

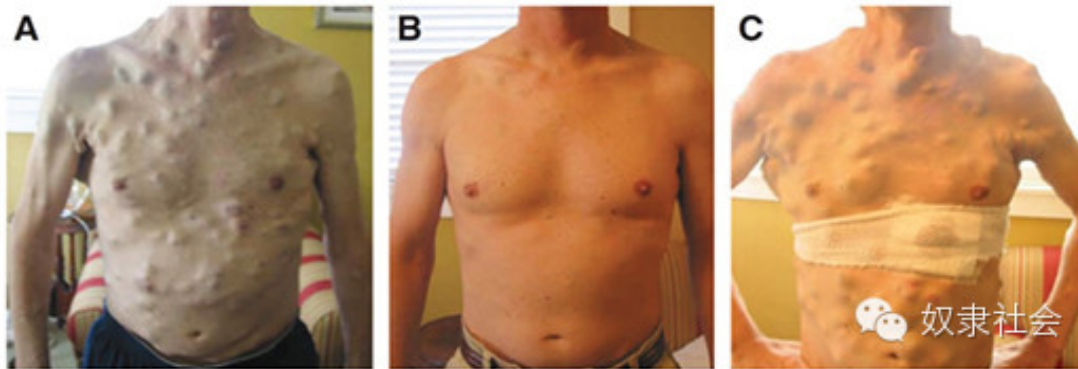


（一）：进步和困境

一不小心跳进“二十一世纪是生物的世纪”这个大坑已经有十多年了，这么多年来，从本科到博士，从中国到美国，从学校到药厂，第一手，第二手，第N手的癌症研究资料接触很多。随着中国污染加剧，医疗条件改善和人们健康意识增加，周围患上癌症的人似乎越来越多。病人多，问题就多，谣言也多，鉴于最近时不时都有人咨询我各种各样关于癌症的问题，我觉得写一些科普小知识也许有些意义。朋友中很多生物研究，转化医学和临床医学的专家，也欢迎大家批评指正。

在过去的几十年，人类投入了大量的人力，物力和财力来和癌症作战，我们对癌症的认识有了长足的进步，一系列新的抗癌药物已经上市，几千个新的药物正在进行临床试验。对很多癌症如肺癌，皮肤癌，前列腺癌，乳腺癌等，现在都有了更有效的治疗手段。例如罗氏

公司2011年上市的药物威罗菲尼片（vemurafenib），对部分恶性黑色素瘤病人有非常明显的效果。有些病人的癌症消失到了无法检测的程度，他们的身体也几乎恢复到了生病前的状态（图B）。考虑到恶性黑色素瘤病人往往以天计算，这类新型药物的作用可以说是革命性的。



可惜，在医生和病人欢呼雀跃的时候，新的数据给大家泼了一盆冷水：在看起来似乎治愈了的病人身上，仅仅两个月以后，肿瘤又回来了（图C）。而且这次，威罗菲尼片不再有效，复发的癌症比以前的更加凶猛，很快就夺取了病人的生命。

这就是人类和癌症作斗争中面临的最残酷现实和挑战：抗药性和变异性。我们对癌症的治疗之所以效果有限，很大程度上是因为我们还不完全理解癌症如何产生抗药性，不理解为什么抗药性的癌症进化得越来越快，不理解抗药性的种类是有限的还是无限的，等等。

人类和癌症在过去几十年的对抗，取得了很大成果，肯定不是完全失败，但是由于生物学基础知识的匮乏，目前的研究还很初级。就像我们想制造火箭，但是现在却还没有“相对论”。生物学需要更多基础研究的突破，需要各个学科的人加入，我们离最终攻克癌症还有很长的路要走。



参考文献：

Wagle, N., et al., Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. J Clin Oncol, 2011. 29(22): p. 3085-96

（二）：癌症和肿瘤

癌症和肿瘤这两个词经常通用，一般情况下也确实没太大问题。一定要纠结的话，这两个词还是有一些区别的。肿瘤的关键词是“固体”，癌症的属性是“恶性”，所以恶性固体肿瘤就是癌症，血液癌症不是肿瘤，良性肿瘤不是癌症，清楚了么？

用数学公式来表示的话：

癌症 = 恶性肿瘤 + 血癌

肿瘤 = 良性肿瘤 + 恶性肿瘤

良性癌症 = 说错了

这俩在英文中也是有区别的，肿瘤的英文是Tumor或者Tumour，癌症的英文是Cancer。

说起Cancer，对喜欢研究星座的各位宅男宅女们应该不陌生，因为巨蟹座的英文就是Cancer! 巨蟹座同学们，哭吧哭吧哭吧不是罪。关键是这俩名字有联系么？还真是有的。

癌症Cancer的名字来源于公元前400多年的希腊传奇医生，号称西医之父的希波克拉底(Hippocrates)。有意思的是，几乎和他同时，中国（春秋战国时期）也出现了中医的重要奠基人物：扁鹊。中西方现代医学几乎同时起源，但是各自发展，到后来就渐行渐远，形同陌路，可能是分久必合，现在又有不少人想把中西医学理论统一起来，我觉得够呛。某一次希波克拉底在观察一例恶性肿瘤的时候发现肿瘤中伸出多条大血管，看着就像螃蟹的腿一样，于是他就用希腊词的螃蟹Caricinos来称呼这种疾病，到英文里面就是Cancer，大螃蟹的意思。所以癌症也可以叫大螃蟹病。



参考文献：

“The History of Cancer”. American Cancer Society. 2014

（三）：癌症到底怎么致命的

大家谈癌色变，主要的原因是其高死亡率。但是说起来癌症到底是怎么让病人死亡的，可能很多人都说不上来了。为什么有人长了很大的肿瘤，做完手术就没事，但是有人的肿瘤还没有看到，病人就去世了呢？

首先说癌症的严重性和肿瘤的大小没有相关性，2012年有个著名的越南人Nguyen Duy Hai，4岁开始就长肿瘤，等到30岁的时候右腿肿瘤已达到惊人的180斤！在这26年中，他慢慢失去行动能力，但是奇怪的是，他居然没有太多别的症状，在做完手术后，看起来也比较正常。这种肿瘤看起来很恐怖，但是如果位置不在关键内脏，实际上对生命的危害相对较小。这种巨大的肿瘤几乎肯定是良性肿瘤，因为如果是恶性，是没有机会长这么大的。



良性肿瘤和恶性肿瘤的区别是啥？是看肿瘤是否转移。良性肿瘤不转移，属于“钉子户”，所以只要手术切除肿瘤本身，基本就算治好了。而恶性肿瘤不论大小，都已经发生了转移，有可能在血液系统里，可能在淋巴系统里，也可能已经到了身体的其他器官。很多癌症（比如乳腺癌）转移一般首先到达淋巴结，然后才顺着淋巴系统到达其他系统，所以临床上对肿瘤病人常常进行淋巴结穿刺检查，如果淋巴结里面没有肿瘤细胞，病人风险较小，一般化疗和放疗以后就能控制住疾病。

那癌症到底是怎么致命的呢？首先得说这个问题没有确定答案，每个病人个体情况都不同，最终造成死亡的原因也不同。但是大致说起来，往往和器官衰竭有关，或是某一器官衰竭，或是系统性衰竭。肿瘤，不论是否恶性，是否转移，过度生长都可能会压迫关键器官，比如脑瘤往往压迫重要神经导致死亡，肺癌生长填充肺部空间，导致

肺部氧气交换能力大大降低，最后功能衰竭而死，白血病导致正常血细胞枯竭造成系统性缺氧缺营养等等。

癌症如果转移以后，危险性大大增加，一个原因是一个肿瘤转移就成了N个肿瘤，危害自然就大，另一个原因是转移的地方往往是很重要的地方，比较要命的地方是脑转移，肺转移，骨转移和肝转移。这三个地方还有一个共同特点：由于器官的重要性，手术往往很保守，很难完全去除肿瘤。所以乳腺癌发现得早一般没事，手术摘除乳房就好了，病人可以正常存活几十年，但是如果乳腺癌转移到了肺部或者脑部，就很难治疗了，因为你不能把肺或者大脑全部摘除。所以大家自己，还是自己父母一定要每年去医院定期体检，早发现几个月，也许就能多活几十年。

癌症致死有时候并不是某一个器官衰竭造成的，而是一个系统衰竭。有很多癌症，由于现在还不清楚的原因，会导致病人体重迅速下降，肌肉和脂肪都迅速丢失，这个叫“恶病质”（Cachexia）。这个过程现在无药可治，是不可逆的，无论病人吃多少东西，输多少蛋白质都没用。由于肌肉和脂肪对整个机体的能量供应，内分泌调节至关重要，病人很快会出现系统衰竭。

例如全民偶像乔布斯，靠金钱支撑，在诊断胰腺癌后活了8年，可谓是不小的奇迹，但是大家仔细看他得病前后照片对比，能清楚发现他身上的肌肉和脂肪几乎消失殆尽。最后还是由于呼吸衰竭而去世。



奴隶社会



参考文献：

“Metastatic Cancer Fact Sheet ” National Cancer Institute

“Apple CEO Jobs's Health Reports Since Cancer Diagnosis in 2003: Timeline”.Bloomberg.

（四）：癌症为啥这么难治

在我长大的过程中，癌症和艾滋病是最恐怖的疾病名词。如果你问我，癌症和艾滋病哪个会先被攻克？我的答案肯定是艾滋病。

癌症为啥那么难搞？我看来有三个主要原因。

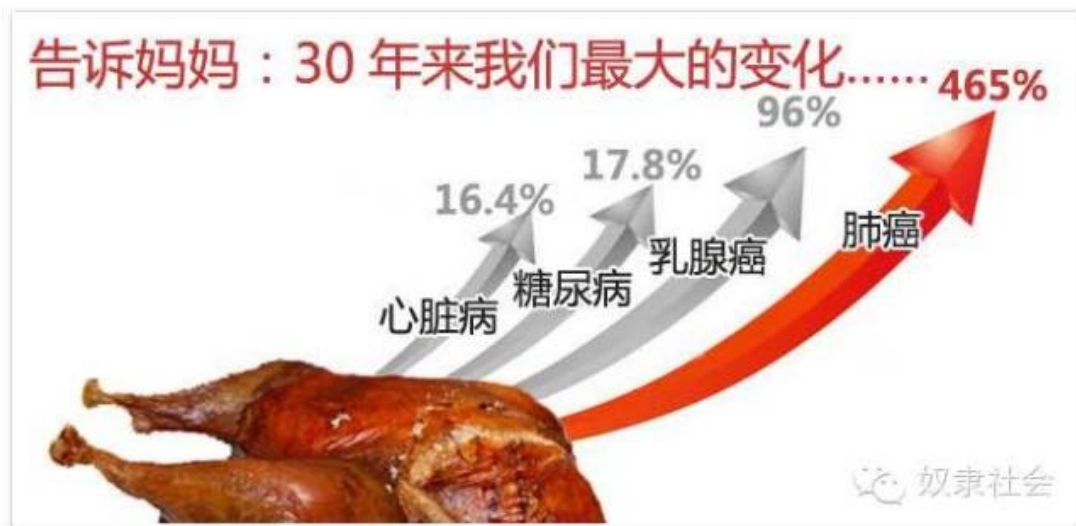
第一个原因是癌症是“内源性疾病”：癌细胞是病人身体的一部分。对待“外源性疾病”，比如细菌感染，我们有抗生素。抗生素为啥好用，因为它只对细菌有毒性，而对人体细胞没有作用，因此抗生素可以用到很高浓度，让所有细菌死光光，而病人全身而退。

搞定癌症就没那么简单了，癌细胞虽然是变坏了人体细胞，但仍然是人体细胞。所以要搞定他们，几乎是杀敌一千，自损八百的勾当，这就是大家常听到的“副作用”。比如传统化疗药物能够杀死快速生长的细胞，对癌细胞当然很有用，但是可惜，我们身体中有很多正常细胞也是在快速生长的，比如头皮下的毛囊细胞。毛囊细胞对头发生长至关重要，化疗药物杀死癌细胞的同时，也杀死了毛囊细胞，这是为啥化疗的病人头发都会掉光。负责造血和维持免疫系统的造血干细胞也会被杀死，因此化疗病人的免疫系统会非常弱，极易感染。消化道上皮细胞也会被杀死，于是病人严重拉肚子，没有食欲，等等等等。

这样严重的副作用，让医生只能在治好癌症和维持病人基本生命之间不断权衡，甚至“妥协”。所以化疗的药物浓度都必须严格控制，而且不能一直使用，必须一个疗程一个疗程来。如果化疗药物也能像抗生素一样大剂量持续使用，癌症早就被治好了。这是我为什么觉得艾滋病会比癌症先被攻克的主要原因，毕竟艾滋病是由HIV病毒引起的“外源性疾病”。

第二个癌症难搞的原因是癌症不是单一疾病，而是几千几万种疾病的组合。 世界上没有完全一样的两片树叶，世界上也没有两个完全一样的癌症。

比如肺癌，这是在中国癌症中新任第一杀手，30年来发病率增加465%。中国现在每年近60万肺癌病人，美国也有16万。常有人问我：美国有什么新的治肺癌的药么？我说：有是有，但是只对很小一部分病人有用。比如诺华最新的抗肺癌药Ceritinib上礼拜刚被FDA批准，它对1%左右的肺癌有很好的效果。但为啥我们研究了这么久的新药只对1%的病人有效呢？



肺癌简单按照病理学分类，分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌。那是不是肺癌就这两种呢？不是的。我们知道，癌症是由于基因突变造成的，而每一个癌症里的突变基因数目不止一个，千差万别。最近一项系统性基因测序研究表明，肺癌病人平均每人突变数目接近5千个！这么多的变量随机组合，导致每个病人都有点不同。中国这60多万肺癌病人，其实更像60万种不同的疾病。

当然，这不是说我们需要60万种不同的治疗肺癌的药。因为5千个突变里面，只有几个突变是关键，抓住了这几个关键基因，我们就有可能开发比较有效的药物。但是无论如何，制药公司新开发的药，即使是灵丹妙药，也不可能治好所有的肺癌病人。回到刚才的问题，为啥诺华的新药Ceritinib只对1%的肺癌病人有效？因为Ceritinib针对的是突变的ALK基因，而只有1%左右的肺癌病人才有ALK基因突变。（这个药中国还没上市，目前正在中国做临床试验，期待在不久的将来，中国的ALK突变肺癌病人能用上这个药）。

因为癌症的多样性，药厂几乎注定每次只能针对很小的一些病人研发药物，每一个新药的开发成本？10年时间+20亿美金！这样大的时间金钱投入，导致我们进展缓慢，要攻克所有的癌症，即使不是遥遥无期，也是任重道远。

第三是癌症的突变抗药性。这点是癌症和艾滋病共有的，让大家头疼的地方。也是目前为止我们还没有攻克艾滋病的根本原因。大家可能都听说过超级细菌。在抗生素出现之前，金黄色葡萄球菌感染是致命的，比如败血症。但是青霉素出现以后，金黄色葡萄球菌就怂掉了。但是生物的进化无比神奇，由于我们滥用青霉素，在它杀死了99.999999%的细菌时，一个或者两个细菌突然进化出了抗药性，他们不再怕青霉素。于是人类又发明了别的抗生素，比如万古霉素。但是现在已经出现了同时抗青霉素和万古霉素的金黄色葡萄球菌，这就是超级细菌。

生物进化是一把双刃剑。自然赐予我们这种能力，让我们适应不同的环境，但是癌细胞不仅保留了基本进化能力，而且更强，针对我们给它的药物，癌细胞不断变化，想方设法躲避药物的作用。

Ceritinib在临床试验的时候，就发现有很多癌细胞在治疗几个月以后就丢弃了突变的ALK基因，而产生新的突变来帮助癌症生长，这么快的进化速度，总是让我感叹自然界面前人类的渺小。

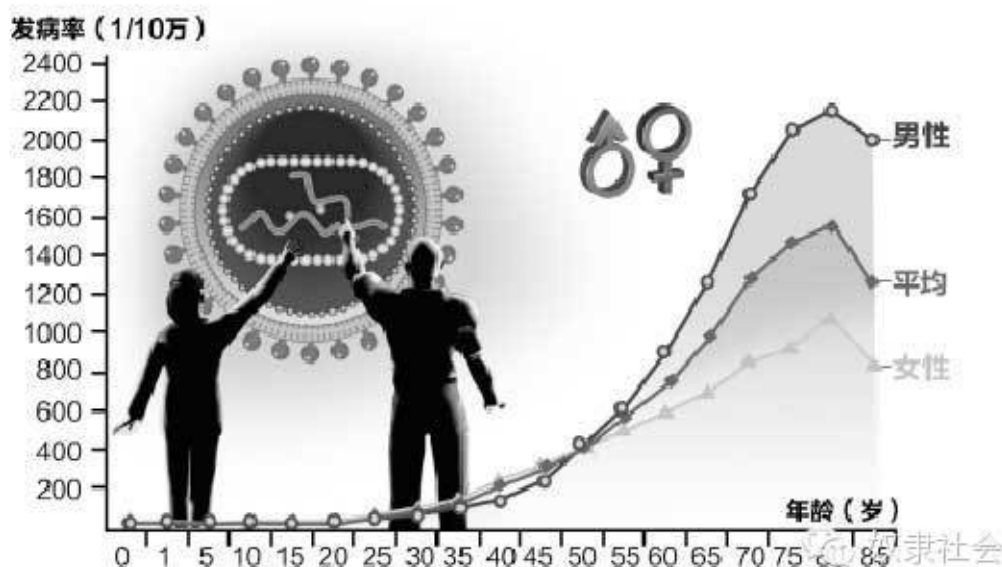
参考文献：

- 1: “Comparison of Cancer Incidence between China and the USA”, Cancer Biol Med. 2012
- 2: "Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas", Nature Genetics, 2014
- 3: “Ceritinib in ALK-Rearranged Non – Small-Cell Lung Cancer”, the New England Journal of Medicine, 2014

（五）：什么导致了癌症

导致癌症最重要的因素是什么？基因？污染？饮食？抽烟？都不是，和癌症发生率最相关的因素是年龄！

2013年中国第一次发表了《肿瘤年报》，从下图中可以清晰地看出：第一：无论男女，癌症发病率从40岁以后就是指数增长；第二：老年男性比女性得癌症概率高，主要是前列腺癌。



绝大多数我们熟悉的癌症：肺癌，肝癌，胃癌，直肠癌等等都是老年病！小孩能得白血病，但你什么时候听说过小孩得肺癌，肝癌的？（我下一章专门讲幼儿为什么会得癌症）

随着人类平均寿命的增加，得癌症的概率越来越高是不可避免的。为啥苍蝇很少得癌症？因为他们寿命很短，还没得癌症就挂了。我们的宠物狗和猫都会得癌症，原因是他们的寿命可以到10多年，相当于人的70~100岁，因此得癌症概率不低。

那么其它因素有关系么？肯定有。

癌症发生的原因是基因突变。我们体内大概有两万多个基因，真正和癌症有直接关系的的大概一百多个，这些癌症基因中突变一个或者几个，癌症发生的概率就非常高 (1)。那基因为啥会突变，啥时候突变？基因突变发生在细胞分裂的时候，每一次细胞分裂的时候都会产生突变，但是多数突变都不在关键基因上，因此癌症发生仍然是小概率事件。细胞啥时候分裂？生长或者修复组织的时候。

我自己总结的数学公式是：癌症发生概率 $(p) = \text{细胞分裂次数}$

$(a) \times \text{每次分裂产生突变数目} (b) \times \text{突变基因是致癌基因概率} (c)$

在这个公式中， c 对每个人都是一样的，关键是 a 和 b 两个因子。我觉得很多和癌症相关的原因都可以用这个公式推导和解释：

(a) 岁数越大，细胞需要分裂次数越多，所以老人比年轻人容易得癌症。

(a) 人体器官受到损伤越多，需要修复就越多。组织修复都需要靠细胞分裂完成，因此细胞分裂次数就越多。因此长期器官损伤，反复修复组织容易诱发癌症。暴晒太阳损伤皮肤细胞，因此皮肤晒伤次数和得皮肤癌直接相关；抽烟或者重度空气污染损伤肺部细胞，因此长期抽烟容易得肺癌；吃刺激性和受污染的食物，损伤消化道表皮细胞，因此长期吃重辣，污染食物会增加食道癌，胃癌，大肠癌，直肠癌发生；慢性乙肝病毒伤害肝细胞，因此乙肝病毒携带者容易得肝癌，等等等等。

(b) 每个人的细胞分裂一次产生突变的数目是不同的。这个主要受到遗传的影响，有些人天生就携带一些基因突变，这些突变虽然不能直接导致癌症，但是会让他们细胞每次分裂产生突变数目大大增加。去年好莱坞著名影星安吉丽娜·朱莉 (Angelina Jolie) 在纽约时报撰文，说为了防止得乳腺癌而预防性切除双乳 (2)。该新闻轰动全球。她作此决定的原因就是她家族和她本人都携带BRAC1基因突变，有了这个突变，她的细胞分裂产生的突变比正常高百倍，因此她家族多名女性，包括她的母亲都很早就得乳腺癌，她个人被估计有87%的可能

性得乳腺癌，50%可能性得卵巢癌。她的这个举动，当时我从科学眼光看有点冲动，因为不能保证其它部位(尤其是卵巢)不会发生癌变，但是她的勇气还是让我无比佩服。后来我听说朱莉要把卵巢也切除，我只能想到一个词：“壮士断腕”。



癌症发生概率 (p) = 细胞分裂次数 (a) X 每次分裂产生突变数目 (b) X 突变基因是致癌基因概率 (e)

大家不妨把自己感兴趣的因素找出来,看看这个公式是否真的适用。

参考文献:

1: Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature. 2013, 499(7457);214-8

2: http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?smid=tw-share&_r=1&

(六)：儿童为啥会得癌症

通常,癌症是一种老年病,随着年龄增加,各种癌症的发病率都直线上升。但是凡事都有例外,我们生活中应该听说过不少年轻人,小孩甚至婴儿得癌症,尤其是白血病的故事,这是为什么?

癌症是由突变引起的,后天因素导致突变需要时间积累,在短短几年以内是不可能纯靠后天因素导致癌症的。因此可以肯定,婴儿,或者几岁的儿童得癌症必然有先天因素的:要不然就是父母遗传了致癌基因,要不然就是在怀孕的过程中因为种种原因胎儿产生了突变(1)。

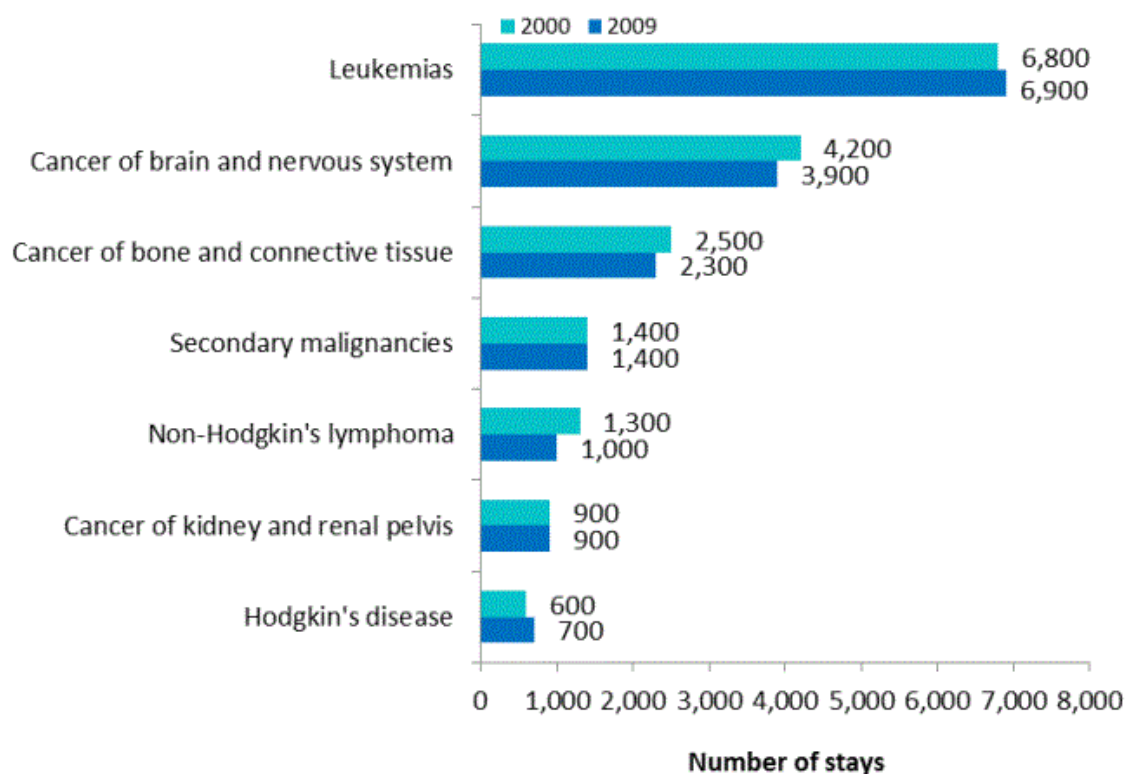
现在生物检测技术的一个重要任务,就是在怀孕过程中尽早检测出先天突变,如果证明宝宝有严重遗传疾病,父母至少能选择是否流产。基因检测技术的成熟和致癌基因的认识,让我相信父母是否携带致癌突变应该会成为孕前体检的常规项目。而在怀孕过程中出现的突

变检测相对要困难很多，主要原因是胎儿发育中要获取样品很困难。传统的检测如唐氏综合症筛选还依赖于羊水穿刺，这是一个手术，对胎儿发育也有一定的风险。很多的人正在为无穿刺检测技术而努力，这是一个巨大的市场，相信几年之内就会有突破性进展。

但是无论检测技术如何先进，一个让人头痛的难题将始终存在：即使知道胎儿有了基因突变，由于生物体的复杂性，也不一定100%会得癌症，这个时候父母将面临一个非常困难且没有正确答案的选择。是冒险生下来还是继续等待下一个健康的宝宝？相信随着基因检测技术的成熟和广泛应用，这个问题将日益突出。

现在全世界大概有50万儿童患有各种癌症，癌症是儿童死亡的第一杀手(2)。儿童癌症中最常见的是白血病，占了近40%(见下图)，这是我们为什么老是听到儿童得了白血病需要骨髓捐赠的故事。其次是神经系统肿瘤，然后是骨头和各种软组织肿瘤。

Figure 1. Most common pediatric cancer diagnoses for children, 2000 and 2009



Stays for children ages 0 through 17 (includes stays for children with missing age)

Source: AHRQ, Center for Delivery, Organization, and Markets, Healthcare Cost and Utilization Project, Kids' Inpatient Database, 2000 and 2009

治疗儿童肿瘤采用的办法也是手术+化疗+放疗。对比成人癌症，化疗和放疗对于儿童癌症往往有着惊人的效果，即使不考虑骨髓移植治愈白血病，很多儿童病人也能够被传统化疗放疗治愈。其中的原因可能是复杂的。第一：儿童癌症的突变往往很少(3)，因此癌症产生抗药性的可能性低；第二，和传统想法不同，儿童接收化疗和放疗的剂量相对体重来说往往超过了成年人，这是由于儿童组织修复能力比较强，能够忍受更强的化疗和放疗带来的副作用。这两点是儿童癌症的治愈率远远高于成人肿瘤的重要因素。



但是有得就有失，高剂量化疗放疗在治愈肿瘤的同时，会给儿童带来各种各样长期且严重的副作用：神经发育不全，智力低下，抑郁容易自杀，不孕不育等等 (4)。因此，对儿童癌症的药物开发迫在眉睫。

可惜，相对于我们对成人癌症的投入，对儿童癌症的研究远远落后。根本原因是由于儿童癌症数量较少。这一方面导致样品数量不足，因此基础研究到医学转化研究的实验室都比较少。更重要的原因，由于病人少，大厂往往不愿意投入人力物力财力来专门研究儿童癌症，其一是临床试验很难进行，其二是因为即使做出药来也不能收回成本。

最后，因为周围儿童癌症病人少，社会对这种疾病的关注不够，对政府的压力也不足。

我近几年开始参与儿童癌症的研究，和各方面的人都有很多接触，感触良多。上个礼拜去长岛冷泉港开了个横纹肌肉瘤的会议，赞助者是一对夫妇，他们的儿子去年由于这个疾病而去世了。横纹肌肉瘤全美国一年只有400个左右病例，多数是儿童。由于病人少，这个疾病的存活率在过去30年没有任何变化！该夫妇家境非常富裕，在全美国最好的肿瘤医院使用了最贵的药物，但是在治疗过程中仍然深感绝望。因此在儿子去世之后设立基金，希望能够唤起社会对这类“罕见病”的重视。在会上，我见到了他们和其他几对患者父母，听到几位医生讲述病人的故事，有治愈的幸福故事，也有不幸的悲情故事。我觉得只有亲身见到这样的例子，科研工作者才会知道自己的使命和责任。和这些科研临床的朋友一起，我们建立了横纹肌肉瘤一个的宣传公益组织 (<http://focusnrhabdo.org>)。这里面有我们能找到的所有和横纹肌肉瘤相关的内容，所有科研文章和进展都会随时更新，每个月会有科研、临床的专家进行网上讲座。病人家属之间也能互相交流和鼓励。在中国，横纹肌肉瘤的研究就更加匮乏，很多医生都没有见过这种肿瘤，因此有很多的人到最后都不知道自己到底得了什么病。在空闲时间，我会慢慢把 <http://focusnrhabdo.org> 上的重要网页翻译成中文，方便国内的医生和患者查询。

面对儿童癌症，一方面是病人家属的无奈，另一方面是科研资源的匮乏和药物开发的停滞。强烈呼吁大家增加对该方向的关注，只有

社会和舆论推动政府作为，才有可能迫使药厂进行更多的投入。希望有一天没有儿童会再被癌症打倒！

参考文献：

1: American Cancer Society: What are the risk factors and causes of childhood cancers.

<http://www.cancer.org/cancer/cancerinchildren/detailedguide/cancer-in-children-risk-factors-and-causes>

2:<http://www.acco.org/information/aboutchildhoodcancer/childhoodcancerstatistics.aspx>

3: Emerging patterns of somatic mutations in cancer, Nature Reviews Genetics, 2013, 14, 703-718

4: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/children/late-effects-childhood-cancer>

题图：做了双侧乳房切除手术的安吉丽娜，来自网络。

（七）：转基因食物会导致癌症么

“转基因”绝对是近几年在各个媒体出勤率最高的词汇之一，所有能炒的都炒过了，所有能吵也都吵过了。我只想负责任地说：目前为止没有任何一篇经得起推敲的高质量研究论文证明转基因食物能致癌。网上盛传的法国研究的大鼠吃转基因食物致癌的文章，我专业的评语是：“扯蛋”。当然很欣慰地看到这种哗众取宠的垃圾论文已经被撤稿了（1）

“转基因食物完全无害”，本身就是一个在科学上无法证明的命题。即使它一直无害，保不齐100年后会不会有一个人因为转基因而噎屁了呢？

作为严谨的科学家，我们只能说，在有人能证明它有害之前，它是无害的。作为不太严谨的科学家，我个人觉得转基因有害的可能性是微乎其微的。

这个一方面可以理解为自我安慰，因为我知道自己在美国长期吃各种转基因食物，所以说美国人不吃转基因的可以歇菜了。

科学家没事搞转基因干嘛？一是为了省钱，二是为了赚钱。

我们这种无聊科学家，搞些转基因农作物或者动物，无非是为了让它们在生长中产生竞争优势，要么长得壮，要么长得快，要么多结果，要么不被虫咬。归根到底，都是为了降低成本，喂饱更多人，这其实和以前袁隆平做人工选育水稻目的是一致的，只不过随着科学家对生物科学，尤其是基因重组技术理解的增加，我们终于可以不靠天吃饭，而自己能够构造出更优良的动植物来卖钱。地球人口还在高速增长，在2040年左右预计将达到80亿（2）。对食物的需求会翻一倍，如果没有转基因作物，随着土地减少，人口增加，很多人吃不饱，到时候还有人不在乎转基因不转基因么？

大家谈转基因色变，但是到底什么是转基因，我估计除了被“二十一世纪是生物的世纪”忽悠进生物系的人之外，绝大多数人只是凭空想象。



转基因的本质是给细胞加入新的功能蛋白质，这些新蛋白质或许能促进生物体生长，或者能生产抗药性等等，但是无论如何，它们只是蛋白质。所以我们吃转基因食物，就是吃了传统食物+新蛋白质。那转基因食物是否致病的争论的本质就应该是新引入的蛋白质是否对人体有害。

我之所以觉得转基因有害的可能性微乎其微，是因为这种新引入的蛋白质有害的可能性微乎其微。

第一：人类还没有掌握自己创造全新功能蛋白质的能力。转基因引入的所谓新蛋白质，其实都是自然界存在的，只是我们把生物体A的某种优势蛋白，加入到生物体B中，让B获得这种特性。比如给牛转基因，加上人的胰岛素蛋白，这样牛奶中就可以提取胰岛素了，牛吧！既然是自然界中存在的蛋白质，那么转基因蛋白就没有理由比正常蛋白更有害。

第二：所有的蛋白质都是20种基本氨基酸构成的，在人的胃和小肠里都会被蛋白酶分解成氨基酸而被吸收。所以无论蛋白质是啥转基因的

产物，最终被人体吸收的都是那么20种氨基酸。红烧转基因荧光双眼皮鲨鱼和红烧青藏高原纯净无污染鲤鱼，吃到肚子里都是一样的；麦当劳专供转基因五彩玉米饭和黑土地五谷杂粮营养饭，吃到肚子里也都是一样的。



总而言之，而对于转基因，大家大可不必谈“转”色变。我支持大家吃健康的食物，也尊重个人选择，如果你真的怕转基因，又能买到确定非转基因的食品，那固然好。如果像我一样，没有条件也没时间去鉴别每种食物是不是转基因，不如放轻松一点，与其天天窝在网上看转基因的新闻，不如出去跑跑步来得健康。

参考文献：

1:<http://www.elsevier.com/about/press-releases/research-and-journals/elsevier-announces-article-retraction-from-journal-food-and-chemical-toxicology>

2: http://esa.un.org/wpp/unpp/panel_population.htm

（八）：怎么才能用上国外最新的抗癌药

自从用上微信，最近常有人问：“菠萝，我有个亲戚得了XX癌，听说美国有最新的药XX，但是中国没有卖，你有途径能买到么？”

这几年是欧美新抗癌药物研发的收获季节，在临床上有不少药物取得了挺好的效果，给患者和家人带来了希望。晚期肺癌，皮肤癌，前列腺癌，白血病等等都有了新的治疗方法。但是99%的新抗癌药都先在美国和欧洲上市，中国市场往往有几年的滞后。所以对中国的病人来说怎么买到只在欧美出售的抗癌药，是一个很现实的问题。

如果你爸是李刚，那我相信肯定会有神奇的办法，我下面说的只是针对普通家庭在不违法的情况下的选择。

首先要明确的是，抗癌药在美国（多数欧洲国家）是处方药，所以除去通过医生之外，是没有办法能够拿到的。对方药的控制在美国非常严格，对待医生没有看到病人就开具处方药的惩罚非常严重，会直接导致吊销医生执照。由于美国医生的工资非常高，所以正常情况下是不会有人冒险做这件事情的。这和“高薪养廉”很相似，一方面“高薪”，一方面“严打”，保证大家守规矩。这也从根本上堵住了“合法”出售抗癌药给中国的机会。

所以对刚开始的问题，抱歉，我没有办法买到。

那是不是就没办法了呢？也不是的，还是有一些其他途径。最简单的处理是让病人直接来美国（或者欧洲）。只要来美国找到肿瘤科医生，满足条件后，就能用上最新的药了。但是这个选择有一个基本

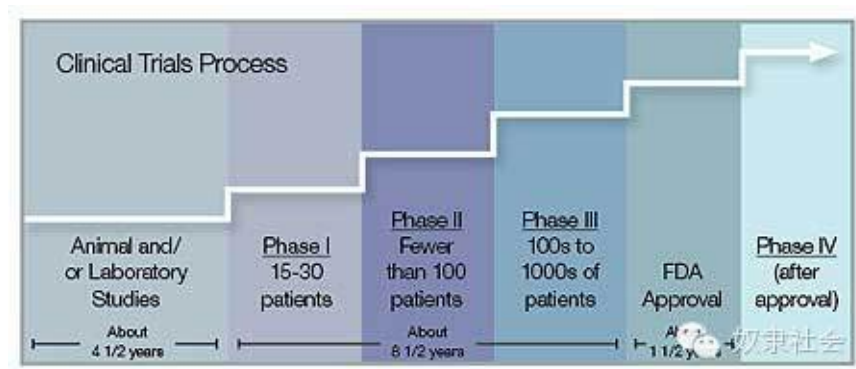
要求，就是病人身体要足够好，能坐长途飞机和顺利入关。如果满足了这个基本条件，来美国看病就有两个选择，第一是走“正门”，第二是走“偏门”。“正门”是指直接联系肿瘤医院，让它们出具邀请函，然后去签证。这个选择很安全，整个过程中会有美国医院全程指导，很有保障。但是问题是需要大笔资金做保障。众所周知，美国和欧洲的医疗是很贵的，完全靠着保险系统才让大家都能看病。从中国来看病肯定是没有保险的，所以医院为了安全，往往需要病人支付一大笔的保证金，才会出具邀请函，这个数额不同医院不同，但是对肿瘤科来说，上百万人民币是肯定的。“偏门”就是冒充旅游来美，然后在这边以“低/无收入人群”看病，会省很多钱。在美国签证政策放宽了以后，病人以及家属可以用旅游的名义来美国，这样子就避开了让医院出具邀请函的步骤，因此不需要大额的前期保证。这个的问题是入关会有风险，如果被盘问，有被遣返的可能。我一方面理解大家走“偏门”的原因，另外一方面，这种行为对美国医疗系统和信用系统是巨大的损害，孰知每一个按照“低收入”来美国看病，然后在网上津津乐道的人，最终都由美国辛勤劳动的中产阶级给你们买单？我支持大家持旅游签证来美，省去前期麻烦，但如果财力能承受，请尽量不要滥用“低保”这个福利。



如果因为种种原因，病人不能来美，还有办法么？还有一个办法是去香港或者欧洲其他管制没有这么严格的地方购买。这是个巨大的市场，相信有很多人在做，万事问Google或者百度就好。

最后一个办法其实是最想说，而大家往往不会直接想到的：在中国申请加入临床试验！由于中国市场巨大，现在最新的抗癌药，在欧美批准以后甚至之前，都会开始在中国进行临床试验，以希望尽快在中国上市，这中间往往有1~3年的时间。这其实是一个巨大的“免费医疗”的机会。临床试验的参与者通常不需要缴纳药物的费用，而且还常常受到特别照顾，甚至有补贴。只要找到新药在中国临床试验的消息，就可以到相关医院进行登记注册，如果满足要求，在中国就可以加入临床试验，比跑一趟人生地不熟的美国好多了。参与临床试验听起来有点让人担心：我的亲人是不是成了小白鼠呢？不是的。传统意义上，参与临床试验很大的风险是疗效和剂量不准，药物可能完全无效，或者即使有效但是不知道该用多少，用量太低没效果，用量太高有毒性。但是抗癌新药在中国开始的临床试验相对安全很多，因为同样的药在欧美已经通过了2期临床试验，医生已经知道了疗效，

有效剂量，最大耐受剂量等等信息。在这种情况下参与临床试验，和药物被证实批准后的治疗几乎没有任何区别。对了，被师弟们提醒，参与临床试验还有一个严肃的风险：有一定概率（一般小于50%）被分到“对照组”，而不是“实验组”。“对照组”里面一般使用的是当下最好的治疗方式，“实验组”里面用的才是新药。临床试验一般是“双盲”，就是病人，医生都不知道谁是“对照组”，谁是“实验组”。所以参加临床试验和来美国接受治疗，还是有区别的。



查阅临床试验的数据库有以下几个：

- (1) 北美临床试验注册中心 (ClinicalTrials.gov) (<http://clinicaltrials.gov/>)
- (2) 中国临床试验注册中心 (ChiCTR) (<http://www.chictr.org/cn/proj/search.aspx>)
- (3) 世界卫生组织 (WHO) 国际临床试验注册平台 (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP) (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

祝福大家都能用上新药，早日让癌症不再是绝症。

(九)：中医能治疗癌症么



上次写了网络上火爆的“转基因”，不出意料，收到不少讨论，应接不暇，很有意思。我不禁感叹大众逻辑思维的缺陷和媒体对人思维的操控效果。今天想再讨论下另一个网络热门话题：“中医”，根本就是继续找骂的节奏。

先说明一下，这一期是我写的系列里面最不“科学”的一次，里面充满了我个人情感和个人价值观，与“科学家”身份无关。

我从小身体孱弱，中药汤吃了无数，西药也吃了很多。所以个人作为优秀小白鼠，对中医西医都有丰富的第一手资料。扁桃体发炎的时候有时吃青霉素胶囊，也有时候喝板蓝根冲剂，青霉素来得快，板蓝根来得很慢，但是最后反正都好了。很多“小毛病”都是这样，选中药确实没啥问题。



医生不知道患者吃的是什么药

患者也不知道自己吃了什么药

**到底是不是安慰剂
只有局外人知道**



图片说明：双盲实验，西医证明一个药物是否有效的基本实验原则。

但是到了癌症这里，西医基本实现了垄断，从放疗，化疗，靶点药物，骨髓移植到最近火得不行的免疫治疗，无一不是西医的理论和实践。

那么中医能治疗癌症么？作为普通群众，我觉得答案应该是“能”，毕竟在现实中确实有光吃中药就稳定下来的癌症病人；但是作为被西方科学系统“洗脑”过的科学家，我又非常犹豫，因为我们并不知道病人“如何/为什么”被中药治好了。

中医和西医之争，我觉得更多是哲学之争，而非纯粹科学之争。中医强调“系统”和“经验”，西医强调“对症”和“证据”。在西医系统里面，你不仅需要治好病人，而且还要明确知道为什么治好了，所以我们在药厂一方面开发药物，一方面拼命寻找和药效相关的“生

物标记”(biomarker)。有一个能预测药效的“生物标记”，是很重要的，比如诺华最新的抗肺癌药ZYGADIA，只对ALK基因突变的病人才有用 (1)。在临床试验和目前进入市场后，只有基因测序是ALK突变的病人才会使用ZYGADIA。

中医则完全没有这个“困扰”，只要治好了病人，即使100个里面只治好了一两个，我们就会说中药有效！这是很多西方人不相信中医，很多中国科学家近年来对中医排斥的重要原因：中医到底是拼运气还是真科学？！但是在癌症这件事情上，治愈率低不是根本问题。因为即使西方上市的抗癌药，不用“生物标记”，而用到不筛选的癌症病人身上，效果也是很差的。比如ZYGADIA用到所有肺癌病人身上，有效率不会超过3%（因为只有4%左右肺癌病人有ALK突变，而ZYGADIA对70%左右ALK突变病人有效）。

其实，以往在“生物标记”被广泛理解和应用之前，很多抗癌药都过不了临床试验，因为这些试验药物对绝大多数(95%以上)病人都没效果。现在美国的药监局（FDA）正在联合各大药厂开展一个大项目：从以前“失败”的药物中淘金子 (2)。理由是虽然“失败”的试验药物在大规模临床试验中对多数病人都没啥效果，但是如果对其中有一个或者几个病人有效，如果我们现在能用新的生物检测技术，知道这一个或者几个病人有什么特别之处（基因突变，肿瘤代谢，表观基因组学之类的），也许这些“失败”的药物就能焕发青春，被开发成只针对有这类病人的“特效药”。

我觉得相似的道理，中医治疗癌症之所以不受大家待见，是因为它对绝大多数人都没啥效果，但是如果能把“生物标记”的概念引入中医，是不是能从一定程度上改变大家的观点呢？还没那么简单。因为中药还有一个严重不符合西方科学观的东西：靶点是未知的！西药的“生物标记”绝大多数时候都和药物的靶点直接相关，比如 ZYKADIA 直接针对的就是突变的 ALK 蛋白活性，这同时也是“生物标记”。中药就麻烦了，“调养五脏六腑”“增强身体机能”“促进代谢废物排出”，说白了，就是“综合调理”。但是在西方科学家眼中，这简直就是伪科学和民科。

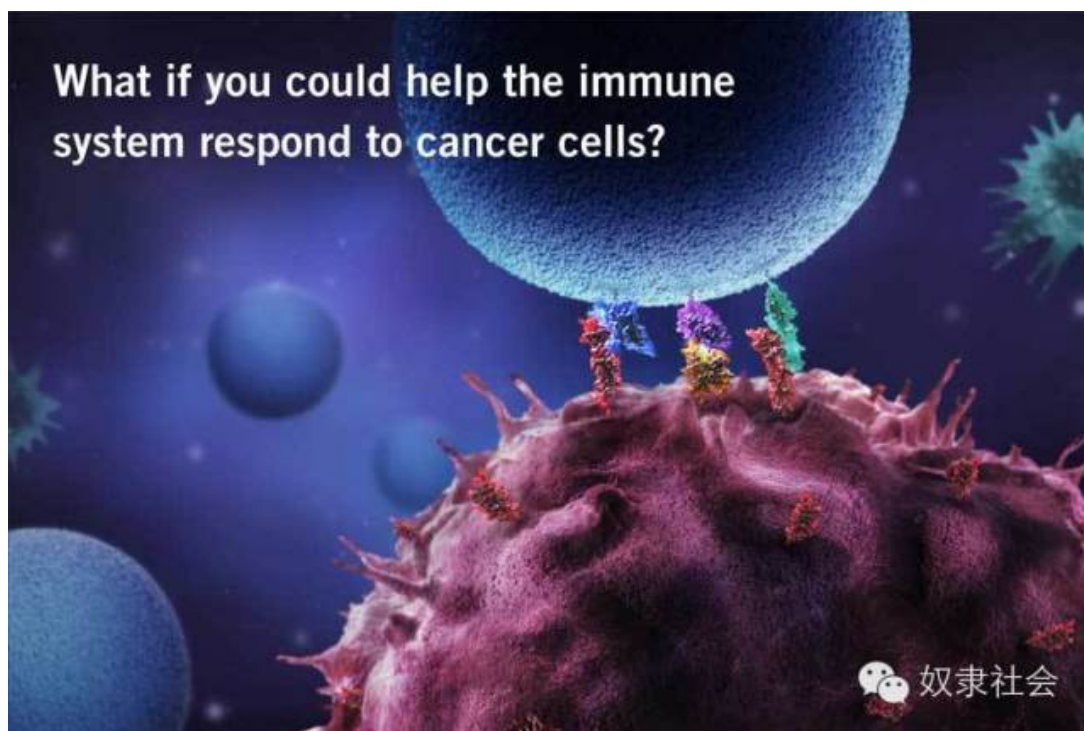
我们之所以不知道中药的靶点，是因为我们不知道中药里到底有什么，特别是什么是有效成分。一堆的草药，动物尸体，粪便（不信啊，去查查“夜明砂”）之类的东西煮在一起，谁知道里面到底啥是有效成分？别说中药了，你知道“小鸡炖蘑菇”里面啥是有效成分么？

现在很多人尝试用现代科学的方法分离中药中的核心有效成分，可惜成功的很少，但是偶尔也有运气好的，比如大名鼎鼎的“青蒿素”，这种从中药青蒿中提取的化合物对疟疾有奇效，在世界上救了几百万人，在2011年得到了号称“诺贝尔奖前传”的“拉斯克奖临床医学奖”⁽³⁾。我个人觉得如果中药是“单方”，提纯化合物可能还有希望，如果是“复方”，用现在的技术和理念，大家真可以洗洗睡了。可惜，中药绝大多数都是复方。

目前，我觉得纯靠中医取代化疗放疗来治癌症风险太大，成功率不会超过1%。但是中医作为西医化疗放疗后的身体调理，可能比用西医更好。西医因为靶点太单一，要做全面身体调理基本不可能的，这个时候，也许“一锅乱炖”的中药反而会好一些。

改变中医在抗癌界地位的最终办法还得是大规模临床双盲实验，让客观效果说了算。这是不变的真理，对各种医疗办法和技术都适用，无论你是东方医学还是西方医学，喜欢混沌还是单一。

最后说句不科学的幻想：最近两年癌症研究领域的最大突破是临床上免疫疗法的成功，虽然目前还是早期，只测试了很小部分病人，但是临床实验结果确实让人鼓舞，比如在皮肤癌中的效果超越了现有的所有药物，让很多只能活几个月的病人多活了几年 (4)！我一直觉得中医中很多药强调的所谓“系统调理”，也许靶点是在免疫系统？！如果是这样，也许我们真有幸有一天在抗癌药物领域看到中国传统医药大发异彩了。



参考文献：

1: Shaw A, et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med.

2014;370(13):1189-97.

2: Cancer researchers revisit 'failed' clinical trials, Nature,

2013.<http://www.nature.com/news/cancer-researchers-revisit-failed-clinical-trials-1.12835>

3: Artemisinin: Discovery from the Chinese Herbal Garden, Cell. 2011 Sep 16;146(6):855-8.

4: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ASCO/46159>

题图：西医做不到的一人一方，中医做到了！来自某中医治癌网站，可信度自辨。

(十)：我们是不是还不够努力

周一早上打开公司邮箱，突然看到这样一封信，一个极聪明热情，亲自合成出我提到过无数次的肺癌新药ZYKADIA的有机化学家朋友，

刚40多岁，两年前发现并治疗过的早期肠癌转移了，现在被诊断为肠癌晚期。真是造化弄人。

转发这封信，因为它让我看到一个难以想象的乐观，积极，专注科学家的光辉。也再次提醒自己为什么选择了癌症生物学这个领域来消耗自己的青春。开发抗癌药物路途是艰难的，但是身边不少被癌症影响的亲人朋友不断鞭策着自己勇敢向前。随时问问自己：我是不是还不够努力？！

与所有癌症生物学科研人员共勉。

邮件标题：一个新的篇章——抗争与生命的庆典

大家好，我本来永远也没想过要写这封信的，至少我没想到在刚给大家在6月4号发了庆祝邮件后马上又写这样这封信。（Tom在刚在6月4号发信告诉大家两年过去了，他的癌症还没有复发，生活很幸福）

我刚刚拿到我最新的CT扫描结果：我的直肠癌不幸复发了。而且因为癌症已经转移到了我的淋巴和肺部，我这次被诊断为4级晚期直肠癌。一方面，我觉得这个结果无比荒谬，我自己感觉是百分之百的健康。另一方面，因为医生从去年8月就已经发现我的淋巴结肿大，于是开始了各种检测，所以理论上我有10个月的时间来准备迎接这个坏消息。

当年我去年9月第一次拿到CT扫描结果，显示我“癌症可能复发了”的那天，我忍不住马上冲出门去跑了我人生的第一次半程马拉松。九个月以后，我再次拿到CT扫描结果，证实我确实得了4级晚期癌症后，我又马上冲出门去跑了我人生第二次半程马拉松。即使跑完超过22公里以后，我也完全没有觉得喘不上气，对一个癌症晚期病人来说还不错吧:-)

我最终的治疗方案还没有确定,但是看起来我这个七月份和人家休假回来就会开始接受相当高剂量的化疗。好消息是我的肿瘤长得非常慢,所以很有可能化疗的效果会很好。这个因素加上我良好的身体状况,医生觉得我很可能会活很长的时间,所以请大家不要太惊慌。如果真是那样,对我来说真是上天的恩赐,让我不仅能和我的女儿Amelie & Eleni分享她们快乐的童年,而且还让我有更多的时间,和很多非常聪明非常努力的科学家一起,来研究更好的能“治愈”直肠癌的免疫类药物。对于科学研究,我是个强烈的乐观主义者。我的乐观也来自于和很多直肠癌晚期病人的交流,看到他们不少人都活了很长时间,甚至有人癌症最后消失不见了!如果这种奇迹能发生在他们身上,那也很有可能发生在我身上!总之我是非常乐观的!

除去标准的化疗以外,我也在积极寻找新的临床实验药品。过去几年,针对多种癌症都有很多有效的新药出现。我相信我们对直肠癌也会找到更好的药物。如果你是在做抗癌药物或者肿瘤科的临床研究,听到任何新的有希望的治疗直肠癌的临床实验,请务必告诉我。我希望这封信让大家都能专注研究直肠癌(呵呵,这里算暗示吧)。我也会一直继续接受常规治疗,我相信过去的常规治疗是让我身体保持得很好,肿瘤长得很慢的重要原因:我的肿瘤长得慢到要花10个月才能被CT确诊。

我依然保持着极度坚定的信念:无论发生了什么,一切都会好的! - 我新的诊断并没有动摇我的这个信念。我的目标是尽量久的陪着我的孩子(理想情况希望能陪几十年!),我要用我和癌症的故事向他们展示永远不要放弃希望(无论是精神上的坚定,还是对医学进步的信念),不放弃努力,不因为生命中的困苦而失去乐观精神。我想让她们学到我的父母在我小时候教给我的道理:不要

总是想着那些让人失望的消息,而要把注意力放在那些无比美好的值得感激的事物里。举个例子 - 去年我在Amelie的学校和她一起跳“父亲和女儿”的舞蹈时我其实已经得了4级晚期癌症（我当时并不知道），癌症本身并没能阻止我们在一起度过了一个美好的难以忘记的夜晚。Eleni是我们的奇迹宝宝，因为她妈妈怀她的时候出了各种状况。她出生的时候我的癌症事实上已经转移了（我当时并不知道）。Eleni给我的生命带来这样的快乐，我有什么要难过的呢？Eleni奇迹般的活了下来，她从来没有放弃抗争。我今天也不会！

我给大家讲一个小故事：一个小女儿问她的爸爸，当他知道自己得了4级晚期癌症后打算做些什么。爸爸的回答是：我打算今晚和往常一样，在你睡觉前给你读一个故事，然后明天早上像每天一样醒来！生活依然要继续，并且要继续充满乐趣。

我不打算继续用群发邮件的方式给大家更新我的消息。但是任何时候都欢迎大家跟我联系，问我什么都行 - 我是真的喜爱收到你们的信！也欢迎大家转发这封邮件，我知道我可能不小心漏掉了一些在过去两年中非常支持我的朋友。

我想在最后给大家看看我和我的女儿Amelie & Eleni 在6月4号拍的庆祝生命的照片。我们将相守在一起，在未来很长时间里和病魔斗争，并且一直庆祝我的生命。同时我也将在每一天都庆祝我仍然是癌症幸存者——这从我听到我得了癌症的消息那一刻就开始了。

谢谢大家（朋友，家人，教会，同事），感谢你们在过去的两年对我和我的家人无限的支持和祈祷。我想特别感谢我的妻子 Veronica，没有她，我不可能一直微笑面对生命中的这么多挑战。

大家加油！

Tom

(十一)：神奇的抗氧化保健品

小时候在四川常常跟着爷爷和爸爸泡茶馆。在美国，喝茶近20年也慢慢流行起来，因为相对咖啡，茶含有相似量的咖啡因，但是喝茶对身体更好，因为茶有保健功能，茶富含抗氧化的成分。

不知从何时开始，“抗氧化”成了家喻户晓的词，尤其是各类保健品们，都愿意给自己带上“抗氧化”的标签。从简单的维生素E，胡萝卜素，到名字更高级的“灵芝孢子粉”“葡萄籽油”“虾青素”，无一不是以“抗氧化”作为主要卖点。抗氧化保健品能预防衰老，预防癌症，预防糖尿病，预防老年痴呆，增加怀孕几率，改善皮肤，改善睡眠和减肥。总之，很神奇！



商家的观点主要是：（1）我们的身体无时无刻不受到各种内在的外在的摧残，于是产生了氧化自由基，破坏DNA；（2）坏细胞会导致衰老或者癌症；（3）抗氧化的保健品就能阻止氧化自由基的形成，从而预防衰老或者癌症。

这里面的（1）是有科学依据的，（2）单独看是对的，（3）则是彻头彻底的“洗脑广告”。一个优秀的“伪科学”，一定要包含一定的真科学成分。抗氧化保健品无疑是个携带优秀基因的“伪科学”。氧化自由基破坏DNA，破坏任何东西，都是在细胞层面，绝大多数(>99.99%)被自由基破坏的细胞都会被我们的免疫系统自动清除，根

本轮不到它们来引起衰老或者癌症，真正导致衰老和癌症的，都是系统性的变化。即使退一步，有个别被自由基破坏的细胞活下来了，也没有任何证据证明靠外源吃抗氧化剂就能清除这种细胞，或者预防这种细胞的产生。抗氧化产品的一切好处都发生在群众的想象之中。

而唤起群众想象，把抗氧化保健品真正推向广大消费者的，不是医生，而是另一些有社会号召力的人，比如鲍林同学 (Linus Pauling)。

鲍林是美国最有名的化学家之一，在量子化学和结构化学上有相当牛x的贡献。他先在54年得了诺贝尔化学奖，又在62年得了诺贝尔和平奖，成为历史上两位得过两个不同的诺贝尔奖的人（另一个是居里夫人，但我觉得和平奖就是一个笑话）。也许是鲍林想得第三个医学生理诺贝尔奖，成为宇宙第一人，又所谓不想当好医生的和平使者不是好化学家。鲍林在后半生开始拼命推崇用维他命C来治病，开始是感冒，后来发展到癌症。还和医生合作，象模象样地设计临床试验来证明癌症病人吃维他命C能延长寿命，发了好文章。结果很快就被他发现他的临床试验设计有严重问题：吃维C的病人本来症状就轻一些，当然活得久。后来Mayo Clinic等大医院做了更大规模的试验，发现维C完全无效。但群众对名人的信任是无限的，无论这个名人是不是专家（参见某央视主持在反基因中的号召力），一个想当好医生的化学家和和平使者成功给群众上了一个科普课。商家一看，机会来了，迅速推出产品给大家洗脑，一个抗氧化保健品的“伪科学”就此诞生。

戴·比尔斯 (De Beers) 公司1947年的一个广告："A Diamond is Forever"，被评为20世纪最佳广告，因为这一个广告彻底改变了钻石

的地位，钻石戒指成了订婚戒指的必然选择，在这之前很少有人见过戒指上带钻石，订婚一般是红蓝宝石之类。但现在，没人再去追究为啥“钻石恒久远，一颗永流传”。情人节的巧克力和玫瑰花，万圣节的糖果和服装，圣诞节的装饰和礼物，无一不是各大相关商家推波助澜，在很短的时间内改变了整个社会的价值观和消费习惯。抗氧化营养品也是一个很成功的广告战役。

抗氧化保健品（或者任何保健品）在抗癌，抗衰老上的效果一直是有很大争议的。基本所有的大规模双盲临床实验都证明长期吃抗氧化保健品没有任何好处(1,2,3)。去年一篇很好的科学报道直接证明吃抗氧化药物反而增快了动物模型上癌症生长速度（4）。在美国国家癌症研究所（NCI）的官方网站上，也明确指出，吸烟的肺癌患者如果吃抗氧化药物，实际会加速肿瘤生长和复发（5，6）。现在正有几个很大的临床实验，在进一步验证抗氧化剂在放疗和化疗后对病人的影响，我们拭目以待，但是从历史上所有的数据来看，也许没有副作用就是最好的结论了。

在我看来，饮食均衡健康是王道，能少吃所谓的保健品就少吃，以后谁再给你推销神奇的抗氧化保健品，请三思后拒绝。

心情好才是真的好，免疫系统好才是真的好！

参考文献：

- 1: Jha, Prabhat; Marcus Flather; Eva Lonn; Michael Farkouh; Salim Yusuf (1995). "The Antioxidant Vitamins and Cardiovascular Disease: A Critical Review of Epidemiologic and Clinical Trial Data". *Annals of Internal Medicine* 123 (11): 860 – 872.

- 2: Bjelakovic G; Nikolova, D; Gluud, LL; Simonetti, RG; Gluud, C (2007). "Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis". JAMA 297 (8): 842 – 57.
- 3: Patterson RE, White E, Kristal AR, et al. Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. Cancer Causes and Control 1997; 8(5):786-802.
- 4: Sayin VI, et.al. (2014), Antioxidants Accelerate Lung Cancer Progression in Mice. Sci Transl Med 29 , Vol. 6, Issue 221
- 5: Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, et al. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? Journal of the National Cancer Institute2008;100(11):773-783.
- 6: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/antioxidants>

(十二) 酸性体质容易得癌症么

近几年，“酸性体质”这个概念大火。按照“专家”的说法，酸性体质容易得各种疾病包括癌症。大家纷纷想知道自己是不是酸性体质，如果是的话，怎么才能调节平衡，弄得碱一点？！吃咸菜有用么？

“健康人的血液是呈弱碱性的，大概 pH 值是 7.35 到 7.45 之间，一般初生婴儿也都属弱碱性体液。但随着体外环境污染及体内不正常生活及饮食习惯，使我们的体质逐渐转为酸性。酸性体质者常会感到身体疲乏、记忆力减退、腰酸腿痛、四肢无力、头昏、耳鸣、睡眠不实、失眠、腹泻、便秘等…… 85 % 的痛风、高血压、癌症、高脂血症患者，都是酸性体质。因此，医学专家提出：人体的酸性化是‘百病之

源’。”——摘自搜狐健康

(<http://health.sohu.com/7/0304/70/column219407052.shtml>)。

这一段话完美地诠释了我上次说的：第一句是科学的伪科学才是优秀的伪科学。健康人的血液确实是弱碱性PH7.4左右，出生婴儿也是7.4左右。但是搜狐的科学水平也就到此结束了，后面的全是伪科学。事实上，不管你是婴儿，还是90岁老顽童，血液的PH值几乎一样，都是弱碱性！

人体内有三套系统来保证血液PH值是7.4弱碱性：呼吸系统，肾脏尿液排泄系统和体液系统（1）。如果身体酸性或碱性短暂增强，呼吸系统将会在几分钟之内就反应，加速或减缓排出二氧化碳（酸性），从而在几分钟之内就把PH值调节回去；肾脏系统的反应会慢一点，但是也会在几天内慢慢增加或减少酸性物质进入尿液。人的尿液PH正常范围是4.6到8.0，也就是说酸性和碱性都正常，这是一个非常强大的平衡系统。体液调节PH值主要靠里面的各种蛋白和缓冲离子。因为构成蛋白质的氨基酸既有酸性，也有碱性，可以吸收或者释放酸性氢离子，所以蛋白质是超强大的PH缓冲系统。好消息是，我们身体中有大量大量的蛋白质！

在这三套强大酸碱调节系统的监管下，没有人的血液是酸性的（ $\text{PH} < 7.0$ ），所以也就不会有酸性体质致病这种说法。事实上，如果血液PH到了中性（ $\text{PH} = 7.0$ ），人就已经死了。

“酸性体质”这个伪科学其实比较容易被揭穿：你到医院去问一下，能帮我测测我身体是酸性还是碱性的么？没人能帮你，因为全世

界没有一个医院给大家测身体的“酸碱度”，反正一量都是7.4。既然没有医院常规测试酸碱性体质，那“85%的痛风、高血压、癌症、高血脂血症患者，都是酸性体质”这种结论（鬼话）是从哪里来的数据呢？只能是“医学专家”编造的。都是为了卖一些所谓能“排酸”的“保健品”罢了。

中国正在大踏步地迈进老龄化，大家对医疗保健空前重视。投机商家和伪保健品专家们也看准了这个机会，借由各种“科普”的机会给大家宣扬各种莫须有的保健知识。我的一位好朋友刚回中国顶尖大学之一当教授，他说不时收到各种保健品企业要送他一大笔钱，换取他为某保健产品的书面支持，这样企业就可以堂而皇之地贴上“哈佛大学博士，XX大学医学院教授郑重推荐”的标签，我相信这样的广告是很有迷惑性和吸引力的。我的朋友不愿意收取这种钱，但是肯定有人愿意（比如下图这俩“专家”）。所以大家无论看到什么样的专家，请记住基础研究也好，临床医学也好，任何真正的科学都是有据可查的，没有引用文献的“专家语录”都是“伪科学”。并不是白头发多的老头说话就靠谱。



“酸性体质”论者还常拿出“酸中毒”这个概念来混淆视听,忽悠大家。”酸中毒”还真是严重的临床问题 (2),它往往是因为呼吸系统有了问题,无法正常排出二氧化碳,或者是肾脏出了问题,无法通过尿液排酸,但这只是肺部或者肾脏疾病的急性临床表现之一,而和慢性酸性体质没有半毛钱的关系。其实对应“酸中毒”,临床上还有“碱中毒”(持续呕吐,过度失去胃酸可以引起碱中毒),甚至还有“水中毒”,当短期内饮用水过量时(比如无聊的喝水比赛),会导致体内电解质浓度过度降低,从而影响大脑功能,特别严重还能致死。显然我们不会因为“水中毒”的存在而得出“水体质有害,我们要常常排水”的结论;相似的道理,“酸中毒”也不能给所谓的“酸性体质要排酸”提供任何依据。

总之,我认为“酸性体质致癌”是彻头彻尾的谣言,大家大可不必担心,也不要购买任何的保健品和药物。还是那句话,均衡饮食,加强锻炼和良好的心态能增强免疫系统,这是每个人与生俱来的抗击癌症最好的武器,任何药物效果都难以望其项背。

后记：有人很快指出“酸性体质”不一定指 $\text{PH}<7$ ，而是一种身体状态，就像中医里面那种“阴虚阳虚”之类的说法。我觉得（1）如果这个理论是从婴儿出生和人健康时 $\text{PH}=7.4$ 是弱碱性开始的话，酸性体质就一定和 PH 相关，要不然你就不要拿 $\text{PH}7.4$ 来做你的参考。

（2）如果“酸性体质”和 PH 无关，你至少得告诉我用什么客观标准（可以不是西医的理论，脉象，气啥的也可以，只要客观）来检测，并公布大规模人体数据来支持你的结论，别颠倒因果告诉我“得病了身体就是酸性的，健康就是碱性的”。

如果你说“菠萝，你是一个被西方科学洗脑了的伪科学家，根本不懂中国传统医学”，我认了，欢迎大家批评讨论。

但如果你硬要说“我没法告诉你什么是酸性体质，没法告诉你怎么检测酸性体质，但是大家吃了我的药或者保健品就会改善体质，预防癌症和其它疾病”，那我希望你的家人长期服用该药物并无疾而终。

参考文献：

1: MedlinePlus: Blood Gas.<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003855.htm>

2: MedlinePlus: Metabolic acidosis.<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000335.htm>

（十三）：免疫疗法，抗癌药物的第三次革命



这两年抗癌研究中最令人振奋的消息是“癌症免疫疗法”在临床上的成功。一时间从医生，科研工作者，病人和媒体大众都很兴奋。“癌症免疫疗法”被各大顶级学术杂志评为2013年最佳科学突破！《科学》杂志给予评论：“This year marks a turning point in cancer, as long-sought efforts to unleash the immune system against tumors are paying off。”（今年是癌症治疗的一个重大转折点，因为人们长期以来尝试激活病人自身免疫系统来治疗癌症的努力终于取得了成功！）

(1)

在过去的20年，也有很多别的抗癌新药，为什么大家对”免疫疗法“特别推崇？

因为这是一次革命！

免疫疗法的成功不仅革命性地改变癌症治疗的效果，而且会革命性地改变治疗癌症的理念。

现代西方抗癌药物的发展到目前为止出现了三次大的革命：

第一次是1940年后开始出现的细胞毒性化疗药物（cytotoxic chemotherapy），现在绝大多数临床使用的化疗药物都属于这一类。

常用的化疗药物有几十种，机理各有不同，但是无论机理如何，它们作用都是杀死快速分裂的细胞，因此对癌症有不错的效果。但是化疗药物的死穴是它们并不能区分恶性细胞还是正常细胞，因此化疗药物在杀死癌细胞的同时，也会杀死大量人体正常分类细胞，这就是为什么化疗对骨髓细胞，肝细胞，消化系统等都有非常严重的副作用。临床上化疗药物的使用剂量必须受到严格控制：太少药物不能起到杀死癌细胞的作用，太多药物会产生过于严重的副作用，对病人造成“不可逆伤害”，乃至死亡。

有个好例子帮助大家理解化疗药物的毒副作用：砒霜（三氧化二砷），这个帮助潘金莲和西门大官人毒杀了武大郎，臭名昭著的“中国好毒药”，现在被重新包装了以后，取了个洋气的名字Trisenox，居然被FDA批准在美国临床上发光发热，用于治疗白血病！这一方面说明任何事情都不绝对，坏蛋也有利用价值，另一方面也说明了化疗药物里面鱼龙混杂，不问出身。事实上所有化疗药物只要剂量够高，都能当毒药用，杀人不眨眼。



药物开发有个专业名词叫“治疗指数”(Therapeutic Index),描述的是产生治疗效果的最低剂量和产生严重副作用的最低剂量之间的差异。治疗指数越大,说明药物越特异,越好。一般的化疗药物的治疗指数都不是特别大,相反抗生素的治疗指数就很大。

第二次革命是20世纪90年代开始研究,2000年后在临床上开始使用的靶向治疗(Targeted Therapy)。由于普通化疗的治疗指数低,副作用强,科学家一直在寻找特异性杀死癌症细胞而不影响正常细胞的治疗手段。70年代致癌基因的发现使这个想法成为了可能,因为很多突变的致癌基因在正常细胞里都不存在!

所以科学家开始尝试开发特异的药物来抑制癌症独有的致癌基因。这类药物可以选择性杀死癌细胞,而不影响正常细胞。第一个真正意义上针对癌症突变的特异靶向药物是2001年上市的治疗BCL-ABL突变基因慢性白血病的格列维克(Gleevec)。这个药物的横空出世,让BCL-ABL突变基因慢性白血病病人五年存活率从30%一跃到了89% (2)。

第二次革命出现了!

格列维克这类靶向药物之所以比普通化疗好,就是因为它对正常组织的毒性小,“治疗指数”比较高,病人可以接受高剂量的药物而不必担心严重副作用,因此癌细胞可以杀得比较彻底。目前药厂研发的多数新药都是靶向治疗药物,可以预见在未来10年,应该会有几十种新的靶向药物上市。



第三次革命就是我们正在经历的免疫疗法的成功！

免疫疗法，相对传统化疗或靶向治疗，有一个本质逻辑区别：

免疫疗法“针对的是免疫细胞，而不是癌症细胞。

以往，无论手术，化疗还是放疗，我们的目标都是直接去除或杀死癌细胞。我们慢慢发现这个策略至少有三个大问题：（一）化疗，放疗都是杀敌一千，自损八百的勾当，在杀死癌细胞的同时都极大伤害病人身体，包括大大降低免疫抵抗力。。（二）每个病人的癌细胞都不一样，所以绝大多数抗癌药，尤其是新一代的靶向药物，都只对

一小部分病人有效。(三) 癌细胞进化很快, 所以抗药性很容易出现, 导致癌症复发率很高。

”免疫疗法“的靶点是正常免疫细胞, 目标是激活人体自身的免疫系统来治疗癌症。因此相对上面三点传统治疗中的缺陷, ”免疫疗法“在理论上有巨大优势: (一) 它不直接损伤, 反而增强免疫系统。(二) 可以治疗多种癌症, 对很多病人都会有效。(三) 可以抑制癌细胞进化, 复发率低。

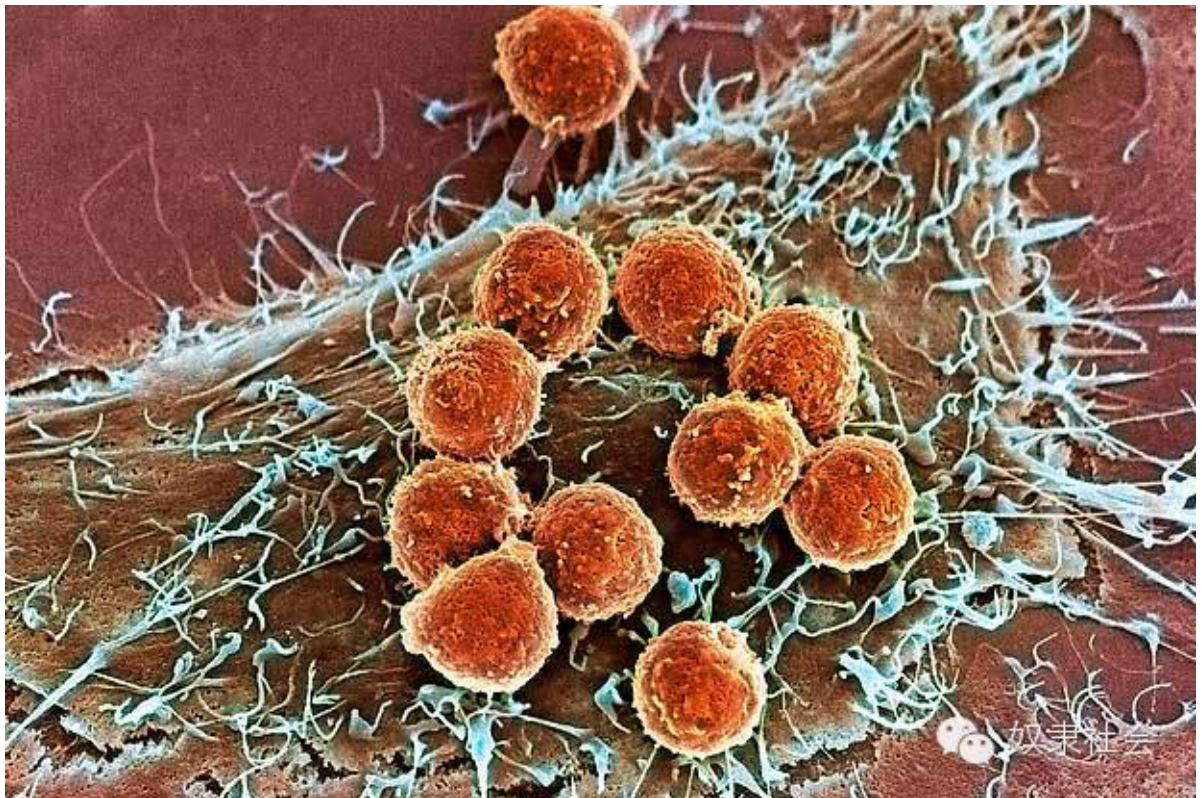
2011年, 百时美施贵宝上市了第一个真正意义上的癌症免疫激活药物Yervoy (ipilimumab, 易普利姆玛)。Yervoy的上市并没有在市场上掀起太大波澜, 原因是它虽然增加了病人生存时间, 但很多病人对它没有反应, 而且它的副作用比较厉害, 看起来不像是一个革命性的药物。到了2013年, 作用于相同靶点PD-1的两个新药物, 施贵宝的nivolumab (商品名: Opdivo) 和默沙东的pembrolizumab (商品名: Keytruda), 发布了令人震惊的临床效果: 在所有已有治疗方案都失效的黑色素瘤晚期病人(多数癌症已经转移)身上, 这两个药物让60%以上的病人肿瘤减小乃至消失了超过2年! 要知道, 这些晚期转移病人平时的生存时间只能以周计算。以前任何一个有效的化疗或者靶向治疗药物的目标都是延长1~2个月的生存时间, 而现在免疫药物让60%以上的病人活了超过2年 (3-4)!

这就是第三次革命!

目前这两个明星药物分别在日本和美国批准上市, 用于治疗黑色素瘤。同时他们也开始在黑色素瘤以外的各种癌症中测试, 早期临床

已经出现了一些让人欣喜的结果,我希望它们能尽快用到别的癌症病人身上。而且现在各大药厂和政府纷纷从观望状态转变为全身心跳入免疫治疗研究,在更多的人力,物力和政策支持下,希望我们能找到更多更好的免疫治疗药物。

整个社会都在拭目以待。



(图) 电子显微镜照片显示几个免疫T细胞(橙色)正在攻击一个大只的癌症细胞

参考文献:

1: <http://www.sciencemag.org/content/342/6165/1432.full>

2: Druker, B. J., et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia.

New England Journal of Medicine. 2006, 355, 2408 – 2417

3: Wolchok JD, Kluger H, et al, Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med.

2013 Jul 11;369(2):122-33.

4: Hamid O, Robert C, et al, Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti – PD-1) in

Melanoma, N Engl J Med 2013; 369:134-144.

(十四)：CAR-T免疫疗法，治愈癌症不是梦

今年6月，只有19名员工的KITE生物技术公司在美国纳斯达克上市，一天之内狂揽1亿3千万美金！仅仅过了两个月，同样不到20人的JUNO生物技术公司对外宣布，成功一次性融资1亿3千万美金，这样JUNO一年之内已经融资超过3亿！

这两个小公司没有任何收入，没有一个上市的药物，凭什么如此受投资人的欢迎，而纷纷向它们送钱？因为它们掌握了一项技术，一项叫CAR-T的技术，一个也许能治愈癌症的技术。

什么是CAR-T？

CAR-T, 全称是Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法。这是一个出现了很多年，但是近几年才被改良使用到临床上的新型细胞疗法。和其它免疫疗法类似，它的基本原理就是利用病人自身的免疫细胞来清除癌细胞，但是不同的是，这是一种细胞疗法，而不是一种药。

CAR-T治疗，简单来说有五步：

1：从癌症病人身上分离免疫T细胞。

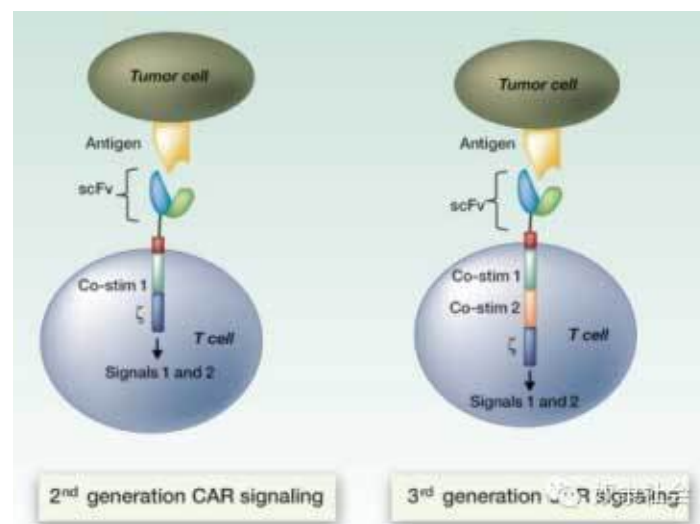
2: 利用基因工程技术给T细胞加入一个能识别肿瘤细胞,并且同时激活T细胞杀死肿瘤细胞的嵌合抗体,T细胞立马华丽变身为高大上的CAR-T细胞。 它不再是一个普通的T细胞,它是一个带着GPS导航,随时准备找到癌细胞,并发动自杀性袭击,与之同归于尽的“恐怖分子”T细胞!

3: 体外培养,大量扩增CAR-T细胞,一般一个病人需要几十亿,乃至上百亿个CAR-T细胞(体型越大,需要细胞越多)。

4: 把扩增好的CAR-T细胞输回病人体内。

5: 严密监护病人,尤其是控制前几天身体的剧烈反应(原因后面说),搞定收工。

当然这是非常简单化的说法,事实上每一步都有很多的技术问题,门槛非常高,这也是为什么掌握了这些技术的公司如此受大家追捧。



以往开发抗癌药物,包括最新的靶向药物,我们的目标是“延长病人寿命”,“增加病人生活质量”,“把癌症控制成像糖尿病一样的慢性疾病”。描述抗癌药物有效性的指标是“1年存活率”,“5年存活率”

等等。 比如我上一章提到的抗癌药第二次革命的领军代表格列维克 (Gleevec)，它让BCL-ABL突变基因慢性白血病患者“5年存活率”从30%一跃到了89%。这是个惊人的数字和进步。但是大家也要注意，这不是说89%的病人被治好了，只是说89%的病人活了超过5年。我没有告诉你的是这5年中这89%的病人不少还能检测到癌细胞，只是被控制住了没有爆发，我没有告诉你的是停药以后，很多人的癌症又复发了。在以往，药厂，FDA，医生，没有任何人会不切实际地把“治愈癌症”作为目标。

直到CAR-T出现！

最早接受CAR-T治疗的一批人中，有30位白血病患者，他们不是普通的白血病患者，他们已经历了各种可能的治疗方法，包括化疗，靶向治疗，其中15位甚至进行了骨髓移植，但是不幸的都失败了。通常情况下，他们的生存时间不可能超过半年。按中国的说法，死马当活马医，他们成了第一个吃CAR-T这个螃蟹的人。

结果这批吃螃蟹的人震惊了世界：27位病人的癌细胞治疗后完全消失！20位病人在半年以后复查，仍然没有发现任何癌细胞！最开始治疗的一个小女孩，现在已经两年多了，复查体内仍然没有任何癌细胞！(1) 我年初看到了这个小女孩Emily Whitehead的照片，非常活泼漂亮，她有专门网站介绍她和癌症抗争的点点滴滴：

<http://emilywhitehead.com/>。



（图）Emily Whitehead

如果世界有奇迹，这就是奇迹。你能想象这个小女孩的父母，亲眼看着她在临死的边缘被救回，恢复到完全健康地活蹦乱跳的样子，心情是什么样的么？我们太需要这样的惊喜，这样的奇迹，来鼓舞着无数人迎难而上，继续和癌症作斗争。

我们真的治愈了癌症了么？！

由于CAR-T上到临床才两年左右时间，它是不是彻底治愈癌症，现在下结论还为时太早，但是至少它的早期成功是无可置疑，前无来者的。我们应该耐心等待，并继续改良这个技术，绝对有理由继续期待CAR-T带来更多的好消息。

CAR-T也不是完美的，病人接受CAR-T疗法有一个巨大的临床风险：细胞因子风暴，也叫细胞因子释放综合征（2）。产生的原因是T细胞在杀死其它细胞，比如细菌病毒的时候会释放很多蛋白，叫细胞因子，它们的作用是激活更多的免疫细胞来一起对抗这些病原体，

这种正反馈机制保证了对病原体的快速清除。这在临床上就是炎症反应，平时我们扁桃体发炎啥就和这个有关。由于CAR-T杀癌细胞实在是太快太有效了，于是在瞬间在局部产生超大量的细胞因子，引起惊人的免疫反应，这就是细胞因子风暴。临床表现就是病人超高烧不退，如果不控制好，很有可能就救不过来了。这就是为什么我说CAR-T的最后一步是严密监护病人，这其实非常关键。

由于没有准备，早期接受CAR-T的几个病人都曾经高烧到昏迷不醒很久。幸好后来使用抗炎药物都控制住了，如果当时有病人死了，可能CAR-T就要拖后好多年了。当然现在临床上经验已经丰富了很多，对细胞因子风暴有了提前准备，它带来的风险也都完全可以控制住了。

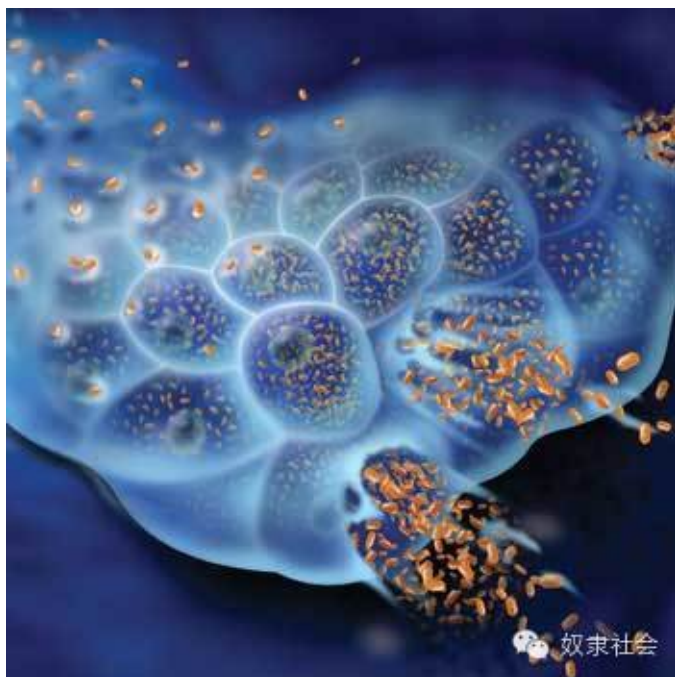
参考文献：

1: Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al, Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1507-17.

2: Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG, "Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1". Transplant Proc. 1993, 2 (25): 1216 – 1217.

后记：写完本文，才发现关于CAR-T的临床数据是今天（10月16日）才刚刚发表在《新英格兰医学杂志》上（1），真是写得早不如写得巧。

（十五）：溶瘤病毒，以毒攻毒还是毒上加毒



(图) 能裂解癌细胞的病毒卡通画

最近中山大学的颜光美教授研究小组火了，因为他们在《美国科学院院刊》上发了一篇文章，阐述了一种60年代在海南岛发现的M1病毒，具有溶瘤的特性。M1在体外实验中能抑制癌细胞生长，而不影响正常细胞。媒体一时间大肆报道，认为中国找到了治疗癌症的新方法。据说现在颜教授一天要收到几百封电子邮件，还有病人亲自上门主动要求当临床实验的“小白鼠”。

好几个朋友转发M1的报道征求我的想法。我首先要说：溶瘤病毒是真实存在的，现在在美国有十多个公司的几十个临床实验在进行。颜教授团队这篇论文从实验设计到数据到结论也是严谨，合乎科学研究方法的。但我不得不迅速泼一盆冷水：M1病毒治疗癌症的数据目前看起来很弱，这种学术化研究离临床还非常遥远，类似这样的论文

每年至少好几百篇，能真正转化到临床的风毛麟角。大家不要期待太高。

我觉得整个事件特别像我们爱玩的一个游戏：传话。（一群人站成一排，第一个人开始说一句话给第二个人听，第二个给第三个人听，一个个传下去，等到最后一个人再说出来，经常让人捧腹大笑）

第一个（颜教授团队）说：M1溶瘤病毒在“体外”对“有某些基因缺陷”的癌细胞生长有抑制作用，对正常细胞影响比较小，在“少数几种小鼠肿瘤模型”的体内实验中，能“减缓”肿瘤生长，对小鼠没有“太强”的毒性。（1）（大家注意一下引号里的内容，这些修饰词对科学严谨性至关重要）

第二个（有些科学素养的媒体）说：中山大学发现天然病毒能有效杀死多种癌细胞，对正常细胞无毒副作用！（2）

第三个（基本没有科学素养的媒体）说：中国科学家发现天然病毒能像长了眼睛一样准确找到肿瘤组织并将其杀灭。（3）

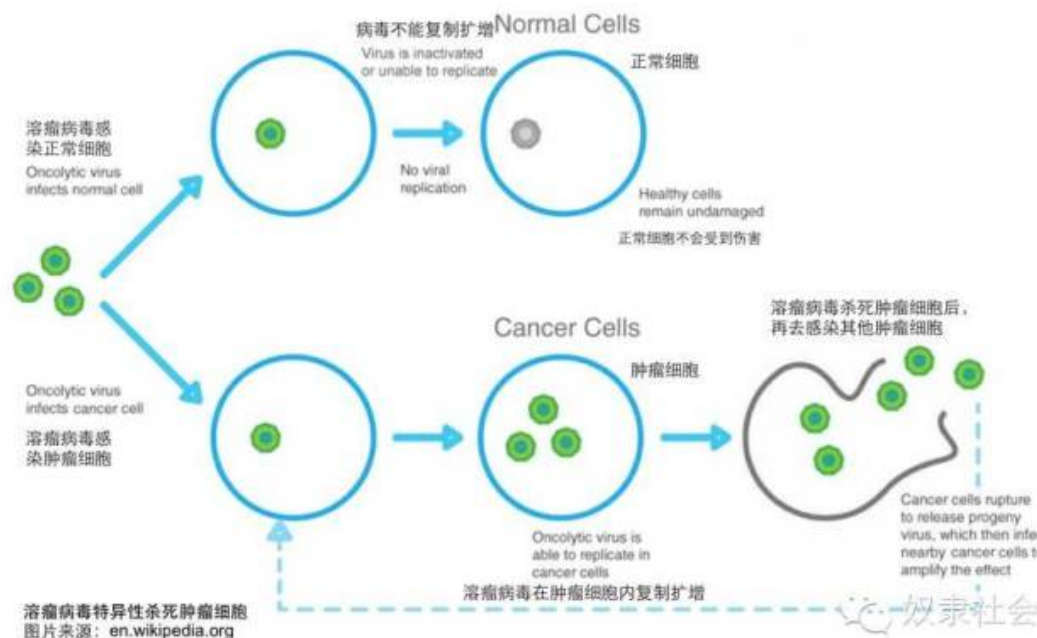
第N个（无名真相群众）说：中国科学家发现天然抗癌病毒，人类将攻克癌症，有望冲击诺贝尔奖！（这是一位兴奋的广州出租车司机给我师兄说的）

几次传话（转载）以后，意思已经完全变了，从一个严谨的科学研究课题，变成了一场闹剧。就像我们刚造出了凤凰牌自行车，就有人讨论怎么上月球的问题了。我相信媒体的这种“热情”，也远远超出了颜教授团队的想象：本来只治好了几只老鼠，发了一篇还不错的文章，怎么一下子就似乎成了全人类的救星。这不是赶鸭子上架么？

颜教授现在也是骑虎难下了，今天开记者招待会说下周就要在猴子身上做实验（再感叹一下中国速度），3年内争取上临床。M1病毒这个课题值得继续做下去，只希望颜教授团队不要被媒体或政治因素绑架，认真，仔细，科学地进行下一步的毒理和效用研究。我相信会有中国人能在抗癌药物领域做出“突出”乃至“突破性”的贡献，但是前提得是“靠谱”。

好了，回到溶瘤病毒（Oncolytic Virus），到底是个神马东西，现在临床到什么地步了？

所谓溶瘤病毒，并不是特定的一种病毒，而是指一类倾向于感染肿瘤细胞，同时在癌细胞里面能够大量繁殖，最终让肿瘤细胞裂解，破碎，死亡的一类病毒。需要说明的是，溶瘤病毒也会感染正常细胞，只是因为各种原因，它们对正常细胞毒性弱很多。



用病毒来治疗癌症完全不是新鲜想法，100多年以前，有医生观察到有些癌症病人在得了病毒感染以后，癌症细胞会减少（4，5）。有人开始猜想是不是病毒感染能帮助抑制癌细胞，所谓“以毒攻毒”。于是开始有狂野的医生直接往癌症病人体内打入活体病毒，但是结果很惨淡，有效的例子极少，而且多数病人都被严重感染，甚至死掉了。”用病毒治疗癌症“，成了“毒上加毒”，这个狂野的想法也就暂时搁浅了。

到了1950年前后，新的临床实验规范慢慢建立，这时候出现了新一代狂野医生，希望用更规范的临床实验方法来研究病毒治疗癌症的可能性。和他们的前辈比，虽然新狂野医生实验设计规范了许多，但干的事情却基本是一样：肝炎病毒，黄热病毒，西尼罗河病毒，乌干达病毒，统统直接拿来往癌症病人身上用。当时还没有技术纯化病毒，所以基本就是把被病毒感染的病人血清直接打进癌症病人体内！可以想象当年人们对癌症有多么的束手无策，对新的治疗方法有多么的渴望。

新一代狂野医生的典型代表是Alice Moore和Chester Southam，这两人一个做动物模型，一个做临床，神雕侠侣，珠联璧合，尝试了很多病人，发了无数研究论文（6，7），顺利带领一批人炒作了溶瘤病毒这个概念，可惜理想是丰满的，现实是骨感的：最后的临床结果要不然就是无效，要不然就是不安全，总之一句话，没用！

但失败是成功的妈咪。这些年的研究也远非浪费，在无数的失败中，人们逐渐开始了解了一些病毒治疗癌症的关键科学问题。比如对人健

康无害的病毒，也可以有溶瘤的效果，于是大家开始尝试人体内不致病的病毒，比如腺病毒，或者动物身上的病毒，比如鸡病毒，鸟病毒，猪病毒，狗病毒等等。虽然这些病毒临床效果也有限，但是至少安全性有保证。这次颜教授的M1病毒和60年前就已经发现使用的这些“溶瘤病毒”本质没有什么区别，所以我对直接使用M1的效果非常不乐观。另外，大家发现很多病毒在体外杀癌效果很好，但是一上临床上就没效果。其中有一个重要原因是绝大多数病毒打到病人体内就被免疫系统识别，然后清除掉了，能到达肿瘤部位的微乎其微。

在后面的三、四十年，虽然大家一直在努力寻找更好的溶瘤病毒，但是受到科学和技术的限制，一直无法突破瓶颈。

直到1990年后人们能够对基因进行改造（传说中的转基因），曙光终于出现在天边。转基因溶瘤病毒相对自然界中的普通病毒，有很多的好处：

- 1、去掉病毒里的毒性基因，让它更安全。
 - 2、给病毒的表面加上特殊蛋白，可以更特异地识别癌细胞。
 - 3、给病毒转入刺激免疫细胞的基因。这样的病毒感染癌细胞后，不仅能杀死癌细胞，而且能激活免疫系统，形成更长期持久的治疗效果。
- 从1991年第一个转基因溶癌病毒被报道以后（8），群雄并起，在未来的20多年间上百种溶瘤病毒进入临床实验。到目前为止，美国FDA还没有批准任何一个溶癌病毒，但是现在有50多个临床实验在进行，其中安进（Amgen）的溶癌病毒T-Vec在三期临床中显现了一定的效果，现在正在寻求美国和欧洲药监局的上市批准。除去T-Vec，现在

只有另外两个溶瘤病毒在三期临床：治疗膀胱癌的CG0070和治疗头颈部癌症的Reolysin。

值得一提的是，虽然美国和欧洲现在都还没有批准溶瘤病毒上市。中国早在2006年就批准了世界上第一个溶瘤病毒的上市（9）！这个叫H101的病毒在临床上基本无效，被美国和欧洲的药监局多次拍死，但中国药监局勇往直前，不走寻常路，对这样听起来很酷的“新药”大开绿灯。但是H101上市也这么多年了，钱倒是赚了不少，但是也没听说它有什么特别好的效果，安全性倒还好。没效果，但是安全，听起来感觉和吃馒头效果差不多。

总之，溶瘤病毒是很古老，很有意思的概念，但临床效果一直很有限。在过去的100多年，这个概念几起几落，但是最近确实有一些临床突破，尤其是和免疫治疗结合以后，也许能产生意想不到的疗效，我们一起拭目以待。至于M1，我现在只能祝它好运了。

参考文献：

- 1: Lin Y, Zhang H, et al, Identification and characterization of alphavirus M1 as a selective oncolytic virus targeting ZAP-defective human cancers. 2014 Oct, Proc Natl Acad Sci.
- 2: <http://news.sciencenet.cn/htmlnews/2014/10/305241.shtm>
- 3: http://www.cas.cn/xw/kjxm/gndt/201410/t20141010_4221077.shtml
- 4: Vacchelli E1, Eggermont A, et al, Trial watch: Oncolytic viruses for cancer therapy. 2013, Oncoimmunology. Jun 1;2(6):e24612
- 5: Dock, G. The influence of complicating diseases upon leukemia. 1904, Am J Med Sci 127: 563 – 592.

- 6: Southam CM, and Moore, AE. Clinical studies of viruses as antineoplastic agents, with particular reference to Egypt 101 virus. 1952. Cancer 5: 1025 – 1034.
- 7: Moore, AE. Effects of viruses on tumors. 1954. Annu Rev Microbiol 8: 393 – 410.
- 8: 132. Martuza RL, Mallick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. 1991, Science. 252:854 – 6.
- 9: China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. 2006, J Natl Cancer Inst. Mar 1;98(5):298-300.

(十六): 谋财不害命: 中国的"免疫疗法"现状



(图) 中国是无监管"免疫疗法"的重灾区

前两期介绍了一下"癌症免疫治疗"的最新进展，有好几个朋友问我：我亲人在国内接受了免疫治疗，为什么没有效果呢？

有三个事实：

- 1、最近美国临床上证明有效的"免疫疗法"和中国目前广泛使用的"免疫疗法"（主要是CIK细胞疗法）不是一个东西；
- 2、"CIK免疫疗法"是在炒欧美十多年前的冷饭，这种疗法欧美临床实验失败，已经被淘汰了；

3、中国门目繁多"免疫疗法"没有任何一种经过严格临床测试，也没人任何一种得到了官方审批，所以既不合格，又不合法。

谋财不害命，也许是对中国免疫疗法的最佳概括。

在"金钱至上"的社会中，科学显然不是最重要的东西。食品行业出现"谋财害命"的事情屡见不鲜（比如婴儿奶粉）；在医药和保健品领域，由于有一定的监管，"谋财害命"的例子比较少，但是"谋财不害命"的事情很多。只要政府不作为，如果不死不残，做假药假保健品和在街边卖馒头的风险差不多。什么时候听说过病人纯粹因为治疗方法无效，或者保健品无效而把医院或者公司告倒的？

这么多年来，中国无数三级甲等医院大量使用，并推广在临床上已经证明无效的"免疫疗法"让人触目惊心。医院和医生不同于商家，他们代表着病人全部的信任 and 希望，对病人使用明知无效的治疗手段并收取高额费用，实在不算"取之有道"。我这里不想讨论中国在"免疫治疗"这件事情上监管上的漏洞，大家有兴趣看看果壳网这篇文章中列出的一系列文章就清楚了（1）。

我主要想回到科学上，尝试解释一下为什么目前在中国泛滥的CIK免疫疗法没有效果。

“癌症免疫疗法”是个特别模糊的词汇，广义地说，任何通过调节免疫系统来攻击癌细胞的方法都可以归于这一类，比如100多年前尝试用病毒或者细菌来治疗癌症现在看来都应该属于免疫治疗；狭义地来讲，现在常说的"免疫疗法"主要分为两类，第一类是细胞疗法，就

是通过直接向病人输入激活的免疫细胞来治疗癌症；第二类是干预疗法，就是通过药物或者疫苗来激活病人体内的免疫细胞来治疗癌症。中国现在有的是第一类：细胞疗法。

免疫细胞疗法从上世纪80年代开始在美国进入临床实验，到目前至少经历了4代：

第一代叫LAK细胞疗法，LAK中文全称是"淋巴因子激活的杀伤细胞"。它的基本原理是从病人外周血中提取细胞，然后在体外用"人白细胞介素-2"（IL-2）来诱导产生有杀死细胞作用的"杀伤性免疫细胞"（注意不是特异杀死癌细胞），最后把这些"杀伤性免疫细胞"输回病人体内。20多年前有报道说LAK有一定效果，但是副作用比较强（2），后来的大规模临床实验证明LAK无效。

第二代就是CIK细胞疗法，CIK中文全称是"细胞因子激活的杀伤细胞"，看名字就知道它其实和LAK很像。它也是从病人或者病人亲属外周血中提取免疫细胞，体外激活以后输给癌症病人。最主要的区别是体外激活细胞的时候除了用"人白细胞介素-2"，还加上了一些别的因子（3）。和LAK比，理论上CIK得到的"杀伤性免疫细胞"更多更强。但目前为止，没有大规模临床实验证明CIK有效。

第三代是CIK-DC细胞疗法，全称是"细胞因子激活的杀伤细胞-树突状细胞"混合疗法。它和CIK相比，往病人体内除了输入"杀伤性免疫细胞"，还同时输入一种叫"树突状细胞"的东西。树突状细胞因为长得像树杈得名，是免疫系统很重要的一部分。树突细胞并不直接杀死细胞，它的作用是告诉别的免疫细胞去杀什么细胞，有点像带警

察抓犯人的警犬。在CIK-DC疗法中，树突状细胞先会和肿瘤细胞混合一下，算是“闻闻味道”，然后把这种树突状细胞和“杀伤免疫细胞”一起输回病人体内，理论上杀死癌症细胞的能力应该更强。可惜目前为止，没有大规模临床实验证明CIK-DC有效。

第四代是我最近专门讲过的CAR-T，全称“嵌合抗原受体T细胞免疫疗法”。最近美国的临床实验结果看起来让人振奋，有望明年被批准治疗白血病和淋巴瘤。有兴趣的可以去翻看上两期的文章，这里就不详细讲了。

中国的免疫治疗现在还停留在第二代的CIK疗法，一个10多年前就开始在欧美尝试然后放弃，目前为止没有任何临床实验证明其有效的疗法。我刚刚去查询了权威的临床实验数据库，目前登记在案的，仍在进行的CIK相关的临床实验只有35个，全部在中国！（4）这正常么？！

CIK疗法并不是中国的发明，美国人最早尝试了很多年，但是区别在于美国临床实验失败后没法上市就放弃了，在中国没人管，所以就继续给病人用，反正能卖钱。



（图）典型的中国CIK细胞疗法宣传。

为什么CIK疗法无效呢？

两个主要原因：一是靶向性不明，二是癌症的免疫逃逸。

CIK疗法的本质是向病人输入大量的免疫细胞，希望它们能够杀死癌细胞。但是这有一个很大的问题：靶向性不明。

杀伤性免疫细胞的作用是很广的，它们要杀细菌，杀病毒，杀各种各样的坏细胞，总之绝大多数都不是用来杀癌细胞的。因此，虽然CIK疗法给病人输入了大量的免疫细胞，其中能真正对肿瘤细胞起作用的微乎其微，效果自然很有限。这就像我们想装修房子，请来了100个技术工人，结果99个都是南翔技校开挖掘机的，水平高是高，但是不对路，没用啊！

第三代CIK-DC疗法的出现从一定程度上就是为了增加CIK疗法的靶向性：希望通过树突状细胞的指引，让免疫细胞来更有效地杀死癌细胞。但是不幸的是临床上CIK-DC疗法看来效果也是很有限，因为它也无法突破CIK疗法的第二个瓶颈：癌症的免疫抑制。

绝大多数癌症细胞在刚出现的时候，就会被免疫系统识别并清除，“扼杀在襁褓中”，这就是身体对癌症的“免疫监控”。这非常重要，要不然人类得癌症的岁数可能得提前几十年了。但是突然有一天进化出了一个癌细胞，它很好地伪装了自己，告诉免疫系统：“自己人！别开枪！”这样的癌细胞逃脱了免疫监控，才能形成癌症。因此所有临床上的癌症都进化出了一套避开免疫系统识别的办法，这就是癌症的“免疫抑制”。有了“免疫逃逸”，无论你输入多少免疫细胞也没用。

这样，靶向不明加上癌症天生对免疫系统的抑制，导致CIK，或者CIK-DC对绝大多数病人无效。

最近两年，临床上证明有效的两类免疫治疗手段恰恰是针对这两个原因开发的：CAR-T疗法解决了第一个靶向问题，直接让免疫细胞像导弹一样打向癌细胞；第二大类有效的免疫治疗药物专门阻断癌症细胞的“免疫逃逸”，因此解决了第二个问题。

CIK，CIK-DC并不是伪科学，但是很多临床实验已经证明它们单独使用无效。从科学理论上来说，CIK（或CIK-DC）和阻止癌症免疫逃逸的药物（比如PD-1抑制剂）结合应该会有不错的效果。中国医院和医生应该尽快进行这方面的临床实验，而不要沉迷于继续用无效的“免疫治疗”来创收，治好癌症病人带来的成就感和社会价值岂是金钱可比。

参考文献：

1、<http://www.guokr.com/post/626138/>

2、Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. 1985, New England Journal of Medicine 313: 1485 – 92

3、<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=558123>

4、<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/results?protocolsearchid=6187588>