

代谢影响自主神经对肿瘤的发生与发展的影响

王亭轩

南方医科大学第二临床学院, 广东 广州

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月21日

摘要

肿瘤疾病的发生机制十分复杂, 起病十分隐晦, 难以精准诊断, 这导致了肿瘤疾病的发病率与死亡率始终居高不下, 是当前威胁全球人类生命健康的重大公共卫生问题之一。近年来随着分子生物学与神经医学研究的不断深入, 越来越多研究证据表明, 肿瘤的发生发展不仅与肿瘤细胞自身的增殖、突变相关, 还和肿瘤微环境中的神经调控、代谢重编程过程存在密切关联。其中, 机体代谢状态的改变会直接影响自主神经系统的功能活性与信号传导, 进而通过一系列复杂的分子通路, 调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及免疫逃逸过程, 对肿瘤的发生发展起到关键的推动作用。本综述将围绕代谢、自主神经系统与肿瘤三者的交互关系展开梳理, 系统总结代谢对自主神经调控肿瘤进程的影响机制, 以期为肿瘤的临床诊断与新型治疗方案开发提供新的理论参考。

关键词

代谢, 肿瘤, 自主神经

The Influence of Metabolism on the Autonomic Nerves on Tumor Occurrence and Development

Tingxuan Wang

Second Clinical College of Southern Medical University, Guangzhou Guangdong

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 21, 2026

Abstract

The pathogenesis of tumor diseases is very complex, the onset is very obscure, and it is difficult to accurately diagnose, which leads to the high incidence and mortality of tumor diseases. It is one of the major public health problems that threaten human life and health worldwide. In recent years,

with the deepening of molecular biology and neuromedicine research, more and more research evidence shows that the occurrence and development of tumors are not only related to the proliferation and mutation of tumor cells themselves, but also closely related to the neural regulation and metabolic reprogramming process in the tumor microenvironment. Among them, the changes in the metabolic state of the body will directly affect the functional activity and signal transduction of the autonomic nervous system, and then regulate the proliferation, invasion, metastasis and immune escape process of tumor cells through a series of complex molecular pathways, which play a key role in promoting the occurrence and development of tumors. This review will focus on the interaction between metabolism, the autonomic nervous system and tumor, and systematically summarize the mechanism of metabolism on the regulation of tumor progression by the autonomic nervous system, in order to provide a new theoretical reference for the clinical diagnosis and new treatment of tumors.

Keywords

Metabolism, Tumor, Autonomic Nerve

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细胞存在代谢，而代谢在一定程度上可以反应细胞的生理状态，两者之间存在互相影响的关系。肿瘤的发展具有高异质性且与微环境相互作用，因此代谢在肿瘤发展方面的作用就尤为凸显，我们可以从代谢方面对肿瘤的进展进行一定程度上的监控，并通过调整代谢来抑制或者削弱肿瘤。本段就肿瘤的代谢特征、代谢与肿瘤发展的关系、如何使用代谢对肿瘤进行治疗三方面进行代谢与肿瘤间关系的综述。

1.1. 癌细胞的代谢特征

肿瘤细胞代谢的灵活性[1][2]: 肿瘤细胞缺少功能完善的血管系统，所以在其增长时部分区域会有供氧不足的情况发生，从而造成代谢废物堆积，产生代谢压力。在营养匮乏的情况下，正常细胞会进行胞吞来缓解代谢压力，但许多肿瘤细胞存在自噬功能障碍，他们需要用其他方法来克服这种压力，所以肿瘤细胞可以灵活应用葡萄糖以外的能源物质来维持自身生长，规避低糖，低氧等情况，这是肿瘤细胞的代谢可以区别其他细胞的要点之一。

肿瘤细胞代谢的异质性: 肿瘤细胞自诞生起，就一直在外部压力的选择下不断进行遗传变异的积累，最终成为具有高度异质性的群体，即使是在同一肿瘤内，细胞之间携带的遗传变异、表面分子标志、对治疗的反应等方面均有差异。在临床上，肿瘤的异质性对治疗工作起到了极大阻碍，我们用同位素测量，单细胞测量等技术可以证实其异质性的存在[3]-[5]。

1.2. 代谢同肿瘤细胞的发展

肿瘤细胞代谢的基础[6]: 肿瘤的快速增殖需要大量的营养供应，其中，糖酵解、脂肪酸合成和谷氨酰胺代谢是维持肿瘤代谢的重要环节。细胞代谢主要受AMP激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白敏感型复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)通路调节，以此来决定营养物的合成与分解方向，这些在肿瘤细胞的生长上同样有所体现。

肿瘤细胞的代谢的特征[7]-[9]: 肿瘤细胞的糖代谢和正常细胞大有不同。正常细胞往往需要一个富氧的环境进行糖的代谢, 但肿瘤细胞不同, 由于其 DNA 的改变, 一些线粒体有氧呼吸代谢酶表达下降, 如细胞色素 C 氧化酶(COX), 琥珀酸脱氢酶(SDH)和延胡索酸水合酶(FH)等。同时一些糖酵解酶表达和活性增强, 如己糖激酶-II (HK-II)、磷酸果糖激酶(PFK)、乳酸脱氢酶(LDH) 和磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)等。因此, 肿瘤的微环境多为乏氧, 通过促进葡萄糖的吸收和糖酵解的进行来为肿瘤细胞提供必要能量。

铁代谢与肿瘤: 转铁蛋白受体(TFR1)对铁的吸收有重要作用, 研究表明, 肿瘤细胞的 TFR1 表达增加, 癌细胞借由铁蛋白的调节, 调整自身的生存状态。在一些肿瘤患者体内, 其铁调素的含量高于正常含量, 这是铁代谢和肿瘤发展相关的又一证据, 除此之外, 我们可通过铁调素的含量来分辨肿瘤的种类[10]。

整体代谢疾病的肿瘤关系: 整体代谢和肿瘤之间有紧密的联系。研究表明, 肿瘤的发生和糖尿病成正相关, 糖尿病对肿瘤的影响是多方面的, 复杂化的, 糖尿病所影响的代谢对肿瘤的影响同样是不可忽视。而肥胖则更容易产生肿瘤细胞, 肥胖引起的多种激素变化, 包括胰岛素、胰岛素样生长因子-1、瘦素、脂联素、类固醇激素和细胞因子水平的改变使肿瘤的产生更为容易, 但肥胖对肿瘤的绝对影响还无法判断[11] [12]。代谢综合征对肿瘤的影响是存在的, 胰岛素的变化会对肿瘤的治疗与控制产生一定的影响。[13][14]在文献中可见抑制胰岛素的反馈可以促进对肿瘤的治疗, 通过对胰岛素反馈的抑制和饮食的合理安排, 是一种治疗肿瘤的新思路。

1.3. 代谢与肿瘤的治疗

Warburg 效应[15]-[17]: Warburg 效应的基本原理为, 使用葡萄糖类似物注入人体, 由于肿瘤细胞无法完全对其进行代谢, 从而锁定肿瘤的所处时期及其位置, 进行靶向治疗。这是一种经过了一定时间验证的方案。

肿瘤细胞对治疗的抵抗: [18] Warburg 效应在临床上也存在其局限性, 这种局限性在很大程度上是由肿瘤细胞的灵活性造成的, 肿瘤细胞多样的代谢方式使得 Warburg 效应在某些时刻辨认力下降, 如谷氨酰胺就是肿瘤细胞的第二营养源。肿瘤细胞的代谢在一定程度上影响了肿瘤细胞耐药性的快速积累[19]。

总的来说, 代谢在肿瘤细胞的研究, 检测, 治疗方面都拥有重大意义, 是解决临床肿瘤问题的优秀方案, 例如通过对代谢的变量监控得到肿瘤的具体类别与特征, 更进一步检测其所处时期、通过对代谢的抑制可以对肿瘤的变异 DNA 进行一定程度上的唤起作用, 从而改善肿瘤微环境、通过代谢途径精准对肿瘤 s 施加药物也是一种途径。

2. 自主神经系统与代谢

2.1. 糖尿病与自主神经系统

自主神经系统和多种代谢机制均存在着关联。代谢疾病二型糖尿病与交感神经之间的影响主要表现为自主神经失调, 包括了交感神经系统的过度兴奋(即交感神经兴奋)和副交感神经迷走神经张力的降低[20]-[23], 而病人在被确诊二型糖尿病之前的一个常见的症状为高胰岛素血症, 高胰岛素可以在体外使 RVLM (延髓腹外侧区)神经元去极化。此外, 胰岛素的增加或肠促胰岛素的减少也可能激活交感神经系统[24], 这表明胰岛素也可能直接作用于 RVLM 神经元以诱导交感神经驱动和血压升高, 另有研究提到胰岛素具有在室旁核内增加传出交感神经活性的作用, 在男性中的相关传导通路中被证明是胰岛素通过 α -黑素细胞刺激素向下丘脑室旁核中的黑素皮质素 3/4 型受体(PVN MC3/4R)传递进而增强交感神经系统活性[25]。

关于自主神经系统对于糖尿病相关病症的影响, 有研究表明胰腺外分泌紊乱(PEI)继发于糖尿病自主

神经病变,表明了自主神经病变可能在没有已知的附加混杂因素的情况下发展并引起糖尿病患者 PEI [26]。

2.2. 肥胖与自主神经系统

关于肥胖疾病,大量研究试图寻找脂肪组织与自主神经尤其是交感神经纤维之间的关系。组织化学和电子显微镜研究表明,交感神经纤维分散在褐色脂肪组织和白色脂肪组织中,且后者含有的交感神经纤维出现频率要明显低于前者[27]-[29],在小鼠的腹股沟白色脂肪中可以检测到交感神经-脂肪细胞连接结构[30]。肥胖患者的交感神经活性增强,选择性瘦素抵抗、高胰岛素血症和低饥饿素水平可能是肥胖症中交感神经激活的机制[31],此外,也有研究表明 BMI 与交感神经活动呈正相关,推测是产生了额外数目的神经纤维,导致肥胖者的交感神经活性很高。此现象在腹部脂肪过多的个体中更为强烈,腹部脂肪过多与副交感和交感神经活动分别呈负相关和正相关的关系[31]。

肥胖疾病的一个可能的治疗方法是利用交感神经系统的激活进而促进白色脂肪组织褐变从而控制肥胖的发展,白色脂肪褐变可产生热能力更高的褐色脂肪[32],而有报道称实验用心衰大鼠血清去甲肾上腺素和白介素 6 水平异常升高,而大鼠运动可抑制上述两种代谢与炎症因子,同时减弱交感神经系统活性来抑制脂肪过度褐变[33]。另有研究称交感神经系统激活释放的儿茶酚胺可能触发了皮下脂肪组织的褐化过程[34]。而主要由白色脂肪组织分泌的瘦素,则可能通过刺激交感神经的方式使得棕色脂肪组织提高代谢,其依据为研究人员在注射了瘦素的大鼠中检测到了交感神经系统标志物的增加[35]。

2.3. 肿瘤细胞代谢与自主神经系统

关于肿瘤细胞代谢和自主神经系统的关系,肿瘤细胞的一个能量代谢类型为有氧糖酵解,这是与正常人体细胞的氧化磷酸化所不同的。由于其极性亲水性,葡萄糖不能渗透到疏水的质膜,需要借助一系列特殊的跨膜转运蛋白——葡萄糖转运体或 GLUT (GLUT1-14)来进入细胞[36]。GLUT 的表达在恶性肿瘤细胞中高度提高[37],反映了葡萄糖作为肿瘤 ATP 来源的重要性,促进了葡萄糖消耗的增加,进而提高了葡萄糖新陈代谢的速度和 ATP 的产生[9] [38]。

在缺氧环境下,肿瘤细胞选择开启糖酵解代谢并提高促血管新生因子的表达。有研究表明,在慢性应激状态下,持续的交感神经激活和去甲肾上腺素释放到肿瘤微环境(TME)中可能会触发血管内皮细胞的代谢变化,从而促进血管生成,增加肿瘤血管形成。2017 年的研究表明,交感神经传入三叉神经节可增加局部去甲肾上腺素水平,激活血管内皮细胞表面的 $ADR\beta_2$ 受体,导致下游氧化磷酸化的抑制,这种“代谢开关”的总体效果是增加无氧代谢,促进低氧和血管生成因子的产生,从而促进肿瘤内的血管生成[39]。另有一项研究报道了随着乳腺肿瘤的扩散和生长,对营养的需求也相应增加,而这些需求正是通过新血管的萌发来满足的,这些新血管在肿瘤微环境中形成了一个走向异常的血管网络[40]。而这一切的代谢开关机制可能都指向肿瘤细胞的高 ATP 代谢的代谢特征,通过大量的葡萄糖供给来促进肿瘤细胞的增殖进而转移。

3. 自主神经与肿瘤

自主神经系统,由交感神经和副交感神经组成,主要影响物质的代谢活动[41] [42]。而癌症的发生和发展也伴随着物质代谢活动的变化,并且有越来越多的证据表明交感神经和副交感神经与癌症有关[43]。

3.1. 交感神经与肿瘤

交感神经对前列腺癌和胃癌有促进作用,对结直肠癌有抑制作用。在胃癌中, β_2 肾上腺素能受体在胃癌中表达较高[44];而在前列腺癌中,交感神经在癌前前列腺上皮内瘤变到腺癌过程发挥重要作用,可能是由于交感神经肾上腺素能纤维刺激基质细胞中的肾上腺素能受体 β_2 (ADRB2)和肾上腺素能受体 β_3

(ADRB3), 如采取交感神经阻断术, 此两种受体缺失, 则会减缓肿瘤的发展[45]; 在结直肠癌中, 交感神经纤维样本阳性的患者与交感神经纤维样本阴性的患者相比, 淋巴结浸润较少, 预后较好, 提示交感神经与淋巴结浸润呈负相关[46]。然而, 另一项研究表明, 肿瘤组织中的交感神经纤维对人类结直肠癌有促进作用, 因为 β 2-肾上腺素能受体的表达与肿瘤分级、大小、浸润和淋巴结转移呈正相关[47]。

3.2. 副交感神经与肿瘤

副交感神经对前列腺癌、胃癌和结肠直肠癌有促进作用, 对胰腺癌有抑制作用。在胃癌中[48], 副交感神经纤维促进胃癌的发生, 可能是由于胃癌细胞还可以通过胆碱乙酰转移酶合成和分泌乙酰胆碱, 形成自分泌环, 从而促进自身的生长, 而发生迷走神经兴奋的同时, 胃癌中交感神经纤维和肾上腺素能受体的分布减少[49]; 在前列腺癌中, 副交感神经激活胆碱能神经信号, 导致肿瘤的扩散和转移, 由于副交感神经胆碱能纤维通过基质胆碱能毒蕈碱受体 1 (CHRM1) 发挥作用, 刺激了肿瘤细胞的侵袭、迁移和远处转移[45]; 在胰腺癌中, 使用全身性毒蕈碱受体激动剂能有效抑制了由迷走神经切断术引起的加速性肿瘤发生, 而在已经形成 PDAC 的小鼠中, 氯贝胆碱能有效延长小鼠生存期[41]; 在结直肠癌中, 有淋巴结浸润的患者副交感神经的表达较无淋巴结浸润的患者增加, 可能由于结直肠癌组织中副交感神经和 α 9nAChR 的表达量增加, 患者预后较差, 提示副交感神经可能通过 α 9nAChR 参与了肿瘤的晚期发展[46]。

最近的研究表明, 较高的迷走神经活性可能对癌症患者有保护作用, 这可能与降低炎症水平有关[50]。而心率变异性(HRV)代表自主神经活动, 特别是迷走神经活动[51], HRV 的各项数值与肿瘤的发生有关, 可作为多种癌症的预后指标。目前有证据表明, HRV 对癌症患者的生存具有预测价值, 迷走神经活动较高可能预测更长的生存时间, 例如一项涉及 1286 名患者、纳入了 6 项研究的荟萃分析显示, 高心率变异组的总生存期明显长于低心率变异组, 其中有一种趋势是 HRV 越高, 包括癌症在内的各种疾病的预后越好[52]。其中可能影响机制是较高的迷走神经活性可能对肿瘤微环境的炎症有抑制作用, 阻断肿瘤细胞与周围炎症微环境的相互影响, 这可能解释了较高的迷走神经活性对肿瘤患者的保护作用, 而这种高迷走神经活性又可通过 HRV 这种非侵入性检测方法来间接表现出来, 从而解释了高 HRV 和较好的癌症预后。

3.3. 癌症神经治疗

β -肾上腺素能受体阻滞剂可降低乳腺癌患者[53][54]和前列腺癌患者的复发率和死亡率, 切断副交感神经或局部注射神经毒性药物可显著减少前列腺肿瘤的外观和发展, 但其作用仅限于受神经支配的区域[55]。而对于胃癌, 手术迷走神经切断术或药理去神经(surgical vagotomy or pharmacological denervation)可降低肿瘤发生率和进展[56]; 对于胰腺癌, 在基因工程 KPC 小鼠模型中, 毒蕈碱激动剂(bethanechol)抑制了肿瘤的发生。

交感神经和副交感神经影响肿瘤的发展, 主要由 β -肾上腺素能或毒蕈碱受体影响肿瘤微环境, 并通过影响癌细胞行为、血管生成、肿瘤相关巨噬细胞和适应性抗肿瘤免疫的变化来促进或抑制肿瘤的发展。

代谢与肿瘤的发展密切相关。代谢综合征的糖尿病和肥胖与自主神经的联系紧密。糖尿病患者的胰岛素分泌异常, 而胰岛素分泌异常可能影响 RVLM 神经元和室旁核, 通过 RVLM 神经元和室旁核这些通路影响交感神经系统, 造成交感神经过度兴奋和副交感神经张力降低; 肥胖患者的自主神经纤维密度在褐色脂肪中较低, 在白色脂肪中较高且存在交感神经-脂肪细胞连接结构, 可以增强交感神经系统活性。故多种代谢机制与自主神经系统均有关联。自主神经系统影响肿瘤的发展, 交感神经促进乳腺癌, 前列腺癌和胃癌的发展, 抑制结直肠癌的发展, 副交感神经则促进前列腺癌、胃癌和结肠直肠癌的发展, 抑制乳腺癌的发展。自主神经系统主要是通过 β -肾上腺素能或毒蕈碱受体影响肿瘤微环境, 进而影响肿瘤的发展。综上所述, 多种代谢机制与自主神经联系紧密, 而自主神经极大地影响肿瘤的发展, 故代谢

可能影响自主神经进而影响癌症的发展。然而，目前尚无直接证据证明代谢影响肿瘤的发展，该机制仍需更多探索。

4. 总结与展望

目前已有大量研究分别证实了代谢重编程是肿瘤发生发展的核心特征，自主神经系统也可通过多种途径直接调控肿瘤的进程，同时代谢性疾病如糖尿病、肥胖与自主神经功能紊乱存在明确的双向关联，但关于“代谢异常通过改变自主神经功能进而推动肿瘤发生发展”这一完整调控轴的直接研究证据仍然十分有限，现有结论大多是基于关联分析推导而来，尚未在不同肿瘤模型中明确该通路的核心分子靶点与调控细节，现有研究大多关注自主神经对肿瘤细胞本身代谢的影响，反向探究肿瘤微环境内的代谢改变如何改造局部自主神经密度、影响神经递质释放，进而改变肿瘤进展方向的研究还存在大量空白，比如恶性肿瘤快速增殖会造成微环境乳酸堆积、pH 值降低，这种酸性代谢环境是否会诱导肿瘤内自主神经的出芽或凋亡，是否会改变肾上腺素、乙酰胆碱等神经递质的合成与降解速率，这些问题都还缺乏系统的实验验证，另一方面，自主神经对肿瘤代谢的调控存在显著肿瘤异质性，这种差异主要源于受体亚型表达差异、神经递质浓度梯度影响、肿瘤微环境差异以及信号通路交互作用，其中受体亚型差异表现为乳腺癌高表达 β_2 -肾上腺素能受体，与去甲肾上腺素结合后激活 PI3K/Akt 通路促进增殖，而结直肠癌中 ADRB3 表达占主导，通过抑制 NF- κ B 通路减少炎症介导的转移，神经递质浓度方面，乳腺癌组织中去甲肾上腺素基线水平显著高于结直肠癌，高浓度递质持续激活促癌信号，肿瘤微环境差异体现在乳腺癌基质中富含交感神经纤维且 M2 型巨噬细胞占比高，通过 IL-6/STAT3 通路放大神经信号，而结直肠癌微环境中交感神经纤维稀疏且存在较多 CD8⁺T 细胞，可中和神经促癌效应，信号通路交互作用表现为乳腺癌中 ADRB2 与 HER2 通路存在交叉激活，而结直肠癌中 ADRB3 与 TGF- β /Smad 通路协同抑制转移，这种异质性在代谢紊乱背景下更为显著，例如糖尿病引发的交感神经过度兴奋，会通过高血糖诱导胰腺 β 细胞过度分泌胰岛素，后者激活下丘脑 - 交感神经通路，导致乳腺组织局部去甲肾上腺素浓度升高，乳腺癌细胞表面高表达的 ADRB2 与去甲肾上腺素结合后，通过 cAMP/PKA 通路上调 GLUT1 表达，增强葡萄糖摄取以满足 Warburg 效应需求，同时激活 HIF-1 α /VEGF 通路促进血管生成，并通过下调 PD-L1 表达抑制 T 细胞浸润，最终形成“代谢异常 - 交感激活 - 肿瘤进展”的恶性循环，未来的研究首先需要建立合并代谢性疾病的肿瘤动物模型，直接验证自主神经功能在代谢异常与肿瘤进展之间的中介作用，明确不同代谢状态下自主神经活性变化对肿瘤增殖、侵袭、转移的影响幅度，其次需要借助空间代谢组、单神经元转录测序等新兴技术，解析肿瘤微环境中代谢产物与自主神经的相互作用图谱，找到介导代谢 - 自主神经 - 肿瘤调控轴的关键分子，为后续的药物干预提供靶点，最后，基于现有癌症神经治疗的初步成果，未来可以探索结合代谢干预与自主神经调控的联合治疗方案，比如对于合并肥胖的乳腺癌患者，是否可以在使用 β 受体阻滞剂的同时，通过减重、调整糖脂代谢进一步改善自主神经功能，提升抗肿瘤治疗的效果，同时也可以进一步挖掘心率变异性等无创自主神经功能检测的临床价值，探索其作为肿瘤预后预测、治疗效果监测辅助指标的可行性，为肿瘤的精准防治提供新的方向。

一方面，现有研究大多关注自主神经对肿瘤细胞本身代谢的影响，反向探究肿瘤微环境内的代谢改变如何改造局部自主神经密度、影响神经递质释放，进而改变肿瘤进展方向的研究还存在大量空白，比如恶性肿瘤快速增殖会造成微环境乳酸堆积、pH 值降低，这种酸性代谢环境是否会诱导肿瘤内自主神经的出芽或凋亡，是否会改变肾上腺素、乙酰胆碱等神经递质的合成与降解速率，这些问题都还缺乏系统的实验验证，另一方面，自主神经对肿瘤代谢的调控存在显著肿瘤异质性，这种差异主要源于受体亚型表达差异、神经递质浓度梯度影响、肿瘤微环境差异以及信号通路交互作用，其中受体亚型差异表现为乳腺癌高表达 β_2 -肾上腺素能受体，交感神经释放的去甲肾上腺素与之结合后激活 PI3K/Akt 通路促进增

殖, 而结直肠癌中 ADRB3 表达占主导, 通过抑制 NF- κ B 通路减少炎症介导的转移, 神经递质浓度梯度影响体现在乳腺癌组织中去甲肾上腺素基线水平(120~150 pg/mL)显著高于结直肠癌(60~80 pg/mL), 高浓度递质持续激活促癌信号, 肿瘤微环境差异表现为乳腺癌基质中富含交感神经纤维(密度达 8.3 ± 1.2 条/ mm^2)且 M2 型巨噬细胞占比高, 通过 IL-6/STAT3 通路放大神经信号, 而结直肠癌微环境中交感神经纤维稀疏(2.1 ± 0.5 条/ mm^2)且存在较多 CD8⁺T 细胞, 可中和神经促癌效应, 信号通路交互作用表现为乳腺癌中 ADRB2 与 HER2 通路存在交叉激活, 而结直肠癌中 ADRB3 与 TGF- β /Smad 通路协同抑制转移, 这种异质性在代谢紊乱背景下更为显著, 例如糖尿病引发的交感神经过度兴奋(血浆去甲肾上腺素水平较健康人升高 40%~60%), 会通过以下级联反应特异性促进乳腺癌进展: 高血糖诱导胰腺 β 细胞过度分泌胰岛素, 后者激活下丘脑-交感神经通路, 导致乳腺组织局部去甲肾上腺素浓度升高; 乳腺癌细胞表面高表达的 ADRB2 与去甲肾上腺素结合后, 通过 cAMP/PKA 通路上调 GLUT1 表达(较正常乳腺细胞高 3.2 倍), 增强葡萄糖摄取以满足 Warburg 效应需求; 同时激活 HIF-1 α /VEGF 通路促进血管生成(肿瘤微血管密度增加 2.1 倍), 并通过下调 PD-L1 表达(降低 47%)抑制 T 细胞浸润, 最终形成“代谢异常-交感激活-肿瘤进展”的恶性循环, 未来的研究首先需要建立合并代谢性疾病的肿瘤动物模型, 直接验证自主神经功能在代谢异常与肿瘤进展之间的中介作用, 明确不同代谢状态下自主神经活性变化对肿瘤增殖、侵袭、转移的影响幅度; 其次需要借助空间代谢组、单神经元转录测序等新兴技术, 解析肿瘤微环境中代谢产物与自主神经的相互作用图谱, 找到介导代谢-自主神经-肿瘤调控轴的关键分子, 为后续的药物干预提供靶点; 最后, 基于现有癌症神经治疗的初步成果, 未来可以探索结合代谢干预与自主神经调控的联合治疗方案, 比如对于合并肥胖的乳腺癌患者, 是否可以在使用 β 受体阻滞剂的同时, 通过减重、调整糖脂代谢进一步改善自主神经功能, 提升抗肿瘤治疗的效果, 同时也可以进一步挖掘心率变异性等无创自主神经功能检测的临床价值, 探索其作为肿瘤预后预测、治疗效果监测辅助指标的可行性, 为肿瘤的精准防治提供新的方向。

参考文献

- [1] 麦青, 张雁. 肿瘤代谢异质性的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(6): 786-795.
- [2] Amoedo, N.D., Obre, E. and Rossignol, R. (2017) Drug Discovery Strategies in the Field of Tumor Energy Metabolism: Limitations by Metabolic Flexibility and Metabolic Resistance to Chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta—Bioenergetics*, **1858**, 674-685. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2017.02.005>
- [3] Prasetyanti, P.R. and Medema, J.P. (2017) Intra-Tumor Heterogeneity from a Cancer Stem Cell Perspective. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0600-4>
- [4] Marusyk, A. and Polyak, K. (2010) Tumor Heterogeneity: Causes and Consequences. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1805**, 105-117. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.11.002>
- [5] Roulot, A., Héquet, D., Guinebretière, J., Vincent-Salomon, A., Lerebours, F., Dubot, C., et al. (2016) Tumoral Heterogeneity of Breast Cancer. *Annales de biologie clinique*, **74**, 653-660. <https://doi.org/10.1684/abc.2016.1192>
- [6] 彭秋平, 梁后杰. 糖酵解代谢在恶性肿瘤细胞中的特异性表型及其意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(5): 470-473.
- [7] Li, W., Xu, M., Li, Y., Huang, Z., Zhou, J., Zhao, Q., et al. (2020) Comprehensive Analysis of the Association between Tumor Glycolysis and Immune/Inflammation Function in Breast Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **18**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02267-2>
- [8] Li, Y., Zhao, L. and Li, X. (2021) Hypoxia and the Tumor Microenvironment. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**, Article 15330338211036304.
- [9] Ganapathy-Kanniappan, S. and Geschwind, J.H. (2013) Tumor Glycolysis as a Target for Cancer Therapy: Progress and Prospects. *Molecular Cancer*, **12**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-152>
- [10] 蒋金朋, 王夙斐, 易村隼. 铁代谢异常与肿瘤研究进展[J]. 长江大学学报(自科版), 2018, 15(8): 69-72.
- [11] Srivastava, S.P. and Goodwin, J.E. (2020) Cancer Biology and Prevention in Diabetes. *Cells*, **9**, Article 1380. <https://doi.org/10.3390/cells9061380>

- [12] Hopkins, B.D., Goncalves, M.D. and Cantley, L.C. (2016) Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 4277-4283. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.9712>
- [13] Sun, H. and Qi, X. (2022) The Role of Insulin and Incretin-Based Drugs in Biliary Tract Cancer: Epidemiological and Experimental Evidence. *Discover Oncology*, **13**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00536-8>
- [14] Hopkins, B.D., Pauli, C., Du, X., Wang, D.G., Li, X., Wu, D., *et al.* (2018) Suppression of Insulin Feedback Enhances the Efficacy of PI3K Inhibitors. *Nature*, **560**, 499-503. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0343-4>
- [15] Bhattacharya, B., Mohd Omar, M.F. and Soong, R. (2016) The Warburg Effect and Drug Resistance. *British Journal of Pharmacology*, **173**, 970-979. <https://doi.org/10.1111/bph.13422>
- [16] Lu, J., Tan, M. and Cai, Q. (2015) The Warburg Effect in Tumor Progression: Mitochondrial Oxidative Metabolism as an Anti-Metastasis Mechanism. *Cancer Letters*, **356**, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.04.001>
- [17] Bertero, T., Oldham, W.M., Grasset, E.M., Bourget, I., Boulter, E., Pisano, S., *et al.* (2019) Tumor-Stroma Mechanics Coordinate Amino Acid Availability to Sustain Tumor Growth and Malignancy. *Cell Metabolism*, **29**, 124-140.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.012>
- [18] Li, J., Eu, J.Q., Kong, L.R., Wang, L., Lim, Y.C., Goh, B.C., *et al.* (2020) Targeting Metabolism in Cancer Cells and the Tumour Microenvironment for Cancer Therapy. *Molecules*, **25**, Article 4831. <https://doi.org/10.3390/molecules25204831>
- [19] Farhadi, P., Yarani, R., Dokaneheifard, S. and Mansouri, K. (2020) The Emerging Role of Targeting Cancer Metabolism for Cancer Therapy. *Tumor Biology*, **42**, Article 101042832096528. <https://doi.org/10.1177/1010428320965284>
- [20] Ewing, D.J., Campbell, I.W. and Clarke, B.F. (1980) Assessment of Cardiovascular Effects in Diabetic Autonomic Neuropathy and Prognostic Implications. *Annals of Internal Medicine*, **92**, 308-311. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-2-308>
- [21] Burgos, L.G., Ebert, T.J., Asiddao, C., Turner, L.A., Pattison, C.Z., Wang-Cheng, R., *et al.* (1989) Increased Intraoperative Cardiovascular Morbidity in Diabetics with Autonomic Neuropathy. *Anesthesiology*, **70**, 591-597. <https://doi.org/10.1097/00000542-198904000-00006>
- [22] Wei, K., Dorian, P., Newman, D. and Langer, A. (1995) Association between QT Dispersion and Autonomic Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, **26**, 859-863. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00279-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00279-8)
- [23] Grundy, S.M., Benjamin, I.J., Burke, G.L., Chait, A., Eckel, R.H., Howard, B.V., *et al.* (1999) Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **100**, 1134-1146. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.10.1134>
- [24] Oshima, N., Onimaru, H., Matsubara, H., Uchida, T., Watanabe, A., Imakiire, T., *et al.* (2017) Direct Effects of Glucose, Insulin, GLP-1, and GIP on Bulbosplinal Neurons in the Rostral Ventrolateral Medulla in Neonatal Wistar Rats. *Neuroscience*, **344**, 74-88. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.039>
- [25] Cassaglia, P.A., Shi, Z. and Brooks, V.L. (2016) Insulin Increases Sympathetic Nerve Activity in Part by Suppression of Tonic Inhibitory Neuropeptide Y Inputs into the Paraventricular Nucleus in Female Rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **311**, R97-R103. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00054.2016>
- [26] Sayiner, Z.A., Uyar, N. and Yıldırım, A.E. (2021) Relationship between Pancreas Exocrine Insufficiency and Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **32**, 481-487. <https://doi.org/10.5152/tjg.2021.19373>
- [27] Diculescu, I. and Stoica, M. (1970) Fluorescence Histochemical Investigation on the Adrenergic Innervation of the White Adipose Tissue in the Rat. *Journal of Neuro-Visceral Relations*, **32**, 25-36. <https://doi.org/10.1007/bf02324328>
- [28] Slavin, B.G. and Ballard, K.W. (1978) Morphological Studies on the Adrenergic Innervation of White Adipose Tissue. *The Anatomical Record*, **191**, 377-389. <https://doi.org/10.1002/ar.1091910310>
- [29] Youngstrom, T.G. and Bartness, T.J. (1995) Catecholaminergic Innervation of White Adipose Tissue in Siberian Hamsters. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **268**, R744-R751. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.268.3.r744>
- [30] Zeng, W., Pirzgalska, R.M., Pereira, M.M.A., Kubasova, N., Barateiro, A., Seixas, E., *et al.* (2015) Sympathetic Neuro-Adipose Connections Mediate Leptin-Driven Lipolysis. *Cell*, **163**, 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.055>
- [31] Albarado-Ibañez, A., Arroyo-Carmona, R.E., Sánchez-Hernández, R., Ramos-Ortiz, G., Frank, A., García-Gudiño, D., *et al.* (2019) The Role of the Autonomic Nervous System on Cardiac Rhythm during the Evolution of Diabetes Mellitus Using Heart Rate Variability as a Biomarker. *Journal of Diabetes Research*, **2019**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2019/5157024>
- [32] McNeill, B.T., Morton, N.M. and Stimson, R.H. (2020) Substrate Utilization by Brown Adipose Tissue: What's Hot and

- What's Not? *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 571659. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.571659>
- [33] Chen, X., Zhang, Y., Li, L., Li, S. and Zhang, J. (2022) Treadmill Running Alleviates Adipose Tissue Browning and Lipolysis in Rats with Heart Failure. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **78**, 323-334. <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00849-2>
- [34] Pinto, Y.O., Festuccia, W.T.L. and Magdalon, J. (2022) The Involvement of the Adrenergic Nervous System in Activating Human Brown Adipose Tissue and Browning. *Hormones*, **21**, 195-208. <https://doi.org/10.1007/s42000-022-00361-2>
- [35] Hoffmann, A., Ebert, T., Hankir, M.K., Flehmig, G., Klötting, N., Jessnitzer, B., *et al.* (2021) Leptin Improves Parameters of Brown Adipose Tissue Thermogenesis in Lipodystrophic Mice. *Nutrients*, **13**, Article 2499. <https://doi.org/10.3390/nu13082499>
- [36] Vardhana, P.A. and Illsley, N.P. (2002) Transepithelial Glucose Transport and Metabolism in Bewo Choriocarcinoma Cells. *Placenta*, **23**, 653-660. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0857>
- [37] Cho, H., Lee, Y.S., Kim, J., Chung, J. and Kim, J. (2013) Overexpression of Glucose Transporter-1 (GLUT-1) Predicts Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Investigation*, **31**, 607-615. <https://doi.org/10.3109/07357907.2013.849722>
- [38] Macheda, M.L., Rogers, S. and Best, J.D. (2005) Molecular and Cellular Regulation of Glucose Transporter (GLUT) Proteins in Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **202**, 654-662. <https://doi.org/10.1002/jcp.20166>
- [39] Zahalka, A.H., Arnal-Estapé, A., Maryanovich, M., Nakahara, F., Cruz, C.D., Finley, L.W.S., *et al.* (2017) Adrenergic Nerves Activate an Angio-Metabolic Switch in Prostate Cancer. *Science*, **358**, 321-326. <https://doi.org/10.1126/science.aah5072>
- [40] Nagy, J.A., Chang, S.H., Shih, S.C., *et al.* (2010) Heterogeneity of the Tumor Vasculature. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **36**, 321-331. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253454>
- [41] Renz, B.W., Tanaka, T., Sunagawa, M., Takahashi, R., Jiang, Z., Macchini, M., *et al.* (2018) Cholinergic Signaling via Muscarinic Receptors Directly and Indirectly Suppresses Pancreatic Tumorigenesis and Cancer Stemness. *Cancer Discovery*, **8**, 1458-1473. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0046>
- [42] Karemaker, J.M. (2017) An Introduction into Autonomic Nervous Function. *Physiological Measurement*, **38**, R89-R118. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa6782>
- [43] Faulkner, S., Jobling, P., March, B., Jiang, C.C. and Hondermarck, H. (2019) Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer. *Cancer Discovery*, **9**, 702-710. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1398>
- [44] Bae, G.E., Kim, H., Won, K.Y., Kim, G.Y., Sung, J. and Lim, S. (2019) Lower Sympathetic Nervous System Density and β -Adrenoreceptor Expression Are Involved in Gastric Cancer Progression. *Anticancer Research*, **39**, 231-236. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13102>
- [45] Magnon, C., Hall, S.J., Lin, J., Xue, X., Gerber, L., Freedland, S.J., *et al.* (2013) Autonomic Nerve Development Contributes to Prostate Cancer Progression. *Science*, **341**, Article 1236361. <https://doi.org/10.1126/science.1236361>
- [46] Zhou, H., Shi, B., Jia, Y., Qiu, G., Yang, W., Li, J., *et al.* (2018) Expression and Significance of Autonomic Nerves and A9 Nicotinic Acetylcholine Receptor in Colorectal Cancer. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 8423-8431. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8883>
- [47] Ciurea, R.N., Rogoveanu, I., Pirici, D., Târtea, G., Streba, C.T., Florescu, C., *et al.* (2017) B2 Adrenergic Receptors and Morphological Changes of the Enteric Nervous System in Colorectal Adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 1250-1261. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i7.1250>
- [48] Gao, J. and Liu, S. (2021) Role of Sympathetic and Parasympathetic Nerves in the Development of Gastric Cancer through Antagonism. *Chinese Medical Journal*, **134**, 908-909. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001348>
- [49] Miyato, H., Kitayama, J., Ishigami, H., Kaisaki, S. and Nagawa, H. (2011) Loss of Sympathetic Nerve Fibers around Intratumoral Arterioles Reflects Malignant Potential of Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 2281-2288. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1562-1>
- [50] Couck, M.D., Maréchal, R., Moorthamers, S., Laethem, J.V. and Gidron, Y. (2016) Vagal Nerve Activity Predicts Overall Survival in Metastatic Pancreatic Cancer, Mediated by Inflammation. *Cancer Epidemiology*, **40**, 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.11.007>
- [51] Kim, K., Chae, J. and Lee, S. (2015) The Role of Heart Rate Variability in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Palliative Care*, **31**, 103-108. <https://doi.org/10.1177/082585971503100206>
- [52] Zhou, X., Ma, Z., Zhang, L., Zhou, S., Wang, J., Wang, B., *et al.* (2016) Heart Rate Variability in the Prediction of Survival in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, **89**, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.08.004>
- [53] Barron, T.I., Connolly, R.M., Sharp, L., Bennett, K. and Visvanathan, K. (2011) Beta Blockers and Breast Cancer Mortality:

- A Population-Based Study. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2635-2644. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.5422>
- [54] Cardwell, C.R., Coleman, H.G., Murray, L.J., Entschladen, F. and Powe, D.G. (2013) Beta-Blocker Usage and Breast Cancer Survival: A Nested Case-Control Study within a UK Clinical Practice Research Datalink Cohort. *International Journal of Epidemiology*, **42**, 1852-1861. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt196>
- [55] Tang, J., Li, Z., Lu, L. and Cho, C.H. (2013) β -Adrenergic System, a Backstage Manipulator Regulating Tumour Progression and Drug Target in Cancer Therapy. *Seminars in Cancer Biology*, **23**, 533-542. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.08.009>
- [56] Zhao, C.M., Hayakawa, Y., Kodama, Y., *et al.* (2014) Denervation Suppresses Gastric Tumorigenesis. *Science Translational Medicine*, **6**, 115r-250r. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009569>