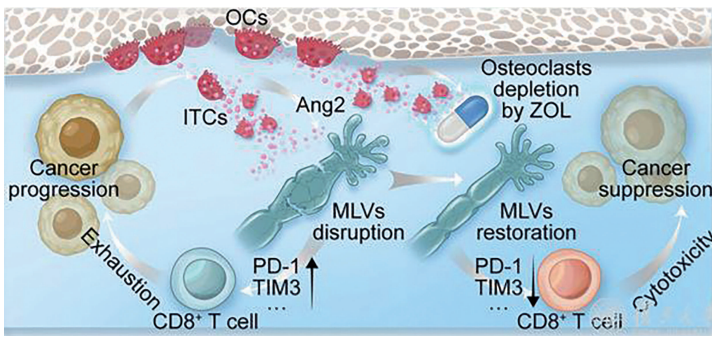
复旦团队揭示肿瘤硬脑膜转移的系统演变

在人的大脑外包裹着一层名为硬脑膜的保护膜，许多癌症晚期患者会发生硬脑膜转移，即癌细胞扩散到这层膜上。这是恶性肿瘤十分凶险的并发症，约9%的晚期肿瘤患者会遭遇这一困境，临床上也一直缺少有效的治疗手段。

针对这一困境，9月30日，复旦大学脑科学转化研究院迟喻丹团队在《自然》（*Nature*）在线发表最新论文，对硬脑膜转移的肿瘤微环境特征进行解析，揭示了肿瘤相关破骨细胞通过分泌血管生成素-2（ANG2）破坏脑膜淋巴管、驱动免疫逃逸的新机制，为硬脑膜转移的治疗提供了新思路和潜在靶点。



硬脑膜转移瘤溶骨免疫调节机理图

搭建研究“模型”阐明人类硬脑膜转移疾病特征

要破解硬脑膜转移的治疗困境，亟需解析其发病的免疫机制。而脑膜淋巴管作为中枢神经系统的免疫引流通道，成为重要研究切入点。脑膜淋巴管相当于大脑的“免疫排水管网”，能够把脑脊液、肿瘤抗原输送到颈深淋巴结，是大脑重要的免疫监视防线。此前团队曾揭示了软脑膜转移中的中枢边界屏障的动态变化，提示脑膜免疫微环境深刻影响肿瘤转移进程。然而，在硬脑膜转移发生时，这套脑膜淋巴管会发生什么变化、是否参与肿瘤的免疫逃逸，一直缺少系统研究。

研究团队首先回顾分析大量临床患者的计算机断层成像（CT）与磁共振（MRI）影像，捕捉到硬脑膜转移独有的影像信号：肿瘤病灶周边的颅骨出现被溶蚀、变薄的现象，而脑实质转移、软脑膜转移、良性脑膜瘤患者，均没有这类明显的骨质损伤表现。为解开背后生物学谜题，经过多轮体内筛选，团队成功构建了特异性小鼠硬脑膜转移模型。动物影像学结果显示，肿瘤集中生长在脑膜部位，几乎不侵入大脑实质和颅外组织，复刻了人类患者的疾病特征。这套疾病模型，为后续解析发病机理、测试干预方案搭建了关键实验平台。

拨开发病谜团 颅骨-脑膜淋巴循环如何被肿瘤扰乱

借助免疫荧光染色、双光子活体成像技术，研究人员有一个意外发现：胶质瘤、软脑膜转移发生时，身体会长出更多脑膜淋巴管来应对病变，但在硬脑膜转移病灶中，淋巴管的总数量并没有增加，原本存在的淋巴管却遭到破坏，管道被撑得膨大、管壁局部鼓出小泡，部分管道直接断裂破损，脑脊液向颈部淋巴结的引流能力明显下降。

这说明同样是颅内病变，脑膜淋巴管的改变会“因疾病而异”。胶质瘤会促使淋巴管增生，软脑膜转移伴随淋巴管密度上升，但硬脑膜转移中，这套重要的免疫管道直接遭到破坏。通过单细胞测序进一步分析，团队看到病灶内部涌入了大量免疫杀伤细胞$CD8^+T$，占比甚至高于正常大脑和软脑膜转移样本。但是，这些杀肿瘤的免疫细胞虽然抵达战场，却在持续抗原刺激与病灶微环境的共同作用下，陷入“疲惫耗竭”状态，杀伤肿瘤的能力大幅下降。

与此同时，实验组的硬脑膜转移病灶里大量聚集破骨细胞，而对照组的正常硬脑膜、软脑膜转移病灶组织中，几乎找不到这类细胞。研究锁定了关键因素血管生成素-2（ANG2）。在硬脑膜转移病灶中的破骨细胞会表达ANG2，但生理状态下骨头里普通的破骨细胞并不会产生该蛋白。值得关注的是，ANG2在胰腺癌等其他肿瘤中会促进淋巴管生长，但在硬脑膜转移环境下却起到破坏淋巴管的作用，表明破骨细胞在肿瘤微环境中会随所处微环境发生改变。

实验显示，如果人为补充ANG2，就会抵消抑制破骨细胞带来的治疗效果。反之，如果敲低破骨细胞的ANG2表达，脑膜淋巴引流得到修复，肿瘤负担减轻，动物生存时间得到延长。转录组分析提示，ANG2很可能通过扰乱淋巴管内皮细胞的核苷酸代谢，造成淋巴管结构崩坏、功能失效。

研究还厘清了一类重要区别：普通骨转移中的破骨细胞主要负责溶解骨头，但硬脑膜转移病灶中的破骨细胞，核心危害并不只是侵蚀颅骨，更会分泌ANG2扰乱脑膜淋巴系统，实现免疫调控，这也证明破骨细胞在肿瘤环境中具有功能异质性。

拓展治疗新方向 从临床药物中寻找破局希望

唑来膦酸是临床上已经广泛使用、用来抑制破骨细胞的药物，多用于肿瘤骨转移的治疗。研究团队尝试用唑来膦酸干预硬脑膜转移模型小鼠。实验中，抑制破骨细胞活性后，小鼠受损的脑膜淋巴管形态得到修复，脑脊液引流功能恢复，$CD8^+T$细胞疲惫耗竭的比例下降，机体抗肿瘤免疫重新激活，肿瘤生长被遏制，小鼠生存期得以延长。但如果把小鼠体内$CD8^+T$免疫细胞清除，或是直接结扎颈部淋巴结、阻断脑膜淋巴引流通路，唑来膦酸的治疗效果就会完全消失。这证明该药物发挥疗效，必须依靠完整的脑膜淋巴通路，以及功能正常的$CD8^+T$杀伤细胞。

该研究打通了颅骨骨代谢、脑膜淋巴系统、肿瘤免疫微环境三者之间的关联链条，阐明破骨细胞重塑硬脑膜转移免疫微环境的完整机制。破骨细胞分泌的ANG2，是造成脑膜淋巴瘫痪、肿瘤实现免疫逃逸的关键分子。这也提示，已在临床应用的破骨细胞抑制剂唑来膦酸，具备拓展用于硬脑膜转移治疗的潜力，为后续临床转化研究提供了候选药物与干预靶点。

此外，本研究把发病链条从简单的“肿瘤-脑膜”相互作用，拓展为“肿瘤-颅骨骨髓微环境-脑膜淋巴管”的系统性演变过程。研究提示，颅骨骨髓微环境发生改变，很可能是硬脑膜转移更为上游的始动因素。这更新了该领域的理论认知，为后续科研开辟新框架，或将成为攻克硬脑膜转移的全新突破口。

论文链接：https://www.nature.com/articles/s41586-026-11082-6

通讯员 边欣月
来源：医学宣传部、脑科学转化研究院

读懂汤钊猷：口述史中的大医之道

9月22日，复旦上医文化讲堂“我认识的汤钊猷医生”主题讲座在复旦大学上海医学院举行。新闻学院教授张力奋携其历经三年半潜心打磨、二十余次深度访谈写就的《我的九十六年：汤钊猷医生口述史》，带领近200名师生走近中国工程院院士、我国肝癌防治事业的开拓者与领路人汤钊猷医生，感悟这位中国肝癌防治事业开拓者波澜壮阔的医者岁月。

这场口述史缘起于张力奋旅英时结识的医学记者兰迪（Randi Hutter Epstein）的推荐。然起初，汤钊猷对口述史的邀约是拒绝的。在他看来，他和团队只做成“两件半事”，没有更多可说的。他口中的“两件半事”，则是填补了肝癌治疗空白的小肝癌研究、不能切除的肝癌缩小后切除，以及肝癌转移复发后的研究。但在张力奋坚持下，汤钊猷才应允：“如果你不感到浪费时间，我也不反对。”

三年间，张力奋先后开展二十多次采访，累计超40小时。为了还原细节，他多次走访汤钊猷在上海70年间居住过的五处居所，并寻回诸多珍贵史料：母亲百年前的毕业文凭、1961年的科教电影剧本、1962年的显微血管外科放大眼镜，以及一部尘封六十余年、在三平米厨房的木板上写就的二十万字科普手稿。这些独家史料让口述史格外厚重。

身处那样艰苦的年代，汤钊猷的成就，几乎都不是最初的主动选择。在甲胎蛋白（AFP）用于肝癌早期筛查的设想提出之初，无人愿意配合。团队在启东调研一年，才说服一位农民接受手术，术中靠手摸到枣子核大小的硬块。此后两三年间，汤钊猷与同事完成134例手术，证明验一滴血可在症状出现前6至12个月诊断肝癌，切除后5年生存率超60%。

讲座现场，汤钊猷通过视频分享，自己的第一篇论文被沈克非教授改得满纸红字，这让他深刻铭记“科学论文不能用‘大概’”。汤钊猷先后指导24名博士生完成毕业论文，4篇获评全国优秀论文。他始终保持勤勉治学的习惯，中青年时，他手录上万张阅读卡片。无论何种场合，他的口袋郦总揣着几张纸随时记录。

在医学尚不发达的年代，看着手下肝癌病人一个个死去，很多同志感到无望，有一些改变了专业方向。他说他不能走，必须坚持下去，找到治疗的出路。讲座当天，汤钊猷托张力奋带来题字：“严谨是基础，知识面是背景，创新是人生追求，人文与科技相辅相成。三十岁前后贵在不知天高地厚，与研究生共勉。”

与现场读者互动时，谈及青年学子普遍面临的成长迷茫，张力奋分享汤钊猷的感悟：纯粹的热爱与恒久的好奇心最珍贵。汤钊猷寄语在场学子，身处选择多元的时代，更要保持好奇心、享受选择的自由。

褪去院士光环，生活中的汤钊猷极度自律。他对中医兴趣浓厚，夫人李其松是“西学中”第一批学生，两人常年探讨，深刻影响其医学理念。他跳出“攻克癌症”的绝对化认知，提出与癌症长期共存、将大肝癌转化为小肝癌的辩证思路。

汤钊猷自己经历过多次误诊，换位思考加深了他对临床治疗的质疑与反思。张力奋由此道出新闻与医学的共通内核：二者都必须扎根现场。一名医生承载的从来不止医学技术，更是有血有肉的人间，靠的是实打实的真本事。

通讯员 雷睿颖 陈思宇
来源：医学宣传部

复旦团队揭示觉醒调控新机制

本报讯 9月10日，基础医学院黄志力、王露团队在《分子精神病学》（*Molecular Psychiatry*）上发文显示，在终纹床核中表达促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、胆囊收缩素和生长抑素的三类GABA能神经元，仅CRH神经元在生理性及应激状态下发挥关键的促觉醒作用。

论文链接：https://doi.org/10.1038/s41380-026-03885-w

来源：基础医学院

大脑言语编码机制新发现

本报讯 9月29日，附属华山医院（上海市脑机接口临床试验与转化重点实验室）吴劲松/路俊锋团队与合作者在《自然-神经科学》（*Nature Neuroscience*）上发文。借助高密度皮层脑电技术，系统揭示了想象言语与发声言语在发音动作轨迹编码上的共享与特异性神经编码模式，并进一步构建起深度学习解码框架。

论文链接：https://doi.org/10.1038/s41593-026-02456-0

来源：附属华山医院

复旦团队首次合成复杂二萜天然产物

本报讯 9月23日，复旦大学药学院陈道峰、李付琯团队在《美国化学会志》（*Journal of the American Chemical Society*）上发文。团队对P450BM3酶进行定向进化改造，构建Ox18酶催化平台，高选择性实现香紫苏醇C18甲基氧化，完成复杂二萜天然产物Spiromyrrhene B的首次全合成，为天然产物与药物分子的生物合成提供新酶工具。

论文链接：https://doi.org/10.1021/jacs.6c16907

来源：药学院

全国首例胸骨上段小切口ROSS手术在沪完成

本报讯 近日，复旦大学附属中山医院心外科团队成功实施全国首例胸骨上段小切口微创自体瓣膜移植术（ROSS手术）。一名34岁女性患者利用自身肺动脉瓣置换病变主动脉瓣，在满足治疗的同时，规避了瓣膜置换后终身抗凝的困扰。目前患者已顺利康复出院。

来源：附属中山医院