

肥胖相关的代谢与免疫失调：在肿瘤免疫治疗效果中的双刃剑效应

Obesity-associated metabolic and immune dysregulation: the double-edged sword in cancer immunotherapy outcomes

谢依晴, 何骞, 李翀(南京医科大学常州医学中心 常州市第一人民医院 呼吸与危重症医学科, 江苏 常州 213000)

[摘要] 肥胖是多种恶性肿瘤的危险因素,通常与不良预后相关。然而,在黑色素瘤(MM)和非小细胞肺癌(NSCLC)等特定肿瘤中,肥胖患者接受免疫疗法的生存获益却优于正常体重患者,这一现象被称为“肥胖悖论”,其潜在机制可能与肥胖相关的免疫失调密切相关。近年研究表明,肥胖不仅通过脂肪因子失衡和慢性炎症诱导全身免疫失调,更通过代谢重编程(如脂质超载、脂肪酸氧化增强)直接损害肿瘤微环境(TME)中CD8⁺T细胞、自然杀伤(NK)细胞及树突状细胞(DC)的功能,同时驱动肿瘤相关巨噬细胞(TAM)高表达PD-1,形成独特的免疫抑制微环境。然而,由于临床前模型的局限性、临床数据中的混杂因素,以及传统肥胖定义指标(如BMI)的单一性,使阐明“肥胖悖论”的机制及其临床转化面临诸多挑战。为此,本文梳理肥胖在肿瘤免疫治疗中的双面效应,重点阐述其对TME代谢-免疫调控网络的重塑机制,探讨超越BMI的多维度评估策略及更优临床前模型的应用前景,以期肥胖肿瘤患者的精准免疫治疗提供新思路。

[关键词] 肿瘤;肥胖;免疫治疗;炎症;肿瘤微环境

[中图分类号] R7302; R589.0; R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385x(2026) 04-0446-08

体重指数(body mass index, BMI)是基于身高与体重的关系对人群体重状态进行分类的指标,将BMI ≥ 25 kg/m²定义为超重, BMI ≥ 30 kg/m²定义为肥胖。全球肥胖患病率持续攀升,预计2010—2030年间成人肥胖人口将从5.24亿增至11.3亿,增长幅度超过115%,造成巨大的医疗负担^[1]。当前,肥胖已被证实是13种肿瘤的危险因素,并与绝经后乳腺癌、卵巢癌及结直肠癌等肿瘤患者的不良预后有关^[2-3]。但在某些肿瘤类型中,如黑色素瘤(melanoma, MM)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),肥胖患者接受免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗后的生存获益更大,这种现象被称为“肥胖悖论”^[3-5]。本文旨在阐述肥胖在肿瘤发展及免疫治疗中的作用,并探讨其潜在的代谢、炎症及免疫异常相关的生理和生物学机制。

1 脂肪组织(adipose tissue, AT)启动肥胖相关的代谢与免疫失调

除能量储存外,AT还是重要的内分泌器官,可分泌瘦素、脂联素、抵抗素等脂肪因子和细胞因子。在肥胖状态下,机体释放游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平升高,伴随脂肪因子水平失衡,共同引起机体代谢及免疫状况改变,进而影响肿瘤进展与免疫治疗效果。

1.1 AT异质性

组织学上,AT主要分为白色AT(white AT,

WAT)、棕色AT(brown AT, BAT)和米色AT(beige AT)3种类型,其功能及代谢特性各异。WAT主要负责能量存储与脂肪因子分泌。BAT主要负责产热与能量消耗。米色AT则为特定刺激下获得产热表型的AT,为WAT和BAT之间的过渡状态^[6]。除上述分型外,AT还可按解剖位置分为皮下AT(subcutaneous AT, SAT)和内脏AT(visceral AT, VAT),两者的遗传特征、代谢和免疫特征大不相同。VAT往往高表达HoxC8、HoxA5及MCP-1基因,脂解作用更强,释放的FFA更多,伴随更显著的炎症反应、纤维化及胰岛素抵抗,且细胞凋亡倾向也更明显。SAT高表达SHOX2和GPC4基因,其脂肪分解作用较弱,血管化程度相对更高,胰岛素敏感性更佳,代谢稳定性更强^[7]。

1.2 脂肪因子水平失衡

脂肪因子多由WAT分泌,包括瘦素、脂联素及抵抗素等。瘦素与脂联素作用相拮抗,即肥胖状态下瘦素水平升高而脂联素降低。除抑制食欲外,瘦素还能够促进固有免疫及适应性免疫应答。但当瘦素水平超过阈值后,可通过PI3K-mTOR通路抑制CD4⁺T细胞向Treg细胞的分化^[8]。此外,瘦素诱导CD4⁺T细胞发生代谢重编程,主要通过增强氧化代谢能力,促进细胞向Th1表型分化,进而促进IFN-γ的分泌^[9]。

[基金项目] 国家自然科学基金(81970080)

[作者简介] 谢依晴, 硕士

[通信作者] 李翀(扫码获取作者通信方式)



高瘦素血症还可强化LPS/IFN- γ 等经典刺激信号, 激活STAT3、JNK和AKT信号通路, 诱导M1型巨噬细胞极化。活化的M1型巨噬细胞释放大量的IL-6、TNF- α 等促炎因子及趋化因子CXCL2, 促进Th1/Th17分化, 并共同介导中性粒细胞的异常募集, 进一步加剧炎症^[10-11]。在肥胖状态下, 瘦素通过激活多种致癌信号通路(如JAK2-STAT3、MAPK-ERK和PI3K-AKT)促进肿瘤细胞的增殖和转移, 与多种肿瘤的不良预后相关^[12-15]。相反, 脂联素具有抗炎、抑制癌细胞增殖和迁移的特性, 低脂联素水平与多种肿瘤(如乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等)的风险增加相关^[16]。

1.3 FFA增加

当脂肪积累增多时, 脂肪分解作用增强, 导致FFA脂肪酸浓度升高。除作为能量来源外, FFA还可以结合其受体调节炎症反应及肽类激素的分泌。FRANZ等^[17]发现, 在肥胖相关炎症和创面修复障碍中, 饱和脂肪酸可与S100A9协同放大巨噬细胞的TLR4-NF- κ B炎症信号通路, 并抑制M2型巨噬细胞极化, 同时还能增加IL-6、TNF- α 及IL-1 β 等促炎因子的分泌, 促进慢性炎症。MADAK-ERDOGAN等^[18]发现FFA还可激活MCF-7乳腺癌细胞的mTOR通路, 促进癌细胞的增殖与转移, 而CD36抑制剂与mTOR抑制剂则可阻断该效应。

2 肥胖对肿瘤免疫微环境的系统性重塑

肥胖通过诱导代谢与炎症紊乱, 重塑肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 导致免疫功能失调, 形成免疫抑制性微环境, 削弱抗肿瘤免疫反应。

2.1 促进免疫抑制微环境的形成

2.1.1 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)

肥胖背景下TAM的表型通常向M2型极化^[19-21]。其机制涉及多条通路, LUO等^[21]发现, 脂质会上调巨噬细胞PI3K- γ 的表达, 进而抑制促炎的NF- κ B通路并增强促肿瘤的C/EBP β 轴, 从而诱导TAM向M2型极化。M2型TAM不仅吞噬功能减弱, 还分泌TGF- β 、IL-10等抑制性细胞因子, 上调PD-L1表达, 促进肿瘤免疫逃逸。

除上述经典极化机制外, 肥胖TME中代谢产物驱动TAM功能重编程。BAGCHI等^[22]发现, 肥胖状态下, 肿瘤内蓄积的油酸被肿瘤细胞优先用于氧化磷酸化, 导致TME酸度显著升高, 进而上调TAM酸感应受体GPR65的表达, 从而直接抑制其促炎细胞因子分泌和抗原提呈功能。

此外, 免疫检查点信号也直接调控TAM的代谢与功能。肥胖微环境中的炎症信号(如IFN- γ)和代谢因子(如棕榈酸酯)通过激活哺乳动物雷帕霉素靶

蛋白1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)通路, 诱导TAM高表达PD-1^[20]。虽然由IFN- γ 驱动的PD-L1/PD-1信号轴上调并非肥胖特有, 而是炎症反应中的普遍现象(如在脑胶质瘤模型中, IFN- γ 水平升高同样会诱导肿瘤细胞和TAM高表达PD-L1, 促进免疫逃逸^[23])。但在肥胖TME中, PD-1信号的作用机制更为复杂。一方面, 它可直接激活TAM的JAK2-STAT3信号通路, 驱动M2样表型极化并抑制IFN- γ 等因子的合成^[24-25]; 另一方面, 它通过抑制TAM的糖酵解并促进其脂质代谢, 进而损害其吞噬能力和抗原提呈功能^[20]。因此, 肥胖诱导的PD-1信号激活会进一步抑制TAM的代谢与免疫功能, 加剧TME的免疫抑制。

2.1.2 髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)

肥胖同样促进MDSC的浸润增加与功能增强, 其机制与趋化因子(如CXCL1/CXCR2轴)、促炎因子(如IL-1 β)及瘦素水平升高相关。在乳腺癌模型中, 肥胖诱导CXCL1高表达, 通过CXCR2募集Gr-1⁺FasL⁺粒细胞样MDSC, 进而通过Fas/FasL通路诱导CD8⁺TIL凋亡, 最终促进肿瘤生长及免疫治疗抵抗^[26]。在肾癌模型中, IL-1 β 被证实是驱动MDSC浸润并削弱PD-1抑制剂疗效的关键因子^[27]。瘦素则可协同炎症因子, 上调MDSC表面PD-L1的表达, 进而抑制CD8⁺T细胞活性^[28]。

值得注意的是, 不同来源的AT在此过程中存在特异性效应。肾癌患者中, 肥胖组TME中具有MDSC表型的未成熟中性粒细胞释放精氨酸酶1(arginase 1, ARG1), 抑制T细胞活性。有趣的是, 这种效应由VAT特异性驱动, 而与SAT无关, 这也提示肥胖可能通过代谢紊乱及慢性炎症诱导MDSC产生^[29]。

2.2 削弱抗肿瘤免疫应答效能

2.2.1 自然杀伤(natural killer, NK)细胞

肥胖人群NK细胞数量减少、细胞因子分泌减少且细胞毒性能力减弱^[30-31]。在食管胃腺癌模型中, NK细胞功能障碍源于能量供给和信号识别上游的双重打击。一方面, 肥胖TME诱导NK细胞代谢障碍, 特异性抑制其糖酵解过程, 导致细胞毒性功能所需的能量供应不足; 另一方面, TME中高表达的可溶性免疫调节分子B7-H6显著下调NKp30、NKp46等激活受体的表达, 削弱其识别肿瘤细胞的能力^[31]。此外, 长期高瘦素信号通过诱导瘦素抵抗或代谢失调, 进一步抑制NK细胞功能^[8,30]。

同时, NK细胞还伴随着表型失衡, 具体表现为细胞毒性低的CD56^{bright} NK细胞亚群数量增加, 细胞

毒性高的 CD56^{dim} NK 细胞亚群数量减少^[32-33]。该过程受血清低密度脂蛋白激活的 DUSP1-mTOR-TFEB 信号轴调控, 导致 NK 细胞溶酶体生物合成受损、杀伤能力下降^[33]。且这种失衡在 VAT 中更为明显, CD56^{bright} NK 细胞亚群占比高达 50% (外周血中仅 10%), 且高表达 CD63、CD54 及 CCR5 等组织驻留标志物, 提示 AT 可能通过局部微环境驱动 NK 细胞亚群重编程, 形成独特的免疫景观^[34]。

2.2.2 CD8⁺ T 细胞

肥胖还会导致 CD8⁺ 肿瘤浸润 T 淋巴细胞 (tumor-infiltrating T lymphocyte, TIL) 浸润减少、增殖活性下降且效应功能受损。其机制包括: 肥胖下调 CXCL9/CXCL10 等趋化因子的表达导致 CD8⁺ T 细胞向肿瘤部位的募集减少^[35]; 氧化低密度脂蛋白抑制 T 细胞增殖活性与效应功能, 并诱导血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达增强其抗凋亡能力, 促进肿瘤进展^[36]; 慢性缺氧上调抑制性因子 (TGF- β 及 IL-10) 介导 CD8⁺ TIL 增殖活性与功能受损, 而 PHD3 基因治疗降解 HIF-1 α 可逆转此免疫抑制并增强抗 PD-1 抑制剂疗效^[37]。

关于 CD8⁺ T 细胞耗竭的标志物 PD-1 的表达, 目前研究结论尚存争议。早期研究^[38]认为肥胖通过瘦素激活 STAT3 通路上调 CD8⁺ T 细胞表面 PD-1 的表达, 导致 T 细胞耗竭。但近年来多项研究观察到肥胖环境中 CD8⁺ TIL 细胞表面 PD-1 的表达并未上调^[36,39], 甚至出现下调^[35,40]。BOI 等^[27]的研究发现, 在肥胖患者及 DIO 小鼠中, PD-1 高表达的 CD8⁺ TIL 比例显著降低并伴随杀伤性细胞因子分泌减少, 且正常体质量小鼠的 CD8⁺ TIL 的 PD-1 表达随抗原刺激时间推移上调, 而肥胖小鼠此反应缺失, 提示其功能应答机制受损。此外, 由于 CD8⁺ TIL 的早期激活标志物 (如 CD45RA⁺HLA-DR⁺) 并无显著差异, 表明肥胖主要影响的 T 细胞在肿瘤局部的功能执行, 而非其初始活化。这些发现共同提示, 肥胖诱导的 CD8⁺ TIL 功能障碍可能独立于经典的 PD-1 介导的耗竭途径。

当前研究的焦点已从 T 细胞扩展到髓系细胞。TAM 已被证实是肥胖 TME 中表达 PD-1 的关键细胞类型。这一发现不仅揭示了新的免疫抑制机制, 也为“肥胖悖论”提供了新的机制解释: 尽管 T 细胞的 PD-1 表达可能未上调, 但 TAM 上富集的 PD-1 使其成为抗 PD-1 疗法更关键的靶点。阻断这一信号能解除 TAM 的代谢和功能抑制, 从而更有效地启动抗肿瘤免疫应答^[20]。

2.3 损害抗原提呈与 T 细胞启动

脂质的摄取和代谢会损害树突状细胞 (dendritic

cell, DC) 抗原提呈和激活 CD8⁺ T 细胞的能力。DC 通过上调巨噬细胞清除受体-1 (macrophage scavenger receptor-1, MSR-1) 介导脂质的摄取^[41]。DIO 小鼠模型的脾内 DC 发生代谢重编程, 表现为脂肪酸氧化和线粒体活性增强, 导致活性氧 (ROS) 水平升高^[42]。过量的 ROS 会触发一系列下游级联反应, 它通过脂质过氧化产物引发内质网应激, 激活转录因子 XBP1, 导致脂质体异常沉积^[43]。氧化脂质在大脂质体中蓄积, 通过共价结合 HSP70, 阻止多肽-MHC 复合物从溶酶体向细胞表面的易位, 直接损害抗原交叉提呈功能^[44]。

2.4 代谢重编程驱动免疫逃逸

肥胖 TME 是一个代谢高度异常的营养竞争场所, 持续的代谢压力与营养剥夺会使免疫细胞进行代谢重编程, 驱动免疫逃逸。肥胖 TME 中的脂质超载, 不仅直接对 CD8⁺ T 细胞产生脂毒性, 更将其能量利用模式重塑为以脂质氧化为主。高脂饮食驱动 CD8⁺ T 细胞糖酵解抑制, 导致效应功能受损^[40]。高水平瘦素通过上调脂肪酸氧化的关键酶 CPT1a 介导脂代谢重编程, 驱动 CD8⁺ T 细胞从高效的糖酵解转向相对低效的脂肪酸氧化, 推动其功能耗竭^[38]。此外, 肥胖还通过下调关键氨基酸转运体 SLC7A5, 抑制 CD8⁺ T 细胞对谷氨酰胺等必需氨基酸的摄取, 进一步限制其生物合成与效应功能^[35]。

肿瘤细胞凭借其强大的代谢可塑性, 在肥胖 TME 中对有限营养资源的竞争更占优势, 从而加剧免疫抑制效应。肿瘤细胞优先利用 TME 中蓄积的油酸进行氧化磷酸化, 不仅直接剥夺了免疫细胞的能量来源, 其代谢副产物还导致微环境酸化和脂质过氧化。一方面, 微环境酸化上调 TAM 的酸感应受体 GPR65, 抑制其促炎细胞因子分泌及抗原提呈功能^[22]。另一方面, 脂质过氧化还可诱导 DC 发生代谢重编程, 脂肪酸氧化和线粒体活性增强, 导致 ROS 积累, 进一步通过脂质过氧化相关过程损害 DC 的抗原交叉提呈^[42-44]。

免疫细胞自身的代谢重编程并不仅仅由 TME 中的外部信号被动驱动。研究^[45]发现, T 细胞内在的免疫检查点分子 PD-1 本身就是一个关键的代谢刹车。在 T 细胞淋巴瘤中, PD-1 信号的缺失会通过激活 PI3K-AKT-mTOR 通路介导糖酵解关键酶 (GLUT1/HK2) 的表达上调, 驱动“糖酵解/乙酰辅酶 A/组蛋白乙酰化”轴, 重塑表观遗传并激活转录因子 AP-1, 促进肿瘤发生。这表明, 外部微环境压力与内部信号通路异常均会引发免疫细胞代谢重编程。

在 NK 细胞中, 脂质由清道夫受体 CD36 介导被摄取后, 激活过氧化物酶体增殖激活受体

(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 通路抑制 mTORC1 活性, 阻碍糖酵解及氧化磷酸化, 促进脂肪酸氧化, 导致代谢紊乱与功能受损^[46]。而在 TAM 中, 肥胖相关的炎症信号与代谢因子却又通过激活 mTORC1 通路, 诱导其高表达 PD-1, 进而引发自身的代谢失调与功能障碍^[20], 表明 mTOR 等核心代谢枢纽在不同免疫细胞中响应肥胖信号时, 可介导不同的功能性应答, 共同促成免疫抑制。

3 肥胖对免疫治疗的影响

肥胖对肿瘤免疫治疗的影响存在两面性: 一方面, 肥胖可能提高 ICI 的疗效和生存率; 另一方面, 肥胖也可能增加免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE) 的风险, 并在某些情况下导致免疫治疗抵抗。此外, 肿瘤内部因素 (如肿瘤突变负荷和 TME) 及肿瘤外部因素 (如代谢因素、性别、年龄和遗传、微生物和饮食的差异) 均会造成 ICI 反应的异质性。

3.1 肥胖与免疫治疗应答

肥胖与 ICI 疗效的关系呈现复杂的多面性。临床证据既存在支持“肥胖悖论”的积极证据, 也存在揭示其条件依赖性的修饰因素及与之矛盾的阴性结果。

肥胖与免疫治疗应答部分正相关: 多项回顾性临床研究证实, 肥胖与部分瘤种接受 ICI 治疗后的生存获益改善相关。一项针对晚期 MM 患者的回顾性多队列研究^[47]纳入了接受靶向治疗、免疫治疗或化疗的多个独立队列, 其中免疫治疗相关队列包括接受伊匹木单抗联合达卡巴嗪治疗的随机对照试验队列, 以及接受帕博利珠单抗、纳武利尤单抗或阿替利珠单抗治疗的回顾性队列。结果表明, 肥胖及超重人群无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS) 显著延长, 且这一生存获益主要见于接受免疫治疗或靶向治疗的队列, 而接受化疗的队列未观察到类似现象。类似现象亦出现在 NSCLC 患者的多中心回顾性研究^[48-49]中, 肥胖患者接受阿替利珠单抗、帕博利珠单抗治疗后 OS 获益更大, 且这种效应在 PD-L1 高表达的亚组中更为明显。一项泛癌种研究^[50]进一步将 BMI ≥ 30 确立为 ICI 治疗后生存期延长的独立预测因子, 并揭示其潜在机制, 肥胖患者基线时存在 T 细胞耗竭状态, 但在接受 ICI 治疗后可诱导有益的“免疫重编程”, 表现为血清中促炎因子 IL-6、IL-8 水平显著降低及 T 细胞再激活标志 (PD-1、CTLA-4) 表达显著上调。

修饰疗效的复杂因素: 肥胖与免疫治疗疗效间并非单纯的线性关系, 而可能受肥胖程度、性别及肠道菌群等多重因素的影响。一项针对 MM 患者的研

究^[51]显示, 超重/I 级肥胖的 MM 患者 (BMI: 25~35 kg/m²) 在接受抗 PD-1 单药或联合抗 CTLA-4 治疗后, PFS 与 OS 显著延长, 而 II/III 级肥胖患者 (BMI ≥ 35 kg/m²) 则未显现此生存优势。此外, 既往研究还发现肥胖人群 ICI 生存改善的性别差异显著, 多数研究显示生存优势主要见于男性患者。例如, 在 MM 和 IV 期 NSCLC 患者中, 肥胖仅与男性患者的生存改善相关^[47,51-52]; 荟萃分析^[53]也显示, 在接受 ICI 单药或联合治疗的晚期肿瘤患者中, BMI ≥ 25 kg/m² 的男性患者 OS 延长, 女性则无显著差异; NAIK 等^[51]发现肥胖带来的生存优势仅见于男性, 且主要与高肌酐水平组相关, 提示骨骼肌质量可能在其中起一定作用; 而 CORTELLINI 等^[54]却发现超重/肥胖对接受免疫治疗的女性患者保护作用比男性患者更全面。这种性别差异可能部分归因于性激素、基础免疫活性、身体成分的生理差异。CHAKRABORTY 等^[55]的研究直接证实了这一关联, 发现雌激素可通过 ER- α 信号通路重塑 TME, 促进 TAM 向 M2 型极化, 并进一步诱导 CD8⁺ T 细胞耗竭; 而抑制 ER- α 信号则可逆转这种免疫抑制效应, 从而增强 ICI 疗效。此外, 另一项研究^[56]在 NSCLC 患者源性异种移植小鼠模型中进一步证实, ER- α 可通过转录调控直接上调 PD-L1 表达, 且动物模型与临床队列研究均显示, ER- α 高表达组接受 PD-(L)1 抑制剂治疗的生存获益更好, 其预测效能强于性别和 PD-L1 表达水平本身。此外, 肠道菌群作为重要的环境调节因素, 其组成和变化也可以影响治疗反应。肥胖患者肠道通透性增加及菌群组成改变 (如脱硫弧菌丰度增高), 可通过其代谢产物 (如亮氨酸) 激活骨髓祖细胞 mTORC1 信号, 诱导 MDSC 分化, 从而驱动免疫抑制微环境形成^[57-59]。相反, 嗜黏蛋白阿克曼菌等有益菌群的富集, 则与抗 PD-1 治疗响应增强相关, 可能通过招募特定 CD4⁺ T 细胞亚群重塑肿瘤免疫微环境^[60-61]。

也有研究对“肥胖悖论”的普适性提出质疑: 部分针对转移性 MM 及肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 的回顾性研究未能复现肥胖对生存期的改善。例如, DONNELLY 等^[62]对 423 例转移性 MM 患者的回顾性研究提示, 升高 BMI 对接受抗 CTLA-4/抗 PD-1 单药的治疗者中生存率无影响, 而在联合治疗组中, PFS 反而显著延长。在另一项纳入接受 ICI 治疗的 446 例转移性 MM 患者的多中心回顾性研究^[63]中, BMI 与疾病控制率与生存率均无相关性。而在一项针对 RCC 的研究^[27]中却发现, 肥胖会导致接受抗 PD-1 单药治疗患者的 PFS 和 OS 的缩短。

3.2 肥胖与 irAE

irAE 的发生是由于免疫系统的非特异性激活导

致对正常组织产生过度免疫反应。一项多中心回顾性研究^[54]分析了976例不同肿瘤类型(NSCLC 65.1%, MM 18.7%, RCC 13.8%)的患者,探讨BMI对抗PD-1/PD-L1单药治疗的影响,发现BMI ≥ 25 kg/m²患者在OS和PFS有所改善的同时,irAE风险更大,但G3/G4级别irAE发生率无差异。此外,BMI ≥ 25 kg/m²的患者中,irAE的发生也是与ORR显著相关的独立预测因素,这表明irAE可能反映免疫系统激活程度,提示更强的抗肿瘤反应。在子宫内膜癌的研究^[64]中也观察到类似趋势,肥胖患者发生任何级别irAE的风险显著增加。但另一项荟萃分析^[53]显示,BMI ≥ 25 kg/m²会显著增加3级及以上严重irAE的风险,提示肥胖患者在获得潜在生存获益的同时,需额外关注毒性风险。

3.3 传统肥胖定义指标以及临床前模型的局限性

由于测量的低成本、普适性,BMI被广泛作为肥胖的诊断指标,但仅基于身高和体重的计算公式无法区分脂肪、肌肉、骨骼及水分占比,而不同的身体成分及其分布部位的健康风险不同,对ICI疗效的影响也截然不同。其中,体脂分布是关键变量,通过CT量化脂肪分布发现,较高的皮下脂肪面积(subcutaneous fat area, SFA)和内脏脂肪指数(visceral fat index, VFI)均与患者更长的OS及PFS显著相关,而BMI则无法反映此类由脂肪分布差异带来的生存获益^[65]。值得注意的是,VAT因其更强的脂解活性及促炎特性,被证实是比BMI更优的疗效预测指标。在子宫内膜癌^[64]及中国晚期实体瘤人群中,VAT堆积与ICI疗效改善独立相关,且在男性患者中关联尤为显著,其预测价值甚至独立于外周血中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)等全身性炎症指标,提示VAT的免疫调节作用可能源于其局部微环境而非系统性炎症^[66]。另一项纳入287例晚期MM患者的单中心回顾性队列研究^[67]表明,四肢骨骼肌指数(skeletal muscle index, SMI)联合中等总AT指数(total AT index, TATI)的患者生存最佳,凸显了维持良好肌肉量与适当脂肪量平衡的重要性。另一项荟萃分析^[68]显示,高VAT/SAT比值与男性前列腺癌患者死亡风险增加相关,而总脂肪质量与生存率无显著关联。此外,BMI的动态变化比单一基线测量值更具预测价值。治疗后体重增加(如 $\geq 1.4\%$)可能预示免疫治疗响应^[49],而体重下降则与更差的预后相关^[69]。因此,结合BMI、身体成分参数及其动态变化进行多维评估,有望构建更精准的ICI疗效预测模型。

动物模型与人类临床特征之间的差距,亦对机制研究的转化造成干扰。诱导肥胖的常用模型中,

基因缺陷模型存在瘦素信号通路的固有缺陷,可能放大代谢之外的免疫效应,不适用于研究瘦素相关机制。相比之下,饮食诱导的肥胖模型更能模拟人类多基因及饮食相关的肥胖表型^[70]。然而,饮食方案、诱导时长、物种品系的差异均可成为重要的混杂变量。研究^[39]发现,在饮食诱导肥胖小鼠模型中,尽管CD8⁺T细胞功能受损,但残留的肿瘤细胞免疫原性反而更高,对免疫治疗更敏感,这可能是“肥胖悖论”的潜在机制:饮食干预可部分逆转T细胞耗竭,而单纯使用减重药物(司美格鲁肽)仅能减重却无法逆转免疫功能障碍。这一关键发现提示,减重策略对免疫的影响取决于代谢健康的整体改善,而非单纯的体重下降,为未来联合治疗策略(如ICI联合代谢调节干预)提供了重要启示。

4 结 语

“肥胖悖论”可能归因于临床研究中的混杂因素,如身体成分的代谢差异、肠道菌群特征、性激素介导的免疫调控、肥胖诊断标准的单一性等。纳入人群的异质性混淆了肥胖在肿瘤免疫治疗中的作用机制。而临床前模型也难以完全模拟人类病理特征,对探究肥胖调控免疫治疗的潜在分子机制造成了干扰。因此,需开发更能反映人类肥胖特征的模型及多维度代谢-免疫联合标志物,以优化肥胖患者免疫治疗的预测。在个体化治疗时代,未来需整合多组学技术与时空动态分析,深入探究肥胖相关的代谢-免疫失调机制,为临床转化提供科学方向。

[参 考 文 献]

- [1] WORLD OBESITY FEDERATION. World obesity atlas 2025: Majority of countries unprepared for rising obesity level[EB/OL]. [2026-03-26]. <https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-atlas-2025-majority-of-countries-unprepared-for-rising-obesity-level>.
- [2] LAUBY-SECRETAN B, SCOCCIANI C, LOOMIS D, et al. Body fatness and cancer: viewpoint of the IARC working group[J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 794-798. DOI:10.1056/NEJMsrl606602.
- [3] PETRELLI F, CORTELLINI A, INDINI A, et al. Association of obesity with survival outcomes in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(3): e213520. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.3520.
- [4] ROCCUZZO G, MOIRANO G, FAVA P, et al. Obesity and immune-checkpoint inhibitors in advanced melanoma: a meta-analysis of survival outcomes from clinical studies[J]. Semin Cancer Biol, 2023, 91: 27-34. DOI:10.1016/j.semcancer.2023.02.010.
- [5] LEE J H, KANG D, AHN J S, et al. Obesity paradox in patients with non-small cell lung cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(6): 2898-2907. DOI:10.1002/jcsm.13367.
- [6] GHESMATI Z, RASHID M, FAYEZI S, et al. An update on the

- secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2024, 25(2): 279-308. DOI:10.1007/s11154-023-09850-0.
- [7] HWANG I, KIM J B. Two faces of white adipose tissue with heterogeneous adipogenic progenitors[J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(6): 752-762. DOI:10.4093/dmj.2019.0174.
- [8] NAYLOR C, PETRI W A Jr. Leptin regulation of immune responses[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(2): 88-98. DOI:10.1016/j.molmed.2015.12.001.
- [9] KIERNAN K, NICHOLS A G, ALWARAWRAH Y, et al. Effects of T cell leptin signaling on systemic glucose tolerance and T cell responses in obesity[J]. *PLoS One*, 2023, 18(6): e0286470. DOI: 10.1371/journal.pone.0286470.
- [10] LI Y H, YAO L, HUANG Y Z, et al. Leptin enhances M1 macrophage polarization and impairs tendon-bone healing in rotator cuff repair: a rat model[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2025, 483(5): 939-951. DOI:10.1097/CORR.0000000000003428.
- [11] WANG Y, WAN R J, HU C P. Leptin/obR signaling exacerbates obesity-related neutrophilic airway inflammation through inflammatory M1 macrophages[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 100. DOI:10.1186/s10020-023-00702-w.
- [12] RAY A, CLEARY M P. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 38: 80-97. DOI:10.1016/j.cytogfr.2017.11.002.
- [13] SHEN L F, ZHANG C, CUI K Y, et al. Leptin secreted by adipocytes promotes EMT transition and endometrial cancer progression *via* the JAK2/STAT3 signalling pathway[J]. *Adipocyte*, 2024, 13(1): 2293273. DOI:10.1080/21623945.2023.2293273.
- [14] ODARENKO K V, SALOMATINA O V, CHERNIKOV I V, et al. Soloxolone methyl reduces the stimulatory effect of leptin on the aggressive phenotype of murine Neuro2a neuroblastoma cells *via* the MAPK/ERK1/2 pathway[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(10): 1369. DOI:10.3390/ph16101369.
- [15] WU K N, CHEN Y R, GUO R S, et al. Leptin and insulin synergize with PIK3CA mutation to enhance PD-L1 mediated immunosuppression in thyroid cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 442(2): 114229. DOI:10.1016/j.yexcr.2024.114229.
- [16] SATO S. Adipo-oncology: adipocyte-derived factors govern engraftment, survival, and progression of metastatic cancers[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 52. DOI:10.1186/s12964-024-01474-4.
- [17] FRANZ S, ERTEL A, ENGEL K M, et al. Overexpression of S100A9 in obesity impairs macrophage differentiation *via* TLR4-NFkB-signaling worsening inflammation and wound healing[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1659-1682. DOI:10.7150/thno.67174.
- [18] MADAK-ERDOGAN Z, BAND S, ZHAO Y C, et al. Free fatty acids rewire cancer metabolism in obesity-associated breast cancer *via* estrogen receptor and mTOR signaling[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10): 2494-2510. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-2849.
- [19] LIU Y Y, YANG J, HILLIARD T S, et al. Host obesity alters the ovarian tumor immune microenvironment and impacts response to standard of care chemotherapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 165. DOI:10.1186/s13046-023-02740-y.
- [20] BADER J E, WOLF M M, LUPICA-TONDO G L, et al. Obesity induces PD-1 on macrophages to suppress anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2024, 630(8018): 968-975. DOI: 10.1038/s41586-024-07529-3.
- [21] LUO Q, ZHENG N S, JIANG L, et al. Lipid accumulation in macrophages confers protumorigenic polarization and immunity in gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4000-4011. DOI: 10.1111/cas.14616.
- [22] BAGCHI S, YUAN R, HUANG H L, et al. The acid-sensing receptor GPR65 on tumor macrophages drives tumor growth in obesity[J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(100): eadg6453. DOI: 10.1126/sciimmunol.adg6453.
- [23] LI T L, XU D, RUAN Z, et al. Metabolism/immunity dual-regulation thermogels potentiating immunotherapy of glioblastoma through lactate-excretion inhibition and PD-1/PD-L1 blockade[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(18): 2310163. DOI:10.1002/adv.202310163.
- [24] JIANG H, PANG J J, LI T Y, et al. PD-1 regulates the anti-tumor immune function of macrophages through JAK2-STAT3 signaling pathway in colorectal cancer tumor microenvironment[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 502. DOI:10.1186/s12967-025-06469-4.
- [25] XIAO G Z, ZHENG Y H, CHEN H X, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals immunosuppressive landscape in overweight and obese colorectal cancer[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 134. DOI:10.1186/s12967-024-04921-5.
- [26] GIBSON J T, ORLANDELLA R M, TURBITT W J, et al. Obesity-associated myeloid-derived suppressor cells promote apoptosis of tumor-infiltrating CD8 T cells and immunotherapy resistance in breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 590794. DOI:10.3389/fimmu.2020.590794.
- [27] BOI S K, ORLANDELLA R M, GIBSON J T, et al. Obesity diminishes response to PD-1-based immunotherapies in renal cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000725. DOI: 10.1136/jitc-2020-000725.
- [28] CLEMENTS V K, LONG T H, LONG R, et al. Frontline Science: High fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(3): 395-407. DOI:10.1002/JLB.4HI0517-210R.
- [29] MARGAROLI C, CARDENAS M A, JANSEN C S, et al. The immunosuppressive phenotype of tumor-infiltrating neutrophils is associated with obesity in kidney cancer patients[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1747731. DOI:10.1080/2162402X.2020.1747731.
- [30] O'SHEA D, HOGAN A E. Dysregulation of natural killer cells in obesity [J]. *Cancers*, 2019, 11(4): 573. DOI:10.3390/cancers11040573.
- [31] MYLOD E, O'CONNELL F, DONLON N E, et al. Real-time *ex vivo* monitoring of NK cell migration toward obesity-associated oesophageal adenocarcinoma following modulation of CX3CR1[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 4017. DOI:10.1038/s41598-024-54390-5.
- [32] BÄHR I, JAHN J, ZIPPRICH A, et al. Impaired natural killer cell subset phenotypes in human obesity[J]. *Immunol Res*, 2018, 66(2): 234-244. DOI:10.1007/s12026-018-8989-4.
- [33] BAUMER Y, SINGH K, SAURABH A, et al. Obesity modulates NK cell activity *via* LDL and DUSP1 signaling for populations with adverse social determinants[J]. *JCI Insight*, 2024, 10(2): e180606. DOI:10.1172/jci.insight.180606.
- [34] HAUGSTØYL M E, CORNILLET M, STRAND K, et al. Phenotypic diversity of human adipose tissue-resident NK cells in obesity[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1130370. DOI:10.3389/fimmu.2023.1130370.
- [35] DYCK L, PRENDEVILLE H, RAVERDEAU M, et al. Suppressive

- effects of the obese tumor microenvironment on CD8 T cell infiltration and effector function[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(3): e20210042. DOI:10.1084/jem.20210042.
- [36] KHOJANDI N, KUEHM L M, PIENING A, et al. Oxidized lipoproteins promote resistance to cancer immunotherapy independent of patient obesity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(2): 214-226. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-20-0358.
- [37] FANG H P, WU Y C, CHEN L F, et al. Regulating the obesity-related tumor microenvironment to improve cancer immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(5): 4748-4763. DOI:10.1021/acsnano.2c11159.
- [38] WANG Z M, AGUILAR E G, LUNA J I, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 141-151. DOI: 10.1038/s41591-018-0221-5.
- [39] PIENING A, EBERT E, GOTTLIEB C, et al. Obesity-related T cell dysfunction impairs immunosurveillance and increases cancer risk [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2835. DOI: 10.1038/s41467-024-47359-5.
- [40] RINGEL A E, DRIJVERS J M, BAKER G J, et al. Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity[J]. *Cell*, 2020, 183(7): 1848-1866. e26. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.009.
- [41] HERBER D L, CAO W, NEFEDOVA Y, et al. Lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer[J]. *Nat Med*, 2010, 16(8): 880-886. DOI:10.1038/nm.2172.
- [42] CHEN I C, AWASTHI D, HSU C L, et al. High-fat diet-induced obesity alters dendritic cell homeostasis by enhancing mitochondrial fatty acid oxidation[J]. *J Immunol*, 2022, 209(1): 69-76. DOI:10.4049/jimmunol.2100567.
- [43] CUBILLOS-RUIZ J R, SILBERMAN P C, RUTKOWSKI M R, et al. ER stress sensor XBP1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis[J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1527-1538. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.025.
- [44] VEGLIA F, TYURIN V A, MOHAMMADYANI D, et al. Lipid bodies containing oxidatively truncated lipids block antigen cross-presentation by dendritic cells in cancer[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2122. DOI:10.1038/s41467-017-02186-9.
- [45] WARTEWIG T, DANIELS J, SCHULZ M, et al. PD-1 instructs a tumor-suppressive metabolic program that restricts glycolysis and restrains AP-1 activity in T cell lymphoma[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(10): 1508-1525. DOI:10.1038/s43018-023-00635-7.
- [46] MICHELET X, DYCK L, HOGAN A, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(12): 1330-1340. DOI:10.1038/s41590-018-0251-7.
- [47] MCQUADE J L, DANIEL C R, HESS K R, et al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 310-322. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30078-0.
- [48] KICHENADASSE G, MINERS J O, MANGONI A A, et al. Association between body mass index and overall survival with immune checkpoint inhibitor therapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(4): 512-518. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5241.
- [49] CORTELLINI A, RICCIUTI B, TISEO M, et al. Baseline BMI and BMI variation during first line pembrolizumab in NSCLC patients with a PD-L1 expression $\geq 50\%$: a multicenter study with external validation[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001403. DOI: 10.1136/jitc-2020-001403.
- [50] ALDEN S L, CHARMSAZ S, LI H L, et al. Pan-tumor analysis to investigate the obesity paradox in immune checkpoint blockade[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(1): e009734. DOI: 10.1136/jitc-2024-009734.
- [51] NAIK G S, WAIKAR S S, JOHNSON A E W, et al. Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 89. DOI:10.1186/s40425-019-0512-5.
- [52] PATEL K H, ALPERT N, TUMINELLO S, et al. Personal and clinical characteristics associated with immunotherapy effectiveness in stage IV non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(6): 1210-1220. DOI:10.21037/tlcr-22-682.
- [53] TRINKNER P, GÜNTHER S, MONSEF I, et al. Survival and immunotoxicities in association with sex-specific body composition patterns of cancer patients undergoing immune-checkpoint inhibitor therapy-A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 184: 151-171. DOI:10.1016/j.ejca.2023.01.030.
- [54] CORTELLINI A, BERSANELLI M, BUTI S, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 57. DOI: 10.1186/s40425-019-0527-y.
- [55] CHAKRABORTY B, BYEMERWA J, SHEPHERD J, et al. Inhibition of estrogen signaling in myeloid cells increases tumor immunity in melanoma[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(23): e151347. DOI:10.1172/JCI151347.
- [56] ANOBILE D P, SALAROGLIO I C, TABBÒ F, et al. Autocrine 17- β -estradiol/estrogen receptor- α loop determines the response to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(19): 3958-3973. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3949.
- [57] TANG J, XU L Q, ZENG Y W, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107272. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107272.
- [58] LI R, ZHOU R, WANG H, et al. Gut microbiota-stimulated cathepsin K secretion mediates TLR4-dependent M2 macrophage polarization and promotes tumor metastasis in colorectal cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2447-2463. DOI:10.1038/s41418-019-0312-y.
- [59] CHEN J W, LIU X Y, ZOU Y, et al. A high-fat diet promotes cancer progression by inducing gut microbiota-mediated leucine production and PMN-MDSC differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(20): e2306776121. DOI:10.1073/pnas.2306776121.
- [60] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97. DOI: 10.1126/science.aan3706.
- [61] BJÖRK J R, BOLTE L A, MALTEZ THOMAS A, et al. Longitudinal

- gut microbiome changes in immune checkpoint blockade-treated advanced melanoma[J]. *Nat Med*, 2024, 30(3): 785-796. DOI:10.1038/s41591-024-02803-3.
- [62] DONNELLY D, BAJAJ S, YU J, et al. The complex relationship between body mass index and response to immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma patients[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 222. DOI:10.1186/s40425-019-0699-5.
- [63] RUTKOWSKI P, INDINI A, DE LUCA M, et al. Body mass index (BMI) and outcome of metastatic melanoma patients receiving targeted therapy and immunotherapy: a multicenter international retrospective study[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001117. DOI:10.1136/jitc-2020-001117.
- [64] GÓMEZ-BANOY N, ORTIZ E, JIANG C S, et al. Body mass index and adiposity influence responses to immune checkpoint inhibition in endometrial cancer[J]. *medRxiv*, 2024, 134(17): 15. DOI: 10.1101/2024.06.07.24308618 DOI:10.1101/2024.06.07.24308618.
- [65] LOU J, GUO Y S, LI L L, et al. Explanation of the obesity paradox of immunotherapy in cancer patients using CT-derived adipose composition parameters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113699. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113699.
- [66] XU W J, YANG Y F, YU Y, et al. A multidimensional analysis of the impact of obesity on immune checkpoint inhibitor therapy efficacy[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 358. DOI:10.1186/s12935-024-03532-w.
- [67] YOUNG A C, QUACH H T, SONG H C, et al. Impact of body composition on outcomes from anti-PD1 +/- anti-CTLA-4 treatment in melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000821. DOI: 10.1136/jitc-2020-000821.
- [68] LOPEZ P, NEWTON R U, TAAFFE D R, et al. Associations of fat and muscle mass with overall survival in men with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(4): 615-626. DOI:10.1038/s41391-021-00442-0.
- [69] JOHANNET P, SAWYERS A, QIAN Y Z, et al. Baseline prognostic nutritional index and changes in pretreatment body mass index associate with immunotherapy response in patients with advanced cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001674. DOI:10.1136/jitc-2020-001674.
- [70] PREGUIÇA I, ALVES A, NUNES S, et al. Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders-a guide to a translational perspective[J]. *Obes Rev*, 2020, 21(12): e13081. DOI: 10.1111/obr.13081.

[收稿日期] 2025-09-24

[修回日期] 2026-02-09

[本文编辑] 陈怡宁