

实体瘤“克星”来了

新疗法定向“杀伤”胃癌细胞

■本报记者 韩扬眉

近日,《自然—医学》在线刊发北京大学肿瘤医院副院长沈琳教授团队最新成果。该研究第一期临床试验结果表明,靶向 Claudin18.2(CLDN18.2)的 CAR-T 细胞疗法对消化道实体瘤治疗表现出良好的疗效。所有病例患者的客观缓解率和疾病控制率分别为 48.6%和 73.0%,超过目前 CAR-T 细胞疗法在血液瘤治疗中的最好结果(30%以下)。“该研究的数据将给该领域带来极大信心。”审稿人如此评价。

实体瘤治疗的“创新”

CAR-T 细胞疗法在各种类型的血液系统恶性肿瘤中具有显著的临床疗效,比如白血病、淋巴瘤等,但其对实体瘤的疗效却非常有限,应用也有待开发。胃癌属于消化系统常见的实体瘤。在我国高发癌中,胃癌发病率仅次于肺癌,位列所有恶性肿瘤的第二位,每年新发病例 40 万至 50 万人。而胃癌一旦临床确诊,通常为中晚期。通讯作者沈琳告诉《中国科学报》,CAR-T 细胞疗法就是嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,人体内的 T 细胞也叫 T 淋巴细胞,能够识别患者身上特异性的抗原。T 细胞为“战士”,肿瘤嵌合抗原受体 CAR 为“导航系统”。“我们把患者体内正常的 T 细胞提取出来,通过基因技术在 T 细胞表面加上 CAR,就形成了 CAR-T 细胞,等它们成熟、强壮了再将其回输到体内,专门识别肿瘤细胞。大量 CAR-T 细胞‘蜂拥而至’,从而把肿瘤细胞‘杀死’。”沈琳解释说。之所以选择 CLDN18.2 为靶标,是因为

CLDN18.2 作为紧密连接细胞间蛋白分子交换的胃特异性亚型,是一种高度选择性的分子,在胃癌细胞中广泛表达。CLDN18.2 通常埋藏在胃黏膜中,正常组织中的单克隆抗体基本接触不到,恶性肿瘤的发生会导致紧密连接的破坏,使肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 表位暴露出来,成为特定的靶点。

“CLDN18.2 是人体内天然标记, CAR-T 细胞会杀伤带有该标记的细胞。如果大部分肿瘤细胞都有这个标记,理论上肿瘤组织就会被有效杀伤。”论文第一作者、北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科主治医师齐长松告诉《中国科学报》。

从研究结果来看,以 CLDN18.2 为靶标的 CAR-T 细胞避免了过去 CAR-T 产品存在的两大问题,一是选择的靶点在重要脏器组织中也有表达,因此会带来严重的安全性风险;二是抗肿瘤活性低下。

沈琳表示,这是一种个性化疗法,每个患者采集的是自身 T 细胞,在体外诱导分化后再回到体内,有目标地识别带有 CLDN18.2 标记的特异性抗原。相比于传统疗法,CAR-T 细胞疗法能更精准地辨别“敌军”和“友军”。

第一期试验:重点是安全性

2019 年,沈琳团队开启第一期临床试验。“第一阶段,我们首先要关注安全性和质量控制,其次是疗效、药代动力学和免疫原性。”沈琳说,实验室产品进入临床后经过修饰组织抗原等一系列改进才能应用于人体,其间需要科研团队、各个学科的紧密配合。比如量的把控,因为提取患者 T 细胞的量是有限的,所以需要首先在体外大量扩增,否

则难以达到杀伤肿瘤的效果。

由于在实体瘤治疗方面,靶向 CLDN18.2 的 CAR-T 细胞疗法在国际上尚未有成熟产品,沈琳团队只能参考血液瘤治疗的经验教训。

“最困难的是首例患者,我们心里也没有底。”沈琳回忆试验过程时说,“首先从伦理学角度,我们选择的是常规治疗失败的患者,这些人几乎没办法可治,在他们中筛选胃肠道内 CLDN18.2 高表达(大约 70%)的患者。其次,这些患者身体其它状况良好,可以忍受可能发生的安全风险。更关键的是,进入临床治疗前,要认真复核所有研究结果,逐一制定安全风险预案等。”

万事开头难,积累了一定病例和经验后,沈琳团队和患者都更有信心了。她非常感谢参与研究的患者和家属,“他们是勇敢的实践者,所有医学的进步都伴随着患者的贡献”。

“有的患者原已病入膏肓,但治疗后仍可以持续一年以上的生命,还有许多患者正在观察中。”沈琳说,这种疗法不仅杀伤效率高,并且作为一种活的药物在体内长期存活,起到治疗一次就可以长期杀伤体内肿瘤的作用。

第一期临床试验共有 37 例晚期消化道肿瘤患者,其中 28 例是胃癌/食管胃交界区腺癌,5 例是胰腺癌(PC),4 例是其他消化系统肿瘤。

试验结果表明,所有人组患者的肿瘤均已发生远处转移,其中 50%的患者远处转移累及至少 3 个器官,且全部是常规治疗失败的患者。所有患者的客观缓解率和疾病控制率分别为 48.6%和 73.0%,而过去常规药物的有效率约为 10%,相关疗法的最好结果为 30%以下。

在该试验的 28 例胃癌/食管胃交界区腺

癌患者中,42.9%的患者为印戒细胞癌,57.1%的患者 Lauren 分型为弥漫型或混合型,42.9%既往接受过抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗。18 例既往至少二线治疗失败的胃癌患者接受 2.5 × 10⁶ CAR-T 细胞治疗,客观缓解率为 61.1%,疾病控制率为 83.3%,无疾病进展期为 5.6 个月。

安全性分析也显示,该 CAR-T 细胞治疗副反应整体可控,有望为后线胃癌患者提供更好的治疗选择。

“万里长征第一步”

“该疗法最主要的作用是开拓性、引领和示范,是 CAR-T 细胞治疗实体瘤领域内的突破,提升了大家的信心。”沈琳期待着下一阶段的试验。

沈琳坦承,这是“万里长征第一步”,作为国际上首个实体瘤 CAR-T 细胞疗法的研究,目前还存在样本量偏低、与血液瘤治疗相比疗效和成熟度都有较大差距,疾病控制时间不够长久等局限性。

目前,沈琳团队已经入组了 100 多例患者,正在进一步扩大验证,不限于胃癌患者,凡是高表达 CLDN18.2 的实体瘤癌症患者均在他们的筛选范围内。他们希望通过更多的尝试,扩展更多适合指标的患者和病症,而针对晚期胃癌患者的 II 期关键性研究也已经开始。

“我们也在寻求一些合作,进一步优化流程和产品,提高疗效、延长患者的生存时间。”沈琳说。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01800-8>

集装箱

鼻咽癌“一站式”放疗方案上演全球“首秀”



团队成员为鼻咽癌患者进行放疗。 联影医疗供图

本报讯(记者陈彬)近日,中山大学肿瘤防治中心(简称中大肿瘤)与国内医疗企业“联影医疗”携手打造的诊疗一体化鼻咽癌“一站式”放疗方案,在中大肿瘤成功完成全球首例鼻咽癌的放疗。

由于鼻咽癌对射线极为敏感,放射治疗成为最适合的治疗手段。但由于病灶周边结构复杂,放射治疗稍有不慎,就会伤及其它正常组织,这对放疗的“精确定位”提出了更高要求。

对此,该方案基于业界首创的诊断级一体化 CT 直线加速器 uRT-lineac 506c,并搭载独家 All-in-one 一站式放疗技术,及全球首款 75 厘米超大孔径 3.0T 超导磁共振 uMR Omega 的高精度模拟定位,实现了“快、准、狠”——全程放疗仅耗时 29 分钟,颠覆了传统至少数天才能完成的首次放疗流程;通过高精度磁共振图像与高清 CT 图像的优势互补,形成双重保障,一体化直线加速器精准把控照射剂量,一击即中病灶,有效保护了危器器官。

中山大学肿瘤防治中心物理师刘伯基表示,“超大孔径磁共振不仅可以满足不同患者的摆位要求,解锁更多的磁共振放疗模拟定位场景;还具备放疗模拟定位专用头线圈,扫描图像质量也更优质。”

中南大学湘雅医院成立医疗联合体心理专科联盟

本报讯(记者王昊昊 通讯员罗闻)为解决当前国内精神心理治疗领域面临的问题,近日,中南大学湘雅医院发起的“中南大学湘雅医院医疗联合体心理专科联盟”在长沙成立。目前,江苏、广东等全国 10 余个省份的 70 多家医院已加入该联盟,其中包括 30 多家精神专科医院。

中南大学湘雅医院心理专科联盟主席、脑科学与人工智能中心主任杨放如表示,希望联盟成立后,能在以往研究的基础上,进一步聚焦临床需求,探索精神心理疾病的有效数字诊疗方案;通过自主创新,持续推动心理专科领域中心理疾病的诊疗、康复、预防新技术的落地,推动精神心理疾病的疗效评价指标及数字化预测工具的研发,促进国内精神医学研究及精神疾病临床诊断和治疗水平不断提高。

全球首艘智能型无人系统母船在广州下水



“珠海云”在广州下水。 中山大学供图

本报讯(记者朱汉斌)近日,全球首艘智能型无人系统母船在广州下水。该船隶属于南方海洋科学与工程广东省实验室(珠海)(以下简称南方海洋实验室),其所配备的重要设备国产化率较高,动力系统、推进系统、智能系统、调查作业支持系统等核心要素均为我国自主研发。

打造智能型无人母船是南方海洋实验室面向国际科技前沿和国家需求,实现“立足湾区、深耕南海、放眼全球”建设目标的重要举措。智能型无人系统母船建造理念和需求来源于南方海洋实验室,贯彻了“未来感”“无人系统保障”“绿色智能”三大设计理念。该船长 88.5 米,型宽 14.0 米,型深 6.1 米,设计吃水 3.7 米,设计排水量约 2000 吨,最大航速 18 节,经济航速为 13 节;拥有宽敞的甲板,可搭载数十台配置不同观测仪器的空、海、潜无人系统装备,能在目标海区批量化布放,并进行面向任务的自适应组网,实现对特定目标的立体动态观测,是南方海洋实验室“智能敏捷海洋立体观测系统(SISOOS)”的水面支持平台。

该船是全球首艘具有远程遥控和开阔水域自主航行功能的科考船,该船下水后将聚焦核心设备、智能系统、无人系统的安装调试,计划于今年年底完成海上航行试验并交付使用。

研究认为 2049 年中国数字经济将占 GDP16%

本报讯(记者赵广立)近日,“2022 年 IT 市场年会”在北京及线上召开。会上,赛迪集团总经理秦海林介绍了赛迪顾问对于数字经济发展阶段测算的研究成果。

在以数字产业、数字消费、数字动力、数字渗透四个维度为核心的测算模型下,赛迪认为,未来中国的数字经济将保持快速、高质量发展。到 2049 年,中国将迈向数字经济后期,数字经济核心产业增加值占 GDP 比重稳定在 16%左右,人均数字消费支出占比超过 40%,非化石能源消费占比近 60%,制造业数字化渗透率超过 90%,全面实现数字化、网络化、智能化。

按图索技

给黄金回收添一抹“普鲁士蓝”

在艺术界,普鲁士蓝最初被用作颜料和染料,毕加索、梵高和葛饰北斋等画家都因其深邃的蓝色而使用它。但在化学界,科学家发现这种色素还有另一个有趣的特性和特别的用途。相关论文日前发表于《科学报告》。

核废弃物和电子废料的一个大问题是,在处理过程中会浪费金、铂族金属等,而它们正是计算机芯片中的关键金属。日本名古屋大学的 Jun Onoe、Shinta Watanabe 与东京工业大学的 Takeshita Kenji 合作发现,解决这一紧迫的环境和技术问题的方法可能在于普鲁士蓝。

普鲁士蓝的纳米空间中有一个攀登架状的晶格。此前的实验发现,它可以吸收铂族金属,然而尚不清楚其作用机理是什么。研究人员使用电耦合等离子体原子发射光谱、紫外可见近红外分光光度计等来了解关于这一过程的更多信息。

“普鲁士蓝纳米颗粒吸附铂族金属试验发现,其在保持攀登架结构的同时,通过铁离子取代,吸收了铂族金属。”Onoe 解释说,这种机制使得普鲁士蓝纳米颗粒比传统的

生物基吸附剂吸收更多的金和铂族金属。

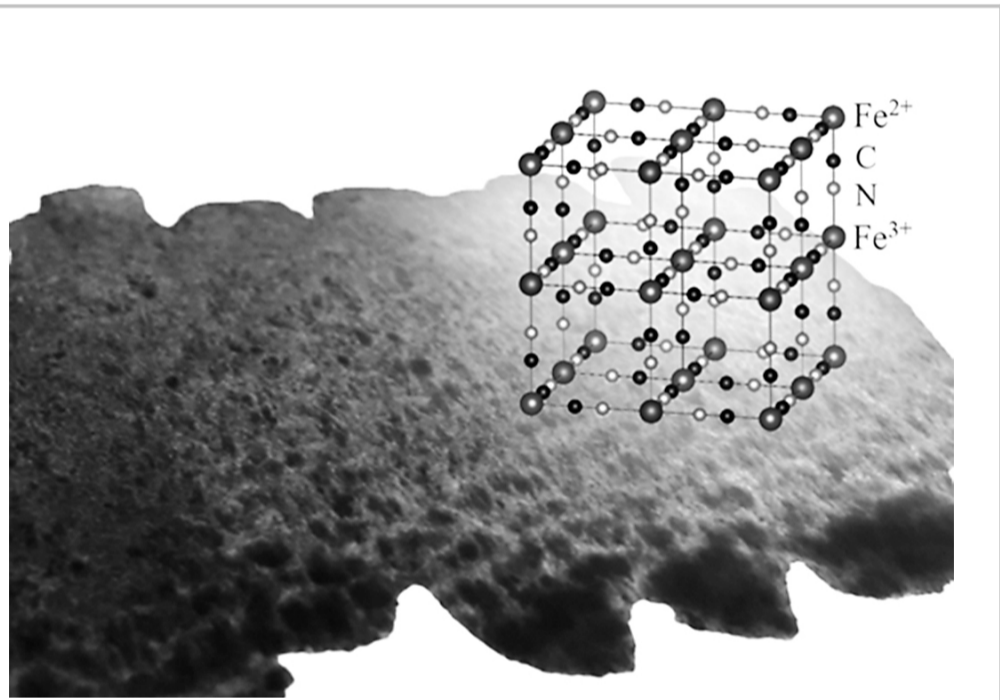
这项研究展示了一种解决核废弃物处理问题的方法——回收铂族金属。在高放射性废液的后处理过程中,铂族金属经常沉淀在熔化器的侧壁表面,影响了稳定性,增加了处置空间和成本。

该研究发现,使用 1 克普鲁士蓝纳米颗粒可以回收 0.13 克钌、0.16 克铑、0.30 克钯和 0.107 克铂。而最近,普鲁士蓝还被用于去除福岛核电站事故造成的污染土壤中的放射性铯-134 和 137 元素。

1 吨手机中的金含量为 300~400 克,比天然矿石中的金含量高 10~80 倍。普鲁士蓝纳米颗粒具有耐热性、抗硝酸性和抗 γ 射线辐射性,因此该团队的技术不仅可用于核废弃物的处置过程,也可用于电子废料的回收过程。

Onoe 说:“我们的研究表明,普鲁士蓝或其类似物是改善核废弃物和电子废料中贵金属回收利用的有力候选者,尤其是与传统生物基吸附剂/活性炭相比。”

在目前自然资源日益有限的情况下,



新方法从电子垃圾中回收黄金,比从矿石中提取效率更高。 图片来源:Shinta Watanabe 等

有价值金属在废物处理中的损失是一个严重问题。通过提高金属的回收效率,普鲁士蓝或类似的材料有望使生产变得更加

环保和经济。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-08838-1>

专家讲坛

日本推进知识产权图景对我国的启示

■刘海波 黄钱欣

1 月 28 日,日本知识产权战略本部官网发布了《关于知识产权·无形资产的投资·活用战略的明示及治理指南(1.0 方案)》(以下简称《指南》),其中有一个词出现多达 25 次。

这个词是近年来把日本知识产权界、金融界和实业界牢牢绑在一起的 IPL(知识产权图景,Intellectual Property Landscape)。

IPL 是什么

《指南》单设知识框解释 IPL:在企业制定经营战略或事业战略时,将知识产权信息融入到经营或事业的信息中,分析上述信息,并将分析结果(对现状的俯瞰和对未来的展望等)与经营者或事业负责人共有。这里的共有,应作如下理解:以呈现分析结果为契机,以讨论制定经营战略或事业战略为目的,进行论证和协调、接受分析结果反馈等双向的交流。

《指南》认为,IPL 的最大价值是通过把知识产权等无形资产可视化,让决策层直接感受到这些无形资产对本企业的经营发展发挥了多大的和什么样的作用,从而推动企业基于 IPL 进行对内对外两方面的活动。对内,促进知识产权部门和其他部门之间的交流,让知识产权部门融入到各部门的日常工作中,形成重视知识产权等无形资产的企业文化;对外,在数字经济这个高度重视知识产权等无形资产的时代,充分展示企业可持续发展潜力和竞争

力,强化与投资者和金融机构的对话沟通能力,争取更多、更优质的投资。

为何反复强调 IPL

2021 年 6 月,日本金融厅、东京证券交易所修改了《上市企业治理规则》(简称 CGC),加入了知识产权的内容。要而言之有两点:一是上市企业要披露知识产权投资具体信息;二是董事会要从促进企业可持续发展发展的角度出发,对企业知识产权投资进行有效监督。

由于 CGC 中加入了知识产权的内容,因此,上市企业落实 CGC 中关于知识产权的要求,也需要一套实施办法,所以《指南》应运而生。而 IPL 在《指南》中反复出现,其目的就是为了上市企业公示知识产权提供标准化工具和规范性语言。

这背后体现出了日本正在加速、加深知识产权与实体经济和金融的融合,推动知识产权发展进入一个新阶段。因 CGC 修改加入知识产权内容,有专家甚至称 2021 年为日本知识产权意识改革元年。

对我国的启示

知识产权制度的基础性作用和意义是促进知识产权信息的传播和利用。我国在实践中与 IPL 较为接近的概念有知识产权分析评议

和专利导航。应该说,日本推进 IPL 的举措,对我们利用好知识产权等无形资产的信息,建设知识产权强国,有一定的参考价值。具体而言,有“三个更”。

一是“更广”,即以更广的视野看待知识产权。IPL 的直接渊源是 PL,即 Patent Landscape,可称为“专利图景”。日本将 PL 发展为 IPL,体现了看待知识产权的一种更广的视野。《指南》在论述 IPL 的相关内容时,用的就是“知识产权·无形资产”这样一种表述。IPL 中的 IP 比 IPR(知识产权)更具弹性,在数字经济时代,需要更重视 IP 及 IPL 的决策辅助价值。随着数字经济的发展,出现了以数据为代表的、用既有知识产权范畴不能很好概括的新型无形资产,当下无形资产的范围包括了技术、品牌、设计、内容、数据、技术诀窍、客户网络、信誉、价值链、供应链及由此产生的组织能力和方法等。因此,我国也可拓宽视野,超出专利、商标、著作权等类型化知识产权权利覆盖的范围,从无形资产的角度来看待知识产权。

二是“更深”,即推进知识产权等无形资产和企业经营深度融合。CGC 加入知识产权的内容,与此相对应,日本知识产权战略本部推出《指南》,反复强调 IPL,这体现了日本致力于将知识产权等无形资产与企业经营深度融合。此举一方面体现了日本长期投资者在筛选、评价投资对象时开始重视知识产权,另一方面也体现了日本意欲提高无形资产在企业资产构成中的比例。我国

发展到现阶段,企业经营的环保意识和社会责任意识越来越高,而知识产权等无形资产在其中起到了越发重要的作用,也因此更加受到投资者的重视。上市企业是一国经济组织的精华集合,也是推动经济转型升级的关键抓手。我国可以考虑采取措施,提高上市企业知识产权等无形资产信息披露水平,一方面可以带动中小企业的知识产权工作,另一方面也可以促进企业提高无形资产占总资产比例。

三是“更全”,即培养能力更全面的知识产权人才。2016 年日本特许厅发布报告,建议把“IPL”和“知识产权投资和管理”“开放与闭合战略”“组织设计”并列为企业知识产权战略的 4 个基本内容,提出企业知识产权人才培养要从这 4 个方面着手。该建议被 2017 年修订的日本知识产权人才技能标准采纳。日本特许厅还在 2021 年 10 月举办了“IPL 推进协议会的活动和会员企业的相应举措”研讨会,免费公开做 IPL 讲座。日本 IPL 的主力推广者,金泽工业大学教授杉光一成在讲座中从 CGC 和知识产权的关系入手,阐述了活用 IPL 新的可能性,反响甚大。我国培养知识产权人才可以借鉴 IPL 的理念,将 IPL 作为知识产权人才能力的重要方面,在应用中充分发挥和迭代提升 IPL 的效力,提升知识产权人才综合活用知识产权等无形资产的能力,全方位提高人才能力素质和水平层次。

(作者单位分别为中国科学院科技战略咨询研究院、福建省高级人民法院)