

本期要目

政策法规与监管.....	1
《医疗器械网络销售监督管理办法》解读.....	1
行业动态.....	6
国家药监局召开专题会研究器械审评审批改革思路举措.....	6
医械市场.....	9
普华永道《2017年中国医疗器械行业并购报告》.....	9
2018，植入医疗器械趋势分析.....	13
科技前沿.....	17
中科院：乙肝纤维化临床智能诊断获新突破.....	17
《科学》重磅：哈佛发明全新抗体免疫治疗药物，让癌细胞在 NK 细胞面前无处可逃.....	19

政策法规与监管

《医疗器械网络销售监督管理办法》解读

一、为什么要制定《办法》？

随着“互联网+”行动不断向前推进，医疗器械产业与互联网融合不断加快，医疗器械网络销售日趋活跃。与此同时，利用网络销售假冒伪劣医疗器械、欺骗消费者的问题不断出现，给人民群众用械安全带来潜在风险。同时，由于网络销售具有虚拟性、跨地域性、隐匿性、易转移性等特点，造成了监管管辖职权不明、调查取证困难、执法依据欠缺等诸多难题。因此，完善医疗器械网络销售有关法规，从制度层面进一步明确医疗器械网络销售主体责任和监管责任，对强化医疗器械网络销售监管手段和措施、严厉打击网络医疗器械销售违规行为具有重大意义。据此，根据《网络安全法》《医疗器械监督管理条例》等法律法规，结合中共中央办公厅、国务院办公厅关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见以及医疗器械网络销售监管工作的需要，国家食品药品监督管理总局制定了该《办法》。

二、《办法》中所称“从事医疗器械网络销售的企业”与“医疗器械网络交易服务第三方平台提供者”的区别是什么？

《办法》中明确了“线上线下一致”原则，从事医疗器械网络销售的企业，其申请主体应当是依法取得医疗器械生产许可、经营许可或者办理备案的实体医疗器械生产经营企业以及销售条件符合《医疗



器械监督管理条例》和《办法》要求的医疗器械上市许可持有人（即医疗器械注册人或备案人），运营模式为通过自建网站（包含网络客户端应用程序）或医疗器械网络交易服务第三方平台销售医疗器械。

医疗器械网络交易服务第三方平台提供者，是指在医疗器械网络交易中仅提供网页空间、虚拟交易场所、交易规则、交易撮合、电子订单等交易服务，供交易双方或者多方开展交易活动，不直接参与医疗器械销售的企业。

此外，《办法》还明确规定医疗器械网络信息服务按照《互联网药品信息服务管理办法》执行。因此，通过自建网站从事医疗器械网络销售的企业和医疗器械网络交易服务第三方平台提供者应按照《互联网药品信息服务管理办法》取得互联网药品信息服务资格证书。

三、《办法》对从事医疗器械网络销售的企业和医疗器械网络交易服务第三方平台提供者规定了哪些主要义务？

一是履行备案义务。从事医疗器械网络销售的企业应向所在地设区的市级食品药品监督管理部门备案，相关信息发生变化的，应当及时变更备案信息。医疗器械网络交易服务第三方平台提供者应当向所在地省级食品药品监督管理部门备案。相关备案信息发生变化的，应当及时变更备案。

二是建立医疗器械质量管理相关制度。医疗器械网络交易第三方平台提供者应当建立并执行入驻平台的医疗器械生产经营企业核实登记、质量安全监测、交易安全保障、网络销售违法行为制止及报告、



严重违法行为平台服务停止、安全投诉举报处理、消费者权益保护、质量安全信息公告等管理制度。

三是审查登记义务。医疗器械网络交易第三方平台提供者应对申请入驻平台的医疗器械生产经营企业提供的医疗器械生产经营许可证或备案凭证、医疗器械注册证或备案凭证、企业营业执照等材料进行核实登记，建立档案并及时更新，并与入驻平台的医疗器械生产经营企业签订入驻协议，明确双方义务及违约处置措施等相关内容。

四是资质、场所、技术条件及管理人员的相关要求。从事医疗器械网络销售的企业和医疗器械网络交易第三方平台提供者应当依法取得《互联网药品信息服务资格证书》，具备与其规模相适应的办公场所以及数据备份、故障恢复等技术条件，设置专门的医疗器械网络质量安全管理机构或者医疗器械质量安全管理人员。

五是平台管理义务。医疗器械网络交易第三方平台提供者应当对平台上的医疗器械销售行为及信息进行监测，发现入驻网络交易服务第三方平台的医疗器械生产经营企业存在违法行为，应当立即对其停止网络交易服务，并保存有关记录，向所在地省级食品药品监督管理部门报告。发现入驻网络交易服务第三方平台的医疗器械生产经营企业被食品药品监督管理部门责令停产停业、吊销许可证等的，应当立即对其停止提供网络交易服务。

六是记录义务。从事医疗器械网络销售的企业和医疗器械网络交易第三方平台提供者应当记录医疗器械交易信息，记录应当保存至医



疗器械有效期后 2 年；无有效期的，保存时间不得少于 5 年；植入类医疗器械交易信息应当永久保存。应当采取技术措施，保障医疗器械网络销售数据和资料真实完整、安全可追溯。

四、《办法》中规定的从事医疗器械网络销售的企业的网络经营范围是什么？

医疗器械网络经营范围不得超出其生产经营许可证或者备案的范围。医疗器械批发企业从事医疗器械网络销售，应当销售给具有资质的医疗器械经营企业或者使用单位。医疗器械零售企业从事医疗器械网络销售，应当销售给消费者个人。销售给消费者个人的医疗器械，应当是可以由消费者个人自行使用的，其说明书应当符合医疗器械说明书和标签管理相关规定，标注安全使用的特别说明。应是医疗机构使用的医疗器械不能销售给个人。

五、《办法》对于医疗器械网络销售的贮存和配送要求。

从事医疗器械网络销售的企业，应按医疗器械标签和说明书标明的条件贮存和运输医疗器械。委托其他单位贮存和运输医疗器械，应对被委托方贮存和运输医疗器械的质量保障能力进行考核评估，明确贮存和运输过程中的质量责任，确保贮存和运输过程中的质量安全。

六、《办法》对各级食品药品监管部门职责的划分。

国家食品药品监督管理总局负责指导全国医疗器械网络销售、医疗器械网络交易服务第三方平台的监督管理工作，并组织开展全国医疗器械网络销售监测工作。省级食品药品监督管理部门负责医疗器械



网络交易服务第三方平台的监督管理工作。县级以上地方食品药品监督管理部门负责本行政区域内医疗器械网络销售监督管理工作。

七、《办法》对医疗器械网络销售中质量安全风险的防控措施。

食品药品监督管理部门在检查中发现从事医疗器械网络销售的企业或者医疗器械网络交易服务第三方平台未按规定建立并执行相关质量管理制度，且存在医疗器械质量安全隐患的，可以责令其暂停网络销售或者暂停提供相关网络交易服务。

发现从事医疗器械网络销售的企业或者医疗器械网络交易服务第三方平台存在医疗器械质量安全问题，可能引发医疗器械质量安全风险等情况的，可依职责对其法定代表人或者主要负责人进行约谈。

此外，对人体造成伤害或者有证据证明可能危害人体健康的医疗器械，《医疗器械监督管理条例》已明确规定，食品药品监督管理部门可以采取暂停生产、进口、经营、使用的紧急控制措施。

八、《办法》对违法违规医疗器械网络销售企业、医疗器械网络交易服务第三方平台提供者主要责任人的惩戒措施。

《办法》不仅明确了器械网络销售企业、医疗器械网络交易服务第三方平台提供者的法律责任，还规定了相关责任人的惩戒措施。对于拒不执行暂停网络销售、暂停提供相关网络交易服务或被约谈后拒不按照要求整改的网络销售企业、医疗器械网络交易服务第三方平台提供者，食品药品监督管理部门可以将其法定代表人或者主要负责人列入失信企业和失信人员名单，并向社会公开。



行业动态

国家药监局召开专题会研究器械审评审批改革思路举措

2018年，医疗器械监管工作迎接的机遇与挑战非比寻常。当前，我国药监系统正在经历深化机构改革的特殊阶段。医疗器械审评审批制度改革正在有力推进。站在新起点，面对新形势、新要求，日前，国家药品监督管理局在医疗器械技术审评中心（以下简称“器审中心”）召开专题会议，国家药监局局长焦红主持会议，听取医疗器械审评审批制度改革进展，并研究部署下一步工作思路和重点。

焦红指出，按照中办、国办《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，一系列改革措施陆续落地实施。今年，我国担任IMDRF轮值主席国，并且在承办的IMDRF第十三次管委会会议上，我国倡议的两个新工作项目“医疗器械临床评价”和“IMDRF成员认可国际标准清单”通过批准立项，成为继2014年新修订《医疗器械监督管理条例》颁布实施以来，我国医疗器械监管历史中又一具有里程碑意义的事件。“这一突破来之不易，意味着我国医疗器械监管工作已从跟踪、关注、跟随，发展到部分引领。”焦红说。

焦红强调，医疗器械审评审批制度改革工作已经驶入“快车道”。当前，药品监管部门要积极主动作为，加快改革步伐。

据悉，今年以来，医疗器械审评审批制度改革工作继续快速推进。国家药监局医疗器械注册管理部门根据2018年全国医疗器械监督管

理工作会议和国家药监局的统一部署，研究推动医疗器械注册管理规章及规范性文件修订工作；开展创新优先医疗器械特别审批工作，1至4月审批4个创新医疗器械和2个优先审批产品；发布《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》，加快医疗器械上市进程；研究制定拓展性临床试验管理办法；做好医疗器械标准管理工作，初步确定立项建议97项；全面推进医疗器械唯一标识(UDI)工作；强化医疗器械分类管理工作；推进临床试验机构备案工作，截至4月底，已有87家医疗机构完成备案；制定医疗器械临床试验检查要点；推动《中医医疗器械管理办法》等配套规章制定工作；做好医疗器械技术审查指导原则相关工作，1至4月审核发布《眼科超声诊断设备注册技术审查指导原则》等20项指导原则；研究开展注册环节监督检查工作。同时，有关课题研究、监管信息化和国际交流合作工作也在紧锣密鼓地开展。承担做好IMDRF主席国相关工作，成功在上海举办了IMDRF第十三次管委会会议。

1至4月，器审中心继续优化审评流程，对创新产品、优先审批产品以及同品种首个产品，均已采用项目小组审评，并加快建立项目管理人制度，正在制定审评员参与注册体系核查相关程序文件。进一步完善审评质量管理体系建设，持续开展案卷评查工作，探索建立全国医疗器械审评质量管理体系，组织中心创新服务站所在省市开展技术审评质量管理体系共建工作，加强对第二类医疗器械审评标准和规范统一。完善专家咨询委员会制度，审议通过了第二批委员名单；畅通对外交流咨询渠道，组织开展面向行政相对人的医疗器械临床试

验指导原则公益培训班。完善临床评价要求、临床治疗急需的特殊医疗器械审评制度、审评规章制度、审评信息化建设等审评审批改革的重点任务也在按计划、有步骤地稳步推进中。

焦红强调，医疗器械监管工作能力和水平直接影响医疗器械产业创新和发展。医疗器械审评审批工作特别是临床评价工作有其特有规律和方法。药品监管部门将继续以务实工作作风、良好责任感和担当精神，全力推进医疗器械审评审批制度改革。接下来，要加强医疗器械法规制修订工作。扎实推进医疗器械注册体系核查，实现审评员参与核查工作，重点关注研发过程、注册检验真实性问题，督促企业落实全生命周期质量管理的主体责任。全力推进UDI工作。抓紧制定定制式医疗器械的管理制度。并进一步强化《分类目录》培训工作。同时，加强医疗器械标准制修订和实施工作。强化医疗器械临床试验机构监管工作。

“医疗器械监管工作要牢固树立以人民为中心的理念，为人民的健康生活服务。”焦红强调指出，目前，我国医疗器械监管水平与欧美发达国家尚有差距。医疗器械技术审评工作对创新产品不适应、能力储备不足、审评审批速度较慢等问题仍然存在。医疗器械监管工作要善谋长远，做好当前。要迎接挑战，推进监管科学研究，跟踪研究产业、科技发展动态，加强国际交流，增进与高校、学术团体的合作，强化监管能力建设，着力构建科学高效的审评审批体系，努力实现“弯道超车”，在我国医疗器械监管历史中写下浓重的一笔。



医械市场

普华永道《2017年中国医疗器械行业并购报告》

2017年中国医疗器械行业并购活动交易金额同比-36%至49.4亿美元，但海外并购交易+59%，2017年达到11亿美元，创历史新高。

大部分领域的并购金额发生不同程度的减少，特别是境内战略投资和财务投资两大主要子板块的交易金额均发生大幅下滑，此外，作为医疗器械行业传统投资热点的体外诊断板块的并购也有所回落。手术、耗材和影像设备仍然是2017年的投资重点，但除影像外，各类别的交易金额均有明显下降。

2017年中国医疗器械行业并购活动交易金额下降至49.4亿美元，与2016年相比降低36%，为近三年最低的年度交易额。

中国地区医疗器械行业并购交易总数量与金额

	2014		2015		2016		2017		差异%	
	数量	金额 (百万美金)	数量	金额 (百万美金)	数量	金额 (百万美金)	数量	金额 (百万美金)	数量	金额 (百万美金)
战略投资者										
境内	91	2,494	76	4,838	75	4,855	89	1,997	19%	(59%)
境外	3	0	8	327	2	-	3	32	50%	不适用
战略投资者总和	94	2,494	84	5,165	77	4,855	92	2,029	19%	(58%)
财务投资者										
私募股权基金交易	8	191	10	958	15	908	16	1,222	7%	35%
风险投资基金交易	15	32	13	19	39	53	52	275	33%	423%
财务投资者总和	23	223	23	977	54	961	68	1,496	26%	56%
中国大陆企业海外并购										
国有企业	-	-	-	-	3	-	-	-	不适用	不适用
民营企业	2	63	7	384	22	619	14	1,010	(36%)	63%
财务投资者	4	33	5	322	7	1,172	6	314	(14%)	(73%)
中国大陆企业海外并购总和	6	96	12	707	32	1,791	20	1,324	(38%)	(26%)
香港企业海外并购	2	7	2	24	6	71	5	91	(17%)	27%
总计	125	2,820	121	6,873	169	7,678	185	4,940	9%	(36%)

大部分领域的并购金额发生不同程度的减少，特别是境内战略投资和财务投资两大主要子板块的交易金额均发生大幅下滑；然而海外并购交易上升了59%，2017年达到11亿美元，并创历史新高。



并购交易金额 (2014年-2017年)



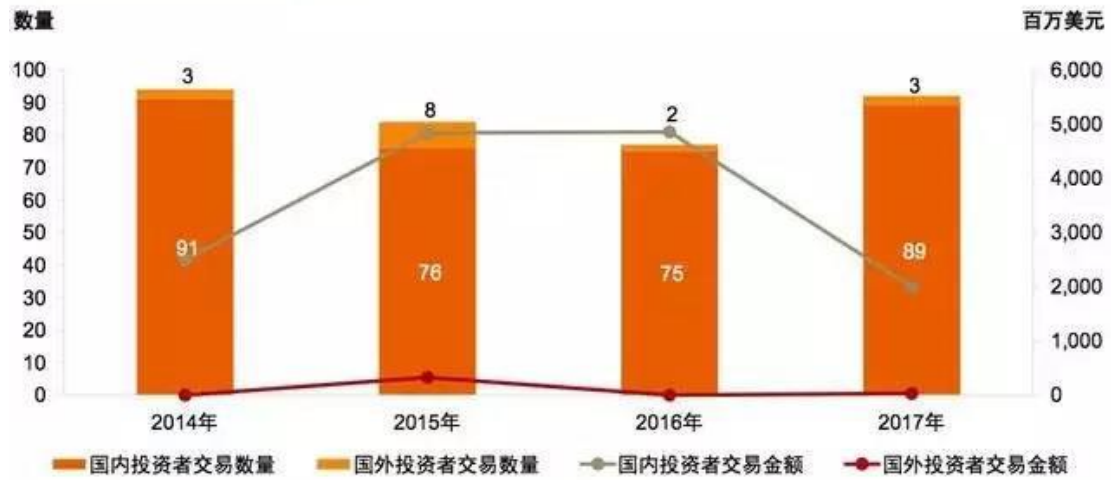
虽然并购金额下降了 36%，但是年度并购数量仍增长了 9%，战略投资者和财务投资者在交易数量上仍然保持活跃，海外并购数量有所下滑。

并购交易数量 (2014年-2017年)



境内战略并购数量上升 19%，但金额环比下滑了 58%达到近三年最低；另一方面，境外战略投资者依旧不甚活跃。

战略投资者交易（2014年-2017年）



手术、耗材和影像设备成为 2017 年的投资重点，而作为医疗器械行业传统投资热点的体外诊断板块的并购却有所回落。

战略投资者投资领域 — 交易数量（2014年-2017年）



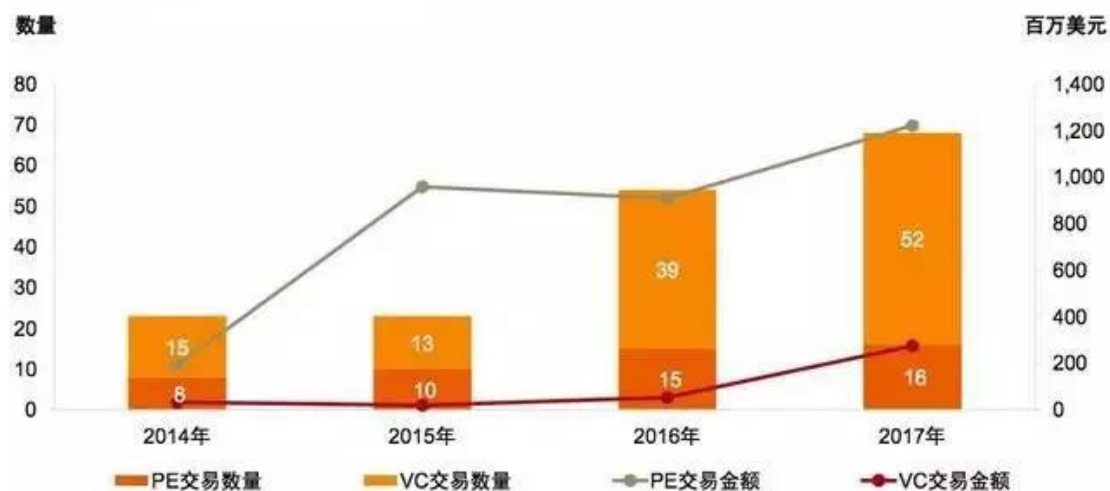
除影像外，各类别的交易金额均有明显下降。

战略投资者投资领域 — 交易金额 (2014年-2017年)



2017年风险投资基金继续活跃于医疗诊断、耗材、影像、精准医疗、移动医疗、医疗信息技术等新兴医疗器械领域的投资。交易数量和交易金额均呈上升趋势。

财务投资者交易 (2014年-2017年)



2018 , 植入医疗器械趋势分析

随着近年来医改的推进以及居民收入、消费水平的提高,我国植入医疗器械行业获得了快速发展。

植入医疗器械是目前治疗心脑血管疾病和骨科疾病最有效的手段之一,不过植入医疗器械同时也是一个多学科交叉、知识密集、资金密集型的高技术产业,因此我国植入医疗器械在早期发展缓慢。

受益医疗改革 行业快速发展

由于医疗制度改革的深入和国内技术水平的进步,国内植入医疗器械行业开始发生快速发展。2010年中国植入医疗器械行业快速从低迷的宏观经济环境中走出,销售收入同比大幅增长44.22%;2011年之后,行业销售收入增速仍然处于较高水平。以药物支架为例,心脏药物支架是治疗心脑血管疾病的常用医疗器械,目前中国对药物支架的年需求量在45万支以上,并以年均40%左右的速度增长。

因我国医疗器械领域中小企业众多,规模以上企业数量较少,因此2016年植入医疗器械行业销售收入下滑并不意味着2016年我国植入医疗器械行业整体陷入颓势。2017年,我国植入医疗器械规模以上企业实现销售收入111.66亿元,同比增长11.38%;实现利润总额24.50亿元,同比增长24.87%。





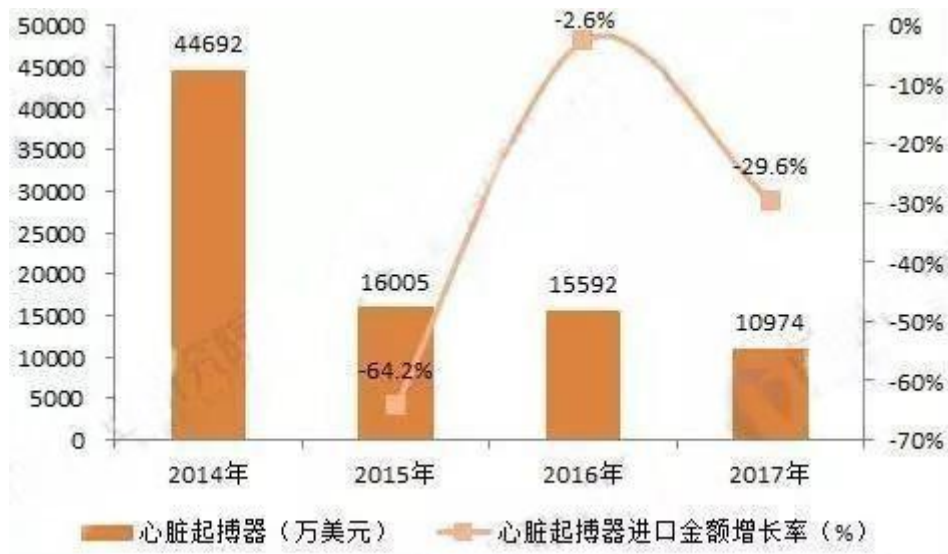
医疗器械国产化 进口减少，出口增长缓慢

在国内，除了少数技术处于国际领先水平外，技术总体水平和国外存在着较大的差距，植入医疗器械整体生产水平只相当于发达国家15年前的水平，整体市场规模还相对较小。但由于国内具有庞大的消费群体和政府的积极支持，国内植入医疗器械市场发展相当迅速，在植入医疗器械中低端市场逐渐占据优势。

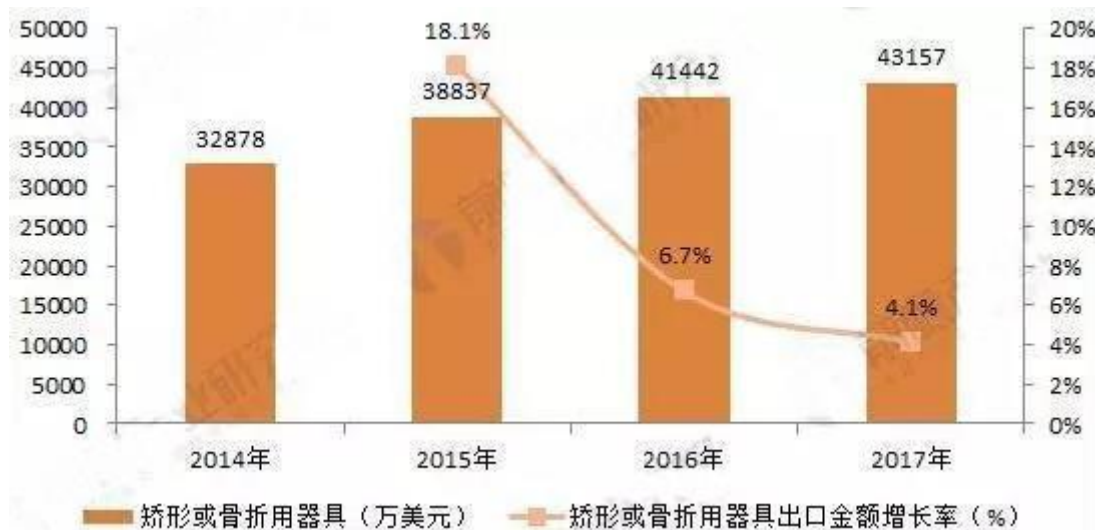
因此近年来国外植入医疗器械进口整体趋于下降，不过由于我国植入医疗器械发展时间较短，在国际市场上没有经过长时间质量检验，品牌知名度较低，对外出口增长缓慢。

在进口方面，以心脏起搏器为例，2014-2017年我国进口心脏起搏器金额逐渐减少，2017年心脏起搏器进口金额为10974万美元，同比下降29.6%，说明我国国产心脏起搏器市场规模逐渐扩大。





在出口方面，以矫形或骨折用器具为例，2014-2017年，我国矫形与骨折用器具出口金额增长率趋于下降，2017年矫形与骨折用器具出口金额为43157万美元，同比增长4.1%。我国植入医疗器械出口增长缓慢。



政策密集出台促植入医疗器械发展

从政府政策角度分析，国家出台系列植入性医疗器械相关引导性、鼓励性政策，逐步形成重点植入性医疗器械发展良好氛围。2016年10月25日，食品药品监督总局发布《医疗器械优先审批程序》，

对品种的医疗器械实施优先审批，其中包括肺动脉带瓣管道、经皮介入人工心脏瓣膜系统、全降解鼻窦药物支架系统等植入性医疗器械；2017年6月7日，科技部、国家卫计委等多部门共同印发《“十三五”卫生与健康科技创新项目专项规划》的通知，旨在提升我国卫生与健康科技创新能力，提出在医疗器械研发方面重点发展新型生物医用材料、新型植入装备等产品。

总的来说，我国植入医疗器械经过多年的发展，虽然目前中小企业数量众多，行业集中度较低，但随着行业整合的开始，未来必将诞生如美敦力、强生这样的大公司。



中科院：乙肝纤维化临床智能诊断获新突破

我国拥有近一亿的乙型肝炎病毒携带者，并占有全球超过 50% 的慢性乙肝患者，这长期成为我国严重的公共医疗卫生问题乃至社会问题。肝纤维化是慢性乙肝患者向肝硬化、肝癌逐步发展的病理学表现，其精准分期诊断是临床监视、治疗决策和预后评估的重要依据。然而，临床对于肝纤维化分期依赖于肝脏活组织穿刺检测。该方法不仅对患者具有身体创伤、副作用明显，而且难以重复使用，无法长期、动态监视患者病情的发展。因此，乙肝患者的临床诊疗一直在寻求无创的影像学方法实现肝纤维化的精准分期。

针对这一临床挑战性问题，中科院分子影像重点实验室通过多项技术创新，将影像组学领域中基于深度学习的医学影像大数据人工智能分析技术，应用于超声弹性成像的计算机辅助诊断。通过相关模型和算法的定制化设计，使其能够基于超声弹性图像，无创、智能化分期诊断患者的肝纤维化程度，从而辅助医生实现乙肝患者的个性化治疗决策。相关方法由中山大学第三附属医院和中国人民解放军总医院牵头，开展了多中心、前瞻性临床试验验证。在全国 12 家医院共计入组 398 例乙肝患者，采集约 2000 张超声弹性图像，并以相应的肝脏活组织穿刺检测结果为金标准，进行了影像组学人工智能诊断、常规弹性成像诊断和临床血清学诊断三种方法对于乙肝纤维化分期精度的大数据对比。

统计结果表明，影像组学方法在肝纤维化分期无创诊断中，精度达到了惊人的 97%-100%，实现了与有创肝脏活组织穿刺检测相同的诊断效能。相对于常规超声弹性成像，精度平均提高了 15%以上；相对于血清学诊断，精度平均提高了 30%以上。此外，该项研究表明，随着样本量的逐步增大，影像组学人工智能的诊断精度会逐步提高，但是超声弹性成像和血清学诊断的精度达到峰值后则无法提高。国际 EFSUMB 临床指南推荐：针对单个患者，临床建议提取 3 张弹性图形进行诊断。本次试验证明，依照指南要求，影像组学方法已经显著超出常规弹性成像的诊断精度；如果单个病人提取 5 张弹性图像，则影像组学与弹性成像诊断精度的差距还会进一步拉大。这一结果表明了人工智能辅助临床诊断的显著优势和强大潜力。最后，该项研究还表明影像组学方法具有极高的鲁棒性。本次参与试验的医院虽然位于我国的不同地域，但是采用人工智能技术随机选取不同医院的患者来构建的多个影像组学模型，其诊断精度没有任何统计学差异。这为将影像组学方法进行全国范围推广，真正融入日常的临床诊断规范，提供了坚实的理论基础和临床数据证明。

相关研究由中科院分子影像重点实验室副研究员王坤作为第一作者，中山大学第三附属医院超声科主任郑荣琴、中科院分子影像重点实验室研究员田捷和中国人民解放军总医院介入超声科主任梁萍为并列通讯作者，发表于临床期刊 Gut (2018, DOI: 10.1136/gut.jnl-2018-316204)。



《科学》重磅：哈佛发明全新抗体免疫治疗药物，

让癌细胞在 NK 细胞面前无处可逃

在癌症治疗领域，免疫疗法的出现是毫无争议的“突破性进展”。现在大多数的免疫疗法都把目光聚焦于适应性免疫应答，也就是 T 细胞上，当然，T 细胞也很争气，不管是 CAR-T 还是以 PD-1/PD-L1 为首的免疫检查点抑制剂，效果都很好。

不过癌细胞总是能想出各种方法躲避 T 细胞的识别和追杀。但在我们的免疫系统中，也不是只有 T 细胞才能杀死癌细胞，在先天性免疫应答中发挥主要作用的自然杀伤（NK）细胞也有这个能力，而且是优先于 T 细胞起效的。

先天性免疫应答是免疫系统的第一道防线，它不需要复杂的抗原提呈过程，而且不具有特异性，所以相对于 T 细胞来说，NK 细胞的杀伤见效更快，对非正常细胞的打击面更广。

在不久前的《科学》杂志上，隶属于哈佛大学医学院的 Dana-Farber 癌症研究所的研究人员筛选出了一种单克隆抗体，它增强了 NK 细胞对癌细胞的识别和杀伤能力。

在癌细胞表面有一对蛋白——MICA/MICB（MHC I 类分子相关蛋白 A/B），它们所传递的信号是“杀了我”，而这两个蛋白可以被 NK 细胞的表面受体 NKG2D 识别，验明正身后，NK 细胞会释放穿孔素和颗粒酶等物质溶解癌细胞或诱导癌细胞凋亡。MICA/MICB 是在基因组损伤，细胞应激状态下表达的，在黑色素瘤、肺癌和白血病等等多种类



型的癌细胞表面都有表达，它们也是最早被发现能够与 NKG2D 受体结合的配体。

癌细胞既然能躲避 T 细胞的追杀，自然也能想办法躲避 NK 细胞，最直接的办法就是丢掉 MICA/MICB 这张“坏人证”！于是癌细胞会释放多种酶水解掉这两个蛋白，并且让它们从细胞表面脱落，这下子，和 NKG2D 受体结合的配体没了，NK 细胞就不会杀掉癌细胞。

所以，研究人员的思路就是，把 MICA/MICB 牢牢地栓在癌细胞表面，让癌细胞丢不掉它们！循着这个思路，研究人员筛选出了这个名为 7C6 的单克隆抗体。

根据以往的蛋白结构的研究，MICA 和 MICB 的结构域可以分为三个部分，其中 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 负责和 NKG2D 结合，而 $\alpha 3$ 则负责粘附在癌细胞表面，所以它们被水解并脱落主要的作用靶点就在这个 $\alpha 3$ 位置。所以这个单抗需要高特异性绑定 $\alpha 3$ 结构域，而且还不影响 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 与 NKG2D 结合。

他们设计了三种单克隆抗体，经过多个癌细胞系的逐一验证，发现其中的 7C6 的“绑定效果”是最好的，而且 7C6 还增强了 NK 细胞杀死癌细胞的能力。

在黑色素瘤和结肠癌肺转移的小鼠模型中，7C6 单抗的使用除了控制了原发灶外，还肉眼可见地消灭了转移到肺部的肿瘤，相应的，研究人员检测到的脱落的 MICA 和 MICB 也非常少，几乎可以说是没有脱落。此外，他们还将人的黑色素瘤细胞转移到免疫缺陷小鼠中，再给它们注射人的 NK 细胞和支持 NK 细胞存活的细胞因子，白介素 2。



这些小鼠肿瘤的转移范围就不仅仅是肺部了，还出现了肝、胰腺、肾、肾上腺和脑部等多处转移，尤其是肝脏的转移非常明显，引起了严重的肝脏损伤。随后，研究人员观察到，7C6 单抗和 NK 细胞的注射对转移灶的消灭能力都不错，不过肝脏有一点小“特别”，因为他们发现，即使不注射 NK 细胞，只使用 7C6 单抗，转移灶也能被大部分清除，NK 细胞的注射会“锦上添花”，让清除更加彻底。

经过排查，研究人员发现，7C6 单抗的注射激活了肝脏中常驻的 Kupffer 细胞，这是一种位于肝脏中的特化巨噬细胞，像普通巨噬细胞一样具有吞噬功能。它也有能识别 MICA/MICB 的受体，所以在肝脏中，联合 NK 细胞清除转移癌细胞的效果格外好。鉴于 MICA/MICB 在很多实体瘤和血液系统癌症中都存在，所以 7C6 单抗治疗会有很广的应用范围。

在评论文章中，两位评论员指出，MICA 和 MICB 基因的表达非常复杂，有很多变体，与 NKG2D 受体的结合能力也不尽相同。在这次的新研究中，7C6 单抗刚好靶向的是最常见的 MICA/MICB 变体，它们在许多肿瘤细胞上表达，但几乎不存在于健康细胞表面。

另外，除了 NK 细胞，NKG2D 受体在 CD8+T 细胞表面也有表达，也就是说，NKG2D 受体通路被激活的时候，CD8+T 细胞也可以被激活。

虽然在这次的新研究中，研究人员发现，7C6 单抗的使用导致的肿瘤细胞被消灭是主要由 NK 细胞介导的，但是两位评论员认为，后续还需要更多的研究来验证 CD8+T 细胞是否也有贡献在其中，而且这



也为MICA/MICB单抗和免疫检查点抑制剂或其他T细胞免疫疗法的联合治疗提供了可能。

加州大学的评论员指出，比起传统疗法直接攻击肿瘤，靶向免疫系统对抗肿瘤的新疗法是更好的选择，对于患者来说副作用会更少，预后更好，这也是它们越来越受到关注的原因所在。

