
新研究为硬脑膜转移治疗提供新思路 and 潜在靶点

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/42348.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！

新研究为硬脑膜转移治疗提供新思路 and 潜在靶点

。复旦大学脑科学转化研究院、复旦大学附属华山医院研究员迟喻丹团队联合复旦大学附属华山医院教授陈亮团队、华东师范大学研究员赵加旭团队，解析了硬脑膜转移的肿瘤微环境特征，揭示了肿瘤相关破骨细胞通过分泌血管生成素-2 (ANG2) 破坏脑膜淋巴管、驱动免疫逃逸的新机制，为硬脑膜转移的治疗提供了新思路 and 潜在靶点。相关研究成果近日发表于《自然》。

大脑外包裹着一层名为硬脑膜的保护膜。不少晚期乳腺癌、肺癌、前列腺癌患者的癌细胞会扩散种植到这层膜上，也就是硬脑膜转移。这是恶性肿瘤十分凶险的并发症，约9%的晚期肿瘤患者会遭遇这一困境，临床上一度缺少有效治疗手段。作为大脑重要的免疫监视防线，脑膜淋巴管是大脑的“免疫排水管网”，能够把脑脊液、肿瘤抗原输送到颈深淋巴结。然而，在硬脑膜转移发生时，这套脑膜淋巴管会发生什么变化、是否参与肿瘤的免疫逃逸，一度缺少系统研究。

研究团队发现，肿瘤病灶周边的颅骨出现被溶蚀、变薄的现象，而脑实质转移、软脑膜转移、良性脑膜瘤患者，均没有这类明显的骨质损伤表现。研究团队基于自主构建的特异性小鼠硬脑膜转移模型发现，肿瘤集中生长在脑膜部位，几乎不侵入脑实质和颅外组织。此外，同样是颅内病变，脑膜淋巴管的改变会“因疾病而异”。胶质瘤会促使淋巴管增生，软脑膜转移伴随淋巴管密度上升，但硬脑膜转移中，这套重要的免疫管道直接遭到破坏。

进一步地，研究团队观察到病灶内部涌入了大量免疫杀伤细胞CD8+T，但这些免疫细胞在持续抗原刺激与病灶微环境的共同作用下，陷入“疲惫耗竭”状态，杀伤肿瘤的能力大幅下降。同时，实验组的硬脑膜转移病灶里大量聚集破骨细胞，而对照组的正常硬脑膜、软脑膜转移病灶组织中，几乎找不到这类细胞。

研究团队锁定了关键的“肇事分子”——ANG2。在硬脑膜转移病灶中的破骨细胞会表达ANG2，但生理状态下骨头里普通的破骨细胞并不会产生该蛋白。值得关注的是，ANG2在胰腺癌等其他肿瘤中会促进淋巴管生长，但在硬脑膜转移环境下却起到破坏淋巴管的作用。如果人为补充ANG2，就会抵消抑制破骨细胞带来的治疗效果；敲低破骨细胞的ANG2表达，脑膜淋巴引流则得到修复，肿瘤负担减轻，动物生存时间得到延长。转录组分析提示，ANG2可能通过扰乱淋巴管内皮细胞的核苷酸代谢，造成淋巴管结构崩坏、功能失效。

研究团队还厘清了一类重要区别。具体而言，普通骨转移中的破骨细胞主要负责溶解骨头，但硬脑膜转移病灶中的破骨细胞，核心危害并不只是侵蚀颅骨，更会分泌ANG2扰乱脑膜淋巴系统，实现免疫调控。

在此基础上，研究团队尝试利用唑来膦酸干预硬脑膜转移模型小鼠。实验结果显示，抑制破骨细胞活性后，小鼠受损的脑膜淋巴管形态得到修复，脑脊液引流功能恢复，CD8+T细胞疲惫耗竭的比例下降，机体抗肿瘤免疫重新激活，肿瘤生长被遏制，小鼠生存期得以延长。但如果把小鼠体内CD8+T免疫细胞清除，或是直接结扎颈部淋巴结、阻断脑膜淋巴引流通路，唑来膦酸的治疗效果就会完全消失。这提示，已在临床应用的破骨细胞抑制剂唑来膦酸，具备拓展用于硬脑膜转移治疗的潜力，为后续临床转化研究提供了候选药物与干预靶点。

硬脑膜转移瘤溶骨免疫调节机理图。研究团队供图

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-026-11082-6>

作者：江庆龄 来源：中国科学报

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