

## 综述

## 甘露糖的抗肿瘤作用

吴品庚, 刘 溪, 曾 宇\*

(大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院泌尿外科, 沈阳 110042)

**摘要:** 单糖在肿瘤细胞的能量代谢和生物合成中起重要作用。与正常细胞相比, 肿瘤细胞及其所处环境存在很大的代谢异质性。因此, 单糖代谢是肿瘤研究的焦点之一。甘露糖是一种广泛分布于人体的单糖, 具有多重生理功效。最近研究证明, 甘露糖对多种恶性肿瘤具有抑制作用, 其机制包括: 影响葡萄糖代谢, 调控靶基因与信号通路, 调节免疫功能、氧化应激及体内微生物组等。体内外实验结果表明, 甘露糖还可增强化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗的疗效, 具有作为抗肿瘤药物的潜能。本文就近年来甘露糖在体内外的直接抗肿瘤作用研究作一综述, 分析其作用机制与应用前景, 以期为进一步研究及临床应用提供理论支持。

**关键词:** 甘露糖; 糖代谢; 肿瘤代谢; 抗肿瘤治疗

## The anti-tumor effect of mannose

WU Pingeng, LIU Xi, ZENG Yu\*

(Department of Urology, the Cancer Hospital of Dalian University of Technology/Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China)

**Abstract:** Monosaccharides play an important role in energy metabolism and biosynthesis of tumor cells. Compared with normal cells, tumor cells and their microenvironment have great metabolic heterogeneity. Therefore, the monosaccharide metabolism is one of the focuses of tumor research. Mannose is a kind of monosaccharide widely distributed in the human body, with multiple physiological effects. Recent studies have shown that mannose has inhibitory effects on various malignant tumors, and its mechanisms include interfering with glucose metabolism, regulating target genes and signaling pathways, modulating immune function, oxidative stress and the microbiome *in vivo*, etc. The results of *in vitro* and *in vivo* experiments have shown that mannose can also enhance the efficacy of chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, targeted therapy, and has the potential as an adjuvant drug for anti-tumor. The mechanisms and application prospects of mannose are discussed in this paper, in order to provide theoretical support for follow-up researches and clinical application.

**Key Words:** mannose; glucose metabolism; tumor metabolism; anti-tumor therapy

甘露糖的分子式为 $C_6H_{12}O_6$ , 是一种单糖(己糖), 根据分子构型可分为D-甘露糖和L-甘露糖。L-甘露糖在自然界中含量极少, 多来源于人工合成。D-甘露糖是葡萄糖的C2差向异构体, 主要以

吡喃糖的甜味 $\alpha$ -(67%)和苦味 $\beta$ -(33%)异构体形式存在并被广泛用于生物医学研究<sup>[1-3]</sup>。在自然界, 甘露糖主要作为聚糖、糖蛋白、糖脂的组成成分存在于生物体内<sup>[3-5]</sup>。甘露糖也以游离形式存在于动

收稿日期: 2024-01-27

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2023JH2/101300060)

第一作者: E-mail: wupingeng@foxmail.com

\*通信作者: E-mail: zengyud07@foxmail.com

植物中。其在哺乳动物血液中的生理浓度为28~161  $\mu\text{mol/L}$ , 在人血液中约为55  $\mu\text{mol/L}$ , 仅为葡萄糖的1/150~1/50<sup>[6-8]</sup>。越来越多的研究表明, 甘露糖具有改善、阻碍疾病发展的作用<sup>[9-12]</sup>。肿瘤是一种威胁人类生命健康的常见疾病, 其主要治疗方法包括手术、药物治疗、放射治疗等。对恶性肿瘤而言, 抗肿瘤药物的选择尤为重要。传统的抗肿瘤药物以化疗药为主。随着分子医学技术的发展, 免疫治疗、靶向治疗药等新型药已取得了良好成效。但寻求安全有效廉价的抗肿瘤药物, 始终是肿瘤研究的方向之一。大量研究表明, 甘露糖具有抗肿瘤效应, 有望成为抗肿瘤用药。因此, 本文就近年来甘露糖在体内外的抗肿瘤作用研究作一综述。

## 1 甘露糖的生理作用

甘露糖通过与葡萄糖相同的葡萄糖转运蛋白转运至细胞内, 被己糖激酶磷酸化, 产生甘露糖-6-磷酸(mannose-6-phosphate, M6P)。M6P可以由磷酸甘露糖异构酶(phosphomannose isomerase, PMI)催化进入糖酵解或由磷酸甘露糖变位酶2(phosphomannomutase 2, PMM2)催化进入糖基化途径<sup>[13-15]</sup>。与葡萄糖不同, 甘露糖在口服摄入后不被广泛代谢以产生能量, 而主要是作为糖基化的关键代谢底物, 参与蛋白质的翻译后修饰。修饰后的甘露聚糖或糖蛋白与多种疾病密切相关<sup>[16]</sup>。

大量研究表明, 甘露糖具有抗炎功效, 尤其是在抗尿路感染方面取得了良好效果<sup>[17-21]</sup>。甘露糖还具有促进伤口愈合、预防肥胖、抑制1型糖尿病、抑制自身免疫性疾病、抑制疟原虫生长和脑型疟疾发展、抗抑郁的作用<sup>[22-27]</sup>。磷酸甘露糖异构酶-先天性糖基化障碍是一种因磷酸甘露糖异构酶基因突变导致的内源性甘露糖水平降低、糖基化障碍性疾病。甘露糖已被用于该疾病的临床治疗<sup>[28]</sup>。甘露糖在体内外实验中还表现出显著的抗癌作用, 并具有作为肿瘤生物标志物和抗癌药物共递送系统组成部分的潜能<sup>[9,12]</sup>。

## 2 甘露糖与肿瘤代谢

“肿瘤代谢重编程”是指肿瘤细胞重新编程某些新陈代谢, 以促进肿瘤发生发展。与正常细胞

相比, 肿瘤细胞及其所处微环境存在很大的代谢异质性, 其特征表现为: 有氧糖酵解、谷氨酰胺代谢、脂质代谢、氨基酸代谢、线粒体生物合成、磷酸戊糖途径以及其他生物合成和能量途径发生变化<sup>[29]</sup>。正常细胞主要依靠线粒体的氧化磷酸化供能, 而肿瘤细胞则主要依赖有氧糖酵解, 这种效应被称之为“Warburg效应”<sup>[30]</sup>。因此, 干扰肿瘤细胞有氧糖酵解, 进而影响能量代谢重编程是抗肿瘤治疗的研究方向之一。2018年, Gonzalez等<sup>[14]</sup>首次检测了不同种类己糖对不同肿瘤细胞株生长的影响, 发现在骨肉瘤细胞、胰腺癌细胞、人慢性髓系白血病细胞、肺癌细胞中, 甘露糖表现出显著的抑制癌细胞生长的效果。随后, 甘露糖的抗肿瘤作用及机制逐渐得到关注。

## 3 甘露糖对肿瘤的抑制作用及潜在机制

### 3.1 PMI及葡萄糖代谢

Fang等<sup>[31]</sup>研究发现, 在甘露糖处理后的骨肉瘤细胞中己糖-6-磷酸水平升高; 在对照组成骨细胞中未观察到这种变化。这种差异可归因于与成骨细胞相比, 骨肉瘤细胞中PMI的表达水平较低。白血病细胞表达高水平的PMI, 可动员甘露糖进行糖酵解。当PMI的表达受抑制或甘露糖含量超出PMI加工负荷时, 线粒体代谢和三羧酸循环相关基因转录受阻, 抑制白血病细胞的生长<sup>[32]</sup>。然而, Ma等<sup>[33]</sup>发现, PMI的酶活性而不是其蛋白质表达量与甲状腺癌细胞对甘露糖的抑制效果呈负相关。甘露糖不敏感的甲状腺癌细胞中敲低锌转运蛋白10(zinc transporter 10 precursor, ZIP10)可通过降低细胞内 $\text{Zn}^{2+}$ 浓度和PMI的酶活性, 抑制甲状腺癌细胞生长。PMI对肿瘤的调节作用与M6P有关<sup>[14]</sup>。正常细胞摄取甘露糖后以M6P形式存在, 一部分M6P在PMI催化下进入糖酵解。而肿瘤细胞PMI表达或活性降低使M6P大量堆积, 从而抑制葡萄糖代谢的三种酶: 己糖激酶、磷酸葡萄糖异构酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 进而影响三羧酸循环、磷酸戊糖途径及聚糖合成, 使肿瘤能量代谢受阻, 从而抑制肿瘤生长<sup>[14]</sup>。

### 3.2 靶基因及信号通路

#### 3.2.1 Src

Xie等<sup>[34]</sup>采用网络药理学、生物信息学分析和

实验验证相结合的方法证明,类固醇受体辅激活因子(steroid receptor coactivator, Src)是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中甘露糖的关键靶标。甘露糖通过抑制Src表达抑制PDAC生长。研究进一步揭示了甘露糖以剂量依赖性方式显著抑制PDAC细胞中由Src调节的*p-STAT3*、*CyclinD1*、*PI3K*和*p-AKT*的表达水平下调,并显著抑制患者源性异种移植瘤组织中*CCND1*、*AKT1*和*MMP1*的mRNA表达。Src是一种非受体酪氨酸激酶,在胰腺癌等多种癌症中过表达,促进肿瘤发生过程<sup>[35]</sup>。在高达70%的PDAC病例中Src表达异常,并与PDAC患者的临床预后不良相关<sup>[36]</sup>。Src在PDAC中的主要功能是通过激活各种信号通路促进肿瘤进展。因此,通过甘露糖抑制Src,进而阻断多种促进PDAC进展的信号通路发挥功能,值得进一步研究。

### 3.2.2 TFE3/EGFR信号轴

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜受体,属于表皮生长因子受体家族。单链EGFR与其配体结合后使受体二聚化,通过酪氨酸激酶活性激活受体自身磷酸化,触发一系列信号转导途径<sup>[37]</sup>。研究发现,甘露糖处理导致转录因子E3(transcription factor binding to IGHM enhancer, TFE3)表达增强,促进溶酶体生物合成、EGFR降解,从而抑制非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)生长。体内外实验中,甘露糖对肿瘤生长的抑制效果均与奥希替尼相似<sup>[38]</sup>。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是NSCLC的一线治疗药物,可以进入细胞内,作用于EGFR家族,阻断激酶受体自身磷酸化,产生抑癌效果。该研究中的奥希替尼为第三代TKI靶向药,选择性高、毒性小、临床效果良好。甘露糖通过溶酶体途径促进EGFR降解,与TKI药理机制类似,且在体内外实验中取得相似效果,提示甘露糖对NSCLC治疗具有重要意义。

### 3.2.3 HIF-1信号通路

在放化疗和放化疗甘露糖治疗的两组三阴性胶质母细胞瘤小鼠模型中,后者显著延长了小鼠的生存时间。分析显示,低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是两组之间唯一显著改变

的信号通路。经甘露糖处理后HIF-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达下调,脯氨酰羟化酶结构域2(prolyl hydroxylase domain 2, PHD2)表达上调。用PHD2抑制剂molidustat可以逆转甘露糖对HIF-1 $\alpha$ 和VEGF的调节作用<sup>[39]</sup>。多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)的标准治疗是手术后进行替莫唑胺同步放疗,但对患者的生存获益有限<sup>[39]</sup>。该研究发现,替莫唑胺同步放疗联合甘露糖显著抑制肿瘤生长,对临床治疗具有潜在价值。从分子角度而言,HIF-1主要由HIF-1 $\alpha$ 和HIF-1 $\beta$ 两个亚基组成。缺氧时,HIF-1 $\alpha$ 与HIF-1 $\beta$ 结合,激活一系列靶基因转录表达<sup>[40]</sup>。因此,应进一步研究甘露糖对HIF-1通路相关分子的作用,明确其抗GBM机制,以寻找甘露糖抗肿瘤的新靶点。

### 3.2.4 RNF185/IDH2信号轴

异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环的限速酶,按催化特性可分为NADP<sup>+</sup>依赖型的IDH1和IDH2,以及NAD<sup>+</sup>依赖型的IDH3。*IDH1*和*IDH2*突变与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[41]</sup>。环指蛋白185(ring finger protein 185, RNF185)是一种E3泛素连接酶,在蛋白质的泛素化和蛋白酶体降解中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。在乳腺癌细胞中,IDH2蛋白通过泛素化-蛋白酶体途径被降解,而甘露糖通过上调RNF185促进上述降解过程。此外,甘露糖还可以抑制NADPH的产生,从而使肿瘤细胞对促氧化剂BSO处理更敏感。甘露糖通过以上两种机制抑制乳腺癌细胞的生长。IDH2已被鉴定为乳腺癌的预后标志物和潜在治疗靶点<sup>[43]</sup>。所以,靶向IDH2的研究具有一定临床意义。如前文所述,甘露糖能影响肿瘤葡萄糖代谢的关键酶,进而影响三羧酸循环。而IDH是三羧酸循环的限速酶之一。因此,该研究是“甘露糖干扰葡萄糖代谢机制”的补充。

### 3.2.5 PI3K/AKT信号通路

Wang等<sup>[44]</sup>发现,甘露糖可抑制NSCLC细胞增殖,其机制与抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/Akt kinase, PI3K/AKT)信号通路激活有关。PI3K/AKT通路是一种细胞内信号转导途径,在响应细胞外信号、调节细胞代谢存活中发挥关键作用,可导致肿瘤生长、



转移和化疗耐药<sup>[45]</sup>。过度激活的PI3K/AKT通路引起EGFR表达异常,是NCSLC对TKI产生获得性耐药的机制之一<sup>[44]</sup>。因此,该研究中甘露糖抑制AKT活性与前文所述甘露糖降解EGFR形成机制互补。

### 3.2.6 ERK信号通路

Wang等<sup>[44]</sup>在研究中还发现,甘露糖对NSCLC的抑制作用还与其阻碍细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)激活有关。ERK是RAF-MEK-ERK信号通路的关键组成部分,其激活促进肿瘤发生发展。临床上现有多种针对该通路的抑制剂,这为甘露糖抗肿瘤药物的研究提供了理论依据。

### 3.2.7 AMPK信号通路

Zhang等<sup>[46]</sup>在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中发现,甘露糖通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),使细胞程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)在S195处磷酸化,导致PD-L1糖基化异常和蛋白酶体降解,抑制肿瘤生长。AMPK是调节能量代谢的关键分子,具有促癌和抗癌的双重作用<sup>[47]</sup>。AMPK通路主要调控哺乳动物的蛋白质代谢、脂质代谢、糖类代谢以及自噬和线粒体稳态,几乎包含生命体的整个生理代谢过程。因此,除了甘露糖通过AMPK通路作用于PD-L1外,其他与AMPK有关的代谢机制也具有研究价值。

### 3.2.8 Slit/Robo信号通路

甘露糖可以降低TNBC细胞的葡萄糖摄取量,抑制肿瘤增殖,增加Slit2和Robo1的表达<sup>[48]</sup>。Slit是

一种细胞外分泌蛋白,包括3种亚型——Slit1-3。Slit受体蛋白Robo家族是一种单次跨膜蛋白,包括4个成员——Robo1-4。Slit/Robo通路作为神经导向因子参与神经轴突导向、神经细胞形态分化等过程,也具有增强或减弱肿瘤增殖的作用<sup>[49]</sup>。在不同肿瘤细胞或组织中,Slit/Robo表达水平不一。甘露糖是否通过其发挥作用,有待深入研究。

甘露糖抗肿瘤机制的潜在靶点及通路如图1所示。

## 3.3 免疫调节

免疫细胞功能的激活及活性维持有助于提高免疫系统识别、杀伤肿瘤细胞的能力<sup>[9]</sup>。甘露糖通过抑制TNBC组织中程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)表达,提高T细胞的免疫和杀伤性<sup>[46]</sup>。在口腔鳞癌中,甘露糖还可逆转骨髓源性抑制细胞活化并促进CD8<sup>+</sup> T细胞增殖,发挥抑癌作用<sup>[50]</sup>。在结直肠癌小鼠模型中,口服甘露糖可缓解结肠炎并减少结肠炎相关肿瘤发生,但对抑制肿瘤细胞的恶性程度和肿瘤诱导剂诱导的上皮细胞恶性转化影响有限<sup>[51]</sup>。在肿瘤细胞与巨噬细胞的体外共培养模型中,甘露糖通过抑制肿瘤细胞乳酸盐的产生,抑制肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs) M2表型的极化。以上研究说明,甘露糖可以参与免疫调节以发挥抗癌作用。

## 3.4 氧化应激

氧化应激是指机体在需要清除体内老化细胞或遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)产生过多,氧

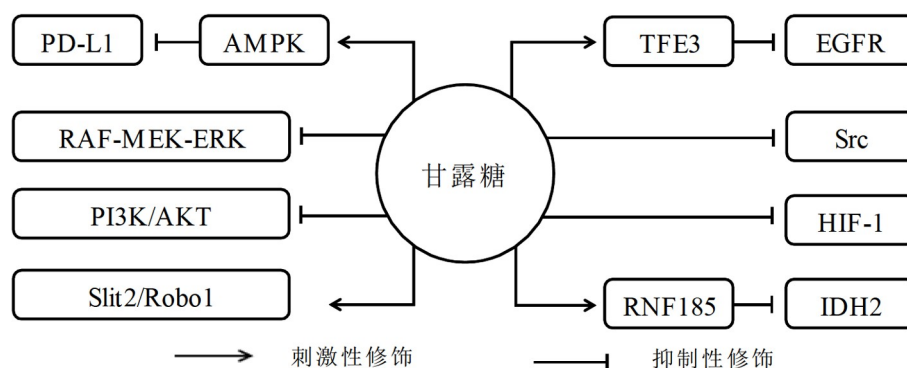


图1 甘露糖抗肿瘤机制的潜在靶点及通路

化程度超出氧化物清除能力,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤。高活性分子以矛盾的方式影响癌症演变,既可促进肿瘤形成与发展,也可因细胞毒性导致癌细胞死亡,这取决于其浓度高低<sup>[52]</sup>。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是宿主防御中分泌的高度氧化的促炎酶,可以在肿瘤免疫微环境中被释放<sup>[53]</sup>。甘露糖通过增加胶质瘤微环境中MPO的活性和氧化应激,将宿主免疫反应转向肿瘤抑制,减缓胶质瘤生长<sup>[54]</sup>。甘露糖抑制前列腺癌细胞的增殖并促进凋亡<sup>[55]</sup>。细胞内甘露糖的积累降低了线粒体膜电位,增加了线粒体和细胞内ROS水平,减少了三磷酸腺苷产生。甘露糖处理后的前列腺癌细胞线粒体形态发生变化,线粒体裂变蛋白1(fission 1, FIS1)表达下调,凋亡因子Bax和Bak表达升高。以上证据表明,甘露糖能使肿瘤细胞发生氧化应激而抑制其生长。

### 3.5 微生物组

肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)是对微生物生长具有吸引力的生态位。TME的特性导致不同肿瘤微生物组存在差异。某些微生物促进肿瘤发生,某些则通过充当免疫佐剂来辅助抗肿瘤免疫反应<sup>[56]</sup>。在口腔癌中,甘露糖可逆转抗生素诱导的肿瘤生长,但对肿瘤形成无抑制作用,其机制与影响口腔微生物组的组成和代谢有关<sup>[50]</sup>。Liu等<sup>[57]</sup>研究宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)患者的微生物组特征发现,随着皮损级别的升高,乳酸菌和假单胞菌的比例呈下降趋势,加德纳菌、小杆菌和普雷沃菌的比例呈上升趋势。京都基因与基因组百科全书富集分析表明,高级别CIN的多种途径受抑制,包括果糖和甘露糖代谢。表明缺乏甘露糖可能通过影响阴道微生物组促进早期宫颈癌的发展。目前,甘露糖与肿瘤微生物组的研究较少,具体作用机制尚不明确,还需更多实验进行论证。

## 4 甘露糖抗肿瘤效应的潜在临床应用价值

### 4.1 增强化学治疗的疗效

化疗是恶性肿瘤治疗的一种常用方法,可单独或与其他治疗方法联合使用。甘露糖与顺铂组合通过上调促凋亡蛋白基因*NOXA*并下调抗凋亡因子

*Mcl-1*和*Bcl-XL*的表达,激活骨肉瘤细胞凋亡的内在途径,促进细胞凋亡。甘露糖和阿霉素单独或联合治疗胰腺癌荷瘤裸鼠的研究发现,与单药治疗相比,联合治疗对小鼠的抑制作用更显著<sup>[14]</sup>。甘露糖可增加NSCLC对顺铂和卡铂的敏感性,增强化疗药抗癌疗效<sup>[44,58]</sup>。在结直肠癌细胞和动物模型中,甘露糖单独或与5-FU组合都能够下调磷酸戊糖途径、增强氧化应激,并诱导肿瘤细胞脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)损伤<sup>[59]</sup>。

### 4.2 增强放射治疗的疗效

放疗也是癌症患者的常规临床治疗方法之一,尤其是对于不适合手术的局部晚期和远处转移患者。甘露糖可以抑制食管鳞状细胞癌的增殖和葡萄糖代谢,并促进放疗诱导的细胞凋亡<sup>[60]</sup>。甘露糖还可使DNA损伤修复相关基因的mRNA不稳定,上调放疗诱导的DNA损伤,提高TNBC对放疗敏感性<sup>[46]</sup>。在三阴性胶质母细胞瘤小鼠模型中,甘露糖增强了替莫唑胺单药治疗和放疗合并替莫唑胺的疗效,延长了生存时间<sup>[40]</sup>。

### 4.3 增强免疫治疗的疗效

以抗PD-L1和PD-1抗体为代表的免疫检查点抑制剂单独或与化疗联合治疗多种类型癌症显示出良好的疗效<sup>[12]</sup>。甘露糖协同抗PD-1抗体能显著抑制TNBC细胞生长<sup>[46]</sup>。甘露糖通过诱导TNBC细胞PD-L1的异常糖基化和蛋白酶体降解,增强免疫治疗的功效。甘露糖和PD-L1阻断剂的组合可以显著抑制TNBC细胞的生长并延长荷瘤小鼠的寿命<sup>[46]</sup>。

### 4.4 增强靶向治疗的疗效

靶向治疗是一种通过靶向药物作用于肿瘤相关特定分子靶点,干扰癌细胞生长从而达到治疗肿瘤目的的方法。甘露糖可以增加第一代TKIs伊马替尼、第三代TKIs普纳替尼对费城染色体阳性白血病细胞的细胞毒性<sup>[61]</sup>。然而,在普纳替尼和甘露糖联合给药组中观察到重度毒性,如实验组裸鼠体重减轻甚至死亡<sup>[61]</sup>。提示甘露糖与TKIs以及其他抗肿瘤方案联用时,应密切监测毒性反应,加强安全性评估。

以上证据表明,甘露糖在体内外可直接增强化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗的疗效,提示其作为抗肿瘤治疗药物具有良好前景(表1)。从大多数研究中可看出,甘露糖不具有强烈的杀伤毒

表1 甘露糖增强抗肿瘤治疗效果

| 治疗方法 | 药物    | 疾病   | 实验类型  | 参考文献 |
|------|-------|------|-------|------|
| 化疗   | 顺铂    | 骨肉瘤  | 细胞    | [14] |
| 化疗   | 阿霉素   | 胰腺癌  | 细胞/动物 | [14] |
| 化疗   | 替莫唑胺  | 胶质瘤  | 动物    | [40] |
| 化疗   | 顺铂    | 肺癌   | 细胞    | [44] |
| 化疗   | 卡铂    | 肺癌   | 细胞/动物 | [58] |
| 化疗   | 氟尿嘧啶  | 结直肠癌 | 细胞/动物 | [59] |
| 放疗   | -     | 胶质瘤  | 动物    | [40] |
| 放疗   | -     | 乳腺癌  | 动物    | [46] |
| 放疗   | -     | 食管癌  | 细胞    | [60] |
| 免疫治疗 | PD-L1 | 乳腺癌  | 细胞/动物 | [46] |
| 靶向治疗 | 伊马替尼  | 白血病  | 细胞    | [61] |
| 靶向治疗 | 普纳替尼  | 白血病  | 细胞/动物 | [61] |

性，而是在特定浓度范围内表现出对肿瘤生长的抑制性，对现有临床治疗方法起到增效作用。因此，认为甘露糖更适合作为抗肿瘤治疗的辅助性药物。

5 展望

甘露糖在多种恶性肿瘤中表现出直接抗癌作用，这种作用只需在细胞培养基或动物饮用水中补充适量甘露糖即可实现。甘露糖还在体内外增强了其他抗肿瘤治疗的疗效，如化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗。在肿瘤领域中，甘露糖除具有直接抗癌作用外，还能间接参与构建抗肿瘤药物递送系统，具有良好的应用前景<sup>[62]</sup>。甘露糖抗肿瘤效应的机制复杂多样，但尚处于起步阶段。未来应在更多类型肿瘤中明确甘露糖的抗癌效应，寻找新的作用靶点与通路。未来还应探索甘露糖作为一种常见的多功能糖类营养素应用于正常或癌症高风险人群，是否可起到预防癌症发生的作用。目前，甘露糖抗肿瘤领域的研究局限于细胞和动物模型，缺乏肿瘤相关临床实验。甘露糖应用于人体的给药方式、药物剂量、维持时间、检测方法等问题有待商榷。

参考文献

[1] Steinhardt RG Jr., Calvin AD, Dodd EA. Taste-structure correlation with  $\alpha$ -D-mannose and  $\beta$ -D-mannose. *Science*, 1962, 135(3501): 367-368

[2] Bhuiyan SH, Itami Y, Izumori K. Immobilization of l-rhamnose isomerase and its application in l-mannose production from l-fructose. *J Ferment Bioeng*, 1997, 84 (6): 558-562

[3] Dhanalakshmi M, Sruthi D, Jinuraj KR, et al. Mannose: a potential saccharide candidate in disease management. *Med Chem Res*, 2023, 32(3): 391-408

[4] Herold A, Lewis DH. Mannose and green plants: occurrence, physiology and metabolism, and use as a tool to study the role of orthophosphate. *New Phytol*, 2010, 79 (1): 1-40

[5] Shintani T. Food industrial production of monosaccharides using microbial, enzymatic, and chemical methods. *Fermentation*, 2019, 5(2): 47

[6] Alton G. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology*, 1998, 8(3): 285-295

[7] Sharma V, Ichikawa M, Freeze HH. Mannose metabolism: more than meets the eye. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(2): 220-228

[8] Gu R, Liu H, Hu M, et al. D-Mannose prevents bone loss under weightlessness. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 8

[9] 宋蒙蒙, 陈哲文, 李晔, 等. 甘露糖抗肿瘤作用的研究进展. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(3): 283-286

[10] 许慧, 申采奕, 秦子健, 等. 甘露糖的临床应用研究进展. 实用临床医药杂志, 2021, 25(14): 103-107

[11] 陈颖怡, 杜鹃, 罗振华, 等. 甘露糖的生物学作用研究进展. 口腔生物医学, 2022, 13(2): 116-119

[12] Jin H, Liu X, Liu H. Biological function, regulatory mechanism, and clinical application of mannose in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(6): 188970

[13] Wei Z, Huang L, Cui L, et al. Mannose: good player and assister in pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110420

[14] Gonzalez PS, O'Prey J, Cardaci S, et al. Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy. *Nature*, 2018, 563(7733): 719-723

[15] Ai Y, Wang W, Liu F, et al. Mannose antagonizes GSDME-mediated pyroptosis through AMPK activated by metabolite GlcNAc-6P. *Cell Res*, 2023, 33(12): 904-922

[16] Mireştean CC, Iancu RI, Iancu DPT. New horizons in modulating the radio-sensitivity of head and neck cancer-100 years after Warburg' effect discovery. *Front Oncol*, 2022, 12: 908695

[17] Konesan J, Liu L, Mansfield KJ. The clinical trial outcomes of cranberry, D-mannose and NSAIDs in the prevention or management of uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review. *Pathogens*, 2022, 11(12): 1471

- [18] McCallin S, Kessler TM, Leitner L. Management of uncomplicated urinary tract infection in the post-antibiotic era: select non-antibiotic approaches. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(10): 1267-1271
- [19] Chen YC, Lee WC, Chuang YC. Emerging non-antibiotic options targeting uropathogenic mechanisms for recurrent uncomplicated urinary tract infection. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7055
- [20] Zhang H, Zhao X, Gao Y, et al. D-mannose promotes recovery from experimental colitis by inducing AMPK phosphorylation to stimulate epithelial repair. *Food Funct*, 2024, 15(2): 625-646
- [21] Geyer-Roberts E, Lacatusu DA, Kester J, et al. Preventative management of sepsis-induced acute respiratory distress syndrome in the geriatric population. *Cureus*, 2023, 15(2): e34680
- [22] Zhang D, Chia C, Jiao X, et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1036-1045
- [23] Hwang D, Boehm A, Rostami A, et al. Oral D-mannose treatment suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis via induction of regulatory T cells. *J Neuroimmunol*, 2022, 362: 577778
- [24] Lv L, Xu Z, Zhao M, et al. Mannose inhibits *Plasmodium* parasite growth and cerebral malaria development via regulation of host immune responses. *Front Immunol*, 2022, 13: 859228
- [25] Lauterbach AL, Slezak AJ, Wang R, et al. Mannose-decorated co-polymer facilitates controlled release of butyrate to accelerate chronic wound healing. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(26): e2300515
- [26] Chen N, Zhao M, Guo Y, et al. D-mannose is a rapid inducer of ACSS2 to trigger rapid and long-lasting antidepressant responses through augmenting BDNF and TPH2 levels. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 338
- [27] Li S, Li JJ, Zhao YY, et al. Supramolecular integration of multifunctional nanomaterial by mannose-decorated azocalixarene with ginsenoside Rb1 for synergistic therapy of rheumatoid arthritis. *ACS Nano*, 2023, 17(24): 25468-25482
- [28] Lu S, Liang S, Wu Y, et al. Mannose phosphate isomerase gene mutation leads to a congenital disorder of glycosylation: a rare case report and literature review. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1150367
- [29] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473
- [30] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033
- [31] Fang Z, Wang R, Zhao H, et al. Mannose promotes metabolic discrimination of osteosarcoma cells at single-cell level by mass spectrometry. *Anal Chem*, 2020, 92(3): 2690-2696
- [32] Saito Y, Kinoshita M, Yamada A, et al. Mannose and phosphomannose isomerase regulate energy metabolism under glucose starvation in leukemia. *Cancer Sci*, 2021, 112(12): 4944-4956
- [33] Ma S, Wang N, Liu R, et al. ZIP10 is a negative determinant for anti-tumor effect of mannose in thyroid cancer by activating phosphate mannose isomerase. *J Exp Clin Canc Res*, 2021, 40(1): 387
- [34] Xie J, Wu S, Liao W, et al. Src is a target molecule of mannose against pancreatic cancer cells growth *in vitro* & *in vivo*. *Glycobiology*, 2023, 33(10): 766-783
- [35] 邹晓倩, 汪芮萱, 杨林, 等. Src及其信号通路在肿瘤发生过程中的作用. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(30): 156-158,161
- [36] Yang W, Meng L, Chen K, et al. Preclinical pharmacodynamic evaluation of a new Src/FOSL1 inhibitor, LY-1816, in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 2019, 110(4): 1408-1419
- [37] Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(7): 505-516
- [38] Sun X, Dai Y, He J, et al. D-mannose induces TFE3-dependent lysosomal degradation of EGFR and inhibits the progression of NSCLC. *Oncogene*, 2023, 42(47): 3503-3513
- [39] Liu F, Xu X, Li C, et al. Mannose synergizes with chemoradiotherapy to cure cancer via metabolically targeting HIF-1 in a novel triple-negative glioblastoma mouse model. *Clin Transl Med*, 2020, 10(7): e226
- [40] Sharma A, Sinha S, Shrivastava N. Therapeutic targeting hypoxia-inducible factor (HIF-1) in cancer: cutting gordian knot of cancer cell metabolism. *Front Genet*, 2022, 13: 849040
- [41] Tommasini-Ghelfi S, Murnan K, Kouri FM, et al. Cancer-associated mutation and beyond: the emerging biology of isocitrate dehydrogenases in human disease. *Sci Adv*, 2019, 5(5): eaaw4543
- [42] Cai C, Tang YD, Zhai J, et al. The RING finger protein family in health and disease. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 300
- [43] Zhang R, Tian Z, Xu Y, et al. D-mannose promotes the degradation of IDH2 through upregulation of RNF185 and suppresses breast cancer. *Nutr Metab (Lond)*, 2024, 21(1): 5
- [44] Wang Y, Xie S, He B. Mannose shows antitumour properties against lung cancer via inhibiting proliferation, promoting cisplatin-mediated apoptosis and reducing



- metastasis. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 2957-2965
- [45] Hashemi M, Taheriazam A, Daneii P, et al. Targeting PI3K/Akt signaling in prostate cancer therapy. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3): 423-443
- [46] Zhang R, Yang Y, Dong W, et al. D-mannose facilitates immunotherapy and radiotherapy of triple-negative breast cancer via degradation of PD-L1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(8): e2114851119
- [47] Gharibpoor F, Kamali Zonouzi S, Razi S, et al. AMPK's double-faced role in advanced stages of prostate cancer. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(11): 2064-2073
- [48] 王舒, 甘卫冬, 金锦祥, 等. Slit-Robo细胞信号转导通路研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(2): 318-327
- [49] 张晓金, 卞勇华, 王楠, 等. 甘露糖调控GLUT1/SLIT2通路抑制三阴性乳腺癌增殖的影响及机制研究. *江苏科技信息*, 2023, 40(12): 75-80
- [50] Yao Y, Liu W, Li J, et al. MPI-based bioinformatic analysis and co-inhibitory therapy with mannose for oral squamous cell carcinoma. *Med Oncol*, 2021, 38(9): 103
- [51] Liu Q, Li X, Zhang H, et al. Mannose attenuates colitis-associated colorectal tumorigenesis by targeting tumor-associated macrophages. *J Cancer Prev*, 2022, 27(1): 31-41
- [52] Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative stress in cancer. *Canc Cell*, 2020, 38(2): 167-197
- [53] Panagopoulos V, Leach DA, Zinonos I, et al. Inflammatory peroxidases promote breast cancer progression in mice via regulation of the tumour microenvironment. *Int J Oncol*, 2017, 50(4): 1191-1200
- [54] Jalali Motlagh N, Wang C, Kuellenberg EG, et al. D-Mannose slows glioma growth by modulating myeloperoxidase activity. *Cancers*, 2021, 13(24): 6360
- [55] Deng YL, Liu R, Cai ZD, et al. Mannose inhibits the growth of prostate cancer through a mitochondrial mechanism. *Asian J Androl*, 2022, 24(5): 540-548
- [56] Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, et al. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer. *Nat Med*, 2022, 28(4): 690-703
- [57] Liu Y, Wang S, Liu J, et al. Characteristics of vaginal microbiota in various cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 816
- [58] Sha J, Cao D, Cui R, et al. Mannose impairs lung adenocarcinoma growth and enhances the sensitivity of A549 cells to carboplatin. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 11077-11083
- [59] Al Hadeethi S, El-Baba C, Araj K, et al. Mannose inhibits the pentose phosphate pathway in colorectal cancer and enhances sensitivity to 5-fluorouracil therapy. *Cancers*, 2023, 15(8): 2268
- [60] Luo H, Wang X, Wang Y, et al. Mannose enhances the radio-sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma with low MPI expression by suppressing glycolysis. *Discov Oncol*, 2022, 13(1): 1
- [61] Okabe S, Tanaka Y, Gotoh A. Effect of D-mannose on Philadelphia chromosome-positive leukemia cells. *Cancer Biomark*, 2022, 34(3): 337-346
- [62] Suvarna V, Sawant N, Desai N. A review on recent advances in mannose-functionalized targeted nanocarrier delivery systems in cancer and infective therapeutics. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2023, 40(2): 43-82