

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241022

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20241022

· 综 述 ·

多发性骨髓瘤抑制性免疫微环境的研究进展



王 跃, 刘 澎*

复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

〔摘要〕 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种起源于免疫系统的血液恶性肿瘤。免疫微环境在其发生发展中起重要作用。免疫微环境不仅起到免疫监视及应答的功能, 而且参与 MM 的免疫逃逸和靶器官损害。免疫紊乱贯穿 MM 病程, 通过为肿瘤细胞提供生存条件并促进免疫编辑, 驱动疾病进展。多种免疫细胞的交互作用是骨髓瘤细胞生物学行为恶化的必要条件。更好地理解骨髓瘤细胞如何与微环境相互作用, 并进一步导致免疫紊乱及后续效应, 对于患者的治疗及预后至关重要。本文对目前促进 MM 抑制性微环境产生的免疫细胞相关研究进行总结, 探讨免疫逃逸在 MM 中的研究现状, 并展望未来 MM 免疫治疗的方向。

〔关键词〕 多发性骨髓瘤; 免疫微环境; 免疫抑制; 免疫调节

〔中图分类号〕 R 733.3 〔文献标志码〕 A

Research progress of the immunosuppressive tumor microenvironment in multiple myeloma

WANG Yue, LIU Peng*

Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy originating from the immune system, and the immune microenvironment plays a pivotal role in its pathogenesis and progression. The immune microenvironment not only mediates immune surveillance and response but also contributes to myeloma immune escape and target organ damage. Immune dysregulation persists throughout the disease course of MM, facilitating disease progression by conferring survival advantages to tumor cells and promoting immune editing. The interplay among various immune cell populations represents a critical factor in the exacerbation of the malignant biological behavior of myeloma cells. A comprehensive understanding of the mechanisms underlying the interaction between myeloma cells and the microenvironment, as well as their contribution to immune dysregulation and downstream effects, is essential for improving patient therapeutic strategies and prognosis. This paper aims to systematically review the literature on immune cells promoting the formation of an inhibitory MM microenvironment, thereby elucidating the current status of immune escape mechanisms in MM and exploring potential future directions of immunotherapy.

〔Key Words〕 multiple myeloma; immune microenvironment; immunosuppression; immunoregulation

近年来, 免疫微环境成为多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 领域的研究热点, 其影响肿瘤的发生发展, 与肿瘤患者耐药及复发紧密相关。MM 是一种目前难以治愈的浆细胞恶性克隆增殖性疾病, 本质是一种 B 细胞恶性肿瘤, 起源于免疫系统^[1]。既往研究^[2]证实, MM 的发生发展与机体细胞免疫和体液免疫缺陷密切相关。抑制性免疫微环境在该疾病前状态〔意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (monoclonal gammopathy of

undetermined significance, MGUS) 和冒烟型骨髓瘤 (smoldering MM, SMM)〕中即发挥决定性作用^[2]。并且, MM 免疫微环境的复杂性和异质性远大于实体肿瘤。这也导致某些在实体肿瘤中作用明确的免疫细胞在 MM 中具有更加复杂的作用。

骨髓瘤的免疫微环境不仅起到免疫监视及免疫应答的功能, 也参与骨髓瘤的免疫逃逸和靶器官损害, 是免疫编辑的重要一环^[3]。肿瘤的免疫编辑是指机体的 T 细胞对肿瘤新抗原识别进而产

〔收稿日期〕 2024-09-19 〔接受日期〕 2025-05-18

〔基金项目〕 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金 (22ZR1411400)。Supported by Shanghai “Science and Technology Innovation Action Plan” Natural Science Foundation (22ZR1411400)。

〔作者简介〕 王 跃, 博士, 主治医师。E-mail: wang.yue2@zs-hospital.sh.cn

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

生下游效应,塑造肿瘤细胞免疫原性的过程^[3]。

MM 是一种存在免疫编辑的典型肿瘤。目前认为,多种免疫细胞的交互作用是 MM 细胞生物学行为发展的必要条件。MM 在发展过程中的特征之一是形成允许单克隆浆细胞生长的环境,为恶性细胞提供生长优势^[4]。同时,骨髓瘤的治疗也依赖于机体的免疫反应。免疫调节剂及抗原嵌合受体 T 细胞治疗均依赖免疫细胞对骨髓瘤细胞的再识别,及正常抗肿瘤免疫反应的调节与重建^[5]。在骨髓瘤免疫微环境中起重要作用的细胞及通路很多,部分细胞及相关通路的意义目前仍存在争议,也是骨髓瘤演化过程及治疗手段的研究难点。MM 骨髓免疫微环境的生态位细胞和非细胞成分(如可溶性细胞因子)促进抑制性免疫微环境的产生,为骨髓瘤细胞的生长和生存提供条件^[6]。本文将对目前骨髓瘤免疫微环境中研究较多,功能得到初步阐述,且促进抑制性免疫微环境形成的相关免疫细胞的作用机制作一综述,总结目前免疫编辑及免疫逃逸在骨髓瘤中的研究现状,以期对未来免疫治疗提供可能的发展方向。

1 抑制性微环境相关免疫细胞的相关作用

1.1 T 细胞及自然杀伤(natural killer, NK)细胞 在 MM 的发生发展过程中,肿瘤免疫微环境中的 T 细胞和 NK 细胞起关键作用。T 细胞的亚群及功能性失调贯穿骨髓瘤发展全程^[3]。针对单克隆浆细胞的免疫反应在 MM 前状态即存在,但其随后失效。在 MGUS 患者中,CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值降低, T 细胞衰竭标志物水平升高,调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的数量显著增加,此时在患者骨髓细胞中尚可检测到针对肿瘤细胞的特异性 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的反应^[3]。但在 MM 患者中,这种特异性免疫反应显著减弱。

MM 中 T 细胞功能失调的一个重要特点是 CD8⁺ T 细胞表达的衰竭标志物有其特殊性。MM 中 T 细胞较少表达传统的细胞耗竭标志物,如程序性死亡因子 1(programmed death 1, PD-1)、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(T-cell immunoglobulin

mucin-3, TIM-3)和淋巴细胞活化基因(lymphocyte activation gene-3, LAG-3),但高表达具有免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM)结构域的 T 细胞免疫受体(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)^[7]。TIGIT 是一种抑制性免疫检查点分子,通过竞争性结合配体 CD155/脊髓灰质炎病毒受体(poliovirus receptor, PVR),抑制 CD226 介导的 T 细胞活化,并促进 Treg 细胞介导的免疫抑制^[8]。TIGIT 通过 T 细胞-树突状细胞(dendritic cells, DCs)表面的双向负调控与具有细胞毒突触的 CD226 竞争相同结合域的配体,从而发挥抑制效应。在 Vk*MYC 小鼠模型中,使用 TIGIT 阻断剂可以逆转 T 细胞的耗竭过程,达到抑制骨髓瘤细胞生长的效果^[9]。

T 细胞亚群改变在 MM 中也常见,其中以辅助性 T 细胞 17(T helper cell-17, Th17)相关免疫为主。在 MM 患者的外周血和骨髓中均检测到较正常受试者增多的 Th17 细胞^[10], Th17 细胞或许可通过白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)直接促进 MM 的生长。但也有研究^[11]发现, Th17 增多的 MM 患者总生存期更长。Th17 并非单向促进 MM 生长,而是通过与 Treg 细胞间的平衡来发挥更加复杂的效应^[11]。

在 MM 免疫编辑过程中,另一个十分重要的 T 细胞亚群是 Treg 细胞。Treg 细胞是 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群之一,分子特征是细胞表面表达叉头样转录因子(forkhead box protein 3, FOXP3)^[12]。通过与 MM 细胞间的接触, Treg 可以产生 IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等抗炎细胞因子,进而抑制肿瘤特异性 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的效应^[13]。在大部分肿瘤中, Treg 介导免疫抑制,其缺失可促进肿瘤内活化 CD8⁺ T 细胞的成熟,进而导致肿瘤消退^[14]。然而, Treg 在 MM 中的作用一直存在较大争议。对 MM 免疫微环境浸润 T 细胞亚群的分析^[15]发现,与健康受试者相比,未经治疗的初诊 MM 患者中 Treg 的占比更高,其高度激活与更短的无进展生存期(progression free survival, PFS)相关。MM 分泌的 I 型干扰素(interferon, IFN)被认为是

Treg 激活和产生后续效应的标志^[15]。此外, Treg CD38⁺亚群比 Treg CD38⁻亚群具有更强的免疫抑制作用。在使用 CD38 单抗治疗的患者中, 除浆细胞本身受抑制外, Treg CD38⁺也同时受到抑制, 产生额外的免疫调节作用^[16]。同时, Treg 细胞可通过直接的细胞间相互作用或通过分泌抑制性细胞因子(如 IL-10、TGF-β), 抑制 Th1 细胞、Th17 细胞、巨噬细胞和树突细胞的功能^[17]。

尽管大多数研究认为 Treg 在骨髓瘤的发生发展中起促进作用, 但也有研究^[18]发现, 患者骨髓瘤免疫微环境中 Treg 的数量与 MM 患者的预后不相关, MM 患者外周血中 Treg 细胞的比例和活性较正常捐献者降低。因此, 由于骨髓瘤免疫微环境复杂, Treg 更可能通过与其他免疫浸润细胞紧密联系, 发挥双向作用并维持平衡。

NK 细胞具有抗肿瘤能力和多种免疫调节功能, 在抗病毒感染和肿瘤免疫监视中也发挥重要作用。NK 细胞可通过激活 NK 细胞 2 族成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D)、CD16、NK 细胞受体 2B4 (signaling lymphocytic activation molecule family member 4)、NK 细胞 p80 活化受体 (natural killer cell p80 activating receptor, NKp80) 及 DNAX 辅助分子 1 (DNAX accessory molecule-1, DNAM-1) 等受体识别 MM 细胞上的配体, 进而活化并触发后续免疫杀伤效应^[19]。在 MM 中, NK 细胞的比例和功能也同样存在争议。有研究^[20]显示, MM 患者的 NK 细胞数量较健康受试者显著减少。而另有研究^[21]显示, MM 患者的骨髓和外周血中 NK 细胞显著增加, 但活性降低, 并随着疾病进展及复发

进一步降低。此外, NK 细胞活性降低与更高的国际分期体系 (International Staging System, ISS) 分期、更高的乳酸脱氢酶及 β2 微球蛋白水平相关^[22]。骨髓瘤患者的 NK 细胞通常也存在显著的功能失调和亚群改变。在 MM 患者中, NKG2D、DNAM-1、CD161 等 NK 细胞受体活化减少, CD158a 及抑制性杀伤免疫球蛋白样受体 (killer immunoglobulin-like receptor, KIR) 表达增加^[23], 导致 NK 细胞功能缺陷。与 CD8⁺ T 细胞不同, NK 细胞可识别存在于克隆性浆细胞表面的胚系标志物, 而无法识别主要组织相容性复合物 I (major histocompatibility complex I, MHC-I) 递呈的肿瘤新抗原。MM 细胞可以通过维持人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 的表达与 MHC-I 相关链 A (MHC-I-related chain A, MIC A) 的脱落, 诱导 NK 细胞 NKG2D 受体下调或功能阻断, 抑制 NK 细胞的活性^[24]。NKG2D、自然细胞毒性受体 (natural cytotoxicity receptor, NCR)、DNAM-1 及 2B4 等表面受体的减少可能是 MM 患者 NK 细胞功能受抑制的主要原因^[25]。

分析 MM 免疫微环境中 T 细胞及 NK 细胞的比例和功能失调情况 (表 1) 发现, MM 中存在着显著的免疫抑制及免疫紊乱。这种紊乱影响骨髓瘤的特异性及非特异性双重免疫。目前, 针对 T 细胞及 NK 细胞的新型免疫治疗手段在骨髓瘤中越发重要, 具有广阔的应用前景。深入探讨骨髓瘤免疫紊乱、免疫逃逸的分子机制, 尝试重建并恢复患者的正常免疫功能可能是骨髓瘤最终治愈的基础。

表 1 Treg 与 NK 细胞的功能演变及临床意义

Table 1 The functional evolution and clinical significance of Treg and NK cells

Cell type	Disease stage	Quantitative change	Functional state	Key molecular markers	Clinical association
Treg	MGUS	Slightly ↑ (bone marrow)	Enhanced suppressive function; tumor-specific T-cell responses still detectable	FOXP3 ⁺ , CTLA-4 ⁺ , IL-10↑	Intact immune surveillance; disease stability
	SMM	Significantly ↑ (peripheral blood/bone marrow)	Suppresses effector T-cell expansion; promotes immune tolerance	CD25 ⁺ , GITR ⁺ , TGF-β↑	Predicts progression risk; 5-year transformation rate ↑
	MM	Markedly ↑ (predominantly bone marrow)	Potent immunosuppression; colocalizes with PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T cells	CD38 ⁺ subset expansion, IDO↑, PD-L1 ⁺	Associated with shortened PFS and drug resistance

Continued table 1

Cell type	Disease stage	Quantitative change	Functional state	Key molecular markers	Clinical association
NK	MGUS	Count →, Activity ↓	Cytotoxic function partially preserved; IFN-γ secretion reduced	NKG2D→, DNAM-1↓, KIR↑	Early marker of immune escape
	SMM	Count ↓ (peripheral blood)	Impaired migratory capacity; ineffective tumor microenvironment infiltration	CXCR3↓, CXCR4↑, CD16↓	Accelerated disease progression
	MM	Count ↓↓ (bone marrow)	Severe functional exhaustion; unable to recognize tumor cells with low MHC- I	NKG2D↓↓, CD161↓, TIM-3 ⁺	Associated with high ISS stage and relapsed/refractory disease

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM: smoldering multiple myeloma; MM: multiple myeloma; ISS: International Staging System. →: no significant change; ↑: increase; ↓: decrease; ↓↓: decrease significantly.

1.2 髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs） MDSCs 是由未成熟髓系细胞组成的异质性群体，具有强效的免疫抑制功能。MDSCs 可通过分泌精氨酸酶 1（arginase 1, ARG1）、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）及活性氧（reactive oxygen species, ROS）抑制 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤活性，同时促进 Treg 分化和肿瘤血管生成^[26]。MDSCs 细胞可根据镜下形态进一步分为多形核（PMN-MDSCs）和单核（M-MDSCs）^[26]。MDSCs 能抑制效应 T 细胞和 NK 细胞活化、增殖，促进感染、自身免疫性疾病和肿瘤发展。在功能上，PMN-MDSCs 比 M-MDSCs 具有更强的免疫抑制作用^[26]。研究^[27]显示，与 MGUS 和健康受试者相比，MM 患者骨髓中的 MDSCs 显著增加，并且与免疫固定电泳所发现的 M 蛋白定量相关。MDSCs 的显著增加伴随显著缩短的生存期及更高的 ISS 分期。MDSCs 参与 MM 的发生发展，可以诱导 Treg 分化，抑制效应 T 细胞增殖，促进骨髓瘤细胞生长及肿瘤血管生成，也参与诱导活化破骨细胞^[28]。

在小鼠模型中，敲除 S100 钙结合蛋白 A9（S100 calcium-binding protein A9, S100A9）基因可使机体失去积累 MDSCs 的能力；骨髓瘤中 MDSCs 常随着小鼠移植瘤的生长不断积累，并进一步抑制 Th1 CD4⁺ T 细胞的增殖和抗肿瘤作用^[29]。在骨髓免疫微环境中，单克隆浆细胞和 MDSCs 发挥相互促进作用。MM 细胞促进 MDSCs 的生存和生长；MDSCs 产生可溶性因子，

包括 iNOS、ARG1、ROS 及免疫抑制性细胞因子等，通过沉默 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞的免疫效应保护 MM 细胞^[29]。在 5T33MM 小鼠模型骨髓微环境中，MDSCs 可以摄取间充质基质细胞衍生的外泌体，这些外泌体不仅可以通过激活信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）和信号转导与转录激活子 1（signal transducer and activator of transcription 1, STAT1）通路来促进 MDSCs 的累积，还可以通过增加抗凋亡蛋白[如 B 细胞淋巴瘤-特大蛋白（B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xl）和髓样细胞白血病 1（myeloid cell leukemia-1, Mcl-1）]来提高 MDSCs 的存活率，进一步说明了 MDSCs 和 MM 细胞相互促进的“双赢”模式^[30]。

1.3 巨噬细胞 巨噬细胞也是 MM 免疫微环境重要的组成部分之一，来源于单核细胞前体终末分化的髓系细胞。活化的巨噬细胞一般分为 2 种类型：M1 型（经典活化）和 M2 型（交替活化）^[31]。M1 型主要由 IFN-γ、TNF-β 和 IL-12 诱导，参与抗原递呈，对肿瘤细胞产生毒性作用；M2 型由 IL-4、IL-10 和 IL-13 诱导，促进肿瘤细胞的增殖和血管生成^[31]。其中，M2 型巨噬细胞还包括一类特殊亚群，即肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs），能上调 CD163、CD206、精氨酸酶、IL-10、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）及基质金属蛋白酶，促进抑制性免疫微环境的形成^[31]。M1 与 M2 的比例是巨噬细胞在骨髓瘤中起到何种作用的重要因素。巨噬细胞向

M1 或 M2 的极化取决于骨髓微环境中的激活信号。Th1 所释放的细胞因子（如干扰素）和细菌产物，能促进 M1 的增殖分化；而 2 型辅助性 T 细胞（T helper 2 cell, Th2）分泌的细胞因子（如 IL-10）和糖皮质激素，能促进巨噬细胞向 M2 表型分化^[31]。在 MM 中，肿瘤细胞和骨髓间充质细胞都能产生趋化因子，如趋化因子 C-X-C 基序配体 12（C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12）、趋化因子 C-C 基序配体 2（C-C motif chemokine ligand 2, CCL2）、趋化因子 C-C 基序配体 3（C-C motif chemokine ligand 3, CCL3）及趋化因子 C-C 基序配体 14（C-C motif chemokine ligand 14, CCL14），由此促进巨噬细胞向 M2 表型极化^[31]。并且，尽管有研究^[32]发现 MM 患者中 M2 型巨噬细胞的数量与 ISS 及 R-ISS 分期无关，但 M2 型巨噬细胞较多患者预后较差，且这些患者中化疗和自体干细胞移植疗效欠满意；而 M1 型巨噬细胞较多的患者预后较好，对现有治疗手段的敏感性更高。在不同疾病阶段，与前疾病状态 MGUS 及 SMM 相比，MM 中 M2 型巨噬细胞的浸润程度显著增高。在复发难治性 MM 患者中，M2 型巨噬细胞的浸润程度会进一步升高，并且与不良预后显著相关^[33]。

M2 型巨噬细胞对骨髓瘤的发生发展及耐药性形成也起重要作用。体外研究^[33]表明，TAMs 可以诱导 MM 细胞的增殖，并保护 MM 细胞豁免于化疗诱导的凋亡。通过 P-选择素糖蛋白配体 1（P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1）/选择素和细胞间黏附分子 1/淋巴细胞功能相关抗原 1 抑制骨髓瘤细胞和巨噬细胞之间的相互作用，可以逆转巨噬细胞介导的保护作用，提示 MM 细胞表面蛋白与巨噬细胞之间的细胞-细胞接触是巨噬细胞保护骨髓瘤细胞免受化疗损伤的重要原因^[34]。此外，临床上大多数初诊 MM 患者对蛋白酶抑制剂（proteasome inhibitor, PI）敏感，但长期应用 PI 可以导致促炎巨噬细胞的累积，进而增强 MM 细胞的侵袭性，并为其生存提供支持^[35]。这也是 MM 患者在接受一段时间的 PI 治疗后产生耐药的机制之一^[35]。在小鼠 MM 模型中，清除巨噬细胞或阻断巨噬细胞 M2 极化可以抑制骨髓瘤的生长，并提高小鼠造血干细胞移植后的存活率^[36]。

此外，巨噬细胞也可促进肿瘤新生血管的形成。M2 型巨噬细胞可以通过促进 VEGF、成纤维细胞生长因子 2（fibroblast growth factor-2, FGF-2）及其他促血管生成因子聚集和活化，并模仿 MM 血管的内皮细胞，协同形成新生血管^[36]。巨噬细胞在体外直接参与 MM 细胞的归巢和迁移，同时通过免疫抑制作用来抑制 T 细胞增殖，共同参与骨髓瘤免疫紊乱和免疫逃逸^[36]。

因此，巨噬细胞多促进 MM 发生发展。然而，部分巨噬细胞仍可杀伤肿瘤细胞，作为抗原提呈细胞，暴露 MM 的新抗原，激活 Th1 CD4⁺ T 淋巴细胞，并通过 IFN 依赖的机制向 M1 表型分化，进而通过激活内源性凋亡途径诱导骨髓瘤细胞凋亡，并通过分泌 CXCL9 和 CXCL10 这 2 种血管静态趋化因子，抑制骨髓瘤细胞增殖^[37]。M1 和 M2 型巨噬细胞不同的作用表明，巨噬细胞在 MM 的发生进展中起双向作用，通过 M1/M2 的平衡与骨髓瘤细胞相互影响。诱导巨噬细胞的分化方向可成为骨髓瘤免疫治疗的新手段。

1.4 DCs DCs 可向 T 细胞呈递自身或非自身抗原，促进免疫或免疫耐受。在先天性和适应性免疫之间起到联系的作用^[38]。根据 DCs 的来源、表型和功能，可分为髓系（或常规）DCs（mDCs）和浆细胞样 DCs（pDCs）两个亚群^[39]。mDCs 能有效诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的免疫效应，并分泌 IL-12 促进 Th1 细胞的分化和增殖，而 pDCs 在对病毒和其他刺激的反应中高水平分泌 I 型 IFN^[40]。

MM 免疫微环境中 DCs 的数量、表型和功能同样存在争议^[41]。但大多数研究认为 MM 患者的骨髓 DCs 存在着显著的功能缺陷。与健康受试者相比，MM 患者 DCs 表面的人类白细胞抗原-DR 位点（human leukocyte antigen-DR locus, HLA-DR）、CD40、CD80 和 CD86 表达下调，并导致抗原呈递缺陷^[42]。DCs 的免疫特性受损贯穿于 MM 发生发展过程，通过其显著减弱的抗肿瘤反应促进骨髓瘤的免疫逃逸。此外，与健康个体相比，骨髓瘤患者外周血来源的 DCs 也存在功能和分化缺陷，主要表现为在接受抗原刺激后 CD80 表达降低、IL-6 介导的发育抑制增强、HLA 和表型标志物降低^[42]。DCs 和单克隆浆细胞

之间存在紧密的相互作用, DCs 可以通过核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)-核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 和增殖诱导配体 (A proliferation-Inducing Ligand, APRIL) 通路促进 MM 细胞的增殖, 体外阻断 RANKL 和 APRIL 通路可以有效抑制 DCs 介导的骨髓瘤增殖^[43]。此外, 在 MM 患者中, IL-17A 水平显著升高, 而未成熟的 DCs 也可以通过 IL-17A 参与骨髓瘤诱导的骨溶解, 这是 DCs 与骨髓瘤相互作用的另一重要途径^[44]。

mDCs 及 pDCs 的数量变化在不同研究中差异较大。有研究^[45]发现, 骨髓瘤患者骨髓微环境中的 pDCs 数量显著增加, mDCs 数量显著减少。pDCs 可直接与肿瘤浆细胞相互作用, 产生促进肿瘤增殖及增强耐药性的可溶性因子, 包括 IL-3、IL-6、IL-10、IL-8、IL-15、VEGF、MCP-1 及 CXCL12; 并且, pDCs 对蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂均具有耐药性, 阻断 IL-3 或 CXCL12 可以使骨髓瘤细胞的生长受到明显的抑制^[45]。另一项研究^[46]发现, 骨髓瘤患者中的 mDCs 和 pDCs 均明显少于健康个体, 其与单克隆浆细胞相互作用产生的 IL-6 可以抑制 CD34⁺ DCs 祖细胞的生长, 将其转化为具有吞噬活性的单核细胞并丧失抗原提呈能力。但是, 单纯阻断 IL-6 并不能逆转这种抑制作用, 表明其他可溶性因子共同参与促进 DCs 的功能障碍。另外, Leone 等^[47]的研究发现, 在 MM 发生发展过程中, 患者骨髓中 mDCs 和 pDCs 均增加, 并且与浆细胞比例正相关, 表明 DCs 的积累预示着 MM 肿瘤负荷增加。

因此, 目前 DCs 在 MM 中的定位尚不清晰, 但可以肯定其参与抑制性免疫微环境的形成。鉴于 MM 免疫微环境的复杂性, DCs 可能发挥着双重作用: 一方面, DCs 可以通过吞噬凋亡浆细胞激活 CD8⁺ T 细胞, 进而杀伤肿瘤细胞; 另一方面, DCs 可以通过 CD28-CD86/CD80 信号通路下调蛋白酶体亚基, 保护单克隆细胞躲避 CD8⁺ T 细胞的攻击^[48]。这些发现说明 DCs 在骨髓瘤中的作用复杂。针对骨髓瘤的免疫治疗需考虑免疫细胞的多种功能, 谨慎调节各种免疫细胞间的相互作

用。涉及多通路的免疫相关治疗可能是更有前景的方案和研究方向。

2 免疫代谢重编程对抑制性微环境的作用

MM 抑制性免疫微环境的形成不仅依赖于免疫细胞的功能失调, 还受到非细胞成分与代谢重编程的深度调控。细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 通过成纤维细胞活化介导的胶原沉积, 与纤连蛋白交联形成物理屏障, 限制 T 细胞浸润, 同时通过释放 TGF- β 等因子诱导 Treg 扩增^[49]。外泌体作为 MM 细胞与微环境通讯的关键媒介, 携带 miR-21、程序性死亡配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 及基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9), 通过抑制 NK 细胞活化、促进 MDSCs 分化及降解 ECM, 促进肿瘤侵袭^[49]。此外, 免疫代谢重编程在生态位塑造中发挥核心作用: MM 细胞通过吡哆胺-2,3-双加氧酶 (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) 介导的色氨酸沿犬尿氨酸途径代谢, 诱导 T 细胞凋亡并驱动 Treg 极化^[50]; Warburg 效应产生的乳酸通过激活 STAT3 信号促进 M2 型巨噬细胞极化, 同时抑制组蛋白去乙酰化酶增强促炎基因沉默的作用^[50]。这些非细胞成分与代谢产物的协同作用, 共同构建了支持 MM 细胞存活、免疫逃逸与治疗抵抗的“恶性生态位”, 为靶向 ECM 重塑[如赖氨酰氧化酶样蛋白 2 (lysyl oxidase-like 2, LOXL2) 抑制剂]、外泌体分泌 (GW4869 阻断剂) 及代谢通路[IDO/乳酸脱氢酶 A 亚基 (lactate dehydrogenase A, LDH-A) 双重抑制]的联合策略提供了理论依据 (图 1)。

3 未来展望

MM 抑制性免疫微环境的复杂性源于免疫细胞动态交互、代谢重编程与非细胞成分 (如外泌体、ECM) 的协同作用。现有研究揭示了 TIGIT 特异性表达、MDSCs 双向调控及 IDO 介导的色氨酸代谢异常在免疫逃逸中的核心地位。但现有疗法仍受限于微环境时空异质性 (如突破性病变的“免疫沙漠”特征) 及肿瘤耐药性 (B 细胞成熟抗原丢失、TGF- β 介导的免疫抑制)。未

来可能需聚焦三大方向：（1）解析时空异质性，利用单细胞多组学（scRNA-seq/scATAC-seq）与空间转录组学绘制骨髓微环境动态图谱，揭示克隆进化与免疫重塑的共演化规律；（2）突破耐药瓶颈，开发代谢-免疫协同靶向策略（如 IDO/LDH-A 联合抑制）及仿生纳米技术（STING 激动剂递送

系统），克服物理屏障与免疫抑制限制；（3）推动临床转化，通过人工智能整合多组学数据预测治疗响应，并探索早期干预（如 MGUS/SMM 阶段靶向 Treg/MDSCs）、微环境重塑（TGF- β 抑制）联合 CAR-T 的个性化方案。这些跨学科突破将为 MM 的诊治提供新路径。

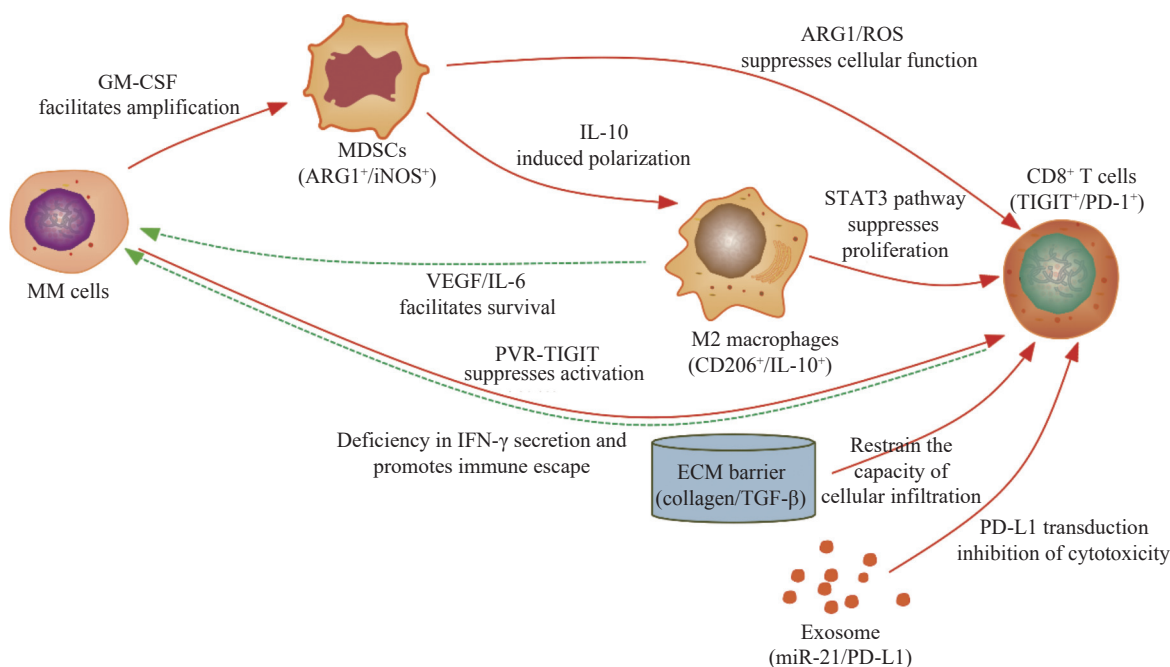


图1 多发性骨髓瘤免疫微环境中关键细胞的相互作用网络

Figure 1 The interaction network of key cells in the MM immune microenvironment

GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; MM: multiple myeloma; MDSCs: myeloid-derived suppressor cells; ARG1: arginase 1; iNOS: inducible nitric oxide synthase; VEGF: vascular endothelial growth factor; IL-6: interleukin-6; PVR: poliovirus receptor; TIGIT: T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains; ROS: reactive oxygen species; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3; ECM: extracellular matrix; PD-1: programmed death 1; PD-L1: programmed death ligand 1.

综上所述，免疫微环境对于 MM 至关重要，本文综述了 MM 免疫微环境中起重要免疫抑制功能细胞的研究进展。这些免疫细胞在骨髓瘤发生发展中多起双面作用：一方面通过早期识别肿瘤新抗原来杀伤肿瘤细胞；一方面在肿瘤发展过程中产生免疫编辑，为肿瘤细胞的生存和增殖提供条件，促进其免疫逃逸。抗原呈递功能的缺失、效应细胞的功能障碍、免疫抑制细胞群的增殖和免疫抑制可溶性因子的高水平释放共同参与 MM 抑制性免疫微环境的维持。MM 治疗的前景和研究热点均聚焦于免疫治疗。尽管目前关于骨髓瘤细胞及免疫细胞相互影响的机制尚不明确，但恢

复免疫系统的正常功能、打破免疫编辑，并重塑骨髓瘤细胞及免疫细胞的正常生态位是被大多数学者认同的治疗方向。

伦理声明 无。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 王跃：查阅、整理文献，论文写作；刘澎：论文框架搭建，文章修改与审核。

参考文献

- [1] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review[J].

- JAMA, 2022, 327(5): 464-477.
- [2] TIRIER S M, MALLM J P, STEIGER S, et al. Subclone-specific microenvironmental impact and drug response in refractory multiple myeloma revealed by single-cell transcriptomics[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6960.
- [3] NAKAMURA K, SMYTH M J, MARTINET L. Cancer immunoediting and immune dysregulation in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(24): 2731-2740.
- [4] DUTTA A K, ALBERGE J B, SKLAVENTIS-PISTOFIDIS R, et al. Single-cell profiling of tumour evolution in multiple myeloma - opportunities for precision medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4): 223-236.
- [5] HOLSTEIN S A, GRANT S J, WILDES T M. Chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma: moving into the future[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(27): 4416-4429.
- [6] DAHLHOFF J, MANZ H, STEINFATT T, et al. Transient regulatory T-cell targeting triggers immune control of multiple myeloma and prevents disease progression[J]. *Leukemia*, 2022, 36(3): 790-800.
- [7] VERKLEIJ C P M, O'NEILL C A, BROEKMANS M E C, et al. T-cell characteristics impact response and resistance to T-cell-redirecting bispecific antibodies in multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(14): 3006-3022.
- [8] TANG T Q, WANG W H, GAN L, et al. TIGIT expression in extrahepatic cholangiocarcinoma and its impact on CD8⁺ T cell exhaustion: implications for immunotherapy[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 90.
- [9] RICHARD S, LESOKHIN A M, PAUL B, et al. Clinical response and pathway-specific correlates following TIGIT-LAG3 blockade in myeloma: the MyCheckpoint randomized clinical trial[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(10): 1459-1464.
- [10] ROSSI M, ALTOMARE E, BOTTA C, et al. miR-21 antagonism abrogates Th17 tumor promoting functions in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2021, 35(3): 823-834.
- [11] KIM S T, CHU Y S, MISOI M, et al. Distinct molecular and immune hallmarks of inflammatory arthritis induced by immune checkpoint inhibitors for cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1970.
- [12] HADJIAGGELIDOU C, KATODRITOU E. Regulatory T-cells and multiple myeloma: implications in tumor immune biology and treatment[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4588.
- [13] ALRASHEED N, LEE L, GHORANI E, et al. Marrow-infiltrating regulatory T cells correlate with the presence of dysfunctional CD4⁺PD-1⁺ cells and inferior survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3443-3454.
- [14] CHU Y S, DAI E Y, LI Y T, et al. Pan-cancer T cell atlas links a cellular stress response state to immunotherapy resistance[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1550-1562.
- [15] PERUMAL D, IMAI N, LAGANÀ A, et al. Mutation-derived neoantigen-specific T-cell responses in multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(2): 450-464.
- [16] KREJCIK J, CASNEUF T, NIJHOF I S, et al. Daratumumab depletes CD38⁺ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016, 128(3): 384-394.
- [17] TAKAHASHI S, MINNIE S A, ENSBEY K S, et al. Regulatory T cells suppress myeloma-specific immunity during autologous stem cell mobilization and transplantation[J]. *Blood*, 2024, 143(16): 1656-1669.
- [18] PRABHALA R H, NERI P, BAE J E, et al. Dysfunctional T regulatory cells in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2006, 107(1): 301-304.
- [19] BEXTE T, ALZUBI J, REINDL L M, et al. CRISPR-Cas9 based gene editing of the immune checkpoint NKG2A enhances NK cell mediated cytotoxicity against multiple myeloma[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2081415.
- [20] SCHÜTT P, BRANDHORST D, STELLBERG W, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(8): 1570-1582.
- [21] ZAVIDIJ O, HARADHVALA N J, MOUHIEDDINE T H, et al. Single-cell RNA sequencing reveals compromised immune microenvironment in precursor stages of multiple myeloma[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(5): 493-506.
- [22] D'SOUZA C, KEAM S P, YEANG H X A, et al. Myeloma natural killer cells are exhausted and have impaired regulation of activation[J]. *Haematologica*, 2021, 106(9): 2522-2526.
- [23] BEELEN N A, MOLENBROECK S J J, GROENEVELD L, et al. HLA class I NK-epitopes and KIR diversities in patients with multiple myeloma[J]. *Immunogenetics*, 2024, 76(3): 155-164.
- [24] LEIVAS A, RISUEÑO R M, GUZMÁN A, et al.

- Natural killer cells efficiently target multiple myeloma clonogenic tumor cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(10): 2911-2924.
- [25] MERINO A, MAAKARON J, BACHANOVA V. Advances in NK cell therapy for hematologic malignancies: NK source, persistence and tumor targeting[J]. *Blood Rev*, 2023, 60: 101073.
- [26] SARKAR O S, DONNINGER H, AL RAYYAN N, et al. Monocytic MDSCs exhibit superior immune suppression via adenosine and depletion of adenosine improves efficacy of immunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(26): eadg3736.
- [27] FAN R, SATILMIS H, VANDEWALLE N, et al. Tasquinimod suppresses tumor cell growth and bone resorption by targeting immunosuppressive myeloid cells and inhibiting c-MYC expression in multiple myeloma[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(1): e005319.
- [28] MOSCVIN M, EVANS B, BIANCHI G. Dissecting molecular mechanisms of immune microenvironment dysfunction in multiple myeloma and precursor conditions[J]. *J Cancer Metastasis Treat*, 2023, 9: 17.
- [29] RAMACHANDRAN I R, MARTNER A, PISKLAKOVA A, et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate growth of multiple myeloma by inhibiting T cells in bone marrow[J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3815-3823.
- [30] LIU Q W, CHEN Y, LI J Y, et al. Bone marrow cells are differentiated into MDSCs by BCC-Ex through down-regulating the expression of CXCR4 and activating STAT3 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5497-5510.
- [31] MANTOVANI A, ALLAVENA P, MARCHESI F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(11): 799-820.
- [32] BEIDER K, VOEVODA-DIMENSHEIN V, ZOABI A, et al. CXCL13 chemokine is a novel player in multiple myeloma osteolytic microenvironment, M2 macrophage polarization, and tumor progression[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 144.
- [33] NIBLOCK A, RAJENDRAN S, LAVERTY C, et al. Assessing the frequency of CD163⁺ tumor-associated macrophages and CD3⁺ T lymphocytes between MGUS and plasma cell myeloma[J]. *Exp Hematol*, 2023, 119/120: 3-7.
- [34] ZHENG Y, YANG J, QIAN J, et al. PSGL-1/selectin and ICAM-1/CD18 interactions are involved in macrophage-induced drug resistance in myeloma[J]. *Leukemia*, 2013, 27(3): 702-710.
- [35] ZHANG C, XU X X, TROTTER T N, et al. Runx2 deficiency in osteoblasts promotes myeloma resistance to bortezomib by increasing TSP-1-dependent TGFβ1 activation and suppressing immunity in bone marrow[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(2): 347-358.
- [36] BOGEN B, FAUSKANGER M, HAABETH O A, et al. CD4⁺ T cells indirectly kill tumor cells via induction of cytotoxic macrophages in mouse models[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(11): 1865-1873.
- [37] XU R Y, LI Y, YAN H M, et al. CCL2 promotes macrophages-associated chemoresistance via MCP1 dual catalytic activities in multiple myeloma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 781.
- [38] SHARMA P, ZHANG X L, LY K, et al. Hyperglycosylation of prosaposin in tumor dendritic cells drives immune escape[J]. *Science*, 2024, 383(6679): 190-200.
- [39] KVEDARAITE E, GINHOUX F. Human dendritic cells in cancer[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(70): eabm9409.
- [40] BREED E R, VOBORIL M, ASHBY K M, et al. Type 2 cytokines in the Thymus activate Sirpα⁺ dendritic cells to promote clonal deletion[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(7): 1042-1051.
- [41] VERHEY E, BRAVO MELGAR J, DESCHOEMAEKER S, et al. Dendritic cell-based immunotherapy in multiple myeloma: challenges, opportunities, and future directions[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 904.
- [42] DHODAPKAR K M, COHEN A D, KAUSHAL A, et al. Changes in bone marrow tumor and immune cells correlate with durability of remissions following BCMA CAR T therapy in myeloma[J]. *Blood Cancer Discov*, 2022, 3(6): 490-501.
- [43] HE C, ZHANG M Q, LIU L L, et al. Cellular membrane-based vesicles displaying a reconstructed B cell maturation antigen for multiple myeloma therapy by dual targeting APRIL and BAFF[J]. *Acta Biomater*, 2022, 143: 406-417.
- [44] HE J C, ZHOU Q F, JIA X C, et al. Immune-related expression profiles of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(4): 159-164.
- [45] RAY A, DAS D S, SONG Y, et al. Targeting PD1-PDL1 immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and

- multiple myeloma cells[J]. *Leukemia*, 2015, 29(6): 1441-1444.
- [46] KNIGHT A, RIHOVA L, KRALOVA R, et al. Plasmacytoid dendritic cells in patients with MGUS and multiple myeloma[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3717.
- [47] LEONE P, BERARDI S, FRASSANITO M A, et al. Dendritic cells accumulate in the bone marrow of myeloma patients where they protect tumor plasma cells from CD8⁺ T-cell killing[J]. *Blood*, 2015, 126(12): 1443-1451.
- [48] KWON M, KIM C G, LEE H, et al. PD-1 blockade reinvigorates bone marrow CD8⁺ T cells from patients with multiple myeloma in the presence of TGFβ inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7): 1644-1655.
- [49] EVERS M, SCHREDER M, STÜHMER T, et al. Prognostic value of extracellular matrix gene mutations and expression in multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13: 43.
- [50] GONG L X, SUN H, LIU L T, et al. LILRB4 represents a promising target for immunotherapy by dual targeting tumor cells and myeloid-derived suppressive cells in multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2024, 109(11): 3650-3669.
- [本文编辑] 翟铖铖

引用本文

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.

WANG Y, LIU P. Research progress of the immunosuppressive tumor microenvironment in multiple myeloma[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(4): 665-674. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241022](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241022)