

全球最大规模人类血液蛋白质研究启动

本报讯 为更好地了解疾病的发展和治疗方法，科学家近日启动了全球最大规模的人类血液蛋白质研究。

据报道，该项目由英国健康研究机构——英国生物银行与十几家制药公司合作完成，旨在测量50万人血液样本中5400种蛋白质的水平。组织者表示，对于其中一些人，研究人员将分析相隔数年的两个不同样本，生成一个研究个人蛋白质水平变化如何影响晚年疾病的“首创”数据库。

科学家普遍认为，项目产生的大量数据有助于开发血液检测方法，在症状出现之前发现疾病，并确定新的药物靶

点。“这将是了解健康和疾病信息的非常强大的资源。”德国亥姆霍兹转化基因组学研究所所长 Eleftheria Zeggini 说。

自2006年以来，英国生物银行收集了50多万名志愿者的生物样本、医学图像和健康数据，并定期向研究人员发布一批匿名的健康信息及基因和其他数据。来自约50个国家的2万多名科学家目前正在研究这些数据。

英国生物银行参与蛋白质数据分析始于2020年。当时，13家生物制药公司作为该机构合作方，分析了5.4万人血液中近3000种蛋白质的水平。在2023

年的一篇论文中，合作团队确定了特定遗传变异与血液蛋白质水平之间的1.4万多种关联，其中约80%是以前未知的。

该蛋白质组学数据集目前是同类数据集中最大的，被用于确定乳腺癌、帕金森病等疾病的生物标志物和潜在药物靶点。“这些数据最令人兴奋的应用之一是训练用于疾病预测的人工智能模型。”全球生物制药公司阿斯利康的遗传学家 Ryan Dhindsa 说。

下一阶段，该项目将把这项工作扩大近10倍，扫描来自英国生物银行50万名参与者的初始血液样本，以及15年后从

其中10万名参与者中采集的后续样本。

英国玛丽女王大学的流行病学家 Claudia Langenberg 表示，扩充后的数据集将为追踪经常“被忽视”的疾病提供更好的解决方案，比如多囊卵巢综合征、运动神经元疾病以及某些肾癌和骨癌。

首批30万份样本的研制工作预计耗时一年，研究人员希望能够在数据开源时获得它们。“我们肯定会有所行动。”英国牛津大学的遗传流行病学家 Cornelia van Duijn 表示，研究蛋白质水平可以深入了解一个人的健康状况，并使其从早期治疗中受益。 (王方)

(上接第7版)

2024年免疫学领域基础与临床“双丰收”

3 神经免疫

浙江大学/良渚实验室侯宇博士与哈佛医学院 Vijay K. Kuchroo 团队研究发现 T 细胞上表达的神经递质受体 (RAMP-CRLR) 能够直接感知由神经细胞分泌的降钙素基因相关肽 (CGRP)。这一信号通路促进 T 细胞在病毒感染中的免疫反应，并高效分化为 Th1 细胞，有助于病毒的有效清除。该发现为神经-免疫调控提供了新的见解，并为免疫治疗的发展提供了潜在的新思路。

西奈山伊坎医学院的研究揭示了

外周免疫系统改变与应激相关疾病 (如重度抑郁症) 的直接关联。研究发现，慢性压力通过激活天然免疫系统，导致应激易感 (SUS) 和应激耐受 (RES) 小鼠中炎症单核细胞和中性粒细胞的增加。同时，研究发现基质金属蛋白酶 8 在应激相关神经精神疾病，如重度抑郁障碍中起着关键作用，为理解外周免疫因子如何在应激情境下影响中枢神经系统功能和行为提供了新的视角。

哥伦比亚大学的 Charles S. Zuker 团队的研究描述了一个新的身体-大脑神经回路，能够将身体炎症信号传递至大脑。这一发现揭示了身体-大脑轴在调控固有免疫中的关键作用，特别是在免疫反应的平衡中扮演的重要角色。开发针对这一神经回路的药物，可能有助于治疗免疫系统失调相关的疾病，如自身免疫病、神经退行性疾病、长期新冠和器官移植中的免疫排斥反应等。

莫纳什大学 Mikael M. Martino 团队研究发现痛觉神经元，特别是表达神经肽降钙素基因相关肽的神经元，在愈合过程中起协调免疫反应的关键作用，缺乏表达 Nav1.8 离子通道的特定类型的感觉神经元，损伤后组织的修复过程会受到显著影响。研究表明，CGRP 感知神经元通过调节中性粒细胞和巨噬细胞的功能，促进组织的修复和愈合。这一发现对理解神经免疫在组织修复中的作用提供了新的见解。

4 免疫衰老

随着年龄的增长，免疫系统逐渐衰退，导致人们更容易患上癌症、病毒感染等疾病，同时对疫苗和癌症免疫疗法的反应也变得越来越差。免疫衰老已成为近年来研究的热点之一。

杜克-新加坡国立大学医学院 Stuart A. Cook 研究团队的研究表明，随着小鼠年龄的增加，细胞因子 IL-11 在多个细胞类型和组织中的表达上调，并通过调节 ERK-AMPK-mTORC1 信号通路影响衰老病理。抑制 IL-11 信号通路能显著改善老年小鼠的健康寿命，延缓衰老过程。

北京大学未来技术学院分子医学研究所邱义福教授团队发现

IL-4-STAT6 信号通路在保护巨噬细胞免受衰老影响、延缓机体衰老中起着关键作用。研究指出，2型细胞因子信号的缺失加速了免疫衰老，而 IL-4 的活化则有助于维持免疫功能的稳定，从而延缓衰老过程。

西奈山伊坎医学院 Miriam Merad 团队研究发现，衰老的免疫系统可能引发有害的炎症反应，从而促进肿瘤的发生与发展。研究表明，老年小鼠肺部肿瘤中积累了更多髓系祖细胞样细胞，这些细胞是 IL-1 α 的主要来源，推动了髓系免疫反应的增强。通过阻断 IL-1 α /IL-1 β 炎症通路，能够逆转衰

老免疫系统的促癌效应。该研究揭示了衰老免疫系统引发的慢性炎症可能是癌症发展的关键因素。基于这一发现，研究团队已启动临床试验，探讨使用 IL-1R1 拮抗剂靶向衰老免疫系统是否能够有效抑制癌症进展。

美国波士顿儿童医院 Jonathan C. Kagan 团队的研究发现，树突状细胞 (DC) 超激活剂能够通过增强 CD4⁺T 细胞的功能，显著提高老年小鼠的抗肿瘤免疫能力，为改善老年群体的抗肿瘤免疫反应提供了新的潜在治疗策略。

综上所述，2024年免疫学研究在基础研究与临床研究领域均取得了显著

进展，尤其是在免疫治疗、免疫代谢、神经免疫以及免疫衰老等前沿领域的突破，推动了免疫学发展的新阶段。这些研究成果为生物靶向药物的研发奠定了坚实的理论基础，精准干预免疫反应失调的策略日益丰富，免疫治疗在多种免疫相关疾病中的临床应用也取得了积极成效。这些进展不仅深化了人们对免疫系统功能与疾病机制的理解，也大力推动了免疫相关疾病研究的不断创新和发展。

(作者黄波系中国医学科学院基础医学研究所教授、张华锋系华中科技大学同济医学院基础医学院教授)