肿瘤精准医学与转化研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003924

基于肿瘤免疫调控作用的胆固醇代谢研究进展

张嘉瑜[1],朱馨婷[2],韩 冷[2],张正筠[3],黄修燕[3],张 靖[4],李 婕[2],郭 澄[2],杨全军[2]
（1.上海交通大学医学院附属松江医院药剂科,上海 201600;2.上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科,
上海 200233;3.上海交通大学医学院附属第六人民医院普外科,上海 200233;
4.上海交通大学医学院附属第六人民医院消化内科,上海 200233）

【摘 要】胆固醇作为细胞膜的重要组成成分,在介导肿瘤免疫调控及药物干预方面发挥着多方面作用。胆固醇代谢失衡时,包括胆固醇代谢中间产物积累、浓度改变和调控相关信号通路,会促进炎症并抑制免疫细胞功能来影响肿瘤免疫。临床研究和临床试验结果表明,调控胆固醇代谢可抑制肿瘤生长,重塑机体免疫调控并增强抗肿瘤免疫力。深入地了解肿瘤微环境中免疫细胞及胆固醇代谢通路之间存在的关系,有助于开发靶向胆固醇代谢的新型药物。本文就胆固醇及其衍生代谢物参与调节髓源抑制性细胞、肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞以及T淋巴细胞等多种免疫细胞在肿瘤微环境中的多样性作用进行综述,讨论胆固醇代谢介导肿瘤免疫调控的作用特征及干预胆固醇改善机体免疫功能的药物研究进展,以期进一步为肿瘤免疫治疗的胆固醇调控干预提供新思路和治疗依据。

【关键词】胆固醇;巨噬细胞;$CD8^+$T;$CD4^+$T;前蛋白转化酶枯草溶菌素9
【中图分类号】R737.3;R814.42 【文献标志码】A

Research advances in cholesterol metabolism based on the role of tumor immunomodulation

Zhang Jiayu[1],*Zhu Xinting*[2],*Han Leng*[2],*Zhang Zhengyun*[3],*Huang Xiuyan*[3],*Zhang Jing*[4],*Li Jie*[2],
Guo Cheng[2],*Yang Quanjun*[2]
（*1. Department of Pharmacy,Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine;*
2. Department of Pharmacy,Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine;3. Department of General Surgery,Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine;4. Department of Gastroenterology,Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine）

【Abstract】Cholesterol,as an important component of cell membranes,plays a multifaceted role in mediating tumor immunomodulation and drug intervention. In case of cholesterol metabolic imbalance,the accumulation of cholesterol metabolic intermediates,the changes in concentrations,and the regulation of related signaling pathways can affect tumor immunity by promoting inflammation and inhibiting immune cell function. Preclinical and clinical studies have shown that controlling cholesterol metabolism can inhibit tumor growth,reshape body immune regulation,and enhance antitumor immunity. A deep understanding of the association between immune cells and cholesterol metabolic pathways in the tumor microenvironment can help to develop novel drugs targeting cholesterol metabolism. This article reviews the multifaceted role of cholesterol and its derived metabolites in the tumor microenvironment by regulating various types of immune cells such as myeloid-derived suppressor cells,tumor-associated macrophages,dendritic cells,and T-lymphocytes,as well as the characteristics of tumor immunomodulation mediated by cholesterol metabolism and the advances in pharmaceutical research on improving the immune function of the body by intervening against cholesterol,in order to further provide new ideas and a therapeutic basis for cholesterol modulation and intervention in tumor immunotherapy.

【Key words】cholesterol;macrophages;$CD8^+$ T cells;$CD4^+$ T cells;proprotein convertase subtilisin kexin type 9

作者介绍:张嘉瑜,Email:zjycn1995@163.com,
研究方向:医院药学。
通信作者:杨全军,Email:myotime@sjtu.edu.cn。
基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82272925)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20250827.1438.016
(2025-08-27)

胆固醇是一种广泛存在于动物体内的小分子脂类物质，又称胆甾醇，通过促进脂肪运输、合成胆汁酸盐、维生素D以及甾体激素维持机体的生长发育[1]。胆固醇代谢调节在免疫细胞中起着重要作用，通常与鞘脂、糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白结合形成微结构域，稳定细胞膜，调节跨膜分子运输，参与信号传导和免疫功能调控[2]。基于人流行病学数据、肿瘤基因组数据库和临床前研究数据证明，胆固醇代谢异常不仅使肥胖相关的肿瘤（胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌、黑色素瘤等）发生率明显升高，还会介导肿瘤的免疫耐受和免疫功能表型改变[3-4]。因此，胆固醇代谢调控的防治药物开发备受关注，近年来的研究发现胆固醇浓度异常及其代谢衍生物积累可介导多种先天性免疫和适应性免疫调节功能改变，如单核细胞扩增、中性粒细胞激活、造血干细胞动员和T淋巴细胞增殖[5]。本文着重介绍胆固醇代谢及其调控肿瘤免疫功能的分子机制，并对胆固醇药物干预情况进行综述，见图1。

1 胆固醇对髓系细胞的影响

髓系细胞是免疫抑制肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中的关键细胞[6]，包括经典活化的树突状细胞（dendritic cells，DCs）、肿瘤相关巨噬细胞（tumour-associated macrophages，TAMs）、单核细胞、髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）等，具有强大免疫抑制活性，在肿瘤、慢性炎症、自身免疫性疾病等多种病理情况下与免疫反应的负调控有关[7]。胆固醇通过多种途径和信号通路影响髓系细胞产生细胞因子和趋化因子，其代谢稳态失调与肿瘤的致瘤性、转移性和耐药性增强密切相关。高胆固醇水平是肿瘤发展和复发的主要危险因素，高水平胆固醇及其主要代谢产物27-羟基胆固醇（27-hydroxycholesterol，27-HC）通过驱动髓系细胞以肝X受体（liver X receptor，LXR）依赖的方式抑制淋巴细胞的增殖和细胞毒性，形成免疫抑制性微环境增加肿瘤复发和转移[8]。胆固醇还能够通过线粒体脂肪酸氧化-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸化驱动造血干细胞（hematopoietic stem cell，HSC）分化，参与HSC的维持和自我更新，干预髓系细胞的生成[9]。过量胆固醇直接增强铁变态反应抵抗力，使HSC髓系/淋巴系分化失衡，从而导致HSC的扩增和髓系细胞偏向性生成，髓系偏向性生成会引发固有免疫炎症、适应性免疫缺陷等，致使机体对感染、肿瘤、心脑血管疾病等更加易感[10]。分析胆固醇代谢对髓系细胞功能的影响在免疫监测、免疫耐受和肿瘤免疫治疗中具有重要意义。

1.1 胆固醇对巨噬细胞的影响

巨噬细胞是先天免疫系统的关键参与者，具有异质性和可塑性，可以感受到不同的刺激并触发级联翻译产生不同的表型。巨噬细胞可以极化为产生促炎细胞因子的M1表型，也可以产生抑制免疫监视并促进肿瘤生长的M2表型[11]。在TME中TAMs主要表现出M2巨噬细胞的表型特征，通过高表达精氨酸蛋白酶1（arginase 1，Arg1）、白细胞介素-10（interleukin-10，IL-10）等免疫抑制分子促进肿瘤的生长和转移[12]。

细胞内胆固醇的过度积累会导致严重的细胞功能障碍、Toll样受体（toll-like receptor，TLR）信号增强及炎症小体激活，从而引发肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6和白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）介导的炎症及骨髓、肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocyte，TIL）的产生[13]；同时TLR激活的发生会减少胆固醇外流并促进胆固醇在巨噬细胞中积累，从而增强炎症反应促进肿瘤发展。但胆固醇积累

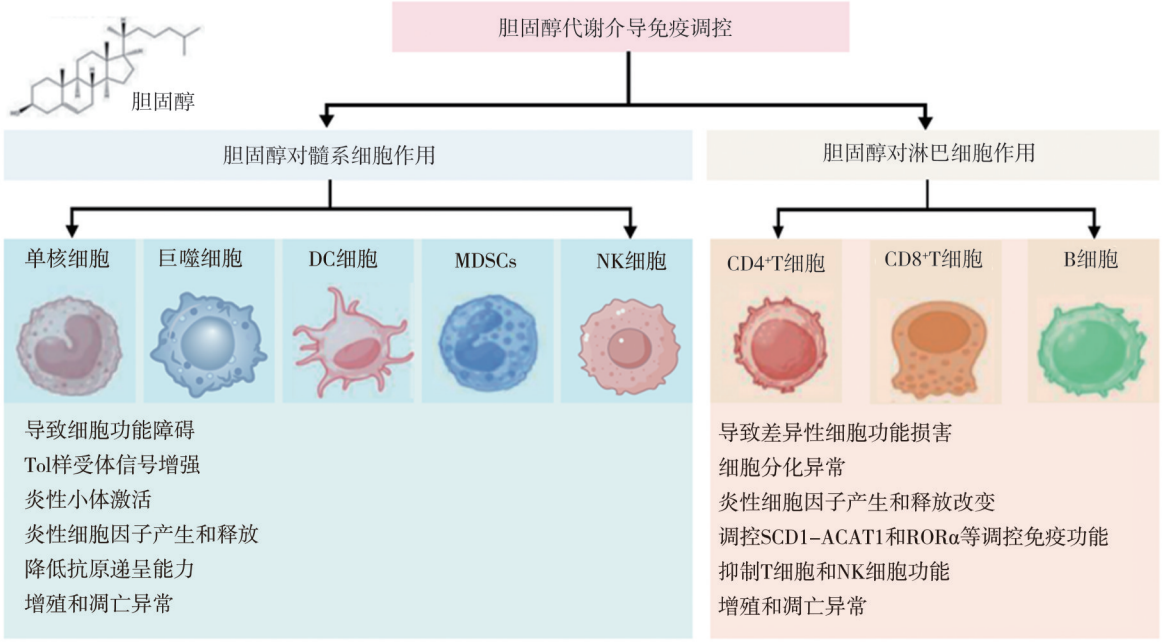


图1 胆固醇代谢对介导免疫调控的影响

也会激活LXR增加转运蛋白ATP结合盒转运蛋白A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）和G1（ATP-binding cassette transporter G1，ABCG1）的表达，将磷脂和胆固醇翻转通过细胞膜，使载脂蛋白A-I（apolipoprotein A-I，ApoA-I）活性增强，促进新积累的胆固醇通过内涵体小泡，从内质网（endoplasmic reticulum，ER）运动到内小叶[14]。ABCA1和ABCG1介导的胆固醇外排能够防止脂质在巨噬细胞中的积累。因此，胆固醇代谢和转运可以调节巨噬细胞的功能，通过抑制胆固醇合成或利用ApoA-I操纵胆固醇外流，抑制炎症小体的激活，重新恢复TAMs与T细胞相互作用介导的抗肿瘤免疫反应。多种实体肿瘤组织中诱导升高表达的胆固醇25-羟化酶（cholesterol-25-hydroxylase，CH25H）可以氧化生成25-HC，其不断积累会促进TAMs表达抑炎细胞因子和Arg1的表达[15]。卵巢肿瘤细胞促进膜胆固醇外排，导致细胞内胆固醇含量下降，炎症因子降低，巨噬细胞分化为M2样TAM形成免疫抑制微环境并刺激肿瘤进展[16]。敲除介导胆固醇外排的ABC转运体基因，可使得TAMs的肿瘤促进作用减弱并恢复其抗肿瘤免疫的能力[12]。这些结果说明巨噬细胞在TME中容易受到胆固醇及其代谢产物的操纵和重编程，靶向TAM胆固醇代谢通路是肿瘤治疗的1种潜在途径。比如靶向CH25H联合免疫检查点能够提高肿瘤免疫疗效，或者开发ApoA1武装溶瘤腺病毒介导脂质相关代谢或靶向外排酶ABCA1/G1逆转TAMs功能，开发肿瘤防治新方法[17]。

1.2 对树突细胞的影响

树突状细胞（dendritic cells，DCs）是高度特异性的抗原呈递细胞，通过检测和处理环境信号，与T细胞进行通信，是连接先天免疫和适应性免疫的关键[18]。DCs质膜上的胆固醇通过运输和组织成脂质纳米域对其成熟至关重要[19]；有研究发现，荷瘤小鼠或人类肿瘤中的异常脂质刺激及肿瘤衍生的胆固醇酯（cholesterol esters，CE）或甘油三酯通过降低细胞表面主要组织相容性Ⅰ类（major histocompatibility class Ⅰ，MHC-Ⅰ）的表达，影响DCs的抗原交叉呈递活性[20]。通过高密度脂蛋白和ApoA-I介导的胆固醇流出途径降低DCs膜上的脂质水平抑制DCs的免疫原性并降低T细胞反应。DCs中缺乏CH25H会导致肿瘤生长加速、浸润减少及瘤内$CD8^+$T细胞活化受损[21]。

肿瘤产生的氧甾醇和LXR配体会抑制CC趋化因子受体7在成熟DCs上的表达，无法将T细胞和DCs引导至淋巴器官及其内部，从而导致肿瘤免疫逃逸[22]。另外，参与胆固醇合成的角鲨烯环氧化物酶（squalene epoxidase，SQLE）在TME中的表达增加会减少DCs和浆细胞样树突状细胞的数量，导致免疫抑制环境形成和促进肿瘤生长和转移[23]。他汀类药物通过抑制羟甲基戊二酰辅酶A（3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A，HMG-CoA）还原酶，在$CD56^+$ DC样细胞亚群诱导人自然杀伤细胞（natural killer cells，NK cells）细胞的激活的过程中，下游的香叶基香叶基焦磷酸酯（geranylgeranyl pyrophosphate，GGPP）耗竭，抑制白细胞介素-2（interleukin-2，IL-2）产生，降低淋巴细胞的抗肿瘤作用[24]。基于上述研究，目前针对DCs进行脂质代谢修饰，如激活肝X受体（liver X receptor，LXR）维持胆固醇稳态、抑制角鲨烯环氧酶（squalene epoxidase，SQLE）的表达上调或抑制胆固醇/氧甾醇合成，都是免疫疗法新趋势。

1.3 胆固醇对MDSCs的影响

MDSCs是1组病理激活的高度异质性的未成熟髓系细胞，是肿瘤相关免疫抑制的关键介质。肿瘤细胞中高度表达的X-框结合蛋白1（X-box binding protein 1，XBP1）上调胆固醇的生物合成来激活MDSCs，从而引起免疫抑制[25]，通过降低肿瘤胆固醇含量可降低MDSCs丰度并触发强大的抗肿瘤反应。同时，受体相互作用蛋白激酶3缺陷会抑制MDSCs中的胆固醇合成，从而促进肿瘤浸润的MDSCs激活，表现出增强的免疫抑制活性[26]。胆固醇的合成对MDSCs的生成和分化具有重要调节作用，但具体机制仍需进一步研究。

1.4 胆固醇对NK细胞的影响

自然杀伤细胞（natural killer，NK）是先天性免疫系统的重要组成部分，而自然杀伤T（natural killer T，NKT）细胞可以识别脂质抗原介导对炎症、感染、自身免疫和肿瘤细胞的免疫反应[27]。胆固醇的过度积累，如肥胖会通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mechanistic target of rapamycin complex 1，mTORC1）/固醇调节元件结合蛋白2（sterol regulatory element-binding protein 2，SREBP2）信号激活诱导肝细胞过度分泌胆固醇，增加脂质过氧化，抑制NKT细胞功能，破坏非酒精性脂肪肝中的抗肿瘤监测，从而促进肿瘤的发展[28]。然而，也有研究发现NK细胞膜上游离胆固醇的积累会促进脂质筏形成增加，提高了NK细胞接收激活信号的能力并增强了NK细胞的抗肿瘤细胞毒性[29]。NK细胞与其他免疫细胞，如T细胞、B细胞和DCs等存在密切的相互作用，胆固醇代谢可以通过影响NK细胞的功能间接影响这些免疫细胞之间的协同作用增强机体免疫防御。

2 胆固醇对淋巴细胞的影响

TME中富含各种淋巴细胞，其中肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating iymphocytes，TILs）在肿瘤免疫的调节中发挥着重要作用[30]。低胆固醇水平会抑制T细胞增殖并引起细胞自噬和凋亡[31]。研究发现，TME中氧甾醇通过介导细胞胆固醇代谢的2个关键转录因子SREBP2和LXR通路的相互改变，以及抑制胆固醇合成中的速率抑制HMG-CoA还原酶，导致肿瘤内淋巴细胞的低胆固醇水平，异常的代谢和信号通路会驱动T细胞耗竭和功能障碍[32]。因此，胆固醇对淋巴细胞免疫功能产生复杂调控作用，进而影响肿瘤的发生发展。

2.1 胆固醇对$CD8^+$T细胞的影响

$CD8^+$T细胞在抗肿瘤免疫中起重要作用，胞内胆固醇聚集会破坏脂质代谢导致T细胞内XBP1表达上调，通过调节$CD8^+$T细胞上的免疫检查点如程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1，PD-1）和2B4的表达，或诱导分化簇36（cluster of differentiation 36，CD36），引起免疫功能紊乱[33]。硬脂酰辅酶A去饱和酶1（stearoyl-coa desaturase 1，

SCD1）是单不饱和脂肪酸合成的主要限速酶，通过减少脂肪酸氧化、增加脂质合成及增强铁死亡抵抗，促进肿瘤细胞生长。SCD1抑制剂可减少肿瘤细胞的Wnt/β-catenin通路信号传导和$CD8^+$效应T细胞（$CD8^+$ effector T，Teff）的ER应激通路产生CC趋化因子配体4（CC motif chemokine ligand 4，CCL4），DCs募集CCL4到肿瘤中并增强$CD8^+$T细胞的诱导和抗肿瘤作用[34]。联合阻断SCD1和CD36，抑制肿瘤细胞的脂质摄取和脂质合成，有效增加肿瘤内部$CD8^+$T细胞的浸润并减少调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）浸润，从而强化抗肿瘤免疫治疗[35]。同时越来越多的研究证明，Treg细胞免疫功能增强是肿瘤人群预后不良的罪魁祸首。ER跨膜酶甾醇O-酰基转移酶2在Treg细胞上的过表达会激活SREBP2-3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶-GGPP通路，使Treg细胞内总胆固醇和CE浓度过高，持续性地促进诱导Teff的衰老并抑制抗肿瘤免疫[36]。还有研究表示，阻断肿瘤分泌的成纤维细胞生长因子21使AKT-mTORC1-SREBP轴信号转导正常化并减少$CD8^+$T细胞中胆固醇的过度积累，从而恢复$CD8^+$T细胞毒作用，也可以增强$CD8^+$T细胞的抗肿瘤免疫疗效[37]。总的来说，胆固醇过多会影响$CD8^+$T淋巴细胞功能及其相关信号转导，精准控制胆固醇含量正常化对肿瘤免疫治疗具有重要意义。

2.2 胆固醇对B细胞的影响

B细胞是免疫调节的关键组成部分，B细胞介导的免疫抑制作用主要是由于调节性B细胞（regulatory B cells，Breg）通过白细胞介素-10（interleukin-10，IL-10）调控[38]。胆固醇代谢中间体GGPP可通过PI3Kδ-AKT-GSK3控制信号传导，促进Breg增多，并产生IL-10，从而驱动B细胞的免疫抑制功能[39]。细胞外胆固醇代谢作为B细胞能量和营养的来源，同时也影响着B细胞的适应性免疫反应。性别决定区Y盒9蛋白通过增加24-脱氢胆固醇还原酶的表达促进胆固醇合成导致弥漫性大B细胞淋巴瘤发生[39]。气道上皮细胞中的CH25H和25-羟基胆固醇7-α-羟化酶的明显上调促进B细胞迁移和诱导性支气管相关淋巴细胞功能异常[40]。以上研究表明胆固醇代谢失调与B细胞恶性肿瘤的发生、治疗反应和临床结果密切相关。

3 降胆固醇药物对免疫调控的影响

在肿瘤细胞中，胆固醇可以直接与细胞表面分子细胞程序性死亡-配体1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）结合增加其稳定性，并与免疫细胞表面的PD-1结合来帮助肿瘤细胞逃避免疫监视[41]。有些降胆固醇药物，如他汀类药物可以降低PD-L1水平，增强免疫系统对肿瘤的攻击，且因为肿瘤复发往往与高胆固醇血症有关，被认为是一种有益的肿瘤疗法而逐渐获得关注[42]。但不同的荟萃分析发现，使用他汀类药物降低肿瘤发病率或提高肿瘤生存率的证据不足[43]。因此，降胆固醇药物对免疫治疗的影响可能因药物种类、剂量、治疗持续时间以及患者的具体情况而有所不同，需要进行有效的联合治疗方案设计和开发。

3.1 HMG-CoA还原酶抑制剂对免疫治疗的影响

HMG-CoA还原酶抑制剂通过抑制免疫活性细胞的活化和T细胞向巨噬细胞的抗原呈递来调节免疫应答，是目前使用最广泛的降低胆固醇的药物[44]。临床使用较多的HMG-CoA还原酶抑制剂主要是他汀类药物，常用于斑块稳定、抗炎和抗血栓等，基于降胆固醇药物调节TME的胆固醇水平，因此在肿瘤免疫治疗中的治疗潜力备受关注[45]。最早评估他汀药物对协同免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）协同治疗结果的临床研究之一是Ladak K和Pope JE[46]进行的多中心观察性回顾研究。这项研究评估了各类药物对接受PD-L1靶向治疗的晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）、黑色素瘤或肾细胞癌患者的肿瘤预后的影响。多变量分析表明，他汀类药物的基线使用与客观缓解率的增加独立相关（他汀类药物使用者与非使用者；HR=1.60，95%CI=1.14~2.25，P<0.001），但与无进展生存期（progression-free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）无关。另一项荟萃分析表明，他汀类药物的使用与接受免疫治疗的NSCLC患者的PFS和OS呈正相关（他汀类药物组的中位PFS为17.57个月，非他汀类药物组为9.57个月，P<0.001），其中他汀类药物使用者组中位OS更高，差异有统计学意义（19.94个月 vs. 10.94个月，P<0.001）[47]。并且有临床试验表明，最初服用他汀类药物的卵巢癌（ovarian cancer，OC）患者OS率明显高于未服用他汀类药物的患者（危险比，0.71；95%CI=0.63~0.80，P=0.151），即使在确诊OC后才服用他汀类药物，OS率也明显更高（危险比为0.87；95%CI=0.80~0.95，P=0.411）[48]。以上临床研究表明，使用他汀类药物作为肿瘤患者的辅助治疗及预后是有效的，并且他汀类药物与其他药物的联用在肿瘤预防和治疗中具有一定潜力。

3.2 PCSK9抑制剂及其对免疫治疗的影响

前蛋白转化酶枯草溶菌素9（proprotein convertase subtilisin kexin type 9，PCSK9）是脂质代谢的关键蛋白，是1种肝源性分泌蛋白[49]。PCSK9通过调控细胞膜表面蛋白低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）表达而在治疗高胆固醇血症中发挥重要作用。单克隆抗体靶向PCSK9/LDLR相互作用包括阿利西尤单抗和依洛尤单抗等[50]。除了调节胆固醇的活性外，靶向PCSK9能够促进T细胞介导的肿瘤免疫，下调$CD8^+$T细胞LDLR水平和T细胞受体信号传导从而抑制细胞毒性T淋巴细胞的效应功能[51]。同时，研究发现抑制TME中PCSK9能提高肿瘤细胞表面MHC-I表达从而诱导$CD8^+$T细胞识别和杀伤肿瘤，并与抗PD-1疗法发挥协同作用进一步增强癌症免疫检查点的治疗效果[52]。在肠道肿瘤发生的小鼠模型中，敲除PCSK9的小鼠增加了腺瘤的形成和腺癌的发展，而PCSK9抑制剂依洛尤单抗治疗有效降低了腺癌的形成[53]。PCSK9抑制剂为肿瘤免疫治疗提供了1种新策略，特别是与ICIs联用的疗法。

3.3 降胆固醇其他类药物对免疫治疗的影响

依折麦布作为胆固醇吸收抑制剂，可通过阻断细胞内胆固醇转运蛋白1从而有效降低血清胆固醇水平来抑制肝癌

的血管生成；抑制PDGFRβ/AKT通路的活化，从而阻止三阴性乳腺癌的周期进展和肿瘤生长[54]。降胆固醇药物还有烟酸类降脂药，烟酸能激活全身脂肪细胞、巨噬细胞和各种免疫细胞上的羟基羧酸受体2（hydroxycarboxylic acid receptor 2，HCAR2）受体，烟酸激活HCAR2受体可产生独立于降脂之外的有益抗炎作用[55]。

4 小结与展望

胆固醇不仅能够直接参与免疫细胞的增殖和细胞膜生物功能，其代谢通路的变化和浓度异常还可以通过各种机制调节免疫系统，对不同疾病产生广泛的影响，包括肿瘤、动脉粥样硬化、自身免疫和遗传疾病。越来越多的研究表明，靶向胆固醇代谢通路中的关键代谢酶能够使癌细胞对其他抗肿瘤疗法敏感。肿瘤细胞通过上调ApoE及其受体从TME中夺取胆固醇，促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和转移。操纵全身胆固醇代谢可能有助于改善免疫治疗反应，在调节抗肿瘤免疫反应中起着至关重要的作用。因此，基于胆固醇代谢重编程的肿瘤靶向免疫治疗具有重要研究价值和临床意义。

值得注意的是，尽管该领域取得了令人振奋的进展，但由于胆固醇代谢网络的复杂性，对不同肿瘤的影响机制也十分复杂。在动物和细胞层面的研究中，通过抑制胆固醇代谢逆转TME中的免疫抑制，联合降胆固醇药物能够对肿瘤免疫治疗起到协同增效结果。降胆固醇药物也并非对肿瘤免疫治疗只表现出有利的一面，如他汀类药物通过抑制HMG-CoA还原酶降低血清胆固醇，反馈性刺激LDLR数量和活性增加胆固醇外源性摄取，使细胞内的胆固醇增加。未来开发基于胆固醇代谢调控的免疫治疗药物，需要基于胆固醇对于生命科学的重要价值和基础研究成果，进行有效靶向药物开发和精准医学试验设计。

参 考 文 献

[1] Zech T, Ejsing CS, Gaus K, et al. Accumulation of raft lipids in T-cell plasma membrane domains engaged in TCR signalling[J]. EMBO J, 2009, 28(5): 466-476.

[2] Shi XS, Bi YC, Yang W, et al. Ca^{2+} regulates T-cell receptor activation by modulating the charge property of lipids[J]. Nature, 2013, 493(7430): 111-115.

[3] Codini M, Garcia-Gil M, Albi E. Cholesterol and sphingolipid enriched lipid rafts as therapeutic targets in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 726.

[4] 王铭池，梁乐琦，刘永达. 基于NHANES数据库分析血脂与肾结石之间的关系[J/OL]. 中华腔镜泌尿外科杂志（电子版）2024, 18(5): 485-490.
Wang MC, Liang LQ, Liu YD. Association between blood lipid profiles and kidney stones: an analysis based on the NHANES database[J/OL]. Chin J Endourol(Electr Ed), 2024, 18(5): 485-490.

[5] Aguilar-Ballester M, Herrero-Cervera A, Vinué Á, et al. Impact of cholesterol metabolism in immune cell function and atherosclerosis[J]. Nutrients, 2020, 12(7): 2021.

[6] Yang ZL, Huo YZ, Zhou SX, et al. Cancer cell-intrinsic XBP1 drives immunosuppressive reprogramming of intratumoral myeloid cells by promoting cholesterol production[J]. Cell Metab, 2022, 34(12): 2018-2035

[7] Barry ST, Gabrilovich DI, Sansom OJ, et al. Therapeutic targeting of tumour myeloid cells[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(4): 216-237.

[8] van Vlerken-Ysla L, Tyurina YY, Kagan VE, et al. Functional states of myeloid cells in cancer[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 490-504.

[9] Ma LQ, Wang L, Nelson AT, et al. 27-Hydroxycholesterol acts on myeloid immune cells to induce T cell dysfunction, promoting breast cancer progression[J]. Cancer Lett, 2020, 493: 266-283.

[10] Bonora M, Morganti C, van Gastel N, et al. A mitochondrial NADPH-cholesterol axis regulates extracellular vesicle biogenesis to support hematopoietic stem cell fate[J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(3): 359-377.

[11] Liu CN, Liao WN, Chen J, et al. Cholesterol confers ferroptosis resistance onto myeloid-biased hematopoietic stem cells and prevents irradiation-induced myelosuppression[J]. Redox Biol, 2023, 62: 102661.

[12] 史雪珂，冯晓东. 运动调控程序性细胞死亡在肌少症防治中的研究进展[J]. 中山大学学报（医学科学版），2025, 46(5): 737-746.
Shi Xk, Feng XD. Advances on Exercise-mediated Regulation of Programmed Cell Death in the Management of Sarcopenia[J]. Journal of Sun Yat-sen University(Medical Sciences), 2025, 46(5): 737-746.

[13] Ahmad F, Rani A, Alam A, et al. Macrophage: a cell with many faces and functions in tuberculosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 747799.

[14] Groenen AG, Halmos B, Tall AR, et al. Cholesterol efflux pathways, inflammation, and atherosclerosis[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2021, 56(4): 426-439.

[15] Xiao J, Wang S, Chen LL, et al. 25-Hydroxycholesterol regulates lysosome AMP kinase activation and metabolic reprogramming to educate immunosuppressive macrophages[J]. Immunity, 2024, 57(5): 1087-1104

[16] Wang SQ, Yan W, Kong LK, et al. Oncolytic viruses engineered to enforce cholesterol efflux restore tumor-associated macrophage phagocytosis and anti-tumor immunity in glioblastoma[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4367.

[17] Hoppstädter J, Dembek A, Höring M, et al. Dysregulation of cholesterol homeostasis in human lung cancer tissue and tumour-associated macrophages[J]. EBioMedicine, 2021, 72: 103578.

[18] Yalcinkaya M, Fotakis P, Liu WL, et al. Cholesterol accumulation in macrophages drives NETosis in atherosclerotic plaques *via* IL-1β secretion[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(4): 969-981.

[19] Belabed M, Park MD, Blouin CM, et al. Cholesterol mobilization regulates dendritic cell maturation and the immunogenic response to cancer[J]. Nat Immunol, 2025, 26(2): 188-199.

[20] Zernecke A, Erhard F, Weinberger T, et al. Integrated single-cell analysis-based classification of vascular mononuclear phagocytes in mouse and human atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(8): 1676-1689.

[21] You ZY, Chi HB. Lipid metabolism in dendritic cell biology[J]. Immunol Rev, 2023, 317(1): 137-151.

[22] Beceiro S, Pap A, Czimmerer Z, et al. Liver X receptor nuclear receptors are transcriptional regulators of dendritic cell chemotaxis[J]. Mol Cell Biol, 2018, 38(10): e00534-17.

[23] Shao MW, Wang MB, Wang XL, et al. SQLE is a promising prog-

nostic and immunological biomarker and correlated with immune Infiltration in Sarcoma[J]. Medicine(Baltimore),2024,103(6):e37030.

[24] Gruenbacher G,Gander H,Nussbaumer O,et al. IL-2 costimulation enables statin-mediated activation of human NK cells,preferentially through a mechanism involving CD56$^+$ dendritic cells[J]. Cancer Res,2010,70(23):9611-9620.

[25] Yang ZL,Huo YZ,Zhou SX,et al. Cancer cell-intrinsic XBP1 drives immunosuppressive reprogramming of intratumoral myeloid cells by promoting cholesterol production[J]. Cell Metab,2022,34(12):2018-2035.

[26] Chen Y,Xu YQ,Zhao HK,et al. Myeloid-derived suppressor cells deficient in cholesterol biosynthesis promote tumor immune evasion[J]. Cancer Lett,2023,564:216208.

[27] T Ugolini A,Tyurin VA,Tyurina YY,et al. Polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells limit antigen cross-presentation by dendritic cells in cancer[J]. Cell Metab,2024,32(2):2012-2020.

[28] Yan CS,Zheng L,Jiang ST,et al. Exhaustion-associated cholesterol deficiency dampens the cytotoxic arm of antitumor immunity[J]. Cancer Cell,2023,41(7):1276-1293.

[29] Li CX,Jiang P,Wei SH,et al. Regulatory T cells in tumor microenvironment:new mechanisms,potential therapeutic strategies and future prospects[J]. Mol Cancer,2020,19(1):116.

[30] Ma XZ,Bi EG,Lu Y,et al. Cholesterol induces CD8$^+$ T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. Cell Metab,2019,30(1):143-156.

[31] Katoh Y,Yaguchi T,Kubo A,et al. Inhibition of stearoyl-CoA desaturase 1(SCD1) enhances the antitumor T cell response through regulating β-catenin signaling in cancer cells and ER stress in T cells and synergizes with anti-PD-1 antibody[J]. J Immunother Cancer,2022,10(7):e004616.

[32] Chen JY,Yu XY,Yang G,et al. Combined blockade of lipid uptake and synthesis by CD36 inhibitor and SCD1 siRNA is beneficial for the treatment of refractory prostate cancer[J]. Adv Sci (Weinh),2025,12(8):e2412244.

[33] Hu CG,Qiao W,Li X,et al. Tumor-secreted FGF21 acts as an immune suppressor by rewiring cholesterol metabolism of CD8$^+$T cells[J]. Cell Metab,2024,36(5):1168.

[34] Zhang MJ,Cui JH,Chen HY,et al. Increased SOAT2 expression in aged regulatory T cells is associated with altered cholesterol metabolism and reduced anti-tumor immunity[J]. Nat Commun,2025,16(1):630.

[35] Cerqueira C,Manfroi B,Fillatreau S. IL-10-producing regulatory B cells and plasmocytes:Molecular mechanisms and disease relevance[J]. Semin Immunol,2019,44:101323.

[36] Bibby JA,Purvis HA,Hayday T,et al. Cholesterol metabolism drives regulatory B cell IL-10 through provision of geranylgeranyl pyrophosphate[J]. Nat Commun,2020,11(1):3412.

[37] Shen Y,Zhou J,Nie K,et al. Oncogenic role of the SOX9-DHCR24-cholesterol biosynthesis axis in IGH-BCL2+ diffuse large B-cell lymphomas[J].Blood,139(1):73-86.

[38] Jia J,Conlon TM,Sarker RS,et al. Cholesterol metabolism promotes B-cell positioning during immune pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. EMBO Mol Med,2018,10(5):e8349.

[39] Almeida JS,Casanova JM,Santos-Rosa M,et al. Natural killer T-like cells:immunobiology and role in disease[J]. Int J Mol Sci,2023,24(3):2743.

[40] Belladelli F,Montorsi F,Martini A. Metabolic syndrome,obesity and cancer risk[J]. Curr Opin Urol,2022,32(6):594-597.

[41] Tang WS,Zhou JY,Yang WQ,et al. Aberrant cholesterol metabolic signaling impairs antitumor immunosurveillance through natural killer T cell dysfunction in obese liver[J]. Cell Mol Immunol,2022,19(7):834-847.

[42] Tucker B,Ephraums J,King TW,et al. Impact of impaired cholesterol homeostasis on neutrophils in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2023,43(5):618-627.

[43] Wang Q,Cao YL,Shen LJ,et al. Regulation of PD-L1 through direct binding of cholesterol to CRAC motifs[J]. Sci Adv,2022,8(34):eabq4722.

[44] Chen ZJ,Wu PY,Wang JG,et al. The association of statin therapy and cancer:a meta-analysis[J]. Lipids Health Dis,2023,22(1):192.

[45] Cardoso D,Perucha E. Cholesterol metabolism:a new molecular switch to control inflammation[J]. Clin Sci(Lond),2021,135(11):1389-1408.

[46] Ladak K,Pope JE. A review of the effects of statins in systemic sclerosis[J]. Semin Arthritis Rheum,2016,45(6):698-705.

[47] Cortellini A,Tucci M,Adamo V,et al. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice[J]. J Immunother Cancer,2020,8(2):e001361.

[48] Vos WG,Lutgens E,Seijkens TTP. Statins and immune checkpoint inhibitors:a strategy to improve the efficacy of immunotherapy for cancer?[J]. J Immunother Cancer,2022,10(9):e005611.

[49] Almeida-Nunes DL,Silvestre R,Dinis-Oliveira RJ,et al. Enhancing immunotherapy in ovarian cancer:the emerging role of metformin and statins[J]. Int J Mol Sci,2023,25(1):323-333.

[50] Oliveira EF,Santos-Martins D,Ribeiro AM,et al. HMG-CoA reductase inhibitors:an updated review of patents of novel compounds and formulations (2011-2015)[J]. Expert Opin Ther Pat,2016,26(11):1257-1272.

[51] Catapano AL,Pirillo A,Norata GD. New pharmacological approaches to target PCSK9[J]. Curr Atheroscler Rep,2020,22(7):24-30.

[52] Liu XJ,Bao XH,Hu MJ,et al. Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer[J]. Nature,2020,588(7839):693-698.

[53] Yang K,Zhu J,Luo HH,et al. Pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 promotes intestinal tumor development by activating Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3/SOCS3 signaling in Apc$^{Min/+}$ mice[J]. Int J Immunopathol Pharmacol,2021,35(11):200-210

[54] He QY,Kong LK,Shi WW,et al. Ezetimibe inhibits triple-negative breast cancer proliferation and promotes cell cycle arrest by targeting the PDGFR/AKT pathway[J]. Heliyon,2023,9(11):e21343.

[55] Volpe M,Patrono C. Bempedoic acid:a CLEAR therapeutic option for statin-intolerant patients?[J]. Eur Heart J,2023,44(21):1860-1861.

（收稿：2024-02-13；修回：2025-02-10；录用：2025-03-20）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

张嘉瑜，朱馨婷，韩　冷，等. 基于肿瘤免疫调控作用的胆固醇代谢研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(11)：1500-1505.