

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.012

· 综述 ·

## T细胞糖代谢重编程与抗肿瘤免疫治疗的研究进展

### Research progress on reprogramming of T cell glycometabolism and anti-tumor immunotherapy

乔万佳<sup>1</sup>综述;刘小军<sup>1,2</sup>审阅(1. 兰州大学 第一临床医学院,甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院 放疗科,甘肃 兰州 730000)

**[摘要]** 肿瘤细胞主要通过有氧糖酵解获取能量。然而,肿瘤微环境(TME)中的成熟T细胞也会发生代谢重编程,通过有氧糖酵解获取能量,维持T细胞增殖和活性。快速增殖的肿瘤细胞可与TME中的其他细胞竞争营养物质,导致T细胞能量供给的相对缺乏和糖酵解水平的低下,从而影响T细胞抗肿瘤作用的发挥。T细胞葡萄糖缺乏可诱导PD-1分子的过表达,进而介导免疫耐受的发生。此外,PD-L1/PD-1的结合可激活T细胞并抑制糖酵解反应,降低T细胞的杀伤活性。c-Myc和缺氧诱导因子1 $\alpha$ 等分子对T细胞代谢具有重要调控作用。恢复TME中的T细胞代谢和抗肿瘤效应,具有重要的转化医学价值。本文综述了近年来肿瘤细胞与T细胞糖代谢重编程相互作用方面的研究进展,以及改善肿瘤免疫治疗的潜在策略。

**[关键词]** 肿瘤;糖酵解;T细胞;代谢重编程;免疫治疗

**[中图分类号]** Q517; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)01-0075-07

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由基质细胞、成纤维细胞、免疫细胞等组成<sup>[1]</sup>,其中免疫细胞主要包括T细胞、B细胞和肿瘤相关巨噬细胞等<sup>[2]</sup>。由肿瘤细胞募集和激活的免疫细胞及相关基质成分在肿瘤生长的早期阶段聚集,形成了抑制肿瘤生长的炎症性微环境。但是,随着持续的肿瘤抗原刺激和免疫激活,TME中的免疫效应细胞和分子被消耗或重塑,形成了抑制性免疫微环境<sup>[3]</sup>,促进肿瘤持续进展。研究<sup>[3]</sup>发现,恢复免疫系统固有的抗肿瘤能力,重塑TME,有助于发现针对抗肿瘤治疗的新策略。与正常细胞不同,肿瘤细胞能够重新编程代谢途径获取能量<sup>[4]</sup>。有氧糖酵解是肿瘤细胞在发展过程中形成的突出特征<sup>[5]</sup>。免疫细胞在参与代谢调节以维持增殖和存活方面与肿瘤细胞具有相似之处<sup>[6]</sup>。活化的T细胞经过代谢重编程,即使在有氧的情况下也通过糖酵解获取能量<sup>[7]</sup>。阻断T细胞的糖酵解会损害其产生IFN- $\gamma$ 的能力,降低抗肿瘤免疫水平<sup>[8]</sup>。因此调整肿瘤细胞的代谢途径,恢复T细胞的功能,有望提高肿瘤免疫治疗的疗效<sup>[9-10]</sup>。

#### 1 T细胞糖代谢重编程

代谢重编程不仅限于肿瘤细胞,还可以在免疫细胞中发生<sup>[11]</sup>。通常,幼稚的T细胞代谢水平较低,主要依靠游离脂肪酸的线粒体氧化获取能量。一旦T细胞受体(TCR)识别出抗原并从抗原提呈细胞(APC)接收到共刺激信号,T细胞就会扩增并发挥效应细胞的功能,使得代谢途径发生变化。激活的效应T细胞转向有氧糖酵解,或同时上调氧化磷酸化

和有氧糖酵解,以满足快速增殖的能量代谢需求<sup>[12]</sup>。由于缺乏储存大量糖原的能力,活化的T细胞主要通过葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)摄取葡萄糖以满足其增加的代谢需求<sup>[13]</sup>。GLUT1在有丝分裂原刺激或TCR激活后迅速定位到细胞膜表面,成为淋巴细胞活化的主要标志物<sup>[14]</sup>。增加的GLUT1表达和葡萄糖摄取加速了T细胞的增殖<sup>[15]</sup>。研究结果<sup>[16]</sup>表明,T细胞摄取葡萄糖需要共刺激信号的参与。CD28刺激信号通过PI3K/Akt通路促进GLUT1向细胞膜表面易位并增加葡萄糖摄取,进而增加有氧糖酵解。T细胞产生IFN- $\gamma$ 时,需要有氧糖酵解。另外,在CD4<sup>+</sup>T细胞中有氧糖酵解与程序性死亡蛋白-1(PD-1)的表达水平密切相关<sup>[8]</sup>,有可能影响肿瘤免疫治疗的疗效。

许多关键因子可以介导T细胞亚群的功能和代谢。这些代谢检查点包括转录因子,如c-Myc和缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )等。c-Myc已被证明是T细胞激活后代谢重编程的关键调节因子<sup>[17]</sup>。c-Myc在TCR信号转导的下游发挥作用,促进有氧糖酵解的发生和谷氨酰胺的分解,并调控这些代谢途径与脂质、氨基酸和核酸相互作用。c-Myc诱导转录因子AP4,后者维持由c-Myc启动的糖酵解转录程序,支持T细胞的扩增<sup>[18]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 是一种对氧敏感的转录因子,也通过糖酵解增加葡萄糖

**[基金项目]** 甘肃省自然科学基金资助项目(No.21JR7RA618)

**[作者简介]** 乔万佳(1996—),女,硕士生,主要从事恶性肿瘤免疫治疗研究,E-mail:525419860@qq.com

**[通信作者]** 刘小军,E-mail:lxjmail2008@126.com

摄取和分解代谢<sup>[19]</sup>。敲除负性调节因子 Von Hippel-Lindau (VHL), 可增强 HIF-1 $\alpha$  介导的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的糖酵解<sup>[20]</sup>。另外, HIF-1 $\alpha$  在提高 Th17 细胞的糖酵解中起着重要作用<sup>[21]</sup>。HIF-1 $\alpha$  通过与 IL-17 启动子的直接相互作用促进 Th17 细胞分化, 并调节 Th17 细胞相关基因的表达<sup>[22]</sup>。HIF-1 $\alpha$  缺失可抑制 Th17 细胞分化, 并增强调节性 T (Treg) 细胞活性, 促进免疫耐受的发生<sup>[22]</sup>。

## 2 T 细胞与肿瘤细胞糖代谢的相互作用

肿瘤细胞增强的有氧糖酵解作用消耗或降低了肿瘤细胞外的葡萄糖含量。T 细胞和肿瘤细胞竞争葡萄糖的摄取, 导致 T 细胞摄取葡萄糖减少, 这种代谢失衡会削弱效应 T 细胞的功能。T 细胞葡萄糖摄取的减少限制了其功能的发挥, 损害哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR) 通路的活性、糖酵解能力和 IFN- $\gamma$  产生, 并促进肿瘤进展<sup>[23]</sup>。据报道<sup>[24]</sup>, 由于 TME 内葡萄糖缺乏, 肿瘤浸润 T 淋巴细胞 (TIL) 通过增加磷酸烯醇丙酮酸水平, 重新调整其代谢活性。此外, 炎症性 CD4<sup>+</sup> T 细胞依赖于糖酵解, 而 Treg 细胞依赖于线粒体电子传递<sup>[25]</sup>。Treg 细胞的转录因子 Foxp3 调节 T 细胞代谢, 抑制 Myc 信号转导和糖酵解, 增强氧化磷酸化和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸再生<sup>[26]</sup>。然而, 效应 T 细胞和 M1 巨噬细胞的激活依赖有氧糖酵解功能<sup>[27]</sup>。肿瘤细胞对葡萄糖的利用超过了免疫细胞, 导致免疫细胞 IFN- $\gamma$  生成减少, Ca<sup>2+</sup> 依赖性途径下调, T 细胞运动性和细胞毒性功能下降, 并导致巨噬细胞的促炎功能降低<sup>[23, 28-29]</sup>。

肿瘤细胞采用不同的机制来获取更多的葡萄糖。糖酵解关键酶己糖激酶 2 表达增加, 使肿瘤细胞糖酵解增加, 减少 T 细胞的葡萄糖摄取和 IFN- $\gamma$  的产生<sup>[24]</sup>。细胞内葡萄糖缺乏诱导 T 细胞中 PD-1 的持续表达, 介导免疫耐受的发生<sup>[8]</sup>。T 细胞葡萄糖的缺乏还可能通过减少 TCR 生成和下调 mTOR 和 PI3K 信号转导, 并激活脂肪酸 $\beta$  氧化 (fatty acid beta-oxidation, FAO) 等, 募集更多的 CD4<sup>+</sup> Treg 细胞<sup>[30-31]</sup>。T 细胞 PD-1 和肿瘤细胞 PD-1 配体-1 (PD-L1) 的结合直接抑制 T 细胞的糖酵解, 并促进 T 细胞的 FAO 生成, 进而抑制 T 细胞的抗肿瘤功能<sup>[30]</sup>。研究结果<sup>[10, 23]</sup> 表明, 针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、PD-1 和 PD-L1 的免疫检查点抑制剂可恢复 T 细胞糖酵解的发生和 IFN- $\gamma$  的产生, 逆转免疫耐受。

## 3 靶向糖代谢提高肿瘤免疫疗法的疗效

代谢靶向剂是以代谢物为靶点的分子靶向药物, 主要利用肿瘤细胞对葡萄糖的依赖性, 恢复正常

能量代谢。然而, 由于 T 细胞与肿瘤细胞代谢的相似性, 代谢靶向剂可能会损害 T 细胞的功能。因此, 理想的代谢靶向剂应限制肿瘤细胞的糖酵解活性, 同时促进 T 细胞糖酵解, 使代谢平衡偏向于有利于肿瘤清除的方向, 并增加肿瘤特异性免疫反应。

糖酵解是效应 T 细胞功能所必需。因此, 寻找一种策略用以阻断肿瘤细胞的能量代谢, 同时改善 T 细胞的营养摄取, 具有较大的挑战性。肿瘤细胞 PD-L1 通过 PI3K/Akt 和 mTOR 途径增强肿瘤细胞的糖酵解<sup>[23]</sup>。PD-1 结合 PD-L1 后, 活化的 T 细胞改变了能量代谢的类型, 抑制了糖酵解, 增加 FAO 反应<sup>[30, 32]</sup>。PD-1/PD-L1 检查点抑制剂也有可能通过调节 T 细胞代谢, 促进 T 细胞的细胞毒作用<sup>[23]</sup>。一些研究强调了使用细胞因子调节 T 细胞代谢的潜力。例如, IL-2 通过诱导 PI3K/Akt 途径促进 T 细胞的糖酵解<sup>[33]</sup>。重组 IL-2 免疫细胞因子可增加肿瘤浸润细胞毒性 T 淋巴细胞的数量, 并增强其抗肿瘤作用<sup>[34]</sup>。2-脱氧葡萄糖 (2-deoxyglucose, 2-DG) 在结构上与葡萄糖相似, 但会抑制己糖激酶的活性, 从而抑制糖酵解, 使肿瘤细胞的代谢中断, 包括 ATP 消耗、生物合成途径受损等<sup>[35]</sup>。2-DG 与化疗药物联合应用时可将通常的肿瘤细胞死亡刺激转化为抗肿瘤免疫反应水平的提高<sup>[36]</sup>。2-DG 还被证明在 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化时, 增加了记忆性 T 细胞的生成和抗肿瘤功能<sup>[37]</sup>。TME 中高乳酸浓度会阻止 T 细胞中乳酸排出, 干扰 T 细胞的代谢和功能。抑制乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 可以使增殖的 T 细胞免受高乳酸干扰, 从而增强抗肿瘤免疫反应<sup>[38]</sup>。

丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 是丙酮酸激酶的同工酶, 促使肿瘤细胞代谢重新编程<sup>[39]</sup>。研究结果<sup>[40]</sup> 表明, PKM2 的小分子抑制剂具有抗肿瘤作用。PKM2 小分子激活剂 TEPP-46 可以诱导 PKM2 四聚体化并阻止其核易位, 从而抑制 T 细胞活化、限制 Th17 和 Th1 细胞发育<sup>[41]</sup>。然而, PKM2 可以调控肿瘤细胞中 PD-L1 的表达, TEPP-46 则可抑制 PD-L1 在肿瘤细胞中的表达<sup>[42]</sup>。因此, PKM2 在调控抗肿瘤免疫应答中具有重要作用。

二氯乙酸盐 (dichloroacetate, DCA) 是靶向抑制丙酮酸脱氢酶激酶的药物。DCA 促进肿瘤细胞代谢类型从糖酵解到氧化磷酸化的转化, 抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[43]</sup>。然而, DCA 用作抗肿瘤药却会诱导 Treg 细胞分化, 并可能导致免疫监视功能下降<sup>[44]</sup>。有趣的是, 一种靶向线粒体、含有 DCA 前药的纳米颗粒可以改变 TME, 提高抗肿瘤免疫反应, 发挥抗肿瘤作用<sup>[45]</sup>。当含有 DCA 前药的纳米颗粒与免疫检查点抑制剂联合应用时, TIL 细胞数量显著增多<sup>[45]</sup>。



此外,虽然增强的糖酵解可以促进效应T细胞的功能及其终末分化,但抑制糖酵解会诱导记忆性CD8<sup>+</sup>T细胞的生成,这些细胞具有持久的抗肿瘤功能<sup>[37]</sup>。研究结果<sup>[46]</sup>表明,mTOR复合物1(mTORC1)可影响CD8<sup>+</sup>T细胞的细胞毒功能,而mTORC2活性则可调控CD8<sup>+</sup>T细胞的记忆功能,而记忆细胞更依赖于FAO。因此,提高T细胞的糖酵解可以增强T细胞的细胞毒作用,有利于产生快速的抗肿瘤效应,然而抑制T细胞的糖酵解却有助于诱导记忆T细胞的产生,后者对于控制肿瘤复发至关重要。

过继细胞疗法(adoptive cellular therapy, ACT)是一种利用肿瘤反应性T细胞清除肿瘤细胞的免疫疗法<sup>[47]</sup>。然而,缺乏葡萄糖的TME限制了T细胞的有氧糖酵解,抑制了T细胞的杀瘤功能,使ACT的疗效受到限制。研究结果<sup>[48]</sup>发现,在ACT治疗无效的黑色素瘤患者中,肿瘤细胞的糖酵解活性明显升高,这表明肿瘤细胞糖酵解会竞争性抑制过继性T细胞的功能。使用LDH-A抑制剂抑制肿瘤糖酵解可增加黑色素瘤细胞对T细胞杀伤的敏感性,并提高对ACT的反应。另外,嵌合抗原受体-T(CAR-T)细胞中的共刺激结构域对于T细胞的糖代谢也具有重要影响<sup>[49]</sup>。CAR结构中CD28信号的引入可促进T细胞的葡萄糖摄取,增加GLUT1表达,使得CAR-T细胞糖酵解活性增强,能够发挥效应T细胞的早期优势<sup>[50]</sup>。上述研究结果支持靶向肿瘤糖酵解有望作为克服免疫抵抗的治疗策略。

#### 4 结 语

本文综述了T细胞代谢重编程及其与肿瘤细胞之间的相互作用。和肿瘤细胞类似,TME中T细胞也会发生代谢重编程,且与肿瘤细胞糖代谢具有重要的相互作用。肿瘤细胞中过量葡萄糖的摄入,会导致T细胞葡萄糖摄取减少。肿瘤细胞可通过糖酵解诱导TME形成酸性微环境,从而抑制T细胞的抗肿瘤功能。T细胞PD-1通路的激活可改变糖代谢的类型,免疫检查点抑制剂对T细胞糖酵解具有促进作用,TME内肿瘤细胞和免疫细胞糖酵解的平衡利用,以及针对肿瘤细胞或免疫细胞代谢特征采取的药物干预措施,可能与当前的肿瘤免疫和靶向疗法产生协同作用,进一步增强抗肿瘤效应。因此,免疫细胞代谢研究成为抗肿瘤免疫反应和免疫治疗中一个重点内容,可进一步研究糖酵解抑制剂对不同阶段肿瘤及不同发展阶段的T细胞功能的影响。考虑到糖酵解抑制剂不仅抑制肿瘤细胞的糖酵解,还可能干扰T细胞代谢,因而尤其需要关注靶向代谢剂与免疫疗法的相互作用,并在具有免疫活性的动物模型中

评估其靶向代谢剂的长期作用。靶向糖代谢不仅可以提高肿瘤免疫疗法的疗效,还可作为克服免疫抵抗的新的治疗策略。

#### [参 考 文 献]

- [1] GUERRA L, BONETTI L, BRENNER D. Metabolic modulation of immunity: a new concept in cancer immunotherapy[J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 32(1): 107848[2021-06-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640218/>. DOI:10.1016/j.celrep.2020.107848.
- [2] PETITPREZ F, MEYLAN M, DE REYNIÈS A, *et al.* The tumor microenvironment in the response to immune checkpoint blockade therapies[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 784[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221158/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00784.
- [3] CLARA J A, MONGE C, YANG Y Z, *et al.* Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells - a clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 204-232. DOI:10.1038/s41571-019-0293-2.
- [4] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [5] LUNT S Y, VANDER HEIDEN M G. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 441-464. DOI:10.1146/annurev-cellbio-092910-154237.
- [6] ANDREJEVA G, RATHMELL J C. Similarities and distinctions of cancer and immune metabolism in inflammation and tumors[J/OL]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 49-70[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555084/>. DOI:10.1016/j.cmet.2017.06.004.
- [7] LEONE R D, POWELL J D. Metabolism of immune cells in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9): 516-531. DOI: 10.1038/s41568-020-0273-y.
- [8] CHANG C H, CURTIS J D, MAGGI L B Jr, *et al.* Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis[J/OL]. *Cell*, 2013, 153(6): 1239-1251[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804311/>. DOI:10.1016/j.cell.2013.05.016.
- [9] ANDERSON K G, STROMNES I M, GREENBERG P D. Obstacles posed by the tumor microenvironment to T cell activity: a case for synergistic therapies[J/OL]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 311-325[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423788/>. DOI:10.1016/j.ccell.2017.02.008.
- [10] RENNER K, BRUSS C, SCHNELL A, *et al.* Restricting glycolysis preserves T cell effector functions and augments checkpoint therapy[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(1): 135-150.e9. DOI:10.1016/j.celrep.2019.08.068.
- [11] GUO C Q, CHEN S X, LIU W J, *et al.* Immunometabolism: a new target for improving cancer immunotherapy[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2019, 143: 195-253[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822174/>. DOI:10.1016/bs.acr.2019.03.004.
- [12] TEIJEIRA A, GARASA S, ETXEBERRIA I, *et al.* Metabolic consequences of T-cell costimulation in anticancer immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10): 1564-1569. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-19-0115.
- [13] RICCIARDI S, MANFRINI N, ALFIERI R, *et al.* The translational machinery of human CD4<sup>+</sup> T cells is poised for activation and controls

- the switch from quiescence to metabolic remodeling[J/OL]. *Cell Metab*, 2018, 28(6): 961[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288181/>. DOI:10.1016/j.cmet.2018.09.010.
- [14] MANEL N, KINET S, BATTINI J L, *et al.* The HTLV receptor is an early T-cell activation marker whose expression requires de novo protein synthesis[J]. *Blood*, 2003, 101(5): 1913-1918. DOI:10.1182/blood-2002-09-2681.
- [15] CHAPMAN N M, BOOTHBY M R, CHI H B. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 55-70. DOI:10.1038/s41577-019-0203-y.
- [16] JACOBS S R, HERMAN C E, MACIVER N J, *et al.* Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways[J/OL]. *J Immunol*, 2008, 180(7): 4476-4486[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2593791/>. DOI:10.4049/jimmunol.180.7.4476.
- [17] WANG R N, DILLON C P, SHI L Z, *et al.* The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation[J/OL]. *Immunity*, 2011, 35(6): 871-882[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248798/>. DOI:10.1016/j.immuni.2011.09.021.
- [18] KARMAUS P W, CHI H B. C-Myc and AP4: a relay team for metabolic reprogramming of CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(9): 828-829. DOI:10.1038/ni.2962.
- [19] NAGAO A, KOBAYASHI M, KOYASU S, *et al.* HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): E238[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359724/>. DOI:10.3390/ijms20020238.
- [20] DOEDENS A L, PHAN A T, STRADNER M H, *et al.* Hypoxia-inducible factors enhance the effector responses of CD8(+) T cells to persistent antigen[J/OL]. *Nat Immunol*, 2013, 14(11): 1173-1182[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977965/>. DOI:10.1038/ni.2714.
- [21] SHI L Z, WANG R N, HUANG G H, *et al.* HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells[J/OL]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1367-1376[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135370/>. DOI:10.1084/jem.20110278.
- [22] DANG E V, BARBI J, YANG H Y, *et al.* Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1[J]. *Cell*, 2011, 146(5): 772-784. DOI:10.1016/j.cell.2011.07.033.
- [23] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, *et al.* Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J/OL]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-1241[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4864363/>. DOI:10.1016/j.cell.2015.08.016.
- [24] HO P C, BIHUNIAK J D, MACINTYRE A N, *et al.* Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses[J/OL]. *Cell*, 2015, 162(6): 1217-1228[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567953/>. DOI:10.1016/j.cell.2015.08.012.
- [25] GERRIETS V A, KISHTON R J, NICHOLS A G, *et al.* Metabolic programming and PDHK1 control CD4<sup>+</sup> T cell subsets and inflammation[J/OL]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 194-207[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4382238/>. DOI:10.1172/JCI76012.
- [26] ANGELIN A, GIL-DE-GÓMEZ L, DAHIYA S, *et al.* Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments[J/OL]. *Cell Metab*, 2017, 25(6): 1282-1293.e7[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5462872/>. DOI:10.1016/j.cmet.2016.12.018.
- [27] PUTHENVEETIL A, DUBEY S. Metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages[J]. *Ann Transl Med*. 2020, 8(16): 1030. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32953830>. DOI:10.21037/atm-20-2037.
- [28] CHAM C M, DRIESSENS G, O'KEEFE J P, *et al.* Glucose deprivation inhibits multiple key gene expression events and effector functions in CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(9): 2438-2450. DOI:10.1002/eji.200838289.
- [29] MACINTYRE A N, GERRIETS V A, NICHOLS A G, *et al.* The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function[J/OL]. *Cell Metab*, 2014, 20(1): 61-72[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079750/>. DOI:10.1016/j.cmet.2014.05.004.
- [30] 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/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6692[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389235/>. DOI:10.1038/ncomms7692.
- [31] BENGSCHE B, JOHNSON A L, KURACHI M, *et al.* Bioenergetic insufficiencies due to metabolic alterations regulated by the inhibitory receptor PD-1 are an early driver of CD8(+) T cell exhaustion[J/OL]. *Immunity*, 2016, 45(2): 358-373[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4988919/>. DOI:10.1016/j.immuni.2016.07.008.
- [32] REINFELD B I, RATHMELL W K, KIM T K, *et al.* The therapeutic implications of immunosuppressive tumor aerobic glycolysis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021: 1-13. DOI:10.1038/s41423-021-00727-3.
- [33] ROSS S H, CANTRELL D A. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 411-433. DOI:10.1146/annurev-immunol-042617-053352.
- [34] SUN Z C, REN Z H, YANG K T, *et al.* A next-generation tumor-targeting IL-2 preferentially promotes tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T-cell response and effective tumor control[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3874[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713724/>. DOI:10.1038/s41467-019-11782-w.
- [35] PAJAK B, SIWIAK E, SOŁTYKA M, *et al.* 2-deoxy-d-glucose and its analogs: from diagnostic to therapeutic agents[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): E234[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982256/>. DOI:10.3390/ijms21010234.
- [36] BÉNÉTEAU M, ZUNINO B, JACQUIN M A, *et al.* Combination of glycolysis inhibition with chemotherapy results in an antitumor immune response[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(49): 20071-20076[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3523878/>. DOI:10.1073/pnas.1206360109.
- [37] SUKUMAR M, LIU J, JI Y, *et al.* Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8<sup>+</sup> T cell memory and antitumor function[J/OL]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4479-4488[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784544/>. DOI:10.1172/JCI69589.

- [38] CASLIN H L, ABEBAYEHU D, PINETTE J A, *et al.* Lactate is a metabolic mediator that shapes immune cell fate and function [J/OL]. *Front Physiol*, 2021, 12: 688485[2021-11-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8558259/>. DOI: 10.3389/fphys.2021.688485.
- [39] ZHU S S, GUO Y Y, ZHANG X, *et al.* Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics[J]. *Cancer Lett*, 2021, 503: 240-248. DOI:10.1016/j.canlet.2020.11.018.
- [40] HSU M C, HUNG W C. Pyruvate kinase M2 fuels multiple aspects of cancer cells: from cellular metabolism, transcriptional regulation to extracellular signaling[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 35[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817853/>. DOI:10.1186/s12943-018-0791-3.
- [41] ANGIARI S, RUNTSCH M C, SUTTON C E, *et al.* Pharmacological activation of pyruvate kinase M2 inhibits CD4<sup>+</sup> T cell pathogenicity and suppresses autoimmunity[J/OL]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 391-405. e8[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7001035/>. DOI:10.1016/j.cmet.2019.10.015.
- [42] PALSSON-MCDERMOTT E M, DYCK L, ZASŁONA Z, *et al.* Pyruvate kinase M2 is required for the expression of the immune checkpoint PD-L1 in immune cells and tumors[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1300[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5646285/>. DOI:10.3389/fimmu.2017.01300.
- [43] TATARANNI T, PICCOLI C. Dichloroacetate (DCA) and cancer: an overview towards clinical applications[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8201079[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885244/>. DOI:10.1155/2019/8201079.
- [44] ELEFTHERIADIS T, PISSAS G, KARIOTI A, *et al.* Dichloroacetate at therapeutic concentration alters glucose metabolism and induces regulatory T-cell differentiation in alloreactive human lymphocytes[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2013, 24(4): 271-276. DOI:10.1515/jbcpp-2013-0001.
- [45] KOLB D, KOLISHETTI N, SURNAR B, *et al.* Metabolic modulation of the tumor microenvironment leads to multiple checkpoint inhibition and immune cell infiltration[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(9): 11055-11066. DOI:10.1021/acsnano.9b10037.
- [46] POLLIZZI K N, PATEL C H, SUN I H, *et al.* mTORC1 and mTORC2 selectively regulate CD8<sup>+</sup> T cell differentiation[J/OL]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2090-2108[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463194/>. DOI:10.1172/JCI77746.
- [47] MADDEN M Z, RATHMELL J C. The complex integration of T-cell metabolism and immunotherapy[J/OL]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1636-1643[2021-11-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8295173/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0569.
- [48] CASCONI T, MCKENZIE J A, MBOFUNG R M, *et al.* Increased tumor glycolysis characterizes immune resistance to adoptive T cell therapy[J/OL]. *Cell Metab*, 2018, 27(5): 977-987. e4[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932208/>. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.024.
- [49] KAWALEKAR O U, O'CONNOR R S, FRAIETTA J A, *et al.* Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells[J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 380-390. DOI:10.1016/j.immuni.2016.01.021.
- [50] PELLEGRINO M, DEL BUFALO F, DE ANGELIS B, *et al.* Manipulating the metabolism to improve the efficacy of CAR T-cell immunotherapy[J/OL]. *Cells*, 2020, 10(1): E14[2021-06-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824126/>. DOI: 10.3390/cells10010014.

[收稿日期] 2021-08-30

[修回日期] 2021-11-14

[本文编辑] 党瑞山