

新抗癌药的研究方法

——美、苏专题论文集

人民卫生出版社

R979.1
2

新抗癌药的研究方法

—美、苏专题论文集

范国鹰 胡绍添 杨本文 凌义和 岳凤先 黄教晟
廖福龙 吕维柏 李连达 钱慧宝 倪弼廷 译
韩 锐 姜廷良 朱天锡 审校

人 民 卫 生 出 版 社

5782
5
新抗癌药的研究方法

——美、苏专题论文集

范国鹰 等译

人民卫生出版社出版

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

2024.11

新抗癌药的研究方法

——美、苏专题论文集

范国鹰 等译

人民卫生出版社出版

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 20 $\frac{1}{2}$ 印张 5插页 461千字

1981年9月第1版第1次印刷

印数：1—6,900

统一书号：14048·3845 定价：2.05元

译 者 序

本书是美、苏两国研究抗癌新药的专业工作者撰写的专题论文集，较全面地概括介绍了美、苏两国研制抗癌新药的实验方法、实验手段、样品选择、临床前毒理和药理、各期临床试验设计、正在使用或研制药物的作用原理以及研制工作的计划管理等，基本反映了两国目前研制抗癌新药的发展水平和具体方法、途径，对肿瘤药物研究和肿瘤临床工作者有一定参考价值，亦可供医学、药理学、化学和科研管理人员借鉴。

本书的翻译出版是在中医研究院领导的直接关怀和支持下，得到各兄弟单位有关同志的大力协作，使本书的译校工作得以顺利进行。参加本书译校工作的有本室和中医研究院其他单位的一些同志，以及中国医学科学院药物研究所、中国科学院上海药物研究所、甘肃省新医药研究所和晋东南医专的部分同志。他们当中，除内封列名的以外，还有胥彬、周金煦、黄量、藉秀娟、景厚德、余桂清、陈文弟、王友京、孙明珍、林孟生、王维君、刘杰峙、樊亦军等同志，也都翻译或审校了部分稿件。限于我们的水平，错误在所难免，敬希读者指正。

中医研究院情报研究室

目 录

译者序

第一部分 (美国)

美、苏的药物研究工作：合作情况的评述 (略)

国立癌症研究所药物研究工作的历史发展..... (1)

线型程序..... (9)

新抗癌药物初筛样品的选择..... (13)

国立癌症研究所的药物筛选工作..... (33)

抗癌药物的毒理学..... (52)

抗癌药物的药理学..... (64)

实验模型及其与临床关系..... (70)

I 期临床试验..... (85)

II 期临床试验..... (93)

III 期研究和使化疗纳入综合治疗方案的策略..... (111)

美国国立癌症研究所癌化疗计划近年来研究的药物..... (120)

附录

I 线型程序..... (155)

II 美国国立癌症研究所癌症治疗部认可的抗癌药物化学结构..... (163)

III A. 体内筛选系统的试验方案..... (168)

B. 体外 KB 细胞培养筛选的试验方案..... (174)

C. 在国立癌研所癌症治疗部药物研究与发展计划中, 用 L1210 淋巴白血
病小鼠模型试验新合成化合物的修订方案..... (176)

D. 化合物供给者的备忘录..... (179)

IV 毒理学实验室的临床前毒理学试验方案..... (182)

第二部分 (苏联)

苏联恶性肿瘤化疗简史..... (210)

抗肿瘤药物的作用机理..... (212)

寻找抗肿瘤化合物的趋向..... (230)

抗肿瘤抗菌素的化学和作用机理..... (246)

用微生物学的方法检测抗肿瘤药物..... (257)

筛选抗肿瘤抗菌素的方法..... (268)

苏联抗肿瘤药物的临床试验方法..... (277)

苏联的抗肿瘤制剂..... (287)

抗肿瘤合成药和植物药的实验筛选..... (303)

抗肿瘤化合物的临床前研究..... (318)

美、苏抗癌药物的临床试验..... (323)

第一部分 (美国)

国立癌症研究所药物研究工作的历史发展

C. Gordon Zubrod, Saul A. Schepartz, Stephen K. Carter*

有关癌症的描述与医学文献有同样悠久的历史。照 Moodie 的说法⁽¹⁾, 爱尔兰根(德国)的 Esper 1774 年曾描述过一种病, 据信那是冰河时期穴居人患的一种股骨肉瘤。埃及的古文献中也有些看来是癌症的描述。Hippocrates 及其学派曾描述过癌症的外部表现, 他们并且一直努力把癌症分类。

真正的实验癌症研究是十九世纪才开始的。1851 年, 费城的 Joseph Leidy 首次报告了恶性肿瘤的实验移植。1889 年, Arthur Nathan Hanau 第一次成功地给大鼠移植了癌瘤。1903 年, Carl Oluf Jensen 把这门技术发展了, 他成功地把一株小鼠癌传了十九代, 而不发生显微结构改变。

1937 年, 美国国会通过了创建国立癌症研究所(简称国立癌研所, 下同)的立法, 从此(美国)正式开始对这类人类最古老最顽固和最费钱的疾病发动了进攻。我国的抗癌斗争是逐步扩大, 渐渐打下基础的。以往的成功与失败, 加上近年来获得的知识和技术的发展, 使得我们现在可以发动一场新的攻势了。1971 年的国家癌症法规定要扩大这方面的努力, 象征着国家在征服这类疾病方面下了新的决心。

从创立之时起, 国立癌研所就是美国政府寻求生物医学的研究向着控制人类癌症目标前进的主要机构。该所 1938 年的预算是 40 万美元, 现在每年的预算超过了 4 亿美元。它的研究经费是通过一些大学、医学院校、非赢利的研究组织、企业单位以及它自己的实验室和临床部门而开销掉的。这些资金大部分以研究补助金的形式支出, 用于支持非政府机构的生物医学科学家研究癌症的本质、病因、预防、诊断和治疗。

在某些观察家看来, 癌症研究的进展似乎太慢了, 这类病的严重危害没有什么明显减少。征服癌症方面至今见效甚微的部分原因是, 癌症包括了一百多种临床上各不相同的疾病。而且, 即使有几种癌症已取得了显著进展, 也未能引人注目。与此同时还有那么多癌症使人们在预防和治疗上都仍然是束手无策。此外, 癌症是跟基本的生命过程密不可分的, 而这种生命过程还远远没有得到充分了解。尽管癌症已经取得了种种进展, 但每四个美国公民中就将会会有一个得癌。这就说明癌症问题的困难。照目前的趋势推算, 预计 1976 年将有 66.5 万癌症新病人, 有近 35 万人死于癌症。

国立癌研所癌症治疗部的长远目标是使癌症病人能得到正常的生命期限, 其短期目标是提高病人治疗的有效率和延长疾病的缓解期。

* G. Zubrod, 美国国立癌研所癌症治疗部前主任, 美国迈阿密大学医学院佛罗里达癌症中心主任。

A. Schepartz, 美国国立癌研所癌症治疗部负责药物研究与发展的副主任。

K. Carter, 美国国立癌研所癌症治疗部前副主任, 北加利福尼亚癌症计划主任。

从 1954 年起,国立癌研所就采取了种种措施使这些目标得以实现。这项工作的根本考虑是要为全国用药物根治癌症方面的努力建立一个领导中心。这项工作包括了药物研制的各个阶段,从获取或合成新的化合物到完成临床试验,并把有抗肿瘤活性的药物推广应用。这一系列的努力之所以全得由政府承担,而大学和企业界都承担不起,主要是因为这方面的研究工作开支之巨是它们所力不胜任的。

1972 年,癌症治疗部又进而负起了这种责任——对全国通过外科、放疗、免疫治疗和综合治疗而进行的抗癌努力进行监督和估价,这项决定已载入现行法规(1971 年国家癌症法)。同时增加了经费,从而扩大了计划范围,包括各种治疗方式,并负责对全部有关活动进行平衡、调整和集中。

癌化疗计划的沿革

与许多慢性、急性和传染性疾病的药物治疗情况一样,癌症化疗也可溯源于有史记载的初期。有些疗法至今仍在应用,并且,仍在用现代技术进行研究和评价。

在第二次世界大战前,现代癌症研究的初期,化疗研究是与研究工具的发展平行的,并对当时应用的一些基本的和经验的方法都进行了研究探索。从临床观察导致了一系列实验研究。Coley 的混合毒素、砷剂、秋水仙碱以及有关的有丝分裂毒物,促进了许多方面的实验研究。另一方面,Warburg 在 1926 年提出来的经典理论⁽²⁾,促使人们应用低压氧⁽³⁾和一些呼吸毒物⁽⁴⁾控制癌症方面作了种种尝试,但很少成功。Ehrlich 的学说直接导致人们对多种染料的治癌效果进行了广泛的研究⁽⁵⁾。

激素在癌症生长和控制方面的作用,可以回溯到 19 世纪末叶内分泌生理学的初创时期,当时人们凭经验观察到,去势疗法使男性患者的乳腺和前列腺癌好转^(6,7)。三十年代中期,在牛和猪的脾脏和肾脏里发现了一种酸性磷酸酶^(8,9),还发现这种物质在成人的前列腺、前列腺肿瘤以及前列腺癌患者的血清里都大量存在⁽¹⁰⁾,而在这以前,激素疗法尚未建立“理论”基础。这些发现导致了 Huggins 和 Hodges 于 1939 年—1941 年的种种发现⁽¹¹⁾,他们的发现表明,应用去势或雌激素疗法治疗播散性前列腺癌是有理论依据的。Huggins 和 Hodges 的工作可算是现代癌症化疗的开端。

尽管早期的癌症研究人员对免疫学、化学致癌和哺乳类动物遗传学这些问题抱有偏见,但他们还是创制了许多对于化疗研究至关重要的研究工具。1930 年以前所创制的这些工具中有四种移植肿瘤已广泛使用,那就是肉瘤 37 (S 37)、肉瘤 180 (S 180)、Walker 256 和艾氏腹水瘤。二十年代初期纯种小鼠的发展,促进了乳腺肿瘤在化疗研究中的广泛应用。

在第二次世界大战前的十年间,出现了少数萌芽时期的药物研制计划。其中之一是英国的 Boyland 对醛类的系统研究,用的是小鼠自发性乳腺肿瘤⁽¹²⁾。由于在带自发性肿瘤实验用鼠的充足供应方面存在着技术困难,未能验证或扩大 Strong 用庚醛所取得的研究结果⁽¹³⁾,致使 Boyland 的这项研究半途而废了。

在美国,Furth 开始了砷剂治疗实验白血病的研究,不过,由于未能得到财政支持而迫使他把这项工作中断了。

在德国,Lettre 搞了一项小规模计划,筛选化合物(一些染料和有丝分裂毒物),确定它们对培养的肿瘤细胞作用如何。他还发展了艾氏腹水瘤应用方面的一些技

术。虽然这项工作因战争而中断了，但是，Lettre 的那些筛选技术，特别是使用腹水瘤的筛选技术，战后在美国和日本得到了广泛的应用。

Shear 是美国公共卫生局设在哈佛大学的癌症研究室（该室后来于 1937 年与原国立卫生研究所的药理实验室合并成国立癌症研究所）的研究人员，他在三十年代中期进行了一项筛选计划，试验和分离细菌性多糖类物质，这类物质能在 S37 小鼠上引起 Schwartzman 现象，并产生出血和坏死。第二次大战末期，筛选计划扩大到合成化合物和植物提取物，成了研究单位之间协作的第一个研究项目⁽¹⁴⁾。到五十年代初期，已对三千多种化合物和几百种植物提取物做过了试验；有一些物质引起肿瘤的坏死。这项很有想象力的计划的薄弱环节，是未能保持甚至是有限的临床验证工作。其后果之一是，到 1953 年，这项计划的大部分研究工作都停下来，并且，与其他研究单位的组织松散的合作努力也都渐渐垮了。在这项计划停止的时候，只有 Shear 等人研制的两种药物得到了临床评价（Shear 及其同事们从细菌分离出来的一种多糖物质，以及 α -peltatin），不过，一系列其他药物随后都通过国立癌研所的化疗计划单独进行了挑选，有些现正在进行临床试验。

早期的有组织研制计划

第二次世界大战中断了许多癌症研究工作。但是，一系列军用研究计划，特别是军用毒气、营养学及抗菌素方面的研究，是有重大意义的，为建立癌化疗方面的有组织研究计划奠定了坚实的基础。

虽然美国并没有使用毒气，但是一项对各种军用毒气进行分类研究的积极计划，在军方的赞助下实施了。合成并试验了许多新的化合物，人们把很大的兴趣放在研制那些糜烂性制剂方面。无论盟国还是轴心国家都大量制造硫芥。这种物质在运输当中的一次事故，使一些人接触了这种毒气，结果造成他们血液中的细胞成份缺少。这些意外的发现扩而大之，就成了把一种有关化合物——氮芥——用于癌症治疗。人们很快就看到，此药对慢性白血病和诸如何杰金氏病之类淋巴瘤具有虽是暂时性的但却令人惊异的效果，与那些病经 X 线照射后的疗效相似。这些发现，为此后二十年间在合成及评价烷化剂方面开展的一项巨大的计划开辟了道路。

营养学方面，在几个大学、国立卫生研究院及某些企业的实验室里，持续不断地开展着活跃的研究工作。这方面工作特别侧重于叶酸的分离和鉴定，研究揭示，叶酸对于正常的血液形成以及某些肿瘤的生长是至关重要的。食物里缺少叶酸所造成的血液和骨髓性状，与服用氮芥或 X 线照射的结果相类似，但是当营养成分里又给叶酸时，上述变化很容易逆转。第二次世界大战结束时，喋酰谷氨酸被分离出来，做了鉴定并进行了合成；人们对于抗维生素的关注导致了抗叶酸化合物的合成。

在这些发展的同时，Lewisohn 和他的同事们进行了一系列范围广泛而又颇有争论的研究，他们用酵母菌提取物使一些自发性肿瘤发生消退。Lewisohn 随后又把这些效果跟粗制喋酰谷氨酸的浓缩物联系起来⁽¹⁵⁾。这些情况导致 Farber 等人使用叶酸拮抗剂治疗儿童急性白血病⁽¹⁶⁾，从而开创了癌症治疗的一个全新的领域。

军用研究的第三个领域——抗菌素研究，导致了创设对种种粗制发酵产物进行大规模筛选的计划，由制药工业部门实施了大批量发酵和分离的研制计划。虽然有报告称青

霉素的粗制品治疗肿瘤有效，但没能分离出一种有活性的物质。这方面的努力结果，分离出了诸如放线菌素之类的一系列毒性物质，随后的研究表明，这些物质有抗肿瘤活性。

在军用研究和 Huggins、Hodges 及 Shear 等人研究工作的推动下，大战的结束引来了一个人们对癌化疗研究的兴趣空前浓厚的新时期。除了上述国立癌研所的计划扩大为第一个所际协作的化疗计划外⁽¹⁴⁾，那些有广泛基础的药物研制计划分别在下列研究单位予以实施：斯隆-凯特琳 (Sloan-Kettering) 癌症研究所，由 Rhoads 领导；英国的切斯特·贝蒂 (Chester Beatty) 研究所由 Haddow 领导；日本的东京大学，由吉田 (Yoshida) 领导。当 Farber 发现了氨嘌呤治疗急性白血病能产生暂时的令人惊异的缓解之后，在他的领导下，儿童癌症研究基金会建立了一项药物研制计划。

虽然对化疗的兴趣促使一些研究人员去寻找各种移植肿瘤作为试验模型，但是大多数都没有临床条件，以便在人身评价他们的实验室发现。在美国，只有斯隆-凯特琳研究所、儿童癌症研究基金会和哥伦比亚大学内科与外科学院既能提出实验资料，又能提出临床结果。切斯特·贝蒂研究所是英国唯一可以提出实验和临床两方面资料的研究单位。

抗菌素方面的军用研究和 Farber 的研究成果给一系列制药公司以有力的推动，使它们积极参加一些癌化疗计划。在美国，这方面的工作是由实行了一项重要的筛选计划的 Lederle 实验室和巴罗斯·威尔克姆 (Burroughs Wellcome) 公司的 Hitchings 率先搞起来的。在英国，帝国化学公司由 Rose 等人主持，开始了一项重要的药物研制计划⁽¹⁷⁾。其他一些制药公司也陆续参加了已有的药物筛选计划。

在 Rhoads 强有力的领导下，斯隆-凯特琳研究所很快成了世界范围的癌化疗方面的权威。Rhoads 的组织天才确实是重放异彩，他把国防部化学战争的整套氮芥方面军用的计划和班子，搬到了斯隆-凯特琳研究所来搞化疗计划。他还创立了一套标准的筛选系统，把稳定的移植肿瘤模型 S 180 作为主要的筛选工具。这种方法是对使用自发肿瘤模型的合理背弃。因为 S 180 可以在非纯系的小鼠上生长，这就保障了大规模筛选工作所需要的动物得到源源不断的供应。

Rhoads 激起许多美国 and 国外大的化学及制药公司的兴趣，通过跟它们签订正式合同的办法，使之向筛选计划提供样品。他们同意为接受的样品保密，负责筛选和药理学研究，并对该项计划所研制的所有药品做出临床评价。斯隆-凯特琳研究所除了有机会对许多保密的化合物进行研究外，还得到大量的发酵产物，包括大力开展的广谱抗菌素研究工作所研制的种种样品。1955年时，已有近两万种化学物质以及数量未透露的发酵产物进行了试验。斯隆-凯特琳的筛选计划占了美国化疗筛选总能力的 75%。

由于企业界对提供筛选化合物的兴趣越来越大，癌化疗筛选能力的限制就愈益突出了。对于愿意对这些药物进行评价的医生们说来，“新”药太少了。这种情况对企业界、学术界、实验室及临床单位的压力有增无减，促使他们扩大药物筛选计划，以便适应从事这方面工作的研究人员的需要。外行们，特别是国会里的议员们，也抱有同样的看法。

这时，一系列新药陆续问世了，主要是用于治疗人的白血病和淋巴瘤时，它们能产生短暂而明显的缓解，用于动物试验甚至效果更加显著。这些种类繁多的药物包括：

(1) 氮芥, (2) 其他烷化剂, 如三乙烯磷酰胺、噻替派、马利兰、苯丁酸氮芥, (3) 氨基甲酸乙酯, (4) 抗代谢物: 氨基嘌呤、氮甲嘌呤、6-巯基嘌呤、8-偶氮鸟嘌呤, (5) 抗菌素: 放线菌素D、嘌呤霉素 (puromycin)、偶氮丝氨酸, (6) 激素类: 雄性激素、雌性激素、肾上腺皮质激素。

战后这些年代, 为癌化疗的主要发展趋向奠定了基础。企业界和学术界一些团体对筛选化学药物有很大兴趣。一些临床和实验癌症化疗中心建立起来, 并且, 化疗成了几种癌症的首选的治疗方法。

全国性的化疗计划是1953年7月开始的, 当时, 国会责成国立癌研所对由它设计和指导的其他单位承担的急性白血病化疗研究计划是否可行提出意见。为此任命了一个以 Walsh McDermott 为主席的专家委员会, 以便咨询。同年12月末, 国立癌研所提出了一个自愿协作的计划指导原则, 并且作为起始步骤, 向一些大的研究所和医学院校颁发了一系列补助金, 以求建立和扩大完整的癌化疗研究计划。

国会对这方面的关注不断增加, 1954年7月决定, 进行某种形式的所际合作将是必要的。为了给这种合作奠定基础, 成立了一个新的以 Sidney Farber 为主席的顾问委员会 (即全国癌症顾问委员会的癌化疗委员会)。为促进交流而采取的几项办法包括:

(1) 出版《癌化疗研究近况》(一种交流情报的新闻通讯); (2) 举办一系列地区、全国及国际性的讲习班和讨论会; (3) 编辑一种带注释的世界癌化疗书目。这时, 美国癌症学会和达蒙·鲁尼恩 (Damon Runyon) 癌症研究纪念基金会与国立癌研所一起作为计划的联合主办者, 并向癌化疗委员会任命了代表。从1954年7月1日开始, 国立癌研所在化疗方面给外单位颁发的补助金, 在该财政年度增加到三百万美元。

尽管这些初步措施被认为是很有价值的, 但国会还是很快提出一项规模更大更高级的整体计划。为了贯彻这项计划, 国立癌研所采取了如下措施: (1) 建立一个执行该项计划的工作班子; (2) 扩大主办单位, 包括了原子能委员会、退伍军人管理局和食品及药物管理局; (3) 建立相应的顾问委员会; (4) 设置一项支持研究和服务工作的合同计划, 这些研究和服务工作是应国立癌研所之需而开始搞起来, 并且始终在它的控制下进行。

1955年4月成立了全国癌化疗服务中心, 它是对这项计划负责的工作机构。由于国立癌研所提供了主要的财政支持, 所以服务中心成了设在贝塞斯达的国立癌研所的一部分。它的职责是管理计划中国立癌研所所承担的工作, 对研究合同的履行直接负责, 任命所需的技术顾问小组委员会, 协调情报交换工作, 促进科学家们的自愿协作, 为参加协作的科学家提供技术和其他服务。

1955年7月开始的财政年度中, 国会的相应项目拨款增加到五百万美元。合同研究计划上马了, 第一批所际协作项目开始了。第一批重大合同交给四个筛选中心, 它们通过全国癌化疗服务中心进行工作, 接受有关研究人员提供的化学药品及天然产物, 进行动物肿瘤试验。沿用了为所用样品保密的政策, 以便保护样品供应者的权益。一个化学小组委员会制定了一项化学药品供应计划, 供协作的研究人员们在癌化疗研究的各阶段使用。食品及药物管理局设立药理服务实验室, 进行各种溶癌药物的毒理和药理研究。在临床研究小组委员会的指导下, 将近40家医院内成立临床研究协作组。

1956年7月开始的财政年度中, 国会为内分泌学研究拨了专款, 并成立了内分泌学

小组委员会。筛选了第一批抗菌素滤液，并签订了第一批合成化合物的合同。随后几年里，全国癌化疗服务中心计划继续扩大，1958 财政年度中与企业界签定了第一个研究合同，1959 财政年度中，与企业界签定了第一个一揽子药物研制合同。

在全国癌化疗服务中心计划的发展初期，最幸运的是国立癌研所把很大一部分生物统计学力量，投放到研究一些对临床和实验室都有价值的实验模型方面。

Gellhorn 和 Hirschberg 的报告⁽¹⁸⁾，为分析种种实验程序及其分析的方法提供了独特的依据。向筛选小组委员会 1955 年 9 月 30 日和 11 月 22 日的会议所提供的统计分析中，为选择筛选程序提出了依据。实验设计要考虑到设有动物数量大的对照组和动物数量较少的各实验组。而且，试验组的规模要由该试验系统的变动水平来决定。这种方法倾向于用体重相等的动物观察其试验期间的抑制程度。并且，腺癌 (Ca755) 每个试验组需用 10 只动物才能与每组用 6 只动物的变动较小的试验系统 (如 S 180) 得到同样可靠的效应。为能一次有效地试验多达 25 种药物的方法进行了设计，这些设计可使实验用动物减少大约 20%。

筛选开始后很快就暴露出来，对于大规模筛选计划来说，实验动物的质量控制是必要的。常规使用的一些只考虑内部变化的显著性测验 (卡方或 t 测验)，对于这些筛选程序是完全不适用的，应根据各试验系统的历史经验创造一种评价的方法。

全国癌化疗服务中心有幸得到了伦敦卫生及热带医学学院 Peter Armitage 的合作，1957 年他作为一名访美科学家旅美工作。Armitage 和国立癌研所的 Schneiderman 一起，建立了一些实验设计，这些设计成了初期全国癌化疗服务中心筛选程序的基础⁽¹⁹⁾。他们研制了一些数学模式用来描述一种试验系统的操作特点，为发展多阶段序贯试验设计想出了一些办法，这种设计可以高度集中试验一些最有苗头的药物⁽²⁰⁾。

这项筛选计划的发展要求动物生产扩大之规模，在美国是史无前例的。在这方面，全国癌化疗服务中心计划对于建立实验动物生产的标准和设备起了主要作用，这种工作对于 1955~1965 年间出现的生物医学研究的发展是非常必要的。

首先，着重于使用无需纯种小鼠的 S 180 具有主要的意义。因为这使得筛选计划所需要的大约二百万只小鼠的生产问题迎刃而解了。与一些对实验动物的需求时多时少的研究情况不同，这项研究的需求是稳定的，结果是使这些动物的价格和供应都能保持稳定。

使用 Ca755 和白血病 1210 (L 1210) 对纯种小鼠的需要量也很大，约近 25 万只。筛选小组委员会关于使用第一代杂交鼠 (F_1) 进行一些筛选研究的建议，使动物生产的扩大变得容易了。尽管在理论上有一些反对意见，这个建议还是为遗传学家们所接受了，它为全国癌化疗服务中心的纯种小鼠生产计划提供了依据。

罗斯科·B·杰克逊 (Roscoe B. Jackson) 实验室是最先扩大生产能力的主要单位。杰克逊实验室用自己的财力建造了新饲养场，并于 1955 年冬天之前大部竣工。国立癌研所给它补助金以添置必要的笼槛和设备。1956 年春开始了 F_1 小鼠的生产，几乎立即就达到了年产 10 万只纯种小鼠的水平。

由三家商业实验室搞的一项附属生产计划，适应了纯种小鼠需求进一步扩大的形势。由杰克逊实验室按适当比例供应 DBA/2 雄鼠和 C57BL/6 雌鼠，作为杂交小鼠繁殖之用。繁殖场所的鼠种替换也由该室供应，纯种小鼠繁殖场所的集中，保障了充分的

遗传控制和鼠源的划一。

布朗大学 J. Walter Wilson 领导下的筛选小组委员会，于 1956 年秋召开了一次哺乳类动物遗传学家会议，会议介绍了一些哺乳类遗传中心扩大的情况，推荐了一些改进的繁殖方法，与其用同窝雌雄交配，不如用单一雄鼠（种鼠）回交的方法。运用了一级和二级（或附属）遗传中心的概念，作为建立筛选的广泛基础的一种手段。由于杰克逊实验室不能保证同窝仔不患有沙门氏菌病，组成一级和二级遗传中心的计划没有进一步实施，一些附属中心也渐渐成了一级中心。

1955 年，实验动物的疾病和质量控制问题已基本上不存在了。筛选小组委员会在 1956 年 5 月 24 日的会议上，建议全国癌化疗服务中心协调各方面的努力，以便制定一些实验动物生产的适当标准。服务中心与全国研究委员会的实验动物资源研究所，就制定实验用鼠的最低标准签订了长期合同。随后，其他实验动物的标准也制定出来。实验用小鼠的标准是 1957 年制定出来的，服务中心实行了一项委托生产计划，由一些合格的商业生产单位负责供应筛选实验用的小鼠。这些标准为制药工业中的其它使用单位所采用，还促进了各商业生产单位进行现代化动物生产设备的建设。由于产品质量的改进，扩大了销路和增加了利润，使供应纯种小鼠的商业实验室的企业得以巩固。

近年来的研究方向

六十年代初期，开始了一些专科与基础研究同时并举的计划。采用的专科研究办法包括建立一些特殊疾病（白血病和淋巴瘤）的研究班子，建立能应用于人体的可治肿瘤的实验模型，制订临床药理学方面的计划。癌化疗计划的范围扩大到包括了病毒化疗、放射增敏剂和宿主的抗病能力等领域。还承担一些更加基本方面的研究，例如人体肿瘤的生化 and 免疫防御改善剂。

使用合并疗法及按药物的生化特性进行剂量方案调节的方法，在儿童白血病的治疗方面取得了迅速进展，这种情况说明，有组织的努力对于巩固和扩大一些特殊疾病的研究成果是有益处的。为了把化疗计划在这个课题方面的有用人材集中起来，组织了 C. Gordon Zubrod 博士领导的急性白血病班子，它包括来自协作研究（前全国癌化疗服务中心）班子、一些临床协作组的成员，也包括实验治疗方面的名流（Schmidt、Burchenal、Kensler 等），具有广泛的代表性。这个组破天荒地能够进行多学科的持久合作。这使得急性白血病治疗方面所有对形势比较敏感的临床协作组，都竞相效法这条路子。在短短几个月内，一系列协作的实验治疗研究室（南方研究所、A. D. Little 公司和微生物协会）就能对大量的筛选系统做出了广泛而彻底的分析，并选出了一种定向性白血病筛选系统（1958 年开始进行的工作量大致相同的工作，用了近三年时间才完成）。它还促使 Skipper 扩大了他在细胞杀灭动力学方面的研究，使他努力寻找一些也将适合于人类白血病治疗的实验模型。这方面工作的进展，为制定一项计划修正方案打下了良好基础。

1965 年，全国癌化疗服务中心与本所的化学药理实验室合并成新的“全国化疗计划”，由 Zubrod 博士领导。这个计划第一次在癌症领域内为一项重要的药物研制计划组成了一个有效和灵活的机构，其工作范围包括了药物获取、筛选、药理和临床评价的整个过程。每个方面都将在本书的某篇里详加叙述，都将作为该计划的有机组成部分。

分,以一種線型程序的匯聚技術加以敘述。

癌化療計劃成了(國立癌研所)癌症治療部的一部分,後者是1973年擴大了的新的全國癌症計劃的一部分。癌化療計劃是如何成為癌症治療部一項新的綜合療法研究計劃的組成部分,將於後文敘述。

(范國鷹譯 朱天錫校)

參 考 文 獻

- (1) MOODIE RL: The Antiquity of Disease. Chicago, Ill., Univ Chicago Press, 1923, p4
- (2) WARBURG OH: Über den Stoffwechsel der Tumoren; Arbeiten aus dem Kaiser Wilhem-Institut für Biologie. Berlin, Springer, 1926
- (3) SUNDSTROEM ES, GIRAGOSSINTZ G: Demonstration of curability of malignancy in rats by low pressure environment. Proc Soc Exp Biol Med 27:511-514, 1929-30
- (4) MENDEL B: Action of ferricyanide on tumor cells. Am J Cancer 30:549-552, 1937
- (5) SIMPSON BT, MARSH MC: Chemotherapeutic experiments with coal-tar dyes on spontaneous mouse tumors. J Cancer Res 10:50-60, 1926
- (6) BEATSON, GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma; suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet 2:104-107, 162-165, 1896
- (7) WHITE JW: The present position of the surgery of the hypertrophied prostate. Ann Surg 18:152-188, 1893
- (8) BAUMANN, E, RIEDELL E: Über das Vorkommen zweier durch das pH Wirkungsoptimum unterscheidbaren Phosphoesterasen in tierischen Organen. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 229:125-151, 1934
- (9) DAVIES DR: Phosphatase activity of spleen extracts. Biochem J 28:529-536, 1934
- (10) GUTMAN AB, GUTMAN EB: An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. J Clin Invest 17:473-478, 1938
- (11) HUGGINS C, HODGES CV: Studies on prostatic cancer. I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1:293-297, 1941
- (12) BOYLAND E: Experiments on the chemotherapy of cancer. I. The effects of certain antibacterial substances and related compounds. Biochem J 32:1207-1213, 1938
- (13) STRONG LC: The liquefaction of spontaneous tumors of the mammary gland in mice by heptylaldehyde. Science 87:144-145, 1938
- (14) SHEAR MJ, HARTWELL JL, PETERS VB, et al: Some aspects of a joint institutional research program on chemotherapy of cancer: Current laboratory and clinical experiments with bacterial polysaccharide and with synthetic orga-

nic compounds. *In Approaches to Tumor Chemotherapy* (Moulton FR, ed.). Washington, D.C., American Association for the Advancement of Science, 1947, pp236-284.

- (15) LEUCHTENBERGER R, LEUCHTENBERGER C. LASZLO D, et al: The influence of "folic acid" on spontaneous breast cancers in mice. *Science* 101:46, 1945
- (16) FARBER S, DIAMOND LK, MERCER RD, et al: Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 238:787-793, 1948
- (17) ROSE FL, HENDRY JA, WALPOLE AL: New cytotoxic agents with tumour-inhibitory activity. *Nature* 165:993-996, 1950
- (18) GELLHORN A, HIRSCHBERG E (eds.): Investigation of diverse systems for cancer chemotherapy screening. *Cancer Res (suppl)* 3:1955, 125pp
- (19) ARMITAGE P, SCHNEIDERMAN MA: Statistical problems in a mass screening Program. *Ann NY Acad Sci* 76:896-908, 1958
- (20) Cancer Chemotherapy National Service Center: Specifications for screening chemical agents and natural products against animal tumors. *Cancer Chemother Rep* 1:42-64, 1959

线 型 程 序

C. Gordon. Zubrod, Saul. A. Schepartz, Stephen. K. Carter*

在 1966 年间曾共同协作来总结癌化疗计划的管理经验; 阐述当时已经清楚了 的 固有的计划逻辑; 并对改进计划管理提供出一些新的具有重要意义的见解。曾经使用了新近发展起来的网络设计 (network planning) 和控制技术 (即汇集技术, "Convergence technique") 帮助进行这项工作。

线型程序的叙述

应用国立癌研所的 Louis M. Carrese 先生和 Carl G. Baker 博士发展起来的汇集技术⁽¹⁾, 需要合理地提出研究计划中各种实施流程, 作为设计一些新的改进方法的起点。其次, 各部分研究活动, 必须根据其重要性列出程序。这项工作的结果是产生一份汇集图, 它表现出研究活动的三个水平: "线型程序" (Linear array), 它是计划的核心, 包含了达到目的所必需的基本的和最低限度的研究工作; "并行程序" (concurrent array), 它所包含的研究工作对于计划的完成并非至关重要, 但是能使研究过程更加精密完善; 最后是 "补充程序" (Supplementary array), 它所包括的研究工

* C. Zubrod, 美国国立癌研所癌症治疗部前主任, 美国迈阿密大学医学院佛罗里达癌症中心主任。

A. Schepartz, 美国国立癌研所癌症治疗部负责药物研究与发展的副主任。

K. Carter, 美国国立癌研所癌症治疗部前副主任, 北加利福尼亚癌症计划主任。

作对于计划的执行并非必需,但是对于理解有关的科学现象是有意义的,如果能对这些现象做出正确的解释,那么,对于实现计划的目标会产生重大的影响。还包括一个资源流程,它可以计算出支持上述三种程序的研究活动所必需的人员、经费、物资和设备。

除了帮助抽象地确定计划目标之外,汇集技术为癌症治疗部的药物研制计划至少提供了两种有用的管理手段。首先,程序的概念(或计划逻辑)为解决一个复杂的在生物医学上带方向性的问题补充了一个多学科协作的方法。其次,因为线型、并行和补充程序表现了各种研究工作的轻重缓急,这就使得在对资源的分配是否合理做出估价时,要比没有这样一个指南容易得多了。根据已经掌握的情况,以每项工作对于实现计划目标的关系而对之做出估计,这在理论上是允许的。第三,运用各种程序,使得可靠而合适的情报的重要性更加突出了,这种情报是管理人员对计划执行情况做出适当估计所必需的。

汇集技术与其他类似的网络分析控制方法(network analysis-control methods)有重要区别,因为汇集技术没有涉及完成各种工作所需要的时间限制。时间进程只包含在汇集图上自左向右各项工作的进行情况。考虑到研究工作难以预料这一特点,给每项工作具体限定时间是不合适的。这种技术还有一个优点,即它有一定的决定点和明确的决定标准,而其他一些网络分析方法则没有。

附录 I 展示了总的线型程序。在这种程序中,各个时期有其逻辑依赖关系,即各个期能产生其后各期所需要的情报和资料。通过三个流程就可以把计划概括起来,这使得有可能确保研制出新药并建立用来选择有效而安全的药物的动物模型。一旦发现可能有效而安全的新药,三个流程都集中到这些药物的临床试验。各个流程都分为若干期(phase),各期再进而分为若干步(step),各期和步的名称表达了它们的基本目标。每步又可分为一些具体工作组成的组(group)。

在计划的合乎逻辑的开端,三个流程中的第二个涉及新药的研制工作,而第一、三流程则涉及应用有效药物的知识以建立有助于为临床试验选择最好新药的动物模型系统。

第一、三流程是利用肿瘤临床上高度有效药物的已有经验,去建立可以预见有最佳治疗指数的动物模型系统。从这些动物模型可导致建立选择有效而安全的新药的筛选工作。研制的新药品,通过这些筛选工作,合格的才进一步用来做药理学研究和临床试验。

制定一项癌化疗的合理计划,必需作几种假设,清晰地阐述这些假设是很重要的。这些假设构成任何重大的药物研制计划的基础,对于癌症治疗部癌化疗计划来说,它们是:

1) 应根据经验和理论从合成化学品和天然产品中去寻找可能有抗肿瘤作用的新药。

2) 药物得具有杀灭肿瘤细胞以及在病人可以耐受的限度内产生持久而完全缓解的足够效力。

3) 药物用于病人所产生的杀灭肿瘤细胞能力和毒性,能从它在动物模型中的作用预测到。

4) 根据肿瘤细胞动力学建立的动物模型,比没有根据肿瘤细胞动力学而建立的动

物模型，对药物用于人体效果的预见能力要高。

5) 只有在能够判断细胞接触某种剂量药物的时间，才能适当估计药物在体内的作用。

6) 能反映已知有效药物的动物模型，将能预测新的有效药物，而建立新的动物模型也是需要的。

药物研制管理方面的线型程序

线型程序可简明地用于药物研制的管理工作。如前所述，它分成若干期或阶段。每个阶段都包括一系列研究活动，以便对是否继续研究某种药物来说是关键的问题做出明确的回答，这类问题如：这种药物在体内有活性吗？它能制成临床上可以接受的剂型吗？它有什么难以解决的毒性问题吗？

化疗计划中设立的线型程序议决组 (The Linear Array Decision Network Group)，负责把这种程序应用于计划管理工作，并决定发展计划是否继续进行，该组由癌治疗部主任和他的高级科研人员组成。他们几乎每月聚会，参考一些研究结果的简明提要，考虑是否把某些药物在线型程序中进行研究。由于批准进行研究就等于增加某个阶段的工作，如果一个药物需要进一步研究，这个组必需对有关该药的现阶段已完成的工作做出评价。为了帮助对研究工作做出评价，负责审查的技术小组委员会受权审阅资料，并作出简要判断呈送议决组。例如，委员会审阅了进入该系统的所有药物的初筛资料后，建议议决组只批准对那些在体内有活性的药物进行研究。议决组审查这类推荐，并决定哪些药物将进入下一阶段的试验，无论这种试验是由国立癌研所的科学家们进行，或是由与癌治疗部签订合同的科学家们来完成。

议决组要对初筛中表现出活性的每一种化合物，根据它们在计划图中的排列顺序，就每个决定单位或标准试验进行考虑。决策者们在每个问题上都面临着几种选择：(1) 对初步完成的工作是肯定或否定，(2) 对初次申请或其他适当的要求是肯定或否定，(3) 是否有必要做进一步试验才能做出评价。做出这些决定的结果使得：(1) 把某种药物推进到下一个试验阶段，(2) 取消某种药物的研究计划，或 (3) 把某种药物重复进行某种试验，以便能做出更确切的评价。

总的说来，随着药物研制工作的逐步深入，单个阶段的资源消耗也逐步增加，事实确是如此。例如：系统的研究就比初筛工作费用大，人体的临床试验要比临床前用大动物进行的毒理学试验费用大。于是，在评价某种药物是否值得进入下一阶段的研究时，计划要精细，这一点很重要。线型程序所进行的实验，保证药物在允许提出进一步的计划资源要求之前能符合这个标准。

线型程序对加速药物研制进程的贡献

在癌治疗部的药物研究与发展计划中，线型程序作为一种有效的计划手段和主要的工序控制办法已用五年了。它通过以下几方面提高了各个工序的效率：

1. 提高选择性。

在过去几年中，计划管理人员在研究周期的较早阶段就淘汰一些有活性药物的能力有了显著提高，淘汰的这些药物，或者因为难以确定其安全剂量，并且有不可逆的或难

以控制的毒性,或者因为比起现有临床试验过和证明有效的药物并无明显的优点。

2. 减少经费开支。

由于明确而清晰地阐述了药物研制的基本流程和有关的评价标准,所以,过去要做的一些不必要的试验程序被省略了。其结果是,被省略的这些试验的经费就节省下来。由于对流程内部相互联系有了更详尽的了解,就能列出更为紧凑的程序表,因此可进一步节省开支。

3. 提高对高级科研人员的利用效率。

线型程序为提高高级科研人员在计划中的利用效率提供了一种方法。由于清晰地阐述了研究过程的各种需求和评价标准,这就可以减少或取消花在药物评价方面的大量颇费时间的主观讨论。这种发现为科研合理化提供了明确的基础,也可使级别较低的研究人员负起完成研究工作并作出报告之责。与此相似,由于议决组在情报编制和内容方面的需要更加明确,使得该组可以更迅速地做出各种决议。议决组成员们的话证明了这种时间的节省,如有的人说,“我从不相信,我们一次会议就可以处理那么多药物”。

4. 改进研究程序。

虽然制定线型程序的各个计划会议,为改进药物研制的逻辑顺序提出许多建议,但是,由于运用线型程序,在关于研究程序应如何制定的问题上提出了更多的新见解。在某种情况下,由于对整个顺序有了深入的理解,使人们在初期就去补充做些附加试验,当研究工作已变得明朗化时,这些试验就是必需的了,它所获得的资料在研究初期阶段很容易获得,对后期工作具有重要意义或是后期工作的评价所需要的,对完成系统研究工作是必不可少的。往往当发现需要这种资料时已经太迟了,换句话说,只是在花了一大笔得不到报偿的投资之后才发现的。此外,当参加药物评价的各组人员之间有必要进行协作时,如实验室与临床研究人员之间的联系,线型程序在强调衔接工作方面也是有用的。

5. 提高组织中全体人员对于计划功效的关心。

其实,科研组织问题以及如何使自己的工作进一步循着最合理而有效的途径前进的问题,这对于一般科研人员来说压力是很小或不明显的(除了本来是他们职权内的那部分问题外),但在适当的情况下,则可以造成这种压力。这就是说,由于线型程序的优点以及有关的逻辑推理方法已经变得众所周知了,因此,参加这项计划的科研人员势必都会受到启发,从而想方设法把自己的工作组织得更好。结果是一般科研人员制定出一些亚线型程序,并加以运用,从而有助于他们在各自的操作单元里进行详细的研究工作。

(范国鹰译 王友京校)

参 考 文 献

- (1) CARRESE LM, BAKER CG: Convergence technique. Manag Sci 13:420-438, 1967