

# 陈虎：生物治疗 开启 肿瘤治疗的希望之门

本期嘉宾：全军造血干细胞移植中心主任 陈虎

采访者：本报记者 耿璐 杨萍 张艳萍



如今，全球似乎都在刮着一股“生物治疗风”，人们惊喜地发现，生物治疗对晚期肿瘤、白血病等一系列恶性疾病有着很好的效果，但许多人并不知道，生物治疗不是一门新兴学科。早在18世纪，英国医生爱得华·詹纳用种牛痘的方式成功治愈了天花，这种将病毒打入体内，使身体产生抗体并最终治愈疾病的方法，依靠的就是生物治疗。

“在生物治疗领域，异体造血干细胞移植是最经典的治疗方式，移植的造血干细胞在人体内不仅重建了患者的造血系统，也重建免疫系统，这种重建的免疫系统对受者肿瘤有持续的抑制作用。”从事临床救治和实验研究29年、带领团队共救治患者4万余人、完成造血干细胞移植3200余例的我国造血干细胞移植领域知名专家、全军造血干细胞移植中心主任陈虎教授告诉记者，事实证明，生物治疗有可能在未来彻底根治肿瘤！

## 现状 造血干细胞移植让众多患者看到希望

医师报：目前生物治疗是否获得了世界范围内的认可？

陈虎：2013年，《科学》杂志公布的十大科学突破中，前两项内容均与肿瘤的生物治疗相关。

陈虎介绍，生物治疗是一个广泛的概念，涉及一切应用生物大分子或化学分子作用于免疫细胞和直接利用免疫细胞进行肿瘤治疗的方法，种类十分繁多，其前沿技术包括细胞免疫治疗、基因治疗、癌症干细胞靶向治疗等。其中细胞免疫治疗又包括DC细胞、T细胞、NK细胞以及CART等免疫细胞治疗。

虽然生物治疗近年来受到重视，但由于许多机构的不规范操作，生物治疗的真正

疗效一直饱受质疑，然而陈虎团队从未因此放弃对生物治疗的研究。陈虎坦言，规范的操作下，造血干细胞移植的实际效果让他充分相信，免疫治疗完全能够攻克肿瘤。

“在过去，由于发病快、治疗手段有限，癌症患者一旦进入晚期就很难存活。然而，造血干细胞移植已帮助高达70%的白血病患者得到彻底根治。”陈虎说。

而事实上，这样的信心与坚持得到了有力的证明。

美国《科学》杂志公布的其评出的2013年十大科学突破的前两项内容均与免疫治疗相关。第一项是抗CTLA-4和抗PD-1两个单抗，人类首次通过封闭T细胞的抑制信号，增强了自身T细胞的作用，让晚期的黑色素瘤、非小细胞肺癌患者的病情获得了极大的缓解。第二项CAR-T细胞，针对晚期淋巴瘤患者，将精确制导的淋巴瘤单克隆抗体的可变区连接到自身T细胞上，使患者得以治愈。

## 前景 将更多成果转化为临床应用

医师报：造血干细胞移植近年来有哪些研究进展？

陈虎：发展迅速，以免疫治疗为主要方向。

近30年来，陈虎带领团队完成的研究可谓硕果累累，然而他们没有因此止步，他们深刻地认识到，只有将研究成果转化为临床应用才能让百姓真正受益。目前，陈虎团队已经将基因修饰的DC+CIK免疫治疗用于其他临床晚期恶性肿瘤，对转移性肾癌的有效率为93%，其他晚期恶性肿瘤的疗效也在统计中。

在参观全军造血干细胞研究所时，记者看到，近百人忙碌在1600平米的实验室内，分工明确、有条不紊。陈虎介绍，目前团队

正在研究如何将自体造血干细胞的CCR5和一些单基因遗传病的基因进行敲除或修改，此后再进行自体造血干细胞移植，以根治艾滋病和部分遗传病。

此外，在免疫治疗方面，应用CTLA-4、PD-1单抗费用很高，如在美国一支药物需要7900美元，一个疗程共需要14支药物，普通百姓难以承受如此沉重的经济压力。陈虎认为，目前团队正在研究如何在T细胞上直接把这几种抑制基因敲除，达到同样疗效的同时，也节省大量费用。

## 攻克 填补我国造血干细胞领域多项空白

医师报：造血干细胞移植在我国发展如何？

陈虎：紧跟世界先进技术发展的步伐，填补国内多项空白。

目前，自体造血干细胞移植被广泛应用。在美国，乳腺癌自体移植每年最多可达15000例，许多患者因此被根治。陈虎表示，肿瘤细胞的杀伤与化疗的剂量在一定范围内呈剂量依赖关系，人体造血干细胞所能承受的化疗剂量和次数是有限的，而自体移植的原理就在于，提前将人体造血干细胞取出并冷冻，同时针对患者进行3~5倍标准化疗剂量的治疗，将身体里残留的肿瘤细胞降到最低程度，再将躲过了大剂量化疗的造血干细胞重新输入患者体内，重建其造血和免疫系统，如此一来提高了部分肿瘤的治愈率。

根据国际骨髓移植中心注册资料统计，造血干细胞移植的适应症已经超过100种。

然而由于我国实施独生子女政策，目前只有约1/3患者能够有HLA(人类白细胞抗原)相合兄弟姐妹进行异体移植，因此我国移植用的异体造血干细胞的主要来源是中华骨髓库。在骨髓库没有配型相合供者的情况下，还可采用半相合骨髓移植。陈虎介绍，半相合移植及单倍型移植，是指父母儿女间均可作为供者。1990年，陈虎团队首次利用抗胸腺细胞球蛋白作为移植抗宿主病预防方案，完成国内首例半相合骨髓移植治疗极重度骨髓型放射病，1997年他们利用同样方案完成国内首例白血病的半相合骨髓加外周血干细胞移植，该患者至今无病存活。

此外，陈虎团队填补了我国造血干细胞领域多项空白。

1995年，他率先开展异基因外周血干细胞移植，并获全国医药卫生十大科技进步新闻。以往采集干细胞只能依靠抽取骨髓，既给供者带来痛苦，程序也十分繁琐，而异基因外周血干细胞移植技术的出现，使得可以直接从血液中采集到足量的干细胞，而中华骨髓库的库存也由此得以大大扩充，甚至得以排名世界第四。

1997年，陈虎团队将进行自体骨髓移植后的白血病患者进行分组，一组采用DC+CIK免疫治疗，一组继续观察，最终结果显示，经过免疫治疗的白血病患者10年生存率达到80%，而另一组仅为47%。这组数据让陈虎相信，免疫治疗在预防、治疗肿瘤方面确实有效，此后，他带领团队不断攻坚。

## 倡议 规范治疗领域 开辟研究渠道

医师报：目前国内生物治疗与国外相比有哪些不足之处？

陈虎：参照国际经验，生物治疗应按“基础研究-体外实验-动物实验-安全性评价-申报临床”的系统性程序操作。

目前，全世界细胞生物治疗项目共批准3800多项，而我国所批项目寥寥无几。陈虎认为，由于政策滞后，我国尚未真正开辟进入临床试验研究的渠道，还没有出台自体免疫细胞临床研究准入相应的包括人员资质、实验室硬件条件、申报方资质及准入标准。此外，很多医疗机构并没有进行严格的对照临床试验研究来判断细胞生物治疗的疗效。这都使得我国细胞生物治疗领域的发展受到质疑。

而美国采取的是宽进严出的方法，研究很容易被批准，但要按照严格的临床试验方案进行，并确定是否有疗效，只有在安全性得以保证的情况下，才能继续II期、III期临床研究，待II~III期研究证实其有效性后方可批准临床应用。目前，美国已经批准

了两项细胞治疗的药物，还有大部分细胞治疗处于II~III期研究阶段。相比之下，我国显得有些滞后。

“如果脱节太远，就像武器落后一样，注定就要挨打。”陈虎强调，整顿和提升我国细胞生物治疗水平最根本的是将整个领域规范起来，开辟临床试验研究的准入渠道，并对人员资质、实验条件、临床方案、疗效评价标准进行规定，加速已经过基础研究、体外实验、动物实验、安全性评价、申报临床试验研究准入方案的审批。

对话 高端

山东省聊城市脑科医院  
电话：0635-8514120 网址：www.lcnkyy.cn