中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2026, 48(5): 1277–1283
DOI: 10.11844/cjcb.2026.05.0001
CSTR: 32200.14.cjcb.2026.05.0001

· 领域前沿 • 中国 ·

迟喻丹, 国家优秀青年基金获得者, 复旦大学脑科学转化研究院/华山医院研究员。主要从事中枢神经系统肿瘤与炎症相关研究, 关注病理微环境的变化规律、中枢神经系统药物递送与靶向治疗。2016年在中国科学院大学获得微生物学博士学位, 2017年至2020年在美国纪念斯隆–凯瑟琳癌症中心从事恶性中枢神经系统转移瘤的研究。迄今已在*Science*、*Cancer Cell*、*Neuron*、*Nat Cancer*等国际顶尖学术期刊发表论著, 引用次数800余次。

肿瘤未至, 大脑已“失守”: 5-HIAA远程重编程脉络丛血管, 铺路脑膜转移

黄阳[1,2,3] 侯轶凡[1,2,3] 杨佳慧[1,2,3] 迟喻丹[1,2,3]*

([1]上海市华东医院放射科, 上海市老年医学临床重点实验室, 上海市老年医学研究所, 脑功能与疾病国家重点实验室, 教育部脑科学前沿中心; [2]复旦大学附属华山医院神经外科, 上海 200040; [3]复旦大学转化脑科学研究院, 上海 200040)

摘要 脉络丛在软脑膜转移(LM)过程中起着至关重要的屏障作用, 但癌细胞如何调节支持性转移前微环境的机制仍不清楚。该研究表明, 代谢微环境的重塑会改变脉络丛血管的结构和功能, 从而破坏血管完整性, 以促进肿瘤发生转移性定植。脑脊液和脉络丛中代谢物5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)发生异常增加。在癌细胞侵入脉络丛之前, 含有5-HIAA的细胞外囊泡会特异性地靶向血管, 导致血管变形、血流动力学异常、血管通透性受损并促进癌细胞转移。从机制上讲, 5-HIAA通过激活芳香烃受体重塑脉络丛血管, 其特征是机械感受器和紧密连接蛋白的异常表达。因此, 该研究强调了5-HIAA在支持性微环境形成中的关键作用, 并突出了调控脉络丛可塑性的代谢因素, 这些因素有助于防止在LM形成初期肿瘤的转移性定植。

关键词 软脑膜转移; 脉络丛; 转移前微环境; 脉络丛血管; 5-羟吲哚乙酸; 细胞外囊泡

Before Tumor Arrival, the Brain is Already Compromised: 5-HIAA Remotely Reprograms Choroid Plexus Vasculature to Pave the Way for Leptomeningeal Metastasis

HUANG Yang[1,2,3], HOU Yifan[1,2,3], YANG Jiahui[1,2,3], CHI Yudan[1,2,3]*

科技部重点研发计划(批准号: 2022YFA1106400)和国家自然科学基金(批准号: 82403445、82273304、32200640)资助的课题
*通信作者。Tel: 021-54237012, E-mail: chiy@fudan.edu.cn
This work was supported by the Ministry of Science and Technology of China (Grant No.2022YFA1106400), and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82403445, 82273304, 32200640)
*Corresponding author. Tel: +86-21-54237012, E-mail: chiy@fudan.edu.cn

([1]*Department of Radiology, Huadong Hospital, Shanghai Key Laboratory of Clinical Geriatric Medicine, Shanghai Institute of Geriatrics and Gerontology, China State Key Laboratory of Brain Function and Disorders, MOE Frontiers Center for Brain Science, Shanghai 200040, China*; [2]*Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Shanghai 200040, China*; [3]*Institute for Translational Brain Research, Fudan University, Shanghai 200040, China*)

Abstract The choroid plexus plays a crucial barrier role during LM (leptomeningeal metastasis), but the mechanisms by which cancer cells regulate the supportive premetastatic niche remain unclear. This study demonstrates that remodeling of the metabolic microenvironment alters the structure and function of choroid plexus blood vessels, thereby disrupting vascular integrity to promote metastatic colonization by tumors. The metabolite 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid) is aberrantly increased in the cerebrospinal fluid and choroid plexus. Before cancer cell invasion into the choroid plexus, extracellular vesicles containing 5-HIAA specifically target blood vessels, leading to vascular deformation, abnormal hemodynamics, impaired permeability, and enhanced cancer cell metastasis. Mechanistically, 5-HIAA remodels choroid plexus vessels by activating the aryl hydrocarbon receptor, characterized by aberrant expression of mechanoreceptors and tight junction proteins. Therefore, this study highlights the critical role of 5-HIAA in the formation of a supportive microenvironment and underscores metabolic factors that regulate choroid plexus plasticity, which may help prevent tumor metastatic colonization during the early stages of LM development.

Keywords leptomeningeal metastasis; choroid plexus; premetastasis niches; choroid plexus vessels; 5-hydroxyindoleacetic acid; extracellular vesicles

1 软脑膜转移瘤: 临床困境、被忽视的脉络丛节点与转移前微环境理论的延伸

软脑膜转移瘤(leptomeningeal metastasis, LM)是指恶性肿瘤细胞侵入软脑膜和蛛网膜下腔的严重并发症, 在乳腺癌、肺癌等实体瘤患者中尤为常见, 发生率为5%~10%。罹患此症的患者预后极差, 自然生存期通常仅为两到三个月, 并伴随剧烈头痛、恶心、呕吐、视力模糊、认知功能衰退等一系列严重神经系统症状。尽管临床上已尝试采用放疗、化疗和靶向治疗等多种手段, 但治疗效果依然不尽如人意, 患者常常对在颅外有效的治疗方案表现出明显的耐药性[1-3]。

长期以来, LM的研究焦点在肿瘤细胞进入蛛网膜下腔后的播散与生长过程, 而对肿瘤细胞如何突破中枢神经系统的屏障结构、实现“初始定植”这一关键上游事件关注不足。中枢神经系统存在血–脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和血–脑脊液屏障(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCSFB)两道防线。其中, 脉络丛(choroid plexus, ChP)是位于脑室内的高度血管化结构, 由窗孔状毛细血管网络构成, 负责脑脊液的合成、分泌和循环, 是BCSFB的核心组成部分。脉络丛作为血液和脑脊液之间的关键屏障, 在脑发育和抵御血源性病原体侵袭中发挥重要作用[4-8]。然而, 关于肿瘤微环境中脉络丛功能障碍的精确时空动态变化, 尤其是LM发生前脉络丛是否以及如何发生重塑, 是一个未解之谜。

转移前微环境(premetastatic niche)理论是癌症转移研究中的范式转变。该理论认为, 原发肿瘤通过分泌性因子(如细胞因子、生长因子)或细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)所携带的分子信号, 远程“教育”远端器官, 诱导局部微环境发生血管通透性改变、代谢重编程和细胞外基质重塑, 从而为后续转移细胞的定植创造有利条件[9-10]。该理论已在外周转移(如肝、肺、骨转移)中得到广泛验证, 但在中枢神经系统转移中是否同样适用, 尤其是脉络丛是否可以作为被原发肿瘤“预教育”的靶器官, 此前尚无直接证据——这正是本研究试图填补的关键空白。

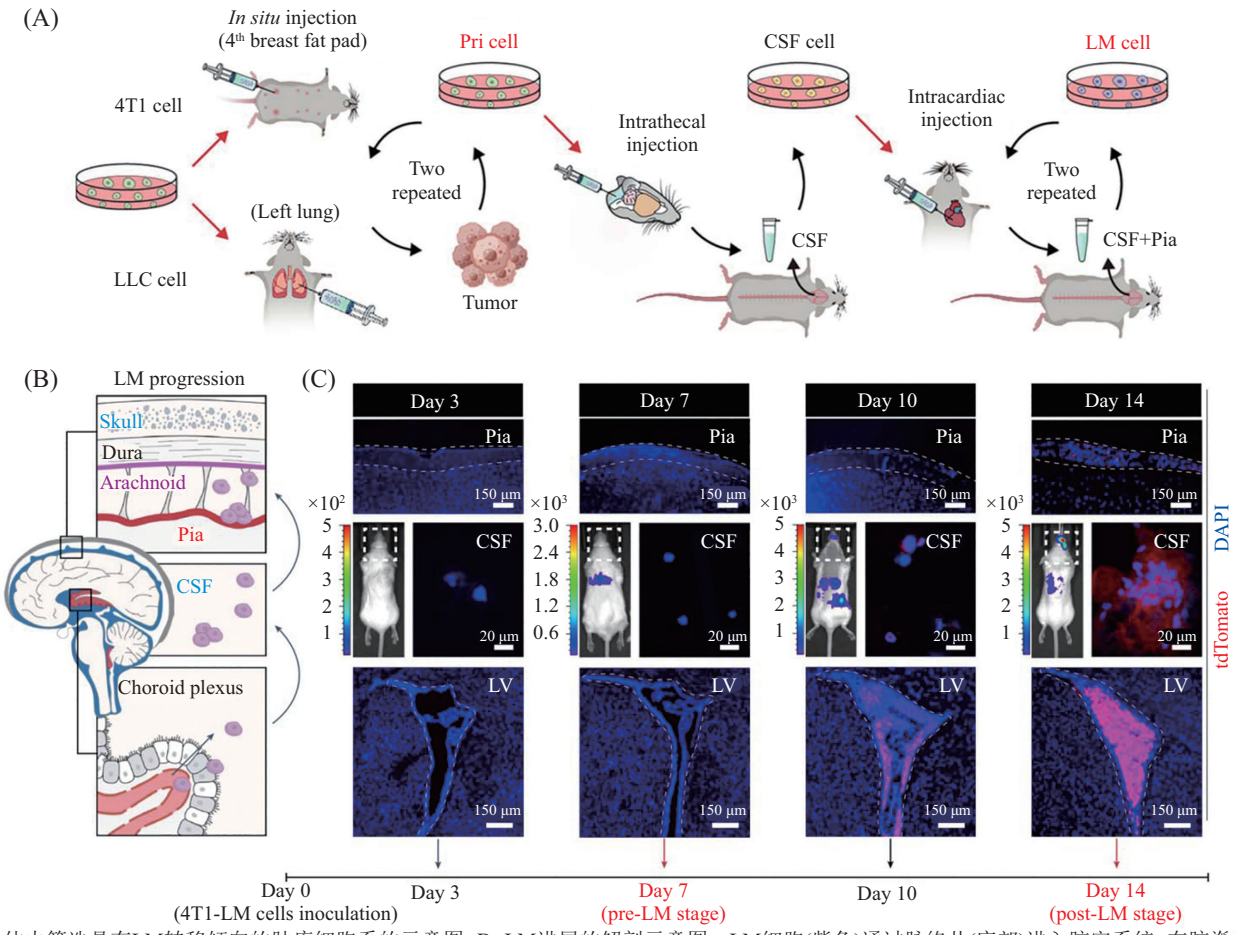
基于上述背景, 我们提出一个核心假设: 在LM发生的早期(甚至肿瘤细胞尚未到达中枢之前), 原发肿瘤可能已经通过循环信号分子对脉络丛进行了远程调控, 诱导了其结构和功能改变, 从而形成了有利于后续肿瘤细胞跨越脉络丛屏障的转移前微环境。

2 脑膜转移前夕: 脉络丛血管重塑

基于上述背景, 我们提出了一个关键科学问题, 在LM发生之前, 脉络丛的微环境是否已经发生改变?这些改变如何影响脉络丛血管的结构与功能,

从而为肿瘤细胞的定植创造有利条件?为了回答这些问题, 研究团队首先需要构建一个能够捕捉“LM发生前”时间窗的动物模型。我们建立了乳腺癌和肺癌LM小鼠模型, 在LM细胞注入心脏后第7天, 脑脊液、脉络丛和软脑膜中均未检测到肿瘤细胞, 因此将注射肿瘤后的第7天定义为“LM前期”(pre-LM stage); 而在第10天至第14天, 肿瘤细胞开始在侧脑室脉络丛内出现并逐步扩散至整个软脑膜间隙(图1)。 这一时间窗的确定, 为研究转移前事件提供了关键的技术平台。

在确认了pre-LM期的存在后, 我们进一步思考: 如果原发肿瘤确实远程“预教育”了脉络丛, 那么这种教育最可能体现在哪个环节?考虑到脉络丛的核心功能依赖于其丰富的血管网络, 而血管又是循环信号分子最先接触的部位, 因此我们首先聚焦于脉络丛血管的结构与功能变化。利用免疫荧光共聚焦成像分析pre-LM小鼠的脉络丛血管。正常小鼠的脉络丛血管呈现规则、平滑的管状结构, 而pre-LM小鼠的血管则表现出明显的扭曲、紊乱, 类似于肿瘤相关血管的形态特征。通过扭曲指数与曲率变异这两项定量指标评估可知, pre-LM小鼠的血管扭曲度和弯曲程度均显著高于对照组。动脉自旋标记MRI

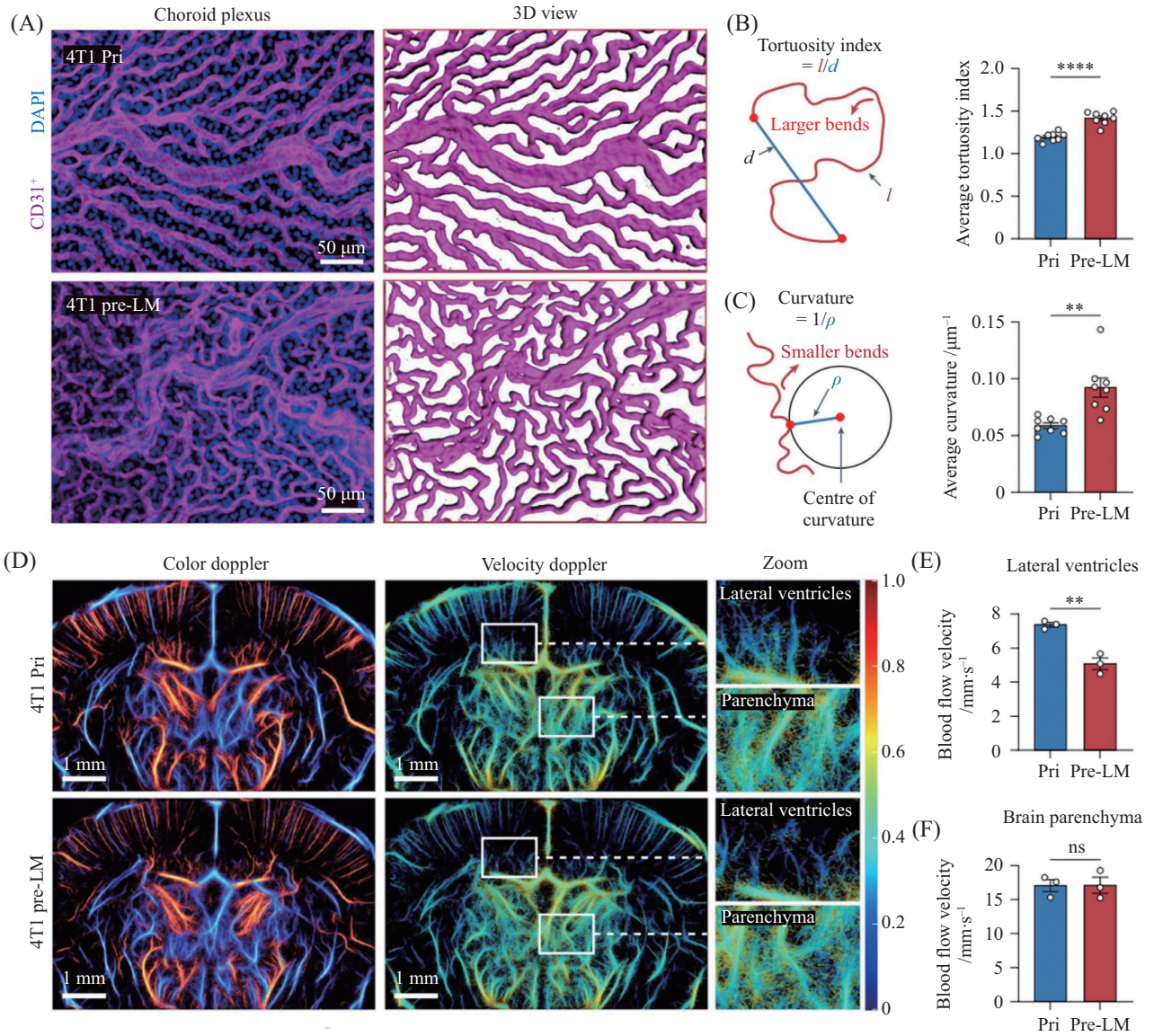


A: 体内筛选具有LM转移倾向的肿瘤细胞系的示意图; B: LM进展的解剖示意图。LM细胞(紫色)通过脉络丛(底部)进入脑室系统, 在脑脊液中扩散(中间), 最终附着于覆盖大脑的软脑膜(顶部); C: 在不同时间点LM细胞在侧脑室(底部)、脑脊液(中间)和软脑膜(顶部)中的分布情况, 在第0天, 共向体内注射了50 000个4T1-LM细胞。在第3天、第7天、第10天和第14天, 通过生物发光成像和共聚焦免疫荧光成像监测LM的发展情况。第7天被定义为LM阶段前期, 第14天被定义为LM阶段后期。LV: 侧脑室; CSF: 脑脊液; LLC: Lewis肺癌细胞。

A: schematic showing the *in vivo* selection of cancer cell lines with LM tendency; B: anatomical schematic of LM progression. LM cells (purple) enter the ventricular system through the choroid plexus (bottom), disseminate through the CSF (middle) and ultimately attach to the pia mater covering the brain (top); C: localization of LM cells in the lateral ventricle (bottom), CSF (middle) and pia mater (top) at various time points. A total of 50 000 4T1-LM cells were injected intracardially on day 0. LM progression was monitored by BLI (bioluminescence imaging) and confocal immunofluorescence imaging on day 3, day 7, day 10 and day 14. Day 7 was defined as the pre-LM stage and day 14 was defined as the post-LM stage. LV: lateral ventricle; CSF: cerebrospinal fluid; LLC: Lewis lung cancer cell.

图1 前LM期模型构建(根据参考文献[11]改编)

Fig.1 Construction of the pre-LM stage model (modified from reference [11])



A: 代表性共聚焦图像(左)和3D重建图像(右)分别展示了Pri小鼠和pre-LM小鼠的脉络丛中CD31⁺血管的情况; B: 弯曲度指数(tortuosity index, TI)计算示意图(左)和脉络丛血管的平均TI的统计结果(右)。*l*指曲线长度, *d*指直线距离; C: CV计算示意图(左)和脉络丛血管的平均CV的统计结果(右); D: 小鼠大脑血流的多普勒图像(左)和速度多普勒图像(右); E: 侧脑室区域血流速度的统计结果; F: 脑实质区域血流速度的定量结果。**P<0.01, ****P<0.000 1, ns: 无显著差异。

A: representative confocal images (left) and 3D reconstructions (right) of CD31⁺ blood vessels in choroid plexus from Pri mice and pre-LM mice; B: schematic illustration (left) and quantifications (right) of the average TI (tortuosity index) of the choroid plexus vessels. *l* is curve length; *d* is direct distance; C: schematic illustration (left) and quantifications (right) of the average CV of the choroid plexus vessels; D: doppler images showing the mouse cerebral blood flow of Pri mice and pre-LM mice. Representative images of color doppler (left) and velocity doppler (right) are presented; E: quantification of blood flow velocity in the region of lateral ventricles; F: quantification of blood flow velocity in the region of brain parenchyma. **P<0.01, ****P<0.000 1, ns: not significant.

图2 脉络丛血管在前LM期发生显著形态和功能改变(根据参考文献[11]改编)

Fig.2 The choroid plexus vessels undergo significant morphological and functional changes during the early LM stage (modified from reference [11])

和微泡增强超快超声多普勒检测显示，脉络丛微血管血流动力学异常，而脑实质区域的血流速度无明显变化。这些结果表明脉络丛血管在前LM期发生显著形态和功能改变(图2)。这一发现首次揭示了LM发生前脉络丛血管就已经发生了重塑，且这种重塑具有部位特异性(局限于脉络丛，而非全脑)。

3 肿瘤远程“投毒”：细胞外囊泡5-HIAA劫持脉络丛血管，为脑膜转移开路

血管的改变往往和代谢重塑相关[12]。然而，何

种代谢物或信号分子介导了这种远程调控?我们采用非靶向代谢组学策略, 系统比较了pre-LM小鼠与正常小鼠的脑脊液、脉络丛及脑实质中的代谢谱。通过差异代谢物的交叉验证, 我们锁定色氨酸代谢终产物5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)为核心功能分子。该分子水平在转移前阶段的脑脊液与脉络丛中特异性显著升高, 并在软脑膜转移患者样本中得到验证。这提示5-HIAA可能是原发肿瘤向中枢传递“转移指令”的关键信使。

接下来需要回答如下问题。脉络丛中升高的5-HIAA来自哪里, 是中枢局部合成增加, 还是来自外周?进一步研究证实, 脉络丛中升高的5-HIAA并非来自中枢局部合成, 而是直接来源于外周原发肿瘤细胞[11]。肿瘤细胞如何将5-HIAA高效、特异性地递送至脉络丛?我们发现, 肿瘤细胞分泌携带大量5-HIAA的EVs, EVs经血液循环被靶向递送至脉络丛血管内皮细胞。这一靶向性令人惊讶——为什么EVs偏好脉络丛血管?可能与脉络丛血管的窗孔结构及特定黏附分子表达水平有关, 这是后续研究的方向。机制层面, 5-HIAA作为芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)的内源性配体, 进入血管内皮细胞后可直接激活AHR通路, 破坏血管屏障的核心结构(包括上调Caveolin-1增强胞吞能力、下调VE-cadherin削弱细胞间连接), 最终造成脉络丛血管内皮屏障完整性丧失, 为癌细胞穿越血管屏障、完成中枢定植创造条件[11](图3)。这一机制的阐明, 将肿瘤代谢物、EVs介导的远程通信以及特定核受体信号通路串联起来, 构成了一个完整的转移前微环境形成模型。

综合上述研究, 研究团队提出了一个清晰的模型: 在LM发生的前转移阶段, 肿瘤来源的EVs携带5-HIAA靶向脉络丛血管内皮细胞, 激活AHR信号通路, 导致Cav1上调和VE-cadherin下调, 进而引起血管结构扭曲、血流量下降、屏障通透性升高。这种“许可性”的脉络丛血管微环境为肿瘤细胞跨越血–脑脊液屏障、定植于脉络丛创造了有利条件。反之, 通过抑制5-HIAA的产生、阻断EVs的生成或在内皮细胞中特异性敲除*Ahr*, 均可恢复脉络丛血管的完整性, 从而抑制肿瘤细胞的定植和LM的进展[11](图4)。

4 研究展望与发展潜力

本研究在肺癌脑膜转移患者脑脊液中证实5-HIAA水平显著升高, 提示其具备成为LM早期诊断生物标志物的潜力。未来需在大样本临床队列中验证其敏感性与特异性, 并探索外周血5-HIAA在LM高危人群早期筛查中的价值。基于这一发现, 我们明确了AHR在LM前转移微环境形成中的核心作用, 提示现有AHR激动剂或拮抗剂有望用于阻断LM进程, 但需谨慎应对AHR组织依赖的功能双重性。例如, AHR在肠道和皮肤中参与维持屏障稳态[13], 系统性阻断可能带来副作用, 因此未来需开发脉络丛靶向的AHR调节策略。在靶向AHR的基础上, 本研究还发现LM来源的细胞外囊泡对脉络丛内皮具有高度趋向性, 这一特性使其具备双重应用前景: 一方面其可作为载体装载AHR拮抗剂等药物实现靶向递送, 另一方面可通过EVs生成抑制剂预防肿瘤定植。

从分子靶向转向微环境重塑, 本研究进一步揭示: 维持脉络丛血管的正常结构与功能可有效抑制肿瘤细胞定植, 提示“血管正常化”有望成为LM预防的新策略。然而, 如何在LM高危人群中实现特异性血管正常化而不干扰正常生理功能, 仍有待深入探索。例如, 能否利用脉络丛特有的分子标记物实现血管保护剂的靶向递送?值得注意的是, 上述血管改变与代谢重塑密切相关——色氨酸代谢物5-HIAA在LM器官特异性转移中发挥关键作用, 表明肿瘤代谢重编程可能是决定转移器官趋向性的重要因素。从更广泛的视角来看, 不同原发肿瘤(如乳腺癌和肺癌)的代谢物谱可能存在差异, 这或许可以解释为何某些肿瘤更易发生LM。这一发现不仅为理解癌症转移的器官特异性提供了新视角, 也为开发基于代谢干预的精准阻断策略奠定了理论基础。

参考文献 (References)

[1] BOIRE A, BRASTIANOS P K, GARZIA L, et al. Brain metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(1): 4-11.

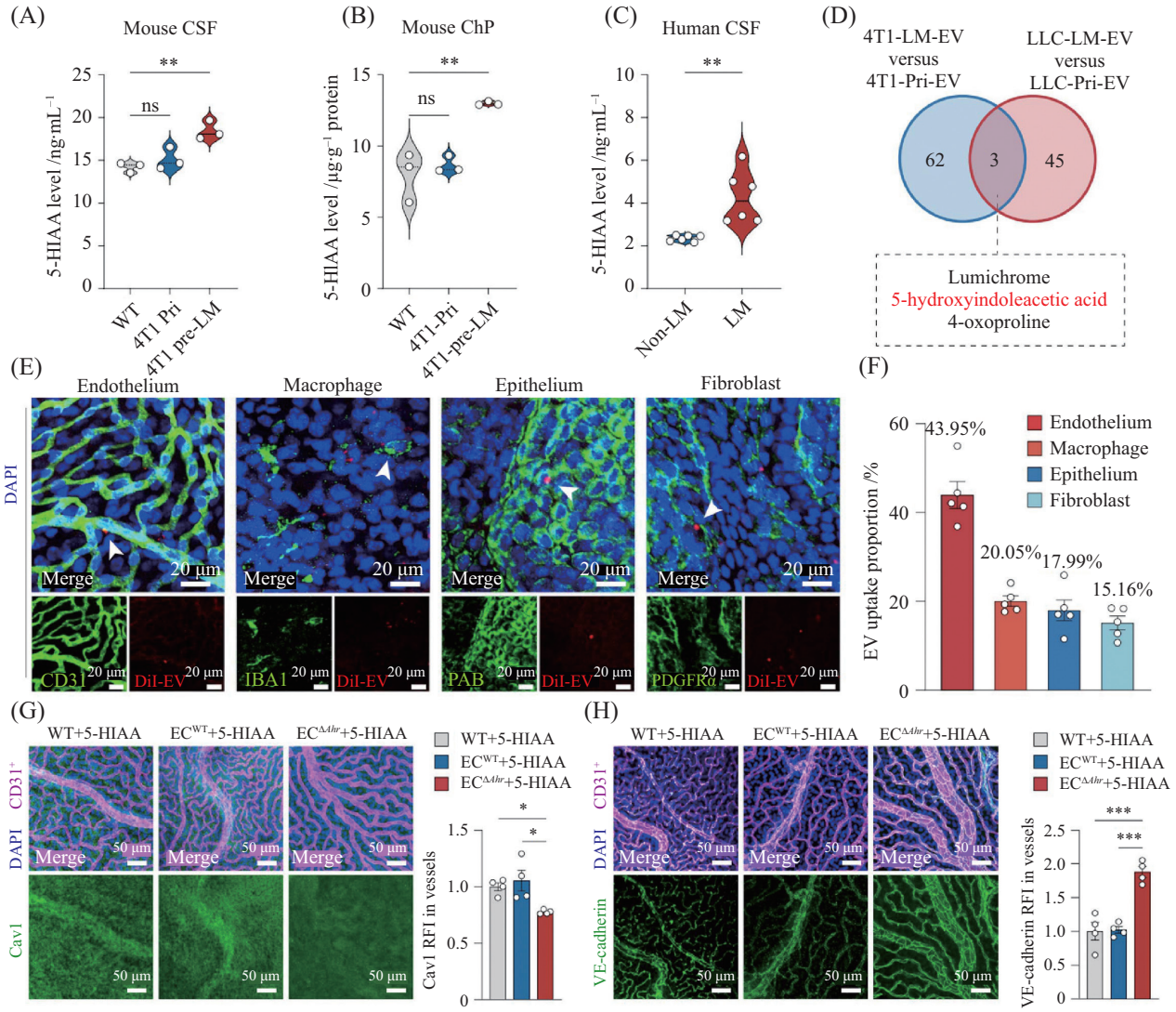
[2] REMSIK J, TONG X, KUNES R Z, et al. Interferon-γ orchestrates leptomeningeal anti-tumour response [J]. Nature, 2025, 643(8073): 1087-96.

[3] LAMBA N, WEN P Y, AIZER A A. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(9): 1447-56.

[4] BOIRE A, ZOU Y L, SHIEH J, et al. Complement component 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis [J]. Cell, 2017, 168(6): 1101-13.

[5] LUN M P, MONUKI E S, LEHTINEN M K. Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system [J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(8): 445-57.

[6] ENGELHARDT B, SOROKIN L. The blood-brain and the



A: ELISA检测小鼠脑脊液中5-HIAA水平; B: ELISA检测小鼠脉络丛中的5-HIAA水平; C: ELISA检测有和无LM的参与患者脑脊液中5-HIAA水平; D: 韦恩图展示4T1-LM-EV与4T1-Pri-EV(蓝色)以及LLC-LM-EV与LLC-Pri-EV(红色)之间显著(P<0.05)上调的代谢物; E: 免疫荧光图像显示DiI标记的4T1-LM-EV分布于脉络丛中CD31$^+$血管内皮细胞、IBA1$^+$巨噬细胞、PAB$^+$上皮细胞和PDGFRα$^+$成纤维细胞; F: E的统计分析; G: 脉络丛中Cav1(绿色)与CD31$^+$(紫色)血管的代表性共聚焦图像; H: 脉络丛中VE-钙黏蛋白(绿色)与CD31$^+$(紫色)血管的代表性共聚焦图像。*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ns: 无明显差异。

A: ELISA for the 5-HIAA level in CSF; B: ELISA for the 5-HIAA level in CSF choroid plexus; C: ELISA for the 5-HIAA level in CSF from participants with and without LM; D: Venn diagram showing the number of significantly (P<0.05) upregulated metabolites in 4T1-LM-EV versus 4T1-Pri-EV (blue) and LLC-LM-EV versus LLC-Pri-EV (red); E: representative confocal images of the distribution of DiI-stained 4T1-LM-EVs into CD31$^+$ vascular endothelial cells, IBA1$^+$ macrophages, PAB$^+$ epithelial cells and PDGFRα$^+$ fibroblasts in the choroid plexus; F: quantification of E; G: representative confocal images of Cav1 (green), along with CD31$^+$ (purple) blood vessels of the choroid plexus; H: representative confocal images of VE-cadherin (green), along with CD31$^+$ (purple) blood vessels of the choroid plexus. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ns: not significant.

图3 细胞外囊泡中5-HIAA靶向脉络丛内皮细胞营造转移前微环境(根据参考文献[11]改编)

Fig.3 Extracellular vesicles carry 5-HIAA to target choroid plexus endothelial cells, creating a pre-metastasis microenvironment (modified from reference [11])

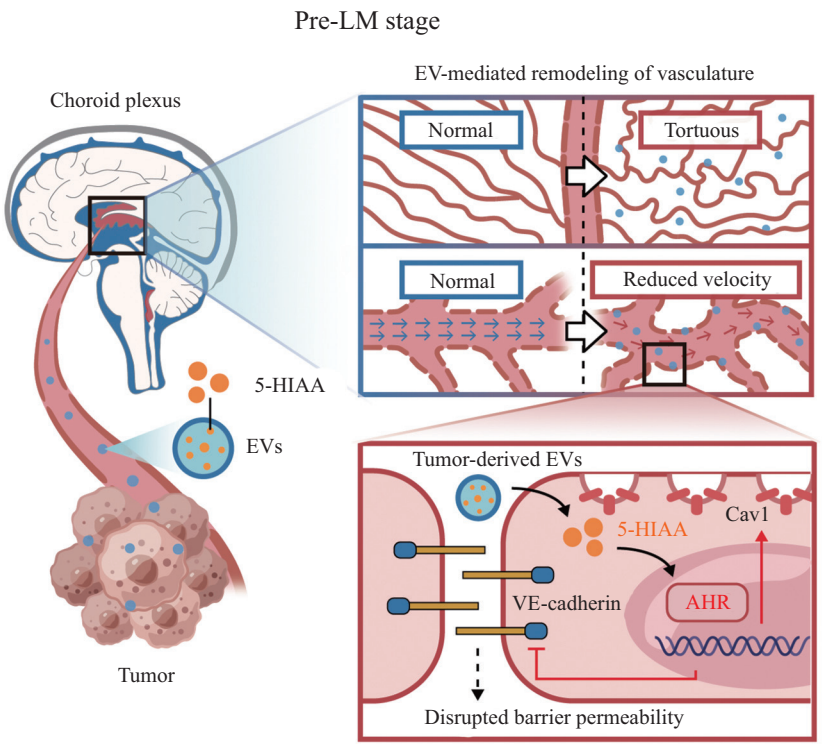
blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction [J]. Semin Immunopathol, 2009, 31(4): 497-511.

[7] MARQUES F, SOUSA J C, BRITO M A, et al. The choroid plexus in health and in disease: dialogues into and out of the brain [J]. Neurobiol Dis, 2017, 107: 32-40.

[8] CHI Y D, REMSIK J, KISELIOVAS V, et al. Cancer cells deploy lipocalin-2 to collect limiting iron in leptomeningeal metastasis [J]. Science, 2020, 369(6501): 276-82.

[9] KAPLAN R N, RIBA R D, ZACHAROULIS S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche [J]. Nature, 2005, 438(7069): 820-7.

[10] PEINADO H, ALEČKOVIĆ M, LAVOTSHKIN S, et al. Mela-



脑膜转移前阶段, 肿瘤来源的细胞外囊泡(EVs)携带5-HIAA特异性靶向脉络丛血管, 导致血管结构扭曲及血流动力学紊乱。机制上, 5-HIAA激活AHR通路, 引发Cav1和VE-cadherin异常表达, 从而破坏血管通透性与屏障完整性。

At the premetastatic stage of LM (leptomeningeal metastasis), tumor-derived EVs (extracellular vesicles) carrying 5-HIAA preferentially target the choroid plexus vasculature. This leads to increased vascular tortuosity and disrupted hemodynamics. Mechanistically, activation of the 5-HIAA-AHR axis induces aberrant expression of Cav1 and VE-cadherin, thereby compromising vascular permeability and barrier integrity.

图4 EVs携带5-HIAA靶向脉络丛血管促进肿瘤转移的示意图

Fig.4 Schematic diagram of EVs carrying 5-HIAA targeting choroid plexus vessels to promote tumor metastasis

noma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET [J]. Nat Med, 2012, 18(6): 883-91.

[11] HUANG Y, HOU Y F, YANG J H, et al. Leptomeningeal metastatic cancer cells induce a permissive choroid plexus vasculature through extracellular-vesicle-derived 5-HIAA signaling [J]. Nat Cancer, 2026, doi: 10.1038/s43018-026-01145-y.

[12] WENES M, SHANG M, DI MATTEO M, et al. Macrophage metabolism controls tumor blood vessel morphogenesis and metastasis [J]. Cell Metab, 2016, 24(5): 701-15.

[13] ROTHHAMMER V, QUINTANA F J. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(3): 184-97.