DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.010

・综述・

氨基酸代谢在肿瘤微环境及免疫治疗中作用的研究进展

Research progress on the role of amino acid metabolism in tumor microenvironment and immunotherapy

陈辰 综述;蒋敬庭 审阅(苏州大学附属第三医院 放射肿瘤科,江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心,苏州大学细胞治疗研究院,江苏 常州 213003)

[摘 要] 氨基酸是人体主要营养物质,更是肿瘤微环境(TME)中免疫细胞和肿瘤细胞重要的代谢物质,不同氨基酸在TME中 发挥的作用不尽相同。免疫细胞可以利用氨基酸进行增殖、活化和发挥抗肿瘤作用,而肿瘤细胞同样可以将氨基酸用于其增殖、 侵袭和免疫逃逸,氨基酸在两者之间的代谢平衡直接影响TME中的免疫状态。在某些条件的作用下,肿瘤细胞改变TME中氨基 酸代谢平衡,重新分配后的氨基酸向肿瘤细胞倾斜,重塑后的TME将更适合肿瘤细胞生长。免疫治疗在调节氨基酸代谢中同样 发挥作用。免疫检查点负性调控分子抑制效应T细胞氨基酸摄入以抑制其新陈代谢,进而抑制抗肿瘤免疫应答,应用相应抗体 治疗不仅能增强T细胞杀伤作用,更可以重新平衡TME中氨基酸代谢。氨基酸饥饿疗法也可增加部分免疫治疗的疗效。 [关键词] 氨基酸代谢;肿瘤微环境;免疫治疗;联合治疗

 $-\oplus$

[中图分类号] Q517; R730.51 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2022)01-0063-07

氨基酸是蛋白质的基本构件,对核苷酸、抗氧化 剂(谷胱甘肽)、氨基葡萄糖和多胺的生物合成至关 重要,其作为代谢物参与能量产生过程(如三羧酸循 环)¹¹。氨基酸的需求取决于细胞类型、细胞代谢状 态和微环境四。氨基酸是免疫细胞和肿瘤细胞的重 要营养物质,是构成人体免疫系统的基本材料,可直 接对抗肿瘤细胞。多种氨基酸如谷氨酸、精氨酸、色 氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸等在T细胞的活化、 分化和发挥功能依赖于氨基酸的运输和代谢。肿 瘤细胞不仅将氨基酸用于自身增殖和侵袭",而且还 利用氨基酸进行免疫逃逸[45]。肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)中某些氨基酸的缺乏和氨 基酸的代谢产物会抑制免疫细胞发挥免疫功能,特 别是效应T细胞的活化和功能。当TME中氨基酸代 谢的平衡被破坏,多种氨基酸转运体也发生了变化, 更多的氨基酸被肿瘤细胞掠夺,从而促进肿瘤细胞 生长。另一方面,研究结果1677表明,在肿瘤动物模型 和肿瘤患者中,免疫治疗、化学治疗和放射治疗与T 细胞的功能相关。以PD-1和CTLA-4为代表的免疫 检查点负性调节分子在直接抑制T细胞发挥作用的 同时,通过下调氨基酸转运体合成抑制免疫细胞新 陈代谢,从而间接抑制免疫细胞功能。目前已有药 物在抑制肿瘤细胞摄入氨基酸的同时增加T细胞氨 基酸摄入,以增强抗肿瘤作用。

1 氨基酸在TME中的代谢变化

1.1 谷氨酰胺(glutamine,Gln)促进免疫细胞和肿瘤 细胞活化与增殖

Gln 是一种非必需氨基酸。SLC1A5 是介导 Gln 转运的转运蛋白之一。此外,许多其他转运体同样 介导Gln的摄取,包括SLC6A14、SLC6A19(B0AT1)、 SLC38A1 (SNAT1) 、SLC38A2 (SNAT2) 、SLC38A4 (SNAT4)、SLC38A3(SNAT3)和SLC38A5(SNAT5) 等^[8](表1)。其中,SLC1A5和SLC38A1已被证明在T 细胞激活过程中上调¹⁹。与此相一致,T细胞在激活 过程中增强Gln的摄取。在体外实验中,Gln阻断可 抑制小鼠 T 细胞的增殖和细胞因子的产生^[10]。在人 和小鼠的CD4⁺T细胞中,Gln限制抑制Th1细胞分 化,促进Foxp3⁺调节性T(regulatory T, Treg)细胞分 化[11-12]。在 SLC1A5 缺陷的 T 细胞中, Gln 摄取和 mTORC1 激活严重受损, Th1 和 Th17 细胞的分化也 被阻断^[13]。Gln对巨噬细胞功能的增强主要是促进抗 原提呈、吞噬和细胞因子分泌。谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS)驱动的 Gln 降解是 Gln 代谢的主 要事件。相关中间产物谷氨酸和谷丙转氨酶2 (glutamic-pyruvic transaminase 2, GPT2)在 IL-4 诱导 的M2巨噬细胞中表达上调,在没有它们的情况下, M2巨噬细胞极化降低^[14]。Gln对B细胞增殖和分化 为浆细胞也非常重要。

[作者简介] 陈辰(1990—),男,博士生,主治医师,主要从事肿瘤免 疫治疗,E-mail: chenchenade@163.com

[通信作者] 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

[[]基金项目] 国家重点研发计划资助项目(No.2018YFC1313400);国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No.31729001); 国家自然科学基金资助项目(No.81972869,No.81902386);江苏省重 点研发计划专项资金项目(No.BE2018645)

肿瘤细胞内存在大量由Gln转化而来的谷氨酸。 转化过程依赖于GLS的活性。GLS是一种在肿瘤中 高度表达的线粒体酶^[15],参与Gln分解为谷氨酸的第 一步,对肿瘤代谢表型至关重要。GLS是肿瘤治疗 的潜在靶点,临床试验正在测试针对实体瘤的GLS 抑制剂^[16-17]。肿瘤细胞Gln代谢产生的氨通过TME 扩散,触发肿瘤相关成纤维细胞的自噬,进而提供蛋白质分解产物,如Gln本身,以进一步支持肿瘤细胞的代谢^[18]。在小鼠模型中,通过抑制Gln代谢来干预肿瘤代谢可抑制肿瘤生长,并使TME更适合于抗肿瘤效应细胞^[19]。

氨基酸	转运体	对不同细胞的作用	参考文献
Gln	SLC1A5、SLC6A14、SLC6A19、	促进T细胞和B细胞增殖与活化、Th1和Th17细胞分化、巨噬细	[8,10-14]
	SLC38A、SLC38A1、SLC38A2、	胞吞噬和分泌细胞因子,诱导M2巨噬细胞分化,抑制Treg细胞	
	SLC38A3、SLC38A4	分化,促进肿瘤细胞增殖	
Arg	SLC7A1\SLC7A2\SLC7A3	促进T细胞增殖、活化和产生细胞因子,促进M1巨噬细胞发挥作	[20-24,28]
		用,促进NK细胞增殖和产生IFN-γ,抑制MDSC积累	
Trp	SLC3A2\SLC7A5\SLC7A8	Trp分解产物抑制效应T细胞功能,降低DC功能,促进Treg细胞	[31-36]
		分化,促进巨噬细胞CD39表达	
Leu	SLC7A5,SLC3A2	促进T细胞增殖与活化	[41]
Met	SLC1A5\SLC7A5\SLC7A6\	促进T细胞活化,维持T细胞存活和功能	[44-46]
	SLC38A2,SLC43A2		
Cys	SLC3A2、SLC38A2、SLC7A11、	促进肿瘤细胞增殖并增强其侵袭性,抑制T细胞活性	[47,49-52]
	SLC1A4,SLC1A5		
Ala	SLC38A4、SLC38A8、SLC6A18、	促进T细胞激活,促进胰腺癌细胞增殖	[53-54]
	SLC6A17、SLC7A10、SLC3A2		
Ser	SLC1A5,SLC1A4,SLC38A1,	促进T细胞增殖,不影响T细胞功能	[55]
	SLC38A5		

 $-\oplus$

1.2 精氨酸(arginine, Arg)增强抗肿瘤细胞的作用

Arg是一种非必需氨基酸。其内源合成可由瓜 氨酸启动。细胞外Arg通过阳离子氨基酸转运蛋白 y⁺系统穿膜转运,包括SLC7A1、SLC7A2和SLC7A3。 SLC7A1 主要负责 T 细胞摄取 Arg (表 1)。下调 SLC7A1的表达会抑制 Arg的摄取和T细胞的增 殖。Arg饥饿通过一般性调控阻遏蛋白激酶2激活、 诱导T细胞周期停滞,导致TCR Zeta链(CD3ζ)丢失, 并减少T细胞增殖和细胞因子的产生^[20]。在小鼠模 型中,补充Arg可促进具有高活性的记忆性T细胞生 成,从而增强CD8+T细胞介导的抗肿瘤活性[21]。因 此,Arg对于T细胞的增殖、激活和抗肿瘤功能是必 不可少的^[22]。M2巨噬细胞与炎症巨噬细胞代谢氨基 酸的方式不同,其表达高水平的精氨酸酶1(arginase1, ARG1), ARG1 耗尽 Arg 并产生高度免疫抑制的多 胺^[23-24]。Arg 也是促炎 M1 巨噬细胞发挥功能的关键 营养素。在体外研究中,与极化的M2巨噬细胞相 比,M1巨噬细胞表达高水平的诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[25]。 iNOS 需要 Arg产生一氧化氮,而一氧化氮是抗肿瘤反应的重要 促炎介质。低水平的Arg会抑制NK细胞的增殖和干 扰素 γ (IFN- γ)的产生;人NK 细胞激活受体,如 NKp46 和 NKp30,在低 Arg 条件下被抑制^[26-27]。Arg 饥 饿 会 导 致 髓 源 性 抑 制 细 胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)积累,从而削弱抗肿瘤 T 细胞 的作用^[28]。

目前存在两类精氨酸酶抑制剂,一类是从底物 L-精氨酸开发的合成精氨酸酶抑制剂,例如,N[ω]羟 基-L-精氨酸[NOHA]类似物^[29];另一类是来自天然产 物的抑制剂^[30]。在乳腺癌 MDA-MB-468 细胞中, NOHA诱导细胞周期停滞和凋亡,并减少精胺酸的 产生。但到目前为止,尚未有精氨酸酶抑制剂被美 国食品药品监督管理局批准用于肿瘤的治疗。

1.3 色氨酸(tryptophane, Trp)代谢产物抑制T细胞和巨噬细胞功能

Trp是必需氨基酸之一。细胞外Trp通过中性氨基酸转运蛋白系统L转运到细胞内,该系统由一个重链SLC3A2和两个轻链之一SLC7A5或SLC7A8组成^[31](表1)。细胞内的部分Trp用于蛋白质合成以及色胺和5-羟色胺的产生。超过95%的游离Trp是由犬尿氨酸(kynurenine,Kyn)降解途径生成的^[32]。Trp被吲哚胺-2,3-双加氧酶1(indoleamine-2,3-dioxygenase 1,IDO1)、IDO2或Trp-2,3-双加氧酶(TDO)催化生成Kyn。IDO1在TME中的肿瘤细胞、

间质细胞、树突状细胞(DC)和巨噬细胞中高表达, Trp分解代谢可导致Trp耗竭和Trp相关代谢物的积 聚,从而介导肿瘤免疫逃逸。例如,Kyn和3-羟基邻 氨基苯甲酸(3-HAA)可被T细胞摄取并抑制T细胞 功能。此外,芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor,AHR)是Kyn的直接靶标。AHR促进Treg 细胞分化,降低DC功能,抑制效应T细胞功能,并与 肿瘤患者生存呈负相关^[33]。AHR还可促进巨噬细胞 表面CD39的表达,从而抑制T细胞活化^[34]。Kyn可 以通过SLC7A5^[35]、SLC7A8和SLC36A4^[36]直接转染 CD8⁺T细胞,从而激活AHR并上调CD8⁺T细胞中程 序性死亡蛋白-1(programmed death-1,PD-1)的表 达^[36]。阻断这种Kyn-AHR途径可增强过继T细胞的 抗肿瘤效果^[36]。因此,Trp耗竭和Trp-Kyn-AHR 相关 代谢物有助于肿瘤免疫逃避。

IDO的表达与几种肿瘤类型患者的不良预后相 关,包括胃癌、结直肠癌、非小细胞肺癌和黑色素 瘤^[37-38]。肿瘤可通过 IDO 降低 TME 中的 Trp 水平^[39]。 IDO 抑制剂可以抑制皮下 Lewis 肺癌和 B16 黑色素 瘤移植瘤的生长,其中肿瘤细胞不表达IDO,但肿瘤 的形成持续诱导 IDO 的产生,并对炎性肿瘤引流淋 巴结(tumor-draining lymph node, TDLN)中的DC发 挥作用^[4]。 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)作为一种重要的抗肿瘤药物,已广泛 应用于多种肿瘤中。其通过抑制干细胞因子受体 c-Kit,降低DC中IDO的磷酸化水平,消除IDO对DC 的影响,降低Trp代谢。目前,多种TKI具有抗肿瘤 作用,如达沙替尼,可通过改变DC代谢状态提高同 种异体T细胞的功能,从而延缓小鼠B16黑色素瘤的 进展。达沙替尼修饰DC后,通过c-Kit途径下调IDO 和Trp代谢,提高T细胞活性。提示TKI可用于调节 DC的代谢,达到增强抗肿瘤能力的目的[40]。

1.4 亮氨酸(leucine,Leu)促进T细胞增殖和活化

Leu 是一种大的中性氨基酸。Leu 转运主要由含 有 SLC7A5(LAT1)和 SLC3A2 亚基的系统L转运蛋 白介导(表1)。两个亚基均在T细胞激活过程中T细 胞受体(T cell receptor, TCR)参与时表达上调^[41]。 SLC7A5缺陷小鼠的T细胞在抗原刺激后增殖或活 化能力缺失,可能与mTORC1的快速失活有关^[9]。抑 制 SLC7A5会抑制人T细胞的激活和抗肿瘤功能^[41]。 SLC7A5的缺失导致了CD4⁺(Th1、Th17)细胞和效应 性 CD8⁺T细胞在体外激活和细胞因子定向分化过程 中的代谢降低,但不影响Treg 细胞^[42]的分化。

 1.5 蛋氨酸(methionine, Met)饥饿限制T细胞的功能 Met是一种必需的含硫氨基酸^[43]。一些SLC(包括SLC1A5、SLC7A5、SLC7A6、SLC38A2和SLC43A2)

可以介导Met转运(表1)。功能测试表明,SLC7A5 可能是小鼠 CD4⁺T 细胞摄取 Met 的关键因子。 SLC7A5缺陷的CD4⁺T细胞表现为Met内流减少、活 化和分化受损^[44]。因此,SLC7A5缺陷T细胞的表型 可能与Met水平不足有关。人与小鼠肿瘤浸润性 CD8⁺T细胞都表达低水平的SLC43A2,导致T细胞 中 Met 和 S- 腺苷蛋氨酸 (S-adenosine methionine, SAM)水平降低,组蛋白H3K79二甲基化(H3K79me2) 和信号转导及转录激活蛋白5(STAT5)的表达受损, T细胞存活和功能降低[45]。因此,Met摄取在T细胞 激活时增加,并有助于产生SAM,维持组蛋白甲基化 和 RNA 甲基化[44-45]。Met 饥饿可以减少 CD8+T 细胞 中的H3K79me2^[45]和Th17细胞中的组蛋白H3K4三 甲基化(H3K4me3)^[46]。因此,Met对T细胞的存活和 功能至关重要。从机制上讲,肿瘤细胞通过高表达 Met转运蛋白 SLC43A2 来消耗和竞争 T 细胞的 Met [45]。目前,肿瘤细胞高效的Met摄入是一种有待被认 可的免疫逃避机制。

1.6 半胱氨酸(cysteine, Cys)参与免疫细胞和肿瘤 细胞增殖过程

Cys在整个细胞中被广泛使用,包括催化、蛋白 质折叠、运输和介导主要的抗氧化防御啊。通过 ASCT1、ASCT2(虽然有争议)和 xCT(与 CD98/ SLC3A2一起形成系统XC-胱氨酸/谷氨酸逆向转运 体)进行质膜转运[48](表1)。研究结果[49]证实,虽然幼 稚T细胞同时表达较低水平的Cys和Cys转运蛋白, 但激活的T细胞对这些转运蛋白有强烈的上调作用, 从而使T细胞的反应性独立于抗原提成细胞释放的 Cys。这些结果支持T细胞对培养淋巴细胞中 ASCT1、ASCT2和xCT功能的自主需求。然而有研 究结果^[50]发现,T细胞特异性敲除xCT不会破坏体内 T细胞抗肿瘤效应。多项证据^[51]也揭示了Cys对肿瘤 细胞增殖和存活至关重要。肿瘤细胞内的特殊代谢 需求必须通过细胞外的Cys来源来满足。反之,当细 胞外Cys水平降低时,内源性转硫活性可通过产生 Cys来支持体内肿瘤细胞的增殖^[52]。肿瘤细胞从细 胞外 Cys 中获取 Cys 仍然是维持谷胱甘肽水平和缓 冲氧化应激的重要手段,否则会导致细胞死亡。这 些结果强调了肿瘤细胞和免疫细胞之间存在的代谢 竞争:局部Cys可以被肿瘤细胞摄取用来增强其侵袭 性,从而抑制T细胞的抗肿瘤免疫反应。

1.7 其他氨基酸

 $-\oplus$

丙氨酸(alanine,Ala)剥夺延迟幼稚T细胞和记忆性T细胞的激活,但对T细胞抗肿瘤功能没有影响。在激活的T细胞中,细胞外Ala用于蛋白质合成,而不是分解代谢^[53]。因此,Ala只有在T细胞激活

时才是必需的。胰腺星状细胞可以为肿瘤细胞提供 Ala,从而促进细胞增殖^[54]。

丝氨酸(serine, Ser)是T细胞从头合成嘌呤的必 需氨基酸:在没有外源性Ser的情况下,T细胞在体外 不能有效增殖。此外,在李斯特菌感染后,保持Ser 限制饮食的小鼠也显示出产生IFN-γ的CD8⁺/CD4⁺T 细胞的数量显著减少,这表明体内抗原特异性T细胞 反应也受到Ser限制的相同影响。然而限制饮食后, 对表达卵蛋白的单核细胞增多性李斯特菌反应的效 应性T细胞产生的细胞因子的量未受到影响,这表明 Ser饮食限制并不影响能够对感染做出反应的T细胞 的功能,而是影响数量^[55]。

2 氨基酸代谢和肿瘤免疫治疗

肿瘤免疫治疗使肿瘤浸润淋巴细胞的抗肿瘤效 应增强^[7]。免疫检查点受体包括细胞毒性T淋巴细胞抗 原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 和 PD-1,通过限制新陈代谢适应性和葡萄糖、氨基酸的 摄取来负向调节T细胞的激活^[50]。PD-1信号导致 SLC38A1和SLC38A2的诱导减少,抑制Gln的运输, 并减少支链氨基酸(包括缬氨酸和Leu)的分解代 谢^[3]。CTLA-4的参与也可抑制 Glut1、SLC38A1 和 SLC38A2的表达[57]。因此,抑制免疫检查点可以直 接重新编程T细胞代谢。此外,免疫检查点治疗还可 以通过IFN对肿瘤细胞的氨基酸代谢进行重新编程。 免疫治疗激活的效应T细胞释放IFN。IFN通过下调 肿瘤细胞中SLC7A11和SLC3A2的表达来抑制胱氨 酸的摄取,导致肿瘤脂质过氧化、肿瘤铁死亡和肿瘤 坏死。与此相一致,PD-L1单抗治疗可促进荷瘤小鼠 肿瘤细胞中的脂质过氧化和死亡[58]。将胱蛋白酶(一 种Cys工程酶)与PD-L1阻断剂联合使用,可以协同 增强T细胞介导的抗肿瘤免疫,并诱导肿瘤细胞铁死 亡。此外,人黑色素瘤组织中SLC7A11和SLC3A2 的表达与浸润CD8+T细胞数量呈负相关[58]。因此,免 疫治疗激活的T细胞可以重新编程肿瘤细胞中的氨 基酸代谢,最终有助于T细胞介导的抗肿瘤免疫。

T细胞在肿瘤发展的后期逐进入耗竭状态。这种状态在很大程度上是不可逆的。现有研究^[59]证明,通过靶向限制Met摄入将抑制DNA甲基化,从而增强PD-1单抗免疫治疗的疗效。服用低剂量的DNA甲基转移酶抑制剂地西他滨可显著提高CAR-T细胞的治疗效果^[60]。在现有的研究中,靶向拮抗Gln的药物JHU083对TME中的肿瘤细胞和T细胞产生不同的代谢效应^[61]。在肿瘤细胞中,Gln代谢的中断不仅耗尽了Gln供给的通路,同时还削弱了肿瘤细胞吸收葡萄糖的能力。相反,T细胞受到药物的刺激后增加

其对肿瘤的浸润,并诱导促进增殖的基因表达,提高 细胞存活率,甚至增强抗肿瘤记忆效应。

3 结 语

TME代谢改变是肿瘤的一个重要标志,在TME 中肿瘤细胞通过改变氨基酸代谢平衡,使免疫细胞 处于氨基酸饥饿状态,将更多的氨基酸用于自身增 殖与侵袭,并且抑制免疫细胞发挥抗肿瘤作用。而 免疫检查点抑制剂对氨基酸代谢的调节作用为制定 肿瘤治疗策略与免疫检查点疗法结合使用提供了新 的机会。考虑到代谢改变对抗肿瘤免疫的影响,设 计治疗方案以逆转代谢微环境失调并随后实施免疫 检查点抑制剂将是一项有效的组合方式。基于肿瘤 突变和代谢状况进行患者分类,找出最佳匹配的免 疫治疗方案,可以将个性化药物带到更高水平。关 于代谢检查点抑制剂与免疫检查点抑制剂的正确排 序的其他问题也仍然没有答案。不仅如此,如何在 抑制肿瘤细胞摄入氨基酸的同时不影响甚至增加免 疫细胞摄入氨基酸,方法尚未可知。未来的研究应 该开始关注TME内免疫细胞和肿瘤细胞之间的代谢 相互依赖关系。调节TME代谢的策略不限于靶向治 疗。例如,放射治疗可以用来调节TME的新陈代谢, 使免疫细胞更好地浸润。这些和其他尚未探索的治 疗方式具有强大的潜力,可以将免疫治疗的益处扩 大到更多的患者。

[参考文献]

 \oplus

- LUKEY M J, KATT W P, CERIONE R A. Targeting amino acid metabolism for cancer therapy[J]. Drug Discov Today, 2017, 22(5): 796-804. DOI:10.1016/j.drudis.2016.12.003.
- [2] TABE Y, LORENZI P L, KONOPLEVA M. Amino acid metabolism in hematologic malignancies and the era of targeted therapy[J/OL]. Blood, 2019, 134(13): 1014-1023[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pmc/articles/PMC6764269/. DOI:10.1182/blood.2019001034.
- SISKA P J, RATHMELL J C. T cell metabolic fitness in antitumor immunity[J/OL]. Trends Immunol, 2015, 36(4): 257-264[2021-07-08]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC4393792/. DOI:10.1016/j.it.2015.02.007.
- [4] LEMOS H, HUANG L, PRENDERGAST G C, et al. Immune control by amino acid catabolism during tumorigenesis and therapy
 [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(3): 162-175. DOI: 10.1038/s41568-019-0106-z.
- [5] O'SULLIVAN D, PEARCE E L. Targeting T cell metabolism for therapy[J]. Trends Immunol, 2015, 36(2): 71-80. DOI: 10.1016/j. it.2014.12.004.
- [6] WEICHSELBAUM R R, LIANG H, DENG L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(6): 365-379. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.211.
- [7] ZOU W P, WOLCHOK J D, CHEN L P. PD-L1 (B7-H1) and PD-1

pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations[J/OL]. Sci Transl Med, 2016, 8(328): 328rv4[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859220/.DOI:10.1126/scitranslmed.aad7118.

- [8] SCALISE M, POCHINI L, GALLUCCIO M, et al. Glutamine transporters as pharmacological targets: From function to drug design[J/OL]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15(2): 207-219[2021-07-08]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC7193454/. DOI:10.1016/j.ajps.2020.02.005.
- [9] 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[J/OL]. Nat Immunol, 2013, 14(5): 500-508[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/articles/PMC3672957/. DOI:10.1038/ni.2556.
- [10] 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/OL]. J Immunol, 2010, 185(2): 1037-1044 [2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 2897897/.DOI:10.4049/jimmunol.0903586.
- [11] KLYSZ D, TAI X G, ROBERT P A, *et al.* Glutamine-dependent α-ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation[J]. Sci Signal, 2015, 8(396): ra97. DOI:10.1126/scisignal.aab2610.
- [12] METZLER B, GFELLER P, GUINET E. Restricting glutamine or glutamine-dependent purine and pyrimidine syntheses promotes human T cells with high FOXP3 expression and regulatory properties[J]. J Immunol, 2016, 196(9): 3618-3630. DOI: 10.4049/ jimmunol.1501756.
- [13] NAKAYA M, XIAO Y C, ZHOU X F, et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation[J/OL]. Immunity, 2014, 40(5): 692-705[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pmc/articles/PMC4074507/. DOI:10.1016/j.immuni.2014.04.007.
- [14] JHA A K, HUANG S C, SERGUSHICHEV A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization[J]. Immunity, 2015, 42(3): 419-430. DOI:10.1016/j.immuni.2015.02.005.
- [15] XU X, MENG Y, LI L, *et al.* Overview of the development of glutaminase inhibitors: achievements and future directions[J]. J Med Chem, 2019, 62(3): 1096-1115. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b00961.
- [16] KATT W P, CERIONE R A. Glutaminase regulation in cancer cells: a druggable chain of events[J/OL]. Drug Discov Today, 2014, 19
 (4): 450-457[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC3989473/.DOI:10.1016/j.drudis.2013.10.008.
- [17] WARD P S, PATEL J, WISE D R, *et al.* The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate [J/OL]. Cancer Cell, 2010, 17(3): 225-234[2021-07-08]. https://www.ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC2849316/. DOI: 10.1016/j. ccr.2010.01.020.
- [18] KO Y H, LIN Z, FLOMENBERG N, et al. Glutamine fuels a vicious cycle of autophagy in the tumor stroma and oxidative mitochondrial metabolism in epithelial cancer cells: implications for preventing chemotherapy resistance[J/OL]. Cancer Biol Ther, 2011, 12(12): 1085-1097[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.

gov/pmc/articles/PMC3335942/. DOI:10.4161/cbt.12.12.18671.

- [19] LEONE R D, ZHAO L, ENGLERT J M, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J/OL]. Science, 2019, 366(6468): 1013-1021[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023461/. DOI: 10.1126/science.aav2588.
- [20] WERNER A, AMANN E, SCHNITZIUS V, et al. Induced arginine transport via cationic amino acid transporter-1 is necessary for human T-cell proliferation[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(1): 92-103. DOI:10.1002/eji.201546047.
- [21] GEIGER R, RIECKMANN J C, WOLF T, et al. L-arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity[J/OL]. Cell, 2016, 167(3): 829-842.e13[2021-07-08]. https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075284/. DOI:10.1016/ j.cell.2016.09.031.
- [22] KISHTON R J, SUKUMAR M, RESTIFO N P. Arginine arms T cells to thrive and survive[J]. Cell Metab, 2016, 24(5): 647-648. DOI:10.1016/j.cmet.2016.10.019.
- [23] YE C, GENG Z, DOMINGUEZ D, *et al.* Targeting ornithine decarboxylase by α-difluoromethylornithine inhibits tumor growth by impairing myeloid-derived suppressor cells[J]. J Immunol, 2016, 196(2): 915-923. DOI:10.4049/jimmunol.1500729.
- [24] HAYES C S, SHICORA A C, KEOUGH M P, et al. Polyamineblocking therapy reverses immunosuppression in the tumor microenvironment[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(3): 274-285. DOI:10.1158/2326-6066.cir-13-0120-t.
- [25] ZAJAC E, SCHWEIGHOFER B, KUPRIYANOVA T A, et al. Angiogenic capacity of M1- and M2-polarized macrophages is determined by the levels of TIMP-1 complexed with their secreted proMMP-9[J/OL]. Blood, 2013, 122(25): 4054-4067[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862278/. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501494.
- [26] LAMAS B, VERGNAUD-GAUDUCHON J, GONCALVES-MENDES N, et al. Altered functions of natural killer cells in response to L-Arginine availability[J]. Cell Immunol, 2012, 280(2): 182-190. DOI:10.1016/j.cellimm.2012.11.018.
- [27] BALSAMO M, MANZINI C, PIETRA G, et al. Hypoxia downregulates the expression of activating receptors involved in NK-cell-mediated target cell killing without affecting ADCC[J]. Eur J Immunol, 2013, 43 (10): 2756-2764. DOI:10.1002/eji.201343448.
- [28] FLETCHER M, RAMIREZ M E, SIERRA R A, et al. L-Arginine depletion blunts antitumor T-cell responses by inducing myeloidderived suppressor cells[J/OL]. Cancer Res, 2015, 75(2): 275-283 [2021-07-08]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/ PMC4297565/. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-1491.
- [29] IVANENKOV Y A, CHUFAROVA N V. Small-molecule arginase inhibitors[J]. Pharm Pat Anal, 2014, 3(1): 65-85. DOI: 10.4155/ ppa.13.75.
- [30] GIRARD-THERNIER C, PHAM T N, DEMOUGEOT C. The promise of plant-derived substances as inhibitors of arginase[J]. Mini Rev Med Chem, 2015, 15(10): 798-808. DOI: 10.2174/ 1389557515666150511153852.
- [31] KANDASAMY P, GYIMESI G, KANAI Y, et al. Amino acid transporters revisited: New views in health and disease[J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43(10): 752-789. DOI:10.1016/j.tibs.2018.05.003.

- [32] CERVENKA I, AGUDELO L Z, RUAS J L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health[J/OL]. Science, 2017, 357(6349): eaaf9794[2021-07-08]. https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf9794. DOI:10.1126/ science.aaf9794.
- [33] CHEONG J E, SUN L J. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy challenges and opportunities
 [J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(3): 307-325. DOI: 10.1016/j. tips.2017.11.007.
- [34] TAKENAKA M C, GABRIELY G, ROTHHAMMER V, et al. Control of tumor-associated macrophages and T cells in glioblastoma via AHR and CD39[J/OL]. Nat Neurosci, 2019, 22(5): 729-740[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC8052632/. DOI:10.1038/s41593-019-0370-y.
- [35] SINCLAIR L V, NEYENS D, RAMSAY G, et al. Single cell analysis of kynurenine and System L amino acid transport in T cells [J/OL]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1981[2021-07-08]. https://www. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958064/. DOI:10.1038/s41467-018-04366-7.
- [36] LIU Y Y, LIANG X Y, DONG W Q, et al. Tumor-repopulating cells induce PD-1 expression in CD8⁺ T cells by transferring kynurenine and AhR activation[J]. Cancer Cell, 2018, 33(3): 480-494.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.02.005.
- [37] 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[2021-07-08]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC4758033/. DOI:10.1038/srep21319.
- [38] GODIN-ETHIER J, HANAFI L A, PICCIRILLO C A, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human cancers: clinical and immunologic perspectives[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(22): 6985-6991. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1331.
- [39] PRENDERGAST G C, MALACHOWSKI W P, DUHADAWAY J B, et al. Discovery of IDO1 inhibitors: from bench to bedside[J/OL]. Cancer Res, 2017, 77(24): 6795-6811[2021-07-08]. https://www.ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC6021761/. DOI: 10.1158/0008-5472. CAN-17-2285.
- [40] CHU C L, LEE Y P, PANG C Y, et al. Tyrosine kinase inhibitors modulate dendritic cell activity via confining c-Kit signaling and tryptophan metabolism[J/OL]. Int Immunopharmacol, 2020, 82: 106357 [2021-07-08]. https://www. sciencedirect. com/science/article/pii/ S1567576920301636? via% 3Dihub. DOI: 10.1016/j. intimp. 2020. 106357.
- [41] HAYASHI K, JUTABHA P, ENDOU H, et al. LAT1 is a critical transporter of essential amino acids for immune reactions in activated human T cells[J]. J Immunol, 2013, 191(8): 4080-4085. DOI:10.4049/jimmunol.1300923.
- [42] PATEL C H, LEONE R D, HORTON M R, et al. Targeting metabolism to regulate immune responses in autoimmunity and cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(9): 669-688. DOI: 10.1038/s41573-019-0032-5.
- [43] GAO X, SANDERSON S M, DAI Z W, et al. Dietary methionine influences therapy in mouse cancer models and alters human metabolism[J/OL]. Nature, 2019, 572(7769): 397-401[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6951023/. DOI:

10.1038/s41586-019-1437-3.

- [44] SINCLAIR L V, HOWDEN A J, BRENES A, et al. Antigen receptor control of methionine metabolism in T cells[J/OL]. Elife, 2019, 8: e44210[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC6497464/. DOI:10.7554/eLife.44210.
- [45] BIAN Y J, LI W, KREMER D M, et al. Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation[J/OL]. Nature, 2020, 585(7824): 277-282[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/PMC7486248/. DOI:10.1038/s41586-020-2682-1.
- [46] ROY D G, CHEN J, MAMANE V, et al. Methionine metabolism shapes T helper cell responses through regulation of epigenetic reprogramming[J]. Cell Metab, 2020, 31(2): 250-266. e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.01.006.
- [47] BAK D W, BECHTEL T J, FALCO J A, et al. Cysteine reactivity across the subcellular universe[J]. Curr Opin Chem Biol, 2019, 48: 96-105. DOI:10.1016/j.cbpa.2018.11.002.
- [48] SAVASKAN N E, HAHNEN E, EYÜPOGLU I Y. The x(c) (-) cystine/glutamate antiporter (xCT) as a potential target for therapy of cancer: yet another cytotoxic anticancer approach? [J]. J Cell Physiol, 2009, 220(2): 531-532; authorreply533-4. DOI: 10.1002/ jcp.21795.
- [49] LEVRING T B, HANSEN A K, NIELSEN B L, et al. Activated human CD4⁺ T cells express transporters for both cysteine and cystine[J/OL]. Sci Rep, 2012, 2: 266[2021-07-08]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC3278673/. DOI: 10.1038/ srep00266.
- [50] ARENSMAN M D, YANG X S, LEAHY D M, et al. Cystineglutamate antiporter xCT deficiency suppresses tumor growth while preserving antitumor immunity[J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(19): 9533-9542[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/PMC6511047/. DOI:10.1073/pnas.1814932116.
- [51] MUIR A, DANAI L V, GUI D Y, et al. Environmental cystine drives glutamine anaplerosis and sensitizes cancer cells to glutaminase inhibition[J/OL]. Elife, 2017, 6: e27713[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589418/. DOI: 10.7554/eLife.27713.
- [52] ZHU J J, BERISA M, SCHWÖRER S, et al. Transsulfuration activity can support cell growth upon extracellular cysteine limitation[J/OL]. Cell Metab, 2019, 30(5): 865-876. e5[2021-07-08]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC6961654/. DOI:10.1016/j.cmet.2019.09.009.
- [53] RON-HAREL N, GHERGUROVICH J M, NOTARANGELO G, et al. T cell activation depends on extracellular alanine[J]. Cell Rep, 2019, 28(12): 3011-3021.e4. DOI:10.1016/j.celrep.2019.08.034.
- [54] SOUSA C M, BIANCUR D E, WANG X, et al. Erratum: Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion[J]. Nature, 2016, 540(7631): 150. DOI: 10.1038/ nature19851.
- [55] MA E H, BANTUG G, GRISS T, et al. Serine is an essential metabolite for effector T cell expansion[J]. Cell Metab, 2017, 25(2): 345-357. DOI:10.1016/j.cmet.2016.12.011.
- [56] LIM S, PHILLIPS J B, MADEIRA DA SILVA L, et al. Interplay between immune checkpoint proteins and cellular metabolism [J/OL]. Cancer Res, 2017, 77(6): 1245-1249[2021-07-08]. https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354977/. DOI: 10.1158/

0008-5472.CAN-16-1647.

- [57] PATSOUKIS N, BARDHAN K, CHATTERJEE P, et al. PD-1 alters Tcell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation[J/OL]. Nat Commun, 2015, 6: 6692 [2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=%22Nat+ Commun%22%5Bjournal%5D. DOI:10.1038/ncomms7692.
- [58] WANG W M, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J/OL]. Nature, 2019, 569(7755): 270-274[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/PMC6533917/. DOI:10.1038/s41586-019-1170-y.
- [59] 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.

- [60] WANG Y, TONG C, DAI H, et al. Low-dose decitabine priming endows CAR T cells with enhanced and persistent antitumour potential via epigenetic reprogramming[J/OL]. Nat Commun, 2021, 12(1): 409[2021-07-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC7814040/. DOI:10.1038/s41467-020-20696-x.
- [61] DEBERARDINIS R J. Tumor microenvironment, metabolism, and immunotherapy[J]. N Engl J Med, 2020, 382(9): 869-871. DOI: 10.1056/NEJMcibr1914890.

[收稿日期] 2021-08-09 [本文编辑] 党瑞山

 \oplus

[修回日期] 2021-12-01