

肿瘤中的代谢振荡: 糖酵解、钙离子、cAMP

张溜宇 张硕 万方*

(内蒙古农业大学, 生命科学学院, 呼和浩特 010010)

摘要 生物代谢振荡是生命活动中普遍存在的现象, 在细胞代谢调控中扮演着至关重要的角色。近年来, 尽管生物代谢振荡在科学研究中越来越受到重视, 但目前关于这一领域的整体梳理和系统总结仍然不足。该文综述了生物代谢振荡的基本原理, 及肿瘤中的糖酵解、钙离子、cAMP振荡。肿瘤细胞中, 糖酵解振荡匹配能量需求、 Ca^{2+} 振荡调控细胞增殖, cAMP及活性氧自由基振荡与前两者存在复杂的互作调控, 神经元通过与振荡信号的交互参与肿瘤进展。这些为解析肿瘤发生机制及开发靶向代谢振荡的疗法提供了新思路。该文总结了几年来代谢振荡方面的发现, 并通过剖析四种代谢振荡的相互作用, 为理解这一有趣的现象提供了信息。

关键词 生物代谢振荡; 糖酵解振荡; 肿瘤细胞; 钙离子振荡

Metabolic Oscillations in Tumors: Glycolysis, Calcium Ions, and cAMP

ZHANG Liuyu, ZHANG Shuo, WAN Fang*

(College of Life Sciences, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010010, China)

Abstract Biological metabolic oscillations are a common phenomenon in life activities and play a crucial role in cellular metabolic regulation. In recent years, although biological metabolic oscillations have gained increasing attention in scientific research, a comprehensive review and systematic summary of this field remain insufficient. This article reviews the basic principles of biological metabolic oscillations, as well as glycolysis, calcium ion, and cAMP oscillations in tumors. In tumor cells, glycolysis oscillations meet energy demands, Ca^{2+} oscillations regulate cell proliferation, and cAMP and ROS (reactive oxygen species) oscillations interact with these processes in complex ways. Neurons participate in tumor progression by interacting with oscillation signals. These findings provide new insights into the mechanisms of tumor development and the development of therapies targeting metabolic oscillations. The article summarizes recent discoveries in metabolic oscillations and provides information on understanding this fascinating phenomenon by analyzing the interactions among four types of metabolic oscillations.

Keywords biological metabolic oscillations; glycolytic oscillations; tumor cell; calcium ion oscillations

1 生物代谢振荡概述

振荡是某种程度的时间重复变化, 或多个不同状态之间的重复变化。振荡发生在各种类型的动力系统中, 包括机械系统、电子系统、生物系统等。生物系统中存在信号转导及代谢网络, 其中部分以蛋白质翻译和分解的振荡为基础, 形成具有稳健性

的振荡动力系统, 包括群落行为和单一生物体内细胞或生理活动。

1.1 生物代谢振荡的分类

生物代谢振荡存在于具有重复活动循环或生物成分丰富的任何生物系统, 广义上可以分为三类: 第一类生物代谢振荡是由系统的扰动引起的振荡行

收稿日期: 2025-03-14

接受日期: 2025-07-07

内蒙古自治区自然科学基金(批准号: RZ2000001760)资助的课题

*通信作者。Tel: 0471-6501354, E-mail: fwan@imau.edu.cn

Received: March 14, 2025

Accepted: July 7, 2025

This work was supported by the the Natural Science Foundation of the Inner Mongolia Autonomous Region Fund (Grant No.RZ2000001760)

*Corresponding author. Tel: +86-471-6501354, E-mail: fwan@imau.edu.cn

为, 在衰减之前会短暂振荡, 例如代谢和稳态控制机制的振荡等; 第二类生物代谢振荡是由刺激诱导的振荡行为, 例如细胞内和细胞之间的信号中继的振荡、血流的振荡和大脑神经元放电的振荡等; 第三类生物代谢振荡是自我维持的内源性节律, 例如哺乳动物的心脏起搏器、呼吸和血流、昼夜节律振荡、细胞分裂周期和发育时钟等^[1]。

以细胞周期为例, 细胞周期相关的代谢规律性改变也可以看作一种生物振荡, S-期激酶关联蛋白2(S-phase kinase-associated protein 2, SKP2)作为SKP1-CUL1-F-box蛋白(SKP1-CUL1-F-box protein, SCF)^[2-3]泛素连接酶复合物的一部分^[4], 在细胞周期调控和代谢调控中发挥着重要作用。SKP2通过降解细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitors, CKIs)如p27, 促进细胞周期从G₁期(DNA合成前期)进入S期(DNA复制期)^[5]。p27的降解解除了对细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin dependent kinase 2, CDK2)的抑制, 使得CDK2能够磷酸化并激活细胞周期蛋白E(cyclin E), 推动细胞周期进程^[6-7], 这种调控机制保证了细胞周期的正常进行。研究表明, SKP2通过调控异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)的稳定性, 实现细胞周期依赖的糖代谢振荡。在前列腺癌中, SKP2-IDH1/2轴对癌细胞代谢表型起关键作用, 抑制SKP2有望成为一种有效的抗癌治疗策略^[8]。这种代谢转换与细胞周期相协调, 保证了细胞在不同阶段获得所需的代谢产物。生物代谢振荡兼具自我维持与非自主性特征, 因此不同类型振荡的边界并不明确。

1.2 生物代谢振荡的特性

生物系统本质上是非自治的, 会受到外部环境的影响、其成分之间内部相互作用的影响、振荡与振荡之间相互作用的影响等, 从而引起生物代谢振荡的频率和幅度的时间变化。此外, 生命系统从来都不是静止的, 而是从出生到死亡处于持续变化的状态, 其特征参数值也随之发生相应的变化。总的来说, 生物代谢振荡具有以下几个特性。

1.2.1 未知性 在设计机械或电子系统中, 其组件和连接是已知的, 但在研究生物代谢振荡时, 生物系统中成分的数量、成分的性质、成分之间相互作用的网络以及这些相互作用发生的机制许多都是未知的, 常常仅有组成振荡的少数成分是已知的。

1.2.2 复杂性 生物代谢振荡既可以由仅包含两

个组件的简单系统形成, 也可以由非常复杂的网络形成, 涉及成分的状态、丰度和位置的许多变化。例如植物细胞昼夜节律振荡, 其相互基因调节网络涉及至少30个基因之间的相互调节, 各基因之间通过蛋白质-DNA相互作用、影响蛋白质活性的磷酸化、影响蛋白质稳定性的泛素化以及细胞质和细胞核之间的转运等环节调节转录因子对DNA的可及性, 实现昼夜节律振荡^[9-10]。

1.2.3 可变性 生物代谢振荡的调节网络在振荡周期的不同时间可能发生变化。在驱动植物和人类24小时的昼夜节律中, 由于蛋白质翻译和降解的振荡, 导致网络中的蛋白质在整个周期中的丰度变化很大。大多数非自主生物代谢振荡对外部信号输入能够做出响应, 外部信号则可能会受到来自振荡的反馈控制, 即受到振荡中组件的状态的影响。

1.2.4 群体性 在单细胞和多细胞生物中, 振荡虽然发生在单个细胞内, 但细胞之间的相互作用可以加强、放大振荡, 提升其稳健性。例如在哺乳动物大脑昼夜节律起搏器的视交叉上核神经元之间的振荡, 是由单个细胞中基因表达、蛋白质合成和蛋白质降解的转录反馈回路产生的, 并通过细胞之间的电耦合得到加强^[11-12]。

2 癌细胞代谢振荡

鉴于生物代谢振荡的普适性, 其在癌细胞中的特异性表现——尤其糖酵解与钙离子振荡, 已成为研究焦点。这些振荡与癌细胞代谢重编程密切相关, 具体机制如下。

糖酵解振荡, 作为一种细胞内代谢中间产物浓度的波动现象, 一直是研究细胞节律行为的热点^[13-15]。这种现象已在包括酵母细胞、胰腺β细胞、心肌细胞以及癌细胞在内的多种细胞类型中得到证实^[14-22]。科研人员于1967年首次在癌细胞中发现了糖酵解振荡的现象^[22], 他们在有氧条件培养的小鼠艾氏腹水瘤细胞悬浮液中观察到了代谢中间产物如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)、果糖1,6-二磷酸和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)等的周期性波动。另外, 在单细胞水平上癌细胞糖酵解振荡的研究中证实海拉细胞(HeLa)中存在糖酵解振荡现象^[20]。

2.1 癌细胞糖酵解振荡的机制

糖酵解振荡的核心驱动力源于反馈调节, 糖酵

解限速酶磷酸果糖激酶-1(phosphofructokinase-1, PFK-1)是驱动振荡的关键酶,其活性受双重调控:当细胞能量需求升高时,腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)与果糖-2,6-二磷酸(fructose-2,6-biphosphatase 3, F-2,6-BP)作为信号分子,通过别构效应增强PFK-1对底物果糖-6-磷酸的亲合力,使酶活性提升,ATP浓度随之积累,后者作为抑制剂与PFK-1的别构位点结合,使其构象转变为低活性状态,酶促反应速率骤降,这种交替的调节机制会引发周期性波动^[23-27]。

糖酵解与线粒体氧化磷酸化之间的相互作用,特别是通过苹果酸-天冬氨酸穿梭进行的NADH运输,也显著影响振荡行为^[27-28]。癌细胞的独特代谢特征,如Crabtree效应和Warburg效应,使得癌细胞即使在有氧条件下也高度依赖糖酵解供能,这可能进一步促进了振荡的产生。这些因素共同作用,调节了癌细胞中糖酵解中间体浓度的周期性波动。

2.2 糖酵解振荡的影响因素

2.2.1 Crabtree效应和Warburg效应 肿瘤细胞中存在两种影响糖酵解从而影响代谢振荡的效应,Crabtree效应和Warburg效应,它们与糖酵解和能量产生有关。Crabtree效应是由英国生物化学家汉弗莱·克勒勃屈利(Humphrey CRABTREE)在20世纪30年代首次提出,是指在高葡萄糖浓度下,即使是处在有氧条件下,酵母细胞以及其他一些微生物细胞也会增强糖酵解^[29]。产生这种现象的原因在于高浓度的葡萄糖会导致糖酵解途径中的酶活性增加,从而加速葡萄糖的分解。

Warburg效应最早由德国生物化学家奥托·瓦博格(Otto Warburg)在20世纪20年代发现,是指癌细胞在代谢过程中,即使是处在有氧条件下,也倾向于通过糖酵解途径产生能量,而不是通过线粒体氧化磷酸化途径。Warburg效应是癌细胞代谢的一个显著特征,与癌细胞的快速生长和能量需求有关^[30]。

许多类型的癌细胞表现出Crabtree效应以及Warburg效应。由于癌细胞需要大量的能量来支持其快速生长和分裂,在高葡萄糖浓度下,癌细胞会表现出Crabtree效应来增强糖酵解活性;同时,Warburg效应的存在导致癌细胞更倾向于通过糖酵解途径产生ATP,而不是通过线粒体氧化途径,这可能是因为线粒体氧化途径在癌细胞中受到抑制或者效率较低。这两种效应的共同作用,加上基因突变也会增强糖酵解活性并抑制线粒体呼吸链,使得糖酵解途

径成为癌细胞主要的能量来源,这一方面满足了癌细胞高能量需求,另一方面也与癌细胞的侵袭和转移相关,上述因素使得肿瘤细胞中糖酵解十分活跃,后者决定了振荡是否明显。

2.2.2 饥饿的影响 细胞内的糖酵解活跃程度决定了振荡是否明显,血清和葡萄糖饥饿则通过影响糖酵解活跃程度来影响振荡的振幅和频率。

已有研究表明,葡萄糖和血清饥饿都会降低癌细胞中的糖酵解酶活性^[31-34],PFK的活性降低使振荡周期变长^[20],葡萄糖饥饿还会加速癌细胞中葡萄糖摄取^[35],使振荡幅度变大。振荡细胞占有细胞的比例也会随着饥饿条件和细胞类型而变化。

在使用HeLa细胞进行的糖酵解振荡实验中,于单个细胞水平上利用荧光显微镜观察到了糖酵解振荡^[20]。HeLa细胞糖酵解振荡有四个特征:一是葡萄糖饥饿是必须条件;二是葡萄糖和血清同时饥饿诱导的振荡比仅用葡萄糖饥饿诱导的振荡的周期更长、幅度更大;三是振荡在细胞数量、振荡周期和持续时间上表现出不均匀性;四是产生振荡的细胞间同步程度非常低。有研究发现细胞间钙波通过细胞外信号分子如ATP或通过间隙连接在HeLa细胞单层上传播,但是并没有研究报道癌细胞中糖酵解的细胞间通讯^[36-37]。

前列腺癌DU145细胞中糖酵解振荡与其活性相关。Warburg效应作为癌细胞的一个共同的代谢特征,在有些前列腺癌细胞中没有观察到,可能是由于早期前列腺癌依赖于脂质和其他能量分子用于ATP的产生而不是有氧呼吸。此外,有研究指出前列腺癌细胞显示出“反向Warburg效应”,其中癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)进行有氧糖酵解以产生乳酸,乳酸随后被肿瘤组织中的相邻癌细胞用作代谢底物^[38]。前列腺癌糖酵解活性低的代谢特征,可能体现在DU145细胞的糖酵解振荡中,其振荡周期较HeLa细胞的振荡周期长,振荡比最大值和HeLa细胞相比较小,同时,DU145细胞在振荡细胞的数量、振荡周期和振荡持续时间方面也表现出不均匀性,与HeLa细胞相似^[20,39]。

2.2.3 糖酵解振荡与其恶性程度的关联 糖酵解代谢异常与肿瘤的恶性程度和预后有着密切的关系,而糖酵解振荡可以作为预测糖酵解代谢异常的指标,癌细胞增殖越快,它们越可能具有更活跃的糖酵解而表现出糖酵解振荡,其恶性程度也可能更高,

这是因为肿瘤细胞需要大量的能量和代谢物质来支持其快速生长和侵袭。5年癌症存活率虽然受到早期检测与治疗改善的影响,但也可以作为衡量癌症恶性程度的一个良好指标,根据全球流行病学调查,前列腺癌的5年生存率很高,2013年在美国接近99%,而HeLa细胞2009年在美国的5年生存率为67%,相比之下,胰腺癌的5年生存率非常低,仅为8.2%^[40]。癌细胞的振荡行为具有用于预测糖酵解活跃程度乃至肿瘤恶性程度的潜力。

在肿瘤细胞中,糖酵解振荡因 Warburg 效应和代谢重编程而显著改变。与生理状态相比,肿瘤细胞中的振荡表现出不同的特征,恢复周期性的能力受损,且常形成恶性循环。在恶性程度高的肿瘤中,糖酵解振荡常失去周期性。Warburg 效应导致糖酵解通量持续增强,振荡可被高频、无序的代谢波动取代^[41]。

有些肿瘤细胞具有 PFK-1、HK2 等关键酶过表达,葡萄糖的摄入也增加,其糖酵解振荡幅度显著增加,振荡周期通常缩短,反映出快速的代谢节律,以适应细胞的高增殖需求。在某些条件下(如早期肿瘤或低恶性度肿瘤),糖酵解振荡可能保留部分周期性,类似于生理状态。例如,在乳腺癌细胞系(如 MCF-7)中,研究发现糖酵解振荡仍可通过 PFK-1 的反馈调控形成短周期波动^[42],并可能通过葡萄糖浓度调控或代谢抑制剂部分恢复至接近生理状态^[43]。

2.3 癌细胞钙离子振荡

钙离子(Ca^{2+})振荡作为细胞内一种重要的信号转导机制,在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移中扮演着重要角色。与正常细胞相比,肿瘤细胞的 Ca^{2+} 振荡常表现出频率加快、幅度增大或两者兼有的特点,并可能对某些刺激的反应发生改变,这些改变与肿瘤细胞增殖加快、侵袭性增强密切相关^[44]。

Ca^{2+} 振荡可通过激活 CDK2 等促进肿瘤细胞增殖^[45],也可通过调节凋亡相关蛋白的表达和活性抑制细胞凋亡^[46]。此外, Ca^{2+} 振荡还能促进血管内皮生长因子的表达和释放,从而促进血管生成,并可通过调节细胞骨架蛋白的重排和细胞间连接的完整性,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[47]。

2.4 癌细胞cAMP振荡

环化单磷酸腺苷(adenosine 3',5'-cyclic monophosphate, cAMP)振荡是一种重要的生物节律现象,通过正反馈回路和受体去敏化机制在多种细胞中产

生周期性的 cAMP 水平波动,它在多种细胞中广泛存在,并参与调控多种生理过程,在细胞间通讯、细胞分化、激素分泌等方面发挥着重要作用。在胶质瘤细胞中,cAMP 通过 GPCR 介导的上调和 PKA 轴的激活^[48],促进肿瘤细胞的增殖、迁移和存活。cAMP 作为一种关键的胞内信号分子,还在神经信号传导、突触可塑性和癌细胞信号转导中扮演着重要角色。

cAMP 振荡具有以下特性:一是节律性,cAMP 振荡为细胞提供了节律性的信号,能够更好地调控细胞功能和发育过程;二是效率,周期性的 cAMP 信号能够更有效地促进靶细胞发育并提升其功能,例如细胞分化、激素分泌等;三是适应性,cAMP 受体去敏化机制使细胞能够适应持续的刺激,从而避免过度反应。具体而言,cAMP 水平的升高可激活促肿瘤基因表达,并影响细胞骨架重塑。

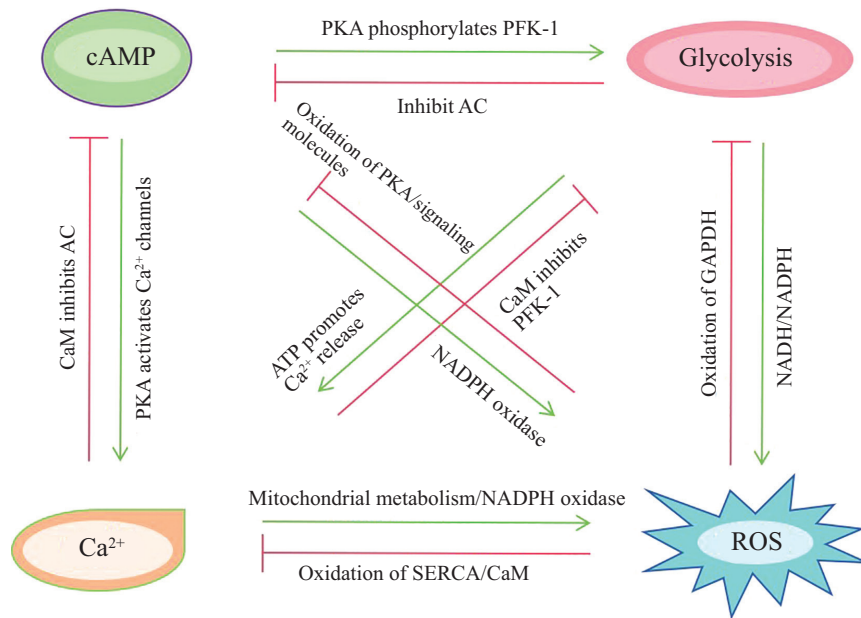
2.5 癌细胞主要代谢振荡的相互关联

除上述振荡外,有研究表明肿瘤中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基也存在振荡现象,但该领域研究尚处于起步阶段,目前仅检索到一篇文献^[49]。在肿瘤细胞的背景下,糖酵解、 Ca^{2+} 、cAMP 和 ROS 的代谢形成一个复杂的调节网络(图1),共同调节细胞的代谢适应性、信号转导和增殖。该网络通过精密的正负调控机制,支撑细胞在应激微环境中的恶性进展。代谢产物与信号分子的双向调节贯穿其中:代谢产物直接作用于信号通路,而信号分子则交叉调控代谢酶活性,这种互作失衡驱动肿瘤的恶性转化。

具体而言,cAMP 与糖酵解形成双向调控轴。cAMP 激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 后,磷酸化关键限速酶磷酸果糖激酶-1 (phosphofructokinase-1, PFK-1),显著提升糖酵解通量;反之,糖酵解产生的 ATP 通过抑制腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 的活性,降低 cAMP 水平,形成负反馈,动态平衡能量代谢强度。

糖酵解与 Ca^{2+} 信号的交互同样依赖反馈机制维持稳态。糖酵解活性增强可生成更多 ATP,为钙离子泵活性提供能量支持,影响钙离子信号的动态;当 Ca^{2+} 水平过高时,其与钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合激活磷酸酶,通过去磷酸化修饰抑制 PFK-1 活性,反向调控糖酵解速率。

氧化还原调控层面,糖酵解生成的 NADH/NADPH 增强线粒体电子传递链活性,促进 ROS 产生;而过高



cAMP与糖酵解的交互: cAMP通过PKA磷酸化磷酸果糖激酶-1(hosphofructokinase-1, PFK-1), 促进糖酵解; 而糖酵解产物ATP可抑制AC, 降低cAMP水平以减缓糖酵解进程。糖酵解与Ca²⁺的双向调节: 糖酵解活性增强可提供更多ATP, 支持钙离子泵活性; 高Ca²⁺通过钙调蛋白(calmodulin, CaM)激活磷酸酶, 抑制PFK-1活性。糖酵解与ROS的氧化还原调控: 糖酵解生成的NADH/NADPH增强线粒体电子传递链活性, 促进ROS产生; 高ROS通过氧化糖酵解酶(如GAPDH)抑制糖酵解。cAMP与Ca²⁺的信号交叉: cAMP-PKA激活IP₃受体等Ca²⁺通道, 升高胞内Ca²⁺浓度; 高Ca²⁺通过CaM抑制AC, 下调cAMP水平。cAMP与ROS的氧化信号转导: cAMP-PKA激活NADPH氧化酶, 促进ROS生成; 高ROS氧化PKA或信号分子, 抑制cAMP通路。Ca²⁺与ROS的交互作用: Ca²⁺激活线粒体代谢或NADPH氧化酶, 增加ROS生成; 高ROS氧化Ca²⁺通道(如SERCA)或CaM, 抑制Ca²⁺信号。

Interaction between cAMP and glycolysis: cAMP phosphorylates PFK-1 (phosphofructokinase-1) via PKA to promote glycolysis; while ATP, a product of glycolysis, inhibits AC (adenylate cyclase) and reduces cAMP levels to slow down glycolysis. Bidirectional regulation between glycolysis and Ca²⁺: enhanced glycolytic activity provides more ATP to support the activity of calcium pumps; high Ca²⁺ activates phosphatases via CaM (calmodulin) to inhibit PFK-1 activity. Redox regulation between glycolysis and ROS: NADH/NADPH generated by glycolysis enhances the activity of the mitochondrial electron transport chain and promotes ROS production; high ROS inhibits glycolysis by oxidizing glycolytic enzymes [e.g., GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)]. Signal crosstalk between cAMP and Ca²⁺: cAMP-PKA activates Ca²⁺ channels such as IP₃ receptors to increase intracellular Ca²⁺ concentration; high Ca²⁺ inhibits AC via CaM to downregulate cAMP levels. Oxidative signal transduction between cAMP and ROS: cAMP-PKA activates NADPH oxidase to promote ROS production; high ROS oxidizes PKA or signaling molecules to inhibit the cAMP pathway. Interaction between Ca²⁺ and ROS: Ca²⁺ activates mitochondrial metabolism or NADPH oxidase to increase ROS production; high ROS oxidizes Ca²⁺ channels [e.g., SERCA (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase)] or CaM to inhibit Ca²⁺ signaling.

图1 肿瘤细胞中糖酵解、Ca²⁺、cAMP、ROS的相互调控

Fig.1 Mutual regulation of glycolysis, calcium ion, cAMP and ROS in tumor cells

的ROS通过氧化糖酵解酶(如GAPDH), 限制代谢过度激活, 避免细胞氧化损伤。

除了上述两两互作外, 还存在多种信号分子间的交叉反馈: cAMP-PKA通路激活Ca²⁺通道(如IP₃受体)提升Ca²⁺浓度, 而高Ca²⁺通过CaM抑制AC形成制衡; cAMP-PKA激活NADPH氧化酶促进ROS生成, 后者通过氧化PKA抑制cAMP信号; 此外, Ca²⁺激活线粒体代谢或NADPH氧化酶增加ROS水平, 而高ROS又通过氧化Ca²⁺通道或CaM抑制Ca²⁺信号。这些多维反馈机制的协同作用, 使肿瘤细胞能够动态适应代谢需求与微环境变化, 驱动其持续增殖、存活与转移, 同时也为靶向代谢干预提供了关键理论

依据。

3 代谢振荡与肿瘤微环境的互作

肿瘤微环境中存在代谢物质交换, 因此代谢振荡是塑造微环境的重要因素, 由于神经胶质瘤中的代谢研究较多, 下文中之以为例。

神经胶质瘤的肿瘤微环境是一个复杂的生态系统, 由肿瘤细胞(如胶质瘤细胞和胶质瘤干细胞)、非肿瘤细胞(包括小胶质细胞、胶质瘤相关巨噬细胞、星形胶质细胞、神经元等)以及非细胞成分组成^[50-51]。小胶质细胞在数量增多的同时呈现出双重特性, 既具备免疫监视功能, 又能在肿瘤细胞诱导下

转变为促肿瘤表型,参与肿瘤的多个发展环节;肿瘤相关巨噬细胞同样关键,M1型巨噬细胞发挥抗肿瘤作用,而M2型巨噬细胞受肿瘤细胞调控后则促进肿瘤的增殖、血管生成与免疫逃逸;神经元与胶质瘤细胞间存在复杂的相互作用,神经元释放的神经递质及局部微环境变化可影响胶质瘤细胞的生长与迁移,且二者可形成功能性突触连接。此外,胶质瘤细胞形成的突触样连接增加 Ca^{2+} 通量,这可能是肿瘤快速扩散的机制之一^[52]。

神经胶质瘤肿瘤微环境中各组分相互交织、协同作用,共同推动肿瘤的发生、发展与演进。

3.1 肿瘤细胞物质交换与振荡同步性

酵母的研究中表明,细胞之间的物质交换造成了同步性。神经胶质瘤细胞存在“高速公路”样的细胞间连接^[53],因而存在高效的物质交换,从而造成了振荡的同步。 Ca^{2+} 沿着微管通路在胶质瘤细胞间移动,而抑制间隙连接并阻止 Ca^{2+} 的活动会导致胶质瘤细胞的增殖放缓。

当阻止细胞间的 Ca^{2+} 移动时,有一小群胶质瘤细胞仍保持着高度同步,表现出细胞自主的周期性 Ca^{2+} 振荡,与心脏起搏细胞类似。这一特征并非固定不变,因为在移除胶质瘤“起搏”细胞后,其他细胞便会获得这种周期性特征。维持胶质瘤网络中“起搏”细胞的 Ca^{2+} 节律活动有助于胶质瘤细胞增殖,进而促进胶质瘤的扩散^[54]。

3.2 肿瘤中代谢共生与振荡

神经胶质瘤细胞作为高度侵袭性脑肿瘤,其恶性增殖导致能量需求剧增,因而显著增强糖酵解活性^[30]。随着糖酵解活动的增强,胶质瘤细胞产生了大量的乳酸。肿瘤细胞借助单羧酸转运蛋白4(monocarboxylate transporter 4, MCT4)将其产生的乳酸分泌至细胞外^[55],小胶质细胞和巨噬细胞通过MCT1从外界环境摄取乳酸^[56]。这种乳酸的产生和摄取过程形成了一个复杂的代谢循环,其中乳酸的积累和分泌起着关键作用,微环境中乳酸是否存在振荡是一个值得关注的问题(图2)。

3.3 神经元与肿瘤细胞互作对钙振荡的影响

神经元中的 Ca^{2+} 振荡是由突触活动、动作电位或神经递质(如谷氨酸)触发的,通过电压门控钙通道(voltage-gated calcium channel, VGCC)、NMDA受体或内质网IP3受体(inositol 1,4,5-triphosphate receptor, IP3R)介导,振荡频率通常在0.1~1.0 Hz,幅度从

数十到数千纳摩尔,具有高度的空间特异性,可局限于树突棘、轴突或扩展至整个细胞体。这些振荡在突触可塑性、基因(如*c-fos*)表达及神经递质释放中起核心作用,对学习、记忆和神经网络协调至关重要。例如,通过活体成像发现,神经元钙振荡通过突触活动驱动局部信号传递,直接影响神经网络动态行为^[58]。而CAHILL等^[59]进一步揭示星形胶质细胞中的钙信号如何响应局部神经递质,间接支持神经元钙振荡的协调性。

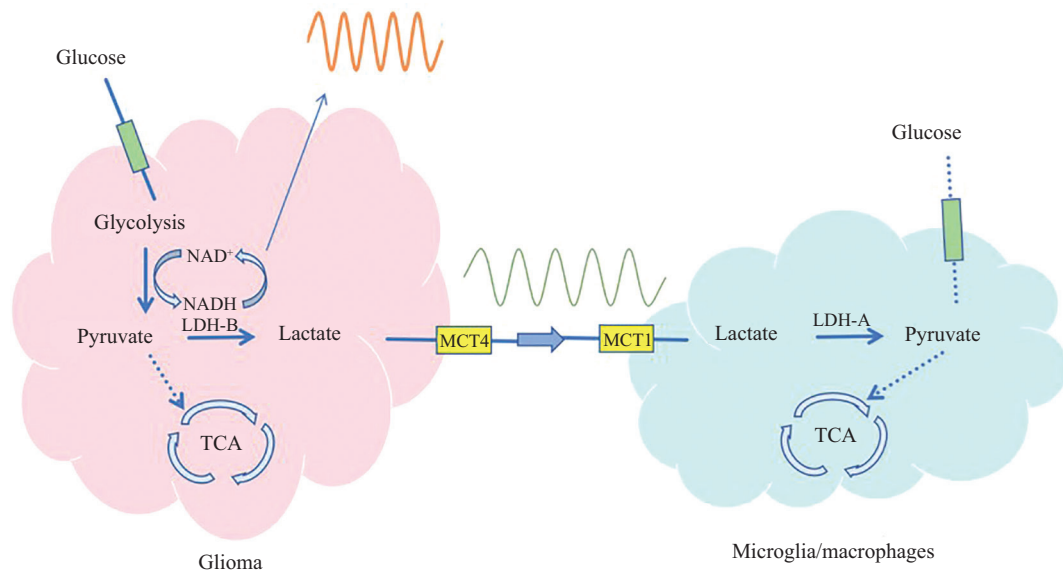
相比之下,神经胶质瘤细胞(如胶质母细胞瘤GBM)的钙振荡由肿瘤内在信号(如EGFR扩增、PI3K/AKT异常激活)、微环境刺激(如ATP、谷氨酸)或自发性活动诱导,振荡频率较低(0.01~0.50 Hz),幅度变化较大(100 nM~10 μM)^[60]。这些振荡通过P2X/P2Y嘌呤受体、TRPC1通道或缝隙连接(如Connexin43)传播,可在单个细胞内局部发生或在肿瘤细胞间形成同步钙波,调控增殖、迁移、侵袭和化疗耐药性^[61]。表1总结了两者的主要异同。

研究表明,胶质瘤细胞通过突触样结构与神经元形成双向信号交互,其中钙振荡是调控肿瘤恶性进展的核心机制^[58,62]。神经元释放的谷氨酸通过激活胶质瘤细胞的AMPA/NMDA受体诱导钙内流,进而激活CaMKII等钙依赖性激酶,促进肿瘤迁移和侵袭^[58]。同时,神经元高频放电(如癫痫样活动)可通过BDNF或电场效应激活胶质瘤TRPC1通道,进一步增强钙振荡。反之,胶质瘤细胞通过释放ATP、谷氨酸或缝隙连接(如Connexin 43)介导的钙波扩散,激活神经元P2X/P2Y或NMDA受体,引发异常钙信号并导致神经功能障碍^[62]。这种基于钙信号的复杂互作不仅增强了肿瘤的可塑性和微环境适应能力^[62],也直接促进了胶质瘤的侵袭性生长和相关神经症状的发生(图3)^[58,62]。

研究表明,星形胶质细胞在神经元-胶质瘤交互中通过钙信号放大局部神经递质效应,进一步增强神经元异常兴奋^[59]。这种同步的钙振荡网络在肿瘤-神经元界面形成动态反馈回路,驱动肿瘤侵袭并破坏神经功能。靶向钙信号的干预手段(如AMPA受体拮抗剂Talampanel或TRPC1抑制剂)可减缓肿瘤进展,为新型治疗策略提供靶点。

4 干扰振荡的策略及异质性的挑战

当前干扰肿瘤振荡的一种新型疗法是电场治疗(TTFields, TTF),该疗法通过使用中频、低强度的



神经胶质瘤摄取葡萄糖产生乳酸过程中增强糖酵解途径, 可能发生糖酵解振荡。糖酵解代谢产物乳酸通过MCT4分泌至细胞外, 随后又通过MCT1被小胶质细胞和巨噬细胞接收后在线粒体中代谢。肿瘤微环境中的乳酸是否存在振荡值得探究。
Glioma cells enhance the glycolytic pathway during the process of glucose uptake and lactate production, and glycolytic oscillations may occur. Lactate, a product of glycolytic metabolism, is secreted via MCT4, and then taken up by microglia and macrophages via MCT1 for subsequent metabolism in mitochondria. Whether lactate in the tumor microenvironment exhibits oscillations deserves investigation.

图2 神经胶质瘤细胞与小胶质细胞和巨噬细胞之间的代谢共生(根据参考文献[57]修改)

Fig.2 Metabolic symbiosis between neuroglial tumor cells and microglia and macrophages (modified from reference [57])

表1 神经元与神经胶质瘤细胞的差异分析
Table 1 Comparative analysis of neurons and glioma cells

特性 Characteristics	神经元 Neurons	神经胶质瘤细胞 Glioma cells
Triggering mechanism	Synaptic activity, action potential, neurotransmitter	Tumor signals (EGFR, PI3K), microenvironmental stimulation (ATP, glutamate)
Frequency	0.1-1.0 Hz	0.01-1.00 Hz
Spatial characteristics	Local specificity (dendrites, axons)	Local or multicellular synchronization
Main channel	VGCC, NMDA receptor, IP3R	P2X/P2Y, TRPC1, Orai1, IP3R
Function	Synaptic plasticity, gene expression, neural transmission	Proliferation, invasion, angiogenesis, drug resistance
Regulatory heterogeneity	Highly dependent on neuronal subtypes and stimulus patterns	Highly dependent on tumor grade and microenvironment

交流电场, 干扰肿瘤细胞的分裂过程, 导致细胞周期停滞和细胞死亡^[62,64-66]。作为一种非侵入性、副作用相对较小的肿瘤治疗方法, 其研究与应用前景广阔^[67-69], 在恶性胶质瘤治疗中展现出辅助治疗、维持治疗和复发治疗等多方面的潜力。

值得指出的是, 肿瘤代谢振荡的特征因肿瘤异质性而呈现高度复杂性, 这种异质性体现在基因表达、代谢模式和微环境等多个层面。不同肿瘤类型或同一肿瘤内的亚群可能表现出独特的振荡模式(如频率、幅度或相位差异), 例如糖酵解依赖型肿瘤

往往呈现快速代谢循环, 而线粒体氧化依赖型则表现出较长振荡周期。基于这些特征, 目前发展出三种主要治疗策略: 时间治疗(根据肿瘤代谢活跃周期优化给药时机)、靶向代谢振荡(通过抑制关键代谢酶或调控时钟基因如*BMAL1/PER2*来破坏肿瘤生长优势)以及个性化治疗(利用单细胞测序和代谢组学指导精准干预)。然而, 这些策略面临肿瘤内/间异质性带来的表征困难、微环境动态变化的影响以及临床转化等挑战, 亟需发展高分辨率动态监测技术来优化治疗方案。

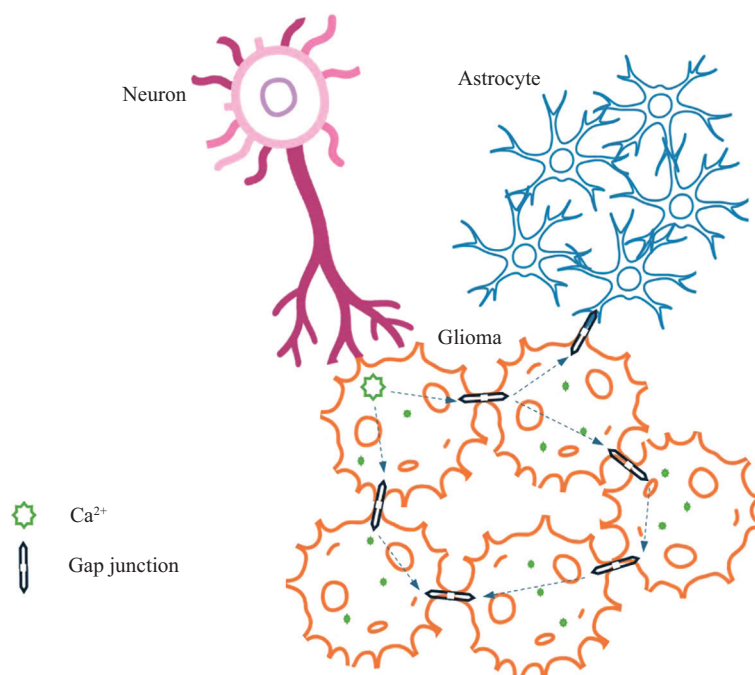


图3 胶质瘤细胞网络(根据参考文献[63]修改)

Fig.3 Glioma cell network (modified from reference [63])

参考文献 (References)

- [1] MOFATTEH M, ECHEGARAY-ITURRA F, ALAMBAN A, et al. Autonomous clocks that regulate organelle biogenesis, cytoskeletal organization, and intracellular dynamics [J]. *eLife*, 2021, doi: 10.7554/eLife.72104.
- [2] BENANTI J A, CHEUNG S K, BRADY M C, et al. A proteomic screen reveals SCFGrr1 targets that regulate the glycolytic-gluconeogenic switch [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(10): 1184-91.
- [3] TUDZAROVA S, COLOMBO S L, STOEBER K, et al. Two ubiquitin ligases, APC/C-Cdh1 and SKP1-CUL1-F (SCF)-beta-TrCP, sequentially regulate glycolysis during the cell cycle [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(13): 5278-83.
- [4] DESALLE L M, PAGANO M. Regulation of the G₁ to S transition by the ubiquitin pathway [J]. *FEBS Lett*, 2001, 490(3): 179-89.
- [5] LOHMULLER M, ROECK B F, SZABO T G, et al. The SKP2-p27 axis defines susceptibility to cell death upon CHK1 inhibition [J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(15): 2771-87.
- [6] WANG X, WU Y, YE B, et al. Suppression of anoikis by SKP2 amplification and overexpression promotes metastasis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(1): 12-22.
- [7] ZHAN Z, SONG L, ZHANG W, et al. Absence of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 or p18 increases efficiency of iPSC generation without induction of iPSC genomic instability [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 271.
- [8] LIU J, PENG Y, SHI L, et al. Skp2 dictates cell cycle-dependent Res, 2021, 31(1): 80-93.
- [9] LI J, YANG M, ZENG J, et al. Transcriptional activation and repression in the plant circadian clock: revisiting core oscillator feedback loops and output pathways [J]. *Plant Commun*, 2025: 101415.
- [10] HUANG H, ZHANG D, WENG Y, et al. The regulatory enzymes and protein substrates for the lysine beta-hydroxybutyrylation pathway [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(9): eabe2771.
- [11] LIU C, WEAVER D R, STROGATZ S H, et al. Cellular construction of a circadian clock: period determination in the suprachiasmatic nuclei [J]. *Cell*, 1997, 91(6): 855-60.
- [12] WELSH D K, LOGOTHETIS D E, MEISTER M, et al. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms [J]. *Neuron*, 1995, 14(4): 697-706.
- [13] GOLDBETER A, GERARD C, GONZE D, et al. Systems biology of cellular rhythms[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(18): 2955-65.
- [14] DANO S, SORENSEN P G, HYNNE F. Sustained oscillations in living cells [J]. *Nature*, 1999, 402(6759): 320-2.
- [15] GUSTAVSSON A, VAN N D D, ADIELS C B, et al. Sustained glycolytic oscillations in individual isolated yeast cells [J]. *FEBS J*, 2012, 279(16): 2837-47.
- [16] SHIBATA K, AMEMIYA T, KAWAKITA Y, et al. Promotion and inhibition of synchronous glycolytic oscillations in yeast by chitosan [J]. *FEBS J*, 2018, 285(14): 2679-90.
- [17] WEBER A, PROKAZOV Y, ZUSCHRATTER W, et al. Desyn-

- chronisation of glycolytic oscillations in yeast cell populations [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43276.
- [18] BENNINGER R K P, PISTON D W. Cellular communication and heterogeneity in pancreatic islet insulin secretion dynamics [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(8): 399-406.
- [19] YANG J, YANG L, QU Z, et al. Glycolytic oscillations in isolated rabbit ventricular myocytes [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(52): 36321-7.
- [20] AMEMIYA T, SHIBATA K, ITOH Y, et al. Primordial oscillations in life: direct observation of glycolytic oscillations in individual HeLa cervical cancer cells [J]. *Chaos*, 2017, 27(10): 104602.
- [21] FRU L C, ADAMSON E B, CAMPOS D D, et al. Potential role of the glycolytic oscillator in acute hypoxia in tumors [J]. *Phys Med Biol*, 2015, 60(24): 9215-25.
- [22] IBSEN K H, SCHILLER K W. Oscillations of nucleotides and glycolytic intermediates in aerobic suspensions of Ehrlich ascites tumor cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1967, 131(2): 405-7.
- [23] GOLDBETER A, LEFEVER R. Dissipative structures for an allosteric model. Application to glycolytic oscillations [J]. *Biophys J*, 1972, 12(10): 1302-15.
- [24] LANCASTER G, SUPRUNENKO Y F, JENKINS K, et al. Modelling chronotoxicity of cellular energy metabolism to facilitate the identification of altered metabolic states [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29584.
- [25] MADSEN M F, DANO S, SORESENSEN P G. On the mechanisms of glycolytic oscillations in yeast [J]. *FEBS J*, 2005, 272(11): 2648-60.
- [26] WANG C, TAYLOR M J, STAFFORD C D, et al. Analysis of phosphofructokinase-1 activity as affected by pH and ATP concentration [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 21192.
- [27] GREENHOUSE W V, LEHNINGER A L. Occurrence of the malate-aspartate shuttle in various tumor types [J]. *Cancer Res*, 1976, 36(4): 1392-6.
- [28] KIM S. Cancer energy metabolism: shutting power off cancer factory [J]. *Biomol Ther*, 2018, 26(1): 39-44.
- [29] CRABTREE H G. Observations on the carbohydrate metabolism of tumours [J]. *Biochem J*, 1929, 23(3): 536-45.
- [30] VANDER H M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-33.
- [31] BRUNI P, FARNARARO M, VASTA V, et al. Increase of the glycolytic rate in human resting fibroblasts following serum stimulation. The possible role of the fructose-2,6-bisphosphate [J]. *FEBS Lett*, 1983, 159(1/2): 39-42.
- [32] HONG S Y, YU F, LUO Y, et al. Oncogenic activation of the PI3K/Akt pathway promotes cellular glucose uptake by down-regulating the expression of thioredoxin-interacting protein [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(5): 377-83.
- [33] WU S, YIN X, FANG X, et al. c-MYC responds to glucose deprivation in a cell-type-dependent manner [J]. *Cell Death Discov*, 2015, 1: 15057.
- [34] ZHONG X, YUAN X, XU Y, et al. CARM1 methylates GAPDH to regulate glucose metabolism and is suppressed in liver cancer [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(12): 3207-23.
- [35] SHAW S N, AMOS H. Insulin stimulation of glucose entry in chick fibroblasts and HeLa cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1973, 53(1): 357-65.
- [36] LIN G C, RURANGIRWA J K, KOVAL M, et al. Gap junctional communication modulates agonist-induced calcium oscillations in transfected HeLa cells [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 6): 881-7.
- [37] PAEMELEIRE K, MARTIN P E, COLEMAN S L, et al. Inter-cellular calcium waves in HeLa cells expressing GFP-labeled connexin 43, 32, or 26 [J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(5): 1815-27.
- [38] PERTEGA-GOMES N, VIZCAINO J R, ATTIG J, et al. A lactate shuttle system between tumour and stromal cells is associated with poor prognosis in prostate cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 352.
- [39] AMEMIYA T, SHIBATA K, DU Y, et al. Modeling studies of heterogeneities in glycolytic oscillations in HeLa cervical cancer cells [J]. *Chaos*, 2019, 29(3): 33132.
- [40] KIRAZLI O, OZKAN M, VERIMLI U, et al. The effect of growth hormone on motor findings and dendrite morphology in an experimental Parkinson's disease model [J]. *Anat Sci Int*, 2025, 100(1): 79-87.
- [41] NAKANO A, TSUJI D, MIKI H, et al. Glycolysis inhibition inactivates ABC transporters to restore drug sensitivity in malignant cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27222.
- [42] MA F. The inauguration of cancer innovation: leading new frontiers in oncology, building human health community [J]. *Cancer Innov*, 2022, 1(1): 1-2.
- [43] KIM P, HYEON C. Glycolytic oscillations under periodic drivings [J]. *J R Soc Interface*, 2024, 21(211): 20230588.
- [44] MONTEITH G R, PREVARSKAYA N, ROBERTS-THOMSON S J. The calcium-cancer signalling nexus [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(6): 367-80.
- [45] NAJAR M A, REX D A B, MODI P K, et al. A complete map of the Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 (CAMKK2) signaling pathway [J]. *J Cell Commun Signal*, 2021, 15(2): 283-90.
- [46] ROSA N, SPEELMAN-ROOMS F, PARYS J B, et al. Modulation of Ca^{2+} signaling by antiapoptotic Bcl-2 versus Bcl-xL: from molecular mechanisms to relevance for cancer cell survival [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(6): 188791.
- [47] ALHARBI A, ZHANG Y, PARRINGTON J. Deciphering the role of Ca^{2+} signalling in cancer metastasis: from the bench to the bedside [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 179.
- [48] WANG T, LI Z, CVIJIC M E, et al. Measurement of cAMP for Gas- and Gai protein-coupled receptors (GPCRs) [M/OL]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464633/>, 2025-09-10.
- [49] KIZHUVEETIL U, PALUKURI M V, SHARMA P, et al. Entrainment of superoxide rhythm by menadione in HCT116 colon cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3347.
- [50] BAGHBAN R, ROSHANGAR L, JAHANBAN-ESFAHLAN R, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 59.
- [51] SHENOY M, POOJARI S, RENGASAMY M, et al. Management of dermatophytosis: real-world indian perspective [J]. *Indian Dermatol Online J*, 2023, 14(3): 347-56.
- [52] KRISHNA S, CHOUDHURY A, KEOUGH M B, et al. Glioblastoma remodelling of human neural circuits decreases survival [J]. *Nature*, 2023, 617(7961): 599-607.
- [53] OSSWALD M, JUNG E, SAHM F, et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network [J]. *Nature*, 2015,

- 528(7580): 93-8.
- [54] HAUSMANN D, HOFFMANN D C, VENKATARAMANI V, et al. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth [J]. *Nature*, 2023, 613(7942): 179-86.
- [55] VEGRAN F, BOIDOT R, MICHIELS C, et al. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF-kappaB/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2550-60.
- [56] FERON O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(3): 329-33.
- [57] AMEMIYA T, YAMAGUCHI T. Oscillations and dynamic symbiosis in cellular metabolism in cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 783908.
- [58] VENKATESH H S, MORISHITA W, GERAGHTY A C, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits [J]. *Nature*, 2019, 573(7775): 539-45.
- [59] CAHILL M K, COLLARD M, TSE V, et al. Network-level encoding of local neurotransmitters in cortical astrocytes [J]. *Nature*, 2024, 629(8010): 146-53.
- [60] VENKATARAMANI V, TANEV D I, Strahle C, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression [J]. *Nature*, 2019, 573(7775): 532-8.
- [61] CATACUZZENO L, SFORNA L, ESPOSITO V, et al. Ion channels in glioma malignancy [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2021, 181: 223-67.
- [62] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2306-16.
- [63] ZHANG L, WANG Y, CAI X, et al. Deciphering the CNS-glioma dialogue: advanced insights into CNS-glioma communication pathways and their therapeutic potential [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2024, 16: 1595147876.
- [64] LEE Y, CHO J, SAI S, et al. 5-fluorouracil as a tumor-treating field-sensitizer in colon cancer therapy [J]. *Cancers*, 2019, 11(12): 1999.
- [65] WANG Y, PANDEY M, BALLO M T. Integration of tumor-treating fields into the multidisciplinary management of patients with solid malignancies [J]. *Oncologist*, 2019, 24(12): e1426-36.
- [66] KIRSON E D, GURVICH Z, SCHNEIDERMAN R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(9): 3288-95.
- [67] ZIMMERMANN U, VIENKEN J, PILWAT G. Rotation of cells in an alternating electric field: the occurrence of a resonance frequency [J]. *Z Naturforsch C Biosci*, 1981, 36(1/2): 173-7.
- [68] HOLZAPFEL C, VIENKEN J, ZIMMERMANN U. Rotation of cells in an alternating electric field: theory and experimental proof [J]. *J Membr Biol*, 1982, 67(1): 13-26.
- [69] KIRSON E D, DBALY V, TOVARYS F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(24): 10152-7.