

肺脏与呼吸道黏膜区域免疫十大科学问题

第778次香山科学会议专家组*

* 联系人, E-mail: gaof@im.ac.cn

Ten scientific questions on regional immunity in the pulmonary and respiratory mucosal systems

778th Xiangshan Science Conference Expert Panel*

* Corresponding author, E-mail: gaof@im.ac.cn

doi: [10.1360/CSB-2025-5277](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5277)

呼吸道相关疾病(包括感染、肺癌和过敏等)给全球人民生命健康和生活带来了严重威胁和重要影响。如何针对呼吸道疾病制定安全有效的预防和治疗策略,关键在于深入解析呼吸道黏膜特别是肺部的免疫应答,研发能够靶向肺部的药物或是诱导呼吸道黏膜区域免疫应答的保护性疫苗。第778次香山科学会议上,与会专家凝练出“肺脏与呼吸道黏膜区域免疫十大科学问题”^[1],为突破当前防治瓶颈提供战略指导,这一战略框架将为我国抢占呼吸道疾病防治科技制高点、开发新一代疫苗和药物提供重要支撑^[2]。

1 不同人群呼吸道病毒感染的易感性差异及病理异质性机制研究

建立多人群队列,整合多组学数据,系统解析孕妇、新生儿、儿童、老年人、免疫缺陷患者和健康成人在呼吸道感染(如病毒感染)中的差异特征,如免疫发育动态变化、免疫稳态基线、免疫衰老特征等,并构建基于宿主免疫特征谱的精准干预策略。

2 呼吸道疾病重症的临床免疫特征与组织损伤

解析呼吸道疾病的免疫应答失衡机制:聚焦重症患者体内过度炎症反应与免疫抑制的动态平衡,阐明关键免疫细胞及细胞因子风暴的驱动机制,为靶向免疫调控提供理论依据。揭示组织损伤的免疫和器官互作:刻画肺、心脏、肠道等多

器官微环境中免疫细胞浸润与组织修复/纤维化的分子网络,明确免疫介导的器官特异性损伤路径。发展分层干预策略:基于免疫分型(如高炎症型、耗竭型)开发动态监测生物标志物,推动个体化免疫调节治疗(如激酶抑制剂、白介素拮抗剂)与组织修复靶点(如抗纤维化联合疗法)的临床转化。

3 呼吸道疾病的黏膜微环境特征与跨组织的免疫调节

解析黏膜免疫微环境异质性:利用单细胞多组学和空间转录组技术,系统揭示呼吸道黏膜中上皮细胞-免疫细胞-微生物群的互作网络,阐明区域特异性(如鼻咽、支气管、肺泡)的免疫防御与耐受平衡机制。探索跨组织免疫信号传导:研究呼吸道黏膜与远端器官(如肠道、循环系统)的免疫通讯途径(如迁移性免疫细胞、细胞因子和趋化因子、神经-免疫轴),解析局部感染引发全身炎症或免疫抑制的分子开关。

4 肺脏黏膜免疫组织结构和微环境的生物学基础及免疫防御机制

肺三级淋巴结构、肺泡与肺间质免疫细胞组成以及细胞异质性及亚型分类、基质-免疫互作网络等关键科学问题尚未完全阐明,需系统解析肺组织结构异质性与肺黏膜免疫功能差异的关系,明确肺黏膜免疫微环境(代谢、微生态等)与免疫细胞互作的抗感染机制,解析肺结构单元对病毒重症化进程的物理-免疫双重阻断效应。

英文原文发表于 *hLife*

引用格式: 第778次香山科学会议专家组. 肺脏与呼吸道黏膜区域免疫十大科学问题. 科学通报, 2025, 70: 5026–5028

778th Xiangshan Science Conference Expert Panel. Ten scientific questions on regional immunity in the pulmonary and respiratory mucosal systems (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 5026–5028, doi: [10.1360/CSB-2025-5277](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5277)

5 呼吸道病原感染如何驱动炎症免疫失衡和免疫疤痕并导致组织损伤

揭示过度炎症免疫应答介导损伤: 明确病毒直接诱导细胞死亡与免疫过度激活(如细胞因子风暴)导致的肺泡屏障破坏机制, 并探究肺外器官损伤的跨组织调控机制(如循环炎症因子或病毒播散)。研究呼吸道屏障破坏导致的免疫疤痕, 阐明其对二次感染、肺组织免疫稳态和肺纤维化的调控功能和机制。动态建模: 整合多组学(病毒载量、细胞因子谱、单细胞测序)与影像/病理数据, 构建计算模型定量解析三者的时空演化规律, 定量评估“病原载量/毒力-免疫应答-病理损伤”的三维动态关系, 为精准干预提供依据。

6 呼吸道慢性疾病的免疫逃逸和免疫耗竭机制

揭示呼吸道黏膜慢性炎症下的免疫逃逸机制: 聚焦病原体或肿瘤细胞如何利用免疫检查点、代谢重编程及免疫抑制黏膜微环境实现免疫逃逸, 明确关键靶点以阻断逃逸。解析T细胞耗竭的动态特征: 结合单细胞动态监测和表观遗传分析, 刻画慢性抗原刺激下T细胞功能耗竭的阶段性演变(如从效应功能丧失到表型固化), 探索逆转耗竭的干预窗口(如表观修饰调节、CAR-T优化)。发展黏膜微环境重塑联合疗法: 针对免疫逃逸与耗竭的协同机制, 设计靶向免疫检查点、细胞因子、代谢干预病原体/肿瘤特异性清除(如疫苗、溶瘤病毒)的多维治疗策略。

7 不同免疫途径对疫苗保护效力的影响差异, 解析黏膜免疫与系统免疫协同机制及优化策略

黏膜疫苗和药物是呼吸道相关疾病干预和治疗研发的关键。研究中应系统评估不同免疫接种途径(如鼻喷、肌肉注射及序贯免疫)对疫苗诱导保护性免疫应答的效价差异, 解析黏膜免疫与系统性免疫的时空协同规律。开发黏膜靶向干预策略: 基于黏膜屏障修复(如紧密连接蛋白调控)重建物理防线, 改善黏膜微环境; 并通过区域性免疫调节, 利用黏膜靶向策略(不同递送载体)调节区域免疫细胞功能, 发展增强局部免疫防御的精准疗法。基于免疫记忆序贯接种新范式, 整合病原-宿主互作组学研发新型佐剂或递送系统, 关注分泌型IgA(sIgA)的产生、维持与记忆机制以及再次感染的阈值关系, 探索黏膜疫苗及靶向递药系统的新策略。

8 解析肺脏呼吸道相关疾病差异调控特征, 优化药物递送宿主导向与病原靶向策略

建立标准化的黏膜免疫评价体系, 结合动物模型、免疫类器官及器官芯片技术, 评估黏膜疫苗和黏膜药物的安全性和有效性。呼吸道疾病的差异调控特征解析: 通过多组学分

析揭示感染、肿瘤、过敏等肺脏疾病的特异性免疫和分子调控网络, 明确其关键通路与靶点的异同。精准递送策略优化: 基于宿主微环境特征(如炎症状态、屏障通透性), 开发智能响应型递药系统, 实现宿主导向(免疫调节)与病原靶向(抗感染/抗肿瘤)的协同干预。通过差异化调控策略提升药物靶向效率, 为个体化治疗提供理论依据, 同时降低全身毒性, 推动呼吸系统疾病的精准防治。

9 基于AI和大数据的黏膜免疫力解析, 呼吸道黏膜疾病特征描绘与预测

人工智能(AI)驱动的高维黏膜免疫图谱构建: 整合单细胞测序、蛋白质组和微生物组等多模态数据, 利用深度学习模型(如神经网络、Transformer等)解析呼吸道黏膜免疫微环境的动态变化规律, 建立疾病特异性免疫特征数据库。多尺度疾病表型预测与分型: 开发基于临床影像、电子病历和可穿戴设备的AI预测模型, 实现慢性呼吸道疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺病、肺癌等)的早期风险分层和精准免疫分型。

10 针对呼吸道疾病的药物开发, 尤其是AI赋能的新型药物智能设计

开发针对黏膜免疫调控的免疫调节剂、抗体、小分子药物等, 运用人工智能等手段辅助免疫受体组库挖掘和设计, 辅助疫苗抗原表位设计, 探索能够调控黏膜免疫(激活或抑制)的药物。结合AI学习和因果推断算法, 挖掘黏膜免疫调控靶点并优化治疗方案(如生物制剂选择、疫苗响应预测), 推动从数据挖掘到临床决策的闭环转化。

第778次香山科学会议专家组

大会主席

高福 中国科学院微生物研究所, 北京

大会共同主席

董晨 西湖大学, 杭州

田志刚 中国科学技术大学, 合肥

王福生 中国人民解放军总医院, 北京

专家组成员(按姓氏首字母排序)

毕玉海 中国科学院微生物研究所, 北京

曹彬 中日友好医院, 北京

陈凌 广州国家实验室, 广州

戴连攀 中国科学院微生物研究所, 北京

邓涛 中国科学院微生物研究所, 北京

高成江 山东大学, 济南

戈宝学 同济大学, 上海

龚正 合肥综合性国家科学中心大健康研究院, 合肥

郭德银 广州国家实验室, 广州

胡小玉 西湖大学, 杭州

姜长涛 北京大学, 北京

李斌	上海交通大学, 上海	孙仁	西湖大学, 杭州
李凤琦	合肥综合性国家科学中心大健康研究院, 合肥	谭曙光	浙江大学, 杭州
李辉	中日友好医院, 北京	王辉	北京大学人民医院, 北京
李平超	中国科学院广州生物医药与健康研究院, 广州	王剑	中国科学技术大学, 合肥
刘光慧	中国科学院动物研究所, 北京	王琳淇	中国科学院微生物研究所, 北京
刘军	广州国家实验室, 广州	王硕	中国科学院微生物研究所, 北京
刘科芳	中国科学院微生物研究所, 北京	魏伟	中国科学院过程工程研究所, 北京
刘万里	清华大学, 北京	叶丽林	陆军军医大学, 重庆
逯光文	四川大学, 成都	杨沛然	中国医学科学院, 北京
鲁林荣	浙江大学, 杭州	闫群	中国科学院微生物研究所, 北京
祁海	清华大学, 北京	张辉	中山大学, 广州
邱晓彦	北京大学, 北京	张政	深圳市第三人民医院, 深圳
彭华	广州国家实验室, 广州	赵金存	广州医科大学, 广州
施一	广州国家实验室, 广州	周洁	天津医科大学, 天津
苏冰	上海交通大学, 上海	朱明昭	中国科学院微生物研究所, 北京

参考文献

- 1 Gao G F, Dong C, Tian Z, et al. Ten scientific questions on regional immunity in the pulmonary and respiratory mucosal systems. *hLife*, 2025, doi: [10.1016/j.hlife.2025.07.004](https://doi.org/10.1016/j.hlife.2025.07.004)
- 2 Yan Q, Wang S, Shi Y. 778th Xiangshan Science Conference convenes experts to explore breakthroughs in lung and respiratory mucosal immunity. *hLife*, 2025, 3: 413–414