

IL-6及免疫衰老与老年肺癌免疫治疗的研究现状

李思岩, 朱冰*

重庆医科大学附属第二医院胸心外科, 重庆

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月10日

摘要

肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因, 其发病率和死亡率在老年人群中尤为突出。随着人口老龄化的加速, 老年肺癌患者已成为临床诊疗的主要群体, 但其治疗却因老年人的机体生理功能衰退、合并症多以及独特的免疫衰老状态而面临严峻挑战。免疫衰老是伴随年龄增长出现的免疫系统功能进行性衰退和慢性低度炎症状态, 它不仅削弱了机体的肿瘤免疫监视, 更可能深刻影响以免疫检查点抑制剂为代表的肺癌免疫治疗效果。白细胞介素-6 (IL-6) 作为连接免疫衰老与肿瘤进展的核心炎症因子, 在塑造免疫抑制性肿瘤微环境、介导免疫治疗中发挥关键作用。本文系统综述了老年肺癌的流行病学与治疗困境、免疫衰老的核心机制及其对肺癌免疫治疗的影响, 并重点阐述了IL-6在其中扮演的双刃剑角色。最后, 本文展望了以IL-6为靶点、联合免疫治疗等新型策略的未来方向, 旨在为优化老年肺癌的个体化免疫治疗提供理论依据和思路。

关键词

白细胞介素-6, 免疫衰老, 肺癌, 免疫治疗, 肿瘤微环境, 老年肿瘤学

IL-6 and Immunosenescence in the Current Research on Immunotherapy for Elderly Lung Cancer Patients

Siyan Li, Bing Zhu*

Department of Thoracic and Cardiac Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 10, 2026

*通讯作者。

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, with its incidence and mortality rates particularly high among the elderly. As population aging accelerates, elderly lung cancer patients have become the main group in clinical diagnosis and treatment. However, their treatment faces severe challenges due to age-related physiological decline, multiple comorbidities, and unique immunosenescence. Immunosenescence is the progressive deterioration of immune system function and chronic low-grade inflammatory state that occurs with aging. It not only weakens the body's tumor immune surveillance but may also profoundly affect the efficacy of lung cancer immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitors. Interleukin-6 (IL-6), as a core inflammatory factor linking immunosenescence and tumor progression, plays a key role in shaping the immunosuppressive tumor microenvironment and mediating immune therapy. This paper systematically reviews the epidemiology and treatment challenges of elderly lung cancer, the core mechanisms of immunosenescence, and its impact on lung cancer immunotherapy, with a focus on the dual role IL-6 plays in this context. Finally, the paper discusses future directions for novel strategies such as IL-6-targeted and combination immunotherapies, aiming to provide theoretical support and insights for optimizing individualized immunotherapy in elderly lung cancer patients.

Keywords

Interleukin-6, Immunosenescence, Lung Cancer, Immunotherapy, Tumor Microenvironment, Geriatric Oncology

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

肺癌是全球范围内最具威胁的恶性肿瘤之一。人口老龄化使老年肺癌患者的绝对数量和相对占比都持续上升,是肿瘤防治领域的重大挑战[1]。与年轻患者相比,老年肺癌患者通常存在更多的合并症、更差的机体功能以及面对传统化疗时更高的毒性风险,这导致其治疗不足和预后不佳的现象普遍存在[2]。近年来,免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)的持续发展彻底改变了晚期肺癌的治疗格局,但由于对老年患者的疗效与安全性数据仍不充分,且存在显著的异质性。这种异质性的深层根源之一即在于一种与年龄相关的、涉及先天与适应性免疫系统的复杂功能重塑过程,称之为免疫衰老[3]。免疫衰老不仅导致对新抗原的反应能力下降,还创造一个促肿瘤的慢性炎症环境。在此背景下,促炎细胞因子 IL-6 的地位日益凸显。它既是免疫衰老驱动“炎性衰老”的核心介质,又是肿瘤微环境中促进免疫抑制和癌症进展的关键分子[4]。研究表明,IL-6 水平与肿瘤患者较差的预后和对 ICIs 的耐药相关[5][6]。因此,深入剖析 IL-6 及免疫衰老与肺癌免疫治疗之间的复杂关联,对于突破老年肺癌的治疗瓶颈、实现精准免疫干预可能具有极其重要的科学价值和临床意义。

2. 老年肺癌: 流行病学特征与临床治疗困境

2.1. 疾病负担与流行病学现状

全球人口老龄化正导致癌症疾病谱发生显著变化。老年人群是肺癌发病的绝对主体,约 75%的非小

细胞肺癌患者确诊时年龄已超过 65 岁[7]。流行病学观察性研究显示,老年患者(尤其是 80 岁以上高龄患者)接受抗肿瘤治疗的可能性显著低于年轻患者,其总体生存和癌症特异性生存也更差[2]。这种治疗差距在肺癌、胰腺癌等预后较差的癌症中更为明显。例如在肺癌中,80 岁以上患者未接受任何治疗的比例可高达 54.7%,远超年轻患者[2]。中国作为肺癌高发国家,老年患者面临的挑战同样严峻,其器官功能衰退、合并症多及多重用药问题,严重制约了标准治疗方案的足量、足疗程实施[8]。

2.2. 治疗选择困境与“老年综合评估”的意义

但老年肺癌的治疗决策并非简单的年龄划线。生理年龄与实际生物年龄、功能状态的巨大差异要求临床实践不能仅仅局限于传统的体能状态评分。基于此,《老年晚期肺癌治疗专家共识》等国内外指南均强调老年综合评估(Comprehensive Geriatric Assessment, CGA)的核心地位[8]。CGA 通过系统评估患者的躯体功能、合并症、认知心理、营养及社会支持等多维度状况,能够更精准地识别治疗脆弱性、预测治疗相关毒性风险,从而将老年患者区分为健康、带病和虚弱等不同状态,为个体化治疗策略的制定提供重要依据。例如,对于驱动基因阳性的健康老年患者,靶向治疗仍是优先选择;而对于驱动基因阴性的患者,则需根据 CGA 情况、程序性死亡配体(Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1)表达水平等,审慎决定是采用免疫单药、免疫联合化疗抑或是其他方案[8]。然而,目前针对高龄(如 ≥ 75 岁或 ≥ 80 岁)老年患者的前瞻性临床研究数据依然匮乏,导致这部分人群的治疗在很大程度上仍依赖于经验性调整和临床判断[9],这使得难以形成规范化的治疗共识或是临床治疗指南。

3. 免疫衰老: 连接衰老与肺癌免疫微环境的桥梁

3.1. 免疫衰老的概念与核心特征

免疫衰老并非简单的免疫系统功能全面衰竭,而是一种伴随着失调和重塑的动态过程。其核心特征包括: 1) 胸腺退化: 随年龄增长,胸腺组织被脂肪逐渐替代,导致初始 T 细胞输出持续减少, T 细胞受体库多样性降低[10]。2) 免疫细胞组成与功能改变: 初始 T 细胞比例下降,记忆性和终末分化 T 细胞积累; $CD8^+$ T 细胞功能耗竭,细胞毒性减弱; B 细胞产生高亲和力抗体的能力下降[11]。3) 慢性低度炎症状态(炎性衰老): 循环中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子基线水平持续升高,是衰老的标志性特征之一[12]。4) 免疫抑制性细胞扩增: 调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞等免疫抑制群体增多,进一步破坏免疫平衡[13]。

3.2. 免疫衰老促进肺癌发生发展的机制

免疫衰老通过多重机制为肺癌的发生和发展创造有利条件。首先,胸腺的输出衰竭和 T 细胞的多样性锐减,直接削弱免疫系统识别和清除新生肿瘤细胞的能力,即免疫监视功能下降[10]。其次,衰老的免疫细胞自身通过分泌衰老相关分泌表型(SASP)因子,如大量 IL-6,参与构建促肿瘤的慢性炎症微环境,持续刺激上皮细胞增殖和基因不稳定性[14]。还有近期研究揭示了调节性 T 细胞可通过重塑胆固醇代谢,增强自身的免疫抑制功能并诱导 $CD8^+$ T 细胞衰老,从而压制抗肿瘤免疫[15]。此外,年龄相关的 $CD8^+$ T 细胞表面特定糖基化的修饰缺失,也是导致其功能减退、损害抗肿瘤能力的新机制[16]。这些发现共同阐明,免疫衰老是一个系统性、多靶点的进程,深刻改变着肿瘤免疫的平衡。

4. 老年肺癌免疫治疗的现状与免疫衰老的影响

4.1. 老年肺癌免疫治疗的临床证据

目前,免疫检查点抑制剂在老年肺癌中的应用已积累一定证据。总体而言,对于年龄在 65~75 岁、

体能状态良好的老年患者, ICI 单药或联合化疗的疗效和安全性似乎与年轻患者相似, 并能带来生存获益[8] [17]。帕博利珠单抗联合化疗, 在 PD-L1 高表达的 ≥ 75 岁患者中, 相较于单纯化疗仍显示出更好的总生存优势[18]。然而, 随着年龄进一步增长, 不确定性增加, 即使在老年癌症患者中使用单剂 ICI 与高级别免疫毒性发生率并无显著关联。也因其共病负担和器官功能减退, 而需要谨慎对待老年肺癌的免疫治疗[19]。但关键在于, 年龄本身不应成为免疫治疗的禁忌证, 但必须通过 CGA、Geriatric-8 (G8) 等工具进行严格筛选和分层管理[9] [19]。

4.2. 免疫衰老对免疫治疗疗效的双向效应

免疫衰老对 ICI 疗效的影响是双向且复杂的, 这也解释了临床观察到的异质性。潜在积极影响: 衰老伴随的突变累积可能使老年患者的肿瘤具有更高的肿瘤突变负荷(High Tumor Mutational Burden, TMB)水平, 有相当比例的高 TMB 患者可以从免疫治疗中获益[20]。主要消极影响: 更多证据表明, 免疫衰老的负面作用占主导。1) 效应 T 细胞库衰竭: 胸腺退化导致可被 ICI 重新激活的初始 T 细胞前体匮乏。更为关键的是, 肿瘤微环境中的持续性抗原刺激, 在衰老相关的慢性炎症背景下被放大, 通过长期抑制 KLHL6 等关键蛋白的表达, 驱动 T 细胞进入由转录因子 TOX 主导的终末耗竭状态。这种状态伴随深刻的表观遗传重塑, 使得即使解除 PD-1/PD-L1 抑制, 其增殖与杀伤功能也几乎不可逆地丧失[21]。2) 免疫抑制微环境强化: 如前所述, 衰老相关的 Treg 细胞功能增强、髓源性抑制细胞(MDSCs)扩增以及 M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化, 构成了多重免疫抑制网络, ICI 单药难以突破[13] [15]。3) 炎症衰老的干扰: 高水平的 IL-6 等炎症因子可直接抑制 T 细胞功能, 并诱导其他免疫检查点分子(如 PD-L1)的表达, 导致原发性或继发性耐药[4] [6]。

5. IL-6 在免疫衰老及肺癌免疫治疗中的核心作用

5.1. IL-6: 免疫衰老与炎症衰老的关键驱动因子

在免疫衰老的背景下, IL-6 处于核心枢纽地位。随着年龄增长, 衰老细胞、脂肪细胞以及持续活化的免疫细胞都会持续分泌 IL-6, 导致其血清浓度稳步上升[12]。尽管细胞衰老本身是一种强有力的肿瘤抑制机制, 但 IL-6 通过经典的 JAK-STAT3 信号通路, 促进炎症反应, 抑制胸腺功能, 并加速淋巴细胞衰老。这种由 IL-6 等因子介导的慢性、系统性、低度炎症状态, 既是炎症衰老的标志, 也是连接衰老与年龄相关疾病(包括癌症)的病理生理基础[22]。

5.2. IL-6 在肺癌进展与免疫微环境重塑中的多重角色

在肺癌发生和发展过程中, IL-6 同样扮演了至关重要的角色。它由肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞和免疫细胞大量产生, 通过自分泌和旁分泌方式发挥多重促癌效应: 1) 直接促癌: 激活 IL-6/JAK/STAT3 通路, 促进肿瘤细胞增殖、存活、侵袭和转移[23]。2) 重塑免疫微环境: 近年研究进一步揭示了 IL-6 重塑免疫抑制微环境的精细机制。IL-6 能直接加剧肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞的功能耗竭, 刺激后其表面 PD-1 等耗竭标志物表达显著升高。更重要的是, 研究发现了 PD-L1/IL-6/MDSC 这一关键免疫抑制轴: 肿瘤细胞固有的 PD-L1 信号通过激活 JAK2/STAT3 通路驱动 IL-6 高表达; 而 IL-6 不仅直接抑制 T 细胞, 还正向调控 MDSCs 的募集与免疫抑制功能, 形成恶性循环。这些发现表明 IL-6 处于连接肿瘤细胞信号与免疫抑制微环境的核心枢纽位置。针对这一轴心的干预(如联合阻断 IL-6 与 PD-1/PD-L1)在临床前模型中显示出巨大潜力, 能有效降低 MDSCs、恢复 CD8⁺ T 细胞功能并抑制肿瘤生长, 这为克服肺癌免疫治疗耐药提供了新的联合策略方向[24] [25]。

5.3. IL-6 作为免疫治疗疗效预测因子及耐药机制

近年研究明确指出,IL-6 是肺癌免疫治疗反应的一个负向预测标志物。基线血清 IL-6 水平高的患者,接受 ICI 治疗后的客观缓解率、无进展生存期和总生存期均显著更差[6]。其介导耐药的机制主要包括: 1) 驱动 PD-L1 表达: 研究证实,肿瘤细胞内在的 PD-L1 可以通过激活 JAK2/STAT3 信号通路上调 IL-6 的表达; 而 IL-6 反过来又能进一步促进肿瘤细胞和髓系细胞上 PD-L1 的表达, 形成一个 PD-L1/JAK/STAT3/IL-6 的正反馈环路, 持续强化免疫抑制[6]。2) 募集和激活 MDSCs: IL-6 是 MDSCs 最强的趋化因子和活化因子之一。高水平的 IL-6、IL-8 扩展、招募大量 MDSCs 浸润至肿瘤部位, 直接抑制抗肿瘤 CD8⁺ T 细胞的功能, 从而抵消 PD-1/PD-L1 阻断的疗效[26]。3) 损害 T 细胞功能: IL-6 可抑制 Th1 型免疫反应, 并促进 T 细胞向无能或耗竭状态分化[27]。

5.4. IL-6 功能的双面性: 生理防御与病理破坏的平衡

值得注意的是, 在探讨靶向 IL-6 作为肺癌治疗策略时, 还必须认识到 IL-6 在免疫系统中扮演着高度情境依赖的“双刃剑”角色。其功能谱系从急性感染中的生理性防御者, 到炎性衰老和癌症中的病理性破坏者, 理解这种分野对于设计安全有效的干预措施至关重要。

5.4.1. 急性防御与慢性破坏: IL-6 功能的情境依赖性

在急性免疫应答中, 例如对抗细菌感染, IL-6 作为关键的警报因子发挥一过性的保护作用。当免疫细胞通过模式识别受体(如 TLR4)检测到脂多糖(LPS)等病原相关分子时, 会迅速产生高水平的 IL-6, 其核心功能是协调宿主防御: 诱导发热、促进肝脏产生急性期蛋白、并驱动初始 T 细胞向效应细胞分化, 以快速清除威胁。这种反应通常是剧烈、短暂且自限的。然而, 在慢性低度炎症(炎性衰老)背景下, IL-6 的角色发生了根本性转变。此时, 持续存在的内在刺激(如衰老细胞、代谢紊乱、潜伏病毒感染)导致 IL-6 等促炎因子长期、低水平地产生。这种非消散性炎症构成了肿瘤发生的肥沃土壤。关键在于, 驱动这种慢性炎症的分子程序与急性炎症存在本质区别。一项转录组学对比研究揭示, 由 LPS (模拟急性感染)诱导的巨噬细胞与由 IL-6 或 TNF- α (模拟慢性炎症环境)刺激的巨噬细胞, 其基因表达谱存在显著差异。在数千个差异表达基因中, 仅有 68 个基因是两种炎症类型所共有的[28], 这表明急性感染性炎症与系统性慢性炎症依赖于大量不同的信号通路和转录调控网络。在慢性炎症中, IL-6 通过与其受体结合, 持续激活 JAK/STAT3 等信号通路, 并与核因子 κ B (NF- κ B)形成正反馈循环, 即“IL-6 放大器”(IL-6 Amp), 导致炎症信号自我维持和放大。这直接促进了肺癌进展的多个方面: 直接刺激肿瘤细胞增殖与存活、诱导血管生成、以及最为关键的塑造一个深度的免疫抑制微环境, 通过募集 MDSCs、促进 Treg 细胞功能、以及驱动效应 T 细胞耗竭, 来对抗机体的抗肿瘤免疫[4]。

5.4.2. 完全阻断 IL-6 对免疫记忆的潜在影响: 一个亟待权衡的科学问题

基于 IL-6 在慢性炎症和肿瘤中的促癌作用, 完全阻断其信号通路成为诱人的治疗策略。然而, 这引发了一个重要的平衡考量: 长期或治疗性的 IL-6 阻断, 是否会损害机体形成和维持保护性免疫记忆的能力? 有实验数据为此提供了需要谨慎对待的证据。记忆性 T 细胞是长期免疫监视和再攻击的基石, 有研究表明, IL-6 信号对于 CD4⁺ T 细胞记忆的形成具有不可或缺的内在作用。Nish 等人通过基因工程小鼠模型发现, 在 T 细胞中特异性删除 IL-6 受体 α 链(IL-6R α)后, 尽管效应 T 细胞能启动正常的初级免疫反应, 但它们完全无法成熟为功能性的长效记忆 T 细胞[29]。这一关键实验证明, IL-6 信号是效应 T 细胞获得完全记忆潜能的内在必要条件。后续研究进一步揭示了 IL-6 参与记忆形成的复杂机制。Polonsky 等人 2018 年的研究发现, 初始 CD4⁺ T 细胞分化为记忆前体细胞的过程并非完全自主决定, 而是受到一种“局部细胞集体性”的调控。该研究通过活细胞成像等技术证实, 当局部相互作用的 T 细胞数量达到一

定阈值时, 它们会通过自分泌/旁分泌的 IL-2 和 IL-6 信号, 协同性地提高向记忆细胞分化的效率[30]。这表明 IL-6 不仅是 T 细胞内在的信号, 也是细胞间通讯、从而“优先将免疫记忆分配给更强应答”的关键协调者。在抗肿瘤免疫, 特别是基于 T 细胞的过继疗法中, IL-6 对于形成持久的免疫记忆至关重要。研究发现, 在利用 Th17 细胞治疗黑色素瘤的模型中, 尽管在治疗初期使用抗体阻断 IL-6 信号不影响 Th17 细胞的初始抗肿瘤效果, 但会严重损害长效免疫记忆。接受 IL-6 阻断的小鼠, 在遭遇二次肿瘤挑战时, 肿瘤复发率显著升高, 表明长期抗肿瘤免疫力被削弱[31]。机制上, IL-6 对于维持过继转移 T 细胞内的 STAT3 磷酸化和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达是关键, 这保障了记忆前体细胞的存活。另一项研究也证实, IL-6 是 Th17 细胞疗法产生长期疗效和抵抗肿瘤复发的关键成分。

这些从基础到应用的发现共同描绘了一个治疗上的微妙平衡: 在肺癌治疗中, 一方面我们需要抑制肿瘤微环境中驱动免疫抑制和细胞耗竭的慢性 IL-6 信号; 另一方面, 不加区分地完全阻断, 理论上可能通过损害记忆性 T 细胞的形成与协同分化, 削弱免疫系统针对肿瘤新生抗原建立持久保护性记忆的能力。这突显了未来药物研发和治疗方案设计需要迈向“精准调控”, 而非“完全抑制”。例如, 探索能够选择性抑制主要介导促炎作用的 IL-6 反式信号通路, 而相对保留参与稳态调节的经典信号通路; 或优化给药时机与周期, 在有效攻击肿瘤的同时, 避开免疫记忆形成的关键时间窗口。

6. 靶向 IL-6 及干预免疫衰老: 未来治疗策略展望

基于上述机制, 针对 IL-6 和免疫衰老的干预策略, 有望成为打破老年肺癌免疫治疗瓶颈的新途径。

6.1. IL-6 通路抑制剂与免疫治疗的联合应用

临床前研究为此提供了强有力的理论支持。在非小细胞肺癌模型中, 单纯阻断 PD-1 效果有限, 而联合使用 IL-6 阻断抗体能显著抑制肿瘤生长。针对 IL-6 与 PD-1/PD-L1 的联合阻断策略, 能够从解除 T 细胞抑制和重塑免疫微环境两方面同时发挥作用, 显示出显著的协同抗肿瘤效应[24][25]。这提示, 对于基线 IL-6 水平高、可能对 ICIs 原发耐药的老年患者, 联用 ICIs 和 IL-6 抑制剂(如司妥昔单抗)是一种极具潜力的联合策略。还有研究探索了联用新型冷温热疗法和 IL-6 中和抗体的联合方案。该策略不仅能中和免疫抑制因子, 还能重编程免疫抑制细胞, 激发强大的全身性抗肿瘤免疫[32]。这为肺癌, 尤其是难治性肺癌, 提供了全新的治疗思路。

6.2. 老年患者联合治疗的风险考量与老年医学管理

尽管靶向 IL-6 联合 ICIs 展现出转化潜力, 但在生理机能衰退、共病复杂的老年肺癌患者中应用, 必须审慎评估其叠加的特定风险。托珠单抗等抗 IL-6 药物与 ICIs 的联合, 可能显著放大两类风险: 一是感染风险, 两者均可能干扰免疫稳态, 形成双重免疫抑制, 增加老年患者发生严重或机会性感染(如带状疱疹再激活、肺炎)的概率; 二是胃肠道毒性风险, ICIs 相关免疫性结肠炎与可能受 IL-6 影响的肠道黏膜修复过程相互交织, 理论上存在增加肠穿孔等罕见但严重并发症的潜在可能[33]。更重要的是, 老年患者常伴有“衰弱”状态, 即使低级别的不良反应也可能导致其体能状态急剧下降、治疗中断和生活质量恶化[34]。因此, 将联合策略安全应用于老年人群, 必须遵循老年肿瘤学的核心原则: 强化基线 CGA。治疗决策不应仅基于年龄, 而应系统评估患者的共病、认知功能、营养、多重用药及社会支持体系, 精准识别能从积极治疗中获益的“健康老年”或“带病老年”患者, 并筛选出风险极高的“衰弱”患者[34]。对于适合的患者, 应考虑风险分层下的个体化方案, 如在严密监测下采用调整剂量或间隔的给药策略。最终, 必须建立由肿瘤科、老年医学科、临床药师等多学科团队参与的主动监测与支持模式, 专注于感染的早期识别、免疫相关不良事件(immune-related Adverse Events, irAEs)的精细管理以及衰弱状态的预防与逆转, 从而在追求疗效最大化的同时, 将治疗风险控制在最低限度。

6.3. 针对免疫衰老本身的干预策略

除了直接靶向 IL-6, 从根源上缓解免疫衰老也可能是增强治疗耐受性和疗效的治本之策。这包括: 1) 免疫代谢干预: 针对特定代谢酶(如 SOAT2)进行调节, 可能逆转免疫抑制功能并挽救效应 T 细胞衰老 [15]。2) 细胞疗法: 输注体外扩增的健康供者或经基因工程改造的表达嵌合抗原受体的 T 细胞, 以补充老年患者匮乏的功能性 T 细胞池 [35]。3) 胸腺再生或保护策略: 探索能够减轻胸腺退化、促进初始 T 细胞输出的药物或生物制剂(如 IL-7、生长激素等) [36]。4) 清除衰老细胞: 使用 Senolytics 药物选择性清除衰老的免疫细胞或肿瘤相关基质细胞, 可能改善肿瘤微环境和机体整体免疫状态 [37]。

7. 结论与展望

综上所述, 老年肺癌的诊疗是一个涉及肿瘤学、老年医学和免疫学的复杂课题。免疫衰老是导致老年患者对免疫治疗反应异质性的深层生物学基础, 而 IL-6 则是贯穿免疫衰老、炎症衰老、肺癌进展和免疫治疗耐药的核心分子纽带。未来, 针对老年肺癌患者的免疫治疗决策, 应建立在对免疫衰老状态的深度评估之上, 整合 CGA、G8 临床评估与 IL-6 等免疫衰老生物标志物检测。将 PD-1/PD-L1 抑制剂与 IL-6 通路抑制剂、免疫代谢调节剂或其他免疫衰老干预手段相结合, 是极具前景的研发方向。要实现这一目标, 亟需开展更多纳入高龄、虚弱老年患者的前瞻性临床试验, 并深入探索能够精准量化免疫衰老程度、预测治疗反应的生物标志物体系, 最终推动老年肺癌免疫治疗迈向真正的精准化和个体化时代。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Pallis, A.G., Fortpied, C., Wedding, U., Van Nes, M.C., Penninckx, B., Ring, A., et al. (2010) EORTC Elderly Task Force Position Paper: Approach to the Older Cancer Patient. *European Journal of Cancer*, **46**, 1502-1513. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.022>
- [3] Pawelec, G. (2018) Age and Immunity: What Is “Immunosenescence”? *Experimental Gerontology*, **105**, 4-9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.024>
- [4] Kumari, N., Dwarakanath, B.S., Das, A. and Bhatt, A.N. (2016) Role of Interleukin-6 in Cancer Progression and Therapeutic Resistance. *Tumor Biology*, **37**, 11553-11572. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5098-7>
- [5] Elias, R., Hartshorn, K., Rahma, O., Lin, N. and Snyder-Cappione, J.E. (2018) Aging, Immune Senescence, and Immunotherapy: A Comprehensive Review. *Seminars in Oncology*, **45**, 187-200. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.08.006>
- [6] Tsukamoto, H., Fujieda, K., Miyashita, A., Fukushima, S., Ikeda, T., Kubo, Y., et al. (2018) Combined Blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 Signaling Abrogates Mutual Regulation of Their Immunosuppressive Effects in the Tumor Microenvironment. *Cancer Research*, **78**, 5011-5022. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0118>
- [7] Howlader, N., Forjaz, G., Mooradian, M.J., Meza, R., Kong, C.Y., Cronin, K.A., et al. (2020) The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New England Journal of Medicine*, **383**, 640-649. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916623>
- [8] 胡毅. 老年晚期肺癌治疗专家共识(2025 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(7): 575-598.
- [9] Nishijima, T.F., Muss, H.B., Shachar, S.S. and Moschos, S.J. (2016) Comparison of Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) between Younger and Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, **45**, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.006>
- [10] Palmer, D.B. (2013) The Effect of Age on Thymic Function. *Frontiers in Immunology*, **4**, Article ID: 316. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00316>
- [11] Lian, J., Yue, Y., Yu, W. and Zhang, Y. (2020) Immunosenescence: A Key Player in Cancer Development. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00986-z>
- [12] Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C. and Santoro, A. (2018) Inflammaging: A New Immune-Metabolic Viewpoint for Age-Related Diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 576-590.

- <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- [13] Verschoor, C.P., Johnstone, J., Millar, J., Dorrington, M.G., Habibagahi, M., Lelic, A., *et al.* (2013) Blood CD33(+)HLA-DR(-) Myeloid-Derived Suppressor Cells Are Increased with Age and a History of Cancer. *Journal of Leukocyte Biology*, **93**, 633-637. <https://doi.org/10.1189/jlb.0912461>
- [14] Fane, M. and Weeraratna, A.T. (2019) How the Ageing Microenvironment Influences Tumour Progression. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 89-106. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0222-9>
- [15] Zhang, M., Cui, J., Chen, H., Cheng, Y., Chen, Q., Zong, F., *et al.* (2025) Increased SOAT2 Expression in Aged Regulatory T Cells Is Associated with Altered Cholesterol Metabolism and Reduced Anti-Tumor Immunity. *Nature Communications*, **16**, Article No. 630. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56002-w>
- [16] Zhang, H., Tsui, C.K., Castillo, J.G., Kim, E.J.Y., Evangelista, A., Liu, H., *et al.* (2025) Age-Related Remodeling of the Sialoglycans Dampens Murine CD8⁺ T Cell Function. *Science Advances*, **11**, eadw6755. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adw6755>
- [17] Nosaki, K., Saka, H., Hosomi, Y., Baas, P., de Castro, G., Reck, M., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Elderly Patients with Pd-L1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 Studies. *Lung Cancer*, **135**, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.07.004>
- [18] Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., Robinson, A., Soto Parra, H., Mazières, J., *et al.* (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of Keynote-407. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1657-1669. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>
- [19] Gomes, F., Lorigan, P., Woolley, S., Foden, P., Burns, K., Yorke, J., *et al.* (2021) A Prospective Cohort Study on the Safety of Checkpoint Inhibitors in Older Cancer Patients—The ELDERS Study. *ESMO Open*, **6**, Article 100042. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100042>
- [20] Chalmers, Z.R., Connelly, C.F., Fabrizio, D., Gay, L., Ali, S.M., Ennis, R., *et al.* (2017) Analysis of 100,000 Human Cancer Genomes Reveals the Landscape of Tumor Mutational Burden. *Genome Medicine*, **9**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0424-2>
- [21] Cheng, H., Su, Y., Pan, X., Xu, Y., Xie, E., Du, J., *et al.* (2026) The Ubiquitin Ligase KLHL6 Drives Resistance to CD8⁺ T Cell Dysfunction. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09926-8>
- [22] López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M. and Kroemer, G. (2023) Hallmarks of Aging: An Expanding Universe. *Cell*, **186**, 243-278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
- [23] Johnson, D.E., O’Keefe, R.A. and Grandis, J.R. (2018) Targeting the IL-6/JAK/STAT3 Signalling Axis in Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 234-248. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.8>
- [24] Zhang, L., Guo, X., Sun, X., Liao, J., Liu, Q., Ye, Y., *et al.* (2025) Analysis of Tumor-Infiltrating Exhausted T Cells Highlights IL-6 and PD1 Blockade as a Combined Immunotherapy Strategy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1486329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1486329>
- [25] Jeong, H., Koh, J., Kim, S., Yim, J., Song, S.G., Kim, H., *et al.* (2025) Cell-Intrinsic PD-L1 Signaling Drives Immunosuppression by Myeloid-Derived Suppressor Cells through IL-6/JAK/STAT3 in Pd-L1-High Lung Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **13**, e010612. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010612>
- [26] Tobin, R.P., Jordan, K.R., Kapoor, P., Sponberg, E., Davis, D., Vorwald, V.M., *et al.* (2019) IL-6 and IL-8 Are Linked with Myeloid-Derived Suppressor Cell Accumulation and Correlate with Poor Clinical Outcomes in Melanoma Patients. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article ID: 1223. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01223>
- [27] Fisher, D.T., Appenheimer, M.M. and Evans, S.S. (2014) The Two Faces of IL-6 in the Tumor Microenvironment. *Seminars in Immunology*, **26**, 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.008>
- [28] De Zuani, M., Dal Secco, C., Tonon, S., Arzese, A., Pucillo, C.E.M. and Frossi, B. (2022) LPS Guides Distinct Patterns of Training and Tolerance in Mast Cells. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 835348. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.835348>
- [29] Nish, S.A., Schenten, D., Wunderlich, F.T., Pope, S.D., Gao, Y., Hoshi, N., *et al.* (2014) T Cell-Intrinsic Role of IL-6 Signaling in Primary and Memory Responses. *eLife*, **3**, e01949. <https://doi.org/10.7554/elife.01949>
- [30] Polonsky, M., Rimer, J., Kern-Perets, A., Zaretsky, I., Miller, S., Bornstein, C., *et al.* (2018) Induction of CD4 T Cell Memory by Local Cellular Collectivity. *Science*, **360**, eaaj1853. <https://doi.org/10.1126/science.aaj1853>
- [31] Knochelmann, H., Dwyer, C., Smith, A.S., Wyatt, M., Rivera, G.R., Lesinski, G., *et al.* (2020) IL-6 Fuels Durable Memory for Th17 Cell-Mediated Responses to Tumors. *The Journal of Immunology*, **204**, 246.4. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.204.supp.246.4>
- [32] Hao, Y., Wang, S., Wang, J., Zhang, Z., Yao, Y., Wang, K., *et al.* (2025) Reprogrammed MDSCs Promote Th1-Dominant

- Antitumour Response via CD40 Induced by Autocrine TNF- α after Combining Cryo-Thermal Therapy with IL6 and IL17A Neutralization. *Clinical and Translational Medicine*, **15**, e70493. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70493>
- [33] Calabrese, L.H., Calabrese, C. and Cappelli, L.C. (2018) Rheumatic Immune-Related Adverse Events from Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Rheumatology*, **14**, 569-579. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0074-9>
- [34] Battisti, N.M.L., Mislav, A.R., Cooper, L., O'Donovan, A., Audisio, R.A., Cheung, K., *et al.* (2020) Adapting Care for Older Cancer Patients during the COVID-19 Pandemic: Recommendations from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) COVID-19 Working Group. *Journal of Geriatric Oncology*, **11**, 1190-1198. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.07.008>
- [35] Rafiq, S., Hackett, C.S. and Brentjens, R.J. (2019) Engineering Strategies to Overcome the Current Roadblocks in CAR T Cell Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 147-167. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0297-y>
- [36] Dixit, V.D. (2010) Thymic Fatness and Approaches to Enhance Thymopoietic Fitness in Aging. *Current Opinion in Immunology*, **22**, 521-528. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.06.010>
- [37] Tchkonian, T., Zhu, Y., van Deursen, J., Campisi, J. and Kirkland, J.L. (2013) Cellular Senescence and the Senescent Secretory Phenotype: Therapeutic Opportunities. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 966-972. <https://doi.org/10.1172/jci64098>