



周俭：“我们的生产力，就是病人的生存率”

复旦大学附属中山医院教授周俭领衔完成的项目“基于液体活检和组学平台的肝癌诊断新技术和个性化治疗新策略”，获2020年国家科学技术进步奖二等奖。

这并不是周俭所在的中山医院肝癌研究所第一次拿国家科学技术奖，此前，汤钊猷院士和樊嘉院士团队课题组都曾在肝癌研究领域取得重大研究成果，分别获得了1985年度、2006年度的“国家科技进步一等奖”和2008年度、2012年度的“国家科技进步二等奖”，此次获奖是肝研所团队的又一项研究结果转化为临床应用的创新和突破。

这是一个历时近十年的项目，覆盖肝癌诊治的三大临床痛点：早期诊断、术后转移复发，以及个性化的精准治疗。

周俭是中山医院副院长、肝肿瘤专家，1991年上海医科大学毕业后，已在中山医院工作满30年。当下，正是他作为一名外科医生最黄金的阶段，又带着一支“精锐部队”，不懈探索于肿瘤研究与临床诊疗之间，以期找到战胜肿瘤的新方法。

每周一上午是周俭的专家门诊。16号楼3楼走廊尽头的一个诊室，里里外外，甚至整条走廊，已被病人和家属占据，在静默中等待。查完病房的周俭匆匆来到诊室，开始这天的门诊。

周俭们在努力做的，正是让他们可以大声对病人们说“我们有很多办法”这句话背后的底气。

发现AFP前，几无肝癌术后活过五年

周俭的项目组里有三位年轻成员：杨欣荣、胡捷、黄傲。

“基于液体活检和组学平台的肝癌诊断新技术和个性化治疗新策略”项目主要包括三个子项目：建立肝癌早期诊断新技术、研发转移复发预警新方案和克服肿瘤异质性制定个性化治疗新策略。他们分别负责子项目。

1983年生的胡捷，2007年来复旦上医跟周俭读博，毕业后留在中山医院，目前是肝外科的主治医师。主要负责建立循环微小核糖核酸(miRNA)肝癌早期诊断。

长久以来，甲胎蛋白(AFP)在临床上主要作为原发性肝癌的血清标志物，用于原发性肝癌的诊断和疗效监测。

据胡捷介绍，AFP最早是俄国人发现的，但并没有应用到临床诊断肝癌。“上世纪七十年代，汤钊猷院士和余业勤教授在临床上发现很多肝癌的病人，AFP是升高的，他们就去探索研究，去外省的肝癌高发地测当地人的AFP，测到AFP飙升的人，就告诉他你可能长了肿瘤，得马上开刀。当地人都不相信，觉得自己好好的，还能干农活，结果刀开下来的人大多活得长，拒绝开刀的，大多很快就死了。自此，老百姓也信服上海来的医生了，AFP作为诊断肝癌的一种手段，

被慢慢推广到中国乃至全世界。”

周俭讲了同样的故事，“通过这样的方法发现了一批早期肝癌，也就是很多亚临床肝癌(没有症状的肝癌)，让病人的五年生存率一下子提高到60%，在上世纪80年代之前，几乎没有看到肝癌术后活过五年的报道。”

把肝癌早期诊断灵敏度提高30%

也是依靠多年的临床应用，AFP的一些不足被逐渐发现，胡捷说：“只有60%左右的肝癌病人AFP会升高，剩下40%的肝癌病人，哪怕肿瘤长得再大，他的AFP也是阴性的。另外，一些其他方面的疾病，比如妇科肿瘤，她的AFP也有可能升高，慢性肝炎也会令AFP升高……这样靠AFP来诊断就有可能误诊。樊嘉院士、周俭教授团队就想找到一个可以弥补AFP不足分子标记物。”

“因为肝癌是多基因、多组学、多步骤发展而来的疾病，我们决定从这个微小核糖核酸miRNA出发。”胡捷介绍。

这注定是一个漫长的、一路披荆斩棘的故事。从基于实验的研究论文，到最后应用于临床的试剂盒。周俭说，“2011年，我们用7个miRNA组成一个判断组，发现小于等于两厘米的小肝癌也会呈阳性，再去做核磁进一步确认，确实发现了肝癌，诊断率达到80%以上，樊嘉院长鼓励我们把研究转化到临床。”如今，这项研究成果已转化研制出国际首个肝癌miRNA检测试剂盒，获得国家药监局批准的III类医疗器械注册证，肝癌miRNA检测试剂盒已在全国200多家医院进入临床应用。

“miRNA和AFP是互补关系，不是取代关系，他们合在一起检测，可以大大提高早期肝癌的诊断准确度。”胡捷说。

据国际著名期刊、美国《临床肿瘤学杂志》(“Journal of Clinical Oncology”)2011年发文并配文述评称，“构建循环miRNA肝癌早期诊断模型，灵敏度较临床常用的肝癌肿瘤标志物



■“我们的生产力就是要提高病人的生存率。提高病人生存率是硬道理！”周俭道出了在肝肿瘤领域不断攀登的信念来源。

甲胎蛋白(AFP)提高30%”，“该诊断模型有望成为肝癌筛查的首选手段。”

将癌症转移复发预警提前几个月

1975年生的杨欣荣是主任医师，2006年加入中山医院团队，师从樊嘉读博，在项目里，主要负责研发转移复发预警新方案。

转移复发一直是悬挂在癌症病人头上的达摩克利斯之剑，即便做了肿瘤根治手术，都不能说从此高枕无忧。

“我们建立了一个预警系统，通过循环肿瘤细胞(CTC)的检测，告诉病人你手术后可能复发转移风险的高低。”杨欣荣介绍道，“这个预警系统帮助我们提前将病人分类，对低复发风险的病人，我们可以将监控的时间间隔得长一些，对复发风险高的病人，监控的时间间隔就要短一些，并用一些防治手段，如介入、免疫、靶向药物等治疗，来降低病人术后的复发转移风险。”

这是一项只要通过抽血就能完成的检测。因为当影像学意义上的肿瘤还没有发生的时候，人体血液里已经有异常的肿瘤细胞了，甚至有可能在做手术之前，就有癌细胞“叛逃”出去，如果要等到半年一年的术后随访，依靠影像学找到肿瘤，往往就已经有点晚了。

“根据我们最近的研究，针对肝癌术后病人，通过CTC检测，可以提前半年告诉病人你有可能在远处会有转移。早期处理这些肿瘤细胞相对简单，吃靶向药，或加用一些免疫或中医药等治疗，效果很好。”杨欣荣说。

周俭说，自90年代末，导师汤钊猷已经把中山医院肝癌研究所的研究方向调整到对肝

癌复发转移的研究，“癌和良性肿瘤一个很大的区别，就是癌容易复发转移，如果把癌的复发转移能够控制住，生癌就不可怕了。这也是我们中山医院肝研所几代人一直在努力的方向。”

周俭介绍，在以前，我们对血液里的CTC是没有能力测的，后来樊嘉院从国外引进了测CTC的机器。“一台机器400多万呢，每做一个检测要5000元，我们当时对手术病人进行动态检测，包括术后三个月、六个月的随访，总共做了123例。”杨欣荣补充道。

结果显示检测是有效的。《Hepatology》杂志2013年发表的我们的论文证实外周血Ep-CAM+CTC是肝癌复发转移的“种子”，可作为肝癌切除术后复发转移的独立预测指标。“这比影像学提前4.8个月，比AFP提前8.5个月预警肝癌复发转移。”杨欣荣说。

两年前，这项研究正式转化成国际首台全自动CTC分选检测系统，实现了同类进口设备的替代和升级，价格也降下来了，成为中山医院的一项常规检测。

针对基因特征，建立用药方案

出生于1988年的黄傲2014年到中山医院，师从周俭读博。在项目里，主要负责个性化治疗方面。

“2014年的时候，治疗肝癌的药物就一种——索拉非尼，而当时在我们国家，大概百分之七八十的肝癌病人，一发现就是中晚期，已经不能手术了，就这一个索拉非尼，对所有病人都有效吗？所以我们要先回答：肝癌有没有异质性，异质性程度有多高。”黄傲说。

通过基因测序的方式，黄傲们发现不同的病人，肿瘤里面都

有一些特定的基因突变，这导致不同人对不同药物的敏感程度是不一样的。

杨欣荣也部分参与个体化精准治疗方面的研究，“这两年肝癌治疗中能用的药物越来越多。我们建立一个靶向的个体化的用药方案‘多快好省’地为病人提供有效治疗的药物。”

提高病人生存率是硬道理

在周俭看来，肝研所一直在干一件事：“老前辈，让肝癌从绝症变为部分可治，我们希望把肝癌变成一个可以治愈或控制的慢性病。”

周俭说，“老前辈都是睡在危重病人旁边的，遇到病人呼吸不了，甚至直接上去对口呼吸……这个优良传统就是以病人为中心、谨小慎微地工作，因为每一条生命的后面就是一个家庭，你要极端地负责。”

汤钊猷院士要求肝研所的每一位外科医生，都必须是研究型的外科医生，在中山医院肝外科，这一条已成为毋庸置疑的铁律。杨欣荣会认为如果再做不好，就是自己的责任，“这个平台是国内顶级的，再不把事情做好，自己都觉得不好意思。”

1991年的上海国际肝癌肝会议上，汤钊猷院士邀请生存10年以上20位肝癌病人现场大合唱；2019年中山医院肝研所成立50周年学术研讨会上，樊院士和周俭邀请了40位生存超过20年的肝癌病人现场唱起《歌声与微笑》，其中最长者已经肝癌术后生存了54年。

“我们的生产力就是要提高病人的生存率。提高病人生存率是硬道理！”周俭道出了自己在肝肿瘤领域不断攀登的信念来源。

文/卢雁