

· 综述 ·

代谢重编程——克服血液肿瘤耐药性的潜在治疗靶点

王媚, 侯明

山东大学齐鲁医院血液内科, 山东 济南 250012

摘要: 血液肿瘤是指起源于造血系统的恶性肿瘤, 主要包括白血病、多发性骨髓瘤和恶性淋巴瘤等。目前, 血液肿瘤的治疗主要以放化疗结合靶向药物为主。虽然在治疗初期患者病情可以得到一定程度的改善, 但在进一步治疗过程中, 肿瘤细胞对化疗或靶向治疗的抵抗是导致治疗失败和疾病复发的主要原因。诸多研究表明, 代谢重编程参与血液肿瘤的进展、耐药与肿瘤免疫, 肿瘤细胞通过代谢调节以产生足够的能量供应并逃避抗肿瘤免疫监视。因此, 深入研究肿瘤代谢重编程与多药耐药之间的相关性, 对于逆转肿瘤耐药、阻止肿瘤复发具有重要意义。本文主要就血液肿瘤代谢重编程在治疗耐受中的研究进展及针对代谢重编程的肿瘤靶向治疗作一综述。

关键词: 血液肿瘤; 代谢重编程; 多药耐药; 化疗; 靶向治疗; 糖代谢; 氨基酸代谢; 脂质代谢

中图分类号: R733.3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)03-0460-04

Metabolic reprogramming: a potential therapeutic target to overcome drug resistance in hematologic tumors

WANG Mei, HOU Ming

Department of Hematology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China

Corresponding author: HOU Ming, E-mail: houming@medmail.com.cn

Abstract: Hematologic tumors are malignant tumors originating from the hematopoietic system, mainly including leukemia, multiple myeloma and malignant lymphoma. At present, the treatment of hematological tumors is mainly based on chemoradiotherapy combined with targeted drugs. Although the condition of patients can be improved to a certain extent at the initial stage of treatment, the resistance of tumor cells to chemotherapy or targeted therapy is the main cause of treatment failure and disease recurrence in the course of further treatment. Numerous studies have shown that metabolic reprogramming is involved in hematological tumor progression, drug resistance and tumor immunity, and tumor cells are metabolically regulated in order to generate sufficient energy supply and evade anti-tumor immune surveillance. Therefore, in-depth study of the correlation between tumor metabolic reprogramming and multidrug resistance is of great significance for reversing tumor drug resistance and preventing tumor recurrence. This review mainly summarizes the progress of metabolic reprogramming in hematological tumors in treatment tolerance and tumor-targeted therapies targeting metabolic reprogramming.

Keywords: Hematologic tumor; Metabolic reprogramming; Multidrug resistance; Chemotherapy; Targeted therapy; Glycometabolism; Amino Acid metabolism; Lipid metabolism

1 肿瘤耐药和代谢重编程

多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 是指由肿瘤细胞长期接触某种化疗药物诱发, 同时对多种结构不同、作用机制各异的化疗药物具有交叉耐药性。MDR 是肿瘤细胞逃避靶向药物攻击最关键的防御机制, 是癌症治疗中重大的挑战之一^[1], 因此, 如何攻克肿瘤 MDR 是多年来研究的一个热点问题。血液肿瘤 MDR 形成的主要机制包括 ABC 转运蛋白的过表达^[2-3]、造血微环境的改变^[4]、抗凋亡基因 (如 bcl-2) 的过度表达等, 目前攻克 MDR 的主要策略为联合用药, 但由于耐

药机制复杂多样, 且联合治疗常常带来严重的不良反应, 亟需深入研究血液肿瘤 MDR 的机制, 进而为逆转肿瘤耐药、改善患者预后提供新的思路。

代谢重编程已被认为是肿瘤的一个独特标志^[5]。肿瘤代谢异常是指肿瘤细胞为满足对能量的需求, 通过调节代谢模式促进细胞快速生长、增殖和抗治疗的机制。肿瘤化疗耐药时其内源性代谢谱通常发生明显改变, 其中最显著的代谢途径包括: 糖代谢、氨基酸代谢和脂质代谢等。既往的 MDR 研究还多注重于细胞及其生物异质性, 容易忽略代谢重编程对肿瘤细胞生存、增殖和诱导耐药的影响, 因此, 靶向代谢重编程或可有效延缓或逆转肿瘤化疗耐药, 为攻克难治性血液肿

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.03.029

通信作者: 侯明, E-mail: houming@medmail.com.cn

出版日期: 2024-03-20

瘤 MDR(包括转移灶、微量残留白血病)提供诊断治疗的新途径。

2 糖代谢与靶向药物耐药

2.1 肿瘤中糖代谢异常 正常细胞主要依靠线粒体的氧化磷酸化为细胞供能,肿瘤细胞与之存在着代谢差异,无论是否存在充足氧气,肿瘤细胞中大多数的能量也依赖于糖酵解途径合成,这被称为“瓦伯格效应(Warburg effect)”^[6],这种特殊的代谢途径使肿瘤细胞有效地与正常细胞竞争营养,在血液肿瘤中也不例外。己糖激酶(hexokinase, HK)是催化糖酵解途径第一步反应的关键代谢酶,在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤灶内 HK-II 高表达能够增强肿瘤细胞的增殖活力,可能与促进多种侵袭基因的表达有关^[7]。丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)是糖酵解过程中的第三个限速酶,有研究发现,PDK 在急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)细胞株和初治 AML 患者中高表达,且与患者的总体生存率及无事件生存期呈负相关^[8]。PKM2 抑制剂如木香内酯可抑制 PKM2 核转位从而抑制肿瘤细胞增殖,能显著延长 AML 模型小鼠的生存期^[9]。

2.2 糖代谢与靶向药物耐药 诸多证据表明,糖酵解不仅能促进肿瘤细胞生长、增殖,还与其化疗抗性密切相关^[10]。由此可见,靶向糖酵解代谢过程可能提高肿瘤杀伤能力,并协同放化疗的疗效。研究发现,在 AML 化疗耐药细胞株中糖酵解活性及与其相关的关键酶 HK-II、葡萄糖转运蛋白 GLUT1、调节因子 HIF-1 α 和 CD147 均较化疗敏感组明显表达上调^[11]。二氯乙酸酯是一种有前途的安全抗癌药物,它通过抑制 PDK 阻止乳酸形成和堆积,从而抑制肿瘤血管生成和化疗抗性^[12]。除此之外,糖酵解及其代谢产物的堆积还会削弱肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中免疫细胞的功能,从而增强肿瘤细胞对免疫治疗的抗性^[4],有研究表明,在有限的血液补充下,肿瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TILs)可能会争夺葡萄糖,从而抑制 T 细胞的增殖和分化,导致肿瘤细胞逃脱免疫监视^[13]。此外,Warburg 效应促进了化学耐药性,在这些条件下,肿瘤细胞逃脱了免疫监视^[14]。提示明确及调控糖酵解的作用机制是逆转血液肿瘤化疗耐受的可能靶点。

3 氨基酸代谢与靶向药物耐药

3.1 肿瘤中氨基酸代谢异常 氨基酸的中间代谢物为其他生物合成途径提供燃料,是造血干细胞增殖和维持不可或缺的。正常细胞对氨基酸的需求较低,而血液系统恶性肿瘤经常高度依赖于特定的氨基酸(如半胱氨酸、谷氨酰胺和支链氨基酸)来生存,这些氨基酸的产生不足会造成代谢脆弱性和治疗机会^[15]。谷氨酰胺是细胞生命活动中的重要组成部分,尤其是对于肿瘤细胞,它不仅为其生存和增殖提供必需的碳源和氮源,而且谷氨酰胺的利用已被证明对 AML 的氧化还原控制至关重要^[16],使用谷氨酰胺酶抑制剂(CB-839)可损害多种 AML 中谷胱甘肽的产生,进而诱导白血病细胞凋亡。Jones

等^[17]发现白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC)群体相对于正常细胞而言,氨基酸摄取、稳态水平和分解代谢都会升高,使其建立了代谢脆弱性,为氨基酸耗竭疗法提供了基本原理。LSC 是一组具有自我更新潜能和异质性的细胞群,具有多重耐药机制,从而导致白血病的存活、增殖、转移和复发。多项研究证明 LSCs 具有较高的细胞氧化磷酸化水平(oxidative phosphorylation, OXPHOS)。提示抑制具有代谢脆弱性的 OXPHOS 链是治疗 AML 的潜在策略。Xiong 等^[18]研究发现,溶质载体家族 1 成员 1(solute carrier family 1, member 1 gene, SLC1A1)的异位表达增加了细胞谷氨酰胺的摄取,增强了谷胱甘肽代谢通量,并诱导谷氨酰胺成瘾,导致 T 细胞淋巴瘤细胞增殖和肿瘤生长加速。此外,多发性骨髓瘤、慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)的生存也被证明高度依赖于谷氨酰胺代谢^[19],因此,靶向氨基酸代谢与扰乱线粒体氧化还原状态的药物联合使用可能是治疗血液肿瘤有效且广泛适用的治疗策略。

3.2 氨基酸代谢与靶向药物耐药 近期研究发现氨基酸代谢也参与血液肿瘤的化疗耐药。如前文所述,LSC 细胞选择性依赖氧化磷酸化水平促进化疗耐药,靶向 OXPHOS 可增强化疗药物的治疗效果^[20]。与此同时,多种氨基酸在化疗抗性中发挥不同作用。如丝氨酸对 FLT3-ITD⁺ 的 AML 细胞耐药性发挥重要调控作用;苯丙氨酸通过调控 TME 参与白血病化疗耐药。氨基酸还可通过多种机制诱导肿瘤细胞对化疗药物的抵抗,靶向抑制谷氨酰胺代谢通路的关键酶不仅能有效的抑制肿瘤细胞生长,促进凋亡,还能增强其对化疗药物的敏感性。谷氨酰胺在免疫细胞中的利用率也很高,与其细胞增殖、抗原呈递有关,并影响肿瘤免疫逃逸和免疫治疗效果^[21]。Chien 等^[22]发现 AML 细胞中谷氨酰胺合成酶的产生和谷氨酰胺转运体(SLC1A5、SLC3A2、SLC38A2、SLC38A3、SLC38A4、SLC38A5)活性的增强被认为是导致天冬酰胺酶抗药性的原因,而抑制谷氨酰胺合成酶可以解决这一问题。因此深入揭示氨基酸代谢途径对化疗耐药的调控机制为新型靶向肿瘤药物提供了重要意义。

4 脂质代谢与靶向药物耐药

4.1 肿瘤中脂质代谢异常 脂质代谢涉及脂质在体内的摄取、合成和水解,是维持细胞稳态的必要条件,越来越多的证据表明,在肿瘤进展的不同阶段,脂质代谢呈现出普遍增强的趋势,为肿瘤细胞提供能量和营养来源,以维持其快速增殖、侵袭和转移^[23]。多项研究表明,脂质和脂肪酸的合成和氧化在多种血液肿瘤中显著上调,从而形成促进肿瘤生长和转移的免疫抑制环境^[24]。脂质代谢过程中存在着多种关键限速酶,如 ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)、脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)等。ACLY 作为脂质代谢过程的中心酶,被认为是具有巨大潜力的抗肿瘤药物靶点。在 AML 中,PI3K 信号通路活化可以通过磷酸化修饰调节 ACLY 的活性,调控脂肪酸的合成,进而促进 AML 进展^[25]。低表达 ACLY 的患者总

体生存期相较于对照组明显提高^[26]。FASN 是催化脂肪酸生物合成通路中的关键酶,已被证明与化疗耐药性和预后不良有关^[27]。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中,FASN 能诱导 PI3K-S6Kinase 信号,促进多种促癌基因的翻译,FASN 高表达的患者预后较差^[28]。相较于其他血液肿瘤,CML 细胞更倾向于依靠脂质代谢途径来支持其生存^[29]。LPL 催化三酰甘油水解成游离脂肪酸,在 CLL 亚群中表达显著增加,从而促进恶性 B 细胞生长。LPL 抑制剂阿利司他可促进 CLL 细胞凋亡,而对对照组未诱导细胞凋亡。综上可见在血液肿瘤的发生于发展与活跃的脂质合成过程密切相关,因此脂质代谢有望成为新型抗肿瘤药物治疗靶点。

4.2 脂质代谢与靶向药物耐药 脂质代谢通过影响先天性和适应性免疫细胞的分化和功能在靶向药物耐药中同样发挥关键作用。研究发现,脂肪细胞可保护骨髓瘤细胞免受药物诱导的凋亡,在治疗失败和疾病进展中发挥重要作用^[30]。在 CML 中,CD36 的异常高表达显示出高 OXPHOS 特征,会使肿瘤细胞对包括阿糖胞苷在内的多种化疗药物产生更强的耐药性^[31]。其他研究也证实 CD36 的高表达是 AML 耐药的一个重要原因^[32]。CD36 在大多数 DLBCL 患者中也高度表达,这与其不良预后相关^[33]。由此可见,CD36 介导的脂质摄取与多种血液肿瘤的耐药、进展及预后相关。靶向 CD36-FAO-OXPHOS 轴可降低 OXPHOS 水平,增强阿糖胞苷疗效。研究发现,FASN 在 ALL 耐药患者中的表达水平显著升高,生姜提取物可靶向抑制 FASN,从而克服肿瘤细胞对地塞米松的耐药性^[34]。除此之外,脂质代谢还与免疫细胞浸润 TME 的功能密切相关。脂质代谢过程中流动性增加会形成免疫抑制性 TME,导致 T 细胞衰竭,从而促进肿瘤复发和转移^[35]。TME 中脂质代谢燃料的选择通过影响 T 细胞的灵活性而对白血病免疫起着重要作用^[36]。上述研究表明,与脂质合成和分解有关的酶、TME 的改变等也与靶向药物的耐药性有关,但脂质代谢对血液肿瘤耐药性的具体机制仍有待探索,有望成为潜力巨大的治疗肿瘤和克服化疗耐药的新靶点。

5 总结与展望

药物(化疗、靶向和免疫)耐药问题是目前肿瘤治疗中面临的最具挑战性的问题之一,而肿瘤细胞对药物的耐药机制可由多种机制诱导,这些机制与多基因、多步骤的复杂过程有关。越来越多的证据表明,肿瘤代谢重编程与肿瘤及肿瘤靶向药物耐药密切相关^[4,37]。因此,靶向代谢重编程途径有望克服克隆进化和耐药性,对探索具有高选择性和特异性的新型药物重要作用。上文阐述了代谢重编程与肿瘤耐药的联系:(1)糖酵解代谢产物、相关酶和肿瘤微环境的改变参与了肿瘤细胞多药耐药;(2)氨基酸代谢水平重调,其代谢相关酶及氧化磷酸化水平也诱导靶向药物的耐药;(3)脂质的代谢水平、与脂质合成和分解有关的酶、TME 的改变过程亦均在肿瘤耐药性中发挥了重要作用。除此之外,肿瘤代谢重编程通过竞争性争夺能量和物质以促进肿瘤生长、靶向抑制肿瘤微环境中免疫细胞的功能从而加速免疫逃逸,以及靶向效应

细胞代谢以增强肿瘤杀伤力等。同时本文总结了基于这些代谢途径的脆弱性增强抗癌免疫治疗的潜在途径。但目前对于代谢重编程是怎样影响血液肿瘤生长以及对药物耐药的具体机制还有待更深入的研究,亟需对两者之间的相互性有进一步的理解;此外,代谢调节药物与靶向治疗的协同作用也需要在临床上进行全面测试,以促进开发高度特异性靶向代谢重编程的新型干预措施,对于提高化疗有效率、降低疾病复发风险、提高患者的生存质量和远期生存率具有至关重要的意义。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Su ZW, Dong SW, Zhao SC, et al. Novel nanomedicines to overcome cancer multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 58: 100777.
- [2] Hanssen KM, Haber M, Fletcher JI. Targeting multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)-expressing cancers: beyond pharmacological inhibition [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 59: 100795.
- [3] Fan JY, To KKW, Chen ZS, et al. ABC transporters affects tumor immune microenvironment to regulate cancer immunotherapy and multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 66: 100905.
- [4] Erin N, Grahovac J, Brozovic A, et al. Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100715.
- [5] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
- [6] Lebelo MT, Joubert AM, Visagie MH. Warburg effect and its role in tumorigenesis [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(10): 833-847.
- [7] 秦英. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 HK-II、TNFAIP3 异常表达与肿瘤细胞恶性特征的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(22): 2015-2018, 2022.
- [8] Qin Y. Correlation between abnormal expression of HK-II and TNFAIP3 and malignancy in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Hainan Med Univ*, 2018, 24(22): 2015-2018, 2022.
- [9] Wang L, Yang LY, Yang ZL, et al. Glycolytic enzyme PKM2 mediates autophagic activation to promote cell survival in NPM1-mutated leukemia [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(4): 882-894.
- [10] Tang XG, Ding QL, Chen C, et al. Micheliolide inhibits gastric cancer growth *in vitro* and *in vivo* blockade of the IL-6/STAT3 pathway [J]. *Die Pharm*, 2019, 74(3): 175-178.
- [11] 许晓巍, 赵初娴, 李肃, 等. HIF-1 α -PDK1 信号系统参与急性单核细胞白血病的糖代谢和耐药的机制研究 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38(11): 1294-1299.
- [12] Xu XW, Zhao CX, Li S, et al. Mechanism of HIF-1 α -PDK1 signaling system involved in glucose metabolism and drug resistance in acute monocytic leukemia [J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2018, 38(11): 1294-1299.
- [13] 许晓军. 能量代谢异常与髓性白血病化疗耐受的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
- [14] Xu XJ. Abberant energy metabolism in chemo-resistance in patients with myeloid leukemias [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2012.

- [12] El Sayed SM, Baghdadi H, Ahmed NS, et al. Dichloroacetate is an antimetabolite that antagonizes acetate and deprives cancer cells from its benefits; a novel evidence-based medical hypothesis [J]. *Med Hypotheses*, 2019, 122: 206–209.
- [13] Qiu J, Villa M, Sanin DE, et al. Acetate promotes T cell effector function during glucose restriction [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(7): 2063–2074.e5.
- [14] Xu BY, Hu R, Liang Z, et al. Metabolic regulation of the bone marrow microenvironment in leukemia [J]. *Blood Rev*, 2021, 48: 100786.
- [15] Tabe Y, Lorenzi PL, Konopleva M. Amino acid metabolism in hematologic malignancies and the era of targeted therapy [J]. *Blood*, 2019, 134(13): 1014–1023.
- [16] Gregory M, Nemkov T, Park H, et al. Targeting glutamine metabolism and redox state for leukemia therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 25: 4079–4090.
- [17] Jones CL, Stevens BM, D'Alessandro A, et al. Inhibition of amino acid metabolism selectively targets human leukemia stem cells [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(5): 724–740.e4.
- [18] Xiong J, Wang N, Zhong HJ, et al. SLC1A1 mediated glutamine addiction and contributed to natural killer T-cell lymphoma progression with immunotherapeutic potential [J]. *EBioMedicine*, 2021, 72: 103614.
- [19] Bolzoni M, Chiu M, Accardi F, et al. Dependence on glutamine uptake and glutamine addiction characterize myeloma cells: a new attractive target [J]. *Blood*, 2016, 128(5): 667–679.
- [20] Xu X, Wang J, Tong T, et al. A self-assembled leucine polymer sensitizes leukemic stem cells to chemotherapy by inhibiting autophagy in acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2022, 107(10): 2344–2355.
- [21] 邸宇琴, 丁宇烽, 王雄军. 肿瘤代谢重编程在化疗耐药与免疫治疗耐受中的研究进展 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(2): 139–146.
- Di YQ, Ding YF, Wang XJ. Research progress of tumor metabolic reprogramming in chemotherapy resistance and immunotherapy tolerance [J]. *Chin J Oncol Prev Treat*, 2022, 14(2): 139–146.
- [22] Chien WW, Le Beux C, Rachinel N, et al. Differential mechanisms of asparaginase resistance in B-type acute lymphoblastic leukemia and malignant natural killer cell lines [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8068.
- [23] Bian XL, Liu R, Meng Y, et al. Lipid metabolism and cancer [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606.
- [24] Stuani L, Riols F, Millard P, et al. Stable isotope labeling highlights enhanced fatty acid and lipid metabolism in human acute myeloid leukemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3325.
- [25] Basappa J, Citir M, Zhang Q, et al. ACLY is the novel signaling target of PIP₂/PIP₃ and Lyn in acute myeloid leukemia [J]. *Heliyon*, 2020, 6(5): e03910.
- [26] Wang JH, Ye WL, Yan X, et al. Low expression of ACLY associates with favorable prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 1–9.
- [27] Kuo CY, Ann DK. When fats commit crimes; fatty acid metabolism, cancer stemness and therapeutic resistance [J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1): 47.
- [28] Kapadia B, Nanaji NM, Bhalla K, et al. Fatty Acid Synthase induced S6Kinase facilitates USP11-eIF4B complex formation for sustained oncogenic translation in DLBCL [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 829.
- [29] Nie Y, Yun XY, Zhang Y, et al. Targeting metabolic reprogramming in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 39.
- [30] 魏晓倩, 张阳敏, 孙谕, 等. 骨髓脂肪细胞促进多发性骨髓瘤细胞生存并上调抗药性 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(1): 154–161.
- Wei X, Zhang YY, Sun Y, et al. Bone marrow adipocytes promote the survival of multiple myeloma cells and up-regulate their chemoresistance [J]. *J Exp Hematol*, 2023, 31(1): 154–161.
- [31] Ye HB, Adane B, Khan N, et al. Leukemic stem cells evade chemotherapy by metabolic adaptation to an adipose tissue niche [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(1): 23–37.
- [32] 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.
- [33] Danilova OV, Dumont LJ, Levy NB, et al. FASN and CD36 predict survival in rituximab-treated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Hematopathol*, 2013, 6(1): 11–18.
- [34] Ghaeidamini Harouni M, Rahgozar S, Rahimi Babasheikhali S, et al. Fatty acid synthase, a novel poor prognostic factor for acute lymphoblastic leukemia which can be targeted by ginger extract [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 14072.
- [35] Mohme M, Riethdorf S, Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells—mechanisms of immune surveillance and escape [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(3): 155–167.
- [36] Kishton RJ, Sukumar M, Restifo NP. Metabolic regulation of T cell longevity and function in tumor immunotherapy [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 94–109.
- [37] 陶怡, 糜坚青. 2023年美国国立综合癌症网络(NCCN)《多发性骨髓瘤指南》(第2版)更新解读 [J]. *诊断学理论与实践*, 2023, 22(2): 121–126.
- Tao Y, Mi JQ. Interpretation of Multiple Myeloma Guidelines update (version 2, 2023) of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2023, 22(2): 121–126.

收稿日期:2023-08-24 修回日期:2023-09-13 编辑:叶小舟