

## 全球首款肿瘤浸润淋巴细胞疗法问世

## 实体肿瘤治疗有望再进一步

◎ 实习记者 宗诗涵

据世界卫生组织国际癌症研究机构2月份公布的最新报告,2022年全球新增癌症病例数达到2000万例,预计2050年将超过3500万例。在新增癌症病例数中,实体肿瘤患者占比超过九成。

近期,美国食品药品监督管理局批准了一种用于治疗晚期黑色素瘤的T细胞疗法上市,标志着全球首款肿瘤浸润淋巴细胞疗法(以下简称TIL疗法)正式问世。

## 为T细胞重新注入战斗力

正常人体内每天都会产生肿瘤细胞,但并非所有人都会罹患癌症。这归功于人体内的免疫细胞,其中T细胞扮演着至关重要的角色。它们如同深入“敌军”内部的“特种部队”,时刻监视并消灭肿瘤细胞,守护人体健康。

但在与肿瘤细胞斗争的过程中,如果肿瘤细胞的增殖能力过于强大,受限于肿瘤微环境和T细胞数量的不足,“特种部队”往往难以消灭“敌军”。战斗太久的T细胞受到免疫抑制细胞的抑制后会失去战斗力。这些失去战斗力的T细胞会在肿瘤组织中弥漫分布,被称为肿瘤浸润淋巴细胞。

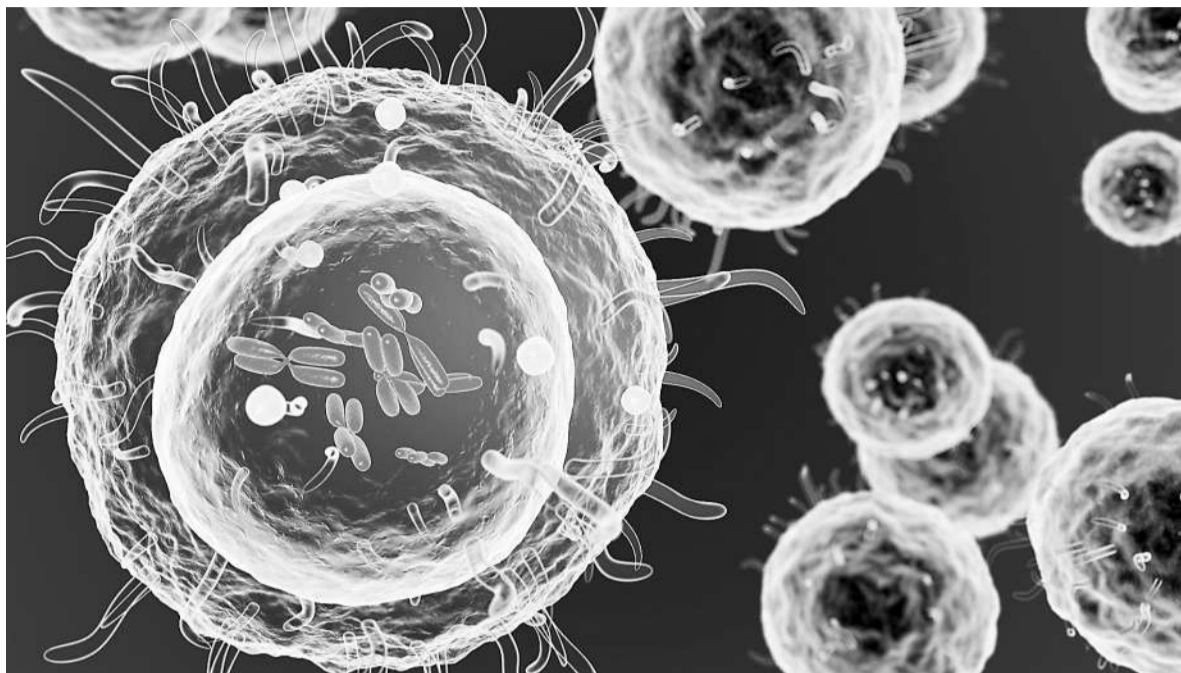
“TIL疗法就是将肿瘤浸润淋巴细胞从患者体内分离,在体外进行刺激和扩增后,再重新回输给患者,以增强T细胞对抗肿瘤细胞的战斗力。”陕西省人民医院血液科主任医师、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员王一解释,由于这类T细胞接触过肿瘤细胞膜中的抗原信息,所以它们能够精准识别和攻击肿瘤细胞。当T细胞的数量足够多时,即可有效消灭肿瘤细胞。

除了TIL疗法外,另一种T细胞疗法CAR-T疗法已在国内外上市多年。CAR-T疗法是先从病人的外周血中提取出T细胞,通过基因工程在体外给T细胞引入肿瘤嵌合抗原受体(CAR),这相当于给T细胞安装了一个“雷达”,使其能识别肿瘤细胞。然后再将改造后的T细胞输入回病人体内,从而达到精准识别并杀死肿瘤细胞的目的。

但是,CAR-T疗法在治疗实体肿瘤时面临多重挑战。比如实体肿瘤的靶点复杂,定位困难;实体肿瘤致密的组织结构,使改造后的T细胞只能触及表面的肿瘤细胞,对内部的肿瘤细胞无能为力;实体肿瘤内部的肿瘤微环境复杂,导致改造后的T细胞难以存活和发挥作用。

“CAR-T疗法可以理解为,人为地给正常的T细胞加入特定的抗原受体,使T细胞有针对性地杀伤肿瘤细胞。”梅州市人民医院肿瘤内科主任医师、广东省医师协会肿瘤内科医师分会副主任委员吴国武介绍,由于肿瘤浸润淋巴细胞天然浸润在肿瘤组织内部,所以TIL疗法较CAR-T疗法识别杀伤肿瘤细胞的能力更强,毒性也更低。

常见的实体肿瘤包括胃癌、食管癌、乳腺癌等。然而,在TIL疗法上市之前,所有获批的T细胞疗法产品主要针对的是血液瘤,治疗实体肿瘤的T细胞疗法一直未能取得实质性进展。王一表示:“TIL疗法在恶性程度极高的晚期黑色素瘤治疗中取得了初步成功,预示着其未来



T细胞在人体内的免疫细胞中扮演着至关重要的角色,时刻监视并消灭肿瘤细胞,守护人体健康。

有可能治疗各种实体肿瘤。这在T细胞治疗肿瘤领域的价格,都是TIL疗法今后需要攻克的难题。具有里程碑式的意义。”

## TIL疗法推广普及不易

尽管TIL疗法在T细胞治疗肿瘤领域展现出巨大的潜力,但由于该疗法需要提取的新鲜肿瘤组织多、刺激扩增风险高以及副作用明显等,其推广普及之路仍然困难重重。

需要足量的新鲜肿瘤组织是阻碍TIL疗法普及的一大因素。王一介绍,TIL疗法要求先通过对患者进行手术来取得足量的新鲜肿瘤组织,以分离出T细胞进行培养和扩增。然而,对于那些肿瘤生长在难以切除部位的患者来说,提取肿瘤组织就变得困难重重。此外,开展TIL疗法需要强大的实验室技术支持,在医疗技术不够发达的地区采用TIL疗法尤为困难,这进一步限制了该疗法的普及范围。

其次,刺激扩增T细胞的过程同样充满风险。虽然提取的T细胞曾天然浸润在肿瘤组织中,本身较为安全,但在体外刺激和扩增再回到体内后,仍需要使用大剂量的白细胞介素-2来刺激体内T细胞持续增殖,而大剂量的白细胞介素-2具有生物毒性。这一过程可能导致细胞因子风暴,即因免疫细胞被激活并释放大量细胞因子而引发严重的全身炎症反应综合征,甚至可能致命。这无疑增加了治疗的不确定性。

此外,患者接受TIL疗法后,还可能面临多种健康风险。吴国武说,虽然相关疗法已经在海外上市,但患者接受治疗后可能出现长期严重的细胞减少症、内脏出血、严重感染、心脏病、呼吸衰竭甚至急性肾功能衰竭等症状。因此,采用TIL疗法需要极为谨慎。

从公布的数据来看,目前已上市的TIL疗法,从获得肿瘤组织到完成药品制备,需要大约34天的时间,治疗有效率仅为30%左右,一针定价约370万元人民币。王一认为,漫长的等待时间、较低的治疗有效率和高昂

## T细胞疗法未来可期

目前,我国的T细胞疗法发展也面临诸多挑战。王一认为,知识产权和研发成本问题,仍是制约其快速发展的主要因素。当前,多数T细胞疗法的核心技术仍掌握在国外公司手中,我国虽然在CAR-T疗法领域取得了显著进展,但治疗范围主要局限于少数B细胞肿瘤。此外,T细胞疗法的高度个体化也限制了其规模化生产,进一步加大了研发成本。

尽管如此,业界专家对T细胞疗法的未来仍充满信心。因为TIL疗法与CAR-T疗法的边界并没有那么清晰,虽然目前TIL疗法未对T细胞进行基因修饰,但这并不意味着TIL疗法不可以进行基因修饰。吴国武认为,利用基因编辑技术,改善肿瘤浸润淋巴细胞的扩增,可以有效扩展治疗模式的可及性。此外,通过筛选和扩增T细胞中最具抗癌活性的细胞亚型,也有望提高治疗效果。同时,优化原材料、设备和管理等方面的成本,也能降低整体治疗费用,让更多患者受益。

随着对癌症病理学的深入研究,癌症治疗已从传统以手术、放疗为基础的治疗,进入到个性化、安全性更高的免疫治疗时代。王一表示,全球的T细胞治疗正在迅速发展,除了已经产品化的CAR-T、TIL疗法,TCR-T、NKT等疗法相关产品也在紧锣密鼓地研发当中。未来,免疫治疗特别是细胞治疗,有望成为最具前景的治疗模式。这种治疗模式不仅限于肿瘤,还可能拓展应用到红斑狼疮、重症肌无力等多种疾病治疗领域。

目前,我国已有多家企业积极布局TIL疗法领域。它们加大研发投入,多款TIL疗法产品进入临床开发阶段。吴国武预计,相关产品最早有望于2026年上市,届时或将为实体肿瘤患者带来福音。

## 医线传真

## 《柳叶刀》刊发专辑

## 呼吁社会以新方式看待更年期

◎ 本报记者 史诗

谈到更年期,你会想到什么?是失眠易怒,还是激素紊乱?更年期影响着世界上50%的人口,是女性自然衰老的必经之路。但长期以来,更年期常常被认为含有贬义,或是完全被忽视。

3月6日,医学期刊《柳叶刀》发表的“更年期专辑”(以下简称专辑),呼吁社会以新的方式看待更年期,为中年女性提供更好的支持。

“在很多情况下,人们习惯将更年期等同于歇斯底里、不可理喻。部分女性甚至自身也会产生一些病耻感。”专辑共同作者、北京协和医院妇产科学系副主任陈蓉在接受科技日报记者独家专访时说,在我国,因为更年期被污名化、公众对更年期缺乏正确认识等,多数女性对待更年期会选择默默承受。

陈蓉介绍,更年期的定义比较模糊,包括了围绝经期及绝经后早期。在这个阶段,女性的身体可能暴露出较多问题,所以更年期被称为女性的一个“动荡期”。潮热出汗、情绪失控、肌肉关节酸痛、疲乏甚至胸闷胸痛,这些都是发生在很多更年期女性身上的典型症状。专辑指出,超过38%的女性称,在她们50岁时更年期症状表现为中度至重度。

“更年期的根源是卵巢功能衰竭,引发雌激素水平波动,最终至雌激素缺乏。”陈蓉说,更年期综合征是有着特定的病理机制的典型身心疾病。其中,治疗潮热和盗汗最有效的方法是激素治疗,通常称作绝经激素治疗或激素补充疗法。绝经激素治疗在缓解潮热的同时,还可以改善睡眠和情绪。此外,有证据表明,过早或提前绝经的女性,患心血管及骨质疏松等疾病的风险可能会增加,而绝经激素治疗可以降低这些风险。

人们普遍认为,更年期会引发心理健康问题。但在本次专辑中,陈蓉参与撰写的一篇基于12项研究的综述文章显示,绝经与抑郁两者的相关性并未证实。这篇文章指出,更年期并不意味着必然引起心理健康问题,但那些有严重潮热、盗汗、有罹患抑郁症史或经常压力较大的更年期女性,罹患抑郁症的风险会增加。陈蓉提醒,女性在更年期遇到的问题并非全都由激素引起。因此,激素治疗不是治疗更年期情绪症状的唯一手段,关键还是要针对每一位女性的具体情况进行个体化治疗。女性本人也要对更年期有正确客观的认知,提前做好心理准备和知识储备。

据世界卫生组织预测,2030年,全世界将有12亿以上的更年期妇女,而我国处于更年期的女性将超过2.1亿人。“在我国,绝大多数更年期女性并没有得到足够的诊治。”陈蓉建议,当女性身体出现更年期症状时,应直接到妇科内分泌门诊或更年期门诊就诊。

陈蓉还提醒,早绝经的女性更需要积极应对更年期。因为早绝经并不是简单的正常绝经时间前移,这是一种病理状态,对健康的影响更大。“更年期也是人生的‘机遇期’。如果女性在更年期做好健康管理,不仅可以顺利度过更年期,未来还可以拥有一个更加健康的老年。”陈蓉说。



在更年期阶段,女性的身体可能暴露出较多问题,所以更年期被称为女性的一个“动荡期”。

## 青春期压力过大影响成年后健康

◎ 本报记者 华凌

日前,《美国心脏协会杂志》发表了一项研究成果,前瞻性探究了青少年长期受到压力对成年后心血管健康的影响。结论显示,“青少年时期受到压力较大的人,在成年后更容易出现高血压、肥胖和其他心脏代谢风险”。

如今,心脏代谢疾病越来越年轻化。青少年时期压力水平为何与成年后的高血压、肥胖和心脏健康风险相关?如何正确帮助青少年减轻压力?科技日报记者采访了美国医学科学院阜外医院心内科心血管代谢病区副主任医师杨进刚。



图为学生们在参加课后社团活动。

## 青少年对压力反应更敏感

一般来讲,一个人如何应对压力,要从3个方面分析:压力本身、对压力源的认识和采取的应对方式。和压力相关的理论研究有很多,但鲜有针对青少年的理论。此外,父母离异、家庭暴力、家庭功能缺失、父母教育方式不当、父母自身存在诸多负面情绪及异常行为等,也会让青少年倍感压力。

适度的压力对人有一定的积极作用,但过度的压力则会对人的健康造成严重影响。杨进刚说,青少年处于人生重要的转折期,他们的心理发育还不成熟,这也是他们心理承受能力最脆弱、内心最敏感的时期。

此外,大脑的前额叶皮层负责控制人体中枢,决策力、判断力、执行力等都由前额叶皮层调控。与其他脑区相比,前额叶皮层的发育较慢,一般在青春期之后才会完全成熟。所以,这也可以解释为何人在青少年时期难以控制情绪和对外界刺激的反应,表现出不能很好地应对压力。而且青少年承受的压力往往来自多个方面。如果家长未能及时发现并给予支持,也会造成青少年对压力的反应更为敏感。

## 正确引导青少年减压

“压力过大会破坏人体生理、心理的平衡模式,进而影响健康。”杨进刚说,青春期是激素信号通路发展的关键时期。应激激素信号、下丘脑-垂体-肾上腺轴和皮质醇的变化,都可能对

一个人的心脏代谢健康产生长期且持续的影响。

他进一步解释,当人在经历压力事件时,大脑中负责情绪处理的区域杏仁核会向下丘脑发出求救信号。大脑的这个区域就像一个指挥中心,通过神经系统与身体的其他部分交流。神经系统会指挥身体的其他部分,并控制呼吸、血压、心跳等。如果压力较大,心脏可能会跳动得更快,导致血压上升,并升高血糖和血脂,进而产生高血压、肥胖等健康问题。

杨进刚介绍,长期压力较大的人可能会习惯高热量、高脂肪的饮食。这也会增加罹患心脏代谢疾病的风险。此外,慢性压力可能会导致人体内儿茶酚胺和皮质类固醇等各种应激激素的释放,并形成慢性炎症的方式激活免疫系统。这些炎症可能导致心血管活动和内皮损伤加剧,并进一步诱发动脉粥样硬化。

杨进刚建议,要正确引导儿童和青少年减轻自身压力。如学校可以在课程中加强心理健康教育,引导学生如何认识、理解和应对各种压力。心理健康教师要与学生交流,教导学生多种压力的应对策略,包括如何做好情绪管理、时间管理,以及怎样形成积极的思维方式,帮助学生更好地应对学业压力、社交压力等。

“学校还可以多组织体育、艺术等方面的活动,让学生培养多种兴趣爱好,帮助学生减轻压力。另外,良好的家庭关系和积极的家庭环境,也有助于培养孩子的情感韧性和适应能力,使他们能更好地应对生活中的压力和挑战。”杨进刚说。

## 脑出血处理不及时或导致认知功能障碍

科技日报讯(记者雍黎 通讯员黄琪琪)3月11日,记者从陆军军医大学西南医院获悉,该院神经外科主任胡荣团队首次指出,患者罹患脑出血后如不及时处理,会导致海马神经干细胞过度激活,进而使体内神经干细胞池耗竭,导致认知功能障碍。相关成果近日在国际医学杂志《氧化还原生物学》发表。

脑出血是一种致命的中风类型疾病,在亚洲的发病率为30%—40%。胡荣介绍,与对脑出血后运动功能障碍的关注相比,国际上对患者脑出血后认知功能障碍的关注明显不足。为了更好地明晰脑出血与认知功能障碍的关系,胡荣团队决定以自体脑出血小鼠为模型,结合临床研究,探讨脑出血合并认知功能障碍的机制。

神经干细胞是神经的重要组成部分,当它们聚集在一起,就形成了神经干细胞池。团队发现,当小鼠罹患脑出血后,如不及时处理,其自身的神经干细胞会出现过度激活的现象,进而破坏神经干细胞池的稳定状态,导致晚期神经干细胞池出现耗竭,最终导致认知功能障碍。在这一结论的基础上,团队又进行了多次实验,发现如果在脑出血早期及时给小鼠使用铁螯合剂,或让小鼠口服维生素C、食用西蓝花等清除活性氧,维持神经干细胞库的稳定,就能明显改善脑出血导致的认知功能障碍。

胡荣介绍,这一系列研究从临床—基础交互关系的角度,揭示了脑出血后认知功能障碍的发展机制,为卒中后认知功能障碍的治疗提供了新的视角和方向。

“我们希望通过这项研究提醒广大医生和患者,关注脑出血患者的认知状态。一定要早发现、早就诊,及时清除血肿带来的继发性脑损伤,提高治疗效果,获得更好的预后。”胡荣说,未来,团队将继续深入研究神经干细胞在中枢神经系统损伤中的作用和机制,探讨神经干细胞与现有疾病修复的相互关系。团队还将进一步在临床上开展相关细胞治疗试验,并探索可能的联合治疗方案。

本版图片由视觉中国提供