

编者按 癌症严重影响人们生命健康,提升防治水平至关重要。《国务院关于实施健康中国行动的意见》明确提出,实施癌症防治行动。近年来,我国癌症防治体系进一步完善,危险因素控制渐见成效。本版特推出系列报道,介绍我国癌症防治的热点问题和研究进展,普及科学知识,为增进公众健康福祉、共建健康中国助力。

# 国产抗肿瘤药物开启“反向出击”

## ——“关注癌症防治进展”系列报道①

◎ 实习记者 于紫月

4月23日,全球首个脑胶质瘤小分子靶向药伯瑞替尼获得我国药品监督管理局批准;1月2日,全球首个复方皮下注射帕妥珠单抗单抗获批准上市;去年12月底,食管鳞状细胞癌PD-1抑制剂替雷利珠单抗获得美国食品药品监督管理局批准,预计今年下半年“出海”上市……近年来,我国抗肿瘤药物研发领域捷报频传。

多品类抗癌新药不断涌现,让癌症患者生存率显著提升。一项项优秀成果的背后,离不开我国医药研发人员的不懈努力和生物医药领域日益增长的研发投入,更离不开我国政府相关部门的政策支持。

### 百舸争流 各显神通

肿瘤是我国的重大公共卫生问题之一。根据国家癌症中心发布的中国恶性肿瘤疾病负担情况数据,2022年我国新发癌症病例482.47万例。

当前,肿瘤的治疗手段包括手术治疗、放射治疗及药物治疗。常规手术切除难以将肿瘤细胞清除干净,因此肿瘤容易术后复发。放疗在杀死肿瘤细胞的同时也会杀死正常细胞,对患者造成较大伤害。如何将肿瘤细胞消灭殆尽的同时,又能减少正常细胞损伤?抗肿瘤药物被委以重任。

“常见的抗肿瘤药物包括化学治疗药物、靶向药、免疫治疗药物以及激素治疗药物等。”上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科初级药师王昕在接受科技日报记者采访时介绍。

传统的化疗药物具有细胞毒性,它把高速分裂生长的细胞视为癌细胞,并将其消灭掉。然而,人体中某些高速分裂的正常细胞,如骨髓细胞、头发毛囊细胞等会因此被“殃及”。



抗肿瘤药物生产基地内,工作人员正在有序作业。

“伤敌一千,自损八百”的传统化疗药物为人诟病已久。近年来,人们开始利用缓释剂与纳米药物递送等技术对传统化疗药物进行新剂型改造,以靶向输送和可控释放提高药物疗效,减少对正常组织的损伤。

有人“老药新用”,也有人“另起炉灶”,研究能够实现精准打击的靶向药。靶向药通过相应靶点选择性干预肿瘤细胞的过度增殖、浸润和转移,具有疗效高、副作用小的特点。这就相当于给药物装上了导航系统,把它从敌我不分的“炸药包”,变成精准打击的“生物导弹”。

免疫治疗药物则通过激活或增强机体自身免疫系统对肿瘤的攻击能力来消灭肿瘤细胞。如近年来冉冉升起的“新星”——PD-1、PD-L1等免疫检查点抑制剂,前列腺疫苗、宫颈癌疫苗等癌症疫苗,CAR-T等细胞疗法产品,干扰素、白介素等细胞因子疗法产品。

激素治疗药物是通过调节激素水平或阻断激素信号传导来抑制激素敏感性肿瘤生长。如抗雌激素药物他莫昔芬,可用于治疗早期和晚期乳腺癌。

总之,随着生物学及纳米医学技术不断发展,国内外各类抗肿瘤药物研发及产出可谓百舸争流、各显神通。中国工程院院士、药理学家蒋建东曾在国家卫生健康委新闻发布会上表示,新药创制重大专项在恶性肿瘤药物研究方面进行了重点布局,不仅使得我国在靶向治疗、免疫治疗方面取得重大进展,而且为肿瘤患者提供了副作用更小的药物,一些创新药还拓展了新的抗癌机制。

### 投入增长 赛道火爆

一直以来,医药界流传着药物创新的“双十”定律——耗时十年、花费十亿。作为药物创新的启动环节,研发投入直接影响着成果产出。抗肿瘤药物的创新之路更为艰难,也更“烧钱”。

近年来,我国各大药企都在加大研发投入,积极布

局。据已公布企业年报数据,2018年至2022年,医药企业研发投入逐年上涨,2022年医药行业研发投入总额首破千亿元,同比增长14.66%,抗肿瘤药物占据重要地位。

中国生物技术发展中心主任、北京大学中国战略中心执行主任王宏广表示,医药行业上市企业研发投入超千亿元,一是标志着我国药物创新投入实现了从无钱、缺钱到有钱的历史性跨越;二是标志着我国药物创新能力正在从第三阵营跨入第二阵营;三是标志着我国生物经济时代加速到来。

当下,抗肿瘤药物研发赛道持续火爆。《中国新药注册临床试验进展年度报告》和《药品审评报告》显示,我国新药临床申请和新药上市申请在治疗领域分布上以抗肿瘤治疗领域为主。

曾经,费用高昂的国外抗肿瘤药物充斥着国内各大医疗机构。如今,我国原研药也开始“反向出击”。2019年,我国自主研发的抗肿瘤药BTK抑制剂泽布替尼,以“突破性疗法”在美国获批上市,中国原研创新药“出海”实现了“零的突破”。2023年,中国药企“出海”元年来临,4款中国原研抗肿瘤新药在海外获批。

### 问题导向 政策护航

代表性成果频出,展现了我国日益增长的医药创新能力和投入水平。同时,也要看到我国与药物研发技术先进国家仍然存在差距,需要努力补齐短板。王宏广说,我国药物研发90%的大型仪器设备依赖进口;我国新药研发投入费用仅为国外大型药企的1/10左右。

在王昕看来,我国在抗肿瘤药物研发方面的创新能力仍有待提高,需加大科研投入;临床试验质量和数量尚不足,需加强临床试验设计和管理;药价和保险覆盖还需进一步“亲民”,要完善医保制度,扩大药物保险覆盖范围,降低患者用药成本;国际市场的接受度和认可度有待提高,应着力加强品牌建设和市场拓展。

“对此,我国近年来不断推出制度改革、优化政策体系,为抗肿瘤药物等创新保驾护航。”王昕说。

当前,政府正逐步加大政策支持和投入,通过国家科技计划等渠道,为抗肿瘤药物创新研发提供资金支持。同时,创新药审评审批制度改革,简化和加速药品审批流程,缩短抗肿瘤药物的研发和推广上市时间,降低相关研发成本。

此外,我国的新药研发环境也得到持续优化。政府鼓励科技创新和产学研合作,研发效率和成果转化率显著提升。知识产权保护得到加强,企业的创新积极性被有效调动。技术创新平台和科研基地不断涌现,为企业和科研机构提供研发设施和技术支持。

“这些政策和举措共同打造了一个支持抗肿瘤药物创新研发的生态系统,将不断推动中国抗肿瘤药物研发进步,丰富患者治疗选择,降低治疗成本。相信不远的未来,中国会在全球抗肿瘤药物市场中稳占一席之地。”王昕说。

## 医线传真

### 多措并举提升2型炎症相关皮肤病诊疗水平

◎ 本报记者 张佳星

“中国的临床资源充足、医生经验丰富,但这些经验目前未被充分转化为循证医学的证据。”在日前国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心主办的2型炎症相关皮肤病全国协作网建设总结大会上,北京大学第一医院副院长李航在采访中表示,要将医学数据变成有效的科学数据,形成适宜中国人的诊疗规范路径。

2型炎症相关皮肤病全国协作网建设项目于2021年正式启动,旨在从深度和广度全面提高皮肤科疾病的诊疗和科研能力。“把‘数据大’转变为‘大数据’,一个单位的力量相对有限。”李航介绍,医学研究中心以2型炎症相关皮肤病为试点,通过全国协作网创新机制,开展病例数据汇集工作,真正做到共建共享共赢。

李航解释,全国协作网单位上传录入符合标准的数据,会获得成倍的数据反馈。录入者可以利用反馈数据进行相应的科学研究,产生科研成果,达到医教研协同推进的目标。

历时3年,全国协作网的数据已覆盖393家医院、8万例患者。“这些数据来自临床一线,我们因此进一步掌握了2型炎症相关皮肤病诊疗情况。”国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心主任、北京大学第一医院皮肤科主任医师李若瑜说。

基于全国协作网内205家医院的数据,医学研究中心组织开展了多中心流行病学研究。研究结果显示,只有19.58%的特应性皮炎患者接受了保湿剂治疗,43.46%的患者使用了抗组胺药物。

“2型炎症相关皮肤病是一种免疫系统疾病,由辅助型T细胞2的异常活化引起。”北京大学第一医院皮肤科主任王旻介绍,这种皮肤病不仅是长期反复发作的慢性病,还会逐步表现出其他器官的2型炎症性共病,如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、哮喘等。由于这一慢性疾病具有复杂性,摸底情况表明,2型炎症相关皮肤病整体诊疗水平亟待提升。

“持续提高诊疗和科研能力,建立规范化防治体系,对提高2型炎症相关皮肤病整体诊疗水平至关重要。”李航说,基于越来越丰富的数据,医学研究中心将进一步开展研究,发布医学指南和专家共识,形成这一慢病诊疗的“中国方案”。为进一步推动“中国方案”落地,医学研究中心尝试通过专病医联体、区域医联体机制,发挥全国协作网中各地区医疗机构的优势,让各区域再建医联体,并将区域医联体纳入全国医联体协作网,落地标准统一质控,基于越织越密的医联体协作网,实现对800多家基层医疗机构的诊疗指导。



2型炎症相关皮肤病是一种免疫系统疾病,由辅助型T细胞2的异常活化引起。

## 百万元抗癌针能让癌细胞清零治愈癌症、癌性疼痛不能用止痛药……关于抗肿瘤药物的这些传言可信吗

◎ 本报记者 代小佩 实习生 朱珂影

抗肿瘤药物的研发进展和安全使用,一直是大众在肿瘤防治方面最为关心的问题之一。“120万元一针的CAR-T产品能让癌细胞清零治愈癌症”“癌性疼痛不能用止痛药”“硼药能治愈肝癌、肺癌”……这些关于抗肿瘤药物的传言是真的吗?记者采访了有关专家。

### 传言一:百万元抗癌针能让癌细胞清零治愈癌症 专家回应:“癌细胞清零”不等于“临床治愈”

T细胞是免疫细胞,是免疫系统攻击癌细胞的主力军。CAR-T疗法的原理是将患者体内的T细胞取出,在体外给T细胞装上肿瘤嵌合抗原受体(CAR),从而让T细胞具有更强的癌细胞识别能力和杀伤力,从而达到杀死癌细胞的目的。此前,国家药品监督管理局批准了我国首个CAR-T细胞治疗产品上市,便有传言称这种产品120万元一针,是让癌细胞清零治愈癌症的“神药”。

“不是所有肿瘤都适用CAR-T疗法。”中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液病研究所)免疫细胞治疗中心主任王迎说,120万元一针的CAR-T细胞治疗产品能让癌细胞清零治愈癌症的说法并不准确。

目前,CAR-T疗法相关产品主要用于治疗易复发和难治的血液系统恶性肿瘤,比如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病等。根据一些随访数据显示,有部分恶性血液肿瘤患者能通过CAR-T疗法获得临床治愈。但“临床治愈”与“癌细胞清零”不能划等号。

首先,所谓的“癌细胞清零”只是在现有检测手段能达到的灵敏度水平上未检测到癌细胞,不代表体内一个癌细胞也没有。其次,所谓的“癌细胞清零”表达的是患者的疾病获得缓解,但是缓解效果持续5年以上不复发,才可以考虑患者获得了“临床治愈”。

“相较于传统化疗,尽管患者接受CAR-T疗法治疗后缓解率更高,但是仍有部分患者会复发。因此并不是每一个通过CAR-T治疗得到缓解的患者都能够实现临床治愈。还有少部分患者使用CAR-T疗法后没有获得缓解。”王迎说。

谈及CAR-T疗法的未来,王迎认为,除了血液系统肿瘤,目前还有研究在推动CAR-T疗法应用于实体肿瘤以及自身免疫系统疾病,比如难治性系统性红斑狼疮等。

### 传言二:癌性疼痛不能用止痛药 专家回应:可以规范合理用药

《2020中国癌症患者生存质量白皮

书》显示,57.4%的癌症患者会出现不同程度的疼痛,严重影响生存生活质量。止痛药是应对癌性疼痛的重要武器。然而有传言称,癌症患者不能使用止痛药,理由包括使用阿片类止痛药会让患者成瘾、过早使用止痛药会导致疼痛加重时止痛药无效等。

“阿片类药物是常见的止痛药,有致瘾的可能,但可能性非常低。”清华大学附属北京清华长庚医院疼痛科主治医师李志刚告诉记者,国外数据显示,1万个使用阿片类药物的患者中,可能只有1个成瘾。国内对阿片类药物管理比国外更严格,成瘾性会更低,几乎可以忽略不计。中国医师协会疼痛科医师分会会长、中日友好医院疼痛科主任樊碧发也认为,合理规范地使用阿片类药物,很少会发生所谓的成瘾等问题。

那么,过早使用止痛药是否会导致癌症后期止痛药无效?“这涉及耐药性问题。很多药物长期使用都可能产生耐药性,比如降压药、利尿剂等。这并非止痛药的‘专利’。”李志刚说,“在患者早期规范合理地使用止痛药,最终的临床获益远大于耐药风险。”

李志刚强调,癌性疼痛患者不能使用止痛药的观点是错误的。疼痛科医生会在科学评估的基础上,为患者提供综合、动态、个体化的用药方案,帮助癌性疼痛患者规范合理用药。在临床上,80%—90%的患者通过合理规范的镇痛治疗,可以有效缓解癌性疼痛,提高生活质量。

### 传言三:硼药能治愈肝癌、肺癌 专家回应:治疗效果尚无足够依据支撑

有传言称,硼药可以治愈肺癌、肝癌等常见肿瘤。所谓的硼药,指的是采用硼中子俘获疗法(BNCT)治疗前给患者注射的一种含硼药物。这种药物与癌细胞有很强的亲和力,会迅速聚集在癌细胞内,而在其他组织内分布很少。随后对病灶进行中子照射,当照射的中子被癌细胞内的硼俘获,就能通过核裂变释放出杀伤力极强的射线。

相较于传统放疗,BNCT更加精准,对癌细胞周围的健康组织损伤小,对于部分对传统放疗不敏感的肿瘤也能取得良好疗效。我国学者开展的小规模临床研究表明,BNCT是中枢神经系统肿瘤、头颈部肿瘤、皮肤和黏膜恶性肿瘤等肿瘤的有效治疗方法。但这种疗法对于肺癌、肝癌的治疗效果,暂时还没有足够的相关依据支撑。

值得关注的是,我国首个自主研发的硼中子俘获治疗临床医疗设备项目于2022年在东莞市人民医院启动建设,预计今年下半年可进入临床试验。据公开报道,有相关研究正在利用BNCT试治肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌等肿瘤,但目前还没有具体临床数据披露。“在传播医学进展时,一定要科学全面、客观表述,否则容易滋生谣言。”王迎说。

## 克服胰腺癌化疗和免疫治疗耐药有了新策略

科技日报(记者陈曦)胰腺癌是一种致死率极高的恶性肿瘤,5年生存率不到10%。5月21日记者获悉,天津医科大学肿瘤医院教授郝继辉团队经过多年研究,证明了抑癌基因EHF在趋化因子受体CXCR2阳性中性粒细胞浸润中的抑制作用。研究发现,硝呋莫司能够提高EHF的表达,抑制CXCR2阳性中性粒细胞浸润和招募,进一步提高胰腺癌在化疗和免疫治疗中的敏感性,为胰腺癌治疗带来新希望。研究成果日前发表于国际消化系统杂志《胃肠病学》。

据介绍,目前以吉西他滨为基础的化疗仍是胰腺癌的主要治疗方法。但由于这种治疗措施反应率极低,大多数患者会迅速对化疗方案产生耐药性。随着癌症整体诊疗水平进步和抗癌药物不断研发,PD-1/PD-L1等免疫治疗药物提高了多种癌症患者的生存率。但由于免疫微环境的抑制,胰腺癌患者对免疫疗法的反应仍不理想。探寻新靶点和化合物以克服胰腺癌治疗中的耐药问题非常必要。

体细胞TP53基因是所有癌症中最常发生突变的抑癌基因,其缺失或突变会影响髓系细胞和T细胞的募集和活性,从而导致免疫微环境重塑和耐药。郝继辉介绍,据估计,60%—70%的胰腺癌病例中存在TP53突变。因此,识别TP53突变和免疫环境相关基因特征,有助克服胰腺癌患者的化疗和免疫治疗耐药性,为胰腺癌患者探寻并制定更好的治疗策略。

科研团队开展了临床队列和临床前小鼠模型分析,调查CXCR2阳性中性粒细胞的比例。多重细胞因子分析和染色质免疫沉淀实验结果显示,胰腺癌中TP53突变诱导的肿瘤抑制基因EHF缺失,增加了CXCR2阳性中性粒细胞的招募,并调节了它们的空间分布,进一步促进了化疗和免疫治疗抵抗。

“从机制上看,EHF缺失会诱导CXCL1转录,以增强体内和体外CXCR2阳性中性粒细胞迁移。”郝继辉说,CXCL1或CXCR2阻断完全消除了中性粒细胞的迁移效应,表明EHF以CXCL1-CXCR2依赖的方式调节CXCR2阳性中性粒细胞迁移。CXCR2阳性中性粒细胞减少,能够阻止EHF缺失导致的化疗和免疫治疗耐药。

此外,临床前的转化研究表明,硝呋莫司可显著促进EHF的表达,并降低微环境中CXCL1-CXCR2信号轴。更重要的是,硝呋莫司可同时抑制JAK1/STAT1信号通路,进一步抑制CXCR2阳性中性粒细胞的免疫抑制功能,从而克服胰腺癌化疗和免疫治疗抵抗作用。