

# 摘得诺贝尔奖的免疫疗法因何神奇

## 核心提示

众望所归,10月1日,肿瘤免疫学领域一片沸腾。2018年的诺贝尔生理学或医学奖授予美国免疫学家艾利森和日本免疫学家本庶佑,表彰他们发明的免疫哨卡理论为肿瘤治疗带来革命性进步。

## 拨开“羊皮”抓住“狼” 负得正控制癌细胞

放疗、化疗、手术被誉为对抗肿瘤的“三板斧”,是癌症治疗的三大传统方法。而第四种疗法——免疫治疗的出现,则给予癌症患者更多希望。每个人每天都产生大量的突变细胞,大部分都被免疫系统清除。但癌细胞擅长伪装,它们对免疫细胞说“别杀我”,成功“逃逸”后无限繁殖,破坏人体生理机能。

免疫疗法如何发挥作用?北大清华生命科学联合中心研究员陈晓伟有个形象的比喻:癌细胞是披着羊皮的狼,免疫疗法主要是帮助拨开“羊皮”,重新唤起免疫系统攻击癌细胞。

此次诺奖颁发给美日两位科学家是因为:艾利森率先提出了“免疫检查点”的概念,并最早在小鼠实验中证明CTLA-4抗体可抑制肿瘤发展。而本

庶佑于1992年发现T细胞抑制受体PD-1。

美国杜克大学癌症生物学博士、癌症科普“网红”李治中介绍:“CTLA-4和PD-1是两个作用机理不太一样的免疫检验点抑制剂,但两者都负向调控免疫细胞的活性。它们被激活以后,可抑制癌细胞机能。因此被开发成‘负得正’的药物,减小癌细胞对免疫系统的抑制。”

“免疫哨卡抑制剂是近30年来肿瘤药物的最大突破。”中山大学附属肿瘤医院生物治疗中心张晓实介绍,免疫哨卡抑制剂与化疗药物和靶向治疗药物的最大区别是长效性。基于免疫哨卡理论衍生出PD-1抗体、PD-L1抗体和CTLA-4等,可使20%的晚期实体瘤患者长期生存,部分患者甚至被“治愈”。



## CTLA-4和PD-1国内落地 新药研发警惕跟风

李治中介绍,目前CTLA-4还没有在国内获批。另有消息称,国内CTLA-4正在进行三期临床试验。

“之前CTLA-4上市没有引起轰动,直到PD-1出现后才引起大家的广泛关注。一个重要的原因是CTLA-4的疗效不是特别好,至少作为单药来看是这样的,且副作用较强,很多患者受不了,这和PD-1有着本质的区别。”李治中说,“当

然,CTLA-4对部分患者也有不错的疗效,比如说黑色素瘤患者使用该药物,有20%的患者能长期存活,这是此前从未出现过的突破。”

与CTLA-4相比,PD-1药物的国内外研发都非常火热,“PD-1是效果非常好的靶点药物,目前来看,可能是癌症治疗领域最重要的一个靶点了。”李治中说。

在每年的中国临床肿瘤学会学术年会上,北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科主任医师朱军教授接受记者采访时同样表示,PD-1抑制剂是近几年一个热门新药,因为它独特的作用机制,能够在淋巴、呼吸道、消化道、肺、肝等领域发挥作用。朱军同时指出,国外很多PD-1同类药已在我国获批,但价格比较高。所以需要我们有自主研发的新药,能够让老百姓用得上、用

## 前途光明道路曲折 总有新方法值得期待

在清华大学医学中心细胞治疗研究所所长张明微看来,今年的医学诺贝尔奖给了CTLA4和PD-1两种免疫负向调节分子的发现者,实至名归。但同时,华裔科学家陈列平先生最早倡导将PD-1抗体用于癌症治疗,才有了PD-1抗肿瘤的临床应用,贡献不低于两位获奖者。

有资料记载,1992年PD-1被发现。1999年当时还在梅奥诊所的陈列平在《自然医学》发表文章报道了B7家族的第三个成员B7-H1(就是日后名声大振的PD-L1)。评论认为,这项研究找到了一个对免疫反应发挥负调节作用的蛋白,非常关键。而且从2003年到2007年,陈列平连续发表多篇重要文章进一步表明PD-1和

PD-L1抗体封闭技术对肿瘤治疗有非常好的效果,为日后将PD-1和PD-L1抗体应用于肿瘤免疫治疗奠定了非常重要的基础,但这段时间陈列平仍称PD-L1称为B7-H1。

“癌症免疫治疗前途是光明的。但不要低估了癌症的免疫抑制效应,敌人比我们想象的更强大,道路是曲折的。”张明微强调。

免疫哨卡抑制剂患者体内的抗肿瘤应答机制来治疗肿瘤,其疗效自然受到患者内环境和肿瘤微环境的制约。如果说免疫哨卡抑制剂的疗效是“听天由命”,科学家正在探索是否可能通过基因工程修饰的免疫细胞和非免疫细胞来“逆天改命”?

张晓实分析,通过模拟免疫杀伤过程,基因工程重组技术在体外将没有抗肿瘤效应的淋巴细胞或非淋巴细胞改造成具有免疫杀伤效应的细胞。这种根据肿瘤特性“量身定制”的基因工程重组细胞的靶向性和细胞特性不受患者内环境和和肿瘤微环境影响,是免疫细胞中的“变形金刚”和“超级队长”。如此一来,所有肿瘤患者都可能从免疫治疗受益。

张晓实介绍,目前多种研究正在进行中,CAR-T(抗原嵌合受体修饰的T淋巴细胞)就是典型代表,可通过基因工程重组技术使T淋巴细胞特异性识别和攻击带有特定标记(抗原)的肿瘤细胞。类似的技术还有TCR-T(T细胞受体修饰的T淋巴细

胞)、taNK(靶向活化的自然杀伤细胞)、aNK(活化的自然杀伤细胞)、haNK(高亲和力自然杀伤细胞)和具有免疫细胞功能的非免疫细胞等。中国的CAR-T临床研究紧随美国,是世界上CAR-T临床研究项目数量第二的国家。

“我国免疫细胞治疗技术是距离世界先进水平仅有一步之遥。随着基因组技术、生物信息分析技术、人工智能和合成生物技术的进步,基因工程重组细胞将以其低毒、高效和长效的优势,成为肿瘤药物治疗的主力军。”张晓实说。

(本报综合)



## 通城县卫计局

## 加快乡镇卫生院废水处理

本报讯 通讯员余嶝、潘海松报道:“医疗机构废水处理,是环境保护不可忽视的问题。”9月12日,通城县卫计局副局长廖前进介绍。

据悉,为确保医疗废水无污染排放,保障广大群众身体健康,该局加大投入力度,狠抓乡镇卫生院医疗废水处理系统建设。目前,通过招投标,由武汉世纪清泰环保科技有限公司承建的麦市镇卫生院医疗废水处理系统建设完工投入使用,设计能力日处理医疗废水5吨,经检测产生的医疗废水达到环保部门排污标准。该局正在以麦市镇卫生院为样板,以点带面向其余10个乡镇卫生院延伸,力争在今年底全面完成乡镇卫生院废水处理系统建设。

## 嘉鱼县疾控中心

## 宣传“世界精神卫生日”

本报讯 通讯员张耀辉报道:10月10日是全国第27个“世界精神卫生日”,嘉鱼县疾控中心联合嘉鱼宝康精神卫生中心走进南嘉中学,开展了主题为“心理健康,快乐人生——关注儿童青少年心理健康”的宣传活动。

活动现场,南嘉中学广大师生踊跃参与,学校电教室座无虚席,宣传工作人员播放了宣传短片,专业的精神卫生医师给在座的师生上了一堂精神卫生健康教育课,给每个学生做了一份心理测试卷,现场参与的学生认真地在宣传主题横幅上签上了自己的名字。

## 咸安区浮山食药监

## 整治学校幼儿园食品安全

本报讯 通讯员王萌、刘洁报道:近期,咸安区浮山食药监所成立整治专班,开展了为期20天的学校幼儿园食品安全专项检查。

执法人员认真检查学校幼儿园食堂证照是否齐全、工作人员健康状况、购进食品进货查验登记台账以及向供应商索票索证、食堂餐具消毒是否符合规定、餐间环境消毒记录以及食品留样情况、厨房“四防”设施卫生状况以及废弃物的处置情况,是否存在超过保质期食品以及其它涉嫌违法食品等等。同时,执法人员还对校园内超市进行检查,严禁销售过期食品和“五毛食品”。

据了解,浮山食药所共出动执法人员42人次,检查了21所学校(其中包括幼儿园15家),发现主要存在留样记录不规范和消毒记录不规范等问题。共下达责令改正通知书12份,立案查处3起。

# 新建民用建筑未履行人防义务企业通告

根据《中华人民共和国人民防空法》、《湖北省实施〈中华人民共和国人民防空法〉办法》、湖北省人民政府令第358号相关法律法规规定,经核实,以下企业新建民用建筑项目未按相关规定履行人防义务,请于5个工作日内到咸宁市行政服务中心人防窗口办理人防相关手续。联系电话:0715-8126363

序号	建设单位	项目名称	建设地址
1	湖北伟创置业有限公司	“上上城”A地块(一期)	青龙路南侧
2	咸宁市宏鑫房地产公司	圆兴小区	温泉路泉塘村
3	湖北联置碧桂园梓山湖公司	碧桂园梓山湖二期悦湖A组团变更	贺胜桥镇滨湖村
4	咸宁肖桥阳光房产开发公司	温泉名居(一期)	温泉南外环
5	湖北国伟置业有限公司	香城桂苑	金桂路西延伸段
6	咸宁市安居工程开发公司	咸宁市中小学教师安居工程	肖桥一组
7	咸宁市越通房地产开发公司	三味舒屋(变更三)	咸安路西河村
8	湖北盛世祥和地产有限公司	御景园二期1.2号楼	长安大道东侧
9	咸宁市宏伟房地产开发公司	宏伟大厦综合楼	咸宁大道
10	湖北国伟置业有限公司	香城桂苑(变更)	金桂路西延伸段
11	咸宁市桂泉房地产开发公司	桂花园,商住部分	银泉大道58号
12	湖北省咸宁市天化苧麻纺织厂	还建住宅楼(划拨用地)	温泉长安大道侧单位院内
13	武汉铁路局职工住宅建设指挥部	咸宁二队保障性住房(变更二)	咸宁市咸安区兴隆路
14	咸宁市伟光置业有限公司	咸宁温泉.清泉园住宅小区	花套巷1号楼
15	咸宁市温泉东置业有限公司	温泉城六组“城中村”改建1#、3-11#楼(变更)	温泉城六组
16	咸宁市咸安区永安办事处东门村民委员会	永安办事处东门村五组商住楼(集体划拨)	咸安区永安办事处东门村五组(双峰路西侧)
17	湖北新瑞融置业有限公司	学府世家一期(四批)	桂花路与崇礼路交叉口(原武警学院教学区内)
18	咸宁市宏磊房地产开发有限公司	瑞湖世纪城(三期)9、14、15号楼	咸安区银泉大道与十六潭路交汇处
19	咸宁市广泰置业有限公司	亲亲时尚广场(原咸宁市汽公司棚户区改造项目)	咸安区鱼水路(南汀桥南)
20	湖北润航房地产开发有限公司	品阁园小区	咸宁大道63号
21	湖北润航房地产开发有限公司	芝兰庭苑(二期)	咸安区杨塘路侧
22	湖北福地祥置业有限公司	福地.澜心雅苑1#楼	十六潭路北侧
23	咸安区温泉办事处	武咸城际铁路十六潭还建点15号、16号还建楼	武咸城际铁路十六潭还建点
24	湖北咸宁元信实业有限公司	滨河大厦	温泉白茶叶村四组月团巷
25	湖北富有园置业有限公司	富有园小区	咸宁市温泉旗鼓村五组
26	咸宁市派拉蒙房地产开发有限公司	咸宁购物公园数码港外挂观光电梯	温泉路41号
27	咸宁永龙置业有限公司	聚龙湾花园	咸宁市孟养浩路张戴村
28	湖北省第四地质大队	湖北省第四地质大队城市棚户区改造项目(一期)	银泉大道东侧
29	咸宁市金城房地产开发有限公司	金城御景园(一期)	长安大道52号
30	湖北南泰房地产开发有限公司	南泰中央华府二期	咸安区长安大道6号
31	湖北盛世祥和地产有限公司	御景园三期3号楼	咸安区长安大道东侧
32	湖北瑞阳置业有限公司	学府一号小区(国有出让)	咸安区永安大道85号
33	湖北香泉明月生态旅游发展有限公司	香泉明月生态旅游度假区“天香小镇”一期	咸安区浮山办事处龙潭村
34	湖北桂乡置业有限公司	建设小区(国有土地)	咸安区浮山办事处大堰村六组
35	咸宁市温泉东置业有限公司	温泉城六组“城中村”改造2、13号楼	温泉路六组
36	咸宁市安居工程开发总公司	社保小区商住楼	咸安区浮山办事处余佐村

序号	建设单位	项目名称	建设地址
37	湖北省王英水库管理局	湖北省王英水库管理局职工住宅楼	温泉区马柏大道45号
38	湖北嫦娥实景演出有限公司	湖北香泉明月生态旅游度假区嫦娥实景剧场	咸安区嫦娥大道888号
39	咸宁市海明置业有限公司	咸宁中百仓储四楼楼顶及附属楼四楼夹层	咸宁市温泉路70号
40	湖北佳辰投资有限公司	佳辰国际·中央商务区(三期)	咸宁大道与滨河西街之间
41	咸宁市太平洋置业有限公司	民兴小区一期	咸宝大道
42	湖北桂乡置业有限公司	司法·清苑	咸安区浮山办事处余佐村
43	咸宁市咸安区鑫源房地产开发有限责任公司	巨宁八组小区商住楼	向阳湖镇广东畈村
44	湖北玉宇房地产开发有限公司	双溪卫生院小区(鑫达小区)	双溪桥镇双溪村
45	咸宁市天成投资有限公司	恒隆华府(二期)	十六潭路与银桂路交叉口
46	湖北沁河房地产开发有限公司	原无纺布厂棚户区改造	咸安区长安大道65号
47	湖北嫦娥实景演出有限公司	香泉明月生态旅游度假区嫦娥实景剧场舞台及配套设施	咸安区嫦娥大道888号
48	湖北桂乡置业有限公司	陶然居文化小区(国有出让)	咸安区浮山办事处大堰村六组
49	咸宁市咸安区鑫源房地产开发公司	瑞祥家园居住小区	咸安区永安中兴巷旁
50	湖北一帆房地产开发有限公司	在水一方商住小区(国有出让)	咸安区鱼种场老河床旁
51	湖北众联房地产开发有限公司	鹏程花园二期(10、11#楼)	车站路西侧
52	湖北伟创置业有限公司	伟创·中心城一期	武咸城际铁路咸安区横沟东站
53	湖北联投瑞盛房地产有限公司	梓山湖·江南里养老养老	贺胜大道北侧
54	湖北东铂置业有限公司	东铂·海德公馆二期	咸安区盘洲洲碧桂园地块旁
55	湖北锦铂房地产开发有限公司	陶元小区	咸安区万年路
56	湖北东铂置业有限公司	东铂·海德公馆二期(A7号楼)	咸安区盘洲洲碧桂园地块旁
57	咸宁市宏宇房地产开发有限公司	清华苑小区	咸安区青龙路南侧
58	湖北裕祥置业有限公司	德华商厦(国有出让)	咸安区车站路与双峰路交叉口
59	咸宁市宏磊房地产开发有限公司	瑞湖世纪城B地块2#、3#、4#楼	银泉大道东侧
60	咸宁市宏磊房地产开发有限公司	瑞湖世纪城B地块5、6、7、8、10、12、13#楼	银泉大道东侧
61	湖北天兆置业有限公司	天兆·1965(二期)	温泉路西侧
62	咸宁华信置业有限公司	咸宁华信农产品批发市场建设项目	茶花南路与庆展路交汇处
63	湖北九州汉地置业有限公司	汉地尚街	潜山路院巷特一号
64	湖北泰业投资有限责任公司	咸安泰业新城二期(国有出让)	咸安区车站路南侧
65	咸宁市金茂置业有限公司	金茂·仕中心二期	永安大道141号
66	湖北联投万豪地产有限公司	联投梓山郡一期二组团(蜜月湾度假村二期)	咸安区贺胜桥镇滨湖村
67	咸宁宏大城市广场开发有限公司	咸宁宏大城市广场地块一五期	长安大道
68	湖北联置碧桂园梓山湖房地产开发有限公司	碧桂园梓山湖二期(二)悦湖C组团	咸安区贺胜桥镇滨湖村
69	湖北福地祥置业有限公司	福地澜亭	银泉大道东侧
70	湖北新开元置业有限公司	桂香村店及室外楼梯	温泉路58号
71	湖北天鸿房地产开发有限公司	利民新区11#楼	咸安区横沟镇东升路以南、湾伟路东西两侧
72	湖北佳辰投资有限公司	佳辰国际·中央城D区(变更)	咸宁大道与滨河西街之间
73	咸宁市宏磊房地产开发有限公司	瑞湖世纪城C地块9A#、14#、15#、16#、25#、27#、40#楼	十六潭路北侧
74	咸宁市宏业土地整理经营有限公司	东外环杨下棚户区改造项目(二期)(划拨用地)	咸宁市东外环东侧

序号	建设单位	项目名称	建设地址
75	咸宁市天成投资有限公司	恒隆华府(三期)	十六潭路与银桂路交叉口
76	湖北裕祥置业有限公司	咸安区永安南大街振华片区房地产建设项目(国有出让)	咸安区永安办事处南大街
77	咸宁拓源汽车贸易有限公司	二期;乘用车4S店(国有出让)	咸安区向阳湖镇绿山村(咸蒲公路南侧)
78	湖北桂乡置业有限公司	桂花文苑小区	桂花镇
79	湖北桂乡置业有限公司	金桂华府	金桂路
80	湖北盛世祥和地产有限公司	御景园三期(4#楼及地下车库)	长安大道东侧
81	咸宁市聚龙房地产开发有限公司	楚湘三元城商住小区四期(6#、7#地下停车场)(国有出让)	咸安区官埠桥镇湖塘村(咸安大道与三元路交汇处)
82	湖北裕祥置业有限公司	东门村一组商住楼(国有出让)	咸安区车站路北侧
83	湖北嘉宾凯置业有限公司	咸宁雅士林华府(一期)11#、11#、12#、13#、15#楼	咸宁市银泉大道与青龙路交汇处
84	湖北桂乡置业有限公司	鑫博桂花苑商住小区(国有出让)	咸安区浮山办事处旗鼓村一组(金桂路北侧)
85	咸宁市云瑞置业有限公司	云瑞书香郡	高新区书台街与金桂路交汇处北侧
86	咸宁胜达置业有限公司	佳盛小区	横沟镇湾伟路与东升路交叉口处西南侧
87	湖北嘉宾凯置业发展有限公司	咸宁雅士林华府(二期)11-5#楼及地下车库	咸宁市银泉大道与青龙路交汇处
88	咸宁宏业土地整理经营有限公司	咸安区官埠桥镇甘鲁村二、三、五、六组片区城市	咸宁市武咸快速路西侧
89	湖北梓创房地产有限公司	棚户区改造项目绿地梓湾国际度假区A地块	咸宁市咸安区梓山湖新城
90	湖北华宝置业有限公司	银泉明珠小区(二期)(国有出让)	银泉大道38号
91	湖北盛世祥和地产有限公司	御景园三期(11#、6#、7#、8#楼及地下车库)	长安大道东侧
92	湖北东铂置业有限公司	东铂·海德公馆四期(S5#、J1#、A10#架空停车场)(国有出让)	咸安区盘洲洲碧桂园地块旁
93	咸宁碧桂园房地产开发有限公司	碧桂园·温泉城云熙山二期第一批次	咸安区余佐村
94	湖北和万置业有限公司	福地·澜心雅苑二期6#、7#楼	十六潭路北侧
95	湖北伟创置业有限公司	“上上城”7号楼	咸安区青龙路南侧
96	咸宁市安居工程开发有限公司	康园小区2#楼	咸安区贺胜路官埠桥镇甘鲁村二组
97	湖北省梓山湖生态新城投资有限公司	联投梓山郡一期三组团(低层41栋)	梓山湖新城
98	湖北福地祥投资发展有限公司	福地澜亭(变更)	银泉大道东侧
99	咸宁市安居工程开发有限公司	金桂名苑(二期一批)	咸安区干休所旁
100	湖北联投万豪地产有限公司	联投梓山郡一期二组团	梓山湖新城
101	湖北联置碧桂园梓山湖房地产开发有限公司	碧桂园梓山湖二期(二)悦湖D组团	梓山湖新城
102	咸宁市长诚置业有限公司	长诚水榭花都(三期)	金桂路62号
103	湖北洁丽雅房地产开发有限公司	洁丽雅龙栖巢谷	咸宁大道南侧
104	咸宁碧桂园房地产开发有限公司	碧桂园温泉城云熙山二期第二批次	咸安区余佐村
105	咸宁碧桂园房地产开发有限公司	碧桂园温泉城云熙山二期第三批次	咸安区余佐村

咸宁市人民防空办公室  
2018年10月15日