·综　述·

乳腺癌脑转移细胞代谢重编程与微环境互作的研究进展及展望

李欣蔚，修秉虬，吴　炅

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

［**摘要**］ 乳腺癌是目前全球女性中最常见的恶性肿瘤，也是癌症相关死亡的主要原因之一。乳腺癌脑转移是乳腺癌最致命的并发症，其治疗效果和患者的预后甚差。除血脑屏障对药物递送的限制外，脑转移细胞进入脑部后发生的代谢适应及其与脑微环境的复杂互作也是影响治疗效果的重要因素。由于脑部营养物质组成与乳腺原发灶存在显著差异，乳腺癌的脑转移细胞通过代谢重编程增强环境适应能力，包括糖酵解与氧化磷酸化耦联增强、非糖能源物质的利用增加、丝氨酸代谢和脂质代谢重塑等。近年来，多组学技术和脑转移模型的发展推动了该领域的重要进展，研究发现乳腺癌的脑转移细胞不仅能够通过多维度代谢调整实现脑内定植，还可通过伪突触连接、外泌体传递及缝隙连接等方式主动调控神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞，形成支持肿瘤生存和进展的代谢互作网络。同时，针对脑转移特异性代谢依赖的诊断和治疗策略逐渐发展，如谷氨酰胺代谢成像、化疗联合脂肪酸合成酶抑制剂等，为乳腺癌脑转移的精准诊疗提供了新的方向。本综述总结近年来乳腺癌的脑转移细胞代谢重编程及其与脑微环境互作领域的重要研究进展，并结合相关临床转化研究，探讨靶向代谢及微环境网络干预策略的应用前景，为乳腺癌脑转移的治疗提供新的理论依据和研究思路。

［**关键词**］ 乳腺癌；脑转移；代谢重编程；肿瘤微环境

中图分类号：R737.9　**文献标志码**：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.10.008

基金项目：无。

利益冲突：所有作者均声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

IIT备案：不需要。

引用本文：李欣蔚, 修秉虬, 吴炅. 乳腺癌脑转移细胞代谢重编程与微环境互作的研究进展及展望［J］. 中国癌症杂志, 2026, 36(10): 1054-1060.

CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: No.

Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: Not required.

Informed consent: Not required.

IIT registration: Not required.

Cite this article: Li X W, Xiu B Q, Wu J. Research progress and prospects of metabolic reprogramming and microenvironment interaction in breast cancer brain metastases［J］. Chin Oncol, 2026, 36(10): 1054-1060.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

Research progress and prospects of metabolic reprogramming and microenvironment interaction in breast cancer brain metastases　LI Xinwei, XIU Bingqiu, WU Jiong　(Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Jiong E-mail: wujiong1122@vip.sina.com

［**Abstract**］ Breast cancer is the most common malignant tumor among women worldwide and a leading cause of cancer-related deaths. Breast cancer brain metastasis is the most fatal complication of breast cancer, with poor treatment outcomes and prognosis. Besides the blood-brain barrier limiting drug delivery, the metabolic adaptation of metastatic cells after entering the brain and their complex interactions with the brain microenvironment are also important factors affecting treatment efficacy. Due to the significant differences in nutrient composition between the brain and the primary breast lesion, metastatic cells enhance their environmental adaptability through metabolic reprogramming, including enhanced coupling between glycolysis and oxidative phosphorylation, increased utilization of non-carbohydrate energy substances, and remodeling of serine and lipid metabolism. In recent years, the development of multi-omics technologies and brain metastasis models has driven significant progress in this field. Studies have found that breast cancer metastatic cells can not only achieve brain colonization through multi-dimensional metabolic modulation, but also actively regulate neurons, astrocytes, and microglia through pseudosynaptic connections, exosome delivery, and gap junctions, forming a metabolic interaction network that supports tumor survival and progression. Meanwhile, diagnostic and treatment strategies targeting the specific metabolic dependence of brain metastases are gradually developing. For example, glutamine metabolism imaging and chemotherapy combined with fatty acid synthase inhibitors provide new directions for the

precision diagnosis and treatment of breast cancer brain metastases. This review summarizes the important research progress in recent years in the field of metastatic cell metabolic reprogramming and its interaction with the brain microenvironment. Combined with relevant clinical translational research, it explores the application prospects of targeted metabolic and microenvironment network intervention strategies, providing new theoretical basis and research ideas for the treatment of breast cancer brain metastases.

［**Key words**］Breast cancer; Brain metastasis; Metabolic reprogramming; Tumor microenvironment

乳腺癌是目前全球女性中最常见的恶性肿瘤，也是癌症相关死亡的第二大原因[1]。乳腺癌脑转移是乳腺癌最致命的并发症，患者的一年生存率仅为20%[2]。虽然近年来靶向、免疫等精准治疗在原位乳腺癌治疗中取得了良好的疗效，但乳腺癌脑转移的治疗仍面临严峻挑战，这一困境的核心原因在于血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）对药物运输的限制和脑转移灶独特的微环境特征[3-5]。

代谢重编程是指肿瘤细胞为适应特定的环境而进行的代谢调整，以满足肿瘤细胞的能量、生物合成和氧化还原需求的过程[6]。血脑屏障的存在不仅限制了药物，更限制了血液中营养物质的进入，导致脑部环境与乳腺癌原发灶差异较大，并迫使乳腺癌细胞进行代谢重编程[7]。同时大脑微环境中独特的细胞网络也会参与脑转移细胞的代谢重编程过程，并受到脑转移细胞的调控成为脑转移细胞的生存“支持者”，二者间形成复杂的代谢互作网络[8-9]。本综述旨在探讨乳腺癌的脑转移细胞适应脑部微环境的代谢重编程机制，以及微环境中的各固有细胞如何与脑转移细胞形成复杂的代谢互作网络。此外，我们将讨论靶向脑转移细胞代谢和微环境互作网络在临床中的应用价值和指导意义，为乳腺癌脑转移的治疗提供新的策略和见解。本综述基于PubMed、Web of Science、Embase等英文数据库及中文数据库，以“breast cancer”、“brain metastasis”、“metabolic reprogramming”、“tumor microenvironment” 为核心检索词，文献纳入以高质量临床与基础研究、高影响力期刊及近年最新进展为主要标准。本综述回顾近年来乳腺癌脑转移瘤的代谢特征和微环境互作网络的核心研究成果，并结合已开展的临床药物试验来阐述靶向代谢的临床诊疗方案，以期为乳腺癌脑转移的治疗提供新思路。

1 乳腺癌脑转移细胞的代谢重编程及研究进展

脑组织间液中葡萄糖、大多数氨基酸的水平低于血浆，可供利用的游离脂肪酸和甘油三酯较少[10-12]。因此脑转移细胞为实现脑部定植，需发生代谢重编程以适应能源物质和生物合成原料短缺的环境。具体而言，脑转移细胞面对葡萄糖短缺的情况，采取糖酵解和氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）作为主要供能方式，同时利用脑组织间液中含量丰富的谷氨酰胺和乙酸盐等物质作为能源补充；面对生物合成所必需的氨基酸、脂肪酸不足的情况，增强从头合成作为应对策略。乳腺癌脑转移细胞的代谢重编程及研究进展主要表现在如下几个方面。

1.1 氧化磷酸化和糖酵解的上调相耦联

糖酵解在乳腺癌脑转移中显著上调，从而能够更快地吸收葡萄糖以满足旺盛增殖所需的能量和生物合成需求。Kim等[13]的研究发现，与乳腺癌骨转移相比，脑转移中的糖酵解关键蛋白如葡萄糖转运蛋白1、己糖激酶Ⅱ、碳酸酐酶Ⅸ和单羧酸转运蛋白4显著升高，表明糖酵解过程增强，这与我们所熟知的观点是一致的。近年来，研究者逐渐改变了对肿瘤主要依赖糖酵解供能的单一路径认识。蛋白质组学和代谢研究显示，乳腺癌脑转移细胞呈现糖酵解、三羧酸循环与氧化磷酸化协同增强的代谢表型，而非单纯的“糖酵解优势”[14]。更重要的是，这种双重供能模式具有动态可塑性：在缺氧或谷氨酰胺缺乏等代谢压力下，肿瘤细胞可暂时降低OXPHOS并增强糖酵解，以维持能量生成及生物合成中间体供应[15]。因此，糖酵解与OXPHOS之间的动态耦联可能是肿瘤细胞适应脑内营养限制和环境波动的重要代谢特征，也提示单独抑制某一供能通路可能因代谢补偿而难以获得持久疗效。

1.2 利用氨基酸和乙酸盐供能的代谢灵活性

除增强葡萄糖利用外，有研究[16-17]揭示了乳腺癌的脑转移细胞具有显著的非糖碳源利用能力，这构成其适应脑内营养限制的重要代谢优势。尽管脑细胞外液中的氨基酸水平通常低于血浆中的水平，但其中谷氨酸和γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）、谷氨酰胺、缬氨酸等氨基酸含量相对丰富，这为脑转移癌细胞提供了利用氨基酸作为非糖碳源补充的可能

性[18-19]。Chen等[20]的研究发现乳腺癌脑转移细胞利用谷氨酰胺和支链氨基酸的水平有所提高。Neman等[21]的研究发现脑转移细胞中的GABA受体、转运体和转氨酶都比原发灶有所上调，这使乳腺癌脑转移细胞可以吸收并通过GABA转氨酶将GABA代谢为琥珀酸进入TCA循环以供能。这说明肿瘤细胞可以利用大脑中的氨基酸作为糖类的替代性能源物质，这可能在未来作为脑转移的代谢治疗靶点。

正常大脑除依赖葡萄糖和特定氨基酸进行供能外，在特定条件下还可以适应利用其他燃料如乙酸盐进行供能[22]。Mashimo等[23]在其研究中发现乳腺癌脑转移细胞吸收环境中的乙酸盐，并在乙酰辅酶A合酶2（acetyl-CoA synthase 2，ACSS2）的作用下转化为乙酰辅酶A进入三羧酸循环氧化供能。敲除*ACSS2*基因后，发现脑转移瘤的生长受限。这些结果共同提示，肿瘤细胞代谢的关键特征并非简单增加某一种燃料利用，而是形成以三羧酸循环为代谢枢纽、多种碳源协同补充的代谢灵活性。该特征既有助于解释其在低葡萄糖脑环境中的生存优势，也为寻找脑转移相对特异的代谢脆弱性提供了依据。

1.3 丝氨酸合成与分解代谢通路上调

与一般肿瘤细胞普遍存在的丝氨酸代谢改变相比，乳腺癌脑转移更值得关注的是丝氨酸从头合成的增强。丝氨酸在叶酸循环中可以提供一碳单位，用于核苷酸合成、NADPH合成和甲基化过程[24]。研究发现叶酸合成的关键酶3-磷酸甘油酸脱氢酶（3-phosphoglycerate dehydrogenase，PHGDH）是侵袭性乳腺癌中表达最显著上调的蛋白。同时临床数据表明，相较于原发灶和其他部位转移，PHGDH在人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阳性乳腺癌脑转移瘤中高度表达，表明叶酸合成可能是乳腺癌脑转移细胞的普遍代谢特征。研究[25]发现丝氨酸分解代谢也在乳腺癌脑转移的脑内定植中发挥重要作用。研究发现乳腺癌脑转移瘤中的*MYC*基因高表达，通过提高丝氨酸羟甲基转移酶（serine hydroxymethyl transferase，SHMT）的表达量来驱动丝氨酸的分解和一碳单位的生成。同时有研究表明SHMT在细胞氧化还原稳态维持和细胞存活中有重要作用，缺氧环境可以诱导SHMT上调以提高NADPH的合成，克服细胞内外的氧化应激[26]。综上，丝氨酸合成与分解代谢在乳腺癌脑转移瘤的快速增殖和抗氧化应激等方面有重要作用。

1.4 脂肪酸从头合成与摄取、氧化增加

乳腺癌脑转移中的脂质重编程并非表现为单一代谢环节增强，而是涉及脂肪酸从头合成、外源性脂质摄取以及脂肪酸氧化利用等多个层面的协同调整，从而帮助肿瘤细胞适应脑内特殊营养环境。在脂质合成方面，乳腺癌脑转移细胞表现出明显增强的脂肪酸合成能力，尤其在HER2阳性乳腺癌脑转移中更为突出[12]。这种代谢变化与脂肪酸合酶（fatty acid synthase，FASN）表达上调有关，抑制FASN的表达可以显著抑制脑转移瘤的生长[27]。这一发现提示，乳腺癌脑转移细胞可能通过增强内源性脂质生成，弥补脑微环境中脂质供应不足的问题，并维持膜合成、信号转导及能量储备等生物学需求。

肿瘤细胞除会增强脂肪酸合成外，还会增强对外源性脂肪酸的摄取。美国德克萨斯大学团队用荧光标记的脂肪酸处理星形胶质细胞后与乳腺癌原位和脑转移肿瘤细胞共培养，结果显示脑转移的肿瘤细胞中荧光标记的脂滴数远多于原位乳腺癌细胞[28]。其中，脂肪酸转运相关分子CD36被认为可能参与脂肪酸进入肿瘤细胞的过程，但其在乳腺癌脑转移中的具体作用仍需进一步验证[29]。这一现象提示，脑转移细胞并非单纯依赖自身代谢合成，而是能够通过重塑与脑微环境之间的物质交换获取外源性脂质支持。

脑转移细胞中脂肪酸氧化的上调最早由Chen等[14]发现，其通过脑转移细胞的蛋白质组学分析发现脂肪酸氧化相关的酶表达增加。Andolino等[30]发现脂滴储存和与之伴随的脂肪酸氧化是乳腺癌细胞转移所必需的代谢变化。同时德克萨斯大学发现潜伏脑转移细胞的线粒体呈现碎片化，以更有效地利用脂肪酸氧化来提供能量，靶向抑制线粒体裂变可以减少脂肪酸氧化，减慢脑转移瘤的生长[28]。由此可见，脑转移肿瘤细胞的脂质代谢重编程并非体现为某一单独通路的增强，而是脂质获取、储存和利用全过程的协同调整。

此外，多项研究[31-32]揭示了脂质代谢调控因子在乳腺癌脑转移适应过程中的作用。例如，脂肪酸结合蛋白7（fatty acid binding protein 7，FABP7）可调节HER2阳性乳腺癌脑转移细胞的代谢状态，通过影响OXPHOS和脂质储存促进肿

瘤侵袭及脑部适应[31]；RARRES2在三阴性乳腺癌脑转移肿瘤细胞中的下调可调控PTEN-mTOR-SREBP1通路，进一步影响脂质代谢重编程[32]。这些研究表明，脂质代谢调控不仅涉及代谢底物供应，还与肿瘤细胞表型维持和转移适应密切相关。

2 乳腺癌脑转移细胞与脑微环境的代谢互作的研究进展

2.1 与神经元的代谢互作

乳腺癌脑转移肿瘤细胞与神经元之间主要通过形成伪突触来实现代谢互作。Zeng等[33]的研究发现脑转移的肿瘤细胞通过上调N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor，NMDAR）从而建立与谷氨酸能神经元的伪突触连接。这种伪突触结构使得肿瘤细胞能够吸收神经元释放的谷氨酸，并能通过自身的谷氨酸脱氢酶将谷氨酸转化为GABA，再交由GABA转氨酶转化为琥珀酸进入TCA循环。除吸收神经元释放的谷氨酸外，肿瘤细胞还通过NMDAR信号来刺激自身增殖。神经元释放的谷氨酸结合并激活NMDAR，特别是GluN2B亚基，导致肿瘤细胞中的钙内流，激活下游通路，导致cAMP反应元件结合蛋白的磷酸化，从而促进肿瘤细胞的增殖和适应[34-35]。此外，脑转移细胞通过分泌含miR-199b-5p的囊泡靶向神经元钠偶联中性氨基酸转运蛋白2（sodium-coupled neutral amino acid transporter 2，SNAT2）和单羧酸转运蛋白2（monocarboxylic acid transporter 2，MCT2），阻断神经元对谷氨酰胺和乳酸的摄取[36]。这使得在脑组织间液中的营养物质增加，并且营造免疫抑制的微环境。这些发现提示，脑转移细胞不仅利用脑内已有营养物质，而且能够主动改变正常神经元的营养摄取和信号传递，使神经网络转化为支持肿瘤定植的资源。因此，“肿瘤-神经元代谢耦联”可能是脑转移区别于其他器官转移的重要生物学特征。

2.2 与星形胶质细胞的代谢互作

星形胶质细胞作为脑部最主要的神经胶质细胞，对神经元有支持、营养和保护的作用，而在乳腺癌脑转移的过程中，常被肿瘤细胞活化为反应性星形胶质细胞，促进肿瘤的代谢和增殖[37-38]。如正常星形胶质细胞会向神经元分泌多不饱和脂肪酸，但该代谢途径被肿瘤细胞截获并用于激活自身的PPAR-γ信号通路，增强增殖和脑部转移性生长[39]。星形胶质细胞和肿瘤细胞之间还通过连接蛋白，特别是连接蛋白43（connexin 43，Cx43）构成缝隙连接来进行物质交换和信息交流。星形胶质细胞能够为肿瘤细胞提供必需的营养物质如葡萄糖、乳酸和谷氨酸等，满足脑微环境中肿瘤细胞的高代谢需求[40]。并且肿瘤细胞还通过Cx43向星形胶质细胞分泌cGAMP，从而诱导星形胶质细胞释放γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等细胞因子，促进脑转移细胞的脑内增殖和进展[41]。与脑转移细胞调控神经元类似的是，乳腺癌细胞将富含miR-122的细胞外囊泡分泌到脑微环境中，下调星形胶质细胞中糖酵解关键酶丙酮酸激酶M（pyruvate kinase，PKM）的表达，导致其对葡萄糖的摄取减少，从而增加肿瘤细胞在脑微环境中的营养可用性[42]。上述研究提示，脑转移细胞可以主动塑造星形胶质细胞，通过旁分泌和缝隙连接等进行营养物质窃取和促癌信息的传递，将原本的神经系统支持细胞改造为肿瘤微环境的促进细胞，将来靶向星形胶质细胞可能是抑制脑转移的重要手段。

2.3 与小胶质细胞的代谢互作

作为脑内主要的固有免疫细胞，小胶质细胞的功能状态可显著影响肿瘤细胞的免疫微环境。近期单细胞研究提示脑转移细胞与小胶质细胞的互作主要表现在癌细胞的代谢物引起小胶质细胞的功能抑制[46]。乳腺癌的脑转移肿瘤细胞会产生大量乳酸，其中部分乳酸会分泌到脑微环境中，导致M1型小胶质细胞向免疫抑制性的M2型表型转化[45]。M2型小胶质细胞会分泌白介素（interleukin，IL）-6、IL-10、TGF-β等细胞因子，抑制T淋巴细胞的功能[41，47]。同时在黑色素瘤脑转移瘤中观察到M2型小胶质细胞高表达吲哚胺-2，3-双加氧酶（indoleamine 2，3-dioxygenase，IDO），将脑内色氨酸降解为犬尿氨酸，该过程一方面剥夺T淋巴细胞增殖所需的色氨酸；另一方面犬尿氨酸可直接抑制T淋巴细胞活性，营造免疫抑制微环境[48-49]。值得注意的是，IDO-犬尿氨酸通路存在的证据目前主要来自其他脑肿瘤或脑转移模型，在乳腺癌的脑转移肿瘤中的作用尚缺乏直接证据，因此这一免疫代谢轴尚待进一步验证。

深入解析星形胶质细胞、小胶质细胞及神经

元对转移进展的支持机制，有望为开发破坏肿瘤-微环境支持性互动的策略提供新思路。同时，探究转移细胞的神经元模仿现象，可能促成新型干预手段的研发，以阻断其对神经网络的依赖。

3 靶向代谢特征和微环境代谢互作的临床诊疗新模式

3.1 利用代谢特征早期诊断脑转移

乳腺癌脑转移的诊断以头颅增强MRI为金标准，但MRI在识别微型病灶中存在局限性[50]。作为MRI补充方法的传统PET-CT，由于正常脑组织葡萄糖摄取高，传统FDG-PET的脑内肿瘤对比度有限，无法精准识别小微病灶[51]。乳腺癌脑转移瘤对于谷氨酰胺的依赖性，让氟代谷氨酰胺（^{18}F-FGln）-PET诊断脑转移病灶成为可能。Dunphy等[52]的研究发现^{18}F-FGln在检测脑转移方面优于氟代葡萄糖（^{18}F-FDG），提供了更高的对比度和更清晰的分辨度。Maxwell等[53]以大鼠原位胶质瘤为模型，对比了示踪剂^{18}F-FGln、^{11}C-蛋氨酸和^{18}F-FDG的PET/CT成像效果。结果显示^{18}F-FGln的肿瘤与健康脑组织摄取比达1.99±0.19，高于另外两种示踪剂。

综合脑转移瘤的代谢特征，利用体液代谢组学来诊断脑转移是未来的发展方向，并且血浆代谢组学、尿液代谢组学和血浆外泌体相关miRNA标志物在临床诊断中显示出潜力。综上，乳腺癌脑转移的代谢特征如谷氨酰胺摄取增强可用于临床诊断，并在未来可以利用更多的代谢特征形成的代谢组学来辅助精确诊断。

3.2 靶向代谢依赖性的脑转移治疗

目前代谢靶向策略大体可分为两类：一是抑制乳腺癌脑转移相对特异的营养依赖，二是限制其代谢可塑性和代偿能力。例如使用FASN抑制剂TV-2640抑制肿瘤细胞脂肪酸的从头合成在实验中表现出较好的疗效，已成功通过临床前研究进入Ⅱ期临床试验评估（NCT03179904），探索其与曲妥珠单抗联合紫杉醇或内分泌治疗对HER2阳性转移性乳腺癌的效用[54]。此外，PHGDH抑制剂PH719/PH755也在小鼠模型中显示出了良好的应用前景，乳腺癌脑转移瘤相比于原位瘤得到了明显的抑制[25]。此外，ACSS2抑制剂可阻断肿瘤细胞对脑部乙酸的利用，抑制乙酰-CoA生成与脂质合成，部分新型化合物如AD-5584和AD-8007具备血脑屏障穿透性并可与放疗协同[55]，全球首款新药MTB-9655已进入Ⅰ期临床试验（NCT04990739），针对乳腺癌脑转移的精准代谢干预前景明朗[56]。这些研究共同支持乳腺癌脑转移存在可药物化的代谢脆弱性，但目前多数证据仍集中于临床前研究阶段。

然而，靶向代谢的治疗方法还存在很多问题。如脑转移细胞的异质性，导致不同亚型，甚至同亚型不同肿瘤细胞间的代谢特征存在差异[57]；同时脑转移细胞的代谢可塑性使得肿瘤细胞易对单一靶向药产生耐药性突变；药物的脱靶效应和剂量毒性也是在临床中应用的一大问题[58-59]。未来需要探索更多新型代谢靶点，并通过多靶点联合抑制的方法来实现降低药物剂量、提升治疗效果的目的。

4 总结与展望

近年来，随着多组学技术和脑转移诊断模型的发展，乳腺癌脑转移的代谢适应机制及其与脑微环境互作模式逐渐被揭示。这些发现突破了肿瘤细胞仅被动适应转移环境的传统认知，为理解脑转移发生机制及探索精准诊疗策略提供了新的理论基础。然而，目前靶向乳腺癌脑转移代谢脆弱性的研究仍处于探索阶段，存在一定局限性。首先，临床脑转移样本获取困难，患者间肿瘤异质性较高，限制了关键代谢特征及稳定治疗靶点的确定。其次，现有研究主要依赖于体外细胞模型和动物模型，与真实人体脑微环境仍存在差异，影响研究结果的临床转化。此外，脑转移细胞具有高度代谢可塑性和动态适应能力，单一代谢通路靶向治疗可能面临耐药及疗效有限等问题。

未来研究需进一步结合单细胞测序、空间多组学、类器官及患者来源模型等先进技术，深入解析乳腺癌脑转移肿瘤细胞与脑微环境之间的动态代谢互作机制，建立更加精准的代谢分型体系。同时，应加强基础研究与临床研究的结合，探索基于代谢特征的早期诊断标志物和多靶点联合治疗策略，推动乳腺癌脑转移治疗模式由传统治疗向代谢依赖性精准干预模式转变，从而改善患者预后。

第一作者：

李欣蔚（ORCID: 0009-0002-3238-0530），博士研究生在读。

通信作者：

吴炅（ORCID: 0009-0004-7843-8288），博士，主任医师，教授，博士研究生导师，E-mail: wujiong112

2@vip.sina.com。

作者贡献声明：

李欣蔚：参与文章选题，文献和资料分析与解释，文章撰写和修改。修秉虬：参与文章选题和修改，对文章的知识性内容作审阅。吴炅：指导文章选题，对文章的知识性内容作审阅。

[参 考 文 献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Raghavendra A S, Ibrahim N K. Breast cancer brain metastasis: a comprehensive review[J]. JCO Oncol Pract, 2024, 20(10): 1348-1359.

[3] Lockman P R, Mittapalli R K, Taskar K S, et al. Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23): 5664-5678.

[4] Chhichholiya Y, Ruthuparna M, Velagaleti H, et al. Brain metastasis in breast cancer: focus on genes and signaling pathways involved, blood-brain barrier and treatment strategies[J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25(5): 1218-1241.

[6] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.

[7] Liu B Y, Zhang X. Metabolic reprogramming underlying brain metastasis of breast cancer[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 791927.

[8] Khan M S, Wong G L, Zhuang C L, et al. Crosstalk between breast cancer-derived microRNAs and brain microenvironmental cells in breast cancer brain metastasis[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1436942.

[9] Shin S, Myoung S Y, Cho H J, et al. Neural hijacking in cancer metabolism: from nutrients to organelles[J]. Trends Cancer, 2026, 12(3): 221-234.

[10] Abi-Saab W M, Maggs D G, Jones T, et al. Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(3): 271-279.

[11] Colombo J P, Cervantes H, Kokorovic M, et al. Effect of different protein diets on the distribution of amino acids in plasma, liver and brain in the rat[J]. Ann Nutr Metab, 1992, 36(1): 23-33.

[12] Ferraro G B, Ali A, Luengo A, et al. Fatty acid synthesis is required for breast cancer brain metastasis[J]. Nat Cancer, 2021, 2(4): 414-428.

[13] Kim H M, Jung W H, Koo J S. Site-specific metabolic phenotypes in metastatic breast cancer[J]. J Transl Med, 2014, 12(1): 354.

[14] Chen E I, Hewel J, Krueger J S, et al. Adaptation of energy metabolism in breast cancer brain metastases[J]. Cancer Res, 2007, 67(4): 1472-1486.

[15] Jose C, Bellance N, Rossignol R. Choosing between glycolysis and oxidative phosphorylation: a tumor's dilemma[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1807(6): 552-561.

[16] Dolgodilina E, Imobersteg S, Laczko E, et al. Brain interstitial fluid glutamine homeostasis is controlled by blood-brain barrier SLC7A5/LAT1 amino acid transporter[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(11): 1929-1941.

[17] Basun H, Forssell LG, Almkvist O, et al. Amino acid concentrations in cerebrospinal fluid and plasma in Alzheimer's disease and healthy control subjects [J]. J Neural Transm Park Dis Dement Sect, 1990, 2(4): 295-304.

[18] Cutruzzolà F, Bouzidi A, Liberati F R, et al. The emerging role of amino acids of the brain microenvironment in the process of metastasis formation[J]. Cancers, 2021, 13(12): 2891.

[19] Fernstrom J D. Branched-chain amino acids and brain function[J]. J Nutr, 2005, 135(6 Suppl): 1539S-1546S.

[20] Chen J Y, Lee H J, Wu X F, et al. Gain of glucose-independent growth upon metastasis of breast cancer cells to the brain[J]. Cancer Res, 2015, 75(3): 554-565.

[21] Neman J, Termini J, Wilczynski S, et al. Human breast cancer metastases to the brain display GABAergic properties in the neural niche[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(3): 984-989.

[22] Rae C, Fekete A D, Kashem M A, et al. Metabolism, compartmentation, transport and production of acetate in the cortical brain tissue slice[J]. Neurochem Res, 2012, 37(11): 2541-2553.

[23] Mashimo T, Pichumani K, Vemireddy V, et al. Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases[J]. Cell, 2014, 159(7): 1603-1614.

[24] Yang M, Vousden K H. Serine and one-carbon metabolism in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(10): 650-662.

[25] Li A M, Ducker G S, Li Y, et al. Metabolic profiling reveals a dependency of human metastatic breast cancer on mitochondrial serine and one-carbon unit metabolism[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(4): 599-611.

[26] Engel A L, Lorenz N I, Klann K, et al. Serine-dependent redox homeostasis regulates glioblastoma cell survival[J]. Br J Cancer, 2020, 122(9): 1391-1398.

[27] Menendez J A, Lupu R. Fatty acid synthase: a druggable driver of breast cancer brain metastasis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(5): 427-444.

[28] Parida P K, Marquez-Palencia M, Ghosh S, et al. Limiting mitochondrial plasticity by targeting DRP1 induces metabolic reprogramming and reduces breast cancer brain metastases[J]. Nat Cancer, 2023, 4(6): 893-907.

[29] Feng W W, Wilkins O, Bang S, et al. CD36-mediated metabolic rewiring of breast cancer cells promotes resistance to HER2-targeted therapies[J]. Cell Rep, 2019, 29(11): 3405-3420.e5.

[30] Andolino C, Cotul E K, Xianyu, et al. Fatty acid synthase-derived lipid stores support breast cancer metastasis[J]. Cancer Metab, 2025, 13(1): 35.

[31] Cordero A, Kanojia D, Miska J, et al. FABP7 is a key metabolic regulator in HER2$^+$ breast cancer brain metastasis [J]. Oncogene, 2019, 38(37): 6445-6460.

[32] Li Y Q, Sun F Z, Li C X, et al. RARRES2 regulates lipid metabolic reprogramming to mediate the development of brain

metastasis in triple negative breast cancer[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 34.

[33] Zeng Q Q, Michael I P, Zhang P, et al. Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis[J]. Nature, 2019, 573(7775): 526-531.

[34] Zhang X, Peng K Z, Xu S L, et al. The GluN2B-containing NMDA receptor alleviates neuronal apoptosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy by activating PI3K-Akt-CREB signaling pathway[J]. Physiol Res, 2023, 72(5): 669-680.

[35] Kumar M, John M, Madhavan M, et al. Alteration in the phosphorylation status of NMDA receptor GluN2B subunit by activation of both NMDA receptor and L-type voltage gated calcium channel[J]. Neurosci Lett, 2019, 709: 134343.

[36] Ruan X H, Yan W, Cao M H, et al. Breast cancer cell-secreted miR-199b-5p hijacks neurometabolic coupling to promote brain metastasis[J]. Nat Commun, 2024, 15: 4549.

[37] Zhou T, Yan Y X, Lin M X, et al. Astrocyte involvement in brain metastasis: from biological mechanisms to therapeutic strategies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2025, 44(3): 60.

[38] Xing F, Kobayashi A, Okuda H, et al. Reactive astrocytes promote the metastatic growth of breast cancer stem-like cells by activating Notch signalling in brain[J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(3): 384-396.

[39] Zou Y K, Watters A, Cheng N, et al. Polyunsaturated fatty acids from astrocytes activate PPARγ signaling in cancer cells to promote brain metastasis[J]. Cancer Discov, 2019, 9(12): 1720-1735.

[40] Lorusso G, Wyss C B, Kuonen F, et al. Connexins orchestrate progression of breast cancer metastasis to the brain by promoting FAK activation[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(661): eaax8933.

[41] Chen Q, Boire A, Jin X, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer[J]. Nature, 2016, 533(7604): 493-498.

[42] Fong M Y, Zhou W Y, Liu L, et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(2): 183-194.

[43] Ren J B, Xu B J, Ren J H, et al. The importance of M1-and M2-polarized macrophages in glioma and as potential treatment targets[J]. Brain Sci, 2023, 13(9): 1269.

[44] Evans K T, Blake K, Longworth A, et al. Microglia promote anti-tumour immunity and suppress breast cancer brain metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(12): 1848-1859.

[45] Zhang Y Y, Jia P Y, Wang K, et al. Lactate modulates microglial inflammatory responses after oxygen-glucose deprivation through HIF-1α-mediated inhibition of NF-κB[J]. Brain Res Bull, 2023, 195: 1-13.

[46] Wang L, Li C Y, Zhan H C, et al. Targeting the HSP47-collagen axis inhibits brain metastasis by reversing M2 microglial polarization and restoring anti-tumor immunity[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(5): 101533.

[47] Huang N, Tang J, Yi X Y, et al. Glioma-derived S100A9 polarizes M2 microglia to inhibit $CD8^+$T lymphocytes for immunosuppression via αvβ3 integrin/AKT1/TGFβ1[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res, 2024, 1871(1): 119619.

[48] Chen H, Zhang X M, Wang Z Y, et al. Activated kynurenine pathway metabolism by YKL-40 establishes an inhibitory immune microenvironment and drives glioblastoma development[J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 82: 11.

[50] Cohen-Nowak A J, Hill V B, Kumthekar P. Diagnostics and screening in breast cancer with brain and leptomeningeal metastasis: a review of the literature[J]. Cancers, 2024, 16(21): 3686.

[51] Chan T K, Li W I, Lau J H Y, et al. The diagnostic performance of 18 fluorine-fluorodeoxyglucose PET for brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. Nucl Med Commun, 2023, 44(8): 741-749.

[52] Dunphy M P S, Harding J J, Venneti S, et al. *In vivo* PET assay of tumor glutamine flux and metabolism: in-human trial of ^{18}F-(2S, 4R)-4-fluoroglutamine[J]. Radiology, 2018, 287(2): 667-675.

[53] Miner M W G, Liljenbäck H, Virta J, et al. Comparison of: (2*S*, 4*R*)-4-[^{18}F] fluoroglutamine, [^{11}C] methionine, and 2-deoxy-2-[^{18}F] fluoro-*D*-glucose and two small-animal PET/CT systems imaging rat gliomas[J]. Front Oncol, 2021, 11: 730358.

[54] Falchook G, Infante J, Arkenau H T, et al. First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors[J]. EClinicalMedicine, 2021, 34: 100797.

[55] Esquea E M, Ciraku L, Young R G, et al. Selective and brain-penetrant ACSS2 inhibitors target breast cancer brain metastatic cells[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1394685.

[56] El-Kurjieh A, Al-Arab R, Abou Hachem Q, et al. ACSS2 and metabolic diseases: from lipid metabolism to therapeutic target[J]. Lipids Health Dis, 2025, 24(1): 74.

[57] Parida P K, Marquez-Palencia M, Nair V, et al. Metabolic diversity within breast cancer brain-tropic cells determines metastatic fitness[J]. Cell Metab, 2022, 34(1): 90-105.e7.

[58] Parida P K, Malladi S. Metabolic adaptations of brain metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2025, 25(9): 723-739.

[59] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2026年版)[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12):1157-1255.
The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-Cancer Association (2026 edition)[J]. China Oncology, 2025, 35(12): 1157-1255.

（收稿日期：2026-03-14 修回日期：2026-08-09）
（责任编辑：王琳辉）