

The background of the cover is a microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing various cell types and structures in shades of pink and purple. A dark brown rectangular box is positioned in the center, containing the title in English and Chinese.

Granulocyte Therapy for Cancer
粒细胞抗癌疗法

崔 征 著

清华大学出版社

The background of the entire page is a microscopic image showing a dense field of cells, likely granulocytes, stained in shades of pink and purple. A solid black rectangular box is positioned in the center of the image, containing the title text in both English and Chinese.

Granulocyte Therapy for Cancer
粒细胞抗癌疗法

■ ■ ■

Granulocyte Therapy for Cancer

粒细胞抗癌疗法

崔 征 著

清华大学出版社
北京

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

粒细胞抗癌疗法/崔征著. —北京:清华大学出版社,2011.8
ISBN 978-7-302-26554-2

I. ①粒… II. ①崔… III. ①粒细胞—肿瘤免疫疗法 IV. ①R730.54

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第170128号

责任编辑:黎强

责任校对:王淑云

责任印制:王秀菊

出版发行:清华大学出版社

地址:北京清华大学学研大厦A座

<http://www.tup.com.cn>

邮编:100084

社总机:010-62770175

邮购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印装者:三河市春园印刷有限公司

经销:全国新华书店

开本:140×203 印张:3.5

字数:94千字

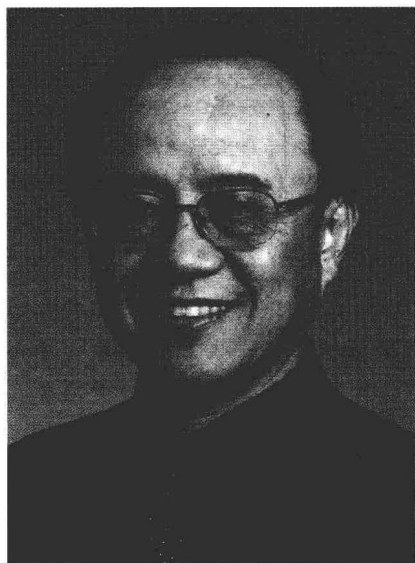
版次:2011年8月第1版

印次:2011年8月第1次印刷

印数:1~6000

定价:30.00元

产品编号:042314-01



崔征 男，1956年出生于辽宁省大连市。美国威克·弗里斯特（Wake Forest，又译为维克·森林）大学医学院终身教授，中国同济大学先进材料与纳米生物医学研究院特聘教授。“文革”期间随父母内迁至贵州省遵义市，高中毕业后“上山下乡”；1976年进入遵义医学院医疗系；1981年考入中科院上海分院，主攻昆虫生物化学；1982年考入美国马萨诸塞大学，主修生物化学，1987年获生物化学博士学位；同年，以博士后身份进入美国哈佛大学医学院，师从Eva Neer，研究真核细胞间的信息传导。1990年，应聘于加拿大阿尔伯塔大学生物化学系，研究肝脏磷脂代谢调控。1996年，应聘于美国威克·弗里斯特大学医学院生物化学系，开始独立领军的研究生涯。迄今为止，已发表近60篇研究论文（包括综述及图书章节），兼任多家国际生物化学杂志编委。近年来，在国际学术大会上的多次演讲及一些学术论文的发表受到广泛的重视。作者及其团队在抗癌领域的创新工作，特别是作者首创的粒细胞抗癌疗法已经得到国际主流媒体、癌症研究者和众多癌症患者的强烈关注。作者首创的这一疗法已获得美国卫生部药检局的批准，正在进行一期及二期临床试验。

内容提要

癌症是当今所有疾病中最令人生畏的,正取代心血管疾病成为人类健康的第一杀手。癌症治疗的关键是将癌细胞杀死但又不伤害正常细胞,为此,人类已经付出 200 多年的努力,但现有的抗癌疗法仍存在着各种不足。癌症一旦转移扩散,所有常规疗法都束手无策。本书以通俗的形式介绍了抗癌领域的研究背景和进展,着重介绍了作者主持研发的全新的粒细胞抗癌疗法(又称粒福特疗法)的来由、现状及应用前景。粒福特疗法起源于 11 年前抗癌小白鼠的意外发现。对抗癌小鼠的长期研究及随后对各种患者的最新研究提示,一种不伤害正常细胞但又能高效杀死癌细胞的活性客观存在于长期被人们忽视的粒细胞中。这种抗癌活性不仅为健康人提供高效免疫监控体系,同时还可以通过成分采血的方式成为抗癌生物制剂,继而用于癌症患者的治疗。我们的临床预试验显示,从供体中采集出的有高抗癌活性的粒细胞对某些晚期癌症具有“药”到病除的奇效,这样一种全新的、高效无毒的粒细胞抗癌疗法有望为癌症患者带来新的希望。

目 录

1 概述	1
1.1 发达国家癌症流行病学概况	1
1.2 中国癌症流行病学概况	2
1.3 抗癌领域进展的评估	3
1.4 5年存活率的影响因素	5
1.5 癌症的病因	6
1.6 癌症的分类	7
1.7 癌症致死的原因	8
1.8 癌症细胞学的特点	10
1.9 癌生长与新血管生成的关系	14
1.10 癌细胞向周围组织浸润扩散的特点	15
1.11 抗癌疗法概况	15
2 癌症的免疫监控	18
3 抗癌小鼠	24
3.1 抗癌小鼠的意外发现	24
3.2 粒细胞的参与	31
3.3 抗癌机制的遗传学及基因组学	38
4 体外杀癌活性的定量检测	42
4.1 抗癌小鼠	42

4.2 人体.....	44
5 人体粒细胞及其在临床上的应用.....	51
6 粒细胞的效应机制及靶向.....	55
7 癌细胞是粒细胞的靶子.....	61
8 抗癌人.....	64
9 传统过继免疫疗法.....	67
10 细菌感染及癌症消退	70
11 粒细胞可根治癌症	85
参考文献	94

1 概述

1.1 发达国家癌症流行病学概况

癌症是当今所有疾病中最令人生畏的。癌症的可怕性不仅在于疾病本身对自身机体组织的破坏,而且在于传统疗法,如放疗、化疗等带来的难以忍受的副作用。医学界常有一种说法,1/3 的癌症患者是吓死的,1/3 的癌症患者是治死的,只有 1/3 癌症患者才是真正死于疾病本身。尽管这种说法不完全准确,但它却反映出癌症传统疗法的有限疗效及残酷的副作用已对医生、研究人员甚至患者造成了长期的困惑。

在工业发达、拥有 3.08 亿人口的美国,每年都有精确完整的癌症流行病学数据公布。发病率、死亡率及现有患者总数是癌症流行病学的 3 个最重要指标。数据显示,美国 2008 年的癌症发病率为每 10 万人口有 400 例新癌症患者,有 190 例死于癌症。美国现有 1240 万癌症患者,每年有 120 万新发癌症患者,近 57 万人死于癌症。让人不安的是,新患者数远超过癌症死亡人数,这意味着现有癌症患者总数将逐年增加至少 60 万。按这个速度计算,美国癌症患者总数将在今后 10 年内达到 2000 万。这个可观的数字将意味着消耗巨大的社会资源,形成沉重的社会负担。

从亚太地区来看,作为一个发达国家,日本的流行病学数据最为

完整。2009 年的数据显示,日本每 10 万人口中有 380 例癌症新患者,有 180 例死于癌症。日本的癌症发病率及癌症死亡率是所有发达国家中最低的。男人一生当中得癌的几率是 $1/2$ 。女人一生当中得癌的几率是 $1/3$ 。美国近年来每年在癌症上的直接医疗费用是 900 亿美元,平均每个癌症患者每年为 7300 美元,约合 48 000 元人民币。

1.2 中国癌症流行病学概况

全世界的癌症流行病学的统计数字有一个总趋势,即发展中国家的关键数据,如发病率、死亡率都比发达国家明显要低得多。其中主要原因是癌症登记统计体系不健全,造成漏报少报。

中国的癌症流行病学的统计数字还不完整。迄今为止,全国有约 150 个癌症登记区,覆盖总人口 10% 左右。有两种方法可以推算中国癌症的总体现状:一是用发达国家的发病率、死亡率平行推算;二是用中国最新局部癌症登记统计数字推算。中国第六次人口普查截止日期为 2010 年 11 月 1 日,初步结果已于 2011 年 4 月公布。中国第六次人口普查总人口数字为 13.7 亿(包括港澳台),是美国人口的 4.45 倍。如果中国与美国癌症发病率及癌症死亡率类似,中国癌症新患者数大约是每年 530 万,每年癌症死亡人数大约为 253 万。全国总患者数应该是 5518 万,也就是说,每 25 个中国人中,就会有 1 个是癌症患者。

在 2010 年国际抗癌联盟召开的第 21 届世界抗癌大会上,中国卫生部提供的数字是 2009 年中国有 180 万人死于癌症。如用当年 13.63 亿人来推算,中国癌症死亡率只是 132.6 人/10 万人。但根据 2009 年中国肿瘤登记年报(中国肿瘤登记地区 2006 年发病死亡报告)所采集整理的最新资料(张思维等,2010),其覆盖 2006 年人口约 5957 万,约占总人口的 4.25%,包括 15 个城市地区(约 4656 万人)和 19 个农村地区(约 1301 万人),2006 年中国肿瘤登记地区癌症死

亡率是 175.7/10 万(男性 217.48/10 万,女性 133.27/10 万),也就是说,当时 13.4 亿人里应有 235 万人死于癌症,即全国 142.2 万男性,93.34 万女性。但值得注意的是,2006 年比 2005 年的癌症死亡率增加了 3.98%。如按这样的年增长速度来计算,2010 年癌症死亡率应是 205/10 万,即 13.7 亿人里有 280 万人死于癌症,2011 年癌症死亡率应是 213.5/10 万,即 13.7 亿人里有 292.5 万人死于癌症。中国癌症死亡率的增加有两种可能原因:(1)由于环境污染,癌症患者持续增加;(2)由于肿瘤登记地区资料收集还在不断完善。但准确完整数据还有待于中国搜集及公布癌症流行病学数据体系的完善。癌症治疗对国家资源来说也是一个长期的巨大的耗费。据初步估计,全中国 5518 万癌症患者的每年总开销约为 1500 亿元人民币,平均每年每个患者用于诊断、治疗及复查的费用是 2718 元人民币,这个数字只是美国的 1/18。

但这些数据还有可能受下列因素的影响:(1)由于近年来中国的工业快速发展造成的空气污染、饮水污染、食品污染及烟民的高比例,中国人均接触致癌物质的总量明显比美国高,这可能会使中国癌症发病率要高于美国;(2)据近期数据显示,中国的癌症 5 年存活率只是美国的 1/4,美国癌症 5 年存活率为 81%,而中国只有 20%,这个因素会减少中国现有病员总数。

1.3 抗癌领域进展的评估

现今,很多发达国家,还有一些发展中国家(如中国、印度、巴西及俄国等)每年对癌症研究都有大量的资金投入,其增长率也是可观的,抗癌技术研发领域的进展也是日新月异的。新的抗癌药物层出不穷。最夺人耳目的是不断更新的现代化的检测仪器及技术,如 X 射线计算机断层扫描(CT),核磁共振(NMR),正电子发射断层扫描(PET)等。这些现代技术为实体癌的早期诊断带来了革命性的进展。

抗癌进展的评估有两大重要指标,即 5 年生存率及癌症死亡率。早期诊断的进展对癌症的 5 年生存率有明显的改善。美国的 5 年生存率从 30 年前的 39% 提高到当今的 81%。影响 5 年生存率有两大因素。一个是癌症疗效有明显改善,使患者生存期明显延长,另一个是诊断提早,使患者生存期的倒计时的起始点提前。由于 5 年生存率是从患者诊断后开始计算的,就是在没有疗效改善的情况下,诊断提早本身就可提高 5 年生存率(Welch, 2000)。但这些进展对癌症的最关键的预后,似乎没有显著的影响,这说明近几十年癌症疗效进展不大。在发达国家里,抗癌总效果的评估主要是用总人口中每年的癌症死亡率做指标的,也就是说全国平均每年每 10 万人口里有多少人死于癌症。如果死亡率降低,这就意味着在癌症疗效上有显著进展,所以死亡率应是比 5 年生存率更客观的指标。

美国的癌症死亡率在 1950 年,即第二次世界大战后重新恢复普查后,是 180/10 万左右。60 年之后的今天,癌症死亡率仍停留在同一水平上(见图 1)。美国心血管疾病死亡率从 1950 年的 600 持续降到了近年来的 200 左右。在日本,近 50 年来,癌症死亡率也没有明显改善。这些数字与心血管疾病死亡率在同时期里的下降形成明显对照。这样的死亡率明显降低标志着心血管疾病领域里有着实质性的进展。半个世纪以来,癌症死亡率没有明显降低的事实反映了

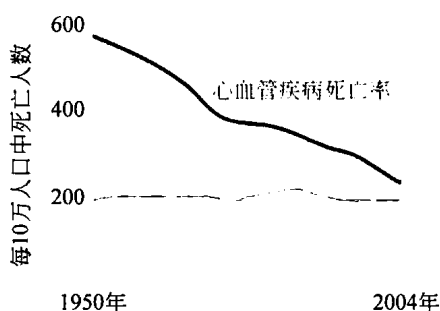


图 1 美国的癌症和心血管疾病死亡率
美国疾病控制中心(CDC)资料

癌症的顽固性和治疗的难度,人类长期的努力似乎未能改变癌症对人类的危害。癌症一旦开始转移扩散,任何现代医疗手段都无能为力,这也是抗癌领域面临的最大挑战。中国的癌症死亡率只有在癌症流行病学数据体系完善后才能有可靠完整的数据,这也是一个国家走向发达的重要标志。

1.4 5 年存活率的影响因素

为什么在中国癌症的 5 年存活率比发达国家要低 4 倍呢? 以下是几个可考虑的因素。

(1) 低收入人口的高比例。中国是一个人口众多的大国,也是一个发展中的国家,许多人是低收入并没有医保的,这一类患者是无法负担现代抗癌疗法的高昂费用的。发展中国家低收入人口的比例要比发达国家高得多。据内部估计,中国有约 $1/3$ 的患者因治不起病而放弃治疗。

(2) 供低于需。国内抗癌疗法的技术力量及设备远远满足不了众多人口的需求。全国有大约 2 万家医院,如果按 5518 万现有患者来算,每家医院平均要同时处理 2768 个癌症患者。有名气的大医院更是供不应求。

(3) 治疗缺乏统一化。中国患者对抗癌疗法的选择缺乏专业性和统一性。比如,在许多情况下,妇科癌症由妇科来治,肠癌由消化科来治,而不是由癌症专科统一处理。

(4) 治疗缺乏规范化。与发达国家的患者来比,中国有很严重的“有病乱投医”的倾向。比如在医嘱常规治疗的同时,患者会擅自使用其他药物,如草药等。许多草药也是有毒的,会带来意外的副作用。

(5) 患者知情度低。中国患者对自身疾病知情程度比发达国家的患者要低很多,许多患者甚至完全不知道自己的病情。发达国家的患者往往会亲自查资料,掌握一手数据,与医生合作共同制订治疗

方案。美国有一条很有意思的数据,即受教育程度越高,5 年存活率就越高。

(6) 早期诊断不够。在发达国家,许多癌症是在没有任何症状时,在每年两次定期全面体检中发现的。在中国,许多人没有明显症状是不会去医院的,一旦发现癌症的症状时,病情已经发展到晚期了。

1.5 癌症的病因

癌症病因也可以大致归纳成以下几点。

(1) 遗传因素。家族史是癌症的一个重要临床信息,因为某些癌症有明显的家族现象。遗传因素的表现是有些家族几乎每代人都有几个癌症患者。从另一方面来看,抗癌也与遗传因素有关,这种关联的表现是,有些家族在好几代人里从没有人患癌症。

(2) 接触致癌物质。多数致癌物质是人为的。比如说前苏联的切尔诺贝利核电站爆炸事件导致几年后附近居民中白血病及其他癌症数量激增。又如美国“9·11 事件”后,在世贸中心零位点参加抢救清理工作的多达 10 万志愿者中,因为接触吸入大量粉尘烟雾中的致癌物质,有 5 万人在 3~4 年后患上各种癌症。另外,空气、饮水及食物中的致癌物也是很严重的问题。吸烟更是一个重要致癌因素。中国有 3.8 亿烟民,是美国(6300 万)的 6 倍,男性烟民是美国的 10 倍。2006 年,在 235 万中国癌症死亡病例中,约 60 万死于肺癌,其中约 56 万是男性吸烟者。绝大多数的肺癌是吸烟引起的。

(3) 病毒感染。病毒感染并不一定会导致癌症,但一部分癌症与病毒感染有关。比如,一部分宫颈癌和一部分肝癌分别与人乳头状瘤病毒(human papilloma virus)及乙肝病毒有关。

(4) 免疫功能长期低下。免疫功能与癌症有着直接的因果关系。本书将着重讨论免疫功能与癌症的关联。

(5) 老年化。在没有其他任何因素的情况下,老年化本身会不会引发癌症一直是有争论的,但有一条实验证据很说明问题。在高度净化的条件下,将实验小鼠养到全部老死,解剖后发现高达 80% 的小鼠有癌症。这一结果与老年化本身就是一个很重要的致癌因素的看法非常吻合。

1.6 癌症的分类

人体自身细胞生长失控而引起的疾病有两大类(见图 2)。一类是良性肿瘤(benign tumor),占临床肿瘤 90% 以上,但良性肿瘤不是癌症。良性肿瘤的特点是不管它的生长速度有多快,在绝大多数情况下它们对生命是没有威胁的。良性肿瘤的生长速度可慢可快,快的时候,在几年内可以长到 100kg 以上。如果不是生长在要害部位,良性肿瘤都可由手术切除而得到根治。另一类统称为癌症(cancer)。癌分为两种:一种由癌细胞聚集生长为实体癌(solid cancer),又称恶性肿瘤(malignant tumor);另一种是癌细胞分散生

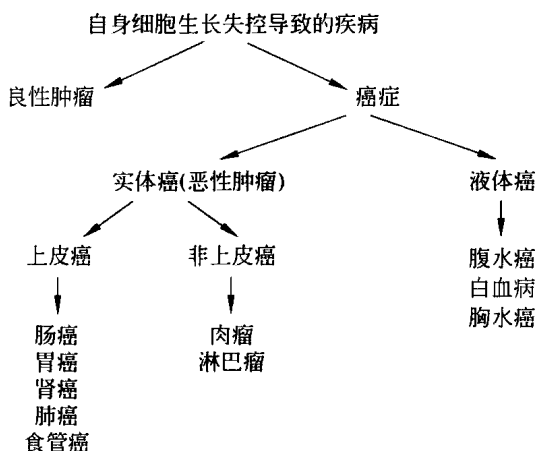


图 2 人体自身细胞生长失控导致的疾病

长并悬浮在液体内,称为液体癌(liquid cancer),如白血病、腹水癌、胸水癌等。90%以上的癌是来自各种组织的上皮细胞(epithelial cells)的上皮癌(carcinoma),其余则来自其他细胞。有一点需要强调的是,肿瘤并不都是癌症,癌症也并不都是肿瘤,两者有各自的定义,不能通用。例如,白血病可以称为血癌但不能称为肿瘤,因为癌细胞没有形成瘤体,而是分散在全身血液里。

1.7 癌症致死的原因

恶性肿瘤与良性肿瘤最大区别是前者对机体正常组织器官的严重损伤。而良性肿瘤不管长多大一般都不会损伤正常组织器官。恶性肿瘤通常长到一二十克的时候就已经对周围的正常组织造成严重损伤了,所以细胞分裂的速度或肿瘤生长的快慢并不是区分恶性肿瘤与良性肿瘤的标准。恶性肿瘤之所以是致死性疾病,已知有四大直接原因。

(1) 内出血(internal bleeding)。癌细胞对肿瘤内及周围组织内的血管有很大的破坏作用。一旦体内的血管壁损伤而导致破裂,大量内出血是癌症死亡的最大直接原因。血管壁破裂主要是由于血管壁细胞中毒死亡所直接引起的。

(2) 主要器官衰竭(failure of major organ)。主要器官的原发癌或转移病灶都会导致该器官的衰竭,如肝、肺或肾的衰竭会导致死亡。主要器官衰竭是由于器官细胞中毒死亡直接引起的。

(3) 恶病质(cachexia)。外观上癌症恶病质与严重饥饿引起的极度消瘦似乎一样,但在机制上截然不同。饥饿引起的重度消瘦是由缺乏能量的供给而引起的,恢复正常饮食后会快速复原。但癌症恶病质与饮食无关,主要是由细胞不能利用能量而引起的。无论患者如何多吃也无法逆转持续进展的消瘦(见图3)。很明显,癌症恶病质是因为癌细胞释放大量细胞毒素,而后者将游走全身并导致全身正常细胞中毒,使之能量代谢受阻,逐渐失去功能。此现象一直持



图3 癌症恶病质导致消瘦

续到主要器官衰竭造成死亡。

(4) 并发症(complication)。除了实体癌引起的器质性障碍及管道堵塞外,液体癌,如白血病,常会导致正常白细胞损伤或死亡而数量下降,患者往往会因此而死于感染,如肺炎等疾病。从以上四大癌症死亡原因来看,癌细胞在体内表现的明显特点就是对机体正常细胞的杀伤作用。

癌细胞对正常组织细胞的杀伤效应也是与良性肿瘤细胞的主要区别,因为良性肿瘤细胞不会对正常组织细胞有破坏作用。

自然界中的生物毒素也不外乎以下几种。

(1) 蛋白质及其碎片。许多蛋白质碎片是有极强的生物活性的,例如蛇毒、蝎子毒,对许多体细胞有杀伤效应。

(2) 核酸(RNA)及双脱氧核酸(DNA)及其碎片。例如近几年