

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.002

· 基础研究 ·

磷酸甘油酸变位酶1通过调控CD8⁺T细胞浸润及功能影响肺癌免疫微环境

张喜英,王文莹,任秀宝,孙倩(天津医科大学肿瘤医院 国家恶性肿瘤临床医学研究中心暨天津市恶性肿瘤临床医学研究中心暨天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室,天津 300060)

[摘要] **目的:**探究肺癌磷酸甘油酸变位酶1(PGAM1)对肺癌LLC细胞增殖和迁移的调控作用,以及PGAM1对肿瘤微环境中CD8⁺T细胞功能和浸润的影响。**方法:**将shPGAM1及shNC慢病毒感染LLC细胞,筛选稳定细胞,分别命名为shPGAM1组和NC组,WB和qPCR法检测两组细胞中PGAM1蛋白和mRNA的表达水平。CCK-8法和实时细胞分析仪检测敲低PGAM1对LLC细胞增殖和迁移的影响;流式细胞术检测与两组细胞分别体外共培养后CD8⁺T细胞功能性受体(TIM-3、PD-1、GrzmB、Ki67)表达的变化。构建小鼠肺癌LLC细胞皮下移植瘤模型,监测PGAM1表达对肿瘤生长的影响,通过流式细胞术检测敲低PGAM1对肿瘤微环境中CD8⁺T细胞浸润的影响。**结果:**shPGAM1组细胞中PGAM1蛋白和mRNA表达水平较NC组均显著降低。敲低PGAM1可降低LLC细胞的增殖和迁移能力($P < 0.0001$ 或 $P < 0.05$)。与shPGAM1组细胞共培养后,CD8⁺T细胞的耗竭标志物(TIM-3、PD-1)表达均降低($P < 0.0001$ 或 $P < 0.01$)。敲低PGAM1后肿瘤生长受到显著抑制,且肿瘤组织中CD8⁺T细胞浸润增加($P < 0.0001$)。**结论:**靶向敲低PGAM1可抑制肿瘤细胞增殖、迁移,降低CD8⁺T细胞耗竭标志物的表达及促进肿瘤内T细胞浸润,双重调控肿瘤生长与抗肿瘤免疫。

[关键词] 磷酸甘油酸变位酶1;肺癌;LLC细胞;CD8⁺T细胞;共培养;肿瘤免疫微环境

[中图分类号] R734.2;R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)09-0906-06

Phosphoglycerate mutase 1 affects the immune microenvironment of lung cancer via regulating CD8⁺T cell infiltration and function

ZHANG Xiyi, WANG Wenying, REN Xiubao, SUN Qian (Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center For Cancer & Tianjin's Clinical Research Center for Cancer & Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy of Tianjin, Tianjin 300060, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the regulatory role of phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) in lung cancer LLC cell proliferation and migration, and to explore its impact on the function and infiltration of CD8⁺T cells within the tumor microenvironment. **Methods:** LLC cells were infected with shPGAM1 and shNC lentiviruses, and stable cell lines were established and designated as the shPGAM1 group and the NC group, respectively. WB and qPCR were used to assess the protein and mRNA expression levels of PGAM1 in both groups. Cell proliferation and migration after PGAM1 knockdown were assessed using the CCK-8 assay and real-time cell analyzer. Flow cytometry was employed to detect the expression of CD8⁺T-cell functional receptors (TIM-3, PD-1, GrzmB, Ki67) after co-culture with cells from each group *in vitro*. A subcutaneous LLC xenograft model was established in mice to examine the effect of PGAM1 on tumor growth, and flow cytometry was used to evaluate the impact of PGAM1 knockdown on CD8⁺T cell infiltration in the tumor microenvironment. **Results:** The protein and mRNA expression levels of PGAM1 were significantly reduced in the shPGAM1 group compared with the NC group. Knockdown of PGAM1 significantly reduced the proliferation and migration of LLC cells ($P < 0.0001$ or $P < 0.05$). After co-culture with shPGAM1 cells, the expression of exhaustion markers (TIM-3, PD-1) on CD8⁺T cells decreased notably ($P < 0.0001$ or $P < 0.01$). Knockdown of PGAM1 significantly inhibited tumor growth and increased CD8⁺T cell infiltration in tumor tissues ($P < 0.0001$). **Conclusion:** Targeted knockdown of PGAM1 inhibits tumor cell proliferation and migration, reduces the expression of exhaustion markers on CD8⁺T cells, and enhances T cell infiltration within tumors, thereby exerting dual

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82373283)

[作者简介] 张喜英(1990—),女,学士,初级技师,主要从事肿瘤免疫的基础和临床的研究

[通信作者] 孙倩(扫码获取作者联系方式)



effects on tumor growth and antitumor immunity.

[Key words] phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1); lung cancer; LLC cell; CD8⁺T cell; co-culture; tumor immune microenvironment

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(9): 906-911. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.002]

肺癌(lung cancer, LC)是呼吸系统常见的恶性肿瘤,在中国肺癌的发病率长期居于首位,且五年生存率较低,为病死率最高的肿瘤之一^[1]。磷酸甘油酸变位酶1(phosphoglycerate mutase 1, PGAM1)是一种糖酵解酶,在有氧糖酵解过程中催化3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate, 3-PG)转化为2-磷酸甘油酸(2-phosphoglycerate, 2-PG)并协调包括磷酸戊糖途径和丝氨酸合成途径在内的多种生物合成途径^[2-3]。PGAM1参与驱动小细胞肺癌等多种癌症的发生发展^[4]。编码糖酵解酶PGAM1基因的遗传学靶向抑制与癌症的发生存在显著相关性^[5]。本课题组前期研究^[6]表明,肿瘤组织中PGAM1表达上调的非小细胞肺癌患者的临床预后显著劣于低表达患者。既往研究结果^[7]表明,PGAM1沉默以铁死亡依赖性方式抑制肝细胞癌细胞的体外增殖和体内肿瘤生长并增强免疫细胞的浸润。尽管已有研究初步揭示了PGAM1在肿瘤代谢中的功能,但其对肺癌细胞生长特性的具体调控机制及塑造肿瘤微环境的研究报道较少。本研究构建肺癌细胞与CD8⁺T淋巴细胞体外共培养模型,使用流式细胞术检测PGAM1表达对免疫细胞功能和耗竭表型的调控,在免疫健全小鼠模型中验证PGAM1介导的肿瘤免疫逃逸机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

小鼠肺癌LLC细胞由本实验室培养和传代,培养基为DMEM和10%胎牛血清(FBS)。

6~8周、体质量(20±2)g的C57BL雌鼠10只,购自北京斯贝福生物技术有限公司,实验动物生产合格证号为SCXK(京)2024-0001。小鼠实验在天津市肿瘤医院动物中心SPF级动物房中进行,实验动物使用许可证号为SYXK(津)2023-0001。实验小鼠5只一笼饲养在SPF级屏障环境中,小鼠通过颈椎脱臼方法处死。动物实验伦理批号为NSFC-AE-2023132。

山羊源PGAM1抗体购自美国Abcam公司,鼠源β-actin抗体购自武汉Proteintech公司,HRP标记兔抗山羊二抗购自北京中杉金桥公司,HRP标记山羊抗鼠二抗购自美国CST公司,分子克隆引物由上海生工公司合成,PGAM1的正向引物序列为5'-GGG CATCCCTATCGTCTATGA-3',反向引物的序列为5'-GCAAAGCCATGGAAGCTGT-3'。shPGAM1和shNC慢病毒由吉凯基因公司配制,Live-Dead-

BV421、CD8a-PE/cy7、Ki67-APC、GrzmB-PE/cy5、TIM-3-PE/Dazzle594、PD-1-PE、CD4-APC均购自美国Biolegend公司。TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司。小鼠脾脏淋巴细胞分离液试剂盒、嘌呤霉素和CCK-8液购自索莱宝公司,CD8(TIL)MicroBeads, mouse和LS Separation columns购自德国Miltenyi Biotec公司,X-vivo 15培养基购自Lonza公司,Mouse IL-2 Recombinant Protein购自美国PeproTech公司,Purified anti-mouse CD28 Antibody购自美国Biolegend公司,Anti-Mouse CD3e购自美国BD Bioscience公司。

1.2 细胞感染与分组

取对数生长期的LLC细胞,以 1×10^5 个/孔的密度接种于6孔板,待贴壁后加入6 μL shPGAM1或shNC慢病毒、40 μL促感染试剂、954 μL不含双抗的完全培养基,置于培养箱中静置16~18 h。次日,完全移除孔中培养基并加入2 mL完全培养基,继续培养48 h后加入嘌呤霉素(4 μg/mL)杀死未被感染的细胞,将剩余的细胞扩增构建LLC稳定细胞系,命名为shPGAM1组与NC组。

1.3 WB法检测各组LLC细胞中PGAM1蛋白的表达

SDS裂解液裂解两组LLC细胞,按照BCA蛋白定量检测试剂盒说明书对蛋白进行定量。取10 μg蛋白质样品,通过聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜后,用5%脱脂牛奶室温封闭1 h,与一抗作用:抗PGAM1(1:1 000)、β-actin(1:4 000)抗体,清洗后与二抗作用:羊二抗(1:10 000)、鼠二抗(1:4 000),采用化学发光成像系统获取信号。使用ImageJ软件进行灰度值扫描分析,以β-actin作为内参蛋白计算目标蛋白的标准化表达水平。

1.4 qPCR法检测LLC细胞中PGAM1 mRNA表达

TRIzol法提取RNA,逆转录为cDNA后进行PCR反应。PCR反应参数:95℃ 5 min,95℃ 15 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s,共40个循环,以β-actin为内参基因,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法对qPCR实验数据进行分析,测定各样本中目的基因mRNA的相对表达量。

1.5 CCK-8法检测敲低PGAM1对LLC细胞增殖能力的影响

将shPGAM1组和NC组的LLC细胞消化、计数,调整细胞密度至 5×10^3 个/孔接种在96孔板中,分别在培养0、12、24、48 h时加入10 μL CCK-8工作液,继续培养2 h,直至溶液显色为橙黄色。使用酶标仪在450 nm波长处检测各孔的光密度值(D),用D值反映

细胞增殖能力。

1.6 实时细胞分析仪检测敲低PGAM1对LLC细胞迁移的影响

将细胞消化、计数,调整细胞密度至 5×10^3 个/孔,接种到专用的细胞分析板E-Plate中,使用实时细胞分析仪xCELLigence RTCA设备自动采集实验数据,并生成实时动态曲线。

1.7 小鼠脾淋巴细胞的分离纯化和CD8⁺T细胞的分选及培养

采用颈椎脱臼法处死小鼠后浸泡在75%乙醇中5~10 min,取出脾脏使用70目的无菌滤网研磨并收集小鼠脾淋巴细胞。使用小鼠淋巴细胞分离试剂盒分离小鼠淋巴细胞,计数后按照10 μ L磁珠/ 1×10^7 个淋巴细胞的比例与CD8磁珠混合,于MACS分选柱中进行阳性分选,收集含有标记细胞的流出液,即CD8⁺T细胞。使用CD3/CD28激活剂刺激,置于含IL-2的完全培养基中培养,定期补加培养液以保持细胞活性。

1.8 LLC细胞与CD8⁺T细胞共培养

CD8⁺T细胞以及两组LLC细胞分别调整细胞密度至 2×10^6 个细胞/mL,CD8⁺T细胞使用CD3(0.2 μ L/mL)/CD28(3 μ L/mL)、IL-2(10 ng/mL)刺激活化48 h。LLC细胞置于6孔板中,待其贴壁后,与活化后的CD8⁺T细胞共培养,比例为LLC细胞(2×10^5 个细胞):CD8⁺T细胞[(1~2) $\times 10^6$ 个细胞]=1:5和1:10,共培养时间为24 h。取适量细胞悬液(1×10^7 个细胞/mL),加入Live-Dead-BV421、CD8 α -PE/cy7、Ki67-APC、GrzmB-PE/cy5、TIM-3-PE/Dazzle594、PD-1-PE荧光标记抗体,4 $^{\circ}$ C避光作用30 min。加入2 mL缓冲液洗涤,离心、(450 $\times$ g, 5 min)弃上清液,应用流式细胞术检测并在软件Flow Jo中分析。

1.9 小鼠肺癌LLC细胞皮下移植瘤模型构建及分组

小鼠购自北京斯贝福生物技术有限公司,饲养在天津市肿瘤医院动物中心SPF级动物房中。小鼠编号分别对应10个随机数,根据随机数大小排序,1~5为NC组,6~10为shPGAM1组。实验小鼠5只一笼饲养在SPF级屏障环境中。将NC组和shPGAM1组LLC细胞以 1×10^7 /mL的密度,100 μ L/只的体积,皮下接种至小鼠左侧腹股沟。密切观察成瘤后用游标卡尺测量肿瘤大小并记录。计算移植瘤体积:体积(mm^3) = $1/2 \times \text{长径} \times \text{短径}^2$ 。当体积到1 000 mm^3 时通过颈椎脱臼方法处死小鼠取瘤。

1.10 流式细胞术分析小鼠肿瘤组织中细胞群体差异

对小鼠进行安乐死处理后,迅速取出肿瘤组织并置于含预冷PBS的6孔板中,精细剪切后加入含胶原酶IV和DNA酶I的消化液,进行酶解消化。消化完成后,70目细胞滤器过滤收集单细胞悬液。加入红细胞裂解

缓冲液,冰上裂解红细胞,进行细胞计数。使用荧光标记抗体对细胞进行标记,通过流式细胞仪检测不同细胞群体的比例和特性,Flow Jo软件分析数据。

1.11 统计学处理

所有实验均进行3次独立重复。本研究的数据分析使用Graphpad Prism 10.0和SPSS软件进行,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)进行检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 敲低PGAM1可抑制LLC细胞的增殖和迁移能力

WB和qPCR法检测结果(图1A~C)显示,shPGAM1组细胞中PGAM1蛋白和mRNA表达水平较NC组均显著降低($P < 0.05$),表明PGAM1基因在LLC细胞中被有效敲低。CCK-8法检测结果(图1D)显示,与NC组比较,shPGAM1组细胞增殖能力明显减弱($P < 0.0001$)。实时细胞分析仪分析结果(图1E)显示,shPGAM1组细胞迁移能力下降($P < 0.05$)。

2.2 敲低PGAM1的LLC细胞与CD8⁺T细胞共培养可减少CD8⁺T细胞的耗竭

共培养实验检测结果(图2A、B)显示,与NC组相比,与shPGAM1组LLC细胞共培养的CD8⁺T细胞中,其耗竭标志物(TIM-3、PD-1)的表达均下降($P < 0.0001$ 或 $P < 0.01$),其增殖标志物(Ki67)、效应标志物(GrzmB)的表达没有显著性变化。

2.3 敲低PGAM1可明显抑制肿瘤生长,增加CD8⁺T细胞浸润

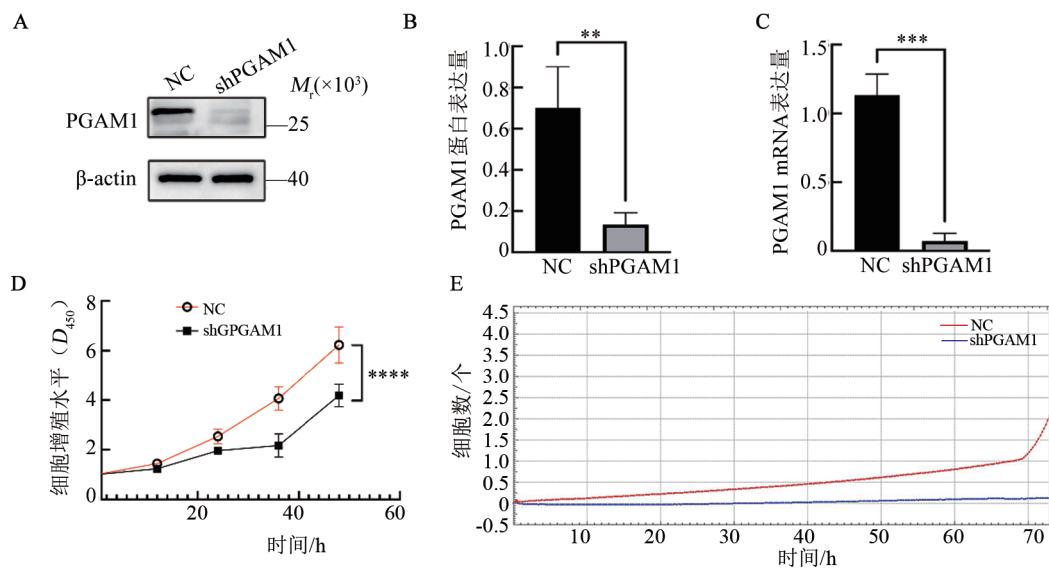
成功构建小鼠皮下肿瘤模型。小鼠皮下肿瘤测量结果(图3A)显示,shPGAM1组小鼠的肿瘤体积明显减小,生长速度显著放缓($P < 0.001$)。流式细胞术对肿瘤组织单细胞悬液进行免疫表型分析,结果(图3B~D)显示,在shPGAM1组小鼠肿瘤微环境中,CD8⁺T细胞(CD45⁺CD3⁺CD8⁺)比例较NC组升高($P < 0.001$)。

3 讨论

肺癌主要分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类,在全球每年可导致180万例患者的死亡^[8-9]。尽管分子靶向治疗和免疫治疗在近年来取得了显著进展,但是肺癌患者的整体预后仍不容乐观,因此寻找新的治疗靶点至关重要。PGAM1在肿瘤的糖代谢过程中发挥关键的作用^[10-11],靶向PGAM1的治疗策略也成为研究的热点^[12]。本课题组前期研究^[6]表明,PGAM1通过mTOR信号通路促进肺癌的进展。另

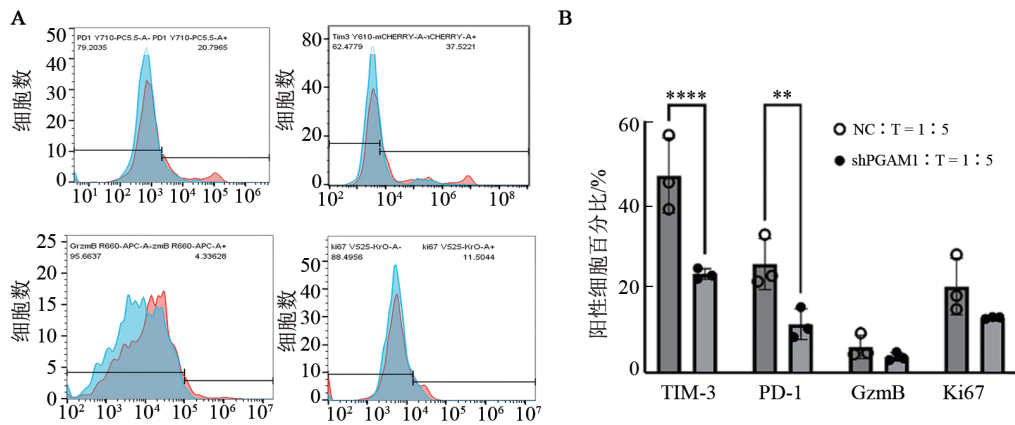
外,PGAM1 可以通过 cAMP/AMPK/CEBPβ 轴负调控精氨酸琥珀酸合成酶 1 的表达且促进肿瘤的进展^[11]。这些研究证明 PGAM1 表达水平与免疫治疗效果呈负相关,表明靶向 PGAM1 可抑制肿瘤生长,是极具潜力的治疗靶点。本研究发现敲低 PGAM1 可以抑

制小鼠肺癌细胞 LLC 的增殖和迁移,影响免疫微环境中的 CD8⁺ T 细胞的浸润和功能。本研究证明了 PGAM1 对于免疫微环境的调控作用,为肺癌的治疗提供了一种新的治疗思路。



A、B:WB 法检测 LLC 细胞中 PGAM1 蛋白的表达(A)及数据统计(B);C:qPCR 法检测 LLC 细胞中 PGAM1 mRNA 的表达;D:CCK-8 法检测 shPGAM1 组和 NC 组 LLC 细胞的增殖情况;E:实时细胞分析仪检测 shPGAM1 组和 NC 组的 LLC 细胞的迁移情况** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$,**** $P < 0.0001$ 。

图1 敲低 PGAM1 对 LLC 细胞的增殖和迁移能力的影响



A、B:shPGAM1 组与 CD8⁺ T 细胞共培养后,流式细胞术检测 CD8⁺ T 细胞中 TIM-3、PD-1、GrzmB、Ki67 的表达情况(A)及数据统计(B)。NC:NC 组 LLC 细胞;shPGAM1:shPGAM1 组 LLC 细胞;T:CD8⁺ T 细胞。** $P < 0.01$,**** $P < 0.001$ 。

图2 敲低 PGAM1 对 CD8⁺ T 细胞体外活性的影响

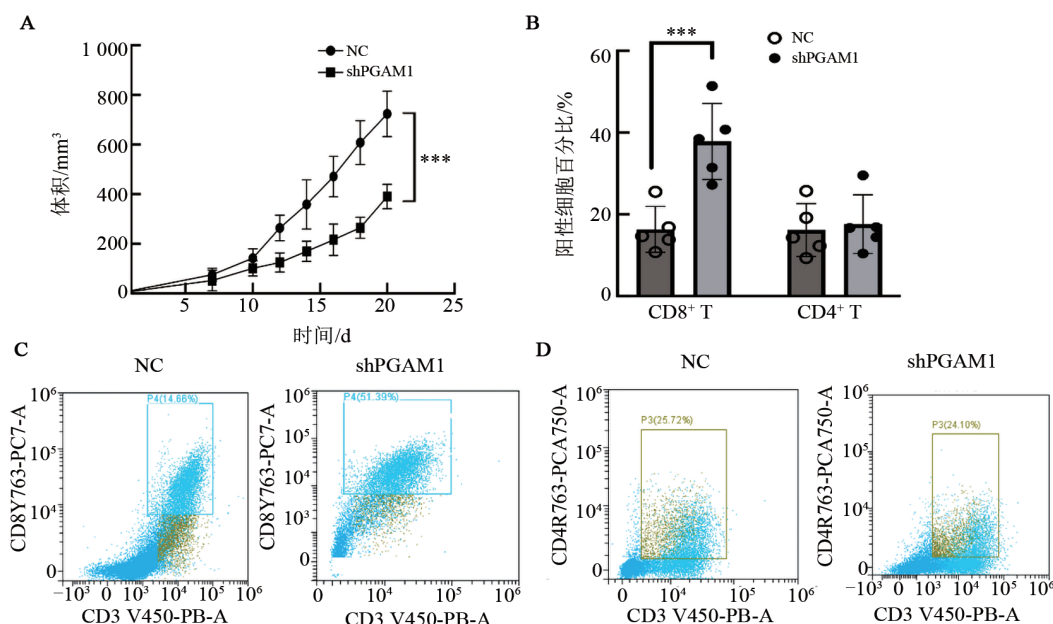
肿瘤微环境不仅由肿瘤细胞组成,还包含多种其他类型的细胞,如免疫细胞、基质细胞、内皮细胞。在这种独特的环境中,氧气供应、代谢物和 pH 值的变化都会影响肿瘤的进展^[13]。在糖代谢过程中,PGAM1 作为一种发挥关键作用的酶,催化 3-PG 向 2-PG 的转化。3-PG 和 2-PG 的转化平衡能够影响其他代谢通路,以支持大分子生物合成和肿瘤细胞

的快速增殖,是癌症代谢重编程的关键步骤^[14-15]。肿瘤微环境会出现葡萄糖的快速利用和低葡萄糖供应^[16]、乳酸增加^[17]、线粒体功能失调或者烯醇化酶活性受损^[18]等代谢变化,从而导致 CD8⁺ T 细胞功能受抑制。

CD8⁺ T 细胞在抗肿瘤免疫中发挥核心作用,效应 CD8⁺ T 细胞可以通过释放干扰素-γ、肿瘤坏死因

子- α 、GrzmB等效应分子来发挥其细胞毒作用^[19]。然而,在肿瘤微环境中,持续性的抗原刺激和免疫抑制信号可导致CD8⁺T细胞向功能耗竭表型转化,表现

为PD-1、TIM-3等抑制性受体的过表达及细胞毒性功能受损^[20]。



A:小鼠皮下肿瘤生长曲线图;B-D:小鼠皮下肿瘤免疫微环境流式细胞术分析结果(C、D)及统计数据(B)。*** $P < 0.001$ 。

图3 敲低PGAM1对小鼠皮下肿瘤的生长速度和CD8⁺T细胞浸润程度的影响

本研究发现,敲低PGAM1可以抑制小鼠肺癌细胞LLC的增殖和迁移。此外,本研究结果显示,与NC组相比,与敲低PGAM1的肿瘤细胞共培养的CD8⁺T细胞的耗竭相关标志物降低,说明敲低PGAM1可以逆转T细胞的耗竭状态,使得效应CD8⁺T细胞能够发挥抗肿瘤作用。体内实验进一步证实,PGAM1敲低显著促进肿瘤免疫微环境CD8⁺T细胞的浸润。

综上所述,靶向抑制PGAM1可有效抑制非小细胞肺癌LLC细胞的增殖、迁移和小鼠体内成瘤能力,显著增加肿瘤微环境中CD8⁺T细胞的浸润水平。这些发现表明,PGAM1抑制可能同时具有直接抗肿瘤和免疫调节的双重作用,为其作为肺癌免疫治疗靶点提供了依据。本研究为靶向PGAM1的代谢-免疫联合治疗策略提供了实验依据,提示其在增强肿瘤免疫治疗效果中的潜在临床应用价值。

参考文献

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] YOUSAF N, ALHARTHY R D, MARYAM, *et al.* Identification of human phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) inhibitors using hybrid virtual screening approaches[J/OL]. PeerJ, 2023, 11: e14936 [2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37051414/>. DOI:

10.7717/peerj.14936.

- [3] LUO J Q, YANG T W, WU J, *et al.* Exosomal PGAM1 promotes prostate cancer angiogenesis and metastasis by interacting with ACTG1[J/OL]. Cell Death Dis, 2023, 14(8): 502[2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37542027/>. DOI: 10.1038/s41419-023-06007-4.
- [4] WANG C, ZHANG M H, LI S Y, *et al.* A phosphoglycerate mutase 1 allosteric inhibitor restrains TAM-mediated colon cancer progression[J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(11): 4819-4831. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.09.007.
- [5] WANG Q, LANG Z L, YIN G D, *et al.* Analysis on the involvement of phosphoglycerate mutase 1 in the aerobic glycolysis of melanoma cells[J/OL]. Int J Biol Macromol, 2024, 283(Pt4): 137898[2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39571856/>. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.137898.
- [6] SUN Q, LI S Z, WANG Y N, *et al.* Phosphoglyceric acid mutase-1 contributes to oncogenic mTOR-mediated tumor growth and confers non-small cell lung cancer patients with poor prognosis[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(6): 1160-1173. DOI: 10.1038/s41418-017-0034-y.
- [7] ZHENG Y M, WANG Y N, LU Z, *et al.* PGAM1 inhibition promotes HCC ferroptosis and synergizes with anti-PD-1 immunotherapy[J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(29): e2301928 [2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37705495/>. DOI: 10.1002/adv.202301928.
- [8] LIANG J, GUAN X J, BAO G Y, *et al.* Molecular subtyping of small cell lung cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 450-462. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.05.010.
- [9] LAHIRI A, MAJI A, POTDAR P D, *et al.* Lung cancer

- immunotherapy: progress, pitfalls, and promises[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 40[2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810079/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01740-y.
- [10] LIU M, LI R M, WANG M, *et al.* PGAM1 regulation of ASS1 contributes to the progression of breast cancer through the cAMP/AMPK/CEBPB pathway[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(15): 2843-2860. DOI: 10.1002/1878-0261.13259.
- [11] HITOSUGI T, ZHOU L, ELF S, *et al.* Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5): 585-600. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.09.020.
- [12] YANG G J, TAO F, ZHONG H J, *et al.* Targeting PGAM1 in cancer: an emerging therapeutic opportunity[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2022, 244: 114798[2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36215859/>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114798.
- [13] ALTEA-MANZANO P, CUADROS A M, BROADFIELD L A, *et al.* Nutrient metabolism and cancer in the *in vivo* context: a metabolic game of give and take[J/OL]. *EMBO Rep*, 2020, 21(10): e50635[2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964587/>. DOI: 10.15252/embr.202050635.
- [14] WANG Y, SHU H Y, QU Y Z, *et al.* PKM2 functions as a histidine kinase to phosphorylate PGAM1 and increase glycolysis shunts in cancer[J]. *EMBO J*, 2024, 43(12): 2368-2396. DOI: 10.1038/s44318-024-00110-8.
- [15] LIU Y, WANG F, PENG D X, *et al.* Activation and antitumor immunity of CD8⁺ T cells are supported by the glucose transporter GLUT10 and disrupted by lactic acid[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(762): eadk7399[2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39196962/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.adk7399.
- [16] XU W G, ZHOU B, WANG P, *et al.* N6-methyladenosine modification of 3'tRF-AlaAGC impairs PD-1 blockade efficacy by promoting lactic acid accumulation in the tumor microenvironment of gastric carcinoma[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2025, 79: 101197[2025-09-08]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368764624001559> via%3Dihub. DOI: 10.1016/j.drug.2024.101197.
- [17] BALDWIN J G, HEUSER-LOY C, SAHA T, *et al.* Intercellular nanotube-mediated mitochondrial transfer enhances T cell metabolic fitness and antitumor efficacy[J/OL]. *Cell*, 2024, 187(23): 6614-6630.e21[2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39276774/>. DOI: 10.1016/j.cell.2024.08.029.
- [18] CHANG C H, QIU J, O' SULLIVAN D, *et al.* Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-1241. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.016.
- [19] SALLUSTO F, GEGINAT J, LANZAVECCHIA A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance[J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 745-763. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702.
- [20] TIETSCHER S, WAGNER J, ANZENEDER T, *et al.* A comprehensive single-cell map of T cell exhaustion-associated immune environments in human breast cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 98[2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609566/>. DOI: 10.1038/s41467-022-35238-w.

[收稿日期] 2025-04-15

[修回日期] 2025-08-04

[本文编辑] 邢一凡