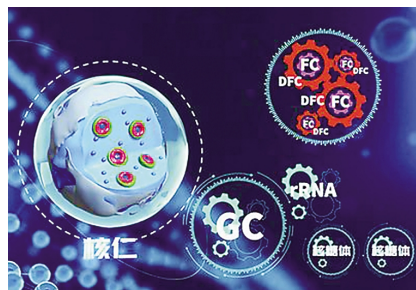


核仁内部全新时空分布模型揭示 RNA 高效加工之谜

本报讯 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员陈玲玲团队系统解析了构成核糖体大小亚基的核糖体前体 RNA 在核仁中的动态成熟过程,发现核糖体小亚基前体 RNA 的加工效率直接调控核仁内层结构的稳定性,提出核仁内部全新的时空分布模型,并揭示了该模型在核仁结构与功能间的协同关系。相关研究成果日前发表于《自然》。

在真核细胞中,核仁是生成核糖体 RNA(rRNA)的核心“工厂”,其空间结构复杂且高度动态。已有研究表明,核



核仁生成 rRNA 示意图。 研究团队供图

仁内部精细划分为多个功能区,从内向外依次为纤维中心(FC)、致密纤维组分(DFC)、致密纤维组分外侧区域(PDFC)和颗粒组分(GC)。这些区室各司其职,协同完成前体 RNA 的转

录、加工修饰及核糖体亚基的组装等关键步骤,最终产生近乎成熟的核糖体大小亚基,服务于细胞生命活动。

研究团队利用超分辨显微镜和“追踪打卡”的研究方式,首次绘制了 rRNA 在核仁中的精密时空分布图谱。分析结果显示,核糖体小亚基和大亚基的前体 RNA 在核仁中以两条不同的路径分布。核仁像流水线一样,将二者分流,分别在内层的 FC-PDFC 区域和外层的 PDFC-GC 区域完成加工。

研究团队实验发现,小亚基的前体 RNA 加工迟滞会触发核仁的质量控制

系统,降低 rRNA 向外扩散的速率,进而引发核仁结构重组,导致内层区域膨胀乃至破裂。核仁内层区域的结构也决定了 rRNA 的加工效率。在斑马鱼等低等生物中,内层区域较为简单;而在人类等高等动物中,核仁内层区域演化出了 FC-DFC 双层结构。这种结构升级有效提升了 rRNA 的加工效率,可能是满足复杂生长需求而不断“分工优化”的结果。(江庆龄)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09412-1>

免疫衰老 是免疫治疗耐药的关键因素

本报讯 中国科学院深圳先进技术研究院联合中山大学孙逸仙纪念医院、广州国家实验室、美国哈佛大学医学院等机构,证实了肿瘤微环境中的免疫衰老是导致免疫治疗耐药的关键因素,并在动物模型和二期临床试验中证实了抗衰老药物联合免疫治疗能显著提升头颈鳞状细胞癌(HNSCC)患者治疗响应率,且能大幅降低毒副作用。相关研究成果近日发表于《自然-医学》。

研究团队通过一项二期临床试验发现,尽管新辅助化疗联合免疫治疗在 HNSCC 患者中取得了 47.9% 的病理完全缓解率,但仍有部分患者对治疗无响应。这些无响应患者的肿瘤微环境中存在明显免疫衰老特征。其中,负责启动免疫反应的“初始力量”——CCR7⁺CD4⁺ 幼稚 T 细胞和维持长期免疫记忆的关键细胞——CD27⁺ 记忆 B 细胞比例显著降低, T 细胞受体、B 细胞受体克隆多样性下降,同时衰老标志物表达升高。

团队构建了免疫衰老相关基因集评分系统,证实无响应患者的 T 细胞和 B 细胞具有更高的评分,并发现 IGF1⁺ 巨噬细胞比例升高与 CD4⁺ 幼稚 T 细胞减少呈负相关,揭示了免疫衰老是导致治疗耐药的关键机制。

为验证干预策略,研究团队在多种动物模型中测试了抗衰老药物联合免疫治疗的疗效。在衰老小鼠模型中,与单用

PD-1 抑制剂或联合化疗相比,PD-1 抑制剂联合达沙替尼和槲皮素治疗显著减少了肿瘤病灶并延长了生存期。该联合治疗降低了肿瘤内免疫细胞的衰老标志物表达,同时增加了 CD62L⁺CD44⁻CD4⁺ 幼稚 T 细胞比例。这一效果在早衰小鼠模型、膀胱癌和乳腺癌移植模型中同样得到验证。

基于前期研究结果,团队开展了首个抗衰老药物联合免疫治疗的二期临床试验。24 例可切除 HNSCC 患者在接受“替雷利珠单抗联合达沙替尼和槲皮素”的新辅助治疗后,33.3% 实现主要病理缓解,并实现了 16.7% 的病理完全缓解率,显著优于历史免疫单药治疗数据。

此外,该方案的 3 至 4 级治疗相关不良反应发生率仅为 4.2%,低于化疗联合免疫治疗的 51%。治疗后患者肿瘤内 CCR7⁺ 幼稚 T 细胞增加,衰老标志物表达降低,为这种创新联合策略的临床转化提供了有力支持。

该研究首次系统揭示了免疫衰老在肿瘤免疫治疗耐药中的关键作用,并创新提出抗衰老药物联合免疫治疗的策略。这一联合方案不仅提高了病理缓解率,还大幅减少了与治疗相关的副作用,展现出良好的临床转化潜力。(刁雯蕙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03873-7>

本报讯 近日,南方医科大学中西医结合医院教授杜庆锋团队联合中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心主任吴静团队,首次基于中国大规模人群数据研究发现,糖尿病共病高血压会显著提升老年人认知障碍的发生风险。其中,共病 10 年以上的患者痴呆风险激增 73%,不过规范药物治疗可明显降低此类风险。相关成果发表于《阿尔茨海默病研究与治疗》。

研究人员依托“中国老年人神经退行性疾病预防与干预数据库”纳入 13252 名受试者,系统分析了糖尿病、高血压及其共病状况对不同阶段认知障碍的影响,为在中老年群体中开展认知障碍防控提供了关键循证依据。

研究发现,糖尿病共病高血压对痴呆的影响(OR=1.53)显著高于单一疾病,其中高血压对痴呆的影响 OR 值为 1.18,糖尿病对痴呆的影响 OR 值为 1.26。这表明,两种疾病共病时对认知功能的损害并非简单的相加,而是存在协同放大效应。

随着共病时间的延长,认知障碍发生风险持续上升。持续 10 年以上共病的患者,发生轻度认知障碍和痴呆的风险分别升至 1.43 倍和 1.73 倍。这表明,对于糖尿病共病高血压的患者,长期的病情管理至关重要。

高血压患者若在 45 至 64 岁确诊,痴呆风险显著上升(OR=1.22)。

这说明,高血压发病年龄越早,对认知功能的潜在损害可能越早开始积累。糖尿病早期患病对认知功能的影响更为显著,45 岁以下确诊的患者痴呆风险高达 4.55 倍。这进一步强调了早期预防和干预糖尿病对于保护认知功能的重要性。

该研究明确指出,糖尿病和高血压作为单一危险因素均会影响认知功能,而其共病状态会导致风险叠加效应,且早期发病及病程延长会进一步加剧认知障碍的进展。研究结果强调,要高度关注糖尿病共病高血压患者的高认知障碍风险,重视在共病人群中推行规范治疗与长期管理。

“该研究为将来在社区和临床中制定认知障碍高风险人群的早期干预策略提供了重要科学依据。”

论文共同通讯作者杜庆锋建议,应加强对中老年糖尿病共病高血压人群的筛查管理与用药依从性支持,这可能是延缓或减少认知障碍发生的有效途径。(朱汉斌 彭逢美)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1186/s13195-025-01761-3>

糖尿病共病高血压显著加剧认知障碍风险