DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220207

·综　述·

肿瘤微环境代谢重编程调控耗竭性CD8$^+$T细胞研究进展

钟嘉鑫[1]，林晓榕[1,2]，胡海[1]*

（1. 中山大学孙逸仙纪念医院，广东 广州 510120；
2. 汕头市中心医院，广东 汕头 515031）

【摘要】CD8$^+$T细胞耗竭是免疫疗法低应答率的重要原因之一。在肿瘤微环境中，肿瘤细胞优先利用有氧糖酵解等代谢重编程方式来使其获得优势生存，其所造成的缺氧、营养物质的消耗以及代谢有毒废物产生等特定的微环境应激会抑制CD8$^+$T细胞代谢并影响其分化。研究表明，耗竭CD8$^+$T细胞可发生代谢功能不全，伴随着信号级联和表观遗传背景的改变，从而抑制效应性免疫，并导致对免疫检查点阻断治疗反应不良。了解功能受损的耗竭性CD8$^+$T细胞其代谢改变，以及在肿瘤微环境中CD8$^+$T细胞与肿瘤细胞之间的代谢交互作用，并以此将代谢干预与免疫治疗相结合，或许是恢复T细胞的抗肿瘤活性的重要策略之一。因此，本文对CD8$^+$耗竭性T细胞其代谢特征以及在肿瘤微环境中异常代谢紊乱对CD8$^+$T细胞耗竭功能影响和靶向治疗等作一综述。

【关键词】耗竭性CD8$^+$T细胞；肿瘤抗原特异性CD8$^+$T细胞；代谢竞争

中图分类号：{R730.22}，R457.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965(2022)02-0046-11

Research progress on targeting metabolic reprogramming of tumor microenvironment to reinvigorate exhausted CD8$^+$T cells

Zhong Jiaxin[1], Lin Xiaorong[1,2], Hu Hai[1]*

(1.Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong, China;
2. Shantou Central Hospital, Shantou 515031, Guangdong, China)

【**Abstract**】CD8$^+$T cell exhaustion is one of the most important reasons for the low response rate of immunotherapy. In the tumor microenvironment(TME), tumor cells preferentially utilize metabolic reprogramming such as aerobic glycolysis to get an advantage on survival. Yet tumour-infiltrating immune cells typically experience metabolic stress, which causes hypoxia, consumption of nutrients, and accumulation of waste products and so on, resulting in the dysregulation on T cell differentiation and may have some impact on the production of exhausted CD8$^+$T cells. Emerging evidence has shown that exhausted CD8$^+$T cells progressively develop metabolic insufficiency with altered signaling cascades and epigenetic programs, which eventually act as a barrier to effective immunotherapies and lead to poor response to immune checkpoint blockade therapy. So a better understanding of the metabolic changes of exhausted CD8$^+$T cells with impaired function, as well as the metabolic interactions between CD8$^+$T cell and tumor cell in the TME, can provide more opportunities for combining metabolic intervention with immunotherapy so as to reverse CD8$^+$T cell exhaustion and restore their anti-tumor activity. Here, in this review, we would like to focus on the metabolic characteristics of CD8$^+$ exhausted T cells and how the TME imposes barriers to

收稿日期：2022-04-25；**修回日期**：2022-05-13

通讯作者：胡　海（1975-），男，北京人，博士生导师，主要从事肿瘤代谢重编程和肿瘤代谢转化研究。E-mail：huhai@mail.sysu.edu.cn

the metabolism and activity of tumor infiltrating lymphocytes.

【Keywords】Exhausted CD8⁺T cell; CD8⁺Tumor infiltrating lymphocytes(CD8⁺TILs); Metabolic competition

随着研究的不断深入，免疫疗法成为了癌症研究与治疗的新热点，其有效改善了某些晚期癌症患者的不良结局，也为抗肿瘤治疗模式带来了革命性的进步。然而面对体内复杂的肿瘤微环境，免疫治疗目前仍有很大的局限性。众所周知，肿瘤抗原特异的CD8⁺T细胞（CD8⁺Tumor Infiltrating Lymphocytes，CD8⁺TILs）是免疫系统杀伤肿瘤的主力细胞群，而越来越多的研究表明，由于肿瘤微环境中的持续抗原刺激以及免疫抑制因子等的存在，肿瘤浸润性CD8⁺T细胞逐渐表现出“耗竭”状态，最终成为耗竭性CD8⁺T细胞（Exhausted CD8⁺T Cells），其效应杀伤功能及增殖功能逐渐减弱直至丧失[1]。

耗竭性CD8⁺T细胞在功能上有别于效应T细胞和记忆T细胞，其特点是效应功能丧失，抑制性受体表达增高且持续（如PD-1，LAG-3，CTLA-4，TIM-3等），表观遗传和转录谱改变（如TOX，FOXO1，NR4a增加，T-bet减少），免疫代谢紊乱等。这些抑制性特征的共同作用，使得T细胞耗竭成为癌症病人免疫功能障碍的主要因素之一[2,3]。有数据表明，当今开展的如火如荼的免疫治疗两大研究方向，即免疫检查点抑制剂治疗（Immune Checkpoint Blockade，ICB）和适应性免疫细胞过继输入治疗（Adoptive Cell Transfer，ACT），尽管被证明能够有效提高CD8⁺T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用，但仍只有不足25%的患者能从中持续获益[4]。目前促使CD8⁺T细胞进入耗竭状态的具体机制还知之甚少。

近年来，肿瘤代谢领域受到越来越多人的关注。在肿瘤发生发展中，肿瘤细胞代谢网络发生代谢重编程，以满足自身持续的不受控制的细胞增殖需求并在复杂的微环境中获得优势生存[5]。那么在这种营养物质和能量大量消耗的情况下，肿瘤代谢本身就可以限制免疫检查点对肿瘤细胞的破坏[6]，与此同时，免疫细胞受到代谢约束，其活力和功能必然受到一定影响，受损的免疫细胞代谢也成为了促进肿瘤细胞逃逸的加速器之一。我们知道，在免疫应答反应过程中，T细胞的激活、扩增和效应功能的获得是一个能量需要的过程，获取足够的营养和满足代谢需求是T细胞生存、增殖和正常发挥其功能所必需的[7]。近年来的研究发现，CD8⁺T细胞的功能与其本身的代谢有很大的关系[8]，特别是功能受损的耗竭性CD8⁺T细胞与代谢改变密切相关。已有相关证据表明，代谢不仅仅作为耗竭CD8⁺T的表征，而且可以通过代谢的调节来直接影响耗竭CD8⁺T细胞的分化以促进更多功能细胞的命运[9]。因此，了解功能受损的耗竭性CD8⁺T细胞其代谢改变，以及在肿瘤微环境中CD8⁺T细胞与肿瘤细胞之间的代谢交互作用，通过干扰肿瘤细胞代谢竞争以及直接靶向调节CD8⁺T细胞的代谢以逆转CD8⁺T细胞耗竭，恢复其抗肿瘤活性是肿瘤免疫治疗的重要策略之一。本文对CD8⁺耗竭性T细胞其代谢特征以及在肿瘤微环境中异常代谢紊乱对T细胞耗竭功能影响和靶向治疗等作一综述。

1 耗竭T与naïve、effector、memory T代谢特征区别

不同阶段的T细胞亚群具有不同的代谢需求。

1.1 初始T细胞（naïve T）

T细胞在进入循环之前在胸腺中发育并成熟为初始T细胞，被定义为细胞周期的G_0阶段并处于较低的代谢需求，其通过自身肽通常保持相对静息状态，主要利用分解代谢通过氧化磷酸化（Oxidativephosphorylation，OXPHOS）来产生能量，以此供给ATP来不断在二级淋巴组织中迁移以维持免疫监视功能[10-12]。

1.2 效应T细胞（effector T）

在初始T细胞通过T细胞受体（T Cell Receptor，TCR）介导的识别主要组织相容性复合体（Major Histocompatibility Complex，MHC）提呈的抗原以及共刺激信号下，CD8⁺T细胞活化成为效应CD8⁺T细胞。为了适应细胞增殖、分化和效应功能的各类需求，活化的CD8⁺T细胞利用合成代谢的方式，其中最明显的是倾向于通过有氧糖酵解来产生能量，其主要目的不仅仅是为了生存和动态平衡，更多的是产生生物大分子底物以促进扩增和效应功能以发挥清除肿瘤和病原体作用[13]。据报道，活化的CD8⁺T细胞既可以利用有氧糖酵解亦可以利用OXPHOS进行增殖和生存，但是只由有氧糖酵解促进活化T细胞的效应功能[7]。已有研究表明，限制葡萄糖可利用性会损害效应T细胞增殖和产生细胞

因子功能[14]。

研究发现，来自TCR、共刺激分子和生长因子等信号促进了PI3K/AKT/mTORC1通路的激活[15]，它通过多条途径介导糖酵解的诱导。mTOR的激活和糖酵解的参与导致下游转录调控因子HIF-1α（Hypoxia Inducible Factor-1α）、c-Myc的表达[16]。c-Myc主要通过上调与糖分解相关的酶的表达，如葡萄糖转运蛋白1（Glucose Transporter 1，GLUT1）、M2型丙酮酸激酶（Pyruvate Kinase M2，PKM2）、乳酸脱氢酶（Lactate Dehydrogenase，LDHA）等来提高细胞对葡萄糖和谷氨酰胺的代谢活力[17]，随着T细胞的激活，c-Myc的表达量会相应增加从而促进CD8⁺T细胞生长和分化。

线粒体是新陈代谢活动的重要中枢，尽管CD8⁺效应T细胞更多的利用有氧糖酵解，但线粒体在参与T细胞活化方面仍然扮演着重要角色。在T细胞活化过程中，线粒体呈分裂状态，目的是为了产生活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS），适当的ROS对于促进CD8⁺T细胞中活化T细胞核因子（Nuclear Factor of Activated T-cells，NFAT）依赖的IL-2的产生是必不可少的[18]。更多的，在T细胞激活的前24 h内，线粒体生物合成增多并发生蛋白质重塑，从而导致一碳代谢增多。而一碳代谢活动由丝氨酸供养，被认为可以促进嘌呤和胸腺嘧啶以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的合成，对T细胞活化和存活至关重要[19]。

1.3 记忆T细胞（memory T）

在肿瘤或病原体清除后，绝大多数抗原特异性效应T细胞死亡，一小部分转为长寿记忆T细胞持续提供长期的保护性免疫力。与效应器T细胞不同，记忆T细胞不会快速增殖，因此不需要高水平的合成代谢。相反，它们会产生能量来维持自我更新[20]。

记忆T细胞具有低mTOR信号和高AMPK信号[21,22]，有研究表明，用雷帕霉素或AMPK激活剂二甲双胍会增强活化CD8⁺T细胞的分解代谢途径，减少CD8⁺效应T细胞的分化，促进CD8⁺记忆T细胞的发育，这样的内在信号转换是为了促进脂肪酸氧化（Fatty Acid Oxidation，FAO），而维持FAO对于CD8⁺TILs中记忆T细胞的形成至关重要[23]。在FAO潜在刺激下，记忆T细胞保持着相当大的线粒体备用呼吸能力和线粒体重量[24]，并能够迅速诱导有氧糖酵解[25,26]。与效应T细胞分裂状态的线粒体不同，记忆T细胞的线粒体主要是紧密堆积的融合状态。这些独特的代谢程序为记忆T细胞的长期存活提供优势，并允许其在遇到同源抗原时快速回忆并迅速作出反应[27]。

1.4 耗竭T细胞（exhausted T）

在持续的肿瘤抗原暴露下，CD8⁺T细胞逐渐失去增殖和杀伤功能，处于功能耗竭状态，被称之为CD8⁺T细胞耗竭。目前对CD8⁺T细胞耗竭发生的研究如火如荼，研究证明，其耗竭是以递进性方式逐步丧失功能，各分化状态和细胞特性具有异质性。

总的来说，耗竭CD8⁺T细胞主要分为两个阶段，早期主要是祖细胞样耗竭CD8⁺T细胞（Progenitor Exhausted T），高度表达TCF-1和T-bet，中度表达PD-1以及趋化因子受体CXCR5，此时耗竭CD8⁺T细胞可重新获得一些细胞毒性效应功能，尤其是在PD-1阻断后增加。晚期阶段则为终末耗竭CD8⁺T细胞，高表达PD-1、Tim-3、脱中胚蛋白（Eomesodermin）以及其他一些共抑制受体，此时对于PD-1/PD-L1阻断不再发生反应[28-30]。进一步讲，在抗PD-1治疗后，只有祖细胞样耗竭CD8⁺T细胞增殖，但不能引导祖细胞向具有细胞毒性的效应CD8⁺T细胞分化[31,32]。

越来越多的证据表明，耗竭CD8⁺T细胞可发生代谢功能不全，伴随着信号级联和表观遗传背景的改变，从而抑制效应性免疫，并导致对免疫检查点阻断治疗反应不良。与效应T和记忆T相比，早期耗竭CD8⁺T的代谢改变主要是线粒体呼吸和有氧糖酵解受抑制，表现为限制葡萄糖的摄取及利用以及线粒体去极化，ROS产生过多等[33]。

在体外，结合活化的CD8⁺T细胞上的PD-1或CTLA-4可以减少Akt和mTOR信号并抑制糖酵解，转向对FAO的依赖[34,35]；而在体内，在PD-1和转录因子Foxo1之间的反馈环可以通过Akt和mTOR信号使抗原诱导的信号不敏感，进一步促进终末耗竭CD8⁺T细胞的积累[36]。值得注意的是，有研究表明终末耗竭CD8⁺T细胞相比于效应CD8⁺T细胞和祖细胞样耗竭CD8⁺T而言，表现出更高速率的糖酵解，但是其糖酵解储备能力最小，考虑耗竭CD8⁺T的发生可能与线粒体功能受损有关[33]。

总体而言，免疫信号和代谢信号密不可分，CD8⁺T细胞必须调整它们的新陈代谢，以满足它们在不同激活、功能和微环境阶段不断变化的需求[37]。

2 肿瘤微环境中异常代谢紊乱对CD8⁺T细胞耗竭功能影响

虽然具体机制未知，但是在肿瘤微环境中，CD8⁺T细胞面临着激烈的营养竞争，并且暴露在大量有毒的副产品中，这些均会在抑制免疫反应方面产生深远影响[38]。具体讲，葡萄糖、氨基酸等营养物质的剥夺以及低氧状态已被发现会加速CD8⁺T细胞耗竭的发生。作为能量关键调节器，目前研究已经证实了线粒体质量和潜在的线粒体活性在协调CD8⁺T细胞功能和命运以及它们在CD8⁺T细胞耗竭产生过程中的重要性。就其他代谢产物而言，肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME）中较高的细胞外乳酸水平被发现可阻碍CD8⁺T细胞的增殖和功能；脂质代谢可能有助于CD8⁺T细胞耗竭，而胆固醇则在CD8⁺T细胞免疫中发挥着有利的作用，由此提示脂质积累和分解代谢可能适用于相反的CD8⁺T细胞抗肿瘤反应。这些发现提示，特定的微环境应激可能引导CD8⁺T细胞的分化，诱发阻碍CD8⁺T细胞充分激活的刺激物的产生，而这些代谢约束，是肿瘤中的CD8⁺T细胞常常“发挥失常”从而失去控制肿瘤进展的能力的重要原因之一。

2.1 糖代谢

在肿瘤代谢重编程中，糖代谢异常在其中表现得尤为突出。

前述提到，有氧糖酵解对于CD8⁺T细胞效应功能很必要，而快速增殖的肿瘤细胞更是以高速率的糖酵解为主要的供能方式，即使在供氧充足的条件下，恶性肿瘤细胞糖酵解代谢活动仍明显活跃。这一特殊的有氧糖酵解生化表型，被称为Warburg效应。在这种情况下，肿瘤细胞对葡萄糖的竞争胜过CD8⁺T细胞，这种葡萄糖的缺乏直接损害了CD8⁺T细胞功能活性以及产生IFN-γ的能力，而细胞因子可能是肿瘤清除的关键[39]。$BRAF^{V600E}$突变的黑色素瘤充分验证了这一改变[40]，$BRAF^{V600E}$突变诱导了MEK-MAPK通路的激活，抑制了OXPHOS，高表达糖酵解表型，与CD8⁺T细胞竞争葡萄糖，这样即使肿瘤表面抗原存在的情况下，免疫细胞低糖酵解率仍使得T细胞受损并促进肿瘤进展。此外，研究表明，早期改善CD8⁺T细胞被剥夺的葡萄糖环境，尚可以恢复T细胞效应功能，然而一旦CD8⁺T细胞经历长时间的营养剥夺，被抑制的细胞因子的产生变得相对不可逆，导致更永久性的功能障碍，不能通过简单的再次接触营养来纠正[38]。

值得注意的是，CD8⁺T细胞表面的PD-1通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制T细胞糖酵解，而肿瘤细胞表面的PD-L1一方面可以与CD8⁺T细胞表面的PD-1结合来抑制T细胞功能，其在肿瘤微环境中还可以通过促进肿瘤细胞的Akt/mTOR信号通路促进糖酵解酶GLUT1的翻译[41]，进一步增强肿瘤内的糖酵解，因而竞争性抑制肿瘤内TILs的糖酵解活动导致CD8⁺T细胞效应功能的损害。那么抗PD-L1治疗从某一方面来讲可以抑制肿瘤细胞Akt/mTOR信号通路降低肿瘤微环境中的葡萄糖消耗，增强了CD8⁺T细胞竞争葡萄糖的能力，另一方面又减轻了PD-1对CD8⁺T细胞PI3K/Akt/mTOR信号通路的负面效应，恢复了T细胞糖酵解功能，增加了细胞因子IFN-γ的产生。这些发现表明，PD-L1阻断可能通过重新激活CD8⁺T细胞糖酵解同时抑制肿瘤细胞糖酵解，在两个水平发挥协同作用。

当然，需要注意的是，这些干预肿瘤代谢的方法特别是对同样可维持CD8⁺T细胞功能的糖酵解途径的干预可能同时削弱免疫反应。相反，靶向干预糖酵解途径也可能抑制IL-17、IL-6和IL-23介导的促肿瘤炎症反应，从而限制肿瘤的发生[42]。因此，为了确保持续有效的抗肿瘤免疫，探索靶向干预糖酵解途径在不同肿瘤发生阶段是否会导致不同的治疗反应，需要重新考虑肿瘤治疗的代谢途径[43]。

2.2 缺氧

肿瘤微环境中缺氧（<2%常氧量）对免疫细胞功能有着独特的双面效应，尽管其目前仍是一个复杂的问题[37]。在缺氧条件下，转录因子HIF-1α从泛素化酶（Von Hippel-Lindau，VHL）VHL-HIF-1α复合体中解离出来从而终止了VHL介导的对HIF-1α的蛋白酶体途径的降解，稳定了HIF的蛋白水平[44]。目前有许多研究聚焦在缺氧及HIF-1α是如何导致CD8⁺T细胞代谢失调的。一方面，有研究表明缺氧在TME中可以作为免疫刺激因子。例如，CD8⁺T细胞表达的HIF-1α会通过促进糖酵解表型促进CD8⁺T细胞的增殖和效应功能[45,46]，与常氧T细胞相比，低氧CD8⁺T细胞增加颗粒酶B包装成颗粒并更有效地排斥小鼠中的B16肿瘤[47]。在小鼠乳腺癌模型中，HIF-1α缺失会降低CD8⁺T细胞肿瘤浸润及细胞毒性功能[45]。当然从这些结果不难看出，缺氧环境下对CD8⁺T细胞功能促进效应是通

过PHD-VHL-HIF-1α轴进行的，而不是直接利用低氧，表明HIF-1α在维持效应T细胞中有重要地位。而另一方面值得注意的是，终末耗竭CD8⁺T细胞相较于其他亚型缺氧最明显，与此相对应的是，CD8⁺T经历单独的持续刺激或缺氧仍可以进入效应阶段，但持续缺氧情况下联合持续抗原刺激会加速驱动T细胞耗竭[9]。有研究证实，其可能原因是这两者的组合影响了线粒体功能，从而产生了无法耐受的ROS水平，进一步造成严重的CD8⁺T细胞功能异常与耗竭。因此，降低CD8⁺T细胞内在的ROS和缓解肿瘤细胞的缺氧环境，可以限制其向耗竭表型分化，达到与肿瘤免疫疗法的协同抗癌作用。

2.3 线粒体代谢

近来研究报道，线粒体的功能异常或许参与到了T细胞的耗竭过程中。

数据表明，癌症患者的CD8⁺T细胞及荷瘤小鼠的肿瘤浸润性CD8⁺T细胞均有显示线粒体质量降低以及线粒体功能障碍。此外，这些患者对嵌合抗原受体T细胞（Chimeric Antigen Receptor-T Cell，CAR-T）疗法的反应程度与注入的CAR-T细胞的线粒体损伤程度呈负相关[48]。

尽管适当的ROS的产生对于获得抗原激活的CD8⁺T细胞的效应功能是必不可少的，但肿瘤微环境中慢性缺氧的暴露以及持续抗原刺激会破坏线粒体的结构和功能，进一步诱发CD8⁺TILs线粒体去极化的积累以及线粒体ROS（mtROS）产生异常，并显示出终末耗竭CD8⁺T细胞的功能性、转录性和表观遗传学特征[49,50]。从机制上讲，过多ROS的产生被证实可以通过作为酪氨酸磷酸酶抑制剂诱导持续的NFAT信号来进一步加强耗竭CD8⁺T发生的转录机制[51]。

过氧化物酶体增殖物激活受体-γ共激活因子-1α（Peroxisome Pro-Liferator-Activated Receptor-γ Coactivator 1α，PGC-1α）是一种转录共激活因子，其通过协调线粒体的生物发生和抗氧化活性促进CD8⁺TILs的功能。研究表明，PGC-1α在一定程度上减轻了肿瘤浸润时的ROS[9]。而B淋巴细胞诱导成熟蛋白1（B lymphocyte-induced maturation protein 1，Blimp-1）作为转录抑制因子，在B16黑色素瘤模型中发现其在终末耗竭CD8⁺T细胞中表达显著升高，有报道显示强制表达Blimp-1可以抑制293T细胞中PGC-1α的启动子活性[49]，进一步研究发现，Blimp-1会通过抑制PGC-1α的代谢改变而加速CD8⁺T细胞的耗竭，而在PD-1^{hi}Tim^{3+}TILs中Blimp-1的缺失可以恢复线粒体质量和功能并促使IL-2和TNF-α产生增多。

因此，利用氧化剂靶向清除mtROS并改善去极化线粒体，或可能使T细胞不会分化到终末耗竭状态并保持对免疫检查点抑制治疗的反应性[52]。

2.4 氨基酸代谢

谷氨酰胺在提供合成代谢所需的碳和氮方面起着重要作用。作为重要营养物质，谷氨酰胺被谷氨酰胺酶（Glutaminase，GLS）分解生成谷氨酸进一步参与三羧酸循环（Tricarboxylic Acid cycle，TCA cycle），产生代谢介质为脂质、蛋白、核酸等的形成提供物质基础[53,54]。大量数据证实肿瘤微环境中谷氨酰胺的代谢促进肿瘤细胞的生长同时损害免疫细胞的抗肿瘤活性，甚至一些肿瘤细胞系表现出“谷氨酰胺成瘾”状态[55]。在营养素缺乏状态下，肿瘤细胞可以通过破坏大分子来获得谷氨酰胺，例如，癌基因RAS的过度活化会促进胞吞作用，肿瘤细胞借此清除细胞外蛋白并降解为氨基酸其中包括谷氨酰胺，为肿瘤细胞提供营养[56]。

值得一提的是，谷氨酰胺对于T细胞的影响依赖于细胞类型和状态。谷氨酰胺细胞对于CD8⁺T细胞快速增殖很重要，尤其是有着高活性谷氨酰胺代谢的效应CD8⁺T细胞[55]，推测或许是效应T细胞消耗谷氨酰胺作为线粒体氧化的非葡萄糖燃料，保留葡萄糖以供生成快速增殖所需的大分子。与此相对应，谷氨酰胺缺乏增强了CD8⁺T细胞耗竭，表现为升高共免疫抑制分子如PD-1和LAG-3的表达。然而，也有体外实验证明在CD8⁺T细胞活化期间限制谷氨酰胺会促进记忆CD8⁺T细胞的分化[57]。当然，迄今为止，针对谷氨酰胺抑制剂开展的实验都是在细胞和动物模型中进行的，尚未开展临床试验，因此，它在人体中是否安全有效还有待进一步验证。

精氨酸被证明对免疫细胞，尤其是对T细胞和NK细胞活化及产生效应功能方面有很大的促进作用[58]，研究发现，L-精氨酸被活化的CD8⁺T细胞强烈吸收，其量超过蛋白质合成的要求，并且可以通过代谢酶快速转化为下游代谢物，如生成鸟氨酸以合成多胺所必需。蛋白组和代谢组分析显示，随着CD8⁺T细胞内L-精氨酸水平升高，T细胞代谢被重编程。特别是，促进糖异生的关键限速酶丙酮酸羧化酶（Pyruvate Carboxylase，PC）、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶（Phosphoenol Pyruvate Carboxykinase，

PCK2）和果糖-1，6-二磷酸酶（Fructose-1，6-Bisphosphatase，FBP1）增加，而葡萄糖转运蛋白和糖酵解酶减少。这就意味着，精氨酸的增加使得$CD8^+$T细胞消耗较少的葡萄糖，进一步使活化的T细胞中的代谢从糖酵解转向线粒体OXPHOS。然而与此相反的是，肿瘤微环境中存在很多精氨酸代谢酶ARG-1（Arginase-1），肿瘤细胞会优先利用其消耗精氨酸，此外，大多数肿瘤缺乏精氨酸琥珀酸合成酶1（Argininosuccinate Synthetase 1，ASS1），一种产生精氨酸的关键酶，因此会造成细胞内精氨酸合成能力的丧失[59]，在这种情况下催使肿瘤细胞利用外源性精氨酸，进一步减少氨基酸在$CD8^+$T细胞的可用性从而抑制抗肿瘤免疫[60]。

2.5 脂代谢

近年来，脂代谢对肿瘤微环境中免疫细胞功能的影响一直是一个活跃的研究领域。

对于高度增殖的肿瘤细胞，其肿瘤微环境富含脂质，主要表现为脂肪酸从头合成增多，脂肪细胞和类脂成纤维细胞积累[61]。据报道[62,63]，这些肿瘤相关脂质在多种细胞内，包括肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-Associated Macrophages，TAMs）、骨髓来源抑制性细胞（Myeloid-Derived Suppressor Cells，MDSCs）以及树突状细胞等中会发挥免疫抑制特征。

如肿瘤微环境内长链脂肪酸积累会诱导$CD8^+$TILs耗竭，从而抑制T细胞活性。典型的，如胰腺导管腺癌内$CD8^+$T细胞逐渐积累特定的长链脂肪酸（Long Chain Fatty Acids，LCFAs），而LCFAs的堆积并不是提供燃料来源，而是抑制线粒体功能，并触发脂质代谢途径的主要转录重编程，从而导致脂肪酸分解代谢的减少，进一步诱导$CD8^+$T细胞耗竭。特别是，胰腺内$CD8^+$T细胞特异性地表现出极长链酰辅酶A脱氢酶（Very Long-Chain Acyl-Coa Dehydrogenase，VLCAD）的下调，这加剧了介导脂肪毒性的LCFAs和VLCFAs的积累。通过促进VLCAD的强制表达能够增强肿瘤内T细胞的存活和持久性，克服了胰腺癌免疫治疗的一个主要障碍[64]。

细胞质膜表面胆固醇含量增加可以促进$CD8^+$T细胞表面受体在膜表面聚集，进而使信号转导增强并更有效地形成免疫突触，由此提高$CD8^+$T细胞活化杀伤功能[65]。研究人员发现，乙酰辅酶A乙酰转移酶1（Acetyl Coenzyme A Acetyltransferase 1，ACAT1），作为胆固醇酯化酶会抑制细胞质膜上的胆固醇水平，从而抑制T细胞活性。而阿伐麦布（Avasimibe），属于ACAT1的一种小分子抑制剂，在荷瘤小鼠模型中表现出了良好的抗肿瘤效果，鉴定出ACAT1是一种有针对性的前景性药物靶标。

与此相对应的是，有研究提示，体内肿瘤微环境中的胆固醇可以诱导$CD8^+$T细胞CD36表达的升高，进而摄取过多的脂肪酸，引发了脂质氧化损伤和铁死亡，导致了其杀伤性功能的丧失，并诱导其进入耗竭状态。抑制耗竭T细胞的铁死亡或者CD36的表达可以恢复$CD8^+$T细胞的杀伤性功能[66]。

值得注意的是，如前所述，$CD8^+$T细胞在肿瘤微环境中处于低糖和缺氧状态，而这两者的双重代谢压力会显著损害$CD8^+$TILs的功能，有研究表明，面对这些代谢压力，$CD8^+$TILs会通过PPARα信号途径介导脂肪酸分解进行氧化磷酸化从而可以部分保留其效应功能，进一步利用PPARα激动剂fenofibrate，发现其能促进脂肪酸分解，进而促进T细胞向肿瘤组织的浸润，提高$CD8^+$TILs的杀伤能力，抑制黑色素瘤的生长，且PPARα激动剂fenofibrate能够协同PD-1抗体增强肿瘤治疗的效果[67]。

2.6 有害废物堆积

当然，为了达到“产出平衡”，除了消耗重要营养物质，肿瘤细胞还产生有毒代谢废物以进一步影响$CD8^+$T细胞分化，损害T细胞功能。其中，乳酸的堆积与色氨酸的降解备受关注。

由于肿瘤细胞的有氧糖酵解活动使得乳酸在肿瘤微环境中堆积，而高乳酸浓度不仅影响DC细胞对肿瘤抗原的提呈[68]，更是可以直接调节$CD8^+$T细胞效应功能[69]。我们知道，活化的T细胞主要通过有氧糖酵解产生ATP及生物大分子，为了维持高效的糖酵解速率，$CD8^+$T细胞通过单羧酸转运蛋白第1亚型（Monocarboxylate Transporter 1，MCT1）MCT-1将乳酸输出是必要的[70]。由于MCT-1的转运活性主要受细胞膜上的乳酸浓度梯度调节，而肿瘤微环境内乳酸的堆积会破坏$CD8^+$T细胞MCT-1介导的乳酸输出，进一步诱导了抑制性肿瘤浸润性$CD8^+$TILs表型[69]。此外在小鼠黑色素瘤模型中观察到，乳酸脱氢酶A介导的乳酸的累积也会损害NFAT依赖的IFN-γ表达，并进一步降低T细胞和NK细胞的免疫监视作用。与这些结果一致的是，黑色素瘤患者肿瘤相关的乳酸脱氢酶表达也与T细胞活性和总生存率的标志物呈负相关[71]。

色氨酸是人体必需氨基酸之一，主要通过吲哚胺-2，3-双加氧酶（Indoleamine 2，3-Dioxygenase，IDO）被降解，而肿瘤细胞可表达IDO，其介导色氨酸分解产生犬尿氨酸进一步抑制CD8⁺T细胞的活化并诱导凋亡[72,73]。最新研究结果表明，E3泛素连接酶TRIP12（Thyroid Hormone Receptor Interactor 12）受色氨酸信号调控，其1 136位赖氨酸可发生色氨酰化修饰，进一步的研究发现，PD-1的转录因子NFATc1是TRIP12的底物。由此表明细胞内充足的色氨酸通过对TRIP12的色氨酰化修饰，增强了TRIP12对NFATc1的降解，从而降低了CD8⁺T细胞表面的PD-1水平。

3 靶向代谢治疗进展

CTLA-4，作为免疫检查点两大信号通路之一，其不同于PD-1/PD-L1依赖PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制T细胞糖酵解，CTLA-4对CD8⁺T细胞激活的抑制作用可能源于其保存了类似于非刺激细胞的生物能量特征，以代谢角度来看，其主要作用方式是通过与B7分子结合抑制CD28的共刺激信号，在不影响脂肪酸氧化的情况下抑制糖酵解，维持静息细胞的代谢程序，那么阻断这种相互作用或许可以增强CD28介导的活化CD8⁺T细胞代谢重编程[74]。

目前，免疫检查点阻断和CAR-T治疗是临床批准的两大抗肿瘤免疫疗法。其中，CAR-T细胞被批准用于治疗多种血液恶性肿瘤，在白血病和淋巴瘤患者中疗效显著。但这种方法受到两个方面的制约。一方面，虽然最初反应较敏感，但被转染的细胞缺乏持久性，可导致肿瘤复发。其次，其在实体肿瘤中还没有表现出令人振奋的持久的反应。这两个问题都有待通过代谢治疗来解决。

经设计，CAR-T细胞可通过体外激活和扩张而产生，而这种治疗为代谢干预提供了进入细胞的机会。例如，利用糖酵解的抑制剂2-DG可以促进记忆细胞的产生，从而增强载瘤小鼠过继转移细胞的持久性和功能[75]。同样，在体外呈递过程中抑制AKT信号可以促进与具有增强记忆相关的转录和代谢特征的CD8⁺T细胞的生成[76]。在培养基中增加精氨酸或钾也可以促进长记忆细胞的生成[77]。其他策略，如抑制乳酸脱氢酶、有氧糖酵解中的关键酶、基于低线粒体膜电位的CD8⁺T细胞分选以及限制CD8⁺T细胞ROS代谢，都可以促进长寿命或类干细胞抗肿瘤T细胞的产生并提高检查点抑制和过继细胞治疗的反应率[40]。综上所述，这些研究表明，在输血回患者体内之前，在体外对CD8⁺T细胞代谢进行微调是其在体内成功的关键。

此外，我们知道，CAR-T是被基因修饰过的细胞，这使通过基因修饰手段重新编程代谢成为可能。例如，磷酸烯醇丙酮酸羧激酶1（Phosphoenol-pyruvate Carboxykinase 1，PCK1）可将草酰乙酸（Oxaloacetate，OAA）转化为醇式丙酮酸（Phosphoenolpyruvate，PEP），而PEP既为丙酮酸合成的底物，可通过有氧糖酵解代谢过程中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD+）的生成促进糖酵解，也可通过线粒体三羧酸循环为OXPHOS提供养料，进一步增强CD8⁺TILs的抗肿瘤反应。研究证实，在体内通过过表达PCK1在CD8⁺T细胞中恢复糖酵解中间产物PEP可提高过继转移T细胞的疗效[78]。同样，如上所述，在供体CD8⁺T细胞中强制过度表达PGC1α可使线粒体适应性增强，防止过继转移细胞的耗竭。使用药理学手段促进线粒体融合和抑制线粒体分裂，可增加线粒体质量、OXPHOS和备用呼吸容量，促进记忆细胞增殖，从而更好地控制过继转移T细胞[79]。然而，目前还没有激活pGC-1α的特效药上市。因此，开发新的策略来改善过继转移T细胞的代谢适合性，可以提高抗肿瘤免疫的治疗效果。

虽然体外代谢干预很给力，然而即使过继转移细胞的疗效很强大，但不能与肿瘤细胞接触也无法发挥作用。因此重要的另一种策略则是通过直接抑制肿瘤代谢来改变TME。例如，某些肿瘤可作用于细胞外基质（Extracellular Matrixc，ECM）物理阻断免疫细胞的浸润，从而逃避免疫损害[80]。这种现象在胰腺肿瘤中尤为明显。ECM对代谢的要求很高。而靶向代谢可促使肿瘤与免疫细胞接触，有望克服肿瘤对免疫疗法的耐受性。例如，某些特定肿瘤被划分为抗PD-1耐药型，是因为抗PD-1虽然能成功释放肿瘤特异性CD8⁺T细胞，但这些细胞不能浸润到肿瘤中去。因此，通过代谢疗法抑制ECM产生可能把抗PD-1耐药型肿瘤转化为敏感型。而且这种策略有助于增强过继性细胞治疗的有效性。

值得注意的是，TME细胞中相当一部分是髓系来源的细胞，在一些肿瘤中其质量可达40%[81]。这种细胞在促进肿瘤免疫逃逸中发挥着重要作用。肿瘤相关巨噬细胞除了表达免疫抑制配体PD-L1和PD-L2外，还表达免疫抑制代谢酶，如精氨酸酶1

和IDO[82,83]。值得注意的是，TAM的代谢明显不同，且与M2巨噬细胞的代谢相似[84]。例如，与调节T细胞类似，M2巨噬细胞更依赖脂肪酸氧化和氧化磷酸化。而且与炎性M1巨噬细胞相比，它更依赖谷氨酰胺代谢。研究发现脂质吸收、积累和氧化具有独特的作用，这对于TAM极化和免疫抑制活性至关重要[85]。因此，阻断脂质吸收或FAO可抑制小鼠模型中TAMs的促肿瘤活性。与M2样免疫抑制TAMs一样，肿瘤相关免疫抑制MDSCs也具有不同的代谢程序。阻断糖酵解或谷氨酰胺代谢已被证明可抑制TME中这些免疫抑制细胞的扩张和功能[86,87]。事实上，使用DON（6-Diazo-5-Oxo-l-Norleucine）阻断谷氨酰胺代谢不仅可抑制肿瘤中MDSC的积聚，而且还能促进炎性M1巨噬细胞的产生和作用。因此，代谢治疗有潜力抑制肿瘤生长和免疫抑制性TAMs/MDSCs的产生和功能，并促进炎性M1巨噬细胞的积聚[88]。

一系列针对IL-2的研究发现[89]，IL-2能够提供激活STAT5的信号，诱导$CD8^+$T细胞大量合成色氨酸羟化酶1（Tryptophan Hydroxylase 1，TPH1），该酶催化色氨酸生成5羟色氨酸（5-Hydroxytryptophan，5HTP），而5HTP结合芳香烃碳氢化合物受体（Arylhydrocarbonreceptor，AhR），促进AhR入核，其直接上调免疫抑制性受体如PD-1、TIM3、LAG3、CD39等的表达，从而诱导$CD8^+$T细胞耗竭。这一研究发现很好地阐明了$CD8^+$T细胞耗竭机制，也再次提示机体免疫系统的复杂与阴阳两面性。对于IL-2的双重作用，研究人员表示，在肿瘤早期，阻断IL-2信号能促进肿瘤生长，这提示早期IL-2信号发挥抗肿瘤的作用。但是在肿瘤中晚期，阻断IL-2信号则能抑制肿瘤生长，这又提示IL-2有抑制性功能。

4 展望

总的来说，代谢信号和免疫信号密切相关，了解和利用肿瘤细胞和免疫细胞之间的“代谢串扰”，将代谢干预与免疫治疗相结合，恢复耗竭$CD8^+$T细胞的抗肿瘤活性，为提高免疫疗法的应答率提供了机会。靶向肿瘤免疫代谢是一个新兴领域，为新的肿瘤代谢药物带来希望。因此更好地了解肿瘤免疫逃逸的代谢机制和免疫细胞的代谢需求对于充分开发联合疗法至关重要。当然靶向代谢治疗需要在肿瘤细胞和免疫细胞中找到协同的靶点，产生协同效应。而肿瘤免疫微环境极其复杂，对于代谢药物如何影响肿瘤免疫微环境还需要更多更深入的研究。值得注意的是，如何针对性的靶向肿瘤细胞或$CD8^+$T细胞代谢而不影响其他组织细胞的代谢，也是未来的精准化治疗研究重点，需要更进一步探索。

参考文献

[1] MCLANE L M, ABDEL-HAKEEM M S, WHERRY E J. $CD8^+$ T Cell exhaustion during chronic viral infection and cancer[J]. Annu Rev Immunol, 2019, 37: 457-495.

[2] KHAN O, GILES J R, MCDONALD S, et al. TOX transcriptionally and epigenetically programs $CD8^+$T cell exhaustion[J]. Nature, 2019, 571(7764): 211-218.

[3] SEO H, CHEN J, GONZÁLEZ-AVALOS E, et al. TOX and TOX2 transcription factors cooperate with NR4A transcription factors to impose $CD8^+$T cell exhaustion[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(39): 19761

[4] WHERRY E J, KURACHI M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(8): 486-499.

[5] 徐莺莺, 王健, 雷群英. 糖代谢异常与肿瘤发生发展[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(9): 11-15.

[6] JUNG J G, LE A. Metabolism of immune cells in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1311: 173-185.

[7] BUCK M D, O'SULLIVAN D, PEARCE E L. T cell metabolism drives immunity[J]. J Exp Med, 2015, 212 (9): 1345-1360.

[8] MET Ö, JENSEN K M, CHAMBERLAIN C A, et al. Principles of adoptive T cell therapy in cancer[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(1): 49-58.

[9] SCHARPING N E, RIVADENEIRA D B, MENK A V, et al. Mitochondrial stress induced by continuous stimulation under hypoxia rapidly drives T cell exhaustion [J]. Nat Immunol, 2021, 22(2): 205-215.

[10] 王帅威, 罗雪瑞, 李扬扬, 等. T细胞代谢及其调节研究进展[J]. 生命科学, 2016, 28(2): 222-230.

[11] GELTINK R I K, KYLE R L, PEARCE E L. Unraveling the complex interplay between T cell metabolism and function[J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 461-488.

[12] CHAPMAN N M, BOOTHBY M R, CHI H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(1): 55-70.

[13] MACINTYRE A N, RATHMELL J C. Activated lymphocytes as a metabolic model for carcinogenesis

[J]. Cancer Metab, 2013, 1(1): 5.

[14] MACINTYRE A N, GERRIETS V A, NICHOLS A G, et al. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function[J]. Cell Metab, 2014, 20(1): 61-72.

[15] WAICKMAN A T, POWELL J D. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function [J]. Immunol Rev, 2012, 249(1): 43-58

[16] CHANG C H, PEARCE E L. Emerging concepts of T cell metabolism as a target of immunotherapy[J]. Nat Immunol, 2016, 17(4): 364-368.

[17] WANG R, DILLON C P, SHI L Z, et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation[J]. Immunity, 2011, 35(6): 871-882.

[18] SENA L A, LI S, JAIRAMAN A, et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling[J]. Immunity, 2013, 38 (2): 225-236.

[19] RON-HAREL N, SANTOS D, GHERGUROVICH J M, et al. Mitochondrial biogenesis and proteome remodeling promote one-carbon metabolism for T Cell activation [J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 104-117.

[20] O'SULLIVAN D, PEARCE E L. Targeting T cell metabolism for therapy[J]. Trends Immunol, 2015, 36(2): 71-80.

[21] ARAKI K, TURNER A P, SHAFFER V O, et al. mTOR regulates memory $CD8^+$ T-cell differentiation[J]. Nature, 2009, 460(7251): 108-112.

[22] ROLF J, ZARROUK M, FINLAY D K, et al. AMPKα1: a glucose sensor that controls $CD8^+$ T-cell memory[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(4): 889-896.

[23] PEARCE E L, WALSH M C, CEJAS P J, et al. Enhancing $CD8^+$ T-cell memory by modulating fatty acid metabolism[J]. Nature, 2009, 460(7251): 103-107.

[24] VAN DER WINDT G J, EVERTS B, CHANG C H, et al. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of $CD8^+$T cell memory development[J]. Immunity, 2012, 36(1): 68-78.

[25] GUBSER P M, BANTUG G R, RAZIK L, et al. Rapid effector function of memory $CD8^+$T cells requires an immediate-early glycolytic switch[J]. Nat Immunol, 2013, 14(10): 1064-1072.

[26] BANTUG G R, FISCHER M, GRÄHLERT J, et al. Mitochondria-endoplasmic reticulum contact sites function as immunometabolic hubs that orchestrate the rapid recall response of memory $CD8^+$T cells [J]. Immunity, 2018, 48(3): 542-555.

[27] VAN DER WINDT G J, O'SULLIVAN D, EVERTS B, et al. $CD8^+$ memory T cells have a bioenergetic advantage that underlies their rapid recall ability[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(35): 14336-14341.

[28] PALEY M A, KROY D C, ODORIZZI P M, et al. Progenitor and terminal subsets of $CD8^+$T cells cooperate to contain chronic viral infection[J]. Science, 2012, 338 (6111): 1220-1225.

[29] MILLER B C, SEN D R, AL ABOSY R, et al. Subsets of exhausted $CD8^+$T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade[J]. Nat Immunol, 2019, 20(3): 326-336.

[30] SADE-FELDMAN M, YIZHAK K, BJORGAARD S L, et al. Defining T cell states associated with response to checkpoint immunotherapy in melanoma[J]. Cell, 2019, 176(1-2):404.

[31] UTZSCHNEIDER D T, CHARMOY M, CHENNUPATI V, et al. T cell factor 1-expressing memory-like $CD8^+$(+) T cells sustain the immune response to chronic viral infections[J]. Immunity, 2016, 45(2): 415-427.

[32] BLACKBURN S D, SHIN H, FREEMAN G J, et al. Selective expansion of a subset of exhausted $CD8^+$ T cells by alphaPD-L1 blockade[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(39): 15016-15021.

[33] VARDHANA S A, HWEE M A, BERISA M, et al. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation limits the self-renewal of T cells exposed to persistent antigen [J]. Nat Immunol, 2020, 21(9): 1022-1033.

[34] PARRY R V, CHEMNITZ J M, FRAUWIRTH K A, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms[J]. Mol Cell Bio, 2005, 25(21): 9543-9553.

[35] PATSOUKIS N, SARI D, BOUSSIOTIS V A. PD-1 inhibits T cell proliferation by upregulating p27 and p15 and suppressing Cdc25A[J]. Cell Cycle, 2012, 11(23): 4305-4309.

[36] STARON M M, GRAY S M, MARSHALL H D, et al. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral $CD8^+$ (+) T cells during chronic infection[J]. Immunity, 2014, 41(5): 802-814.

[37] LIM A R, RATHMELL W K, RATHMELL J C. The tumor microenvironment as a metabolic barrier to effector T cells and immunotherapy[J]. Elife, 2020, 9: e55185.

[38] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of

cancer progression[J]. Cell, 2015, 162(6): 1229-1241.

[39] CHANG C H, CURTIS J D, MAGGI LB J R, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis[J]. Cell, 2013, 153(6): 1239-1251.

[40] HO P C, MEETH K M, TSUI Y C, et al. Immune-based antitumor effects of BRAF inhibitors rely on signaling by CD40L and IFNγ[J]. Cancer Res, 2014, 74(12): 3205-3217.

[41] JACOBS S R, HERMAN C E, MACIVER N J, et al. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways[J]. J Immunol, 2008, 180(7): 4476-4486.

[42] SHIME H, YABU M, AKAZAWA T, et al. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway[J]. J Immunol, 2008, 180(11): 7175-7183.

[43] SHANG C, HUANG J, GUO H. Identification of an metabolic related risk signature predicts prognosis in cervical cancer and correlates with immune infiltration [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 677831.

[44] MARX J. Cell biology. How cells endure low oxygen [J]. Science, 2004, 303(5663): 1454-1456.

[45] PALAZON A, TYRAKIS P A, MACIAS D, et al. An HIF-1α/VEGF-A Axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression[J]. Cancer Cell, 2017, 32(5): 669-683.e5.

[46] FINLAY D K, ROSENZWEIG E, SINCLAIR L V, et al. PDK1 regulation of mTOR and hypoxia-inducible factor 1 integrate metabolism and migration of $CD8^+$T cells[J]. J Exp Med, 2012, 209(13): 2441-2453.

[47] GROPPER Y, FEFERMAN T, SHALIT T, et al. Culturing CTLs under hypoxic conditions enhances their cytolysis and improves their anti-tumor function[J]. Cell Rep, 2017, 20(11): 2547-2555.

[48] JUNG J G, LE A. Metabolism of immune cells in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1311: 173-185.

[49] SCHARPING N E, MENK A V, MORECI R S, et al. The tumor microenvironment represses T cell mitochondrial biogenesis to drive intratumoral T cell metabolic insufficiency and dysfunction [J]. Immunity, 2016, 45(2): 374-388.

[50] ZHANG L, ROMERO P. Metabolic control of $CD8^+$T cell fate decisions and antitumor immunity[J]. Trends Mol Med, 2018, 24(1): 30-48.

[51] SCHIEBER M, CHANDEL N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. Curr Biol, 2014, 24(10): R453-R462.

[52] LI W, CHENG H, LI G, et al. Mitochondrial damage and the road to exhaustion[J]. Cell Metab, 2020, 32(6): 905-907.

[53] ALTMAN B J, STINE Z E, DANG C V, et al. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(10): 619-634.

[54] ZHANG J, PAVLOVA N N, THOMPSON C B, et al. Cancer cell metabolism: the essential role of the nonessential amino acid, glutamine[J]. EMBO J, 2017, 36 (10): 1302-1315.

[55] LEONE R D, ZHAO L, ENGLERT J M, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J]. Science, 2019, 366 (6468): 1013-1021.

[56] COHEN A S, GENG L, ZHAO P, et al. Combined blockade of EGFR and glutamine metabolism in preclinical models of colorectal cancer[J]. Transl Oncol, 2020, 13(10): 100828.

[57] NABE S, YAMADA T, SUZUKI J, et al. Reinforce the antitumor activity of $CD8^+$T cells via glutamine restriction [J]. Cancer Sci, 2018, 109(12): 3737-3750.

[58] GEIGER R, RIECKMANN J C, WOLF T, et al. L-Arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity[J]. Cell, 2016, 167(3): 829-842.e13.

[59] BRONTE V, ZANOVELLO P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(8): 641-654.

[60] PHILLIPS M M, SHEAFF M T, SZLOSAREK P W. Targeting arginine-dependent cancers with arginine-degrading enzymes: opportunities and challenges [J]. Cancer Res Treat, 2013, 45(4): 251-262.

[61] CURRIE E, SCHULZE A, ZECHNER R, et al. Cellular fatty acid metabolism and cancer[J]. Cell Metab, 2013, 18 (2): 153-161.

[62] HOSSAIN F, AL-KHAMI A A, WYCZECHOWSKA D, et al. Inhibition of fatty acid oxidation modulates immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells and enhances cancer therapies[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(11): 1236-1247.

[63] HERBER D L, CAO W, NEFEDOVA Y, et al. Lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer [J]. Nat Med, 2010, 16(8): 880-886.

[64] MANZO T, PRENTICE B M, ANDERSON K G, et al. Accumulation of long-chain fatty acids in the tumor microenvironment drives dysfunction in intrapancreatic $CD8^+$T cells[J]. J Exp Med, 2020, 217(8): e20191920.

[65] YANG W, BAI Y, XIONG Y, et al. Potentiating the

antitumour response of $CD8^+$(+) T cells by modulating cholesterol metabolism[J]. Nature, 2016, 531(7596): 651-655.

[66] MA X, XIAO L, LIU L, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral $CD8^+$T cell effector function and impairs their antitumor ability[J]. Cell Metab, 2021, 33 (5): 1001-1012.e5.

[67] 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[J]. Cancer Cell, 2017, 32(3): 377-391.e9.

[68] 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.

[69] FISCHER K, HOFFMANN P, VOELKL S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells[J]. Blood, 2007, 109(9): 3812-3819.

[70] POOLE R C, HALESTRAP A P. Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes[J]. Am J Physiol, 1993, 264(4 Pt 1): C761-C782.

[71] 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.

[72] YEN M C, LIN C C, CHEN Y L, et al. A novel cancer therapy by skin delivery of indoleamine 2,3-dioxygenase siRNA[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(2): 641-649.

[73] MUNN D H, MELLOR A L. Indoleamine 2, 3 dioxygenase and metabolic control of immune responses [J]. Trends Immunol, 2013, 34(3): 137-143.

[74] LIU Y, ZHENG P. Preserving the CTLA-4 checkpoint for safer and more effective cancer immunotherapy[J]. Trends Pharmacol Sci, 2020, 41(1): 4-12.

[75] SUKUMAR M, LIU J, JI Y, et al. Inhibiting glycolytic metabolism enhances $CD8^+$T cell memory and antitumor function[J]. J Clin Invest, 2013, 123(10): 4479-4488.

[76] CROMPTON J G, SUKUMAR M, ROYCHOUDHURI R, et al. Akt inhibition enhances expansion of potent tumor-specific lymphocytes with memory cell characteristics[J]. Cancer Res, 2015, 75(2): 296-305.

[77] PILON-THOMAS S, KODUMUDI K N, EL-KENAWI A E, et al. Neutralization of tumor acidity improves antitumor responses to immunotherapy[J]. Cancer Res, 2016, 76(6): 1381-1390.

[78] HO P C, BIHUNIAK J D, MACINTYRE A N, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses[J]. Cell, 2015, 162(6): 1217-1228.

[79] BUCK M D, O'SULLIVAN D, KLEIN GELTINK R I, et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming[J]. Cell, 2016, 166(1): 63-76.

[80] KARAMITOPOULOU E. Tumour microenvironment of pancreatic cancer: immune landscape is dictated by molecular and histopathological features[J]. Br J Cancer, 2019, 121(1): 5-14.

[81] NAJAC C, CHAUMEIL M M, KOHANBASH G, et al. Detection of inflammatory cell function using (13)C magnetic resonance spectroscopy of hyperpolarized [6-(13)C]-arginine[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31397.

[82] 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]. Blood, 2013, 122(25): 4054-4067.

[83] LIU H, SHEN Z, WANG Z, et al. Increased expression of IDO associates with poor postoperative clinical outcome of patients with gastric adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21319.

[84] 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.

[85] SU P, WANG Q, BI E, et al. Enhanced lipid accumulation and metabolism are required for the differentiation and activation of tumor-associated macrophages[J]. Cancer Res, 2020, 80(7):1438-1450.

[86] OH M H, SUN I H, ZHAO L, et al. Targeting glutamine metabolism enhances tumor-specific immunity by modulating suppressive myeloid cells[J]. J Clin Invest, 2020, 130(7): 3865-3884.

[87] JIAN S L, CHEN W W, SU Y C, et al. Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2779.

[88] LEONE R D, POWELL J D. Fueling the revolution: targeting metabolism to enhance immunotherapy[J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9(3): 255-260.

[89] SADIK A, SOMARRIBAS PATTERSON L F, ÖZTÜRK S, et al. IL4I1 is a metabolic immune checkpoint that activates the AHR and promotes tumor progression[J]. Cell, 2020, 182(5): 1252-1270.e34.