祛邪还需扶正：免疫治疗给肿瘤治疗带来新曙光

宋尔卫

《肿瘤微环境与免疫治疗专刊》特邀编辑

(中山大学医学院, 广州 510080)

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0330

随着中国社会的发展和老龄化, 恶性肿瘤在 2012 年已成为我国城市和农村居民主要疾病死因的第一位^[1], 为我国带来极大的经济和社会负担. 目前肿瘤的主要治疗方式包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗和靶向治疗等, 但其整体效果仍不尽如人意, 我国癌症患者五年生存率仅为 30.9%^[2]. 近年来兴起的免疫治疗以调动人体的免疫系统来对抗肿瘤, 是一种全新的肿瘤治疗方式, 迅速成为肿瘤研究和临床的热点. 2013 年《科学》(Science) 杂志将其评为该年度十大科学进展的首位, 2015 年和 2016 年美国临床肿瘤学会(ASCO)也连续两年将其列为年度重大突破, 此领域的迅猛发展有可能为提高肿瘤的治愈率带来了新的希望.

早在 19 世纪末期, 英国病理医生 Paget 形象地以“种子和土壤”来比喻肿瘤细胞与其生长的微环境的关系. 他认为肿瘤的生长和转移, 一方面取决于肿瘤细胞的因素, 另一方面也取决于它们所生存的微环境. 近十多年来, 大量的研究表明, 肿瘤的发生发展和对治疗的抵抗离不开肿瘤微环境中的非肿瘤细胞和非细胞成分的帮助. 肿瘤间质中的非肿瘤细胞包括肿瘤相关成纤维细胞、炎性免疫细胞(如淋巴细胞和巨噬细胞等)、血管内皮细胞等, 而非细胞成分包括各类细胞外基质等. 肿瘤细胞具有很强的改造自身生存微环境的能力, 使微环境中的非肿瘤细胞和非细胞成分帮助肿瘤生长和转移. 例如, 肿瘤相关的巨噬细胞和淋巴细胞在肿瘤细胞的

作用下, 不但不杀伤肿瘤细胞, 反而助纣为虐, 提高肿瘤细胞存活、转移和耐药的能力. 传统的肿瘤治疗包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗和靶向治疗均主要针对肿瘤细胞, 在中医的观点里属于“祛邪”, 但是这样的治疗忽视了肿瘤细胞还有不少“帮凶”, 导致疗效欠佳. 而肿瘤免疫治疗则是让那些被误导的免疫细胞重新恢复杀伤肿瘤细胞的能力, 在中医里属于“扶正”. 古医书《素问遗篇·刺法论》写道: 正气存内, 邪不可干. 对于有不少“帮凶”的肿瘤而言, 祛邪扶正双管齐下, 也许才是提高肿瘤治愈率的关键.

肿瘤一旦发生转移, 基本上就被认为是不可治愈的疾病. 因为肿瘤细胞非常“狡猾”, 即使传统的治疗方法包括靶向治疗短时间能够控制, 肿瘤还是不可避免地会产生耐药而进展. 而肿瘤免疫治疗并不是追着善变的肿瘤细胞打, 而是加强自身的免疫能力来杀伤肿瘤, 以不变应万变, 变被动为主动, 战略上要优于传统治疗. 最近对晚期黑色素瘤患者的汇总分析就显示, 使用 CTLA-4 抗体免疫治疗的患者若其生存期超过三年, 生存曲线不再继续下降, 提示有望达到长期生存^[3], 显著好于传统治疗的效果.

人体的免疫系统非常强大, 但其机制也非常复杂, 目前的免疫治疗还只是刚开始开发利用人体自身的免疫能力, 其效果在许多肿瘤还不甚理想. 随着我们对肿瘤免疫逃逸机制的了解越来越深入, 将

能够设计出更多和更精准的针对免疫靶点的治疗,以提高其疗效.近年来,国内外肿瘤领域和免疫领域的科学家们对肿瘤微环境的研究越来越关注.国家自然科学基金委连续多年在重大研究计划和重点项目中都有肿瘤微环境和肿瘤免疫治疗领域的立项.在此背景下,本刊邀请了一批长期从事肿瘤微环境和肿瘤免疫研究的科学家,分别就肿瘤微环境和肿瘤免疫治疗若干问题的研究进展作综述,对当前肿瘤免疫治疗机制和临床研究的热点进行了详细和深入的论述.

参 考 文 献

[1] 国家卫生和计划生育委员会. 2013 中国卫生统计年鉴. <http://www.nhfpc.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2013/index2013.html>

<http://www.nhfpc.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2013/index2013.html>

National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. China Health Statistics Yearbook 2013. <http://www.nhfpc.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2013/index2013.html>

<http://www.nhfpc.gov.cn/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2013/index2013.html>

- [2] Zeng H, Zheng R, Guo Y, *et al.* Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study. *Int J Cancer*, 2015, **136**(8): 1921-1930
- [3] Schadendorf D, Hodi F S, Robert C, *et al.* Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2015, **33**(17): 1889-1894