

# 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的遗传学及治疗研究进展

史宏月<sup>1</sup>, 吕鑫<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

<sup>2</sup>临沂市中心医院血液科, 山东 临沂

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月3日; 发布日期: 2026年6月12日

## 摘要

血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)是起源于滤泡辅助性T(Follicular helper T, TFH)细胞的侵袭性外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL), 病理学和遗传学特征复杂。二代测序的发展进步使更多遗传学标志被发现, 包括表观遗传因子突变(TET2, DNMT3A, IDH2)及TCR相关基因突变等, 并针对其生物学特征研发了许多新型药物。在此, 本文就AITL的分子遗传学特征及治疗进展作进一步的详述。

## 关键词

血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤, 遗传学特征, 治疗

# Advances in Genetic Characterization and Therapeutic Studies of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma

Hongyue Shi<sup>1</sup>, Xin Lyu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

<sup>2</sup>Department of Hematology, Linyi Central Hospital, Linyi Shandong

Received: May 9, 2026; accepted: June 3, 2026; published: June 12, 2026

## Abstract

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is an aggressive peripheral T-cell lymphoma originating

\*通讯作者。

文章引用: 史宏月, 吕鑫. 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的遗传学及治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 771-780. DOI: 10.12677/acm.2026.1662276

from follicular helper T (TFH) cells with a complex pathology and genetic profile. Developments in next-generation sequencing have led to the discovery of more genetic markers, including mutations in epigenetic factors (TET2, DNMT3A, IDH2) and TCR-associated genes, etc., and the development of many novel drugs targeting their biological features. This article provides further details on the molecular genetic features and therapeutic advances of AITL.

## Keywords

Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma, Genetic Features, Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2022年WHO第5版造血与淋巴组织分类中将AITL更名为淋巴结滤泡辅助性T细胞淋巴瘤,血管免疫母细胞型(nTFHL-AI)。AITL好发于老年人,常见临床表现为发热、淋巴结肿大、皮疹及免疫系统紊乱等,该病治疗效果不佳,预后差,这与其复杂的病理学及遗传学特征密不可分。其病理特征包括TFH细胞与B细胞及其他免疫细胞相互作用并伴有高内皮静脉(HEV)和树突状细胞(FDC)的增生;其遗传学特征涉及多种基因突变,影响肿瘤T细胞及肿瘤微环境(TME),进而影响AITL的发生发展。本文聚焦于AITL的遗传学特征及治疗最新进展进行综述,探索未来该领域的研究目标和研究方向。

## 2. 病理学特征

近年来,随着肿瘤微环境的研究逐渐深入,对该病的发病机制及病理特征有了更深层次的认识。AITL中的恶性肿瘤细胞是来源于反应性增生的TFH细胞,通过细胞间细胞转导与肿瘤微环境中的背景细胞建立联系,促进TFH细胞的分化,使其具有独特的生物学特征并表达TFH相关标志物,例如CXC趋化因子配体13(CXCL13)、程序性死亡受体(PD-1)、可诱导共刺激分子(ICOS)、B细胞淋巴瘤-6(BCL-6)、淋巴细胞活化分子相关蛋白(SLAMFAP)、CD10、CXCR5等,其中CXCL13、CD10、ICOS是更为特异的细胞因子[1][2]。另外,EB病毒感染及血管生成在AITL发生发展中扮演了重要角色,共同构成AITL的复杂网络,影响疾病的进展和治疗策略[3][4]。

## 3. 遗传学特征

AITL典型染色体异常为3q、5q、21染色体的扩增以及6q的缺失,除此之外,也检测了到高频发的基因突变,包括TET2、IDH2、DNMT3A、RHOA、TCR相关基因的突变。这些基因突变后通过何种分子机制和细胞因子参与,如何调控并影响TFH细胞的增殖、迁移、分化,进而促进肿瘤的发生发展,需要我们进一步剖析。

### 3.1. TET2

在AITL中TET2突变率最高,约80%的患者标本中检测到TET2的高频突变[5][6]。TET2编码双加氧酶,其突变后酶活性受损,胞嘧啶去甲基化障碍而致使DNA高甲基化,影响TFH细胞正常功能。通常TET2与其他基因突变共同导致恶性肿瘤的发生,如RHOA G17V和TET2功能丧失协同干扰FOXO1功能破坏正常CD4<sup>+</sup>T细胞稳态,导致TFH细胞和Treg细胞之间失衡,从而诱导TFH细胞分化并驱动

AITL 转化[7]。

### 3.2. RHOA

RHOA 突变频率占 AITL 的 50%~70%，其中大部分是错义突变即 RHOAG17V。RHOA 突变体通过显性负效应抑制野生型 RHOA 功能，导致 GTP 结合能力丧失及下游信号通路(如 SRF 转录调控、细胞骨架重组)异常，解除 RHOA 的肿瘤抑制功能，促进 TFH 细胞恶性转化[8]。此外，近年来发现 TCR、ICOS-PI3K 以及 NF- $\kappa$ B 信号通路异常可诱导 TFH 谱分化致 AITL 发生[9]。

### 3.3. IDH2

AITL 是唯一具有 IDH2 突变的 PTCL 亚型，其特异性发生在 R172 位点[10]。约 20% 的 AITL 中可检测到 IDH2R172 突变，IDH2 编码异柠檬酸脱氢酶，其突变使 DNA 和组蛋白处于高甲基化状态，且伴随 VEGF 过表达，二者共同促进 AITL 的发展。IDH2 突变常与 RHOA、TET2 共存，由 Leca 等建立的 IDH2 和 TET2 双突变小鼠模型表明，双突变小鼠脾脏中 TFH 细胞扩增并与生发中心 B 细胞发生串扰改变，促进 B 细胞克隆扩增，同时减少 Fas-FasL 相互作用，减少 B 细胞凋亡，阐明了 AITL 合并 B 细胞异常增殖这一分子机制，为开展 TME 的后续治疗提供坚实的理论依据[11]。

### 3.4. DNMT3A

AITL 中 DNMT3A 突变率约为 20%~40% [8]。DNMT3A R882H 通过显性负效应破坏 DNA 甲基化，引发全基因组低甲基化，导致 T 滤泡辅助细胞表观遗传紊乱和恶性增殖[12]。其突变后可激活 NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT 致癌通路，并释放 IL-6 等炎症因子，使肿瘤细胞免疫逃逸。此外，DNMT3A 与 RHOA 突变可协同驱动 TFH 细胞的恶性进展。研究发现，在 DNMT3A R882H 转基因小鼠模型中，该突变通过增强 ICOS/ICOSL 和 PD-1/PD-L1 等信号通路，促进了 TFH 细胞与 B 细胞的异常相互作用。这导致 B 细胞加速成熟并呈现超激活状态，从而重塑肿瘤微环境，共同促进 AITL 的发生并加速其恶性进展[13]。

### 3.5. TCR 相关基因突变

约半数的 AITL 患者存在 TCR 基因突变，包括 CD28、PLCG1、FYN、CTNNA1、GTF2I、PI3K、VAV1 等，推测可能与 T 细胞活性相关，通过影响 T 细胞的增殖、迁移、抗凋亡等细胞活动来增强 TCR 信号，促进 TFH 分化。另外发现 CD28-CTLA4 融合突变可驱动 T 细胞持续活化增殖进而加速疾病进展[14]。

## 4. 一线治疗

AITL 的一线治疗方案尚未统一标准化，目前仍以蒽环类为基础的一线诱导化疗方案占主导地位。根据 2025 版 NCCN 指南，AITL 的一线治疗方案可选择 CHOP (环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松)、CHOEP (CHOP 方案 + 依托泊苷)、剂量调整 EPOCH (依托泊苷 + 泼尼松 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 多柔比星)以及针对 CD30<sup>+</sup>的维布妥昔单抗(Brentuximab Vedotin, BV)联合 CHP (环磷酰胺、多柔比星和泼尼松)。研究发现 CHOP 方案的客观缓解率(objective response rate, ORR)达 90%，5 年总生存率(overall survival, OS)仅为 36%，预后不容乐观[15]。相较于 CHOP，CHEOP、EPOCH 及 CD30<sup>+</sup>单抗联合 CHP 方案的客观缓解率较高，然而在生存和预后方面，获益不明显[16]。

### 4.1. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶抑制(histone deacetylase inhibitor, HDACi)西达本胺、罗米地辛、贝利司他已获批用

于治疗复发难治性(Relapsed/Refractory, R/R) PTCL, 其中西达本胺是我国首个原研的口服选择性 HDACi。一项单中心回顾性研究显示, 西达本胺联合 CHOP 治疗新诊断 AITL 的完全缓解率(Complete Response Rate, CRR)明显优于 CHOP 组(72.7%比 42.4%), 中位无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)和中位 OS 均有显著获益, 该方案可改善初治 AITL 患者的长期预后[17]。除联合化疗之外, 西达本胺联合免疫调节剂及化疗的新型方案(CPET 方案: 西达本胺、泼尼松、依托泊苷、沙利度胺)在前瞻性 II 期临床试验中亦表现出优异的疗效与安全性, 完成 8 周期治疗的患者 ORR 高达 90.2%, 中位无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)长达 42.6 个月[18]。近年来, 针对 AITL 复杂的表观遗传学特征(如 TET2/DNMT3A 突变), 双表观联合方案(HDACi + 去甲基化药物)展现出强劲的治疗潜力, 真实世界的研究表明西达本胺联合阿扎胞苷方案不仅 ORR 达 100%, CRR 亦高达 78% [19], 优于既往研究阿扎胞苷或西达本胺联合传统化疗的 ORR 和 OS [17] [20]。诸多研究数据提示, 西达本胺在一线治疗中同样占有重要地位。

贝利司他、罗米地辛联合 CHOP 方案作为 PTCL 的一线治疗研究显示均未明显改善 PFS 和 OS, 尽管贝利司他联合 CHOP 方案的单臂 II 期试验 ORR 达 85%, 但在大规模随机对照研究中“HDACi + 传统化疗”的模式并未能突破治疗瓶颈[21]。未来应更加重视包括西达本胺在内的双表观遗传学联合治疗。

## 4.2. 免疫调节剂

沙利度胺、来那度胺等是新一代免疫调节剂, 具有抗炎、抗血管生成和免疫调节作用, 也有一定抗肿瘤作用。来那度胺联合 CHOP 方案治疗 AITL 的 II 期临床试验研究[22], 结果显示 2 年 OS 率为 59.2%, 2 年 PFS 为 42.1%, 相较于传统化疗 32%~36%的 5 年生存期, 来那度胺的加入可能有效延长了患者的缓解期和生存期, 虽然研究显示其具备一定治疗潜力, 但尚未广泛用于一线治疗, 常做联合化疗或维持治疗的一部分, 其确切的获益程度需更大规模的临床试验验证。

## 4.3. 抗体药物偶联物

AITL 病例中表达 CD30 者占 50%~90%, 故 BV 是一种新型靶向 CD30 的抗体药物偶联物。ECHELON-2 试验研究[23]结果显示 BV + CHP 方案在治疗新诊断的 CD30 阳性 452 例 PTCL 患者中, 与 CHOP 方案比, 联合方案在 CRR、PFS、OS 均有显著改善且安全性可控, 系统性间变性大细胞淋巴瘤(sALCL)亚型的五年 OS 显著优于 AITL 亚型(60%比 42%), 这表明尽管 AITL 肿瘤也有较高表达的 CD30, 但其复杂的基因突变特征、高度异质性的肿瘤微环境可能限制了单一靶向的杀伤力, 导致其缓解率和长期生存率均低于 sALCL 亚型。

抗 CD20 药物利妥昔单抗、抗 CD52 药物阿伦单抗也尝试治疗 AITL, 多项研究提示在 CHO(E)P 中加入利妥昔单抗或阿伦单抗可提高缓解率和治疗反应率, 但不良风险也会增加, 所以并未改善患者的生存期, 单抗药物对 AITL 的疗效还需不断探索[24] [25]。

## 5. 挽救治疗

即便已有多种化疗联合方案应用于初治患者, 可仍存在复发率高、化疗耐药等问题, 目前已研发出多种新型药物, 用于 AITL 的挽救治疗, 包括西达本胺、阿扎胞苷、林普利塞、来那度胺、盐酸米托蒽醌脂质体等, 相关遗传学改变及靶向药物见表 1。

### 5.1. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

西达本胺在中国 R/R PTCL 患者的真实世界研究表明[26], 相较于 PTCL 整体(n = 256), 西达本胺单药治疗 AITL 亚型具有更高的 ORR (39.06%比 49.23%)。另外, 西达本胺治疗 R/R PTCL 患者的 IIb 期研究[27]显示, AITL 组的反应率同样高于 PTCL 整体(n = 26), 8 名患者中有 7 名患者获得了缓解, ORR 为

88%，这些研究进一步证实了西达本胺单药对于 R/R PTCL 患者具有优异的疗效和可耐受的安全性。

基于 HDACi 的高疗效，也探索出诸多联合治疗方案提高缓解率和延长生存期，为 R/R AITL 带来了新的治疗希望。多中心临床研究试验显示罗米地辛 + 来那度胺治疗 R/R AITL 患者的 ORR 为 78.6% 和 CR 为 35.7% [28]。国外研究罗米地辛 + 阿扎胞苷治疗具有 TFH 表型的 AITL 和 PTCL (n = 17) 显示出优异的疗效，ORR 和 CRR 分别为 80% 和 67% [29]。北京协和医院一项单中心前瞻性研究表明，西达本胺 + 阿扎胞苷联合方案在 7 例 R/R AITL 患者的 ORR 为 71.4%，CR 率为 28.6% [30]。利妥昔单抗、来那度胺联合西达本胺(RLC)治疗 R/R AITL 具有高缓解率，ORR 高达 71.4%，CR 率为 35.7%，且西达本胺治疗耐受性好，毒性可控。双表观(阿扎胞苷 + 西达本胺)联合 GemOx (吉西他滨 + 奥沙利铂)化疗方案在 R/R AITL 患者(n = 17)中取得了最有希望的缓解率(ORR 91.7%; CR 66.7%)和生存结局(中位 PFS 17.2 个月; 中位 OS 38.8 个月) [31]。

以上研究数据表明 HDACi 尤其是西达本胺在 R/R AITL 患者中潜力无限，无论是单药还是联合，其疗效均很可观，为复发/难治患者指明了前进的治疗方向。未来仍需要多中心、大规模的前瞻性随机对照研究，西达本胺、阿扎胞苷联合沙利度胺(CAT)治疗 AITL 前瞻性研究正在临床试验(ChiCTR2500101934)，期待更多的数据公布。

## 5.2. 免疫检查点抑制剂

TFH 细胞表达 PD1, PD-1 免疫抑制剂可能是 AITL 潜在的治疗手段。多中心 II 期试验研究 102 例 R/R PTCL 患者中杰诺单抗(geptanolimab, GB226)的疗效[32]，相较于 ALCL，AITL 的总缓解率更低(36.6% 比 38.9%)，作用较为局限，需进一步探索联合疗法。帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗 PTCL 患者的 II 期临床研究表明[33]，该药物在自体造血干细胞移植后的维持治疗中发挥了积极的抗肿瘤活性并改善了远期预后，18 个月的 PFS 为 83.6%，总生存率为 94.4%，这表明 PD-1 抑制剂在预防移植后复发有一定可行价值。免疫检查点抑制剂为复发/难治者的治疗提供了新思路，但可能会增加免疫相关风险，日后需更多的临床试验验证其长期疗效和安全性。

## 5.3. 去甲基化药物

多项研究证据表明去甲基化药物如阿扎胞苷、地西他滨联合化疗及西达本胺在治疗携带 TET2、DNMT3A 的复发难治 AITL 患者中可达到较高的缓解率。苏州大学附属第一医院在阿扎胞苷联合 PI3K 抑制剂(林普利塞)治疗 R/R AITL 疗效和安全性的研究显示[34]，5 例患者均获得缓解，2 例达 CR，因随访时间短及样本量小，需要更多的临床病例验证其疗效。度维利塞联合阿扎胞苷、替雷利珠单抗治疗复发/难治外周 T 细胞淋巴瘤的疗效及安全性研究(ChiCTR2500110756)正在临床试验，期待更多数据的公布。

## 5.4. 信号通路抑制剂

### 5.4.1. PI3K 抑制剂

度维利塞(Duvelisib)是一种口服双靶点 PI3K- $\delta$  和 PI3K- $\gamma$  抑制剂，可阻断细胞生长信号通路，抑制肿瘤细胞增殖。单臂 2 期临床试验研究中度维利塞在 R/R AITL 亚组的 ORR 为 62.2%，CRR 为 51.4%，中位 PFS 为 8.3 个月，中位 OS 为 18.1 个月，PTCL 中尤其 AITL 亚组具有显著的活性和耐受性，获益更明显[35]。度维利塞联合罗米地辛治疗复发难治性 T 细胞淋巴瘤的 Ib/IIa 期临床试验[36]结果显示 ORR 约为 50%，中位 OS 约为 9 个月，此项发现为后续 HDACi 联合 PI3K 治疗提供了方向，是未来治疗复发难治 AITL 的可能药物之一。

林普列塞(Linperlisib)是我国自主研发的 PI3K- $\delta$  抑制剂, 在 R/R PTCL 患者中的 ORR 为 48%, CRR 为 30%, 所有亚型均观察到缓解, 中位 PFS 和 OS 分别为 5.5 个月和 14.2 个月, 安全性可控[37]。PI3K 抑制剂目前主要应用于 R/R PTCL 患者中, 未来需更多临床试验验证其在 AITL 中的疗效及安全性。

#### 5.4.2. JAK 抑制剂

JAK/STAT 通路的异常激活是 PTCL 发生发展的重要机制, 覆盖包括 AITL 在内的 PTCL 各个亚型。戈利昔替尼(golidocitinib) (AZD4205)是全球首个且唯一针对 PTCL 的高选择性 JAK1 抑制剂, 在 I 期 JACKPOT8 A 研究中具有出色的疗效及安全性, 在 II 期 JACKPOT8 B 研究中取得了进一步的验证, 104 例 PTCL 患者中, ORR 为 44.3%, CRR 为 24%, 安全性可控[38]。多项基础研究及临床试验显示 JAK 抑制剂在 PD-1 抑制剂治疗有效的疾病领域内, 尤其是与 PD-1 抑制剂联用时具有一定协同增效、逆转耐药的效果[39]。由此看出, 戈利昔替尼在 AITL 患者中获益明显, 有希望提升免疫治疗的疗效。

#### 5.4.3. SRC 家族激酶抑制剂

AITL 高度依赖 TCR 信号传导, SRC 家族激酶是 TCR 信号通路的关键上游调节因子, 研究显示 SRC 家族激酶抑制剂达沙替尼在 AITL 小鼠模型中显著抑制肿瘤生长并延长生存期[40], 随后研究人员对 R/R AITL 患者进行 I 期临床试验, 结果显示 5 例患者的症状均得到了部分缓解, 且未出现安全问题。该研究提示达沙替尼是足具前景的靶向 TCR 通路药物, 或许在开发新型疗法时应充分考虑到该药, 并进一步探索该药的疗效和临床适用性。

#### 5.4.4. EZH1/2 抑制剂

AITL 患者中存在 EZH2 异常高表达, EZH1/2 双重抑制剂可抑制 EZH1 和 EZH2 活性, 恢复基因表达平衡, 诱导细胞凋亡。伐美托司他(Valemetostat)是一种强效的新型 EZH1/2 双重抑制剂, 在治疗 R/R PTCL 的临床试验[41]中显示 ORR 为 44%, CRR 为 14%, 中位 CR 持续时间为 11.2 个月。近年来, 中国原研的 EZH1/2 双重抑制剂 HH2853 在 R/R PTCL 的 Ib 期临床试验[42]中总体 ORR 为 67.6%, CRR 为 29.4%, 中位缓解持续时间 14.8 个月, 在高风险人群中有积极的抗肿瘤活性, 值得引人注目的是, AITL 亚型患者的疗效突出, ORR 高达 86.7%, 为 AITL 治疗提供了精准的治疗新方向, 明确其长期安全性及生存获益将是未来研究的重点方向。

#### 5.4.5. 米托蒽醌脂质体

米托蒽醌脂质体已获批治疗 R/R PTCL, 中国单臂多中心 II 期临床试验(NCT03776279)中, 米托蒽醌脂质体在治疗 108 例复发或难治性成熟 T 细胞和 NK 细胞的患者中具有显著的疗效和可控安全性, 其中包括 26 例 AITL, 研究者评估的整体 ORR 为 46.3%, CRR 为 13.9%, 中位 OS 为 23.3 个月[43]。一项多中心真实世界研究, 米托蒽醌脂质体在 R/R PTCL 患者中(n = 188)的临床疗效显示, AITL (n = 60)患者中单药组 ORR 为 69.2%, 联合治疗组 ORR 为 66%, 展现出良好的疗效和安全性[44]。此外, 米托蒽醌脂质体联合西达本胺治疗 R/R PTCL 的 II 期队列研究更新结果显示 ORR 达 70.8%, CRR 达 45.8%, 相较于两种单药的历史数据均显著提升, 充分彰显了联合方案的巨大潜力, 期待进一步的研究和临床实践, 不断完善和优化米托蒽醌脂质体的联合治疗方案[45]。

### 5.5. 造血干细胞移植

研究表明达 CR 的化疗敏感者行大剂量化疗联合自体造血干细胞移植的生存期更长, 4 年 OS 率达 78%, 显著优于挽救治疗后自体干细胞移植[18]。一项针对外周 T 细胞淋巴瘤患者的研究结果显示[46], 西达本胺在自体移植后维持治疗中具有比较明确优势, 显著降低复发风险, 治疗组 2 年复发率为 39.1%,

而对照组为 69.2%，同时 1 年和 2 年 PFS 均获明显改善，西达本胺在巩固疗效和延长生存方面的临床价值，值得关注。Kyriakou 等回顾欧洲血液和骨髓移植组数据库发现[19]，对于部分难以治愈和自体干细胞移植失败的 AITL 患者来说，行异基因干细胞移植更有机会获得长期缓解。

## 5.6. CAR-T 疗法

嵌合抗原受体(chimeric anti-gen receptor, CAR) T 细胞疗法和 NK 细胞疗法在 T 细胞淋巴瘤中备受关注，一项研究尝试通过体内转导将抗 CD4 CAR 基因特异性递送至 CD8<sup>+</sup>T 细胞，避免对正常 T 细胞的攻击，同时设计低亲和力 CAR 以减少靶抗原下调导致的疾病复发风险[47]。CAR-NK 疗法在 AITL 中研究较少，针对 CD19 或 NKG2D 配体的 CAR-NK 细胞在 B 细胞淋巴瘤中取得一定疗效，提示其在 AITL 中可能有类似作用。目前针对 CD3、CD5、CD7、CD30、CD70、CCR4、TRBC1 的 CAR-T 治疗的临床试验也正在进行中，应进一步评估该疗法在 T 细胞淋巴瘤中的安全性和可行性。

**Table 1.** Genetic characteristics and precision treatment

**表 1.** 遗传学特征与精准治疗

| 基因突变/通路     | 机制  | 肿瘤微环境  | 靶向药物  |
|-------------|---|--|---|
| TET2        | DNA 去甲基化异常  | 促克隆性造血，增加继发肿瘤风险；<br>削弱抗肿瘤免疫  | 阿扎胞苷、地西他滨、<br>西达本胺  |
| DNMT3A      | DNA 甲基化模式异常，与<br>TET2 协同作用                                  | 增强免疫抑制微环境；促进 B 细胞异<br>常活化  |   |
| IDH2 (R172) | 代谢产物 2-HG 积累导致<br>DNA/组蛋白高甲基化伴随<br>VEGF 过表达                 | 诱导 TAMs 极化(CD68+/CD163+)，<br>促免疫逃逸   | IDH2 抑制剂(恩西地平)  |
| RHOA (G17V) | 激活 PI3K/AKT/mTOR 通路   | 破坏免疫突触功能；诱导 T 细胞耗竭   | PI3K 抑制剂(度维利塞、林普利塞)、JAK<br>抑制剂(戈利昔替尼)、<br>SRC 激酶抑制剂(达沙替尼) |
| TCR 信号通路    | TCR 信号组成性激活，持续<br>活化 NF- $\kappa$ B、MAPK 等通<br>路，协同 RHOA 作用 | 诱导 CD8 <sup>+</sup> T 细胞耗竭(高表达 PD-1、<br>TIM-3)；<br>促进免疫抑制性细胞(Tregs、M2 型<br>巨噬细胞)浸润 |   |

## 6. 总结

尽管 AITL 在分子遗传学及靶向治疗领域取得了显著的进展，但其高度异质性的肿瘤微环境仍导致临床治疗面临严峻挑战，需在以下方向寻求突破。一是克服 TME 介导的免疫抑制，未来需探索免疫检查点抑制剂(PD-1 抗体)与 JAK/STAT 通路抑制剂的协同治疗，重塑抗肿瘤的微环境。二是建立精准的分型体系，应整合基因测序、免疫分型及 TME 特征，推动双表观遗传药物的发展进步。三是解决高复发与耐药难题，需探索联合治疗及体内 CAR-T 细胞疗法以克服单一耐药，并动态监测微小残留病灶以降低复发率。总之，未来需不断优化和调整治疗策略，以实现 AITL 患者的个体化精准治疗。

## 基金项目

山东省医药卫生科技项目(202203041118)。

## 参考文献

- [1] Dupuis, J., Boye, K., Martin, N., Copie-Bergman, C., Plonquet, A., Fabiani, B., *et al.* (2006) Expression of CXCL13 by Neoplastic Cells in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma (AITL): A New Diagnostic Marker Providing Evidence that

- AITL Derives from Follicular Helper T Cells. *The American Journal of Surgical Pathology*, **30**, 490-494. <https://doi.org/10.1097/00000478-200604000-00009>
- [2] Baseggio, L., Traverse-Glehen, A., Berger, F., Ffrench, M., Jallades, L., Morel, D., *et al.* (2011) CD10 and ICOS Expression by Multiparametric Flow Cytometry in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Modern Pathology*, **24**, 993-1003. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.53>
- [3] Bayda, N., Tilloy, V., Chaunavel, A., Bahri, R., Halabi, M.A., Feuillard, J., *et al.* (2021) Comprehensive Epstein-Barr Virus Transcriptome by RNA-Sequencing in Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma (AITL) and Other Lymphomas. *Cancers*, **13**, 610-627. <https://doi.org/10.3390/cancers13040610>
- [4] Zhao, W., Mourah, S., Mounier, N., Leboeuf, C., Daneshpouy, M.E., Legrès, L., *et al.* (2004) Vascular Endothelial Growth Factor-A Is Expressed Both on Lymphoma Cells and Endothelial Cells in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and Related to Lymphoma Progression. *Laboratory Investigation*, **84**, 1512-1519. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700145>
- [5] Odejide, O., Weigert, O., Lane, A.A., Toscano, D., Lunning, M.A., Kopp, N., *et al.* (2014) A Targeted Mutational Landscape of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Blood*, **123**, 1293-1296. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-531509>
- [6] Wang, C., McKeithan, T.W., Gong, Q., Zhang, W., Bouska, A., Rosenwald, A., *et al.* (2015) IDH2 R172 Mutations Define a Unique Subgroup of Patients with Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Blood*, **126**, 1741-1752. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-644591>
- [7] Zang, S., Li, J., Yang, H., Zeng, H., Han, W., Zhang, J., *et al.* (2017) Mutations in 5-Methylcytosine Oxidase TET2 and RhoA Cooperatively Disrupt T Cell Homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 2998-3012. <https://doi.org/10.1172/jci92026>
- [8] Sakata-Yanagimoto, M., Enami, T., Yoshida, K., Shiraishi, Y., Ishii, R., Miyake, Y., *et al.* (2014) Somatic RHOA Mutation in Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. *Nature Genetics*, **46**, 171-175. <https://doi.org/10.1038/ng.2872>
- [9] Que, F., Zhang, L., Wang, T., Xu, M., Li, W. and Zang, S. (2022) RHOA G17V Induces T Follicular Helper Cell Specification and Involves Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma via Upregulating the Expression of PON2 through an NF- $\kappa$ B-Dependent Mechanism. *OncImmunity*, **11**, Article 2134536. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2022.2134536>
- [10] Lemonnier, F., Cairns, R.A., Inoue, S., Li, W.Y., Dupuy, A., Broutin, S., *et al.* (2016) The IDH2 R172K Mutation Associated with Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Produces 2HG in T Cells and Impacts Lymphoid Development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, 15084-15089. <https://doi.org/10.1073/pnas.1617929114>
- [11] Leca, J., Lemonnier, F., Meydan, C., Foox, J., El Ghamrasni, S., Mboumba, D., *et al.* (2023) IDH2 and TET2 Mutations Synergize to Modulate T Follicular Helper Cell Functional Interaction with the AITL Microenvironment. *Cancer Cell*, **41**, 323-339.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.01.003>
- [12] Nam, A.S., Dusaj, N., Izzo, F., Murali, R., Myers, R.M., Mouhieddine, T.H., *et al.* (2022) Single-Cell Multi-Omics of Human Clonal Hematopoiesis Reveals That DNMT3A R882 Mutations Perturb Early Progenitor States through Selective Hypomethylation. *Nature Genetics*, **54**, 1514-1526. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01179-9>
- [13] Zheng, J., Wang, Z., Pan, X., Zhang, Z., Li, H., Deng, X., *et al.* (2023) DNMT3AR882H Accelerates Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma in Mice. *Oncogene*, **42**, 1940-1950. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02699-2>
- [14] Lee, G.J., Jun, Y., Jeon, Y.K., Lee, D., Lee, S. and Kim, J. (2022) Mice Transgenic for Human CTLA4-CD28 Fusion Gene Show Proliferation and Transformation of ATLL-Like and AITL-Like T Cells. *OncImmunity*, **11**, Article 2015170. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2021.2015170>
- [15] Vose, J., Armitage, J., Weisenburger, D., *et al.* (2008) International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 4124-4130. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.4558>
- [16] Horwitz, S., O'Connor, O.A., Pro, B., Trümper, L., Iyer, S., Advani, R., *et al.* (2022) The ECHELON-2 Trial: 5-Year Results of a Randomized, Phase III Study of Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Cd30-Positive Peripheral T-Cell Lymphoma. *Annals of Oncology*, **33**, 288-298. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.002>
- [17] Zong, X., Yang, Z., Zhou, J., Jin, Z. and Wu, D. (2024) Clinical Trial: Chidamide Plus CHOP Improve the Survival of Newly Diagnosed Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1430648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1430648>
- [18] Kyriakou, C., Canals, C., Goldstone, A., *et al.* (2008) High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Angioimmunoblastic Lymphoma: Complete Remission at Transplantation is the Major Determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 218-224. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.12.6219>
- [19] Kyriakou, C., Canals, C., Finke, J., *et al.* (2009) Allogeneic Stem Cell Transplantation Is Able to Induce Long-Term

- Remissions in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: A Retrospective Study from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 3951-3958. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4628>
- [20] Ruan, J., Moskowitz, A.J., Mehta-Shah, N., Sokol, L., Chen, Z., Kotlov, N., *et al.* (2023) Multicenter Phase 2 Study of Oral Azacitidine (CC-486) Plus CHOP as Initial Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma. *Blood*, **141**, 2194-2205. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018254>
- [21] Bachy, E., Camus, V., Thieblemont, C., Sibon, D., Casasnovas, R., Ysebaert, L., *et al.* (2022) Romidepsin Plus CHOP versus CHOP in Patients with Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Ro-Chop Phase III Study (Conducted by Lysa). *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 242-251. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01815>
- [22] Lemonnier, F., Safar, V., Beldi-Ferchou, A., Cottreau, A., Bachy, E., Cartron, G., *et al.* (2021) Integrative Analysis of a Phase 2 Trial Combining Lenalidomide with CHOP in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Blood Advances*, **5**, 539-548. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003081>
- [23] Richardson, N.C., Kasamon, Y.L., Chen, H., de Claro, R.A., Ye, J., Blumenthal, G.M., *et al.* (2019) FDA Approval Summary: Brentuximab Vedotin in First-Line Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *The Oncologist*, **24**, e180-e187. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0098>
- [24] Meeuwes, F.O., Brink, M., van der Poel, M.W.M., Kersten, M.J., Wondergem, M., Mutsaers, P.G.N.J., *et al.* (2022) Impact of Rituximab on Treatment Outcomes of Patients with Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: A Population-Based Analysis. *European Journal of Cancer*, **176**, 100-109. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.09.008>
- [25] Wulf, G.G., Altmann, B., Ziepert, M., D'Amore, F., Held, G., Greil, R., *et al.* (2021) Alectuzumab Plus CHOP versus CHOP in Elderly Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma: The DSHNHL2006-1B/ACT-2 Trial. *Leukemia*, **35**, 143-155. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0838-5>
- [26] Shi, Y., Jia, B., Xu, W., Li, W., Liu, T., Liu, P., *et al.* (2017) Chidamide in Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma: A Multicenter Real-World Study in China. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, 69-73. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0439-6>
- [27] Rai, S., Kim, W.S., Ando, K., Choi, I., Izutsu, K., Tsukamoto, N., *et al.* (2023) Oral HDAC Inhibitor Tucidinostat in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Phase IIB Results. *Haematologica*, **108**, 811-821. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280996>
- [28] Ruan, J., Zain, J., Palmer, B., Jovanovic, B., Mi, X., Swaroop, A., *et al.* (2023) Multicenter Phase 2 Study of Romidepsin Plus Lenalidomide for Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma. *Blood Advances*, **7**, 5771-5779. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009767>
- [29] Falchi, L., Ma, H., Klein, S., Lue, J.K., Montanari, F., Marchi, E., *et al.* (2021) Combined Oral 5-Azacytidine and Romidepsin Are Highly Effective in Patients with PTCL: A Multicenter Phase 2 Study. *Blood*, **137**, 2161-2170. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009004>
- [30] 魏冲, 赵丹青, 张炎, 等. 西达本胺联合阿扎胞苷治疗复发/难治性血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的前瞻性临床研究[J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(1): 51-55.
- [31] Ding, K., Liu, H., Yang, H., Zhu, H., Ma, J., Peng, H., *et al.* (2024) A Prospective Phase 2 Study of Combination Epigenetic Therapy against Relapsed/refractory Peripheral T Cell Lymphoma. *Med*, **5**, 1393-1401.E2. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.07.007>
- [32] Shi, Y., Wu, J., Wang, Z., Zhang, L., Wang, Z., Zhang, M., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Geptanolimab (GB226) for Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma: An Open-Label Phase 2 Study (Gxplore-002). *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, 12-24. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01033-1>
- [33] Merrill, M.H., Dahi, P.B., Redd, R.A., McDonough, M.M., Chen, Y., DeFilipp, Z., *et al.* (2023) A Phase 2 Study of Pembrolizumab after Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **142**, 621-628. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020244>
- [34] 杨琴, 李嘉琦, 耿洪智, 等. PI3K 抑制剂联合阿扎胞苷治疗复发/难治性血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 5 例研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(10): 861-865.
- [35] Mehta-Shah, N., Zinzani, P.L., Jacobsen, E.D., Zain, J., Mead, M., Casulo, C., *et al.* (2024) Duvelisib in Patients with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Final Results from the Phase 2 PRIMO Trial. *Blood*, **144**, 3061-3061. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-203577>
- [36] Horwitz, S.M., Nirmal, A.J., Rahman, J., Xu, R., Drill, E., Galasso, N., *et al.* (2024) Duvelisib Plus Romidepsin in Relapsed/Refractory T Cell Lymphomas: A Phase 1b/2a Trial. *Nature Medicine*, **30**, 2517-2527. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03076-6>
- [37] Song, Y., Li, Z., Wu, H., Jin, J., Zhou, H., Zhou, K., *et al.* (2023) A Multicenter Phase2 Trial of Linperlisib in Relapsed or Refractory Peripheral T/NK Cell Lymphomas. *Blood*, **142**, 306-306. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-180137>

- [38] Song, Y., Malpica, L., Cai, Q., Zhao, W., Zhou, K., Wu, J., *et al.* (2024) Golidocitinib, a Selective JAK1 Tyrosine-Kinase Inhibitor, in Patients with Refractory or Relapsed Peripheral T-Cell Lymphoma (JACKPOT8 Part B): A Single-Arm, Multinational, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **25**, 117-125. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00589-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00589-2)
- [39] Mathew, D., Marmarelis, M.E., Foley, C., Bauml, J.M., Ye, D., Ghinnagow, R., *et al.* (2024) Combined JAK Inhibition and PD-1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Science*, **384**, eadf1329. <https://doi.org/10.1126/science.adf1329>
- [40] Nguyen, T.B., Sakata-Yanagimoto, M., Fujisawa, M., Nuhath, S.T., Miyoshi, H., Nannya, Y., *et al.* (2020) Dasatinib Is an Effective Treatment for Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Cancer Research*, **80**, 1875-1884. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-2787>
- [41] Zinzani, P.L., Izutsu, K., Mehta-Shah, N., Barta, S.K., Ishitsuka, K., Córdoba, R., *et al.* (2024) Valemestostat for Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (VALENTINE-PTCL01): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **25**, 1602-1613. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00503-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00503-5)
- [42] Hong, H., Chen, Z., Zhang, M., Peng, Z., Shen, J., Shuang, Y., *et al.* (2025) A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase Ib Clinical Trial of HH2853 Treatment in Patients with Relapsed And/or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*, **18**, 50-61. <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01697-z>
- [43] Gao, Y., Huang, Y., Zhang, Q., Yang, H., Li, Y., Li, Y., *et al.* (2025) Liposomal Mitoxantrone Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Mature T-Cell and Natural Killer-Cell Neoplasms: A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Trial. *Cancer*, **131**, e35672. <https://doi.org/10.1002/cncr.35672>
- [44] 黄慧强, 李志铭, 刘丽宏, 等. 盐酸米托蒽醌脂质体注射液治疗外周 T 细胞淋巴瘤有效性和安全性的多中心、非干预性、双向性队列真实世界研究(MOMENT) [J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(8): 457-464.
- [45] Li, Z., SUN, P., Ding, K., Huang, G., Yang, H. and Wang, Y. (2025) Combination of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome with Chidamide in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma: Updated Results of the Phase II Study. *Blood*, **146**, 3639-3639. <https://doi.org/10.1182/blood-2025-3639>
- [46] 刘红云, 董松, 曾韞璟, 等. 西达本胺维持治疗预防外周 T 细胞淋巴瘤自体造血干细胞移植术后复发的临床观察[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(17): 1724-1729.
- [47] Krug, A., Saidane, A., Martinello, C., Fusil, F., Michels, A., Buchholz, C.J., *et al.* (2024) In Vivo CAR T Cell Therapy against Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03179-5>