



科技点亮生活 创新改变未来



科创新地标

CAR-T 治疗，是一位传统“新贵”。这种被称为嵌合抗原受体 T 细胞的免疫疗法，问世多年后新近“逆袭”，在急性淋巴白血病、非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤等的治疗上表现出卓越的疗效，被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一，目前 CAR-T 在国内还在临床试验阶段。

国家药监局共批了 7 张 CAR-T 的临床批件，7 张临床批件分属的 5 家企业中，3 家姓“沪”。而位于张江的恒润达生更是连获 3 张临床批件，是目前国内 CAR-T 项目获得批件数量最多的企业。上海在 CAR-T 细胞免疫治疗领域，正在引领全国创新风向标。

瞄准一流

集中上海科创中心建设最新成果的张江科学城展示厅里，“创新药，中国造”区域有两个拳头大小的细胞模型，配合展位墙上电视里播放的视频动画，展示着恒润达生研发的最新版 CAR-T 产品的原理——蓝色细胞是被装了“核弹头”的 T 细胞，正在逼得癌细胞无处可逃。T 细胞，是十分重要的人体免疫卫士，可经淋巴管、外周血和组织液等进行再循环，发挥细胞免疫及免疫调节等功能。CAR 如同是免疫 T 细胞这个“巡航导弹”精准的“制导系统”，帮助它通过靶点“定位”找到肿瘤细胞并实施打击。

2014 年，北大药理学博士毕业后，一直在美国从事肿瘤机制和肿瘤药物筛选的黄飞，嗅到肿瘤免疫学治疗的先机，毅然回国。“当时，国内 CAR-T 研究还处在早期阶段，一些掌握了很多技术的海外科学家，想回来为国内的患者做一些贡献，而国内专注医疗投资的投资人也对 CAR-T 感兴趣。”黄飞辗转重庆后来到上海，2015 年，最终选定张江药谷，踏出了恒润达生的第一步。

从 18 个人的初创团队到现在 150 多人，恒润达生立志打造“中国第一，世界一流”，专注于创新肿瘤免疫治疗 CAR-T 细胞技术研究和产品应用，坚持把自主研发和技术创新作为自己的核心竞争力。三年来，企业呈现爆发式增长，搭建起抗体筛选、分子克隆、病毒工程、细胞制备及质控平台，组建研发、注册、临床和质控等团队，建立了完备的研发和质量管理体系，可独立推进包括 CAR-T 在内的项目从前端的概念设计到后端的临床转化。而这，

CAR-T 细胞免疫治疗

上海创新企业连拿临床批件



本版图片除署名外均由采访对象提供

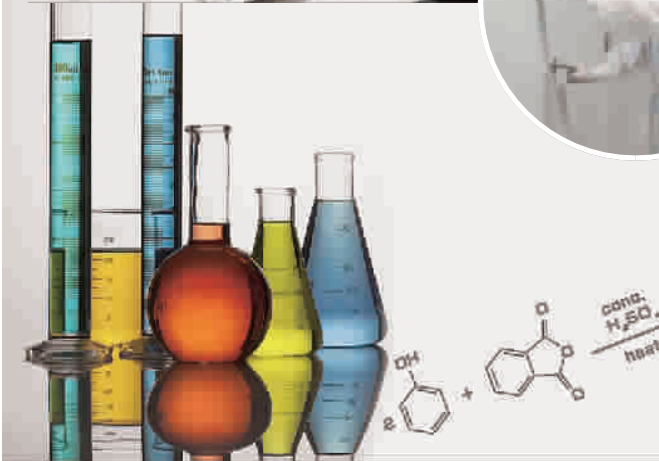


图 视觉中国

也正是上海在 CAR-T 细胞免疫治疗领域异军突起的缩影。

国际认可

每一种 CAR-T，可以根据序列的不同能针对不同的适应症。“在 CAR-T 的制备工艺中，唯一需要变化的就是 CAR 这个‘制导系统’，即一段 DNA 序列。”黄飞告诉记者，根据这个原理，恒润达生目前共有 18 条产品线正在推进。这 18 个产品线针对 12 个肿瘤适应症。除此之外，恒润达生还布局有溶瘤病毒、CAR-NK、个性化 DC 疫苗等其他研发管线，涵盖了主要血液肿瘤和实体肿瘤适应症。其在 CAR-T 领域的研究成果，在美国肿瘤年会（ASCO）上汇报以后，获得国际同行的高度认可。

据介绍，上海恒润达生生物科技有限公司获得的用于治疗 BCMA 阳性的复发/难治性多发性骨髓瘤的抗人 BCMA T 细胞注射液《药物临床试验批件》，是我国继南京传奇 LCAR-B38M（JNJ-68284528）之后的第二张 BCMA CAR-T 临床批件，研究水平处于国际前沿，且安全性和有效性与国际同行相当。该公司第一个获批品种抗人 CD19 T 细胞注射液 I 期注册临床试验已在复旦大学附属中山医院启动，并完成了首例患者血样采集。近期，白血病的药物注册临床试验也将在上海第一人民医院血液科开展，多发性骨髓瘤的药物注册临床试验将在上海长征医院血液科开展。

黄飞坦言，“从技术领先性上来说，我们和国外同行站在同一起跑线上，而且中国 CAR-T 的成本肯定是有优势的。”目前，美国、以色列、捷克、匈牙利等国家的相关部门机构和医院正与恒润达生协商，在 CAR-T 药物临床试验研究中开展广泛合作，其中以以色列卫生部已官方批准恒润达生与特拉维夫医学中心的临床项目合作。

本报记者 马亚宁



科创前沿

肾癌手术从“巨创”“微创”到“微微创”，从“全切”到“去瘤保肾”，肾癌微创率从 10.5%提升到 93.7%，保肾手术率从 11%上升到 85.6%。由海军军医大学长征医院王林辉教授领衔的肾癌治疗创新团队从 1995 年起不断改进手术策略，优化手术方案，提高微创手术比例和保肾质量，提出了一系列富有开创性的理论和新的治疗策略。不久前，王林辉领衔的《肾癌外科治疗体系创新及关键技术的应用推广》研究成果荣获 2018 年国家科技进步二等奖。

“对于早期肾癌，肾部分切除术是国内外指南推荐的标准术式，可以把‘根’留住，把肿瘤切除。但是，‘去瘤保肾手术’技术难度高，微创比例低。”王林辉说，根治肿瘤同时最大限度保留病变一侧的正

长征医院治疗创新团队向“手术雷区”进军

打造治疗肾癌的“中国方案”

常肾脏组织，是早期根治肾癌又保留肾手术的难点。课题组通过应用术前三维成像、术中超声定位等多种影像技术，对肿瘤、血管及集合系统进行精准定位，并制定最佳的手术入路及肿瘤切除缝合方案。为了实现精准切除，课题组创新地利用荧光给肿瘤染色的方法，术中通过近红外成像系统将肿瘤与正常细胞明显区分开来，手术切除肿瘤就变得更加精准了。

团队不断开创保肾的新纪录，完成了亚洲首例机器人单孔腹腔镜肾脏肿瘤的去瘤保肾手术。而团队保肾范围始终在扩大，国际标准是 4 厘米以下肾肿瘤可推荐保肾，而王林辉团队手中，保肾适应症可

达到 7 厘米，特别是对位置较深、无法直观、靠近要害部位的肿瘤，也可根除肿瘤同时保留肾脏，使早期肾癌保肾手术率从 11%提升到 85.6%。同时，他们在国内首创经脐单孔腹腔镜肾癌根治术、经脐单孔腹腔镜肾癌肾部分切除术及单孔腹腔镜肾癌冷冻消融术等 3 项新术式，术后仅留一个小疤痕隐藏在肚脐眼褶皱内，实现了肾癌手术的“微微创”。肾癌手术微创率从最初 10.5%提升到 93.7%。

攻克早期肾癌后，王林辉继续向被称为“手术雷区”的中、晚期肾癌进军。中、晚期肾脏肿瘤患者血管里往往长有癌栓，手术风险大。科研团队通过大量解剖结构分

析，率先提出了“超早期控制动脉方案”来治疗巨大肾癌，即在腹腔镜手术过程中不触碰肿瘤，先行控制肾脏动脉，这个立案明显降低出血风险，使以往做不了的这类手术现在通过微创也能完成，成功实施了中国首例达芬奇机器人腹腔镜右肾切除+腔静脉 II 级癌栓取出术。

王林辉说，当前对早期肾癌的检测手段限于 B 超，但发现时肿瘤往往成一定的体积大小。他和团队找到一种标准的肾癌肿瘤标志物，希望像测血糖诊断糖尿病一样，通过血液甚至尿液就能便捷地发现早期肾脏肿瘤的蛛丝马迹。

本报记者 左妍 通讯员 王根华