

# 为人类最终战胜癌症展现曙光

——记上海交通大学医学院仁济医院临床干细胞研究中心教授高建新

■本报记者 潘锋

恶性肿瘤,俗称癌症,是目前人类健康的主要威胁。彻底消灭癌症,是医学界老生常谈却始终没有实现的目标。近日,由上海交通大学医学院仁济医院临床干细胞研究中心教授高建新领衔的一项研究证实:生殖干细胞基因 PIWIL2 在 DNA 损伤修复中扮演着重要角色,相关研究论文于 11 月 16 日发表在《公共科学图书馆·综合》杂志上。

高建新早年毕业于上海第二医科大学,获得免疫学与微生物学博士学位,之后前往加拿大达尔豪西大学医学院做博士后研究,主攻免疫性炎症方向。随后赴美国俄亥俄州立大学医学中心综合癌症中心和病理学系任助理教授,从事细胞免疫与肿瘤干细胞的研究。现任职于上海交通大学医学院附属仁济医院干细胞研究中心,任肿瘤发生与免疫研究室主任,从事肿瘤干细胞发生、发展及与免疫系统的相互消长关系的研究,率先报道了癌前干细胞相关理论,提出了肿瘤发生、发展新概念,以求找出肿瘤防治的新途径。高建新介绍,这篇文章是验证他提出的肿瘤发生、发展新理论的系列研究中的一环。

研究背景:

癌症干细胞假说被证实,催生新争论

究竟是所有癌细胞都一模一样,都同样有能力促使肿瘤生长、扩散;还是仅其中一群癌细胞比另一群癌细胞更“高级”,即更具增殖、侵袭、抗药、转移的能力,只有它们才是真正罪魁祸首?这一问题一直困扰着肿瘤研究者。2003年,继 1997 年加拿大多伦多大学约翰·迪克(John Dick)在血中验证癌症干细胞(Cancer Stem Cell)假设后,美国密歇根大学癌症中心首次在实体肿瘤中验证了癌症干细胞假说:癌症发展主要由少数的癌症干细胞主导。尽管如此,癌症发生、发展是否由癌症干细胞介导,癌症干细胞是否仅仅由干细胞变坏而来,目前医学界仍然存在争论。

从肿瘤发生的条件来看,干细胞的确是癌变基因的理想萌生处和持久的载体。但是,只要条件允许,体细胞也有可能转化为癌症干细胞。癌症干细胞是如何发展而来的才是问题的关键所在。高建新分析说,首先,癌变发生在哪个细胞,要看这个细胞是否具有不断分裂、增殖的能力,增殖细胞则具有较多的基因突变的机会,癌细胞的形成,往往需要长期、多个癌基因突变而致。干细胞无疑最易累积突变基因而向癌细胞转化。由于干细胞具有自我更新的特性,其积累的突变癌基因不太会因为组织更新而丢失。在器官、组织内,只要需要,一个干细胞可以产生两个子代细胞;其中一个细胞保持原样即自我更新状态,另一个细胞可以分化成该组织特异性祖细胞并进一步扩增分化成该组织特有的细胞。虽然不能完全排除体细胞分化而发展成肿瘤干细胞,但一般而言,高度分化的组织特异性细胞不太会是肿瘤的始作俑者,因为它们是不会无限增殖的,终究会走向凋亡,而具有长久活力、无限增殖能力的干细胞很可能是肿瘤发生的元凶。

那么,癌症干细胞假说是否成立?科学界能否进行证实?高建新为我们讲述了这一漫长而又艰难的过程。

早在 20 世纪五、六十年代,一些医学专家就已在实验中发现,其实肿瘤中存在的细胞群落差异非常大,将它们移植到体外观察发现,它们各自形成新肿瘤的能力大不相同,其中只有极小比

率的癌细胞能够生成新的肿瘤组织。那么要想根除癌症,针对这些特定细胞也许会更加有效。由此医学界提出了“癌症干细胞假说”,认为“癌症是由一小群具有干细胞特性的肿瘤细胞所造成的”。医学界有过一个形象比喻:癌症就像蒲公英,修剪草坪看上去好像把它们都除掉了,但只要蒲公英的根还在,就还会再长起来。癌症也是一样。化疗和放疗尽管可以摧毁大部分的癌细胞,但只要它没有杀灭癌症干细胞,也就是癌症的根,癌症就还会卷土重来。

1997年,加拿大多伦多大学的约翰·迪克和同事们率先在白血病中找到癌症干细胞。他们发现,这种细胞只占白血病细胞的 1%,而它们却是唯一可以在小鼠体内引发肿瘤的细胞,就像“种子”一样。然而当时这项研究在学界并没有引起足够的重视,因为人们不疑它能否在实体肿瘤中重复,比如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌或肺癌等。直到 2003 年,美国密歇根大学的迈克尔·克拉克等终于证明,乳腺癌中也存在着癌症干细胞。

克拉克博士发现,通过细胞表面的标记蛋白,可将人乳腺癌细胞分成两类。将两类细胞分别注入老鼠的乳腺中,第一类肿瘤细胞虽然只占整个细胞数量的极小部分,注入几十个细胞便能引发肿瘤,第二类肿瘤细胞占整个细胞的绝大多数,注入几百万个,却不能引起肿瘤发生。由第一类细胞形成的肿瘤,可以一代代传下去。进一步研究发现,这些细胞类似于成体干细胞,有着分裂、增殖、自我更新以及分化成其他乳腺癌细胞的能力,因此被命名为癌症干细胞。

从那以后,世界各地的实验室都开始在各种癌症中寻找这种具有干细胞性质的细胞群,一时间相关研究突飞猛进,短短几年时间,人们已经证实了包括结肠癌、头颈癌、肺癌、前列腺癌、脑癌和胰腺癌等肿瘤中都有癌症干细胞的存在。但是,这些癌症干细胞仅仅是通过异种动物肿瘤移植实验得出的,其形成肿瘤的过程往往仅仅代表肿瘤发展的晚期阶段,与临床肿瘤发生、发展的自然过程相距甚远,许多临床表现还不能得到合理的解释。因此,癌症干细胞实际代表了肿瘤干细胞发展的晚期阶段。

早期肿瘤干细胞是怎样的?高建新领导的研究小组对此进行了不懈的研究。

继往开来:

发现癌前干细胞,提出肿瘤发生、发展新概念

自上世纪 70 年代初由美国总统尼克松发起对癌症的“战争”(War on Cancer)以来,人类对攻克癌症的希望经历了 40 多年来无数次的失败后,仍然前途未卜。高建新认为,人类最终能否战胜癌症,取决于对癌症是否有准确、全面的认识。到目前为止,研究人员及医学界对癌症的认识,一般还停留在“癌症水平”,认为癌症仅仅是一个基因病。到目前为止,虽然已发现了 6500 多个癌基因,但是,绝大多数不是真正意义上的致癌基因或诱癌基因(Cancer-inducing or Cancer-causing gene);多数属于助癌基因(Cancer-contributing gene),包括原癌基因(Oncogene)、肿瘤抑制基因(Tumor suppressor gene)和



高建新

稳定基因(Stability gene)。这些基因的功能一般为正常细胞所需,参与细胞的分裂、增殖、分化和抗凋亡;只有在突变导致其功能增强或减弱并失去控制时,才会促进肿瘤发生、发展;而致癌基因,顾名思义,它与细胞的正常功能无关,只有在致癌环境中,才会被激活。只要它被激活,就可能影响细胞基因组的稳定性,诱导助癌基因突变,促进肿瘤发生。目前,科学界对这类基因的认识几乎空白。

2007年,高建新及其团队发现肿瘤中存在一群有别于癌症干细胞的具有干细胞特征的肿瘤细胞,它们被命名为癌前干细胞(Precancerous Stem Cell)。癌前干细胞具有良性和恶性分化的潜能,其走向主要取决于其所处的环境。与癌症干细胞可在正常小鼠内致瘤相比,癌前干细胞仅在免疫缺陷小鼠内能长成肿瘤。在相应的环境中,癌前干细胞可以继续成长为癌症干细胞,引发癌症,也可以保持静默的状态或被人体的免疫系统清除。癌前干细胞的这些特征,可以解释为什么大多数临床癌前病变(早癌)可以自行消退或容易自愈。

高建新团队用他们建立的癌前干细胞株做了一个有趣的实验,他们将癌前干细胞分别注射到三组具有不同免疫功能的小白鼠的皮下组织、腹腔膜或静脉中,观察肿瘤生长情况。研究结果显示,免疫系统的强度决定了小鼠是否发生癌症。

也就是说,在同样面临癌症威胁时,人类自身的免疫力强弱起着关键作用。自身免疫力弱,患上癌症的可能性就大;自身免疫力强,患上癌症的可能性就小。

通过对癌前干细胞的研究,高建新领导的团队在肿瘤发生、发展方面取得了一系列原创性新成果:

首次证实癌前干细胞可以直接参与肿瘤血管生成(Tumor vasculature),打破了传统的肿瘤血管增生(Tumor angiogenesis)概念,厘清了抗肿瘤血管药物的发展方向。同时发现了肿瘤特异性广谱生物标志 PIWIL2-like (PL2L) 蛋白。其中 PL2L60 可以长期、稳定地表达在癌前干细胞中,可在各种肿瘤细胞株和临床各期原发癌瘤中检出,为发展肿瘤早期诊断和免疫防治方法提供了有效的靶标。尤其为广谱肿瘤疫苗的研制提供了有效靶标。

PL2L60 是生殖干细胞基因 PIWIL2 异化激活的产物之一。这种激活不是由基因突变引起,而是因基因内启动子表观遗传激活所致。在肿瘤

细胞内,PIWIL2 本身很少表达,而且往往与细胞凋亡有关。显然,PIWIL2 与 PL2L60 在肿瘤发生、发展中有相反的作用。

PIWIL2 基因的异化激活产物,用传统基因芯片技术或蛋白质组学技术不一定能检测到。癌基因异化激活现象,显然与传统的基因突变概念不同。这一特点,为寻找诱癌基因提供了新思路。

癌前干细胞与免疫系统的相互作用结果,可决定癌前干细胞的命运。在免疫功能正常的个体内,它们难以立足。初步试验表明,针对癌前干细胞的多肽疫苗或抗体,能有效地阻断癌前干细胞在免疫缺陷小鼠体内致瘤。

根据这些新发现,高建新提出:肿瘤不是单一的基因疾病,而是所累细胞由诱/致癌基因如 PIWIL2

的异化激活而转化、增殖,直到多个助癌基因突变,同时由肿瘤启动干细胞向癌前干细胞和癌症干细胞进展的过程中,弱化肿瘤免疫监视系统的结果。因此,癌症是包括多个癌基因变异和抗癌免疫力进行性弱化的复合性疾病。

如果上述假设属实,那么,当一个正常细胞对致癌因子作出反应时,PIWIL2 应该有所反应。高建新的研究视角,自然地转向了肿瘤发生的最早阶段:DNA 损伤对 PIWIL2 的影响,因为肿瘤的发生是由于细胞内 DNA 受到损伤后发生基因突变,致使细胞功能改变,其增殖无法自我控制而引起的。

最新成果:

PIWIL2 基因可促 DNA 修复,初露发现致癌基因的曙光

自相关文章在《公共科学图书馆·综合》这一国际知名学术期刊上发表后,这一肿瘤领域的最新学术成果立即引起了广泛的关注。

所谓冰冻三尺非一日之寒,在高建新的带领下,从美国俄亥俄州立大学综合癌症中心到上海交通大学医学院仁济医院临床干细胞研究中心,研究小组甘于寂寞,不随大流,努力创新,为阐明肿瘤干细胞发生、发展机理进行了多年不懈的研究。

研究团队在发现完整的 PIWIL2 基因产物具有不同于其异化激活产物 PL2L60 的功能后,又发现 PIWIL2 基因在由电离辐射、紫外线照射以及化学药物等诱致的 DNA 损伤的修复中都扮演着非常重要的角色。

正常情况下,PIWIL2 仅表达在睾丸的生殖干细胞和精原细胞中。该团队的研究表明,在 DNA 未受损的情况下,细胞内的 PIWIL2 基因是基本沉默的。当受到急性辐射或化学药物作用等导致 DNA 受损时,原本沉默的 PIWIL2 基因会被短暂激活,参与调节染色质松弛、解链,促进 DNA 修复。细胞染色质紧密的双链结构得到松弛是实现其它蛋白质对染色质内部进行准确、有效修复的关键。在修复后,PIWIL2 基因又恢复到原有水平。而对于缺陷细胞而言,当受损 DNA 由于缺少 PIWIL2 基因而无法成功解链时,便无法完成对 DNA 的修复。此时,细胞就可能走向衰老、凋亡或向肿瘤细胞转化,丧失自身对细胞分裂的控制功能,导致肿瘤形成。

事实上,人体内每天都在发生 DNA 受损的

情况,只是在 DNA 受损之后,人体会自动对其进行修复,成为防止肿瘤发生最早的一道天然屏障。DNA 的修复过程与染色质解链、修复蛋白激活并积累到损伤部位有关。目前国际上关于 DNA 自身修复的研究多聚焦于染色质松弛、解链后的修复过程,但对于在 DNA 修复早期的关键步骤,染色质是如何松弛、解链的机制,了解甚少。

由于染色质解链是细胞编程变化的一个重要前提条件,PIWIL2 解链功能的发现,将为深入研究 PIWIL2 基因的生物学功能以及癌症防治的潜在手段提供新视角。高建新认为,作为诱癌基因,PIWIL2 本身具有肿瘤屏障基因(Tumor-barrier gene)功能,而其异化激活后,则具有肿瘤启动基因(Tumor-initiating gene)功能。他们正在验证这一假设。

高建新预测 PIWIL2 基因今后有可能作为一个新的生物标记,来检测、评估人体受到急性辐射所造成的伤害。

可见将来:

认识肿瘤发生、发展的共性,驾驭肿瘤个性化治疗

发现、鉴定癌前干细胞,揭示了癌症干细胞仅代表肿瘤干细胞发展的一个晚期阶段,这一研究扩展、丰富了肿瘤干细胞理论。结合临床实际,高建新提出了肿瘤发生、发展的新理论,勾勒出了肿瘤发生、发展的共同通路:

在漫长的肿瘤生长过程中,从早期 DNA 损伤到肿瘤形成的终末阶段,PIWIL2 始终具有屏障功能,短暂表达促进 DNA 修复,长期表达诱导细胞转化凋亡,不管助癌基因如何变化,而 PIWIL2 异化激活后,则具有启动肿瘤发生、发展的功能。通过诱导细胞转化,影响基因组的稳定性,导致助癌基因突变,最终转化细胞失去增殖控制,成为具有无限增殖能力的肿瘤干细胞。这个过程中,肿瘤干细胞的发生、发展与免疫系统互相消长。因此,免疫系统健全与否,是决定肿瘤发生、发展方向的关键。

目前,这一假设的几个关键节点都得到了证实。高建新的团队正在进一步验证这一假设。如果这一肿瘤共有的发生、发展通路在分子、细胞水平得到证实,将为肿瘤防治方法带来革命性的变化。“比如,高建新举例,“改变化疗作为抗癌一线治疗传统;摒弃现在正在提倡的以基因组学为基础的昂贵的肿瘤个性化治疗(Personalized medicine)”。

在采访即将结束时,高建新表示,医学学术研究只有在应用于临床实践之后才能真正为人类带来福音。面对自己取得的学术突破,高建新认为那只是沧海一粟,能在病痛中挣扎的人减轻痛苦,才是医学人士的终极理想。

在谈及为什么会选择肿瘤作为研究方向时,高建新说:“正是因为肿瘤给病人带来了极大的困扰,作为曾经当过医生的自己,有责任来为他们减轻痛苦。虽然明明知道肿瘤研究这条路很难走,难以攻克,但是为了自己的理想,一切都是值得的。”

至今为止,“彻底消灭癌症”仍然是医学界尚未实现的目标。究其原因,主要是不知道癌症是如何引起的。多年以来,越来越多的医学家投身于此,希望能够逆流而上,截断癌症的源头。而高建新及其团队最新研究,无疑为通往成功的彼岸开辟了可靠途径,并将引领肿瘤研究的未来发展方向,让我们看到了最终战胜疾病的曙光。

# 引领低碳前沿 践行绿色承诺

——记华北电力大学“融合快速、分布信息的电力燃烧过程测控系统”教育部创新团队

■周涛

进入 21 世纪以来,能源危机与环境恶化正使得低碳经济日益成为全球经济社会发展的主流模式。以实际行动践行绿色承诺,由华北电力大学教授刘石带领的“融合快速、分布信息的电力燃烧过程测控系统”教育部创新团队,与 2011 年进入华北电力大学的来自英国肯特大学的闫勇教授领导的千人计划团队,并肩走在时代前列。

低碳煤电 大势所趋

电力行业作为我国经济发展的重要基础产业,承担着提供稳定可靠电力保障的任务。电力行业的能源消耗主要是煤炭,2010 年电力行业发电生产耗用原煤量约 16 亿吨,占全国煤炭消费总量的 50.24%。2010 年电力行业二氧化碳和二氧化硫排放占全国的 40%左右,氮氧化物排放也占很大的比重。无论是能源消耗还是温室气体排放,电力行业都占据重要地位,是我国节能减排的重要领域。

“强本而节用,则天不能贫”,开源节流始终具有现实意义。面对能源危机和资源日益枯竭,党中央和国务院高度重视节能减排、应对气候变化问题,近年来先后制订和实施《节能减排综合性工作方案》、《中国应对气候变化国家方案》、《节能中长期专项规划》、《中国应对气候变化科技专项行动》、《节能减排全民行动实施方案》等政策措施。依靠科技进步,推动电力行业能源资源节约,减缓

环境压力,刘石和闫勇带领着研究团队作出了极大的努力。

前沿梯队 逐梦前行

华北电力大学既是我国能源电力高级专业人才培养的摇篮,也是我国电力领域科学研究的重镇,而“融合快速、分布信息的电力燃烧过程测控系统”团队是在我国电力工业蓬勃发展背景下逐步形成的,实力雄厚、特色鲜明、团结向上,活跃在学科前沿。近年来,依托该校“电站设备状态监测与控制”教育部重点实验室、“工业过程测控新技术与系统”北京市重点实验室及“生物质发电成套设备”国家工程实验室,团队扎实工作,在电力行业节能减排领域一路攻坚克难,硕果累累。

教育部创新团队负责人刘石是从英国归来的剑桥大学博士。他于 1997 年入选中国科学院百人计划,2007 年 4 月成为华北电力大学教授,是一位在工程热物理领域不断垦荒的科学家。曾在短短一个半月的时间里,完成关于求解在方形结构设备中成像矩阵的算法,攻克了过程 CT 成像这一门很新的技术;在燃烧和多相流的可视化、数字化测量研究中取得突破性进展,其中多相流层析成像测量和燃烧、温度场的空间分布测量均在电力工业装置上进行了应用。研究成果也在国际上产生较大影响,多次在欧洲、日本等地作重点或特邀报告。2010 年 4 月,刘石凭借其出色的工作获得北京市先进工作者这一荣誉称号。

30 年在电力研究领域摸爬滚打,节能减排

的时代责任感使刘石立志在电力燃烧节能检测领域建立起一个创新团队——“融合快速、分布信息的电力燃烧过程测控系统”教育部创新团队。进入华北电力大学之后,他围绕燃烧和优化控制这一研究课题,吸收了大量具有交叉学科背景的研究人员。目前,该创新团队共有 66 人,其中博士后 1 人,博士生 11 人,硕士生 33 人;高级职称 15 人,中级职称 6 人。研究方向包括信息融合与状态监控、节能分析与控制、燃烧优化控制等,甚至还涉及声学测量、金属材料传感器等新兴领域。特别是英国肯特(Kent)大学闫勇入选“千人计划”团队来到华电后,他在煤粉流量测量和火焰图像处理、过程参数检测及仪器仪表等领域的卓越建树更与团队间的合作注入了一股新的活力。

共同的理想和目标,使团队的科学研究建立在前沿技术和方法的基础上,研究燃烧过程中燃料浓度、火焰、温度等参数空间分布的实时检测的新理论、新方法;开发、集成多机理融合的新型检测系统,实现燃烧状态的实时和空间分布可视化测量;并以此为基础,进一步研制燃烧过程分析诊断系统以及形成新型智能控制系统,达到节能减排的目的,为国家的能源可持续发展战略提供解决方案与技术支持。

高速度获取传统方法难以检测的燃烧状态信息,是难度很大的课题。针对高速动态指示送粉管道内的粉粒体这一长期未能解决的关键问题,团队由工业过程层析成像方法获取管内煤粉浓度,辅以静电测量或两组 ECT 浓度数据互相关获取煤粉速度,从而确定煤粉流量。类似医学

CT、ECT 是一种断面扫描成像方法,可以达到每秒数百乃至上千帧图像,满足在线的可视化测量要求。

目前,大多数燃煤锅炉采用“火眼”来监视火焰的存在,不能提供空间的温度场数据,更不能对火焰进行预测。团队利用快速获取的火焰信号的频谱分析,实现了对燃烧稳定性进行在线诊断和提出熄火前兆预警。同时,利用火焰信号的频谱分析信息,结合现代的信号分析和数据处理方法,形成对燃料种类在线判断方法,对煤种复杂的我国煤电产业具有很大现实意义。这方面,闫勇在英国的研究,也与教育部创新团队的研究形成了互补。

在光学法炉内火焰/温度场测量方面,研究团队也取得了重要成果,实现以亚秒级速度,刻画火焰的特征,并以数字化方式提供燃烧空间的温度场,形成了燃烧检测技术的一个有前途的发展方向,自主研发了火焰监测系统数据采集、分析和成像软件包。此外,他们还依托“863”项目研发了可供现场实用的火焰/温度场测量系统,并在西柏坡电厂及太原第二电厂的锅炉上进行了实测,获得了大量的火焰图像和温度场数据,成为燃烧器改造的关键。同时,该项技术经过发展,也正在应用于富氧燃烧的检测中。

“总的来说,我们团队的重点,是建立一个具有燃烧器的炉前燃料计量、燃烧中的火焰和温度场分布测量、燃料种类判别、燃烧稳定性判别等实时在线信息以及空间分布信息的测量系统。”刘石说,“这将会大大提高燃烧状态

的检测速度和燃烧参数的空间分辨率,再配合常规测量系统,形成一个更为完备快速多功能的燃烧状态监测系统”。基于这个系统并配合仿真+试验平台,他们进行了控制系统的改进研究,建立新一代的测控系统初型,并解决了其中的关键问题。

厉兵秣马,制胜未来

随着世界能源危机和能源安全形势的日益严峻,国家实施新能源战略的步伐不断加快,电力发展方式将发生重大转变,节能减排的压力不断增加,新能源发电、特高压和智能电网、高效洁净燃煤发电技术等将成为重要的发展领域。对刘石和他的团队来说,未来是前所未有的发展机遇,也是前所未有的挑战与压力。

新的发展领域也包括碳捕捉。“目前,国内在粉体流、火焰以及粉尘颗粒检测方面都做了一些工作,而碳捕捉方面尚属于空白,我们要继续努力,不断开拓新成果。”闫勇说。碳捕捉,就是从大气中捕捉到的二氧化碳压缩之后放入安全的地下场所,是解决气候变暖的重要方案之一。闫勇一直在致力于推动此项研究工作的进展。

刘石还表示,团队的科研前景美好,但也面临着两方面的课题:一是科研成果需要尽快成长为工业应用产品,在应用中发挥作用;二是能够利用快速测量信息的控制方法尚有待发展。面向未来,团队将着力解决这些问题,踏实奋进,为中国电力事业发展作出应有的贡献。