

综述



黄功华, 博士, 研究员。研究方向: 从分子、细胞及动物模型水平研究生理或病理条件下树突状细胞与免疫微环境中其他细胞复杂的免疫调控网络及其在疾病中的作用机制。承担科研项目包括国家自然科学基金专项项目、国家自然科学基金面上项目及国家自然科学基金重大研究计划培育项目、广东省基础与应用基础研究基金粤港澳研究团队项目。美国关节炎研究基金会会士、中国人体健康科技促进会临床检验科学技术转化专业委员会委员、中国老年学和老年医学学会抗衰老分会委员、中国研究型医院学会过敏反应专业委员会常务委员。

精氨酸及其代谢物调节肿瘤免疫微环境中的免疫细胞功能

尚佳文^{1,2}, 张露文^{1,2}, 郑婷婷¹, 黄功华^{1*}

(¹广东省医学免疫与分子诊断重点实验室, 东莞 523808;

²广东医科大学医学技术学院, 东莞 523808)

摘要: 精氨酸作为人体条件性必需氨基酸, 通过生成一氧化氮(nitric oxide, NO)等代谢物参与调节能量和代谢稳态。近年来研究发现, 精氨酸在固有免疫细胞以及适应性免疫细胞的发育和功能中均发挥至关重要的作用, 有作为免疫增强剂的巨大潜力, 并且参与肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中免疫细胞的抗肿瘤作用。本文介绍了精氨酸合成与分解代谢、精氨酸信号传导通路、肿瘤细胞的精氨酸代谢及其对TIME的影响, 并对精氨酸在不同免疫细胞中的功能进行深入总结, 有望为临床应用精氨酸药物治疗相关疾病提供理论支撑。

关键词: 精氨酸; 免疫细胞; 抗肿瘤免疫; 肿瘤免疫微环境

Arginine and its metabolites regulate the function of immune cells in the tumor immune microenvironment

SHANG Jiawen^{1,2}, ZHANG Luwen^{1,2}, ZHENG Tingting¹, HUANG Gonghua^{1*}

(¹Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Immunology and Molecular Diagnostics, Dongguan 523808, China;

²School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Arginine, a conditionally essential amino acid, is involved in the regulation of energy and metabolic homeostasis through the production of metabolites such as nitric oxide (NO). Recent studies have shown that arginine plays a crucial role in the development and function of both innate and adaptive immune cells, has great potential as an immune enhancer, and is involved in the anti-tumor effects of immune cells in the tumor immune microenvironment (TIME). This paper introduces arginine synthesis and catabolism,

收稿日期: 2024-10-16

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2021B1515130004)

第一作者: E-mail: jiawen_shang@163.com

*通信作者: E-mail: gonghua.huang@gdmu.edu.cn

arginine signaling pathway, arginine metabolism in tumor cells and its effect on TIME, and comprehensively summarizes the roles of arginine in different immune cells. These findings are expected to provide theoretical support for the clinical application of arginine-based drugs in treating related diseases.

Key Words: arginine; immune cell; anti-tumor immunity; tumor immune microenvironment

精氨酸作为人体条件性必需氨基酸,最早由德国科学家在植物中分离提取,并于20世纪在哺乳动物蛋白质中被发现。精氨酸主要参与体内蛋白质代谢和糖代谢^[1,2],并且参与机体蛋白质以及多胺等生物活性物质的合成,是细胞质和核酸蛋白的主要成分,也是多种物质合成所需的前体。精氨酸是机体合成内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)的主要前体。NO作为一种生物活性气体,在肿瘤生长的信号通路中发挥双重作用,增加肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中的NO浓度,可以起到治疗肿瘤的效果^[3]。但现有的化学合成的NO对机体具有不可避免的全身毒性,无法替代机体自身合成的NO,因此精氨酸作为体内NO的主要合成前体具有重要研究价值^[4]。

精氨酸通过生成NO等代谢物参与调节代谢稳态,并通过调节能量代谢影响免疫细胞的活化、增殖以及效应功能,从而发挥抗炎、抗肿瘤等作用。精氨酸是抗肿瘤前线T淋巴细胞增殖必需的物质,同时影响其活化及效应功能。在TIME中,精氨酸因被肿瘤细胞和髓系细胞高表达的精氨酸酶(arginase, ARG)分解利用而处于耗竭状态,造成肿瘤细胞免疫逃逸^[5]。虽然精氨酸有作为免疫增强剂的潜力,但补充精氨酸的价值在临床患者的治疗中仍存在争议^[6]。本文从精氨酸合成和分解代谢途径、精氨酸信号传导通路、肿瘤细胞的精氨酸

代谢对TIME的影响、精氨酸及其代谢产物在免疫细胞中的作用四个方面展开论述。

1 精氨酸合成和分解代谢途径

精氨酸作为功能性氨基酸,其本身及其代谢物通过调节代谢网络以维持机体生长、繁育和免疫功能^[7]。血浆中游离精氨酸的主要来源包括饮食摄取、蛋白质降解和瓜氨酸合成作用等,因自身合成的规模足够大,精氨酸不被认为是健康成年人的每日必需膳食氨基酸,但当机体处于感染、炎症或合成量不足的早期发育等情况时,从饮食中获取精氨酸的需求会增高^[8]。多数成年哺乳动物除了通过肝脏鸟氨酸循环生成少部分精氨酸之外,机体所需的其余大部分内源性精氨酸主要通过肠肾轴从头合成:小肠上皮细胞从外界汲取或从体内循环吸收再利用的谷氨酰胺、谷氨酸和鸟氨酸合成瓜氨酸并释放进入血液循环,瓜氨酸转运至肾近端肾小管细胞后经过精氨酸琥珀酸合酶和精氨酸琥珀酸裂解酶两步酶促反应合成精氨酸^[9](图1)。瓜氨酸是合成精氨酸的前体,研究发现,补充瓜氨酸比直接补充精氨酸有更好的肠道吸收,且这种独特的肠肾轴合成利用方式让瓜氨酸具有更低的内脏首过代谢和更高的肾脏重吸收,更利于NO的产生^[10]。

精氨酸在体内分解代谢主要依靠一氧化氮合酶

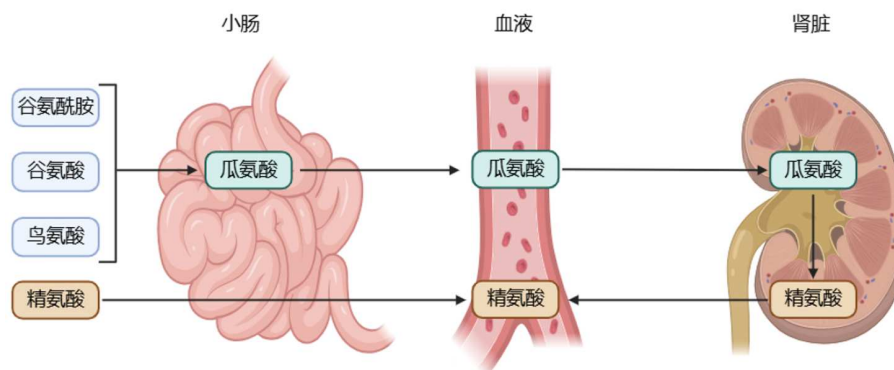


图1 精氨酸肠肾轴合成途径

(nitric oxide synthase, NOS)、ARG、精氨酸脱羧酶、精氨酸-甘氨酸脒基转移酶等(图2)。精氨酸分解代谢产生的多胺等代谢物可作为癌症的生物标志物和预测治疗反应的效应因子^[11,12],并在抗肿瘤免疫中有重要作用^[13]。精氨酸经NOS生成的NO可作为调节碳水化合物和脂质代谢的信号分子,提示精氨酸作为体内NO的主要合成前体,具有预防和治疗碳水化合物和脂质代谢紊乱的潜力^[14]。此外,诱导型NOS(inducible nitric oxide synthase, iNOS)可在T细胞、巨噬细胞和成熟的树突状细胞(dendritic cell, DC)中表达,在T细胞中表达的iNOS抑制辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)分化,在巨噬细胞中表达的iNOS抑制M1型巨噬细胞(经典活化巨噬细胞)极化,在DC中表达的iNOS促进效应DC分化^[15],进一步揭示了精氨酸调节免疫细胞分化和功能的能力,为TIME中精氨酸调节免疫细胞的抗肿瘤免疫功能研究奠定了坚实的基础。

2 精氨酸信号传导通路

精氨酸能调节信号通路的传导。体内精氨酸主要通过Rag GTPase(Rag蛋白家族,类似Ras的小GTPase)依赖性雷帕霉素复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)激活通路发挥作用(图3)。mTORC1的活性被GATOR1(三亚基蛋白复合物,是RagA的GTP酶激活蛋白)抑制,而

GATOR2(五亚基蛋白复合物,其分子功能未知)通过抑制GATOR1的活性激活mTORC1^[16,17]。胞外精氨酸通过阳离子氨基酸转运蛋白-1/2(cationic amino acid transporter 1/2, CAT-1/2)转运至胞内^[18],精氨酸与精氨酸胞质传感器(cytosolic arginine sensor for mTORC1 subunit 1, CASTOR1)结合后破坏其与GATOR2之间的相互作用以释放GATOR2,从而抑制GATOR1的活性并激活mTORC1。GATOR2是mTORC1的正向调节因子,通过将CASTOR1连接到下游信号传导复合物,介导mTORC1的氨基酸信号传导^[19]。此外,胞内过量的精氨酸抑制CASTOR1与GATOR2之间的相互作用^[20]。溶酶体是mTORC1活化与氨基酸回收的重要细胞器^[21]。氨基酸充足时,mTORC1激酶从胞质转移至溶酶体表面后被激活,并与Rheb(小分子GTP酶)-Rag GTPase(RagA/B与RagC/D结合)和Ragulator复合体(锚定在溶酶体膜表面的蛋白质复合物)相互作用。此外,溶酶体膜表面存在精氨酸转运受体SLC38A9(solute carrier family 38 member 9),可与Rag GTPase和Ragulator复合体相互作用,激活mTORC1^[22]。

蛋白激酶GCN2(general control nonderepressible 2)在帮助细胞应对氨基酸饥饿方面有重要作用。在氨基酸饥饿条件下,非氨酰化的转运RNA(transfer RNA, tRNA)增多,改变GCN2的构象并激活GCN2,激活的GCN2通过磷酸化真核翻译起始因

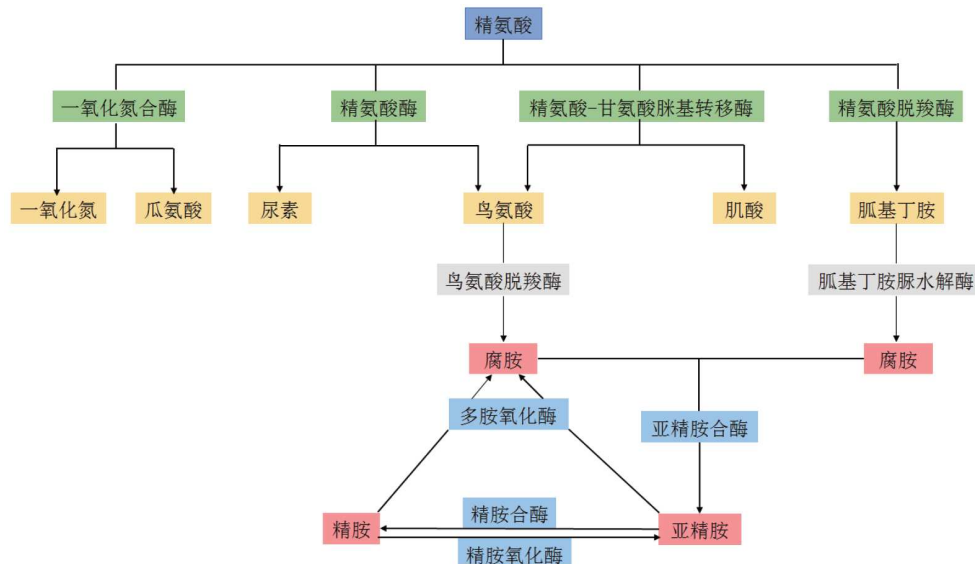


图2 精氨酸分解代谢途径

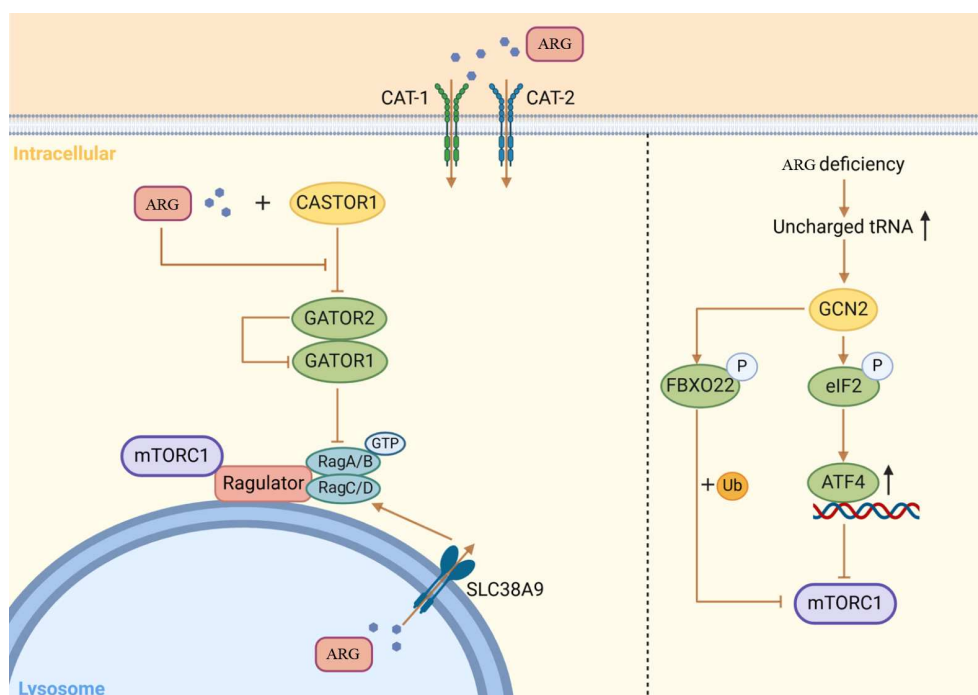


图3 精氨酸信号传导通路

子2(the eukaryotic translation initiation factor 2, eIF2)的 α 亚基增加激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)的转录, 刺激信号转导通路, 抑制mTORC1激酶活化, 使细胞能够应对和克服氨基酸饥饿^[23]。此外, 在精氨酸缺乏的情况下, GCN2可通过ATF4非依赖性机制抑制mTORC1激活, 即活化的GCN2直接磷酸化FBXO22(F-box protein 22)的T127位点, 使FBXO22滞留在细胞质中, 诱导mTORC1泛素化(Ub), 从而抑制mTORC1活化^[24]。

3 肿瘤细胞的精氨酸代谢及其对TIME的影响

精氨酸及其代谢物可直接作用于肿瘤细胞, 调控肿瘤发展进程。其中, ARG/NOS代谢失调是造成TIME紊乱的重要原因。在TIME中, 肿瘤细胞与免疫细胞竞争性摄取精氨酸, 肿瘤细胞通过过表达ARG, 分解TIME中的精氨酸, 直接损害T细胞功能。同时, 肿瘤浸润免疫细胞中的髓源抑制性细胞、肿瘤相关巨噬细胞以及Th细胞分泌的ARG进一步造成精氨酸耗竭, 使效应T细胞增殖受损, 最终促进肿瘤细胞免疫逃逸^[25]。值得注意的是, 肿瘤细胞也可通过增加精氨酸的摄取, 增加肿瘤

细胞中的精氨酸浓度, 从而促进肿瘤生长^[26]。多胺作为精氨酸代谢产物, 其水平的升高通常与肿瘤的不良预后相关。在临床中, 监测多胺水平有助于评估免疫治疗效果和预测肿瘤的预后^[27]。从细胞结构层面, 肿瘤细胞产生的亚精胺可以通过调节胆固醇代谢, 抑制CD8⁺ T细胞表面T细胞受体的聚集, 从而抑制CD8⁺ T细胞的抗肿瘤作用^[28]。相反的, 抑制TIME中的ARG表达水平、抑制多胺代谢、增加免疫细胞中精氨酸浓度, 可以增强抗肿瘤免疫, 有效抑制肿瘤生长。但近期研究却发现, 多胺能够显著提高肿瘤细胞对铁死亡的敏感度, 促进肿瘤细胞铁死亡进程^[29]。这种效应依赖于多胺氧化酶/精氨酸氧化酶介导的过氧化氢产生, 消除TIME中的过氧化氢会抑制多胺对肿瘤细胞的促铁死亡作用。这说明多胺在抑制免疫细胞功能的同时, 也参与了肿瘤细胞死亡的过程, 但其具体的作用机制仍需进一步研究。

精氨酸经NOS分解产生的NO在抗肿瘤免疫中具有双重效应: 低浓度NO促进肿瘤生长和侵袭; 高浓度NO则诱导肿瘤细胞凋亡以及铁死亡, 发挥抗肿瘤作用^[30]。因此, 刺激肿瘤内源性NO合成及外源性NO靶向输送一直是科研和临床治疗中积极探索的领域。近年来, 纳米药物递送系统为解决

这一挑战提供了新途径。通过NO驱动的纳米颗粒技术, 可将NO精确靶向输送至肿瘤部位, 并且增强肿瘤血管通透性, 从而显著提升药物的递送效率, 增强免疫细胞抗肿瘤功能^[31]。同时, NO也是多种癌症常见治疗方法的增强剂。在免疫检查点阻断疗法和嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)中, 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)通过NO依赖性的方式, 增加糖酵解通量并抑制线粒体功能, 在抗肿瘤作用中发挥关键作用^[32]。

4 精氨酸及其代谢物对TIME中免疫细胞的功能起重要调节作用

TIME中发挥抗肿瘤免疫的细胞主要包括T淋巴细胞、B淋巴细胞等适应性免疫细胞, 以及巨噬细胞、DC等髓系免疫细胞, 精氨酸通过调节TIME中免疫细胞的生长发育、增殖、迁移、分化和极化以及细胞因子的分泌, 参与调控抗肿瘤免疫。

4.1 对T淋巴细胞的影响

精氨酸及其代谢产物具有很强的免疫调节能力, 增加TIME中的精氨酸浓度可以促进肿瘤浸润T细胞的增殖, 增强抗肿瘤反应, 从而提高免疫疗法的疗效^[33]。精氨酸的作用机制之一是通过调控细胞周期蛋白, 推动T细胞的细胞周期进程, 促进T细胞生长发育^[34]。此外, T细胞还可以通过重组表达精氨酸合成酶来增加局部微环境中的精氨酸浓度, 进一步促进自身增殖^[35]。然而, 值得注意的是, 过高的精氨酸浓度可能会对T细胞的功能产生负面影响, 如通过抑制肌球蛋白调节CD4⁺ T细胞的骨架结构, 从而抑制T细胞的增殖和迁移能力^[36]。精氨酸通过胞膜转运蛋白进入胞内, 胞内精氨酸分解代谢依赖ARG和NOS。线粒体ARG是细胞中发现的主要ARG亚型, 其中线粒体ARG2在CD8⁺ T细胞的活化、效应功能和记忆形成方面发挥关键作用^[37]。CD8⁺记忆T细胞通过胞质中的精氨酸, 利用ARG和NOS清除有害的氨, 这一过程对于记忆细胞的成熟至关重要^[38]。此外, iNOS活性和NO含量在T细胞的极化过程中扮演着至关重要的角色, 内源性的iNOS活性对于Th17和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的极化过程尤为必要^[39]。这些发现强调了精氨酸代谢在调节T细胞功

能和免疫反应中的多面性。

精氨酸代谢的多胺产物可调节T细胞分化, 改变细胞功能。其中对亚精胺的研究较多, 其可通过完整的自噬机制促进CD4⁺ T细胞向Treg细胞分化^[40], 也可改善部分与肥胖和年龄相关疾病的病理^[41]。此外, Th17的致病性与多胺代谢密切相关, 多胺相关酶在Th17细胞中高表达, 在Treg细胞中受抑制, 而多胺代谢会抑制Th17细胞因子, 促进Foxp3(forkhead box protein 3)的表达^[42]。可见, 精氨酸及其代谢产物对T细胞的活化、分化和增殖具有调节作用, 但详细的作用机制还需进一步研究。

4.2 对B淋巴细胞的影响

精氨酸在体液免疫中至关重要, 精氨酸缺乏会导致B细胞数量减少、增殖和发育受阻。研究发现, iNOS是免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)型浆细胞在稳态和感染期间所必需的先天免疫效应分子, 其产物NO在不同细胞亚群中具有抗凋亡作用^[43]。适量补充精氨酸可增加肠道IgA型浆细胞的数量, 并促进分泌型IgA的分泌^[44]。此外, 若将IgG1中密码子396处的甘氨酸替换为精氨酸会特异性加重自身抗体的产生^[45]。

值得注意的是, 在人前体B淋巴细胞急性白血病(precursor B acute lymphoblastic leukemia, pre B-ALL)细胞系中, ARG造成的精氨酸耗竭能够诱导细胞凋亡, 但在正常血液B淋巴细胞中, ARG并未显示出诱导细胞死亡的能力, 表明ARG具有选择性地针对恶性B细胞亚群的潜力^[46]。此外, 补充精氨酸能够有效增强B-ALL细胞对常用化疗药物(L-天冬酰胺酶和柔红霉素)的敏感性, 这进一步证实了精氨酸及其代谢相关酶ARG在B-ALL治疗中的潜在价值^[47]。作为精氨酸代谢过程中的一个关键代谢物, 瓜氨酸在B细胞分化中扮演着重要角色。研究指出, 补充瓜氨酸能够逆转由精氨酸缺乏引起的免疫抑制, 减少免疫抑制性浆细胞亚群的数量, 改善脓毒症状态下的免疫抑制状态, 并降低继发感染的风险, 这为脓毒症患者带来了新的生存希望^[48]。

精氨酸代谢产生的多胺在体液免疫中意义重大。其中, 亚精胺通过调节自噬的翻译控制, 显示出其独特的抗衰老特性, 能够逆转B细胞衰老过

程^[49]；另一方面，高浓度的腐胺能够抑制生发中心B细胞的分化，并增加B细胞中活性氧的产生^[50]。此外，血中多胺的水平也被用作评估CAR-T治疗大B细胞淋巴瘤疗效的预后指标^[51]。这些发现为临床治疗提供了新的治疗靶点和策略，可能有助于开发更有效的治疗方案。

4.3 对巨噬细胞的影响

精氨酸代谢与巨噬细胞的发育和极化高度相关。早在1987年，就有研究者发现，L-精氨酸脱亚胺酶的活性与活化巨噬细胞的细胞毒性效应有关，精氨酸的代谢产物会影响巨噬细胞的抑菌作用^[52]。经典途径(M1)和替代途径(M2)激活的巨噬细胞源于iNOS/ARG1代谢平衡。其中，能够产生NO和诱导Th1/CD4⁺ T细胞反应的iNOS是M1型巨噬细胞标志酶，能够产生鸟氨酸和诱导Th2反应的ARG1是M2型巨噬细胞的标志酶^[53]。精氨酸是巨噬细胞必需的营养素，其多种代谢产物在巨噬细胞中发挥重要作用。其中，巨噬细胞依赖NO介导宿主半数防御反应；肌酸通过促进白介素-4(interleukin-4, IL-4)和抑制IFN- γ 重编程巨噬细胞极化，促进IL-4-信号传导及转录激活蛋白6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)途径激活的ARG1表达，通过抑制IFN- γ -JAK(Janus kinase)-STAT1转录因子信号传导来抑制iNOS的诱导^[54,55]。此外，精氨酸的另一种代谢物鸟氨酸，可通过激活自噬效应和自噬溶酶体体积参与机体防御机制^[56]。值得注意的是，研究发现，肥胖患者的脂质代谢异常与机体巨噬细胞中精氨酸代谢异常存在一定关联，适量补充精氨酸，可帮助肝脏脂代谢恢复平衡，并促进巨噬细胞向抗炎表型极化，有效减轻脂肪细胞炎症水平^[57]。

M2型巨噬细胞是TIME中最丰富的髓系细胞群，也是肿瘤患者中ARG1的主要来源^[58]。M2型巨噬细胞通过ARG1降解精氨酸以抑制其抗肿瘤反应，精氨酸代谢产物鸟氨酸和腐胺促进肿瘤细胞增殖，从而促进肿瘤的生长和侵袭。已有研究表明，抑制或阻断多胺产生及摄取有良好的抗肿瘤效果，并在抑制肿瘤转移方面有卓越效果，但多胺中的亚精胺在癌症中却展现出相反的保护效果。这些发现为临床中限制肿瘤细胞转移及肿瘤治疗提供了新思路^[59,60]。

4.4 对DC的影响

DC是连接机体天然免疫和适应性免疫的桥梁，也是目前认为的最强抗原呈递细胞。精氨酸代谢相关酶ARG和NOS可调节DC的免疫功能。DC中的ARG1活性是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)诱导吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)必需的，ARG1分解精氨酸产生的多胺通过促进IDO1的磷酸化迫使DC向免疫抑制表型发展，ARG1与色氨酸代谢关键酶IDO1之间的联系表明DC中存在色氨酸与精氨酸代谢串扰^[61]。精氨酸代谢产物亚精胺赋予DC IDO1依赖性免疫抑制特性，腐胺则是DC中Src(肉瘤病毒蛋白，非受体酪氨酸激酶)和Fyn(蛋白酪氨酸激酶致癌基因家族的成员)等酪氨酸激酶的有效激活剂^[62]。广泛表达在免疫细胞表面的微小RNA-155(microRNA-155, miR-155)是可控多个信号通路的多功能RNA，也是DC成熟所必需的。Dunand-Sauthier等^[63]发现，在小鼠不同活化的DC亚群中，ARG2是miR-155的靶标，且在活化的DC中miR-155抑制ARG2的表达，这种抑制作用是DC诱导T细胞启动的先决条件。

DC独特的免疫抑制作用离不开精氨酸代谢。DC可增强TGF- β 刺激的髓源抑制性细胞的抑制活性，而精氨酸通过上调DC中ARG1和IDO1的表达可以进一步加强TGF- β 触发的免疫抑制程序^[64]。此外，DC中ARG2介导的ARG耗竭部分抑制了肿瘤坏死因子 α 的表达，为DC中精氨酸耗竭，从而防止有害T细胞反应提供了理论支持^[65]。高碱性的多胺可通过调节TIME中的酸碱度，增强肿瘤内的免疫抑制作用；相反，抑制多胺能够维持TIME的酸性环境，阻断免疫抑制作用，提高免疫功能正常的肿瘤患者的存活率^[66]。

5 结语与展望

精氨酸作为条件性必需氨基酸，通过生成NO等代谢物参与体内能量代谢，并在肿瘤免疫中发挥重要作用。在TIME中，肿瘤细胞与免疫细胞竞争性摄取精氨酸，并且肿瘤细胞对精氨酸的摄取能力远远高于免疫细胞，导致免疫细胞精氨酸耗竭，从而造成肿瘤细胞免疫逃逸。ARG/NOS代谢失调是导致TIME紊乱的重要原因之一。肿瘤细胞

中的ARG代谢产物多胺可直接作用于肿瘤细胞, 促进肿瘤细胞死亡, 也可作用于CD8⁺ T细胞等免疫细胞, 抑制其抗肿瘤免疫功能; NOS代谢产物NO在抗肿瘤免疫中具有双重效应, 浓度升高时能够诱导肿瘤细胞死亡, 也是免疫检查点阻断疗法等临床治疗肿瘤常用方法的增强剂。精氨酸代谢在免疫细胞的增殖、活化、分化和功能中扮演着核心角色。在这一过程中, ARG和NOS及其代谢产物在不同免疫细胞类型中展现出多样化的作用。精氨酸代谢与其他氨基酸代谢途径相互交织, 协同促进抗肿瘤免疫反应。除此之外, 精氨酸代谢直接对肿瘤细胞的生长和侵袭能力产生影响, 进一步凸显了其在肿瘤生物学中的多面性。

总而言之, 精氨酸及其代谢物在抗肿瘤免疫中的潜力无疑是巨大的。鉴于精氨酸独特的肠肾轴合成方式, 临床治疗中采用口服精氨酸时需要考虑内脏首过代谢对其生物利用度的影响。瓜氨酸作为精氨酸的前体物质, 在代谢过程中表现出较低的内脏首过代谢和较高的肾脏重吸收率, 这可能意味着其在抗肿瘤治疗中具有潜在的优越性, 但这一点仍需通过进一步的科学研究来验证。NO作为一种重要的抗肿瘤治疗增效剂, 在临床上的应用价值已被广泛认可, 然而, 化学合成NO的全身性毒性问题尚未完全解决。相较于补充气态NO, 补充内源性NO的合成前体精氨酸, 在剂量控制、靶向作用、长期适用性和代谢安全性方面均具有明显优势。并且, 补充精氨酸及其代谢物在肿瘤治疗中同样展现出了与NO相似的协同治疗作用, 这为未来的临床应用提供了新的研究方向。

作者贡献声明:

尚佳文: 设计论文框架, 起草论文, 论文修改, 资料查询, 绘制示意图;

张露文: 数据收集, 分析数据;

郑婷婷: 拟定写作思路, 论文修改;

黄功华: 拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Wang R, Li K, Sun L, et al. L-arginine/nitric oxide regulates skeletal muscle development via muscle fibre-specific nitric oxide/mTOR pathway in chickens. *Anim Nutr*, 2022, 10: 68-85
- [2] Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, et al. L-arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 89
- [3] López-Sánchez LM, Aranda E, Rodríguez-Ariza A. Nitric oxide and tumor metabolic reprogramming. *Biochem Pharmacol*, 2020, 176: 113769
- [4] Han C, Yu Q, Jiang J, et al. Bioenzyme-responsive L-arginine-based carbon dots: the replenishment of nitric oxide for nonpharmaceutical therapy. *Biomater Sci*, 2021, 9(22): 7432-7443
- [5] 李玖炎, 雷连成, 黄晶. 精氨酸代谢对肿瘤生长及肿瘤免疫的影响. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(5): 999-1009
- [6] De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in sepsis: a bench-to-bedside review. *Nutrients*, 2020, 12(2): 395
- [7] Paudel S, Wu G, Wang X. Amino acids in cell signaling: regulation and function. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1332: 17-33
- [8] Zou S, Wang X, Liu P, et al. Arginine metabolism and deprivation in cancer therapy. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109210
- [9] Hsu CN, Tain YL. Impact of arginine nutrition and metabolism during pregnancy on offspring outcomes. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1452
- [10] Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, et al. Endogenous flux of nitric oxide: citrulline is preferred to arginine. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(3): e13572
- [11] Coradduzza D, Solinas T, Azara E, et al. Plasma polyamine biomarker panels: agmatine in support of prostate cancer diagnosis. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 514
- [12] Fan J, Feng Z, Chen N. Spermidine as a target for cancer therapy. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104943
- [13] Holbert CE, Cullen MT, Casero RA Jr, et al. Polyamines in cancer: integrating organismal metabolism and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(8): 467-480
- [14] Szlas A, Kurek JM, Krejpcio Z. The potential of L-arginine in prevention and treatment of disturbed carbohydrate and lipid metabolism-a review. *Nutrients*, 2022, 14(5): 961
- [15] Xue Q, Yan Y, Zhang R, et al. Regulation of iNOS on immune cells and its role in diseases. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3805
- [16] Egri SB, Ouch C, Chou HT, et al. Cryo-EM structures of the human GATOR1-Rag-Ragulator complex reveal a spatial-constraint regulated GAP mechanism. *Mol Cell*, 2022, 82(10): 1836-1849.e5
- [17] Valenstein ML, Rogala KB, Lalgudi PV, et al. Structure of the nutrient-sensing hub GATOR2. *Nature*, 2022, 607

- (7919): 610-616
- [18] 向鹏程, 屈少华, 韩俊毅. 精氨酸代谢酶ASS1/CAT1与结肠癌相关性研究. *同济大学学报(医学版)*, 2022, 43(1): 95-99
- [19] Yu Z, Yang Z, Ren G, et al. GATOR2 complex-mediated amino acid signaling regulates brain myelination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(3): e2110917119
- [20] Hu X, Guo F. Amino acid sensing in metabolic homeostasis and health. *Endocrine Rev*, 2021, 42(1): 56-76
- [21] Peng W, Jewell JL. Amino acid sensing: architecture of mTORC1 on the lysosome surface. *Curr Biol*, 2020, 30(2): R89-R91
- [22] Wang D, Wan X, Du X, et al. Insights into the interaction of lysosomal amino acid transporters SLC38A9 and SLC36A1 involved in mTORC1 signaling in C2C12 cells. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1314
- [23] Gottfried S, Koloamatangi SMBMJ, Daube C, et al. A genetic approach to identify amino acids in Gcn1 required for Gcn2 activation. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277648
- [24] Ge MK, Zhang C, Zhang N, et al. The tRNA-GCN2-FBXO22-axis-mediated mTOR ubiquitination senses amino acid insufficiency. *Cell Metab*, 2023, 35(12): 2216-2230.e8
- [25] Niu F, Yu Y, Li Z, et al. Arginase: an emerging and promising therapeutic target for cancer treatment. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112840
- [26] Mossmann D, Müller C, Park S, et al. Arginine reprograms metabolism in liver cancer via RBM39. *Cell*, 2023, 186(23): 5068-5083.e23
- [27] Zhang E, Ding C, Li S, et al. Polyamine metabolism patterns characterized tumor microenvironment, prognosis, and response to immunotherapy in colorectal cancer. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 96
- [28] Hibino S, Eto S, Hangai S, et al. Tumor cell-derived spermidine is an oncometabolite that suppresses TCR clustering for intratumoral CD8⁺ T cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(24): e2305245120
- [29] Bi G, Liang J, Bian Y, et al. Polyamine-mediated ferroptosis amplification acts as a targetable vulnerability in cancer. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2461
- [30] Wang H, Wang L, Xie Z, et al. Nitric oxide (NO) and NO synthases (NOS)-based targeted therapy for colon cancer. *Cancers*, 2020, 12(7): 1881
- [31] Gao D, Asghar S, Hu R, et al. Recent advances in diverse nanosystems for nitric oxide delivery in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1498-1521
- [32] Chattopadhyay A, Jagdish S, Karhale AK, et al. IFN- γ lowers tumor growth by increasing glycolysis and lactate production in a nitric oxide-dependent manner: implications for cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282653
- [33] Canale FP, Basso C, Antonini G, et al. Metabolic modulation of tumours with engineered bacteria for immunotherapy. *Nature*, 2021, 598(7882): 662-666
- [34] Almeida L, Dhillon-LaBrooy A, Carriche G, et al. CD4⁺ T-cell differentiation and function: unifying glycolysis, fatty acid oxidation, polyamines NAD mitochondria. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1): 16-32
- [35] Fultang L, Booth S, Yogeov O, et al. Metabolic engineering against the arginine microenvironment enhances CAR-T cell proliferation and therapeutic activity. *Blood*, 2020, 136(10): 1155-1160
- [36] Nitz K, Lacy M, Bianchini M, et al. The amino acid homoarginine inhibits atherogenesis by modulating T-cell function. *Circ Res*, 2022, 131(8): 701-712
- [37] Martí i Líndez AA, Dunand-Sauthier I, Conti M, et al. Mitochondrial arginase-2 is a cell-autonomous regulator of CD8⁺ T cell function and antitumor efficacy. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e132975
- [38] Tang K, Zhang H, Deng J, et al. Ammonia detoxification promotes CD8⁺ T cell memory development by urea and citrulline cycles. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 162-173
- [39] Navasardyan I, Bonavida B. Regulation of T cells in cancer by nitric oxide. *Cells*, 2021, 10(10): 2655
- [40] Carriche GM, Almeida L, Stüve P, et al. Regulating T-cell differentiation through the polyamine spermidine. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1): 335-348.e11
- [41] Ramos-Molina B, Queipo-Ortuño MI, Lambertos A, et al. Dietary and gut microbiota polyamines in obesity- and age-related diseases. *Front Nutr*, 2019, 6: 24
- [42] Wagner A, Wang C, Fessler J, et al. Metabolic modeling of single Th17 cells reveals regulators of autoimmunity. *Cell*, 2021, 184(16): 4168-4185.e21
- [43] Gommerman JL, Rojas OL, Fritz JH. Re-thinking the functions of IgA⁺ plasma cells. *Gut Microbes*, 2014, 5(5): 652-662
- [44] Wu M, Xiao H, Shao F, et al. Arginine accelerates intestinal health through cytokines and intestinal microbiota. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106029
- [45] Chen X, Sun X, Yang W, et al. An autoimmune disease variant of IgG1 modulates B cell activation and differentiation. *Science*, 2018, 362(6415): 700-705
- [46] Métayer LE, Brown RD, Carlebur S, et al. Mechanisms of cell death induced by arginase and asparaginase in precursor B-cell lymphoblasts. *Apoptosis*, 2019, 24(1-2): 145-156
- [47] Wang W, Yu L, Li Z, et al. Dysregulated arginine metabolism in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children: a metabolomic study. *BMC Pediatr*, 2024, 24: 540

- [48] Gauthier J, Grégoire M, Reizine F, et al. Citrulline enteral administration markedly reduces immunosuppressive extrafollicular plasma cell differentiation in a preclinical model of sepsis. *Eur J Immunol*, 2023, 53(3): e2250154
- [49] Metur SP, Klionsky DJ. The curious case of polyamines: spermidine drives reversal of B cell senescence. *Autophagy*, 2020, 16(3): 389-390
- [50] Wei X, Shi S, Lu Z, et al. Elevated enteric putrescine suppresses differentiation of intestinal germinal center B cells. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111544
- [51] Fahrman JF, Saini NY, Chia-Chi C, et al. A polyamine-centric, blood-based metabolite panel predictive of poor response to CAR-T cell therapy in large B cell lymphoma. *Cell Rep Med*, 2022, 3(11): 100720
- [52] Kieler M, Hofmann M, Schabbauer G. More than just protein building blocks: how amino acids and related metabolic pathways fuel macrophage polarization. *FEBS J*, 2021, 288(12): 3694-3714
- [53] Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. classically and M2(LPS-) vs. alternatively activated macrophages. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084
- [54] Ji L, Zhao X, Zhang B, et al. Slc6a8-mediated creatine uptake and accumulation reprogram macrophage polarization via regulating cytokine responses. *Immunity*, 2019, 51(2): 272-284.e7
- [55] McKell MC, Crowther RR, Schmidt SM, et al. Promotion of anti-tuberculosis macrophage activity by L-arginine in the absence of nitric oxide. *Front Immunol*, 2021, 12: 653571
- [56] Kim JK, Park EJ, Jo EK. Itaconate, arginine, and gamma-aminobutyric acid: a host metabolite triad protective against mycobacterial infection. *Front Immunol*, 2022, 13: 832015
- [57] Chen YL, Lin MT, Wang WH, et al. Intravenous arginine administration attenuates the inflammatory response and improves metabolic profiles in diet-induced obese mice after sleeve gastrectomy. *Metabolites*, 2022, 12(2): 153
- [58] Park JV, Chandra R, Cai L, et al. Tumor cells modulate macrophage phenotype in a novel *in vitro* co-culture model of the NSCLC tumor microenvironment. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(10): 1178-1191
- [59] Zhu G, Xie Y, Wang J, et al. Multifunctional copper-phenolic nanopills achieve comprehensive polyamines depletion to provoke enhanced pyroptosis and cuproptosis for cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2024, 36(45): e2409066
- [60] Gobert AP, Latour YL, Asim M, et al. Protective role of spermidine in colitis and colon carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2022, 162(7): 2138-2143
- [61] Yang L, Chu Z, Liu M, et al. Amino acid metabolism in immune cells: essential regulators of the effector functions, and promising opportunities to enhance cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 59
- [62] Mondanelli G, Bianchi R, Pallotta MT, et al. A relay pathway between arginine and tryptophan metabolism confers immunosuppressive properties on dendritic cells. *Immunity*, 2017, 46(2): 233-244
- [63] Dunand-Sauthier I, Irla M, Carnesecchi S, et al. Repression of arginase-2 expression in dendritic cells by microRNA-155 is critical for promoting T cell proliferation. *J Immunol*, 2014, 193(4): 1690-1700
- [64] Correale J. Immunosuppressive amino-acid catabolizing enzymes in multiple sclerosis. *Front Immunol*, 2020, 11: 600428
- [65] McGovern N, Shin A, Low G, et al. Human fetal dendritic cells promote prenatal T-cell immune suppression through arginase-2. *Nature*, 2017, 546(7660): 662-666
- [66] Miska J, Rashidi A, Lee-Chang C, et al. Polyamines drive myeloid cell survival by buffering intracellular pH to promote immunosuppression in glioblastoma. *Sci Adv*, 2021, 7(8): eabc8929