

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.013

· 综述 ·

肿瘤脂代谢重编程及其对肿瘤和免疫的影响

Lipid metabolic reprogramming of tumor and its effect on tumor and immunity

白日兰 综述; 崔久嵬 审阅(吉林大学第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

[摘要] 肿瘤细胞脂代谢在肿瘤发生过程中进行了重编程,与肿瘤发生发展、侵袭和转移等密切相关,是肿瘤演进过程中出现的一个普遍而又至关重要的代谢特征。同时,肿瘤微环境中免疫细胞亦发生了异常脂代谢,且肿瘤脂代谢重编程对免疫微环境中细胞的功能和状态也产生影响,进一步促进其恶性生物学行为。目前,通过对肿瘤异常脂代谢及其对肿瘤免疫的影响的广泛探究,在发现肿瘤代谢特征和其影响肿瘤生物学行为的分子机制,以及肿瘤演进过程中代谢的适应性和复杂性等方面取得了众多的新突破。靶向肿瘤和免疫脂代谢相关基因与酶的研究已为肿瘤防治提供了有力的证据、开辟了新的思路,并为抗肿瘤治疗策略带来变革,有望在直接靶向肿瘤的同时靶向免疫细胞脂代谢以激活抗肿瘤免疫反应,实现“双管齐下”的治疗模式。本文综述了肿瘤细胞和免疫细胞的不同脂代谢特征以及不同脂质代谢对肿瘤演进和免疫细胞功能的重要影响,并概述了针对肿瘤免疫脂代谢异常的抗肿瘤治疗策略。

[关键词] 肿瘤;代谢重编程;脂代谢;免疫;脂肪酸

[中图分类号] R730.2; R730.3

[文献标识] A

[文章编号] 1007-385X(2021)05-0511-07

肿瘤代谢重编程(metabolic reprogramming)指由于肿瘤细胞一些基因结构与功能改变导致以“Warburg效应”为主要特征的一系列代谢改变,从而有利于肿瘤恶性增殖、侵袭转移和适应不利生存环境^[1]。脂类是三大营养素之一,除了与能量供应和储存密切相关外,也是细胞膜的主要构件分子和细胞生命活动中的重要活性分子。肿瘤细胞脂质代谢在肿瘤发生过程中进行了重编程,与肿瘤发生发展、侵袭和转移等密切相关,是肿瘤演进过程中出现的一个普遍而又至关重要的代谢特征,使其得以在恶劣环境中生存并进一步演化,同时也是近几年在肿瘤代谢方面通过不断探索发现的关键理论和认识。另一方面,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的免疫细胞也发生了脂代谢重编程,对T细胞命运和功能均有显著影响,进一步促进肿瘤细胞的恶性生物学行为。目前,通过不断探索和深入分析,在肿瘤和免疫脂代谢重编程认识方面有诸多新进展,包括对不同肿瘤细胞和免疫细胞脂代谢的复杂性、脂代谢对细胞功能影响的分子机制等,均在相应认识领域有新的突破。靶向肿瘤和免疫脂代谢相关基因与酶的研究可能对肿瘤和免疫系统有不同作用,并抵抗抗肿瘤治疗策略和肿瘤防治产生影响。因此,肿瘤脂代谢异常与肿瘤免疫越来越得到研究者的关注和热议。本文综述了肿瘤细胞和免疫细胞的不同脂代谢特征以及不同脂质代谢对肿瘤演进和免疫细胞功能的重要影响,并概述了针对肿瘤免疫脂代谢异常的抗肿瘤治疗策略。

1 肿瘤细胞脂代谢重编程对肿瘤恶性生物学行为的影响

脂代谢的改变会影响多种细胞功能,如细胞间互作、细胞膜流动性、细胞内信号转导等,进而影响下游信号通路,与细胞增殖、黏附和运动等相关^[2]。肿瘤中这些改变可与癌基因信号通路增强、相关代谢酶改变和炎症等密切相关。脂代谢异常包括脂肪酸(fatty acid, FA)、胆固醇、磷脂等的异常代谢重编程,并引起全身血脂改变。此外,肿瘤恶性发展中,实质与间质的相互作用不断对TME进行重塑,周围逐步形成了独特的肿瘤相关脂肪微环境,可通过激素、脂肪因子及FA等生物活性分子与肿瘤细胞产生复杂相互作用,并在肿瘤增殖、侵袭及转移等恶性事

[基金项目] 国家重点研发项目资助(No. 2016YFC1303800);吉林省科技厅科技发展计划资助项目(No. 20190303146SF);吉林省发展和改革委员会省级产业创新专项资金资助项目(No. 2017C022);吉林省科技厅重点实验室建设项目资助(No. 20170622011JC)。Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2016YFC1303800), the Science and Technology Development Project from the Department of Science and Technology of Jilin Province (No. 20190303146SF), the Special Project of Development and Reform Commission in Jilin Province (No. 2017C022), and the Key Laboratory Construction Project from the Department of Science and Technology of Jilin Province (No. 20170622011JC)

[作者简介] 白日兰(1993-),女,硕士研究生,主要从事肿瘤综合治疗的基础和临床研究工作, E-mail: bairilan@foxmail.com

[通信作者] 崔久嵬(CUI Jiawei, corresponding author),博士,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗的研究, E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

件中扮演重要角色^[3]。

1.1 脂肪酸代谢重编程与肿瘤

肿瘤细胞快速增殖需不断补充能量和合成构件大分子,脂代谢改变是其满足自身需求发生的重要代谢信号改变之一,主要表现为FA从头合成和脂类合成增强、以及分解降低。肿瘤可上调代谢途径促进肿瘤生长的特异性脂质蓄积,如肿瘤中几种关键脂质代谢酶,如乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、和ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citric acid lyase, ACLY)上调,抑制这些参与FA合成的酶可预防肿瘤生长和转移^[4]。ACC是FA合成的限速酶,在乳腺癌和前列腺癌中高表达,而抑制ACC可导致脂肪合成下降和细胞凋亡。FAS是FA合成代谢的关键酶,许多肿瘤细胞,尤其是侵袭性强、预后差的肿瘤细胞中FAS表达水平显著提高。ACLY作为催化柠檬酸裂解生成乙酰-CoA和草酰乙酸的胞质酶,在多种肿瘤中均上调或激活,抑制其活性可明显阻滞肿瘤细胞的增殖。固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)是内质网(endoplasmic reticulum, ER)中膜结合转录因子家族,在脂质代谢的调节中具有核心作用^[5]。PI3K/AKT/mTOR信号通路在脂肪合成中发挥重要作用,其通过激活SREBP1并促进其入核而促进脂肪合成相关基因表达,进而上调ACLY和FAS,促进FA从头合成^[6]。FA在脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)过程中分解代谢,是肿瘤细胞能量的替代来源。研究^[7]发现,当抑制葡萄糖缺乏黑色素瘤细胞中的FAO时可导致活性氧簇激增和细胞死亡。进一步证明,当暴露于代谢应激时,FAO是黑色素瘤细胞维持氧化还原稳态、细胞存活、进展和转移所必需的。

肿瘤FA代谢重编程及其产物与肿瘤发生发展密切相关。如饱和FA、反式FA、 ω -6多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)均与肿瘤风险或发生呈正相关,而 ω -3PUFA被认为有抑癌效应^[8-9],且可逆转伊立替康在结肠癌中的耐药。脂蛋白及其受体(VLDLR和SR-B1)在缺氧条件下可短暂上调,其通过增加脂蛋白的内化可导致肿瘤细胞内脂质储存表型和肿瘤形成能力增强,在肿瘤细胞对缺氧和酸中毒的适应性反应中发挥作用^[10]。脂肪酸受体CD36可将FA转运到细胞内,影响肿瘤细胞生长、转移和上皮间质转化^[11]。CD36阳性(CD36⁺)细胞可表达高水平的参与FAO的三种关键酶(ACADVL、ACADM和HADHA);而对CD36缺失细胞生长的少数淋巴结转移灶的组织学分析发现,该处细胞呈现肿胀模式且胞内充满了含有非代谢脂质的脂滴,表明CD36可

激活FA的 β -氧化;棕榈酸或高脂肪饮食可以CD36依赖方式特异性增强CD36⁺细胞的转移潜能。另一研究^[12]也显示,CD36扩增与多数人类肿瘤的转移特异性相关。因此,CD36⁺细胞被认识为是转移起始细胞,其通过FAO提供细胞转移所需的能量,启动并促进肿瘤细胞转移,与多种类型肿瘤的不良预后相关^[13]。

1.2 胆固醇代谢重编程与肿瘤

胆固醇可参与维持细胞膜稳态,是维生素D、胆汁酸及类固醇激素等的合成原料,对细胞功能和代谢稳态的维持具有重要意义。胞内游离胆固醇过量可导致ER应激,进而引起多种代谢稳态相继紊乱而诱发细胞凋亡。因此,其可经多种途径进行代谢转化,如在酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶(acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase-1, ACAT1)作用下生成胆固醇酯(cholesterol ester, CE),储存于脂滴;或在胆固醇羟化酶作用下生成羟胆固醇;在环氧化酶催化下生成环氧胆固醇;可转化为维生素D、类固醇激素等重要物质。胞内胆固醇稳态受SREBPs-LXR轴的精密调控,以避免游离态含量过高引起细胞毒性。肝X受体(liver X receptor, LXR)是肝脏中丰富表达的一种核受体,被氧化甾醇激活后与SREBP2拮抗参与体内胆固醇稳态的调控。ER膜胆固醇水平则作为细胞内胆固醇稳态的传感器,其含量降低可触发SREBP2从ER到高尔基体的加工成熟,及活性形式到细胞核的转位过程,进而激活胆固醇内源性合成和外源性输入基因的转录,同时抑制LXR通过ATP结合盒转运体A1/G1介导的胆固醇反向转运。

胆固醇代谢重编程主要表现为胞内胆固醇合成水平的上调和大多数代谢产物的异常聚集。YOSHIOKA等^[14]对癌症基因图谱数据库的分析结果显示,7种与胆固醇合成相关的基因在肿瘤组织中活性增加;肿瘤组织切片受激拉曼散射成像和CE水平定量分析也显示胰腺癌组织中CE异常堆积^[15]。其中最主要的机制涉及PI3K/AKT/mTOR信号通路的过度活化,PI3K/AKT途径可通过mTOR复合物1依赖性方式激活SREBP通路介导的胆固醇内源性合成和低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDL-R)介导的外源性输入,同时抑制ABCA1介导的RCT,提高胞内胆固醇水平。另外,p53介导的信号通路可通过抑制SREBP mRNA的表达,调节细胞SREBP活性而抑制胆固醇合成^[16]。肿瘤细胞及微环境胆固醇代谢水平上调可促进肿瘤细胞发生、迁移和血管生成等致癌过程,大多数胆固醇代谢产物的异常堆积也可表现出促肿瘤生长和转移作用^[17]。

除脂肪酸和胆固醇外, 磷脂代谢异常亦可对肿瘤恶性生物学行为产生重要影响。例如, 研究^[18]发现, 鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SK1) 和其产生的 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 在多种人类肿瘤中过表达, 可调节肿瘤细胞的增殖、转移和血管生成, 并影响免疫细胞代谢适应和抗肿瘤活性。

1.3 血脂改变与肿瘤

肿瘤细胞不同代谢策略表现出不同的血脂异常。多数肿瘤血清胆固醇水平和血浆脂蛋白水平下降, 但也有少数相反的结果, 例如乳腺癌患者血清胆固醇水平显著升高, 与乳腺癌风险增加相关^[19]。血脂水平的下降多与肿瘤细胞增加摄取以满足其快速增殖和能力消耗有关, 如肿瘤细胞增加高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的摄取, HDL 通过丝裂原活化蛋白激酶依赖性途径显著影响细胞周期^[20]; 肿瘤细胞 LDL-R 表达和活性上调, 通过受体介导的内吞作用增加低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的摄取而导致血清 LDL 耗竭^[21]。不一致的血浆脂质特征可能与不同肿瘤利用不同模式获取脂质相关, 如大多数肿瘤以内源性脂肪生成成为肿瘤细胞中 FA 的主要来源, 而最新报道表明侵袭性三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 细胞系同时利用脂肪生成和分解途径获得 FA。类似地, 肿瘤患者血清胆固醇水平升高可能与肿瘤细胞重编程其甲羟戊酸途径而增加胆固醇产量以满足其快速增殖有关。此外, 研究^[22]发现脂蛋白自身抗体的存在也可降低肿瘤患者血清脂蛋白水平, 如 HDL; 肿瘤还可通过某种机制促进脂肪组织细胞内脂肪分解, 如恶性黑色素瘤细胞分泌白血病抑制因子作为一种脂蛋白脂肪酶抑制剂, 可抑制细胞外脂肪分解、消耗脂肪储备, 导致脂肪恶病质而影响循环脂质的水平。

2 脂代谢异常对肿瘤微环境免疫细胞的影响

2.1 脂代谢与 T 淋巴细胞

脂代谢改变可显著影响免疫细胞命运和功能。正常情况下, FA 合成和摄取是效应 T 细胞的关键特征, 而记忆 T 细胞和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 细胞功能依赖于 FAO 和 OXPHOS^[23]。低氧、低糖 TME 可损害 T 细胞功能, 如缺氧诱导因子 1 α 介导的缺氧可增加 T 细胞表面淋巴细胞活化基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1) 的表达并损害细胞功能^[24]。为在恶劣环境中继续生存, 免疫细胞发生代谢重编程, 将 FA 作为能量的“第二补给站”^[24]; FA 分解代谢还可通过替代途径改善 CD8⁺T 细胞功

能, 如 FA 可用于氨基酸合成以促进效应分子的生成; FA 还可转化为可乙酰化 TCA 循环和糖酵解途径中的关键酶, 如甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 的乙酰辅酶 A, 促进 GAPDH 酶活性的乙酰化并减少其与干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ) mRNA 的 3' UTR 结合域, 从而增强 IFN- γ 产生和 T 细胞效应功能^[25]。此外, 免疫细胞的正常功能还依赖于胆固醇, 如膜胆固醇水平可控制 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 纳米簇数量并影响其免疫识别功能; 其作为免疫细胞膜上突触的关键组分, 还对 CD8⁺T 细胞分泌细胞溶解颗粒至关重要^[26]。活化后的 CD8⁺T 细胞可上调胆固醇代谢以增强自身增殖能力和活性^[27]。TME 呈现低氧、低营养物质状态, 胆固醇及其合成原料含量明显下降。因此, 免疫细胞内胆固醇含量及代谢也显著下调, 这在一定程度上损害了 T 细胞的免疫功能。尽管如此, 有研究提出胆固醇对免疫的负调节作用。MA 等^[28]发现, 胆固醇含量在 PD-1^{high}2B4^{high}CD8⁺T 细胞中显著更高, 进而发现, 胆固醇可通过激活 ER 传感器 X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 引起 ER 应激增加; XBP1 随后可与 PD-1 和 2B4 基因启动子结合, 诱导 T 细胞免疫检查点表达并激活其转录, 最终诱导 CD8⁺T 细胞衰竭。因此, 免疫细胞胞内胆固醇含量可能受到精密调控。

FAO 对 CD4⁺Treg 细胞的分化十分重要; 同样, FAO 也可被髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 利用, 影响其介导的 T 细胞抑制功能^[29]。脂代谢适应协调机制在调控 Treg 细胞增殖、存活和抑制功能中起关键作用。近期研究^[30]发现, Treg 中促进 FA 摄取和细胞内脂质转运的脂肪酸结合蛋白 5 (fatty acid-binding protein 5, FABP5) 功能的遗传或药理学抑制, 可引起线粒体代谢和结构变化, 并触发线粒体 DNA 释放和随后的 cGAS-STING 依赖的 I 型 IFN 信号, 进而诱导调节性细胞因子 IL-10 的产生增加并促进 Tregs 的抑制活性。此外, Treg 细胞可上调 CD36 和参与脂质代谢基因的表达, CD36-过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- β 信号通过调节线粒体代谢适应和 NAD 水平调控肿瘤内 Treg 细胞的聚集和抑制功能^[12]。

除脂肪酸和胆固醇外, 磷脂代谢异常亦可对 T 细胞功能和分化产生重要影响。S1P 可通过 S1P 受体 1 信号调节淋巴细胞进入循环和 Treg 和 Th17 的分化, 并通过受体非依赖性 SK1 介导的细胞内 S1P 水平调节 T 细胞脂解作用和功能^[31]。SK1 可作为一种免疫逃逸脂质激酶, 引起 TME 中 Treg 细胞浸润和免疫抑

制因子的表达增加,与接受抗PD-1治疗的黑色素瘤患者疗效差和生存期缩短相关^[18]。因此,抑制SK1可使Treg募集减弱并增加CD8⁺T/Treg的比值,改善T细胞对鼠黑色素瘤的代谢适应和抗肿瘤活性,抑制肿瘤生长^[31]。

2.2 脂代谢与其他免疫细胞

除T细胞外,脂代谢在其他免疫细胞中也发挥重要作用。HOSSAIN等^[32]研究发现,肿瘤浸润的MDSC的FA摄取和氧化增加,伴随氧消耗率和线粒体质量的提高。肿瘤免疫中脂代谢改变对自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NKT)非依赖性和依赖性免疫功能存在潜在影响,如对NKT依赖性免疫应答:①改变向NKT递呈的脂质抗原库的质量;②通过影响抗原处理机制或表面主要组织相容性复合体表达而损害树突状细胞(dendritic cell, DC)的抗原交叉递呈;③改变脂质反应性NKT的质量和数量;④影响NKT归巢至肿瘤部位。脂代谢改变还可通过影响巨噬细胞而影响NKT非依赖性免疫功能。巨噬细胞的M1和M2表型均依赖于特定的脂质介质。从促炎性花生四烯酸衍生的脂质介质到抗炎性二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸衍生的脂质介质的转换对于巨噬细胞抑制炎症并重新建立体内平衡非常重要^[33]。另外,脂质过氧化产物可诱导ER应激,激活的XBP1可调节肿瘤相关DC脂质代谢和抗原呈递(脂质异常积累),进而抑制T细胞抗肿瘤免疫功能^[34]。高血清胆固醇水平可促进NK细胞抗肿瘤细胞毒性、胆固醇积累、脂质筏形成和免疫信号的激活。研究^[35]显示,胆固醇可在NK细胞中蓄积并激活其针对肝癌细胞的效应功能,可开发增加NK细胞摄取胆固醇的策略治疗肝细胞癌。

3 靶向肿瘤和免疫脂代谢异常途径的抗肿瘤治疗策略

3.1 靶向胆固醇代谢途径的抗肿瘤治疗

3.1.1 ACAT1抑制剂 针对胆固醇代谢途径的治疗

可抑制肿瘤,同时促使T细胞活化。阿伐麦布(avasimibe)是靶向ACAT1的一种小分子抑制剂,可抑制胆固醇酯化、提高细胞内游离胆固醇水平,这种靶向胆固醇酯化途径的抗肿瘤治疗可在肿瘤细胞和免疫细胞中产生不同影响。对于肿瘤细胞,过量游离胆固醇通过UPR-CHOP-MAPK途径或p38MAPK途径激活未折叠蛋白反应而导致ER应激,胞内多种代谢稳态相继紊乱而诱发细胞凋亡。阿伐麦布可通过促使ER应激增高,促进胰腺癌细胞凋亡^[36],并可抑制肝癌细胞增殖、改善预后^[37]。而对于免疫细胞,胞内胆固醇水平升高可增强其抗肿瘤效应。YANG

等^[27]通过小鼠研究证实,通过基因敲除或ACAT1抑制剂抑制胆固醇酯化后,T细胞膜CD3-TCR簇及有效免疫突触的生成显著增加,CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)细胞的增殖、细胞溶解颗粒和细胞因子的产生及其细胞毒性抗肿瘤作用也明显增强,最终小鼠肿瘤生长抑制、生存期延长^[27]。

3.1.2 LXR 反向激动剂 LXR α 和 β (NR1H3 和 NR1H2)

是胆固醇代谢产物的分子靶点,也是脂质介导的免疫抑制的中心介质^[38]。LXR的激活不仅可通过降低胞内胆固醇含量抑制淋巴细胞增殖,影响体内免疫系统稳态和免疫应答,还可通过抑制成熟DC上CC趋化因子受体-7的表达^[39],影响DC迁移和对T细胞的刺激作用。此外,研究^[40]表明LXR信号激活可减少S期激酶相关蛋白2及细胞周期蛋白A2和D1的表达,同时增加周期蛋白依赖性激酶抑制剂p27的表达,使细胞阻滞于G1期。肿瘤细胞可通过上调LXR影响免疫细胞功能。来自不同乳腺癌肿瘤亚型的单细胞RNA测序(single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq)数据显示, TNBC肿瘤细胞可产生内源性LXR配体,激活巨噬细胞及细胞毒性CD8⁺T细胞中的LXR信号,进而抑制CD8⁺T细胞浸润和活化、巨噬细胞M1极化和DC迁移,并促进MDSC和Treg细胞活性^[38]。因此,对LXR相关调控途径的干扰有望在代谢水平增强免疫系统功能,抑制肿瘤发生发展。研究^[38]显示, LXR反向激动剂(SR9243)可刺激CD8⁺T细胞Th1克隆增殖、分化和活化,显著增强效应细胞因子产生、线粒体活性和胆固醇动员(质膜定位),并在体内诱导免疫介导的TNBC肿瘤破坏。LXR α 基因消融提高了CD8⁺T基础糖酵解活性及其线粒体功能^[38],因此其抑制作用是否与线粒体功能的破坏有关需进一步研究。

3.2 靶向脂肪酸代谢途径的抗肿瘤治疗

FA代谢改变对T细胞命运和功能有显著影响。在小鼠和人黑色素瘤模型中发现,游离FA种类丰度增加可激活CD8⁺TIL中PPAR α 信号,促进其向FA分解代谢转换并增强其效应功能。因此,增强对FA分解代谢的依赖对于维持CD8⁺TIL抗肿瘤功能至关重要^[41]。非诺贝特是一种可促进FA分解代谢的PPAR α 激动剂,研究^[41]显示,其应用于荷瘤小鼠后可显著提高CD8⁺T功能并延缓肿瘤生长。靶向CD36的抗体可抑制肿瘤细胞转移。在应用CD36抗体的肿瘤小鼠中发现,15%转移灶(淋巴结和肺转移)获得完全缓解,已发生淋巴结转移的小鼠病灶大小减少80%~90%,而对原发灶的影响不大^[13]。此外,鉴于CD36信号通路在TME内Treg细胞抑制功能中发挥重要作用

用, 研究^[12]显示, CD36 靶向作用可促进肿瘤内 Treg 细胞内线粒体的减少和凋亡, 并促进 IFN- γ ⁺、肿瘤坏死因子⁺CD8⁺T 细胞的产生。

3.3 肥胖肿瘤患者的免疫治疗

研究^[42]发现, 肥胖可通过瘦素-STAT3 信号影响 PD-1 表达而诱导 T 细胞耗竭和功能障碍, 促进肿瘤发生进展。肥胖过程中胰岛素抵抗脂肪细胞还可释放饱和 FA (如棕榈酸酯) 驱动乳腺脂肪组织巨噬细胞重编程为促炎代谢激活表型, 以 NADPH 氧化酶 2 依赖方式释放 IL-6, 通过 TNBC 细胞上糖蛋白 130 发出信号, 进而激活 JAK/STAT 信号并驱动肿瘤细胞干性形成, 最终促进肿瘤生长和转移^[43]。然而, 有趣的是, 肥胖似乎可预测免疫治疗肿瘤患者的预后。晚期 NSCLC 免疫治疗中, 程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 高表达患者的体重指数 (body mass index, BMI) 与总生存期 (overall survival, OS) 显著相关; 阿特殊单抗治疗中肥胖患者 (BMI \geq 30) OS 显著改善^[44]; TCGA 队列和 COMPARZ 试验中, 肾透明细胞癌肥胖患者 OS 改善与瘤周脂肪组织微环境相关^[13]。尽管机制尚不清楚, 但在未来试验中, 可将基线 BMI 视为免疫检查点抑制剂治疗预后和疗效分层因素进一步研究。

3.4 靶向肿瘤脂代谢异常途径的联合治疗策略

鉴于脂代谢重编程对肿瘤和免疫的双重影响, 靶向肿瘤脂代谢异常途径与免疫疗法的联合或可产生协同效应。靶向 ACAT1 的小分子抑制剂阿伐麦布、靶向 CD36 的抗体、以及 SK1 的抑制与 PD-1 抑制剂联合应用均可能增强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤免疫治疗效果。二者的协同作用具有一定基础依据。PD-1 信号通路可抑制 TCR 和 CD28 介导的 PI3K/AKT/mTOR 通路活化而减少糖酵解, 促进脂解和 FA 氧化^[45]。因此, CD8⁺TIL 中 PD-1 信号的增强可能促进其在缺乏葡萄糖的 TME 中的代谢转换, PD-1 高表达并不一定与 T 细胞耗竭和效应功能丧失有关。在 ZHANG 等^[41]构建的模型中, T 细胞活化初始阶段后阻断 PD-1 既不影响 TIL 代谢也不影响其效应功能; 另外, 治疗时机的差异可能影响结果, 如在 T 细胞活化初始阶段阻断 PD-1 可能使其在 TME 内更好地竞争葡萄糖, 而一旦 TIL 已转换为 FA 分解代谢, 无论 PD-1 信号如何, 其仍继续进行该通路。与此一致地, 试验^[46]结果表明, 过继细胞治疗之前 FA 分解代谢增加能量产生可能会增强随后细胞治疗对低葡萄糖含量肿瘤患者的总体疗效; 不仅如此, 这种代谢操作还可改善 PD-1 阻断后的治疗结局, 即非诺贝特与 PD-1 抑制剂联合使用时具有协同作用, 可有效增强黑色素瘤免疫疗法抗肿瘤疗效, 这与抗 PD-1 治疗与激活

线粒体功能的化学物质的协同效应一致。相反, 也有其他研究者报告, 增加 TIL 糖酵解的能力可改善其抗肿瘤作用^[46]。因此, 这可能与不同 T 细胞和肿瘤的代谢性质有关, 如具有足量葡萄糖的肿瘤可能从具有高糖酵解潜能的 CD8⁺T 细胞中受益, 而具有低血糖 TME 的肿瘤可能从有利于 CD8⁺T 细胞 FA 分解代谢疗法中获益^[45]。以上研究均为靶向肿瘤脂代谢异常途径的联合治疗策略提供了更多证据支持, 未来期待更多大规模临床研究证实。

4 总结与展望

脂质作为细胞膜的主要构件分子和细胞生命活动中的重要活性分子, 在肿瘤细胞代谢适应性改变中发挥重要作用, 并与肿瘤侵袭、转移等恶性生物学行为密切相关。肿瘤细胞脂代谢重编程是肿瘤演进过程中出现的一个普遍而又至关重要的代谢特征, 使其得以在恶劣环境中生存并进一步演化。重要的是, TME 中免疫细胞亦会发生异常脂代谢, 且肿瘤代谢重编程对肿瘤免疫微环境细胞功能和状态也产生影响, 进一步促进其侵袭和转移。目前, 通过对肿瘤异常脂代谢和肿瘤免疫的广泛探究, 在发现肿瘤代谢特征和其影响肿瘤生物学行为的分子机制、以及演进过程中代谢适应性和复杂性方面已取得新的突破。靶向肿瘤和免疫脂代谢相关基因与酶的研究已为肿瘤防治提供有力的证据、开辟了新思路, 并对抗肿瘤治疗策略产生重大变革。

尽管如此, 肿瘤异常脂代谢与肿瘤免疫之间关联的揭示仍存在诸多挑战。首先, 对肿瘤脂质代谢重编程的过程中脂质合成、储存、利用和外排的分子机制了解不完全, 是开发靶向脂代谢改变抗肿瘤治疗的主要障碍。其次, 对肿瘤细胞恶性生物学行为和致癌信号与脂质代谢之间复杂的相互作用、以及细胞和机体水平脂质功能的认识尚不足, 强调了更详细了解肿瘤中脂代谢改变的功能性作用机制的重要性。再者, 肿瘤患者不同血脂谱反映了肿瘤细胞的不同代谢适应策略, 需进一步研究以阐明血浆脂质对肿瘤分子特征和疾病进展的潜在影响机制和意义。最后, 对 TME 免疫代谢变化和肿瘤免疫逃逸的代谢分子机制理解尚不充足, 针对脂代谢的抗肿瘤治疗策略可能会损害免疫细胞功能。近几年, 新的诊断技术, 如基于醋酸盐的正电子发射断层扫描, 已为肿瘤中的脂质代谢提供了新的见解。未来研究中, 有效识别肿瘤和免疫细胞间共享的代谢途径有助于开发靶向肿瘤代谢和重编程 T 细胞代谢的候选免疫调节剂, 有望在直接靶向肿瘤的同时, 靶向免疫细胞脂质代谢激活抗肿瘤免疫反应, 实现“双管齐

下”的治疗模式,并将此类药物与化疗、基于抗体的免疫治疗和肿瘤疫苗协同使用,为改善肿瘤治疗开拓新的视野。

[参考文献]

- [1] LI Z Y, ZHANG H F. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(2): 377-392. DOI:10.1007/s00018-015-2070-4.
- [2] SUNSHINE H, IRUELA-ARISPE M L. Membrane lipids and cell signaling[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(5): 408-413. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000443.
- [3] MOTOHARA T, MASUDA K, MOROTTI M, et al. An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenvironment[J/OL]. *Oncogene*, 2019, 38(16): 2885-2898 [2020-12-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755962/>. DOI:10.1038/s41388-018-0637-x.
- [4] MIKALAYEVA V, CESLEVIČIENĖ I, SARAPINIENĖ I, et al. Fatty acid synthesis and degradation interplay to regulate the oxidative stress in cancer cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): E1348[2020-12-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471536/>. DOI:10.3390/ijms20061348.
- [5] QIU Z D, DENG W H, HONG Y P, et al. Biological behavior and lipid metabolism of colon cancer cells are regulated by a combination of sterol regulatory element-binding protein 1 and ATP citrate lyase[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 1531-1542[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7935446/>. DOI:10.2147/OTT.S282906.
- [6] YI J M, ZHU J J, WU J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(49): 31189-31197[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7733797/>. DOI:10.1073/pnas.2017152117.
- [7] SHEN S S, FAOUZI S, SOUQUERE S, et al. Melanoma persister cells are tolerant to BRAF/MEK inhibitors via ACOX1-mediated fatty acid oxidation[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(8): 108421. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108421.
- [8] MA Y J, WANG J, LI Q, et al. The effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementations on anti-tumor drugs in triple negative breast cancer[J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(2): 196-205. DOI:10.1080/01635581.2020.1743873.
- [9] HUANG Z, LIU C N, CAI P Z, et al. Omega-3PUFA attenuates MNU-induced colorectal cancer in rats by blocking PI3K/AKT/Bcl-2 signaling[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1953-1965[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7062403/>. DOI:10.2147/OTT.S241298.
- [10] MENARD J A, CHRISTIANSON H C, KUCHARZEWSKA P, et al. Metastasis stimulation by hypoxia and acidosis-induced extracellular lipid uptake is mediated by proteoglycan-dependent endocytosis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(16): 4828-4840. DOI:10.1158/0008-5472.can-15-2831.
- [11] ZHAO J, ZHI Z, WANG C, et al. Exogenous lipids promote the growth of breast cancer cells via CD36[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2105-2115. DOI:10.3892/or.2017.5864.
- [12] WANG H, FRANCO F, TSUI Y C, et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(3): 298-308. DOI:10.1038/s41590-019-0589-5.
- [13] SANCHEZ A, FURBERG H, KUO F S, et al. Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a cohort study[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 283-293[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082892/>. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30797-1.
- [14] YOSHIOKA Y, SASAKI J, YAMAMOTO M, et al. Quantitation by (1)H-NMR of dolichol, cholesterol and choline-containing lipids in extracts of normal and pathological thyroid tissue[J]. *NMR Biomed*, 2000, 13(7): 377-383. DOI: 10.1002/1099-1492(200011)13:7<377::aid-nbm658>3.0.co;2-e.
- [15] LI J, GU D, LEE S S, et al. Abrogating cholesterol esterification suppresses growth and metastasis of pancreatic cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(50): 6378-6388. DOI:10.1038/ncr.2016.168.
- [16] AYLON Y, OREN M. The Hippo pathway, p53 and cholesterol[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(17): 2248-2255. DOI: 10.1080/15384101.2016.1207840.
- [17] FOLKERD E J, DOWSETT M. Influence of sex hormones on cancer progression[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(26): 4038-4044. DOI: 10.1200/jco.2009.27.4290.
- [18] IMBERT C, MONTFORT A, FRAISSE M, et al. Resistance of melanoma to immune checkpoint inhibitors is overcome by targeting the sphingosine kinase-1[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 437[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6978345/>. DOI:10.1038/s41467-019-14218-7.
- [19] MCGROWDER D, RILEY C, MORRISON E Y, et al. The role of high-density lipoproteins in reducing the risk of vascular diseases, neurodegenerative disorders, and cancer[J/OL]. *Cholesterol*, 2011, 2011: 496925[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065895/>. DOI:10.1155/2011/496925.
- [20] GANJALI S, RICCIUTI B, PIRRO M, et al. High-density lipoprotein components and functionality in cancer: state-of-the-art [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(1): 12-24. DOI:10.1016/j.tem.2018.10.004.
- [21] GUAN X F, LIU Z, ZHAO Z, et al. Emerging roles of low-density lipoprotein in the development and treatment of breast cancer [J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 137[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558919/>. DOI: 10.1186/s12944-019-1075-7.
- [22] MUNIR R, USMAN H, HASNAIN S, et al. Atypical plasma lipid profile in cancer patients: cause or consequence? [J]. *Biochimie*, 2014, 102: 9-18. DOI:10.1016/j.biochi.2014.03.010.
- [23] POMPURA S L, WAGNER A, KITZ A, et al. Oleic acid restores suppressive defects in tissue-resident FOXP3 Tregs from patients with multiple sclerosis[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): 138519 [2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7810477/>. DOI:10.1172/JCI138519.
- [24] ZHANG Y, KURUPATI R, LIU L, et al. Enhancing CD8⁺ T cell fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment increases the efficacy of melanoma immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 377-391. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.004.

- [25] BALMER M L, MA E H, BANTUG G R, et al. Memory CD8(+) T cells require increased concentrations of acetate induced by stress for optimal function[J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1312-1324. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.016.
- [26] KIDANI Y, ELSAESSER H, HOCK M B, et al. Sterol regulatory element-binding proteins are essential for the metabolic programming of effector T cells and adaptive immunity[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 489-499. DOI:10.1038/ni.2570.
- [27] YANG W, BAI Y B, XIONG Y, et al. Potentiating the antitumor response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism [J]. *Nature*, 2016, 531(7596): 651-655. DOI:10.1038/nature17412.
- [28] MA X Z, YI Q. Cholesterol induces T cell exhaustion[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(18): 7334-7335. DOI:10.18632/aging.102305.
- [29] YAN D H, ADESHAKIN A O, XU M C, et al. Lipid metabolic pathways confer the immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells in tumor[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1399[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593140/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.01399.
- [30] FIELD C S, BAIXAULI F, KYLE R L, et al. Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for Treg suppressive function[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 422-437. DOI:10.1016/j.cmet.2019.11.021.
- [31] CHAKRABORTY P, VAENA S G, THYAGARAJAN K, et al. Pro-survival lipid sphingosine-1-phosphate metabolically programs T cells to limit anti-tumor activity[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(7): 1879-1893. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6889821/>. DOI:10.1016/j.celrep.2019.07.044.
- [32] HOSSAIN F, AL-KHAMI A A, WYCZECZOWSKA D, et al. Inhibition of fatty acid oxidation modulates immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells and enhances cancer therapies[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(11): 1236-1247. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0036.
- [33] BUCKLEY C D, GILROY D W, SERHAN C N. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40(3): 315-327. DOI:10.1016/j.immuni.2014.02.009.
- [34] CUBILLOS-RUIZ J R, SILBERMAN P C, RUTKOWSKI M R, et al. ER stress sensor XBP1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis[J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1527-1538. DOI:10.1016/j.cell.2015.05.025.
- [35] QIN W H, YANG Z S, LI M, et al. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1713-1727. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.028.
- [36] ZABIELSKA J, SLEDZINSKI T, STELMANSKA E. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibition in cancer treatment[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7): 3385-3394. DOI: 10.21873/anticancer.13482.
- [37] JIANG Y, SUN A, ZHAO Y, et al. Proteomics identifies new therapeutic targets of early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Nature*, 2019, 567(7747): 257-261. DOI:10.1038/s41586-019-0987-8.
- [38] CARPENTER K J, VALFORT A C, STEINAUER N, et al. LXR-inverse agonism stimulates immune-mediated tumor destruction by enhancing CD8 T-cell activity in triple negative breast cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19530[2021-03-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925117/>. DOI:10.1038/s41598-019-56038-1.
- [39] VILLABLANCA E J, RACCOSTA L, ZHOU D, et al. Tumor-mediated liver X receptor-alpha activation inhibits CC chemokine receptor-7 expression on dendritic cells and dampens antitumor responses[J]. *Nat Med*, 2010, 16(1): 98-105. DOI:10.1038/nm.2074.
- [40] VEDIN L L, GUSTAFSSON J Å, STEFFENSEN K R. The oxysterol receptors LXR α and LXR β suppress proliferation in the colon[J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(11): 835-844. DOI: 10.1002/mc.21924.
- [41] ZHANG Y, KURUPATI R, LIU L, et al. Enhancing CD8⁺ T cell fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment increases the efficacy of melanoma immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 377-391. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.004.
- [42] WANG Z M, AGUILAR E G, LUNA J I, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 141-151. DOI: 10.1038/s41591-018-0221-5.
- [43] TIWARI P, BLANK A, CUI C, et al. Metabolically activated adipose tissue macrophages link obesity to triple-negative breast cancer[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(6): 1345-1358. DOI: 10.1084/jem.20181616.
- [44] BAUMANN B C, MITRA N, HARTON J G, et al. Comparative effectiveness of proton vs photon therapy as part of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): 237-246. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4889.
- [45] PATSOUKIS N, BARDHAN K, CHATTERJEE P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6692. DOI:10.1038/ncomms7692.
- [46] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-1241. DOI:10.1016/j.cell.2015.08.016.

[收稿日期] 2020-10-08

[修回日期] 2021-03-15

[本文编辑] 黄静怡