

引用本文: 饶琴, 闫理想, 朱吉祥, 等. 脂代谢调控肿瘤免疫在急性髓系白血病中的研究进展[J]. 安徽医药, 2025, 29(5): 888-892. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2025.05.007.



◇ 综述 ◇

脂代谢调控肿瘤免疫在急性髓系白血病中的研究进展

饶琴, 闫理想, 朱吉祥, 史哲新

作者单位: 天津中医药大学第一附属医院血液科、国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

通信作者: 史哲新, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中西医结合血液疾病, Email: shzhx0604@163.com

基金项目: 天津市教委自然科学基金计划项目(2021KJ145)

摘要 脂代谢重编程是肿瘤新发现的标志, 是肿瘤研究领域中新热点之一。近年来的研究认识到, 在肿瘤微环境中, 脂质代谢的重新编程对于急性髓系白血病(AML)细胞具有信号分子和能量来源的作用, 能够进一步影响机体的免疫机制。现重点阐述脂质代谢机制在AML发病中的作用, 脂代谢重编程调控耗竭性免疫细胞, 免疫代谢有关药物的临床应用, 以及当前的最新研究进展, 以期为AML的临床精准靶向治疗及获得更好的疾病预后提供新的思路。

关键词 急性髓系白血病; 脂代谢重编程; 肿瘤微环境; 免疫抑制

Progress in lipid metabolism regulation of tumor immunity in AML

RAO Qin, YAN Lixiang, ZHU Jixiang, SHI Zhixin

Author Affiliation: Hematology Department, the First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center of Chinese Acupuncture, Tianjin 300381, China

Abstract Lipid metabolism reprogramming is a hallmark of new cancer discoveries and one of the new hotspots in the field of cancer research. Studies in recent years have recognized that in the tumor microenvironment, the reprogramming of lipid metabolism has a signaling molecule and energy source for acute myeloid leukemia (AML) cells, which can further affect the body's immune mechanism. This paper focuses on the role of lipid metabolism mechanisms in the pathogenesis of AML, the reprogramming of lipid metabolism to regulate the depletion of immune cells, the clinical application of immune metabolism-related drugs, and the latest research progress, so as to provide new ideas for the clinical precision targeted therapy of AML and obtain better disease prognosis.

Keywords Acute myeloid leukemia; Reprogramming of lipid metabolism; Tumor microenvironment; Immunologic suppression

急性髓系白血病(AML)是一种侵袭血液及骨髓的恶性克隆性增殖肿瘤。临床以发热、贫血、全身出血为主要表现。AML进展极具侵袭力, 当前以传统化疗、造血干细胞移植、新型靶向药物和生物治疗为主, 其疗效取得显著改善, 但新型靶向药物仅能对携带基因突变的病人有效。AML复发率高, 总生存率低, 病人5年生存率仅24%, 中位总生存期仅8.5个月^[1]。因此, 探索新的治疗机制和药物研究仍是目前的研究重点。

脂质代谢的失调影响着肿瘤微环境的变化, 脂代谢增强是肿瘤细胞常见的代谢改变之一。已经有相关研究证明调控脂代谢重编程通路对乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌等多种实体肿瘤具有抗癌作用^[2]。当前研究发现, 脂代谢重编程调控肿瘤免疫在AML疾病进展中具有重要作用, 快速增殖的AML肿瘤细胞通过增加脂质代谢合成及分解获取更多能量, 以支持自身生长、侵袭、转移、复发、药物耐药以及免疫逃逸等方面。现就脂代谢重编程调

控肿瘤免疫在AML中的作用、临床应用以及最新研究进展等进行总结梳理。

1 脂代谢概述

1.1 脂代谢机制在癌细胞中的作用 肿瘤细胞主要通过影响脂肪酸、胆固醇、磷脂等三大脂质分子代谢调节脂代谢重编程。高度增殖的癌细胞脂代谢改变主要有脂滴的降解、脂肪酸的合成与氧化(FAO)、胆固醇的代谢^[3]。脂肪酸(FA)以三酰甘油的形式储存在脂肪组织中, 以高能磷酸盐的形式释放能量。磷脂和胆固醇是生物膜的重要组成部分, 脂肪酸通过为细胞膜提供丰富的磷脂储备, 影响细胞膜的合成状态, 进而影响癌细胞的生长分裂和氧化压力的抗性^[4]。脂质作为第二信使在细胞内传递信号, 能够调控肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等过程, 并用于能量的生产来源和储存^[5]。脂类物质是维持机体代谢的物质基础, 脂代谢稳态对维持机体的免疫功能还具有重要作用。如脂质分子可与革兰阴性菌脂多糖结合, 降低脂质分子刺激单核-巨噬

细胞产生细胞因子的能力^[6]。因此,脂代谢在调控人体免疫微环境,促进癌细胞生长方面发挥着重要作用。

1.2 脂代谢增强在 AML 中的相关表现 近年来的研究揭示,AML 具有异常的脂质代谢特点,AML 细胞的能量代谢失调可能参与免疫逃逸过程。临床上观察到,部分病人三酰甘油水平升高明显,相关蛋白如载脂蛋白 ApoA- I 水平在白血病化疗前后数值变化显著^[7]。一项研究发现,AML 细胞的生长需要脂质,在 AML 的癌细胞中观察到磷脂重塑、胆固醇转运和合成增加、血浆低密度脂蛋白 LDL 的分解代谢率比健康对照高 3 倍^[8]。脂肪酸代谢酶如 ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)、脂肪酸合酶(FASN)、肉碱棕榈酰转移酶 1(CPT1)等在 AML 中表达升高,是肿瘤脂代谢表现出异常活跃的原因^[9]。上述研究表明,脂代谢增强与 AML 细胞的生长及免疫逃逸具有相关性,未来需要更多的研究观察异常脂代谢重编程在 AML 中的表现。

2 脂代谢机制在 AML 发病中的作用

脂代谢重编程指 AML 细胞通过适应性的新陈代谢,调节肿瘤微环境(TME)产生足够的脂质能量供应,影响 NADPH 代谢,进而影响 AML 细胞内氧化还原平衡状态,塑造免疫细胞的组成和功能,并导致肿瘤免疫逃逸,保护了 AML 细胞生长不受免疫细胞的杀伤。目前的脂代谢重编程研究主要集中在脂肪酸、胆固醇和磷脂。

2.1 脂代谢重编程为 AML 细胞供能 研究证明脂代谢异常是影响机体结构和功能的重要因素^[10]。脂质合成的主要底物是细胞质中的脂酰辅酶 A (Acetyl-CoA),其合成的胆固醇和脂肪酸参与脂代谢重编程,刺激下游信号传导,调节氧化应激产生能量。研究发现 AML 高度依赖 FAO 和氧化磷酸化供能^[11]。在 TME 中,肿瘤来源的信号分子能上调癌细胞中 FAO 相关代谢酶以促进 FAO 产能^[12]。癌细胞能通过脂蛋白脂肪酶(LPL)和 CD36,在脂肪分解过程中获取所需的 FA 进行 β -氧化获取能量^[13]。Tabe 等^[14]研究发现,一条能量通路是脂肪细胞能够激活 AML 中过氧化物酶受体 γ -FABP4 的作用,诱导 AML 细胞增加脂联素受体(ADPN)及其下游 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的表达。另一条能量通路是骨髓脂肪细胞激活 AML 细胞转录因子 M1,诱导热休克蛋白的上调,进而与变性蛋白结合导致变性蛋白折叠或降解,从而支持 AML 细胞的存活^[9]。综上所述,脂代谢重编程产生大量 ATP,为 AML 细胞提供更多的能量和营养,是糖酵解之外的另一条主要供能途径,但其具体能量通路机制有待深入探究。

2.2 脂代谢重编程抑制免疫功能 肿瘤免疫认为,免疫细胞在肿瘤免疫逃逸机制中发挥着重要的作用^[15]。FA 等有关代谢产物可作为信号分子,释放微环境介质影响免疫细胞分化及功能^[16]。免疫细胞的功能转变具有代谢特征。如髓源性抑制细胞(MDSCs)可通过 FA 转运,异常分化为多形核髓源性抑制细胞^[17]。CD8⁺T 细胞的抗体识别能力下降与肿瘤细胞中高表达的胆固醇有关^[18]。Omega-3 等不饱和脂肪酸衍生的炎症介质,通过增加 TME 中免疫抑制细胞的比例,促使 AML 免疫逃逸^[19]。肿瘤细胞中的不饱和 FA 诱导髓系细胞向 M2 型巨噬细胞极化,并依赖脂肪酸氧化途径获取能量^[20]。研究证明,脂代谢重编程能够抑制免疫细胞的免疫作用。如 TME 中长链脂肪酸和胆固醇的异常积累,可以诱导 CD8⁺T 细胞的脂肪酸转运蛋白 CD36 表达的升高,使 TAMs 向免疫抑制和抗炎表型分化,诱导 CD8⁺T ILs 耗竭^[21]。氧化型脂肪酸被树突状细胞(DC)摄取后,能够共价结合 HSP70 蛋白,抑制 MHC I 膜转位,抑制 DC 细胞的抗原递呈能力^[22]。脂质积累能够影响细胞毒性机制向 NK 细胞-肿瘤突触的转运,脂肪酸通过抑制 mTOR 通路限制 NK 细胞的杀伤能力^[23]。以上研究证明,TME 中脂代谢重编程的异常紊乱,通过损害人体的抗肿瘤免疫机制,降低人体免疫细胞对 AML 的清扫作用,加快癌细胞的增殖、迁移和侵袭。因此,探索靶向免疫代谢介导的肿瘤炎症机制,以期增加机体有效的抗肿瘤免疫,是肿瘤治疗的新方向。

2.3 脂代谢重编程调节免疫信号通路 脂代谢重编程中,FAO 通过向 TME 分泌脂质衍生的信号分子,调节固有免疫细胞的信号通路。陈瑶等^[24]发现游离脂肪酸被 AML 细胞膜上的 CD36 吞运,激活 AML 细胞过氧化物(PPAR γ)信号通路,继而诱导下游靶基因 CD36、脂肪酸结合蛋白 FABP4 和抗凋亡基因 Bcl-2 表达。Humbert 等^[25]发现,AML 的脂肪酸合酶(FASN)表达量较正常的粒细胞高,且 FASN 可以通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,进而抑制 AML 细胞自噬。有研究发现,脂代谢能使激活因子 Taz 降低 AML 细胞中的磷脂水平,增加磷脂酰丝氨酸(PS)丰度,从而诱导分化^[26]。此外,脂代谢通过提高 FAO 代谢水平,调节 mTOR 信号通路来激活自噬,抑制 AML 细胞凋亡^[9]。髓系细胞通过催化花生四烯酸生成脂质信号分子,促进第二信使环磷腺苷(cAMP)合成,发挥调控免疫信号转导的作用^[11]。胆固醇的含量影响细胞膜脂筏的形成,进而影响免疫信号通路。如 7-脱氢胆固醇在细胞膜的累积能够激活胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)

信号通路^[27]。以上研究表明相关脂代谢重编的代谢物以及相关因子可以调节免疫信号通路,促进 AML 疾病进展。因此,脂代谢靶向调节免疫信号通路介导的抗肿瘤机制,是 AML 发展的关键路径之一。此外,脂代谢通路对人体抗肿瘤机制的影响,尚缺乏系统性认识。

3 脂代谢重编程在 AML 临床治疗中的意义

3.1 脂代谢靶向治疗在 AML 中的作用 脂代谢上调不仅促进了 AML 的发生发展,也介导了 AML 的耐药。TME 中增强的代谢可塑性影响白血病干细胞(LSC)的产生、增殖、克隆进化和耐药性等方面。脂质代谢酶是肿瘤细胞异常代谢的直接驱动者,调节 AML 脂质代谢的关键调节因子、脂代谢酶是靶向药物开发的研究方向。调节脂质稳态,如干预脂肪酸摄取、抑制胆固醇合成、激活胆固醇逆向转运,能够调节免疫细胞的功能。更重要的是,靶向脂代谢药物具有高选择性、低毒性、克服耐药性的作用特点。探索更多脂代谢机制有望成为未来精准靶向治疗 AML 的潜在方向。

3.2 AML 中的脂代谢靶向治疗药物

3.2.1 FAO 抑制剂 FAO 是促进化学抗性 LSC 存活的关键代谢途径。FAO 抑制剂可用于肿瘤免疫治疗。抑制支持 FAO 和 OXPHOS 参与 AML 线粒体代谢的极长链酰基辅酶 A 脱氢酶已被证明具有临床前活性^[28]。有关 FAO 的限速酶,靶向肉碱棕榈酰转移酶(CPT1)的研究证明,Cpt1a 抑制剂 etomoxir 能阻断 DC 细胞对调节性 T 细胞的诱导效应,调节髓源抑制细胞(MDSC)的免疫功能,增敏 anti-PD1 的疗效,抑制 LSC 增殖^[29]。脂肪酸合成酶抑制剂 TVB2640、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC1)抑制剂托法替尼能限制肿瘤细胞的脂肪酸合成,也能够激活 DC 细胞的抗原递呈功能,促进抗肿瘤免疫^[30]。临床上,脂质物质已经作为抗肿瘤药物载体和抗菌药物载体来治疗 AML 合并的感染,如两性霉素 B 脂质体和顺铂脂质体^[31]。最重要的是,脂肪酸相关酶抑制剂比传统的药物显示出更强的抗肿瘤活性和更小的体内毒性。

3.2.2 胆固醇抑制剂 胆固醇稳态的操纵已被证明会影响 LSC 的存活并恢复抗白血病免疫反应。经历他汀类药物诱导的 LSC 可以激活自噬凋亡,从而发挥细胞保护作用。研究发现,羟甲基戊二酰辅酶(HMG-CoA)还原酶抑制剂通过抑制 HMGCR 酶活性来降低血清胆固醇,在 AML 细胞中发挥毒性作用,降低 LSC 的干性^[32]。瑞舒伐他汀、洛伐他汀对多种 AML 细胞发挥显著的抗白血病活性,以其为基础的联合疗法应用于治疗 TME 中残留的 AML,

同时保留正常的造血干细胞和祖细胞功能^[33]。树激素 A(DDA)是一种新发现的胆固醇代谢物,是 LXR 的部分激动剂,能够抑制胆固醇生物合成酶 β -羟基甾醇异构酶,导致甾醇积累并参与自噬诱导,DDA 和伊达比星的组合协同增强了 AML 中的自噬^[34]。ACAT1,作为胆固醇酯化酶会抑制细胞质膜上的胆固醇水平,从而影响 T 细胞活性。因此,调节胆固醇稳态的药物可应用于 AML 的治疗,未来有更多的前景,需要不断研发新的免疫代谢抗肿瘤治疗方案。

3.2.3 脂代谢蛋白抑制剂 蛋白质具有作为癌症治疗分子靶点的潜力。研究证明参与 FAO 过程的脂质转运蛋白酶表达增加,限制颗粒酶产生,从而导致 NKs 功能受限而无法发挥免疫调节作用^[35]。CD36 抑制剂 SSO 抑制细胞对脂肪酸的摄取,能在保护正常造血干细胞(HSCs)功能的前提下,恢复 LSCs 对联合化疗方案的敏感性^[4]。其他研究表明,抑制 CD36 可减弱脂肪细胞诱导的胆固醇和脂滴积累,并降低细胞内活性氧(ROS)含量,减轻肿瘤负荷^[36]。CD36 可作为转运蛋白促进药物进入细胞,达到减灭肿瘤细胞的目的。以上研究表明,相关蛋白能作为潜在靶点调节脂代谢,未来可以借鉴用于治疗 AML。

4 AML 的最新脂代谢研究

4.1 AML 中脂代谢耐药的治疗 临床上,AML 复发能通过 LSC 发生。AML 细胞的转移与参与脂肪酸合成、氧化和脂质储存的基因表达呈正相关。有研究证明,LSCs 是 AML 化疗复发的根源,复发难治 AML 中的 LSCs 可以通过增加 FAO 水平,克服氨基酸代谢的缺失,进而驱动氧化磷酸化(OXPHOS)获取能量^[9]。Farge 等^[37]发现,对阿糖胞苷(Ara-C)耐药的 AML 细胞群表现出 CD36-FAO-OXPHOS 轴异常激活,显示出高 OXPHOS 表型。治疗 LSCs 耐药所涉及的六个主要过程有:表观遗传途径、细胞可塑性、肿瘤微环境、综合应激反应、细胞信号和代谢失调^[38]。一项重要研究发现,复发白血病干细胞(RLSC)的烟酰胺代谢通过补救途径合成 NAD^+ , NAD^+ 驱动脂肪酸代谢水平增加,使用烟酰胺代谢途径抑制剂可以使 RLSC 存活率降低^[39]。高表达的 SCD1 能够加速脂肪酸不饱和化的过程,其合成的油酸可以使 AML 细胞免受饱和脂肪酸毒性,促进肿瘤的发展与转移^[40]。目前,已研发出可降低 AML 细胞脂质含量的药物,并参与治疗不能接受化疗和对化疗耐药的 AML 病人。综上所述,AML 细胞会提高脂代谢的摄取和合成水平,抑制化疗并维持癌细胞存活。因此,干扰脂代谢可能是应对 AML 耐药的新兴

方向。

4.2 AML中脂代谢治疗靶点的研究 目前,脂肪因子和脂代谢相关基因被认为可能是肿瘤诊断和治疗的有效标志物。研究表明,脂肪酸结合蛋白 FABP5会导致线粒体DNA释放,从而激活I型干扰素免疫反应信号通路,促进肿瘤免疫逃逸^[41]。CPT1 α 负责FAs穿梭进入线粒体以启动 β -氧化,是提高人体抗癌效果的有效靶点。TAMs或肿瘤内 Tregs上CD36表达的升高导致FAO和免疫抑制的增强。NK细胞在PPAR α 介导的FA增加时显示出功能抑制状态,阻断PPAR α 信号传导可逆转NK细胞的细胞毒性并减少肿瘤的生长^[4]。Stuani等^[42]报道,在IDH突变的AML中OXPHOS抑制剂和IDH抑制剂起协同作用。脂肪吞噬还具有双重促癌和抗癌作用。有关最新脂代谢在相关癌症中的研究发现,乙酰辅酶A羧化酶(ACC)细胞溶质有两种亚型,ACC1参与脂质合成,ACC2参与抑制脂质降解。相关临床前研究也显示了ACC1的抗癌疗法的有效性。目前,发现肿瘤免疫逃逸相关的脂代谢途径包括环氧化酶2(cOx2)和PGE2信号通路^[43]。综上所述可知,脂代谢靶点有关的药物可能是未来增强AML免疫疗法疗效的“佐剂”,脂代谢抑制剂与免疫治疗结合具有广阔前景,其在AML脂代谢中的联合研究有待进一步开展。

5 展望

脂代谢通路产生的代谢产物影响着人体免疫应答。肿瘤微环境、免疫机制与脂代谢之间的相互关联性使研究者们看到新的希望。相关实验观察到AML中异常的脂质代谢变化,这些观察结果促使AML的临床试验化学疗法与干扰脂代谢合成药物的联合应用。目前,多种脂代谢抑制剂在AML的临床研究中显示出抗肿瘤活性,并且脂代谢靶向治疗和免疫治疗具有协同抗肿瘤作用,为AML的治疗带来曙光。国内外的脂代谢研究主要集中于卵巢癌、前列腺癌、肝癌等实体肿瘤。靶向异常脂质代谢相关分子可能是AML治疗的关键靶点,脂代谢重编程在AML中的具体调控及免疫作用机制认识还不够深入,仍处于初级研究阶段,未来需要深入开展更多实验研究。脂代谢的网络是相互影响的,相关实验研究多集中于某个脂质代谢机制,有关脂质代谢之间的相关性实验比较少。AML是累及全身多系统的恶性肿瘤,相关脂代谢机制是否和临床症状之间有因果联系,有待更多临床观察证明。脂代谢机制如何影响肿瘤免疫微环境,脂代谢抑制剂的相关药物和其他AML传统药物的联合使用是否更好地应对AML的复发耐药等治疗,是颇受关注的问题。

如何更加科学地将脂代谢干预与免疫治疗相结合,恢复耗竭免疫细胞的抗肿瘤活性,是靶向肿瘤免疫代谢治疗AML的新问题。

综上所述,针对性地充分了解AML的脂代谢通路和肿瘤免疫逃逸的代谢机制,是未来实施精准靶向免疫代谢治疗的研究重点。开展免疫细胞代谢通量分析,深化对肿瘤细胞代谢异质性的研究,将是今后肿瘤细胞代谢领域研究的发展趋势。以期为AML的治疗提供新的思路,为病人带来更多希望。

参考文献

- [1] SHALLIS RM, WANG R, DAVIDOFF A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges [J]. *Blood Reviews*, 2019, 36:70-87.
- [2] MONTESDEOCA N, LÓPEZ M, ARIZA X, et al. Inhibitors of lipogenic enzymes as a potential therapy against cancer [J]. *FASEB J*, 2020, 34(9):11355-11381.
- [3] 王浩雨,付伟超,于文颖,等.基于流式细胞术和生物信息学技术的AML患者骨髓细胞代谢分析研究[J].*医疗卫生装备*, 2021, 42(12):53-59.
- [4] MA K, ZHANG LJ. Overview: lipid metabolism in the tumor micro-environment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1316:41-47.
- [5] CHENG CM, GENG F, CHENG X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):27.
- [6] 王春亚,李佳媚,赵玉杰,等.三酰甘油水平与危重症病人预后相关性分析[J].*安徽医药*, 2020, 24(5):938-941.
- [7] 谢利莹,罗雪珍,陈晓军.载脂蛋白A-I的抗肿瘤作用及机制研究进展[J].*中国肿瘤临床*, 2017, 44(20):1045-1048.
- [8] VITOLS S, ANGELIN B, ERICSSON S, et al. Uptake of low density lipoproteins by human leukemic cells in vivo: relation to plasma lipoprotein levels and possible relevance for selective chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(7):2598-2602.
- [9] CULP-HILL R, D'ALESSANDRO A, PIETRAS EM. Extinguishing the embers: targeting AML metabolism [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(4):332-344.
- [10] 付超,张静,董松武.2型糖尿病患者脂代谢对心脏结构和功能的影响[J].*安徽医药*, 2021, 25(9):1735-1738.
- [11] TABE Y, KONOPLEVA M. Break the lifeline of AML cells [J]. *Blood*, 2021, 137(25):3465-3467.
- [12] 李易泽,黄敏.代谢调控肿瘤微环境固有免疫应答机制研究进展[J].*药理学学报*, 2022, 57(9):2622-2641.
- [13] MAAN M, PETERS JM, DUTTA M, et al. Lipid metabolism and lipophagy in cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(3):582-589.
- [14] TABE Y, YAMAMOTO S, SAITOH K, et al. Bone Marrow adipocytes facilitate fatty acid oxidation activating AMPK and a transcriptional network supporting survival of acute monocytic leukemia cells [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6):1453-1464.
- [15] 陈晓丽,孔祥图,于慧,等.消癌解毒方联合化疗对弥漫大B细胞淋巴瘤外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low}调节性T细胞的影响[J].*安徽医药*, 2023, 27(1):164-169.

- [16] RÖHRIG F, SCHULZE A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11):732-749.
- [17] HUANG TT, LI Y, ZHOU YX, et al. Stroke exacerbates cancer progression by upregulating LCN2 in PMN-MDSC [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:299.
- [18] 张祎稀, 吴建春, 骆莹滨, 等. 脂代谢重编程调控免疫微环境抗肿瘤的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(20):2538-2542.
- [19] LOEW A, KHNKE T, REHBEIL E, et al. A role for lipid mediators in acute myeloid leukemia [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(10):2425.
- [20] WU H, HAN YJ, SILLKE YR, et al. Lipid droplet-dependent fatty acid metabolism controls the immune suppressive phenotype of tumor-associated macrophages [J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(11):e10698. DOI: 10.15252/emmm.201910698.
- [21] 钟嘉鑫, 林晓榕, 胡海. 肿瘤微环境代谢重编程调控耗竭性 CD8⁺T 细胞研究进展[J]. *生物医学转化*, 2022, 3(2):46-56.
- [22] VEGLIA F, TYURIN VA, MOHAMMADYANI D, et al. Lipid bodies containing oxidatively truncated lipids block antigen cross-presentation by dendritic cells in cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2122.
- [23] MICHELET X, DYCK L, HOGAN A, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(12):1330-1340.
- [24] 陈瑶, 庄海慧, 陆瑜钰, 等. 脂肪酸代谢在急性髓系白血病中的研究进展[J]. *生命的化学*, 2022, 42(7):1365-1372.
- [25] HUMBERT M, SEILER K, MOSIMANN S, et al. Reducing FASN expression sensitizes acute myeloid leukemia cells to differentiation therapy [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(8):2465-2481.
- [26] SENEVIRATNE AK, XU M, HENAO J, et al. The mitochondrial transacylase, tafazzin, regulates AML stemness by modulating intracellular levels of phospholipids [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6):1007.
- [27] XIAO J, LI WY, ZHENG X, et al. Targeting 7-dehydrocholesterol reductase integrates cholesterol metabolism and IRF3 activation to eliminate infection [J/OL]. *Immunity*, 2020, 52(1): 109-122. e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.015.
- [28] TABE Y, KONOPLEVA M. Break the lifeline of AML cells [J]. *Blood*, 2021, 137(25):3465-3467.
- [29] ZHAO F, XIAO C, EVANS KS, et al. Paracrine Wnt5a-beta-catenin signaling triggers a metabolic program that drives dendritic cell tolerization [J/OL]. *Immunity*, 2018, 48(1): 147-160. e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.004.
- [30] JIANG L, FANG XH, 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.
- [31] 陈丽娟, 李进东, 吴晓丽, 等. 两性霉素 B 脂质体联合伏立康唑治疗急性髓系白血病合并曲霉菌感染 21 例疗效观察 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(1):169-1722.
- [32] HARTWELL KA, MILLER PG, MUKHERJEE S, et al. Niche-based screening identifies small-molecule inhibitors of leukemia stem cells [J]. *Nature Chemical Biology*, 2013, 9(12):840-848.
- [33] BRENDOLAN A, RUSSO V. Targeting cholesterol homeostasis in hematopoietic malignancies [J]. *Blood*, 2022, 139(2):165-176.
- [34] SEGALA G, DAVID M, DE MEDINA P, et al. Dendrogenin a drives LXR to trigger lethal autophagy in cancers [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1903.
- [35] CROWE NY, SMYTH MJ, GODFREY DI. A critical role for natural killer T cells in immunosurveillance of methylcholanthrene-induced sarcomas [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(1):119-127.
- [36] LADANYI A, MUKHERJEE A, KENNY HA, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(17):2285-2301.
- [37] FARGE T, SALAND E, DE TONI F, et al. Chemotherapy-resistant human acute myeloid leukemia cells are not enriched for leukemic stem cells but require oxidative metabolism [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7):716-735.
- [38] KARUNANITHI S, LIU RF, HOU YC, et al. Thioredoxin reductase is a major regulator of metabolism in leukemia cells [J]. *Oncogene*, 2021, 40(33):5236-5246.
- [39] 臧玉琴, 刘诗琦, 赵如倩, 等. 脂肪因子对肿瘤代谢调节作用的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(14):748-752.
- [40] 郑诗凡, 马皎. 肿瘤干细胞代谢在肿瘤发展中作用的研究进展 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(6):825-832.
- [41] FIELD CS, BAIXAULI F, KYLE RL, et al. Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for treg suppressive function [J/OL]. *Cell Metabolism*, 2020, 31(2):422-437. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.021.
- [42] STUANI L, SABATIER M, SALAND E, et al. Mitochondrial metabolism supports resistance to IDH mutant inhibitors in acute myeloid leukemia [J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20200924. DOI: 10.1084/jem.20200924.
- [43] LI XY, WENES M, ROMERO P, et al. Navigating metabolic pathways to enhance antitumor immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(7):425-441.

(收稿日期:2023-09-05,修回日期:2023-10-26)