



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 7-脱氢胆固醇还原酶促进肺腺癌细胞增殖、迁移和侵袭作用的机制研究
作者： 唐静, 邱萍, 陈仁杰, 刘雅晴, 刘慧, 刘宇, 陈礼文
收稿日期： 2026-03-11
网络首发日期： 2026-04-10
引用格式： 唐静, 邱萍, 陈仁杰, 刘雅晴, 刘慧, 刘宇, 陈礼文. 7-脱氢胆固醇还原酶促进肺腺癌细胞增殖、迁移和侵袭作用的机制研究[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260409.1200.006>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

7-脱氢胆固醇还原酶促进肺腺癌细胞增殖、迁移和侵袭作用的机制研究

唐静¹, 邱萍¹, 陈仁杰¹, 刘雅晴¹, 刘慧¹, 刘宇¹, 陈礼文^{1,2}

(¹安徽医科大学第二临床医学院/第二附属医院临床检验诊断学教研室, 合肥 230601; ²安徽医科大学第二附属医院输血科, 合肥 230601)

摘要 **目的** 探究 7-脱氢胆固醇还原酶 (DHCR7) 促进肺腺癌细胞增殖、迁移和侵袭作用及其信号分子机制。**方法** 利用公共数据库分析 DHCR7 在肺腺癌中的表达水平及其预后。以正常肺上皮细胞株 BEAS-2B 为对照, Western blot 检测肺腺癌 H1299 和 A549 细胞株 DHCR7 蛋白表达水平。采用小干扰 RNA (si-RNA) 敲减 H1299、A549 细胞 DHCR7 基因, 克隆形成实验、CCK-8、细胞划痕以及 Transwell 实验等检测敲减细胞的增殖、迁移和侵袭; Western blot 检测磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT)、Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 3 (JAK/STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶通路 (MAPK/ERK) 3 个信号通路中关键信号分子的磷酸化水平 (p-AKT、p-STAT3、p-ERK)。**结果** 生物信息学分析表明, 与癌旁正常组织相比, DHCR7 mRNA 和蛋白在肺腺癌中均高表达, 且与预后不良有关 ($P < 0.001$)。DHCR7 在 H1299 和 A549 细胞中表达水平均显著高于 BEAS-2B 细胞 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 si-Control 相比, si-DHCR7 H1299 和 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著下降, p-ERK 显著抑制 ($P < 0.0001$, $P < 0.01$), 但 p-AKT 和 p-STAT3 水平未显著下调。**结论** DHCR7 促进肺腺癌细胞增殖、迁移和侵袭, 其机制与 MAPK/ERK 信号通路相关。

关键词 肺腺癌; 7-脱氢胆固醇还原酶; 增殖; 迁移; 侵袭; ERK 信号

中图分类号 R734.2; R392.11

文献标志码 A

Research on the role of 7-dehydrocholesterol reductase in promoting the proliferation, migration, and invasion of lung adenocarcinoma cells

Tang Jing¹, Qiu Ping¹, Chen Renjie¹, Liu Yaqing¹, Liu Hui¹, Liu Yu¹, Chen Liwen^{1,2}

(¹Dept of Clinical Laboratory Diagnostics Research, The Second Clinical Medical College/The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601; ²Dept of Blood Transfusion,

2026-03-11 接收

基金项目: 安徽省临床医学研究转化项目 (编号: 202304295107020019); 安徽省高校科研计划项目 (编号: 2023AH053170)

作者简介: 唐静, 女, 硕士研究生;

陈礼文, 男, 教授, 主任技师, 博士生导师, 通信作者, E-mail: chenliwen@ahmu.edu.cn

Abstract Objective To investigate the effects of 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) in promoting proliferation, migration, and invasion of lung adenocarcinoma cells and the underlying signaling mechanisms. **Methods** The expression level of DHCR7 in lung adenocarcinoma and its prognosis were analyzed by using public databases. DHCR7 protein expression levels in the lung adenocarcinoma cell lines H1299 and A549 were assessed by Western blot, using the normal lung epithelial cell line BEAS-2B as a control. Small interfering RNA (siRNA) was used to knock down *DHCR7* expression in H1299 and A549 cells. Assays including colony formation, CCK-8, wound healing, and Transwell experiments were conducted to assess the proliferation, migration, and invasion of the knockdown cells. Next, Western blot was employed to assess the phosphorylation levels of key signaling molecules in the Phosphoinositide 3-kinase/Protein Kinase B (PI3K/AKT), Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (JAK/STAT3), Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway (MAPK/ERK) (p-AKT, p-STAT3, p-ERK). **Results** Bioinformatics results indicated that both *DHCR7* mRNA and protein were highly expressed in lung adenocarcinoma compared with normal tissues adjacent to cancer. Furthermore, higher *DHCR7* mRNA level was associated with poor prognosis ($P < 0.001$). The expression levels of *DHCR7* were significantly higher in both H1299 and A549 cells than that in BEAS-2B cells ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with si-Control, the proliferation, migration, and invasion abilities of si-*DHCR7* H1299 and A549 cells significantly decreased. Among the phosphorylated signaling molecules detected, p-ERK was significantly downregulated ($P < 0.0001$, $P < 0.01$) whereas p-AKT and p-STAT3 levels were not significantly changed. **Conclusion** *DHCR7* has prominent effects in promoting the proliferation, migration, and invasion of lung adenocarcinoma cells, and the underlying mechanisms are related to the MAPK/ERK signaling pathway.

Key words lung adenocarcinoma; 7-dehydrocholesterol reductase; proliferation; migrate; invasion; ERK signaling

Fund programs Clinical Medical Research Translational Project of Anhui Province (No.202304295107020019); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No.2023AH053170)

Corresponding author Chen Liwen, E-mail: chenliwen@ahmu.edu.cn

在全球范围内,肺癌仍然是最常见的癌症之一,据估计 2022 年约有 250 万新发(12.4%)和 180 万死亡肺癌病例(18.7%)^[1]。组织学上,肺癌主要分小细胞癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 两种类型,其中 NSCLC 占有肺癌类型的 80% ~ 85% 以上。NSCLC 由多种组织学亚型组成,包括肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD)、肺鳞状癌和大细胞肺癌,其中 LUAD 占比 40%左右^[2-3]。近几十年来,手术、放疗、靶向治疗和免疫治疗等多种治疗方案取得了重大进展,但 LUAD 患者的 5 年总生存率仍不到 20%^[4]。因此,探索影响 LUAD 进展的关键分子,并深入了解其功能和作用机制,显得尤为重要。DHCR7 是一种催化 7-脱氢胆固醇 (7-dehydrocholesterol reductase, 7-DHC) 转化为胆固醇的关键酶,参与胆固醇合成的最后一步^[5],而胆固醇可以促进肿瘤进展,抑制抗肿瘤免疫应答^[6]。有研究^[7]表明, DHCR7 促进乳腺癌细胞的增殖和迁移。然而, DHCR7 是否影响 LUAD 的发生发展目前并不清楚。因此,该研究旨在探究 DHCR7 在 LUAD 中的表达,并通过体外实验分析 DHCR7 对 LUAD 细胞增殖、迁移和侵袭作用及其信号分子机制,为临床治疗 LUAD 寻找新的靶点。

1 材料与方法

1.1 数据来源

通过 Kaplan-Meier (<https://kmplot.com/analysis/index>) 数据库基于高通量基因表达数据库 (gene expression omnibu, GEO)、基因型-组织表达数据库 (genotype-tissue expression, GTex)、癌症基因组图谱数据库 (the cancer genome atlas, TCGA) 和综合性癌症基因组数据库 (therapeutically applicable research to generate effectivetreatments, TARGET) 公开数据分析 DHCR7 在 LUAD 中 mRNA 表达情况;并通过 Kaplan-Meier 数据库分析 LUAD 中 DHCR7 的预后意义。通过 HPA (<https://www.proteinatlas.org/>) 数据库获得 DHCR7 免疫组化图谱。

1.2 主要材料

A549 细胞系购自上海富衡生物技术有限公司; H1299 细胞系购自北京沃比森科技有限公司;胎牛血清 (货号: BC-SE-FBS07)、RPMI-1640 培养基 (货号: BC-M-017)、DMEM 培养基 (货号: BC-M-005)、1%青-链霉素 (货号: BC-CE-007) 和 0.25%胰酶消化液 (货号: BC-CE-003) 购自南京生航生物技术有限公司; Jet Prime 转染试剂 (货号: 10100001) 购自德国 Sartorius 公司; RIPA 裂解液 (货号: P0013B) 购自上海碧云天生物技术有限公司; TRIzol 提取试剂 (货号: B511311-0100)、DHCR7 抗体 (货号: D122232)、si-RNA 和 PCR 引物购自上海生工生物工程有限公司; GAPDH 抗体 (货号: AF7021) 购自美国 Affinity 公司; CCK-8 试剂盒 (货号 BMU 106)、ECL 发光液 (货号: BMU 102) 购自武汉亚科因

生物技术有限公司。

1.3 主要仪器

CO₂ 细胞培养箱(型号: HF90/HF240)购自上海力申科学仪器有限公司; PCR 仪器(型号: A 33185)购自美国 Thermo 公司; 酶标仪(型号: ST 960)购自济南爱来宝仪器设备公司, Western blotting 显影仪(型号: JS-1070P EV)购自上海天能科技有限公司。

1.4 方法

1.4.1 细胞培养

细胞培养于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中, 配制含 10% 的胎牛血清和 1% 青-链霉素双抗的 DMEM 和 RPMI-1640 培养基, 待细胞密度长至 90% 左右时, 使用胰酶进行消化传代。

1.4.2 细胞转染

可传代细胞经过胰酶消化后, 离心, 铺于 6 孔板中。等 6 孔板细胞密度达到 70% 左右, 更换 2 mL 完全培养基, 按照 Jet Prime 转染试剂说明书将 si-Control、si-DHCR7 (序列见表 1) 转入细胞中。置于培养箱中孵育, 转染 24、48 h 后进行后续实验。

表 1 DHCR7 的干扰序列

Tab.1 Interference sequences of DHCR7

Name	Interference sequences (5'-3')
si-Control	sense: UUCUCCGAACGUGUCACGUTT antisense: ACGUGACACGUUCGGAGAATT
siDHCR7-1	sense: UGACAGAACCGCAUCUCAATT antisense: UUGAGAUGCAGGUUCUGUCATT
siDHCR7-2	sense: ACACGUCUCUCCCUGACUUTT antisense: AAGUCAGGGAGAGACGUGUTT

1.4.3 RT-qPCR

用 TRIzol 试剂说明书从细胞中提取总 RNA, 将其逆转录成 cDNA。随后, 使用 SYBR Green 荧光染料法, 按照试剂盒说明书, 进行 PCR 反应 (引物序列见表 2)。

表 2 PCR 引物序列

Tab.2 PCR primer sequences

Name	Primer sequences (5'-3')
------	--------------------------

GAPDH	F: CAGGAGGCATTGCTGATGAT
	R: GAAGGCTGGGGCTCATTT
DHCR7	F: GCTGCAAAATCGCAACCCAA
	R: GCTCGCCAGTGAAAACCACT

1.4.4 Western blot

细胞密度达到 80% ~ 90% 左右时，使用含有 PMSF: RIPA = 1: 100 的裂解液在冰上裂解细胞提取总蛋白，蛋白定量使用 BCA 法进行，然后使用 SDS 上样缓冲液稀释配制蛋白上样。配制凝胶，等量蛋白上样，电泳进行蛋白分离。电泳结束后将蛋白转移到已预先被甲醇激活的 PVDF 膜上，随后使用蛋白封闭液封闭 1 h。封闭后，TBST 洗膜 3 次，每次 10 min。随后将条带与 DHCR7 (1: 2 000)、GAPDH (1: 1 000) 抗体置于 4 °C 冰箱过夜。次日，将蛋白条带取出，TBST 洗膜 3 次，置于山羊抗兔二抗 (1: 5 000) 中，室温孵育 1 h。随后 TBST 洗膜 3 次，置于显影仪中显影，进行曝光。

1.4.5 CCK-8 检测细胞活性

将 LUAD 细胞分为 si-DHCR7 组和 si-Control 组，种植于 96 孔板中，每孔 5 000 个。每组设置 6 个复孔，培养 24、48、72、96 h 4 个时间点。在每个时间点，按照 CCK-8: 基础培养基 = 1: 10 配制 CCK-8 显色液，每孔总体积为 110 μ L，置于细胞培养箱中培养 1 h。450 nm 波长处，酶标仪测定 96 孔板吸光度 (absorbance, A)。

1.4.6 划痕实验检测细胞迁移能力

将 LUAD 细胞分为 si-DHCR7 组和 si-Control 组，6 孔板后用记号笔划 3 道横线，细胞胰酶消化后铺于 6 孔板中，当细胞密度达到 90% 以上时，使用 200 μ L 的枪头，垂直于 6 孔板底部横线，适当力度竖直划一条直线，用 PBS 清洗 2 ~ 3 次，去除脱落细胞，接着更换成无血清培养基，在 0、24、48 h 对划痕区域进行拍照并记录。

1.4.7 Transwell 实验检测细胞侵袭能力

用无血清培养基饥饿处理细胞，第二天检漏每个小室后，加入 60 μ L 的无血清培养基稀释的基质胶于小室中，置于培养箱孵育。4 h 后，洗去多余液体，将细胞消化、离心，无血清培养基重悬，计数每个小室细胞数为 1×10^5 个，体积为 150 μ L 的细胞悬液加入上室中，24 孔板中加入 600 μ L 30% 血清的完全培养基，细胞培养箱中孵育 48 h 后，将小室取出，吸去小室中剩余液体，PBS 清洗，用 4% 多聚甲醛固定 30 min 后，使用结晶紫染液染色 15 min，PBS 清洗 2 ~ 3 次，用倒置显微镜观察和拍照记录。

1.4.8 细胞克隆实验

LUAD 细胞分为 si-DHCR7 组和 si-Control 组, 消化离心后, 接种于 6 孔板中, 每孔 2 000 个细胞, 使用完全培养基培养 7 ~ 10 d。显微镜下观察到长出大于 50 单细胞克隆, 并且克隆间还未出现相连时, 弃去培养基, PBS 清洗, 使用 4% 多聚甲醛固定 30 min 后, 吸去甲醛, 结晶紫染液染色 15 min, PBS 冲洗 3 次, 放于通风处晾干, 拍照记录结果。

1.5 统计学处理

使用 GraphPad Prism 9.5 软件对数据进行分析与作图, ImageJ 软件进行数据量化分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组数据之间比较采用 *t* 检验。多组数据之间用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DHCR7 在 LUAD 中的表达和预后分析

从 Kaplan-Meier 数据库中获得 LUAD 的 GEO、GTex、TCGA 和 TARGET 公开数据, 数据分析显示与正常肺组织相比, DHCR7 mRNA 在 LUAD 中的表达水平明显上调 ($P < 0.001$), 见图 1A。后续从 HPA 数据库获得 LUAD 和正常肺组织的免疫组化图谱, 进一步分析验证了 DHCR7 蛋白在 LUAD 中的高表达 (图 1B)。Kaplan-Meier 数据库对临床患者数据进行比较分析 (图 1C), 结果显示, DHCR7 表达水平与 LUAD 患者总生存期 (Overall Survival, OS) 呈明显负相关 ($P < 0.001$)。Western blot 结果表明与 BEAS-2B 细胞相比, H1299 和 A549 细胞中 DHCR7 的蛋白表达水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见图 1D。以上结果表明 DHCR7 在 LUAD 中高表达, 且与预后不良有关。

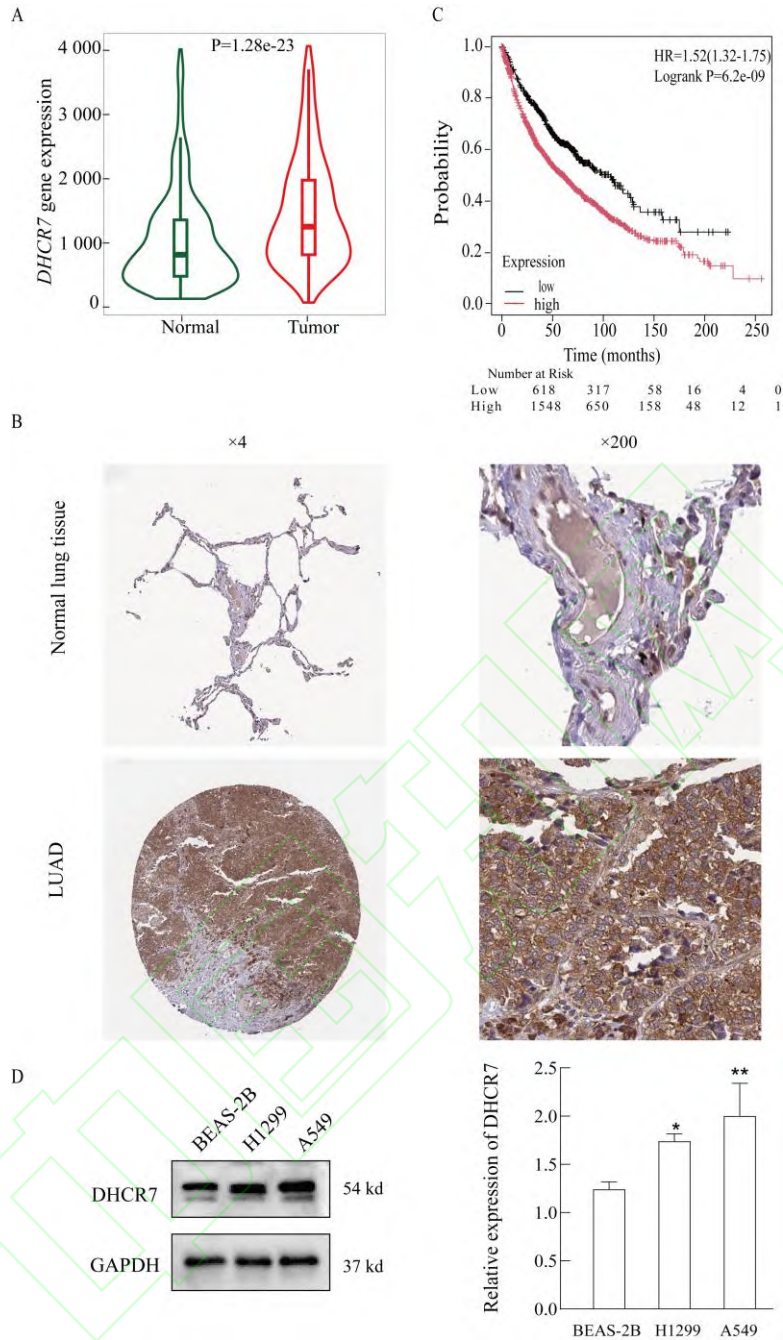


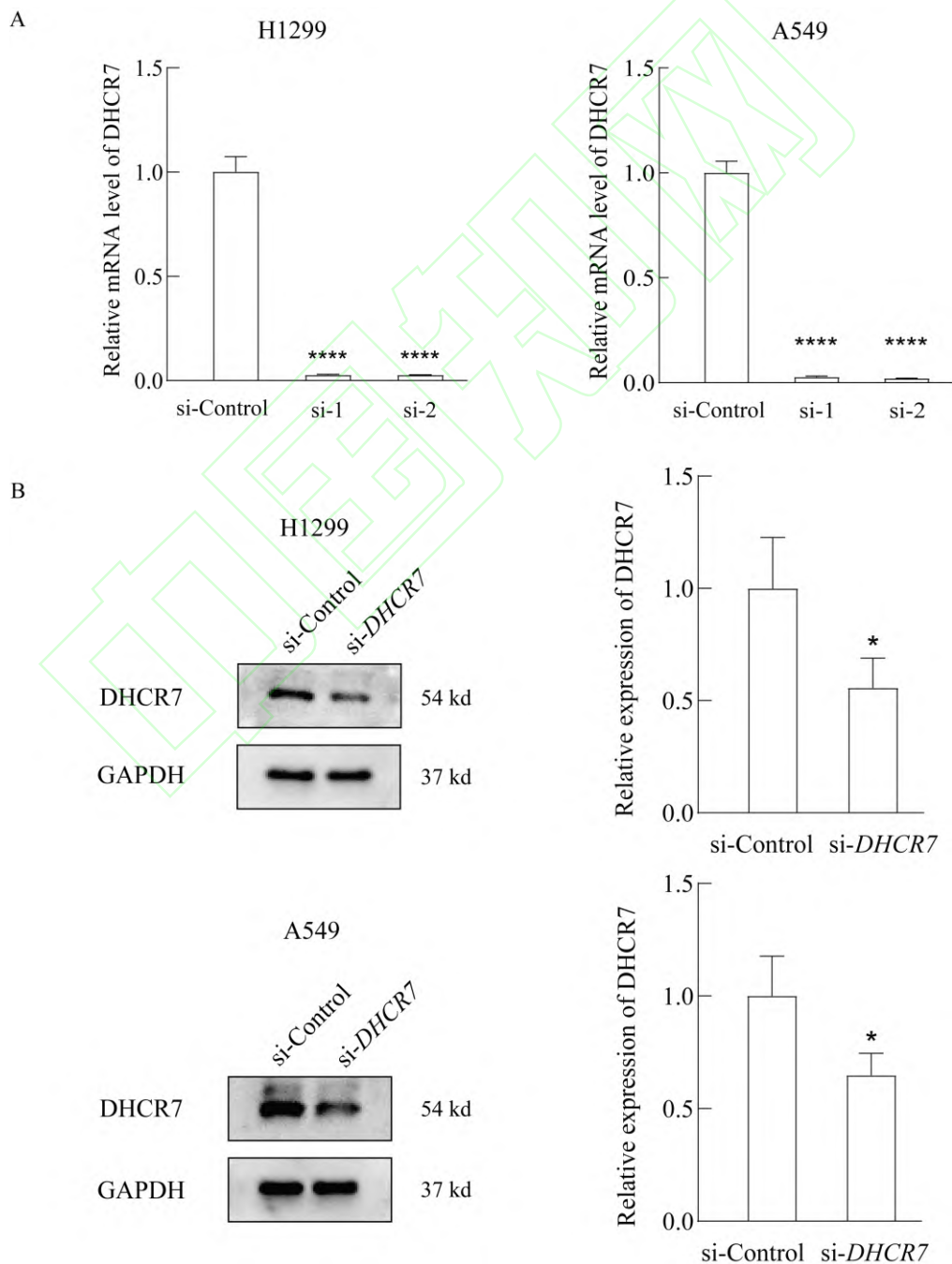
图 1 DHCR7 在 LUAD 中的表达和预后分析

Fig. 1 Expression and prognostic analysis of DHCR7 in LUAD

注：A:The expression of DHCR7 mRNA in normal tissues and lung adenocarcinoma was compared and analyzed using the Kaplan-Meier database; B: Immunohistochemical images of DHCR7 expression in normal lung tissue and lung adenocarcinoma obtained from the HPA database $\times 200$; C:Kaplan-Meier database analyzed the survival curves of DHCR7 expression in patients with lung adenocarcinoma; D:Western blot detection of protein expression in BEAS-2B, H1299, and A549; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs BEAS-2B group.

2.2 敲低 DHCR7 抑制 LUAD 细胞的增殖能力

RT-PCR(图 2A)和 Western blot(图 2B)结果表明,相较于 si-Control 细胞, si-DHCR7 H1299 和 A549 细胞 DHCR7 mRNA ($F=538.1, P<0.0001$; $F=964.4, P<0.0001$) 和蛋白 ($t=2.925, P<0.05$; $t=3.020, P<0.05$) 的表达水平均显著下降,提示 si-RNA 达到预期效果。细胞克隆形成实验表明,与 si-Control 组相比, si-DHCR7 组 H1299 和 A549 细胞克隆形成数显著减少 ($t=19.38, P<0.0001$; $t=12.28, P<0.001$), 见图 2C、2D。CCK-8 实验进一步证明,敲低 DHCR7 后, H1299 ($t=4.798, 12.19, 18.96, 11.52, P<0.0001$) 和 A549 ($t=4.333, 6.287, 6.508, 10.13, P<0.0001$) 细胞的增殖能力明显减弱, 见图 2E。



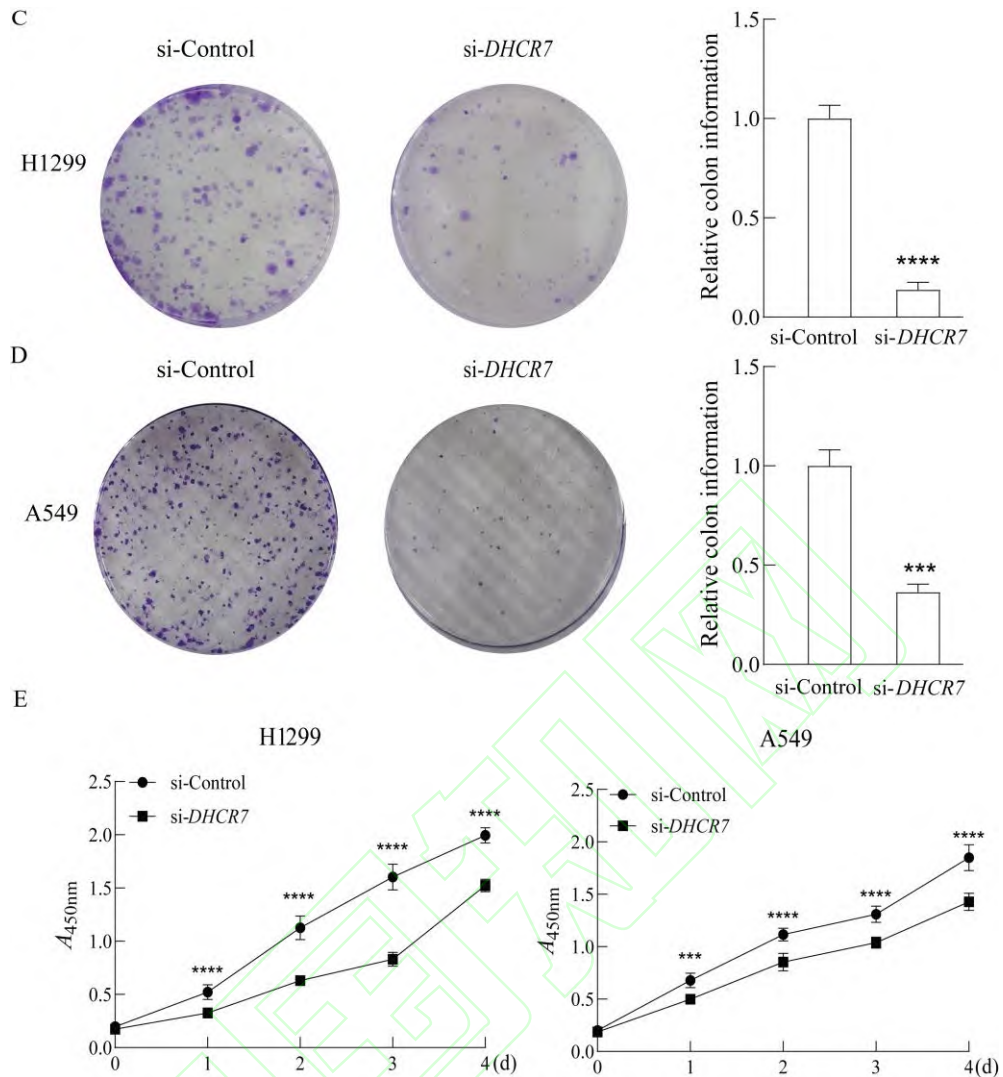


图 2 敲低 DHCR7 抑制 LUAD 细胞的增殖能力

Fig. 2 The knockdown of DHCR7 inhibited the proliferative capacity of LUAD cells

注: A: RT-PCR was used to verify the knockdown efficiency of si-DHCR7 in H1299 and A549 cells; B: Western blot was used to verify the knockdown efficiency of si-DHCR7 in H1299 and A549 cells; C, D: Assessing the impact of DHCR7 knockdown on the clonogenic potential of H1299 and A549 cells through cell cloning experiments; E: The effects of DHCR7 knockdown on the proliferation activity of H1299 and A549 cells was evaluated by CCK-8 assay; * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ vs si-Control group.

2.3 敲低 DHCR7 抑制 LUAD 细胞的迁移能力

细胞划痕实验显示, 与 si-Control 相比, si-DHCR7 组 H1299 细胞 24 h ($t=6.978$, $P < 0.001$) 和 48 h ($t=9.365$, $P < 0.0001$) 迁移能力明显下降; 同样 si-DHCR7 A549 细胞 24 h ($t=8.827$, $P < 0.0001$) 和 48 h ($t=6.940$, $P < 0.001$) 细胞的迁移能力亦显著下降, 差异有统计意义。见图

3。

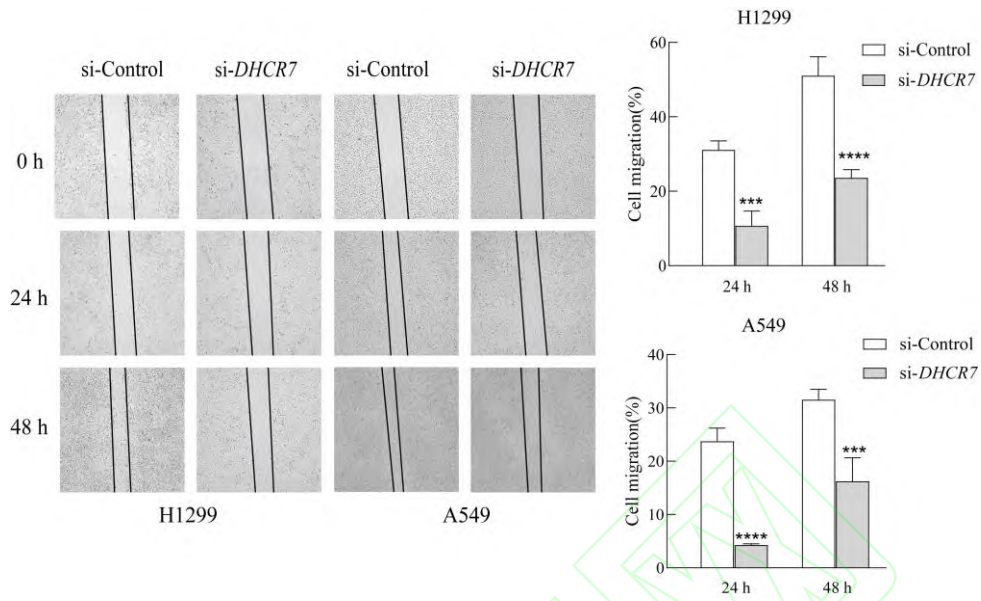


图 3 敲低 DHCR7 抑制 LUAD 细胞的迁移能力 ×4

Fig. 3 The knockdown of DHCR7 inhibited the migratory capacity of LUAD cells ×4

注: *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ vs si-Control group.

2.4 敲低 DHCR7 抑制 LUAD 细胞的侵袭能力

Transwell 实验显示, 与 si-Control 组相比, si-DHCR7 H1299 细胞 ($t=7.963, P<0.01$) 和 A549 ($t=8.883, P<0.001$) 细胞的侵袭能力均显著减弱, 提示敲低 DHCR7 抑制 LUAD 的侵袭能力。见图 4。

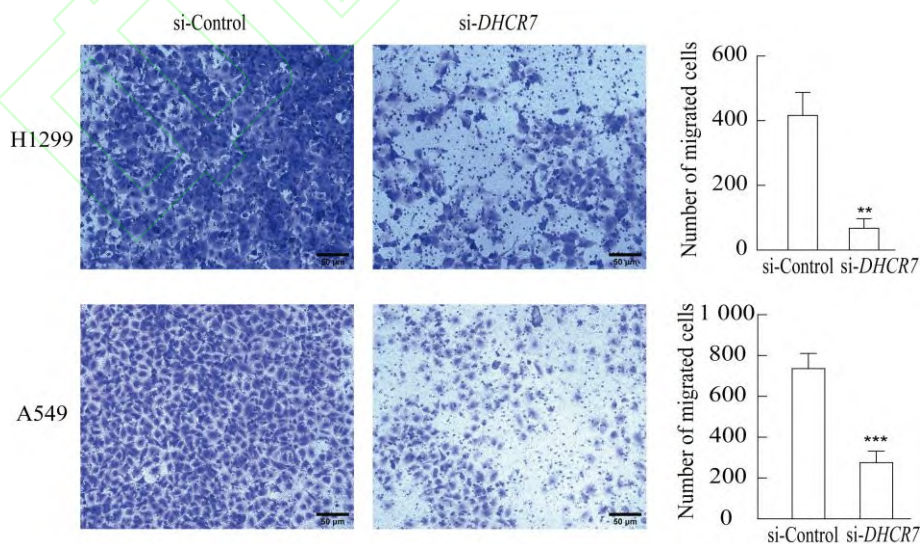


图 4 敲低 DHCR7 抑制 LUAD 细胞的侵袭能力 ×10

Fig. 4 The knockdown of DHCR7 inhibited the invasive ability of LUAD cells ×10

注: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs si-Control group.

2.5 敲低 DHCR7 后抑制 ERK 磷酸化水平

采用 Western blot 分析磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶通路 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway, MAPK/ERK) 和 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 3 (janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3, JAK/STAT3) 信号通路中关键信号分子 AKT、ERK 和 STAT3 的磷酸化水平。图 5 显示, 与 si-Control H1299 和 A549 细胞相比, si-DHCR7 组 H1299 和 A549 细胞的 p-ERK 显著被抑制 ($t=12.86, P<0.0001$; $t=3.909, P<0.01$), 而 PI3K/AKT 与 JAK/STAT3 信号通路中的 AKT 和 STAT3 信号磷酸化水平未显著下调, 提示 DHCR7 在 LUAD 中可能通过激活 MAPK/ERK 信号通路发挥促肿瘤作用。

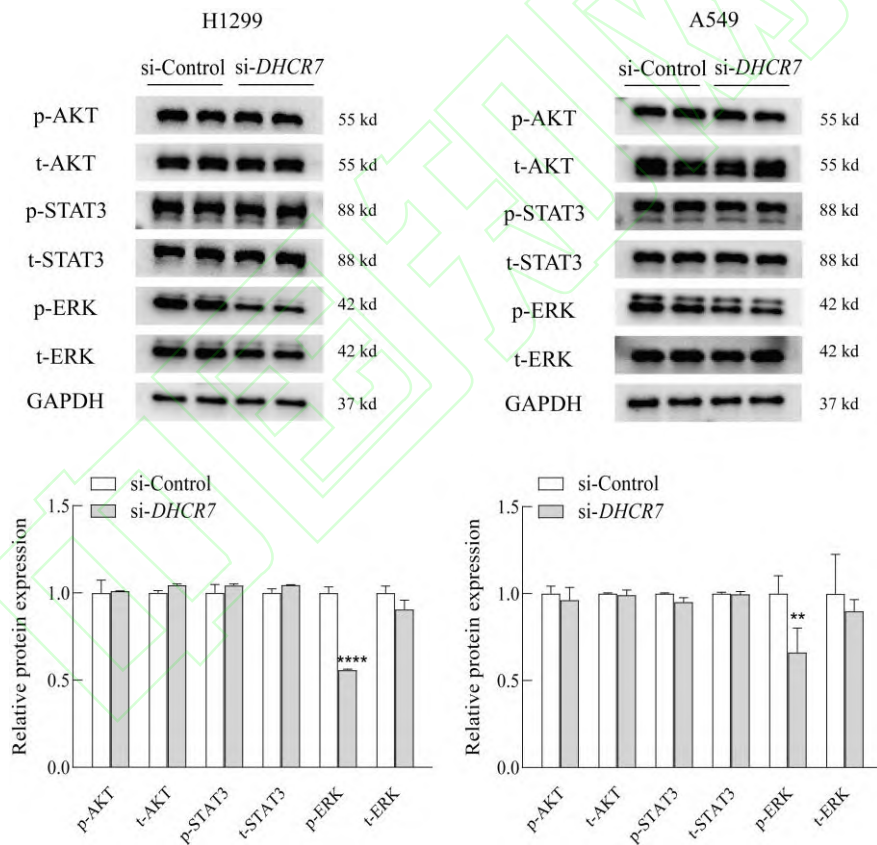


图 5 敲低 DHCR7 后抑制 ERK 磷酸化水平

Fig.5 The knockdown of DHCR7 suppressed the phosphorylation levels of ERK.

注: ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ vs si-Control group.

3 讨论

本研究部分分析表明, DHCR7 mRNA 和蛋白在 LUAD 中的表达水平均显著高于癌旁组织。并且, DHCR7 表达水平越高, 患者 OS 越低, 本研究结果揭示 DHCR7 在 LUAD

中的促肿瘤作用。已有研究^[8]表明, DHCR7 在宫颈癌中显著高表达, 与宫颈癌患者低生存率显著相关。在膀胱癌中的研究^[9]也表明, DHCR7 表达水平与膀胱癌分级和分期相关, 是膀胱癌的独立危险因素, 与患者预后不良有关。本研究结果与这些研究一致, 提示 DHCR7 是 LUAD 的多种肿瘤的促癌因子, 与肿瘤进展和预后息息相关, 是 LUAD 治疗的一个潜在靶标。

本研究通过克隆形成实验、CCK-8、细胞划痕以及 Transwell 实验表明, DHCR7 促进 LUAD 细胞的增殖、迁移和侵袭。在生物学功能上, DHCR7 是一种参与胆固醇合成过程的限速酶, 提示 DHCR7 的促癌作用机制可能与胆固醇合成有关。肿瘤细胞中 DHCR7 显著增加, 重新编程胆固醇代谢, 导致肿瘤细胞中胆固醇水平高于正常组织细胞^[10-11]。肿瘤细胞内高胆固醇可分泌到肿瘤微环境中, 并且, 肿瘤间质细胞的 DHCR7 表达也显著增高, 通过促进胆固醇外排导致肿瘤微环境胆固醇进一步积累, 进而诱导 CD8⁺ T 细胞耗竭, 最终促进肿瘤侵袭和转移^[12]。最近有文献^[6]报道, 抑制肿瘤细胞胆固醇摄取或生物合成途径, 可以有效抑制肺癌生长。这些机制方面的研究都为本实验关于 DHCR7 在 LUAD 中的促肿瘤作用提供了坚实的理论基础。本研究与 DHCR7 在其他瘤种的实验结果一致, 例如, DHCR7 可通过调控胆固醇生物合成进而促进胃癌细胞^[10]和胰腺癌^[11]的增殖、迁移和侵袭。此外, 体内外实验^[13]表明, 在膀胱癌中, 敲低 DHCR7 可以减少膀胱癌细胞在体外的侵袭和体内转移。这些结果提示 DHCR7 通过促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力促进 LUAD 的发展, 其机制可能与胆固醇代谢有关, 后续还需实验验证 DHCR7 介导的胆固醇升高在 LUAD 中的促癌作用。

为进一步阐明 DHCR7 在 LUAD 中发挥作用的信号分子机制, 本研究通过 Western blot 实验, 比较 si-Control 和 si-DHCR7 H1299 和 A549 细胞的 PI3K/AKT、JAK/STAT3、MAPK/ERK 3 种经典信号通路中关键信号分子磷酸化水平。结果显示敲低 DHCR7 后, p-ERK 水平显著降低, 但是 p-AKT 和 p-STAT3 水平没有显著下调。最新文献^[14]表明, DHCR7 通过影响胆固醇代谢, 导致 KN 基序和锚蛋白重复结构域 4 分子(KANK4)表达上调, 进而激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进宫颈癌细胞上皮间质转化 (EMT)、迁移和侵袭。也有研究^[9]表明, DHCR7 可通过激活膀胱癌中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进肿瘤发生。上述结果表明, DHCR7 在不同的肿瘤类别中可以通过调控不同的关键信号通路促进肿瘤的发生发展。MAPK/ERK 信号通路是生理和病理状态下的重要调节通路, 在细胞增殖、分化和迁移等细胞功能中发挥重要的调节作用^[15]。ERK 信号被激活后, p-ERK 转位至细胞核内, 通过直接磷酸化各种核蛋白如骨髓细胞瘤癌基因 (c-MYC)、JUN 原癌基因(c-JUN)和激活转录因子 2 (ATF2) 等

来调控基因表达^[16-17],与 LUAD 肿瘤进展密切相关^[18]。本研究表明 DHCR7 通过 MAPK/ERK 信号通路参与了 LUAD 细胞的增殖、迁移和侵袭,但 DHCR7 如何精确调控 ERK 的磷酸化有待于进一步研究。

综上所述,本研究证实 DHCR7 在 LUAD 中表达显著上调,与 LUAD 患者预后不良有关。在 LUAD 中, DHCR7 能够促进细胞增殖、迁移和侵袭,其作用机制可能与 ERK 信号有关,提示 DHCR7 可能作为 LUAD 患者诊断和治疗的潜在分子标志物。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-63. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Schabath M B, Cote M L. Cancer progress and priorities: lung cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10): 1563-79. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
- [3] Leiter A, Veluswamy R R, Wisnivesky J P. The global burden of lung cancer: current status and future trends[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 624-39. doi:10.1038/s41571-023-00798-3.
- [4] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000 - 14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-75. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [5] Xiao J, Li W, Zheng X, et al. Targeting 7-dehydrocholesterol reductase integrates cholesterol metabolism and IRF3 activation to eliminate infection[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 109-22.e6. doi:10.1016/j.immuni.2019.11.015.
- [6] Xiu W, Liu X, Hu K, et al. The role of cholesterol metabolism in lung cancer[J]. *Oncol Res*, 2024, 32(10): 1613-21. doi:10.32604/or.2024.047933.
- [7] Wang Y, Fan J, Liu Y, et al. Identification and validation of DHCR7 as a diagnostic biomarker involved in the proliferation and mitochondrial function of breast cancer[J]. *Aging*, 2024, 16(7): 5967-86. doi:10.18632/aging.205683.
- [8] Zou J, Liu S, Long J, et al. High DHCR7 expression predicts poor prognosis for cervical cancer[J]. *Comput Math Meth Med*, 2022, 2022: 8383885. doi:10.1155/2022/8383885.
- [9] Li Y, Zhou Y, Huang M, et al. DHCR7 promotes tumorigenesis *via* activating PI3K/AKT/mTOR signalling pathway in bladder cancer[J]. *Cell Signal*, 2023, 102: 110553.

doi:10.1016/j.cllsig.2022.110553.

[10] Chen Y, Yan W, Yang K, et al. Integrated multi-dimensional analysis highlights DHCR7 mutations involving in cholesterol biosynthesis and contributing therapy of gastric cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 36. doi:10.1186/s13046-023-02611-6.

[11] Xie Y, Zhou Z, Song J, et al. DHCR7 promotes liver metastasis of pancreatic cancer through PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Cancer Sci*, 2025, 116(11): 3196-208. doi:10.1111/cas.70185.

[12] Dong Y, Zhang J, Wang Y, et al. Intracavitary spraying of nanoregulator-encased hydrogel modulates cholesterol metabolism of glioma-supportive macrophage for postoperative glioblastoma immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(13): e2311109. doi:10.1002/adma.202311109.

[13] Zeng Y, Luo Y, Zhao K, et al. m6A-mediated induction of 7-dehydrocholesterol reductase stimulates cholesterol synthesis and cAMP signaling to promote bladder cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(20): 3402-18. doi:10.1158/0008-5472.CAN-23-3703.

[14] Mei X, Xiong J, Liu J, et al. DHCR7 promotes lymph node metastasis in cervical cancer through cholesterol reprogramming-mediated activation of the KANK4/PI3K/AKT axis and VEGF-C secretion[J]. *Cancer Lett*, 2024, 584: 216609. doi:10.1016/j.canlet.2024.216609.

[15] Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 607-32. doi:10.1038/s41580-020-0255-7.

[16] Guo Y J, Pan W W, Liu S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007. doi:10.3892/etm.2020.8454.

[17] Arrieta V A, Chen A X, Kane J R, et al. ERK1/2 phosphorylation predicts survival following anti-PD-1 immunotherapy in recurrent glioblastoma[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(12): 1372-86. doi:10.1038/s43018-021-00260-2.

[18] 陈直, 朱潇, 杏福宝, 等. 敲低 HMGN2 可抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(3): 472-9, 487. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.012.

Chen Z, Zhu X, Xing F B, et al. Knocking down HMGN2 can inhibit the proliferation, migration, and invasion of lung adenocarcinoma cells[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60(3): 472-9, 487. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.012.