

· 综 述 ·

阿尔茨海默病脑脊液和血液生物学标志物的研究进展*

彭竹芸¹综述,晏 宁²,晏 勇^{1△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016; 2. 重庆医科大学附属大学城医院神经中心 401331)

关键词:阿尔茨海默病;淀粉样蛋白;tau 蛋白质类;基因,p53;基因多态性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.25.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)25-2662-04

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆中最常见的类型,发病率为 1.0%~2.0%,并随着年龄增长而增高。AD 发病率在中国 65~75 岁人群中为 4.8%,>75~85 岁为 11.5%,85 岁以上大于 30.0%。AD 不仅严重危害老年人的身体健康,并给家庭和社会增加了沉重的负担。目前对确诊的中、重度 AD 尚无特效治疗方法,而早期识别和干预该病对患者、家庭和社会均有极其重要的意义。Prince 等^[1]代表国际痴呆协会所写《2011 世界 AD 报告》中提出 AD 能够早期诊断,指出早期诊断和干预可明显改善 AD 患者的认知功能,推迟患者入住医疗和看护机构的时间,且早期诊断的效益显著。早期诊断就是尽早发现症状很轻微、特别是发现仅有脑部 AD 病理改变而无临床症状的临床前期 AD(preclinical phase AD, PCAD)患者。近年来对 AD 早期诊断的探索主要集中在脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和血液中生物标志物研究,本文就此进展进行综述。

1 CSF 中相关标志物

目前对 CSF 中生物标志物的研究多聚焦 β 样淀粉蛋白(amyloid β -protein, A β)和 tau 蛋白等含量异常。证实二者改变最直接最可靠的方法是脑组织活检,但临床广泛开展较困难。因 CSF 直接与中枢神经系统(central nervous system, CNS)的细胞外空间联系,脑的生物学变化会在 CSF 中反映出来,故检测 CSF 中 A β 和 tau 蛋白等能较客观地反映脑组织的病理、生理变化。

1.1 A β AD 最主要的病理特征性改变之一是细胞外聚集的 A β 构成老年斑(senile plaque, SP)。淀粉样前体蛋白(APP)经过一系列酶切过程产生 A β 。生理情况下,APP 经过 α 途径代谢不生成 A β 。病理状态下,APP 经 β 途径代谢产生过多不溶性 A β ,导致脑组织大量 A β 沉积,从而使 CSF 中 A β 水平降低。老年斑的核心成分是 A β 40 和 A β 42,疏水性的 A β 42 比 A β 40 的毒性更强,更易聚集。AD 患者 CSF 中 A β 42 的水平较 A β 40 更低。因 A β 40 变化较小,A β 42/A β 40 比值对于 AD 的诊断更有帮助。Carol 等^[2]报道 CSF 中 A β 40 降低对 AD 诊断的敏感性为 80.0%,特异性为 90.0%,A β 42 降低的敏感性 87.0%,特异性 90.0%;两个指标联合检测 A β 40/A β 42 比值在诊断 AD 的敏感性大于 95.0%,特异性为 90.0%。Welander 等^[3]用 A β 标准肽定量研究发现散发性和家族性 AD 患者脑 A β 斑块和额叶皮质区存在 A β 43,提出 A β 43 比 A β 40 更常见,毒性可能比 A β 42 更强,是非常重要的生物学标志物。但目前还未被广泛认可,有待进一步研究。曾有较多对 A β 14、A β 15、A β 16、

A β 25、A β 32、A β 35、A β 37、A β 38、A β 39 等其他单体在 AD 患者 CSF 中变化研究,但其敏感性和特异性均较低。

1.2 tau 蛋白 tau 蛋白是神经元内维持微管结构稳定的细胞内蛋白。在正常状态下,CSF 中含有少量 tau 蛋白,随着年龄的增长而增多。AD 患者脑神经元中 tau 蛋白过度磷酸化并与微管蛋白分离,聚合成不溶的成对螺旋纤维丝(PHF),最终形成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),tau 蛋白释放入 CSF 中,总 tau 蛋白(T-tau)显著增加。磷酸化 tau 蛋白(P-tau)是 NFTs 的主要成分,可在 39 个位点异常过度磷酸化,造成轴突传导功能障碍。目前国际老年痴呆协会建议将 T-tau 和 P-tau 作为诊断 AD 的生物标志物。

有研究表明,AD、血管性痴呆和额颞叶痴呆患者 T-tau 水平增高,在 90%进展为 AD 的轻度认知障碍(MCI)患者的 CSF 内,T-tau 水平显著增加,而稳定型 MCI 不增加^[4]。Mattsson 等^[5]多中心检测 AD 组(MCI 发展为 AD 271 例)和非 AD 组(MCI 发展为其他痴呆 59 例)患者 CSF 中 tau 蛋白,显示 AD 组 P-tau181 和 T-tau 高于非 AD 组。de Souza 等^[6]证实 AD 患者的海马容积与 CSF 中 P-tau 和 T-tau 的含量相关,而与 CSF 中 A β 不相关,原因可能与神经元缺失和 AD 病理、生理过程相关。P-tau181 和 P-tau231 可用来鉴别 AD 与其他类型痴呆^[7]。MCI 患者 CSF 和脑组织中 BACE1 蛋白及酶活性升高,A β 42 水平降低、T-tau 和 P-tau 升高等具有预示 MCI 向 AD 转化的价值。Tau 蛋白其他亚型还有 P-tau199、P-tau235、P-tau396 和 P-tau404 等,在 AD 和其他类型痴呆均有异常,某些亚型可作为痴呆早期诊断的生物学指标。但其他神经变性疾病如克-雅脑病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)等患者 CSF 中 tau 蛋白水平也可升高。有学者发现 AD 患者 CSF 中 tau 蛋白水平高于多发性梗死性痴呆、血管性痴呆、非 AD 痴呆以及 MCI 和其他痴呆患者。

1.3 A β 联合 tau 蛋白 实践证明检测单个生物标志物的敏感性和特异性明显弱于多个标志物联合检测。Blennow 等^[8]对有痴呆高危因素的认知功能障碍患者联合检测 CSF 中 A β 42、T-tau 和 P-tau 蛋白,结果显示一例患者常有多标志物同时异常,较单一标志物诊断 AD 具有更高的特异性和准确性。此 3 项指标联合检测对预测 MCI 发展为 AD 的特异性和敏感性约为 85.0%。Tapiola 等^[9]选择交叉研究 123 例可能 AD 患者的 CSF,以 A β 42 下降、P-tau 升高和 A β 42/P-tau 比值诊断 AD,其敏感性为 91.6%、特异性为 85.7%。

* 基金项目:重庆市卫生局医学科研计划重点项目(2010-1-17)。

△ 通讯作者, Tel:13983989050; E-mail: yyanpro@yahoo.com.cn。

1.4 神经元蛋白和其他替代标记物 其他脑淀粉样蛋白沉积标志物包括 APP、淀粉前体样蛋白 (Amyloid precursor like protein, APLP)。APLP 有 3 种亚型即 APLP1 β 25, APLP1 β 27 和 APLP1 β 28。Yanagida 等^[10]报道在散发性和家族性 AD 患者 CSF 中 APLP1 β 28 水平显著增高。而在家族性 AD 患者 CSF 中 A β 42 却没有降低,认为 APLP1 β 28 可替代 A β 42 而作为诊断标记物。分拣蛋白相关受体 (sortilin-related receptor, SORL1, 又称 SorLA 或 LR11), 是一种跨膜神经元分拣蛋白, 引导 APP 进入产生 A β 的再循环通路。SORL1 的下降与淀粉样斑块、NFTs 呈负相关。Ma 等^[11]报道在 AD 患者 CSF 中 SORL1 显著降低, 建议其可作为 AD 诊断性标志物。神经元损伤后漏出蛋白-类视锥蛋白 1 (visinin-like protein 1, VLP-1) 在 AD 患者的 CSF 中高表达。该蛋白预测 AD 的敏感性和特异性与 CSF 中 T-tau、P-tau、A β 42 相似^[12]。有学者报道异构前列腺素 (isoprostanes) 和超氧化物歧化酶 (superoxide Dismutase, SOD), 可作为 AD 和 MCI 患者氧化应激损伤的标志物。

2 血液中的生物学标志物

2.1 血浆中的 A β 血液标本较 CSF 获取更方便, 血液生物学标志物检查一直是学者们探索的方向。目前研究显示 AD 患者血浆中存在 A β 变化而 tau 蛋白检测较为困难。血浆 A β 42 水平变化与 CSF 并非同步变化。Ringman 等^[13]研究发现 FAD 基因突变型患者血浆 A β 42、A β 42/A β 40 比值在出现临床症状前已明显升高, 而 CSF 中 A β 42/A β 40 比值降低、T-tau 和 P-tau 升高。Schupf 等^[14]跟踪研究无认知损害的老年人群约 4.5 年, 发现在实验早期血浆中 A β 42 高表达, 而转变成痴呆后血浆中 A β 42 下降且血浆中 A β 42/A β 40 比值也下降。Blasko 等^[15]也报道血浆中 A β 42 高表达组较对照组在 5 年后患痴呆的风险增大。AD 患者早期血浆与 CSF 的不同步变化可能与血脑屏障较完整有关, 而晚期血浆和 CSF 中 A β 均降低的一致性可能与中枢与外周血中 A β 的平衡有关。血浆中 A β 42 水平升高、A β 42/A β 40 比值降低者是进展为 AD 的高度危险因素, 可作为预测 PCAD 和 MCI 患者发展为 AD 的生物标志物。也有研究表明血浆中 A β 没有变化。家族性 AD 和唐氏综合征时, 血浆中的 A β 水平升高, 但是在散发性 AD 患者血浆中 A β 水平并不一定增高。其结果的多样性可能与 A β 的疏水性和血浆中 A β 来源于周围组织而不是脑组织相关。

2.2 血浆炎症反应因子 脑内不溶性 A β 过度沉积可引起一系列炎症反应。血浆其他标志物包括炎症反应因子 CD40 在 AD 患者中表达较显著。CD40 是肿瘤坏死因子受体超级家族中的成员之一, 与 A β 的代谢相关。可溶性 CD40 (sCD40) 在 AD 患者的血浆中比在同龄对照组的血浆中高表达。Buchhave 等^[16]检测 136 例 MCI 和 30 例同龄对照组血浆 sCD40 和 CD40 的同源配体 (CD40L), 以此为基线, 在随后临床观察 4~7 年, MCI 转变 AD 的 60 例患者组二者均增高, 而在认知未继续下降或转为血管痴呆组二者均无变化, 提示 CD40 可作为 AD 的早期的标志物。AD 病理、生理过程涉及炎症反应, O'Bryant 等^[17]选用白细胞介素 (IL)、血管紧张素转化酶 (ACE)、肌酸激酶 MB (CKMB)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP1)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)、巨噬细胞炎症蛋白 1 (MIP1)、组织抑制剂的金属蛋白酶 1 (TIMP1)、肿瘤坏死因子 α (TNF-

α) 等炎症相关血清蛋白作为测试集的逻辑回归模型诊断 AD, 其敏感性为 80.0%、特异性为 91.0%。此模型计算再加上性别、年龄、教育及载脂蛋白 E (ApoE) 的准则, 其敏感性可为 94.0%、特异性为 88.0%。AD 患者 CD44 在淋巴细胞膜上表达增强, CD44 是黏附分子甚至在中枢神经系统也参与免疫反应, 其增强表达似乎与 p53 升高相一致^[18]。有研究还认为 AD 患者血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 明显升高, MCI 患者 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 明显升高。在对 MCI 患者的追踪调查中发现, 进展为 AD 的 MCI 患者 CSF 中有较高的 TNF- α 和 IL-8 水平均增高, 给 AD 的诊断和治疗提供了新的途径。

2.3 周围系统其他标志物 Khan 等^[19]报道磷酸化的细胞外信号调节激酶 (ERKs) 1 与 ERKs 2 的比值指数, 在包括解剖病理验证的病例样本中诊断 AD 比临床标准诊断具有更高的敏感性和特异性, 特别是诊断早期 (AD 期第一个 4 年)。在经临床和病理诊断 AD 痴呆患者各病程阶段血清中 PlsEtn 水平均显著下降, 并与痴呆的严重程度相关, 在患者症状加剧时降低更显著^[20]。

3 基因

3.1 p53 p53 基因是抑癌蛋白, 又称“基因组的守护神”。它通过产生一种能引发细胞凋亡的蛋白质来保护人类细胞, 或是在 DNA 受到严重损伤时促使细胞自杀, 以阻止遗传突变的扩展和癌症的形成。当 p53 受损或缺失时, 就会导致癌症。而 p53 极度活跃, 瘤抑制蛋白比正常水平更高时, 衰老进程就会加速并且寿命缩短。主要机制是 p53 使细胞内结构折叠导致阻力增加而致细胞死亡, 导致 A β 沉积, 而成为 AD 早期的标志物。有学者发现 AD 组患者血液中 p53 突变型高于非 AD 组, 且 p53 突变型与年龄相关, 与病程和简易精神状态量表 (MMSE) 无关。p53 预测 MCI 患者 2 年后发展为 AD 的敏感性和特异性均较强^[21]。

3.2 微 RNA (miRNA) miRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 通过与靶基因 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' UTR) 结合在转录后水平调控基因表达。miRNA 在脑发育、神经特异性以及突触可塑性等方面有重要的作用, miRNA 与 AD 相关的 APP、BACE-1 等基因的靶 mRNA 相互作用, 与 AD 等神经变性疾病有密切的关系。体外试验发现 miRNA-29a/b-1 的表达与 A β 产生的因果关系支持在散发 AD 中特定的 miRNAs 与淀粉样途径相关^[22]。Cogswell 等^[23]的研究表明在 AD 患者中 miRNA 在 CNS 和 CSF 中均异常表达。在 Braak 分级 5~6 级的 AD 患者小脑、海马和额中沟区发现 miR-9、miR-132 下降。在 AD 患者 CSF 中 miR-146b 水平下调, 而在脑中 miR-138 则高表达。miRNA 在脑及 CSF 的变化, 使其可能成为 AD 早期诊断的标志物。但神经元或者其他神经细胞细胞质中 miRNA 和细胞外的 miRNA 的变化及相关性等尚不明确, 因此能否作为确诊 AD 的生物标志物还需进一步研究。

3.3 基因多态性 大量研究表明 ApoE 的多态性与 AD 的关系密切。晚发性家族型 AD 患者 ApoE 的等位基因 ϵ 4 频率增多。ApoE4 与 CSF 中低 A β 1-42、高 T-tau、高 P-tau 及高 tau/A β 联合可改变测试性能和能力, 能够区分出不同程度的认知损害, ϵ 4 更能预示患者的认知水平进一步下降^[24]。Elias-Sonnenschein 等^[25]系统分析得出, ApoE4 与 MCI 发展成为 AD 的

高危因素相关,为了更好的预防 MCI 转为 AD, ApoE4 是很好的筛选工具。家族性早发型 AD 患者中 75% 有早老蛋白-1 (Presenilin-1, PS1) 的多态性异常, 多为点突变。多于 50% 的早老基因错义突变可引起早发性 AD。AD 患者早老蛋白-2 (Presenilin-2, PS2) 基因突变体与 GSF 的 $A\beta$ 含量相关, 研究基因对标志物的影响可指示寻找更好的治疗方法^[26]。目前对于基因的检测仍面临很大的问题, 寻找基因作为标志物需要更大的样本和更多的人力财力。

4 展 望

近年来对诊断 AD 生物标志物的探索研究中较为成熟的是 CSF 中 $A\beta$ (特别是 $A\beta_{42}$ 及 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值) 和 tau 蛋白及其亚型的变化。但其特异性、敏感性和易重复性等还需进一步的研究。而血液、尿液和唾液等生物标志物的研究还有待探索, 除 $A\beta$ 、tau 蛋白以外的其他痴呆相关生物标志物的研究亦应拓展, 多种敏感性强和特异性高的诊断性标志物组合, 可能对 AD 特别是无症状的 PCAD 和早期 AD 进行早期诊断及干预, 以及判断 AD 药物治疗效果更有裨益。

参考文献:

- [1] Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer report 2011: the benefits of early diagnosis and intervention[R]. London: Alzheimer's Disease International, 2011; 1-72.
- [2] Carol MG, Alice YY, Wang XM, et al. Ab40 oligomers identified as a potential biomarker for the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15725.
- [3] Welander H, Fränberg J, Graff C, et al. Abeta43 is more frequent than Abeta40 in amyloid plaque cores from Alzheimer disease brains[J]. J Neurochem, 2009, 110(2): 697-706.
- [4] Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Trends Biotechnol, 2011, 29(1): 26-32.
- [5] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment[J]. JAMA, 2009, 302(4): 385-393.
- [6] de Souza LC, Chupin M, Lamari F, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(7): 1253-1257.
- [7] Koopman K, Le Bastard N, Martin JJ, et al. Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau181P[J]. Neurochem Int, 2009, 55(4): 214-218.
- [8] Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease[J]. Nature Rev Neurol, 2010, 6(3): 131-144.
- [9] Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, et al. Cerebrospinal Fluid -Amyloid 42 and Tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain[J]. Arch Neurol, 2009, 66(3): 382-389.
- [10] Yanagida K, Okochi M, Tagami S, et al. The 28-amino acid form of an APLP1-derived $A\beta$ -like peptide is a surrogate marker for $A\beta_{42}$ production in the central nervous system [J]. EMBO Mol Med, 2009, 1(4): 223-235.
- [11] Ma QL, Galasko DR, Ringman JM, et al. Reduction of SorLA/LR11, a sorting protein limiting beta-amyloid production, in Alzheimer disease cerebrospinal fluid[J]. Arch Neurol, 2009, 66(4): 448-457.
- [12] Lee JM, Blennow K, Andreasen N, et al. The brain injury biomarker VLP-1 is increased in the cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients[J]. Clin Chem, 2008, 54(10): 1617-1623.
- [13] Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease[J]. Neurology, 2008, 71(2): 85-92.
- [14] Schupf N, Tang MX, Fukuyama H, et al. Peripheral $A\beta$ subspecies as risk biomarkers of Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(37): 14052-14057.
- [15] Blasko I, Kemmler G, Jungwirth S, et al. Plasma amyloid beta-42 independently predicts both late-onset depression and Alzheimer disease[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2010, 18(11): 973-982.
- [16] Buchhave P, Janciauskiene S, Zetterberg H, et al. Elevated plasma levels of soluble CD40 in incipient Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2009, 450(1): 56-59.
- [17] O' Bryant SE, Xiao G, Barber R, et al. A serum protein-based algorithm for the detection of Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2010, 67(9): 1077-1081.
- [18] Uberti D, Cenini G, Bonini SA, et al. Increased CD44 gene expression in lymphocytes derived from Alzheimer disease patients[J]. Neurodegener Dis, 2010, 7(1/2/3): 143-147.
- [19] Khan TK, Alkon DL. Early diagnostic accuracy and pathophysiologic relevance of an autopsy-confirmed Alzheimer's disease peripheral biomarker[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(6): 889-900.
- [20] Goodenowe DB, Cook LL, Liu J, et al. Peripheral ethanolamine plasmalogen deficiency: a logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia[J]. J Lipid Res, 2007, 48(11): 2485-2498.
- [21] Lanni C, Racchi M, Stanga S, et al. Unfolded p53 in blood as a predictive signature of the transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(1): 97-104.
- [22] Hébert SS, Horré K, Nicolai L, et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's amyloid precursor protein expression [J]. Neurobiol Dis, 2009, 33(3): 422-428.
- [23] Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways[J]. J Alzheimers Dis, 2008, 14(1): 27-41.
- [24] Leoni V. The effect of apolipoprotein E (ApoE) genotype on biomarkers of amyloidogenesis, tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(3): 375-383.

[25] Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, et al. Predictive value of APOE- ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(10): 1149-1156.

[26] Lebedeva E, Stingl JC, Thal DR, et al. Genetic variants in PSEN2 and correlation to CSF β -amyloid42 levels in AD [J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(1): 201. e9-18.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-04-22)

· 综 述 ·

中西医结合改善中晚期肿瘤患者生存质量

郑 刚 综述, 庄兴俊 审校

(山东省青岛市解放军 401 医院, 山东青岛 266071)

关键词: 肿瘤; 生存质量; 中西医结合; 中药

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 25. 043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)25-2665-02

WHO 对生存质量定义为: 不同文化和价值体系中的人体与他们的目标、期望、标准以及所关心的事情有关的生活状况的体验。医学的目的不仅是保存生命与改善器官功能, 也应注重提高生存质量。癌症患者的生存质量是关于综合评价癌症患者生活中躯体功能的、心理的、社会的、经济的、情绪的以及疾病本身及其治疗引起的症状和体征等多方面因素质的量的一个健康概念。大量的临床实践证明, 中西医结合治疗肿瘤的疗效均明显优于单纯西医或单纯中医治疗, 尤其在改善中晚期肿瘤患者的生存质量方面起到更大作用^[1]。本文就中西医结合改善中晚期肿瘤患者生存质量方面进行综述。

1 从整体水平认识中西医结合对改善肿瘤患者生存质量的作用

系统科学理论是生命医学的指导理论, 它要求把医学看成是一个有机整体, 从整体上来认识医学的性质、对象和目的。中医用的是一种系统论的思维, 是以人的宏观生理功能为基础研究人体的, 偏重于对人体宏观功能特性的综合研究; 而西医用的则是一种还原论的思维, 是以人的解剖结构为基础研究人体, 故西医对疾病的分析、诊断和治疗偏重于局部因素而忽略了整体状态。在治疗癌症方面, 中药是从对人体整体作用上来把握的, 能够调整人体阴阳平衡, 扶正固本, 增强患者的抗病能力和免疫功能, 但在临床上中药抗癌作用较缓慢; 西医多以外科手术、放射治疗、化学药物治疗等方法治疗癌症, 能够抗癌抑瘤, 且疗效较快, 但常常损伤机体的抗病能力和免疫功能^[2]。

中医学认为人体是一个有机整体, 中医理论核心是整体观及辨证论治。它通过望、闻、问、切来了解患者的功能状态, 用相应的“证”来概括性表示人体病理的总体状态, 包含了患者的心理状态、疾病及其治疗所致的症状(侧重于患者的自觉症状)和体征^[3]。在治疗过程中, 重视病因、生活环境、家庭及社会环境对人体的影响, 重在调整和改善人体脏腑经络气血功能活动及整体机能状态, 强调阴阳平衡、天人合一、不治已病治未病等整体观念。中医治疗肿瘤的疗效判断也是整体的, 认为肿瘤是一个全身性的疾病, 不是单纯以局部瘤体的变化程度作为判定依据, 着重于缓解症状, 使患者长期带瘤生存^[4]。可以说生存质量概念与中医理论体系、临床实践及疗效评判标准具有高度一致性, 二者都是从整体水平上来评价。中医学为西医向整体观方向发展提供了思路。现代医学的发展也必然要经历此过

程, 并最终走向系统医学。

2 中西医结合能够达到改善肿瘤患者生存质量的个体化治疗

个体化治疗就是根据患者的机体状况、病理类型、分子分型、病理分期、医疗条件等因素将不同患者、不同肿瘤的治疗原则和方案区别开来, 从而使对每个个体的治疗充分合理。西医能够客观地反映疾病的病因和病理, 其诊断指标明确, 但是西医重视疾病的共性规律, 对疾病之间的个体差异重视不足。基因组学研究表明, 由于基因的多态性, 即个人遗传基因的差异, 在药物使用上必须实行个体化治疗, 才能提高用药的准确性, 减少毒副作用。但是目前对人体基因的研究水平还不足以达到理想地指导肿瘤个体化治疗的程度^[5]。中医的个体化治疗是辨证论治的具体表现, 治疗时采用同病异治和异病同治的个体化治疗原则。中医辨证论治的基本规律就是八纲辨证、脏腑辨证、六经辨证、卫气营血辨证等。其核心内容就是强调根据患者的具体情况和个体差异, 治疗上因“证”论治, 故治疗方案的个体化比较强^[6]。

中西医结合个体化治疗肿瘤就要采用辨病与辨证相结合的治疗原则, 就是在一个肿瘤患者身上同时实行中医和西医两方面的个体化治疗, 两者相互支持, 相互弥补, 相互协调, 提高肿瘤患者的治愈率, 改善患者的生存质量, 从而取得既优于中医又超越西医的疗效。

3 中西医结合“扶正祛邪”治疗与中晚期肿瘤患者带瘤生存

WHO 已经把恶性肿瘤定位于一种可控制的慢性疾病。目前认为恶性肿瘤是一种全身性的疾病, 瘤体只是全身病变的局部反映, 全身的状态与局部病灶相互影响、相互联系。因此, 在肿瘤治疗上既要重视整体治疗, 又不能忽视局部治疗。对于大多数中晚期肿瘤患者而言, 从肿瘤细胞增殖动力学及抗癌药物的药代动力学规律来考虑, 化疗要达到体内肿瘤细胞的完全消灭, 几乎是不可能的。此时, 杀灭癌灶已不是治疗的主要目的, 治疗要解决的最大问题, 在于提高生存质量, 延长生存期。WHO 提出的“有 1/3 的肿瘤患者可以通过积极的医疗和护理延长生命”, 实际上就是说肿瘤患者可以带瘤生存。因此, 带瘤生存是中晚期肿瘤患者经过综合治疗后不能完全缓解时得以长期存活的出路^[7]。

中医治疗肿瘤两大原则是扶正与祛邪。中医认为正气虚损、脏腑失衡、气滞血瘀、热毒积聚、痰凝湿阻等是癌症发病的