

免疫检查点阻断疗法：激活免疫细胞对抗肿瘤

——“关注癌症防治进展”系列报道⑦

◎实习记者 于紫月

当前，肿瘤免疫治疗研究方兴未艾。作为免疫治疗的两大主要分支之一，免疫检查点阻断疗法被医学界寄予厚望，近年来发展快速、成效喜人。当然，任何一种新兴疗法都不是完美无缺的，如何扬长避短也成为学界的研究热点。

免疫检查点阻断疗法的作用原理是什么？适用于哪些癌症？未来将如何发展？带着上述问题，科技日报记者采访了相关专家。

为“受困”免疫细胞解除“刹车”

天津医科大学肿瘤医院生物治疗科主任、天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室主任任秀宝介绍，当前治疗肿瘤的思路大体上有以下几种。一是通过手术切除肿瘤组织。二是利用药物或高能射线消灭肿瘤细胞，即放疗、化疗和靶向治疗。以上两种方法都是以直接清除肿瘤细胞为目的。三是另辟蹊径的免疫治疗，通过激发人体自身的免疫系统，激活或增强免疫细胞“作战”能力，从而消灭肿瘤细胞。

免疫治疗主要有两大分支：免疫细胞疗法和免疫检查点阻断疗法。大家熟知的免疫细胞疗法有大名鼎鼎的嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法等；而免疫检查点阻断疗法主要使用各类免疫检查点抑制剂进行治疗。相比于动辄百万元一针的CAR-T等免疫细胞产品，相对便宜的免疫检查点抑制剂似乎更能“飞入寻常百姓家”。

免疫检查点抑制剂是如何起作用的？免疫细胞是身体的“卫士”，正常情况下免疫细胞能够发现、识别、清除肿瘤细胞。但肿瘤细胞也不是“吃素”的，它们能够抑制免疫细胞活性，从而逃脱被清除的命运。这在医学上被称为“肿瘤免疫逃逸”。

免疫检查点是能抑制免疫细胞过度“兴奋”的一系列分子，如果将免疫细胞比

作一辆汽车，免疫检查点就是刹车，能够保障免疫细胞在适度范围内正常工作，进而与入侵身体的细菌、病毒等“作战”。但若碰到肿瘤细胞，免疫检查点就会受其影响，过分地活化和表达，从而过度抑制免疫细胞活性，导致免疫细胞功能下降，发生肿瘤免疫逃逸。

因此，为了阻止肿瘤微环境中的免疫检查点过分表达，研究人员开发了免疫检查点抑制剂。免疫检查点抑制剂就相当于给汽车解除刹车，让免疫细胞这辆正常跑起来，从而遏制肿瘤发展。

天津医科大学肿瘤医院生物治疗科主任、副教授刘亮说：“目前，临床上主要有两类免疫检查点抑制剂，即程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)抗体或其配体(PDL-1)抗体，以及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抗体。这些抑制剂可用于肺癌、胃癌等20多种癌症的治疗，基本覆盖常见的癌症类型。”

多疗法联用实现效果最大化

免疫检查点阻断疗法具有多项优势，发展迅速。临床数据显示，与传统疗法相比，免疫检查点阻断疗法能够诱导患者的免疫系统产生更加有效和持续的应答，取得良好的治疗效果。

2011年，CTLA-4抗体作为首个获得美国食品药品监督管理局批准的免疫检查点抑制剂，用于晚期黑色素瘤治疗，取得了良好的临床效果。2014年以来，PD-1抗体等也相继获批进入临床。另外，免疫检查点抑制剂性价比较高，其中不少已被纳入医保，临床应用已较为普遍。

然而，“面对恶性肿瘤，‘单打独斗’效果并不是特别理想，需要联合多种疗法才能达到疗效最大化。”任秀宝说，免疫检查点抑制剂与其他类型的抗肿瘤药物联用，有望进一步提高响应性、延长应答时间。在不影响疗效的前提下，还可以通过剂量调整，降低疲劳、炎症等不良反应，提高用药安全水平。当前，该疗法的联用策略主要包括两种免疫检查点抑制剂联用、与放疗联用、与化疗药物联



研究人员在进行免疫检查点抑制剂新药的研发。

用、与靶向药物联用、与细胞免疫疗法联用等。

日前，任秀宝团队研究发现免疫检查点抑制剂在与化疗联合的基础上，加上成本较低的H1抗组胺药物，可以提高晚期原发性肺癌的疗效，并降低患者不良反应发生率。

“最开始，免疫检查点抑制剂通常用于癌症晚期，即经过手术、放疗、化疗这‘三板斧’之后才会使用。如今免疫检查点抑制剂在多手段综合治疗策略中愈发受到重视，应用关口日益前移。”刘亮说，如今，免疫检查点抑制剂已在肺癌的术前新辅助治疗方面收获多个成功案例，在食管癌治疗方面也取得较好进展，还有一些术后辅助的探索正在进行。

未来还有多重难关需攻克

提及获益，这位与癌症患者打了近20年交道的医生面露几分喜色，声音也轻快起来，任秀宝说：“免疫检查点阻断疗法使患者获益良多。以非小细胞肺癌为例，以

前患者5年生生存率不会超过5%，现在基本可以达到30%，有效延长了患者的生存时间。对其他类型癌症的治疗也有很大进步，包括肝癌、肾癌、膀胱癌，以及一些特定类型的胃癌等。”

“不过，肿瘤的致病因素太复杂，其发生发展以及微环境差异性太大。”任秀宝说，迄今为止，人们对肿瘤的认知仅是冰山一角，未来还有很长的路要走。如何准确地筛选出获益人群，怎样确定更加完善的个性化联合诊疗方案，如何进一步减少不良反应等，都是免疫检查点阻断疗法必须攻克的难关。

近年来，我国大力支持免疫治疗等新兴疗法的相关研究，为其营造良好的科研环境和临床试验条件。据不完全统计，2021年以来，已有5个省市相继发布相关政策，推动免疫治疗、个性化用药方案的探索。

“继手术、放疗、化疗、靶向治疗后，免疫治疗被认为是肿瘤治疗的又一里程碑，免疫检查点阻断疗法被视为该领域的一项革命性突破。我们期待在不久的将来，免疫检查点阻断疗法迎来更新、更大进展，为肿瘤患者带来更多选择。”任秀宝说。

DNA水凝胶有望治疗脑出血术后二次出血

科技日报讯(记者孙越 实习生马钰晶)记者12月3日从郑州大学药学院获悉，该院教授史进、张振中、张开翔及刘军杰组成的研究团队，开发出一种血红蛋白响应的原位可植入DNA水凝胶，为脑出血术后二次出血提供了治疗干预。相关研究论文发表于国际学术期刊《科学进展》。

脑出血，是由大脑血管破裂造成的血液流出疾病，也是死亡率最高的脑血管疾

病。对于病情危重或存在继发原因且符合手术适应症的患者，需要进行外科手术。尽管近些年外科手术技术较为成熟，但因手术创伤、部位感染等因素引起的术后再出血风险仍然较高。而脑出血术后二次出血不易发现，死亡率高，并且二次开颅手术难度大、风险大，给患者带来沉重负担。

针对脑出血术后二次出血的临床治疗手段较为有限，且效果不佳的问题，郑

州大学研究团队设计了这种血红蛋白响应的原位植入式DNA水凝胶。这种水凝胶由血红蛋白适配体与两条互补链交联，并包裹甲磺酸去铁胺组成。在术后二次出血的情况下，这种水凝胶能够通过捕获血红蛋白发出荧光信号，荧光会随着再出血体积的增加而增强，帮助医生对出血体积变化进行检测。

铁死亡是一种铁依赖的细胞死亡途

径，是引起出血后神经损伤的主要因素。而甲磺酸去铁胺作为一种铁螯合剂，能够整合多余的铁，进而防止氧化应激并抑制神经细胞死亡，在治疗脑出血方面显示出治疗优势。

此外，血红蛋白的持续捕获会触发水凝胶的逐渐解体，从而实现甲磺酸去铁胺的按需释放，有效抑制神经细胞的铁死亡，从而改善术后恢复。

虽发病率较高，但预后效果较好 科学看待甲状腺癌

◎本报记者 王姗姗

近期，多位公众人物患上甲状腺癌，引发网友对该疾病的关注。如今，甲状腺癌发病率呈上升趋势且发病年龄愈发年轻化。国家癌症中心统计数据显示，2022年我国甲状腺癌新发病例数为46.61万，首次进入各类高发癌症前三。

甲状腺癌的发病机制是什么？大家又该如何预防？近日，科技日报记者就此采访了相关专家。



医生在讲解甲状腺相关疾病的知识。

与其他癌症相比生存率相对较高

北京大学人民医院普通外科主任医师金仲田告诉记者，同绝大多数恶性肿瘤一样，甲状腺癌发病的确切原因尚无定论。家族史、情绪波动、生活压力大、过量摄入碘元素、其他甲状腺疾病等是诱发甲状腺癌的可能因素。

“甲状腺癌预后效果较好，大多数分化型甲状腺癌患者5年生生存率可达

92.9%。”金仲田表示，和其他癌症相比，甲状腺癌病征不明显、生存率相对较高。按照病理类型划分，甲状腺癌主要分为乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌等。其中，乳头状癌最为常见，主要表现为颈部淋巴结转移。由于对周围组织的侵犯速度缓慢，其恶性程度相对较低。

临床上，甲状腺癌治疗已相对成熟，主要治疗方式包括外科手术、碘-131治疗、靶向和免疫治疗、放疗等4种。外科手术是大部分甲状腺癌患者的唯一根治手段。术后，患者通常需进行内分泌治疗，接受单侧叶及峡部切除手术的患者，内分泌治疗时间一般为约5年；接受全甲状腺切除手术的患者，丧失了甲状腺功能，需终身服用甲状腺素片。

金仲田表示，外科手术会在颈部留下不同程度的切口疤痕，影响美观，可能给患者造成心理负担。因此，颈部切口疤痕较轻的腔镜手术逐渐受到患者青睐。他提醒道，当患者出现颈部淋巴结多发转移或远处转移症状时，术后应配合碘-131治疗。因各种原因无法进行手术的患者，可选择靶向和免疫治疗以获得手术机会或延长生存期。

甲状腺疾病患者应定期检查

甲状腺是人体最大的内分泌器官，对

各类激素变化较为敏感，其代谢与人的情绪波动、生活压力有紧密关联。当前，随着体检的普及和检查设备的迭代，越来越多的人被查出甲状腺结节、桥本氏甲状腺炎、甲亢、甲减等疾病。不少人因此产生一定的恐慌心理。

对此，金仲田表示，甲状腺结节是甲状腺疾病中最为常见的一种。一般来说，当结节直径大于4厘米时，相对容易向胸腔生长，可能发展为胸骨后甲状腺肿，进而增加发生恶变的可能性。桥本氏甲状腺炎属于自身免疫性甲状腺炎，主要症状表现为甲状腺逐渐纤维化、甲状腺功能降低等，病情严重的患者需额外补充甲状腺素。

“如果一个人有甲状腺结节，且罹患桥本氏甲状腺炎，在两种疾病的相互作用下，甲状腺恶变的概率会有所提升。”金仲田告诉记者，在较快的生活节奏下，人们应该培养定期体检的习惯，尤其是甲状腺相关疾病患者应每年定期进行甲状腺检查。此外，人们还应积极调整情绪，寻找适合自己的解压方法，加强锻炼，提高免疫力。

需要注意的是，相较于成年人，儿童和青少年甲状腺癌发病症状不明显，容易被忽视或漏诊，导致确诊时病情已较为严重。金仲田建议，家长平时要多关注孩子健康，如发现颈部有肿块或增粗等异常情况，应及时就诊。

医线传真

冬季病毒感染切莫盲目用药

◎本报记者 张佳星

新冠病毒感染、肺炎支原体感染、流感……一到冬季，呼吸系统疾病发病率明显升高。面对多种病原体混杂的局面，如何有效判断疾病类别，给予及时对症的治疗？日前，在国家卫生健康委召开的新闻发布会上，中日友好医院主任医师陈文慧提醒，要针对不同病毒用药，避免盲目滥用。

“冬季容易出现病毒感染，比如甲流病毒、新冠病毒、流感病毒感染等，而抗生素对病毒是没有效果的。”陈文慧表示，针对不同病毒有不同药物，滥用抗生素反而可能导致咳嗽、黄痰增多，发烧不好转，血常规异常等情况，一些患者还会出现症状的急性加重。

针对疾病类型的判断，专家们给出了一些基础方法。感染甲流、乙流等流感病毒，通常会伴有鼻塞、流涕、轻微咳嗽等症状的基础上出现肌肉酸痛、发热，并伴随聚集性发病的情况。支原体感染多发生于儿童和青少年，主要症状是发热、干咳、咽痛等。新冠病毒感染有时会合并出现嗅觉味觉的异常。诸如病毒感染被称为“冬季呕吐病”，在学校、幼儿园等机构容易发生聚集性疫情，症状以呕吐和腹泻为主，伴有恶心、发热。目前没有特效药物或疫苗进行防治。

认知不足易错过最佳干预时机——

专家呼吁关注儿童身高管理

◎实习记者 于紫月

数据显示，超80%的受访家长希望女孩身高达到160.0厘米至169.9厘米，男孩身高达到175.0厘米至184.9厘米。但其中只有60%的女孩和30%的男孩能达到家长期望身高。

“很多家长对孩子的期望值较高，却因为认知不足、缺乏行动，使得孩子没有发挥出最佳生长潜力，甚至错过了最佳干预时机。”近日，儿童身高管理规范化研讨班暨北京市朝阳区预防医学会儿童身高度重视专业委员会年会在京召开。航空总医院主任医师原春青在会上呼吁，广大家长要加强对儿童身高体重管理的重视。

“多吃增重才能长高”是误区

原春青告诉科技日报记者，近年来，家长对孩子身高的关注度明显提升，但“多吃增重才能长高”这一不科学的观念误导了很多人。肥胖会显著增加性早熟的风险，而性早熟将导致骨骺线提前闭合，进而影响孩子的身高。

骨骺线是骨骼发育的重要标志。通常女孩骨龄14岁、男孩骨龄16岁时，骨骺线就接近闭合，此时身高基本定型。一旦骨骺线完全闭合，身高将停止增长。

原春青强调，健康的饮食应以均衡营养为核心，适量的蛋白质、钙、维生素D和其他关键微量元素能够促进骨骼健康，而大量摄入高糖、高脂肪的食物只会增加脂肪堆积，不利于身高增长。

还有家长认为孩子比较矮小只是因为长得晚，因此不重视早期干预。原春青说，有的孩子确实生长发育节奏较慢，医学上称之为“体质性青春发育延迟”，他们可能会在青春后期迎来快速增长期。不过，这样的情况并不普遍，更多孩子是因为生长发育受到其他因素的限制才导致发育迟缓。

不良生活方式对长高不利

孩子的成长发育不仅受遗传影响，还与生活方式密切相关。原春青说，过量摄入食品中的反式脂肪和糖分将导致孩子体重增加和代谢紊乱，并影响钙和其他关键营养素吸收。熬夜也会影响孩子身高。生长激素主要在深度睡眠时分泌，长期睡眠不足将对身高造成负面影响。此外，缺乏运动也是影响身高的不利因素，长期缺乏运动可能导致生长激素分泌不足，影响骨骼发育。

“儿童身高增长具有阶段性和不可逆性。”原春青说，要想获得理想身高，可通过均衡饮食、充足睡眠、适量运动、情绪管理等实现。孩子应从小养成良好的生活方式，1岁以上的孩子应尽量每天摄入1个鸡蛋、400到500毫升牛奶、1到2两肉，补充适量的维生素D和维生素A；还应每周规律运动并保证睡眠时长和质量。

对于确诊为“矮身材”的孩子，在有适应症并排除禁忌症的前提下，可遵医嘱酌情使用生长激素进行治疗。如果孩子确诊为“矮身材”的同时，骨龄还超前，即骨龄大于年龄，则可经过全面评估后，在医生的指导下考虑联合使用生长激素与延缓骨龄发育药物。

北京协和医院内分泌科主任医师茅江峰说，培养健康的生活方式充满挑战。在他看来，要让孩子放下手机去运动，舍弃零食选择健康食物并非易事。家长的积极参与与孩子的自我管理至关重要。



家长在为孩子测量身高。

本版图片由视觉中国提供