短链脂肪酸调节肿瘤相关巨噬细胞极性对抗肿瘤的研究进展

李静轩 王景景 白雨菲 陈宗海 *
台州学院医学院，浙江 台州 318000

摘要：肿瘤一直是人类首要的健康挑战，其特殊的肿瘤微环境在肿瘤进展和治疗耐受中发挥关键作用。肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤微环境重要成分之一，参与肿瘤免疫逃逸。肠道微生物的重要代谢产物短链脂肪酸，是宿主免疫的重要调节因子之一，然而短链脂肪酸调节肿瘤相关巨噬干预肿瘤进展的机制，目前尚不明确。本综述旨在深入阐述短链脂肪酸调控肿瘤相关巨噬细胞极性，进而干预肿瘤的相关研究进展及挑战，为未来开发基于短链脂肪酸－肿瘤相关巨噬细胞轴的抗肿瘤方案提供新策略。

关键词：短链脂肪酸；肿瘤相关巨噬细胞；肿瘤；巨噬细胞极性

Research Progress of Short-Chain Fatty Acids Regulating the Polarity of Tumor-Associated Macrophages Against Tumors

Li Jingxuan, Wang Jingjing, Bai Yufei, Chen Zonghai*

1School of Medicine, Taizhou University, Taizhou, Zhejiang 318000, China

Abstract: Tumor has always been the primary health challenge for human beings, and its special tumor microenvironment plays a key role in tumor progress and treatment tolerance. Tumor-associated macrophages are one of the important components of tumor microenvironment and participate in tumor immune escape. Short-chain fatty acids, an important metabolite of intestinal microorganisms, are one of the important regulatory factors of host immunity. However, the mechanism of short-chain fatty acids regulating tumor-associated macrophages to interfere with tumor progression is still unclear. The purpose of this review is to elaborate the research progress and challenges of short-chain fatty acids in regulating the polarity of tumor-associated macrophages, and then intervene in tumors, so as to provide new strategies for developing anti-tumor programs based on short-chain fatty acids-tumor-associated macrophages axis in the future.

Keywords: Short-chain fatty acids; Tumor-associated macrophages; Tumor; Macrophage polarity

DOI: 10.62639/sspfmi02.20260201

肿瘤持续严重威胁人类健康，其治疗策略在不断更新，其中免疫治疗已是传统治疗方式之外的重要策略。肿瘤微环境（Tumor Microenvironment, TME）在肿瘤进展和治疗耐受中发挥关键作用，而肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-Associated Macrophages, TAMs）是肿瘤微环境的核心成员之一，其功能和极性状态对肿瘤免疫反应具有深远影响。TAMs 的极性具有动态可塑性，会随时间和环境变化。主要包括抑瘤的 M1 型或促肿的 M2 型[1]。因此，靶向调控巨噬细胞极性是抗肿瘤治疗的潜在策略之一。

近年来，肠道微生物群及其代谢产物在宿主健康和疾病，特别是肿瘤免疫中的作用日益受到关注。短链脂肪酸（Short-Chain Fatty Acids, SCFAs）是肠道微生物主要产物之一，包括乙酸、丙酸和丁酸等，多数研究证明其对宿主的免疫、炎症和代谢过程具有广泛的调节作用[2]。鉴于 SCFAs 在调节免疫反应和炎症中的关键作用，以及 TAMs 在肿瘤研究中的核心地位，深入探讨短链脂肪酸如何调控巨噬细胞极性以影响肿瘤，可以揭示抗肿瘤治疗的新视角。

本综述系统回顾了 SCFAs 在生成、代谢与生理功能方面的研究进展，以及巨噬细胞极性在肿瘤微环境中的作用。并重点探讨了 SCFAs 对巨噬细胞极性的调控机制以及其在肿瘤治疗中的应用潜力。

一、SCFAs 的来源和作用机制

SCFAs 是肠道微生物群代谢膳食纤维和其他未消化碳水化合物的产物，对宿主生理功能具有广泛而深远的影响。理解其生成、代谢及其多样的生理功能是探讨其在肿瘤免疫中作用的基础。

（一）SCFAs 的来源与类型

SCFAs 主要由厌氧菌发酵膳食纤维产生，介导肠道微生物群和宿主的相互作用。膳食纤维，如抗性淀粉、果胶和菊粉等，因其无法在小肠中被宿主酶消化吸收，所以会进入大肠，成为肠道微生物的底物。微生物通过复杂的代谢途径，将碳水化合物转化为 SCFAs，其中乙酸、丙酸和丁酸是最主要的三种 SCFAs，约占总 SCFAs 的 90–

（稿件编号：FMI-26-1-83001）

作者简介：李静轩（2006–），女，汉族，河南南阳人，临床医学本科生，台州学院，研究方向：微生物产物、固有免疫与肿瘤。
通讯作者：陈宗海（1988–），男，土家族，湖北恩施人，医学博士，台州学院，讲师，研究方向：AI 赋能生理学教学改革。
基金项目：浙江省 2025 年省级大学生创新创业计划训练项目：“短链脂肪酸调节巨噬细胞极性操纵乳腺癌细胞增殖和转移的机制研究”（项目编号：S202510350098）。

95%。

（二）SCFAs 的作用机制

SCFAs 可通过一系列途径发挥其生理功能。首先，SCFAs 是多种 GPCRs 的内源性配体，其中最主要的是游离脂肪酸受体 2（FFAR2，也称为 GPR43）、FFAR3（GPR41）和 GPR109A（也称为 HCAR2）。这些受体在各种免疫细胞、肠道内分泌细胞和脂肪细胞均表达。当 SCFAs 与相应受体结合，则可以激活下游通路调节多种细胞功能。丁酸被发现可以通过结合 GPR109A 受体，在结肠上皮细胞中诱导异常细胞凋亡，从而发挥抗肿瘤作用。乙酸则可以上调 NLRP3 炎性体和 HIF−1α，促进巨噬细胞对肺炎链球菌的杀伤能力，而这与 FFAR2 的激活无关，提示其可能存在其他作用机制 [3]。这些研究表明，SCFAs 通过 GPCRs 介导的信号传导是其调节免疫和炎症反应的重要途径。其次，丁酸和丙酸是组蛋白去乙酰化酶抑制剂。组蛋白去乙酰化酶可去除组蛋白上的乙酰基，抑制基因转录，调控细胞的多种功能。丁酸和丙酸具有抑制 HDACs 的作用。

二、巨噬细胞极性与肿瘤相关巨噬细胞

巨噬细胞具有高度的可塑性，能够由微环境信号诱导呈现为不同极性。在肿瘤微环境中，TAMs 的极性与肿瘤进展密切相关。

（一）巨噬细胞极性

巨噬细胞极性是其应对微环境改变呈现不同功能的独特特征。巨噬细胞极性的常规分类包括两种主要激活状态: M1 型(经典激活)和 M2 型(替代激活），其功能和基因表达谱受到微环境信号的动态影响，呈现出高度的塑性和异质性，在疾病的发生发展中发挥不同的作用。

M1 型巨噬细胞通常由病原体相关分子模式如脂多糖和干扰素 −γ 诱导。M1 型巨噬细胞具有强大的杀菌和抗肿瘤能力，其特征是促炎细胞因子（如 TNF−α，IL−1β 和 IL−6）、趋化因子（如 CCL2、CXCL10）以及一氧化氮合酶（iNOS）表达上调，且具有强大的吞噬活性和抗原提呈能力 [4]。M2 型巨噬细胞通常由细胞因子（如 IL−4、IL−13）或免疫抑制分子（如 IL−10、TGF−β）诱导。M2 型巨噬细胞呈现免疫抑制、促进血管生成和组织修复的作用，其特征是高表达抗炎细胞因子（如 IL−10、TGF−β）、精氨酸酶 1（Arg1）、CD206（甘露糖受体）和 CD163 等表面标志物。

（二）TAMs 的特征与功能

TAMs 是 TME 中主要免疫细胞之一，其极性与肿瘤的恶性程度和预后密切相关。TAMs 主要为 M2 型，它们通过多种机制促进肿瘤进展。TAMs 大部分起源于单核细胞，在趋化因子作用下到达肿瘤，并在 TME 中独特的细胞因子和代谢产物诱导下，极化为 M2 型 [5]。

三、SCFAs 调节巨噬细胞极性

SCFAs 作为肠道微生物的重要代谢产物，在调节宿主免疫反应中发挥关键作用，特别是对巨噬细胞极性的调控，使其在对抗肿瘤方面展现出巨大的应用潜力。SCFAs 对巨噬细胞极性的影响复杂且可塑，不同的 SCFAs 及其浓度在不同炎症或疾病背景下可能产生不同的效果。

丁酸可以在炎症中发挥抗炎作用，通常通过抑制 M1 型巨噬细胞或促进 M2 型巨噬细胞来实现。褪黑素通过增加肠道丁酸的产生，抑制 GPR109A/Caspase−1 依赖的巨噬细胞 M1 极化，从而缓解溃疡性结肠炎。在脓毒症模型中，黄芪甲苷通过重塑肠道菌群和 SCFAs，增加丁酸水平，从而诱导 M2 型巨噬细胞，抑制 NLRP3 炎性体激活，改善脓毒症。乙酸对巨噬细胞极性的调控表现出双向性。在高热量饮食背景下，乙酸水平的降低会促进 M1 样 /M2 样巨噬细胞极性失衡，从而加剧 LPS 诱导的肺炎，而补充乙酸则能缓解这种失衡，其机制涉及 HDAC9/10 抑制和 HIF−1α − 糖酵解轴的激活。这表明乙酸在维持免疫稳态中发挥着重要作用。然而，在体外研究中，低剂量的乙酸（0.1 mM）可以增加 TNF−α、IL−6、IL−1β 和 NF−κB p65 的表达，促进 M1 极化，而高剂量的乙酸（2 mM）则能减少巨噬细胞炎症，这表明乙酸对巨噬细胞活性的调节存在剂量依赖性。丙酸在炎症性疾病中也显示出免疫调节作用。鼠李糖乳杆菌（*Lactobacillus johnsonii*）培养上清液中的丙酸通过抑制 MAPK 信号通路和 M1 巨噬细胞极化，从而缓解小鼠结肠炎。这表明丙酸可能通过抑制促炎信号通路来调节巨噬细胞的极化状态 [6]。

综合来看，SCFAs 对巨噬细胞极性的调控机制多样。不同 SCFAs 在不同生理和病理条件下对 M1/M2 极性的影响可能存在差异，这为靶向 SCFA− 巨噬细胞轴进行疾病干预提供了理论基础，但也提示在应用时需考虑其特异性和剂量效应。

四、SCFAs 通过调控巨噬细胞极性影响肿瘤进展

SCFAs 在肿瘤微环境中通过调节巨噬细胞极性影响肿瘤进展，且不同的 SCFAs 在肿瘤中作用存在差异。研究表明，肿瘤内产丁酸盐细菌（如 Roseburia）富集，低浓度丁酸盐通过抑制 HDAC2、增强 H19 启动子区 H3K27 乙酰化，上调 H19 和 MMP15 表达，增强肺癌细胞的侵袭与转移能力。同时，丁酸盐诱导 M2 型巨噬细胞极化，进而促进肿瘤进展。巨噬细胞清除可部分逆转该作用 [7]。此外，去势抵抗性前列腺癌（CRPC）患者肠道菌群失调，导致乙酸和丁酸水平升高，其通过激活 TLR3 介导的自噬以及 NF−κB/MAPK 信号通路，增强前列腺癌细胞浸润能力。同时，自噬释放趋化因子 CCL20，招募并极化为 M2 型巨噬细胞，进一步促进肿瘤进展。这提示 SCFA 可以诱导 M2 型巨噬细胞促进肿瘤进展。然而，在肝细胞癌（HCC）中，乙酸在非复发患者中丰度上调。乙酸通过组蛋白乙酰化修饰上调

ACC1 表达，促进脂肪酸合成，诱导 M1 型巨噬细胞极化，增强 $CD8^+$ T 细胞功能，从而抑制肿瘤生长。这表明 SCFAs 对肿瘤相关巨噬细胞极性的调控可能因 SCFAs 类型和肿瘤类型的不同存在差异，需要更多的研究进一步阐明。

五、不足与展望

尽管 SCFAs 具有调节肿瘤免疫的巨大潜力，但其具体机制尚未阐明。大量研究证实 SCFAs 能够调节巨噬细胞极性，并在多种炎症和疾病模型中发挥作用，但将 SCFAs、巨噬细胞极性与肿瘤作为一个完整的系统进行的研究仍相对缺乏。亟需更广泛和深入的研究去全面揭示 SCFAs 调节 TAMs 极性干预肿瘤进展，为靶向 SCFAs 和 TAMs 对抗肿瘤提供支撑。

六、总结

SCFAs 不仅直接参与免疫与代谢调节，还能差异性调控肿瘤相关巨噬细胞极性，干预肿瘤进展。然而其在肿瘤微环境中的特异性调控机制及剂量效应目前尚不明确，未来研究可聚焦于探究短链脂肪酸如何精确调控肿瘤微环境中巨噬细胞的极性，助力于开发靶向 SCFAs-TAMs 轴的肿瘤精准免疫治疗新策略。

参考文献：

[1] Zhou L, Zhao T, Zhang R, et al. New insights into the role of macrophages in cancer immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1381225.
[2] Yang T, Xie S, Cao L, et al. ASTRAGALOSIDE Ⅳ MODULATES GUT MACROPHAGES M1/M2 POLARIZATION BY RESHAPING GUT MICROBIOTA AND SHORT CHAIN FATTY ACIDS IN SEPSIS[J]. Shock, 2023, 61(1): 120-131.
[3] Li M, Pan T, Yu J, et al. Butyrate-Producing Mixed Probiotics Alleviate MRSA-Induced Acute Lung Injury in Mice by Promoting M2 Macrophage Polarization[J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2025: 40272761.
[4] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease.[J]. Journal of cellular physiology, 2018, 233(9): 6425-6440.
[5] Lu S, Li J, Li Y, et al. Succinate-loaded tumor cell-derived microparticles reprogram tumor-associated macrophage metabolism.[J]. Science translational medicine, 2025, 17(793): eader4458.
[6] Nshanian M, Gruber J J, Geller B S, et al. Short-chain fatty acid metabolites propionate and butyrate are unique epigenetic regulatory elements linking diet, metabolism and gene expression[J]. Nature Metabolism, 2025, 7(1): 196-211.
[7] Ma Y, Chen H, Li H, et al. Intratumor microbiome-derived butyrate promotes lung cancer metastasis[J]. Cell Reports Medicine, 2024, 5(4): 101488.