

乳酸在肿瘤微环境中对肿瘤细胞及NK细胞的作用*

李晓鹏^① 胡宝光^①

【摘要】 乳酸作为肿瘤细胞的重要代谢产物,在肿瘤的发生、发展及肿瘤免疫中发挥了重要作用。近些年来,肿瘤免疫代谢成为研究热门课题,乳酸作为重要的肿瘤代谢产物,乳酸与肿瘤相关免疫细胞研究随之也成为研究热门课题。随着肿瘤免疫治疗的深入,NK细胞已然成为了下一个免疫治疗的目标对象之一,进一步了解NK细胞在肿瘤免疫中的作用显得尤为重要,乳酸对于NK细胞的影响也是一个潜在的免疫治疗方向。故本文综述了乳酸在肿瘤微环境(TME)中对肿瘤细胞及NK细胞的影响。

【关键词】 乳酸 NK细胞 肿瘤免疫 免疫逃避 肿瘤微环境

Effect of Lactic Acid on Tumor Cells and NK Cells in Tumor Microenvironment/LI Xiaopeng, HU Baoguang. //Medical Innovation of China, 2023, 20(09): 163-166

【Abstract】 As an important metabolite of tumor cells, lactic acid plays an important role in tumor genesis, development and tumor immunity. In recent years, tumor immune metabolism has become a hot research topic. As an important tumor metabolite, lactic acid and tumor related immune cell research has also become a hot topic of research. With the development of tumor immunotherapy, NK cells have become one of the next targets of immunotherapy. It is particularly important to further understand the role of NK cells in tumor immunity. The effect of lactic acid on NK cells is also a potential direction of immunotherapy. Therefore, this article reviews the effects of lactic acid on tumor cells and NK cells in tumor microenvironment (TME).

【Key words】 Lactic acid NK cells Tumor immunity Immune evasion Tumor microenvironment

First-author's address: Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, China

doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2023.09.038

肿瘤代谢中,肿瘤细胞通过瓦博格效应(Warburg effect)产生大量乳酸,肿瘤微环境(TME)中的乳酸浓度可高达10~30 mM,而正常生理条件下的乳酸浓度为1.5~3.0 mM^[1]。作为微环境的重要组成部分,乳酸的作用是多种多样的,可以在不同的情况下发挥不同的作用,进而影响TME内的多种细胞活动^[2],包括促进病毒感染、肿瘤生长、急性慢性炎症、败血症和免疫抑制等^[3]。研究表明,肿瘤细胞向细胞外分泌乳酸产生“乳酸差”,继而形成“内碱外酸”的pH稳态,促进肿瘤的生长与迁徙。不仅如此,最近也有研究表明,乳酸还可以通过乳酸化修饰机制影响肿瘤细胞本身的蛋白分子表达,进而影响肿瘤细胞及TME中其他细胞的功能,如自然免疫细胞和适应性免疫细胞^[4]。研究已经明确,肿瘤免疫是针对肿瘤细胞杀伤为主的细胞免疫,

其中的NK细胞发挥了重要的作用^[5]。由于相关研究不足,乳酸与NK细胞之间的联系尚不清楚。本文将就TME中乳酸与NK细胞的相互影响在肿瘤免疫中的研究进展进行综述。

1 乳酸与肿瘤

1.1 乳酸与肿瘤发生、发展 肿瘤微环境中的乳酸对肿瘤的发生发展起到了重要的作用。乳酸是G蛋白偶联受体(GPR81)的内源性配体,细胞分泌的乳酸可作为信号传导分子可能通过自分泌和旁分泌两个过程发挥作用^[6]。同时,乳酸作为细胞代谢产物,与肿瘤细胞之间相互作用。Lambert等^[7]的研究表明,肿瘤细胞源性乳酸可激活哺乳动物Rapamycin-CIN复合物1,进而抑制TFEB及其下游靶基因编码液泡质子泵D2组分(MTORC1)的ATP6V0D2的表达,他们发现ATP6V0D2基因缺陷小鼠比正常小鼠生长更快,而且分泌更多的血管内皮生长因子(VEGF),从而促进肿瘤的生长。此外,他们还发现ATP6V0D2的高表达与肺癌患者的术后

* 基金项目:山东省自然科学基金(ZR2017LH050)

①滨州医学院附属医院 山东 滨州 256600

通信作者:胡宝光

生存率有关。Chen等^[8]的研究提示,乳酸激活的巨噬细胞可通过激活GPR132基因促进乳腺癌细胞黏附、迁移和侵袭。根据Nikoobakht等^[9]的研究,颅咽管瘤、星形细胞瘤及其转移灶均比正常组织拥有更高的乳酸浓度,这可能提示乳酸浓度的增加可能与恶性程度和较高等级有关。相关研究发现,乳酸浓度与患者预后密切相关。如前所述,Chen等^[8]研究还发现GPR132的低表达与乳腺癌患者更好的生存率相关,从而表明乳酸浓度与乳腺癌的预后有关,Nikoobakht等^[9]研究提示乳酸浓度的增加可能是颅咽管瘤、星形细胞瘤等肿瘤恶性程度和较高等级的标志。同时,Walenta等^[10]的研究发现在子宫颈癌中高乳酸水平可能与肿瘤转移、复发及限制患者的生存有关。

1.2 乳酸与肿瘤免疫 在TME中,乳酸可与多种肿瘤相关免疫细胞相互影响。Wang等^[11]综述了乳酸可能对肿瘤微环境中的免疫细胞的影响:首先,乳酸会影响并损害单核细胞向树突状细胞(DCs)的分化,从而降低其抗原提呈功能。然后,乳酸会抑制免疫效应细胞的抗肿瘤活性,包括NK细胞和细胞毒性T细胞。最后,乳酸可促进M2巨噬细胞样肿瘤相关巨噬细胞、N2中性粒细胞样肿瘤相关中性粒细胞、髓源性抑制细胞和调节性T细胞等免疫抑制细胞的浸润,从而有效抑制抗肿瘤免疫应答,促进肿瘤免疫。乳酸可通过减弱免疫细胞杀伤和增强免疫抑制两方面发挥作用。乳酸减弱免疫细胞杀伤方面,Ping等^[11]的研究发现,缺氧可降低miR-34a的表达,从而导致失去了miR-34a对乳酸脱氢酶(LDHA)的调控,从而增加了胃癌肿瘤微环境中乳酸水平,从而导致辅助性T细胞1(Th1)和细胞毒性T淋巴细胞的减少,进而损害了胃癌微环境中免疫应答功能。黑色素瘤中LDHA相关的乳酸积累也可抑制T细胞和NK细胞对肿瘤的监视^[12]。乳酸改变了树突状细胞(也称DC细胞)的抗原表型和功能活性,并且单独可与肿瘤细胞因子M-CSF和IL-6组合产生特殊的肿瘤相关DC细胞表型,进而出现CD1a的低表达和IL-12的低分泌^[13]。乳酸增强免疫抑制方面:乳酸可以促进Treg细胞的增殖及功能,Watson等^[14]的研究表明,通过人为缺失Treg细胞中乳酸转运蛋白MCT1,导致肿瘤生长缓慢,对免疫疗法的反应增强,表明乳酸摄取对于外周Treg细胞的功能是不可缺少的。Yang等^[15]提出,放疗增强了胰腺癌的Warburg效应和乳酸生

成,其作用可能是乳酸信号通过GPR81/雷帕霉素(mTOR)/缺氧诱导因子(HIF)-1 α /STAT3通路激活髓源性抑制细胞(MDSCs),抑制免疫效应细胞的作用,从而有利于肿瘤的生长。Deng等^[16]的研究发现乳酸进入肝细胞癌TME后,中性粒细胞向N2表型极化,且肿瘤微环境中的乳酸还可通过MCT1/NF- κ B/COX-2通路诱导中性粒细胞PD-L1表达,从而抑制抗肿瘤免疫的细胞毒性。乳酸对于NK细胞的影响将在下一章节重点论述。

1.3 乳酸影响肿瘤的其他方面 除了上述方面,乳酸目前被认为是一种多效性信号分子,能够调节免疫炎症反应、血管生成和纤维化等方面^[17]。乳酸既能影响传统的血管形成,也可促进血管拟态(一种由肿瘤细胞EMT转换为内皮细胞,继而形成类似血管结构,允许血液通过)的形成^[18]。Liu等^[19]的研究发现沉默HBXIP基因可降低了膀胱癌细胞的葡萄糖摄取和乳酸生成,继而影响到了血管拟态的形成,之后他们用葡萄糖和乳酸刺激与HBXIP沉默的膀胱癌细胞共培养的人脐静脉内皮细胞(HUVECs),HUVECs的细胞活力、迁移和管形成等能力得到了逆转,实验证明葡萄糖刺激证实HBXIP通过调节肿瘤细胞的葡萄糖摄取进一步促进糖酵解,而乳酸刺激证明糖酵解进一步促进血管生成。De Saedeleer等^[20]的研究表明,乳酸驱动的HIF-1 α 在巨噬细胞中的稳定与肿瘤血管生成和生长有关。

2 TME中的乳酸对NK细胞的影响

2.1 乳酸影响NK细胞的活性及细胞死亡 乳酸在TME中的积累主要是由于肿瘤细胞及肿瘤相关成纤维细胞产生与肿瘤细胞利用的差值所致,肿瘤细胞主要利用葡萄糖进行糖酵解代谢,而NK细胞的主要能量来源是TME中的葡萄糖,这种由缺氧和癌基因等多种因素诱导的癌细胞加速糖酵解可能是NK细胞活性的一个不利环境,因为它不仅导致乳酸积累,而且降低了TME中葡萄糖的可利用性,从而使NK细胞的活性下降^[21]。纯化的人NK细胞在乳酸存在下培养72h,对K562细胞进行溶细胞活性测定,发现其细胞毒活性明显降低,Husain等^[22]的研究表明,TME局部pH从6.8降低到6.0会导致NK细胞活性的显著降低,细胞外环境中高水平的乳酸可降低MTORC信号活性,不利于NKT细胞的存活,但有利于CD4⁺T细胞的存活。此外,NKT细胞减少IL-4和IL-17的产生,但不减少 γ 干扰素(IFN- γ)的产生,这提示了IFN- γ 的表达更能

抵抗高乳酸引起的细胞应激^[23]。由于肿瘤细胞的快速生长,高乳酸常是伴随着缺氧等条件产生的,继而产生各种因素导致的细胞死亡,Long等^[24]的研究提示下调MCT4会使pH值升高和细胞外乳酸浓度降低,且对NK细胞的关键作用可能是通过诱导自噬作为一种代偿性代谢机制发挥的作用。乳酸浓度大于20 mM可导致NK细胞凋亡,这可能是乳酸浓度较高的肿瘤中T细胞和NK细胞比例较小的原因之一^[12]。乳酸也可通过调节细胞内外PH来调节NK细胞的活性及细胞死亡,Harmon等^[25]的研究表明,结直肠肝转移肿瘤可产生乳酸,从而降低肿瘤微环境的pH值,导致向肿瘤迁移的肝内NK细胞不能调节细胞内pH值,导致其线粒体应激及凋亡。

2.2 乳酸在TME中调节NK细胞表面分子及其配体的表达 NK细胞表面存在着大量的免疫分子,按照生物学分类可分为:人类白细胞抗原(HLA)类特异性受体和非HLA类特异性受体,按照功能可分为激活性受体和抑制性受体两个类别^[26]。激活性的受体包括:KIRs、NKG2D、NKo30、NKp44、NKp46、2B4、NKG2C、DNAM-1、NTBA等,抑制性的受体包括:KIRs、CTLA-4、TIGIT、PD-1、TIM-3、LAG-3、NKG2A、CD96等^[27],在肿瘤细胞表面相应有着对应的配体。对于肿瘤,NK和记忆性NK(NKM)细胞的功能失调不仅导致肿瘤细胞的增殖,而且导致肿瘤转移灶的形成。研究表明,NK细胞对NK受体配体(如NKG2D)表达的肿瘤细胞所产生的重复作用可能导致NK细胞功能紊乱,从而导致NK细胞不能发挥相应的效应反应^[28]。Husain等^[29]的研究表明,当乳酸水平较高时,乳酸可通过下调NK细胞表面NKp46、CD107,从而下调穿孔素/颗粒酶B的表达,使NK细胞失活继而产生免疫抑制的作用。Long等^[24]的研究提示,在乳腺癌中通过阻断单羧酸转运蛋白-4(MCT4)从而减少乳酸的交换而降低pH值,进而促进NKG2D和H60的表达,最终提高NK细胞抑制肿瘤生长的能力。Brand等^[12]研究表明,病理生理浓度的乳酸可以阻止活化T细胞核因子(NFAT)在T和NK细胞中的上调,导致IFN- γ 的产生减少,从而抑制T细胞和NK细胞的激活,从而产生免疫抑制的效果。在胶质母细胞瘤细胞中分泌酶活性的人乳酸脱氢酶5(LDH-5)(该同工酶催化丙酮酸转化为乳酸的效率最高)可诱导髓系细胞上NKG2D配体的表达,尤

其是健康单核细胞中的MICB和ULBP-1 mRNA,颠覆抗肿瘤免疫反应^[30]。综上,乳酸在TME中可调节NK细胞表面分子及其配体,从而发挥调节肿瘤免疫的作用。

3 展望

TME中的乳酸一直被认为是代谢废物,但是最近的研究表明乳酸在免疫微环境中起到了极其重要的作用。肿瘤细胞和肿瘤组织中的癌相关成纤维细胞(CAF)的糖酵解产生乳酸可以通过MCT4输出到细胞外环境,细胞外乳酸可通过MCT1被需氧肿瘤细胞吸收,并通过Krebs循环和氧化磷酸化产生腺苷三磷酸(ATP)^[31]。正如上文中综述的那样,乳酸在促进肿瘤的发生、发展有着不可替代的作用,并且在肿瘤免疫中乳酸的作用更是极其重要。乳酸促进肿瘤相关免疫细胞的免疫逃避方面的功能是近几年的研究热点,NK细胞作为肿瘤免疫中重要的一环,随着免疫治疗的蓬勃发展,NK细胞成为了继T细胞免疫治疗的另一“宠儿”,Xie等^[32]的综述指出,与CAR-T细胞相比,CAR-NK细胞可以提供一些显著的优势,包括:(1)安全性更高,如在自体环境中缺乏或极少发生细胞因子释放综合征和神经毒性,在异体环境中少有存在移植物抗宿主病;(2)多种机制可激活细胞毒性活性;(3)工程细胞嵌合的高可行性。肿瘤微环境中的乳酸与NK细胞之间的研究在近几年更是免疫代谢中的热门课题,在不久的将来乳酸调节NK细胞相关的靶点可能成为免疫治疗的一强有力的工具。

参考文献

- [1] WANG J X, CHOI S, NIU X, et al. Lactic acid and an acidic tumor microenvironment suppress anticancer immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8363.
- [2] IPPOLITO L, MORANDI A, GIANNONI E, et al. Lactate: a metabolic driver in the tumour landscape[J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(2): 153-166.
- [3] LUO Y, LI L, CHEN X, et al. Effects of lactate in immunosuppression and inflammation: progress and prospects[J]. *Int Rev Immunol*, 2022, 41(1): 19-29.
- [4] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-580.
- [5] GAO Y, ZHOU H, LIU G, et al. Tumor microenvironment: lactic acid promotes tumor development[J]. *Journal of Immunology Research*, 2022, 2022: 1-8.
- [6] BROWN T P, GANAPATHY V. Lactate/GPR81 signaling and

- proton motive force in cancer: role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon[J].*Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107451.
- [7] LAMBERT A W, PATTABIRAMAN D R, WEINBERG R A. Emerging biological principles of metastasis[J].*Cell*, 2017, 168 (4): 670–691.
- [8] CHEN P, ZUO H, XIONG H, et al.Gpr132 sensing of lactate mediates tumor–macrophage interplay to promote breast cancer metastasis[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (3): 580–585.
- [9] NIKOOBAKHT M, SHAMSHIRIPOUR P, AZIMI N Z, et al. Elevated lactate and total protein levels in stereotactic brain biopsy specimen; potential biomarkers of malignancy and poor prognosis[J].*Arch Iran Med*, 2019, 22 (3): 125–131.
- [10] WALENTA S, WETTERLING M, LEHRKE M, et al.High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers[J].*Cancer Res*, 2000, 60 (4): 916–921.
- [11] PING W, SENYAN H, LI G, et al.Increased lactate in gastric cancer tumor–infiltrating lymphocytes is related to impaired T cell function due to miR–34a deregulated lactate dehydrogenase A[J].*Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (2): 828–836.
- [12] 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.
- [13] GOTTFRIED E, KUNZ–SCHUGHART L A, EBNER S, et al. Tumor–derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression[J].*Blood*, 2006, 107 (5): 2013–2021.
- [14] WATSON M J, VIGNALI P, MULLETT S J, et al. Metabolic support of tumour–infiltrating regulatory T cells by lactic acid[J].*Nature*, 2021, 591 (7851): 645–651.
- [15] YANG X, LU Y, HANG J, et al.Lactate–modulated immunosuppression of myeloid–derived suppressor cells contributes to the radioresistance of pancreatic cancer[J].*Cancer Immunol Res*, 2020, 8 (11): 1440–1451.
- [16] DENG H, KAN A, LYU N, et al.Tumor–derived lactate inhibit the efficacy of lenvatinib through regulating PD–L1 expression on neutrophil in hepatocellular carcinoma[J/OL].*J Immunother Cancer*, 2021, 9 (6): e002305.<https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002305>.
- [17] CERTO M, LLIBRE A, LEE W, et al.Understanding lactate sensing and signalling[J].*Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33 (10): 722–735.
- [18] WEI X, CHEN Y, JIANG X, et al.Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments[J].*Mol Cancer*, 2021, 20 (1): 7.
- [19] LIU X, LI H, CHE N, et al.HBXIP accelerates glycolysis and promotes cancer angiogenesis via AKT/mTOR pathway in bladder cancer[J].*Exp Mol Pathol*, 2021, 121: 104665.
- [20] DE SAEDELEER C J, COPETTI T, PORPORATO P E, et al. Lactate activates HIF–1 in oxidative but not in Warburg–phenotype human tumor cells[J/OL].*PLoS One*, 2012, 7 (10): e46571.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082126>.
- [21] TERREN I, ORRANTIA A, VITALLE J, et al.NK cell metabolism and tumor microenvironment[J].*Front Immunol*, 2019, 10: 2278.
- [22] HUSAIN Z, SETH P, SUKHATME V P.Tumor–derived lactate and myeloid–derived suppressor cells: linking metabolism to cancer immunology[J/OL].*Oncoimmunology*, 2013, 2 (11): e26383.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404426>.
- [23] KUMAR A, PYARAM K, YAROSZ E L, et al.Enhanced oxidative phosphorylation in NKT cells is essential for their survival and function[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (15): 7439–7448.
- [24] LONG Y, GAO Z, HU X, et al.Downregulation of MCT4 for lactate exchange promotes the cytotoxicity of NK cells in breast carcinoma[J].*Cancer Med*, 2018, 7 (9): 4690–4700.
- [25] HARMON C, ROBINSON M W, HAND F, et al.Lactate–mediated acidification of tumor microenvironment induces apoptosis of liver–resident NK cells in colorectal liver metastasis[J].*Cancer Immunol Res*, 2019, 7 (2): 335–346.
- [26] QUATRINI L, DELLA C M, SIVORI S, et al.Human NK cells, their receptors and function[J].*Eur J Immunol*, 2021, 51 (7): 1566–1579.
- [27] PINEIRO F J, LUDDY K A, HARMON C, et al.Hepatic tumor microenvironments and effects on NK cell phenotype and function[J].*Int J Mol Sci*, 2019, 20 (17): 4131.
- [28] WU S Y, FU T, JIANG Y Z, et al.Natural killer cells in cancer biology and therapy[J].*Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 120.
- [29] HUSAIN Z, HUANG Y, SETH P, et al.Tumor–derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid–derived suppressor cells and NK cells[J].*J Immunol*, 2013, 191 (3): 1486–1495.
- [30] CRANE C A, AUSTGEN K, HABERTHUR K, et al.Immune evasion mediated by tumor–derived lactate dehydrogenase induction of NKG2D ligands on myeloid cells in glioblastoma patients[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (35): 12823–12828.
- [31] HAYES C, DONOHOE C L, DAVERN M, et al.The oncogenic and clinical implications of lactate induced immunosuppression in the tumour microenvironment[J].*Cancer Lett*, 2021, 500: 75–86.
- [32] XIE G, DONG H, LIANG Y, et al.CAR–NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer[J].*EBioMedicine*, 2020, 59: 102975.

(收稿日期: 2023–01–04) (本文编辑: 占汇娟)