

研究揭示脑膜血管栓塞对胶质母细胞瘤的免疫激活作用

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38239.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！

研究揭示脑膜血管栓塞对胶质母细胞瘤的免疫激活作用。2月4日，《细胞》在线发表了由中山大学附属第一医院教授张弩牵头、联合北京大学教授白凡团队等合作的最新成果。他们首次揭示了硬脑膜作为一种动态免疫界面，能够影响中枢神经系统（CNS）实质肿瘤的进展，从而拓展了目前对于CNS肿瘤免疫的理解。以硬脑膜作为治疗靶点，该研究以胶质母细胞瘤（GBM）为模型，为开发针对CNS肿瘤的特异性免疫疗法开辟了新的途径。

据介绍，GBM是成人CNS最具侵袭性、最致命的原发性恶性肿瘤。尽管免疫检查点抑制剂及肿瘤疫苗已在多种实体瘤中取得突破，GBM患者对上述疗法表现出低敏感性，相关临床试验尚未获得明确生存获益。近年来的研究表明，硬脑膜免疫活动被证实在维持CNS稳态中起到关键作用。然而，脑膜免疫界面在GBM进展过程中所发挥的免疫调控功能及机制仍缺乏系统研究。



张弩教授（一排右四）与团队成员合影。研究团队供图，下同

在国家自然科学基金等项目资助下，研究团队构建了干预脑膜的GBM成瘤小鼠模型。由于硬脑膜与脑实质的血流供应相互独立，即脑实质的血液供应来自颈内动脉，硬脑膜则由颈外动脉的分支供血。因此，团队通过在小鼠模型中进行双侧颈外动脉结扎术以构建脑膜血管栓塞（MBB）模型。通过一系列形态学、行为学及高通量测序等手段进行评估，证实MBB能够有效调节硬脑膜血流供应，而对脑实质的血流供应和功能，及外周血免疫细胞亚群均无显著影响。

下一步，研究团队通过建立包括种植成瘤、自发成瘤等多种MBB成瘤小鼠模型共同证实了MBB能够改善肿瘤微环境（TME）抗肿瘤T细胞免疫浸润、有效抑制肿瘤进展。在免疫缺陷小鼠中，MBB处理无明显获益，提示MBB发挥抗肿瘤功能需要依赖机体免疫系统。由于MBB是靶向硬脑膜的干预手段，研究团队利用单细胞组学分析MBB以及成瘤过程对硬脑膜带来的变化，发现边界相关巨噬细胞（BAM）是过程中变化最显著的亚群。该亚群可被进一步分为组织驻留型（rBAM）及血液循环来源型（cBAM）。

硬脑膜上的两群主要BAM亚群：rBAM和cBAM。

利用GBM患者硬脑膜-肿瘤配对样本，研究团队发现硬脑膜rBAM比例与肿瘤中CD8+ T细胞的浸润及效应呈正相关。进一步通过离体共培养实验发现，虽然非成瘤条件下，rBAM与cBAM在抗原吞噬、T细胞激活等方面表现出相似的能力；但是在成瘤条件下，rBAM的这些能力显著增强，cBAM的表现则无明显变化。进一步的脑脊液（CSF）蛋白组学分析提示，硬脑膜rBAM显著增强的抗原呈递能力是由肿瘤条件下CSF大量存在的抗原抗体复合物改为免疫复合物（ICs）所介导，其结合rBAM上高表达的新生儿Fc受体（FcRn），促进rBAM的抗原呈递功能。以上结果显示，硬脑膜的rBAM在GBM条件下表现更为突出的抗原呈递能力，该过程通过ICs-FcRn途径介导。

由于MBB切断部分血液来源，团队通过实验证实，MBB处理后cBAM的数量显著减少，而rBAM的数量显著增加，该扩增过程由硬脑膜成纤维细胞分泌的集落刺激因子1（CSF-1）所介导。MBB导致的cBAM数量下降也减少了CSF-1的消耗，创造了一个富含CSF-1的环境，从而驱动了rBAM增殖，为CNS抗肿瘤免疫带来一批精锐部队，使硬脑膜界面的免疫监视及抗原提呈能力得到实质性增强。该硬脑膜-CSF-TME抗肿瘤免疫轴的全过程也被团队利用多光子成像等多种技术在体内模型所观察记录。

在临床上，脑膜中动脉栓塞术（相当于人体上的MBB）已在其他神经系统疾病（如慢性硬膜下血肿）中证实了其安全性和有效性。小鼠和人类血管解剖结构的相对保守性，以及脑膜中动脉栓塞术的现有临床经验共同提示，MBB是一种具有转化前景的CNS肿瘤免疫治疗新策略。

论文最后通讯作者张弩表示，该研究首次揭示在肿瘤条件下，硬脑膜作为CNS关键动态免疫界面，其免疫活动可调控CNS实质肿瘤进展，拓展了CNS肿瘤免疫学的现有认知；并提出MBB这一介入手段，可作为提升抗GBM免疫治疗反应的新途径。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.045>

作者：张弩等 来源：《细胞》

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