

降脂药物运用于结直肠癌治疗中的研究进展

公绪宁¹, 张赟政¹, 徐广懋¹, 杨 振¹, 刘建刚¹, 陶鸽如²

¹山东第一医科大学第二附属医院胃肠外科, 山东 泰安

²山东第一医科大学天外村校区中心实验室, 山东 泰安

收稿日期: 2026年6月24日; 录用日期: 2026年7月18日; 发布日期: 2026年7月28日

摘 要

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是十分常见且研究充分的肠道上皮源性恶性肿瘤,但目前其发病机制尚未完全厘清。已有明确的证据表明,CRC的发生发展必然伴随着肿瘤脂质代谢的异常,即多种酶、蛋白质及信号分子表达失调,进而通过促进脂质摄取、合成及脂滴蓄积诸种方式促进CRC增殖、生长及转移。因此,干预脂质代谢已经成为CRC治疗的新方向。他汀类药物、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)抑制剂及依折麦布等降脂药物能直接、有效地降低体内胆固醇及脂肪酸水平,从而抑制CRC的生长、增殖及转移。故而本文对CRC中脂质代谢异常的特征及降脂药物的抗肿瘤作用做系统、有逻辑性的综述,也由此自然地引出对CRC临床治疗的新思路。

关键词

结直肠癌, 降脂药物, 他汀类药物, 胆固醇, 脂肪酸

Research Progress on the Application of Lipid-Lowering Drugs in the Treatment of Colorectal Cancer

Xuning Gong¹, Yunzheng Zhang¹, Guangmao Xu¹, Zhen Yang¹, Jiangang Liu¹, Geru Tao²

¹Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

²Central Laboratory, Tianwaicun Campus, Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

Received: June 24, 2026; accepted: July 18, 2026; published: July 28, 2026

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a highly prevalent and extensively investigated malignant tumor originating

文章引用: 公绪宁, 张赟政, 徐广懋, 杨振, 刘建刚, 陶鸽如. 降脂药物运用于结直肠癌治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 2279-2287. DOI: 10.12677/acm.2026.1672757

from intestinal epithelium; nevertheless, its pathogenesis has not yet been fully elucidated. Accumulating solid evidence has confirmed that the initiation and progression of CRC are invariably accompanied by aberrant tumor lipid metabolism. Specifically, dysregulated expression of multiple enzymes, proteins and signaling molecules facilitates lipid uptake, de novo lipid synthesis and lipid droplet accumulation, thereby promoting proliferation, growth and metastasis of CRC cells. Accordingly, intervening lipid metabolism has emerged as a novel therapeutic strategy for CRC treatment. Lipid-lowering agents, including statins, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and ezetimibe, can directly and effectively reduce systemic cholesterol and fatty acid levels, and further suppress the growth, proliferation and metastasis of CRC. This article therefore systematically and logically reviews the characteristics of abnormal lipid metabolism in CRC as well as the anti-tumor effects of lipid-lowering drugs, aiming to provide novel insights for the clinical management of CRC.

Keywords

Colorectal Cancer, Lipid-Lowering Drugs, Statins, Cholesterol, Fatty Acids

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是以肠上皮细胞为起源的最常见的消化道恶性肿瘤之一, 在全球范围内其发病率和死亡率均十分突出: 目前 CRC 的发病率位居所有恶性肿瘤第三位, 死亡率高居第二位[1]。虽然目前 CRC 发生、发展的分子机制还没有完全明了, 但是毋庸置疑, 脂质代谢异常已经是肿瘤细胞生长、侵袭、增殖过程中高度明确且重要的病理特征。具体而言, CRC 肿瘤细胞存在十分典型的脂质代谢功能失调, 即脂肪酸(FA)合成及摄取增强、胆固醇(TC)水平升高、细胞内脂质大量堆积, 脂肪酸衍生物及甘油三酯(TG)含量均明显增高。更重要的是, 脂质及其代谢产物既为肿瘤细胞快速增殖直接供能, 也参与肿瘤细胞膜结构的构建, 在细胞信号转导、能量稳态维持、肿瘤微环境调控诸种生理过程中都发挥着实质作用[2]。

根据上述原理可知, 控制脂质代谢是 CRC 干预的一种潜在手段, 常用的降脂药物包括他汀类、PCSK9 抑制剂、依折麦布等均可通过降低 FA、cholesterol、TG 使 CRC 发生发展得到抑制[3]。相关研究表明, 降脂药物除了能调节脂质水平外, 还能抑制信号传导, 减弱炎症反应, 抑制肿瘤血管生成, 调节免疫功能, 直接抑制肿瘤细胞生长等多方面发挥作用, 在 CRC 防治中具有独特的优势。当前, 虽然外科手术切除、化疗和放疗仍是主要的 CRC 治疗方法, 但是降脂药物因其作用机制多样且不良反应相对较小的特点也可以成为 CRC 防治的一个新角度。

本文综述了 CRC 中脂质代谢异常的研究进展, 论述胆固醇和脂肪酸在肿瘤细胞中发生的新陈代谢改变, 并对降脂药用于 CRC 治疗方面的应用价值进行了思考, 以期对相关研究及临床工作提供一定的参考。

2. 肿瘤细胞脂代谢异常特征

2.1. 脂肪酸的代谢异常

结直肠癌(CRC)中脂质代谢异常最清楚、最一致的表现是脂肪酸合成及摄取的明显增强, 原因很简单: 肿瘤生长极快, 故其微环境常处于缺氧、营养缺乏的状态, 因此肿瘤细胞会最大限度地激活脂肪酸从头

合成途径,同时明显增强外源性脂肪酸摄取,以满足快速增殖对能量及生物膜原料的迫切需求[4]-[10]。过量合成的脂肪酸借助肉毒碱转运系统进入线粒体,经 β -氧化生成大量乙酰辅酶A,后者直接为三羧酸(TCA)循环及氧化磷酸化提供底物,从而实质性地促进肿瘤进展(见图1)。值得指出的是,虽然肿瘤细胞更依赖内源性脂肪酸合成,但是若干必需脂肪酸仍必须从外源性途径获得[11]。因此已有明确证据表明,高外源性脂肪酸摄入会促使单核细胞释放促癌炎症因子,有利于肿瘤的发生[12]。

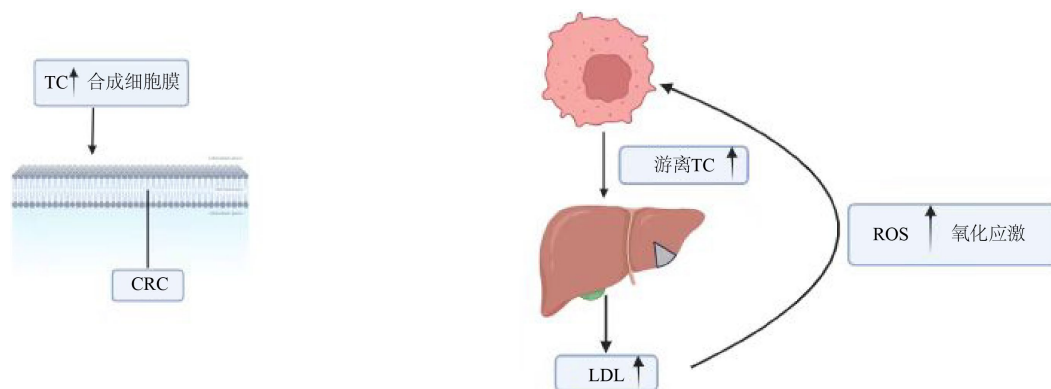


Figure 1. Mechanisms of lipids in colorectal cancer
图 1. 脂质对 CRC 的作用机制

脂肪酸从头合成过程中的两种核心酶脂肪酸合成酶(FASN)及乙酰辅酶A羧化酶(ACC)在多种肿瘤中均表达上调,既有利于细胞高速增殖时对脂质的需求,又直接参与致癌信号通路的调控,故而二者都被合理、充分地视为潜在的治疗靶点及预后生物标志物[13]。更重要的是,肿瘤细胞除了增强自身合成途径外,还主动上调脂肪酸转运蛋白的表达以摄取微环境中的游离脂肪酸,用作生长存活能量来源[14][15]。与此形成完美衔接的是,脂肪酸本身即可作为信号分子激活关键致癌通路,促进癌细胞增殖、侵袭和转移[16]。

多项严谨的临床研究已经很好地阐明了CRC脂质代谢异常的特点:首先对I/II期及III/IV期CRC患者血浆血脂做了系统分析,明确晚期患者血浆中脂肪酸、胆固醇水平均明显高于早期患者[17]。继而Kondo等报道了CRC患者血液中长链脂肪酸水平较健康对照显著降低,而极长链脂肪酸水平明显升高[18]。更重要的是,有研究直接、清楚地证明膳食中反式脂肪酸的高摄入与CRC发病风险显著相关[19]。因此可以十分自然、妥帖地得出结论:脂质代谢重编程在CRC发生发展中起核心作用,也为此类疾病的降脂药物干预提供了有力依据。

2.2. 胆固醇的代谢异常

胆固醇是维持细胞膜稳定性和合成各种激素所必需的重要物质,胆固醇稳态主要由从头合成、外源性摄取及酯化储存等相互调控维持。在肿瘤细胞中,胆固醇的代谢与储存也是细胞增殖和生长的必要条件之一[20]。由于肿瘤细胞需快速增殖,为了合成细胞膜,因而需要大量的胆固醇来供应其合成需要,与此同时信号通路的异常活化又导致了肿瘤细胞胆固醇的过量积累(见图1)。并且,肿瘤细胞内的基因突变会使得一些信号通路(如Hedgehog、Wnt等)异常激活,在这些信号通路传递的过程中就需要胆固醇作为关键信号分子的合成前体来发挥其应有的作用,从而也增加了肿瘤细胞内胆固醇含量的提高[21]-[25]。

胆固醇属于甾醇类脂质,环戊烷多氢菲为其母核,是在肝脏合成或从食物中摄取的脂质,占血脂总量约2/3[26]。而在人体内,胆固醇主要表现为游离胆固醇和胆固醇酯两大类,前者是构成细胞膜的重要

组成部分,而后者则是由胆固醇和脂肪酸组成的低密度脂蛋白(LDL)。Wang 等学者认为 LDL 可以诱导产生大量 ROS,从而诱发炎症反应及氧化应激,并通过 MAPK 信号通路激活作用促进肠道炎症反应和 CRC 发展[27]。其次 ROS 介导的氧化应激是肿瘤发生发展、转移的重要因素,且有大量研究发现 MAPK 通路可参与调节细胞增殖、分裂、凋亡。

目前已有十分明确的临床及实验资料阐明胆固醇代谢异常在 CRC 发展中的作用:首先,在一项比较 I/II 期与 III/IV 期 CRC 患者血浆血脂水平的研究中,可以证明晚期患者胆固醇及脂肪酸水平都明显升高[17]。其次,Wang 等人系统地证明敲减脂代谢相关基因 *Fatom* 能抑制肿瘤细胞生长及侵袭。因此可以得出结论:胆固醇代谢重编程在 CRC 进程中有重要功能,也为此后的胆固醇代谢调控干预提供了明确依据。

2.3. 其他脂质的代谢异常

此外,脂肪酸及其衍生物在肿瘤细胞内能沿明确的代谢途径转化为前列腺素、血栓烷及白三烯等生物活性物质,在炎症反应及免疫调节中都具有十分重要的功能:既能诱发、加重炎症反应,又能影响机体免疫功能,因此也直接参与肿瘤的发生发展。更重要的是,肿瘤细胞内的诸多基因突变会导致脂质衍生物信号分子溶血磷脂酸(LPA)的表达明显增强。LPA 本身即可诱导细胞骨架重组、增强细胞粘附,促进血管生成,而它通过与受体 LPA1、LPA3 等结合,激活若干促癌信号通路,故能切实促进癌细胞迁移和侵袭[28]-[30]。

甘油三酯(TG)是以甘油为骨架、脂肪酸为酰基链的中性脂质,正常情况下主要贮存于脂肪细胞中,其合成途径可十分清楚地归纳为外源性途径(膳食脂肪经胆汁酸、胰酶水解后由肠黏膜吸收,形成 TG 并与载脂蛋白结合为乳糜微粒进入循环)及内源性途径(肝脏合成 TG 后以极低密度脂蛋白形式分泌入血)。目前已有充分证据支持血液中 TG 水平升高与结直肠癌恶性肿瘤发生的风险直接相关[31]。

人体内存在着油酸、棕榈酸等不饱和脂肪酸,二者均可以不同的机制诱导癌细胞的非典型自噬,在肿瘤早期发挥抑制肿瘤生长的作用[32]。更重要的是,油酸能下调若干脂肪酸转运蛋白的表达,因而能降低结肠癌细胞内脂滴的含量[33]。与此形成极好补充的是,目前已有明确证据表明油酸及棕榈酸在结肠肿瘤组织中的水平均低于正常组织[19]。另外,n-3 与 n-6 不饱和脂肪酸在炎症调控中的作用截然相反:n-3 有抗炎效应,而 n-6 促进炎症反应,后者与癌症发展直接相关。因此已有研究十分清楚地证实,肿瘤组织中 n-6/n-3 比例显著高于癌旁正常组织[19]。

由于脂肪细胞既是脂质储存的能量库,又能分泌多种信号分子及脂质活性物质,故其在调节免疫应答、促进炎症反应中都有明确作用,而这两者都有利于肿瘤的发生、发展。

3. 降脂药物治疗结直肠癌的进展

3.1. 他汀类药物治疗结直肠癌的进展

他汀类药物是一种 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶的有效竞争性抑制剂,它可以与 HMG-CoA 还原酶竞争结合位点,从而影响胆固醇的合成,目前大多被应用于治疗高血脂及心脑血管疾病(见图 2)。根据目前研究他汀类药物可能通过抑制胆固醇合成、抑制炎症反应、调节免疫功能来影响肿瘤细胞[34]-[37]。

他汀类药物主要通过抑制甲羟戊酸代谢通路(mevalonate pathway, MVA),减少内源性胆固醇合成;他汀类药物还可以抑制癌基因表达的转录因子从而抑制肿瘤干细胞的生长。还可以直接抑制 RhoA、PTEN 等抑癌基因的转录,通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制结直肠癌细胞中胆固醇的合成。他汀类药物还有抑制炎症反应的作用,从而起到抗肿瘤发生发展的作用。如辛伐他汀可以降低 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的表达;而匹伐他汀可以抑制炎症因子相关的基因的转录,来抑制肿瘤细胞的生长。他汀类药物可以促

进外周单核细胞在结直肠恶性肿瘤中的浸润和增殖能力，来加强人体的免疫力[38]；还可以增强 T 细胞的浸润能力，避免肿瘤细胞脱离免疫监控。

他汀类药物、依折麦布、PCSK9抑制剂对比分析				
药物类型	核心作用机制	临床应用	结直肠癌作用	不良反应与安全性
他汀类药物	抑制HMG-CoA还原酶，减少胆固醇合成	一线治疗高胆固醇血症，联合用药首选	基础研究：抑制Ras通路、抗炎；临床观察：肠癌发生率降低（证据等级B）	肝损伤、肌痛
依折麦布	抑制NPC1L1转运蛋白，减少肠道胆固醇吸收	联合他汀治疗中重度高胆固醇血症，特殊人群（如家族性高胆固醇血症）适用	基础研究：调节肠道菌群；临床观察：预后改善（证据等级C）	胃肠道不适
PCSK9抑制剂	结合PCSK9，阻止其与LDL受体结合，增加LDL受体数量	用于他汀不耐受或家族性高胆固醇血症的二线治疗	基础研究：无明确机制；临床观察：无显著关联（证据等级D）	注射部位反应

Figure 2. Comparative Analysis of Statins Ezetimibe and PCSK9 Inhibitors
图 2. 他汀类、依折麦布、PCSK9 抑制剂的对比分析

在一些研究中发现他汀类药物还可以抑制网状激活系统(RAS)和 ATK 信号通路从而抑制肿瘤细胞的存活和增殖[26]。在肿瘤细胞中，由于 PI3KCA 的基因突变，会导致 ATK 信号通路过度激活，从而抑制肿瘤细胞凋亡、促进增殖以及促进血管的生成，而他汀类药物可以抑制 ATK 的磷酸化，从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖。但是还需要考虑到他汀类药物与其他药物的协同作用，在临床前研究中，他汀类药物与非甾体抗炎药(NSAID)在联合使用过程中，会增强他汀类药物在预防治疗结直肠癌的治疗效果[26][39]。

3.2. 依折麦布(Eztimibe)治疗结直肠癌的进展

依折麦布(Eztimibe)是小肠到内的一种胆固醇竞争抑制剂，可以通过与胆固醇的转运蛋白相互作用，可从而抑制胆固醇在小肠内的吸收转运，阻断其在小肠内的吸收[31]。NiemannPick C1-Like 1 (NPC 1 L1) 是一种跨膜蛋白，在胆固醇代谢过程中，促进胆固醇在肠道吸收(见图 2)。NPC 1 L1 在研究正常和结直肠癌组织中的表达时，发现 NPC 1 L1 在结直肠癌组织中的表达显著高于正常组织[40]。而 NPC 1 L1 是依折麦布的作用靶点，依折麦布作用于 NPC 1 L1，抑制胆固醇的吸收，从而抑制肿瘤发展。

在结直肠肿瘤细胞中 RPS6KA2 表达较正常组织明显降低，RPS6KA2 通过抑制 PCSK 9 和 MAPK 信号通路抑制肿瘤细胞的增殖和血管浸润。依折麦布可以促进 RPS6KA2 基因的表达，同时下调 PCSK 9 的表达，从而通过抑制 MAPK 信号通路来抑制结直肠癌细胞的增殖和侵袭[41]。

在一个新的研究表明，在 Eztimibe 作用下，HCT 116 和 Caco 2 细胞的细胞增殖、迁移被抑制，通过抑制 mTOR 信号通路导致线粒体功能异常，促进了结直肠癌细胞系的自噬和凋亡[42]。另外，另有研究发现，Eztimibe 可通过抑制胆固醇吸收减少肿瘤相关营养血管的数量，增加血管周细胞数量，上调血管生成抑制因子的表达以抑制肿瘤生长[43]。

3.3. 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK 9)抑制剂治疗结直肠癌的进展

PCSK 9 可以使血液中的 LDL 的浓度升高，而且还具有调节细胞凋亡以及调节细胞组织炎症反应的生理功能。PCSK 9 抑制剂可以与 LDL 受体结合，降低血液中 LDL 的浓度，从而减少肿瘤的发生(见图 2)。研究表明，PCSK 9 在结直肠癌组织中的转录水平和蛋白水平均显著高于相应正常组织[41]。

洛美他派作为一种 PCSK 9 抑制剂通过增加 AMPK 磷酸化，促进结直肠癌细胞的自噬，抑制肿瘤细

胞的生长。在一项以 ApcMin/+小鼠模型研究结肠腺瘤发展为结肠腺癌的实验,研究人员通过构建 ApcMin/+ PCSK 9 基因小鼠,发现结肠腺瘤发展为结肠腺癌的数量显著增强,后通过使用 PCSK 9 抑制剂,显著降低了腺瘤发展为腺癌的数量[44]。

4. 局限性

本综述系统总结了结直肠癌脂质代谢异常特征及他汀类药物、依折麦布、PCSK9 抑制剂等降脂药物抗结直肠癌的研究进展,梳理了降脂药物调控脂质代谢、炎症反应、肿瘤信号通路及抗肿瘤免疫的多重作用机制,为结直肠癌新型辅助治疗靶点的挖掘提供了理论参考,但仍存在诸多局限性。

首先,本文纳入的相关研究多为小样本临床观察研究,缺乏大样本、多中心、长期随访的前瞻性随机对照临床试验证据。目前多数研究仅证实降脂药物具有抑制结直肠癌细胞增殖、侵袭、转移及诱导凋亡的作用,但尚未明确不同药物的最佳给药剂量、给药时机、用药疗程,且对于患者年龄、肿瘤分期、病理分型、血脂基线水平等个体化差异对药物疗效的影响,缺乏系统性论证,无法直接支撑规范化的临床用药方案。

其次,现有相关机制研究仍较为浅显,存在通路研究碎片化问题。本文总结的降脂药物抗肿瘤机制多集中于 PI3K/AKT、MAPK、mTOR 等经典信号通路,而结直肠癌脂质代谢是多分子、多通路交叉调控的复杂网络。对于各类降脂药物调控脂质代谢重编程、肿瘤微环境重塑、肠道菌群紊乱等上下游联动机制尚未完全阐明,且不同降脂药物之间的作用通路交叉、协同或拮抗关系尚无明确定论,部分脂质代谢关键分子的致癌机制仍有待进一步验证。同时,文章发现油酸、棕榈酸、n-3/n-6 不饱和脂肪酸等脂质分子在结直肠癌中存在双向调控作用,但目前尚无研究明确其浓度阈值、微环境条件对肿瘤调控作用的影响机制,相关机制仍存在研究空白。

再者,本文对降脂药物的研究覆盖度存在局限性。当前综述重点阐述了他汀类、依折麦布、PCSK9 抑制剂三类主流降脂药物,而对贝特类、烟酸类等其他常用降脂药物的抗结直肠癌作用及相关研究鲜有涉及,无法全面覆盖降脂药物在结直肠癌防治中的潜在价值。此外,现有研究多聚焦于单一降脂药物的抗肿瘤作用,对于降脂药物与手术、放化疗、靶向治疗、免疫治疗的联合增效机制、耐药改善效果及联合用药安全性研究较少,缺乏联合治疗的系统性综述分析。

最后,目前研究对降脂药物应用的安全性及副作用关注度不足。降脂药物长期应用可能存在肝肾功能损伤、肌肉损伤、血脂过低等不良反应,但现有研究多侧重其抗肿瘤积极疗效,缺乏对肿瘤患者长期服用降脂药物的风险评估,尚未明确肿瘤人群的用药安全阈值。同时,部分基础实验结果与临床转化存在脱节,动物模型、体外细胞实验的理想效果,无法完全复刻复杂人体肿瘤微环境及机体代谢状态,降脂药物从基础研究走向临床精准应用仍存在较大壁垒。

5. 展望与总结

目前结直肠癌(CRC)的发病率居高不下,严重威胁着人们的生命安全,虽然目前临床上普遍采用手术切除和化学药物治疗,但是临床上并发症较多。我们亟待寻找一种真正能够降低患者死亡率的有效的、副作用更少的治疗方法。由于研究发现结直肠肿瘤细胞中存在脂质代谢异常,因此本文通过对这一机制的阐述,对 CRC 治疗提供新思路,发现肿瘤细胞和微环境中,脂肪酸、胆固醇以及脂肪酸衍生物均被过度激活,即上述物质在肿瘤细胞及肿瘤微环境中的含量会上调。而这些物质会因为与上述缺陷存在直接或间接的作用,进而导致脂质代谢失调。一方面肿瘤细胞需要在一定时期或者间歇性缺氧状态、以及能源和营养缺乏的状态下,通过增强从头合成脂肪酸来实现增殖的目的,所以肿瘤细胞会增高相应蛋白的表达;另一方面,当肿瘤细胞快速增殖的时候,会大量合成胆固醇作为细胞膜的重要成分;再次,脂肪

酸衍生物能够促进炎症发生、影响免疫功能,促进肿瘤的发生发展。依据上述原理,运用降脂药物(他汀类、PCSK9 抑制剂等)调节肿瘤细胞/微环境中脂质代谢异常能抑制 CRC 的发生发展。

目前学界对他汀类药物抗肿瘤作用已有清楚明确的研究结论:他汀类药物能抑制 PI3K/AKT 信号通路,因而抑制结直肠癌细胞中胆固醇的合成,又可抑制 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的表达,抑制相关炎症基因的转录,由此直接抑制肿瘤细胞生长,更难得的是它还能增强免疫细胞水平及其浸润能力,切实提高机体抗肿瘤免疫功能。

本文对肿瘤细胞内常见的脂质代谢异常物质及有关降脂药物的调节作用做了十分清楚且有层次的总结,但是毋庸置疑,肿瘤脂质代谢研究中仍有诸多脂质分子及代谢通路未被充分阐明,也必然存在着更多有抗肿瘤潜力的降脂药物等待挖掘。因此要推进其在 CRC 治疗中的应用。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Yu, W., Lei, Q., Yang, L., Qin, G., Liu, S., Wang, D., *et al.* (2021) Contradictory Roles of Lipid Metabolism in Immune Response within the Tumor Microenvironment. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01200-4>
- [3] Hassanabad, A.F. (2019) Current Perspectives on Statins as Potential Anti-Cancer Therapeutics: Clinical Outcomes and Underlying Molecular Mechanisms. *Translational Lung Cancer Research*, **8**, 692-699. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.09.08>
- [4] Pascual, G., Avgustinova, A., Mejetta, S., Martin, M., Castellanos, A., Attolini, C.S., *et al.* (2016) Targeting Metastasis-Initiating Cells through the Fatty Acid Receptor CD36. *Nature*, **541**, 41-45. <https://doi.org/10.1038/nature20791>
- [5] Nath, A., Li, I., Roberts, L.R. and Chan, C. (2015) Elevated Free Fatty Acid Uptake via CD36 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 14752. <https://doi.org/10.1038/srep14752>
- [6] Geng, F., Cheng, X., Wu, X., Yoo, J.Y., Cheng, C., Guo, J.Y., *et al.* (2016) Inhibition of SOAT1 Suppresses Glioblastoma Growth via Blocking SREBP-1-Mediated Lipogenesis. *Clinical Cancer Research*, **22**, 5337-5348. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-2973>
- [7] Koizume, S. and Miyagi, Y. (2016) Lipid Droplets: A Key Cellular Organelle Associated with Cancer Cell Survival under Normoxia and Hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1430. <https://doi.org/10.3390/ijms17091430>
- [8] Snaebjornsson, M.T., Janaki-Raman, S. and Schulze, A. (2020) Greasing the Wheels of the Cancer Machine: The Role of Lipid Metabolism in Cancer. *Cell Metabolism*, **31**, 62-76. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.010>
- [9] Jeon, Y.G., Kim, Y.Y., Lee, G. and Kim, J.B. (2023) Physiological and Pathological Roles of Lipogenesis. *Nature Metabolism*, **5**, 735-759. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00786-y>
- [10] Wei, W., Qin, B., Wen, W., Zhang, B., Luo, H., Wang, Y., *et al.* (2023) Fbxw7 β Loss-of-Function Enhances Fasn-Mediated Lipogenesis and Promotes Colorectal Cancer Growth. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01405-8>
- [11] Cao, D., Song, X., Che, L., Li, X., Pilo, M.G., Vidili, G., *et al.* (2017) Both *de Novo* Synthesized and Exogenous Fatty Acids Support the Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Liver International*, **37**, 80-89. <https://doi.org/10.1111/liv.13183>
- [12] Huang, S., Rutkowsky, J.M., Snodgrass, R.G., Ono-Moore, K.D., Schneider, D.A., Newman, J.W., *et al.* (2012) Saturated Fatty Acids Activate TLR-Mediated Proinflammatory Signaling Pathways. *Journal of Lipid Research*, **53**, 2002-2013. <https://doi.org/10.1194/jlr.D029546>
- [13] Zhu, X., Ying, X., Liu, Y. *et al.* (2024) Stability and Variability of Molecular Subtypes: Comparative Analysis of Primary and Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Biology and Medicine*, **21**, 784-798.
- [14] Feng, W.W., Zuppe, H.T. and Kurokawa, M. (2023) The Role of CD36 in Cancer Progression and Its Value as a Therapeutic Target. *Cells*, **12**, Article 1605. <https://doi.org/10.3390/cells12121605>
- [15] Xia, L., Zhou, Z., Chen, X., Luo, W., Ding, L., Xie, H., *et al.* (2023) Ligand-Dependent CD36 Functions in Cancer Progression, Metastasis, Immune Response, and Drug Resistance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **168**, Article 115834.

- <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115834>
- [16] Glaviano, A., Foo, A.S.C., Lam, H.Y., Yap, K.C.H., Jacot, W., Jones, R.H., *et al.* (2023) PI3K/AKT/mTOR Signaling Transduction Pathway and Targeted Therapies in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
- [17] Liu, T., Peng, F., Yu, J., Tan, Z., Rao, T., Chen, Y., *et al.* (2019) LC-MS-Based Lipid Profile in Colorectal Cancer Patients: Tags Are the Main Disturbed Lipid Markers of Colorectal Cancer Progression. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **411**, 5079-5088. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01872-5>
- [18] Kondo, Y., Nishiumi, S., Shinohara, M., Hatano, N., Ikeda, A., Yoshie, T., *et al.* (2011) Serum Fatty Acid Profiling of Colorectal Cancer by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *Biomarkers in Medicine*, **5**, 451-460. <https://doi.org/10.2217/bmm.11.41>
- [19] Zhang, J., Zhang, L., Ye, X., Chen, L., Zhang, L., Gao, Y., *et al.* (2013) Characteristics of Fatty Acid Distribution Is Associated with Colorectal Cancer Prognosis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **88**, 355-360. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.02.005>
- [20] Jiang, W., Jin, W. and Xu, A. (2024) Cholesterol Metabolism in Tumor Microenvironment: Cancer Hallmarks and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 2044-2071. <https://doi.org/10.7150/ijbs.92274>
- [21] Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C. and Thompson, C.B. (2009) Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, **324**, 1029-1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
- [22] Luo, M., Yan, J., Hu, X., Li, H., Li, H., Liu, Q., *et al.* (2023) Targeting Lipid Metabolism for Ferroptotic Cancer Therapy. *Apoptosis*, **28**, 81-107. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01795-0>
- [23] Ma, Y., Temkin, S.M., Hawkrigde, A.M., Guo, C., Wang, W., Wang, X., *et al.* (2018) Fatty Acid Oxidation: An Emerging Facet of Metabolic Transformation in Cancer. *Cancer Letters*, **435**, 92-100. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.08.006>
- [24] Harly, C., Joyce, S.P., Domblides, C., Bachelet, T., Pitard, V., Mannat, C., *et al.* (2021) Human $\gamma\delta$ T Cell Sensing of AMPK-Dependent Metabolic Tumor Reprogramming through TCR Recognition of EphA2. *Science Immunology*, **6**, eaba9010. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aba9010>
- [25] Tang, W., Li, G., Lin, Q., Zhu, Z., Wang, Z. and Wang, Z. (2023) Multiplex Immunohistochemistry Defines Two Cholesterol Metabolism Patterns Predicting Immunotherapeutic Outcomes in Gastric Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 887. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04758-4>
- [26] Wang, Z., Zhang, L., Wan, Z., He, Y., Huang, H., Xiang, H., *et al.* (2018) Atorvastatin and Caffeine in Combination Regulates Apoptosis, Migration, Invasion and Tumorspheres of Prostate Cancer Cells. *Pathology & Oncology Research*, **26**, 209-216. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0415-7>
- [27] Wang, C., Li, P., Xuan, J., Zhu, C., Liu, J., Shan, L., *et al.* (2017) Cholesterol Enhances Colorectal Cancer Progression via ROS Elevation and MAPK Signaling Pathway Activation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **42**, 729-742. <https://doi.org/10.1159/000477890>
- [28] Balijepalli, P., Sitton, C.C. and Meier, K.E. (2021) Lysophosphatidic Acid Signaling in Cancer Cells: What Makes LPA so Special? *Cells*, **10**, Article 2059. <https://doi.org/10.3390/cells10082059>
- [29] Wang, S., Chen, J. and Guo, X. (2022) *KAI1/CD82* Gene and Autotaxin-Lysophosphatidic Acid Axis in Gastrointestinal Cancers. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **14**, 1388-1405. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i8.1388>
- [30] Leve, F., Peres-Moreira, R.J., Binato, R., Abdelhay, E. and Morgado-Díaz, J.A. (2015) LPA Induces Colon Cancer Cell Proliferation through a Cooperation between the ROCK and STAT-3 Pathways. *PLOS ONE*, **10**, e0139094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139094>
- [31] Yang, M.H., Rampal, S., Sung, J., Choi, Y., Son, H.J., Lee, J.H., *et al.* (2013) The Association of Serum Lipids with Colorectal Adenomas. *American Journal of Gastroenterology*, **108**, 833-841. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.64>
- [32] Niso-Santano, M., Malik, S.A., Pietrocola, F., Bravo-San Pedro, J.M., Mariño, G., Cianfanelli, V., *et al.* (2015) Unsaturated Fatty Acids Induce Non-Canonical Autophagy. *The EMBO Journal*, **34**, 1025-1041. <https://doi.org/10.15252/emboj.201489363>
- [33] Berger, E., Nassra, M., Atgié, C., Plaisancié, P. and Géloën, A. (2017) Oleic Acid Uptake Reveals the Rescued Enterocyte Phenotype of Colon Cancer Caco-2 by HT29-MTX Cells in Co-Culture Mode. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1573. <https://doi.org/10.3390/ijms18071573>
- [34] Beckwitt, C.H., Brufsky, A., Oltvai, Z.N. and Wells, A. (2018) Statin Drugs to Reduce Breast Cancer Recurrence and Mortality. *Breast Cancer Research*, **20**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1066-z>
- [35] Cruz, P.M.R., Mo, H., McConathy, W.J., Sabnis, N. and Lacko, A.G. (2013) The Role of Cholesterol Metabolism and Cholesterol Transport in Carcinogenesis: A Review of Scientific Findings, Relevant to Future Cancer Therapeutics. *Frontiers in Pharmacology*, **4**, Article ID: 118. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00119>

- [36] Landskron, G., De la Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C. and Hermoso, M.A. (2014) Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunology Research*, **2014**, 1-19. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>
- [37] Amin, F., Fathi, F., Reiner, Ž., Banach, M. and Sahebkar, A. (2022) The Role of Statins in Lung Cancer. *Archives of Medical Science*, **18**, 141-152. <https://doi.org/10.5114/aoms/123225>
- [38] Selvin, T., Berglund, M., Lenhammar, L., Jarvius, M., Nygren, P., Fryknäs, M., *et al.* (2023) Phenotypic Screening Platform Identifies Statins as Enhancers of Immune Cell-Induced Cancer Cell Death. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10645-4>
- [39] Jalving, M., Koornstra, J.J., de Jong, S., de Vries, E.G.E. and Kleibeuker, J.H. (2005) Review Article: The Potential of Combinational Regimen with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **21**, 321-339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02335.x>
- [40] Xiao, H., Zhang, Q., Lin, Y., Reddy, B.S. and Yang, C.S. (2008) Combination of Atorvastatin and Celecoxib Synergistically Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Colon Cancer Cells. *International Journal of Cancer*, **122**, 2115-2124. <https://doi.org/10.1002/ijc.23315>
- [41] Kwon, R.J., Park, E., Lee, S.Y., Lee, Y., Hwang, C., Kim, C., *et al.* (2021) Expression and Prognostic Significance of Niemann-Pick C1-Like 1 in Colorectal Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01539-0>
- [42] Zheng, Y., Yang, W., Jia, Y., Ji, J., Wu, L., Feng, J., *et al.* (2023) Promotion of Colorectal Cancer Cell Death by Ezetimibe via mTOR Signaling-Dependent Mitochondrial Dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1081980. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1081980>
- [43] Solomon, K.R., Pelton, K., Boucher, K., Joo, J., Tully, C., Zurakowski, D., *et al.* (2009) Ezetimibe Is an Inhibitor of Tumor Angiogenesis. *The American Journal of Pathology*, **174**, 1017-1026. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080551>
- [44] Yang, K., Zhu, J., Luo, H., Yu, S. and Wang, L. (2021) 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. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **35**.