

肿瘤微环境中的免疫细胞代谢调控

鲁杨[#], 赵天铭[#], 池哲勳, 王迪^{*}

(浙江大学基础医学院, 浙江 杭州 310058)

[摘要] 肿瘤微环境由各类细胞和非细胞组分构成, 其中免疫细胞在肿瘤发生发展的过程中扮演了关键的角色。与在正常组织中不同, 肿瘤微环境中免疫细胞的代谢重编程导致了它们功能的转变——常表现出减弱的炎症反应或增强的抑制性功能, 从而协助了肿瘤的免疫逃逸, 对于此过程的深入理解有助于为临床抗肿瘤治疗提供新的思路。综述在抗肿瘤免疫中具有主要功能的巨噬细胞、自然杀伤细胞、T 细胞和 B 细胞的代谢重编程及其在肿瘤发生发展中发挥的功能和特点, 以期能够展现出肿瘤微环境中免疫代谢调控蓝图的一部分, 并基于代谢角度对肿瘤免疫治疗提供新的思路。

[关键词] 肿瘤微环境; 代谢重编程; 巨噬细胞; 自然杀伤细胞; T 细胞; B 细胞

[中图分类号] R392.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2022) 08-0577-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.08.003

Regulation of Immune Cell Metabolism in Tumor Microenvironment

LU Yang, ZHAO Tianming, CHI Zhexu, WANG Di

(School of Basic Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

[Abstract] The tumor microenvironment is composed of various cellular and non-cellular components, among which immune cells play a key role in the process of tumor genesis and progression. Unlike in normal tissue, metabolic reprogramming of immune cells in tumor microenvironment leads to a shift in their function — often showing a reduced inflammatory response or an enhanced inhibitory function that assists in tumor immune escape. A deeper understanding of this process will provide new ideas for clinical antitumor therapy. This article reviews the metabolic reprogramming of macrophages, natural killer cells, T cells and B cells which play a main role in the process of anti-tumor immunity and their functions and features during tumor genesis and progression, so as to show the tumor microenvironment in the immune regulatory blueprint, and provide new insight into the metabolism of tumor immunotherapy.

[Key words] tumor microenvironment; metabolic reprogramming; macrophage; natural killer cell; T cell; B cell

1 肿瘤与肿瘤微环境

癌症作为一种复杂的疾病, 源于多种遗传和表观遗传学变化, 严重威胁着人类生命健康。近 20 年来, 随着对癌症的深入研究, 科学家发现肿瘤不只是由增殖失控的细胞组成的岛状团块, 而是由多种不同类型细胞构成的复杂体系^[1], 各类细胞间的相互作用很大程度上影响着肿瘤的增殖和转移, 并据此提出了“肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)”的概念。TME 是肿瘤细胞赖以生存的复杂

环境, 由肿瘤细胞、基质细胞、成纤维细胞、浸润的免疫细胞以及相应细胞的分泌产物和细胞外基质组成。其中, 免疫细胞是塑造抑制性微环境的关键参与者。与在正常组织中相比, 在 TME 中, 免疫细胞发挥着截然不同, 甚至相反的功能。TME 呈现出的离子稳态失衡、偏酸性、低氧、乳酸增加、葡萄糖浓度降低、营养竞争以及分泌组变化等特征, 可导致免疫细胞的代谢重编程进而改变它们应有的功能, 以致表现出减弱的炎症反应或增强的抑制性功能, 从而协助了肿瘤的免疫逃逸。因此, 免疫细胞的代谢重编程是其功能转变的基础, 对于肿瘤细胞增殖和转移的影响尤为关键。

1.1 肿瘤细胞代谢的特点

基因突变导致的肿瘤细胞代谢重编程是 TME 形成的关键因素, 其最显著的特点体现在“瓦伯格

接受日期: 2022-02-22

项目资助: 国家自然科学基金资助项目 (No. 32100692)

*** 通信作者:** 王迪, 教授;

研究方向: 免疫代谢学;

Tel: 0571-88981722; **E-mail:** wangdi1980@hotmail.com

贡献等同

效应”, 即主要采取有氧糖酵解的方式供能。

在肿瘤细胞中瓦伯格效应导致的代谢和功能的改变包括: 1) 葡萄糖摄入量上升, 糖酵解通量显著上调, 微环境内营养匮乏、乳酸堆积, 丙酮酸进入线粒体减少, 导致三羧酸循环途径被抑制; 2) 脂代谢上调, 为肿瘤细胞快速供能^[2]; 3) 氨基酸代谢改变, 包括谷氨酰胺 (glutamine, Gln)、精氨酸、色氨酸在内的多种氨基酸代谢途径、产物或通量改变; 4) 合成代谢上调, 包括核苷酸合成、非必需氨基酸合成、脂类合成和己糖胺合成在内的各类合成代谢上调, 消耗大量能量; 5) 戊糖磷酸途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 上调, 维持细胞氧化还原稳态, 并下调了活性氧的生成^[3]。

1.2 肿瘤微环境的特点

TME 由多种多样的细胞与非细胞组分构成, 主要包括肿瘤细胞、肿瘤干细胞、内皮细胞、周皮细胞、免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞、细胞外基质和可

溶性信号分子等, 并且各种细胞的形态、功能都与在正常组织中有所不同^[4] (见图 1)。

TME 最大的特点在于组成成分的动态变化, 该特点在肿瘤进展后期尤为显著。在肿瘤形成初期, TME 是高促炎信号的免疫促进环境, 免疫细胞趋向于表现为促炎表型; 在肿瘤增殖和转移的过程中, TME 逐渐转变为低氧、低 pH、低葡萄糖浓度、高脂肪酸浓度、低氨基酸浓度、高腺苷浓度、高乳酸浓度的免疫抑制环境, 免疫细胞趋向于表现为抑制性表型。不同于机体内部的其他微环境, TME 变化主要由肿瘤细胞主导而非机体本身, 很大程度上脱离机体控制。在这种复杂的、动态的、不可控的微环境中, 各类非肿瘤细胞发挥的功能也是复杂的、动态的, 例如其中的免疫细胞会分化为不同表型、不同代谢特征以及不同功能的亚群, 分别起到抗肿瘤或促肿瘤的作用, 并通过其自身代谢进一步改变 TME, 形成复杂精密的、相互影响的作用网络^[5]。

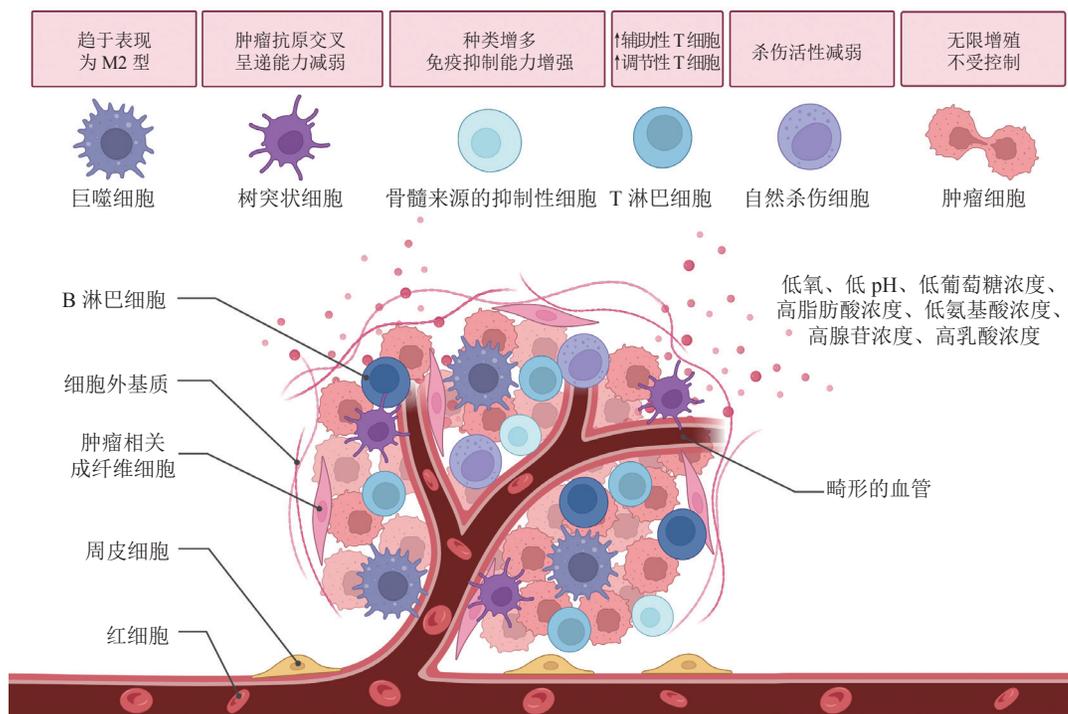


图 1 肿瘤进展后期肿瘤微环境的组分及特征

Figure 1 The composition and characteristics of tumor microenvironment in the late stage of tumor progression

2 肿瘤微环境中的巨噬细胞

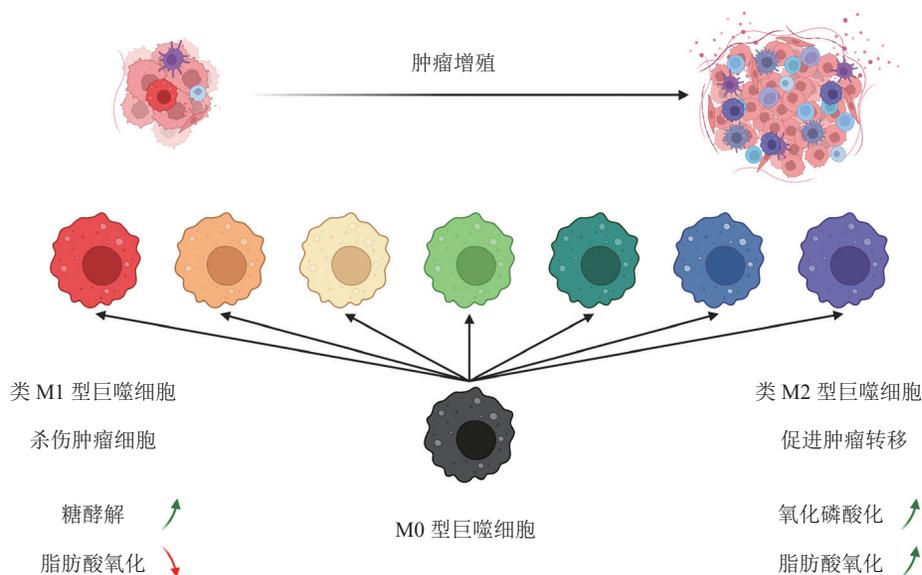
巨噬细胞是 TME 的重要组成成分, 在一些实体瘤中, 巨噬细胞在 TME 中所占的质量甚至超过

50%^[6]。

巨噬细胞通常根据其不同的表面分子表达、分泌谱和功能被分为促炎的 M1 型巨噬细胞和抗炎的

M2型巨噬细胞。但值得注意的是, 巨噬细胞真正的分型远比M1和M2二元分类更为复杂, M1和M2型仅是巨噬细胞体外极化的极端情况, 实际上, 它们之间的分界是模糊的, 存在着更多的过渡亚型^[7]。因此在TME中, 将它们称为“类M1型肿瘤相关巨噬细胞”和“类M2型肿瘤相关巨噬细胞”是更准

确的说法^[8](见图2)。在肿瘤发展的不同时期, 由于TME的动态变化, 这2种类型的巨噬细胞按不同的比例共存。已有大量的研究表明, 在肿瘤发生前期, 更多的巨噬细胞表现为促炎抗癌的类M1型, 其后在肿瘤增殖和转移的过程中过渡到以抗炎促癌的类M2型巨噬细胞为主^[9]。



注: 图片创建于 BioRender.com

图2 肿瘤增殖过程中巨噬细胞的主要极化趋势

Figure 2 Major polarization trends of macrophages during tumor proliferation

2.1 类M1型巨噬细胞

在肿瘤发生早期, TME中的促炎因子如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和脂多糖, 会诱导巨噬细胞向类M1表型极化。类M1型巨噬细胞的主要作用在于分泌出大量的炎症因子杀伤肿瘤细胞^[10], 包括活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、白细胞介素 (interleukin, IL) (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23)、TNF- α 和NO等, 其中ROS对于巨噬细胞的吞噬活性以及向T细胞呈递抗原至关重要。一方面为了维持有效的促炎功能, 另一方面为了与肿瘤细胞竞争营养, 类M1型巨噬细胞呈现出与肿瘤相似的“类瓦伯格型代谢”^[11]。

类M1型巨噬细胞摄入大量的葡萄糖进行糖酵解, 目的在于上调合成代谢并为之提供底物、迅速供能, 但代价在于葡萄糖利用效率的下降和葡萄糖消耗的增加。同时, 糖酵解上调PPP, 合成更

多的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 用于保护自身免受ROS损伤。在体外系统中, 抑制类M1型巨噬细胞的糖酵解通路可以使其恢复为未分化状态, 并在去除抑制剂后重新恢复类M1表型, 这进一步证实了糖酵解通路在巨噬细胞极化调控中的核心地位^[12]。类M1型巨噬细胞为了维持吞噬活性, 线粒体代谢由主要合成ATP转变为主要合成ROS。其三羧酸循环中的关键酶 (丙酮酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶和琥珀酸脱氢酶等) 受到抑制, 发生多处中断, 造成了代谢产物 (柠檬酸和琥珀酸等) 的积累^[13]。琥珀酸一方面通过抑制脯氨酸羟化酶活性, 稳定缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α), 促进糖酵解; 另一方面增强ROS的生成^[14]。

此外, 类M1型巨噬细胞下调脂肪酸氧化通路、促进脂肪酸的从头合成, 以响应对细胞炎症因子生

物合成的需求^[15]。脂多糖刺激 Toll 样受体 4 后, 巨噬细胞上调了脂肪酸的从头合成途径: 葡萄糖氧化生成柠檬酸, 柠檬酸转化为乙酰辅酶 A, 乙酰辅酶 A 与 NADPH (来自于同样上调的 PPP) 共同作为底物合成脂肪酸。

在氨基酸代谢方面, 精氨酸代谢通路的改变最为显著。类 M1 型巨噬细胞中, 主要通过一氧化氮合酶代谢精氨酸产生 NO 和瓜氨酸, 其中 NO 是其杀伤肿瘤细胞的重要效应因子^[16]。

2.2 类 M2 型巨噬细胞

在肿瘤增殖和转移的过程中, TME 中的 IL-4, IL-10, IL-13 诱导巨噬细胞向类 M2 表型极化^[17]。类 M2 型巨噬细胞在 TME 的影响下, 表达中等水平的主要组织相容性复合体和 IL-12, 表达大量的 IL-10、甘露糖受体、精氨酸酶 1 (arginase-1, Arg1) 等抗炎细胞因子, 促进免疫抑制、血管生成、肿瘤细胞外渗和转移^[10]。

类 M2 型巨噬细胞也需要一定水平的糖酵解, 为细胞因子的合成提供底物和快速供能, 但相比之下, 其糖酵解水平显著低于类 M1 型巨噬细胞。它主要以氧化磷酸化途径供能, 内部线粒体数量多, 耗氧率上升, 其三羧酸循环高度依赖 Gln 的摄入。

类 M2 型巨噬细胞通过 CD36 摄取脂质, 并随后通过溶酶体酸性脂肪酶对其进行脂解, 这对其氧化磷酸化水平的升高、剩余呼吸能力的增强、存活时间的延长以及维持 M2 表型至关重要^[15]。

在氨基酸代谢方面, 类 M2 型巨噬细胞展现出与类 M1 型巨噬细胞相反的策略。高表达的 Arg1 使其精氨酸代谢为鸟氨酸和尿素, 促进肿瘤细胞增殖; 高表达的吡哆-2, 3-双加氧酶将色氨酸代谢为甲酰犬尿氨酸, 抑制巨噬细胞对于 T 细胞的激活效应^[16]。

2.3 诱导类 M1 型巨噬细胞与类 M2 型巨噬细胞比例变化的因素

在免疫反应初期, M1 型巨噬细胞主要起到清除病原体和抗原呈递的促炎作用。在免疫反应后期, M2 型巨噬细胞主要起到促进免疫抑制和辅助组织再生的抑炎作用。在一般炎症的情况下, M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞间的比例变化有利于维持炎症和再生之间的平衡。但在 TME 中, 相关的信

号分子和代谢物浓度变化诱导巨噬细胞以呈类 M2 表型为主, 从而促进免疫逃逸和肿瘤转移。

TME 中营养物质的缺乏和高浓度的乳酸是诱导肿瘤相关巨噬细胞呈类 M2 表型的关键因素^[18]。葡萄糖的缺乏迫使巨噬细胞采取更高效的氧化磷酸化途径供能, 糖酵解途径受到抑制。乳酸通过 HIF-1 α 介导的信号通路诱导巨噬细胞高表达 Arg1 和血管内皮生长因子, 使其呈现类 M2 表型^[19]。

此外, 缺氧环境也是 TME 中巨噬细胞的招募和极化为类 M2 型的关键因素^[20]。缺氧组织分泌高浓度的趋化因子、HIF-1/2 和内皮素 2 招募巨噬细胞^[21]。内源性危险信号和高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是最常与缺氧诱导巨噬细胞 M2 型极化相关的信号分子, 其中 HMGB1 已被证实在多种肿瘤中过表达。诱导机制可能在于 HMGB1 通过晚期糖基化终末产物受体依赖的信号通路诱导类 M2 型巨噬细胞表达 IL-10^[22]。

综上, 一方面来说, 在肿瘤发生初期, 免疫抑制的微环境还未完全形成, 更多的巨噬细胞表现为促炎抗癌的类 M1 型; 随后在肿瘤增殖和转移的过程中, 由于微环境中肿瘤细胞主导的营养物质浓度的下降、乳酸浓度的升高、缺氧环境的形成、pH 的下降以及各类抑炎因子的释放, 巨噬细胞主要呈抗炎促癌的类 M2 型。从另一方面而言, 肿瘤相关的巨噬细胞呈现出类 M2 表型也是巨噬细胞适应 TME 的结果。

3 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 是 TME 中另一种重要的天然免疫细胞, 其活性是由激活信号和抑制信号之间的平衡驱动的, 因此它们能够发挥抗肿瘤的功能而无需预先敏感化^[23]。在炎症的情况下, NK 细胞糖酵解通路上调, 支持其非特异性识别靶细胞, 并分泌穿孔素、NK 细胞毒因子和 TNF 等杀伤介质。在 TME 中, 肿瘤细胞和其他细胞会分泌包括 IL-6, IL-10, 以及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和前列腺素 E2 在内的 NK 细胞抑制因子^[24], 以抑制其肿瘤杀伤活性。

TME 中过量积累的肿瘤细胞代谢物会抑制 NK 细胞的活性。细胞外腺苷浓度在肿瘤缺氧的情况下上升, 抑制 NK 细胞的氧化磷酸化和糖酵解能力, 破坏 IL-12 和 IL-15 刺激的 NK 细胞的代谢途径^[25]; 细胞外高浓度的乳酸会被 NK 细胞摄取, 导致细胞内 pH 和 ATP 浓度下降, 能量代谢受损, 进而导致 NK 细胞活性下降、凋亡增加^[26]。

此外, TME 中营养的缺乏也会抑制 NK 细胞活性。NK 细胞需要摄入大量葡萄糖进行糖酵解, 为合成炎症细胞因子及其他合成代谢途径快速提供能量和底物, 这是其发挥肿瘤杀伤毒性的基础。葡萄糖缺乏的 TME 在很大程度上会抑制 NK 细胞的糖酵解途径^[27]。氨基酸是除葡萄糖外的另一种重要能源物质, TME 中氨基酸的缺乏也会抑制 NK 细胞的活性。另外, 精氨酸、亮氨酸和 Gln 水平还会影响 NK 细胞的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号转导通路^[28]。值得注意的是, TME 中其他细胞代谢氨基酸导致的一些代谢产物的积累——如精氨酸分解产生的 NO^[29] 和色氨酸分解产生的犬尿酸^[30]——已被证实会通过不同途径抑制 NK 细胞活性。

最后, TME 缺氧的特性会抑制 NK 细胞活性。在缺氧的环境下, NK 细胞通过 HIF 家族调控多种基因表达, 导致合成代谢途径相关的大量基因失调^[31]。此外, 缺氧还会导致自噬降解 NK 细胞来源的颗粒酶 B, 促进肿瘤免疫逃逸^[32]。

综上, TME 通过多种途径使得 NK 细胞代谢途径改变, 进而造成 NK 细胞杀伤毒性显著下降。

4 T 细胞

T 细胞是机体抗肿瘤免疫系统中的关键角色之一, 在 TME 中发挥着复杂多变的作用。根据表面抗原不同, 初始 CD4⁺ T 细胞可分化为辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg), 而初始 CD8⁺ T 细胞分化为细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 对 TME 中的细胞、分子等刺激做出响应。记忆 T 细胞 (memory T cell, Tm) 可由初始 T 细胞或上述 3 种 T 细胞亚群分化而来, 可以对相同抗原做出快速的二次免疫

反应。Th 的不同亚群通过分泌多种细胞因子, 调节 CTL 和巨噬细胞等的免疫功能; Treg 通过直接接触抑制或分泌抑制性细胞因子的方式, 降低免疫应答; CTL 主要通过分泌穿孔素、颗粒酶等物质杀伤靶细胞, 或表达凋亡相关因子配体、分泌 TNF- α 与靶细胞表面受体结合, 诱导靶细胞凋亡。

4.1 抗肿瘤的效应 T 细胞在肿瘤微环境中功能受到抑制

活化的效应 T 细胞 (T-effector, Teff) 与肿瘤细胞相似, 糖酵解能力较强。由于肿瘤细胞糖酵解能力较强以及血管营养物质交换不良, TME 常出现葡萄糖耗竭或低糖的情况, 使细胞间存在葡萄糖竞争压力, 而产生一系列负面结果: T 细胞活化及产生效应因子的能力受到抑制, 从而细胞凋亡的敏感性增加, 进而导致 T 细胞衰竭, 最终造成某些情况下肿瘤的免疫逃逸。此外, 肿瘤细胞快速糖酵解还会间接地通过影响其他免疫细胞来抑制 Teff 的功能, 如肿瘤细胞有氧糖酵解增强会导致粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子以及粒细胞集落刺激因子表达升高, 促进髓系来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 的增殖, 进一步抑制 T 细胞功能, 增强肿瘤免疫抑制^[33]。T 细胞糖酵解过程中的中间产物可能对于免疫功能具有一定的调节作用, 因此在低糖情况下糖酵解的抑制导致 T 细胞免疫功能的降低。例如, 作为糖酵解中间产物的磷酸烯醇式丙酮酸 (phosphoenolpyruvate, PEP) 能维持 T 细胞受体介导的 Ca²⁺-活化 T 细胞核因子信号通路, 在细胞中过表达磷酸烯醇式丙酮酸激酶 1 可实现肿瘤特异的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞代谢重编程, 通过糖异生增加 PEP 的产生, 增强 Teff 杀伤作用, 在小鼠体内实验中也表现出限制黑色素瘤生长、延长生存时间的结果^[33]。

肿瘤细胞较强的糖酵解活性导致乳酸大量积累, 可高达正常情况下的 40 倍, 因此 TME 的重要特征之一为酸性, 其 pH 可达 5.85。乳酸能够抑制 T 细胞的增殖和 IFN- γ 的产生, 降低 Teff 对肿瘤的杀伤能力。免疫检查点 T 细胞活化 V 结构域免疫球蛋白抑制因子 (V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA) 在 pH6.0 的弱酸性条件下选择性结合 P-选择素糖蛋白配体 1, 参与抑制 T 细胞功能。

在小鼠体内实验中, 相较于非 pH 选择性抗体, 酸性 pH 选择性 VISTA 阻断抗体在靶向性、持久性上都表现出优势。这提示了 TME 的 pH 也可能影响免疫应答, 可能作为治疗的切入点^[34]。从细胞内乳酸含量考虑, 靶向转运乳酸的单羧酸转运蛋白 1/4 可能实现双重调节效果, 即既能导致肿瘤细胞内乳酸积累量和糖酵解水平降低, 使肿瘤细胞死亡, 又可以避免乳酸抑制 T 细胞, 促进 T 细胞 IL-2 和 IFN- γ 的分泌。然而, 已有研究证明抑制可催化乳酸生成的乳酸脱氢酶会限制 T 细胞的增殖和 IFN- γ 的合成^[35]。因此, 若从调节乳酸水平的角度考虑治疗, 不能忽视乳酸的存在对于抗肿瘤免疫的必要性。

TME 代谢改变的常见特征还有脂质的积累。免疫细胞内脂滴积累、脂肪酸氧化增强, 往往倾向表现为免疫抑制。微环境中的胆固醇会诱导 CD8⁺ T 细胞表达免疫检查点程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 等, 导致肿瘤内 T 细胞衰竭^[35]; CD8⁺ T 细胞上调 CD36 的表达, 而 CD36 能介导脂肪酸的摄取, 诱导脂质过氧化和铁死亡, 减少了其毒性细胞因子的产生。因此靶向 CD36 或铁离子可有效恢复 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤活性, 过表达谷胱甘肽过氧化物酶 4 可消除脂质过氧化, 恢复 CD8⁺ T 功能^[36-37]。

已有许多研究试图阐明淋巴细胞氨基酸代谢及与免疫功能之间的联系。在 Gln 代谢方面, 肿瘤细胞与促肿瘤类 M2 型的巨噬细胞及 MDSC 一样具有依赖性, 抗肿瘤的类 M1 型巨噬细胞则相反。虽然在这点上 Teff 与肿瘤细胞相似, 即活化的 Teff 需增强 Gln 代谢来提供生长所需的中间产物^[33], 但二者的代谢可塑性上依旧存在差异^[38]。近年来陆续发现其他种类氨基酸在 T 细胞免疫功能中的作用, 如精氨酸是 T 细胞存活及发挥抗肿瘤活性所必需的氨基酸, 较高浓度的精氨酸有利于 T 细胞大量增殖, 并倾向于使初始 CD4⁺ 细胞分化为记忆 T 细胞而非 Th 细胞, 且对于 CD4⁺ 和 CD8⁺ Teff 的存活有利^[39]; 丝氨酸代谢产生的甘氨酸和一碳单位可用于核苷酸合成, 对 Teff 细胞的扩增非常重要。肿瘤细胞的高速代谢耗尽 TME 中的氨基酸, 这可能是肿瘤降低 T 细胞功能、逃避免疫反应的一种方式。

TME 中其他细胞的表面分子对于 T 细胞的重要营养物质代谢存在调节作用。近年来, 免疫检查点是肿瘤相关研究热点之一, 涉及 PD-1 和细胞毒性 T 细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 等, 主要通过影响 T 细胞抗原受体的信号转导和 T 细胞共刺激激活发挥作用。上述分子还具有代谢调节作用, 如抑制免疫细胞糖酵解, 同时增强脂解作用和脂肪酸氧化。T 细胞表面表达 PD-1, 其配体 PD-L1 在肿瘤细胞和 MDSC 表面表达, PD-1 和 PD-L1 的结合可导致 T 细胞衰竭而无法对肿瘤细胞有效杀伤。据研究, PD-L1 可能通过胆碱激酶 α 、环氧化酶 2 和 TGF- β 的介导, 调控代谢重编程^[40]。CTLA-4 在 Treg 表面表达, 其水平在 T 细胞活化后上调, 并起到抑制 Teff 免疫应答的作用。使用免疫检查点抑制剂阻断这些途径, 能部分恢复糖酵解和有利的合成代谢, 如 IFN- γ 的合成分泌等, 从而减弱肿瘤浸润性淋巴细胞的免疫抑制效应。但免疫检查点抑制剂对于其他细胞可能也具有影响, 例如使髓系细胞代谢发生变化, 对这些方面进行进一步研究可能会推生新的治疗手段^[41]。值得注意的是, 免疫检查点抑制方法治疗肿瘤的效果还与肿瘤的代谢类型相关。

除了肿瘤细胞的代谢产物, TME 中其他免疫抑制细胞分泌的代谢产物或抑制性因子对于 T 细胞的影响也非常重要。例如, MDSC 中氨基脲敏感氨氧化酶催化产生二羰基甲基乙二醛并在细胞中积累, 促进 MDSC 本身糖酵解水平降低, 即 MDSC 的代谢休眠特征。MDSC 与 T 细胞接触后二羰基甲基乙二醛进入 T 细胞, 与 L-精氨酸反应, 导致 T 细胞活化所需的 L-精氨酸选择性耗尽, T 细胞免疫功能受到抑制。在小鼠癌症模型中, 降低该物质水平可解除这种免疫抑制效应^[42]。

4.2 免疫抑制性的调节性 T 细胞在肿瘤微环境中具有代谢优势

通常所称 Treg 是 CD4, CD25 和叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, Foxp3) 阳性的 T 细胞。Treg 细胞与 Teff 不同, 主要依赖三羧酸循环偶联的氧化磷酸化、脂肪酸氧化来支持其生存和分化。此外, 激活 AMP 活化蛋白激酶信号、增强 mTOR 复合体 I

活性所驱动的分解代谢也可能是其代谢特征^[33]。

Foxp3 不仅能作为研究中区分 Treg 的特征标志, 更是一种代谢相关的重要转录因子。TME 中的低糖环境能诱导 Foxp3 表达, 使 T 细胞具有向 Treg 分化的倾向^[33]。Foxp3 表达能够下调 Myc 和糖酵解水平, 上调电子传递链复合物的表达, 增强氧化磷酸化和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化, 使 Treg 具有与其他 T 细胞不同的代谢特征, 在低葡萄糖、高乳酸的环境中具有代谢优势, 协助肿瘤的免疫逃逸^[43]。因此, 探索抑制肿瘤发展的新方法时, 还可以考虑靶向 Treg 与 Teff 不同的氧化代谢特征, 并尽可能避免削弱其他免疫细胞正常功能。

Treg 氧化磷酸化作用较强, 对于肿瘤微环境中的游离氧浓度较敏感, 其原因为核转录因子红系 2 相关因子 2 相关的抗氧化系统较为薄弱, 更容易在氧化应激时发生凋亡。Treg 凋亡时将大量 ATP 转化为腺苷并释放, 与抗原呈递细胞、Teff 上的受体结合, 维持、放大了其免疫抑制能力^[44]。

Treg 对 TME 中多种物质的依赖性都呈现与 Teff 相反的倾向, 如上文提到的抑制 Teff 的乳酸或脂质的积累, 反而相对有利于 Treg 的存活和功能。Treg 具有很强的氧化外源性乳酸的能力, 并由此提高了自身在 TME 中的存活率。在小鼠中敲除乳酸相关信号通路抑制了 Treg 的产生, 并降低了 IL-10 水平^[33]。因此靶向乳酸相关受体或通路是一种具有潜力的治疗策略。转运脂质的 CD36 在 Treg 中也上调, 但此时其作为一种有利于 Treg 存活的中心代谢调节剂, 促进重编程使 Treg 更适应富含乳酸的环境^[45]。虽然肿瘤细胞依赖 Gln 代谢, 但 Teff 也需 Gln, 若环境中没有 Gln 则会改变 Th1 的分化倾向, 诱导初始 CD4⁺T 细胞转变为有利于肿瘤发展的 Treg 表型。在 T 细胞中敲除 Gln 转运蛋白 ASCT2 会使 Th1 和 Th17 功能受损, 而 Treg 不受影响。尽管有很多问题亟待解决, 但近年在肿瘤细胞、抗肿瘤或促肿瘤的免疫细胞对 Gln 不同依赖性的研究上有一定进展^[33], 这个角度依然具有潜在的治疗肿瘤的可能性。

综上所述, 具有抗肿瘤作用的 Teff 细胞与肿瘤细胞的代谢有许多相似之处, 免疫抑制性的 Treg 细胞在 TME 中具有代谢上的生存优势。因此, 治疗

肿瘤的重点就在于进一步研究找出 Teff 与肿瘤细胞相似的代谢中的关键差异, 或者寻找对 Teff 和 Treg 具有反向调节作用的代谢途径, 以此作为切入点将有助于探索新的代谢疗法, 从而有效且特异性削弱肿瘤细胞生存能力、抑制 Treg 的免疫抑制活性, 同时避免抑制 Teff 对肿瘤的杀伤作用, 进而达到最佳的抗肿瘤效果。

5 B 细胞

与巨噬细胞和 T 细胞相比, 目前对 B 细胞能量物质代谢的研究尚不充分, 但 B 细胞在免疫系统中承担着重要作用, 主要通过产生、分泌抗体这一关键免疫活性物质来发挥功能。B 细胞在发育成熟、增殖分化过程中, 具有抗体类型转换的独特过程, 这意味着具有不同的代谢需求。B 细胞不同亚群的代谢也存在差异, 这些代谢特征及其与 TME 的关系和对细胞可能的调控作用值得进一步研究。此外, B 细胞的重要性也体现在其对于 TME 的改变能力, 包括参与三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structure, TLS) 的形成以及抗体的分泌等, 对于抗肿瘤都具有重要作用。

5.1 B 细胞的产生、分化及其本身代谢特征

B 细胞根据微环境中的营养物质浓度、细胞内利用营养物质的能力来调整生物合成及增殖的速度。当 B 细胞遇到抗原时启动生发中心 (germinal center, GC) 反应, 进一步为后续过程提供独特的微环境。B 细胞在 GC 暗区 (B 细胞大量增殖) 和亮区 (B 细胞与其他细胞协作) 间循环, 最终产生记忆 B 细胞和浆细胞。在这个过程中, 微环境中的营养、氧气浓度、pH 和温度等都可能影响 B 细胞的信号和代谢^[46], 进而影响 B 细胞亚群的组成。

激活的 B 细胞中葡萄糖转运上调, 三羧酸循环、氧化磷酸化水平均升高。葡萄糖被大量用于 PPP 来产生 NADPH 及核糖 -5- 磷酸, 支持抗体等物质的生物合成^[47]。B 细胞中氨基酸消耗以及丙氨酸、谷氨酸的产生增加。而新合成的 Ig 折叠一般需形成二硫键, 会产生大量 ROS, 从而导致氧化应激增加、维持氧化还原平衡的蛋白表达上调^[48]。

在 TLS 中, 抗肿瘤的 B 细胞亚群通过抗原呈递

和分子刺激激活 T 细胞成为 T_{eff} 和 T_h; T_h 反过来又通过细胞因子和配体支持 B 细胞的激活, 从而促进 B 细胞向记忆和浆细胞分化。B 细胞作为一个高度异质性的细胞群体, 其代谢也相应更为复杂, 例如, 分泌不同型 Ig 的浆细胞的糖酵解和线粒体呼吸水平存在差异, 对氧气水平等的适应性也不同^[49]。B 细胞亚群的代谢调控依赖于各自特定的代谢调节剂, 现阶段对各亚群在 TME 中代谢特征的研究还远不够充足。

5.2 B 细胞在肿瘤微环境中的作用及代谢相关的功能变化

长期以来研究肿瘤发生发展及免疫治疗时更多关注各种 T 细胞的功能, B 细胞及相关结构的重要作用直到最近才逐渐被重视, 其具体作用及机制也尚未完全清晰。TLS 是在肿瘤发生过程中在非淋巴组织处形成的不同成熟状态的异位淋巴器官, 最高等级的 TLS 可以形成 GC 结构。科学家发现基于增加 T 细胞激活原理的免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 疗法的临床治疗效果也与 B 细胞及 TLS 密切相关: 在新辅助 ICB 治疗黑色素瘤患者的案例分析中发现, 对治疗有应答和无应答的患者肿瘤中表达差异最大的基因是 B 细胞标志物, 应答者中 B 细胞和 TLS 密度、TLS 与肿瘤面积比例均高于无应答者。结合其他分析表明 B 细胞及 TLS 在 ICB 治疗中可能具有重要的潜在作用^[49]。

B 细胞中的抑制性亚群调节性 B 细胞 (regulatory B cell, Breg), 被认为是一种来源于不同发育阶段 B 细胞、基于不同环境刺激而产生的异质性细胞群。Breg 能表达分泌炎症抑制性配体或细胞因子, 如 IL-10, IL-35, TGF- β 和淋巴毒素等, 通过进一步改变 TME 从而抑制 CTL 和 NK 细胞等的抗肿瘤作用, 同时诱导初始 CD4⁺ T 细胞转化为免疫抑制性的 Treg^[50], 调节肿瘤相关巨噬细胞和 MDSC 的活性, 并直接促进肿瘤血管生成来促进肿瘤的发展^[51]。最新研究发现, B 细胞还能产生和分泌 γ -氨基丁酸, 促进巨噬细胞极化为抗炎促瘤的类 M2 型, 抑制 T 细胞抗肿瘤功能^[52]。

B 细胞中的代谢调节因子, 如 Myc, HIF-1 α , mTOR 和糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 等, 不仅参与生物合成, 还参与调节免疫反应。如微环境的缺氧条件会改变 B 细胞的

功能, 除减少增殖、增加死亡之外, 缺氧还可以通过抑制脯氨酸羟化酶双加氧酶的活性来诱导 HIF, 进而促进代谢重编程、生长因子基因表达, 同时抑制抗体转换为促炎型^[53]。细胞通过阻碍 mTORC1 信号传导来响应代谢压力, 抑制 mTORC1 可提高葡萄糖缺乏时细胞的生存率。GSK3 缺陷的 B 细胞在环境中缺乏葡萄糖时生存率降低, 产生更高水平的 ROS^[54-55]。这可能解释了限制葡萄糖对 B 细胞活化、增殖或分化的影响较小这一结果。值得注意的是, 限制 Gln 水平显著抑制了 B 细胞的生长和分化^[55], 因此若靶向肿瘤细胞对 Gln 依赖这一特点尝试治疗肿瘤, 需要进一步思考和研究。

研究发现, TME 中一些肿瘤相关炎症因子的存在是 Breg 扩增及发挥作用的前提, IL-1 β , IL-6 和 IL-21 等促炎因子或低氧水平能够参与到 B 细胞诱导分化成为 Breg 的过程中^[56]。尽管 TME 中细胞代谢产物对 Breg 的影响尚未被充分探索, 但已有研究表明, 肠道微生物代谢产生的短链脂肪酸对 Breg 功能有影响, 如丁酸盐能促进 Breg 的免疫抑制功能^[54], 这可能在肠道肿瘤中尤其值得探索; 另外, 脂肪组织中的环境因子游离脂肪酸能支持 Breg 细胞的功能^[57]。这些提示着 TME 中可能也存在代谢产物能够调节 Breg 的功能。值得一提的是, Breg 或许可以视为一种短暂的效应细胞, 即其仍具有进一步转化为产生抗体的浆细胞的潜能, 如何从代谢改变的角度理解这一过程或许可以作为治疗肿瘤的思路之一。

总而言之, B 细胞在肿瘤的发生发展及机体的抗肿瘤免疫调节中都具有不可忽视的重要作用, 从其免疫代谢调节角度考虑也具有不少有潜力的治疗切入点, 这些都值得投入更多精力进行研究。另外, B 细胞肿瘤的代谢特征也是一个值得关注、极具价值的议题, 在此不再展开论述。

6 总结与展望

TME 是变化的、复杂多元的, 总体上呈现一种免疫抑制的微环境。免疫细胞进入 TME 后, 针对这种微环境会产生一系列代谢变化, 常表现为免疫活性抑制、促进肿瘤发生发展的特点。基于这些特点, 通过调控肿瘤代谢和免疫代谢的平衡, 提高肿瘤内

的免疫细胞功能可能为肿瘤免疫治疗开辟一个新的方向。传统的治疗方法往往只关注于抑制肿瘤细胞代谢, 而新兴的重编程免疫细胞疗法已取得了新的进展, 旨在通过改变免疫细胞的代谢途径提升其抗肿瘤能力, 包括诱导巨噬细胞极化、抑制巨噬细胞募集、上调 T 细胞糖酵解关键酶在内的一系列免疫代谢疗法。例如针对巨噬细胞表面 C-C 趋化因子受体 2、C-C 趋化因子受体 5、血管内皮生长因子受体、集落刺激因子 1 受体等分子的拮抗剂已被证明能够有效降低肿瘤组织中巨噬细胞的浸润, 进而减轻肿瘤负担^[58]。

当然, 在 TME 中不仅有上文所述的巨噬细胞、T 细胞等 4 种免疫细胞, 还有其他多种重要的免疫细胞发挥抗肿瘤或促肿瘤的不同功能, 如树突状细

胞、髓系来源的抑制性细胞、中性粒细胞等, 都受到复杂的代谢调控, 有许多文献对此做出过总结论述。本文对在抗肿瘤免疫中具有主要功能的巨噬细胞、T 细胞, 以及近年再次看到其重要性和治疗切入点的 NK 细胞、B 细胞做出总结论述, 希望能够展现出 TME 中免疫代谢调控蓝图中的一部分, 并对基于代谢角度的肿瘤免疫治疗提供一些可能的思考基础和启发。

总而言之, TME 对于这 4 种免疫细胞的影响是复杂且多向的, 目前距离看到其完整面貌还有很多有价值的领域等待探索。基于这方面的免疫疗法需要综合考虑到对于肿瘤细胞本身, 以及对各种细胞亚群的影响, 尽管这存在一定难度, 但这种免疫疗法的研究无疑具有广阔的前景。

【参考文献】

- [1] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [2] Fu Y, Zou T, Shen X, *et al*. Lipid metabolism in cancer progression and therapeutic strategies [J]. *MedComm*, 2021, 2(1): 27–59.
- [3] Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding [J]. *J Physiol*, 2021, 599(6): 1745–1757.
- [4] Xia L, Oyang L, Lin J, *et al*. The cancer metabolic reprogramming and immune response [J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 28[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546704/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01316-8.
- [5] Hinshaw D C, Shevde L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557–4566.
- [6] Vitale I, Manic G, Coussens L M, *et al*. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 36–50.
- [7] Boutilier A J, Elsawa S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209703/>. DOI: 10.3390/ijms22136995.
- [8] Mehla K, Singh P K. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(12): 822–834.
- [9] Franklin R A, Liao W, Sarkar A, *et al*. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages [J]. *Science*, 2014, 344(6186): 921–925.
- [10] Li Y, Wan Y Y, Zhu B. Immune cell metabolism in tumor microenvironment [J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2017: 163-196[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812208/>. DOI: 10.1126/science.1252510.
- [11] Ghashghaeinia M, Koberle M, Mrowietz U, *et al*. Proliferating tumor cells mimic glucose metabolism of mature human erythrocytes [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(12): 1316–1334.
- [12] Suzuki H, Hisamatsu T, Chiba S, *et al*. Glycolytic pathway affects differentiation of human monocytes to regulatory macrophages [J/OL]. *Immunol Lett*, 2016, 176: 18–27[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208804/>. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.05.009.
- [13] 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.
- [14] Liu P S, Wang H, Li X, *et al*. Alpha-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985–994.
- [15] Mazzone M, Menga A, Castegna A. Metabolism and TAM functions—it takes two to tango [J]. *FEBS J*, 2018, 285(4): 700–716.
- [16] Zhu L, Zhao Q, Yang T, *et al*. Cellular metabolism and macrophage functional polarization [J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(1): 82–100.

- [17] Huber R, Meier B, Otsuka A, *et al.* Tumour hypoxia promotes melanoma growth and metastasis via High Mobility Group Box-1 and M2-like macrophages [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29914[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27426915/>. DOI: 10.1038/srep29914.
- [18] Wang Y, Shang W, Niu M, *et al.* Hypoxia-active nanoparticles used in tumor theranostic [J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 3705-22[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190820/>. DOI: 10.2147/IJN.S196959.
- [19] Colegio O R, Chu N Q, Szabo A L, *et al.* Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid [J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 559–563.
- [20] Multhoff G, Vaupel P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses [J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 131–143[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893404/>. DOI: 10.1007/978-3-030-34461-0_18.
- [21] Murdoch C, Muthana M, Lewis C E. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation [J]. *J Immunol*, 2005, 175(10): 6257–6263.
- [22] Yunna C, Mengru H, Lei W, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234529/>. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
- [23] Terren I, Orrantia A, Vitale J, *et al.* NK cell metabolism and tumor microenvironment [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2278[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616440/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02278.
- [24] Konjevic G M, Vuletic A M, Mirjagic Martinovic K M, *et al.* The role of cytokines in the regulation of NK cells in the tumor environment [J/OL]. *Cytokine*, 2019, 117: 30–40[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784898/>. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.001.
- [25] Chambers A M, Wang J, Lupo K B, *et al.* Adenosinergic signaling alters natural killer cell functional responses [J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2533[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425720/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02533.
- [26] Harmon C, Robinson M W, Hand F, *et al.* Lactate-mediated acidification of tumor microenvironment induces apoptosis of liver-resident NK cells in colorectal liver metastasis [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 335–346.
- [27] Assmann N, O'Brien K L, Donnelly R P, *et al.* Srebp-controlled glucose metabolism is essential for NK cell functional responses [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(11): 1197–1206.
- [28] Kedia-Mehta N, Finlay D K. Competition for nutrients and its role in controlling immune responses [J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2123[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073180/>. DOI: 10.1038/s41467-019-10015-4.
- [29] Vitale M, CANTONI C, Pietra G, *et al.* Effect of tumor cells and tumor microenvironment on NK-cell function [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(6): 1582–1592.
- [30] Liu X, Shin N, Koblisch H K, *et al.* Selective inhibition of IDO1 effectively regulates mediators of antitumor immunity [J]. *Blood*, 2010, 115(17): 3520–3530.
- [31] Parodi M, Raggi F, Cangelosi D, *et al.* Hypoxia modifies the transcriptome of human NK cells, modulates their immunoregulatory profile, and influences NK cell subset migration [J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2358[2022-02-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30459756/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02358.
- [32] Baginska J, Viry E, Berchem G, *et al.* Granzyme B degradation by autophagy decreases tumor cell susceptibility to natural killer-mediated lysis under hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(43): 17450–17455.
- [33] 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.
- [34] Johnston R J, Su L J, Pinckney J, *et al.* VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1 [J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 565–570.
- [35] Ma X, Bi E, Lu Y, *et al.* Cholesterol induces CD8⁺ T cell exhaustion in the tumor microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143–156. e5.
- [36] 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.
- [37] Xu S, Chaudhary O, Rodriguez-Morales P, *et al.* Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8⁺ T cells in tumors [J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1561–1577. e7.
- [38] 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.

- [39] 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.
- [40] Pacheco-Torres J, Penet M F, Mironchik Y, *et al.* The PD-L1 metabolic interactome intersects with choline metabolism and inflammation [J/OL]. *Cancer Metab*, 2021, 9(1): 10[2022-02-22]. <https://doi.org/10.1186/s40170-021-00245-w>.
- [41] Strauss L, Mahmoud M A A, Weaver J D, *et al.* Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity [J/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(43): eaay1863[2022-02-22]. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay1863>.
- [42] Baumann T, Dunkel A, Schmid C, *et al.* Regulatory myeloid cells paralyze T cells through cell-cell transfer of the metabolite methylglyoxal [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(5): 555–566.
- [43] Angelin A, Gil-De-Gomez L, Dahiya S, *et al.* Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6): 1282–1293. e7.
- [44] Maj T, Wang W, Crespo J, *et al.* Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12): 1332–1341.
- [45] 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.
- [46] Jellusova J, Rickert R C. A brake for B cell proliferation: appropriate responses to metabolic stress are crucial to maintain B cell viability and prevent malignant outgrowth [J/OL]. *Bioessays*, 2017, 39(11) [2022-02-22]. <https://doi.org/10.1002/bies.201700079>.
- [47] Waters L R, Ahsan F M, Wolf D M, *et al.* Initial B cell activation induces metabolic reprogramming and mitochondrial remodeling [J/OL]. *iScience*, 2018, 5: 99–109[2022-02-22]. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.07.005>.
- [48] Franchina D G, Grusdat M, Brenner D. B-cell metabolic remodeling and cancer [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(2): 138–150.
- [49] Helmink B A, Reddy S M, Gao J, *et al.* B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549–555.
- [50] Michaud D, Steward C R, Mirlekar B, *et al.* Regulatory B cells in cancer [J]. *Immunol Rev*, 2021, 299(1): 74–92.
- [51] Sharonov G V, Serebrovskaya E O, Yuzhakova D V, *et al.* B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 294–307.
- [52] Gilardi M, Ramos M, Hollern D. B cells secrete GABA, which provokes a pro-tumor immune microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1): 17–19.
- [53] Cho S H, Raybuck A L, Stengel K, *et al.* Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system [J]. *Nature*, 2016, 537(7619): 234–238.
- [54] Rosser E C, Piper C J M, Matei D E, *et al.* Microbiota-derived metabolites suppress arthritis by amplifying aryl-hydrocarbon receptor activation in regulatory B cells [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4): 837–851. e10.
- [55] Jellusova J, Cato M H, Apgar J R, *et al.* Gsk3 is a metabolic checkpoint regulator in B cells [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(3): 303–312.
- [56] Rosser E C, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function [J]. *Immunity*, 2015, 42(4): 607–612.
- [57] Nishimura S, Manabe I, Takaki S, *et al.* Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 759–766.
- [58] Pathria P, Louis T L, Varner J A. Targeting tumor-associated macrophages in cancer [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(4): 310–327.



【专家介绍】王迪：2003年毕业于武汉大学生命科学学院获得学士学位；2008年毕业于武汉大学生命科学学院病毒学国家重点实验室获得博士学位；攻读博士期间进入法国巴黎第十一大学联合培养，并于芬兰赫尔辛基大学、日本理化学研究所交流学习；2008年进入浙江大学医学院免疫学研究所任讲师、副教授；2012年底进入哈佛大学医学院免疫学系从事博士后研究工作（合作导师 Diane Mathis 院士）；2014年底任浙江大学医学院免疫学系教授，组建免疫代谢研究组。作为通讯作者在 *Immunity* (2016, 2018, 2021), *Science Immunology*, *Molecular Cell* (2019, 2020), *Nature Communications*, *Gut* 等杂志发表学术论文多篇。获得国家杰出青年基金、优秀青年基金、重点项目资助，教育部“青年长江学者”，浙江省“万人计划”科技创新领军人才，浙江省杰出青年基金，浙江省有突出贡献青年科技人才，浙江省优秀博士论文导师（2018, 2021），药明康德生命化学研究学者奖，中国免疫学青年学者奖等。