

· 综述 ·

DHCR24在疾病中的致病机制及治疗策略研究进展

张帆¹ 魏佳乐^{1,2} 熊阳^{1,2*}¹浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; ²浙江中医药大学中医药科学院, 杭州 310053)

摘要 24-脱氢胆固醇还原酶(dehydrocholesterol reductase 24, DHCR24), 也称为选择性阿尔茨海默病指标1(selective Alzheimer's disease indicator-1, Seladin-1), 是胆固醇合成途径中的关键酶, 可通过催化甾醇中间体的 Δ 24双键还原以调控胆固醇稳态。最初, DHCR24因其在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病理过程中具有异常表达且表现出神经保护特性而被认为是抗凋亡因子。现有研究表明, DHCR24在受DNA异常甲基化和不同激素调控后, 不仅参与AD病理过程, 还在神经退行性疾病(亨廷顿舞蹈症)、代谢相关疾病(糖尿病)及多种实体瘤(前列腺癌、肝细胞癌、膀胱癌、黑色素瘤、乳腺癌等)中均呈现异常表达, 其致病机制主要涉及(1)胆固醇合成紊乱; (2)抗凋亡功能或诱导细胞毒性产生。鉴于此, 现在的研究开发了DHCR24抑制剂(包括U18666A、SH42等)和激活剂[包括亚洲棕色海藻羊栖菜*Sargassum fusiforme*的脂质提取物、中药川芎活性成分四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMP)等]。该综述总结了DHCR24在疾病中的致病机制以及治疗策略的研究现状, 旨在为各类疾病的研究和治疗提供参考。

关键词 DHCR24; Seladin-1; 胆固醇合成; 抗凋亡; DNA甲基化

Research Progress in the Pathogenic Mechanism and Treatment Strategies of DHCR24 in Diseases

ZHANG Fan¹, WEI Jiale^{1,2}, XIONG Yang^{1,2*}¹School of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;
²Academy of Chinese Medical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract DHCR24 (dehydrocholesterol reductase 24), known as Seladin-1 (selective Alzheimer's disease indicator-1), a key enzyme in the cholesterol synthesis pathway, catalyzes the reduction of Δ 24 double bond in sterol intermediate to produce cholesterol. Initially, DHCR24 was regarded as an anti-apoptotic factor due to its abnormal expression during the pathological process of AD (Alzheimer's disease) and its demonstrated neuroprotective properties. Recent studies have shown that regulated by aberrant DNA methylation and different hormones, DHCR24 not only participates in the pathological process of AD, but also shows abnormal expression in the neurodegenerative diseases (Huntington's disease), metabolic-related diseases (diabetes mellitus), and various solid

收稿日期: 2025-11-27 接受日期: 2026-03-12

国家级大学生创新创业训练计划(批准号: 202510344035)、国家自然科学基金(批准号: 82174095)、浙江省中医药科技计划(批准号: 2023ZL362)和杭州市自然科学基金(批准号: 2024SZRZDC200001)资助的课题

*通信作者。Tel: 18069781892, E-mail: xyxn@126.com

Received: November 27, 2025 Accepted: March 12, 2026

This work was supported by the National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program (Grant No.202510344035), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82174095), the Zhejiang Provincial Traditional Chinese Medicine Science and Technology Program (Grant No.2023ZL362) and the Hangzhou Natural Science Foundation (Grant No.2024SZRZDC200001)

*Corresponding author. Tel: +86-18069781892, E-mail: xyxn@126.com

tumors (prostate cancer, hepatocellular carcinoma, bladder cancer, melanoma, breast cancer, etc.). The relevant mechanisms of DHCR24 include (1) dysfunction of cholesterol synthesis; (2) anti-apoptotic function or induction of cytotoxicity. Consequently, current research has developed DHCR24 inhibitors (including U18666A, SH42, etc.) and activators [including lipid extracts of Asian brown seaweeds *Sargassum fusiforme*, TMP (tetramethylpyrazine) from Chuanxiong]. This review summarizes the pathogenic mechanisms and treatment strategies of DHCR24 in the hopes of providing reference for research and treatment of diseases.

Keywords DHCR24; Seladin-1; cholesterol synthesis; anti-apoptosis; DNA methylation

胆固醇为甾醇类化合物,是环戊烷多氢菲的一种重要衍生物,其作为重要成分参与了生物膜双层结构的功能和构成,如维持生物膜的流动性、细胞信号的跨膜转导等一系列细胞功能。在机体生理环境中,胆固醇在体内的生物合成、转运以及代谢等过程都受到众多基因的精准调控^[1]。目前,针对内源性胆固醇生物合成相关研究主要集中于胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶A还原酶和胆固醇调节元件结合蛋白^[2]。24-脱氢胆固醇还原酶(dehydrocholesterol reductase 24, DHCR24),具备催化甾醇转化为胆固醇的生物学活性,是胆固醇合成末端的还原酶,却长期被忽视^[3]。过去, DHCR24的研究仅聚焦于其在神经退行性疾病中的神经保护作用,包括其表达水平降低诱导β淀粉蛋白(amyloid β-protein, Aβ)毒性与Tau磷酸化^[4-5]。随着研究逐渐拓展与深入,学者们发现DHCR24的异常表达受DNA甲基化及激素信号调控,不仅影响胆固醇合成,还通过干扰细胞凋亡参与代谢性疾病(2型糖尿病)和多种肿瘤[前列腺癌(prostate cancer, PCa)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等]的发生发展^[6-7]。因此,我们认为有必要对DHCR24的结构功能、与各种疾病发生发展的关系和治疗策略进行综述,以期阐明疾病病理过程与治疗途径提供新视角。此外,随着对DHCR24的研究深入,靶向抑制或调控DHCR24酶活性将成为药物研发的新兴方向,包括多种分子化合物(如U18666A、SH42)、天然提取物[如亚洲棕色海藻羊栖菜的脂质提取物、中药川芎活性成分四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMP)]以及临床药物(如多西他赛)等的应用,即为未来的靶向或联合治疗提供指引^[8-11]。

1 DHCR24结构和功能

1.1 DHCR24基因和蛋白结构

2000年, GREEVE等^[4]首次发现阿尔茨海默病

(Alzheimer's disease, AD)患者大脑脆弱区域存在新基因表达水平降低,并将其命名为选择性阿尔茨海默病指标1(selective Alzheimer's disease indicator-1, Seladin-1),也称为24-脱氢胆固醇还原酶(DHCR24)。DHCR24是一种位于人1号染色体p32.3位点的蛋白编码基因,全长约46.4 Kb,含9个外显子和8个内含子,其mRNA包含约1.5 Kb的开放阅读框,编码含有516个氨基酸的蛋白质,分子量为60.1 kDa^[12]。此外, DHCR24是一种单一的跨膜蛋白,含有3个重要的蛋白相互作用位点,即110—203位点的FAD结合结构域、202—215位点的Mdm2结合结构域和358—425位点的p53结合结构域,这与该基因发挥抗凋亡作用密切相关^[12]。有趣的是,后续研究根据DHCR24的拓扑分析发现它在细胞质内存在T110、Y299、Y507等磷酸化位点和11个泛素化位点,这一现象提示可借助细胞激酶介导的磷酸化作用和泛素-蛋白酶体的降解机制调节DHCR24酶活性,为进一步开发靶向DHCR24活性的新型药物提供新策略^[13]。

1.2 DHCR24的表达分布

研究发现DHCR24在人脑中的亚细胞定位具有环境依赖性:在正常生理状态下,内源性DHCR24主要定位于内质网(endoplasmic reticulum, ER)中,少量分布于高尔基体,而在线粒体中未见表达;但在氧化或致癌应激条件下, DHCR24可转移至细胞核,且该核定位现象在应激原消除后呈可逆性特征^[4]。值得注意的是,紫外或电离辐射并不会诱导此类核定位现象,这提示DHCR24的核移位具有应激源特异性。

研究报道除神经系统外, DHCR24在前列腺、乳腺等器官中同样呈现差异表达。BATTISTA团队^[14]根据DHCR24在人前列腺组织的定位分析,发现该蛋白主要富集于上皮细胞内,较少存在于基质细胞中,且与正常组织相比,其表达水平在低风险前列腺癌中增加,在晚期前列腺癌中表达水平降低。QIU等^[15]发现DHCR24在乳腺癌中的表达水平高于正常

乳腺组织,特别是在管腔和HER2阳性乳腺癌组织中。因此,DHCR24的分布会受到氧化应激、激素等调控,其在前列腺癌、乳腺癌等肿瘤中呈现异常表达的现象提示该蛋白可作为不同组织癌变靶向治疗的潜在靶点。

1.3 DHCR24是内源性甾醇合成的关键酶

2001年,WATERHAM等^[12]发现DHCR24是一种黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenosine dinucleotide, FAD)依赖性氧化还原酶,可催化甾醇中间体的 $\Delta 24$ 双键还原以产生胆固醇。具体来讲,在内源性胆固醇生物合成过程中,羊毛甾醇可以通过两种途径生产胆固醇,即Bloch途径和K-R(Kandutsch-Russell)途径。在Bloch途径中,羊毛甾醇首先被羊毛甾醇14-去甲基酶催化转化为链甾醇,最后由DHCR24将链甾醇的C24-25双键催化为单键,进而生成胆固醇。在K-R途径中,DHCR24将羊毛甾醇的C24-25双键转变为单键,生成24,25-二氢羊毛甾醇,随后经过7-脱氢胆固醇还原酶的催化生成胆固醇^[6]。若DHCR24缺失或失去活性则会使链甾醇累积,进而增加Bloch通路的通量;相反,DHCR24过表达则会增强K-R途径的活性^[6]。总之,DHCR24作为两条合成途径之间的连接桥梁,可在Bloch途径最后一步和K-R途径第一步发生酶促作用,并将羊毛甾醇通过一系列反应生成胆固醇。

2 DHCR24的表达调控

2.1 DHCR24表达受基因位点甲基化调控

据报道,DHCR24基因中存在功能活跃的CpG岛,其关键位点(如cg25526676、cg17901584、cg2716885)的甲基化异常通过不同机制驱动疾病发生。最新研究发现,DHCR24位点cg25526676若发生甲基化,将干扰胰岛素调控,这显著增加了个体罹患2型糖尿病的风险^[16]。当DHCR24基因中的肥胖相关位点cg17901584发生甲基化时,这会直接影响高密度脂蛋白胆固醇的代谢,进而引发动脉粥样硬化等心血管疾病^[2]。值得一提的是,细胞外界胆固醇浓度过度刺激会触发细胞内DHCR24甲基化状态的长期记忆效应。譬如,患有饮食失调的母亲因体内高水平低密度脂蛋白可促使DHCR24中cg2716885位点发生甲基化,而该表观遗传标记具有长期记忆效应,通过生殖细胞传递导致其生育后代体内DHCR24相应位点呈现持续性低甲基化状态^[17]。因此,DHCR24

不同位点甲基化可致其表达失调,且具有长期记忆效应,进而通过胆固醇合成、抗凋亡等作用机制诱导各种疾病发生。

2.2 DHCR24表达受激素调控

性激素(雌激素和雄激素)作为类固醇激素,可通过激活相应激素受体来调控DHCR24表达,进而诱导不同疾病的发生。研究显示,雌激素反应元件位于DHCR24启动子上游区(-4 384/-2 892),当雌激素与雌激素受体结合时,可通过半回文结构雌激素反应元件(half estrogen responsive elements, half-EREs)上调DHCR24表达,进一步增加乳腺癌等疾病发病风险^[15]。DHCR24对雄激素同样具有应答性,雄激素反应元件位于DHCR24启动子区(-4 384/-2 892),因此,雄激素可通过PI3K/Akt通路间接调控DHCR24表达,进而为细胞生长提供更多胆固醇^[18]。此外,甲状腺激素(thyroid hormone, TH)通过其受体 β (thyroid hormone receptor β , TR β)与DHCR24启动子区中相应的反应元件结合,在转录水平正向调控DHCR24表达。当甲状腺功能减退或出现TH抵抗时,肝X受体 α (liver X receptor α , LXR α)可被激活,竞争性结合DHCR24启动子中同一反应元件并上调DHCR24表达^[19]。综上,DHCR24启动子区不同反应元件的存在,促使其受各类激素调控,这为疾病中DHCR24水平异常现象提供了合理解释与依据。

3 疾病中的DHCR24

尽管胆固醇参与了生物膜双层结构的功能和构成(如维持生物膜的流动性、细胞信号的跨膜传导等一系列细胞功能),但人体受遗传、环境、饮食等因素的影响,细胞胆固醇水平仍经常出现异常。近年来,研究表明DHCR24在水平失调后会导致各种疾病。因此,以DHCR24作为各种疾病发生的靶点,阐明其对多种疾病的病理过程,可为未来潜在的干预及预后提供新方向(表1和表2)。

3.1 DHCR24在神经退行性疾病中的作用

3.1.1 阿尔茨海默病 AD是一种以A β 毒性和Tau病理学为特征的慢性神经退行性疾病。研究发现在SH-SY5Y人神经母细胞瘤细胞中,淀粉样蛋白 β 肽1-42下调了DHCR24水平,同时激活了caspase-3并消耗了 β 分泌酶1(beta-secretase 1, BACE1)分选蛋白GGA3,进一步提高了BACE1蛋白水平和活性,增强了其翻译后的稳定性,推动了A β 介导的毒性产生^[20]。

表1 DHCR24在非肿瘤性疾病中的作用及其机制

Table 1 Roles and mechanisms of DHCR24 in non-tumor diseases

疾病 Diseases	DHCR24水平 DHCR24 levels	生物学功能 Biological functions	机制 Mechanisms	参考文献 References
AD	↓	Apoptosis-promoting	DHCR24 promotes A β toxicity by depleting BACE1 protein and leads to neuronal death	[20]
AD	↓	Disturbed cholesterol metabolism	DHCR24 disrupts DRM and induces high levels of A β production to neuronal death	[21]
AD	↓	Apoptosis-promoting	DHCR24 induces Tau protein hyperphosphorylation	[5]
HD	↓	Apoptosis-promoting	Loss of normal HTT activity or increase of abnormal mHTT toxicity aggravate nerve degeneration and cell death	[22]
HD	↓	Disturbed cholesterol metabolism	Decreased 24-OHC level promotes the formation of A β and contributes to HD neurodegeneration	[24]
HD	↓	Disturbed cholesterol metabolism	Decreased <i>ApoE</i> mRNA expression prevents astrocytes from transporting cholesterol	[22]
T2DM	↑	Abnormal methylation	The hypermethylation of <i>DHCR24</i> promoter increases the residue of DNAm transformation and the risk of T2DM	[16]
T2DM	↑	Anti-apoptosis	H ₂ O ₂ -induced podocyte death is reduced and DHCR24 plays a protective role against apoptosis	[25]
T2DM	↑	Anti-apoptosis	DHCR24 interferes with the tropical effects exerted by IGF system to diabetic neuropathy	[8]

AD: 阿尔茨海默病; HD: 亨廷顿舞蹈症; T2DM: 2型糖尿病; DHCR24: 24-脱氢胆固醇还原酶; DRM: 抵抗膜结构域; A β : β 淀粉蛋白; BACE1: β 分泌酶1; Tau: 微管相关蛋白Tau; HTT: 亨廷顿蛋白; mHTT: 突变型HTT; 24-OHC: 24S-羟化胆固醇; ApoE: 载脂蛋白E; IGF: 胰岛素氧生长因子; “↑”表示DHCR24水平升高; “↓”表示DHCR24水平降低。

AD: Alzheimer's disease; HD: Huntington's disease; T2DM: type 2 diabetes mellitus; DHCR24: dehydrocholesterol reductase 24; DRM: digital rights management; A β : amyloid β -protein; BACE1: beta-secretase 1; Tau: microtubule-associated protein Tau; HTT: Huntington; mHTT: mutant HTT; 24-OHC: 24S-hydroxycholesterol; ApoE: apolipoprotein E; IGF: insulin-like growth factor; “↑” means higher DHCR24 levels; “↓” means lower DHCR24 levels.

有趣的是, 在 *DHCR24* 敲除小鼠脑区中还发现了胆固醇的洗涤剂抵抗膜结构域(digital rights management, DRM)的紊乱现象, 这表明小鼠胰岛素降解酶含量和内源性胆固醇水平共同降低并诱导膜依赖性纤溶酶失活, 促使 BACE1 从膜脂筏转移到含有 APP 的膜组分中, 从而导致 APP 的 β 裂解增加以及高水平 A β 的产生^[21]。此外, *DHCR24* 敲除引起的膜胆固醇水平下调及脂筏/小窝的破坏还会诱导高血沸化微管相关蛋白 Tau 蛋白在 Thr181、Ser199 和 Thr231 等特定位点上过度磷酸化, 从而促使 GSK3 β /mTOR 信号转导的过度激活, 加速 Tau 蛋白过磷酸化和 A β 毒性生成^[5]。因此, *DHCR24* 下调在 AD 发病机制中扮演着促使 A β 毒性发生、诱导 Tau 过度磷酸化以及促细胞凋亡的角色, 这预示着可通过刺激 *DHCR24* 表达上调来治疗 AD 疾病。

3.1.2 亨廷顿舞蹈症 亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)是一种常染色体显性遗传性的神经退行性疾病, 其致病机制是亨廷顿舞蹈症基因 *HTT*(Huntingtin)中 CAG 重复序列的过度扩增。研究表明, 在携带突变型 *HTT*(mutant *HTT*, *mHTT*)的大鼠

纹状体前体细胞 ST14A 和 HD 小鼠模型 R6/2 的脑组织中 *DHCR24* 水平下调, 其归因于 *HTT* 正常活性丧失或 *mHTT* 异常毒性增加, 进一步导致纹状体中型棘神经元进行性变性, 同时在小鼠 R6/2 中发现星形胶质细胞向神经元转运胆固醇的效率大大降低, 促使存在于脂蛋白颗粒中的载脂蛋白 E(apolipoprotein E, *ApoE*) mRNA 表达下调, 干扰神经递质谷氨酸正常释放, 加速神经退化与神经元死亡^[22]。值得注意的是, 在 R6/2 小鼠症状前期 *DHCR24* 下调并不显著, 在疾病中后期其表达水平大幅降低, 这提示 *DHCR24* 可作为指示 HD 疾病阶段的指标^[23]。针对 HD 中 *mHTT* 蛋白突变, 研究人员提出在 zQ175HD 小鼠纹状体中通过神经元酶细胞色素 P450 46A1 再表达, 增加胆固醇前体 24S-羟化胆固醇水平并正向调节 *ApoE* 转录以减轻 *mHTT* 蛋白毒性和恢复胆固醇代谢^[24]。因此, *DHCR24* 下调在 HD 中导致胆固醇水平过低, 干扰谷氨酸正常释放, 进而加速神经元凋亡诱导神经退行性疾病发生。

3.2 DHCR24在代谢相关疾病中的作用

2型糖尿病是一种代谢性疾病, 以胰岛素抵抗

表2 DHCR24在肿瘤性疾病中的作用及其机制

Table 2 Roles and mechanisms of DHCR24 in neoplastic diseases

疾病 Diseases	DHCR24水平 DHCR24 levels	+/-肿瘤 +/- tumors	生物学功能 Biological functions	机制 Mechanisms	参考文献 References
PCa	↑	+	Disturbed cholesterol metabolism	DHCR24 promotes dilation of the cholesterol membrane compartment and leads to cancer cell proliferation	[14]
PCa	↑	+	Disturbed cholesterol metabolism	DHCR24 activates epidermal growth factor phosphorylation and promotes cancer cell proliferation	[14]
PCa	↑	+	Disturbed cholesterol metabolism	DU145 cells secrete androgens and DHCR24 leads to tumor cell metastasis through PI3K-mTOR pathway	[26]
HCC	↑	+	anti-apoptosis	DHCR24 inhibits p53 activity, resists hepatocyte apoptosis and increases tumorigenicity	[28]
HCC	↑	+	Disturbed cholesterol metabolism	DHCR24 stimulates MEK/ERK signaling pathway, promotes cholesterol accumulation and accelerates cancer cell proliferation	[29]
HCC	↑	+	Disturbed cholesterol metabolism	HCV cleaves DHCR24 via the NS3-4A protease, leading to the accumulation of lanosterol and promoting viral replication to establish chronic infection	[30]
BC	↑	+	Anti-apoptosis	DHCR24 inhibits the anti-tumor effect of si-circ_0003221 and promotes the proliferation and metabolism of cancer cells	[33]
BC	↑	+	Apoptosis-promoting	DHCR24 activates cytochrome C, causes loss of mitochondrial membrane potential and induces apoptosis in RT4 cells	[34]
BC	↑	+	Anti-apoptosis	DHCR24 enhances TBK1 expression and activates PI3K/Akt pathway, leading to lymphatic metastasis	[35]
Melanoma	↑	+	Anti-apoptosis	DHCR24 induces BRAF mutation and activates RAS-RAF-MEK-ERK pathway to accelerate melanoma spheroid growth	[36]
Melanoma	↑	+	Disturbed cholesterol metabolism	DHCR24 induces the resistance of tumor cells to Vio- finil	[37]
Breast cancer	↑	+	Anti-apoptosis	DHCR24 activates the Hedgehog pathway and leads to cancer cell growth and invasion	[15]
HPV	↑	+	Disturbed cholesterol metabolism	DHCR24 binds to miR-370-3p, increasing the cholesterol level within S12 cells and promoting the proliferation and migration of cancer cells	[38]

DHCR24: 24-脱氢胆固醇还原酶; PCa: 前列腺癌; HCC: 肝细胞癌; HCV: 丙型肝炎病毒; BC: 膀胱癌; HPV: 人乳头瘤病毒; DU145: 人前列腺癌细胞DU145; p53: 肿瘤蛋白53; Sp1: 转录因子1; RT4: 人膀胱癌细胞RT4; TBK1: TANK结合激酶1; BRAF: 丝氨酸/苏氨酸鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1基因; “↑”表示DHCR24水平升高; “↓”表示DHCR24水平降低; “+”表示促进肿瘤生长; “-”表示抑制肿瘤生长。

DHCR24: dehydrocholesterol reductase 24; PCa: prostate cancer; HCC: hepatocellular carcinoma; HCV: hepatitis C virus; BC: bladder cancer; HPV: human papilloma virus; DU145: human prostate cancer cells DU145; p53: tumor protein p53; Sp1: transcription factor 1; RT4: human bladder cancer cells RT4; TBK1: TANK binding kinase 1; BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog; “↑” means higher DHCR24 levels; “↓” means lower DHCR24 levels; “+” means promotion of tumor growth; “-” means inhibition of tumor growth.

和胰岛β细胞功能减退为特征。DHCR24基因因其CpG定位于脂质代谢,其CpG岛甲基化水平的异常升高会诱导糖尿病风险^[16]。研究表明,与DHCR24低表达在神经退行性疾病中的作用截然不同,DHCR24作为抗氧化剂在糖尿病中过表达能减少过氧化氢诱导的足细胞死亡,发挥其抗凋亡保护作用,并抑制细胞内活性氧的产生,维持细胞存活与其功能稳定^[25]。此外,神经元暴露于高葡萄糖浓度被认

为是糖尿病神经病变的关键因素。对于血糖浓度控制不佳的糖尿病患者,胰岛素生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)诱导DHCR24表达显著上调,促使神经元细胞存活,同时通过干扰IGF系统施加的热带效应来促进糖尿病神经病变发展,如脑神经病变、高血糖性神经病变等^[8]。综上,基因甲基化、上调HDL和干扰IGF系统均可促使DHCR24过表达,诱导疾病发生。

3.3 DHCR24在肿瘤性疾病中的作用

DHCR24除了在神经退行性疾病中备受关注外,近年来在实体肿瘤方向的研究也日益增多。在肿瘤侵袭和转移的过程中,由于肿瘤细胞需要大量的胆固醇来满足自身快速生长的物质需求,因此胆固醇代谢调控同样参与肿瘤的发生发展。另外,研究发现DHCR24水平失调还与肿瘤细胞的耐药性产生关联,其表达变化能够影响药物在细胞内的转运和代谢,进而增加药物治疗的难度。

3.3.1 前列腺癌 前列腺癌发病率位居男性恶性肿瘤第二,其致病因素除高龄、家族遗传等不可控因素外,高胆固醇饮食也被证实与PCa发病风险密切相关。研究表明,DHCR24在前列腺癌中表达上调,可扩张胆固醇膜室,增加脂筏胆固醇含量并激活雄激素受体(androge n receptor, AR),进而导致肿瘤细胞增殖和存活。脂筏作为内质网中的信号传递平台,其结构上的固定蛋白可支持癌细胞生长。例如,在前列腺癌细胞系DU145中脂筏组分鞘磷脂含量显著增高,通过脂筏定位的表皮生长因子磷酸化激活PI3K/PKB信号通路,进而驱动癌细胞增殖和侵袭^[14]。此外,与前列腺癌中通过睾酮衍生物转化合成雄激素不同的是,AR在去势复发性前列腺癌的进展中可通过介导PI3K-mTOR通路再激活,提供肿瘤所需的雄激素,导致癌细胞激增和转移^[26]。因此,雄激素剥夺疗法成为了前列腺癌的主要治疗方法。然而,很大一部分PCa患者在接受基于抑制细胞裂解的多西他赛治疗后,会因AR信号再激活和PI3K-mTOR信号上调最终出现耐药性。研究报道,前列腺癌DU-145细胞对多西他赛不敏感并产生耐药性的原因在于其诱导了抗凋亡癌蛋白B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和DHCR24表达上调,激活了Hedgehog信号通路,促进了去势抵抗性前列腺癌中多西他赛耐药细胞群的增殖。为此该研究团队提议,将多西他赛与咖啡酸苯乙酯联合治疗,通过抑制Bcl-2和c-Myc表达,诱导多西他赛耐药PCa细胞凋亡和生长抑制,下调DHCR24表达,干扰胆固醇的生物合成,有效抑制多西他赛耐药前列腺癌细胞的增殖和存活^[27]。综上,DHCR24在前列腺癌细胞中过表达既可以促进脂筏中胆固醇含量升高,激活PI3K/PKB信号通路,又可再激活AR,并通过PI3K-mTOR通路,最终诱导前列腺癌发生发展和恶性病变。

3.3.2 肝细胞癌 肝细胞癌发病率占肝脏原发肿

瘤的90%以上,其发生发展与胆固醇代谢紊乱密切相关。研究发现,HCC患者血清中DHCR24过表达,并证实DHCR24在HCC诱导的氧化应激中通过阻断p53乙酰化及增加其与小鼠双微体2同源物(mouse double minute 2 homolog, MDM2)的相互作用,抵抗过氧化物诱导的凋亡并增加HCC细胞致瘤性^[28]。此外,低密度脂蛋白受体表达在HCC细胞中显著下调,通过刺激MEK/ERK信号通路,上调DHCR24表达水平,导致脂筏内胆固醇堆积并加速癌细胞增殖^[29]。总之,HCC诱导肝细胞DHCR24过表达,既促进胆固醇合成巩固脂筏、清除活性氧保护细胞免于凋亡,又有利于病毒复制且通过抑制p53活性增加其致瘤性,进而导致肝细胞癌恶性病变。值得注意的是,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)在建立慢性感染时,可通过NS3-4A蛋白酶特异性切割DHCR24蛋白的Cys91和Thr92位点,导致链甾醇在细胞内堆积,进而优化HCV RNA复制复合体所需的脂筏结构,最终诱发HCC^[30]。由于在HCV阳性患者血清中发现DHCR24自身抗体对肝细胞癌检测的敏感性高于常规标志物甲胎蛋白和异常凝血酶原,研究人员提出使用抗DHCR24的单克隆抗体2-152a Mab作为靶向治疗药物。该抗体通过2-152a Mab介导细胞毒剂(皂苷偶联的二抗)与肿瘤膜表面DHCR24结合以导致细胞毒性,并与甜菜碱/GABA转运蛋白1相结合,抑制HCV复制和感染^[31-32]。因此,DHCR24是HCV感染和HCC疾病发生的关键宿主因子,HCV感染细胞中DHCR24过表达通过抗凋亡及促进病毒复制以建立慢性感染,并诱导恶性肿瘤增殖。

3.3.3 膀胱癌 膀胱癌(bladder cancer, BC)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,研究发现BC细胞中胆固醇代谢异常活跃,这导致了细胞增殖转移及增强了癌细胞对微环境的适应能力。DHCR24定位于染色体1p33-p31.1,而该区域在早期BC中发生扩增,并在后期BC细胞中,受circ_0003221调节显著上调,进一步抑制si-circ_0003221诱导的抗肿瘤作用,从而促进癌细胞增殖和糖酵解代谢^[33]。在被促性肝素处理后的BC细胞中观察到DHCR24由于caspase-3的激活,被裂解为20 kDa的片段,且DHCR24的表达水平增加,进一步证实了其在膀胱癌形成中促肿瘤细胞增殖的作用。有趣的是,苯乙烯基内酯衍生物——促性肝素可通过激活caspase酶级联反应、释放细胞色素C、线粒体膜电位丧失,进而诱导人BC细胞系

RT4细胞凋亡并产生细胞毒性,这提示促性肝素与DHCR24协同作用,将增加胰腺癌病变的风险^[34]。此外,DHCR24直接瞄准TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, *TBK1*) mRNA 3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)以增加其稳定性并提高其表达水平,从而激活PI3K/Akt信号转导以促进血管内皮生长因子C分泌,导致淋巴管生成和淋巴转移,进而引发淋巴结转移性BC的发生发展^[35]。综上,BC细胞中DHCR24过表达参与PI3K/Akt信号转导、糖酵解代谢和细胞毒性的致癌过程,为BC治疗方向提供了新见解。

3.3.4 其他实体肿瘤 除了PCa、HCC、BC等常见类型的癌症外,DHCR24在其他实体瘤中也展现出促进肿瘤增殖的致病作用。研究表明,DHCR24在黑色素瘤患者中过表达,导致v-raf小鼠肉瘤病毒癌基因同源B(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, *BRAF*)基因突变及其蛋白持续激活,促进RAS-RAF-MEK-ERK信号通路激活,引发肿瘤细胞的生长与扩散^[36]。进一步研究发现,细胞色素P450 27A1(cytochrome P450 27A1, *CYP27A1*)在黑色素转移瘤患者中高度表达,诱导DHCR24表达上调并诱导黑色素瘤细胞对维罗非尼产生耐药性,从而促进黑色素瘤球体生长。因此,针对具有维罗非尼耐药性的黑色素瘤患者,实验设计了CYP27A1抑制剂Dafadine-A以抑制胆固醇诱导的黑色素瘤球状体生长,进一步逆转黑色素瘤细胞的耐药性^[37]。研究还发现DHCR24在乳腺癌(尤其在管腔和人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌组织)中表达水平过高,其上调增强了Hedgehog通路的活性,其可与胆固醇共价结合变成具有信号转导功能的成熟肽,进而导致癌细胞的生长和侵袭^[15]。另外,最新研究发现持续高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染上调DHCR24表达,使其3'-UTR区与miR-370-3p结合后,解除了该miRNA对子宫颈基底膜裂隙浸润基底S12细胞增殖、迁移的抑制作用,且通过增加胆固醇水平,可加速宫颈癌前病变发生^[38]。

综上,DHCR24低表达在神经退行性疾病中引发胆固醇代谢紊乱,这往往会导致响应病理损伤产生,与促进淀粉样蛋白沉积、介导DRM紊乱和诱导Tau蛋白过度磷酸化等病理变化有关,进而推动疾病的进展。然而,在其他疾病中,DHCR24表达与疾病的关系并非呈现单一的、绝对化的态势。例如,DHCR24上调可促进胆固醇合成和抗凋亡发生,引

发大多数实体肿瘤增殖。

4 DHCR24致病的相关机制

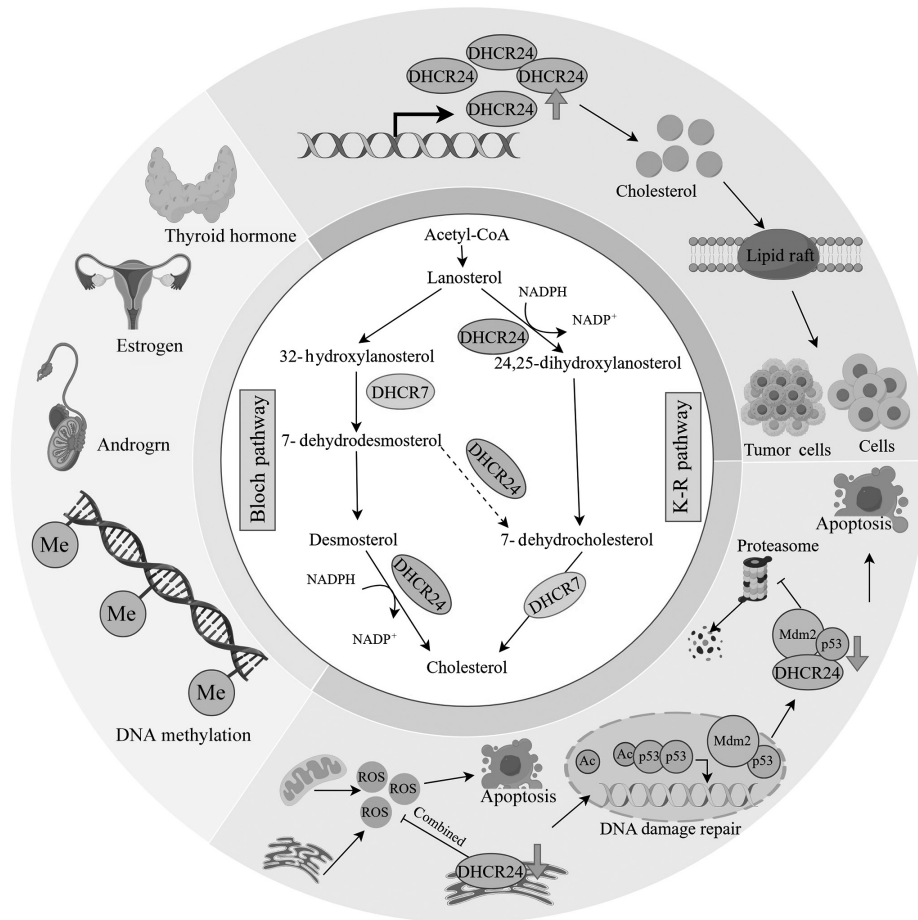
近年来,研究报道指出DHCR24表达水平失调能够通过不同的机制导致疾病发生。因此,完善DHCR24在疾病中作用及机制有助于推动人们对DHCR24相关疾病的深入研究(图1)。

4.1 DHCR24异常表达诱导细胞胆固醇合成紊乱

目前研究证实DHCR24作为胆固醇合成关键酶,能够在Bloch途径最后一步和K-R途径第一步发生酶促作用,最终将羊毛甾醇通过一系列反应生成胆固醇^[6]。在DHCR24沉默细胞中发现DHCR24下调导致内源性链甾醇蓄积,通过抑制Cavin-1破坏脂筏结构,同时过度激活GSK3 β /mTOR信号通路,引发Tau蛋白过度磷酸化,促进AD等神经退行性疾病发生发展^[5]。随着研究逐步深入,胆固醇异常激活成为了许多实体瘤发生标志之一,主要提供肿瘤细胞生长所需的脂质以及转导相关促肿瘤信号。例如,在肝细胞癌细胞中,DHCR24过表达通过刺激MEK/ERK信号通路,促进细胞内胆固醇堆积,加速癌细胞的增殖,并增强其存活能力^[29]。此外,最新研究发现在化疗药物阿霉素或顺铂持续刺激下,轴突导向因子受体3(roundabout guidance receptor 3, *ROBO3*)难抵胞内胆固醇稳态持续失衡而逐渐表现为表达缺陷,最终上调DHCR24表达,负调控三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G1(adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1, *ABCG1*),导致胆固醇合成增加且流出受阻,促使巨噬细胞内胆固醇蓄积并加快其泡沫化进程^[39]。综上,DHCR24下调会引起内源性链甾醇的积累,进而阻碍脂筏结构形成;反之,DHCR24过表达则能诱导脂筏驻留复合物的形成并刺激蛋白激酶磷酸化,协同促进脂质积累。

4.2 DHCR24异常表达在凋亡调控中的双重角色

最初研究发现,DHCR24因具有FAD结合结构域而能够有效结合并清除氧化应激和内质网应激诱导的高水平活性氧(reactive oxygen species, ROS),证实了其具有抗凋亡功能^[4]。随着研究深入,DHCR24被发现具备Mdm2和p53结合位点,在氧化应激条件下,其p53位点可结合p53氨基末端,后被E3泛素连接酶Mdm2取代,阻止了p53泛素化降解,诱导了p53蓄积发挥抗凋亡作用^[7]。DHCR24过表达能够抵抗A β 毒性并有效抑制caspase-3激活,这与其FAD结构



DHCR24: 24-脱氢胆固醇还原酶; DHCR7: 7-脱氢胆固醇还原酶; ROS: 活性氧; p53: 肿瘤蛋白p53; Mdm2: 双微体同源物2; Ac: 乙酰化。

DHCR24: dehydrocholesterol reductase 24; DHCR7: dehydrocholesterol reductase 7; ROS: reactive oxygen species; p53: tumor protein p53; Mdm2: mouse double minute 2 homolog; Ac: acetylation.

图1 DHCR24的表达调控与致病机制示意图(图片由Figdraw绘制)

Fig.1 Schematic diagram of the expression regulation and pathogenic mechanism of DHCR24 (by Figdraw)

域和p53结合区存在 caspase切割位点有关^[40]。值得注意的是,在膀胱癌中,一种植物生物碱 Goniotalamin 通过激活 caspase-3 引发 DHCR24 特异性剪切,破坏其 FAD 结构域和 p53 结合区,使 DHCR24 丧失清除 ROS 和稳定 p53 的抗凋亡功能;同时,剪切产生的 20 kDa 片段获得新的构象或暴露促凋亡结构域,转而协同促性肝素激活 caspase 酶级联反应并上调促凋亡 BH3 蛋白表达,诱导人膀胱癌细胞系 RT4 细胞凋亡并产生细胞毒性,最终实现 DHCR24 从抗凋亡到促凋亡的功能转换^[34]。因此, DHCR24 凭借其 FAD、p53、Mdm2 结合位点,可借助 Mdm2 诱导的泛素化或磷酸化机制,实现抗凋亡或诱导细胞凋亡后产生细胞毒性的作用机制。

5 DHCR24 作为疾病治疗的潜在靶点

随着生物医学领域的不断探索,人们对疾病的

认识发生了重大改变。胆固醇代谢相关酶 DHCR24 在疾病中表达失调的现象促进研究人员将 DHCR24 作为一个潜在药物作用靶点,这有望为 DHCR24 相关疾病治疗开辟新路径。

5.1 DHCR24 抑制剂的应用

U18666A 作为一种针对 DHCR24 的有效抑制剂,可通过与 DHCR24、FAD 和链甾醇的相互作用显著诱导 DHCR24 关键残基周围的二级结构变构,进而有效抑制 DHCR24 还原酶的活性,然而, U18666A 的选择性较低,除抑制 DHCR24 外,还通过干扰 PC12 细胞的小窝形成并影响 IGF-1 受体在小窝中的定位来阻断 IGF-1 的抗凋亡功能,从而降低 PC12 细胞的胆固醇水平^[41]。值得注意的是,在治疗 AD 患者时,若大剂量使用 U18666A 抑制剂则会加重患者脑区 IGF-1-Akt 存活信号损伤,并且对大脑功能产生不可逆的损害^[22]。目前, U18666A 的研究仍局限于细胞和动

物水平,尚未进入临床研究阶段。SH42作为一种新型DHCR24抑制剂,其作用机制与U18666A不同,通过增加胆固醇前体链甾醇含量并以LXR α 依赖性机制降低肝脂质含量、血浆脂肪酸和胆固醇酯浓度,提高细胞内胆固醇水平,从而有效预防饮食诱导的肝脂肪变性和炎症,且规避高脂血症风险^[42]。在药理特性方面,SH42具有更好的肝脏靶向性和代谢安全性,但其对中枢神经系统的穿透能力及长期用药风险尚需进一步评估。目前,SH42的研究同样处于临床前阶段,这预示着在诸如实体瘤治疗等领域存在着全新且广阔的研究空间。除此之外,具有抑制DHCR24潜力的药物制剂——抗癌肽Q7可通过破坏脂筏形成,诱导DHCR24下调并影响HEC-1-A细胞中Akt信号通路以抑制子宫内膜癌细胞的转移与增殖^[43]。中药小白薇源自萝藦科植物云南娃儿藤*Tylophora yunnanensis* Schlechter的干燥根,其抗肝癌作用与下调DHCR24表达、减少胆固醇积累、诱导肝癌细胞G₂/M期阻滞有关^[44]。然而,DHCR24下调如何影响细胞周期调控蛋白活性的具体分子机制尚未被完全阐明,以及是否还存在其他活性成分能够协同DHCR24共同发挥抗肿瘤作用,仍需进一步深入研究。

5.2 激活DHCR24酶活性的化合物

虽然目前尚未有直接针对DHCR24的特异性激活剂,但科学研究已经揭示了一些天然产物具备激活DHCR24酶活性的潜力。亚洲棕色海藻羊栖菜*Sargassum fusiforme*的脂质提取物被证实通过同时激活LXR和过氧化物酶体增殖物激活受体,可进一步上调DHCR24酶活性以治疗神经退行性疾病和炎症性疾病^[10]。橙皮素作为源于芸香科柑橘属幼果的天然化合物,可通过降低脑组织中 β 分泌酶和 γ 分泌酶活性,激活DHCR24酶活性,降低脑组织A β 42的含量,具有有效干预神经退行性疾病的潜力^[45]。在尿病肾病细胞中,中药川芎活性成分四甲基吡嗪能够抑制足细胞凋亡和炎性细胞活化与增殖,从而维护肾小球滤过屏障的完整性,并降低肾脏的炎症反应水平,其抗凋亡消炎功能可能与激活DHCR24酶活性有关^[46]。在药理特性方面,这些天然产物虽具有安全性较高的优势,但其作用机制涉及多条信号通路,多靶点效应使其DHCR24激活作用的特异性难以确认。因此,目前尚无法将上述天然产物的治疗效应完全归因于DHCR24的激活,其作为DHCR24特

异性调控剂的可靠性仍有待进一步验证。

综上,针对DHCR24的研究已取得了显著进展,多种抑制剂如U18666A和SH42抑制DHCR24还原酶活性且对阿尔茨海默病、高脂血症等疾病具有潜在的治疗价值,而这些抑制剂是否可用于治疗实体瘤将会是个新的研究方向。此外,一些天然产物如亚洲棕色海藻提取物、橙皮素等被发现具备激活DHCR24酶活性的潜力,也有待继续研究开发直接针对DHCR24的特异性激活剂。这些发现不仅为DHCR24相关疾病的治疗提供了新的思路 and 方向,也为药物研发领域带来了新的机遇和挑战。

6 展望

近年来研究表明,DHCR24不仅在神经退行性疾病中发挥神经保护作用,还通过抗凋亡和维持胆固醇稳态与多种疾病发生发展密切相关。一方面,DHCR24水平下调介导DRM紊乱、诱导Tau过度磷酸化及A β 毒性产生,进而促进神经元细胞凋亡,最终引发AD、HD等神经退行性疾病。深入研究DHCR24下调致损的分子机制极具价值,尤其是对不同神经退行性疾病(如:DHCR24在帕金森中鲜有研究)之间差异进行类比分析,这将为提出DHCR24是否可作为其他疾病的靶向基因提供新策略。另一方面,DHCR24在糖尿病等代谢相关疾病中过表达,可减少过氧化氢诱导的足细胞死亡,发挥其抗凋亡作用,进而促使糖尿病神经病变;DHCR24受性激素异常调控后其表达上调,通过激活PI3K/PKB、PI3K-mTOR、Hedgehog等信号通路,促进脂筏中胆固醇异常蓄积,进而促进PCa、HCC、BC等实体瘤增殖。值得注意的是,与常规的DHCR24抗凋亡作用不同,DHCR24与促性肝素协同作用在膀胱癌中可通过激活caspase酶级联反应,反向诱导RT4细胞凋亡并产生细胞毒性。然而,当前对于DHCR24在疾病中具体作用机制的研究仍存在局限性。多数研究通过聚焦于胆固醇合成异常的疾病模型来验证其分子机制,这可能在一定程度上限制了研究者对DHCR24功能的全面认识。研究表明,内质网作为胆固醇合成的主要场所,其胆固醇合成异常会导致内质网应激发生,DHCR24异常引起的凋亡是否依赖于内质网应激尚不清楚。DHCR24如何与靶细胞相互作用、如何调节细胞内信号通路或是否会引起其他细胞死亡方式(如铁死亡、自噬性凋亡)等关键

问题仍需进一步深入研究,未来的研究应进一步探索 DHCR24 对其他疾病或实体瘤的具体调控机制,并优化其临床应用策略,以期对疾病的治疗带来新的希望。

目前,针对 DHCR24 相关疾病的治疗策略主要聚焦于研发其抑制剂或间接激活剂,包括多种分子化合物(如 U18666A、SH42)、天然提取物(如亚洲棕色海藻羊栖菜的脂质提取物、中药川芎活性成分四甲基吡嗪)以及临床药物(如多西他赛)等,而关于针对 DHCR24 特异性激活剂的研究尚处在基础阶段,涉及多靶点药物的设计策略同样亟待进一步的深入探索。在现有调控剂中,多数化合物如 U18666A 和 SH42 选择性有限,存在明显的脱靶效应;而天然产物虽安全性较高,但因作用机制不明确,难以进行结构优化与靶点验证。此外,血脑屏障的存在限制了大分子及部分小分子化合物的中枢递送,因此开发具备组织特异性的 DHCR24 调控剂,或借助纳米载体实现精准递送,将成为未来研究的重要方向。值得关注的是, DHCR24 在凋亡调控中兼具抗凋亡与促凋亡的双重功能,单纯抑制其活性虽可诱导肿瘤细胞凋亡,但亦可能削弱正常细胞的抗氧化防御能力,引发组织毒性。目前,现有靶向制剂的安全性、潜在不良反应及毒理学特征尚未得到充分阐明。鉴于 DHCR24 在疾病治疗中的巨大潜力,未来研究应致力于持续深化对 DHCR24 致病机制的探索,挖掘其潜在治疗策略,同时加强对其药效与安全性的并行评估,从而为 DHCR24 相关疾病治疗开辟新的路径。

作者贡献

张帆负责查阅文献,整理并写作;魏佳乐负责文章选题、结构逻辑性和专业性;熊阳教授负责监督和指导论文写作。

参考文献 (References)

- 王爽,肖俊,靳苗,等.胆固醇代谢与免疫反应[J].生物医学转化(WANG S, XIAO J, JIN M, et al. Cholesterol metabolism and immune response [J]. Biomedical Transformation), 2024, 5(2): 36-45.
- 杨驰,罗长江.胆固醇代谢在结直肠癌调控中的作用研究进展[J].解放军医学杂志(YANG C, LUO C J. Research progress on cholesterol metabolism in the regulation of colorectal cancer [J]. Med J Chin PLA), 2024, 49(2): 236-44.
- CHEN W J, XU J Z, WU Y D, et al. The potential role and mechanism of circRNA/miRNA axis in cholesterol synthesis [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(9): 2879-96.
- GREEVE I, HERMANS-BORGMEYER I, BRELLINGER C, et al. The human DIMINUTO/DWARF1 homolog seladin-1 confers resistance to Alzheimer's disease-associated neurodegeneration and oxidative stress [J]. J Neurosci, 2000, 20(19): 7345-52.
- BAI X J, WU J F, ZHANG M Q, et al. DHCR24 knock-down induced tau hyperphosphorylation at Thr181, Ser199, Thr231, Ser262, Ser396 epitopes and inhibition of autophagy by overactivation of GSK3 β /mTOR signaling [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 513605.
- LU F X, YEN C, CORLEY C D, et al. Dysregulation of brain cholesterol biosynthetic pathway following hypoxia ischemia in neonatal mice [J]. Dev Neurosci, 2024, 47(5): 1-17.
- FU X, WANG Z S. DHCR24 in tumor diagnosis and treatment: a comprehensive review [J]. Technol Cancer Res Treat, 2024, 23: 15330338241259780.
- LIU T, LI Y, YANG B Y, et al. Suppression of neuronal cholesterol biosynthesis impairs brain functions through insulin-like growth factor I-Akt signaling [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(14): 3702-16.
- ZHOU E C, GE X K, NAKASHIMA H, et al. Inhibition of DHCR24 activates LXR α to ameliorate hepatic steatosis and inflammation [J]. EMBO Mol Med, 2023, 15(8): e16845.
- MARTENS N, ZHAN N, VOORTMAN G, et al. Activation of liver X receptors and peroxisome proliferator-activated receptors by lipid extracts of brown seaweeds: a potential application in Alzheimer's disease [J]? Nutrients, 2023, 15(13): 3004.
- 黄修婷.以DHCR24为靶点的新型降胆固醇天然产物的虚拟筛选及其抗肿瘤活性的初步研究[D].沈阳:辽宁大学,2023.
- WATERHAM H R, KOSTER J, ROMEIJN G J, et al. Mutations in the 3 β -hydroxysterol Delta24-reductase gene cause desmosterolosis, an autosomal recessive disorder of cholesterol biosynthesis [J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(4): 685-94.
- MÜLLER C, HANK E, GIERA M, et al. Dehydrocholesterol reductase 24 (DHCR24): medicinal chemistry, pharmacology and novel therapeutic options [J]. Curr Med Chem, 2022, 29(23): 4005-25.
- BATTISTA M C, GUIMOND M O, ROBERGE C, et al. Inhibition of DHCR24/seladin-1 impairs cellular homeostasis in prostate cancer [J]. Prostate, 2010, 70(9): 921-33.
- QIU T, CAO J W, CHEN W Z, et al. 24-dehydrocholesterol reductase promotes the growth of breast cancer stem-like cells through the Hedgehog pathway [J]. Cancer Sci, 2020, 111(10): 3653-64.
- JUVINAO-QUINTERO D L, SHARP G C, SANDERSON E C M, et al. Investigating causality in the association between DNA methylation and type 2 diabetes using bidirectional two-sample Mendelian randomisation [J]. Diabetologia, 2023, 66(7): 1247-59.
- KAZMI N, GAUNT T R, RELTON C, et al. Maternal eating disorders affect offspring cord blood DNA methylation: a prospective study [J]. Clin Epigenetics, 2017, 9: 120.
- ZU H B, WU J F, ZHANG J F, et al. Testosterone up-regulates seladin-1 expression by iAR and PI3-K/Akt signaling pathway in C6 cells [J]. Neurosci Lett, 2012, 514(1): 122-6.
- ISHIDA E, HASHIMOTO K, OKADA S, et al. Thyroid hormone

- receptor and liver X receptor competitively up-regulate human selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression at the transcriptional levels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(3): 513-8.
- [20] LOMOIO S, WILLEN R, KIM W, et al. Gga3 deletion and a GGA3 rare variant associated with late onset Alzheimer's disease trigger BACE1 accumulation in axonal swellings [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(570): eaba1871.
- [21] BAI X J, MAI M T, YAO K, et al. The role of DHCR24 in the pathogenesis of AD: re-cognition of the relationship between cholesterol and AD pathogenesis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 35.
- [22] SAMARA A, GALBIATI M, LUCIANI P, et al. Altered expression of 3-beta-hydroxysterol delta-24-reductase/selective Alzheimer's disease indicator-1 gene in Huntington's disease models [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(8): 729-37.
- [23] KREILAU S, SPIRO A S, MCLEAN C A, et al. Evidence for altered cholesterol metabolism in Huntington's disease post mortem brain tissue [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42(6): 535-46.
- [24] PINCHAUD K, MASSON C, DAYRE B, et al. Cell-type specific regulation of cholesterol synthesis by CYP46A1 re-expression in zQ175 HD mouse striatum [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 11001.
- [25] DUARTE P M, GURGEL B C V, MIRANDA T S, et al. Distinctive genes and signaling pathways associated with type 2 diabetes-related periodontitis: preliminary study [J]. *PLoS One*, 2024, 19(1): e0296925.
- [26] ROMANUIK T L, WANG G, MOROZOVA O, et al. LNCaP Atlas: gene expression associated with *in vivo* progression to castration-recurrent prostate cancer [J]. *BMC Med Genomics*, 2010, 3: 43.
- [27] FU Y K, WANG B J, TSENG J C, et al. Combination treatment of docetaxel with caffeic acid phenethyl ester suppresses the survival and the proliferation of docetaxel-resistant prostate cancer cells via induction of apoptosis and metabolism interference [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 16.
- [28] REBBANI K, TSUKIYAMA-KOHARA K. HCV-induced oxidative stress: battlefield-winning strategy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7425628.
- [29] CHEN Z Y, CHEN L, SUN B, et al. LDLR inhibition promotes hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis by elevating intracellular cholesterol synthesis through the MEK/ERK signaling pathway [J]. *Mol Metab*, 2021, 51: 101230.
- [30] TALLORIN L, VILLAREAL V A, HSIA C Y, et al. Hepatitis C virus NS3-4A protease regulates the lipid environment for RNA replication by cleaving host enzyme 24-dehydrocholesterol reductase [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(35): 12426-36.
- [31] SAITO M, TAKANO T, NISHIMURA T, et al. 3 β -hydroxysterol δ 24-reductase on the surface of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma cells can be a target for molecular targeting therapy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124197.
- [32] SATOH M, SAITO M, TAKANO T, et al. Monoclonal antibody 2-152a suppresses hepatitis C virus infection through betaine/GABA transporter-1 [J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(8): 1172-80.
- [33] LU P, JIANG Y C, XIA Z Y. Hsa_circ_0003221 facilitates the malignant development of bladder cancer cells via resulting in the upregulation of DHCR24 by targeting miR-892b [J]. *Investig Clin Urol*, 2022, 63(5): 577-88.
- [34] YEN H K, FAUZI A R, DIN L B, et al. Involvement of seladin-1 in goniothalamin-induced apoptosis in urinary bladder cancer cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 295.
- [35] ZHAO Y, CHEN J C, ZHENG H H, et al. SUMOylation-driven mRNA circularization enhances translation and promotes lymphatic metastasis of bladder cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(3): 434-48.
- [36] DEI CAS M, CINISELLI C M, VERGANI E, et al. Alterations in plasma lipid profiles associated with melanoma and therapy resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1558.
- [37] WANG X H, ZHONG F L, CHEN T T, et al. Cholesterol neutralized vemurafenib treatment by promoting melanoma stem-like cells via its metabolite 27-hydroxycholesterol [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 226.
- [38] LI W Z, ZHANG C, GAO T S, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells small extracellular vesicles-derived miR-370-3p inhibits cervical precancerous lesions by targeting DHCR24 [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2025, 14(1): szae087.
- [39] 刘永, 程晓雷, 崔香丽, 等. 轴突导向因子受体3缺陷促进化疗药物诱导的巨噬细胞泡沫化进程[J]. *实用医学杂志*(LIU Y, CHENG X L, CUI X L, et al. ROBO3 deficiency promotes chemotherapy-induced transition of macrophage to foam cell [J]. *The Journal of Practical Medicine*), 2024, 40(6): 787-95.
- [40] LI Y, WANG X D, YANG B Y, et al. 3 β -hydroxysteroid- Δ 24 reductase (DHCR24) protects pancreatic β cells from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by scavenging excessive intracellular reactive oxygen species [J]. *Diabetes Res*, 2020, 2020: 3426902.
- [41] YAN Y C, LI C Y, JIE Q, et al. 3 β -hydroxysteroid- Δ 24 reductase integrates cholesterol metabolism and innate immune to promote PRRSV replication [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 309(Pt 3): 142867.
- [42] GE X, SLÜTTER B, LAMBOOIJ J M, et al. DHCR24 inhibitor SH42 increases desmosterol without preventing atherosclerosis development in mice [J]. *iScience*, 2024, 27(6): 109830.
- [43] CHEN C H, WENG T H, HUANG K Y, et al. Anticancer peptide Q7 suppresses the growth and migration of human endometrial cancer by inhibiting DHCR24 expression and modulating the AKT-mediated pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(14): 2008-21.
- [44] 李文月, 冯志惠, 陈晨, 等. 小白薇提取物通过抑制胆固醇生物合成阻止肝癌细胞增殖的实验研究[J/OL]. *中药材*(LI W Y, FENG Z H, CHEN C, et al. Experimental study of the extract of *Tylophora yunnanensis* roots and rhizomes on the inhibition of hepatocellular carcinoma cell proliferation by inhibiting cholesterol biosynthesis [J/OL]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*), 2025(5): 1231-41.
- [45] 董一峰, 张子龙, 王志成, 等. 橙皮素早期干预对APP^{swe}/PS1^{dE9}双转基因小鼠A β 生成的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*(DONG Y F, ZHANG Z L, WANG Z C, et al. Effect of hesperetin early prevention on A β production in APP^{swe}/PS1^{dE9} double transgenic mice [J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*), 2019, 33(6): 430-1.
- [46] LI C Y, MA J Y, MALI N, et al. Relevance of the pyroptosis-related inflammasome drug targets in the Chuanxiong to improve diabetic nephropathy [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 136.