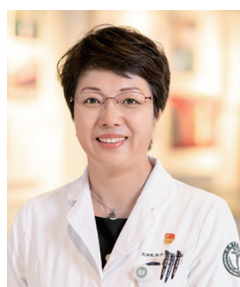


DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.001

· 专家论坛 ·

代谢重编程介导肿瘤免疫微环境重塑的现状和展望

李星辰¹, 邓红², 于津浦¹(1. 天津医科大学肿瘤医院肿瘤分子诊断中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060; 2. 天津医科大学总医院, 天津市肺癌研究所, 天津 300052)



于津浦 研究员、博士生导师, 天津市高校“学科领军人才”, 任天津医科大学肿瘤医院肿瘤分子诊断中心主任、天津市肿瘤研究所副所长、中国生物工程学会精准医学专委会副主任委员、中国抗癌协会肿瘤标志物专委会伴随诊断与治疗专家委员会组长、中国抗癌协会家族遗传性肿瘤专委会常委、中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会常委、中国老年保健医学研究会理事兼女性健康分会常委。主要从事肿瘤微环境中免疫耐受机制探讨, 以及新型肿瘤标志物的筛选和高通量基因测序的临床应用的相关研究。近年主持国家自然科学基金课题 5 项、国际合作项目 2 项, 在 *Cancer Research, Molecular Therapy, Oncogene, Biomaterials* 等高水平学术期刊发表 SCI 收录论文 103 篇, 获国家发明专利 2 项, 获天津市科技进步奖和中国抗癌协会科技奖共计 6 次。

[摘要] 代谢重编程是肿瘤的特征之一, 也是肿瘤治疗的重要潜在靶点。肿瘤和免疫细胞之间的相互作用对代谢重编程的影响是决定抗免疫应答的关键因素之一。肿瘤代谢不仅在肿瘤发生和维持肿瘤细胞生存中发挥了关键作用, 并且可以通过释放代谢产物, 如乳酸、PGE2 等来影响免疫细胞进而影响肿瘤免疫微环境。这种肿瘤细胞与免疫细胞之间的相互作用导致了肿瘤免疫微环境中的代谢竞争, 限制了营养物质的正常代谢, 形成酸性环境, 最终导致抗肿瘤免疫反应减弱和免疫抑制性微环境的形成。此外, 免疫细胞发生免疫应答的过程中存在代谢方式的改变, 即在增殖、分化和执行细胞功能的过程中会发生代谢重编程。因此, 了解肿瘤免疫微环境中肿瘤细胞和免疫细胞的代谢重编程的调节机制, 可以使研究人员在抗肿瘤免疫治疗中获得靶向代谢途径的治疗思路。

[关键词] 代谢重编程; 代谢产物; 免疫治疗; 肿瘤免疫微环境

[中图分类号] R730.4; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)02-0087-06

Metabolic reprogramming mediates tumor immune microenvironment remodeling

LI Xingchen¹, DENG Hong², YU Jinpu¹ (1. Cancer Molecular Diagnostics Centre, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Clinical Research Center for Malignant Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin 300060, China; 2. Tianjin Lung Cancer Institute, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

[Abstract] Metabolic reprogramming is one of the characteristics of tumors and an important potential target for tumor therapy. The effect of the interaction between tumor and immune cells on metabolic reprogramming is one of the key factors determining the anti-immune response. More and more evidences show that tumor metabolism not only plays a key role in maintaining tumor genesis and survival, but also affects immune cells by releasing metabolites such as arginine and PGE2. The interaction between tumor cells and immune cells leads to metabolic competition in the tumor immune microenvironment, which limits the normal metabolism of nutrients and forms an acidic environment, and ultimately leads to a weakened anti-tumor immune response and the formation of an immunosuppressive microenvironment, hindering the functions of anti-tumor immune cells. At present, there are increasing evidences show that metabolic reprogramming occurs in immune cells during their proliferation, differentiation and performance of cellular functions, which is the key to the immune response. Therefore, understanding how the metabolic reprogramming of tumor cells and immune cells regulates the anti-tumor immune response will enable researchers to find therapeutic means targeting metabolic pathways in anti-tumor immunotherapy.

[Key words] metabolic reprogramming; metabolite; immunotherapy; tumor immune microenvironment

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(2): 87-92. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.001]

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No. 82173198; No. 81872143)

[作者简介] 李星辰(1994—), 男, 博士生, 主要从事肿瘤发生发展的机制及治疗研究, E-mail: CLLXingchen@163.com

[通信作者] 于津浦, E-mail: jyu@tmu.edu.cn

肿瘤免疫治疗的成功显示了免疫系统在抵抗肿瘤细胞进展方面的重要作用,成为继手术、放疗和化疗以后的重要治疗方法,为肿瘤的治疗方式带来了巨大的变革^[1]。但是,具有免疫抑制作用的肿瘤微环境仍然是限制肿瘤免疫治疗疗效提高的瓶颈^[2]。其中,代谢重编程是导致微环境中肿瘤细胞发生免疫逃逸的重要原因^[3]。

代谢重编程是肿瘤的特征之一,也是肿瘤治疗的重要潜在靶点。肿瘤和免疫细胞之间的相互作用对代谢重编程的影响是决定抗肿瘤免疫应答的关键因素之一。越来越多的证据表明,肿瘤的代谢方式不仅在维持肿瘤发生和生存中起着关键作用,还可以通过释放代谢产物(如乳酸、PGE2和精氨酸等)来影响免疫细胞^[4]。肿瘤细胞和免疫细胞之间的这种能量相互作用导致了肿瘤免疫微环境中的代谢竞争,限制了营养的有效供给,并导致微环境中细胞发生酸中毒,从而阻碍了免疫细胞的功能。更有趣的是,在维持各种类型免疫细胞从稳态到激活的过程中,代谢方式的改变也是必不可少的^[4]。越来越多的研究发现,免疫细胞在增殖、分化和执行功能的过程中会发生代谢重编程,这对免疫应答至关重要^[5]。因此,了解代谢重编程是如何调节抗肿瘤免疫反应,有助于研究人员在抗肿瘤免疫治疗中获得靶向代谢途径的新思路。

1 肿瘤细胞代谢

代谢重编程,即通过调节能量代谢来加速细胞的生长和增殖,是新发现的癌症特征之一。肿瘤是一种异质性疾病,具有复杂的代谢模式。肿瘤细胞主要通过糖酵解途径快速提供三磷酸腺苷(ATP),通过磷酸戊糖途径和丝氨酸代谢途径提供生物大分子促进自身生长、增殖^[6-7]。癌症的代谢研究源自Warburg效应的发现,该效应表明,即使在氧气充足的条件下,肿瘤细胞仍然优先利用糖酵解途径(有氧糖酵解效应)快速提供ATP供自身生长利用^[8]。肿瘤代谢重编程不仅仅局限于以糖酵解和三羧酸循环为核心的Warburg效应,还涉及脂肪酸、谷氨酸代谢等更复杂的代谢过程^[9]。随着人们对肿瘤生物学和代谢复杂性的深入了解,发现肿瘤细胞与正常组织相比存在明显的代谢异质性,但是几乎没有任何代谢活动是局限于肿瘤细胞中的,而且,在不同的肿瘤之间同样存在着代谢异质性。肿瘤细胞会根据肿瘤微环境中营养物质的浓度和不同的应激条件,选择不同的代谢方式产生供给自身使用的ATP和生物大分子。例如,在葡萄糖或者谷氨酰胺等营养物质缺乏的应激条件下,肿瘤细胞可以通过调节代谢酶,例如

磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)、磷酸丝氨酸转氨酶1(phosphoserine aminotransferase 1, PSAT1)、磷酸丝氨酸磷酸酶(phosphoserine phosphatase, PSPH)等代谢酶在丝氨酸合成途径中的表达,激活癌基因MYC来增强丝氨酸的从头合成并维持氧化还原稳态,支持肿瘤细胞的存活和增殖^[10]。另外,在缺氧的应激条件下,肿瘤细胞可以通过摄取乙酰乙酸等两碳脂肪酸产生乙酰辅酶A为自身提供能量^[11]。肿瘤细胞还可以通过利用分解酮体产生的代谢物进入三羧酸循环提供ATP^[12]。因此,肿瘤细胞的代谢模式是复杂多变的,会根据微环境选择适合自身生存的最佳模式,并且在肿瘤发生发展过程中不断改变。

2 免疫细胞代谢

类似肿瘤细胞的复杂代谢模式也存在于免疫细胞中。免疫系统包含多种免疫细胞,包括巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和NK细胞等。人体处于相对稳定的状态时,免疫细胞只维持最基本的营养摄取、最低的糖酵解速率和生物合成水平,维持自身的静息状态;一旦机体受到炎症等外部物质刺激后,这些免疫细胞被激活并迅速做出反应^[13]。在静息状态和激活状态下,免疫细胞的能量消耗模式存在显著差异。例如,幼稚T细胞的新陈代谢基本上是静态的,ATP主要由氧化磷酸化产生,而当其被外部刺激激活成为效应T细胞时,则表现为营养吸收增加,蛋白质、脂质和核苷酸的合成积累,糖酵解速率加快,线粒体耗氧量降低,最终获得更强的增殖能力以产生子代细胞并发挥杀伤作用^[14]。同样,活化的中性粒细胞^[15]、M1型巨噬细胞^[16]、树突状细胞^[17]也主要依赖糖酵解提供能量;而调节性T细胞^[18]、M2型巨噬细胞^[19]则主要依赖氧化磷酸化来提供能量。这说明,不同的代谢模式可以影响免疫细胞亚群的分化。

3 肿瘤中免疫细胞代谢重编程

除了对免疫微环境中营养的竞争性消耗之外,肿瘤细胞还可以通过分泌的方式产生各种代谢物,一方面可以作为蛋白质翻译后修饰的底物和转录辅助因子影响肿瘤细胞内基因表达和信号转导;另一方面也可以作为可溶性信号分子介导肿瘤细胞与免疫微环境的交叉对话,重塑肿瘤免疫微环境^[20]。例如,葡萄糖是免疫细胞活化和实现细胞功能必需的能量物质,同时也是肿瘤细胞增殖所依赖的营养物质。研究^[21]发现,肿瘤细胞可以通过竞争性摄取葡萄糖抑制免疫微环境中T细胞的功能,并增强Treg

细胞的活性。同时,肿瘤细胞的糖酵解活性增强会限制T细胞的葡萄糖消耗,抑制T细胞抗肿瘤活性导致肿瘤细胞免疫逃逸^[22]。此外,免疫微环境中肿瘤细胞分泌的氨基酸、谷氨酰胺、脂肪酸以及其他代谢物也是影响免疫细胞功能的重要因素。其导致酸性、缺氧和高水平活性氧的肿瘤免疫微环境是导致肿瘤进展和免疫逃逸的关键因素^[4]。因此,靶向这些代谢途径可能是增强肿瘤免疫原性的一种具有潜在治疗价值的策略。

4 调控免疫细胞代谢重编程的肿瘤源性代谢产物

4.1 乳酸

即使在氧气充足的情况下,肿瘤细胞也会消耗葡萄糖并产生大量的乳酸。除了在细胞中积累,乳酸还会通过激活膜上的单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT),特别是MCT4,在细胞外累积,形成酸性肿瘤免疫微环境,抑制抗肿瘤免疫反应^[23]。研究^[24]已证实,酸性的肿瘤免疫微环境会更有利于选择高侵袭性的肿瘤细胞亚型并抑制抗肿瘤免疫,最终促进肿瘤的发展。临床研究^[25-26]发现,肿瘤患者血清中乳酸水平会随着肿瘤负荷的增加显著升高,其机制可能是乳酸通过促进IL-23和IL-17介导的炎症最终促进肿瘤的进展。乳酸还会调节免疫反应,如影响NK细胞的功能。过量乳酸会引起NK细胞内酸化,抑制活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)信号的上调,损害IFN- γ 的分泌,促进细胞凋亡^[27]。肿瘤免疫微环境中的其他细胞也会受到影响进而导致肿瘤的进展。如肿瘤相关成纤维细胞(CAF)产生的乳酸也可以被肿瘤细胞用作替代营养源。

4.2 PGE2

PGE2是细胞内花生四烯酸的重要代谢产物,是合成前列腺素的重要底物,也是一类重要的细胞生长调节因子和炎症介质,可以作为免疫抑制因子参与免疫反应。PGE2可以通过自分泌和旁分泌的方式影响肿瘤免疫微环境中的细胞,增强免疫抑制反应减弱抗肿瘤免疫。研究^[28]显示,CAF可以通过分泌PGE2刺激血管生成、诱导肿瘤细胞侵袭、转移和抑制细胞凋亡以促进肿瘤进展。PGE2还会直接影响肿瘤免疫微环境中的免疫细胞。例如,肿瘤细胞来源的PGE2可以将发挥抗肿瘤效应的M1型巨噬细胞转化为促进癌症的M2型巨噬细胞^[29]。此外,PGE2在免疫细胞的发育过程中也发挥了重要作用。PGE2可以激活cAMP-PKA通路,导致CD8⁺T细胞生长阻滞^[30]。PGE2还可以阻断促炎性反应,改变免疫微环境,形成免疫抑制性微环境,如Treg细胞和DC^[31]。因此,阻断PGE2

的合成可能成为抗肿瘤治疗的潜在靶点。

4.3 精氨酸

精氨酸主要通过精氨酸酶(arginase, ARG)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的反应生成尿素、鸟氨酸和一氧化氮。精氨酸代谢在调节免疫反应中发挥着至关重要的作用。大多数肿瘤细胞由于缺乏精氨酸合成的关键酶(精氨酸琥珀酰胺合成酶1),会与免疫微环境中的T细胞、NK细胞等竞争性摄取外源性精氨酸,造成免疫抑制性微环境。研究结果^[32]显示,补充精氨酸刺激的T细胞会显著增强抗肿瘤免疫,延长小鼠的生存时间。此外,在肿瘤微环境中,免疫抑制性细胞可通过降解精氨酸抑制抗肿瘤免疫,例如M2样肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、耐受性DC和Treg细胞^[33]。因此,在肿瘤微环境中补充精氨酸和阻断精氨酸降解是重新激活肿瘤杀伤性免疫应答的非常具有潜力的治疗策略。

4.4 色氨酸

色氨酸是人体进行蛋白质合成和其他生命代谢活动所必需的一种必需氨基酸。色氨酸代谢主要是由吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)1和色氨酸-2,3-双加氧酶(TDO)2两种双加氧酶将色氨酸转化为犬尿酸的过程。研究结果^[34]显示,在肿瘤细胞中这两种色氨酸降解酶的高水平表达可促进肿瘤的进展,并与癌症患者的不良预后相关。色氨酸对于免疫细胞也有重要的作用。T细胞的活化对周围环境中色氨酸的浓度极为敏感,在肿瘤免疫微环境中色氨酸被肿瘤细胞大量利用,导致色氨酸的缺乏引发T细胞凋亡^[35]。临床前研究^[36]发现,IDO1抑制剂已被证实可以减轻肿瘤微环境中的免疫抑制情况,并促进肿瘤特异性T细胞的活化。目前进行的临床试验主要是IDO1抑制剂联合免疫检查点抑制剂(ICI)治疗,其疗效正在评估中。例如IDO抑制剂可以减少TAM的产生^[37]。

4.5 脂肪酸

肿瘤细胞的新生脂肪酸合成速率通常会加快,同时,脂肪酸合成为免疫细胞增殖提供了细胞膜和其他关键的脂质细胞结构的必需组分,对于免疫细胞的分化及功能发挥是必不可少的。此外,在免疫抑制类免疫细胞,如髓系来源免疫抑制细胞等,存在短链脂肪酸、长链脂肪酸和胆固醇等的异常积聚,其机制可能是通过代谢重编程发挥免疫抑制功能^[38-39]。目前有证据^[40]支持,脂肪酸可以通过细胞内的信号转导参与对免疫细胞的调节。

4.6 胆固醇

胆固醇是细胞膜表面的重要组成部分之一,快速增殖的细胞需要合成更多的胆固醇。肿瘤细胞中高表达的胆固醇可以使其逃避免疫监视。例如,肿

瘤细胞来源的高胆固醇可促进T细胞抑制性免疫检查点分子的表达,从而使其失去抗肿瘤作用^[41]。高胆固醇环境会通过破坏T细胞的脂质代谢进而抑制其免疫功能。除此之外,研究^[42]发现胆固醇浓度越高,免疫细胞越容易发生凋亡,且免疫细胞PD-1、LAG-3和TIM-3等免疫检查点分子的表达越高。

5 调控免疫细胞代谢重编程的关键信号通路

5.1 mTOR 信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是PI3K相关激酶家族中一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在调节细胞增殖和代谢中发挥着重要作用^[43]。mTOR有两种不同的蛋白复合物的催化亚基结构,即mTOR复合体1(mTORC1)和mTOR复合体2(mTORC2)。mTORC1通过接收营养和激素等相关的上游信号,进而调节从蛋白质合成、脂质合成和线粒体活性等多个方面的细胞代谢过程。mTORC2可以通过激活Akt促进细胞存活,通过激活PKC α 调节细胞骨架动力学,以及通过磷酸化SGK1控制离子转运和生长。研究^[43]发现,mTOR2可参与谷氨酰胺代谢,通过激活AGC激酶增加谷氨酰胺的摄取。mTOR信号通路在肿瘤的发生发展中也发挥了重要作用。例如,mTORC1能促进PD-L1的表达,抑制NK细胞和T细胞在肿瘤免疫微环境的浸润,使肿瘤细胞逃避免疫细胞的杀伤。在肿瘤细胞中,mTOR2可以诱导AKT活化后对ICI产生抵抗,并通过分泌抑制性细胞因子减少肿瘤免疫微环境中T细胞的浸润^[43]。

5.2 AMPK 信号通路

AMP依赖的蛋白激酶即AMPK,是调节生物能量代谢的关键分子,在细胞能量平衡中发挥了关键作用,可以被包括运动、激素等多种生理因素激活,是保持葡萄糖平衡所必需的功能性酶。AMPK通路激活的效应是刺激肝脏脂肪酸氧化、脂肪酸氧化和葡萄糖摄取,抑制胆固醇合成、脂质生成和三酰甘油合成,并调节胰岛素的分泌。在肿瘤细胞中AMPK通路的作用比较复杂,既可以发挥肿瘤抑制功能,也可以通过保护癌细胞免受能量压力发挥肿瘤促进的功能。在免疫细胞中,AMPK通路可以影响免疫细胞的激活。激活AMPK信号通路可以导致促炎信号的抑制,阻止炎症反应。如AMPK信号通路的激活促进了M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞的转化^[44]。此外,在巨噬细胞中抗炎细胞因子的信号转导受到AMPK信号通路的调节^[45]。AMPK信号通路还可以通过调节能量代谢在T淋巴细胞的分化和抗肿瘤功能中发挥重要作用^[4]。总之,AMPK信号通路在能量代谢和免疫反应中发挥了重要的调控功能。

6 代谢重编程在肿瘤免疫治疗中的应用

随着肿瘤的进展,肿瘤细胞也会进行能量代谢的重塑。葡萄糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢等代谢途径的改变,对肿瘤的发生、发展和转移起着重要的作用。尽管免疫治疗的发展改变了癌症的治疗模式,然而大多数患者并没有从其中获益,这可能是由于对于肿瘤免疫微环境中的代谢重编程干预不足。免疫细胞会由于肿瘤细胞代谢失调而引起代谢应激,导致抗肿瘤免疫受损,重新利用靶向代谢的药物可能通过改变肿瘤免疫微环境的代谢协同增强免疫治疗。

糖酵解不仅可以为肿瘤细胞提供生长优势,还可以削弱肿瘤免疫微环境中抗肿瘤免疫细胞的功能,因此针对糖酵解或乳酸合成的干预是非常具有潜力的抗癌治疗策略。针对糖酵解的免疫治疗药物的靶点主要是己糖激酶和乳酸脱氢酶等。其中,通过靶向己糖激酶HK2可以显著升高肿瘤微环境中T细胞的数量和杀伤活性,抑制髓源性免疫抑制细胞的增殖^[46]。另外,抑制糖酵解可以显著增加黑色素瘤中T细胞的杀伤活性^[47]。通过干预氨基酸代谢增强免疫治疗疗效也是目前研究的热点,如阻断谷氨酰胺代谢可以改善免疫微环境乏氧和酸中毒等,并增加T细胞的杀伤功能,改善PD-1抑制剂的治疗效果^[48]。除此之外,靶向精氨酸代谢途径的Arg-1和腺苷代谢途径的A2A,以及脂代谢途径的环氧化酶等,都可以通过改变代谢途径增强抗肿瘤免疫治疗的效果。

7 结语

总而言之,代谢重编程可能与抗肿瘤免疫之间存在一定的协同关系。深入了解并适当利用肿瘤免疫微环境中两者的交叉对话,有可能提高肿瘤免疫治疗效果,改善免疫治疗的低应答率。值得注意的是,肿瘤细胞的代谢改变不仅影响免疫细胞的抗原提呈和识别,而且免疫细胞的代谢重编程也会进而影响肿瘤细胞的功能,最终导致局部免疫功能的改变。因此,代谢干预不仅可以改善免疫细胞对肿瘤的反应,而且可以增加肿瘤的免疫原性。尽管已有代谢药物联合免疫疗法在临床试验中得到应用,但要充分发挥联合治疗潜力,必须更加深入地了解肿瘤免疫逃逸的机制与细胞代谢之间的关系,从而进一步提高免疫疗法抗肿瘤疗效的临床价值。

[参考文献]

[1] VANPOUILLE-BOX C, LHUILLIER C, BEZU L, *et al.* Trial

- watch: immune checkpoint blockers for cancer therapy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1373237 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147629/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1373237.
- [2] LEQUEUX A, NOMAN M Z, XIAO M, *et al.* Targeting HIF-1 alpha transcriptional activity drives cytotoxic immune effector cells into melanoma and improves combination immunotherapy[J]. *Oncogene*, 2021, 40(28): 4725-4735. DOI: 10.1038/s41388-021-01846-x.
- [3] LI X Y, WENES M, ROMERO P, *et al.* Navigating metabolic pathways to enhance antitumour immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(7): 425-441. DOI: 10.1038/s41571-019-0203-7.
- [4] XIA L Z, OYANG L, LIN J G, *et al.* The cancer metabolic reprogramming and immune response[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 28 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546704/>. DOI:10.1186/s12943-021-01316-8.
- [5] 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.
- [6] BOROUGHS L K, DEBERARDINIS R J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4): 351-359. DOI:10.1038/ncb3124.
- [7] HURLEY H J, DEWALD H, ROTHKOPF Z S, *et al.* Frontline Science: AMPK regulates metabolic reprogramming necessary for interferon production in human plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(2): 299-308. DOI: 10.1002/JLB.3HI0220-130.
- [8] CALLAO V, MONTOYA E. Toxohormone-like factor from microorganisms with impaired respiration[J]. *Science*, 1961, 134(3495): 2041-2042. DOI:10.1126/science.134.3495.2041.
- [9] ALTMAN B J, STINE Z E, DANG C V. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(10): 619-634. DOI:10.1038/nrc.2016.71.
- [10] SUN L C, SONG L B, WAN Q F, *et al.* c-Myc-mediated activation of serine biosynthesis pathway is critical for cancer progression under nutrient deprivation conditions[J]. *Cell Res*, 2015, 25(4): 429-444. DOI:10.1038/cr.2015.33.
- [11] SCHUG Z T, PECK B, JONES D T, *et al.* Acetyl-CoA synthetase 2 promotes acetate utilization and maintains cancer cell growth under metabolic stress[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(1): 57-71. DOI:10.1016/j.ccr.2014.12.002.
- [12] HUANG D, LI T T, WANG L, *et al.* Hepatocellular carcinoma redirects to ketolysis for progression under nutrition deprivation stress[J]. *Cell Res*, 2016, 26(10): 1112-1130. DOI: 10.1038/cr.2016.109.
- [13] SHI H, YAN K K, DING L, *et al.* Network approaches for dissecting the immune system[J/OL]. *iScience*, 2020, 23(8): 101354 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717640/>. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101354.
- [14] PEARCE E L, POFFENBERGER M C, CHANG C H, *et al.* Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function[J/OL]. *Science*, 2013, 342(6155): 1242454 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24115444/>. DOI: 10.1126/science.1242454.
- [15] JOSHI M B, AHAMED R, HEGDE M, *et al.* Glucose induces metabolic reprogramming in neutrophils during type 2 diabetes to form constitutive extracellular traps and decreased responsiveness to lipopolysaccharides[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165940 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827651/>. DOI:10.1016/j.bbadis.2020.165940.
- [16] DAI X M, LU L S, DENG S K, *et al.* USP7 targeting modulates anti-tumor immune response by reprogramming tumor-associated macrophages in lung cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9332-9347. DOI:10.7150/thno.47137.
- [17] WANG Y H, HWANG J Y, PARK H B, *et al.* Porphyrin isolated from *Pyropia yezoensis* inhibits lipopolysaccharide-induced activation of dendritic cells in mice[J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115457 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826423/>. DOI:10.1016/j.carbpol.2019.115457.
- [18] BUSZKO M, SHEVACH E M. Control of regulatory T cell homeostasis[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 67: 18-26. DOI:10.1016/j.coi.2020.07.001.
- [19] YU Y, CAI W W, ZHOU J, *et al.* Anti-arthritis effect of berberine associated with regulating energy metabolism of macrophages through AMPK/HIF-1 α pathway[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106830 [2022-01-18]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106830>. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106830.
- [20] HARMON C, O'FARRELLY C, ROBINSON M W. The immune consequences of lactate in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1259: 113-124. DOI:10.1007/978-3-030-43093-1_7.
- [21] VUONONVIRTA J, MARELLI-BERG F M, POOBALASINGAM T. Metabolic regulation of T lymphocyte motility and migration[J/OL]. *Mol Aspects Med*, 2021, 77: 100888 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814624/>. DOI:10.1016/j.mam.2020.100888.
- [22] SAKA D, GÖKALP M, PIYADE B, *et al.* Mechanisms of T-cell exhaustion in pancreatic cancer[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2274 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32823814/>. DOI: 10.3390/cancers12082274.
- [23] HALESTRAP A P. The monocarboxylate transporter family-structure and functional characterization[J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(1): 1-9. DOI:10.1002/iub.573.
- [24] HUANG Z, GAN J J, LONG Z Y, *et al.* Targeted delivery of let-7b to reprogramme tumor-associated macrophages and tumor infiltrating dendritic cells for tumor rejection[J]. *Biomaterials*, 2016, 90: 72-84. DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.03.009.
- [25] FISCHER K, HOFFMANN P, VOELKL S, *et al.* Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells[J]. *Blood*, 2007, 109(9): 3812-3819. DOI:10.1182/blood-2006-07-035972.
- [26] GOETZE K, WALENTA S, KSIAZKIEWICZ M, *et al.* Lactate enhances motility of tumor cells and inhibits monocyte migration and cytokine release[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(2): 453-463. DOI: 10.3892/ijo.2011.1055.
- [27] BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, *et al.* LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.08.011.
- [28] ZHANG X, YAN K Q, DENG L, *et al.* Cyclooxygenase 2 promotes proliferation and invasion in ovarian cancer cells *via* the PGE2/NF- κ B pathway[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(1_suppl): 1S-13S. DOI:

- 10.1177/0963689719890597.
- [29] LUAN B, YOON Y S, LE LAY J, *et al.* CREB pathway links PGE2 signaling with macrophage polarization[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(51): 15642-15647. DOI:10.1073/pnas.1519644112.
- [30] BÖTTCHER J P, BONAVITA E, CHAKRAVARTY P, *et al.* NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control[J]. *Cell*, 2018, 172(5): 1022-1037. DOI:10.1016/j.cell.2018.01.004.
- [31] TANG T N, SCAMBLER T E, SMALLIE T, *et al.* Macrophage responses to lipopolysaccharide are modulated by a feedback loop involving prostaglandin E2, dual specificity phosphatase 1 and tristetraprolin[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4350 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659609/>. DOI: 10.1038/s41598-017-04100-1.
- [32] DAVEL L E, JASNIS M A, DE LA TORRE E, *et al.* Arginine metabolic pathways involved in the modulation of tumor-induced angiogenesis by macrophages[J]. *FEBS Lett*, 2002, 532(1/2): 216-220. DOI:10.1016/s0014-5793(02)03682-7.
- [33] PHILLIPS M M, SHEAFF M T, SZLOSAREK P W. Targeting arginine-dependent cancers with arginine-degrading enzymes: opportunities and challenges[J]. *Cancer Res Treat*, 2013, 45(4): 251-262. DOI:10.4143/crt.2013.45.4.251.
- [34] LIU H, SHEN Z B, WANG Z L, *et al.* Increased expression of IDO associates with poor postoperative clinical outcome of patients with gastric adenocarcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21319 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26887337/>. DOI: 10.1038/srep21319.
- [35] CRONIN S J F, SEEHUS C, WEIDINGER A, *et al.* The metabolite BH4 controls T cell proliferation in autoimmunity and cancer[J]. *Nature*, 2018, 563(7732): 564-568. DOI:10.1038/s41586-018-0701-2.
- [36] YEN M C, LIN C C, CHEN Y L, *et al.* A novel cancer therapy by skin delivery of indoleamine 2, 3-dioxygenase siRNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 641-649. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-1988.
- [37] BUCK M D, O' SULLIVAN D, KLEIN GELTINK R I, *et al.* Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 63-76. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.035.
- [38] SIU L L, DE BONO J, WISINSKI K B, *et al.* Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research [C]. Philadelphia, PA: AACR, 2015.
- [39] Proceedings of the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research [C]. Philadelphia, PA: AACR, 2011.
- [40] CURRIE E, SCHULZE A, ZECHNER R, *et al.* Cellular fatty acid metabolism and cancer[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(2): 153-161. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.05.017.
- [41] PERRONE F, MINARI R, BERSANELLI M, *et al.* The prognostic role of high blood cholesterol in advanced cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Immunother*, 2020, 43(6): 196-203. DOI:10.1097/CJI.0000000000000321.
- [42] PHELPS C C, VADIA S, BOYAKA P N, *et al.* A listeriolysin O subunit vaccine is protective against *Listeria monocytogenes*[J]. *Vaccine*, 2020, 38(36): 5803-5813. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.06.049.
- [43] MASUI K T, HARACHI M, CAVENEY W K, *et al.* mTOR complex 2 is an integrator of cancer metabolism and epigenetics[J]. *Cancer Lett*, 2020, 478: 1-7. DOI:10.1016/j.canlet.2020.03.001.
- [44] WANG S H, LIN Y S, XIONG X, *et al.* Low-dose metformin reprograms the tumor immune microenvironment in human esophageal cancer: results of a phase II clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18): 4921-4932. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0113.
- [45] ZHU Y P, BROWN J R, SAG D, *et al.* Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase regulates IL-10-mediated anti-inflammatory signaling pathways in macrophages[J]. *J Immunol*, 2015, 194(2): 584-594. DOI:10.4049/jimmunol.1401024.
- [46] JIAN S L, CHEN W W, SU Y C, *et al.* Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2779 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492541/>. DOI:10.1038/cddis.2017.192.
- [47] LI X Y, WENES M, ROMERO P, *et al.* Navigating metabolic pathways to enhance antitumor immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(7): 425-441. DOI: 10.1038/s41571-019-0203-7.
- [48] LEONE R D, ZHAO L, ENGLERT J M, *et al.* Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J]. *Science*, 2019, 366(6468): 1013-1021. DOI: 10.1126/science.aav2588.

[收稿日期] 2022-01-18

[修回日期] 2022-02-10

[本文编辑] 黄静怡