

# “复兴”平台逆转最“毒”乳腺癌免疫耐药困境

**本报讯** 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科教授邵志敏、江一舟团队,构建了全球首个乳腺癌领域逆转免疫治疗耐药的临床研究平台“复兴”,并针对既往免疫治疗耐药、后续几乎“无药可医”的转移性三阴性乳腺癌患者,开展“色甘酸钠+免疫治疗”创新靶向免疫治疗策略临床研究,将患者治疗的有效率从既往的约 10%提高到 50%。相关研究近日发表于《自然-医学》。

乳腺癌是目前全球女性发病率最高的恶性肿瘤。其中,约占乳腺癌总体人群 15%的三阴性乳腺癌,因恶性程度高、患者生存时间较短,有最“毒”乳腺癌之称。以 PD-1 抑制剂为代表的免疫疗法已经成为三阴性乳腺癌的重要治疗手段,但超过 50%的患者会出现免疫治疗耐药。

研究团队结合人工智能技术与多



图片来源:视觉中国

模态数据分析,整合了亚洲、欧美人群患者的多维度信息,构建了首个匹配免疫治疗疗效的初治三阴性乳腺癌高分辨率检测队列,以精确鉴定乳腺肿瘤微环境复杂调控网络。

相关实验结果表明,三阴性乳腺癌肥大细胞具有显著的系统异质性和

表型可塑性,在不同人群中存在 3 种状态,其中抗原呈递状态的肥大细胞浸润水平与抗 PD-1 免疫治疗临床获益相关。抗原呈递肥大细胞能够发挥抗原吞噬、加工、呈递的全链条功能,激活肿瘤特异性反应性 T 细胞。研究团队构建了相应的小鼠模型,验证了三阴性乳腺癌“肥大细胞-CD74-肿瘤响应性 T 细胞-三级淋巴样结构”的正反馈通路。

研究团队纳入了 484 例三阴性乳腺癌患者,发现对于原发性和转移性患者,基线肿瘤抗原呈递肥大细胞浸润均为抗 PD-1 免疫治疗获益的独立预测因素。此外,他们结合 6 种小鼠模

型、超 100 例人源患者类器官混合培养模型进行实验和分析,发现临床常用的抗过敏药物色甘酸钠具有促进抗原呈递肥大细胞功能、逆转免疫治疗耐药的潜在应用价值。

在此基础上,研究团队启用了“复兴”临床研究平台。在纳入该研究的患者中,100%接受过免疫治疗、100%接受过紫杉类化疗药物、90%接受过抗血管靶向治疗、40%具有超过 3 处的转移灶、30%接受过 2 线以上治疗,目前在临床上认为几乎“无药可治”。研究结果显示,联合使用色甘酸钠的靶免联合方案的肿瘤客观缓解率达 50%,治疗有效率提高近 4 倍。同时,该联合方案安全可控,尚未观察到新的不良反应。

(江庆龄)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03776-7>

## 研究绘制鼠脑出血后时空分子图谱

**本报讯** 来自华大生命科学研究院、郑州大学以及瑞典卡罗林斯卡学院、哥德堡大学的研究人员利用时空组学技术 Stereo-seq,成功绘制了小鼠脑出血后超急性期(3 小时)至恢复期(28 天)的时空动态分子图谱,为精准诊疗和新药研发提供了重要参考,有望改善脑出血患者的预后与功能恢复。近日,相关研究成果发表于《神经元》。

脑出血指非外伤引起的大脑血管破裂造成血液流出,是病死率最高的脑血管疾病。由于脑出血的病理机制复杂且缺乏精准干预靶点,至今尚无特异性治疗手段。

脑出血后,大脑会形成一个独特的损伤修复“战场”。研究团队基于转录组划分的大脑分区,识别了脑出血后的病灶区域,其构成了出血核心。

研究人员发现,病灶区域最初包含受损的神经元,之后神经元死亡,逐渐充满免疫细胞和胶质细胞。到第 7 天,免疫细胞和胶质细胞完全取代了病灶区域的神经元。反应性星形胶质细胞将病灶区域和相对健

康的大脑组织分隔开。

研究进一步发现,在小鼠脑出血后第 7 天,以病灶核心为中心,病灶区域依次呈现四级空间基因表达梯度,分别是血肿吞噬、组织重塑、胶质瘢痕、神经修复。基于利用时空组学技术 Stereo-seq 绘制的时空图谱,研究团队勾勒出小鼠脑出血后修复的分子与细胞时间轴。研究显示,小鼠脑出血后修复过程中的炎症、增殖、重塑 3 个阶段环环相扣、精密协作,构成了脑出血修复的动态全景。

论文通讯作者之一、郑州大学基础医学院教授王建表示:“小鼠脑出血模型的单细胞时空转录组图谱揭示了脑出血后的动态细胞响应与时空病理特征,为深入理解脑出血后的局部和全脑时空反应提供了前所未有的图谱资源,拓宽了对该疾病病理机制和修复过程的认知路径,也为未来的早期诊断、靶向干预和个体化治疗提供了理论依据。”

(刁雯蕙)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.04.026>

**本报讯** 吉林大学第一医院教授杨永广、胡正、李子义团队与中国科学院动物研究所研究员周琪、李伟团队合作,实现了人造血干细胞在猪体内的功能性重建。相关论文近日发表于《自然-生物医学工程》。

猪被认为是最具潜力的大动物模型。然而,免疫缺陷猪极易感染死亡,无法长期饲养,此前全球最长存活纪录不过 34 天,严重制约了人源化大动物模型的建立。

研究团队依托吉林大学人类疾病动物模型国家地方联合工程实验室平台和中国科学院动物研究所基因编辑猪模型构建与护理经验,建立了免疫缺陷猪剖宫产净化、人工饲养、屏障环境手术操作体系,破解了重症免疫缺陷猪的长期饲养难题。

在构建了 T/B/NK 细胞缺陷的 Rag1-/-Il2rg-/(RG)巴马猪后,研究团队发现巴马猪巨噬细胞会快速排斥输入的人类细胞。为消除巨噬细胞影响,研究团队构建了 CD47-/-Rag1-/-Il2rg-/(RGD)免疫缺陷猪,使 RGD 猪源巨噬细胞对人类细胞免疫耐受。

在此基础上,研究团队实现了几乎

所有人造血免疫细胞在猪骨髓、外周血、脾脏等组织器官中的长时程(>200 天)、高水平(最高超过 90%)重建。利用单细胞测序技术分析发现,人源化猪骨髓、脾脏、胸腺具有与人类接近的多谱系造血免疫细胞表型和组成。人源化猪体内的 T 细胞和 B 细胞具有广泛的识别谱系。功能实验发现,人源化猪体内发育的人 CD4<sup>+</sup>T 细胞在接收 TCR 信号刺激后会大量活化、增殖,分泌多种炎症因子,可被诱导为 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞;人 CD8<sup>+</sup>T 细胞在导入 anti-CD19 CAR 载体后,可对 B 细胞肿瘤产生强烈的杀伤作用。

这一成果开创了基于免疫缺陷猪的再生医学研究新领域,为利用人源化猪作为生物反应器规模化制备人类造血免疫细胞、血液细胞,以及以猪为载体再造人源化器官奠定了基础。

(王兆昱)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41551-025-01397-6>

人造血干细胞实现在猪体内功能性重建