

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.004

· 基础研究 ·

低密度脂蛋白受体相关蛋白 11 在结直肠癌组织中的表达及其对 SW480 细胞增殖与凋亡的影响

李建凯^{1a}, 朱小辉^{1a}, 何佳欣^{1b}, 杨晨晖^{1a}, 贾彭松^{1a}, 王嘉毅^{1a}, 李咏²(1. 安阳市人民医院 a. 结直肠肛门外科; b. 放疗科, 河南 安阳 455000; 2. 重庆市綦江区人民医院 肛肠外科, 重庆 401420)

[摘要] **目的:** 探讨低密度脂蛋白受体相关蛋白 11(LRP11)在结直肠癌(CRC)组织中的表达及其对结肠癌 SW480 细胞增殖与凋亡的影响。**方法:** 利用生物信息学方法分析 TCGA 数据库中 LRP11 在 CRC 组织中的表达水平。用慢病毒感染技术分别将 sh-LRP11 及 sh-NC 质粒转染至 SW480 细胞, 采用 qPCR、WB 法检测感染后各组细胞中 LRP11 的 mRNA 和蛋白的表达, CCK-8 法、流式细胞术分别检测细胞的增殖活力、凋亡率及细胞周期分布情况, WB 法检测 SW480 细胞中 cyclin D1、BAX、Bcl-2、 β -catenin、活化 β -catenin 等蛋白的表达水平。**结果:** TCGA 数据库数据分析显示, LRP11 mRNA 在 CRC 组织中的表达水平显著高于正常组织($P<0.05$)。与 sh-NC 组比较, sh-LRP11 组 SW480 细胞的增殖活力明显降低、细胞凋亡率显著升高(均 $P<0.01$), 细胞中 BAX 表达显著升高、Bcl-2 表达显著降低(均 $P<0.01$); G0/G1 期细胞增多、S 期细胞明显减少(均 $P<0.01$), cyclin D1 的蛋白表达显著降低($P<0.01$); Wnt/ β -catenin 信号通路中 β -catenin 和活化 β -catenin 的蛋白表达均显著下降(均 $P<0.01$)。**结论:** LRP11 mRNA 在 CRC 组织中呈高表达, 干扰 LRP11 表达可抑制结肠癌 SW480 细胞增殖并促进其凋亡, 为 CRC 提供了一种潜在的治疗靶点。

[关键词] 低密度脂蛋白受体相关蛋白 11; 结直肠癌; SW480 细胞; 增殖; 凋亡; Wnt/ β -catenin 信号通路

[中图分类号] R735.3; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)09-0771-06

Expression of low-density lipoprotein receptor-associated protein 11 in colorectal cancer tissues and its effects on proliferation and apoptosis of SW480 cells

LI Jiankai^{1a}, ZHU Xiaohui^{1a}, HE Jiaxin^{1b}, YANG Chenhui^{1a}, JIA Pengsong^{1a}, WANG Jiayi^{1a}, LI Yong²(1. a. Department of Colorectal and Anal Surgery; b. Department of Radiotherapy, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, Henan, China; 2. Department of Anorectal Surgery, Qijiang District People's Hospital, Chongqing 401420, China)

[Abstract] **Objective:** To study the expression and biological function of low density lipoprotein receptor associated protein 11 (LRP11) in colorectal cancer (CRC) tissues and its effect on proliferation and apoptosis of CRC SW480 cells. **Methods:** The expression of LRP11 in CRC tissues in TCGA database was detected by bioinformatics tool. sh-LRP11 and sh-NC plasmids were transfected into SW480 cells by lentiviral infection technique, respectively. The mRNA and protein expression of LRP11 in each group of post-infection cells were detected by qPCR and WB methods, and the proliferative activity, apoptosis rate and cell cycle distribution of the cells were detected by CCK-8 and flow cytometry, respectively, and WB assay was used to detect the expression levels of cyclin D1, BAX, Bcl-2, β -catenin and active- β -catenin in the transfected cells. **Results:** As shown by TCGA database analysis, compared with normal tissues, the mRNA expression level of LRP11 in CRC tissues was significantly increased ($P<0.05$). Compared with sh-NC group, the proliferation activity of SW480 cells in sh-LRP11 group was obviously decreased ($P<0.05$), the apoptosis rate was significantly increased ($P<0.01$), and the mRNA expression of apoptosis-related protein BAX was increased ($P<0.01$), while the expression of Bcl-2 was decreased ($P<0.01$); moreover, the cells in G0/G1 phase was increased significantly and the cells in S-phase was decreased significantly (all $P<0.01$); meanwhile, the protein expression levels of cyclin D1 and β -catenin and active- β -catenin in wnt/ β -catenin signaling pathway were significantly decreased (all $P<0.01$). **Conclusion:** The mRNA expression of LRP11 is highly expressed in CRC tissues, and interfering with LRP11 expression can inhibit the proliferation and promote the apoptosis of colon cancer SW480 cells, which provides a new therapeutic target for the treatment of CRC.

[Key words] low-density lipoprotein receptor associated protein (LPR11); colorectal cancer (CRC); SW480 cell; proliferation; apoptosis; Wnt/ β -catenin signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(9): 771-776. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.004]

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(No. LHGJ20210211)

[作者简介] 李建凯(1985—),男,硕士,主治医师,主要从事结直肠肿瘤的治疗研究, E-mail: lijiankai168@sina.com

[通信作者] 李咏, E-mail: 19115655659@163.com

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第二大原因^[1]。根据 GLOBOCAN 全球癌症统计数据,2020 年新增 CRC 病例 1 880 725 例(占有所有癌症新增病例的 10.0%)和新增 CRC 死亡病例 915 880 例(占有所有癌症死亡病例的 9.4%)^[1]。CRC 的危险因素与体质指数、吸烟、食用红肉、CRC 家族史和肠易激综合征^[2]有关,50 岁以上年龄组的人患 CRC 风险较高,且预后较差^[3]。因此,深入探索 CRC 的发病机制和治疗靶点,对提高 CRC 的治疗水平具有重要意义。低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)家族是一组穿膜蛋白,可通过受体介导脂蛋白颗粒的内吞作用调节脂质代谢^[4-5]。LRP11 是 LRP 家族的新成员,可通过内吞脂蛋白颗粒调控脂质稳态,参与血管通透性调节和细胞增殖与侵袭等生命活动^[6]。研究^[7-12]显示,LRP11 在乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌等肿瘤发生和发展中发挥重要作用。然而,LRP11 在 CRC 中的作用尚未明了。本研究应用生物信息学方法分析发现 LRP11 在 CRC 组织中呈高表达,通过 RNA 干扰技术敲减 LRP11 在结肠癌 SW480 细胞中的表达,观察对 SW480 细胞增殖与凋亡的影响,旨在为开发以 LRP11 为新型的 CRC 治疗靶点提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 CRC 组织中 LRP11 mRNA 表达数据来源

GEPIA 网站(<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)是由北京大学所开发的交互式 web 服务器,专门分析相关基因的差异表达及其与癌症患者生存预后的相关性。本研究基于该数据库数据,统计数据分析 LRP11 mRNA 在 CRC 组织和正常结肠组织中的表达差异。

1.2 细胞及主要试剂

SW480 细胞购自美国模式培养物集存库。CCK-8 试剂盒(C0037)购自碧云天生物技术公司,细胞周期试剂盒(KGA512)、细胞凋亡试剂盒(KGA108)购自南京江苏凯基生物技术股份有限公司,iScript cDNA 合成试剂盒(1708891EDU)购自美国 Bio-Rad 公司,SYBR Green Premix Ex Taq™(RR420Q)购自日本 TaKaRa 公司,转染试剂购自吉凯基因生物技术国际贸易(上海)有限公司,抗 cyclin D1 抗体(货号 55506)、抗 β 连环蛋白(β -catenin)抗体(货号 8480)、抗活化 β 连环蛋白(active- β -catenin)抗体(货号 19807)均购自美国 CST 公司,抗 BAX 抗体(货号 ab32503)、抗 Bcl-2 抗体(货号 ab32124)、抗 β -actin 抗体(货号 ab8226)、抗 Lamin B1 抗体(货号 ab16048)、HRP 标记的山羊抗兔二抗(货号

ab6721)和兔抗鼠二抗(货号 ab6728)均购自英国 Abcam 公司。

1.3 细胞培养

SW480 细胞在含 100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素及 10% FBS 的 Leibovitz's L-15 培养基中,置恒温培养箱中培养。根据细胞状态及时更换新培养液,当细胞汇合度达 90% 时,弃去旧培养基,用 PBS 洗涤细胞 2 次后,加入 2 mL 0.25% 胰蛋白酶-0.02% EDTA 混合消化液,于显微镜下观察 30 s,当细胞变圆后迅速加入 2 mL 完全培养基终止消化,轻轻吹打,收集细胞。710 \times g、4 $^{\circ}$ C 离心 5 min,弃去上清,用完全培养基轻轻吹打重悬细胞,分瓶培养 48 h。

1.4 慢病毒质粒构建及转染

根据 RNAi 序列设计原则,针对目的基因 LRP11 的序列设计靶点序列,合成含有靶点和酶切位点的 DNA 序列。sh-LRP11 质粒序列为 5'-CCGGGC ATGGTACTATAGTTAATCGAGTTAACTATAGT ACCATGCTTTTG-3')、sh-NC 对照质粒序列为 5'-CCGGCAACAAGATGAAGAGCACCAACTCGA GTTGGTGCTCTTCATCTTGTGTTTTTTG-3'。利用慢病毒载体 pLK0.1puro-U6 提高转染效率,慢病毒被包装并在 HEK293T 细胞中扩增。根据制造商的说明,将 20 μ g 载体质粒、15 μ g pHelper1.0 和 10 μ g pHelper 2.0 载体质粒与相应体积的转染试剂混合均匀后感染 SW480 细胞。实验分为 sh-LRP11 组、sh-NC 组及空白对照组(对照组)。qPCR 法验证转染成功后,进行后续实验。

1.5 qPCR 法检测 SW480 细胞中 LRP11 mRNA 的表达水平

利用 TRIzol 试剂从 SW480 细胞中提取总 RNA,并逆转录为 cDNA,采用 qPCR 法检测 LRP11 mRNA 水平。引物序列:LRP11 上游引物为 5'-GGATTGAAG AAAGACTTGGC-3',下游引物为 5'-GCACTT TCAAATTGATGGGT-3';GAPDH 上游引物为 5'-AAT GAATGGGCAGCCGTTA-3',下游引物为 5'-TGT AAACCATGTAGTTGAGGT-3'。PCR 反应条件:37 $^{\circ}$ C 2 min,95 $^{\circ}$ C 5 min;95 $^{\circ}$ C 10 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环。以 GAPDH 为内参照基因,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因 mRNA 表达量。

1.6 CCK-8 法检测 SW480 细胞的增殖能力

取各组对数生长期 SW480 细胞,接种到 96 孔板(1 \times 10⁴个/孔)中,每组设 3 个复孔。培养 24、48、72 h 后,PBS 冲洗 3 次,每孔添加 100 μ L 含 10% CCK-8 工作液的培养基,轻轻摇晃均匀,放入细胞培养箱培养 2 h 后,通过酶标仪检测波长 450 nm 处的各孔细胞的光密度(D)值,并进行相应的比较分析。

1.7 流式细胞术检测 SW480 细胞的凋亡水平和细胞周期分布

细胞凋亡检测:取各组对数生长期的 SW480 细胞,用不含 EDTA 的胰蛋白酶处理细胞,离心后弃上清液。加入 0.5 mL 染色缓冲液重悬细胞,加入 5 μ L FITC 染液和 5 μ L PI 染液,轻柔吹打混合均匀,室温条件下避光处理 15 min,上流式细胞仪进行检测。

细胞周期检测:取对数生长期的各组细胞,离心后弃上清液,70%冷乙醇重悬,4 $^{\circ}$ C 固定过夜。离心后收集细胞,PBS 洗 2 次,0.4 mL PBS 重悬细胞,加入 3 μ L RNase-A 至终质量浓度约为 50 μ g/mL,37 $^{\circ}$ C 水浴消化 30 min,加 PI 约 50 μ L 至终质量浓度约为 65 μ g/mL,4 $^{\circ}$ C 冰浴中避光染色 30 min;300 目尼龙网过滤后,上机检测和分析。

1.8 WB 法检测 SW480 细胞中 cyclin D1、BAX、Bcl-2、 β -catenin、活化 β -catenin 等蛋白的表达

取各组对数生长期细胞,在 RIPA 裂解缓冲液中裂解细胞并制备总细胞裂解物,进行 SDS-PAGE 分离蛋白质,并转移到 PVDF 膜上。用 5% 脱脂牛奶中封闭 2 h 后,加入稀释比例均为 1:1 000 的 cyclin D1、BAX、Bcl-2、 β -catenin、活化 β -catenin 及 lamin B1 一抗,4 $^{\circ}$ C 下处理过夜。TBST 洗涤 3 次后,加入稀释比例为 1:10 000 的 HRP 标记的山羊抗兔或兔抗鼠二抗,室温下处理 1 h,用 BIORAD ChemiDoc XRS+ 化学发光成像系统成像,用 Image J 软件分析蛋白质条带的灰度值。

1.9 统计学处理

qPCR、CCK-8、流式细胞术、WB 等实验均独立重复 3 次。采用 Graphpad Prism 8 软件进行数据分析与作图,Adobe Illustrator CC 2019 软件进行整理合图。呈正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间统计学差异采用单因素方差分析和 Tukey's 检验。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LRP11 mRNA 在 CRC 组织中呈高表达

通过生物信息学方法分析 TCGA 数据库中 275 例结肠癌与 349 例正常组织、92 例直肠癌与 318 例正常组织中 LRP11 mRNA 表达水平,发现结肠癌、直肠癌组织中 LRP11 mRNA 表达水平均显著高于正常组织(图 1,均 $P<0.05$)。结果表明,CRC 组织中 LRP11 mRNA 呈高表达。

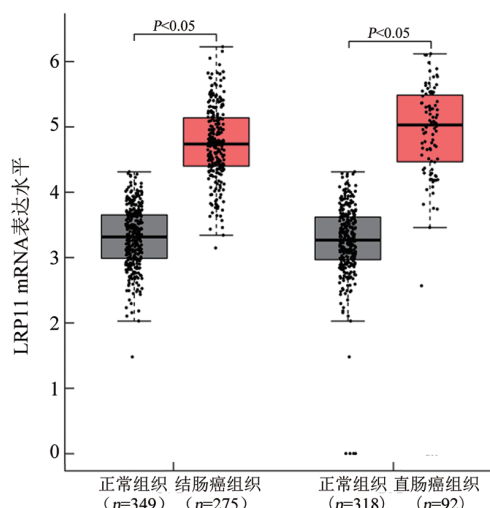
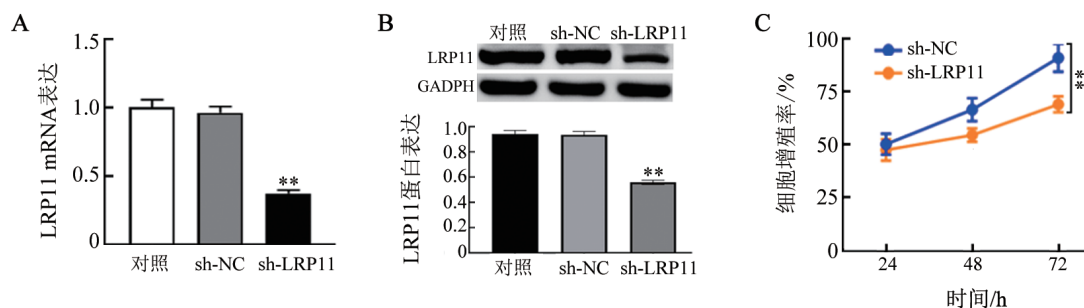


图 1 LRP11 在 CRC 组织和正常组织中的表达

2.2 敲减 LRP11 表达可降低 SW480 细胞的增殖能力

qPCR(图 2A)和 WB(图 2B)法检测结果显示,与对照组和 sh-NC 组比较,sh-LRP11 组 SW480 细胞 LRP11 mRNA 和蛋白表达均显著降低(均 $P<0.01$),表明在 SW480 细胞中成功敲减 LRP11,可以进行后续功能实验。CCK-8 实验结果(图 2C)显示,sh-LRP11 组细胞增殖率较 sh-NC 组明显降低($P<0.01$)。结果表明,敲减 LRP11 表达可显著降低结肠癌细胞的增殖能力。



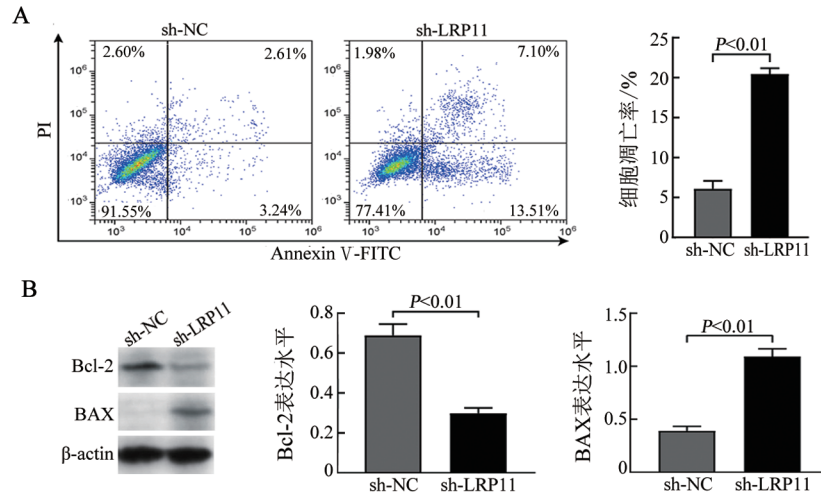
A: qPCR 法检测 LRP11 mRNA 的表达; B: WB 法检测 LRP11 蛋白的表达; C: CCK-8 法检测 SW480 细胞增殖活力。与对照组或 si-NC 组比较, ** $P<0.01$ 。

图 2 敲减 LRP11 对 SW480 细胞增殖活力的影响

2.3 敲减LRP11可促进结肠癌SW480细胞凋亡

流式细胞术检测结果(图3A)显示,与sh-NC组相比,sh-LRP11组SW480细胞凋亡率显著升高($P<0.01$)。WB法检测结果(图3B)显示,与sh-NC组

相比,sh-LRP11组SW480细胞促凋亡分子BAX蛋白表达显著升高、抑制凋亡分子Bcl-2蛋白表达显著下降(均 $P<0.01$)。结果表明,结肠癌SW480细胞中LRP11低表达后促进细胞凋亡。



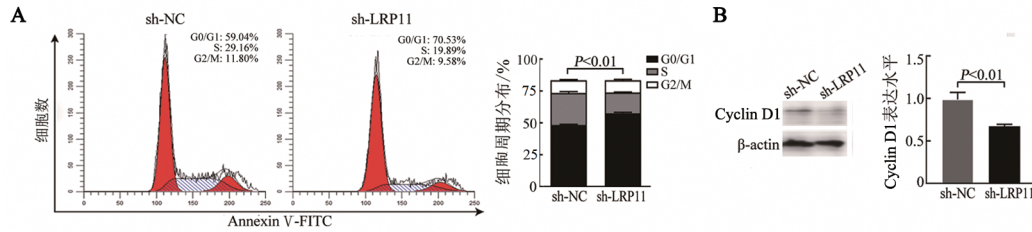
A: 流式细胞术检测SW480细胞凋亡率; B: WB法检测凋亡相关蛋白BAX和Bcl-2的表达

图3 敲减LRP11对SW480细胞凋亡的影响

2.4 敲减LRP11可阻滞SW480细胞于G0/G1期

流式细胞术检测结果(图4A)显示,与sh-NC组相比,sh-LRP11组SW480细胞周期被阻滞于G0/G1期,S期细胞明显减少($P<0.01$)。WB实验结果

(图4B)显示,与sh-NC组相比,sh-LRP11组的SW480细胞中cyclin D1表达水平显著降低($P<0.01$)。由此可见,敲减LRP11可延缓结肠癌SW480细胞的细胞周期,从而抑制细胞的增殖。



A: 流式细胞术检测SW480细胞周期分布情况; B: WB检测周期蛋白cyclin D1的表达水平

图4 敲减LRP11对SW480细胞细胞周期的影响

2.5 LRP11可能参与Wnt/β-catenin信号通路的调控

WB实验结果(图5)显示,与sh-NC组相比,sh-LRP11组SW480细胞中β-catenin和活化β-catenin

蛋白表达水平均显著降低(均 $P<0.01$)。结果表明,LRP11可能通过Wnt/β-catenin信号调控CRC细胞的增殖、细胞周期与凋亡。

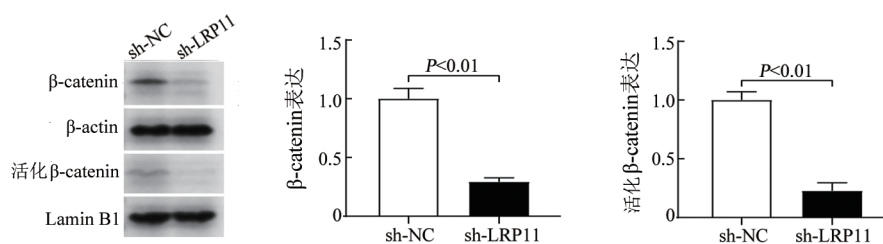


图5 敲减LRP11对SW480细胞中Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达的影响

3 讨论

CRC 是全球第三大常见、第二大致死性恶性肿瘤^[1]。饮酒、吸烟、摄入不足和肥胖, 这些因素是 CRC 发病率和病死率升高的主要原因^[13]。CRC 是一组异质性肿瘤, 因患者的基因变异、年龄、家族史、种族、生活方式等造成的临床结果差异较大^[14]。随着筛查的普及和手术方式的完善, CRC 患者的总体生存期随着时间的推移而提高, 目前 5 年的总体生存率为 65%^[15]。由于其复发频繁、转移早、抗放疗及化疗等恶性特点, 晚期肿瘤患者的预后较差。由于现有分子标志物的预测能力非常有限^[16], 因此探索具有较大潜力的新型预后分子及诊断标志物具有重要意义。

LRP 家族是一种细胞表面蛋白, 属于一种内吞性受体, 可与结构功能不同的配体相互结合, 从而介导多种生理病理过程。研究结果^[17-18]表明, LRP 与肝癌、白血病、肺癌、乳腺癌、CRC 和前列腺癌等多种癌症存在相关性。先前的研究^[19]表明, 前列腺癌 PC3 细胞的低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 反馈调控的缺失提供了额外的能量来源, 以促进癌细胞无限制的增殖。同时, 当他汀类药物诱导 LDLR 时, LDLR 可抑制前列腺癌细胞的增殖。LDLR 激活细胞增殖、信息传递及细胞转导的信号通路; LDLR 具有原生效应, 并通过增强肿瘤细胞的迁移促进增殖和癌症进展^[20-21]。

LRP11 是 LRP 家族中的一员, 可通过内化某些基质蛋白和生长因子而调控肿瘤微环境, 进而参与调节与肿瘤细胞增殖、转移有关的信号转导。LRP11 已被证明与多种类型肿瘤的发生发展有关^[7-12]。然而, LRP11 在 CRC 中的作用及其机制尚未明了。本研究利用生物信息学方法分析 TCGA 数据库中相关数据发现, LRP11 在 CRC 组织中呈高表达; 进一步研究发现, 下调 LRP11 表达后可以观察到结肠癌 SW480 细胞的增殖活力受到明显抑制, 细胞凋亡率明显增高, 处于细胞周期 G0/G1 的细胞明显增多、S 期细胞明显减少, 细胞中凋亡及细胞周期相关蛋白的表达也受到影响, 促凋亡分子 BAX 的蛋白表达水平明显上升, 抑制凋亡分子 Bcl-2 的蛋白表达水平则明显下降, 同时细胞周期蛋白 cyclin D1 表达水平降低。

研究^[15]发现, 在宫颈癌、乳腺癌、前列腺癌、肝细胞癌、视网膜母细胞瘤等多种肿瘤中, LRP 5/6/8 可激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 导致细胞周期进程加快, 最终促进肿瘤的发生发展。本研究通过敲低 SW480 细胞中 LRP11 表达发现, β -catenin 和活化 β -catenin 的蛋白表达水平均显著降低, 由此说明 LRP11 也参

与 CRC 的进展。

综上所述, 本研究结果表明, 敲降 LRP11 表达后的 SW480 细胞的增殖率显著降低、凋亡率显著升高, 且 LRP11 参与 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控, 有可能成为潜在的 CRC 治疗新靶点。但本研究并未揭示 LRP11 抑制细胞增殖并促进凋亡的具体机制, 且调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的具体作用亦未阐明, 有待今后进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] RAWLA P, SUNKARA T, BARSOUK A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors[J]. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(2): 89-103. DOI: 10.5114/pg.2018.81072.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, *et al.* Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- [4] MAY P, WOLDT E, MATZ R L, *et al.* The LDL receptor-related protein (LRP) family: an old family of proteins with new physiological functions[J]. *Ann Med*, 2007, 39(3): 219-228. DOI: 10.1080/07853890701214881.
- [5] CHUNG N S, WASAN K M. Potential role of the low-density lipoprotein receptor family as mediators of cellular drug uptake[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(9): 1315-1334. DOI: 10.1016/j.addr.2003.12.003.
- [6] GAN S S, YE J Q, LI J, *et al.* LRP11 activates β -catenin to induce PD-L1 expression in prostate cancer[J]. *J Drug Target*, 2020, 28(5): 508-515. DOI: 10.1080/1061186X.2019.1687710.
- [7] WANG Y, HAN S, YOU X W, *et al.* The role of low density lipoprotein receptor-related protein 11 as a tumor promoter in cervical cancer[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 8081-8093 [2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719843/>. DOI: 10.2147/CMAR.S211912.
- [8] ZHU C M, ZHANG S Y, LIU D, *et al.* A novel gene prognostic signature based on differential DNA methylation in breast cancer [J/OL]. *Front Genet*, 2021, 12: 742578[2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8693898/>. DOI: 10.3389/fgene.2021.742578.
- [9] 米卫国, 张伟, 刘建军, 等. 低密度脂蛋白受体相关蛋白 LRP11 在乳腺癌组织中的表达水平及生物学意义[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(21): 5053-5056. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.21.051.
- [10] 曹晓丽, 苏世文, 贾英. LRP11 在宫颈癌中表达及其与 HPV 感染和肿瘤进展的关系[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(1): 25-30. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2021.01.005.
- [11] 王颖. LRP11 在宫颈癌发生发展中的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020. DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2019.000365.
- [12] 李景岗. 基于 TCGA 数据库研究 LRP11 在乳腺癌中的表达及与预后的关系[J]. *医学食疗与健康*, 2020, 18(18): 68-69.

- [13] ISLAMI F, GODING SAUER A, MILLER K D, *et al.* Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 31-54. DOI: 10.3322/caac.21440.
- [14] ROERINK S F, SASAKI N, LEE-SIX H, *et al.* Intra-tumour diversification in colorectal cancer at the single-cell level[J]. *Nature*, 2018, 556(7702): 457-462. DOI: 10.1038/s41586-018-0024-3.
- [15] ROSLAN Z, MUHAMAD M, SELVARATNAM L, *et al.* The roles of low-density lipoprotein receptor-related proteins 5, 6, and 8 in cancer: a review[J/OL]. *J Oncol*, 2019, 2019: 4536302[2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457291/>. DOI: 10.1155/2019/4536302.
- [16] 岳源, 李西川, 张春泽. 结直肠癌分子分型的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(10): 1037-1040. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.012.
- [17] KIMBUNG S, LETTIERO B, FELDT M, *et al.* High expression of cholesterol biosynthesis genes is associated with resistance to statin treatment and inferior survival in breast cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59640-59651[2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312337/>. DOI: 10.18632/oncotarget.10746.
- [18] HUANG J F, LI L N, LIAN J H, *et al.* Tumor-induced hyperlipidemia contributes to tumor growth[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(2): 336-348. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.020.
- [19] FURUYA Y, SEKINE Y, KATO H, *et al.* Low-density lipoprotein receptors play an important role in the inhibition of prostate cancer cell proliferation by statins[J/OL]. *Prostate Int*, 2016, 4(2): 56-60[2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4916060/>. DOI: 10.1016/j.pmi.2016.02.003.
- [20] JIANG L, JIANG S S, LIN Y B, *et al.* Combination of body mass index and oxidized low density lipoprotein receptor 1 in prognosis prediction of patients with squamous non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22072-22080. DOI: 10.18632/oncotarget.4299.
- [21] GUILLAUMOND F, BIDAUT G, OUAISSI M, *et al.* Cholesterol uptake disruption, in association with chemotherapy, is a promising combined metabolic therapy for pancreatic adenocarcinoma[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(8): 2473-2478[2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345573/>. DOI: 10.1073/pnas.1421601112.

[收稿日期] 2023-06-29

[修回日期] 2023-08-07

[本文编辑] 党瑞山