

【专访】徐瑞华教授研究团队：

消化系统肿瘤精准诊疗的创新与应用



▲ 徐瑞华教授

近日，记者采访了中山大学肿瘤防治中心徐瑞华教授团队，并请该团队介绍消化系统肿瘤精准诊疗的创新与应用相关情况。

记者(以下简称“记”):请问“消化系统肿瘤精准诊疗的创新与应用”的思路是如何提出的？

徐瑞华教授研究团队(以下简称“徐”):恶性肿瘤是国民健康的重大威胁，其中消化系统肿瘤是我国最常见的恶性肿瘤，占新发恶性肿瘤的50%以上。同时我国胃癌与食管癌患者的死亡率居全球首位，而肝癌更被称为人类健康的头号杀手，对全民健康危害极其恶劣。中国消化系统肿瘤诊治中存在的主要问题有：规范化诊疗体系不完善，缺乏新型的精准治疗手段和有效的靶向治疗药物；缺乏具有国家自主知识产权的原始创新药物；转移耐药机制探索不完善，导致疗效效果差。我们团队敏锐抓住这些问题的关键，开展针对中国人消化系统肿瘤的精准诊疗研究。我们依托华南肿瘤学国家重点实验室和国家新药临床试验中心，通过组建消化系统肿瘤多学科综合治疗团队(MDT)及中国胃肠肿瘤临床研究协作组，集结力量开展科研攻关，取得突破性进展。其中，多项研



▲ 徐瑞华教授研究团队

【专访】青年长江学者张鹏教授：

文理交融，提高人才、科研、学科三位一体的创新能力



张鹏，男，1978年生，西安人，理学博士，中共党员，现任中山大学社会学与人类学院兼生命科学学院教授，跨学科博士生导师(生态学、社会学方向)。兼任国际自然保护联盟(IUCN)物种生存委员会委员，国际灵长类学会(IPS)学术委员会委员，中国动物学会灵长类学分会秘书长、International Journal of Primatology(SCI Q2杂志)客座编辑、《人类学学报》和《兽类学报》编委。研究方向是生物人类学，重点探讨非人灵长类的进化机制，及濒危动物物种保护等问题。主持国家自然科学基金5项、国际合作项目10余项。出版生物人类学书籍7部，其中《猿猴家书》荣获2015年度中国科普作品金奖。发表相关学术论文78篇，其中包括在 Science、Nature Communications、American Journal of Primatology 等国际核心杂志上发表SCI论文30余篇。研究成果荣获陕西科技进步一等奖等省部级以上学术奖励6项，主持教改项目12项，荣获中山大学教学成果一等奖等教学奖励4项。入选教育部青年长江学者和新世纪优秀人才、中组部“万人计划”青年拔尖人才。

编者按:本篇报道为“中山大学科研成果系列报道”的第二篇,介绍中山大学肿瘤防治中心徐瑞华教授研究团队在消化系统肿瘤精准诊疗的创新与应用成果。徐瑞华教授研究团队长期从事肿瘤内科临床诊治和研究工作,在消化系统肿瘤规范化诊疗体系的建立、药物临床研究的创新、转移耐药机制的探索等方面取得突出成就,其研究成果处于国际前沿水平,对提高我国消化道肿瘤规范化治疗水平,推进精准诊疗,延长患者生存期具有重要价值,为肿瘤内科学领域做出引领性贡献。

究成果被美国权威的NCCN指南及中国诊疗规范采纳,在全球推广应用,在世界范围内为消化系统肿瘤的精准诊疗作出中国贡献。

记:请谈谈团队的主要研究成果及其临床应用价值？

徐:我们的成果主要表现为以下三个方面：

科学发现一:提出了消化系统肿瘤维持治疗、靶向治疗新方案。

我们团队在国际上率先证实卡培他滨单药维持治疗可显著延长患者生存期，成果被国际权威的美国国立癌症研究网络(NCCN)结直肠癌指南采纳且入选2016中国临床肿瘤学十大进展，现已成为国内外结直肠癌治疗领域重要的治疗策略之一。我们率先证实奥沙利铂与卡培他滨联合的方案对于中国胃癌患者具有较高有效性，方案被NCCN胃癌指南采纳，成为晚期胃癌一线治疗推荐方案，于全球推广应用。

靶向治疗方面，我们牵头完成亚洲第一个瑞戈非尼靶向治疗晚期肠癌Ⅲ期临床研究，证实其可以显著延长生存期，结果被NCCN结直肠癌指南采纳，于全球推广应用。我们还牵头两项胃癌国际多中心研究，证实拉帕替尼联合紫杉醇可改善中国晚期胃癌生存期，为精准治疗提供重要依据；另外，我们明确曲妥珠单抗在晚期胃癌治疗的标准用法及最佳剂量，保证患者疗效并降低费用。上述有关结直肠癌的研究成果，获得了2016年国家科技进步二等奖。

科学发现二:引领抗癌新药研发,提升了国家新药创制能力。

我们牵头开展了11种国家原始创新药物的临床研究,结果将为其上市提供关键依据。其中法米替尼Ⅱ期研究结果受邀在2015美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会上进行大会报告,其Ⅲ期研究已入组结束,有望推出结直肠癌的国家原始创新靶向药。我还作为多项国际多中心临床研究的主要负责人,在国际新药的开发中也发挥了关键作用。

我们牵头构建了抗肿瘤新药临床试验精准医学平台,建立靶向药物研究的评价体系,提升了国家新药创制能力。同时,我们在国内率先建立了消化肿瘤多学科综合治疗(MDT)体系,成立了国内最早的MDT团队并创新了诊疗模式,为三万逾名疑难患者提供诊疗服务,治疗效果达国际一流水平,并



▲ 徐瑞华教授带领团队成员查房

在全国进行推广。受国家卫计委的委托,我作为内科组组长牵头制定了《中国结直肠癌诊疗规范》《结直肠癌肝转移MDT临床实践共识》《转移性结直肠癌维持治疗中国专家共识》及《原发性胃癌诊疗指南》等诊疗规范,建成了中国消化肿瘤规范化治疗体系,提高了我国的治疗水平,推动了中国肿瘤内科学的发展。

通过这一系列研究及临床应用,将中国晚期结直肠癌患者的生存期从13个月提高至27个月,晚期胃癌的生存期从8个月提高至15个月,中期结直肠癌、胃癌患者治愈率提高了10%,达到了国际先进水平。

科学发现三:阐明了消化系统肿瘤糖酵解和氧化还原代谢异常、化疗耐药及复发转移的调控机制,并推出新型诊治方法。

消化系统肿瘤由于早期诊断率低、容易发生转移、缺乏有效的治疗靶点且易产生化疗耐药性,导致整体治疗效果差。围绕这一临床需求,我们开展了一系列基础转化研究,取得如下成果:

(一)创新了消化系统肿瘤诊断方法,阐明了转移和化疗耐药的重要调控机制。

我们发现了miR-214的表达是结直肠癌肝转移重要的分子靶点,针对其设计了纳米基因载体药物,可有效预防结直肠癌的转移(申请专利中)。发现了Bmal1基因高表达可增加结直肠癌细胞对化疗的敏感性;发现了松果体分泌的褪黑素可通过阻断NF-κB信号通路逆转化疗耐药。

(二)阐明了肿瘤糖酵解和氧化还原代谢异常的调控机制,发现了以代谢为靶点的新型化合物。

我们发现了肿瘤细胞癌基因Kras的激活可升高NOX4活性,增强有氧糖酵解进而促进肿瘤恶性增殖;证明了肿瘤干细胞内谷胱甘肽合成对维持其干细胞特性并诱发化疗耐药至关重要;发现了以糖酵解和氧化还原代谢为靶点的化合物3-

BrOP、DPI及PEITC具有潜在的药物开发价值。研究成果发表在Leukemia、Theranostics及Nature Communications等国际著名期刊上。基于我们团队在肿瘤代谢研究领域的重要地位,我被邀请在肿瘤领域权威期刊Cancer Cell撰写评论。

记:可否谈谈对消化系统肿瘤防治的体会与展望？

徐:目前,随着我国新型城镇化的发展、人口老龄化、环境污染的加剧、健康生活方式的不足,国人恶性肿瘤的发病率持续上升;而且,由于消化系统肿瘤的早期症状不明显,患者就诊时大部分已经处于晚期,往往失去了治愈的机会,死亡率比欧美等发达国家显著增高。特别是在广东省,癌症对居民的健康威胁尤为显著。据我中心统计,我省的肿瘤发病率和死亡率均较大幅度高出全国平均水平。

从国内外的经验来看,遏制消化系统肿瘤肆虐的重点在于预防,特别是开展肿瘤筛查。实现肿瘤的早发现、早诊断和早治疗是降低肿瘤危害最有效的手段之一。为此,国家卫生计生委在制定的癌症防治三年行动计划中特别强调推广癌症筛查、肝癌以及上消化道肿瘤)。我中心作为广东省公共卫生专项资金,在全国部分省、市中开展了癌症早诊早治项目。非常有幸的是广东省在2016年也被纳入肿瘤筛查省份,获得了项目资金的资助。这意味着每年将有5万以上的广东居民获得免费的5种常见肿瘤的免费筛查(其中包括了结直肠癌、肝癌以及上消化道肿瘤)。我中心作为广东省癌症中心的挂靠主体,将坚持以惠及广东省乃至全国社会公众为宗旨,不遗余力地在资金、设备、人员上支持国家卫计委的癌症筛查项目。希望通过该项目的实施,进一步强化我省乃至全国的肿瘤预防工作,促进各级医疗机构的工作重心下移,实现医防结合;扩大肿瘤防控人才的培养,提升基层医生的肿瘤防控能力,提高服务能力;推动癌症

防控工作的协调、融合发展,构建新型的群防群治的肿瘤防控体系。

我相信通过该类项目团队的团结协作、共同努力,我们一定能圆满完成国家任务,力争达到筛查人群的肿瘤早诊率提高到50%以上、筛查出的肿瘤患者生存率提高15%以上的目标,为健康广东、健康中国的事业作出贡献。

记:可以介绍一下团队未来的目标吗？

徐:我们团队在消化系统肿瘤精准诊疗方面已经做出一些成绩,我们还将继续深化现有领域研究,以求推动国内、国际领域的规范化治疗,探索更加优化的治疗手段,发现更有效的治疗药物以及开展与临床结合更加紧密的转化研究。同时,由于我国消化系统肿瘤早诊早治率较低,我们团队将针对健康人群开展消化系统肿瘤的筛查研究,通过团队前期研究,我们已经发现了结直肠癌的多个易感基因位点,并率先研制成筛查芯片,也已开展了大样本前瞻性临床验证。未来,我们还将完成40000例高风险肠癌人群筛查工作,以期推出更为优化的肠癌筛查芯片。同时,在原发性肝癌方面,我们团队通过大样本病例对照研究,构建了基于血ctDNA甲基化谱的肝癌精准诊断模型,在未来还将完成15000例高风险肝癌人群的筛查工作,以期做到滴血查癌。

我们希望能够建成一支具有国际视野、国际顶尖水平的消化系统肿瘤精准诊疗团队,搭建由院士领军、长江学者、杰青作为骨干力量的人才梯队,构筑消化系统肿瘤的学术人才高地;依托华南肿瘤学国家重点实验室和国家抗肿瘤新药临床研究中心等国家级研究平台,以转化医学研究为纽带,结合“三个面向”,实现消化系统肿瘤防治的重大突破,产生一批具有自主知识产权的原始研究成果,惠及民众。同时,我们也希望能进一步强化规范化诊疗体系,提升医疗质量,占领医疗技术制高点。

编者按:近年来,学校高度重视人才工作,引进和培育了一批知名专家和青年学者。为了迎接新学年的到来,党委宣传部与人力资源管理处共同策划,邀请我校的部分千人计划专家、青年千人计划专家和青年长江学者分享他们的科研经历和教学经验。我们将陆续推送系列专访。

记者(以下简称“记”):您的研究以灵长类社会进化为核心,确定了我国野生川金丝猴独特的社会组织及其进化机制。您以中、英、日文发表多篇论文,出版了《猿猴家书》、《猴、猿、人——思考人性的起源》等专著。在学术研究方面您有哪些经验可以分享？

张鹏(以下简称“张”):我本科和硕士都是学生物学的,在做本科毕业论文时,开始研究国宝金丝猴,从此就爱上了这个物种。我在秦岭山区观察了金丝猴三年,便立志将来要研究这个地球上最高等的动物类群—灵长类。后来,我考入北京大学心理学系的博士课程,希望了解灵长类的心理进化基础。之后,我去了日本的京都大学,继续做灵长类的行为适应和社会进化方面的研究,获得人类学博士学位。2009年博士毕业后,我通过“百人计划”加盟了中山大学人类学系,希望推动生物人类学方向。

在国际上,人类学是个大学科,主要分为两大块:生物人类学和文化人类学。人类学系的学生可以取得社会科学学位或自然科学学位。国外大学主要以学术问题为导向,有利于不同学科的研究者开展协同创新。但是国内大学主要以学科为导向,例如,人类学传统上被归为文科,容易形成“大小腿”格局,不利于提高人才、学科、科研三位一体的创新能力。文理跨学科学者要面对科学理念、科研成果评价、招生困难等一系列具体问题,我在职业初期,便迷失在文理学科之间巨大的鸿沟里。有一年,我回到山里和我的金丝猴们在一起生活,看到它们即使所处环境恶劣、遇到重重困难,也从未放弃过生存的机会,这种顽强的生存精神是对我最大的鼓舞。

我觉得,年轻教师要克服困难,求得发展,最主要的就是要做出自己的特色。从2010年开始,我申请建立灵长类与人类进化实验室,在2013年获得批准。期间,我总共写了96份申请书,反复阐述文科老师为什么需要实验室。灵长类实验室就像我的孩子,从申请、设计、使用到管理,我一手把它拉扯大,四年后它成为广东省首个文科省级重点实验室的核心,代表着中山大学文科实验室的新生力量。除了坚持特色,还要做到学科交融。近30年

来,美国跨科学者的规模增加了7倍以上。中山大学是国内知名的综合性研究型大学。开展跨学科教育,尤其是文理跨学科,具有优势和示范性。

记:您曾经获得广东省高校青年教师教学竞赛优秀奖,在本科生实践教学方面您采取了哪些创新做法?您觉得在教学中应如何做好教书育人工作?

张:教书育人是教师的本职工作,一定要做好。2014年,我代表中山大学参加了首届广东省高校青年教师教学大赛,见识了省内140余所高校教师代表精彩的课堂表达。我认为985高校老师的主要优势在于科研——如何把一线的科研成果应用于教学,给学生们提供“有营养的新鲜课程”。

从实际工作来看,我在人类学系主要负责本科生实验教学和大学生实验创新项目。文科学生普遍存在动手能力弱、思维发散等问题,但又对实验教学非常有热情和新鲜感,通过实验教学,可以提高文科生的创新能力和科学思维能力。例如,在灵长类营养分析实验课程中,我将课堂教学和科研课题结合,实现了“课堂、田野、实验室”的衔接融合,形成了创新的文科教学模式。

记:您带领的中山大学灵长类研究团队与国内外许多科研单位建立了长期稳定的合作关系,在“三大建设”(大平台、大团队、大项目)方面,您有什么心得体会?

张:我非常支持学校的“三大建设”。由于改革调整了原有的格局,为青年教师提供了发展生态位,因此改革整体来说对青年教师是有利的。

我们社会学与人

类学院有社会学系和人类学系两个大平台。人类学系的人类进化与科技考古实验室平台是围绕人类进化和适应这个核心问题建立的实验室平台,包括三个团队:灵长类研究团队、生物人类学团队、科技考古团队。我们的奋斗目标是五年后把这个平台从省级文科重点实验室建设成为教育部重点支持的文科实验室。

在大团队方面,我主持的灵长类团队是国内人类学界唯一的灵长类研究团队。2009年以前,中山大学是没有灵长类学方向的。而现在,中山大学灵长类研究团队已经是国内灵长类研究最大的团队之一,师生数量达到40余位,形成了1名教育部青年长江学者,3名中组部青年拔尖人才,5名新世纪优秀人才的青年学者团队;申请了21个省部级项目,出版著作9部,发表SCI论文100余篇。团队建设越来越国际化。目前灵长类实验室的专职科研人员和博士后分别来自德国、法国、意大利、日本和新加坡五个国家。国际化团队的建设不仅增强了科研实力,而且对研究生的培养产生了积极的影响,除了提高学生的英语水平,参加国际



学术会议的机会也开阔了他们的视野。此外,国际化团队建设还提高了我们团队在国际同行中的知名度,有利于增强我们学校在国际的学术影响力。

记:学校提出“三个面向”(面向学术前沿、面向国家重大战略需求、面向国家和社会经济发展)的发展思路,您的研究与国际前沿研究相比,有哪些优势和差距?您对未来研究工作的设想是怎样的?

张:我认为这一发展思路的背景是中国经济水平在全球的显著提升。当前中国经济上行,处于学科发展的机遇窗口期,我们这代学者一定要把握好机遇,发展好自己的学科。

这里以我求学的日本京都大学为例。上世纪六十年代,日本一位人类学者今西锦司(ImanishiKinjirō)提出,日本大学的学科发展一定要基于本国的自然资源和文化基础。例如,欧美没有猿猴分布,欧美学者研究猿猴需要先办护照去国外。而日本有猕猴,并且积累了大量的猿猴的传统文化(猿年、驯猴等),这些形成了日本灵长类学科的自然条件和文化底蕴。1967年,日本京都大学成立灵长类研究所,现今已成为国际最大的灵长类研究机构,形成了国际人类学界的京都大学学派。

实际上,日本只有一种猴子,即日本猕猴;而中国有28种猿猴,是世界灵长类资源最丰富的国家。我们的灵长类研究论文不少,但是缺乏自己的思想体系,导致在国际上缺乏指定标准的核心影响力。这个例子给我们的启发就是:“学术思想、理论体系”是学科建设的核心。中西方的思想哲学基础是不同的,如果一味追求先进科技手段、满足于验证和补充西方学者提出的假说,是很难形成我国的学术思想和学科体系的。

关于今后的工作设想,我的职业目标就是建立中国的灵长类学的学科方向,支撑人类学综合学科发展。今年我们成功建立了中国灵长类学会和研究基金会,秘书处均设于中山大学。灵长类学会的研究者人数近200名,是2002年的10倍。我希望,在我国自然优势和社会文化背景的基础上,这个学会能够孵化出代表中国灵长类学特色的本土研究方法论和思想体系。