中医药调控DLBCL免疫微环境的分子机制与治疗进展

王倩倩[1] 齐 彦[2通讯作者]
1. 福建中医药大学 福建 福州 350004；
2. 福建中医药大学附属人民医院 福建 福州 350004

摘 要 弥漫大B细胞淋巴瘤（Diffuse Large B-cell Lymphoma，DLBCL）是非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkin Lymphoma，NHL）中最常见的亚型，占NHL的三分之一。在DLBCL的临床治疗中，免疫治疗应答率欠佳的核心诱因，在于肿瘤细胞借助复杂的肿瘤免疫微环境（Tumor Immune Microenvironment，TIME）实现免疫逃逸。而现代医学中的免疫治疗的方法契合中医药理论中“扶正祛邪”的理论，现代大量的研究证实中医药在改善DLBCL免疫微环境方面有显著效果。中药单体及复方可通过多种途径抑制免疫逃逸，例如，选择性调节T细胞亚群、增强NK细胞杀伤功能、调控巨噬细胞极化等。中医药对肿瘤免疫微环境具有积极影响，有望在免疫治疗中发挥重要作用。

关键词 中医药；DLBCL；免疫微环境；免疫逃逸

Molecular Mechanisms and Therapeutic Advances of Traditional Chinese Medicine in Regulating the DLBCL Immune Microenvironment

Wang Qian-qian[1], Qi Yan[2Corresponding Author]
1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, Fujian Province, China;
2. People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, Fujian Province, China

Abstract Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), accounting for approximately one-third of all NHL cases. A key factor contributing to the suboptimal response rate to immunotherapy in the clinical treatment of DLBCL is the ability of tumor cells to evade immune surveillance through the complex tumor immune microenvironment (TIME). Interestingly, immunotherapeutic approaches in modern medicine align with the principles of "supporting healthy qi and eliminating pathogenic factors" (Fuzheng Quxie) in Traditional Chinese Medicine (TCM). Numerous contemporary studies have demonstrated that TCM exerts significant effects in improving the immune microenvironment of DLBCL. Both active compounds derived from Chinese herbs and their composite formulas can inhibit immune evasion through multiple mechanisms, including selective regulation of T cell subsets, enhancement of natural killer (NK) cell cytotoxicity, and modulation of macrophage polarization. Given its positive impact on the tumor immune microenvironment, TCM holds promise as a valuable adjunct in immunotherapy for DLBCL.

Key words Traditional Chinese Medicine; DLBCL; Immune Microenvironment; Immune Escape

DLBCL为最常见的NHL亚型，约占全部病例的30%，DLBCL的发病率随着年龄的增长而上升，男性高于女性。可表现为结内、结外疾病或两者兼而有之。多数DLBCL患者在明确诊断时病情已进展至中晚期。不过，以利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱及泼尼松的R-CHOP免疫化疗方案疗效确切，能够使超过60%的患者获得临床治愈。但R-CHOP治疗失败及一线治疗后复发的患者通常预后不佳[1]。近十年，研究人员开始认识到肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME）的重要作用。目前，免疫疗法在复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤的治疗中显示出显著的临床益处，但仍面临诸多挑战[2]。重塑免疫微环境、增敏免疫治疗是当前肿瘤领域的前沿方向。中医药“扶正祛邪”理念在改善DLBCL免疫微环境、增效减毒方面的优势已获临床证实。本综述拟剖析DLBCL的免疫逃逸机制，并探讨中医药联合现代医学的免疫调节通路。

1 弥漫大B细胞淋巴瘤免疫逃逸

在DLBCL的发生、发展过程中，免疫细胞发挥着重要的作用，其中有关T细胞的程序性细胞死亡蛋白1（PD-1）是目前研究最广泛的抑制性检查点分子之一。许多恶性肿瘤通过表达

PD-1的配体PD-L1和/或PD-L2来抑制免疫反应；这些配体与T细胞上的PD-1受体结合，诱导T细胞“耗竭”。该免疫抑制机制使肿瘤细胞逃避T细胞的杀伤，从而加速肿瘤细胞的恶性增殖。肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）是浸润性免疫细胞。TAMs通常分为两种亚型：经典活化M1巨噬细胞具有促炎和抗肿瘤特性，可通过细胞毒性和吞噬作用精准识别并清除癌细胞；而替代性活化M2巨噬细胞则作为促肿瘤因子，通过下调免疫应答和促进血管生成，为肿瘤细胞创造更有利的环境[3]。髓源性抑制细胞不仅促进调节性T细胞（Treg）的扩增，还通过分泌并激活抑制性分子来抑制效应T细胞（Teff）的功能[4]。肿瘤相关中性粒细胞（TANs）具有功能可塑性，既发挥抗肿瘤又发挥促肿瘤作用。在肿瘤发生的早期阶段，TANs主要是N1表型发挥抗肿瘤功能；在肿瘤进展过程中向N2表型极化。N2型TANs通过促进肿瘤细胞增殖、血管生成及转移来驱动肿瘤进展[5]。自然杀伤（NK）细胞是免疫系统中的先天性细胞毒性淋巴细胞，多种癌症相关可溶性因子可抑制NK细胞功能，进而共同促进肿瘤免疫逃逸[6]。简言之，DLBCL可通过多种免疫逃逸方式逃避免疫系统的攻击，这也是引发患者对免疫制剂耐药和肿瘤复发的重要机制。因此，靶向干预DLBCL免疫微环境、抑制免疫逃逸，是该疾病免疫治疗的核心目标。

2 弥漫大B细胞淋巴瘤中医药免疫治疗理论依据

中医理论将肿瘤发生发展的核心病机概括为“正虚邪实”，这一理论与现代免疫学观点高度契合。《黄帝内经》云：“正气存内，邪不可干”[7]，强调了正气在肿瘤防治中的核心地位。从免疫学角度解读，“正气”是机体维持人体内环境稳定的能力，包括免疫功能；而“邪气”则代表各种致病因素，包括肿瘤细胞。

目前，关于DLBCL的病因病机并未达成统一。《淋巴瘤中西医结合诊疗专家共识（2020年）》将恶性淋巴瘤分为5种证型，即寒痰凝滞证、气郁痰阻证、阴虚痰结证、痰瘀毒蕴证、正虚邪恋证[8]。总结各家的学术观点，其病因病机主要为本虚标实。由于先天不足、饮食失调、七情内伤等因素，从而使脏腑和经络功能失调，气虚无力推动，气滞血瘀，炼液成痰，阻滞经络，终成本病。因此，中医治疗DLBCL的核心应在于扶正祛邪。

3 中医药在弥漫大B细胞淋巴瘤中免疫调节的作用

中药中有许多活性成分，其机制复杂，对肿瘤的发生、发展、转移和免疫调节产生各种影响。现代许多研究证明，中药单体或复方均可增强患者免疫力并改善患者的生活质量。

3.1 单味中药

单味中药及其提取物可以发挥调控免疫细胞从而提高临床疗效并延缓DLBCL的进展。其中，人参皂苷Rg3已被证明可以通过增强T细胞增殖、抑制其凋亡，从而恢复机体免疫系统的抗肿瘤作用[9]。研究表明，华蟾素可以提高恶性肿瘤晚期患者的$CD4^+$水平，降低$CD8^+$水平，从而提高$CD4^+/CD8^+$比值；另一方面，增强NK细胞活性，从而改善患者的免疫微环境，进一步抑制肿瘤细胞的活性[10]。现代研究证明，许多中药提取物均可通过不同机制调控免疫细胞，但均围绕“恢复免疫功能、抑制肿瘤进展”，且其作用靶点与DLBCL的免疫病理特征高度匹配，为DLBCL的中西医结合治疗提供了明确的实验依据与潜在方向。

3.2 中药复方

中药复方在DLBCL的治疗中具有明显优势，其核心优势在于复方通过配伍可以协同增效，多靶点调控从而发挥调节免疫功能。

1.调节T细胞。化疗导致的免疫抑制是淋巴瘤治疗中的关键难题。研究发现，基于“滋阴养血”理论的养阴生血膏方，既能缓解化疗引起的骨髓抑制，还能重建T淋巴细胞亚群间的动态平衡，从而恢复免疫稳态[11]。

2.增强NK细胞。在DLBCL的综合治疗中，中药复方作为辅助手段，通过增强NK细胞功能发挥免疫调节作用。研究表明，经典方剂如十全大补、益髓补肾方可显著提升患者外周血NK细胞活性与数量，其机制涉及直接促进NK细胞增殖与细胞毒性、减轻化疗后对NK细胞的抑制状态等，逆转肿瘤免疫抑制状态[12-13]。现代制剂如参麦注射剂亦可维持化疗后NK细胞处于较高水平。以上研究表明，中药复方可通过直接增强NK细胞功能发挥免疫调节作用。

3.巨噬细胞。消瘤方可以下调M2型巨噬细胞趋化因子的表达，抑制M2型巨噬细胞的极化，从而调节肿瘤免疫微环境，抑制肿瘤进展改善预后[14]。综上所述，中药复方对T细胞亚群的调节呈现高度选择性（如特异性调节$CD4^+/CD8^+$比值或Treg细胞），这恰是中医药“辨证论治”及“整体调节”优势的体现。区别于西药免疫抑制剂的广泛阻断，这种选择性的作用及其与中医证型的关联仍需深入挖掘。

4 中西医协同治疗

与单药治疗相比，中药活性成分与免疫药物的联合治疗通常表现出更好的疗效。中药与免疫药物联合治疗在DLBCL领域展现出独特优势。验方芪银三两三通过干预$CD8^+$T细胞凋亡及

IL-17通路，为CAR-T治疗增效减毒[15]；人参皂苷Rg3与PD-1抑制剂协同，激活T细胞关键细胞因子分泌以逆转耐药。这些研究成果共同揭示，中西医协同并非简单的药物叠加，而是通过多靶点、多通路的交互作用，突破传统治疗局限，实现“1+1＞2”的创新突破，为DLBCL免疫治疗策略的优化提供了极具价值的新思路。

5 结束语

综上所述，中医药通过调控T细胞、NK细胞、巨噬细胞等多个免疫靶点，重塑DLBCL免疫微环境、逆转免疫逃逸的作用与机制。中医药在联合免疫治疗中显示出积极影响，如增强免疫治疗的临床效果、降低不良反应等，因此中西联合治疗可能成为免疫调节治疗的优选方案。然而，该领域的研究仍面临许多挑战，亟需设计严谨的临床试验来证实其疗效。未来的研究可集中在解析中药复方的复杂成分体系及其与免疫调控的相互作用，深入验证中药的作用靶点与机制，以及中药纳米制剂的相关特性，提高药物靶向性与疗效，推动中医药实现现代化与国际化。通过多学科交叉融合、深入挖掘中医药宝库，有望为DLBCL的免疫治疗开辟新途径，最终使患者获益。

参考文献

[1]SEHN L H, SALLES G A-O. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. New England Journal of Medicine,2021,384(9):842-858.

[2]DUELL J A-O, WESTIN J. The future of immunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma[J]. International Journal of Cancer,2021,149(12):1988-2001.

[3]MANTOVANI A A-O X, ALLAVENA P, MARCHESI F A-O, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J].Nature Reviews Drug Discovery,2022,21(11):799-820.

[4]TIAN X, SHEN H, LI Z, et al. Tumor-derived exosomes, myeloid-derived suppressor cells, and tumor microenvironment[J].Journal of Hematology & Oncology,2019,12(1):84.

[5]JAILLON S, PONZETTA A A-O X, DI MITRI D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy[J].Nature Reviews Cancer,2020,20(9):485-503.

[6]VITALE M, CANTONI C, PIETRA G, et al. Effect of tumor cells and tumor microenvironment on NK-cell function[J].European Journal of Immunology,2014,44(6):1582-1592.

[7]李爱勇.黄帝内经[M].北京:民主与建设出版社,2021.

[8]中国中西医结合学会血液学专业委员会淋巴瘤专家委员会.淋巴瘤中西医结合诊疗专家共识(2020年)[J].中国中西医结合杂志,2021,41(9):1036-1041.

[9]郭奕维,郭秀臣,张静波,等.人参皂苷Rg3增强PD-1抑制剂对弥漫大B细胞淋巴瘤免疫治疗作用的体外研究[J].中医药学报,2018,46(5):24-29.

[10]郑培实,张阳,戴朝霞,等.华蟾素注射液对非霍奇金淋巴瘤患者T淋巴细胞亚群及NK细胞的影响[J].辽宁中医杂志,2010,37(S1):175-176.

[11]余长晖.从阴阳平衡理论探讨膏方对B-NHL化疗患者免疫稳态的影响[D].济南:山东中医药大学,2021.

[12]朱琳燕,戈伟,梁毅,等.十全大补丸联合化疗用于弥漫大B细胞淋巴瘤的临床观察[J].药物评价研究,2018,41(9):1698-1702.

[13]肖琼.益髓补肾方辅治弥漫大B细胞淋巴瘤临床观察[J].实用中医药杂志,2020,36(11):1418-1419.

[14]李捷凯.基于巨噬细胞极化探讨消瘤方治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤临床疗效及机制研究[D].广州:广州中医药大学,2021.

[15]DONG S, WANG P, ZHANG L, et al. The Qi Yin San Liang San decoction enhances anti-CD19 CAR-T cell function in the treatment of B-cell lymphomas[J].Journal of Ethnopharmacology,2023,305:116-123.

（本文编辑 王 冬）

