

肿瘤微环境中胶质瘤细胞和免疫细胞代谢对抗肿瘤免疫的调控作用

张一鸣 于圣平 刘沛东 李涛 张亮 解杨 李佳博 张锦浩 樊晓光 杨学军

【摘要】 胶质瘤是中枢神经系统最为常见的恶性肿瘤,呈侵袭性生长,临床难以治愈。近 10 余年来,手术切除联合同步放化疗和免疫检查点抑制剂的治疗策略取得一定进展,但疗效仍不甚理想,可能与胶质瘤细胞免疫原性较低和肿瘤免疫抑制微环境有关。肿瘤微环境中免疫细胞与胶质瘤细胞及其他增殖细胞共同竞争营养物质,竞争过程中产生的代谢产物又可影响免疫细胞分化和功能。本文拟对近年来有关胶质瘤代谢调控与肿瘤免疫抑制微环境的研究进展进行总结,以期研究肿瘤发生发展机制和胶质瘤治疗提供新的思路。

【关键词】 神经胶质瘤; 肿瘤微环境; 肿瘤干细胞; 免疫,细胞; 综述

Regulation of tumor immunity by metabolism of glioma cells and immune cells in tumor microenvironment

ZHANG Yi-ming, YU Sheng-ping, LIU Pei-dong, LI Tao, ZHANG Liang, XIE Yang, LI Jia-bo, ZHANG Jin-hao, FAN Xiao-guang, YANG Xue-jun

Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

【Abstract】 Glioma is the most common malignant tumor of the central nervous system, and it is difficult to cure. The growth of malignant glioma is invasive. In recent decades, the strategy of surgical resection combined with concurrent radiotherapy and chemotherapy, and immuncheckpoint inhibitors have been made progress. However, the therapeutic effect is still not ideal, which may be related to the low immunogenicity of tumor cells and the immunosuppression of tumor microenvironment (TME). In the TME, immune cells compete with glioma cells and other proliferating cells for nutrients, while metabolites in the TME affect the differentiation and functions of immune cells. This article summarizes the research progress of glioma metabolism regulation and tumor immunosuppressive microenvironment in recent years, which provides new ideas for the study of the mechanism of tumor progression and glioma of treatment.

【Key words】 Glioma; Tumor microenvironment; Neoplastic stem cells; Immunity, cellular; Review

Conflicts of interest: none declared

胶质瘤细胞和胶质瘤微环境的代谢重构是影响胶质瘤生长、转移和免疫治疗效果的关键因素。胶质瘤细胞与肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)共同竞争氧气和营养物质并产生免疫抑制性代谢产物,细胞间竞争所产生的代谢产物又可影响肿瘤微环境(TME)中免疫细胞的分化和功能。肿瘤微环境中存在糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等多种代谢调控机制,其中的糖代谢改变与肿瘤的发生发展高度相关;针对

胶质瘤整体代谢的研究分析显示,胶质瘤细胞代谢重构可影响胶质瘤进展。因此,肿瘤微环境代谢改变在肿瘤免疫调节中发挥重要作用^[1]。

一、胶质瘤微环境

胶质瘤微环境是指与胶质瘤发生、生长和转移有密切联系的内外环境,包括肿瘤所在组织结构、功能和代谢,以及胶质瘤细胞自身(胞核和胞质)内在环境^[2]。小生境(microhabitat)是一种特殊的微环境,可以通过细胞间直接接触和分泌细胞因子两种形式调节肿瘤干细胞(TSCs)。在肿瘤微环境中,小生境是解剖学上独特的微环境。胶质瘤干细胞(GSCs)小生境内的细胞可分泌多种细胞因子,如血

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.02.002

作者单位: 300052 天津医科大学总医院神经外科

通讯作者: 杨学军, Email: ydenny@126.com

管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子(HIF)、纤维母细胞生长因子 2(FGF2)等刺激胶质瘤干细胞自我更新、诱导血管生成、募集免疫细胞,以促进肿瘤细胞侵袭和转移。

1. 胶质瘤干细胞与干细胞微环境 胶质瘤干细胞存在于肿瘤微环境不同区域的小生境中^[3],这些小生境维持胶质瘤干细胞的基本特性,保持其表型的可塑性,从而使其有效逃避免疫系统的监视^[4]。胶质瘤干细胞具有高适应性、高可塑性、较强自我更新能力、无限增殖能力和多向分化潜能,这些特性使其可以在恶劣条件下生存,同时,也提示干细胞微环境是维持干细胞特性、代谢可塑性的必要条件^[5]。胶质瘤干细胞与其所处微环境之间存在紧密联系。在干细胞微环境中,胶质瘤干细胞可以诱导骨髓来源单核细胞和小胶质细胞分化为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)^[6],后者为肿瘤微环境中的主要炎性细胞群,多种证据表明,TAMs具有促进肿瘤发生、生长、侵袭和转移的作用,影响肿瘤代谢。

2. 肿瘤微环境中免疫细胞的代谢调控 肿瘤细胞需消耗大量营养物质以满足自身代谢的需要,肿瘤代谢之可塑性使其能够更好地适应贫乏或不断变化的营养环境,而营养环境又反过来重塑肿瘤免疫微环境^[7]。肿瘤免疫微环境分为抗肿瘤免疫微环境和促肿瘤免疫微环境。肿瘤微环境中的胶质瘤相关小胶质细胞/巨噬细胞(GAMs)、调节性T细胞(Treg)的促肿瘤作用和自然杀伤(NK)细胞的失活均可使机体的抗肿瘤作用减弱,与胶质瘤免疫抑制微环境的形成有着密切联系^[8]。(1)GAMs:是两种具有相似免疫调节作用的细胞群,在不同刺激因素的作用下,巨噬细胞既可活化为具有更强促炎症反应的M1型,也可活化为具有抗炎症反应的M2型^[9]。胶质瘤干细胞释放的集落刺激因子1(CSF1)和CC趋化因子配体2(CCL2)趋化GAMs,GAMs促进肿瘤细胞和肿瘤间质细胞释放促血管生成因子,继而促进新生血管形成,并形成有效的循环机制,促进免疫抑制微环境的形成^[6]。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)作为GAMs最主要的化学诱导物不仅可促进新生血管形成,同时还可增强胶质瘤细胞增殖侵袭能力和提高Treg细胞浸润能力,其表达变化与胶质瘤分级相关,胶质瘤干细胞通过表达MCP-1、VEGF、基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)等生长因子,在缺氧小生境中募集GAMs,进而促进肿瘤的发生与发展^[10]。(2)Treg细胞:是一类能够控制体内自

身免疫反应的T细胞亚群,有研究显示,将肿瘤保护性Treg细胞植入TIL细胞,可以诱导前者表达免疫抑制表型^[11]。白细胞介素-10(IL-10)可以通过抑制抗原呈递细胞(APC)和Treg细胞、调控T细胞增殖以发挥免疫抑制作用。研究显示,IL-10的产生与GAMs经信号转导与转录激活因子3(STAT3)通路转录有关^[12]。(3)NK细胞:具有抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节作用,是机体重要的免疫细胞,其免疫活性取决于激活与抑制信号之间的平衡。肿瘤微环境中的胶质瘤细胞以及其他免疫调控相关细胞[如骨髓来源抑制细胞(MDSC)、树突状细胞(DC)、GAMs]产生并分泌IL-6、IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)、前列腺素E2(PGE2)和吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)等细胞因子,这些细胞因子可直接或间接抑制NK细胞激活。肿瘤微环境中抑制性受体(如NK细胞活化性受体NKG2A与CD94组成的抑制性受体CD94/NKG2A)与暴露于实体胶质瘤表面的人类白细胞抗原E(HLA-E)相结合,打破NK细胞激活与抑制信号之间的平衡,从而抑制NK细胞激活。此外,肿瘤微环境还参与调控NK细胞的代谢,影响其免疫活性。除免疫抑制因子外,肿瘤微环境中还积累了大量肿瘤生长过程中的代谢产物,如腺苷和乳酸。缺氧的肿瘤微环境可使ATP和AMP释放增加,核苷酸酶CD39和CD73催化ATP转化为AMP,AMP在细胞外转化为腺苷,使腺苷水平显著升高,进而在免疫调节中发挥重要作用。研究显示,腺苷A2A受体(A2AR)可以抑制NK细胞的免疫反应^[13]。

二、肿瘤微环境中能量代谢与免疫抑制微环境的形成

1. 糖代谢 胶质瘤细胞主要以糖酵解方式快速获取能量,同时将葡萄糖转化为乳酸。在氧气充足的情况下,正常细胞主要通过线粒体氧化磷酸化产能,而胶质瘤细胞仍采取糖酵解方式,因此推测,有氧糖酵解可使胶质瘤细胞产生其他生物合成途径的前体^[14]。糖酵解除可为胶质瘤细胞的生长与代谢活动提供必要的能量外,还可为DNA和脂质合成提供必需的大分子物质,这种有氧状态下的糖酵解称为Warburg效应,不仅可以为细胞持续生长维持氧化还原平衡,同时还具有促进合成代谢功效^[15]。但这种现象并不仅局限于肿瘤细胞,部分免疫细胞也可以通过增加糖酵解而获得能量以维持细胞增殖^[16]。胶质瘤细胞糖酵解作用的增强导致其微环境中葡萄糖水平减少,间接抑制免疫细胞,影响正

常免疫功能。在肿瘤微环境中,胶质瘤细胞快速增殖并消耗大量葡萄糖和氧气,可造成局部缺氧,诱导 HIF-1 α 、TGF- β 生成,进而抑制 NK 细胞活性并激活免疫抑制性 CD4⁺T 细胞,导致肿瘤免疫抑制微环境^[17]。肿瘤细胞糖酵解过程中代谢产物乳酸的堆积促使单核细胞分化为树突状细胞,通过分泌免疫抑制因子、抑制 T 细胞免疫应答而直接抑制免疫反应。肿瘤细胞糖代谢异常是对缺氧环境的一种适应性改变,而缺氧是肿瘤微环境典型特点之一。

2. 脂质代谢 大部分肿瘤细胞脂类代谢异常主要表现为包括脂肪酸在内的脂类合成增强,而脂肪酸的分解降低。研究显示,胶质瘤干细胞主要通过影响脂肪酸氧化所需酶的表达,参与脂质代谢的调控。在能量代谢中,肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A (CPT1A) 可以调控长链脂肪酸转运至线粒体,而 CPT1C 是脂肪酸 β 氧化的调控因子,胶质瘤干细胞通过对 CPT1A 和 CPT1C 的调控以调节胶质瘤的能量代谢^[18]。研究表明,胶质瘤患者 CPT1A 和 CPT1C 均呈高表达,且 CPT 抑制剂作用于胶质瘤干细胞可显著降低胶质瘤细胞总数和增殖细胞百分比^[19]。胶质瘤干细胞通过上调极长链酰基辅酶 A 脱氢酶 (VLCAD) 同源物 3 的表达,使酰基辅酶 A 与脂肪酸结合,用于供给其他代谢途径的需要;酰基辅酶 A 合成酶同源物 3 (ACSVL3) 缺失可导致胶质瘤干细胞 CD133 和 SOX2 表达水平降低,使胶质瘤异种蛋白在动物模型中难以成瘤^[20]。胶质瘤干细胞还可以通过调控胆固醇合成所需的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶,以增强肿瘤细胞对胆固醇的摄取^[21]。花生四烯酸 (AA) 是合成前列腺素类的必要前体,而 PGE2 在调节炎症反应和抗原特异性免疫应答中扮演重要角色,其不仅在 Treg 细胞的发育过程中起重要作用,而且可通过与细胞色素 C 氧化酶 2 (COX2) 的协同作用促进肿瘤细胞免疫逃逸;有研究表明,抑制 COX 信号可使肿瘤重归免疫监视,COX2 抑制剂可通过抑制肿瘤微环境中的炎症反应以达到延缓肿瘤生长的目的^[22]。

3. 氨基酸代谢 色氨酸是蛋白质合成的必需氨基酸,在限速酶 IDO1 和色氨酸-2,3-双加氧酶 (TDO) 调控下代谢生成犬尿氨酸,后者可于肿瘤微环境中免疫系统调节反应和效应反应,通过结合并激活胞内转录因子——芳烃化合物受体 (AHR),导致 T 细胞衰竭与免疫抑制^[23]。色氨酸的下游代谢中间产物通过激活 AHR,导致 IL-6 表达上调,进

而维持骨髓来源抑制细胞的抑制活性。精氨酸是半必需氨基酸,不仅参与机体免疫反应,而且在不同细胞中存在多种代谢途径,由于代谢方式不同,精氨酸可导致巨噬细胞向 M1 型和 M2 型两种类型极化,以形成不同的细胞表型^[24]。M1 型巨噬细胞内的精氨酸主要通过一氧化氮合酶 (NOS) 生成一氧化氮,具有细胞毒性,可发挥一定的抗肿瘤作用;与之相反,M2 型巨噬细胞内的精氨酸在精氨酸酶的催化作用下生成鸟氨酸和尿素,表现为抗炎反应和抑制 CD4⁺T 细胞活性作用,从而发挥促肿瘤作用。但精氨酸在极化中发挥作用的内在机制仍然需要进一步研究^[24]。此外,胶质瘤干细胞在低氧条件下尚可通过调节谷胱甘肽,使谷胱甘肽合成增加并维持在较高水平以保持氧化还原稳态,从而增强胶质母细胞瘤细胞对放化疗的耐药性^[25]。

三、胶质瘤细胞与肿瘤浸润淋巴细胞之间营养物质的代谢竞争

胶质瘤细胞因其快速增殖的特性,不断从肿瘤微环境中摄取营养物质,产生大量代谢产物。但目前关于胶质瘤细胞与 TIL 细胞代谢竞争的内在机制却知之甚少。与胶质瘤细胞一样,TIL 细胞增殖和分化需从肿瘤微环境中摄取营养物质,胶质瘤细胞的糖酵解活性可限制 T 细胞葡萄糖消耗,导致 T 细胞衰竭和免疫逃逸^[26]。在肿瘤微环境中,葡萄糖被剥夺,从代谢角度限制了 T 细胞的活化,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 活性,降低糖酵解能力,减少干扰素- γ (IFN- γ) 产生,导致肿瘤进展。研究显示,通过使糖酵解酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 1 (PCK1) 过表达,促进 T 细胞糖酵解,可使 T 细胞恢复抗肿瘤效应^[27]。上述研究表明,肿瘤细胞竞争性利用邻近细胞葡萄糖,以维持其增殖,同时抵制免疫细胞的抗肿瘤作用。免疫抑制细胞 (如 Treg 细胞和骨髓来源抑制细胞) 也受到肿瘤微环境中葡萄糖剥夺的影响^[28]。与肿瘤细胞相似,人体内存在的天然 Treg 细胞和肿瘤相关 Treg 细胞较其他效应性 T 细胞 (Teff) 可更有效地利用糖酵解,通过葡萄糖竞争使具有免疫应答能力的 T 细胞衰老^[29];而 Toll 样受体 8 (TLR8) 信号阻断糖酵解过程可逆转 Treg 细胞的免疫抑制性,表明靶向该信号转导通路可增强抗肿瘤免疫反应^[30]。然而,Treg 细胞对葡萄糖剥夺的敏感性低于氧化应激,导致细胞凋亡,并促进肿瘤细胞释放 ATP。失活和凋亡的 Treg 细胞可通过 CD39 和 CD79 将 ATP 转化为腺苷,进而激活腺苷 A2A 信号,

促进 T_H17 细胞的免疫抑制作用^[31]。与此同时,肿瘤细胞和 T 细胞还可以利用谷氨酰胺进行增殖,胶质瘤细胞的谷氨酸分解对补充代谢产物,以及核苷酸、氨基酸、脂肪酸和抗氧化剂谷胱甘肽的合成至关重要^[32]。由谷氨酰胺衍生的 α -酮戊二酸亦为含有 Jumonji C 结构域的组蛋白去甲基化酶(JHDMs)和甲基胞嘧啶双加氧酶 TET 的必需共同底物,通过组蛋白和 DNA 去甲基化参与表观遗传调控^[33]。在 T 细胞中,谷氨酰胺不仅具有调控 mTOR 活化之功效,同时还是蛋白质糖基化修饰和 S-2-羟基戊二酸(S-2HG)合成的关键底物,其中 S-2HG 具有调节 T_H17 细胞功能和分化作用。肿瘤细胞和抗肿瘤免疫细胞竞争性利用肿瘤微环境中的葡萄糖和谷氨酰胺,阻断 CD4⁺T 细胞对谷氨酰胺的摄取,既可抑制 T_H17 细胞的生成又不影响 T_H1 细胞发挥其免疫功能。谷氨酰胺缺失可使 T 细胞增殖受限,表明谷氨酰胺是活性 T 细胞生物合成前体的重要来源^[34]。

四、肿瘤微环境中胶质瘤细胞代谢产物对免疫细胞分化和功能的影响

胶质瘤细胞在消耗营养物质的过程中产生大量代谢产物,对肿瘤微环境中的免疫细胞功能和分化产生深远影响。乳酸是肿瘤细胞中有氧糖酵解增加的副产物,通过降低自噬因子 FIP2 水平以诱导天然 T 细胞凋亡,同时抑制 T 细胞和 NK 细胞转录因子——活化 T 细胞核因子(NFAT)活性,从而减少 IFN- γ 分泌^[35]。乳酸还可以抑制 T 细胞运动及其细胞毒性和效应功能,而靶向乳酸脱氢酶 A 则可恢复 T 细胞浸润和效应功能。细胞外乳酸的累积通过代谢重编程、胶质瘤炎症反应和血管生成等机制而影响胶质瘤细胞新陈代谢。乳酸通过阻断单核细胞和 T 细胞激活和分化而促进胶质瘤进展与生长,并可通过 HIF-1 α 间接促进 VEGF 分泌和 M2 型巨噬细胞极化,而由极化的 M2 型巨噬细胞分泌的精氨酸酶 1 具有促胶质瘤生长的作用^[36]。M2 型丙酮酸激酶(PKM2)是有氧糖酵解的关键限速酶,通过抑制 PKM2 使胶质瘤中的 M2 型巨噬细胞减少,细胞程序性死亡蛋白配体 1(PDL1)水平下降,肿瘤微环境免疫抑制状态得以改善,其中涉及的复杂机制尚待进一步研究^[36]。

由于肿瘤细胞的脂代谢异常,脂肪酸也是肿瘤细胞代谢过程中的重要产物。有研究显示,脂肪酸结合蛋白在肿瘤部位的表达强度明显高于正常脑组织。脂肪酸聚集可对 T_H17 细胞功能产生抑制作用

并诱导巨噬细胞向 M2 型分化^[37-38]。在肿瘤相关树突状细胞中,氧化应激产生的脂质过氧化产物 4-羟基-反式-2-壬醛(4HNE)可以诱导内质网应激和 X 盒结合蛋白 1(XBP-1)活化,抑制抗原提呈,从而抑制抗肿瘤免疫反应。

胶质瘤细胞可将色氨酸代谢为犬尿氨酸,一方面微环境中色氨酸的耗竭可导致 T_H17 细胞失能,另一方面犬尿氨酸的增多可使 T_H17 细胞增殖与浸润减少,以发挥免疫抑制作用^[39-40],包括 IL-1、IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在内的促炎性因子均具有促进 IDO 表达的作用,进而导致肿瘤细胞犬尿氨酸生成增加。犬尿氨酸作为 T 细胞表面 AHR 的内源性配体,可诱导 T_H1 细胞表达 FoxP3^[41],同时还可通过阻断 IL-2 而直接抑制 T_H17 细胞功能,减少 CD4⁺记忆性 T 细胞^[42]。总之,胶质瘤细胞不仅可剥夺免疫细胞在肿瘤微环境中的营养物质,还可产生抑制免疫防御的代谢产物。这些代谢产物在复发胶质母细胞瘤中也同样存在着高表达现象。

五、小结

在肿瘤微环境中,胶质瘤细胞与其他免疫细胞之间的代谢具有促进胶质瘤细胞免疫逃逸的作用。因此,探究免疫细胞获取足够营养以维持其抗肿瘤活性的机制至关重要。虽然胶质瘤细胞的代谢产物可影响免疫细胞的分化与功能,但仍需要进一步研究以确定代谢产物影响免疫细胞的内在机制在不同类型胶质瘤中是否有所不同。肿瘤免疫疗法与代谢酶靶点抑制剂的联合应用可维持 TIL 细胞的代谢适应性;但是胶质瘤细胞和免疫细胞常利用相同的代谢途径进行增殖,因此需注意其潜在治疗毒性。选择性靶向肿瘤细胞特异性代谢标志物,可避免损害免疫细胞,并显著促进抗肿瘤免疫反应,降低免疫疗法的不良反应。此外,还应考虑到胶质瘤细胞与淋巴细胞之间氨基酸和营养转运蛋白的差异表达,尤其是参与代谢的载体。这些差异的存在使选择性抑制肿瘤细胞代谢途径成为可能。随着对免疫疗法与代谢酶靶点抑制剂相结合的治疗方式研究的深入,必将为胶质瘤治疗开拓新的道路。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Chinnaiyan P, Kensicki E, Bloom G, Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Eschrich S, Qu X, Forsyth P, Gillies R. The metabolomic signature of malignant glioma reflects accelerated

- anabolic metabolism[J]. *Cancer Res*, 2012, 72:5878-5888.
- [2] Reina-Campos M, Moscat J, Diaz-Meco M. Metabolism shapes the tumor microenvironment[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 48: 47-53.
- [3] Hambardzumyan D, Bergers G. Glioblastoma: defining tumor niches[J]. *Trends Cancer*, 2015, 1:252-265.
- [4] Tejero R, Huang Y, Katsyv I, Kluge M, Lin JY, Tome-Garcia J, Daviaud N, Wang Y, Zhang B, Tsankova NM, Friedel CC, Zou H, Friedel RH. Gene signatures of quiescent glioblastoma cells reveal mesenchymal shift and interactions with niche microenvironment[J]. *EBioMedicine*, 2019, 42:252-269.
- [5] Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells[J]? *Cell Stem Cell*, 2015, 16:225-238.
- [6] Brandenburg S, Müller A, Turkowski K, Radev YT, Rot S, Schmidt C, Bungert AD, Acker G, Schorr A, Hippe A, Miller K, Heppner FL, Homey B, Vajkoczy P. Resident microglia rather than peripheral macrophages promote vascularization in brain tumors and are source of alternative pro-angiogenic factors[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:365-378.
- [7] Ngwa VM, Edwards DN, Philip M, Chen J. Microenvironmental metabolism regulates antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2019, 79:4003-4008.
- [8] Perng P, Lim M. Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: parallels at non-CNS sites [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 153.
- [9] Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20:136-144.
- [10] Kuratsu J, Yoshizato K, Yoshimura T, Leonard EJ, Takeshima H, Ushio Y. Quantitative study of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in cerebrospinal fluid and cyst fluid from patients with malignant glioma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85: 1836-1839.
- [11] Wang T, Liu G, Wang R. The intercellular metabolic interplay between tumor and immune cells[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 358.
- [12] Kostianovsky AM, Maier LM, Anderson RC, Bruce JN, Anderson DE. Astrocytic regulation of human monocytic/microglial activation[J]. *J Immunol*, 2008, 181:5425-5432.
- [13] Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, Zenarruzabeitia O, Borrego F. NK cell metabolism and tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2278.
- [14] Yi L, Xiao H, Xu M, Ye X, Hu J, Li F, Li M, Luo C, Yu S, Bian X, Feng H. Glioma-initiating cells: a predominant role in microglia/macrophages tropism to glioma [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 232(1/2):75-82.
- [15] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324:1029-1033.
- [16] Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence[J]. *Immunity*, 2013, 38:633-643.
- [17] Hasmim M, Noman MZ, Messai Y, Bordereaux D, Gros G, Baud V, Chouaib S. Cutting edge: hypoxia-induced nanog favors the intratumoral infiltration of regulatory T cells and macrophages via direct regulation of TGF- β 1[J]. *J Immunol*, 2013, 191:5802-5806.
- [18] Cirillo A, Di Salle A, Petillo O, Melone MA, Grimaldi G, Bellotti A, Torelli G, De' Santi MS, Cantatore G, Marinelli A, Galderisi U, Peluso G. High grade glioblastoma is associated with aberrant expression of ZFP57, a protein involved in gene imprinting, and of CPT1A and CPT1C that regulate fatty acid metabolism[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15:735-741.
- [19] Lin H, Patel S, Affleck VS, Wilson I, Turnbull DM, Joshi AR, Maxwell R, Stoll EA. Fatty acid oxidation is required for the respiration and proliferation of malignant glioma cells [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:43-54.
- [20] Pei Z, Sun P, Huang P, Lal B, Laterra J, Watkins PA. Acyl-CoA synthetase VL3 knockdown inhibits human glioma cell proliferation and tumorigenicity[J]. *Cancer Res*, 2009, 69:9175-9182.
- [21] Villa GR, Hulce JJ, Zanca C, Bi J, Ikegami S, Cahill GL, Gu Y, Lum KM, Masui K, Yang H, Rong X, Hong C, Turner KM, Liu F, Hon GC, Jenkins D, Martini M, Armando AM, Quehenberger O, Cloughesy TF, Furnari FB, Cavenee WK, Tontonoz P, Gahman TC, Shiau AK, Cravatt BF, Mischel PS. An LXR-cholesterol axis creates a metabolic co-dependency for brain cancers[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30:683-693.
- [22] Joki T, Heese O, Nikas DC, Bello L, Zhang J, Kraeft SK, Seyfried NT, Abe T, Chen LB, Carroll RS, Black PM. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398 [J]. *Cancer Res*, 2000, 60:4926-4931.
- [23] Opitz CA, Litzemberger UM, Sahn F, Ott M, Tritschler I, Trump S, Schumacher T, Jestaedt L, Schrenk D, Weller M, Jugold M, Guillemin GJ, Miller CL, Lutz C, Radlwimmer B, Lehmann I, von Deimling A, Wick W, Platten M. An endogenous tumour - promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nature*, 2011, 478:197-203.
- [24] Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:532.
- [25] Ogunrinu TA, Sontheimer H. Hypoxia increases the dependence of glioma cells on glutathione[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:37716-37724.
- [26] Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD, Chen Q, Gindin M, Gubin MM, van der Windt GJ, Tonc E, Schreiber RD, Pearce EJ, Pearce EL. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J]. *Cell*, 2015, 162:1229-1241.
- [27] Ho PC, Bihuniak JD, Macintyre AN, Staron M, Liu X, Amezcua R, Tsui YC, Cui G, Micevic G, Perales JC, Kleinstein SH, Abel ED, Insogna KL, Feske S, Locasale JW, Bosenberg MW, Rathmell JC, Kaech SM. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses [J]. *Cell*, 2015, 162:1217-1228.
- [28] Zhao E, Maj T, Kryczek I, Li W, Wu K, Zhao L, Wei S, Crespo J, Wan S, Vatan L, Szeliga W, Shao I, Wang Y, Liu Y, Varambally S, Chinnaiyan AM, Welling TH, Marquez V, Kotarski J, Wang H, Wang Z, Zhang Y, Liu R, Wang G, Zou W. Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17:95-103.
- [29] Li W, Tanikawa T, Kryczek I, Xia H, Li G, Wu K, Wei S, Zhao L, Vatan L, Wen B, Shu P, Sun D, Kleer C, Wicha M, Sabel M, Tao K, Wang G, Zou W. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Metab*, 2018, 28:87-103.
- [30] Li L, Liu X, Sanders KL, Edwards JL, Ye J, Si F, Gao A, Huang L, Hsueh EC, Ford DA, Hoft DF, Peng G. TLR8-mediated metabolic control of human treg function: a mechanistic target for cancer immunotherapy [J]. *Cell Metab*, 2019, 29:103-123.
- [31] Maj T, Wang W, Crespo J, Zhang H, Wang W, Wei S, Zhao L, Vatan L, Shao I, Szeliga W, Lyssiotis C, Liu JR, Kryczek I, Zou W. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and

- suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor[J]. Nat Immunol, 2017, 18:1332-1341.
- [32] Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16:749.
- [33] Zhang J, Pavlova NN, Thompson CB. Cancer cell metabolism: the essential role of the nonessential amino acid, glutamin[J]. EMBO J, 2017, 36:1302-1315.
- [34] Kinnaird A, Zhao S, Wellen KE, Michelakis ED. Metabolic control of epigenetics in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16: 694-707.
- [35] Xia H, Wang W, Crespo J, Kryczek I, Li W, Wei S, Bian Z, Maj T, He M, Liu RJ, He Y, Rattan R, Munkarah A, Guan JL, Zou W. Suppression of FIP200 and autophagy by tumor-derived lactate promotes naïve T cell apoptosis and affects tumor immunity[J]. Sci Immunol, 2017, 2:pii:eaan4631.
- [36] Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, Chu T, Rhebergen AM, Jairam V, Cyrus N, Brokowski CE, Eisenbarth SC, Phillips GM, Cline GW, Phillips AJ, Medzhitov R. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. Nature, 2014, 513:559-563.
- [37] Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese RV Jr. Cellular fatty acid metabolism and cancer [J]. Cell Metab, 2013, 18:153-161.
- [38] Nomura DK, Long JZ, Niessen S, Hoover HS, Ng SW, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis[J]. Cell, 2010, 140:49-61.
- [39] Zhai L, Spranger S, Binder DC, Gritsina G, Lauing KL, Giles FJ, Wainwright DA. Molecular pathways: targeting IDO1 and other tryptophan dioxygenases for cancer immunotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21:5427-5433.
- [40] Hsu YL, Hung JY, Chiang SY, Jian SF, Wu CY, Lin YS, Tsai YM, Chou SH, Tsai MJ, Kuo PL. Lung cancer-derived galectin-1 contributes to cancer associated fibroblast-mediated cancer progression and immune suppression through TDO2/kynurenine axis[J]. Oncotarget, 2016, 7:27584-27598.
- [41] Mezrich JD, Fechner JH, Zhang X, Johnson BP, Burlingham WJ, Bradfield C. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells[J]. J Immunol, 2010, 185:3190-3198.
- [42] Dagenais - Lussier X, Aounallah M, Mehradj V, El - Far M, Tremblay C, Sekaly RP, Routy JP, van Grevenynghe J. Kynurenine reduces memory CD4 T-cell survival by interfering with interleukin-2 signaling early during HIV-1 infection[J]. J Virol, 2016, 90:7967-7979.

(收稿日期:2020-02-01)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 艾滋病痴呆综合征 AIDS dementia complex(ADC)
- 白细胞介素-12 interleukin-12(IL-12)
- 边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)
- 标准化摄取值 standardized uptake value(SUV)
- 表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)
- 表皮生长因子受体变异体Ⅲ
epidermal growth factor receptor variant Ⅲ(EGFRvⅢ)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
mammalian target of rapamycin(mTOR)
- 巢蛋白 Nestin(Nes)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单纯疱疹病毒胸苷激酶
herpes simplex virus-thymidine kinase(HSV-tk)
- 单核细胞趋化蛋白-1
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
- 蛋白激酶B protein kinase B(PKB)
[丝氨酸/苏氨酸激酶 serine/threonine kinase(AKT)]
- 蛋白磷酸酶2A protein phosphatase 2A(PP2A)
- G蛋白通路抑制基因1
G protein pathway suppressor 1(GPS1)
- B-淀粉样前体蛋白 amyloid β -protein precursor(APP)
- 多发性大动脉炎 multiple Takayasu arteritis(MTA)
- 芳烃化合物受体 aryl hydrocarbon receptor(AHR)
- 非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)
- 氟尿嘧啶 fluorouracil(5-FU)
- 辅助性T细胞 helper T cell(Th)
- 副肿瘤边缘性脑炎 paraneoplastic limbic encephalitis(PLE)
- 副肿瘤性小脑变性
paraneoplastic cerebellar degeneration(PCD)
- 干扰素- γ interferon- γ (IFN- γ)
- 干扰素基因刺激蛋白 stimulator of interferon genes(STING)
- 高催乳素血症 hyperprolactinemia(HPL)
- 高效抗逆转录病毒疗法
highly active antiretroviral therapy(HAART)
- 骨髓来源抑制细胞 myeloid-derived suppressor cell(MDSC)
- X盒结合蛋白1 X-box binding protein 1(XBP-1)
- 黑色素瘤抗原基因 melanoma antigens gene(MAGE)
- 黑色素瘤缺乏因子2 absent in melanoma 2(AIM2)
- 活化T细胞核因子 nuclear factor of activated T cell(NFAT)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 霍奇金淋巴瘤 Hodgkin's lymphoma(HL)
- 基因介导细胞毒性免疫治疗
gene-mediated cytotoxic immunotherapy(GMCI)
- 基质细胞衍生因子-1 stromal cell-derived factor-1(SDF-1)
- Janus激酶 Janus kinase(JAK)
- 极长链酰基辅酶A脱氢酶
very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase(VLCAD)
- 集落刺激因子1 colony stimulating factor 1(CSF1)