



于金明

中国工程院院士

“如果将免疫治疗比喻为正在行驶的汽车，油门和刹车必不可少。油门是免疫治疗联合化疗等传统治疗方式，而刹车则是免疫治疗潜在的毒性较大且毒性难以预测的问题。”近日，在2022年全国乳腺癌大会上，中国工程院院士于金明表示，人体是极复杂的免疫网络，单靠免疫抑制剂PD-1或者PD-L1通路是远远不够的。

2000年，美国科学家Douglas Hanahan和Robert A. Weinberg发表在《细胞》上的论文《The hallmarks of cancer》，几乎成为每一位从事癌症研究的科研人员必读的经典综述性文献。文章阐明了癌症的六大特征，即自给自足

于金明：肿瘤免疫联合治疗不是“乱炖”

●本报记者 张思玮 ●岳佩红

的生长信号、对生长抑制信号不敏感、逃避凋亡、无限复制的潜力、持续的血管生成、组织浸润和转移，这为肿瘤精准治疗提供了理论支撑。

11年之后，上述两位作者又合作撰写2.0版本，依然是发表在《细胞》上。该论文题为《Hallmarks of Cancer: The Next Generation》，将肿瘤特征在原有6个特征的基础上增加了4个，分别是细胞能量代谢的失控、免疫逃逸、肿瘤促炎症作用、基因组的不稳定性和突变。并且，将原来6个特征的概念描述进行了些许调整。对此，于金明认为，该研究成果阐述了肿瘤细胞和微环境的关系，也为肿瘤靶向和免疫治疗奠定了坚实的理论基础。

今年，研究者在上述10个特征的基础上，再一次增加了4个特征，分别是表型可塑性、细胞衰老、非突变表观遗传重编程、多态微生物组。于金明认为，这一理论为肿瘤治疗新靶点、新策略及克服

耐药提供了理论基础，对肿瘤系统治疗产生了深刻影响。

于金明还特别提到皇家马斯登癌症中心(英国)教材扉页上的一句话：肿瘤治愈有两种手段：冰冷的手术刀和灼热的放射线。但现在这两种肿瘤治疗的方式都已经遇到了天花板效应，即肿瘤的转移。2016年的一篇文章谈到为什么肿瘤特别容易转移到某些部位时指出，这可能与转移前微生态环境有关。文章建议用靶向治疗或免疫治疗精准清除外泌体与转移前微环境(pre-metastatic niche)中的免疫抑制细胞或外分泌蛋白，可有效预防肿瘤转移。

于金明指出，随着肿瘤治疗临床研究的不断深入，肿瘤诊疗已从病理分型到基因分型，再到病理分型、基因分型与免疫分型三者相结合的新时代。

“免疫治疗要联合用，早期就开始用，不是拖到晚期。免疫联合治疗不是‘乱炖’，也不是简单的排列组合，免疫联合治

疗需要遵循一定的顺序。”于金明说。

研究表明，PD-L1抑制剂发挥最佳疗效可能在肿瘤的早期。单纯放疗或单纯免疫的治疗效果并不太好，即便是放疗和化疗的联合，其治疗的效果也主要取决于宿主免疫状况和肿瘤的负荷。

如果患者的免疫状况、功能是完整的，肿瘤的数目比较少、体积比较小，可以选择高剂量放射联合治疗；如果患者的肿瘤数目比较多、体积比较大，则应该选择低剂量放射。高剂量放射是抗原释放，低剂量放射是改变肿瘤的微环境。

最后，于金明指出，未来的肿瘤治疗一定是基于分子分型下的个体化精准治疗，根据每位肿瘤患者的具体靶点进行个体化治疗，这个靶点可以从肿瘤里面找，也可以从肿瘤微环境里面找，然后研究个体化的药物、设计个体化的模型，进行个体化伦理和个体化的临床试验。这将是肿瘤治疗的一个目标或者方向。



邵峰

中国科学院院士

邵峰：诱导细胞焦亡是肿瘤治疗新“风标”

●本报记者 张思玮

相同。其中研究最为充分的GSDMD介导的细胞焦亡，就是机体重要的天然免疫反应，通常由病原微生物感染所诱发，在机体抵抗感染中发挥重要作用。”邵峰说，可控的细胞焦亡对机体抗感染等功能至关重要，而过度的细胞焦亡又会引发诸如败血症等疾病。

与细胞焦亡过程中细胞膜发生破裂，并伴随免疫系统激活不一样，细胞凋亡一般被认为是一种“安静”的死亡方式，其细胞膜的完整性在凋亡过程中得以维持。细胞凋亡对人体生长发育的正常进行、内环境稳态的维持以及对各种外界干扰的抵御有重要作用。

过去在体外的细胞学实验中发现，大多数的癌细胞在化疗药物处理时发生的是细胞凋亡，而不是细胞焦亡。现在科学家意识到，这其中一部分原因是焦亡相关基因在多数癌细胞里沉默表达。而当使用地西他滨逆转这些在癌细胞里被沉默表达的焦亡相关基因后，再用化

疗药物处理，就可以诱导细胞发生焦亡，而不再是凋亡。

邵峰说，传统的认识是放化疗通过诱导癌细胞发生凋亡而达到治疗目的，这确实能解释一部分临床效果，但并不是全部。最近研究结果表明，这其中有一部分细胞其实是发生细胞焦亡，而且很有可能是这部分发生细胞焦亡的癌细胞引发了更强的抗肿瘤免疫，最终实现了癌症的治疗。

“细胞焦亡之后会释放细胞内部的促炎因子，同时也会释放一些肿瘤细胞特有的抗原分子，从而增强并扩大机体的抗肿瘤免疫，达到清除癌细胞的效果。”邵峰说。

为了验证细胞焦亡在机体抗肿瘤免疫中的作用，研究人员通过化学生物学的办法将具有细胞膜打孔活性的GSDM蛋白定向导入小鼠体内的肿瘤细胞，并对其进行空间和时间的可控释放和激活。该研究表明，通过诱导肿瘤细胞发生焦亡可以实现治疗肿瘤的目的。

在这个过程中，是否需要诱导所有的肿瘤细胞发生焦亡才能达到清除肿瘤的效果？邵峰团队通过实验证明，在小鼠乳腺癌肿瘤模型上大约只需要10%的细胞发生焦亡，就可以有效地控制肿瘤，小部分细胞发生焦亡就可以有效地改善肿瘤免疫微环境，诱发抗肿瘤免疫。

“不过，细胞焦亡诱导之后发生的免疫反应，需要免疫系统T细胞的帮助，如果没有T细胞的话，这个反应也是不会发生的。”邵峰表示，癌症的免疫治疗经历了漫长的发展过程，近十年随着免疫检查点抑制剂的问世，肿瘤免疫的力量才被人们所熟知。但其较低的临床响应率限制了临床使用。考虑到细胞焦亡的天然促炎能力，是否可以通过诱导细胞焦亡增强癌症患者的抗肿瘤免疫是一个非常重要的科学问题。

邵峰表示，目前细胞焦亡对于癌症的治疗还处在研究阶段，希望这些研究能为癌症的治疗提供一个全新的角度。

“不管是细胞焦亡还是细胞凋亡，在细胞层面，其最终结果都是细胞死亡。但是在机体层面，两者所带来的影响是完全不一样的。”近日，中国科学院院士邵峰在接受《医学科学报》采访时表示。

细胞焦亡又称细胞炎性坏死，是一种程序性细胞死亡，表现为细胞的不断胀大和最终细胞膜的破裂；这个过程会伴随着细胞内容物的大量释放和机体的免疫激活。

“细胞焦亡是由细胞内部一类叫做gasdermin(GSDM)的蛋白所介导的细胞程序性坏死。GSDM家族有6个成员，其中5个成员(GSDM-A/B/C/D/E)均可以导致细胞焦亡，但其激活机制各不