上海医生首度入选《自然》年度十大人物，将通用型CAR-T疗法用于自身免疫性疾病治疗

徐沪济：有胆识的医者“冒险”革新治疗范式

■本报记者 许琦敏

国际权威学术期刊《自然》日前公布年度十大人物。这个始于2011年的榜单上首次出现了一位上海医生的名字——海军军医大学第二附属医院（上海长征医院）风湿免疫病专家徐沪济。

因在临床上将异体通用型CAR-T细胞疗法用于治疗自身免疫性疾病，徐沪济的研究将改变自身免疫性疾病的治疗范式，《自然》称他为“有胆识的医者（Daring doctor）”。

“没想到会产生这么大影响，当时我只是想做好一件能为患者解决病痛的事。”正在北京参加学术会议的徐沪济在接受本报记者独家专访时说，作为一名医生科学家，他最期望的只有两件事：一是让病人“躺着进来，站着出去”，二是让CAR-T疗法从昂贵的“个人定制”变成质效更可控、安全性更高的工业化产品，从而降低治疗成本，造福更多患者。

▲《自然》称徐沪济为“有胆识的医者（Daring doctor）”。（来源：《自然》杂志官网）

▶徐沪济（右）在查房。（受访者供图）

制图：李洁

一篇论文让整个行业看到“逆天改命”曙光

近年来，作为一种精准、高效的新兴治疗手段，CAR-T细胞治疗正逐渐走入公众视野。

人体免疫系统由多种免疫细胞组成，T淋巴细胞、B淋巴细胞是其中两支重要“兵力”。通过基因工程改造，T细胞可被安装上专门识别肿瘤细胞的定位导航装置CAR，变身高效杀灭肿瘤细胞的“超级战士”，从而达到治疗恶性肿瘤的目的。

看起来极具应用前景的CAR-T疗法，实际上却身处双重抱怨的“夹板”之中——患者嫌太贵，药企嫌太亏。

2021年，CAR-T细胞治疗药物刚引入国内时，曾因“120万元一针”的价格引发社会高度关注。即便如此高价，对生产厂家而言，却仍是一桩亏本生意，因为CAR-T产品必须“个性化定制”——从患者体内抽取T细胞，送到工厂改造成CAR-T细胞，再回输给患者进行治疗。在长达数周的生产周期内，几十位技术人员、大量实验测试设备，乃至检测与运输都围着一瓶药转。

在徐沪济看来，即使成本高昂，如此“定制”还是无法为病人提供品质稳定的CAR-T药物。“就像各地产的柳树皮品质不同，止痛效果也不同。只有将其中的水杨酸提纯出来，制成阿司匹林药片，才能确保药效。”

多年来，全球CAR-T药企都在企盼突破这一困境：实现CAR-T细胞药的工业化批量生产。今年7月，徐沪济发表在《细胞》杂志上的一篇论文，让整个行业看到了“逆天改命”的曙光。

来自供体的通用型CAR-T细胞在肿瘤治疗中的效果看似不如自体CAR-T细胞，但可能在自身免疫性疾病的治疗中发挥更好效用，徐沪济用临床试验证实了这一点。

一句“我来”以“部队速度”赶超国际同行

临床试验的首位患者、罹患免疫介导坏死性肌炎的陈女士（化名），从全身瘫痪、生命岌岌可危，到能够开车去医院随访，仅仅相隔两三个月。这一针CAR-T药物将她从死亡边缘拉了回来。

在这篇发表于《细胞》的论文中，徐沪济团队采用了上海科创企业邦耀生物与华东师范大学联合研发的通用型CAR-T产品，其细胞来自健康捐赠者，可实现工业化批量生产。

身为风湿免疫学顶级专家，早在2018年，徐沪济就萌生了将CAR-T疗法用于自身免疫性疾病治疗的想法——相较于“死马当活马医”的肿瘤治疗，自身免疫性疾病患者对治疗的有效性、安全性要求更高，如果能迈过临床验证这道坎，将为CAR-T细胞治疗突破卡顿多年的行业困境。

可惜的是，困于种种程序性事务，当2021年德国同行发表论文，宣布在世界首次用CAR-T治疗自身免疫性疾病时，徐沪济的临床试验还没开展。

“不过德国同行用的是自体CAR-T，而我的目标是通用型CAR-T。”2022年底，徐沪济了解到邦耀生物研发的产品符合自己的需求，于是立刻着手制定临床试验方案。

其实，自2017年以来，已有多款通用型CAR-T产品问世，但都需要使用免疫抑制剂，才能发挥疗效。“而我们的产品无需免疫抑制剂。”邦耀生物创始人之一、华东师范大学生命科学学院教授杜冰承担了这款CAR-T产品的基础研究。经过长达八年的努力，他们通过基因编辑敲除了供体T细胞中的5个基因，将CAR-T细胞上的“身份信息”抹去，使之能躲避人体免疫系统的“盘查”，完成定向消灭致病细胞的任务。

彼时，邦耀生物也卡在了临床试验的关口上。徐沪济一句“我来”，就迅速推动相关工作。2023年4月17日完成临床试验注册，两天后第一例病人入组，同行戏称他跑出了“部队速度”。

寝食难安的临床试验“非有胆识者不可为”

在杜冰看来，这次临床试验“非有胆识者不可为”。从病人与适应症的选择，到治疗方案的制定与风险把控，都需要组织者同时具备极为丰富的临床经验和对相关基础理论的深刻洞察。

徐沪济可谓是这次临床试验的“天选之人”。从第二军医大学硕士毕业后，他远赴澳大利亚留学，在取得行医资格的同时，多年钻研风湿免疫学。2008年回上海后，他一手创建长征医院风湿免疫科，在短短十年内，将一个从零开始的学科发展到国内排名前十，并建起大型风湿免疫疾病诊治和研究中心。

“开展这样的临床试验，是需要蛮大勇气的。但我们对风险严格把控，不会拿病人的生命去冒险。”徐沪济告诉记者，他们先后入组了24例患者，共对5种通用型CAR-T细胞药物进行试验，“只有通过相互比对，才能得出有用的结论，开发出更好的CAR-T药物”。

徐沪济回忆，那段日子自己几乎寝食难安，一听到手机响，就会惊跳而起。“我甚至要求团队有事必须先给我发消息，再打电话，让我心里有所准备。”

当首例患者注射CAR-T细胞药物，身体处于免疫力低谷时，正逢新冠病毒的又一波感染高峰。围绕“临床试验是否要继续”，团队成员的想法有了分歧。徐沪济权衡再三，顶着压力拍板继续。同时，他制定了极为严格的病房管理制度——只允许管理医生、护士各两人进出病房，连病人亲属探望也不允许。

终于，首例患者康复迅速，临床试验首战告捷。接着，又有两名系统性硬化病的男性患者入组，他们的临床治疗效果也刊登在了《细胞》杂志的论文中。

《自然》罕见推荐《细胞》论文为头条

今年7月15日，论文在线发表后，《自然》杂志网站罕见地将这篇来自《细胞》的论文推到了首页头条位置。“CAR-T之父”、美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院终身教授卡尔·琼也给出了高度评价。

与此同时，来自全球学术机构的学术讲座邀请邮件不断涌入徐沪济的邮箱，这篇论文也成为同行们“聚会必谈话题”，各方药企也开始寻找与徐沪济接洽的机会。

不过，这次入选《自然》年度十大人物，还是令徐沪济感到意外和惊喜。“身为医生，解决病人的难题，是持续终身的职责。而医生科学家通过发现疾病机理、变革治疗范式，解决一类疾病的治疗难题，则可造福更多人。”徐沪济说，为了这份责任，他倾情投入，甘之如饴。

延伸阅读

《自然》年度人物还有这些科学家入选

“月岩守护人”：李春来，嫦娥六号任务副总设计师、中国科学院国家天文台研究员。他是决定嫦娥六号探测器在月球着陆点的关键人物，也是首批对嫦娥六号取回的月背月壤样品着手分析的科学家之一。他和团队负责管理中国航天任务采集的数据，包括样品的储存和分发。今年9月，李春来及其同事在《国家科学评论》上发表嫦娥六号返回样品的首篇研究论文，揭秘了嫦娥六号样品的物理、矿物和地球化学特征。11月，中国科学家在《自然》和《科学》杂志上发表论文称，嫦娥六号月壤样品记录了月球背面火山活动延续至28亿年前的证据，这一发现引发全球科学界关注。

“时间之父”：埃克哈德·派克，德国国家计量学研究所物理学家。他和团队率先激发了放射性元素钍-229核的能级跃迁，成功实现超越现有原子钟的核钟“首次滴答”。他的关键成果有望推动下一代超高精度时间测量技术的发展，还将帮助科学家探索基本物理学问题，如暗物质的性质等。

“宇宙漫游者”：温迪·弗里德曼，美国芝加哥大学天文学家。她结合詹姆斯·韦布空间望远镜的最新观测数据发布了对哈勃常数的最新测定值，精度显著提升，接近传统宇宙微波背景辐射方法的结果，她的研究成果或许能平息关于宇宙膨胀率的历史难题。

“病毒猎手”：普拉西德·姆巴拉，刚果（金）国家生物医学研究所流行病学家。他和团队率先发现东刚果（金）地区猴痘病例出现异常激增，并通过基因测序认定这是一种与此前猴痘病毒不同的新毒株，拉响了致命猴痘疫情的警报。

“AI天气预报员”：雷米·拉姆，谷歌旗下深层思维（DeepMind）公司研究员。他率先提出利用机器学习来改进天气预报，其领导开发的GraphCast系统可在一分钟内预报未来10天的数百个天气变量，显著优于传统气象预报方法，且在预报极端天气事件方面表现良好。

（本报见习记者 刘琦编译整理）

“月岩守护人”李春来。（来源：《自然》杂志官网）

电动自行车充电安全调查

充电设施够用之后，如何完善长效机制

■本报记者 祝越 单颖文 张晓鸣

电动自行车充电还方便安全吗？今年5月，本报记者报道了一批新建电动自行车设施以及举措，涉及老旧小区充电柜、城中村新增充电棚以及轮渡新措施。半年多过去，记者再次探访点位发现，上海多措并举让电动自行车充电有了基本保障，然而要确保这些硬件设施长期有效运行，还需进一步完善细化相应的管理机制。

虹口区广灵一村小区门口补充了充电桩供居民和商户使用。本报记者 单颖文摄

虹口广灵一村：充电柜使用率不高，停车仍需规范

昨天上午8时30分，记者走进虹口区广中路街道广灵一村小区。这里今年新增智能充电柜，同时还在门口街面补充安装了充电桩，满足前排房屋及沿街商铺充电需求。

建于上世纪50年代的小区共有4排房屋，记者来到位于小区倒数第二排的15号楼至17号楼门前，这里备有两种不同形制的充电桩，还有4台智能充电柜。一位正在使用的居民介绍，其中一台智能充电柜是今年新换的，之前有电池在充电柜中充电时发生自燃，柜体通过自动灭火和隔绝材料避免了火灾的发生，“在这里充电很安全”。

智能充电柜上写着“试用期免费”，但使用率不算高。可同时为32个电瓶充电的充电柜显示，仅7个柜子在使用中。记者在充电柜所在楼栋门口随机采访了6位居民，都回答“从没用过”。一位居民说，充电柜只能为体积较小的锂电池充电，但这里大多数电动车配的是体积较大的铅酸电池，无法使用。另一位居民感到，充电柜需要拆卸电池比较麻烦，不如充电桩方便。还有一位居民说，自己的电动车电瓶无法拆卸，只能使用充电桩。

小区里走了一圈，记者看到在前排房屋中，有一辆代步车正在“飞线充电”。该楼栋中走出的一位居民解释，该车车主行动不便，且连续两日下雨，不方便把车停到后两排去充电，“是特殊情况”。

一位居委会干部说，小区未来或将结合“美丽家园”在前排房屋处增设充电桩、充电柜，方便居民充电。就目前小区充电设备的配备情况来看，基本能满足非机动车充电需求。但由于电动车保有量较大，一些车主不充电时也将车停在充电桩旁，影响了其他用户的使用。而楼内多为短期租户，又较难通过自治条款进行约束，目前只能引导居民到电动车较少的后排房屋或小区门口充电。

闵行华漕村：充电点位夜间光照不足，仍有入院停车

20时50分，记者来到闵行区华漕镇华漕村。这里距离产业区不远，许多外来租户经常骑电动自行车通勤。今年，村里新建4处充电棚后，基本满足6000余辆电动自行车的充电需求。

正是冬季的雨夜，记者在南钱路上的一处新建点位统计，共有326辆电动自行车，其中289辆处于充电状态，不少车辆满电后已自动断电。“新建点位解决了以往充电问题，再也不用飞线在自家院中充电了，”村民李先生家就在充电棚对面，每天上下班车程在20公里，每天都需要充电一次。他也提出了建议，由于车棚采用太阳能灯，在阴雨天的夜间光照不足，在扫码付费充电时会造成困扰，记者在多个充电桩尝试，均需要在打开手机闪光灯的情况下才能成功扫码。

深入村中，记者发现，家家户户门口都张贴消防安全警示牌，上面清晰标注严禁电动车飞线充电、室内充电、入院停放，警示牌下方还统计了房间数量与入住人数，但仍有个别庭院存在非机动车停放不规范现象。在一家门口贴着“房屋出租”的院子中，记者发现院内停放着7辆电动自行车。一名租住的快递小哥坦言，现在充电换电都方便了，但停车还是在楼下最方便。寻迹出入的道路，记者发现，为了防止村民将电动自行车推入村巷院落堵塞通道，村里原本在路口设置可拆卸的红色阻挡护栏，此时已被人为破坏倒在一边，路面则凸出四个圆形固定装置。

记者连夜联系华漕村村委会，相关负责人表示将尽快联系施工队增加各充电棚的照明设备，预计本周完成增设。同时，将安排村委工作人员加急恢复阻挡护栏，并落实大联动人员加强巡查力度，一旦发现隔离装置被移动，要立即恢复，并常态化引导村民加强安全意识、规范停车。

南陆线浦东南车站路渡口：渡江实现常态化，大多数车主不关闭电源

“请大家不要把车辆停放在应急通道内！”“请保持一定安全距离！”昨天上午9时，在南陆线浦东南车站路渡口，电动自行车鱼贯而入，站内的广播循环播放着乘坐规则，提醒乘客注意。

上海渡江电动自行车日均近5万辆次，从南码头至陆家浜路的南陆线，是黄浦江最忙碌的轮渡航线之一。

沿着浮桥前往渡船，地面一侧用黄线划出了应急通道的位置。进入船舱后，记者注意到，船内用黄色粗线在船舱一周的边缘，也标记出了应急通道区域。粗略统计，船上约有30辆电动自行车。这些电动自行车的车主大多比较熟悉现在的管理办法，自觉地把电动自行车集中停放在中间区域，避开应急通道。“这几个月来，我基本上习惯了这个坐船流程，也会注意停车位置。”外卖骑手小刘告诉记者，“高峰时候，我会多留出一点时间，不耽误送单。”

“管好电动车，同舟更安全”“电动车，请关闭电门”……记者注意到，船内张贴有海报、标语。渡轮上也增配了灭火毯和钢叉等应急装备。不过，由于乘坐时间短、方便快速下船等原因，大多数车主不会关闭电源。工作人员表示，由于没有执法权，主要还是以宣传劝导为主。

客运轮渡空间狭小，人员密集，电动自行车一旦起火，火势燃烧猛烈，短时间较难扑灭，且浓烟毒性大，在相对密闭的客运空间很容易造成人员伤亡。因此，今年新修订实施的《上海市非机动车安全管理条例》增加客渡船营运单位应当制定载运电动自行车安全管理规范和专项应急预案的要求。目前，上海轮渡对电动自行车实行了限流管控措施，从原来每个班次的70辆至80辆降低为40辆至50辆。

记者了解到，轮渡目前采取了增加船舶运力、增加航班密度、延长早晚高峰营运时间段、渡口加派岗位等措施。目前，轮渡工作日日均航班增加148班，双休日日均航班增加76班。

升级产品线，“小舢板”挑战海外大市场

（上接第一版）

建起更大的“朋友圈”

对于中小外贸企业而言，灵活是优势，一旦看准了“出海”方向，行动一定得快而准。巨星正是看中南美市场的发展潜力，决定去发力开拓。

然而，要进入这些潜力巨大但还不太成熟的市场，光靠企业的一己之力很难迅速突破。在这个时刻，金融机构的保驾护航就更为关键。

方安告诉记者，中国出口信用保险公司上海分公司及时为他们提供了出口信用保险，保障其在海外交易中的应收账款风险，让企业在走出去时有了更大底气。

去年11月，巨星的一家阿根廷客户有一票9万多美元的货款出现逾期。“中信保的客户经理不仅反应很快，而且比我们还熟悉阿根廷客户的实际情况。当时，他就告诉我们，问题并不是出在客户身上，而是当地的外汇政策发生了变化。”方安至今记得，在等待4个月之后，这笔货款今年3月顺利“回来”了。如今，这个阿根廷客户不断“加单”，业务量已翻了一番。

“南美、中东的市场潜力其实都很大，要去挖掘更多客户。”临近年末，巨星也早早排定了明年的“出海”计划，准备加码拓展中东、东亚、南美等市场。

“明年上半年，我们会去沙特参加专业展会，希望能建立起更大的‘朋友圈’。”方安透露，巨星还有一个更大的计划已经在酝酿，“我们想开辟新的赛道，尝试产品多元化，例如做体育器材等，在海外市场寻找新的业务增长点。”

告别外贸的“简单模式”，方安表达了自己对未来业务发展的信心：挑战很大，但海外市场的空间更大。

记者手记

用“内窥镜”把控“出海”质量

医生做精细手术，内窥镜的应用必不可少。而要把控钢管产品质量，上海巨星实业有限公司也用上了内窥镜。正是这样的精益求精，让这家民营小企业这些年来能够在竞争激烈的“出海”市场上行稳致远。

除了品质输出之外，巨星的另一个制胜法宝无疑就是技术创新了。正如企业负责人所说，如今全球市场环境不确定性因素增大，市场竞争导致客户的要求越来越高，要想在比拼中跑赢别人，就必须在技术创新、产品质量上下更大功夫。巨星不仅做到了这两点，而且还提前布局，先人一步，因而能够避免陷入“红海”竞争，为如今的出口业务稳中有升、未来加速开拓更大的海外市场空间打下基础。