

黄波：肿瘤种子细胞的“荒原猎人”

本报记者 张佳星 文/图

黑色T恤、短发，眼前的黄波看上去十分干练。找寻肿瘤细胞的“种子”，是这位中国医学科学院基础医学研究所副所长这些年一直在忙的事。

在实验室，常能看到他“紧盯”着一场又一场“战役”——免疫细胞T细胞“围剿”肿瘤细胞，这是免疫相关学科的基础实验。战后复盘，在关注厮杀焦点之外，黄波

琢磨起常被忽视的“敌方残兵”——T细胞杀不死的肿瘤细胞。

为了搞清楚那些生命力顽强的肿瘤细胞，黄波用排查法逆流而上，找到肿瘤细胞的初始状态——肿瘤种子细胞。近一年来，这些成果发表在《自然通讯》《临床研究期刊》等多个国际期刊上。

用结果说话，要做第一个发现者

“肿瘤种子细胞就像蚁后和蜂王，可以散播肿瘤。”在黄波的实验室里，肿瘤种子细胞在显微镜下簇成一个个体，像极了钻石。“由于它数量少、不活动，还容易‘变身’，所以肿瘤种子细胞很难找。”

1993年，在取得湖北医科大学医学学士学位后，黄波进入武汉科技大学医学院担任助教。之前的临床经历，让他在研究时格外关注实际案例。“例如，有患者其他部位被测出乳腺上皮细胞癌变，但其乳房并未发现肿瘤。”黄波说，其实这给科研人员发现肿瘤细胞提供了线索。

在研究大量相关案例的基础上，黄波提出了一个大胆的假设：有些肿瘤细胞休眠了，而它们正是潜伏着的肿瘤种子细胞。但这一假设却遭到了质疑。

面对质疑，黄波决定用实验成果说话。他要从人体全部 10^{14} 个细胞中找出传说中能分化、能休眠、能致瘤的肿瘤种子细胞，做“第一个发现者”。

于是，他用逆向思维排查“战场”，发现那些T细胞杀不死的肿瘤细胞不增殖，“状态”和休眠很像。

研究中，需要大量的肿瘤种子细胞以备实验之用，但这种细胞很难保存，稍不留神就分化了。如何才能让它“永葆青春”呢？

2008年，在华中科技大学医学院工作的黄波偶得了一种特别的方法。“那天，该院兼职教授汪宁在讲生物机械力，提出用物理的方法控制细胞的生命活动。”黄波说，这在当时像是“天方夜谭”，之前从没听说过。但他没有抗拒新理念，“我和汪宁聊了整整一下午，之后一直保持联系。”

多年后，那个无心插柳的下午，给了黄波“招安”肿瘤种子细胞的利器。“细胞除了接受化学分子的信号，还接受力的信号。”黄波说，生命活动的基础物质蛋白质的构象变化可以通过化学反应，也可以用力直接“扭转”。

前期的积累，让黄波团队拥有了其他人没有的优势。他的团队和汪宁教授团队一起模拟体内细胞所处的环境，发明了三维纤维蛋白软胶，以此用作细胞培养基质。通过基质的软硬调节，团队便可“拿捏有度”地控制细胞的分化、增殖等生命活动。

利器在手，黄波团队最终找到了不分裂、代谢低的休眠肿瘤种子细胞。

学品攻击，它启动了防毒机制，进入休眠状态，保存实力、伺机再动。

为了搞清楚防毒机制，一直研究免疫信号通路的黄波，跨界到毒理信号通路，开始寻找线索。“AhR（芳香族碳氢化合物受体）存在于原始细胞的胞浆里，是最早感受到有毒化学物质的转录因子。”黄波说。

结合热点研究，把肿瘤细胞堵在半道

“现在，我会在很多学术会议上作演讲，将这些发现介绍给学术界，但大家接受起来还是需要一个过程。”尽管拿出了依据，也明确了机制，但这一理论对学界来说还是一种“震动”。休眠机理相关文章投到《肿瘤细胞》时，编辑表示“休眠”仍是一个假说，不便刊登。文章后被转投到《自然通讯》并被接纳。

理论不被接受，这没有打击黄波团队的自信，他们决定从热点研究入手，与当下火爆的PD-1（免疫检查点抑制剂）治疗结合起来。黄波说，虽然PD-1很热，但它的发生机理是什么，此前学界并没有答案。

“T细胞打来一拳，肿瘤细胞又打回去。”黄波边说边挥起拳头，

仿佛目击了“厮杀”的全过程。顺着这个思路，团队继续追踪，发现T细胞的“出拳”不仅促使肿瘤种子细胞进入休眠状态，也进行了“反击”。

谈到这些基础研究的应用前景，黄波充满自信。“PD-1抗体治疗法是在‘终点’堵截，治疗复杂，风险很大；我们的方法却可以在中途阻断肿瘤细胞。”他说。

拷问机理，从零开始解密“黑盒子”

“罪魁”被俘后，黄波便开始了“审讯”和“拷问”工作。“既然是在和T细胞的‘厮杀’中进入了休眠状态，那肯定是T细胞释放了什么东西启动了它的休眠程序。”黄波说。

抗肿瘤免疫反应中最重要的 γ 干扰素，它已被证明能启动肿瘤细胞的自杀程序。“那么它能不能启动肿瘤细胞的休眠程序呢？”带着这样的疑问，黄波团队开始了验证工作。

团队从正反两方面进行试验：封闭掉“格斗”中T细胞释放的 γ 干扰素，发现休眠的肿瘤种子细胞可以生长；去掉T细胞，直接用 γ 干扰素作用肿瘤种子细胞，发现它进入了休眠状态。

那么，这个休眠程序是如何被启动的？黄波将这种启动机制假设为“生命起源时所具有的本能”。“最初的细胞是单细胞，它们在地球原始环境中面临两重危害：一是病原体的攻击，一是有毒化学品的攻击。”黄波还原出细胞的“生存战争”，战争有3种结局：细胞消灭入侵者、被杀或休眠。

“杂志审稿人回复问我，你是怎么想到的？”黄波回忆说，当时专家们也不解“一切为何会如此巧合”。

黄波却不以为意，在他的理念中，生命体是一个有着严密逻辑的整体。能理清这个逻辑的研究者，才能发现“真相”。黄波说，肿瘤种子细胞继承了原始细胞的休眠能力，为了防止有毒化



湖南大学供图

周一有约

高“研”值学霸刘振兴： “实验比游戏好玩”

本报记者 俞慧友 通讯员 曾欢欢 李妍蓉

5月的湖南大学，已沉浸在醉人的翠绿之中。无心窗外的郁郁葱葱，21岁的刘振兴目不转睛地盯着电脑，琢磨着眼前一篇英文文献。这个95后大男孩是湖南大学物理与微电子科学学院2018届本科毕业生，两个月后他将赴美国科罗拉多大学继续他的科研之路。

别看只是位本科生，过去3年间他已发表7篇SCI论文。以第一作者身份发表的两篇论文中，有一篇被光学顶级刊物《光子学研究》选为封面论文。

“以这样的成果，拿博士学位也没问题。”刘振兴的指导老师、湖南大学教授罗海陆说。



湖南大学供图

无心插柳，“打酱油”打出“主编奖”

“我就是打酱油，想看看科研是什么样子。”这是刘振兴走上科研之路的初心。

2015年，湖南大学物理与微电子科学学院选拔出一批有科研潜质的本科生，刘振兴便是其中之一。那年，刘振兴跟着学长何勇礼进了实验室，协助学长做实验，“打打下手”。

没过多久，跟着学长做实验的刘振兴，以第二作者的身份，在光学领域顶级期刊《光学学报》上发表了题为《基于电介质超表面的高阶激光模式转换器》的论文，实现了该校本科生在高端物理期刊发文零的突破。从那以后，他渐渐摸到了点搞科研的门道。

被“带上路”的刘振兴，开始“自立门户”，尝试独立完成实验。刚开始独立的一个半月，刘振兴连一组完整的数据也没测出来。不过，执着的他依然坚持在实验室测数据。为获得一个实验结果，他做就是好几个月。

2016年7月，他利用一种新型微纳结构，成功实现了具有任意偏振形态的高质量矢量涡旋光束。他提出的方法可提高能量利用效率，同时具有成本低廉、稳定可靠等优势，在激光加工、光学微操纵等领域的应用前景十分广阔。

半年后根据这些成果，刘振兴以第一作者身份撰写的论文《混合阶跃加莱球上任意矢量涡旋光束的产生》发表在物理学一区期刊《光子学研究》上。发表数月后，论文入选ESI高被引论文。近日，此文又荣获杂志“2017年度主编奖”。

2017年5月，刘振兴以第一作者身份发表的第二篇论文出炉。这篇有关普勒效应的论文发表在美国光学学会旗下期刊《光学快报》上。这些成果，让刘振兴顺利收到了美国科罗拉多大学的全奖录取通知书。

享受科研，“做实验让我很快乐”

“实验比游戏好玩。”刘振兴的话很“研霸”。

搞科研需要大量的时间，对于并不以科研为主要任务的本科生来说，如何协调好时间是个大问题。但刘振兴愣是做到了实验、专业课两不误，甚至还挤出时间去蹭“无关”的课。

刘振兴所学的是电子科学与技术专业，与他所研究的自旋光子学没有太多交集。为了学习实验中所需要的知识，他常去听罗海陆的课，并缠着老师推荐研究相关书籍。

“做实验让我很快乐，完全没有苦行僧的感觉。本科生要学习的课程较多，做实验就得靠挤时间。”这是刘振兴曾对辅导员刘杏说过的话。在刘杏眼中，刘振兴的日程总是满满的。“他总能抽出课后的时间去泡实验室。如果上午10点上课，他7点会跑去实验室做实验。多数时候，他中午吃完饭就直接去做实验，做完接着上课。晚上实验做到11点多，也是家常便饭。甚至，他经常为了处理自己的测算数据，忙到凌晨一两点。”刘杏说。

“爱因斯坦得出 $E=MC^2$ 的质能方程时，才26岁，一切皆有可能。”在刘振兴眼中，搞科研就像登山，过程虽然辛苦，但登顶后特有成就感。“可能我现在幸运，有点儿成果。但说不定什么时候会在某个地方停滞不前，停个十年也有可能。但我就是喜欢科研。”

“刘振兴，科研路上你千万别停下来。因为你回头时，会发现我们都在后面追你。”同学刘烨让记者“捎话”给刘振兴。他还告诉科技日报记者，刘振兴是个特别执着和较真的人，对陌生事物总抱有强烈的好奇心。

的确，好奇心是他的“引路人”。“一个东西我没看懂，就会想去搞明白。我不觉得做科研苦闷、无聊，不需要用‘坚持’才能做到。”在他看来，科研纯粹是个人兴趣。有时，做研究遇到瓶颈了，他就用看电影、打篮球去放松自己。一次，他的一篇论文改了几十遍，改到自己都不想再看，他就独自爬上岳麓山，爬上山顶“吼”歌，回来后继续投入实验。

叶萌春：寻找拨动氢原子的“魔法棒”

第二看台

本报记者 孙玉松 通讯员 马超

回国5年，蛰伏多时的叶萌春迎来自己的收获季。

前不久，这位南开大学元素有机国家重点实验室研究员一举攻克了世界范围烯丙醇高效合成难题。随后，他又在锚定催化研究领域取得了新突破，该成果在线发表在化学领域顶级期刊《美国化学会志》上。

在“临建阁楼”里办公

走过南开大学理化楼斑驳的楼梯，在顶层一间不足十平方米的办公室里，记者见到了叶萌春。没有任何装饰，一张写字台、两个柜子以及一些还没来得及拆箱的仪器，这里是这间办公室的全部家当。与其说是办公室，这里更像是“阁楼”——位处大楼顶层，两间这样的办公室相对而立，推门出去便是露台。

原本这里是卫生间，但最终没有成型。于是摇身一变，成了两间办公室。在其中一间，叶萌春正站在高架架起的电脑前查阅文献。

“久坐腰不好，所以就把电脑架了起来，站着看就当锻炼了。”叶萌春笑着说。在美国做了7年博士后之后，2013年叶萌春入选我国第十批“青年千人计划”，随后举家从美国来到了南开大学化学学院元素有机化学研究所。此后，他一直在这个略显寒酸的“临建”里办公。

叶萌春却不介意办公条件的简陋，从美国的研究所来到这里，他也并不觉得有什么落

差。“实验室就在楼下，很方便；实验条件也很好，设备很先进，一点都不比国外差，这就足够了。”叶萌春把实验设备和仪器当成了“宝贝疙瘩”，只要它们有了“安身之所”，办公室设在哪儿无所谓。

回国后，叶萌春重新选定了研究方向，开始组建自己的实验室和团队。现在，他的课题组已有6名博士生和5名硕士生。回国后最初两年，叶萌春没有发过一篇文章，第三年才崭露头角。“学校对待青年科研工作者非常宽容，并没有要求我们一来就马上出成果，而是给了我们6年过度时间。”叶萌春说，这一点能让他安心科研，而不用着急拿科研项目、发学术文章。

“发文章固然重要，但急不来，这是个水到渠成的事。”如今，叶萌春常这样告诫自己的学生。

偶然之举攻克世界难题

每天不到8点准时站在电脑前开始查阅文献，晚上11点下班，每天利用午休时间绕着学校快走半圈、放松一下，每周就休息一天。回国至今，叶萌春几乎都是这样生活，他甚至很少离开天津。

别人眼里枯燥的生活，叶萌春却甘之如饴。“要是不喜欢，这里像不像‘坐牢’？”环顾自己简陋的办公室，他笑着说。

谈到攻克烯丙醇高效合成难题，叶萌春坦言，这是个“偶然之举”。“在设计实验时，我们原本设计的是还原偶联，却意外得到了烯醛偶联。当初一共做了4个实验，碰巧得到了这样理想的结果。”

烯丙醇及其化合物是生产甘油、医药、农药、香料和化妆品的“中间原料”。使用传统的制备方法不仅会产生大量废物，而且反应过程需要较严

格的无水操作，增加了反应的成本。

“理论上，廉价易得的烯醛和醛酮类化合物合成烯丙醇的反应，只需要拨动一个烯醛的氢原子，将其转移到醛酮上就可以实现。”叶萌春说，但如何拨动这个氢原子是化学家们多年来致力于攻克的难题。

他和团队发展了以廉价的金属镍和苯基硼酸共催化的烯基化反应，巧妙拨动了那个氢原子，从而实现了从烯醛和醛一步选择性合成烯丙醇化合物。

拨动氢原子，只是这样一个改变，像给催化实验施了“魔法”，大大提升了烯丙醇合成的效率。

给予学生兄长般的关怀

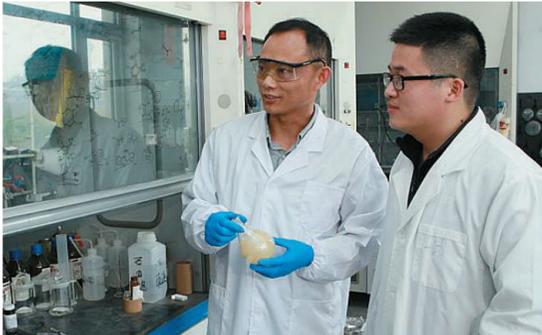
在学生眼里，这位老师像个宽厚的兄长。理化楼的师生们都知道，叶萌春的那间小屋，大

家推门便进，“只要有空，都可以聊上几句”。

“叶老师没有架子，也没啥脾气。”2015级博士研究生韩兴旺对科技日报记者说。

说起和老师叶萌春的“初见”，韩兴旺至今记忆犹新。来校报到那天，韩兴旺一进校园，就看到有两人来接他。当时，韩兴旺以为是课题组的学长，便毫不客气地把行李递给其中一人，让他直接把行李拎到宿舍去。“那人二话没说，拿起我的行李就送到了宿舍。后来才知道，原来那位帮我拎行李的就是叶老师，他是亲自去接我的。”

在博士研究生王银霞眼里，叶萌春最常说的话就是“身体是革命的本钱”。平时，除了实验安全，叶萌春最关心的就是学生们的身体了。叶萌春喜欢快走，看到学生们老坐着，他就变着法儿地组织大家运动。



叶萌春（左）在实验室指导学生进行醛酮类化合物合成烯丙醇实验
南开大学供图



扫一扫
欢迎关注
科技人物观
微信公众号