·综述·

神经母细胞瘤分化机制的研究进展

贺丹，花中艳
（中国医科大学附属盛京医院实验研究中心，沈阳 110004）

摘要 神经母细胞瘤是起源于神经嵴细胞的最常见的小儿恶性实体肿瘤，具有高度的异质性，个体生存率差异极大。神经母细胞瘤由神经系统发育过程中细胞分化停滞引起，且低分化的神经母细胞瘤患者的总生存率低于高分化患者。传统的放化疗手段通常具有短期或长期的不良反应，因此寻找新的治疗手段对提高神经母细胞瘤患者的治愈率及改善其生存质量至关重要。本文对调控神经母细胞瘤细胞分化的分子机制以及可用于诱导神经母细胞瘤细胞分化的药物进行综述。

关键词 神经母细胞瘤；细胞分化；分化机制；分化治疗
中图分类号 R739.43 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)09-0838-04
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250912.1641.026
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.09.013

Research progress on the differentiation mechanisms of neuroblastoma

HE Dan，HUA Zhongyan
（Medical Research Center，Shengjing Hospital of China Medical University，Shenyang 110004，China）

Abstract Neuroblastoma (NB) is the most common malignant solid tumors in children that originates，from neural crest cells，with a high degree of heterogeneity and significant differences in survival rates. NB is caused by failure of cell differentiation during development of the nervous system. Studies have shown that patients with poorly differentiated NB have a lower overall survival rate than those with well differentiated NB. Traditional chemoradiotherapy，in children，often causes short-term or long-term side effects；therefore，it is very important to identify new therapeutic regimens to improve the curative rate and quality of life of patients with NB. In this review，the molecular mechanisms regulating NB cell differentiation and the drugs that can be used to induce NB cell differentiation are reviewed.

Keywords neuroblastoma；cell differentiation；differentiation mechanisms；differentiation therapy

神经母细胞瘤（neuroblastoma，NB）是临床上最常见的儿童颅外恶性实体肿瘤，一般发生在≤1岁的婴儿[1]。NB是一种胚胎性肿瘤，起源于神经嵴细胞（neural crest cell，NCC），可以发生在迁移的NCC及其后代最终到达的任何位置，优先发生于肾上腺髓质或椎旁神经节[2]。NB具有高度异质性，患儿的临床表现及治疗效果差异较大。国际NB分期系统（international neuroblastoma staging system，INSS）根据肿瘤的位置、淋巴结受累情况、手术切除程度以及是否存在远处转移将NB分为5期。其中，1期和2期NB具有局限性，患者一般只需要手术治疗，治愈率可达90%，预后良好；3期患者通过积极治疗治愈率也可达80%以上；4期患者通常肿瘤已出现广泛散播，即使采用多模式联合治疗，生存率也仅能达到40%~50%[3]；4S期仅发生于婴儿，存活率可达80%。有些患者即使没有任何治疗，肿瘤也可自行消退，另有部分患者可在药物诱导下使肿瘤细胞分化为恶性程度低或正常的细胞[4]。NB的传统治疗方法包括手术切除、化疗和放疗，但其不良反应较多，尤其是放化疗在治疗肿瘤的同时破坏了正常细胞和组织，导致白细胞减少等骨髓抑制问题，极大地降低了患儿的生存质量。NB细胞具有能够被诱导分化的特点，提示特异地靶向NB的肿瘤细胞并将其诱导分化为正常细胞是治疗NB的新思路。探讨NB细胞的分化机制，对提高NB患者的治愈率、减少传统治疗方法的不良反应、改善患者预后具有重要意义。本文就NB细胞分化的调控机制及可用于诱导NB细胞分化的药物进行阐述，旨在为NB临床患者

基金项目：国家自然科学基金（82002641）；辽宁省科技厅联合基金（2023-MSLH-390）
作者简介：贺丹（1998-），女，硕士研究生.
通信作者：花中艳，E-mail：huazhongyan_123@sina.com
收稿日期：2024-09-18
网络出版时间：2025-09-16 07:09:25

的诱导分化治疗提供参考。

1　NB的发生发展过程

1.1　NCC的发育分化过程

NCC是一类位于神经板边缘的瞬时群体，具有多能性和迁移性，在脊椎动物胚胎发育过程中参与周围神经系统的形成[5]。在生理发育过程中，不同的诱导信号模拟胚胎外胚层，激活神经板特异性基因表达，进而促进转录因子Sox10、Snail1/2、Foxd3等的表达，转录因子在调节因子的协助下激活上皮–间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）过程，导致NCC的运动性增强、黏附性降低[6]，进而表现出迁移特性。NCC迁移后，在其不同的分化阶段形成交感–肾上腺谱系、间充质谱系、破骨细胞、黑素细胞、软骨细胞等多种细胞类型[7]。随着NCC分层和迁移，其中一个分支分化成了交感肾上腺谱系和间充质谱系的双能祖细胞。研究[8]表明，在小鼠胚胎期的10.5 d（E10.5），来源于NCC的交感–肾上腺祖细胞分化为定向交感神经祖细胞（sympathetic neural progenitor cell，SNPC）和施旺细胞前体（schwann cell precursor，SCP）。SNPC产生肾上腺外成交感神经细胞，进而分化为交感神经元和交感神经节。SCP产生广泛的细胞类型，包括副交感神经元、肾上腺髓质的嗜铬细胞、黑素细胞等。SCP和其衍生细胞产生短暂性过渡结构桥细胞，进一步分化为肾上腺内成交感神经细胞和嗜铬细胞[2]。

1.2　NCC分化失败形成NB

NCC发育、分化和迁移的过程中出现基因组和表观遗传的调控失常导致分化停滞而形成NB[9]。基因修饰可以在体外将原代培养和永生化的NCC转化为NB[10]。*MYCN*和*ASCL1*等基因的调控异常已被证实与NB的发生相关。

*MYCN*是MYC家族致癌转录因子之一。*MYCN*扩增的NB患者无事件生存期（event-free survival，EFS）和总生存期（overall survival，OS）较低[11]。*MYCN*在迁移后的NCC中表达，后在细胞聚集形成神经节前下调，并在NC衍生谱系中重新表达。研究[12]表明，*MYCN*在交感肾上腺前体细胞中的异位表达阻碍NCC分化为嗜铬细胞，导致NB的形成。

*ASCL1*在神经发生中起核心作用，能够调节交感神经母细胞前体细胞的增殖和分化，其表达与*MYCN*扩增型NB的致癌有关[13]。研究[14]证明，在NB细胞中*MYCN*和*LMO1*表达下调后，*ASCL1*表达下降。*ASCL1*在神经祖细胞中高表达，并在分化过程中消失，在NB细胞中高表达，与较差生存率相关。在NB细胞中敲低*ASCL1*的表达，出现与全反式维甲酸（all-trans retinoic acid，ATRA）处理NB细胞后*NTRK1*和*NPY*等基因上调的相同现象，提示*ASCL1*影响NB细胞分化。因此，高水平的*ASCL1*表达以及*LMO1*、*MYCN*可导致NCC的分化停滞，从而引发NB。

2　调控NB细胞分化的分子及机制

2.1　肾癌下调基因1（downregulated in renal carcinoma 1，*DRR1*）

*DRR1*是一种抑癌基因，在正常神经系统中高表达，但在多种肿瘤中表达降低[15]。利用维甲酸（retinol acid，RA）处理NB细胞，可检测到*DRR1*表达增加。在细胞系SY5Y中过表达*DRR1*后，神经元分化标志物*GAP43*等表达增加。RA诱导NB分化时激活转录因子环腺苷酸反应结合蛋白（cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein，CREB）信号通路，*CREB*作为*DRR1*的下游基因促进NB分化。因此，*DRR1-CREB*轴为NB的分化治疗提供了新的靶点[16]。

2.2　Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12（rho guanine nucleotide exchange factor 12，*ARHGEF12*）

*ARHGEF12*可以调节神经分化抑制剂RhoA的活性。TARGET数据库显示，高分化神经节NB中的*ARHGEF12* mRNA水平低于NB。在NB细胞中敲减*ARHGEF12*的表达后细胞突触伸长和神经元分化标志物表达升高，提示细胞出现分化。*ARHGEF12*是*RhoA/ROCK*轴的激活剂，能够调节细胞的干性和分化[17]。抑制*ROCK2*可降低GSK3β（Ser9）磷酸化，影响*MYCN*的稳定性和降解。敲低NB细胞中*ARHGEF12*的表达则可显著降低GSK3β（Ser9）磷酸化和*MYCN*表达。敲低*ARHGEF12*可能通过*RhoA/ROCK/GSK3β*途径降低MYCN蛋白稳定性而促进NB细胞分化[18]。

2.3　含三联结构域的24号蛋白（tripartite motif-containing protein 24，TRIM24）

*TRIM24*是一种致癌基因。LSD1-CoREST复合物由去甲基酶LSD1和去乙酰酶HDAC1组成，二者通

过去甲基化与去乙酰化作用，抑制神经基因转录，阻碍NB分化。*TRIM24*参与LSD1-CoREST复合物的形成。在NB中敲除*TRIM24*破坏了LSD1-CoREST复合物的形成，激活神经分化基因并上调多种RA途径下游基因，显著促进NB分化。靶向*TRIM24*与RA联合可进一步促进NB分化，抑制细胞活力，有望成为NB分化治疗的靶点[19]。

2.4　*METTL3*/*METTL14*复合物

RNA的m^6A甲基化修饰能够影响RNA代谢和稳定性。*METTL3*/*METTL14*可以形成催化m^6A修饰的复合物[20]。敲低*METTL3*的表达可以降低肾上腺素能型NB细胞的增殖。小分子化合物STM2457可抑制*METTL3*的表达进而抑制NB细胞增殖、诱导NB细胞分化。*METTL3*/*METTL14*的抑制可降低RNA的m^6A修饰水平，提高靶转录本的稳定性和表达。*METTL3*可以通过调节靶基因RNA水平的m^6A修饰调控其表达，进而在NB细胞表型和肿瘤生长中起关键调控作用，提示靶向抑制*METTL3*的小分子具有诱导NB分化的潜力[21]。

另有研究[22]报道，敲除CDGSH铁硫结构域2（CDGSH iron-sulfur domain 2，*CISD2*）可诱导NB细胞分化；染色质组装因子1（chromatin assembly factor 1，*CAF-1*）的主要亚基*CHAF1A*通过调控多胺合成阻断RA诱导的NB分化[23]；Zeste同源物2（enhancer of zeste homolog 2，*EZH2*）通过调控转录起始点或启动子区域的甲基化修饰水平抑制分化相关基因的转录，从而阻断NB细胞分化[24]。

3　药物诱导NB的分化

诱导NB细胞分化具有重要的临床价值，寻找能够诱导NB细胞分化的药物得到了越来越多临床医生和科研人员的关注。现有研究[25-31]中可诱导NB分化的药物有RA、二甲双胍、Palbociclib、绿原酸（chlorogenic acid，CHA）、小檗碱、西地那非及其类似物和线粒体解耦联剂等。

3.1　RA

RA是维生素A的衍生物，是基础和临床研究中应用最为广泛的诱导NB细胞分化的药物，其作用通过RA信号通路实现。RA信号通路在早期胚胎和神经发育中发挥重要作用[32]。RA有3种异构体：ATRA、13–顺式RA和9–顺式RA。13–顺式RA又称异RA，是维生素A的重要代谢物，在细胞增殖、分化和器官发生中发挥作用[27]。9–顺式RA能快速诱导*MYCN*扩增细胞分化，其衍生物Ro13-6307能促进SH-SY5Y分化并减小肿瘤体积[33]。9–顺式–UAB30，是一种9–顺式RA衍生物，能诱导*MYCN*扩增和非*MYCN*扩增细胞分化[34]。尽管RA治疗对微小残留疾病患者有益，但其效果有限。因此，研究RA衍生物与其他化合物的协同作用非常重要。

3.2　二甲双胍

二甲双胍目前是治疗2型糖尿病的一线药物。研究[25]表明，二甲双胍处理NB细胞后，细胞突触伸长，细胞周期停滞在G_0/G_1期，神经元标志物*MAP2*、*TH*和*GAP43*的表达显著升高。二甲双胍能够降低NB细胞中*Erk 1/2*磷酸化和*CDK5*水平，*Erk 1/2*的活性降低和*CDK5*抑制均可促进NB的分化和生长停滞。用*Erk 1/2*的合成抑制剂PD98095和*CDK5*抑制剂roscovitine分别处理NB细胞，均可使NB细胞分化，从而抑制细胞增殖。经二甲双胍处理NB细胞后，腺苷二磷酸/腺苷三磷酸比值增加，线粒体代谢途径发生变化[25]。除此之外，NB细胞经过二甲双胍处理后线粒体膜电位（mitochondrial membrane potential，MMP）改变，表明线粒体代谢在二甲双胍诱导的NB分化中发挥重要作用[35]。

3.3　Palbociclib

Palbociclib是细胞周期蛋白依赖性激酶4和6（CDK4/6）的抑制剂，被批准用于治疗局部晚期或转移性乳腺癌。研究[28]表明，Palbociclib可以重置ADRN型NB细胞的转录。经过Palbociclib处理的NB细胞出现细胞增殖抑制和细胞分化的现象。Palbociclib和RA联合使用后，转录因子*ASCL*、*HAND1*表达下调，细胞增殖抑制比单药应用更为明显[28]。多种药物联合治疗是一种很有前景的诱导NB分化的治疗方式，Palbociclib协同RA促进NB分化为此提供了新的思路。

3.4　可诱导M3分化的药物

CHA是一种植物来源的膳食酚酸，可抑制线粒体乙酰辅酶A乙酰转移酶1（acetyl-coa acetyltransferase 1，ACAT1），该酶在能量代谢中发挥重要作用。在NB细胞中敲低*ACAT1*的表达会出现分化特征且激活嘌呤代谢和硫胺素代谢途径。CHA处理NB细胞会抑制*ACAT1*表达，从而促进NB细胞分化，成为

潜在的诱导药物[29]。

另有研究[26]报道,治疗多种慢性疾病的小檗碱能够诱导NB细胞分化。西地那非及其类似物IS00384可以激活AMPK-ACC和PI3K-AKT信号通路诱导NB细胞分化[30]。线粒体解耦联剂BAM15和NEN能够逆转NB中的Warburg效应并诱导细胞分化[31]。

4　结论与展望

NB是由交感肾上腺谱系分化停滞引起的异质性疾病,传统的治疗手段对高危患者作用有限,且不良反应极大。目前,将分化疗法与传统治疗手段相结合,是治疗NB的新思路和方向。深入探讨NB的分化机制、参与调控NB细胞分化的关键分子和诱导NB细胞分化的药物,对临床上实现精准治疗具有重要意义。

参考文献:

[1] TOLBERT VP,MATTHAY KK. Neuroblastoma:clinical and biological approach to risk stratification and treatment [J]. Cell Tissue Res,2018,372(2):195-209. DOI:10.1007/s00441-018-2821-2.

[2] PONZONI M,BACHETTI T,CORRIAS MV,et al. Recent advances in the developmental origin of neuroblastoma:an overview [J]. J Exp Clin Cancer Res,2022,41(1):92. DOI:10.1186/s13046-022-02281-w.

[3] BRODEUR GM,BAGATELL R. Mechanisms of neuroblastoma regression [J]. Nat Rev Clin Oncol,2014,11(12):704-713. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.168.

[4] PEYAM S,BANSAL D. Neuroblastoma stage 4S(MS):identification of risk factors and treatment decisions [J]. Indian J Pediatr,2023,90(3):213-214. DOI:10.1007/s12098-023-04477-0.

[5] LUNDBERG KI,TREIS D,JOHNSEN JI. Neuroblastoma heterogeneity,plasticity,and emerging therapies [J]. Curr Oncol Rep,2022,24(8):1053-1062. DOI:10.1007/s11912-022-01270-8.

[6] BABAEI G,AZIZ SG,JAGHI NZZ. EMT,cancer stem cells and autophagy;the three main axes of metastasis [J]. Biomed Pharmacother,2021,133:110909. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110909.

[7] SZABÓ A,MAYOR R. Mechanisms of neural crest migration [J]. Annu Rev Genet,2018,52:43-63. DOI:10.1146/annurev-genet-120417-031559.

[8] KAMENEVA P,KASTRITI ME,ADAMEYKO I. Neuronal lineages derived from the nerve-associated Schwann cell precursors [J]. Cell Mol Life Sci,2021,78(2):513-529. DOI:10.1007/s00018-020-03609-5.

[9] SOTO J,DING XL,WANG AJ,et al. Neural crest-like stem cells for tissue regeneration [J]. Stem Cells Transl Med,2021,10(5):681-693. DOI:10.1002/sctm.20-0361.

[10] SCHULTE JH,LINDNER S,BOHRER A,et al. MYCN and ALK-F1174L are sufficient to drive neuroblastoma development from neural crest progenitor cells [J]. Oncogene,2013,32(8):1059-1065. DOI:10.1038/onc.2012.106.

[11] BAGATELL R,BECK-POPOVIC M,LONDON WB,et al. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma:a report from the International Neuroblastoma Risk Group database [J]. J Clin Oncol,2009,27(3):365-370. DOI:10.1200/JCO.2008.17.9184.

[12] OTTE J,DYBERG C,PEPICH A,et al. MYCN function in neuroblastoma development [J]. Front Oncol,2021,10:624079. DOI:10.3389/fonc.2020.624079.

[13] PARKINSON LM,GILLEN SL,WOODS LM,et al. The proneural transcription factor ASCL1 regulates cell proliferation and primes for differentiation in neuroblastoma [J]. Front Cell Dev Biol,2022,10:942579. DOI:10.3389/fcell.2022.942579.

[14] WANG L,TAN TK,DURBIN AD,et al. ASCL1 is a MYCN- and LMO1-dependent member of the adrenergic neuroblastoma core regulatory circuitry [J]. Nat Commun,2019,10:5622. DOI:10.1038/s41467-019-13515-5.

[15] LU FJ,ZHU L,JIA XY,et al. Downregulated in renal carcinoma 1(DRR1) mediates the differentiation of neural stem cells through transcriptional regulation [J]. Neurosci Lett,2021,756:135943. DOI:10.1016/j.neulet.2021.135943.

[16] CHEN LP,MU B,LI YL,et al. DRR1 promotes neuroblastoma cell differentiation by regulating CREB expression [J]. Pediatr Res,2023,93(4):852-861. DOI:10.1038/s41390-022-02192-8.

[17] YANG JN,WU CS,STEFANESCU I,et al. RhoA inhibits neural differentiation in murine stem cells through multiple mechanisms [J]. Sci Signal,2016,9(438):ra76. DOI:10.1126/scisignal.aaf0791.

[18] YANG Y,WANG SQ,CAI JY,et al. Targeting ARHGEF12 promotes neuroblastoma differentiation,MYCN degradation,and reduces tumorigenicity [J]. Cell Oncol,2023,46(1):133-143. DOI:10.1007/s13402-022-00739-9.

[19] SHI QQ,YU B,ZHANG YW,et al. Targeting TRIM24 promotes neuroblastoma differentiation and decreases tumorigenicity via LSD1/CoREST complex [J]. Cell Oncol,2023,46(6):1763-1775. DOI:10.1007/s13402-023-00843-4.

[20] WEI GF. RNA m^6A modification,signals for degradation or stabilisation? [J]. Biochem Soc Trans,2024,52(2):707-717. DOI:10.1042/BST20230574.

[21] POMAVILLE M,CHENNAKESAVALU M,WANG PL,et al. Small-molecule inhibition of the METTL3/METTL14 complex suppresses neuroblastoma tumor growth and promotes differentiation [J]. Cell Rep,2024,43(5):114165. DOI:10.1016/j.celrep.2024.114165.

[22] LI J,DUAN HY,XUAN F,et al. CDGSH iron sulfur domain 2 deficiency inhibits cell proliferation and induces cell differentiation of neuroblastoma [J]. Pathol Oncol Res,2020,26(3):1725-1733. DOI:10.1007/s12253-019-00753-7.

[23] TAO L,MORENO-SMITH M,IBARRA-GARCÍA-PADILLA R,et al. CHAF1A blocks neuronal differentiation and promotes neuroblastoma oncogenesis via metabolic reprogramming [J]. Adv Sci(Weinh),2021,8(19):e2005047. DOI:10.1002/advs.202005047.

[24] LI ZH,TAKENOBU H,SETYAWATI AN,et al. EZH2 regulates neuroblastoma cell differentiation via NTRK1 promoter epigenetic modifications [J]. Oncogene,2018,37(20):2714-2727. DOI:10.1038/s41388-018-0133-3.

[25] BINLATEH T,REUDHABIBADH R,PROMMEENATE P,et al. Investigation of mechanisms underlying the inhibitory effects of metformin against proliferation and growth of neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. Toxicol In Vitro,2022,83:105410. DOI:10.1016/

(下转第845页)

综上所述，新型水坝式手术贴膜在UBE治疗中的应用效果显著，优于普通无菌手术贴膜，值得在临床中推广应用。本研究样本量较小，医护人员评价主观性较强，需扩大样本量来进一步论证。

参考文献：

[1] HAHNE AJ，FORD JJ，MCMEEKEN JM. Conservative management of lumbar disc herniation with associated radiculopathy：a systematic review [J]. Spine，2010，35 (11)：E488-E504. DOI：10.1097/BRS.0b013e3181cc3f56.

[2] 吴波，李玉前，王震. 单侧双通道内镜技术治疗游离型腰椎间盘突出症疗效分析[J]. 临床外科杂志，2022，30(10)：991-993.

[3] 黄涛，赵毅，丁徐，等. 经皮椎间孔镜技术对腰椎间盘突出症患者的疗效及对机体氧化应激水平的影响 [J]. 中国临床医学，2021，28(4)：652-656.

[4] 左如俊，马明，蒋毅，等. 经椎板间入路单侧双通道脊柱内镜技术与经椎板间窗单通道内镜技术治疗L_5、S_1椎间盘突出症疗效比较 [J]. 中国修复重建外科杂志，2022，36(10)：1192-1199. DOI：10.7507/1002-1892.202205038.

[5] YUAN CH，WEN BJ，LIN HK. Clinical analysis of minimally invasive percutaneous treatment of severe lumbar disc herniation with UBE two-channel endoscopy and foraminal single-channel endoscopy technique [J]. Oxid Med Cell Longev，2022，2022：9264852. DOI：10.1155/2022/9264852.

[6] 张昌盛，孔凡国，潘其鹏，等. 椎间盘镜手术和经皮椎间孔镜手术治疗腰椎间盘突出症患者的临床疗效分析 [J]. 四川解剖学杂志，2019，27(3)：121-122，127. DOI：10.3969/j.issn.1005-1457.2019.03.056.

[7] SOPPI ET，IIVANAINEN AK，KORHONEN PA. Concordance of Shape Risk Scale，a new pressure ulcer risk tool，with Braden Scale [J]. Int Wound J，2014，11(6)：611-615. DOI：10.1111/iwj.12015.

[8] 胡芳，田亚宁，郑颖，等. 腰椎间盘突出症应用椎间孔镜围手术期的护理效果 [J]. 临床医学研究与实践，2016，1(15)：146-147. DOI：10.19347/j.cnki.2096-1413.2016.15.111.

[9] 陈盼，郑丹扬，丁伟国，等. 单边双通道内镜下椎间盘切除术治疗高度游离型腰椎间盘突出症 [J]. 中国修复重建外科杂志，2022，36(7)：860-865.

[10] 丁美兰. 经皮椎间孔镜手术的围术期护理 [J]. 临床合理用药杂志，2013，6(3)：137. DOI：10.15887/j.cnki.13-1389/r.2013.03.031.

[11] 蔡桂萍，孙庆梅. 经皮椎间孔镜治疗老年腰椎间盘突出症47例效果观察及护理 [J]. 齐鲁护理杂志，2015，21(20)：61-62. DOI：10.3969/j.issn.1006-7256.2015.20.028.

[12] 李立军，张小平，李晓红. 剖宫产手术贴膜的制作与应用 [J]. 中国伤残医学，2009，17(2)：73-74. DOI：10.3969/j.issn.1673-6567.2009.02.066.

[13] 陈燕君. 手术贴膜在骨科手术中的应用 [J]. 当代护士(专科版)，2011，18(8)：185. DOI：10.3969/j.issn.1006-6411-B.2011.08.128.

（编辑　武玉欣）

（上接第841页）

j.tiv.2022.105410.

[26] NAVEEN CR，GAIKWAD S，AGRAWAL-RAJPUT R. Berberine induces neuronal differentiation through inhibition of cancer stemness and epithelial-mesenchymal transition in neuroblastoma cells [J]. Phytomedicine，2016，23(7)：736-744. DOI：10.1016/j.phymed.2016.03.013.

[27] RHINN M，DOLLÉ P. Retinoic acid signalling during development [J]. Development，2012，139(5)：843-858. DOI：10.1242/dev.065938.

[28] FERGUSON KM，GILLEN SL，CHAYTOR L，et al. Palbociclib releases the latent differentiation capacity of neuroblastoma cells [J]. Dev Cell，2023，58(19)：1967-1982.e8. DOI：10.1016/j.devcel.2023.08.028.

[29] YOU S，WANG MJ，HOU ZY，et al. Chlorogenic acid induced neuroblastoma cells differentiation via the ACAT1-TPK1-PDH pathway [J]. Pharmaceuticals (Basel)，2023，16(6)：877. DOI：10.3390/ph16060877.

[30] DAR MI，JAN S，LAKSHMA REDDY G，et al. Differentiation of human neuroblastoma cell line IMR-32 by Sildenafil and its newly discovered analogue IS00384 [J]. Cell Signal，2020，65：109425. DOI：10.1016/j.cellsig.2019.109425.

[31] BYRNE FL，BELL JL. Neuroblastoma differentiation：the untapped potential of mitochondrial uncouplers [J]. Cancer Res，2023，83(2)：167-169. DOI：10.1158/0008-5472.CAN-22-3350.

[32] BAYEVA N，COLL E，PISKAREVA O. Differentiating neuroblastoma：a systematic review of the retinoic acid，its derivatives，and synergistic interactions [J]. J Pers Med，2021，11(3)：211. DOI：10.3390/jpm11030211.

[33] PONTHAN F，BORGSTRÖM P，HASSAN M，et al. The vitamin A analogues：13-Cis retinoic acid，9-Cis retinoic acid，and Ro 13-6307 inhibit neuroblastoma tumour growth in vivo [J]. Med Pediatr Oncol，2001，36(1)：127-131. DOI：10.1002/1096-911X(20010101)36：1127：：AID-MPO1030>3.0.CO；2-B.

[34] WATERS AM，STEWART JE，ATIGADDA VR，et al. Preclinical evaluation of a novel RXR agonist for the treatment of neuroblastoma [J]. Mol Cancer Ther，2015，14(7)：1559-1569. DOI：10.1158/1535-7163.MCT-14-1103.

[35] POPOV LD. Mitochondrial biogenesis：an update [J]. J Cell Mol Med，2020，24(9)：4892-4899. DOI：10.1111/jcmm.15194.

（编辑　于　溪）