

我国抗肿瘤新疗法方兴未艾

——“关注癌症防治进展”系列报道③

◎ 实习记者 于紫月

我国每年新发恶性肿瘤400余万例，但随着肿瘤病理诊断水平日益提升，靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法让更多肿瘤患者看到希望。

近年来，我国高度重视抗肿瘤新疗法相关研究，给予高强度投入支持，部署一系列重点研究专项，突破一批关键技术，取得诸多拥有自主知识产权的研究成果。日前，在第十四届北京大学消化肿瘤大会暨CGOG2024年会上，北京大学肿瘤医院原副院长、消化肿瘤内科主任沈琳认为，国内针对肿瘤的新兴疗法飞速发展，为广大患者提供越来越多的可选方案。其中，在实体瘤靶向治疗等研究领域，我国已经处于全球领先地位。

精准发力

手术、化疗和放疗是传统的肿瘤治疗方式。“即便是在新兴疗法百家争鸣的今天，传统肿瘤治疗方式仍是必要且重要的。但不得不承认，传统治疗方式存在一定局限性。”北京大学肿瘤医院移植与免疫治疗病区副主任、淋巴瘤科主任医师刘卫平在接受记者采访时说。

人们常说的化疗，其实叫作细胞毒药物治疗。顾名思义，不仅是肿瘤细胞，正常细胞也难逃化疗药物的毒性。因此，化疗常伴有较为严重的副作用。化疗药物作用在消化道通常会患者恶心呕吐，作用在神经系统就会产生手脚麻木等副作用。从某种意义上来说，放疗与手术都是将高度聚集的肿瘤组织消除。但当肿瘤细胞广泛扩散时，手术和放疗便“心有余而力不足”了。

随着生物医药技术不断进步，人们对于肿瘤的生

物学特征和行为愈发了解，越来越多新兴疗法应运而生，靶向治疗、免疫治疗等成为近年来较为热门的方向。

靶向治疗通常是指为一些药物装上“导航系统”，让它们能够精准发力，只针对特定靶点展开攻击。特定靶点可以是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子，也可以是一个基因片段。由此，药物可以精准命中肿瘤细胞，而不会殃及正常细胞，副作用也比化疗少得多。

免疫治疗有两颗令人瞩目的“新星”——细胞疗法和免疫检查点抑制剂。CAR-T、TCR-T、TIL等细胞疗法，通常指利用患者自身的免疫细胞或基因工程改造的免疫细胞来杀死肿瘤细胞的治疗方法。这种治疗方法是将人体内的T细胞等免疫细胞抽出体外，通过基因编辑等方式，人为地对其进行“升级”后再输回体内，继而使其更容易杀死肿瘤细胞。免疫检查点抑制剂包括PD-1、PD-L1等单克隆抗体，通过激活人体免疫系统，依靠人的自身免疫功能来杀灭肿瘤细胞。

与传统疗法和靶向治疗不同的是，免疫治疗的精髓并非弱化肿瘤细胞和组织，而是强化人体自身的免疫系统。

持续突破

虽然国外关于抗肿瘤新疗法研究起源较早，但近年来我国涌现出一批重大成果，研究技术正在迎头赶上。“国产抗肿瘤新疗法相关产业正蓬勃竞发、方兴未艾。”刘卫平说。

在靶向治疗领域，2019年11月，我国自主研发的BTK抑制剂泽布替尼获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市，用于治疗特定类型的淋巴瘤。该药也是我国首个被FDA授予“突破性疗法认定”的本土

研发抗癌新药。

自泽布替尼之后，PD-1单抗、CDK4/6抑制剂、BTK抑制剂、FAK抑制剂、MDM2-p53抑制剂、多激酶抑制剂等不同作用机制的多款国产抗癌药被FDA授予“突破性疗法认定”或快速通道资格。“国货”的品质和价值得到肯定。

在细胞治疗领域，截至今年4月20日，全球共有6448项细胞疗法相关临床试验登记。其中我国共有2687项，占全球的41.7%。目前，我国细胞疗法上市产品已达5款，皆为CAR-T疗法产品，主要作用于特定类型的淋巴瘤、白血病、骨髓瘤等。

在实体瘤治疗领域，我国目前尚无细胞疗法产品获批上市，但国内已有多家中心启动细胞疗法临床试验。据统计，2023年以来，我国已有30种实体瘤细胞疗法获批开展临床试验，其中CAR-T疗法17种，TCR-T疗法5种，TIL疗法4种，还包括CAR-NK、CAR-INKT、通用型细胞疗法等，主要作用于消化道肿瘤、肝癌、骨肉瘤、胶质瘤、卵巢癌、晚期卵巢癌、鼻咽癌、宫颈癌等实体瘤。

“继CAR-T之后，TCR-T、TIL等新型免疫细胞疗法相继进入临床，适应症也从血液肿瘤领域拓展到实体瘤、自身免疫疾病等领域。”沈琳说，部分国产CAR-T疗法在实体瘤中的进展处于领先地位。

“新老”组合

“越来越多的新兴疗法为医生提供了更多可供选择的武器，而传统疗法与新兴疗法的‘组合拳’，让我们对肿瘤的治疗更加得心应手，做到有效控制癌症进展程度、提高患者生活质量、延长患者生存期。”刘卫平说。

T细胞淋巴瘤是一种在我国乃至亚洲高发的淋巴瘤。以往对抗T细胞淋巴瘤的“武器”十分有限，只能进行化疗及放疗，患者的5年生存率约为40%—50%。近年来，用于治疗T细胞淋巴瘤的靶向药不断涌现。靶向治疗与化疗组合出击，让患者生存期有了明显改善和提升。刘卫平说：“我们会穷尽一切手段对抗癌症，不论是传统还是新兴方法，只要有疗效，就是好方法。”

虽然新兴疗法在我国乃至全球的应用前景十分广阔，但目前仍面临诸多挑战。沈琳认为，细胞疗法治疗实体瘤存在靶点筛选困难、持续性不足、功能减弱、难以迁移浸润到肿瘤组织等瓶颈。另外，如何筛选获益人群、确定采集T细胞和回输时间、选择给药方式等相关问题，也有待进一步研究和临床验证。刘卫平也提到，靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法仍存在价格相对较贵、可及性相对较低的问题。

“为实现提高患者生存率这一长远目标，我们需要进行科技创新，结合基础和转化研究，加强学术机构和企业之间的合作。同时，我们也要关注前沿肿瘤治疗进展，并借鉴国际同行在肿瘤临床研究方面的先进经验。”中国工程院院士、北京大学国际癌症研究院院长詹启敏在第十四届北京大学消化肿瘤大会暨CGOG2024年会上说。



工作人员在使用生物反应器进行细胞培养。(程兆)

手术或活检会促进癌细胞扩散、“饥饿疗法”能抗癌……

关于肿瘤治疗方法的这些传言可信吗

◎ 本报记者 陈曦

近年来，靶向治疗、免疫治疗等不断发展，医生获得了更多治疗肿瘤的新“武器”。同时，化疗、手术、活检等传统治疗方式仍发挥着不可替代的作用。

长期以来，网络上一直流传着不少关于肿瘤治疗方法的传言。“做化疗反而会使癌症病情发展更快”“手术或活检会让癌细胞在体内扩散”“‘饥饿疗法’能抗癌”……这些说法让不少患者对目前普遍采用的癌症治疗手段产生怀疑，从而轻信所谓的“偏方”。针对上述传言，记者采访了相关专家。

传言一：化疗会加速癌症发展

专家回应：规范合理应用化疗，能显著抑制癌细胞增长

化疗一直以来都是对抗恶性肿瘤的关键手段。近年来，一种颇具争议的观点声称，化疗不仅无法有效控制癌症，反而可能加速病情发展。

对此，天津医科大学肿瘤医院介入治疗科主任医师于海鹏说，规范、合理地应用化疗，能显著抑制癌细胞增长，延长患者生命，改善预后。

“由于癌细胞的增殖速度远超正常

细胞，因此，化疗药物对癌细胞的杀伤力显著高于对正常细胞的影响。”于海鹏说。

现代医学一直致力于寻找减轻化疗副作用的方法。例如通过调整化疗药物的剂量和给药时间，可以有效降低对正常细胞的伤害；辅助使用生长因子和其他支持性治疗，可以帮助患者更好地应对化疗期间可能出现的贫血、感染等问题。

同时，随着精准医疗时代到来，化疗方案也在不断优化。如在基因检测指导下的个体化治疗，使医生能选择对患者最有效的化疗药物组合，进一步提高治疗的针对性，减少化疗产生的副作用。

于海鹏认为，目前化疗正朝着更加个性化、高效的方向发展，给患者带来更高的生存机会和更好的治疗体验。

传言二：手术或活检会促进癌细胞扩散

专家回应：多重预防措施使扩散影响微乎其微

手术和活检是两种重要的医疗手段，它们有助于明确诊断结果，是许多癌症患者治疗方案中的关键环节。然而有些人认为，手术或活检操作可能会促进癌细胞在体内扩散。对此，于海鹏说，多项研究表明，手术和活检对癌细

胞扩散的影响微乎其微。

首先，癌症的转移并非由单一因素决定，而是涉及复杂的生物学过程，包括癌细胞从原发部位脱落、入侵周围组织、进入血液循环、在远处器官定植并生长。“即使在手术或活检过程中，极少量癌细胞有可能被释放进入血液循环，但绝大多数癌细胞会在循环中死亡。”于海鹏说。

其次，现代医学在手术和活检操作中采取了多重预防措施。比如在活检中精确引导，使用套管针，以最大限度降低肿瘤扩散、转移的风险。“对于局限性肿瘤，手术切除往往是根治性治疗的首选。这会显著提升患者长期生存的机会。”于海鹏介绍，任何医疗操作都有其风险与收益的权衡。在决定是否进行手术或活检时，医生会综合考虑患者的具体情况是否合适，包括癌症的类型、分期、患者的整体健康状况以及预期的治疗效果。

传言三：“饥饿疗法”能抗癌

专家回应：限制营养摄入会削弱患者自身的免疫系统

“饥饿疗法”作为抗癌“偏方”流传已久，它强调通过限制营养摄入“饿死”肿瘤细胞。“虽然肿瘤细胞与正常细胞一样，其生长和分裂都依赖于营养物质和能量，但人体代谢调节系统复杂，简

单的饮食限制无法达到预期治疗效果。”于海鹏说，癌症治疗是一个复杂过程，需要个体化的医疗方案和全面支持，包括营养管理。

癌症患者的身体处于高代谢状态，肿瘤细胞具有异常代谢途径，能够更高效地利用有限的营养资源。“这意味着即便患者减少食物摄入，肿瘤细胞依然能找到方式获取所需养分，甚至可能通过分解患者自身的健康组织来维持其生长，导致患者体重下降和肌肉流失。减少营养供给，肿瘤细胞会抢夺正常器官组织的营养供其自身生长。这样可以说是‘杀敌一百，自损三千’。”于海鹏说，营养不良不仅不会饿死癌细胞，反而会削弱患者自身的免疫系统，降低他们对化疗、放疗等标准治疗的耐受性和响应性，影响整体治疗效果和患者生活质量。

于海鹏介绍，真正的饥饿疗法，在医学领域是指靶向肿瘤血管生成的治疗方法或介入治疗中动脉栓塞减少肿瘤的血供。肿瘤为了生长和扩散，会刺激新血管生成，形成自己的血液供应网络。通过使用抗血管生成药物或介入栓塞方法切断肿瘤的血管供应，可以使肿瘤无法获得更多养分继续生长，达到治疗目的。

目前，介入栓塞方法已经被证明在某些类型的癌症治疗(如肝癌、肺癌、肾癌等)中有效，并且已经成为癌症治疗的重要发展方向。

医线传真

新型纳米药物递送系统 或能遏制腹主动脉瘤

科技日报讯(记者李丽云 朱虹 通讯员衣晓峰)7月7日记者获悉，广州医科大学附属第一医院血管外科主任、教授王海洋团队和中南大学湘雅药学院教授周文虎团队联合设计研制了一种纯壳自组装核-壳型纳米药物递送系统。该系统搭载了雷帕霉素和没食子儿茶酚葡萄糖两种药物，能够针对腹主动脉瘤的病理特征发挥多重药效，包括抗炎、清除自由基、诱导巨噬细胞极化、抑制平滑肌细胞凋亡和钙化、调节基质金属蛋白酶2的分泌活性，并稳定细胞外基质。相关研究成果发表于国际期刊《小尺寸》。

腹主动脉瘤是动脉血管永久性、局限性、不可逆的病理性扩张。动脉瘤破裂可导致极高的入院前及院内死亡率，是血管外科最凶险的疾病之一。迄今为止，除开开刀手术外，尚无有效药物能抑制动脉瘤生长。

腹主动脉瘤的发病机制与动脉慢性炎症反应所致的动脉壁破裂有关。研究表明，动脉壁中层和外膜浸润有大量炎症细胞。特别是M1巨噬细胞释放炎症细胞因子、氧源性自由基等增强炎症反应，诱导动脉中层平滑肌细胞表型转化、凋亡、钙化，使细胞外基质中弹性蛋白断裂、降解，胶原蛋白沉积增加，损伤基质产生和修复能力。有学者认为，靶向腹主动脉瘤病理部位、抑制炎症级联，同时维持细胞外基质稳定，是一种具有前景的药物研发方向。

王海洋与广州医科大学附属第一医院博士后祖红林团队联合周文虎团队开展深入研究，成功设计出靶向动脉瘤病理部位的核-壳型纳米药物递送系统，利用配位作用而成的自组装纳米壳层实现疏水药物雷帕霉素的包载，雷帕霉素载药量高达53.8%。通过静脉注射给药，递送系统靶向腹主动脉瘤部位并维持长时间药物蓄积，同时在腹主动脉瘤病理微环境中响应性释放药物，遏制腹主动脉瘤病理改变及演进过程。

此外，团队发现，活性氧可诱导免疫细胞浸润和促炎细胞因子分泌，促进腹主动脉瘤发生发展。新型纳米药物递送系统对多种活性氧自由基具有显著清除能力，并且能抑制多种炎症因子表达。由于新型纳米药物递送系统可清除细胞内的活性氧，研究团队进一步证实其拥有抗平滑肌细胞凋亡功能。此外，用新型纳米药物递送系统预处理暴露于钙化环境中的平滑肌细胞，可使钙化沉积显著减少。

王海洋说，在腹主动脉瘤病变中，过度表达基质金属蛋白酶能促进细胞外基质降解。抑制基质金属蛋白酶表达并维持细胞外基质的结构完整，未来有望成为攻克腹主动脉瘤难题的临床策略。雷帕霉素和没食子儿茶酚葡萄糖在新型纳米药物递送系统中，对基质金属蛋白酶2有调节功效，不仅能抑制基质金属蛋白酶2的活性，还可下调其表达水平。同时，新型纳米药物递送系统能上调赖氨酸氧化酶蛋白的表达水平，催化胶原和弹性蛋白交联，维持细胞外基质完整。

专家认为，这种纳米药物递送系统表现出良好的生物安全性，在腹主动脉瘤新药研制方面前景广阔，具有临床转化潜力和价值。



动脉瘤破裂可导致极高的入院前及院内死亡率，是血管外科最凶险的疾病之一。

免疫性血小板减少症治疗 有了新策略

科技日报讯(记者代小佩)免疫性血小板减少症(ITP)是一种常见的自身免疫性出血性疾病。它以抗体介导的血小板破坏加速和生成受损为特征，是最常见的出血性疾病之一。7月7日记者获悉，中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)主任医师张磊、杨仁池团队，在国际上首次前瞻性评估了新型CD38单抗治疗ITP的安全性和疗效，并揭示CD38单抗治疗ITP的可能机制。相关研究论文在线发表于《新英格兰医学杂志》。

目前，ITP的一线疗法包括利用糖皮质激素和免疫球蛋白，利用血小板生成素受体激动剂、利妥昔单抗和脾切除是常用的二线治疗方案。由于疗效反应和持续时间具有异质性，仍有部分患者接受治疗后面临着严重出血、生活质量降低及死亡风险增加的情况。

CD38是一个定位于细胞膜上的糖蛋白，在人体多种组织中都有表达，其表达与多种疾病有关，包括艾滋病、自身免疫性疾病、II型糖尿病、骨质疏松症和癌症等。近年来，以CD38为靶点的新型免疫治疗方法，在临床前模型和临床试验中得到验证。

CD38阳性长寿浆细胞能持续产生致病性抗体，导致疾病复发或难治。CM313是一种新型抗CD38单抗，可通过靶向结合CD38分子，清除包括长寿浆细胞在内的抗体分泌细胞。为了评估CD38单抗治疗ITP的安全性及疗效，研究共纳入22例ITP患者，入组患者接受每周一次的CM313治疗，共计8周，随后进入16周的观察随访期。

研究结果显示，95.5%的患者达到了主要疗效终点，即8周内连续2次血小板计数大于等于 $50 \times 10^9/L$ ，中位累积缓解持续时间为23周。

此外，研究探索了ITP患者经CD38单抗治疗后的外周免疫状态改变，并利用ITP小鼠模型对脾脏中核巨噬系统变化进行了观察。研究首次揭示，CD38单抗除了通过清除ITP患者体内抗体分泌细胞获得持续治疗反应外，还能抑制脾脏核巨噬细胞系统介导的抗体依赖性细胞毒性，迅速提升血小板水平。

“本研究为ITP患者提供了一种具有应用前景的治疗新策略，有望使ITP及其类似的自身免疫性疾病治疗模式发生革命性改变。”张磊说。

图片设计 田晶娟

本版图片由视觉中国提供