·综述·

DOI：10.12449/JCH250527

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶（HMGCR）在肝脏疾病中的作用

曾阳玲[1]，王运踊[1]，关海梅[1]，王恬雯[1]，谢宝华[1]，李国宝[1]，张日云[1]，王挺帅[2]，毛德文[2]

1 广西中医药大学研究生院，南宁 530200

2 广西中医药大学第一附属医院肝病一区，南宁 530023

通信作者：毛德文，mdwboshi2005@163.com（ORCID：0000-0001-9438-9325）

摘要：胆固醇是细胞膜生物合成、细胞增殖与分化不可或缺的分子，肝脏在体内胆固醇代谢中扮演着核心角色，负责胆固醇的合成、摄取、分泌与转运等关键功能。肝脏中胆固醇合成的起始环节尤为重要，其异常与多种肝脏疾病的发展密切相关。研究表明，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶（HMGCR）作为胆固醇生物合成中的关键限速酶，其控制特性明确，已被证实为多种肝脏疾病调控的重要靶点。本文将简要回顾胆固醇代谢的过程、HMGCR的降解与调控机制，以及抑制剂的应用，同时探讨HMGCR在多种肝脏疾病中的作用，旨在为科研和临床防治肝脏疾病提供新思路。

关键词：肝疾病；3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶；胆固醇

基金项目：国家自然科学基金（82360912，81960841，82274434）；广西自然科学基金（2023GXNSFBA026190）；广西中医药大学博士科研启动基金（2021BS028）；广西高校中青年教师科研基础能力提升项目（2022KY0299）；广西中医药大学第一附属医院科研项目（2021QN004）

The role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in liver diseases

ZENG Yangling[1], *WANG Yunyong*[1], *GUAN Haimei*[1], *WANG Tianwen*[1], *XIE Baohua*[1], *LI Guobao*[1], *ZHANG Riyun*[1], *WANG Tingshuai*[2], *MAO Dewen*[2]

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. First Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Corresponding author: MAO Dewen, mdwboshi2005@163.com (ORCID: 0000-0001-9438-9325)

Abstract: Cholesterol is an essential molecule for the biosynthesis of cell membranes and cell proliferation and differentiation, and the liver plays a central role in cholesterol metabolism and is responsible for the synthesis, uptake, secretion, and transport of cholesterol. The initial stages of cholesterol synthesis in the liver are particularly important, and abnormalities in such stages are closely associated with the progression of various liver diseases. Studies have shown that as a key rate-limiting enzyme in cholesterol biosynthesis, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) has well-defined regulatory properties and has been confirmed as an important target for the regulation of various liver diseases. This article reviews the process of cholesterol metabolism, the degradation and regulatory mechanisms of HMGCR, and the application of inhibitors, as well as the role of HMGCR in liver diseases, in order to provide new insights for scientific research and the clinical prevention and treatment of liver diseases.

Key words: Liver Diseases; 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase; Cholesterol

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82360912, 81960841, 82274434); Guangxi Natural Science Foundation (2023GXNSFBA026190); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Doctoral Research Foundation (2021BS028); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Young Teachers' Scientific Research Foundation Ability Improvement Project (2022KY0299); The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Project (2021QN004)

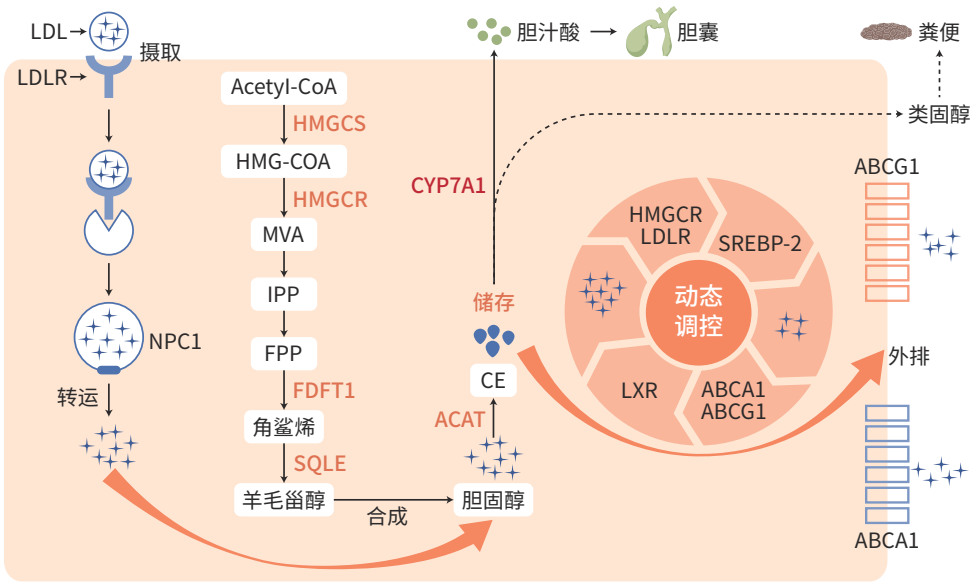
据不完全统计,由肝病引起的死亡每年大约有200万例,相当于全世界每25例死亡中就有1例是由肝病所导致,占所有死亡人数的4%,严重影响着人们的健康[1]。脊椎动物的每个细胞都具备胆固醇合成和代谢的能力,胆固醇代谢的失调是很多疾病的危险因素,如糖尿病、心血管疾病[2]、肿瘤[3-4]等。胆固醇具有多种生物学功能,其稳态决定着细胞命运的走向,细胞中胆固醇稳态的维持受到精细且复杂的调控,其合成和代谢是在肝脏中完成的,且近几年备受关注的胆固醇代谢问题被指出与肝脏疾病的发生发展密切相关,例如病毒性肝炎、代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease,MAFLD)、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌(HCC)、肝衰竭等相关肝脏疾病,而胆固醇合成过程中的一个重要的酶——3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase,HMGCR)是一个特征明确的控制点[5]。因此,本文将简单介绍胆固醇代谢的过程、HMGCR降解调控和抑制剂的应用,以及HMGCR在不同肝脏疾病中的作用,以期为科研与临床提供新的研究策略和治疗方向。

1 胆固醇的代谢过程

胆固醇代谢的主要途径最终是转化为胆汁酸,此过程包括胆固醇合成、摄取、转运和排泄等。肝脏是胆固醇合成的主要场所,这一过程有30多种酶促反应,包括乙酰辅酶A(acetoacetyl coenzyme A,Acetyl-CoA)合成甲羟戊酸(mevalonate,MVA)、MVA转变为鲨烯、鲨烯环化为胆固醇。在这些酶促反应中,HMGCR以及角鲨烯环氧化酶(squalene epoxidase,SQLE)是参与胆固醇合成过程的关键限速酶[6-7],线粒体内三羧酸循环生成Acetyl-CoA启动胆固醇在细胞内的合成,在羟甲基戊二酰辅酶A合成酶(hydroxymethylglutaryl-CoA synthase,HMGCS)作用下合成β-羟基-β-甲基戊二酰辅酶A(β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA,HMG-CoA),HMGCR和SQLE将HMG-CoA还原为MVA,MVA经过一系列反应,包括磷酸化、脱羧、脱羟基等,生成活泼的异戊烯醇焦磷酸酯(isopentenyl pyrophosphate,IPP),IPP作为基础单位会进一步发生反应,3个分子的IPP会缩合形成15碳的法尼基焦磷酸(farnesyl pyrophosphate,FPP),并在法尼基二磷酸法尼基转移酶1(farnesyl diphosphate farnesyl transferase 1,FDFT1)催化下将角鲨烯经过氧化及环化反应形成羊毛甾醇,羊毛甾醇再经过一系列的氧化、脱羧、还原等反应,最终转化为胆固醇[8]。尼曼-匹克C1型蛋白1(niemann-pick C1 protein 1,NPC1)是参与胆固醇转运的关键蛋白[9]。低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor,LDLR)可介导胆固醇的吸收和排出[10]。三磷酸腺苷结合盒转运体(adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1,ABCA1)和ATP结合盒转运体G1(adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1,ABCG1)为细胞内胆固醇流出的关键转运体[11],实现跨膜转运胆固醇和其他各种底物,对保持细胞胆固醇稳态平衡起着重要作用[8,12]。肝X受体(liver X receptor,LXR)和甾醇调节元件结合蛋白-2(sterol regulatory element-binding protein-2,SREBP-2)成熟体是调控胆固醇生物合成的重要转录因子,HMGCR、LDLR、ABCA1、ABCG1等靶基因受它们的调控,但方向不同。当胆固醇水平过高时,LXR被激活,抑制胆固醇合成并促进外排;当胆固醇水平过低时,SREBP-2被激活,促进胆固醇合成和摄取,动态调控细胞内胆固醇水平的平衡[13-14]。胆固醇在乙酰辅酶A乙酰转移酶(acetyl-CoA acetyltransferase,ACAT)的作用下,与脂肪酸结合形成胆固醇酯(cholesteryl ester,CE),储存于胞内脂滴中。胆固醇经肝脏处理在细胞色素P450 7A1(cytochrome P450 7A1,CYP7A1)等的作用下大部分转变为胆汁酸并储存在胆囊中[15],小部分经过肠道菌群的作用转变为类固醇随粪便一起排出,由此完成了胆固醇-胆汁酸代谢过程(图1)。

2 HMGCR的降解调控及其抑制剂在肝脏疾病的应用

2.1 HMGCR的降解调控 胆固醇是维持细胞功能和细胞膜完整性的必需脂质,因此必须严格控制其水平和分布[16]。HMGCR作为胆固醇生物合成过程中的重要限速酶之一,是胆固醇合成的始动环节,也是胆固醇代谢重编程的重要调控位点。HMGCR蛋白的转录调控是由Scap-SREBP途径介导的,在转录完成后的翻译环节受到甾醇的加速降解是其中的重要调控机制,它是由甾醇和非甾醇异戊二烯类化合物控制的复杂反馈调节系统的焦点[17-18]。在充满胆固醇的情况下,HMGCR被泛素化和降解,环指蛋白145(ring finger protein 145,RNF145)和E3泛素连接酶gp78独立协调HMGCR泛素化和降解[19]。RNF145是一种内质网中的固醇反应型E3泛素连接酶,具有不稳定性,但在固醇被消耗后会积累[20]。甾醇的加入会促进RNF145通过内质网膜蛋白Insigs结合并招募HMGCR,促进HMGCR泛素化和蛋白酶体介导的降解,在不存在RNF145和gp78的情况下,第三种UBE2G2依赖性E3连接酶Hrd1部分调节HMGCR活性[21]。相反的,当



注：LDL，低密度脂蛋白；LDLR，低密度脂蛋白受体；NPC1，尼曼-匹克C1型蛋白1；Acetyl-CoA，乙酰辅酶A；HMGCS，羟甲基戊二酰辅酶A合成酶；HMG-CoA，β-羟基-β-甲基戊二酰辅酶A；HMGCR，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶；MVA，甲羟戊酸；IPP，异戊烯醇焦磷酸酯；FPP，法尼基焦磷酸；FDFT1，法尼基二磷酸法尼基转移酶1；SQLE，角鲨烯环氧化酶；ACAT，胆固醇酰基转移酶；CE，胆固醇酯；CYP7A1，细胞色素P450 7A1；ABCA1，三磷酸腺苷结合盒转运体；ABCG1，ATP结合盒转运体G1；LXR，肝X受体；SREBP-2，甾醇调节元件结合蛋白-2。

图1　胆固醇代谢机制

Figure 1　Cholesterol metabolism mechanism

细胞的胆固醇水平较低时，它的生物合成就会加速，因HMGCR无法与gp78/RNF145/Hrd1/Insigs等结合，影响其降解调控，从而使胆固醇的生物合成得以提高。

2.2　*HMGCR抑制剂在肝脏疾病的应用*　胆固醇合成途径涉及20多种酶，但迄今为止，大多数研究都集中在一种非常早期的酶，即HMGCR。他汀类药物是HMGCR的竞争性抑制剂，具有抗病毒、改善肝脏脂肪变性、抗纤维化、抗癌、影响肝衰竭进展等特性。在一项关于氟伐他汀（fluvastatin，FLV）对HCV诱导的肝细胞癌变过程中微管相关和肿瘤干细胞标志物、双皮层样激酶1（doublecortin-like kinase 1，DCLK1）的影响研究中发现，FLV不仅能够抑制HMGCR活性，还可下调HCV复制水平，或许FLV与HCV的复制有一定的关联性。此外，FLV对微管及其结合伴侣DCLK1的特异性调控作用可能有助于其抗HCV和抗肿瘤活性[22]。研究称，以HMGCR为靶点的降脂药物如他汀类药物与肝癌风险增加有关[5]，相反，Alannan等[23]发现，HMGCR与关键代谢调节因子——前蛋白转化酶枯草溶菌素9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）存在多方面的相互作用，PCSK9缺失与HMGCR抑制剂辛伐他汀的联合治疗呈现出协同抗HCC细胞增殖效应，可能成为HCC临床应用的一种新的治疗选择。同样，既往研究中他汀类药物的抗癌特性引起了学界的广泛关注，显示其作为肿瘤治疗药物的潜力[24]。相关的临床和流行病学研究已经描述了他汀类药物的抗癌特性，只有少部分认为应用他汀类药物会增加癌症风险，他汀类药物是否具有抗癌特性的证据并不一致，但就目前研究来看，大部分倾向于前者。研究表明，他汀类药物的使用可降低非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和纤维化的发生率，并可能对MAFLD有预防作用[25]。据报道，1例63岁男性患者因腔隙性脑梗死，在服用20 mg阿托伐他汀钙片不到24 h后，肝功能下降，后期逐渐进展为肝衰竭，甚至多器官功能衰竭而死亡，且不排除药物性损伤[26]。这说明他汀类药物在肝脏疾病的预防、治疗等方面有较大的开发价值，其是否具有抗病毒、改善肝脏脂肪变性、抗纤维化、抗癌、影响肝衰竭进展等特性，仍然是一个活跃的研究领域。

3　HMGCR在肝脏疾病中的作用

3.1　*病毒性肝炎*　病毒性肝炎是一种由病毒性感染引起的肝脏炎症性疾病，分为急性感染和慢性感染两种类型。在慢性感染病例中，长时间炎症刺激逐渐损害肝脏，导致肝纤维化、肝硬化，甚至癌症或肝功能衰竭[27]。有文献表明，宿主脂质代谢的重编程与HBV和HCV感染有关，特别是胆固醇代谢，是病毒感染和生命周期所必需的[28]，这些病毒会引起肝炎，进而导致严重的肝脏疾病，因此，操纵宿主胆固醇代谢相关的分子是对抗病

毒感染的一种策略。

在近期一项研究中，HCV基因型1b、2a或3a核心蛋白的过表达显著抑制了HMGCR mRNA的转录和翻译，从而降低了细胞胆固醇的生物合成[29]。用含1.3倍HBV基因组的腺病毒（Adenovirus，Ad）感染人肝癌细胞系HepG2细胞，Ad-HBV可增加肝细胞胆固醇蓄积，上调HepG2细胞中LDLR和HMGCR mRNA及蛋白的表达。此外，通过小干扰RNA抑制HepG2细胞中人Toll样受体2（TLR2）的表达水平，部分抵消了这些诱导作用，证明Ad-HBV增加HMGCR的表达，导致HepG2细胞内胆固醇蓄积增加，是通过TLR2通路介导的[30]。在早期研究中鉴定了中药成分姜黄素（curcumin，CCM）是HMGCR的强效抑制剂[31]，后来相关研究指出CCM通过阻止HBV进入来抑制HBV的再感染与HBV进入宿主受体牛磺胆酸钠共转运多肽（NTCP，胆汁酸转运体之一）的密度直接相关[32]。

3.2 MAFLD “代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）”是2020年国际专家共识提出的新术语，用于定义与代谢功能障碍密切相关的脂肪肝疾病。其病理特征主要表现为肝脏脂质代谢紊乱，特征性地表现为肝细胞内胆固醇和甘油三酯的异常蓄积。有研究称，甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇联合γ-谷氨酰转肽酶可用于临床上MAFLD的预测[33]，说明胆固醇水平可能影响MAFLD的结局。MAFLD是由NASH发展而来的，已成为世界范围内一个重要的健康问题，其全球患病率超过25%，MAFLD在一定程度上可发展为肝纤维化、肝硬化甚至HCC等，所以防治MAFLD至关重要。

研究发现，HMGCR可通过泛素化和蛋白酶体介导的途径被降解，从而降低细胞总胆固醇水平[34]，QH536可显著降低他汀类药物通过泛素化诱导的HMGCR蛋白的积累，通过泛素-蛋白酶体途径降解HMGCR，并抑制细胞内胆固醇的生物合成以降低胆固醇水平[35]。由肝实质细胞表达的视黄酸诱导型基因Ⅰ（retinoic acid inducible gene Ⅰ，RIG-Ⅰ）是一种识别先天性免疫细胞中RNA病毒的传感器。高脂饮食喂养的小鼠RIG-Ⅰ的表达增加，增强了胆固醇的合成和脂肪变性，进而导致NASH和NASH诱导的肝癌发生，其机制主要是RIG-Ⅰ在K18和K146位点始终处于单甲基化状态，而去甲基化酶JMJD4介导的RIG-Ⅰ去甲基化抑制了IL-6/STAT3信号通路，单甲基化状态的RIG-Ⅰ与腺苷酸活化蛋白激酶α相互作用，抑制HMGCR磷酸化，从而促进HMGCR酶活性和胆固醇合成[36]。有研究表明，CCM可通过抑制胆固醇的转录分子SREBP-2、NPC1样受体1和HMGCR表达来抑制双酚A诱导的肠胆固醇吸收和肝胆固醇合成，随后降低肝胆固醇积累和脂肪合成，从而防止肝脂肪变性和MAFLD[37]。在近期的一项关于高原大麦红曲提取物（highland barley monascus purpureus went，HBMPWE）对高脂、高果糖、高胆固醇饲料喂养的叙利亚金黄地鼠MAFLD的保护作用及其分子机制的研究提示，HBMPWE不仅调节与脂肪酸合成和分解相关蛋白质的表达，而且调节与胆固醇合成和清除相关的蛋白质（HMGCR，LDLR，CYP7A1）的表达，因此HBMPWE可以通过机体代谢的多途径和多靶点改善MAFLD[38]。铁死亡是一种新的细胞调节性死亡形式，其特征是铁过量积累和不可控的脂质过氧化。在MAFLD小鼠中，铁死亡抑制剂liproxstatin-1（LPT1）治疗显著降低了肝脏甘油三酯和胆固醇水平，以及脂质过氧化标志物4-羟基壬烯醛和丙二醛水平，并改善了HMGCR的表达、胰岛素抵抗、线粒体活性氧含量和肝纤维化，提示LPT1可以有效缓解MAFLD小鼠的脂肪变性和NASH进展[39]。

3.3 肝纤维化、肝硬化 持续性的慢性肝病会增加细胞外基质的积累和瘢痕的形成，从而进一步发展为肝纤维化，甚至不可逆转的肝硬化。然而，到目前为止，抗纤维化治疗仍不尽如人意。

既往研究证实，血清胆固醇是肝硬化患者预后的独立预测因素[40]。而最新研究表明，高胆酸水平会增加血清转氨酶水平和肝纤维化程度，而补充胆固醇则可削弱这些影响。这是因为胆固醇的摄入可以防止胆酸的毒性，激活了肝细胞的生存及缺氧诱导因子-1α和核因子E2相关因子基因表达的稳健性，诱发了肝脏炎症和肝细胞增殖，并抑制了肝星状细胞增生和纤维化[41]。Li等[35]发现QH536能通过泛素-蛋白酶体途径降解HMGCR，从而降低胆固醇水平，抑制TGF-β1诱导的LX-2肝星状细胞增殖，并呈剂量依赖性。一项关于高脂饮食-酒精喂养的大鼠研究显示[42]，口服摄入从无沟双髻鲨皮肤中提取的鱼胶原肽（fish collagen peptide，FCP）下调了HMGCR和脂肪酸合成酶的表达水平，且肝组织病理学显示保持正常肝实质和中度炎症浸润，而他汀类药物治疗组则显示肝小叶中心纤维化，FCP处理组显示出有效的降脂能力。综上，胆固醇代谢在肝纤维化、肝硬化中具有重要的预后价值，但其在肝脏炎症和纤维化中的作用机制尚未完善，仍需更多的研究数据发掘和支撑。

3.4 HCC HCC占原发性肝癌的大多数，其特点是异质性和高复发率，但其机制尚不清楚。有学者指出，最有

效的肝癌治疗是靶向肿瘤免疫微环境[43-44]，而肿瘤微环境中通常富集胆固醇，胆固醇异常增多影响原发性肝癌的发展[45]，说明胆固醇的代谢过程在快速增殖的肿瘤细胞中至关重要。

早期研究指出，PCSK9水平与肝损伤、HCC的进展呈负相关[46]。一项孟德尔随机化分析发现，在多个独立人群中，靶向PCSK9可能与直接胆红素和总胆红素水平升高相关，而抑制HMGCR的合成则可能与AST水平降低相关，这些发现提示抑制PCSK9及HMGCR水平在不同人群中可能具有良好的长期安全性和低肝毒性[47]。细胞实验发现，PCSK9在肿瘤组织中的高表达与HCC患者的微血管侵袭和肿瘤大小有关，PCSK9在HCC中的表达水平是HCC患者预后评估的一个指标，且脂肪酸合成酶（fatty acid synthetase，FASN）介导的抗凋亡在PCSK9诱导的HCC进展中起着重要作用[48]。而FASN的沉默导致人类HCC细胞系的SREBP-2激活和HMGCR表达增加[49]，SREPP-2的稳定化可激活HMGCR的转录翻译步骤[50]，抑制FASN介导的新脂肪酸合成和驱动HMGCR介导胆固醇的产生将对培养中的HCC细胞生长非常不利。X盒结合蛋白1（X-box binding protein 1，XBP1）最初被描述为一种基础亮氨酸拉链型转录因子，存在未剪切（XBP1-u）和剪切（XBP1-s）两种形式，其中XBP1-u具有促进肿瘤发生的作用。研究发现，SREBP-2作为胆固醇代谢的关键因子，其过表达在HCC患者中具有不利作用[51]，而XBP1-u与SREBP-2为同位素，可通过抑制SREBP-2的泛素化或蛋白质组学降解，使得胆固醇生物合成中的限速酶HMGCR的转录功能被SREPP-2激活，以促进肿瘤的生长[50]。更有学者发现，使用癌基因抑制剂可以有效抑制相关癌基因与HMGCR之间的相互作用，从而抑制HCC的生长，其主要机制是通过去泛素化HMGCR调节促凋亡途径[52]。微小RNA（miRNA）是控制慢性病毒性肝炎和HCC中胆固醇稳态途径的主要调节剂，包括miRNA-21、miRNA-27等，能显著抑制胆固醇的合成，并且发现部分miRNA-27是通过调控编码HMGCR的基因来实现的[53]。越来越多的证据表明，他汀类药物作为降脂药物和HMGCR的抑制剂对癌症有一定的抑制作用。一项药物靶向孟德尔随机研究发现，HMGCR抑制剂对HCC的发生具有抑制作用[54]。更有研究发现，FLV不仅对HMGCR有抑制作用，还对微管及其结合蛋白DCLK1呈现独特的作用，这可能有助于抗HCV和抗肿瘤活性的研究[22]。

3.5 肝衰竭 肝衰竭是以肝细胞受到广泛、严重损害，机体代谢功能发生严重紊乱为主的临床综合征。亚太地区拥有全球一半以上的人口，2015年亚太地区因肝病导致的死亡人数占全球肝脏疾病死亡总人数的62.6%，肝衰竭的流行病学在过去的10年中正在迅速发生变化，亚太地区因病毒性肝炎、药物和中草药等引起的相关肝衰竭的发病率仍有上涨趋势[55]，其高病死率已经严重威胁人类健康。目前，肝衰竭的治疗方法仍然寄希望于肝移植等，但其高昂的治疗费用是大多数普通家庭无法承担的，由此，寻求一种拮抗肝衰竭促进肝再生的治疗策略极其重要。

既往研究表明，血清胆固醇含量低的肝衰竭患者并发症发生率高，且预后差、病死率也极高[56-57]。在肝衰竭过程中，肝细胞胆固醇合成功能与肝细胞再生速率呈正相关[58]，调控肝脏胆固醇HMGCR的合成和抑制与肝再生有着密切联系[59]；同样有学者指出，肝细胞在增殖高峰期之前的短暂脂质积累是肝再生的一个特征。甾体调节元件结合蛋白-1c（sterol regulatory element-binding protein-1c，SREBP-1c）是调节肝脏脂质稳态的关键转录因子，在野生型C57BL/6J和SREBP-1c$^{-/-}$小鼠中进行2/3部分肝切除发现，SREBP-1c$^{-/-}$小鼠在部分肝切除后表现出比C57BL/6J小鼠更高的胆固醇水平，以及肝脏中更高的SREBP-2、HMGCR表达，这表明HMGCR参与了肝再生过程[60]。近期研究也表明，抑制胆固醇生物合成基因的表达可减轻广泛的肝坏死和肝细胞增生受损[61]。更有学者利用转录组学和代谢组学的方法分析HMGCR基因敲除小鼠模型的细胞死亡途径，结果发现，由于线粒体脂肪酸β氧化的快速中断和长链酰基肉碱在小鼠中的大量积累引起急性肝损伤[62]，但HMGCR表达的缺失最后导致了致命性结果。更有研究发现[63]，小鼠肝细胞中肝肿瘤抑制因子LIFR可促进中性粒细胞趋化剂CXCL1（与CXCR2结合以招募中性粒细胞）和胆固醇的分泌，而分泌的胆固醇反过来作用于招募的中性粒细胞，以分泌肝细胞生长因子（HGF）来加速肝细胞增殖和再生，其方式与信号转导和转录激活因子3（STAT3）有关，揭示了LIFR-STAT3-CXCL1-CXCR2轴和LIFR-STAT3-cholesterol-HGF轴，它们介导了肝损伤引起的肝细胞和中性粒细胞之间的串扰，以修复和再生肝脏。胆固醇过载或胆固醇再积累与肝衰竭甚至肝移植的预后情况有一定的相关性[64]，重编程胆固醇代谢以拮抗肝衰竭促进肝再生对肝衰竭的预后有积极意义，但胆固醇代谢极其复杂，或许胆固醇生物合成的始动环节——HMGCR，是干预肝衰竭进程的一个重要靶点。

4 总结

综上所述，胆固醇代谢过程极其复杂，但其在肝脏疾病病理过程中发挥着不可替代的作用，需不断加强对胆固醇代谢过程相关分子的深入探究。胆固醇代谢对肝脏疾病影响甚大，通过调控胆固醇代谢过程的相关分子水平，如HMGCR，以达到抗病毒、抗纤维化、改善脂肪变性、抗肿瘤及促进肝再生，这为病毒性肝炎、肝硬化、MAFLD、HCC、肝衰竭等综合防治提供了新策略。但胆固醇作为肝细胞合成代谢指标与肝脏疾病的关系并未引起足够的重视。胆固醇水平的高低对不同的肝脏疾病影响不尽相同，但胆固醇水平对肝病患者病情的评估较为单一，在临床中仍需多方面综合考量。胆固醇代谢过程极其复杂，目前研究已经有了一定的根基，如他汀类药物对HMGCR明确干预的研究层出不穷，但其参与肝病发生发展的病理和生理过程还有待深究，未来仍需全方位、多中心的研究去证实，以期探索出更多潜在的干预靶点，并为临床治疗肝脏疾病提供更多更好的选择。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：曾阳玲、王运踊负责课题设计，资料分析，撰写论文，为共同第一作者；关海梅、王恬雯、谢宝华、李国宝、张日云参与收集数据及文献搜集与整理，修改论文；王挺帅指导撰写及修改文章；毛德文负责拟定写作思路，指导撰写并最后定稿。

参考文献：

[1] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.

[2] WANG JQ, LI LL, HU A, et al. Inhibition of ASGR1 decreases lipid levels by promoting cholesterol excretion[J]. Nature, 2022, 608(7922): 413-420. DOI: 10.1038/s41586-022-05006-3.

[3] LIU W, CHAKRABORTY B, SAFI R, et al. Dysregulated cholesterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5103. DOI: 10.1038/s41467-021-25354-4.

[4] BEN HASSEN C, GOUPILLE C, VIGOR C, et al. Is cholesterol a risk factor for breast cancer incidence and outcome?[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2023, 232: 106346. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2023.106346.

[5] LIANG ZC, ZHANG Z, TAN XN, et al. Lipids, cholesterols, statins and liver cancer: A Mendelian randomization study[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1251873. DOI: 10.3389/fonc.2023.1251873.

[6] YU JJ, DU YZ, SU J, et al. Preventive effect and mechanism of Citri Reticulatae Pericarpium on hypercholesterolemia rats[J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(11): 2982-2988. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.009.
俞静静, 杜宇忠, 苏洁, 等. 陈皮对高胆固醇血症大鼠的预防作用及其机制[J]. 中成药, 2021, 43(11): 2982-2988. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.009.

[7] YANG F, KOU JJ, LIU ZZ, et al. MYC enhances cholesterol biosynthesis and supports cell proliferation through SQLE[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 655889. DOI: 10.3389/fcell.2021.655889.

[8] XU HJ, ZHOU S, TANG QL, et al. Cholesterol metabolism: New functions and therapeutic approaches in cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(1): 188394. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188394.

[9] SAHA P, SHUMATE JL, CALDWELL JG, et al. Inter-domain dynamics drive cholesterol transport by NPC1 and NPC1L1 proteins[J]. eLife, 2020, 9: e57089. DOI: 10.7554/eLife.57089.

[10] van de SLUIS B, WIJERS M, HERZ J. News on the molecular regulation and function of hepatic low-density lipoprotein receptor and LDLR-related protein 1[J]. Curr Opin Lipidol, 2017, 28(3): 241-247. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000411.

[11] BAZIOTI V, LA ROSE AM, MAASSEN S, et al. T cell cholesterol efflux suppresses apoptosis and senescence and increases atherosclerosis in middle aged mice[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3799. DOI: 10.1038/s41467-022-31135-4.

[12] WANG PH, YUE ZZ, WEI XT, et al. Influence of extracts from Euphorbiae Semen before and after frosting on cholesterol efflux in Caco-2 cells through liver X receptor-adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 pathway[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(2): 201-205. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.02.011.
王佩华, 岳珠珠, 魏晓彤, 等. 千金子制霜前后提取物通过肝X受体-腺苷三磷酸结合盒转运体A1信号通路对Caco-2细胞中胆固醇外流的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(2): 201-205. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.02.011.

[13] YAN CS, ZHENG L, JIANG ST, et al. Exhaustion-associated cholesterol deficiency dampens the cytotoxic arm of antitumor immunity[J]. Cancer Cell, 2023, 41(7): 1276-1293. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.04.016.

[14] CARDOSO D, PERUCHA E. Cholesterol metabolism: A new molecular switch to control inflammation[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(11): 1389-1408. DOI: 10.1042/CS20201394.

[15] LIM MYC, HO HK. Pharmacological modulation of cholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1) as a therapeutic strategy for hypercholesterolemia[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 220: 115985. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115985.

[16] TAN JME, COOK ECL, van den BERG M, et al. Differential use of E2 ubiquitin conjugating enzymes for regulated degradation of the rate-limiting enzymes HMGCR and SQLE in cholesterol biosynthesis[J]. Atherosclerosis, 2019, 281: 137-142. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.008.

[17] FAULKNER R, JO Y. Synthesis, function, and regulation of sterol and nonsterol isoprenoids[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 1006822. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1006822.

[18] FAULKNER RA, YANG YY, TSIEN J, et al. Direct binding to sterols accelerates endoplasmic reticulum-associated degradation of HMG CoA reductase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(7): e2318822121. DOI: 10.1073/pnas.2318822121.

[19] JIANG LY, JIANG W, TIAN N, et al. Ring finger protein 145 (RNF145) is a ubiquitin ligase for sterol-induced degradation of HMG-CoA reductase[J]. J Biol Chem, 2018, 293(11): 4047-4055. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001260.

[20] van den BOOMEN DJH, VOLKMAR N, LEHNER PJ. Ubiquitin-mediated regulation of sterol homeostasis[J]. Curr Opin Cell Biol, 2020, 65: 103-111. DOI: 10.1016/j.ceb.2020.04.010.

[21] MENZIES SA, VOLKMAR N, van den BOOMEN DJ, et al. The sterol-responsive RNF145 E3 ubiquitin ligase mediates the degradation of HMG-CoA reductase together with gp78 and Hrd1[J]. eLife, 2018, 7: e40009. DOI: 10.7554/eLife.40009.

[22] ALI N, ALLAM H, BADER T, et al. Fluvastatin interferes with hepatitis C virus replication via microtubule bundling and a doublecortin-like

kinase-mediated mechanism[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80304. DOI: 10.1371/journal.pone.0080304.
[23] ALANNAN M, TRÉZÉGUET V, AMOÊDO ND, et al. Rewiring lipid metabolism by targeting PCSK9 and HMGCR to treat liver cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 15(1): 3. DOI: 10.3390/cancers15010003.
[24] JIANG W, HU JW, HE XR, et al. Statins: A repurposed drug to fight cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 241. DOI: 10.1186/s13046-021-02041-2.
[25] ESLAMI Z, AGHILI SS, GHAFI AG. Atorvastatin on treatment of nonalcoholic fatty liver disease patients[J]. Chonnam Med J, 2024, 60(1): 13-20. DOI: 10.4068/cmj.2024.60.1.13.
[26] WANG HJ, LIU SY, ZHOU CJ, et al. Fatal hepatic failure following atorvastatin treatment: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(19): e33743. DOI: 10.1097/MD.0000000000033743.
[27] TORRE P, AGLITTI A, MASARONE M, et al. Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(28): 4603-4638. DOI: 10.3748/wjg.v27.i28.4603.
[28] GLITSCHER M, HILDT E. Endosomal cholesterol in viral infections - A common denominator?[J]. Front Physiol, 2021, 12: 750544. DOI: 10.3389/fphys.2021.750544.
[29] HSU CS, LIU WL, LI QS, et al. Hepatitis C virus genotypes 1-3 infections regulate lipogenic signaling and suppress cholesterol biosynthesis in hepatocytes[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(9): 1382-1395. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.03.018.
[30] LI YJ, ZHU P, LIANG Y, et al. Hepatitis B virus induces expression of cholesterol metabolism-related genes via TLR2 in HepG2 cells[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(14): 2262-2269. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2262.
[31] LIN SH, HUANG KJ, WENG CF, et al. Exploration of natural product ingredients as inhibitors of human HMG-CoA reductase through structure-based virtual screening[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 3313-3324. DOI: 10.2147/DDDT.S84641.
[32] THONGSRI P, PEWKLIANG Y, BORWORNPINYO S, et al. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19125. DOI: 10.1038/s41598-021-98243-x.
[33] NAN C. Predictive value of triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio combined with γ-glutamyl transpeptidase in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hebei Med J, 2023, 45(3): 385-387, 391. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.03.015.
南忱. 三酰甘油与高密度脂蛋白胆固醇比值联合γ-谷氨酰转肽酶对非酒精性脂肪性肝病的预测价值[J]. 河北医药, 2023, 45(3): 385-387, 391. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.03.015.
[34] TEWARI DN, BISWAS A, CHAKRABARTI AK, et al. AMFR promotes innate immunity activation and proteasomal degradation of HMGCR in response to influenza virus infection in A549 cells[J]. Virology, 2023, 587: 109875. DOI: 10.1016/j.virol.2023.109875.
[35] LI XZ, JIANG SY, LI GQ, et al. Synthesis of heterocyclic ring-fused analogs of HMG499 as novel degraders of HMG-CoA reductase that lower cholesterol[J]. Eur J Med Chem, 2022, 236: 114323. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114323.
[36] LI ZY, ZHOU Y, JIA KW, et al. JMJD4-demethylated RIG-I prevents hepatic steatosis and carcinogenesis[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 161. DOI: 10.1186/s13045-022-01381-6.
[37] HONG T, ZOU J, YANG J, et al. Curcumin protects against bisphenol A-induced hepatic steatosis by inhibiting cholesterol absorption and synthesis in CD-1 mice[J]. Food Sci Nutr, 2023, 11(9): 5091-5101. DOI: 10.1002/fsn3.3468.
[38] ZHAO CZ, JIANG W, ZHU YY, et al. Highland barley *Monascus purpureus* Went extract ameliorates high-fat, high-fructose, high-cholesterol diet induced nonalcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism in golden hamsters[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 286: 114922. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114922.
[39] TONG J, LAN XT, ZHANG Z, et al. Ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in mice: Potential involvement of PANoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(5): 1014-1028. DOI: 10.1038/s41401-022-01010-5.
[40] RAZA S, RAJAK S, UPADHYAY A, et al. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26(2): 206-237. DOI: 10.2741/4892.
[41] KAMINSKY-KOLESNIKOV Y, RAUCHBACH E, ABU-HALAKA D, et al. Cholesterol induces Nrf-2- and HIF-1 α-dependent hepatocyte proliferation and liver regeneration to ameliorate bile acid toxicity in mouse models of NASH and fibrosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 5393761. DOI: 10.1155/2020/5393761.
[42] VIJAYAN DK, PERUMCHERRY RAMAN S, DARA PK, et al. In vivo anti-lipidemic and antioxidant potential of collagen peptides obtained from great hammerhead shark skin waste[J]. J Food Sci Technol, 2022, 59(3): 1140-1151. DOI: 10.1007/s13197-021-05118-0.
[43] GUO J, XIE YA. Advances in the mechanism of immune microenvironment regulation of metastatic liver cancer[J]. Hebei Med J, 2023, 45(8): 1238-1243.
郭驹, 谢裕安. 免疫微环境调控转移性肝癌机制研究进展[J]. 河北医药, 2023, 45(8): 1238-1243.
[44] SAITO Y, YIN DZ, KUBOTA N, et al. A therapeutically targetable TAZ-TEAD2 pathway drives the growth of hepatocellular carcinoma via ANLN and KIF23[J]. Gastroenterology, 2023, 164(7): 1279-1292. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.043.
[45] LI FY, WANG MG, MAO DW, et al. Association of lipid metabolism reprogramming with the development and progression of primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(8): 1688-1692. DOI: 10.12449/JCH240829.
李飞燕, 王明刚, 毛德文, 等. 脂代谢重编程与原发性肝癌发生发展的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1688-1692. DOI: 10.12449/JCH240829.
[46] FASOLATO S, PIGOZZO S, PONTISSO P, et al. PCSK9 levels are raised in chronic HCV patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Med, 2020, 9(10): 3134. DOI: 10.3390/jcm9103134.
[47] ROSOFF DB, BELL AS, WAGNER J, et al. Assessing the impact of PCSK9 and HMGCR inhibition on liver function: Drug-target mendelian randomization analyses in four ancestries[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2024, 17(1): 29-40. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.09.001.
[48] ZHANG SZ, ZHU XD, FENG LH, et al. PCSK9 promotes tumor growth by inhibiting tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. Exp Hematol Oncol, 2021, 10(1): 25. DOI: 10.1186/s40164-021-00218-1.
[49] CHE L, CHI WN, QIAO Y, et al. Cholesterol biosynthesis supports the growth of hepatocarcinoma lesions depleted of fatty acid synthase in mice and humans[J]. Gut, 2020, 69(1): 177-186. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317581.
[50] WEI MK, NURJANAH U, HERKILINI A, et al. Unspliced XBP1 contributes to cholesterol biosynthesis and tumorigenesis by stabilizing SREBP2 in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(9): 472. DOI: 10.1007/s00018-022-04504-x.
[51] CHEN JR, DING CF, CHEN YH, et al. ACSL4 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma via c-Myc/SREBP1 pathway[J]. Cancer Lett, 2021, 502: 154-165. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.019.
[52] WANG HY, SHU L, LV CR, et al. BRCC36 deubiquitinates HMGCR to regulate the interplay between ferroptosis and pyroptosis[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(11): e2304263. DOI: 10.1002/advs.202304263.
[53] SELITSKY SR, DINH TA, TOTH CL, et al. Transcriptomic analysis of chronic hepatitis B and C and liver cancer reveals microRNA-mediated control of cholesterol synthesis programs[J]. mBio, 2015, 6(6): e01500-15. DOI: 10.1128/mBio.01500-15.
[54] DING WJ, CHEN LL, XIA JG, et al. Causal association between lipid-lowering drugs and cancers: A drug target Mendelian randomization study[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(18): e38010. DOI: 10.1097/MD.0000000000038010.
[55] JINDAL A, SARIN SK. Epidemiology of liver failure in Asia-Pacific Re-

gion[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 2093-2109. DOI: 10.1111/liv.15328.
[56] YANG C, YANG HS, HU JH, et al. Effect of serum total cholesterol level on prognosis of patients with liver failure[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(11): 1053-1056. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.11.027.
杨诚, 杨华升, 胡建华, 等. 血清总胆固醇水平对肝衰竭患者预后的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(11): 1053-1056. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.11.027.
[57] TANAKA S, de TYMOWSKI C, STERN J, et al. Relationship between liver dysfunction, lipoprotein concentration and mortality during sepsis[J]. PLoS One, 2022, 17(8): e0272352. DOI: 10.1371/journal.pone.0272352.
[58] ALVAREZ-SOLA G, URIARTE I, LATASA MU, et al. Bile acids, FGF15/19 and liver regeneration: From mechanisms to clinical applications[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(4 Pt B): 1326-1334. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.06.025.
[59] LIN Y, YAN GJ, FENG F, et al. Association between cholesterol and liver regeneration and its significance and potential value in clinical treatment of liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(3): 708-713. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.044.
林镛, 颜耿杰, 冯逢, 等. 胆固醇与肝再生关系及其在肝衰竭治疗中的意义和潜在价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 708-713. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.044.
[60] PENG J, YU JW, XU H, et al. Enhanced liver regeneration after partial hepatectomy in sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c-null mice is associated with increased hepatocellular cholesterol availability[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(2): 784-799. DOI: 10.1159/000490030.
[61] SLABBER CF, BACHOFNER M, SPEICHER T, et al. The ubiquitin ligase Uhrf2 is a master regulator of cholesterol biosynthesis and is essential for liver regeneration[J]. Sci Signal, 2023, 16(787): eade8029. DOI: 10.1126/scisignal.ade8029.
[62] LIEPINSH E, ZVEJNIECE L, CLEMENSSON L, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase activity is essential for mitochondrial β-oxidation of fatty acids to prevent lethal accumulation of long-chain acylcarnitines in the mouse liver[J]. Br J Pharmacol, 2024, 181(16): 2750-2773. DOI: 10.1111/bph.16363.
[63] DENG Y, ZHAO Z, SHELDON M, et al. LIFR regulates cholesterol-driven bidirectional hepatocyte-neutrophil cross-talk to promote liver regeneration[J]. Nat Metab, 2024, 6(9): 1756-1774. DOI: 10.1038/s42255-024-01110-y.
[64] KOSHU K, MURAMATSU K, MARU T, et al. Neonatal onset of Niemann-Pick disease type C in a patient with cholesterol re-accumulation in the transplanted liver and inflammatory bowel disease[J]. Brain Dev, 2023, 45(9): 517-522. DOI: 10.1016/j.braindev.2023.06.006.

收稿日期：2024-09-02；**录用日期：**2024-09-24
本文编辑：林姣

引证本文：ZENG YL, WANG YY, GUAN HM, et al. The role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 983-990.
曾阳玲, 王运踊, 关海梅, 等. 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)在肝脏疾病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 983-990.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》常见异形词

异形词指的是：普通话书面语中并存并用的同音(本规范中指声、韵、调完全相同)、同义(本规范中指理性意义、色彩意义和语法意义完全相同)而书写形式不同的词语。现将本刊常见异形词整理如下(前者为推荐词形)：

标志—标识	笔画—笔划	报道—报导	编者按—编者案
成分—成份	订阅—定阅	当作—当做	分量—份量
关联—关连	干预—干与	给予—给与	痼疾—固疾、锢疾
寄予—寄与	简练—简炼	精华—菁华	看作—看做
连接—联接	黏性—粘性	黏液—粘液	录像—录象、录相
图像—图象	影像—影象	缘故—原故	缘由—原由