

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.001

· 专家论坛 ·

靶向树突状细胞代谢重编程：肿瘤免疫治疗新策略

任子玉, 吴静, 陈京涛(吉林大学第一医院 肿瘤免疫实验室, 吉林 长春 130061)



陈京涛 吉林大学第一医院教授, 主任医师, 博士生导师。先后在日本东京大学、美国MD安德森癌症中心及贝勒大学免疫学研究所开展细胞生物学与免疫学领域研究十余年。兼任中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员、女科学家工作委员会委员等。长期围绕免疫细胞动态变化开展系统研究, 深入解析免疫细胞功能的时空调控网络, 致力于推动基础免疫学研究成果向临床治疗方案的转化应用。主持国家“十二五”重大专项、国家重点研发计划重点专项、国家自然科学基金面上项目、省部级项目及国际合作项目等。以通信作者身份在 *Cell Mol Immunol*, *Nano Lett*, *J Immunother Cancer*, *Pharmacol Res*, *PLoS Pathog* 等期刊发表学术论文 50 余篇。培养博士生、硕士生及本科生 40 余人, 其中 2 人获得吉林大学优秀毕业论文奖, 1 人获得吉林省优秀毕业论文奖。



吴静 吉林大学第一医院副教授, 硕士生导师。先后以访问学者身份赴美国哥伦比亚大学医学院、西奈山医学院交流学习。长期从事肿瘤免疫微环境与免疫代谢调控机制研究, 重点关注免疫细胞功能异常及其在肿瘤进展中的作用。目前聚焦于浆细胞样树突状细胞(pDC)在肿瘤微环境中的表型重塑与功能失活, 深入解析其介导免疫抑制的关键分子机制。在此基础上, 致力于探索靶向 pDC 及其脂肪酸代谢通路的干预策略, 以逆转免疫抑制状态、重塑肿瘤微环境, 为开发新型免疫治疗方案提供理论依据。主持国家自然科学基金青年项目、中国博士后科学基金面上项目、吉林省科技厅及教育厅项目、校院级项目等。在 *J Immunother Cancer*, *Cell Mol Immunol*, *Nano Lett* 等期刊发表学术论文 30 余篇。

【摘要】 树突状细胞(DC)是连接固有免疫与适应性免疫的核心枢纽, 其功能稳态是介导肿瘤免疫监视的关键。然而, 肿瘤微环境(TME)通过营养竞争及免疫抑制代谢产物的累积, 驱动DC发生代谢重编程, 进而诱导免疫应答功能缺陷。本文系统综述了TME中DC各亚型在三大代谢层面的重塑机制: 糖代谢层面, 高乳酸微环境通过GPR81信号抑制MHC-II类分子表达, 削弱传统树突状细胞(cDC)的抗原提呈能力; 脂代谢层面, Wnt5a- β -catenin-PPAR γ -CPT1A轴介导的脂肪酸氧化促进cDC向免疫抑制表型极化; 氨基酸代谢层面, Arg1-IDO1通路的级联激活诱导DC获得耐受表型。针对上述代谢异常, 当前干预策略已由单一靶点调控拓展至多模式联合, 包括基于脂质纳米颗粒的原位疫苗与mRNA递送系统、代谢-免疫协同阻断, 以及代谢状态优化的DC疫苗等。因此, 深化对DC代谢检查点的认知, 并靶向干预关键代谢检查点, 不仅有望逆转免疫抑制微环境、克服治疗耐药, 更为开发新一代代谢-免疫联合疗法提供了重要的科学依据与转化策略。

【关键词】 树突状细胞; 代谢重编程; 肿瘤微环境; 免疫抑制; 代谢检查点; 联合疗法

【中图分类号】 R730.51; R392 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385x(2026) 05-0477-09

Targeting dendritic cell metabolic reprogramming: a new strategy for tumor immunotherapy

REN Ziyu, WU Jing, CHEN Jingtao (Laboratory of Tumor Immunology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130061, Jilin, China)

【Abstract】 Dendritic cells (DCs) serve as the central hub connecting innate immunity and adaptive immunity, and their functional homeostasis is critical for mediating tumor immune surveillance. However, the tumor microenvironment (TME) drives metabolic reprogramming in DCs through competition for nutrients and accumulation of immunosuppressive metabolites, thereby inducing

【基金项目】 国家自然科学基金(82471802)

【作者简介】 任子玉, 女, 硕士生

【通信作者】 陈京涛; 吴静(扫码获取作者通信方式)



defects in antitumor immune responses. This article systematically reviews the remodeling mechanisms of DC subsets across three major metabolic dimensions in the TME: in glucose metabolism, lactate-rich microenvironments suppress MHC class II molecule expression *via* GPR81 signaling, impairing the antigen-presenting capacity of conventional DCs (cDCs); in lipid metabolism, fatty acid oxidation mediated by the Wnt5a- β -catenin-PPAR γ -CPT1A axis promotes the polarization of cDCs toward an immunosuppressive phenotype; and in amino acid metabolism, cascade activation of the Arg1-IDO1 pathway induces DCs to acquire a tolerogenic phenotype. In response to these metabolic abnormalities, current intervention strategies have expanded from single-target modulation to multimodal combination approaches, including lipid nanoparticle-based *in situ* vaccines and mRNA delivery systems, metabolic-immune synergistic blockade, and metabolically optimized DC vaccines. Therefore, deepening the understanding and targeting of DC metabolic checkpoints not only holds promise for reversing the immunosuppressive microenvironment and overcoming therapeutic resistance, but also provides important scientific rationale and translational strategies for developing next-generation metabolic-immune combination therapies.

[Key words] dendritic cell (DC); metabolic reprogramming; tumor microenvironment (TME); immunosuppression; metabolic checkpoint; combination therapy

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(5): 477-485. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.001]

代谢调控免疫细胞功能,是影响免疫细胞命运的关键因素^[1-2]。然而,在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,肿瘤细胞与免疫细胞竞争谷氨酰胺(glutamine, Gln)^[3-4]等营养物质,并分泌免疫抑制性代谢产物^[5-6],导致免疫细胞发生代谢重编程,削弱其抗肿瘤功能。

树突状细胞(dendritic cell, DC)是功能强大的抗原提呈细胞,衔接固有免疫和适应性免疫^[7]。DC分为传统DC(conventional dendritic cell, cDC)、浆细胞样DC(plasmacytoid dendritic cell, pDC)和单核细胞来源的DC(monocyte-derived dendritic cell, MoDC),而cDC进一步分为1型cDC(cDC1),2型cDC(cDC2)和3型cDC(cDC3)^[8-10]。cDC是专职抗原提呈细胞,cDC1主要激活CD8⁺T细胞,cDC2主要激活CD4⁺T细胞^[11],cDC3是近年来新分离出的DC亚群,其功能与cDC1和cDC2存在显著差异,在TME中呈现双重作用^[8]。pDC是专职I型干扰素分泌细胞,特别是IFN- α ^[12],在TME中可诱导调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)增殖^[13]。

DC各亚群虽存在异质性,但其活化与功能均高度依赖代谢过程^[1-2]。TME的营养匮乏与代谢产物累积迫使DC代谢重编程,进而介导免疫抑制。目前,关于DC在TME中的代谢重编程研究主要集中在cDC1、cDC2和pDC,对于MoDC的研究很少,cDC3鲜有报道^[8]。

本文系统阐明TME调控DC各亚群代谢重编程进而削弱其抗肿瘤功能的机制,梳理基于代谢干预的免疫治疗最新进展,以期代谢-免疫联合治疗提供理论依据。

1 TME糖代谢重编程介导的DC功能失调

糖代谢是指生物体内糖类(主要是葡萄糖)通过一系列化学反应,既为细胞提供能量,也为生物合成提供碳源和还原能力,以支持细胞生长和增殖的过

程^[14]。糖代谢是免疫细胞的重要代谢途径^[15],而TME中DC糖代谢异常则是肿瘤免疫逃逸的关键机制之一。

1.1 乳酸堆积与酸性微环境对DC的抑制作用

乳酸作为糖酵解产物,由丙酮酸通过乳酸脱氢酶生成。而肿瘤细胞通过瓦博格效应^[16]为TME提供大量乳酸^[17]。

TME中高浓度乳酸抑制免疫细胞的抗肿瘤能力,促进肿瘤免疫逃逸^[18]。其中,乳酸-SREBP2信号通路是诱导cDC耐受性转化的重要机制。黑色素瘤来源的乳酸可激活肿瘤相关cDC中关键调控因子固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2),驱动cDC向CD63⁺成熟免疫调节性DC(mature regulatory dendritic cell, mregDC)转化。CD63⁺mregDC可抑制相邻cDC抗原交叉提呈,同时削弱CD8⁺T细胞应答并促进2型辅助性T细胞和Treg分化^[11]。另外,乳酸激活cDC上的G蛋白偶联受体81(G protein-coupled receptor 81, GPR81),抑制胞内cAMP信号,下调细胞表面MHC-II类分子表达,削弱cDC向CD4⁺T细胞提呈肿瘤相关抗原的能力,促进肿瘤免疫逃逸^[19]。高乳酸低葡萄糖环境削弱cDC1的抗原提呈能力,降低CD8⁺T细胞的浸润,并增加髓源性抑制细胞的数量,促进肿瘤进展^[20](图1A)。

pDC通过糖酵解迅速合成和分泌I型干扰素^[21],其对乳酸的敏感性使其易被抑制,导致效应功能丧失。肿瘤细胞产生的乳酸通过两种途径抑制pDC:一是乳酸与pDC表面的GPR81受体结合,触发pDC内Ca²⁺动员,进而激活钙调磷酸酶信号通路,抑制IFN- α 的产生;二是单羧酸转运体(monocarboxylate transporter, MCT)介导的乳酸胞内导入途径,通过抑制pDC糖酵解从而降低Toll样受体9(Toll-like receptor 9, TLR9)调控的IFN- α 的产生^[22],削弱其

抗肿瘤功能。酸性环境可直接诱导pDC发生晚期凋亡或坏死,显著降低细胞存活率^[23](图2)。

1.2 肿瘤分泌因子对DC糖代谢的调控

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是临床肿瘤生物标志物^[24],具有免疫调节功能。AFP通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1-alpha, PGC-1 α)的表达,下调线粒体呼吸链中细胞色素c氧化酶的表达,进而导致MoDC氧化磷酸化和ATP生成受损^[25]。此外,AFP还能与多不饱和脂肪酸结合,导致MoDC线粒体功能紊乱,同时增强其对糖酵解的依赖,促进免疫抑制发生^[26](图1A)。

酸性TME刺激肿瘤细胞分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),导致cDC

中脂滴积累并伴随糖酵解和氧化磷酸化能力减弱,损害其迁移能力和激活CD8⁺T细胞的潜力^[27]。鞘脂激活蛋白原(prosaposin, pSAP)对肿瘤细胞中凋亡小体分解及抗原释放至关重要,TGF- β 还可诱导cDC中pSAP高度糖基化,导致pSAP异常分泌并耗竭,从而降低cDC抗原提呈能力,影响CD8⁺T细胞活化,促进肿瘤免疫逃逸^[28](见图1A)。TME通过分泌TGF- β 等免疫抑制因子下调pDC的糖酵解,双重抑制pDC经TLR7/9与环状GMP-AMP合成酶-干扰素基因刺激蛋白(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路的激活,导致其IFN- α 的分泌显著下降,呈现免疫耐受表型^[21]。

综上,酸性TME或肿瘤分泌的特殊因子,诱导DC糖代谢重编程,削弱其抗原提呈功能,促进肿瘤免疫逃逸。

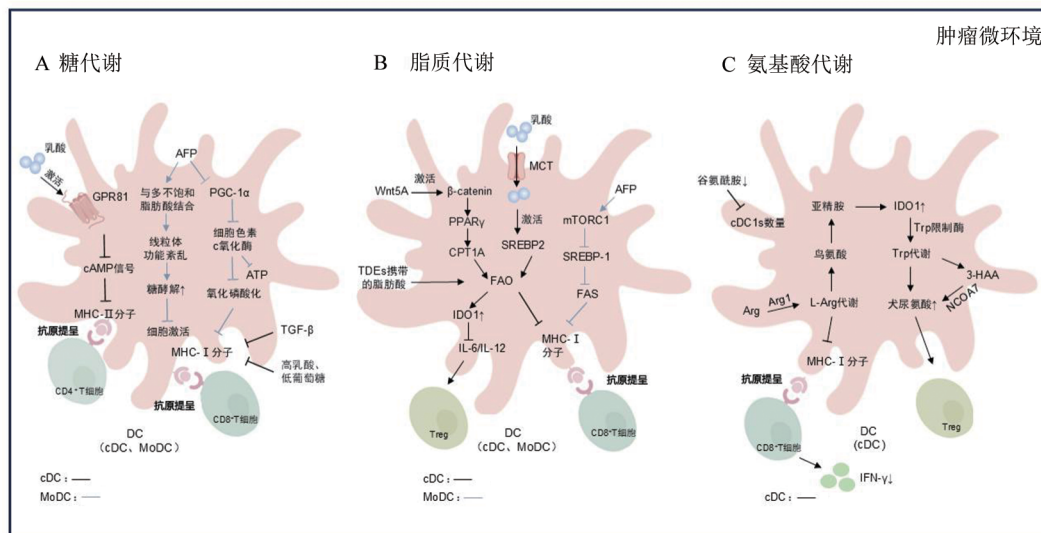


图1 DC(cDC、MoDC)代谢重编程的分子网络

2 TME 脂代谢重编程介导的DC功能失调

脂质代谢是指生物体内脂类(如脂肪、磷脂及胆固醇等)的合成与分解过程^[29],免疫细胞依赖脂质代谢维持免疫反应^[30]。在TME中,肿瘤细胞通过干扰DC脂代谢,促进肿瘤免疫逃逸。

2.1 脂代谢失衡对DC功能的双重影响

脂肪酸代谢主要包括脂肪酸合成(fatty acid synthesis, FAS)和脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)。FAS是DC成熟及其抗原提呈的基础代谢过程。TME来源的AFP通过下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)-固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element binding protein 1, SREBP-1)通路抑制MoDC的FAS,从而抑制

其成熟和功能^[25](图1B)。此外,在TME中,FAS也可促进肿瘤进展。脂肪酸结合蛋白5(fatty acid-binding protein 5, FABP5)作为脂肪酸结合与转运的关键蛋白,参与pDC对Treg细胞的调控作用。研究人员发现,pDC中FABP5缺陷,导致Treg细胞增殖受损,抑制肿瘤免疫逃逸^[31](图2)。

FAO增强是TME中DC转变为耐受表型的关键因素。肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)是FAO的关键限速酶,黑色素瘤来源的Wnt家族成员5A(Wnt family member 5A, Wnt5a)通过旁分泌方式诱导TME中的cDC发生代谢重编程,使其从糖酵解向FAO转换。这一转换经由 β -连环蛋白(β -catenin)-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)-CPT1A信号轴介导,

进而上调吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)活性并抑制IL-6/IL-12表达,最终导致cDC免疫耐受并促进Treg细胞增殖^[32](图1B)。此外,乳酸-SREBP 2信号轴^[11]和肿瘤源性外泌体(tumor-derived exosome, TDE)携带的脂肪酸^[33]都可增强cDC的FAO,抑制其抗肿瘤免疫应答(图1B)。笔者所在课题组研究表明,PPAR γ 上调CPT1A表达,增强pDC的FAO,促进其免疫抑制功能。该研究进一步揭示,pDC中异常的FAO上调免疫抑制性检查点分子的表达,同时下调促炎细胞因子IFN- α 和TNF- α 的水平,促进Treg细胞的增殖,从而削弱抗肿瘤功能^[34](图2)。

2.2 脂质堆积抑制DC的抗原提呈功能

在脂质丰富的TME中,cDC通过积累特定的脂质(如胆固醇、磷脂和甘油三酯)促进其成熟,增强其免疫应答的能力,抑制肿瘤免疫逃逸^[35]。

然而,脂质稳态易失衡,脂质过度积累,会损害cDC的抗原提呈功能^[35]。近年研究^[36]揭示,脂质过氧化物积累可破坏cDC脂质稳态,抑制其抗原提呈功能,使其无法有效激活抗肿瘤T细胞。在TME中,脂质含量过高的cDC在抗原处理能力上存在缺陷,无法将肿瘤相关抗原处理并提呈给T细胞,从而促进肿瘤的免疫逃逸^[37]。

总之,TME调控DC脂代谢异常,导致其抗原提呈功能障碍,从而建立免疫抑制微环境,促进肿瘤免疫逃逸。

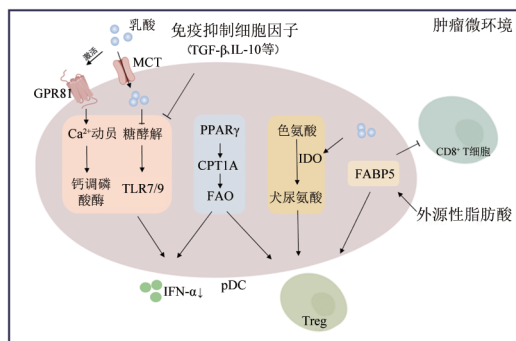


图2 pDC代谢异常机制

3 TME氨基酸代谢重塑介导的DC功能失调

氨基酸代谢是细胞代谢的重要组成部分^[38],免疫细胞通过膜转运蛋白摄取氨基酸,进而调控免疫功能^[39]。TME中DC存在氨基酸代谢紊乱,主要表现为精氨酸(arginine, Arg)、色氨酸(tryptophan, Trp)的代谢异常及Gln的竞争性耗竭,抑制DC的抗肿瘤免疫功能。

3.1 Arg代谢异常促进DC的免疫抑制功能

Arg作为条件必需氨基酸,其代谢耗竭是病原体及肿瘤细胞逃避免疫监视的经典策略^[40]。近年研究^[41]表明,Arg代谢异常与肿瘤免疫抑制密切相关。cDC中的Arg通过精氨酸酶1(arginase-1, Arg1)水解生成鸟氨酸,后者可进一步参与多胺(如亚精胺)合成,进而诱导IDO1表达,驱动DC向免疫耐受表型转化(图1C)。值得注意的是,DC可与TME中的其他免疫细胞构建免疫抑制性协同网络,尤其是高表达Arg1的肿瘤浸润性髓源性抑制细胞,可通过旁分泌精氨酸代谢物,诱导DC表达IDO1,从而赋予DC持久的免疫抑制特性^[42]。靶向Arg1与IDO1免疫代谢通路的联合调控策略有望成为多种疾病的有效免疫治疗新策略。

此外,肿瘤可诱导cDC转换成调节性DC,并通过L-Arg代谢抑制CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫^[43]。

3.2 Trp代谢异常诱导DC的免疫耐受

Trp及其代谢物水平的紊乱与癌症发生、发展以及不良预后相关^[44]。Trp代谢物3-羟基邻氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid, 3-HAA)通过结合核共激活子7(nuclear coactivator 7, NCOA7),增强犬尿氨酸诱导的cDC中芳香烃受体的活化,从而促进Treg细胞增殖^[6](图1C)。

IDO是Trp代谢中的限速酶,在诱导耐受型DC中发挥关键作用^[40],能够降低局部微环境中Trp水平并生成一系列毒性犬尿氨酸代谢物,以此促进免疫耐受^[45](图1C)。此外,GARGARO等^[46]发现:脂多糖处理诱导cDC1成熟并产生IDO1,但对分离的cDC2无此效应;cDC1通过产生Trp代谢物L-犬尿氨酸,影响cDC2亚群,促进其获得免疫耐受性表型。此外,在TME中氨基酸代谢异常还与糖代谢密切相关。TME中糖代谢紊乱产生的乳酸会上调pDC中IDO的表达从而增强Trp代谢及其代谢物犬尿氨酸的产生,进而诱导Treg细胞扩增,促进肿瘤免疫逃逸^[22](图2)。由此可见,糖代谢产物乳酸和Trp代谢产物犬尿氨酸协同抑制肿瘤相关pDC的抗肿瘤免疫应答,从而帮助肿瘤免疫逃逸。鉴于多种肿瘤高表达IDO1,且多项临床前和临床研究已提示IDO1抑制剂具有广谱抗肿瘤潜力,IDO1有望成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点^[45]。

3.3 Gln竞争削弱DC的抗肿瘤免疫应答

肿瘤细胞具有极高的Gln依赖性,通过上调谷氨酰胺酶和谷氨酰胺转运体(如Slc38a2)的表达,大量摄取胞外Gln以驱动其快速增殖。然而,这种掠夺性代谢导致TME中Gln的严重匮乏,使DC无法获得维持线粒体功能与氧化还原平衡所需的底物,并且显著抑制其STING信号通路活性,最终阻碍DC成熟及抗

原交叉提呈能力^[47]。

Gln对于cDC1存活与数量维持也至关重要,而肿瘤细胞增殖同样依赖Gln,两者进行营养竞争。TME中Gln的耗竭状态,导致cDC1无法摄入足够的Gln,从而使其数量减少,促进肿瘤免疫逃逸^[48-49](图1C)。肿瘤细胞对Gln的竞争,严重影响DC对Gln的摄入,从而重塑其氨基酸代谢,以此影响DC的抗肿瘤免疫应答。

Arg、Trp及Gln代谢异常诱导DC免疫耐受并促进肿瘤逃逸,靶向代谢通路可为免疫治疗提供新策略。

4 靶向DC代谢重编程的免疫治疗策略

基于TME中复杂的代谢机制,靶向DC代谢重编程以增强其抗肿瘤免疫应答已成为前沿方向。治疗策略正从单一代谢靶点干预,扩展至代谢与免疫检查点的联合阻断,以精准调节DC代谢与功能。

4.1 靶向肿瘤相关DC的体内原位干预策略

4.1.1 靶向DC内代谢检查点的抗肿瘤免疫策略

在小鼠中敲除糖酵解关键酶乳酸脱氢酶A/B(lactate dehydrogenase A/B, LDHA/LDHB)会抑制cDC抗肿瘤功能,而外源性ATP可部分挽救该缺陷。此外,DC糖酵解生成的ATP能激活STING信号通路,促进缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)介导的糖酵解,从而建立正反馈循环。因此,靶向DC的糖酵解-ATP-STING信号轴,可成为优化DC抗肿瘤免疫应答的潜在治疗策略^[50]。此外,肿瘤内注射STING激动剂也已被证明对增强cDC1的抗肿瘤免疫有效^[51](表1)。糖酵解代谢物乳酸通过作用于cDC表面受体GPR81,抑制MHC-II分子表达,阻断GPR81信号传导可增强抗肿瘤免疫应答^[19]。

ADP-核糖基化因子1(ADP-ribosylation factor 1, Arf1)是调控脂质代谢的关键基因,在小鼠肿瘤模型中,敲除或抑制Arf1导致肿瘤干细胞坏死性死亡,坏死的癌细胞释放损伤相关分子模式,从而招募并激活cDC,促进抗肿瘤免疫应答^[52]。转录因子X-box结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)的持续激活会破坏肿瘤相关cDC2的脂质稳态,损害其抗肿瘤功能。在cDC2中特异性敲除XBP1或使用纳米颗粒靶向沉默XBP1,可增强cDC2激活T细胞的能力,从而抑制肿瘤生长并延长生存期^[36]。DC在TME中常表现出脂质积累,影响DC的正常功能。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)^[37]和乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)^[53]是FAS的关键酶,使用FASN/ACC抑制剂,靶向阻断脂肪酸合成通路,可减少脂质堆积,逆转cDC功能缺陷,恢复特异

性刺激T细胞的能力。

Gln是细胞增殖和功能维持所必需的重要营养物质。在TME中,cDC1通过Gln信号通路启动抗肿瘤免疫,快速增殖的肿瘤细胞与cDC1竞争Gln,这种营养竞争正是肿瘤免疫逃逸的新机制。cDC1作为启动抗肿瘤免疫的关键DC亚群,其功能依赖Gln信号通路,临床前研究显示,为cDC1补充Gln可增强其抗原提呈能力,促进CD8⁺T细胞的活化,抑制肿瘤生长^[54]。

4.1.2 纳米药物的代谢靶向递送

过去十年,癌症疫苗被视为肿瘤治疗的潜在替代策略,但其临床应用与疗效仍然受限。为突破这一瓶颈,QIN等^[55]协同脂代谢调控与纳米递送系统,构建了一种原位纳米疫苗。该策略在小鼠结直肠癌皮下移植瘤及黑色素瘤模型中证实,该纳米疫苗可有效减少DC脂质蓄积,提高肿瘤抗原交叉提呈能力,从而优化T细胞活化以增强肿瘤免疫治疗效果。近年来,研究人员开发出一种可高效激活DC的双靶点纳米药物:Mn配位驱动的Gln与肿瘤干细胞特性双定制纳米草药,该纳米草药以鞣花酸、Mn²⁺及紫草素为核心组分。鞣花酸抑制肿瘤干细胞,Mn²⁺激活cGAS-STING通路促进DC成熟,紫草素则通过抑制Gln的分解补偿性提升TME中Gln水平,缓解肿瘤细胞竞争性掠夺Gln所致DC功能损伤。经透明质酸表面修饰后,该纳米草药可实现对结直肠癌细胞的靶向递送与可控释放,为代谢-免疫联合干预提供了新策略^[56]。

关于纳米药物与DC代谢,ZHANG等^[57]提出逻辑严密的CATCH疗法,即将mRNA脂质纳米颗粒和DC疗法协同作用,相互增效。研究人员向小鼠黑色素瘤内注射含有CD40配体mRNA的脂质纳米颗粒,引发细胞免疫原性死亡,释放肿瘤相关抗原。随后,在瘤内注射经过改造的CD40-骨髓来源DC(bone marrow-derived dendritic cell, BMDC),肿瘤相关抗原被DC捕获提呈。临床前研究显示,CATCH疗法在多种小鼠肿瘤模型中呈现良好的疗效,具有普适性和安全性,是极具前景的肿瘤免疫治疗策略。

4.1.3 代谢干预与免疫检查点阻断的协同效应

目前研究多集中于肿瘤细胞表面PD-L1的表达,而对DC上PD-L1生理功能认识尚不明确。当DC缺失PD-L1时,溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)表达也随之下调,抗肿瘤疗效显著降低。在癌症患者中,DC表面PD-L1水平升高与化疗预后改善呈正相关,该机制的阐明可为肿瘤免疫治疗提供重要依据^[58]。

联合代谢药物与免疫检查点阻断,上游调节DC

代谢,下游恢复T细胞功能,协同切断免疫逃逸的双重关键环节,是当前抗肿瘤免疫治疗领域的核心方向之一。黑色素瘤来源的Wnt5a诱导TME中的DC从依赖糖酵解向脂肪酸氧化转换,这一代谢转换经由 β -catenin-PPAR γ -CPT1A信号轴介导,因此,使用靶向CPT1A抑制剂依托莫司(etomoxir, ETO)同时联用抗PD-1抗体能够显著抑制原发性黑色素瘤的生长^[32]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)和SREBP2是肿瘤免疫逃逸的关键调控因子,靶向抑制PPAR α /SREBP2并与PD-L1及PD-1抗体联合治疗,能够显著抑制肿瘤生长,重塑体内免疫微环境^[11, 33]。此外,克霉唑作为抗真菌药物,可调节DC中的HK2-乳酸-溶酶体-CHOP轴,增强其抗原提呈功能。抗PD-1疗法可解除T细胞耗竭,克霉唑联合PD-1疗法实现了最佳的肿瘤生长抑制效果和最长生存期,更有效地促进抗肿瘤免疫^[59]。

靶向DC糖酵解、脂代谢及Gln营养竞争等内源性代谢检查点,协同纳米药物递送与免疫检查点阻断,可增强DC抗肿瘤免疫功能,为肿瘤免疫治疗提供新思路。

4.2 DC疫苗的代谢工程优化

细胞代谢状态影响DC疫苗的抗肿瘤效果。在DC疫苗介导的抗肿瘤免疫治疗中,靶向抑制糖酵解可有效遏制肿瘤进展,但DC活化同样高度依赖糖酵解供能。因此,研究者提出代谢救援策略:即通过抑制糖酵解限速酶切断肿瘤细胞能量来源,继而将下游代谢物果糖-1,6-二磷酸封装为微颗粒被DC摄取,使DC绕过被抑制途径,重建糖酵解通路并增强抗肿瘤免疫应答。基于该代谢补偿机制的疫苗制剂在阻断肿瘤能量供应的同时,保障cDC免疫功能不受损^[60]。

除直接补充代谢物外,还可通过体外改变细胞代谢状态的途径改善DC疫苗的治疗效果。黑色素瘤患者接种MoDC疫苗后,其生存期与MoDC代谢状态呈正相关,糖酵解增强和乳酸分泌增加提示预后不良。由代谢异常的髓系细胞制备的MoDC疫苗,在培养过程中有效优化细胞代谢状态,可制造出更有效的疫苗,诱导更强的抗肿瘤T细胞应答^[61]。

DC疫苗的抗肿瘤疗效依赖其代谢状态,通过代谢救援或体外代谢优化可增强抗肿瘤免疫效果。上述研究均处于临床前阶段。

表1 靶向DC代谢检查点的免疫治疗策略汇总

策略	干预靶点/通路	作用机制	代表方案
单代谢通路	糖代谢:STING、GPR81	解除乳酸抑制、恢复糖酵解	瘤内注射STING激动剂、阻断GPR81
	脂代谢: Arf1、XBP1、FASN、ACC	恢复脂质稳态、减少脂质堆积	Arf1抑制剂、沉默XBP1、FASN/ACC抑制剂
	氨基酸代谢:Gln	补充Gln	补充Gln
纳米递送	FAS、Gln代谢及肿瘤干细胞、CD40-CD40L	减少脂质蓄积、补充Gln及抑制肿瘤干细胞、激活CD40	原位纳米疫苗、Mn ²⁺ 纳米草药、CATCH疗法
联合治疗	代谢及免疫检查点阻断	上游恢复DC功能及下游恢复T细胞功能	CPT1A抑制剂+抗PD-1抗体、PPAR α 抑制剂+抗PD-L1抗体、SREBP2抑制剂+抗PD-1抗体、克霉唑+抗PD-1抗体
细胞工程	糖酵解	体外代谢重编程	代谢救援策略、优化细胞代谢状态

5 展望:从代谢重编程机制到精准临床干预的转化路径

复杂的TME存在激烈的营养竞争与代谢物交互作用。本文系统阐述了TME诱导DC代谢重编程,促进肿瘤免疫逃逸的机制,并探讨靶向DC代谢的干预策略,为开发新型代谢-免疫联合治疗方案提供了理论依据。

尽管肿瘤免疫代谢研究已取得显著进展,其临床转化仍面临多重挑战。针对肿瘤相关免疫细胞代

谢的干预可能波及正常细胞代谢稳态,需提升靶向特异性;代谢干预与现有免疫疗法的最佳组合方案及给药时序尚待优化,以克服肿瘤免疫逃逸与获得性耐药,上述问题的解决是提升临床转化潜力的关键。

在靶向肿瘤相关DC代谢的干预方面,未来研究需着力于解决以下关键科学问题:精确区分肿瘤浸润DC与正常组织的DC,以避免系统性代谢干预的脱靶毒性;深入解析DC亚群在TME中的异质性代谢需求,开发亚群特异性的代谢检查点抑制剂;建立基于

患者个体代谢谱的“代谢分型”体系, 以精准匹配最优代谢干预策略。

随着对DC代谢与免疫功能相互作用的深入解析, 以及代谢工程与纳米递送技术的协同发展, 靶向DC代谢重编程正从基础理论向临床转化加速迈进。通过整合代谢检查点抑制、细胞代谢工程和个体化代谢分型, 肿瘤免疫治疗有望突破耐药瓶颈, 开启以代谢微环境重编程为核心的新一代免疫治疗范式。

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] LIN J, RAO D N, 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.
- [2] MAO Y X, XIA Z Y, XIA W J, et al. Metabolic reprogramming, sensing, and cancer therapy[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(12): 115064. DOI:10.1016/j.celrep.2024.115064.
- [3] FANG L G, GAO D D, JIANG Z M, et al. Glutamine's double-edged sword: fueling tumor growth and offering therapeutic hope [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1578940. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1578940.
- [4] NAN D, YAO W P, HUANG L L, et al. Glutamine and cancer: metabolism, immune microenvironment, and therapeutic targets[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 45. DOI: 10.1186/s12964-024-02018-6.
- [5] GARGARO M, VACCA C, MASSARI S, et al. Engagement of nuclear coactivator 7 by 3-hydroxyanthranilic acid enhances activation of aryl hydrocarbon receptor in immunoregulatory dendritic cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1973. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01973.
- [6] CHEN J, HUANG Z Y, CHEN Y, et al. Lactate and lactylation in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 38. DOI:10.1038/s41392-024-02082-x.
- [7] ZHANG S L, MO S Z, HUANG W X, et al. Dendritic cell vaccines: current research progress, challenges, and opportunities[J]. *Genes Dis*, 2026, 13(4): 101913. DOI:10.1016/j.gendis.2025.101913.
- [8] 王健鹏, 陈京涛, 朱珊. 3型树突状细胞的生物学特性及其在肿瘤免疫中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(11): 1188-1196.
- [9] DEL PRETE A, SALVI V, SORIANI A, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(5): 432-447. DOI:10.1038/s41423-023-00990-6.
- [10] COLLIN M, BIGLEY V. Human dendritic cell subsets: an update [J]. *Immunology*, 2018, 154(1): 3-20. DOI:10.1111/imm.12888.
- [11] PLEBANEK M P, XUE Y, NGUYEN Y V, et al. A lactate-SREBP2 signaling axis drives tolerogenic dendritic cell maturation and promotes cancer progression[J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(95): eadi4191. DOI:10.1126/sciimmunol.adi4191.
- [12] ADAMS N M, DAS A, YUN T J, et al. Ontogeny and function of plasmacytoid dendritic cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42: 347-373. DOI:10.1146/annurev-immunol-090122-041105.
- [13] MONTI M, FERRARI G, GAZZURELLI L, et al. Plasmacytoid dendritic cells at the forefront of anti-cancer immunity: rewiring strategies for tumor microenvironment remodeling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 196. DOI:10.1186/s13046-024-03121-9.
- [14] XU J H, JIN Y J, LIU S Q, et al. Lysosomal membrane proteins: key regulators of glucose metabolism and its associated diseases[J]. *FASEB J*, 2026, 40(8): e71717. DOI:10.1096/fj.202501587r.
- [15] BLASZCZYK J W. Degradation of the molecular basis of life during the aging process[J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(5): 2419. DOI: 10.3390/ijms27052419.
- [16] OUYANG Q Y, HU Q Y, WANG C Q, et al. Protein lactylation in cancer: mechanisms and therapeutic targets[J]. *MedComm*, 2026, 7(3): e70675. DOI:10.1002/mco2.70675.
- [17] ZHANG W H, HUANG G L, TANG W H, et al. Lactylation-driven therapeutic resistance in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Genes Dis*, 2026, 13(4): 101935. DOI: 10.1016/j.gendis.2025.101935.
- [18] CHEN S H, XU Y N, ZHUO W, et al. The emerging role of lactate in tumor microenvironment and its clinical relevance[J]. *Cancer Lett*, 2024, 590: 216837. DOI:10.1016/j.canlet.2024.216837.
- [19] BROWN T P, BHATTACHARJEE P, RAMACHANDRAN S, et al. The lactate receptor GPR81 promotes breast cancer growth via a paracrine mechanism involving antigen-presenting cells in the tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2020, 39(16): 3292-3304. DOI:10.1038/s41388-020-1216-5.
- [20] ZHANG B, OHUCHIDA K, TSUTSUMI C, et al. Dynamic glycolytic reprogramming effects on dendritic cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 271. DOI:10.1186/s13046-024-03192-8.
- [21] MONTI M, FERRARI G, GROSSO V, et al. Impaired activation of plasmacytoid dendritic cells via toll-like receptor 7/9 and STING is mediated by melanoma-derived immunosuppressive cytokines and metabolic drift[J]. *Front Immunol*, 2024, 14: 1227648. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1227648.
- [22] RAYCHAUDHURI D, BHATTACHARYA R, SINHA B P, et al. Lactate induces pro-tumor reprogramming in intratumoral plasmacytoid dendritic cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1878. DOI:10.3389/fimmu.2019.01878.
- [23] MONTI M, VESCOVI R, CONSOLI F, et al. Plasmacytoid dendritic cell impairment in metastatic melanoma by lactic acidosis [J]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2085. DOI:10.3390/cancers12082085.
- [24] YEO Y H, LEE Y T, TSENG H R, et al. Alpha-fetoprotein: past, present, and future[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(5). DOI:10.1097/hc9.0000000000000422.
- [25] SANTOS P M, MENK A V, SHI J, et al. Tumor-derived α -fetoprotein suppresses fatty acid metabolism and oxidative phosphorylation in dendritic cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(6): 1001-1012. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-18-0513.
- [26] MUNSON P V, ADAMIK J, HARTMANN F J, et al. Polyunsaturated fatty acid-bound α -fetoprotein promotes immune suppression by altering human dendritic cell metabolism[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(9): 1543-1557. DOI:10.1158/0008-5472.can-22-3551.
- [27] TREMPOLEC N, DEGAVRE C, DOIX B, et al. Acidosis-induced TGF- β 2 production promotes lipid droplet formation in dendritic cells and alters their potential to support anti-mesothelioma T cell

- response[J]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1284. DOI: 10.3390/cancers12051284.
- [28] SHARMA P, ZHANG X L, LY K, et al. Hyperglycosylation of prosaposin in tumor dendritic cells drives immune escape[J]. *Science*, 2024, 383(6679): 190-200. DOI:10.1126/science.adg1955.
- [29] WANG X Y, LI Y N, HOU X, et al. Lipid metabolism reprogramming in endometrial cancer: biological functions and therapeutic implications[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 436. DOI:10.1186/s12964-024-01792-7.
- [30] CUI Y Y, FENG Z D, ZHAO Q H, et al. Immunocyte lipid metabolic reprogramming: a novel pathway for targeted intervention in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1713148. DOI:10.3389/fimmu.2025.1713148.
- [31] KOBAYASHI S, WANNAKUL T, SEKINO K, et al. Fatty acid-binding protein 5 limits the generation of Foxp3⁺ regulatory T cells through regulating plasmacytoid dendritic cell function in the tumor microenvironment[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(1): 152-163. DOI: 10.1002/ijc.33777.
- [32] ZHAO F, XIAO C, EVANS K S, et al. Paracrine Wnt5a- β -catenin signaling triggers a metabolic program that drives dendritic cell tolerization[J]. *Immunity*, 2018, 48(1): 147-160.e7. DOI:10.1016/j.immuni.2017.12.004.
- [33] YIN X Z, ZENG W F, WU B W, et al. PPAR α inhibition overcomes tumor-derived exosomal lipid-induced dendritic cell dysfunction[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(3): 108278. DOI:10.1016/j.celrep.2020.108278.
- [34] WU J, ZHU S, ZANG G X, et al. CPT1A inhibition alleviates plasmacytoid dendritic cell-mediated immune suppression in colon cancer through fatty acid oxidation modulation[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(10): e012162. DOI:10.1136/jitc-2025-012162.
- [35] YANG K, WANG X K, SONG C H, et al. The role of lipid metabolic reprogramming in tumor microenvironment[J]. *Theranostics*, 2023, 13(6): 1774-1808. DOI:10.7150/thno.82920.
- [36] CUBILLOS-RUIZ J R, SILBERMAN P C, RUTKOWSKI M R, et al. ER stress sensor XBP1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis[J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1527-1538. DOI:10.1016/j.cell.2015.05.025.
- [37] JIANG L, FANG X H, WANG H, et al. Ovarian cancer-intrinsic fatty acid synthase prevents anti-tumor immunity by disrupting tumor-infiltrating dendritic cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2927. DOI:10.3389/fimmu.2018.02927.
- [38] CHEN J, CUI L K, LU S T, et al. Amino acid metabolism in tumor biology and therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 42. DOI:10.1038/s41419-024-06435-w.
- [39] YANG L M, CHU Z L, 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.
- [40] CHEN S L, LI G W, JIANG Z H, et al. Regulation of dendritic cell biology by amino acids and their transporters[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1626973. DOI:10.3389/fimmu.2025.1626973.
- [41] CHEN C L, HSU S C, ANN D K, et al. Arginine signaling and cancer metabolism[J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3541. DOI: 10.3390/cancers13143541.
- [42] MONDANELLI G, BIANCHI R, PALLOTTA M T, et al. A relay pathway between arginine and tryptophan metabolism confers immunosuppressive properties on dendritic cells[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 233-244. DOI:10.1016/j.immuni.2017.01.005.
- [43] NORIAN L A, RODRIGUEZ P C, O' MARA L A, et al. Tumor-infiltrating regulatory dendritic cells inhibit CD8⁺ T cell function via L-arginine metabolism[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(7): 3086-3094. DOI:10.1158/0008-5472.can-08-2826.
- [44] YAN J, CHEN D, YE Z, et al. Molecular mechanisms and therapeutic significance of tryptophan metabolism and signaling in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 241. DOI:10.1186/s12943-024-02164-y.
- [45] LI F X, ZHANG R P, LI S X, et al. IDO1: an important immunotherapy target in cancer treatment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 70-77. DOI:10.1016/j.intimp.2017.03.024.
- [46] GARGARO M, SCALISI G, MANNI G, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 activation in mature cDC1 promotes tolerogenic education of inflammatory cDC2 via metabolic communication[J]. *Immunity*, 2022, 55(6): 1032-1050. e14. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.05.013.
- [47] ZHANG B J, FAN R M, HAI Y R, et al. Immunometabolic rewiring of dendritic cells to overcome glutamine-driven immune suppression in colorectal cancer[J]. *Adv Sci*, 2026, 13(5): e13986. DOI:10.1002/advs.202513986.
- [48] LOBEL G P, HAN N, MOLINA AROCHO W A, et al. Glutamine is critical for the maintenance of type 1 conventional dendritic cells in normal tissue and the tumor microenvironment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(50): e2412157121. DOI: 10.1073/pnas.2412157121.
- [49] YANG Y, PEI T D, LIU C B, et al. Glutamine metabolic competition drives immunosuppressive reprogramming of intratumour GPR109A⁺ myeloid cells to promote liver cancer progression[J]. *Gut*, 2025, 74(2): 255-269. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332429.
- [50] HU Z L, YU X Y, DING R, et al. Glycolysis drives STING signaling to facilitate dendritic cell antitumor function[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(7): e166031. DOI:10.1172/jci166031.
- [51] CORRALES L, GLICKMAN L H, MCWHIRTER S M, et al. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(7): 1018-1030. DOI:10.1016/j.celrep.2015.04.031.
- [52] WANG G H, XU J J, ZHAO J S, et al. Arf1-mediated lipid metabolism sustains cancer cells and its ablation induces anti-tumor immune responses in mice[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 220. DOI: 10.1038/s41467-019-14046-9.
- [53] GAO F, LIU C, GUO J M, et al. Radiation-driven lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9613. DOI:10.1038/srep09613.
- [54] GUO C S, YOU Z Y, SHI H, et al. SLC38A2 and glutamine signalling in cDC1s dictate anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2023, 620(7972): 200-208. DOI:10.1038/s41586-023-06299-8.
- [55] QIN Y T, LIU X H, AN J X, et al. Dendritic cell-based in situ nanovaccine for reprogramming lipid metabolism to boost tumor immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(24): 24947-24960. DOI: 10.1021/acsnano.3c06784.
- [56] YAN F C, TIAN H L, LIU S S, et al. Mn-coordination driven glutamine and cancer stemness dual-tailored nano-herb for high-

- efficiency activation of dendritic cells[J]. *Biomaterials*, 2025, 322: 123399. DOI:10.1016/j.biomaterials.2025.123399.
- [57] ZHANG Y B, HOU X C, DU S, et al. Close the cancer-immunity cycle by integrating lipid nanoparticle-mRNA formulations and dendritic cell therapy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18(11): 1364-1374. DOI:10.1038/s41565-023-01453-9.
- [58] XIAO K M, ZHANG S L, PENG Q, et al. PD-L1 protects tumor-associated dendritic cells from ferroptosis during immunogenic chemotherapy[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(11): 114868. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114868.
- [59] WANG Z N, XU F F, HU J, et al. Modulation of lactate-lysosome axis in dendritic cells by clotrimazole potentiates antitumor immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002155. DOI: 10.1136/jitc-2020-002155.
- [60] INAMDAR S, SURESH A P, MANGAL J L, et al. Rescue of dendritic cells from glycolysis inhibition improves cancer immunotherapy in mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 5333. DOI: 10.1038/s41467-023-41016-z.
- [61] ADAMIK J, MUNSON P V, MAURER D M, et al. Immunometabolic dendritic cell vaccine signatures associate with overall survival in vaccinated melanoma patients[J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 7211. DOI:10.1038/s41467-023-42881-4.

[收稿日期] 2026-03-31

[修回日期] 2026-05-20

[本文编辑] 黄静怡