

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.001

· 专家论坛 ·

肿瘤免疫治疗的新视角：T细胞代谢调控

李华域, 李春阳, 马春红(山东大学基础医学院 实验畸形学教育部重点实验室, 山东 济南 250012)



马春红 博士、教授、博士生导师, 现任实验畸形学教育部重点实验室主任, 山东大学齐鲁医学院常务副院长。兼任中国免疫学会理事、中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员、山东免疫学会副理事长、山东免疫学会基础专业委员会主任, 中国高等教育学会医学教育专业委员会第六届理事会常务理事、山东省医学会医学教育分会第六届委员会候任理事长。先后获得国家自然科学基金杰出青年基金、中组部“万人计划”领军人才、教育部“新世纪优秀人才支持计划”、霍英东基金会高等院校青年教师基金、山东省泰山攀登计划及山东省杰出青年基金, 享受国务院政府特殊津贴, 全国三八红旗手。长期从事肝病与免疫研究, 致力于乙型肝炎、代谢等环境因素诱发肝脏炎症及其恶性转化机制研究, 先后承担国家自然科学基金重点项目、重点研发计划课题等课题, 以通信作者身份在 *Sci Immunol*、*Sci Transl Med*、*J Exp Med*、*Gut*、*J Hepatol*、*Gastroenterology*、*Hepatology*、*Nat Commun* 等国际知名杂志上发表论文 80 余篇, 累计引用 2 300 余次。获国家发明专利授权 20 余项, 以第一完成人获得教育部自然科学奖一等奖 1 项。担任 *Hepatoma Research* 杂志编委, *Sci Transl Med*、*Adv Sci*、*Cell Mol Immunol*、*Cell Rep* 等杂志审稿人。



李春阳 博士, 副教授, 现任山东大学基础医学院院长助理、组织学与胚胎学系副主任。2009 年本科毕业于山东大学生命科学学院, 2015 年博士毕业于中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所, 导师为王红艳研究员。先后入选国家博士后创新人才支持计划和中国科协“青年人才托举工程”。主要研究方向为 T 细胞功能稳态调控机制与肿瘤免疫治疗干预策略, 以通信作者或第一作者身份在 *Sci Transl Med*、*Cell Rep Med*、*Adv Sci*、*EMBO Mol Med*、*PLoS Pathog*、*Cell Mol Immunol*、*Cancer Commun* 等国际学术期刊上发表研究论文 8 篇。获国家发明专利授权 14 项, 参编教材 3 部。获得 2021 年度山东大学青年教师教学比赛一等奖和“山东大学青年教学能手”称号。主持国家自然科学基金项目 2 项, 省部级项目 4 项。现任中国解剖学会青年委员会常务委员, 山东免疫学会基础专业委员会委员, 山东免疫学会消化免疫专业委员会委员, *Hepatoma Research* 杂志青年编委, 《解剖学报》青年编委, *Sci Transl Med*、*Adv Sci*、*Signal Transduct Target Ther* 和 *FASEB J* 等国际期刊审稿人。

【摘要】 尽管基于 T 细胞的免疫检查点阻断(ICB)和过继性 T 细胞治疗已在临床上取得了显著疗效, 但大多数实体瘤患者仍无法实现对免疫疗法的长期应答。其中一个重要原因是肿瘤微环境(TME)中复杂的代谢模式和抑制性信号会引发免疫细胞的代谢重编程, 从而削弱其抗肿瘤效应。本文回顾不同分化状态的 CD8⁺ T 细胞的代谢偏好性, 探讨 CD8⁺ T 细胞在与肿瘤细胞和 TME 相互作用过程中发生的代谢变化, 讨论这些代谢变化如何影响 CD8⁺ T 细胞分化、功能和干性, 以及如何利用代谢分子或者代谢通路来增强 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤能力, 从而实现嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞(CAR-T 细胞)疗法和 ICB 疗法增效。

【关键词】 CD8⁺ T 细胞; 代谢重编程; 肿瘤微环境; CAR-T 细胞

【中图分类号】 R392.12; R730.51 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385x(2025) 07-0673-08

A new perspective on tumor immunotherapy: metabolic regulation of T cells

LI Huayu, LI Chunyang, MA Chunhong (Key Laboratory for Experimental Teratology of Ministry of Education, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

【Abstract】 Despite the remarkable clinical efficacy achieved by immune checkpoint blockade (ICB) and adoptive T cell therapy, the majority of patients with solid tumors still fail to achieve long-term responses to immunotherapy. One important reason is the complex metabolic patterns and inhibitory signals within the tumor microenvironment (TME), which induce metabolic reprogramming in

【基金项目】 癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项(No. 2024ZD0519900); 国家自然科学基金(No. 82230056, No. 82471870); 国家生物药技术创新中心“揭榜挂帅”技术攻关项目(No. NCTIB2023XB02006)

【作者简介】 李华域(1999—), 男, 硕士, 主要从事基于 T 细胞的肿瘤免疫治疗研究

【通信作者】 马春红, 李春阳(扫码获取作者联系方式)



immune cells and thereby impair their anti-tumor efficacy. This review summarizes the metabolic preferences of CD8⁺ T cells across various differentiation states, explores the metabolic changes that occur during their interaction with tumor cells and the TME, and discusses how these metabolic changes affect differentiation, function, and stemness of CD8⁺ T cells. Additionally, strategies that target metabolic molecules or pathways are highlighted to enhance the antitumor ability of CD8⁺ T cells, thereby improving the efficacy of chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte (CAR-T cell) immunotherapy and ICB therapy.

[Key words] CD8⁺ T cell; metabolic reprogramming; tumor microenvironment (TME); chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte (CAR-T cell)

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(7): 673-680. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.001]

基于T细胞的免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)和过继性细胞免疫治疗(adoptive cell transfer immunotherapy, ACT),如嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞(chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte, CAR-T细胞)和T淋巴细胞受体基因修饰T淋巴细胞(T cell receptor gene-modified T lymphocyte, TCR-T细胞)疗法等肿瘤免疫治疗手段已广泛应用于多种肿瘤的治疗,并取得显著的临床治疗效果,是目前肿瘤治疗领域的研究热点。CD8⁺ T细胞是细胞免疫应答的主要效应细胞,可抗原特异性识别并高效地杀死肿瘤细胞,在抗肿瘤免疫应答中发挥关键作用。临床研究^[1-5]显示,肿瘤内CD8⁺ T细胞的分化状态、浸润比例与患者的临床预后密切相关,这是开发基于T细胞的免疫疗法的重要基础。然而,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的肿瘤细胞、炎症细胞、基质细胞和细胞因子等形成了一个复杂的免疫抑制网络,抑制了T细胞效应功能并诱发其耗竭^[6],从而限制了免疫治疗的疗效。特别值得注意的是,代谢已被认为是调节TME中T细胞抗肿瘤活性的关键机制^[7]。在TCR信号、共刺激和共抑制信号、细胞因子信号的经典三信号模型基础上,由营养物质和代谢中间产物构成的代谢信号已被视为调控T细胞免疫应答的第四信号^[8]。肿瘤细胞通过代谢重编程激活有氧糖酵解(Warburg效应),大量消耗葡萄糖并生成乳酸,从而满足其恶性增殖和侵袭与迁移的代谢需求。随着营养物质的不断消耗和有害代谢物的不断排出,肿瘤细胞塑造了一个免疫抑制性的代谢微环境。近年来,随着对免疫细胞代谢重编程的深入研究,研究者对其的关注度不断提升,越来越多的研究聚焦于TME中的代谢组分与CD8⁺ T细胞的代谢重编程之间的关系^[9],这不仅深化了对肿瘤-免疫代谢互作网络的认识,更推动了肿瘤免疫治疗新靶点和新策略的开发。本文回顾不同T细胞亚群的代谢特征和代谢检查点的概念,重点论述TME中的重要代谢组分、代谢通过表观遗传修饰调控T细胞的机制,以及通过代谢干预CAR-T细胞疗法的新兴策略。

1 不同T细胞亚群的代谢特征

T细胞是免疫系统的关键成员,其代谢状态直接影响其功能发挥。不同状态的T细胞,如初始T细胞、效应T细胞(effector T cell, Teff细胞)、记忆T细胞(memory T cell, Tm细胞)和耗竭T细胞(exhausted T cell, Tex细胞)等,都有各自独特的代谢需求。初始T细胞代谢相对静止,主要依赖基础水平的氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)来满足其能量需求^[10]。TCR激活后, Teff细胞呈现代谢活跃状态,底物摄取显著增强,同时糖酵解和OXPHOS的活性提升,为其快速增殖和功能发挥提供能量支持。在Tm细胞分化过程中,其代谢模式重新回到低活跃状态,主要依赖脂肪酸氧化和OXPHOS途径来维持细胞存活和能量需求^[11]。此外,不同亚型T细胞的线粒体形态和超微结构也有所不同,这与其细胞代谢状态密切相关。例如,初始T细胞和体外IL-15诱导的中央记忆T细胞(central memory T cell, Tcm细胞)有相对较高的线粒体质量,其线粒体具有紧密的嵴和相对较高的备用呼吸能力(spare respiratory capacity),而体外IL-2诱导的Teff细胞则具有更多片段化的线粒体^[12]。线粒体内膜融合蛋白OPA1(optic atrophy 1)可以帮助维持线粒体嵴的构象和电子传递链的功能,缺失OPA1会损害中央记忆CD8⁺ T细胞的发育,但不影响Teff细胞,而过表达OPA1会使T细胞向记忆表型倾斜^[13]。

尽管对OXPHOS更高的依赖性Tm细胞的共同代谢特征,但不同的Tm细胞亚群在OXPHOS/糖酵解比率及底物利用方面也具有细微差异。相较于Tcm细胞或组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory T cell, Trm细胞),效应记忆T细胞(effector memory T cell, Tem细胞)对OXPHOS的依赖程度更低。实际上,即使通过基因编辑手段在T细胞中敲除VHL(von Hippel-Lindau)蛋白(该蛋白介导缺氧诱导因子的泛素化降解),从而增强糖酵解活性, Tm细胞依然能够发育,只是它们会表现出更强的Tem细胞的表型特征^[14]。

虽然Tcm和Trm细胞在对OXPHOS的依赖方面相似,两者在底物利用上却有所差异。其中, Trm细胞

更偏好摄取外部环境中的脂肪酸,将其作为主要的能量来源。脂质伴侣蛋白FABP4/5和CD36在T_{rm}细胞中特异性上调;在体外实验中,外源性补充脂肪酸仅会增加T_{rm}细胞的备用呼吸能力,而对T_{cm}细胞无此作用^[15]。这种特异性的底物需求,可能与T_{rm}细胞在组织中的长期驻留特性,以及对局部病原体入侵的快速应答功能密切相关。在体外经IL-15诱导的T_{cm}细胞并不依赖从细胞外直接摄取长链脂肪酸,而是通过摄取葡萄糖并将其转化为脂肪酸,来支持脂肪酸氧化和OXPHOS^[16]。另外,当CD8⁺ T_m细胞发生早期记忆应答时,其主要通过动员内源性糖原而非摄取外源性葡萄糖来促进糖酵解;糖原分解产生的葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-phosphate, G6P)不仅流向糖酵解途径,也有一部分流向戊糖磷酸途径,以维持后期记忆应答阶段所需的抗氧化能力^[17-18]。这种代谢策略有助于T_m细胞在再次遇到相同抗原时实现迅速激活并高效地进行能量代谢和免疫应答,从而更好地执行其免疫监视功能。

最后, T_{ex}细胞是在慢性感染和肿瘤患者体内存在的一群呈现功能衰退特征的T细胞,其代谢活性降低,线粒体合成受阻且功能紊乱^[19],形态上表现出线粒体损伤或片段化,并伴随着线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的异常产生, OXPHOS水平降低,更依赖于糖酵解途径^[20]。研究^[21]表明,线粒体功能障碍引起氧化还原应激,从而抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的蛋白酶体降解,并通过糖酵解代谢重编程促进耗竭前体T细胞向T_{ex}细胞分化。

总之, T细胞代谢编程是一种精密且复杂的调控机制,适应了T细胞在不同功能状态下的能量代谢需求,从而保障其正常功能发挥。一旦代谢紊乱, T细胞会陷入耗竭或其他失能状态,导致免疫应答严重受损。

2 代谢检查点与T细胞

代谢检查点是指代谢通路中关键的酶或受体,它们通过调节T细胞代谢方式,进而直接调控其免疫功能。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,存在于mTORC1和mTORC2两种不同的复合物中。其中, mTORC1作为微环境中氨基酸、葡萄糖、胆固醇等营养信号的感应器^[22-23],能够感知细胞的营养状况和特殊需要从而协调细胞功能,是经典的代谢检查点分子。研究^[24]表明, mTORC1可通过上调CD8⁺ T细胞中HIF-1 α 的表达来上调葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)、GLUT3和乳酸脱

氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)等表达以促进糖酵解,并促进CD8⁺ T细胞发挥效应功能^[25]。使用雷帕霉素抑制mTORC1可降低CD8⁺ T细胞整体糖酵解通量,从而增加记忆表型分化,提升抗肿瘤功能^[26]。另外,结节性硬化症复合体(tuberous sclerosis complex, TSC)作为mTORC1信号通路中的关键调控元件,能够感知并整合多种细胞外刺激信号,负调控mTORC1复合体的活性水平。因此, TSC促进CD8⁺ T细胞存活并控制其静息和记忆状态^[27-28]。

近年来,许多新型代谢检查点分子相继涌现。其中,亚甲基四氢叶酸脱氢酶2(methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2, MTHFD2)作为一碳(1C)代谢的关键酶,是决定效应和调节T细胞分化命运的重要代谢检查点。MTHFD2通过调节活化T细胞的嘌呤从头合成途径与信号转导,促进增殖和炎性细胞因子的产生^[29]。研究^[30]表明,磷酸戊糖途径的限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD)是细胞毒性T淋巴细胞的重要代谢检查点。激活G6PD能够显著增加乙酰辅酶A的产生,进而增强编码颗粒酶B启动子区域的H3K9乙酰化水平,显著提升细胞毒性T淋巴细胞对肿瘤的杀伤能力。此外, LDHB是肿瘤浸润CD8⁺ T细胞的免疫代谢检查点,能够与G6PD相互作用并限制其催化活性,导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)生成障碍,进而促进T细胞双硫死亡与耗竭^[31],最终削弱抗肿瘤功能。

综上所述,代谢检查点作为调控T细胞代谢通路的核心枢纽,深入解析其对T细胞效应功能与记忆分化起关键调控作用的分子机制,对优化T细胞免疫治疗策略具有重要意义。

3 TME中的代谢限制与T细胞

TME中的代谢限制是损害肿瘤免疫治疗疗效的主要障碍之一。在血管化程度低的肿瘤组织中,机体向TME输送的营养物质和氧气不足。Teff细胞和肿瘤细胞会通过上调HIF-1 α ,进而诱导GLUT1和GLUT3等的高水平表达^[32]。然而,对内源性抗原特异性T细胞而言,上述代谢适应性改变仍不足以解除细胞内糖酵解抑制状态, T细胞依然表现出IFN- γ 等细胞因子分泌能力、增殖能力和杀伤功能降低^[33]。除了葡萄糖,肿瘤细胞还会消耗氨基酸(如精氨酸)。精氨酸能够维持CD3 ζ 和Ca²⁺信号的正常转导,是T细胞增殖和抑制耗竭表型转变所必需的^[34]。此外,肿瘤细胞大量消耗谷氨酰胺,而谷氨酰胺缺乏会促使CD4⁺ T细胞向具有免疫抑制功能的调节性T(regulatory T, Treg)细胞分化,从而抑制抗肿瘤免疫^[35]。此外,抑制谷氨酰胺酶会抑制TME中CD8⁺ T细胞

细胞的活化和抗肿瘤能力;而瘤内补充谷氨酰胺可通过增强1型常规树突状细胞(conventional dendritic cell 1, cDC1)介导的CD8⁺ T细胞免疫,显著抑制肿瘤生长,并克服对ICB治疗的抵抗^[36]。类似地,肿瘤细胞与CD8⁺ T细胞在牛磺酸摄取方面存在竞争。牛磺酸摄取由转运蛋白溶质载体6成员6(solute carrier family 6 member 6, SLC6A6)介导,这一过程不仅能够促进肿瘤细胞的恶性增殖,还能增强CD8⁺ T细胞的存活与效应功能。TME中的牛磺酸缺乏会引发内质网应激并上调激活转录因子4转录,进而导致CD8⁺ T细胞耗竭;外源补充牛磺酸则可以重新激活耗竭的CD8⁺ T细胞,提高免疫治疗的疗效^[37]。

值得注意的是,由于代谢途径之间相互关联,一个途径的异常通常会影响到其他下游通路的级联反应。例如,脯氨酸分解代谢的增强与Tm细胞分化及其体内抗肿瘤能力的提升相关;然而,脯氨酸在细胞内由精氨酸合成,而精氨酸正是TME中缺乏的氨基酸^[38]。因此,TME中精氨酸缺乏会直接和间接地对T细胞功能产生不利影响。此外,TME中的代谢限制也会影响肿瘤相关成纤维细胞、内皮细胞,以及NK细胞、NKT细胞等免疫细胞,从而影响机体整体的抗肿瘤免疫功能。

4 TME中的免疫抑制性代谢物与T细胞

肿瘤细胞不仅与免疫细胞竞争性摄取营养物质,还通过引起代谢失调导致TME中产生异常的代谢物组成。肿瘤细胞的代谢副产物可以被分泌到TME中并发挥免疫调节功能。其中,腺苷、乳酸、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、溶血磷脂酸、氨等免疫抑制性代谢物,以多种方式削弱T细胞的抗肿瘤功能。

腺苷通过与T细胞上的A2A受体结合,负调控TCR信号通路并抑制IFN- γ 产生^[39],其下游信号还能促进CD4⁺ T细胞向Treg细胞分化^[40],进而塑造免疫抑制性TME。肿瘤细胞通过Warburg效应分泌大量乳酸。乳酸不仅能增加髓源性抑制细胞、Treg细胞和肿瘤相关巨噬细胞的积累^[41],还可以通过降低TME的pH值抑制T细胞效应功能^[42]。此外,乳酸还可通过抑制丙酮酸羧化酶活性,降低三羧酸循环通量,从而削弱CD8⁺ T细胞的抗肿瘤能力^[43]。Tex细胞高表达溶质载体蛋白单羧酸转运体11(monocarboxylate transporter 11, MCT11),促进Tex细胞对乳酸的摄取;使用抗体阻断MCT11,能够有效恢复T细胞的抗肿瘤活性^[44]。然而,也有研究^[45]显示,乳酸具有好的一面:当排除H⁺的干扰,使用乳酸钠处理CD8⁺ T细胞可以增强其干性特征及抗肿瘤功能。PGE2作为一种十分重要的类激素脂质代谢产物,同样发挥免疫抑制

作用。肿瘤来源的PGE2一方面通过下调IL-2R γ ,抑制肿瘤浸润性干细胞样CD8⁺ T细胞的效应扩增^[46-47];另一方面,可诱导cDC1功能失调,从而损害CD8⁺ T细胞的抗肿瘤免疫应答^[48]。此外,溶血磷脂酸是一种在多种肿瘤类型中呈现局部或系统性浓度升高的生物活性脂质,能够通过溶血磷脂酸受体5驱动CD8⁺ T细胞耗竭分化,并增加细胞内ROS水平^[49]。在结直肠癌患者中,TME中高水平的氨会导致T细胞耗竭和免疫治疗耐药,使用美国食品药品监督管理局(FDA)批准的高血氨症治疗药物鸟氨酸可以降低氨水平,并能够与免疫疗法协同增效^[50]。然而,另有研究^[51]表明,在乳腺特异性多瘤病毒中T抗原(MMTV-PyMT)过表达小鼠模型的TME中,精氨酸含量减少、鸟氨酸含量增多;外源性补充鸟氨酸可降低活化的CD44⁺ PD-1⁺肿瘤浸润CD8⁺ T细胞的比例,抵消抗PD-1抗体的治疗作用。因此,鸟氨酸在T细胞免疫治疗中的作用具有双重性,且因癌症类型而异,其具体作用机制有待进一步研究。

总之,TME中存在多种免疫抑制性代谢物,这些物质可通过直接或间接的作用削弱T细胞的抗肿瘤免疫功能。靶向免疫抑制性代谢物的转运体、受体或信号通路,改善T细胞在TME中的效应功能和分化状态,是优化基于T细胞的肿瘤免疫疗法的重要策略。

5 代谢调控表观遗传修饰

T细胞代谢的变化会引起表观遗传修饰重塑,从而影响基因表达和细胞分化。即使移除代谢干预因素,这种表观遗传层面的作用仍可长期维持^[52]。

活化的CD4⁺ T细胞通过上调LDHA表达,增强有氧糖酵解,并能够通过维持高浓度的乙酰辅酶A增强组蛋白乙酰化和IFN- γ 的转录^[53]。此外,外源补充乙酸盐可提高组蛋白乙酰化水平和染色质可及性,能在葡萄糖限制条件下恢复CD8⁺ T细胞的效应功能^[54]。除组蛋白乙酰化外,组蛋白去乙酰化修饰同样在T细胞的分化和效应功能调控中发挥关键作用。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)是细胞代谢中的一种传递电子的重要辅酶,能够通过调节NAD⁺依赖性去乙酰酶沉默信息调节因子1(sirtuin 1, SIRT1)参与染色质结构的编辑。NAD⁺水平和NAD⁺/NADH比率升高能够增强SIRT1活性,从而导致组蛋白和非组蛋白的去乙酰化。SIRT1的活性降低会增加Tbx21基因座的乙酰化水平,进而导致转录因子T-bet及其靶基因的表达上调^[55],显著促进效应CD8⁺ T细胞的分化。此外,研究^[56]发现,SIRT1可以通过调控H3K9的乙酰化状态影响IFN- γ 的产生、调控T细胞的效应功能。同时,SIRT1

还能够靶向某些促进代谢和线粒体适应性的非组蛋白,进一步增强T细胞免疫应答,而NAD⁺在这一过程中是否起到关键的调控作用,仍有待深入研究。

甲基化修饰是另一种重要的表观遗传调控方式。在TME中,肿瘤细胞通过高表达SLC43A2受体,与T细胞竞争摄取蛋氨酸,引起T细胞内蛋氨酸及甲基供体S-腺苷蛋氨酸水平的下降,导致H3K79的二甲基化修饰缺失,进而削弱T细胞的抗肿瘤功能^[57]。此外,研究^[58]发现,Runx3的DNA甲基化状态,在免疫治疗过程中对CD8⁺T细胞的浸润和分化中发挥关键作用,并能够预测ICB治疗的临床响应性。因此,补充蛋氨酸以重编程T细胞DNA甲基化,有可能增强免疫治疗效果。三羧酸循环的中间产物在甲基化修饰调控中发挥重要作用。 α -酮戊二酸能增强去甲基化酶Jmjd3和TET的催化活性,分别催化组蛋白和DNA的去甲基化;而琥珀酸、富马酸可作为 α -酮戊二酸的竞争性抑制剂,显著抑制去甲基化酶的催化活性^[59-60]。另有研究^[61]表明,在急性病毒感染或慢性肿瘤刺激条件下,Toll通路中进化上保守的信号中间体ECSIT会促进CD8⁺T细胞中富马酸的产生,进而抑制组蛋白去甲基化酶KDM5的活性,促使T细胞因子-1(TCF-1)启动子区域H3K4三甲基化修饰水平上升,最终通过促进TCF-1的激活和表达,提升CD8⁺Tm细胞的持续抗病毒和抗肿瘤功能。值得注意的是,RNA甲基化修饰对T细胞功能调控同样至关重要。N⁶-甲基腺嘌呤(m⁶A)是最常见、分布最广泛的一种mRNA修饰形式。敲除m⁶A的“writer”蛋白甲基转移酶METTL3会影响IL-7R下游信号通路,破坏T细胞稳态与分化^[62]。

近年来,人们正逐渐加强对新型表观修饰在T细胞发育和分化中作用的研究。例如,T细胞的乳酸代谢可以通过组蛋白乳酸化修饰(H3K181a和H3K91a)在Teff或Tm细胞中差异化调控基因转录,进而影响CD8⁺T细胞的代谢特征和功能状态^[63]。

总之,上述研究表明,代谢程序与T细胞的表观遗传调控存在深入的相互作用。这种表观调控的持久影响既能作用于脱离TME的T细胞,也可影响过继转移的T细胞。通过基因编辑或代谢物预处理手段对T细胞进行表观遗传编程,使其获得特定的分化命运并适应不利的代谢微环境,将为代谢调控与表观遗传修饰相结合的创新治疗策略研发提供重要依据。

6 代谢干预增强CAR-T细胞治疗疗效

与ICB治疗相比,以CAR-T细胞疗法为代表的过继回输细胞疗法具备独特优势。在体外活化扩增T细胞的过程中,可通过工程化改造(如改造CAR结构、

化合物预处理或基因编辑等)实现精准调控,能够对T细胞代谢进行定向干预,而不影响肿瘤细胞及其他正常组织细胞。这种治疗策略有效规避了全身性代谢干预可能引发的潜在毒副作用,提高了治疗的安全性。

通过将特定的信号转导域或特殊蛋白质功能域构建到CAR中,可产生具有更强效应功能的CAR-T细胞或者持续能力更强的记忆型CAR-T细胞。例如,美国FDA批准的两种靶向CD19的CAR的胞内共刺激分子分别使用了CD28或4-1BB的信号结构域。CD28或4-1BB结构域的下游信号介导了这两种CAR-T细胞的主要差异^[64]。在CAR结构中引入4-1BB结构域,可促进Tcm细胞的分化,显著提升细胞的呼吸能力、脂肪酸氧化与线粒体生物合成水平;相比之下,具有CD28结构域的CAR-T细胞更偏向分化为糖酵解能力增强的Tem细胞。这一现象与两种共刺激分子的下游信号途径相符:4-1BB激活AMP活化蛋白激酶,促进脂肪酸氧化和线粒体生物合成^[65];而CD28通常通过激活PI3K/Akt/mTORC1途径和调节线粒体形态与功能,促进糖酵解作用^[66]。突变CD28的YMM信号基序为YMF信号基序可减少钙离子内流,抑制T细胞过度激活,从而提高CAR-T细胞的存活率、减少T细胞耗竭,在临床前模型中表现出持久的抗肿瘤能力^[67]。因此,通过改造CAR的胞内结构域以调节代谢信号从而增强抗肿瘤能力,是一个极具前景的研究方向。

代谢物处理可以显著地干预CAR-T细胞的命运。例如,体外直接补充肌酐,可提升CAR-T细胞的线粒体活性、增强谷氨酰胺分解和多胺合成,从而有效抑制CAR-T细胞耗竭^[68]。另外,甘露糖代谢减少是T细胞功能障碍的显著特征之一,利用甘露糖扩增T细胞,可促进 β -连环蛋白的O-GlcNAc糖基化修饰,从而增强CAR-T细胞干性并减缓其在体外与体内的耗竭^[69]。

运用基因编辑技术或小分子抑制剂干预特定蛋白的表达或活性,同样能够调控CAR-T细胞代谢程序。例如,共表达Treg细胞核心转录因子Foxp3的CAR-T细胞呈现OXPHOS活性与糖酵解显著下调而脂代谢显著增强的与Treg细胞相似的代谢特征,具有更高的干细胞样记忆T细胞比例,可在人源小鼠模型中有效抑制肿瘤生长^[70]。另外,CD38是一种单链穿膜糖蛋白,具有ADP-核糖环化酶和水解酶活性,可协调细胞内外NAD⁺水平^[71],也是耗竭CAR-T细胞的潜在标志物^[72]。敲降CD38基因,或使用靶向CD38酶活性的小分子抑制剂,可通过下调CD38-cADPR-Ca²⁺信号和激活CD38/NAD⁺/SIRT1轴来抑制糖酵解,进而促进CAR-T细胞记忆表型分化,并增强其体内外的抗肿瘤能力和持久性^[72]。类似地,I类组蛋白去乙酰化酶

抑制剂M344和奇达酰胺(chidamide),可抑制I类组蛋白去乙酰化酶表达、增强H3K27乙酰化水平,促进CAR-T细胞中关键转录因子TCF4和LEF1的表达,从而提高抗肿瘤疗效^[73]。另有研究^[74]表明,线粒体异柠檬酸脱氢酶2主要介导氧化脱羧反应,使用白血病临床用药恩西地平(enasidenib)抑制CAR-T细胞中的异柠檬酸脱氢酶2活性,可使CAR-T细胞代谢从糖酵解转向磷酸戊糖途径,积累更高水平的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和谷胱甘肽、降低ROS水平;同时,促进柠檬酸和乙酰辅酶A在细胞质中的累积,提升组蛋白乙酰化水平,增强CAR-T细胞的持久性与抗肿瘤功能。

总之,改造CAR结构、使用基因编辑手段敲低或过表达特定的代谢相关靶点,以及使用添加特定化合物的培养基扩增CAR-T细胞,均能够对CAR-T细胞的分化、功能和代谢适应性产生持久影响,提升其体内的长期抗肿瘤能力。随着体内生成式CAR-T(*in vivo* CAR-T)细胞疗法等新兴肿瘤免疫疗法的发展,CAR-T细胞疗法将越发高效、安全、成本可控,如何将基于纳米颗粒、病毒或可植入生物支架的递送系统与代谢干预、T细胞的代谢特征结合,有望成为未来具有重要研究价值与探索空间的方向之一。

7 结 语

TME中的代谢限制和免疫抑制性代谢物的积累,重塑了肿瘤细胞和免疫细胞的代谢模式与表观遗传景观。CD8⁺ T细胞是抗肿瘤免疫治疗的主要驱动因素,研究TME中的代谢组分诱导T细胞代谢重编程及其调控T细胞分化与功能的机制,将有助于开发特异性更高和毒副作用更小的新治疗靶点。同时,通过精准干预代谢途径提升CAR-T细胞疗效,已成为极具潜力的治疗策略。当前,已有多项以增强代谢为主要机制的CAR-T细胞研究进入临床试验甚至商业化生产阶段。然而,目前对TME中其他免疫细胞(如CD4⁺ Th细胞和固有淋巴细胞)的代谢与功能调控相互作用的研究相对较少,亟待开展深入的系统性研究,以全面揭示这些细胞在肿瘤免疫调控网络中的相互作用机制。T细胞代谢与其增殖、分化、存活和功能密切相关。靶向T细胞相关代谢途径不仅能够提升CD8⁺ T细胞抗肿瘤能力,更是提升CAR-T细胞疗法和ICB疗法疗效的关键突破口,对于推动肿瘤免疫治疗领域的技术革新具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] SADE-FELDMAN M, YIZHAK K, BJORGAARD S L, *et al*. Defining T cell states associated with response to checkpoint immunotherapy in melanoma[J]. *Cell*, 2018, 175(4): 998-1013. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.038.
- [2] FANG X, WU G, HUA J, *et al*. TCF-1⁺ PD-1⁺ CD8⁺ T cells are associated with the response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(10): 2653-2660. DOI: 10.1007/s00432-021-03845-7.
- [3] JANSEN C S, PROKHNEVSKA N, MASTER V A, *et al*. An intratumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells[J]. *Nature*, 2019, 576(7787): 465-470. DOI: 10.1038/s41586-019-1836-5.
- [4] MAHMOUD S M A, PAISH E C, POWE D G, *et al*. Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 1949-1955. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5037.
- [5] AZIMI F, SCOLYER R A, RUMCHEVA P, *et al*. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2678-2683. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8539.
- [6] 薛畅, 黄英丹, 吴静怡. 肿瘤细胞与CD8⁺ T细胞状态的缠绕关系决定免疫治疗的动态反应[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(1): 94-100. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2025.01.013.
- [7] KISHTON R J, SUKUMAR M, RESTIFO N P. Metabolic regulation of T cell longevity and function in tumor immunotherapy[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 94-109. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.06.016.
- [8] GILES J R, GLOBIG A M, KAECH S M, *et al*. CD8⁺ T cells in the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2231-2253. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.09.005.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] FRANCO F, JACCARD A, ROMERO P, *et al*. Metabolic and epigenetic regulation of T-cell exhaustion[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(10): 1001-1012. DOI: 10.1038/s42255-020-00280-9.
- [12] BUCK M D, SOWELL R T, KAECH S M, *et al*. Metabolic instruction of immunity[J]. *Cell*, 2017, 169(4): 570-586. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.004.
- [13] 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.
- [14] PHAN A T, DOEDENS A L, PALAZON A, *et al*. Constitutive glycolytic metabolism supports CD8⁺ T cell effector memory differentiation during viral infection[J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1024-1037. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.017.
- [15] PAN Y D, TIAN T, PARK C O, *et al*. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism[J]. *Nature*, 2017, 543(7644): 252-256. DOI: 10.1038/nature21379.
- [16] O' SULLIVAN D, VAN DER WINDT G J W, HUANG S C, *et al*. Memory CD8⁺ T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 75-88. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.005.
- [17] ZHANG H F, LIU J C, YANG Z S, *et al*. TCR activation directly stimulates PYGB-dependent glycogenolysis to fuel the early recall

- response in CD8⁺ memory T cells[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(16): 3077-3088.e6. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.06.002.
- [18] ZHOU Y B, ZHANG C Y, HE L N, *et al.* Glucose-1-phosphate promotes compartmentalization of glycogen with the pentose phosphate pathway in CD8⁺ memory T cells[J]. *Mol Cell*, 2025: S1097-2765(25)00458-7. DOI: 10.1016/j.molcel.2025.05.019.
- [19] 徐姝婷, 杨超, 邓刘福. 干细胞样 CD8⁺ T 细胞: 肿瘤免疫疗法的新生力量[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(10): 855-861. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.001.
- [20] LI W H, CHENG H C, LI G D, *et al.* Mitochondrial damage and the road to exhaustion[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 905-907. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.004.
- [21] WU H, ZHAO X F, HOCHREIN S M, *et al.* Mitochondrial dysfunction promotes the transition of precursor to terminally exhausted T cells through HIF-1 α -mediated glycolytic reprogramming[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6858[2025-05-15]. DOI: 10.1038/s41467-023-42634-3.
- [22] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-371. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.035.
- [23] DIBBLE C C, MANNING B D. Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6): 555-564. DOI: 10.1038/ncb2763.
- [24] FINLAY D K, ROSENZWEIG E, SINCLAIR L V, *et al.* PDK1 regulation of mTOR and hypoxia-inducible factor 1 integrate metabolism and migration of CD8⁺ T cells[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(13): 2441-53. DOI: 10.1084/jem.20112607.
- [25] RAO R R, LI Q S, ODUNSI K, *et al.* The mTOR kinase determines effector versus memory CD8⁺ T cell fate by regulating the expression of transcription factors T-bet and Eomesodermin[J]. *Immunity*, 2010, 32(1): 67-78. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.10.010.
- [26] SUKUMAR M, LIU J, JI Y, *et al.* Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8⁺ T cell memory and antitumor function[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4479-4488. DOI: 10.1172/JCI69589.
- [27] O'BRIEN T F, GORENTLA B K, XIE D L, *et al.* Regulation of T-cell survival and mitochondrial homeostasis by TSC1[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(11): 3361-3370. DOI: 10.1002/eji.201141411.
- [28] ZHANG L J, ZHANG H B, LI L L, *et al.* TSC1/2 signaling complex is essential for peripheral naïve CD8⁺ T cell survival and homeostasis in mice[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30592[2025-05-15]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3283604/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0030592.
- [29] SUGIURA A, ANDREJEVA G, VOSS K, *et al.* MTHFD2 is a metabolic checkpoint controlling effector and regulatory T cell fate and function[J]. *Immunity*, 2022, 55(1): 65-81. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.011.
- [30] LU C W, YANG D F, KLEMENT J D, *et al.* G6PD functions as a metabolic checkpoint to regulate granzyme B expression in tumor-specific cytotoxic T lymphocytes[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003543[2025-05-15]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8753452/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003543.
- [31] WAN J, SHI J H, SHI M, *et al.* Lactate dehydrogenase B facilitates disulfidoptosis and exhaustion of tumour-infiltrating CD8⁺ T cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2025, 27(6): 972-982. DOI: 10.1038/s41556-025-01673-2.
- [32] SHI L Z, WANG R N, HUANG G H, *et al.* HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1367-1376. DOI: 10.1084/jem.20110278.
- [33] CHAM C M, DRIESSENS G, O'KEEFE J P, *et al.* Glucose deprivation inhibits multiple key gene expression events and effector functions in CD8⁺ T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(9): 2438-2450. DOI: 10.1002/eji.200838289.
- [34] GEIGER R, RIECKMANN J C, WOLF T, *et al.* L-arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity[J]. *Cell*, 2016, 167(3): 829-842. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2016.09.031.
- [35] JOHNSON M O, WOLF M M, MADDEN M Z, *et al.* Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism[J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1780-1795.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.001.
- [36] GUO C S, YOU Z Y, SHI H, *et al.* SLC38A2 and glutamine signalling in cDC1s dictate anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2023, 620(7972): 200-208. DOI: 10.1038/s41586-023-06299-8.
- [37] CAO T Y, ZHANG W Y, WANG Q, *et al.* Cancer SLC6A6-mediated taurine uptake transactivates immune checkpoint genes and induces exhaustion in CD8⁺ T cells[J]. *Cell*, 2024, 187(9): 2288-2304.e27. DOI: 10.1016/j.cell.2024.03.011.
- [38] YE L P, PARK J J, PENG L, *et al.* A genome-scale gain-of-function CRISPR screen in CD8 T cells identifies proline metabolism as a means to enhance CAR-T therapy[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 595-614. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.009.
- [39] OHTA A, GORELIK E, PRASAD S J, *et al.* A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(35): 13132-13137. DOI: 10.1073/pnas.0605251103.
- [40] DEAGLIO S, DWYER K M, GAO W D, *et al.* Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1257-1265. DOI: 10.1084/jem.20062512.
- [41] ZHANG Y Y, ZHAI Z, DUAN J L, *et al.* Lactate: the mediator of metabolism and immunosuppression[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 901495[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757394/>. DOI: 10.3389/fendo.2022.901495.
- [42] 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.
- [43] ELIA I, ROWE J H, JOHNSON S, *et al.* Tumor cells dictate anti-tumor immune responses by altering pyruvate utilization and succinate signaling in CD8⁺ T cells[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(8): 1137-1150. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.06.008.
- [44] PERALTA R M, XIE B X, LONTOS K, *et al.* Dysfunction of exhausted T cells is enforced by MCT11-mediated lactate metabolism[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(12): 2297-2307. DOI: 10.1038/s41590-024-01999-3.
- [45] FENG Q, LIU Z D, YU X X, *et al.* Lactate increases stemness of CD8⁺ T cells to augment anti-tumor immunity[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4981[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068198/>. DOI: 10.1038/s41467-022-32521-8.
- [46] LACHER S B, DÖRR J, DE ALMEIDA G P, *et al.* PGE₂ limits effector expansion of tumour-infiltrating stem-like CD8⁺ T cells[J]. *Nature*,

- 2024, 629(8011): 417-425. DOI: 10.1038/s41586-024-07254-x.
- [47] MOROTTI M, GRIMM A J, HOPE H C, *et al.* PGE₂ inhibits TIL expansion by disrupting IL-2 signalling and mitochondrial function[J]. *Nature*, 2024, 629(8011): 426-434. DOI: 10.1038/s41586-024-07352-w.
- [48] BAYERL F, MEISER P, DONAKONDA S, *et al.* Tumor-derived prostaglandin E2 programs cDC1 dysfunction to impair intratumoral orchestration of anti-cancer T cell responses[J]. *Immunity*, 2023, 56(6): 1341-1358.e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.05.011.
- [49] TURNER J A, FREDRICKSON M A, D' ANTONIO M, *et al.* Lysophosphatidic acid modulates CD8 T cell immunosurveillance and metabolism to impair anti-tumor immunity[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3214[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37270644/>. DOI: 10.1038/s41467-023-38933-4.
- [50] BELL H N, HUBER A K, SINGHAL R, *et al.* Microenvironmental ammonia enhances T cell exhaustion in colorectal cancer[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 134-149. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.11.013.
- [51] THARP K M, KERSTEN K, MALLER O, *et al.* Tumor-associated macrophages restrict CD8⁺ T cell function through collagen deposition and metabolic reprogramming of the breast cancer microenvironment[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(7): 1045-1062. DOI: 10.1038/s43018-024-00775-4.
- [52] BRITT E C, JOHN S V, LOCASALE J W, *et al.* Metabolic regulation of epigenetic remodeling in immune cells[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 63: 111-117. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.12.008.
- [53] PENG M, YIN N, CHHANGAWALA S, *et al.* Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 481-484. DOI: 10.1126/science.aaf6284.
- [54] QIU J, VILLA M, SANIN D E, *et al.* Acetate promotes T cell effector function during glucose restriction[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(7): 2063-2074.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.022.
- [55] KURODA S, YAMAZAKI M, ABE M, *et al.* Basic leucine zipper transcription factor, ATF-like (BATF) regulates epigenetically and energetically effector CD8 T-cell differentiation *via* Sirt1 expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(36): 14885-14889. DOI: 10.1073/pnas.1105133108.
- [56] CHANG S J, AUNE T M. Dynamic changes in histone-methylation 'marks' across the locus encoding interferon-gamma during the differentiation of T helper type 2 cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(7): 723-731. DOI: 10.1038/ni1473.
- [57] BIAN Y J, LI W, KREMER D M, *et al.* Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation[J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 277-282. DOI: 10.1038/s41586-020-2682-1.
- [58] LIU Z Z, LI X, GAO Y B, *et al.* Epigenetic reprogramming of Runx3 reinforces CD8⁺ T-cell function and improves the clinical response to immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 84 [2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37189103/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01768-0.
- [59] LIU P S, WANG H P, LI X Y, *et al.* α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985-994. DOI: 10.1038/ni.3796.
- [60] SCIACOVELLI M, GONÇALVES E, JOHNSON T I, *et al.* Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 544-547. DOI: 10.1038/nature19353.
- [61] YANG Y B, WANG Y N, WANG Z C, *et al.* ECSIT facilitates memory CD8⁺ T cell development by mediating fumarate synthesis during viral infection and tumorigenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(3): 450-463. DOI: 10.1038/s41556-024-01351-9.
- [62] LI H B, TONG J Y, ZHU S, *et al.* m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways[J]. *Nature*, 2017, 548(7667): 338-342. DOI: 10.1038/nature23450.
- [63] RAYCHAUDHURI D, SINGH P, CHAKRABORTY B, *et al.* Histone lactylation drives CD8⁺ T cell metabolism and function[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(11): 2140-2151. DOI: 10.1038/s41590-024-01985-9.
- [64] 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.
- [65] CHOI B K, LEE D Y, LEE D G, *et al.* 4-1BB signaling activates glucose and fatty acid metabolism to enhance CD8⁺ T cell proliferation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(9): 748-757. DOI: 10.1038/cmi.2016.02.
- [66] FRAUWIRTH K A, RILEY J L, HARRIS M H, *et al.* The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism[J]. *Immunity*, 2002, 16(6): 769-777. DOI: 10.1016/s1074-7613(02)00323-0.
- [67] GUEDAN S, MADAR A, CASADO-MEDRANO V, *et al.* Single residue in CD28-costimulated CAR-T cells limits long-term persistence and antitumor durability[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 3087-3097. DOI: 10.1172/JCI133215.
- [68] KLYSZ D D, FOWLER C, MALIPATLOLLA M, *et al.* Inosine induces stemness features in CAR T cells and enhances potency[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 266-282.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.01.002.
- [69] QIU Y J, SU Y P, XIE E M, *et al.* Mannose metabolism reshapes T cell differentiation to enhance anti-tumor immunity[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(1): 103-121.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.11.003.
- [70] NIU C Y, WEI H, PAN X X, *et al.* Foxp3 confers long-term efficacy of chimeric antigen receptor-T cells *via* metabolic reprogramming[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(6): 1426-1441. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.04.008.
- [71] MALAVASI F, DEAGLIO S, FUNARO A, *et al.* Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(3): 841-886. DOI: 10.1152/physrev.00035.2007.
- [72] HUANG Y, SHAO M, TENG X Y, *et al.* Inhibition of CD38 enzymatic activity enhances CAR-T cell immune-therapeutic efficacy by repressing glycolytic metabolism[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(2): 101400. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101400.
- [73] ZHU M, HAN Y L, GU T N, *et al.* Class I HDAC inhibitors enhance antitumor efficacy and persistence of CAR-T cells by activation of the Wnt pathway[J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43(4): 114065 [2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38578828/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114065.
- [74] SI X H, SHAO M, TENG X Y, *et al.* Mitochondrial isocitrate dehydrogenase impedes CAR T cell function by restraining antioxidant metabolism and histone acetylation[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(1): 176-192. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.12.010.

[收稿日期] 2025-05-16

[修回日期] 2025-06-22

[本文编辑] 党瑞山