

志存高远

郭应禄
甲午年冬

郭应禄 书法作品

罗强华 摄影作品

HORNETCORN

独角兽



诚信
专竞

www.hornetcorn.com

二零一五年第一期 · 总第十一期

仅供内部交流

DC-CIK细胞联合同步放化疗治疗IIIB 非小细胞肺癌的临床研究

D-CIK治疗抑制进展期乳腺癌中循环肿瘤细胞的初步研究

2014年干细胞技术盘点

2014年国内外免疫细胞技术盘点

罗晓玲总经理专访：成长与改变



改版启事

自公司创立以来,《合一康生物学术内刊》就是合一康人传递学术价值、反映技术前沿、表达行业观点的一个平台,至今已经累计出版十期。

为更好地反映细胞技术在临床应用与临床研究中的最新进展、拓展免疫细胞、干细胞、基因等技术的学术前沿、展示合一康生物的企业文化和精神风貌,更好地为合作伙伴、客户和员工服务,经公司研究决定将原《合一康生物学术内刊》改版为《独角兽(Hornetcorn)》。

Hornetcorn源自于《圣经旧约》独角兽"Unicorn",寓意纯洁的化身,可抵御疾病、百毒不侵、起死回生。"Hornetcorn"首字母"H"寓意着"Hope"、"Health"、"Happiness",将"生机希望"、"生命健康"、"生活幸福"传递于世人。这是多年来我们不懈追求、不断超越的动力与目标!

改版之后的《独角兽》,在题材和内容上进行大的调整,拟设置以下五个版块:

一、临床前沿:主要反映合一康生物提供技术服务的医疗机构、科研单位、合作伙伴等,在免疫细胞、干细胞技术在临床应用与临床研究中的成绩和风采。具体形式为案例分析、临床日志、医生手记、专家访谈、特色科室、医院风采等。

二、学术前瞻:免疫细胞、干细胞、基因等相关前沿学术论文、公司专家发表的论文、公司员工公开发表的论文或内部交流文章。这部分内容主要为前沿性的学术交流,体现行业内、国际领先的学术成果或进展。稿件来源为本刊编辑部人员收集、摘编,公司研究人员撰写,以及向国内外专家约稿。

三、合一康人:媒体报道、公司新闻、公司荣誉、企业文化、员工天地。这一部分主要为公司内部资讯、员工才艺展示、企业文化活动等内容,展示合一康生物的企业文化和精神风貌。

四、大视野:与行业、产业相关的政策、发展趋势、经营管理、金融、营销、移动医疗等相关的资讯。体现公司的广阔视野,为员工、合作伙伴、读者提供信息参考。

五、大健康:以细胞治疗和预防的各领域,养生、康复、保健,漫画幽默,人生哲理等,提倡健康的心态、健康的生活方式。

改变,缘于我们不断成长!

改变,因为我们与众不同!

改变,只为更加贴近你我!

崭新的《独角兽》,欢迎各位专家、学者、伙伴、公司同仁投稿(nk@hornetcorn.com),一经录用即支付优厚稿酬。

深圳市合一康生物科技股份有限公司

《独角兽》编辑部

2015年3月15日



2015年 第1期

诚 · 信 · 专 · 竞

主 办

深圳市合一康生物科技股份有限公司

顾 问

郭应禄 陈志英 Mark A. Kay 祝和成

Allen Goldenthal Alex H Chang 贺智敏

张力图 李官成 李志远 何志宏 罗晓玲

编辑部

总编：罗成林

主编：邹畅 夏春阳

编辑：王宇环 黄浩 肖琳 魏宗科 马飞 陈丹蕊

申珊珊 赵静 陈杰 方珍 陈娟 邱挺 王枝

策划：刘鹏志

平面：余德彬

地址：深圳市福田区市花路盈福大厦七层

电话：0755-21672023 21672220

传真：0755-21672020

编辑部邮箱：nk@hornetcorn.com

网址：www.hornetcorn.com

本内刊所刊载的全部内容，包括但不限于文字、图片、图表、标识、商标、商号、域名、版面设计、专栏目录与名称、内容分类标准等，均受《中华人民共和国著作权法》、《中华人民共和国商标法》以及适用的国际条约中有关著作权、商标权及其他知识产权的保护。

本内刊所有知识产权为深圳市合一康生物科技股份有限公司或相关权利人所有，未经权利人书面同意，任何机构或个人不得转载、摘编或利用其它方式使用本内刊的作品。权利人保留追究侵犯本内刊相关知识产权行为的权利。

CONTENTS 目录

01 刊首语

01 改版启事

04 临床前沿

04 DC-CIK细胞联合同步放化疗治疗IIIB 非小细胞肺癌的临床研究

09 D-CIK治疗抑制进展期乳腺癌中循环肿瘤细胞的初步研究

14 临床手记：晚期肿瘤患者生命的延续

15 专家访谈：肿瘤生物治疗进展

16 临床探索：共济失调症患者的希望之旅

17 典型病例：肺癌、结肠腺癌

19 学术前瞻

19 免疫细胞治疗的崛起

20 免疫细胞治疗技术发展历程

21 2014年免疫细胞技术盘点

22 免疫细胞治疗(blinatumomab二期临床试验结果)

24 万能细胞：干细胞技术研究发展历程

26 2014年干细胞技术盘点(转化医学领域的重大研究进展)

27 新的干细胞项目研究和开发的监管政策即将制定

28 人脐带间充质干细胞治疗活动性风湿性关节炎的安全性和有效性研究

30 脐带和骨髓间充质干细胞治疗复发缓解型多发性硬化

32 合一康人

32 罗晓玲总经理专访：成长与改变

34 中国工程院郭应禄院士受聘担任公司董事

35 媒体聚焦：合一康生物喜获国家重点新产品证书

35 合一康生物入选中国最具投资价值企业50强

36 千万元项目扶持资金 助合一康生物结硕果

37 合一康生物专利PCT国际申请获受理

38 大视野

38 美国血液年会（ASH）：2015年，免疫疗法会出现暴增

39 香山科学会议 干细胞新政

40 “老板永远是对的”，那我还干什么？

42 大健康

42 怎样才可以过一种有意思的人生？

43 如果可以重来

封三 踏青活动：春暖花开 放飞心情

封底 郭应禄院士书法作品

罗强华摄影作品



DC-CIK联合同步放化疗治疗IIIB期非小细胞肺癌的临床研究

朱小鹏^{1, 3}, 徐炎华^{2*}, 周娟², 黄飞², 潘险峰²

(1长江大学医学院, 湖北荆州, 434000, 35161280@qq.com, 18995867081; 2华中科技大学同济医学院附属荆州医院肿瘤科, 湖北荆州, 434000, *通讯作者: 徐炎华 xuyanhua339@126.com, 13972119339; 3黄石市中心医院普爱院区肿瘤内科, 湖北黄石, 435000)

联系: 朱小鹏 35161280@qq.com, 18995867081; 徐炎华 xuyanhua339@126.com, 13972119339; 周娟 xuyanhua9339@126.com, 18171971188; 黄飞 huangfeel139@126.com, 18107166901; 潘险峰 pan xianfeng@163.com, 13872214322.

编者按: 本文已被Genetics and Molecular Research (GMR)杂志录用, 通讯作者徐炎华教授为荆州市中心医院(华中科技大学同济医学院附属荆州医院、长江大学荆州临床医学院)肿瘤中心主任。合一康生物为本文所涉及临床研究提供细胞技术支持, 经徐教授同意, 本刊全文刊发。

[摘要]

目的 对照DC-CIK联合同步放化疗与同步放化疗治疗IIIB期非小细胞肺癌的临床研究。**方法** 63例IIIB期非小细胞肺癌患者随机分为研究组(DC-CIK联合多西他赛+顺铂化疗及同步适形放疗)30例和对照组(多西他赛+顺铂化疗、同步适形放疗)33例, 观察两组的疗效、KPS评分、肿瘤标记物、6个月及12个月生存率、T细胞亚群及不良反应。**结果** 研究组有效率为83.3%(25/30)、对照组为54.5%(18/33), 治疗后KPS评分、免疫功能、12个月生存率研究组明显高于对照组, 有统计学差异; 两组的不良反应无明显差异。结果DC-CIK联合同步放化疗治疗IIIB期非小细胞肺癌的疗效较好、并可提高生存质量延长生存期。

[关键词] 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 同步放化疗; 非小细胞肺癌

肺癌在全球范围内发病率及死亡率均高居恶性肿瘤首位, 并呈逐渐增加的趋势^[1]。在肺癌病例中约85%被诊断为非小细胞肺癌^[2], 且大多数患者病情较晚^[3], 具有高发病率、高死亡率、低生存期的特点。肺癌的5年生存率仅4%~15%, 以铂类为基础的联合化疗是标准的非小细胞肺癌的一线化疗方案^[4-5]。目前IIIB期非小细胞肺癌标准治疗是同步放化疗, 其疗效较序贯治疗好^[6-7], 但不良反应较重、患者免疫力大幅度下降, 导致对治疗耐受性下降。近年来随着对肿瘤发生、发展机制的研究, 肿瘤免疫细胞治疗已成为肿瘤综合治疗的重要部分。其中树突状细胞(dendritic cell, DC)及细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)因具有快速增殖、强大广泛的抗癌活性、抗癌过程中增强效应^[8-9]在肺癌的免疫细胞治疗中起重要地位。本文就DC-CIK联合同步放化疗治疗IIIB期非小细胞肺癌的临床研究报道如下:

1 材料和方法

1.1 研究对象 ①入组标准: 经组织病理学证实为非小细胞肺癌, 未行放化疗的初治患者; 生存时间预计≥3个月; 年龄≥18岁; 一般情况尚可, KPS评分≥70分; 血常规、肝肾功能正常, 无严重并发症; 根据临床表现、体格检查及CT、MRI、骨ECT等明确分期为IIIB期, 并有可以测量的病灶。②排除标准: 中枢神经系统转移; 活动性感染; 血常规、肝肾功能异常, 有严重并发症; 怀孕或哺乳期者; 对多西他赛、顺铂药物过敏。③退出标准: 出现严重不良反应; 不能耐受治疗要求退出。

1.2 一般资料 根据AJCC癌症分期手册第7版进行肺癌分期, IIIB期为T1~4N3M0、T4N2M0。选取2012年1月至2012年11月入院的IIIB期非小细胞肺癌患者共65例, 其中男性患者35例, 女性患者30例, 年龄50~75岁。向患者告知相关细则, 经患者同意、签署知情同意书并报医院伦理委员会批准后, 按随机原则将 65例患者分为两组。研究组(DC-CIK联合同步放化疗)30例: 男17例, 女13例, 中位年龄64岁, 病理类型为鳞癌17例、腺癌11例、大细胞癌2例; 对照组(同步放化疗)35例, 其中1例因严重不良反应退出、1例不能耐受治疗要求退出, 可评估33例: 男18例, 女15例, 中位年龄63岁, 病理类型为鳞癌18例、腺癌13例、大细胞癌2例。

1.3 DC及CIK的制备 抽取患者新鲜外周血100mL(抗凝处理), 经Ficoll密度梯度离心法分离出单个核细胞, 用0.9%生理盐水洗3次后加入RPMI-1640细胞培养液, 放至37℃、5%CO2培养箱培养2小时。培养2小时后贴壁细胞与悬浮细胞分离, 取悬浮细胞至另外培养瓶中培养。贴壁细胞的培养瓶中加入IL-4、GM-CSF后继续培养、定期换液, 第5天加入TNF-α。悬浮细胞的培养瓶中加入IFN-γ, 第2天加入IL-1、IL-2、抗CD3单抗后继续培养、定期换液。第7天DC、CIK细胞按数目比1:10的比例共培养, 并加入IL-2, 第12天收集DC、CIK细胞、洗涤后分袋并加入5%人血白蛋白后分2~3次静脉回输。细胞培养期间定期行细胞存活率、细菌、真菌、内毒素、支原体、细胞表型检测, 符合标准方可回输。

1.4 治疗方法 ①化疗: 多西他赛75mg/m²、d1、静脉滴注, 顺铂25mg/m²、化疗d1~3、静脉滴注, 每21天为1周期, 联合化疗共4周期。②放疗: 所有患者在化疗的同时均行三维适形放疗, 行体膜固定后5mmCT增强扫描模拟定位; 肿瘤靶区(GTV)包括肿瘤原发灶和转移的淋巴结, 临床靶区(CTV)为GTV外放6~8mm, 计划靶区(PTV)是在CTV的基础上外放10~20mm, 注意减少危及器官全肺、脊髓、心脏的照射剂量, 放射治疗计划须行剂量体积直方图(DVH)评估; 全肺V20≤30%、脊髓最大剂量<45Gy、心脏V40≤40%, 200cGy/次、5次/周、DT60~70Gy。③DC-CIK免疫细胞治疗: 在化疗前2天是抽血、行体外培养12天后分2~3次静脉回输, 每21天为1周期, 共4周期。

1.5 评估标准 根据WHO实体瘤RECIST标准评价治疗的疗效, 分为CR(完全缓解)、PR(部分缓解)、SD(稳定)、PD(进展), RR(有效率)=(CR+PR)/总数×100%, DCR(疾病控制率)=(CR+PR+SD)/总数×100%。检测T细胞亚群行免疫学评价。化疗的不良反应按WHO所规定的抗癌药物毒副标准、放疗的不良反应按RTOG/EROTC标准分为I度、II度、III度、IV度。

1.6 统计方法 采用SPSS17.0软件统计分析, 计数资料行卡方检验、计量资料行t检验, P<0.05时具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组近期疗效的比较 研究组有效率为83.3%, 对照组有效率为54.5%, 具有统计学差异。

表1 近期疗效的比较[例(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
研究组	30	9 (30.0)	16 (53.3)	2 (6.7) 3 (10.0)	25 (83.3)	27 (90.0)	
对照组	33	6 (18.2)	12 (36.4)	10 (30.3)	5 (15.2)	18 (54.5)	28 (84.8)

2.2 两组KPS评分的比较 治疗前KPS评分研究组75.0±6.3分、对照组74.2±6.1分, P>0.05。治疗后KPS评分研究组78.7±10.4分、对照组72.1±10.5分, P<0.05。

表2 KPS评分的比较[分]

组别	KPS评分	
	治疗前	治疗后
研究组	75.0±6.3	78.7±10.4
对照组	74.2±6.1	72.1±10.5
P值	> 0.05	< 0.05

2.3 治疗前后肿瘤标记物的变化 治疗前1周及治疗后4周分别抽取患者外周血，行CEA、CA125、CYFRA211检测。两组治疗后较治疗前明显降低，具有统计学差异，但治疗后两组间无明显差异。

表3 治疗前后肿瘤标记物的变化

组别			肿瘤标记物		
			CEA (ng/ml)	CA125(U/ml)	CYFRA211 (ng/ml)
研究组	治疗前1周	30	27.14±6.38	78.72±16.97	13.05±4.23
	治疗后4周	30	13.52±4.42 [△]	37.12±11.22 [△]	6.29±3.17 [△]
对照组	治疗前1周	33	27.43±6.53	76.79±17.69	12.82±5.05
	治疗后4周	33	14.42±5.70 [△]	41.75±14.17 [△]	6.65±3.25 [△]

与治疗前1周比较，[△] P<0.05

2.4 生存率的随访 患者入院时登记住址及电话等详细信息，采用门诊及电话定期随访，63例患者均随访12个月。

表4 生存率的比较[例（％）]

组别	生存率	
	6个月	12个月
研究组	28 (93.3)	25 (83.3)
对照组	30 (90.9)	20 (60.6)
P值	> 0.05	< 0.05

2.5 治疗前后T细胞亚群的变化 研究组治疗后4周较治疗前1周CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显升高，具有统计学差异。对照组治疗后4周CD4⁺虽然较治疗前1周有所升高，但无统计学差异。

表5 治疗前后T细胞亚群的变化（％）

组别			T细胞亚群			
			CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究组	治疗前1周	30	58.28±6.08	58.28±6.08	29.48±7.14	1.02±0.41
	治疗后4周	30	68.15±5.10 [△]	35.60±5.29 [△]	29.19±7.20	1.35±0.64 [△]
对照组	治疗前1周	33	58.19±6.12	28.51±3.83	27.91±5.05	1.06±0.32
	治疗后4周	33	58.06±5.74	30.11±4.04	26.58±4.92	1.19±0.34

与治疗前1周比较，[△] P<0.05

2.6两组不良反应的比较 两组的不2.8不良反应主要有白细胞减少、胃肠道反应、放射性肺炎和放射性食道炎，2.9均以I~II度不良2.10反应为主，2.11两组间无明显差异。其中对照组在治疗中1例因IV度白细胞减少退出。研究组在回输DC-CIK的1-2小时内有5例（16.7%）例出现低热，2.12均自行退热。

表6 不良反应的比较[例（％）]

组别	n	白细胞减少	胃肠道反应	放射性肺炎	放射性食道炎
研究组	30				
I~II		23 (76.7)	21 (70.0)	10 (33.3)	8 (26.7)
III		2 (6.7)	0 (0)	3 (10.0)	1 (3.3)
对照组	33				
I~II		25 (75.8)	24 (72.7)	12 (36.4)	10 (30.3)
III		3 (9.1)	0 (0)	2 (6.1)	1 (3.1)
P值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨论

根据多个大型临床实验的结果，2003年ASCO会议提出IIIB期非小细胞肺癌的标准治疗方案是同步放化疗。顺铂是细胞周期非特异性药物，主要作用于DNA的嘌呤和嘧啶碱基，抑制肿瘤细胞DNA复制并破坏细胞膜结构；铂类药物可以上调MHC-1、增强肿瘤抗原表达来提高DC、CIK细胞对肿瘤靶细胞的识别。多西他赛是细胞周期特异性药物，具有稳定微管、抗解聚作用，同时使肿瘤细胞阻滞在G2/M期。G2/M期的肿瘤细胞对放疗敏感，因此同步放化疗疗效较好。紫杉类药物可以提高T细胞、NK细胞产生肿瘤细胞杀伤力。同步放化疗在杀死肿瘤细胞的同时使肿瘤细胞释放出肿瘤抗原，对DC、CIK细胞治疗起到了增敏作用。DC细胞是人体内功能强大的免疫细胞，专职抗原递呈细胞（antigen presenting cell ,APC）^[10]。成熟的DC细胞分化趋化因子DC-CK1，趋化初始T细胞，使得T细胞的聚集；高表达MHC I类和II类分子、B7-1、B7-2、CD86、CD80、CD44、CD40等刺激因子和细胞粘附分子ICAM-1、ICAM-3，有利于抗原的递呈、T细胞的激活、CIK细胞的成熟；分泌IFN-γ、IL-12，诱导T细胞、NK细胞产生大量的肿瘤坏死因子和穿孔素、颗粒酶，破坏靶细胞膜的结构、活化胞浆中的蛋白酶，使肿瘤细胞凋亡。

CIK细胞具有NK细胞的非主要组织相容性复合体（major histocompatibility antigens,MHC）限制性的杀伤作用和T淋巴细胞强大的抗肿瘤活性^[11-12]。在趋化因子的作用下，CIK细胞迁徙至肿瘤部位，释放穿孔素和细胞毒性颗粒，使得癌细胞裂解死亡。CIK细胞高表达II型跨膜糖蛋白（FasL），与肿瘤细胞膜高表达的I型跨膜糖蛋白（Fas）相结合，触发肿瘤细胞内源性自杀程序激活、死亡。DC及CIK细胞共同培养时使得CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺效应细胞明显增加，因而共同培养是非常有必要的。目前DC、CIK等免疫细胞有多种输注途径：静脉、皮下、皮内、瘤床、胸腹腔、淋巴管内注射等，临床上DC-CIK细胞以静脉途径回输较常见，静脉回输后DC-CIK细胞在体内的分布使得其在肺癌治疗上较有优势。Mackensen A等^[14]研究发现静脉回输DC细胞后1小时内在肺部形成浓度峰值，6小时内仍保持高浓度水平。Hazelrigg MR等^[15]研究表明CIK细胞经静脉注射后迅速分布到全身各器官，其首先到达肺部，注射的第2-6小时在肺部的浓度最高，然后逐渐下降，24小时后稳定。DC-CIK静脉回输时最先到达肺部，浓度较高，持续时间较长，因此有利于杀死肺癌细胞。

D-CIK治疗抑制进展期乳腺癌中循环肿瘤细胞的初步研究

马磊¹ 伍思培² 邓旭斌¹ 金川¹ 陆琴¹ 刘晓燕¹ 陈文晟¹ 邹青峰¹

- 1.广州医科大学附属肿瘤医院 广州医科大学肿瘤研究所，广州，510095。
- 2.广东省人民医院 肺癌研究所，广州，510080。

D-CIK therapy inhibit circulating tumor cells in advanced breast cancer

Lei Ma¹, Sipei Wu², Xubin Deng¹, Chuan Jin¹, Qin Lu¹, Xiaoyan Liu¹, Wensheng Chen¹, Qingfeng Zou¹

- 1. Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Cancer Center of Guangzhou Medical University (CCGMU) , Guangzhou, 510095, People's Republic of China.
- 2. Guangdong Provincial People's Hospital, Institute of Lung Cancer research, Guangzhou, 510095, People's Republic of China.

Abstract Objective: To investigate the effect of D-CIK treatment on circulating tumor cells(CTCs) in advanced breast cancer patients. **Methods:** The study included 32 cases of advanced breast cancer. The number of tumor cells in peripheral blood circulating was detected in patients before and after D-CIK treatment. Treatment related adverse reactions were also observed during the treatment. **Results:** D-CIK treatment can down-regulate tumor cells in peripheral blood circulating in advanced breast patient. There were no significant severe side effects in these patients during treatment progress. **Conclusions:** Treatment with D-CIK could inhibit the CTCs in breast cancer.

Keywords: D-CIK, breast cancer, circulating tumor cells.

编者按： 本文原发表于《海南医学》2014年7月 第25卷 第13期，合一康生物为本文所涉及临床研究提供细胞技术支持，经作者同意，本刊全文转发。



本研究显示研究组RR为83.3%（25/30）高于对照组54.5%（18/33）， 治疗后KPS评分研究组明显高于对照组，12个月生存率研究组为83.3%（25/30）高于对照组60.6%（20/33）， 具有统计学差异。但两组DCR 、6个月生存率、不良反应无明显差异。两组治疗后CEA、CA125、CYFRA211较治疗前明显降低，具有统计学差异， 但治疗后两组间无明显差异。研究组治疗后4周较治疗前1周CD3+ 、CD4+ 、CD4+/ CD8+均明显升高，具有统计学差异，而对照组治疗后4周CD4+虽较治疗前1周有所升高，但无统计学差异。综上所述，DC-CIK联合同步放化疗治疗IIIB期非小细胞肺癌的疗效较好、可提高生存质量、增强免疫力、延长生存期。

参考文献

[1] Casal Rubio J, Fírvida-Pérez JL, Lázaro-Quintela M,et al. A phase II trial of erlotinib as maintenance treatment after concurrent chemoradiotherapy in stage III non-small-celllung cancer (NSCLC): a Galician Lung Cancer Group (GGCP) study. *Cancer Chemother Pharmacol*,2014, 73:451-457.

[2] Chen Y, Wen Q, Liu H, et al. Pemetrexed versus vinorelbine treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer in elderly patients. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1:553-557.

[3] Shen G, Bian G, Yu H, et al. Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol*, 2014,2:146-150.

[4] Zhi X, Gao W, Han B, Yang Y, et al. VATS lobectomy facilitates the delivery of adjuvant docetaxel-carboplatin chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 2013,5:578-584.

[5] Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM . Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol*, 2012 ,19:e9-e15.

[6] Takayama K, Inoue K, Tokunaga S,et al. Phase II study of concurrent thoracic radiotherapy in combination with weekly paclitaxel plus carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer: LOGIK0401. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013,72:1353-1359.

[7] Bearz A, Minatel E, Abu Rumeileh I,et al. Concurrent chemoradiotherapy with tomotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase i, docetaxel dose-escalation study, with hypofractionated radiation regimen. *BMC Cancer*,2013,13:513.

[8] Junping Zhang, Guanghua Mao, Yaping Han, et al. The clinical effects of DC-CIK cells combined with chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2012, 11: 67-71.

[9] Lili Yang , Baozhu Ren , Hui Li , et al . Enhanced antitumor effects of DC-activated CIKs to chemotherapy treatment in a single cohort of advanced non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* , 2013,62:65-73.

[10] Zhong R, Han B, Zhong H. A prospective study of the efficacy of a combination of autologous dendritic cells, cytokine-induced killer cells, and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biol*, 2014, 35:987-994.

[11] Jiang J, Wu C, Lu B. Cytokine-induced killer cells promote antitumor immunity. *J Transl Med*, 2013, 11:83.

[12] Jiang J, Xu N, Wu C, et al . Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells. *Anticancer Res*,2006,26:2237-2242.

[13]Xucang Wei, Xinhui Zhai, Wenli Zhao, et al. Research on the biological activity and anti-tumor effect against lymphoma cells of DC-CIK cells. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2008, 7: 666-669.

[14] Mackensen A, Krause T, Blum U, et al. Homing of intravenously and intralymphatically injected human dendritic cells generated in vitro from CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Cancer Immunol Immunother*, 1999 ,48:118-122.

[15] Hazelrigg MR, Hirsch JI, Merchant RE. Distribution of adoptively transferred, tumor-sensitized lymphocytes in the glioma-bearing rat. *J Neurooncol* , 2002, 60:143-150.

摘要 目的：探讨D-CIK治疗对进展期乳腺癌外周血中循环肿瘤细胞数的变化情况及意义。**方法：**本研究纳入32例明确诊断为进展期乳腺癌患者，分别在CIK细胞回输治疗前后检测外周血中循环肿瘤细胞数目变化情况；以及观察治疗过程中相关不良反应。**结果：**患者接受D-CIK治疗后，循环肿瘤细胞的数目明显减少，和治疗前对比，两者的差异具有统计学的意义善(P<0.05)。治疗过程中未见明显的不良反应。**结论：**D-CIK治疗可明显降低患者外周血中循环肿瘤细胞的数目

关键词：D-CIK; 乳腺癌；循环肿瘤细胞

乳腺癌是危害人类健康的高发恶性肿瘤，不论是在发达国家还是在我国，均为女性最常见的恶性肿瘤类型。在我国目前乳腺癌的发病率为41.64/10万，死亡率为9.63/10万[1]；在美国2013年一共有232,340 新发乳腺癌病例，39,620例死亡病例[2]。虽然随着医疗技术的发展，尤其是早期检测手段的実施和整体治疗方案的更新，总体死亡率在近年来呈现进行性下降趋势，但是对于伴有复发和转移的肿瘤患者，生存状况并没有得到根本的改善。肿瘤一旦发生复发转移，疾病将很难治愈，并最终导致绝大多数死亡[3]。

肿瘤的转移是一个包含多个步骤的复杂病理过程，包括肿瘤细胞的脱落、穿透基底膜、进入循环系统、继发部位克隆形成并最终形成临床可见的转移瘤。其中肿瘤细胞从癌症原发部位脱落，通过血管或淋巴系统进入血液循环

系统是整個转移过程中的一个关键环节。目前研究证实，在肿瘤转移的过程中，可以在患者的外周血中检测到循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)。在多种实体瘤中，CTCs可以反映肿瘤负荷，预测疾病发展，协助治疗决策，比传统影像学标准更为准确和灵敏，重复性更佳。因而它的诊断和治疗价值以及在转化医学研究中的作用，越来越受到科学家们的重视[4]。因为CTCs经常保持在未分化的状态，甚至有些保持在干细胞的状态，所以对常规的化疗和靶向治疗并不敏感。如何发展出特异性靶向CTCs的治疗手段，减少或者消除外周循环中CTCs的含量，阻滞肿瘤转移进程。最终降低肿瘤转移的发生率，提高最终治疗效果，延长患者总体生存时间，具有重要的临床意义[5]。在本次研究中，通过临床病例研究方法，对采用D-CIK技术的细胞免疫疗法对CTCs的抑制作用进行了初步探讨。

1. 材料和方法

1.1临床资料

1.1.1 入组标准：经过病理学或细胞学证实的乳腺癌患者；年龄≤75岁；既往曾经使用过包括手术及放化疗在内的综合治疗，均有客观临床观察指标；末次放化疗结束至少1个月，近一个月内未作过其他抗肿瘤治疗；无脑转移及严重心功能不全；肝肾功能及血象基本正常， KPS>70分，预计生存3月以上；所有患者均签署书面知情同意书。

表 1 患者的临床资料特征

	项目	人数
年龄	中位年龄	51.3
	区间	29-67
KPS评分	91-100	19(59.3%)
	81-90	10(31.2%)
	71-80	3(9.5%)
病理	浸润性导管癌	17(53.1%)
	浸润性小叶癌	9(28.1%)
	粘液腺癌	4(12.5%)
	髓样癌	1(0.031%)
	乳头状癌	1(0.031%)
侵及部位	肺	20(62.5%)
	骨	18 (56.3%)
	肝	17(53.1%)
	脑	5(15.6%)
侵及范围	≤2	19(59.4%)
	≥3	13(40.6%)

1.2研究方法

1.2.1 D-CIK细胞体外扩增与回输

整个操作均在本单位生物层流室完成。首先采集患者外周血100mL，使用淋巴细胞分离液(Ficoll)分离和收集单个核细胞。将细胞接种在1640完全培养基中，细胞终浓度大于106 / ml。经过37 ℃，5%CO2培养箱中培养4～6 h，PBS洗涤后收集悬浮细胞作为效应T细胞培养，贴壁细胞为DC细胞。后续培养第3天加入AIM-V 培养液（含GM-CSF 800 U/ml），第4天加入IL-4 1000 U/ml，第6天加入TNF-α(100IU/ml)刺激成熟，第7天检测DC表型，合格后与CIK细胞共培养。至14天收集细胞获得D-CIK细胞，检测合格后进行细胞回输治疗。

1.2.2循环中肿瘤细胞数目的检测

采用 CellSearch系统专用 CellSave 管，分别于治疗前和治疗后第4周抽取患者外周血，经过离心后，在CellTracks自动反应仪中进行系列免疫反应，接着在磁槽中进行孵化，最后由CellTracks自动分析仪扫描和分析结果。采样后72小时内完成实验，每次检测需至少含一次质控品。

1.2.3 不良反应的评估

观察并评估D-CIK回输患者体内的时候患者不良反应，并检测对比治疗前后患者血常规、肝肾功能等指标。

1.3 统计学分析

用SPSS 10.0进行统计学分析，两组数据之间的比较采用t检验。

2. 结果

2.1. D-CIK治疗后患者循环血中肿瘤细胞数目减少

进展期乳腺癌患者接受D-CIK治疗之后，循环血中肿瘤细胞数目与治疗前相比较明显减少，差异具有统计学的意义(t=13.998，P=0.000)。详细检测结果见表2。

表 2 D-CIK治疗前后患者CTCs变化情况

患者编号	CTCs计数(每7.5毫升)		患者编号	CTCs计数(每7.5毫升)	
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后
1	13	7	17	9	4
2	10	4	18	6	3
3	16	6	19	8	2
4	9	5	20	14	7
5	7	3	21	18	11
6	6	3	22	6	3
7	11	7	23	12	6
8	14	8	24	7	3
9	16	8	25	14	8
10	12	5	26	9	6
11	5	2	27	18	8
12	9	7	28	7	4
13	15	11	29	13	6
14	6	3	30	16	7
15	17	10	31	7	3
16	12	6	32	8	4

2.2.D-CIK治疗后患者未出现严重不良反应

整个治疗过程中，没有发现严重不良反应病例。有3例患者出现轻度发热，1例患者出现上肢皮疹，经对症处理后迅速缓解。

3. 讨论

早在十九世纪中叶已经有研究者提出循环肿瘤细胞的概念，但是由于科学技术手段的局限，对CTCs的研究一直停留在原始水平。近来随着科技的发展，已经发展出多种手段来检测及鉴定CTCs，包括Cellsearch系统，已经在敏感性和稳定性方面得到了充分的验证，并得到FDA的批准[6]。关于CTCs的临床研究在多种肿瘤中已经得到进行，如在关于乳腺癌的前瞻性多中心双盲临床试验中，共纳入177例患者。分别治疗前，治疗开始后3到5周，6到8周，9到14周，15到20周数个不同阶段进行CTCs水平检测。结果显示治疗前CTCs高水平者预后较差，与低水平者相比，无进展生存时间（progression-free survival，PFS）为2.7和7.0个月。总生存期（overall survival，OS）为10.9和18.5个月。在治疗过程中不同时间点的检测结果具有同样的趋势。作者认为不论在治疗的任何时间点进行CTCs的检测，对之后的病情变化均有准确的预测作用[7]。欧洲肿瘤研究院把CTC的数量作为连续变量进行研究，平均随访时间达到28个月。结果发现随着CTCs细胞数量的增高，PFS和OS呈现连续非线性的下降趋势，这种相关性直到数量大于5个以后才逐渐减弱[8]。在结肠癌的前瞻性多中心研究中，共纳入430例患者，分别在初始治疗前，一线、二线、三线治疗后进行CTCs的检测。结果显示治疗前CTCs高水平者预后较差，与低水平者相比，PFS为4.5和7.9个月，OS为9.4和18.5个月。即使在不良预后组，如果在治疗过程中循环肿瘤细胞数量减少至3个以下，也比治疗过程中细胞数量没有明显减少的为好，两者比较，PFS为6.2和1.6个月，OS为1.0和3.7个月。作者认为CTCs数量多少是PFS和OS的独立预后因素，并且在治疗过程中对治疗效果有预测作用[9]。

CTCs对肿瘤进程的不利影响可能与其所具有的表皮间质转换（epithelial-mesenchymal transition，EMT）和肿瘤干细胞（cancer stem cells，CSCs）的表型相关。有研究证实，在CTCs检测阳性的乳腺癌临床标本中，有97%表达Twist1，Akt2，PI3Kalpha三个重要EMT标志中的

至少一个，而且有95%表达ALDH1这一重要的CSC标志。而在CTCs检测阴性的标本中这些标志的表达极为低下[10]。采用twist和vimentin这两个指标组合得到类似的结果，即使是在早期乳腺癌患者[11]。采用紫杉醇这些常用化疗药物处理乳腺癌细胞，在杀伤肿瘤细胞这一作用外，反而有可能促进肿瘤细胞的侵袭和转移，其作用机制包括对微管系统的调节[12]。由于这些特殊表型，常规的化疗和靶向治疗并不能产生针对CTCs的治疗效果，甚至还可能促进CTCs的产生和发展。所以必须寻找可以特异性抑制CTCs的手段，才能阻断肿瘤转移过程，减少转移的发生几率，最终得到生存上的获益。

免疫治疗作为肿瘤治疗的重要手段之一，具有常规手术或者放化疗所不具有的独特优势，在肿瘤的治疗实践中得到越来越广泛的应用。CIK（cytokine induced killer）细胞技术是其中较为成熟的治疗手段，而其进一步发展的D-CIK技术是指与DC（dendritic cell）细胞共培养的CIK细胞。实验证明，DC和CIK共同培养后两种细胞的数量和活性都有明显增高，同时IL-12分泌水平也有同步的增高[13]。不但对普通肿瘤细胞具有杀伤作用，并且对于那些常规化疗药物耐药的肿瘤细胞，也具有肯定的杀伤作用[14]。多个临床研究已经证实，D-CIK细胞技术可以改善肿瘤患者的PFS和OS，并且不良反应轻微[15-17]。但是其具体作用机制尚不完全明确，尤其是临床证据尚不充分。所以我们根据既往研究成果推测，D-CIK技术改善肿瘤预后的原因可能是对针对循环肿瘤细胞的特异性杀伤与抑制，从而减少肿瘤细胞进一步转移扩散的机会，最终获得临床生存的收益。

在本次研究中我们发现，乳腺癌患者接受D-CIK治疗之后，循环血中肿瘤细胞数目与治疗前相比较明显减少。据此我们推测，D-CIK治疗可能通过抑制CTCs，从而减少肿瘤复发及转移机会。其中具体机制，值得进一步研究。本次研究结果，对于深入理解生物免疫疗法在乳腺癌治疗中的作用与地位，具有积极的意义。

基金项目：广州医学院科研项目2013C61；广东省科技厅科研项目2011B080701021。

参考资料：

1. 黄哲宙,陈万青,吴春晓,郑荣寿,陈建国,杨念念,王宁,张思维,郑莹. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现况-全国32个肿瘤登记点2003-2007年资料分析报告. 肿瘤,2012,06:435-439.
2. Desantis C1, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2014 Jan;64(1):52-62.
3. Gangopadhyay S1, Nandy A, Hor P, Mukhopadhyay A. Breast cancer stem cells: a novel therapeutic target. Clin Breast Cancer. 2013 Feb;13(1):7-15.
4. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC, Matera J, Repollet M, Doyle GV, Terstappen LW, Hayes DF.Clin Cancer Res. Circulating tumor cells versus imaging--predicting overall survival in metastatic breast cancer. 2006 Nov 1;12(21):6403-9.
5. Zhang Y, Shi ZL, Yang X, Yin ZF. Targeting of circulating hepatocellular carcinoma cells to prevent postoperative recurrence and metastasis. World J Gastroenterol. 2014 Jan 7;20(1):142-147.
6. Riethdorf S1, Fritsche H, Müller V, Rau T, Schindlbeck C, Rack B, Janni W, Coith C, Beck K, Jänicke F, Jackson S, Gornet T, Cristofanilli M, Pantel K.. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer: a validation study of the CellSearch system. Clin Cancer Res. 2007 Feb 1;13(3):920-8.
7. Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Miller MC, Matera J, Allard WJ, Doyle GV, Terstappen LW. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. Clin Cancer Res. 2006 Jul 15;12(14 Pt 1):4218-24.
8. Botteri E, Sandri MT, Bagnardi V, Munzone E, Zorzino L, Rotmensz N, Casadio C, Cassatella MC, Esposito A, Curigliano G, Salvatici M, Verri E, Adamoli L, Goldhirsch A, Nolè F. Modeling the relationship between circulating tumour cells number and prognosis of metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul;122(1):211-7.
9. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, Picus J, Morse M, Mitchell E, Miller MC, Doyle GV, Tissing H, Terstappen LW, Meropol NJ. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul 1;26(19):3213-21.
10. Aktas B1, Tewes M, Fehm T, Hauch S, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently overexpressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2009;11(4):R46. doi: 10.1186.
11. Kallergi G1, Papadaki MA, Politaki E, Mavroudis D, Georgoulas V, Agelaki S. Epithelial to mesenchymal transition markers expressed in circulating tumour cells of early and metastatic breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2011 Jun 10;13(3):R59. doi: 10.1186.
12. Balzer EM, Whipple RA, Cho EH, Matrone MA, Martin SS. Antimitotic chemotherapeutics promote adhesive responses in detached and circulating tumor cells. Breast Cancer Res Treat. 2010 May;121(1):65-78.
13. Märten A1, Ziske C, Schöttker B, Renoth S, Weineck S, Buttgereit P, Schakowski F, von Rücker A, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations. J Immunother. 2001 Nov-Dec;24(6):502-10.
14. Wang YF1, Kunda PE, Lin JW, Wang H, Chen XM, Liu QL, Liu T. Cytokine-induced killer cells co-cultured with complete tumor antigen-loaded dendritic cells, have enhanced selective cytotoxicity on carboplatin-resistant retinoblastoma cells. Oncol Rep. 2013 May;29(5):1841-50.
15. Zhong R1, Teng J, Han B, Zhong H. Dendritic cells combining with cytokine-induced killer cells synergize chemotherapy in patients with late-stage non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Immunother. 2011 Oct;60(10):1497-502.
16. Wang K1, Gao X, Pang J, Liu X, Cai Y, Zhang Y, Zhou J, Zhan H. Dendritic cells transduced with a PSMA-encoding adenovirus and cocultured with autologous cytokine-induced lymphocytes induce a specific and strong immune response against prostate cancer cells. Urol Oncol. 2009 Jan-Feb;27(1):26-32.
17. Ren J1, Di L, Song G, Yu J, Jia J, Zhu Y, Yan Y, Jiang H, Liang X, Che L, Zhang J, Wan F, Wang X, Zhou X, Lyerly HK. Selections of appropriate regimen of high-dose chemotherapy combined with adoptive cellular therapy with dendritic and cytokine-induced killer cells improved progression-free and overall survival in patients with metastatic breast cancer: reargument of such contentious therapeutic preferences. Clin Transl Oncol. 2013 Oct;15(10):780-8.

专家访谈：肿瘤生物治疗进展

烟台市传染病医院医疗四科主任 刘祥忠

编者按：刘主任是山东省生物医学工程学会委员，省生物治疗专家小组成员，烟台市传染病医院细胞治疗小组组长，所在的肝病四科为肝癌、肝硬化治疗重点科室，免疫细胞治疗临床循证研究重点科室。合一康生物为烟台市传染病医院提供D-CIK、D-CTL免疫细胞治疗技术支持，重点开展肝硬化、肝癌等方面的临床研究。本文是刘主任接受该院院报的专访稿，经刘主任同意本刊转发。

肿瘤生物治疗是通过调动宿主的天然防御机制或给予天然产生的靶向性很强的物质来获得抗肿瘤的效应。因其安全、有效、不良反应低等特点，成为继手术、放疗、化疗之后肿瘤治疗的第四种模式。

一、免疫治疗

包括细胞因子治疗、免疫细胞治疗、单克隆抗体及偶联物治疗、肿瘤疫苗治疗。

1、细胞因子治疗

具有控制细胞生长、发育,参与机体免疫应答、炎症反应，抑制或促进肿瘤细胞生长的功能，主要包括干扰素、白细胞介素、造血刺激因子、肿瘤坏死因子、修复因子等。其可诱导癌症患者自身免疫细胞扩增、活化，从而抵抗肿瘤细胞。

2、免疫细胞治疗

是通过分离获取患者自身免疫细胞，在细胞因子的诱导下，大量扩增出具有高度抗肿瘤活性的免疫效应细胞，再回输到患者体内，直接杀伤肿瘤细胞或纠正机体底下的细胞免疫功能以达到治疗肿瘤的目的。种类有：细胞因子诱导的杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、树突状细胞、抗体激活的杀伤细胞及用生物工程改造过的细胞毒T细胞。运用这类生物疗法对多种肿瘤及癌性胸腹水具有很好的疗效，且不良反应轻微，现已在临床上得到应用。

3、肿瘤疫苗 是一类生物效应调节物，分为预防性与治疗性疫苗。用肿瘤细胞或其提取物对癌症患者进行主动免疫，特异性激发、增强机体对肿瘤的主动免疫排斥反应，阻止肿瘤的生长、扩散和复发，从而达到清除

或控制肿瘤的目的，或通过增大免疫细胞活化作用，直接溶解肿瘤细胞并引起有效的抗肿瘤免疫应答。

4、单克隆抗体及其偶联物治疗包括直接的细胞毒性，由单抗介导的通过补体、抗体依赖的细胞毒作用或诱导细胞凋亡；单克隆抗体和药物、毒素、放射性核素及抗免疫效应细胞单抗偶联；抗独特型抗体引起独特的免疫反应；抑制生长因子和它们的受体；进行体内肿瘤纯化或激活免疫淋巴细胞。

二.基因治疗

运用基因工程技术直接纠正肿瘤细胞基因的结构及或功能缺陷，或者间接通过增强宿主对瘤的杀伤力和机体的防御功能来治疗肿瘤。

三、抗新生血管生成治疗

肿瘤的持续生长和转移依赖于新血管的生成，当肿瘤体积超过1~2mm时，维持其生长靠新生血管的生成。因而以新生血管为靶点对肿瘤进行生物治疗成为近年来的研究热点。

四、溶瘤病毒治疗

具有特异性感染并溶解癌细胞的能力，能选择性感染肿瘤细胞并在肿瘤细胞中大量复制最终裂解肿瘤细胞，释放出的病毒能感染更多肿瘤。

五、展望

生物治疗虽然目前仍处于初步发展阶段，但已有很多治疗成功的临床病例。

生物治疗中急需解决的问题：

（1）发现更多有意义的肿瘤分子靶标，不断提高对肿瘤的杀伤力，打破机体的免疫耐受状态。

（2）建立规范的治疗方案，进一步提高生物治疗的临床疗效。

（3）降低治疗费用。

（4）将生物治疗与传统放化疗等手段有机结合，利用它们的相互协同增效作用而发挥更好的疗效。

（5）生物治疗的效果存在较大的个体差异，因此，寻找可以有效预测治疗效果的生物标志物，对于其在临床的推广和应用具有重要的意义。

专家手记：晚期肿瘤患者生命的延续

中山市小榄人民医院 李新 邢世江

编者按：中山市小榄人民医院（南方医科大学附属小榄医院）创办于1907年，先后被评为国家级爱婴医院、广东省百家文明医院、广东省高等医学院校教学医院、南方医科大学非直属附属医院，经过百年的发展，现已成为集医疗、科研、教学、预防保健于一体的现代化三级甲等综合医院，是中山市北部区域医疗、保健、救治中心。

2014年，由合一康生物提供技术支持与服务，该院建立了中山北部唯一一个生物治疗中心。该中心具有设计科技、设备先进的符合GMP标准的细胞实验室，配备了高素质的临床专家和细胞技术人才队伍，且该院将生物治疗已成功纳入社保报销范围，已顺利开展多例生物免疫治疗，使患者能方便地就近接受先进、科学的肿瘤综合治疗。

肿瘤学的不断发展，对各种恶性肿瘤的治疗手段已由刚开始的单纯手术，发展到后来的化疗、放疗、分子靶向等治疗。近年来，一项世界瞩目的抗肿瘤新方法——免疫生物治疗，正逐步兴起，成为全世界科学家研究的热点。我院自去年开展生物治疗以来，多位病人取得较好疗效。

其中，一位高龄女性患者，72岁，1年前无明显诱因出现轻微腹胀不适，当时未予重视。2013年7月腹胀突然明显加重，在我院消化科就诊，CA125：1338u/ml，经放腹水治疗后症状缓解。后行腹腔镜探查见腹腔内大量转移瘤，病理显示为腺癌，PET/CT见腹腔大量转移瘤，腹膜后淋巴结转移，临床诊断：卵巢癌腹腔多发转移，后多次行腹腔热灌注化疗，好转出院。

2013-12症状再次加重，考虑肿瘤进展，再次来我院肿瘤科就诊，给予两次全身化疗，复查CT左侧盆部近包块较前明显缩小。但患者年龄大，骨髓储备能力差，每次化疗后均出现较长时间的骨髓抑制，患者拒绝继续化疗。

面对患者的病情，医生看在眼里，急在心里，不化疗就面临残余肿瘤继续长大的可能，而继续化疗患者确实辛苦。而恰逢此时，邢世江主任提出了尝试我院新开展的肿瘤生物治疗——D-CIK免疫细胞治疗，仅需从患者的外周血中采集100ml血液，从中提取单个核细胞，然后送到GMP工作室内进行培养、扩增、诱导、行肿瘤抗原刺激，从而获得能识别癌细胞的DC细胞和具有高杀瘤活性的CIK细胞，然后如同打点滴一样分次回输到患者体内，增强患者自身的免疫功能而继续对体内残存的肿瘤细胞进行杀伤。2014年9月开始三次行D-CIK生物免疫治疗。治疗后患者感觉精神逐渐好转，而且比以前任何时候都好；睡眠明显改善，睡眠质量明显提高；同时食欲亦明显好转，已经有了长达半年的无进展生存期，肿瘤生物免疫治疗使患者的生命得到了延续。

免疫生物治疗临床开展最多的是D-CIK治疗，即这些细胞具有有效抑制肿瘤细胞生长、消除转移病灶，达到预防和控制肿瘤复发和转移的目的，实现延长患者生存期、提高患者生活质量的多重目标。与传统方法相比，生物治疗的针对性更精确，仅仅是针对肿瘤细胞本身的一种治疗，是利用人体自身的免疫细胞、而不是传统的化学药品来杀伤肿瘤细胞，因而该技术十分安全且极少出现毒副作用。作为各种抗肿瘤治疗方法的重要补充，生物免疫治疗可以在多种治疗间歇期进行，如手术时，手术后或化疗稳定后，以及晚期肿瘤无法耐受手术及化疗的情况，尤其是肿瘤负荷较少时，常能获得理想的治疗效果。

临床探索：共济失调症患者的希望之旅

记加拿大患者Iakri的康复历程

南华大学附属第二医院生物治疗中心 管茜 合一康生物学术推广部 陈杰

编者按：在专家和病人的强烈呼吁下，为促进我国干细胞研究的进程，今年3月30日国家卫计委和药品监督管理局联合下发了《干细胞临床研究管理办法》，干细胞临床研究迎来了春天。

什么是幸福呢？幸福是饥饿时的白馒头，口渴时的凉开水，冬天里的小棉袄，而对我们医护人员来说，幸福是病友们的康复。这不，不久前，我们又收到了加拿大病人Iakri康复的好消息，令人惊喜的是，Iakri脑萎缩引起的共济失调症状完全消失了，还能进行一定运动锻炼，来信中更是附上了他帅气登山的照片。在为他感到高兴的同时，不禁让我想起我们一起携手与疾病抗争的十几天时光。

四月的阳光，灿烂但不灼人，温柔不失妩媚，它以最明亮最透彻的方式与肌肤交流，让人心身愉悦，就连天空中游走的白云，也会为它驻足片刻，偷偷享受这种惬意的美。记得就在去年这个美丽的月份，我们南华附二生物治疗中心迎来了当月第三位国际患者Iakri，与脑中风后遗症的Margot、青光眼的Justin不一样，Iakri是一位脑萎缩引起的共济失调患者，平衡功能障碍、蹒跚步态以及复视让他难以忍受，尤其是平卧时的眩晕更是让他苦不堪言，从网上了解到我院干细胞技术后，他带着满满的希望来中国寻求干细胞治疗，也成就了他的康复之旅。

我院神经内科以及生物治疗中心的临床专家根据他的病情，为他制订了一个详尽而且科学的方案：常规治疗、生物治疗、针灸推拿、物理治疗、康复锻炼。第一次细胞治疗当天，Iakri早早的便吃过衡阳的特色米粉，满怀希望的来到生物治疗中心。



左图为Iakri和妻子与海外部同事出游

晕，复视症状开始改善，能阅读书本。并且，Iakri可以进行适当的跑步训练，且跑步能保持重心和并不偏离直线。第四次输注后，Iakri复视症状持续改善，能进行正常跑步和锻炼，使用筷子和指精细物品准确快速。这确实是让患者和我们惊喜的改善！我们相信，这样一种综合的治疗方式，一定能够抹平共济失调症状带来的大部分困扰……



图为Iakri在妻子的陪伴下输注干细胞

Iakri治疗方案确定后，GMP细胞实验室技术人员就着手从液氮罐中取出冻存的干细胞，按标准的SOP培养细胞，在严格检测合格后，我们将30ML的细胞溶液静脉缓慢滴注患者体内。Iakri看着一滴滴液体，眼里满是康复的期盼和对未知的担忧，他的妻子一直在旁边鼓励他，对我们来说，这是患者生命的托付。

同时，在康复科医生们的帮助下，Iakri也开始进行分阶段、持续的肢体运动、肢体感觉、认知等多方面的康复训练。第一次输注后，干细胞神奇的治疗效果开始显现，Iakri明显感觉到眩晕症状减少，能保持平躺仰卧姿半小时内不出现眩晕，去枕平卧睡眠质量良好。这些细微的变化，让他惊喜的不能自己。第二次输注后，Iakri发现以前淋浴不能仰头，而现在却能仰头享受整个淋浴过程。行走步态也变得更加平衡、稳健，且能够快步行走。第三次输注后，Iakri眩晕体征持续减少，能长时间仰卧和仰视不出现眩

典型病例

解放军第四五八医院生物治疗中心 王慧琴 合一康生物临床医学中心 申姗姗

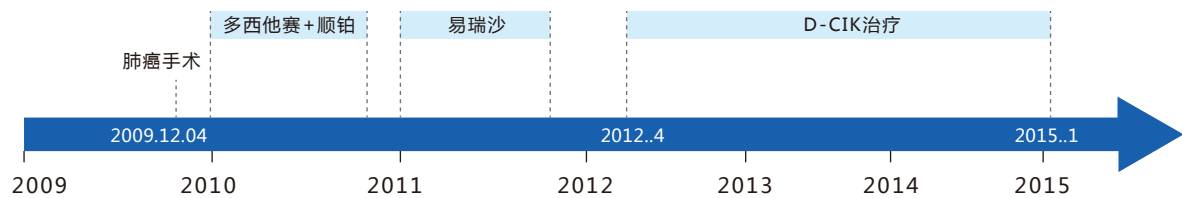
患者：李某，男，57岁 肺癌

2009年12月4日诊断为：肺癌，左侧肺内淋巴结转移（T3N2），并行左肺上叶切除术；术后“多西他赛+顺铂”方案治疗，2011年开始服用“易瑞沙”靶向治疗。治疗期间患者出现白细胞减少、食欲不振等副反应。

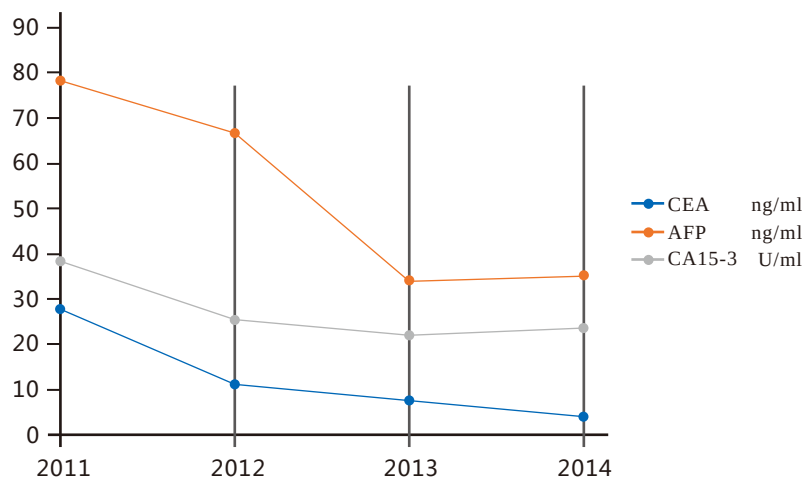
2012年4月开始行免疫细胞治疗，未有其他治疗方式，不间断地细胞治疗，至2015年1月持续已达17个疗程。免疫细胞治疗期间患者未出现不良反应。

免疫细胞治疗后患者的肿瘤标志物：CA-125、CEA、CA15-3逐渐改善，生活质量得到明显提升。现实验室检查维持在正常范围。2014年10月CT显示：肺Ca治疗后，双肺多发转移瘤较前减少，其他未见异常。

患者肺癌伴淋巴多处转移，免疫细胞治疗后，患者的无进展生存期（PFS）已达33个月。现患者自觉精神、食欲、睡眠良好、活动自如。



肿瘤标志物



2011.12月CT检测



术后行化疗及靶向治疗后患者肺部转移瘤

2014.10月CT检测



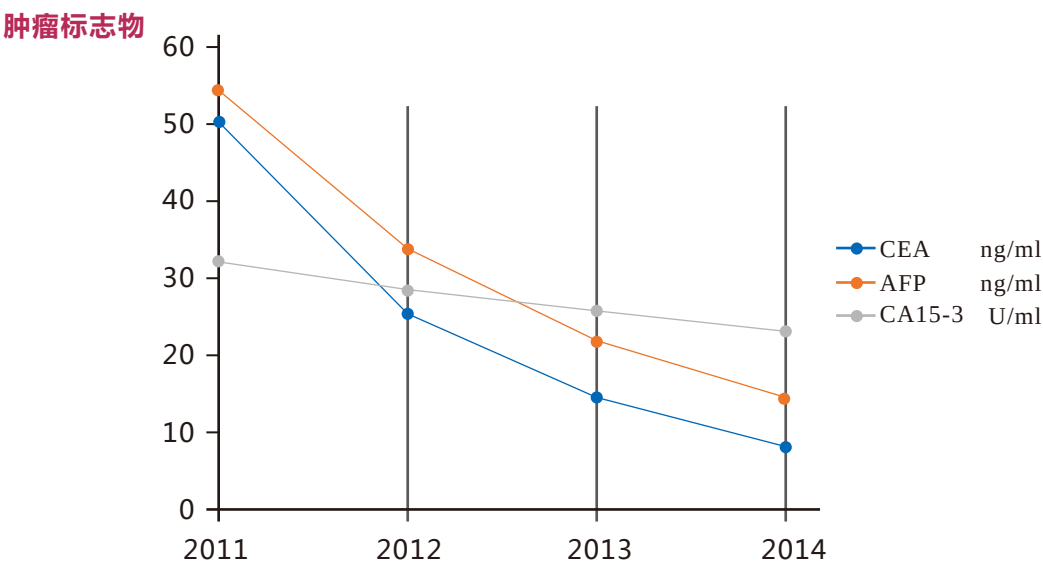
免疫细胞治疗后，患者的肺部转移病灶较前明显减少

患者：熊某，男，44岁 结肠腺癌

男，44岁，1994年9月2日诊断为结肠腺癌肝转移，随后行右半结肠切除术+门静脉切除术，术后“5-FU+CF”方案进行化疗10个程2005年7月发现肝转移，行肝部分切除术，术后行“奥沙利铂+5-FU+CF”方案化疗12程；2009年4月发现腹部转移，行手术，并口服希罗达化疗6程；2011年7月发现肛周占位，行手术切除，并行“伊立替康+5-氟尿嘧啶”方案化疗4程；2012年1月复查CI示肝转移瘤，再次行肝肿瘤切除+膈肌部分切除术，并行“奥沙利铂0.2g+替吉奥3粒bid D1-14”方案化疗2程（肝转移瘤）；患者自身多发转移灶，为寻求更好的治疗方式，2012年9月开始行生物治疗，一直持续至今。至2015年1月持续已达11个疗程。免疫细胞治疗期间患者未出现不良反应。

免疫细胞治疗期间患者的肿瘤标志物：CEA、AFP得到改善，生活质量明显提升。2014年11月CT显示：全身多处转移灶（腹膜、脾脏）；肝脏囊肿较前减小；肝内转移灶较前减少。

患者肿瘤多发转移灶，属于晚期难治性肿瘤。免疫细胞治疗后，肿瘤的远处转移得到控制，且免疫细胞治疗期间未出现疾病进展，现患者自觉精神、食欲、睡眠良好、活动能力明显改善。



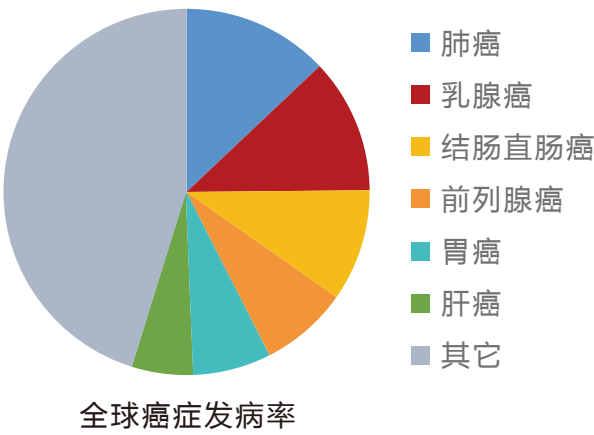
免疫细胞治疗前CT显示：术后肝脏部位出现转移灶



免疫细胞治疗后CT显示：肝脏囊肿较前减小；肝内转移灶较前减少

免疫细胞治疗的崛起

据国际癌症研究机构（IARC）统计：2012年度新增病例1400万人，50%在亚洲，中国新增病例最多。2030年 度将增加50%，达到2160万人/年。



癌症治疗进入综合治疗时代

免疫治疗是目前医疗界已知的一种最有望完全消灭癌细胞的治疗手段。

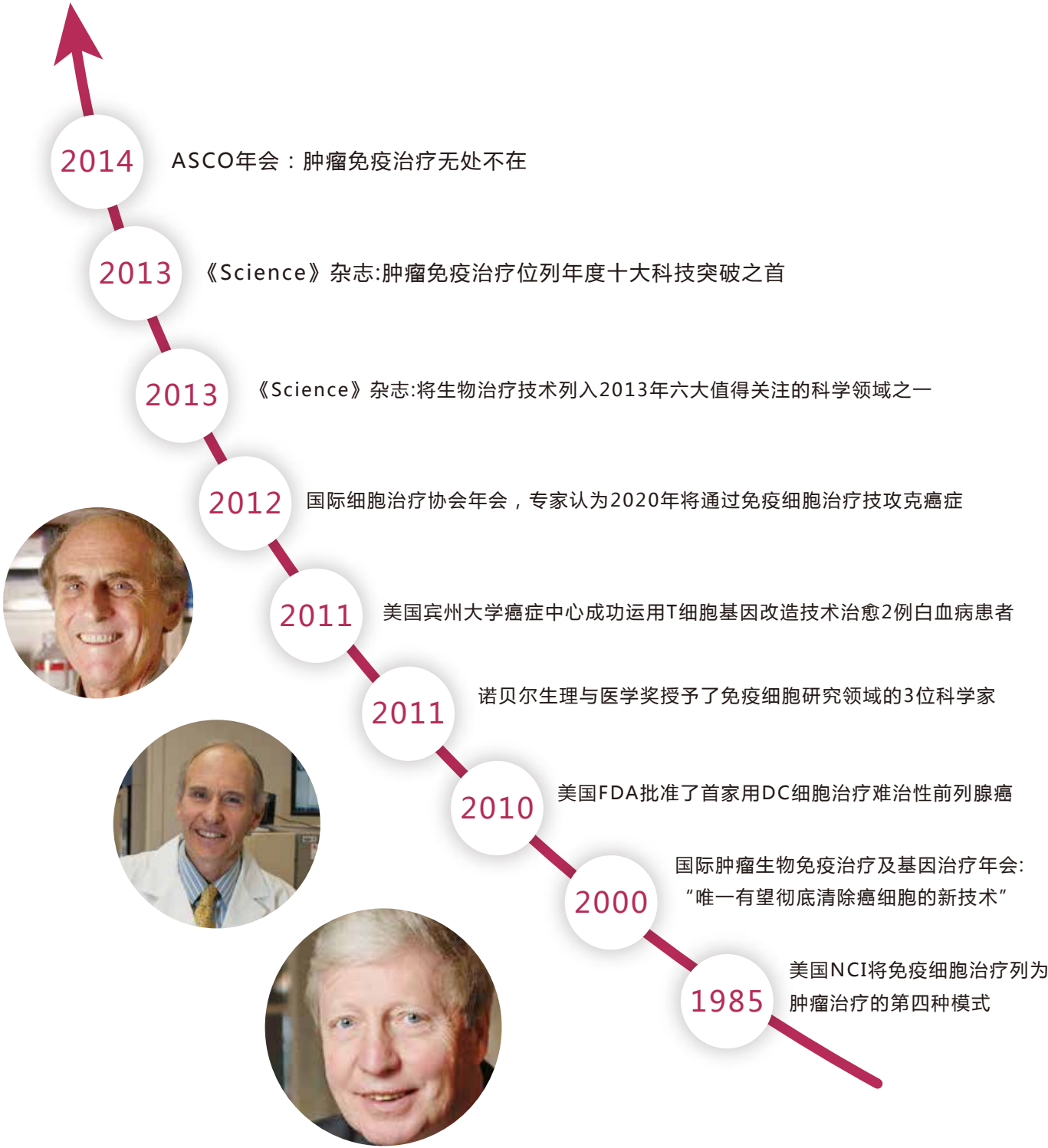
21世纪是肿瘤生物治疗世纪。2012年国际细胞治疗协会年会上指出：科学家有信心通过生物治疗技术在2020年彻底根治癌症。

肿瘤免疫治疗通过激发或调动机体的免疫功能，增强肿瘤微环境抗肿瘤免疫力，从而控制和杀伤肿瘤细胞的目的。具有疗效好、毒副作用低或无、无耐药性的显著优势，成为继传统疗法（手术、化疗和放疗）之后的第四种肿瘤治疗方法，是肿瘤治疗领域最具前景的研究方向之一。

2013年12月，美国《Science》杂志将肿瘤免疫疗法评为2013年十大科学突破之首。



免疫细胞治疗技术发展历程



2014免疫细胞技术盘点



免疫细胞治疗(blinatumomab二期临床试验结果)

Blinatumomab治疗复发的或难治性B-前体细胞急性淋巴细胞白血病成人患者的安全性和有效性：多中心、单组、二期临床研究

Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study

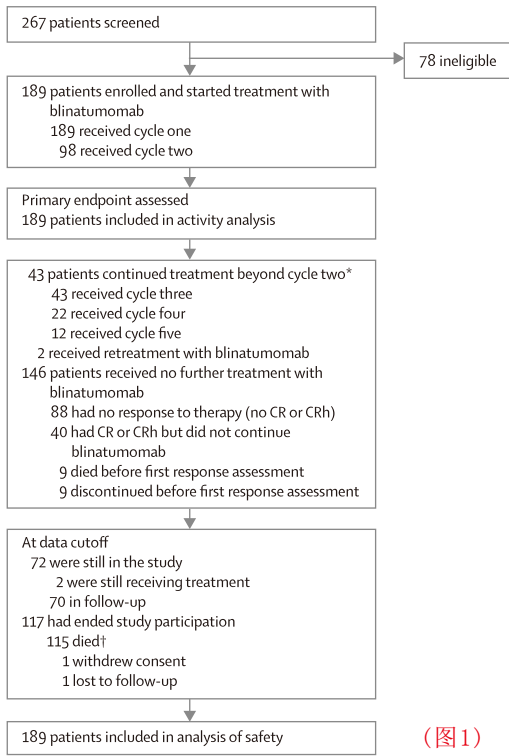
罹患复发的或难治性B-前体细胞急性淋巴细胞白血病的成年患者预后差，Blinatumomab是一种双特异性的T细胞衔接抗体，其所靶标的CD19抗原在B-细胞系急性淋巴细胞白血病细胞上稳定表达。本研究旨在确认blinatumomab治疗急性淋巴细胞白血病的安全性及有效性。

项目由安进公司（Amgen）出资在多中心、单组、非盲II期临床研究中,我们入主费城染色阴性体招收成人患者中,源发型难治性或复发的（首次缓解后12个月内首次复发,接受同种异体造血干细胞移植后12个月内复发,或首次抢救性治疗后无响应/复发/恶化)白血病。患者知情同意后，在6周里连续超过4周通过静脉注射接受blinatumomab（第一周9μg/天,之后28μg /天),最高接受5个疗程。主要疗效指标为前两疗程内患者病情完全缓解(CR)或完全缓解且外周血计数显示部分造血功能恢复(CRh)。采用治疗意向分析。该临床试验已在ClinicalTrials.gov上编号为NCT01466179。自2012年1

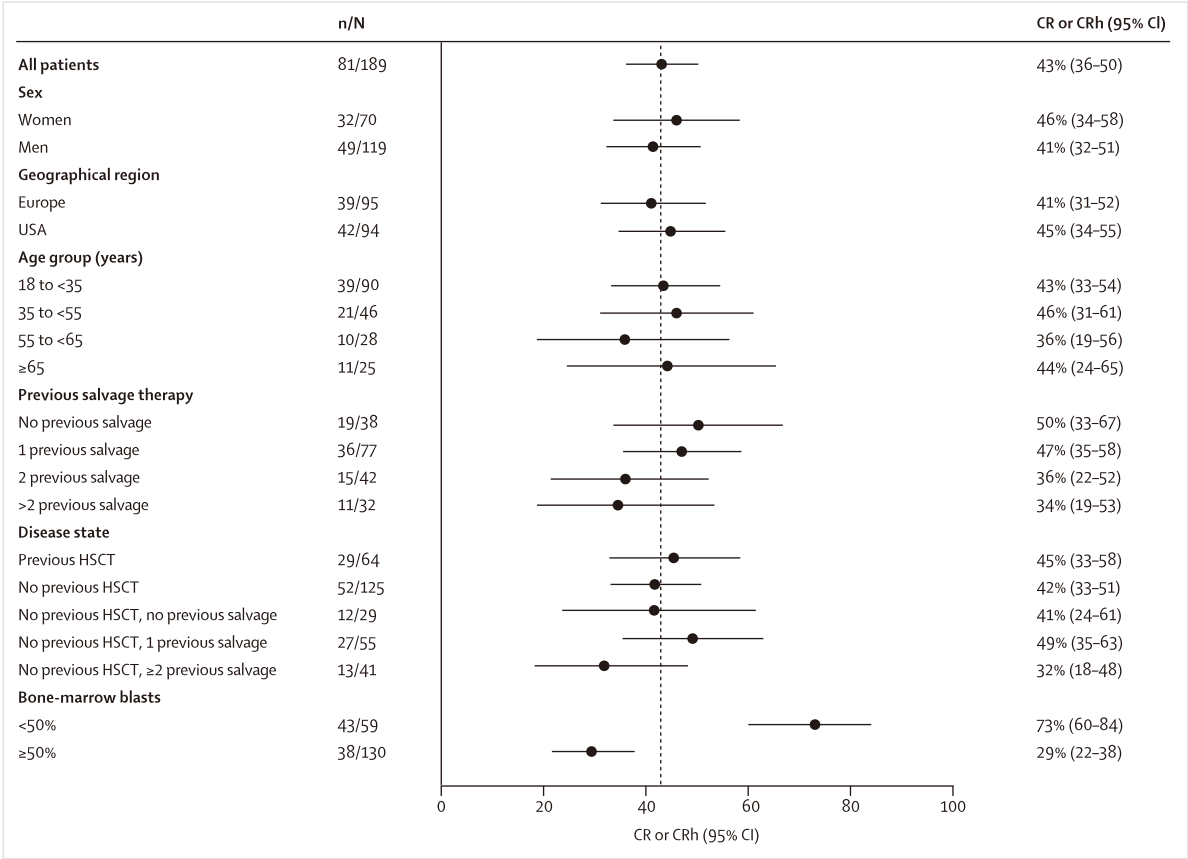
图1.信息基于截止至2013年10月10日的数据。疗效分析和安全性分析包括三个实验阶段中所有接受了blinatumomab输液治疗的病人。CR =完全缓解。CRh = CR且外周血造血部分恢复。* 41例患者达到CR或CRh；两例患者未达到CR或CRh。研究员关于继续治疗无反应患者的决定是基于当地实验室响应结果。主要疗效的评估是完全基于中心实验室的响应结果。包括两个再次接受了blinatumomab治疗的患者

月13日至2013年10月10日，189名患者参加接受了blinatumomab治疗。两个疗程后，81例（43%,95%CI36-50)患者达到了CR或CRh，其中63例(33%)患者CR而18例(10%)患者CRh。32例(40%)达到CR/CRh的患者随后接受了HSCT。最常见的3级或更甚的不良反应是发热性中性粒细胞减少(48例,25%)、中性粒细胞减少(30例,16%)和贫血(27例,14%)。三例（2%)病人发生三级细胞因子释放综合征。20例(11%)和4例(2%)患者分别发生最高3及4级的神经性反应。三例死亡(缘于败血症、大肠杆菌和念珠菌感染)被调查认定为与治疗相关。

单blinatumomab治疗方案显示了其对预后差的复发的或难治性B-前体细胞急性淋巴细胞白血病成人患者有治疗效力。进一步针对blinatumomab对疾病早期进展及联合其他治疗方法疗效的评估变得十分必要。



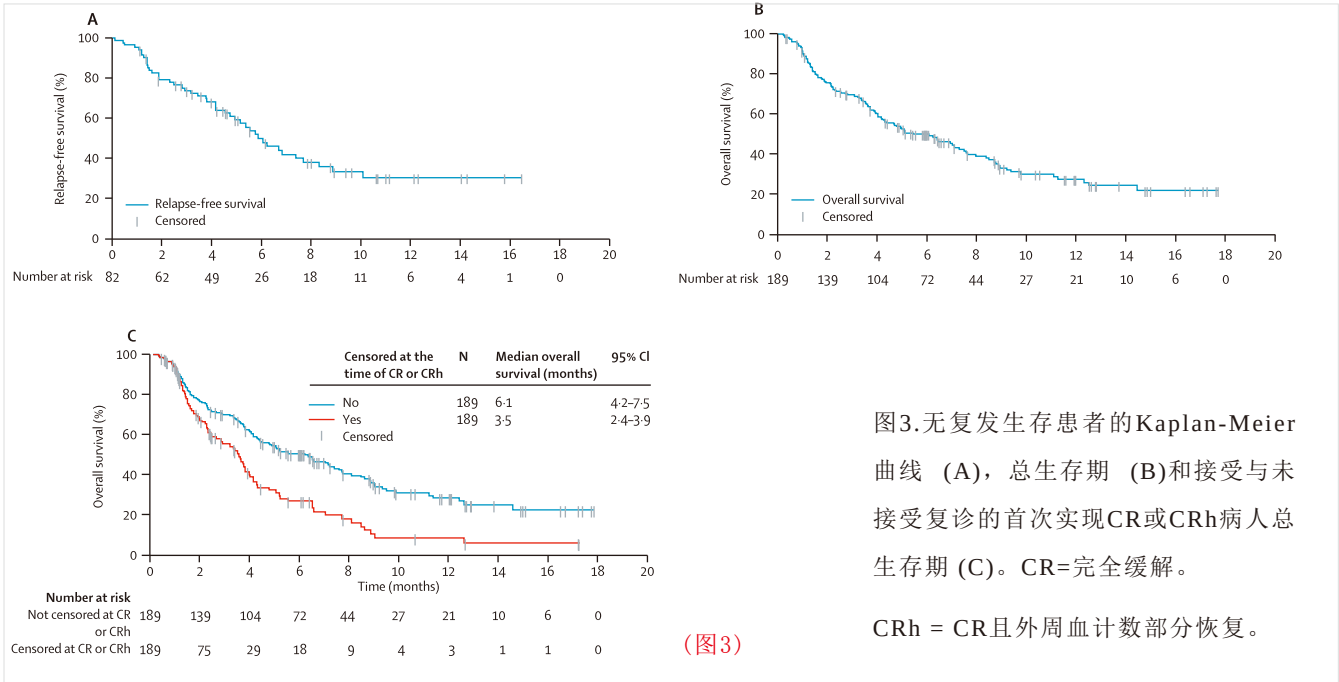
(图1)



(图2)

图2 两个疗程后各预分组病人的整体反应(CR或CRh)

虚线代表预计的整体患者CR或CRh比例。CR=完全缓解。CRh=CR与外周血的部分恢复。HSCT = 造血干细胞移植。



(图3)

图3.无复发生存患者的Kaplan-Meier曲线（A），总生存期（B）和接受与未接受复诊的首次实现CR或CRh病人总生存期（C）。CR=完全缓解。CRh = CR且外周血计数部分恢复。

引文出处：Topp, M.S., Gokbuget, N., Stein, A.S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R.C., Dombret, H., Fielding, A.K., Heffner, L., Larson, R.A., et al. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology 16, 57-66.

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2) 文章网址: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2)

万能细胞：干细胞技术研究发展历程



Mario R. Capecchi



Martin J. Evans



Oliver Smithies

2007 年诺贝尔生理学 / 医学奖



John B. Gurdon



Shinya Yamanaka

2012 年诺贝尔生理学 / 医学奖

干细胞的储存、临床应用、干细胞产品及衍生物的产业化发展已经得到了世界各国政府的高度重视，干细胞技术已成为衡量各个国家和地区生命科学和生物技术水平、创新能力和国际竞争力的重要指标。

现在是各个研究机构开展干细胞技术研究的最好时机，目前全球有超过4000例注册的临床应用，涉及超过100种疾病。作为最有治疗潜力的细胞资源，干细胞治疗是生物医学领域最值得看好的方向之一。

1924

从组织间充质中分离可发育成为不同类型的血细胞的单独原始细胞；

1960

发现骨髓细胞的复制能力；

1991

Caplan将在体外高度扩增、并可多向分化的细胞群命名为MSC

1999、2000

《Science》杂志连续2年将干细胞列为当年的10大科学突破之首；

2001

《Science》报道干细胞可诱导分化为各种组织；

2004

世界首个胚胎干细胞库建成；
使用胚胎干细胞培育出视网膜；

2005

2007

美英科学家因胚胎干细胞研究获得诺贝尔生理学/医学奖；

2010

11种干细胞进入FDA审批程序；
干细胞治疗使高位截瘫的猴子恢复健康；

2012

因细胞核重新编程研究领域的杰出贡献斩获诺贝尔生理学/医学奖；

2013

Cartistem是全世界唯一通过国家级批准的干细胞治疗骨性关节炎的药物；

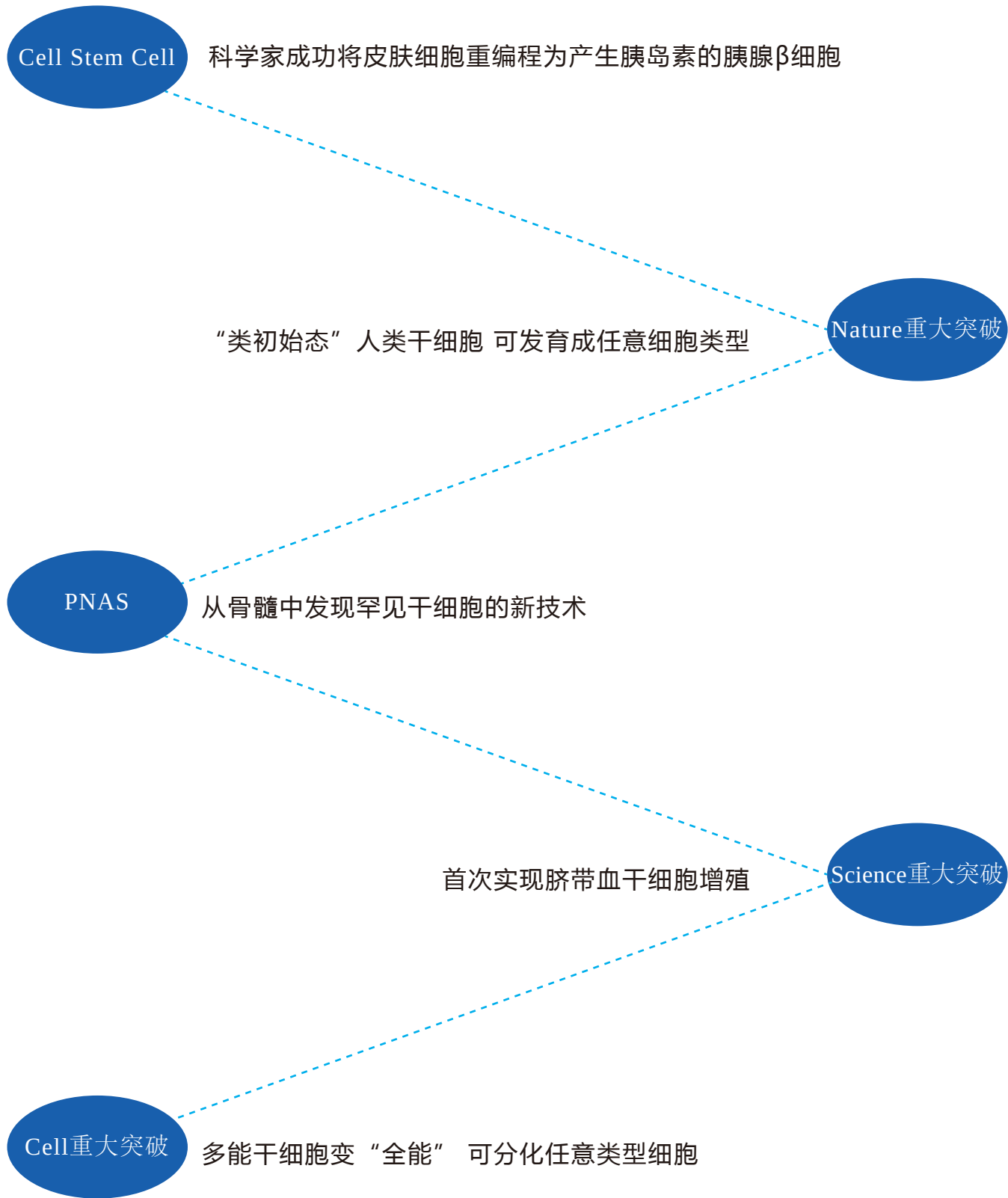
2014

日本简化干细胞审批流程 加速干细胞发展；
干细胞在器官修复及抗衰老方面取得突破进展；

2015

中国干细胞临床研究政策出台！

2014干细胞盘点(转化医学领域的重大研究进展)



干细胞临床研究望开闸 两部门联合推新政

今年2月，科技部下发了《国家重点研发计划干细胞与转化医学重点专项实施方案》，启动国家重点研发计划“干细胞与转化医学”重点专项试点工作，加强干细胞基础与转化方面的投入与布局。

3月30日，国家卫计委、国家食药监总局联合发布了《干细胞临床研究管理办法（试行）》，公开征求意见，《办法》规定医疗机构备案后可规范开展干细胞治疗相关技术的研究和临床转化，医疗机构备案应具备以下七项条件：

- 1. 三级甲等医院；
- 2. 依法获得相关专业的药物临床试验机构资格；
- 3. 具有较强的医疗、教学和科研综合能力；
- 4. 具备完整的干细胞质量控制条件和全面的干细胞临床研究质量管理体系和独立的干细胞临床研究质量保证部门；建立干细胞制剂质量授权人制度；具有完整的干细胞制剂制备和临床研究全过程质量管理及风险控制程序和相关文件；具有干细胞临床研究审计体系；

技术不逊国际

陆道培院士表示，在临床上，目前干细胞是被看作继药物治疗、手术治疗无效后的另一种疾病治疗途径。但由于缺乏系统性的监管体系，干细胞在我国一度处于混乱状态，很多机构将干细胞的功能过分夸大，甚至过度地收取相关费用。为此，2012年1月6日，原卫生部下发了《关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知》。在同年7月，叫停了在治疗和临床试验中试用任何未经批准使用的干细胞，并停止接受新的干细胞项目申请。

据了解，除在被叫停之前批准的造血干细胞治疗血液疾病以外，目前我国没有任何一项干细胞治疗技术被批准应用，但这项技术在临床上的研究从来没有停止过，很多国内医疗机构与国外机构合作开展干细胞新技术应

制定审批原则

记者了解到，国际上已经批准多款干细胞品种上市，美国FDA 2种，韩国KFDA 3种，欧洲EMA、澳洲TGA、加

5. 干细胞临床研究项目负责人和制剂质量授权人须具有正高级专业技术职称，主要研究人员经过药物临床试验质量管理规范（GCP）培训；

6. 具有与所开展干细胞临床研究相适应的学术委员会和伦理委员会；

7. 具有防范干细胞临床研究风险的管理机制和处理不良反应、不良事件的措施。

编外：

此次征求意见的《干细胞临床研究管理办法（试行）》，设立高门槛开放干细胞临床研究，终于迈出临床转化的第一步，扶持前期临床上比较成熟的脐带/脐血来源的间充质干细胞，而将基因改造的iPS细胞、涉及伦理的胚胎干细胞拒之门外。

但业内人士认为，我国干细胞产业要想与国外齐驱并进，需要国家各个部门加强协作，借鉴和吸收日本、美国等发达国家的干细胞管理政策，出台一系列相对宽松的政策和制度，推进我国干细胞产业快速发展。

军事医学科学院附属医院造血干细胞移植科主任陈虎教授指出，从目前已开展的项目来看，我国干细胞治疗技术一点都不逊色于国际前沿水平。1972年，中国科学院院士吴祖泽成功从胎儿肝脏中首次发现并提取到一类能特异刺激肝细胞生长的因子，完成了世界上第一例胎肝移植治疗急性重度骨髓型放射病的病例，1995年获美国专利。

在吴祖泽院士通过干细胞治疗的10名患者中，有8名患者幸运地生存下来。陈虎表示，从目前国际多中心试验情况来看，干细胞治疗在临床上非常有前景，但过度地放松，或者过度地管控，都不利于该领域的发展，我们应该适时为其打造可以良好发展的大环境。

拿大Health Canada各1种。这些品种主要为干细胞产品而非药品，韩国的3种和加拿大批复的Prochymal为干细胞药

物。军事医学科学院输血医学研究所所长裴雪涛教授表示，我们不应该机械地将干细胞治疗进行分类，无论是技术、产品，还是药品、生物制品等，干细胞治疗本身并不存在这样的争议，而是我们的职能部门在管理上硬性地将分类为技术管理和产品管理。

裴雪涛教授表示，过去我们说的造血干细胞移植，是在体外不做太多处理，并没有改变细胞的数量，所以可称之为技术。但随着干细胞在体外逐步被处理，数量的增加、分装、储存等，干细胞就会延伸出很多通用产品和制品，这就需要我们用一种制品的理念去进行管理。干细胞治疗品种的审评审批不同于一般药物，较多地强调个体化应用，所以采集过程、硬件配备、机构资质等专业性要求较

高，建议在品种的审评审批上可以借助社会专家资源，改变过去单独依靠内部审评的原则。

“无论是制品，还是产品，我们必须依法进行管理。”有专家建议，还是应该以CFDA生物制品类的管理为主，同时放开临床应用这个“口子”。先允许一些医院进行新技术的探索，然后通过临床试验验证其有效，再交由CFDA进行审评审批。另外，陈虎建议，CFDA在干细胞治疗品种审评审批上应该马上制定相应的指导原则。这可以先参照国外一些已经制定好的原则，比如美国、日本的范本，再结合我国临床实践的理论基础进行制定，并将其纳入《药品管理法》。

原文链接：<http://news.bioon.com/article/6664410.html>

STEM CELLS AND DEVELOPMENT

人脐带间充质干细胞治疗活动性风湿性关节炎的安全性和有效性研究

Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Patients with Active Rheumatoid Arthritis:Safety and Efficacy

（中文编译）风湿性关节炎（RA）是一种常见的急性或慢性结缔组织炎症，表现为关节腔滑膜炎症、渗液、细胞增殖，软骨及骨组织破坏。研究表明，RA的发病机理可能是基因与环境的相互影响，关节腔滑膜的免疫反应及炎症和自身免疫耐受的缺失。自身免疫耐受的出現主要取决于成年时期克隆的自身反应，而调节性T细胞在自身免疫抑制中发挥重要作用。因此，提高调节性T细胞亚群的功能可能是一种很有价值的RA治疗策略。有文献报道，促炎性细胞因子和趋化因子在RA中起到至关重要的作用，一些生物机构设计针对这些细胞因子的疗法并展开临床试验，结果发现或多或少会产生副作用，并且无法提高免疫耐受的 rebuilt 能力。鉴于RA的发病机理尚未完全阐明，常用的祛风湿药物并不能修复损伤的关节且毒副作用较大，迫切需要一种安全有效的新型治疗方法。

有研究报道，具有多种分化潜能的间充质干细胞（MSCs）被证实可以通过与免疫细胞的相互作用调节免疫功能，并可抑制促炎性细胞因子的释放，诱导外周免疫

耐受。临床研究表明，MSCs在严重的急性移植抗宿主病及不同的自身免疫性疾病中均有较好的临床疗效，并且有研究指出MSCs可以治疗RA，部分机理已经阐明。然而利用脐带间质干细胞（UC-MSCs）治疗经过长期常规治疗仍然经常复发的RA病人的相关研究未见报道。因此，本研究旨在评价人UC-MSCs治疗RA的安全性和有效性。本研究选取了对祛风湿药物不敏感的172名活动性风湿性关节炎患者，分为两组进行试验，分别为药物治疗组（DMARDs+无细胞培养基）和干细胞治疗组（DMARDs+含UC-MSCs培养基）（如图1所示）。UC-MSCs以每次4×10⁷的细胞量进行静脉输注。在治疗过程中，对不良反应和临床表现进行实时记录，并通过检测血清学标志物水平评估干细胞治疗的安全性和疾病活动度情况。同时，对血清中炎性趋化因子/细胞因子的水平，如白介素6（IL-6）、肿瘤坏死因子α（TNF-α），及外周血中淋巴细胞亚群进行分析。

研究结果显示，患者在UC-MSCs输注时和输注后均未发现有严重的不良反应。初次输注UC-MSCs后血清中的TNF-α和IL-6即有显著下降（P<0.05），并且外周血中CD4+CD25+Foxp3+调节T细胞百分比有显著上升（P<0.05）。根据美国风湿学会改进标准（ACR），28个关节疾病活动性评分（DAS28）和健康评估问卷（HAQ）等专业RA疾病进展的评价标准，本次治疗后RA患者的病情得到明显的缓解。如果不进行连续治疗，

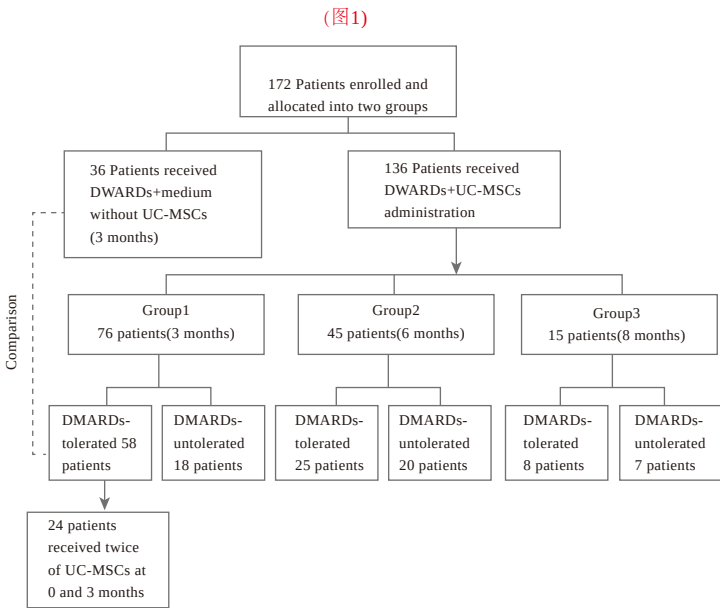
（图1） 172名风湿性关节炎患者参与实验并分为两组，一组为对照组（36名患者），用缓解疾病的抗风湿药物(DMARDs)和不含UC-MSCs的培养基治疗；另外一组（136名患者）用DMARDs联合UC-MSCs治疗。此外，联合治疗组根据初次输注UC-MSCs后的间隔时间又分为三组，第一组76名患者间隔时间为三个月；第二组45名患者间隔时间为六个月；第三组15名患者间隔时间为八个月。其中，第一组76名患者中有24名患者接受了两次UC-MSCs治疗。

（英文摘要） This study was designed to assess the safety and efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells (UCMSCs) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). In this ongoing cohort, 172 patients with active RA who had inadequate responses to traditional medication were enrolled. Patients were divided into two groups for different treatment: disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) plus medium without UC-MSCs, or DMARDs plus UC-MSCs group (4×10^7 cells per time) via intravenous injection. Adverse events and the clinical information were recorded. Tests for serological markers to assess safety and disease activity were conducted. Serum levels of inflammatory chemokines/cytokines were measured, and lymphocyte subsets in peripheral blood were analyzed. No serious adverse effects were observed during or after infusion. The serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6

（引出出处）Liming Wang, Lihua Wang, Xiuli Cong, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Safety and Efficacy.[J]. STEM CELLS AND DEVELOPMENT, 2013, 22(24): 3192-3202.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Human+Umbilical+Cord+Mesenchymal+Stem+Cell+Therapy+for+Patients+with+Active+Rheumatoid+Arthritis%3A+Safety+and+Efficacy.>

UC-MSCs治疗的有效性可持续3~6个月，并伴随外周血中调节性T细胞亚群百分比的持续增多；而连续治疗可增强治疗效果。与之相比，未进行干细胞治疗的DMARDs组的患者疾病改善情况并不明显。因此，本研究的数据显示，联合DMARDs和UC-MSCs治疗可以为活动性RA患者提供安全、有效且持续的临床改善，显著提高患者的生活质量。



decreased after the first UC-MSCs treatment ($P < 0.05$). The percentage of $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ regulatory T cells of peripheral blood was increased ($P < 0.05$). The treatment induced a significant remission of disease according to the American College of Rheumatology improvement criteria, the 28-joint disease activity score, and the Health Assessment Questionnaire. The therapeutic effects maintained for 3–6 months without continuous administration, correlating with the increased percentage of regulatory T cells of peripheral blood. Repeated infusion after this period can enhance the therapeutic efficacy. In comparison, there were no such benefits observed in control group of DMARDs plus medium without UCMSCs. Thus, our data indicate that treatment with DMARDs plus UC-MSCs may provide safe, significant, and persistent clinical benefits for patients with active RA.



脐带和骨髓间充质干细胞治疗复发缓解型多发性硬化

Transplantation of umbilical cord and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a patient with relapsing-relmitting multiple sclerosis

（中文编译）多发性硬化症（Multiple Sclerosis, MS）是一种以中枢神经系统白质脱髓鞘病变为特点的自身免疫性疾病，初次发病后往往有明显的缓解，但易复发，临床表现可见视力障碍、眩晕、肢体瘫痪、震颤、语言不清、吞咽困难等。传统治疗方法包括糖皮质激素、免疫球蛋白、干扰素和细胞毒性药物等，目的是通过免疫干预，达到抑制炎症脱髓鞘病变、防止疾病进展恶化和缓解期复发。但MS患者病情顽固，反复发作，传统治疗方法很难奏效，常导致患者残疾，甚至死亡。

干细胞移植作为一种新型治疗手段已成为国内外医学领域关注的焦点。干细胞具有自我复制和多向分化的潜力，并有向病灶部位趋化的能力，可抑制炎症和修复损伤的神经系统。已有大量的研究报道干细胞可通过分泌营养因子达到神经保护作用，并且临床前研究也显示干细胞可使MS实验动物受益，但干细胞移植治疗MS的临床疗效和风险还不明确，本研究对此进行了初步探索。

本文报道了一名25岁的MS患者连续四年采用骨髓间充质干细胞（BM-MSCs）和异体脐带间充质干细胞（hUC-MSCs）治疗的过程。这名患者最早于2006年9月出现右腿无力和共济失调，MRI显示典型的垂直于脑室沿室周分布的病灶，并且皮质下、近皮质区、小脑幕下和颈髓均有损伤，经静脉注射甲泼尼龙3天后症状缓解。2007年3月病情复发并入院治疗后再次缓解，2008

年7月患者共济失调症状加重并伴随右臂震颤，独立行走距离不足500米，经脑脊液寡克隆区带检测确诊为多发性硬化，此次甲泼尼龙治疗无效，遂进行干细胞治疗。

该患者于2008年11月、2009年2月和5月分别接受了三次BM-MSCs治疗，每次经静脉回输细胞 1.3×10⁷个，鞘内注射6.3×10⁵个，2010年4月鞘内注射BM-MSCs 6.3×10⁵个，治疗过程未出现不良反应，患者症状明显改善。2009年8月进行了hUC-MSCs治疗，静脉回输细胞1.2×10⁸个，回输后出现轻微眩晕和头痛，服用镇痛药后很快缓解；2010年8月静脉回输hUC-MSCs 3×10⁸个，回输后出现皮疹和疼痛，三天后自行缓解，2011年4月和11月分别静脉回输hUC-MSCs 1.4×10⁸个和1.54×10⁸个。

四年中患者共进行了7次干细胞治疗，期间未接受其它治疗，目前症状明显好转，单次独立行走距离超过500米；MRI显示多个病灶消失，并且无新病灶出现；脑脊液寡克隆区带检测阴性；神经功能状况明显改善，神经失能状况评分（EDSS）从治疗前的3.5分降为2.0分。本文的报道说明了MSC回输治疗多发性硬化是安全、可行和有效的，大剂量hUC-MSCs的回输并未引起患者的排斥反应，因此研究者下一步将计划开展干细胞移植治疗MS的大样本随机盲法临床试验，从而使更多的患者临床受益。

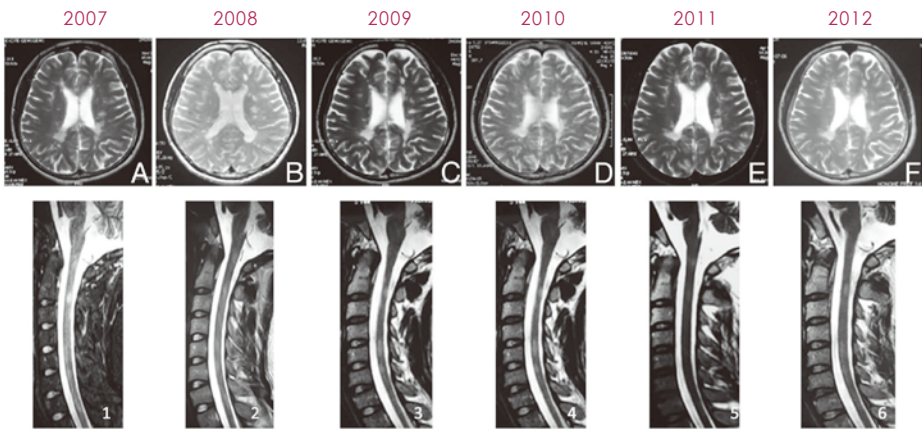


Figure 1.Axial (A–E) fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) MRI Brain and sagittal T2-weighted MRI of the cervical cord (1–5) demonstrate a stable distribution of lesions from 2007 (A and 1) to 2012 (F and 6).

Table 1. Summary of MSC treatment, adverse events, and clinical disability score (EDSS)

	Date	Source MSC	Route	Dose	Adverse events	EDSS
Pre-treatment	6/9/2006	—	—	—	—	3.0
1	26/11/2008	BM	iv	1.32 x 10 ⁷	Nil	3.5
		BM	it	6.3 x 10 ⁵	Nil	
2	19/02/2009	BM	iv	6.0 x 10 ⁷	Nil	
		BM	it	1.4 x 10 ⁷	Nil	
3	7/05/2009	BM	iv	8.9 x 10 ⁷	Nil	2.5
4	4/08/2009	UC	iv	1.2 x 10 ⁸	Dizziness, headache	
5	8/01/2010	BM	it	1.47 x 10 ⁵	Nil	2.5
6	29/08/2010	UC	iv	3.27 x 10 ⁸	Rash, Fever	
7	22/04/2011	UC	iv	1.4 x 10 ⁸	Dizziness, Headache	
8	29/12/2011	UC	iv	1.54 x 10 ⁸	Headache	2.0
Post-treatment	12/07/12	—	—	—	—	2.0

（英文摘要）There is currently great interest in the use of mesenchymal stem cells as a therapy for multiple sclerosis with potential to both ameliorate inflammatory processes as well as improve regeneration and repair. Although most clinical studies have used autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells, other sources such as allogeneic umbilical cord-derived cells may provide a more accessible and practical supply of cells for transplantation. In this case report we present the treatment of aggressive multiple sclerosis with multiple allogenic human umbilical cordderived mesenchymal stem cell and autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells over a 4 y period. The treatments were tolerated well with no significant adverse events. Clinical and radiological disease appeared to be suppressed following the treatments and support the expansion of mesenchymal stem cell transplantation into clinical trials as a potential novel therapy for patients with aggressive multiple sclerosis.

（文章出处）Hou ZL1, Liu Y1, Mao XH1, Wei CY1, Meng MY1, Liu YH1, Zhuyun Yang Z2, Zhu H2, Short M3, Bernard C4, Xiao ZC5. Transplantation of umbilical cord and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a patient with relapsing-relmitting multiple sclerosis. Cell Adh Migr. 2013 Sep-Oct;7(5):404-7.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Transplantation+of+umbilical+cord+and+bone+marrow-derived+mesenchymal+stem+cells+in+a+patient+with+relapsing-relmitting+multiple+sclerosis>

中国工程院郭应禄院士受聘担任公司董事



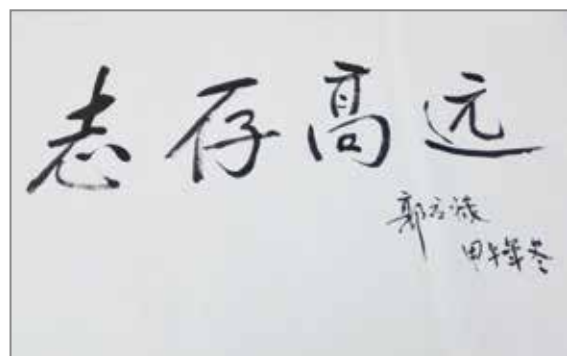
2014年12月27日，中国工程院院士、中国医学界泰斗郭应禄教授莅临合一康生物总部参观考察，并受聘担任公司董事。郭院士是北京大学第一医院名誉院长、我国泌尿外科权威、继吴阶平院士之后的新一代男科学学科带头人。

在公司董事长何志宏先生、副董事长兼CEO罗晓玲女士陪同下，郭老饶有兴趣地参观了公司技术研发中心实验室，认真听取了关于细胞技术和公司历程以及未来发展方向的介绍。

随后，郭应禄院士做了一场精彩的《融合科学》讲座，提出多学科融合将为生命科学带来第三次革命。郭院士介绍了冲击波、超声波和旋磁等微能量医学的革命性进展，不仅广泛应用于泌尿系结石、骨科、整形外科以及神经科等，有关研究利用低能量冲击波治疗将内源性干细胞激活和吸引到病变部位，也将对相关疾病治疗产生革命性的意义。郭应禄院士指出，深刻理解大科学概念，通过大协作，进行微能量医疗的基础与临床研究，建立人体器官功能修复医学，不仅是融合科学(生命科学、物理学、工程学的融合)的范例，也是协同创新转化医学的具体成果。

虽年届85岁高龄，郭老仍精神矍铄、精力充沛，博学、谦逊、开明、豁达的大家风范感染了每一位现场听众。在与听众的互动交流中，郭院士表示，融合医学的各种实践以及合一康在细胞治疗技术领域的成绩，说明了只有对患者有益的，我们都要大胆尝试，中国的生命科学将可能赶超和引领世界水平。

讲座结束后，郭老正式接受了公司的董事聘书，并即兴题写“志存高远”四个大字，勉励合一康人在细胞与基因技术领域成为“领头羊”，努力为实现“无癌世界”而奋斗。



媒体聚焦：合一康生物喜获国家重点新产品证书

由国家科学技术部、环境保护部、商务部、国家质量监督检验检疫总局等四部委联合授予合一康生物“国家重点新产品证书”——具有自主知识产权的“基于 $\gamma\delta$ T细胞技术的免疫细胞治疗技术服务创新平台”，得到各类媒体的广泛关注。



合一康生物入选中国最具投资价值企业50强

2014年12月4日，在全球领先的股权投资产业链互动平台、国内影响力最大、知名度最高的专业服务机构——清科集团主办的“中国最具投资价值企业50强评选活动”中，合一康生物从3000多家参选企业中脱颖而出，入选中国最具投资价值企业50强。该评选活动自2006年以来已成功举办八届。过去的8年中，累计参选企业逾万，帮助企业融资超过数十亿美元。

合一康生物创立短短四年来，通过扎实的市场经营和持续的技术创新双轮驱动，不仅被认定为国家高新技术产业，经营业绩也实现了近100倍的增长，得到资本市场的广泛关注和追捧，先后引入深圳创新投、福田创新投、红土生物创投等战略投资，为合一康生物的快速发展起到非常重要的助推作用。



董事长何志宏先生(中)、董事王仕生先生(左)和董事会秘书张正涵先生(右)应邀出席颁奖典礼。

千万元项目扶持资金 助合一康生物结硕果



市发展改革委未来产业发展专项资金2014年第二批扶持计划（生命健康、海洋、航空航天以及机器人、可穿戴设备和智能装备产业类）拟支持项目名单，其中，合一康生物所申报项目位列第一。

建设单位	项目名称
深圳市合一康生物科技有限公司	免疫细胞DC-CTL（树突状细胞—细胞毒性T淋巴细胞）靶向性抗肿瘤技术产业化
香港大学深圳医院	深圳市原发性免疫缺陷病诊断与治疗技术工程实验室
深圳先进技术研究院	深圳市脑图谱解析关键技术与设备工程实验室

2014年12月，合一康生物申报的免疫细胞DC-CTL(树突状细胞-细胞毒性 T淋巴细胞) 靶向性抗肿瘤技术产业化项目获得深圳市发展和改革委员会未来产业发展专项资金扶持，金额高达数百万。经过四年高质量的快速发展，合一康生物在科技创新、专利开发、产业化、品牌培育等多方面取得了不俗的成绩，也得到了各级政府和主管部门的大力支持。2014年合一康生物获得多个项目扶持累计资金近千万元，将极大地推动合一康生物在核心技术开发和尖端。

建设单位	项目名称
深圳市合一康生物科技股份有限公司	免疫细胞DC-CTL（树突状细胞—细胞毒性T淋巴细胞）靶向性抗肿瘤技术产业化
深圳市合一康生物科技股份有限公司	多功能T细胞技术防治恶性肿瘤的推广应用
深圳市合一康生物科技股份有限公司	“合一康生物”生命健康产业品牌培育项目资助
深圳市合一康生物科技股份有限公司 深圳先进技术研究院	MC-BsAb-DCIK细胞治疗癌症关键技术开发
深圳市合一康生物科技股份有限公司	抗原特异性T细胞技术在肺癌治疗中的应用研究

合一康生物专利PCT国际申请获受理

2014年 9月 11 日，合一康生物申请的《免疫细胞制备方法及其制备试剂盒》PCT国际申请得到受理 (国际申请号：PCT/CN2014/086279)， 30个月内将可以选择进入美国、欧洲、日本等国家或者地区。该 PCT国际申请包含合一康生物多个国内发明专利申请，为公司免疫细胞制备技术方面的专利完成国际布局奠定了坚实基础。



电子提交收据

兹确认，一件PCT国际申请，已通过国家知识产权局安全电子提交软件收到。收到时，已自动给予申请号和收到日(PCT行政规程第7部分)。

提交号：	12997
申请号：	PCT/CN2014/086279
收到日：	2014年 9月 11日
受理局：	中国国家知识产权局
申请人或代理人档案号：	PDF14-057
申请人：	深圳市合一康生物科技有限公司
申请人数目：	4
发明名称：	免疫细胞制备方法及其制备试剂盒

PCT为 Patent Cooperation Treaty (专利合作协定) 的简称，旨在方便申请人在国际上寻求对其发明的国际专利保护，根据 PCT提交一件国际专利申请，申请人可以同时在全世界 148个国家寻求对其发明的保护。为鼓励企业积极开拓海外市场、参与国际竞争，中央财政设立专项资金，资助国内中小企业、事业单位和科研机构等向国外申请专利。

合一康生物一直重视自主研发和自主知识产权建设，截至目前，合一康生物已累计申报国内专利16项，PCT国际申请2项，涵盖了T细胞克隆筛选技术和T细胞基因改造等尖端生物技术。这些自有知识产权是合一康生物长期以来走自主研发、自主创新、自主品牌道路积累的直接成果，是合一康生物技术研发团队汗水的结晶，也是公司长远发展的坚实基础。

PCT国际申请的成功受理，标志着合一康生物将立足于知识产权全球布局，不断提升自主创新能力打造中国人自己的原创核心技术，在细胞与基因技术领域为中国制造向中国创造转型探索出国际领先的新模式。

美国血液年会（ASH）： 2015年，免疫疗法会出现暴增

CAR-T领域海量资金的流入是由美国血液年会（ASH）引发的，会上公布的研究结果被评为半个世纪医学界最伟大的成就之一：39例复发/难治急性淋巴细胞白血病（ALL）治疗实现了将近90%的无事件生存率。CAR-T疗法的巨大潜力，引发了诸多制药公司投入了大量的资源开发。预计到2015年，免疫疗法会出现暴增，同时，相对晚期癌症，发展针对早期癌症患者的免疫疗法也会更受关注。但标准化的临床试验数据将是免疫疗法发展的重要推动因素。

该领域的研究人员在正建立一个标准的方法用以有效地为患者的immunoprofiles打分，并在开发可以预测治疗响应的生物标志。科学家们评估免疫概况（immune profile）非常具有挑战性，因此需要更多图像量化技术的支持，以发挥免疫疗法的更多潜能。



香山科学会议 干细胞新政

2015年3月26日科技部召开的香山科学会议中，科技部部长万钢在会上介绍，我国在干细胞、中微子震荡、量子科学等领域取得了令世界瞩目的重大成果，处于从量的提升到质的转变的跃升期，暗示干细胞政策即将出台；3月30日，国家卫生计生委和国家食品药品监管总局联合发布了《关于征求干细胞临床研究管理办法（试行）意见》，此次意见的颁布，至少释放了干细胞三大政策，即《干细胞临床试验研究管理办法》、《干细胞临床试验研究基地管理办法》和《干细胞制剂质量控制和临床前研究指导原则》其中之一即将落地的迹象。



“老板永远是对的”，那我还干什么？

作者：多乔

“老板永远是对的”这一“名言”早已流传多年，以至于再看到这句话时都觉得有些过时。不过，以前讲述这一“真理”的人，似乎大多是培训师或管理专家，几乎没听到真正的“老板”对这句话的阐释——原因似乎很简单，就是“老板永远是对的”还有下一句：“不要问为什么”！

老板永远是对的？---老板要的是执行力！

当看到皇明太阳能董事长黄鸣先生在《将心共鸣》一书第三章《团队是倍增器》花了相当的篇幅，来谈对“老板永远是对的”这一句话的理解，既有些惊讶又有些好奇，想看看这位名副其实的“老板”是如何“自圆其说”的。

作者首先坦诚地讲到，过去他也不明白为什么“老板永远是对的”，直到在工作和创业的过程中慢慢地领悟。他首先讲了一个假设：当公司的财务报表放在他面前，发现出现了负增长！于是他立即调动公司资源来解决这一问题，而解决的办法涉及到相关人员或部门时，可能感觉就“不合理”。所以，他说：“从掌握信息量，集中智力资源，应对问题的速度这个角度看，老板和员工比，他当然永远是对的”。

随后，他还详细解释了为什么提出“理解要执行，不理解也要执行，在理解中执行”。这是由于上级与下级，老板与下属之间的三个“不对称”造成的：信息不对称，由于地位不同，掌握的信息量也不同；资源不

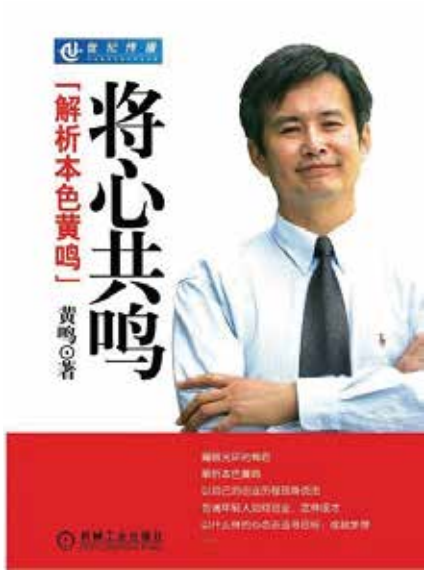
对称，上级、老板的决策和判断，是基于他所能支配的资源；目标责任的不对称。

特别是目标责任的不对称，直接体现出来的就是管理层级越高，他离战略性的目标越近，责任就越大。对于最高统帅而言，打胜仗是最终目标和责任；但对于一个基层人员或中层管理者而言，他的目标和责任往往是“战术性”的，有时还必须干一些看起来“毫无意义”的事，如“增灶减兵”，甚至有时投入大量资源用于“佯攻”或“只许打败”的战斗。

最后他总结道：在执行这件事情上不要怀疑你的上级，不能因为他的决定有一些风险，你就不执行。你不执行，任务失败的风险是100%；你执行，失败的风险小得多，可能就只有10%了。

如此看来，“老板”或者说管理者往往只发号施令而不给原因是有其合理性的，他的主要职责是做出及时、准确的决策，并找到合适的人去执行它、完成任务、达到目标。而你一旦听了“理由”，就进入了决策者的角色。但决策与执行所要求的素质往往不一样，决策需要客观、冷静、科学，而执行更重要的是勇敢、坚决、权变、目标导向。而且，“理由”总是无穷无尽的，上级的每一个决定原因都给下属解释得一清二楚，从时间和精力成本上也是不可能的。

估计黄鸣先生在他管理企业的过程中，也不大可能一一对下属来解释这一问题吧。所以，他以一个真正的老板身份，花了很大的心思，在《将



心共鸣》中阐述他对“老板永远是对的”这句话的认知，也算是最高效的集体“答疑”吧。

背后的逻辑

“老板永远是对的”之所以容易引起人们的质疑，不仅仅是因为“老板”的缘故，而且大多还因为这句话的绝对性-“永远”是对的！所以，在工作中，还有许多人表面上认同了这句话，但心里还是有抵触情绪：“反正你是老板，是上司，永远是对的，那我其实也不用干什么事了，敲一天钟算一天就可以了。”

其实，在黄鸣先生阐释“老板永远是对的”逻辑背后，还有决策与执行的关系、上下级关系等方面的深刻内涵。

“老板永远是对的”，往往是指上级的决策对于下级而言，没有商量的余地。所以完整地理解“老板永远是对的”应该是：“一个下达决策指令的老板，在负责执行的下级面前，永远是对的”。级的决策对于下级而

言，没有商量的余地。所以完整地理解“老板永远是对的”应该是：“一个下达决策指令的老板，在负责执行的下级面前，永远是对的”。如果老板决策错了，他负决策失误的责任；但你没有执行正确，你要负执行不力的责任。

老板永远都对，那我还需干什么？

“老板永远是对的”这句话没错，但并不等于我们就无事可做，恰恰相反，在真正理解这句话的含义之后，我们还有许多事需要做。

第一件事：“听话”

首先学会“听话”，真正理解上级决策的含义，必要时复述上级的指令，以确保理解的准确性。

第二件事：执行

发挥主观能动性,想尽各种解决办法,调动各方面的资源,不折不扣地执行,交出上级指令所要求的“结果”。

一些消极对待“老板永远是对的”人，往往在口头上表示“坚决”执行，但在实际工作中却是被动应付型的“执行”，也可以称为“算盘珠式的执行”——拨一下动一下，不拨就不动。这样的“执行”，是不会交出上级真正期望的“结果”的。

在一些执行力差的组织中，经常出现参会人员参差不齐的情况，主持人把秘书叫来一问“我让你通知的人都通知了吗？”，回答都是肯定的，但为什么没有“结果”按时到会呢？

“算盘珠式的执行”：“我打电话XX一直占线”；真正的执行：当面通知，或通过其下属通知并确认；

“算盘珠式的执行”：“我明明通知了，他不到关我什么事？”；真

正的执行：会前及时提醒，避免对方有突发事件来不及参加且忘记知会主持人。

“算盘珠式的执行”：“我通知了，他说他很忙，有时间一定参加”；真正的执行：碰到推托者，要将会议的主题、主持人、重要性告知，并随后提醒确认，促成其按时参会。

所以，“老板永远是对的”核心内涵就是执行，真正的执行是根据上级指令所要求的结果目标进行倒推，找资源想办法，而不是被动应付型“算盘珠式的执行”。

第三件事：反馈

会“听话”、“做好”事之后，还要“会说话”！在执行结束后，要能及时地反馈结果，并将执行过程中收集到的重要信息和体会，客观、完整、准确、有条理地向上级反馈，以供其决策参考。

其中，“客观”地反馈信息非常重要，人们往往放大执行过程中自身影响力，而对不利于己的因素进行掩饰。同时，对反馈的结果要“客观”对待，因为基于前面提到的三个“不对称”，上级并不一定能采纳你的意见。所以，需要保持平和的心态，将反馈当作执行后应尽的职责。

第四件事：“做功课”

当我们做好前面三项工作后，往往就会出现领导或上级请你“讲话”而不仅仅是“听话”的情况，这就是让你参与决策的过程。为了很好地提供决策意见和建议，我们就需要提前做好准备工作。

在参与决策的过程中，这时，“老板永远是对的”就不再适用了，否则，“老板”也不需要征求他人的意

见。上级是否听取你的建议，一方面取决于你的“功课”做得好与坏--你提供的决策信息的完备性和科学性；另一方面，很大程度上取决于你过去的执行能力和工作绩效，这在某种程度上能反映出你过去对“老板永远是对的”这句话的理解和认同程度。

而一旦参与决策的过程结束，你重新回到下属和执行者的角色时，这时别忘记“老板永远是对的”又是“真理”了。

第五件事：当“老板”

在最高决策者面前，每个人都是下级；但作为管理者，也会有直线下属。在你的下属面前，要记住“老板永远是对的”也是你对下属的管理“法则”，因此，你需要做好“老板”的角色。

“老板”的角色要求你每次决定都必须慎重，尽量确保给下属指令的准确、明晰;在你的决策面前，要求下属必须认同你“永远是对的”;与此同时，你也要承担指导和激励下属的责任，还要承担下属过失的领导责任。

作为管理人员，要有贯彻“老板永远是对的”这一理念的执行力和信心，否则，给下属传递的信息是“我的上司对这个事情好像不太有底，不太重视，不会当真”。一旦形成这种局面，管理工作将会举步维艰，最后形成恶性循环，导致工作无绩效、领导不满意、下属难指挥，结局只能是不称职。

所以，有以上这么多的事情需要做好，作为一个下级、下属，特别是管理人员，“老板永远是对的”这句话永远都不能作为消极、懒惰和卸责的借口。

合一康人专访系列

罗晓玲总经理专访：成长与改变

编者按：在合一康生物学术内刊改版之际，《独角兽》编辑部对公司总经理罗晓玲女士进行了专访，听听她对我们的内刊改版的初衷和期望。

1、罗总，您好！我们的内刊坚持了四年，目前要将《合一康生物学术内刊》改为《独角兽》，是什么样的机缘或考虑呢？

罗：合一康生物经过四年的飞速发展，不断取得新的突破。简单来说，就是我们跟过去有了一些“不同”，所以，内刊也需要变。

所谓“不同”，在技术、临床、质量、知识产权、业务发展等各方面的成绩大家都有目共睹了。特别是2014年，我们实现了公司乔迁、建成了高标准的研发中心、取得了国家科技部等四部委颁发的“国家重点新产品”证书、获得国家高新技术企业的认证等等。其实，仅从公司名称在2014年底就完成股改，成为股份公司上看，就是最明显的“不同”。

因此，我们要把合一康的这些变化，传递给我们的同事、伙伴，过去我们仅局限于学术交流，目前看来是不够的。

2、对于我们的同事或合作伙伴，可能感觉只是名字上听起来规模似乎更大些，股改后的合一康真的有什么不一样吗？

罗：股改背后的变化，与过去相比，我们的平台不同、发展机遇不同、合一康人的气势不同。这些变化，对于合一康的发展，具有非常重大的意义。完善公司治理结构、拓宽融资渠道、改善员工激励措施等。当然，事实求是地讲，客观上对公司品牌形象提升也有好处。

公司名称的变化只是多了两个字，但过程却并不简单。因为我们看到了一些类似的经验和教训，如果公司治理结构不佳，失去了良机，对公司的发展会造成极大的影响甚至拖累。

所以股东与董事会、管理层形成了高度一致，迅速启动并在非常紧凑的时间内顺利地完成了。

3、您提到跟过去相比，我们目前的平台不同、发展

机遇不同、合一康人的气势不同，但显然也会面对更多的挑战。作为总经理，您觉得未来最大的挑战是什么？

罗：作为一家以技术研发和服务为核心的高科技公司，过去我们始终坚持以市场为导向，为客户提供高质量的技术服务，成功地在市场中站稳了脚跟，避免了技术型公司最容易犯的错误——埋头拉车孤芳自赏。

随着业务的发展，我们的客户规模越来越大、地域也很分散，员工的人数也成倍增长，我们的业务线也在不断扩张。所以，对合一康而言，我认为未来我们最大的挑战不是技术研发、质量管理、临床等方面，这些我们积累了丰富的经验，只要我们稳步推进，我相信会取得更大的成绩。

我认为最大的挑战恰恰是，从公司创业的十余人，到现在的两百多人，在这个快速奔跑的过程中，合一康人对自己、对行业、对社会有没有一个理性的、客观的认识，我们的团队在成绩和挫折中，会不会迷失方向？



4、那就是队伍不好带了？

罗：当然也不完全是这个意思。用一句流行的话说，21世纪最贵的是人才。对于我们这样一个新兴的细胞技术行业，更是如此。我们技术人才占了相当大的比例，同时人员的地域分布又非常广。而且我们的资源越来越丰富，业务范围越来越宽，分支机构也持续扩张，可以预见，我们的业务、人员规模还会持续快速扩张。

当规模大了，如何把人心很好地凝聚起来，仍然能够保持刚创业时的“初心”，这是我们最大的挑战。要应付这个挑战，我想必须打造合一康自己的企业文化，让全体合一康人有共同的理念、梦想和价值观。

5、这就是您在公司2015年年会上提出以“诚、信、专、竞”作为合一康核心价值观的初衷吗？

罗：是的。

在人员和业务规模不断扩张的情况下，要保持创业初期的这种激情，就需要我们树立共同的价值观。为什么要提倡诚、信、专、竞这样的核心价值观？这是基于我们的发展历程、立足现实并展望未来的考虑。

所谓诚，是虔诚、忠诚、坦诚。对我们的使命和信仰保持虔诚之心、对我们的事业和客户保持忠诚之情、对我们的团队和伙伴保持坦诚之态。

所谓信，是讲信誉、有信心。就是要求合一康人必须敢于承诺，且说到做到，言而有信；必须有信心不断革新，不断超越自我。

所谓专，就是专业、专注。只有专业才有竞争力，只有专注才有生命力。要讲专业，而且要够专业，就是要求每个人在自己的领域成为“专家”。要讲专注，而且要够专注，就是要求每个人具有“钉子”精神。

所谓竞，是提倡敢于竞争、善于竞争。合一康人的价值，必须体现于市场。要敢于竞争、善于竞争、建立竞争优势，百折不挠，直到达成目标！



6、很多企业都提倡建立自己的企业文化，您希望合一康的企业文化建设最后能做出什么成效？

罗：说到企业文化建设的成效，我希望就是“有用”。怎么算有用呢？就是经过长期的积累，通过企业文化的融合，在快速发展过程中带好队伍的问题。最后使合一康成为真正“有文化”的公司，合一康人成为“有文化”的人。

要做到这个成效，就需要做到六个知行合一。

前面提到的“诚、信、专、竞”这样的核心价值观，是最重要的一个“知”，是合一康人评判是非的标准、自我约束的行为准则；

第二，我们还必须对公司的定位有明确的认知。在健康产业生态圈、行业价值链以及整个社会中，公司的角色、身份、地位、关系以及作用等，需要保持清醒的认识。

第三，我们还必须对企业使命有坚定的认同感。作为一家以技术服务为核心的企业，我们要对自己存在的目的或继续发展业务的根本理由，要有非常清晰的认知，进而保持坚定的使命感。

第四，我们对合一康人的工作作风、精神状态需要有一个统一的要求，所谓“人企合一”，合一康人要有一种符合我们自身特点的作风和气质。

第五，我们要形成合一康自己的管理理念，就是要明确在经营管理活动中坚持什么样的指导方针。

第六，要让合一康人知道我们的未来和梦想是什么。我们需要系统地回答这些问题，让所有的合一康人认知、认同，并在工作中践行，真正做到知行合一。

我们的内刊《独角兽》，就是我们传播、塑造和践行合一康企业文化的重要途径。

我相信，经过我们的努力，企业文化将成为我们最重要的软实力，为合一康持续蓬勃发展提供肥沃的土壤。

怎样才可以过一种有意思的人生？

摘自奴隶社会 小湄

一道美国申请MBA的经典题目：What Matters to You Most? 什么对你来说是最重要的？有些人会说：成功；有些人会说：有钱；有些人说：能做自己想做的事情。而这些，对我来说，那就是：活得有意思。

我理解的活得“有意思”，就是快意人生：应该充满各种经历，即使跌宕起伏；应该随时都有千金散尽还复来的勇气，即使年岁已长。

1、需要一定的钱：不用大富大贵，但也不能为温饱发愁。

2、需要能灵活利用的时间：真正年轻的时候时间多灵活啊，别老想着房子车子，多想想远方，什么都可以试，反正没什么可失去的。三十岁之后，青春晚期开始了，再尽可能给自己延长青春吧，不要以“年纪大了”作为借口。

3、需要千金散尽还复来的潇洒：储蓄变零那就再赚，这次升职机会失去了必然还有下次，只要自己的气场一直在，别太患得患失，别纠结，要自信，要潇洒。

4、需要对世界保有好奇心：千万不要长成我爸那样“中央公园有什么啦，那池有我们西湖大吗？”；或者我阿姨那种“巴黎又没什么的咯？香榭丽舍大街我看看跟淮海路不是一样的吗？”……家里充满了猪一样的队友，无力吐槽。



5、需要多情而易感：多情不是花心，此处一定要为射手正名。所谓多情，曾在华盛顿采访过伍廷芳的孙女，我们俩都是多情的人，采访一开始发现俩人名和姓竟然完全一样（只是她多一个middle name），忍不住拥抱一分钟，就是有了这样丰富的情感，采访能聊上四小时还用whatsapp一直说下去。所谓易感，在中甸徒步了几天灰头土脸，最后看到云层卷开，梅里雪山就这样整个出现在面前，当时周围的人都比较漠然，只有我很想下跪、很想山盟海誓（只是不知道对谁）！相信我，易感的人看到的风景一定比较美。

6、躲开垃圾人：做一个正能量满满的人，远离充满负能量的垃圾人，这世界上，欣赏认同一定比心生

同情要美好。

7、尽可能保有天真：二十岁，为了省钱，我睡过法兰克福机场；三十岁，为了南半球差到爆的航空转机系统，我睡过智利机场。在布宜诺斯艾利斯旅游的时候，我住过青年旅舍的大通铺，一堆五湖四海刚认识的人在lobby煎牛排跳探戈，当时我三十岁了！我真的特别高兴我三十岁的时候，依然能行云流水地做我二十岁时做的事。对这个世界，对认识的人，尽可能保有天真，活得阳光而磊落，大把算计的时间就能省下来追求尽可能丰富的经历，目测永无休止。

如果可以重来

南华大学附属第二医院生物治疗中心 蒋思思

记得六年前那个初冬的清晨，太阳还没来得及温暖大地，清冷的白雾让整座城市显得额外灰暗。一栋楼房的窗前出现了一个美丽的身影，没有任何征兆，也没有任何徘徊，身影犹如一片秋后的落叶，静静地从窗台飘了出去，一条年轻的生命就这样悄无声息地消失了，只留下一抹鲜红分外刺眼。

选择以这样的方式结束自己的是我的阿姨，她曾经是一名专业的舞蹈老师，身姿优雅，气质非凡，刚刚被查出患有乳腺癌晚期时，阿姨还很勇敢的告诉我，只要她积极接受治疗，她相信自己能好好活下去。可是当时的治疗方法只有手术、放疗、化疗三种传统疗法，而阿姨将这三种方法都用过之后，身体却越来越差了。乌黑的长发变得稀疏见顶，白皙的脸庞变得蜡黄，阿姨从此不愿再起身见人，每天用被子裹着自己已经不完美的身体。每次化疗，阿姨都犹如在炼狱中走了一遭，疼痛、呕吐、食欲不振、夜不能寐等一系列的副作用让阿姨在查出患有癌症后的一年里受尽了折磨，可是复查的结果却让人绝望，最后一次CT报告显示阿姨已出现全身广泛转移……我永远记得她在临死前留下的一篇日记，上面写道：“没想到在与癌症作斗争的路途上会这么艰辛，难道就没有其他的选择了吗？如果最终结果还是会离开，我宁愿过程不要那么痛苦。”

六年后的今天，医学在飞速发展，经过科学家们多年来的努力，终于找到了一种继传统的手术、放疗、化疗之后的第四种肿瘤治疗模式——生物免疫细胞治疗，凭借其安全有效、无毒副作用等优势，在国际上被认为是目前肿瘤综合治疗模式中最活跃、最有前途的治疗手段。生物免疫细胞治疗就是通过提取患者自身外周血中的部分免疫细胞，在GMP超洁净实验室中进行诱导、激活和数量扩增成DC、CIK细胞，使其对肿瘤细胞具有更强的识别能力和杀伤能力，然后再以输液的形式回输到患者体内，定向发挥杀癌作用，成为人体免疫系统特工，并且在治疗过程中没有任何风险和副作用，也无需住院。生物免疫细

胞治疗联合手术、放疗和化疗不仅可清除残余肿瘤细胞，减轻放化疗的毒副作用，还可防止肿瘤细胞的复发转移，增强机体免疫力，改善生活质量，延长患者的生存期，而对于无法手术或放化疗效果不明显的患者，则可单独进行生物免疫细胞治疗，控制病情进展，提高生存质量，延长患者寿命。

阿姨，你知道吗？我现在就是一名从事生物免疫细胞治疗的护士，在我们科室治疗的病人，没有痛苦，没有呻吟，有的是一张张满足的笑脸和一颗颗如释重负的心，因为他们不仅得到了有效的治疗，而且身体上无任何痛苦，没有了病痛的折磨和对治疗



手段的恐惧，自然心理也得到了宽慰。

来我科治疗的病人当中，有两个病人我印象非常深刻。其中是一个小女孩，患有肾母细胞瘤，当时来我们科室接受治疗的时候只有12岁，很瘦，不爱说话，化疗后的小脸一点血色都没有，血象结果显示白细胞只有0.8（正常的是3.0到10.0），经常高热，无法去学校读书。当时她的父母红着眼眶对我们说，到了这个地步能活多久是多久了。就在她父母抱着这样的心态下，小女孩接受了三个疗程的生物免疫细胞治疗后，奇迹出现了，血象复查结果显示白细胞3.6已恢复正常，C T显示肺部感染消失，无转移灶，不再出现高热，并且能够回到学校上学了，除了不能做剧烈的体育运动之外，其他的学习生活一切正常。后来她按照医生给她制定的方案又接着做了几个疗程，现在已经读中专去了。在她开学的前一天，她和她的父母特地来看望我们，小女孩叽

叽喳喳跟我们说起校园的趣事，眼眸中不停地闪烁着快乐的光芒，站在她身旁的父母脸上洋溢的全是满足而幸福的笑容。

还有是一位奶奶，62岁，她患的是恶性黑色素瘤晚期，刚来我们科的时候是由家人搀扶进来的，已经两天滴水未进。恶性黑色素瘤是一种对手术、放化疗都不敏感，并且转移非常快，死亡率很高的肿瘤，因此只有选择生物免疫细胞治疗。当时这位奶奶做完第一个疗程后，就很兴奋地主动打电话告诉我们她能吃得下东西了，胃口比以前还好一些了，并要求继续做免疫细胞治疗。整个治疗过程中，她没有任何不适，身体的恢复也让她的心情渐渐地好了起来，多次治疗后这位奶奶和我们的关系也变得亲近起来，有时候还会摘一些她自己在家里种的蔬菜送给我们，当时看着从她手中递过来的蔬菜，我们都被感动了，这种感动不是因为她送的礼，而是因为

时面临死亡的癌症患者变成了一个热爱生活、有能力劳作的普通老人。许久以后，有一天她的女儿提着水果来看我们，说她母亲过世了，走的很安详，并谢谢我们让她母亲在查出癌症晚期后还能有尊严地活了这么久，在生命的最后时光里过得没有痛苦。

还有许多接受过免疫细胞治疗的患者告诉我们，和他们曾经在一个病房的病友都已经去世了，而他们现在还好好的陪伴在亲人身边，虽然知道自己最后还是会离开，但是在生命的最后路程能这样有尊严的活着，他们已经满足了。

写到这里，我的心突然悲伤起来，亲爱的小姨，如果你能坚持到现在，如果你有机会重新选择，你的结局是否就不一样了？



春暖花开 放飞心情

人力资源中心 秦玲

深圳的春天总是悄悄地来，又悄悄的走，眼见着红了杜鹃，黄了风铃木，粉了桃花，绿了铁杉，迫不及待的想要去感受春天的气息。

此刻，这世上也许唯有这春光不可辜负，放佛看到了同事们跃跃欲试的心情，我们人资中心组织了一次踏春烧烤活动。

集合、上车，车上荡漾的是温暖的亲情，有夫妻温暖的家常，或是小伙伴们热闹的斗嘴，还有父子之间稚气的对答，这气氛融化了走错路的失误，不知不觉就到了石岩湖度假村，我们的目的地。初入园，空气清新，绿树如盖，四周静寂，满眼的悦然，满耳的清脆。一路走过，湖水、游乐园、小凉亭、卡丁车场、草莓园、小树林……真是一个放松身心的好地方。

集合后来到烧烤场，炉火已经升起，食物已经预备好，香肠、面包、蛋糕、可乐、鸡腿、肉串、水果、玉米……看来是饿了，还不等分组，已经自动的汇集到各火炉旁边了，到了八仙过海各显神通的时候了，且看大家表情各异的神态，这是享受烧烤呢还是经受着烧烤的折磨呢？

孩子们，总是对新奇的事情感兴趣，玩了一会烧烤，不饿了就各自玩去了，草莓园里有采摘的乐趣，碰碰车中有刺激的叫声，旱地滑雪是一遍又一遍都不会厌烦，慢慢的，我们这群人也加入了这个玩乐的队伍中，得意忘形之际，赶紧留下照片作证啊！

时间过得真快，一转眼就到下午4点了，我们大家集合好了，就返程了，带走了记忆，留下了足迹，感受了春光，释放了情感。

