



肿瘤微环境代谢的研究进展及免疫治疗新策略*

彭泽漫, 罗香梦, 陈婧瑶[△]

四川大学华西医院 生物治疗国家重点实验室(成都 610041)

【摘要】 肿瘤微环境是肿瘤发生和生长的环境,包括多种细胞类型和细胞外成分,对肿瘤的发生、发展起着重要作用。由于肿瘤的异常增殖,肿瘤微环境具有特殊的理化环境,造成复杂的代谢模式,免疫细胞作用随之受到影响。理解肿瘤微环境代谢模式能帮助我们开发靶向肿瘤微环境的免疫治疗方案。微生物代谢和脂代谢是肿瘤微环境的关键代谢过程,也是目前新兴的研究热点。微生物释放的代谢产物和细胞脂代谢重编程影响肿瘤和免疫细胞的生命活动。本文概述了肿瘤微环境组成及代谢特征,讨论了近年来肿瘤微环境中的微生物代谢和脂代谢的研究进展,总结了相关代谢调控靶点和免疫治疗策略,指出找到高效的治疗靶点是肿瘤微环境治疗领域的难点和研究方向。

【关键词】 微生物代谢 脂代谢 肿瘤微环境 免疫治疗

Research Progress and New Immunotherapy Strategies of Tumor Microenvironment Metabolism PENG Yi-man, LUO Xiang-meng, CHEN Jing-yao[△]. State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: jingyaochen@163.com

【Abstract】 The tumor microenvironment (TME), the environment of tumorigenesis and tumor progression, incorporates multiple types of cells and non-cellular components. TME plays an important role in tumorigenesis and tumor progression. Due to the abnormal proliferation of tumors, the TME has a unique chemophysiology environment and complex metabolic patterns, which subsequently affects the role of immune cells. Understanding the metabolic patterns of TME can help us develop immunotherapy regimens that target TME. Microbial metabolism and lipid metabolism, the key metabolic processes of TME, have emerged as important foci of research. The metabolites released by the microbiome and the reprogramming of cellular lipid metabolism affect the subsistence of tumor and immune cells. In this review, we summarized the composition and metabolic characteristics of TME and discussed the latest research progress in microbial metabolism and lipid metabolism in TME. We also provided an update on relevant metabolic regulatory targets and immunotherapy strategies, stressing that identifying highly effective therapeutic targets, in spite of the apparent difficulty, is what future research should be focused on.

【Key words】 Microbial metabolism Lipid metabolism Tumor microenvironment Immunotherapy

肿瘤微环境是指肿瘤发生和生长的环境,它是一个复杂且不断发展的系统,主要组成部分大致可分为四类:非肿瘤细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、血管系统以及可溶性产物^[1]。其中,细胞组分主要有免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、神经元细胞等。细胞外基质是肿瘤微环境中的非细胞组分,是由多种蛋白构成的动态分子网络,能够给细胞提供支架并调节细胞活性^[2]。血管系统是满足肿瘤细胞氧气和营养供给的重要条件,肿瘤周围具有十分丰富的血管网络。肿瘤微环境中的可溶性产物包括趋化因子等调控因子,影响着各个细胞组分生命活动^[1]。

近年来,随着实验技术的进步以及组学技术的更新,肿瘤微环境的研究进一步深入,新的组成部分被发现,对现有组分的了解也逐渐加深。比如,利用16S rRNA测序

技术,发现肿瘤微环境内有微生物成分,且具有肿瘤特异性^[3]。癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境的重要组成部分,具有来源异质性,之前的技术难以鉴别CAF亚型^[4]。利用单细胞RNA测序技术鉴定了vCAF等新的CAF亚群,描绘了CAF异质性图谱,促进CAF治疗靶标的转化^[5]。利用空间转录组学,研究人员发现缺氧的肿瘤微环境能诱导胰腺导管腺癌分子特征变化,进而发现了胰腺导管腺癌的潜在治疗靶点^[6]。

肿瘤微环境复杂的组成部分间存在着相互作用和调控关系,影响肿瘤的发生、转移和耐药^[7]。这些复杂的组成也为肿瘤微环境代谢模式和免疫细胞作用带来更大的复杂性。理解肿瘤微环境代谢模式是肿瘤微环境研究十分重要的一环,能帮助我们理解肿瘤细胞与免疫细胞的功能与互作,进而研发针对于肿瘤微环境的免疫治疗策略。

* 国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 82102779)资助

[△] 通信作者, E-mail: jingyaochen@163.com

1 肿瘤微环境代谢类型

肿瘤细胞具有自给自足的生长信号、抵抗死亡的能力和无限复制的潜力^[8],增殖速度极快。此外,肿瘤微环境中丰富的细胞组分也会与肿瘤细胞竞争,消耗大量氧气和营养物质,致使肿瘤微环境具有低pH、缺氧等理化特点^[9-10]。为了满足自身生存的能量供应,肿瘤细胞会通过代谢重编程调整能量供应和消耗途径,比如采用糖酵解等呼吸方式,肿瘤细胞的这些异常代谢会对免疫细胞造成影响,从而影响免疫治疗效果。

乳酸是肿瘤细胞有氧糖酵解的主要代谢产物,是肿瘤微环境酸性的主要原因之一。这种酸性环境能影响T细胞、NK细胞和树突状细胞的活性,从而抑制免疫作用^[11-12]。因此,中和肿瘤微环境的酸性可以在一定程度提升免疫治疗效果。比如,口服碳酸氢盐缓冲液与抗PD-1免疫治疗联合使用可以抑制黑色素瘤生长^[13]。氨基酸是细胞各项生命活动中的关键底物和产物,其中与肿瘤代谢与免疫相关的重要氨基酸包括谷氨酸、精氨酸和色氨酸。谷氨酰胺是肿瘤能量代谢中利用最多的氨基酸,谷氨酰胺酶可以将谷氨酰胺转换为谷氨酸,因此谷氨酰胺酶是癌症治疗的代谢靶标之一。在免疫细胞中,谷氨酰胺代谢可以决定细胞命运,从而影响免疫效果。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)由具有相反功能的M1型和M2型细胞组成,M1和M2形态的动态转化被称为极化,在肿瘤免疫逃逸中起着至关重要的作用^[14]。而谷氨酰胺是TAM极化和T细胞分化的关键影响因素,调控相关代谢通路可以影响TAM和T细胞的免疫效果^[15]。精氨酸代谢通路可以影响CD8⁺T细胞的作用,与其相关的NOS代谢影响一氧化氮的释放,影响肿瘤微环境炎症反应^[16-17]。色氨酸浓度则与T细胞的激活有很大关系,色氨酸被肿瘤细胞大量消耗会导致T细胞的凋亡^[18]。

除了以上代谢组分,脂质作为能供应细胞能量的重要组分,近年来被大量研究,证明了其显著影响了肿瘤细胞生存和微环境代谢^[19]。当肿瘤微环境的营养物质发生变化时,内部细胞通过脂代谢重编程形成了以脂肪酸氧化为特点的脂代谢模式^[20]。这种脂代谢模式促进了肿瘤微环境中脂质和脂代谢产物的积累,肿瘤细胞的生物学能量供应和结构需求因此得到供应,生命活动也得到调控^[21]。此外,不同于活性被抑制的内部细胞,肿瘤微环境特殊的理化特征恰好有利于某些微生物生存。这些生存在肿瘤微环境内部的微生物被称为肿瘤内微生物组,缺氧环境让兼性和严格厌氧微生物优势生存,丰富的代谢产物满足微生物的增殖需要。越来越多的研究表

明,这些微生物不仅仅是肿瘤的伴生者,它们能通过代谢活动对肿瘤细胞生存造成影响。

2 肿瘤微环境中的微生物代谢及免疫治疗策略

微生物被证实存在于多种肿瘤组织的微环境中。有研究人员对癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库上的33种癌症的基因组和转录组数据进行了分析,结果表明在大多数癌症的周围环境中都存在其独特的微生物特征^[22]。肿瘤内微生物组包括真核生物、古细菌、细菌和病毒,目前主要的研究对象为细菌^[23]。微生物能通过直接或者间接的方式对肿瘤微环境和肿瘤细胞产生积极的影响:①直接作用于细胞的DNA双链,造成DNA损伤,使基因突变增多^[24];②作为直接调控因子调控肿瘤发生发展^[25];③影响细胞的信号调控,激活促癌通路;④影响宿主的免疫系统,帮助肿瘤逃避免疫系统的监控;⑤造成炎症反应。

2.1 肿瘤内微生物组代谢影响肿瘤发生发展

除了直接调控细胞基因突变和表达外,肿瘤内微生物一般都是通过其多样的代谢产物间接调控肿瘤细胞的生存、转移和耐药。比如微生物代谢物短链脂肪酸、胆汁酸和肌苷,可以通过血液进行不同微生物群落的交换,进而调控肿瘤微环境中细胞的生命活动^[26]。在肺癌中,韦永氏球菌、普氏菌和链球菌等微生物能调控肺气道上皮细胞的ERK通路和PI3K信号通路上调,而这些通路被证实和非小细胞肺癌发生发展有关^[27]。GUO等^[28]对62例胰腺导管腺癌患者的肿瘤内微生物组进行分析发现肿瘤内微生物具有诱发炎症的潜力,影响细胞癌变。在乳腺癌中,肿瘤内微生物组能调节细胞的肌动蛋白网络,激活细胞对抗流体剪切压力通路,促进肿瘤转移^[29]。GELLER等^[30]发现细菌可以通过胞苷脱氨酶的特殊异构体将吉西他滨分解成无活性形式,从而促进胰腺癌和结直肠癌患者对吉西他滨产生耐药性。

2.2 肿瘤内微生物组影响免疫细胞作用

越来越多的研究和案例表明,肿瘤内和肿瘤外微生物组对免疫细胞存在影响作用,并且干预着免疫治疗进程。如上所述,微生物可以通过代谢活动促进炎症反应,在一定程度上激活并招募免疫细胞,但同时也能抑制免疫细胞作用,或者改变免疫治疗靶向细胞的信号传递,从而影响免疫治疗疗效^[31]。例如,结直肠癌富集具核梭杆菌,有研究团队分析了598例结直肠癌病例的数据,发现肿瘤组织中的具核梭杆菌的量与CD3⁺T细胞密度呈负相关^[32]。另一研究团队发现具核梭杆菌外表面蛋白FAP2可

以结合并激活免疫抑制性受体TIGIT和CEACAM1,从而
导致T细胞和NK细胞的免疫活性被抑制^[33]。

2.3 靶向肿瘤内微生物组的治疗方案

肠道微生物作为人体占比最多的微生物组,已被证
明与结直肠癌等多种癌症发生有关系,针对肠道微生物
群的益生菌、益生元、抗生素和粪便菌群移植(fecal
microbiota transplantation, FMT)等治疗方案大量被提出
和验证^[34]。有研究人员证明对于抗PD-1治疗响应程度不
同的患者,其肠道微生物群组成存在很大差异,而改变肠
道菌群组成可以有效提高抗PD-1治疗的疗效,甚至让免
疫治疗无效的患者获得积极的治疗效果^[35-36]。靶向于肿
瘤内微生物组的治疗方案仍处于探索之中,治疗方案有
细菌清除和生物工程编辑微生物^[31,37]。例如, PUSHALKAR
等^[38]发现胰腺导管腺癌内存在肠道微生物以外的独特内
微生物组,并且这些微生物影响了肿瘤微环境免疫重编
程,清除这些微生物能促进CD4⁺ T细胞的Th1分化和
CD8⁺ T细胞活化。但细菌清除方案是否会影响到人体其余
微生物的生物功能是一个值得注意的问题。

3 肿瘤微环境中的脂代谢及治疗策略

脂代谢对肿瘤的发生发展和耐药具有深远的影响。
高度增殖的肿瘤细胞有很强的脂质亲和性,这表明脂质
在肿瘤细胞中高度积累。在肿瘤细胞中,这些脂质的大
量积累提供肿瘤细胞增殖的生物能量学和结构需求^[20]。
而且,脂质还能在许多细胞活动中作为信号分子发挥重
要作用^[39]。因此脂质的积累现被认为是大多数实体肿瘤
细胞的一个特征。肿瘤细胞脂代谢的调节,对维持其生
长增殖至关重要^[40]。除此之外,大量证据表明脂代谢不
仅对肿瘤细胞本身产生影响,而且对肿瘤微环境中其他
细胞也起到非常重要的作用,特别是免疫细胞。免疫细
胞脂代谢模式的改变能够影响其功能和命运,在肿瘤的
发生发展及耐药过程中发挥关键作用,影响免疫治疗。

3.1 脂代谢影响肿瘤微环境免疫反应

肿瘤微环境中的免疫细胞可以通过信号分子直接影
响肿瘤的命运,肿瘤细胞也可以通过影响免疫细胞的功
能来逃避免疫,从而获得最利于自身的生存模式。不仅
肿瘤微环境中的脂质代谢物能够直接影响免疫细胞的功
能,免疫细胞本身脂代谢模式的改变也导致了不同的免
疫反应。

首先,现有研究发现脂代谢重编程对于TAMs的极化
和功能至关重要^[14]。巨噬细胞中不同的极化状态具有不
同的脂质代谢模式,M1和M2型巨噬细胞分别以脂肪酸
合成(fatty acid synthesis, FAS)和脂肪酸氧化(fatty acid

oxidation, FAO)为特征^[10]。改变脂质代谢模式,促进脂
肪酸氧化能够促进M2免疫抑制型巨噬细胞的极化。
在肝细胞癌中,坏死性凋亡的核心因子RIPK3在巨噬细胞
中显著下调,导致活性氧的减少并活化了PPARs(peroxisome
proliferators-activated receptors),促进了脂肪酸氧化并诱
导了M2极化^[41]。肿瘤细胞衍生的葡萄糖神经酰胺可以通
过诱导巨噬细胞中内质网(endoplasmic reticulum, ER)膜
上脂质成分的重排和含量来刺激非常规ER应激反应,从
而诱导IRE1介导的剪接XBP1产生和STAT3激活。进而加
强了促肿瘤发生表型和免疫抑制基因的表达^[42],产生促
肿瘤免疫反应。

脂质代谢在树突状细胞(dendritic cells, DCs)发挥的
免疫反应功能上也起着非常重要的作用。有研究指出从
肿瘤分离出来的DCs与其他的DCs脂肪酸合成代谢显著
不同^[43],这种从肿瘤分离出来的具有免疫失调功能的DCs
称为肿瘤浸润性树突状细胞(tumor-infiltrating dendritic
cells, TIDCs),能够由肿瘤细胞脂代谢产物诱导生成。
PPARα能够对肿瘤衍生外泌体(tumor-derived exosomes,
TDEs)传递的脂肪酸作出反应,导致过多的脂滴生物合
成和增强的脂肪酸氧化,最终导致代谢转变为线粒体氧
化磷酸化,从而诱导极化为TIDCs以促进免疫逃避^[44]。

3.2 脂代谢免疫治疗策略

越来越多的研究发现,肿瘤微环境中的脂代谢改变
能够通过产生脂质免疫抑制代谢物抑制免疫细胞的抗肿
瘤免疫,而免疫细胞内部的脂代谢模式重组也能够抑制
免疫细胞功能,产生促肿瘤免疫反应。多项研究已证实,
靶向脂代谢能够增强抗肿瘤免疫和免疫治疗效果。研究
表明,抑制IVA-PLA2导致效应T细胞的脂代谢重组,
阻止了T细胞衰老,产生抗肿瘤免疫反应^[45]。而利用胆固
醇酯化酶ACAT1抑制剂Avasimibe扰乱胆固醇酯化能够
增强效应T细胞的功能。并且Avasimibe可与免疫检查点
抑制剂联用,增强小鼠黑色素瘤免疫治疗疗效^[46]。此外,
FABPs(fatty acid-binding proteins)是促进摄取和细胞内
脂质运输所需的脂质伴侣家族。调节性T细胞(Tregs)
作为一类抑制免疫反应的T细胞,促进Tregs中FABP5的
表达可以导致Tregs中脂质的积累,进而能够抑制Tregs活
性,促进免疫反应^[47]。而CD36,一种在多种细胞类型中表
达的受体,能够介导脂质摄取、免疫识别等,现在已确定
靶向CD36可作为癌症免疫治疗的潜在策略^[48]。

4 总结与展望

尽管肿瘤微环境领域已有了许多进展,但其组成的
复杂性和内部成分相互作用的动态性仍是目前研究的主

要挑战。随着实验技术和多组学的发展,肿瘤内微生物组等新组分被发现,研究者对肿瘤微环境组成的了解逐渐深入。在肿瘤发生发展的过程中,由于肿瘤细胞生命活动的特殊性,肿瘤微环境呈现缺氧、酸性等状态,并处于动态变化中,这导致肿瘤的代谢环境发生了极大的变化。一些具有环境适应性的微生物能够存活在肿瘤微环境中,并能直接或者通过代谢产物间接影响肿瘤细胞的生存。此外,肿瘤微环境中的脂代谢重组能显著影响肿瘤细胞。一方面满足了肿瘤细胞对脂类的能量和结构需求,另一方面通过影响肿瘤微环境中免疫细胞的功能,给肿瘤细胞逃避免疫的机会,让自身获得生长优势。正是由于肿瘤微环境组成丰富,其靶向治疗方案的研究具有广泛的前景。而丰富的组成决定其具有复杂的代谢模式和错综复杂的细胞相互作用网。如何厘清这些复杂的代谢和调控关系,找到高效的治疗靶点是肿瘤微环境治疗领域的难点和前进方向。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] ANDERSON N M, SIMON M C. The tumor microenvironment. *Curr Biol*, 2020, 30(16): R921–R925. doi: [10.1016/j.cub.2020.06.081](https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081).
- [2] 陈洁, 陈众博, 张筠, 等. 细胞外基质在肿瘤发展及治疗中的作用. *生命的化学*, 2022, 42(3): 385–393. doi: [10.13488/j.smhx.20210827](https://doi.org/10.13488/j.smhx.20210827).
- [3] NEJMAN D, LIVYATAN I, FUKS G, *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*, 2020, 368(6494): 973–980. doi: [10.1126/science.aay9189](https://doi.org/10.1126/science.aay9189).
- [4] GENG X, CHEN H, ZHAO L, *et al.* Cancer-associated fibroblast (CAF) heterogeneity and targeting therapy of CAFs in pancreatic cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655152. doi: [10.3389/fcell.2021.655152](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.655152).
- [5] BARTOSCHEK M, OSKOLKOV N, BOCCI M, *et al.* Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer-associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5150. doi: [10.1038/s41467-018-07582-3](https://doi.org/10.1038/s41467-018-07582-3).
- [6] SUN H, ZHANG D, HUANG C, *et al.* Hypoxic microenvironment induced spatial transcriptome changes in pancreatic cancer. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(2): 616–630. doi: [10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0158](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0158).
- [7] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423–1437. doi: [10.1038/nm.3394](https://doi.org/10.1038/nm.3394).
- [8] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674. doi: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013).
- [9] HÖCKEL M, VAUPEL P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(4): 266–276. doi: [10.1093/jnci/93.4.266](https://doi.org/10.1093/jnci/93.4.266).
- [10] IVEY J W, BONAKDAR M, KANITKAR A, *et al.* Improving cancer therapies by targeting the physical and chemical hallmarks of the tumor microenvironment. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 330–339. doi: [10.1016/j.canlet.2015.12.019](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.12.019).
- [11] FISCHER K, HOFFMANN P, VOELKL S, *et al.* Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*, 2007, 109(9): 3812–3819. doi: [10.1182/blood-2006-07-035972](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-035972).
- [12] DODARD G, TATA A, ERICK T K, *et al.* Inflammation-induced lactate leads to rapid loss of hepatic tissue-resident NK cells. *Cell Rep*, 2020, 32(1): 107855. doi: [10.1016/j.celrep.2020.107855](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107855).
- [13] KOUIDHI S, BEN AYED F, BENAMMAR ELGAAIED A. Targeting tumor metabolism: a new challenge to improve immunotherapy. *Front Immunol*, 2018, 9: 353. doi: [10.3389/fimmu.2018.00353](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00353).
- [14] CHEN Y, SONG Y, DU W, *et al.* Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 78. doi: [10.1186/s12929-019-0568-z](https://doi.org/10.1186/s12929-019-0568-z).
- [15] O'NEILL L A, KISHTON R J, RATHMELL J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(9): 553–565. doi: [10.1038/nri.2016.70](https://doi.org/10.1038/nri.2016.70).
- [16] GEIGER R, RIECKMANN J C, WOLF T, *et al.* L-arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell*, 2016, 167(3): 829–842.e13. doi: [10.1016/j.cell.2016.09.031](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.031).
- [17] MARIGO I, ZILIO S, DESANTIS G, *et al.* T cell cancer therapy requires CD40-CD40L activation of tumor necrosis factor and inducible nitric-oxide-synthase-producing dendritic cells. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 377–390. doi: [10.1016/j.ccell.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.08.004).
- [18] CRONIN S J F, SEEHUS C, WEIDINGER A, *et al.* The metabolite BH4 controls T cell proliferation in autoimmunity and cancer. *Nature*, 2018, 563(7732): 564–568. doi: [10.1038/s41586-018-0701-2](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0701-2).
- [19] PERRONE F, MINARI R, BERSANELLI M, *et al.* The prognostic role of high blood cholesterol in advanced cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother*, 2020, 43(6): 196–203. doi: [10.1097/CJL.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/CJL.0000000000000321).
- [20] BLEVE A, DURANTE B, SICA A, *et al.* Lipid metabolism and cancer immunotherapy: immunosuppressive myeloid cells at the crossroad. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5845. doi: [10.3390/ijms21165845](https://doi.org/10.3390/ijms21165845).
- [21] XUE Q, ROH-JOHNSON M. Sharing is caring. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 306–307. doi: [10.1016/j.devcel.2019.04.023](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.023).
- [22] POORE G D, KOPYLOVA E, ZHU Q, *et al.* Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature*, 2020, 579(7800): 567–574. doi: [10.1038/s41586-020-2095-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2095-1).
- [23] JAIN T, SHARMA P, ARE A C, *et al.* New insights into the cancer-microbiome-immune axis: decrypting a decade of discoveries. *Front Immunol*, 2021, 12: 622064. doi: [10.3389/fimmu.2021.622064](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.622064).
- [24] WONG-ROLLE A, WEI H K, ZHAO C, *et al.* Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 426–435. doi: [10.1007/s13238-020-00813-8](https://doi.org/10.1007/s13238-020-00813-8).
- [25] GREATHOUSE K L, WHITE J R, VARGAS A J, *et al.* Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. *Genome Biol*,

- 2018, 19(1): 123. doi: [10.1186/s13059-018-1501-6](https://doi.org/10.1186/s13059-018-1501-6).
- [26] MA J, HUANG L, HU D, *et al.* The role of the tumor microbe microenvironment in the tumor immune microenvironment: bystander, activator, or inhibitor? *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 327. doi: [10.1186/s13046-021-02128-w](https://doi.org/10.1186/s13046-021-02128-w).
- [27] TSAY J J, WU B G, BADRI M H, *et al.* Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(9): 1188–1198. doi: [10.1164/rccm.201710-2118OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2118OC).
- [28] GUO W, ZHANG Y, GUO S, *et al.* Tumor microbiome contributes to an aggressive phenotype in the basal-like subtype of pancreatic cancer. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1019. doi: [10.1038/s42003-021-02557-5](https://doi.org/10.1038/s42003-021-02557-5).
- [29] FU A, YAO B, DONG T, *et al.* Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. *Cell*, 2022, 185(8): 1356–1372.e26. doi: [10.1016/j.cell.2022.02.027](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.027).
- [30] GELLER L T, BARZILY-ROKNI M, DANINO T, *et al.* Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*, 2017, 357(6356): 1156–1160. doi: [10.1126/science.aah5043](https://doi.org/10.1126/science.aah5043).
- [31] HELMINK B A, KHAN M A W, HERMANN A, *et al.* The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med*, 2019, 25(3): 377–388. doi: [10.1038/s41591-019-0377-7](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0377-7).
- [32] MIMA K, SUKAWA Y, NISHIHARA R, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* and T cells in colorectal carcinoma. *JAMA Oncol*, 2015, 1(5): 653–661. doi: [10.1001/jamaoncol.2015.1377](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1377).
- [33] GUR C, MAALOUF N, SHHADEH A, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* suppresses anti-tumor immunity by activating CEACAM1. *Oncoimmunology*, 2019, 8(6): e1581531. doi: [10.1080/2162402X.2019.1581531](https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1581531).
- [34] FONG W, LI Q, YU J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*, 2020, 39(26): 4925–4943. doi: [10.1038/s41388-020-1341-1](https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1).
- [35] ROUTY B, Le CHATELIER E, DEROSA L, *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 2018, 359(6371): 91–97. doi: [10.1126/science.aan3706](https://doi.org/10.1126/science.aan3706).
- [36] MATSON V, FESSLER J, BAO R, *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 2018, 359(6371): 104–108. doi: [10.1126/science.aao3290](https://doi.org/10.1126/science.aao3290).
- [37] ZHENG J H, NGUYEN V H, JIANG S N, *et al.* Two-step enhanced cancer immunotherapy with engineered *Salmonella typhimurium* secreting heterologous flagellin. *Sci Transl Med*, 2017, 9(376): eaak9537. doi: [10.1126/scitranslmed.aak9537](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aak9537).
- [38] PUSHALKAR S, HUNDEYIN M, DALEY D, *et al.* The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403–416. doi: [10.1158/2159-8290.CD-17-1134](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1134).
- [39] CORN K C, WINDHAM M A, RAFAT M. Lipids in the tumor microenvironment: from cancer progression to treatment. *Prog Lipid Res*, 2020, 80: 101055. doi: [10.1016/j.plipres.2020.101055](https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101055).
- [40] BIAN X, LIU R, MENG Y, *et al.* Lipid metabolism and cancer. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606. doi: [10.1084/jem.20201606](https://doi.org/10.1084/jem.20201606).
- [41] WU L, ZHANG X, ZHENG L, *et al.* RIPK3 orchestrates fatty acid metabolism in tumor-associated macrophages and hepatocarcinogenesis. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(5): 710–721. doi: [10.1158/2326-6066.CIR-19-0261](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0261).
- [42] Di CONZA G, TSAI C H, GALLART-AYALA H, *et al.* Tumor-induced reshuffling of lipid composition on the endoplasmic reticulum membrane sustains macrophage survival and pro-tumorigenic activity. *Nat Immunol*, 2021, 22(11): 1403–1415. doi: [10.1038/s41590-021-01047-4](https://doi.org/10.1038/s41590-021-01047-4).
- [43] O'NEILL L A, PEARCE E J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med*, 2016, 213(1): 15–23. doi: [10.1084/jem.20151570](https://doi.org/10.1084/jem.20151570).
- [44] YIN X, ZENG W, WU B, *et al.* PPAR α inhibition overcomes tumor-derived exosomal lipid-induced dendritic cell dysfunction. *Cell Rep*, 2020, 33(3): 108278. doi: [10.1016/j.celrep.2020.108278](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108278).
- [45] LIU X, HARTMAN C L, LI L, *et al.* Reprogramming lipid metabolism prevents effector T cell senescence and enhances tumor immunotherapy. *Sci Transl Med*, 2021, 13(587): eaaz6314. doi: [10.1126/scitranslmed.aaz6314](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz6314).
- [46] LI X, WENES M, ROMERO P, *et al.* Navigating metabolic pathways to enhance antitumor immunity and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(7): 425–441. doi: [10.1038/s41571-019-0203-7](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0203-7).
- [47] FIELD C S, BAIXAULI F, KYLE R L, *et al.* Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for treg suppressive function. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 422–437.e5. doi: [10.1016/j.cmet.2019.11.021](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.021).
- [48] WANG J, LI Y. CD36 tango in cancer: signaling pathways and functions. *Theranostics*, 2019, 9(17): 4893–4908. doi: [10.7150/thno.36037](https://doi.org/10.7150/thno.36037).

(2022 – 11 – 08收稿, 2023 – 04 – 20修回)

编辑 汤洁

