综　述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.004008

基于甲硫氨酸代谢重编程的肿瘤免疫治疗研究进展

靳烁凡，白　露，郭　澄，杨全军
（上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科，上海　200233）

【摘　要】肿瘤免疫治疗领域近年来取得了令人瞩目的进展，其临床疗效评价和药物不良反应研究备受关注。肿瘤免疫代谢的改变是限制肿瘤免疫治疗效果持续提升的重要因素，通过代谢重编程改善免疫治疗效果具有重要基础和临床研究价值。甲硫氨酸代谢重编程作为肿瘤免疫代谢的关键特征之一，在肿瘤的发生、发展以及免疫逃逸过程中都扮演着重要角色。本文梳理肿瘤微环境中甲硫氨酸代谢改变的具体特征，深入探讨其对各类免疫细胞功能的影响，并对基于甲硫氨酸代谢的相关治疗靶点及药物研究进展进行系统阐述，旨在为肿瘤免疫治疗提供新的靶点与研究方向，为肿瘤免疫代谢临床治疗提供新思路。

【关键词】甲硫氨酸代谢；肿瘤微环境；免疫治疗；代谢重编程；免疫细胞
【中图分类号】R73　　【文献标志码】A

Research advances in tumor immunotherapy based on methionine metabolic reprogramming

Jin Shuofan, Bai Lu, Guo Cheng, Yang Quanjun
(*Department of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine*)

【**Abstract**】Remarkable progress has been made in tumor immunotherapy in recent years. However, clinical efficacy assessments and adverse reactions to immunotherapy drugs still hinder cancer prevention and control. Alterations in immune metabolism are a key factor limiting continuous improvement in the efficacy of tumor immunotherapy. Metabolic reprogramming is an important strategy for improving immunotherapy efficacy. Methionine metabolic reprogramming is one of the key features of tumor immune metabolism that is of great significance in the development, progression, and immune escape of tumors. It plays an important role in basic and clinical research. This article provides a comprehensive review of the specific characteristics of methionine metabolic alterations in the tumor microenvironment. We explore the mechanisms of methionine metabolic reprogramming and its impact on the function of various immune cells. Additionally, the article systematically elaborates on advances in therapeutic targets and drugs related to methionine metabolism. We aim to provide new ideas for the basic research and clinical treatment of tumor immunotherapy from reprogramming methionine metabolism.

【**Key words**】methionine metabolism; tumor microenvironment; immunotherapy; metabolic reprogramming; immune cells

以免疫检查点抑制剂为代表的肿瘤免疫治疗方法，在多种肿瘤治疗中取得突破性进展[1]。但临床应用中疗效提升和耐药性问题凸显[2]。肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）代谢改变是限制肿瘤免疫治疗的重要因素[3-5]，肿瘤细胞通过快速增殖和代谢重编程，重塑自身及周围环境，导致TME中营养匮乏、代谢产物积累和微环境改变[4,6-7]，既影响肿瘤细胞的生长，又影响免疫细胞的分化和功能，导致免疫治疗耐受和不良反应增多[4,6,8]。

甲硫氨酸（methionine，Met）代谢改变是肿瘤免疫代谢的重要特征。Met作为必需氨基酸，是多种生物合成途径的起点和关键底物，深刻影响TME的免疫抑制特性及抗肿瘤免疫应答[9]。大多数肿瘤细胞因内源性Met合成不足，对外源性Met存在成瘾性[9]，因此需要通过其他途径如多胺代谢补充Met，以适应TME中的代谢压力，但这会导致肿瘤免疫治疗耐受[10]。研究表明，Met代谢还可通过调控肿瘤细胞表面

作者介绍：靳烁凡，Email：2253233@mail.dhu.edu.cn，研究方向：生物与医药。
通信作者：杨全军，Email：myotime@sjtu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：82272925），上海交通大学医学院研究型医师双百人资助项目（编号：20240815）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251218.1734.002（2025-12-19）

程序性死亡配体-1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）的甲基化水平影响免疫检查点分子功能。研究发现，蛋白质精氨酸甲基转移酶5（protein arginine methyltransferase 5，PRMT5）可介导PD-L1甲基化，增强其蛋白稳定性，但损害了$CD8^+$T细胞的抗肿瘤免疫，这为Met代谢与免疫检查点调控的交叉机制提供新证据[11]。

1 甲硫氨酸的代谢途径

Met在大多数植物和微生物中的合成途径已完全解析，主要涉及从头合成途径和硫同化过程[12]。哺乳动物缺乏从头合成Met的完整酶系，主要依赖饮食摄入和体内的代谢循环获取Met。Met代谢主要通过甲硫氨酸循环（methionine cycle）和转硫途径（transsulfuration pathway）进行（图1）。首先，Met由甲硫氨酸腺苷转移酶（methionine adenosyltransferase，MAT）催化，生成S-腺苷甲硫氨酸（S-adenosylmethionine，SAM）。SAM是重要的甲基供体，在提供甲基后，生成S-腺苷高半胱氨酸（S-adenosylhomocysteine，SAH），其在S-腺苷高半胱氨酸水解酶（S-adenosylhomocysteinase，SAHH）的催化下生成高半胱氨酸（homocysteine，Hcy）。Hcy在甲硫氨酸合成酶（methionine synthetase，MS）的催化下，再生成Met，完成循环。在转硫途径中，Hcy在胱硫醚-β-合成酶（cystathionine-β-synthase，CBS）的催化下，与丝氨酸生成胱硫醚，再经胱硫醚-γ-裂解酶（cystathionine-γ-lyase，CSE）的作用裂解生成半胱氨酸（cysteine，Cys）和α-酮丁酸（α-ketobutyric acid）。Cys可进一步参与谷胱甘肽（glutathione，GSH）的合成，或分解生成硫化氢（hydrogen sulfide，H_2S）等物质。参与Met代谢的关键酶活性异常会导致Met代谢紊乱，影响细胞的甲基化状态、氧化还原平衡和能量代谢等，在肿瘤发生发展过程中起到重要的作用。

2 肿瘤发生发展过程中甲硫氨酸代谢改变

Met作为一种必需氨基酸，在细胞的多种生理过程中扮演着至关重要的角色。越来越多的研究表明，Met代谢重编程是肿瘤发生发展和免疫逃逸的关键特征之一，对肿瘤免疫治疗产生深远影响[8]。不同类型肿瘤的甲硫氨酸代谢改变见表1。

2.1 脑瘤中甲硫氨酸代谢改变

胶质母细胞瘤等恶性脑瘤通过高表达氨基酸转运蛋白（如SLC7A5/SLC43A2复合物）来增强Met摄取[13]。SLC43A2等转运蛋白影响免疫细胞的代谢功能[14]，在Met摄取和蛋白质甲基化修饰中发挥重要作用[15]。脑瘤细胞异常的甲基化模式与肿瘤的恶性进展直接相关，如H3K27M突变驱动的弥漫性中线胶质瘤对甲硫氨酸腺苷转移酶2A（methionine adenosyltransferase 2A，MAT2A）高度依赖，抑制该酶可降低SAM水平，干扰表观遗传调控并抑制肿瘤生长[16]。

2.2 肺癌中甲硫氨酸代谢改变

非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）通过上调转运蛋白高效跨膜摄取Met，高表达MAT2A使SAM水平升高，支持通过甲基化沉默抑癌基因，促进肿瘤进展[17]。高表达的异柠檬酸脱氢酶1（isocitrate dehydrogenase 1，IDH1）激活丝氨酸生物合成途径，为一碳单位循环提供原料，间接支持Met再生，维持肺癌干细胞特性及化疗耐药性[18]。

2.3 甲状腺癌中甲硫氨酸代谢改变

甲状腺癌细胞依赖于MYC-SLC7A5轴的激活，高表达SLC7A5，增加细胞外Met的摄取，尤其是在酸性TME中，

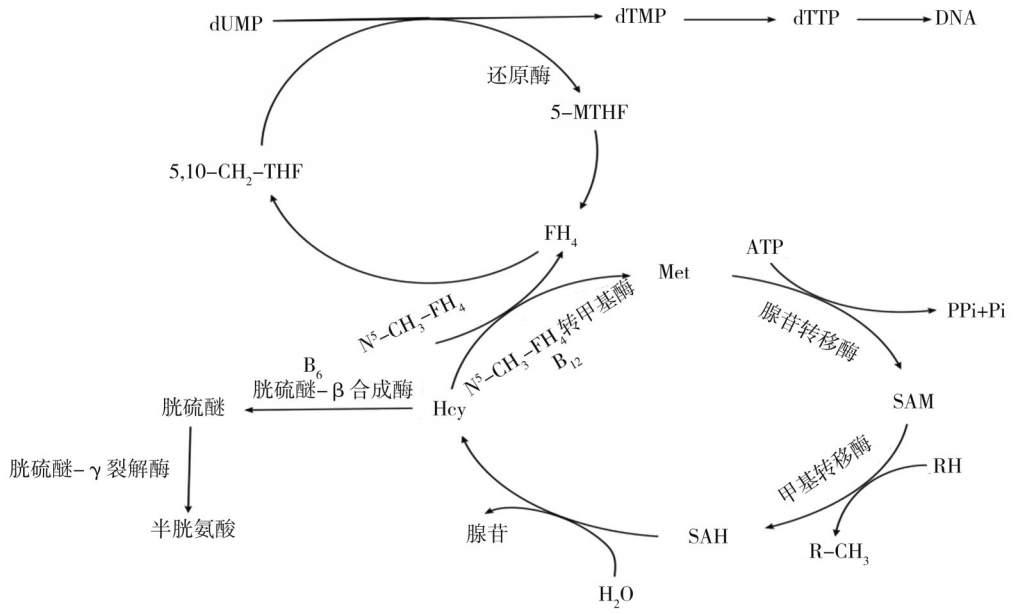


图1 甲硫氨酸代谢途径分析

SLC7A5的高表达与甲状腺癌的恶性程度和转移潜能密切相关[19]。有报道显示，甲状腺癌中MAT2A过表达促进SAM生成和甲基化反应，这与甲状腺乳头状癌的侵袭能力相关，MAT2A的间接调控也影响甲状腺癌细胞的甲基化能力[20]。

2.4 食管癌中甲硫氨酸代谢改变

大部分Met代谢相关通路中的关键酶和SLC43A2基因在食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma，ESCC）中高表达，限制Met或敲减SLC43A2可抑制ESCC细胞的迁移和侵袭[21]，增强免疫治疗效果。

2.5 乳腺癌中甲硫氨酸代谢改变

不同的乳腺癌细胞系对Met的依赖性不同，其中磷脂酰肌醇-4，5-二磷酸3-激酶催化亚基α（phosphatidylinositol-4，5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α，PIK3CA）突变株对Met依赖性最强。乳腺癌细胞高表达SLC7A11，增加细胞外Met的摄取[22]。研究表明，TME缺氧与三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）的进展及治疗耐药密切相关[23]。TNBC中EMSY蛋白促进Met摄取支持肿瘤干细胞的自我更新[24]。

2.6 胃癌中甲硫氨酸代谢改变

胃癌细胞上调SLC7A5的表达增加Met摄取，表现出显著的Met依赖性。胃癌组织中MAT2A高表达，其活性受转录因子和翻译后修饰调控[25]。胃癌患者的血浆中SAM水平上调，SAH下调，SAM/SAH的比值随疾病的进展而升高，这种失衡可能促进甲基化反应，影响基因表达[26]。

2.7 肝癌中甲硫氨酸代谢改变

肝癌细胞中存在MAT1A向MAT2A的特异性转换，即肝脏特异性的MAT1A表达下调，非肝脏特异性的MAT2A表达上调[27-28]。这种转换导致催化Met生成SAM的酶活性增强，SAM水平升高。MAT2A的启动子在肝癌中呈现低甲基化状态，这使得其转录活性进一步增强[28]。

2.8 胰腺癌中甲硫氨酸代谢改变

胰腺癌通过上调SLC7A11增强Met摄取，促进GSH合成，抵抗铁死亡，而SLC7A11的高表达与化疗耐药及免疫逃逸相关[29]。胰腺癌中MAT2A高表达，催化Met生成SAM的酶活性增强，SAM水平升高，SAH水平下降，影响甲基化反应[30]。

2.9 结直肠癌中甲硫氨酸代谢改变

结直肠癌细胞上调SLC7A5增加Met的跨膜摄取。SLC7A5的功能依赖于CD98细胞表面抗原，两者共同介导Met的跨膜转运，激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路，促进肿瘤细胞增殖和侵袭[31]。结直肠癌组织中，MAT2A高表达，其活性受SAM和甲基硫代腺苷（methylthioadenosine，MTA）的负反馈调控[32]。

2.10 肾癌中甲硫氨酸代谢改变

肾癌细胞在缺氧微环境中上调SLC7A5增加Met的跨膜摄取[33]。烟酰胺N-甲基转移酶（nicotinamide N-methyltransferase，NNMT）在肾癌细胞中高表达，其活性依赖于SAM，NNMT消耗SAM而降低整体甲基化潜力，且NNMT高表达与不良预后显著相关[34]。

2.11 膀胱癌中甲硫氨酸代谢改变

膀胱癌上调SLC7A5增加Met的跨膜摄取，因此SLC7A5高表达[35]。2023年8月，研究发现在顺铂耐药的膀胱癌细胞（如T24-CR）中，MAT2A表达上调，SAM水平升高，促进DNA甲基化及GSH合成，增强肿瘤细胞的抗氧化能力和化疗耐药性[36]。

2.12 卵巢癌中甲硫氨酸代谢改变

癌相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）中NNMT的高表达是卵巢癌代谢重编程的核心事件。高级别浆液性癌（high-grade serous carcinoma，HGSC）中，CAFs中NNMT的异常激活消耗SAM，降低SAM/SAH比值，直接削弱细胞整体的甲基化能力[37]。研究表明，卵巢癌转移灶基质中的NNMT表达水平与患者预后呈负相关，抑制NNMT活性可逆转CAFs的促肿瘤表型[37]。

2.13 宫颈癌中甲硫氨酸代谢改变

HPV16两个主要的癌基因，E6和E7，通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1），促进Met代谢，导致SAM水平下降。研究显示，宫颈癌患者的叶酸水平显著低于健康对照，叶酸缺乏与宫颈癌风险增加相关[38]。DNA甲基转移酶（DNA methyltransferase，DNMT）活性升高导致SAM过度消耗，如宫颈癌中抑癌基因启动子区的高甲基化与SAM水平下降直接相关[39]。

2.14 前列腺癌中甲硫氨酸代谢改变

在前列腺癌中，MAT2A和MAT2B高表达，促使Met被MAT代谢生成SAM，导致SAM水平升高[40]。同时，CBS和CSE的活性可能影响GSH的合成，调节细胞的抗氧化应激能力，这在前列腺癌的微环境适应中起重要作用。前列腺癌细胞释放的Hcy可促进基质成纤维细胞活化，增强肿瘤的侵袭能力[41]。

2.15 黑色素瘤中甲硫氨酸代谢改变

黑色素瘤是一种高度侵袭性的皮肤癌，约50%的患者携带BRAF V600E突变，该突变异常激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）/细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）信号通路，促进癌细胞增殖[42]。在携带BRAF V600E突变的黑色素瘤中，抑制MAT2A可以显著降低SAM水平，减缓肿瘤细胞增殖。其次，BRAF抑制剂治疗后，黑色素瘤细胞上调CSE活性，促进Hcy向Cys转化，同时抑制CBS，生成H_2S和多硫化物，帮助细胞抵抗氧化应激和药物诱导的凋亡[43]。

2.16 淋巴瘤中甲硫氨酸代谢改变

淋巴瘤细胞中MAT2A的表达下调，SAM合成减少[44]。叶酸-甲硫氨酸代谢通路中关键酶的基因多态性与滤泡性淋巴瘤风险相关，可能影响甲基供体供应以促进肿瘤发生[45]。

2.17 白血病中甲硫氨酸代谢改变

白血病细胞MAT2A的表达和活性发生异常，表现为急性髓系白血病抑制MAT2A的RNA剪接，增加SAM合成，影响DNA和组蛋白甲基化[46]。在急性早幼粒细胞白血病中，抑制SAM依赖的甲基转移酶，诱导白血病细胞凋亡[47]。

3 甲硫氨酸代谢改变对免疫细胞的影响

TME中Met代谢改变不仅影响肿瘤细胞，还深刻影响浸润其中的免疫细胞的功能。免疫细胞的激活、增殖、分化及效应功能的发挥，都高度依赖自身的代谢状态及对TME中营养的获取。当Met被肿瘤细胞大量消耗或其代谢产物失衡时，可能抑制免疫细胞功能，引发免疫逃逸和免疫治疗抵抗。Yang LM等[8]强调，氨基酸代谢改变与肿瘤生长、转移和治疗耐药性紧密相关，因为其控制着各种免疫细胞的命运，其中游离氨基酸浓度、膜结合转运蛋白、关键代谢酶及mTOR、一般性调控阻遏蛋白激酶2（general control non-derepressible 2，GCN2）等传感器对免疫细胞分化和功能起着关键作用。Met在TME中的水平直接影响免疫细胞，特别是T细胞的代谢健康和效应功能。

3.1 甲硫氨酸代谢改变对单核/巨噬细胞的影响

肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）是TME中最丰富的免疫细胞之一，易被诱导为免疫抑制性M2表型，促进肿瘤生长、血管生成和免疫逃逸[48]。Met缺乏或其代谢异常可能驱动巨噬细胞向M2表型极化。此外，巨噬细胞分泌多种细胞因子和趋化因子来塑造TME。Met代谢失衡可能影响蛋白质的合成和分泌，改变TME的免疫抑制性。如Chang J等[49]发现铜沉积在聚多巴胺纳米结构中可以促进TAMs的重极化，缓解肿瘤免疫抑制微环境。

3.2 甲硫氨酸代谢改变对抗原递呈细胞的影响

Met代谢重编程通过调控表观遗传修饰、细胞代谢活性和免疫信号通路，影响抗原递呈细胞（antigen-presenting cells，APCs）。Met缺乏会影响SAM依赖的甲基化反应，抑制浆细胞样树突状细胞（plasmacytoid dendritic cells，pDCs）的发育。如Met缺乏导致小鼠脾脏中pDCs比例下降，补充SAM可逆转这一现象。从机制上看，pDCs的发育依赖于特定基因区域的高甲基化状态，Met缺乏降低SAM水平，导致关键基因去甲基化，抑制pDCs分化。在树突状细胞（dendritic cells，DCs）中，Met缺乏抑制T细胞激活[50]。

3.3 甲硫氨酸代谢改变对NK细胞的影响

自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）在肿瘤免疫监视和清除中发挥重要作用，无需预先致敏即可识别并杀伤肿瘤细胞，但在TME中面临代谢挑战[51]。Met代谢与碳代谢和氧

表1 不同类型肿瘤的甲硫氨酸代谢改变

肿瘤类型	甲硫氨酸改变情况	特征或者关键靶点分析	详细描述	参考文献
脑瘤	Met摄取增加	MAT2A高表达	胶质瘤中MAT2A过表达促进SAM合成，维持肿瘤干细胞表观遗传可塑性	［14-16］
肺癌	Met水平升高	MAT2A过表达	NSCLC通过转运蛋白上调增强Met摄取	［17-18］
甲状腺癌	Met摄取增加	MAT2A过表达	甲状腺乳头状癌中SAM积累，促进侵袭	［19-20］
食管癌	Met代谢活跃	SLC43A2高表达	ESCC中限制Met可抑制肿瘤生长	［21］
乳腺癌	Met依赖性增强	高表达SLC7A11	TNBC中EMSY蛋白促进Met摄取	［22-24］
胃癌	Met循环加速	MAT2A表达上调	胃癌细胞摄取Met并转化为SAM，SAM/SAH随疾病进展升高	［25-26］
肝癌	MAT1A向MAT2A转换	MAT1A下调、MAT2A上调	肝癌细胞中MAT1A沉默，MAT2A过表达，SAM水平升高	［27-28］
胰腺癌	Met摄取增强	MAT2A高表达	胰腺癌中MAT2A的表达显著上调，SAM水平升高，SAH下降	［29-30］
结直肠癌	Met的跨膜摄取增加	SLC7A5高表达	结直肠癌中MAT2A高表达	［31-32］
肾癌	在缺氧微环境下Met摄取增加	NNMT高表达	NNMT在肾癌细胞中高表达，NNMT通过消耗SAM降低甲基化潜力	［33-34］
膀胱癌	Met循环加强	SLC7A5表达上调	在顺铂耐药的膀胱癌细胞（如T24-CR）中，MAT2A表达上调，SAM水平升高，促进DNA甲基化及GSH合成	［35-36］
卵巢癌	细胞的整体甲基化能力降低	NNMT高表达，SAM水平下降	HGSC中，NNMT的激活消耗SAM，降低SAM/SAH比值，削弱细胞甲基化能力	［37］
宫颈癌	Met代谢加强	E6/E7癌蛋白激活mTORC1，SAM水平下降	HPV中E6/E7通过激活mTORC1促进Met代谢	［38-39］
前列腺癌	Met代谢加强	MAT2A、MAT2B高表达	前列腺癌中MAT2A、MAT2B高表达使SAM水平升高	［40-41］
黑色素瘤	BRAF V600E突变驱动Met代谢改变	BRAF V600E激活MAPK/ERK信号通路	BRAF V600E突变通过MAPK通路上调MAT2A，促进Met转化为SAM	［42-43］
淋巴瘤	甲基化能力下降	MAT2A表达下调	MAT2A表达常下调，导致SAM合成减少	［44-45］
白血病	MAT2A的表达和活性发生异常	SAM合成增加	急性髓系白血病抑制MAT2A的RNA剪接，增加SAM合成	［46-47］

化磷酸化过程相关，其缺乏可能导致NK能量不足，抑制细胞毒性。NK通过释放含有穿孔素和颗粒酶的细胞溶解颗粒来杀伤靶细胞，这些颗粒的合成和运输需要蛋白质和脂质的精确调控，而Met参与脂质代谢途径，所以Met不足可能会影响这些关键效应分子的合成和包装。此外，Met缺乏可能会限制NK分泌细胞因子协调适应性免疫反应的能力。

3.4 甲硫氨酸代谢改变对MDSCs的影响

骨髓来源抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）在TME中具有强大的免疫抑制功能，其上调精氨酸酶1（arginase 1，ARG1）和一氧化氮合酶2（nitric oxide synthase 2，NOS2）的活性，消耗L-精氨酸，抑制T细胞的活化，及分泌趋化因子、炎性因子等募集调节性T细胞（regulatory T cells，Tregs），促进肿瘤免疫逃逸[52]。Lu Q等[3]指出，纳米颗粒可以通过抑制MDSCs来重塑TME，增强免疫治疗效果。Wang Z等[53]发现，重编程细胞衰老可以减少TME中的MDSCs。

3.5 甲硫氨酸代谢改变对$CD8^+$ T淋巴细胞的影响

$CD8^+$ T淋巴细胞通过分泌干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等细胞因子以及表达穿孔素和颗粒酶等效应分子来杀伤肿瘤细胞[54]。Met供应不足可能限制T细胞产生这些免疫效应分子的能力。Huang MY等[55]发现，CD155/TIGIT免疫检查点抑制磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，PKB）/mTOR信号通路来破坏$CD8^+$ T淋巴细胞的葡萄糖代谢，减少细胞因子产生。PI3K/PKB/mTOR通路受到Met水平的影响，因此，Met代谢异常可能通过类似机制影响T淋巴细胞产生细胞因子的能力。

3.6 甲硫氨酸代谢改变对$CD4^+$T淋巴细胞的影响

Met代谢改变通过表观遗传和代谢重编程双重机制调控$CD4^+$T淋巴细胞的分化与功能。$CD4^+$T细胞可以通过与共刺激分子的相互作用或分泌细胞因子，为$CD8^+$T细胞提供关键支持，增强其细胞毒性功能和存活时间，并调节TME。此外，细胞毒性$CD4^+$T细胞已被证实能够通过颗粒酶和穿孔素介导的途径，直接诱导肿瘤细胞的凋亡[56]。高水平的Hcy可激活T细胞分泌促炎细胞因子如IFN-γ。相反，Met缺乏则会抑制mTOR通路，减少$CD4^+$ T细胞的增殖及其IFN-γ等细胞因子的分泌[57]。在TME中，转硫途径失调导致GSH水平下降，活性氧（reactive oxygen species，ROS）积累，抑制T细胞功能并促进衰竭表型[58]。

3.7 甲硫氨酸代谢改变对B淋巴细胞的影响

浆细胞高表达氨基酸转运体CD98，通过Met循环生成SAM支持抗体分泌，Met缺乏或抑制MAT2A会减少浆细胞数量及抗体分泌。B细胞抗原受体（B-cell receptor，BCR）的Igα精氨酸甲基化是由蛋白质精氨酸甲基转移酶1（protein arginine methyltransferase 1，PRMT1）催化的，这一过程依赖于SAM，其抑制PI3K通路，促进B细胞分化，因此Met代谢可通过调控BCR信号强度影响B细胞活化方向[59]。

4 甲硫氨酸代谢改变及其靶点研究

4.1 SHMT及其靶点药物研究

丝氨酸羟甲基转移酶（serine hydroxymethyltransferase，SHMT）作为叶酸代谢的限速酶，支持核苷酸合成和甲基化反应，在肿瘤发生发展和免疫调控中发挥重要作用。研究发现SHMT2在多种恶性肿瘤中高表达[60]，促进核苷酸合成，加速肿瘤细胞增殖。目前针对SHMT的靶向药物研发已取得重要进展，SHIN1和SHIN2等特异性抑制剂能有效阻断SHMT1/2的酶活性，在临床前研究中显示出显著的抗肿瘤效果。此外，传统化疗药物培美曲塞通过间接影响SHMT通路发挥治疗作用[61]。

4.2 MTHFD及其靶点药物研究

亚甲基四氢叶酸脱氢酶（methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase，MTHFD）家族是一碳代谢的关键酶，在核苷酸合成和甲基化反应中发挥核心作用。该家族包括MTHFD1（胞质型）、MTHFD2（线粒体型）和MTHFD1L等亚型，其中MTHFD2在多种恶性肿瘤中异常高表达，与肿瘤增殖、转移和不良预后密切相关，为嘌呤和胸苷酸合成提供必需的一碳单位，维持氧化还原平衡。近年研究发现，MTHFD2在肿瘤干细胞和化疗耐药细胞中表达显著上调[62]，可能通过调控表观遗传修饰和氧化应激反应促进肿瘤进展。针对MTHFD的靶向药物研发已取得重要突破，如小分子抑制剂TH9619和DS44960156能特异性抑制其活性[63]，在动物模型中显示出显著的抗肿瘤效果且毒性较低，在克服化疗耐药和增强免疫治疗方面展现出重要潜力[63]。

4.3 TYMS及其靶点药物研究

胸苷酸合成酶（thymidylate synthase，TYMS）是DNA合成补救途径中的关键酶，在肿瘤靶向治疗领域具有重要研究价值。TYMS催化脱氧尿苷酸（deoxyuridylic acid，dUMP）甲基化生成脱氧胸苷酸（deoxythymidylic acid，dTMP），为DNA复制和修复提供必需的胸腺嘧啶核苷酸。TYMS在结直肠癌、胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中过表达，其表达水平与肿瘤增殖活性、化疗耐药性和不良预后显著相关[64]。基于TYMS的靶向药物研发有直接酶抑制剂（如5-FU），其疗效与TYMS表达水平、表观遗传调控和基因多态性相关[65]。

4.4 DNMT1及其靶点药物研究

DNMT1是表观遗传调控的核心酶，是催化DNA甲基化的关键酶，在肿瘤发生发展和靶向治疗中具有关键作用。DNMT1在多种恶性肿瘤中异常高表达，导致抑癌基因启动子区异常高甲基化而失活[66]。针对DNMT1的靶向药物有核苷类似物（如5-氮杂胞苷和地西他滨）和非核苷类小分子抑制剂（如GSK-3484862和GSK-3685032）[67]。

4.5 GNMT及其靶点药物研究

甘氨酸N-甲基转移酶（glycine N-methyltransferase，GNMT）是Met代谢的关键调节酶，催化SAM与甘氨酸反应

生成肌氨酸和SAH，调控SAM/SAH比值，影响叶酸代谢和表观遗传修饰。GNMT在肺癌中低表达，其缺失导致SAM/SAH比值升高，促进DNA甲基化及癌基因激活[68]；其在前列腺癌等部分肿瘤中高表达，可能是通过调控氧化应激反应支持肿瘤进展。靶向GNMT的基因治疗和小分子调节剂有待深入研究。

5 结 语

本文聚焦于Met代谢重编程在肿瘤免疫治疗中的研究进展，描述了肿瘤细胞通过上调Met转运蛋白和关键酶，增强Met摄取的过程，影响肿瘤及其治疗的相关因素，并说明了不同肿瘤细胞中Met代谢的改变。Met代谢重编程通过限制免疫细胞的营养供给及抑制T淋巴细胞功能等方式，共同构建了免疫抑制微环境。目前，针对SHMT、MTHFD等一碳代谢酶及DNMT1等甲基转移酶的抑制剂研发已取得进展。未来应继续深入解析Met介导肿瘤-免疫代谢相互作用，攻克其在促进肿瘤代谢异质性、信号通路交叉调控等方面的机制难题，开发基于Met代谢的精准免疫治疗药物和临床诊疗策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 靳烁凡：资料收集、论文撰写；白露：资料收集、论文修改；郭澄：研究指导；杨全军：研究指导、论文修改、项目指导、论文审校

参 考 文 献

[1] 张端敏，于岩岩，徐小元，等. 免疫检查点抑制剂致药物性肝损伤诊疗进展[J]. 中国医学前沿杂志（电子版），2025，17（6）：21-27.
Zhang DM，Yu YY，Xu XY，et al. Progress in the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitors induced liver injury[J]. Chin J Front Med Sci，2025，17（6）：21-27.

[2] 陈梦情，蔡 晶. 新型免疫检查点抑制剂在恶性肿瘤临床治疗中的研究进展[J]. 医药导报，2025，44（12）：2010-2022.
Chen MQ，Cai J. Research progress of novel immune checkpoint inhibitors in the clinical treatment of malignant tumors[J]. Med Her，2025，44（12）：2010-2022.

[3] Lu Q，Kou DQ，Lou SH，et al. Nanoparticles in tumor microenvironment remodeling and cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol，2024，17（1）：16.

[4] Dong X，Xia S，Du SB，et al. Tumor metabolism-rewriting nanomedicines for cancer immunotherapy[J]. ACS Cent Sci，2023，9（10）：1864-1893.

[5] Mai ZZ，Lin YF，Lin P，et al. Modulating extracellular matrix stiffness：a strategic approach to boost cancer immunotherapy[J]. Cell Death Dis，2024，15（5）：307.

[6] Cerezo M，Rocchi S. Cancer cell metabolic reprogramming：a keystone for the response to immunotherapy[J]. Cell Death Dis，2020，11（11）：964.

[7] Xiao C，Tian H，Zheng YJ，et al. Glycolysis in tumor microenvironment as a target to improve cancer immunotherapy[J]. Front Cell Dev Biol，2022，10：1013885.

[8] Yang LM，Chu ZL，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.

[9] 黄 瑶，陈 真，吴红茜. 甲硫氨酸代谢重塑肿瘤代谢-免疫微环境的研究进展[J]. 中国药科大学学报，2025，56（3）：280-286.
Huang Y，Chen Z，Wu HX. Advances in methionine metabolism for the remodeling of the tumor metabolic-immune microenvironment[J]. J Chin Pharm Univ，2025，56（3）：280-286.

[10] Wang WJ，Zhang L，Liu ZQ，et al. Selective methionine pool exhaustion mediated by a sequential positioned MOF nanotransformer for intense cancer immunotherapy[J]. Adv Mater，2023，35（30）：2211866.

[11] Hu R，Zhou BQ，Chen ZY，et al. PRMT5 inhibition promotes PD-L1 expression and immuno-resistance in lung cancer[J]. Front Immunol，2022，12：722188.

[12] 赵 嫚，彭 莉，成 浩，等. 微生物甲硫氨酸合成调控的综合研究进展与展望[J]. 食品与发酵工业，2020，46（24）：257-264.
Zhao M，Peng L，Cheng H，et al. Advances on the biosynthesis and regulation of methionine[J]. Food Ferment Ind，2020，46（24）：257-264.

[13] Song WX，Li DY，Tao L，et al. Solute carrier transporters：the metabolic gatekeepers of immune cells[J]. Acta Pharm Sin B，2020，10（1）：61-78.

[14] Bian YJ，Li W，Kremer DM，et al. Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation[J]. Nature，2020，585（7824）：277-282.

[15] 洪夏露. YAP精氨酸甲基化-甲硫氨酸转运蛋白SLC43A2的正反馈调控在肿瘤耐药中的作用及机制[D]. 上海：中国人民解放军海军军医大学，2024.
Hong XL. The role and mechanism of the positive feedback between YAP arginine methylation and SLC43A2 in drug resistance[D]. Shanghai：Nav Med Univ，2024.

[16] Golbourn BJ，Halbert ME，Halligan K，et al. Loss of MAT2A compromises methionine metabolism and represents a vulnerability in H3K27M mutant glioma by modulating the epigenome[J]. Nat Cancer，2022，3（5）：629-648.

[17] 陈金凤，李维益，敖 敏，等. “小肿瘤大转移”实性肺癌结节的临床特征分析[J]. 中华内分泌外科杂志（中英文），2025，19（3）：397-402.
Chen JF，Li WY，Ao M，et al. Analysis of clinical features of “small tumors with large metastases” in solid lung cancer nodules[J]. Chin J Endocr Surg，2025，19（3）：397-402.

[18] Zhang C，Yu JJ，Yang C，et al. Wild-type IDH1 maintains NSCLC stemness and chemoresistance through activation of the serine biosynthetic pathway[J]. Sci Transl Med，2023，15（726）：eade4113.

[19] Cheng HC，Qiu YJ，Xu Y，et al. Extracellular acidosis restricts one-carbon metabolism and preserves T cell stemness[J]. Nat Metab，2023，5（2）：314-330.

[20] Scarborough AM, Flaherty JN, Hunter OV, et al. SAM homeostasis is regulated by CFIm-mediated splicing of MAT2A[J]. eLife, 2021, 10:e64930.

[21] 余 丽,周铁军,吴 晓,等. 微小RNA-302a-3p靶向溶酶体相关膜蛋白5抑制口腔鳞状细胞癌侵袭转移的研究[J]. 华西口腔医学杂志,2025,43(4):547-558.

Yu L, Zhou TJ, Wu X, et al. miR-302a-3p targeting lysosomal-associated membrane protein 5 inhibits the invasion and metastasis of oral squa-mous cell carcinoma[J]. West China J Stomatol, 2025, 43(4): 547-558.

[22] Lien EC, Ghisolfi L, Geck RC, et al. Oncogenic PI3K promotes methionine dependency in breast cancer cells through the cystine-glutamate antiporter xCT[J]. Sci Signal, 2017, 10(510): eaao6604.

[23] 於樱枝,魏科娜,顾华敏,等. 缺氧微环境下tRF-20对三阴性乳腺癌细胞生物学行为的影响及机制研究[J]. 浙江医学,2025,47(15):1594-1601.

Yu YZ, Wei KN, Gu HM, et al. Effects and mechanisms of tRF-20 on biological behaviors of triple-negative breast cancer cells in a hypoxic microenvironment[J]. Zhejiang Med J, 2025, 47(15): 1594-1601.

[24] Liu CC, Chen L, Cai YW, et al. Targeting EMSY-mediated methionine metabolism is a potential therapeutic strategy for triple-negative breast cancer[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(2): 101396.

[25] 张 顺,陈 琦,郭智彬,等. MAT2A基因在胃癌中的表达及临床意义[J]. 中国普通外科杂志,2014,23(12):1711-1713.

Zhang S, Chen Q, Guo ZB, et al. Expression of methionine adenosyltransferase 2A in gastric cancer and its clinical signifi cance[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(12): 1711-1713.

[26] Chen YZ, Wang BH, Zhao YZ, et al. Metabolomic machine learning predictor for diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. Nat Commun, 2024, 15: 1657.

[27] Pascale RM, Peitta G, Simile MM, et al. Alterations of methionine metabolism as potential targets for the prevention and therapy of hepatocellular carcinoma[J]. Medicina, 2019, 55(6): 296.

[28] Yang HP, Huang Z-Z, Zeng ZH, et al. Role of promoter methylation in increased methionine adenosyltransferase 2A expression in human liver cancer[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280(2): 184-190.

[29] Yang QZ, Li K, Huang XM, et al. lncRNA SLC7A11-AS1 promotes chemoresistance by blocking SCFβ-TRCP-mediated degradation of NRF2 in pancreatic cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 974-985.

[30] Huang JY, Luu HN, Butler LM, et al. A prospective evaluation of serum methionine-related metabolites in relation to pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies[J]. Int J Cancer, 2020, 147(7): 1917-1927.

[31] Ogawa H, Kaira K, Motegi Y, et al. Role of amino acid transporter expression as a prognostic marker in patients with surgically resected colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(5): 2535-2543.

[32] Chen H, Xia M, Lin M, et al. Role of methionine adenosyltransferase 2A and S-adenosylmethionine in mitogen-induced growth of human colon cancer cells[J]. Gastroenterology, 2007, 133(1): 207-218.

[33] Xu QW, Liu YX, Sun W, et al. Blockade LAT1 mediates methionine metabolism to overcome oxaliplatin resistance under hypoxia in renal cell carcinoma[J]. Cancers, 2022, 14(10): 2551.

[34] Zhang J, Xie XY, Yang SW, et al. Nicotinamide N-methyltransferase protein expression in renal cell cancer[J]. J Zhejiang Univ Science B, 2010, 11(2): 136-143.

[35] 李瑞芳,王明帅,邢念增. 循环肿瘤细胞在膀胱癌诊断和预后中的应用进展[J/OL]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2025,19(6):705-713.

Li RF, Wang MS, Xing NZ. Advances in the application of circulating tumor cells in the diagnosis and prognosis of bladder cancer[J/OL]. Chin J Endourol Electron Ed, 2025, 19(6): 705-713.

[36] Yang C, Ou YX, Zhou Q, et al. Methionine orchestrates the metabolism vulnerability in cisplatin resistant bladder cancer microenvironment[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(8): 525.

[37] Eckert MA, Coscia F, Chryplewicz A, et al. Proteomics reveals NNMT as a master metabolic regulator of cancer-associated fibroblasts [J]. Nature, 2019, 569(7758): 723-728.

[38] 赵丽媛,刘 磊,朱 莉. 叶酸在宫颈癌中的研究进展及意义[J]. 中国优生与遗传杂志,2021,29(9):1359-1362.

Zhao LY, Liu L, Zhu L. Research progress and significance of folic acid in cervical cancer[J]. Chin J Birth Health Hered, 2021, 29(9): 1359-1362.

[39] 张 颖,陈 帅,张丽娜. PAX1基因甲基化在宫颈病变诊疗中的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2025,45(4):471-477.

Zhang Y, Chen S, Zhang LN. The value of PAX1 gene methylation in the diagnosis and treatment of cervical lesions[J]. J Nanjing Med Univ, 2025, 45(4): 471-477.

[40] Yao P, Cao SQ, Zhu ZA, et al. Cellular signaling of amino acid metabolism in prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(2): 776.

[41] Gohlke JH, Lloyd SM, Basu S, et al. Methionine-homocysteine pathway in African-American prostate cancer[J]. JNCI Cancer Spectr, 2019, 3(2): pkz019.

[42] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer[J]. Nature, 2002, 417(6892): 949-954.

[43] 陈 蕊,范 桢,郝春波. 黑色素瘤缺乏因子2炎症小体在牙周炎及糖尿病中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2024,51(6):763-771.

Chen R, Fan Z, Hao CB. Research progress of absent in melanoma 2 inflammasome in periodontitis and diabetes[J]. Int J Stomatol, 2024, 51(6): 763-771.

[44] Li CZ, Gui G, Zhang L, et al. Overview of methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) as an anticancer target: structure, function, and inhibitors[J]. J Med Chem, 2022, 65(14): 9531-9547.

[45] Niclot S, Pruvot Q, Besson C, et al. Implication of the folate-methionine metabolism pathways in susceptibility to follicular lymphomas[J]. Blood, 2006, 108(1): 278-285.

[46] Guo JM, Buettner R, Du L, et al. Targeting the methionine-MAT2A-SAM axis of acute myeloid leukemia with a combination of venetoclax and 8-chloro-adenosine or 8-amino-adenosine[J]. Blood,

2022,140(Suppl 1):S3056-S3057.

[47] 王柯岩. 不同药物组合治疗儿童急性早幼粒细胞白血病随机对照研究[J]. 医学理论与实践,2024,37(9):1540-1542.

Wang KY. The randomized controlled trial of different drug combinations for the treatment of pediatric acute promyelocytic leukemia[J]. J Med Theor Pract,2024,37(9):1540-1542.

[48] Dussold C, Zilinger K, Turunen J, et al. Modulation of macrophage metabolism as an emerging immunotherapy strategy for cancer[J]. J Clin Investig,2024,134(2):e175445.

[49] Chang J, Yin WM, Zhi H, et al. Copper deposition in polydopamine nanostructure to promote cuproptosis by catalytically inhibiting copper exporters of tumor cells for cancer immunotherapy[J]. Small, 2024,20(27):2308565.

[50] Singh Rawat B, Venkataraman R, Budhwar R, et al. Methionine- and choline-deficient diet identifies an essential role for DNA methylation in plasmacytoid dendritic cell biology[J]. J Immunol,2022,208(4): 881-897.

[51] Choi C, Finlay DK. Optimising NK cell metabolism to increase the efficacy of cancer immunotherapy[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12 (1):320.

[52] 何亚运,罗泊涛,陆元志. 肿瘤微环境中免疫抑制性细胞和细胞因子在抗肿瘤免疫反应中的作用研究进展[J]. 山东医药,2019,59 (6):88-92.

He YY, Luo BT, Lu YZ. Research progress on the roles of immunosuppressive cells and cytokines in antitumor immune response in the tumor microenvironment[J]. Shandong Med J,2019,59(6):88-92.

[53] Wang Z, Chen YL, Fang H, et al. Reprogramming cellular senescence in the tumor microenvironment augments cancer immunotherapy through multifunctional nanocrystals[J]. Sci Adv,2024,10(44):eadp7022.

[54] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. Nat Rev Immunol,2020,20(11):651-668.

[55] Huang MY, Yu XQ, Wang Q, et al. The immune checkpoint TIGIT/CD155 promotes the exhaustion of $CD8^+$ T cells in TNBC through glucose metabolic reprogramming mediated by PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Cell Commun Signal,2024,22(1):35.

[56] 陈志红,王 悦,马 建. $CD4^+$T细胞在结直肠肿瘤中的作用及靶向$CD4^+$T细胞的抗肿瘤策略研究进展[J]. 生命科学,2025,50 (9):1-19.

Chen ZH, Wang Y, Ma J. The role of $CD4^+$T cells in colorectal tumors and research progress on targeting $CD4^+$T cells for antitumor strategies [J]. Chin Bull Life Sci,2025,50(9):1-19.

[57] Lü SL, Deng JC, Liu HY, et al. PKM2-dependent metabolic reprogramming in $CD4^+$ T cells is crucial for hyperhomocysteinemia-accelerated atherosclerosis[J]. J Mol Med,2018,96(6):585-600.

[58] Bell HN, Huber AK, Singhal R, et al. Microenvironmental ammonia enhances T cell exhaustion in colorectal cancer[J]. Cell Metab, 2023,35(1):134-149.

[59] Infantino S, Benz B, Waldmann T, et al. Arginine methylation of the B cell antigen receptor promotes differentiation[J]. J Cell Biol,2010, 188(6):i13.

[60] 夏 艳,曹远均,夏 苗,等. SHMT2通过上调Akt1促进人皮肤黑色素瘤细胞的迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(13): 2328-2334.

Xia Y, Cao YJ, Xia M, et al. SHMT2 promote cell migration and invasion by up-regulating the expression of Akt1 in skin cutaneous melanoma cell[J]. J Mod Oncol,2024,32(13):2328-2334.

[61] 康园园,苏 州. 培美曲塞药物利用评价标准的建立及实践[J]. 中国新药与临床杂志,2024,43(12):949-954.

Kang YY, Su Z. Establishment and practice of drug use evaluation criteria for pemetrexed[J]. Chin J New Drugs Clin Rem,2024,43(12):949-954.

[62] 张 亮,李 菲,张凌雪,等. MTHFD2对脑胶质母细胞瘤细胞生长和转移的作用和机制研究[J]. 临床神经外科杂志,2025,22(2): 166-173.

Zhang L, Li F, Zhang LX, et al. Effect and mechanism of MTHFD2 on the growth and metastasis of glioblastoma cells[J]. J Clin Neurosurg, 2025,22(2):166-173.

[63] 孙 斌,张 磊. 亚甲基四氢叶酸脱氢酶2(MTHFD2)小分子抑制剂研究进展[J]. 化学试剂,2024,46(8):25-33.

Sun B, Zhang L. Recent advances in the small-molecule inhibitors of targeting methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2(MTHFD2)[J]. Chem Reagents,2024,46(8):25-33.

[64] 阿不都沙拉木·阿不来提. 靶向一碳代谢酶TYMS抑制胶质瘤细胞增殖的机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2024.

Abudushalamu A. Targeting one-carbon metabolism enzyme TYMS inhibit glioma cell proliferation[D]. Guangzhou: Southern Medical University,2024.

[65] 李军成,薛 刚. ERCC1、RRM1、TUBB3、TYMS和TOP2A基因与乳腺癌化疗及预后的研究进展[J]. 西南国防医药,2020,30(9): 864-866.

Li JC, Xue G. Research progress on the relationship between ERCC1, RRM1, TUBB3, TYMS and TOP2A genes and chemotherapy and prognosis of breast cancer[J]. Med J Natl Defending Forces Southwest China, 2020,30(9):864-866.

[66] 董鑫宇,宿 菲,李 明,等. DNMT1在人类肿瘤中致癌作用的泛癌分析[J]. 生命的化学,2025,45(2):349-365.

Dong XY, Su F, Li M, et al. The pan-cancer analysis of the oncogenic role of DNMT1 in human tumors[J]. Chem Life,2025,45(2):349-365.

[67] Liu YF, Sun Y, Yang J, et al. DNMT1-targeting remodeling global DNA hypomethylation for enhanced tumor suppression and circumvented toxicity in oral squamous cell carcinoma[J]. Mol Cancer, 2024,23(1):104.

[68] 孙临奥,李昌盛,周雪峰. 甘氨酸甲基转移酶在肺癌及癌旁组织中的表达及临床意义[J]. 临床外科杂志,2021,29(10):945-948.

Sun LA, Li CS, Zhou XF. Expression and clinical significance of glycine N-methyltransferase in lung cancer and adjacent tissues[J]. J Clin Surg, 2021,29(10):945-948.

（**收稿**:2025-07-31;**修回**:2025-11-16;**录用**:2025-11-17）

（责任编辑:周一青）

本文引用格式:

靳烁凡,白 露,郭 澄,等. 基于甲硫氨酸代谢重编程的肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 重庆医科大学学报,2026,51(6):888-895.