroscler, 2023, 12(3): 277-289[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10548190/>. DOI: 10.12997/jla.2023.12.3.277.
- [9] ZHENG H G, LI H W, WANG Y L, *et al.* Rosuvastatin slows progression of carotid intima-media thickness: the METEOR-China randomized controlled study[J/OL]. Stroke, 2022, 53(10): 3004-3013[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9508961/>. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031877.
- [10] BOCZAR K E, FALLER E, ZENG W Z, *et al.* Anti-inflammatory effect of rosuvastatin in patients with HIV infection: an FDG-PET pilot study[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(6): 3057-3068. DOI: 10.1007/s12350-021-02830-4.

- [11] ZHANG Q X, ZHANG H F, LU X T, *et al.* Statins improve asthma symptoms by suppressing inflammation: a meta-analysis based on RCTs[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(22): 8401-8410. DOI: 10.26355/eurrev_202211_30376.
- [12] RAMBERG C, HINDBERG K, BIEDERMANN J S, *et al.* Rosuvastatin treatment decreases plasma procoagulant phospholipid activity after a VTE: a randomized controlled trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(4): 877-887. DOI: 10.1111/jth.15626.
- [13] DELLUC A, GHANIMA W, KOVACS M J, *et al.* Statins for venous event reduction in patients with venous thromboembolism: a multicenter randomized controlled pilot trial assessing feasibility [J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(1): 126-132. DOI: 10.1111/jth.15537.
- [14] JOSEPH P, GLYNN R, LONN E, *et al.* Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials[J/OL]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 897-903[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8859624/>. DOI: 10.1093/cvr/cvab078.
- [15] ZHANG X F, LOU D D, FU R R, *et al.* Association between statins types with incidence of liver cancer: an updated meta-analysis[J/OL]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(6): 762-775[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10661961/>. DOI: 10.2174/0929867330666230701000400.
- [16] BENES L B, BASSI N S, DAVIDSON M H. The risk of hepatotoxicity, new onset diabetes and rhabdomyolysis in the era of high-intensity statin therapy: does statin type matter? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59(2): 145-152. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.08.001.
- [17] TAMBURRINO D, CRIPPA S, PARTELLI S, *et al.* Statin use improves survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(4): 392-399. DOI: 10.1016/j.dld.2020.01.008.
- [18] GIORELLO M B, MARKS M P, OSINALDE T M, *et al.* Post-surgery statin use contributes to favorable outcomes in patients with early breast cancer[J/OL]. *Cancer Epidemiol*, 2024, 90: 102573 [2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38692143/>. DOI: 10.1016/j.canep.2024.102573.
- [19] CHEN W M, YU Y H, CHEN M, *et al.* Statin use during concurrent chemoradiotherapy with improved survival outcomes in esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched nationwide cohort study[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(8): 1082-1093. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.04.005.
- [20] KARKEET R M, ZEKRI A N, SAYED-AHMED M M, *et al.* The prognosis of lipid reprogramming with the HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, in castrated Egyptian prostate cancer patients: Randomized trial[J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0278282[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9731457/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0278282.
- [21] 高艳丽, 张宝奇. 瑞舒伐他汀对盐酸羟考酮缓释片治疗晚期非小细胞肺癌患者疼痛的增效作用和安全性研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(27): 3265-3269. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.27.002.
- [22] TRIPATHI S, GUPTA E, GALANDE S. Statins as anti-tumor agents: a paradigm for repurposed drugs[J/OL]. *Cancer Rep*, 2024, 7(5): e2078[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11074523/>. DOI: 10.1002/cnr.2.2078.
- [23] FERREIRA A, PEREIRA F, REIS C, *et al.* Crucial role of oncogenic KRAS mutations in apoptosis and autophagy regulation: therapeutic implications[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(14): 2183[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9319879/>. DOI: 10.3390/cells11142183.
- [24] NAM G H, KWON M, JUNG H, *et al.* Statin-mediated inhibition of RAS prenylation activates ER stress to enhance the immunogenicity of KRAS mutant cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002474[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8327837/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002474.
- [25] EL SAYED I, HELMY M W, EL-ABHAR H S. Inhibition of SRC/FAK cue: a novel pathway for the synergistic effect of rosuvastatin on the anti-cancer effect of dasatinib in hepatocellular carcinoma[J]. *Life Sci*, 2018, 213: 248-257. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.002.
- [26] DEEZAGI A, SAFARI N. Rosuvastatin inhibit spheroid formation and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate cancer PC-3 cell line[J/OL]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(11): 8727-8737[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/4005604/>. DOI: 10.1007/s11033-020-05918-1.
- [27] PATEL S, MASON R M, SUZUKI J, *et al.* Inhibitory effect of statins on renal epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Am J Nephrol*, 2006, 26(4): 381-387. DOI: 10.1159/000094780.
- [28] BROWN M, HART C, TAWADROS T, *et al.* The differential effects of statins on the metastatic behaviour of prostate cancer [J/OL]. *Br J Cancer*, 2012, 106(10): 1689-1696[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349174/>. DOI: 10.1038/bjc.2012.138.
- [29] GRABAREK B O, BORÓN D, MORAWIEC E, *et al.* Crosstalk between statins and cancer prevention and therapy: an update [J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(12): 1220[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8704600/>. DOI: 10.3390/ph14121220.
- [30] AKSOY H N, CEYLAN C. Comparison of the effects of statins on A549 nonsmall-cell lung cancer cell line lipids using Fourier transform infrared spectroscopy: rosuvastatin stands out[J]. *Lipids*, 2021, 56(3): 289-299. DOI: 10.1002/lipd.12296.
- [31] CHOUDHURY P, DASGUPTA S, KAR A, *et al.* Bioinformatics analysis of hypoxia associated genes and inflammatory cytokine profiling in COPD-PH[J/OL]. *Respir Med*, 2024, 227: 107658 [2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38704051/>. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107658.
- [32] YUE X A, SHENG Y L, LI J H. Effects of pulmonary rehabilitation on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2024, 13(1): 1-11. DOI: 10.62347/ZHGD4216.
- [33] LIU J C, YANG T Y, HSU Y P, *et al.* Statins dose-dependently exert a chemopreventive effect against lung cancer in COPD patients: a population-based cohort study[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59618-59629[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312335/>. DOI: 10.18632/oncotarget.11162.
- [34] TANG W S, ZHOU J Y, YANG W Q, *et al.* Aberrant cholesterol metabolic signaling impairs antitumor immunosurveillance through natural killer T cell dysfunction in obese liver[J/OL]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(7): 834-847[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9731457/>.

- gov/pmc/articles/PMC9243114/. DOI: 10.1038/s41423-022-00872-3.
- [35] IWAI Y, ISHIDA M, TANAKA Y, *et al.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(19): 12293-12297[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129438/>. DOI: 10.1073/pnas.192461099.
- [36] UEMURA N, HAYASHI H, LIU Z, *et al.* Statins exert anti-growth effects by suppressing YAP/TAZ expressions *via* JNK signal activation and eliminate the immune suppression by downregulating PD-L1 expression in pancreatic cancer[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(5): 2041-2054[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10244110/>.
- [37] SARRABAYROUSE G, PICH C, TEITI I, *et al.* Regulatory properties of statins and rho gtpases prenylation inhibitors to stimulate melanoma immunogenicity and promote anti-melanoma immune response[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(4): 747-755. DOI: 10.1002/ijc.30422.
- [38] JOSHUA A M, ARMSTRONG A, CRUMBAKER M, *et al.* Statin and metformin use and outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide: a meta-analysis of AFFIRM, PREVAIL and PROSPER[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 170: 285-295. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.04.005.
- [39] GODA A E, ELSISI A E, SOKKAR S S, *et al.* Enhanced *in vivo* targeting of estrogen receptor alpha signaling in murine mammary adenocarcinoma by nilotinib/rosuvastatin novel combination[J/OL]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 404: 115185[2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771489/>. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115185.
- [40] YANG J, JIA Z G, ZHANG J, *et al.* Metabolic intervention nanoparticles for triple-negative breast cancer therapy *via* overcoming FSP1-mediated ferroptosis resistance[J/OL]. *Adv Health Mater*, 2022, 11(13): e2102799[2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35395704/>. DOI: 10.1002/adhm.202102799.
- [41] PHAN N T, TRAN Y T H, NGUYEN L T, *et al.* Self nanoemulsifying drug delivery system of rosuvastatin: bioavailability evaluation and *in vitro* - *in vivo* correlation[J]. *Curr Drug Deliv*, 2024, 21(5): 734-743. DOI: 10.2174/1567201820666221220104244.
- [42] LI W X, LU Y F, WANG F, *et al.* Application of 18 β -glycyrrhetic acid in the structural modification of natural products: a review [J/OL]. *Mol Divers*, 2024: [2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38683490/>. DOI: 10.1007/s11030-024-10864-2.
- [43] PASDARAN A, GRICE I D, HAMED I A. A review of natural products and small-molecule therapeutics acting on central nervous system malignancies: approaches for drug development, targeting pathways, clinical trials, and challenges[J/OL]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(3): e22180[2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38680103/>. DOI: 10.1002/ddr.22180.
- [44] SHI H T, CHEN Y Y, LI X Y, *et al.* The dynamic effect of non-CYP3A4-metabolized and CYP3A4-metabolized statins on clopidogrel resistance in patients with cerebral infarction[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 738562[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8526974/>. DOI: 10.3389/fphar.2021.738562.
- [45] FILPPULA A M, HIRVENSALO P, PARVIAINEN H, *et al.* Comparative hepatic and intestinal metabolism and pharmacodynamics of statins[J]. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49(8): 658-667. DOI: 10.1124/dmd.121.000406.
- [46] OU Y C, TANG Z Y, NOVOTNY W, *et al.* Evaluation of drug interaction potential of zanubrutinib with cocktail probes representative of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, P-gp and BCRP[J/OL]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(7): 2926-2936[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8359458/>. DOI: 10.1111/bcp.14707.
- [47] PAWAR A Y, PATIL S S, MORE P S, *et al.* Preparation and characterization of nanocochelet by using phosphatidylcholine as lipid carrier for enhancement of permeability and bioavailability of rosuvastatin[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(12): 2004-2012. DOI: 10.1080/03639045.2022.2087081.
- [48] DARWISH M K M, EL-ENIN A S M A, MOHAMMED K H A. Optimized nanoparticles for enhanced oral bioavailability of a poorly soluble drug: solid lipid nanoparticles versus nanostructured lipid carriers[J]. *Pharm Nanotechnol*, 2022, 10(1): 69-87. DOI: 10.2174/2211738510666220210110003.
- [49] 吴慧, 颜红, 夏新华. 基于肿瘤微环境的基因给药纳米载体的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 639-644. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.014.
- [收稿日期] 2024-05-22 [修回日期] 2024-08-06
[本文编辑] 党瑞山