

# 徐沪济：一位有胆识的风湿免疫科专家

●本报见习记者 江庆龄

《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年岁末，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》称为“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，在临水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，人们首先会想到，患者遇到刮风下雨就会关节疼痛不舒服。

但事实上，“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科室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几家之列，但有一个和免疫系统息息相关的科室——传染病科。

时任第二军医大学教授、上海长征医院传染病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。”徐沪济告诉记者。

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多基因风险评分新方法。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，CAR-T细胞疗法被用于罹患急性淋巴细胞白血病的7岁小女孩Emily的治疗。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。



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，他还要往前再迈一步。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，他更擅长治病救人和临床试验，而非开发一款理想型CAR-T产品。多年来，他一直在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，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。

（下转第9版）