

• 综述 •

肿瘤浸润 T 淋巴细胞代谢重编程与免疫耐药的研究进展*

苏佳琳^{①②} 李雨凝^{①②} 张乐蒙^② 陈兴龙^{①②} 刘佳司^① 江舟^② 罗永忠^② 综述 谭树华^① 审校

摘要 免疫治疗在肿瘤治疗中取得突破性进展,但是免疫治疗耐药的出现使大多数患者获益有限,如何逆转免疫治疗耐药是亟待解决的问题。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中存在大量 T 淋巴细胞,在增殖、活化和发挥效应的生物过程中,肿瘤浸润 T 淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)面临严峻的局部代谢压力而发生代谢重编程,以满足急剧增加的能量需求和生物合成需求。这种适应性改变自身代谢模式的过程与 TILs 的表型和功能密切相关,影响免疫治疗疗效并介导免疫治疗耐药。近年来,随着对 TILs 代谢的研究,寻找特异性的代谢调控点,靶向 TILs 代谢通路有望恢复其肿瘤杀伤功能,逆转免疫治疗耐药。本综述探讨 TILs 代谢重编程与免疫耐药的关系,为逆转免疫耐药提供新的策略。

关键词 肿瘤微环境 肿瘤浸润 T 淋巴细胞 代谢重编程 免疫耐药

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240439

Research progress on metabolic reprogramming and immune resistance of tumor infiltrating lymphocytes

Jialin Su^{1,2}, Yuning Li^{1,2}, Lemeng Zhang², Xinglong Chen^{1,2}, Jiashi Liu¹, Zhou Jiang², Yongzhong Luo², Shuhua Tan¹

Correspondence to: Shuhua Tan; E-mail: Shtan@hnust.edu.cn

¹School of Life Science and Health, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201, China; ²Department of Thoracic Medicine, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Science and Technology Department (No. 2023JJ60039), Health Commission of Hunan Province (No. B202303027655), and Changsha Science and Technology Bureau Natural Science Foundation Project (No. kq2208150)

Abstract Although immunotherapy has made a breakthrough in the treatment of cancer, the emergence of drug resistance has limited benefits in most patients, and reversing immunotherapy resistance remains a hotly debated and unresolved issue. The tumor microenvironment (TME) comprises a large number of T lymphocytes. During the biological processes of proliferation, activation, and the effect of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), TILs face severe local metabolic stress, resulting in metabolic reprogramming to meet the markedly increased energy demand and biosynthesis requirements. This process of adaptive changes in the metabolic pattern is closely related to the phenotype and function of TILs, affecting immunotherapy efficacy and mediating immunotherapy resistance. In recent years, with the study of TIL metabolism and the search for specific metabolic regulatory points, targeting the TIL metabolic pathway could restore the tumor-killing function and reverse immunotherapy resistance. This review explores the relationship between the metabolic reprogramming of TILs and immune resistance, and provides a new strategy for reversing immune resistance.

Keywords: tumor microenvironment (TME), tumor infiltrates, T lymphocytes, metabolic reprogramming, immunoresistance

肿瘤浸润 T 淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的免疫清除和免疫逃逸中扮演重要角色。尽管免疫治疗给肿瘤患者带来生存获益,但原发性和获得性免疫治疗耐药的临床挑战仍然严峻。TILs 通过改变自身能量代谢方式以适应缺氧、酸性和营养匮乏的局部微环境,称为代谢重编程^[1]。TILs 作为免疫治疗的效应细胞,糖、氨基酸和脂代谢途径重编程与其增

殖、分化、表型和功能改变密切相关,影响免疫治疗疗效,参与免疫耐药的发生。本综述探讨 TME 中 TILs 代谢重编程和关键代谢调控点,以期逆转免疫耐药提供新的策略。

1 TILs 的适应性代谢改变

TILs 是从外周血迁移至肿瘤组织的淋巴细胞,是影响抗肿瘤免疫治疗的关键效应细胞。TILs 接受抗原刺激后,增殖、分化及效应过程中必须保持营养物

作者单位:①湖南科技大学生命科学与健康学院(湖南省湘潭市411201);②湖南省肿瘤医院胸部内一科

*本文课题受湖南省科技厅自然科学基金项目(编号:2023JJ60039)、湖南省卫生健康委基金项目(编号:B202303027655)和长沙市科技局自然科学基金项目(编号:kq2208150)资助

通信作者:谭树华 Shtan@hnust.edu.cn

质供给和能量需求。幼稚淋巴细胞的 T 细胞受体识别肿瘤抗原及共刺激信号后,活化并增殖为效应 T 细胞(T effector cell, Teff),在趋化因子作用下渗透至肿瘤区域^[2]。根据不同的免疫效应, Teff 分为细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL)、辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)。CTL 是 CD8⁺T 细胞的杀伤表型,直接或间接参与免疫应答和肿瘤细胞杀伤; Th 是 CD4⁺T 细胞分化的效应表型,辅助其他免疫细胞活化; Treg 负责调节免疫应答,以维持免疫系统的平衡。但是 Treg 过度抑制免疫应答,可能帮助肿瘤细胞免疫逃逸^[3]。在 TME 中,免疫细胞与肿瘤细胞竞争营养物质,由于局部缺氧、营养物质匮乏以及乳酸等代谢产物的堆积, TILs 面临乏氧和乏糖的双重代谢压力,进而发生适应性代谢改变,以维持其免疫功能的正常发挥^[4]。Teff 代谢重编程过程受到阻碍,会导致 Teff 耗竭或表型改变。上述因素共同作用,形成局部抑制性免疫微环境,促进肿瘤

细胞免疫逃逸^[5]。

TILs 从静息状态切换至激活状态,通过上调多种细胞表面转运蛋白,摄取更多营养物质,以满足激活后增殖、分化所需的能量和生物合成中间体。静息状态下,幼稚 T 淋巴细胞仅较低的氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)维持其生命活动。TILs 的激活依赖有氧糖酵解和谷氨酰胺代谢途径提供能量和生物大分子中间体^[6]。不同的 TILs 表型表现出不同的代谢差异,上述差异直接或间接影响免疫应答和肿瘤细胞杀伤,如杀伤型 Teff 上调有氧糖酵解途径,用于维持其杀伤表型和细胞因子的分泌^[7]。抗原清除后,部分杀伤型 Teff 向记忆 T 细胞转化,FAO 和 OXPHOS 途径上调,维持其记忆表型^[8]。免疫抑制型的 Treg 激活后不会单独转向糖酵解途径,而是上调多种代谢途径,包括 FAO 和 OXPHOS,在极端微环境中存活并发挥免疫抑制作用^[9]。如图 1 所示, TILs 亚群表现出不同的代谢特征。

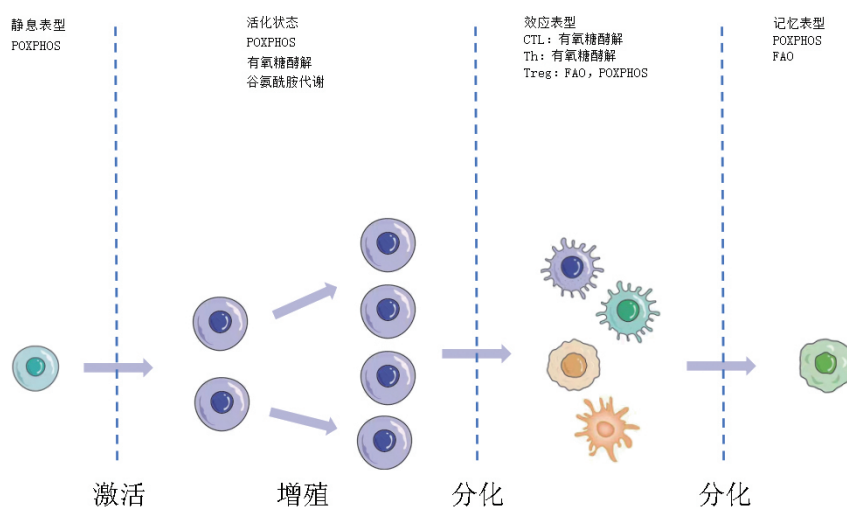


图 1 不同阶段 TILs 对应的主要能量代谢途径

2 杀伤型Teff 的代谢重编程与免疫调控

CTL 是机体抗肿瘤免疫的主要效应细胞。Th 的多种亚型(如 Th1、Th17 等)辅助其他免疫细胞活化,间接参与对肿瘤细胞的杀伤。杀伤型 Teff 的抗肿瘤功能受到其代谢状态的影响,其经历代谢转变以适应高强度的免疫应答需求。这种代谢重编程通过优化能量供应和物质合成,确保 Teff 在抗肿瘤过程中保持高效且持久的活性。

2.1 杀伤型 Teff 的糖代谢重编程

葡萄糖是 TILs 获取能量的关键底物,幼稚 T 细胞通过葡萄糖转运蛋白家族 1(glucose transporter 1, GLUT1),摄取少量的葡萄糖以维持 OXPHOS 途径。T 细胞激活和分化为杀伤型 Teff 后,能量途径由 OXPHOS 转向有氧糖酵解,并诱导 GLUT1 向细胞膜表面转移,增加对葡萄糖的摄取,促进其肿瘤杀伤能力。

但是, TME 中的肿瘤细胞对葡萄糖的代谢竞争导致葡萄糖含量降低,影响 CTL 的糖酵解能力^[10]。除了葡萄糖竞争外,糖酵解产物乳酸的积累也对杀伤型 Teff 功能产生负面影响。CTL 通过单羧酸转运蛋白第一亚型(monocarboxylate transporter 1, MCT1)将乳酸输出,由于 MCT1 的转运活性主要受细胞膜上的乳酸浓度梯度调节, TME 中的高乳酸浓度会阻止 CTL 胞内乳酸排出,干扰其代谢和分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的功能^[11]。

糖酵解增强促进 Th1 分泌 IL-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IFN- γ ,而抑制糖酵解则会导致 Th1 细胞的功能衰竭^[12]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)通过与 IL-17 的启动子结合,促进 Th17 的分化并提高其糖酵解能力, Th17 表达高水平的丙酮酸脱氢酶激酶 1,促进

葡萄糖输送到戊糖磷酸途径,以促进与 TCA 循环相关的生物合成反应,驱动 Th17 增殖、存活和效应功能^[13]。

2.2 杀伤型 Teff 的脂代谢重编程

不同 TILs 亚型的脂质代谢途径存在明显差异。激活后的 TILs 的 FAS 增强,这与杀伤型 Teff 的表型分化有关。TILs 激活时发生脂质代谢重编程,mTOR 调控 FAS 途径中部分关键酶上调,包括固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)、脂肪酸合酶和乙酰辅酶 A 羧化酶等,促进了杀伤型 Teff 的增殖、质膜合成和 IFN- γ 分泌^[14]。在黑色素瘤中,诱导脂蛋白脂肪酶和载脂蛋白表达,上调 FAO 途径,使 CTL 获取足够能量并为氨基酸合成提供底物。但是异常积累的脂肪酸被 CTL 摄取后可能会损害其分泌 IFN- γ 的功能。

T 细胞活化过程中涉及增殖分化,胆固醇作为细胞膜的重要成分,代谢随之增强。其胆固醇摄取受 SREBP 和肝 X 受体(liver X receptor, LXR)的协同调控。当甾醇水平降低时,SREBP 激活胆固醇生成基因并维持胆固醇稳态。研究证明,在缺乏 SREBP 信号的情况下,TILs 进入 G1 期后无法生长,增殖能力下降^[15]。胆固醇还作为 TILs 信号分子调控胞内代谢途径。如胆固醇与 LXR 结合后通过调节甾醇转运蛋白 ABCG1 改变细胞甾醇代谢能力^[16]。虽然胆固醇的代谢途径对 TILs 增殖和分化有重要作用,但是来自于肿瘤细胞分泌的高胆固醇会通过激活杀伤型 Teff 的内质网应激反应,促进 PD-1 等免疫抑制分子的转录,促使肿瘤细胞免疫逃逸^[17]。因此,局部胆固醇浓度对 TILs 的影响有待进一步研究。

2.3 杀伤型 Teff 的氨基酸代谢重编程

谷氨酰胺(glutamine, Gln)对于杀伤型 Teff 的增殖和分化至关重要。Gln 耗竭可减少 CTL 增殖和细胞因子产生。幼稚 T 细胞激活后,Gln 的转运蛋白表达上调,以增加对 Gln 的摄取^[18]。c-Myc 通过调节 Gln 限速酶的转录和翻译来控制 Gln 代谢^[19]。在 TILs 活化后,正反馈上调 CD38 表达,进一步增强对 Gln 的摄入,以维持 Teff 的杀伤功能^[20]。TILs 被激活后通过 mTOR 通路增加对精氨酸(arginine, Arg)摄取,CD8⁺T 细胞内的 Arg 浓度与 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤能力有关^[21]。Arg 通过 iNOS 分解为一氧化氮和瓜氨酸,一氧化氮能够促进 CTL 和 Th 的增殖分化以及细胞因子释放,进而促进 CTL 发挥肿瘤杀伤功能^[22]。丝氨酸(serine, Ser)通过丝氨酸羟甲基转移酶 1 和丝氨酸羟甲基转移酶 2 调控甘氨酸的生物合成和一碳单位代谢用于合成嘌呤核苷酸。在无外源 Ser 的情况下,TILs 不能有效增殖^[23]。T 细胞激活的初始阶段,天冬酰胺合成酶表达上调,增加胞外天冬酰胺(asparagine,

Asn)摄取和内源性 Asn 合成^[24]。Asn 作为细胞内的氨基酸平衡因子,在其他氨基酸耗竭的情况下能够平衡胞内其他氨基酸^[25]。Gln 耗竭的情况下,CTL 和 Th 可利用 Asn 维持细胞存活和增殖,保持抗肿瘤能力^[26]。

2.4 调控杀伤型 Teff 代谢的关键信号通路

AMPK 通路和 PI3K-AKT-mTOR 轴是调节杀伤型 Teff 代谢重编程的两个主要信号通路。PI3K-AKT-mTOR 轴通过调控代谢相关酶来提高摄取营养物质的速率。如 mTOR 通过调控 GLUT、己糖激酶 2 和丙酮酸激酶的表达来增加葡萄糖的摄取,进而上调糖酵解途径^[27]。mTOR 上调 Teff 的氨基酸转运蛋白,如 SLC7A5、SLC1A5 等的表达,增加氨基酸的摄取。PI3K-AKT-mTOR 轴可通过下游靶点 SREBP1 促进脂肪酸合酶的表达,上调 FAS 途径。AMPK 通路的激活通过磷酸化 PFK2 等关键酶,增强糖酵解途径。AMPK 信号通过上调肉碱棕榈酰转移酶 1 的表达,促进杀伤型 Teff 的 FAO 途径,并抑制 mTOR,推动 CD8⁺T 细胞从效应表型向记忆表型的转化^[28]。AMPK 通路与 PI3K-AKT-mTOR 轴协同作用,共同调控 Teff 的代谢重编程,确保其在免疫应答中能够高效、有序地执行效应功能。

3 抑制型 Teff 代谢重编程与免疫治疗耐药

作为表达 FOXP3 的 CD4⁺T 细胞家族成员,Treg 是一类具有显著免疫抑制作用的 T 细胞亚群,Treg 的代谢重编程也是其发挥免疫抑制功能的重要机制,通过调整其代谢途径在极端的 TME 中稳定发挥免疫抑制效应,促进肿瘤细胞逃逸其他免疫细胞的杀伤。

3.1 抑制型 Teff 的糖代谢重编程

Treg 可通过多种途径,包括 FAO、OXPHOS 和少量的糖酵解来维持其存活,这样的能量获取途径有利于 Treg 保持免疫抑制的功能。低糖的 TME 中,由于 PI3K-Akt-mTOR 信号通路被抑制,导致 CD4⁺T 细胞的糖酵解途径下调,转向 FAO 和 OXPHOS 途径获取能量和生物大分子合成原料,促进 CD4⁺T 细胞表达核内因子 FOXP3,有利于 Treg 分化^[9]。Treg 通过关键转录因子 FOXP3 进行代谢调整,抑制 Myc 基因表达和糖酵解,促进 OXPHOS,这样的代谢改变有利于 Treg 在低糖的 TME 中存活并发挥免疫抑制的效应。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)信号上调糖酵解途径,提高 Treg 的增殖能力,但是降低了 Treg 中 FOXP3 的表达,损害 Treg 的免疫抑制效应。如在小鼠结直肠癌模型中,增强 Treg 的葡萄糖摄取和糖酵解能力,损害了 Treg 中 FOXP3 表达,导致 Treg 的不稳定^[29]。在人类卵巢癌中发现,TILs 的葡萄糖代谢相关基因和蛋白的表达水平,如 GLUT1、GLUT3、HIF-1 α 和葡萄糖-6-磷酸异构酶均显著上调,与 Treg 较差的

抑制功能有关^[30]。

3.2 抑制型 T_{eff} 的脂代谢重编程

Treg 的脂质代谢途径对其免疫抑制功能十分重要。研究发现,阻断 FAS 对体外 Treg 增殖的影响比 FAO 更为显著,提示 FAS 可能在调节癌症和炎症条件下活跃的 Treg 增殖中起主导作用。在肿瘤的单细胞测序数据中,通过基因富集分析数据证实,脂质代谢相关的基因在肿瘤内 Treg 中最为丰富^[31]。研究揭示,SREBP 与 SREBP 裂解激活蛋白(SREBP cleavage activating protein, SCAP)协同作用,通过刺激脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN),主导 Treg 的脂肪酸从头合成过程^[31]。RHOA 突变的胃肿瘤细胞通过激活 PI3K-AKT-mTOR 通路增强 FAS。这些游离脂肪酸(free fat acid, FFA)在 TME 中被 Treg 竞争性摄取,以支持其 FAO 过程,进而促进 Treg 的招募和功能发挥^[32]。肿瘤区域内 Treg 显著上调多种脂肪酸结合蛋白和 CD36 的表达,负责长链脂肪酸和氧化低密度脂蛋白的摄取^[33]。CD36 诱导的 FFA 摄取激活了过氧化物酶体增殖物激活受体信号,促进了线粒体适应性并增加了 NAD⁺/NADH 的比率,从而使 Treg 在富含乳酸的 TME 中具有优先的生存和功能优势^[33]。

3.3 抑制型 T_{eff} 的氨基酸代谢重编程

多项研究证明,肿瘤细胞对 Gln 的转化产生大量的谷氨酸,谷氨酸水平的增加促进了 Treg 的代谢型谷氨酸受体 1 表达,增加对谷氨酸的摄取和利用,促进 Treg 的增殖和浸润^[34]。Treg 中吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenases, IDO)的表达上调,进一步催化色氨酸产生犬尿氨酸,诱导 Treg 的 FOXP3 表达^[35]。犬尿氨酸通过结合并刺激细胞质转录因子芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR),促进 Treg 进一步表达 FOXP3,提高自身的氨基酸摄取能力^[36]。在转移性黑色素瘤中,Treg 上调精氨酸催化酶精氨酸酶 2,增加对 Arg 的摄取能力,促进其增殖能力和向肿瘤组织的募集,抑制抗肿瘤免疫^[37]。

3.4 调控抑制型 T_{eff} 代谢的关键信号通路

FOXP3 和 TLR 是 Treg 信号轴 PI3K-Akt-mTOR 的上游信号,Treg 通过调整两者的动态平衡,调控代谢途径并发挥增殖或免疫抑制作用。FOXP3 可以通过多种机制抑制 Treg 的 PI3K-Akt-mTOR 信号,进一步调控糖酵解和氨基酸代谢途径。FOXP3 通过促进 PI3K 的负调控因子的活性,从而抑制 PI3K。TLR 信号通过上调 PI3K-Akt-mTOR 轴诱导代谢相关基因的表达,如 FASN、GLUT1、丙酮酸激酶等,进一步调控 Treg 的 FAS 和糖酵解途径^[38]。

4 靶向 TILs 代谢以逆转免疫治疗耐药临床尝试

靶向 TILs 代谢可以增强其在 TME 中的存活和功能,与现有免疫疗法结合使用发挥免疫治疗增敏作用。但 TILs 的代谢受到多种因素的影响,调节 TILs 代谢需要深入了解其复杂的生物学机制。2-脱氧葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)在结构上与葡萄糖相似,能够抑制己糖激酶活性,抑制糖酵解途径并下调乳酸浓度,同时 2-DG 能够抑制 Treg 代谢关键因子 FOXP3 的表达,减少其免疫抑制的效应^[39]。药物 NCI-737 是一种乳酸脱氢酶,研究证明 NCI-737 与 IL-21 联用改善高乳酸微环境,限制丙酮酸转化为乳酸^[40]。药物 JHU083 是一种 Gln 拮抗剂,对肿瘤细胞和 TILs 有不同的效应,JHU083 能够阻断肿瘤细胞吸收 Gln 的途径,下调肿瘤细胞的糖酵解途径。虽然 JHU083 也能阻断 CD8⁺T 细胞的 Gln 代谢途径,但 CD8⁺T 细胞能通过上调 OXPHOS 用于获取能量并维持肿瘤杀伤能力^[41]。药物 CB-1158 是一种 Arg 酶小分子抑制剂,通过选择性抑制酶活性提高外源性 Arg 浓度,促进杀伤型 T_{eff} 增殖,药物 CB-1158 与免疫疗法相结合可能会改善免疫耐受反应^[42]。通过药物调控 TILs 代谢方式可以帮助 TILs 建立新的代谢平衡并解除免疫抑制状态,有效逆转免疫治疗耐药,相关汇总见表 1。

表 1 调节 TILs 代谢药物的汇总

调控代谢药物	代谢途径	代谢调控靶点	靶细胞
2-DG	有氧糖酵解	己糖激酶	Treg、CTL、肿瘤细胞
NCI-737	OXPHOS	乳酸脱氢酶	CTL、Th
JHU083	谷氨酰胺代谢	谷氨酰胺代谢相关酶	CTL、肿瘤细胞
CB-1158	精氨酸代谢	精氨酸酶1	CTL、Th

5 结语与展望

TILs 代谢的可塑性成为免疫治疗差异性调节的潜在作用靶点。理想的代谢靶向剂应通过调控代谢限制肿瘤细胞和 Treg 的生物学功能,同时增强杀伤型 T_{eff} 的抗肿瘤能力,使代谢平衡偏向于有利于肿瘤细

胞清除的方向。值得关注的是,肿瘤细胞与 TILs 具有一系列类似的代谢途径和酶,靶向肿瘤细胞的代谢药物有可能会影响部分 TILs 的功能。因此,如何通过调控代谢促进免疫治疗的效果,并选择正确的特异性代谢靶点仍需要更多的探索。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Lin BS, Du LK, Li HM, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes: warriors fight against tumors powerfully[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 132:110873.
- [2] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11):651-668.
- [3] Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4):842-859.
- [4] Lim AR, Rathmell WK, Rathmell JC. The tumor microenvironment as a metabolic barrier to effector T cells and immunotherapy[J]. *eLife*, 2020, 9:e55185.
- [5] Hwang HS, Kim D, Choi J. Distinct mutational profile and immune microenvironment in microsatellite-unstable and *POLE*-mutated tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10):e002797.
- [6] Shyer JA, Flavell RA, Bailis W. Metabolic signaling in T cells[J]. *Cell Res*, 2020, 30:649-659.
- [7] Manabe Y, Takahashi Y, Sugie C, et al. Biological effects of prostaglandin E2-EP4 antagonist (AAT-008) in murine colon cancer *in vivo*: enhancement of immune response to radiotherapy and potential as a radiosensitizer[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(2):351-358.
- [8] Chapman NM, Boothby MR, Chi HB. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1):55-70.
- [9] Moreno Ayala MA, Li ZH, DuPage M. Treg programming and therapeutic reprogramming in cancer[J]. *Immunology*, 2019, 157(3):198-209.
- [10] Yu YR, Imrichova H, Wang HP, et al. Disturbed mitochondrial dynamics in CD8⁺ TILs reinforce T cell exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(12):1540-1551.
- [11] Calcinotto A, Filipazzi P, Grioni M, et al. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(11):2746-2756.
- [12] Jancewicz I, Szarkowska J, Konopinski R, et al. PD-L1 overexpression, SWI/SNF complex deregulation, and profound transcriptomic changes characterize cancer-dependent exhaustion of persistently activated CD4⁺T cells[J]. *Cancers*, 2021, 13(16):4148.
- [13] Groneberg M, Hoenow S, Marggraff C, et al. HIF-1 α modulates sex-specific Th17/Treg responses during hepatic amoebiasis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1):160-173.
- [14] Huang BL, Song BL, Xu CQ. Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(2):132-141.
- [15] Cheng CM, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer[J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1):27.
- [16] Luo J, Yang HY, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):225-245.
- [17] Ma XZ, Yi Q. Cholesterol induces T cell exhaustion[J]. *Aging*, 2019, 11(18):7334-7335.
- [18] Scalise M, Pochini L, Galluccio M, et al. Glutamine transporters as pharmacological targets: from function to drug design[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(2):207-219.
- [19] Chen H, Liu HD, Qing GL. Targeting oncogenic Myc as a strategy for cancer treatment[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3:5.
- [20] Kar A, Mehrotra S, Chatterjee S. CD38: T cell immuno-metabolic modulator[J]. *Cells*, 2020, 9(7):1716.
- [21] Crump NT, Hadjinicolaou AV, Xia M, et al. Chromatin accessibility governs the differential response of cancer and T cells to arginine starvation[J]. *Cell Rep*, 2021, 35(6):109101.
- [22] Li XY, 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.
- [23] Ma EH, Bantug G, Griss T, et al. Serine is an essential metabolite for effector T cell expansion[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2):482.
- [24] Hope HC, Brownlie RJ, Fife CM, et al. Coordination of asparagine uptake and asparagine synthetase expression modulates CD8⁺T cell activation[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(9):e137761.
- [25] Vettore L, Westbrook RL, Tennant DA. New aspects of amino acid metabolism in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(2):150-156.
- [26] Pavlova NN, Hui S, Ghergurovich JM, et al. As extracellular glutamine levels decline, asparagine becomes an essential amino acid[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2):428-438.
- [27] Fan H, Wu YY, Yu SY, et al. Critical role of mTOR in regulating aerobic glycolysis in carcinogenesis (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(1):9-19.
- [28] Raud B, McGuire PJ, Jones RG, et al. Fatty acid metabolism in CD8⁺T cell memory: challenging current concepts[J]. *Immunol Rev*, 2018, 283(1):213-231.
- [29] Aristin Revilla S, Kranenburg O, Coffey PJ. Colorectal cancer-infiltrating regulatory T cells: functional heterogeneity, metabolic adaptation, and therapeutic targeting[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:903564.
- [30] Xu R, Wu M, Liu SN, et al. Glucose metabolism characteristics and TLR8-mediated metabolic control of CD4⁺ Treg cells in ovarian cancer cells microenvironment[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1):22.
- [31] Lim SA, Wei J, Nguyen TM, et al. Lipid signalling enforces functional specialization of Treg cells in tumours[J]. *Nature*, 2021, 591(7849):306-311.
- [32] Kumagai S, Togashi Y, Sakai, et al. An oncogenic alteration creates a microenvironment that promotes tumor progression by conferring a metabolic advantage to regulatory T cells[J]. *Immunity*, 2020, 53(1):187-203.
- [33] Wang HP, Franco F, Tsui YC, et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumours[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(3):298-308.
- [34] Long Y, Tao HP, Karachi A, et al. Dysregulation of glutamate transport enhances Treg function that promotes VEGF blockade resistance in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(3):499-509.
- [35] Wells G, Kennedy PT, Dahal LN. Investigating the role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in acute myeloid leukemia: a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:651687.
- [36] Shi DN, Wu XQ, Jian YT, et al. USP14 promotes tryptophan metabolism and immune suppression by stabilizing IDO1 in colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):5644.

- [37] Lowe MM, Boothby I, Clancy S, et al. Regulatory T cells use arginase 2 to enhance their metabolic fitness in tissues[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24):e129756.
- [38] Yang K. Regulation of Treg cell metabolism and function in non-lymphoid tissues[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:909705.
- [39] Tanimine N, Germana SK, Fan M, et al. Differential effects of 2-deoxy-D-glucose on *in vitro* expanded human regulatory T cell subsets[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0217761.
- [40] Gemta LF, Siska PJ, Nelson ME, et al. Impaired enolase 1 glycolytic activity restrains effector functions of tumor-infiltrating CD8⁺ T cells[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(31):eaap9520.

- [41] DeBerardinis RJ. Tumor microenvironment, metabolism, and immunotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9):869-871.
- [42] Menjivar RE, Nwosu ZC, Du WT, et al. Arginase 1 is a key driver of immune suppression in pancreatic cancer[J]. *Elife*, 2023, 12:e80721.

(编辑: 孙喜佳 校对: 武斌)



作者简介

苏佳琳 专业方向为恶性肿瘤分子生物学。

E-mail: tiger666su@163.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎订阅《中国肿瘤临床》

《中国肿瘤临床》为中国科协主管、中国抗癌协会及天津医科大学肿瘤医院主办、国内外公开发行的肿瘤学专业学术期刊。秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨，快速报道国内外肿瘤学领域优秀科研成果和临床诊疗经验，促进国内外肿瘤学领域学术交流，为肿瘤医学事业发展而服务。主要栏目：基础研究、临床研究与应用、专家论坛、国家自然科学基金研究进展综述、技术前沿等。为中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊、被 Chemical Abstracts (CA)、Biological Abstracts (BA)、《中国科学引文索引》等收录。

《中国肿瘤临床》为半月刊，全年出版 24 期，每月 15 日和 30 日出版，国内外公开发行。国内定价 50 元/册，国内刊号：CN 12-1099/R，国际刊号：ISSN 1000-8179，邮发代号：6-18，国外代号：SM6690。全国各地邮局订购。

编辑部地址：天津市河西区体院北环湖西路天津医科大学肿瘤医院 C 座 3 层 邮编：300060

电话/传真：022-23527053 邮箱：cjco@cjco.cn

网址：www.cjco.cn

——本刊编辑部