

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.011

· 综述 ·

## 氧化固醇参与肿瘤发生发展的研究进展

### Research progress in the role of Oxysterols in tumorigenesis and tumor development

温英玲 综述; 王品 审阅(海军军医大学基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)

**[摘要]** 氧化固醇是胆固醇的氧化合成衍生物,通过酶促或非酶促氧化过程产生,具有一系列的生物活性。作为胆固醇分解代谢的中间体,氧化固醇广泛存在于人体的多种组织和体液中,生理浓度下其对正常代谢细胞过程中的胆固醇稳态、脂质代谢、细胞凋亡、自噬等发挥多种调节作用。近年来,越来越多的研究表明氧化固醇在肿瘤、心血管疾病和自身免疫性疾病等病理过程中起着关键性的作用。阐明氧化固醇在肿瘤发生发展过程中的分子调控机制并寻找肿瘤相关治疗靶点是备受关注的科学问题。故本文主要从影响肿瘤细胞的死亡、增殖、生长和分化、肿瘤免疫细胞等方面总结和讨论了氧化固醇调节肿瘤发生发展的机制及其作为肿瘤生物标志物和肿瘤治疗靶标的潜在临床应用价值,以对肿瘤发生发展过程中复杂的氧化固醇系统有一个更清晰的理解和认识。

**[关键词]** 氧化固醇; 肿瘤治疗; 胆固醇代谢; 生物标志物

**[中图分类号]** R730.1; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)02-0219-07

氧化固醇是由酶促或非酶促代谢路径产生的胆固醇的27碳衍生物,存在于人类组织和血液循环中,基本结构与胆固醇相同,但含有一个或多个额外的含氧官能团,如醇、羰基等,在胆固醇稳态调节、免疫系统调节、细胞分化和增殖等生理功能中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。近年来,研究<sup>[2]</sup>发现,氧化固醇是一类与肿瘤高度相关的代谢分子,在不同阶段的肿瘤患者或肿瘤患者与健康对照者,以及肿瘤与非肿瘤组织血液中,氧化固醇的水平具有显著差异,提示氧化固醇作为肿瘤生物标志物的潜力。故本文将从影响肿瘤细胞死亡、调节肿瘤细胞增殖、干扰肿瘤细胞生长和分化、调控肿瘤免疫细胞等方面分析氧化固醇在不同肿瘤中的调节机制,以及对其作为生物标志物的可能性进行综述,最后就氧化固醇的促肿瘤或抑肿瘤问题提出自己的见解,以促进氧化固醇在肿瘤生物学治疗中研究和应用。

#### 1 氧化固醇的代谢

近半个世纪前,KANDUTSCH和他的同事们<sup>[3-4]</sup>提出“Oxysterol”的概念,Oxysterol是胆固醇的氧化代谢物,也叫氧化固醇或氧甾醇,主要通过酶促形式或非酶促形式等多种途径在胆固醇的侧链或固醇核上进行氧合作用。根据结构和合成途径的不同,氧化固醇主要分为8种,如表1所示。

参与8种氧化胆固醇合成的酶或分子包括:胆固醇-25-羟化酶(cholesterol-25-hydroxylase, CH25H)、活性氧(ROS)、细胞色素P450 3A4酶(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)、胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶(cholesterol

7- $\alpha$  hydroxylase, CYP7A1)、线粒体甾醇27-羟化酶(mitochondrial sterol 27-hydroxylase, CYP27A1)、细胞色素P450家族46亚家族A成员1(cytochrome P450 family 46 subfamily A member 1, CYP46A1)和细胞色素P450家族11亚家族A成员1(cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1, CYP11A1)。

从氧化位置来看,胆固醇的氧合发生在侧链或固醇核上。侧链氧化产生24-HC、25-HC、27-HC;而类固醇核的氧化产生环氧化固醇,如:7 $\alpha$ / $\beta$ -HC、7-KC。从氧化途径来分析,酶途径由来自细胞色素P450家族的酶和CH25H介导;胆固醇的酶促氧化产生侧链氧化固醇,如:27-HC、24-HC、22R-HC;而环氧化固醇是由ROS介导的非酶促氧化产生,如:7 $\beta$ -HC、7-KC;一些氧化固醇由酶促和非酶促反应产生,如:25-HC、4 $\beta$ -HC、7 $\alpha$ -HC<sup>[3-4]</sup>。

#### 2 氧化固醇调节肿瘤发生发展的机制

胆固醇代谢在肿瘤中的调控机制研究日新月异,胆固醇氧化为氧化固醇是其中重要一环。本节从氧化固醇调节肿瘤细胞死亡、增殖、生长、分化,以及对肿瘤免疫细胞的影响等方面对其参与肿瘤发生发展的机制,以及其在肿瘤生物治疗方面的潜在价值进行总结。

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 92169116)

**[作者简介]** 温英玲(2001—),男,硕士生,主要从事肿瘤免疫代谢相关研究。E-mail: wenyi2001@163.com

**[通信作者]** 王品, E-mail: pinqi21sh@163.com

## 2.1 氧化固醇直接调控肿瘤细胞死亡

肿瘤细胞的死亡在肿瘤药物研发领域一直是核心关注点。很多肿瘤分子靶向治疗和化疗、放疗等治疗手段都是通过诱导肿瘤细胞死亡发挥肿瘤临床治疗作用。目前研究<sup>[5]</sup>发现,氧化固醇可以通过影响

细胞凋亡、细胞自噬和细胞坏死等死亡过程调节肿瘤细胞的发生发展,由于一些氧化固醇具有选择性抗肿瘤细胞毒性的特性,氧化固醇成为新治疗分子的候选者。

表1 常见的氧化固醇生成过程

底物	途径	产物
胆固醇	CH25H /ROS	25-羟基胆固醇(25-hydroxycholesterol, 25-HC)
	CYP3A4 /ROS	4β-羟基胆固醇(4β-hydroxycholesterol, 4β-HC)
	CYP7A1/ ROS	7α-羟基胆固醇(7α-hydroxycholesterol, 7α-HC)
	ROS	7β-羟基胆固醇(7β-hydroxycholesterol, 7β-HC)
	CYP27A1	27-羟基胆固醇(27-hydroxycholesterol, 27- HC)
	CYP46A1	24-羟基胆固醇(24-hydroxycholesterol, 24-HC)
	CYP11A1	22R-羟基胆固醇(22R-hydroxycholesterol, 22R-HC)
	ROS	7-酮基胆固醇(7-ketocholesterol, 7-KC)

### 2.1.1 细胞凋亡

细胞凋亡是一种最普遍的程序性细胞死亡的形式,具有染色质固缩、DNA片段化、凋亡小体的形成等变化,以及特定线粒体途径、细胞凋亡受体途径或内源性调控机制等信号通路的激活。有研究发现,多种氧化固醇能够影响细胞凋亡。例如,在急性髓系白血病患者骨髓间充质干细胞中,7-KC的暴露会导致caspase-8和caspase-3活性增加从而触发细胞凋亡的外源途径<sup>[6]</sup>。25-HC剂量依赖性的降低FaDu细胞活力,通过Fas抗原配体触发的死亡受体介导的外源通路和线粒体依赖性内在通路诱导FaDu细胞凋亡<sup>[7]</sup>。近期研究<sup>[8]</sup>发现,在透明细胞肾细胞癌细胞中,胆汁酸合成途径中氧化固醇代谢酶3β-羟基类固醇脱氢酶7型(3-beta-hydroxy steroid dehydrogenase type 7, HSD3B7)的小分子抑制剂celastrol处理后导致细胞氧化固醇积累,毒性氧化固醇的积累会引起细胞增殖受损和细胞凋亡增加,破坏肿瘤细胞中的胆固醇稳态,诱导肿瘤细胞凋亡,提示HSD3B7是有潜力的治疗靶点。

### 2.1.2 细胞坏死

对极端细胞损伤和创伤时,肿瘤细胞一般表现出一种失控的细胞死亡方式——细胞坏死。随着研究的深入,坏死性细胞死亡也可以是一种程序化和受调节的细胞死亡形式,例如:坏死性凋亡、细胞焦亡、铁死亡<sup>[9]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>表明,经24-HC处理后,SH-SY5Y细胞表现出坏死样形态变化,但不诱导ATP耗竭。此外,27-HC处理可以增加SH-SY5Y和C6细胞中溶酶体功能相关蛋白以及细胞焦亡相关蛋白的蛋白表达水平<sup>[11]</sup>。另一项研究<sup>[12]</sup>发现,25-HC在鳞状上

皮内病变发展过程中通过自噬依赖性方式促进铁蛋白自噬并促进了细胞铁死亡,其在持续性人瘤病毒导致的高级鳞状上皮内病变中处于高水平,介导了细胞间Fe(II)的增加,脂质过氧化和铁蛋白自噬的增强,从而提高了细胞对经典的铁死亡诱导剂erastin的敏感性。最近有研究<sup>[13]</sup>表明,肿瘤细胞长期暴露于27-HC会增加细胞铁死亡的关键负调节因子谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的表达,从而增加肿瘤细胞对铁死亡的抵抗力来促进肿瘤发展和转移。总之,氧化固醇可以诱导肿瘤细胞发生坏死性凋亡、细胞焦亡,但对铁死亡调控具有双向性。

### 2.1.3 细胞自噬

细胞自噬是细胞的自我吞噬,通过细胞内降解细胞器、蛋白质和脂质等细胞质成分来维持细胞内稳态。一般情况下,自噬在细胞中起保护作用,但自噬机制的破坏或自噬通量过大时会导致细胞死亡<sup>[14]</sup>。7β-HC可诱导大鼠胶质瘤细胞C6自噬特征相关的非凋亡模式的细胞死亡<sup>[15]</sup>。胆固醇依赖性胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的基本特征,CH25H催化胆固醇合成25-HC,介导抑制胆固醇生物合成和促进胆固醇消耗。研究<sup>[16]</sup>发现,在PDAC细胞中CH25H基因甲基化和CH25H表达水平的降低与预后不良有关,小鼠中Ch25H的敲除加速了Kras驱动的胰腺上皮内瘤变的进展。从机制上讲,CH25H的缺失促进了自噬,导致MHC-I下调并减少CD8<sup>+</sup>T细胞肿瘤浸润。此外,CH25H在PDAC细胞中的再表达与免疫检查点抑制剂联合使用可显著抑制肿瘤生长。鉴于CH25H抑制PDAC细胞中的

自噬和肿瘤生长途径,其是PDAC治疗的具有吸引力的靶点。

## 2.2 氧化固醇作为配体调节肿瘤细胞增殖

氧化固醇是与胆固醇在主体结构上相似的氧化衍生物,广泛存在于生物体中并存在许多结合靶标。氧化固醇自身可以作为配体通过结合肝脏X受体、雌激素受体和抗雌激素结合位点来调节肿瘤细胞增殖。

### 2.2.1 肝脏X受体

肝X受体(liver X receptor, LXR)是来自核受体家族的转录因子,可由氧化固醇和合成的高亲和力激动剂激活。研究<sup>[17]</sup>表明,氧化固醇结合并激活LXR在结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺和胆囊癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤和白血病中具有抑制细胞增殖的作用。LXR作为胆固醇稳态的传感器,其潜在机制可能是在正常情况下,细胞内胆固醇浓度升高时,细胞合成氧化固醇并激活LXR转录,以驱动胆固醇外排,从而减少胆固醇的流入和合成,由于细胞的生长过程(如膜生物发生)需要胆固醇的参与,因此LXR能抑制肿瘤发展。在肿瘤细胞增殖期间,细胞内胆固醇增加与细胞内氧化固醇浓度降低导致的LXR激活之间存在解耦联,因此氧化固醇激活LXR减少肿瘤细胞内胆固醇可作为肿瘤生物治疗的一种潜在方法<sup>[18]</sup>。

在促肿瘤方面,最近一项研究<sup>[19]</sup>发现,瘤内T细胞的胆固醇缺乏抑制了T细胞增殖并引起自噬介导的细胞凋亡,而免疫抑制性髓系细胞和肿瘤细胞则表现出高胆固醇丰度。通过实验分析发现,27-HC是LXR的有效激动剂,可以与胰岛素诱导基因(insulin induced gene, INSIG)结合以阻止固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)的易位和激活,同时抑制了T细胞膜胆固醇水平和细胞增殖,从而促进肿瘤发展。另一项研究<sup>[20]</sup>发现,25-HC可以通过LXR信号通路塑造M2型巨噬细胞功能,促进肿瘤发展。此外,25-HC可以结合LXR促进肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)外排胆固醇,胆固醇的外排增加促进了IL-4介导的重编程,IFN- $\gamma$ 诱导的基因表达受抑制,增强巨噬细胞免疫抑制功能,从而促进肿瘤发展<sup>[20-21]</sup>。

### 2.2.2 雌激素受体

一些氧化固醇具有雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合活性,表现出促进肿瘤细胞的生长特性。27-HC是第一个已知的内源性选择性雌激素受体调节剂,可通过结合ER- $\alpha$ 和引起局部DNA甲基化变化,诱导各种化疗药物的不同反应和乳腺癌进

展<sup>[22]</sup>。此外,25-HC可诱导肺腺癌细胞中的ER- $\beta$ 表达,通过调节ER $\beta$ /TNFRSF17轴促进肺腺癌细胞的增殖和转移<sup>[23]</sup>。27-HC可以以ER- $\beta$ 依赖性方式促进肺癌细胞增殖,肺癌细胞中27-HC生成酶CYP27A1的表达高于正常肺细胞,27-HC处理可促进ER- $\beta$ 阳性肺癌细胞的细胞增殖,而不促进ER- $\alpha$ 阳性或ER阴性细胞的细胞增殖<sup>[24]</sup>。在ER阴性细胞中,27-HC具有抑制细胞增殖,集落形成和体外迁移的功能<sup>[13]</sup>。此外,7-KC也表现出ER结合活性,7-KC可以调节他莫昔芬的疗效及调控乳腺癌细胞迁移和侵袭<sup>[25]</sup>。综上所述,氧化固醇(包括25-HC、27-HC、7-KC)可以通过调节ER活性进而调控肿瘤的发生发展。因此,通过调节氧化固醇生成酶活性促进或抑制氧化固醇生成来调控ER活性是预防乳腺癌的潜在分子靶点筛选方案,但还需要评估其对乳腺癌风险的影响。

### 2.2.3 抗雌激素结合位点

部分氧化固醇还可以与抗雌激素结合位点(anti-estrogen binding site, AEBS)结合,从而抑制肿瘤细胞生长,如激素类似物(他莫昔芬和托瑞米芬)和一些b环氧化固醇(7-KC和6-KC)<sup>[26]</sup>。这些配体与AEBS结合导致胆固醇水平降低,同时胆固醇合成中间产物水平升高,这些积累的中间产物可能通过增加活性氧和自氧化固醇的水平,导致细胞周期停滞在G0~G1期,并刺激细胞凋亡或自噬,从而抑制肿瘤细胞生长<sup>[27]</sup>。这些特征使7-KC具有成为乳腺癌内分泌治疗药物的潜力。

## 2.3 氧化固醇干扰肿瘤细胞生长、分化的经典信号通路

Hedgehog(Hh)和Wnt信号通路调控细胞命运的决定、增殖、迁移,以及细胞间的通讯,它们的异常激活与多种肿瘤的发生发展有着密切联系。最近的研究<sup>[28]</sup>表明,氧化固醇结合并调节癌蛋白Smoothed(SMO)活性,从而激活或抑制Hh通路影响肿瘤发生发展。因此,寻找SMO氧化固醇配体或参与氧化固醇代谢酶的抑制剂可作为肿瘤生物治疗的有效手段。此外,半合成氧化固醇类似物Oxy186可以通过抑制Hh信号通路抑制胰腺和肺肿瘤细胞的增殖<sup>[29]</sup>;Oxy186和Oxy210通过抑制非小细胞肺癌中的Wnt信号通路来抑制肿瘤生长<sup>[30]</sup>。卷曲蛋白(Frizzled, Fzd)是Wnt受体,在Wnt高表达的PDAC中,胆固醇通过Fzd5介导的Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导刺激肿瘤生长,25-HC与胆固醇竞争并抑制Fzd5和Wnt信号传导,从而抑制PDAC细胞的生长<sup>[31]</sup>。因此,通过合成氧化固醇类似物来干扰肿瘤细胞生长的途径为肿瘤生物治疗提供一些启示。

JAK-STAT信号通路是一条由细胞因子刺激的

信号转导通路,参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。在肺腺癌微环境中,27-HC还通过抑制miR-139的表达和激活STAT3/c-Fos/NFATc1信号通路促进破骨细胞分化,从而为肺癌细胞在骨骼中的定植提供适当的微环境<sup>[32]</sup>。另一项研究<sup>[33]</sup>发现,27-HC还可通过破坏脂筏的稳定性和阻断IL-6-JAK-STAT3信号传导来抑制前列腺癌细胞增殖和迁移。

PI3K/AKT信号通路在细胞生长控制过程中发挥重要作用,在肿瘤发生中被广泛激活。最新的研究<sup>[34]</sup>发现,27-HC生成酶CYP27A1在黑色素瘤患者中高度表达,27-HC通过激活Rap1-PI3K/AKT信号介导患者对一线治疗药物维罗非尼的耐药,从而促进了黑色素瘤球体的生长。Dafadine-A是一种CYP27A1抑制剂,可抑制瘤体生长并消除黑色素瘤细胞的维罗非尼耐药性。因此,靶向27-HC可能是克服转移性黑色素瘤治疗耐药性的有用策略。

#### 2.4 氧化固醇调控肿瘤免疫细胞的功能

27-HC通过作用于远端转移部位的免疫髓系细胞(包括多形核中性粒细胞和 $\gamma\delta$ -T细胞),介导免疫抑制环境的形成,从而促进乳腺癌的转移;24-HC和27-HC也会在其他肿瘤类型中募集中性粒细胞,特别是27-HC被发现会消耗细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞,从而促进肿瘤转移<sup>[35]</sup>。最新的研究<sup>[20]</sup>发现,在TAM中25-HC可以在溶酶体中聚集并与胆固醇竞争激活AMPKa,25HC-AMPKa-STAT6轴和IL-4/IL-13-STAT6-CH25H信号通路形成正反馈,促进了TAM的促肿瘤表型。此外,还有研究<sup>[36]</sup>发现,氧化固醇会干扰DC功能来影响肿瘤抗原提呈从而抑制肿瘤免疫,通过扰乱氧化固醇代谢利于单核细胞-DC的瘤内表达,新开发的氧化固醇受体LXR拮抗剂治疗小鼠,可促进瘤内单核细胞-DC分化,延缓肿瘤生长,还可与抗PD-1免疫疗法和过继性T细胞疗法协同作用,为肿瘤患者开辟了新的治疗途径。

综上所述,氧化固醇参与调控肿瘤生长和肿瘤细胞增殖以及肿瘤免疫代谢,靶向胆固醇代谢治疗肿瘤的策略已在临床上进行了广泛测试。因此,通过促进胆固醇氧化为氧化固醇来抑制肿瘤生长或针对氧化固醇对肿瘤免疫的调节设计出有效的治疗药物有利于肿瘤生物治疗。

### 3 氧化固醇作为肿瘤的生物标志物

近年来,越来越多的研究旨在分析肿瘤患者样本(如血清、血浆、胃液或肿瘤组织)中氧化固醇水平。在不同阶段的肿瘤患者或肿瘤患者与健康对照者,以及肿瘤与非肿瘤组织血液中氧化固醇水平的

差异,表明血液和组织中的氧化固醇具有作为肿瘤诊断、预后和治疗预测的新型生物标志物的潜力。

#### 3.1 27-HC作为肿瘤的生物标志物

27-HC是这方面研究最多的氧化固醇,27-HC血浆水平在乳腺癌患者中升高且与肿瘤大小相关,小肿瘤患者的27-HC水平降低<sup>[37]</sup>。在雌二醇水平低于中位数的女性中,27-HC与全因死亡风险较高相关<sup>[38]</sup>。另一项研究<sup>[39]</sup>发现,血浆27-HC水平与绝经后乳腺癌风险之间呈负相关。与癌旁组织相比,在结直肠癌患者III期肿瘤中27-HC水平增加<sup>[40]</sup>。在结直肠癌患者血浆中发现,初次诊断结直肠癌时测量的较高循环27-HC与后续腺瘤的风险较高相关<sup>[41]</sup>。与癌旁组织相比,在胃癌组织中27-HC水平显著升高<sup>[42]</sup>。此外,发现胶质母细胞瘤组织中高水平的27-HC与患者的不良预后有关<sup>[43]</sup>。在甲状腺癌患者中,甲状腺低分化癌以及甲状腺未分化癌显示更高水平27-HC<sup>[44]</sup>。综上,在结直肠癌、胃癌、胶质母细胞瘤、甲状腺癌和结直肠癌患者中,均发现较高水平27-HC是肿瘤患者的危险因素。

#### 3.2 25-HC作为肿瘤的生物标志物

在乳腺癌患者血清中发现,25-HC水平在转移性患者中较高,并且在他莫昔芬治疗后降低<sup>[45]</sup>。另一项研究<sup>[38]</sup>发现,较高的25-HC水平与较低的复发风险相关。在膀胱癌患者中,25-HC水平在肿瘤中增加,与总体生存期相关,高25-HC水平患者的生存时间远低于低25-HC水平患者的生存时间<sup>[46]</sup>。此外,有研究<sup>[42]</sup>发现,胃癌患者胃液中25-HC水平较健康人明显升高。

#### 3.3 7 $\alpha$ -HC和7 $\beta$ -HC作为肿瘤的生物标志物

研究<sup>[37]</sup>发现,乳腺癌患者血浆中的7 $\alpha$ -HC水平与肿瘤大小相关,小肿瘤患者的7 $\alpha$ -HC水平降低。在治疗预测方面,乳腺癌患者血清中7 $\alpha$ -HC水平在他莫昔芬治疗后降低<sup>[45]</sup>。此外,在胃癌患者胃液中7 $\alpha$ -HC和7 $\beta$ -HC水平较健康人明显升高,提示胃癌诊断方面的潜力<sup>[42]</sup>。另一项研究<sup>[47]</sup>表明,在调整体力活动后,肺癌患者血浆中7 $\beta$ -HC水平升高,患病风险更高。

#### 3.4 4 $\beta$ -HC作为肿瘤的生物标志物

4 $\beta$ -HC具有肿瘤诊断标志物的潜力。研究<sup>[42,48]</sup>发现,胃癌患者胃液中4 $\beta$ -HC水平较健康人明显升高,结肠癌患者血清中4 $\beta$ -HC水平较健康对照人群升高。此外,乳腺癌患者接受他莫昔芬治疗后其血清中4 $\beta$ -HC水平升高<sup>[45]</sup>。近期研究<sup>[49]</sup>发现,实体瘤患者接受非德拉替尼治疗降低了患者血浆中4 $\beta$ -HC浓度。

综上所述,氧化固醇非常具有作为肿瘤生物标志物的潜力。然而,它仍然面临着一些困难和挑战。目前,氧化固醇的检测方法主要是气、液相色谱和质

谱,分析方法和参数缺乏统一标准,这可能是不同研究之间氧化固醇水平差异的因素之一。此外,血液循环中的氧化固醇水平受到许多方面的影响,例如,27-HC水平与绝经状态、身体活动、吸烟习惯或饮酒有关<sup>[50]</sup>;乳腺癌患者血清中4 $\beta$ -HC和24-HC与体重指数呈负相关<sup>[51]</sup>;以及不同种类氧化固醇在不同肿瘤以及肿瘤的不同阶段具有很大的可变性。因此,氧化固醇在临床上的应用,仍然还需要进一步探索。

#### 4 结 语

本文主要在氧化固醇调节肿瘤生长的机制及其作为肿瘤生物标志物和肿瘤生物治疗潜力的方面进行了总结阐述,氧化固醇可以通过影响化疗药物的疗效和调控肿瘤免疫参与调节肿瘤治疗。然而,氧化固醇对肿瘤的利弊仍有争议。首先,氧化固醇对肿瘤细胞的双重作用可能是其在不同的组织中具有不同的靶点,这些靶点以及它们的作用在肿瘤进展过程中可能会发生变化。其次,氧化固醇生成酶细胞色素P450家族的酶的分布和活性以及ROS的分布在肿瘤组织中并不均匀。同时,氧化固醇还会影响中性粒细胞、T细胞、TAM等肿瘤免疫细胞的功能,从而影响肿瘤发生发展。因此,氧化固醇的促癌或抗癌作用取决于不同的肿瘤微环境。综上,氧化固醇的代谢机理及检测分析方法的标准有待阐明,相信随着研究的深入和单细胞、代谢组学等技术的不断发展,氧化固醇有望在肿瘤诊断及治疗中发挥重要的价值。

#### [参 考 文 献]

- [1] KSILA M, GHZAIEL I, SASSI K, *et al.* Therapeutic applications of oxysterols and derivatives in age-related diseases, infectious and inflammatory diseases, and cancers[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1440: 379-400. DOI:10.1007/978-3-031-43883-7\_19.
- [2] KLOUDOVA-SPALENKOVA A, HOLY P, SOUCEK P. Oxysterols in cancer management: From therapy to biomarkers[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(16): 3235-3247. DOI:10.1111/bph.15273.
- [3] KANDUTSCH A A, CHEN H W, HEINIGER H J. Biological activity of some oxygenated sterols[J]. *Science*, 1978, 201(4355): 498-501. DOI:10.1126/science.663671.
- [4] VAN REYK D M, BROWN A J, HULT'EN L M, *et al.* Oxysterols in biological systems: sources, metabolism and pathophysiological relevance[J]. *Redox Rep*, 2006, 11(6): 255-262. DOI: 10.1179/135100006X155003.
- [5] DE FREITAS F A, LEVY D, ZARROUK A, *et al.* Impact of oxysterols on cell death, proliferation, and differentiation induction: current status[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(9): 2301[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34571949/>. DOI:10.3390/cells10092301.
- [6] PAZ J L, LEVY D, OLIVEIRA B A, *et al.* 7-ketocholesterol promotes oxiaoptophagy in bone marrow mesenchymal stem cell from patients with acute myeloid leukemia[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(5): 482[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117185/>. DOI: 10.3390/cells8050482.
- [7] YOU J S, LIM H, KIM T H, *et al.* 25-hydroxycholesterol induces death receptor-mediated extrinsic and mitochondria-dependent intrinsic apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 779-788. DOI:10.21873/anticancer.14009.
- [8] RISCAL R, GARDNER S M, COFFEY N J, *et al.* Bile acid metabolism mediates cholesterol homeostasis and promotes tumorigenesis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(10): 1570-1582. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-23-0821.
- [9] AI Y W, MENG Y T, YAN B, *et al.* The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(1): 170-179. DOI:10.1016/j.molcel.2023.11.040.
- [10] YAMANAKA K, SAITO Y, YAMAMORI T, *et al.* 24(S)-hydroxycholesterol induces neuronal cell death through necroptosis, a form of programmed necrosis[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(28): 24666-24673. DOI:10.1074/jbc.M111.236273.
- [11] CHEN S, ZHOU C, YU H Y, *et al.* 27-hydroxycholesterol contributes to lysosomal membrane permeabilization-mediated pyroptosis in co-cultured SH-SY5Y cells and C6 cells[J/OL]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 14[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881285/>. DOI:10.3389/fnmol.2019.00014.
- [12] WANG T M, GONG M, LU Y F, *et al.* Oxysterol 25-hydroxycholesterol activation of ferritinophagy inhibits the development of squamous intraepithelial lesion of cervix in HPV-positive patients[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 135[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38472192/>. DOI:10.1038/s41420-024-01899-3.
- [13] LIU W, CHAKRABORTY B, SAFI R, *et al.* Dysregulated cholesterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5103[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429409/>. DOI:10.1038/s41467-021-25354-4.
- [14] LIU S Z, YAO S J, YANG H, *et al.* Autophagy: regulator of cell death[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37794028/>. DOI: 10.1038/s41419-023-06154-8.
- [15] SGHAIER R, NURY T, LEONI V, *et al.* Dimethyl fumarate and monomethyl fumarate attenuate oxidative stress and mitochondrial alterations leading to oxiaoptophagy in 158N murine oligodendrocytes treated with 7 $\beta$ -hydroxycholesterol[J/OL]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 194: 105432[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344443/>. DOI:10.1016/j.jsbmb.2019.105432.
- [16] MCBREARTY N, CHO C, CHEN J Y, *et al.* Tumor-suppressive and immune-stimulating roles of cholesterol 25-hydroxylase in pancreatic cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2023, 21(3): 228-239. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-22-0602.
- [17] DE BOUSSAC H, ALIOUI A, VIENNOIS E, *et al.* Oxysterol receptors and their therapeutic applications in cancer conditions[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(9): 1029-1038. DOI: 10.1517/14728222.2013.820708.
- [18] BOVENGA F, SABBÀ C, MOSCHETTA A. Uncoupling nuclear receptor LXR and cholesterol metabolism in cancer[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(4): 517-526. DOI:10.1016/j.cmet.2015.03.002.
- [19] YAN C S, ZHENG L, JIANG S T, *et al.* Exhaustion-associated

- cholesterol deficiency dampens the cytotoxic arm of antitumor immunity[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(7): 1276-1293. DOI:10.1016/j.ccell.2023.04.016.
- [20] XIAO J, WANG S, CHEN L L, *et al.* 25-Hydroxycholesterol regulates lysosome AMP kinase activation and metabolic reprogramming to educate immunosuppressive macrophages[J]. *Immunity*, 2024, 57(5): 1087-1104. DOI:10.1016/j.immuni.2024.03.021.
- [21] GOOSSENS P, RODRIGUEZ-VITA J, ETZERODT A, *et al.* Membrane cholesterol efflux drives tumor-associated macrophage reprogramming and tumor progression[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(6): 1376-1389. DOI:10.1016/j.cmet.2019.02.016.
- [22] VINI R, RAJAVELU A, SREEHARSHAN S. 27-hydroxycholesterol, the estrogen receptor modulator, alters DNA methylation in breast cancer[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 783823[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35360070/>. DOI:10.3389/fendo.2022.783823.
- [23] HE M T, JIANG W B, LI X K, *et al.* 25-hydroxycholesterol promotes proliferation and metastasis of lung adenocarcinoma cells by regulating ER $\beta$ /TNFRSF17 axis[J/OL]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 505[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38649856/>. DOI:10.1186/s12885-024-12227-4.
- [24] HIRAMITSU S, ISHIKAWA T, LEE W R, *et al.* Estrogen receptor beta-mediated modulation of lung cancer cell proliferation by 27-hydroxycholesterol[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 470[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190703/>. DOI: 10.3389/fendo.2018.00470.
- [25] SPALENKOVA A, EHRlichOVA M, WEI S Z, *et al.* Effects of 7-ketocholesterol on tamoxifen efficacy in breast carcinoma cell line models *in vitro*[J/OL]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2023, 232: 106354[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37343688/>. DOI:10.1016/j.jsbmb.2023.106354.
- [26] HWANG P L, MATIN A. Interactions of sterols with antiestrogen-binding sites: structural requirements for high-affinity binding[J]. *J Lipid Res*, 1989, 30(2): 239-245.
- [27] DE MEDINA P, SILVENTE-POIROT S, POIROT M. Tamoxifen and AEBS ligands induced apoptosis and autophagy in breast cancer cells through the stimulation of sterol accumulation[J]. *Autophagy*, 2009, 5(7): 1066-1067. DOI:10.4161/auto.5.7.9820.
- [28] DAGGUBATI V, RALEIGH D R, SEVER N. Sterol regulation of developmental and oncogenic Hedgehog signaling[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 196: 114647[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111427/>. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114647.
- [29] WANG F, STAPPENBECK F, PARHAMI F. Inhibition of hedgehog signaling in fibroblasts, pancreatic, and lung tumor cells by Oxy186, an oxysterol analogue with drug-like properties[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(5): 509[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31137846/>. DOI:10.3390/cells8050509.
- [30] TANG L Y, SPEZIA M, CHEN T, *et al.* Oxysterol derivatives Oxy186 and Oxy210 inhibit WNT signaling in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 119[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908024/>. DOI: 10.1186/s13578-022-00857-9.
- [31] ZHENG S Q, LIN J H, PANG Z Q, *et al.* Aberrant cholesterol metabolism and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling coalesce *via* Frizzled5 in supporting cancer growth[J/OL]. *Adv Sci*, 2022, 9(28): e2200750 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975457/>. DOI: 10.1002/advs.202200750.
- [32] ZHANG L S, LIU M, LIU J L, *et al.* 27-Hydroxycholesterol enhanced osteoclastogenesis in lung adenocarcinoma microenvironment[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12692-12700. DOI:10.1002/jcp.27883.
- [33] DAMBAL S, ALFAQIH M, SANDERS S, *et al.* 27-hydroxycholesterol impairs plasma membrane lipid raft signaling as evidenced by inhibition of IL6-JAK-STAT3 signaling in prostate cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(5): 671-684. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-19-0974.
- [34] WANG X H, ZHONG F L, CHEN T T, *et al.* Cholesterol neutralized vemurafenib treatment by promoting melanoma stem-like cells *via* its metabolite 27-hydroxycholesterol[J/OL]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 226[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-024-05267-3>. DOI:10.1007/s00018-024-05267-3.
- [35] BAEK A E, YU Y A, HE S S, *et al.* The cholesterol metabolite 27 hydroxycholesterol facilitates breast cancer metastasis through its actions on immune cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 864 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29021522/>. DOI: 10.1038/s41467-017-00910-z.
- [36] RACCOSTA L, MARINOZZI M, COSTANTINI S, *et al.* Harnessing the reverse cholesterol transport pathway to favor differentiation of monocyte-derived APCs and antitumor responses[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 129[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36792589/>. DOI:10.1038/s41419-023-05620-7.
- [37] KLOUDOVA-SPALENKOVA A, UENG Y F, WEI S Z, *et al.* Plasma oxysterol levels in luminal subtype breast cancer patients are associated with clinical data[J/OL]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 197: 105566[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874216/>. DOI:10.1016/j.jsbmb.2019.105566.
- [38] DECKER N S, JOHNSON T, BEHRENS S, *et al.* Endogenous estrogen receptor modulating oxysterols and breast cancer prognosis: Results from the MARIE patient cohort[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(3): 492-502. DOI:10.1038/s41416-023-02315-w.
- [39] DEROUEN M C, YANG J, LI Y Q, *et al.* Circulating 27-hydroxycholesterol, lipids, and steroid hormones in breast cancer risk: a nested case-control study of the Multiethnic Cohort Study[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1): 95[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37580793/>. DOI:10.1186/s13058-023-01693-6.
- [40] ROSSIN D, DIAS I K, SOLEJ M, *et al.* Increased production of 27-hydroxycholesterol in human colorectal cancer advanced stage: Possible contribution to cancer cell survival and infiltration[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136: 35-44. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.020.
- [41] PASSARELLI M N, THOMPSON B M, MCDONALD J G, *et al.* Circulating 27-hydroxycholesterol and risk of colorectal adenomas and serrated polyps[J]. *Cancer Prev Res*, 2021, 14(4): 479-488. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-20-0414.
- [42] GUO F H, HONG W T, YANG M J, *et al.* Upregulation of 24(R/S), 25-epoxycholesterol and 27-hydroxycholesterol suppresses the proliferation and migration of gastric cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4): 892-898. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.058.
- [43] LIU L, LI M Y, XING Y, *et al.* The oncogenic roles of 27-hydroxycholesterol in glioblastoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4):

- 3623-3629. DOI:10.3892/ol.2019.10690.
- [44] REVILLA G, PONS M P, BAILA-RUEDA L, *et al.* Cholesterol and 27-hydroxycholesterol promote thyroid carcinoma aggressiveness [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10260[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311983/>. DOI:10.1038/s41598-019-46727-2.
- [45] DALENC F, IULIANO L, FILLERON T, *et al.* Circulating oxysterol metabolites as potential new surrogate markers in patients with hormone receptor-positive breast cancer: Results of the OXYTAM study[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 169: 210-218. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.06.010.
- [46] WANG C, HE H W, FANG W N. Oncogenic roles of the cholesterol metabolite 25-hydroxycholesterol in bladder cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6): 3671-3676. DOI:10.3892/ol.2020.11475.
- [47] LINSEISEN J, WOLFRAM G, MILLER A B. Plasma 7beta-hydroxycholesterol as a possible predictor of lung cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(12): 1630-1637.
- [48] MA Z J, LI Z G, WANG H, *et al.* Screening of serum oxysterol biomarkers for colon cancer by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Se Pu*, 2022, 40(6): 541-546. DOI: 10.3724/SP.J.1123.2022.01001.
- [49] OGASAWARA K, LORUSSO P M, OLSZANSKI A J, *et al.* Assessment of effects of repeated oral doses of fedratinib on inhibition of cytochrome P450 activities in patients with solid tumors using a cocktail approach[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86(1): 87-95. DOI:10.1007/s00280-020-04102-3.
- [50] LE CORNET C, JOHNSON T S, LU D L, *et al.* Association between lifestyle, dietary, reproductive, and anthropometric factors and circulating 27-hydroxycholesterol in EPIC-Heidelberg[J]. *Cancer Causes Control*, 2020, 31(2): 181-192. DOI: 10.1007/s10552-019-01259-y.
- [51] VOISIN M, DE MEDINA P, MALLINGER A, *et al.* Identification of a tumor-promoter cholesterol metabolite in human breast cancers acting through the glucocorticoid receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(44): E9346-E9355. DOI:10.1073/pnas.1707965114.
- [收稿日期] 2024-11-17 [修回日期] 2025-02-05  
[本文编辑] 向正华