

肿瘤——分子网络病

程书钧



〔作者简介〕程书钧,我国著名实验肿瘤、肿瘤化学和遗传毒理学专家,研究员,中国工程院院士。1962 年北京医学院医疗系毕业,1965 年中国协和医科大学研究生毕业。1978~1981 年在法国国家肿瘤研究所进修遗传毒理学,1986~1987 年在美国俄亥俄医学院作访问学者,1992 年、1996 年分别在荷兰肿瘤研究所和美国 MD Anderson 肿瘤中心短期工作。现任中国环境诱变剂学会理事长、中国抗癌协会副理事长。主要从事肺癌变分子机制和肿瘤分子标志谱研究,先后主持了国家“七五”、“八五”、“九五”肿瘤攻关课题,获得 3 项部级科技成果奖,现为国家重点基础研究发展规划“973”肿瘤项目《恶性肿瘤癌变机理及早期诊治与预防的基础研究》和北京市重大肿瘤专项的首席科学家。获 2009 年度何梁何利基金科学与技术进步奖。

一、个体化诊治的进展与挑战

近年来,肿瘤领域的进展主要源于个体化的诊断和治疗。以乳腺癌为例,为防止患者术后腋下淋巴结转移,常需给予辅助治疗。然而研究者在临床实践中观察到,1/3 的患者在接受化疗和激素治疗后,远处转移发生率减少,而约 70% 的患者即使不接受辅助治疗也不会发生转移,且该差异不能用肿瘤分期和组织学分化来解释。荷兰学者范特维尔(van't Veer)等进行了一项大规模基因研究,发现利用基因芯片上 70 个基因活性可以预测淋巴结转移可能性,由此可将不易发生转移的患者筛选出来,不再给予术后辅助治疗。另一方面的进展则来自靶向药物的成功应用。例如,以 Bcr - abl 酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病,表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼治疗肺癌,HER - 2 人源化单抗曲妥珠单抗治疗 HER - 2 阳性乳腺癌等。

尽管我们取得了这些进步,转移性肿瘤的治疗在目前依然是个难题。美国《财富》杂志 4 年前的一篇报道称,从肺癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌的病死率来看,在过去 30 年间,转移性肿瘤治疗的进展微乎其微。尽管早发现、早诊断、早治疗使患者生存期得以延长,但一旦发生转移,预后就非常差,这部分患者的生存情况并没有得到改善。

实现个体化治疗,避免过度治疗,这是改善目前

肿瘤治愈率低和病死率高的有效途径,但目前在个体化治疗中仍有许多未知因素。有研究显示,患者对单靶点靶向药物已出现耐药迹象,例如,恩格尔曼(Engelman)等发现,伴有 EGFR 突变的肿瘤细胞,可以通过扩增 c - Met 基因进而代偿性地重新活化被吉非替尼阻断的 P13K/AKT 通路,从而产生耐药。靶向治疗面临挑战。

二、肿瘤是分子网络病

能否根据一种基因治愈晚期肿瘤?能否使用一种药物治愈晚期肿瘤?能否应用单一生物标志物准确预测肿瘤预后?

美国学者伍德(Wood)等认为,肿瘤发生是癌基因和肿瘤抑制基因突变累积的结果。在分析了 11 例乳腺癌和 11 例结直肠癌标本中 18191 个基因的全部外显子序列后,他们发现,在这 2 种肿瘤中,只有很少一部分基因发生了高频突变,而大部分基因的突变率低于 5%;对于同一种肿瘤,不同个体间的基因突变亦少有重复。另一位美国学者琼斯(Jones)分析了 24 例胰腺癌标本中的 20661 个蛋白编码基因,发现大部分基因突变为点突变,分布于 12 条细胞信号通路中。研究认为胰腺肿瘤的发生可归因于基因突变造成的细胞信号通路和生物学过程改变。

肿瘤究竟是怎么回事?目前人们对其仅仅只有初步的认识。对于这样一种复杂疾病,人们也许需要改变甚至挑战某些固有的观点和理念。我们分析了不同发育阶段和癌变阶段的肺组织全基因组基因表达,探索肺胚胎发育与肺癌发生的关系。

研究发现,胚胎组织的基因表达谱比较一致,而肺癌的基因谱型则比较分散,与其异质性有关。这些表达改变明显涉及增生和分化两大群相关基因,在肺癌组织中,其表达变化与肺早期胚胎发育过程很相似。

肿瘤的发生发展似乎不是相关基因发生遗传改变后,简单的作用叠加结果,而是一种细胞生长、分化异常的分子网络病。一种肿瘤有多个基因参与,一个基因参与多种肿瘤,任何一个基因都不是独立执行功能,而是作为细胞网络中的一个环节,与其他基因相互协调来完成一定的生物学过程。在某条通路中,任何一个基因成分发生突变,都会导致类似通路发生异常,从而影响肿瘤生物学行为的改变,故肿瘤的发生与整条信号通路而不是单个基因有关。肿瘤分子网络的异常程度及复杂性决定了肿瘤的恶性表型和个体差异,也决定了患者的疗效和预后差别。而对付这样一种复杂疾病,人们也许需要改变现有的治疗策略,甚至挑战某些固有的治疗理念和思维模式,探索

治疗肿瘤更有效的方案。

三、控制肿瘤路在何方

肿瘤突变对耐药的产生有很重要的作用。临床上,已有患者对单靶点靶向药物耐药,故应着手考虑多靶点的个体化综合治疗。但是,耐药的原因并不仅仅是突变,肿瘤细胞网络的功能储备或代偿能力,亦增强了其耐药性,使之可以适应剧烈、复杂的内、外环境改变。因此,在癌症治疗中需要有网络医学(network medicine)的概念,包括从人整体功能变化方面去考虑。

在未来要大力加强肿瘤临床研究,要对患者进行规律随访,建立符合临床客观规律的肿瘤资源库;要应用高通量、可快速分析基因、蛋白质及细胞结构与功能的先进技术平台;要应用能进行综合性研究的现代生物信息分析系统。要实现从单一层次向集成层次、从细胞向整体转化,网络系统生物学研究模式将成为 21 世纪肿瘤基础研究的主导方向。

(转载自 2009 年 12 月 24 日《中国医学论坛报》,本刊略有改动)

(接第 109 页)

关^[5]。所以术前补充维生素 K、新鲜冷冻血浆等措施以改善凝血功能,术中遵循操作原则对防止出血极为重要。术中一旦出现明显的出血,最快而有效的止血方法是用导管迅速压住出血点并局部喷洒肾上腺素,待出血停止后再辅以其他方法巩固止血。

急性胰腺炎亦为 EST 后常见并发症,EST 后有 25% 的高淀粉酶血症,其中 15% 可诊断为胰腺炎^[6]。天冬氨酸转氨酶升高提示胰腺炎发生。CRP 和 IL-6 在早期可预测胰腺炎的严重程度^[7]。急性胰腺炎与器械消毒不严,反复多次插管、造影剂注入过多、Oddi 括约肌运动功能障碍等因素有关^[8]。因此在内镜操作时要避免乳头反复插管,选择性胆总管插管并抽出胆汁后行低压注射造影剂,尽量避免胰管显影,以减少急性胰腺炎的发生概率。如出现急性胰腺炎,给予胃肠减压、使用胰酶抑制剂、抗感染治疗等综合治疗,多不引起严重后果。

熟悉胆道系统正常解剖和可能发生的变异情况是避免胆管损伤的基础,从后三角开始解剖 Calot 三角和紧贴胆囊解剖胆囊管是避免胆管损伤的前提,在胆囊管和胆囊床之间分离出清晰的术野并明确胆管结构后再使用钛夹是避免胆管损伤的关键,解剖困难及时中转开腹是避免胆管损伤的保障。

本组 62 例临床研究,行 EST 后 LC 术,较之传统

的 CBDE 具有巨大的优越性。术中无须放置“T”管,保持了胆道的正常生理功能和完整性,免除了开腹手术的痛苦和损伤,术后恢复快,住院时间短,真正达到了微创治疗的目的,是一种安全可行的治疗方法。

参考文献

- 1 Park YS, Kim JH, Choi YW, *et al.* percutaneous treatment of extrahepatic bile duct stones assisted by ballon sphincteroplasty and occlusion balloon. Korean J Radiol, 2005, 6(4): 235 - 240
- 2 刘金钢, 李航宇. 腹腔镜联合内镜技术治疗肝内外胆管结石的术式选择. 中国实用外科杂志, 2009, 29(7): 607 - 609
- 3 Morino M, Baracchi F, Miglietta C, *et al.* Preoperative Endoscopic Sphincterotomy Versus Laparoendoscopic Rendezvous in Patients With Gallbladder and Bile Duct Stones. Ann Surg, 2006, 244(6): 889 - 896
- 4 Akiho H, Sumida Y, Akahoshi K. Safety advantage of endocut mode over endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. World Journal Gastroenterology, 2006, 12(13): 487 - 489
- 5 Wilcox M, Canakis J, Klaus E. Patterns of Bleeding after Endoscopic Sphincterotomy, the Subsequent Risk of Bleeding, and the Role of Epinephrine Injection. The American Journal of Gastroenterology, 2004, 99(2): 244 - 248
- 6 Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, *et al.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicentre study. Am J Gastroenterol, 2006, 101(1): 139 - 147
- 7 子建文, 臧国华, 王彦松. 急性胰腺炎患者 CRP 和 IL-6 水平检测及临床意义. 大理学院学报, 2005, 4(3): 43 - 44
- 8 韩兵, 王宝仁. ERCP 术后急性胰腺炎并发症的危险因素及预防研究进展. 世界华人消化杂志, 2006, 14(18): 1813 - 1818

(收稿: 2010-01-11)