

# 构建人体最全免疫系统发育图谱

● 本报记者 刁雯蕙

免疫细胞作为防止病毒细菌等病原体入侵的“卫士”，是人体免疫系统中不可或缺的组成部分。明确免疫细胞类型、分化及功能状态，对了解免疫力和揭示免疫相关疾病的发生发展机制具有重大的科学和社会意义。

近日，在《细胞》发表的一项研究中，研究人员首次成功构建了覆盖组织范围最广、时间跨度最长、采样密度最高的人体免疫系统发育图谱，达到了前所未有的规模和精度。此外，研究人员还鉴定出一群广泛存在于多个组织脏器的促血管生成巨噬细胞，以及一群在中枢神经系统外的类小胶质细胞。

“该研究将有力推动免疫学和发育生物学领域的发展。”中国科学院院士、厦门大学教授韩家淮评价说，“该研究拓展了人们对人体免疫系统发育特别是巨噬细胞多样性、分化和功能的功能和调控机制，为疾病诊断、免疫治疗和新疗法开发打下重要基础。”

该成果由中国科学院深圳先进技术研究院研究员李汉杰课题组联合深圳市宝安区妇幼保健院、深圳大学、上海交通大学和复旦大学等单位共同完成。

## 解码 30 万个细胞

在人体这台不停运转的机器开启之初，免疫细胞便开始了快速增殖、分化和迁移。这为研究组织器官区域免疫特性的形成与发展提供了独特的时间窗口。

该研究中，研究人员通过自主搭建的单细胞转录组测序平台，对发育中的 30 万个免疫细胞进行解码，成功构建

了高分辨率人体免疫系统发育图谱。

“我们对大量样本进行了无差别单细胞转录组测序。这个技术的长处就是在不知道样本是哪一类细胞亚型时，可以直接通过其基因表达谱来推断细胞种类，从而使我们能够发现未知的细胞类群。”论文通讯作者李汉杰解释道。

研究人员鉴定了 11 种主要的免疫细胞类型，并对每一种类型进行了更细致的分类，最终得到包括 15 种巨噬细胞在内的 56 种免疫细胞亚型，并将它们的时空动态变化轨迹精准地描绘在图谱中。

据了解，研究人员针对这一图谱开发了一个共享的可视化平台，相关数据可以公开查询，以便更多学者对该数据集进行探索，共同推动免疫学研究领域的发展。

## 发现细胞“新类型”

巨噬细胞是分布广泛且“多才多艺”的免疫系统成员。它们既是身体的“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；同时也是免疫系统的“哨兵”，通过释放细胞因子等信号告知其他免疫细胞有外来入侵物质，准备应战。此外，巨噬细胞还可以感知周围环境的变化，根据器官的需求维持身体稳态。

小胶质细胞作为中枢神经系统中最主要的巨噬细胞，在传统认知中只存在于脑和脊髓中，不会在其他器官或组织中出现，然而事实并非如此。

研究人员观察发现，在发育时期，有一类细胞形态、特征蛋白表达、转录

组表达谱都与小胶质细胞非常相似的特殊细胞亚群，广泛分布在中枢神经系统之外的多个组织中，包括表皮、心脏和睾丸。科研团队将其命名为“类小胶质细胞”。“类小胶质细胞的发现，打破了‘小胶质细胞仅存在于中枢神经系统’这一固有认知。”李汉杰表示。

## 探究免疫细胞更多“技能点”

那么，新发现的免疫细胞类型有何功能？

由于类小胶质细胞在表皮中最为富集，研究人员研究了它们在表皮组织中的功能，发现其主要集中在胚胎背部，与神经嵴细胞呈现出相似的分布模式。

实验证明，在神经嵴细胞发育成黑色素细胞的过程中，表皮的类小胶质细胞起到了调节控制的作用。

“有意思的是，我们还在多个组织中鉴定到一群高表达促血管生成基因的巨噬细胞，它们在不同组织中都具有相似的基因表达谱，且均定位在胚胎器官的血管附近。”李汉杰说，他们在体外实验中验证了这群细胞具有促进血管生成的能力，并将这群细胞命名为“促血管生成巨噬细胞”。

该类细胞与肿瘤中的促血管生成细胞有高度相似的基因表达模式。该发现可能为肿瘤的发生机制研究及其潜在的治疗策略制定提供新思路。

此外，该研究大大扩展了巨噬细胞的“技能点”——不仅在体内有吞噬异物、维持稳态等作用，在胚胎发育过程中还能影响人体神经嵴细胞分化，具有助力诱导血管生成等“推陈出新”的功能。



研究艺术图，孙悟空的猴毛变出多种猴子的情节寓意卵黄囊来源的巨噬细胞前体向不同细胞亚群的分化。

科研团队供图

“这一工作为相关区域的疾病发生发展、免疫疗法的开发以及发育生物学的深入研究提供有益指导。”中国工程院院士、中国科学技术大学教授田志刚评价道。

论文共同第一作者王泽帅介绍，在研究课题开展过程中，尤其是在单细胞转录组建库前的细胞分选及建库早期的关键步骤中，需要使用大量 384 孔板。对此，深圳合成生物研究重大科技基础设施的自动化、高通量平台发挥了不可替代的作用。

“在研究过程中，仅需要两到三名工作人员就能够在一天内制备上千块孔板，且每一块均能按照实验要求添加细胞裂解液和引物，从而保证了实验的准确性和可重复性。”王泽帅说。据介绍，合成生物大设施高效的工作方式使研究工作得以快速推进。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.019>

## 中国科学院生物物理研究所 揭示肺纤维化治疗新机制

本报讯 中国科学院生物物理研究所研究员姬广聚课题组揭示了人源胚胎干细胞外泌体(hESC-Exos)在肺纤维化治疗中的作用和机制。日前，相关成果发表于《干细胞研究与治疗》。

特发性肺纤维化是一种慢性、进行性、不可逆的肺部疾病，其特征为

肺纤维化和肺功能受损，最终会导致呼吸衰竭。许多研究已发现干细胞外泌体在纤维化的干预中具有巨大潜力。其中，间充质干细胞外泌体(MSC-Exos)研究最为广泛，它们含有丰富的生物活性物质，可以减轻炎症、抑制纤维瘢痕组织形成，并促进

受损组织再生。研究发现，hESC-Exos在调控损伤修复方面的能力优于MSC-Exos。然而，hESC-Exos对肺纤维化的干预效果尚未有报道。

这项研究首次报道了hESC-Exos在治疗和预防肺纤维化中的显著效果，并阐明了其作用的分子机制，为

纤维化相关疾病的药物研发提供了新视角。结果表明，hESC-Exos注射能够显著减轻炎症、清除胶原蛋白沉积，修复受损的肺泡结构，增加肺部血流量，改善小鼠肺功能。在机制方面，研究发现hESC-Exos携带高丰度的miR-17-5p，其可调控纤维化相关基因的表达，进而抑制肺纤维化的发生和进展。

(孟凌霄)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1186/s13287-023-03449-7>