

陈列平的 科学贡献和遗憾

撰文·供图
奇云
(淮南联合大学)

2018年诺贝尔生理学或医学奖名花有主，两位获奖者也是实至名归，因为肿瘤免疫治疗实在是划时代的革命。但是，很多科学家都在这个领域做出了杰出贡献，是否应该有第三个人得奖？如果有，谁应该是第三人？这些问题争议非常大，有科学，也有政治。不过，绝大多数人认为，谈肿瘤免疫治疗，谈2018年诺贝尔生理学或医学奖，无法绕开耶鲁大学著名的美籍华裔科学家陈列平。因为，陈列平教授在这个领域毫无疑问做出了非常杰出而又持续的贡献。无论是陈列平是否得诺奖，他的贡献都不应该被忘记。

前面说过，PD-1是CTLA-4的“后起之秀”，由本庶佑教授在1992年发现。但最初，这一发现并没有为肿瘤免疫带来波澜，PD-1这种程序性细胞死亡受体在长达7年时间里没有被引起重视。真正将PD-1和免疫联系起来，这要归功于陈列平教授。

1957年在中国出生的陈列平，1982年毕业于福建医科大学，1989年在美国费城德雷塞尔大学获医学博士学位，先后在美国百时美施贵宝公司、梅奥医学中心、约翰霍普金斯医学院和耶鲁大学工作。现任美国耶鲁大学医学院免疫生物学系和医学系教授，耶鲁癌症中心肿瘤免疫学部主任，是国际著名的免疫学家。陈列平还兼任福建医科大学免疫治疗研究所所长，福建省第三批“百人计划”创新专家和抗体药物国家工程研究中心首席科学家。

在本庶佑发现PD-L1没多久的1999年，当时在美国梅奥医疗中心工作的陈列平，首次从

人的正常细胞和癌细胞里克隆并鉴定了第一个与肿瘤局部免疫反应抑制现象有关的分子，并证明这个分子会通过和“我方”T细胞上的PD-1相结合，帮助癌细胞逃脱免疫系统的打击，从而抑制T细胞发挥作用。当时，陈列平把这个分子命名为B7-H1（也就是日后名声大噪的PD-L1，它是PD-1的配体）。因为那个时候，



美籍华裔科学家陈列平



哈佛大学医学院戈登·弗里曼教授

陈列平教授还不知道自己发现的B7-H1，和本庶佑教授发现的PD-1，是配体和受体的关系。

上面我们已经说过，1999年12月，陈列平研究组在《自然医学》上发表了他们的研究成果，包括PD-L1的基因及蛋白序列。在这篇文章中，陈列平以B7-H1称呼PD-L1蛋白。遗憾的是陈列平没有找到B7-H1的受体，而且标题中认为B7-H1是共刺激T细胞的增殖，这和后来多数人的认知略有不同。值得指出的是，陈列平的这篇文章首次证明了PD-L1抗体可以在体内阻断PD-L1的肿瘤免疫抑制作用，比PD-1抗体更早证明有抗肿瘤作用。而且目前已成药的三个PD-L1抗体，在临床上与PD-1抗体有类似的肿瘤治疗效果。他对于肿瘤免疫治疗领域的贡献不言而喻。

我们已经知道，就在陈列平研究组论文发表后不到一年，2000年的10月份，本庶佑研究组在《实验医学杂志》发表论文，首次指出PD-L1为PD-1的配体（B7-H1被新命名为PD-L1）。该论文在讨论部分引用了陈列平组2009年的《自然医学》文章，然而由于陈列平研究组使用的是共刺激T细胞的方案，因此，本庶佑研究组在讨论中提出，陈列平研究组的工作并不能直接证明PD-L1（B7-H1）的功能依赖

于PD-1。

在接下来的几年时间里，陈列平的实验室花了很多时间寻找B7-H1抑制肿瘤免疫反应的机理。三年后，也就是2002年6月，陈列平研究组再次在《自然医学》上发表论文，报道了第一个靶向抑制B7-H1的肿瘤免疫实验结果。他首先发现了B7-H1在人的多种癌细胞里高度表达（现在检测PD-L1的表达，已成为PD-1临床应用的最重要指标之一），但在人的正常组织中几乎不表达。更为重要的是，文中明确提出将B7-H1抗体用于免疫治疗，杀死癌细胞，还暗示了基于T细胞的肿瘤治疗涉及今后的应用，并给出了明确的描述和讨论。

这是靶向PD-1/PD-L1通路的第一个肿瘤免疫治疗实验，而且也基本建立了PD-1/PD-L1靶向的基本范畴，即癌细胞高表达PD-L1，结合T细胞里的PD-1可触发免疫抑制。

而肿瘤进化过程中选择高表达PD-L1，这是一种免疫逃逸行为，与CTLA-4作用机制完全不同，因为CTLA-4这套免疫抑制并没有被肿瘤特异地激活。这也说明，癌细胞可能非常依赖于PD-L1过表达而产生免疫抑制，而正常细胞表达相对较弱，靶向这个通路可能不会有很大的副作用。可以说，这篇论文是PD-1/PD-L1肿瘤免疫治疗的开山之作，是该领域最重要的论文，打开了PD-1/PD-L1通向癌症治疗领域的大门。

2002年8月，本庶佑和京都大学现任副校长湊长博（Nagahiro Minato）合作，利用院士快速通道在著名的《美国科学院院报》发表了类似结果，通讯作者是湊长博。令人不解的是，这篇文章没有引用任何陈列平的文章，包括前面提到的《自然医学》论文，这丝毫不符合科学文献引用规范。在诺贝尔奖委员会的论述里，他们把这两篇论文作为授予诺奖的奠基性成果。

后来，本庶佑和戈登·弗里曼（Gordon Freeman）证实了PD-L1（即B7-H1）能和PD-1结合，从而抑制T细胞的繁殖和细胞因子的分泌。从时间上看，陈列平的文章比弗里曼早10个月公布。弗里曼的相关专利于1999年8月提

交，比陈列平早3个月。在这个专利中弗里曼也公布了PD-L1的序列，可以认为陈列平和弗里曼几乎同时发现了PD-L1蛋白。

2000年，本庶佑实验室发现PD-1的配体，并命名为PD-L1，这个PD-L1就是1999年陈列平实验室发现的B7-H1。2002年，陈列平实验室证明PD-L1蛋白在多种肿瘤里（肺癌、卵巢癌、结肠癌、黑色素瘤）大量地表达，除了巨噬细胞之外，正常组织几乎不表达。此外，PD-L1在肿瘤中的表达会促进T细胞的凋亡，以帮助大量表达PD-L1蛋白的肿瘤生长。在实验中，陈列平团队还尝试用单克隆抗体阻断PD-L1和PD-1的结合，初步证明，阻断二者的结合可以用来解除局部免疫抑制。这个研究奠定了用单抗阻断PD-1/PD-L1通路，以解除免疫抑制治疗肿瘤的基础。2002年，陈列平发表文章，指出大多数癌细胞通过表达PD-L1实现免疫逃逸，这为开发PD-1/PD-L1药物用于癌症治疗提供了重要理论依据。

故事写到这，有关PD-1和PD-L1的基础研究也已经比较清楚了。接下来的几年里，陈列平研究组连续发表多篇文章，进一步表明PD-1和PD-L1抑制剂对癌症治疗有非常好的效果。这些研究，都为日后将PD-1/PD-L1抑制剂应用于肿瘤免疫治疗奠定了重要的基础。需要说明的是，这段时间内，陈列平的论文仍旧坚持将PD-L1称为B7-H1，直到现在他都没有改称呼。

综合上面分析，我们可以得出：艾利森首先提出了免疫负调控理念，并以CTLA-4为例证实这一设想的可行性；本庶佑发现一种免疫抑制分子PD-1及其免疫抑制功能，两位分享合情合理。至于陈列平，他是先发现了PD-L1及其免疫抑制功能，将PD-1和免疫负调控联系起来的最大贡献者。有人拿“吃螃蟹”做个简单类比：艾利森是第一个吃螃蟹的人，通过实践告诉你螃蟹能吃；本庶佑是第一个发现螃蟹的人，并且他发现的这个螃蟹比艾利森第一次吃的螃蟹更好，自然成为更广泛食材。具体接下来螃蟹制作流程，做出各式各样的螃蟹大餐，或者找到比本庶佑当初发现的螃蟹还好吃的素材，这些都已



美籍华裔科学家陈列平

经没当初那么重要了。在吃螃蟹历史上，艾利森是奠基人，本庶佑是关键人，自然值得分享诺贝尔奖。固然可以说，没有后续这些厨师的努力和推广，螃蟹界不可能这么红火，但你别忘了，没有首次吃螃蟹（1996年尝试），没有第一只好螃蟹（1992年PD-1发现），大家根本不会想着去做螃蟹。当然，这种比喻是否恰当有待商榷，感觉对陈列平有点不公。

陈列平落选2018年诺贝尔生理学或医学奖不免令人遗憾，但陈列平教授所做的工作不会因为与诺奖擦肩而过而失色。他在肿瘤免疫治疗领域做出的探索和努力，将会被历史永远铭记。

（责编 桑新华）