

血液系统恶性肿瘤微环境的免疫代谢重塑与治疗耐受

齐家春 张景宜 徐文思 尤美芹 蒋从飞

(响水县人民医院血液内科, 江苏盐城, 224600)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: 血液系统恶性肿瘤的发生发展并非仅由异常克隆的细胞内在改变驱动。骨髓、淋巴结等组织中的基质细胞、免疫细胞、内皮细胞、细胞外基质、细胞因子及代谢物共同构成动态肿瘤微环境。恶性细胞与微环境双向塑形, 通过黏附依赖性保护、旁分泌信号、免疫抑制、缺氧适应和代谢共生维持存活, 并经 CXCL12/CXCR4、白细胞介素-6/JAK/STAT3、转化生长因子- β 等通路及细胞外囊泡和基质重塑形成药物庇护, 促进可测量残留病持续和复发。免疫检查点抑制、嵌合抗原受体细胞治疗、CXCR4 阻断、髓系细胞重编程及代谢干预已显示应用潜力, 但疗效具有病种依赖性, 多数联合方案仍处于临床前或早期临床阶段。本文从细胞组分、非细胞网络和时空异质性三个层面评述血液系统恶性肿瘤微环境的免疫代谢重塑及其介导治疗耐受的机制, 并分析现有证据边界与转化难点, 为分层治疗和时序联合方案设计提供参考。

关键词: 血液系统恶性肿瘤; 肿瘤微环境; 免疫代谢重塑; 免疫逃逸; 治疗耐受; 细胞治疗

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i5.1734>

一、引言

血液系统恶性肿瘤包括白血病、淋巴瘤、浆细胞肿瘤及骨髓增殖性肿瘤等多种疾病。随着基因组学和靶向治疗的发展, 异常克隆的驱动事件已得到较深入阐释, 但仅以肿瘤细胞为中心仍难以解释相同分子亚型患者之间显著不同的治疗反应, 也难以说明部分患者达到形态学缓解后仍发生复发。近年来的研究把观察视角由“肿瘤细胞本身”扩展至其赖以生存的组织生态系统, 即肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)。该概念在血液肿瘤中并非实体瘤框架的简单移植, 而是指骨髓、淋巴结、脾及外周血中不断交换的细胞、基质和可溶性信号所构成的动态网络^[1-3]。

早期“环境介导耐药”理论将微环境保护概括为细胞黏附介导耐药与可溶性因子介导耐药两部分^[4]。此后研究发现, 微环境并非被动屏障: 恶性克隆可反向改造血管、基质、免疫和代谢状态, 使正常造血龛位逐渐转化为有利于其扩增的病理生态位。因而, TME 既参与疾病发生和克隆演化, 也决定药物暴露、免疫清除和残留细胞命运。本文结合近年来相关研究, 围绕“结构重塑—免疫逃逸—代谢适应—治疗耐受”这一连续过程展开, 并对微环境靶向策略的临床可转化性进行评述。

二、血液肿瘤微环境的组织学特征

(一) 多组织分布与龛位依赖

成人造血干细胞主要定居于骨髓的血管周围和骨内膜相关龛位，间充质基质细胞、内皮细胞、成骨细胞、神经成分及细胞外基质共同维持其静息、自我更新和分化^[5]。白血病细胞和骨髓瘤细胞可占据或改造这些空间，利用原本服务正常造血的 CXCL12 梯度、黏附分子和生存因子获得保护。淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病则更依赖淋巴结等次级淋巴器官中的抗原刺激、滤泡辅助性 T 细胞及基质网络。不同组织中的氧张力、营养供应和免疫细胞构成并不相同，因此“同一患者、不同部位”也可能呈现不同的药物敏感性。

(二) 双向塑形与时空异质性

血液肿瘤细胞具有较强流动性，但流动并不意味着缺乏空间组织。相反，恶性细胞常选择性聚集于缺氧区、血管周围或特定基质细胞邻近区域。肿瘤负荷、治疗压力和疾病阶段又会持续改变这些微区：初诊时的炎症性微环境可在治疗后转化为免疫抑制和修复样状态，复发克隆则可能依赖与初诊不同的营养和黏附通路。由此可见，单次骨髓抽吸得到的平均信号难以完整代表组织内真实状态。单细胞转录组研究已用于解析 MM 细胞异质性及其诊疗价值^[6]，但分析 TME 时仍应同时考虑病种、取材部位、治疗时点和细胞空间邻近关系。

(三) 病种特异性与比较框架

不同病种对微环境的依赖并非同质。急性髓系白血病和慢性髓性白血病更突出骨髓龛位中的黏附、趋化及代谢保护；慢性淋巴细胞白血病和 B 细胞淋巴瘤更依赖淋巴结内的抗原刺激、T 细胞帮助及基质网络；多发性骨髓瘤则同时受到骨髓基质、骨代谢和免疫抑制的影响。因而，跨病种共享的通路并不意味着相同的治疗窗口或靶点优先级。后文对共同机制的归纳，均应结合病种、取材部位和治疗阶段进行解释^[1-3]。

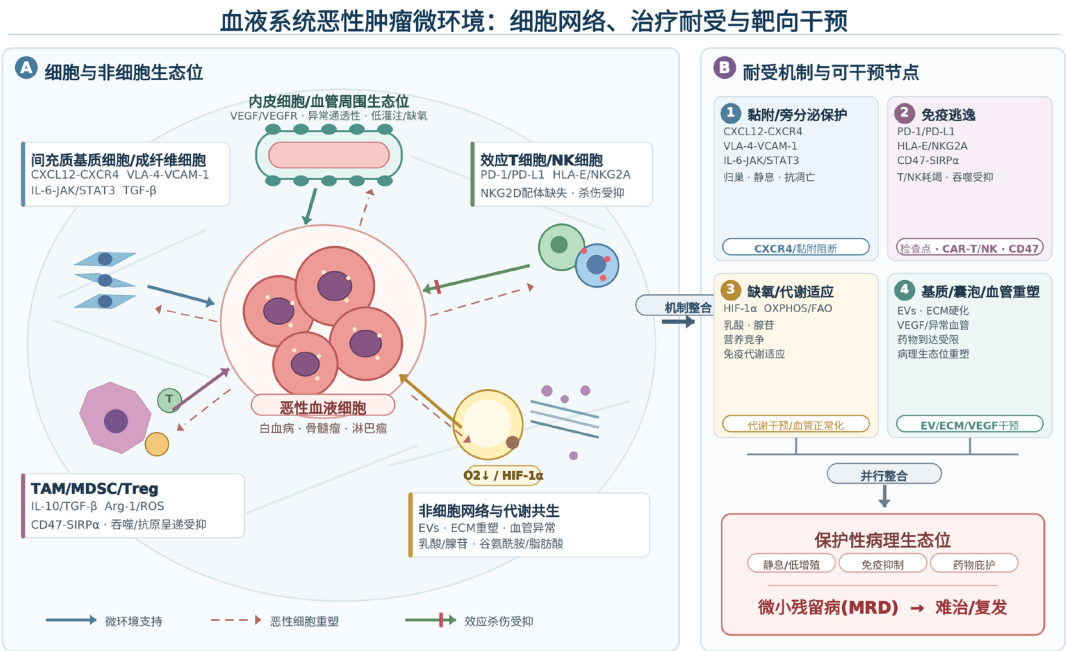


图 1 血液系统恶性肿瘤微环境的双向互动、治疗耐受机制及可干预节点

注：箭头分别表示微环境支持、恶性细胞重塑及效应杀伤受抑。TME 为肿瘤微环境；MSCs 为间充质基质细胞；TAMs 为肿瘤相关巨噬细胞；MDSCs 为髓源性抑制细胞；Treg 为调节性 T 细胞；NK 为自然杀伤细胞；EVs 为细胞外囊泡；ECM 为细胞外基质；MRD 为可测量残留病。

三、细胞组分及其功能重塑

（一）间充质基质细胞与肿瘤相关成纤维细胞

间充质基质细胞（mesenchymal stromal cells, MSCs）是骨髓龛位的骨架，也是恶性细胞获得旁分泌和接触依赖性信号的重要来源。血液肿瘤相关 MSCs 可出现转录、表观遗传和分泌谱改变，增加 CXCL12、白细胞介素（interleukin, IL）-6、转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）以及细胞外囊泡的释放，并通过 VLA-4/VCAM-1 等黏附轴维持白血病干细胞静息和存活^[7-8]。急性髓系白血病（acute myeloid leukemia, AML）中，MSCs 对原代白血病细胞的支持并非由单一通路决定，而是具有明显患者间异质性，这也是单靶点阻断常难以获得持久疗效的重要原因。

成纤维细胞在病理刺激下可获得肿瘤相关成纤维细胞表型，分泌纤维连接蛋白、胶原、基质金属蛋白酶和血管生成因子，同时招募调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞。其作用不是简单增加“纤维化”，而是改变基质硬度、药物弥散和受体信号的整合方式。在 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）及髓系肿瘤中，肿瘤相关成纤维细胞可激活 PI3K/AKT、BCL-2 及氧化磷酸化相关程序，形成适于残留细胞生存的保护层^[9-11]。

（二）内皮细胞与血管周围龛位

骨髓血管既是营养和细胞迁移通道，也是调节造血与免疫的信号平台。AML 中异常血管常表现为通透性升高、分支紊乱和灌注不均，血管渗漏不仅利于白血病细胞进入循环，还会加重局部缺氧并改变药物到达^[12]。在原发性骨髓纤维化等疾病中，内皮-间充质转化可使内皮细胞获得成纤维样表型，进一步参与基质沉积^[13]。此外，骨髓内皮细胞能够通过 IL-6、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）及黏附分子影响 T 细胞募集与功能，因此血管异常不能仅视为肿瘤负荷增加后的伴随现象^[14]。

（三）髓系免疫细胞

肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs）在多种血液肿瘤中呈现偏 M2 样的免疫抑制表型，可释放 IL-10、TGF- β 和促血管生成因子，并通过 CD47/SIRP α “别吃我”信号降低吞噬清除^[15-17]。需要指出的是，M1/M2 二分法便于描述，却不足以概括患者样本中的连续表型。临床上更有意义的做法，是识别与复发、耐药或特定治疗应答相关的巨噬细胞状态及其空间位置。

髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs）通过精氨酸酶-1（arginase-1, Arg-1）、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）、活性氧（reactive oxygen species, ROS）和 IL-10 抑制 T 细胞受体信号，并可诱导调节性 T 细胞扩增。慢性淋巴细胞白血病中单核样髓源性抑制细胞是免疫抑制性细胞因子的来源之一^[18]。中性粒细胞同样具有可塑性，促肿瘤的 N2 样中性粒细胞与多形核髓源性抑制细胞在表型和功能上存在重叠；目前仍缺少能在人体样本中稳定区分两者的统一标志物^[19]。这类定义上的不确定性，应在解读“清除某一细胞群”的实验结果时予以考虑。

（四）淋巴细胞与免疫耗竭

持续抗原刺激、抑制性细胞因子及营养竞争共同改变 T 细胞命运。慢性淋巴细胞白血病中的 T 细胞可同时表现为免疫突触形成障碍、代谢受限和耗竭受体上调^[20]；AML 中调节性 T 细胞（regulatory T cells, Tregs）比例升高，可通过 CTLA-4、IL-2 竞争及 IL-10/TGF- β 抑制效应细胞^[21]。耗竭并非单一终末状态，而是从可逆的功能减退逐步发展至表观遗传固定的连续过程。异基因移植后，T 细胞耗竭与抗原呈递失败均可削弱移植物抗白血病效应^[22]。国内研究也已关注肿瘤浸润淋巴细胞在恶性血液病中的组成、预后和细胞治疗价值^[23]。

自然杀伤（natural killer, NK）细胞能够在不依赖经典抗原呈递的情况下杀伤恶性细胞，但白血病干

细胞可通过缺失 NKG2D 配体逃避免疫识别^[24]，HLA-E/NKG2A 轴和 TGF- β 信号也会降低 NK 细胞细胞毒性^[25]。B 细胞在 TME 中则具有双重作用：正常 B 细胞可参与抗原呈递和抗体反应，调节性 B 细胞或恶性 B 细胞却可分泌 IL-10 并利用 BAFF/APRIL 等信号维持存活。因此，以“细胞数量增减”替代功能状态分析，容易掩盖同一细胞谱系内部的相反作用。

表 1 血液系统恶性肿瘤微环境主要细胞组分及转化意义

组分	主要功能变化	代表性通路或介质	常见疾病情境	转化提示
MSCs/ 成纤维细胞	提供黏附、旁分泌和代谢支持；重塑基质	CXCL12/CXCR4、IL-6/JAK/STAT3、VLA-4/VCAM-1、TGF- β	AML、CML、MM、B 细胞淋巴瘤	短时松动龕位或时序联合较单靶点长期阻断更合理
内皮与血管周细胞	异常血管生成、通透性升高、免疫细胞交通改变	VEGF/VEGFR、黏附分子、内皮-间充质转化	AML、MM、骨髓纤维化	目标应偏向血管正常化，并监测灌注和正常造血
TAMs/ 髓源性抑制细胞	抑制吞噬和 T/NK 细胞；促进血管生成	IL-10、TGF- β 、Arg-1、ROS、CSF1R、CD47/SIRP α	AML、CLL、MM、淋巴瘤	优先功能重编程；广泛清除可能损伤感染防御和修复
T 细胞 / Tregs	效应衰减、耗竭、免疫检查点上调	PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT	cHL、CLL、AML、MM	检查点疗效高度依赖病种和基线免疫生态
NK 细胞	激活受体下降，抑制性配体信号增强	NKG2D 配体缺失、HLA-E/NKG2A、TGF- β	AML、淋巴瘤、MM	适合与细胞因子或检查点调节结合，需防止功能耗竭

注：AML 为急性髓系白血病；CML 为慢性髓性白血病；CLL 为慢性淋巴细胞白血病；MM 为多发性骨髓瘤；MSCs 为间充质基质细胞；TAMs 为肿瘤相关巨噬细胞；MDSCs 为髓源性抑制细胞；Tregs 为调节性 T 细胞；NK 为自然杀伤细胞；ROS 为活性氧；CSF1R 为集落刺激因子 1 受体。

四、非细胞网络与代谢适应

（一）细胞因子与趋化因子轴

细胞因子网络把恶性细胞、基质细胞和免疫细胞连接为反馈回路。AML 中的 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 TGF- β 既可作用于白血病细胞，也可改变基质和免疫细胞状态^[26]。在慢性髓性白血病中，CXCL12/CXCR4 轴参与白血病细胞归巢、滞留和对酪氨酸激酶抑制剂的非激酶依赖性保护^[27]。MM 中，基质来源 IL-6 经 JAK/STAT3、MAPK 和 PI3K/AKT 促进浆细胞存活；IL-6 还可通过抑制 miR-15a/miR-16 表达增强耐药^[28]。

趋化因子的作用具有显著情境依赖性。CXCL12 升高可加强恶性细胞在保护性龕位中的滞留，而 CXCR4 阻断可使其动员至外周并提高化疗暴露。CLL 模型中，CXCL12 抑制剂能够干扰白血病细胞迁移并产生化疗增敏作用^[29]。但“动员”并不等同于清除，过早或持续阻断也可能影响正常造血干细胞，因此临床方案需围绕给药顺序和时间窗设计。

（二）缺氧与代谢共生

骨髓本身存在生理性低氧梯度，肿瘤负荷增加和血管异常可进一步稳定低氧诱导因子 1 α （hypoxia-inducible factor-1 α ，HIF-1 α ），促进糖酵解、血管生成和干性维持^[30]。代谢重编程并不只是恶性细胞“消耗更多葡萄糖”，还包括肿瘤与基质之间的底物交换以及对免疫细胞的营养剥夺。MM 细胞对谷氨酰胺摄取和谷氨酰胺酶活性具有较强依赖，抑制该通路可造成三羧酸循环补充不足和氧化还原失衡^[31]。CLL 细胞进入淋巴结后，其氧化代谢和氨基酸利用也会随局部信号发生改变^[32]。

脂质代谢是另一条重要适应途径。骨髓脂肪细胞可提供脂肪酸,恶性细胞则通过脂肪酸氧化获得能量并缓冲治疗压力。MM 脂质代谢异常与疾病进展及蛋白酶体抑制剂耐药相关^[33]。与此同时,乳酸、腺苷和色氨酸代谢产物能够抑制 T 细胞和 NK 细胞。由此形成的“代谢耐受”横跨肿瘤细胞内在改变与微环境外在供给,单纯检测肿瘤细胞代谢酶表达往往不足以预测体内依赖性;国内关于 AML 免疫代谢的综述也强调了代谢竞争与免疫抑制的耦联^[34]。

(三) 细胞外囊泡与细胞外基质

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)可携带蛋白质、脂质及核酸,在不发生直接接触的情况下转移耐药和免疫调节信息^[35]。MM 细胞与 MSCs 之间的外泌体交流可促进血管生成、骨病和药物耐受^[36]。与可溶性细胞因子相比, EVs 具有相对稳定的膜结构和多分子共载荷特征,但患者样本中的分离标准、来源判定及剂量换算尚未统一,因此其作为治疗靶点或生物标志物仍需方法学规范。

细胞外基质不仅提供力学支撑,还通过整合素、胶原受体和生长因子储存调节信号。骨髓中的胶原、纤维连接蛋白和蛋白聚糖可影响细胞黏附、迁移和药物渗透^[37]。在多种肿瘤模型中,赖氨酰氧化酶介导的胶原交联可增加基质硬度并放大促生存信号^[38];该机制在血液肿瘤骨髓龛位中的因果作用仍需直接验证。因此,基质重塑既可能是疾病进展的结果,也可能反过来选择更能适应机械和代谢压力的克隆。

五、微环境介导治疗耐受的整合机制

(一) 黏附保护、旁分泌保护与药物庇护

黏附介导耐药与可溶性因子介导耐药常同时发生。恶性细胞黏附于纤维连接蛋白或基质细胞后,可激活整合素、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、PI3K/AKT 和 NF- κ B 等生存通路,降低促凋亡信号;邻近基质细胞又分泌 IL-6、CXCL12 和生长因子,进一步提高凋亡阈值^[4,39]。这类保护通常是可逆的,并不要求预先存在稳定耐药突变,却能使少量细胞在治疗早期存活,为后续克隆演化争取时间。AML 的 CXCR4 拮抗剂联合化疗研究说明,短时破坏归巢与滞留可产生增敏,但能否转化为长期生存获益仍受疾病生物学和后续治疗影响^[40]。

(二) 免疫逃逸与细胞治疗失效

免疫检查点阻断在经典霍奇金淋巴瘤中疗效较突出,部分原因在于 9p24.1 异常和 PD-L1/PD-L2 高表达所形成的明确生物学依赖^[41];而在 MM 中,单用 PD-1/PD-L1 抑制剂总体获益有限^[42]。LAG-3、TIM-3 和 TIGIT 等新型检查点具有联合阻断价值,但不同受体可在同一耗竭细胞上共表达,且抑制性髓系细胞和代谢限制并不会因单个受体阻断而自动消失^[43-44]。

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)绕开了经典主要组织相容性复合体呈递,但仍受 T 细胞起始质量、抗原密度、抑制性细胞因子和营养竞争影响^[45]。CD19 CAR-T 在复发/难治 B 细胞急性淋巴细胞白血病及 B 细胞淋巴瘤中取得深度缓解^[46-47],靶向 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)的 CAR-T 也改变了复发/难治 MM 的治疗格局^[48-49]。国内对 CAR-T 与造血干细胞移植的桥接、序贯和一体化策略已有系统讨论^[50]。然而,抗原丢失、T 细胞耗竭及微环境抑制仍是复发的重要来源^[51],在缺乏安全谱系特异抗原的 AML 中尤为突出;相关 MM CAR-T 专家共识已对患者选择、疗效评价和不良反应管理作出规范^[52]。

(三) 可测量残留病与复发

可测量残留病(measurable residual disease, MRD)并非均一的“少量肿瘤细胞”。残留细胞可能位于低灌注、低氧和免疫排斥的微区,处于低增殖或代谢适应状态,对依赖细胞周期的治疗不敏感。治疗后组织修复又可增加 TGF- β 、髓系细胞和基质成分,为残留克隆提供新的选择压力。因而,外周血或骨髓

中肿瘤负荷下降与保护性龛位消失并不同步。同时,骨髓抽吸稀释及局灶性病灶可造成取样偏倚,MRD阴性不能简单等同于保护性微环境风险消失^[53]。将MRD检测与免疫表型、代谢标志和空间信息联合,可能比单一肿瘤细胞计数更接近复发风险;基于骨髓样本的MM微小残留病检测专家共识为取样与判读提供了规范^[53]。

六、靶向微环境的治疗策略

(一) 免疫检查点与过继细胞治疗

免疫干预的关键不在于简单增加免疫活性,而在于匹配病种依赖。经典霍奇金淋巴瘤适合以PD-1轴为核心,B细胞恶性肿瘤和MM则可利用CD19或B细胞成熟抗原等相对明确的表面靶点。对于免疫抑制更复杂的髓系肿瘤,需同时解决靶点安全性、髓系抑制和T细胞持久性问题。装甲型CAR、可开关CAR以及CAR-NK等平台试图提高可控性,但不宜把体外细胞毒性直接等同于临床持久缓解。

(二) 破坏恶性细胞与龛位的连接

CXCL12/CXCR4轴是目前最具代表性的“松动龛位”靶点。IL-6阻断在MM中显示生物学活性,但司妥昔单抗单药疗效有限^[54],提示旁分泌网络存在明显冗余;相关临床决策仍应以现行MM诊治指南的疾病分层和疗效规范为基础^[55]。普乐沙福可促进白血病细胞动员,并在早期研究与化疗形成增敏^[40,56]。这类药物更合理的定位可能是时序化联合:先短时解除黏附或生存保护,再给予细胞毒、靶向或免疫治疗,而不是长期单独抑制一个可被旁路补偿的因子。

(三) 髓系与基质重编程

TAM靶向策略包括阻断募集、抑制集落刺激因子1受体(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R)、促进M2样向炎症样状态转换及解除CD47/SIRP α 吞噬检查点^[57]。其理论优势是同时改善吞噬、抗原呈递和T细胞反应,并可能与检查点阻断协同^[58]。风险在于巨噬细胞和MSCs也维持正常造血、组织修复和感染防御,缺乏肿瘤特异性的持续清除可能带来骨髓抑制或免疫相关毒性。与其追求“耗竭所有TAM”,更可行的方向是识别致病状态、限定给药窗口并以功能重编程替代广泛清除;国内MM免疫微环境研究同样提示髓系抑制与调节性淋巴细胞之间存在协同^[59]。

(四) 代谢与血管干预

AML中的脂肪酸氧化和MM中的谷氨酰胺依赖等均提供了代谢干预线索^[60-61]。但代谢通路也服务正常造血和效应免疫细胞,缺少选择性时可能同时削弱抗肿瘤免疫。VEGF/VEGFR抑制剂可影响异常血管和缺氧状态^[62],既往血液肿瘤抗血管生成试验的结果却并不一致^[63]。因此,“血管正常化”比无差别抑制血管生成更符合骨髓生理,需要借助药代、灌注和组织氧合指标确定适宜剂量。代谢与血管治疗的共同原则,是用动态生物标志物确认依赖,而非依据静态表达水平泛化用药^[64]。

(五) 联合治疗的证据边界

微环境具有冗余性,联合治疗在机制上有吸引力,但“靶点更多”并不必然带来更高治疗指数。AML新药不断增加,耐药、骨髓抑制和治疗顺序已成为新的临床挑战^[65-66]。国内对MM小鼠模型适用范围的梳理也提示,临床前结果必须结合模型边界解读^[67]。CAR-NK等异体细胞平台显示较低移植抗宿主病风险和一定现成制剂优势,但已发表临床证据仍有限^[68];疗效评价宜结合现行MM疗效与微小残留病监测指南^[69],而CAR巨噬细胞在血液肿瘤中的研究更偏早期和临床前阶段^[70]。设计联合方案时,应明确每一药物拟解除的具体限制,优先采用短程、序贯或基于生物标志物触发的组合,并在早期试验中同步评估免疫恢复、龛位扰动和正常造血损伤。

表 2 微环境靶向策略的证据阶段与主要局限

策略	代表靶点 / 方式	当前证据	可能获益	主要限制
免疫检查点阻断	PD-1/PD-L1; LAG-3、TIM-3、TIGIT	cHL 已有成熟临床应用; 其他病种差异较大	恢复部分耗竭 T 细胞功能	髓系抑制、代谢限制和低抗原性不能由单轴阻断解决
过继细胞治疗	CD19 或 BCMA CAR-T; CAR-NK	B 细胞恶性肿瘤和 MM 已有产品; 新平台多属早期研究	获得深度缓解并绕开经典抗原呈递	抗原丢失、细胞耗竭、微环境抑制和长期毒性
松动保护性龛位	CXCR4 拮抗; VLA-4/VCAM-1 干预	临床前及早期联合研究	动员恶性细胞、提高药物暴露	同时影响正常造血; 疗效依赖给药顺序和时间窗
旁分泌轴阻断	IL-6/JAK/STAT3、TGF-β 等	生物学活性明确, 单药临床效应常有限	降低生存信号和免疫抑制	通路冗余和旁路补偿明显
髓系重编程	CSF1R、CD47/SIRPα、巨噬细胞极化	临床前及早期临床研究	提高吞噬与抗原呈递, 协同免疫治疗	靶向选择性不足, 可能损伤组织稳态
代谢 / 血管干预	谷氨酰胺酶、脂肪酸氧化、VEGF/VEGFR	以临床前和探索性临床证据为主	打破代谢共生并改善灌注	正常造血和效应免疫细胞共享相关通路

注: BCMA 为 B 细胞成熟抗原; CAR-T 为嵌合抗原受体 T 细胞; CAR-NK 为嵌合抗原受体自然杀伤细胞; cHL 为经典霍奇金淋巴瘤。表中“当前证据”依据截至 2026 年 8 月公开发表的研究概括, 不代表所列策略在全部适应证中均已获得监管批准。

七、现存问题与研究展望

(一) 从平均信号转向时空分层

目前大量研究仍基于骨髓单细胞悬液或外周血平均值, 组织空间关系在消化、分选过程中被丢失。单细胞测序、空间转录组、多重成像和代谢示踪有望识别“哪类细胞在何处、何时、通过何种接触”形成耐药微区。但技术分辨率提高并不会自动产生临床标志物。未来应把复杂特征压缩为可重复、可取材且能够改变治疗决策的指标, 并在独立队列中验证。

(二) 改进模型与因果验证

二维共培养适合拆解通路, 却难以重现骨髓力学、灌注和细胞迁移; 免疫缺陷鼠模型又不能完整评估人源免疫反应。类器官、骨髓芯片、患者来源异种移植和人源化免疫模型各有优势, 也各有偏差。较可靠的证据链应至少包含患者样本关联、可逆干预、功能救援和临床药效学验证。特别是涉及 T 细胞耗竭、代谢竞争或巨噬细胞重编程时, 需要证明微环境变化是治疗反应的原因, 而不是肿瘤负荷下降后的伴随结果。

(三) 兼顾正常造血与长期安全

血液肿瘤的病理龛位与正常造血龛位共享多条通路, 这是微环境治疗区别于肿瘤特异靶向的核心难题。CXCR4、VEGF、脂肪酸代谢、巨噬细胞和 TGF-β 均具有正常生理功能, 持续抑制可能带来造血恢复延迟、感染和组织修复障碍。未来试验除传统缓解率和无进展生存外, 还应纳入免疫重建、正常造血储备、感染负担和二次治疗可行性等终点。只有在“清除恶性克隆”与“保留正常生态位”之间取得可量化的平衡, 微环境靶向才可能成为常规治疗组成, 而非停留于概念验证。

(四) 国内研究现状

国内血液肿瘤微环境研究已由单一黏附或趋化通路逐步拓展至细胞互作、免疫代谢和空间异质性。汤颖俊等证实 CXCR4/STAT3 参与骨髓基质细胞介导的 AML 耐药^[8]; 围绕 MM 细胞与骨髓微环境互作^[11]、

MM 免疫微环境^[17,59]、AML 免疫代谢^[34]以及单细胞转录组揭示 MM 异质性^[6]的中文研究与综述,进一步提示不同细胞亚群和代谢状态可能对应不同治疗窗口。近期对 MM 抑制性免疫微环境的系统总结,也强调了髓系细胞、调节性淋巴细胞及免疫检查点之间的协同作用^[44]。

转化研究还需在模型选择与临床问题之间建立对应关系。国内学者对 MM 小鼠模型的适用范围及其在药物评价、耐药机制和肿瘤-骨髓微环境互作研究中的价值进行了归纳^[67]。与此同时,中国 MM 诊治指南^[55]和成人 AML 诊疗指南^[66]为疾病分层、疗效判断和治疗路径提供了临床锚点。微环境研究若要进入临床,应预先说明拟解决的具体临床场景,并将模型终点与患者可测量终点对应,避免把体外通路变化直接外推为临床获益。

在细胞治疗和深度缓解评估方面,国内已形成 MM CAR-T 治疗共识^[52]、基于骨髓样本的 MM 微小残留病检测专家共识^[53]以及疗效评估与微小残留病监测指南^[69]。这些规范为把免疫生态、空间取样和 MRD 动态纳入前瞻性研究提供了统一接口。后续研究可在指南规定的疗效节点同步采集骨髓免疫表型、细胞因子和代谢指标,并通过多中心队列验证其增量预测价值,从而缩短机制发现与临床决策之间的距离。

八、小结

血液系统恶性肿瘤微环境是由基质、血管、免疫、细胞外基质和代谢网络共同构成的主动参与者。它通过黏附和旁分泌保护、免疫抑制、缺氧适应及营养共生维持恶性克隆,并为 MRD 持续和复发提供条件。现有证据支持在特定病种中利用免疫检查点或 CAR 细胞治疗,也提示 CXCR4、TAM、代谢和血管通路可作为联合切入点;但除少数适应证外,大多数微环境组合仍需临床验证。下一阶段研究的重点不应是继续罗列靶点,而应建立可重复的时空分层方法,明确因果依赖和治疗窗口,并将正常造血保护纳入方案设计。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] WALID M, SABOOR M, HAQUE S, et al. The tumor microenvironment in hematologic malignancies: immune evasion, metabolic reprogramming, and therapeutic resistance[J]. Blood Science, 2026, 8(1): e00270.
- [2] LAPLANE L, DULUC D, BIKFALVI A, et al. Beyond the tumour microenvironment[J]. International Journal of Cancer, 2019, 145(10): 2611–2618.
- [3] SIDHU I, BARWE S P, GOPALAKRISHNAPILLAI A. The extracellular matrix: a key player in the pathogenesis of hematologic malignancies[J]. Blood Reviews, 2021, 48: 100787.
- [4] LI Z W, DALTON W S. Tumor microenvironment and drug resistance in hematologic malignancies[J]. Blood Reviews, 2006, 20(6): 333–342.
- [5] CRANE G M, JEFFERY E, MORRISON S J. Adult haematopoietic stem cell niches[J]. Nature Reviews Immunology, 2017, 17(9): 573–590.
- [6] 刘文慧, 吴涛. 单细胞转录组测序在多发性骨髓瘤诊治和预后中的意义[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(8): 1554–1558.
- [7] GIALLONGO S, DUMINUCO A, DULCAMARE I, et al. Engagement of mesenchymal stromal cells in the remodeling of the bone marrow microenvironment in hematological cancers[J]. Biomolecules, 2023, 13(12): 1701.

- [8] 汤颖俊, 郭青, 智亚琴, 等. CXCR4/STAT3 在骨髓基质细胞介导的急性髓系白血病耐药中的作用研究 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 119–123.
- [9] DING Z, SHI R, HU W, et al. Cancer-associated fibroblasts in hematologic malignancies: elucidating roles and spotlighting therapeutic targets[J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1193978.
- [10] BRENNER A K, NEPSTAD I, BRUSERUD O. Mesenchymal stem cells support survival and proliferation of primary human acute myeloid leukemia cells through heterogeneous molecular mechanisms[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 106.
- [11] 何旒涵, 周文. 多发性骨髓瘤细胞与骨髓微环境互作机制研究进展 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2023, 54(3): 475–481.
- [12] PASSARO D, DI TULLIO A, ABARRATEGI A, et al. Increased vascular permeability in the bone marrow microenvironment contributes to disease progression and drug response in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 324–341.e6.
- [13] ERBA B G, GRUPPI C, CORADA M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in bone marrow and spleen of primary myelofibrosis[J]. *American Journal of Pathology*, 2017, 187(8): 1879–1892.
- [14] SOLIMANDO A G, DI SUMMA S, VACCA A, et al. Cancer-associated angiogenesis: the endothelial cell as a checkpoint for immunological patrolling[J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3380.
- [15] KOMOHARA Y, NIINO D, OHNISHI K, et al. Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies[J]. *Pathology International*, 2015, 65(4): 170–176.
- [16] LI W, WANG F, GUO R, et al. Targeting macrophages in hematological malignancies: recent advances and future directions[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022, 15: 110.
- [17] 侯健, 王君颖. 多发性骨髓瘤免疫微环境的研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(5): 375–378.
- [18] KOWALSKA W, BOJARSKA-JUNAK A. Monocytic MDSC as a source of immunosuppressive cytokines in chronic lymphocytic leukemia microenvironment[J]. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 2020, 58(1): 25–36.
- [19] ANTUAMWINE B B, BOSNJAKOVIC R, HOFMANN-VEGA F, et al. N1 versus N2 and PMN-MDSC: a critical appraisal of current concepts on tumor-associated neutrophils and new directions for human oncology[J]. *Immunological Reviews*, 2023, 314(1): 250–279.
- [20] ROESSNER P M, SEIFFERT M. T-cells in chronic lymphocytic leukemia: guardians or drivers of disease?[J]. *Leukemia*, 2020, 34(8): 2012–2024.
- [21] USTUN C, MILLER J S, MUNN D H, et al. Regulatory T cells in acute myelogenous leukemia: is it time for immunomodulation?[J]. *Blood*, 2011, 118(19): 5084–5095.
- [22] ZHOU M, SACIRBEGOVIC F, ZHAO K, et al. T cell exhaustion and a failure in antigen presentation drive resistance to the graft-versus-leukemia effect[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4227.
- [23] 郑如冰, 肖毅. 肿瘤浸润性淋巴细胞在恶性血液系统疾病中的研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(6): 610–614.
- [24] PACZULLA A M, ROTHFELDER K, RAFFEL S, et al. Absence of NKG2D ligands defines leukaemia stem cells and mediates their immune evasion[J]. *Nature*, 2019, 572(7768): 254–259.
- [25] FISHER J G, DOYLE A D P, GRAHAM L V, et al. Disruption of the NKG2A:HLA-E immune checkpoint

- axis to enhance NK cell activation against cancer[J]. *Vaccines*, 2022, 10(12): 1993.
- [26] LUCIANO M, KRENN P W, HOREJS-HOECK J. The cytokine network in acute myeloid leukemia[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1000996.
- [27] MUKAIDA N, TANABE Y, BABA T. Chemokines as a conductor of bone marrow microenvironment in chronic myeloid leukemia[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(8): 1824.
- [28] HAO M, ZHANG L, AN G, et al. Suppressing miRNA-15a/-16 expression by interleukin-6 enhances drug-resistance in myeloma cells[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2011, 4: 37.
- [29] HOELLENRIEGEL J, ZBORALSKI D, MAASCH C, et al. The Spiegelmer NOX-A12, a novel CXCL12 inhibitor, interferes with chronic lymphocytic leukemia cell motility and causes chemosensitization[J]. *Blood*, 2014, 123(7): 1032-1039.
- [30] IRIGOYEN M, GARCIA-RUIZ J C, BERRA E. The hypoxia signalling pathway in haematological malignancies[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 36832-36844.
- [31] 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.
- [32] CHEN Z, SIMON-MOLAS H, CRETENET G, et al. Characterization of metabolic alterations of chronic lymphocytic leukemia in the lymph node microenvironment[J]. *Blood*, 2022, 140(6): 630-643.
- [33] WANG H, ZHANG J, REN H, et al. Lipid metabolism in multiple myeloma: pathogenesis, therapeutic opportunities, and future directions[J]. *Frontiers in Oncology*, 2025, 15: 1531928.
- [34] 姚嘉一, 徐子真. 免疫代谢在急性髓系白血病中的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2025, 52(8): 725-730.
- [35] BECKER A, THAKUR B K, WEISS J M, et al. Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 836-848.
- [36] MENU E, VANDERKERKEN K. Exosomes in multiple myeloma: from bench to bedside[J]. *Blood*, 2022, 140(23): 2429-2442.
- [37] ZANETTI C, KRAUSE D S. Caught in the net: the extracellular matrix of the bone marrow in normal hematopoiesis and leukemia[J]. *Experimental Hematology*, 2020, 89: 13-25.
- [38] COX T R, BIRD D, BAKER A M, et al. LOX-mediated collagen crosslinking is responsible for fibrosis-enhanced metastasis[J]. *Cancer Research*, 2013, 73(6): 1721-1732.
- [39] HIDESHIMA T, MITSIADES C, TONON G, et al. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7(8): 585-598.
- [40] UY G L, RETTIG M P, MOTABI I H, et al. A phase 1/2 study of chemosensitization with the CXCR4 antagonist plerixafor in relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119(17): 3917-3924.
- [41] ANSELL S M. Nivolumab in the treatment of Hodgkin lymphoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(7): 1623-1626.
- [42] ROSENBLATT J, AVIGAN D. Targeting the PD-1/PD-L1 axis in multiple myeloma: a dream or a reality?[J]. *Blood*, 2017, 129(3): 275-279.
- [43] CAI L, LI Y, TAN J, et al. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2023, 16(1): 101.

- [44] 王跃, 刘澎. 多发性骨髓瘤抑制性免疫微环境的研究进展 [J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 665–674.
- [45] RAFIQ S, HACKETT C S, BRENTJENS R J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2020, 17(3): 147–167.
- [46] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 378(5): 439–448.
- [47] NEELAPU S S, CHAVEZ J C, SEHGAL A R, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5)[J]. Blood, 2024, 143(6): 496–506.
- [48] LIN Y, QIU L, USMANI S, et al. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Lancet Oncology, 2024, 25(8): e374–e387.
- [49] MUNSHI N C, ANDERSON L D, SHAH N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. New England Journal of Medicine, 2021, 384(8): 705–716.
- [50] 黄玥, 胡永仙, 黄河. 造血干细胞移植与 CAR-T 细胞治疗新模式的探索与实践 [J]. 临床血液学杂志, 2025, 38(9): 663–669.
- [51] YIN X, HE L, GUO Z. T-cell exhaustion in CAR-T-cell therapy and strategies to overcome it[J]. Immunology, 2023, 169(4): 400–411.
- [52] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识 (2026 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2026, 47(4): 319–326.
- [53] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 基于骨髓样本的多发性骨髓瘤微小残留病检测中国专家共识 (2024 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(6): 534–541.
- [54] VOORHEES P M, MANGES R F, SONNEVELD P, et al. A phase 2 multicentre study of siltuximab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. British Journal of Haematology, 2013, 161(3): 357–366.
- [55] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2024 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2024, 63(12): 1186–1195.
- [56] CHO B S, KIM H J, KONOPLEVA M. Targeting the CXCL12/CXCR4 axis in acute myeloid leukemia: from bench to bedside[J]. Korean Journal of Internal Medicine, 2017, 32(2): 248–257.
- [57] PETTY A J, YANG Y. Tumor-associated macrophages in hematologic malignancies: new insights and targeted therapies[J]. Cells, 2019, 8(12): 1526.
- [58] XIANG X, WANG J, LU D, et al. Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 75.
- [59] 吴秀英, 常进. 多发性骨髓瘤免疫微环境的研究进展 [J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(2): 184–188.
- [60] TABE Y, KONOPLEVA M, ANDREEFF M. Fatty acid metabolism, bone marrow adipocytes, and AML[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 155.
- [61] ZHOU X, HE R, HU W X, et al. Targeting myeloma metabolism: how abnormal metabolism contributes to

- multiple myeloma progression and resistance to proteasome inhibitors[J]. *Neoplasia*, 2024, 50: 100974.
- [62] WANG L, LIU W Q, BROUSSY S, et al. Recent advances of anti-angiogenic inhibitors targeting VEGF/VEGFR axis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 14: 1307860.
- [63] MEDINGER M, MROSS K. Clinical trials with anti-angiogenic agents in hematological malignancies[J]. *Journal of Angiogenesis Research*, 2010, 2: 10.
- [64] LYSSIOTIS C A, KIMMELMAN A C. Metabolic interactions in the tumor microenvironment[J]. *Trends in Cell Biology*, 2017, 27(11): 863–875.
- [65] SHORT N J, KONOPLEVA M, KADIA T M, et al. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: new drugs and new challenges[J]. *Cancer Discovery*, 2020, 10(4): 506–525.
- [66] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南 (2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(9): 705–712.
- [67] 顾芯源, 唐文娇, 李燕, 等. 多发性骨髓瘤小鼠模型构建的研究进展 [J]. *中国医学科学院学报*, 2023, 45(3): 512–518.
- [68] RANA S, THOMAS L, KIRKHAM A M, et al. CAR–NK cells to treat patients with cancer: a systematic scoping review of published studies and registered clinical trials[J]. *Cytotherapy*, 2025, 27(10): 1179–1189.
- [69] 中国临床肿瘤学会骨髓瘤专家委员会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会骨髓瘤与浆细胞疾病学组. 多发性骨髓瘤疗效评估与微小残留病监测中国指南 (2024 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(12): 1065–1070.
- [70] JIANG G, QIN Y, HUANG Z, et al. CAR–macrophages targets CD26 to eliminate chronic myeloid leukemia stem cells[J]. *Experimental Hematology & Oncology*, 2025, 14(1): 14.