

导致癌症治疗失败的关键细胞浮出水面

● 本报记者 李思辉 通讯员 高雅婧

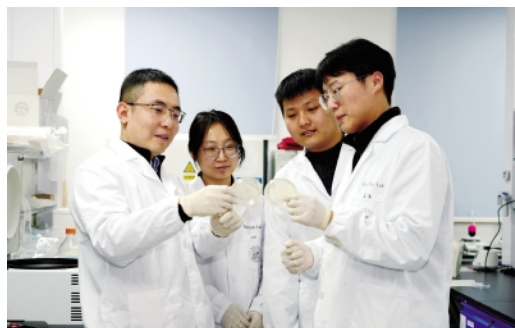
恶性肿瘤治疗失败与复发的重要根源,在于肿瘤细胞的高度可塑性——它能够在不同功能状态间转换,从而适应环境与治疗压力。

此前研究已发现肿瘤中存在多种细胞状态,不过,是否有某种关键细胞状态主导着肿瘤的演进方向?由于缺乏能够在活体肿瘤中精准标记、长期追踪并对特定细胞状态进行功能干预的研究体系,该问题一直未能得到验证。

华中农业大学教授颜彦团队联合美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心研究人员,通过构建一整套高度集成的新型小鼠遗传报告系统,首次精准定位并证实,在肺癌中存在一类拥有“高可塑性细胞状态(HPCS)”的特殊肿瘤细胞(以下简称 HPCS 细胞)。它们连接并调控不同细胞状态的相互转变,如同肿瘤内部的交通枢纽,是驱动肺癌进展、造成肿瘤细胞多样性,以及产生治疗耐受的关键源头。近日,相关研究成果发表于《自然》。

发现维持肿瘤进展的指挥中枢

颜彦介绍,他们与合作者构建了一套高度集成的新型遗传报告系统,实现了对特定肿瘤细胞状态的原位精准标记、纵向谱系追踪及定点特异性清除。该系统就像给肿瘤细胞装上了可追踪“芯片”和定点清除“开关”,为系统解析肿瘤



颜彦(左一)与团队成员。 华中农大供图

细胞状态转换的因果关系提供了关键技术支撑。

利用该系统,研究团队鉴定出一类 HPCS 细胞群体。它们展现出惊人的“变身”能力,不仅能产生肺癌发展各阶段的所有细胞类型,在晚期肿瘤中还能“逆向变身”为分化程度更高的状态,呈现出双向、非线性的可塑性特征。

如果把肿瘤比作一张动态的交通网络,不同细胞状态像分布其中的不同城市区域,而状态转换就如同连接各区的公路系统。研究发现,HPCS 细胞并非普通节点,而是位于中心的枢纽站。细胞经此枢纽,可向不同分化路径“发车”,也可在特定条件下“回流”,从而持续维持肿瘤群体的异质性与演进潜能。该发现明确了 HPCS 细胞是肿瘤细胞状态转换与命运决定的关键枢纽。

有趣的是,HPCS 细胞本身并非处于高度增殖状态,而是保持“低活性预

备”状态。一旦脱离该状态,这些细胞便会迅速启动增殖程序,成为直接驱动肿瘤生长的主力。这一发现揭示了一种有别于传统癌症干细胞理论的新组织原则:HPCS 细胞并非直接参与肿瘤扩张的“战斗单元”,而更像一个持续供应高增殖潜能细胞的指挥中枢,间接而持续地维持肿瘤进展。

挑战“残留病灶不可避免”的传统观点

进一步的研究表明,在肿瘤发生早期清除 HPCS 细胞虽不影响肿瘤形成,却能有效阻断其向恶性阶段演进;而在晚期肿瘤中靶向清除这类细胞,则可显著抑制肿瘤生长。这些结果表明,HPCS 细胞不仅是肺癌由早期病变向恶性肿瘤转变的关键枢纽,也是晚期肿瘤维持异质性结构与增殖能力的源头。

临床治疗中,常规化疗或靶向药物虽能清除大部分癌细胞,但少数残存细胞仍可形成“最小残留病灶”,成为日后复发的根源。该研究发现,HPCS 细胞正是这类残留细胞的主要来源。

值得注意的是,该细胞状态高表达

尿激酶受体(uPAR)表面蛋白,相当于为其赋予了可被特异性识别的“分子标识”。基于此,研究团队采用靶向 uPAR 的 CAR-T 免疫细胞进行治疗,成功清除了 HPCS 细胞,并显著延缓肿瘤进展。更令人鼓舞的是,将该靶向清除策略与常规化疗或靶向药物联合应用,在动物实验中几乎实现了肿瘤完全清除。

这一发现从功能层面挑战了“残留病灶不可避免”的传统观点,首次证实驱动治疗耐受的核心细胞状态具备可靶向性。研究提示,通过精准干预肿瘤可塑性的关键枢纽,有望从根本上抑制肿瘤的进化与适应能力,为预防复发和克服耐药开辟了新路径。

研究还发现,HPCS 细胞的分子特征在多种实体瘤中高度保守,并与正常组织损伤修复过程中短暂出现的“再生细胞状态”高度相似。这一发现提示肿瘤可能通过“劫持”机体固有的再生与修复程序,获得持续进行细胞状态转换的能力,从而在治疗压力下不断“进化升级”,获得长期生存优势。

这项研究为理解癌症可塑性的组织规律提供了全新理论框架,也为开发靶向肿瘤细胞状态转换的新型治疗策略奠定了基础。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09985-x>

科学家揭示膝关节炎的“肠菌密码”

本报讯 近日,南方医科大学珠江医院教授丁长海团队携手南京大学医学院附属鼓楼医院教授史冬泉团队,首次揭示了肠道菌群失衡会通过血液循环释放有害物质,进而诱发膝盖滑膜炎。相关成果发表于《先进科学》。

研究团队依托珠江医院骨关节炎队列,借助磁共振技术精准识别膝关节滑膜炎,并综合运用肠道宏基因组、血液代谢组及蛋白组等多组学检测技术展开分析。研究团队发现,滑膜炎患者不仅肠道菌群中厚壁菌与拟杆菌的比值显著升高,而且宿主血液中 3-羟基异戊酸(3-HIA)的表达水平上调,同时香叶酸表达水平下调。进一步分析表明,肠道菌群可能借助一系列代谢酶参与

香叶酸的过度分解过程,最终导致 3-HIA 过度表达。此外,前炎症因子 TWEAK 在患者体内呈现异常低表达状态。

基于上述一系列发现,研究团队推测存在“肠道菌群紊乱—血循环代谢改变—膝滑膜炎”这样一条“肠-关节”轴作用机制。

该研究还发现,TWEAK 受体在重度滑膜炎患者体内异常活跃,而中药提取物或许能够通过靶向作用于该受体,达到缓解炎症的效果。目前,研究团队已经筛选出潜在的中药成分,为开发新型治疗药物指明了方向。

(朱汉斌)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1002/advs.202512020>

2025 年,神经病学迈向精准医学与全程管理新阶段

(上接第 7 版)

睡眠医学进展聚焦于机制靶向与策略更新:选择性食欲素 2 型受体激动剂 oreoporexton 在 II-III 期试验中显著改善发作性睡眠患者症状,成为首个病因机制导向治疗药物;碳酸酐酶抑制剂舒替拉米在 FLOW 试验中改善通气控制不稳定,为阻塞性睡眠呼吸暂停提供了药物治疗新路径;美国睡眠医学会新发布的《不宁腿综合征与周期性肢体运动障碍诊疗指南》具有里程碑意义,多巴胺受体激动剂因存在加重风险而被下调推荐等级,而铁补充与 $\alpha 2\delta$ 受体配体则被

确定为一线治疗选择,体现治疗理念的转向。

综上所述,2025 年神经病学多个亚领域取得实质性进展,从机制探索、技术转化到诊疗路径的优化,展现出协同推进的整体趋势。未来,推动科研成果向可及、规范的诊疗方案转化,是神经病学继续破局的核心课题。随着诊疗理念向精准化、系统化演进,神经疾病的防、诊、治格局正迎来更新换代,也为患者带来更多希望。

(作者单位:复旦大学附属华山医院)