

肿瘤细胞为何“除不尽”

科学家揭示癌症转移如何“生根发芽”

■本报记者 江庆龄

肿瘤切除几年后，其他器官却又出现了新的病灶。让医生困惑的是，即便患同一癌种、临床分期相近的患者，术后走向也可能截然不同。有人 5 年没有复发，有人却出现广泛转移；有些肿瘤体积较小，患者预后却不好，有些体积较大的肿瘤完整切除后反而长期不复发。

这表明，决定肿瘤转移风险的不只是原发肿瘤的大小和临床分期，而这个问题也不应简单地用“个体差异”来解释。

如今，复旦大学附属中山医院（以下简称中山医院）樊嘉院士、周俭院士和副主任医师孙云帆团队与合作者，在一定程度上解答了这个问题。联合团队构建了覆盖 9 个连续时间点的小鼠肝癌肺转移时空图谱，追踪了肿瘤细胞从播散、休眠、复苏增殖到宏转移的过程，并系统阐明了肿瘤细胞与肺部微环境在时空维度上的协同演化规律。

7 月 30 日，相关研究成果发表于《科学》。审稿人评价称：“这是一项令人印象深刻的工作，其中有许多非常有趣的发现。”“这是一项技术上的杰出成就，同时结合了在多种肝细胞癌小鼠模型中的机制性研究。”

种子和土壤

肿瘤转移是临床上长期悬而未决的难题。以肝细胞癌（以下简称肝癌）为例，约 25% 至 56% 的患者发生肝外转移，其中肺是最常累及的远处靶器官。

为解释这个现象，早在 1889 年，英国外科医生斯蒂芬·佩吉特就提出了肿瘤转移的“种子和土壤”学说。癌细胞如同“种子”，远端器官的组织环境如同“土壤”，只有二者相互适配，转移灶才可能形成。

这里“种子”被称为播散肿瘤细胞（DTC）。在肝癌患者体内，DTC 进入肺循环后，很快被固有免疫系统识别并清除，但仍有极少数休眠细胞侥幸存活，逐步形成微转移灶，并最终演变为致命性宏转移。

但人们无法解释该过程发生的机制。DTC 如何躲过早期免疫清除？“种子”又是在如何在“土壤”中生根发芽的？

这项研究发现，DTC“生根发芽”的过程是一个肿瘤细胞与微环境持续博弈的过程。团队将该过程划分为四大时序阶段，分别为肿瘤细胞抵达肺部的早期播种阶段、先天免疫细胞集中攻击的

固有免疫清除期、少数幸存细胞进入静息状态的休眠检查点，以及肿瘤细胞恢复增殖并形成宏转移灶的转移扩增期。

具体而言，肿瘤细胞刚进入肺部，迎接它们的并不是一片现成的“沃土”。中性粒细胞迅速聚集，NK 细胞、单核细胞和树突状细胞等接踵而至，绝大多数 DTC 在最初 12 小时内被各类先天免疫细胞消灭。

然而，仍有约 0.5% 的 DTC 活了下来。“就像人们进入森林里，穿上与周围环境相近的迷彩服隐藏自己。”樊嘉解释，在肺部微环境的影响下，这些癌细胞会短暂进入“休眠”状态，不再释放“我是肿瘤细胞”的信号。

该阶段起关键作用的是磷酸甘油酸脱氢酶（PHGDH）。DTC 周围短暂富集的肺泡 II 型上皮细胞会诱导其阶段性高表达 PHGDH，进而使得病灶周围的免疫细胞大幅减少。

研究团队推测，作为丝氨酸合成通路限速酶，PHGDH 可能通过促进 S-腺苷甲硫氨酸介导的甲基化，限制 DTC 表达能够招募免疫细胞的趋化因子。由此，免疫细胞难以在其周围聚集，DTC 得以躲过“追杀”，形成局部免疫“荒漠”生态位。

这些把自己藏起来的 DTC 则伺机而动。随着周围免疫细胞组成逐渐改变，DTC 等到了再次苏醒的机会。此时，DTC 开始分泌分形趋化因子 CX3CL1，进而招募高表达其受体 CX3CR1 的间质巨噬细胞。

樊嘉将这类巨噬细胞形容为施工队。它们一方面招募免疫抑制性的调节性 T 细胞、中性粒细胞和肺泡巨噬细胞，进一步为转移灶生长提供有利“土壤”；另一方面“唤醒”休眠的 DTC，使肿瘤细胞重新开始增殖。

至此，团队系统描述了“种子”和“土壤”互相影响的肿瘤转移定植流程。肿瘤细胞会“自我改造”以适应局部环境，也会反过来利用正常组织细胞和免疫细胞塑造有利于自身存活和生长的生态系统。

技术和视野

这项工作打破了“肿瘤主动进攻、微环境被动应答”的传统框架，将转移定植重新定义为一场多细胞参与、时序

精确的生态演化事件。团队能够“情景再现”肿瘤细胞转移定植的全过程，离不开技术的发展。

周俭指出：“肿瘤复发转移的‘种子’可能在手术前后已存在于患者体内。由于数量极少、体积很小，甚至处于静息状态，常规影像学无法发现这些 DTC，导致临床上难以及时干预。”

此外，肿瘤细胞周围存在各种不同细胞和物质，有些可能帮助它生长，有些则会攻击或限制它。换言之，仅关注肿瘤细胞自身状态，无法全面解释肿瘤转移的原因。

而团队要做的就是接近单细胞的尺度上，观察肿瘤细胞及其周围“邻居”的位置和分子状态，“拍摄”下肿瘤细胞和微环境“对话”的完整流程。

2019 年，中山医院开始整合院内多个科室力量，并与华大生命科学研究院研究员吴凯、徐讯团队，上海顿慧医疗首席技术官彭海翔团队，上海科技大学教授仉勇团队合作，向这一癌症转移领域的“黑箱”问题进发。

工欲善其事，必先利其器。团队整合了高精度空间转录组技术 Stereo-seq、单细胞 RNA 测序、单核染色质可及性测序以及多重免疫荧光等技术，从不同维度描绘肿瘤细胞及其周围环境。

孙云帆打比方说：“在肿瘤研究中，传统测序方法像把不同水果打成一杯混合果汁，只能看到平均信号；单细胞测序像把水果一一分开，能够识别不同细胞类型；空间转录组技术进一步保留了水果在盘子中的位置，能够说明哪些细胞彼此相邻、在什么位置发生交流。”

有了这套“组合拳”，团队不仅能够捕获原本诊断方法无法发现的微转移阶段肿瘤细胞，还首次将连续时间序列与空间微环境邻域作为独立的核心变量，纳入系统性分析框架。

由此，团队能够用更全面的视野观察并记录肿瘤转移的全流程。团队构建了免疫功能完整的肝癌小鼠模型，并选取了 9 个时间点，其中 7 个处于肉眼可见的宏转移灶形成之前。时间跨度从经尾静脉注射肿瘤细胞后 15 分钟到第 35 天，全面覆盖了最初播种到晚期扩增的转移进程。“如同拍电影一样，我们能够连续时间点上观察单个肿瘤细胞和

周围生态系统的变化。”孙云帆告诉《中国科学报》。

在樊嘉看来，研究使用的技术和策略代表了肿瘤研究范式的转变。传统癌症研究主要基于“还原论”思维展开，往往从已经形成的转移灶中寻找某个差异基因或某条信号通路。这项工作提示，未来研究者可以考虑共同纳入时间、空间、细胞状态和细胞互作的动态框架。

对于这个由临床医生主导的团队而言，发表论文、解决基础科学问题固然值得欣喜，但最终落脚点仍是临床。

“由于对转移定植动态规律认识不足，目前临床上还没有被充分证实能够普遍预防肝癌转移复发的方案，迄今开展的相关多中心临床研究也没有成功转化落地的案例。”樊嘉表示，“我们的发现提示，临床干预的时机和靶点同样重要。”

根据小鼠模型的结果，团队推测，抗转移治疗存在两个潜在的“适应性窗口期”——在微转移阶段靶向 DTC 表观遗传调控以逆转“荒漠”生态位，或者在微转移向宏转移过渡期清除巨噬细胞，均能显著抑制转移的发生，而在其他阶段干预则效果甚微。

“这在肝癌术后转移复发的预警与预防提供了全新的理论框架和干预靶点。”周俭表示，“过去往往等转移灶出现后再用手术、化疗等方法治疗。未来或许能够从血液等样本中找到与肿瘤细胞状态和微环境变化相关的预警信号，从而在影像学发现转移灶之前识别高风险患者，并进行精准干预。”

“我们在人类肝癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌等多个癌症的转移标本中进行了验证，表明这项工作揭示的部分规律对理解其他癌种的转移定植也有启发。”樊嘉说。

团队强调，这项研究目前仍处于动物实验阶段，距离临床应用还有很长的路要走。“我们相信，随着研究不断深入，以及学界对肿瘤转移复发机制的持续探索，未来有望总结出可用于理解人类肿瘤转移复发规律的机制，并为临床防控提供指导。”樊嘉表示。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.adz7928>

王继红：做自主创新的“追光者”

■本报记者 杨晨



光电所供图

漫长的外场试验，反复推倒重来的技术方案，常年与家人聚少离多的状况……在接受《中国科学报》采访时，说起科研路上那些不为人知的辛苦，王继红总是笑着略过，更多关注解决难题的过程。采访一结束，王继红又要奔赴大西北，参与新一轮的外场工作。这已成为她的工作常态。

40 多年里，作为中国科学院光电技术研究所（以下简称光电所）正高级工程师，王继红坚持自主创新，主要从事光学跟踪测量和精密机械结构研究，带领团队从概念到系统、从试验到验证，逐一攻克领域内关键技术，取得了多项创新成果。

今年，王继红获得第三届中国科学院三八红旗手荣誉称号。

从白纸画图到极致攻关

上世纪 80 年代，从北京邮电大学通信相关专业毕业的王继红被分配到光电所。一开始，她主攻微电子相关研究，为了响应国家需求，又投身电子精密机械研发，然后拓展至光学跟踪测量方向。

“虽然我学的是通信专业，但不算完全转行，因为通信的本质是处理信息，而所里要做的正是通过光来采集信息。”王继红解释，自己将所学应用于一个“光学、机械、电子、计算机”高度融合的领域。

早些年制作设计图纸时没有电脑辅助，王继红只能天天趴在一块图板上，凭着一支笔、一把尺子手绘制。待机械设计、审核、检图和修改完成后，还需要描图、晒成蓝图，之后方可投图加工，整套流程下来起码要一年以上。

最让人头疼的是，图纸工作量大，检图环节要是发现有一点出入就得推翻重来。所以王继红每一次计算、每一次下笔都格外谨慎，十分耗费心力。

在外场调试光学跟踪测量相关样机的性能，亦是一大挑战。荒凉的戈壁滩上，有的设备会放在固定的位置上，而王继红和其他团队成员则乘车以设备为圆心绕行，在距圆心 1 公里的东、南、西、北 4 个方向分别选点位试验。夜晚气温骤降，他们裹着军大衣，每到达一个点位便在车顶上点灯，用对讲机向对面工作人员喊话，让其打开测试设备进行定标。如果不符合预期，还

《全国地质灾害防治“十五五”实施方案》公布

据新华社电 “十五五”期间，全国将实施地质灾害综合防治能力提升工程，部署地质灾害工程治理 4200 余处、排危除险 6100 余处，实施地质灾害避险搬迁 5 万户。

根据自然资源部 8 月 4 日公布的《全国地质灾害防治“十五五”实施方案》，“十五五”期间将健全完善高效科学的地质灾害防治体系，全面提升基层抵御地质灾害的综合能力，实施地质灾害点和风险区动态调查工程、地质灾害监测预警能力提升工程、地质灾害综合防治能力提升工程，实施“灾害点 + 风险区”双控管理，提升地质灾害防御响应能力和基层防灾能力，加强地质灾害防治科学理论与技术创新，建设完善“一张图”地质灾害防治子场景。

实施方案划分了“十五五”期间

全国 21 个地质灾害重点防治区。其中，滑坡、崩塌、泥石流、地面塌陷重点防治区 17 个，总面积约 297 万平方千米；地面沉降和地裂缝重点防治区 4 个，总面积约 28 万平方千米。实施方案将东南丘陵、西南山区重点防治区进行了细化，增加了雅下水电工程建设、高位远程地质灾害链、燕山—太行山等重点防治区域，体现了近年来重大工程建设、高位远程链式隐蔽性灾害以及北方地区防灾的紧迫性和重要性。

我国地形地貌多样、地质条件复杂、构造活动强烈，加之气候类型复杂多样、极端天气频发、人为工程活动强烈，地质灾害易发、多发、频发。截至 2025 年底，全国登记入库地质灾害点近 28 万处，威胁着 1148 万人和 7601 亿元财产的安全。（王立彬）

研究人员提出理论方案 实现独特三体相互作用

本报讯（记者李媛）近日，西安交通大学物理学院冷原子物理团队与合作者在三体相互作用调控研究方面取得重要进展。他们基于光学反馈效应，提出了在量子气体中产生长程、非互易三体相互作用的理论方案。相关研究成果发表于《物理评论快报》。

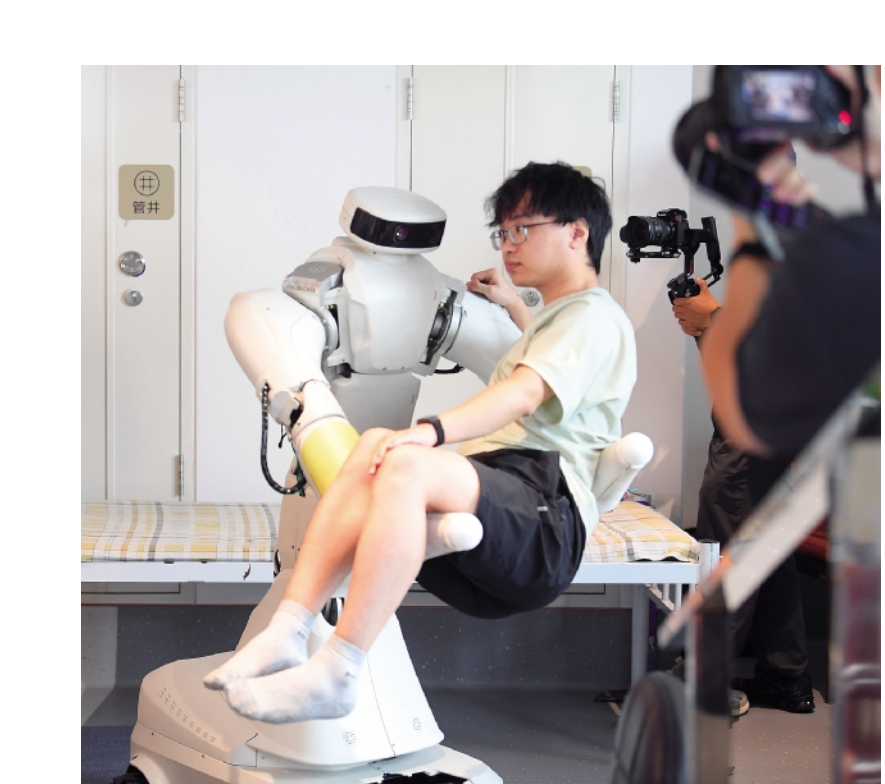
粒子之间的相互作用是实现丰富多体物理现象的核心要素之一，其中最常见的是成对的两体相互作用。除此之外，粒子之间还存在高阶多体相互作用，能够催生仅靠两体作用无法实现的全新集体动力学行为。但在绝大多数物理系统中，三体及更高阶效应通常极其微弱，会被占主导地位的两体效应掩盖，导致探索纯多体效应面临困难。

这项研究提出了一种实验可行的新理论方案：利用两块反射镜产生

的光学反馈效应，在玻色—爱因斯坦凝聚体（BEC）中诱导出等效三体相互作用。值得注意的是，方案可以将体系内的两体相互作用完全关闭，从而支持对纯三体物理效应的探索。这种人工构筑的等效三体相互作用兼具两种很少同时出现的独特性质——长程特性和非互易特性。

这些性质进一步使 BEC 呈现反直觉的稳态与动力学现象，包括自组织形成的稳定液滴团簇，以及看似违反牛顿运动定律的自加速行为。方案基于简单的光学反馈系统，成功在量子气体内集成了粒子相互作用的多个不同维度，即长程、多体、非互易性，为研究与高阶相互作用相关的新奇物理现象提供了极具潜力的技术路线。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1103/bt6x-bjq9>



8 月 3 日，2026 北京智慧康养机器人应用大赛决赛在北京开赛。本届大赛以“智护银龄，暖享康养”为主题，是全国首个对标“人形机器人与具身智能实景实训专项行动”要求的康养机器人专项赛事。图片来源：视觉中国

艾滋病新药在拉丁美洲“不打折”引发抗议



每剂 1.4 万美元，但吉利德正以非营利价格向 120 个中低收入国家提供来那卡帕韦，用于暴露前预防。具体价格尚未公布，但据称每剂收费约 60 美元。

然而，吉利德表示，拉丁美洲可以负担更高的价格，并正与该地区各国政府进行谈判。其中，巴西与吉利德的谈判已经持续了一年多，但未能达成协议。

不过，即使在那些获得折扣的国家，来那卡帕韦的供应量也无法满足需求。据《科学》报道，截至 7 月初，发展中国家仅有不到 25 万人开始使用该药物。

拜安伊玛希希望吉利德改变这一现状，在接下来的 3 年内为 2000 万人接种来那卡帕韦。她指出，全球在一年内为 45 亿人接种了新冠疫苗，因此上述要求并未超出能力范围。

吉利德在 2024 年 10 月与 6 家仿制药公司达成协议。如果这些仿制药公司从 2027 年开始生产药物，供应短缺有望得到缓解，预计价格将降至每人每年 40 美元。但根据 UNAIDS 和凯撒家庭基金会的一份新报告，去年捐助国政府针对中低收入国家的艾滋病相关资金削减了 25%，因此筹集足够资金仍将是一项重大挑战。（徐锐）

本 报 讯 近 日 在 巴 西 里 约 热 内 卢 举 行 的 第 26 届 世 界 艾 滋 病 大 会 上，有 活 动 人 士 提 议 拉 丁 美 洲 无 法 获 得 负 担 得 起 的 新 型 长 效 人 类 免 疫 缺 陷 病 毒（HIV）预 防 药 物——来 那 卡 帕 韦。巴 西 官 员 也 批 评 了 药 物 生 产 商 美 国 吉 利 德 科 学 公 司（以 下 简 称 吉 利 德），指 责 其 未 在 该 地 区 以 可 负 担 的 价 格 提 供 来 那 卡 帕 韦。

“没有可及性的创新就不是创新，而是一种不公平。”巴西卫生部长亚历山大·帕迪利亚在演讲中表示。世界卫生组织总干事谭德塞和联合国艾滋病规划署（UNAIDS）执行主任温妮·拜安伊玛也表达了相同的立场。

巴西、阿根廷、秘鲁和墨西哥参与了来那卡帕韦的大规模有效性试验。试验显示，单剂（皮下注射两针）来那卡帕韦可提供长达 6 个月的接近 100% 的感染保护。科学家称这可能为 HIV 防控带来颠覆性变革。

来那卡帕韦在美国的定价为

要进行技术调整。

“现在样机研发过程已变得简单，但早期我们从零起步，设计、制作和试验的方法、路径都是一点点调出来的。”王继红说，如今科研条件好多了，单说定标这个问题，借助无人机就能轻松搞定。

王继红强调，每一个阶段有每一个阶段要攻克的难题。“现在我们知道样机怎么做了，考虑更多的是如何做得更好、做到极致。”

“极致”意味着研发出的系统或设备可靠性更强、普适性更高、应用范围更广，能表现出良好且一致的性能。“这要求我们持续改进技术路径，不断朝着精细化方向攻关。”王继红说。

试验场上的“王姐”

2003 年前后，在参与光学跟踪测量技术方向原理样机设计一段时间后，王继红开始接手总体技术和管理工作。

“以前我只负责样机的一个分系统，在做总体工作后，对整体方案中光学、结构、电学等部分都得熟悉。”她说，项目总体方案出来后，自己还要进行细致的项目分解、技术指标分配、人员安排。

这个过程中，能否实现总体指标是首要目标。王继红会先组织团队进行论证，将系统分解为若干分系统和子系统，然后对每个单元分别进行仿真设计，最后集成到总体层面进行验证。

在方案落实阶段，王继红会判断项

目中的关键技术，提前布置关键技术攻关，并遴选合适的参与人员。在她看来，被选中的人不光要有出色的业务能力，还必须有责任心且善于独立思考，而这些品质都是她日常留心考察的重点。

在外场试验中，王继红逐渐成为团队的“主心骨”，大家都亲切地叫她“王姐”。

“我从 2000 年就开始参与外场试验了，每年都要等几个月，经验相对丰富。”其间，她不仅要协调光电所“光、机、电、算”各方向的团队，还要对接所外的其他合作单位。

遇到各方对某个问题僵持不下时，王继红就召集大家开会，各自陈述做法和理由。听完后尽管心里有数，但她从不会当面指出，而是私下找到对应的人，建议其在某个具体环节做再次排查。

“我觉得女性的一大优势就是可以当一个好的调和者。”王继红说，“细腻和敏锐是我们独有的长处。”

王继红谈到了前些年的一次重要验证工作。当时，相关技术攻关已经进行了两年，但效果并不理想。而团队面临一次大型验证，将决定是否可以往工程上集成。（下转第 2 版）

