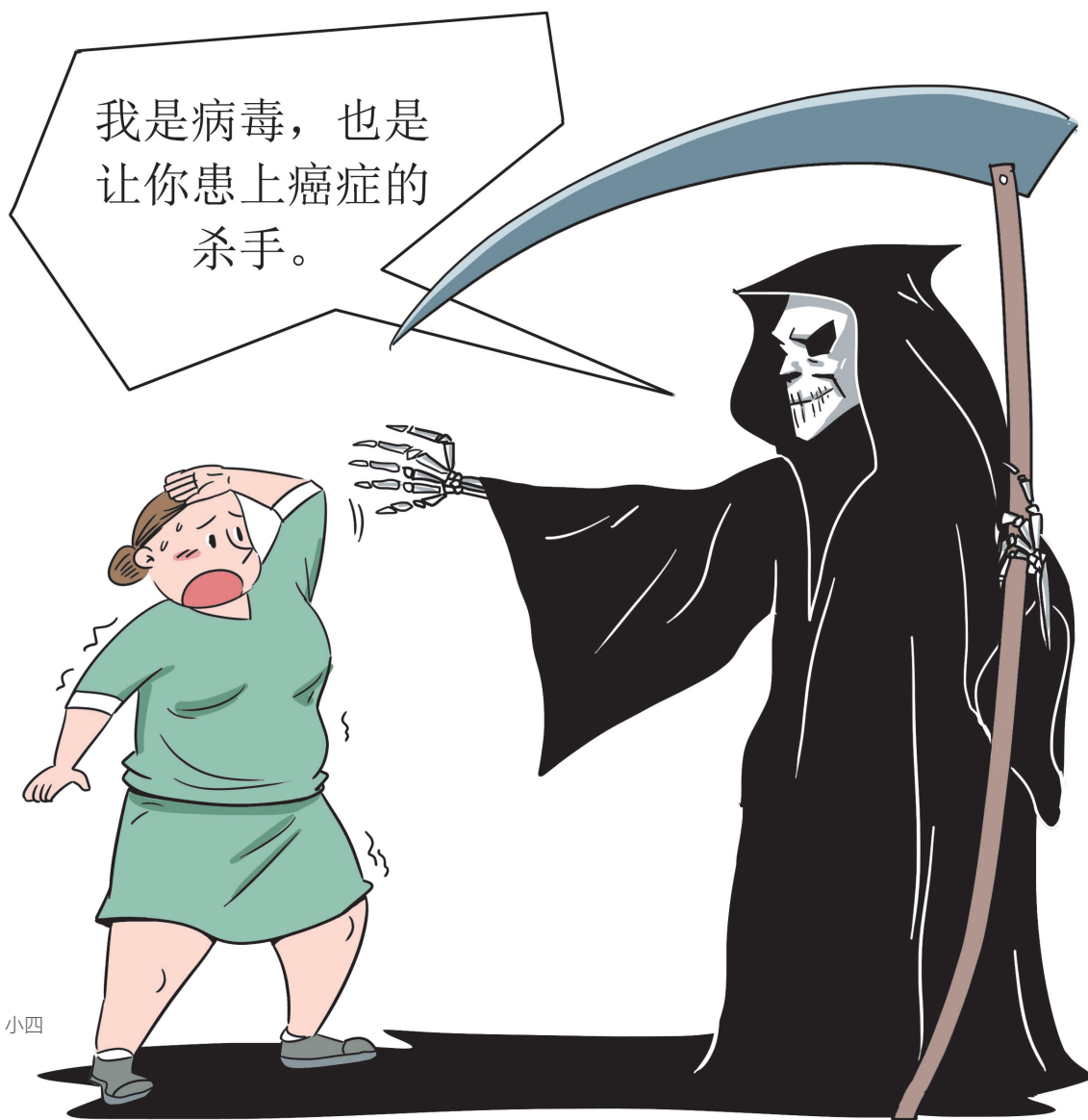


# 探寻癌症预防之路

## ——病毒与癌症

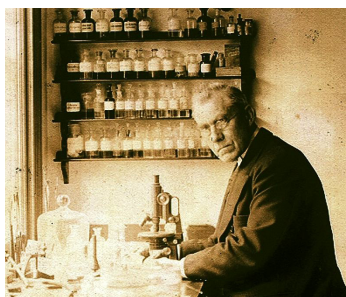
撰文·供图 郭晓强



绘图 / 小四



俄国生物学家迪米特里·伊凡诺夫斯基



荷兰微生物学家马丁努斯·拜耶林克

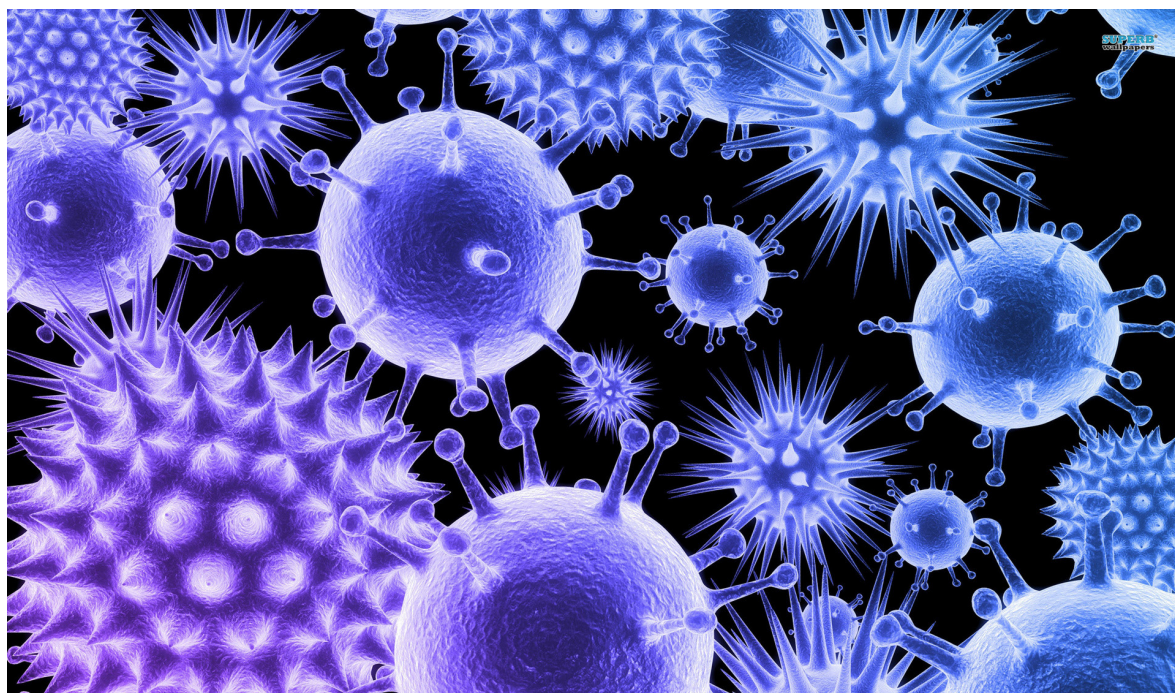


法国细菌学家阿梅代·博雷尔

病毒是一类只能在宿主细胞内生存的病原体，最早于1892年由俄国生物学家迪米特里·伊凡诺夫斯基 (Dmitri Ivanovsky) 发现。他将染病的烟草叶子碾碎后过滤 (除去细菌等病原体)，结果发现滤液仍可健康烟草染病，意味着还存在一类新的病原体。1898年，荷兰微生物学家马丁努斯·拜耶林克 (Martinus

Beijerinck) 进一步证实这一发现，并提出用“virus”一词来描述这一病原体。尽管当时对病毒认识非常有限 (主要特征是“小”，可通过滤膜)，但发现不久，就将其与癌症发生建立了密切联系。

1903年，法国细菌学家阿梅代·博雷尔 (Amedee Borrel) 首次推测，癌症是一种病毒性疾病。这一理论的提出缘由于博雷尔坚



在电镜下看似漂亮的病毒却可能是引起癌症的元凶



美国病毒学家和内科医生佩顿·劳斯



1909年用于劳斯做实验的长有巨大肉瘤的鸡



美国病毒学家理查德·邵普

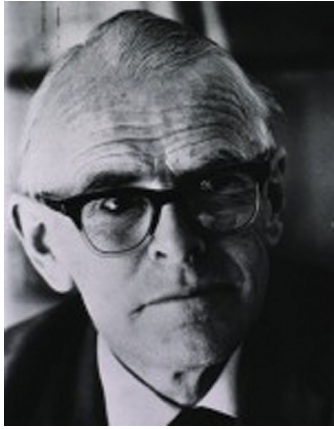
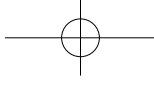
信癌症由微生物感染引起,但却一直未鉴定出当时已知的所有的微生物。1908年,荷兰哥本哈根大学两位科学家威廉·埃勒曼(Vilhelm Ellerman)和奥拉夫·班(Olaf Bang)成功将一只患有白血病的鸡血液或器官提取物制备的无细胞滤液注射到另一只健康鸡体内,结果引发白血病,从而证明病毒具有诱导白血病的能力。然而,当时白血病一般不作为肿瘤看待,因此这项研究也未引起太多注意。

### 病毒与鸡肉瘤

1909年,佩顿·劳斯(Peyton Rous)加入新建的纽约洛克菲勒医学研究所(今天的洛克

菲勒大学)开展癌症研究。几个月后,一位当地家禽饲养员为研究所带来一只长有巨大肉瘤的小鸡,希望知道患瘤原因,而这一任务就由劳斯负责。经过仔细观察和实验,劳斯首先确定鸡所患的是一种恶性结缔组织瘤,随后完成一个著名的经典实验揭示了患瘤原因。

1910年,劳斯将鸡肉瘤组织碾碎,利用过滤方法去除细胞等体积较大组分(如果细菌存在,也会被去除)获得滤液,将这些滤液注射到健康小鸡体内,结果这些小鸡也患上肉瘤。为避免偶然因素影响,劳斯多次重复了该实验,但每次都获得相同的结果,意味着肉瘤组织滤液具有致瘤能力。借助过滤已排除鸡正常细胞和细菌的可能,因此当时已



英国外科医生伯基特



英国病理学家和电子显微镜专家安东尼·爱波斯坦和他的助手伊冯娜·巴尔



知唯一可通过滤膜的生命形式病毒自然就被锁定为造成鸡肉瘤发生的原因。

劳斯病毒致癌现象的发现却遭到美国本土及其他国家科学家的质疑：一方面劳斯的理论挑战了当时的肿瘤形成假说，从希波克拉底时代开始，主流观点都认为癌症是一种自发的细胞生长失控疾病，不具传染性；另一方面科学家使用哺乳动物包括小鼠和大鼠等都无法重复劳斯的实验，即使劳斯使用哺乳动物实验也无法获得阳性结果。最后大家的结论是，劳斯的结果可能是假阳性，即使真的正确也是一个特例，仅适用鸡（甚至拓宽到鸟类），不适用哺乳动物（意味着对人类癌症研究无太大借鉴意义）。

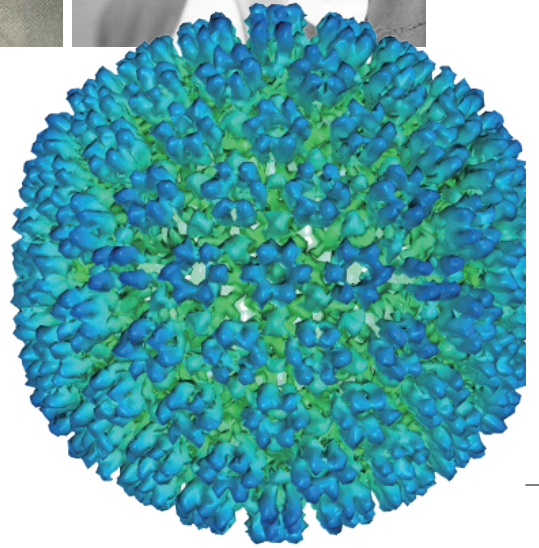
病毒致癌理论在随后20多年几乎无任何明显进展。1933年，劳斯同事理查德·邵普（Richard Shope）发现病毒可造成一种野生棉尾兔出现良性皮肤瘤（乳头状瘤），而劳斯随后证明该肿瘤可以恶化（癌变），从而说明病毒也可引起哺乳动物癌症。20世纪50年代病毒与肿瘤关系的研究取得突飞猛进的发展。1951年，科学家发现病毒可引起小鼠白血病发生，进一步又证明病毒还可诱发小鼠其他类型肿瘤发生，特别是在试管内还实现了病毒诱导人培养细胞的癌变过程。随着大量实验结果证实病毒致癌理论的正确性，

87岁高龄的劳斯在经过半个多世纪的等待后终于凭借“诱导肿瘤发生病毒的发现”而分享1966年诺贝尔生理学或医学奖。

劳斯发现的重大意义之一在于使研究人员意识到病毒是癌症发生原因之一，然而当时只在动物中发现病毒与癌症发生的证据，这种模式是否适合人类癌症发生尚不得而知，因此从20世纪60年代开始，研究人员决定寻找人类癌症发生相关病毒。

### EB病毒与鼻咽癌

伯基特（Denis Parsons Burkitt）是一位英国外科医生，第二次世界大战期间被派

爱波斯坦-巴尔病毒  
( Epstein-Barr virus, EBV )

到非洲，随后开始在乌干达行医。1958年，伯基特在非洲中部地区发现一类儿童型白血病，后来被命名为伯基特淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）。这种肿瘤患儿病情发展迅速，并且当时所有治疗手段均无效。伯基特对这种淋巴瘤的全面分析并未找到致病原因，但却发现在特定地区高发，具有地域偏好，符合传染病特征，因此推测可能由病毒引起，但限于专业原因（外科医生），无法提供更直接证据。1961年，伯基特在伦敦医学院的报告中全面介绍了自己在淋巴瘤研究中的结果，引起听众之一英国病理学家和电子显微镜专家安东尼·爱波斯坦（Anthony Epstein）的兴趣。

报告结束后，爱波斯坦与伯基特进行了全面沟通，最终达成协议，伯基特同意将乌干达的淋巴瘤样品送到英国爱波斯坦实验室。然而随后的研究并不顺利，并没有发现病毒的迹象。令人意想不到的是，一次由于伦敦大雾的缘故耽搁了样品到达，结果阴差阳错却取得了重大的突破。长期的样品运输造成一些细胞从组织中游离出来，而他的助手伊冯娜·巴尔（Yvonne Barr）最终成功地将这些游离细胞在实验室培养成功，从而为研究提供了巨大素材。

1964年，借助电子显微镜观察到部分培养细胞中充满细小的病毒颗粒，爱波斯坦、巴尔以及另一位研究者阿雄（Burt Achong）首次在人类肿瘤细胞中发现病毒的存在。为了纪念两位科学家，该病毒也被称为爱波斯坦-巴尔病毒（Epstein-Barr virus, EBV）。接下来的问题是，EBV与癌症发生的关系如何呢？

1968年，爱波斯坦等发现EBV感染可造成传染性单核细胞增多症发生，迈出了致癌作用的第一步；进一步又证明EBV感染B细胞可造成细胞出现“永生化”生长（癌细胞的典型特征），正式确立EBV与癌症发生的因果关系；随后在伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴

瘤和免疫系统移植群体（如器官移植患者和HIV感染者）淋巴瘤等证明EBV感染是这些血液系统肿瘤发生的重要原因。

早期研究发现EBV病毒感染与淋巴瘤相关，后来借助分子生物学手段在中国南方鼻咽癌患者癌组织中也检测到EBV病毒的存在。1991年，在部分胃癌患者中也检测到EBV的存在，2009年进一步确定约十分之一胃癌患者可归因于EBV感染。

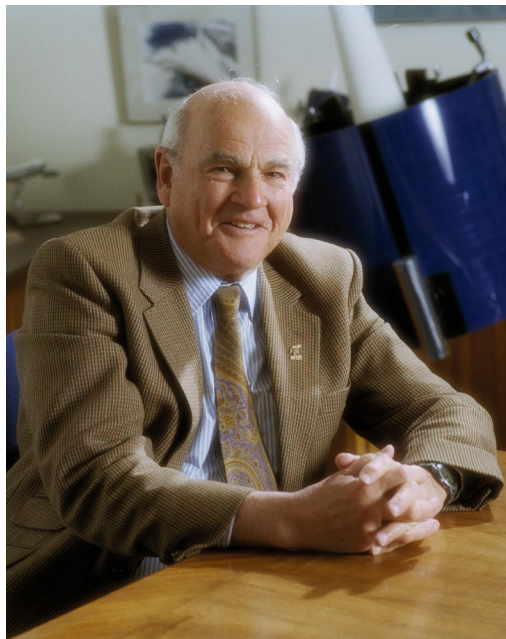
EBV是癌症发生的唯一因素吗？因为现实情况是，EBV感染人群很多，但癌症患者却相对比例不高。结果大规模人群实验表明，EBV病毒是癌症发生的一个诱发因素，并非决定因素，与多因素协同作用有关，特别是病毒感染造成部分癌基因异常激活引发细胞失控增殖是EBV致癌的一个重要原因。

EBV感染非常广泛，人群遍布世界各地。虽然绝大部分EBV携带者终身无任何异常，但是每年20万左右新发癌症患者却与EBV感染有关，因此预防EBV感染将使这些癌症患者极大获益。

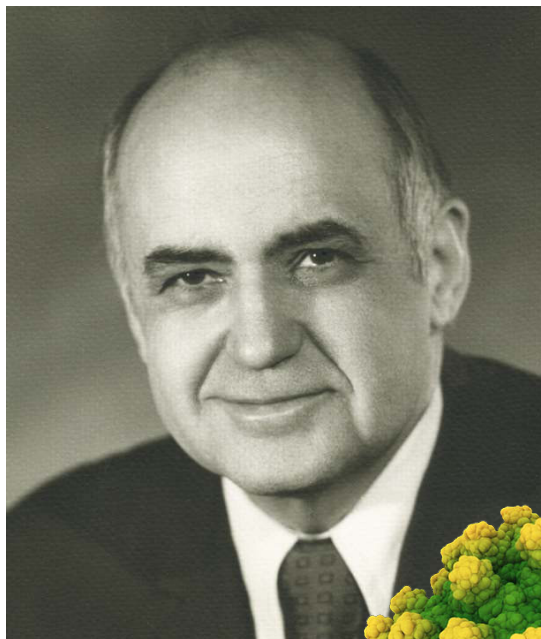
尽管EBV发现已经50多年，并且EBV感染已经确定与淋巴瘤、鼻咽癌和胃癌等多种癌症发生相关，但遗憾的是目前尚无安全高效疫苗可用，治疗手段也相对有限（缺乏针对EBV的特异性方案），因此尚需探索针对这种病毒的防治研究。

## 乙肝病毒与肝癌

巴鲁克·布伦博格（Baruch Blumberg）是一位美国生物化学家，早期通过旅游从世界各地收集到多个地区人群的血样，然后将不同人群血清混合，通过检测免疫反应来鉴定人类新抗原。1963年，布伦博格在筛查数以千记血样时偶然发现一位纽约血友病患者血清可与一位澳大利亚原住民血清发生反应，血友病患者经常输血从而产生大量



美国生物化学家巴鲁克·布伦博格

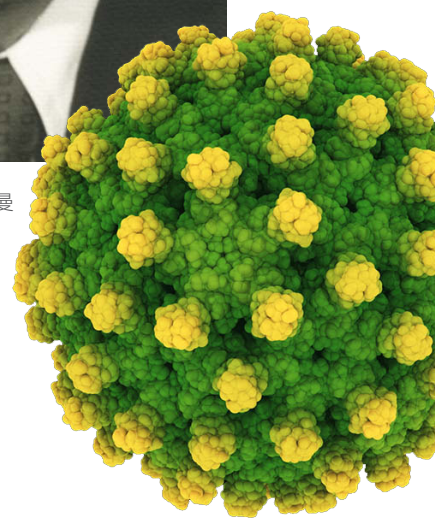


微生物学与疫苗学家莫里斯·希勒曼

新抗体，因此将澳大利亚人血清中的这种物质称为澳大利亚抗原 (Australia antigen, Au)。布伦博格和同事进一步借助血样测试发现，Au主要存在于亚洲和非洲人群。Au还存在于许多白血病患者，因此推测Au可能是一种白血病标志物，此外Au在部分唐氏综合征患者血液中存在。1966年，布伦博格发现一位唐氏综合征患者原本Au阴性却突然转阳（中间并未输血），而不久被诊断出肝炎，随后另一位唐氏综合征病人也出现类似现象（阴转阳），这促使布伦博格开始考虑Au的真正来源。布伦博格最初认为Au是一种人类固有成分（由于人种差异而具有抗原性），然而现在看来它更可能来自其他物种，如肝炎病原体等。为此，布伦博格对多位乙肝患者开展了广泛的AU检测，结果大部分患者体内均为阳性结果。同年，Au被鉴定为乙肝病毒部分结构，正式确立了Au与乙肝发生的关联，Au也被重命名为乙肝病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface

antigen, HBsAg)。

1969年，布伦博格和默克公司微生物学与疫苗学家莫里斯·希勒曼 (Maurice Hilleman) 共同提出乙肝疫苗制备新策略，可以通过注射乙肝表面蛋白来制备疫苗，而乙肝表面蛋白可从携带者体内获取。这是一种异于传统的疫苗制备方法。传统疫苗制备主要采取三个策略，包括失活疫苗、减毒活疫苗和无致病相关病原疫苗（如天花疫苗），这三类疫苗的共同特征是都需要病毒培养。理论上而言，这种策略非常安全，因为乙肝表面蛋白并不包含具有感染性的病毒DNA，而免疫系统识别乙肝表面蛋白作为“异物”，从而产生抗体与这种蛋白结合并

乙肝病毒  
(hepatitis B virus, HBV)

将其破坏,在此过程中还产生免疫记忆。当患者真正感染HBV时,免疫系统可迅速利用这些保护性抗体,在病毒产生危害前将其破坏。

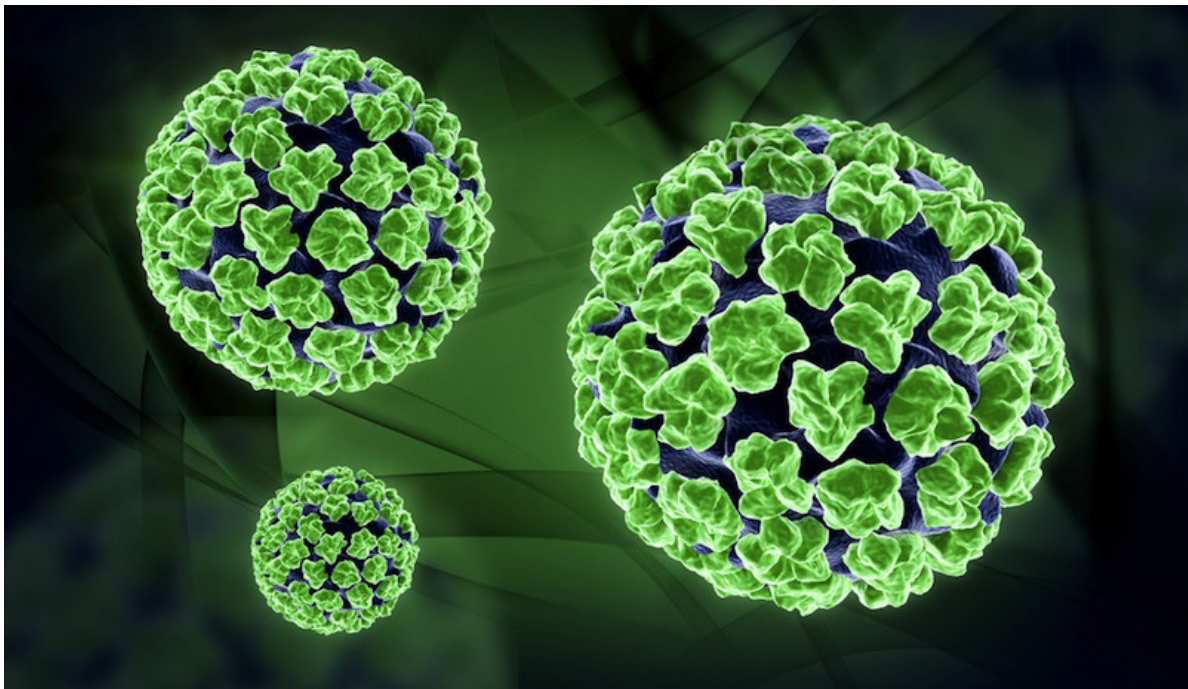
希勒曼从乙肝高危人群中收集大量血液,随后通过使用蛋白酶、尿素和甲醛等化学处理以及物理过滤等措施纯化乙肝表面蛋白。1980年,临床实验证实免疫效果超过90%,无明显副作用。1981年,这种血清来源的乙肝病毒亚单位疫苗(Heptavax-B)被FDA正式批准临床应用。尽管乙肝病毒亚单位疫苗在预防乙肝方面取得了巨大成功,然而在制备方面存在诸多缺陷。首先,疫苗制备需要大量乙肝携带者血液(限制了疫苗数量);其次,纯化过程中难以避免其他物质特别是病毒污染的可能。因此,需要更为廉价安全的疫苗成为需要解决的重要问题,基因工程技术的出现为此提供了重要手段。

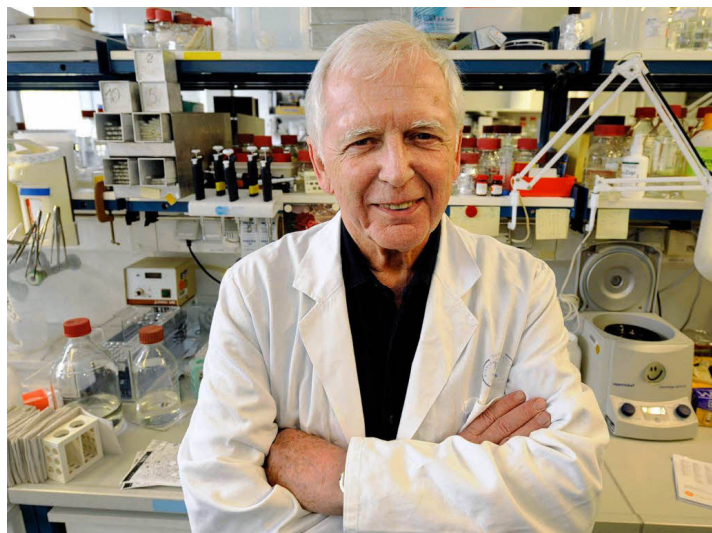
1977年,加州大学旧金山分校的威廉·鲁特(William Rutter)决定利用基因工程方法生产HBsAg以制备乙肝疫苗。这

种新策略即可减少污染,又可大规模制备,因此1978年与默克公司达成共同开发协议,智利生物化学家巴伦苏埃拉(Pablo DT Valenzuela)的加入强化了团队。他们将编码HBV病毒表面蛋白的基因插入酵母基因组(最初尝试使用大肠杆菌失败),从而使酵母只产生非感染的表面蛋白(能完全消除病毒DNA,传统疫苗在纯化过程中会存在病毒风险)。1986年,美国FDA批准了默克公司乙肝重组疫苗(Recombivax HB)的临床使用。

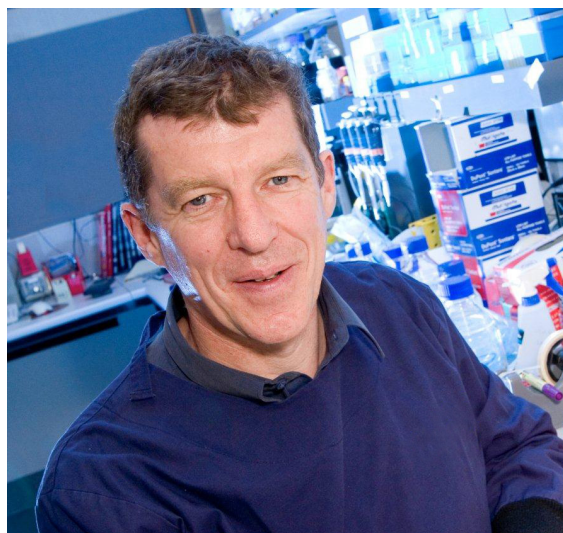
布伦博格和同事的深入研究还证明乙肝病毒感染和肝癌之间的密切联系(每年约0.47%的乙肝患者发展为肝癌),通过注射疫苗在预防乙肝感染同时也减少了肝癌发生,因此乙肝疫苗成为第一个人类癌症预防疫苗(尽管预防效果尚存在一定不足)。乙肝表面抗原的重要性很快就得以体现,1976年,布伦博格由于“在传染性疾病起源和传播新机制的重要发现”而分享诺贝尔生理学或医学奖。

人乳头状病毒  
(human papilloma virus,HPV)





德国科学家哈拉德·楚尔·豪森



澳大利亚免疫学家伊恩·赫克特·弗雷泽

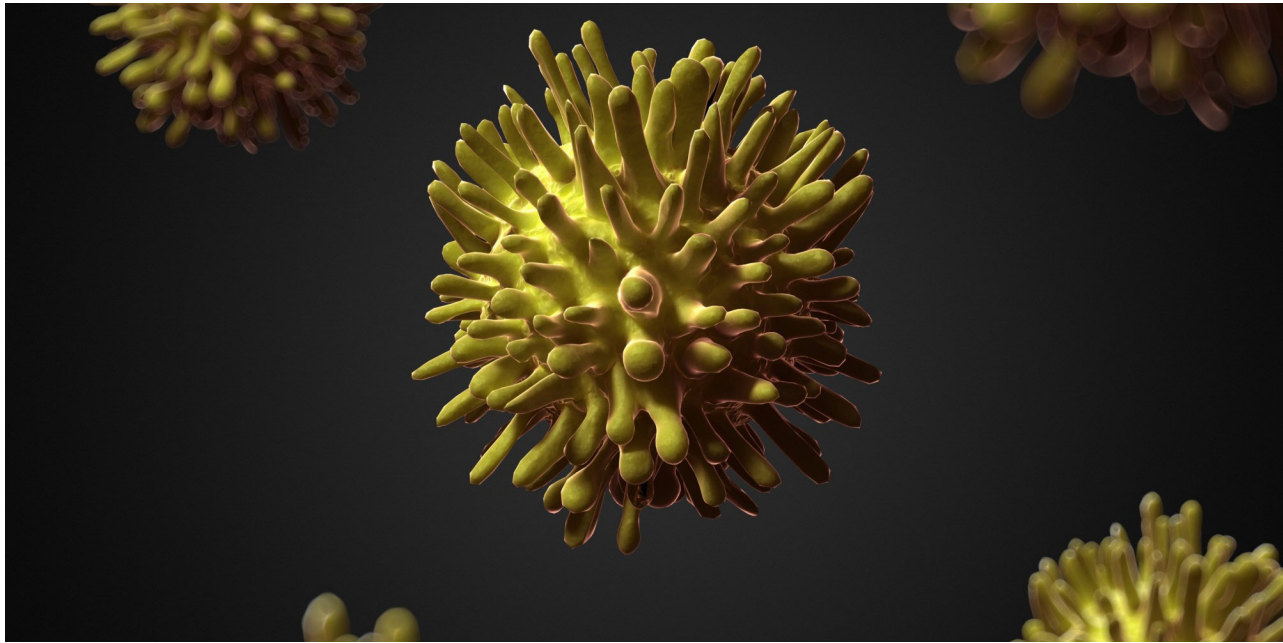
## HPV与宫颈癌

20世纪60年代,德国科学家哈拉德·楚尔·豪森(Harald zur Hausen)发现在人淋巴瘤细胞和鼻咽癌上皮细胞均存在EB病毒DNA,初步说明病毒与人类肿瘤相关。1972年,楚尔·豪森开始研究宫颈癌病因,在分析多种因素并结合其他实验结果,于1976年提出人乳头状病毒(human papilloma virus,HPV)是造成宫颈癌发生的关键原因。楚尔·豪森这一说法遭到传统观念的抵制,因为他们观察发现HPV有时具有致病性,有时又缺乏这种能力,所以推测HPV与疾病发生应该没有因果关系。

楚尔·豪森用广泛的实验证实了自己的假说。楚尔·豪森认为HPV如果诱发宫颈癌发生,则必然可在癌组织中检测到HPV的DNA,而病毒DNA检测需要通过DNA杂交(人工设计的DNA探针可通过互补配对与病毒DNA形成双链)来完成。随后几年,楚尔·豪森和同事开始在宫颈癌患者活检样品中对HPV的DNA展开了艰难搜索,逐渐揭开了这种病毒的神秘面纱。楚尔·豪森小组

发现HPV并非一种单一病毒,而是一种由多亚型构成的大病毒家族(总数达上百种之多),大部分亚型并不致病(和以前结果一致),只有有限几种高危型才是宫颈癌发生的重要原因(因此严格来说,并不是HPV致癌,而是特定HPV亚型致癌)。1983年,楚尔·豪森在宫颈癌活检样品中鉴定出一种新HPV亚型——HPV16亚型,第二年又鉴定出HPV18。广泛研究表明大约70%宫颈癌患者存在HPV16和HPV18亚型,从而确定这两种亚型是造成宫颈癌发生的主要原因,大量流行病学数据也支持这一结论。楚尔·豪森的发现有两个重要临床应用,一是宫颈癌临床诊断,另一是预防性疫苗开发。

伊恩·赫克特·弗雷泽(Ian Hector Frazer)是一位出生于苏格兰的澳大利亚免疫学家。20世纪80年代,弗雷泽重点研究病毒生物学。在获悉楚尔·豪森的发现后,敏锐意识到HPV疫苗开发的重要性,因此于1985年在昆士兰大学建立世界上第一个宫颈癌疫苗研发小组。然而,在后续疫苗开发过程中却遇到巨大麻烦,实验室无法培养出HPV,因此基于传统的完整病毒疫苗开发策略无法实现。在研究迟迟无法取得进展时,弗雷



丙肝病毒  
(hepatitis C virus,HCV)

泽决定去剑桥大学学术休假，以期望迸发科学灵感来解决这一难题。1989年，弗雷泽在剑桥大学遇到来自中国的基因克隆方面的专家周健(Jian Zhou)，周健当时也正在研究HPV，并采用分子生物学手段克隆HPV相关基因。1989年，在弗雷泽邀请下，周健加入昆士兰大学HPV疫苗研发团队。

1991年3月，周健和弗雷泽利用基因工程的方法合成两种HPV蛋白。两种蛋白在体外组装出病毒样颗粒，结构类似HPV外壳(由于不含病毒DNA，安全性高)，因此当注射到人体内后激发人体免疫应答，当真正HPV感染时发挥保护作用。1991年6月，他们申请了一个临时专利，奠定了HPV疫苗开发的基础。1995年，周健和弗雷泽开始与默克公司合作开展HPV疫苗临床实验，三年测试表明HPV对机体无明显损害。2002年，HPV疫苗开始进行Ⅲ期临床，对来自全世界14个国家一万八千多名妇女进行了测试，证实对宫颈癌良好的预防效果。

2006年，美国批准默克公司的HPV疫苗加卫苗(Gardasil)，主要预防6、11、16、18四种亚型HPV的感染，它们可造成近90%宫颈癌的发生；2009年，美国FDA批准葛兰素史克的卉妍康(Cervarix)疫苗应用于临床，该疫苗主要预防16和18两种亚型HPV；2014年，FDA进一步批准默克公司加卫苗改进版——加卫苗9疫苗，在原有四种亚型基础上补充五种亚型，从而使HPV预防范围涵盖性进一步加强。至今，这两种疫苗已在120多个国家和地区得到了普及，完成1亿多人次的免疫，对减免HPV感染及宫颈癌发生具有重要意义。

宫颈癌是严重影响女性健康的肿瘤，2008年全世界就有27万多名女性死于宫颈癌，而85%以上在发展中国家，因此HPV疫苗的广泛应用将为众多女性特别是不发达地区女性健康发挥保驾护航作用。2008年，楚尔·豪森由于“引发宫颈癌的HPV发现”而分享诺贝尔生理学或医学奖。

## 其他病毒与癌症

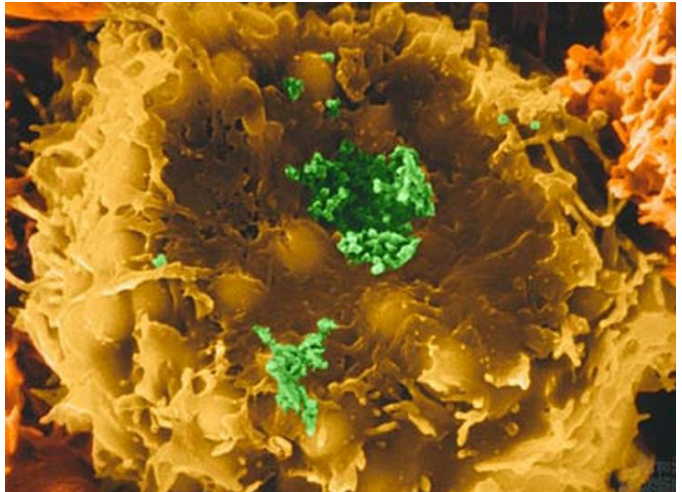
在动物中,大量的DNA病毒和RNA病毒均可导致癌症发生,但是人类癌症主要病原体以DNA为主,包括EBV、HBV和HPV等,相对应的RNA病毒较少,常见的有丙肝病毒(hepatitis C virus,HCV)和人类T-淋巴细胞白血病病毒1(Human T-lymphotropic virus 1,HTLV-1)等。

1975年,美国国立卫生研究院的哈佛·奥尔特(Harvey Alter)和同事发现许多输血后的肝炎既不是被已知的甲肝病毒引起,也不是被乙肝病毒所引起,因此将这种未知病原体称为非甲非乙病毒,尽管随后花费十几年时间,但却未取得成功。

1987年,美国凯龙公司(Chiron Corporation)的迈克尔·霍顿(Michael Houghton)小组和疾控中心丹尼尔·布拉德利(Daniel Bradley)合作采用分子克隆方法鉴定出一种新型病毒。1988年,奥尔特进一步证实这种新型病毒存在于非甲非乙病毒感染者样品。1989年,霍顿小组正式鉴定出这种新型病毒,并重新命名为丙肝病毒。后续研究表明HCV感染引发的肝炎还是肝癌发生的重要危险因素(1.4%丙肝携带者发展为肝癌),因此减少HCV感染对肝癌防治也具有重要意义。

尽管在动物中已鉴定出多种与癌症发生相关的逆转录病毒,但在人类中迟迟未取得进展。1977年,日本科学家发现一种成年T细胞淋巴瘤,随后研究表明这种白血病由逆转录病毒感染所致。1981年,美国国立卫生研究院的罗伯特·高卢(Robert Gallo)鉴定出人类T-淋巴细胞白血病病毒1,并证明这种病毒可造成T细胞淋巴瘤的发生。大量流行病学数据显示,1%到5%HTLV-1感染者最终可发展为癌症。

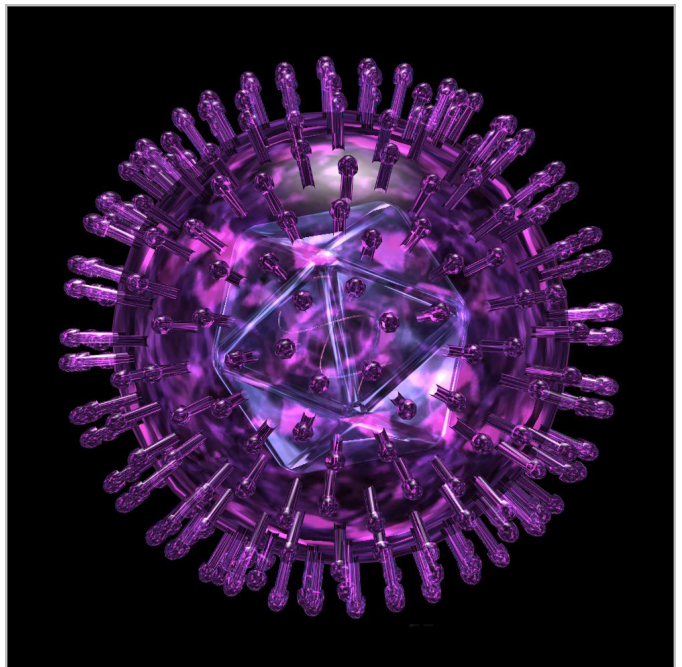
实际上,目前只发现有限的几种肿瘤由病毒引起,大部分肿瘤至今未鉴定出相应病毒,



人类T-淋巴细胞白血病病毒1  
(Human T-lymphotropic virus 1,HTLV-1)

但针对病毒相关癌症则可通过多种措施减少病毒感染或致癌危害,在一定程度上可抑制或减缓癌症发生,从而达到癌症防治目的。

(责编 桑新华)



单纯疱疹病毒可引发子宫癌  
(herpes simplex virus,HSV)