

巨噬细胞：对抗实体肿瘤的“希望之星”？

◎本报记者 罗云鹏

巨噬细胞是免疫系统的重要组成部分，在识别吞噬病原体、抵抗感染、器官生成、组织重塑、代谢适应等方面发挥重要作用。

近日，中国科学院深圳先进技术研究院研究员李汉杰团队与复旦大学代谢与整合生物学研究院研究员王冠琳团队合作，系统回顾了近年来人体巨噬细胞多样性、发育和功能的最新研究进展，提出综合单细胞转录组学、空间转录组学、类器官共培养系统，以及基于人工智能的计算工具等方法研究人体组织驻留巨噬细胞的组合策略。相关研究成果发表在《免疫学趋势》上。文章指出，这一策略将为包括癌症在内的巨噬细胞相关疾病治疗提供新思路。

身体的“清洁队”

巨噬细胞的功能与其所驻留的组织相适应，并受到所处微环境影响。巨噬细胞既是身体中的“清洁队”，通过吞噬细胞残骸和废物来清除病原体和有害物质，也是免疫系统的“哨兵”，通过释放细胞因子等信号来告知其他免疫细胞有外来入侵物质，准备应战。同时，巨噬细胞还可以感知周围环境变化，根据器官需求来维持身体稳态。

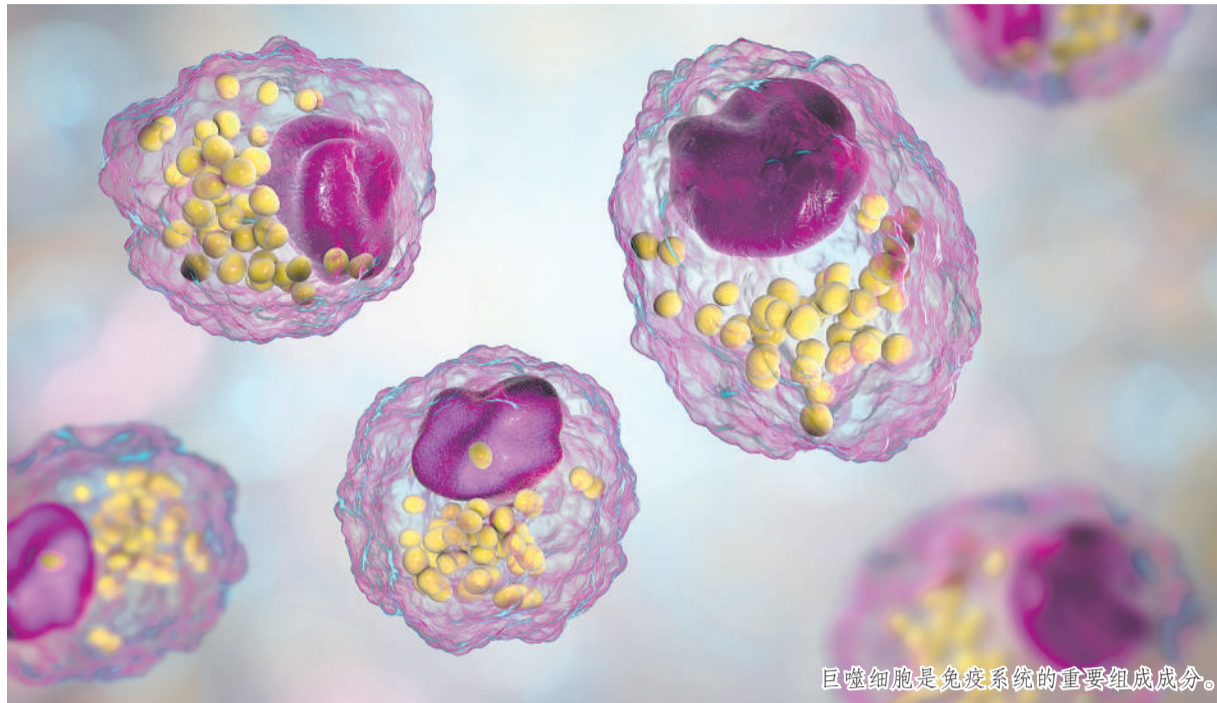
李汉杰介绍，小鼠等啮齿类动物模型是研究组织驻留巨噬细胞起源、分化、多样性和功能的强有力工具。但小鼠与人在解剖结构、组织功能复杂性、先天与适应性免疫系统发育激活等方面存在显著差异。在过去20年里，研究人员在小鼠巨噬细胞研究中取得显著进展，但还需要进一步探索人体巨噬细胞的起源、发育等过程，以便开发靶向巨噬细胞治疗人体疾病的新方法。

长期以来，组织内巨噬细胞的分类与命名主要基于它们所处的位置。比如巨噬细胞出现在肺部，就是肺泡巨噬细胞。它们可以吞噬进入肺泡的各种尘埃粒子和微生物，依靠呼吸道的纤毛运动与黏液一起排出体外，是机体抵御外来微生物侵袭肺部的第一道防线。如果巨噬细胞出现在神经组织中，就叫小胶质细胞。它们是中枢神经系统(CNS)最重要的一道免疫防线，主要负责清除损坏的神经、斑块和感染性物质。

研究团队此前发现，在发育早期，来自某些器官的巨噬细胞转录组相似度较高，而另外一些组织器官的巨噬细胞转录组差异较大。“位于CNS外的一群巨噬细胞，现在被命名为类小胶质细胞，与CNS中的传统小胶质细胞拥有相似的转录组。这挑战了小胶质细胞仅在CNS中分化的传统观念。”王冠琳说。

癌症治疗研究的重要方向

目前，针对巨噬细胞研究的热点，集中在巨噬细胞的极化与功能调控、巨噬细胞与微环境相互作用等方面。在肿瘤微环境中，巨噬细胞存在M1和M2两种截然不同的



巨噬细胞是免疫系统的重要组成部分。

的状态。M1型巨噬细胞可以诱导肿瘤组织内的炎症反应，是“好的”巨噬细胞；而M2型巨噬细胞则与之相反，可起到抑制肿瘤免疫的作用。

近年来，CAR-T细胞疗法为肿瘤治疗带来巨大进展。然而，该方法在实体瘤中的应用受到肿瘤特异性抗原缺乏、T细胞转运和浸润效率低下等诸多限制。与T细胞不同，巨噬细胞可以不受主要组织相容性复合体的限制，吞噬和杀伤肿瘤细胞。此外，巨噬细胞表现出的表型和功能可塑性，使其能够在免疫抑制性微环境中生存。作为抗原提呈细胞，巨噬细胞也可通过提呈抗原激活T细胞，激活适应性免疫反应，增强抗肿瘤效应。在安全性方面，巨噬细胞发生移植物抗宿主病的风险较低。因此，将嵌合抗原受体(CAR)修饰的巨噬细胞用于治疗实体瘤被国内外科研人员寄予厚望。

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)教授程涛、王建祥与中山大学教授李昕等，开发了一种高效的单层细胞培养系统，可在3周内从单个人多能干细胞生成约6000个巨噬细胞。在此基础上构建的人多能干细胞来源的CAR-巨噬细胞，具有稳定CAR表达和有效体外抗肿瘤活性。

浙江大学研究员张进团队设计了功能增强型的第二代诱导多能干细胞来源的工程化CAR-巨噬细胞，阐明了其抗原依赖性极化和激活以及通过“胞葬”作用杀伤肿瘤的机制，为巨噬细胞应用于实体肿瘤治疗提供了理论基础。

与此同时，用巨噬细胞治疗实体肿瘤依然面临诸多难题，如巨噬细胞在肿瘤微环境中易被极化为促癌的M2状态，病人自体成熟巨噬细胞的基因编辑效率极低且制备周期长，用于治疗巨噬细胞数量难以满足临床需求

等。此外，如何赋予具有非特异性免疫功能的巨噬细胞靶向抗肿瘤的能力继而增强其治疗效果，也是巨噬细胞抗实体肿瘤研究必须解决的问题。

探索更多功能实现临床应用

目前，人体巨噬细胞研究面临许多挑战，如样品可及性、功能检测可能性、遗传修饰复杂性、遗传异质性等。“单细胞转录组学、空间转录组学、类器官共培养系统和基于人工智能的计算工具等技术和分析手段的进步，为研究人体巨噬细胞提供了前所未有的机会。”李汉杰说，这也使得巨噬细胞在人体组织中的多样性、发育起源和功能等被逐渐发现。

深度分析临床样本中的巨噬细胞，有助于理解人体巨噬细胞在疾病中的角色，巨噬细胞的异质性、丰度、表型、功能状态和基因表达模式，已被证明与某些疾病的进展相关联。王冠琳介绍，准确理解疾病状态下巨噬细胞亚型的特征表达模式，有利于疾病诊断、预后等，进一步结合功能实验，有助于发现潜在治疗靶点。

使用类器官-巨噬细胞共培养系统可以有效帮助研究人员了解巨噬细胞如何影响器官发育、体内平衡和疾病发展。如共同培养人脑类器官和诱导巨噬细胞的研究表明，小胶质细胞可以通过提供特定代谢物来调节神经元分化。

随着巨噬细胞研究的深入，其在疾病诊断和治疗中的临床应用前景也将更加广阔。例如，通过检测巨噬细胞相关的生物标志物，可以实现对某些疾病的早期诊断；通过调节巨噬细胞的功能，可以实现对疾病的精准治疗。

医线传真

脑出血2小时内强化降压 可减少致残致死风险

科技日报(记者王春)5月26日，记者从同济大学附属东方医院获悉，由该院教授李刚课题组主要牵头的针对急性脑卒中患者在救护车上启动强化降压治疗的一项多中心临床研究，在欧洲卒中组织会议上公开发布。该成果同步在线发表于国际刊物《新英格兰医学杂志》。

脑卒中在临床上分为缺血性与出血性两种类型，是致死致残的重大疾病。院前启动干预是脑卒中救治的发展趋势，也是当前全球卒中救治指南急需完善的薄弱环节。脑出血在院前急救时是否要强化降压？该降压到什么程度？这些问题还没有明确答案。

李刚介绍，由同济大学附属东方医院主要牵头开展的前瞻性、多中心、开放标签、盲态终点评估的随机对照临床试验——脑卒中急救车超早期强化降压研究，覆盖中国东西部6个省市的55家医疗单位，入组超过2400名患者，历经8年探索，取得阶段性成果。

此次中国医学专家的最新研究结果明确了“脑出血强化降压2小时治疗时间窗”，即针对出血性脑卒中患者，在发病2小时内启动强化降压治疗，将收缩压降至130—140mmHg，可减少25%的致残致死风险。该研究是全球最大规模的脑卒中院前急救临床研究，也是首个在出血性脑卒中患者中明确显示强化降压显著有效的临床研究。研究成果为制定出血性脑卒中的超早期治疗标准提供了高级别循证证据。

TACE联合靶免药物 治疗肝癌效果添新证

科技日报(记者金凤 通讯员程守勤 刘敏 王倩)5月26日，记者从东南大学附属中大医院获悉，由中国科学院院士、该院院长滕皋军联合复旦大学附属中山医院教授任正刚牵头开展的一项研究显示，利用肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合靶免药物治疗晚期肝癌，效果显著优于单纯使用靶免药物治疗。这项研究是目前样本量最大的基于中国人群的多中心真实世界研究。相关论文近日发表在国际学术期刊《柳叶刀》子刊《电子临床医学》上。

论文共同通讯作者、东南大学附属中大医院介入与血管外科副主任医师朱海东介绍，作为全球常见恶性肿瘤之一，肝癌每年在我国约有36万新发病例和31万死亡病例，其中相当一部分患者被诊断时已经处于晚期。多项研究证明，TACE联合系统治疗可能给晚期肝癌患者带来潜在生存获益，但缺乏高级别循证医学证据。

为此，滕皋军联合任正刚发起了全国范围的多中心真实世界数据仿真目标临床试验，致力于在真实世界背景下，验证在系统治疗的基础上联合TACE治疗，能否给晚期肝癌患者带来生存获益，并寻求最佳获益人群特征，从而为现有肝癌国内外指南提供高质量循证医学证据。滕皋军介绍，研究不仅为《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》更新提供有力支持，也为《巴塞罗那肝癌分期诊疗指南》更新提供了有效数据支撑。

我学者提出 心肌增殖再生学术假说

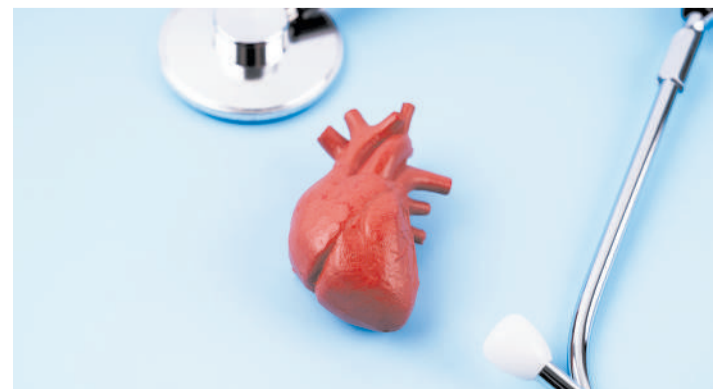
科技日报(记者雍黎 通讯员黄琪奕)5月26日，记者从陆军军医大学西南医院获悉，该院老年医学与特勤医学教授王伟团队总结了心肌增殖再生研究领域的新进展，提出“能量代谢重编程启动心肌细胞增殖”的学术假说，为心脏再生相关研究提供了重要理论参考和临床转化新视角。研究论文近日发表在心血管领域国际期刊《循环》上。

心肌是构成心脏的主要组织。“一直以来，心脏都被认为是终末分化器官，且不具有再生能力。”王伟介绍，近年来有研究表明，哺乳动物心肌在胚胎期和新生期具有较强再生能力，在成年期再生能力则非常微弱，且心肌再生能力迅速下降往往发生在出生后第一周。

“此类发现，让我们看到了解锁心肌增殖密码的切入点。”王伟说，哺乳动物出生后第一周内，心肌细胞发生代谢重编程，即以葡萄糖、脂肪酸和氨基酸代谢为底物的能量代谢模式发生剧烈改变。代谢重编程与心肌增殖能力丧失发生的时间窗几乎一致，但二者的因果关系尚不清楚。代谢重编程是否是心肌增殖再生的关键调控机制，成为亟待回答的科学问题。

团队在论文中深入论述代谢重编程的特征、触发因素和分子调控网络，系统阐释代谢重编程与心肌细胞增殖的内在联系，并基于国内外同行报道和团队研究成果，提出“能量代谢重编程启动心肌细胞增殖”的学术假说。假说认为，代谢重编程是哺乳动物出生后心肌丧失增殖能力的原因，而不是伴随现象；代谢重编程的触发是4种环境因素迅速而剧烈改变的协同作用所致；代谢重编程调控心肌增殖的机制包括糖酵解分流的生物合成途径，以及代谢中间产物介导的表观遗传调控；通过干预关键酶逆转代谢重编程，是促进成年后心肌增殖再生的有效途径。

论文为心脏再生相关研究提供了发展方向，对于治疗心肌梗死和心力衰竭等心血管疾病具有重要意义。王伟表示，未来团队将进一步解析心肌增殖再生的调控机制，设计时空靶向编辑关键代谢酶的干预策略，以为心血管疾病治疗提供更有效的方案。



一直以来，心脏都被认为是终末分化器官，且不具有再生能力。

本版图片由视觉中国提供

世界首例！利用自体再生胰岛移植治愈糖尿病

科技日报(王根华 记者张强)我国糖尿病患者多达1.4亿，其中约4000万需终身依赖胰岛素注射治疗。现在，这些患者有望摆脱终身依赖胰岛素注射的困扰。5月26日，记者从海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)获悉，该院教授殷浩团队联合中国科学院分子细胞科学卓越创新中心教授程新团队，在国际上首次利用干细胞来源的自体再生胰岛移植，

成功治愈胰岛功能严重受损糖尿病。目前，该项技术的首例受益患者已彻底脱离胰岛素注射治疗长达33个月。相关成果日前在线发表于《细胞发现》杂志。

据了解，血糖难以控制的严重糖尿病患者，只有通过从捐献的胰腺中提取胰岛组织并微创注射的移植疗法方可有效治疗。然而，受制于供体严重匮乏、胰岛分离技术复杂等因素，目前临床需求很难满

足。如何在体外规模化再生人胰岛组织，成为一项世界性学术难题。

殷浩介绍，联合团队首席科学家程新于2012年在世界上首次建立了内胚层干细胞及其改良类型内胚层干细胞，其在胰腺、肝脏等定向分化的特异性及体内安全性方面具有优势，是体外规模化再生胰岛、肝脏等组织的“优选种子”。程新还成功建立了GMP条件下的规模化定向分化体系，可实

现规模化生产。在此基础上，团队历经十余年潜心研究，利用患者血液外周血单个核细胞重编程为自体诱导性多能干细胞，并使用国际首创技术使之转变为内胚层干细胞，最终实现在体外再造胰岛组织。

殷浩表示，团队未来将继续聚焦干细胞来源再生胰岛组织的相关研究，进一步开发无需免疫抑制的“通用型”再生胰岛组织。

小小螺旋藻 载药治胃病

◎洪恒飞 本报记者 江耘

长期饮酒是胃出血、胃肠道炎症等疾病的一大诱因。酒精进入人体后，经胃黏膜吸收到一定剂量，会导致胃黏膜缺血、缺氧和坏死，由此引发的炎症即酒精性胃炎。

日前，国际学术期刊《材料》发表了浙江大学医学院附属第二医院/爱丁堡联合学院教授周民团队联合国内外科研人员的研究成果。研究团队利用微藻生物漂浮系统负载药物白藜芦醇，提高药物在胃部的滞留时间，并通过酒精诱导药物快速释放。这一方法显著改善了白藜芦醇对酒精

导致的胃部疾病的治疗效果，并在小鼠急性慢性模型及大动物猪模型上得到验证。

药物在胃部漂浮阻碍重重

口服是治疗疾病的理想给药方式。但人体食物胃排空过程限制了药物在胃中的滞留和吸收，胃的酸性环境和胃蛋白酶也可能影响药物活性。

为此，漂浮型胃滞留给药系统应运而生。其原理是让药物在口服后保持自身密度小于胃内溶液密度，通过体积膨胀、产生气体的方式，使药物在胃液中漂浮，避免在胃排空时被排至小肠，确保药物的

释放效果。

“目前在临床上应用的胃漂浮剂主要为片剂，对吞咽困难的患者并不友好，且在胃内产生的膨胀或气体释放可能引起消化不良，甚至加重胃部疾病。”周民介绍，近年来，以细菌、微藻等微生物和人体细胞作为药物载体的递药系统研究逐渐增多，但针对胃部给药的研究较少且很难转化应用于临床。

周民分析，造成这一情况的原因，除了胃排空过程、胃部酸性环境和胃蛋白酶的干扰，还有传统载药工艺需要将微生物与高浓度药物长时间培养，可能会影响其活性。特别是对于难溶性药物，可能需要用到有毒性的有机溶剂。此外，对微生物进行特殊修饰或多步加工会增加成本和难度，降低微生物作为天然药物载体的优势。

“螺旋藻含有钾、钠碱性离子，能直接中和胃酸并抑制胃蛋白酶，减少胃溃疡发生。目前，螺旋藻已经被广泛应用于食品、保健品、化妆品等领域，其安全性在国内外被普遍认可。”周民介绍，在胃部递药系统设计上，螺旋藻也具有良好应用潜力。

将微藻改造成“一叶绿舟”

图为生长池中过滤出的微藻。

在适当条件下，水中的藻类会迅速生长，然后聚集、漂浮，覆盖水面，最终引起

