

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.03.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 03-0057-06

综述

牛磺酸代谢在抗肿瘤领域的研究进展*

邢好佳¹, 蔡习强², 季坤², 梁俊荣², 赵晓迪³, 王新²

(1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 空军军医大学第二附属医院 消化内科, 陕西 西安 710038; 3. 空军军医大学第一附属医院, 陕西 西安 710032)

摘要: 近年来免疫治疗的发展改变了癌症治疗模式, 然而, 单药免疫治疗有效率低, 通过联合化疗、靶向治疗等改变肿瘤微环境能够大大提高其疗效。其中, 氨基酸代谢, 尤其是牛磺酸代谢可能通过肿瘤微环境的代谢重编程协同增强免疫治疗疗效。该文具体讨论了牛磺酸调控肿瘤微环境和肿瘤细胞代谢的潜在机制, 可能为肿瘤免疫治疗提供新的理解。

关键词: 牛磺酸; 肿瘤微环境; 免疫治疗; 氨基酸代谢

中图分类号: R73-3

文献标识码: A

Research progress of taurine metabolism in cancer*

Xing Yu-jia¹, Cai Xi-qiang², Ji Kun², Liang Jun-rong², Zhao Xiao-di³, Wang Xin³

(1. Xi'an Medical University, Xi'an, Shanxi 710021, China; 2. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shanxi 710038, China; 3. The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shanxi 710032, China)

Abstract: In recent years, the landscape of cancer treatment has been transformed by the advent of immunotherapy. However, the effectiveness of single-agent immunotherapy remains relatively limited. Combining immunotherapy with chemotherapy or targeted therapy has emerged as a strategy to achieve a synergistic antitumor effect by modulating the tumor microenvironment. Amino acid metabolism, particularly taurine metabolism, holds the promise of enhancing the efficacy of immunotherapy through metabolic reprogramming of the microenvironment. This article specifically delves into the potential mechanisms through which taurine regulates the tumor microenvironment and tumor cell metabolism, with the aim of offering novel insights into tumor immunotherapy.

Keywords: taurine; tumor microenvironment; immunotherapy; amino acid metabolism

近年来免疫治疗的发展改变了癌症治疗模式, 其效果取决于肿瘤细胞和肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 之间的动态相互作用。TME 由基质成分、细胞成分及可溶性因子3部分构成, 包括内皮细胞、脂肪细胞、肿瘤相关成纤维细胞、多种

免疫细胞等^[1]。肿瘤细胞可以通过招募和重编程非肿瘤性宿主细胞, 以及重塑血管系统和细胞外基质, 形成免疫抑制性的TME, 促进肿瘤免疫逃逸^[2-3]。其中, 代谢重编程已成为免疫抑制性TME的重要特征^[4]。肿瘤细胞和免疫细胞之间对有限营养的竞争

收稿日期: 2023-05-19

* 基金项目: 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目 (No.: 82222058); 国家自然科学基金面上项目 (No.: 82173256); 空军军医大学第二附属医院学科创新发展计划项目重大项目 (No.: 2021LCYJ001); 空军军医大学第二附属医院学科创新计划-国科金助推项目 (No.: 2021ZTXM-023)

[通信作者] 王新, E-mail: wangx@fmmu.edu.cn; Tel: 13571826689

是最重要的特征之一,直接影响免疫治疗反应。代谢重编程不仅可以满足肿瘤细胞的营养需求以维持其存活,还能改变免疫细胞的增殖和活化,形成免疫抑制性的TME,从而显著影响肿瘤的发展^[5]。

氨基酸代谢在TME中发挥关键作用。有研究发现,蛋氨酸通过影响程序性死亡配体-1等免疫检查点分子的N6-甲基腺苷修饰,从而影响T细胞免疫功能^[6]。限制蛋氨酸摄入能够显著提高CD8⁺T细胞的浸润和免疫活性。而另一项研究发现,癌症患者体内L-精氨酸对T细胞的抗肿瘤功能至关重要,L-精氨酸含量较高的患者具有更长的生存期,其原因可能是肿瘤细胞和T细胞在TME中竞争L-精氨酸^[7]。因此,L-精氨酸水平有助于预测免疫检查点治疗疗效。

牛磺酸是一种条件必需氨基酸,广泛分布于哺乳动物组织中,其以游离形式存在,不参与蛋白质合成,但具有抗氧化、抗炎、肝肾保护潜能等作用^[8]。越来越多的证据表明,牛磺酸可以影响肿瘤细胞的生存和TME的免疫功能。本文旨在对牛磺酸调控TME和肿瘤代谢的潜在机制进行综述,为肿瘤治疗提供新的思路。

1 牛磺酸的生物学特征和生物学功能

牛磺酸是一种含硫氨基酸,存在于哺乳动物的血浆和细胞中,是心脏、视网膜、骨骼肌和白细胞中最丰富的游离氨基酸。作为一种功能性氨基酸,牛磺酸能够调节骨骼肌、脂肪、肝脏组织的能量代谢^[9],确保组织功能的正常发挥。牛磺酸还可以作为神经保护剂^[10],并调节神经传递过程^[11],促进大脑发育。另有研究发现,牛磺酸能够延缓衰老,弥补端粒酶缺乏带来的不良后果、防止衰老带来的促炎状态^[12]。

机体获得牛磺酸有2种途径:通过膳食直接摄取和内源性合成,其中,半胱亚磺酸脱羧酶(cysteine sulfinic acid decarboxylase, CSAD)是哺乳动物合成牛磺酸的限速酶^[13]。然而,人体内CSAD活性较低,内源性合成牛磺酸有限,当机体摄入不足或者消耗增加时,就会出现牛磺酸缺乏的情况^[14]。随着对牛磺酸生物学功能的深入研究,发现牛磺酸缺乏与多种疾病,尤其是肿瘤的发生及转归密切相关。EL AGOUZA等^[15]发现,乳腺癌患者的血清牛磺酸水平

明显低于高危乳腺癌患者和健康献血者,提示血清牛磺酸水平对乳腺恶性病变的早期诊断具有重要价值。HOU等^[16]使用液相色谱-质谱测定健康献血者和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者的血清牛磺酸水平,结果发现转移性CRC患者的血清牛磺酸浓度明显低于原发性CRC患者,提示血清中低水平的牛磺酸可能与CRC患者预后不良相关。另外,PING等^[17]通过质谱分析发现,与对程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)抑制剂治疗无应答的肺癌患者相比,PD-1抑制剂治疗应答的肺癌患者血清牛磺酸水平更高,提示牛磺酸可能调节TME,影响免疫治疗的疗效。因此,阐明肿瘤患者中牛磺酸的代谢变化,对于肿瘤的诊治具有重要意义。

2 牛磺酸调控肿瘤微环境的作用机制

2.1 通过调节代谢途径发挥抗肿瘤作用

在TME中,肿瘤细胞会消耗大量葡萄糖,形成乳酸堆积的酸性环境,为肿瘤的侵袭和转移提供适宜的条件^[18]。NABI等^[19]研究发现,与未经牛磺酸处理的HepG-2肝癌细胞相比,在48 h后,经牛磺酸处理的HepG-2肝癌细胞中乳酸脱氢酶和醛缩酶水平显著降低,这提示牛磺酸可能通过抑制糖酵解速率来抑制HepG2肝癌细胞的增殖。HE等^[20]探索了牛磺酸对二甲苯萘诱导的大鼠乳腺癌模型的影响及机制,结果发现,在牛磺酸干预组中,糖酵解的中间产物丙酮酸和乳酸盐水平显著降低,结果表明牛磺酸在大鼠乳腺癌中的抗肿瘤活性至少部分归因于其对糖酵解的调节和抑制。另有研究探讨了牛磺酸对4T1乳腺癌细胞异种移植小鼠肿瘤转移的影响,结果发现,与对照组相比,牛磺酸干预组小鼠血糖、乳酸升高,肺组织乳酸水平表现出类似的趋势^[21]。这种现象可能是由于乳酸水平升高后,可激活Na⁺-H⁺交换体,细胞内Na⁺浓度增加,进而激活Na⁺-Ca²⁺交换体。Na⁺-Ca²⁺交换体是一种重要的Ca²⁺转运体,可导致Ca²⁺过载^[22]。而牛磺酸可激活牛磺酸转运蛋白,抑制Na⁺-Ca²⁺通道,降低细胞内Ca²⁺浓度,维持Ca²⁺稳态^[23],调节糖代谢紊乱,改变有利于肿瘤进展的酸性环境。通过调控代谢途径可以在体内外触发牛磺酸抗肿瘤的作用。

2.2 通过调节免疫细胞代谢发挥抗肿瘤作用

氨基酸是肿瘤细胞与免疫细胞的重要代谢物,

其可被免疫细胞用于增殖、活化并发挥抗肿瘤功能,也可被肿瘤细胞用于增殖、侵袭及免疫逃逸^[24],两者之间的代谢平衡直接影响着TME中免疫细胞的状态。而TME中免疫细胞的代谢状态又是影响其发挥正常免疫应答的关键因素。因此在TME中,某些氨基酸的缺乏及氨基酸的代谢产物会对免疫细胞产生抑制作用,从而影响其发挥功能,特别是效应T细胞的活化和功能。例如天冬氨酸可通过激活淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶信号通路而激活CD8⁺T细胞并发挥抗肿瘤作用^[25],谷氨酰胺代谢可增强CD8⁺T细胞杀伤作用^[26]。

先前已有研究报道,牛磺酸可以增强免疫细胞的功能,从而增强机体免疫力^[27]。WANG等^[28]发现,经牛磺酸处理后的Lewis肺癌荷瘤小鼠,除了脾脏指数和胸腺指数升高外,T、B淋巴细胞增殖均增加。DONG等^[29]通过观察牛磺酸对T细胞淋巴瘤小鼠化疗期间免疫功能的影响发现,化疗联合牛磺酸组治疗3周后,小鼠胸腺和脾脏指数显著高于对照组和化疗组,这也说明牛磺酸可增强T细胞淋巴瘤小鼠化疗期间的免疫功能。

另外,氨基酸转运体也在TME中发挥重要作用。氨基酸转运体具有特异性,不同种类的氨基酸需要借助不同的氨基酸转运体才能跨越细胞膜进入细胞内。而肿瘤细胞为了维持稳态和逃避免疫杀伤会表现出对氨基酸的特殊需求并改变转运体的表达^[30]。同样,T细胞也会通过改变氨基酸转运体的表达来增加对某种氨基酸的摄取。从而导致肿瘤细胞和T细胞之间存在需求竞争。因此,通过靶向氨基酸转运体实现对肿瘤生长的抑制是一个有效策略。溶质载体家族6成员6(solute carrier family 6 member 6, SLC6A6)转运体属于溶质载体6家族,其是牛磺酸的重要转运体^[31]。在先前的研究中,研究人员已经注意到,在某些类型的癌症如胃癌和结直肠癌中,SLC6A6转运体过表达^[32-33]。如PING等^[17]发现,癌症患者的CD8⁺T细胞在摄取牛磺酸时SLC6A6高表达,而在SLC6A6敲除后,T细胞的抗肿瘤功能下降。RNA测序数据和体外实验表明,牛磺酸通过增强氧化磷酸化和刺激磷脂酶C γ 1(phospholipase C- γ 1, PLC- γ 1)介导的钙和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,增强T细胞的增殖和功能,结果表明牛磺

酸可能通过调控CD8⁺T细胞功能来改善PD-1抑制剂的治疗疗效。牛磺酸对免疫器官及免疫细胞均有影响,且其转运体也是进出肿瘤细胞和免疫细胞的关键,因此,研究牛磺酸对免疫系统的影响至关重要。

3 牛磺酸在肿瘤治疗中的应用

3.1 通过诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用

细胞凋亡对维持机体内环境稳态具有关键作用,诱导肿瘤细胞凋亡是临床抗肿瘤药物的主要作用机制之一。有研究表明,在某些癌症中,牛磺酸通过调节凋亡相关分子,从而发挥抗肿瘤作用^[34]。其过程涉及调控细胞内外多种蛋白家族、蛋白分子如天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶(cysteine-containing aspartate-specific protease, Caspase)蛋白家族、B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)家族蛋白以及不同的分子通路,如c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p53、MAPK信号通路等。ZHANG等^[35]研究发现,牛磺酸以浓度和时间依赖的方式抑制MCF-7和MDA-MB-231乳腺癌细胞系的生长并诱导其凋亡。其机制主要是通过上调p53上调凋亡调节因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)的表达,而上调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)的表达,下调Bcl-2的表达,最终导致Caspase-3在乳腺癌细胞中介导凋亡的活性升高。此外,HE等^[36]研究发现,牛磺酸以剂量依赖的方式增加了Caspase-9和Caspase-3的水平,并通过激活肿瘤抑制因子磷酸酶及张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)和p53的线粒体途径诱导鼻咽癌细胞凋亡。然而,牛磺酸对鼻咽癌细胞在体内生长的影响尚未完全阐明。后续有研究报道,通过体内外实验发现牛磺酸可能通过诱导自噬和凋亡来发挥抗癌作用^[37]。WANG等^[38]同样在体内实验中发现,与AOM-DSS模型组相比,牛磺酸组小鼠结肠组织中半胱氨酸蛋白酶-9、PTEN基因升高,Ki-67降低。哺乳动物不育系20样激酶(mammalian sterile line 20-like kinase 1, MST1)是Hippo信号通路上的关键位点之一。LI等^[39]发现,牛磺酸可增加人宫颈癌细胞系SiHa细胞中MST1和Bax蛋白的表达,下调Bcl-2蛋

白的表达,从而诱导 SiHa 细胞凋亡。其作用机制可能与 Hippo 通路、p53 信号通路和 PUMA 介导的线粒体凋亡通路有关。MAPK 信号通路是哺乳动物细胞中的基本通路,与细胞增殖、分化、凋亡及血管生成等生理活动密切相关。MAPK 通路中某些蛋白的异常激活是导致多种癌症的重要原因。BALIYOU 等^[40]研究发现,牛磺酸通过上调 MAPK 信号通路成员 JNK $\frac{1}{2}$,下调 p-MEK $\frac{1}{2}$ 和 p-ERK $\frac{1}{2}$ 的表达来触发其细胞毒性,从而诱导人乳腺癌细胞线粒体凋亡。另有研究发现,牛磺酸通过介导 Mst1-JNK 信号通路,上调 Mst1 蛋白表达,促进 JNK 磷酸化从而诱导人结直肠癌 Caco-2 细胞增殖、凋亡^[41]。总而言之,牛磺酸可以通过多种途径发挥其诱导肿瘤细胞凋亡的作用。

3.2 通过提高机体的抗氧化能力发挥抗肿瘤作用

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是细胞代谢的常规产物,当 ROS 生成过量且机体内抗氧化剂的含量不足以将其清除时,氧化应激作用会导致机体损伤,影响细胞脂质、蛋白质及 DNA 的正常功能,并导致癌症等疾病发生。肿瘤细胞处于氧化应激的状态,与正常细胞相比,肿瘤内 ROS 水平较高,过高水平的 ROS 则会诱导细胞的自噬与凋亡。因此,减少 ROS 的产生对细胞存活至关重要。KIM 等^[42]使用阿霉素联合牛磺酸治疗小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞,结果发现,通过减少 B16F10 细胞中 ROS 的产生可以减弱阿霉素诱导的细胞毒性。NABI 等^[19]研究发现,与未处理的肝癌 HepG2 细胞相比,牛磺酸处理的 HepG2 细胞谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和一氧化氮的抗氧化活性明显高于对照组。

3.3 通过联合化疗降低其毒副作用

传统的化疗药物是抗肿瘤治疗的基石,主要通过干预肿瘤的核酸和蛋白质的生物合成及功能,从

而抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。但是由于化疗缺乏对正常细胞和肿瘤细胞的选择性,具有明显的毒副作用及剂量限制性毒性,从而限制了化疗的应用。因此寻找一种能够降低其毒副作用的且不影响治疗疗效的辅助药物至关重要。牛磺酸不但可以减弱经典化疗药物如阿霉素、5-氟尿嘧啶、顺铂等的毒副作用,而且增强治疗效果。ISLAMBULCHILAR 等^[43]研究了处于维持化疗期的急性淋巴细胞白血病患者每日口服补充 2 g 牛磺酸后,对其化疗引起的副作用的影响,结果发现,与安慰剂组相比,牛磺酸组的恶心、呕吐等消化道症状明显减轻,且显著降低了胆红素、丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶的水平,并减轻了甲氨蝶呤诱导的肝毒性。这与先前已有研究中证实的抗氧化剂牛磺酸可降低甲氨蝶呤诱导的毒性结果相一致。心脏毒性是化疗药物常见的副作用之一。ZHANG 等^[44]发现,外源性补充牛磺酸通过增强抗氧化能力、减少氧化损伤和细胞凋亡,对阿霉素引起的小鼠心肌损伤具有潜在的保护作用。此外,肾脏参与过滤和浓缩不同的物质,其对化学物质和药物的不良影响非常敏感。YOUSEF 等^[45]发现,5-氟尿嘧啶处理的大鼠给予牛磺酸后,可大部分逆转其肾脏组织学和超微结构改变,表明牛磺酸对其导致的肾毒性具有保护作用。由此可见,牛磺酸不但可以减轻化疗药物引起的心、肝、肾等毒副作用,而且不影响其发挥疗效,这可能为临床上肿瘤患者的治疗提供一定的帮助。

4 展望

研究和干预 TME 已成为提高免疫治疗效果的重要策略之一。既往研究显示,牛磺酸在体内外均具有抗癌作用,其具体应用、机制见表 1。并且牛磺

表 1 牛磺酸在肿瘤治疗中的应用机制

肿瘤	应用机制
乳腺癌 ^[35, 40]	通过诱导 PUMA 的表达,进而上调 Bax,下调 Bcl-2 的表达,最终致 Caspase-3 在乳腺癌细胞中介导凋亡的活性增加。通过上调 JNK $\frac{1}{2}$,下调 p-MEK $\frac{1}{2}$ 和 p-ERK $\frac{1}{2}$ 的表达,诱导人乳腺癌细胞线粒体凋亡。
鼻咽癌 ^[36-37]	通过激活 PTEN 和 p53 的线粒体途径诱导鼻咽癌细胞凋亡。通过上调 Beclin1、LC3B 和 p53,诱导鼻咽癌细胞自噬和凋亡。
肺癌 ^[17]	通过增强氧化磷酸化和刺激 PLC γ 1 介导的钙和 MAPK 信号通路,增强 CD8 ⁺ T 细胞的抗肿瘤免疫力。
结直肠癌 ^[41]	通过介导 MST1-JNK 信号通路,上调 Mst1 蛋白表达,促进 JNK 磷酸化,诱导人结直肠癌凋亡。
宫颈癌 ^[39]	通过诱导 MST1 和 Bax 蛋白的表达,下调 Bcl-2 蛋白的表达,从而诱导宫颈癌细胞凋亡。

酸可以提高患者免疫力,减少化疗相关不良反应。牛磺酸可能在TME中具有重要的代谢调控作用,其能否作为TME的调控因子,通过干预免疫细胞与肿瘤细胞之间的相互作用,改变TME的免疫抑制状态,从而增强免疫治疗的效果?目前研究仍处于初步阶段,且多局限于细胞或动物实验,临床研究较少。在未来的研究中,可以对牛磺酸与TME的关系进行深入探究,包括牛磺酸对免疫细胞活化和功能的具体机制的解析,以及牛磺酸在不同类型和阶段的肿瘤中的效应研究。此外,进一步的临床研究和试验可以评估牛磺酸在免疫治疗中的临床疗效和安全性,并确定最佳的剂量,为免疫治疗提供新的策略。

参考文献:

- [1] LI W X, ZHOU Z H, ZHOU X Y, et al. 3D biomimetic models to reconstitute tumor microenvironment *in vitro*: spheroids, organoids, and tumor-on-a-chip[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(18): e2202609.
- [2] de VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [3] 郭渊先, 杜文龙, 王佳, 等. 结直肠癌免疫逃逸机制的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(11): 25-30.
- [4] ARNER E N, RATHMELL J C. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 421-433.
- [5] WANG Y, WANG Y Y, REN Y F, et al. Metabolic modulation of immune checkpoints and novel therapeutic strategies in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 542-565.
- [6] LI T, TAN Y T, CHEN Y X, et al. Methionine deficiency facilitates antitumour immunity by altering m⁶A methylation of immune checkpoint transcripts[J]. *Gut*, 2023, 72(3): 501-511.
- [7] PEYRAUD F, GUÉGAN J P, BODET D, et al. Circulating L-arginine predicts the survival of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1041-1051.
- [8] MARCINKIEWICZ J, KONTNY E. Taurine and inflammatory diseases[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(1): 7-20.
- [9] WEN C Y, LI F N, ZHANG L Y, et al. Taurine is involved in energy metabolism in muscles, adipose tissue, and the liver[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(2): e1800536.
- [10] LEE N Y, KANG Y S. Taurine protects glutamate neurotoxicity in motor neuron cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 975 Pt 2: 887-895.
- [11] CHE Y N, HOU L Y, SUN F Q, et al. Taurine protects dopaminergic neurons in a mouse Parkinson's disease model through inhibition of microglial M1 polarization[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 435.
- [12] SINGH P, GOLLAPALLI K, MANGIOLA S, et al. Taurine deficiency as a driver of aging[J]. *Science*, 2023, 380(6649): eabn9257.
- [13] BHAT M A, AHMAD K, KHAN M S A, et al. Expedition into taurine biology: structural insights and therapeutic perspective of taurine in neurodegenerative diseases[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 863.
- [14] GUPTA R C, KIM S J. Role of taurine in organs' dysfunction and in their alleviation[J]. *Crit Care Shock*, 2003, 6: 191-197.
- [15] EL AGOUZA I M, EISSA S S, EL HOUSEINI M M, et al. Taurine: a novel tumor marker for enhanced detection of breast cancer among female patients[J]. *Angiogenesis*, 2011, 14(3): 321-330.
- [16] HOU X D, HU J W, ZHAO X Y, et al. Taurine attenuates the hypotaurine-induced progression of CRC via ERK/RSK signaling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 631163.
- [17] PING Y, SHAN J Q, LIU Y Q, et al. Taurine enhances the antitumor efficacy of PD-1 antibody by boosting CD8⁺ T cell function[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(4): 1015-1027.
- [18] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(7): 912-919.
- [19] NABI A A, ATTA S A, EL-AHWANY E, et al. Taurine upregulates miRNA-122-5p expression and suppresses the metabolizing enzymes of glycolytic pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(7): 5549-5559.
- [20] HE Y U, LI Q Q, GUO S C. Taurine attenuates dimethylbenz[a]anthracene-induced breast tumorigenesis in rats: a plasma metabolomic study[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(2): 533-543.
- [21] CHEN W T, LI Q, HOU R R, et al. An integrated metabolomics study to reveal the inhibitory effect and metabolism regulation of taurine on breast cancer[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 214: 114711.
- [22] LI M, XI P P, XU Y Y, et al. Taurine attenuates *Streptococcus uberis*-Induced bovine mammary epithelial cells inflammation via phosphoinositides/Ca²⁺ signaling[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1825.
- [23] CLUNTUN A A, BADOLIA R, LETTLOVA S, et al. The pyruvate-lactate axis modulates cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(3): 629-648.e10.
- [24] 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.
- [25] WU J, LI G, LI L, et al. Asparagine enhances LCK signalling to potentiate CD8⁺ T-cell activation and anti-tumour responses[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(1): 75-86.
- [26] EDWARDS D N, NGWA V M, RAYBUCK A L, et al. Selective

- glutamine metabolism inhibition in tumor cells improves antitumor T lymphocyte activity in triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(4): 140100.
- [27] 杨雪洁, 贺晓云, 刘清亮, 等. 牛磺酸缓解疲劳及提高免疫力研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2021, 27(10): 50-54.
- [28] WANG L, ZHAO N, ZHANG F, et al. Effect of taurine on leucocyte function[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 616(1/3): 275-280.
- [29] DONG J F, ZHENG X Q, RUI H B. Effect of taurine on immune function in mice with T-cell lymphoma during chemotherapy[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10(11): 1090-1094.
- [30] 王林琳, 孙振亮. 氨基酸转运体在肿瘤代谢中的研究进展[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(1): 50-56.
- [31] STARY D, BAJDA M. Taurine and creatine transporters as potential drug targets in cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3788.
- [32] WANG D Z, DU J, REN C L, et al. Elevated SLC6A6 expression drives tumorigenesis and affects clinical outcomes in gastric cancer[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(2): 95-104.
- [33] YASUNAGA M, MATSUMURA Y. Role of SLC6A6 in promoting the survival and multidrug resistance of colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4852.
- [34] TU S, ZHANG X L, WAN H F, et al. Effect of taurine on cell proliferation and apoptosis human lung cancer A549 cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5473-5480.
- [35] ZHANG X L, LU H F, WANG Y B, et al. Taurine induces the apoptosis of breast cancer cells by regulating apoptosis-related proteins of mitochondria[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(1): 218-226.
- [36] HE F, MA N, MIDORIKAWA K, et al. Anti-cancer mechanisms of taurine in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1155: 533-541.
- [37] OKANO M, HE F, MA N, et al. Taurine induces upregulation of p53 and Beclin1 and has antitumor effect in human nasopharyngeal carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Acta Histochem*, 2023, 125(1): 151978.
- [38] WANG G F, MA N, HE F, et al. Taurine attenuates carcinogenicity in ulcerative colitis-colorectal cancer mouse model[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7935917.
- [39] LI H, RUAN W J, LIU L Q, et al. Impact of taurine on the proliferation and apoptosis of human cervical carcinoma cells and its mechanism[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(8): 948-956.
- [40] BALIOU S, GOULIELMAKI M, IOANNOU P, et al. Bromamine T (BAT) exerts stronger anti-cancer properties than taurine (tau)[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 182.
- [41] 张月凡, 杨桂彬, 张天文. 牛磺酸诱导人结直肠癌细胞增殖、凋亡的作用机制分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(8): 1051-1054.
- [42] KIM Y S, KIM E K, HWANG J W, et al. Taurine attenuates doxorubicin-induced toxicity on B16F10 cells[C]//Taurine 10. Dordrecht: Springer Netherlands, 2017: 1179-1190.
- [43] ISLAMBULCHILAR M, ASVADI I, SANAAT Z, et al. Effect of taurine on attenuating chemotherapy-induced adverse effects in acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(2): 426-432.
- [44] ZHANG H T, GUO J J, CUI S, et al. Taurine has potential protective effects against the chronic cardiotoxicity induced by doxorubicin in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(11): 1732-1737.
- [45] YOUSEF H N, ABOELWABA H R. The potential protective role of taurine against 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in adult male rats[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2017, 69(5): 265-274.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 邢好佳, 蔡习强, 季坤, 等. 牛磺酸代谢在抗肿瘤领域的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(3): 57-62.

Cite this article as: XING Y J, CAI X Q, JI K, et al. Research progress of taurine metabolism in cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(3): 57-62.