

肿瘤物理学——探索癌症的新思路

(中国科学院物理研究所 韩伟静、刘雳宇 编译自 David Kramer. *Physics Today*, 2014, (11): 22, 原文详见 <http://ptonline.aip.org>)

目前全球每年约有 700 万人死于癌症，而到 2030 年将可能超过 1310 万。在过去的几十年里，尽管癌症研究不断出现新进展，但研究成果不甚显著，最直接的证明便是死亡率无明显下降。癌症研究进展迟缓，可以说处于探索时期。这让越来越多的研究人员开始怀疑，用经典的生物学或医学思路研究癌症是否存在策略上的缺陷？——译者注

为了加深对癌症的认识，并寻求更为有效的诊断及治疗方案，2009 年美国国家癌症中心开创了肿瘤物理研究中心(PS-OC)，其宗旨是建立一个集物理学家、生物学家和肿瘤学家为一体的综合团队，结合物理学的方法提出更为深入的见解，阐述和解决癌症相关问题。由 12 个跨学科团队构成的研究中心，更好地促进了物理学家与癌症研究人员之间的合作，更为有效地将实验、假设模型和临床样本进行分析比对，从而加速癌症研究的成果转化。

物理学与癌症

物理学家除了图像成像、放射疗法等众所周知的技术贡献外，也一直在癌症的起源和转移难题上做不懈的努力。现在需要研究一个合理的理论框架来解释癌症相关的根本问题，例如癌症为什么存在以及其更深层次的进化渊源¹⁾。目前以上理论及相关治疗方法仍有较大争议，但 Paul Davies 认为生物学和医学领域投入了大量的人力、财力均未能在癌症领域取得重大突破，这说明癌症研究已经进入了瓶颈期，

因此有必要采取新的视角对其进行探索。

除了安全模式理论之外，Paul Davies 及其同事使用原子力显微镜来分析肿瘤细胞的恶化程度。肿瘤细胞从静态过渡到可运动状态，挤压周围的组织并穿过细胞外基质和基底膜。随后细胞侵袭进入血管，其中一些具有高度转移潜能的肿瘤细胞在血液循环中存活下来，成为循环肿瘤细胞(CTC cell)，其可随血液运动至远端并形成新的肿瘤从而实现转移过程(如图 1 所示)。在此过程中，肿瘤细胞的杨氏模量决定了它能否通过挤压穿过缝隙侵袭进入血管，因此他们认为可通过测量杨氏模量的大小来判断肿瘤细胞的恶化程

度。并且研究还发现，除细胞自身特性的改变和细胞周围的化学微环境之外，肿瘤细胞周围的物理微环境诸如压力和剪切力等亦对肿瘤细胞的运动行为、基因表达产生影响，并改变与细胞迁移运动相关的

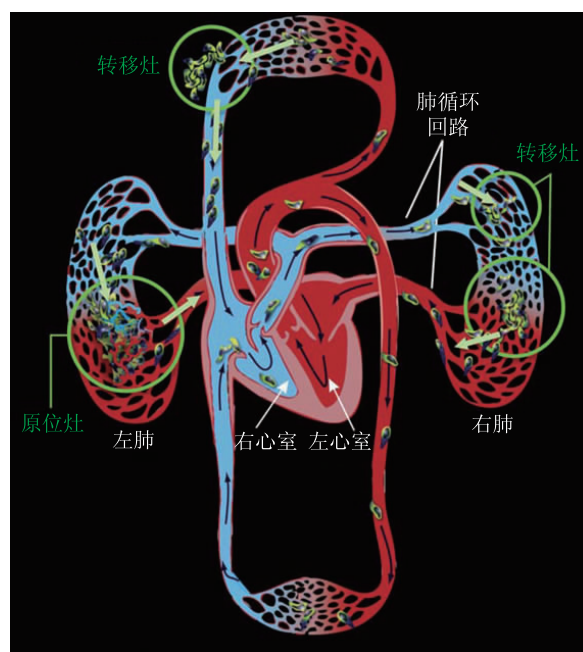


图 1 循环肿瘤细胞在人体血管系统中的运动示意图。原发肿瘤的肿瘤细胞穿过细胞外基质和基底膜进入血液中，成为循环肿瘤细胞(CTC)或是 CTC 集群。CTC 细胞和集群可伴随血液循环进入全身各个器官，并有一定的几率贴附在血管壁进而进入组织，形成新的转移灶

1) PS-OC 美国亚利桑那州立大学研究中心的宇宙学家 Paul Davies 教授根据进化树理论，提出癌症其实是正常细胞受到威胁之后启用的“安全模式”，并且该模式一旦启用后将无法终止；所谓肿瘤只是正常细胞处于休眠状态时的原始永生生存模式。依据此理论衍生出许多治疗癌症的崭新方法，譬如提高血液中的氧分压，免疫治疗中通过选择并植入特定的细菌或病毒来感染肿瘤患者等。——译者注

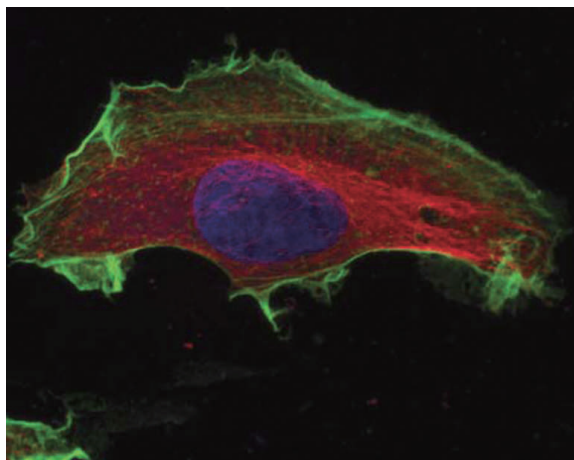


图2 人纤维肉瘤细胞染色图。PS-OC 美国约翰·霍普金斯大学研究中心的物理学家致力于与肿瘤转移相关的蛋白质的研究。他们通过荧光染色将人纤维肉瘤细胞骨架中的微管蛋白(红色)和肌动蛋白(绿色)及细胞核(蓝色)分别染色,并可在荧光显微镜下实时观测细胞在转移过程中各个蛋白的分布和表达量以及细胞核的形变

蛋白的表达和分布(如图2所示),从而进一步影响后续的转移过程。

深入的理论及实用性研究

PS-OC 普林斯顿大学中心负责人 Robert Austin 教授则尝试用进化动力学的理论研究导致肿瘤细胞抗药性的原因,以及细胞耐药性的演变过程和途径。Austin 使用博弈论方法来预测肿瘤细胞在体内的进化过程,并解释了为何化学疗法无法治愈癌症。虽然肿瘤细胞抗药性进化的动力学理论模型仍在验证中,目前还不能为临床给药方案提供更

加有效的指导,但已为癌症研究提出了崭新的思路。

南加州大学 Peter Kuhn 领导的物理肿瘤学研究团队对大量的临床数据建模,发现肺癌具有很高的在早期向肾上腺转移的风险。此模型还显示,肾上腺癌就像具有“传染性”一样,具有极高的转移风险。手术切除肺癌病人的肾上腺有效地阻止肺癌的肾上腺转移,每年约挽救了8000名肺癌患者的生命。

虽然物理学家所提出的理论模型还无法真正提供可靠的临床治疗方案,但正如HIV感染动力学模型推动了高效抗逆转录病毒治疗(即鸡尾酒疗法)HIV的新时代,我们相信,理论物理方法亦可以定量推断癌症发展的过程,并帮助我们更深入的认识并控制这种疾病。

除了在癌症机理方面的探究外,肿瘤物理学的工作还包括将物理技术应用于癌症诊断和治疗领域。改进型成像技术在提高癌症诊断准确性的同时采集了大量的数据,理

论物理学家基于此类资料可以建立模型,并尝试量化地解释数据背后的意义。亨利福特健康系统的研究人员优化了现有基于图像调控的辐射疗法,借助新的成像技术精确定位靶区并重现放射治疗的过程。他们还采用拉曼光谱来评估放射治疗的疗效,其判断准确性已高达99%。此外,物理学家对肿瘤基因放射治疗方法的发展做出了突出贡献²⁾。

跨学科组合

挑战与机遇并存这句话非常适用于建立这样一个物理学家、肿瘤学家和癌症生物学家合作研究群体。其关键在于各行业间思考问题方式的差异性。正如物理学家不懂病人护理或者临床实验一样,肿瘤学家也不懂得如何去建立与癌症相关的数学和物理模型。但无论有何困难,PS-OC都将坚持发展这一集合了肿瘤学家、生物学家和物理学家智慧于一体的团体,并为开发真正具有实际意义的癌症研究模型而努力。

不得不注意的是,虽然各领域研究人员的加入为癌症研究注入了新力量,但是近年来美国国家经费投入短缺已严重阻碍了癌症研究的进展³⁾。然而致力于肿瘤物理学研究的学者们表示无论是否会继续获得资助,他们仍会将肿瘤物理的研究理念坚持下去⁴⁾。

2) 该方法是将放射治疗与基因治疗联合应用,在对肿瘤实施局部放疗的同时诱导治疗基因的表达,使用射线和基因对肿瘤形成双重杀伤。——译者注

3) 相比于十年前,美国国立卫生研究院的经费缩水了20%以上,并且在通胀调整下逐年下降,经费申请的成功率已经降至17%。从整个科学布局来讲,美国多年来都一直对癌症研究寄予厚望。在持续高投入无产出之后,已出现了“冷思考”的局面。——译者注

4) 实际上不仅仅是美国科学家意识到了肿瘤物理研究的重要性和必要性,近几年中国科研人员也积极将物理、工程、数学、信息与生物、医学联合起来,跨领域地对癌症一系列问题进行系统性研究。虽然中国科研人员同样遭遇这种跨领域研究重大疾病问题缺乏支持的尴尬局面,但是他们的一系列成功也引起了国际上的关注。不仅如此,由于中国癌症发病的特点,特别是当今肺癌、直肠癌的高发率和高致死率带来了数目极为巨大的临床样本,也使得国际上一流的研究机构和大学迫切希望与中国肿瘤物理的研究人员进行系统性深度合作。今年6月,中方研究人员会同美国一流的专家与学者,包括文中提到的 Paul Davies, Robert Austin 教授等拟定成立中美肿瘤物理研究联盟(PS-OA)。该联盟将联合中美十个左右一流的大学及研究机构,整合各方优势资源、凝聚力量,集中在癌症的进化理论和模型方向开展跨领域的国际合作,希望未来从进化论的方向理解癌症变异性和抗药性的本质,协助开发辅助个体化治疗的进化型药物和新型疗法。——译者注