

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241226

氨基酸代谢重编程对肝细胞癌免疫微环境的影响

刘晓丽¹, 谭钦文¹, 徐 健¹, 陈焕灵¹, 余 洁¹, 卢 露¹, 戴明侃¹, 黄晶晶^{2a}, 黄鸿娜^{2b}, 毛德文^{2c}

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530200

2 广西中医药大学第一附属医院 a. 脾胃肝病科, b. 中内教研室, c. 肝病科, 南宁 530023

通信作者: 黄晶晶, 55869563@qq.com (ORCID: 0000-0002-4936-0838)

摘要: 肿瘤免疫微环境是由肿瘤免疫细胞及其分泌的细胞因子构成的肿瘤局部外环境, 对肿瘤的发生和发展具有一定调控作用。在肝细胞癌的治疗中, 氨基酸代谢及其对增殖细胞代谢的重编程日益受到关注, 显示出在调控肿瘤免疫微环境中的潜力。尽管氨基酸代谢重编程被视为治疗肿瘤的新途径, 但其在调控肝细胞癌中肿瘤免疫的具体机制尚未明确。本文深入探讨了氨基酸代谢在肝细胞癌肿瘤免疫微环境中的作用机制及其临床应用前景, 旨在为肝癌的免疫治疗研究提供新的思路。

关键词: 癌, 肝细胞; 肿瘤微环境; 氨基酸类; 代谢; 免疫调节

基金项目: 国家自然科学基金(82460957); 广西自然科学基金(2024GXNSFDA010005, 2022GXNSFAA035460, 2022GXNSFBA035485); 广西中医药大学引进博士科研启动基金项目(2022BS026); 广西研究生教育创新计划(YCSW2023395)

Effect of amino acid metabolic reprogramming on immune microenvironment of hepatocellular carcinoma

LIU Xiaoli¹, TAN Qinwen¹, XU Jian¹, CHEN Huanling¹, YU Jie¹, LU Lu¹, DAI Mingkan¹, HUANG Jingjing^{2a}, HUANG Hongna^{2b}, MAO Dewen^{2c}. (1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. a. Department of Spleen, Stomach and Hepatology, b. Department of Traditional Chinese Internal Medicine, c. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Corresponding author: HUANG Jingjing, 55869563@qq.com (ORCID: 0000-0002-4936-0838)

Abstract: Tumor immune microenvironment is a local external tumor environment composed of tumor immune cells and the cytokines secreted by these cells, and it plays a regulatory role in the development and progression of tumors. In the treatment of hepatocellular carcinoma, amino acid metabolism and its reprogramming of proliferating cell metabolism have attracted more and more attention, showing potential in regulating the tumor immune microenvironment. Although amino acid metabolic reprogramming is regarded as a novel approach for tumor therapy, its specific mechanism remains unclear in the regulation of tumor immunity in hepatocellular carcinoma. This article discusses the mechanism of action of amino acid metabolism in the tumor immune microenvironment of hepatocellular carcinoma and its application prospect in clinical practice, in order to provide new ideas for immunotherapy for liver cancer.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Tumor Microenvironment; Amino Acids; Metabolism; Immunomodulation

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82460957); Guangxi Natural Science Foundation (2024GXNSFDA010005, 2022GXNSFAA035460, 2022GXNSFBA035485); Project of Introducing Doctoral Scientific Research Start-up Fund of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine (2022BS026); Guangxi Postgraduate Education Innovation Programme (YCSW2023395)

原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其中肝细胞癌(HCC)的发病率近年来不断上升,逐渐成为东亚及西方国家的主要癌症死亡原因^[1]。HCC发病机制复杂且危险因素多,2023年,世界卫生组织估计到2040年全球肝癌新确诊病例和死亡人数可能增加55%^[2]。《健康中国行动——癌症防治行动实施方案(2023—2030年)》^[3]提出了到2030年我国总体癌症5年生存率达到46.6%的主要目标,在当前治疗手段各有局限的背景下,亟待深入探索更安全有效的HCC治疗新方案。

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的内部环境,肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)是肿瘤微环境的重要组成部分之一。为了适应缺氧和营养缺乏的TIME,肿瘤细胞重新编程营养获取,以满足肿瘤细胞的生物能量、生物合成和氧化还原需求,这种现象被称为代谢重编程,是癌症的重要标志^[4]。肝脏是氨基酸代谢的重要器官,氨基酸代谢重编程对TIME的影响在HCC发生发展过程中尤为关键^[5],但代谢重编程介导的微环境免疫抑制一直是导致免疫逃逸和提高限制性免疫治疗效果的瓶颈。关于氨基酸代谢重编程与HCC TIME的关系及临床应用尚未见系统深入探讨,因此,本文着眼于谷氨酰胺(glutamine, Gln)、支链氨基酸、精氨酸、色氨酸(tryptophan, Trp)、蛋氨酸(methionine, Met)等5种常见氨基酸参与的氨基酸代谢重编程在HCC免疫微环境中的作用机制及临床应用进行阐述,以期对相关研究提供更多新思路。

1 HCC免疫微环境

1889年,英国学者Paget^[6]提出癌症转移的“种子和土壤”理论,“种子”(癌细胞)的生长需要合适的“土壤”(免疫微环境),两者之间的相互作用是肿瘤器官特异性转移的决定因素^[7]。

目前,许多免疫细胞被发现在HCC TIME内的肿瘤生长过程中聚集,是HCC进展的关键参与者,这些免疫细胞的募集和功能受到TIME的深刻影响,而TIME中的代谢物,包括葡萄糖、Gln、游离脂肪酸和其他代谢物,能够调节巨噬细胞、中性粒细胞和调节性T淋巴细胞(Treg)等免疫细胞的代谢、表型,以及影响其抗/促肿瘤功能^[8]。即TIME是肿瘤细胞和免疫细胞之间相互作用的基础,与HCC进展密切相关,并明显影响免疫治疗结果。

2 氨基酸代谢重编程与HCC免疫微环境的关系

自从Warburg效应被发现以来,癌细胞的新陈代谢

与包括HCC在内的多种肿瘤患病率密切相关已逐渐被认可^[8]。氨基酸是肿瘤细胞的主要碳源,肝脏可有效协调氨基酸代谢与全身氨基酸暴露^[9]。癌细胞与正常细胞在氨基酸需求上的差异,激发了对氨基酸耗竭策略的研究,这一策略已迅速转化为临床上的新应用^[10]。在HCC中,氨基酸代谢可满足肿瘤细胞及TIME中免疫细胞的高代谢需求,许多氨基酸酶在肿瘤微环境中被描述为免疫抑制,靶向氨基酸代谢或许是抑制肝癌发生发展的有效治疗方法。

代谢重编程已被公认为肿瘤细胞代谢新靶点,其在肿瘤细胞中动态变化,且取决于肿瘤类型与微环境,涉及多种代谢途径,在几乎所有的肿瘤发生发展过程中被广泛观察到,因此,氨基酸代谢重编程已成为当前癌症治疗研究的重点之一^[4]。氨基酸代谢重编程是指在肿瘤的发生发展过程中,癌细胞内氨基酸的摄取速率、氨基酸的代谢途径、代谢产物或代谢关键酶出现异常的现象,其可以启动和促进肿瘤发生及存活,在调节抗肿瘤免疫反应方面也具有广泛的意义^[10-11]。在HCC的免疫微环境中,氨基酸代谢重编程主要通过代谢关键酶和转运蛋白、代谢产物或代谢途径对肿瘤细胞氨基酸代谢过程进行调节,其中谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)、精氨酸酶1(arginase 1, ARG1)、2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)和吲哚胺-(2,3)-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)等关键代谢酶的异常表达和活性改变,重塑HCC免疫微环境中的氨基酸代谢模式,影响肿瘤的发生发展、免疫细胞的功能状态^[12]。深入探究HCC中氨基酸和免疫细胞之间代谢相互作用的潜在机制,将为调控HCC微环境和释放抗肿瘤免疫反应提供新的方向。

2.1 Gln代谢重编程 Gln是体内最丰富的氨基酸,对于快速增殖的细胞如免疫细胞和癌细胞至关重要,其参与多种生物学过程,包括能量产生、大分子合成和信号传导,尤其在TIME的缺氧环境中,为细胞提供必需的能量^[13]。HCC对Gln具有代谢依赖性,使其成为治疗HCC的一个潜在靶点^[14]。

Gln通过特定的转运蛋白如溶质载体1A5(solute carrier family 1 member 5, SLC1A5)、L型氨基酸转运蛋白及SLC7A11进入细胞内部。在GLS和谷氨酸脱氢酶等酶的作用下转化为半胱氨酸和谷氨酸,并在线粒体中被进一步转化形成 α -酮戊二酸,参与三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环,为肿瘤提供能量和生物合成前体。在HCC中,与Gln代谢相关的酶和转运蛋白的高表达及活

性增强,推动了TCA循环,促进了癌细胞对Gln的摄取和转化为谷胱甘肽(glutathione, GSH);GSH作为一种抗氧化剂,保护癌细胞免受活性氧损伤,抑制了HCC中的氧化应激。此外,改善Gln摄取还可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,增强细胞的抗氧化能力。谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)与Wnt/ β -catenin通路激活相关,且GS过表达与HCC患者中程序性死亡受体1的低表达显著相关;谷氨酸脱氢酶和GLS1可促进TCA循环,促使生成更多GSH,防止癌细胞的氧化损伤;GLS1与HCC预后的密切关系可能源于其促进增殖的蛋白激酶B(即Akt)/糖原合成酶激酶-3 β /细胞周期蛋白D1以及活性氧/Wnt/ β -catenin信号通路的激活^[15]。在HCC组织中高度表达的SLC1A5以钠依赖性方式转运Gln,参与调节T淋巴细胞的自我更新,并与HCC中包括肿瘤浸润B淋巴细胞、CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞在内的免疫细胞浸润程度具有中至强度相关性;其他转运蛋白,如Gln转运蛋白SLC38A1、丙酮酸转运蛋白线粒体丙酮酸载体、七锚蛋白重复结构域蛋白Gankyrin等,也可促进TCA循环^[16]。Gln代谢物在巨噬细胞极化中发挥作用,既能促进M2样巨噬细胞活化,又能增强M1样巨噬细胞的促炎功能^[17]。研究^[18]表明,Gln通过激活mTOR通路的过程,可以维持效应T淋巴细胞(Teff细胞)线粒体代谢依赖性的ATP浓度,同时也能促进GSH的从头合成,进而影响T淋巴细胞的分化。综上所述,Gln代谢过程中的变化不仅影响癌细胞的能量获取和抗氧化能力,还调节免疫微环境,可能促进癌细胞的增殖、侵袭和转移。同时,这些变化使免疫细胞处于不利环境,降低其对肝癌细胞的识别和攻击能力,促进免疫逃逸。

靶向Gln代谢和抗肿瘤免疫不仅可以直接抑制肿瘤生长,还可以激活或增强免疫系统对肿瘤的攻击,为HCC治疗提供了新的思路和方法。其一,Gln代谢靶向治疗,包括Gln剥夺(Gln抗代谢物如L-DON/JHU-083)、相关酶抑制(CB-839)和转运蛋白抑制(GPNA、V-9302)等,可实现对Gln代谢的精准把控,有效抑制Gln的利用和相关代谢过程,进而削减肝癌细胞的能量供应与增殖能力;其二,采用联合治疗,结合Gln代谢靶向治疗与免疫治疗、化疗、分子靶向治疗等手段,发挥协同效应,增强抗肿瘤效果并提升预后;其三,通过调控如mTOR通路等Gln代谢相关信号通路,借助药物或其他方式进行干预,从而间接调控Gln代谢,抑制肝癌细胞生长;其四,

积极探索个体化治疗方案,依据患者具体的Gln代谢特点和病情状况,量身制订个性化的治疗策略,以此提高HCC治疗效果并改善预后情况^[19]。

2.2 支链氨基酸代谢重编程 支链氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,是人体必需的营养物质,约占必需氨基酸需求的40%,不仅参与组织蛋白的合成和表观遗传调控,还能被细胞排出并被其他组织细胞吸收。在多种恶性肿瘤,包括肝癌和胰腺癌中,支链氨基酸代谢异常活跃,对癌症的发展起着关键作用^[20]。

支链氨基酸代谢的异常重编程对HCC的发展具有双重影响。一方面,支链氨基酸代谢异常改变了癌细胞能量供应和生物合成,即低支链氨基酸分解代谢可致HCC进展,HCC中血浆和肿瘤组织中支链氨基酸水平升高、分解代谢降低,这使癌细胞更好地在免疫压力下存活并可能实现免疫逃逸;另一方面,支链氨基酸代谢产物 β -羟基- β -甲基丁酸酯,可能干扰免疫细胞功能,促使辅助性T淋巴细胞1(Th1)向Th2转换,抑制免疫细胞的活化、增殖和效应;同时,支链氨基酸分解代谢可以为谷氨酸等碱性骨架的合成提供一些前体,从而促进肿瘤细胞增殖^[21]。此外,支链氨基酸代谢相关酶的变化可能导致精氨酸耗竭,增加HCC细胞中GCN2(一般性调控阻遏蛋白激酶2)的磷酸化水平,从而激活细胞内信号通路(如mTOR通路和Akt信号通路)的改变,进而影响免疫相关基因的表达,使HCC细胞更不易被免疫系统识别和清除。支链氨基酸转氨酶(branched-chain amino acid aminotransferase, BCAT)和支链氨基酸分解代谢酶(branched chain ketoacid dehydrogenase, BCKDH)与HCC进展密切相关^[22]。BCAT通过增强支链氨基酸的降解,降低 α -酮戊二酸水平,激活低氧诱导因子-1,使HCC细胞在缺氧条件下存活;BCAT将支链氨基酸转化为支链氨基酸酮酸,后者可被BCKDH复合物进一步代谢,为HCC细胞提供额外的能量来源;BCAT催化的转氨反应导致谷氨酸形成和GSH合成,通过帮助癌细胞抗氧化,支持其存活和增殖。BCAT有2种亚型——BCAT1和BCAT2,在调控免疫反应和促进肿瘤发展中具有不同作用。BCAT1的抑制可减少巨噬细胞的促炎功能,而BCAT2的过表达则可能促进HCC细胞的存活。支链氨基酸代谢的变化还可能通过影响mTOR和Akt等信号通路,改变免疫相关基因的表达,使HCC细胞逃避免疫系统的识别和清除。此外,支链氨基酸代谢异常与mTOR通路的密切关系表明,氨基酸通过mTOR调节Treg功能和免疫耐受,影响B淋巴细胞分化和IgG及细胞因子的产生。

尽管支链氨基酸不能阻止疾病进展为HCC,但补充支链氨基酸可能有助于预防其病变,并增加顺铂抗癌的敏感性;调控相关酶如BCAT、BCKDH等的活性或表达,如高特异性的BCAT2抑制剂可影响支链氨基酸代谢,敲低BCAT2基因的表达可能诱导铁死亡,上述手段能够为特定癌症患者提供有效的治疗选项^[23]。因此,支链氨基酸代谢重编程不仅在HCC的发展中发挥重要作用,也可能成为未来HCC治疗的重要靶点。

2.3 精氨酸代谢重编程 精氨酸是一种半必需氨基酸,参与肿瘤细胞的蛋白质合成,在代谢和信号通路中具有多种生物学功能。精氨酸及其代谢产物精胺和亚精胺在HCC肿瘤组织中显著上调,且其抑制作用随着肿瘤生长而持续升高^[24]。

在HCC发展过程中,精氨酸的代谢重编程对免疫细胞功能产生直接影响,导致肿瘤细胞能够逃避免疫系统的攻击。精氨酸酶,如ARG1,在HCC中活性往往升高,大量消耗精氨酸,导致肿瘤微环境中精氨酸耗竭^[22]。这种耗竭限制了T淋巴细胞的增殖和功能,削弱了其免疫攻击能力;然而,补充精氨酸可以逆转T淋巴细胞的功能和增殖,显示出其在调节免疫反应中的潜力^[25]。L-精氨酸耗竭还可能诱导髓源性抑制细胞减弱Teff细胞的抗肿瘤反应,并降低自然杀伤细胞的活性,进一步减弱对HCC细胞的杀伤能力^[26]。在TIME中,通过抑制诱导型一氧化氮合酶和精氨酸酶,可以减少树突状细胞表面对T淋巴细胞活化至关重要的CD86/CD277配体,可有助于免疫系统的促炎功能^[27]。巨噬细胞在精氨酸代谢中也发挥双重作用。M1样巨噬细胞通过精氨酸代谢产生一氧化氮,从而抑制肿瘤发展;而M2样巨噬细胞通过ARG1消耗精氨酸,可限制精氨酸对其他抗肿瘤免疫细胞(如Teff细胞)的可及性,对肿瘤杀伤有负面影响^[25]。而肿瘤相关髓样细胞与HCC微环境中的肿瘤细胞形成代谢关系,提供精氨酸以帮助肿瘤细胞绕过精氨酸剥夺的影响,并通过在肿瘤微环境中产生高水平的ARG1来维持肿瘤生长,降低其他免疫细胞(如T淋巴细胞)的精氨酸可用性^[26]。这种代谢变化可能诱导免疫抑制性细胞聚集和活化,进一步阻碍免疫系统对HCC细胞的识别和清除,从而利于HCC细胞实现免疫逃逸。其次,精氨酸代谢产物,如多胺,可能直接干扰免疫细胞的活性和功能;促炎细胞因子IL-6、IL-8及肿瘤低氧环境和酸性环境下均可引起ARG1转录,从而影响免疫细胞^[22]。此外,精氨酸代谢的改变可能影响免疫相关信号通路如磷脂酰肌醇三激酶的传导,从深层次影响免疫细胞的应答和功能表现。这些发现揭示了精氨酸代谢在HCC免疫

逃逸中的复杂作用,并为开发新的治疗策略提供了方向。

目前,精氨酸剥夺已被证实是HCC的有效治疗策略,精氨酸脱亚胺酶已成为新的HCC靶向治疗药物,其有效性已在人体临床试验中得到证实。此外,通过靶向RBM39(RNA结合基序蛋白39)逆转HCC细胞中高精氨酸池触发致癌途径的方法,为HCC治疗提供了另一种潜在的治疗手段^[24, 28]。

2.4 Trp代谢重编程 Trp是一种与调节免疫耐受和抗肿瘤免疫反应密切相关的氨基酸,通过Trp缺乏和犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)途径分解代谢在包括HCC在内的许多类型癌症中发挥免疫抑制作用,Kyn作为一种可能的内源性配体,能够抑制芳基烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR),进而调节炎症和免疫^[29]。

Trp剥夺通过诱导AhR过表达和增加细胞Kyn摄取来增加对AhR通路的敏感性,调节与免疫逃逸相关的基因表达和细胞行为^[30]。研究^[31]显示,AhR可以抑制IDO和TDO介导的肿瘤进展,且与程序性死亡受体1阻断有协同作用。由此可知,免疫抑制Trp-Kyn-AhR通路产生Kyn等代谢产物,这些产物能在HCC中直接抑制T淋巴细胞的增殖和活化,削弱其对肝癌细胞的免疫攻击能力;高浓度的Kyn还可能诱导Treg的产生和增殖,增强免疫抑制作用;同时,Trp代谢的改变可能影响抗原提呈过程,使肝癌细胞的抗原不易被免疫系统识别,进而促进免疫逃逸。在代谢过程中,IDO1、TDO是Trp分解代谢中不可或缺的酶,可将Trp分解代谢成Kyn,其在晚期肝癌的表达与患者的预后密切相关。IDO在免疫细胞和肿瘤细胞表达,通过降解Trp,抑制T淋巴细胞增殖和骨髓中B淋巴细胞的发育,在自身免疫和抗炎反应中发挥作用。此外,与髓源性抑制细胞相关的IDO和IDO树突状细胞在调控Treg或调节性B淋巴细胞的分化中发挥重要的免疫抑制作用,有助于肝癌肿瘤血管生成^[32]。肿瘤相关巨噬细胞中的AhR激活可能取决于巨噬细胞内的Trp代谢,也可能需要乳酸菌将膳食中的Trp代谢为吡啶,以驱动肿瘤相关巨噬细胞获得免疫抑制表型^[33]。而TDO作为一种被广泛描述的肝酶,同样在HCC Trp代谢中参与免疫抑制。

目前,IDO1抑制剂吡啶莫德/依帕多司他(用于Kyn合成)正在被评估并批准用于靶向癌症代谢,以提高当前疗法的效果^[34]。有研究^[35]显示,TRPG(Trp代谢相关基因)的特征与不同的免疫浸润和治疗药物敏感性显著相关,为HCC患者的独立预后指标提供了新的视角。

2.5 Met代谢重编程 Met循环的改变以及相关的叶酸

和多胺循环在肝癌中发挥基本的致病作用,并与 HCC 预后较差明显相关^[36]。

Met 作为一种人体必需氨基酸,在体内的循环中受到关键酶 Met 腺苷转移酶 II α 和 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶活性的调控,这可能导致 Met 限制,影响组蛋白 H4K3 甲基化,进而减少 Th17 的扩增,降低 T 淋巴细胞介导的神经炎症和相关疾病^[37],肿瘤细胞在摄取 Met 方面优于 T 淋巴细胞,导致 CD8⁺T 淋巴细胞内 Met 和 S-腺苷甲硫氨酸水平下降,降低组蛋白 H3 离氨酸 79 的甲基化修饰和信号传导及转录激活蛋白 5 基因表达,减弱 T 淋巴细胞的免疫功能和抗肿瘤能力,使 HCC 细胞能够逃避免疫细胞的识别和攻击^[38]。Met 代谢异常还可能通过调控免疫相关基因的甲基化状态,影响免疫细胞功能和肝癌细胞的免疫相关分子表达。此外,代谢重编程过程中的代谢物,直接影响免疫细胞活性和功能;还可能影响肝癌细胞的能量代谢和氧化应激状态,间接作用于免疫逃逸过程。在 Met 的调控方面,T 淋巴细胞在抗原刺激后上调 Met 转运蛋白 SLC7A5 的表达,SLC7A5 因此被认为是 T 淋巴细胞活化过程中甲基生成的限速因素^[39]。同时,转运蛋白 SLC43A2 还参与肿瘤细胞中 Met 的摄取,使肿瘤细胞在有限的 Met 可用性方面优于 T 淋巴细胞,对 T 淋巴细胞的存活至关重要,Met 摄取的减少和 SLC43A2 的下调增加了 T 淋巴细胞凋亡^[40]。

目前,Met 代谢的治疗策略主要集中在 Met 的饮食

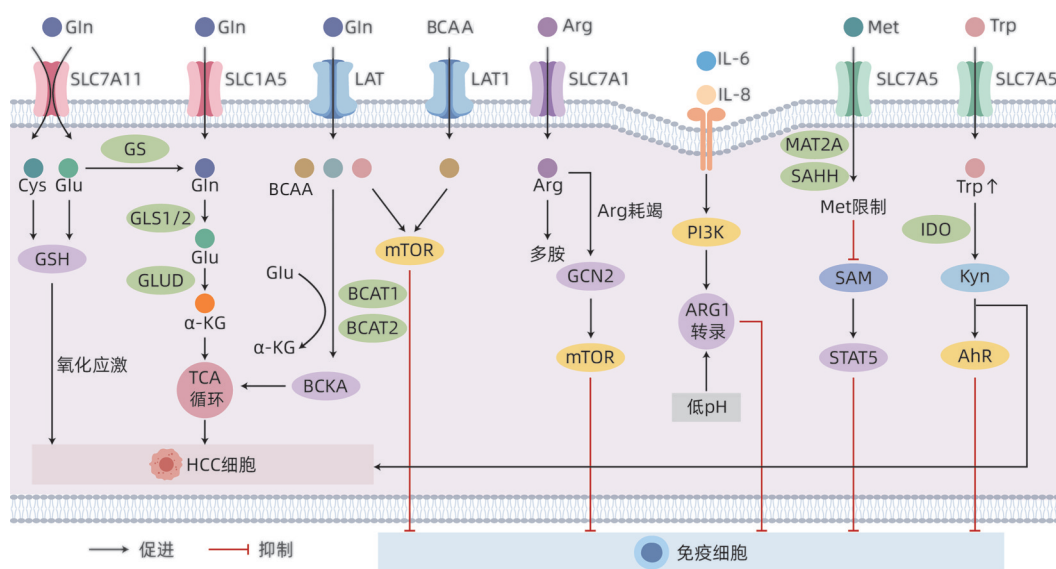
限制,肝细胞核因子 4 α 决定了 HCC 对 Met 限制的敏感性,可能抑制癌症生长并改善治疗效果。然而,近期研究^[41]也指出,膳食叶酸补充剂可能通过整合 Met 和叶酸介导的一碳代谢,促进二乙基亚硝胺/高脂饮食诱导的 HCC 小鼠模型中的肿瘤发展。

综上所述,总结氨基酸代谢重编程对 HCC 免疫微环境的影响机制见图 1。

3 氨基酸代谢重编程与 HCC 免疫微环境的临床应用

自 2007 年以来,HCC 一线治疗的方案不断丰富,但多数治疗方法只能有限地延长总生存期,患者的生活质量往往受到严重影响^[42]。深入理解 HCC 复杂的 TIME,对开发新的治疗策略十分必要,有助于增强基于免疫的疗法效果。

癌细胞对氨基酸的需求增加,通常导致其对氨基酸的外源来源的依赖或增加自身合成。这些代谢改变可以被治疗手段加以利用,以改善治疗结果并减少复发。目前,代谢调节在肿瘤治疗中的应用可分为药物治疗和营养干预两大类,主要聚焦于 3 种策略,即限制氨基酸摄入、酶耗竭和抑制代谢途径,并显示出一定的治疗效果^[43]。此外,将氨基酸代谢调节与其他治疗手段如免疫治疗、化疗、免疫调节剂等相结合,展现出越来越大的治疗优势。例如,GLS1 抑制剂 CB-839 与新型 Gln 转运蛋白抑制剂 V-9302 联合使用,在诱导 HCC 凋亡和抑制小



注: Cys, 半胱氨酸; GLUD, 谷氨酸脱氢酶; α -KG, α -酮戊二酸; BCAA, 支链氨基酸; LAT, L 型氨基酸转运蛋白; BCKA, 支链氨基酸酮酸; Arg, 精氨酸; PI3K, 磷脂酰肌醇三激酶; MAT2A, Met 腺苷转移酶 II α ; SAHH, S-腺苷同型半胱氨酸水解酶; SAM, S-腺苷甲硫氨酸; STAT5, 信号传导及转录激活蛋白 5。

图 1 氨基酸代谢重编程对 HCC 免疫微环境的影响

Figure 1 Effects of reprogramming amino acid metabolism on the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma

鼠HCC异种移植方面效果明显;同时,给予合适剂量的亮氨酸补充,可激活mTOR通路,进一步促进免疫细胞的活化和增殖;含有 β -羟基- β -甲基丁酸酯、L-精氨酸和L-Gln的口服营养补充剂可作为晚期HCC患者由索拉非尼引起的手足皮肤反应的有效预防性补充剂^[14]。

HCC通过调控氨基酸代谢重编程干预其TIME的相关研究已取得一定进展,进一步推广应用仍需更多的研究及评估,以确保安全性和有效性,为HCC患者提供更好的治疗选择。

4 小结与展望

综上所述,HCC对氨基酸具有代谢依赖性,氨基酸代谢重编程过程中代谢酶及转运蛋白通过影响TCA循环、支链氨基酸分解代谢、Met限制等调控体内氨基酸浓度,代谢产物、代谢途径、相关因子等也不可或缺,均可影响癌细胞的能量获取、抗氧化能力,促进癌细胞的增殖、侵袭和转移,还能使免疫细胞处于不利的环境条件,降低其对HCC细胞的识别和攻击能力,从而达成免疫逃逸。基于此,营养限制、酶耗竭和酶抑制氨基酸代谢的治疗方式在临床前和临床模型研究中已取得可喜进展,成为替代传统疗法的癌症治疗的可行策略。调节氨基酸代谢重编程作为干预HCC免疫微环境新的治疗途径之一,可增强免疫细胞对HCC细胞的攻击,且对正常细胞损伤较小,从而达到抑制肿瘤生长和转移的效果,是一种有效的非遗传毒性疗法,既可以用作单一疗法,也可以用于联合疗法。目前,靶向氨基酸代谢重编程的药物或营养干预尚未在临床上大范围应用,且相关联合疗法的研究亦较少,有待未来进一步探索,以期为肝癌患者提供更安全、更有效的治疗策略。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 黄晶晶负责对研究思路的设计;余洁、卢露、戴明侃负责查阅相关文献;陈焕灵、徐健、谭钦文负责资料归纳与分析;刘晓丽负责绘图及撰写论文;毛德文、黄鸿娜负责指导修改论文及最后定稿。

参考文献:

- [1] ZHENG YL, LI L, JIA YX, et al. LINC01554-mediated glucose metabolism reprogramming suppresses tumorigenicity in hepatocellular carcinoma via downregulating PKM2 expression and inhibiting Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Theranostics*, 2019, 9(3): 796-810. DOI: 10.7150/thno.28992.
- [2] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [3] Department of Medical Emergency, National Health Commission of the People's Republic of China. Healthy China action-implementation plan of cancer prevention action (2023-2030) [J]. *China Cancer*, 2023, 32(12): 887-890. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.12.A001. 中华人民共和国国家卫生健康委员会医疗应急司. 健康中国行动——癌症防治行动实施方案(2023—2030年)[J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(12): 887-890. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.12.A001.
- [4] NONG SQ, HAN XY, XIANG Y, et al. Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics[J]. *MedComm* (2020), 2023, 4(2): e218. DOI: 10.1002/mco.2.218.
- [5] FOGLIA B, BELTRÀ M, SUTTI S, et al. Metabolic reprogramming of HCC: A new microenvironment for immune responses[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7463. DOI: 10.3390/ijms24087463.
- [6] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8(2): 98-101.
- [7] ZHANG Q, LOU Y, BAI XL, et al. Immunometabolism: A novel perspective of liver cancer microenvironment and its influence on tumor progression[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(31): 3500-3512. DOI: 10.3748/wjg.v24.i31.3500.
- [8] KOTSARI M, DIMOPOULOU V, KOSKINAS J, et al. Immune system and hepatocellular carcinoma (HCC): New insights into HCC progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11471. DOI: 10.3390/ijms241411471.
- [9] PAULUSMA CC, LAMERS WH, BROER S, et al. Amino acid metabolism, transport and signalling in the liver revisited[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 201: 115074. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115074.
- [10] ZHENG Y, YAO YR, GE TX, et al. Amino acid metabolism reprogramming: Shedding new light on T cell anti-tumor immunity[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 291. DOI: 10.1186/s13046-023-02845-4.
- [11] ZHANG XH, ZHANG SY, LI L. Amino acid metabolic reprogramming in tumorigenesis and development[J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2023, 39(2): 174-188. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.06.1105. 张仙宏, 张思雨, 李乐. 氨基酸代谢重编程在肿瘤发生发展中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(2): 174-188. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.06.1105.
- [12] YANG F, HILAKIVI-CLARKE L, SHAHA A, et al. Metabolic reprogramming and its clinical implication for liver cancer[J]. *Hepatology*, 2023, 78(5): 1602-1624. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000005.
- [13] WANG YY, BAI CS, RUAN YX, et al. Coordinative metabolism of glutamine carbon and nitrogen in proliferating cancer cells under hypoxia[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 201. DOI: 10.1038/s41467-018-08033-9.
- [14] JIN HJ, WANG SY, ZAAL EA, et al. A powerful drug combination strategy targeting glutamine addiction for the treatment of human liver cancer[J]. *eLife*, 2020, 9: e56749. DOI: 10.7554/eLife.56749.
- [15] LIN J, RAO DN, ZHANG M, et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment of liver cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 6. DOI: 10.1186/s13045-024-01527-8.
- [16] TIAN LY, SMIT DJ, JÜCKER M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2652. DOI: 10.3390/ijms24032652.
- [17] MERLIN J, IVANOV S, DUMONT A, et al. Non-canonical glutamine transamination sustains efferoctocytosis by coupling redox buffering to oxidative phosphorylation[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(10): 1313-1326. DOI: 10.1038/s42255-021-00471-y.
- [18] MA GF, ZHANG ZL, LI P, et al. Reprogramming of glutamine metabolism and its impact on immune response in the tumor microenvironment[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 114. DOI: 10.1186/s12964-022-00909-0.
- [19] YE YY, YU BD, WANG H, et al. Glutamine metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1242059. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1242059.
- [20] PENG H, WANG YF, LUO WB. Multifaceted role of branched-chain amino acid metabolism in cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(44): 6747-6756. DOI: 10.1038/s41388-020-01480-z.

- [21] BONVINI A, ROGERO MM, COQUEIRO AY, et al. Effects of different branched-chain amino acids supplementation protocols on the inflammatory response of LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages [J]. *Amino Acids*, 2021, 53(4): 597-607. DOI: 10.1007/s00726-021-02940-w.
- [22] LING ZN, JIANG YF, RU JN, et al. Amino acid metabolism in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 345. DOI: 10.1038/s41392-023-01569-3.
- [23] HU GY, CUI Z, CHEN XY, et al. Suppressing mesenchymal stromal cell ferroptosis via targeting a metabolism-epigenetics axis corrects their poor retention and insufficient healing benefits in the injured liver milieu[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(13): e2206439. DOI: 10.1002/advs.202206439.
- [24] MOSSMANN D, MÜLLER C, PARK S, et al. Arginine reprograms metabolism in liver cancer via RBM39[J]. *Cell*, 2023, 186(23): 5068-5083. DOI: 10.1016/j.cell.2023.09.011.
- [25] LÍNDEZ AA MI, REITH W. Arginine-dependent immune responses [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(13): 5303-5324. DOI: 10.1007/s00018-021-03828-4.
- [26] SICA A, PORTA C, MORLACCHI S, et al. Origin and functions of tumor-associated myeloid cells (TAMCs) [J]. *Cancer Microenviron*, 2012, 5(2): 133-149. DOI: 10.1007/s12307-011-0091-6.
- [27] YANG LM, CHU ZL, LIU M, et al. Amino acid metabolism in immune cells: Essential regulators of the effector functions, and promising opportunities to enhance cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 59. DOI: 10.1186/s13045-023-01453-1.
- [28] MISSIAEN R, ANDERSON NM, KIM LC, et al. GCN2 inhibition sensitizes arginine-deprived hepatocellular carcinoma cells to senolytic treatment[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(8): 1151-1167. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.06.010.
- [29] TRÉZÉGUET V, FATROUNI H, MERCHED AJ. Immuno-metabolic modulation of liver oncogenesis by the tryptophan metabolism[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3469. DOI: 10.3390/cells10123469.
- [30] SOLVAY M, HOLFELDER P, KLAESSENS S, et al. Tryptophan depletion sensitizes the AHR pathway by increasing AHR expression and GCN2/LAT1-mediated kynurenine uptake, and potentiates induction of regulatory T lymphocytes[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e006728. DOI: 10.1136/jitc-2023-006728.
- [31] CAMPESATO LF, BUDHU S, TCHAIKA J, et al. Blockade of the AHR restricts a Treg-macrophage suppressive axis induced by L-Kynurenine[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4011. DOI: 10.1038/s41467-020-17750-z.
- [32] DEY S, MONDAL A, DUHADAWAY JB, et al. IDO1 signaling through GCN2 in a subpopulation of gr-1⁺ cells shifts the IFN γ /IL6 balance to promote neovascularization[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(5): 514-528. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0226.
- [33] HEZAVEH K, SHINDE RS, KLÖTGEN A, et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity[J]. *Immunity*, 2022, 55(2): 324-340. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.006.
- [34] GIRITHAR HN, STAATS PIRES A, AHN SB, et al. Involvement of the kynurenine pathway in breast cancer: Updates on clinical research and trials[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(2): 185-203. DOI: 10.1038/s41416-023-02245-7.
- [35] LONG G, WANG D, TANG JN, et al. Development of tryptophan metabolism patterns to predict prognosis and immunotherapeutic responses in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(15): 7593-7615. DOI: 10.18632/aging.204928.
- [36] PASCALE RM, PEITTA G, SIMILE MM, et al. Alterations of methionine metabolism as potential targets for the prevention and therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(6): 296. DOI: 10.3390/medicina55060296.
- [37] ROY DG, CHEN J, MAMANE V, et al. Methionine metabolism shapes T helper cell responses through regulation of epigenetic reprogramming[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 250-266. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.01.006.
- [38] HUNG MH, LEE JS, MA C, et al. Tumor methionine metabolism drives T-cell exhaustion in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1455. DOI: 10.1038/s41467-021-21804-1.
- [39] SINCLAIR LV, HOWDEN AJ, BRENES A, et al. Antigen receptor control of methionine metabolism in T cells[J]. *eLife*, 2019, 8: e44210. DOI: 10.7554/eLife.44210.
- [40] SAINI N, NAAZ A, METUR SP, et al. Methionine uptake via the SLC43A2 transporter is essential for regulatory T-cell survival[J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(12): e202201663. DOI: 10.26508/lsa.202201663.
- [41] LI JT, YANG H, LEI MZ, et al. Dietary folate drives methionine metabolism to promote cancer development by stabilizing MAT IIA[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 192. DOI: 10.1038/s41392-022-01017-8.
- [42] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400: 1345-1362. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4.
- [43] ENDICOTT M, JONES M, HULL J. Amino acid metabolism as a therapeutic target in cancer: A review[J]. *Amino Acids*, 2021, 53(8): 1169-1179. DOI: 10.1007/s00726-021-03052-1.

收稿日期: 2024-04-13; 录用日期: 2024-07-04

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: LIU XL, TAN QW, XU J, et al. Effect of amino acid metabolic reprogramming on immune microenvironment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(12): 2531-2537.

刘晓丽, 谭钦文, 徐健, 等. 氨基酸代谢重编程对肝细胞癌免疫微环境的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(12): 2531-2537.