

细菌“黑客”如何攻破大脑“防火墙”

●本报记者 冯丽妃 实习生 蒲雅杰

如果将大脑看作一个高级程序系统，血脑屏障就是这个系统中的“防火墙”。它将大脑实质性组织与外周的循环系统阻隔开来，从而阻止有害物质侵入中枢神经系统。

然而，当出现病原体感染或系统性炎症时，“防火墙”会遭到“黑客”破坏。比如革兰氏阴性菌感染引起败血症后，炎症会攻破血脑屏障，加剧相关脑病的发展。

“黑客”究竟采用了什么样的手法攻破“防火墙”？

中国科学院院士、北京生命科学研究所研究员邵峰团队与北京脑科学与类脑研究所联合所长罗敏敏团队合作，解开了这个谜题，并在国际上首次揭示了革兰氏阴性菌感染下血脑屏障炎症性破坏的分子和细胞机制。相关研究成果近日发表于《自然》。

手法神秘的“黑客”

血脑屏障的“防火墙”受损后，会产生一系列多米诺骨牌式的影响，促进或直接导致一系列中枢神经系统疾病的发生与发展，如阿尔茨海默病、多发性硬化、败血症相关脑病等。

在临床上，一些病人术后会患上由感染引起的败血症，严重的甚至会出现多种器官损坏和衰竭，其中就包括弥漫性脑功能障碍。

“出现弥漫性脑功能障碍的患者即使幸存，也会遗留不同程度的神经功能障碍，给患者个人和家庭带来沉重负担。”

文通讯作者邵峰对记者说。

然而，对于弥漫性脑功能障碍的治疗方法，国内外目前在临床上尚无良策。

邵峰表示，科学界认为由革兰氏阴性菌感染引发的血脑屏障破坏是相关疾病发生发展的重要原因。革兰氏阴性菌像“黑客”一样，产生一种名为“脂多糖”的促炎因子，再通过某种特定机制触发血脑屏障破坏，进而导致各类中枢神经系统的病变。

但这背后的关键分子及其细胞生物学机制是什么，科学界一直众说纷纭。“黑客”破坏血脑屏障这一“防火墙”的手法有待揭开。

“此前有一种猜想是脂多糖被其细胞膜外受体 TLR4 识别，诱导了许多促炎细胞因子的转录，从而刺激血脑屏障被破坏。”论文共同第一作者、北京生命科学研究所的蒋唯说。

但“黑客”真的是凭借这一过程破坏了血脑屏障吗？

4年间，研究团队通过多重讨论和实验对革兰氏阴性菌破坏血脑屏障的具体机制进行了深入分析，最终推翻了此前的猜想。

他们通过小鼠模型发现，脂多糖通过激活其胞内受体 Caspase-4/11，导致脑内皮细胞 GSDMD 被激活，从而破坏血脑屏障。同时，体外细胞研究也验证了这一点。

“千里之堤，溃于蚁穴。GSDMD 蛋白会在脑内皮细胞上‘打孔’，使得脑内

皮细胞通透性发生改变，甚至导致脑内皮细胞焦亡。”蒋唯向记者解释道，“这会使原本封闭的血脑屏障被‘打穿’，造成脑内秩序混乱、外周血液循环系统的物质与大脑内的物质相互渗透。”

筑牢“防火墙”

为了找出“防火墙”被破坏的具体机制，研究人员使出了浑身解数。

“这是一项多学科交叉研究。”蒋唯告诉记者，分子生物学、细胞生物学、小鼠遗传学以及荧光成像技术、腺相关病毒技术等多种综合技术手段都被运用到研究中。

该研究的一个创新之处是建立了人源性的 CASP4 转基因小鼠模型。论文共同第一作者、北京脑科学与类脑研究所的韦超说，这是因为人类的 CASP4 基因比小鼠的 Casp11 基因对脂多糖更敏感，能够更好地响应更低剂量的脂多糖刺激。

这个模型不仅高效揭示了革兰氏阴性菌破坏血脑屏障的机制，也为临床治疗提供了新思路。

既然 GSDMD 的过度激活会导致细胞焦亡，那么人体内是否有控制 GSDMD 过度激活的负反馈调控因子？GSDMD 激活后的脑内皮细胞是否有对应的修复机制？如何针对 GSDMD 设计靶向型药物，从而避免血脑屏障被过度破坏？韦超表示，回答这些科学问题将有助于进一步理解 GSDMD 在体内激活的分子基础，为筑牢“防火墙”、有效调节血脑屏障的通透性提供更深入的理论

支撑，并为治疗相关疾病提供方案。

“严谨”“有趣”“新颖”是多位审稿人对这项研究作出的评价。其中一位审稿人表示：“这项研究运用了多种先进技术，提出细胞焦亡介导的血脑屏障破坏的新见解，是一个非常有趣的发现。”

让“防火墙”更可控

事实上，该研究对于健康人来说也具有重要意义。“在日常生活中，我们应当保持良好的生活作息习惯，坚持锻炼身体，提高免疫力，避免急性感染导致的包括血脑屏障在内的多个身体组织和器官的损害。”蒋唯说。

更重要的是，“黑客”GSDMD 的“作案”手法被解析后，人们可以“反其道而行之”——利用这一机制控制血脑屏障开合，从而解决向大脑内运输药物效率低下的难题，给脑部疾病患者如胶质瘤患者的治疗等带来希望。

血脑屏障是人脑的硬核“防火墙”，有害物质无法进入的同时，一些药物分子也无法进入大脑内部发挥效用。既然找到了血脑屏障破坏机制，那么距离人为控制这道“防火墙”就更近了一步。

韦超表示：“将来一旦设计出高效且特异针对 GSDMD 蛋白的药物，血脑屏障的可控开合就能成为现实，从而帮助药物更好地递送和起效。”

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07314-2>

研究发现 CAR-M 高效再生技术可用于肿瘤治疗

本报讯 近日，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、沈俊、王建祥团队及中山大学医学院教授李昕团队合作围绕“效率”和“药效”，开发了人多能干细胞（hPSC）定向嵌合抗原受体巨噬细胞（CAR-M）高效诱导分化体系，并通过联合激活固有 - 适应性免疫实现了 hPSC-CAR-M 的体内强劲抗肿瘤效应。相关研究发表于《细胞 - 干细胞》。

嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）疗法已在血液肿瘤治疗中取得了显著的疗

效，但在实体瘤治疗中却进展缓慢。相比 T 细胞，巨噬细胞（M）在实体瘤微环境中不仅具有较强的肿瘤组织浸润能力，而且具有促进抗原提呈和增强 T 细胞杀伤活性的作用。

因此，巨噬细胞有潜力被开发为靶向肿瘤的 CAR-M 疗法，基于 CAR-M 的免疫细胞疗法是攻克实体瘤的重要途径。与原代巨噬细胞来源有限相比，hPSC 具有自我更新和多向分化潜能且易于基因编辑，为“现货型”CAR-M 的制备提供了可能。

当前，hPSC 分化产生 CAR-M 的相关研究尚处于早期阶段，现有分化方法存在周期长、产量低和细胞功能差等难题。如何高效地将 hPSC 诱导分化为具有强抗肿瘤活性的 CAR-M 是 hPSC-CAR-M 疗法转化应用的关键。

为了探究 hPSC-M 的肿瘤靶向杀伤潜能，研究团队设计了针对巨噬细胞的不同 CAR 结构，最终发现基于 UBC 启动子的 CAR 能够持久稳定地表达在 hPSC 及其分化全过程，且 CAR 的转导不影响巨噬细胞分化。在此基础上，研究人员进

一步评估了 hPSC-CAR-M 的体外肿瘤靶向杀伤潜能，发现 hPSC-CAR-M 不仅能吞噬和杀伤血液肿瘤细胞，而且能够杀伤乳腺癌和卵巢癌细胞。

研究人员表示，该研究提供了可显著提升 hPSC-CAR-M 分化效率和抗肿瘤活性的可行性策略，为探究 CAR-M 肿瘤免疫治疗奠定了方法学和理论学基础，具有较大的转化应用前景。（张思玮）

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.04.012>