

《自然》年度十大人物、《科学》年度十大科学突破、国内国际十大科技新闻……在2024年年末，多个重磅的年度榜单上，都出现了自体嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法，以及上海海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院(上海长征医院)教授徐沪济的名字。

这位被《自然》形容为“有胆识的医者(Daring doctor)”的风湿免疫科主任直言：“原本忙碌的生活变得更忙了。”

2024年7月，徐沪济领衔的联合团队在国际上首次报道使用异体通用型CAR-T治疗风湿免疫性疾病，在临床上为缺乏有效治疗手段的风湿免疫病提供了新的治疗手段。相关研究成果发表于《细胞》。

据了解，通用型CAR-T技术有望攻克自体CAR-T疗法价格高昂、制备周期长以及部分患者制备失败等难题，展现出广阔的市场应用前景。

“CAR-T已经发展了几十年，如今受到如此大的关注，主要得益于基因编辑技术的日益成熟和临床上的突破。”徐沪济介绍，目前，团队已将这一疗法推广至24名患者，涵盖多种自身免疫性疾病。

“变天”不是风湿病的“罪魁祸首”

说起风湿病，首先会想到，得了这个病，遇上刮风下雨就会关节疼痛不舒服。

但实际上，“变天”并不是风湿病的“罪魁祸首”，绝大多数风湿病都和免疫系统紊乱有着密切联系。当保护人体免受外敌入侵的免疫系统把矛头指向内部，误把自身正常的组织、器官当成异己进行攻击时，病痛就会发生，也就是所谓“自身免疫病”。

风湿病并不是某一种病，而是包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎、红斑狼疮、痛风等在内的200多种病的统称。

而医学领域这样一个“大”科，却属于新兴学科，在我国仅有几十年历史。

1983年，徐沪济从第二军医大学海医系毕业。“其实我原本最想去的是血液科和内分泌科。”徐沪济坦言。

当时，这两个科室迎来发展的春天，新的治疗方法和新技术不断问世，学科建设日益完善。而我国风湿免疫病学刚刚起步，全国只有寥寥几家医院设有风湿科。上海长征医院并不在这些医院之列，但有一个和免疫系统息息相关的科室——传染科。

时任第二军医大学教授、上海长征医院传染科主任楼方岑十分看好这个好学、有干劲的小伙子，向他抛出了“橄榄枝”。徐沪济进入了楼方岑门下，从事与感染免疫相关的研究。楼方岑在传染病学领域很有造诣，他也是《中国内科年鉴》的第一任主编，在学生中以治学严谨和敬业著称。

在楼方岑的指导下，徐沪济打下了非常好的传染病和免疫学基础。此后，他在不断提升



徐沪济 受访者供图

“CAR-T已经发展了几十年，如今受到如此大的关注，主要得益于基因编辑技术的日益成熟和临床上的突破。”

医术的同时，持续拓宽对学科的认知边界。

1990年，徐沪济前往澳大利亚，在弗林德斯医学中心获得博士学位，随后在昆士兰医学研究所学习和工作，继续免疫学的研究。

不久后，徐沪济回国牵头创建上海长征医院风湿免疫科。如今，上海长征医院风湿免疫科已发展为我国风湿免疫病疑难杂症专病中

一位有胆识的风湿免疫科专家

■ 本报见习记者 江庆龄

心之一、全球最大规模的强直性脊柱炎专病中心，先后培养了近70名风湿免疫科医生。他们以上海长征医院为起点，走向全国各地，带动风湿免疫科发展壮大。

让被病痛所扰的患者“站着走出医院”

据悉，风湿免疫病虽不直接致死，但致残率高、治疗费用高。更可怕的是，全球有超过8%的人口深受风湿免疫病之苦，仅在中国，就有2亿量级的患者。

与之相对应的是稀缺的医生和有限的治疗方法。统计数据显示，全国风湿免疫科临床医生数量不足1万名，且部分三级医院尚未设立独立的风湿免疫科。同时，风湿免疫病的病因复杂，涉及遗传、环境、内分泌等多种因素，针对不同患者，往往需要制定个性化的治疗方案。

近年来，尽管生物制剂和靶向小分子药物等干预措施在风湿免疫病的治疗中取得了巨大进展，但对许多患者仍无效，或改善后复发，患者最终发展出危及生命的并发症。

从医几十年，徐沪济见到了太多“病急乱投医”的患者。一方面，由于对疾病认知程度不够，风湿免疫病患者普遍存在知晓率低、就诊率低、治疗率低的“三低状况”，导致就诊时已经错过了最佳治疗时机；另一方面，风湿免疫病往往需要终身服药，但不少患者吃了一段时间感觉没效果就盲目换药，甚至放弃正规治疗。

徐沪济对此深感遗憾。除了眼前的患者，他想为更多看不见的患者做些什么，让那些被病痛所扰的患者能“站着走出医院”。

只有基础研究的突破，只有临床治疗方案的突破，才能从根本上帮助更多病人。抱着这样的信念，徐沪济一刻不敢停歇，从基础研究到学科建设，不断突破。

揭示强直性脊柱炎和类风湿关节炎的重要发病机制、提出精准诊疗评价指标、发现新的药物靶点、主持和参与国内外31项多中心临床新药试验、建成国际上规模最大的“强直性脊柱炎(AS)专病临床基地”……细数这些成果，无一不是从解决临床问题出发，最终为临床诊疗服务。

其中，徐沪济最为满意的是AS诊断的系列工作。AS发病机制不明，患病率高、致残率高、治疗费用高，是全球亟待破解的医学难题。徐沪济带领团队率先发现，不同的HLA-B27亚型在AS的诊断中有重要意义。

“这是一个真正意义上从0到1的突破，为AS的早期和精准诊断开辟了新方向。”徐沪济告诉《中国科学报》。

基于此发现，他们提出并验证了国际上第一个基于全基因组数据的AS多基因风险评估新方法。这意味着，将有更多病人在症状不明显的早期被发现，进而得到更好的治疗，免受后期漫长的病痛之苦。

“一拍即合”为患者点燃希望之光

2012年3月1日，罹患急性淋巴细胞白血病的7岁小女孩Emily接受了CAR-T细胞疗法。23天后，Emily体内的癌细胞完全消失。自此之后，CAR-T疗法的发展驶入快车道，在B细胞等恶性肿瘤的治疗中显示出革命性的疗效。

研究显示，B细胞作为免疫系统的一大“主力军”，因发育异常和功能失调是不少风湿免疫性疾病的元凶。

多年在临床和科研一线深耕，使徐沪济对新方法、新技术有近乎直觉般的敏感。他很早就意识到，CAR-T疗法同样将给风湿免疫性疾病的治疗带来革命性的影响，并开始思考将之应用于临床的可能性。

不止于此，他还要更往前迈一步。CAR-T疗法令人惊喜的疗效背后，是动辄上百万元一针的高昂成本，以及烦琐的工艺流程。要改变这一现状，最关键的是把为每位患者“独家定制”的自体CAR-T变成让不同患者“共享”一套治疗方案的通用CAR-T。

凭着对科学的深刻理解和对患者的责任感，徐沪济坚信，经过优化的捐献者来源CAR-T细胞在自身免疫性疾病领域具有更大的潜力。

徐沪济表示：“治疗方案能否起效，关键在于产品质量和对临床试验实施过程的把控。”作为一名临床医生，他更擅长治病救人

试验，而非开发一款理想型CAR-T产品。多年来，他一直寻找志同道合的合作伙伴及理想的产品。

第一次转机出现在2018年。他和合作者着手准备尝试一款非常有潜力的产品，但最终因为种种原因，将该CAR-T产品用于治疗自身免疫性疾病的临床试验搁浅了。

但徐沪济没有气馁，在4年后迎来了第二次转机。这一年，徐沪济从老友、上海邦耀生物科技有限公司(以下简称邦耀生物)首席执行官郑彪那儿获悉，他们研发出一款通用型CAR-T产品，却苦于找不到合适的临床应用场景以及有能力开展临床试验的医生。

这款产品的前期基础研究由邦耀生物创始人之一、华东师范大学教授杜冰牵头完成。他们利用CRISPR/Cas9基因编辑技术敲除了供体T细胞中的5个关键基因，很好地解决了异体CAR-T疗法中细胞排斥的问题。

于是，双方一拍即合，合作马上展开。如果说这款产品是一份顶级食材，临床医生则是负责将之变为美味佳肴的厨师，必须将火候、配料都控制得恰到好处，否则就可能把食材白白浪费掉。为此，徐沪济团队首先精心制定了“菜谱”，详细列出什么样的病人是适合此次临床试验的，应该用多少剂量的细胞，病人治疗后应如何看护、检测哪些指标，出现副作用如何应对……

有了这份周密的临床试验方案，也就有了后来的故事——3名患有严重复发难治性的风湿免疫性疾病患者，经过治疗后基本恢复正常生活，且临床观察和实验室检查均表明，这款通用型CAR-T细胞治疗方法安全性良好。

2024年7月《细胞》论文上线后，国内外的权威学者都给出了高度评价。其中，有“CAR-T之父”之称的美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院终身教授卡尔·琼说，这不仅是医学上的一项重大突破，更为无数难治性风湿免疫性疾病患者点亮了希望之光。

回忆起临床试验的点点滴滴，徐沪济用了“胆大心细”这几个字。因为前期进行了充分的实验验证和各项准备，所以他们有勇气也有自信走前人未走过的路；因为把患者的安全放在第一位，所以他们动员起所有能动员的力量，提前考虑好所有可能的问题，同时严格按照规范做好每一步，确保了患者顺利度过危险期。

如今，3名患者基本与常人无异，行动自如。而这项研究中积累的科学研究数据和临床经验，继续发挥价值。接下来，徐沪济团队将同步推进5款CAR-T产品的临床试验，覆盖多种自身免疫性疾病。

“在医学领域，风湿免疫科是发展得比较快的。”徐沪济介绍，世界上第一款化学合成药物阿司匹林，最初被用于治疗风湿性关节炎；现代医学中第一个用于诊断的标志物尿酸，也和风湿免疫病相关。

他说：“我们要做更多引领性的研究，期待通过治疗模式的变革，让更多病人获益。”

读博7年，她收获让人眼前一亮的成果

■ 本报实习生 卜金婷

“你这么努力做科研，什么时候发表一篇《科学》文章？”当周安琪刚进入实验室时，同门曾这样调侃她。谁也没想到，6年后，当初的玩笑话成了现实。

近日，美国加州大学圣地亚哥分校化学工程专业的博士研究生周安琪收获了人生中的第一篇《科学》文章。她的研究揭示了独特的植物激素合成途径及其演化机制，周安琪的导师、加州大学圣地亚哥分校教授李嫣然是通讯作者。

事实上，论文发表是大家的意料之中的事。在实验的关键时刻，周安琪往往会连续工作15个小时以上。“无论凌晨几点的校园我都走过。”周安琪坦言。

“这篇文章让我眼前一亮”

植物的生长发育和对环境的适应由一些小分子激素调控。植物像邻里间的居民，它们会通过特殊的信号语言与周围环境和生物交流，这种“语言”包括一些微小的化学分子。

然而，一些“坏邻居”，如寄生植物，也会“偷听”这种信号，从而破坏植物的根系，掠夺养分造成作物减产。因此，植物演化出多种独脚金内酯(SL)结构以适应这些压力。

通常，独脚金内酯可以作为植物发出的一种“求救信号”：在氮或磷不足等养分缺乏的条件下，植物通过根部分泌独脚金内酯，吸引土壤中的有益微生物协助补充养分。除此之外，独脚金内酯还是一种新型的重要植物激素，可调控植物自身生长、影响枝条数量和根系结构、抗旱能力和衰老等。

可见，独脚金内酯在植物生长发育过程中起着至关重要的作用。不过，其生物合成过程以及不同独脚金内酯的调控作用机制等方面，仍有很多未解之谜。

为了清晰地研究独脚金内酯的合成途径，周安琪采用了“微生物细胞工厂”的方法。“可以想象，将植物来源的独脚金内酯合成系统搬进微生物细胞里，就像是把一套复杂的家用电器拆解后组装到工业流水线上，效率更高，研究也更加方便。”周安琪告诉《中国科学报》。

得益于该方法，周安琪敏锐地捕捉到一种之前未被描述的非典型独脚金内酯(16-OH-CLA)，由一类新的P450酶家族(CYP722A)催化合成。观察到结果，周安琪又惊喜：“这是目前发现的唯一一种只能在植物的地上部分检测到的独脚金内酯，不同于所有已知独脚金内酯主要在根部分布的特点。”

基于以上发现，周安琪等人采用合成生物学的方法，构建了一个可以高效生产独脚金内酯的“微生物联合体”。周安琪介绍，通过运用多种代谢工程、合成生物学上的联合优化策略，他们成功将独脚金内酯的产量大幅提升了125倍，不仅加速了未知代谢物的结构解析过程，也为开发和研究难以通过化学方法合成或从植物中提取的低丰度的植物次生代谢产物提供了新技术。

该研究发现拓展了学界对独脚金内酯的多样化功能的认知，为理解陆地植物如何逐步适应复杂土壤环境的进化过程提供了新视角。这不仅为农业上控制寄生植物奠定了理论基础，也有助于开发出新的生长调节剂或改良植物适应性的方法。

审稿人评价道：“这篇文章让我眼前一亮！”

导师是课题组气氛“担当”

在这项研究中，周安琪经历了很多低迷时刻。让她最头痛的是，明明有时候做出满意的结果，但用同样方法再做一遍，却什么也做不出来。每当遇到实验瓶颈，导师李嫣然是总是给予她充分的支持和鼓励：“你可能最近压力太大了，休息几天再做，或许会有不一样的结果。”

在周安琪眼里，导师是实验室的气氛担当，“导师来实验室讨论课题的时候，总会捕捉到生活中的小细节，经常夸我们。比如，‘换发型啦？真不错’‘你做的美甲真好看’”。往往不经意的夸奖，一扫他们在科研上的疲惫。

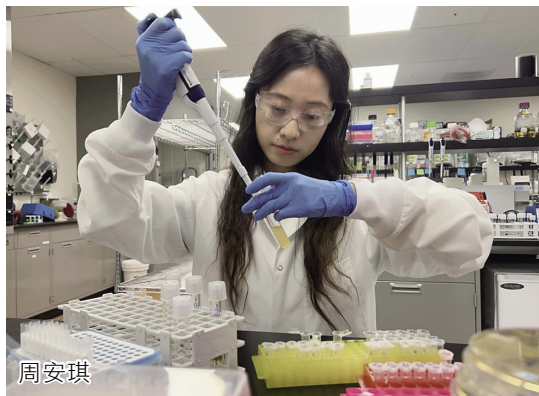
此外，李嫣然是每个学生成长和高光时刻的见证者与记录者。无论是学生进组、毕业，还是参加了一次会议、发表了一篇论文，她把这些都通通放在实验室的主页上。

“朝气蓬勃的导师，暮气沉沉的学生。”周安琪打趣道，“我们取得了某项成就，导师比我们更激动。我们实验室的人都比较内敛，可以说导师是我们当中最‘活泼’的人。”

不过，平日里李嫣然是极其严格和负责的导师。如果发现学生的实验进度慢或者科研存在懈怠，她会严厉指出来，并要求学生改正。值得一提的是，去年李嫣然选择从加州大学河滨分校换到加州大学圣地亚哥分校任教，实验室的所有学生都跟她一起“跳”到了新学校。

前路漫漫亦灿灿

在投身自己热爱的研究征程中，周安琪展现的



周安琪 受访者供图

是坚毅和独立。

在实验的关键时刻，周安琪经常会连续工作15个小时以上。“如果实验上一个步骤没做好，前几天的辛苦就都白费了。”因此，周安琪不能让自己停下来，“受挫之后睡一觉，第二天起来继续做实验”。

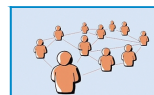
“无论凌晨几点的校园我都走过。”对于周安琪的努力和付出，导师都看在眼里。很多时候，导师都劝她不要再熬夜了，但拗不过她，只能语重心长地告诉她：“Study hard, play hard. 努力平衡科研和生活，适当放松和休息。”

今年是周安琪读博的第7年，原本她打算博士第6年毕业。因跟随导师换到新学校，周安琪需要重修一些课程，这意味着她的毕业时间要往后延几年。相较于同龄人，周安琪的科研之路显得有点漫长，但她丝毫没有为年龄和毕业而焦虑，“大家都巴不得早日毕业，但我觉得当学生挺好，可以一直纯粹地做我所热爱的科研”。

在异国他乡，周安琪的动手能力与日俱增。电脑打不开的时候，高昂的人工费让她望而却步，因此她选择远程找国内的朋友帮忙。打开电脑后盖，修理复杂的线路……经过她的一番操作，电脑奇迹般被修好了。除此之外，她掌握的技能还有修下水道、开车、自己做饭……

“永远乐观，永远积极向上。”谈起做科研的心态，周安琪表示，对于未知的事情，不要焦虑或抱有过高期望，要着眼当下，还要有脚踏实地的勇气，“我永远坚信车到山前必有路，向前看，前路漫漫亦灿灿”。

看“圈”



栏目主持：雨田

李德仁 获800万元奖励

近日，在湖北省武汉市科技大会上，国家最高科学技术奖获得者、武汉大学教授李德仁获得800万元奖励，并受聘为武汉科技咨询委员会主任委员。

李德仁出生于1939年12月，中国科学院院士、中国工程院院士。他是我国高精度高分辨率对地观测系统的开创者之一，攻克了卫星遥感全球精

度定位及测图核心技术，为我国高精度高分辨率对地观测体系建设作出了杰出贡献。

据武汉市科技创新局介绍，为了进一步“集中力量干大事”，武汉市委科技委成立了武汉科技咨询委员会，该委员会会聚各领域共30位科技创新院士。他是我国高精度高分辨率对地观测系统的开创者之一，攻克了卫星遥感全球精

丘成桐 任香港中文大学致真交叉数学科学院创院院长

近日，香港中文大学(以下简称港中大)举行致真交叉数学科学院成立典礼。该院由数学家丘成桐发起并担任创院院长。

据悉，港中大致真交叉数学科学院将采用八年制学士博士课程，首批学生将于2025—

2026学年入学，成立初期每年招收学生40人，包括10名本地生及30名非本地生。

丘成桐表示，数学是科学的基石，期待学院能够培养卓越的数学科学领军人才，为数学科学的跨学科应用带来新突破。

刘海涛 受聘为复旦大学文科资深教授

日前，来自复旦大学官网的消息显示，刘海涛教授加盟复旦大学，并受聘为复旦大学文科资深教授。在新学期，他将参与主讲一门外文学院的人工智能大课，助力学校发展科学智能。

刘海涛是国际知名计量语言学 and 依存语法研究专家，教育

部特聘教授，国家社科基金重大项目首席专家，连续10年入选爱思唯尔“中国高被引学者”和美国斯坦福大学全球2%顶尖科学家榜单。

刘海涛的研究领域主要集中在计量语言学 and 数字人文，尤其是依存语法研究和语言复杂网络方面。