

让中国细胞治疗“闪耀”世界

——记郑大一附院首席科学家、生物细胞治疗中心主任张毅

本报记者 常娟



张毅

向最强者学习

1981年，张毅从南阳市方城县的一个小村庄走出来，到河南医学院（现郑州大学河南医学院）学习。张毅坦言，那时的自己并没有特别远大的志向，只是把医生当成一门谋生的职业。读研期间，张毅初步涉猎了细胞治疗，产生了浓厚的兴趣。后来，在北京医科大学人民医院学习和工作期间，在北京医科大学人民医院肝病研究所所长王宇的带领下，在中国科学院院士陈慰峰的指导下，张毅开始真

正接触细胞治疗。那时，中国的细胞治疗技术尚处于起步阶段，而国外的细胞治疗技术正在强势发展中。“要向最好者学”。秉持这一理念，张毅来到世界顶尖的肿瘤研究所——国际细胞病理研究所和路德维格癌症研究中心。在那里，张毅在诺贝尔奖获得者克里斯汀·德·迪夫、美国国家科学院院士蒂埃里·博恩和人类第一个T细胞识别的肿瘤抗原的发现者皮埃尔·范德布魯根等人的精心指导下，顺利攻读博士学位后，完成博士后研究。后来，张毅又到美国继续深造，并获得芝加哥大学研究型助理教授和南卡医科大学助理教授职位，建立独立的细胞治疗和免疫治疗研究室，申请并主持多项美国国立卫生研究院和美国癌症基金会的科研项目。其中，他以第一完成人发现的黑色素瘤抗原获得3项国际专利，经转化后每年产生经济效益约1700万美元。

从0到1

尽管身在异国他乡，生活条件优越，张毅却始终难忘故土，牵挂着家乡父老乡亲的安康。

2010年，几经波折，张毅回到郑州大学第一附属医院。没有实验室，就打报告，一切从零开始；没有队伍，就自己一个人做实验……从1人到2人，再到现在的百人，其间面临着诸多困难，张毅始终没有放弃。在历任院领导的支持和关怀下，他组建了国内一流的生物细胞治疗团队，并成立了河南省肿瘤免疫与生物治疗重点实验室、细胞治疗河南省工程实验室、河南省转化医学中心、河南省肿瘤免疫治

疗工程技术研究中心、河南省肿瘤免疫与生物治疗国际联合重点实验室、河南省肿瘤免疫治疗重点实验室以及郑州大学干细胞临床研究中心等多个临床与转化研究平台。以“T细胞功能改造”免疫治疗技术的临床转化和“靶向肿瘤免疫微环境增强抗肿瘤免疫治疗”为三大主要研究方向，张毅带领团队开展了大量具有创新性和转化前景的科研工作，取得了一系列成果。比如，开展创新性基础研究，系统阐明免疫微环境调控肿瘤进展的作用及分子机制，为靶向免疫微环境改善肿瘤治

疗效果提供了坚实的理论基础；揭示肿瘤抑制抗肿瘤免疫细胞功能的新机制，提出增强抗肿瘤免疫反应的新靶点和新方向，为提升免疫治疗疗效提供了重要理论依据；发现肿瘤微环境调控肿瘤进展的作用及分子机制，为靶向免疫微环境改善肿瘤治疗提供了坚实的理论基础，而且揭示了肿瘤抑制抗肿瘤免疫细胞功能的新机制，提出了增强抗肿瘤免疫反应的新靶点和新方向，为提升免疫治疗疗效提供了重要理论依据。他们还发现了肿瘤影响人体免疫功能的新机制和关键分子，在国际上首次阐明肿瘤影响造血干细胞分化的分子途径。他们聚焦肿瘤免疫和细胞治疗，围绕“卡脖子”问题，利用合成生物学新理念和基因编辑新技术等，首次创建通过调控免疫稳定性降低免疫抑制子表达而提高免疫细胞抗肿瘤功能的新技术，建立能够增强免疫细胞干性和抗肿瘤功能的新免疫细胞因子及创新培养方案，为提高肿瘤免疫治疗的有效性和安全性提供了新策略和新途径。



查房

星河之下，总有人以信念为炬，在未知之境拓荒前行。“您追逐的光，是什么？”“是带领团队开展创新基础研究和临床转化，在细胞治疗领域研发出更多具有完全自主知识产权的治疗新技术。”中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员会主任委员、郑州大学第一附属医院首席科学家、生物细胞治疗中心主任张毅说。其语重心长，其行亦铿锵。回国后的10多年，张毅带领郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心团队，在基因编辑与细胞重编程的微观世界里，实现从技术引进到自主创新的跨越，刻下属于中国的创新坐标。

站在前沿

目前，细胞疗法已经被批准用于血液系统肿瘤，如淋巴瘤、骨髓瘤和白血病。对于实体肿瘤，细胞治疗新药的研发正在推进中。除了应用于肿瘤，细胞疗法的适用范围延伸到自身免疫性疾病和神经退行性疾病，如系统性红斑狼疮、帕金森综合征等。2024年10月，张毅团队和郑州大学第一附属医院神经内科许明团队及相关企业联合开启渐冻症患者Treg细胞（首款调节性T细胞）鞘内注射临床研究。该研究创新性地将Treg细胞鞘内注射技术，是全球首次实施

Treg细胞的鞘内给药，能直接将Treg细胞输送至病灶部位，吸引了众多渐冻症患者的密切关注。截至目前，相关临床研究正在平稳进行。今年1月2日，国家药品监督管理局批准我国首款干细胞治疗药品艾米迈托赛注射液上市。这是一种罕见病治疗药物，用于治疗14岁以上以消化道受累为主的激素治疗失败的急性移植抗宿主病，标志着国内干细胞商业化元年正式启动。在此之前，《自然》杂志发布了2024年十大科学人物，我国有细

胞治疗领域科学家入选。这名科学家为中国人民解放军海军军医大学医生，他利用供体来源的基因编辑T细胞，成功治了毁灭性的自身免疫性疾病，为前治的CAR-T细胞（嵌合抗原受体T细胞）的批量生产带来了希望。全球已经上市12款CAR-T细胞疗法中，6款来自中国，占全球的54%……“这些标志着在全球细胞治疗的赛道上，我们走到了前排，站在了全球细胞治疗的前沿。”说起我国细胞治疗的现状，张毅的眼里透着光，言语间难掩兴奋。

瞄准最难点

“我们还为3例渐冻症患者成功完成鞘内细胞注射。”张毅说。此外，针对免疫细胞治疗费用高、培养时间长等问题，张毅带领团队做了大量研究。去年，张毅作为研究者发起了一项“靶向CD19(B)淋巴细胞表面特异性表达的一种跨膜糖蛋白)的体内自装CAR-T细胞疗法治疗复发性和难治性B细胞恶性肿瘤”的创新性临床研究，其中一例高肿瘤负荷的复发性和难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者在接受治疗后获得完全缓解。这不仅给复发性和难治性B细胞淋巴瘤患者带来了新的希望，而且简化了制备工艺和治疗流程，大大降低了生产成本。

二次创业

2024年10月，由河南省医学科学院牵头组建的中原细胞和免疫治疗实验室揭牌。该实验室的主要研究方向为基于单细胞大数据和多种前沿生物技术发现治疗新靶点、新型细胞和抗体治疗药物研发、面向免疫治疗的伴随诊断技术开发、聚焦免疫治疗诸多难题，推动免疫学前沿技术赋能医药产业，支撑河南省乃至全国免疫治疗产业集群发展。

中原细胞和免疫治疗实验室组建后，张毅有了新身份——实验室执行主任和负责人。“实验室承担着科研成果的临床转化任务，对于我来说既是压力，又是动力，基本上相当于二次创业了。”张毅身上的担子更重了，不仅要搭建实验室行政团队，还要推进创新药物研发，带领团队分秒必争地工作。事实上，张毅团队在临床研究成果转化上颇有建树。2022年6月，该团队利用自主

研发的多项CAR-T细胞治疗新技术，与赛德特生物制药有限公司签署技术转让协议，成果转化总金额超过了8000万元，创造了河南省技术转让新纪录。2024年12月，该团队自主研发的“代谢组学”代谢组学治疗新技术“获得2024年度中国生物医药产业链创新风云榜”年度转化前景成果奖”。该奖是行业内最全面的评选奖项之一，也是生物医药产业链创新与转化领域的风向标奖项。

严谨治学

谈及当科学家的初衷，张毅说是对拯救生命的渴望及对生物细胞治疗的好奇。“在研究生阶段，我有幸接触到很多顶尖科学家，他们身上有一个共性——严谨求实、大胆创新，对我的影响非常大。和他们共事，强化了我作为医生的责任感，加深了我对生活的理解。”张毅说。疾病的诊治特别是实体肿瘤的诊治包括解析生物学特性、制定多样化的治疗方案和为患者提供心理支持，这为科学家提供了无限可能，自己一直被这个领域的挑战和深刻的本质所吸引。张毅常常教育学生，科研工作允许失败，但绝不允许造假。“如果数据造假了，别人拿这个结果去治疗患者，带来的后果轻一点是不负责任，重一点就是谋财害命。所以，我要求我们团队所有的科研成果必须是真实的。”张毅说。

接受记者采访时，张毅带的一位博士研究生进来沟通研究课题。张毅不停地向他问创新点是什么，并和他讨论创新点的逻辑性，可能会出现什么样的结果及实验过程中的注意事项。“创新很难，我常常针对某一点反复讨论，我也常常带着我的学生们进行头脑风暴。”张毅感慨地说道。他的团队有个“胡说八道俱乐部”，每个月都会开展活动。学生们常常准备两三个幻灯片，天马行空地想象或讲解自己对这个领域的理解，无论对错，一起讨论，很多创新项目由此被发现。“参加学术会议时，我鼓励我的研究生

积极提问，特别是向业内的大专家提问，勇敢说出自己的想法，不怕怕权威。”张毅经常鼓励自己的学生走出舒适区，拥有各种各样的经历，并在职业生涯早期探索不同的学科。在早期积累不同的经验，就像连接不同的“点”，这些丰富多元的经历会相互交叉、融会贯通，化作创造力与创新的源泉，在科学探索的征程中，助力研究者搭建起全新的知识桥梁，实现从量变到质变的突破。



甘为人梯

在顶尖科学家共事中，张毅学到了他们发扬学术民主、甘为人梯、奖掖后学的精神。因此，张毅积极宣传身教，大力破除论资排辈、圈子文化，鼓励年轻人才创新和深造，让青年才俊脱颖而出。回国创业初期，在很困难的情况下，张毅毅然推荐研究员李峰到美国匹兹堡大学进行为期3年的学习。2024年，李峰荣获河南省杰出青年称号，获得河南省临床医学科学家项

目。李峰学成回来没多久，研究员杨黎到美国芝加哥作访问学者。2024年，杨黎晋升为二级教授，并入选“全球前2%顶尖科学家榜单”。2015年，副研究员张震到比利时作访问学者，2024年亦入选“全球前2%顶尖科学家榜单”。在繁忙的临床和科研工作之余，张毅团队还承担着教学工作。有的承担着郑州大学第一附属医院本科生和硕士生的《医学伦理学》的教学任务，有的承

担着本科生的《肿瘤学》相关课程教学任务，有的为博士研究生开设了《科技成果转化及创新创业》课程……“截至目前，我们已经培养了150多名硕士研究生、博士研究生及博士后，他们分散在世界各地，已经成为细胞治疗领域的中坚力量。”张毅一脸骄傲地说，“我们的学生很抢手。每年都有很多同行给我打电话，抢着要我们的学生去工作。”

传承·分享

师道如光，照我前行。十几载春秋流转，张毅老师始终是穿透我科研迷雾的灯塔。在硕士研究生学习期间，我时常深夜拨通张老师的电话惊醒：“文章还没写不够完美，现在来实验室。”那些提前帮组准备汇报的凌晨、宿舍难安通宵补实验的周末，被他用“数据必须比质疑多坐十层”的状态淬炼成铠甲。在肿瘤免疫学领域深耕的岁月里，他铸就了我永不停歇的科研印

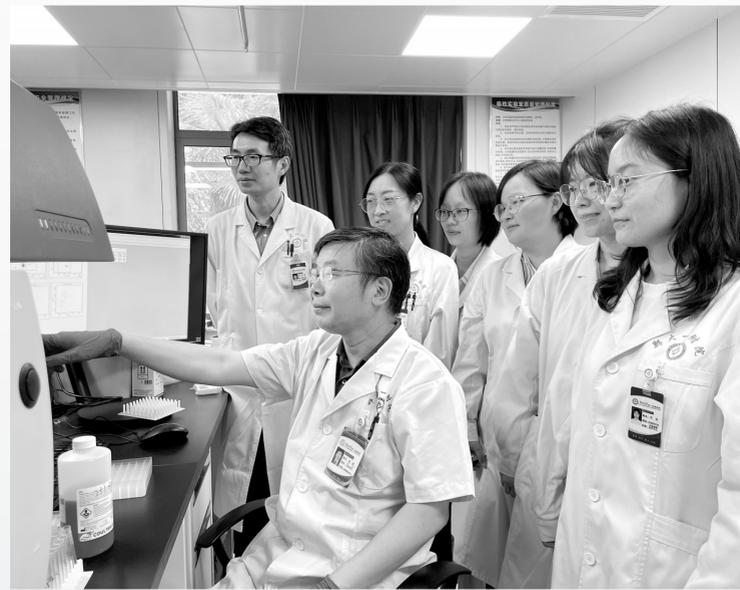
记：从节假日清晨的实验室讨论会上分享课题进展到严冬深夜的读书报告会上进行解构析理，他充沛的工作状态激励着身边的每一个人，也将我箱里厚厚的文献笔记、凌晨2点依然与我们讨论课题的身影、面馆里对我职业发展规划的建议和殷殷期盼，让我对“师者”有了更深刻的理解——既要仰望科学高峰的孤勇，更需怀揣哺育后来者的赤诚。如今指导年

轻学生时，我总不自觉地复刻他的方法：确定个性化培养方案，定期面对面研讨，利用实验台旁的“西瓜时间”，落其实者思其树，饮其流者怀其源。这份超越时空的师生情，早已编码成我学术DNA(脱氧核糖核酸)里的保守序列，在代际传承中永恒不灭。

跟谁恩师学习的6年，是重塑我学术人格与医者灵魂的蜕变之旅。他经常教导我们，科研工作承载着患者的生存希望，容不得半点学术尘埃。每当我陷入课题瓶颈时，他又化身解疑导师，总能捕捉精准突破点，为我劈开迷雾重重的科研荆棘。更令我敬佩的是张老师身体力行的医者境界：参加学术会议时，永远为病房里等待的病惠保留一刻目光。恩师教会我的不仅是科研参数的判读技巧，更是将临床问题转化为科研命题的思维模式。

对我们学生来说，他既是严师亦是慈父：牺牲自己的周末和节假日休息时间，通宵逐句地修改论文和申请基金，这个实验这个科研图谱指导课题，同时为我们指点迷津和提供帮助。这种将临床、科研与教学熔铸成生命热力的精神，早已超越传统师徒的范畴。那

些被星光照亮的深夜、被工作填满的周末、被患者感谢的信句地修改论文和申请基金，这个实验这个科研图谱指导课题，同时为我们指点迷津和提供帮助。这种将临床、科研与教学熔铸成生命热力的精神，早已超越传统师徒的范畴。那



带教

(图片由许冬冬提供)