



对付肿瘤细胞 人类找对了路

——解析诺奖免疫检查点治癌新战术



视觉中国

本报记者 张佳星

不久前揭晓的2018年诺贝尔生理或医学奖颁给了免疫检查点(PD-1和CTLA-4)的发现。这是自2015年美国前总统卡特宣布PD-1免疫疗法治愈了他的黑色素瘤之后,PD-1第二次被镁光灯聚焦。

和艺术人的星途很像,如果说之前大火,PD-1还是青涩的“最具潜力”,那么此次再火它已经成为资深的“最具实力”。相关资料显示,美国FDA截至今年初批准上市的PD-1/PD-L1抗体药物已达5种,包括知名的“O药”

“K药”,以及罗氏的Tecentrip、辉瑞和德国默克生产的Bavencio以及英国和瑞士阿斯利康生产的Imfinzi。

据医药巨头发布的财报显示,“K药”销售额从2015年第一季度的0.8亿美元增长为2018年第二季度的16.67亿美元,“O药”则从2015年第一季度的0.7亿美元增长到2018年第二季度的16.27亿美元。PD-1免疫检查点抑制剂的治疗实力从销售量可见一斑。

对付肿瘤细胞,人类似乎找对了路。“免疫检查点抑制剂”这一治癌新战术,究竟是如何运转的?人类是不是能够就此终结肿瘤的发生呢?

对癌细胞发起“围攻”,消灭它们。

可以理解为,PD-1或CTLA-4是机体进化出来防止淋巴细胞对“自我”进行杀戮,而只消灭“非我”。也正因为如此,很多免疫学专家将免疫的本质判定为是“自我”和“非我”的识别。

问题来了,“检查点”的机制被肿瘤细胞“军团”获悉,“肿瘤细胞是一类非常狡猾的细胞,它们会使出浑身解数逃逸。”杨光华说,在与免疫系统的较量中,经过千万年的进化,它们披上“伪善的羊皮”让自己不被识别。

让癌细胞显得伪善的“羊皮”被称为“配体”。例如,其中PD-1的配体是PDL-1,T细胞上的PD-1要去检查癌细胞,癌细胞把PDL-1的小手伸出来,连连说“友军友军”,T细胞一验证,就对它们睁一眼闭一眼了。

科学研究表明,PD-L1(PD-1配体)在肿瘤组织比正常组织表达明显升高,并且在多数肿瘤细胞表面表达,包括非小细胞肺癌,黑色素瘤、胃癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肾癌等,而降低PD-1的表达水平可提高患者的总体生存率。也就是说,肿瘤细胞让自己的细胞表面大量表达能让“检查点”扫描后不示警的蛋白,显出“友善”的面目,麻痹了T细胞。而上市的相关抗体药物就是通过抑制T细胞的这个“检查点”,让它不被“友善的羊皮”蒙蔽,进而对肿瘤细胞实施攻击。

抗癌之路拐了3道弯 干预越来越有效

“现在肿瘤的发生率越来越高,另外一方面肿瘤长期生存的机会越来越多。”中国科学院院士、细胞生物学家张学敏表示,随着人们对肿瘤研究的深入,对癌症的干预将越来越有效。

从放疗、化疗到靶向治疗再到如今的免疫治疗,是基于人们对肿瘤发生的机制的认识的变化。“大多数病人生病以后会问自己、也要问医生:为什么会得肿瘤?这也是科学研究要回答的问题。”张学敏解释,肿瘤治疗的阶段大致分为3段:很早之前,人们认识到肿瘤长得特别快,是细胞增殖周期出了问题,因此化疗药物基于阻断肿瘤细胞周期的生长路径;后来又认识到肿瘤是基因突变的问题,因此发明了靶向药,通过抑制基因表达控制肿瘤细胞,靶向药品有很好的效果,但仍然不能解决肿瘤;后来发现肿瘤在免疫系统

中能够“逃逸”“遁走”“隐形”,免疫系统识别不了它们,人们就开始探究为什么识别不了呢?发现以PD-1为代表的免疫检查点把T细胞识别的通路给阻断了。然后,科学家就研发出有抑制作用的抗体对抗它,后来证明有效。

从3个不同阶段可以看出,人们对肿瘤的认识观发生了转变:从最初的仅着眼于肿瘤细胞本身,割裂、孤立地看待肿瘤,到探索它与人体免疫系统的“斗争”关系,认识关联和环境的重要性,人们对肿瘤的认识更加系统和深入。

“但即使是免疫治疗,也只有大约20%的晚期病人有机会获得新生,获得长期生存的可能。”张学敏说,所以对肿瘤认识还要深入,随着科学研究对肿瘤的认识的越来越深入,人们还会不断地发现新的治疗手段,进而提高效率。

精准治疗在探索 抗癌神药仍需疗法完善

正如张学敏所说,20%是目前免疫检查点治疗单药对一般人群治疗的有效率,因此医学学者还在开展疗效改善方面的大量工作,例如联合免疫疗法。

相关资料显示,双免疫阻断模式于2011年及2017年被FDA批准分别用于恶性黑色素瘤以及肾细胞癌,这也预示着双免疫阻断已经成为临床上改善免疫检查点治疗疗效的重要模式。

令人兴奋的是CTLA-4与PD-1所控制的免疫细胞与肿瘤细胞的“战斗”阶段并不重叠,可以“双管齐下”:CTLA-4单抗可以阻断T细胞抑制信号,调节T细胞活化程度,促进T细胞进一步增殖,此环节主要发生于淋巴结,作用于免疫反应的早期。PD-1抑制剂可阻断PD-1在T细胞与抗原递呈细胞相互作用阶段的抑制信号传导,促进活化T细胞的增殖。

中山大学附属肿瘤医院教授陈丽昆在其相关研究中表示:“在这两个步骤的关键点同时进行阻断,有可能带来意想不到的效果。”

“今年《新英格兰杂志》已经发表了多篇联合策略的临床研究均取得了显著效果。”北京大学肿瘤医院副院长沈琳表示,联合免疫疗法有望扩大从免疫疗法中获益患者的范围,提高疗效,与单一治疗方案相比更能减少副作用。

此外,并不是所有的肿瘤患者都适用于某一种免疫疗法。“有文章报告了超进展病例,患者在接受抗PD-1/PD-L1等免疫检查点抑制剂的治疗后,肿瘤发生了非同寻常的快速进展。”沈琳表示,要甄别哪些患者能够获益、哪些患者可能受损,需要有效的生物标志物。

“更好的生物标志物可以指导患者选择合适的治疗并预测疗效。”沈琳说,目前缺乏针对疗效预测的生物标志物,针对不良反应的预测性标志物,缺乏针对超进展疾病的预测性生物标志物。

可见,免疫检查点抑制剂要达到“神药”级别,还需要在实际治疗中的疗效预测、疗法精进等一系列科学探索,才能实现对肿瘤患者实施最适合的精准治疗。

免疫检查点抑制 撕下肿瘤细胞的“羊皮”

此次诺贝尔生理或医学奖的获奖者有两位,他们分别是来自美国德克萨斯大学安德森癌症中心的詹姆斯·艾利森为教授,他首次发现阻断CTLA-4能够激活免疫系统的T细胞,去攻击癌细胞,他还首次研发出了用于免疫肿瘤疗法的CTLA-4抗体;以及日本京都大学教授本庶佑,他首次发现PD-1是激活T淋巴细胞的诱导基因,其后续研究揭示了PD-1是免疫反应的负调节因子。

由于PD-1抗体药物大获成功,与其一起获奖的CTLA-4显得有些默默无闻,事实上CTLA-4抗体药物早在2011年便被美国FDA批准,但截至目前获批上市的也只有BMS(美国百时美施贵宝)的Ipilimumab一种药物,其他临床试验中的药物由于临床表现不佳,还没有获批上市。

CTLA-4和PD-1,这两个字母差别很大的名词究竟有什么联系?为什么会凑在一起获奖?

“他们都是免疫检查点。”上海海洋大学特聘教授、比昂生物创始人杨光华说,将这个名词拆分成“免疫”“检查点”两个词来看,会更好理解。“免疫”说明存在于免疫反应系统中,“检查点”可以理解为交警设立的“检查点”,体内细胞会被免疫系统巡查,对上了“暗号”就认为是“自家人”,放行;对不上“暗号”,就识别为“坏蛋”,才会启动机体免疫反应,T淋巴细胞

牵手院士,中药人才培养进入快车道

——走进广州白云山和黄院士专家企业工作站

走进院士专家工作站

本报记者 刘莉

黄远博士的身份有些特别,他既是钟南山院士领衔的广州呼吸疾病研究所项目组的年轻一员,又是广州白云山和记黄埔中药有限公司的进站博士后。双方联合培养高端人才的平台是建在这家企业的“院士专家企业工作站”。“既了解国际最前沿的科学进展,又熟悉我们企业生产线的具体情况,这样的高水平人才是我们中药现代化研究中最需要的。”白云山和黄中药副总经理、高级制药工程师王德勤告诉科技日报记者。

白云山和黄中药院士专家企业工作站成立于2010年,几年来这家企业投入大量经费和精力全力打造这个高水平的研究平台,而这种长期稳定的合作机制也给企业带来实实在在的收益。

打造没有围墙的研究机构

院士专家企业工作站是白云山和黄中药打造“没有围墙的研究机构”的一个缩影。多年

来,在中药现代化的科研中,他们一直积极探索全新的科研模式。公司与钟南山院士团队共建“呼吸疾病国家重点实验室”,开创我国国家重点实验室与企业共建的先河。由钟南山院士作为学术带头人的白云山板蓝根颗粒抗病毒机制研究,与美国NIH(美国国立卫生研究院)签订合作协议,又迈出了中美合作研究中药作用机制的步伐。

王德勤告诉科技日报记者,之前企业和院士们也有合作,“院士专家企业工作站”挂牌后,有了专门的运行机制,有助于企业整体创新体系的安排和建设,也更有助于“引人引智”。与多位院士专家的合作内容,有中药机理研究,也有中药创新药物研究,技术创新平台建设等。

医药企业的核心竞争力将最终体现在科技创新能力上,正是靠着院士专家企业工作站的“引进来”,白云山和黄中药这些年自主创新水平不断提高。白云山和黄中药引进天津药物研究院刘昌孝院士及团队,开展心血管系统现代中药研究,与中国中医科学院首席研究员王智民教授合作开展产品质量标准提升研究也为企业抢占

行业制高点创造实力。在院士专家的指导下,企业形成中药提取、浓缩关键技术等核心技术关键技术研究5项,获得授权发明专利15项,发表高水平科研论文40余篇,获得国家科技进步奖1项。

院士级团队解决企业实际需求

王德勤对建站这几年的收获深有感触:通过院士专家企业工作站引进院士级团队,真正解决了我们企业的实际需求。培育了名优大品种,增强了科技内涵,增强了市场竞争力。

“我们企业的优势专长不在学术,针对具体方案,和院士专家们坐下来讨论,找到最佳的解决方案。”王德勤说。

院士专家团队帮助企业对产品创新进行深入研究,比如白云山和黄中药与钟南山院士合作研究板蓝根,从基础到应用再到临床,研究它的作用机理,结合病毒入侵过程,研究板蓝根到底是在哪个环节发挥了作用。从药效、工艺再到制剂进行科学分析,到底是什么成分发挥了作用?通过这些基础研究,再改进工艺水平,通过工艺优化让药物更好地发挥作用。

联合培养高层次中药人才

这几年已有多位博士后出站,又陆续有几位博士进站。这些人才的研究不但紧跟前沿,更重要的是服务于企业需求。

黄远马上要去日本东北大学医学部呼吸病毒实验室学习三个月,这种增强国际视野的机会也是院士专家企业工作站带来的。

王德勤介绍说,院士专家们是在企业合作过程中,会让很多学生也参与企业的相关研究课题。这对学生们也很有益。“这些年我们企业招人时发现很多和企业有合作的院士专家的研究生更适合我们。”他们并没有专门选这些老师的研究生,但是招聘工作中发现,这些学生的研究工作针对性更强,对药政、法规更了解。

王智民教授的学生匡铎辉现在已经在白云山和黄中药正式工作。有了院士专家企业工作站的合作平台,学生在培养过程中,更重视学术和产业需求,政策法规要求相结合。王德勤希望院士专家企业工作站能帮助企业培养更多高水平人才。

专家提示

高危人群每年做一次胃镜检查

10月第3周是全国早期胃癌防治宣传周。今年的主题是“防治胃癌,从筛查开始”。胃癌发现早,生存率高;发现晚,生存率会明显下降。为了有效防治胃癌,专家建议,高危人群应每年做一次胃镜检查。

“胃癌的生存率与发现早晚有密切关系,早期胃癌治愈率可以达到90%,但一旦进入中晚期,生存率会大幅下降,只有30%左右。”重庆市肿瘤医院消化内科主任陈伟庆说,早诊早治尤其重要。

不少早期胃癌患者没有任何症状,故胃癌有“隐形杀手”之称。但多加留意,胃癌还是有征兆可寻的。“例如,如果上腹部心窝处有隐痛,不要轻视,像其他癌症一样,疼痛是进展期胃癌最常见的临床症状。”陈伟庆说,正常饮食后出现上腹部不适、轻微饱胀、恶心、嗝气,有轻度消化不良症状,病情加重后,有胃胀气和轻度胃痛,这也需要警惕。

为了及早发现胃癌,专家建议高危人群每年做一次胃镜检查:一是幽门螺杆菌感染者。据统计,每年新发现的胃癌有近一半与幽门螺杆菌感染有关,根除幽门螺杆菌可有效降低胃癌发生风险。二是既往患有慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉等疾病的患者。

据了解,胃镜检查方便、快捷、可靠,可直观地观察是否存在胃部病变。

乳腺癌筛查应重视超声检查

近日,首部覆盖乳腺癌筛查、早期诊断及早期治疗的《中国乳腺癌筛查与早诊早治指南》在国家癌症中心发布。专家提出,由于我国女性生理特征以及乳腺癌发病情况均与欧美国家存在一定差异,因此有必要制定更加符合我国情况的筛查与早诊早治指南,超声结合X线检查更适用于我国女性乳腺癌筛查。

参与制定指南的中国医学科学院肿瘤医院内科副主任马飞介绍,乳腺癌是我国女性发病率最高的恶性肿瘤,且年轻患者比例高,城镇化趋势明显。尽管目前我国乳腺癌5年生存率居18大癌症首位,为83.2%,且在既往10年间提高了7.3%,但与美国5年生存率90.2%的数字相比仍存差距。

根据国家癌症中心统计,由于我国女性中致密型乳房更为多见,加上筛查标准不够明确、健康意识不足等因素,乳腺癌的早期诊断率不足20%,通过筛查发现的比例不到5%。此外,乳腺癌在我国以49至59岁年龄段最为高发,发病年龄明显早于美国等发达国家。

马飞介绍,国际指南对乳腺癌筛查普遍首推X线检查,而X线检查对致密型乳房的敏感度相对较低。对于我国女性而言,如果仅靠X线检查,约有1/3的乳腺癌可能被漏诊。有研究认为,超声检查对我国女性有更好的敏感性。因此,推荐在我国乳腺癌筛查中选择超声检查结合X线检查,必要时辅助磁共振。

牵头制定指南的中国医学科学院肿瘤医院内科主任徐兵河认为,通过筛查等手段早期发现疾病,是提升恶性肿瘤5年、10年生存率的关键一环。希望借助指南进一步规范我国乳腺癌的筛查与早诊早治,提高我国乳腺癌早期诊断率。

谨防“老年病”掩盖肿瘤预警信号

临床上经常发现这样的病例:以为自己的不适症状是“衰老”所致,最后却发现是肿瘤,错过了最佳治疗时机。专家提醒,60%的恶性肿瘤发生在60岁及以上人群,年龄越大越易患癌,老年人要警惕肿瘤的侵袭,谨防被“老年病”掩盖。

武汉同济医院肿瘤中心医护人员近日走进社区,开展了一系列的防癌科普教育宣传活动。同济医院肿瘤中心主任袁响林教授说,60岁以上的老年人是肿瘤高发人群,80岁左右达到发病高峰。老年人无症状的潜伏肿瘤较多,其“无症状”并非绝对,而是肿瘤症状被其他老年性疾病掩盖。如肺癌的咳、喘的症状可能被老慢支、肺气肿、慢阻肺等疾病所掩盖,肠癌的便秘症状可能被老年习惯性便秘所掩盖。

袁响林说,临床上,年轻的肿瘤患者多表现出一些原发癌特有的症状,而老年肿瘤患者,往往表现出一些非特异性,如衰弱、乏力、全身痛等,易被当作一般衰老表现而被忽视。

许多老年疾病的症状与肿瘤表现类似,易被误诊。如骨肿瘤可表现为关节疼痛和骨质疏松,容易被误认为是老年退行性关节炎或风湿病;颅内肿瘤可表现为头痛、头晕、偏瘫,容易被误认为是老年人的中风。

袁响林提醒,无论是老年人,还是年轻人,要重视癌症如下常见早期预警信号:持续性声嘶、干咳、痰中带血;消瘦、贫血或大便秘结、大便带血;吞咽困难胸骨后不适感;头痛、耳鸣、听力下降、鼻咽分泌物带血;无痛性血尿;身体浅表部位出现异常肿块;体表黑痣或疣色泽改变和增大;皮肤黏膜溃疡不愈;不明原因的发热;不规则、不正常阴道出血。



(以上均据新华社)

(本版图片除标注外来源于网络)

扫一扫 欢迎关注 唠唠健康 微信公众号

