



视觉中国

# 对抗肿瘤，试试活化的淋巴细胞

本报记者 张佳星

今年的诺贝尔生理学或医学奖颁给了PD1(免疫检查点)的发现者，让免疫治疗在治好卡特总统的黑色素瘤之后又被带火了，PD1/PD-L1耀眼的星光甚至让不明就里的公众将其治疗等同于免疫治疗，临床研究方向、甚至临床资源也有更向PD1/PD-L1聚集之势。有数据显示，我国2017年就已经有近60个PD-1/PD-L1临床试验公开登记。

事实上，免疫治疗的内涵广泛。11月26日，有媒体报道国内细胞治疗领域启动最大规模临床招募，该招募是为了服务于免疫细胞治疗用于防止肝癌根治术后复发的临床试验研究。用免疫细胞与肿瘤细胞“对阵”是科研领域在免疫治疗中另一个方向的临床探索。“肿瘤免疫治疗是利用人体自身的免疫系统对抗肿瘤，清除肿瘤细胞，达到治疗肿瘤的目的，并保持持续的免疫记忆。”参与临床试验研究的中国医学科学院肿瘤医院教授吴健雄表示，肿瘤免疫治疗与传统的手术、放疗和化疗三种治疗方式不同，核心是激活机体自身的“防卫体系”，杀灭肿瘤细胞。

## 活化淋巴细胞

### 有集约化的“制导系统”

人类与肿瘤细胞的此次对战中，人类选择的“武器”是自身的淋巴细胞。采用的方法大致可描述为，从患者自体抽取外周血(20—100毫升)，分离单个核细胞，在体外进行培养和活化，获得被广谱激活的淋巴细胞后，再“派回”到人体中，执行绞杀肿瘤细胞的任务。

“来源于患者自身的外周血细胞，在特定的体外细胞培养体系中，会进行选择性活化并生长。”北京永泰生物公司技术负责人王敏表示，在培养过程中，“战士”的筛选会同步进行——外周血细胞中的B细胞、巨噬细胞等会死亡，最终获得的回输成分主要为T淋巴细胞，有少数NK细胞。

这一“筛选战士”的方法被称为EAL(扩增活化的淋巴细胞 Expanding Activated Lymphocytes)。据介绍，该方法的核心技术2011年获得国家发明专利。“我们在获得专利的基础上，进一步提高效率可在短时间内实现淋巴细胞的千倍增殖。”王敏说。

无论是免疫检查点抑制剂还是T细胞

装上“CAR”的“CAR-T”疗法，都是为了能让肿瘤细胞迷惑性的T细胞“重拾慧眼”，精确制导和打击肿瘤细胞。

可见“制导系统”是否优良，是肿瘤疗法有效性的关键要素之一。而活化淋巴细胞的“制导系统”是“原装”的，并非由人为安装或者只针对某一特定靶点，其作为武器的优势之一是它的“制导”目标并不唯一。王敏解释：“人体自身的T淋巴细胞由具有可以识别高达109种不同‘非己’成分抗原的不同T细胞组成，其中，包括具有识别肿瘤靶分子的T细胞。”

“在肿瘤患者中，这些细胞的功能往往被肿瘤细胞的免疫逃避机制所抑制，不能发挥抗肿瘤功能。”王敏解释，包括具有曾经接触过肿瘤靶标分子，被肿瘤靶标分子所激活的肿瘤特异性识别和杀伤的T细胞前体，这些细胞在每个人体内的数量和活性不同。通过EAL技术，这些靶向肿瘤细胞的T细胞可以在体外被广谱激活。

## 胡萝卜吃多了会生病是有可能的

### 健康养生要“看人下菜碟”

#### 第二看台

本报记者 华凌 通讯员 闫欣

近日，全身发黄、神情紧张的王先生被妻子送入医院。经过消化内科副主任医师杨家耀问诊确定，他患有胡萝卜素血症，而王先生之所以变成“小黄人”的祸首，竟源自夫妻俩每天必喝的鲜榨果蔬汁。

大家心目中鲜榨果蔬汁应该是有利于健康养生，怎么会引起急病；而胡萝卜素血症又是个什么鬼？就此，科技日报记者采访了国家高级健康营养师、河南省中医二附院医院饮食指导专家朱春兰。

#### 什么会引起胡萝卜素血症

上个世纪，胡萝卜素血症比较流行。因为食品短缺，人们吃的食物只能以植物为主。那时有报告这样描述“大量进食胡萝卜、木瓜等黄色或橘黄色蔬菜或水果之后发生胡萝卜素血症”。1970年，这种症状还出现在日本那些食用大量橘子和橘汁的儿童中。在西非，这是地方病，主要因为当地人食用富含类胡萝卜素的棕榈油。

现代医学对胡萝卜素血症的解释是，其又称

高胡萝卜素血症、柑皮症等，是一种因体内胡萝卜素含量过高引起的皮肤黄染症。皮肤黄染主要依手掌足底为重，而巩膜无黄染是其最主要的特征。

据专家介绍，皮肤角质层含大量的脂质对胡萝卜素亲和力和，所以这些色素会集中在角质层。因此黄染多见于角质层厚的掌跖部及皮脂腺丰富部位，如颜面、鼻翼、鼻唇沟、口周、眼脸。当这些部位皮肤变黄时，其相关区域还会多汗，皮肤变厚。严重者除巩膜和黏膜外全身皮肤皆呈橙黄色。部分患者伴有恶心、呕吐、乏力、疲乏和食欲不振等。若无临床经验，容易将这些症状误诊为肝炎或黄疸。

#### 代谢能力和转换机制因人而异

医生在诊断时，发现王先生的手指和手掌黄得最厉害，问“最近是不是吃了不少胡萝卜？”王先生想起妻子最近迷上了养生，一个月每天早上都榨胡萝卜、橙子等果蔬汁给他喝。

这种症状是由于过多食用胡萝卜素含量丰富的食品，如胡萝卜、橘柑、木瓜等，导致血液中胡萝卜素含量过高引起的皮肤黄染。只要立即停喝果蔬汁，很快就会好。之后，王先生复查了肝功能，一切正常。

胡萝卜素血症的病因主要有三种：食入过量

## 无血清培养

### 关注细胞制品的安全性“痛点”

将体内细胞抽提出来在体外走一遭，最大的风险就是可能被污染。而最危险的污染来自于有机培养基中可能存在的无法检出的病毒或其他生命有机物。

“牛血清被认为是为细胞培养提供养料的基础物质，但是它带入污染的风险也很大。”王敏说，团队首先解决了细胞体外的无血清培养问题，避免了可能由于外源性动物或人的因素导致的微生物感染。不仅如此，EAL技术还具有T细胞体外扩增效率高、活性好、稳定性好、可与化疗进行无缝配合的效果，于2017年获得药监局总司签发的临床批件，是我国首个个体化免疫细胞不分期的临床批件。

细胞治疗的另一个特点在于它是“活的药品”。有很多不确定性，标准化相对困难，在时间周期上也有更高的生产要求。

## 最大规模临床招募

### “死磕”发病率居高不下的肝癌

乙肝病毒感染会诱发肝癌的发生。在我国由于庞大数量的乙肝病毒携带者，肝癌的新发病人数和死亡病人数均占到了全球肝癌新发病人数和死亡病人数的一半以上。据中国肿瘤登记中心(NCCR)2018年公布的统计数据，2015年中国新发癌症病例数429万，死亡人数281万。其中肝癌每年新发病人数为47万，位居第四；肝癌的死亡率位居第三，每年死亡人数高达42万。

“这是目前国内细胞治疗领域最大规模的一次临床招募，用于防止肝癌根治术后复发，招募人数总共有272人。”吴健雄介绍，该临床试验于2017年10月获批，所使用的EAL技术已经获得药物临床批件。试验的主要目的是评价EAL预防原发性肝癌根治性术后复发的疗效和安全性。

“我们要解答免疫治疗中一些目前仍未十分清楚的问题，例如非特异性培养的T细胞是

否具有抗肿瘤作用、早期给予免疫细胞治疗是否会患者获益等。”北京大学人民医院肝胆外科中心副主任朱继业表示，此次临床试验由专业的临床试验服务企业来负责项目管理、监查、数据统计和CRC等具体工作，并有独立的数据监查委员会和第三方影像评估，并为后续科学研究给出客观详实的数据，可能为免疫细胞治疗技术应用于实体瘤提供更多的思路和依据。

随着人们对于肿瘤认知的加深，越来越多的科学家认为可以肿瘤标志物作为肿瘤类别的划分依据，而非以原发部位划分。“我们非常希望能够进行肝癌细胞的分子分型分析。目前，正在与基因测序公司进行讨论研究方案，希望通过对肝癌细胞的分子分型，鉴别出对免疫细胞治疗敏感和不敏感的肿瘤类型。”王敏说，希望在国内细胞治疗领域最大规模的临床试验研究中，找到对“肿瘤”的广谱新利器，帮助更多类型的肿瘤患者。

将细胞取出经体外活化，在实验室里数小时手工处理过程中，可能存在很多污染风险和不确定因素。有专家曾表示：现阶段人才缺乏的情况下，很有可能出现的情形就是，一个熟练的技术员可以把细胞制品的活性做到90%，而一个新手只能做到40%，这种差距导致细胞治疗无法进行产业化、规模化的运作。

标准化的生产工艺成为细胞治疗最终拿到临床批件进入临床的一个“痛点”。负责此次临床试验中细胞生产的永泰生物相关负责人表示：“经过10年的研究，永泰生物的EAL细胞生产工艺已经成为标准化生产工艺，可以做到规模化生产，生产周期可控。我们完全按照药品GMP生产规范进行生产管理。管理细节较一般生产大输液产品更为严格，质量要求的出厂合格率100%。”

## 医疗界

### 湖南成立“中风120特别行动组”

记者近日从中南大学湘雅二医院获悉，该院牵头成立的“中风120湖南省特别行动组”在长沙正式启动。

我国的中风发病率、致死率和死亡率均居世界第一。脑卒中，俗称“脑中风”。在临床上，可分出缺血性脑卒中和出血性脑卒中，其中以发病急、病情重、变化快为特点。缺血性脑卒中患病后，如及时通过静脉溶栓、介入取栓等方法使阻塞血管通畅，则可使瘫痪的患者恢复运动。然而，因为缺乏对卒中的危害及救治方式的科普，导致近95%的急性卒中患者错过最佳治疗时间。

为科普推广中风预防，中国卒中学会中风120特别行动组特别创作了符合我国国情的判断中风的“1-2-0”口诀。即：“1”看一张脸，有无不对称、嘴角歪斜；“2”查两只胳膊，平行举起时是否有单侧无力；“0”是聆听讲话，是否言语不清，表达困难。“中风120”的这一三步识别法，把数字变成行动，对减少中风患者院前延误，赢得抢救时间，降低致死率、死亡率和改善预后，提高生活质量，减轻家庭及社会经济负担有重大意义。

中南大学湘雅二医院神经内科，为国家临床重点建设专科，综合卒中中心，在急性缺血性卒中静脉溶栓绿色通道建设等方面积累了丰富的经验，是重要的区域性医疗中心。

(记者俞慧友 通讯员魏惊宇 彭德珍)

### 新发明3小时完成“细菌耐药性”检测

如何解决抗生素滥用导致的细菌耐药性蔓延这个“世纪危机”？近日，中国科学院青岛生物能源所自主研发的国际首台套“临床单细胞拉曼耐药性快检仪”(CAMR-R)正式启用。该系统不需细胞扩增而直接测量临床细菌单细胞精度的耐药表型，全流程可在3小时内完成，为临床合理使用抗生素提供了原创的解决方案。

临床上抗生素的合理使用是遏制耐药性传播的前提与关键，而前者取决于临床耐药性快检技术的突破。中国科学院青岛生物能源所单细胞中心提出了“重水标记单细胞拉曼耐药性快检”与“单细胞拉曼药物应激条形码”的原理，引入了“最小代谢活性抑制浓度”的概念，发明了“单细胞光镊微液滴拉曼分选”、“单细胞流式拉曼分选”和“单细胞微液滴流式拉曼分选”等技术及其核心器件。基于这些方法革新，该所单细胞中心研制成功首台套“临床单细胞拉曼耐药性快检仪”原理样机。通过比较抗生素处理下的单细胞拉曼光谱之C-D Ratio变化，可以在单个细胞精度检测抗生素作用下的代谢活性强弱，从而实现免培养的耐药性快检。

CAMR-R搭载了自主研发的“临床单细胞拉曼耐药性分析”智能信息系统。耐药性拉曼组自动采集软件(CAMR-RamLIS)可快速、准确、智能化地获取单细胞拉曼光谱信息。

(记者王建高 通讯员刘佳 孔凤茹)

### 子宫颈癌筛查新技术撑开健康保护伞

近日，一篇关于改良巴氏涂片和肉眼检查联合使用的子宫颈癌筛查新技术应用的论文在美国著名专业杂志《妇产科学》在线发表。论文第一作者石河子大学医学院病理学教授、首席研究员张文杰受邀在法国巴黎召开的“肿瘤学与癌症科学2018”大会上作主旨演讲。

子宫颈癌是我国乃至世界女性高发癌症，严重威胁妇女健康与生命。宫颈癌在农村和贫困地区高发，由于缺乏适宜的筛查技术，早诊率低，晚期患者死亡率很高。

肉眼醋酸检查和巴氏涂片是有效的宫颈癌筛查技术，但由于在技术上互相干扰，只能单独使用，且敏感性较低，失访率和漏诊率高。近年来，新疆生产建设兵团特聘专家、石河子大学医学院病理学教授、首席研究员张文杰带领的子宫颈癌早诊早治研究团队在发明专利“改良巴氏涂片的制备方法”基础上，创造性地设计了子宫颈癌“单访双法一即查即诊”筛查新技术，同时使用肉眼检查和巴氏涂片进行筛查，阳性者当即活检进行病理诊断，能在一小时左右完成。

为了不损伤宫颈表面以有利于后续肉眼醋酸检查，改良巴氏涂片后不用水高压压板，而改用一根长棉签收集宫颈脱落细胞进行涂片，使得改良巴氏涂片比传统涂片更清晰、更易阅片，诊断更明确。

张文杰称，这项子宫颈癌筛查新技术具备容易操作、价格低廉、敏感性高、失访率低和“即查即诊”等特征，具有较强的推广应用前景和巨大的经济价值，适宜广大发展中国家，特别是边远和不发达贫困地区的筛查。

(通讯员周小斌 尹起航 记者朱彤)



(本版图片除标注外来源于网络)

身是没有毒性的，但是切忌不要过度食用。此外，还有橘子、橙子、南瓜、西红柿等红黄色也富含胡萝卜素的食物。”朱春兰指出。

其实，无论是果蔬汁的合理搭配还是家常便饭的饮食均衡，按中国古语“物无美恶，过则为灾”，“过犹不及，都是病源”。生活中我们怎样“量化”这个界限，也就是如何健康饮用鲜榨果蔬汁，规避疾病隐患呢？

朱春兰介绍说：“人体代谢因人而异，养生切勿莫追风。任何事物都要适量，并且应注重食物摄入的多样化，这是防止营养失衡的主要方式。而且，保证饮食健康要充分了解不同营养的摄取与搭配，以及了解自身体质，最好在医生或营养师的指导下选择适合自己的养生方式。”

具体而言，首先可以在果蔬汁的搭配上下功夫，比如一根鲜胡萝卜搭配半个橙子，既补充需要的胡萝卜素，甘甜多汁的橙子也能让榨汁口感得到提升。其次，在饮食搭配上力求均衡，富含胡萝卜素的果汁和高碳水化合物食物，比如糙米、酪梨、魔芋、谷物、鱼、酸乳等混搭为佳。

总之，经济上的富足让人们在满足吃饱穿暖的基础上，开始追求健康养生的高品质生活。然而，既要了解食物本身，做到平衡膳食，合理搭配，也要了解自身，选择适合自己的“养生指南”。

扫一扫  
欢迎关注  
唠唠健康  
微信公众号

