

马瑜婷：开辟肿瘤免疫治疗新途径的青年女科学家

编者按

谈及未来的规划，马瑜婷说道：“我至今也没法清晰的列出，自己应该到多少岁做成某几件事。我会不断迎接挑战，努力做最好的自己，相信生活中会有许多惊喜。”

文/本刊记者 杨洁



马瑜婷，中国医学科学院苏州系统医学研究所的研究员，国家第十一批“青年千人计划”入选者。

周六上午9点，记者如约拨通了马瑜婷的电话。“您好，咱们开始吧。”电话那头的声音很年轻，1984年出生的她，如今是中国医学科学院苏州系统医学研究所的研究员，北京协和医学院的博导。马瑜婷已经在国际知名杂志上发表了37篇学术论文，他引次数超过2000次，31岁时入选国家第十一批青年千人。

虽然与记者素未谋面，但她的交谈却充满了亲和力。她更喜欢别人叫她“瑜婷”，每每被称为“马老师”或“马教授”还是不习惯。她语速较快，回答问题总习惯性地列出几个要点。朋友圈里，她经常转发肿瘤治疗的相关报道。对于同行的最新科研成果，她评价道：漂亮的工作，祝贺！

然而，对于自己研究的对象，马瑜婷却觉得它并不“漂亮”，而是“狡猾”。她将肿瘤患者的身体比做硝烟弥漫的战场，免疫器官是“大本营”，天然免疫细胞是“哨兵”与“先遣部队”，在这场战役的“主力军”是特异性免疫细胞，细胞因子是“信号兵”和“军械库”。而癌细胞则是“叛乱分子”，时刻上演着障眼法、偷袭、倒戈等“伎俩”。在一场细胞之间的生死博弈中，这位女科学家的团队正在寻找协助免疫系统抗击肿瘤的“新武器”。马瑜婷坦言，能获得国家的支持，“尽兴”地钻研自己感兴趣的课题，实属幸运。“如果我们的研究能给癌

症患者带来新的希望，则是最高的鼓励。”

从门外“汉”到科研新秀

在求学时期，马瑜婷与同龄人一样并没有清晰的人生规划。“正如《阿甘正传》里所说，生活就像一盒巧克力，你永远不知道下一颗会是什么味道。”但兴趣是她最好的引路人，帮助她在每一个“路口”做出选择。

从中学起，她就对生物学最感兴趣。高考如愿考入华中科技大学的生命科学院后，为了确定未来的方向，她在学校几乎听遍了所有的专业选修课，而免疫学让她“一见钟情”。很快，选修课的内容就不能满足她对免疫学的好奇心。

一次，她从神经生物学选修课上偶然得知了同济医学院的免疫学家龚非力教授。她留下手机号码，拜托授课的施静教授转达自己求学的愿望。没想到，龚老师真的给她打来了电话，欢迎她报考医学免疫学专业的研究生。为了帮助她了解免疫学系各个课题组的研究方向，龚老师邀请她参加同济免疫学系的学术活动，并鼓励她就一个研究方向给老师们做报告。马瑜婷回忆，为了不辜负老师的信任，自己硬着头皮查陌生的免疫学名词，一点点地啃文献。终于，她的报告得到了老师们的掌声，而她也惊奇的看到自己的潜能。

接下来，她放弃了出国及工作的机会，决定跨专业考研。当时仅有一个多月的准备时间，非医学出身的她必须得啃下医学免疫学、人体解剖与组织胚胎学、病原微生物学、生物化学与分子生物学等诸多专业书。马瑜婷试着将书本里的文字转化为脑海中的动画。合上书本，胚胎发育的各个阶段、补体的作用机制、树突状细胞的抗原提呈过程模拟出来，就这样将零散的知识串起来记忆。后来，她以全系排名第一的成绩考取龚非力教授的研究生，并获得了全额奖学金。从医学“门外汉”到免疫学硕士的跨越，是一场自我挑战。马瑜婷感慨：“因为龚老师的鼓励和教导，我的人生被改变。先生的知遇之恩，我终生难忘。”

这场自我挑战之旅仍在继续。2008年，马瑜婷获得免疫学家Laurence Zitvogel教授的邀请信，决定与爱人一同去法国巴黎求学。她笑称：“别以为这是一段玫瑰色的人生，留学生们都是战斗在法国。”初到法国，两人语言不通，办理居留证、学校注册、实验室准入等手续时因语言问题处处碰壁。

更让她苦恼的是，开课题组会时，考虑到有外国学生

“

如果我们的研究能给癌症患者带来新的希望，则是高的鼓励。

参加，起先大家会用英语交流，讨论中但凡一个人讲了法语，会议便立刻切换为全法语模式。听不懂，只能看示意猜测大概意思。“身处顶尖实验室，同事们的工作压力都很大，我知道必须得靠自己的努力。”

最初，导师给她指定了研究方向，但几次试验下来，与预想的结果差距较大。马瑜婷开始拼命地读文献、做实验、调整方向，并争取导师的支持。那时，她每天的生活就是“实验室——租住房”两点一线，一周工作长达80多个小时。

这个阶段，她经常需要从肿瘤组织中分离出细胞，体外刺激后，再用流式细胞术分析不同类型细胞表达的细胞因子。为了保证细胞的活性与数据的质量，实验需要一气呵成，整个实验周期较长。早晨取了肿瘤，到上机检测时往往已经是凌晨两三点。爱人下班做好了晚饭，等她许久未归，就去实验室接她，而实验完成时，爱人常常已经在一旁趴着睡着了。马瑜婷还记得，两人常常在深夜相伴走过空荡荡的街道回家。而第二天早上9点，她又会准时出现在实验室。

当时，导师让三名博士生从不同的方向探索这一课题，经过不断地实验，她用扎实的数据证明自己所选择研究的细胞群是破解课题的真正突破口。而她通过主动联系领域内的专家，获得了许多珍贵的实验材料，帮助她更为全面、清晰的回答了这一科学问题。

她的努力赢得了导师与同事的尊重，而她的法语水平也大大提升，马瑜婷开玩笑称自己的战况开始“柳暗花明”。之后，她的多篇论文发表，在国际学术交流中得到诸多同行的认可，并获得导师的特别推荐，提前完成了博士答辩。

研制肿瘤免疫治疗的“新武器”

博士期间，马瑜婷就观察到一些有趣的现象：对免疫系统正常的小鼠进行化疗，肿瘤进展能被有效控制；而对免疫缺陷的小鼠使用同样的药物，疗效却显著降低。此外，同一批小鼠接受放疗，疗效却有较大的个体差异，而疗效与肿瘤内免疫细胞亚群的浸润有密切的关联。这说

明，放化疗不仅能直接杀伤癌细胞，还能激活免疫系统来抑制肿瘤。

放化疗后能哪些免疫细胞亚群可以被活化？它们如何发挥抗肿瘤的功能？究竟如何被激活？若相关细胞群或信号途径受抑制，该采取何种治疗策略？围绕这些核心问题，八年时间，她以第一或通讯作者身份在Science, Immunity, J Exp Med, Cancer Res, Oncoimmunology等杂志上发表了17篇高水平论文，系统性的阐述了：放化疗能触发肿瘤细胞应激，导致多种“危险信号”分子的释放。

“危险信号”被免疫细胞上的受体感知后，能激活一系列免疫应答，彻底而持久地清除肿瘤。

近期，她与团队成员发现，树突状细胞（DC）可借助甲酰肽受体（FPR1），识别化疗后肿瘤释放的Annexin A1分子。这有助于两种细胞间形成稳定的结合，保障DC有效摄取和提呈肿瘤抗原，并最终激活特异性的抗肿瘤免疫应答。临床回溯性分析也证实了：当乳腺癌、结直肠癌患者的FPR1基因出现突变，发生功能缺失时，化疗效果更差。针对这样的突变，她们探索了可能的治疗方案，相关研究成果发表于Science杂志。

目前在临床治疗中，倾向于采用高剂量的化疗药物治疗肿瘤。但这种策略往往是“杀敌一千，自损八百”，对正常细胞（包括免疫细胞）也会造成严重的损伤。马瑜婷的工作提供了一种新的治疗思路：单纯依赖高剂量的药物杀伤癌细胞，并非制胜法宝。而以激活抗肿瘤免疫应答为最终目的，选取合适的药物，采用较低的剂量，是肿瘤治疗的一个有效杠杆，或许将起到四两拨千斤的效果。她的发现也为新型抗癌药物筛选带来了重要启示：药物调控免疫应答的特性，与其直接杀伤肿瘤的作用一样值得重视。

在马瑜婷看来，肿瘤治疗有三个瓶颈：不同类型肿瘤的发病机制不同，异病同治困难；肿瘤具有高度的异质性，寻找共同的治疗靶点困难，而针对一个靶点进行治疗，常常是“按住了葫芦起了瓢”，效果难以持久；肿瘤的免疫原性低下，并且复杂的肿瘤微环境影响治疗效果。目前，以嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）、免疫监测点阻断单抗为代表的肿瘤免疫治疗已取得了突破性的进展。国内外相关的临床研究和临床试验如火如荼，但仍然受限于上述三个瓶颈。尽管面临诸多挑战与困境，争议也一直继续，但迫切的医疗需求推动着大家“摸着石头过河”，科技实践与政府管理层都在慎重实施着积极的探索。“免疫疗法是肿瘤治疗百宝箱中的‘利器’，它自身的发展、以及与其他疗法的联合运用，将为长期控制肿瘤带来真实的

希望。”

马瑜婷认为：即使肿瘤细胞类型不同，调控应激反应的关键分子机制是类似的；虽然肿瘤细胞有高度的异质性和个体差异，但抗肿瘤免疫应答的激活，将能给予患者特异性的保护；细胞应激是调控肿瘤细胞的免疫原性、改变肿瘤微环境的一种新途径。因此，她的团队没有跟风目前热门的肿瘤免疫研究方向，而是选择立足于“应激与肿瘤免疫调控”的全新角度，系统性的探索更为普适的免疫疗法、优化免疫联合治疗的新策略，并鉴定相关的预测性生物标志物。

构建科研与家庭间的平衡

2015年，马瑜婷带着孩子，与爱人携手回到祖国的怀抱。走在苏州独墅湖畔的林荫道上，马瑜婷很感恩自己能在这座美丽的城市做最喜欢的工作。当被问及回国后是否适应时，她笑言，自己很快就能适应不同环境、不同文化的转换，而诀窍也很简单，“用心体验当下，享受当下”。

一年多的时间，她已经组建了一个团结高效的科研团队。这支队伍中，她不仅是PI，更是超级博士后。每一位新组员的起步阶段，她都会及时的从科研思路、课题设计、实验操作等方面给予帮助。而受好奇心驱使，她常常忍不住自己做实验。当课题处于“go-no-go”阶段，或者组员遇到技术难题，她都会“冲锋陷阵”。“因为空洞的鼓励不如有效的建议，纸上谈兵不如用行动说话。”实验室管理方面，她非常重视原始实验记录和数据的及时总结。此外，她会与组员保持密切的沟通，根据课题进展及时调整实验设计。“我们实验室希望为真正有兴趣的人提供好的平台和支持。产出与付出是成正比例的，但我们更强调兴趣与效率，而不是绝对的工作小时数。”

女主人是家庭的凝聚力与核心，是和谐氛围的缔造者。当谈及家庭，她坦言“女科学家兼顾事业与家庭尤为不易，平衡的人生是一门艺术”。从大学开始，她与爱人一路相伴已有15年，在同学朋友中传为佳话。夫妻间相处之道在于“相互欣赏、学会谅解、共同进步”。谈及未来的规划，她说道：“我至今也没法清晰的列出，自己应该到多少岁做成某几件事。我会不断迎接挑战，努力做最好的自己，相信生活中会有许多惊喜。”（编辑/李艳琴）