· 药咖论坛 ·

线粒体代谢重编程驱动肿瘤免疫耐受的机制及干预策略研究进展

刘畅[1]，许川[2*]

（1. 广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心，广西 南宁 530021；2. 电子科技大学附属医院·四川省人民医院肿瘤中心/肿瘤研究所，四川 成都 610000）

[摘要] 肿瘤细胞通过线粒体代谢重编程，在维系自身恶性增殖的同时，系统重塑肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）生态位，是导致免疫治疗耐受的重要机制。不同于传统能量代谢的单一研究视角，综述系统剖析线粒体作为免疫调节中枢驱动 TME 向免疫抑制表型演变的规律。在此基础上，重点阐释 TME 内营养竞争与代谢物异常累积、线粒体稳态失衡引发的细胞间信号级联，阐明 AMP 活化的蛋白质激酶与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等重要信号通路的交叉调控机制。同时，系统总结靶向线粒体代谢联合免疫治疗的临床转化研究进展，梳理线粒体代谢重塑、免疫微环境紊乱与肿瘤免疫耐药的整体调控关联，为通过代谢干预重塑抗肿瘤免疫应答、开发代谢与免疫联合治疗新方案提供理论依据与研究思路。

[关键词] 线粒体代谢重编程；肿瘤微环境；免疫治疗耐受

[中图分类号] R979.1；R730.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）08-0691-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202605260479

Advances in Mechanisms and Therapeutic Strategies of Tumor Immune Tolerance Driven by Mitochondrial Metabolic Reprogramming

LIU Chang[1], XU Chuan[2]

(1. Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical BioResource Development and Application Co-constructed by the Province and Ministry, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Department of Oncology / Cancer Institute, Sichuan Provincial People's Hospital, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610000, China)

[Abstract] Tumor cells systematically reshape the ecological niche of tumor microenvironment (TME) through mitochondrial metabolic reprogramming while sustaining their own malignant proliferation, serving as a crucial mechanism driving resistance to immunotherapy. Different from the conventional research perspective focusing merely on energy metabolism, this review systematically analyzes how mitochondria act as an immunoregulatory hub to drive the evolution of the TME toward an immunosuppressive phenotype. On this basis, it mainly illustrates the intercellular signaling cascades induced by nutrient competition, abnormal metabolite accumulation and mitochondrial homeostasis imbalance in the TME, and elucidates the cross-regulatory mechanisms of key signaling pathways including AMP-activated protein kinase and mammalian target of rapamycin. Furthermore, this review systematically summarizes the clinical translational progress of targeted mitochondrial metabolism combined with immunotherapy, clarifying the holistic regulatory relationship among mitochondrial metabolic remodeling, immune microenvironment disorder and tumor immune resistance, aiming to provide theoretical support and innovative insights for reshaping anti-tumor immune responses via metabolic intervention and developing novel combined metabolic and immunotherapeutic strategies.

[Key words] mitochondrial metabolic reprogramming; tumor microenvironment; immunotherapy resistance

以程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1（programmed death-1/programmed death-ligand 1，PD-1/PD-L1）抑制剂为代表的免疫检查点阻断疗法，已在多种恶性肿瘤中展现出显著临床疗效。然而，多数患者的抗肿瘤免疫应答依然受限，肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）的免疫抑制性重塑是该治疗耐受的关键诱因。在肿瘤进展过程中，肿瘤细胞通过线粒体代谢重编程，不仅满足自身快速增殖的物质与能量供给需求，还可通过代谢物掠夺、毒性代谢物异常累积、细胞器功能紊乱及信号通路异常调控，驱动 TME 向免疫抑制表型演进，最终导致肿瘤免疫耐受[1]。

本文围绕“线粒体代谢重塑—免疫微环境紊乱—免疫治疗耐受”的调控主线展开综述：首先概述肿瘤细胞线粒体在糖、脂质和氨基酸层面的适应性代谢重塑特征；继而解析该代谢异常介导 TME 营养竞争紊乱、线粒体稳态失衡及关键信号通路异常，进而诱导免疫抑制微环境形成、造成免疫治疗耐受的分子机制；最后总结靶向线粒体代谢增敏免疫治疗的临床转化策略及现存研究瓶颈，为开发克服肿瘤免疫治疗耐受的策略提供理论依据与创新思路。

接受日期： 2026-07-30

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 82541044）

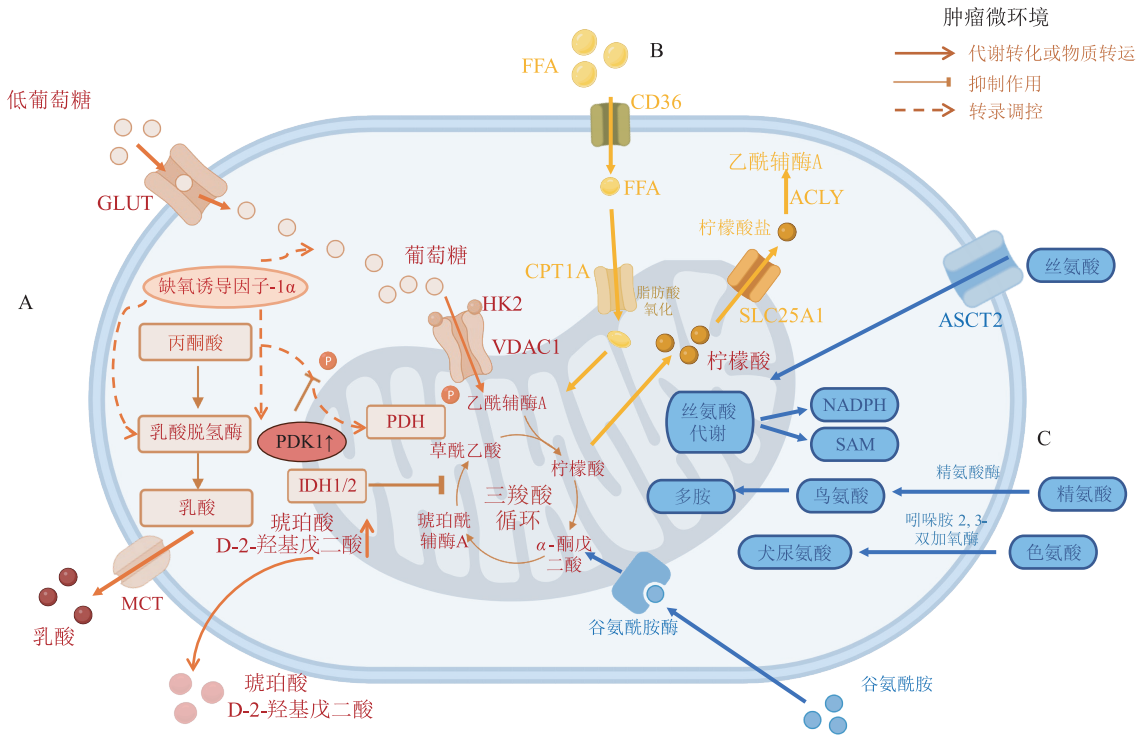
***通信作者：** 许川，教授

研究方向： 肿瘤精准诊疗与临床转化

E-mail： xuchuan100@163.com

1 肿瘤细胞线粒体代谢重编程的适应性重塑特征

肿瘤细胞为适应快速增殖、慢性缺氧和营养匮乏，发生线粒体代谢重编程，表现为糖酵解增强、脂肪酸氧化（fatty acid oxidation，FAO）代偿和氨基酸依赖等代谢表型。不同通路相互代偿、协同调控，既赋予肿瘤细胞代谢可塑性，也为 TME 免疫抑制提供底物与信号分子（见图 1）。



A）糖代谢：在低糖微环境中，肿瘤细胞经葡萄糖转运蛋白（GLUT）摄取葡萄糖，与线粒体外膜己糖激酶 2（HK2）-电压依赖性阴离子通道 1（VDAC1）复合体结合，进而在胞质中启动糖酵解；丙酮酸脱氢酶激酶 1（PDK1）上调并通过磷酸化抑制丙酮酸脱氢酶（PDH），阻断丙酮酸进入线粒体，迫使其经乳酸脱氢酶转化为乳酸；乳酸由单羧酸转运蛋白（MCT）排出，导致肿瘤微环境酸化

B）脂质代谢：肿瘤细胞高表达分化抗原 36（CD36），摄取微环境游离脂肪酸（FFA），经肉碱棕榈酰转移酶 1A（CPT1A）转运入线粒体，通过脂肪酸氧化生成乙酰辅酶 A；同时，三羧酸循环产生的柠檬酸经溶质载体家族 25 成员 1（SLC25A1）转出至胞质，由 ATP-柠檬酸裂解酶（ACLY）催化生成乙酰辅酶 A 以支持脂质从头合成

C）氨基酸代谢：谷氨酰胺进入线粒体，经谷氨酰胺酶转化为 α-酮戊二酸回补三羧酸循环；肿瘤微环境中的丝氨酸经丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运蛋白 2（ASCT2）摄取入线粒体，驱动一碳代谢生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）和 *S*-腺苷甲硫氨酸（SAM）；肿瘤细胞还可通过精氨酸酶和吲哚胺 2, 3-双加氧酶大量消耗微环境中的精氨酸、色氨酸，分别生成鸟氨酸和犬尿氨酸；异柠檬酸脱氢酶（IDH）突变可造成三羧酸循环阻滞，引发琥珀酸异常累积并外溢至肿瘤微环境，参与免疫抑制重塑

图 1 肿瘤细胞线粒体代谢重编程的适应性重塑特征

1.1 线粒体糖代谢重编程

有氧糖酵解是肿瘤细胞的经典代谢特征。丙酮酸脱氢酶激酶（pyruvate dehydrogenase kinase，PDK）上调并通过磷酸化修饰抑制丙酮酸脱氢酶复合体活性，减少丙酮酸进入三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TCA 循环），促使葡萄糖代谢偏向糖酵解（见图 1A）[2]。同时，异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，IDH）等代谢酶异常活化可造成 TCA 循环受阻及琥珀酸、延胡索酸、D-2-羟基戊二酸（D-2-hydroxyglutarate，D-2HG）等代谢物在胞内异常累积[3]。己糖激酶 2 与线粒体外膜电压依赖性阴离子通道 1 结合可维持高水平糖酵解并抑制线粒体介导的细胞凋亡，增强肿瘤细胞抗应激能力[4]。因此，肿瘤细胞糖代谢重编程兼具能量供给、生物合成和免疫代谢调节作用，为 TME 免疫抑制重塑奠定基础。

1.2 线粒体脂质代谢重编程

在葡萄糖匮乏的 TME 中，肿瘤细胞可增强脂质利用，启动以 FAO 为核心的能量代偿机制，维持自身代谢稳态。

肿瘤细胞内肉碱棕榈酰转移酶 1A（carnitine palmitoyl transferase 1A，CPT1A）等 FAO 限速酶上调可促进脂肪酸进入线粒体进行 β-氧化，生成大量乙酰辅酶 A，进入 TCA 循环维系线粒体能量稳态

（见图 1B）[5]。同时，TCA 循环产生的柠檬酸可通过溶质载体家族 25 成员 1 转运体转运至胞质合成乙酰辅酶 A，为脂肪酸从头合成提供底物[6]。这种双重脂质代谢模式可提升肿瘤细胞的代谢适应性，并通过重塑 TME 脂质分配抑制效应免疫细胞功能。

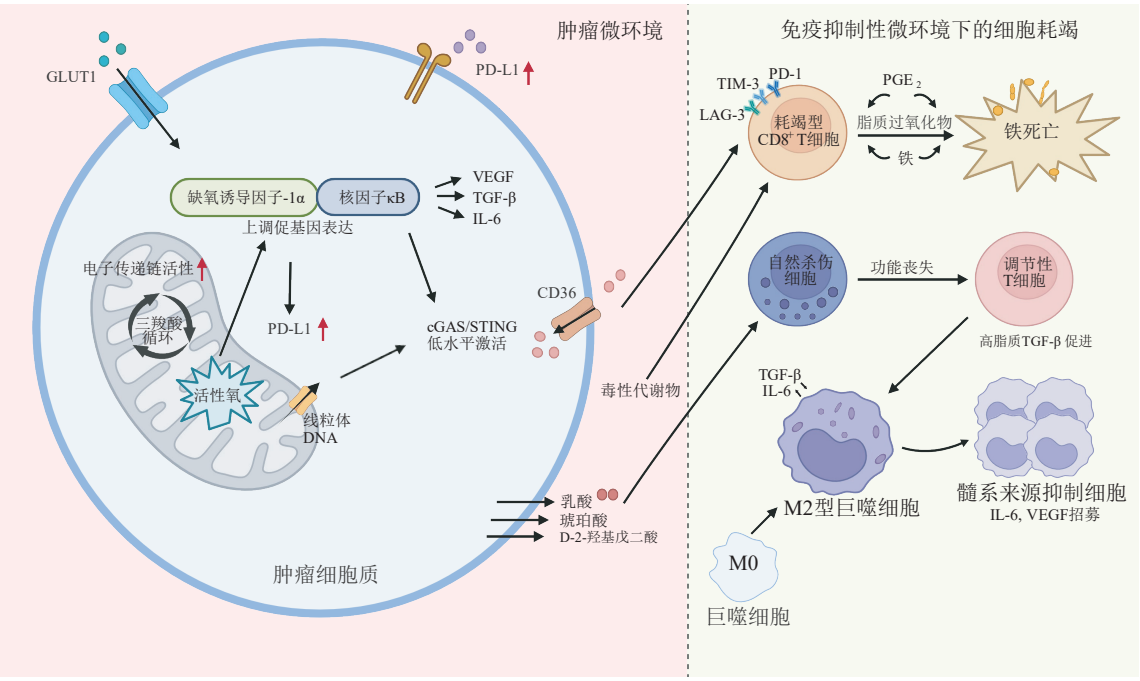
1.3 线粒体氨基酸代谢重编程

线粒体氨基酸代谢同时参与肿瘤细胞能量代偿、氧化还原稳态维持和表观遗传调控等多个生物学过程。肿瘤细胞普遍存在谷氨酰胺代谢依赖，谷氨酰胺经线粒体谷氨酰胺酶（glutaminase，GLS）催化生成谷氨酸，进一步产生 α-酮戊二酸，回补受阻的 TCA 循环（见图 1C），维持细胞能量代谢稳态[7]。

此外，肿瘤细胞中线粒体富集的丝氨酸一碳代谢通路持续激活，可生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）与 *S*-腺苷甲硫氨酸（*S*-adenosyl-methionine，SAM），分别维系细胞氧化还原平衡和作为核心甲基供体调控肿瘤表观遗传稳态。肿瘤细胞还可大量消耗 TME 内精氨酸和色氨酸，产生鸟氨酸、犬尿氨酸等代谢物，在满足自身增殖代谢需求的同时抑制效应免疫细胞功能，促进免疫抑制性 TME 形成[8]。

2 线粒体代谢重编程驱动免疫耐受的分子机制

线粒体代谢重编程主要通过营养与代谢物竞争、细胞器应激及信号通路交叉调控 3 类机制，将肿瘤细胞的代谢适应转化为持续性免疫抑制状态（见图 2）。



注：肿瘤细胞线粒体代谢重编程通过三大机制重塑免疫抑制微环境，其一，代谢重编程激活缺氧诱导因子-1α、核因子 κB 等信号通路，上调程序性死亡受体配体 1（PD-L1）表达，并分泌血管内皮生长因子（VEGF）、转化生长因子 β（TGF-β）、白细胞介素 6（IL-6）等细胞因子，招募髓系来源抑制细胞、诱导巨噬细胞向 M2 型极化；其二，线粒体 DNA 泄漏诱导慢性低度环鸟苷酸-腺苷酸合酶/干扰素基因刺激因子（cGAS/STING）激活，进一步放大免疫抑制信号；其三，肿瘤细胞通过 GLUT1、CD36 耗竭其微环境营养，诱导 $CD8^+$ T 细胞饥饿耗竭，同时释放乳酸、琥珀酸、D-2-羟基戊二酸等致癌代谢物，抑制自然杀伤细胞功能、诱导调节性 T 细胞分化，最终导致效应免疫细胞功能失活与铁死亡，介导免疫治疗耐受

PD-1：程序性死亡受体 1；PGE_2：前列腺素 E_2；TIM-3:T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3；LAG-3：淋巴细胞活化基因 3 蛋白

图 2 线粒体代谢重编程介导肿瘤免疫抑制的作用模式

2.1 营养竞争与代谢物异常累积的双重免疫抑制

在营养竞争层面，肿瘤细胞高表达葡萄糖转运蛋白 1（glucose transporter 1，GLUT1）、分化抗原 36 等膜转运蛋白，产生显著的营养虹吸效应，大量耗竭 TME 内葡萄糖、精氨酸、色氨酸等多种营养底物（见图 2）。$CD8^+$效应 T 细胞、自然杀伤（natural killer，NK）细胞的活化、增殖及杀伤功能高度依赖糖酵解供能，TME 葡萄糖匮乏可直接导致效应免疫细胞代谢缺陷、克隆扩增受阻、效应因子分泌不足，最终引发细胞功能耗竭且难以逆转[9]。而精氨酸、色氨酸的耗竭可进一步抑制 T 细胞受体 ζ 链表达，激活通用控制非抑制蛋白 2 的应激通路，

造成 T 细胞抗原识别障碍、细胞周期阻滞，致使 T 细胞彻底丧失抗肿瘤杀伤活性。反之，肿瘤脂质代谢重编程所构建的脂质富集型 TME，可为调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg 细胞）、M2 型巨噬细胞等抑制性免疫细胞提供代谢优势，有效促进该类细胞存活与扩增，进一步放大 TME 整体免疫抑制效应[10]。

在代谢毒性层面，异常累积的代谢物可进一步加剧免疫抑制。乳酸堆积引发的微环境酸化能够抑制 $CD8^+$ T 细胞、NK 细胞的组织浸润与杀伤功能；IDH 异常产生的 D-2HG 可调控 TET（Ten-eleven translocation）双加氧酶介导的表观遗传修饰，诱导效应 T 细胞向 Treg 细胞转化[11]；TCA 循环受阻导致的琥珀酸蓄积则能够稳定缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）表达，进而驱动巨噬细胞向 M2 型极化。综上，各类异常致癌代谢物可通过干扰细胞表观遗传修饰、阻滞正常信号转导通路，重塑局部免疫细胞表型，最终诱导并维持肿瘤免疫耐受。

2.2 线粒体稳态失衡介导的免疫微环境重塑

上述 TME 层面的营养竞争与代谢毒性累积，不仅直接损伤效应免疫细胞的功能，还可作为外源性代谢压力，进一步诱导并加重肿瘤细胞及局部浸润免疫细胞的内源性细胞器应激，造成线粒体稳态失衡。

线粒体稳态失衡是衔接肿瘤代谢重编程与免疫耐受的重要桥梁，主要通过活性氧（reactive oxygen species，ROS）累积、动力学紊乱、自噬异常、铁死亡失调等途径实现免疫调控，重塑肿瘤免疫微环境。

2.2.1 线粒体 ROS（mitochondrial ROS，mtROS）累积介导氧化应激免疫抑制　肿瘤细胞内线粒体电子传递链长期超负荷运转，引发大量电子泄漏，造成 mtROS 大量累积。高浓度 mtROS 可抑制脯氨酸羟化酶活性，在常氧条件下稳定 HIF-1α 表达并促进其核转位，推动肿瘤代谢向糖酵解途径偏移，同时通过转录激活作用上调血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等因子，诱导肿瘤异常血管生成，进一步加重 TME 缺氧与免疫紊乱状态[12]。此外，mtROS 可通过旁分泌途径激活巨噬细胞内促分裂原活化的蛋白质激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）等信号通路，驱动巨噬细胞向 M2 型极化[13]，同时招募并富集 Treg 细胞、髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC），形成稳固的免疫耐受屏障。

2.2.2 线粒体动力学紊乱驱动免疫逃逸　线粒体分裂与融合动态平衡失调加剧了肿瘤免疫抑制微环境重塑。在此过程中，肿瘤细胞内动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，DRP1）异常激活，可诱导线粒体过度片段化。这种形态学改变，一方面进一步强化肿瘤细胞有氧糖酵解优势，加剧 TME 营养耗竭与间质酸化，显著限制 $CD8^+$ T 细胞的组织浸润与功能活化；另一方面，线粒体过度分裂导致线粒体膜结构急剧破坏，促使线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）持续向胞质内渗漏，进而激活环鸟苷酸-腺苷酸合酶/干扰素基因刺激因子（cyclic GMP-AMP synthase/stimulator of interferon gene，cGAS/STING）信号通路[14]。

与急性 mtDNA 泄漏触发的强效抗肿瘤免疫应答不同，慢性低度 cGAS/STING 通路激活可优先诱导 C-C 基序趋化因子配体 2（C-C motif chemokine ligand 2，CCL2）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等炎症因子分泌，招募 MDSC 与 Treg 细胞，使其大量浸润[14]。同时，动力学紊乱伴随的 ROS 和钙离子稳态异常还可激活信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）、Yes 相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）等转录因子，上调 PD-L1 表达，降低主要组织相容性复合体I类分子（major histocompatibility complex I，MHC-I）的膜表面表达和抗原递呈能力，最终介导肿瘤免疫逃逸。

2.2.3 线粒体自噬的细胞特异性差异化调控　肿瘤细胞通过线粒体自噬，可在应激条件下维持自身细胞器稳态，同时介导 TME 重塑与肿瘤免疫逃逸。应激压力下，肿瘤细胞依赖 PTEN 诱导假定激酶 1（PTEN-induced putative kinase 1，PINK1）/帕金蛋白（Parkin）、BCL2/腺病毒 E1B 19 kDa 蛋白相互作用蛋白 3（BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3，BNIP3）/NIP3 样蛋白 X（NIP3-like protein X，NIX）等受体通路，识别并清除受损线粒体，进而抑制 mtDNA 泄漏与 ROS 过度累积[15]。该靶向清除机制可减少损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern，DAMP）释放，削弱胞质 DNA 介导的 cGAS/STING 信号激活，降低I型干扰素（type I interferon，IFN-I）及趋化因子分泌，进而抑制抗肿瘤免疫应答[15-16]。此外，线粒体自噬还可通过促进 MHC-I 降解、削弱抗原递呈而促进肿瘤免疫逃逸[17]。与之不同的是，在免疫细

胞中，适度的线粒体自噬有助于维持线粒体质量与细胞功能；因此线粒体自噬对肿瘤免疫的影响具有显著的细胞类型和情境依赖性[15]。

2.2.4 线粒体代谢-铁死亡介导的微环境重塑 线粒体氧化代谢产生的 ROS 可诱导脂质过氧化；当细胞抗氧化防御体系功能不足时，铁依赖性脂质过氧化反应持续推进，最终导致细胞铁死亡[18]。

铁死亡对肿瘤免疫具有双向调控效应。急性高强度的肿瘤细胞铁死亡可释放大量 DAMP，促进树突状细胞（dendritic cell，DC）成熟和 $CD8^+$ T 细胞活化，发挥抗肿瘤免疫作用[19]。但在肿瘤代谢重编程背景下，肿瘤细胞可通过上调谷胱甘肽（glutathione，GSH）合成、激活线粒体自噬等途径产生铁死亡抵抗。与之相对，TME 内持续存在的低度铁死亡可促进前列腺素 E_2 等脂质介质释放，直接抑制 T 细胞免疫活性；TME 内的肿瘤相关巨噬细胞可摄取过氧化脂质，进而向 M2 表型极化，并介导 $CD8^+$ T 细胞发生继发性铁死亡和功能耗竭[1, 20]。上述机制共同将铁死亡的抗肿瘤效应转化为免疫抑制信号，持续维持肿瘤免疫耐受状态。

综上，线粒体稳态失衡驱动的免疫重塑，本质上是由应激触发、稳态代偿与信号放大构成的级联反应。线粒体动力学紊乱与 mtROS 持续蓄积，可启动细胞内损伤信号网络。线粒体自噬可通过清除受损细胞器，减少 DAMP 释放，抑制免疫原性细胞死亡的过早激活。但当肿瘤代谢压力超出细胞代偿阈值时，mtDNA 渗漏激活的 cGAS/STING 通路，可协同脂质过氧化诱导的铁死亡，将胞内应激信号转化为系统性免疫抑制信号，最终强化 TME 的免疫抑制表型。

2.3 信号通路的交叉调控

线粒体代谢异常可通过能量感知、缺氧应激与天然免疫应答等多条信号通路，多维度放大肿瘤免疫抑制效应，稳定维持肿瘤免疫耐受状态。

2.3.1 AMP 活化的蛋白质激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）通路 AMPK/mTOR 信号通路可感知线粒体能量代谢状态，参与调控肿瘤免疫微环境重塑。TME 营养极度匮乏状态下，AMPK 活化可上调 CPT1A、GLS 等代谢酶的表达，抑制 mTOR 复合体 1（mTOR complex 1，mTORC1）活性，促使肿瘤细胞通过 FAO 和氨基酸代谢维持生存。营养相对充足区域中，mTORC1 活化可促进肿瘤细胞增殖并上调 PD-L1、吲哚胺 2, 3-双加氧酶 1（indoleamine 2, 3-dioxygenase 1，IDO1）等免疫抑制分子，同时与 $CD8^+$ T 细胞耗竭、巨噬细胞 M2 型极化及 Treg 细胞扩增相关[21]。因此，AMPK 与 mTOR 信号失衡可赋予肿瘤细胞代谢优势，持续削弱机体抗肿瘤免疫应答。

2.3.2 HIF-1α/NF-κB 通路 琥珀酸、D-2HG 及 DAMP 等产物可协同驱动 HIF-1α 与 NF-κB 通路持续激活。异常累积的代谢物可抑制脯氨酸羟化酶活性，促使 HIF-1α 活化与核转位，进而上调丙酮酸脱氢酶激酶 1（pyruvate dehydrogenase kinase 1，*PDK1*）、*CPT1A* 等基因表达，加速糖酵解与脂质代谢代偿进程[22]。同时，mtROS 介导的 MAPK 信号激活可触发 NF-κB 依赖的慢性炎症反应。两条通路协同作用，上调 PD-L1 表达，促进 VEGF、IL-6、CCL2 等因子分泌，诱导肿瘤异常血管生成、微环境缺氧及抑制性免疫细胞浸润聚集，同时限制 DC 成熟、抑制 $CD8^+$ T 与 NK 细胞的免疫效应[23]，形成缺氧—炎症—免疫抑制的正反馈环路。

2.3.3 cGAS/STING 通路 氧化应激和线粒体动力学紊乱可促使 mtDNA 释放至胞质，激活 cGAS/STING 信号通路。cGAS/STING 通路急性激活可诱导 IFN-I 分泌，促进 DC 成熟和 $CD8^+$ T 细胞活化[16]。但持续性低度 mtDNA 应激可重塑 STING 通路应答模式，诱导 IL-6、CCL2 等免疫抑制性炎症因子分泌，招募 MDSC、Treg 细胞和 M2 型巨噬细胞，同时上调 PD-L1 表达，损伤 MHC-I 介导的抗原递呈功能，诱发肿瘤免疫逃逸[17]。此外，异常激活的线粒体自噬可清除胞质游离 mtDNA、抑制 cGAS 通路活化，进一步阻滞机体天然免疫应答[15]。

2.3.4 Janus 激酶 2（Janus kinase 2，JAK2）/STAT3 通路 JAK2/STAT3、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B，PI3K/Akt）及 Yes 相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）/具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif，TAZ）通路均参与线粒体代谢与肿瘤免疫的交联调控。STAT3 活化可上调 PD-L1、IDO1 表达，促进 Treg 细胞浸润和巨噬细胞 M2 型极化[24]；PI3K/Akt 通路可扰动线粒体氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）进程，促进 TGF-β、IL-10 等免疫抑制因子分泌；YAP/TAZ 通路则可通过调控 CD47 和趋化因子表达，干扰肿瘤抗原递呈及免疫细胞募集[25]。上述通路可与 HIF-1α、AMPK 等核心代谢信号协同联动，共同构建并稳定肿瘤免疫抑制屏障。

3 靶向线粒体代谢重塑免疫微环境的临床转化策略

3.1 靶向线粒体代谢检查点的干预策略

3.1.1 GLS 抑制剂 GLS 是介导肿瘤谷氨酰胺依赖性代谢的重要节点。抑制 GLS 活性可阻断肿瘤细胞谷氨酰胺分解代谢，重塑 TME 代谢特征，改善微环境免疫抑制状态。Telaglenastat（CB-839）联合纳武利尤单抗的 I/II期临床试验结果显示，该联合方案用于治疗透明细胞肾细胞癌患者，客观缓解率（objective response rate，ORR）可达 24%，且整体安全性可控，为谷氨酰胺代谢靶向联合免疫治疗提供了可靠的临床依据[26]。

3.1.2 IDH 突变体抑制剂 IDH 高频突变可阻滞肿瘤线粒体 TCA 循环进程，诱导 D-2HG 毒性代谢物大量蓄积，是肿瘤特异性免疫耐受的重要诱因。针对 IDH 突变介导的 D-2HG 蓄积与继发性免疫抑制状态，IDH 靶向抑制剂展现出良好的临床转化潜力[27]。Vorasidenib 可显著延长 *IDH1*/*IDH2* 突变低级别胶质瘤患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS），能够有效调控肿瘤局部代谢微环境[27-28]。此外，IDH1 抑制剂艾伏尼布（ivosidenib）在晚期胆管癌等实体瘤中可产生明确的单药生存获益[29]。基于上述研究，IDH 抑制剂联合帕博利珠单抗、度伐利尤单抗等免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）的早期临床研究正在开展，用于评估该联合方案逆转“冷肿瘤”免疫耐受的应用潜力。

3.1.3 OXPHOS 与脂肪酸代谢调节剂 线粒体 OXPHOS 抑制剂 IACS-010759 可精准靶向电子传递链复合体 I，阻断肿瘤细胞能量供给，但临床研究显示，单纯 OXPHOS 抑制可诱导肿瘤细胞糖酵解通路代偿性激活，引发代谢耐药，因此当前临床开发多聚焦于代谢靶向药物联合免疫治疗的策略[30-31]。经典降糖药物二甲双胍可抑制线粒体复合体 I 活性，是临床联合免疫治疗的潜在候选药物。多项回顾性临床研究证实，二甲双胍联合 PD-1 抑制剂可显著提升晚期肺癌、胃癌患者的 ORR，降低免疫治疗耐药风险[32]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α（peroxisome proliferator-activated receptor α，PPARα）激动剂苯扎贝特联合纳武利尤单抗治疗表皮生长因子受体突变肿瘤的 I 期临床研究已展现出潜在治疗获益[33]。天然活性物质亚精胺可通过变构调控方式激活 FAO 关键酶羟基酰基辅酶 A 脱氢酶/3-酮酰基辅酶 A 硫解酶 α 亚基，缓解 T 细胞耗竭。其联合 PD-1 抑制剂的临床前研究展现出显著的抗肿瘤协同效应，具备良好的临床转化前景。

3.2 靶向线粒体稳态失衡的免疫增敏方案

3.2.1 线粒体动力学靶向干预 靶向抑制 DRP1 可纠正线粒体动力学紊乱，恢复线粒体正常形态与功能，减少 mtDNA 持续性泄漏，阻断抑制性炎症信号转导。研究证实，DRP1 特异性抑制剂 Mdivi-1 可有效逆转肿瘤线粒体片段化，降低胞质 mtDNA 含量，抑制 IL-6、CCL2 等抑制性因子分泌，减少免疫抑制细胞浸润，同时可上调肿瘤细胞 MHC-I 分子表达，提升抗原递呈能力[34]。该药物联合 PD-1 抑制剂的临床前研究显示，其在 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物突变结直肠癌中展现出良好的抗肿瘤效果，可有效逆转肿瘤免疫耐药，为这类难治性突变肿瘤提供新的治疗思路。

3.2.2 线粒体自噬靶向调控 线粒体自噬具有明显的细胞特异性调控特征，是调控肿瘤免疫逃逸、平衡机体抗肿瘤免疫应答的重要机制。尿石素 A 可通过激活 PINK1/Parkin 通路，促进免疫细胞清除受损线粒体，改善 $CD8^+$ T 和 NK 细胞的免疫功能，相关临床研究已验证其对机体免疫功能的改善作用[35]。此外，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD^+）前体烟酰胺核糖可提升细胞 NAD^+/NADPH 比值，提升 T 细胞 OXPHOS 水平、缓解 T 细胞耗竭，其联合 PD-1 抑制剂的抗肿瘤疗法已进入临床试验阶段[36]。羟氯喹、巴佛洛霉素 A1 等经典自噬抑制剂可特异性阻滞肿瘤细胞 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬，造成受损线粒体大量堆积并促进 mtDNA 释放，持续激活 cGAS/STING 通路，解除线粒体自噬介导的肿瘤免疫逃逸。

3.2.3 线粒体铁死亡靶向免疫重塑 干预线粒体脂质代谢与氧化还原稳态以诱导肿瘤细胞铁死亡，是破除 TME 免疫耐受的重要研究方向。以布雷奎纳（brequinar）为代表的特异性抑制剂，可通过阻断线粒体二氢乳清酸脱氢酶（dihydroorotate dehydrogenase，DHODH）的抗氧化功能，直接诱导肿瘤细胞铁死亡[37]。同时，DHODH 靶向阻滞可重塑细胞嘧啶核苷酸代谢底物池，显著上调抗原递呈通路核心转录因子活性，有效恢复肿瘤细胞表面 MHC-I 分子表达，纠正肿瘤抗原递呈缺陷[38]。基础研究证实，DHODH 靶向干预可有效重塑炎性激活型 TME，推动免疫“冷肿瘤”向“热肿瘤”转化，与 PD-1/PD-L1 ICI 产生显著的抗肿瘤协同效应，逆转肿瘤代谢性免疫耐药[38]。目前，该靶向策略作用机制清晰、免疫增敏优势显著，但仍停留于基础研究与早期转

化阶段，尚未开展规模化临床试验，有待后续优化药物结构、推进临床转化研究。

3.3 靶向交叉信号通路的联合治疗方案

3.3.1 AMPK/mTOR 通路靶向调控 AMPK 与 mTOR 构成相互制约的代谢信号轴，AMPK 活化可通过抑制 mTOR 信号限制肿瘤细胞合成代谢，因此，现有药物干预通常并非同时直接作用于 AMPK 和 mTOR，而是通过激活 AMPK 或抑制 mTOR 其中一个关键节点，实现对 AMPK/mTOR 信号轴的整体调控。mTORC1/mTORC2 双重抑制剂 onatasertib 联合特瑞普利单抗的 I/II期临床数据显示，晚期实体瘤 ORR 与疾病控制率（disease control rate，DCR）分别达 26.1% 和 73.9%。其中，难治性宫颈癌患者获益尤为显著（ORR52.4%，DCR90.5%），在不同 PD-L1 表达水平患者中均观察到临床获益；其高剂量组中位 PFS 延长至 7.8 个月，且无严重免疫毒性[39]。同时，经典 mTOR 抑制剂依维莫司与 PD-1/PD-L1 阻断剂的联合方案，在更广泛的实体瘤转化研究中已被证实能有效克服免疫单药耐药。此外，AMPK 激动剂二甲双胍可通过修复浸润 T 细胞的线粒体功能以逆转其耗竭状态。多项大样本真实世界队列研究证实，二甲双胍联合 PD-1 抑制剂可显著改善晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者的 TME 免疫活性。接受二甲双胍治疗的患者 ORR 显著提升，提示二甲双胍可能对免疫治疗原发性与获得性耐药具有潜在干预价值[40]。综上，分别从激活 AMPK 和抑制 mTOR 两个方向进行干预，可通过调控 AMPK/mTOR 信号轴同步影响肿瘤代谢重编程与 TME 免疫抑制，为逆转免疫治疗耐药提供可行策略。

3.3.2 HIF-1α/NF-κB 通路靶向治疗 HIF-1α 与 NF-κB 在缺氧应答和炎症调控过程中存在密切的信号交互，现有药物可靶向该通路中的关键节点，干预 HIF-1α/NF-κB 介导的缺氧-炎症信号网络。NF-κB 抑制剂小白菊内酯（parthenolide）可通过靶向 NF-κB p50 亚基下调 HIF-1α 表达。肝细胞癌相关研究表明，parthenolide 抑制 p50 活化后可降低 HIF-1α 水平，进而抑制 HIF-1α 介导的糖酵解、肿瘤细胞增殖、侵袭及转移；动物实验同样证实其可降低肿瘤组织中 p50 和 HIF-1α 水平并抑制肿瘤生长[41]。目前，针对 HIF-1α/NF-κB 信号轴的多通路干预策略及可实现 TME 重塑的联合用药方案，正处于积极的临床前评估阶段[20]。

3.3.3 cGAS/STING 通路的激活策略 cGAS/STING 通路依靠 cGAS 识别胞质 DNA，经由 STING 转导信号并启动下游天然免疫应答；其中 STING 作为该通路的关键信号枢纽，是当前该通路药物干预的主要靶点，靶向上游 cGAS 的候选药物尚缺少成熟临床数据。Ulevostinag（MK-1454）是临床研发较为成熟的小分子 STING 激动剂。其联合帕博利珠单抗的 I/II期多中心临床试验结果显示，该方案在晚期实体瘤患者中可产生稳定抗肿瘤应答，共观察到 2 例完全缓解、8 例部分缓解，尤其对头颈鳞状细胞癌、三阴性乳腺癌、未分化甲状腺癌等难治性肿瘤疗效突出[42]；而单药应用未观察到客观缓解病例，证实 STING 通路激活可显著放大 ICI 的抗肿瘤活性。另一经典 STING 激动剂 MIW815（ADU-S100）联合 PD-1 抑制剂 spartalizumab 的 Ib 期临床研究证实，该联合方案可使晚期黑色素瘤患者病灶明显缩小，在头颈鳞状细胞癌患者中可实现疾病的长期控制，且局部给药模式全身毒性较低，安全性可控[43]。此外，新型静脉剂型 STING 激动剂 E7766 的 I 期临床数据显示，其单药治疗晚期实体瘤可获得 33.3% 的疾病稳定率，部分耐药患者可实现持续数月的疾病控制，为后续联合 ICI 治疗耐药肿瘤提供临床依据[44]。综上，STING 激动剂可通过直接激活 cGAS/STING 信号轴下游关键效应节点 STING，促进 DC 成熟与肿瘤特异性 T 细胞活化，从而改善免疫抑制性 TME，为逆转临床免疫治疗耐药提供可行的干预策略。

3.3.4 JAK2/STAT3、PI3K/Akt 与 YAP/TAZ 通路的靶向干预 JAK2/STAT3 和 PI3K/Akt 通路均存在经典的上下游级联信号传递关系；YAP/TAZ 作为 Hippo 通路的核心转录共激活因子，可与上述信号网络发生交叉调控，共同促进肿瘤代谢重编程和免疫抑制微环境形成，维持代谢-免疫抑制的恶性循环。因此，现有药物多选择通路内关键调控节点进行靶向，调节整体信号活性。芦可替尼（ruxolitinib）可抑制 JAK2 信号，阻断下游 STAT3 活化。研究显示，在 ICI 治疗后复发或难治的霍奇金淋巴瘤患者中，芦可替尼联合纳武利尤单抗的 ORR 为 53%，该方案可降低 MDSC 比例，提升细胞因子分泌型 T 细胞占比[45]。针对 PI3K/Akt 通路，库潘尼西（copanlisib）联合纳武利尤单抗在转化型非霍奇金淋巴瘤中表现出良好的抗肿瘤活性；机制研究提示该联合方案可纠正 OXPHOS 缺陷、阻滞 T 细胞耗竭，临床研究可见 ORR 提升[46]。此外，有文献报道，YAP/TAZ 抑制剂维替泊芬（verteporfin）联合抗 PD-1 治疗，在胆管癌小鼠模型中较任一单药更显著地抑制肿瘤生长，并升高肿瘤组织内 $CD4^+$ T 细

胞与 NK 细胞占比；提示靶向 YAP 可通过调控肿瘤免疫微环境，增强 PD-1 阻断治疗的疗效[47]。综上，靶向 JAK2/STAT3、PI3K/Akt 及 YAP/TAZ 通路的关键节点，可阻断代谢-免疫抑制恶性循环，增强 ICI 的抗肿瘤效应，是逆转肿瘤免疫耐药的潜在联合治疗策略。

3.3.5 *新型靶向递送系统的创新转化应用* 传统代谢抑制剂往往存在肿瘤选择性不足、全身毒性较高的局限。线粒体靶向脂质体、聚合物纳米载体及金属有机框架等载体可提升药物或小干扰核糖核酸在线粒体内的富集水平，减少非靶组织暴露[48-49]。多项临床前研究证实，纳米递送系统介导的代谢靶向联合免疫治疗，可明显提升药物的抗肿瘤活性，降低全身不良反应发生风险，是未来精准代谢免疫治疗的重要发展方向。

4 临床转化瓶颈与未来研究展望

4.1 当前临床转化的瓶颈

当前靶向线粒体代谢调控肿瘤免疫的研究领域仍存在三大瓶颈，制约相关治疗方案的临床转化。其一，靶点特异性不足。线粒体代谢通路在正常组织细胞与功能性免疫细胞中广泛表达，传统广谱小分子抑制剂在抑制肿瘤异常代谢的同时，易损伤正常组织与效应免疫细胞，产生治疗毒性，削弱抗肿瘤疗效。其二，肿瘤代谢可塑性引发代偿效应。肿瘤细胞具备较强的代谢适应能力，可通过糖酵解、OXPHOS、脂肪酸代谢等通路灵活切换，抵消单一代谢靶向药物的抑制效应，诱发原发及继发性耐药。其三，肿瘤代谢异质性显著。不同瘤种、同一肿瘤不同空间区域的代谢重编程模式存在明显差异，标准化治疗方案无法适配全部患者，精准化代谢治疗体系仍有待完善。

4.2 未来创新研究方向

针对上述瓶颈，未来研究需聚焦特异性靶向、多通路联合、精准分层治疗三大方向，突破现有技术局限。第一，开发肿瘤选择性更高的变构抑制剂、蛋白降解靶向嵌合体及线粒体靶向递送系统，扩大治疗窗。第二，针对代谢可塑性探索多通路代谢靶向药物的联合干预模式，与 ICI 或过继细胞治疗联用，同时兼顾恢复免疫细胞线粒体功能。第三，结合单细胞组学和空间代谢组学建立代谢分型及伴随诊断标志物，实现患者分层和疗效动态监测。除上述转化策略外，持续解析线粒体动力学、跨细胞线粒体转移及代谢-表观遗传交联等新机制，有助于发现兼具肿瘤特异性和免疫调节作用的新靶点。

5 结语

线粒体代谢重编程通过营养竞争、异常代谢物蓄积、细胞器应激及信号交叉调控持续重塑免疫抑制性 TME，是介导肿瘤免疫耐受的重要机制。现有研究已将 GLS、IDH、OXPHOS、线粒体动力学、自噬、铁死亡及多条信号通路列为潜在干预靶点与方向，并逐步探索其与 ICI 的联合应用。未来亟需解决靶点选择性、代谢代偿、肿瘤代谢异质性等现实问题，借助精准分型和靶向递送技术优化获益人群筛选，改善治疗安全性，推动线粒体介导的肿瘤-免疫代谢干预由基础机制研究向临床应用转化。

[参考文献]

[1] 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.

[2] Deng A, Fan R, Gou J, *et al*. Innovative PDK1-degrading PROTACs transform cancer aerobic glycolysis and induce immunogenic cell death in breast cancer[J]. *Exploration (Beijing)*, 2025, 5(4): e20240031.

[3] Sulkowski P L, Oeck S, Dow J, *et al*. Oncometabolites suppress DNA repair by disrupting local chromatin signalling [J]. *Nature*, 2020, 582(7813): 586-591.

[4] Shoshan-Barmatz V, Ben-Hail D, Admoni L, *et al*. The mitochondrial voltage-dependent anion channel 1 in tumor cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(10 Pt B): 2547-2575.

[5] Wang Y N, Zeng Z L, Lu J, *et al*. CPT1A-mediated fatty acid oxidation promotes colorectal cancer cell metastasis by inhibiting anoikis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(46): 6025-6040.

[6] Svensson R U, Parker S J, Eichner L J, *et al*. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1108-1119.

[7] Altman B J, Stine Z E, Dang C V. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(10): 619-634.

[8] Opitz C A, Litzenburger U M, Sahm F, *et al*. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nature*, 2011, 478(7368): 197-203.

[9] 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.

[10] Wang H, Franco F, Tsui Y C, *et al*. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(3): 298-308.

[11] De Martino M, Rathmell J C, Galluzzi L, *et al*. Cancer cell

metabolism and antitumour immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(9): 654−669.

[12] Salaroglio I C, Belisario D C, Akman M, *et al*. Mitochondrial ROS drive resistance to chemotherapy and immune-killing in hypoxic non-small cell lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 243.

[13] Zhang Y, Choksi S, Chen K, *et al*. ROS play a critical role in the differentiation of alternatively activated macrophages and the occurrence of tumor-associated macrophages[J]. *Cell Res*, 2013, 23(7): 898−914.

[14] Li Y, Chen H, Yang Q, *et al*. Increased Drp1 promotes autophagy and ESCC progression by mtDNA stress mediated cGAS-STING pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41 (1): 76.

[15] Tan X, Na J, Tian X, *et al*. Mitophagy-driven multidimensional regulation of tumor immune evasion and context-dependent therapeutic strategies[J]. *J Transl Med*, 2026, 24(1): 324.

[16] Deng L, Liang H, Xu M, *et al*. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 843−852.

[17] Yamamoto K, Venida A, Yano J, *et al*. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I[J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 100−105.

[18] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22 (4): 266−282.

[19] Efimova I, Catanzaro E, van der Meeren L, *et al*. Vaccination with early ferroptotic cancer cells induces efficient antitumor immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001369.

[20] 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.

[21] Lastwika K J, Wilson W 3rd, Li Q K, *et al*. Control of PD-L1 expression by oncogenic activation of the AKT-mTOR pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (2): 227−238.

[22] Semenza G L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3664−3671.

[23] Ebrahimi N, Abdulwahid A R R, Mansouri A, *et al*. Targeting the NF- κB pathway as a potential regulator of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 106.

[24] Zou S, Tong Q, Liu B, *et al*. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 145.

[25] Collins N B, Al Abosy R, Miller B C, *et al*. PI3K activation allows immune evasion by promoting an inhibitory myeloid tumor microenvironment[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (3): e003402.

[26] Gouda M A, Voss M H, Tawbi H, *et al*. A phase I/II study of the safety and efficacy of telaglenastat (CB-839) in combination with nivolumab in patients with metastatic melanoma, renal cell carcinoma, and non-small-cell lung cancer[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(5): 104536.

[27] Mellinghoff I K, Lu M, Wen P Y, *et al*. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(3): 615−622.

[28] Mellinghoff I K, van den Bent M J, Blumenthal D T, *et al*. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(7): 589−601.

[29] Zhu A X, Macarulla T, Javle M M, *et al*. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7 (11): 1669−1677.

[30] Yap T A, Daver N, Mahendra M, *et al*. Complex I inhibitor of oxidative phosphorylation in advanced solid tumors and acute myeloid leukemia: phase I trials[J]. *Nat Med*, 2023, 29(1): 115−126.

[31] Blazanin N, Liang X, Mahmud I, *et al*. Therapeutic modulation of ROCK overcomes metabolic adaptation of cancer cells to OXPHOS inhibition and drives synergistic anti-tumor activity [PP/OL]. bioRxiv(2024-09-20) [2026-05-26]. https://doi. org/10.1101/2024.09.16.613317.

[32] Wang Y, Sun Y, Hu J, *et al*. Clinical effect of treatment with metformin for type 2 diabetes on non-small cell lung cancer patients undergoing immunotherapy: a retrospective study[J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 6595−6604.

[33] Tanaka K, Chamoto K, Saeki S, *et al*. Combination bezafibrate and nivolumab treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(675): eabq0021.

[34] Lei X, Lin H, Wang J, *et al*. Mitochondrial fission induces immunoescape in solid tumors through decreasing MHC-I surface expression[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3882.

[35] Denk D, Petrocelli V, Conche C, *et al*. Expansion of T memory stem cells with superior anti-tumor immunity by Urolithin A-induced mitophagy[J]. *Immunity*, 2022, 55(11): 2059−2073.e8.

[36] Yu Y R, Imrichova H, Wang H, *et al*. Disturbed mitochondrial dynamics in $CD8^+$ TILs reinforce T cell exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(12): 1540−1551.

[37] Mao C, Liu X, Zhang Y, *et al*. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586−590.

[38] Mullen N J, Shukla S K, Thakur R, *et al*. DHODH inhibition enhances the efficacy of immune checkpoint blockade by increasing cancer cell antigen presentation[J]. *eLife*, 2024, 12: RP87292.

[39] Shu P, Li X, Zhou Q, *et al*. Multicenter phase 1/2 study of onatasertib, a dual TORC1/2 inhibitor, combined with the PD-1 antibody toripalimab in advanced solid tumors[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 198.

[40] Yang J, Kim S H, Jung E H, *et al*. The effect of metformin or dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on clinical outcomes in metastatic non-small cell lung cancer treated with immune

checkpoint inhibitors[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(1): 52−60.
[41] Liu X, Gao Z, Wang X, *et al*. Parthenolide targets NF-κB (P50) to inhibit HIF-1α-mediated metabolic reprogramming of HCC [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(20): 8346−8356.
[42] Harrington K J, Champiat S, Brody J D, *et al*. Phase I and II clinical studies of the STING agonist ulevostinag with and without pembrolizumab in participants with advanced or metastatic solid tumors or lymphomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(16): 3400−3411.
[43] Meric-Bernstam F, Sweis R F, Kasper S, *et al*. Combination of the STING agonist MIW815 (ADU-S100) and PD-1 inhibitor spartalizumab in advanced/metastatic solid tumors or lymphomas: an open-label, multicenter, phase Ib study[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 110−121.
[44] Luke J J, Pinato D J, Juric D, *et al*. Phase I dose-escalation and pharmacodynamic study of STING agonist E7766 in advanced solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(2): e010511.
[45] Zak J, Pratumchai I, Marro B S, *et al*. JAK inhibition enhances checkpoint blockade immunotherapy in patients with Hodgkin lymphoma[J]. *Science*, 2024, 384(6702): eade8520.
[46] Shouse G, Chen C, Muir A, *et al*. Safety and efficacy of the combination of copanlisib and nivolumab in patients with Richter's transformation or transformed non-Hodgkin lymphoma: results from a phase I trial[J]. *Haematologica*, 2026, 111(1): 259−270.
[47] Fu J, McGrath N A, Lee J, *et al*. Verteporfin synergizes antitumoral effect of anti-PD-1 in mice cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 21(5): 485−492.
[48] Bian W, Jiang X, Li J, *et al*. Metal-organic layer delivers 3-bromopyruvate to mitochondria for metabolic regulation and cancer radio-immunotherapy[J]. *Chem Sci*, 2025, 16(12): 5234−5240.
[49] Ren J, Zhou J, Liu H, *et al*. Ultrasound (US)-activated redox dyshomeostasis therapy reinforced by immunogenic cell death (ICD) through a mitochondrial targeting liposomal nanosystem [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9470−9491.



[专家介绍] **许川**：电子科技大学附属医院·四川省人民医院主任医师、教授、博士生导师，肿瘤研究所所长、肿瘤中心副主任，四川省天府峨眉创新创业团队负责人，四川省学术和技术带头人。

许川教授致力于从临床实践中提炼科学问题，围绕肿瘤发生与肿瘤免疫逃逸的调控机制及临床转化开展原创研究，推动肿瘤诊治技术的创新与突破。在*Nat Immunol*、*Nat Cancer*、*J Clin Invest*、*Sci Adv*、*Nat Commun*、*PNAS*、*Cancer Res*、*Cell Death Differ*、*Oncogene*等SCI期刊发表论文50余篇；获授权专利9项。先后主持国家自然科学基金、国家重点研发计划课题等科研项目。兼任中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会副主任委员、肺癌整合防筛专业委员会常务委员，中国临床肿瘤学会转化医学专业委员会常务委员、非小细胞肺癌专业委员会委员，四川省抗癌协会肿瘤标志专业委员会主任委员、成都市抗癌协会肿瘤转移精准防治专业委员会主任委员等学术职务。

（责任编辑：邢爱敏）