

· 论 坛 ·

临床肿瘤学中西医结合进展与展望

孙 燕¹ 马 军²

进入 21 世纪,由于循证医学和分子生物学的发展,临床肿瘤学进展迅速,其中中西医结合也取得一些突出成果^[1]。本文介绍部分中西医结合方面的进展,探讨结合的可能途径和展望。

1 中西医结合治疗急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是我们民族对世界医学的重大贡献

APL 是急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 中病情十分凶险的一种类型,20 世纪 80 年代前病死率极高。由于 APL 有其独特的染色体异常,即 t(15;17),产生融合基因 PML-RAR α 及其编码的蛋白,所以治疗效果与其他急性粒细胞白血病不同。1980 年王振义首先使用全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 诱导分化治疗 APL,初治 APL 患者完全缓解 (complete response, CR) 率可达 90% 左右。ATRA 对肿瘤细胞的作用机制是通过促进 APL 细胞的分化、纠正出凝血机制的异常,避免化疗所致的骨髓抑制和诱发弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 的可能,成为治疗急性白血病成功的范例。同时,他带领其团队又揭示了 APL 的 5 种染色体易位均累及 17 号染色体上的 RAR α 基因。该基因全长 39398 bp, 包含 9 个外显子和 8 个内含子。t(15;17) 易位见于绝大多数 APL 患者,维甲酸受体 α 基因与 15 号染色体的早幼粒细胞白血病 (promyelocytic leukemia, PML) 基因形成 PML-RAR α 融合基因,该融合基因编码的蛋白具有不同于正常 RAR α 等位基因编码的野生型维甲酸受体的功能。RAR α 基因位于染色体 17 长臂 21 区带,其功能是核激素受体。维甲酸结合在 RAR 受体元件上,转录调节许多基因。PML 是一核蛋白,从氨基端到羧基端,包括脯氨酸丰富区、核小体定位所需的脱氨酸丰富区,形成同/异二聚体所需的螺旋环螺旋

结构、核定位信号 NLS 以及丝氨酸、脯氨酸丰富区。PML 正常位于一个称为 POD (PML oncogenic domain) 的结构中。POD 在核中呈斑点状,数目 15 ~ 20 个。近来的研究认为 PML 通过转录共激活作用,具有抑制肿瘤生长的活性,在多种凋亡途径中,PML 也可能起重要作用。在 M3 型 AML (APL) 中,17 号染色体上的 RAR α 与 15 号染色体上的 PML 相互易位,即发生 t(15;17)(q22;q21)。PML 和 RAR α 的相互易位造成以下后果:(1) PML-RAR α 融合蛋白通过显性负抑制作用,抑制早幼粒细胞分化成熟;(2) PML 去定位,形成上百个细小颗粒,分布在核及胞质中,使 POD 的结构破坏,PML 的正常抑制增殖和促凋亡功能发生障碍,导致细胞增殖,凋亡减少;(3) RAR α 正常时能与转录共抑制复合物 (N-CoR/Sin3a/HDAC-1, N-CoR 为核受体共抑制物,HDAC 为组蛋白去乙酰化酶) 结合。在生理剂量的维甲酸作用下,RAR α 可以与共抑制复合物解离,起转录激活作用,即激活所调节的靶基因。PML-RAR α 可促进 RAR α 与共抑制复合物的结合,抑制 RAR α 所调节的靶基因,抑制了早幼粒细胞的分化成熟,并使其增殖,引起 M3 型 AML。在治疗剂量下,维甲酸可降解 PML-RAR α 。此外,维甲酸还可使共抑制复合物与 RAR α 分离,进而募集共激活 (coactivators) 复合物,包括 CBP/P300、P/CAF、NcoA-1/SRC-1、P/CIF 等蛋白,其中 CBF/P300 和 P/CAF 有强烈的组蛋白乙酰化酶活性,使组蛋白乙酰化。组蛋白乙酰化后,转录激活靶基因的功能恢复,早幼粒细胞乃分化成熟。RTRA 可诱导 APL 细胞分化诱导,但不能治愈 APL。

上海王振义、陈竺团队与哈医大一院张亭栋团队及哈尔滨血液病肿瘤研究所马军团队等合作进一步验证和阐明了三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) 治疗 APL 的机理。经过多年努力,在 2000 年提出治疗 APL 的“上海哈尔滨模式”,应用 ATRA 和 ATO 双诱导治疗 APL,可使五年生存率提高到 95%,从而使 APL 成为第一个可治愈的成人白血病。ATO 作用于 PML 的 APL 致病蛋白,可使 PML/RAR α 致病基因消失而达到临床治愈。开创了非化疗方案治愈 APL 的先例^[2]。研究表明低危 APL 口服 ATO 加 ATRA 的

作者单位: 1. 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 (北京 100021); 2. 哈尔滨血液病肿瘤研究所 (哈尔滨 150010)

通讯作者: 孙 燕, Tel: 010 - 87788519, E-mail: suny@cae.cn

疗效与静脉 ATO 同样好^[3]。

这些成果被国内外学者临床试验所证实,“上海哈尔滨模式”也得到了国内外学者的一致认可,逐渐成为国际上治疗 APL 的金标准方案。王振义院士获得 2010 年度国家最高科学技术奖,同年 12 月 10 日国际小行星中心发布第 77507 号公报,将第 43259 号小行星永久命名为“王振义星”。2012 年王振义和陈竺在美国获得第七届圣捷尔吉癌症研究创新成就奖。最近,陈竺和两位法国科学家获颁 2018 年舍贝里奖,以表彰他们阐明 APL 的分子机理并开创革命性疗法。

这一研究是运用东方智慧使癌细胞“改邪归正”的生动实践,是中西医携手、国际合作的成功范例,也是东西方文化交融汇聚的动人故事。

2 从经验到循证研究取得新进展

2.1 康莱特 康莱特注射液是从薏米提取的植物性药物,对肺癌、肝癌等恶性肿瘤具有较好疗效,可有效减轻癌症相关恶液质、癌性疼痛以及癌症相关的其他症状。美国临床前实验提示康莱特注射液可抑制肿瘤细胞 NF- κ B 依赖和蛋白激酶 C 信号传导,从而抑制肿瘤生长、浸润和转移^[4]。另一临床前研究发现康莱特能诱导胰腺癌细胞凋亡^[5]。我们与美国、俄罗斯开展的多中心临床研究初步说明康莱特注射液与吉西他滨(健择)联合治疗晚期胰腺癌疗效优于吉西他滨,而且长期生存患者生活质量也较好。康莱特胶囊灌胃给药 4 周对消痔灵注射液所致非细菌性前列腺炎大鼠侧叶前列腺液白细胞数增多和卵磷脂小体密度减少有显著的治疗作用;组织病理学检查结果表明康莱特软胶囊可显著减轻消痔灵注射液所致非细菌性前列腺炎大鼠侧叶前列腺组织间质中炎症细胞浸润、成纤维细胞增生、腺腔缩小以及分泌物减少等病理性改变。因此,目前正在开展康莱特胶囊治疗前列腺增生、肥大的临床试验。

2.2 榄香烯 榄香烯是从姜科植物温莪术(温郁金)提取的挥发油中的有效成分。榄香烯的作用机制是抑制肿瘤细胞有丝分裂,诱发肿瘤细胞凋亡。腹腔注射榄香烯乳对肿瘤细胞的 DNA、RNA 及蛋白质合成有明显的抑制作用。该药还能直接作用于细胞膜,使肿瘤细胞破裂,可以改变和增强肿瘤细胞的免疫原性,诱发和促进机体对肿瘤细胞的免疫反应。上世纪 90 年代我们应用榄香烯乳剂治疗癌性胸水,曾获得八五攻关成果奖。

近年来的进展是将榄香烯包封于脂质体双分子层中而形成纳米级靶向微球,可以静脉滴注,并研制成口

服胶囊。与放化疗并用对肺癌、肝癌、食道癌、鼻咽癌、脑瘤、骨转移癌、妇科肿瘤等恶性肿瘤可以增强疗效,降低放化疗的毒副作用,并可用于介入、腔内化疗及癌性胸腹水的治疗^[6,7]。2012 年这一成果获得国家科技进步奖二等奖。

2.3 槐耳颗粒 从槐耳提取的槐耳颗粒在我国已经应用多年。最近,Chen Q 等^[8]发表了我国 39 家中心 1 044 例肝癌手术后应用槐耳颗粒与安慰剂随机对照研究的结果,术后复发风险降低 33%。无论患者开始服药时是否存在乙肝感染、肝硬化、腹水等,槐耳颗粒的效果都相对稳定。

2.4 生白口服液 由邵梦阳根据“肾主骨,骨生髓”研制的“生白口服液”已经在临床应用多年。生白口服液可以提高模型小鼠的白细胞水平,在白细胞数量及功能的提升上均有体现;同时无肿瘤生长促进作用,安全性好。2017 年经过多学科专家论证,认为提高生白口服液的临床研究需要应用现代化的手段进行综合评估,从治疗向预防延伸,提高机体免疫力、综合改善患者症状用可量化的指标等。2018 年李冰雪等^[9]总结现有循证医学资料,说明生白口服液不仅可以有效提高白细胞水平,同时可在较短时间内改善患者脾肾两虚症状,促进体力状况恢复,提高放化疗完成率。在 110 例化疗期间随机对照临床研究的基础上,目前正在开展多中心随机对照Ⅲ期临床试验和作用机制的研究。

2.5 普那布林 普那布林是从天然海藻中发现的一种全新的小分子化合物,具有多方面的抗癌活性:(1)通过促进树突性细胞成熟化,激活与肿瘤抗原有关的 T 细胞,放大免疫作用;(2)直接通过激活 JNK 通道促进肿瘤细胞凋亡;(3)对肿瘤血管的内皮细胞,通过抑制微管蛋白的聚合,使肿瘤血管的内皮细胞肿胀,达到堵塞血管的目的,抑制肿瘤血流量^[10]。

目前,普那布林已经完成 I A、I B 和 II 期临床试验。从 II 期临床结果中看到,普那布林联合多西他赛在适用人群中(肺部有可测病灶)的 OS 是 11.3 个月,而单药组是 6.7 个月;普那布林联用组患者有效率为 18.3%,而多西他赛单药组为 10.5%,提高了近 1 倍;PFS 从 2.9 个月(多西他赛单药组)提高到 3.7 个月,而且这些 PR 患者的 OS 是 19.2 个月,比多西他赛单用组 6.2 个月大大延长。普那布林的研究结果已经连续两年在 ASCO 会上报告,获得好评^[11,12]。

目前正在开展多国、多中心随机Ⅲ期临床试验。美国 FDA 在 2013 年批准普那布林联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)国际多中心Ⅲ期临床试验;我国 CFDA 在

2015 年批准同时在中国进行,并得到我国十三五重大专项支持;2016 年得到澳大利亚药政部门的批准。除此以外,FDA 已经批准了普那布林另外 2 个适应症的研究性新药 (investigational new drug, IND) 申请,即:(1)普那布林和 PD-1 免疫抑制剂纳武单抗联用,治疗 NSCLC 的 I/II 期临床研究已经在美国收入患者;(2)普那布林预防化疗引起的白细胞降低症的国际多中心 II/III 期注册临床研究已经在美国启动,中国的临床也已经开始。此外,普那布林联合多西他赛治疗 KRAS 突变的 NSCLC 和联合放疗治疗脑转移瘤等多项临床前研究已基本完成。

3 基础研究是进一步阐明中医治疗优势的推动力量

从近年来临床肿瘤学领域内的成果来看,开展中医中药的基础研究,最好的范例应当是前述 APL 的研究,ATO 是由民间中医验方,由哈医大一院韩太云药师研制成三氧化二砷注射液,开创了 APL 治愈性治疗^[13]。正是由于阐明了 PML-RAR α 及其编码的蛋白和进一步的研究才使得“上海哈尔滨模式”为国际接受。APL 的治疗即是临床研究成功后再转化为基础研究的典范。

阿克拉定独特的作用机制,特别是抑制 PD-L1 的作用,部分解释了对肝癌突出的疗效,也为寻找“优势人群”奠定了基础。最近我们还发现扶正复方在体外也有抑制 PD-L1 的作用,正在进一步研究。如前所述,人参皂甙 Rg3 正是由于发现抑制 VEGF 才在临床上发现能提高化放疗疗效的。我们注重最大限度应用分子生物学研究阐明中药的作用是十分重要的途径,并且是可行的。但是,我们也要听听“分子生物学之父”James Watson 的警告:“DNA 不能是癌症治疗的一切”,要重视患者的整体。这与中医学重视肿瘤发生的微环境、扶正祛邪、重视患者的体质是一致的。

4 中西医理论的结合

多年来很多专家认为,虽然中西医都是人类与疾病斗争中经验的总结,但受中西方哲学思想影响从理论上结合难度较大。而从临床肿瘤学近 20 年的发展中,我们惊奇地看到中西医基本概念上的互通和融合。

最初,很多同行认为对中医中药进行循证医学研究比较困难。但 50 年前我们就探索通过循证医学阐明扶正中药可促进患者细胞免疫功能并取得一定成果。通过系统学习中医理论和临床实践,笔者认真学习了中医的辨证论治和扶正祛邪治疗原则及常见病的诊治,不论在医院还是下乡开始应用中西两法处理患者,在临床实践中逐渐发生了重要的飞跃。正如国外

评述笔者说:“在他的临床实践中能够融入中医学思想和治法”。我国对补气药黄芪在各个领域内的研究和实践结果,陈可冀、张伯礼和笔者已经编辑成书《黄芪的基础与临床》可供参考^[14]。黄芪除了能诱导干扰素,对环核苷酸具有一定的影响,保护骨髓、保护肾上腺皮质功能,与 IL-2 有协同作用,减轻化疗毒副反应,提高机体生活质量和改善远期结果以外,还有以下作用:(1)抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡;(2)抑制 Ts 细胞的活性;(3)抑制肿瘤新生血管生成;(4)逆转化疗耐药性,增强化疗效果;(5)治疗癌前病变慢性萎缩胃炎;(6)抑制 PD-L1 的表达。笔者与法国居里研究所合作,发现黄芪复方在体外可明显抑制肿瘤细胞 PD-L1 活性,这一研究很可能与扶正中药抑制肿瘤患者过多的 Ts 细胞活性相关。有关研究正在深入开展。笔者在第 2 节列出几项新的研究结果都说明,循证医学和有对照的 GCP 研究阐明中药的作用是可能的,而且正是通过这些结果达到中西方互通。

靶向治疗本身就是信号调控。正在放映引起热议的电影《我不是药神》中的伊马替尼(格列卫),本来设计是调控 BCR-ABL 融合基因转录治疗慢粒白血病的,可是由于具有同样的靶点对胃肠间质细胞瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)也有良好疗效。这正是中医学“异病同治”的范例。以后,这样的例子越来越多,2017 年美国 FDA 批准了 Keytruda (pembrolizumab,帕博利珠单抗)治疗带有微卫星不稳定性高(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR) 6 种肿瘤适应症。我们开玩笑地说:这是 FDA 开始学习“异病同治”的标志。自从 Thomas Lynch 发现第一代表皮因子络氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)疗效与 EGFR 基因突变以后,“同病异治”的例子也越来越多,找到常见肿瘤的“优势人群”成了临床医生的必修课程。但是,不同于中医学调控寒热、虚实和阴阳,我们目前调控的是基因、受体、免疫和激酶。中医学的辨证论治、同病异治、异病同治与目前的治疗个体化研究有“异曲同工”之妙。

5 通过临床实践进一步阐明中医证候的本质

证候是中医对疾病某个阶段病因、病位及病理性质的高度总结,表现为一组有内在联系的症状和体征。中医辨证论治无疑就是在对证候的理解、判断的基础上给予的有效治疗,也正是我国传统医学的精华。以前用西医学综合征(syndrome)来理解有一定局限性。

这样的例子很多,例如西医学认为感冒是由病毒

所引起的上呼吸道卡他性疾病,既然没有杀感冒病毒的药物,最基本治疗就是发汗解热。而中医学则认为感冒是由于正气不足,卫外功能减弱,肺卫调节疏懈,六淫之邪夹杂病毒乘袭。证候表现上有风寒、风热和暑湿兼夹之证,以及素体阳虚者易受风寒,阴虚者易受风热、燥热,痰湿偏重者易受外湿,治疗上则要分辨风寒、风热、暑湿等不同证候,而且对表实里虚证有特殊的方剂,疗效当然也就较好。

这就是笔者主张的通过临床实践深入研究证候现代医学的诠释的必要性和可能性。但建国以来除了沈自尹院士对肾阳虚用现代医学的诠释以外,应用现代科学方法深度对证候的本质研究不多。沈院士的研究途径是在临床上从中医学角度观察两种疾病:科兴综合征(肾上腺皮质功能亢进)和艾迪森病(肾上腺皮质功能不全),再通过实验研究而获得结论。笔者曾经指导过两位中医学出身又读过西医学院的医师攻读博士学位,我们共同观察过肿瘤患者的中医证候的现代医学内涵。其中一位研究的题目是探讨阴虚的本质。他后来发现多数阴虚患者 IL-1 升高,并且在小鼠中用 IL-1 诱导出近似阴虚的舌像,可能从细胞因子的水平诠释了阴虚的部分内涵^[15]。当然这可能只是部分机制,要全面通过分子生物学阐明阴虚,还需要更深入研究。其实在笔者看来,肺结核病形象来说就是林黛玉的临床表现,还有晚期肿瘤最后阶段出现的阴虚,都是可以深入研究的模型。笔者与另一位博士共同探索了人参复方对气虚的影响,后来得到研究证实人参补气的作用可能是皂甙 Rg1。所以,笔者认为通过对中药作用机理的研究也是一个比较切合实际的途径。最近,国家药品监督管理局药品审评中心发布《证候类新药临床研究的一般考虑(征求意见稿)》首次将中医药传统思维与现代循证研究相结合,值得点赞。我希望由此能够深入认识、解析、诠释、阐明证候的本质,从而提高常见疾病的防治水平,对世界医学做出更大的贡献。

参 考 文 献

- [1] Sun Y. The role of Chinese medicine in clinical oncology[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(1): 3-10.
- [2] 沈志祥, 黄晓军, 马军, 等. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(3): 179-183.
- [3] Zhu HH, Wu DP, Du X, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high risk acute promyelocytic leukemia: a non-inferiority, randomized phase 3 trail [J]. Lancet Oncology, 2018, 19(7): 871-879.
- [4] Woo JH, Wilsbach K, Orita H, et al. Coix seed extract, a commonly used treatment for cancer in China, inhibits NFκB and protein kinase C signaling[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(12): 2005-2011.
- [5] 梁智勇, 王文泽, 高洁, 等. 康莱特注射液合并健脾对移植于裸鼠的人胰腺癌的疗效研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(3): 177-180.
- [6] 汤秀红, 秦叔逵, 谢恬. 榄香烯注射液抗肿瘤作用基础研究的现状和进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(3): 266-273.
- [7] 申红丽, 赵盼盼, 张涛. 榄香烯与含铂化疗方案联合晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(8): 1783-1788.
- [8] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after resection of HCC: a multicenter randomized clinical trial[J]. Gut, 2018, gutjnl-2018-315983.
- [9] 李冰雪, 袁嘉萌, 郑佳彬, 等. 生白口服液防治化疗后白细胞减少症研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1455-1458.
- [10] Singh AV, Bandi M, Raje N, et al. A novel vascular disrupting agent plinabulin triggers JNK-mediated apoptosis and inhibits angiogenesis in multiple myeloma cells[J]. Blood, 2017, 117(21): 5692-5700.
- [11] Sun Y, Li Q, Xu JM, et al. A multicenter, single arm phase ii trial of a small molecule immune-modulator icaritin: safety, overall survival, immune dynamics and pd-l1 expression in advanced hepatocellular carcinoma [R]. Proceedings ASCO, 2018.
- [12] 中国原创药 (first-in-Class) 阿可拉定免疫调节治疗晚期肝细胞癌多中心 II 期临床研究数据在 ASCO 年会发布 [OL]. https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA4ODQxMjgzNw==&mid=2653962464&idx=7&sn=9d02909b23daa0c58ee02b63790b5779&chksm=8bee672abc99ee3c70b26105ce1817f75c764dd60e92b41325da73a1dafc9449b283b23c38a5&mpshare=1&scene=1&srcid=0726WHv5cizfAc4yTMVWcnb#rd [2018-06-04].
- [13] Ma J, Liu JW, Chen LY, et al. Clinical observations on arsenic trioxide (As₂O₃) and all-trans retinoic acid (ATRA) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) [J]. Blood, 1998, 92(Suppl1):483a.
- [14] 陈可冀, 孙燕, 张伯礼主编. 黄芪的基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [15] 申维玺, 孙燕, 张叔人. 白细胞介素-1 等细胞因子与肺阴虚证本质的相关性研究 [J]. 中医杂志, 2000, 41(7): 423-425.

(收稿: 2018-07-26)

责任编辑: 赵芳芳