

最新研究表明,免疫治疗对癌症患者有没有效,要看患者肠道细菌的脸色。传说中的粪球“君”这个高能“小宇宙”,真的这么神通广大吗?

# 它竟能决定我们的生老病死

## ——癌症治疗要看粪球“君”的脸色

本报记者 张佳星

2018年第一期《科学》杂志的封面文章让肠道菌群火了。文章表示:研究结果证明患者肠道菌群构成,与PD-1抑制剂免疫治疗(一种癌症治疗方法)的效果之间存在显著关联。也就是说,最近大热的免疫治疗对癌症患者有没有效果,要看患者体内粪球“君”的脸色。

其实,这不是肠道菌群第一次被证明拥有非凡的影响力,单就与免疫抑制相关研究而言,《科学》杂志已经发表了5篇相关论文。而除了粪球“君”的老本行消化吸收外,它还会影响美容、癌症、抑郁症甚至性格的说法也不一而足。

传说中的粪球“君”拥有如此高能“小宇宙”,是被利益相关方夸大了还是当之无愧的实力担当?

可见,由人体内菌群决定的炎症状态可以决定一个人的生老病死。

有观点认为,肠道和肠道菌群的配合,可能是人免疫力产生的源泉之一,肠道可能是免疫力的发动机之一。微生物和免疫系统的变化,促进胰岛素抵抗和慢性炎症等发生,代谢综合征、肥胖、糖尿病甚至癌症等问题可能就此出现。

既然人体的免疫力与肠道菌群不无关系,也在一定程度上揭示了用免疫治疗的方法治疗癌症,确实需要肠道菌群的配合。有推测认为,肠道微生物可能通过两种方式参与癌症发生:一是通过代谢产物或自身成分直接促进肿瘤发生;二是通过作用于免疫系统,间接完成对肿瘤的刺激作用。

“我们在给客户做PD-1抑制剂药物时,就遇到过效果不稳定的情况,当时非常困惑,”冠科生物毛冠平博士说,负责人当时建议分析患者粪便中的微生物,再对治疗方案进行调整,“那时这方面的报道还没有这么火,我们觉得不可能和粪便微生物有关,但后来证实奏效,

我们现在也在进行这方面的研究。”

粪球“君”的影响力还远不止这样,糖尿病、精神疾病甚至怀孕生孩子都要考虑它。

“肠道菌群最先是证明和代谢疾病如高血压、高血脂、糖尿病相关。”毛冠平认同,它肯定也和癌症、精神类疾病相关。

“有很多实例证明,糖尿病的前期,通过饮食、锻炼和肠道菌群的调节,可以使得相关症状逆转回来。”尹桦说,而中国人民解放军总医院等机构也正在开展自闭症治疗的研究,通过提高孩子胃肠道菌群的丰度和多样性,缓解孩子的自闭症。

“另外为什么孕妈妈要重视口腔清洁,口腔溃疡的创面可能让厌氧菌从嘴里进去,会传播到子宫里,导致流产,这也是一篇顶级论文的内容。”尹桦说。

事实上,人体内没有菌群的地方少之又少,且它们之间是连通的。而且不同器官中的菌群通过循环系统、渗透作用互相“串门”,它们受体内环境影响也会对人体产生作用,与你相爱相杀。

## 不起眼,它却是名门望族

“细菌来到地球35亿年,人类才到地球几百万年。细菌对人类的影响一定比现在在我们理解的要多。”华大基因CEO尹烨认为,人类对粪球“君”的了解并不充分,不仅因为它在进化上的优势,还因为它的数量众多。

“肠道菌群中的细胞数量,是人体细胞的十倍之多,这是《自然》之前登载过的研究,”尹烨说,其总体的基因数量则能达到人体的百倍之多。

事实上,这样的复杂程度还远不及无机生态环境(如土壤)下菌群的复杂程度之下。“肠道菌群在我们基因组的调控下,不能随意发展,因此多样性会受到寄主的限制,容纳的细菌总量是有上限的。”尹烨说。

清华大学生命科学学院教授杨茂君认为,这些微生物是人体的一部分,它们甚至能够驯化人的口味。“为什么北方人爱吃面食、南方人爱吃米,因为不同地域的人,在肠道里的菌群种类是不同的,善于分解消化的食物也不同,所以

会给人感受上的反馈,舒服了就爱吃了。”

登载在《科学》杂志上的5篇文章也显示,产生同样的增强疗效,其涉及的响应免疫治疗的具体菌种却并不相同。

不仅历史久远,而且分布广阔,肠道菌群可谓地球生物界少有的长盛不衰的望族,而它的名门身份,则体现在它的“吸金”能力。资料显示,2007年底,美国国立卫生研究院(NIH)宣布将投入1.15亿美元正式启动酝酿了两年之久的“人类微生物组计划”,据说破解了3000种微生物全基因组,初步建立了人体共生微生物参考数据库。欧盟发起的人类肠道宏基因组计划,花了2200万欧元,确定了肠道微生物的330万个基因,提出了3种肠型的概念。

“彻底搞清楚机理是很困难的,因为太复杂了。涉及到不同菌种类别和数量、不同的代谢产物、活性甚至浓度高低。这样的研究将涉及目前无法想象的计算量级别。”杨茂君说。

## 你和它,相爱相杀

“所谓感染,是你的身体和菌群的谈判破裂了,”尹烨说,菌群和人体可视为组成一个生态系统,在相互的调节失败后,会引起感染。“例如,如果昼夜节律失调,细菌就会不好好工作,释放内毒素,使得肠道内黏膜

炎、通透性增加,内毒素入血,将引发人体的慢性炎症。”

而中国工程院院士刘德培曾在学术会议上也表示,衰老表现为低水平的炎症状态,慢性炎症和代谢紊乱密切相关,甚至可以诱发疾

## 最便捷改善方法,靠“吃”

“刚刚有一个新闻,台湾有一个5岁的男童由于误食强碱,使得肠胃灼伤,最终患了艰难梭菌感染。”尹烨说,治疗方法是通过将他哥哥的新鲜粪便移植到他的肠道中去,进而改善了肠道菌群失调,重新恢复了正常。

可见,粪菌移植是针对急性损伤的最直接、最有效的治疗方案。而最便捷的改善体内肠道菌群的方法,是通过“吃”。肠道微生物的改善与再造可以通过这两“头”完成。

“吃到肚子里的药,也是先给它吃。”尹烨说,中医药里就恰恰有利用肠道菌群特性治疗疾病的。例如葛根苓连汤里的黄连,有效成分是盐酸小檗碱,能够定向诱导丁酸梭状芽孢杆菌,进而调节糖尿病,也是发表过论文证实了的。

提到与肠道菌群有关的“吃”,就不能不

提2012年在《科学》杂志刊登自己减肥故事的赵立平教授。他通过改变饮食,并对自己的体重以及肠道中的菌群进行长时间监测,发现自己肠道中的一种抗炎细菌从完全检测不到,到总量提升为14.5%。而自己的体重减少了20公斤。

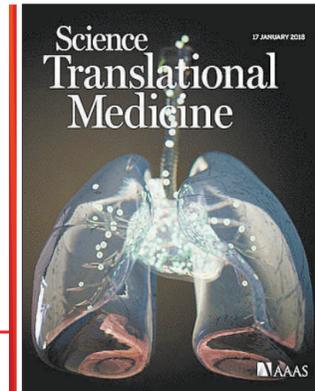
但是面对市场上出现的号称能够改善肠道菌群的益生元或益生菌,尹桦表示应该谨慎。“用吃的方法改变肠道菌群,最大的鬼门关是在胃,胃的酸度在消化时的pH值可达到1,很多微生物无法活着到达肠道。”他说。

“未来,免疫治疗和微生物的跨学科研究会越来越多。”毛冠平表示,他所在的公司也正在布局相关科研力量,尝试研究一个针对癌症治疗的益生菌与免疫治疗的组合,从而达到更好的效果。

## 封面故事

### 靶向治疗心脏病 肽纳米载体

《科学·转化医学》 2018.1.17



肽在治疗心血管等疾病中具有高度选择性和有效性,但目前最大的挑战是无法提供靶向心脏的非侵入式方法。本期封面文章,研究人员通过猪建立的动物模型证明,生物相容性和可生物降解的磷酸钙纳米颗粒,可作为载体,将肽快速从肺部转移到血液和心肌组织。只需简单吸入,这些肽纳米载体为心力衰竭等疾病提供了一种开创性治疗方法。

### 有关的基因修饰 破译与自闭症

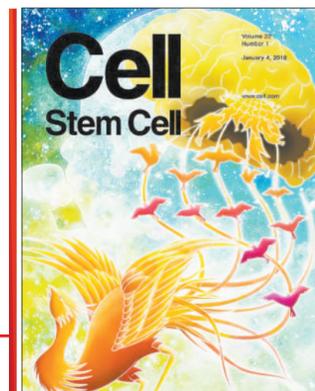
《科学·信号》 2018.1.16



自闭症谱系障碍(ASD)是一种常见的神经发育障碍,与其有关的遗传因素,由表观遗传学决定。表观遗传学通过对DNA或染色体进行基因修饰,在不改变DNA序列的情况下对基因表达进行调控。ASD患者的某些基因改变影响了大脑神经回路的发育,从而损害了某些学习能力。本期封面文章,美国研究人员使用一种名叫“微分富集扫描(DESscan)”的技术,通过小鼠研究发现了与ASD有关的表观遗传性基因修饰来源,并证明这一新技术可以广泛用来研究与学习障碍有关的遗传因素。

### 神经细胞修复窗口 发现修复受限时

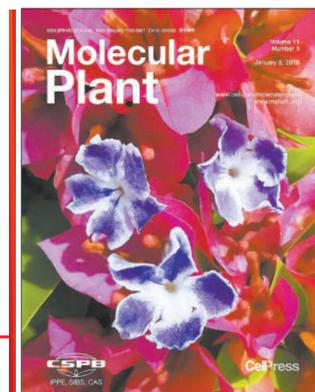
《细胞·干细胞》 2018.1.4



放射状胶质细胞(RG)是能产生神经母细胞的胚胎神经干细胞,并能为胚胎发育中的神经细胞迁移提供纤维支架,但RG往往会在出生后很快消失。日本名古屋大学科学家发表在本期封面的研究发现,RG纤维可在新生小鼠受损脑区存留一段时间,为神经母细胞迁移到病变部位提供一个有限的时间窗口,在这段时间内,通过钙-钙粘蛋白介导的细胞连接,可促进新生儿脑损伤的神经再生和功能恢复。

### 共存于同一花朵中 两种植物色素

《分子植物学》 2018.1.8



过去研究人员通过研究石竹类植物发现,甜菜素和花青素是完全相互排斥的两种天然植物色素。但以以色列科学家通过选用紫茉莉和其他含有甜菜素的多种植物,确定了与甜菜素生物合成有关的候选基因,结果发现在甜菜素累积的花瓣中也高表达着与花青素相关的基因。新研究预示着甜菜素的生物合成存在新的解释,花青素在甜菜素高表达的植物中如何消失另有他因。封面的花朵中同时含有甜菜素和花青素两种色素。

(栏目供稿:本报记者 聂翠蓉)

(本版图片来源于网络)

# 我国细胞治疗终于进入临床的大门

## 第二看台

本报记者 张佳星

据北京市卫生计生委22日报道,北京市近日会同有关部门,组织12家干细胞临床研究备案机构,召开了干细胞临床研究监督检查现场会,对控制干细胞临床研究质量和风险有效管控等方面提出具体要求。

1月13日,多个免疫疗法产品申报临床连同细胞治疗产品技术指导原则发布,被评为2017年中国医药生物技术十大进展。这一指导原则为什么被整个行业翘首以待,又对哪些事情进行了明确?

### 对癌症和遗传病治疗说“yes”

自2016年12月《细胞治疗产品研究与评价技术

指导原则》(征求意见稿)发布之后,细胞治疗产品一直在等待通往临床大门的开启,为癌症治疗、遗传病治疗给出“yes”的答案。直到2017年12月18日,国家食药总局发布了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,被产业界评为“靴子终于落地”。从最终发布的文件名称上看,原来的“细胞制品”改为“细胞治疗产品”,可以看出该指导原则意在推动相关疗法的应用。

“指导原则”的发布,让细胞治疗向临床产品的目标更近了一步。“国家千人计划”创业人才、比昂生物创始人杨光华说,这意味着,如果申请企业的细胞制品符合要求,经过临床试验证明有效,应该不久就会批准下来,细胞治疗“落地”不会远了。

自2017年8月底,美国FDA批准诺华公司的细胞免疫疗法上市以来,我国产业界对细胞治

疗的上市一直充满期待,国家食药总局发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,意味着进入临床的大门终于打开。

### 安全性、有效性和质量可控性水平更高

“原来模棱两可的操作有了明确的标准,”杨光华说,“之前行业内的标准是行业协会的要求,是一种自发的约束,有的团队比行业标准严格,有的可能不如团队标准。”标准的实施进一步规范了细胞治疗产品的研发,提高其安全性、有效性和质量可控性水平,推动和促进我国细胞治疗领域的健康发展。

“由于细胞治疗产品的特殊性,此前新药的评价体系很难照搬套用。”杨光华说,“药品是死的,细胞是活的,比如干细胞,它培养繁殖会产生不同的‘代数’,不同代数细胞干性不同,其治疗的功能性就会有差异。”

从制备到使用的时间间隔上,细胞治疗产品也和药品有着很大区别。“药片的保质期可以是几年,而细胞制品上午制备出来,下午就能给病人回输,但是质量控制的检验结果可能明天才出来,怎么办?”

由于与药品存在很大不同,此前的细胞治疗产品中的免疫细胞治疗产品参照过“第三类医疗技术”进行管理,业内也有按照“新药”和“医疗技术”两种不同的管理声音。“指导原则”的发布则明确细胞治疗产品按照“新药”申报管理。“选择这条路更加严格,确保安全性、有效性和质量可控性。”杨光华说。

而针对细胞治疗产品的个性化、时效性等特点,“指导原则”除了规定严格的生产工艺、操作规范等,还引入预案的解决方式,文件中写到:建

议尽量在产品临床应用前完成全部放行检验,当有些放行检验结果可能后置时,应对可能出现的非预期检验结果制订处置方案。

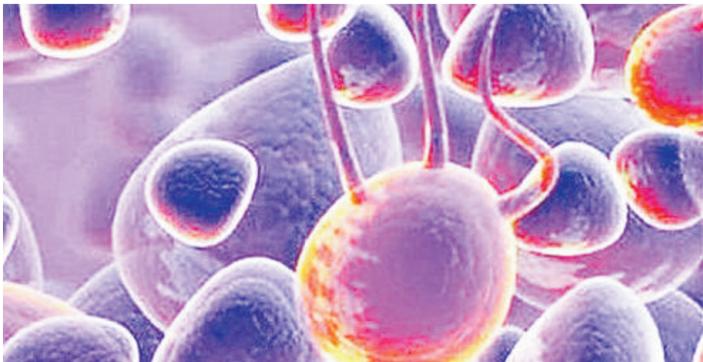
此外,细胞制品本身有着易污染、无法耐受病毒细菌灭活处理的特点,加强过程控制成为生产规范中的重点。在药监局相关解读中强调“全程监控”,细胞治疗产品的每一个生产步骤均应该进行研究与验证,以保证工艺的合理性和稳定性。“同时要制定预案,被污染了或者有病原体接入了的情况,都要有预案应对。”杨光华说。

### 对具体指标进行数字化规范

除了整个过程的控制,细胞制品的质量控制是分“两头”的。杨光华介绍,“包括原材料和成品之后两方面的质量控制。”

“指导原则”还对之前模棱两可的做法做了明确,例如如何评价细胞治疗产品的致瘤性、致癌性。这是一个预估的命题,因为一些治疗过程中使用的生长因子可能引起宿主细胞或细胞治疗产品本身发生肿瘤,尽管传统的致瘤性试验可能不适用于细胞治疗产品,但由于目前尚未达成科学共识,此次指导原则仍沿用传统。

再比如,根据此前的新药审评审批流程,已经在人体上有效果的治疗,有时还需要返回进行动物实验的验证,这对科研团队来说并不合理。此次原则明确了“人体数据在经过科学地评估后,可以提示细胞治疗产品的有效性与安全性,可以保证临床受试者安全性,则可免除不必要的动物试验。”



“未来还会制定更加明确、详细的要求,”杨光华说,“例如,对活度、标的物等具体指标给出一个数字化的规范。”