

新药频出，人类能否终结绝症

与疾病的抗争贯穿整个人类文明史。曾经,由于人类对疾病的认知与应对手段暂时落后于疾病的复杂性,不少疾病被认为是“绝症”,让患者和家属陷入绝望。但如今,随着医疗技术的飞速发展,渐冻症、阿尔兹海默病等疾病相继迎来新药,我们对“绝症”的认知已经发生改变。

■ 本报记者 朱平
通讯员 来鑫萍 李弘慧 杨陶玉

随着一根长长的腰穿针缓缓刺入皮肤,今年6月,西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院运动神经元病诊疗中心内,一位渐冻症(肌萎缩侧索硬化症,英文简称ALS)患者完成了托夫生注射液在浙江的首针注射。这款全球首个针对SOD1基因突变渐冻症的对因治疗药物,为患者带来了新的希望。

两个月前,类似的场景在浙江大学医学院附属邵逸夫医院上演。55岁的陈女士接受了阿尔茨海默病(AD)治疗新药多奈单抗的注射,成为浙江省首位使用该药物的患者,这是继去年仑卡奈单抗上市后,又一款AD新药。

作为长期被贴上“无法治愈”标签的疾病,渐冻症与阿尔茨海默病在短时间内相继迎来针对病因的新药——这一进展引发大众热议:人类距离攻克绝症还有多远?

带着这个问题,我们走近深耕医学一线的研究者,通过他们的临床观察与科研实践,探寻医学突破的路径,以及人类与疾病长期博弈的未来走向。

“绝症”定义,并非一成不变

下午1时,浙江大学医学院附属第二医院罕见病诊治中心内,刚结束一上午门诊的医学遗传科/罕见病诊治中心主任吴志英回到办公室。打开盒饭的同时,她的目光已落在电脑屏幕的数据库上,里面记录着当日患者的基因分析结果、治疗效果及随访等信息。

在探讨“人类能否攻克绝症”之前,我们首先与这位国内罕见病领域的领军人物讨论了一个问题:什么是绝症?

“30多年前我当住院医师时,几乎所有恶性肿瘤都是绝症。”吴志英坦言,绝症的边界并非固定,会随医学进步不断调整,“现在通过手术结合小分子靶向药物等手段,不少肿瘤已能得到有效控制。”她解释,相比之下,团队研究多年的罕见病更符合当下“绝症”的范畴。至今95%以上的罕见病仍处于“无药可治”的状态。以渐冻症为例,患者起病后平均生存期仅为3至5年,即便托夫生注射液带来突破,也仅适用于SOD1基因突变人群(该基因是中国渐冻症患者中最常见的致病基因)。这部分人占所有渐冻症患者2%左右。

“无论定义如何变,绝症的核心特征始终明确。”吴志英强调,从医学角度看,“没有针对病因的治疗药物,无法实现治愈或显著改善病情”便是其核心。浙江大学医学院、良渚实验室血液与免疫疾病方向研究员毛圆辉同样认同绝症定义的相对性。他举例说,以前日韩制常将白血病演绎为悲剧结局,但现在部分分型的儿童急性淋巴细胞白血病五年总体生存率超过90%。在疫苗普及之前,很多病毒感染都是威胁生命的绝症,而如今脊髓灰质炎(小儿麻痹症)因疫苗的普及,已在全球绝大多数地区被消灭。这些案例都证明,随着医学技术的进步,绝症的边界正在不断收缩。

两位研究者的共识是,绝症的本质是人类对疾病的认知与技术手段暂时落后于疾病的复杂性。

医学突围,新药频出

浙江省人民医院临床心理科副主任廖峥变至今记得,一年前,患者郑女士拿到仑卡奈单抗处方时的兴奋。“她很早就来打听这个药了。”廖峥变说,72岁的郑女士之前就在该院被诊断为轻度阿尔茨海默病。

治疗这种被称为“脑海中橡皮擦”的疾病,一直是医学界的难题。患者发病后记忆力逐渐衰退,认知功能逐步丧失。目前全球痴呆患者约有5000万人,其中阿尔茨海默病占60%左右,有1/4在中国。如何有效延缓病程,长期困扰着医疗界。

作为长期从事该病治疗的医生,廖峥变对患者和家属的处境感同身受:“疾病晚期患者基本丧失自理能力,家属照料时压力巨大,往往身心俱疲,这还不算上全家的经济投入。”此前,针对郑女士这样的轻度患者,医院仅有两种口服促认知药物配合治疗,而仑卡奈单



6月10日,托夫生注射液上市后国内首批、浙江首针,于西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院运动神经元病诊疗中心落地使用。

受访者供图



吴志英教授(右)指导学生做致病基因克隆相关实验。

受访者供图

抗的出现实现了更精准的对因治疗。

“这是里程碑式变革。”廖峥变说,既往的药物是对症治疗,调节神经递质,而新药则属于对因治疗,靶向β淀粉样蛋白(Aβ)聚集体,属于疾病修饰疗法。从去年至今,共有70余名患者在省人民医院用上了该药物。

“2002年至2019年近20年间,阿尔茨海默病几乎没有新药问世。”廖峥变感慨,如今新药不断涌现,不仅给患者和家属带来希望,也让医生有了更多治疗选择,“针对不同病人,我们能采取更个性化的方案。”

今年6月21日世界渐冻人日当天,渐冻症“斗士”蔡磊依靠眼控仪交流接受采访时表示,单基因渐冻症药物已实现突破,三年前注定绝望死去的患者,现在有的能活下来。

业内人士表示,目前全球有数百款渐冻症药物在研。

毛圆辉将近年来频频上新的难治疾病新药比作“黑暗中找到的光”。他说:“多年来基础研究与临床实践的结合,让人类在对抗这些疾病的工具和方法上取得了巨大进步。”

技术革新叠加AI助力

为何这些新药会在近几年迎来爆发式发展?

医学研究者的共识指向技术革新。基因组、转录组、蛋白质组等多组学研究正推动生命科学大发现。叠加人工智能助力,疾病防治与药物研发更是有了多样化手段。

毛圆辉解释,过去,传统药物研发往往以“单一靶点”为核心,依赖高通量筛选和计算机辅助药物设计(CADD)来发现能够与蛋白靶点精准结合的小分子化合物。这一策略在很多疾病中取得了显著成效。然而,在以肿瘤为代表的重大疾病中,疾病的复杂性和异质性使得单一靶点可能无法有效控制疾病的发生发展。近年来,治疗手段日益多样,包括基于基因编辑的细胞治疗、针对多通路的小分子靶向药,以及可以调控细胞内基因表达的核酸药物等,为复杂疾病的精准诊疗提供了更多工具和组合方案。

去年,《新英格兰医学杂志》

(NEJM)发表了浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心主任、良渚实验室首席科学家黄河教授团队的CAR-T新方案——成功治疗难治性白血病,便是细胞疗法的典型成果。通俗来讲,CAR-T的原理是利用癌细胞的识别特征“画像”,改造患者自身T细胞,安装精准识别癌细胞的“导航系统”后输回体内精准杀癌。

“如果说CAR-T是前线战士,治疗性mRNA(信使核糖核酸)则扮演者总后勤队长的角色,既能改造T细胞增强战斗力,也能让肿瘤细胞更好的暴露在免疫系统利剑之下。”毛圆辉团队研究的mRNA技术,被他比作“后勤补给线”,通过精巧包装的核酸序列在细胞内表达特定蛋白组合,全面而精准的增强个体抗击疾病的能力。

而近年来飞速发展的人工智能则成为mRNA、蛋白类生物药物研发的推动剂。毛圆辉打了个比方:“以前基因、细胞研究像传统‘手艺人’,质量可能好但速度慢,数量少;现在人工智能能让研究进入‘工业化时代’,实现大批量、高效率推进和快速技术迭代。”

这一点已被国际证实。去年诺贝尔化学奖授予谷歌DeepMind科学家,其AI模型一年内构建约2亿个蛋白质3D结构,而传统方法需数年。

技术迭代也在打破诊断僵局。吴志英团队的“老药新用”策略颇具代表性。团队发现,抗癫痫药卡马西平只需小剂量就能完全控制发作性运动诱发性运动障碍(PKD),让患者从“起身就抽搐”恢复正常运动。

除了技术,吴志英认为,社会对罕见病的关注及公众对疾病的认识提升,也是疾病攻克加速的重要原因。她将罕见病的挑战概括为“三大难”:诊断难、治疗难、研发难。罕见病的第一关便是诊断。

“医生,我到底得了什么病?”这是吴志英在门诊最常听到的问句,因为多系统受累、症状分步出现,再加上医生认知不足,导致这类疾病平均误诊时间达5至10年。而过去,人们对罕见病“谈之色变”,更阻碍了其早期发现。

肝豆状核变性——一种罕见的铜代谢障碍病——患者的确诊经历让吴志英印象深刻:有些患者先出现肝病,然后出现手抖、精神异常,以至于他们

被分流到消化科、神经科、精神科;其中有患者因皮肤变黑、关节痛、肾功能异常,辗转十几个科室后才确诊。

而如今,对疾病,年轻人更愿意直面问题、主动探寻答案,这直接推动了疾病早期筛查的发展。

“早期患者愿意就诊,医生的早期筛查工作才能推进,加上我们团队的早期诊断技术,就形成了正向循环。”吴志英解释,随着患者增多,疾病队列不断扩大,再结合团队建立的生物样本库,临床研究资源日益丰富完善,药物研发进程得以加速。

“十年前早期诊断对我们是挑战,现在做遗传病、罕见病的早期诊断不再那么艰难。”如今吴志英团队已发现多种致病基因,这些基因成为早期诊断的“金标准”,对疾病的认知也在不断深化。

走向普惠,挑战诸多

尽管技术推动医学显著突破,但将其转化为普惠医疗,仍面临诸多挑战。

比如对病理机制的探究,廖峥变表示,目前人类还没找到阿尔茨海默病的致病机制,这是治疗无法进一步推进的重要原因。

而研发难则是横亘在实验室与病床间的“高山”。业界一直流传着一种说法:新药研发平均需要耗时10年,耗资10亿美元,成功率很低,不足10%。从发明到开发再到应用,要经历靶点发现、产品开发、概念验证、临床前研究、临床研究、注册上市、应用监管等一系列流程。

为推进新药研发,我国已出台相应政策。如2024年国务院常务会议审议通过《全链条支持创新药发展实施方案》,促进创新药生态的建立。

专业解读人才稀缺是另一个难题。吴志英表示,基因检测技术普及后,全国能精准解读复杂基因变异的人才并不多。关于罕见病的诊断,一些外院无法解决的病例,最终都送到她的团队来复核。

而真正的治愈,不仅要有药,还要用得起。这是医学研究者一致的观点。



廖峥变(左三)在病房观察患者注射仑卡奈单抗的情况。

受访者供图

点。研发成本高企下,出于保护创新的考虑,新药也难以定成“白菜价”。例如治疗渐冻症的托夫生注射液在国内获批后,首年使用价格约140万元,并非每个家庭都能承担。

当被问及“人类能否攻克所有绝症”时,吴志英沉默片刻后说:“这是美好的理想,疾病的复杂性远超想象。现实往往是刚破解一个基因突变,就发现表观遗传调控更复杂。刚控制一种肿瘤,新的耐药亚型又出现。”

毛圆辉则较为乐观:“短期来讲,挑战还挺大的,因为这个堡垒很坚硬,但科技进步推动疾病治疗,历史案例显示了希望。终极解决需要一段时间。”

但两位研究者都强调,真正的胜利不在于“消灭疾病”,而在于与疾病共存的智慧。就像糖尿病患者靠胰岛素正常生活,未来绝症患者可能通过基因疗法、细胞移植等医学手段,维持高质量生存。吴志英鼓励长期随访的肝豆状核变性患者不要将自己视为“病人”。通过定期复查、调整药物剂量,他们可以在生活中与疾病达成“和平共存”。

同时,这个目标的实现,需要多学科共同努力与科技深度应用,不仅依赖医学进步,更需要生物学、工程学、人工智能等领域的交叉融合,“这就像建高楼,需要坚实基础、精妙设计和高超施工技术,缺一不可。”

新药不是终点,而是新的起点。人类或许永远无法彻底“消灭”所有绝症,但每一次对病因的深入理解、每一款新药的问世、每一个生命质量的提升,都在证明,在与疾病的漫长角力中,希望永远比绝望更有力量。吴志英常这样鼓励患者:“一定要好好活着,等到新药问世的那一天。”因为如今全球无数科研力量正聚焦疑难杂症。众多医学团队夜以继日地深耕治疗研究。这些努力都让人真切感受到曙光的显现。

采访毛圆辉时正值中午,盛夏的阳光透过玻璃,洒在良渚实验室与浙大一院总部的连廊上。毛圆辉说,攻克“绝症”需要“左手做顶尖研究,右手推进成果转化”。这道光恰巧一连连着科技前沿的实验室,一头系着临床一线的病床,正照亮人类健康的未来。

延伸阅读

盘点基于诺奖成果的创新疗法

从抗生素的诞生到基因编辑技术的突破,科技发展始终是人类对抗疾病的核心驱动力。以下十大基于诺奖成果的创新疗法,正是科技力量与人类智慧共同书写的抗击疾病史。

2020年诺贝尔生理学或医学奖授予丙肝病毒发现者,这一突破使输血后肝炎得到有效遏制,更催生了可彻底治愈丙肝的抗病毒药物,改写了病毒性疾病的治疗史。

2019年诺奖聚焦氧感知通路研究,为贫血和癌症治疗开辟新路径。

2018年两项诺奖成果闪耀医学界。生理学或医学奖表彰的负性免疫调节研究,催生了抗CTLA-4、抗PD-1抗体等免疫疗法,通过解除癌细胞对免疫系统的“刹车”抑制,成为癌症治疗的里程碑。同年化学奖授予“噬菌体展示”技术,其开发的首款药物阿达木单抗,已惠及全球众多免疫疾病患者。

2015年诺奖成果青蒿素和阿维菌素,从根本上改变了寄生虫病治疗。

2013年囊泡运输调控机制的诺奖发现,启发了外泌体疗法研发。这种天然“快递”可携带药物穿越血脑屏障,在癌症、罕见病等领域展现巨大潜力。

2012年诱导多能干细胞(iPSC)技术获诺奖,使成熟细胞“返老还童”成为可能,为帕金森病、糖尿病等疾病的干细胞治疗奠定基础。

2008年HPV致癌机制的发现,促成全球首个癌症疫苗诞生,让宫颈癌成为可预防的癌症。

2006年RNA干扰现象的诺奖认可,推动RNAi疗法从理论走向临床。首款药物Onpattro的获批,为罕见病治疗打开新窗口,目前已有数款相关药物上市。

2004年诺贝尔化学奖表彰的泛素-蛋白酶体系统,催生了靶向蛋白降解药物,有望攻克80%“不可成药”靶点,目前超20个候选药进入临床。

(本报记者 朱平 整理)

专家观点

细胞基因治疗：开启医疗健康新时代

■ 戴玲华

在人类与疾病的漫长博弈中,细胞基因治疗(CGT)正以颠覆性力量重塑医疗格局。这一技术直抵疾病根源,通过干预细胞与基因层面的异常,为疑难病症带来治愈曙光。

人体由40至60万亿个细胞构成,基因作为DNA上的遗传片段,主导着蛋白质合成与细胞功能的正常运转。当细胞出现损伤或基因发生变异时,疾病便随之而来,而CGT技术正是通过修复这些微观层面的异常发挥治疗作用。

如今,相关技术突破已在临床领域显现出显著成效。目前全球已有17款间充质干细胞药物成功上市。我国首款干细胞药物艾米托赛注射液于今年1月获批,为急性移植病抗宿主病患者带来了重生的希望。在CAR-T领域,我国已有6款上市药物,让白血病等血液肿瘤的治疗迈入精准化时代。

与此同时,CGT的战略价值日益凸显。作为国家重点研发的颠覆性技术,它与半导体、人工智能并列三大顶尖领域。其发展不仅能提升国家医疗水平,更能推动相关产业链升级,成为增强国家核心竞争力的重要支点。

在浙江,生物医药与生物技术产业的蓬勃发展为CGT领域注入了强劲动力。杭州易文赛生物技术有限公司(浙江省区域细胞制备中心)作为专注于干细胞技术研发的高科技企业,凭借多项拥有自主知识产权的核心技术,建立了符合GMP标准的细胞库和实验室,目前已获得三项干细胞药物临床批件并进入多中心临床试验阶段。此外,英百瑞(杭州)生物医药有限公司、浙江生创精准医疗科技有限公司、杭州九源基因工程有限公司等众多企业,也在CGT临床研究方面积极探索,共同构建起浙江在这一领域的产业优势。

可以说,CGT正以前所未有的速度改变着我们对疾病的认知和治疗方式,为众多疑难病症患者点亮了希望之光。

(作者系浙江省区域细胞制备中心专家)