

· 论 著 ·

DHCR7 基因在膀胱癌中的表达及其与临床特征及预后关系的生物信息学分析

赵 路, 周 洋, 黄君富, 任章银[△]

中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038

摘 要:目的 采用生物信息学技术研究 7-脱氢胆固醇还原酶(DHCR7)在膀胱癌中的表达及其与临床预后的关系等。方法 采用 TCGA、GEO 数据库分析膀胱癌与正常膀胱组织中 DHCR7 基因的表达, 利用 Human Protein Atlas 数据库验证 DHCR7 蛋白在膀胱癌组织中的表达, 通过 Kaplan Meier 法分析 DHCR7 基因表达水平与膀胱癌患者预后及生存情况之间的关系; 应用 GeneMANIA 数据库构建蛋白质互作网络(PPI), 并通过 GEPIA2 分析互作基因在膀胱癌中的相关性; 依据 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平, 应用 GSEA 4.1.0 软件对 TCGA 数据进行分层基因富集分析。结果 膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平明显高于癌旁组织及正常膀胱组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同肿瘤分期、分级、分子分型膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 DHCR7 低表达组相比, DHCR7 高表达组的总生存期、肿瘤特异性生存期、无进展生存期更低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); PPI 及基因富集分析显示 DHCR7 基因功能主要与胆固醇稳态、MTORC1 通路等有关。结论 DHCR7 基因在膀胱癌中高表达, 与临床不良预后密切相关, DHCR7 基因可能通过多种机制参与肿瘤发展过程, 有望成为膀胱癌干预治疗、预后评估新的靶点。

关键词: 7-脱氢胆固醇还原酶; 膀胱癌; 预后; 生物信息学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.019

中图法分类号: R737.14

文章编号: 1673-4130(2022)21-2649-06

文献标志码: A

The expression of DHCR7 gene and its relationships with clinical characteristics and prognosis in bladder cancer based on bioinformatics

ZHAO Lu, ZHOU Yang, HUANG Junfu, REN Zhangyin[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of PLA Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: **Objective** The expression of 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) in bladder cancer and its correlation with clinical prognosis were studied by bioinformatics analysis. **Methods** The expression of DHCR7 gene in bladder cancer and normal bladder tissues was analyzed by TCGA and GEO database, and the expression of DHCR7 protein in bladder cancer tissues was verified by Human Protein Atlas database. Kaplan Meier method was used to analyze the association between DHCR7 gene expression and prognosis or survival status of bladder cancer patients. GeneMANIA database was used to construct protein interaction network (PPI), and the correlation of interacting genes in bladder cancer was analyzed by GEPIA2. According to the stratified expression level of DHCR7 gene, GSEA 4.1.0 software was applied to gene enrichment analysis of TCGA data. **Results** The relative expression level of DHCR7 gene mRNA in bladder cancer tissues was significantly higher than that in para-cancer tissues and normal bladder tissues ($P < 0.05$). The relative expression level of DHCR7 gene mRNA was significantly different in bladder cancer tissues with different tumor stages, grading and pathological types ($P < 0.05$). Overall survival, disease-specific survival and progression-free survival in the high expression of DHCR7 group were significantly lower than those in the low expression of DHCR7 group ($P < 0.05$). Protein interaction network gene enrichment analysis showed that the function of DHCR7 gene mainly related to cholesterol homeostasis and MTORC1 pathway. **Conclusion** DHCR7 gene highly expresses in bladder tumors, which relates closely to poor clinical prognosis. DHCR7 gene might be involved in tumor development through multiple mechanisms, it is expected to be a new therapeutic target and prognostic marker of bladder cancer.

Key words: 7-dehydrocholesterol reductase; bladder cancer; prognosis; bioinformatics

膀胱癌(BLCA)是泌尿系统的常见肿瘤, 在 World 范围内, 膀胱癌的发病率在所有肿瘤中排名第十三位, 在美国, 男性膀胱癌的发病率居第四位, 仅次于前列腺癌、肺癌、结直肠癌^[1-2]。依据肿瘤的浸润程度,

可将膀胱癌分为非肌层浸润型膀胱癌和肌层浸润型膀胱癌。初诊膀胱癌患者中, 约 90% 的肿瘤类型为尿路上皮癌(其中约 75% 为非肌层浸润型, 约 25% 为肌层浸润型), 其次为鳞状细胞癌, 占 3%~7%^[3-5]。目

前,膀胱癌的诊断主要依赖膀胱镜检查 and 病理组织活检,而治疗则依据肿瘤浸润程度、分期、分级、是否转移等情况选择膀胱肿瘤电切术或根治性全切术等不同的治疗方案。膀胱癌具有高度异质性的特点,不同分型的膀胱癌在术后化疗和预后方面存在明显差异,并且非肌层浸润型膀胱癌的 5 年复发率为 60%~70%,其发病和复发的分子机制尚未阐明,这给膀胱癌的治疗及预后带来了极大挑战^[6-8]。胆固醇是构成动物细胞膜的基本成分之一,参与维持细胞膜的完整性和流动性,同时,胆固醇也是胆汁酸、类固醇激素、维生素 D 的前体物质,因此,维持胆固醇的代谢稳态具有重要的生物学意义。近年来,研究发现胆固醇代谢参与调控了肿瘤相关信号通路、肿瘤微环境等,阻断胆固醇的合成、摄取可以抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[9-12]。靶向抑制胆固醇合成的他汀类药物可以通过多种机制抑制肿瘤的发生、发展^[13]。7-脱氢胆固醇还原酶(DHCR7)是参与胆固醇生物合成最后一步的酶类,是维持胆固醇合成和维生素 D 动态平衡的关键酶^[14],最新研究表明 DHCR7 可能参与了肿瘤的发生、发展过程。头颈部肿瘤中高表达的 DHCR7 与患者的不良预后有关,DHCR7 基因的甲基化可能通过维生素 D 途径增加乳腺癌的患病风险^[15-17],这些研究表明,DHCR7 有望成为新的肿瘤治疗靶点。为进一步探究 DHCR7 在肿瘤中的表达及临床意义,本研究以膀胱癌患者为研究对象,通过肿瘤有关数据库,应用生物信息学方法,探究 DHCR7 基因在膀胱癌中的表达及其与临床预后的关系,从肿瘤分子生物学角度为膀胱癌治疗靶点的选择及预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过 Gene Expression Omnibus(GEO,https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)数据库,检索“Bladder cancer”,设定筛选词:Series、Homo sapiens、Tissue、Expression profiling by array 及 Expression profiling by high throughput sequencing,筛选膀胱癌基因芯片或高通量测序数据组,选择 GSE13507、GSE32548、GSE32894、GSE48276、GSE128959 数据组进行研究。通过 R(R4.0.5)软件,利用 GEOquery、Devtools、AnnoProbe、GEOmirror 等 R 包获取上述数据并进行标准化处理,获取基因表达矩阵及临床信息。通过 The Cancer Genome Atlas(TCGA,https://www.cancer.gov/)数据库,设定限定词 TCGA-BLCA、RNA-seq/FPKM,选择数据库中膀胱癌患者的 RNA-seq 数据及临床信息进行研究,同时应用 Genotype-Tissue Expression (GTEx,https://www.genome.gov/)的表达数据与 TCGA 数据进行匹配分析。

1.2 DHCR7 基因表达分析 应用 GEPIA2(http://gepia2.cancer-pku.cn)在线分析 TCGA 及 GTEx 数据库中正常膀胱组织与膀胱癌组织中 DHCR7 基因的表达差异;通过 SPSS19.0、GraphPad Prism8.0 软件分析上述 TCGA、GEO 数据库中 DHCR7 基因的表达及临床病理特征。

1.3 生存分析 应用 X-tile 软件基于 Kaplan Meier 法对 DHCR7 表达量进行生存率评估,获取 Cutpoints 值,

按照 Cutpoints 值将 DHCR7 表达水平分为高表达组与低表达组。通过 GraphPad Prism8.0 软件,应用 Kaplan Meier 法、Log-rank 检验、单因素 COX 回归分析 TCGA、GEO 数据库中 DHCR7 基因表达水平与膀胱癌患者总生存期(OVS)、疾病特异性生存期(DSS)、无进展生存期(PFS)及无复发生存期(RFS)的关系。

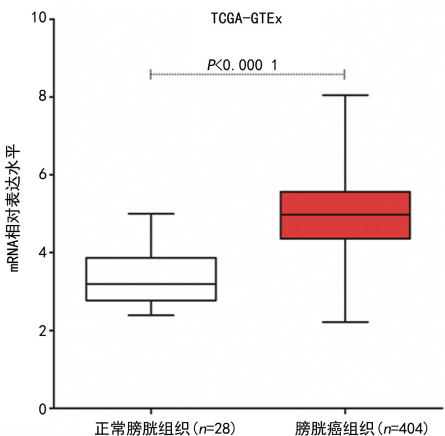
1.4 免疫组织化学法验证 DHCR7 在正常膀胱组织与膀胱癌组织中的表达差异 利用 Human Protein Atlas(HPA,http://www.proteinatlas.org)数据库中免疫组织化学法检测数据,从蛋白水平验证 DHCR7 在正常膀胱组织及膀胱癌组织中的表达差异,所用抗体编号为 HPA044280。

1.5 蛋白质互作网络(PPI)及基因富集分析 通过 GeneMANIA(http://genemania.org/)数据库,从基因共表达、基因融合、遗传相互作用、蛋白质同源性等方面构建 PPI,通过 GEPIA2 在线分析上述基因与 DHCR7 基因在膀胱癌中的相关性;将 TCGA 中的样本数据,依据 DHCR7 的表达水平分为低表达组和高表达组,通过基因富集分析软件(GSEA 4.1.0)对 DHCR7 基因进行富集分析;选择 MSigDB 基因集为 HallMark 及 KEGG 基因集。

1.6 统计学处理 采用 R 软件、SPSS19.0、GraphPad Prism8 等进行原始数据处理及统计分析。采用 *t* 检验比较不同组织、分型的基因表达差异;采用 Pearson 相关分析法分析蛋白互作基因与 DHCR7 基因的相关性;采用 Log-rank 检验、单因素 COX 比例风险回归分析基因表达与患者生存的关系。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

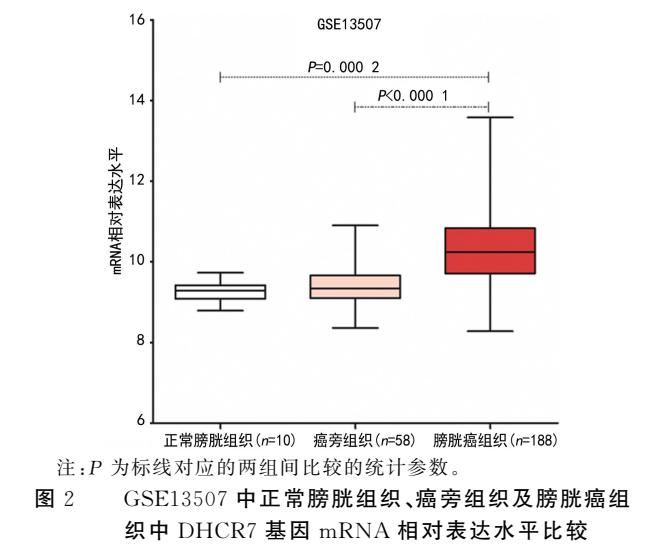
2 结果

2.1 DHCR7 基因在正常膀胱组织及膀胱癌组织中的表达 通过对 TCGA、GTEx 数据库的分析,共获得 28 份正常膀胱组织及 404 份 DHCR7 基因表达的膀胱癌组织数据,膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平明显高于正常膀胱组织,差异有统计学意义(*P*<0.05),见图 1;GSE13507 的研究数据显示,膀胱癌组织中 DHCR7 的 mRNA 相对表达水平明显高于癌旁组织和正常膀胱组织,差异有统计学意义(*P*<0.05),见图 2。

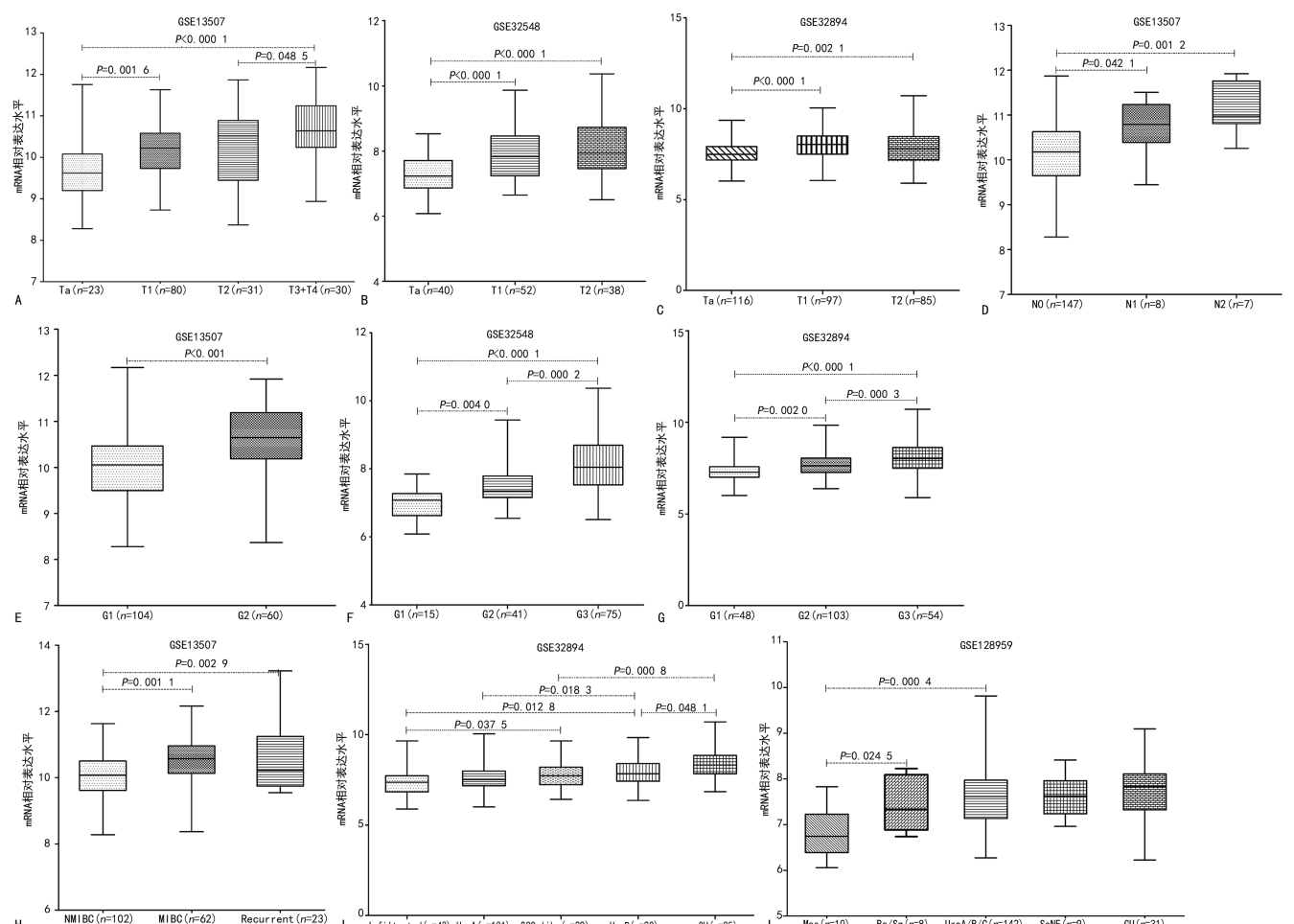


注:*P* 为标线对应的两组间比较的统计参数。

图 1 TCGA 及 GTEx 数据库中正常膀胱组织及膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平比较



2.2 DHCR7 基因在不同分期、分级、病理分型膀胱



注: P 为标线对应的两组间比较的统计参数; A~G 为 GSE13507、GSE32548、GSE32894 研究数据中不同分期、分级膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平的比较; H~J 分别为不同分子分型的膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平的比较, NMIBC 为非肌层浸润型膀胱癌, MIBC 为肌层浸润型膀胱癌, Recurrent 为复发型膀胱癌; Infiltrated 为未筛选型, UroA 为基底样细胞 A 型, SCC-like 为鳞状细胞癌样型, UroB 为基底样细胞 B 型, GU 为基因未定型, Mes 为间充质细胞型, Ba/Sq 为基底/鳞状细胞型, UroA/B/C 为尿路上皮型, ScNE 为小细胞/神经内分泌型。

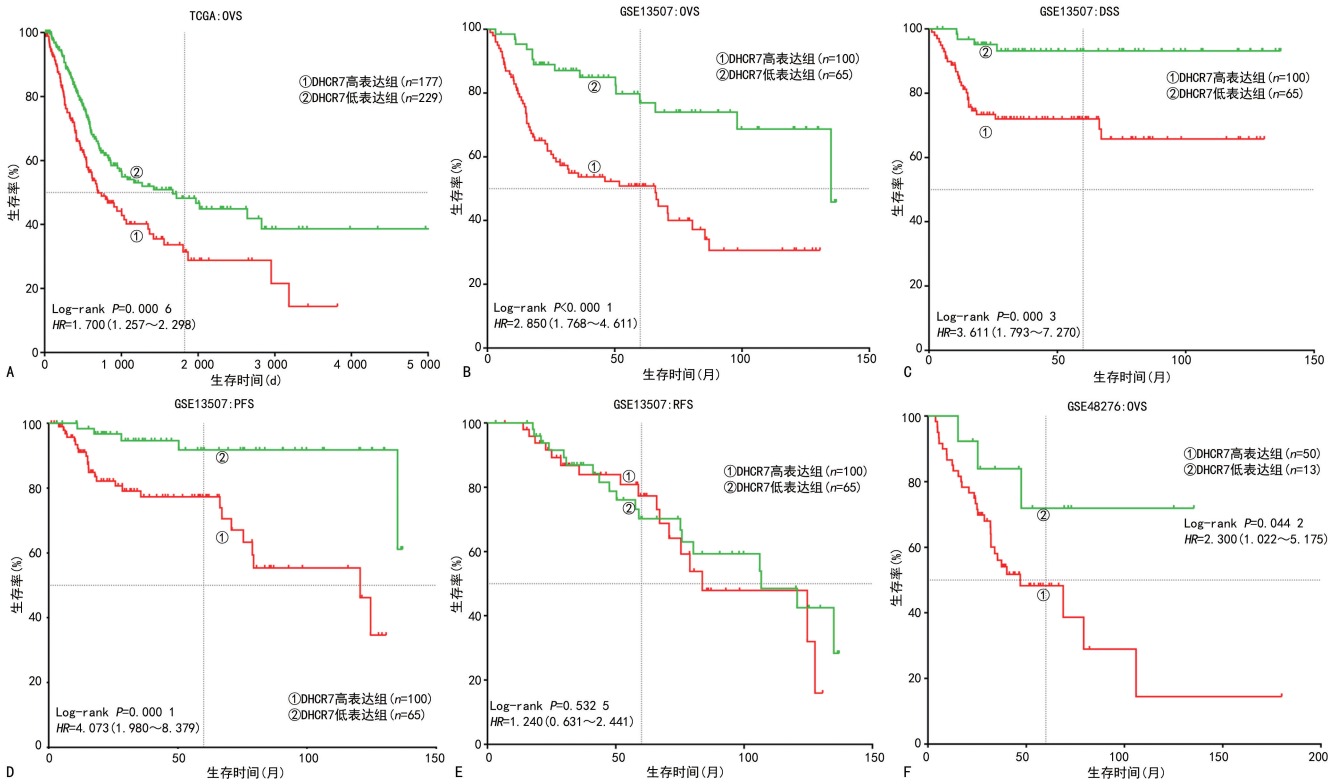
2.3 DHCR7 基因与膀胱癌患者预后生存的关系

TCGA 的研究数据显示, DHCR7 高表达组的 OVS 低于 DHCR7 低表达组, 差异有统计学意义 ($HR = 1.700, P = 0.0006$)。GSE13507 的研究数据显示,

癌组织中的表达差异 GSE13507、GSE32548、GSE32894 的研究数据显示, Ta 期与 T1 期、T2 期的 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); N0 期与 N1、N2 期 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); G₁、G₂、G₃ 级 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GSE13507 的研究数据显示, 肌层浸润型、复发型膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平明显高于非肌层浸润型膀胱癌组织; GSE32894 的研究数据显示, 基于 LUND 5 分法的不同分子分型的膀胱癌组织中, DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中, 基因未定型膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平均高于其他类型 ($P < 0.05$)。GSE128959 中不同分子分型膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达情况与 GSE32894 中结果一致。见图 3A~J。

DHCR7 高表达组的 OVS 明显低于 DHCR7 低表达组, 差异有统计学意义 ($HR = 2.850, P < 0.0001$), DHCR7 高表达组与 DHCR7 低表达组的 DSS、PFS 比较, 差异也有统计学意义 ($HR = 3.611, P =$

0.000 3; $HR=4.073$, $P=0.000 1$)。GSE48276 的研究数据显示, DHCR7 高表达组 OVS 明显低于 DHCR7 低表达组, 差异有统计学意义 ($HR=2.300$, $P=0.044 2$)。见图 4A~F。



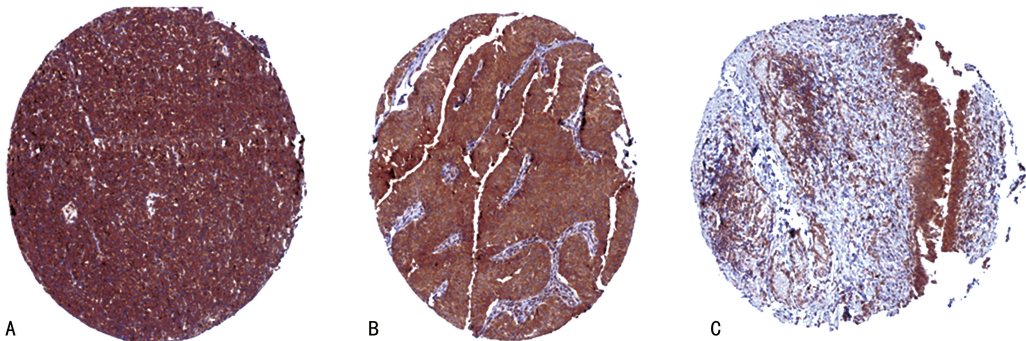
注: A 为 TCGA 数据分析中 DHCR7 高表达组与 DHCR7 低表达组 OVS 比较; B 为 GSE13507 数据分析中 DHCR7 高表达组与 DHCR7 低表达组 OVS 比较; C 为 GSE13507 数据分析中 DHCR7 高表达组与 DHCR7 低表达组 DSS 比较; D 为 GSE13507 数据分析中 DHCR7 高表达组与 DHCR7 低表达组 PFS 比较; E 为 GSE13507 数据分析中 DHCR7 高表达组与 DHCR7 低表达组 RFS 比较; F 为 GSE48276 数据分析中 DHCR7 高表达组与 DHCR7 低表达组 OVS 比较; HR 为风险比; P 为 DHCR7 高低表达组之间生存率比较的统计学参数。

图 4 不同数据库中不同 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平患者的生存情况比较

2.4 DHCR7 蛋白在正常膀胱组织及膀胱癌组织中的表达差异 通过 HPA 数据库免疫组织化学法检测数据证实, DHCR7 蛋白在正常膀胱组织中表达水平明显低于膀胱癌组织 ($P<0.05$)。见图 5A~C。

2.5 DHCR7 PPI 及基因相关性分析 通过 GeneMANIA 数据库, 从基因共表达、基因融合、遗传相互作用、蛋白同源性、信号通路等方面构建 PPI, 其中与 DHCR7 基因相互作用的蛋白质有 DHCR24、LBR、MVK、SREBF1、NFYC、SQLE、LSS、SC5D、TM7SF2、

HMGCR、FDFT1、ACAT2、MSMO1、HMGCS1、TMEM97、FADS1、FDPS、NSDHL。膀胱癌 TCGA 数据库中 DHCR7 基因表达与部分互作基因的 Pearson 相关分析结果显示, DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平与 SQLE ($r=0.59$, $P<0.001$), HMGCR ($r=0.54$, $P<0.001$), ACAT2 ($r=0.50$, $P<0.001$), HMGCS1 ($r=0.48$, $P<0.001$), MSMO1 ($r=0.48$, $P<0.001$), MVK ($r=0.46$, $P<0.001$) 的表达呈正相关。



注: A 为低分化膀胱癌组织; B 为高分化膀胱癌组织; C 为正常膀胱组织。

图 5 DHCR7 蛋白在正常膀胱组织及膀胱癌组织中的表达差异

2.6 GSEA 基因富集分析 基因富集分析显示,膀胱癌组织中 DHCR7 基因高表达组主要富集的基因为胆固醇稳态基因、MTORC1 通路基因、过氧化物酶体基因等,KEGG 富集分析表明 DHCR7 基因高表达组富集的通路为类固醇合成、N-糖基合成、萜类化合物骨架合成等。

3 讨论

膀胱癌是一种高侵袭性、高异质性的恶性肿瘤,其发生、发展是一个多因素参与、多步骤发展的复杂病理过程,发病机制尚未完全阐明。肌层浸润型膀胱癌与非肌层浸润型膀胱癌在诊断、治疗、预后与复发等多个方面有明显差异。非肌层浸润型膀胱癌预后相对较好,术后 5 年生存率达 90%,但术后复发率高达 70%;肌层浸润型膀胱癌恶性程度高、预后差,5 年生存率在 15%~60%^[18]。基于膀胱癌高度异质性的特点,传统病理组织的分类方法已不能为临床诊断、治疗和预后评估提供准确指导,随着肿瘤分子生物学的发展,基于基因组学、表观遗传学、转录组学的膀胱癌分子分型逐渐得到认可。鉴于此,单个基因的生物信息学的研究有助于进一步明确膀胱癌异质性的机制和内在特征,完善膀胱癌分子分型方案,为临床诊断、治疗与预后评估提供理论依据。

DHCR7 是参与胆固醇合成终末反应的酶类,其作用是将 7-脱氢胆固醇(7-DHC)催化生成胆固醇,参与调控胆固醇与维生素 D₃ 的动态平衡^[14]。研究发现胆固醇、维生素 D₃ 均参与了肿瘤的发生、发展过程^[12,15-16,19-20]。参与胆固醇代谢的 LDLR、SREBP、ACAT-1、LXR 等又通过不同途径参与了肿瘤的演变过程^[21-22]。干预 LDLR 受体,抑制胆固醇的摄取,可以抑制肿瘤细胞的增殖^[23]。维生素 D₃ 及其相关代谢基因与甲状腺癌、结直肠癌、乳腺癌、食管鳞癌的患病风险有关,其中 DHCR7 的基因多态性通过调控维生素 D 的水平增加了甲状腺癌的患病风险,DHCR7 的 DNA 异常甲基化通过维生素 D 途径增加了女性乳腺癌患病风险,但具体的机制仍需进一步阐明^[16,22,24-25]。

本研究通过对 TCGA、GEO 数据库研究发现,膀胱癌中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平明显高于癌旁组织及正常膀胱组织,肌层浸润型、复发型膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平明显高于非肌层浸润型膀胱癌组织。免疫组织化学法检测结果也证实,膀胱癌组织中 DHCR7 蛋白表达水平明显高于正常膀胱组织。不同肿瘤分期、分级的膀胱癌组织中 DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平具有差异性,分期晚、分化程度低的膀胱癌组织中 DHCR7 的表达水平明显高于分期早、分化程度高的膀胱癌组织;此外,不同分子分型的膀胱癌组织中 DHCR7 基因的表达具有异质性,其中基因未定型膀胱癌组织中 DHCR7 基因的 mRNA 表达水平明显高于其他类型,以上资料均表明 DHCR7 基因促进了膀胱癌的发生、发展过程。生存分析结果显示:DHCR7 基因表达水

平与患者预后有关,DHCR7 高表达组的 OVS、PFS、DSS 明显低于 DHCR7 低表达组,表明 DHCR7 高表达是患者预后不良的危险因素。为进一步阐明 DHCR7 在膀胱癌中可能的作用机制,通过构建 PPI 和共表达基因相关分析发现,DHCR7 基因 mRNA 相对表达水平与 SQLE、HMGCR、ACAT2、HMGCS1、MSMO1、MVK 呈正相关。HMGCR、SQLE 均为胆固醇合成中的关键限速酶,HMGCR 在胃癌、前列腺癌、胶质瘤等多种肿瘤中存在过表达的现象,过表达的 HMGCR 可能分别通过 Hedgehog/Gli1、Hippo 通路促进胃癌细胞、胶质瘤细胞的增殖、迁移^[26-28]。靶向抑制 HMGCR 的他汀类药物,可以通过抗血管生成、阻断细胞周期、抑制上皮间质化等途径发挥抗肿瘤的作用^[13,29-30],目前已被用于乳腺癌的临床治疗^[31-32]。SQLE 通过 ERK、MYC、PI3K/AKT 等多种通路参与肿瘤的形成^[33-34]。MVK 是甲羟戊酸途径合成胆固醇的关键酶。基于以上研究结果,笔者认为 DHCR7 可能通过协同 HMGCR、SQLE、MVK 干预胆固醇稳态,从而参与了膀胱癌的发生、发展。

本研究通过多个数据库研究资料,分析了 DHCR7 基因在膀胱癌与正常膀胱组织中的表达差异,发现了 DHCR7 基因与临床不良预后的关系,应用生物信息学方法初步探讨了 DHCR7 参与膀胱癌的可能机制,为膀胱癌的诊断分型及预后评估提供了理论支持。尽管本研究数据来源于数据库,缺少基础实验的数据支撑,存在一定的局限性,但仍为 DHCR7 基因在膀胱癌中的作用机制提供了新的研究方向和思路。

参考文献

- [1] SEBASTIEN A, JACQUES F, ISABELLE S, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 96-108.
- [2] REBECCA L S, KIMBERLY D M, HANNAH E F, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] BERDIK C. Unlocking bladder cancer[J]. *Nature*, 2017, 551(7679): S34-S35.
- [4] KAMAT A M, HAHN N M, EFSTATHIOU J A, et al. Bladder cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2796-2810.
- [5] ANDREW T L, PATRICK M L, KARIM C, et al. Bladder cancer: a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(19): 1980-1991.
- [6] GONTERO P, SYLVESTER R, PISANO F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2 451 patients[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(1): 74-82.
- [7] CHAMIE K, LITWIN M S, BASSETT J C, et al. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis[J]. *Cancer*, 2013, 119(17): 3219-3227.
- [8] CAMBIER S, SYLVESTER R J, COLLETTE L, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall

- survival in non-muscle-invasive stage Ta—T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1—3 years of maintenance bacillus calmette-guerin[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(1): 60-69.
- [9] DANIELA C, ROSARIO A, GIOVANNI C, et al. Cholesterol homeostasis modulates platinum sensitivity in human ovarian cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 828.
- [10] KONG Y F, CHENG L J, MAO F Y, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC)[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(37): 14328-14341.
- [11] XU H, ZHOU S, TANG Q, et al. Cholesterol metabolism: New functions and therapeutic approaches in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188394.
- [12] YUE S H, LI J J, LEE S Y, et al. Cholesteryl ester accumulation induced by PTEN loss and PI3K/AKT activation underlies human prostate cancer aggressiveness[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 393-406.
- [13] ZALESKA M, MOZENSKA O, BIL J. Statins use and cancer; an update[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(15): 1497-1509.
- [14] PRABHU A V, LUU W, LI D, et al. DHCR7: a vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production[J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 64: 138-151.
- [15] MONDUL A M, SHUI I M, YU K, et al. Vitamin D-associated genetic variation and risk of breast cancer in the breast and prostate cancer cohort consortium (BPC3) [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(3): 627-630.
- [16] O'BRIEN K M, SANDLER D P, XU Z, et al. Vitamin D, DNA methylation, and breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 70.
- [17] XIONG Y, SI Y, FENG Y, et al. Prognostic value of lipid metabolism-related genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(1): 196-209.
- [18] MAK R H, HUNT D, SHIPLEY W U, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233 [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3801-3809.
- [19] THYSELL E, SUROWIEC I, HORNBERG E, et al. Metabolomic characterization of human prostate cancer bone metastases reveals increased levels of cholesterol [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14175.
- [20] YANG J Z, WANG H L, JI A F, et al. Vitamin D signaling pathways confer the susceptibility of esophageal squamous cell carcinoma in a northern chinese population [J]. *Nutr Cancer*, 2017, 69(4): 593-600.
- [21] EID W, DAUNER K, COURTNEY K C, et al. mTORC1 activates SREBP-2 by suppressing cholesterol trafficking to lysosomes in mammalian cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(30): 7999-8004.
- [22] GUO D, REINITZ F, YOUSSEF M, et al. An LXR agonist promotes glioblastoma cell death through inhibition of an EGFR/AKT/SREBP-1/LDLR-dependent pathway [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(5): 442-456.
- [23] GALLAGHER E J, ZELENKO Z, NEEL B A, et al. Elevated tumor LDLR expression accelerates LDL cholesterol-mediated breast cancer growth in mouse models of hyperlipidemia[J]. *Oncogene*, 2017, 36(46): 6462-6471.
- [24] CARVALHO I S, GONÇALVES C I, ALMEIDA J T, et al. Association of vitamin D pathway genetic variation and thyroid cancer[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(8): 572.
- [25] PIBIRI F, KITTLES R K, SANDLER R S, et al. Genetic variation in vitamin D-related genes and risk of colorectal cancer in African Americans[J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(5): 561-570.
- [26] ASHIDA S, KAWADA C, INOUE K, et al. Stromal regulation of prostate cancer cell growth by mevalonate pathway enzymes HMGCS1 and HMGR[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6533-6542.
- [27] LI C S, WU W, XIE K K, et al. HMGR is up-regulated in gastric cancer and promotes the growth and migration of the cancer cells[J]. *Gene*, 2016, 587(1): 42-47.
- [28] QIU Z, YUAN W, CHEN T, et al. HMGR positively regulated the growth and migration of glioblastoma cells [J]. *Gene*, 2016, 576(1 Pt 1): 22-27.
- [29] EKERBICER N, GURPINAR T, SISMAN A R, et al. Statins reduce testicular and ocular VEGF: a potential compromise to microcirculation [J]. *Microvasc Res*, 2018, 119: 60-63.
- [30] JIN Y G, XU K, CHEN Q, et al. Simvastatin inhibits the development of radioresistant esophageal cancer cells by increasing the radiosensitivity and reversing EMT process via the PTEN-PI3K/AKT pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(2): 362-369.
- [31] BECKWITT C H, BRUFISKY A, OLTVAI Z N, et al. Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality[J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 144.
- [32] BECKWITT C H, CLARK A M, MA B, et al. Statins attenuate outgrowth of breast cancer metastases[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(9): 1094-1105.
- [33] LI L M, ZHANG Q F, WANG X, et al. Squalene epoxidase-induced cholesteryl ester accumulation promotes nasopharyngeal carcinoma development by activating PI3K/AKT signaling[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(7): 2275-2283.
- [34] SUI Z, ZHOU J, CHENG Z, et al. Squalene epoxidase (SQLE) promotes the growth and migration of the hepatocellular carcinoma cells[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8): 6173-6179.