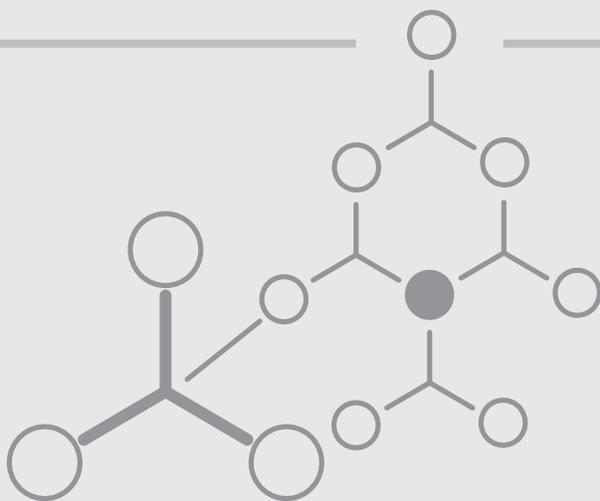

第一章

癌细胞和免疫细胞



☀ 诺贝尔奖和肿瘤免疫崛起

2018年10月1日下午5点半，中国的“十一”黄金周进入第一天的尾声。火车站和机场挤满了人，高速公路免费，大量私家车涌了上去，排起了长龙。上亿中国人在这几天集体出行，创造了一次全世界罕见的大规模人口大迁徙。

但这时全世界媒体的焦点都在地球的另一头：瑞典。就在刚刚，2018年诺贝尔生理学或医学奖揭晓了，授予了美国科学家詹姆斯·艾利森（James P. Allison）和日本科学家本庶佑（Tasuku Honjo），以表彰他们发现对肿瘤免疫治疗做出的突破性贡献。

评奖委员会的颁奖理由是他们“创立了癌症疗法的一个全新理念，即通过激发我们免疫系统内在的能力来攻击肿瘤细胞，是我们在与癌症战斗过程中的一个里程碑”。

他们俩得奖实至名归，大家早就知道，他们获得诺贝尔奖毫无悬念，只是时间早晚问题罢了。无论是科学的创新，还是转化成果对患者的帮助，他们的研究都值得这个奖。他们最大的贡献，就是分别发现了一个重要的免疫系统刹车，艾利森发现了CTLA-4，而本庶佑发现的是PD-1。关键的是，这两个刹车都是很多癌细胞能逃避免疫系统的重要原因。基于艾利森和本庶佑的开创性研究，当后续免疫新药被开发出来，免疫的刹车被松开后，免疫细胞就开始更猛烈的攻击肿瘤，在临床上显示了惊人的效果。

艾利森和本庶佑的研究，颠覆了癌症治疗的思路，挽救了无数人的生命。

免疫治疗毫无疑问是近年来抗癌领域的革命性突破。它和以前的疗法有个本质区别，那就是直接目标并不是肿瘤，而是免疫

系统。手术、化疗、放疗、靶向药，目标都是直接干掉癌细胞，而免疫治疗则是曲线救国，尝试通过激活免疫系统来清除肿瘤。

虽然现在大家都在谈论免疫治疗，但说实话，以前这一直是个小众的研究领域，相信并参与的科学家并不多。我 2010 年进入药企的肿瘤研发部门工作的时候，身边所有人都在忙着做新型靶向药，极少有人会提到免疫治疗。

免疫细胞能抑制癌细胞，这个观点大家都接受，但如果说想通过药物来激活晚期患者体内的免疫系统，来重新抑制甚至清除癌症，很多人当时会觉得是天方夜谭。在以往的认知中，大家认为晚期的癌细胞已经取得了对免疫细胞的压倒性优势和决定性胜利，免疫细胞已经彻底被打败了，不可能再逆转。

直到 PD-1 抑制剂临床试验数据公布。很多人都面面相觑：晚期癌症还能这么治？原来晚期患者体内依然有很多有潜力的免疫细胞？

PD-1 抑制剂成功后，世界对肿瘤的治疗发生了 180 度的大转弯。肿瘤免疫的概念从无人问津，到香饽饽。一时间所有研究肿瘤的科学家，所有药厂都开始关注这个领域。2013 年，肿瘤免疫治疗被《科学》(*Science*) 杂志评为当年的十大科学突破之首。

搞科研的人也喜欢追热点。或许也可以说是众人拾柴火焰高，反正一下子整个领域就热起来了，也卷起来了。各种围绕免疫的抗癌思路被打开，短短十几年，光是临床试验就启动了上千个，由此也看到了越来越多成功的方法和案例。

肿瘤免疫疗法的成功，带来了全新的癌症治疗思路，打开了更广阔的科研之门。

☀ 癌细胞的绝活儿和天敌

聊肿瘤免疫，我们首先要回答两个关键的底层问题：第一，为什么晚期癌症难以治愈？第二，为什么免疫细胞能对付癌细胞？

先回答第一个问题，为什么晚期癌症难以治愈？

因为癌细胞有三大特性，或者说是绝技：快速复制，广泛转移和不断变化。

癌细胞的第一个特性是快速复制。众所周知，癌细胞的一大特点就是生长和分裂很快。即使只有少数残留的癌细胞，很快就可能卷土重来。

在肿瘤病理报告里有个常用指标叫 ki67，就是描述肿瘤里正在分裂细胞的比例，数字越高，说明活跃生长癌细胞比例越高。在很多肿瘤类型中，这个数字也是预测恶性程度以及生存期的重要参考之一。通常体检查出来的乳腺原位癌的 ki67 值大多在 5%~15%，而晚期乳腺癌，这个数字可以达到 50% 以上。

如果只是长得快，其实还好，因为这对癌细胞来说是把双刃剑：长得快的癌细胞，往往对放化疗也更加敏感。儿童急性白血病的治愈率很高，就因为儿童代谢旺盛，肿瘤细胞生长也很活跃，所以很多时候光靠化疗就能治愈。当然，生长旺盛的肿瘤也意味着进展快，及时确诊和治疗非常关键。

但真正给治疗带来最大挑战的，是癌细胞的另外两个特性：广泛转移和不断变化！

正是这两个特性结合在一起，让以往无论是用手术、放疗、化疗还是靶向疗法，治愈晚期癌症都是几乎不可能完成的任务。

首先带来麻烦的就是广泛转移。

肿瘤分为良性和恶性，只有恶性肿瘤才是癌症。良性和恶性的关键区别，就是细胞是否发生了转移。面对良性肿瘤这样没有乱跑的“钉子户”，只要用局部治疗，无论是手术连根拔起，或者是放疗清除，就能实现治愈。

反过来，癌症都有一定程度的转移。越是晚期的癌细胞，往往转移范围越大。如果是4期，就意味着已经扩散到了别的器官，也意味着癌细胞已经进入了血液或者淋巴循环，在全身各处都可能出现。一个肿瘤，变成了 N 个肿瘤。这个时候，局部治疗原发病灶就不够了，所以面对癌症，系统性药物治疗，不管口服还是输液，通常都是必需的，这样才有可能杀死身体各处的癌细胞。

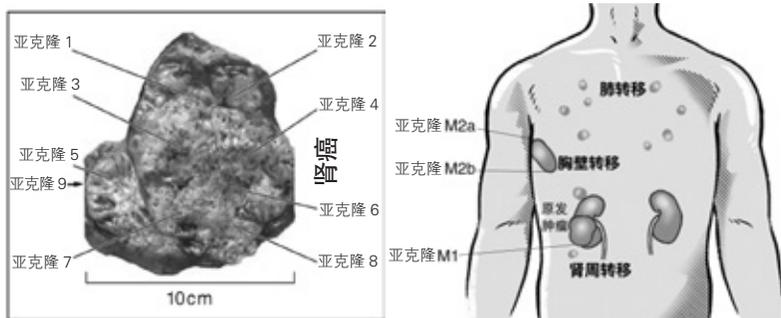
转移只是难题的一部分。用药物治疗癌症，还会遇到一个大问题，就是耐药。大家怕癌症，很大程度上就是因为它非常顽固，容易耐药，因此很难斩草除根，彻底治愈。

临床上常见的情况，是药物刚开始效果挺好，肿瘤缩小了，甚至消失了，大家都很高兴。但过一段时间，多则一两年，短则几个月，甚至几周，肿瘤就耐药了，再继续给药也不起作用。

除了个别情况，用化疗药和靶向药治疗癌症的时候，几乎都会遇到耐药的问题。这背后的主要原因，就是癌细胞的第三个特性：不断变化！

一个晚期癌症患者身上，其实并不是只有一种癌细胞，而是同时存在着很多种不同的癌细胞。《科学》杂志上曾经发表过一篇论文，医生从一个肾癌患者的原发病灶和转移病灶的10多个位置取样，送去做基因测序，结果发现没有任何两个地方是一样的。看起来，这位患者身上其实是几十个，甚至几百个瘤亚克隆共存。

这就是癌细胞的多样性或者异质性。



一个肾癌患者体内有很多基因突变不同的亚克隆

为什么一个患者会同时有多种癌细胞呢？

因为癌细胞在不断变化。人身上的癌症并不是一朝一夕发生的，尤其是老人的肿瘤，通常是在体内已经长了十多年，甚至几十年后才被临床发现的。

我个人不太愿意用“进化”这个词，因为它可能给大家造成一种误解，那就是癌细胞是变得越来越厉害。但其实并不是，癌细胞不是往更强的方向变，只是在不停地突变，出现各种亚克隆细胞，然后被环境选择，最终结果是适者生存，优胜劣汰。



从一个细胞开始，突变的细胞不断演化出分支，产生亚克隆

如上图所示的这样，癌症从一个突变的细胞开始，然后一边分裂生长，一边不断变化，形成了不同的癌细胞分支，然后再依靠体内环境的选择，包括免疫系统的压力，最后形成了幸存的癌细胞分支。不同癌细胞群体存在一个人的体内，就像不同的人种同时存在于一个地球上。

智人从非洲走出来，由于基因突变，出现了适应不同环境的人种，黄色人种、黑色人种、白色人种现在共存在地球上，但我们不能简单说谁比谁更强。癌细胞也一样，并不是越来越强，只是越来越适应当下的环境。所以严复把赫胥黎的名著翻译成《天演论》，而不是《进化论》，强调广泛的“演化”，而非定向的“进化”，是很准确的。

化疗药或靶向药，是对癌细胞最大的环境选择压力之一。

不同的癌细胞群，对于药物的反应是不同的。患者吃药后，有可能杀死 90% 甚至 99% 的癌细胞，所以肿瘤在影像上会看起来显著缩小，短期内药物就起效了。但由于癌细胞的多样性，有可能存在一小群癌细胞对这些药物不敏感，有的是因为基因突变不同，药物杀不死，还有的是因为藏在了药物不容易到达的地方，比如转移到脑部的肿瘤。

没有用药的时候，这些癌细胞并没什么特别优势，甚至还竞争不过其他癌细胞群体，所以数量并不多，但一旦有了药物带来的选择压力，这些细胞一下子就脱颖而出了。耐药的癌细胞如果持续生长，就有可能导致肿瘤的复发。

快速复制，广泛转移，不断变化，正是这三大特性，导致了晚期癌症难以根治，容易耐药复发，影响了长期疗效。

面对如此狡猾的癌细胞，我们难道只能坐以待毙吗？

当然不是。由于癌细胞过度生长对正常器官和组织功能会带来很大破坏，所以人体必须进化出能对抗它的武器。要不然的话，恐怕每个人在幼儿园就是癌症患者了。

癌细胞之所以不会都发展为癌症，是因为每个人身体里都有很多癌细胞天敌，那就是免疫细胞。在几十年的时间里，免疫系统保证了身体里癌细胞不会失控。

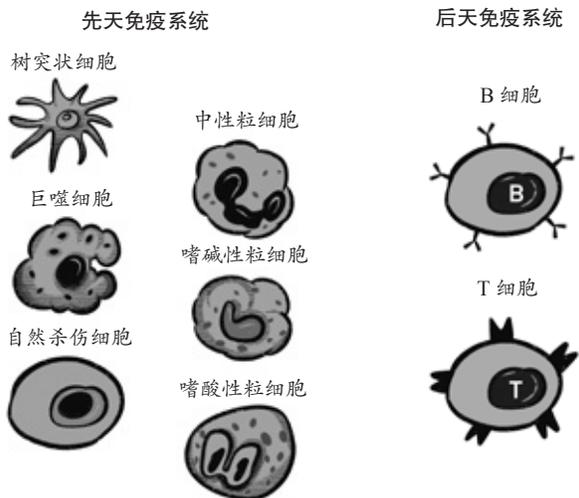
人体免疫系统是一个复杂而高效的防御机制，它最重要的功能是保护我们免受各种病原体的侵害，比如细菌、病毒、真菌和寄生虫，但同时也会抑制癌细胞的生长。

这个系统可以分为先天免疫系统和后天免疫系统两大部分，每部分都由许多不同类型的细胞和分子组成，每个部分都扮演着特定的角色。

先天免疫系统是我们身体的第一道防线，包含了皮肤、黏膜这种物理防御，也包含了自然杀伤细胞（NK 细胞）、巨噬细胞这样的细胞防御。

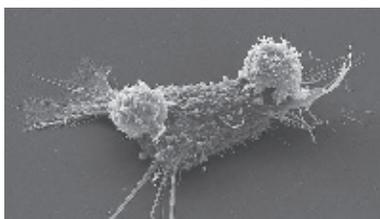
后天免疫系统，也叫适应性免疫系统。最重要的两个成员就是免疫 T 细胞和免疫 B 细胞。T 细胞能直接杀死坏细胞，而 B 细胞则是抗体的来源。这个系统最大特点就是具有高度的特异性和记忆性。这是疫苗能起效的原因，也是肿瘤免疫疗法实现长期控制的关键。

为什么说免疫系统是癌细胞的天敌？因为癌细胞最擅长的东西，免疫细胞也会。比如，快速复制和广泛转移的特性，很多免疫细胞都会，而让人生畏的第三个特性：不断变化，后天免疫系统的 B 细胞和 T 细胞也都非常擅长！



先天和后天免疫系统细胞

因为这些能力，免疫系统才会长期形成对癌细胞的全面压制，比任何抗癌药都要厉害。所谓魔高一尺，道高一丈。



攻击癌细胞的免疫细胞

癌细胞	免疫细胞
快速复制	快速复制
广泛转移	广泛转移
不断变化	不断变化

癌细胞和免疫细胞的相似之处

首先，免疫细胞也可以快速复制，复制速度甚至比癌细胞还快。

如果我不小心划伤了手，细菌会通过伤口进入体内，开始繁殖并释放毒素。这时，我的先天免疫系统就会迅速做出反应。比如，骨髓中的中性粒细胞会收到信号，开始快速分裂增殖，同时大量释放到血液中，短时间内就涌向感染部位，进行灭菌行动。

后天免疫细胞也会分裂。比如成功接种疫苗后，未来又被对应的病毒或细菌感染，那就会激活记忆免疫细胞。这些细胞能在短短的 2~6h 就分裂一次，复制出一大堆针对性的免疫细胞，去对抗病原体。

免疫细胞的这种短期分裂速度，超过了身体内所有细胞，包括癌细胞。

同时，免疫细胞也很擅长全身转移。

我们的免疫细胞平时就是在身体内循环的，通过血液循环或者淋巴循环，它们到处巡逻，随时准备工作。当我们身体受伤之后，免疫细胞总是在第一时间赶到现场，并且召唤来更多的免疫系统兄弟姐妹，帮助清理伤口，愈合组织。假设手指头被刀割了一个口子，本来在别的地方溜达的免疫细胞也会“转移”过来帮忙！面对癌细胞，不管它转移到哪里，理论上免疫细胞都有能力追杀过去。

最后一点，也是免疫细胞成为癌细胞天敌最关键的一点，就是免疫细胞也有丰富的多样性，尤其是对抗癌细胞很关键的免疫 T 细胞！

每个人身上同时存在着上亿种不同的免疫 T 细胞，不同的 T 细胞识别的“坏蛋”各不相同。比如，有针对流感病毒的免疫 T 细胞，有针对新冠病毒的免疫 T 细胞，还有针对疱疹病毒的免疫 T 细胞。免疫 T 细胞的特异性主要来自各自表面不同的 T 细胞受体，能分别识别病毒等病原体的特异性抗原。

大家可能平时很少思考一个对自己“生死攸关”的问题：在我们每个人漫长的一生中，会接触到成千上万的病原体，包括细菌、病毒、寄生虫等，有的从来没遇到过，甚至地球上以前都不