·综　述·

氨基酸代谢重编程在结直肠癌肝转移中的研究进展

王尔聪[1]，闫军钱[1]，贾夏鹤[1]，王伊彤[2]，陈　涛[1]，姜　雷[3]，王　军[3]

1. 兰州大学第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；
2. 兰州大学基础医学院，甘肃 兰州 730000；
3. 兰州大学第一医院普外科，甘肃 兰州 730000

［摘要］ 结直肠癌（colorectal cancer，CRC）在全球范围内发病率高、疾病负担重，且极易发生远处转移，其中肝脏转移最为常见。代谢重编程（metabolic reprogramming，MRP）是指细胞为了适应内外环境的变化（如营养供应、能量需求、生长信号、应激压力等），主动地改变其代谢通路和能量产生方式的过程，是恶性肿瘤发生、发展的重要特征之一。在此过程中，肿瘤细胞（尤其是转移灶细胞）的氨基酸代谢发生显著重编程，通过获取能量、生物合成前体及维持氧化还原平衡，以适应恶劣微环境并促进转移灶形成。这种现象在CRC肝转移（CRC liver metastasis，CRLM）患者中同样普遍存在。深入分析CRLM患者原发灶、转移灶及其周围肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中的氨基酸代谢变化，将有助于寻找CRLM的早期诊断标志物、确立治疗策略及发现新的治疗靶标。本文系统总结CRLM中氨基酸MRP的最新研究进展，重点阐述其通过调控关键代谢酶和氨基酸转运体驱动肿瘤进展，并进一步梳理基于氨基酸代谢的诊断标志物及多种新型靶向药物和治疗靶点，为CRLM的精准诊断与治疗提供新的理论依据和潜在转化方向。

［关键词］ 结直肠癌；结直肠癌肝转移；代谢重编程；氨基酸代谢；肿瘤微环境

中图分类号：R735.3+5；R735.3+7　**文献标志码：**A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.09.009

基金项目：癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项（2024ZD0520304）。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

IIT备案：不需要。

引用本文：王尔聪, 闫军钱, 贾夏鹤, 等. 氨基酸代谢重编程在结直肠癌肝转移中的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(9): 902-910.

CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2024ZD0520304).

Conflicts of interest: Authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: Not required.

Informed consent: Not required.

IIT registration: Not required.

Cite this article: Wang E C, Yan J Q, Jia X H, et al. Research advances in amino acid metabolic reprogramming in colorectal cancer liver metastasis [J]. Chin Oncol, 2026, 36(9): 902-910.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

Research advances in amino acid metabolic reprogramming in colorectal cancer liver metastasis

WANG Ercong[1], YAN Junqian[1], JIA Xiahe[1], WANG Yitong[2], CHEN Tao[1], JIANG Lei[3], WANG Jun[3] (1. The First Clinical College of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. The School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

Correspondence to: WANG Jun　E-mail: juan_phd@163.com

［**Abstract**］ Colorectal cancer (CRC) is characterized by high global incidence and substantial disease burden, with a marked propensity for distant metastasis, most commonly to the liver. Metabolic reprogramming (MRP) is a fundamental hallmark of malignant tumor progression. During this process, amino acid metabolism in tumor cells, particularly at metastatic sites, undergoes substantial reprogramming. This adaptation allows cells to acquire energy and biosynthetic precursors while maintaining redox balance, thereby enabling their survival in harsh microenvironments and promoting metastasis formation. This phenomenon is commonly observed in patients with CRC liver metastasis (CRLM). In-depth analysis of amino acid metabolic alterations in primary tumors, metastatic lesions, and the surrounding tumor microenvironment (TME) in patients with CRLM offers significant potential for identifying early diagnostic biomarkers, developing treatment strategies, and uncovering novel therapeutic targets. This review summarizes recent advances in amino acid MRP in CRLM, highlighting that tumor progression is predominantly driven by the regulation of key metabolic enzymes and amino acid transporters. In addition, emerging diagnostic biomarkers and several novel

therapeutic targets and metabolic inhibitors are discussed, providing new insights for precision diagnosis and targeted treatment of CRLM.

［**Key words**］Colorectal cancer; Colorectal cancer liver metastasis; Metabolic reprogramming; Amino acid metabolism; Tumor microenvironment

结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是消化道常见的恶性肿瘤之一，发病率和死亡率分别居于全球所有恶性肿瘤的第3位和第2位[1]。肝脏是CRC最常见的转移器官，CRC肝转移（CRC liver metastasis，CRLM）是CRC患者死亡的主要原因，CRLM患者的5年生存率不足20%，约25%的CRC患者在初诊时即合并有肝转移，另有约25%的患者会在CRC原发灶根治术后发生肝转移[2-3]。对于CRLM患者而言，良好的预后得益于早期精准诊断和个性化、针对性的治疗。目前，CRLM的诊断仍高度依赖于影像学技术，但小于1 cm的微小病灶的检出率很低[4-5]。肿瘤标志物在监测疾病进展和疗效预测方面虽具有一定价值，但其在早期诊断中的准确率仍然有限[6-8]。手术完全切除肝转移灶联合新辅助治疗的多学科综合诊疗模式被认为是目前治愈CRLM的最佳方法[2-3, 9]，但大部分患者的总生存期并未得到显著改善，因此寻找新型的诊断和治疗靶点是当前CRLM诊疗的关键。代谢重编程（metabolic reprogramming，MRP）参与绝大多数肿瘤的发生、发展、转移及定植过程，近年来随着氨基酸MRP（amino acid MRP，AAMRP）研究的不断深入，其相关代谢通路或可为CRLM的诊疗提供新的诊断标志物或治疗靶点。本文综述AAMRP在CRLM中的最新研究进展，探讨其作为诊断标志物和治疗靶点的潜力，以期为CRLM的精准诊疗提供新的思路。

1 AAMRP

MRP被认为是恶性肿瘤的核心特征之一，在肿瘤发生、增殖、侵袭、转移及肿瘤免疫中发挥关键作用[10]。Warburg效应揭示肿瘤细胞即使在有氧条件下也偏好糖酵解以满足快速增殖需求，是人们对于MRP最初的认识。随着研究的深入，MRP的范围已逐步从糖代谢扩展至脂质代谢和氨基酸代谢（图1）。

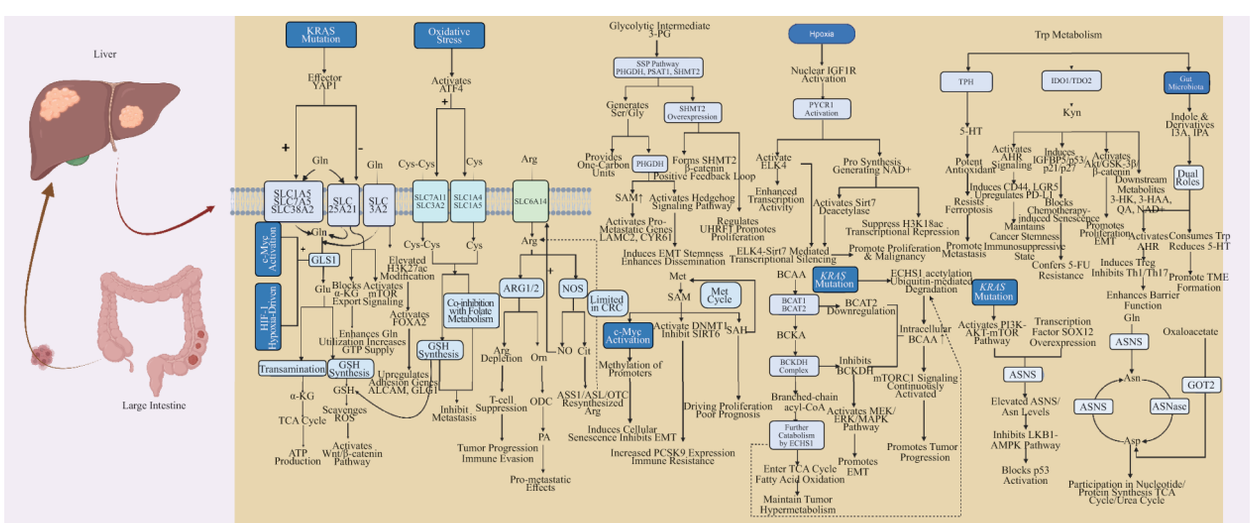


图1 CRLM的AAMRP

Fig. 1 AAMRP in CRLM

在恶性肿瘤中氨基酸代谢的异常活化尤为显著，谷氨酰胺（glutamine，Gln）、丝氨酸（serine，Ser）、甘氨酸（glycine，Gly）、天冬氨酸（aspartic acid，Asp）等不仅作为生物合成前体参与蛋白质合成及核苷酸生成（如嘌呤/嘧啶生成），支链氨基酸（branched-chain amino acid，BCAA）还提供氮源支持核酸合成，超越营养供给功能。除了上述氨基酸外，谷氨酸（glutamic acid，Glu）、色氨酸（tryptophan，Trp）、半胱氨酸（cysteine，Cys）、胱氨酸（Cys-Cys）、精氨酸（arginine，Arg）、天冬酰胺（asparagine，Asn）、脯氨酸（proline，Pro）、甲硫氨酸（methionine，Met）等多种氨基酸通过调控氧化还原稳态、表观遗传修饰及信号转导通路等多维度机制，深刻影响转移性肿瘤的发生、发展过程。在代谢高度活跃的肝脏中，转移的CRC细胞通过操控局部氨基酸代谢网络，重塑肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）以支持自身定植与生

长，形成独特的“代谢生态位”[11-12]。尽管AAMRP普遍存在于绝大多数恶性肿瘤的发生、发展过程中，但在CRLM的发生、发展过程中，其氨基酸代谢变化存在相对独特的调控机制。

2 关键氨基酸代谢在CRLM中的作用

2.1 Gln/Glu代谢

Gln作为血浆中浓度最高（400~930 μmol/L）的游离氨基酸，不仅是氮源供体，而且是CRLM细胞能量代谢和生物合成的核心燃料[13-14]。Gln代谢在很大程度上受到c-Myc的调控，c-Myc的激活能够上调谷氨酰胺酶（glutaminase，GLS）和氨基酸转运体，从而增强Gln的摄取和代谢，支持肿瘤细胞的快速增殖和存活[15]。

细胞内的Gln代谢依赖于限速酶GLS1，其催化Gln水解为Glu，进而通过两条核心通路驱动转移进程。一方面，Glu经转氨酶转变为α-酮戊二酸（α-ketoglutaric acid，α-KG）回补并维持TCA循环通量，提供ATP及脂质合成前体柠檬酸；另一方面，Glu作为还原型谷胱甘肽（reduced glutathione，GSH）合成前体，参与抗氧化防御，清除活性氧（reactive oxygen species，ROS），保护细胞免受氧化损伤。高表达的GLS1与CRC患者淋巴结转移及晚期临床分期显著相关。GLS1-mRNA表达受缺氧特征驱动，缺氧通过激活缺氧诱导因子1（hypoxia-inducible factor，HIF-1）的转录，直接上调GLS1的mRNA表达和蛋白水平。GLS1通过参与ROS介导的Wnt/β-catenin通路增加转移和患者死亡风险[16-17]。

Gln代谢同时依赖于氨基酸转运蛋白的摄取作用。SLC3A2在氨基酸转运、细胞黏附和信号转导中起关键作用[18]。巨噬细胞源性L-Gln经SLC3A2转运进入CRC细胞后，能够提高增强子区域H3K27ac表观遗传修饰水平，进而激活FOXA2转录因子调控的黏附相关基因（如*ALCAM*、*GLG1*），从而驱动肿瘤细胞黏附、增殖及转移[19]。SLC38A2是一种钠离子依赖性的中性氨基酸转运蛋白，属于SLC38转运蛋白家族。肿瘤细胞与1型树突状细胞通过SLC38A2竞争性摄取Gln，从而调控抗肿瘤免疫[20]。CRLM肿瘤相关成纤维细胞分泌的外泌体lncRNA-PWAR6可以上调CRC细胞中SLC38A2表达，增强Gln摄取并促进肿瘤转移[21]。随着研究的不断深入，研究人员发现许多Gln转运体与*KRAS*突变型CRC及其转移密切相关，*KRAS*突变通过Hippo信号通路效应因子YAP1增强SLC7A5、SLC38A2和SLC1A5的表达，进而激活mTOR并促进CRC细胞增殖[22]。此外，SLC25A21在*KRAS*突变型CRC中的表达下调且与较差的患者生存率相关，SLC25A21耗竭通过阻断线粒体中Gln代谢产物α-KG的外排，增强Gln利用，提升GTP供给，从而维持*KRAS*突变型CRC细胞的持续激活，促进其增殖、侵袭及转移[23]。

2.2 Ser/Gly代谢

Ser和Gly是人体重要的非必需氨基酸，在肿瘤细胞代谢中发挥关键作用，快速增殖的肿瘤细胞常通过内源性合成大量产生Ser和Gly，以提供一碳单位支撑核苷酸合成、甲基化反应、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸再生和GSH合成等代谢需求[24-25]。Ser/Gly的代谢主要围绕着Ser合成途径展开，细胞利用糖酵解中间产物3-磷酸甘油酸（3-phosphoglyceric acid，3-PG）合成Ser的代谢通路见表1。

表1 Ser合成途径

Tab. 1 Ser synthesis pathway

Substrate	Product	Rate-limiting enzyme	Consumption
3-PG	3-PHP	PHGDH	$NAD^+ \rightarrow NADH$
3-PHP	3-PS	PSAT1	Glu→α-KG
3-PS	Ser	PSPH	
Ser	Gly	SHMT1/2	

3-PHP: 3-phosphohydroxypyruvic acid; 3-PS: 3-phosphoserine; PHGDH:Phosphoglyceratedehydrogenase;NAD^+:Oxidizednicotinamide adenine dinucleotide; PSAT1: Phosphoserine Aminotransferase1; PSPH: PhosphoserinePhosphatase;SHMT1/2:SerineHydroxymethyltransferase 1/2.

Ser合成途径的关键酶［如磷酸甘油酸脱氢酶（phosphoglycerate dehydrogenase，PHGDH）、磷酸丝氨酸氨基转移酶1（phosphoserine aminotransferase1，PSAT1）、丝氨酸羟甲基转移酶2（Serine hydroxymethyltransferase 2，SHMT2）等］在CRC患者体内广泛上调[26]。Zhang等[27]研究发现，PHGDH在CRLM中高表达，其K146位点经Cul4A-DDB1介导的单泛素化增强酶活性，促进Ser和S-腺苷甲硫氨酸（S-adenosylmethionine，SAM）合成。SAM升高驱动SETD1A介导的H3K4me3修饰，激活促转移基因*LAMC2*和*CYR61*，分别促进细胞外基质重建与迁移、血管生成和上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），最终促进肿瘤发生肝转移，PHGDH介导的AAMRP通过表观遗传机制促进CRLM发生。另一项研究[28]则表明，敲低*PHGDH*可下调Hedgehog通路关键基因（*GLI1*、*GLI2*、*PTCH1*）表达，两者形成正反馈环路。*GLI1*/*GLI2*进一步促进EMT和肿瘤细胞干性维持，增强肿瘤细胞的脱落、侵袭及血行播散能力，提示PHGDH通过激活Hedgehog信号促进肿瘤转移。SHMT作为Ser/

Gly代谢中的关键酶，与CRLM的形成和疾病负担也有密切联系。Cui等[29]和Liu等[30]通过体内外实验，发现SHMT2在CRC细胞的细胞质和细胞核中均有分布，其在CRC组织中mRNA表达和蛋白质水平均高于正常肠黏膜，且与TNM分期、淋巴结转移密切相关，是独立的不良预后因子。敲低SHMT2可抑制CRC细胞体内外增殖，并通过调控UHRF1表达诱导细胞周期阻滞。转录因子TCF4与β-catenin协同上调SHMT2，形成SHMT2/β-catenin正反馈环路。

2.3 BCAA代谢

BCAA包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸，是人体重要的必需氨基酸，其代谢主要分布于骨骼肌和肝脏。其主要代谢方式包括转氨基、氧化脱羧和脱氢裂解等。转氨基代谢由关键酶支链氨基转移酶（branched-chain aminotransferase，BCAT）催化生成相应的支链α-酮酸（branched chain α-keto acid，BCKA）。氧化脱羧是BCAA的分解代谢起始反应，由BCKA脱氢酶复合体（BCKA dehydrogenase，BCKDH）催化生成下游的支链酰基辅酶A[31-33]。支链酰基辅酶A又可经短链烯酰辅酶A水合酶1（enoyl-CoA hydratase short chain 1，ECHS1）催化，进一步氧化裂解，帮助其代谢产物进入TCA和脂肪酸氧化通路[34]。

BCAT1/BCAT2在细胞质和线粒体中催化BCAA转氨生成BCKA，再进入TCA循环，提供碳源、氮源及能量支持高代谢的癌细胞[35]。在CRC患者及动物模型中，BCAT2的mRNA表达和蛋白质水平均显著下调，其缺失导致BCAA累积、mTORC1活性持续激活，从而促进肿瘤进展[36]。BCKA脱氢酶激酶（BCKA dehydrogenase kinase，BCKDK）是BCKDH的抑制性调控因子，它通过磷酸化BCKDH亚基，抑制BCKDH活性，从而阻断BCAA代谢下游的脱羧反应。多项研究[37-38]表明，BCKDK通过减少E-钙黏蛋白的表达，并增加N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达，促进EMT，同时激活MEK/ERK/MAPK信号通路促进CRLM。在*KRAS*突变型CRC中，BCAA及其代谢产物显著积累，限制BCAA供应会显著下调*KRAS*突变型CRC的增殖，这源于BCAA通过增强ECHS1上赖氨酸204的乙酰化，削弱其与烯酰辅酶A的结合能力同时降低酶活性，进而诱导其泛素化降解，抑制BCAA分解，导致其在细胞内积累，激活mTORC1信号通路，促进下游靶基因转录和CRC恶性进展[39]。

2.4 Arg代谢

Arg是人体的一种半必需氨基酸，主要来源于膳食摄入、蛋白质分解及尿素循环的再合成，其主要代谢途径包括合成代谢、分解代谢和多胺（polyamine，PA）代谢途径（表2），与恶性肿瘤的增殖、迁移、转移及TME重塑密切相关[40-41]。

表2 Arg关键代谢通路

Tab. 2 Arg key metabolic pathways

Metabolic pathway	Substrate	Product	Rate-limiting enzyme
Arg synthesis	Orn, CP	Cit	OTC
	Asp, Cit	ASA	ASS1
	ASA	Arg	ASL
Arg decomposition	Arg	Orn	ARG1/2
	Arg, O_2	NO, Cit	NOS
PA pathway	Arg	PA	ADC
	Orn	PA	ODC

CP: Carbamoyl phosphate; Cit: Citrulline; OTC: Ornithine transcarbamylase; ASA: Argininosuccinic acid; O_2: Oxygen; NO: Nitric oxide; ADC: Arginine decarboxylase; ODC: Ornithine decarboxylase.

Lin等[42]研究发现，在CRC细胞中普遍缺乏鸟氨酸氨甲酰基转移酶（ornithine transcarbamylase，OTC），导致内源性Arg合成受限，需要外源性Arg的补充。当外源性Arg被移除时，CRC细胞进入可逆的增殖停滞，这一过程由AMPK-p53-p21通路介导，能量应激激活AMPK，继而上调p53和p21导致细胞周期停滞，耗竭的Arg同时增加了CRC对铁死亡的敏感性，抑制了CRC的增殖及转移。OTC、精氨琥珀酸合成酶1（argininosuccinate synthase1，ASS1）及精氨酸琥珀酸裂解酶（argininosuccinate lyase，ASL）作为Arg合成的关键限速酶，其表达失调可增强肿瘤细胞的存活能力，并在TME重塑中发挥核心作用，促进免疫逃逸。上述酶的缺失迫使CRC细胞高度依赖外源性Arg摄取，从而为Arg耗竭策略提供了潜在的治疗靶点[43-44]。

Arg酶（Arginase，ARG）是Arg分解代谢中重要的限速酶，ARG1和ARG2是其两种不同亚型。ARG1主要分布于肝脏的细胞质中，有研究[45]发现，与非转移性CRC患者和健康人群相比，CRLM患者血浆中ARG1的浓度和活性均显著升高。随着研究深入，经体内外验证，ARG1在CRC中高表达可通过降低胞内Arg水平、增加鸟氨酸（ornithine，Orn）水平，促进癌细胞迁移、EMT及肝转移定植[46]。ARG2主要分布于肾、免疫细胞、小肠等的线粒体中，Wu等[47]通过实验发现CRC肿瘤组织ARG2的mRNA表达显著高于正常黏膜，其通过增强Arg代谢下游PA的生成，进而促进肿瘤细胞增殖、侵袭，同时抑制T淋巴细胞CD3的ζ链表达，削弱抗肿瘤免疫，

驱动CRC进展。一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，NOS）是Arg分解代谢的又一限速酶，NOS与ARG、ASS1、鸟氨酸脱羧酶（ornithine decarboxylase，ODC）等酶协同调控Arg代谢。CRC中，低Arg和高NO水平与患者不良预后相关。NO不仅参与免疫调节，还可上调转运蛋白SLC6A14表达，增强肿瘤细胞对Arg的摄取，进而影响mTORC1信号和自噬，促进癌症进展[48-49]。CRC患者的PA水平明显上调，PA通过激活ODC和SSAT代谢通路上调Akt1信号，进而促进HIF-1α、VEGF和MMP表达，增强癌细胞增殖和迁移能力。

2.5 Trp代谢

Trp是人体重要的芳香族氨基酸，其代谢主要通过犬尿氨酸（kynurenine，Kyn）通路、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）通路及肠道微生物代谢通路3条途径进行。其中，Kyn通路是Trp代谢的主要方式，Trp在吲哚胺2,3-双加氧酶（indoleamine 2,3-dioxygenase，IDO）或色氨酸2,3-双加氧酶（tryptophan 2,3-dioxygenase，TDO）催化下转化为N-甲酰Kyn，随后经多种酶促反应生成3-羟基Kyn（3-hydroxykynurenine，3-HK）、3-羟基邻氨基苯甲酸（3-hydroxy-o-aminobenzoic acid，3-HAA）和喹啉酸（quinolinic acid，QA）等中间产物，最终合成氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（oxidized nicotinamide adenine dinucleotide，NAD^+）。在5-HT通路中，Trp经色氨酸羟化酶转化为5-羟色氨酸，进一步生成神经递质5-HT，并可代谢为褪黑素。另外，Trp还可在肠道菌群作用下生成吲哚及其衍生物（如吲哚-3-乙酸等），在维持肠道稳态与免疫调节中发挥重要作用[50]。

Bishnupuri等[51]通过小鼠和人体细胞系实验发现，在Kyn代谢通路中Kyn及其下游产物均可快速激活Akt/GSK-3β/β-catenin信号转导通路，促进CRC细胞增殖及EMT，为CRLM转移提供基础。IDO1表达在CRC组织中显著上调，敲除*IDO1*基因后上述信号通路下调，细胞增殖减少，凋亡增加，抑制CRC的生长和侵袭。此外，IDO1的过表达能够明显减少5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）诱导的细胞衰老，增强CRC细胞对5-FU的耐受性，这源于Kyn会抑制IGFBP5/p53/p21/p27信号转导通路，阻断5-FU诱导的衰老逃逸和化学耐药[52]。TDO2在CRLM细胞中明显上调，驱动Kyn增加，激活芳香烃受体（aromatic hydrocarbon receptor，AhR）信号，诱导CD44、LGR5等干细胞标志物及上调程序性死亡蛋白配体-1（programmed death ligand-1，PD-L1）的表达，维持CRC细胞干性和免疫抑制状态[53]。近年来，Liu等[54]研究还发现5-HT和3-HAA可以作为强效自由基捕获抗氧化剂，抵抗铁死亡，提示Trp的5-HT通路和部分Kyn下游代谢物可通过抗凋亡/抗氧化方式支持CRLM生长。肠道菌群在Trp代谢中的作用也不容小觑，其代谢产物吲哚可能在肿瘤发展中发挥双重作用。一方面，肠道菌群促进Trp代谢倾向于生成吲哚而减少5-HT生成，促进TME形成；另一方面，吲哚及其衍生物能够通过AhR调节免疫稳态，诱导调节性T细胞、抑制Th1/Th17炎症反应，并提高肠屏障功能从而抑制CRC细胞生长[55-56]。

2.6 Asp/Asn代谢

Asp和Asn是人体中两种重要且关系紧密的氨基酸。人体中的Asp由草酰乙酸和Glu经谷草转氨酶（glutamic oxaloacetic transaminase，GOT）转氨基合成，参与机体多种代谢途径，如核苷酸、蛋白质的合成、TCA、尿素循环及一碳代谢。Asn是一种非必需氨基酸，可以与Asp相互转化，Asp和Gln经Asn合成酶（asparagine synthetase，ASNS）生成Asn和Glu，Asn也可经过天冬酰胺酶（asparaginase，ASNase）水解为Asp和氨气[57]。

*KRAS*基因突变是导致CRC的重要因素之一，Toda等[58]研究发现*KRAS*突变可通过PI3K/AKT/mTOR通路上调ASNS表达，促进Asn合成，导致CRC细胞中Asp下降、Asn升高。该机制帮助肿瘤细胞在缺乏Asn时维持生长，外源补充的Asn可部分逆转Gln缺乏带来的生长抑制。SOX12是位于20号染色体上的转录因子，其过表达可促进CRC的进展和转移，常与患者不良预后及免疫治疗耐药相关。有研究[59]发现，SOX12通过转录激活GLS、GOT2和ASNS，增强Asn合成，帮助肿瘤细胞在氨基酸，尤其是Gln缺乏时维持存活和侵袭能力。除了*KRAS*基因突变外，*p53*基因也是CRC中常见的突变类型。在生理情况下，p53蛋白作为关键抑癌因子下调ASNS表达，负向调控Asn合成。然而，在TME中，异常升高的ASNS或其催化产物Asn可通过直接结合肝激酶B1（liver kinase B1，LKB1），干扰LKB1/AMPK信号通路的核心功能。该相互作用抑制AMPK介导的*p53*活化，阻断能量应激诱导的肿瘤抑制效应，最终促进肿瘤细胞存活、恶性增殖及远处转移[60]。

2.7 其他氨基酸代谢

Pro是人体的非必需氨基酸，其合成代谢由关键酶吡咯啉-5-羧酸还原酶1（pyrroline-5-carboxylic acid reductase 1，PYCR1）催化。在缺

氧条件下，核内胰岛素样生长因子1受体（insulin-like growth factor 1 receptor，IGF1R）磷酸化PYCR1，促进其与ELK4结合并增强ELK4转录活性，其水平与CRC的恶性程度相关。PYCR1一方面通过催化生成NAD^+激活去乙酰化酶Sirt7，使H3K18ac去乙酰化并抑制靶基因转录；另一方面，其与ELK4的直接结合及酶活性共同维系ELK4-Sirt7介导的转录沉默和肿瘤细胞增殖[61]。遗憾的是，目前尚未发布针对Pro代谢通路及PYCR1相关酶的大型临床研究，其转化价值有待进一步明确。

Met和Cys是人体内的两种含硫氨基酸，其重编程与肿瘤氧化应激及表观遗传甲基化水平改变关系密切。Met循环是Met代谢的核心，Met在蛋氨酸腺苷转移酶的催化下生成SAM，SAM在各种甲基转移酶的催化下作为甲基供体将甲基传递给各个基团并生成S-腺苷同型半胱氨酸（S-adenosylhomocysteine，SAH），SAH水解为同型Cys后又可经叶酸、维生素B12途径或甜菜碱途径转甲基生成Met。SAM在CRC及CRLM进展中具有双重作用。一方面，SAM可通过上调*c-Myc*和*H-ras*启动子的甲基化水平，诱导CRC细胞发生S期阻滞，促进细胞衰老并增强DNA修复与基因组稳定性，从而抑制EMT和细胞侵袭性，在一定程度上抑制CRLM的发生[62]。另一方面，SAM也可通过增强DNA甲基转移酶1介导的DNA甲基化、抑制沉默调节蛋白6表达，促进前蛋白转化酶枯草溶菌素9的转录表达，进而构建免疫抵抗网络，这一过程可能是错配修复功能完整（proficient mismatch repair，pMMR）/微卫星稳定型（microsatellite stable，MSS）或错配修复功能缺陷（mismatch repair deficiency，dMMR）/微卫星不稳定型（microsatellite instability-high，MSI-H）CRC免疫治疗耐药的关键机制之一[63]。此外，Vande Voorde等[64]运用代谢组学的方法，发现SAH在CRC组织中显著高表达，驱动了癌细胞的增殖和存活，与患者不良预后相关，是维持肿瘤代谢优势的重要因子，有望成为潜在的治疗靶点，针对Met的多中心临床研究亟待开展。

Cys同样作为含硫氨基酸，是体内GSH重要的合成前体之一，参与细胞氧化应激等多种代谢途径。在CRC的起始阶段，低氧和ROS诱发内质网应激从而激活活化转录因子4上调Cys-Cys转运体（SLC7A11、SLC3A2）和Cys转运体（SLC1A4），上调谷胱甘肽合成酶从而生成GSH对抗氧化应激，而耗竭的Cys/Cys-Cys通过mTOR/ULK 1介导的自噬抑制CRC生长[65]。Tarragó-Celada等[66]通过实验发现，CRLM组织普遍上调SLC7A11及叶酸代谢相关基因，其高表达与患者不良预后显著相关，联合抑制Cys代谢和叶酸代谢可在小鼠模型中显著抑制转移瘤的生长，为联合代谢靶向药物研发提供新思路。Cys相关转运体是靶向Cys MRP的重要节点。

综上，不同氨基酸的代谢过程虽各有特点，但其基本范式均是通过对关键代谢酶活性及细胞膜转运体功能的协同调控，实现对细胞内氨基酸代谢流的重塑，进而为肿瘤的快速生长提供必需的前体物质和能量，并维持其氧化还原稳态。针对关键酶和转运体的协同调控开展相关研究，或可为CRC及CRLM的诊疗开辟新的途径。

3 CRLM诊疗新方向

3.1 诊断标志物的更新

在早期诊断方面，Damerell等[67]通过对Ⅰ~Ⅲ期血浆Trp、Kyn及Kyn下游代谢物的分析发现，Trp、黄嘌呤酸、吡啶甲酸高水平对CRC具有保护作用，3-HK、QA升高则提示患者预后不良，且Kyn/Trp比值（Kyn/Trp ratio，KTR）与CRC死亡风险显著正相关，且KTR升高对Ⅰ和Ⅱ期患者风险更大，相较Ⅲ期更显著，提示KTR有望成为CRC的早期肿瘤标志物。Yang等[68]通过测定CRC患者和健康人群中的32种血浆氨基酸，筛选出Trp、Glu和肌氨酸作为联合诊断标志物建立诊断模型，对于Ⅰ、Ⅱ期CRC及癌前病变的区分优于癌胚抗原，联合诊断标志物具有较好的应用前景。虽然上述研究尚未涉及CRLM患者血浆代谢产物的探讨，但未来对此方向的深入研究有望揭示CRLM发生前的潜在标志物。此外，外泌体lncRNA-PWAR6在CRLM患者中高表达，其通过上调Gln摄取从而促进CRLM，研发靶向外泌体lncRNA-PWAR6试剂盒或可为其早期诊断带来新的方向[21]。然而，对于上述早期标志物的研究还相对有限，有待于大样本、多中心的随机对照试验进一步验证。

由此可见，氨基酸代谢相关代谢物及分子标志物在CRC尤其是早期CRC和CRLM的诊断中展现出一定潜力，有望成为辅助筛查和预测转移的重要工具，为精准医学提供新思路。

3.2 治疗新靶点

近年来，针对CRC的抗肿瘤药物研究也取得了快速发展。CB-839是一种口服小分子药物，作用于GLS1，抑制Gln向Glu转化，CB-839联合5-FU可显著抑制*PIK3CA*突变型CRC，并且在CRLM患者来源的异种移植模型中可以实现肿瘤的完全清除，目前已有多项CB-839联合靶向药物和免疫治疗药物的临床研究正在同期开展，旨在探索这种新型联合疗法在CRC和CRLM患者

中的安全性和治疗潜力[69]。IDO抑制剂（epacadostat、BMS-986205）在CRC/CRLM治疗中也发挥着一定作用。Epacadostat联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂帕比司他能够增加pMMR/MSS型CRC患者$CD8^+$ T淋巴细胞浸润，减少调节性T细胞、肿瘤相关巨噬细胞及髓系抑制细胞的数量，逆转免疫抑制型TME，有望克服pMMR/MSS型CRC的免疫治疗耐药。此外，IDO抑制剂联合多柔比星衍生物也可达到类似的免疫激活作用[70]。ADI-PEG-20是一种乙二醇化重组精氨酸脱亚胺酶，能够分解代谢Arg，绝大多数CRC患者存在OTC表达低下或缺失，且相当一部分患者同时伴有ASS1低表达，ADI-PEG-20通过Arg耗竭调节从而使TME对ASS1低表达的CRC细胞具有强效抑制作用。CRC/CRLM中，特别是免疫耐受型的MSS型CRC，ADI-PEG-20有潜力通过联合免疫治疗或化疗增强疗效[43]。AG-120是一种口服小分子靶向药物，最初开发用于治疗带有异柠檬酸脱氢酶基因突变的恶性肿瘤，随着研究的深入发现其对Gln转运蛋白SLC1A5具有抑制作用，对SLC1A5高表达或*KRAS*突变型CRC/CRLM具有明显的抑制作用[71]。必需氨基酸转运体SLC7A5在CRC及其转移灶中高表达，JPH203是一种SLC7A5的竞争性抑制剂，在体内外实验中发现其处理后的CRC组织间质反应减弱、上皮样组织结构增多、EMT标志物表达明显下降，具有良好的抑癌效果[72]。

综上所述，氨基酸代谢关键酶及转运体相关的新型靶向药物在CRC/CRLM治疗中展现出广阔的应用前景，为难治性肿瘤尤其是免疫耐受型患者的治疗提供了新的思路。

4 总结及展望

通过对CRC/CRLM相关氨基酸代谢通路及MRP进行梳理，发现AAMRP的核心在于调控代谢过程中的关键酶和关键氨基酸转运体，通过靶向这些关键节点，发现了一系列新的肿瘤标志物和治疗靶点，但目前仍然面临不小的挑战。

代谢异质性是AAMRP中亟待解决的关键问题之一，肿瘤细胞在不同进展阶段、不同TME中对氨基酸的代谢需求和依赖性存在显著差异，这种空间和时间上的代谢可塑性不仅削弱了代谢靶向治疗的普适性，也增加了精准治疗的难度。例如，吲哚和SAM在AAMRP中都发挥着双重作用，一方面抑制CRC细胞的增殖侵袭，另一方面又介导CRC的免疫耐药；Trp的代谢产物吲哚一方面能够促进肿瘤TME的形成，从而促进CRLM，另一方面则介导抗肿瘤免疫，提高肿瘤对于免疫药物的反应性；SAM一方面抑制肿瘤EMT，降低侵袭性，另一方面却促成pMMR/MSS型CRC的免疫治疗耐药。针对此类具有“双刃剑”特性的代谢节点设计干预策略，必须充分考虑其作用的时空特异性与微环境背景，这对未来代谢靶向药物的研发与联合治疗方案的选择提出了更高的精准化要求。此外，针对AAMRP的靶向药物研发目前多处于动物模型和体外细胞实验阶段，尚未开展系统的临床研究。尽管许多研究已在分子与细胞水平证实了靶向关键代谢酶或氨基酸转运体在抑制肿瘤生长和转移方面的潜力，但大多数候选药物尚未进入临床试验阶段，或处于早期Ⅰ期研究阶段，缺乏多中心、大样本、长期随访的临床数据支持。同时，靶向代谢通路可能对正常组织细胞的代谢稳态产生干扰，对于药物潜在毒性、不良反应及长期用药安全性的认识仍十分有限。

综上所述，AAMRP未来的发展急需整合多组学及人工智能算法，以提升相关通路研究的时序性、系统性和精准性。应用基因组学探索驱动AAMRP的关键突变，如已知的*KRAS*突变、*p53*突变等；应用转录组学技术揭示氨基酸代谢关键酶相关基因表达水平的变化；应用蛋白质组学技术确定功能性酶的表达与活性；应用代谢组学技术分析最终代谢物通路的输出结果；应用空间组学结合上述组学技术，原位观察肿瘤核心区、侵袭前沿、血管周围以及不同肿瘤细胞和免疫细胞亚群中的代谢状态差异，直接揭示代谢异质性，并阐明TME如何影响免疫细胞功能。结合人工智能的大数据整合能力，进一步构建AAMRP影响CRC的TME全局图谱。在此基础上，应在前瞻性临床队列中开展多阶段、多中心的验证研究，推动诊断标志物与靶向药物的实用化与个体化转化。同时，还需系统评估相关药物的毒性、安全性和药代动力学特征，结合精准的患者筛选策略，加速AAMRP靶向治疗从基础研究向临床应用的转化进程。

第一作者：

王尔聪（ORCID: 0009-0009-0540-581X），硕士在读，住院医师。

通信作者：

王军（ORCID: 0009-0006-1953-7053），博士，副主任医师，硕士研究生导师，E-mail: juan_phd@163.com。

作者贡献声明：

王尔聪：数据收集和整理，文献检索，图表绘制，论文撰写；闫军钱：数据收集，论文修改；王伊彤：数据收集，论文修改；贾夏鹤：数据收集，文献检索；陈涛：数据收集，文献检索；姜雷：选题指导，论文修改；王军：确定选题方向、论文指导和修改，基金和经费支持。

[参 考 文 献]

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023版)[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(1): 9-22.
Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Society Gastrointestinal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; et al. China guideline for diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases(2023 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2023, 43(1): 9-22.

[3] Benson A B, Venook A P, Adam M, et al. Colon cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(2D): e240029.

[4] Jácome A A, Johnson B. Minimal residual disease in colorectal cancer: are we finding the needle in a haystack?[J]. Cells, 2023, 12(7): 1068.

[5] Görgec B, Hansen I S, Kemmerich G, et al. MRI in addition to CT in patients scheduled for local therapy of colorectal liver metastases (CAMINO): an international, multicentre, prospective, diagnostic accuracy trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(1): 137-146.

[6] Fakih M, Sandhu J, Wang C K, et al. Evaluation of comparative surveillance strategies of circulating tumor DNA, imaging, and carcinoembryonic antigen levels in patients with resected colorectal cancer[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e221093.

[7] Yoshino K, Osumi H, Ito H, et al. Clinical usefulness of postoperative serum carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer with liver metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(13): 8385-8393.

[8] Al-Sawat A, Bea J H, Han S R, et al. Use of ascitic CEA levels as a predictive value for distant metastasis in high-risk stage II and III colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2022, 37(2): 365-372.

[9] 毕新宇, 陈晓, 韩玥, 等. 结直肠癌肝转移MDT诊治中国专家共识(2024版)[J]. 肝癌电子杂志, 2024, 11(3): 1-13.
BI X Y, CHEN X, HAN Y, et al. Chinese expert consensus on MDT diagnosis and treatment of colorectal cancer liver metastasis(2024 edition)[J]. Electron J Liver Tumor, 2024, 11(3): 1-13.

[10] Pavlova N N, Thompson C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 27-47.

[11] Chen J, Cui L K, Lu S T, et al. Amino acid metabolism in tumor biology and therapy[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(1): 42.

[12] Liu X H, Ren B, Ren J, et al. The significant role of amino acid metabolic reprogramming in cancer[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 380.

[13] Nan D, Yao W P, Huang L L, et al. Glutamine and cancer: metabolism, immune microenvironment, and therapeutic targets[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 45.

[14] Smedberg M, Helleberg J, Norberg Å, et al. Plasma glutamine status at intensive care unit admission: an independent risk factor for mortality in critical illness[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 240.

[15] Tambay V, Raymond V A, Bilodeau M. MYC rules: leading glutamine metabolism toward a distinct cancer cell phenotype[J]. Cancers, 2021, 13(17): 4484.

[16] Xiang L S, Mou J, Shao B, et al. Glutaminase 1 expression in colorectal cancer cells is induced by hypoxia and required for tumor growth, invasion, and metastatic colonization[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 40.

[17] Zhong X G, He Z J, Yin L, et al. Glutamine metabolism in tumor metastasis: genes, mechanisms and the therapeutic targets[J]. Heliyon, 2023, 9(10): e20656.

[18] Feral C C, Nishiya N, Fenczik C A, et al. CD98hc (SLC3A2) mediates integrin signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(2): 355-360.

[19] Li Y, Mo F, Mu H, et al. Metabolic communication in colorectal cancer liver metastasis: the role of l-glutamine and SLC3A2[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 162: 115115.

[20] Guo C S, You Z Y, Shi H, et al. SLC38A2 and glutamine signalling in cDC1s dictate anti-tumour immunity[J]. Nature, 2023, 620(7972): 200-208.

[21] Fang H S, Dai W X, Gu R Q, et al. myCAF-derived exosomal PWAR6 accelerates CRC liver metastasis via altering glutamine availability and NK cell function in the tumor microenvironment[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 126.

[22] Kandasamy P, Zlobec I, Nydegger D T, et al. Oncogenic KRAS mutations enhance amino acid uptake by colorectal cancer cells via the hippo signaling effector YAP1[J]. Mol Oncol, 2021, 15(10): 2782-2800.

[23] Hu S S, Han Y, Tan T Y, et al. SLC25A21 downregulation promotes KRAS-mutant colorectal cancer progression by increasing glutamine anaplerosis[J]. JCI Insight, 2023, 8(21): e167874.

[24] Pan S J, Fan M, Liu Z N, et al. Serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2021, 58(2): 158-170.

[25] Li A M, Ye J B. Reprogramming of serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(10): 165841.

[26] Lyu H N, Bao S C, Cai L Y, et al. The role and research progress of serine metabolism in tumor cells[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1509662.

[27] Zhang Y J, Yu H, Zhang J, et al. Cul4A-DDB1-mediated monoubiquitination of phosphoglycerate dehydrogenase promotes colorectal cancer metastasis via increased S-adenosylmethionine[J]. J Clin Invest, 2021, 131(21): e146187.

[28] Mancini C, Lori G, Mattei G, et al. PHGDH drives 5-FU chemoresistance in colorectal cancer through the Hedgehog signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 198.

[29] Cui X M, Cui Y F, Du T, et al. SHMT2 drives the progression of colorectal cancer by regulating UHRF1 expression[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2022, 2022: 3758697.

[30] Liu C Q, Wang L, Liu X C, et al. Cytoplasmic SHMT2 drives the progression and metastasis of colorectal cancer by inhibiting β-catenin degradation[J]. Theranostics, 2021, 11(6): 2966-2986.

[31] Nong X Z, Zhang C Y, Wang J M, et al. The mechanism of branched-chain amino acid transferases in different diseases: research progress and future prospects[J]. Front Oncol, 2022, 12: 988290.

[32] Bo T, Fujii J. Primary roles of branched chain amino acids (BCAAs) and their metabolism in physiology and metabolic disorders[J]. Molecules, 2024, 30(1): 56.

[33] Reifenberg P, Zimmer A. Branched-chain amino acids: physico-chemical properties, industrial synthesis and role in signaling, metabolism and energy production[J]. Amino Acids, 2024, 56(1): 51.

[34] Su G C, Xu Y W, Chen B X, et al. Structural and biochemical mechanism of short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) substrate recognition[J]. Commun Biol, 2025, 8(1): 619.

[35] Wang Z H, Wu X Y, Chen H N, et al. Amino acid metabolic reprogramming in tumor metastatic colonization[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1123192.

[36] Kang Z R, Jiang S S, Han J X, et al. Deficiency of BCAT2-

mediated branched-chain amino acid catabolism promotes colorectal cancer development[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(2): 166941.
[37] Tian Q, Yuan P, Quan C T, et al. Phosphorylation of BCKDK of BCAA catabolism at Y246 by Src promotes metastasis of colorectal cancer[J]. Oncogene, 2020, 39(20): 3980-3996.
[38] Xue P P, Zeng F F, Duan Q H, et al. BCKDK of BCAA catabolism cross-talking with the MAPK pathway promotes tumorigenesis of colorectal cancer[J]. EBioMedicine, 2017, 20: 50-60.
[39] Li Z, Liu Z, Lin M, et al. Acetylation-induced degradation of ECHS1 enhances BCAA accumulation and proliferation in KRAS-mutant colorectal cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 164.
[40] Morris S M Jr. Arginine metabolism revisited[J]. J Nutr, 2016, 146(12): 2579S-2586S.
[41] Holbert C E, Cullen M T, Casero R A, et al. Polyamines in cancer: integrating organismal metabolism and antitumour immunity[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(8): 467-480.
[42] Lin Y Y, Zhang Y H, Huang T Z, et al. Arginine deprivation induces quiescence and confers vulnerability to ferroptosis in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2025, 85(9): 1663-1679.
[43] Alexandrou C, Al-Aqbi S S, Higgins J A, et al. Sensitivity of colorectal cancer to arginine deprivation therapy is shaped by differential expression of urea cycle enzymes[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12096.
[44] Shou Y Y, Liu R Q, Xiong H, et al. Urea cycle dysregulation: a new frontier in cancer metabolism and immune evasion[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 307.
[45] Graboń W, Mielczarek-Puta M, Chrzanowska A, et al. L-arginine as a factor increasing arginase significance in diagnosis of primary and metastatic colorectal cancer[J]. Clin Biochem, 2009, 42(4/5): 353-357.
[46] Wang X D, Xiang H H, Toyoshima Y, et al. Arginase-1 inhibition reduces migration ability and metastatic colonization of colon cancer cells[J]. Cancer Metab, 2023, 11(1): 1.
[47] Wu Y, He C, Hu S, et al. Downregulation of ARG2 inhibits growth of colorectal cancer cells and increases expression of the CD3ζ chain in co-cultured T-cells[J]. Int J Clin Exp Med, 2019, 12(6): 6946-6957.
[48] Keshet R, Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer[J]. Dis Model Mech, 2018, 11(8): dmm033332.
[49] Du T, Han J Y. Arginine metabolism and its potential in treatment of colorectal cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 658861.
[50] Shin H K, Bang Y J. Aromatic amino acid metabolites: molecular messengers bridging immune-microbiota communication[J]. Immune Netw, 2025, 25(1): e10.
[51] Bishnupuri K S, Alvarado D M, Khouri A N, et al. IDO1 and kynurenine pathway metabolites activate PI3K-Akt signaling in the neoplastic colon epithelium to promote cancer cell proliferation and inhibit apoptosis[J]. Cancer Res, 2019, 79(6): 1138-1150.
[52] Li Y, Li C, Yao X F, et al. IDO1-mediated kynurenine production inhibits IGFBP5 signaling to promote 5-fluorouracil-induced senescence escape and chemoresistance in colorectal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(9): 4551-4566.
[53] Miyazaki T, Chung S, Sakai H, et al. Stemness and immune evasion conferred by the TDO_2-AHR pathway are associated with liver metastasis of colon cancer[J]. Cancer Sci, 2022, 113(1): 170-181.
[54] Liu D, Liang C H, Huang B, et al. Tryptophan metabolism acts as a new anti-ferroptotic pathway to mediate tumor growth[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(6): e2204006.
[55] Ramzy A, Abdelmoneim T K, Arafat M, et al. Metabolomic analysis reveals key changes in amino acid metabolism in colorectal cancer patients[J]. Amino Acids, 2025, 57(1): 22.
[56] Liu Y F, Pei Z M, Pan T, et al. Indole metabolites and colorectal cancer: gut microbial tryptophan metabolism, host gut microbiome biomarkers, and potential intervention mechanisms[J]. Microbiol Res, 2023, 272: 127392.
[57] Yuan Q, Yin L Y, He J, et al. Metabolism of asparagine in the physiological state and cancer[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 163.
[58] Toda K, Kawada K, Iwamoto M, et al. Metabolic alterations caused by KRAS mutations in colorectal cancer contribute to cell adaptation to glutamine depletion by upregulation of asparagine synthetase[J]. Neoplasia, 2016, 18(11): 654-665.
[59] Du F, Chen J, Liu H, et al. SOX12 promotes colorectal cancer cell proliferation and metastasis by regulating asparagine synthesis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3): 239.
[60] Deng L F, Yao P B, Li L, et al. p53-mediated control of aspartate-asparagine homeostasis dictates LKB1 activity and modulates cell survival[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1755.
[61] Zheng K, Sha N N, Hou G F, et al. IGF1R-phosphorylated PYCR1 facilitates ELK4 transcriptional activity and sustains tumor growth under hypoxia[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6117.
[62] Xu F, Jiang H L, Feng W W, et al. Characteristics of amino acid metabolism in colorectal cancer[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(27): 6318-6326.
[63] Wang Q L, Chen Z J, Lu X F, et al. Methionine metabolism dictates PCSK9 expression and antitumor potency of PD-1 blockade in MSS colorectal cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(19): e2501623.
[64] Vande Voorde J, Steven R T, Najumudeen A K, et al. Metabolic profiling stratifies colorectal cancer and reveals adenosylhomocysteinase as a therapeutic target[J]. Nat Metab, 2023, 5(8): 1303-1318.
[65] Lin Z, Yang S Y, Qiu Q Q, et al. Hypoxia-induced cysteine metabolism reprogramming is crucial for the tumorigenesis of colorectal cancer[J]. Redox Biol, 2024, 75: 103286.
[66] Tarragó-Celada J, Foguet C, Tarrado-Castellarnau M, et al. Cysteine and folate metabolism are targetable vulnerabilities of metastatic colorectal cancer[J]. Cancers, 2021, 13(3): 425.
[67] Damerell V, Klaassen-Dekker N, Brezina S, et al. Circulating tryptophan-kynurenine pathway metabolites are associated with all-cause mortality among patients with stage I-III colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2025, 156(3): 552-565.
[68] Yang Y, Wang Z P, Li X X, et al. Profiling the metabolic disorder and detection of colorectal cancer based on targeted amino acids metabolomics[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 824.
[69] Zhao Y Q, Feng X J, Chen Y C, et al. 5-fluorouracil enhances the antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 against *PIK3CA*-mutant colorectal cancers[J]. Cancer Res, 2020, 80(21): 4815-4827.
[70] Liang R P, Ding D B, Li Y Q, et al. HDACi combination therapy with IDO1i remodels the tumor microenvironment and boosts antitumor efficacy in colorectal cancer with microsatellite stability[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 753.
[71] Yu W, Huang J W, Dong Q C, et al. Ag120-mediated inhibition of ASCT2-dependent glutamine transport has an anti-tumor effect on colorectal cancer cells[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 871392.
[72] Otani R, Yuge R, Shimizu D, et al. The anti-tumor effect of the newly developed LAT1 inhibitor JPH203 in colorectal carcinoma, according to a comprehensive analysis[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(5): 1383.

（收稿日期：2025-12-25 修回日期：2026-04-28）
（责任编辑：李广涛）