卓越医见：肿瘤和免疫治疗 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003802

肿瘤微环境内巨噬细胞和T细胞的多胺代谢重编程

王之项，宋羽霄，章必成
（武汉大学人民医院肿瘤中心，武汉 430060）

【摘 要】在肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中，巨噬细胞与T细胞的代谢重编程在免疫抑制状态形成及肿瘤免疫逃逸中起关键作用。多胺作为关键信号分子及生物合成前体，其代谢状态深刻调控肿瘤细胞与免疫细胞功能。TME内的细胞因子及其他物质通过诱导多胺代谢相关酶表达，驱动多胺代谢重编程，影响巨噬细胞极化与T细胞分化；同时，多胺代谢重编程导致TME内多胺资源被竞争性消耗，促使肿瘤细胞优化代谢策略以获取生存优势，并抑制免疫细胞功能。因此，多胺代谢抑制剂通过调控代谢重编程，具有成为抗肿瘤治疗药物的潜力。

【关键词】肿瘤微环境；巨噬细胞；T细胞；多胺代谢；代谢重编程；抗肿瘤治疗
【中图分类号】R730.3 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-11-10

Metabolic reprogramming of polyamines in macrophages and T cells within the tumor microenvironment

Wang Zhixu, Song Yuxiao, Zhang Bicheng
(*Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University*)

【**Abstract**】In the tumor microenvironment (TME), the metabolic reprogramming of macrophages and T cells plays a critical role in the formation of an immunosuppressive state and tumor immune escape. Polyamines are key signaling molecules and precursors for biosynthesis, and the metabolic state of polyamines profoundly regulate the functions of tumor cells and immune cells. Cytokines and other substances within the TME induce the expression of enzymes related to polyamine metabolism, drive the metabolic reprogramming of polyamines, and thus influence macrophage polarization and T cell differentiation; meanwhile, the metabolic reprogramming of polyamines leads to the competitive depletion of polyamine resources within the TME, promote tumor cells to optimize their metabolic strategies for survival advantages, and inhibit the function of immune cells. Therefore, inhibitors of polyamine metabolism may be used as antitumor drugs by regulating metabolic reprogramming.

【**Key words**】tumor microenvironment; macrophages; T cells; polyamine metabolism; metabolic reprogramming; antitumor therapy

肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）包含细胞外基质和多种非癌细胞，其中免疫细胞在肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment，TIME）中扮演关键角色。多胺是一类具有多个氨基的低分子脂环族含氮化合物。在生物体内，以腐胺、亚精胺和精胺为主的多胺代谢参与了多种生命活动调节过程。多胺代谢重编程是指在特定病理或生理条件下，细胞内的多胺合成、转化途径（图1）发生显著改变，以适应新的环境需求。TME的免疫抑制状态是其显著特征，肿瘤细胞通过调节TIME逃避免疫监视。多胺在调节抗肿瘤免疫反应和促进肿瘤进展中起重要作用，尤其是巨噬细胞和T细胞的多胺代谢重编程，极大地影响其抗肿瘤活性。深入理解这一机制有助于揭示肿瘤免疫逃逸过程，为开发新的治疗策略提供方向。

1 多胺代谢通路中的重要限速酶

鸟氨酸脱羧酶（ornithine decarboxylase，ODC）催化鸟氨酸脱羧反应产生腐胺，是多胺合成途径中的首个限速酶，其异常活性与肿瘤发生密切相关[1]。研究表明，在多种人类癌细胞和癌组织中，多胺水平及ODC活性显著升高，且与不良预后密切相关[2]。敲除ODC1基因可提高$CD8^+$ T细胞的肿瘤清除率[2]。因此ODC被认为是抗肿瘤治疗的重要靶点，也是

作者介绍：王之项，Email：zhixu_wang@whu.edu.cn，研究方向：恶性肿瘤的免疫治疗。
通信作者：章必成，Email：bichengzhang@hotmail.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82272928）；希思科-BMS肿瘤免疫治疗研究基金资助项目（编号：Y-BMS2019-003）；武汉市科技局知识创新资助项目（编号：2022020801010475）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250314.0846.004（2025-03-14）

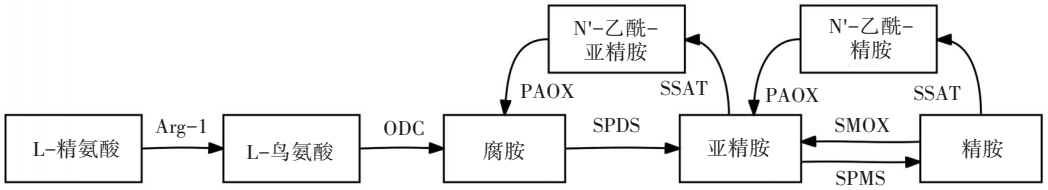


图1　多胺的生成、转化及其关键酶

肿瘤分期及疗效评估的重要指标。

亚精胺/精胺N-乙酰基转移酶（spermidine/spermine N1-acetyltransferase，SSAT）是多胺降解代谢的中间限速酶，在多胺稳态调节过程中起到了重要作用，失衡的SSAT表达与肿瘤紧密相关。在非小细胞肺癌细胞中，SSAT过表达上调p53表达，增加活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生，并诱导铁死亡[3]。

精胺氧化酶（spermine oxidase，SMOX）是依赖黄素腺嘌呤二核苷酸的氧化酶，SMOX催化精胺氧化生成亚精胺，并在此过程中产生H_2O_2和3-氨基丙醛。1项关于预测肺腺癌的预后的研究显示，在肺腺癌中SMOX表达明显上调，且为独立预后因素[4]。SMOX高表达可能通过促进亚精胺产生，导致免疫抑制性TME形成。亚精胺的作用效果与其浓度密切相关，低浓度的亚精胺通过激活脂肪酸氧化等途径显著增强$CD8^+$ T细胞的功能，而高浓度亚精胺则可通过诱导M2-TAMs和$Foxp3^+$调节性T细胞（regulatory T cells，Tregs）产生免疫抑制[5]。此外，SMOX可能通过损伤肿瘤细胞DNA导致其基因型异质性增加[6]。SMOX定位于哺乳动物细胞的细胞质和核内，其催化反应过程中产生的局部高浓度H_2O_2可能引发氧化应激，使SMOX相较于其他氧化酶具有更高的潜在致DNA损伤风险[7]。SMOX在肿瘤发展过程中起到重要作用，肿瘤细胞通过上调SMOX表达，塑造了有利于肿瘤生长发育的环境，并使肿瘤细胞异质性增加。上述因素促使肿瘤细胞增殖速率加快，反馈性地提高了肿瘤细胞对多胺的需求，并进一步提高了多胺代谢相关酶的表达水平。

多胺氧化酶（polyamine oxidase，PAOX）催化N1-乙酰亚精胺的氧化并生成腐胺，且同SMOX一样产生H_2O_2和3-氨基丙醛。PAOX相较于上述酶关注度略低，因其在多种肿瘤及非肿瘤细胞系中转录水平普遍较低，且在多数情况下，其表达不受多胺代谢变化的影响。然而，PAOX的过度表达与癌细胞对基因毒性抗肿瘤药物的耐药性存在关联[8]，这一现象提示PAOX可能成为辅助抗肿瘤的潜在靶点。

2　巨噬细胞的多胺代谢及其重编程

2.1　巨噬细胞的多胺代谢特点

多胺的生物合成与巨噬细胞的激活密切相关。脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的促炎基因表达，在多胺耗尽的经典活化巨噬细胞，如M1型肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）中明显增加[9]；补充亚精胺可增强心脏细胞的自噬、线粒体自噬和线粒体呼吸，并在体内抑制炎症的进展。因此，多胺被推测能够通过促进线粒体自噬促进M2-TAMs的极化[10]。

巨噬细胞的凋亡也受到多胺代谢的调控。通过使用PAOX抑制剂MDL72527或小干扰RNA抑制PAOX，显著减少了H_2O_2的产生、线粒体膜电位的去极化、细胞色素c的释放和caspase-3的激活。通过瞬时转染技术过表达PAOX，可诱导巨噬细胞凋亡。诱导PAOX的表达和活性被推测通过激活多胺氧化途径，导致H_2O_2的释放和线粒体依赖的细胞凋亡途径的激活[9]。

2.2　TAMs的多胺代谢重编程

在TIME中，细胞因子如白细胞介素（interleukin，IL）、表皮生长因子、干扰素-γ（interferon-gamma，IFN-γ）大量富集，这些因子主要通过调控JAK-STAT信号通路，激活c-myc基因[11]，继而激活其下游的ODC表达，从而诱导巨噬细胞的多胺代谢重编程[12]。

此外，TME中含有的其他物质，如ROS和LPS也可通过上述JAK-STAT通路及其他途径影响巨噬细胞的多胺代谢。LPS虽非直接源自肿瘤微环境，但其对TME的广泛影响已得到证实[13]。ROS和LPS均能激活JAK-STAT通路中的STAT1和STAT3转录因子，而IL-6可能是上述2种物质激活STAT的重要因子之一[13]。

进一步的研究表明，多胺代谢重编程还介导了M1-TAMs功能损害和肿瘤耐药等过程，从而促进肿瘤进展。通过抑制ODC活性，可增强巨噬细胞的M1型促炎反应[9]。通过药理学或遗传学途径阻断这一重编程作用，可在体外和体内预防TAMs诱导的5-氟尿嘧啶化疗抗性[14]。

亚精胺作为羟腐胺赖氨酸化反应的底物，参与了羟腐胺赖氨酸化真核起始因子5A（hypusinated eukaryotic initiation factor 5A，eIF5AH）的合成及其调节。eIF5AH由真核起始因子5A（eukaryotic initiation factor 5A，eIF5A）羟腐胺赖氨酸化而来，由脱氧羟腐胺赖氨酸合成酶（deoxyhypusine synthase，DHPS）和脱氧羟腐胺赖氨酸加氧酶（deoxyhypusine hydroxylase，DOHH）催化完成。在巨噬细胞中，抑制eIF5AH影响依赖于氧化磷酸化的M2-TAMs替代激活，而不影响依赖于有氧糖酵解的M1-TAMs经典激活，表明eIF5AH在M2-TAMs激活中起关键作用[15]。

多胺同时也在免疫抑制性TME形成中发挥了重要作用。IL-4诱导的M2-TAMs激活表现出精氨酸酶1（arginase-

1，Arg-1）活性的升高，促进精氨酸转化为腐胺、亚精胺和精胺等多胺，导致多胺代谢通路过度活化，消耗以精氨酸为首的多胺前体并产生免疫抑制性的多胺，精氨酸缺乏与免疫抑制性多胺的增加同时阻碍了免疫细胞活化，这提示多胺代谢平衡被打破是M2-TAMs产生免疫抑制现象的重要一环[16]。

3 T细胞的多胺代谢及其重编程

3.1 T细胞的多胺代谢特点

多胺是T细胞代谢的重要组成部分，广泛参与各阶段T细胞的功能调控。维持TME中良好的多胺环境是T细胞正常分化、激活的前提，多胺代谢途径是潜在的T细胞免疫功能调节靶点。

T细胞在生物合成阻断时，通过增加细胞外多胺的摄取量来补偿多胺储备，显示其代谢的高度适应性。抑制多胺的合成与摄取会导致细胞内多胺储备枯竭，显著抑制T细胞的增殖和炎症反应活性。尽管体外实验中T细胞主要依赖多胺生物合成，但在体内环境中，T细胞可通过摄取循环系统中的多胺维持储备。此特性在促炎性辅助性T细胞（T helper cells，Th）1、Th17细胞以及诱导性调节性T细胞的分化过程中尤其明显，揭示了体内多胺补救合成途径对T细胞的增殖及效应功能的潜在影响[17]。

在T细胞激活过程中，ODC的活性和多胺生物合成途径显著增强。体外实验显示，T细胞向不同Th细胞亚群分化时，ODC及其下游酶的活性均上升，提示多胺在Th细胞分化中发挥关键调控作用[18]。进一步研究发现，ODC缺陷型T细胞（ODC-deficient T cells，ODC-ΔT）小鼠的T细胞激活后多胺水平显著降低，$CD4^+$ T细胞表现出分化和细胞因子产生的显著改变。与野生型相比，ODC-ΔT细胞在分化过程中出现细胞因子表达失调，不仅产生Th1细胞因子IFN-γ，还异常产生Th17细胞因子IL-17A。所有ODC-ΔT Th亚群均产生促炎细胞因子IFN-γ和IL-13，推测这与极化条件下谱系特异性转录因子（如T-bet和GATA3）的不典型表达有关[18]。

尽管多胺对许多生物合成过程至关重要，目前仅知翻译延伸因子eIF5A需要精胺进行关键的翻译后修饰以合成eIF5AH。由DHPS-ΔT和DOHH-ΔT小鼠产生的无法生成eIF5AH的$CD4^+$ T细胞，在体外诱导分化时表现出与ODC-ΔT细胞相似的行为，即高水平的IFN-γ和IL-17A表达[18]。

3.2 免疫应答中T细胞的多胺代谢重编程

与巨噬细胞类似，T细胞也受到多种细胞因子及其他物质的影响发生了多胺代谢重编程。不同的是，阻断多胺/亚精胺轴不仅提升CD69表达，还增强人外周血$CD8^+$ T细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞及$CD8^+$嵌合抗原受体T细胞产生IFN-γ和肿瘤坏死因子-α的能力[19]。多胺代谢在调控T细胞表观遗传中起关键作用，影响T细胞亚群的特异性分化。研究表明，ODC缺失明显阻碍$CD4^+$ T细胞向特定亚群的正常分化，这些多胺或羟腐胺赖氨酸化缺陷的$CD4^+$ T细胞展现出广泛的染色质可及性变化，与组蛋白甲基化和乙酰化的动态调控密切相关，证明多胺/羟腐胺赖氨酸化途径在维持和修饰表观遗传状态中的重要作用[20]。精氨酸作为精胺和亚精胺合成的前体物质，深度参与了多胺代谢调节。Wagner A等[20]的研究通过开发Compass工具推断，并进一步通过靶向代谢组学和示踪分析验证了，在致病性Th17细胞中，多胺生物合成途径明显上调，并与精氨酸的合成和积累增加相关。这些代谢变化与SSAT1的表达上调密切相关。SSAT1在Th17细胞中主要负责调节多胺的乙酰化和循环，而在Tregs中则观察到精氨酸合成和积累的增加。L-精氨酸作为T细胞多胺合成的关键供体，在维持T细胞有效活化和功能中不可或缺。髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）通过调控Arg-1和Arg-2的活性，进一步调节L-精氨酸局部浓度来影响T细胞受体的信号传导，进而抑制T细胞的激活和增殖[21]。精氨酸代谢产物精胺通过促进自噬明显增强$CD4^+$ T细胞向Tregs分化，同时有效抑制Th17细胞中促炎性细胞因子IL-17A的生成。精胺对Th1和Th2细胞的分化过程影响甚微，表明其在T细胞亚群中展现出高度选择性的调节效应[22]。

4 肿瘤细胞和免疫细胞的多胺代谢竞争性

在TME中，多胺作为关键信号分子和生物合成前体，其代谢动态对肿瘤细胞和免疫细胞的生长发育及功能调控具有深远影响。肿瘤细胞的快速增殖导致其对多胺的需求明显增加，加剧了与周围非肿瘤细胞的多胺资源竞争，并通过代谢重编程主动抢夺多胺，导致TME中多胺资源的耗竭。这种代谢竞争不仅赋予肿瘤细胞生长优势，还阻碍免疫细胞的多胺摄取，影响免疫细胞代谢并削弱其功能。这种代谢竞争机制揭示了肿瘤细胞在复杂的TME中通过优化代谢策略获取生存和增殖优势，同时也揭示了免疫细胞多胺代谢受限导致其功能被抑制或诱导转变，从而影响肿瘤的进展和治疗效果。

TME中亚精胺水平的降低促进胰腺癌的增殖与迁移，1项针对胰腺癌的研究揭示，胰腺癌细胞通过上调精胺合成酶的活性，促进亚精胺转化为精胺进而减少了亚精胺的积累。而亚精胺能够激活丝氨酸/苏氨酸激酶和上皮-间质转化信号通路，进而抑制胰腺癌细胞的增殖与侵袭。肿瘤细胞与免疫细胞竞争性调节TME中多胺水平，使得多胺平衡朝有利于细胞自身功能的方向倾斜。这一过程最终导致了TME中多胺耗竭，促进肿瘤细胞侵袭并导致免疫细胞功能抑制[23]。

多胺耗竭是导致TME中免疫抑制的重要原因。肿瘤代谢物（R）-2-羟基戊二酸被发现可抑制ODC，进而导致多胺生物合成下调并形成免疫抑制。而细胞溶解性T淋巴细胞（cytolytic T lymphocytes，CTLs）的诱导依赖于含量丰富的多胺池，使用二氟甲基鸟氨酸（difluoromethylornithine，DFMO）抑制T细胞ODC活性，导致腐胺和亚精胺的生物合成减少，

进一步使得CTLs的数量大幅减少。这一结果证实了竞争性多胺代谢抑制可能导致免疫细胞数量减少甚至耗竭[24]。

免疫细胞内多胺代谢亢进同样对其功能产生了不同程度的损害。1项研究揭示，较高的ODC活性对M1-TAMs的免疫应答产生了不利影响[25]。这一发现表明，在免疫细胞争夺多胺的过程中，多胺代谢相关酶的活性升高可能损害其抗肿瘤功能。肿瘤衍生的外泌体在肿瘤微环境中扮演着促进细胞间通讯和信号传递的重要角色，作为外泌体中的关键分子，多胺被推测通过外泌体途径影响免疫细胞的活性[8]。此外，多胺代谢通过调节肿瘤细胞和免疫细胞中线粒体氧化磷酸化水平，促进免疫抑制微环境的形成[8]。高水平的ROS下调外泌体中miR-155-5p的表达，进一步促进巨噬细胞迁移及肿瘤球体浸润，并上调巨噬细胞上程序性死亡配体1的表达，导致抑制性TIME形成，进而抑制$CD8^+$ T细胞功能并诱导$CD3^+$T细胞凋亡[26]。1项研究显示，精氨酸酶活性的增加会导致L-鸟氨酸的生成增多，并支持肿瘤细胞的生长。然而，精氨酸酶活性的增加同时竞争性减少了NO的产生，进而削弱了巨噬细胞NO介导的肿瘤细胞毒性[27]。

5 多胺代谢在肿瘤治疗中的潜力

5.1 ODC抑制剂

DFMO作为一种鸟氨酸类似物，通过抑制ODC，减少了肿瘤微环境中的多胺水平，从而提高免疫功能正常的小鼠的存活率。并且，DFMO在与免疫治疗或放疗联合使用时，动物的存活率进一步提高[28]。通过DFMO抑制ODC可显著提升并维持组织驻留记忆T细胞（tissue-resident memory T cells，TRMs）的关键调节因子CD69的表达，实验同时证实了阻断多胺/羟腐胺轴的作用促进了TRMs的发育，并显著增强$CD8^+$ T细胞的抗肿瘤免疫应答[19]。研究进一步揭示，通过阻断eIF5AH，延缓了肿瘤的生长以及M2-TAMs的浸润与极化[20]。这些研究表明，调控ODC以阻断eIF5AH，可能成为多胺代谢疗法中1个具有潜力的靶点。尽管DFMO作为多胺代谢抑制剂在早期肿瘤治疗临床试验中的结果不尽如人意，并且其在高浓度使用时显示出相当的不良反应，但DFMO仍被视为当前最具前景的多胺代谢抑制剂之一。

5.2 SMOX抑制剂

另一种有潜力的多胺代谢抑制剂——SMOX抑制剂同样引起了关注。SMOX活性的增加与多种肿瘤的发生发展有关，同时也是肿瘤诱导性ROS的来源之一[3]，这表明SMOX同样也是多胺代谢调节的潜在靶点。然而，缺乏有效且具有选择性的SMOX抑制剂是目前研究中的主要问题。近年来，研究提出了更多具有应用潜力的SMOX抑制剂。例如，天然产物槲皮素-3-甲醚被推测通过抑制SMOX的表达来降低细胞多胺水平[29]。另一项研究证明了SI-4650具有抑制A549细胞（人类肺癌细胞系）的增殖和迁移，并诱导细胞周期S/G2阻滞、凋亡和自噬的作用[30]。此外，有研究者结合计算机筛选和实验，提出了2种相比于MDL72527具有更优秀效力和选择性的SMOX抑制剂[31]。目前相关抑制剂仍待进一步研究，以发掘其临床应用的价值。

5.3 PAOX抑制剂

针对PAOX抑制剂的研究，当前主要聚焦于甲氧曲胺。甲氧曲胺作为一种毒蕈碱M2受体拮抗剂，同时显示出迄今为止最强的PAOX竞争性抑制活性，并且，甲氧曲胺相较于SMOX抑制剂展现出显著的选择性优势。上述特点使其具有应用于临床的潜力。然而，作为M2受体拮抗剂的副作用限制了其临床应用[32]。

5.4 多胺阻断疗法

结合以上研究的成果，1项研究提出了由DFMO及多胺运输抑制剂组成的多胺阻断疗法。这一疗法不仅抑制了原发性肿瘤的生长，而且在4T1（小鼠乳腺癌细胞系）肿瘤模型中显著减少了肺部转移。进一步研究显示这一疗法减弱了骨髓来源的巨噬细胞的M2极化，降低了MDSCs中STAT3的激活，同时增加$CD80^+$、$CD11c^+$巨噬细胞的分化，并通过提升肿瘤特异性CTLs水平增强了免疫检查点抑制剂的抗肿瘤效果[33]。

6 结 语

TME中巨噬细胞和T细胞的多胺代谢重编程在肿瘤免疫逃逸和形成免疫抑制状态的过程中扮演着至关重要的角色。多胺代谢途径的异常不仅影响巨噬细胞和T细胞的功能，还通过调控细胞因子的产生和信号通路的激活，深刻影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和免疫逃逸。通过靶向多胺代谢途径，不仅可以恢复免疫细胞的抗肿瘤活性，还能增强现有免疫治疗的疗效，为开发新型免疫治疗策略提供了新方向。然而，多胺代谢抑制剂的临床应用仍面临诸多挑战。多胺代谢抑制剂普遍缺乏靶向性，使细胞正常的多胺代谢被干扰，并显现出较多不良反应。此外，多胺代谢具有一定的代偿性，故单独用药难以达到预期效果，同时也导致了剂量耐受。因此目前针对多胺代谢的疗法未展现出明显优势，需要进一步地研究以实现其在肿瘤治疗中的应用。

参 考 文 献

[1] Sahu PN, Sen A. Preventing cancer by inhibiting ornithine decarboxylase: a comparative perspective on synthetic vs. natural drugs[J]. Chem Biodivers, 2024, 21(4): e202302067

[2] Tse RT, Wong CY, Chiu PK, et al. The potential role of spermine and its acetylated derivative in human malignancies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1258.

[3] Wang N, Chai MY, Zhu LY, et al. Development and validation of polyamines metabolism-associated gene signatures to predict prognosis and immunotherapy response in lung adenocarcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1070953.

[4] Chamoto K, Zhang BH, Tajima M, et al. Spermidine - an old molecule with a new age-defying immune function[J]. Trends Cell Biol, 2024, 34(5): 363-370.

[5] Uemura T, Matsunaga M, Yokota Y, et al. Inhibition of polyamine catabolism reduces cellular senescence[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13397.

[6] Fujii J, Imai H. Oxidative metabolism as a cause of lipid peroxidation in the execution of ferroptosis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7544.

[7] Ivanova ON, Gavlina AV, Karpenko IL, et al. Polyamine catabolism revisited: acetylpolyamine oxidase plays a minor role due to low expression[J]. Cells, 2024, 13(13): 1134.

[8] Latour YL, Gobert AP, Wilson KT. The role of polyamines in the regulation of macrophage polarization and function[J]. Amino Acids, 2020, 52(2): 151-160.

[9] Liu QQ, Yan XY, Li RY, et al. Polyamine signal through HCC microenvironment: a key regulator of mitochondrial preservation and turnover in TAMs[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 996.

[10] Hu XY, Li J, Fu MR, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 402.

[11] Coni S, Bordone R, Ivy DM, et al. Combined inhibition of polyamine metabolism and eIF5A hypusination suppresses colorectal cancer growth through a converging effect on MYC translation[J]. Cancer Lett, 2023, 559: 216120.

[12] Song WT, Tiruthani K, Wang Y, et al. Trapping of lipopolysaccharide to promote immunotherapy against colorectal cancer and attenuate liver metastasis[J]. Adv Mater, 2018, 30(52): e1805007.

[13] Su PF, Li O, Ke K, et al. Targeting tumor-associated macrophages: critical players in tumor progression and therapeutic strategies (review)[J]. Int J Oncol, 2024, 64(6): 60.

[14] Puleston DJ, Buck MD, Klein Geltink RI, et al. Polyamines and eIF5A hypusination modulate mitochondrial respiration and macrophage activation[J]. Cell Metab, 2019, 30(2): 352-363.

[15] Lapi I, Daskalaki MG, Axarlis K, et al. AKT isoforms in macrophage activation, polarization, and survival[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2022, 436: 165-196.

[16] Wu RH, Chen XY, Kang SW, et al. *De novo* synthesis and salvage pathway coordinately regulate polyamine homeostasis and determine T cell proliferation and function[J]. Sci Adv, 2020, 6(51): eabc4275.

[17] Stewart TM, Holbert CE, Casero RA Jr. Helping the helpers: polyamines help maintain helper T-cell lineage fidelity[J]. Immunometabolism, 2022, 4(3): e00002.

[18] Elmarsafawi AG, Hesterberg RS, Fernandez MR, et al. Modulating the polyamine/hypusine axis controls generation of $CD8^+$ tissue-resident memory T cells[J]. JCI Insight, 2023, 8(18): e169308.

[19] Zeng JC, Ye ZY, Shi SH, et al. Targeted inhibition of $eIF5A^{hpu}$ suppresses tumor growth and polarization of M2-like tumor-associated macrophages in oral cancer[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(8): 579.

[20] Wagner A, Wang C, Fessler J, et al. Metabolic modeling of single Th17 cells reveals regulators of autoimmunity[J]. Cell, 2021, 184(16): 4168-4185.

[21] Zhang HX, Li SZ, Wang D, et al. Metabolic reprogramming and immune evasion: the interplay in the tumor microenvironment[J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 96.

[22] Carriche GM, Almeida L, Stüve P, et al. Regulating T-cell differentiation through the polyamine spermidine[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(1): 335-348.

[23] Guo ZY, Zhang X, Lin CJ, et al. METTL3-IGF_2BP_3-axis mediates the proliferation and migration of pancreatic cancer by regulating spermine synthase m6A modification[J]. Front Oncol, 2022, 12: 962204.

[24] Holbert CE, Cullen MT, Casero RA Jr, et al. Polyamines in cancer: integrating organismal metabolism and antitumour immunity[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(8): 467-480.

[25] Van den Bossche J. Colonic macrophages eat and feed[J]. Cell Metab, 2023, 35(11): 1847-1848.

[26] Li X, Wang SM, Mu W, et al. Reactive oxygen species reprogram macrophages to suppress antitumor immune response through the exosomal miR-155-5p/PD-L1 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 41.

[27] Grobben Y. Targeting amino acid-metabolizing enzymes for cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1440269.

[28] Miska J, Rashidi A, Lee-Chang C, et al. Polyamines drive myeloid cell survival by buffering intracellular pH to promote immunosuppression in glioblastoma[J]. Sci Adv, 2021, 7(8): eabc8929.

[29] Zeng JC, Zhang YC, Fang YM, et al. Natural product quercetin-3-methyl ether promotes colorectal cancer cell apoptosis by downregulating intracellular polyamine signaling[J]. Int J Med Sci, 2024, 21(5): 904-913.

[30] Sun LD, Yang JL, Qin Y, et al. Discovery and antitumor evaluation of novel inhibitors of spermine oxidase[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019, 34(1): 1140-1151.

[31] Furbish AB, Alford AS, Burger P, et al. Identification and characterization of novel small-molecule SMOX inhibitors[J]. Med Sci, 2022, 10(3): 47.

[32] Di Paolo ML, Cervelli M, Mariottini P, et al. Exploring the activity of polyamine analogues on polyamine and spermine oxidase: methoctramine, a potent and selective inhibitor of polyamine oxidase[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019, 34(1): 740-752.

[33] Alexander ET, Mariner K, Donnelly J, et al. Polyamine blocking therapy decreases survival of tumor-infiltrating immunosuppressive myeloid cells and enhances the antitumor efficacy of PD-1 blockade[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(10): 2012-2022.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

王之项，宋羽霄，章必成. 肿瘤微环境内巨噬细胞和T细胞的多胺代谢重编程[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(6)：721-725.