



· 综述 ·

# 肺癌相关异常脂代谢的研究进展

张翠翠, 秦婷婷, 孟昭婷 综述, 李凯 审核

天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤内科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肺癌中心, 天津 300060

[摘要] 在对肺癌发生、发展及治疗的研究中发现, 其脂代谢与上述过程均有密切关系。分析脂代谢与肺癌的关系, 可能有助于准确诊断肺癌、预测疗效及评估预后, 并开发基于肿瘤脂代谢的治疗药物。对肺癌患者的血脂表现特点、与疗效的关系及可能影响脂代谢的药物进行了综述, 以期为临床工作提供参考。

[关键词] 肺癌; 脂代谢; 相关性

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.01.010

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)01-0076-05

**Research advances in abnormal lipid metabolism of lung cancer** ZHANG Cuicui, QIN Tingting, MENG Zhaoting, LI Kai (Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Lung Cancer Center, Tianjin 300060, China)

Correspondence to: LI Kai E-mail: likai\_fnk@163.com

[Abstract] Recent study has found that lipid metabolism has close relation to the occurrence, development and therapy of lung cancer and gradually becomes a hot topic in cancer cell metabolism. Analyzing the relationship between lipid metabolism and lung cancer may be helpful for accurate diagnosis, prediction of therapeutic efficacy and estimation of prognosis. Additionally, it is possible to develop drugs for tumor lipid metabolism. Therefore, this paper reviewed the characteristics of blood lipid in patients with lung cancer, their relationship to therapeutic efficacy and the medicines for lipid metabolism. This can provide reference for treatment targeting lipid metabolism in lung cancer.

[Key words] Lung cancer; Lipid metabolism; Correlation

近年来, 有研究<sup>[1]</sup>提出了肿瘤是全身性疾病的概念, 认为其发生、发展过程受多种代谢影响。其特征之一是代谢重编程, 即肿瘤细胞为支持自身快速增殖而改变其代谢碳水化合物、脂质和蛋白质的能力。肿瘤细胞具有适应环境的能力, 即使在营养缺乏的情况下, 也可表现出不被调控的生长。目前其与脂质代谢的关系开始受到重视, 新生脂肪增加被认为是许多侵袭性肿瘤的新特征。脂代谢水平在不同肿瘤发生、发展过程中变化各异, 患者血脂水平的变化有可能对评估疾病变化、疗效及预后提示意义。Sung等<sup>[2]</sup>指出, 有足够证据表明, 血脂与13种癌症风险之间存在因果关系。血脂一般指血浆中胆固醇、类脂(磷脂、糖脂、固醇脂等)和甘油三

酯的总称, 血浆脂蛋白则是由载脂蛋白和多种脂类组成的分子复合物。脂质代谢是脂质在体内吸收、消化、合成、分解和代谢等的生理过程<sup>[3]</sup>, 其异常多表现为血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白异常升高或高密度脂蛋白异常降低等高脂血症性变化<sup>[4]</sup>。肺癌是目前全世界发病率及病死率较高的恶性肿瘤之一, 占全球癌症相关死亡率的20%<sup>[5]</sup>。脂质代谢对其发生、发展的影响如何? 本文就肺癌相关异常脂代谢的研究进展作一综述。

## 1 高脂饮食与肺癌的关系

高脂饮食给人体带来的危害是多方面的, 也容易使癌症患病率升高。近年来有学者研究了高脂饮食与肺癌的关系, 2017年Yang等<sup>[6]</sup>研究了

总的膳食脂肪、特定类型的膳食脂肪与肺癌风险之间的联系，利用COX回归模型对来自美国、欧洲和亚洲的10组前瞻性群组的数据进行汇总分析后发现，与低脂饮食者相比，总饱和脂肪酸摄入量较多的人更易罹患肺癌，研究者还认为不饱和脂肪酸摄入量较多者肺癌发病风险降低，且通过调整脂肪酸摄入（用多不饱和脂肪酸代替饱和脂肪酸）可能减少肺癌发病风险，特别是吸烟人群罹患鳞状细胞癌和小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）的风险；如果用不饱和脂肪酸替代饱和脂肪酸中5%的热量，SCLC和鳞状细胞癌的风险会分别降低16%和17%。由此可见，减少饱和脂肪酸的摄入量不但可以预防心脑血管疾病，还可能降低肺癌的发生风险。

## 2 血脂中不同成分在罹患肺癌时的表现

### 2.1 血清胆固醇

人体内胆固醇来源有两种途径：体内合成和从食物中吸收。肝脏是体内合成、贮存和供给胆固醇的主要器官，其在血清中分为两部分，即与脂肪酸结合的胆固醇酯和游离胆固醇，前者约占总胆固醇的2/3。胆固醇是一种重要的细胞膜组分，维持着脂质双层的流动性、构成脂筏以及参与信号转导。随着人类生活及饮食方式的改变，高胆固醇血症患者急剧增多。近年来，胆固醇与恶性肿瘤的相关性逐渐成为关注热点。有研究<sup>[7-8]</sup>表明，血液总胆固醇水平与肺癌发生呈负相关。Fiorenza等<sup>[9]</sup>研究了包括肺癌在内的多种恶性肿瘤后发现，大部分恶性肿瘤患者的血脂代谢特征一般为低密度和高密度脂蛋白胆固醇均低于健康人群，而甘油三酯相对较高。张国华<sup>[10]</sup>的研究也发现，肺癌患者血清总胆固醇较正常者低，而化疗后明显升高，推测可能是周围环境的低密度胆固醇影响了免疫细胞细胞膜的稳定性，进而减弱自身防御机能，使总体免疫力下降而导致癌症发生。Sag等<sup>[11]</sup>研究发现，敲除调控胆固醇流出的分子三磷酸结合盒转运体G1能够促进巨噬细胞向M1型转化，具有更强的抗肿瘤活性。Yang等<sup>[12]</sup>的研究结果则表明，通过抑制CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的胆固醇酯化酶乙酰辅酶A乙酰转移酶1的功能，可促进CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的活化，增

强其杀伤肿瘤细胞的功能。秦文昊<sup>[13]</sup>则通过动物实验证实，高胆固醇可促使自然杀伤（natural killer, NK）细胞发挥抗肿瘤作用。

### 2.2 血清甘油三酯

甘油三酯是长链脂肪酸和甘油形成的脂肪分子，是血脂中最主要的一种。已有多项研究证实，恶性肿瘤的发病率和死亡率均与血脂异常有关。一项在奥地利健康人群中进行的大型队列研究<sup>[14]</sup>证实，较高的血清甘油三酯浓度可增加肺癌的发病风险。甘油三酯可能通过以下途径影响肺癌的发展：① Ackerman等<sup>[15]</sup>研究发现，低氧和脂肪酸代谢能为肿瘤提供赖以生存的微环境，具有促进肿瘤进展的作用。目前已在多种癌症中发现脂肪酸合成酶的增多，且有研究<sup>[16-18]</sup>报道，其增加可引起化疗药物的耐药。② 影响细胞膜的流动性，甘油三酯所含的脂肪酸是磷脂的组成成分，而细胞膜流动性主要取决于胆固醇与磷脂的比例及磷脂不饱和脂肪酸的含量，即细胞膜磷脂成分影响细胞膜的运动性和流动性。肿瘤细胞具有无限生长的特点，与正常细胞相比，其细胞膜的膜磷脂中单不饱和脂肪酸（主要是油酸）含量相对较高，而饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸含量较少，因此膜的流动性较强。磷脂组成成分含量的改变所引起的膜流动性降低是导致肿瘤浸润力下降的重要因素。③ 影响机体免疫功能，Sun等<sup>[19]</sup>的研究指出，过多脂肪可导致NK细胞构成的免疫监视系统失效。另有研究<sup>[20]</sup>证实，在肿瘤患者中，相当一部分树突状细胞（dendritic cell, DC）的脂质含量增加，特别是甘油三酯。DC是目前发现的功能最强的抗原递呈细胞，也是唯一能够激活初始型T细胞的专职抗原递呈细胞。据报道，肺癌患者外周血DC数量明显减少，且其内脂质累积，致使抗原呈递功能降低；而DC内脂质积累与癌症进展和转移风险一致<sup>[20]</sup>。但解宝泉等<sup>[21]</sup>通过对202例老年肺癌（94例接受化疗，108例未接受化疗）与80名健康体检者的对照研究发现，肺癌组甘油三酯血清水平与对照组比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），肺癌未化疗组血清甘油三酯与肺癌化疗组比较差异无统

计学意义 ( $P>0.05$ ), 张国华<sup>[10]</sup>的研究也得出相似的结论。但Wang等<sup>[22]</sup>研究发现, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者接受安罗替尼治疗后出现高甘油三酯血症的比例显著高于对照组, 且此类患者无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 均较长, 差异有统计学意义。这提示肺癌患者在接受不同的治疗后, 血脂甘油三酯的变化也不相同, 其疗效预测及预后判断的作用还有待进一步研究。

### 2.3 血清脂蛋白水平及载脂蛋白水平

有研究<sup>[23]</sup>表明, 肿瘤患者血清甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白、脂质过氧化终末产物丙二醛水平增高, 高密度脂蛋白水平降低。Kucharska-Newton等<sup>[24]</sup>研究发现, 肺癌的患病率与低高密度脂蛋白水平存在一定程度的相关性。Shi等<sup>[25]</sup>研究发现, 载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) A-1和C-III在SCLC中的表达与在NSCLC和正常肺组织中的表达有显著差异, 且与SCLC的复发有关, 术前新辅助化疗患者ApoA-1的表达明显降低, ApoC-III和ApoE的表达增加, 但ApoA-1、ApoC-III和ApoE的表达水平与SCLC分期无关。这提示ApoA-1和ApoC-III可作为SCLC鉴别诊断和疗效预测的指标, ApoA-1、ApoC-III和ApoE可用于监测化疗效果。

### 3 调节脂代谢药物对肺癌疗效的影响

有研究<sup>[26]</sup>显示, 他汀类药物可通过降低肺癌细胞系的增殖和迁移能力、增加细胞凋亡而发挥抗癌作用。Ung等<sup>[27]</sup>在一项回顾性队列研究中发现, 使用他汀类药物可以降低鳞癌及腺癌患者的死亡率。临床前研究数据显示, 他汀类药物具有抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡及抑制血管生成等作用, 并可以通过作用于多种信号转导通路发挥抗癌作用。有研究<sup>[29]</sup>显示, 洛伐他汀可以降低基质金属蛋白酶-9的表达, 从而减少肿瘤细胞的侵袭。对胰腺癌细胞系的研究<sup>[30]</sup>表明, 3-羟[基]-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂通过阻止香叶基乙酰化而影响RhoA的激活, 反过来抑制表皮生长因子诱导的侵袭。因此, 推

测他汀类药物可能在抑制肿瘤生长及预防肿瘤转移中发挥作用。但Leigh等<sup>[31]</sup>的研究结果却显示, 他汀类药物的应用并不能降低肺癌患者脑转移的发生率。而其是否仅能抑制肿瘤细胞的生长而不能阻止其向远处转移呢? Mehta等<sup>[32]</sup>研究发现, 洛伐他汀抑制结肠癌细胞的体外生长、侵袭和迁移, 但不抑制肿瘤细胞的跨内皮细胞迁移。另外, 胆固醇调节元件结合蛋白是重要的转录因子, 通过调控内源性胆固醇、脂肪酸、甘油三酯和磷脂合成酶的表达来调控脂质平衡。在肺癌细胞系中使用胆固醇调节元件结合蛋白抑制剂后其对吉非替尼的敏感性增加, 这一结论也在动物模型中得到了验证<sup>[33]</sup>。临床研究<sup>[34]</sup>也发现, 他汀类药物联合表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂治疗NSCLC可延长PFS, 降低死亡率。在心血管疾病患者中使用辛伐他汀 (40~80 mg, 每天1次) 可以增强贝伐单抗抗结直肠癌的血管生成作用<sup>[35]</sup>。Omori等<sup>[36]</sup>的研究表明, 他汀类药物可以提高既往接受过纳武利尤单抗治疗的晚期NSCLC患者的生存率, 推迟治疗失败发生时间。然而, 也有研究<sup>[37]</sup>表明, 在SCLC患者中普伐他汀的应用并不能提高标准治疗方案的疗效。以上证据提示调脂类药物有可能成为一种令现有抗肿瘤药 (靶向治疗、抗血管生成治疗、免疫治疗等) 增敏的新药, 但其作用因他汀类药物和肺癌的具体类型以及所选择的治疗方式而异。因此, 在肺癌的治疗中如何选择调脂药物还有待进一步研究。

### 4 抗肿瘤药物-安罗替尼对脂代谢的影响

安罗替尼治疗NSCLC患者的Ⅲ期临床研究 (ALTER 0303, NCT02388919)<sup>[22]</sup>结果显示, 治疗后血清中甘油三酯、胆固醇和低密度脂蛋白的水平比安慰剂组明显升高, 其高甘油三酯血症、高胆固醇血症和高低密度脂蛋白血症的发生率分别为44.56%、41.84%和21.09%, 而安慰剂组却分别为23.78%、13.99%和7.69%, 发生高脂血症者的PFS和OS均显著延长。任静<sup>[38]</sup>通过动物实验发现, 与对照组相比, 安罗替尼处理组小鼠胆固醇、低密度脂蛋白含量均显著升高, 甘油三酯也有升高的趋势, 而高密度脂蛋白无明显变

化,进一步研究发现,安罗替尼可下调肝脏低密度脂蛋白受体表达,减少低密度脂蛋白摄取,同时,还可能通过抑制一磷酸腺苷依赖的蛋白激酶磷酸化,上调3-羟[基]-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶的表达;安罗替尼可能通过这两种机制导致高胆固醇血症,说明其在发挥抗肿瘤作用时也影响着患者脂代谢的过程,且血脂变化有可能成为预测其疗效的指标之一。

## 5 小结

在恶性肿瘤的发生、发展过程中,为满足其快速增殖的需求,肿瘤细胞会尽其所能地获取和消耗营养物质。血脂中的脂类在体内的主要功能是储存能量,同时也是细胞膜的主要组成成分和细胞生理活动的重要信号分子,与肿瘤的发生、发展有着十分密切的关系。肺具有强大的脂质代谢能力,肺癌细胞增殖活跃,并伴有毛细血管增多,使肺的脂质代谢异常活跃,血脂水平与肺癌的发生、发展有着更为密切的关系。因此监测血脂水平对肺癌的疾病进展及预后可能有一定的预测价值。随着他汀类药物的使用,胆固醇代谢在癌症中的作用再次引起学者的兴趣,部分临床研究证实了他汀类药物对各种类型的恶性肿瘤的预防作用,以及其与抗肿瘤药物(包括靶向药物、抗血管生成药物及免疫药物等)共同使用可使患者获益更多,但尚未在大型的临床研究中得到确认。进一步了解肿瘤脂代谢在肿瘤发生、发展和侵袭转移中的作用,有利于研发出更多有效低毒的肿瘤代谢药物,单独或联合其他抗肿瘤药物用于临床,为肿瘤患者提供更多的选择。

## [参 考 文 献]

- [1] AL-ZOUGHBI W, HUANG J, PARAMASIVAN G S, et al. Tumor macroenvironment and metabolism [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(2): 281–295.
- [2] SUNG H, SIEGEL R L, TORRE L A, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(2): 88–112.
- [3] HARDIE D G. AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease [J]. *J Intern Med*, 2014, 276(6): 543–559.
- [4] ZHU J, XU K, ZHANG X, et al. Studies on the regulation of lipid metabolism and its mechanism of the iridoids rich fraction in *Valeriana jatamansi* Jones [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1891–1898.
- [5] ROOINTAN A, AHMAD M T, IBAHIM W S, et al. Early detection of lung cancer biomarkers through biosensor technology: a review [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 164: 93–103.
- [6] YANG J J, YU D X, TAKATA Y, et al. Dietary fat intake and lung cancer risk: a pooled analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3055–3064.
- [7] KITAHARA C M, GONZÁLEA A B, FREEDAM N D, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1592–1598.
- [8] STROHAMAIER S, EDLINGER M, MANJER J, et al. Total serum cholesterol and cancer incidence in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54242.
- [9] FIORENZA A M, BRANCHI A, SOMMARIVA D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects [J]. *Int J Clin Lab Res*, 2000, 30(3): 141–145.
- [10] 张国华. 化疗对肺癌患者血清总胆固醇及甘油三酯水平的影响 [J]. *医学新知杂志*, 2017, 27(4): 359–365.  
ZHANG G H. Effects of chemotherapy on total cholesterol and triglyceride levels in patients with lung cancer [J]. *J New Med*, 2017, 27(4): 359–365.
- [11] SAG D, CEKIC C, WU R P, et al. The cholesterol transporter ABCG1 links cholesterol homeostasis and tumour immunity [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6354.
- [12] YANG W, BAI Y B, XIONG Y, et al. Potentiating the antitumour response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism [J]. *Nature*, 2016, 531(7596): 651–655.
- [13] 秦文昊. 高胆固醇对肿瘤发生、发展的作用和机制研究 [D]. 海军军医大学, 2018.  
QIN W H. Hypercholesterol suppresses tumor incidence and growth through potentiating the antitumor function of NK cells [D]. Naval Military Medical University, 2018.
- [14] ULMER H, BORENA W, RAPP K, et al. Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(7): 1202–1206.
- [15] ACKERMAN D, TUMANOV S, QIU B, et al. Triglycerides promote lipid homeostasis during hypoxic stress by balancing fatty acid saturation [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(10): 2596–2605.
- [16] SCHLAEPFER I R, RIDER L, RODRIGUES L U, et al. Lipid catabolism via CPT1 as a therapeutic target for prostate cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(10): 2361–2371.
- [17] LIU H L, LIU Y, ZHANG J T. A new mechanism of drug resistance in breast cancer cells: fatty acid synthase overexpression-mediated palmitate overproduction [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(2): 263–270.
- [18] LIU H L, WU X, DONG Z Z, et al. Fatty acid synthase causes drug resistance by inhibiting TNF- $\alpha$  and ceramide production [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(3): 776–785.
- [19] SUN J C, BEILIKE J N, LANIER L L. Adaptive immune features of natural killer cells [J]. *Nature*, 2009, 457(7229): 1248–1251.

- 557-561.
- [ 20 ] ARAI R, SODA S, OKUTOMI T, et al. Lipid accumulation in peripheral blood dendritic cells and anticancer immunity in patients with lung cancer [ J ] . J Immunol Res, 2018, 2018: 1-8.
- [ 21 ] 解宝泉, 张志艳, 王红阳, 等. 老年肺癌患者血清甘油三酯与神经元特异性烯醇化酶的水平及其相关性分析 [ J ] . 中国临床研究, 2017, 30(2): 158-161.
- JIE B Q, ZHANG Z Y, WANG H Y, et al. Serum TG and NSE levels in elderly patients with lung cancer and their correlation [ J ] . Chin J Clin Res, 2017, 30(2): 158-161.
- [ 22 ] WANG J, ZHAO Y Z, WANG Q M, et al. Prognostic factors of refractory NSCLC patients receiving anlotinib hydrochloride as the third- or further-line treatment [ J ] . Cancer Biol Med, 2018, 15(4): 443-451.
- [ 23 ] 俸家富, 陈渝春. 癌肿患者血清抗氧化维生素与脂质的变化 [ J ] . 现代实用医学, 2003, 15(9): 545-548.
- FENG J F, CHEN Y C. Changes of serum antioxidative in vitamins and lipids in patients with carcinoma [ J ] . Mod Pract Med, 2003, 15(9): 545-548.
- [ 24 ] KUCHARSKA-NEWTON A M, ROSAMOND W D, SCHROEDER J C, et al. HDL-cholesterol and the incidence of lung cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [ J ] . Lung Cancer, 2008, 61(3): 292-300.
- [ 25 ] SHI J, YANG H C, DUAN X Y, et al. Apolipoproteins as differentiating and predictive markers for assessing clinical outcomes in patients with small cell lung cancer [ J ] . Yonsei Med J, 2016, 57(3): 549-556.
- [ 26 ] CHEN Y F, LI X L, ZHANG R, et al. Effects of statin exposure and lung cancer survival: a meta-analysis of observational studies [ J ] . Pharmacol Res, 2019, 141: 357-365.
- [ 27 ] UNG M H, MACKENZIE T A, ONEGA T L, et al. Statins associate with improved mortality among patients with certain histological subtypes of lung cancer [ J ] . Lung Cancer, 2018, 126: 89-96.
- [ 28 ] CHAE Y K, YOUSAF M, MALECEK M K, et al. Statins as anti-cancer therapy; Can we translate preclinical and epidemiologic data into clinical benefit? [ J ] . Discov Med, 2015, 20(112): 413-427.
- [ 29 ] WANG I K, LIN-SHIAU S Y, LIN J K. Suppression of invasion and MMP-9 expression in NIH 3T3 and v-H-Ras 3T3 fibroblasts by lovastatin through inhibition of ras isoprenylation [ J ] . Oncology, 2000, 59(3): 245-254.
- [ 30 ] KUSAMA T, MUKAI M, IWASAKI T. Inhibition of epidermal growth factor-induced RhoA translocation and invasion of human pancreatic cancer cells by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors [ J ] . Cancer Res, 2001, 61(12): 4885-4891.
- [ 31 ] LEIGH D, EKEN J, BEAL J R, et al. Statins use and risk for brain metastasis from lung cancer [ J ] . Cancer Invest, 2011, 29(1): 68-72.
- [ 32 ] MEHTA N, HORDINES J, SYKES D. Low density lipoproteins and lovastatin modulate the organ-specific trans endothelial migration of primary and metastatic human colon adenocarcinoma cell lines *in vitro* [ J ] . Clin Exp Metastasis, 1998, 16: 587-594.
- [ 33 ] LI J J, YAN H, ZHAO L, et al. Inhibition of SREBP increases gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer cells [ J ] . Oncotarget, 2016, 7(32): 52392-52403.
- [ 34 ] HUNG M S, CHEN I C, LEE C P, et al. Statin improves survival in patients with EGFR-TKI lung cancer: a nationwide population-based study [ J ] . PLoS One, 2017, 12(2): e0171137.
- [ 35 ] LEE S J, LEE I, LEE J. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, potentiate the anti-angiogenic effects of bevacizumab by suppressing angiopoietin2, BiP, and Hsp90  $\alpha$  in human colorectal cancer [ J ] . Br J Cancer, 2014, 111(3): 497-505.
- [ 36 ] OMORI M, OKUMA Y, HAKOZAKI T, et al. Statins improve survival in patients previously treated with nivolumab for advanced non-small cell lung cancer: an observational study [ J ] . Mol Clin Oncol, 2019, 10(1): 137-143.
- [ 37 ] SECKL M J, OTTENSMEIER C H, CULLEN M, et al. Multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pravastatin added to first-line standard chemotherapy in small-cell lung cancer (LUNGSTAR) [ J ] . J Clin Oncol, 2017, 35(14): 1506-1514.
- [ 38 ] 任 静. 安罗替尼对脂质代谢的调节作用及机制研究 [ D ] . 天津医科大学, 2019.
- REN J. Effect of anlotinib on lipid metabolism and its underlying mechanism [ D ] . Tianjin Medical University, 2019.

( 收稿日期: 2020-07-06 修回日期: 2020-10-20 )