

- with respiratory distress syndrome[J]. *J Pediatrics*, 2012, 129(2):e333-e338.
- [8] 陈信. 经鼻间歇正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的随机对照研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9):713-717.
- [9] Zeynalov B, Hiroma T, Nakamura T. Effects of heliox as carrier gas on ventilation and oxygenation in an animal model of piston-type HFOV: a crossover experimental study[J]. *Biomed Eng Online*, 2010(9):71.
- [10] Sanchez Luna M, Santos Gonzalez M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Res Pract*, 2013(2013):593915.
- [11] Szczapa T, Gadzinowski J, Moczko J, et al. Heliox for mechanically ventilated newborns with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014, 99(2):128-133.
- [12] Li X, Shi Y. Heliox use in ventilation of newborns: authors reply[J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(3):255-256.
- [13] Li X, Shen J, Zhao J, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation with heliox in premature infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2014, 51(11):900-902.
- [14] Li W, Long C, Zhang XH, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: A meta-analysis and up-date[J]. *Pediatric Pulmonology*, 2014, 23(2):655-657.
- [15] Colnaghi M, Pierro M, Migliori C, et al. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2):e333-e338.
- [16] Kaapa PO. Meconium aspiration syndrome (MAS) - Where do we go? Research perspectives[J]. *Early Hum Dev*, 2009, 85(10):627-629.
- [17] Szczapa T, Gadzinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome[J]. *Neonatology*, 2011, 100(3):265-270.
- [18] Liu XL, Zhang Q, Ma QJ, et al. Limiting explosible concentration of hydrogen-oxygen-helium mixtures related to the practical operational case[J]. *J Loss Prevent Proc*, 2014(29):240-244.
- [19] He J, Zhang Y. Generation of reactive oxygen species in helium-oxygen radio-frequency discharges at atmospheric pressure[J]. *IEEE Trans Plasma Sci*, 2013, 41(10):2979-2986.
- [20] Kim S, Yadav MS, Talley JD, et al. Separate effects experiments for air-ingress in helium filled vessel[J]. *Exp Therm Fluid Sci*, 2013, 49(3):1-13.
- [21] Dolmage TE, Evans RA, Brooks D, et al. Breathing helium-hyperoxia and tolerance of partitioned exercise in patients with COPD[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2014, 34(1):69-74.
- [22] Alshraiedeh NH, Alkawareek MY, Gorman SP, et al. Atmospheric pressure, nonthermal plasma inactivation of MS2 bacteriophage: effect of oxygen concentration on virucidal activity[J]. *J Appl Microbiol*, 2013, 115(6):1420-1426.
- [23] Fuld MK, Halaweish AF, Newell JD, et al. Optimization of dual-energy xenon-computed tomography for quantitative assessment of regional pulmonary ventilation[J]. *Invest Radiol*, 2013, 48(9):629-637.
- [24] Szczapa T, Gadzinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome [J]. *Neonatology*, 2011, 100(3):265-270.

(收稿日期:2016-03-25 修回日期:2016-06-23)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.038

慢性心衰气虚血瘀证的研究进展*

唐咏¹, 侯乐², 李辉¹, 冯文伟³, 曾靖⁴, 廖鹏达⁴, 刘炜枫⁵综述, 陈伯钧⁴△审校
 (1. 广州中医药大学第三附属医院, 广州 510360; 2. 广州市惠爱医院 510370;
 3. 广州中医药大学, 广州 510405; 4. 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120;
 5. 广东省中西医结合医院, 广东南海 528000)

[关键词] 慢性心力衰竭; 气虚血瘀证; 中医

[中图分类号] R259

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4290-04

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由初始心肌损伤引起心肌结构和功能的变化,最后导致心室泵血和(或)充盈功能低下而引起的一种复杂的临床综合征,主要表现为呼吸困难、无力和液体潴留。心力衰竭是冠心病、风湿性心脏病、扩张性心肌病、老年退行性心脏瓣膜病等各种心脏病的严重阶段,其发病率高,患者的5年存活率与恶性肿瘤相仿。近年来

心力衰竭的发病率呈持续增长,正逐渐成为21世纪最重要的心血管病症^[1]。据我国50家医院的住院病例调查,CHF住院率占同期心血管疾病的20%,而病死率占40%^[2]。因CHF具有高发病率、高病死率,以及严重降低患者生活质量的特点,受到了临床医学界的重视,也是近年来中医研究的热门话题。传统中医学没有CHF或心力衰竭的病名。根据现代医学CHF

的临床表现可归属于传统中医学中的“怔忡”、“心悸”、“喘证”、“支饮”、“水肿”、“积聚”等范畴^[3]。近年中医对 CHF 的认识逐渐趋于一致,认为本病病位在心,与肺、脾、肾、肝密切相关,属本虚标实之证,本虚主要为气虚、阳虚,标实为血瘀、痰湿、水饮^[4]。目前,国内 CHF 中医辨证分型暂未统一标准,大多数临床研究采用《中药新药临床研究指导原则》,将 CHF 分为以下 7 种类型:心肺气虚、气阴两虚、心肾阳虚、气虚血瘀、阳虚水泛、痰饮阻肺、阴竭阳脱。中医认为 CHF 的始动因素是心气虚衰,发病的中心环节是淤血,气虚血瘀贯穿于本病的全过程,是主要病理生理基础。在 CHF 的诸多证候中,气虚血瘀证为最常见的证候。据王娟等^[5]对 630 例 CHF 患者中医证候分布规律研究发现,辨证为气虚+血瘀所占的比例在所有辨证中最高。尹学风等^[6]根据 CHF 的中医辨证分型研究发现,气虚血瘀证在 CHF 中最为常见。

1 传统中医对 CHF 气虚血瘀证的认识

证候特点:心悸、怔忡、乏力、倦怠、气短,活动后胸闷加重,夜间憋醒,不能平卧,或胸痛剧烈、如刺如绞、痛有定处,少尿水肿,舌暗红或紫暗,脉弦涩或促、结、代。病因病机分析:《素问·五脏生成篇》提到“诸血者,皆属于心”;明代刘纯在《伤寒治例》中提出“气虚停饮,阳气内弱,心下空虚,正气内动而悸也”。中医认为,心主血脉,心气推动血液循行于脉中,周流全身,使心脉、脏腑得到滋养和滋润。心气虚则无力推动血液运行,血行不畅则致瘀滞,血液不能濡养心脉及脏腑,从而影响心脏及其他脏腑的生理功能;心脉失养最终引发为心力衰竭。可见,心气虚是 CHF 发病的根本因素。清代王清任《医林改错》提出“无气即虚,必不能达于血管,血管无气必停留而瘀”。淤血是 CHF 发病的中心环节。这是因为“气为血帅”、“气行血行”,淤血既是心气虚引起的病理产物也是 CHF 的致病因素。在 CHF 发展过程中先有心气不足,久而气虚无力推动血行便出现血瘀这一标实证候,淤血阻脉,影响心的正常搏动收缩,从而出现心力衰竭的一系列症状。证候分析:心气虚无以推动血液运行,心脉失其血脉润养,心之搏动失常,故见心悸,重甚则怔忡;心气虚无以推动水谷精微化生血液,心血不足,血气亏虚,故见倦怠、乏力;心气虚则宗气衰少,心阳不振,故见胸闷、气短,“劳则气耗”,故往往活动后胸闷加重;心气虚则运血无力,淤血内停,不通则痛故见胸痛如刺,痛处固定;心气虚引起心肺血气不畅,上焦不宣致中焦枢机不利,三焦疏通水道失调,故见水肿、少尿;舌暗红或紫暗,脉涩或促、结、代均为淤血内阻之征象。

2 CHF 气虚血瘀证与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活

RAAS 的激活是心力衰竭恶化进展的重要因素^[7]。心力衰竭时交感神经兴奋引起全身性和心脏局部的 RAAS 活性增高。血管紧张素 II (Ang II) 在 RAAS 激活中起关键作用^[8],可促进血管平滑肌细胞增殖和心肌间质纤维化,引起血管平滑肌收缩,增加心室前后负荷,介导心肌细胞溶解凋亡,引起心肌的结构破坏,加重心室重构^[9]。气虚血瘀证为 CHF 最常见的证候。心气虚则运血无力,导致心功能低下,血行不畅而致瘀,淤阻脉络,脏器积血,因而出现血液流变学、微循环血液动力学等相应的改变。动物实验证明,大鼠心力衰竭模型血浆及心肌组织 Ang II 及醛固酮(ALDO)水平显著增高,心力衰竭的心肌细胞肥大,胶原蛋白沉积、间质增生,心脏重量增高^[10]。在研究心力衰竭时心气虚与 RASS 激活程度及纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)活性相关性的动物实验中,证实发生 CHF 时随着心气虚的加重,RAAS 的激活愈加明显,RASS 的激活对心气虚加重起重要作用^[11]。CHF 的严重程度、RASS 激活程度与

心气虚的轻重具有一致性,为正相关的关系。气虚导致血瘀,CHF 时血液为高凝状态,可能发生血栓栓塞,而且和 CHF 的严重程度有关。血浆中纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)活性增高和 RASS 激活与发生血栓栓塞性疾病之间关系密切。临床上也证明了 RASS 激活与 CHF 气虚血瘀证,以及心力衰竭后血栓栓塞的关系密不可分^[12]。

3 CHF 气虚血瘀证的细胞和分子机制

CHF 临床心力衰竭阶段(C 阶段)的患者多见心悸、怔忡、胸闷、不能平卧、夜间憋醒、口唇青紫、舌质暗紫或淤斑、脉涩或结代。该期中医辨证多为气虚血瘀证。此阶段的分子生物学变化有:(1)血小板的活性增高。凝血系统的活化、血管内皮功能的异常导致增强血小板的聚集。作为体内血小板活化指标之一的 β 凝血球蛋白含量增高,代表纤维蛋白溶解活性的指标 D-二聚体含量增高。凝血酶及凝血酶活化等所有指标均增高,如抗凝血酶 III 复合物(TAT)、凝血酶原片段 1+2(F1+2)、纤维蛋白肽 A。血小板糖蛋白 II B/III A 受体也相应变化。(2)心肌细胞基因的表达明显异常。基因的异常表达引起心肌结构及功能相应的变化,使 CHF 进行性加重。CHF 临床心力衰竭阶段应侧重研究对心肌功能起决定性作用的基因,对这些基因的目的性破坏或目的性过度表达进行探讨。例如肌球蛋白轻链磷酸化(MLC-2V)基因的目的性过度表达影响心肌的舒张功能。实验证明,肌浆网钙 ATP 酶 2A 亚型(SERCA2a)能通过下调内质网应激蛋白表达,降低心肌细胞内质网应激水平,缓解过度内质网应激介导的细胞损伤。CHF 时肌浆网钙摄取的变化影响基因的表达,目前认为 SERCA2a 基因表达下调能相对特异而敏感地对慢性心脏负荷的过重进行预测^[13-14]。(3)GI/GS 增高。在心力衰竭阶段,G 蛋白 GI 亚型的 A2 亚基(GIA2)明显升高但 GS 亚型无改变,GI 与 GS 的比值可灵敏地反映心力衰竭的严重程度。(4)心脏受体表达变化。如 Ang II 受体(主要是 AT1 受体)通过降低心肌能量代谢,使兴奋收缩耦联失衡,过度激活蛋白激酶 C 等,刺激心肌细胞肥大和成纤维细胞增殖,引起心肌肥厚,降低心肌舒张功能,逐渐发展为 CHF^[15]。

4 CHF 气虚血瘀证的客观化指标

近年来,随着对 CHF 中医辨证研究的不断深入,多项研究表明,临床上某些客观化指标与 CHF 气虚血瘀证存在相关性。(1)心功能分级:根据纽约心脏病学会(NYHA)将 CHF 的心功能分级分为 4 级。气虚血瘀证心功能分级多为 II ~ III 级。段文慧等^[16]的研究结果显示,心功能 II 级患者以气阴两虚、心血淤阻证为主,心功能 III 级以气虚血瘀水停证为主,不同心功能分级各中医证型的分布组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。李健等^[17]对 168 例 CHF 患者进行辨证分型与心功能分级的研究,发现以气虚为主的 CHF 患者心功能大多 II ~ III 级,以阳虚为主的 CHF 患者心功能大多 III ~ IV 级,阳虚时心功能分级高于气虚时心功能分级($P < 0.001$)。(2)心脏激素:即指脑钠肽(BNP)和心钠肽(ANP)。CHF 时心房心室压力增高,BNP 与 ANP 分泌增多,尤其是 BNP。张艺英等^[18]的研究显示,气虚血瘀组 BNP 为(428.31 ± 126.28)pg/mL,该研究也提示了心力衰竭不同证型间 BNP 水平差异有统计学意义($P < 0.01$),且 BNP 水平由高至低依次为心肾阳虚组、气虚血瘀阻、气阴两虚组,BNP 水平与不同中医证型呈明显正相关($r = 0.87, 0.65; P < 0.01$)。周育平等^[19]对 208 例心力衰竭患者不同证型与 N 端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)关系研究的结果显示,气虚血瘀组 NT-proBNP 为 96.58 ~ 935.10 pg/mL,中位数为 349.40 pg/mL,且提示病情越严重,NT-proBNP 升高越明显,心肾阳虚、阳虚水泛证组 NT-proBNP 水平明显

高于气阴两虚、心肺气虚、痰饮阻肺和气虚血瘀证组 ($P < 0.05$)。 (3) 左心室射血分数 (LVEF): LVEF 是指心脏收缩期与舒张期的比值, 一般 50% 以上属于正常范围, 可灵敏地反映左心功能, 是反映心肌泵功能的指标。韩玲等^[20] 将 80 例 CHF 患者进行中医辨证与 LVEF 关系研究的结果显示, 气虚血瘀证 LVEF 为 (33.16 ± 6.79)%, 且 CHF 不同证型组与 CHF 呈负相关 ($r = -0.05, P < 0.05$), 提示病情越严重, LVEF 值越小, CHF 患者从痰瘀互阻、气虚血瘀、心肾阳虚、阳虚水泛 LVEF 分布水平呈依次降低趋势。

5 CHF 气虚血瘀证的现代中医治疗

中医认为, CHF 气虚血瘀证为本虚标实之证, 心气虚为本, 血瘀为标, 应以标本兼治、扶正祛邪为治则, 以益气活血化痰为治法, 或辅以温通利水。CHF 气虚血瘀证的现代中医治疗多采用中西医结合的治疗方法, 在西医的常规治疗基础上, 加上具益气活血化痰功用的中药方剂或中草药及其成品。多项研究表明, 中西医结合组治疗 CHF 气虚血瘀证的疗效优于单纯西医常规治疗, 且安全性好。孙灿朝等^[21] 将 60 例气虚血瘀型心力衰竭病患者随机分为治疗组、对照组, 对照组单纯给予西医常规治疗, 治疗组在对照组的基础上加用保元汤合桃红四物汤加减, 结果提示治疗组优于对照组。范倩等^[22] 对 80 例 CHF 气虚血瘀证进行研究, 治疗组为西医常规治疗加中草药: 黄芪 30 g, 党参 30 g, 丹参 30 g, 川芎 15 g, 桃仁 15 g, 红花 15 g, 茯苓 15 g, 炙甘草 6 g; 对照组为西医常规治疗, 结果显示治疗组疗效优于对照组, 治疗组显著降低 NT-proBNP 浓度, 缩小了左室舒末内径 (LVEDD) 及左室收末内径 (LVESD), 增加了 LVEF。黄飞翔等^[23] 将 120 例 CHF 气虚血瘀证患者随机分为治疗组与对照组, 治疗组给予中西医结合治疗, 在西医常规治疗的基础上加口服益气活血类中药健心颗粒 (免煎药颗粒): 生黄芪 30 g, 红参 10 g, 生蒲黄 15 g, 丹参 15 g, 猪苓 20 g, 白术 12 g, 桂枝 9 g, 葶苈子 15 g, 三七 3 g; 对照组给予西医常规治疗, 结果表明治疗组疗效明显优于对照组, 治疗组显著降低 BNP 水平, 增加了 LVEF、延长了 6 min 步行试验 (6 MWT) 的距离, 改善了 NYHA 心功能, 且未见不良反应。

6 小 结

近年来, 随着对 CHF 的深入研究, 目前认为心室重构是其发生、发展的病理生理机制, 同时神经体液机制如 RAAS 激活, 以及细胞因子在 CHF 发展中的作用越来越受重视。基于对 CHF 病理生理机制不断深入的认识, 诸多学者从各种角度对 CHF 的气虚血瘀证候本质进行了研究, 且在 CHF 气虚血瘀证与 RAAS 激活或细胞和分子机制的研究取得一定进展, 使传统中医学对 CHF 气虚血瘀证病因病机的认识与人体现代病理生理机制的认识结合在一起。研究表明, 部分客观指标与 CHF 气虚血瘀证及 CHF 的其他证型呈明显相关性, 提示相关的客观化指标可能为 CHF 气虚血瘀证的诊断提供客观化依据, 为中医临床的微观辨证提供了量化指标^[13-16]。然而, 尽管 CHF 气虚血瘀证与 RAAS 激活及细胞分子机制的关系有一定研究进展, 但在目前的临床诊疗中却未得到很好的应用与体现, 表明基础研究和临床研究可能存在一定脱节的情况。另外, 应用客观指标进行中医辨证存在一定的局限性, 这是因为中医辨证具有明显的整体性, CHF 气虚血瘀证可能涉及多器官或多系统的病理改变, 涉及多层次和多方面物质基础, 但某一客观指标具有明显的客观性及专一性, 体现不出中医辨证的系统性和整体性, 不能反映中医辨证本质。微观的指标与证候间对应非线性关系, 目前暂未找到具有相对排他的某一或某些理化指标可作为气虚血瘀证的诊断标准。中医药是我国伟大的宝库, 中医对辨证治疗 CHF 有着 2 000 多年的相关经验。

中医理论对疾病客观规律的认识是不同于现代医学的一种语言, 这种语言有一定的局限性, 但也有现代医学所不可超越的地方。探索传统中医学与现代医学结合发挥治病最佳之路还是一个漫长的过程。尽管不少研究表明中西医结合治疗 CHF 气虚血瘀证的疗效优于单纯西医疗疗, 但要获得更可靠的研究结果还需进行多中心、大样本的临床试验。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [2] 钱俊峰, 姜红, 葛均波. 我国慢性心力衰竭流行病学和治疗现状[J]. 中国临床医学, 2009, 16(5): 700-703.
- [3] 吴伟, 刘勇, 赵英强. 心衰作为心力衰竭的中医病名探究[J]. 中医杂志, 2013, 54(10): 891-892.
- [4] 董晓斌, 孔立. 慢性心力衰竭的中医病机演变探讨[J]. 环球中医药, 2011, 4(3): 201-203.
- [5] 王娟, 陈婵, 张鹏, 等. 630 例慢性心衰患者中医证候分布规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(8): 567-571.
- [6] 尹学风, 袁春霞. 慢性心力衰竭中医证型与 BNP、NYHA 心功能分级的相关性研究[J]. 光明中医, 2012, 27(2): 255-256.
- [7] 朱凌侗, 周京敏. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的作用机制[J]. 上海医药, 2013, 35(17): 3-5.
- [8] 王辉波, 杨俊, 彭娟, 等. 心力衰竭治疗最新研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 5042-5043.
- [9] 何军, 刘晓芳. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂对慢性心力衰竭肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的临床干预研究进展[J]. 宁夏医学杂志, 2002, 24(6): 381-383.
- [10] 季洪赞, 苏全胜, 胡拥军, 等. 苯那普利对心衰大鼠模型的作用及其机制的探讨[J]. 心脏杂志, 2004(5): 400-402.
- [11] 吴齐雁, 胡小萍, 李德新, 等. 心气虚证大鼠循环肾素血管紧张素系统激活与血浆纤溶酶原激活物抑制剂活性变化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(5): 367-369.
- [12] 宋婷婷, 方素清, 姜凯, 等. 慢性心衰 RAS 系统激活与气虚血瘀证的相关性[J]. 中医药学刊, 2005, 23(12): 2230-2231.
- [13] Mi YF, Li XY, Tang LJ, et al. Improvement in cardiac function after sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase gene transfer in a beagle heart failure model[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(12): 1423-1428.
- [14] 鲁晓春, 董建军, 李小鹰. 过表达肌浆网钙 ATP 酶对心肌细胞内质网应激的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 89(10): 1952.
- [15] 张艳. 慢性心衰的中医辨证与分子生物学研究初探[J]. 中医药学刊, 2002, 20(4): 477-480.
- [16] 段文慧, 郑思道, 苗阳, 等. 慢性心力衰竭中医证型与心功能关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 511-513.
- [17] 李健, 何怀阳, 林晓忠. BNP 在心衰中医辨证分型中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(9): 879.
- [18] 孙艺英, 李长生. 充血性心力衰竭辨证分型与血浆 BNP、血清 CRP 相关性研究[J]. 山东医药, 2008, 48(13): 53-54.

- [19] 周育平,胡元会,吴华芹,等.缺血性心力衰竭中医证候与心功能相关性的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(12):1389-1391.
- [20] 韩玲,杨建波,陈继红,等.心力衰竭患者脑钠肽、左室射血分数与中医辨证分型关系的临床研究[J].新疆中医药,2009,27(2):18-20.
- [21] 孙灿朝,高嵩山.保元汤合桃红四物汤加减治疗心衰病气虚血瘀型临床观察[J].中医临床研究,2014,6(17):62-63.
- [22] 范倩,杨承芝,李秀珍,等.益气活血通络法治疗慢性心衰气虚血瘀证临床研究[J].吉林中医药,2012,32(8):808-809.
- [23] 黄飞翔,严萍,叶盈,等.中西医结合治疗气虚血瘀证慢性心衰临床研究[J].中国中医急症,2014,23(4):592-593,631.

(收稿日期:2016-03-07 修回日期:2016-06-20)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.039

脑胶质瘤血液循环肿瘤标志物研究进展*

林昌海,李丽仙,冉静,刘预综述,易琳[△]审校
(肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室 400030)

[关键词] 脑胶质瘤;血液;肿瘤标志物

[中图分类号] R739.41

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4293-04

脑胶质瘤起源于脑部神经胶质细胞,是常见的颅内肿瘤,约占中枢神经系统肿瘤的40%~50%,其中恶性胶质瘤(世界卫生组织分类Ⅲ、Ⅳ级)约占所有胶质瘤的77.5%。脑胶质瘤具有“三高一低”的特点,即高发病率、术后高复发性、高病死率及治愈率低,最大的生物学特性是肿瘤细胞呈浸润性生长,手术常无法全部切除。尽管其治疗方法已经由单一的手术治疗发展到今天的手术加放化疗等综合治疗,但是在过去的几十年里脑胶质瘤患者的预后并未得到明显改善。因此,寻找脑胶质瘤早期诊断、疗效评价及判断预后的指标至关重要。目前,临床上脑胶质瘤的诊断依赖于病理组织学检查结果,但由于其材料通常难以获取,也不能实现对病情状况的动态监测,因此,临床上迫切需要脑胶质瘤血液循环肿瘤标志物。近几年,研究者陆续发现了一些与胶质瘤发生、发展有密切联系的循环肿瘤标志物,下面本文将对这些结果分类作一综述。

1 细胞类标志物

1.1 循环肿瘤细胞(CTC) CTC是存在于外周血中的各类肿瘤细胞的统称,常因自发或诊疗操作从实体肿瘤病灶(原发灶、转移灶)脱落而进入外周血,大部分CTC在进入外周血后发生凋亡或被吞噬,少数能够逃逸并发展成为转移灶,增加恶性肿瘤患者的复发风险。目前,CTC检查在临床上已普遍用来判断乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等上皮细胞来源肿瘤患者的预后情况。有证据显示,约有0.4%~0.5%的脑胶质瘤患者存在远端转移灶,这说明胶质瘤细胞可以通过血道转移,患者血液中应该含有CTC。在脑胶质瘤患者捐献器官后,接受其器官移植的患者有的术后发现了胶质瘤。这些病例直接证明脑胶质瘤细胞可转移至其他器官和组织^[1]。然而由于血脑屏障和技术限制,脑胶质瘤患者体内极少发现CTC。不过有研究团队利用CTC芯片技术对33例胶质瘤患者外周血中的CTC进行了检测,发现13例标本(39%)检测出1个以上的CTC^[2]。说明利用CTC来检测脑胶质瘤是可行的,只是需要更多的研究来验证CTC作为脑胶质瘤的临床生物标志物是否合适。

1.2 淋巴细胞 人体正常的免疫系统具有重要的抗肿瘤作

用。当人体的免疫功能下降,体内突变的细胞不能及时被清除,人体易发生肿瘤。陈贤斌等^[3]对44例脑胶质瘤患者的研究结果显示,脑胶质瘤患者免疫功能低下,自然杀伤细胞(NK)细胞活性明显降低,且二者与肿瘤的恶性程度有关,由于NK细胞具有抗肿瘤和免疫调节等功能,是机体抗肿瘤免疫的重要防线。因此,他们推测脑胶质瘤患者的发生、发展过程可能与NK细胞数量减少和活性降低有关。他们进一步的研究发现,T细胞亚群及NK细胞活性与神经功能状态KRS计分呈正相关,证实了这个观点^[3]。

2 核酸类标志物

2.1 循环肿瘤DNA(ctDNA) ctDNA源于从瘤体脱落的肿瘤细胞或者当细胞凋亡后释放进入循环系统中的肿瘤细胞DNA,其主要以DNA-蛋白复合体形式存在。由于ctDNA中的突变来自于肿瘤细胞,不同于体细胞的遗传突变,因此,ctDNA是一种带有特征性的肿瘤生物标记物,并且还可以被定性、定量和追踪。一些实验结果表明,在脑胶质瘤患者血液中可以检测到ctDNA。Boisselier等^[4]从异柠檬酸脱氢酶-1(IDH-1)阳性的脑胶质瘤患者的血浆中成功检测到了突变的IDH-1 DNA,而且IDH-1 DNA检出率与血脑屏障损伤程度之间存在着某种联系。已有文献报道在脑胶质瘤患者中检测到了循环甲基化DNA。Balana等^[5]运用甲基化特异性聚合酶链式反应(PCR)分析了28例脑胶质瘤患者血清中的O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)、P16、死亡相关蛋白激酶(DAPK)和肿瘤抑制基因RAS相关区域家族1A(RASSF1A)在血清和肿瘤组织中的甲基化情况,结果发现血清ctDNA的灵敏度和特异性均超过75%。另一项研究也证实脑胶质瘤相关基因在肿瘤组织DNA和ctDNA之间甲基化的一致性达到67%^[6]。ctDNA的检测及其生物学指标的研究,将有可能为脑胶质瘤的早期诊断、预后判定及跟踪随访等提供一系列方便、快捷、特异、无创或微创的分子生物学检测手段。

2.2 微小RNA(miRNA) miRNA是一类内源性非编码小RNA,其长约为18~25个核苷酸,其通过碱基互补的作用机制与靶基因mRNA的3'非编码区结合,通过对靶mRNA进行

* 基金项目:重庆市医学科研计划基金资助项目(2013-2-124)。 作者简介:林昌海(1986-),检验技师,硕士,主要从事临床分子检测及肿瘤遗传方面研究。 [△] 通讯作者, Tel:(023)65303776; E-mail:2923235172@qq.com。