

· 专家论坛 ·

从肿瘤分子靶向药物崛起看中医治疗理念的科学性

华海清 (解放军第八一医院全军肿瘤中心, 江苏 南京 210002)

摘要:肿瘤分子靶向药物的出现是 21 世纪肿瘤治疗领域掀起的一场革命, 改变了传统对肿瘤的认识和治疗模式, 使肿瘤从所谓的不治之症转变为可治的慢性疾病; 肿瘤的个体化治疗和综合治疗的理念亦得到了进一步强化。追溯中医药的发展历程, 这些理念实际早已蕴涵在其医疗实践中。就肿瘤分子靶向药物的兴起所发生的理念转变与中医治疗理念的相关性作一探讨, 以阐明中医治疗恶性肿瘤的科学性。

关键词:分子靶向药物; 中医药; 综合治疗; 个体化治疗; 科学性

中图分类号:R242 **文献标志码:**A **文章编号:**1000-5005(2011)02-0105-04

A Scientific Study of Chinese Medicine in Treating Tumors from the Rise of Molecular Target Drugs

HUA Hai-qing

(Department of Medical Oncology of Chinese People's Liberation Army Cancer Center, 81 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Nanjing, 210002, China)

ABSTRACT:The rise of molecular target drugs is the greatest revolution in the field of tumor treatment in 21 century, which changes traditional thoughts and therapeutic methods on tumors and transforms incurable tumors into curable chronic diseases. Additionally, the idea of individualized and comprehensive treatment of tumors has maintained in Chinese medical practice and is further strengthened nowadays. This article mainly discusses the correlation between the idea transformed from the rise of molecular target drugs and the concept of Chinese medical treatment to illustrate scientificity of Chinese medicine in treating malignant tumors.

KEY WORDS:molecular target drugs; Chinese medicine; comprehensive treatment; individualized treatment; scientificity

肿瘤分子靶向药物的出现可谓是 21 世纪肿瘤治疗领域掀起的一场最伟大的革命, 这场革命对传统的治疗理念发起了巨大的挑战, 冲击了多少年来肿瘤治疗的一些固有观念, 使人们对过去肿瘤的治疗方式和方法不得不产生深深的思考。从历史来看, 肿瘤分子靶向治疗的许多理念实际上早已蕴涵在人们的治疗实践中, 中医就是应用这些理念来从事医疗活动的最典型的代表, 中医是一门具有科学理念的学科, 这亦是她几千年来能永葆青春的根源所在。

1 肿瘤分子靶向药物的兴起导致肿瘤治疗理念的转变

1.1 肿瘤是一种慢性病, 需要长期治疗

由于肿瘤预后的恶劣性, 多少年来肿瘤一直

被人们视为“不治之症”, 是一种不可医治或医治不好的疾病。随着科技的进步, 这种观念正在逐渐发生转变。现代研究证实: 癌症的发生是一个长期的、渐进的过程, 经历多个阶段。从正常细胞到演变成癌细胞, 再到形成肿瘤, 通常需要 10~20 年, 甚至更长。只有当危险因素长期对机体的防御体系造成损害, 而机体又无法修复, 细胞内基因发生突变并累积至一定程度, 癌症才会发生。分子靶向药物治疗恶性肿瘤的实践表明, 通过靶向药物长期治疗, 有望实现“与瘤共存”。因此, 2006 年 WHO 正式把肿瘤确定为慢性可控制的疾病^[1], 就象高血压、糖尿病等一样, 通过长期用药可以控制病情的发展。这一概念的转变改变了人们对肿瘤治疗的根本策略, 亦给肿瘤治疗带来

了新的希望,是肿瘤认识领域中的一个巨大飞跃。

1.2 肿瘤的个体化治疗是肿瘤治疗最根本的方式

肿瘤的个体化治疗是肿瘤治疗最科学的治疗方式,这一理念虽然今天人们已达成共识,然而多少年来,由于科学技术的局限,加上人们治疗理念的固化,这一最科学的治疗方式被冠以治疗中的“自由化”,而确实由于许多肿瘤治疗缺乏规范和共识,导致治疗的混乱,但这并不能否定肿瘤需要个体化治疗。个体化治疗是一种必然趋势,亦必将成为今后肿瘤治疗最根本的方式,而分子靶向药物的崛起则为这一理念的深化奠定了不可动摇的基础。以往,无论是放疗还是化疗,总是好细胞坏细胞一起杀,这一“滥杀无辜”的行为,直接导致了治疗效果的低下,患者生活质量的下降,往往引起患者恐慌,最终导致治疗的失败。而分子靶向药物则完全不同,它的靶向性、特异性决定了它主要针对肿瘤细胞,而对正常细胞相对影响较小;同时进一步的研究表明,分子靶向药物具有明显的优势人群,即它在一些特定人群中会取得更好的效果,如吉非替尼治疗非小细胞肺癌对亚裔人群、女性、腺癌、不吸烟者效果较好,进一步的研究发现对表皮生长因子受体(EGFR)外显子 19 和 21 有突变的患者疗效更高,有效率可以提高到不进行人群选择的 2~3 倍;同样西妥昔单抗对晚期结肠癌 K-ras 基因野生型的患者有效,突变型则无效,这些研究说明,根据患者的不同情况进行个体化治疗是提高疗效最根本、最有效的方法,如何寻找疗效的预测靶标以指导治疗已成为近年来研究的最大热点。

1.3 综合治疗的理念得到进一步强化

综合治疗实际上一直贯穿在我们的医疗实践中,但过去我们对它的认识是模糊的,甚而是被疏忽的,所以就出现了治疗上“各自为政”的局面。患者首诊在哪个科,就在哪个科治疗,这对病情来说是极为不利的。我们的一部分医生对综合治疗的理念理解不够,往往不能在临床充分应用综合治疗的手段来提高疗效。其实各种方法各有优缺点,取长补短,优势互补,是提高疗效的一个重要途径。分子靶向药物就是这样,一些分子靶向药物单用疗效有限,但联合如化疗、放疗等其他方法后则疗效大大提高,这说明通过多种手段的联合,有机结合,可以起到联合抑杀肿瘤细胞的作用。

分子靶向药物的兴起,大大强化了综合治疗理念,与化疗的联合,与放疗的联合,与中医中药的联合以及分子靶向药物自身的联合等均成为了目前研究的热点。

1.4 肿瘤疗效的评价应建立新的评估体系

肿瘤的客观疗效评价一直是肿瘤评价的主要方法,从 1979 年 WHO 提出的实体瘤客观疗效评价标准^[2],到 2000 年提出的 RICIST 标准^[3],它的评价指标主要是通过观察实体瘤大小的变化来衡量疗效的优劣。它的优点是客观,不带有个人主观性,不足是实体瘤大小的变化并不能说明患者就一定可以获得较长的无进展生存期(PFS),亦不能说明是否会带来生存获益(OS);同时否定了“带瘤生存”的价值,还忽略了肿瘤患者的生活质量。分子靶向药物的出现改变了人们单纯追求实体瘤大小变化的理念,而是要人们更注重“带瘤生存”和生活质量的改善。分子靶向药物就治疗的客观有效率来说远不如化疗或放疗,它的长处不是将肿瘤细胞杀死,而是控制,客观有效率虽较低,但瘤体稳定率较高,许多瘤体大小没有什么变化,实际上其内部已发生明显改变,如肿瘤内部出现液化、坏死、SUV 值下降等;即使是肿瘤进展的患者,其进展的速度亦已大大减慢,对延长生存有所裨益。因此用实体瘤的客观标准来评价分子靶向药物的疗效显然已不合适,因此美国肝病协会提出用“成活细胞”来评价疗效,但用什么手段来反映“成活细胞”目前尚未达成共识。PET/CT 是解剖成像与分子代谢相结合的一种先进的影像技术,它可以在不同的解剖层面上通过观察氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)在体内摄取率(SUV)的变化来反映瘤体细胞的活跃程度,从而判定疗效,虽是评价的理想工具,但它昂贵的费用限制了其在临床上的常规应用。生活质量亦是评价疗效的一个重要指标,但如何评价生活质量目前还有很多争议,需要做进一步的研究。

2 肿瘤分子靶向药物治疗与中医的治疗有异曲同工之妙

2.1 中医强调治疗辨证施治,是一种个体化治疗的理念

我国著名肝癌专家汤钊猷院士曾指出:“西方学者认为,分子靶向治疗是个体化治疗;我国传统的中医认为,辨证论治是个体化治疗,因而个性化治疗和靶向治疗是相辅相成的。”^[4]辨证施治是

中医治病的精髓。辨证施治就是在整体观念的指导下,根据内外因对人体作用后所出现的临床表现,分析其病机的关键所在,而实施的具有针对性治疗的一种方法,是个体化治疗的具体体现。由于每个患者的情况不同,其辨证的结果亦不一样,因此所实施的治疗方案亦不一样。同一疾病在发展的不同阶段有各种不同的表现,辨证的结果不同,这就要实行同病异治;同样,不同疾病表现为相同的病机,辨证的结果相同,这就要异病同治,这一治疗思想其根本是病机,即关键因素或关键因子,这与分子靶向药物治疗的理念是完全一致的。每个患者的个体情况不同,基因的差异、突变的方式等可能亦不同,这都要进行具体情况具体分析,才能获得满意的疗效。例如同是乳腺癌,有激素受体阳性乳腺癌、Her-2 高表达乳腺癌和三阴性乳腺癌,宜分别采用内分泌治疗、抗 Her-2 治疗和化疗等;同是非小细胞肺癌,应根据 EGFR 的突变情况来选择酪氨酸激酶抑制剂(TKI),这就是所谓的同病异治。而无论是乳腺癌还是胃癌,如出现 Her-2 高表达,同样都可以用具有抗 Her-2 作用的曲妥珠单抗来治疗,这就是异病同治。这说明,无论是现代医学还是中医学,以患者个体的情况为依据,抓住其病变的关键因子,即病机,是获得疗效的前提。中西医的治疗理念是完全相通并可以融合的。

2.2 中医强调整体观念,是综合治疗的理论基础

整体观念指的是人生活在自然界,一方面人与大自然是一个整体,天人相应;另一方面人本身是一个整体,五脏六腑相互联系,相互依存,因此,在治疗中必须充分体现这一思想,才能在治疗上把握全局,不会顾此失彼。中医所倡导的“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的思想就是一个体现。肿瘤实际上是一种全身性疾病的局部表现,局部肿块切除了,但许多患者还是发生了转移,这说明肿瘤细胞并没有真正清除,这是以后复发转移的基础。不同的肿瘤有各自的生物学特性,其发病及转移规律各不相同,如肠癌容易向肝、肺转移,肝癌容易向腹腔淋巴结、肺、肾上腺转移,乳腺癌容易向骨、肺、肝转移,肺癌容易发生肝转移、脑转移,了解这些规律,有助于我们从整体上去把握诊治策略,例如肠癌肝转移,肝脏检查出一个转移灶,并不等于就是一个转移灶,有可能已有微转移灶,但从目前的检查手段还不能发现,因此在处理

肝脏病灶时就要考虑切除后是否还要结合其他治疗,即进行综合治疗的问题,这就需要用中医的整体观念来指导,可以说,中医中所蕴含着的整体治疗思想是为综合治疗奠定了理论基础,尽管这种理论基础是粗浅的。

2.3 中医疗效评价方法是一种充分体现以人为本的科学评价方法

中医治疗肿瘤,在考虑瘤体情况的同时,更注重人体的情况,充分做到以人为本。中医由于自身的特点,在抑杀肿瘤细胞方面作用较弱,而在整体协调、提高机体自身防卫能力等方面具有优势,为此,带瘤生存和改善生活质量一直是中医治疗肿瘤的特色,即要让患者获得更长,获得更好,但这一科学的理念非常遗憾在那个只追求客观有效率的年代被漠视了。待到有一天西方分子靶向药物的出现,发现有效率低,稳定率高,许多患者能带瘤生存,才回过头发现这种带瘤生存的理念在中国已存在几千年。分子靶向药物的出现,真正结束了以客观有效率为评价标杆的年代,在今天,新的评价模式正在逐渐形成,将生存时间(OS)、生活质量(QOL)作为评价的终点指标,而将客观有效率(RR)作为中间指标已是共识,中西医的理念得到了充分的融合。

3 中医治疗的理念还必须与时俱进,跟上历史发展的步伐

3.1 结合现代科学,阐明中医治疗的科学原理

分子靶向药物一个重要的特点是靶点明确,针对肿瘤细胞中某一个蛋白质分子、一个核苷酸片段或者一个基因产物等进行治疗,这种特定的靶点,特异性强,准确性高,如同打靶,一矢中的,作用机制亦相对明确。而中医治疗肿瘤从中医理论出发似乎可以解释,如有的是通过活血化瘀而获效的,有的是通过以毒攻毒来抑制肿瘤的,那么这种以毒攻毒的科学内涵又是什么呢,就必须研究。我们对以毒攻毒的代表药物砒霜(三氧化二砷)治疗肝癌的机理进行了较为深入的研究,发现其科学内涵是可以诱导肝癌细胞凋亡,抑制与侵袭和转移密切相关的癌基因的表达,抑制肝癌细胞端粒酶的活性,以及抗肿瘤血管生成^[5-8]。但是其主要靶点在哪里,具体分子机制是什么,是否可以预测疗效,这些均还有待深入研究。借助现代科学技术来进一步阐明中医治疗的科学原理,这是时代的需要,亦是中医走向世界的必然之路。

3.2 借助肿瘤分子靶向药物的研究方法寻找个体化治疗的客观依据

中医是一门思辨的学问,同时亦是最注重临床实践的一门学问。中医所取得的经验是真实的、可靠的,亦是很宝贵的,缺点是这些经验并不是在科学设计的基础上所获得的,因此,它不能作为一种成果被广泛接受和推广应用。中医虽然很注重个体化治疗,但个体化治疗的依据是模糊的,中医抓住“证”这样一个关键,那么同一个证型是否还具有许多不同的情况呢,这就需要再进一步细化,借助现代科学研究手段,甄别出哪些情况是可以获效的,哪些情况是不易获效的,这样中医药就能像分子靶向药物一样,出现质的飞跃,为这个时代添上一道亮丽的风采。

3.3 加强学科的交叉渗透,提高综合治疗的效果

科学发展到今天,各学科之间相互渗透已是一种必然趋势,就肿瘤治疗而言,各种治疗手段亦在相互渗透,如同步放化疗,新辅助治疗,介入治疗,这种治疗方式不只是一个学科的事,而是需要多学科共同协作完成。在国外以病为中心的治疗模式已经形成,这几年国内有些单位亦在做一些有益的尝试。这种中心聚集着各学科的人才,对病人进行集体讨论研究,明确诊治路线,使患者在治疗上不走弯路,最大限度地提高疗效。中医药作为肿瘤治疗的一种重要手段理应深入到肿瘤的多学科治疗中去,发挥其在整体调理、提高机体免疫功能、改善患者生活质量等方面的优势,提高综合治疗的效果。

4 结语

中医自古以来就被人们认为是一门经验医学,是与“不科学”联系在一起的,但人们始终无法解释这样一个事实:为什么不科学的东西经过几千年还能够保持到今天,而且还在焕发着蓬勃生

机?这只能用这样的一个答案去解释:中医具有科学的内涵,它的许多治疗理念是科学的,是有实践基础的,当然中医还存在许多问题需要我们去思考,去解决。肿瘤分子靶向药物的兴起,改变了过去许多陈旧的理念,给推广中医药的治疗理念提供了一个良好的契机。可以相信,随着科学技术的发展,中医药治疗肿瘤的科学内涵将会被进一步阐明,中医药治疗肿瘤将作为一种重要的治疗方法全方位参与到肿瘤的治疗中去,为肿瘤患者造福。

参考文献:

- [1]孙燕. WHO 将癌症定位为可控慢性病[N]. 医师报, 2007-5-24(3).
- [2]World Health Organisation. WHO handbook for reporting results of cancer treatment[M]. Geneva: World Health Organization Offset Publication, 1979:48.
- [3]Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92:205-216.
- [4]王菲. 肝癌的靶向治疗和规范化问题——访复旦大学中山医院、复旦大学肝癌研究所汤钊猷院士[N]. 医师报, 2008-10-16(3).
- [5]陈红, 秦叔逵, 陈惠英, 等. 三氧化二砷诱导人肝癌细胞株 SMMC-7721 凋亡的实验研究[J]. 肿瘤防治研究, 1998, 25(5):336-338.
- [6]楼芳, 秦叔逵, 陈惠英, 等. 三氧化二砷对人类肝癌细胞株端粒酶活性的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(4):250-253.
- [7]华海清, 秦叔逵, 陈惠英, 等. 三氧化二砷对人肝癌细胞黏附和侵袭影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10):922-925.
- [7]华海清, 秦叔逵, 陈惠英, 等. 三氧化二砷抗肿瘤血管形成研究[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(1):27-32.

(编辑:范欣生)