

肿瘤微环境代谢重编程导致 T 细胞衰竭的机制及干预策略

刘 刚

(白俄罗斯国立大学萨哈罗夫国际环境学院, 白俄罗斯共和国 明斯克 220114)

摘要: T细胞衰竭是一种分化状态,在持续的抗原刺激下,T细胞会逐渐失去效应活性,这已成为肿瘤免疫治疗抗性的关键瓶颈。近年来,越来越多的数据表明,肿瘤微环境(TME)中的异常代谢模式不仅仅是衰竭的被动伴随现象,而是T细胞衰竭的重要主动驱动因素。像缺氧、营养缺乏、乳酸积累以及脂质代谢紊乱等代谢压力,会重塑T细胞的生物能量、表观遗传和转录网络,共同上调与衰竭相关的转录因子和抑制性受体,最终锁定终末衰竭程序。这篇文章从T细胞衰竭的代谢特征开始,系统地描述了肿瘤微环境中代谢压力的来源,全面探讨了代谢信号如何通过转录重编程、线粒体功能障碍和表观遗传变化导致T细胞疲劳,并探索了针对代谢脆弱点的联合疗法以恢复抗肿瘤免疫。充分理解代谢与疲劳之间的因果关系,可能会为解决当前免疫检查点抑制剂疗法的局限性带来新的思路。

关键词: T细胞疲劳; 肿瘤微环境; 代谢重编程; 线粒体; 免疫疗法

中图分类号: R730.3

文献标识码: A

文章编号: 3106-2040 (2026) 08-0001-03

DOI: 10.62022/CPH.issn3106-2040.2026.08.001

Mechanisms of Tumor Microenvironment Metabolic Reprogramming Leading to T Cell Exhaustion and Intervention Strategies

Liu Gang

(Sakharov International Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus 220114)

Abstract: T cell exhaustion is a differentiated state where, under prolonged antigen stimulation, T cells gradually lose their effector functions, which has become a key bottleneck in tumor immunotherapy resistance. In recent years, increasing evidence suggests that abnormal metabolic patterns in the tumor microenvironment (TME) are not just passive bystanders of exhaustion but are important active drivers of T cell exhaustion. Metabolic stresses like hypoxia, nutrient deprivation, lactate accumulation, and lipid metabolism disorders can reshape T cell bioenergetics, epigenetics, and transcriptional networks, collectively upregulating exhaustion-related transcription factors and inhibitory receptors, ultimately locking in terminal exhaustion programs. This article starts with the metabolic characteristics of T cell exhaustion, systematically describing the sources of metabolic stress in the tumor microenvironment, comprehensively exploring how metabolic signals lead to T cell fatigue through transcriptional reprogramming, mitochondrial dysfunction, and epigenetic changes, and looks into combination therapies targeting metabolic vulnerabilities to restore anti-tumor immunity. Fully understanding the cause-and-effect relationship between metabolism and exhaustion may offer new ideas for overcoming the current limitations of immune checkpoint inhibitor therapies.

Keywords: T cell exhaustion; tumor microenvironment; metabolic reprogramming; mitochondria; immunotherapy

1 T细胞衰竭的代谢特征

效应T细胞和记忆T细胞的代谢特征跟衰竭T细胞很不一样。为了满足快速克隆增殖所需的ATP和生物量,效应CD8⁺ T淋巴细胞的糖酵解通量很高,线粒体活性也增强。而衰竭T细胞则膜电位较低,嵴结构松散,线粒体质量下降,基础耗氧率(OCR)和储备呼吸能力(SRC)明显减少。

当T细胞从效应状态转向耗竭状态时,除了比效应T细胞消耗更少的葡萄糖外,疲劳的T细胞在其线粒体呼吸方面也表现出广泛的功能障碍,这会阻止细胞在TME压力下使用备用能量。这就是代谢无助的根本原因。

Bengsch 和他的同事在LCMV慢性感染模型中使用

Seahorse分析,首次证明与功能性记忆前体T细胞相比,耗竭的T细胞的氧化磷酸化和糖酵解显著降低。这种缺陷在耗竭的早期就会表现出来(感染后第8天就能观察到)^[1]。类似地,Scharping等人在小鼠黑色素瘤模型中发现,肿瘤浸润的T细胞(TILs)表现出一种“代谢瘫痪”,因为它们的线粒体质量持续下降,并且主要的线粒体生物发生调控因子PGC1 α 的表达受到抑制。这些研究反驳了“耗竭发生在线粒体代谢改变之前”的观点,并证明耗竭是由代谢不足引起的。

另外,极度疲惫的T细胞经常积累大量无法正常工作的线粒体,这些线粒体无法产生足够的ATP,并且持续释放

作者简介: 刘刚,博士研究生,研究方向为免疫学。

ROS,从而启动与氧化应激相关的凋亡通路。当过多的ROS直接损伤电子传递链复合体和线粒体DNA时,就会形成一个恶性循环。肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)抗氧化基因的表达一直未能明显增加,这限制了它们清除ROS的能力。因此,使疲惫T细胞与效应和记忆T细胞区别开来的一个主要代谢特征,就是线粒体质量控制的全面崩溃,包括线粒体生成、自噬清除以及融合/分裂动态。

2 肿瘤微环境中的代谢压力来源

浸润性的T细胞因为肿瘤微环境(TME)造成的超严酷代谢环境,在各方面都压力山大。大多数实体瘤因为血管异常而缺氧。在肿瘤细胞里,缺氧会稳定HIF-1 α ,促进有氧糖酵解(瓦尔堡效应),这会消耗大量葡萄糖并释放乳酸。HIF-1 α 能帮T细胞维持一定的糖酵解,不过长期缺氧会抑制线粒体氧化代谢,还会通过提高PD-L1等分子间接让细胞疲劳^[2]。同时,HIF-1 α 和疲劳转录因子TOX的表达会相互作用,在低氧环境下,它们可以加速衰竭通路的启动。

因为肿瘤细胞吸收葡萄糖的效率远高于T细胞,TME(肿瘤微环境)的细胞外液中葡萄糖水平明显更低。缺乏葡萄糖不仅直接限制糖酵解,还会通过阻断对T细胞活性至关重要的mTORC1信号,损害T细胞的合成代谢和生存信号。更糟的是,葡萄糖不足会阻碍线粒体依赖的丙酮酸和谷氨酰胺补充,即便TME中仍有一些糖酵解发生,也会加重氧化磷酸化(OXPHOS)障碍^[3]。

肿瘤细胞会释放大量的乳酸,这会使肿瘤微环境(TME)的pH值降到6.0-6.5。这种酸性环境会形成一个免疫抑制的正反馈循环,它会直接抑制T细胞的增殖、细胞因子释放和细胞毒性,同时增强调节性T细胞(Tregs)的活性。乳酸进入T细胞后,还能通过引起组蛋白乳酸化改变基因表达,从而导致与耗竭相关的转录特征。在脂质方面,T细胞通过CD36等受体吸收肿瘤微环境中异常的胆固醇和长链脂肪酸堆积,这会增加氧化应激和内质网应激。Ma及其同事发现,肿瘤微环境中的胆固醇被CD8⁺T细胞吸收后,能触发与XBP1相关的内质网应激通路,直接上调PD-1和2B4等抑制性受体,使T细胞进入疲劳状态^[4]。图1展示了TME中代谢压力的主要来源如何通过各种信号通路汇聚到转录重编程和线粒体功能上,最终锁定导致T细胞功能衰竭的级联反应。

这些代谢压力因素一起作用,形成了一个抑制性的代谢网络,而不是各自独立地发挥作用。例如,mTORC1的活性会被缺氧和葡萄糖缺乏同时抑制,这会影响T细胞的合成代谢并阻碍线粒体生成。终末衰竭转录因子TOX的表达受到氧化应激的强烈驱动,而乳酸酸中毒和胆固醇堆积引起

的内质网应激会加剧这种状况。由于这些相互关联的复杂过程,仅消除单一代谢压力很难彻底消除疲劳。

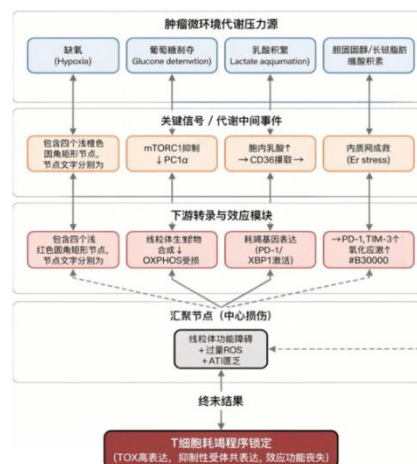


图1 肿瘤微环境代谢物驱动T细胞耗竭的核心通路示意图

3 由代谢信号驱动导致疲劳的分子机制

3.1 线粒体功能障碍与生物能量危机

许多研究表明,持续的线粒体问题是疲劳T淋巴细胞的一个关键特征。Scharping及其同事发现,肿瘤浸润的CD8⁺T细胞的线粒体较小,嵴也较少,这与PGC1 α 共激活因子的抑制直接相关。通过增加PGC1 α 的表达,你可以帮助T细胞更有效地对抗肿瘤,让线粒体恢复正常。根据另一项研究,由于线粒体电子传递链(ETC)复合物活性下降,疲劳T细胞无法维持正常的NAD⁺/NADH比率。这会扰乱糖酵解和三羧酸循环提供的中间产物。这种中间产物的缺乏会在代谢和表观遗传之间造成恶性循环,也会阻止表观遗传酶(例如:TET去甲基化酶)获得底物。

线粒体功能的持续丧失也会因为自噬异常激活以及线粒体通透性转换孔(mPTP)开启阈值下降而发生。Vardhana等人发现,在持续的抗原刺激下,T细胞的自我更新能力会直接受到线粒体氧化磷酸化下降的限制;不过,通过代谢干预提高OXPHOS,却可以维持T细胞的长期存活和效应功能^[3]。

3.2 表观遗传学与转录重编程

除了作为能量运输者外,代谢产物还可以作为各种参与表观遗传修饰的酶的底物或辅因子。在疲劳的T细胞中,由于代谢环境失衡,染色质的可及性以及重要基因区域的甲基化/乙酰化状态都会直接被重写。线粒体补充能力减弱导致 α -酮戊二酸(α -KG,一种TET去甲基化酶必需的辅因子)减少。这会导致异常的DNA甲基化堆积,以及与疲劳相关基因的持续表达。乙酰辅酶A(Ac-CoA)作为组蛋白乙酰化的底物不足,这可能阻碍TCR信号引发的转录激活,并降低效应基因启动子处的组蛋白乙酰化。

最近,人们发现了一种新的机制:乳酸来源的组蛋白

乳酰化。当肿瘤产生的乳酸进入T细胞细胞核时,可以在组蛋白H3K18和其他部位添加乳酰化修饰。这可以直接控制T细胞和巨噬细胞的基因表达模式,促进与疲劳和免疫抑制相关的转录程序。这些结果解释了代谢压力如何通过将代谢微环境直接与表观遗传编程连接起来,把一个暂时的环境信号“锁定”成一个稳定的疲劳状态。

3.3 关键转录因子和信号节点

慢性抗原刺激和缺氧环境会显著增加TOX,这是导致T细胞疲劳的主要转录因子。TOX的表达不仅足以引起终末性衰竭,还对T细胞在持续激活下的生存至关重要。通过像NFAT这样的转录因子,肿瘤微环境中的代谢异常(如:异常的钙信号、升高的ROS以及改变的mTOR活性)可以间接提高TOX水平,形成一个代谢-转录的正反馈循环,使疲劳状态难以逆转。TILs无法有效清除过量的ROS,因为NRF2——细胞抗氧化反应的关键转录因子——常常活性不足。通过用药激活NRF2或增加谷胱甘肽的产生,有可能部分缓解T细胞的氧化损伤并提升它们的功能,这说明氧化应激是代谢驱动疲劳的一个主要因素^[2]。

人们最初认为脂肪酸氧化是记忆T细胞的重要能量来源。然而,通过脂肪毒性,在肿瘤微环境(TME)中增加脂肪酸摄入实际上可能导致疲劳。脂质稳态和脂肪酸氧化(FAO)由PPAR α 和PPAR δ 信号通路控制。虽然激活PPAR α 可以增加FAO,但它缓解疲劳的能力取决于线粒体氧化能力的完整性。由于在终末疲劳的细胞中线粒体被破坏,增加FAO可能反而加重脂肪毒性^[5]。

4 针对T细胞代谢的免疫疗法策略

基于上述机制,设计针对T细胞代谢弱点的干预措施正成为提升免疫疗法效果的新突破。

通过增加T细胞的线粒体活性,可以轻松逆转疲劳。T细胞可以通过使用PPAR激动剂(如贝特类药物)或通过基因改造TILs使其过表达PGC1 α ,从而增加线粒体质量和氧化磷酸化能力,在TME中维持活性。张等人发现,CD8⁺T细胞通过改善脂肪酸分解代谢,可以在代谢环境恶劣的TME中存活并保持有效性,这与抗PD-1疗法协同作用。靶向胆固醇代谢和脂质吸收也是一个有趣的策略。马等人表明,从T细胞中去除CD36或用ACAT抑制剂Avasimibe阻断胆固醇酯化,可以减轻ER应激,降低PD-1表达,并增加TILs的抗肿瘤潜力。

“代谢重编程”比单纯增加新陈代谢更聪明的策略。Leone和他的同事发现,谷氨酰胺拮抗剂JHU083实际上可以帮助T细胞增加氧化磷酸化并存活,同时抑制肿瘤细胞的糖

酵解和TCA循环。此外,通过使用IL-10等细胞因子对终末疲惫的T细胞进行代谢重编程,可以通过增加OXPHOS和线粒体灵活性部分逆转其衰竭^[6]。这产生了一种“代谢分离”效应,让肿瘤细胞缺营养,同时滋养效应T细胞。

这些研究强调了一个关键概念:为了从根源上打破疲劳的代谢陷阱,肿瘤免疫治疗中的代谢疗法除了解除免疫抑制外,还应积极改变T细胞的代谢能力和线粒体健康。

5 结论

T细胞耗竭的发生和维持在很大程度上依赖于代谢重编程。通过降低线粒体能量供应、引起氧化应激、破坏表观遗传稳定性以及触发与耗竭相关的转录过程,肿瘤微环境中的代谢异常会推动T细胞走向终末耗竭。这些发现除了拓展我们对免疫疲劳的认识外,还为开发基于代谢的联合治疗提供了一系列新的目标。仍然有很多障碍需要克服,比如如何在不影响记忆T细胞或不增加肿瘤代谢优势的情况下实现T细胞特异的代谢疗法。代谢调控究竟在什么时候发生,也还不清楚,也就是疲劳干预什么时候效果最好。此外,根据肿瘤类型和治疗环境的不同,代谢脆弱性可能差异很大。通过单细胞代谢组学、空间代谢组学和谱系追踪技术,TME中T细胞代谢的动态演变最终将被描绘出来。如果建立了更精准的代谢-耗竭分类系统,并开发出基于此的个性化代谢敏感化治疗,可能会有更多癌症患者受益于代谢免疫疗法。下一代癌症免疫疗法的标志可能就是把代谢重塑技术和现有的ICIs、ACT或肿瘤疫苗结合起来。

参考文献:

- [1] Bengsch B, Johnson L A, Kurachi M, et al. Bioenergetic Insufficiencies Due to Metabolic Alterations Regulated by the Inhibitory Receptor PD-1 Are an Early Driver of CD8⁺ T Cell Exhaustion [J]. *Immunity*, 2016, 45 (2): 358-373.
- [2] Kristin D, M G D. Metabolic barriers to cancer immunotherapy. [J]. *Nature reviews. Immunology*, 2021, 21 (12): 785-797.
- [3] A S V, A M H, Mirela B, et al. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation limits the self-renewal of T cells exposed to persistent antigen. [J]. *Nature immunology*, 2020, 21 (9): 1022-1033.
- [4] Ma X, Bi E, Lu Y, et al. Cholesterol Induces CD8⁺ T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 30 (1): 143-156.e5.
- [5] D R L, Liang Z, M J E, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion. [J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2019, 366 (6468): 1013-1021.
- [6] Guo Y, Xie Y Q, Gao M, et al. Metabolic reprogramming of terminally exhausted CD8⁺ T cells by IL-10 enhances anti-tumor immunity. [J]. *Nat Immunol*. 2021, 22 (6): 746-756.