



甲硫氨酸限制在肿瘤治疗中的研究进展

高连超, 夏超义

(浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

摘要: 甲硫氨酸(Methionine, Met)作为人体必需氨基酸,不仅是蛋白质生物合成的核心原料,更是调控细胞代谢网络的关键节点分子。近年来,研究发现多种恶性肿瘤表现出独特的“甲硫氨酸成瘾”(Methionine addiction)现象,这种代谢依赖性源于肿瘤细胞对 Met 及其下游代谢产物的异常需求和生存机制,这一发现使得甲硫氨酸限制(Methionine restriction, MR)策略在肿瘤治疗领域展现出独特优势——通过干扰 S-腺苷甲硫氨酸(S-Adenosylmethionine, SAM)依赖的甲基化反应、破坏氧化还原稳态、抑制多胺合成等多种机制,MR 不仅能直接诱导肿瘤细胞周期阻滞和凋亡,还可重塑肿瘤微环境、增强抗肿瘤免疫应答。该文系统总结了 Met 代谢网络在肿瘤发生发展中的调控作用以及 MR 抗肿瘤机制,全面综述了 MR 在多种恶性肿瘤治疗中发挥抗肿瘤效应的研究进展,并深入探讨了 MR 的临床转化前景和优化策略,为开发基于代谢干预的肿瘤精准治疗提供了新视角。

关键词: 肿瘤治疗;甲硫氨酸;甲硫氨酸成瘾;甲硫氨酸限制;S-腺苷甲硫氨酸

中图分类号: Q291

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2025)11-0854-10

引文格式: 高连超,夏超义. 甲硫氨酸限制在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 浙江理工大学学报(自然科学),2025,53(6):854-863.

Reference Format: GAO Lianchao, XIA Chaoyi. Advances in methionine restriction for cancer therapy[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2025, 53(6): 854-863.

Advances in methionine restriction for cancer therapy

GAO Lianchao, XIA Chaoyi

(College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Methionine (Met), an essential amino acid, serves not only as a fundamental building block for protein biosynthesis but also as a critical node regulating cellular metabolic networks. Recent studies have revealed that various malignancies exhibit a distinct "methionine addiction" phenotype. This metabolic dependency arises from the aberrant demand and survival mechanisms of cancer cells for Met and its downstream metabolites. Consequently, methionine restriction (MR) has emerged as a promising therapeutic strategy in oncology. MR exerts its anti-tumor effects through multiple mechanisms: by disrupting S-adenosylmethionine (SAM)-dependent methylation reactions, impairing redox homeostasis, and suppressing polyamine synthesis. Notably, MR not only directly induces tumor cell cycle arrest and apoptosis but also remodels the tumor microenvironment and enhances anti-tumor immune responses. This review systematically summarizes the regulatory role of the Met metabolic pathway in tumor pathogenesis and the anti-tumor mechanisms of MR. It comprehensively reviews the latest research advances on the anti-tumor efficacy of MR in the treatment of various malignancies. Furthermore, it conducts an in-depth discussion on the clinical translation prospects and optimization strategies for MR-based therapies. The aim is to offer novel perspectives for developing metabolism-intervention-based precision cancer treatments.

Key words: cancer treatment; methionine; methionine addiction; methionine restriction; S-adenosylmethionine

收稿日期: 2025-06-08 网络出版日期: 2025-09-17

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LD22H310004)

作者简介: 高连超(1996—),男,云南曲靖人,硕士研究生,主要从事细胞生物学与分子生物学方面的研究。

通信作者: 夏超义, E-mail: xiacy834@zstu.edu.cn

0 引言

癌症作为人类难治性疾病之一,其发病率和病死率居高不下,给人类健康带来了严峻挑战^[1]。目前临床上常用的癌症治疗手段包括手术切除、化学治疗和放射治疗等,但这些常规疗法在治疗效果和毒副作用控制方面仍存在显著局限性。随着肿瘤生物学研究的深入,探索新型治疗策略已成为当前肿瘤学领域的重要研究方向^[2]。近年来,基于代谢调控的靶向治疗策略备受关注,其中针对特定营养素的饮食干预策略,因其独特的抗肿瘤机制和良好的安全性,展现出广阔的临床应用前景^[3]。在此背景下,甲硫氨酸限制(Methionine restriction, MR)作为一种新兴的抗癌策略,通过饮食或代谢干预手段显著降低甲硫氨酸(Methionine, Met)摄入量或利用度,以达到抑制肿瘤生长或提高肿瘤治疗效果的目的,在癌症治疗中显示出广阔的应用前景^[4-5]。

Met作为一种人体必需氨基酸,在蛋白质生物合成与组织修复、甲基化反应与代谢调控以及抗氧化与细胞保护等多种生理过程中充当关键角色^[6-8]。值得注意的是,与正常细胞相比,肿瘤细胞通常表现出异常的Met代谢,异常的Met代谢为肿瘤细胞快速增殖和恶性进展提供了物质基础^[9]。多种恶性肿瘤细胞对外源性Met具有显著依赖性^[10-12],这一代谢弱点为开发靶向Met的限制性治疗策略提供了理论依据。MR在肿瘤治疗中的应用可追溯至20世纪中期,早期的动物实验证实了低甲硫氨酸饮食能够显著抑制肿瘤生长^[13-14]。近年来,随着代谢组学技术的发展和与肿瘤微环境认识的深入,MR的抗肿瘤价值备受关注。现有研究表明,MR可通过多种机制发挥抗肿瘤效应,包括但不限于:干扰肿瘤细胞甲硫氨酸代谢、调控表观遗传修饰、抑制肿瘤增殖以及增强抗肿瘤免疫应答等^[9,15-17]。本文对Met的代谢特征和MR的抗肿瘤机制以及在几种恶性肿瘤治疗中的应用研究展开综述,旨在为基于MR的肿瘤治疗策略提供理论依据。

1 甲硫氨酸限制诱导的代谢改变及抗肿瘤机制

1.1 基于甲硫氨酸循环的代谢紊乱

甲硫氨酸循环(Methionine cycle)是细胞内Met代谢的核心环节。在肿瘤细胞中,MR通过阻断甲硫氨酸循环引发代谢紊乱,抑制了细胞主要的

甲基供体S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)的合成和Met的再生,并引起细胞的多胺合成代谢障碍、蛋白质合成稳态失衡、甲基化修饰介导的表观遗传失调以及细胞氧化还原失衡,发挥抗肿瘤效应。甲硫氨酸循环始于细胞外Met, Met的摄取主要通过溶质载体超家族(Solute carrier family, SLC)的转运蛋白介导,如SLC7A5和SLC43A2^[18];进入细胞后,甲硫氨酸在ATP供能条件下,经甲硫氨酸腺苷转移酶(Methionine adenosyltransferase, MAT)催化,转化为SAM^[19]。

作为生物体内最主要的甲基供体,SAM在甲基转移酶(Methyltransferases, MTs)的催化下,将其甲基基团转移至DNA、RNA及蛋白质等底物,参与表观遗传调控、信号转导及代谢适应等关键生物学过程。这些生物学过程是肿瘤细胞快速增殖、生长以及肿瘤发生发展的前提,也是MR抗肿瘤的潜在突破口。SAM经甲基化反应脱甲基后转化为S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH),后者作为甲基化反应最主要的副产物,在腺苷同型半胱氨酸酶(S-adenosylhomocysteine hydrolase, SAHH)的作用下进一步水解为同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)^[20]。Hcy在维生素B12(钴胺素)依赖的甲硫氨酸合成酶(Methionine synthase, MTR)催化下,可接受5-甲基四氢叶酸(5-methyltetrahydrofolate, 5-MTHF)提供的甲基,重新生成甲硫氨酸,维持SAM的持续供应,而5-MTHF由5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-Methylenetetrahydrofolate, 5,10-CH₂-THF)通过甲基四氢叶酸还原酶(Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)催化反应合成^[21];除了再生Met外,多余的Hcy在胱硫醚β-合成酶(Cystathionine β-synthase, CBS)的催化下缩合生成胱硫醚(Cystathionine),进入转硫途径^[22](见图1)。在胱硫醚γ-裂解酶(Cystathionine γ-lyase, CSE)催化下,胱硫醚进一步转化生成半胱氨酸(Cysteine);半胱氨酸在γ-谷氨酰半胱氨酸连接酶(Glutamate-cysteine ligase, GCL)的催化下合成γ-谷氨酰半胱氨酸(γ-Glutamylcysteine, γ-GC),并进一步由谷胱甘肽合成酶(Glutathione synthetase, GSS)催化合成谷胱甘肽(GSH)^[22-23]。MR靶向甲硫氨酸循环诱导细胞代谢紊乱的同时也会通过转硫途径干扰GSH的合成,导致肿瘤细胞氧化还原稳态失衡,最近研究表明氧化还原失衡在肿瘤细胞衰老、死亡和免疫调控中发挥重要作用^[24]。

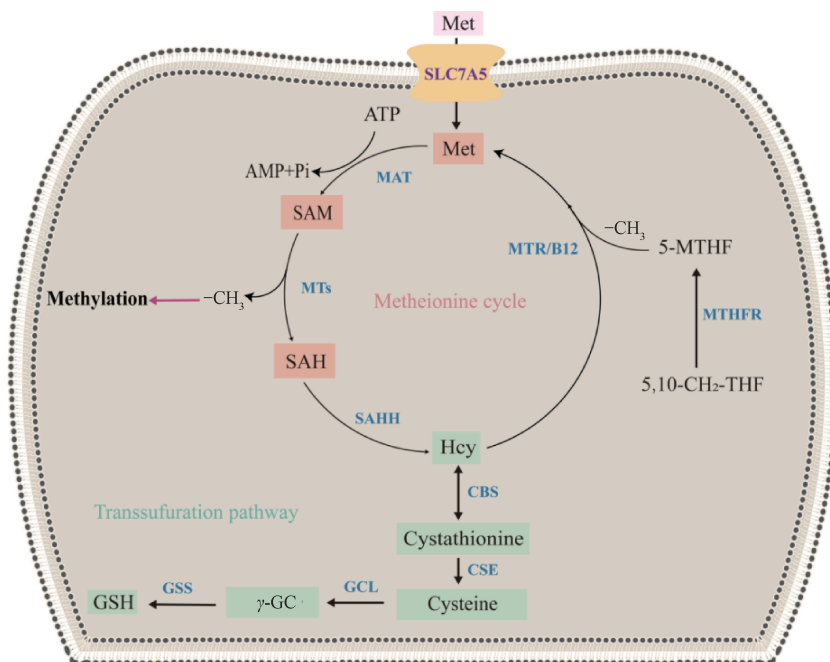


图1 甲硫氨酸循环和转硫途径示意图

1.2 多胺合成障碍

多胺(Polyamines)是一类带正电荷的小分子有机化合物,包括腐胺(Putrescine)、亚精胺(Spermidine)和精胺(Spermine),在细胞增殖、分化、凋亡抵抗及基因表达调控中发挥关键作用^[25]。在哺乳动物细胞中,多胺的合成主要由精氨酸(Arginine)通过精氨酸酶(Arginase, ARG)-鸟氨酸脱羧酶(Ornithine decarboxylase, ODC)途径和精胺酶(Agmatinase, AGMAT)途径合成腐胺,再由腐胺转化为其他多胺^[26]。ARG-ODC途径是细胞最主要的腐胺合成途径,精氨酸在ARG的催化下水解为鸟氨酸(Ornithine)和尿素(Urea),鸟氨酸在ODC的催化下分解为腐胺和CO₂^[26]。精氨酸也可以通过精氨酸脱羧酶(Arginine decarboxylase, ADC)催化生成中间体胍丁胺(Agmatine),再由AGMAT催化水解为腐胺和尿素,该途径在部分组织(如神经、肾脏)中作为补充^[26]。值得注意的是, Met 代谢与多胺生物合成存在密切关联: SAM 不仅是甲基化反应的核心供体,同时也是多胺合成的必需底物^[27]。Met 由 MAT 催化生成 SAM 后, SAM 可通过 2 条途径参与多胺代谢。SAM 在 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶(S-adenosylmethionine decarboxylase, SAMDC)的催化下脱羧转化为脱羧基 S-腺苷甲硫氨酸(S-Adenosylmethioninamine, dcSAM)作为丙胺基供体,参与多胺的合成;在亚精胺合成酶(Spermidine synthase, SPDS)和精胺合成酶(Spermine synthase, SMS)的催化下, dcSAM 提

供丙胺基团,促使腐胺依次转化为亚精胺和精胺^[28](见图 2)。SAM 也可作为甲基供体, SAM 依赖的甲基化修饰(如组蛋白、DNA 甲基化)可间接调控多胺代谢相关基因(如 ODC 等)的表达,形成正反馈循环^[27]。

在癌症中,常见多胺代谢失调,如 ODC 活性增加使肿瘤细胞内多胺含量升高,促进肿瘤生长^[29-30]。Imada 等^[31]研究表明, mTORC1 信号通路介导的多胺代谢可通过真核生物翻译起始因子 5A (Eukaryotic translation initiation factor 5A, eIF5A)的去羟赖氨酸化增强了蛋白质的翻译,增强肿瘤细胞的增殖。Zhu 等^[32]发现多胺合成代谢增强与癌症细胞的免疫逃逸有关,多胺通过由 p53 信号调节的胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶(Thymine DNA glycosylase, TDG)介导的 DNA 去甲基化增强肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAM)的肿瘤前极化,抑制 CD8+T 细胞的抗肿瘤活性^[32]。

MR 是一种间接靶向多胺代谢途径的抗肿瘤策略,目前,靶向多胺代谢的策略已经展现了良好的抗癌潜力。Holbert 等^[33]报道了 α-二氟甲基鸟氨酸(α-difluoromethylornithine, DFMO)是一种 ODC 的抑制剂,能够抑制多胺的合成。在高危神经母细胞瘤中,多胺合成阻断使细胞代谢和增殖能力下降,生长停滞、加速衰老,失去继续生长分裂的能力; DFMO 还能调节 LIN28/LET7 通路,减少神经球形形成,降低肿瘤复发和转移的风险^[33-34]。Zhu 等^[35]

通过设计一种基于铜、白皮杉醇和透明质酸的多功能纳米材料靶向多胺代谢, 该材料通过协同抑制细胞内多胺合成、增强多胺消耗以及减少多胺摄取, 可实现细胞内多胺的全面耗竭。多胺耗竭引起线粒体功能障碍, 引发毒性蛋白聚集并触发铜死亡; 此外, 多胺耗竭还通过激活 Caspase-1/GSDMD 通路以及促进焦亡执行蛋白 GSDMD(gasdermin D) 的 S-棕榈酰化修饰, 显著增强细胞焦亡。焦亡和铜死亡的加剧有助于重塑免疫抑制肿瘤微环境, 激活抗肿瘤免疫反应, 最终有效抑制肿瘤生长和转移^[35]。多胺代谢的活跃状态与肿瘤细胞在极端酸性环境中存活有关^[36], 这提示 MR 或可通过抑制多胺合成克服肿瘤耐药, 治疗效果差等问题。

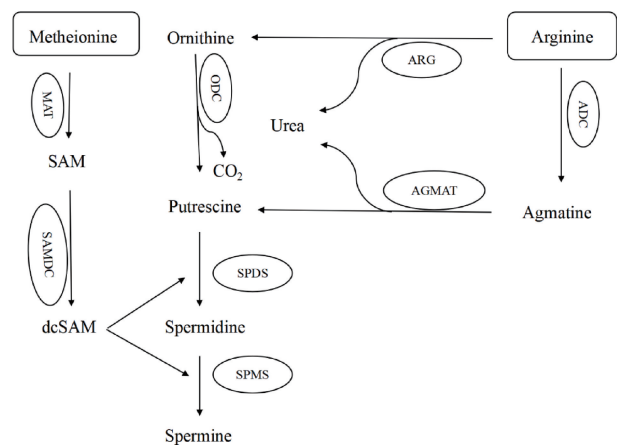


图 2 多胺合成示意图

1.3 蛋白质合成稳态失衡

Met 作为蛋白质合成的必需氨基酸, 在细胞生物学过程中扮演着不可替代的角色, 其独特的分子特性使其成为理解癌症代谢重编程的重要切入点^[12]。作为蛋白质合成的起始氨基酸, Met 在翻译起始过程中具有特殊地位。在肿瘤细胞中, 所有蛋白质合成的起始都依赖于起始甲硫氨酰起始转运 RNA (Methionyl-initiator transfer RNA, Met-tRNA_i), 蛋白质的高效合成是肿瘤细胞得以快速增殖、生长的前提。MR 引发细胞从外摄取的 Met 供应不足导致 Met 耗竭和蛋白质合成稳态失衡进一步抑制肿瘤发展^[37], 并且 MR 直接减少细胞内 Met-tRNA_i 的丰度, 阻碍翻译起始复合物的形成。MR 显著降低肝脏和骨骼肌的蛋白质合成率, Met 缺乏激活氨基酸应激感应激酶真核翻译起始因子 2- α 激酶 4 (Eukaryotic translation initiation factor 2- α kinase 4, GCN2), 通过磷酸化 eIF2 α , 抑制蛋白质翻译合成启动。MR 对蛋白质合成的抑制不完全依赖 GCN2^[38-40], 提示存在其他调控路径。值

得注意的是, MR 对肿瘤细胞的蛋白质合成可能产生全局性的抑制, 其在不同的抗肿瘤机制中的具体作用有待进一步研究。

1.4 甲基化修饰介导的表观遗传失调

甲基化修饰 (Methylation) 是一种广泛存在于生物系统中的关键表观遗传调控机制, 其通过 MTs 的催化作用, 在特定生物大分子 (包括 DNA、RNA 以及组蛋白等蛋白质) 的特定原子上共价添加甲基基团 ($-\text{CH}_3$), 动态调控其结构稳定性、功能活性以及与其他分子的相互作用^[41]。甲基化反应与肿瘤的发生发展密切相关, 几乎在所有的癌症中都表现出了异常的甲基化反应^[42]。Met 通过甲硫氨酸循环参与甲基化调控: 在 MAT 催化下, Met 与 ATP 反应生成 SAM, 后者作为活性甲基供体, 经 MTs (如 DNMT、HAT/HDAC 等) 将甲基 ($-\text{CH}_3$) 转移至 DNA、组蛋白或非组蛋白底物^[43]; SAM 释放甲基后转化为 SAH, 进一步水解为 Hcy。Hcy 可通过依赖叶酸循环的再甲基化途径和转硫途径生成半胱氨酸再生 Met (见图 1)。这一循环维持了甲基供体的动态平衡, SAM/SAH 比率是甲基化能力的关键指标^[43]; 在 MR 干预条件下, 甲硫氨酸循环阻滞, 甲基供体 SAM 合成受限, 甲基化反应被抑制, 甲基化修饰介导的表观遗传失调。

甲基化修饰介导的表观遗传失调是 MR 的重要抗肿瘤机制。MR 引发 DNA 的全局低甲基化, 这将有助于抵抗肿瘤的发生。具体而言, DNA 高甲基化通常与抑癌基因的失活有关, DNA 低甲基化则可能导致原癌基因激活, 增加染色体不稳定性, 促进细胞恶变^[44]。在 MR 的条件下, SAH 积累会促使特定的基因 (如抑癌基因) 去甲基化而激活, 如: 使用 DNA 甲基转移酶抑制剂和去甲基药物等方法抑制 DNA 甲基化, 可通过逆转抑癌基因沉默、增强肿瘤细胞的免疫原性和调控免疫抑制性肿瘤微环境等途径发挥抗肿瘤功效^[44-46]。MR 诱导的组蛋白甲基化重编程在抑制肿瘤的进展中发挥重要作用, MR 显著降低 H3K4me3 水平, 抑制促癌基因转录; MR 降低 H3K27me3 也可阻断肿瘤恶性转化^[47]。

抗肿瘤免疫增强是 MR 的重要抗肿瘤机制, MR 可通过改变免疫检查点转录物的 m⁶A 甲基化促进抗肿瘤免疫^[48]。通过局部耗竭 Met 抑制 YTH 结构域家族蛋白 1 (YTH N6-methyladenosine RNA-binding protein 1, YTHDF1) 介导的 m⁶A 甲基化, MR 能够增强小鼠肿瘤内免疫细胞浸润和分化, 延长小鼠的存活时间^[49]。MR 可通过影响环鸟

苷酸-腺苷酸合成酶(Cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)甲基化,增强 cGAS 调控的抗肿瘤免疫应答,实现对放疗和免疫治疗的增效^[15]。MR 还可通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione peroxidase 4, GPX4)促进肿瘤细胞铁死亡,铁死亡是一种铁离子依赖的由脂质过氧化物驱动调节性细胞死亡方式,在肿瘤治疗中被广泛研究,GPX4 是其调控核心^[50]。MR 对甲基化反应的全局性调控,甲基化反应广泛在各种生物学过程中发挥作用,MR 对于大多数的肿瘤发生机制和抗肿瘤机制存在潜在的调控关系,但 MR 在不同机制中的具体表现有待研究。

1.5 氧化还原平衡

Met 代谢与细胞氧化还原稳态的调控存在密切的分子联系,这一相互作用在肿瘤生物学中具有特殊重要性。作为 Hcy 合成的前体物质,Met 通过转硫途径为 GSH 生成提供半胱氨酸(见图 1),维持细胞内主要的抗氧化防御系统^[13,51]。在恶性肿瘤中,Met 代谢的重编程会显著影响 GSH 的生物合成,改变细胞对 ROS 的清除能力。Met 代谢通过多种机制参与氧化还原稳态的维持:直接抗氧化调控机制,通过合成 GSH 清除 ROS;表观遗传调控机制,SAM 依赖的 DNA 甲基化可影响抗氧化酶(如 SOD、CAT 等)的表达^[53];Met 缺乏引发的全局蛋白质合成障碍也可能影响细胞的氧化还原稳态调控。MR 促使肿瘤细胞内 GSH 水平下降,使其对 ROS 诱发的铁死亡(Ferroptosis)敏感性显著增加^[51-52]。值得注意的是,MR 也可以直接通过对甲基化修饰的抑制,破坏细胞氧化还原平衡而引起肿瘤细胞铁死亡^[50]。Met 在胱氨酸剥夺诱导的铁死亡中发挥关键作用,在较短时间内的 MR 处理能够协同抑制 GSH,长时间的剥夺 Met 则会逆转胱氨酸剥夺引发的 GSH 下降,诱导肿瘤细胞产生铁死亡抵抗^[16,52]。

2 甲硫氨酸限制与癌症治疗

MR 作为一种新兴的癌症治疗策略,近年来在基础研究和临床应用中展现出显著的潜力。Met 是细胞合成蛋白质和维持正常生理功能所必需的氨基酸,癌细胞对 Met 的需求显著高于正常细胞,这为 MR 治疗癌症提供了理论基础^[12]。在临床应用方面,MR 作为一种辅助治疗手段,可与传统化疗、放疗或免疫治疗联合使用,以提高治疗效果并减少副作用^[54]。目前 MR 的多种抗癌机制热点被广泛研

究(见图 3),MR 疗法的应用在白血病、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌等多种癌症中取得进展。

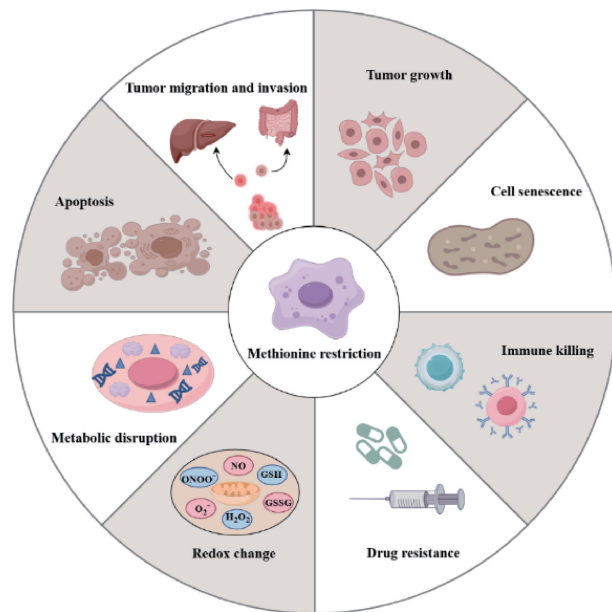


图 3 靶向甲硫氨酸代谢的抗癌研究热点示意图

2.1 白血病

白血病是一类由造血干细胞恶性转化所致的造血系统恶性肿瘤,其发病机制涉及遗传突变、环境暴露及免疫调控异常等多因素交互作用^[55]。近年来,靶向治疗等新型策略取得进展,但联合化疗仍是急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)的主要治疗手段^[56-57],化疗在白血病治疗过程中存在着极其严重的耐药和复发风险,限制了其长期疗效。值得注意的是,白血病细胞表现出独特的 Met 代谢依赖性——其增殖生存高度依赖于 Met 循环通路,该特性使 MR 疗法成为克服传统治疗瓶颈的潜在策略,通过靶向 Met 代谢通路可能成为突破传统治疗瓶颈的新方向。研究表明,MR 与化疗或靶向药物联用可产生协同抗肿瘤效应,其通过调控 SAM 水平及破坏表观遗传稳态,增强白血病细胞对治疗的敏感性^[58]。

MR 可显著抑制 AML 细胞的克隆形成能力并诱导铁死亡^[59]。在体外研究中,MR 显著抑制了 AML 细胞的增殖和存活,Cunningham 等^[60]利用 CRISPR/Cas9 技术敲除 AML 细胞中的胱硫醚- γ -裂解酶(Cystathionine γ -lyase, CGL),CGL 缺失使得 AML 细胞无法从 Met 合成半胱氨酸,必须从外部环境中摄取半胱氨酸以维持生存,并且 MR 能够通过 GSH 的耗竭增加细胞内 ROS 水平,最终诱导细胞死亡^[64]。Cunningham 等^[61]进一步探讨了

MR 对 AML 细胞代谢的影响,发现 MR 能够显著抑制 AML 细胞的氧化磷酸化,影响其能量代谢。MR 能够增强 AML 细胞对化疗药物的敏感性,当与奥沙利铂(Oxaliplatin, OXA)联合使用时,能够显著提高治疗效果^[62]。这些研究表明,MR 不仅能够直接抑制 AML 细胞的生长和存活^[62-63],还能够通过多种机制增强现有手段的治疗效果,为白血病的综合治疗提供了新的思路。

2.2 结直肠癌

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是全球重大公共卫生负担,其年轻化发病趋势及病死率持续攀升引发广泛关注。CRC 诊疗技术取得显著进展,仍面临多重挑战:包括遗传风险因素的精准识别、筛查技术普及性与准确性的提升以及全身性药物治疗与局部干预策略的系统整合^[64-65]。MR 可通过重塑肿瘤微环境及诱导癌细胞内质网应激,成为 CRC 治疗的潜在代谢干预策略,MR 在多项研究中被证明有助于 CRC 的治疗^[66]。Nicken 等^[67]使用 BALB/c 3T3 细胞转化测定来研究 Met 和叶酸是否能影响用 3-甲基胆蒎(3-Methylchrysen, 3-MC)处理后的小鼠成纤维细胞的恶性转化(3-MC 为已知的肿瘤引发剂),发现 MR 能够抑制肿瘤病灶产生,小鼠成纤维细胞的恶性转化受 Met 水平的影响,MR 有效减缓了癌症恶化的速度^[67]。Yue 等^[68]通过体外细胞实验和动物模型研究发现,限制含硫氨基酸(包括 Met)摄入可增强免疫治疗效果。研究人员使用含硫氨基酸限制饮食处理小鼠,发现该饮食方式能抑制调节性 T 细胞(Treg)分化,增加细胞毒性 T 细胞(CD8⁺T)浸润,提高肿瘤中 CD8⁺T 细胞与 Treg 细胞的比例,增强对肿瘤细胞的免疫杀伤作用;MR 的饮食方式还能抑制 CRC 细胞的生长,并与 PD-L1 抑制剂产生协同效应,显著提高了治疗效果^[68]。Fang 等^[15]研究发现,对肿瘤细胞进行短时 Met 剥夺或靶向干预 SUV39H1,降低 cGAS 甲基化修饰促进其染色质解离进入细胞质,可增强抗肿瘤免疫应答,实现对 CRC 放疗和免疫治疗的增效^[15]。这些研究结果表明,MR 作为一种营养干预策略,可能成为 CRC 治疗的新方向,为临床治疗提供了新的思路。

2.3 乳腺癌

乳腺癌是全球女性中发病率最高的癌症,也是全球女性癌症相关死亡的首要原因之一^[1]。近年来,随着公众健康意识提升和诊疗技术革新,乳腺癌的早期预防、分子分型诊断及精准治疗领域取得显

著进展,多种基于循证医学的新型治疗策略相继应用于临床。其中,MR 疗法作为新兴治疗策略,在乳腺癌基础研究向临床转化取得重要突破^[69-70]。在乳腺癌,特别是三阴性乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)中,MR 能够通过多种机制抑制乳腺癌细胞增殖,显示出巨大的治疗潜力^[71]。Liu 等^[72]研究发现,在雌激素受体结合蛋白(Estrogen receptor-binding site young protein, EMSY)扩增的 TNBC 患者中,Met 剥夺可特异性清除肿瘤干细胞(ALDH⁺细胞),并与多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP)抑制剂(如奥拉帕尼)协同抑制肿瘤生长。目前“MR 饮食+奥拉帕尼”的联合治疗方案取得良好的实验效果,并已推进至临床的患者筛选和方案优化阶段^[76]。MR 还可以通过干扰表观遗传调控、氧化还原平衡和自噬等关键途径,破坏肿瘤细胞的代谢平衡^[71]。在动物模型中,MR 显著抑制了肿瘤的生长,并延长了预后的生存时间^[73];有临床前研究表明,MR 能够增强标准治疗(如化疗和放疗)的效果。Malin 等^[74]在 TNBC 中证明,MR 通过诱导硫氧还蛋白还原酶(Thioredoxin reductase, TXNRD)的表达,暴露了肿瘤细胞的氧化还原脆弱性。这种代谢重编程不仅抑制了肿瘤细胞的生长,还增强了免疫治疗药物的效果。MR 在乳腺癌治疗的临床试验中也显示出良好的应用前景,早期临床试验表明,MR 与传统治疗手段联合使用时,能够提高肿瘤对化疗和放疗的敏感性^[75]。MR 作为一种补充治疗策略,适用于对传统治疗耐药的肿瘤^[74,76]。但 MR 在乳腺癌治疗中的应用仍面临一些挑战,如何优化 MR 的实施方案以及如何确定最适合接受这种治疗的患者群体是当前亟待研究的问题,大规模临床试验对于评估 MR 在不同癌症类型中的疗效和安全性至关重要^[71,75]。

2.4 前列腺癌

前列腺癌(Prostate cancer, PCa)是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,其发病率居全球男性恶性肿瘤第 2 位。根治性前列腺切除术(Radical prostatectomy, RP)是局限性 PCa 的标准治疗方式之一^[77]。晚期 PCa 患者的死亡率仍显著较高,已知的主要危险因素包括年龄增长、非洲裔种族以及家族遗传倾向等^[78-79]。PCa 的发病机制尚未完全阐明,其治疗策略仍需进一步探索。近年研究发现,肿瘤代谢重编程在 PCa 的发生发展中起关键调控作用,特别是 Met 代谢的异常与 PCa 的恶性进展显著

相关^[80]。PCa 细胞表现出显著的 Met 依赖性(即 Hoffman 效应)^[81],中断外源性 Met 的摄入有助于减缓 PCa 的发展。在动物实验中,低 Met 饮食联合放疗或化疗可显著抑制前列腺癌移植瘤的生长,并延长荷瘤小鼠的生存期^[82]。MR 也为去势抵抗性前列腺癌(Castration-resistant prostate cancer, CRPC)的治疗带来新的希望,在 CRPC 中,肝脏激酶 B1(Liver kinase B1, LKB1)通路失活使肿瘤细胞发生谱系可塑性改变,引起整体 DNA 低甲基化,通过药理学抑制 Ten-eleven 易位酶或补充 SAM 可有效抑制雄激素受体(Androgen receptor, AR)非依赖性前列腺癌的生长,为前列腺癌治疗提供了新的潜在策略^[83]。

在转化医学研究中,针对 PCa 患者的 MR 临床试验尚处于早期阶段,但已有研究探索了 MR 与传统疗法的联合应用潜力,如 Cacciatore 等^[84]在转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)中发现,MR 可能通过降低 AR 信号通路的活性,增强新型内分泌治疗药物的疗效。基于 Met 代谢酶(如胱硫醚- γ -裂解酶)的靶向药物也在开发中,其通过降解 Met 代谢酶以抑制肿瘤代谢,从而协同治疗 PCa^[85]。MR 在 PCa 治疗中具有重要的潜在应用价值,未来的研究将进一步深入探讨 Met 代谢与 PCa 之间的联系,为 PCa 的诊断和治疗提供更多的创新思路和方法^[86]。

3 总结与展望

恶性肿瘤因其高发病率、复杂发病机制及治疗抵抗性,构成全球重大健康威胁。Met 作为必需氨基酸,在肿瘤代谢重编程中发挥核心作用——癌细胞呈现独特的“甲硫氨酸成瘾性”,使 MR 疗法成为具潜力的抗肿瘤策略。基础研究表明,MR 能够通过干扰 Met 依赖性的代谢循环、多胺合成、蛋白质合成、SAM 依赖性的甲基化反应和细胞氧化还原平衡等多种机制抑制肿瘤细胞生长、增殖和恶性转化。MR 还通过诱导细胞凋亡、铁死亡以及提高免疫浸润等方式在肿瘤联合治疗以及克服耐药等方面效果显著^[13]。在动物模型和临床试验中,MR 与传统治疗手段联合使用时,都显著提高了肿瘤对化疗和放疗的敏感性。

MR 在癌症治疗中展现出良好的前景,但仍面临一些挑战,后续研究需要优化 MR 的方案,以确保患者能够长期耐受并达到治疗效果。如何筛选出最适合接受 MR 治疗的患者群体,也是未来研究的重点。MR 对正常组织的影响也需要进一步评估,

以确保治疗的安全性。

未来研究应聚焦于以下方向:a)深入解析 MR 的抗肿瘤机制,需整合代谢组学、基因组学、蛋白质组学等多组学技术,系统阐明 MR 对肿瘤细胞代谢重编程及关键信号通路的调控,为个性化治疗奠定理论基础。不同类型肿瘤的特性和不同肿瘤细胞对 Met 代谢相关基因的偏好和调控特性以及对 MR 的响应机制存在差异,而这些差异是针对不同肿瘤类型进行精准化、个性化 MR 干预的前提。b)优化 MR 干预策略,对于现有的 Met 剥夺和限制饮食方案,需细致评估并优化膳食方案(如 MR 配方)、限制强度、干预时机与周期等关键参数,以提升患者耐受性及治疗效能,并探索潜在的药理学模拟策略;还应广泛探索更高效的饮食或 Met 剥夺的替代方案,如直接靶向 Met 代谢、多胺合成、转硫通路或 SAM 供甲基等精细过程,以开发更精准高效的 MR 干预策略。c)推进大样本、多中心临床试验,重点评估 MR 在不同癌种中的疗效与安全性,其与常规化疗、放疗或靶向治疗联用的协同效应。d)探究 MR 对肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)的重塑作用,特别是其对免疫细胞浸润、功能状态及免疫检查点表达的影响,为开发基于 MR 的免疫治疗联合策略提供依据。

综上所述,MR 作为一种代谢干预策略,在癌症治疗中展现出广阔的应用前景。通过靶向肿瘤细胞的代谢脆弱性,MR 不仅能够抑制肿瘤生长,还能增强传统疗法的效果。未来的研究应进一步探索 MR 的机制,优化治疗方案,并开展大规模临床试验,以推动这一策略在癌症治疗中的广泛应用。

参考文献:

- [1] Siegel R L, Kratzer T B, Giaquinto A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2025, 75(1): 10-45.
- [2] Debela D T, Muzazu S G, Heraro K D, et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives[J]. SAGE Open Medicine, 2021, 9: 20503121211034366.
- [3] Martínez-Garay C, Djouder N. Dietary interventions and precision nutrition in cancer therapy[J]. Trends in Molecular Medicine, 2023, 29(7): 489-511.
- [4] Chaturvedi S, Hoffman R M, Bertino J R. Exploiting methionine restriction for cancer treatment[J]. Biochemical Pharmacology, 2018, 154: 170-173.
- [5] Cellarier E, Durando X, Vasson M P, et al. Methionine dependency and cancer treatment [J]. Cancer Treatment

- Reviews, 2003, 29(6): 489-499.
- [6] Zhang N. Role of methionine on epigenetic modification of DNA methylation and gene expression in animals [J]. *Animal Nutrition* 2018, 4(1): 11-16.
- [7] Husna A U, Wang N, Cobbold S A, et al. Methionine biosynthesis and transport are functionally redundant for the growth and virulence of *Salmonella Typhimurium*[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(24): 9506-9519.
- [8] Espe M, Adam A C, Saito T, et al. Methionine: An indispensable amino acid in cellular metabolism and health of atlantic salmon[J]. *Aquaculture Nutrition*, 2023, 2023 (1): 5706177.
- [9] Lien E C, Ghisolfi L, Geck R C, et al. Oncogenic PI3K promotes methionine dependency in breast cancer cells through the cystine-glutamate antiporter xCT [J]. *Science Signaling*, 2017, 10(510): eaa06604.
- [10] Lauinger L, Kaiser P. Sensing and signaling of methionine metabolism[J]. *Metabolites*, 2021, 11(2): 83.
- [11] Kaiser P. Methionine dependence of cancer[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 568.
- [12] Guo H Y, Herrera H, Groce A, et al. Expression of the biochemical defect of methionine dependence in fresh patient tumors in primary histoculture[J]. *Cancer Research*, 1993, 53 (11): 2479-2483.
- [13] Wanders D, Hobson K, Ji X. Methionine restriction and cancer biology[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 684.
- [14] Tan Y, Zavala J, Xu M, et al. Serum methionine depletion without side effects by methioninase in metastatic breast cancer patients[J]. *Anticancer Research*, 1996, 16(6C): 3937-3942.
- [15] Fang L, Hao Y, Yu H, et al. Methionine restriction promotes cGAS activation and chromatin untethering through demethylation to enhance antitumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(6): 1118-1133.
- [16] Xue Y, Lu F, Chang Z, et al. Intermittent dietary methionine deprivation facilitates tumoral ferroptosis and synergizes with checkpoint blockade[J]. *Nature Communications*, 2023, 14 (1): 4758.
- [17] Cheng H, Qiu Y, Xu Y, et al. Extracellular acidosis restricts one-carbon metabolism and preserves T cell stemness [J]. *Nature Metabolism*, 2023, 5(2): 314-330.
- [18] Yahyaoui R, Pérez-Frias J. Amino acid transport defects in human inherited metabolic disorders[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 21(1): 119.
- [19] González B, Pajares M A, Hermoso J A, et al. Crystal structures of methionine adenosyltransferase complexed with substrates and products reveal the methionine-ATP recognition and give insights into the catalytic mechanism[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2003, 331(2): 407-416.
- [20] Chiang P K, Gordon R K, Tal J, et al. S-Adenosylmethionine and methylation[J]. *FASEB Journal*, 1996, 10(4): 471-480.
- [21] Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy[J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2020, 253: 312-319.
- [22] Zhang H-F, Klein Geltink R I, Parker S J, et al. Transsulfuration, minor player or crucial for cysteine homeostasis in cancer[J]. *Trends in Cell Biology*, 2022, 32 (9): 800-814.
- [23] Zaric B L, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, 26(16): 2948-2961.
- [24] Glorieux C, Liu S, Trachootham D, et al. Targeting ROS in cancer: Rationale and strategies[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2024, 23(8): 583-606.
- [25] Bae D H, Lane D J R, Jansson P J, et al. The old and new biochemistry of polyamines [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2018, 1862(9): 2053-2068.
- [26] Niu F, Yu Y, Li Z, et al. Arginase: An emerging and promising therapeutic target for cancer treatment [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 149: 112840.
- [27] Alvarez-Sanchez M E, Villalpando J L, Quintas-Granados L I, et al. Polyamine transport and synthesis in *trichomonas vaginalis*: Potential therapeutic targets [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23(23): 3359-3366.
- [28] Pegg A E. Functions of polyamines in mammals[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(29): 14904-14912.
- [29] Soda K, Dobashi Y, Kano Y, et al. Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice [J]. *Experimental Gerontology*, 2009, 44(11): 727-732.
- [30] Kalač P. Health effects and occurrence of dietary polyamines: A review for the period 2005-mid 2013[J]. *Food Chemistry*, 2014, 161: 27-39.
- [31] Imada S, Khawaled S, Shin H, et al. Short-term post-fast refeeding enhances intestinal stemness via polyamines [J]. *Nature*, 2024, 633(8031): 895-904.
- [32] Zhu Y, Zhou Z, Du X, et al. Cancer cell-derived arginine fuels polyamine biosynthesis in tumor-associated macrophages to promote immune evasion[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(6): 1045-1060.
- [33] Holbert C E, Casero R A, Stewart T M. Polyamines: The pivotal amines in influencing the tumor microenvironment[J]. *Discover Oncology*, 2024, 15(1): 173.
- [34] Schramm J, Sholler C, Menachery L, et al. Polyamine inhibition with DFMO: Shifting the paradigm in neuroblastoma therapy[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2025, 14(4): 1068.
- [35] Zhu G, Xie Y, Wang J, et al. Multifunctional copper-phenolic nanopills achieve comprehensive polyamines depletion to provoke enhanced pyroptosis and cuproptosis for cancer immunotherapy [J]. *Advanced Materials* 2024, 36 (45): 2409066.
- [36] Murthy D, Attri K S, Shukla S K, et al. Cancer-associated fibroblast-derived acetate promotes pancreatic cancer development by altering polyamine metabolism via the ACS2-SP1-SAT1 axis[J]. *Nature Cell Biology*, 2024, 26(4): 613-

- 627.
- [37] Pasamontes A, Garcia-Vallve S. Use of a multi-way method to analyze the amino acid composition of a conserved group of orthologous proteins in prokaryotes[J]. *BMC Bioinformatics*, 2006, 7(1): 257.
- [38] Jonsson W O, Margolies N S, Anthony T G. Dietary sulfur amino acid restriction and the integrated stress response: Mechanistic insights[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1349.
- [39] Pettit A P, Jonsson W O, Bargoud A R, et al. Dietary methionine restriction regulates liver protein synthesis and gene expression independently of eukaryotic initiation factor 2 phosphorylation in mice[J]. *Journal of Nutrition*, 2017, 147(6): 1031-1040.
- [40] Nichenametla S N, Mattocks D A L, Malloy V L, et al. Sulfur amino acid restriction-induced changes in redox-sensitive proteins are associated with slow protein synthesis rates[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018, 1418(1): 80-94.
- [41] Dai X, Ren T, Zhang Y, et al. Methylation multiplicity and its clinical values in cancer[J]. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2021, 23: e2.
- [42] Klutstein M, Nejman D, Greenfield R, et al. DNA methylation in cancer and aging[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(12): 3446-3450.
- [43] Tassinari V, Jia W, Chen W L, et al. The methionine cycle and its cancer implications[J]. *Oncogene*, 2024, 43(48): 3483-3488.
- [44] Deshmukh M G, Brooks V T, Roy S F, et al. DNA methylation in melanoma immunotherapy: Mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Clinical Epigenetics*, 2025, 17(1): 71.
- [45] Fu Y, Zhang X, Liu X, et al. The DNMT1-PAS1-PH20 axis drives breast cancer growth and metastasis [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 81.
- [46] Meng C, Lin K, Shi W, et al. Histone methyltransferase ASH1L primes metastases and metabolic reprogramming of macrophages in the bone niche[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 4681.
- [47] Mentch S J, Mehrmohamadi M, Huang L, et al. Histone methylation dynamics and gene regulation occur through the sensing of one-carbon metabolism[J]. *Cell Metabolism*, 2015, 22(5): 861-873.
- [48] Li T, Tan Y T, Chen Y X, et al. Methionine deficiency facilitates antitumour immunity by altering m⁶A methylation of immune checkpoint transcripts[J]. *Gut*, 2023, 72(3): 501-511.
- [49] Yu A, Fu L, Jing L, et al. Methionine-driven YTHDF1 expression facilitates bladder cancer progression by attenuating RIG-I-modulated immune responses and enhancing the eIF5B-PD-L1 axis[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2025, 32(4): 776-791.
- [50] Fan Y, Wang Y, Dan W, et al. PRMT5-mediated arginine methylation stabilizes GPX4 to suppress ferroptosis in cancer [J]. *Nature Cell Biology*, 2025, 27(4): 641-653.
- [51] Martínez Y, Li X, Liu G, et al. The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases[J]. *Amino Acids*, 2017, 49(12): 2091-2098.
- [52] Xia C, Peng P, Zhang W, et al. Methionine-SAM metabolism-dependent ubiquinone synthesis is crucial for ROS accumulation in ferroptosis induction [J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 8971.
- [53] Sun L, Zhang H, Gao P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer[J]. *Protein & Cell*, 2022, 13(12): 877-919.
- [54] Yamamoto J, Han Q, Simon M, et al. Methionine restriction: Ready for prime time in the cancer clinic? [J]. *Anticancer Research*, 2022, 42(2): 641-644.
- [55] Zhang L, Freeman L E B, Nakamura J, et al. Formaldehyde and leukemia: Epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2010, 51(3): 181-191.
- [56] Juliusson G, Hough R. Leukemia [J]. *Progress in Tumor Research*, 2016, 43: 87-100.
- [57] Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B, et al. The KMT2A recombinome of acute leukemias in 2023[J]. *Leukemia*, 2023, 37(5): 988-1005.
- [58] Du W, Huang Y, Chen X, et al. Discovery of a PROTAC degrader for METTL3-METTL14 complex[J]. *Cell Chemical Biology*, 2024, 31(1): 177-183.
- [59] Yusuf R Z, Saez B, Sharda A, et al. Aldehyde dehydrogenase 3a2 protects AML cells from oxidative death and the synthetic lethality of ferroptosis inducers[J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1303-1316.
- [60] Cunningham A, Oudejans L L, Geugien M, et al. The nonessential amino acid cysteine is required to prevent ferroptosis in acute myeloid leukemia[J]. *Blood Advances*, 2024, 8(1): 56-69.
- [61] Cunningham A, Erdem A, Alshamleh I, et al. Dietary methionine starvation impairs acute myeloid leukemia progression[J]. *Blood*, 2022, 140(19): 2037-2052.
- [62] Forte D, Pellegrino R M, Falvo P, et al. Parallel single-cell metabolic analysis and extracellular vesicle profiling reveal vulnerabilities with prognostic significance in acute myeloid leukemia[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 10878.
- [63] 赫玉杰, 余思熟, 张斌, 等. 甲硫氨酸限制对人急性白血病细胞增殖、周期及凋亡的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(5): 1290-1295.
- [64] Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040 [J]. *Translational Oncology*, 2021, 14(10): 101174.
- [65] Shreenivas A V, Kato S, Hu J, et al. Carcinoma of unknown primary: Molecular tumor board-based therapy[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2022, 72(6): 510-523.
- [66] Monzel A S, Enriquez J A, Picard M. Multifaceted

- mitochondria: Moving mitochondrial science beyond function and dysfunction[J]. *Nature Metabolism*, 2023, 5(4): 546-562.
- [67] Nicken P, Empl M T, Gerhard D, et al. Methionine restriction inhibits chemically-induced malignant transformation in the BALB/c 3T3 cell transformation assay[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 95: 196-202.
- [68] Yue T, Li J, Zhu J, et al. Hydrogen sulfide creates a favorable immune microenvironment for colon cancer [J]. *Cancer Research*, 2023, 83(4): 595-612.
- [69] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2023, 73(1): 17-48.
- [70] Papafragkos I, Verginis P. Salty Treg cells get out of balance [J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35(2): 228-230.
- [71] Shokoohi M, Sedaghatshoar S, Arian H, et al. Genetic advancements in breast cancer treatment: A review [J]. *Discover Oncology*, 2025, 16(1): 127.
- [72] Liu C-C, Chen L, Cai Y-W, et al. Targeting EMSY-mediated methionine metabolism is a potential therapeutic strategy for triple-negative breast cancer[J]. *Cell Reports Medicine*, 2024, 5(2): 101396.
- [73] Strelakova E, Malin D, Rajanala H, et al. Preclinical breast cancer models to investigate metabolic priming by methionine restriction[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2019, 1866: 61-73.
- [74] Malin D, Lee Y, Chepikova O, et al. Methionine restriction exposes a targetable redox vulnerability of triple-negative breast cancer cells by inducing thioredoxin reductase[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2021, 190(3): 373-387.
- [75] Shen G, Liu Z, Wang M, et al. Neoadjuvant apatinib addition to sintilimab and carboplatin-taxane based chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer: The phase 2 NeoSAC trial[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 41.
- [76] Tan Z, Ge C, Feng D, et al. The interleukin-6/signal transducer and activator of transcription-3/cystathionine γ -lyase axis deciphers the transformation between the sensitive and resistant phenotypes of breast cancer cells [J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2021, 49(11): 985-994.
- [77] 瞿旻, 高旭. 2022 年全球及中国前列腺癌流行状况分析[J]. *海军军医大学学报*, 2025, 46(2): 229-233.
- [78] Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, et al. Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches[J]. *Molecules* 2022, 27(17): 5730.
- [79] Johnson J R, Woods-Burnham L, Hooker S E, et al. Genetic Contributions to Prostate Cancer Disparities in Men of West African Descent [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 770500.
- [80] Ahmad F, Cherukuri M K, Choyke P L. Metabolic reprogramming in prostate cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 125(9): 1185-1196.
- [81] Al Hussein Al Awamlh B, Wallis C J D, Penson D F, et al. Functional outcomes after localized prostate cancer treatment [J]. *Journal of the American Medical Association*, 2024, 331(4): 302-317.
- [82] Lu S, Chen G L, Ren C, et al. Methionine restriction selectively targets thymidylate synthase in prostate cancer cells [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 66(5): 791-800.
- [83] Li F, Dai P, Shi H, et al. LKB1 inactivation promotes epigenetic remodeling-induced lineage plasticity and antiandrogen resistance in prostate cancer[J]. *Cell Research*, 2025, 35(1): 59-71.
- [84] Cacciatore A, Shinde D, Musumeci C, et al. Epigenome-wide impact of MAT2A sustains the androgen-indifferent state and confers synthetic vulnerability in ERG fusion-positive prostate cancer[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 6672.
- [85] Stone E, Paley O, Hu J, et al. De novo engineering of a human cystathionine- γ -lyase for systemic (L)-Methionine depletion cancer therapy[J]. *ACS Chemical Biology*, 2012, 7(11): 1822-1829.
- [86] Pujana-Vaquerizo M, Bozal-Basterra L, Carracedo A. Metabolic adaptations in prostate cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2024, 131(8): 1250-1262.

团队介绍

付彩云、夏超义团队专注于肿瘤诊治新靶标发掘和靶向治疗及多肽药物的研究,主要研究方向包括肿瘤诊治新靶标的发掘与确证、基于新靶标的高通量药物筛选与研发、多肽药理学研究等。团队包括教授 1 名,副教授 1 名,讲师 2 名,硕博研究生 30 余名。付彩云,浙江理工大学生命科学与医药学院副院长、多肽及蛋白药物研究所所长,中国科协十大代表,入选国家级青年人才,浙江省领军人才、首批浙江省高校“院士结对培养青年英才计划”等人才项目;荣获青年多肽科学家奖、中国产学研合作创新奖、中纺联教学成果二等奖(部委级,排序 1/10)、首届浙江省青年科技英才奖、浙江省巾帼建功标兵、浙江省三八红旗手、Signal Transduction and Targeted Therapy 杂志优秀编委、Mil Med Res 杰出贡献奖等荣誉。夏超义,东北师范大学理学博士,2024 年加入付彩云团队,研究方向聚焦于“细胞代谢参与调节细胞铁死亡过程”的研究,致力于探究氨基酸代谢和小分子化合物对铁死亡的促进或抑制作用。研究成果以第一作者在国际高水平期刊 Nature Communications 和 Redox Biology 上发表,以合作者身份在 The EMBO Journal、PNAS 和 elife 发表多篇文章。博士后期间主持中国博士后基金特别资助项目 1 项,浙江省青年基金一项。

(责任编辑:张会巍)