

人类与肿瘤较量孰胜孰负?

■本报记者 张思玮

人类和肿瘤的较量似乎是一场永远没有结局的影片。人类总想挖空心思地“掌控”肿瘤,而肿瘤偏偏狡猾多变,它总是给人类制造各种难题。肿瘤不仅牵涉一个人、一个家庭的喜怒哀乐,还会影响到一个国家与民族的健康繁衍。

在过去50年里,世界各国都相继制订了与肿瘤相关的计划,更是不惜投入重金于肿瘤领域研发,也取得了可圈可点的成就。但略显遗憾的是,肿瘤对人类的威胁并没有减轻。

前不久,《美国医学会杂志》子刊JAMA Oncology发布了最新的全球癌症负担报告,分析了全球195个国家29大类癌症的发病率、死亡率和伤残调整寿命年(DALYs,因病损失的健康寿命年)等数据。报告显示,过去的十年间,几乎所有国家的癌症新发病例数都在增加,仅2017年,全球就有2450万例新发癌症和960万例癌症死亡。

“攻克癌症还为时尚早,但是我们可以通过新疗法、新药物,将癌症变成可控的慢性病,这已经是很大的进步。”中国医学科学院肿瘤医院副院长石远凯表示,癌症发病机制的复杂性决定了治疗上的高度复杂性。

免疫逃逸让肿瘤“有机可乘”

那么,癌症到底是怎么发生的?这也正是全世界科学家一直苦苦追寻、试图破解的谜底。

以现有的研究成果,中国科学院院士、军事医学科学院毒物药物研究所研究员张学敏认为,人类对癌症认识大致经历了三个阶段。

第一个阶段,科学家主要着眼于细胞周期开展工作。“正常的细胞都是有生长周期的,而肿瘤细胞的生长却毫无节制,就像汽车到了十字路口看到红灯,根本停不下来。”张学敏表示,也正是基于这样的认识,科学家们发明了化疗药物,应用于肿瘤内科治疗方面,并发挥了重要作用。但是,因化疗药物不能区分正常细胞和肿瘤细胞,多数肿瘤患者会有不同程度的毒副作用。

渐渐地,科学家们发现肿瘤的发生不仅仅是细胞周期的问题,还与基因突变密切相关。这也是第二个阶段的认识。随后,肿瘤靶向药物开始接连上市。

“相比化疗药物,靶向药物可以使药物在目标局部形成相对较高的浓度,从而在提高药效的同时抑制毒副作用,减少对正常组织、细胞的伤害。”张学敏说,



“人类和肿瘤的较量似乎是一场永远没有结局的影片。人类总想挖空心思地‘掌控’肿瘤,而肿瘤偏偏狡猾多变,它总是给人类制造各种难题。谈攻克癌症还为时尚早,但是我们可以通过新疗法、新药物,将癌症变成可控的慢性病,这已经是很大的进步。”

靶向药物对于生命的延长作用也是有限的,并且还会出现耐药性。

于是,科学家们对肿瘤的认识走向更深一步。他们发现因为免疫逃逸的发生才导致了肿瘤的出现,进而研发出肿瘤免疫治疗药物,并给临床带来前所未有的惊喜,比如抑制PD-1/PD-L1通路的免疫抑制剂等。

“相比前两个阶段,这一阶段属于革命性的进展。”张学敏说,美国前总统吉米·卡特就用他的亲身“治愈”经历让更多人认识到免疫细胞治疗的切实疗效与无限可能。

但是,上述成果或许只是人类对肿

瘤认识的“冰山一角”。

未来,哪个领域有可能把我们带到对肿瘤认识的第四个阶段?张学敏认为,“未来围绕着基因突变、细胞异质性、细胞进化等方面的研究或许会给肿瘤认识带来新的突破。”

应在肿瘤可逆阶段“做文章”

如果说在肿瘤治疗方面取得进展是“步履维艰”的话,那么在肿瘤早期进行有效的防控或许“大有作为”。

“早期发现肿瘤,不仅治疗成本低,治疗效果也会很显著。”石远凯说,很多

早期实体肿瘤的五年生存率甚至达到95%以上。但遗憾的是,很多患者发现肿瘤时便已经是晚期。

以肺癌为例,美国肺癌的整体生存率只有17%,晚期肺癌患者的五年生存率仅有4%,其中最主要原因就是晚期肺癌患者较多。

但是,通常从正常细胞发展到危及生命的恶性肿瘤,大多都会经历癌前病变阶段,而从癌前病变发展成为侵袭性癌一般需要10年或者更长的时间。

“癌前病变的一个重要特征就是具有可逆性。也就是说,如果我们能够在癌前病变阶段‘做文章’,就可能有效地阻止侵袭性癌症的发生。”中国工程院院士程书钧呼吁,我国应该加大食管癌、胃癌、大肠癌等消化道肿瘤早诊早治方面的力度。

此外,程书钧还强调,肿瘤是全身性疾病,不能只看成是孤立、局部的肿瘤问题。“我们的诊疗思路要从单纯治疗病人的肿瘤,逐渐过渡到治疗带肿瘤的病人,而不是仅仅考虑直接杀灭肿瘤的方法。”

防癌体检也要个性与专业

当然,任何的早诊早治手段都需要因人而异。

以肺癌为例,首都医科大学附属宣武医院胸外科主任张毅认为,长期吸烟、有肿瘤家族史、有职业暴露史等高危人群,应每年进行肺癌检查。即便是健康人群,也应该在40岁以后,每年做一次低剂量螺旋CT,并一定要去专业机构进行咨询。

那么,是不是每年做一次防癌体检就可以“万事大吉”呢?对此,中国医学科学院肿瘤医院防癌科主任徐志坚表示,防癌体检并不是每年都必须要做,它讲究个体化和有效性。医生通常需要根据个体年龄、既往检查结果等选择合适的体检间隔时间。

比如,胃镜可以3年检查一次,肠镜可以5年检查一次,钼靶可以2年检查一次,宫颈筛查可以根据情况3~5年检查一次。

“人体是一个有机整体,如果处于一种正常的状态之下,不仅可以降低癌症的发生,也会降低其他疾病的发生。”石远凯建议,每个人都拥有科学健康的生活方式,合理饮食、适量运动、戒烟限酒、心理平衡,这样自然容易远离癌症。

新发现

膀胱肿瘤免疫逃逸“帮凶”被捉

近日,复旦大学基础医学院教授徐浩杰和上海交大医学院附属瑞金医院团队合作,对733个符合纳入标准的研究对象进行回顾性研究发现,肌层浸润性膀胱癌肿瘤中分泌的白介素IL22细胞,在诱导抗肿瘤免疫障碍与辅助化疗抵抗性中发挥“坏”作用,对指导凶险性膀胱癌的个体化治疗有重要意义。相关研究成果在线发表于《国际癌症杂志》。

膀胱癌分为肌层浸润性和非肌层浸润性,肌层浸润性最为凶险,是全球最常见的恶性肿瘤之一,男性发病率为女性的3~4倍。约25%的膀胱癌患者在确诊时已存在肌层浸润或远处脏器转移,这些患者较非肌层浸润性膀胱癌患者预后凶险,治疗首选往往只有全膀胱切除术,导致患者生存质量较差。

临床多采用术后化疗以改善膀胱癌患者预后,但肌层浸润性膀胱癌患者在应用全身化疗后易发生化疗耐药。近年来,国际上均采用针对体内PD-1/PD-L1免疫靶点的5种单抗类药物进行治疗,但仅有20%~40%的患者有效,目前无法判断最终哪位患者成为起效的“幸运儿”。

膀胱癌患者的个体差异及肿瘤本身的高度异质性决定了对肿瘤患者采取个体化治疗才是获得最佳治疗效果的关键。因此,只有对患者肿瘤抗原性、免疫原性以及肿瘤微环境的分子和免疫谱进行评估分析并遴选最大获益群体,才可指导个性化肿瘤免疫治疗及辅助化疗的有效实施。

为此,徐浩杰研究团队长期关注肌层浸润性膀胱癌免疫微环境的失常和重塑在肿瘤发生发展和耐药过程中发挥的作用。研究发现,肿瘤中的免疫细胞分布谱与肌层浸润性膀胱癌的进展及耐药密切相关,而细胞因子白介素可能在其中发挥关键“坏”作用;这提示在肌层浸润性膀胱癌的免

疫治疗中它们也有重要作用。研究人员进一步发现,肿瘤内IL22分泌细胞的大量浸润与肌层浸润性膀胱癌患者的不良预后相关,且肌层浸润性膀胱癌组织中低IL22分泌细胞浸润的患者对以顺铂为基础的术后辅助化疗具有更高的应答率(有效率)。研究团队通过免疫组化、流式检测、生物信息学对肿瘤微环境的免疫谱评估发现,瘤内IL22分泌细胞的高浸润与肌层浸润性膀胱癌恶化相关,多种促癌“坏”细胞通过分泌免疫抑制性细胞因子,导致“好细胞”效应T细胞失能耗竭,最终使人体的抗肿瘤免疫反应被破坏,而IL22分泌细胞就是膀胱肿瘤免疫逃逸的“帮凶”。

基于大样本的临床队列,徐浩杰团队研究表明,在肌层浸润性膀胱癌肿瘤微环境中,IL22分泌细胞还会促进肿瘤发展、复发转移,导致患者不良预后及化疗抵抗。同时,研究人员进一步通过临床手术切除组织还发现IL22分泌细胞高浸润肿瘤患者更易响应免疫检查点PD-1的阻断治疗,且对IL22阻断后,可重新激活患者的“好细胞”效应T细胞的抗肿瘤免疫反应,使肿瘤细胞凋亡。

徐浩杰表示,这项研究成果为肌层浸润性膀胱癌患者的个体化PD-1免疫靶点治疗与化疗提供了新思路。(张思玮 黄辛)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/ijc>



疫治疗中它们也有重要作用。

研究人员进一步发现,肿瘤内IL22分泌细胞的大量浸润与肌层浸润性膀胱癌患者的不良预后相关,且肌层浸润性膀胱癌组织中低IL22分泌细胞浸润的患者对以顺铂为基础的术后辅助化疗具有更高的应答率(有效率)。研究团队通过免疫组化、流式检测、生物信息学对肿瘤微环境的免疫谱评估发现,瘤内IL22分泌细胞的高浸润与肌层浸润性膀胱癌恶化相关,多种促癌“坏”细胞通过分泌免疫抑制性细胞因子,导致“好细胞”效应T细胞失能耗竭,最终使人体的抗肿瘤免疫反应被破坏,而IL22分泌细胞就是膀胱肿瘤免疫逃逸的“帮凶”。

基于大样本的临床队列,徐浩杰团队研究表明,在肌层浸润性膀胱癌肿瘤微环境中,IL22分泌细胞还会促进肿瘤发展、复发转移,导致患者不良预后及化疗抵抗。同时,研究人员进一步通过临床手术切除组织还发现IL22分泌细胞高浸润肿瘤患者更易响应免疫检查点PD-1的阻断治疗,且对IL22阻断后,可重新激活患者的“好细胞”效应T细胞的抗肿瘤免疫反应,使肿瘤细胞凋亡。

徐浩杰表示,这项研究成果为肌层浸润性膀胱癌患者的个体化PD-1免疫靶点治疗与化疗提供了新思路。(张思玮 黄辛)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/ijc>

资讯

第四届“敬佑生命·荣耀医者”公益年度盛典举行

本报讯 11月27日,由环球时报社、生命时报社、伙伴医生联合主办的“健康中国·法治保障”暨“敬佑生命·荣耀医者”2019第四届公益年度盛典在京举行。经过审核、初筛、评审专家投票、终审,组委会最终评出“生命之尊”“专科精英奖”“科普影响力奖”“青年创新奖”“金柳叶刀奖”“人文情怀奖”“中华医药贡献奖”“美丽天使奖”“基层好医生”“金牌团队奖”等10个奖项,共计118位专家及团队获此殊荣。

该活动历时5个多月,活动组委会共收到全国20多个省份、百余家医院的500余位个人和团队的报名信息。最终获奖者来自全国各地的医疗前线,有大城市三甲医院的专家,也有偏远地区卫生室的村医;有步履蹒跚、年逾耄耋的老大夫,也有临床一线年富力强的青年医生;有手术里的外科圣手,也有护理战线的美丽天使。

首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科七科主任朱俊明荣获“金柳叶刀奖”。他说:“此次获奖我感到非常荣幸。我们医生群体每次成绩的取得都源自患者的信任。患者性命相托,医者必将全力以赴。”

来自河南省郸城县第一医疗健康服务集团张宛院区宣教科科

长周子才荣获“基层好医生奖”。他表示:“作为一名基层医生,能够荣获这份沉甸甸的荣誉,我很自豪,今后会更加努力,做好基层健康科普工作,让老百姓不得病、少得病。”

最受瞩目的“生命之尊奖”则颁给了5位医学界德高望重的开拓者。他们分别是:国医大师、中国中医科学院广安门医院中医科主任医师路志正(100岁),中国工程院院士、我国现代精神病学奠基人沈渔邨(95岁),国医大师、中日友好医院中医科主任医师师天华(94岁),首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科主任医师江载芳(93岁),著名神经内科学专家、北京协和医院神经科教授郭玉璞(91岁)。

本届组委会还特设“社会责任奖”,获奖企业分别是海丰通航科技有限公司和馨月汇母婴健康管理中心。

此外,今年的盛典还特别设置了“‘健康中国’特别开讲”环节。中国卫生法学会学术委员会副主任委员、北京中医药大学人文学院教授王岳就“人民健康需要法治保障”话题展开主题演讲,呼吁医者充分尊重患者的利益,进一步促进医患之间的理解,同时呼吁国家及社会各界持续关注医疗健康法治化进程。(李惠钰)

微创介入优势在于实体肿瘤治疗

本报讯 近日,国家级肿瘤微创介入治疗新技术新进展学习班暨第六届肿瘤微创介入治疗多学科与靶向治疗国际论坛在北京召开。国内外介入科、肿瘤内科、肿瘤外科等相关学科的专家就介入技术在肿瘤治疗领域的应用以及多学科合作进行了交流。

中国抗癌协会肿瘤介入学专业委员会副主任委员、北京肿瘤医院介入治疗科教授朱旭指出,介入治疗需要在血管造影机、CT、超声等影像设备监视下,利用穿刺针等介入器材进行“微创”或“微创”治疗,这就要求介入科医生具有深厚的医学理论功底,掌握影像专业、肿瘤化疗、穿

刺技术等跨学科的知识与技术”。目前,临床上能够采用介入治疗的疾病种类很多,几乎包括了全身各个系统和器官的主要实体肿瘤疾病。不过,在朱旭看来,介入治疗的主要优势在于实体肿瘤的微创治疗。

经过多年的探索和发展,朱旭团队提出并主导制定了肝动脉持续灌注化疗在中晚期肝胆系统肿瘤及肝转移瘤等方面的优选方案,并且该优化方案还获得了中国抗癌协会科技二等奖。

此外,在学习班上,与会专家还就放射性粒子、冷冻消融等技术进展的应用研究进行了交流。(崔雪芹)

热点直击

科学证实! 喝普洱茶能减肥降脂

■本报记者 李惠钰

“餐后饮普洱茶能刮油减肥”的说法由来已久,但到底有没有科学依据,此前并未给予证实。近日,《自然-通讯》在线发表了一篇研究论文,从分子层面给普洱茶减肥降脂机制的科学性盖了戳。

该研究由上海交通大学第六人民医院贾伟、赵爱华团队联合上海中医药大学交叉科学研究院李后开团队共同完成。他们发现,普洱茶中的茶褐素通过调节肠道菌群和胆汁酸代谢,导致胆汁酸肝脏生成和粪便排泄增加,肝脏胆固醇含量降低,脂肪生成减少。

这项研究也为茶褐素治疗高胆固醇血症、肥胖症和非酒精性脂肪肝等代谢性疾病带来希望。

茶褐素是“大功臣”

普洱茶是以云南特有的大叶种晒青毛茶为原料,采用特殊工艺制成的发酵茶,在民间已有1800多年的饮用历史。以往的研究表明,普洱茶具有降低胆固醇的特性,但其潜在机制尚未阐明。

为了寻找到答案,研究团队首先在小鼠身上进行了动物实验。他们将实验小鼠周一的标准饮食后随机分为4组,每组8只——普通组,正常饮食+无菌水;普洱茶组,正常饮食+普洱茶;高脂饮食组,高脂饮食+无菌水;高脂饮食+普洱茶组,高脂饮食+普洱茶。

实验每周记录一次小鼠的体重、食物摄入量、水/茶饮用情况,持续26周,结束时再收集小鼠血液、肠道内容物和粪便。研究发现,饮用普洱茶后小鼠在饮食量不改变甚至增加的情况下,体重分别都明显低于没有喝茶的对照组,同时血清和肝脏的总甘油三酯和总胆固醇水平也明显降低。

之后,研究团队又招募了13名24至32岁的健康男性志愿者,进行了为

期一周的标准饮食之后,这些志愿者每天饮用3克普洱茶茶珍,持续4周,结束时科研人员也收集了他们的血液和粪便样品。研究发现,志愿者饮用普洱茶4周后,体重没有明显下降,但血清甘油三酯和总胆固醇水平明显降低。这也说明,喝普洱茶确实有降脂减重的功效。但是,发挥功效的有效化学成分到底是什么?研究人员经过反复的化学萃取验证发现,普洱茶中活性含量最高的成分之一——茶褐素起到了关键作用。

“与绿茶、红茶等未发酵和半发酵茶相比,发酵的普洱茶含有更多的茶褐素,而这也是能降低胆固醇的关键成分。”上海交通大学第六人民医院转化医学中心主任贾伟表示,茶褐素可以改变人类的肠道菌群,使得人类肠道中乳杆菌、芽孢杆菌、链球菌和乳球菌的丰度明显降低,而这些细菌是与胆汁酸盐水解密切相关的菌群。它们的数量减少,胆固醇的合成以及胆汁酸盐的肠肝循环就会明显受阻,脂肪的消耗就会增加,无形中起到了减脂的效果。

另一方面,普洱茶中的另一种化学物质——咖啡因可以提高回肠共轭胆汁酸的水平,从而抑制肠内FXR-FGF15信号传导途径,从而导致肝脏胆汁酸盐减少和胆汁酸粪便排泄增加,肝脏胆固醇的原料减少了,自然生成的就少了。

调节肠道菌群是关键

为了探究茶褐素如何发挥作用,研究人员又将小鼠随机分为两组,每组7只。一组移植高脂饮食小鼠的肠道菌群,另一组移植高脂饮食+茶褐素处理小鼠的肠道菌群。结果发现,移植了茶褐素肠道细菌的小鼠的体重、血脂指标明显低于移植了高脂饮食肠道



研究发现,普洱茶中的茶褐素通过调节肠道菌群和胆汁酸代谢,导致胆汁酸肝脏生成和粪便排泄增加,肝脏胆固醇含量降低,脂肪生成减少。

菌群的小鼠,表明肠道细菌对降低胆固醇和甘油三酯具有至关重要的作用。也就是说,明白了普洱茶能够减肥降脂的作用机制,也就明白了什么才是降脂减肥的关键,那就是体内的微生物——肠道菌群。

实际上,我们人体中含有约39万亿个肠道细菌,细菌总重量大概有5~10千克,数量十分庞大且功能复杂。近几年有大量研究表明,肠道菌群和人体的代谢疾病具有重要关系,肠道菌群失衡可能是造成肥胖、糖尿病等多种代谢异常的重要原因之一。

广东省微生物研究所研究员谢黎炜就曾多次指出,肠道微生物的紊乱与肥胖的发生有密切关系,其中可能的原因包括:肠道微生物增加宿主短链脂肪酸吸收和能量的储存;肠道菌群代谢产物贡献的额外能量被储存在脂肪组织,诱导肥胖的发生和发展;肠道菌群紊乱诱导肠道黏膜通透性增大以及炎症反应;肠道菌群代谢产物介导的信号通路调控肝脏能量代谢,诱导炎症、肝纤维化以及肝损伤。

贾伟表示,此次研究的创新性就

是将普洱茶与肠道菌群和胆汁酸代谢联系起来,解释了普洱茶降低胆固醇是通过改变肠道菌群结构、促进胆汁酸合成实现的。未来,他们团队还将继续推进普洱茶降低甘油三酯和降糖的机制研究。

另外,论文还指出,有必要对人类受试者进行进一步研究,以更好地评估长期使用普洱茶或茶褐素对减轻体重和改善高胆固醇血症的影响。而且,对于女性受试者也应考虑性别因素。此外,还需要进行临床试验,以评估茶褐素的副作用和最佳剂量,最终形成常规疗法。

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生系主任马冠生提醒道,普洱茶可调节肠道微生物,发挥改善血脂和肝脂稳态的作用,经常喝茶可以作为维护健康的一种方法,但不能替代治疗高胆固醇血症的药品。对于想要减重的朋友们来说,别认为光喝普洱茶就好,喝普洱茶不等于变瘦,要想真正瘦身,“管住嘴、迈开腿”才是王道。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-12896-x>