·实验研究·

马归液通过调控胆固醇合成干预膀胱癌细胞增殖与迁移的机制研究*

黄丽玲[1]，毛璟弢[1]，刘起立[1]，赵太玉[1]，蔡蔚[2]

1. 湖南中医药大学，湖南 长沙 410208；2. 湖南中医药大学第一附属医院，湖南 长沙 410007

摘要：目的：探索马归液含药血清对膀胱癌（bladder cancer，BC）细胞的增殖、凋亡与迁移能力的影响，以及调控胆固醇合成的机制。方法：T24 细胞分为对照组、空白血清组及马归液含药血清（100%、50%、10%）组，通过 CCK－8 法检测细胞增殖活力，流式细胞术检测细胞凋亡，Transwell 实验检测细胞迁移能力，Western blot 法检测 SREBP、HMGCR、SQLE 蛋白表达水平。结果：与对照组比较，马归液含药血清组 T24 细胞的增殖活力、迁移能力以及 SREBP、HMGCR、SQLE 蛋白表达水平均显著降低，细胞凋亡率明显升高（$P<0.001$）。结论：马归液可能通过调控胆固醇合成发挥抑制 BC 细胞增殖与迁移的作用。

关键词：马归液；膀胱癌；细胞凋亡；细胞增殖；细胞迁移；胆固醇合成；T24 细胞

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.06.194

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)06－1301－08

Mechanism of Ma Gui Liquid Regulating Cholesterol Synthesis to Intervene Bladder Cancer Cell Proliferation and Migration

HUANG Liling[1]，MAO Jingtao[1]，LIU Qili[1]，ZHAO Taiyu[1]，CAI Wei[2]

1. Hunan University of Chinese Medicine，Changsha Hunan China 410208；2. The First Affiliated Hospital to Hunan University of Chinese Medicine，Changsha Hunan China 410007

Abstract：Objective：To explore the effects of Ma Gui Liquid－containing serum on the proliferation，apoptosis，and migration ability of bladder cancer（BC）cells，and the mechanism of regulating cholesterol synthesis. Methods：T24 cells were divided into control group，blank serum group，and Ma Gui Liquid－containing serum groups（100%，50%，10%）. Cell proliferation activity was detected by CCK－8 assay，cell apoptosis was detected by flow cytometry，cell migration ability was detected by Transwell assay，and the protein expression levels of SREBP，HMGCR，and SQLE were detected by Western blot. Results：Compared with the control group，the proliferation activity，migration ability，and protein expression levels of SREBP，HMGCR，and SQLE in T24 cells of the Ma Gui Liquid－containing serum group were significantly reduced，and the cell apoptosis rate was significantly increased（$P<0.001$）. Conclusion：Ma Gui Liquid may inhibit bladder cancer cell proliferation and migration by regulating cholesterol synthesis.

Key words：Ma Gui Liquid；bladder cancer；cell apoptosis；cell proliferation；cell migration；cholesterol synthesis；T24 cell

泌尿系统恶性肿瘤中最常见的是膀胱癌（bladder cancer，BC）[1]，每年有 50 多万新发病例，而膀胱肿瘤中 90% 属于尿路上皮癌[2]。新确诊的膀胱癌中约 70% 为非肌层浸润性膀胱癌（non－muscle invasive bladder cancer，NMBIC），其余为肌层浸润性膀胱癌（muscle invasive bladder cancer，MBIC）[3]。虽然近年来我国膀胱癌的发病率和病死率都有所下

*基金项目：湖南省自然科学基金面上项目（2022JJ30452）；长沙市自然科学基金重点项目（kq2202448）；湖南省卫生健康委员会一般指导课题项目（202204054156）；湖南省普通高校教学改革研究课题重点项目（HNJG－2022－0135）

降，但高龄患者患恶性肿瘤的泌尿系疾病中，仍以 BC 为首位。目前，BC 治疗最具挑战性的问题是其生物学特性，如极易复发、多中心、耐药性和易于侵袭等，这些特性亦是导致患者死亡的罪魁祸首[4]。手术是 BC 的主要治疗方法，包括通常在术后配合化疗和免疫治疗的经尿道膀胱肿瘤电切术和根治性膀胱全切术[5]。但患者初次手术后复发率为 50% ~ 70%，部分会加重恶性，演变成侵袭性或转移性肿瘤[6]。手术联合化疗方案虽然能在一定程度上取得疗效，但同时也给患者带来了严重的化疗毒性反应，例如严重影响患者生活质量的造血功能障碍、免疫功能抑制等全身性不良反应[7]。所以，当务之急是要开发不良反应少、效果更好的治疗干预措施。

中医学作为一种补充和替代医学在全球范围内被广泛接受，为癌症患者提供了有益的治疗方案[8]。研究表明，BC 患者术后辅以中医药治疗，能有效缓解患者术后因长期免疫治疗及化疗带来的不良反应，提高患者的生活质量[9]。自拟方马归液是湖南中医药大学第一附属医院泌尿外科蔡蔚教授在中医辨证论治思想指导下，经过长期的临床实践总结得出，全方由马鞭草、当归、赤芍、黄芪组成，具有清热利湿解毒、益气活血化瘀、消肿散结抗癌之效。大量研究表明，马归液能有效抑制膀胱癌术后复发及进展，提高生活质量[10-12]，但其具体机制尚不清楚。

胆固醇是哺乳动物细胞膜的重要脂质成分，维持细胞膜的完整性和流动性，并形成膜微结构。细胞内胆固醇代谢动态平衡由一个复杂的网络维持，调节胆固醇的生物合成、吸收、外排、转化、酯化及运输[13]。近年来，越来越多的证据表明，胆固醇及其代谢产物是促进肿瘤发展的信号分子，肿瘤细胞往往表现出代谢异常，以满足与肿瘤快速生长相关的高能量和生物合成的需求[14]。国内外大量研究发现，胆固醇代谢受癌基因和肿瘤抑制因子的调节，同时也揭示了肿瘤中胆固醇代谢重编程的内在机制[15]。但胆固醇对肿瘤的影响仍存在争议[16]。有研究发现，在富含胆固醇的肺癌组织中，肿瘤微环境中的 $CD8^+$ T 细胞吸收过多胆固醇，导致内质网压力和内质网压力传感器 XBP1 激活，从而导致 $CD8^+$ T 细胞耗竭[17]。另一项研究报道，膜胆固醇的积累增强了 T 细胞抗原受体聚集、免疫突触形成以及黑色素瘤中 $CD8^+$ T 细胞的抗肿瘤反应[14]。研究表明，高血清胆固醇水平增加了自然杀伤细胞的抗肿瘤功能，并抑制了小鼠肝肿瘤的生长[18]。然而，其他研究证实了细胞内胆固醇对肿瘤形成或生长的促进作用，肺癌、前列腺癌和骨转移中也有胆固醇积聚的报道[15]。有学者发现，CYP27A1 可以通过调节胆固醇稳态来抑制 BC 细胞增殖[19]，Archazolid B 通过调控胆固醇的生物合成途径影响膀胱癌 T24 细胞[20]，但胆固醇稳态对 BC 的影响尚缺乏系统研究。本研究拟探讨马归液含药血清对 BC 细胞增殖、凋亡与迁移能力的影响，以及调控胆固醇合成的机制。

1　材料

1.1　动物与细胞　SPF 级雄性 SD 大鼠 20 只，体质量 200 ~ 220 g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，饲养于湖南中医药大学第一附属医院医学创新实验中心清洁级动物实验中心，许可证号：SCXK（湘）2019 - 0004。本研究经湖南中医药大学实验动物福利伦理审查委员会审核批准，伦理审批号：ZYFY20231101 - 89。

人膀胱癌 T24 细胞系购自武汉普诺赛生命科技有限公司，货号：CL - 0227。

1.2　试剂　胎牛血清（fetal bovine serum，FBS，Gibco 公司，货号：10099141）；青霉素 - 链霉素双抗溶液（上海碧云天生物技术有限公司，货号：SV30010）；McCoy′ 5A 培养基（Sigma 公司，货号：M8403）；Transwell 小室（Corning 公司，货号：3422）；胰酶、PBS、CCK - 8 试剂盒、结晶紫、RIPA 裂解液、PBST（Abiowell 公司，货号：AWC0232、AWC0409、AWC0114a、AWC0333、AWB0136、AWI0130）；SREBP 抗体、SQLE 抗体（Proteintech 公司，货号：14088 - 1 - AP、12544 - 1 - AP）；HMGCR 抗体（Abcam 公司，货号：ab242315）；Annexin V - APC/PI 双染细胞凋亡检测试剂盒（南京凯基生物技术股份有限公司，货号：KGA1030）；4% 多聚甲醛（江苏新赛美生物科技有限公司，货号：N1012）。

1.3　主要仪器　超净工作台（北京亚泰隆科贸有限公司，型号：YT - CJ - 2NB）；二氧化碳培养箱（上海三藤仪器设备有限公司，型号：DH - 160I）；倒置生物显微镜（北京中显恒业仪器仪表有限公司，型号：DSZ2000X）；低速离心机（上海知信仪器有限公司，型号：SL02）；酶标仪（深圳汇松科技发展有限公司，型号：MB - 530）；流式细胞仪（Beckman Coulter

公司，型号：A00－1－1102）；化学发光成像系统（上海勤翔科学仪器有限公司，型号：ChemiScope6100）。

2　方法

2.1　马归液含药血清制备　马归液含药血清由湖南中医药大学第一附属医院医学创新实验中心制备。按成人每日 1 剂药（药物总量 90 g）计算，人与大鼠用药剂量换算系数为 0.018，则大鼠每日药量为 90×0.018＝1.62 g；按每次灌胃 2 mL，每日 1 次计算，药物需熬制 2×90/1.62＝111 mL；药物浓度为 90/111＝0.81 g·mL^{-1}。

将 20 只 SD 大鼠随机分为空白组 5 只和马归液组 15 只，于动物房适应性饲养 3 d，马归液组以上述浓度灌胃，空白组灌胃 2 mL 生理盐水，每天 1 次，连续 7 d。灌胃结束 2 h 后，以 3% 戊巴比妥麻醉大鼠，腹主动脉采血，离心分离血清，灭活后保存。

2.2　细胞培养及分组　T24 细胞培养于含 10% FBS 和双抗的 McCoy′5A 培养基中，在 37 ℃、5% CO_2、饱和湿度条件下培养。取对数生长期的 T24 细胞进行常规铺板操作，分为对照组：细胞贴壁后正常培养 72 h；空白血清组：细胞贴壁后加入 10% 空白血清培养 72 h；10% 含药血清组：细胞贴壁后加入 10% 马归液含药血清培养 72 h；50% 含药血清组：细胞贴壁后加入 50% 马归液含药血清培养 72 h；100% 含药血清组：细胞贴壁后加入 100% 马归液含药血清培养 72 h。

2.3　CCK－8 实验　T24 细胞用胰酶消化，以每孔 5×10^3 个细胞的密度接种于 96 孔板，每组设 5 个复孔。在细胞贴壁后，每孔添加 10 μL CCK－8 溶液，在 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养 4 h，随后用酶标仪测定 450 nm 波长处的光密度值（optical density，OD）。

2.4　流式细胞术检测细胞凋亡　T24 细胞用胰酶消化，细胞悬液 1 000 r·min^{-1} 离心 5 min，收集细胞沉淀。PBS 洗涤，1 000 r·min^{-1} 离心 5 min，加入 500 μL Binding buffer 悬浮细胞。加入 5 μL Annexin V－APC 混匀染色，离心重悬，再加入 5 μL PI 混匀染色，室温避光反应 10 min，1 h 内在流式细胞仪上机检测。

2.5　Transwell 迁移实验　Transwell 小室下室加入 500 μL 含 10% FBS 的完全培养基，细胞用胰酶消化成单个细胞，无血清培养基重悬至浓度为 2×10^6 mL^{-1}，每孔加入 100 μL 细胞悬液，在 37 ℃培养箱中放置 48 h。将上室取出，PBS 洗涤 3 次，用棉球将细胞擦净，4% 多聚甲醛固定 20 min，0.1% 结晶紫染色 5 min，蒸馏水洗涤 5 次，将膜贴在载玻片上，于倒置显微镜下观察并拍照，随机取 3 个视野。

2.6　Western blot 实验　T24 细胞用胰酶消化后，接种于 6 孔板，每孔 1.5×10^5 个，各组均设 3 个复孔。细胞贴壁后，4 ℃预冷 PBS 洗涤 3 次，加入 100 μL RIPA 裂解液，冰上裂解 30 min，刮片收集细胞，离心 30 min，得到总蛋白，BCA 法检测蛋白浓度。取 30 μg 蛋白样品经 10% SDS－PAGE 电泳 2 h 后，转至 PVDF 膜。加入 SREBP（1∶1 000）、HMGCR（1∶1 000）、SQLE（1∶1 000）抗体 4 ℃孵育过夜。PBST 洗涤 3 次后，加入相应二抗，室温孵育 1 h。PBST 洗涤 3 次，加入化学发光试剂，进行曝光照相。

2.7　统计学方法　采用 SPSS 24.0 软件分析数据，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。两组间比较采用 t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

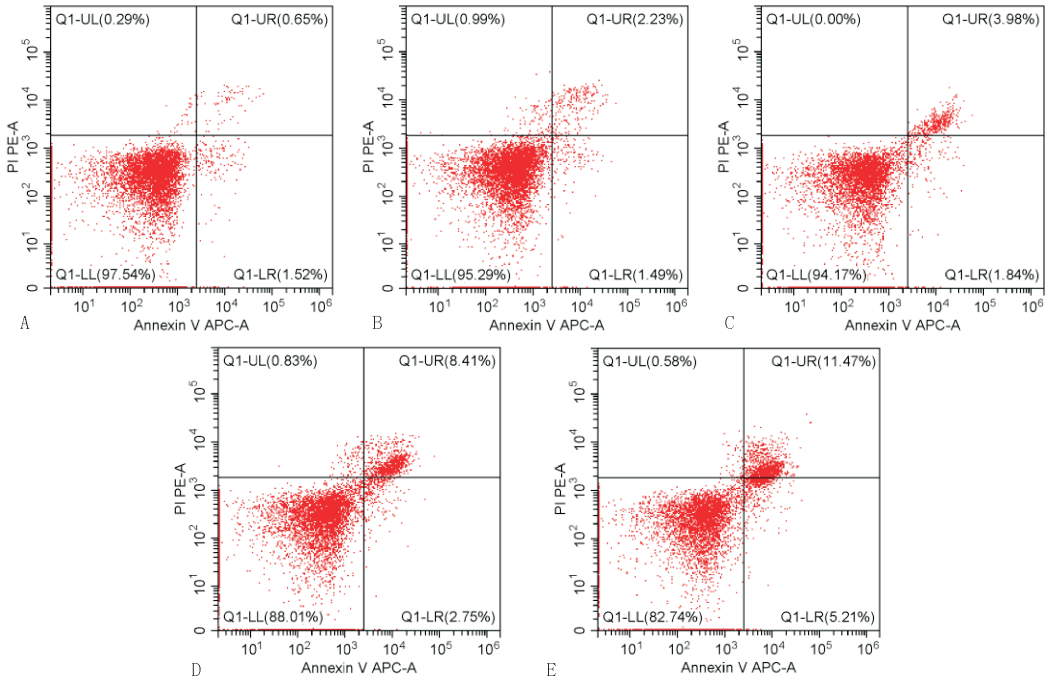
3.1　马归液含药血清抑制 T24 细胞增殖　CCK－8 显示，随着马归液含药血清浓度升高，T24 细胞活力呈下降趋势。与对照组比较，马归液含药血清（100%、50%、10%）组细胞活力降低（$P<0.001$），提示马归液含药血清能有效抑制 T24 细胞增殖，见表 1。

表 1　各组细胞活力比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	OD 值	细胞活力/%
对照组	5	1.84±0.04	100.00±1.96
空白血清组	5	1.82±0.02	99.07±0.92
10% 含药血清组	5	1.76±0.02***	95.70±1.07***
50% 含药血清组	5	1.72±0.03***	93.29±1.61***
100% 含药血清组	5	1.68±0.02***	91.40±1.31***

注：与对照组比较，*** $P<0.001$。

3.2　马归液含药血清促进 T24 细胞凋亡　流式细胞术显示，随着马归液含药血清浓度升高，T24 细胞凋亡率呈上升趋势。与对照组比较，马归液含药血清（100%、50%、10%）组细胞晚期凋亡率升高（$P<0.001$）；与对照组比较，马归液含药血清（100%、50%）组细胞早期凋亡率升高（$P<0.01$），由此提示马归液含药血清能促进 T24 细胞凋亡，见表 2、图 1。



注：A：对照组；B：空白血清组；C：10% 含药血清组；D：50% 含药血清组；E：100% 含药血清组。

图 1　各组细胞凋亡流式检测图

表 2　各组细胞早期和晚期凋亡率比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	晚期凋亡率/%	早期凋亡率/%
对照组	3	0.67 ± 0.05	1.73 ± 0.23
空白血清组	3	2.12 ± 0.14 **	1.63 ± 0.23
10% 含药血清组	3	3.80 ± 0.56 ***	1.84 ± 0.33
50% 含药血清组	3	8.71 ± 0.50 ***	2.68 ± 0.08 **
100% 含药血清组	3	12.20 ± 0.67 ***	5.21 ± 0.17 ***

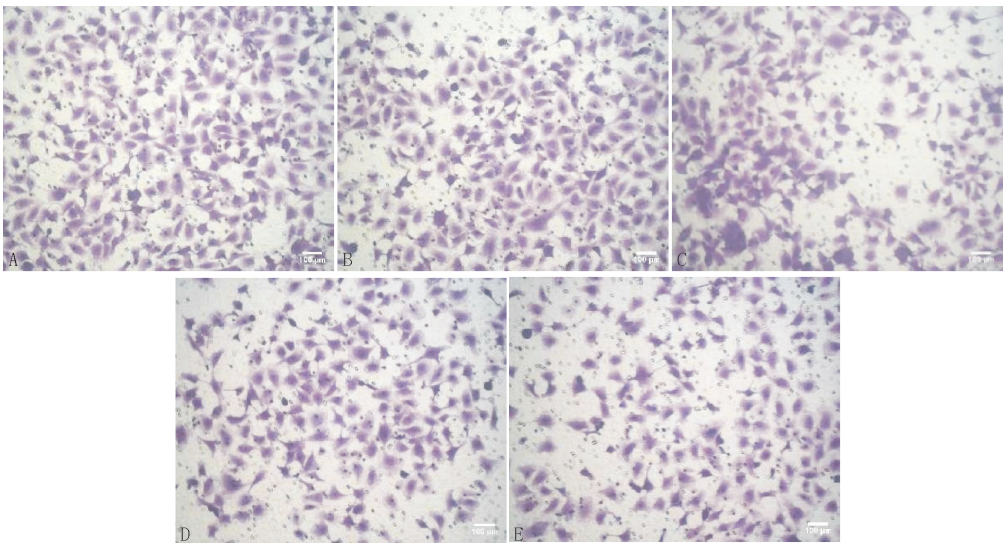
注：与对照组比较，** $P < 0.01$，*** $P < 0.001$。

3.3　马归液含药血清抑制 T24 细胞迁移　随着马归液含药血清浓度升高，T24 细胞迁移能力逐渐下降。与对照组比较，马归液含药血清（100%、50%、10%）组细胞迁移数量减少（$P < 0.001$），表明马归液含药血清可抑制 T24 细胞迁移，见表 3、图 2。

表 3　各组细胞迁移数量比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	细胞迁移数量/个
对照组	3	274.33 ± 6.66
空白血清组	3	250.33 ± 4.73 **
10% 含药血清组	3	226.33 ± 13.01 ***
50% 含药血清组	3	179.00 ± 2.00 ***
100% 含药血清组	3	155.67 ± 6.81 ***

注：与对照组比较，** $P < 0.01$，*** $P < 0.001$。



注：A：对照组；B：空白血清组；C：10% 含药血清组；D：50% 含药血清组；E：100% 含药血清组。

图 2　各组细胞迁移实验图

3.4　马归液含药血清对 T24 细胞胆固醇合成的影响　Western blot 显示，与对照组比较，马归液含药血清（100%、50%、10%）组细胞 SREBP、HMGCR、SQLE 蛋白表达水平均降低（$P<0.001$），见图 3、表 4。

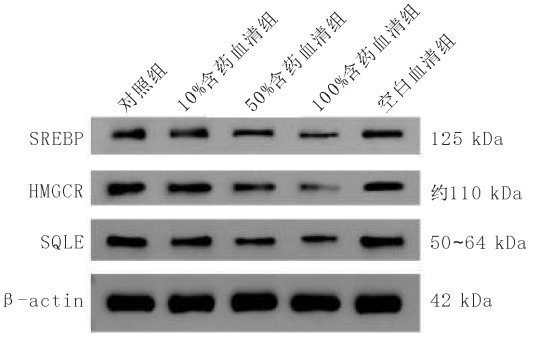


图 3　各组细胞 SREBP、HMGCR 和 SQLE 蛋白条带图

表 4　各组细胞 SREBP、HMGCR 和 SQLE 蛋白表达水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	SREBP	HMGCR	SQLE
对照组	3	0.27±0.02	0.37±0.01	0.41±0.01
空白血清组	3	0.26±0.02	0.34±0.03	0.40±0.02
10%含药血清组	3	0.19±0.03***	0.28±0.01***	0.27±0.02***
50%含药血清组	3	0.12±0.02***	0.14±0.02***	0.15±0.01***
100%含药血清组	3	0.06±0.02***	0.06±0.03***	0.10±0.03***

注：与对照组比较，*** $P<0.001$。

4　讨论

膀胱癌属于中医“癥瘕”“癌毒”的范畴。宋代《卫济宝书》首次出现“癌”字，对癌症有了基本认识，南宋杨士瀛描写癌症：“上高下深，岩穴之状，颗颗累垂……毒根深藏，穿孔透里[12]”。这与西医描述恶性肿瘤的形态特点与侵袭转移特性相吻合。周仲瑛首创“癌毒理论”，认为癌毒具有隐匿、凶顽、多变、损正和难消等致病特点[21-22]。“癌毒理论”的提出对于中医辨证论治恶性肿瘤具有深刻的临床指导意义。张兆洲等提出“癌毒传舍”理论，认为癌毒传舍的病机主要有脏腑虚损、气血津液亏虚，气滞血瘀、经络瘀阻和脏腑功能失调、病理产物蓄积，久而化热酿毒等，而贯穿全程的核心病机是正虚邪实[23]。多项中医药治疗膀胱癌的 Meta 分析显示，中药可明显提高膀胱癌治疗有效率，降低尿常规异常的发生率，与西药联合使用具有增效及降低毒性与不良反应的功效[23-25]。多位医家总结了膀胱癌的治疗经验，如益气扶正、温肾固下以治本，清热利湿、消瘀解毒、通利水道以治标[26]；扶正培本，重视脾胃以及气机疏畅之功[27]。

马归液是蔡蔚教授在长期的临床实践中根据中医基础理论，不断总结该病的病因病机所创立的自拟方，已广泛应用于腺性膀胱炎、膀胱癌患者的治疗，并取得了一定的疗效[10-12,28-31]。马归液由马鞭草、当归、赤芍、黄芪组方而成，具有益气活血扶正、散瘀解毒抗癌之功。马鞭草被大量药理学研究证实具有抗肿瘤作用[32]，当归及其活性成分在多种肿瘤疾病中发挥抗癌作用[33]，黄芪及其活性成分可作为免疫调节剂发挥抗癌作用[34]，在动物模型中赤芍总苷对抑癌基因与耐药基因产生影响[35]。本研究采用不同浓度马归液含药血清干预膀胱癌 T24 细胞，结果显示其可显著抑制 T24 细胞增殖与迁移，并促进细胞凋亡。

胆固醇是细胞膜的重要组成部分，有助于维持细胞膜的结构和功能，而肿瘤细胞的生长需要大量胆固醇支持。细胞水平的胆固醇稳态在合成、内流、外排及酯化之间动态循环，这一动态过程的任何环节失调都会破坏胆固醇稳态，从而促进肿瘤细胞增殖、存活、侵袭、转移及其对肿瘤微环境的适应性。研究显示，不同类型肿瘤患者采用降胆固醇策略后的恢复率不同。一项病例对照研究显示，在 13 种不同癌症类型的患者中，使用他汀类药物可适度降低癌症相关死亡率[16]。然而，这些发现可能不适用于其他肿瘤类型。不同类型肿瘤的胆固醇代谢特征各异，这可能与不同起源组织的胆固醇需求有关。在不同肿瘤微环境中，相同组织来源的肿瘤对胆固醇的利用可能不同，胆固醇成分也可能不同。目前，已有多项临床前研究证明癌症相关信号与胆固醇代谢之间的分子双向关系[36-37]。

研究发现，在膀胱癌中胆固醇通路的主要酶 DHCR7 高表达，与临床不良预后密切相关[38]；NB-598 抑制 SQLE 表达降低膀胱癌细胞增殖、迁移能力[39]；YM529 靶向 FPPS 抑制 Rap1A 异丙基化发挥抗膀胱癌作用[40]。据报道，中医药已被用于治疗我国 70% 以上的癌症患者[41]。有资料显示，中药对肿瘤相关疲劳、骨髓抑制等不良反应有明显改善作用，有助于提高化疗药物的敏感性，增强抑制肿瘤的作用[42]，生活质量自我报告得分也有显著改善。

胆固醇的合成途径包括甲羟戊酸途径及角鲨烯

的生物合成途径。在胆固醇稳态的调节中，SREBP 已被证实起到关键作用[14]。SREBP 包含两个基因 *SREBP1* 和 *SREBP2*，表达 3 个主要 SREBP 蛋白（SREBP1a、SREBP1c 和 SREBP－2），具有不同但重叠的脂肪生成转录程序[40]。大多数研究报道，SREBP1a 和 SREBP1c 主要调节脂肪酸代谢，而 SREBP－2 是胆固醇代谢的关键调节因子，位于内质网中，与 SCAP 结合迁移到高尔基体，当内质网的胆固醇水平变化时，与 INSIG 蛋白相互作用解离或固定[43]。此外，PI3K/AKT/mTORC1 通路参与 SREBP2 向高尔基体的转运，促进 SREBP2 的激活[44－45]。肿瘤抑制因子 p53 可以通过转录上调 *ABCA1* 基因来阻断 SREBP2 的激活，从而介导肿瘤抑制[46]，还可以增加 LXR 氧甾醇配体的生成，从而正向调节 *ABCA1* 基因的转录[47]。突变体 p53 通过与 SREBP2 结合被招募到编码甲羟戊酸途径酶的基因启动子上，SREBP2 随后增加致癌途径如 Ras 和 RhoA 的活性，以促进癌症进展[48]。外源性胆固醇与 Smoothened 受体结合后可促进 hedgehog 通路激活，与含有 PDZ 结构域的支架蛋白结合后可特异性激活 PI3K/AKT 通路和 Wnt 通路[49]。激活 PI3K/AKT 通路可促进细胞生长、存活和增殖[50]。此外，在结直肠癌中，禁食可通过 AKT/mTOR/HIF1α 途径抑制细胞增殖和有氧糖酵解，该途径是由胆固醇合成基因 *FDFT1* 介导的。Wnt 通路在纤毛抑制时被激活，并通过 SREBP2 相互作用促进甲羟戊酸通路相关基因的表达[51]。

在胆固醇的生物合成途径中，HMGCR 和 SQLE 已经被证实是关键限速酶[40]。据研究，临床神经胶质瘤样本中 HMGCR 上调[52]。公共癌症数据集显示，HMGCR 表达减少与原发肿瘤的低发生率相关[53]。体外研究表明，癌细胞中 SQLE 减少有助于生成癌症干细胞[54]。此外，当 SQLE 高表达时，胆固醇的生物合成会上调[55]；在 ALK^+ 间变性大细胞淋巴瘤和原发性肿瘤中，SQLE 抑制引起的角鲨烯积累可保护癌细胞免于铁死亡，在氧化应激下提供生长优势[56]。低密度脂蛋白受体和大多数与胆固醇合成相关的酶，包括 HMGCR 和 SQLE，都受到 SREBP 的直接调节[14]。本研究显示，马归液含药血清能明显抑制 SREBP、HMGCR 和 SQLE 蛋白在膀胱癌细胞中的表达，且浓度越高，抑制效果越好。

综上所述，马归液能显著抑制膀胱癌 T24 细胞增殖、迁移并促进其凋亡，其机制可能与调控胆固醇合成有关。本研究在一定程度上阐明了马归液对膀胱癌的抑癌作用，但其深入机制有待进一步研究。

参考文献：

[1] DYRSKJØT L, HANSEL D E, EFSTATHIOU J A, et al. Bladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9: 58.

[2] 曹毛毛，陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J/OL]. 中国医学前沿杂志（电子版），2021，13（3）：63－69.

[3] 孙颖浩. 吴阶平泌尿外科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2019：1136－1139.

[4] 李辉章，郑荣寿，杜灵彬，等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志，2021，43（3）：293－298.

[5] COMPERAT E, AMIN M B, CATHOMAS R, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments[J]. Lancet, 2022, 400(10364): 1712－1721.

[6] 李博睿. cTURBT 联合全身化疗对肌层浸润性膀胱癌（T2N0M0）的临床疗效分析[D]. 长春：吉林大学，2023.

[7] SINGH P, BLACK P. Emerging role of checkpoint inhibition in localized bladder cancer[J]. Urol Oncol Semin Orig Investig, 2016, 34(12): 548－555.

[8] LI J X, SHANG L R, ZHOU F Y, et al. Herba Patriniae and its component Isovitexin show anti－colorectal cancer effects by inducing apoptosis and cell－cycle arrest via p53 activation[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115690.

[9] 罗森. 知柏地黄汤联合膀胱灌注治疗膀胱癌术后临床观察[J]. 光明中医，2023，38（21）：4185－4188.

[10] 蔡蔚，贺潇，蒋伟平，等. 马归液联合吉西他滨膀胱灌注治疗膀胱癌的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报，2023，43（2）：289－293.

[11] 蒋斌，狄奇，贺潇，等. 马归液联合吉西他滨治疗非肌层浸润型膀胱癌术后的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报，2021，41（8）：1275－1279.

[12] 刘起立. 马归液对膀胱癌 T24 细胞的影响及其入血成分的生物信息学分析[D]. 长沙：湖南中医药大学，2023.

[13] GENG F, ZHONG Y G, SU H L, et al. SREBP－1 upregulates lipophagy to maintain cholesterol homeostasis in brain tumor cells[J]. Cell Rep, 2023, 42(7): 112790.

[14] XU H J, ZHOU S, TANG Q L, et al. Cholesterol metabolism: New functions and therapeutic approaches in cancer

[J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 2020, 1874(1): 188394.

[15] SUN L C, ZHANG H F, GAO P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer[J]. Protein Cell, 2022, 13(12): 877 – 919.

[16] LIU X S, LV M Z, ZHANG W M, et al. Dysregulation of cholesterol metabolism in cancer progression[J]. Oncogene, 2023, 42(45): 3289 – 3302.

[17] MA X Z, BI E G, LU Y, et al. Cholesterol induces $CD8^+$ T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. Cell Metab, 2019, 30(1): 143 – 156. e5.

[18] QIN W H, YANG Z S, LI M, et al. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice[J]. Gastroenterology, 2020, 158(6): 1713 – 1727.

[19] LIANG Z J, CHEN Y B, WANG L P, et al. CYP27A1 inhibits bladder cancer cells proliferation by regulating cholesterol homeostasis[J]. Cell Cycle, 2019, 18(1): 34 – 45.

[20] HAMM R, CHEN Y R, SEO E J, et al. Induction of cholesterol biosynthesis by archazolid B in T24 bladder cancer cells[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 91(1): 18 – 30.

[21] 王俊壹, 李柳, 沈卫星, 等. 恶性肿瘤中西医结合治疗模式探索[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(3): 217 – 222.

[22] 杜美璐, 韩苏苏, 张树瑛, 等. 癌毒理论研究新进展[J]. 云南中医药大学学报, 2023(4): 100 – 104.

[23] 刘冬, 宋竖旗, 尹学来, 等. 中医药治疗膀胱癌用药规律分析[J]. 中医学报, 2017, 32(1): 4 – 8.

[24] 张恺, 鄢祺, 阮善明. 中药联合膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌 根治术后 Meta 分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(7): 589 – 595.

[25] 郑杨, 焦明菲, 殷立平, 等. 卡介苗与羟基喜树碱预防国人膀胱癌复发的 Meta 分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2010, 2(5): 198 – 200, 203.

[26] 李结实, 金星, 彭成华, 等. 常德贵教授运用中医药治疗膀胱癌经验[J]. 中医学报, 2012, 27(2): 172 – 173.

[27] 尹学来, 刘海华, 高筱松. 张亚强治疗膀胱癌临床经验[J]. 山东中医药大学学报, 2016, 40(3): 253 – 255.

[28] 蔡蔚, 谢海平, 龙蠡, 等. 马归液对腺性膀胱炎大鼠膀胱组织 Bcl – 2、Bax 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(6): 38 – 42.

[29] 谢海平, 蔡蔚, 龙蠡, 等. 马归液膀胱灌注治疗腺性膀胱炎的临床疗效分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(10): 60 – 63.

[30] 蔡蔚, 谢海平, 龙蠡, 等. 马归液对腺性膀胱炎大鼠模型 Survivin、PTEN 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 558 – 563.

[31] 蔡蔚, 谢海平, 龙蠡, 等. 马归液对腺性膀胱炎模型大鼠 TGF – β1、EGF – β 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(8): 870 – 874.

[32] 刘雅琳, 苗晋鑫, 田硕, 等. 马鞭草化学成分及药理作用研究进展[J]. 河南中医, 2021, 41(2): 294 – 299.

[33] 任伟钰, 郑宜鋆, 张月梅, 等. 当归多糖药理作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2484 – 2487.

[34] 彭清, 孙柳, 苗雪圆, 等. 天然产物化合物作为肿瘤免疫调节剂的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(1): 136 – 140.

[35] 费庆林, 罗琴, 张阳, 等. 基于网络药理学探讨赤芍抗肿瘤转移的作用机制[J]. 中国医药科学, 2024, 14(1): 20 – 24.

[36] 李云英, 颜明丽, 谭晓玉, 等. 天麻活性成分对羟基苯甲醛调控高脂血症大鼠肝脏胆固醇代谢平衡的作用及机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2026, 46(10): 1108 – 1115.

[37] MAHONEY C E, PIRMAN D, CHUBUKOV V, et al. A chemical biology screen identifies a vulnerability of neuroendocrine cancer cells to SQLE inhibition[J]. Nat Commun, 2019, 10: 96.

[38] 赵路, 周洋, 黄君富, 等. 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[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(21): 2649 – 2654.

[39] 戴利和. SQLE 在膀胱尿路上皮癌中的作用及机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.

[40] XUE L Y, QI H Y, ZHANG H, et al. Targeting SREBP – 2 – regulated mevalonate metabolism for cancer therapy[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1510.

[41] SO T H, CHAN S K, LEE V H F, et al. Chinese medicine in cancer treatment – how is it practised in the east and the west[J]. Clin Oncol, 2019, 31(8): 578 – 588.

[42] ZHANG Y, LOU Y N, WANG J B, et al. Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2021, 11: 609705.

[43] SHARMA B, GUPTA V, DAHIYA D, et al. Clinical relevance of cholesterol homeostasis genes in colorectal cancer[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2019, 1864(10): 1314 – 1327.

[44]白日兰. 肿瘤脂代谢重编程及其对肿瘤和免疫的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(5):511 - 517.
[45]SCHILIRO C, FIRESTEIN B L. Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation[J]. Cells,2021,10(5):1056.
[46]MOON S H, HUANG C H, HOULIHAN S L, et al. p53 represses the mevalonate pathway to mediate tumor suppression[J]. Cell,2019,176(3):564 - 580.
[47]SAVLA S R, PRABHAVALKAR K S, BHATT L K. Liver X receptor: a potential target in the treatment of atherosclerosis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(7): 645 - 658.
[48]BARABUTIS N. P53 in RhoA regulation[J]. Cytoskeleton, 2020,77(5/6):197 - 201.
[49]HU A, SONG B L. The interplay of Patched, Smoothened and cholesterol in Hedgehog signaling[J]. Curr Opin Cell Biol,2019,61:31 - 38.
[50]WANG Y, GUAN W X, ZHOU Y, et al. Red ginseng polysaccharide promotes ferroptosis in gastric cancer cells by inhibiting PI3K/Akt pathway through down - regulation of AQP3[J]. Cancer Biol Ther,2024,25(1):2284849.
[51]ZHENG S Q, LIN J H, PANG Z Q, et al. Aberrant cholesterol metabolism and Wnt/β - catenin signaling coalesce via Frizzled5 in supporting cancer growth[J]. Adv Sci, 2022,9(28):2200750.
[52]韩达,夏琴,李杨,等. 靶向自噬在替莫唑胺治疗胶质母细胞瘤中的作用[J]. 生命科学,2020,32(11):1218 - 1229.
[53]YANG X, ZHOU Y N, MAO J, et al. Mechanisms of induction of tumors by cholesterol and potential therapeutic prospects[J]. Biomed Pharmacother,2021,144:112277.
[54]JUN S Y, BROWN A J, CHUA N K, et al. Reduction of squalene epoxidase by cholesterol accumulation accelerates colorectal cancer progression and metastasis[J]. Gastroenterology,2021,160(4):1194 - 1207.
[55]PICON D F, SKOUTA R. Unveiling the therapeutic potential of squalene synthase: deciphering its biochemical mechanism, disease implications, and intriguing ties to ferroptosis[J]. Cancers,2023,15(14):3731.
[56]GARCIA - BERMUDEZ J, BAUDRIER L, BAYRAKTAR E C, et al. Squalene accumulation in cholesterol auxotrophic lymphomas prevents oxidative cell death[J]. Nature,2019, 567(7746):118 - 122.

收稿日期:2026 - 01 - 03

作者简介:黄丽玲(1998 -),女,湖南娄底人,医学硕士,研究方向:中西医结合防治泌尿系疾病。
通信作者:蔡蔚(1976 -),女,湖南益阳人,医学博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治泌尿系疾病。E - mail:2240430455@qq.com

编辑:刘凯歌