

· 脑肿瘤专题 ·

颅骨骨髓与脑肿瘤免疫微环境调节的研究进展

李敬友 叶成坤

230036 合肥, 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经外科

通信作者: 叶成坤, Email: yck158551@ustc.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.12.004

【摘要】 脑肿瘤的产生与发展受到多种因素的共同调节。近年来, 人们逐渐发现作为免疫调节微环境的颅骨骨髓对脑肿瘤有着关键的调控作用。颅骨骨髓直接参与肿瘤免疫逃逸进程, 借助募集免疫细胞, 对肿瘤微环境进行调控、重塑, 深刻影响着免疫治疗的效果。然而颅骨骨髓如何调节脑肿瘤免疫微环境, 其潜在的分子机制仍未完全阐明, 深入探寻颅骨骨髓在脑肿瘤中的作用机制, 可理解脑肿瘤免疫微环境的动态变化情况, 还可为开发更精准有效的免疫治疗策略提供新的理论依据。现针对颅骨骨髓在脑肿瘤免疫微环境中的作用展开系统性综述, 着重梳理其在肿瘤免疫逃逸、免疫微环境重塑以及免疫治疗中的关键作用, 并且结合最新的研究进展探讨其未来在临床转化方面的潜力。

【关键词】 脑肿瘤; 颅骨骨髓; 免疫微环境; 免疫逃逸; 肿瘤微环境; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(82203693)

Research progress on the regulation of immune microenvironment in skull bone marrow and brain tumors Li Jingyou, Ye Chengkun

Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230036, China

Corresponding author: Ye Chengkun, Email: yck158551@ustc.edu.cn

【Abstract】 The initiation and progression of brain tumors are jointly regulated by multiple factors. In recent years, skull bone marrow—a crucial immunoregulatory microenvironment—has been increasingly recognized for its key regulatory role in brain tumors. Skull bone marrow not only directly participates in tumor immune evasion processes but also profoundly influences the remodeling of the tumor microenvironment and the efficacy of immunotherapy by regulating the recruitment and function of immune cells. However, the specific mechanisms by which skull bone marrow regulates the immune microenvironment of brain tumors remain largely unexplored. In-depth investigation into the role of skull bone marrow in brain tumors not only aids in understanding the dynamic changes within the tumor immune microenvironment but also provides new theoretical foundations for developing precise and effective immunotherapy strategies. This paper reviews the role of skull bone marrow in the immune microenvironment of brain tumors, focusing on its key functions in tumor immune evasion, immune microenvironment remodeling, and immunotherapy, while also exploring its potential for future clinical translation based on the latest research advances.

【Key words】 Brain neoplasms; Skull bone marrow; Immune microenvironment; Immune escape; Tumor microenvironment; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82203693)

脑肿瘤属于严重影响人体健康的疾病, 在全球范围内其发病率呈现出逐年递增的态势, 在儿童及老年人群中更为多见^[1]。脑胶质瘤、脑膜瘤等不同类型的脑肿瘤, 有各自独有的发病机制以及临床表现, 对患者的生活质量以及生存率均造成了严重影响^[2]。除神经功能障碍之外, 脑肿瘤还可能引起头痛、癫痫以及认知障碍等并发症的发生^[3]。

颅骨骨髓是一种存在于颅骨内部的特殊骨髓组织, 主要功能是维持颅骨的生理结构与功能, 其参与骨骼的生成与修复过程, 并且在免疫系统中发挥着关键作用。研究表明, 颅骨骨髓中富含干细胞以及免疫细胞, 这些细胞能调控骨骼重塑, 还可参与局部免疫反应^[4]。肿瘤微环境中的免疫细胞、细胞因子以及和肿瘤相关的基质成分一起构成了一个复

杂网络,对肿瘤细胞的增殖、转移以及对治疗的反应产生影响^[5]。近些年的研究开始逐渐关注微环境中各个组成成分之间的相互作用,免疫细胞的浸润及其对肿瘤进展的影响^[6]。探讨颅骨骨髓在脑肿瘤免疫微环境中的调节作用,可理解脑肿瘤的生物学特性,还可为开发新的免疫治疗策略提供潜在研究方向。

一、颅骨骨髓的组成与功能

颅骨骨髓作为颅骨内部的关键构成部分,其微环境包含多种细胞类型,包括造血干细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、成骨细胞和免疫细胞等。有研究显示,颅骨骨髓中的 MSCs 有多向分化的潜能,参与骨骼的再生与修复过程^[7]。另外颅骨骨髓中还存有巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞,它们在维持骨髓稳态以及功能方面发挥着关键作用^[8]。这些细胞对骨的生长和再生产生影响,还与局部微环境的变化紧密相关,例如在创伤或疾病状态下,骨髓中的细胞组成可能出现变化,影响骨的修复能力^[9]。深入剖析颅骨骨髓微环境的细胞组成及其相互作用,可辅助理解颅骨的生物学特性以及临床应用。

近年来,研究人员提出了 CNS 边界的髓系细胞作为免疫细胞储存库的概念,认为这些细胞在维持 CNS 稳态以及应对损伤的时候或许有着独特功能,骨髓与 CNS 之间的直接连接可能为免疫细胞的迁移提供了关键通道^[10]。颅骨在塑造大脑和脑膜的免疫反应方面起着关键作用,健康和疾病状态下发现的不同分子谱证实了这一点^[11]。来自颅骨和脊椎骨髓的髓系细胞在生理状态下以及脊髓损伤和神经炎症等病理状态下充当向 CNS 供血的角色^[10]。这些骨髓区域是通往 CNS 的免疫门户,有多种免疫细胞亚群^[12],可快速回应外界刺激,通过释放细胞因子和趋化因子调节局部免疫反应^[13]。在大鼠的颅骨骨髓中,髓腔内的巨噬细胞在骨修复过程中也有关键的免疫调节功能,借助不同的极化状态促进或者抑制炎症反应,影响骨再生效率^[14]。另外颅骨骨髓还参与了神经-免疫相互作用,影响神经元的生存和功能,进而影响脑部疾病的进展^[15]。颅骨骨髓是关键的骨再生微环境,也是一个关键的免疫调节中心,其在维持颅脑健康和促进修复中的作用值得深入剖析。

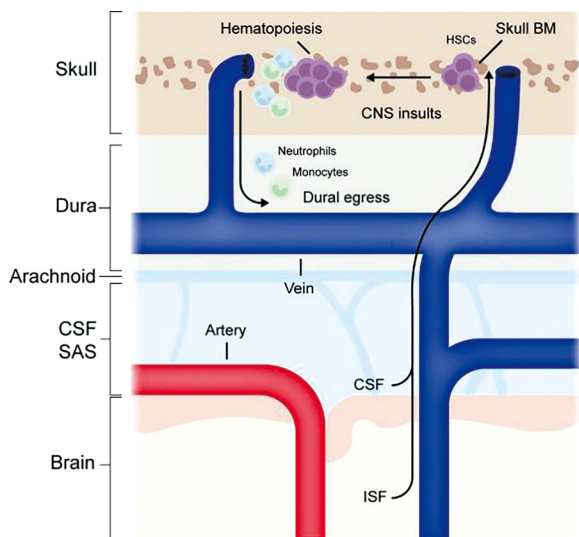
二、颅骨骨髓与脑膜通道

CNS 及其周围免疫储备之间的相互作用受到人们的关注,然而颅骨骨髓中的免疫细胞是如何被

招募到脑膜中,目前仍不清楚。颅骨骨髓和脑膜之间存在着连接通道,借助光学成像技术,研究人员首次对人类和小鼠的颅骨骨髓-脑膜连接(skull bone marrow-meninges connection, SMCs)进行了详细描述。研究显示,颅骨骨髓与脑膜之间存在着一种独特的通道,这种通道可让免疫细胞和分子进行双向运输,凭借单细胞 RNA 测序以及蛋白质组学分析,研究者发现颅骨骨髓有独特的转录组和蛋白质组特征,成熟的中性粒细胞在颅骨骨髓里占据主导地位^[11, 16]。依靠对人类头骨与脑膜的连接结构、颅骨骨髓的特定分子标记及其与脑膜的解剖和功能连接展开详细分析,凸显出了其在神经疾病中的意义。这些通道可让免疫细胞和信号进行迁移,脑脊液会经由颅骨的通道流入骨髓,例如,在细菌性脑膜炎中,研究人员发现注射到小鼠枕大池的荧光示踪剂可顺着硬脑膜血管的周围间隙迁移,接着穿过数百个亚毫米级的颅骨通道进入颅骨骨髓,而细菌正是借助该过程来影响颅骨骨髓的造血反应^[17]。颅骨骨髓微环境的变化受到相关因素的调节,但具体过程尚不明确。

研究人员为剖析脑脊液怎样借助硬膜通道直接对颅骨骨髓产生影响并调节 CNS 免疫反应这一过程,验证了脑脊液可经硬膜通道直接进入颅骨骨髓,影响骨髓内不同类型细胞的功能。在脊髓损伤发生后,脑脊液里的信号会促使骨髓中的髓系细胞实现增殖以及向脑膜迁移。脑脊液成分发生变化会对骨髓的免疫应答造成影响,表明 CNS 与骨髓之间存在着一种新型神经免疫通信机制^[18]。图 1 引用了来自现有文献的证据^[18],呈现出 SMCs 理论上可能有的结构。此过程涉及健康状态下,细胞与溶质从蛛网膜下腔(subarachnoid spaces, SAS)穿过脑膜进入颅骨骨髓的潜在途径。在 CNS 损伤期间,脑脊液中的信号分子顺着静脉通过蛛网膜袖口(arachnoid cuff exit, ACE)流向硬脑膜和颅骨骨髓,以此促进颅骨骨髓造血,并把髓系细胞输送至下层硬脑膜^[17, 19]。另一项研究着重指出了颅骨骨髓与脑部炎症之间的解剖学联系,认为这种联系或许会对白细胞的迁移路径产生影响,颅骨骨髓在急性脑炎症中提供了更多中性粒细胞,且凭借直接的微血管通道与脑膜相连,该研究还提出,颅骨骨髓的细胞释放和迁移可能受到局部信号的调控,如与趋化因子和血管通透性等相关的因素^[20]。

脑脊液成分借助颅骨通道对颅骨骨髓微环境产生影响,颅骨骨髓同样对中枢免疫起到调控作用。CNS 由脑膜包裹,脑膜之中含有多种免疫细



注: Skull 颅骨; Dura 硬脑膜; Arachnoid 蛛网膜; CSF 脑脊液; SAS 蛛网膜下腔; Brain 脑; Hematopoiesis 造血; HSCs 造血干细胞; Skull BM 骨髓; CNS insults 中枢神经系统损伤; Neutrophils 中性粒细胞; Monocytes 单核细胞; Dural egress 硬脑膜出口; Vein 静脉; Artery 动脉; ISF 组织(间)液

图1 颅骨骨髓-脑膜连接结构图^[18]

胞,承担着免疫监视功能。过去一直认为脑膜里的淋巴细胞主要来自全身循环,然而近期一项研究对这一观点提出了质疑。研究人员运用单细胞分析、共聚焦成像、骨髓嵌合体以及共生实验,发现脑膜B细胞主要起源于头骨的骨髓,并且依靠特定的血管连接迁移至脑膜^[21]。这一机制或许为CNS提供了持续的B细胞供应,可维持其免疫特权。在小鼠大脑中动脉闭塞中风模型中,研究人员发现,与外周中性粒细胞比较,颅骨骨髓来源的中性粒细胞更倾向于经由骨髓通道迁移至脑实质^[20]。在一项关于创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)的研究中,研究人员采用颅骨移植和控制性皮层冲击损伤模型,系统地剖析了颅骨骨髓来源的免疫细胞在创伤后大脑中的浸润情况及其表型特征,结果显示,这些细胞在TBI后渗入脑组织,参与炎症反应,主要呈现抗炎特征,还参与清除凋亡细胞^[22]。该结果说明,颅骨骨髓作为一个反应性造血微环境,可能在调节脑内免疫反应方面发挥关键作用;另外颅骨骨髓还凭借其免疫细胞参与TBI后的神经炎症调节^[23]。尽管已有研究指出颅骨骨髓在免疫监视中的作用,但一些问题仍有待深入剖析,如骨髓通道的发育过程以及在不同生理和病理状态下的变化、骨髓与CNS之间的信号传递机制,以及在不同类型的神经疾病中,颅骨骨髓的免疫细胞供给是否存在功能差异^[12]。

三、脑肿瘤的免疫微环境特征

脑肿瘤的免疫微环境之中存在着复杂的免疫细胞相互作用,其中包含肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)以及髓系抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSC),它们共同构建起免疫抑制环境,推动了肿瘤生长并且得以逃避免疫检测^[11, 24]。TAMs在脑肿瘤中广泛存在,这些细胞一般呈现出M2型极化状态,可对肿瘤的生长以及转移起到促进作用,还会抑制抗肿瘤免疫反应^[25-26]。树突状细胞在肿瘤微环境里同样发挥着关键作用,其职责是呈递肿瘤抗原以及激活T细胞,然而其在脑肿瘤中的功能大多时候受到抑制,致使有效免疫应答出现缺失^[27-28]。

脑肿瘤微环境中的免疫抑制机制繁杂且有多种形式,主要涉及细胞间相互作用、细胞因子分泌以及代谢重编程等多个方面。(1)肿瘤细胞借助分泌免疫抑制因子,如IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等,来抑制T细胞的活性以及增殖,这些因子一方面直接对T细胞的功能产生影响,另一方面通过诱导TAMs以及调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的招募与活化,强化免疫抑制^[29-30]。(2)脑肿瘤微环境中所存在的低氧状态同样会引发代谢重编程,致使肿瘤细胞和免疫细胞的代谢模式出现改变,对免疫应答造成影响,如肿瘤细胞通过提高糖酵解以及乳酸的生成来抑制T细胞的活性^[31-32]。(3)脑肿瘤微环境中小胶质细胞和星形胶质细胞的活化也会推动免疫抑制,营造出一个有益于肿瘤生长的环境^[33]。

四、颅骨骨髓与脑肿瘤免疫微环境

颅骨骨髓来源的细胞在脑肿瘤发展进程中参与了局部的免疫反应,并可通过分泌细胞因子及趋化因子对肿瘤微环境产生影响。这些因子、基质成分以及它们之间的相互作用,可调控肿瘤细胞的增殖、迁移以及侵袭能力。颅骨骨髓微环境在对脑肿瘤细胞行为造成影响的同时,其免疫细胞也参与了脑肿瘤免疫微环境的重塑以及免疫逃逸过程。见表1。

1. 颅骨骨髓微环境对脑肿瘤细胞行为会产生影响: 颅骨骨髓中的巨噬细胞以及树突状细胞,可识别肿瘤细胞,并且通过释放促炎或者抗炎因子,对肿瘤的生长以及转移起到调节作用。颅骨骨髓微环境中存在免疫细胞,如Tregs和MDSCs,通过抑制抗肿瘤免疫反应,推动了肿瘤细胞的生长。研究人员采用scRNA测序等方法,注意到颅骨骨髓腔内

表 1 颅骨骨髓对脑肿瘤细胞的影响

颅骨骨髓	作用方式	肿瘤行为
中性粒细胞	GBM 诱导颅骨骨髓中“混合”中性粒细胞募集和分化	影响肿瘤进展和免疫反应动态 ^[35]
巨噬细胞	向 M2 型巨噬细胞分化,分泌细胞因子或外泌体等方式	影响肿瘤免疫逃逸
树突状细胞	通过抗原呈递引发 T 细胞毒性和记忆效应	调节肿瘤细胞生长和转移
Tregs、MDSCs	抑制抗肿瘤免疫反应	促进肿瘤细胞生长 ^[15]
干细胞	向中性粒细胞、抗肿瘤 CD8 ⁺ T 细胞等分化。	影响肿瘤细胞生长

注: Tregs 调节性 T 细胞; MDSCs 髓系抑制细胞; GBM 胶质母细胞瘤

与肿瘤共享的克隆型以及效应型 CD8⁺ T 细胞转录本的积累,发现颅骨 CD8⁺ T 细胞具有持久的抗肿瘤反应,其证据是主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex- II, MHC- II) 依赖性的肿瘤反应,但这种肿瘤反应性能力存在个体差异。在实验中经过多轮再刺激后,其水平仍然超过配对肿瘤和外周血单个核细胞来源的细胞群^[15]。另外颅骨骨髓微环境中细胞间的相互作用,巨噬细胞与肿瘤细胞之间的相互作用,可借助改变肿瘤细胞的代谢状态,提高其对治疗的抵抗能力^[14]。深入剖析颅骨来源细胞在脑肿瘤中的作用机制及其对肿瘤行为的调控将有重要意义。

2. 颅骨骨髓免疫细胞抑制与脑肿瘤免疫微环境重塑: CNS 肿瘤如神经胶质瘤和脑膜瘤由免疫浸润构成,包含巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、中性粒细胞以及树突状细胞等。在研究颅骨骨髓是否为这些肿瘤免疫浸润的来源的过程中,研究人员经对人类脑膜瘤的转录与甲基化分析,观察到有基因突变、表观遗传及基因表达谱的不同亚型,其中 1 种亚型呈现出与免疫浸润和脑膜淋巴管相关基因的甲基化模式及转录表达改变,囊括了 HLA 转录本和 LYVE1,提示脑膜淋巴管和脑边界区域的抗原呈递在这种颅内肿瘤中发挥作用^[34]。作为特殊微环境,颅骨骨髓不只是免疫细胞的来源,还参与脑肿瘤免疫微环境的重塑。颅骨骨髓是抗肿瘤髓系抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC)的贡献者,还是中性粒细胞主要的独特储存库。这些细胞可被募集至大脑,比如胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)能诱导颅骨骨髓中树突状“混合”中性粒细胞的募集与分化,影响肿瘤进展及免疫反应动态^[35]。这种相互作用非常值得关注,因为颅骨骨髓受损时,全身骨髓可能无法充分满足肿瘤微环境中的免疫细胞供应^[23, 36]。中性粒细胞是免疫反应的主要部分,具有双重作用,参与抗肿瘤免疫,又可通过免疫抑制机制促进肿瘤进展^[36-38]。在脑肿瘤发展进程中,颅骨骨髓

内的免疫细胞借助多种机制抑制抗肿瘤免疫反应,推动肿瘤生长与转移,例如颅骨骨髓内巨噬细胞和树突状细胞的功能受肿瘤微环境影响,致使其产生免疫抑制性细胞因子,抑制有效的抗肿瘤免疫反应^[15]。另外颅骨骨髓中的免疫细胞与肿瘤细胞间的相互作用也可能通过改变局部免疫微环境,促使肿瘤免疫逃逸^[36]。随着越来越多研究不断揭示这些相互作用的分子机制,有望更深入了解脑瘤中肿瘤生长与免疫逃逸间的复杂平衡,并改善治疗效果^[11, 38-39]。

3. 颅骨骨髓对脑肿瘤生长及免疫逃逸的调节机制: 颅骨骨髓中的树突状细胞借助多种细胞因子以及信号通路来调控脑肿瘤的生长与免疫逃逸机制,研究人员凭借标记颅骨瓣移植并运用靶向消融技术,发现颅骨骨髓是抗肿瘤髓系 APC 的关键来源,借助促使有形态复杂性、抗原呈递基因表达以及处理外源肽和刺激 MHC- II 依赖性 T 细胞活化能力等树突状特征的“杂交”中性粒细胞在肿瘤内聚集,可有效抑制体内肿瘤生长,有可能延长 GBM 的生存期^[36]。颅骨骨髓来源的外泌体在脑肿瘤的免疫调节中发挥着关键作用,可推动肿瘤微环境内的细胞间通信,这些外泌体由各类免疫细胞产生,如巨噬细胞、中性粒细胞以及 B 淋巴细胞等,是调节先天和适应性免疫反应必不可少的部分,影响肿瘤进展以及脑肿瘤所采用的免疫逃避策略。这些外泌体可携带多种生物活性分子,例如 miRNA、蛋白质以及脂质,其复杂成分可依靠提高抗肿瘤反应或者凭借免疫抑制信号促进肿瘤生长来改变免疫动态^[40-41]。颅骨骨髓中的巨噬细胞释放的外泌体可依靠调节肿瘤细胞的信号通路,在推动其生长与转移的同时,抑制周围免疫细胞的活性^[15]。这种双重作用突显了颅骨骨髓衍生外泌体在塑造脑肿瘤免疫学格局方面的意义,并引发了人们对其潜在治疗应用的兴趣。作为靶向药物输送载体,这些外泌体提供了新型免疫治疗策略,可提升治疗效果并减轻传统疗法的不良反

应^[42-44]。不过挑战依旧存在,克服免疫抑制肿瘤微环境,使有效干预措施的研发变得复杂^[23, 42, 45-46]。

五、基于单细胞测序的颅骨骨髓-脑肿瘤微环境组学研究

近年来,单细胞测序技术开始被应用,这为剖析颅骨骨髓与脑肿瘤微环境之间的相互作用开辟了新途径,通过对颅骨骨髓以及脑肿瘤微环境中不同细胞类型展开单细胞基因表达分析,免疫细胞在肿瘤发展进程中的动态变化以及其功能状态得以被揭示。此项技术可分辨出免疫细胞的亚群,还可呈现出其于肿瘤微环境中的特定作用以及与肿瘤细胞的相互作用机制,为精准治疗提供关键信息。基于单细胞测序的颅骨骨髓与脑肿瘤微环境组学研究属于癌症研究中一种有突破性的方法,通过单细胞转录组学可获取全面且公正的免疫细胞全貌以及其在 GBM 进展过程中的变化^[47]。研究显示,治疗状态下的 GBM 单细胞图谱可找出细胞内在以及细胞外在的治疗靶点,可对单个细胞进行检测,提示传统批量测序方法难以辨认的肿瘤微环境的复杂性^[48]。单细胞测序技术正在刷新人们对颅骨骨髓-脑肿瘤微环境内复杂相互作用的认知,发现了致使肿瘤进展和治疗反应的细胞群体以及分子谱的异质性,这对于制定有效的治疗策略以及个性化医疗十分关键^[49-50]。骨髓-脑肿瘤微环境是一个动态的生态系统,囊括各种细胞成分,如肿瘤细胞、免疫细胞以及细胞外基质元素。运用先进的测序技术,研究人员可描绘出肿瘤细胞和免疫群体的不同状态,强化对肿瘤行为以及治疗耐药性的洞察,单细胞分析可凸显 TAMs 和 T 淋巴细胞的作用,阐释其相互作用以及对治疗效果的影响^[49, 51]。

虽然目前研究已经有了这些方面的进展,然而单细胞测序在实际开展过程中依旧面临着诸多问题,其中包括数据的复杂性以及患者肿瘤微环境存在的高度异质性等情况。为保证研究结果可重复性以及临床应用,应对相关发现给予严格评估以保障其能可靠地转化为临床实践。未来,借助单细胞测序所开展的研究,将更深入地了解颅骨骨髓在脑肿瘤动力学以及免疫逃逸过程中发挥的作用,以制定更为有效的治疗干预措施^[36, 50-51]。

六、总结与展望

颅骨骨髓作为脑肿瘤免疫治疗的全新靶点,近些年来受到了广泛关注。颅骨骨髓是造血干细胞的来源,还包含较多免疫细胞,如巨噬细胞、树突状细胞及 T 细胞等,在肿瘤免疫监视方面发挥关键作用,

这些免疫细胞可借助特定信号通路被激活,对抗肿瘤反应产生影响。颅骨骨髓分泌的细胞因子及趋化因子可调控肿瘤微环境,推动免疫活性。随着 SMCs 研究的不断推进,其调控机制会逐渐被揭示出来,把颅骨骨髓当作治疗靶点有望提高患者的生存率以及生活质量^[52]。

当前相关研究依旧面临着诸多挑战,因为免疫逃逸机制颇为复杂,个体之间存在明显差异,肿瘤微环境有抑制性,并且颅骨骨髓在脑肿瘤动力学以及免疫逃逸中的作用机制还尚不明确等。随着合成生物学以及基因编辑技术的发展,更具针对性且有效的治疗策略正逐渐显现出来^[53-54]。未来的研究应把重点放在颅骨骨髓的靶向治疗手段方面,以此推动脑肿瘤免疫治疗取得新进展,这可帮助揭示其免疫微环境的复杂机制,还可能为临床提供全新的思路。深入了解颅骨骨髓与脑肿瘤的相互作用可为开发更有效的免疫治疗策略奠定基础,以改善患者预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计、论文撰写及修订为李敬友,论文审阅与指导为叶成坤

参 考 文 献

- [1] Shobeiri P, Seyedmirzaei H, Kalantari A, et al. The epidemiology of brain and spinal cord tumors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1394: 19-39. DOI: 10.1007/978-3-031-14732-6_2.
- [2] Shinojima N. Epidemiology for glioma[J]. *No Shinkei Geka*, 2021, 49(3): 491-499. DOI: 10.11477/mf.1436204421.
- [3] Cho S, Chu MK. Headache in brain tumors[J]. *Neurol Clin*, 2024, 42(2): 487-496. DOI: 10.1016/j.ncl.2023.12.004.
- [4] Li B, Wang Y, Fan Y, et al. Cranial suture mesenchymal stem cells: insights and advances[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1129. DOI: 10.3390/biom11081129.
- [5] Park EG, Pyo SJ, Cui Y, et al. Tumor immune microenvironment lncRNAs[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab504. DOI: 10.1093/bib/bbab504.
- [6] Ma J, Huang L, Hu D, et al. The role of the tumor microbe microenvironment in the tumor immune microenvironment: bystander, activator, or inhibitor?[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 327. DOI: 10.1186/s13046-021-02128-w.
- [7] Goertz JE, Garcia-Bonilla L, Iadecola C, et al. Immune compartments at the brain's borders in health and neurovascular diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2023, 45(3): 437-449. DOI: 10.1007/s00281-023-00992-6.
- [8] Xu C, Zhang Q, Zhang Y, et al. Lateralized response of skull bone marrow via osteopontin signaling in mice after ischemia reperfusion[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 294. DOI: 10.1186/s12974-023-02980-x.
- [9] Dill LK, Sims NA, Shad A, et al. Localized, time-dependent responses of rat cranial bone to repeated mild traumatic brain

- injuries[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14175. DOI: 10.1038/s41598-022-18643-5.
- [10] Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma[J]. *Science*, 2021, 373(6553): eabf7844. DOI: 10.1126/science.abf7844.
- [11] Kolabas ZI, Kuemmerle LB, Perneczky R, et al. Distinct molecular profiles of skull bone marrow in health and neurological disorders[J]. *Cell*, 2023, 186(17): 3706-3725 e29. DOI: 10.1016/j.cell.2023.07.009.
- [12] Mazzitelli JA, Pulous FE, Smyth L, et al. Skull bone marrow channels as immune gateways to the central nervous system[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(12): 2052-2062. DOI: 10.1038/s41593-023-01487-1.
- [13] Wang T, Li W, Zhang Y, et al. Bioprinted constructs that simulate nerve-bone crosstalk to improve microenvironment for bone repair[J]. *Bioact Mater*, 2023, 27: 377-393. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.02.013.
- [14] Liu J, Li F, Ouyang Y, et al. Naringin-induced M2 macrophage polarization facilitates osteogenesis of BMSCs and improves cranial bone defect healing in rat[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 753: 109890. DOI: 10.1016/j.abb.2024.109890.
- [15] Dohersalske C, Rauschenbach L, Hua Y, et al. Cranioencephalic functional lymphoid units in glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2024, 30(10): 2947-2956. DOI: 10.1038/s41591-024-03152-x.
- [16] Gadani SP, Calabresi PA. The calvaria stands alone; unique aspects of the skull bone marrow-meninges border[J]. *Cell*, 2023, 186(17): 3524-3526. DOI: 10.1016/j.cell.2023.07.025.
- [17] Pulous FE, Cruz-Hernández JC, Yang C, et al. Cerebrospinal fluid can exit into the skull bone marrow and instruct cranial hematopoiesis in mice with bacterial meningitis[J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(5): 567-576. DOI: 10.1038/s41593-022-01060-2.
- [18] Mazzitelli JA, Smyth L, Cross KA, et al. Cerebrospinal fluid regulates skull bone marrow niches via direct access through dural channels[J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(5): 555-560. DOI: 10.1038/s41593-022-01029-1.
- [19] Smyth L, Xu D, Okar SV, et al. Identification of direct connections between the dura and the brain[J]. *Nature*, 2024, 627(8002): 165-173. DOI: 10.1038/s41586-023-06993-7.
- [20] Herisson F, Frodermann V, Courties G, et al. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(9): 1209-1217. DOI: 10.1038/s41593-018-0213-2.
- [21] Brioschi S, Wang WL, Peng V, et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders[J]. *Science*, 2021, 373(6553): eabf9277. DOI: 10.1126/science.abf9277.
- [22] Soliman E, Basso E, Ju J, et al. Skull bone marrow-derived immune cells infiltrate the damaged cortex and exhibit anti-inflammatory properties[J]. *bioRxiv*, 2024 :2024.06.21.597827. DOI: 10.1101/2024.06.21.597827.
- [23] Goodman GW, Devlin P, West BE, et al. The emerging importance of skull-brain interactions in traumatic brain injury[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1353513. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1353513.
- [24] Lin X, Liu J, Zhang N, et al. Decoding the immune microenvironment: unveiling CD8⁺ T cell-related biomarkers and developing a prognostic signature for personalized glioma treatment[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 331. DOI: 10.1186/s12935-024-03517-9.
- [25] Zhang X, Zhao L, Zhang H, et al. The immunosuppressive microenvironment and immunotherapy in human glioblastoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1003651. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1003651.
- [26] Grabowski MM, Sankey EW, Ryan KJ, et al. Immune suppression in gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2021, 151(1): 3-12. DOI: 10.1007/s11060-020-03483-y.
- [27] Strickland MR, Alvarez-Breckenridge C, Gainor JF, et al. Tumor immune microenvironment of brain metastases: toward unlocking antitumor immunity[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(5): 1199-1216. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0976.
- [28] Price G, Bouras A, Hambardzumyan D, et al. Current knowledge on the immune microenvironment and emerging immunotherapies in diffuse midline glioma[J]. *EBioMedicine*, 2021, 69: 103453. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103453.
- [29] Soltani A, Kajtar B, Abdelwahab E, et al. Is an immunosuppressive microenvironment a characteristic of both intra- and extraparenchymal central nervous tumors?[J]. *Pathophysiology*, 2021, 28(1): 34-49. DOI: 10.3390/pathophysiology28010004.
- [30] Leibold AT, Monaco GN, Dey M. The role of the immune system in brain metastasis[J]. *Curr Neurobiol*, 2019, 10(2): 33-48.
- [31] Choudhary N, Osorio RC, Oh JY, et al. Metabolic barriers to glioblastoma immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5): 1519. DOI: 10.3390/cancers15051519.
- [32] Pan T, Xie DK, Li J, et al. Glioma-stem-cell-derived exosomes remodeled glioma-associated macrophage via NEAT1/miR-125a/STAT3 pathway[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(14): 2500. DOI: 10.3390/cancers16142500.
- [33] Mirzaei R, Yong VW. Microglia-T cell conversations in brain cancer progression[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(11): 951-963. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.08.006.
- [34] Rustenhoven J, Kipnis J. Brain borders at the central stage of neuroimmunology[J]. *Nature*, 2022, 612(7940): 417-429. DOI: 10.1038/s41586-022-05474-7.
- [35] Lad M, Beniwal AS, Jain S, et al. Glioblastoma induces the recruitment and differentiation of dendritic-like hybrid neutrophils from skull bone marrow[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(9): 1549-1569.e16. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.08.008.
- [36] Sun C, Wang S, Ma Z, et al. Neutrophils in glioma microenvironment: from immune function to immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1393173. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1393173.
- [37] Baleviciute A, Keane L. A skull bone marrow niche for antitumour neutrophils in glioblastoma[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(7): 414. DOI: 10.1038/s41577-023-00895-5.
- [38] Yabo YA, Heiland DH. Understanding glioblastoma at the single-cell level: recent advances and future challenges[J]. *PLoS Biol*, 2024, 22(5): e3002640. DOI: 10.1371/journal.pbio.3002640.
- [39] Mitchell D, Shireman J, Sierra Potchanant EA, et al. Neuroinflammation in autoimmune disease and primary brain tumors: the quest for striking the right balance[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 716947. DOI: 10.3389/fncel.2021.716947.

- [40] Jahromi F, Dowran R, Jafari R. Recent advances in the roles of exosomal microRNAs (exomiRs) in hematologic neoplasms: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 88. DOI: 10.1186/s12964-023-01102-7.
- [41] Hazrati A, Soudi S, Malekpour K, et al. Immune cells-derived exosomes function as a double-edged sword: role in disease progression and their therapeutic applications[J]. Biomark Res, 2022, 10(1): 30. DOI: 10.1186/s40364-022-00374-4.
- [42] Nouri Z, Barfar A, Perseh S, et al. Exosomes as therapeutic and drug delivery vehicle for neurodegenerative diseases[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 463. DOI: 10.1186/s12951-024-02681-4.
- [43] Huang Z, Keramat S, Izadirad M, et al. The potential role of exosomes in the treatment of brain tumors, recent updates and advances[J]. Front Oncol, 2022, 12: 869929. DOI: 10.3389/fonc.2022.869929.
- [44] Fan Y, Chen Z, Zhang M. Role of exosomes in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of central nervous system diseases[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 291. DOI: 10.1186/s12967-022-03493-6.
- [45] Wang ZG, He ZY, Liang S, et al. Comprehensive proteomic analysis of exosomes derived from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 511. DOI: 10.1186/s13287-020-02032-8.
- [46] Li H, Yuan Y, Xie Q, et al. Exosomes: potential targets for the diagnosis and treatment of neuropsychiatric disorders[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 115. DOI: 10.1186/s12967-024-04893-6.
- [47] Yeo AT, Rawal S, Delcuze B, et al. Single-cell RNA sequencing reveals evolution of immune landscape during glioblastoma progression[J]. Nat Immunol, 2022, 23(6): 971-984. DOI: 10.1038/s41590-022-01215-0.
- [48] Wang L, Jung J, Babikir H, et al. A single-cell atlas of glioblastoma evolution under therapy reveals cell-intrinsic and cell-extrinsic therapeutic targets[J]. Nat Cancer, 2022, 3(12): 1534-1552. DOI: 10.1038/s43018-022-00475-x.
- [49] Li J, Zhang Y, Liang C, et al. Advancing precision medicine in gliomas through single-cell sequencing: unveiling the complex tumor microenvironment[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1396836. DOI: 10.3389/fcell.2024.1396836.
- [50] Lei Y, Tang R, Xu J, et al. Applications of single-cell sequencing in cancer research: progress and perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 91. DOI: 10.1186/s13045-021-01105-2.
- [51] Cui X, Wang Q, Zhou J, et al. Single-cell transcriptomics of glioblastoma reveals a unique tumor microenvironment and potential immunotherapeutic target against tumor-associated macrophage[J]. Front Oncol, 2021, 11: 710695. DOI: 10.3389/fonc.2021.710695.
- [52] Wang X, Lu J, Guo G, et al. Immunotherapy for recurrent glioblastoma: practical insights and challenging prospects[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 299. DOI: 10.1038/s41419-021-03568-0.
- [53] Yang L, Ning Q, Tang SS. Recent advances and next breakthrough in immunotherapy for cancer treatment[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 8052212. DOI: 10.1155/2022/8052212.
- [54] Wang SS, Bandopadhyay P, Jenkins MR. Towards immunotherapy for pediatric brain tumors[J]. Trends Immunol, 2019, 40(8): 748-761. DOI: 10.1016/j.it.2019.05.009.
- (收稿日期: 2025-04-30)
(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中遇到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部