

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.1076

• 综述 •

乳酸对肿瘤微环境中免疫细胞的影响及相关靶点治疗的研究进展

金梦茹, 王莉, 李燕京

Effect of Lactate on Immune Cells in Tumor Microenvironment and Progress of Related Target Therapy

JIN Mengru, WANG Li, LI Yanjing

Department of Gastroenterology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China

Corresponding Author: LI Yanjing, E-mail: liyanjing_hmu@hrbmu.edu.cn

Abstract: The relationship between tumor metabolism and immunity is complex and diverse. To date, the role of tumor-specific metabolic reprogramming in shaping the specific tumor microenvironment in tumor immunotherapy remains unclear. Lactic acid is the main product of glycolysis, and the aerobic glycolysis of tumor cells causes lactic acid to accumulate in the microenvironment. Recent studies have shown that the accumulation of lactic acid in the tumor microenvironment hinders anti-tumor immunity, especially affects the function, differentiation, and metabolism of immune cells, and participates in tumor immune escape, thus promoting tumor. This article reviews the effects of lactate accumulation in the tumor microenvironment on dendritic cells, T cells, NK cells, tumor-associated macrophages, and myeloid-derived suppressor cells. Targeted intervention of lactate production and efflux by tumor cells is expected to become a new strategy for tumor immunotherapy.

Key words: Lactate; Immune cell; Tumor microenvironment; Tumor; Aerobic glycolysis; Immune escape

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 肿瘤代谢与肿瘤免疫关系复杂多样, 同时肿瘤细胞代谢重编程塑造特异性的肿瘤微环境, 其在肿瘤免疫治疗方面的作用尚未解释清楚。乳酸是糖酵解的主要产物, 肿瘤细胞的有氧糖酵解使乳酸在微环境中堆积。近年来, 大量研究表明, 肿瘤微环境中堆积的乳酸对抗肿瘤免疫造成阻碍, 尤其影响了免疫细胞的功能、分化和代谢以及参与肿瘤免疫逃逸等, 发挥着促肿瘤作用。本文回顾了肿瘤微环境中乳酸堆积对树突状细胞、T细胞、NK细胞、肿瘤相关巨噬细胞及髓源性抑制细胞的影响。靶向干预肿瘤细胞产生及外排乳酸的过程有望成为肿瘤免疫治疗的新策略。

关键词: 乳酸; 免疫细胞; 肿瘤微环境; 肿瘤; 有氧糖酵解; 免疫逃逸

中图分类号: R730.5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肿瘤严重威胁着人类的身体健康。随着我国社会的老龄化, 肿瘤的发病率显著增加, 中国人死于肿瘤的比例也从1973—1975年的10.1%上升至2015年的24.2%^[1]。肿瘤发生的严峻形势促使我们对肿瘤的发病机制进行深入探索, 以寻找有效的治疗方法。近年来, 对肿瘤代谢的研究如火如荼, 肿

瘤特殊的有氧糖酵解方式使葡萄糖摄取和乳酸产生增加, 最终使肿瘤微环境中乳酸含量增加, 发生乳酸堆积。同时肿瘤对于人体免疫系统来说是“异物”, 肿瘤细胞具有免疫原性, 必然引发机体的免疫反应, 称为肿瘤免疫。免疫细胞是肿瘤免疫反应的主力军, 其中不同的免疫细胞对肿瘤发展的作用不同, 探索各种免疫细胞的作用对我们攻克疾病至关重要。本文将通过对乳酸堆积如何影响肿瘤微环境内的免疫细胞及相关靶点治疗的研究进展进行总结, 进一步探讨并挖掘具有潜力的肿瘤代谢治疗靶点和肿瘤免疫治疗新策略。

1 肿瘤微环境中乳酸的产生与堆积

正常细胞首先通过糖酵解获得能量, 然后在

收稿日期: 2022-09-16; 修回日期: 2022-12-15

作者单位: 150081 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内科

通信作者: 李燕京(1985-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤的防治与研究, E-mail: liyanjing_hmu@hrbmu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-0174-2017

作者简介: 金梦茹(1997-), 女, 硕士在读, 住院医师, 主要从事消化道肿瘤的研究, ORCID: 0009-0006-2269-8325

有氧条件下进行线粒体氧化磷酸化,当氧气缺失时,细胞依靠无氧糖酵解而非需氧的线粒体氧化磷酸化来获取能量^[2]。肿瘤细胞的代谢模式与正常细胞不同,德国科学家Otto Warburg发现:即使在有氧存在时,肿瘤细胞仍然选择糖酵解来获取能量,这个现象被称作“Warburg效应”或“有氧糖酵解”^[3]。肿瘤细胞的无限增殖需要更多更快的能量供应,即使一分子葡萄糖通过糖酵解产生的ATP远少于氧化磷酸化,肿瘤细胞仍然选择有氧糖酵解作为获取能量的方式,原因可能有以下两种:首先,有氧糖酵解产生ATP的效率并不低于氧化磷酸化,葡萄糖产生乳酸的速度是葡萄糖在线粒体内有氧氧化速度的10~100倍,并且在给定时间内,两种葡萄糖代谢方式产生ATP量是相同的^[4];其次,有氧糖酵解塑造了一种代谢环境,允许快速的生物合成以支持肿瘤细胞生长和增殖。肿瘤细胞有氧糖酵解的两大特征即为葡萄糖的大量摄取和产物乳酸的堆积。

肿瘤细胞有氧糖酵解能够为细胞的大量生长和增殖提供能量优势,同时其代谢产物——乳酸会在转运体的作用下转运至肿瘤微环境中,发生乳酸堆积。在此过程中细胞发生了一系列的重编程,主要分为两方面:一是肿瘤细胞上调糖酵解酶的表达和激活,驱动有氧糖酵解和乳酸生成。糖酵解酶包括己糖激酶(hexokinase, HK)、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、葡萄糖转运体(GLUT)等,其中与乳酸生成直接相关的是LDH。LDH介导丙酮酸和乳酸的双向转化,由四聚体组成,其中包括LDHA和LDHB, LDHA可以将丙酮酸转化为 NADH^+ 和乳酸,肿瘤细胞主要表达LDHA,因此肿瘤细胞内会产生大量乳酸^[5],在非小细胞肺癌小鼠模型中灭活LDHA来阻碍丙酮酸转化为乳酸,能够降低癌细胞的存活和增殖^[6];或者通过使用LDHA的抑制剂来减少乳酸产生,能够抑制肿瘤细胞的增殖或转移,甚至诱导肿瘤细胞凋亡,有研究已在胰腺导管腺癌、宫颈癌、乳腺癌和肝细胞癌中得到证实^[7-8];二是乳酸的转运,肿瘤细胞会趋利避害,为维持细胞内乳酸稳态而表达更多的乳酸转运体。单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporters, MCTs)是溶质运载蛋白16(solute carrier 16, SLC16)家族的一部分。MCTs能够介导乳酸的跨膜转运,研究证明其在肿瘤中表达上调,它将肿瘤细胞产生的大量乳酸转运至微环境中,使其在微环境中堆积^[9]。

靶向乳酸转运蛋白,在小细胞肺癌模型中使用MCT1的抑制剂小分子AZD3965,以降低肿瘤中乳酸水平,取得了临床前的成功^[10]。

传统观点认为乳酸是代谢废物,但现代观点认为:乳酸是许多致癌过程中的关键因子,堆积于肿瘤微环境内的乳酸可以被MCT1转运至相对富氧区域的肿瘤细胞内,在LDHB的作用下重新转变为丙酮酸进行氧化磷酸化,与此同时,微环境内其他细胞,例如肿瘤相关成纤维细胞、各种免疫细胞等也可将乳酸作为能量来源,参与能量代谢。乳酸的再利用对肿瘤的发展起到促进作用。对于肿瘤整体来说,不同位置的含氧量与有氧糖酵解程度不同,那么肿瘤不同位置乳酸含量也不同,进而对肿瘤免疫也产生不同作用,后文将详细描述。

微环境中高浓度的乳酸通过乳酸转运蛋白转运至细胞内成为代谢底物,还能够促进肿瘤的转移和侵袭,同时对肿瘤的血管生成也具有促进作用^[4]。除此之外,越来越多的证据表明,肿瘤微环境中的乳酸能够通过阻碍相关免疫细胞的分化、功能及代谢等抑制抗肿瘤免疫,进而发挥促肿瘤作用。

2 肿瘤免疫

细胞癌变后,其遗传表征的改变使机体通过免疫效应机制产生抗肿瘤作用,即肿瘤免疫。肿瘤免疫包括细胞免疫和体液免疫两方面。细胞免疫通过识别肿瘤细胞进而消灭肿瘤细胞;体液免疫则根据肿瘤相关抗原(tumour-associated antigens, TAA)产生特异性抗体,二者相互协作共同杀伤肿瘤细胞。一般认为,细胞免疫是肿瘤免疫的主要方式。参与肿瘤细胞免疫的效应细胞包括肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophage, TAM)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)、T细胞、骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等。目前,对肿瘤免疫的研究层出不穷,对优化肿瘤免疫模式的探索也派生出一系列的免疫疗法,但其局限性仍无法忽视。首先,免疫细胞与肿瘤细胞上存在免疫检查点信号,可以先TAA一步抑制免疫细胞的激活和发挥作用。在此基础上,免疫检查点抑制剂应运而生,但肿瘤细胞的异质性使免疫检查点抑制剂的应用具有局限性,且很快产生耐药性,影响治疗效果;其次,在T细胞的肿瘤免疫循环中,可能出现T细胞

浸润障碍和无法精准识别癌症抗原的情况，甚至会产生调节性T细胞（regulatory T cells, Tregs）反应，反而促进了肿瘤发生发展；最后，在免疫抑制过程中出现的免疫细胞反应负性调节因子，阻碍免疫细胞发挥作用，乳酸即为重要的免疫抑制因子^[11]。

3 乳酸对肿瘤微环境中免疫细胞的作用

3.1 DCs

肿瘤细胞及其遗传表征的改变为免疫系统提供了TAA，然而T细胞无法直接准确识别TAA，需要专业的抗原提呈细胞的帮助，DC作为重要的抗原提呈细胞，在肿瘤免疫中起着不可或缺的作用。研究显示，肿瘤微环境中的乳酸能够影响DC并阻碍其分化。早在二十年前，就有研究发现乳酸影响单核细胞分化为DC^[12]。随后Gottfried等通过构建多细胞肿瘤球体（multicellular tumour spheroids, MCTS），使单核细胞和免疫细胞浸润至含有多种不同来源肿瘤细胞的MCTS内，他们发现肿瘤来源的乳酸是人类单核细胞的有效调节剂，乳酸不仅能够抑制单核细胞分化为DC，进而损害抗原呈递过程，还能够干扰单核细胞向MCTS内迁移^[13]。同时，乳酸还会改变DC的分化表型：在体外DC分化过程中添加乳酸后可以使DC抗原表达发生改变，使IL-12分泌减少，这与在黑色素瘤与前列腺癌共培养物中产生的肿瘤相关DC表型相似。在阻断黑色素瘤细胞产生乳酸后，则可使肿瘤相关DC表型恢复正常^[14]。在对肺癌微环境中DC功能的研究中还发现，乳酸对DC的调节能够加速抗原降解并削弱交叉呈递抗原，更重要的是乳酸调节的DC未能在体内实验中引发抗肿瘤反应^[15]。以上研究明确说明了肿瘤微环境中堆积的乳酸能够对DC的分化及抗原提呈功能造成影响。除此之外，乳酸还通过影响浆细胞样DC激活所需的细胞代谢，减弱了浆细胞样DC对 α 干扰素（interferon- α , IFN- α ）的释放，影响抗肿瘤免疫反应，同时乳酸增强了浆细胞样DC的色氨酸代谢和L-犬尿氨酸的产生，有助于诱导肿瘤微环境中主要的免疫抑制性免疫细胞亚群，即FoxP3⁺CD4⁺调节性T细胞^[16]。乳酸堆积后对DC产生的种种影响在肿瘤细胞免疫第一阶段，即抗原呈递过程就发挥了负性作用，阻碍肿瘤免疫发挥。

3.2 T细胞

在抑制肿瘤细胞的生长过程中，T细胞介导的免疫应答反应起重要作用，参与肿瘤免疫的T

细胞包括MHC I类抗原限制的CD8⁺细胞毒性T细胞（cytotoxic T lymphocyte, CTL）和MHC II类抗原限制的CD4⁺辅助性T细胞（helper T cell, TH）及具有促肿瘤作用的Tregs。乳酸对CTL和TH的影响可分为两方面：首先是对T细胞分化和功能方面的影响，乳酸调节TH极化，诱导免疫抑制环境^[17]。病理生理浓度下的乳酸能够阻止T细胞和NK细胞中活化T细胞核因子（nuclear factor of activated T cells, NFAT）的上调，导致 γ 干扰素（interferon Gamma, IFN- γ ）减少，进而减弱了T细胞和NK细胞的肿瘤免疫监视作用^[18]。在肺癌方面，研究者通过Notch/TAZ轴增加细胞外乳酸水平，能够抑制细胞毒性T细胞的活性^[19]。在分别使用双氯酚酸抑制乳酸进入微环境和二氯乙酸盐限制肿瘤乳酸代谢时发现，T细胞的功能得到改善，并对免疫检查点抑制剂的治疗具有增敏作用^[20-21]。与此同时，Daneshmandi等发现，在黑色素瘤中通过阻断产生乳酸的关键酶——LDHA来减少乳酸产生后，抗PD-1抑制剂的疗效得到显著提高，同时T细胞和NK细胞浸润增多，其机制为乳酸减少后，线粒体活性增强并且活性氧水平升高^[22]；其次是对T细胞代谢方面的影响，乳酸抑制人CTL的增殖和产生细胞因子的效率高达95%，并导致细胞毒性降低50%，这是因为细胞外的高浓度乳酸使CTL细胞质的乳酸无法排出，扰乱了CTL的新陈代谢^[23]。此外，乳酸还会影响T细胞的NAD（H）氧化还原状态，影响T细胞的代谢功能，进而抑制T细胞增殖，破坏肿瘤免疫^[24-25]。

相比之下，对于在维持免疫抑制肿瘤微环境中起着至关重要的作用的Tregs来说，乳酸则能够增加其在肿瘤内的浸润数量，上调Tregs激活标志物CD25^[26]，还有益于Tregs的代谢^[27]。最新研究表明，肿瘤细胞特殊的代谢方式也能够使Tregs获取更多的能量，使其更多浸润于肿瘤微环境中。另外，乳酸能够通过增强Tregs中的TGF- β 通路，促进肿瘤发生^[28]。同时Tregs作为免疫抑制细胞，积极参与肿瘤免疫逃逸，在高糖酵解的肿瘤细胞中，Tregs比效应T细胞表达更高的PD-1，通过单羧酸酯转运蛋白1（MCT1）积极吸收乳酸，促进活化T细胞核因子（nuclear factor of activated T cells, NFAT1）易位到细胞核中，从而增强PD-1的表达，而效应T细胞的PD-1表达受到抑制^[29]。进一步研究发现，在高乳酸条件下Treg的PD-1表达呈浓度依赖性降低，且MCT1抑制剂可抑制Treg增

殖, 增强Treg凋亡。

除了对常见类型T细胞的影响, 乳酸还可以促进幼稚T细胞凋亡和减少不变自然杀伤T细胞(iNKT cells)的胆固醇合成和IFN- γ 的释放, 最终影响肿瘤免疫^[30-31]。

3.3 NK细胞

NK细胞在肿瘤免疫中发挥着与T细胞相似的功能, 但NK细胞可以在没有抗原提呈细胞的情况下直接识别肿瘤细胞, 并进行快速的免疫响应, 当T细胞无法准确识别TAA时, NK细胞正好弥补这一点, 打响肿瘤免疫的“第一枪”。虽然NK细胞无需识别TAA来响应抗肿瘤免疫, 但NK细胞同样存在免疫检查点的激活或抑制机制。乳酸作为抑制肿瘤免疫的重要参与者, 对NK细胞的影响也很大。与T细胞相似, 乳酸也从功能与代谢两方面影响NK细胞: 首先, 有研究发现肿瘤酸性微环境对NK细胞的功能有所损害^[32-33], 进一步研究发现乳酸生成的关键酶LDH能自发释放活性这个特点与NK细胞的功能障碍相关^[34]。此外, 肿瘤衍生的乳酸能抑制人NK细胞和小鼠NK细胞的溶细胞功能, 使NK细胞毒性降低, 并通常伴随着NK细胞中穿孔素和颗粒酶表达的降低^[35]。在代谢方面, 与T细胞相似, 转移到肝脏的结直肠癌细胞在面对肝脏中存在具有强大细胞毒性的NK群时, 其产生的大量乳酸能够降低肿瘤微环境中的pH值, 进而使NK细胞无法顺乳酸浓度梯度将细胞质的乳酸排出, 从而导致线粒体应激和细胞凋亡^[36]。

3.4 TAM细胞

巨噬细胞是肿瘤微环境内浸润最多的免疫细胞, 主要由单核细胞分化而来, 包括M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞具有杀伤肿瘤的作用, 而M2型巨噬细胞主要发挥促进肿瘤生长、侵袭和转移的作用。肿瘤组织中的巨噬细胞多具有M2型巨噬细胞的表型和功能, 我们也狭义地将发挥免疫抑制及促肿瘤作用的M2型巨噬细胞定义为肿瘤相关巨噬细胞, 即TAM^[37]。与其他免疫细胞不同, 乳酸与TAM之间的作用是相互的, 一方面, 乳酸能够促进巨噬细胞的M2样极化, 在乳腺癌中, 肿瘤来源的乳酸通过ERK/STAT3信号通路, 促进巨噬细胞的M2样极化^[38]; 在肝癌与胰腺癌中, 乳酸激活巨噬细胞核因子E2相关因子(nuclear erythroid 2-related factor 2, Nrf2)使巨噬细胞极化为M2型^[39]; 在结直肠癌中, 肿瘤细胞中突变的KRAS基因通过肿瘤衍生的集落刺激因

子2(colony stimulating factor 2, CSF2)和乳酸的组合作用, 促进巨噬细胞极化为M2型TAM^[40]; 在鼠黑色素瘤B16F10细胞中, 乳酸诱导巨噬细胞M2样极化, 同时在使用磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)抑制剂克霉唑后, 抑制了糖酵解代谢, 能够逆转极化发生^[41]; El-Kenawi等还发现, 前列腺癌细胞在酸中毒的微环境内即可导致巨噬细胞的M2样极化^[42]。另一方面, TAM也会影响肿瘤细胞糖酵解代谢, Colegio等发现肿瘤来源的乳酸能够通过HIF-1 α 诱导巨噬细胞M2样极化, 同时, 极化后的巨噬细胞可以增加对乳酸的利用率^[37]; 另有研究显示, TAMs能够上调胰腺癌细胞血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)的表达, 反过来VCAM-1的表达可以介导TAMs向胰腺癌细胞募集, 同时介导胰腺癌细胞的有氧糖酵解, 分泌乳酸, 又进一步调节巨噬细胞的M2样极化^[43], 二者具有双向作用。

TAM可以“主动地”促进肿瘤的增殖、侵袭、转移、免疫抑制等, 同时肿瘤细胞又使TAM“被动地”不能杀死肿瘤细胞, 肿瘤细胞表达许多“别吃我”信号, 包括CD47-SIRP α 信号、LILRB1-MHC1复合物信号、CD24-Siglec10等。其中CD47也称为整合素相关蛋白(integrin-associated protein, IAP), 作为一种细胞表面蛋白, 通常可保护正常细胞免受巨噬细胞或树突状细胞的吞噬作用, 在很多肿瘤细胞上过度表达。CD47通过与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α (signal-regulatory protein, SIRP- α , SIRP α)结合, 从而使肿瘤细胞躲避巨噬细胞的吞噬, 抑制了巨噬细胞杀死肿瘤细胞的能力。而结直肠肿瘤细胞衍生的乳酸可以诱导TAMs细胞中的Ap-2 α /Elk-1轴, 促进TAMs中SIRP α 的表达, 进一步抑制巨噬细胞对肿瘤细胞的识别^[44]。

3.5 MDSCs

MDSCs是骨髓来源的异质性细胞, 是DCs、巨噬细胞和(或)粒细胞的前体, 具有显著抑制免疫细胞应答的能力。肿瘤来源的乳酸通过增加可以抑制NK细胞毒性的MDSCs的数量, 间接地抑制NK细胞的功能, 外源性乳酸可增加小鼠骨髓细胞GM-CSF和IL-6体外诱导产生MDSCs的频率^[45]。髓系特异性激活的Notch/RBP-J信号通过其下游分子Hes1下调乳酸转运蛋白MCT2的转录, 导致细胞内乳酸水平降低, 使粒细胞MDSC(G-MDSC)分化迟钝, 并促进TAM成熟, 即由

激活的Notch信号调节乳酸代谢参与MDSC分化和TAM成熟^[46]。同时放疗增强了胰腺癌中MDSC的促肿瘤活性，而放疗增强的Warburg效应导致的乳酸分泌持续增加是放疗后MDSCs免疫抑制表型增强的原因。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)通过G蛋白偶联受体81 (GPR81)/mTOR/HIF-1 α /STAT3通路对肿瘤细胞代谢和乳酸调节的MDSCs激活至关重要^[47]。

4 乳酸相关治疗及进展

随着对肿瘤特殊代谢模式与免疫的深入研究，应生出许多靶向肿瘤代谢与免疫的治疗策略。例如对肿瘤微环境的pH值进行调节，一些小分子和抗体调节剂（碳酸酐酶、阴离子交换剂、一羧酸盐转运蛋白、Na⁺/HCO₃⁻共转运蛋白、Na⁺/H⁺交换剂）都被证明有一定效果。除此之外，鉴于mTOR通路在乳酸代谢中的重要作用，考虑联合mTOR抑制剂和乳酸代谢/转运抑制剂治疗以提高抗肿瘤免疫。水溶性雷帕霉素类似物（替西罗莫司和依维莫司）、ATP竞争性mTOR抑制剂（MLN0128、PP242、AZD2014和AZD8055）和双重PI3K/mTOR抑制剂（NVP-BEZ235、LY3023414、SAR245409、XL765、PQR309、XH00230381967、SN20229799306、GSK2126458和PKI-587）已被用于治疗多种癌症^[48]。虽然mTOR抑制剂单药治疗的抗肿瘤作用有限，但mTOR抑制剂与其他药物，如抗PD-1抗体或二甲双胍联合，具有协同抗肿瘤活性^[49-50]。靶向mTOR通路和抑制糖酵解的这些协同作用在包括淋巴瘤、白血病和结直肠癌的多种癌症中也有报道^[51-52]，但乳酸抑制剂与mTOR抑制剂等其他代谢靶向药物联合治疗的疗效仍需进一步研究。

以上研究表明，靶向肿瘤中的乳酸产生、转运、积累是一种有希望的癌症治疗方法，但这些方法将如何影响宿主的抗肿瘤免疫并与当前的免疫治疗策略协同作用，尚未得到探索。未来，我们也许可以通过恢复抗肿瘤免疫的代谢适应性，进一步提高肿瘤免疫治疗的效果，开发针对不同患者的个性化肿瘤治疗策略。

5 展望

在过去的20年中，越来越多的证据表明肿瘤代谢与抗肿瘤免疫密切相关，同时，我们已经进入了肿瘤免疫治疗的新时代，层出不穷的

免疫治疗策略描绘出肿瘤治疗的新蓝图。但肿瘤治疗还存在着许多挑战，最主要是对“旁观者”细胞和肿瘤相关免疫细胞的影响。本篇综述着眼于乳酸作为免疫抑制因子对免疫细胞的影响，通过对相关研究的总结，知道乳酸使肿瘤细胞产生免疫耐受，对肿瘤微环境内的免疫细胞具有广泛影响，以此发挥促肿瘤的作用。与此同时乳酸对肿瘤细胞自发的免疫逃避的影响同样意义重大，这需进一步探索与总结。综上所述，在未来，靶向肿瘤细胞有氧糖酵解产生乳酸的途径增益于肿瘤免疫治疗，为肿瘤治疗提供可行性强的方案。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2021, 41(10): 1037-1048.
- [2] Shestov A, Liu X, Ser Z, *et al.* Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step[J]. *Elife*, 2014, 3: e03342.
- [3] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [4] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 211-218.
- [5] Certo M, Tsai CH, Pucino V, *et al.* Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(3): 151-161.
- [6] Xie H, Hanai J, Ren JG, *et al.* Targeting Lactate Dehydrogenase-A Inhibits Tumorigenesis and Tumor Progression in Mouse Models of Lung Cancer and Impacts Tumor-Initiating Cells[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 795-809.
- [7] Granchi C, Roy S, Giacomelli C, *et al.* Discovery of N⁻-Hydroxyindole-Based Inhibitors of Human Lactate Dehydrogenase Isoform A (LDH-A) as Starvation Agents against Cancer Cells[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(6): 1599-1612.
- [8] Manerba M, Vettraino M, Fiume L, *et al.* Galloflavin (CAS 568-80-9): A Novel Inhibitor of Lactate Dehydrogenase[J]. *ChemMedChem*, 2012, 7(2): 311-317.
- [9] Felmler MA, Jones RS, Rodriguez-Cruz V, *et al.* Monocarboxylate Transporters (SLC16): Function, Regulation, and Role in Health and Disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(2): 466-485.
- [10] Puri S, Juvele K. Monocarboxylate transporter 1 and 4 inhibitors as potential therapeutics for treating solid tumours: A review with

- structure-activity relationship insights[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 199: 112393.
- [11] Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [12] Puig-Kröger A, Pello OM, Muñoz-Pello O. Peritoneal dialysis solutions inhibit the differentiation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells: effect of lactate and glucose-degradation products[J/OL]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(4): 482-492.
- [13] Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Andreesen R, *et al.* Brave Little World: Spheroids as an *in vitro* Model to Study Tumor-Immune-Cell Interactions[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(7): 691-695.
- [14] Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Ebner S, *et al.* Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression[J]. *Blood*, 2006, 107(5): 2013-2021.
- [15] Caronni N, Simoncello F, Stafetta F, *et al.* Downregulation of Membrane Trafficking Proteins and Lactate Conditioning Determine Loss of Dendritic Cell Function in Lung Cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(7): 1685-1699.
- [16] Raychaudhuri D, Bhattacharya R, Sinha BP, *et al.* Lactate Induces Pro-tumor Reprogramming in Intratumoral Plasmacytoid Dendritic Cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1878.
- [17] Comito G, Iscaro A, Bacci M, *et al.* Lactate modulates CD4+ T-cell polarization and induces an immunosuppressive environment, which sustains prostate carcinoma progression via TLR8/miR21 axis[J]. *Oncogene*, 2019, 38(19): 3681-3695.
- [18] Brand A, Singer K, Koehl GE, *et al.* LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671.
- [19] Xie M, Fu XG, Jiang K. Notch1/TAZ axis promotes aerobic glycolysis and immune escape in lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 832.
- [20] Rostamian H, Khakpoor-Koosheh M, Jafarzadeh L, *et al.* Restricting tumor lactic acid metabolism using dichloroacetate improves T cell functions[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 39.
- [21] Renner K, Bruss C, Schnell A, *et al.* Restricting Glycolysis Preserves T Cell Effector Functions and Augments Checkpoint Therapy[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(1): 135-150. e9.
- [22] Daneshmandi S, Wegiel B, Seth P. Blockade of Lactate Dehydrogenase-A (LDH-A) Improves Efficacy of Anti-Programmed Cell Death-1 (PD-1) Therapy in Melanoma[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(4): 450.
- [23] Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, *et al.* Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells[J]. *Blood*, 2007, 109(9): 3812-3819.
- [24] Quinn WJ 3rd, Jiao J, Teslaa T, *et al.* Lactate Limits T Cell Proliferation via the NAD(H) Redox State[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(11): 108500.
- [25] Garcia-Canaveras JC, Heo D, Trefely S, *et al.* CAR T-Cells Depend on the Coupling of NADH Oxidation with ATP Production[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2334.
- [26] Chirasani SR, Leukel P, Gottfried E, *et al.* Diclofenac inhibits lactate formation and efficiently counteracts local immune suppression in a murine glioma model[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(4): 843-853.
- [27] Watson MJ, Vignali PDA, Mullett SJ, *et al.* Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid[J]. *Nature*, 2021, 591(7851): 645-651.
- [28] Gu J, Zhou J, Chen Q, *et al.* Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- β signaling in regulatory T cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(12): 110986.
- [29] Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, *et al.* Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 201-218. e9.
- [30] Xia H, Wang W, Crespo J, *et al.* Suppression of FIP200 and autophagy by tumor-derived lactate promotes naïve T cell apoptosis and affects tumor immunity[J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(17): eaan4631.
- [31] Fu S, He K, Tian C, *et al.* Impaired lipid biosynthesis hinders anti-tumor efficacy of intratumoral iNKT cells[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 438.
- [32] Pötzl J, Roser D, Bankel L, *et al.* Reversal of tumor acidosis by systemic buffering reactivates NK cells to express IFN- γ and induces NK cell-dependent lymphoma control without other immunotherapies[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(9): 2125-2133.
- [33] Piñeiro Fernández J, Luddy KA, Harmon C, *et al.* Hepatic Tumor Microenvironments and Effects on NK Cell Phenotype and Function[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4131.
- [34] Konjević G, Jurisić V, Banićević B, *et al.* The difference in NK-cell activity between patients with non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's disease [J]. *Br J Haematol*, 1999, 104(1): 144-151.
- [35] Husain Z, Huang Y, Seth P, *et al.* Tumor-Derived Lactate Modifies Antitumor Immune Response: Effect on Myeloid-Derived Suppressor Cells and NK Cells[J]. *J Immunol*, 2013, 191(3): 1486-1495.
- [36] Harmon C, Robinson MW, 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.
- [37] Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, *et al.* Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 559-563.
- [38] Mu X, Shi W, Xu Y, *et al.* Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization via the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(4): 428-438.
- [39] Feng R, Morine Y, Ikemoto T, *et al.* Nrf2 activation drive macrophages polarization and cancer cell epithelial-mesenchymal transition during interaction[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 54.
- [40] Liu H, Liang Z, Zhou C, *et al.* Mutant KRAS triggers functional reprogramming of tumor-associated macrophages in colorectal

- cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 144.
- [41] Oehioni AC, Imbroisi Filho R, Esteves AM, *et al*. Clotrimazole presents anticancer properties against a mouse melanoma model acting as a PI3K inhibitor and inducing repolarization of tumor-associated macrophages[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166263.
- [42] El-Kenawi A, Gatenbee C, Robertson-Tessi M, *et al*. Acidity promotes tumour progression by altering macrophage phenotype in prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(7): 556-566.
- [43] Ye H, Zhou Q, Zheng S, *et al*. Tumor-associated macrophages promote progression and the Warburg effect via CCL18/NF- κ B/VCAM-1 pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 453.
- [44] Wang X, Luo X, Chen C, *et al*. The Ap-2 α /Elk-1 axis regulates Sirp α -dependent tumor phagocytosis by tumor-associated macrophages in colorectal cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 35.
- [45] Husain Z, Huang Y, Seth P, *et al*. Tumor-Derived Lactate Modifies Antitumor Immune Response: Effect on Myeloid-Derived Suppressor Cells and NK Cells[J]. *J Immunol*, 2013, 191(3): 1486-1495.
- [46] Zhao JL, Ye YC, Gao CC, *et al*. Notch-mediated lactate metabolism regulates MDSC development through the Hes1/MCT2/c-Jun axis[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(10): 110451.
- [47] Yang X, Lu Y, Hang J, *et al*. Lactate-Modulated Immunosuppression of Myeloid-Derived Suppressor Cells Contributes to the Radioresistance of Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(11): 1440-1451.
- [48] Hua H, Kong Q, Zhang H, *et al*. Targeting mTOR for cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 71.
- [49] Li H, Li X, Liu S, *et al*. Programmed cell death-1 (PD-1) checkpoint blockade in combination with a mammalian target of rapamycin inhibitor restrains hepatocellular carcinoma growth induced by hepatoma cell-intrinsic PD-1[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 1920-1933.
- [50] Vitali E, Boemi I, Tarantola G, *et al*. Metformin and Everolimus: A Promising Combination for Neuroendocrine Tumors Treatment[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(8): 2143.
- [51] Xing BC, Wang C, Ji FJ, *et al*. Synergistically suppressive effects on colorectal cancer cells by combination of mTOR inhibitor and glycolysis inhibitor, Oxamate[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(9): 4439-4445.
- [52] Xu RH, Pelicano H, Zhang H, *et al*. Synergistic effect of targeting mTOR by rapamycin and depleting ATP by inhibition of glycolysis in lymphoma and leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2005, 19(12): 2153-2158.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨卉]

作者贡献:

金梦茹: 文献总结, 文章撰写

王莉: 肿瘤免疫机制总结

李燕京: 文章总体把控及审校