

精准癌医学

——中医肿瘤学的机遇与挑战

余志红 陈淼 张庆乾 景晶 钟良瑞 乔红丽

(浙江省中医药研究院 浙江省立同德医院肿瘤科 浙江 杭州 310012)

摘 要: 精准癌医学的“精准预防”“精准治疗”目标与中医学的“未病先防”“整体观念”“辨证论治”等这些“以人为本”理念与相一致,是当代医学发展的一个热点方向。但中医肿瘤学在人才、理论体系、疗效评价等方面的短板存在巨大挑战。利用现代科技的发展,以证候、中药复方为突破口,打通中西医关节点,有可能实现弯道超车的机会,进而推动中医药事业走向新成就。

关键词: 精准癌医学; 中医肿瘤学; 机遇; 挑战

中图分类号: R73

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2018)09-2094-04

Precision Oncology: The Opportunity and Challenge Towards Traditional Chinese Medicine

YU Zhihong, CHEN Miao, ZHANG Qinqian, JING Jing, ZHONG Liangrui, QIAO Hongli

(Department of Oncology, Zhejiang Province Academy of Traditional Chinese Medicine,
Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China)

Abstract: The goals of “prevention and treatment precisely” in precision oncology is consistent with the concept of “human-oriented, disease prevention first, holism and syndrome differentiation” in traditional Chinese medicine (TCM), which are the hotspots in modern medicine development. However, the lacks of researchers, theoretical systems and evaluation criterions are the biggest challenge in TCM tumor study. By means of modern science and technology development, and focusing on syndrome and herbs formulae, the tumor study of TCM will achieve the opportunity to overturn the corner and promote the integration between TCM, and Western medicine.

Key words: precision oncology; traditional Chinese medicine; opportunity and challenge

随着近几年“精准医学”的热潮,精准癌医学这一概念逐渐进入了我们视野。广义上来说,精准癌医学,不仅包括外科的精准切除、放疗的精准定位及精准治疗,还包括化学治疗中对癌细胞的特异性杀伤;狭义的概念,则是基于肿瘤分子特征的靶向精准癌症治疗,特别是针对驱动基因的分子靶向治疗。不论其概念的广义或者狭义,都寄托出人们希望精准、精细地治疗肿瘤这一顽疾,而对自身无损伤或者损伤轻微这一美好愿望。

1 精准医学和精准癌医学

按美国国立癌症研究所(NIH)的定义,精准医学是一种将个体疾病的遗传信息用于指导诊断或治疗的一种医学,其核心是“遗传信息”和“诊断和治疗”,近期目标是在癌症诊治方面实现突破,侧重于进一步从癌症基因组中筛选和鉴定驱动基因的突变(driver mutation),在此基础上开发更有效的癌症诊疗方法。其最终目标是形成一个基于分

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673781)

作者简介: 余志红(1973-),男,浙江开化人,副主任医师,硕士,研究方向: 中西医结合消化道肿瘤疾病。

子生物学的疾病分类新模式的个体化医学,达到精准地辨识个体的状态,精准地对个体进行治疗。从这个层面来说,精准癌医学概念等同于精准医学,只不过精准医学范围更广,不仅包含了恶性肿瘤,还包括了遗传性疾病、心血管疾病等。

我国的专家学者们总结多年精准医学实践经验,提出了中国特色的精准医学定义。国家精准医疗战略专家组负责人詹启敏院士对“精准医学”的解读是:应用现代遗传技术、分子影像技术和生物信息技术,结合患者生活环境和临床数据,实现精准的疾病分类和诊断,制定具有个性化的预防治疗方案^[1]。应该说中美两国关于精准医学的描述都是以遗传信息作为其共同点,但中国不局限于分子层面,且加入了其他科技以及传统医学,并把有效与安全、经济、个体和社会效益放在同等重要的地位,突出了我国的国情和中西医并重的特点。另外,詹启敏还提出中国精准癌医学现阶段的5个任务:即①大规模人群队列、生物样本库和信息学研究;②精准医学思路指导下的病因学探索及防控技术和防控模式研究;③肿瘤分子标志物的发现和应用;④分子影像学和病理学的精准诊断;⑤临床精准治疗^[2]。这为

我国精准癌医学研究指明了方向。

2 人类抗癌史,是一部从经验到精准的历史

早期的癌症治疗,大都以外科切除为主。在麻醉和消毒进入外科领域后,美国霍普金斯大学的威廉·霍尔斯特德(William Stewart Halsted, 1852~1922)实施了经典的乳腺癌根治术,当时使病人的5年生存率提高到了30%^[3];现代腹部外科之父、德国的西奥多·比尔罗特(Theodor Billroth, 1829~1894)在胃癌根治术中使用的毕氏I式、II式手术等,他们把手术设计成切除整个肿瘤,并切除肿瘤周围的软组织和区域淋巴结的模式,是为早期精准治疗模型^[4]。此后,美国的外科医生伯纳德·费舍尔(Bernard Fisher, 1918~)考虑到扩大根治术对病人的创伤,对乳腺癌手术进行了改良,出现了改良根治术,进一步达到了既能切除肿瘤,又能减少人体损伤的目的^[5]。当代外科中,腹腔镜在胃癌、结直肠癌中的广泛使用,使对肿瘤的治疗进一步达到了既精准性,又减少了手术对人体的创伤。

放射治疗肿瘤也经历了从经验到精准的过程。在伦琴1895年发现X线之后不久,1899年放射治疗就治愈了第一例病人,此后100多年的发展中,放射治疗逐渐向精准化发展。进入新世纪以来,立体定向放疗、三维适形放疗、调强放疗,特别是最近的质子治疗,使得我们对肿瘤进行精准治疗时,周围组织剂量很小,既延长了患者的生存又保证了患者的生存质量。

但精准癌医学的形成主要还是癌症化学治疗药物研发和癌症基因组学发展的结果。早期的癌症化疗,针对生长旺盛的癌细胞,药物靶点主要是细胞分裂和细胞代谢,大都为细胞毒药物,对正常生长的骨髓细胞、胃肠道黏膜细胞也具有杀伤作用,产生恶心呕吐、骨髓抑制等不良反应。新一代化疗药特异性针对癌细胞,以高效低毒、靶向肿瘤细胞为其特点。比如培美曲塞,针对癌细胞的叶酸代谢途径,在杀伤癌细胞同时,大大减少了对正常细胞的影响,成为非鳞癌肺癌维持治疗的标准药物。

对精准癌医学起到突破作用的是从人类基因组计划发展而开始的,而肿瘤基因组计划(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的兴起,大量疾病相关基因被发现,为遗传性疾病、肿瘤等与基因密切相关的重大、复杂性疾病开辟了新途径。精准癌医学的典范可以从几个方面来反映。

第一个是蛋白激酶抑制剂在慢性粒细胞性白血病、非小细胞肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的应用。早在上世纪60年代,科学家就已经发现,慢性粒细胞性白血病患者细胞中存在“费城染色体”,随后科学家证明,“费城染色体”是由于9号染色体的ABL基因和22号染色体的BCR基因融合形成的新基因BCR-ABL,这个新基因BCR-ABL表达一种持续激活的酪氨酸激酶ABL,导致正常细胞癌变并失控性生长,而伊马替尼(imatinib,商品名格列卫)可抑制ABL磷酸化,选择性杀死具有BCR-ABL基因融合的癌细胞,而对其他类型癌细胞和正常细胞均无杀伤效应,对费城染色体阳性的慢性髓性白血病(Ph+CML)有极好的疗效,且不良反应远小于传统化疗^[6]。其后的临床研究,格列卫对C-Kit(CD117)阳性的胃肠道间质瘤具有很好的疗效,使

格列卫成为实体肿瘤应用靶向药物治疗最经典的模型,开启了一种全新的癌症治疗策略。

肺癌方面的研究也是一个从经验到精准的过程。早在1988年,门德尔松和他的同事们首先提出了表皮生长因子受体(EGFR)基因是一个潜在的抗癌靶点,但直到2003年,第一个表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)——吉非替尼,才被美国FDA批准用于晚期肺癌,其有效率20%左右,中位生存期为12.5个月。EGFR-TKI研究从最初与化疗疗效相当,到确定东亚、女性、非吸烟、腺癌为其优势人群,再到EGFR基因拷贝数变化,最后到EGFR外显子18、19、21敏感突变^[7],15年间经历了三代EGFR-TKI的发展。目前含有EGFR驱动基因阳性的晚期肺癌OS达到了惊人的42个月。这类靶向药物的巨大成功开启了分子靶向药物个体化治疗的新时代,这个进展对于肺癌将来的治疗会向精细化、个体化的方向发展奠定了基础。

第二个是单克隆抗体在乳腺癌、结肠癌的应用。在曲妥珠单抗(Trastuzumab)出现之前,Her-2蛋白过表达的乳腺癌,其复发概率高、化疗疗效差,死亡率高,但自新英格兰医学杂志2001年首次报道曲妥珠单抗对Her-2阳性乳腺癌的疗效后,全面改变了乳腺癌的格局^[8];同样,利妥昔单抗在野生型EGFR晚期结直肠癌中的这些进展改变了结直肠癌的治疗模式,开创了分子靶向治疗的新时代,也拉开了精准癌医学的大幕。

最近几年,高通量测序、二代测序技术的发展及成本的下降,使针对疾病的遗传信息的测定易行而便捷,使精准癌医学得到了进一步的发展。精准癌医学的开启,使得人们可以在生化、影像、病理之外,获取第四维数据,可以针对某个个体病人进行肿瘤基因组、全基因组分析,进而进行肿瘤精准治疗。

同样,精准癌医学将引发疾病分类体系的变革,我们可能不再需要按传统的解剖部位(肺癌、乳腺癌等)加病理特征(腺癌、鳞癌)对肿瘤进行分类,而可能以肿瘤分子特征将肿瘤进行分类,比如可以根据ALK蛋白表达,将肺癌分为ALK阳性/阴性肺癌^[9],也可以根据错配修复基因状态将晚期肠癌分为错配修复基因缺陷型(dMMR)/错配修复基因丰富型(pMMR)肠癌。我们可以根据肿瘤分子变化来进行精准治疗。2017年5月,FDA加速批准了免疫检查点抑制剂pembrolizumab用于微卫星不稳定性高(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)的实体瘤患者,这是首个不再以肿瘤病理类型为特点而是以肿瘤分子特征进行治疗选择的药物^[10]。随着基因组学等研究愈发深入,分子标志物体系的愈发成熟,会有越来越多的精准医学手段使“异病”的患者“相同”获益,pembrolizumab的批准是一个先例,但不是个案。

从某种意义上来说,这些成就俨然已成为“精准医学”临床实践的典范,通过对这些驱动基因(Driver gene)的精准、高效打击,实现了远优于传统化疗的疗效,且不良反应轻微可控,挽救了无数患者的生命,大大提高了生活质量,精准癌医学呈现出蓬勃发展的势头。

3 精准医学的发展也是循证医学和转化医学不停发展的结果

循证医学是目前临床最高等级的证据,弥补了长期以来统治临床医学领域的经验医学模式的不足,标志着临床医学实践从经验走向理性。循证医学的产生,完善了疾病诊疗策略,在降低医疗费用、提高医疗质量方面起到了巨大的作用。但循证医学近几年也饱受诟病,特别在肿瘤临床中,以影像和组织病理学为特征的随机对照研究(RCT研究),并不能完全反映患者个体差异、肿瘤异质等情况,即使强调研究方法的等级,但也可能导致证据本身的可靠性及准确性;基于对疾病模糊的诊断、分期、评估而实施的临床研究,常常产生模糊的结论,远离临床实际,甚至起到误导作用。为了解决这个问题,目前肿瘤治疗中具有重要指导意义的美国综合癌症指南(NCCN指南)每年根据新的循证医学证据对指南进行更新,许多时候甚至会更新2~3次,由此可见,单纯基于组织病理学的疾病分类和临床研究存在一些问题,需要进一步进行改变。许多疾病治疗指南的“半衰期”仅为10年,耗资巨大^[11]。

转化医学则强调科研成果的转化以及通过临床的观察与分析,帮助实验室更好的认识人体与疾病并进行更优化的实验设计来促进基础研究。精准医学强调的个体化,其核心在于转化,精准医学需要转化医学来实施。

医学的发展模式经历了经验医学、循证医学、转化医学等相互推进的过程,直至如今的精准医学,一脉相承,但绝非各个割裂,相互补充才是最高的医学模式。临床医学研究也出现了一些新的变化。例如,大家所熟知的篮子试验(basket trial)和雨伞试验(umbrella trial)就是以分子标记物等蛋白和基因为靶点的创新性临床试验在精准癌医学的体现^[9]。

所谓篮子试验就是将某种靶点明确的药物比喻成一个篮子,将带有相同靶基因的不同癌症放进一个篮子里进行研究,其本质是一种药物应对不同的肿瘤,相对于中医学所称的“异病同治”。而雨伞试验则是把具有不同驱动基因的肺癌,如KRS、EGFR、ALK聚拢在同一把雨伞下,同一时间对这些靶点进行检测,然后根据不同的靶基因分配不同的精准靶向药物,这就如中医学的“同病异治”,该试验最大的优势在于将非常少见的突变事件集中起来,变少见事件为“常见”事件,这无论对加速少见疾病的临床试验还是对于某一个个体获得的精准治疗的机会,都具有特别的意义。

4 精准癌医学与中医学的相关性

从个体化角度来说,精准癌医学与中医学理念相似,但内容、内涵仍有诸多不同之处。精准癌医学恶性肿瘤的遗传学改变,核心思想是运用遗传学信息精确指导诊断或治疗。而中医个体化模式,则是宏观的精准,强调病人个体的诊断、治疗要因人、因时、因地制宜,根据病机,同病异治、异病同治。因此,单纯将精准癌医学与中医学整体观、辨证论治等同,是不适宜的,但其精准理念却可以让我们借鉴和利用,使我们不再“模糊”、宏观的认识及治疗疾病,使中医学进入微观化、精确化、精准化,以适应时代发展要求,更好的

服务病人。

5 精准癌医学之于中医肿瘤的机遇与挑战

精准癌医学以肿瘤病人的个体遗传学改变作为诊断和治疗的靶点,强调个体化诊治癌症病人,这点与中医的“因人、因时、因地制宜”“辨证论治”的理念相一致,因此有人说,中医学的发展遇到了千载难逢的机会,中医实现精准化也指日可待了。

实际上,精准医学和精准癌医学概念及理念的提出,对中医学特别是中医肿瘤学的发展提出了巨大的机遇和挑战,许多学者从不同侧面提出了自己的观点。如袁冰提出基于复杂性科学理念,人工智能、大数据分析技术,引进现代化检测方法和技术,建立精准的状态描述体系,使中医学能够精准辨识疾病、病机,以指导中医药治疗^[12];周欣等提出从全基因组层面,通过基因关联分析和全表型组关联分析来判别体质、证候的分子遗传基础,以提高中医诊断和中医治疗的精准性与稳定性^[13];全小林则提出中医辨证论治和整体观是优势,但存在治疗靶向性不足的问题,中医精准化的目标是个体化辨治基础上的群体化规律的探索,方药量效关系基础的方量、药量精准化^[14];殷东风提出以患者生命活动外在表现为靶标、形神统一理论指导下中医宏观精准治疗,是目前中医肿瘤精准治疗的实现方式之一^[15]。中国科学院陈凯先院士提出,需要以“精准诊断”“精准治疗”两大问题为切入点,坚持突出中医药个性化、动态化、整体性诊疗理念,推动中医药的创新发展^[16]。这些观点为中医肿瘤学的发展提供了弯道超车的机会,有可能实现建立中西医融合下恶性肿瘤个体化肿瘤诊治体系,形成高于中医、西医的现代化医学新体系这一宏伟目标。要完成这一目标仍存在巨大的挑战:一是目前尚缺少融合现代科学、中医学一体的人才;二是理论体系尚未完善;三是客观化指标缺乏,基于个人和医家经验;四是中医疗效评价体系未形成。

针对上述问题,个人认为,中医肿瘤学的发展,必须借鉴现代医学、科学的发展,从以下几个方面进行突破:

(1) 证候研究精准化:在临床肿瘤实践中,中医辨证多建立在医家个人经验基础上,目前尚缺乏客观标准。我们应该用现代语言阐释中医肿瘤发生、发展的规律。研究应该以中医证候——病理生理——蛋白组学——转录组学——基因组学整个环节进行。证候不仅要把基因组不稳定(内因)和外感、七情内伤、环境、饮食(外因)所导致的DNA甲基化异常、微卫星不稳定引起的转录水平异常包括进来,还应把蛋白质合成、代谢异常、细胞功能异常所出现的病理生理改变包括进来。因此,中医的证候和病机,需要把目前精准医学中的分子遗传学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等改变引入到中医证候、病机的分析中,揭示证的本质,在此基础上制定统一规范的辨证标准,以解决辨证模糊性的问题,见图1。

(2) 中药复方精准化:引入色谱、飞行质谱、中药谱效关系等技术,测定复方含量,使复方含量精确化,结合蛋白组学、代谢组学方法,使进入体内的复方有迹可循,机理、机制明确,方证相应^[17]。

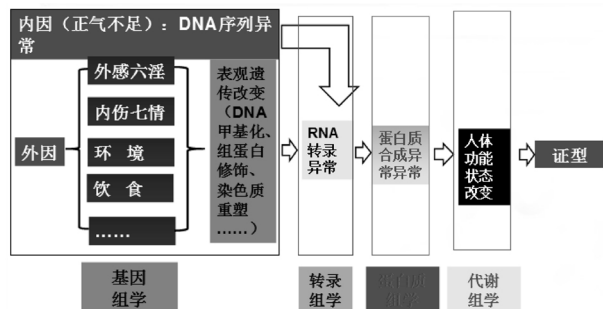


图1 证候研究精准化图

(3) 中医治疗精准化: 引入人工智能、深度学习等大数据方法, 在中医证候精准化基础上, 病-证结合, 依托人工智能, 达到辨证精准化, 依托复方精准化, 达到治疗精准化, 发挥中医药多靶点、协同调节的优势。

6 展望

针对单个基因的疾病, 精准医学有着不可比拟的优势, 典型的例子是利用病人自身的免疫细胞来清除癌细胞的嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T) 治疗白血病, 使病人长期生存, 获得治愈; 近几年兴起的 CRISPR/Cas9 基因编辑技术, 使人类可以对基因组完成精确修饰, 可以预见在不远的将来, 诸如此类的新技术, 将使亨廷顿氏病这类单一基因的病变获得治愈。但对于恶性肿瘤来说, 其今后还有很长的路要走。恶性肿瘤本质上是一个进化 (Evolution) 疾病, 其在发生发展过程中, 不仅受到人体免疫功能对其的竞争和压制, 同时也受到肿瘤细胞之间的竞争选择, 也受到后续治疗给予的竞争压力, 导致肿瘤基因组呈现出异常复杂的情况。此时, 单纯的精准治疗就很难凑效, 而中医中药以其天然的复杂性, 可能更适合复杂疾病的治疗, 但如何达到目前的精准问题, 是今后需要解决的关键问题。中国癌症防治三年行动计划 (2015—2017 年) 提出, 创新中医药与现代技术相结合的中医诊疗模式, 提高中医药肿瘤诊治水平, …… 坚强中医药防治常见恶性肿瘤的系统化研究和关键领域的中医药精细化研究。这一行动计划, 给中医肿瘤提出了研究和发展的方向。精准癌医学只是一个开头, 今后的路还有很长, 需要同仁们齐心协力、发挥优势, 并借鉴西医的长处, 打通中西医关节点, 最终造福患者。只要我们在坚持弘扬中医药传统优势和特色的前提下, 与时俱进, 不断创新, 就一定能够在“精准癌医学”研究方面不断前进, 推动中医药事业走向新的辉煌。

参考文献

- [1] 张华, 詹启敏. 精准医学的需求与挑战[J]. 中国研究型医院, 2015, 2(5): 17-25.
- [2] 付文华, 钱海利, 詹启敏. 中国精准医学发展的需求和任务[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 1-4.
- [3] https://en.wikipedia.org/wiki/William_Stewart_Halsted.
- [4] https://en.wikipedia.org/wiki/Theodor_Billroth.
- [5] [https://en.wikipedia.org/wiki/Bernard_Fisher_\(scientist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Bernard_Fisher_(scientist)).
- [6] Mauro MJ, O'Dwyer ME, Druker BJ. ST1571, a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia: validating the promise of molecularly targeted therapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2001, 48 (suppl 1): S77-S78.

- [7] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [8] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
- [9] 吴一龙. 精准癌医学: 走向未来的路[J]. 循证医学, 2015, 15(1): 1-2.
- [10] FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature[EB/OL]. (<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm560167.htm>), 2017, May, 23.
- [11] 肖飞. 从循证医学到精准医学的思考[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, 3(3): 123-128.
- [12] 袁冰. 建立精准的状态描述体系——中医学走向精准之路(一)[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(3): 186-190.
- [13] 周欣, 薛文达, 吴颢昕, 等. 全基因组及全表型组关联分析在中医药研究中应用的可能性与前景[J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1191-1194.
- [14] 全小林. 中医迈向精准时代的思考[J]. 中医杂志, 2016, 57(20): 1715-1718.
- [15] 殷东风. 中医理论指导下的恶性肿瘤精准治疗[J]. 中医杂志, 2017, 58(7): 572-574.
- [16] 陈凯先. 精准医学和中医药创新发展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 7-18.
- [17] 赵海燕, 韩旭. 中药谱效关系的研究思路与应用进展[J]. 世界中医药, 2014, 9(4): 537-539.

开灯睡觉容易发胖

《美国科学院院报》刊登的荷兰一项新研究发现, 开灯睡觉更容易发胖。

为了研究光照对棕色脂肪 (负责燃烧体内热量的脂肪) 活性的影响, 荷兰莱顿大学医学中心研究员帕特里克·任森博士及其研究小组将实验鼠随机分为几组, 并让它们每天在人造光源下暴露 12、16 或 24 h, 同时监控其 β 3-肾上腺素受体的活性水平。研究人员还检测了棕色脂肪组织的作用及其使用情况。结果发现, 每天 24 h 暴露于光照条件下, 持续 5 周, 会导致实验鼠体内脂肪比普通实验鼠增加 50%。这些接受额外光照的实验鼠, 其体内棕色脂肪吸收营养物质减少, β 3-肾上腺素受体活性降低, 脂肪燃烧量更少。

任森博士表示, 包括人类在内的许多哺乳动物体内都存在两种脂肪: 棕色脂肪和白色脂肪。前者负责储存多余热量以备不时之需, 而后者则会燃烧脂肪将其转变为热量。新研究结果表明, 包括手机屏在内的人工灯光既干扰人体生物钟, 又会干扰负责燃烧热量的棕色脂肪, 长此以往必然会促使体内脂肪聚集, 导致体重超标甚至肥胖。

科学家建议, 要保持高质量睡眠及防止身体发胖, 睡觉时应尽量保持卧室黑暗, 避免各种电子设备及路灯、走廊灯等室外光源的干扰。