

· 科学论坛 ·

## 神经免疫学关键科学问题与展望<sup>\*</sup>

张洪亮<sup>1\*\*</sup> 刘 强<sup>2</sup> 杨 竞<sup>3</sup> 王 韵<sup>4</sup>  
祁 海<sup>5</sup> 段树民<sup>6</sup> 徐岩英<sup>1</sup>

1. 国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085
2. 天津医科大学总医院 神经内科, 天津 300052
3. 北京大学 生命科学学院, 北京 100871
4. 北京大学 基础医学院, 北京 100083
5. 清华大学 医学院, 北京 100084
6. 浙江大学 医药学部, 杭州 310014

**[摘 要]** 近年来,神经—免疫互作与调控成为神经科学和免疫学研究的交叉前沿和共同热点。国家自然科学基金作为资助基础研究的“主渠道”,不断推动神经科学、免疫学等学科的均衡协调发展。基于国家自然科学基金委员会第 299 期双清论坛“神经—免疫互作与调控”的研讨成果,本文聚焦国内科学家在神经免疫学领域的最新进展,从“神经—免疫互作的途径与机制”“系统生理的神经—内分泌—免疫调控”“神经—免疫互作与疾病”“类淋巴系统的生理与病理功能”和“神经—免疫互作研究的技术手段和方法学”五个方面总结重要成果和凝练关键科学问题。为促进我国神经免疫学研究的进步,科研工作者在凝练科学问题时应坚持“四个面向”特别是“面向世界科技前沿”和“面向人民生命健康”;科研资助机构有必要前瞻性布局神经—免疫互作与调控相关研究的重点领域和发展方向,鼓励基础研究成果向临床应用转化,以助力国家卫生健康事业和生物医药产业的高质量发展。

**[关键词]** 神经免疫学;神经—免疫互作;基础研究;关键科学问题

神经系统和免疫系统对机体的生存至关重要。两个系统之间存在着双向而复杂的互作关系,在机体时刻感知内外环境的刺激和保持生理稳态过程中发挥主导作用<sup>[1]</sup>(图 1)。从功能上,神经系统和免疫系统存在显著共同点:负责感受内外环境的改变,随即产生应答;为机体存储过往经历,并对未来可能发生的事件予以应对。两个系统之间天然紧密的互作协同并不限于生理状态而是广泛延展至病理状态。神经细胞平时处于静息状态,接受信息传入后产生动作电位,并经神经突起和突触连接将电信号传递至其他神经元或效应器官。免疫细胞在响应刺激信号后,可在体内循环并转移到需要发挥效应的部位。神经系统和免疫系统的信号传递及功能发挥依赖于神经元和免疫细胞表达的配体及相应的受体,



张洪亮 国家自然科学基金委员会生命科学部生物学二处处长兼遗传学与生物信息学项目主任。

即神经系统的神经递质和神经调质等及其受体、免疫系统的细胞因子和趋化因子等及其受体。特定条件下,免疫细胞可分泌神经递质(如乙酰胆碱等)、神经肽(如脑啡肽等)及调节神经功能的代谢物(如嘌呤核苷等),而神经细胞也能分泌细胞因子(如集落刺激因子-1 和白介素 IL-18 等),这些共同表达和分泌的分子是神经系统和免疫系统相互作用的物质基础。

收稿日期:2022-05-26;修回日期:2022-06-13

\* 本文根据第 299 期“双清论坛”讨论的内容整理。

\*\* 通信作者,Email: zhanghl@nsfc.gov.cn

国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)第 299 期双清论坛“神经—免疫互动与调控”于 2022 年 3 月 22—24 日在北京召开。本次论坛由自然科学基金委生命科学部、医学科学部和计划与政策局联合主办。来自中国科学院、北京大学、清华大学和浙江大学等国内 21 所高校和研究机构的 43 名神经科学及免疫学等基础和临床研究领域的专家学者应邀参加此次论坛。与会专家聚焦国内科学家在神经免疫学领域的最新研究进展,从“神经—免疫互作的途径与机制”“系统生理的神经—内分泌—免疫调控”“神经—免疫互动与疾病”“类淋巴系统的生理与病理功能”和“神经—免疫互动研究的技术手段和方法学”五个方面总结了重要成果,探讨了神经免疫学的发展现状、前沿科学问题和发展趋势,并结合我国在该领域的研究现状和优势基础,形成了专家共识。与会专家提出了四个重点研究方向,即神经—免疫互动的基础、神经—免疫调控生理功能的机制、神经—免疫互动与疾病、神经—免疫的调控与干预,认为在未来 5~10 年内,有望在新理论、新范式、新机制和新手段等方面取得突破。

### 1 神经—免疫互作的途径与机制

依据器官的结构和功能特异性,神经—免疫互动存在潜在的特定局部单元,即神经—免疫单元(Neuroimmune Unit, NIU)。NIU 是指机体特定解剖学部位的神经元突起和免疫细胞共定位,并依赖神经肽、神经递质、细胞因子及其他效应分子传送产生联系,最终形成功能上的双向相互作用单元。机体多个组织包括骨髓、胸腺、脾、肺、皮肤、肠及脑等均分布有 NIU。参与 NIU 形成的免疫细胞呈现多样性,包括小胶质细胞、中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、固有淋巴细胞、树突状细胞及 T 细胞等。脑内的常驻免疫细胞,即参与组织维持、突触修剪和可塑性的小胶质细胞(图 2),直接受到神经元活动的影响。NIU 参与机体防御与稳态维持等生理功能的组织协调,也影响肿瘤、自身免疫疾病、慢性炎症疾病及神经系统疾病的发生发展。在外周器官中,机体的局部屏障系统包括肺<sup>[2]</sup>、皮肤<sup>[3]</sup>和肠道<sup>[4]</sup>等存在复杂的神经—免疫互动。

近年来,围绕 NIU 的结构及功能解析,我国科学家取得一系列研究成果:(1)发现脑神经—自主神经与脾免疫细胞互作调控免疫应答的信号基础<sup>[5, 6]</sup>;

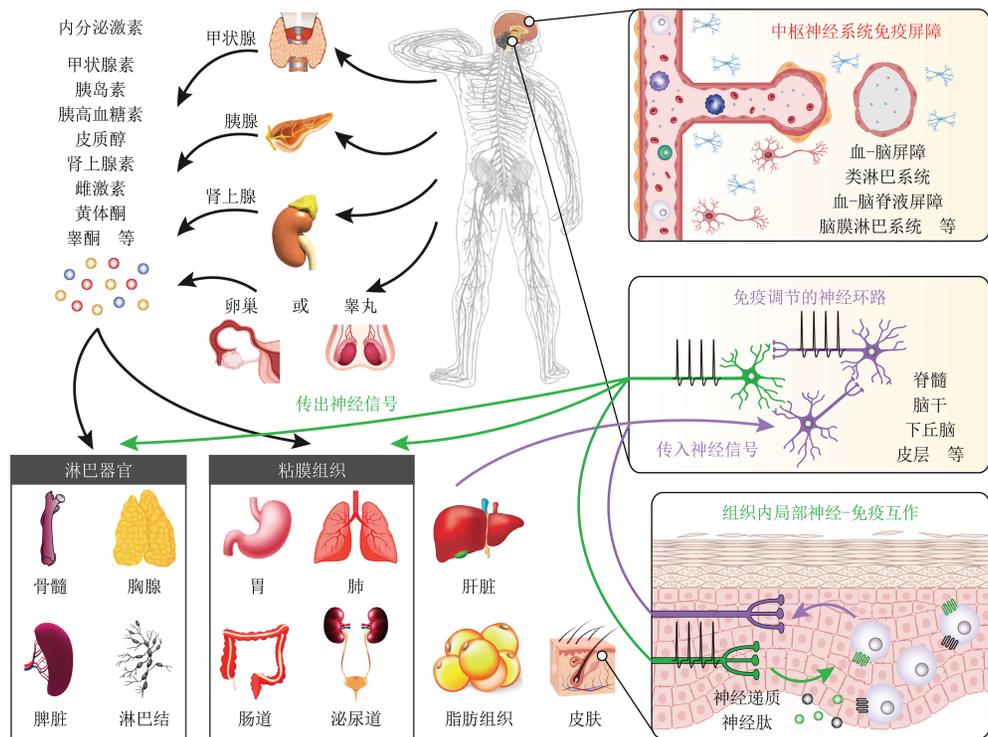


图 1 神经—内分泌—免疫网络示意图

(2) 揭示胰岛素信号通路介导的  $\gamma$ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric Acid, GABA) 能神经突触抑制肠道天然免疫的新机制<sup>[7]</sup>; (3) 阐明代谢紊乱导致肝交感神经退变而引起巨噬细胞肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 上调相关的肝损伤机理<sup>[8]</sup>; (4) 鉴定嗜酸性粒细胞胞外诱捕网驱动过敏性哮喘发展的神经-免疫信号途径<sup>[9]</sup>; (5) 阐明小胶质细胞更替过程的细胞起源和迁移机制, 并以此为基础实现了高效的小胶质细胞替换, 为神经系统疾病的治疗提供全新思路和实现方案<sup>[10-12]</sup>; 建立了小胶质细胞通过补体途径清除神经突触而调控记忆维持的理论模型<sup>[13]</sup>。

## 2 系统生理的神经-内分泌-免疫调控

神经-免疫调节的研究覆盖分子、细胞、器官和整体水平。神经系统、内分泌系统和免疫系统之间存在双向的信息传递和相互作用, 对维持机体稳态起决定性作用(图 1)。免疫细胞中存在众多神经递质和内分泌激素的受体, 包括类固醇受体、组胺受

体、阿片受体、儿茶酚胺受体、胰岛素受体、血管活性肠肽 (Vasoactive Intestinal Peptide, VIP) 受体、促甲状腺激素释放激素 (Thyrotropin-releasing Hormone, TRH) 受体、生长激素 (Growth Hormone, GH) 受体、催乳素受体、升压素受体和降钙素受体等(图 1)。免疫细胞所表达的这些受体, 成为神经和内分泌系统作用于免疫系统的物质基础。

在中枢神经系统, 神经-免疫互作具有显著的特征, 并对神经系统的生理功能产生明显的影响<sup>[14]</sup>。神经元活动会影响脑内的免疫反应(包括驻留在脑内的免疫细胞或周围浸润的免疫细胞)<sup>[15]</sup>。脑的边界组织, 如脉络丛、脑膜、室周器官和血脑屏障 (Blood-brain Barrier, BBB) 等, 都受神经支配。因此, 神经电活动可以影响脑膜和脉络丛中免疫效应分子的分泌, 改变血脑屏障的通透性, 并影响室周器官上皮细胞的功能<sup>[16]</sup>。小胶质细胞表达许多神经递质(如去甲肾上腺素、乙酰胆碱、血清素和谷氨酸等)的受体, 这些受体的激活会影响小胶质细胞的功能。除小胶质细胞外, 星形胶质细胞、少突胶质细胞

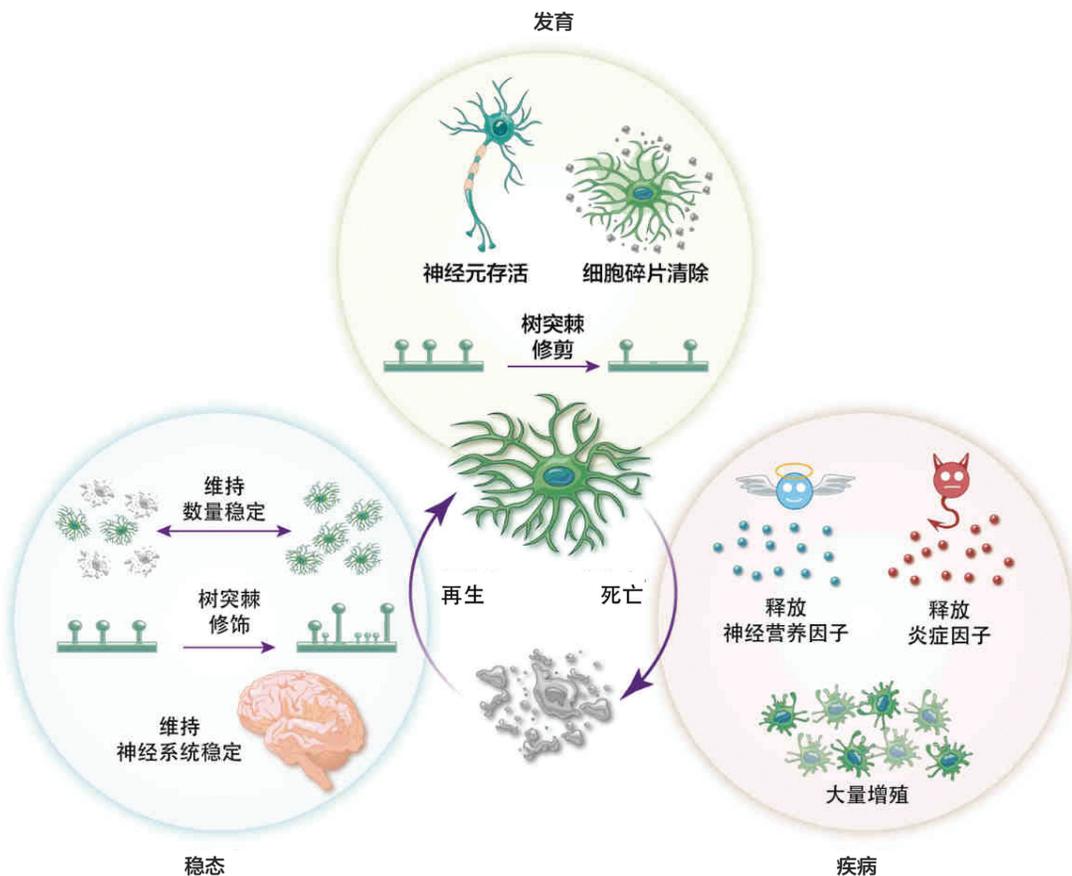


图 2 小胶质细胞对中枢神经系统的作用(复旦大学彭勃教授供图)

甚至神经元也表达免疫相关受体,可对细胞因子产生反应。

中枢神经系统与外周器官存在多种跨器官的互作网络。对肠内在神经系统的研究揭示了脑—肠轴中的神经系统对免疫系统的影响,肠黏膜中降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)介导的神经信号反应变化对于维持免疫系统的平衡至关重要<sup>[17]</sup>;免疫系统通过与肠神经系统互作影响 $\alpha$ 突触核蛋白在阑尾中的异常积累,导致帕金森样病理表型<sup>[18]</sup>。脑膜是介导大脑与免疫系统互作的重要场所,对中枢神经系统功能和稳态维持至关重要。

肠道菌群可以通过多种机制参与内环境稳态的维持。肠道菌群可通过短链脂肪酸(Short Chain Fatty Acid, SCFA)激活相关受体 GPR43、GPR109 等调节 Treg 细胞、巨噬细胞和树突状细胞等多种免疫细胞以维护肠道免疫微环境与代谢稳态。大肠杆菌等肠道共生菌产生的热激蛋白 ClpB 可进入血液循环,激活大脑厌食神经元进而抑制食欲和改善肥胖<sup>[19]</sup>。肠道菌群也可通过影响免疫系统调控代谢性疾病(图 3)。肠道菌群的色氨酸代谢物可以刺激多种免疫细胞,并改善胰岛素抵抗及相关代谢紊乱<sup>[20, 21]</sup>(图 3)。我国科学家创建了一系列研究平台和技术方法,并提出“代谢性疾病肠治”的新理论:发现肠道菌群与宿主免疫、代谢交互作用的全新模式(图 3);揭示肠道菌群代谢产物胆汁酸与神经酰胺是介导多器官间对话的关键介质;阐明肠道法尼醇 X 受体(Farnesoid X Activated Receptor, FXR)、G 蛋白偶联胆汁酸受体 5(Takeda

G Protein Coupled Receptor 5, TGR5)、胆汁酸、IL-22 与低氧诱导因子 HIF-1/2 $\alpha$  等多个代谢性疾病干预的新靶标<sup>[22, 23]</sup>。

除此之外,肠道产生的大量神经活性分子、肠道微生物的代谢物等,可以直接影响中枢神经系统的活动或者通过调节神经—免疫互作间接影响中枢神经系统,参与多种神经系统疾病的发生。对无菌动物的研究成果支持了微生物在宿主神经—免疫相互作用中的重要地位。粪菌移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)实验治疗艰难梭菌感染的结肠炎的有效性和安全性已被证实<sup>[24]</sup>。精神障碍患者移植健康微生物群可减少抑郁和焦虑样症状<sup>[25]</sup>。微生物产生的短链脂肪酸通过抑制色氨酸羟化酶(Tryptophan Hydroxylase, TPH)的合成,影响肠道嗜铬细胞产生血清素,可能与抑郁症的发病相关<sup>[26]</sup>。

### 3 神经—免疫互作与疾病

神经系统和免疫系统各司其职又相互调节,是保持机体内环境稳定的基本条件。免疫系统的功能紊乱与免疫缺陷、过敏性疾病和自身免疫病密切相关。Graves 病、糖尿病、系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)等伴随免疫功能紊乱;免疫功能紊乱也是多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)、视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD)、自身免疫性脑炎等神经系统性疾病发生的重要原因。不仅如此,精神类疾病患者的免疫功能也存在缺陷,而神经系统尤其是高级神经中枢的功能紊乱,如抑郁、焦虑、应激

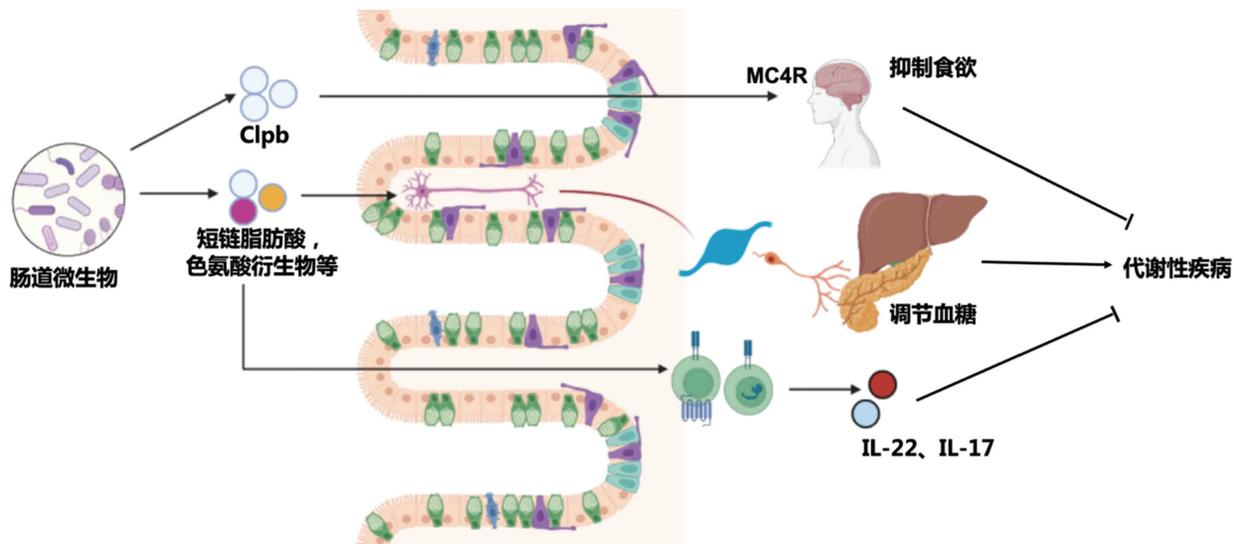


图 3 肠道内环境稳态调控神经与免疫网络,影响代谢性疾病(北京大学姜长涛教授供图)

等,可引起神经—内分泌功能紊乱和导致免疫功能的全面下降,促进感染和肿瘤的发生。神经—免疫交互参与慢性疼痛<sup>[27, 28]</sup>、代谢性疾病<sup>[29, 30]</sup>、神经系统疾病<sup>[31, 32]</sup>、肿瘤<sup>[33]</sup>等的发生发展。

肿瘤是机体细胞在各种致癌因素长期协同作用下基因水平的突变和功能调控异常,局部组织细胞增生所形成的新生物。肿瘤发生是多因素作用、多基因参与、经多阶段最终生成的复杂的生物学现象。肿瘤是我国 70 岁以下人口的首要致死因素<sup>[34]</sup>。已知情感因素所导致的细胞免疫功能的缺陷以及由此导致的神经内分泌改变是肿瘤发生的重要机制;激素和细胞因子对肿瘤细胞的发生、发展和转移起到不可或缺的作用,尤其是肿瘤内的免疫微环境对于免疫逃逸或免疫响应发挥决定性的作用。越来越多的证据提示肿瘤发生发展的病理过程受到神经信号的直接调控<sup>[33]</sup>。神经元与肿瘤细胞之间可通过神经递质和电压调节机制调节肿瘤的生长;肿瘤衍生的旁分泌因子可重塑神经系统,以促进肿瘤微环境中神经活动的增加;肿瘤细胞生成的循环因子可以影响睡眠等神经系统功能,而神经系统则可以通过激素等循环因子或免疫系统功能改变来影响肿瘤进展<sup>[33]</sup>。在肿瘤与神经—免疫调控机制研究方面,我国科学家鉴定出一条影响肿瘤发生发展的神经免疫通路,即延髓腹外侧儿茶酚胺能神经元通过调控 CD8<sup>+</sup> T 细胞,影响肿瘤的生长;特异性杀死或化学遗传抑制延髓腹外侧儿茶酚胺能神经元均会抑制小鼠肿瘤的过度生长;这种抑制作用经由适应性免疫系统介导,特异性去除 CD8<sup>+</sup> T 细胞可减轻延髓腹外侧儿茶酚胺能神经元杀伤对肿瘤过度生长的抑制作用<sup>[35]</sup>。

#### 4 类淋巴系统的生理与病理功能

脑组织重量仅占体重的 2%~3%,但所需要的血液供应却占心输出总量的 15%~20%。中枢神经系统的代谢产物如  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )等,需要不断清除以维持脑组织内环境的稳态。由于具有独特的解剖结构,例如血脑屏障以及实质组织中缺乏经典的淋巴管等,中枢神经系统与周围免疫系统之间的交流方式长期存在争议。清除体内废物是由淋巴系统所执行的一个重要生物学功能。长期以来,人们一直认为中枢神经系统缺少真正的淋巴系统。随着类淋巴系统(亦称 G 淋巴系统或胶质淋巴系统)<sup>[36]</sup>、脑膜淋巴管<sup>[37]</sup>的发现及相关研究,结合脑部

炎症、脑肿瘤、神经退行性疾病等动物模型的使用,我们逐渐认识到类淋巴系统和脑膜淋巴管通过引流脑组织间隙液体以及脑脊液,为中枢神经系统来源的大分子以及免疫细胞进入颈部淋巴结提供了一条关键途径。类淋巴系统是具有高度极性的脑脊液转运系统,依赖星形胶质细胞血管侧“终足”上的水通道蛋白 AQP4,通过血管旁和“终足”途径,完成脑脊液和组织液的交换,清除大脑代谢废物,维持细胞外离子和液体的稳定。类淋巴系统功能障碍会造成神经毒性物质的累积,其与生理现象(如衰老)或病理疾病(如阿尔茨海默病、MS 等)密切相关<sup>[36]</sup>。

脑膜淋巴管是引流脑脊液至颈部淋巴结的重要通路<sup>[37]</sup>。研究人员基于免疫染色、活体成像及遗传学等方法,相继在人、小鼠脑膜内发现了脑膜淋巴管。脑膜淋巴管功能随着年龄的增长而下降,脑组织中蓄积的代谢产物(如 A $\beta$ 、Tau 蛋白等)水平增加,与阿尔茨海默病和帕金森病的表型呈现正相关。脑膜淋巴管引流通路不仅能够携带抗原,还可以作为免疫细胞如 CD4<sup>+</sup> T 细胞、树突状细胞等的迁移通道,提示脑膜淋巴管在脑部免疫稳态维持和病理反应方面起重要调控作用。我国科学家较早地开展脑部淋巴管研究,已经构建脑部淋巴管研究的多种动物模型、研究平台和检测系统,在脑卒中淋巴管与血管修复、抗脑瘤免疫等领域取得重要进展<sup>[38, 39]</sup>。

在临床研究方面,评估脑膜淋巴管引流功能对于帕金森病早期鉴别诊断具有应用价值,例如利用磁共振黑血(MRI Black-blood)成像技术可定量评估健康人群以及中枢神经系统疾病患者的脑膜淋巴管引流功能,如帕金森病患者上矢状窦、乙状窦的脑膜淋巴管引流速率减慢,其与帕金森病病程相关<sup>[40]</sup>。

#### 5 神经—免疫互作研究的工具和方法学

神经—免疫互作的研究离不开新技术和新工具的开发和应用。神经元与免疫细胞的互作过程、信号网络、调节机制与影响因素及在疾病中的作用尚知之较少,且缺乏有效的干预手段改善或治疗神经—免疫互作相关的疾病。解决这些问题需要神经科学、免疫学、临床医学及物理、工程、信息等多学科交叉合作,从不同层面、不同角度研究阐明神经—免疫互作与调控的基础科学问题,为神经—免疫互作相关疾病提供诊疗的新靶点和新技术。

在神经—免疫互作的结构基础研究方面,我国

科学家将全组织三维荧光成像技术应用于小鼠、非人灵长类、人类等不同物种的各类器官,为全面、准确的理解神经—免疫互作的结构单元提供了技术手段<sup>[41, 42]</sup>。在开发神经免疫学研究的新技术新方法方面,我国科学家将结构变化敏感的荧光蛋白(cpEGFP)嵌入人源G蛋白偶联受体(GPCR),开发出新型可遗传编码的神经化学信号分子(如神经递质、神经肽等)荧光探针—GRAB探针,能够在生理和病理条件下,高时空分辨率地检测多种神经化学信号分子的释放。此类探针具有很高的分子特异性,并且具有可基因编码的特性<sup>[43, 44]</sup>。这些小分子神经递质、脂类信号分子、神经肽类分子以及趋化因子、细胞因子的探针工具为神经免疫学研究提供了有力的工具。在应用神经—免疫互作的细胞治疗方面,我国科学家在小胶质细胞更替领域取得进展,通过谱系追踪排除了Nestin起源假说和骨髓/血液起源假说,并证明新生细胞源于内源性小胶质细胞的自我增殖<sup>[12]</sup>;阐明小胶质细胞增殖和迁移受到小胶质细胞龛和邻近占位效应调控的机制<sup>[11]</sup>;基于小胶质细胞更替再生的机理,实现了小胶质细胞的异源性高效替换<sup>[10, 45-47]</sup>,为神经退行性病变的治疗提供全新思路。

在开发病毒载体方面,我国科学家通过整合人工智能、生物信息学、分子细胞生物学、遗传学、病毒学、神经生物学等多学科的基本原理,对多种类型的嗜神经病毒进行改造,在灵敏度、标记效率、细胞毒

性、特异性等方面获得更优越的工具特性并被广泛应用<sup>[48-50]</sup>;通过对腺相关病毒衣壳蛋白的改造获得的胶质细胞特异的基因递送载体,同时携带光学可见的增强绿色荧光蛋白(EGFP)和磁共振成像(MRI)可见的水通道,实现了介观和宏观层次网络的直接关联和对比<sup>[51]</sup>,为神经免疫学研究提供了技术支撑(图4)。

近年来,基于各种放大技术的单细胞基因组及转录组的研究得到飞速发展,为研究生命活动开辟了新的途径。然而,细胞一旦离开组织环境,细胞代谢状态如营养的供给方式、细胞间的接触交流都会发生巨大改变。因此,为反映细胞的生命状态,有必要在组织层面直接对单个细胞的代谢状态进行原位分析。在活体原位高时空分辨率方面,我国科学家通过兼容膜片钳技术实现了活体细胞原位取样,结合毫秒级超快电泳分离技术提高质谱分析灵敏度,搭建单细胞质谱分析平台,在单个神经细胞内实现了代谢物的原位质谱解析<sup>[52]</sup>。溶酶体是细胞代谢的重要细胞器,溶酶体介导的自噬在神经—免疫互作调控中起重要作用。在细胞中存在多种溶酶体类型,其异质性很强。我国科学家建立的单溶酶体代谢组学检测技术(图5),实现在单个溶酶体中进行代谢物的质谱解析,根据代谢组学对溶酶体进行了分类,并发现了衰老过程中溶酶体代谢的异质性<sup>[53]</sup>。这些工作为未来开展神经—免疫互作调控的细胞代谢机制研究进行了有意义的探索。

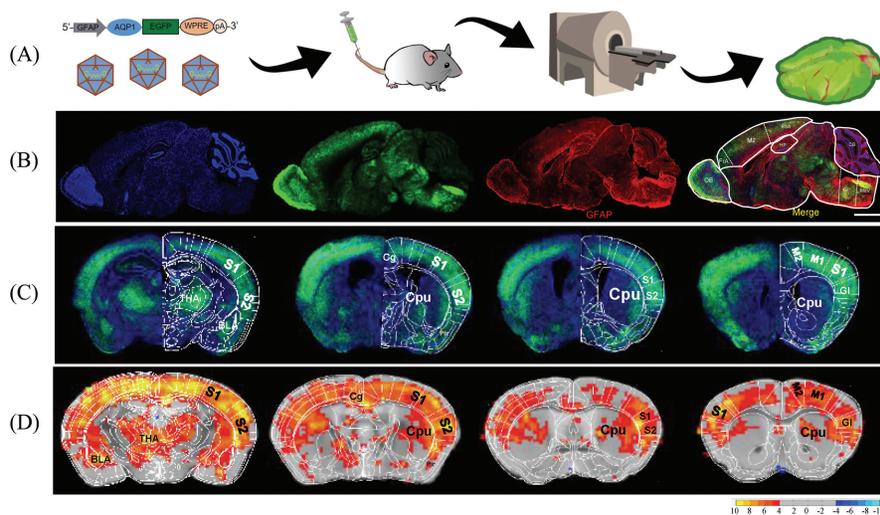


图4 荧光和磁共振成像可见的rAAV-GFAP-AQP1-EGFP(A. 实验流程; B. 细胞特异性,病毒表达的EGFP信号和胶质细胞标志物GFAP红色信号;C和D. 弥散加权(DWI,红色)MRI信号与EGFP信号的直接关联)

(引用自 <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01580-0>,有修改,中国科学院深圳先进技术研究院徐富强研究员供图)

## 6 此次论坛形成的专家共识

参加第 299 期双清论坛的与会专家围绕神经—免疫互动与调控的前沿热点,展开了热烈的讨论,凝练出核心科学问题和重点研究方向,并取得以下共识:

(1) 将“神经—免疫互动与调控”作为未来神经科学、免疫学、生理学等多学科交叉研究的核心科学问题

在深入剖析研究现状的基础上,与会专家围绕核心科学问题提出四个重点研究方向:1) 神经—免疫互动的基础,包括 NIU 的结构和原理;神经系统与免疫系统的结构和功能异同(如配体、受体、通道等);机体免疫器官(如脾脏等)和屏障系统(如皮肤、黏膜、和脑膜等)中神经—免疫互动机制;脑驻留免疫细胞的时空异质性和可塑性及其与外周免疫细胞的互动;神经递质或免疫效应因子在中枢及外周中的信号机制。2) 神经—免疫调控生理功能的机制,包括神经—内分泌—免疫网络参与免疫、体温和代谢等内稳态维持的机制;脑与脊髓对免疫信号的感受和调控;共生菌(如肠道菌群等)调控机体生理功能的神经—免疫机制;发育与衰老中的神经—免疫互动;肠道微生物与大脑和神经系统疾病或精神类疾病相互作用的机制。3) 神经—免疫调控与疾病,

包括神经系统疾病的免疫学机制;心理或精神因素对神经—免疫互动的影响及机制;肿瘤发生发展的神经—免疫调控;常见精神类疾病通过神经—内分泌或神经—免疫调控肠道微生态的信号通路。4) 神经—免疫的调控与干预,包括高时空精度细胞特异性的调控和干预手段的开发(如小胶质细胞替换和经颅刺激等);神经—内分泌—免疫网络启发的人工智能;基于神经—免疫互动并结合大数据、数学建模和人工智能等的诊疗新技术。

(2) 在未来 5~10 年神经—免疫互动研究领域有望在以下几方面产生突破性研究成果

1) 新理论方面:本能行为(如情绪、睡眠和饮食等)对免疫的影响依赖中枢神经系统的整合与调控的新理论;肠道菌群通过免疫系统调节体温与产热的新理论;神经—内分泌—免疫系统之间的关联机制对生物进化与生命个体生存意义的新理论;提出电磁和超声等物理手段并结合神经影像技术对脑膜淋巴管循环流动及功能调控的新理论。

2) 新范式方面:发展可以兼容机体神经功能和免疫功能的研究新范式,如在干预神经活动的同时可以研究免疫细胞功能和细胞行为的实验范式;基于中医传统理论,发展外周神经刺激与免疫信号响应的外周器官/系统研究新范式。

3) 新机制方面:阐明本能行为中神经—免疫的

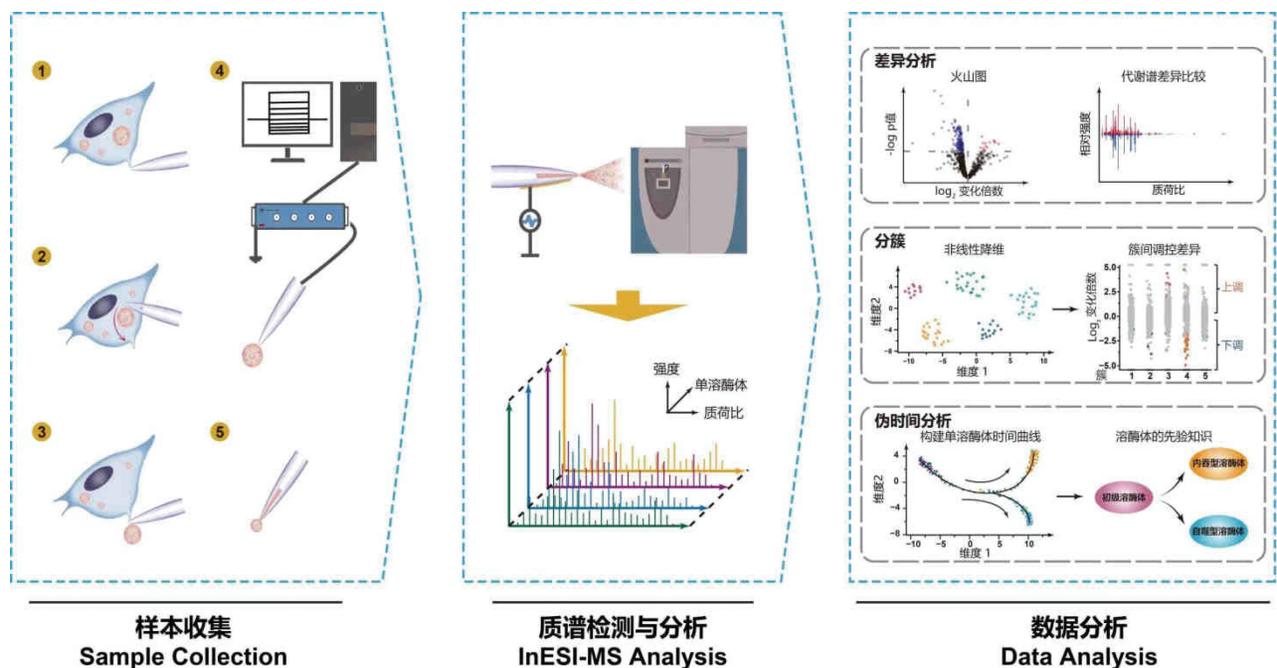


图 5 单溶酶体代谢组学技术平台(中国科学技术大学熊伟教授供图)

相互调控新机制;揭示针灸调控免疫的神经新机制;发现体温调节中枢感应免疫信号和调节免疫功能的新机制;揭示神经—内分泌—免疫系统之间的关键位点、信号分子和关联机制;明确神经节与各个免疫器官的对应关系;鉴定不同疾病条件下神经—免疫互作的共性与个性特征。

4) 新手段方面:建立基于睡眠、摄食和运动等行为干预或者经皮神经电刺激、深部神经节的电刺激、脑神经的磁、红外光和聚焦超声等物理刺激的免疫相关疾病治疗新手段;使用全组织三维荧光成像技术、特异性分子探针、可穿透屏障的病毒载体和活体成像与示踪等手段绘制神经—内分泌—免疫互作图谱;通过大数据分析、AI辅助以及计算机模拟等分析和研究方法,分析生命个体发育、生理活动及疾病中神经—内分泌—免疫的互作机制;发展高时空精准的细胞、组织、器官特异性研究和诊疗手段;开展基于小胶质细胞替换的神经系统疾病的基础和临床治疗研究;基于高精度中枢—外周器官/系统功能联结图谱的构建,开发具有细胞类型特异性的脑区靶向干预手段,实现脑—免疫功能操纵,为干预疾病提供新策略。

## 7 战略思考与政策建议

如前所述,我国在神经免疫学(Neuroimmunology)这一生物医学的跨学科热点领域已展现出良好的发展势头,并取得可喜的创新成果,同时实现了相关领域科研人才队伍的凝聚和培养。然而必须认识到,我国在神经免疫学领域与美国、德国、瑞典等科技发达国家仍有一定差距,主要体现在:基础研究投入依然不足,研究队伍有待壮大,人才培养亟需加强,研究所需的新技术和新手段还需进一步开发。为快速弥补上述短板和不足,提出以下政策建议。

### (1) 顶层设计方面

我们处在发展神经免疫学的最好机遇期,亟需加大基础研究投入。目前国内从事神经免疫学研究的多为具有临床医学背景的科研工作者,研究重心是神经系统的自身免疫性疾病,而欠缺对于神经—免疫互作的概念范畴、系统机制和干预调控的持续深入探究。建议自然科学基金委充分发挥“指挥棒”的作用,重视神经—免疫互作与调控在实现“面向人民生命健康”中的关键性作用,立足于国内在这一领域的已有学术积累、技术优势、人才队伍和发展态势,遵循生物医学发展的基本规律,进一步凝练关键科学问题,鼓励团队协作攻关,以期推动我国在未来

5~10年内进入国际引领位置。建议自然科学基金委立项资助神经—免疫互作与调控重大研究计划,以及其他重大类型项目,以快速提升相关领域的研究水平,争夺“制高点”。

### (2) 项目资助管理方面

建议自然科学基金委进一步推动神经科学与免疫学等学科的均衡协同发展,坚持“面向人民生命健康”,前瞻性布局神经—免疫互作与调控相关研究的重点领域和攻关方向,给予稳定支持,快速推动基础研究和应用转化,助力“健康中国战略”,以实现国家卫生健康事业和生物医药产业的高质量发展。资助周期的设定应尊重科学规律,以鼓励长周期的科学探索。祖国传统医学是人类文明的瑰宝,针灸和中药对于疾病预防和治疗及延缓衰老等可能具有独特疗效,其蕴含的络脉理论与神经—内分泌—免疫调控网络息息相关,有待神经科学家和免疫学家等从现代医学的角度开展针对性的实证研究。

### (3) 人才培养方面

国内学科分类尚未设置神经免疫学专业,自然科学基金委等资助机构也无神经免疫学学科。在此背景下,亟需从自然科学基金委层面鼓励神经免疫学研究,形成以创新能力、质量、贡献、绩效为导向的科技人才评价体系;在人才评价与使用中,不简单以“帽子”、头衔作为衡量人才水平高低,探索建立符合神经免疫学学科特点的人才评价机制;立项资助更多从事神经免疫学研究的优秀青年科学基金、国家杰出青年科学基金和创新研究群体等,发现和培养德才兼备的战略科学家和具有多学科背景的复合型人才。要坚持“引育结合”,即海外人才引进与国内人才培养相结合,鼓励人才流动,避免“近亲繁殖”。人才培养应与论文数量和影响因子“脱偶联”,鼓励创新型、复合型人才成长。

### (4) 技术开发方面

神经科学和免疫学研究的发展高度依赖研究技术和手段的开发。对新技术的评估,在政策方面应强调技术的应用推广范围和速度,鼓励论文—专利—产品—推广应用的一体化。值得强调的是,技术开发的动力常常来源于解决某个科学问题的需要。为此在创新人才的学术评价方面,需着力破除片面追求科研人员“独立性”的桎梏,鼓励多方合作和广泛验证。

### (5) 国际和国内合作方面

需进一步优化国内的科研环境,探索吸引高水

平外籍科学家领衔承担我国科技项目的机制,吸引更多海外人才回国开展研究。2021年起,自然科学基金委设立外国学者研究基金项目,旨在支持自愿来华开展研究工作的外国优秀科研人员,在国家自然科学基金资助范围内自主选题,在中国内地开展基础研究工作,促进外国学者与中国学者之间开展长期、稳定的学术合作与交流。同时,有学者提出基因编辑(如基因敲除)动物的表型组计划,旨在通过国内神经、免疫、生理和肿瘤等相关领域的团队协同攻关,促进科技创新的“内循环体系建设”,可避免重复投入和实现资源利用的最大化。

**致谢** 参加此次论坛的单位有(排名不分先后):北京大学、北京脑科学与类脑研究中心、北京生命科学研究所、复旦大学、湖南大学、暨南大学、南通大学、清华大学、山东大学、上海交通大学、上海科技大学、首都医科大学、天津医科大学、武汉大学、西湖大学、浙江大学、中国科学技术大学、中国人民解放军陆军军医大学、中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心、中国科学院深圳先进技术研究院、中山大学;大会主席:段树民、祁海、王韵;学术秘书组(排名不分先后):刘强、朱书、杨竞、杨辉、迟喻丹、胡霖、徐华敏、彭勃、曾文文、靳津;顾问专家组(排名不分先后):王立平、王佳伟、尹芝南、占成、白凌、朱奕颖、孙金鹏、李晓明、李海峰、李毓龙、杨帆、肖岚、邱伟、何丹阳、谷岩、沈伟、邵峰、罗金才、周嘉伟、郝峻巍、姜长涛、姚镜、袁逸飞、徐天乐、徐和平、徐富强、高永静、高志华、涂海军、黄光明、熊伟、赵春杰。

### 参 考 文 献

- [1] Schiller M, Ben-Shaan TL, Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where?. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21(1): 20—36.
- [2] Talbot S, Abdulnour REE, Burkett PR, et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation. *Neuron*, 2015, 87(2): 341—354.
- [3] Moriyama S, Brestoff JR, Flamar AL, et al. B2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science*, 2018, 359(6379): 1056—1061.
- [4] Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, et al. Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages. *Cell*, 2016, 164(3): 378—391.
- [5] Yu JS, Xiao K, Chen XH, et al. Neuron-derived neuropeptide Y fine-tunes the splenic immune responses. *Neuron*, 2022, 110(8): 1327—1339.
- [6] Zhang X, Lei B, Yuan Y, et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation. *Nature*, 2020, 581(7807): 204—208.
- [7] Zheng ZF, Zhang XM, Liu JQ, et al. GABAergic synapses suppress intestinal innate immunity via insulin signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(20): e2021063118.
- [8] Liu KL, Yang L, Wang G, et al. Metabolic stress drives sympathetic neuropathy within the liver. *Cell Metabolism*, 2021, 33(3): 666—675.
- [9] Lu YW, Huang YJ, Li J, et al. Eosinophil extracellular traps drive asthma progression through neuro-immune signals. *Nature Cell Biology*, 2021, 23(10): 1060—1072.
- [10] Xu Z, Rao YX, Huang YB, et al. Efficient strategies for microglia replacement in the central nervous system. *Cell Reports*, 2020, 32(6): 108041.
- [11] Huang YB, Xu Z, Xiong SS, et al. Dual extra-retinal origins of microglia in the model of retinal microglia repopulation. *Cell Discovery*, 2018, 4: 9.
- [12] Huang YB, Xu Z, Xiong SS, et al. Repopulated microglia are solely derived from the proliferation of residual microglia after acute depletion. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(4): 530—540.
- [13] Wang C, Yue HM, Hu ZC, et al. Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination. *Science*, 2020, 367(6478): 688—694.
- [14] Wu YW, Dissing-Olesen L, MacVicar BA, et al. Microglia: dynamic mediators of synapse development and plasticity. *Trends in Immunology*, 2015, 36(10): 605—613.
- [15] Zengeler KE, Lukens JR. Innate immunity at the crossroads of healthy brain maturation and neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21(7): 454—468.
- [16] Najjar S, Pearlman DM, Devinsky O, et al. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence. *Journal of Neuroinflammation*, 2013, 10: 906.
- [17] Xu HP, Ding JR, Porter CBM, et al. Transcriptional atlas of intestinal immune cells reveals that neuropeptide  $\alpha$ -CGRP modulates group 2 innate lymphoid cell responses. *Immunity*, 2019, 51(4): 696—708.
- [18] Chen YH, Wu W, Zhao SL, et al. Increased accumulation of  $\alpha$ -synuclein in inflamed appendices of Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, 2021, 36(8): 1911—1918.
- [19] Breton J, Tennoune N, Lucas N, et al. Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metabolism*, 2016, 23(2): 324—334.

- [20] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17(4): 223–237.
- [21] Canfora EE, Meex RCR, Venema K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(5): 261–273.
- [22] Wu Q, Sun LL, Hu XM, et al. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(9): e142865.
- [23] Sun LL, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nature Medicine*, 2018, 24(12): 1919–1929.
- [24] Nicholson MR, Mitchell PD, Alexander E, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 18(3): 612–619.
- [25] Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, et al. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 299.
- [26] Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2015, 29(4): 1395–1403.
- [27] Ji RR, Chamessian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*, 2016, 354(6312): 572–577.
- [28] Donnelly CR, Jiang CY, Andriessen AS, et al. STING controls nociception via type I interferon signalling in sensory neurons. *Nature*, 2021, 591(7849): 275–280.
- [29] Zhu J, Wang JX, Wang X, et al. Prediction of drug efficacy from transcriptional profiles with deep learning. *Nature Biotechnology*, 2021, 39(11): 1444–1452.
- [30] Yang F, Liu YH, Chen SP, et al. A GABAergic neural circuit in the ventromedial hypothalamus mediates chronic stress-induced bone loss. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130(12): 6539–6554.
- [31] Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(9): 840–851.
- [32] Shi SX, Shi KB, Liu Q. Brain injury instructs bone marrow cellular lineage destination to reduce neuroinflammation. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(589): eab7029.
- [33] Zahalka AH, Frenette PS. Nerves in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2020, 20(3): 143–157.
- [34] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209–249.
- [35] Zhang Z, Li YH, Lv XY, et al. VLM catecholaminergic neurons control tumor growth by regulating CD8<sup>+</sup> T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(28): e2103505118.
- [36] Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology. *The Journal of Neuroscience*, 2021, 41(37): 7698–7711.
- [37] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 2015, 523(7560): 337–341.
- [38] Chen JY, Li XH, Ni R, et al. Acute brain vascular regeneration occurs via lymphatic transdifferentiation. *Developmental Cell*, 2021, 56(22): 3115–3127.
- [39] Song E, Mao TY, Dong HP, et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours. *Nature*, 2020, 577(7792): 689–694.
- [40] Ding XB, Wang XX, Xia DH, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Nature Medicine*, 2021, 27(3): 411–418.
- [41] Wang Q, Liu KL, Yang L, et al. BoneClear: whole-tissue immunolabeling of the intact mouse bones for 3D imaging of neural anatomy and pathology. *Cell Research*, 2019, 29(10): 870–872.
- [42] Liu TT, Yang L, Han XL, et al. Local sympathetic innervations modulate the lung innate immune responses. *Science Advances*, 2020, 6(20): eaay1497.
- [43] Sun FM, Zeng JZ, Jing M, et al. A genetically encoded fluorescent sensor enables rapid and specific detection of dopamine in flies, fish, and mice. *Cell*, 2018, 174(2): 481–496.
- [44] Peng WL, Wu ZF, Song K, et al. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons. *Science*, 2020, 369(6508): eabb0556.
- [45] Xu Z, Peng B, Rao YX. Microglia replacement by microglia transplantation (Mr MT) in the adult mouse brain. *STAR Protocols*, 2021, 2(3): 100665.
- [46] Xu Z, Zhou X, Peng B, et al. Microglia replacement by bone marrow transplantation (Mr BMT) in the central nervous system of adult mice. *STAR Protocols*, 2021, 2(3): 100666.
- [47] Xu Z, Rao YX, Peng B. Protocol for microglia replacement by peripheral blood (Mr PB). *STAR Protocols*, 2021, 2(2): 100613.
- [48] Xu F, Shen Y, Ding LF, et al. High-throughput mapping of a whole rhesus monkey brain at micrometer resolution. *Nature Biotechnology*, 2021, 39(12): 1521–1528.
- [49] Jia F, Li L, Liu HZ, et al. Development of a rabies virus-based retrograde tracer with high trans-monosynaptic efficiency by reshuffling glycoprotein. *Molecular Brain*, 2021, 14(1): 109.

- [50] 张洪亮, 许晓鸿, 曹鹏, 等. 中国本能行为研究的现状与展望. 中国科学基金, 2019, 33(4): 407—416.
- [51] Li M, Liu Z, Wu Y, et al. *In vivo* imaging of astrocytes in the whole brain with engineered AAVs and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Molecular Psychiatry*, 2022 Apr 28. doi: 10.1038/s41380-022-01580-0.
- [52] Zhu HY, Zou GC, Wang N, et al. Single-neuron identification of chemical constituents, physiological changes, and metabolism using mass spectrometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(10): 2586—2591.
- [53] Zhu HY, Li QQ, Liao TP, et al. Metabolomic profiling of single enlarged lysosomes. *Nature Methods*, 2021, 18(7): 788—798.

## Key Scientific Questions and Prospects of Neuroimmunology

Hongliang Zhang<sup>1\*</sup>      Qiang Liu<sup>2</sup>      Jing Yang<sup>3</sup>      Yun Wang<sup>4</sup>  
 Hai Qi<sup>5</sup>      Shumin Duan<sup>6</sup>      Yanying Xu<sup>1</sup>

1. *Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*
2. *Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052*
3. *School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871*
4. *School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100083*
5. *School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084*
6. *School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310014*

**Abstract** In recent years, neuroimmune interaction and regulation have become the cutting-edge intersection and common hotspot of neuroscience and immunology. As the “main channel” for funding basic research, National Natural Science Foundation of China (NSFC) has been dedicated to the balanced and coordinated development of neuroscience, immunology and other disciplines. Based on the research results of “neuroimmune interaction and regulation” of the 299<sup>th</sup> Shuangqing forum of NSFC, we focus on the latest progress of domestic scientists in the field of neuroimmunology, i. e. “approaches and mechanisms of neuroimmune interaction”, “neuroendocrinology immune regulation of system physiology”, “neuroimmune interaction and disease” “physiological and pathological functions of lymphoid system” and “technical means and methodology of neuroimmune interaction research” whereby summarizing important achievements and condensing key scientific questions. In order to promote the progress of neuroimmunological research in China, researchers should adhere to “four aspects”, especially “facing the world’s scientific and technological frontier” and “facing people’s life and health” when proposing a key scientific question; there remains an unmet need for research funding institutions to proactively lay out the key areas and development directions of research related to neuroimmune interaction and regulation, and encourage the translation of basic research results into clinical applications, so as to facilitate the high-quality development of national health undertakings and biomedical industry.

**Keywords** neuroimmunology; neuroimmune interaction; basic research; key scientific question

(责任编辑 姜钧译)

\* Corresponding Author, Email: zhanghl@nsfc.gov.cn