

## 年度盘点—免疫学

# 2025 年, 免疫学机制深化与转化应用并重

● 黄波

2025 年, 免疫学研究在基础、转化乃至临床等方面均取得了显著进展, 尤其在生物机械力免疫、免疫代谢、神经免疫以及免疫衰老等方向有重大突破。本文总结了 2025 年免疫学领域的最新研究成果。

## 一、生物力免疫

2025 年, 生物机械力与免疫研究持续升温。越来越多的研究表明, 免疫细胞不仅能感知化学信号, 还能将拉伸、压缩、剪切等机械刺激转化为精细的免疫调控信息。

我们团队首次利用生物力学信号成功解偶联 CAR-T 细胞的增殖与分化程序, 建立了高效制备干性 CAR-T 细胞的完整技术, 仅 4.5 天即可制备出应用级的干性 CAR-T 细胞, 针对多种实体肿瘤表现出更强的肿瘤浸润和持久抗肿瘤效应。这项研究为突破实体瘤 CAR-T 治疗瓶颈提供了全新理论框架和可转化路径。

美国西奈山伊坎医学院胡宏镇教授团队联合哈佛团队发现, 肠道胆碱能神经元通过机械力敏感离子通道 Piezo1 直接感知腔内压力变化, 将机械刺激转化为神经兴奋和乙酰胆碱释放, 精准调控肠道蠕动节律, 从而揭示了机械力信号在炎症肠病中的保护作用, 为胃肠动力障碍和炎症肠病的靶向治疗提供了新理论。

上海交通大学医学院王静研究员与李斌教授团队研究发现, 机械力信号通过重塑中性粒细胞表型维持肺组织稳态。该工作确立了肺毛细血管作为中性粒细胞功能重塑的重要场所, 从而维持其稳态和抗感染能力。

纪念斯隆·凯特琳癌症中心 Richard M. White 教授实验室发现黑色素瘤细胞在受到微环境机械挤压时, 会迅速形成“护核笼”, 进而通过重塑染色质, 激活相关转录程序, 推动细胞从增殖状态切换到侵袭态。该研究明确了外力作为调控肿瘤细胞命运和耐药的重要环境信号, 为理解肿瘤进展及开发干预癌细胞可塑性提供了新视角。



黄波

## 二、免疫代谢

2025 年, 免疫代谢领域在众多研究团队的推动下, 完成了从“代谢支持免疫功能”向“代谢塑造免疫命运与组织生态”的范式转变, 成为连接肿瘤微环境、免疫衰竭、治疗响应的核心枢纽。

中国医学科学院曹雪涛教授团队系统揭示了代谢对炎症和肿瘤免疫治疗的双重影响, 阐明了代谢酶 GLO2 在脓毒症、炎症性肠病及衰老相关炎症中的关键调控作用, 还创新性地提出通过靶向肿瘤细胞代谢酶 DHODH 提升其免疫原性, 从而克服对抗 PD-1 治疗的耐药性。

中国医学科学院系统医学研究所张连军 / 李贵登研究员团队与洛桑大学 Ping-Chih Ho 教授合作, 系统阐明了琥珀酸在维持 CD8<sup>+</sup> T 细胞干性中的关键作用。琥珀酸通过改善 T 细胞线粒体质量, 重塑表观遗传状态, 从而支持干性 T 细胞的长期存活与功能维持。该研究进一步强化了“代谢状态决定免疫命运”的核心理念。

复旦大学储以微教授、骆菲菲研究员团队研究发现, 在 CAR-T 细胞中引入 Treg 核心转录因子 Foxp3, 使 CAR-T 细胞降低对高强度糖酵解和氧化磷酸化的依赖性, 进而采用以脂质代谢为特征的低耗能代谢模式。这种代谢重编程显著缓解了 CAR-T 细胞在缺氧、营养匮乏肿瘤微环境中的衰竭问题, 从而提升了抗肿瘤效应的持久性, 体现了免疫代谢调控从“增强杀伤”向“维持生命史优势”的转向。

我们团队发现, 在 CD8<sup>+</sup> 记忆 T 细

胞中, 糖原分解产生的 G1P 通过直接结合 G6PD, 别构激活其酶活性, 同时诱导糖原与磷酸戊糖途径 PPP 的代谢酶发生液-液相分离, 构建高度局部化的 PPP 反应平台, 从而高效生成 NADPH 以维持氧化还原稳态。这一研究确立了只有糖原产生的 G6P 才能有效流向 PPP, 更正了长期以来教科书中关于葡萄糖磷酸化是 PPP 底物的不正确描述。

## 三、神经免疫

中国科学院李汉杰研究员团队发现了一类驻留在外周神经系统的巨噬细胞——外周神经系统小胶质细胞。该研究挑战了百年来关于外周神经系统中不存在小胶质细胞的传统观点, 同时揭示了一类与物种体形大小有关的新免疫细胞及其功能, 从而拓展了我们对小胶质细胞分布和功能的认知边界, 为探索外周神经系统发育及其相关疾病提供了全新的视角。

美国华盛顿大学医学院及美国冷泉港实验室的 Adam Kepecs、Marco Pignatelli 及 Tobias Janowitz 教授团队揭示了 ArP-PBN(臂旁核)-SNpr(黑质网状部)-VTA(腹侧被盖区)-NAc(伏隔核)通路在感知癌症恶病质引发动机行为改变中发挥的作用, 并为慢性炎症和抑郁症状之间的联系提供了机制上的新见解。

重庆医科大学张泽民教授团队刻画了胰腺癌组织中神经束的内外微环境, 解析了肿瘤相关神经束的具体细胞组分及其与癌细胞、免疫细胞和基质细胞的相互作用, 揭示了癌细胞发生神经束侵袭转移的细胞及分子机制。

德国弗莱堡大学 Marco Prinz 教授团队首次揭示了小胶质细胞通过“酶分泌-神经元摄取”调控脂质代谢的全新功能, 将桑德霍夫病定义为“小胶质细胞病”, 并提供了可临床转化的治疗策略, 即小胶质细胞替换疗法。

## 四、免疫衰老

美国麻省理工学院张锋研究员团队发现, 通过向肝脏靶向递送三种营养因子的 mRNA, 可显著缓解衰老引起

的免疫系统功能衰退。这一组合被形象地称为“免疫系统的青春之泉”。随着年龄增长, 胸腺逐渐萎缩, 导致免疫系统全面衰退。而肝脏作为重要的外周免疫器官, 可通过处理血液中的抗原、参与抗原呈递和免疫耐受机制, 深刻影响外周 T 细胞的功能。因此, 靶向肝脏、重建其营养因子微环境可能是缓解机体免疫衰老的新策略。

哥伦比亚转化免疫学中心 Delgado-Pulido 教授团队的研究揭示, 衰老的适应性免疫系统不仅会逐渐丧失应对新抗原的能力(表现为疫苗接种效果下降), 还会逐渐呈现促炎症与自身免疫反应等病理特征。这种从“免疫防御”向“免疫攻击”的转变, 导致免疫系统非但无法有效清除衰老细胞, 反而可能助长这些“僵尸细胞”在组织中累积, 加速组织微环境的恶化。这一发现为理解衰老相关疾病提供了新的视角。

以色列雷霍沃特魏茨曼科学研究所 Krizhanovsk 教授团队进一步指出, 免疫细胞与衰老细胞之间的信号交流障碍, 特别是免疫监视功能失调与炎症信号通路异常会直接引发组织功能紊乱及多种慢性疾病。衰老细胞分泌的 SASP(衰老相关分泌表型)会招募并“驯化”免疫细胞, 使其从清除者变为旁观者, 甚至形成恶性循环。

上海交通大学医学院附属仁济医院卜军教授团队系统绘制了人类外周免疫细胞在生命周期中的动态变化图谱, 并在此基础上构建了一种基于人工智能的全生命周期免疫年龄预测模型——siAge 模型。这一工具不仅能帮助早期识别免疫老化相关风险, 也为多种慢性疾病的临床诊断与干预提供了新的量化依据, 为推动个性化免疫治疗奠定了基础。

综上所述, 2025 年, 免疫学领域在基础与临床研究方面均取得了系统性进展, 尤其在生物力免疫、免疫代谢、神经免疫及免疫衰老等前沿方向涌现出一系列突破性发现, 推动免疫学迈入机制深化与转化应用并重的新阶段。

(作者单位: 中国医学科学院基础医学研究所)