

毛 主 席 语 录

对于外国文化，排外主义的方针是错误的，应当尽量吸收进步的外国文化，以为发展中国新文化的借镜；盲目搬用的方针也是错误的，应当以中国人民的实际需要为基础，批判地吸收外国文化。



国外肿瘤化疗的概况

中国医学科学院药物研究所

一九七二年八月

国外肿瘤化疗的概况

近年来国外在肿瘤药物治疗方面做了大量的工作，并取得了一定进展，对绒毛膜上皮癌和Burkitt氏淋巴瘤有些已能达到治愈。对急性白血病，淋巴肉瘤，何杰金氏病，Wilms氏瘤，和转移性睾丸肿瘤等的疗效显著提高，有的病人能得到持久的完全缓解。治疗上所获得的进展，一方面固然是由于新药的发现，但另一方面却是通过临床上用药方法的改进，充分发挥了药物的治疗作用，因而使疗效显著的提高。以下就从这两方面进行介绍。

I. 用药方法的改进

1. 合理用药。合理用药是根据肿瘤细胞和正常细胞的差异，和药物作用的选择性，改进用药方法，提高疗效，降低毒性。一般来说，合理用药往往是在临床经验的基础上形成的，但是另一方面基础科学对肿瘤细胞的生长规律，药物的作用原理和药物代谢等方面的深入研究和了解，亦为临床治疗上能更好的选择合适的药物种类，剂量，给药时间，程序和方法等提供一定的线索。

在动物试验和临床上都观察到由于给药时间和剂量的不同，往往会产生不同的效果。例如光神霉素在临床上常规每天给药，对恶性睾丸肿瘤特别是胚胎细胞癌疗效较好，且还具有与其他常用抗肿瘤药物之间没有交叉耐药的优点，但由于引起出血综合症，而导致药物毒性引起的死亡，因此曾有人认为光神霉素不适于临床应用。在实验研究中观察到光神霉素的主要作用是抑制RNA的合成。对神经胶质瘤的动物给药一次后肝脏组织内RNA的合成被抑制但能较快恢复，而肿瘤组织却在给药后48小时还不能完全恢复RNA的合成。根据这个实验结果提出了临床隔天用药的方案，这样可能使正常细胞有充分

时间恢复，毒性也就相应降低。经过临床试用与比较，证实隔天给药与每天给药的疗效相同，而没有严重的副作用。现在光神霉素已成为一个有用的抗肿瘤药物，适用于不能手术切除的睾丸肿瘤⁽¹⁾。

以往在肿瘤治疗中存在着这一观点，认为连续用药，使药物在血液中维持一定浓度，可以达到对肿瘤细胞最大的杀伤效果，但这种用药方法时常引起对宿主的严重毒性，上面所介绍的光神霉素就是一个例子。不同药物的作用原理和代谢不同，肿瘤细胞和正常细胞对于不同药物的反应亦不同，合理的给药方法，能利用这些差异提高药物的疗效。有的药物适合于每天给药，甚至几小时给一次；有的适合于间隔数天；有的药物却在不同给药方案下都产生同样的作用，为了更好的使用药物和了解药物的性能，目前在动物试验中亦进行不同给药方案的观察。白血病 L_{1210} 小鼠常用来作为研究给药方案的模型⁽²⁾。表 I 中列举了几种药物对抑制白血病 L_{1210} 较合适的给药方案。

根据动物试验结果表明不同给药时间对小鼠白血病 L_{1210} 的抑制率确有不同，小鼠白血病 L_{1210} 与人的白血病较相近，但与其他实体瘤差异较大，故实验动物合适的给药方案不一定能实用于临床，但可作为临床用药的参考材料，现有些临床结果与这些动物试验结果较为一致。例如环磷酰胺在动物试验中一次给药疗效最好，近来在临床上亦观察到一次大剂量 1500 毫克/平方米 给药，约隔三周左右（届时血相回升）后再重复给药，这样大剂量，长时间间歇给药，认为能提高对淋巴瘤的缓解率，且缓解期也显著延长，一般能达 22 个月⁽³⁾，这种给药方案现在继续观察中。又如氮甲嘌呤在临床上每周给药两次比每天给药的效果好，对急性淋巴细胞白血病平均缓解期可延长到 50 周。

此外，在动物筛选中以往用常规给药方法已否定的某些药物，经改变给药方案亦能提高对肿瘤的抑制率，吐根碱就是个明显的例子。

表 I 在小鼠白血病 L₁₂₁₀ 试验中药物的合适给药方案

药 物	合 适 的 给 药 方 案
6-巯基嘌呤	每天给药
5-氟尿嘧啶	每天或隔天给药
氨甲喋呤	早期隔 2~4 天, 晚期每天给药
5-氮杂胞嘧啶核苷	每天或每隔 1~4 天给药
阿糖胞苷	早期隔 4 天分次给药 晚期隔 2~4 天分次给药
偶氮核苷酸	隔 4 天分次给药
环磷酰胺	间隔 9 天以上
磺酰胺 (NSC-102627)	隔 4~8 天
Streptozotocin	每天给药
NSC-45388 (DIC)	任何给药方案均相同
ICRF 159	隔 4 天
喜树碱钠盐	隔 4 天
羟基脲	隔 4 天分次给药
5-羟基-2-甲醛缩氨基硫脲	隔 4 天分次给药
鬼臼衍生物 VM-26	隔 4~8 天分次给药
红比霉素	任何给药方案均相同
阿霉素	间隔 1~3 天以上分次给药
BCNU	间隔 4 天以上
CCNU	间隔 4 天以上

早在1918年临床上就偶而观察到吐根碱对肿瘤的疗效，当时不能在动物实验中证实，它对小鼠白血病 L_{1210} 的疗效不明显。后来经过试用不同的给药方案，发现当吐根碱每四天给药一次或每天给药连续五天，能明显延长白血病 L_{1210} 小鼠的生命，现吐根碱又重新推荐临床试用。

然而亦有的药物的临床反应与动物试验的结果不一致，例如Streptozotocin临床试用于胰岛癌，有人认为2~3周给药一次可能比较合适，这与动物试验每天给药的结果就不一致。虽然如此，对动物试验有效的药物，作进一步观察合适的用药方法，已在国外逐渐成一常规的实验程序。

2. 合併用药。 合併用药主要可分为两类，一类是几种抗肿瘤药物的合併使用，另一类是抗肿瘤药与非抗肿瘤药的合併应用。

(1) 抗肿瘤药的合併应用⁽⁴⁾ 这是根据不同肿瘤的特点和药物的性能，而选用几种药物进行配伍。用药的方法可采用几种药物同时使用，序贯使用，间歇用药或交替用药等各种方案，从而达到提高疗效，降低毒性和减少耐药性的发生。有很多例子可以说明合併用药的临床价值高于单一用药。单一用阿糖胞苷或6-硫代鸟嘌呤治疗急性髓细胞白血病，其缓解率分别为23%和10-30%，当两者合併应用后，缓解率可提高到45%。在神经母细胞瘤的治疗中单用长春新碱的完全缓解率为5%，当加用环磷酰胺可使缓解率增高至56%。又如亚硝基脲类衍生物(BCNU)与长春新碱合併，亦能提高对黑色素瘤的疗效。在治疗急性淋巴细胞白血病方面，合併用药的疗效更为突出，

1956年前淋巴细胞白血病患者平均生存期仅为6个月，1960-1961年为12个月左右，1962年开始合併用药，64年的

平均生存期为30个月左右，1969年据报导80%患者于诊断后存活2年，20%存活5年以上，有的已存活10年以上。现将治疗急性淋巴细胞白血病方面几个常用的方案列举如下(4a)⁽⁵⁾

1. “POMP”：即强的松，长春新碱，氮甲嘌呤，6-巯基嘌呤并用(这个方案的药物组合和原用的VAMP和BIKI一样，只是剂量比原来的有所增加)。

2. 强的松，长春新碱先合併，再以氮甲嘌呤或6-巯基嘌呤巩固，缓解期比较长，目前认为此方案比较满意。

3. 强的松，长春新碱，6-巯基嘌呤(或红比霉素)。

4. 左旋门冬酰胺酶，长春新碱，强的松，或再加红比霉素。

急性髓细胞白血病的治疗也有进展。急性髓细胞白血病以往不易得到缓解，现单用红比霉素或阿糖胞苷治疗，能得到缓解，缓解率分别为25%和16~25%。改变用药方法和采用合併用药后缓解率可提高到50%左右，平均缓解期在6月以上。治疗急性髓细胞白血病的常用的合併用药方案为：(4a)(5)

1. 阿糖胞苷，6-硫代鸟嘌呤

2. “CAOP” 环磷酰胺，长春新碱，阿糖胞苷，强的松。

3. “PRAVDA” 强的松，阿糖胞苷，长春新碱，红比霉素，左旋门冬酰胺酶。

4. “POMPA” 强的松，长春新碱，氮甲嘌呤，6-巯基嘌呤，左旋门冬酰胺酶。

合併用药对于何杰金氏病的疗效有显著提高，完全缓解率可达60~80%以上，缓解期在2年以上。常用的方案为“MOPP”(氮芥，长春新碱，甲基苄肼，强的松)。此外还有用甲基苄肼，长春新碱，强的松等合併方案。

近

合併用药对其他淋巴瘤，虽然效果不如何杰金氏病，但是治疗效果亦有所提高，例如用“COF”的方案（环磷酰胺，长春新碱，强的松。）对淋巴肉瘤和网状细胞肉瘤的完全缓解率为50%，日本采用合併用药治疗实体癌的研究较多，有用“METT”（絲裂霉素，环磷酰胺，噻替派，色霉素），及MFC（絲裂霉素，5氟尿嘧啶，阿糖胞苷）等方案，据报导疗效均有所提高，但其效果远不如在白血病与淋巴瘤上显著。

现今合併用药的方案较多，有用2种药合併的，亦有多至6种药物合併的。究竟何种合併方案最为有利，还需要经过长期的临床应用和基础的研究才能得出结论。必须指出的是合併用药的目的为提高疗效，但若选择药物不当，亦有可能产生相反的作用。近来报导关于合併使用几种DNA抑制剂对L₁₂₁₀（体外）细胞DNA合成的影响。有的合併产生协同作用，有的为相加，亦有的产生拮抗作用，如阿糖胞苷和氨甲喋呤或和5-氟尿嘧啶去氧核苷合併就会产生拮抗作用，所以选择药物合併应用，在可能情况下应先经过实验研究的观察。此外合併用药虽然使疗效明显提高，但毒性亦往往相应加大，故应密切观察，有时还要配合必要的支持疗法。

(2) 抗肿瘤药与非抗肿瘤药的合併应用：抗肿瘤药可与它的解毒剂合併，氨甲喋呤和甲酰四氢叶酸的合併应用就是一个很好的实例⁽³⁾。氨甲喋呤是个抗叶酸剂能抑制DNA合成，它的作用可完全为甲酰四氢叶酸所对抗，寻找一个合适的合併用药方法，降低毒性而仍能保持疗效是个关键问题。实验证明当小鼠给以氨甲喋呤，在24小时内正常骨髓中干细胞受损害小，淋巴瘤的干细胞却被大量杀伤。因为处于非增殖期G₀的骨髓细胞较多，而淋巴瘤组织中增殖细胞多，且周期短，在24小时内有大量瘤细胞经过合成DNA的S期，因而受氨甲

喋呤的抑制。若在24小时后，给以甲酰四氢叶酸以解除氨甲喋呤的作用，这样就可能保持对瘤细胞的损害，而降低对骨髓的毒性。人体头颈部肿瘤生长较快，用大剂量氨甲喋呤连续24—48小时静脉点滴，完毕后接着每6小时肌肉注射甲酰四氢叶酸，共注射四次。隔4—5天重复治疗，这种间歇大剂量的合併给药方法疗效较好。亦有主张在使用氨甲喋呤72小时后再给甲酰四氢叶酸，据报导仍能降低毒性。

与上述例子不同，对于在体内消失较快的药物，则设想从防止药物在体内失效的角度出发，合併用药以提高药物的疗效，阿糖胞苷在体内能较快的脱氨基，产生没有毒性的阿糖尿嘧啶，有认为临床上肿瘤对阿糖胞苷的敏感性与病人血液中药物的浓度有关。所以若能抑制嘧啶核苷脱氨基酶或能防止阿糖胞苷的破坏而提高血液中的药物浓度。在动物试验中，当给阿糖胞苷的同时，给以脱氨基酶抑制剂4-氢尿嘧啶核苷，对小鼠白血病 L_{1210} 的疗效显著提高，这个用药方案尚未见应用于临床⁽⁷⁾。又如黄嘌呤氧化酶的抑制剂别嘌呤醇(allopurinol)⁽⁸⁾，可以延长6-巯基嘌呤的代谢时间，增强其作用2~4倍，若在给6-巯基嘌呤同时每天给以300~600毫克别嘌呤醇，6-巯基嘌呤的剂量可降至原来的 $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{2}$ ，并能防止高尿酸症。

近来亦有关于神经系统药如麻醉剂⁽⁹⁾，镇静剂⁽¹⁰⁾等提高抗肿瘤药物作用的报导，虽都只限于体外或动物试验，但对于通过合併用药改变药物作用方面亦是个启发。当小鼠在氯乙烷或氧化氮轻度麻醉24小时期间，每隔4小时给予阿糖胞苷，结果显著的减少药物对造血系统的毒性，而不影响抑制率。麻醉剂对长春新碱亦产生同样的效果。利血平，氯丙嗪类及其他镇静药与环磷酰胺合併在动物试验中亦能提

高抗肿瘤作用。其作用原理还不清楚，据认为有的镇静药的作用系通过肿瘤细胞对抗肿瘤药物的通透性的增加所引起。

近年来从增强抗肿瘤药的效果出发，对溶酶体给予很大的注意。^[1]溶酶体为一类特殊的胞浆颗粒，含有各种酸性水解酶，能使蛋白质，核酸和粘多糖降解，很像细胞内的消化系统。这些水解酶平时保留在溶酶体内，由脂蛋白膜与外界隔开。当溶酶体破裂时，这些酶就被释放出来，可能引起细胞的自溶和坏死。据报导在用抗癌药治疗乳癌时，看到癌组织内溶酶体的活性有所升高，若再给予维生素A，则在抗癌效果增强的同时溶酶体酶的活性也更为增强。对诱发的小鼠皮肤乳头状瘤和皮肤癌仅给予维生素A酸也出现一定的治疗作用，推测其作用原理很可能为大剂量的维生素A或维生素A酸具有使溶酶体活化的作用。溶纤维蛋白酶被认为是溶酶体活化剂，实验证明在注射5-氟尿嘧啶前先给予溶纤维蛋白酶，可使5-氟尿嘧啶进入 AH_1 ，腹水瘤的量增加。鉴于尿激酶(Urokinase)能促使溶纤维蛋白酶原转变为相应的酶，故在临床上进行了试验，即在给予抗癌药前注射2000-4000单位的尿激酶，结果发现其疗效较单独使用丝裂霉素C为好，有人提出是否可利用蛋白酯酶破坏溶酶体的膜，使酶游离出来。根据这一设想在FAMT疗法(即5-氟尿嘧啶，环磷酰胺，丝裂霉素和色霉素的合併用药)中再合併使用了能升高蛋白酯酶的硫酸葡聚糖和尿激酶，结果看到确实能防止转移的发生和延长生命。

3. 探索提高药物疗效的理论基础

为了提高药物的疗效，与增加临床用药的预见性，对抗肿瘤药物的作用原理做了不少工作。了解药物作用原理有利于临床合理用药，并亦有助于改变结构设计新药。下图表示常用药物的作用原理^[2]

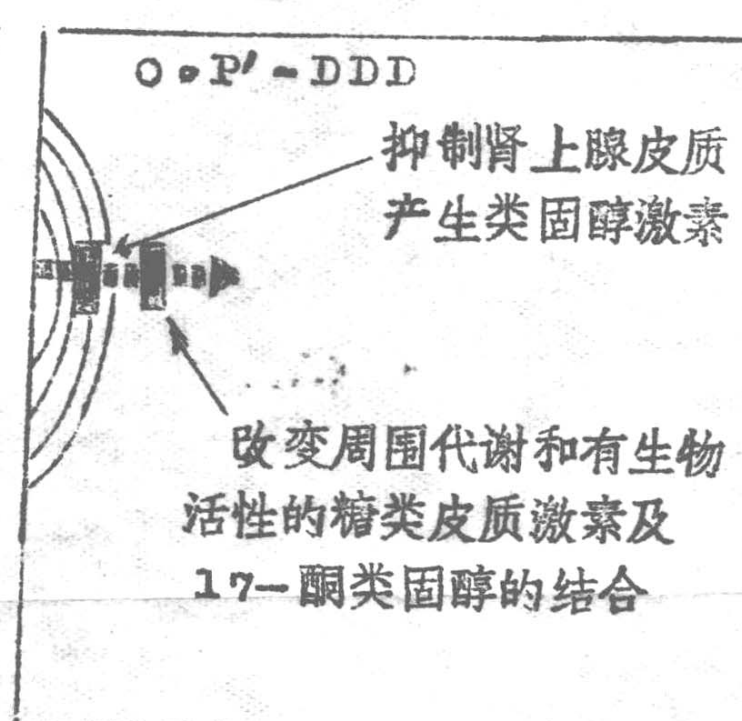
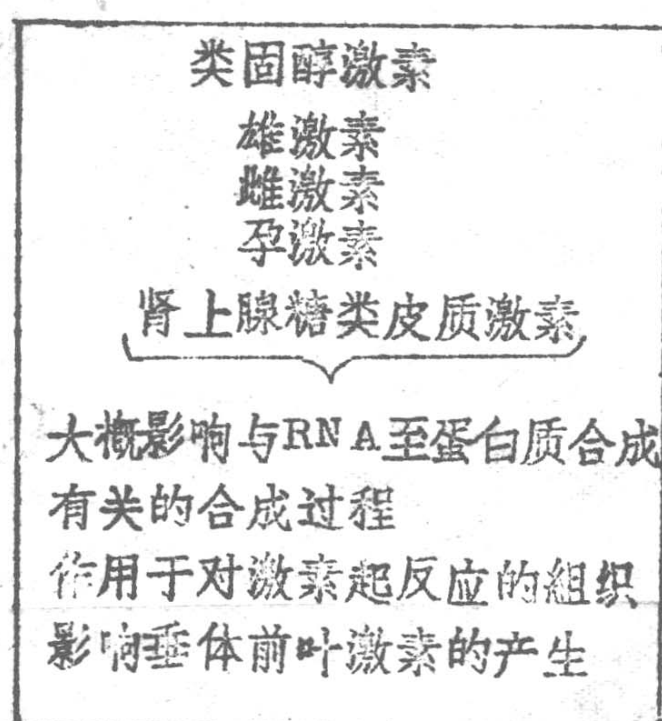
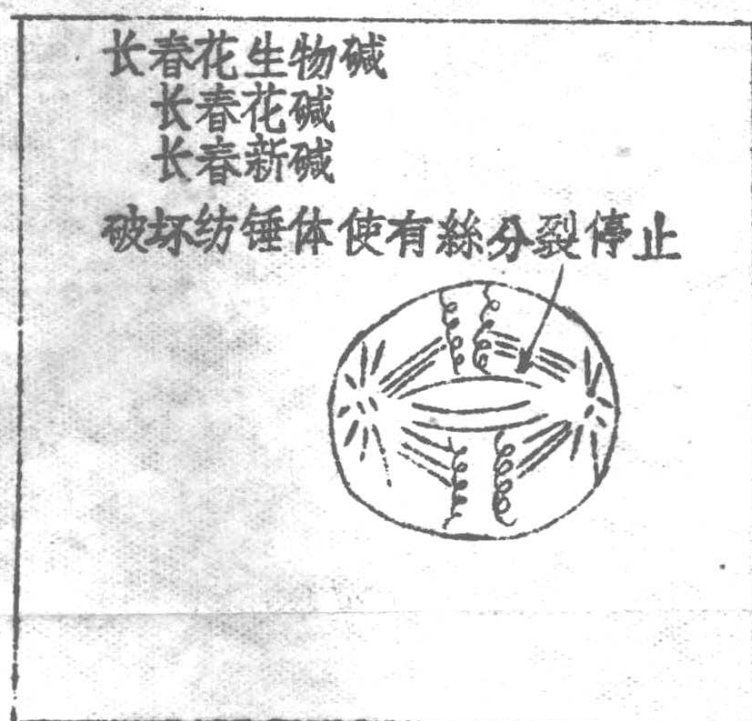
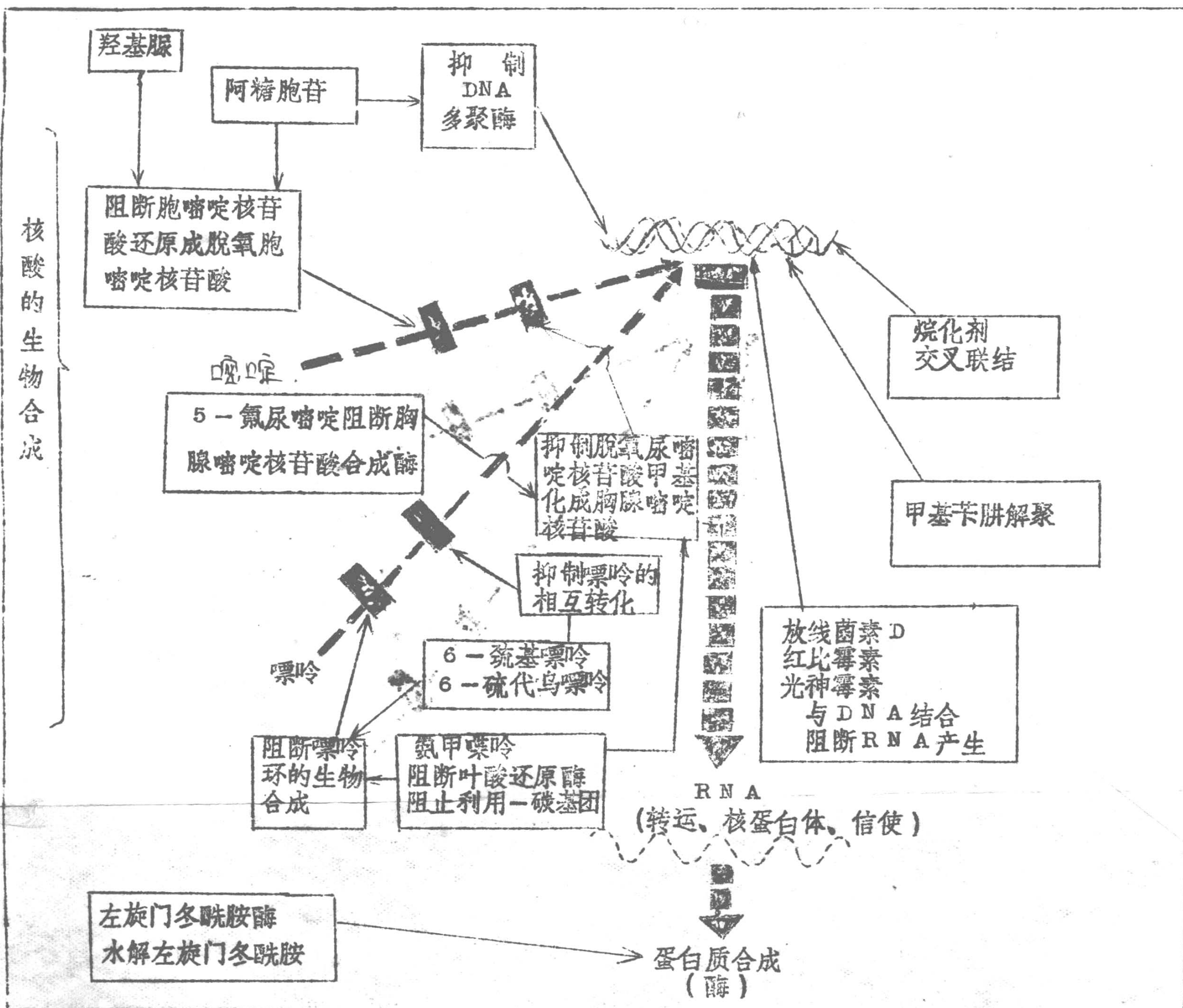


图2 常用抗肿瘤药物的作用原理

近年来对细胞动力学和肿瘤治疗之间的关系比较重视⁽¹³⁾，以期根据细胞生长周期的特点指导用药，以提高疗效。一般用组织化学染色和 H_3 -胸腺嘧啶核苷的放射自显术的方法，对动物肿瘤，人体肿瘤组织和正常组织进行观察，测定细胞的分裂周期和生长时间，并观察抗肿瘤药物对生长周期的影响，这对了解肿瘤细胞的繁殖和生长特点，以及药物作用的性质增加更多的认识。

一个肿瘤组织按其生长情况可分为三部分（图2）：（1）增殖分裂细胞部分，这部分的细胞有生活力并能增殖，与肿瘤增大有直接关系，对药物最敏感。（2）非增殖细胞部分，这部分的细胞有生活力，但暂时不增殖分裂而处于休止状态，对于抗肿瘤药物敏感性较差。（3）无生活力部分，这是由于药物或其他原因细胞已趋于死亡。第一部分增殖细

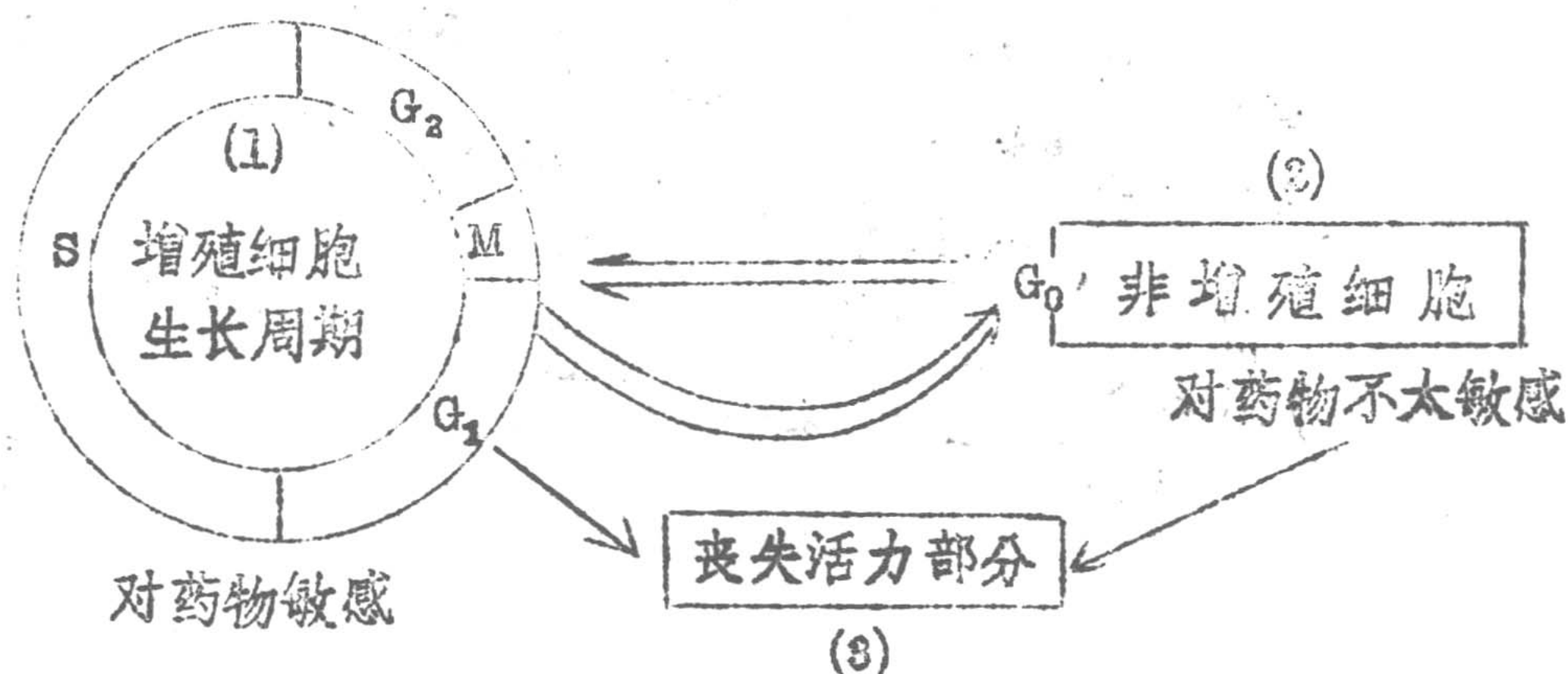


图 2

胞的生长周期可分为四期。（1） G_1 期即有丝分裂后休期，在这期中决定细胞是否进入生长周期抑进入暂时休止期 G_0 即非增殖细胞部分。在这期中细胞进行RNA和蛋白质合成，而不合成DNA。在后阶段RNA合成大幅度增加，即向S期过渡（ $G \rightarrow S$ ），

（2）S期即DNA合成期，在此期

细胞复制DNA，并同时合成RNA和蛋白质，尤其是蛋白质与DNA合成有密切关系。(3)G₂期是有丝分裂的前时期，DNA合成停止，RNA和蛋白质的合成仍继续进行。(4)M期是有丝分裂期，在此阶段RNA和蛋白质合成突然减少，母细胞分裂成子细胞。这期又可分为初、中、后、末四期。

抗肿瘤药物根据对各部分的杀伤力可分为三大类。

(1) 对有生活力的细胞具有杀伤力的药物；只要有生活力的细胞，不论增殖细胞或非增殖细胞都对这类药物敏感。这类药物对正常细胞和肿瘤细胞的选择性差。氮芥和丝裂霉素属于这一类，X线放射亦具有相似的作用。这类药物在动物实验中发现对正常骨髓造血组织和淋巴瘤生长的影响相似（图3(1)），细胞存活率随药物剂量增加而降低。

(2) 对增殖细胞各期均有杀伤力的药物：增殖细胞对这类药物敏感，它对于处在休止状态的非增殖细胞不具有杀伤力。环磷酰胺，5-氟尿嘧啶，放线菌素D，溶肉瘤素，噻替派，亚硝基尿素类（BCNU, CCNU），红比霉素，光神霉素，阿霉素，Streptozotocin等。这类药物的剂量增加时细胞存活率亦下降，但骨髓造血组织与淋巴瘤的下降系数不同。（见图3(2)）

(3) 对增殖细胞的某一期有特异作用的药物：这类药物往往对于M期或S期的增殖细胞有较强的作用。如H³-胸腺嘧啶核苷，氮甲嘌呤，阿糖胞苷，羟基尿素，重氮丝氨酸，6-巯代鸟嘌呤，喜树碱钠盐，5-氟尿嘧啶去氧核苷，长春花碱，长春新碱等。这类药物的剂量增加，细胞存活率降低至一定程度后，再增加剂量存活率基本不变。（图3(3)）。

以往称第一类为周期非特异性药物，第二、三类为周期特异

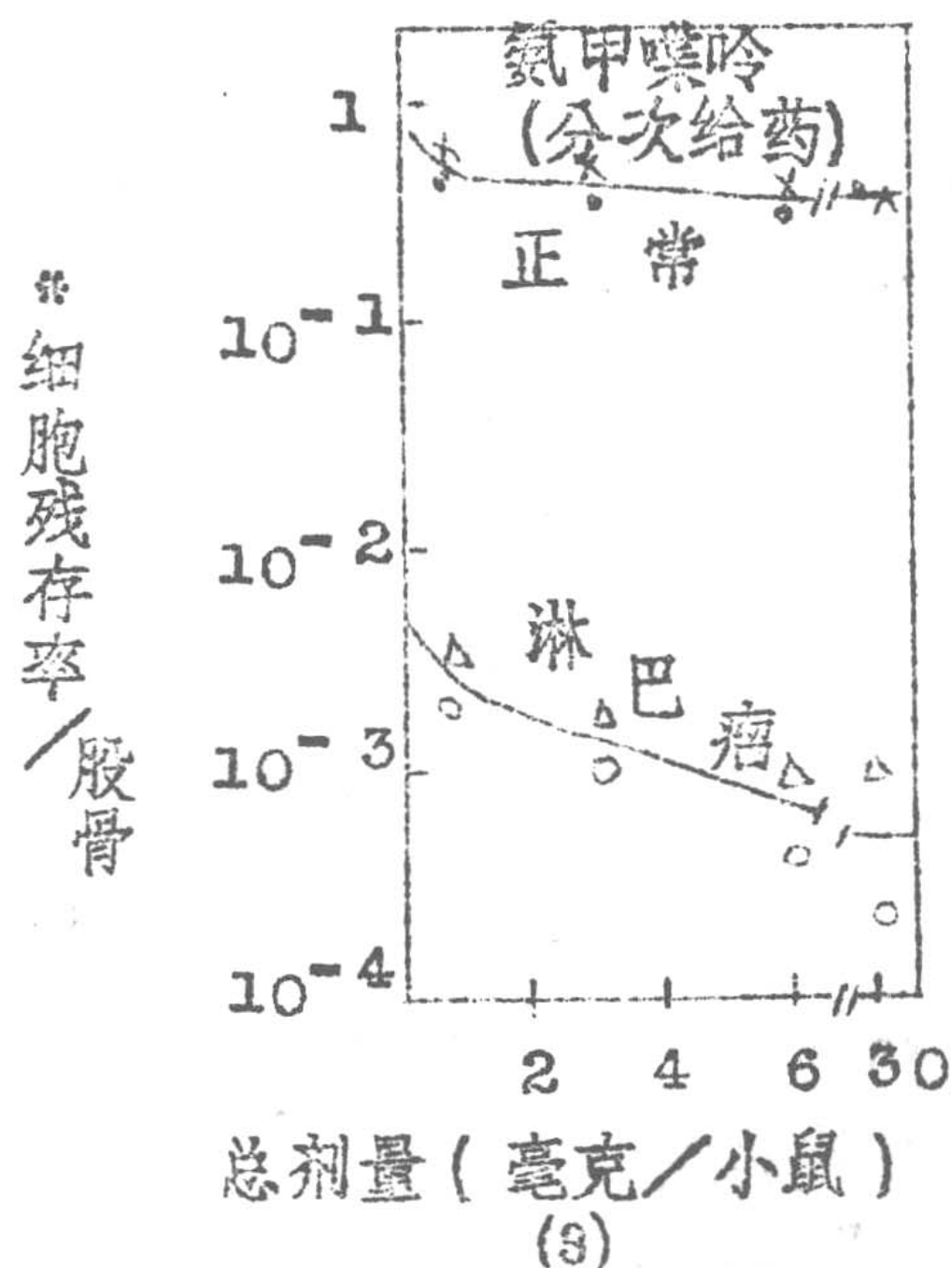
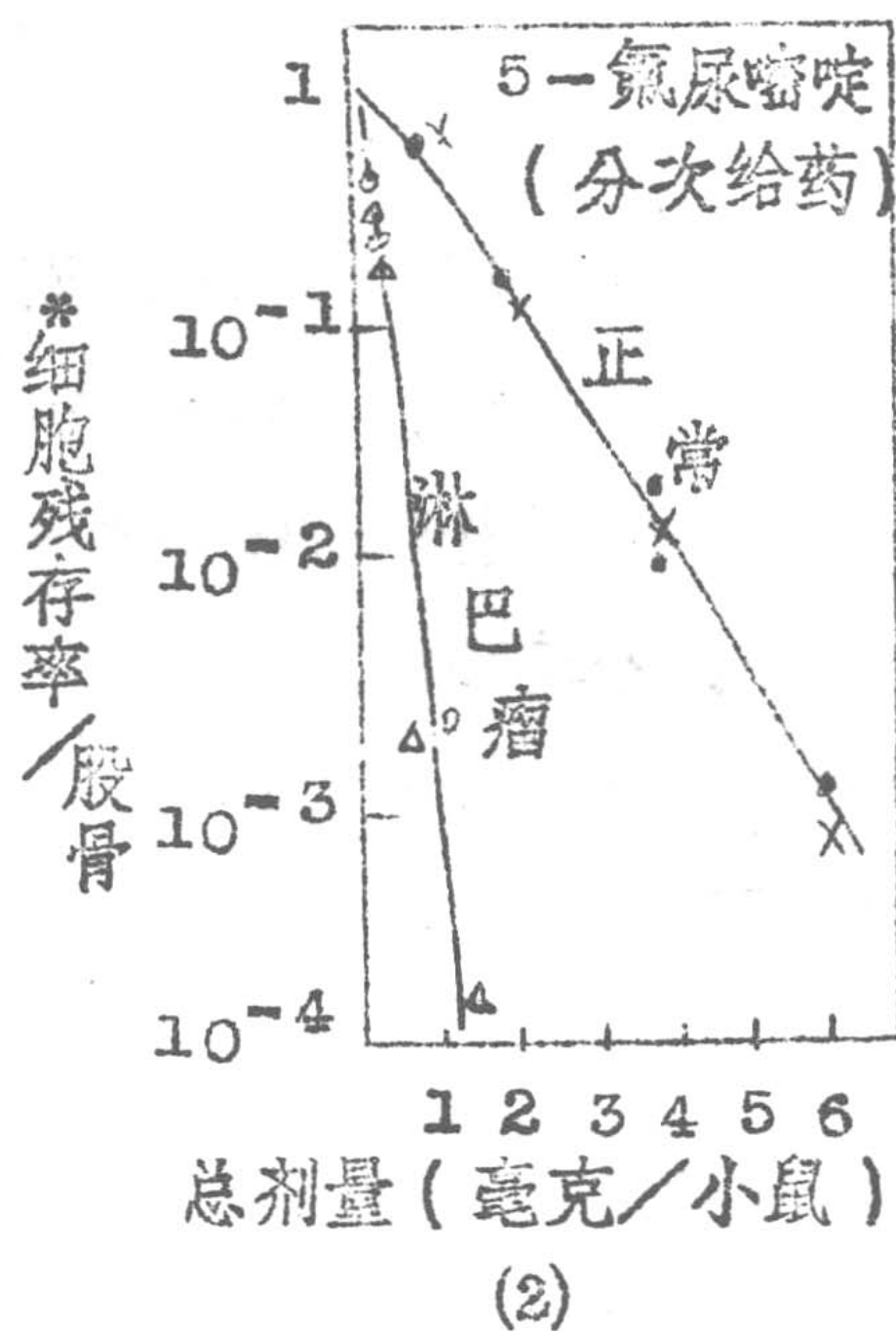
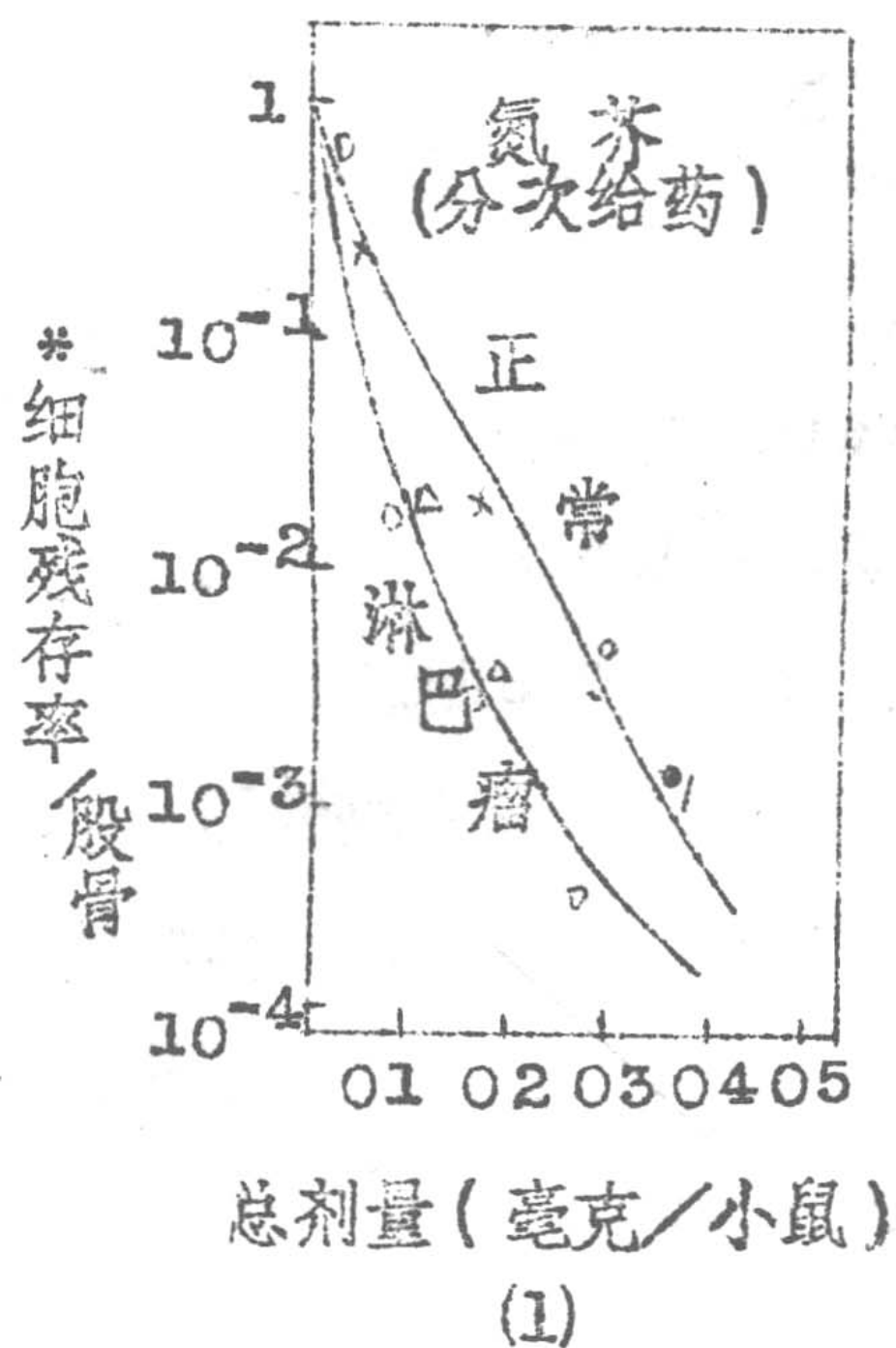


图3 药物剂量与细胞残存率的关系

给药组动物一个股骨所残存的集落形成单位 (Colony-forming Units)

对照组动物一个股骨具有的集落形成单位 (Colony-forming Units)

性药物。现一般称第一、二类为周期非特异性药物。

药物对细胞各生长期的影响与药物作用原理有一定关系。一般认为影响DNA合成的药物如阿糖胞苷，喜树碱钠盐，5-氟尿嘧啶，5-氟尿嘧啶去氧核苷，Streptozotocin等应特异的作用于S期。其中只阿糖胞苷能显著的影响DNA的合成，对RNA和蛋白质合成没有显著作用，是典型的周期特异性药物，仅作用于S期。而其他药物则对DNA，RNA和蛋白质均有显著抑制作用。如S期的细胞对喜树碱钠盐最敏感，但是喜树碱钠盐对在M₁，G₁和G₂的细胞亦有杀伤力。各期细胞对5-氟尿嘧啶和5-氟尿嘧啶去氧核苷的反应不同。5-氟尿嘧啶去氧核苷作用于S期的细胞，而5-氟尿嘧啶对各期细胞均有影响。又如Streptozotocin对各期细胞均有毒性，故应属于第二类。RNA的抑制剂放线菌素D，对G₁-S过渡期的细胞作用最强，因为在此期RNA合成最旺盛。烷化剂中亚硝基尿素的衍生物BCNU和CCNU对G₁-S，和早期S的作用最强，然后减弱，而在S后期和G₂又增强。噻替派，溶肉瘤素，苯丁酸氮芥对M和G₁期的细胞毒性大，但浓度提高后溶肉瘤素和噻替派对G₂的细胞毒性与G₁的相同。所以所谓细胞特异性的药物，往往对其他期亦有影响，只是对某期的作用是主要的。同样，细胞周期非特异性的药物对各期细胞的毒性亦有程度上的差异，例如BCNU对在G₁-S过渡的细胞的影响是对G₂期细胞的50倍。

正常组织如骨髓，消化道，上皮和生殖细胞等不断更新的组织，一部分细胞已分化完全，还有部分具有分裂繁殖和分化的能力，因此对于抗肿瘤药物就比其他组织敏感，药物毒性亦往往表现在这些组织上。一般正常组织中处于增殖分裂状态的与非增殖的休止状态的细胞

之比,以及细胞周期中各期的时间是与肿瘤细胞有差异的,如何利用这些差异设计给药方案(给药时间,剂量,以及药物的合併使用等)则将是提高药物的疗效的关键。但是目前对于各种细胞的周期了解还不够,而且所测得的数据波动范围亦很大,这方面的工作还有待进一步的研究。表II例举了几种正常与肿瘤细胞的生长周期情况。

表 II 几种细胞的生长周期

细胞种类	接种量	生长天数	细胞周期(小时)	S 期(小时)	G ₂ + M 期(小时)	G ₁ 期(小时)	增生系数
动物							
L ₁₂₁₀	2-3×10 ⁶	6	11.8	8.9	2	0.9	1.0
	同上	7	21.0	10.7	3	7.3	1.0
艾氏腹水癌	1.7×10 ⁶	6	44	22	6.5	18.0	0.9-1.0
	同上	10	83	48	7.5	40.0	0.6-1.0
肉瘤180		10	13	7.5	5.5 (G ₂ + M期 + G ₁ 期)		
人体		病人数					
急性淋巴细胞白血病(骨髓)			~2 > 10(天)	~20 (16-24)	~2-3 (G ₂)	~1 (M)	<1, -10天
急性髓细胞白血病(骨髓)			40-83	16-20	3 0.47-0.62 (G ₂) (M)	24-61	
皮肤癌		5	25-97	11-21	5-16	9-62	0.3-0.8
宫颈癌(基体细胞)		2	14.3-15.5	9.3-11.8	2.6-3.6	1.1-1.5	0.41-0.53
结肠癌			22-125	与正常结肠细胞同或增加	→15 (G ₂)	1 (M)	与正常结肠细胞同或增加
正常结肠			24-48	10-20	1-8 G ₂ (M)	15-20	
正常淋巴细胞(培养)			18	12	1.8 (G ₂)	0.5 (M)	3.7
正常胃				10	3	1	
直肠			~48	10	4 (G ₂)	1 M	

