抗肿瘤药，为何老年人更“扛不住”？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43478.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！

抗肿瘤药，为何老年人更“扛不住”？。几年前，冯根生的一位好友查出肝癌，用上了一种免疫治疗双抗药物。按方案要打5针，只打了2针，肿瘤已明显缩小，人却出现呕吐、严重腹泻和内出血，医生不得不停药。从确诊到离世，只有3个月。

许多癌症患者，尤其是老年患者，最终并非败给肿瘤，而是死于治疗相关的毒副作用。同样的给药剂量，年轻人尚且能承受，老年人却往往难以支撑。11月23日，深圳湾实验室肿瘤研究所所长冯根生团队与合作者在《自然·免疫学》发表论文，为理解老龄个体为何更难耐受某些免疫刺激治疗提供了新的线索。

他们发现，能够抑制年轻小鼠肝脏肿瘤生长的免疫刺激剂——聚肌胞苷酸（polyIC），用在老龄小鼠身上，却会引起严重肝损伤，甚至急性死亡。幕后元凶是老龄小鼠肝脏中的一类中性粒细胞，它们受刺激后，会大量产生肿瘤坏死因子（TNF），把一场本应抗肿瘤的免疫反应，变成了对肝脏的围攻。

我们并不是缺医少药。冯根生认为，抗肿瘤研究不必只盯着找新靶点、做新药这一条路，把现有药物的毒副作用机制搞清楚，阻断它的毒副作用，保留抗肿瘤作用，也是一条突破路径。

在他看来，polyIC在这项研究里更像一个作用明确的探针：借它去追问一个更普遍的问题——药物引发的毒副作用，能否在不牺牲疗效的前提下被阻断？

同样的药物，不同的命运

抗肿瘤、抗病毒、抗细菌感染的治疗，成败往往取决于能否控制住细胞因子风暴。一旦免疫系统被过度激活、炎症失控，便会调转矛头攻击自身。

polyIC是一种人工合成的双链RNA类似物，相当于是给免疫系统发送假病毒信号，以此激活机体的先天免疫。相关制剂已在肿瘤免疫领域开展临床研究，但要用它做免疫刺激剂，始终绕不开毒副作用，其深层机制此前并不清楚。

过去的免疫衰老研究，更多关注免疫细胞组成的变化和慢性炎症，部分衰老相关的免疫异常，只有在药物治疗过程中才会显现。冯根生说。

2021年，冯根生课题组开始在小鼠身上验证polyIC的抗肝癌作用：年轻、带肝脏肿瘤的小鼠，肿瘤被抑制；同等剂量的老龄小鼠，却发生急性死亡。

值得注意的是，没有肿瘤的小鼠也出现了同样的年龄差异：17个月及以上小鼠对polyIC的耐受性明显下降，降低剂量后，急性毒性也随之缓解。老龄小鼠在接受刺激后，反映肝细胞损伤的指标——丙氨酸氨基转移酶（ALT）大幅升高，肝脏切片上能看到大面积肝细胞坏死。

当研究人员把肝细胞单独拿出来做实验发现，polyIC对它们并没有明显的直接毒性。也就是说，肝损伤可能主要来自过激的免疫反应，而非药物对肝细胞的直接伤害。这对研究者来说是个提醒，仅用年轻动物模型来研究，可能低估了免疫刺激治疗在老龄个体中的风险。冯根生接受《中国科学报》采访时说。

失控的免疫反应

那么，元凶究竟是谁？研究团队用单细胞测序，逐个读取年轻和老龄小鼠肝脏免疫细胞的基因表达，比对了中性粒细胞、巨噬细胞等11类细胞。

结果显示，两类小鼠肝脏中性粒细胞在刺激后都有增加，但老龄小鼠中性粒细胞的Tnf表达显著更高。其中一类表面带CD14标记、Tnf表达很高的中性粒细胞，几乎只在治疗后的老龄小鼠肝脏里出现，促炎特征也最强。

但为什么同样的刺激，偏偏让老龄小鼠的中性粒细胞释放更多TNF？他们发现，老龄小鼠的中性粒细胞中，包括糖皮质激素受体（NR3C1）在内的核受体表达减弱，而NF-κB、AP-1等促炎信号增强。就像一辆汽车，油门更灵敏，刹车却不再那么有效。这种失衡，让老龄小鼠的中性粒细胞更容易大量产生TNF。冯根生打了个比方。

锁定目标细胞后，研究团队开展了三组干预：用抗体减少中性粒细胞，老龄小鼠的肝损伤明显减轻、生存改善；清除巨噬细胞，则没有类似的保护作用；单独中和TNF，同样能减轻肝损伤、提高存活率。在老龄荷瘤小鼠中，把polyIC与TNF中和抗体联合使用，不仅降低了毒性，还改善了抗肿瘤效果。这说明这条毒性通路是可以被‘关掉’的。冯根生表示。

能否给抗癌药减毒

小鼠身上的发现，能否在人类肝癌中找到对应？

冯根生团队分析发现，小鼠中高表达Cd14和Tnf的这类中性粒细胞，与人类肝癌组织中一类带有CCL4表达特征的中性粒细胞基因特征相似，这提示两者可能存在对应关系。在癌症基因组图谱（TCGA）的数据中，60岁以上的肝癌患者，这类细胞的相关基因表达越活跃，生存预后越差，部分伴肝硬化或较重纤维化的患者也有类似关联。

冯根生认为，这些人类数据为研究发现提供了临床相关性线索，但还不能证明TNF中和能够在人类肝癌治疗中产生与小鼠实验相同的效果。相关细胞特征能否用于患者风险评估或指导治疗，还需要进一步研究。

全球近一半肝癌患者在中国。耐药、易复发、免疫治疗反应差、治疗相关副作用大，都是临床难题。与肝癌交手多年，冯根生更习惯从临床需求倒推，先弄清为什么耐药、如何克服耐药为什么复发、如何克服复发。

在当下的肿瘤药物研发中，寻找新靶点、开发新药是主流路径。在冯根生看来，弄清已有药物为

何会伤害患者，同样值得投入。

针对肝癌治疗，冯根生设想了一条组合优化路径：一方面探索阻断毒副作用的机制，另一方面改进药物递送，把药物封装进纳米颗粒，直接靶向递送到肝脏，让药物只进肝脏，剂量可大幅降低，全身暴露也随之减少，但是纳米颗粒载体本身的毒性也要解决，这需要多学科及产业界的共同努力。

那位肝癌患者没能打完的3针药物，留下一个值得持续追问的问题：当药物已经能够抑制肿瘤，如何让患者真正接住这份疗效？抗癌研究的另一种突破路径，或许就藏在这些因毒副作用而中断的治疗中。（来源：中国科学报 田瑞颖）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41590-026-02715-z

作者：冯根生等 来源：《自然·免疫学》

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转发