中医药治疗非小细胞肺癌研究进展*

何桂馨[1,2,3,4]，葛婷[1,2,3,4]，赵平[5]，李文涛[1,2]，王双翠[1,2,3,4]，于建春[1,2,3]

1. 天津中医药大学第一附属医院，天津 300381；2. 国家中医针灸临床医学研究中心，天津 300381；
3. 天津中医药大学第一附属医院医学实验中心，天津 300381；4. 天津中医药大学研究生院，天津 301617；
5. 常熟市中医院（新区医院）中医科，江苏 常熟 215500

摘要：T 细胞通过与其他免疫细胞相互作用，影响肿瘤的生存、转移及耐药性，并参与免疫逃逸机制。中医药在调节 T 细胞功能和改善非小细胞肺癌患者免疫功能方面展现出独特优势，通过调节 T 细胞的浸润、活性及比例，为非小细胞肺癌的治疗提供了新的可能性。然而，目前研究仍存在一定的局限性，虽然有临床研究显示中医复方、单体或针灸能调节 T 细胞亚群，但大多是与西医治疗手段进行联合治疗，仅用中药药对、中医经方等中医手段为对照的研究目前尚且不足，而且临床研究大多局限于对患者外周血的 T 细胞进行分析，未能深入对相关分子作用机制进行研究。此外，中医药的配方、剂量和制备方法可能存在较大差异，对疗效统计存在一定的偏倚。同时，大多数研究关注的是短期疗效，对长期跟踪观察和安全性评估的数据较少，缺乏科学循证医学证据。在基础研究中，中医药通过 T 细胞亚群治疗非小细胞肺癌尚处于初期阶段，相关分子作用机制尚未明晰。未来，应深入研究中医药如何通过调节 T 细胞亚群对抗非小细胞肺癌的具体机制，寻找更有效的治疗靶点，为临床应用提供坚实的科学依据。

关键词：非小细胞肺癌；中医药；T 细胞；免疫细胞
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.05.137
中图分类号：R273　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)05－0938－09

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Treatment of Non－Small Cell Lung Cancer

HE Guixin[1,2,3,4], GE Ting[1,2,3,4], ZHAO Ping[5], LI Wentao[1,2], WANG Shuangcui[1,2,3,4], YU Jianchun[1,2,3]

1. The First Affiliated Hospital to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin China 300381; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture, Tianjin China 300381; 3. Medical Experiment Center, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin China 300381; 4. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin China 301617; 5. Department of Traditional Chinese Medicine, Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine (New Area), Changshu Jiangsu China 215500

Abstract: T cells affect tumor survival, metastasis, and drug resistance through interactions with other immune cells, and are involved in immune evasion mechanisms. Traditional Chinese medicine (TCM) shows unique advantages in regulating T cell function and improving the immune function of patients with non－small cell lung cancer (NSCLC). By modulating the infiltration, activity, and proportion of T cells, TCM provides new possibilities for the treatment of NSCLC. However, current research still has some limitations. Although clinical studies have shown that TCM formulas, monomers, or acupuncture can regulate T cell subsets, most are combined with Western medical treatments. Studies using only Chinese herbal medicine or traditional formulas as controls are still insufficient. Moreover, clinical re-

* **基金项目：**苏州市科技发展计划项目（SKYD2023063）；常熟市科技发展计划项目（CSWS202211）；国家中医针灸临床医学研究中心开放课题项目（NCRCOP2024018）

search is mostly limited to analyzing T cells in patients' peripheral blood and has not deeply investigated the related molecular mechanisms. In addition, there may be significant differences in TCM formulations, dosages, and preparation methods, which can introduce certain biases in efficacy observation. At the same time, most studies focus on short – term efficacy, with limited data on long – term follow – up and safety evaluation, lacking scientific evidence based on evidence – based medicine. In basic research, the use of TCM to treat NSCLC via T cell subsets is still in its early stages, and the related molecular mechanisms are not yet clear. In the future, research should focus on how TCM regulates T cell subsets to combat NSCLC, identify more effective therapeutic targets, and provide a solid scientific basis for clinical applications.

Key words: non – small cell lung cancer; traditional Chinese medicine; T cell; immune cell

肺癌是全球第二大常见的恶性肿瘤，作为癌症死亡的主要原因，其病死率约为 18.0%[1]。根据组织学特征可将肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌（non – small cell lung cancer，NSCLC）两大类，其中 NSCLC 作为肺癌主要的临床病理分型，约占肺癌病例的 85%[2]。

T 细胞主要来源于骨髓中的造血干细胞，在胸腺内受到多种细胞因子、转录因子和表观遗传修饰的调控，最终分化为不同功能的 T 细胞亚群。在机体抗肿瘤的免疫机制中，T 细胞发挥复杂而重要的作用。根据表面抗原的差异，初始 $CD4^+$ T 细胞可分化为调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）和辅助性 T 细胞（helper T cell，Th），初始 $CD8^+$ T 细胞可分化为细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T cells，CTLs）。记忆 T 细胞可由初始 T 细胞或上述 3 种 T 细胞亚群分化而来，在第 2 次受到相同抗原的刺激下迅速作出反应。不同的 Th 细胞亚群通过分泌多种类型的细胞因子介导细胞免疫和体液免疫。Tregs 通过直接接触抑制或分泌抑制性细胞因子，抑制 $CD4^+$ 或 $CD8^+$ T 细胞的活化与增殖，发挥免疫抑制作用，从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。CTLs 则通过分泌细胞毒素引起靶细胞的裂解和凋亡[3]。

古代医家根据临床表现将肺癌归属于“息积”“肺积”等范畴。《素问·奇病论》提到：“病邪下满气上逆……病名息积。”《难经·论五脏积病》论述：“肺之积，名曰息贲。”《医宗必读》指出：“积之成也，正气不足。”正气，具有维持机体正常生理功能和抵御外邪侵袭的能力，类似于西医学的免疫系统功能，这为研究免疫系统中 T 细胞的抗肿瘤功能提供了独特的视角。后世医家认为，正气不足是肺癌的主要病机，治疗常以扶正祛邪为法。T 细胞作为免疫系统的核心组成部分，在机体的抗肿瘤免疫应答中发挥关键作用。近年来，中医药通过调节 T 细胞展现出抗肿瘤的独特潜力。具体而言，中药成分通过调节 T 细胞亚群的数量、活性及比例，以及降低 Tregs 水平，促进机体向有效的细胞亚群转化，从而增强抗肿瘤的免疫反应[4]。此外，中医药还可以通过改善肿瘤微环境、抑制免疫逃逸等方式，改善 T 细胞的比例和功能，为肿瘤的治疗提供新的思路[5]。

1　T 细胞对 NSCLC 的作用及影响

1.1　$CD8^+$ T 细胞介导的细胞毒性杀伤作用

$CD8^+$ T 细胞是消除肿瘤的主要 CTLs，在肿瘤免疫治疗中发挥核心作用，其通过识别肿瘤表面呈递的抗原，释放穿孔素、格朗齐酶等细胞毒素，直接诱导肿瘤细胞凋亡[6]。此外，$CD8^+$ T 细胞在识别肿瘤抗原后通过分泌肿瘤坏死因子 – α（tumor necrosis factor – α，TNF – α）和干扰素 – γ（interferon – γ，IFN – γ）等，增强自身杀伤能力的同时，还对巨噬细胞和自然杀伤细胞（natural killer cells，NK）的激活、增殖及效应功能发挥关键作用[7]，进一步增强免疫反应并抑制肿瘤生长[8]。

最新研究显示，可溶性细胞间黏附分子 – 1（soluble intercellular adhesion molecule – 1，sICAM – 1）通过 sICAM – 1 – LFA – 1 轴增强淋巴细胞功能相关抗原 – 1（lymphocyte function – associated antigen – 1，LFA – 1）的表达，促进 $CD8^+$ 效应记忆 T 细胞中 IFN – γ 的分泌，从而增强 $CD8^+$ T 细胞毒性杀伤作用，发挥抗肿瘤能力[9]。此外，赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 作为 CTLs 分化和功能的重要调节因子，其抑制剂能够维持 T 细胞的少分化状态，改善 T 细胞耗竭，减少抑制性受体、增强代谢适应性并促进 T 细胞再激活。赖氨酸特异性组蛋白去甲

基化酶 1 抑制剂还能促进 CTLs 向高 CD62 和高 CD44 的记忆 T 细胞亚群分化，同时降低程序性死亡受体－1（programmed death－1，PD－1）水平，对抗 T 细胞耗竭现象，从而增强急性肿瘤清除能力[10]。De Sanctis 等[11]研究表明，Claudin－18 促进 CTLs 的积累，推动活化白细胞黏附分子（activated leukocyte cell adhesion molecule，ALCAM）向细胞膜移动，从而增强了 CTLs 与肿瘤细胞的直接接触，形成更强的免疫突触，进而提高 T 细胞的激活能力。Qiao 等[12]研究发现，在 EGFR L858R 模型小鼠中，白细胞介素（interleukin，IL）－10 的上调限制了 $CD8^+$ T 细胞表达 CD39，进而减弱 $CD8^+$ T 细胞的毒性杀伤功能。此外，乳脂球表皮生长因子 8 有助于促进肿瘤特异性 CTLs 的生成[13]。研究还发现，富含脯氨酸和谷氨酰胺的剪接因子通过与程序性死亡配体 1（programmed death ligand1，PD－L1）的 3′UTR 结合上调抗 PD－L1 的相对 mRNA 和蛋白表达，进而影响 CTLs 对肿瘤细胞的杀伤作用[14]。

1.2　调节肿瘤微环境发挥协同抗肿瘤作用　在肿瘤微环境中，IFN－γ 通过诱导特定趋化因子的表达，促进 $CD8^+$ T 细胞的浸润，增强对肿瘤的免疫监视和清除能力[15]。此外，$CD4^+$ T 细胞也能通过分泌 IL－2 和 IFN－γ 等细胞因子，促进 $CD8^+$ T 细胞的增殖和效应功能[16]，其 Th1 细胞亚群通过分泌 IFN－γ，将 M2 型巨噬细胞转化为 M1 型，进一步提高抗肿瘤能力[17]。此外，γδ T 细胞也能大量分泌 IFN－γ 和 TNF－α，增强自身直接杀伤肿瘤细胞能力的同时，促进 B 细胞、树突状细胞（dendritic cells，DCs）、巨噬细胞等其他免疫细胞的活化，从而显著提高整体的抗肿瘤免疫反应[18－19]。

1.3　介导 NSCLC 的免疫逃逸　T 细胞介导的免疫逃逸机制是肿瘤细胞逃避机体免疫监视和清除的重要方式之一，主要涉及 PD－L1/PD－1 通路的异常激活、T 细胞的耗竭以及肿瘤微环境中的免疫抑制因素等多个方面。

首先，PD－L1/PD－1 通路的异常激活是 NSCLC 中 T 细胞介导免疫逃逸的关键机制。肿瘤细胞 PD－L1 的表达可与 T 细胞表面的 PD－1 结合，从而抑制 T 细胞活性，促进肿瘤的免疫逃逸[20]。Du 等[21]研究表明，转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）能够上调转录共激活因子 MRTF－A 与 NF－κB/p65 相互作用，促进 NF－κB/p65 结合 PD－L1 启动子，从而激活 PD－L1 的转录和表达，导致免疫逃逸。具体来说，抑制 MRTF－A 能有效抑制肿瘤组织移植物生长，并增加肿瘤组织中 NK 和 T 细胞的富集。Song 等[22]研究结果进一步揭示了 E2/ERβ/SIRT1/FOXO3a/PD－L1 轴在 NSCLC 免疫逃逸中的关键作用。雌二醇（estradiol，E2）通过上调雌激素受体 β（estrogen receptor beta，ERβ）激活 SIRT1，抑制 CTLs 对 NSCLC 细胞的杀伤，升高 PD－L1 水平，从而促进免疫逃逸。体内实验显示，E2 通过 SIRT1/FOXO3a/PD－L1 轴促进 NSCLC 细胞生长和转移。此外，肿瘤细胞来源的外泌体表达 PD－L1，可减少细胞因子 IFN－γ 的产生，并诱导 $CD8^+$ T 细胞凋亡，从而降低 T 细胞活性并促进肿瘤生长，在免疫逃逸中发挥作用[23]。

其次，T 细胞的耗竭也是 NSCLC 发病过程中重要的免疫逃逸机制。耗竭性 T 细胞表面持续性高表达抑制性分子或抑制性受体，如细胞毒性淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T－lymphocyte－associated protein 4，CTLA－4）、PD－1、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白－3（T cell immunoglobulin and mucin domain－3，TIM－3）等，这些分子的表达与 T 细胞的功能障碍和增殖障碍相关[24]。

此外，肿瘤微环境中的免疫抑制因子也对 T 细胞的功能产生影响。MDSCs 和 Tregs 在肿瘤微环境中通过分泌抑制性细胞因子和直接抑制效应 T 细胞的活性，协同构建免疫抑制微环境，从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸[25]。作为 $CD4^+$ T 细胞的一个免疫抑制亚群，Tregs 在维持免疫平衡中发挥重要作用。叉头框蛋白 p3 作为 Tregs 表达的关键标志，通过促进 Tregs 上 CTLA－4、PD－1、TIM－3 等免疫检查点抑制分子的表达，增强多种抑制性细胞因子的分泌（如 TGF－β、IL－4、IL－10 和 IL－35），进一步加剧肿瘤的免疫逃逸[26－27]。此外，Tregs 在肿瘤微环境中的高浸润与 NSCLC 患者的免疫逃逸密切相关[28]。Heim 等[29]研究发现，IL－9 在 NSCLC 的免疫逃逸中起关键作用。NSCLC 患者的肿瘤相关 T 细胞分泌了大量 IL－9 和 IL－21，表明 Th9 细胞的存在。IL－9 由肿瘤浸润的 Tregs 产生，能促进肺腺

癌细胞存活并抑制细胞死亡。在模型小鼠中，缺失 IL－9 可导致肿瘤细胞排斥反应，表明 IL－9 通过调控肿瘤细胞和 T 细胞，促进肿瘤细胞发生免疫逃逸。

相关研究还发现，肿瘤释放的 TGF－β 可以刺激髓源性抑制细胞（myeloid－derived suppressor cells，MDSCs）表达 CD39 和 CD73，从而抑制 T 细胞和 NK 细胞的活性[25]。MDSCs 能促进 Tregs 的分化和功能，Tregs 反过来又能增强 MDSCs 的免疫抑制活性[30]。MDSCs 和 Tregs 之间的相互作用进一步加剧了肿瘤细胞的免疫逃逸。综上所述，T 细胞介导的免疫逃逸机制在 NSCLC 发生和发展中发挥重要作用，深入研究相关机制有助于制定新的治疗策略，提高肿瘤免疫治疗的效果。

1.4　促进肿瘤的侵袭和转移　肿瘤相关炎症作为肿瘤转移的关键环节，炎症因子不仅直接影响肿瘤细胞的定植和增殖，还可能间接导致耐药性和肿瘤进展，从而影响患者的预后[31－32]。相关研究发现在Ⅳ期 NSCLC 患者中，T 细胞中的 Th 细胞表达出高水平的表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）和 PD－1，同时降低了淋巴细胞和 Th 细胞的比例，这表明 EGFR 活性增加可能触发 Th 细胞凋亡，进一步促进肿瘤的转移发展[33]。

T 细胞通过多种机制参与肿瘤的侵袭和转移，这些机制与肿瘤微环境中的炎症状态密切相关。Th17 细胞和 Tregs 作为 $CD4^+$ T 淋巴细胞的重要亚群，在 NSCLC 的发生发展过程中发挥重要作用。Th17 通过分泌 IL－6、IL－17 和 TNF－α 等细胞因子加剧炎症反应和免疫抑制[34]。在 NSCLC 发病过程中，IL－17 不仅能够诱导血管生成，还能通过激活 STAT3/NF－κB 信号通路促进肿瘤细胞的迁移和侵袭[35－36]。此外，Th17 细胞还能通过招募多种免疫细胞，如 DCs、$CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞，以及激活 $CD8^+$ T 细胞，进一步促进肿瘤的生长和转移[37]。Kundu 等[38]研究发现，缺失 m96cl 会加速 Kras 突变引起的肺腺癌生长，而 m96cl 的异位表达则能抑制 NSCLC 的迁移和生长。m96cl 通过增强 IL－2 信号通路促进 $CD8^+$ T CTLs 的活化和增殖，从而抑制肿瘤生长和转移。相反，去除 IL－2 会抑制 m96cl 介导的 CTLs 活化，导致肿瘤发生转移和生长。

另一方面，Tregs 在 NSCLC 患者中也表现出较高的表达水平，且其与 Th17 细胞的比例失衡。Tregs 通过分泌 TGF－β 等细胞因子，抑制抗肿瘤免疫反应，促进肿瘤细胞增殖[37]。T 细胞亚群在肿瘤微环境中的交互作用及其对 NSCLC 进展具有多维影响。

1.5　T 细胞亚群对 NSCLC 预后的影响及预测价值　研究表明，NSCLC 患者外周血中 $CD4^+$ T、$CD8^+$ T 细胞及其比值的变化与疾病预后密切相关，这些 T 细胞亚群在 NSCLC 患者预后评价中涉及多个方面，包括肿瘤免疫环境中的免疫反应、肿瘤复发风险以及临床疗效的预测[25]。

研究发现，$CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞在 NSCLC 中的密度和分布与肿瘤复发风险密切相关，特别是在肿瘤侵袭边缘区域，功能失调的 $CD8^+$ T 细胞密度增加，而调节性 $CD4^+$ T 细胞更靠近肿瘤细胞，这与肿瘤复发相关[39]。此外，肿瘤相关巨噬细胞作为免疫抑制的介质，其与 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞的相互作用可能影响 T 细胞抗肿瘤免疫反应[40]。一些 T 细胞亚群被视为 NSCLC 患者的预后标志物。例如，$CD45RO^+$ 记忆 T 细胞在肿瘤组织中的高密度与患者的总生存期显著相关，并被认为是总生存期的独立预后因素[41]。Lee 等[42]研究发现，在晚期肺癌患者体内记忆 $CD8^+$ T 细胞的比例较高，而 $CD27^+$ $CD28^+$ 的 $CD4^+$ T/$CD8^+$ T 细胞比例则较低。此外，肿瘤分期与 T 细胞亚群的频率显著相关，生存分析显示，$CD8^+$ 效应 T 细胞频率较高，且 $CD4^+$ $T57^+$ T 细胞频率较低的患者似乎有较好的生存率。在早期未治疗的 NSCLC 患者体内，肿瘤间质中 CD39 和 CD73 的表达上调，与患者的 5 年无复发生存期相关。特别是肿瘤巢中的 $CD39^+$、$CD103^+$、$CD8^+$ T 细胞的密度，是预测 5 年无复发生存期的有效指标[43]。

近年来，免疫检查点抑制剂的出现显著改善了 NSCLC 患者的预后。相关研究通过分析 T 细胞亚群探究免疫检查点抑制剂的疗效，发现接受免疫检查点抑制剂的 NSCLC 患者外周 $CD4^+$ T 细胞的分化情况与预后相关。例如，$CD45RA^-CD4^+$ T 细胞比例的增加与调整后的体能状态、肿瘤程序性死亡配体

1 表达水平、表皮生长因子受体基因突变状态以及与细胞毒性药物联合治疗后进展风险降低相关[44]。此外，相关研究还发现外周 $CD45RA^{-}CD4^{+}$ T 细胞比例与 ICIs 治疗后的无进展生存期相关。Porciuncula 等[45]研究指出，肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 配体表达升高与 $CD4^{+}$ T 肿瘤浸润淋巴细胞的增加和总生存期延长显著相关。另外，有研究发现，YES 原癌基因 1 蛋白高表达与 NSCLC 患者的不良预后及 Tregs 的增加相关[11]。在模型小鼠中，达沙替尼联合抗 PD－1 治疗显著抑制肿瘤生长并形成免疫记忆，同时减少 Tregs 数量，为 NSCLC 患者的联合治疗提供了临床依据[46]。

2　中医药调节 T 细胞治疗 NSCLC 的相关机制

2.1　增强肿瘤组织 T 细胞浸润　中药可能通过增强肿瘤组织中 CTLs 的浸润，从而增强肿瘤免疫的杀伤能力。Zhu 等[47]研究显示，甘草通过下调 CDK4－Cyclin D1 复合体使肿瘤细胞停滞在 G0/G1 生长阶段，进而促进 PD－L1 蛋白表达，并在 NSCLC 模型小鼠中发现，其通过增强抗原呈递基因的表达和增强 $CD8^{+}$ T 细胞的浸润减缓肿瘤的生长。Tang 等[48]研究发现，金复安汤（白花蛇舌草、薏苡仁、丹参、壁虎、桃仁、芦根、黄精、半夏、天南星、滑子蘑）通过降低 β－catenin 表达，增加 M1 型巨噬细胞比例，同时提高 $CD8^{+}$ T 细胞的浸润，从而改善顺铂抗 NSCLC 的临床效果。

除中药外，艾灸在肿瘤治疗中也发挥重要作用。Wang 等[49]研究发现，顺铂联合艾灸治疗可以上调 $CD4^{+}$ T 细胞和 Th1 细胞的浸润，增加 $CD8^{+}$ T CTLs、$CD4^{+}$ T 细胞、Th1、Th9 细胞和 M1 巨噬细胞的比例，从而改善肿瘤微环境并促进血管正常化。这些机制抑制了肺腺癌肿瘤生长，为 NSCLC 患者提供了有效的联合治疗方案。

2.2　减少 T 细胞耗竭　T 细胞耗竭涉及多种免疫细胞和分子机制，主要通过免疫检查点的作用、肿瘤微环境中的免疫抑制因素以及特定分子的表达和调控等途径，导致 T 细胞功能下降，促进免疫逃逸发生，从而推动肿瘤进展并造成患者不良预后。

中医药在改善 T 细胞耗竭中展现出独特优势。陈宏等[50]研究表明，养阴扶正方（黄芪、党参、沙参、天冬、麦冬、生白术、山药、白花蛇舌草、绞股蓝、拳参）通过调控 PD－1/PD－L1 通路有效逆转 T 细胞耗竭。该方能够减少 Lewis 肺癌荷瘤鼠外周血中 PD－L1 和 $CD8^{+}$ T 细胞数量，同时增加 PD－L1 与 $CD8^{+}$ T 细胞的比例，同时显著降低肿瘤组织中 PD－L1、PD－1 和 Tim3 蛋白及 mRNA 的表达，从而改善 T 细胞功能并增强免疫应答。此外，陈菲菲等[51]研究发现在 LLC 模型中，微粒型灵芝孢子粉 β－葡聚糖能够缓解吉西他滨化疗后引起的 MDSCs、Tregs 和 M2 细胞增加，以及 T 细胞耗竭现象。其通过重塑免疫抑制微环境提高了吉西他滨抗肿瘤能力，延缓肿瘤进展。这些研究为中医药在抗肿瘤免疫疗法中的应用提供了新的思路和依据。

2.3　调节免疫微环境中的细胞因子　中药通过调控肿瘤免疫微环境中的细胞因子，能够逆转肿瘤相关巨噬细胞的免疫重塑作用，从而控制肿瘤生长。淫羊藿素作为淫羊藿的主要活性成分，在免疫调节和抗肿瘤方面发挥重要作用。Huang 等[52]研究表明淫羊藿素可以下调免疫抑制细胞因子（如 TNF－α、IL－10、IL－6），同时上调趋化因子（如 CXCL9 和 CXCL10），促进 $CD8^{+}$ T 细胞在肿瘤微环境中的浸润，增强抗 NSCLC 的能力。此外，Wang 等[53]研究发现，香菇多糖在 NSCLC 患者的化疗中显著提高患者的免疫反应，提升 CTLs 和 NKT 细胞的比例，同时降低了免疫抑制性 Tregs 及 IL－10、TGF－β1 水平，并提高了 IFN－γ、TNF－α 和 IL－12 水平，进一步增强了患者的抗肿瘤免疫反应。

2.4　改善 T 细胞亚群比例　在 NSCLC 患者中，T 细胞比例的失衡不仅影响肿瘤的免疫逃逸和微环境，还会抑制 T 细胞功能，从而影响患者的疾病预后和治疗效果。相关研究表明，温针灸能够显著影响 T 细胞亚群水平，从而改善患者的免疫功能。韩琳等[54]研究发现，热敏灸可以提高化疗后 NSCLC 患者的 $CD3^{+}$、$CD4^{+}$、$CD4^{+}/CD8^{+}$ T 细胞比值，同时降低 $CD8^{+}$ T 细胞水平，表明温针灸可能通过调节 T 细胞亚群增强免疫反应。许洋等[55]观察到类似结果，针灸治疗后 NSCLC 患者的 $CD3^{+}$ 和 $CD4^{+}$ T 细胞水平升高，而 $CD8^{+}$ T 细胞水平降低。

此外，针灸还可以通过其他机制改善患者的免

疫功能。Lin 等[56]研究进一步指出，火针刺激思华穴位联合化疗能显著提高晚期 NSCLC 患者的 IL－2 和 IFN－γ 水平，降低 IL－4 和 IL－10 水平，从而改善 Th1/Th2 失衡，减轻化疗后体能状态的恶化。另外，Chen 等[57]研究人参皂苷 H 滴丸与化疗药物环磷酰胺联合应用，结果显示，单独使用环磷酰胺导致 Th1/Th2 失衡，向 Th2 方向偏移，而人参皂苷 H 滴丸能够显著增强环磷酰胺的抗 NSCLC 效果，通过提高 Th1 细胞的比例，逆转 Th1/Th2 失衡，从而改善免疫状态并促进 T 细胞活性。这不仅有助于减轻化疗后患者的脾肿大和消瘦，还可能通过抑制 HIF－CXCR4 通路减少术后肿瘤转移。

2.5　抑制 Tregs 分化与 MDSCs　Tregs 细胞在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用，通过抑制效应 T 细胞和激活免疫抑制途径，帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的监视。同时，MDSCs 是一类具有免疫抑制作用的异质性细胞，通过多种机制抑制 T 细胞的活化并促进 Tregs 的生成，从而介导机体的免疫耐受，有利于肿瘤的定植和转移。此外，MDSCs 还可以分泌促血管生成因子，进一步促进肿瘤的血管生成[58－59]。MDSCs 与 Tregs 在肿瘤进展中相互作用，共同影响肿瘤的免疫逃逸机制。

研究发现，中医药可以通过抑制 Tregs 的分化和 MDSCs 减少免疫抑制。诸君等[60]研究发现，解毒散结方（石见穿、石上柏、白花蛇舌草、半枝莲、夏枯草、海藻）联合中药静脉制剂治疗晚期 NSCLC 患者，能够有效降低 Tregs 和 MDSCs 的水平，这可能与其调节负性免疫细胞有关。此外，不同的治法方药如益气养阴方、清热解毒方和益气养阴解毒方也对 NSCLC 患者的 Tregs 和 MDSCs 水平表现出显著的调节作用，其中清热解毒方和扶正祛邪方在降低以上细胞水平方面表现尤为突出[61]。这些研究结果为中医药在 NSCLC 免疫治疗中的应用提供了新的思路。

3　结语

近年来，T 细胞在 NSCLC 的化疗、免疫治疗和靶向治疗中发挥的作用越来越受到重视。T 细胞通过与其他免疫细胞相互作用，影响肿瘤的生存、转移及耐药性，并参与免疫逃逸机制。中医药在调节 T 细胞功能和改善 NSCLC 患者免疫功能方面展现出独特优势，通过调节 T 细胞的浸润、活性及比例，为 NSCLC 的治疗提供了新的可能性。然而，目前的研究仍存在一些局限性，虽然有临床研究显示中医复方、单体或针灸能调节 T 细胞亚群，但大多是与西医治疗手段联合应用，仅用中药药对、中医经方等中医手段为对照的研究目前较少，并且临床研究大多局限于对患者外周血的 T 细胞进行分析，未能深入对相关分子作用机制进行研究。此外，中医药的配方、剂量和制备方法可能存在较大差异，对疗效观测存在一定的偏倚。并且，大多数研究关注的是短期疗效，对长期跟踪观察和安全性评估的数据较少，缺乏科学的循证医学证据。在基础研究中，中医药通过 T 细胞亚群治疗 NSCLC 尚处于初期阶段，动物或细胞实验验证相关分子作用机制尚未明晰。未来，应深入研究中医药如何通过调节 T 细胞亚群对抗 NSCLC 的具体机制，寻找更有效的治疗靶点，为临床应用提供坚实的科学依据。

参考文献：

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209－249.

[2] 郭晓琦，王天琪，夏金婵，等. 铁死亡在非小细胞肺癌中的作用及中药干预进展[J]. 中国肺癌杂志，2024，27(3)：216－230.

[3] ZOPHEL D, ANGENENDT A, KASCHEK L, et al. Faster cytotoxicity with age: Increased perforin and granzyme levels in cytotoxic CD8$^+$ T cells boost cancer cell elimination[J]. Aging Cell, 2022, 21(8): e13668.

[4] 杨阳，陈新. 中药及其活性成分对肿瘤相关调节性 T 细胞抑制作用研究[J]. 自然杂志，2019，41(4)：261－265.

[5] 赵亚茜，王琦，谌晓莉，等. 中医药通过调节免疫治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 云南中医中药杂志，2023，44(5)：116－121.

[6] ZHANG C Y, LIU S, YANG M. Nutrition deprivation affects the cytotoxic effect of CD8 T cells in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastrointest Oncol, 2022, 14(9): 1886－1890.

[7] HAN J S, WU M W, LIU Z W. Dysregulation in IFN－γ signaling and response: the barricade to tumor immunotherapy

[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1190333.

[8] LUAN J, LIU Y X, CAO M, et al. The pathogenic response of cytotoxic T - lymphocytes, a common therapeutic target for cancer, has a direct impact on treatment outcomes (Review) [J]. Oncol Rep, 2024, 52(1): 8757.

[9] LEE S H, KIM Y, JEON B N, et al. Intracellular adhesion molecule - 1 improves responsiveness to immune checkpoint inhibitor by activating $CD8^+$ T cells[J]. Adv Sci, 2023, 10(17): 2204378.

[10] PALLAVICINI I, FRASCONI T M, CATOZZI C, et al. LSD1 inhibition improves efficacy of adoptive T cell therapy by enhancing $CD8^+$ T cell responsiveness[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7366.

[11] DE SANCTIS F, DUSI S, CALIGOLA S, et al. Expression of the membrane tetraspanin claudin 18 on cancer cells promotes T lymphocyte infiltration and antitumor immunity in pancreatic cancer[J]. Immunity, 2024, 57(6): 1378 - 1393.

[12] QIAO M, ZHOU F, LIU X Y, et al. Interleukin - 10 induces expression of CD39 on $CD8^+$ T cells to potentiate anti - PD1 efficacy in EGFR - mutated non - small cell lung cancer[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(12): 5436.

[13] MIZOTE Y, INOUE T, AKAZAWA T, et al. Potent CTLs can be induced against tumor cells in an environment of lower levels of systemic MFG - E8[J]. Cancer Sci, 2024, 115(4): 1114 - 1128.

[14] PAN Y M, CHENG Y X. Splicing factor proline - and glutamine - rich regulates cytotoxic T lymphocytes - mediated cytotoxicity on non - small cell lung cancer by directly binding to PD - L1 3′UTR[J]. Medicine, 2023, 102(45): 35837.

[15] ZENG Z, VEITCH M, KELLY G A, et al. IFN - γ critically enables the intratumoural infiltration of CXCR3 + $CD8^+$ T cells to drive squamous cell carcinoma regression[J]. Cancers, 2021, 13(9): 2131.

[16] KRAVTSOV D S, ERBE A K, SONDEL P M, et al. Roles of $CD4^+$ T cells as mediators of antitumor immunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 972021.

[17] COLLIGNON A, TRINH A, OLIVE M, et al. 41 Assessment of the spatial distribution of $CD4^+$ T cells subpopulations in the tumor microenvironment by Brightplex®, a sequential chromogenic multiplex assay[C]. BMJ: Regular and Young Investigator Award Abstracts, 2021: 48.

[18] LIU Y X, ZHANG C. The role of human γδ T cells in anti - tumor immunity and their potential for cancer immunotherapy[J]. Cells, 2020, 9(5): 1206.

[19] CHAN K F, DA GAMA DUARTE J, OSTROUSKA S, et al. γδ T cells in the tumor microenvironment - interactions with other immune cells[J]. Front Immunol, 2022, 13: 894315.

[20] PANG K, SHI Z D, WEI L Y, et al. Research progress of therapeutic effects and drug resistance of immunotherapy based on PD - 1/PD - L1 blockade[J]. Drug Resist Updat, 2023, 66: 100907.

[21] DU F, QI X, ZHANG A T, et al. MRTF - A - NF - κB/p65 axis - mediated PDL1 transcription and expression contributes to immune evasion of non - small - cell lung cancer via TGF - β[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(9): 1366 - 1378.

[22] SONG S, TANG H C, QUAN W Q, et al. Estradiol initiates the immune escape of non - small cell lung cancer cells via ERβ/SIRT1/FOXO3a/PD - L1 axis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108629.

[23] KIM D H, KIM H, CHOI Y J, et al. Exosomal PD - L1 promotes tumor growth through immune escape in non - small cell lung cancer[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(8): 1 - 13.

[24] CEYLAN A, ARTAC M, ARTAC H. Increased PD - 1 and EGFR expression levels of T lymphocytes in patients with non - small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): e21018.

[25] DONG Y N, SUN Q, ZHANG X W. PD - 1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 2171 - 2186.

[26] LIANG J Q, BI G S, SHAN G Y, et al. Tumor - associated regulatory T cells in non - small - cell lung cancer: current advances and future perspectives[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 4355386.

[27] ZIOLKOWSKA - SUCHANEK I, ZURAWEK M. FOXP3: a player of immunogenetic architecture in lung cancer[J]. Genes, 2024, 15(4): 493.

[28] XIE M X, WEI J, XU J. Inducers, attractors and modulators of $CD4^+$ Treg cells in non - small - cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2020, 11: 676.

[29] HEIM L, YANG Z Q, TAUSCHE P, et al. IL - 9 producing tumor - infiltrating lymphocytes and Treg subsets drive immune escape of tumor cells in non - small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 859738.

[30] HAIST M, STEGE H, GRABBE S, et al. The functional

crosstalk between myeloid – derived suppressor cells and regulatory T cells within the immunosuppressive tumor microenvironment[J]. Cancers,2021,13(2):210.

[31]CHEN J,SUN W W,ZHANG H F,et al. Macrophages reprogrammed by lung cancer microparticles promote tumor development via release of IL – 1β[J]. Cell Mol Immunol,2020,17(12):1233 – 1244.

[32]PEREZ – RAMíREZ C,CANADAS – GARRE M,ALNATSHA A,et al. Interleukins as new prognostic genetic biomarkers in non – small cell lung cancer[J]. Surg Oncol,2017,26(3):278 – 285.

[33]CEYLAN A,ARTAC M,KOCAK M Z,et al. Epidermal growth factor receptor and programmed cell death – 1 expression levels in peripheral T cell subsets of patients with non – small cell lung cancer[J]. Scand J Immunol,2024,100(4):e13398.

[34]RYBA – STANISLAWOWSKA M. Unraveling Th subsets:insights into their role in immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Cell Oncol,2025,48(2):295 – 312.

[35]WYATT M M,PAULOS C M. A paradigm shift in tumor immunology:Th17 cells and TGFβ in intestinal cancer initiation[J]. Cancer Res,2024,84(23):3919 – 3920.

[36]GE W,LI Y A,RUAN Y T,et al. IL – 17 induces NSCLC cell migration and invasion by elevating MMP19 gene transcription and expression through the interaction of p300 – dependent STAT3 – K631 acetylation and its Y705 – phosphorylation[J]. Oncol Res,2024,32(4):625 – 641.

[37]NAJAFI S,MIRSHAFIEY A. The role of T helper 17 and regulatory T cells in tumor microenvironment[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2019,41(1):16 – 24.

[38]KUNDU S T,RODRIGUEZ B L,GIBSON L A,et al. The microRNA – 183/96/182 cluster inhibits lung cancer progression and metastasis by inducing an interleukin – 2 – mediated antitumor $CD8^+$ cytotoxic T – cell response[J]. Genes Dev,2022,36(9/10):582 – 600.

[39]YANG L Y,ZHANG W,SUN J J,et al. Functional status and spatial interaction of T cell subsets driven by specific tumor microenvironment correlate with recurrence of non – small cell lung cancer[J]. Front Immunol,2023,13:1022638.

[40]TØNDELL A,SUBBANNAYYA Y,WAHL S G F,et al. Analysis of intra – tumoral macrophages and T cells in non – small cell lung cancer (NSCLC) indicates a role for immune checkpoint and CD200 – CD200R interactions[J]. Cancers,2021,13(8):1788.

[41]谭琪凡,李浩洋,俞孟军,等. $CD45RO^+$ 记忆 T 细胞作为非小细胞肺癌患者预后标志物的研究[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(4):254 – 264.

[42]LEE I H,WANG H Y,CHEN Y Y,et al. Synergistic B and T lymphocyte interaction:prognostic implications in non – small cell lung cancer[J]. Am J Cancer Res,2024,14(3):1227 – 1242.

[43]KOPPENSTEINER L,MATHIESON L,PATTLE S,et al. Location of $CD39^+$ T cell subpopulations within tumors predict differential outcomes in non – small cell lung cancer[J]. J Immunother Cancer,2023,11(8):e006770.

[44]INOMATA M,MATSUMOTO M,TAKATA N,et al. Peripheral CD4 memory T cells predict the efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with non – small cell lung cancer[J]. Sci Rep,2023,13(1):10807.

[45]PORCIUNCULA A,MORGADO M,GUPTA R,et al. Spatial mapping and immunomodulatory role of the OX40/OX40L pathway in human non – small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2021,27(22):6174 – 6183.

[46]REDIN E,GARMENDIA I,LOZANO T,et al. SRC family kinase (SFK) inhibitor dasatinib improves the antitumor activity of anti – PD – 1 in NSCLC models by inhibiting Treg cell conversion and proliferation[J]. J Immunother Cancer,2021,9(3):e001496.

[47]ZHU J L,HUANG R F,YANG R J,et al. Licorice extract inhibits growth of non – small cell lung cancer by down – regulating CDK4 – Cyclin D1 complex and increasing $CD8^+$ T cell infiltration[J]. Cancer Cell Int,2021,21(1):529.

[48]TANG Y,SUN Z,WU S Q,et al. Jin – Fu – An decoction manipulation of macrophage polarization via β – catenin (CTNNB1) synergizes with cisplatin in lung cancer[J]. Biomed Pharmacother,2023,168:115828.

[49]WANG B,HUANG J,LI S S,et al. The combinatorial effect of cisplatin and moxibustion on tumor growth inhibition with special reference to modulation of the immune microenvironment in lewis lung cancer mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2020,2020:3170803.

[50]陈宏,孙玺媛,魏冬梅,等. 养阴扶正方调控 PD – 1/PD – L1 通路逆转 T 细胞耗竭的机制研究[J]. 中国中医药科技,2022,29(2):190 – 194.

[51]陈菲菲,李畅,罗毅,等. 微粒型灵芝孢子 β – 葡聚糖重塑免疫抑制微环境增强吉西他滨抗肺癌作用[J]. 药学

学报,2021,56(7):1988 - 1998.

[52]HUANG C,LI Z H,ZHU J L,et al. Systems pharmacology dissection of Epimedium targeting tumor microenvironment to enhance cytotoxic T lymphocyte responses in lung cancer[J]. Aging,2021,13(2):2912 - 2940.

[53]WANG X E,WANG Y H,ZHOU Q,et al. Immunomodulatory effect of lentinan on aberrant T subsets and cytokines profile in non - small cell lung cancer patients[J]. Pathol Oncol Res,2020,26(1):499 - 505.

[54]韩琳,苏秀贞,张俊萍,等. 热敏灸对中晚期非小细胞肺癌化疗后 T 淋巴细胞亚群及无进展生存期的影响[J]. 上海针灸杂志,2022,41(2):122 - 127.

[55]许洋,庄海涛,刘玉才. 中医药应用于非小细胞肺癌术后研究进展[J]. 河南中医,2025,45 (7):1127 - 1134.

[56]LIN G H,LIN L Z,ZHANG Y,et al. Influence of fire needle stimulation at Sihua acupoints on performance status and Th1/Th2 ba - lance in the patients with advanced non - small cell lung cancer after chemotherapy[J]. Acupunct Res,2019,44(2):136 - 139.

[57]CHEN F F,LI X X,WANG J Y,et al. Combination of Ginsenoside H dripping pills and cyclophosphamide improve paraneoplastic syndrome and inhibit postoperative recurrence via the reversion of Th1/Th2 shift[J]. Biomed Pharmacother,2018,108:865 - 875.

[58]SINGHAL S,STADANLICK J,ANNUNZIATA M J,et al. Human tumor - associated monocytes/macrophages and their regulation of T cell responses in early - stage lung cancer[J]. Sci Transl Med,2019,11(479):eaat1500.

[59]SI Y,MERZ S F,JANSEN P,et al. Multidimensional imaging provides evidence for down - regulation of T cell effector function by MDSC in human cancer tissue[J]. Sci Immunol,2019,4(40):9159.

[60]诸君,张国磊,韩力,等. 解毒散结方联合中药静脉制剂对晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. 中成药,2022,44(9):2843 - 2847.

[61]陈皖晴,张博,许荣忠,等. 不同治法方药对早期非小细胞肺癌术后患者免疫功能及预后的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(4):899 - 901.

收稿日期:2025 - 11 - 21

作者简介:何桂馨(2000 -),女,云南昆明人,硕士研究生,主要从事中西医结合防治肿瘤研究。

通信作者:于建春(1966 -),男,研究员,博士研究生导师,主要从事中西医结合防治肿瘤研究。E - mail:yujianchun2000@163.com

编辑:纪彬