

中医药靶向免疫代谢重编程治疗肿瘤的新策略

张家晨¹ 龚辉² 孔朝阳¹ 骆诗¹ 刘娟¹ 肖玉洁¹▲

(1.湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208; 2.湖南省中西医结合医院肿瘤三科, 湖南 长沙 410006)

【摘要】以有氧糖酵解为核心的肿瘤免疫代谢重编程在肿瘤微环境形成与发展中发挥关键作用。中医药通过调节糖酵解关键酶活性、促进免疫细胞代谢功能恢复及抑制免疫抑制性细胞代谢活性, 有效改善免疫微环境, 增强抗肿瘤免疫反应, 从而抑制肿瘤增殖及转移。中药多成分协同实现了代谢与免疫的双重调控, 涉及关键代谢酶及免疫信号通路的系统调节, 体现了中医药调控复杂代谢网络的整体优势。

【关键词】 中医药; 肿瘤; 免疫代谢重编程

【中图分类号】 R273

恶性肿瘤具有侵袭性和转移性, 严重危害健康, 其发生发展与肿瘤微环境 (Tumor Microenvironment, TME) 密切相关^[1]。肿瘤细胞为满足快速增殖, 主动改变代谢信号网络, 即肿瘤代谢重编程 (Tumor Metabolic Reprogramming, TMR)^[2]。TMR 是恶性肿瘤的标志性特征, 为肿瘤细胞提供能量和生物合成前体, 同时影响 TME 中免疫细胞功能与命运^[3]。其中, 有氧糖酵解 (Warburg 效应) 是其最核心的特征, 肿瘤细胞在有氧条件下优先将葡萄糖转化为乳酸, 大量消耗葡萄糖并酸化微环境, 导致 T 细胞能量匮乏及功能抑制, 诱发免疫耐受^[4]。脂质及氨基酸等其他途径亦协同塑造免疫抑制微环境, 驱动恶性进展^[5]。因此, 靶向肿瘤免疫代谢重编程 (Tumor Immune Metabolic Reprogramming, TIMR) 已成为改善肿瘤免疫治疗的重要策略。

中医药凭借整体观念与辨证论治的理论体系和多成分、多靶点的作用特点, 在肿瘤防治领域展现出独特优势。现代药理学研究证实, 中医药在调节机体免疫状态、改善 TME 方面具有巨大潜力, 可干预有氧糖酵解关键代谢酶或乳酸等产物, 调节免疫细胞代谢模式, 恢复其抗肿瘤功能。深入挖掘中医药调控 TIMR 的作用机制, 有助于为开发新型抗肿瘤策略提供科学依据与理论支撑。

本文系统探讨中医药靶向 TIMR 的作用机制及治疗新策略, 重点聚焦有氧糖酵解这一核心代谢重编程过程, 梳理其驱动免疫抑制的机制, 结合中医药调节能量代谢与免疫的研究基础, 分析干预肿瘤糖酵解的靶点与途径, 为中西医结合抗肿瘤治疗提供新思路。

1 肿瘤免疫代谢重编程的机制

基金项目: 湖南省大学生创新创业训练项目 (S202410541051), 湖南省自然科学基金 (2026JJ81735), 湖南省卫生健康委项目 (20254937), 湖南中医药大学本科生科研创新基金项目 (2024BKS137)

作者简介: 张家晨 (2003-), 男, 汉族, 湖南中医药大学 2021 中西医临床医学本科生在读, 研究方向为中西医结合临床。E-mail: 572798953@qq.com

通讯作者: 肖玉洁 (1979-), 女, 汉族, 博士, 副教授, 湖南中医药大学中西医结合内科学教研室专任教师, 研究方向为中西医结合临床。E-mail: 414737440@qq.com

1.1 肿瘤代谢重编程的特点

TMR 是恶性肿瘤的标志性特征，其核心在于肿瘤细胞为满足快速增殖需求，主动改变固有代谢模式^[6]。在众多代谢途径中，有氧糖酵解（Warburg 效应）居于核心地位，是连接代谢异常与免疫抑制的关键枢纽^[7]。谷氨酰胺及脂肪酸等其他途径与糖酵解协同构成代谢网络，为肿瘤生长提供物质基础，并对 TME 中免疫细胞代谢状态产生重塑作用。

肿瘤细胞高度依赖糖酵解供能并合成生物大分子，以满足增殖需求。从分子机制而言，糖酵解增强受癌基因与缺氧诱导因子 1 α （Hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α ）的精密调控：c-Myc 转录上调葡萄糖转运蛋白 1（Glucose transporter 1, GLUT1）及关键酶己糖激酶 2（Hexokinase 2, HK2）、丙酮酸激酶 M2 型（Pyruvate kinase M2, PKM2）和乳酸脱氢酶 A（Lactate Dehydrogenase A, LDHA）的表达，HIF-1 α 促进其转录激活。糖酵解中间产物可分流至磷酸戊糖途径为核苷酸合成提供前体。这种代谢方式使肿瘤细胞能适应缺氧等恶劣 TME，并通过乳酸积累主动塑造免疫抑制微环境^[8]。

TME 中免疫细胞功能与其代谢模式密切相关。肿瘤细胞高表达 GLUT1 与免疫细胞竞争有限的葡萄糖，并分泌乳酸等代谢产物，共同塑造缺氧、酸性的免疫抑制微环境^[9]。活化的效应 T 细胞依赖有氧糖酵解执行杀伤功能，调节性 T 细胞（Regulatory T cell, Treg）则倾向于利用氧化磷酸化维持其免疫抑制表型。TME 通过剥夺关键营养物质及积累免疫抑制性代谢产物，迫使效应免疫细胞发生代谢适应，甚至诱导功能耗竭或向免疫抑制表型转化，协助肿瘤逃避免疫监视^[9]。因此，肿瘤细胞与免疫细胞之间围绕葡萄糖及乳酸的代谢竞争，构成肿瘤免疫逃逸的核心环节。

1.2 免疫代谢重编程对肿瘤微环境的调控

免疫代谢重编程是免疫细胞适应 TME 的代谢模式改变，连接肿瘤代谢异常与免疫抑制，是恶性肿瘤的重要特征^[10]。肿瘤细胞代谢重编程产物是调控免疫细胞功能、塑造免疫抑制微环境的核心介质。缺氧 TME 中肿瘤细胞的有氧糖酵解导致乳酸大量堆积^[11]，乳酸酸化微环境直接抑制细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤（Natural killer, NK）细胞活性，更可作为表观遗传底物—经组蛋白乳酸化修饰—驱动肿瘤相关巨噬细胞向 M2 表型极化、促进免疫抑制性细胞因子表达，加剧免疫逃逸^[11]。胞外-5'-核苷酸酶等胞外酶将 ATP 代谢为腺苷，通过抑制 NK 细胞功能形成重要免疫抑制通路^[12]。脂代谢等途径产生的介质亦可协同加剧免疫抑制^[13]。

TME 通过改变关键代谢途径调控免疫抑制性细胞的功能与极化。肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-associated macrophages, TAM）M2 型极化伴随代谢向糖酵解

转变，乳酸通过组蛋白乳酸化修饰及 HIF-1 α 稳定化双重途径驱动 M2 极化^[11]。Treg 依赖脂质氧化和糖酵解维持免疫抑制功能，肿瘤细胞消耗葡萄糖可间接增强 Treg 的代谢适应^[9]。髓源性抑制细胞（Myeloid-derived suppressor cells, MDSC）扩增亦受糖酵解调控，糖酵解增强可促进其程序性死亡配体-1（PD-L1）表达。靶向有氧糖酵解关键节点重塑免疫微环境，已成为改善肿瘤免疫治疗的重要策略方向。

2 中医药调控肿瘤免疫代谢的理论基础

2.1 中医对肿瘤及免疫代谢的认识

“正气存内，邪不可干”是中医防治疾病的核心思想，揭示了机体防御与疾病发生发展的内在联系。在 TIMR 领域，这一理念可理解为免疫系统功能与能量代谢（尤其有氧糖酵解与氧化磷酸化的平衡）间的动态稳态。正气充沛则免疫监视与代谢稳态得以维持，可识别并清除异常细胞；正气亏虚则免疫监视功能下降、代谢稳态失衡，为肿瘤发生与免疫逃逸创造条件。现代研究表明，免疫代谢是调节免疫细胞发育、活性和功能的关键过程，其稳态失衡是包括恶性肿瘤在内的多种疾病的重要病理基础^[14]。因此，扶助正气以调节免疫代谢，是中医药防治肿瘤的重要理论基础。

脏腑功能与气血代谢的失调是肿瘤发生的内在关键。中医认为，肿瘤是脏腑功能失调、气血津液代谢紊乱，致痰、瘀、毒等病理产物搏结积聚的结果。脾胃为后天之本、气血生化之源，主运化水谷精微，其功能与糖代谢（葡萄糖摄取与酵解）的调控高度对应。李杲“火与元气不两立”揭示脾胃内伤所致“阴火”与“元气”的对抗，对应糖酵解异常亢进及乳酸堆积的病理状态，为理解肿瘤代谢-免疫相互作用提供了核心的中医理论模型^[15]。肝主疏泄、调畅气机，脾主运化、统摄气血，肝脾失调可致气机郁滞、代谢紊乱，进而影响免疫细胞功能与 TME 的塑造，从“肝-脾”代谢免疫对话阐释了情志致病促进肿瘤发展的科学内涵^[16]。

营卫学说为理解 TIMR 提供了重要视角。营气行于脉中，主营养与代谢（含适度糖酵解的生理状态）；卫气行于脉外，主防御与免疫。TME 中糖酵解异常亢进导致的乳酸堆积及免疫抑制可视为“营卫不和”：糖酵解过度则营气壅滞、免疫抑制则卫气遏阻，酿生痰瘀毒而形成 TME^[17]。此与现代医学描述的 TME 中免疫细胞代谢适应不良、功能受抑高度契合^[18]。TME 免疫抑制状态的核心病机责之于脾气亏虚，致免疫功能低下与代谢失常；肾精亏虚、精髓异化则是形成免疫抑制微环境的始动因素^[19]。因此，通过健脾益气、补肾填精、调和营卫等治法纠正脏腑与气血代谢的失衡，重塑有利于抗肿瘤免疫的代谢微环境，体现了中医药整体调节、扶正祛邪的独特优势。

2.2 中医药调节代谢与免疫的整体观念

中医学认为人体是有机整体，阴阳平衡是维持健康的核心。阳气亏虚、阴阳失衡时，常伴随能量代谢紊乱与免疫功能失调。结肠癌中晚期及术后恢复期，阳气亏虚是核心病机，温阳扶正恢复阴阳平衡能纠正能量代谢异常——抑制糖酵解亢进并促进氧化磷酸化恢复——从而调节免疫功能，构成“温阳-能量-免疫”轴的理论基础^[20]。中医藏象理论如“肺与大肠相表里”揭示了呼吸系统与消化系统在生理病理上的紧密联系，肠道菌群作为关键媒介可间接调控免疫系统功能，为从整体角度调节免疫代谢提供了理论支撑。

中药复方多靶点、多通路的特点是其整体治疗优势的集中体现。中药并非作用于单一靶点，而是通过多成分协同对复杂的免疫代谢网络进行系统性调节。诸多天然产物展现糖酵解调节活性：黄酮类（如黄芩素）可抑制 HK2 和 PKM2 活性；酚类（如白藜芦醇）通过 AMPK/SIRT1 轴下调 HIF-1 α 表达，缓解代谢异常驱动的慢性炎症。在 TME 中，中医药扶正、调气治法可改善酸性代谢产物积累及免疫抑制等微观环境失衡。中医药通过复方多靶点的作用方式，能同时对能量代谢、免疫炎症及肠道菌群等关键环节进行协同干预，恢复机体自稳态。

3 中医药靶向肿瘤免疫代谢重编程的策略与机制

3.1 代谢酶及代谢通路的调节

中医药调控代谢的核心机制在于调节关键代谢酶活性及相关信号通路。中药活性成分可直接或间接影响有氧糖酵解通路中多个关键节点。例如，小檗碱可抑制 HK2 线粒体结合、降低 PKM2 二聚化水平，减弱有氧糖酵解通量；姜黄素可促进 PKM2 四聚体形成，将代谢从糖酵解转向氧化磷酸化^[21]。多种中药成分亦可通过干预 HIF-1 α 通路，在转录水平调控 GLUT1、HK2、PKM2 及 LDHA 等糖酵解酶系表达。

单磷酸腺苷活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）作为细胞能量感受器，是连接能量代谢与糖酵解调控的关键枢纽。多种中药成分通过激活 AMPK 下调糖酵解：黄连素经 LKB1/AMPK 轴抑制 HIF-1 α 降低 LDHA 表达及乳酸分泌；黄芪多糖激活 AMPK/PGC-1 α 通路促进氧化磷酸化恢复，逆转肿瘤糖酵解表型。上述研究阐明了中医药通过调节代谢酶与关键通路，实现代谢网络再平衡的调控逻辑。

3.2 免疫信号通路的调节

中医药对免疫信号通路的调节体现在多个层面。中医药可诱导肿瘤细胞经历多种调节性细胞死亡（如凋亡、焦亡、铁死亡），释放免疫原性信号，促进抗肿瘤免疫细胞浸润，激活全身性抗肿瘤免疫应答^[21]。生物碱等中药活性成分能靶向肿瘤微环境，通过调节糖酵解相关信号通路（如 NF- κ B、Hedgehog），调控 TAM 及 MDSC 的募集与糖酵解依赖的免疫抑制功

能，改善免疫抑制状态^[22]。在骨肉瘤中，NF- κ B 可转录激活 HK2 及 GLUT1 促进有氧糖酵解，中医药通过抑制 NF- κ B/HIF-1 α /糖酵解轴协同实现代谢调控与免疫重建。

3.3 代谢与免疫细胞相互作用的调节

中医药通过调节肠道菌群及其代谢产物影响免疫细胞功能与平衡。肠道菌群失调及代谢产物异常可导致肠屏障破坏、内毒素入血，内毒素经 TLR4/HIF-1 α 轴促进有氧糖酵解，引发全身性炎症和免疫紊乱。在肿瘤免疫微环境中，酸性、缺氧环境及代谢产物堆积促使免疫细胞呈现抑制或耐受表型^[23]。扶正类中药通过补气助阳、滋阴养血增强机体免疫水平，促进免疫细胞活性，重塑肿瘤免疫抑制微环境^[23]。

代谢环境的改变如糖脂代谢紊乱、乳酸堆积等形成反馈环路，调控免疫细胞的活性与功能。结直肠癌 TME 中，肿瘤细胞糖酵解产生的高浓度乳酸是乳酸化修饰的关键底物；乳酸化修饰不仅调控基因表达影响肿瘤增殖与转移，更可增强 HIF-1 α 活性上调 GLUT1 及 LDHA 表达，形成“糖酵解→乳酸→乳酸化→糖酵解基因上调”正反馈环路，巩固免疫抑制微环境^[24]。从中医“中气”理论论治，中气不足与肠道菌群失调、能量代谢障碍及免疫应答减弱密切相关；补中益气类中药可通过调节肠道菌群，改善胆汁酸、短链脂肪酸等代谢，恢复肠屏障完整性，维持代谢与免疫稳态，对肿瘤免疫微环境产生积极调控作用^[25]。

4 小结

中医药靶向 TIMR 展现出多靶点、多成分协同的独特优势。相较于传统疗法，中医药以有氧糖酵解为核心靶标，通过抑制 HK2、PKM2 及 LDHA 等关键酶、阻断乳酸外排及干预乳酸化修饰，从代谢与免疫双重维度改善微环境，增强抗肿瘤免疫反应，抑制肿瘤增殖与转移。本文系统梳理了中医药靶向免疫代谢重编程治疗肿瘤的研究进展，阐明了糖酵解异常驱动免疫抑制的关键机制，总结了中医药调节糖酵解酶活性、干预乳酸化修饰及重塑免疫代谢模式的多种途径，以期为中西医结合抗肿瘤治疗提供新策略。

参考文献:

- [1] 邸宇琴, 丁宇烽, 王雄军. 肿瘤代谢重编程在化疗耐药与免疫治疗耐受中的研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2022,14(2):139-146.
- [2] 张祎稀, 吴建春, 骆莹滨, 等. 脂代谢重编程调控免疫微环境抗肿瘤的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2022,38(20):2538-2542.
- [3] 吴佳睿, 王永明, 柯亨特. 用于免疫细胞代谢重编程的纳米药物在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 中国医药生物技术, 2023,18(6):558-564.
- [4] 乔万佳. T 细胞糖代谢重编程与抗肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物

- 治 疗 杂 志 ， 2022,29(1):75-79.
- [5] 王之瑛, 宋羽霄, 章必成. 肿瘤微环境中巨噬细胞和 T 细胞的多胺代谢重编程 [J]. 重 庆 医 科 大 学 学 报 ， 2025,50(6):721-725.
- [6] 梅娜, 吴建春, 骆莹滨, 等. 中药有效成分调控代谢重编程抗肿瘤研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023,57(10):95-100.
- [7] 孙学梦. 代谢重编程在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志 ， 2023,30(5):432-437.
- [8] [Shuvalov O](#), [Daks A](#), [Fedorova O](#), et al. Linking metabolic reprogramming, plasticity and tumor progression[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 762.
- [9] 林家俞, 秦洁洁, 蒋玲曦. 肿瘤微环境中免疫细胞的代谢研究进展[J]. 上海交通大学学报 (医学版) ， 2022,42(8):1122-1130.
- [10] [Kumar V](#), [Stewart J H](#), 4th. Immunometabolic reprogramming, another cancer hallmark[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125874.
- [11] [Xie X](#), [Zhou W](#), [Ku Y](#), et al. Lactate-mediated epigenetic and immunometabolic reprogramming in glioma: an emerging axis linking metabolism to tumor progression[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(12): 3041.
- [12] [Wang J](#), [Toregrosa-allen S](#), [Elzey B D](#), et al. Multispecific targeting of glioblastoma with tumor microenvironment-responsive multifunctional engineered NK cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(45): e2107507118.
- [13] 饶琴, 闫理想, 朱吉祥, 等. 脂代谢调控肿瘤免疫在急性髓系白血病中的研究进展 [J]. 安 徽 医 药 ， 2025,29(5):888-892.
- [14] [Zhou N J](#), [Bao W Q](#), [Zhang C F](#), et al. Immunometabolism and oxidative stress: roles and therapeutic strategies in cancer and aging[J]. *NPJ Aging*, 2025, 11(1): 59.
- [15] 龙柳伊, 王佳梅, 李雪珂, 等. 肿瘤代谢-免疫相互作用机制及其中医证本质研究 [J]. 世 界 中 医 药 ， 2024,19(18):2800-2803.
- [16] 钟悦, 王志宇, 郑轶枫, 等. 基于“肝-脾”代谢免疫对话探究慢性心理应激调控肿瘤微环境的科学内涵[J]. 中华中医药学刊, 2024,42(10):99-103.
- [17] 文进渝, 何佳玮, 马琼, 等. 论肿瘤微环境”营卫不和”的病机实质[J]. 成都中医药大学学报 ， 2025,48(2):40-44.
- [18] [Hathaway E S](#), [Jennings E Q](#), [Rathmell J C](#). Immunometabolic maladaptations to the tumor microenvironment[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2024, 14(9): a041547.
- [19] 何伟, 胡勇, 佟雅婧. 肿瘤免疫抑制及炎性微环境的中医病机[J]. 现代中医药, 2022,42(6):1-5.

- [20] 黄莉, 张哲言, 袁望圆, 等. 温阳-能量-免疫轴理论的构建与价值分析[J]. 江西中医药大学学报, 2023,35(3):1-4.
- [21] Fu J, Xie X, Yao H, et al. The effectiveness of traditional Chinese medicine in treating malignancies via regulatory cell death pathways and the tumor immune microenvironment: a review of recent advances[J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(1): 137-160.
- [22] Luo Y, Yin S, Lu J, et al. Tumor microenvironment: a prospective target of natural alkaloids for cancer treatment[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 386.
- [23] 汪舒云, 吴霖光缙, 陈彬, 等. 扶正类中药调节肿瘤免疫抑制微环境的研究现状 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022,24(10):3862-3868.
- [24] 胡俊聪, 李军祥, 董玥, 等. 乳酸化修饰在结直肠癌进展中的研究现状[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2025,33(4):469-473.
- [25] Zhang Z, Tao H, Mao K, et al. The central Qi theory in traditional Chinese medicine: gut microbiota modulation as a strategic target for hepatocellular carcinoma therapy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 360: 121147.