对付癌症，必须独辟蹊径抓关键

“我们研究了这么多年，就是为了更加认识癌症、对付癌症。”卞修武还不多，但是谈到自己的专业就会滔滔不绝。

人们曾经天真地以为癌症会在一、二十年内被攻克。1971年，美国总统尼克松颁布《国家癌症法》，宣布在十年内消除癌症带来的死亡，吹响了美国向癌症宣战的号角。但直到今天，癌症的总体治疗效果仍未获得实质性突破。世界卫生组织发布的《全球癌症报告2014》，研究称2012年全球癌症患者和死亡病例都在令人不安地增加，报告预测全球癌症病例将呈现迅猛增长态势，年新诊患者由2012年的1400万人，逐年递增至2025年的1900万人，到2035年将达到2400万人。据卫生部发布的我国死亡原因最新调查，癌症已成为目前我国人口第一位死亡原因。

然而，目前恶性肿瘤的诊疗效果并不如人意。现有肿瘤治疗方法（包括化疗、放疗、免疫治疗和基因治疗等）靶向性差、毒副作用大，而且难以杀灭耐药肿瘤细胞，手术治疗也难以切除癌周侵袭的瘤细胞。这些方法对于肿瘤复发和转移的控制效果均不佳。因此，建立肿瘤诊疗新方法和方案，提高临床肿瘤诊疗效果，一直是我国人口与健康领域的重大需求。

搞科研就要瞄准前沿和难点！癌症当仁不让地成为当今医学研究的热点、前沿和难点问题。然而，卞修武最初和癌症研究结下不解之缘却是源于导师和朋友的鼓励。

1987年，正在攻读病理专业研究生的卞修武面临选题。“当时我们学校烧伤研究最强、最有名，我们科室也以烧伤病理研究为主要方向。但是，临床最需求的是肿瘤病理诊断，自己也对肿瘤研究很感兴趣，为什么不试一试呢？”

肿瘤研究困难多，竞争大，科室这方面的研究基础又差，为啥非要搞这么复杂的？当时学校和科室里很多人不理解，但是他却不肯放弃。那年秋天，全国第二届神经病理大会在西安召开，卞修武征得导师史景泉教授的同意参加了这次会议。那次会议上，他认真聆听了专家的脑肿瘤报告。会末，他向一位青年学者请教，听听他对选题做脑胶质瘤研究的看法和建议。当时肿瘤病理里面，我国研究脑胶质瘤的比较少。“胶质瘤最常见，危害最大，当然值得研究！”青年学者十分肯定的回答鼓励了卞修武。这位学者就是后来担任北京宣武医院病理科主任的卢德宏教授。他们近30年来一直保持着联系，并成为挚友和学会工作中的搭档。

然而，研究脑胶质瘤病理究竟应该从何处入手？如何避免走前人的弯路？如何趟出一条攻克癌症之路？……一时间，这些问题不断困扰着他。导师是烧伤病理学的著名专家，对选题做胶质瘤的卞修武却十分喜爱，不断鼓励，并放手让他自由探索。于是，怎样把癌细胞“管住、管好、教育好”，成为他钻研的课题——胶质瘤诱导分化。

三年的硕士研究生生涯，打牢了他对脑肿瘤病理诊断的基础，也锻炼了他的科研思维，让他掌握了科研方法，更让他认识到了研究脑胶质瘤的代表性、重要性和挑战性。毕业后在病理科工作的那包日子里，卞修武日夜“研读”显微镜下肿瘤病理切片，发现这些肿瘤的微血管形态、结构及免疫表型特征。这些血管和肿瘤究竟有什么关系？如果减少或者废除这些血管，肿瘤是不是就会被“饿死”？他逐渐对肿瘤里的血管与肿瘤分化之间的关系发生了兴趣。

正在这时，他读到这样的文献：早在1971年，美国哈佛大学医学院弗克教授提出要减少肿瘤血管生成，“饿死”肿瘤细胞（抗血管生成治疗）的设想。“不谋而合！”卞修武如获至宝，发疯似的天天泡在图书馆找各种文献。可他发现，弗克曼教授的伟大设想多年中并未引起研究者足够的重视。年轻的卞修武不打退堂鼓。

肿瘤细胞的生长和转移，离不开血管为其输送养分。只要阻断了这些“补给线”，理论上就能防止所有肿瘤的生长和转移。真是这样和这么简单吗？他一边做自己的博士课题，一边作为联合导师指导第一个硕士生杜琳琳，一起开展人脑胶质瘤血管生成与抗血管生成研究。他们的研究发现引起国际同行兴趣，得到全额资助在日本仙台的一次国际病理会议上大会报告。那是1996年，他第一次出国，也是他的导师一生唯一一次出国。会议报告的两篇论文也成了卞修武最初的SCI收录的期刊论文，已经成为胶质瘤血管生成研究领域的重要参考文献。

脑恶性胶质瘤的血管不仅仅是数量多，而且形态和结构复杂。然而，研究结构形成规律和机制十分困难。几年“冷板凳”下来，他总结提炼出胶质瘤微血管的8种不同组织形态类型，同时发现它们与恶性程度的密切关系。最终，他在世界上首次提出了“肿瘤微血管构筑表型”（T-MAP）的概念和T-MAP异质性的发生假说，指出T-MAP异质性是恶性肿瘤的重要特征之一，抗血管生成药物筛选和肿瘤治疗应基于T-MAP异质性，即不仅要抗抗血管生长，而且要促使异质性降低，使其“归顺”（正常化）。这成了卞修武肿瘤研究重要的学术思想之一，引导着他带领团队开展了系列研究。这一思想被后来该领域国内外研究者证实和重视，人们正在探寻和研发能够让肿瘤血管正常化的方法。

卞修武认为，制约抗血管生成治疗策略临床应用的关键问题之一是缺乏接近人体肿瘤血管特性的、更为科学的研发模型。他带领研究生一方面探究构成肿瘤血管的内皮细胞和周细胞有什么特性，另一方面从人体肿瘤里分离获得这些细胞，创建用于血管生成和药物开发的研究模型。肿瘤内皮细胞和周细胞与正常细胞之间的独特差异，让卞修武突发异想：“难道肿瘤细胞可以转变为血管细胞？”他觉得，有些肿瘤细胞可能具有分化能力上的“多能性”“全息性”。

1997年，国外有研究机构对白血病的研究发现，肿瘤内存在极少数幼动肿瘤形成且破坏性极强的细胞，即肿瘤干细胞。这篇文献引起了卞修武的兴趣。他掌握的研究资料显示，肿瘤是一个异质性的群体，由肿瘤干细胞、分化型的肿瘤细胞共同构成金字塔样的分层、分级结构，肿瘤干细胞高居顶端，尽管数量稀少，但很可能就是癌症发生、发展、复发和转移的根源，或者说是“种子”。

然而，白血病肿瘤干细胞发现后的数年之间，肿瘤干细胞这个概念也一直受到国内外学术界的质疑。人体肿瘤绝大多数是形成包块的实体瘤，而从实体瘤中找到并证实为真正的肿瘤干细胞十分困难。肿瘤血管T-MAP异质性、抗血管生成治疗的困境是不是肿瘤干细胞造成的？这一关键科学问题制约了人们对肿瘤血管生成复杂性的认识。肿瘤干细胞参与血管异质性的形成，这又成为下修武第二个重要的创新学术思想。

科学研究就是要大胆架设、小心求证。肿瘤干细胞毕竟最有可能破解肿瘤血管生成机制了，也许对未来“攻克癌症”有着不可估量的作用。阅读大量文献后，卞修武决定再次向一个冷门的，甚至可能是“无解”的全新领域发起冲锋。

捣获肿瘤的“种子”细胞

记何梁何利奖获得者、第三军医大学西南医院卞修武教授和他的团队

□ 本报记者 张强 通讯员 何雷

卞修武教授工作照

10月14日，星期二，卞修武一早来不及吃早餐便从重庆打了个“飞的”赶赴北京，参加中午1点半召开的一个肿瘤领域国家重大项目的推进会，会议一结束便搭乘晚上9点多飞机赶回重庆。出了机场，他直接去了实验室，与两个“老师兄”讨论学生课题直到凌晨3点，第二天8点准时又来到办公室。这样的生活对他早已是常态。

卞修武，身素数职、荣誉很多——第三军医大学病理学教研室和西南医院病理科主任、全军临床病理研究所所长、中华医学会病理学分会主任委员、973项目首席科学家、国家杰出青年基金获得者、教育部“长江学者”特聘教授、国家科技进步一等奖得主……

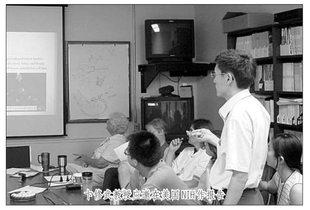
“为了科研，他可以不睡觉，他是个铁人！”认识他的人都说，是责任、兴趣和毅力，支撑着他顽强地工作着。

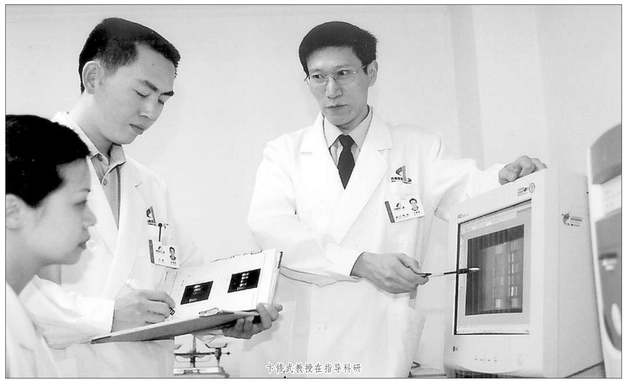
在他的影响下，他建立和带领的“肿瘤干细胞研究团队”不断“卞化”：废寝忘食，力求创新，科研几乎成为他们唯一的爱好。这支团队被评为首批国家创新人才推进计划重点领域创新团队。

科技日报记者了解到，这个团队在卞修武的带领下，以“肿瘤血管生成和肿瘤干细胞”为研究方向，系统而深入地研究了肿瘤微血管构筑特征、始动细胞与分子机制、治疗靶点与干预措施，开创了肿瘤干细胞血管生成研究领域，为抗血管生成治疗新策略的建立和应用提供了重要的理论和技术支撑，推动了肿瘤血管生成和肿瘤干细胞研究的科学进步。

10月29日，在钓鱼台国宾馆举行的何梁何利基金2014年度颁奖大会上，卞修武获得“何梁何利科学与技术进步奖”。获奖之后，他对记者说：“获奖不是目的，而是鞭策。我们的愿望是研究成果能成功应用于临床，造福癌症患者，这才是最值得骄傲的事情！”

卞修武教授在颁奖现场


卞修武教授与实验室的NIH伙伴们


干修武教授在指导科研

夜以继日，“卞化”成为科研常态

由于担任科室领导职务和很多社会学术机构任职，白天经常有很多事务性工作要处理和协调，卞修武只能常年“五加二”“白加黑”，经常都要工作到凌晨3点左右，甚至通宵达旦。

几年前，他左脸突发面瘫，左眼眼睑不能控制。他就想出一个办法：用胶布将左眼的上下眼睑贴住，继续搞实验。为了搞研究，卞修武还弄丢了自己的车。一次，他为了准备申报科研课题的材料，吃住都搬进了办公室，连续3天通宵达旦整理材料。早晨，他准备开车去复印材料，才发现门外的车不见了，但为了赶材料，卞修武没能及时报案，错过了寻车的最佳时机。

正因为这样，在卞修武的研究生们眼里，老师是一个不折不扣的“铁人”，“按说我们比他年轻那么多，可就是熬夜熬不过他。”“他就像一个高速运转的机器，每天开足马力运作，而吃饭和睡觉则更像是‘机器过热’或者‘电力不足’的时候才偶尔停下来做出的修整。”但卞修武则轻描淡写，“其实我也困，但我必须撑着。”

记者注意到，卞修武的成功除了坚定的信念和执着的追求，还拥有比常人更强的超前意识和勇气，把一次次的不可能变成可能。

他的学生向记者讲述了这样一个故事：2011年冬天，他的一个学生在周三实验室学术会议上汇报了一篇乳腺癌HIPPO信号通路的文章，该文章源于意大利著名实验室并已发表在《细胞》杂志上。汇报结束后，他却提出质疑，对于两个转录因子TAZ、YAP的作用有着不同见解。他认为YAP的作用绝非文章中认为的没有意义，而应该具有更重要的作用，如果深入研究YAP在其中的作用，肯定会有更大发现。对此，多数人都不以为然，因为《细胞》的文章往往都是以巨大工作量著称，作者敢于提出YAP作用极小，肯定是基于扎实的实验数据，而且乳腺癌与其他肿瘤之间是异明显，与卞修武擅长的胶质瘤研究也存在极大差异。

然而，到2012年冬天，见证奇迹的时刻到了——《自然细胞生物学》杂志上刊登了来自MD Anderson实验室的文章，清楚阐述了YAP在其中的重要作用，结论与他的预测完全一致！

卞修武承担了大量繁重的教学任务。为此，他的学生们总是很心疼，想着要帮老师做些什么，可他每次都拒绝了，他总是坚持自己备课。经常是当他忙完一个课题申报，才开始进行备课，刚备完课就已经天亮，扶扶脸，夹着课本就上课去了。

姚小红回忆道：“对给本科生上的课，老师可以说已经烂熟于心。可是，他每次上课前都会认真修改，特别是幻灯片，每年都不一样，每年都有新东西。也正是这样扎实的备课，他能把晦涩难懂的病理学讲得妙趣横生。”

正因如此，他成了学生们最喜欢的老师之一，越来越多的学生投入他的门下，并且留下来，充实到他的科研团队中，他也因此获得了军队院校育才金奖。

平铁芳曾是一名专升本的学生。在听了卞修武的课后，她对病理学产生了浓厚兴趣。可是很多导师并不喜欢招收专升本的学生，觉得他们基础不好。她抱着试一试的态度找到了卞修武。听完她的想法，卞修武鼓励她说：“只要你选择了这条路，并能一直坚持下去，那么不管你以前基础如何都没有问题。”事实证明，卞修武独具慧眼。2004年加入团队以来，平铁芳以“肿瘤干细胞与血管新生”为研究方向，逐渐成长为科研骨干。在国内外产生强烈反响的肿瘤干细胞触发和参与血管新生的“三通路”假说就是主要由她和姚小红发现并完成的，而她也成长为全国青年岗位能手、全国优秀博士论文提名奖获得者和中国病理研究态出青年奖获得者。

余时沧是第三军医大学2002级硕博连读研究生，师从新桥医院呼吸科钱桂生教授。攻读博士后时，他的导师就极力向他推荐卞修武。同时，他的爱人也向他推荐了卞修武。当时，余时沧犹豫，“能得到一老一少这么认可的人是什么样子？”带着好奇，他来到了这里，亲身感受到了卞修武的人格魅力：细心、严谨、和蔼。他看到，对每一名学生，卞修武都会手把手的去教，大到专业知识、课题的方向和思路，小到一个错别字和标点符号，甚至是一张幻灯片是否美观，他都会认真指导。

“记得有一次我做的幻灯片图很大，字很小。卞老师当面给我指了出来，告诉我幻灯片就相当于研究人员的脸面，必须要注意细节，把握美感。”余时沧说。

出于对卞主任的崇敬，和对医学科研的热爱和追求，他放弃了回到临床科室做大夫的机会，回绝了某军队医院做临床科室主任的邀请，扎根医学基础科研。做研究以后，余时沧每天加班到凌晨是家常便饭，经常和卞修武通宵讨论实验、修改论文。如今，他已是这个973项目第三课题组的学术骨干之一，并独立带领一个研究组，对肿瘤干细胞的侵袭研究做出了重要贡献。

卞修武爱好很广泛，想当年也是一位文学青年。他最得意的文章是一篇自己的作文，名为《沐浴之秋》，读来感人肺腑。然而，从事病理研究之后，他便只有科研这唯一的爱好了。

如今，他也在不断影响着他的同事和学生。

记者曾经听到过这样一个故事，一位华人刚刚移民到欧洲，买了一处房子需要装修。这天，开始刷墙。那位刷墙工从早上8点开始工作，一直干到下午4点，整个房间几乎刷好了，就剩下门口巴掌大的一块墙没刷。刷墙工一看已经4点了，于是收拾东西就准备下班。华人奇怪地问道：“就剩下这么一点了，你不刷完吗？”刷墙工回答：“对不起，我们到点必须下班，我还要回家和家人团聚。”“我可以付加班费。”华人说。“你给再多钱，我也不干，再见。”刷墙工坚定地回答。

刷墙工的故事其实是欧美国家工作习惯的一个缩影。在欧美国家，工作就是工作，生活就是生活。绝大部分人到点就下班，绝不会去加哪怕一分钟班。在国外生活惯了，刚回到国内的钱程、崔有宏、张厦等人十分不习惯卞修武这个团队的工作模式——几乎每天都要工作到凌晨，甚至通宵达旦。

“为什么下班了还要开会？为什么下班了大家都不回家？为什么要占用我们的休息时间？”一段时间里，几位“海归”对卞修武表达了各种不满，抗议这种“不人道”的行为。然而，卞修武却说：“我们也不想加班，但是现在科技发展这么快，我们过去的科研基础弱，如果茶鸟还不光飞，就会永远落在世界的后面。”

“海归”们理解了卞修武们为科研献身的情怀。也不知道从什么时候开始，他们也“拖班”了。慢慢地，他们也开始习惯了晚上开会，开始习惯了工作到凌晨，甚至通宵达旦……

这些年，所有团队成员们都被改变了。平铁芳说：“以前我们只在白天工作，但是在卞老师的影响下，晚上都会工作，而且第二天也会正常来上班。这本来就是一个锻炼的过程，现在到我们实验室来看，晚上12点都会灯火通明，干活的人很多。”

由于科研工作繁忙，姚小红只能每天最早上班、最晚休息，把更多的时间花在工作上。想孩子的时候，就让丈夫把孩子抱来科室，凑合着看上几眼；每天晚上回到家，孩子早已入睡，只能静静地看看熟睡的孩子。

经常加班的平铁芳也时时会觉得愧对女儿。记得有一次她下班早，回到家中，对4岁的女儿说：“今天晚上和妈妈一起睡吧。”没想到女儿竟然说：“妈妈，都是姥姥在养我，我跟姥姥一起睡。”“姥姥不是才打过你吗？”“那是我犯错误了，我不跟你一起睡，你每天那么忙，我都看不到你……”

披荆斩棘，瞄准最前沿的攻关

肿瘤的“根源”，或者肿瘤的“种子”，科研人员通常这样描述肿瘤干细胞。只有这群细胞才能衍生出更多的肿瘤细胞。肿瘤细胞像人一样有生老病死，这是一个正常的规律。但是肿瘤干细胞却被称为“永远不死”的细胞，在特定的条件下，肿瘤干细胞可以长时间处于休眠静止状态。这时候，外界给予的一些理化因素如放化疗，往往对其并不敏感。传统的化疗针对的是快速分裂的肿瘤细胞，长得越快的瘤细胞往往越容易被化疗控制和杀死。但是肿瘤干细胞增殖慢，所以它对传统的化疗药不敏感。往往在常规治疗方法消灭大部分普通肿瘤细胞后，肿瘤干细胞又开始无限增殖和分裂，孕育出大量新生的子代肿瘤细胞，周而复始，这可能是肿瘤无法彻底根除的重要原因。

只要能清除肿瘤干细胞，就可以消除癌症。这正是卞修武的目标。

2004年开始，卞修武照开了一系列针对肿瘤“种子”细胞验动和参与肿瘤“土壤”中血管异质性形成的原创性研究。也就是在这个阶段，平铁芳、姚小红、余时沧、蒋雪峰、王清良、徐承平、张华蓉、许森林等骨干力量开始加入这个团队。

平铁芳，卞修武的第一个硕博连读研究生，毕业后加入的就是团队中。几年里，靠着对科研的热爱，她在坐月子时也不忘阅读文献和整理数据，产假未满就回到实验室，加班加点工作，最终成为卞修武团队里的中坚力量，并以全票被提前晋升副教授。

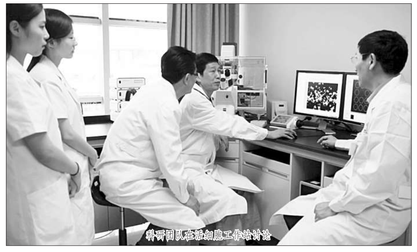
姚小红，2004年第一位以博士生身份加入这项课题的成员，当时项目组的成员大多是卞修武的硕士生，包括平铁芳。她原本是学生理专业的，考博士时，她的导师极力推荐她攻读卞修武的博士，“老卞研究方向十分前沿，对学生和课题认真负责，你读他的博士绝对没错！”就这样，姚小红来到了卞修武的门下，并顺理成章地加入了这个刚刚开始的研究。

平铁芳回忆道：“我进入读研究生时卞老师课题组除了他自己只有四个人，一个博士生姚小红带着我们三个硕士生，在实验室里摸爬滚打。”

特别是，这个研究存在太多不确定性。姚小红说：“当时国际上对肿瘤干细胞的研究非常少，就连一些顶尖杂志上的报道也相互矛盾。更多的人对肿瘤干细胞是否存在都抱着怀疑的态度，更别说研究它是否能用于治疗癌症了。”

前路的未知，他们不畏惧。多年之后，卞修武对记者说：“搞科研从来没有一帆风顺的。首先，科研必须时刻强调创新性，必须在阅读大量文献的基础上提出新的观点；其次，科研结果具有不确定性，往往与设想不同，必须善于分析、判定；最后，科研人员要想出类拔萃很难，成功和出名的几率很低。只有有了这样的心理准备，学会承受，才能在科研道路上越走越远。”

研究肿瘤干细胞，就必须首先“擒获”它。具体来说就是，肿瘤干细胞的识别和分离还没有解决，怎么进行下一步研究？同时，肿瘤干细胞没有统一的标记物，也就是说不同肿瘤的干细胞特征是不同的，想找出来必须用不同的方法。在卞修武的鼓励下，大家夜以继日地钻研在实验室，在显微镜下不断寻找着当时不知道能否找到的“种子”。


科研团队在瞄准最前沿攻关

聚拢人才，打造国际化科研团队

那个时候，病理科的科研条件还不像现在这么好，只有小小的一间实验室，就连做实验用的试剂等实验材料都非常紧缺。做实验没有地方只能去公共实验室排队，自己刷瓶子。就是在这样的条件下，2008年底，这个团队第一次找到并分离出了脑肿瘤干细胞。那一刻，幸福的感觉瞬间弥漫了整个团队。对他们来说，没有比科研上的成功让他们更有成就感了，尽管这样的成就感来得艰难、来得很晚。有了这个基础，卞修武牵头获得了国家973计划前期专项资助，开始聚焦肿瘤干细胞与血管生成关系。回忆起这些，卞修武经常提到的两个聪明能干的研究生就是易良和周志华。如今，易良已经成为一名优秀的神经外科医生，学术骨干，而被分配到基层医院的周志华克服种种困难，带着当年的梦想，今年又回归团队“重拥旧业”。

2006年，卞修武在申请国家杰出青年科学基金课题时，第一次将肿瘤干细胞转分化为内皮细胞的新假设引入其中；2007年他率头申报配向肿瘤干细胞方面的国家863计划项目，将肿瘤干细胞研究引向治疗；2010年申报建立肿瘤干细胞方面国家新药创制技术平台。然而，这些项目答辩时，在引起评委兴趣的同时也引起了不少质疑。2008年，卞修武首次牵头申请肿瘤干细胞的973项目，可评委们觉得这个存在普遍争议的课题“有点悬”，同时他们的名气也不够响，几千万的项目能不能完成谁也不敢打包票，结果申请失败。

他们没有气馁，继续沿着这条看似“有点悬”的道路前进。一年里，他们对肿瘤干细胞的研究越来越深入，做出的成果越来越多，而国内外关于肿瘤干细胞的论文也越来越多。次年，他们联合几家单位再度申请，他们坚实的基础、创新的思路和出色的表现，或许还有他们的决心与坚持，打动了评委，我国首个肿瘤干细胞的973项目最终被卞修武这个当时并不太知名的团队拿到。

记者了解到，一直到2012年，肿瘤干细胞在国际上才有了统一的定义。

2009年底，国家973计划中首个肿瘤干细胞项目——“肿瘤干细胞在恶性肿瘤发生发展中的作用及机理研究”在西南医院启动，卞修武担任首席科学家。中期检查时，项目获评优秀，国家奖励他地增加了研究经费。团队不负众望，短短的五年时间内，他们的研究使我国肿瘤干细胞研究水平上了一个大台阶。如今，国家更加重视这一研究领域，又设立两项973项目。

搞科研单打独斗肯定不行。如今的科研，更注重团队的协作与集团冲锋。特别是973项目，旨在解决国家战略需求中的重大科学问题，以及对人类认识世界将会起到重要作用的科学前沿问题，以原始性创新作为通达项目的重要标准。越是这样，就越是需要众多优秀人才团结协作。

项目启动伊始，卞修武就意识到这一点。除了密切协调几个相关单位的科研团队外，他还在世界范围内寻找优秀人才，不断给自己的团队增添新鲜血液。

孔祥复教授曾任美国国立癌症研究所（NCI）的实验室主任。1999年回国，当选中国科学院院士，先后任职于香港大学和香港中文大学。30年前，他作为骨干研制成功的α干扰素，一直以来是全球治疗乙肝、丙肝和艾滋等疾病的关键药物，挽救了成千上万病人的生命。

卞修武十分敬佩孔院士。在学术交流和合作过程中，他和医院领导很诚挚地邀请孔教授到内地工作。深入了解卞修武团队的工作基础，看到肿瘤干细胞这个项目的巨大前景后，他决心投身到这个项目中来，并加入团队。“卞教授人很好，项目很好！”孔院士总是这样解释自己加盟的原因。

2009年12月，西南医院授入2000多万元，病理科举头联合其他相关临床科室，组建了西南癌症中心。该中心使病理学科和肿瘤研究实现质的飞跃，成为联合国内外肿瘤专家，集临床和基础研究于一体的平台，加速了相关基础研究成果在临床肿瘤诊疗领域的转化，促进了相关肿瘤临床领域科学问题的回答和解决。2010年11月，孔院士被聘为西南医院终身教授，西南癌症中心名誉主任。

我程也是团队里的核心成员之一。他曾任西班牙Navarra大学应用医学研究中心主任，是著名的肿瘤学家。在西班牙的18年里，他创立了癌症基因治疗研究室，成为欧洲7个著名基因治疗中心之一。2008年，他抱着科学根据的理想，说服了西班牙的导师，毅然回到祖国，在北京大学从事科研工作。

在申报973项目前夕，经北大的专家朋友介绍，卞修武认识了钱程，在经过几次深入的交谈，钱程发现卞修武对科研专注执着的探索精神，已经取得的科研成果得到了国际学界的广泛关注与认可，以及对未来科研方向的认同都深深吸引了他。在单位的努力邀请下，2009年初，钱程放弃了北大优厚的待遇和良好的科研条件来到这里。作为有着外国籍的科技人才，如何引进到军队医院，成为一个难题。为了给他解决后顾之忧，卞修武向医院领导汇报，从各个方面为他提供了良好的条件。刚开始给钱程准备的是师职楼，但是他有4个孩子。如果孩子放假到国内来，他家就根本不够住。于是，该院想了办法，把新营职楼的同一单元同一层紧挨着的两套，按照钱程的意愿装修好了交给他。卞修武在百忙之中还能顾虑到这些微小之处，这种细心和关心让一个刚刚回国的科技工作者，感动不已。

钱程不负众望，在卞修武牵头的973项目中担任了第六课题组的负责人，组建并带领一支30余人的学术小组，开始靶向肿瘤干细胞的研发工作。

在973项目的带动下，钱程带领的课题组建立了以肿瘤干细胞为直接免疫原的肿瘤干细胞特异性抗体制备模式；建立了细胞一病毒一基因联合治疗的基因治疗策略；建立了以荧光报告系统为基础的肿瘤干细胞分选模式、等等。

在此基础上，钱程在卞修武和医院领导的支持下，2010年依托病理科成功组建了西南医院生物治疗中心，2013年6月获总后卫生部批准开展免疫细胞治疗恶性肿瘤的临床应用。如今，这个生物治疗中心已经治疗1000多例癌症患者。

崔有宏是团队的另一位核心成员，同样是卞修武从外部引进的。2000年5月至2001年11月，他曾在NCI分子免疫调节实验室作访问学者，主要从事趋化因子及其受体方面的研究。他离开几个月后，卞修武来到了这里做短期学术交流和研究工作。碰巧的是，他和崔有宏是一个导师。崔教授回国后一腔热血准备献身科研，可给逢军队精简整编，原单位人员撤掉。办了退休手续的他受到卞修武的邀请来到重庆。他协助建设和管理实验室，带学生，报课题，发表论文，焕发出科学的“青春”。

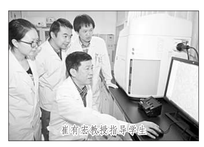
回忆起当时的情形，受卞修武感染和邀请，从该所回国加入团队的张厦教授感触良多，“2002年，是我在这里进行肿瘤免疫研究的第3年。老卞在研究所的一个多月里，天天给在实验室。直到回国前一天还在实验室进行免疫标记，一直到凌晨2点多，把我们设做出来的结果漂亮地展示出来了！”等他回国后，他的我还保持着密切联系，我经常在每天下午3时左右接到他的邮件。要知道，美国东部与国内的时差是12个小时，此刻是说老卞在凌晨3时左右还在工作。

也正是因为这样，美国NCI分子免疫调控实验室的人都牢牢地记住了这个来自中国的、有些腼腆的学者。该所室主任恳求：澳本汉姆说，“卞，不可思议，非常优秀。”而崔有宏也因此认识了这位从未谋面的“师弟”，并保持了密切的联系与合作。

2009年，崔有宏受到卞修武的邀请，加入了这个团队，从事胃癌干细胞侵袭转移机制的研究。2011年，张厦受到卞修武的邀请，也从美国回来加入了这个团队，从事炎症与肿瘤发生的免疫机制的研究……

如今，崔有宏和张厦成为卞修武负责的第三课题组的核心，负责科研整体方向的把握，带领团队研究大方向下的分课题，他们三人也被大家尊称为“三巨头”。

就是这样，卞修武慢慢地将一群优秀的人才聚拢到自己身边，确保肿瘤干细胞这个庞杂的体系每个部分都有专人负责，而这个团队也成为国内外最为顶尖的研究团队之一。


崔有宏教授指导学生

卞修武教授在实验室与学生讨论

团结协作，肿瘤干细胞里写华章

病理科承担着很多临床和教学工作，团队成员有很多人都是白天搞临床、教学生，晚上才能有时间做科研。拿临床来说，一年内，他们要做近6万多例常规组织病理和分子病理诊断，术中冰冻病理诊断8000多例。很多人都是早上8点开始工作，中午不休息，一直到下午6点多下班才能勉强做完。晚上还会有冰冻诊断值班。同时，病理学研究清苦、枯燥，每天面对的除了病理切片就是实验数据，有些人都觉得这个工作很“没意思”。但卞修武认为，病理研究十分重要，是临床医学中不可或缺的一环，一定要“从没意思中找意思”。这也是他把这么一群优秀人才团结到一起，为同一个目标奋斗的“法宝”。

每次科室交流的时候，他都会叫大家讲讲一周遇到的“有意思”的病例，还会组织大家一起讨论。为了提高大家的科研积极性，他还会同其他临床科室组织科研沙龙，让实验室人员和临床一线医生一起交流相关问题，了解临床的需要，碰撞出科研的火花。有时他还会邀请国外的相关专家参加沙龙为大家授课。

科里有每周三晚上召开学术会议的惯例，这是卞修武一手建立起来的制度，坚持了近20年。无论是刮刮比恶回来，还是刮刮参加社会活动回来，他的第一件事就是回到实验室，“雷打不动”。记得去年获得国家科技进步一等奖刮刮5天，他们照例讨论到凌晨2点多。卞修武主张大家在一个方向下自由探索，正因为这样，这里的科研讨论不分大小、不分级别，只要你有新发现、新观点，或者对别人的研究有不同看法，都可以大胆地讲出来。

“我们经常‘吵’得面红耳赤，有时甚至会拍桌子，即便是和卞主任也是如此，有时甚至追到他办公室‘吵’，想让他认可自己的观点。”姚小红说，“然，这些争论最终都要象出严谨的科学证据。而我们也因为开诚布公，有一说一，结果却‘吵’出了团结友爱，‘吵’出了科研创新。”

如今，这里的实验室学术会议内容丰富多彩，既有实验结果汇报、文献阅读、专题讲座，也有充分的讨论，避免了单调乏味。既能有效地实现实验室内部的学术交流，开阔思路，也能剖析实验中的问题，给具体实验者提供解决问题的新思路，从而促进实验进程。

记者了解到，肿瘤干细胞这个课题中无数的难题就是在这样的讨论、交流，甚至是“争吵”中不断被攻克。

从2009年到2014年，卞修武带领这个团队建立了7种方法，4个模型去标记和分离肿瘤干细胞，并应用于药物筛选。为了研究肿瘤干细胞，他们创建了一个三维支架给肿瘤干细胞一个立体的空间，最大限度地模拟人的体内环境，让肿瘤干细胞得以增殖。这些新方法如今已被同行认可，甚至编入美国NIH的干细胞技术流程供同行使用。在此基础上，这个团队深入研究了肿瘤干细胞在肿瘤的整个发生发展过程中的作用。

他们发现，肿瘤干细胞有选逃免疫和侵袭转移等特性。

“如果把肿瘤干细胞比作坏人，而人体的免疫系统比作警察的话，那么这个过程就比较好描述了。”对此，卞修武给记者进行了通俗、形象的比喻，正常情况下，面对警察，坏人肯定不敢轻举妄动。但特殊情况下，坏人可以通过伪装自己，逃过警察的追捕，这样才能去危害社会。肿瘤干细胞就具有这个能力，逃过人体免疫系统的“追杀”。同时，肿瘤干细胞通过“伪装”可以诱导免疫系统中的部分细胞转化，进而给肿瘤干细胞提供生长的环境。这相当于警察叛变，而肿瘤干细胞就是让它叛变的关键。一旦出现这种情况，整个机体的免疫系统就会崩溃，肿瘤就会开始疯长。

复发和转移是癌症患者死亡的主要原因。复发和转移的“种子”也是肿瘤干细胞吗？卞修武团队发现肿瘤干细胞迁移能力强的分子机制。正常细胞可以互相“交流”，这种“交流”与细胞间隙链接蛋白有关，而多种间隙连接蛋白在肿瘤干细胞中缺失，从而导致细胞间交流障碍，促进了肿瘤的侵袭转移。肿瘤干细胞可以依靠分泌一种特殊的酶，打开阻隔它迁移的层层障碍，穿过血管、淋巴管，到达人体的其他部位。

同时，肿瘤干细胞与新生微血管是“近邻”，它可以产生大量的血管生成因子，“引诱”血管延伸，向自己靠拢（旁分泌）。肿瘤干细胞还具有直接变为血管内皮细胞的潜能，直接参与血管生成（转分化）；肿瘤干细胞还可以通过构建肿瘤细胞间通道，形成无内皮的“模拟血管”（血管拟态）。基于大量的实验数据，他们首次提出并证明肿瘤干细胞触发和参与血管新生的“三通路”假说，揭示了肿瘤血管生成的始动细胞机制，开辟了肿瘤血管生成研究新领域，为抗肿瘤血管生成治疗提供了全新的细胞标靶，拓宽了抗血管生成治疗的新思路。他们在世界上率先证明：肿瘤干细胞是抗血管生成的重要细胞标靶。

“我们发现肿瘤干细胞能够始动、促进、参与肿瘤血管多样性的形成，并得到国际同行认可。”卞修武指出，“这一发现提示，可以针对肿瘤干细胞进行更早期的阻断血管新生以‘斩草除根’，从而更好地实现肿瘤的早诊、早治。它是这些细胞的老祖宗。就像蜂群中的蜂王，干掉一个蜂王，就会影响整个蜂窝、蜂群。”

他也同时指出，肿瘤干细胞的研究目前还存在一些学术争议，但不可否认这项研究已经建立一套可行的研究方法，并应用于肿瘤干细胞的诊断和治疗研究，大家的认可度也越来越高。

记者了解到，卞修武带领他的研究团队，阐明了多条肿瘤干细胞促进肿瘤血管生成的相关信号通路，发现多个干预靶点，进而筛选获得相关治疗候选小分子和单克隆抗体，为开发针对胰管生成和靶向肿瘤干细胞的诊疗新措施和药物奠定了坚实的基础。

而他所带领的973项目第三课题组提供生长因子和模型，揭示了肿瘤干细胞的产生、特性和调节，创立了肿瘤干细胞与血管生成的理论体系，从免疫学角度阐明了恶性肿瘤侵袭和转移的分子机制，找到了一系列肿瘤干细胞的标记物，研究了预测和早期诊断肿瘤转移的试剂盒和生物芯片，筛选了针对肿瘤干细胞的药物和抗体，初步得到具有潜在应用价值的药物和抗体，研发了新的治疗策略。

如今，我国首个肿瘤干细胞的973项目即将结题，他们所获得的原创性研究必将为“攻克癌症”这个梦想填写上最华丽的注脚！

干修芳副教授在研究科研

一流团队，推进我国病理学科发展

这里的工作十分辛苦，然而在这里采访，记者感受到的却不仅仅是严谨求实的科研作风，更是乐观积极的科研态度。聊天中，记者一再被这群科学家们的笑声感染。

张厦在这里的个性写“张求恩”，不仅仅因为他是加拿大籍，而且因为他为了医学的梦想毅然回到国内。年纪轻轻的余时沧由于在美国立卫生研究所肿瘤研究所时间比下修武早，被团队里的年轻人们戏称为“卞老师的师兄”，而他们则“还以颜色”，叫他们“孩子们”。973项目推进的5年里，有3个年轻科研骨干的孩子出世，平素话不多的卞修武也打趣道：“科研成果是不是也应该包括这3个小宝宝啊？”……

年近60的崔有宏由于长期伏案，患上了腰间盘突出，一直带着夹板工作。可他却告诉记者：“搞科研非常辛苦，但绝不是枯燥乏味。每个人追求的幸福感不同，农民看到庄稼丰收了就会非常喜悦，商人挣的钱越多他就越高兴，临床医生能把病人治好就非常幸福……对我们来说，能取得科研进展、解决临床问题就是最大的满足。所以，虽然我们很辛苦，但我们始终保持着乐观的心态。”

被团队深深影响的余时沧说：“一个人愿意做一件事，喜欢做一件事关键在于他是否把