



肿瘤微环境中细胞代谢相互作用的研究进展*

吴鹏飞^{1,2}, 杨智³, 李青晏¹, 王德年^{1,2△}

1. 四川大学华西医院呼吸与共病研究院精准医学研究中心/精准医学四川省重点实验室(成都610041);
2. 四川大学华西医院呼吸与共病研究院呼吸健康研究所(成都610041); 3. 四川大学华西医院肾脏内科(成都610041)

【摘要】 代谢重编程对肿瘤的发生和发展至关重要。肿瘤细胞的代谢及增殖受到细胞内在因素和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中代谢物的共同调节。TME中的代谢主要受到3个层面的调节:肿瘤代谢本身内在因素的调节;肿瘤细胞与T细胞、髓系细胞、基质细胞之间代谢产物的相互影响;肿瘤细胞在组织空间中的代谢异质性。本文就肿瘤细胞不同的代谢调节模式进行了简要概述,并深入剖析了肿瘤细胞与TME中其他细胞的代谢相互影响,以及各类细胞的代谢特征和功能情况。这进一步为肿瘤的精准治疗提供了理论基础和新的思路。

【关键词】 代谢重编程 肿瘤微环境 代谢异质性 糖酵解 代谢治疗 综述

Advances in Research on Cell Metabolic Interactions in the Tumor Microenvironment WU Pengfei^{1,2}, YANG Zhi³, LI Qingyan¹, WANG Denian^{1,2△}. 1. Precision Medicine Research Center, Precision Medicine Key Laboratory of Sichuan Province, Institute of Respiratory and Comorbidity, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Institute of Respiratory Health, Frontiers Science Center for Disease-Related Molecular Network, Institute of Respiratory and Comorbidity, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, Email: wangdenian623@163.com

【Abstract】 Metabolic reprogramming plays a critical role in tumorigenesis and tumor progression. The metabolism and the proliferation of tumors are regulated by both intrinsic factors within the tumor and the availability of metabolites in the tumor microenvironment (TME). The metabolic niche within the TME is primarily orchestrated at 3 levels: 1) the regulation of tumor metabolism by factors intrinsic to the tumors, 2) the interaction between tumor cells and T cells, macrophages, and stromal cells, and 3) the metabolic heterogeneity of tumor cells within the tissue space. Herein, we provided a concise overview of the various metabolic regulatory modes observed in tumor cells. Additionally, we extensively analyzed the interaction between tumor cells and other cells within the TME, as well as the metabolic characteristics and functions of different types of cells. Ultimately, this review provides a theoretical basis and novel insights for the precision treatment of tumors.

【Key words】 Metabolic reprogramming Tumor microenvironment Metabolic heterogeneity Glycolysis Metabolic therapy Review

肿瘤被广泛认为是一种代谢性疾病,代谢重编程是肿瘤的重要特征之一^[1]。代谢重编程是肿瘤细胞为适应微环境中各种刺激和压力而调整代谢模式,使其更利于肿瘤细胞的生存和增殖^[2]。肿瘤代谢重编程的发生可能是由于致癌基因和抑癌基因的激活或突变,进而改变了细胞代谢信号通路中关键代谢酶的表达和活性,导致代谢重编程的发生和肿瘤进展^[3]。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是由成纤维细胞、内皮细胞、T细胞、B细胞、髓系细胞等多种细胞组成的肿瘤细胞生存的直接环境,具有相对独立的代谢方式^[4]。血管负责供应氧气和营养物质,以及清除废物。

基质细胞通过分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和信号分子调节肿瘤生长^[5]。由于肿瘤细胞代谢活性的增加、血供的异常和趋化因子的增加,使得TME具有氧供缺乏、偏酸性、营养匮乏、电解质失衡和氧化应激增加等特征,进一步加剧了竞争性代谢^[6]。研究发现,肿瘤细胞通常比其他细胞具有更强的竞争优势^[7]。因此,代谢物水平的改变可能是导致肿瘤细胞、免疫细胞和基质细胞功能异常的重要原因,也是影响肿瘤发生、发展的重要因素^[8]。

1 肿瘤细胞的代谢特征

肿瘤细胞具有高度异质性,这种特征需要其通过自身不断调控并适应TME中的代谢物水平来实现^[1]。肿瘤细胞会及时调整对营养成分的摄取,进而维持其细胞功能、增殖和生存。代谢重编程作为肿瘤细胞的一个典型

* 国家自然科学基金(No. 82102301)和四川省自然科学基金(No. 2021YJ0418)资助

△ 通信作者, E-mail: wangdenian623@163.com

出版日期: 2024-03-20

特征, 其中一些代谢酶已被证实可能是肿瘤治疗的有效候选靶点。但由于不同类型的肿瘤展现出独特的代谢特征, 为针对代谢进行肿瘤治疗提出了新的挑战。

肿瘤细胞不断适应TME中的各种变化, 进而维持自身的生存、增殖和侵袭。20世纪20年代, WARBURG等^[9]发现即使在氧气充足的情况下, 肿瘤细胞仍然以糖酵解的方式进行能量代谢并释放大量的乳酸, 这种现象因此被称为“Warburg效应”, 也被称为“有氧糖酵解”。体内示踪¹³C标记的葡萄糖也观察到, 肿瘤细胞即使在氧气充足的情况下也会通过乳酸脱氢酶将大量葡萄糖衍生的丙酮酸转化为乳酸^[10]。乳酸可被用于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)的再生, 维持糖酵解所需的能量^[11]。

在大多数体细胞中, 丙酮酸通常通过丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)或丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase, PC)进行转化, 分别生成线粒体中的乙酰辅酶A或草酰乙酸。这些代谢物经过氧化磷酸化反应(oxidative phosphorylation, OXPHOS)被氧化成CO₂。在此过程中, 氧气被消耗, 同时产生还原型NAD(NADH)和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FADH₂)。这些代谢产物将通过电子传递链的作用, 生成36个分子的ATP^[11]。相比之下, 有氧糖酵解是一种相对低效的能量产生过程, 仅能生成2个分子的ATP。然而, 糖酵解过程能够产生大量的中间代谢物, 这些中间代谢物可以直接被细胞利用。

在肿瘤进展中, 糖酵解的中间产物可被利用于合成调节细胞氧化还原状态的分子。当肿瘤细胞缺乏丝氨酸供应时, 磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)可催化葡萄糖生成丝氨酸, 以维持蛋白质、血红蛋白和核苷酸的合成。PHGDH还能催化谷氨酸转化为 α -酮戊二酸, 以补充三羧酸循环^[12]。由丙酮酸钠生成的乙酰辅酶A可用于脂肪酸的合成。葡萄糖-6-磷酸转移到戊糖磷酸途径中, 可被用于核苷酸的合成及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的产生。NADPH则可被用于脂类的合成和氧化还原平衡的调节^[13]。

除了葡萄糖和乳酸外, 肿瘤细胞还能利用多种营养物质, 如脂肪酸、氨基酸和蛋白质等。肿瘤细胞在利用脂肪酸作为其营养物质时, 脂肪酸被用于膜生物合成、脂化反应和细胞信号传导。脂肪酸合成需要乙酰辅酶A和细胞质中的NADPH作为来源, 因此, 脂肪酸合成需要与碳代谢和氧化还原代谢的其他途径相结合。营养匮乏时AMP水平的升高会导致AMP激酶(adenosine 5'-

monophosphate AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活, 该酶激活脂肪酸氧化等分解途径进而产生乙酰辅酶A和还原性的NADH和FADH₂, 这些物质被电子传递链利用进而产生线粒体ATP^[14]。研究发现, 卵巢癌细胞可利用邻近脂肪细胞中的脂肪酸为线粒体ATP产生提供能源^[15]。因此, 脂肪酸氧化途径可能是靶向肿瘤治疗策略之一。

在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的作用下, 谷氨酰胺可转化为谷氨酸和氨, 这个过程被称为谷氨酰胺酵解^[16]。谷氨酸在促进有机物合成、调节氧化还原稳态和调节信号通路方面发挥着重要作用。肿瘤细胞还可以利用谷氨酸合成天冬酰胺, 从而影响电子传递链的功能, 进而促进肿瘤细胞的增殖^[17]。而天冬酰胺的缺乏也会影响肿瘤细胞中蛋白质和核苷酸的合成。因此, 氨基酸也可能是肿瘤治疗的重要代谢靶点之一^[18]。

研究表明, 叶酸代谢在调控核苷酸合成过程中具有重要作用^[19]。通过靶向叶酸代谢可显著抑制核酸合成与肿瘤细胞的增殖^[20]。最近研究发现, 蛋氨酸合成酶可控制肿瘤细胞叶酸的产生, 并能通过调控蛋氨酸循环而介导核苷酸前体和氨基酸的生物合成, 最终影响肿瘤细胞的发生和进展^[21]。此外, 肿瘤特异性表达的叶酸循环酶亚甲基四氢叶酸脱氢酶2(MTHFD2)通过调控PD-L1的表达而影响T细胞功能, 并且MTHFD2可通过驱动叶酸循环促进鸟苷相关代谢物, 进而促进肿瘤细胞的增殖^[22]。

2 肿瘤细胞和其他细胞之间的代谢相互作用

TME中主要包含了肿瘤细胞和非肿瘤细胞, 如T细胞、髓系细胞和成纤维细胞等, 这些细胞都会受到局部代谢产物的影响。由此引发了一个关键问题: TME中非肿瘤细胞的代谢是如何影响肿瘤细胞的代谢和生长的? 因此, 本文参考了文献^[23], 在此基础上深入剖析了TME中肿瘤细胞和非肿瘤细胞之间的相互作用(图1)。

2.1 肿瘤细胞和T细胞的代谢相互作用

TME中包含多种免疫细胞, 如固有免疫细胞(自然杀伤细胞、NK细胞、巨噬细胞、树突状细胞)以及适应性免疫细胞(CD8⁺和CD4⁺T细胞)。NK细胞和CD8⁺T细胞属于细胞毒性淋巴细胞。细胞毒性CD8⁺T细胞可通过识别肿瘤相关抗原对肿瘤细胞进行特异性杀伤, 提供天然的抵御肿瘤侵袭的能力。CD4⁺T细胞, 如Th1和Th17细胞可促进CD8⁺T细胞的活性, 而Treg细胞则会抑制CD8⁺T细胞的活性^[24]。代谢途径的变化已成为调节T细胞生理活动和细胞分化的关键因素。代谢产物的改变可直接影响免疫细胞的增殖能力和功能效应。免疫细胞和肿瘤细

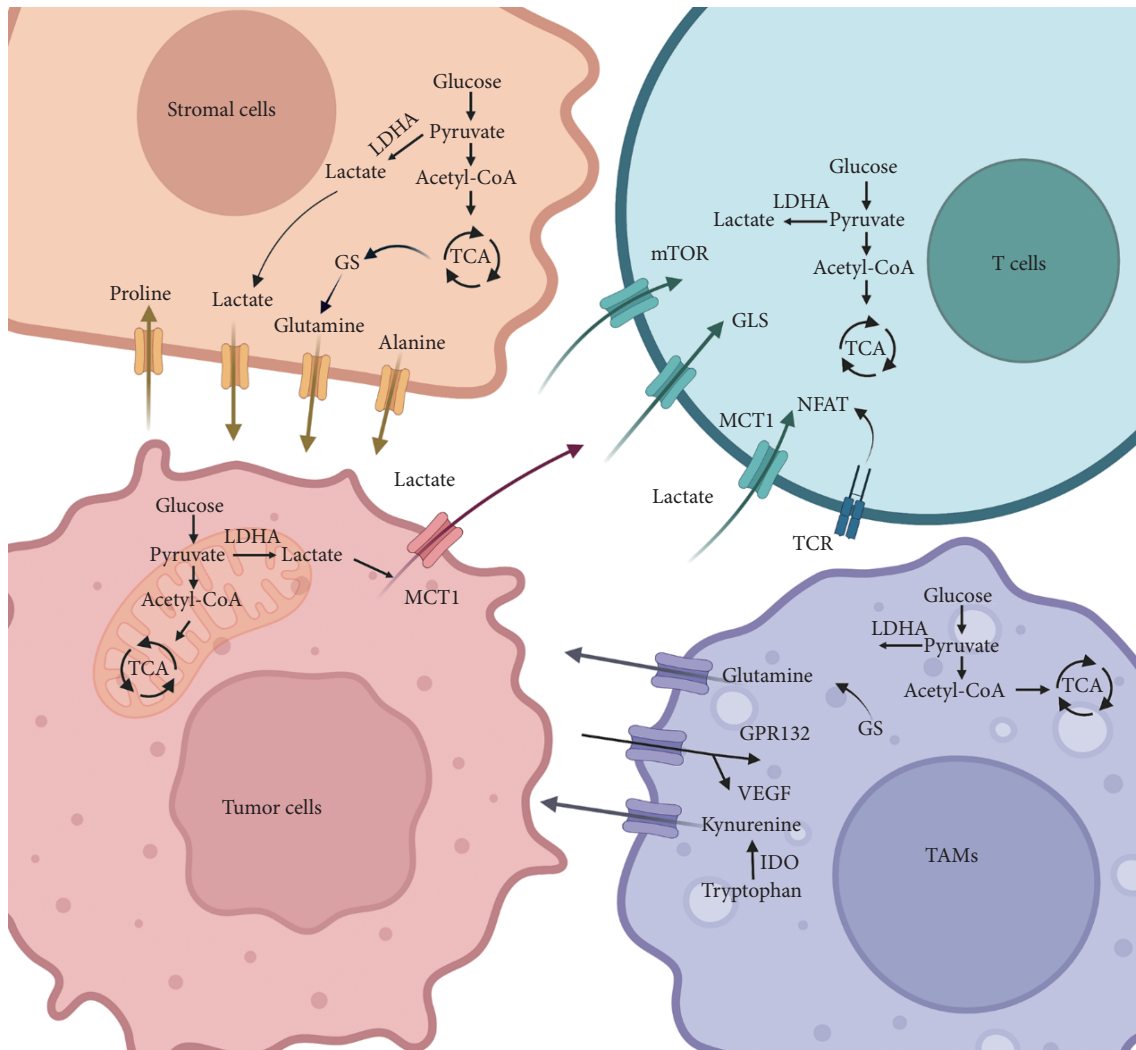


图 1 肿瘤微环境中各细胞间的相互作用

Fig 1 The interactions between cells in the tumor microenvironment

TAMs: tumor-associated macrophages; VEGF: vascular endothelial growth factor; LDHA: lactate dehydrogenase; MCT1: monocarboxylate transporter 1; NFAT: nuclear factor of activated T cell; Acetyl-CoA: acetyl-coenzyme A; TCA cycle: tricarboxylic acid cycle; GS: glutamine synthetase. This pattern diagram illustrates the metabolic interactions between tumor cells and immune cells, tumor-associated macrophages, and stromal cells.

胞之间的代谢相似性和差异性对于TME中代谢物之间的相互作用至关重要。这些潜在机制可能会揭示抑制肿瘤生长同时增强抗肿瘤免疫力的新策略。

高度增殖的效应T细胞和肿瘤细胞主要依赖糖代谢途径提供能量^[25]。TME中的T细胞和肿瘤细胞会竞争葡萄糖的利用,导致葡萄糖的匮乏,进而影响效应T细胞的功能。糖酵解活跃的肿瘤区域可见CD8⁺ T细胞的浸润和增殖能力显著降低。糖酵解可通过调控 γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ)的产生影响效应T细胞(effector T cells, T_{eff} cells)的功能^[26]。从机制上讲,糖酵解酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)可通过结合*Ifng* mRNA的3'端非编码区的AU富集区,降低其蛋白翻译水平^[27]。也有研究表明,乳酸脱氢酶A可调控并维持高水平的乙酰辅酶A,

而乙酰辅酶A可通过调节组蛋白乙酰化,调控*Ifng*基因的转录^[28]。

此外,TME中的低葡萄糖水平可通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)影响T细胞功能^[29]。在CD8⁺ T细胞中,mTOR活性降低和核糖体蛋白S6激酶 β -1(p70S6K)磷酸化均可降低IFN- γ 的转录水平。其次,糖酵解关键产物乳酸的堆积也被证明可抑制细胞因子的产生,影响T_{eff}细胞的功能^[30]。有研究发现,黑色素瘤中乳酸的堆积可阻止CD8⁺ T细胞和NK细胞的浸润与功能^[31]。

在葡萄糖匮乏的TME中,CD8⁺ T细胞可通过上调脂肪酸分解代谢,提供维持自身效应功能所需的能量,增强自身功能^[32]。此外,乙酸可通过促进组蛋白乙酰化和染色质可及性,增强T细胞IFN- γ 的产生^[33]。由此可见,靶向

特定的代谢物可在不利的环境中恢复T细胞功能, 增强抗肿瘤作用。

氨基酸代谢变化对免疫细胞的生理活性和功能同样具有重要影响, 可调节T细胞的功能和分化^[34]。摄取和分解谷氨酰胺可维持T细胞活性, 并通过调节细胞内 α -酮戊二酸水平促进CD4⁺ T细胞向Th1或Treg方向分化^[35]。研究表明, 尽管GLS缺乏会影响T细胞的激活和Th17细胞的分化, 但它同时会增强Th1和CD8⁺ T_{em}细胞的功能^[36]。肿瘤细胞特异性缺失GLS或阻断谷氨酰胺摄取可增强CD8⁺ T细胞的浸润和功能, 减缓肿瘤生长^[37]。

黑色素瘤、胰腺导管腺癌、卵巢癌等肿瘤均表达关键代谢酶吲哚醇-2,3-二氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO), 该酶对色氨酸的分解具有重要作用^[38]。IDO可促进TME中色氨酸的摄取, 并增加色氨酸的代谢产物犬尿氨酸。色氨酸的缺乏和犬尿氨酸的堆积会抑制T细胞的激活并促进Treg细胞的分化^[39]。阻断谷氨酰胺代谢可增加髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的凋亡并降低免疫抑制酶IDO的表达, 增强抗肿瘤免疫^[15]。

建立体内黑色素瘤模型, 利用蛋白质组学和代谢组学分析肿瘤中浸润的T细胞, 发现L-精氨酸是一种重要的代谢产物, 它可诱导OXPHOS, 增强T细胞活性, 促进杀伤性和记忆性T细胞生成^[40]。在白血病患者中, 抗原激活的T细胞可上调Scl7a5转运体的表达, 该转运体可同时携带mTOR活化的甲硫氨酸和亮氨酸。这些营养物质和转运体的缺乏会显著影响CD4⁺和CD8⁺ T细胞的激活^[41]。TME中代谢物的限制和组成为抗肿瘤免疫提供了新的途径。通过进一步利用小鼠模型、T细胞工程模型和单细胞分析等方法, 有助于阐明靶向代谢以改善免疫治疗策略的新机制。

2.2 肿瘤细胞和巨噬细胞的代谢相互作用

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)具有不同的表型, M1型巨噬细胞具有促炎功能(抗肿瘤), 而M2型巨噬细胞具有抗炎功能(促肿瘤)^[42]。研究表明, TAMs的极化受环境中细胞因子、趋化因子等多种因素的影响, 还可能与遗传因素有关^[43]。如肝脏巨噬细胞中P53的激活可促进M1极化, 而P53的抑制可促进M2极化^[44]。

代谢重编程也是影响TAMs极化的重要原因。TAMs会与其他细胞竞争葡萄糖的利用, 而TAMs中糖酵解的活性与肿瘤进展密切相关。相比于M1型TAMs, M2型TAMs中GAPDH的活性较低^[45]。用培养过胰腺导管癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞的培养基

培养人外周血单核细胞, 可促进TAMs的糖酵解和肿瘤转移^[46]。肿瘤细胞代谢产生的乳酸在TAMs极化中具有重要作用。如乳酸可通过调控缺氧诱导因子1- α (hypoxia inducing factor 1 α , HIF-1 α)促进血管内皮生长因子的表达和TAMs的极化, 并进一步激活G蛋白偶联受体132(G protein coupled receptor 132, GPR132), 促进乳腺癌的转移^[47]。研究还发现, 乳酸可直接对M1型巨噬细胞进行表观修饰, 如组蛋白乳酸化, 但仍需深入研究其对肿瘤细胞和巨噬细胞的影响^[48]。

TAMs中谷氨酰胺的代谢产物 α -酮戊二酸与M2型基因的激活相关, 进而可促进肿瘤的进展。在饥饿条件下, M2型TAMs中谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)的表达和活性增加^[49]。因此, 抑制GS的活性可促进M2向M1的极化, 这个过程可能促进了血管的正常化和细胞毒性T细胞的功能, 进而抑制肿瘤转移^[50]。以上研究表明, M1型和M2型TAMs具有不同的代谢特征, 且后者的代谢特征类似于肿瘤细胞。因此, 一方面可通过靶向特定代谢途径, 直接抑制肿瘤生长; 另一方面, 可通过促进M2向M1的极化, 间接抑制肿瘤生长。

2.3 肿瘤细胞和基质细胞的代谢相互作用

TME中的基质细胞参与了基质的重塑、肿瘤细胞的迁移、侵袭和免疫逃逸等过程。多项研究已证实细胞代谢和局部营养成分对维持基质细胞功能具有重要作用。肿瘤相关基质细胞包括肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、肿瘤相关脂肪细胞和肿瘤相关内皮细胞, 其中, CAFs是TME中数量最多的基质细胞^[51]。

CAFs与肿瘤细胞之间的代谢互作通常被称为“逆Warburg效应”, CAFs分泌的代谢产物可被邻近肿瘤细胞利用^[52]。CAFs可参与有氧糖酵解并分泌乳酸, 这种乳酸可为肿瘤细胞的代谢提供能量。此外, CAFs可以促进谷氨酰胺的合成。谷氨酰胺被分泌到TME中后, 可被肿瘤细胞摄取并利用, 从而维持核苷酸合成和OXPHOS。值得注意的是, 在小鼠卵巢癌模型中发现, 同时抑制CAF中的GS和肿瘤细胞中的GLS可显著抑制肿瘤细胞的生长和转移^[53]。

在PDAC中, 基质相关的胰腺星状细胞可通过自噬分泌丙氨酸, 并分泌到TME中^[54]。当葡萄糖缺乏时, PDAC细胞可利用丙氨酸作为丙酮酸的替代物, 进行OXPHOS。此外, 胰腺星状细胞可分泌溶磷脂胆碱, 促进PDAC细胞中磷脂酰胆碱的合成^[55]。进而通过促进细胞膜的合成和溶磷脂酰胆碱的产生, 促进PDAC的生长和转移。CAFs可分泌天冬氨酸, 促进肿瘤细胞中核苷酸的合

成。同时,肿瘤细胞分泌的谷氨酸也可为 CAFs 中谷胱甘肽的生成提供营养,从而维持氧化还原平衡和 ECM 重塑^[56]。

研究表明,卵巢癌和子宫内膜肿瘤细胞可消耗脂肪基质细胞分泌的精氨酸,并将其转化为瓜氨酸和一氧化氮。其中,瓜氨酸可增强脂肪基质细胞中脂肪的生成,而一氧化氮则可降低肿瘤细胞的氧化应激并促进糖酵解^[57]。在卵巢癌中, CAFs 可向肿瘤细胞提供半胱氨酸,用于谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的生成,进而增加其对铂类化疗药物的抵抗^[58]。以上结果表明, CAFs 和肿瘤细胞之间的代谢互动是双向的,这种互动也可能会受到相邻细胞及 TME 中代谢物匮乏的影响。

3 TME 中的空间代谢异质性

肿瘤细胞生长需要不断适应局部微环境,其中,组织灌注水平、功能差异和细胞类型的多样性促进了空间代谢异质性的形成。黑色素瘤和头颈部肿瘤的单细胞数据显示,各类细胞的糖酵解和线粒体代谢都与局部氧浓度密切相关^[59]。在小鼠胶质母细胞瘤移植瘤模型中发现,血管临近部位具有独特的代谢微环境,表现为血管周围的肿瘤细胞具有 mTOR 依赖的合成代谢和较强的增殖能力^[7]。

对非小细胞肺癌的患者进行葡萄糖示踪发现,高灌注区域的肿瘤细胞主要依赖消耗葡萄糖维持糖酵解和 OXPHOS,而低灌注区域的肿瘤细胞主要消耗其他碳源。这些代谢倾向与 KRAS、EGFR 等促癌基因没有相关性,提示 TME 中的代谢异质性具有广泛的影响^[60]。

氨基酸和碳水化合物的代谢定位于肿瘤组织中的特定区域。有研究证明,实体肿瘤的核心区域缺乏谷氨酰胺,这可能导致了肿瘤细胞的甲基化和去分化^[61]。研究表明,丝氨酸、天冬氨酸和天冬酰胺常在血供不足的区域被耗尽。肾癌代谢示踪研究显示,肿瘤不同区域对代谢药物具有不同的敏感性。这些研究表明代谢物的利用即使在单个肿瘤内也可能存在显著差异^[62]。尽管如此,还需要新的研究证据揭示肿瘤的空间代谢异质性,以及不同代谢物分布和血流灌注之间的因果关系。

4 针对代谢靶点的肿瘤治疗策略

靶向代谢可能是实现肿瘤有效治疗的方法之一,进一步加深对肿瘤细胞、局部组织、器官和系统中代谢适应机制的认识,是探寻特异性靶点的重要策略^[63]。电子发射断层扫描已成为一种标准成像工具,用于可视化肿瘤的葡萄糖摄取^[15]。对肿瘤细胞的代谢进行建模将有助于实现更具针对性的抗肿瘤治疗,并基于代谢易感性对

肿瘤进行分类。此外,对 TME 中其他细胞的代谢反应进行建模,也为研究者在抗肿瘤药物的开发方面提供了更多可能性。

相关肿瘤代谢的药物研发主要集中在肿瘤信号通路中关键变化的转运体和代谢酶,目前已有多个药物进入临床试验阶段,例如 2-脱氧-D-葡萄糖 (2-deoxy-D-glucose, 2DG) 和 3-溴丙酮酸 (3-bromopyruvic acid, 3-BP) 等。有趣的是,一些药物似乎能够与免疫疗法协同抑制肿瘤生长。例如,PKM2 激动剂可降低肿瘤组织中 PD-L1 的表达,与免疫检查点抑制剂具有协同作用。此外,PKM2 激活剂可增强磷酸烯醇式丙酮酸向丙酮酸的转化,减少肿瘤细胞的增殖^[64]。PFKB3 抑制剂可靶向 CTLA-4, 促进抗肿瘤免疫反应。因此,PKM2 激活剂和 PFKB3 抑制剂可能是抑制肿瘤生长并同时促进 T 细胞功能的有效候选药物^[65]。

脂肪酸转运蛋白 CD36 可介导脂肪酸代谢并促进卵巢癌的发生和转移。CD36 的抑制剂不仅可抑制肿瘤生长,还可以抑制 M2 巨噬细胞极化,因此有望用于卵巢癌的治疗^[66]。然而,许多靶向肿瘤细胞的药物也可能对免疫细胞的功能造成损害。尽管糖酵解抑制剂已被证明可以抑制肿瘤细胞的生长,但它们也会破坏肿瘤细胞的免疫监视^[67]。一项关于乳酸转运蛋白 MCT1/2 抑制剂 (AZD3965) 的 I 期临床试验显示,该抑制剂可用于治疗实体瘤和大 B 细胞淋巴瘤^[68]。然而,该抑制剂会对 T 细胞的增殖产生不利影响。因此,有待进一步开发安全有效的代谢靶向抑制剂。

许多肿瘤也表现出对特定氨基酸的需求,或依赖于外援供应,或调节氨基酸代谢途径,导致相应氨基酸水平的改变以满足肿瘤的发生发展。若能有效调节肿瘤依赖性氨基酸的水平,可从细胞代谢的角度开发新的肿瘤治疗策略。包括精氨酸、丝氨酸、色氨酸和天冬氨酸等代谢靶点的途径可作为个性化肿瘤治疗的重要部分,部分研究已进展到临床试验阶段,并且在某些肿瘤的临床试验结果表现出较好的治疗效果。

靶向叶酸代谢是抗肿瘤治疗的重要手段,抗叶酸剂 (如甲氨蝶呤) 已被广泛用于肿瘤的治疗。然而,过度抑制叶酸可能影响正常细胞的 DNA 合成和甲基化水平,甚至会导致 DNA 的断裂和抑癌基因的低甲基化,促进肿瘤发生。有研究发现,抗叶酸治疗可能通过调控碳代谢影响 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞的增殖和存活,对免疫系统产生严重的不良影响^[67,69]。因此,膳食干预与靶向叶酸代谢药物的联合使用可能是抗叶酸肿瘤治疗的合理策略^[21,70]。

此外,雷帕霉素可有效抑制肿瘤细胞的增殖,但对免疫系统的影响尚不明确。该药物可抑制 T_{H1} 细胞的增殖,

促进Treg细胞的扩增, 同时也能增强记忆T细胞的抗肿瘤效应^[71]。在TME中靶向改变细胞功能的另一种方式是使用嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T细胞。第二代和第三代CAR-T细胞可通过激活TCR信号传导和环境中的细胞因子, 使T细胞恢复效应功能^[72]。最近, 第四代CAR-T细胞可通过进一步的基因编辑来抵抗TME带来的挑战^[73]。例如, 高表达肝素酶(可降解ECM)的CAR-T细胞可促进T细胞浸润进而抑制肿瘤。

5 总结与展望

对肿瘤代谢方面的研究进展迅速, 尤其是在了解肿瘤细胞代谢产物对细胞本身的影响变化方面。本文概述了TME中驱动代谢异常的主要因素, 所有的研究间接证实了肿瘤细胞的糖代谢、脂肪酸代谢、氨基酸等代谢途径异常能够适应局部代谢微环境的变化。值得注意的是, 不仅肿瘤细胞的代谢编程会影响免疫细胞的抗原呈递和识别, 免疫细胞的代谢编程也会影响其功能, 最终导致肿瘤免疫的改变。因此, 代谢干预不仅可以改善免疫细胞对高度免疫遗传性肿瘤的免疫反应, 还可增加癌细胞的免疫原性, 从而拓宽利用免疫疗法有效治疗的肿瘤类型。对肿瘤细胞与其他细胞之间代谢相互作用的深入解析, 可以为临床肿瘤免疫治疗提供新的思路。此外, 在将关键代谢靶点转化为治疗方案时, 也必须考虑其对自身生理环境和全身代谢状态的影响, 才有可能研发出特异性强且有效的代谢靶点。

* * *

作者贡献声明 吴朋飞负责调查研究、可视化和初稿写作, 杨智负责调查研究和可视化, 李青晏负责调查研究, 王德年负责论文构思和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution WU Pengfei is responsible for investigation, visualization, and writing--original draft. YANG Zhi is responsible for investigation and visualization. LI Qingyan is responsible for investigation. WANG Denian is responsible for conceptualization and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] Vander HEIDEN M G, DeBERARDINIS R J. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell*, 2017, 168(4): 657-669. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.039.
- [2] MARTÍNEZ-REYES I, CHANDEL N S. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10): 669-680. doi: 10.1038/s41568-021-00378-6.
- [3] ELIA I, SCHMIEDER R, CHRISTEN S, *et al.* Organ-specific cancer metabolism and its potential for therapy. *Handb Exp Pharmacol*, 2016, 233: 321-353. doi: 10.1007/164_2015_10.
- [4] CHEN D, ZHANG X, LI Z, *et al.* Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1016-1030. doi: 10.7150/thno.51777.
- [5] NAKAZAWA M S, KEITH B, SIMON M C. Oxygen availability and metabolic adaptations. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(10): 663-673. doi: 10.1038/nrc.2016.84.
- [6] VODNALA S K, EIL R, KISHTON R J, *et al.* T cell stemness and dysfunction in tumors are triggered by a common mechanism. *Science*, 2019, 363(6434): eaau0135. doi: 10.1126/science.aau0135.
- [7] KUMAR S, SHARIFE H, KREISEL T, *et al.* Intra-tumoral metabolic zonation and resultant phenotypic diversification are dictated by blood vessel proximity. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 201-211.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.04.003.
- [8] LYSSIOTIS C A, KIMMELMAN A C. Metabolic interactions in the tumor microenvironment. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(11): 863-875. doi: 10.1016/j.tcb.2017.06.003.
- [9] WARBURG O, WIND F, NEGELEIN E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6): 519-530. doi: 10.1085/jgp.8.6.519.
- [10] WITNEY T H, JAMES M L, SHEN B, *et al.* PET imaging of tumor glycolysis downstream of hexokinase through noninvasive measurement of pyruvate kinase M2. *Sci Transl Med*, 2015, 7(310): 310ra169. doi: 10.1126/scitranslmed.aac6117.
- [11] HSU P P, SABATINI D M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 2008, 134(5): 703-707. doi: 10.1016/j.cell.2008.08.021.
- [12] REID M A, ALLEN A E, LIU S, *et al.* Serine synthesis through PHGDH coordinates nucleotide levels by maintaining central carbon metabolism. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5442. doi: 10.1038/s41467-018-07868-6.
- [13] DEBERARDINIS R J, MANCUSO A, DAIKHIN E, *et al.* Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(49): 19345-19350. doi: 10.1073/pnas.0709747104.
- [14] ROY D G, CHEN J, MAMANE V, *et al.* Methionine metabolism shapes T helper cell responses through regulation of epigenetic reprogramming. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 250-266.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2020.01.006.
- [15] MELLOR A L, MUNN D H. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(10): 762-774. doi: 10.1038/nri1457.
- [16] SPINELLI J B, YOON H, RINGEL A E, *et al.* Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass. *Science*, 2017, 358(6365): 941-946. doi: 10.1126/science.aam9305.
- [17] CSIBI A, FENDT S M, LI C, *et al.* The mTORC1 pathway stimulates glutamine metabolism and cell proliferation by repressing SIRT4. *Cell*, 2013, 153(4): 840-854. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.023.
- [18] BIRSOY K, WANG T, CHEN W W, *et al.* An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable

- aspartate synthesis. *Cell*, 2015, 162(3): 540–551. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.016.
- [19] MUKHA D, FOKRA M, FELDMAN A, *et al*. Glycine decarboxylase maintains mitochondrial protein lipoylation to support tumor growth. *Cell Metab*, 2022, 34(5): 775–782.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2022.04.006.
- [20] WANG H C, HUO Y N, LEE W S. Folic acid prevents the progesterone-promoted proliferation and migration in breast cancer cell lines. *Eur J Nutr*, 2020, 59(6): 2333–2344. doi: 10.1007/s00394-019-02077-3.
- [21] GHERGUROVICH J M, XU X, WANG J Z, *et al*. Methionine synthase supports tumour tetrahydrofolate pools. *Nat Metab*, 2021, 3(11): 1512–1520. doi: 10.1038/s42255-021-00465-w.
- [22] SHANG M, YANG H, YANG R, *et al*. The folate cycle enzyme MTHFD2 induces cancer immune evasion through PD-L1 up-regulation. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1940. doi: 10.1038/s41467-021-22173-5.
- [23] GEERAERTS X, BOLLI E, FENDT S M, *et al*. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity. *Front Immunol*, 2017, 8: 289. doi: 10.3389/fimmu.
- [24] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, 39(1): 1–10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [25] REINA-CAMPOS M, SCHARPING N E, GOLDRATH A W. CD8⁺ T cell metabolism in infection and cancer. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11): 718–738. doi: 10.1038/s41577-021-00537-8.
- [26] CASCONI T, MCKENZIE J A, MBOFUNG R M, *et al*. Increased tumor glycolysis characterizes immune resistance to adoptive T cell therapy. *Cell Metab*, 2018, 27(5): 977–987.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.024.
- [27] CHANG C H, CURTIS J D, MAGGI L B, Jr, *et al*. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell*, 2013, 153(6): 1239–1251. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.016.
- [28] PENG M, YIN N, CHHANGAWALA S, *et al*. Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism. *Science*, 2016, 354(6311): 481–484. doi: 10.1126/science.aaf6284.
- [29] CHAM C M, GAJEWSKI T F. Glucose availability regulates IFN- γ production and p70S6 kinase activation in CD8⁺ effector T cells. *J Immunol*, 2005, 174(8): 4670–4677. doi: 10.4049/jimmunol.174.8.4670.
- [30] 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. *Eur J Immunol*, 2008, 38(9): 2438–2450. doi: 10.1002/eji.200838289.
- [31] BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, *et al*. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657–671. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.011.
- [32] 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. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 377–391.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2017.08.004.
- [33] QIU J, VILLA M, SANIN D E, *et al*. Acetate promotes T cell effector function during glucose restriction. *Cell Rep*, 2019, 27(7): 2063–2074.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.022.
- [34] VETTORE L, WESTBROOK R L, TENNANT D A. New aspects of amino acid metabolism in cancer. *Br J Cancer*, 2020, 122(2): 150–156. doi: 10.1038/s41416-019-0620-5.
- [35] WANG R, DILLON C P, SHI L Z, *et al*. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity*, 2011, 35(6): 871–882. doi: 10.1016/j.immuni.2011.09.021.
- [36] CARR E L, KELMAN A, WU G S, *et al*. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1037–1044. doi: 10.4049/jimmunol.0903586.
- [37] JOHNSON M O, WOLF M M, MADDEN M Z, *et al*. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism. *Cell*, 2018, 175(7): 1780–1795.e19. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.001.
- [38] BRODY J R, COSTANTINO C L, BERGER A C, *et al*. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in metastatic malignant melanoma recruits regulatory T cells to avoid immune detection and affects survival. *Cell Cycle*, 2009, 8(12): 1930–1934. doi: 10.4161/cc.8.12.8745.
- [39] MEZRICH J D, FECHNER J H, ZHANG X, *et al*. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3190–3198. doi: 10.4049/jimmunol.0903670.
- [40] GEIGER R, RIECKMANN J C, WOLF T, *et al*. L-arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell*, 2016, 167(3): 829–842.e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.09.031.
- [41] SINCLAIR L V, ROLF J, EMSLIE E, *et al*. Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming essential for T cell differentiation. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 500–508. doi: 10.1038/ni.2556.
- [42] CASSETTA L, POLLARD J W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 887–904. doi: 10.1038/nrd.2018.169.
- [43] BLAGIH J, ZANI F, CHAKRAVARTY P, *et al*. Cancer-specific loss of p53 leads to a modulation of myeloid and T cell responses. *Cell Rep*, 2020, 30(2): 481–496.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.028.
- [44] LUJAMBIO A, AKKARI L, SIMON J, *et al*. Non-cell-autonomous tumor suppression by p53. *Cell*, 2013, 153(2): 449–460. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.020.
- [45] MILLER A, NAGY C, KNAPP B, *et al*. Exploring metabolic configurations of single cells within complex tissue microenvironments. *Cell Metab*, 2017, 26(5): 788–800.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.014.
- [46] PENNY H L, SIEOW J L, ADRIANI G, *et al*. Warburg metabolism in tumor-conditioned macrophages promotes metastasis in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncoimmunology*, 2016, 5(8): e1191731. doi: 10.1080/2162402X.2016.1191731.
- [47] COLEGIO O R, CHU N Q, SZABO A L, *et al*. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*, 2014, 513(7519): 559–563. doi: 10.1038/nature13490.
- [48] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, *et al*. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574(7779): 575–580. doi: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [49] LIU P S, WANG H, LI X, *et al*. α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming.

- Nat Immunol, 2017, 18(9): 985–994. doi: 10.1038/ni.3796.
- [50] PALMIERI E M, MENGA A, MARTIN-PEREZ R, *et al.* Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1654–1666. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.054.
- [51] LECA J, MARTINEZ S, LAC S, *et al.* Cancer-associated fibroblast-derived annexin A6+ extracellular vesicles support pancreatic cancer aggressiveness. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4140–4156. doi: 10.1172/JCI87734.
- [52] PAVLIDES S, WHITAKER-MENEZES D, CASTELLO-CROS R, *et al.* The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle*, 2009, 8(23): 3984–4001. doi: 10.4161/cc.8.23.10238.
- [53] YANG L, ACHREJA A, YEUNG T L, *et al.* Targeting stromal glutamine synthetase in tumors disrupts tumor microenvironment-regulated cancer cell growth. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 685–700. doi: 10.1016/j.cmet.2016.10.011.
- [54] SOUSA C M, BIANCUR D E, WANG X, *et al.* Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion. *Nature*, 2016, 536(7617): 479–483. doi: 10.1038/nature19084.
- [55] AUCIELLO F R, BULUSU V, OON C, *et al.* A stromal lysolipid-autotaxin signaling axis promotes pancreatic tumor progression. *Cancer Discov*, 2019, 9(5): 617–627. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1212.
- [56] BERTERO T, OLDHAM W M, GRASSET E M, *et al.* Tumor-stroma mechanics coordinate amino acid availability to sustain tumor growth and malignancy. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 124–140.e10. doi: 10.1016/j.cmet.2018.09.012.
- [57] SALIMIAN RIZI B, CANEBA C, NOWICKA A, *et al.* Nitric oxide mediates metabolic coupling of omentum-derived adipose stroma to ovarian and endometrial cancer cells. *Cancer Res*, 2015, 75(2): 456–471. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1337.
- [58] WANG W, KRYCZEK I, DOSTAL L, *et al.* Effector T cells abrogate stroma-mediated chemoresistance in ovarian cancer. *Cell*, 2016, 165(5): 1092–1105. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.009.
- [59] XIAO Z, DAI Z, LOCASALE J W. Metabolic landscape of the tumor microenvironment at single cell resolution. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3763. doi: 10.1038/s41467-019-11738-0.
- [60] HENSLEY C T, FAUBERT B, YUAN Q, *et al.* Metabolic heterogeneity in human lung tumors. *Cell*, 2016, 164(4): 681–694. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.034.
- [61] PAN M, REID M A, LOWMAN X H, *et al.* Regional glutamine deficiency in tumours promotes dedifferentiation through inhibition of histone demethylation. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(10): 1090–1101. doi: 10.1038/ncb3410.
- [62] OKEGAWA T, MORIMOTO M, NISHIZAWA S, *et al.* Intratumor heterogeneity in primary kidney cancer revealed by metabolic profiling of multiple spatially separated samples within tumors. *EBioMedicine*, 2017, 19: 31–38. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.009.
- [63] FARBER S, DIAMOND L K. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*, 1948, 238(23): 787–793. doi: 10.1056/NEJM194806032382301.
- [64] PALSSON-MCDERMOTT E M, DYCK L, ZASLONA Z, *et al.* Pyruvate kinase M2 is required for the expression of the immune checkpoint PD-L1 in immune cells and tumors. *Front Immunol*, 2017, 8: 1300. doi: 10.3389/fimmu.2017.01300.
- [65] KUNG C, HIXON J, CHOE S, *et al.* Small molecule activation of PKM2 in cancer cells induces serine auxotrophy. *Chem Biol*, 2012, 19(9): 1187–1198. doi: 10.1016/j.chembiol.2012.07.021.
- [66] LADANYI A, MUKHERJEE A, KENNY H A, *et al.* Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis. *Oncogene*, 2018, 37(17): 2285–2301. doi: 10.1038/s41388-017-0093-z.
- [67] HUANG S C, EVERTS B, IVANOVA Y, *et al.* Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages. *Nat Immunol*, 2014, 15(9): 846–855. doi: 10.1038/ni.2956.
- [68] RENNER K, SINGER K, KOEHL G E, *et al.* Metabolic hallmarks of tumor and immune cells in the tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2017, 8: 248. doi: 10.3389/fimmu.2017.00248.
- [69] RON-HAREL N, SANTOS D, GHERGUROVICH J M, *et al.* Mitochondrial biogenesis and proteome remodeling promote one-carbon metabolism for T cell activation. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 104–117. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.007.
- [70] SULLIVAN M R, DARNELL A M, REILLY M F, *et al.* Methionine synthase is essential for cancer cell proliferation in physiological folate environments. *Nat Metab*, 2021, 3(11): 1500–1511. doi: 10.1038/s42255-021-00486-5.
- [71] BATTAGLIA M, STABILINI A, RONCAROLO M G. Rapamycin selectively expands CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells. *Blood*, 2005, 105(12): 4743–4748. doi: 10.1182/blood-2004-10-3932.
- [72] SCHURICH A, MAGALHAES I, MATTSO J. Metabolic regulation of CAR T cell function by the hypoxic microenvironment in solid tumors. *Immunotherapy*, 2019, 11(4): 335–345. doi: 10.2217/imt-2018-0141.
- [73] JASPERS J E, BRENTJENS R J. Development of CAR T cells designed to improve antitumor efficacy and safety. *Pharmacol Ther*, 2017, 178: 83–91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.03.012.

(2023 – 05 – 31收稿, 2024 – 01 – 16修回)

编辑 刘华



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*