

教书育人话院士 · Imparting Knowledge and Educating People from Academician



顾健人，上海交通大学教授、中国工程院院士。1932年1月出生，出生于江苏省吴县一个医学世家，1948年毕业于震旦大学附属苏州有原中学，1954年毕业于上海第一医学院。主要从事肿瘤病理、肿瘤生物化学、肿瘤分子生物学科研和教学工作，是我国癌相关基因及基因治疗研究的奠基人之一，提出了肿瘤是一种系统性疾病的概念。现任上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所名誉所长。1985年创建“癌基因与相关基因国家重点实验室”。长期以来，从事肝癌发生的分子机制研究，在国际上首次发现了肝癌的活化癌基因谱，首次在国内建立乙型肝炎病毒基因检测技术，获2项国家科技进步二等奖、卫生部科技进步一等奖。创建了以细胞生长为基础的高通量功能基因筛选系统，发现了372个具有抑制或促进细胞生长的新基因全长cDNA，获上海市科技进步一等奖。在*The Lancet Oncology*、*Nature Cell Biology*、*Gastroenterology*、*PNAS*、*Hepatology*、*Cancer Res* 和 *Oncogene* 等国际知名以及国内知名期刊上发表学术论文500余篇。获中国发明专利58项和美国专利4项。培养了42名博士和23名硕士。先后荣获14项嘉奖。1992年获首届上海市科技功臣；1995年获

全国“五一”劳动奖章和全国先进工作者；1997年获何梁何利基金科学与技术进步奖；2004年获光华工程科技奖。1994年当选中国工程院首批医药卫生学部院士。

顾健人院士：德技双馨，誉耀杏林

覃文新，李宗海，屠红，甘愉，张志刚

Excellences in both performing skills and moral integrity and outstanding contributions to the medical profession: a story of academician GU Jianren

QIN Wenxin, LI Zonghai, TU Hong, GAN Yu, ZHANG Zhigang

顾健人院士是一位德技双馨、拥有真才实学的科学家，对国家、对医学科学均做出了重大贡献。他不是一般的科学家，而是一位战略科学家^[1]。他既有中华民族的优秀传统美德，又具有现代改革开放创新意识。他惜才、爱才、护才、用才，他自己就是一位伯乐之才。顾健人院士在国际国内创造了多个“首创”。他创建了癌基因与相关基因国家重点实验室；在国际上首次发现了肝癌的活化癌基因谱；在国内首次建立了乙型肝炎病毒基因检测技术；创建了以细胞生长为基础的高通量功能基因筛选系统，发现了372个具有抑制或促进细胞生长的新基因全长cDNA等。传承顾健人院士治学为人的高尚品德、开拓创新的科学精神，激励后辈传承前贤的创业勇气和魄力，不忘初心，沿着中国道路奋勇前进。

1 家学渊源，医学世家

1932年1月13日，顾健人院士出生于江苏省吴县，父亲顾唯

DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2112-0948

[作者单位]

上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所，癌基因与相关基因国家重点实验室，上海 200032

AUTHORS FROM

State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: QIN Wenxin (覃文新)

E-mail: wqin@shsci.org

TUMOR, 2021, 41 (12): 805-811

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Received 2021-11-10 Accepted 2021-11-15

Copyright© 2021 by TUMOR All rights reserved

诚在苏州行医, 1953年起担任苏州第二人民医院院长。顾院士中学毕业于震旦大学附属苏州有原中学, 学校开放先进的办学理念、严谨优质的全英文教学师资、充满活力探究的学习氛围, 为他的科学人生奠定了丰厚的基础, 他感恩读书时的校长, 洋为中用开放办学、不拘一格用人才。顾院士自认为年幼时的自己并不是很聪颖, 但他懂得先天不足可以用后天勤奋来弥补的道理, 正是凭借着这股不服输的精神, 1948年9月考入国立上海医学院医学专业学习。毕业后, 顾院士先是从事肿瘤病理学工作, 但是在实践工作中, 他认识到核酸在肿瘤发生和发展中的重要作用, 于是从头开始学习生物学和核酸生化, 从病理学向生物学转变, 开始了肿瘤生物化学、分子生物学和基因治疗的科研与教学工作。

2 高瞻远瞩, 开拓创新

顾健人院士主要从事肿瘤病理学、生物化学、分子生物学和基因治疗的科研与教学工作。1985年, 顾健人创建癌基因与相关基因国家重点实验室, 担任该实验室主任。他先后承担了国家15项科研项目, 也凭借多项发现和证明获得了多项荣誉。他在国际上首次发现了肝癌的活化癌基因谱, 获国家科技进步二等奖、卫生部科技进步一等奖; 发现了染色体17p13.3存在高频率缺失, 证明了LOH最高频率的区段; 1998年起, 主持了以细胞生长为基础的高通量功能基因筛选, 发现了300余个具有抑制或促进细胞生长的新基因全长cDNA, 获上海市科技进步一等奖。他还是我国肝癌相关基因及基因治疗研究的奠基人之一, 提出了肿瘤是一种系统性疾病的概念。

3 求索之路, 精准战略

顾健人院士毕生从事肿瘤研究, 与肿瘤打了一辈子交道, 对肿瘤的发生和发展机制有着深邃的理解和超前的认识。顾院士于2004年发现并提出“癌症是一种以局部组织异常生长为特征的全身性系统调控失常的疾病 (cancer is a systems disease: a disease of systems dysregulation, characterized by abnormal growth of the defined

tissue or organ)”^[2-4]。

以往对肿瘤的基础研究长期以来一直局限在对肿瘤“细胞”的研究, 但肿瘤是一种以局部组织异常生长为特征的系统性疾病, 只重视肿瘤局部, 不顾及人的整体是一种概念上的误解。为此, 顾院士提出神经-免疫-内分泌在中枢水平和外周器官水平构成了多层次的调控系统, 该系统具有强大的抗肿瘤防御作用, 只有当神经压力、营养代谢失衡、局部慢性炎症和体内胃肠道菌群紊乱等导致调控系统失常时, 化学及生物学致癌因素才能诱使癌变发生。肿瘤组织一旦形成, 则肿瘤微环境中同样存在由神经递质、激素和免疫因子等组成的调控系统。通过中枢水平、器官水平和肿瘤水平的多层次调控, 共同决定着肿瘤细胞的命运和临床结局的转归。顾院士指导和带领实验室进一步发现和证明, 情绪和神经递质等系统调控因素在肿瘤中的作用^[5]。

在顾院士的指导下, 课题组发现肿瘤中存在着非神经来源的神经递质及其受体、激素及其受体与局部免疫系统的调控网络^[6-9]。这些发现提示, 器官水平可能存在一套甚至多套神经递质-激素-免疫的调控系统。神经系统-激素-内分泌对全身的调控并非新的命题, 但器官水平存在神经递质-激素-免疫的调控是一个新概念, 器官/组织水平的调控系统是对中枢调控系统的补充、补偿和一种常态调节系统, 其异常与疾病发生相关。肿瘤就是在这2个调控系统失衡时诞生, 并形成属于自己微环境的调控系统, 里面包含神经递质-激素-内分泌调控系统。这些观点改变着人们对肿瘤的认识, 也影响着肿瘤的预防与治疗方向。顾院士认为癌是系统性调控失衡的结果, 再平衡的建立是个体化治疗的关键。良性心理环境对再平衡重构具有促进作用, 这需要医患之间的良性精神和心理互动, 也需要药物辅助治疗。

在肿瘤基因研究的基础上, 顾院士在实验室布局的第2个大方向是肿瘤基因治疗和肿瘤生物治疗。早在20世纪80年代末, 顾院士就带领实验室开展了基于反转录病毒载体介导的中国I型单疱疹病毒胸苷激酶基因系统治疗恶性脑胶质瘤的实验室研究和临床试验^[10-11]。

2010年, 实验室在肿瘤基因治疗与肿瘤生物

治疗这个方向上, 较早地开展了 CAR-T 细胞治疗恶性肿瘤的前沿探索研究, 证明靶向 GPC3 的 CAR-T 细胞的有效性^[12], 启动全球首个 GPC3-CAR-T 治疗肝细胞癌的临床研究^[13], 2019 年 1 月获得国家药品监督管理局注册临床研究许可, 这是中国第 1 个实体瘤 CAR-T 注册临床试验许可; 开发靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 细胞^[14], 于 2020 年 5 月获得美国食品药品监督管理局注册临床研究许可, 这是国际上首个针对 Claudin18.2 的 CAR-T 药品用于胃癌等实体瘤治疗的临床试验许可; 在全球用于实体瘤临床治疗的 14 个 CAR-T 临床试验方案中, 顾院士领导的实验室独占 3 个, 连续被 *Nat Rev Clin Oncol* 和 *Nat Rev Drug Discov* 等重点评述, 在全球实体瘤 CAR-T 临床研究中占有重要地位, 获得国际认可^[15-16]。Claudin18.2 CAR-T 还于 2021 年获得欧洲药品管理局的优先药物 (PRIME) 资格, 这是国际上首个获得 PRIME 资格的实体瘤 CAR-T 项目。

此外, 顾院士非常重视在肿瘤防治实践中推动 4P 医学这一全新模式。4P 医学的概念由美国学者 Lee Hood 和时任中国卫生部部长的陈竺院士提出, 即预防 (preventive)、预测 (predictive)、个体化 (personalized) 和参与 (participatory) 医学。与传统医学相比, 4P 医学更强调人的主动性, 倡导预防重于治疗。更关注患者的个体性, 倡导区别制定精准治疗方案^[17]。在肝癌防治这一长期以来一直困扰中国人民健康的难题上, 顾院士从 4P 医学出发, 指出了个体化、精准化肿瘤预测的重要性, 突破传统肝癌筛查方案, 积极尝试基于风险分层的精细化肝癌筛查模式。在顾院士的支持下, 上海市肿瘤研究所与启东肝癌防治所等开展长期合作, 基于乙型肝炎病毒感染的肝癌高危人群, 建立了符合中国人群特色的肝癌风险预测评分体系, 对慢性乙型肝炎 / 肝硬化患者的肝癌发生风险能够较好地分层和长期预测, 其中归为高危组的人群罹患肝癌的 10 年风险是低危组的 11.2 倍, 20 年风险是低危组的 20.3 倍, 而归为低危组人群的肝癌发生风险与非乙型肝炎病毒感染者已无差别。在此基础上, 形成了适宜中国人群的经济有效的肝癌风险分层精细化筛查方案,

并作为发起人和主要撰稿人, 完成《原发性肝癌的分层筛查与监测指南 (2020 版)》, 使小肝癌诊断率提升 4 倍, 为中国肝癌防控做出了贡献。

对于顾院士来说, 真正引以为傲的, 还是对情绪与肿瘤疾病关系的研究。他提出的“三个三分之一”的说法, 在医学界引起了广泛的关注。在顾院士看来, “快乐”对于癌症患者的康复具有极为重要的意义。围绕着“快乐”“情绪健康”的医学研究, 在顾院士晚年的科研中占据了重要的分量。他认为自己在这一领域的研究开始得太晚, 也正因为如此, 顾院士对于年轻后辈寄予了殷切的希望。正是这种不从俗流的研究态度, 让顾院士在科研中感受到了真正的乐趣, 从而不知疲倦地耕耘至今。在倡导用“快乐”促进肿瘤防治的同时, 他自己也更是时时刻刻践行着“快乐”理念。重视生活的趣味, 让自己的工作也变得更轻松、更快乐, 这正是这位快乐的科研先驱所追求的人生态度。

4 温暖如烛, 育人楷模

4.1 覃文新研究员的讲述: 在科学之路上不断前进

覃文新研究员回想起 1995 年来到上海市肿瘤研究所攻读博士学位, 第 1 次见到导师顾健人院士的情景, 虽然已过去了 20 多个年头, 但仍历历在目, 仿佛就在昨天。记得当时顾院士刚从美国国立癌症研究所合作研究归来, 在简单询问覃文新的个人情况后, 就兴致勃勃地谈起了与 Curtis C. Harris 教授实验室的合作研究以及当时分别由美国科学家 Francis S. Collins 领导的人类基因组计划 (human genome project, HGP) 和 John Craig Venter 倡导的基于表达序列标签 (expressed sequence tag, EST) 测序计划^[18-20], 这些都是当时生命科学领域最前沿的研究方向。顾院士对科学前沿的敏锐洞察力以及对科学研究的热情令覃文新印象深刻, 深深地感染了他。

在跟随顾院士学习和工作的 20 多年里, 覃文新研究员有机会时常聆听顾先生的教诲。顾院士思维活跃, 对肿瘤研究有深邃的洞察力, 对科学前沿有敏锐的把握。20 世纪 80 年代末至 90 年代初, 顾院士在用定位于染色体 17p13.3 区段的多态性探针 pYNZ22.1 研究 p53 基因突变和

缺失以及肝癌的杂合性丢失时, 发现无论是启东还是上海的肝癌患者, 在该位点均有 1/3 左右 (33%) 的患者具有一个等位基因的缺失即染色体杂合性丢失, 然而这 2 个地区肝癌患者 p53 基因 249 号密码子的突变频率却存在差异, 启东地区高达 40% ~ 50%, 而上海仅约 15%, 提示在染色体 17p13.3 区段内可能存在 1 个或数个不同于 p53 的新的抑癌基因^[21-22]。在顾院士的指导下, 确定了覃文新的博士研究课题“肝癌中染色体 17p13.3 杂合性丢失最小共同范围的确定及缺失区内 cDNA 克隆的分离”。此时, 覃文新第一次接触到“基因组测序”“人工染色体”“大片 DNA 脉冲场电泳”“cDNA 分离”等人类基因组研究的新技术和新方法。用位于肝癌染色体 17p13.3 缺失区内的酵母人工染色体 YAC441D8 为探针, 筛选获得 16 个候选阳性 cDNA 克隆并进行测序, 确定为人类新基因序列, 为完成肝癌染色体 17p13.3 缺失区内表达序列的分离和人类全长新基因序列的鉴定奠定了基础, 在人类基因图谱上留下了历史印记^[23-24]。

4.2 李宗海研究员的讲述: 梦想有朝一日能攻克肿瘤

李宗海研究员是顾健人院士的 2002 级博士研究生。回忆起与恩师的第 1 次见面, 李宗海仍记忆犹新: “在博士研究生入学复试的时候, 顾老师就坐在对面, 非常慈祥。在回答专业问题时, 我略显紧张, 顾老师微笑地叫我放松一些, 让我心里很温暖, 也让我感受到了一个学者的儒雅和一个长者的风范。”此后, 即开启了李宗海追随顾院士的 10 余年科研之路。

顾院士与李宗海第 1 次讨论的学术问题就是“表皮生长因子受体靶向基因治疗系统”。这是一个系统工程, 需要找配体, 找基因包装材料。当时, 李宗海提出利用表皮生长因子受体二聚体的晶体结构, 来衍化出相应的配体多肽。顾院士非常赞许, 十分支持这种探索性研究, 给予李宗海很大的鼓励。

当时, 李宗海使用噬菌体展示技术方法进行了多肽筛选, 虽然历经多次失败, 但顾院士总是给予他更多的鼓励, 这对于年轻的博士生来说,

是非常可贵的帮助。顾院士平时非常忙, 但是他依然会放下手中工作, 与学生探讨科学问题, 往往一谈就是 1 个多小时。顾院士还给予学生非常大的研究自由度。当时, 李宗海陆续做了五六个课题, 大多以失败告终, 但顾院士依然给予包容和鼓励。每当有学术交流的机会, 顾院士也总是想办法让学生去参与、感受、体会和学习, 还给予学生发言的机会, 让学生能够更快地成长起来。

2005 年, 在顾院士悉心指导下, 李宗海顺利取得了博士学位。毕业后, 李宗海放弃了出国深造的机会, 毅然留在顾院士身边继续从事基因治疗研究。虽然当时生活很艰苦, 收入很菲薄, 但正是顾院士对科研的执着精神, 让李宗海选择了留在国内发展, 并开展了 CAR-T 细胞治疗恶性肿瘤的前沿探索^[12-14]。

4.3 屠红研究员的讲述: 在顾健人院士引领下, 深入肿瘤研究领域

屠红研究员于 2007 年进入癌基因与相关基因国家重点实验室工作时, 实验室已完成了长达 5 年之久的基于高通量 DNA 转染技术的功能基因筛选工作, 获得了一大批对细胞生长具有调控作用的功能基因信息。通过对已知基因的分析, 发现其中很大一部分并非传统意义上的癌基因或抑癌基因, 而是一些与宿主进行全身系统性调控相关的基因群, 如神经递质、免疫因子及相应通路上的信号分子。这一发现, 更坚定了顾健人院士的假说: 肿瘤作为“地方政府”, 对其微环境的研究固然重要, 但“地方政府”必定会接受上级“中央政府 (中枢神经系统及神经 - 免疫 - 内分泌网络)”的支配和调控。癌症的出现, 绝不单单是“地方政府”出了差错, 机体的系统性调控一定也存在着缺陷。功能健全的神经免疫系统, 应能有效抵抗局部出现的“异常情况”。

当时, 癌基因与相关基因国家重点实验室中已有多个课题组开展了有关肿瘤微环境中神经和免疫调控的研究, 但尚未涉足肿瘤的全身性调控。2010 年, 顾院士在家翻阅《参考消息》时, 一则消息令他兴奋不已: 在丰富生存环境 (enriched environment, EE) 中饲养长大的小鼠, 对恶性黑素瘤的生长具有显著的抑制作用。EE 是一种

国际上公认的能使小鼠产生良性心理反应的饲养环境, 增大的活动空间、增多的小鼠成员以及笼内的迷宫、滑梯、隧道、积木和跑轮等设施, 给小鼠带来了更多的运动、社交、探索和生存挑战机会, 持续激发了小鼠的良性心理活动。顾院士直觉这将是一个适用于肿瘤系统性调控研究的极好模型。他立刻下载了全文, 逐字逐句地解析实验精髓, 又联系了中国科学院神经科学研究所的于翔教授, 让屠红研究员亲自去现场学习饲养 EE 小鼠的经验。很快, 第一次实验开始了, 但意想不到的情况发生了: 由于动物房隔音效果不好, 当时恰逢春节, 鞭炮声震耳欲聋, 吓得小鼠焦躁不安。顾院士急得寝食难安, 如果小鼠不“快乐”, 实验结果也不会真实啊。于是, 研究人员迅速买来毛毯应急, 将所有的门窗都堵得严严实实, 确保小鼠不受外界噪音干扰。寒假过后, 在顾院士的努力下, 建立了新的独立使用的符合 EE 规范条件的动物房, 并获得了一些稳定的实验结果^[5]。

最近, 还观察到良性心理应激可通过肠-脑-肠道生态轴的改变, 增强小鼠的抗肿瘤免疫。在当下肿瘤治疗趋于瓶颈难以突破的时候, 顾院士这种跳出肿瘤治肿瘤的整体观, 带来了攻克肿瘤的全新思路。

4.4 甘愉研究员的讲述: 快乐源泉, 对抗肿瘤的独特法门

2011年, 甘愉正在考虑博士后完成后的未来科研方向, 一次偶然的机会, 他从屠红研究员那里得知顾健人院士关于肿瘤多层次调控的设想。当时, 国际上的肿瘤基础研究大多局限于肿瘤本身, 而忽视了肿瘤宿主即患者的全身系统调控失常在肿瘤发生和发展中的作用。在对肿瘤研究长期深入思考的基础上, 顾院士指出肿瘤是一种以局部组织异常生长为特征的系统性疾病, 超前地提出了从中枢水平、器官水平至细胞水平的多层次肿瘤调控假说, 并强调中枢水平的系统性和全身性调控缺陷在肿瘤发生中的重要意义。顾院士的这一理论, 提供了一个俯瞰肿瘤的独特视角, 指出了从机体而不是从肿瘤出发的全新的肿瘤研究方向, 这极大地激起了甘愉的研究兴趣, 决定将肿瘤系统性调控作为其今后的研究方向。

2012年甘愉回国后, 如愿回到上海市肿瘤医院研究所癌基因与相关基因国家重点实验室, 加入屠红研究员带领的“肿瘤病因及系统性调控”研究组。当时, 课题组已成功建立了 EE 这一公认的良性心理应激模型。利用这一模型, 开始探讨“快乐”如何影响肿瘤的生长。由于这并不是传统的肿瘤研究领域, 因此也遭遇了不少挫折和困难, 但是顾院士坚信肿瘤的全身性调控机制能从这一研究中窥见一斑。顾院士经常找研究组了解研究进展, 讨论遇到的问题。在顾院士的支持下, 研究逐步走上正轨。通过多种不同的肿瘤模型, 证实了 EE 激发的良性心理应激对胰腺癌和肺癌等多种恶性肿瘤具有普遍的抑制作用, 不仅能够抑制肿瘤的生长, 还能够抑制肿瘤的转移, 并能增强胰腺癌化疗的疗效。在此机制上, 研究组发现当大脑处于良性心理应激刺激下, 肿瘤中基因的表达及多种免疫细胞的浸润也会发生显著的改变, 很好地支持了顾院士多层次肿瘤调控理论中关于“中央政府(中枢神经系统)”调控“地方政府(肿瘤微环境)”的假说。进一步深入研究, 发现脑-自主神经-免疫轴在肿瘤的全身性调控中发挥着重要作用, 良性心理应激能通过交感神经调控自然杀伤细胞的成熟和增殖, 增强其功能, 从而使机体获得更强的抗肿瘤免疫活性^[5]。最近, 又关注到脑-肠道菌群-免疫轴在良性心理应激调控肿瘤中的重要作用。

除了探讨“快乐”的抑瘤作用, 在顾院士的指导下, 研究组还尝试观察“焦虑”“抑郁”等不良情绪是否会促进肿瘤生长。通过在新生期小鼠中构建母婴分离模型, 发现其激发的不良精神刺激能对小鼠成年后肿瘤的生长具有显著的促进作用。越来越多的证据支持系统性调控在肿瘤发生和发展中的重要作用。保持愉悦心情、控制不良情绪, 可能是顾院士的肿瘤系统性调控理论给肿瘤防治带来的一次革命。

4.5 张志刚研究员的讲述: 系统调控, 攻克肿瘤

2009年, 张志刚研究员从德国回到上海市肿瘤医院研究所工作, 清晰地记得2009年10月第一次见到顾健人院士时的情景。那时顾院士已年近80岁, 很亲切地与张志刚打招呼, 并询问回国后

的研究方向。当张志刚谈及主要从事微环境方面的研究后, 顾院士非常高兴, 然后非常详细地介绍了关于肿瘤系统性调控的假说, 并希望张志刚能够从微环境角度阐明肿瘤的系统性调控假说。顾院士思路非常清晰、思维敏捷, 令张志刚敬佩不已。

张志刚开始着手研究肿瘤微环境的系统性调控。在 2010 年之前, 国际上关于神经与肿瘤的关系, 只有非常少的零星研究, 而在内分泌(激素)与肿瘤领域则有大量的流行病学研究, 例如肥胖与肿瘤、糖尿病与肿瘤等, 但具体机制不明。顾院士于 2012 年在其主编的 *Primary Liver Cancer* (Springer 出版社) 一书中正式提出肿瘤系统性调控的假说。在随后的几年中, 张志刚课题组一直围绕着这个假说进行验证、补充和完善。

2014 年, 张志刚课题组在国际著名杂志 *Journal of Hepatology* 上发表第 1 篇关于神经递质调控肿瘤微环境的文章^[7]。随后的几年中, 又分别发现肝癌中盐皮质激素可以通过激活其受体, 抑制肝癌细胞的瓦伯格效应和生长^[8]; 揭示了胰腺癌微环境中 5-羟色胺代谢系统发生紊乱, 导致胰腺癌细胞的有氧糖酵解增强和肿瘤生长^[9]; 阐明了神经递质 γ -氨基丁酸 A 型受体亚基 GABRP 通过与钙离子通道 KCNN4 相互作用影响细胞内钙信号、趋化因子网络以及巨噬细胞的浸润以促进肿瘤的进展^[25]等。此后, 张志刚课题组在消化系统国际顶级期刊上发表多篇论文, 为肿瘤的系统性调控提供了大量的科学证据, 探讨了靶向神经递质系统作为肿瘤治疗的可能性, 并且为老药新用提供了实验上的证据, 进一步完善了肿瘤多层次系统性调控理论。

顾院士的理论为张志刚研究员指引了正确的

研究方向, 为研究社会和精神因素对肿瘤患者的影响以及术后康复的综合治疗(包括社会家庭的关怀和精神心理辅导等)提供了理论依据, 有利于提高肿瘤患者的生存质量。

5 艺术之才, 人生境界

顾健人院士不仅是科学家, 还是“科学家队伍中的艺术家, 而且是非常优秀的艺术家”, 琴棋书画, 样样精湛。在繁忙枯燥的实验研究之余, 顾院士尤其酷爱古典音乐, 对贝多芬、莫扎特、肖邦等音乐家都有研究, 以此陶冶情趣, 丰富想象力。2015 年, 顾院士曾自题“科学的最高境界是达到艺术的境界”。

科技与人文有不同层次的结合, 最高境界是结合以后能够指导科学思维, 拓展人生境界, 而顾院士正是做到了这一点^[1]。他将音乐与科学相连, 把从音乐里面欣赏到的、感悟到的一些东西, 用来启发他的创新思维, 启发他的境界人生, 坚定追求真理的勇气。

6 小 结

顾健人院士的科研履历中载满了硕果和荣誉。顾健人院士一直主张好的科研, 就应该有好的科学问题、好的临床医学转化, 不要随波逐流, 要做到特立独行。他的一言一行不断地激励着他的学生和其他研究工作者, 在追逐攻克肿瘤梦想的道路上不断前进。高山仰止, 景行行止; 虽不能至, 然心向往之。正是有顾健人院士这样的科学大家和人生导师, 有了他的言传身教, 才能带领一代代科研人才不断地在科研道路上前行, 并且坚定不移地坚持攻克肿瘤的梦想。

[参考文献]

- | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|--|--|
| [1] 陈挥. 顾健人传 [M]. 北京: 人民出版社, 2021. | [2] WAN D, GONG Y, QIN W, et al. Large-scale cDNA transfection screening for genes related to cancer development and progression[J]. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2004, 101(44):15724-15729. | [3] 顾健人, 杨胜利. 要用系统性疾病的观念重新认识癌症[J]. <i>中华医学杂志</i> , 2005, 85(8):505-507. | [4] GU J R. Primary liver cancer: challenges and perspectives[M]. London: Springer London, Limited, 2012. | [5] SONG Y, GAN Y, WANG Q, et al. Enriching the housing environment for mice enhances their NK cell antitumor immunity via sympathetic nerve-dependent regulation of NKG2D and CCR5[J]. <i>Cancer Res</i> , 2017, 77(7):1611-1622. | [6] JIANG S H, HU L P, WANG X, et al. Neurotransmitters: emerging targets in cancer[J]. <i>Oncogene</i> , 2020, 39(3):503-515. |
|------------------------------------|---|---|---|--|--|

- [7] LI J, YANG X M, WANG Y H, et al. Monoamine oxidase a suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its transactivation of EGFR signaling[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6):1225-1234.
- [8] NIE H, LI J, YANG X M, et al. Mineralocorticoid receptor suppresses cancer progression and the Warburg effect by modulating the miR-338-3p-PKLR axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2015, 62(4):1145-1159.
- [9] JIANG S H, LI J, DONG F Y, et al. Increased serotonin signaling contributes to the warburg effect in pancreatic tumor cells under metabolic stress and promotes growth of pancreatic tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1):277-291.
- [10] 王伟民, 郭忠, 蔡如珏, 等. 逆转录病毒载体介导中国单疱病毒 TK 基因转导脑胶质瘤细胞 [J]. *中华神经外科杂志*, 1997, 13(5):271-273.
- [11] 朱诚, 卢亦成, 王驹, 等. 胸苷激酶基因治疗脑胶质瘤 25 例报告 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2002, 1(2):111-115.
- [12] GAO H, LI K, TU H, et al. Development of T cells redirected to glypican-3 for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24):6418-6428.
- [13] SHI D, SHI Y, KASEB A O, et al. Chimeric antigen receptor-glypican-3 T-cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: results of phase I trials[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15):3979-3989.
- [14] JIANG H, SHI Z, WANG P, et al. Claudin18.2-specific chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of gastric cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(4):409-418.
- [15] JACKSON H J, RAFIQ S, BRENTJENS R J. Driving CAR T-cells forward[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(6):370-383.
- [16] YIP A, WEBSTER R M. The market for chimeric antigen receptor T cell therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(3):161-162.
- [17] 顾健人. 癌症精准医学 [J]. *肿瘤*, 2016, 36(1):1-2.
- [18] WATSON J D. The human genome project: past, present, and future[J]. *Science*, 1990, 248(4951):44-49.
- [19] COLLINS F, GALAS D. A new five-year plan for the U.S. Human Genome Project[J]. *Science*, 1993, 262(5130):43-46.
- [20] WEINSTOCK K G, KIRKNESS E F, LEE N H, et al. cDNA sequencing: a means of understanding cellular physiology[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 1994, 5(6):599-603.
- [21] LI D, CAO Y, HE L, et al. Aberrations of p53 gene in human hepatocellular carcinoma from China [J]. *Carcinogenesis*, 1993, 14(2):169-173.
- [22] GU J. Progress of cancer research in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1997, 110(1):22-27.
- [23] QIN W X, WAN F, SUN F Y, et al. Cloning and characterization of a novel gene (C17orf25) from the deletion region on chromosome 17p13.3 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Res*, 2001, 11(3):209-216.
- [24] PAN H, QIN W X, HUO K K, et al. Cloning, mapping, and characterization of a human homologue of the yeast longevity assurance gene LAG1[J]. *Genomics*, 2001, 77(1-2):58-64.
- [25] JIANG S H, ZHU L L, ZHANG M, et al. GABRP regulates chemokine signalling, macrophage recruitment and tumour progression in pancreatic cancer through tuning KCNN4-mediated Ca²⁺ signalling in a GABA-independent manner[J]. *Gut*, 2019, 68(11):1994-2006.