

饮食干预在神经母细胞瘤治疗中的代谢调控机制与临床应用展望

Dietary interventions in neuroblastoma: exploring metabolic regulation mechanisms and clinical prospects

沈楠, 莫茜, 张银凤[△]

SHEN Nan, MO Xi, ZHANG Yin-feng

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科转化医学研究所, 上海 200127

【摘要】 神经母细胞瘤(NB)是儿童最常见的颅外实体瘤之一,其高危型患者尽管接受密集综合治疗,预后仍较差,常面临耐药、复发及治疗相关毒副作用等挑战。近年来,饮食干预作为一种非侵入性辅助治疗策略,通过调控肿瘤代谢途径展现出显著潜力。本综述聚焦热量限制、间歇性禁食及生酮饮食在NB中的研究进展,系统探讨其对糖代谢、脂质代谢和氨基酸代谢的调控机制,以及如何通过改变肿瘤细胞的能量利用、生物合成和信号转导,抑制肿瘤的生长和侵袭。此外,通过靶向代谢与免疫微环境,饮食干预不仅有助于增强化疗敏感性,还为个体化治疗提供了新方向。饮食干预为NB的治疗提供了创新性思路,具有重要的临床应用价值和研究前景。

【关键词】 神经母细胞瘤; 饮食干预; 代谢调控; 肿瘤微环境

【中图分类号】 R739.4

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)06-0210-04

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是一种源于神经嵴细胞的儿童常见恶性肿瘤,占儿童肿瘤的6%,为最常见的颅外实体瘤^[1]。尽管近年来治疗手段取得了显著进步,但传统的化疗常伴随严重毒副作用,耐药、复发等问题也日渐突出^[2],高危型NB患儿的五年生存率仍仅40%~50%。因此,开发更安全有效的治疗策略成为NB研究的关键。

饮食干预作为一种新型非侵入性治疗策略,在肿瘤代谢调控和治疗中的作用日益受到关注^[3]。热量限制、间歇性禁食和生酮饮食等饮食干预策略通过精准调控肿瘤细胞的代谢通路,展示了抑制肿瘤生长、增强化疗效果以及改善肿瘤微环境的潜力^[3,4]。值得注意的是,NB独特的代谢特征为饮食干预策略的应用提供了可能的靶点。本综述将聚焦NB瘤中的代谢及其与饮食干预的关系,探讨饮食干预在该病治疗中的代谢机制及应用前景。

1 肿瘤的代谢

肿瘤代谢领域的研究不断深入,揭示了代谢异常作为癌症核心特征的重要地位^[5]。肿瘤细胞通过调控糖、脂质以及氨基酸代谢等多条途径,不仅满足其快速增殖的高能量与生物合成需求,还塑造了酸化的肿瘤微环境^[6,7]。在NB中,代谢重编程尤为突出,涉及多条代谢途径的异常调控与交互作用。这些代谢变化不仅为肿瘤细胞的持续增殖提供必要的物质和能量支持,还与其侵袭性、耐药性

以及患者的不良预后紧密相关。因此,深入研究NB的代谢调控机制,不仅有助于揭示其生物学特性,还能为开发精准治疗策略提供潜在的靶点和理论依据。

1.1 Warburg 效应和葡萄糖代谢 Warburg 效应是肿瘤细胞代谢重编程的重要特征,即使在氧含量正常的条件下,肿瘤细胞仍优先通过糖酵解获取能量。尽管糖酵解的ATP生成效率低于氧化磷酸化,但这种代谢模式能提供更多的乳酸,支持核酸、脂质及蛋白质合成,进而促进肿瘤细胞的快速增殖。

肿瘤细胞通过上调葡萄糖转运蛋白和关键糖酵解酶,如己糖激酶2、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶M2的表达增强糖酵解活性^[8]。丙酮酸经乳酸脱氢酶A转化为乳酸,积累的乳酸酸化微环境,既有利于肿瘤细胞生长,又抑制抗肿瘤免疫反应^[7]。此外,磷酸戊糖途径作为葡萄糖代谢的分支,为肿瘤细胞核苷酸和脂质的合成提供原料,并通过生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸维持肿瘤细胞的氧化还原平衡^[9]。糖酵解和磷酸戊糖途径之间的协同作用进一步优化肿瘤细胞代谢,为其生长和应对氧化应激提供支持。

在NB中,Warburg效应同样显著。研究表明,GLUT1的高表达与NB的侵袭性增强及不良预后密切相关^[10]。尤其在MYCN扩增的NB瘤中,MYCN通过调控糖酵解相关酶的表达和线粒体功能,进一步促进代谢重编程^[11]。这些机制构成了NB代谢异常的核心特征,为探索其治疗靶点提供了重要依据。

1.2 脂质代谢 脂质代谢重编程是肿瘤细胞代谢适应性的重要特征。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)在多种肿瘤中高表达,促进脂肪酸合

【基金项目】 上海市自然科学基金面上项目(编号:22ZR1440200);浦东新区科技发展基金事业单位民生科研专项项目(编号:PKJ2022-Y01 和 PKJ2022-Y03)

△通讯作者

成以支持细胞膜构建、信号转导和能量储存。FASN 的过度活跃常与肿瘤的高侵袭性和不良预后紧密相关,是肿瘤恶性程度升高的重要标志^[12,13]。

在肿瘤细胞中,脂肪酸合成与氧化途径并存,构建复杂的脂质代谢循环网络,使肿瘤细胞更灵活地适应肿瘤微环境变化^[14]。胆固醇的过度积累是肿瘤细胞脂质代谢的另一重要特征。过量的胆固醇可以增强细胞膜的流动性和信号传导,加速细胞周期,引起凋亡抵抗等机制,增强细胞的生存能力^[15]。此外,脂滴积累为肿瘤细胞提供能量储备,帮助其应对代谢应激,并在药物耐受和肿瘤转移中发挥重要作用^[16]。

在 NB 中,脂质代谢重编程同样显著,FASN 的高表达与肿瘤的侵袭性和不良预后密切相关,尤其在 MYCN 扩增的 NB 中更为突出。MYCN 可以上调 FASN 基因的表达,增强 FASN 活性,从而增强肿瘤生长和侵袭能力^[11,17]。研究表明,靶向 FASN 或调控特定脂肪酸的摄入可能有效抑制肿瘤增殖并降低侵袭性^[17]。此外,NB 也存在独特的脂质组成—神经特异性鞘糖脂,它的过度表达与其神经外胚层来源及分化状态密切相关,也为治疗提供了新的思路^[18]。

1.3 氨基酸代谢

氨基酸代谢重塑是肿瘤细胞代谢适应的重要环节,用于满足快速增殖和代谢产物生成需求。作为肿瘤细胞主要的碳源和氮源,谷氨酰胺的代谢增强尤为显著,不仅参与了核苷酸和非必需氨基酸的合成,还维持了细胞内氧化还原平衡,是肿瘤细胞代谢重塑的重要支柱^[19]。在 NB 中,谷氨酰胺代谢也同样过度活跃,驱动肿瘤快速增殖,这体现了肿瘤对特定营养物质的高度依赖^[20]。

NB 作为神经内分泌肿瘤,酪氨酸的代谢出现异常,导致及其下游代谢产物—儿茶酚胺的含量异常,如多巴胺和去甲肾上腺素。这些代谢产物在肿瘤增殖、侵袭和转移中均发挥重要作用。而其终端代谢产物香草酸和香草扁桃酸的含量检测是筛查和监测 NB 的重要手段^[21,22]。

靶向谷氨酰胺代谢的抑制剂已在临床前研究中展现出治疗潜力,为 NB 的治疗提供了新的思路^[23~25]。然而,NB 的代谢特征具有个体的高度异质性,不同患者的代谢需求和机制可能存在显著差异。因此,设计科学的饮食干预方案以及实现更为精准的个体化治疗具有重要意义,可以针对性地提高疗效并改善预后。

2 饮食干预对肿瘤影响的机制

饮食干预通过调控常量营养素(如糖类、脂肪

和蛋白质)的摄入改变代谢状态,从而对肿瘤生长产生影响^[26]。近年来,多种饮食干预策略已在肿瘤模型中显示出显著效果,其中部分策略在 NB 研究中展现了潜在的治疗价值。

2.1 热量限制(caloric restriction, CR)

CR 作为经典的饮食干预策略,通过减少热量摄入抑制肿瘤生长^[4,27],其机制包括降低胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路、减轻氧化应激以及促进细胞自噬等^[28]。近年来,间歇性禁食和模拟禁食饮食(fasting-mimicking diet, FMD)作为 CR 的衍生策略,同样展现出增强抗肿瘤治疗效果的潜力。在 NB 的研究中,CR 及其衍生形式展现出了独特的增效作用。FMD 通过精准调控营养素的摄入比例与时机,诱导肿瘤细胞周期停滞,增强化疗药物(如顺铂)的杀伤效果^[29]。此外,CR 通过降低循环中 IGF-1 的水平,直接抑制肿瘤增殖,延缓其生长^[30]。这些发现不仅揭示了 CR 的深层抗肿瘤作用,也为 NB 的化疗优化和靶向治疗提供了新的思路。

2.2 生酮饮食(ketogenic diet, KD)和高脂饮食(high fat diet, HFD)

KD 通过严格限制碳水化合物的摄入并增加脂肪的摄入比例,促使机体产生以酮体为主要能量来源,从而抑制肿瘤细胞的糖酵解并调节其能量代谢^[31]。在 NB 动物模型中,KD 表现出显著的抗肿瘤效果,研究显示 KD 可能抑制了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路^[32,33],从而抑制异种移植瘤生长和降低肿瘤血管密度。此外,KD 与低剂量环磷酰胺的联合应用在 MYCN 扩增型 NB 中展现出了协同效应。通过增强线粒体脂肪酸 β 氧化(特别是提高肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A 的表达)。该联合策略有效延缓了肿瘤的生长速度,并显著提高了患者的生存率^[34]。该项研究表明 KD 在特定遗传背景 NB 治疗中的潜力。

HFD 在肿瘤治疗中的作用仍有争议^[35,36],并且在 NB 中的具体作用机制尚不明确。最新研究表明,HFD 中的 ω-3 多不饱和脂肪酸可能具有抗肿瘤作用,可通过诱导氧化应激选择性杀伤肿瘤细胞,并调节脂质代谢以抑制肿瘤的生长和转移,同时增强化疗的敏感性^[37,38]。这些结果为 HFD 在 NB 治疗中的潜在应用提供了新的视角,但作用及其机制有待明确。

2.3 氨基酸限定饮食

氨基酸代谢异常是 NB 的重要特征,这为针对性治疗提供了新的视角。L-型氨基酸转运体 1 (L-type amino acid transporter 1, LAT1) 在 NB 中的高表达,不仅揭示了肿瘤细胞对特定氨基酸的依赖,也为靶向治疗策略的开发指明

了方向^[39]。研究显示抑制 LAT1 所转运的特定氨基酸可有效遏制肿瘤细胞生长,初步验证了氨基酸限定饮食在抗肿瘤治疗中的潜力^[40]。

此外,NB 对精氨酸代谢的特殊依赖性为个性化饮食策略提供了新思路。尽管肿瘤细胞具备较高的脯氨酸合成能力,但其生长却更依赖于外源性的精氨酸供应^[41]。基于这一独特代谢特征,通过限制饮食中精氨酸和脯氨酸的摄入,可显著增强多胺耗竭药物(如二氟甲基鸟氨酸,DFMO)的疗效,并促进肿瘤细胞的分化。动物实验显示,这一联合策略能够延长 MYCN 扩增型 NB 小鼠的生存期^[42]。

尽管氨基酸限定饮食在 NB 展现出增强治疗效果的潜力,但长期饮食限制可能导致营养不良和免疫功能受损,进而影响患者的整体健康状况和治疗效果。因此未来的研究需优化氨基酸限定饮食方案,明确适用人群,并全面评估其长期安全性,以实现更广泛的临床应用。

2.4 其他饮食干预策略 微量营养素的补充在 NB 治疗中也展现出其独特的潜力。维生素 A 及其衍生物视黄酸已成为高危患者巩固治疗阶段的重要组成部分。视黄酸可以促进肿瘤细胞的分化来抑制其侵袭性,延缓疾病的进展,改善患者生存期和生活质量^[43,44]。此外,维生素 D 因其促进细胞分化和诱导凋亡的作用,目前被广泛应用于抗肿瘤研究。在 NB 中,维生素 D 可通过调节信号传导通路抑制肿瘤细胞的增殖并促进凋亡,为治疗提供新的思路和方法^[45]。

微量营养素通过多种途径共同影响肿瘤细胞生物学行为,可以增强治疗效果,也可以联合现有治疗手段进一步提供了更多治疗可能性。尽管微量营养素补充在 NB 治疗中展现出了潜力,但其明确的机制及长期安全性仍需进一步深入研究和验证。

3 总结与展望

NB 是儿童常见的恶性肿瘤,尽管治疗方法不断进步,但高危型患儿的预后仍不理想。手术、化放疗和靶向治疗虽有效,但常伴随严重副作用,同时耐药性和复发问题依然突出。近年来,随着对肿瘤代谢机制的深入研究,肿瘤被视为一种代谢性疾病的观点逐渐确立^[5,46,47],为开发新型治疗策略提供了重要机遇。其中,饮食干预作为一种新兴的辅助治疗手段,在调节机体代谢和增强治疗反应方面展现出了巨大潜力。

多种饮食干预策略通过调控关键代谢通路,不仅抑制肿瘤生长,还能增强传统治疗效果并减轻副作用^[3]。然而,饮食干预临床转化仍面临挑战,需

进一步明确作用机制、优化方案并探索与现有治疗的协同效应。同时,还需通过更多临床研究验证其安全性与有效性。随着肿瘤代谢与营养科学的不断发展,饮食干预有望成为 NB 综合治疗的重要组成部分,为这一难治性儿童恶性肿瘤带来新的希望和曙光。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] Whittle SB, Smith V, Doherty E, et al. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(4): 369-386.
- [3] Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, et al. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(11): 707-719.
- [4] Kanarek N, Petrova B, Sabatini DM. Dietary modifications for enhanced cancer therapy[J]. Nature, 2020, 579(7800): 507-517.
- [5] Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions[J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.
- [6] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. Science, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [7] Ippolito L, Morandi A, Giannoni E, et al. Lactate: A Metabolic Driver in the Tumour Landscape[J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44(2): 153-166.
- [8] Vara-Ciruelos D, Dandapani M, Hardie DG. AMP-Activated Protein Kinase: Friend or Foe in Cancer[J]. Annu Rev Cancer Biol, 2020, 4(1): 1-16.
- [9] Ge T, Yang J, Zhou S, et al. The Role of the Pentose Phosphate Pathway in Diabetes and Cancer[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 365.
- [10] Kohei M, Keiichi U, Susumu S, et al. Glycolysis inhibitors as a potential therapeutic option to treat aggressive neuroblastoma expressing GLUT1[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(7): 1323-1330.
- [11] Oliynyk G, Ruiz-Pérez MV, Sainero-Alcolado L, et al. MYCN-enhanced Oxidative and Glycolytic Metabolism Reveals Vulnerabilities for Targeting Neuroblastoma[J]. iScience, 2019, 21: 188-204.
- [12] Röhrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(11): 732-749.
- [13] Cheng C, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer[J]. Cancer Commun Lond Engl, 2018, 38(1): 27.
- [14] Vriens K, Christen S, Parik S, et al. Evidence for an alternative fatty acid desaturation pathway increasing cancer plasticity[J]. Nature, 2019, 566(7744): 403-406.
- [15] Duan Y, Gong K, Xu S, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 265.
- [16] Cruz ALS, Barreto EA, Fazolini NPB, et al. Lipid droplets: platforms with multiple functions in cancer hallmarks[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 105.
- [17] Tao L, Mohammad MA, Milazzo G, et al. MYCN-driven fatty acid uptake is a metabolic vulnerability in neuroblastoma[J]. Nat Com-

- mun, 2022, 13(1) : 3728.
- [18] Faustino M, Consuelo Gajate. Lipid rafts as major platforms for signaling regulation in cancer[J]. *Adv Biol Regul*, 2015, 57: 130-146.
- [19] Brian J A, Zachary ES, Chi VD. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(10) : 619-634.
- [20] Wang T, Liu L, Chen X, et al. MYCN drives glutaminolysis in neuroblastoma and confers sensitivity to an ROS augmenting agent[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2) : 220.
- [21] Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma[J]. *Nat Rev Dis Primer*, 2016, 2: 16078.
- [22] Graeme E, Mirko P, Nicole B, et al. Biochemical Diagnosis of Catecholamine-Producing Tumors of Childhood: Neuroblastoma, Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. *Front Endocrinol*, 2022; 13: 901760.
- [23] Vettore L, Westbrook RL, Tennant DA. New aspects of amino acid metabolism in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(2) : 150-156.
- [24] Halama A, Suhre K. Advancing Cancer Treatment by Targeting Glutamine Metabolism-A Roadmap[J]. *Cancers*, 2022, 14(3) : 553.
- [25] Li T, Copeland C, Le A. Glutamine Metabolism in Cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1311: 17-38.
- [26] Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31(2) : 89-98.
- [27] O'Flanagan CH, Smith LA, McDonell SB, et al. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1) : 106.
- [28] Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients[J]. *Oncogene*, 2011, 30(30) : 3305-3316.
- [29] de Groot S, Lugenberg RT, Cohen D, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1) : 3083.
- [30] Valentinis B, Baserga R. IGF-I receptor signalling in transformation and differentiation[J]. *Mol Pathol MP*, 2001, 54(3) : 133-137.
- [31] Klement RJ. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation[J]. *Med Oncol Northwood Lond Engl*, 2017, 34(8) : 132.
- [32] Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Vidali S, et al. A ketogenic diet supplemented with medium-chain triglycerides enhances the anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of chemotherapy on neuroblastoma xenografts in a CD1-nu mouse model[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39) : 64728-64744.
- [33] Fulda S. The PI3K/Akt/mTOR pathway as therapeutic target in neuroblastoma[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9 (6) : 729-737.
- [34] Catalano L, Aminzadeh-Gohari S, Weber DD, et al. Triple Therapy with Metformin, Ketogenic Diet, and Metronomic Cyclophosphamide Reduced Tumor Growth in MYCN-Amplified Neuroblastoma Xenografts[J]. *Metabolites*, 2023, 13(8) : 910.
- [35] Martin-Perez M, Urdiroz-Urricelqui U, Bigas C, et al. The role of lipids in cancer progression and metastasis[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11) : 1675-1699.
- [36] Chen J, Liu X, Zou Y, et al. A high-fat diet promotes cancer progression by inducing gut microbiota-mediated leucine production and PMN-MDSC differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(20) : e2306776121.
- [37] Gleissman H, Segerström L, Hamberg M, et al. Omega-3 fatty acid supplementation delays the progression of neuroblastoma in vivo[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(7) : 1703-1711.
- [38] Guo D, Prins RM, Dang J, et al. EGFR signaling through an Akt-SREBP-1-dependent, rapamycin-resistant pathway sensitizes glioblastomas to antilipogenic therapy[J]. *Sci Signal*, 2009, 2 (101) : ra82.
- [39] Oda K, Hosoda N, Endo H, et al. L-type amino acid transporter 1 inhibitors inhibit tumor cell growth[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101 (1) : 173-179.
- [40] Yue M, Jiang J, Gao P, et al. Oncogenic MYC Activates a Feedforward Regulatory Loop Promoting Essential Amino Acid Metabolism and Tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(13) : 3819-3832.
- [41] Cherkaoui S, Yang L, McBride M, et al. Reprogramming neuroblastoma by diet-enhanced polyamine depletion [Preprint]. *BioRxiv*, 2024; 2024.01.07.573662.
- [42] Alborzinia H, Flórez AF, Kreth S, et al. MYCN mediates cysteine addiction and sensitizes neuroblastoma to ferroptosis[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(4) : 471-485.
- [43] Reynolds CP, Matthay KK, Villalba JG, et al. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma[J]. *Cancer Lett*, 2003, 197 (1-2) : 185-192.
- [44] Westerlund I, Shi Y, Toskas K, et al. Combined epigenetic and differentiation-based treatment inhibits neuroblastoma tumor growth and links HIF2α to tumor suppression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(30) : E6137-E6146.
- [45] Ladumor Y, Seong BKA, Hallett R, et al. Vitamin D Receptor Activation Attenuates Hippo Pathway Effectors and Cell Survival in Metastatic Neuroblastoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2022, 20 (6) : 895-908.
- [46] Pavlova NN, Zhu J, Thompson CB. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3) : 355-377.
- [47] Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology[J]. *Cell*, 2017, 168 (4) : 657-669.

(收稿日期:2024-12-06;修回日期:2025-01-30)
(本文编辑:彭 羽)