
研究证实免疫衰老是免疫治疗耐药的关键因素

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35359.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究证实免疫衰老是免疫治疗耐药的关键因素。近日，中国科学院深圳先进技术研究院联合中山大学孙逸仙纪念医院、广州国家实验室、哈佛大学医学院的团队在《自然—医学》发表最新研究。研究团队证实了肿瘤微环境中的免疫衰老是导致免疫治疗耐药的关键因素，并在动物模型和二期临床试验中，证实抗衰老药物联合免疫治疗显著提升头颈鳞状细胞癌（HNSCC）患者治疗响应率，且大幅降低毒副作用。该研究为实体瘤免疫治疗提供了突破性策略。

研究团队最初通过一项二期临床试验发现，尽管新辅助化疗联合免疫治疗在头颈鳞癌患者中取得了47.9%的病理完全缓解率，但仍有部分患者对治疗无响应。通过单细胞多组学分析，研究人员发现这些无响应患者的肿瘤微环境中存在明显免疫衰老特征。其中，负责启动免疫反应的初始力量——CCR7⁺CD4⁺幼稚T细胞和维持长期免疫记忆的关键细胞——CD27⁺记忆B细胞比例显著降低，T细胞受体、B细胞受体克隆多样性下降，同时p16/p21衰老标志物表达升高。

团队还构建了免疫衰老相关基因集评分系统，证实无响应患者的T细胞和B细胞具有更高的IAGs评分，并且发现IGF1⁺巨噬细胞比例升高与CD4⁺幼稚T细胞减少呈负相关，揭示了免疫衰老是导致治疗耐药的关键机制。

为了验证干预策略，研究团队在多种动物模型中测试了抗衰老药物联合免疫治疗的疗效。在衰老小鼠模型中，与单用PD-1抑制剂或联合化疗相比，PD-1抑制剂联合达沙替尼和槲皮素（D+Q）治疗显著减少了肿瘤病灶并延长了生存期。该联合治疗降低了肿瘤内免疫细胞的衰老标志物表达，同时增加了CD62L⁺CD44⁺幼稚CD4⁺T细胞比例。这一效果在早衰小鼠模型、膀胱癌和乳腺癌移植模型中同样得到验证。

基于前期研究结果，团队开展了首个抗衰老药物联合免疫治疗的二期临床试验（COIS-01）。24例可切除头颈鳞癌患者在接受替雷利珠单抗联合达沙替尼和槲皮素的新辅助治疗后，33.3%达到主要病理缓解，其中包括16.7%的病理完全缓解率，显著优于历史免疫单药治疗数据。

此外，该方案的3至4级治疗相关不良反应发生率仅为4.2%，低于化疗联合免疫治疗的51%。治疗后患者肿瘤内CCR7⁺幼稚T细胞增加，衰老标志物表达降低，为这种创新联合策略的临床转化提供了有力支持。

该研究首次系统性地揭示了免疫衰老在肿瘤免疫治疗耐药中的关键作用，并创新性地提出抗衰老药物联合免疫治疗的策略。这一联合方案不仅提高了病理缓解率，还大幅降低了治疗相关副作用，展现出良好的转化潜力。

该研究开启了免疫联合抗衰老治疗实体瘤的新方向，针对肿瘤免疫治疗响应率低的临床瓶颈问题，为改善治疗效果提供了新思路。研究人员介绍，未来，如何筛选或选择更强的抗免疫衰老靶向药物、优化剂量和给药频率、免疫和抗衰老药物在术后或标准治疗后的维持阶段如何应用都值得进一步研究。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03873-7>

作者：徐放等 来源：《自然—医学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发