

癌症治疗新认识 和新模式

AIZHENGZHILIAO

XINRENSHIHE

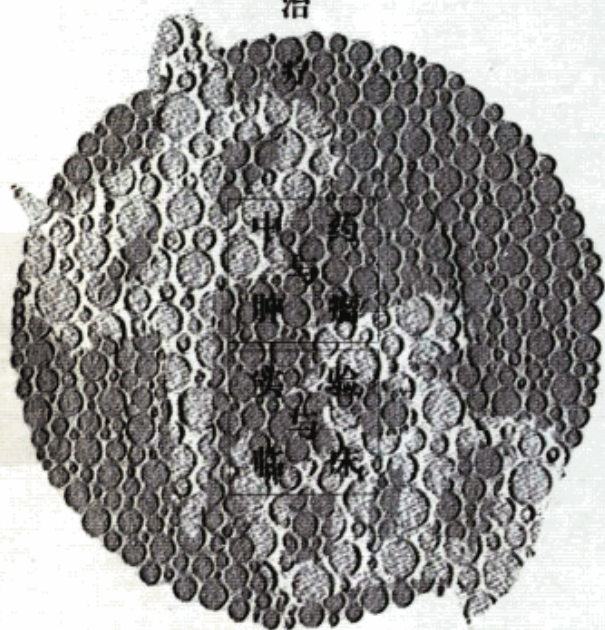
XINMOSHI

徐泽著

湖北科学技术出版社



中
西
医
药
结
合
治



作者简介

FA 10/11



徐泽教授，男，1933年10月出生于江西乐平县。1956年毕业于同济医科大学，分配到湖北中医学院附属医院外科工作。先后任湖北中医学院附属医院外科主任，教授，主任医师，硕士、博士研究生指导教师，湖北中医学院实验外科研究所所长，兼任中华医学会武汉分会常务理事，武汉微循环学会副理事长，国际肝病研究协作交流中心学术委员，国际外科医师联合会会员，中华实验外科杂志常务编委，腹部外科杂志常务编委。对医学有突出贡献，享受国务院政府特殊津贴。

从事外科工作40多年,精通本专业理论,对胸外科肺癌及食管癌的根治术和腹部外科肝、胆、胰癌及胃肠癌根治术有较丰富临床经验。特长于肝硬变门脉高压顽固性腹水外科和肿瘤外科、脾外科的治疗。

开展实验外科科研工作 15 年,取得了多项科研成果:一项为湖北省科委课题“自制 Z-C1 型腹腔—静脉转流装置治疗肝硬变顽固性腹水的实验研究和临床应用”,1982 年经湖北省科委主持鉴定为国内先进水平,获湖北省政府科技成果二等奖。在全国 12 个省市 38 家医院推广应用。该项成果用英、德文发表后收到西班牙、法国、意大利、比利时、日本等国医学科研机构来函索取资料。并于 1983 年在中日两国寄生虫病学术会议上及 1990 年赴澳大利亚在国际肝病研究学术会议上宣读论文。另一项为国家自然科学基金课题:“用实验外科方法探讨肺血吸虫病病理生理、发病机理的实验研究”,1986 年在省卫生厅主持下鉴定为国际水平。获湖北省政府科技成果二等奖。

热心教学工作 40 年, 培养了许多青年医师、10 名硕士研究生及 2 名博士研究生。撰写科研论文 106 篇, 在国内外杂志发表或学术会上宣读。参与编著有《热力烧伤》、《肝病治疗学》、《新编实用肝病学》等 6 部。

1985年对自己所作的3 000多例胸腹部癌症术后病人进行了信访, 结果发现大部分病人均于2~3年内复发或转移。因此, 必须进行防止复发、转移的临床基础研究。1987年开始实验肿瘤研究, 施行癌细胞移植, 建立肿瘤动物模型, 开展了一系列实验肿瘤研究: 探索癌复发、转移机理和规律; 探讨肿瘤与免疫器官以及免疫器官与肿瘤之间的关系; 开展癌细胞移植和对受体微血管建立, 微循环建立规律的观察; 寻找抑制转移的方法; 中草药抗癌转移的作用; 中晚期消化道癌抗转移的实验; 中草药抗癌作用对免疫调控作用的实验等。实验研究旨在将现代科学与传统中医中药相结合, 进而探讨抗癌有效的中草药, 对抗

癌抑癌的中草药进行严格的科学的反复荷瘤动物模型体内抑癌实验筛选研究，淘汰去无稳定效果的，筛选出 48 种确有较好疗效的 Z-C^①免疫调控抑癌中药。在动物实验成功的基础上应用于临床实践，经 10 年来大量临床病例的临床验证，疗效显著。

前言

自1985年起我对自己所做的3000多例胸腹部癌症术后病人进行了信访,结果发现大部分病人均于2~3年内复发或转移,有的甚至术后数月、1年即复发、转移而死亡。这些病人往往是手术后未再到原手术外科复诊而是到肿瘤科或肿瘤医院放、化疗。通过大批量随访,我发现一个重要问题:术后复发、转移是影响手术远期疗效的关键因素。因而也向我们提出了一个重要问题:研究防治癌症术后复发、转移的方法才是提高手术远期疗效的关键,才是提高病人术后生存期的关键。因此,必须进行防止癌症复发、转移的临床基础研究,若无基础研究的突破,则临床疗效很难提高。于是我们就建立了实验外科研究室,进行实验肿瘤研究,施行癌细胞移植,建立肿瘤动物模型,开展了一系列实验肿瘤研究:探索癌复发、转移机理和规律;探讨肿瘤与免疫及免疫器官以及免疫器官与肿瘤之间的关系;探讨遏止肿瘤进展时免疫器官进行性萎缩及重建免疫的方法;寻找调控癌侵袭、复发、转移的有效措施;对200种文献认为常用的抗癌中草药逐味进行荷癌实体瘤动物抑瘤率实验筛选;从天然药物中寻找抗癌、抗转移、抗复发的新药实验研究。运用现代科学技术,深入研究发掘防癌抗癌的中草药。对传统认为抗癌中草药进行了严格的、科学的、反复的荷瘤动物模型体内抑瘤筛选,淘汰无稳定效果的,筛选出48种确有较好疗效的Z-C免疫调控抑瘤中药。在动物实验成功的基础上应用于临床实践,经10年来大量临床病例的临床验证,疗效显著。

通过实验研究及临床实践体会,并结合半个世纪来传统方法临床实践病例的回顾、分析、评价及自我反思,总结44年来临床实践的正反两方面的经验与教训,有以下几点新的发现、新的思维、新的认识及新的治疗概念。

一、新的发现

1. 从随访的结果发现 ①术后复发、转移是影响手术远期疗效的关键。因而也向我们提出了一个重要问题:即临床医师必须重视及研究术后复发、转移的防治措施,以提高术后远期疗效。②必须进行复发、转移的临床基础研究,若无基础研究的突破,则临床疗效很难提高。

2. 从实验肿瘤研究发现 ①切除Thymus, TH,可制造荷癌动物模型,注射免疫抑制剂也可有助于荷癌动物模型的建立。研究的结论,显然证明:癌的发生、发展与宿主的免疫器官TH及免疫器官组织功能有明显的肯定关系,不切除TH则难以制造动物模型。反复重复多次实验,均肯定了实验结果。②究竟是先免疫低下而后易得癌还是先得癌而后免疫低下,我们实验结果是:先有免疫低下而后易有癌的发生、发展,若先天免疫功能下降,则不易接种

成功。本研究结果提示：提高及保持良好的免疫功能，保护良好的免疫器官 Thymus，是防止癌症发生的重要措施之一。③我们实验室研究癌的转移与免疫关系时建立肝转移癌的动物模型分为 A、B 两组，A 组用免疫抑制剂，B 组不用。结果是 A 组肝内转移灶数目明显多于 B 组。这项实验结果提示：转移与免疫有关，免疫功能低下或应用免疫抑制剂可能促进肿瘤转移。④我们实验室作探讨肿瘤对机体免疫器官的影响实验时，发现随着癌的进展，TH 即呈进行性萎缩。宿主的 Thymus 在接种癌细胞后，立即呈急性进行性萎缩，细胞增殖受阻，体积明显缩小。本项实验结果提示：肿瘤会抑制 TH，造成免疫器官萎缩。⑤通过实验我们还发现：有的实验鼠没有接种上，或肿瘤长得很小，则 TH 没有明显萎缩，为了了解肿瘤与 TH 萎缩的关系，于是我们实验在一组实验鼠移植实体瘤长到拇指大时，予以切除。1 月后解剖发现 TH 未再进行性萎缩。因此我们推测可能实体瘤会产生一种还不知道的因子去抑制 TH，有待于进一步实验研究。⑥以上的实验结果证明：肿瘤的进展，即使 Thymus 进行性萎缩，那么，我们能否采用一些办法去阻止宿主 Thymus 的萎缩。因此，我们进一步设计，想采用该免疫器官细胞移植以恢复该免疫器官功能的实验研究。我们实验室在探讨遏止肿瘤进展时免疫器官 TH 的萎缩，寻找使 TH 恢复功能，使免疫重建的方法，采用小鼠进行胎肝、脾胸腺细胞移植过继免疫重建其免疫功能的实验研究。结果表明：S、T、L 三组细胞联合移植，近期肿瘤完全消退率为 40%，远期肿瘤完全消退率为 46.67%，肿瘤完全消退者获长期生存。⑦我们在探讨肿瘤对机体免疫器官脾脏影响的实验时，结果发现：脾脏在肿瘤早期对肿瘤生长有抑制作用，在肿瘤晚期，脾脏亦呈进行性萎缩。本项研究结果提示：脾脏对肿瘤生长影响，表现为双向性。早期有一定的抑制作用，晚期则失去抑制作用。脾细胞移植可增强抑制肿瘤的作用。⑧从随访的结果提示：控制转移是癌治疗的关键。当前已知癌细胞转移有多个步骤及环节，为了设法阻断其中一个环节以阻止其转移，我们考虑肿瘤新生血管形成是转移癌细胞能否着床生根长成癌结节的环节之一，1986 年我实验室正开展微循环研究工作，乃用微循环显微镜观察了荷癌小鼠移植肿瘤结节微血管形成状况及其流速流量，其后又设计从天然药物中寻找抗肿瘤血管形成药物，用 Olympus 微循环显微摄影系统观测新生微血管形成过程及计数微动脉，微静脉流速流量，并从中草药中找到了黄腊藤醋酸乙酯提取物 (TG)，进行抑制血管实验。结果发现：接种的第 1 天无新生血管，第 2 天即见纤细微新生血管生长。TG 可使出入肿瘤的新生微血管密度降低。⑨我们还从实验室大批荷瘤动物模型中，发现一些荷癌实验鼠皮下接种的实体瘤长得越大，则移植实体瘤中央组织结构癌细胞与周边癌细胞越不一样，结节中心多为无菌坏死或液化，周边仍为活跃癌细胞。因此，在临床治疗工作中，我们采用了治疗无菌坏死的措施。

4. 在天然药物(中药)内寻找抗癌、抗转移新药 在实验工作中我们的实验室经过长期、分批对 200 种传统认为是“抗癌中药”的中药生药逐味进行荷瘤动物体内抑瘤筛选实验。结果发现其中只有 48 种确有一定的甚至较好的对癌细胞增殖有抑制作用。经优化组合，再经肝癌、肺癌、胃癌等荷瘤动物模型体内抑瘤实验，组成 Z-C1~10 胶囊，Z-C1 可明显抑制癌细胞，但不影响正常细胞，Z-C4 可护胸升免，提高免疫功能，Z-C8 可护髓升血，Z-C 免疫调控中药，能改善中晚期癌症病人的生存质量，升高免疫，增强体质，提高食欲，延长生存期。

4. 通过对从临床医疗实践病例的回顾，对术后辅助化疗病例的分析、评价及反思发现

①一些病人术后辅助化疗未能阻止复发；②一些病人术后辅助化疗未能阻止转移；③有些病人化疗促进了免疫功能衰竭。

5. 从临床实践病例分析、反思为什么病人术后化疗未能阻止癌的复发转移 从化疗药在癌细胞周期所起的作用来分析、反思;从化疗药抑制整体免疫功能来分析、反思;从化疗药的耐药性来分析、反思发现:①当前化疗仍存在一些重要误区;②当前化疗仍存在几个主要矛盾,有待于进一步研究及完善。

二、更新思维、更新认识

通过 7 年的荷瘤动物实验观察及 6 年来专科门诊 6 000 多病例的诊疗, 回顾、分析、评价与自我反思, 总结成功与失败正反两方面的经验与教训, 思考为什么传统疗法没有明显降低死亡率, 为什么没有控制复发和转移? 究竟传统疗法传统概念存在什么问题。使我逐步认识到当前癌症传统疗法可能还存在一些薄弱环节。比如: ①传统化疗抑制免疫功能, 抑制骨髓造血功能; ②传统静脉化疗为间断治疗, 间歇期不能治疗。而间歇期癌细胞仍继续增殖分裂; ③传统疗法损害宿主, 因为化疗细胞毒药为“双刃剑”, 既杀癌细胞又杀正常细胞; ④传统疗法目标只注重化疗能杀癌细胞, 而忽视了宿主本身对癌的抵抗力和制约力, 因为肿瘤的发生与发展决定于宿主免疫功能的高低及肿瘤本身的生物学特征, 即决定于肿瘤细胞的生物学特性与宿主对制约因素的影响两者比势, 若两者平衡则控制, 若两者失衡则进展。传统放化疗都是促进免疫功能下降的, 有可能使得两者比势更加失衡; ⑤传统疗法损害中枢免疫器官, 癌症时 Thymus 已受抑制, 而化疗又抑制骨髓, 有如“雪上加霜”。使整个中枢免疫器官受到损害而未能有效保护; ⑥传统疗法为损伤疗法, 对病人抗病能力有一定的打击, 而未予有效保护; ⑦传统疗法忽视了人体本身的抗癌能力, 忽视了宿主体内抗癌系统的抗癌细胞(NK 细胞群, K 细胞群, LAK 细胞群, 巨噬细胞群, TK 细胞群)的作用。忽视了宿主体内的抗癌细胞因子系统 IFN, IL-2, TNF, LT 的作用。忽视了宿主体的抑癌基因及抑癌转移基因的作用(人体内有癌基因及抑癌基因, 也有癌转移基因及抑癌转移基因), 忽视了宿主体内的神经体液系统作用及内分泌激素作用, 忽视了人体内的抗癌机构及其影响因素的作用, 以及其对宿主机体本身抗癌的调节、平衡、稳定的作用, 忽视了人体本身抗癌的内在因素未予激活、调动, 而只是一味追杀癌细胞。⑧传统疗法的目标比较单纯, 只是杀癌细胞。并不全符合当今所认识的癌的生物学的特性的实际情况。如癌细胞侵袭行为; 转移环节及多个步骤; 复发的诱因, 潜伏数月、数年又复发。当前人们已经认识到抗肿瘤药并不一定能抗转移, 抗转移药也不一定能抗肿瘤。

既有上述存在问题, 就应进一步研究, 在继续按照传统思路提高传统疗法的同时, 应更新思维, 更新认识, 更新观察, 在改革中前进, 勇于创新。创新, 必须有对传统观念的挑战, 不是替代, 而是克服短处, 纠正它的不足, 使之更臻完善。创新, 还应另辟蹊径, 寻找攻克癌症的新途径。为此, 特提出抗癌新思维、新概念、新原则、新治疗模式, 按照癌的生物特性行为及宿主的免疫状况以及转移的多步骤、多环节, 采取有机的综合治疗新模式。

三、癌症治疗的关键之一是如何抗转移

癌为当前威胁人类生命的常见疾病, 占我国城镇居民死亡原因的第一二位。不言而喻, 癌仍为医学难题之一。近 20 年来, 随着研究工作逐渐深入, 对于肿瘤的病因、发病过程、生物学和免疫学方面的认识有了相当的进展, 但对癌的转移机制仍知之甚少。至于抗癌细胞

转移的确切有效措施,迄今国内外仍无良法。虽然近年来也有许多新的抗癌药问世,但疗效仍未能提高。一些中晚期癌手术探查所以不能根治切除的原因,是淋巴结远位转移。因此,癌治疗的关键之一,是如何抗转移。抑制癌细胞转移是降低癌症死亡率、提高疗效的重要关键。

如何寻找抗癌细胞转移的防治措施,从何途径去探索,依据我临床工作中的一些体会,有些晚期病人作化疗或放疗,于疗程中加用参芪类中草药抗癌药,则减少了反应,提高了疗效。我曾为一名老中医的夫人作乳癌根治手术,10年前在乳癌肿块为成人拳头大小,坚持服中药10年,仍控制于局部,未发生淋巴结转移。门诊也有见到经中药治疗后带癌生存多年而未转移者。因此,考虑中药为免疫调节剂,可能抑制癌细胞的活性,提高机体免疫调节,提高机体抗癌力,以减少癌细胞的转移或抑制癌细胞转移。

尽管当今现代医学在抗癌工作中有很大进展,但癌淋巴转移仍不能有效控制,传统的抗癌药物既抑制癌细胞也抑制正常细胞,副作用很大,往往化疗不得不停止给药。许多中草药具有一定的抑制癌细胞作用,且无明显的不良副作用,这是不容忽视的事实。甚至还有不但能抑制癌细胞,而且可增殖正常细胞的中药。这是中草药抗癌的一大特色。

祖国医学源远流长,2000多年来在与疾病作斗争中积累了丰富的治病(包括癌症)经验。近年来国外学者也在寻找能杀死癌细胞的中草药,随着各国医学交流的影响,中医药科研工作受到国际的关注。因此,应加强中医药及中西医结合防治肿瘤的研究工作,积极争取中医药、中西医结合对肿瘤防治工作的贡献走向国际前列。

15年来这一系列的实验研究和临床研究工作,得到了国际著名外科学家、我国普外科医学泰斗裘法祖院士教授的热情支持和亲切指导。1990年我在向国家科委呈递“八五”期间重点科技攻关项目(项目名称:进一步发掘防癌抗癌中草药对肝癌、胃肠癌和胃癌的癌前病变的抗癌、抗转移中西医结合防治的实验和临床研究)申请时,裘教授在专家意见上批示:“研究癌肿转移以及如何防止转移是当前一个十分重要的课题,通过实验研究来探讨在临床上的防治方法是可行的,是有益人民的工作”。在我的老师裘教授严谨的、严格的、科学的、前瞻的学风熏陶及指导下,我们进行及初步完成了以上项目研究工作,在此谨对裘教授致以谢忱。

7年来实验室的动物实验研究,6000多只荷瘤动物模型一系列临床基础实验研究进行一个基础问题探索。对200种中草药逐味进行荷瘤动物模型体内抑瘤实验筛选,均由我的几届研究生所完成。“探讨脾脏对肿瘤生长的影响及健脾益气汤抗癌作用的实验研究”由朱思平硕士完成;“胎肝、脾、胸腺细胞的联合移植过继免疫重建治疗恶性肿瘤的实验研究”由邹少敏博士及徐杰医师完成;“扶正培本对荷S180小鼠抑瘤作用的实验研究”由李志勋硕士完成;“黄腊藤醋酸乙酯提取物(TG)对小鼠移植肿瘤新生血管抑制作用的实验研究”由刘俐伶硕士完成。硕、博士研究生的课题,均为我总课题的分题,均为紧密结合临床实验的临床基础问题,他们进行并完成了大量的、艰苦的、细致的实验研究工作,辛辛苦苦、日以继夜的实验研究工作,为防癌抗癌的实验肿瘤医学事业的发展作出重大贡献。在此谨致以诚挚的谢忱。由于时间仓促,疏漏之处在所难免,敬请各位同仁不吝赐教。

徐 泽

2000年6月18日于武昌

目 录

第一章 癌症概念的新认识	(1)
第一部分 癌症治疗学应建立在对癌症概念认识的基础之上	(1)
第二部分 治愈应通过调控而非杀伤	(3)
第三部分 癌症研究的新进展和治疗新趋势	(6)
第二章 对癌肿传统疗法医疗实践的回顾与前瞻	(11)
第一部分 术后辅助化疗未能阻止复发的病例	(12)
第二部分 术后辅助化疗未能阻止转移的病例	(19)
第三部分 化疗促进了免疫功能衰竭的病例	(31)
第三章 临床病例的分析、评价与反思	(35)
第一部分 癌细胞增殖动力学基本概念及化疗药在细胞周期所起作用	(35)
第二部分 从化疗抑制整个免疫来分析、反思和评价	(37)
第三部分 从耐药性来分析、反思和评价	(39)
第四章 化疗有待于进一步研究及完善	(44)
第一部分 当前化疗存在一些重要误区	(44)
第二部分 当前化疗存在的主要矛盾	(48)
第五章 从天然药物中寻找新的抗癌药物的实验研究	(49)
第一部分 从天然药物中寻找新的抗癌药物的实验方法	(49)
第二部分 寻找新的抗癌药物实验的认识和讨论	(50)
第六章 扶正培本对荷 S_{180} 小鼠抑瘤和增强免疫作用的实验研究	(54)
第一部分 扶正培本对荷 S_{180} 小鼠抑瘤作用的实验观察	(54)
第二部分 妊娠对荷 S_{180} 小鼠肿瘤生长影响的实验观察	(60)
第七章 XZ-C 癌症治疗新概念、新模式	(63)
第一部分 加强支持疗法, 改善化疗毒副作用	(63)
第二部分 改间歇期不治疗为连续性治疗	(64)

第三部分	改损伤宿主为保护宿主的疗法	(65)
第四部分	改变肿瘤与宿主两者比势, 力争使失衡达到平衡	(65)
第五部分	改损伤中枢免疫器官为保护中枢免疫器官	(66)
第六部分	改损伤疗法为非损伤疗法	(67)
第七部分	抗癌转移的 Z-C 治疗新概念和新模式	(68)
第八部分	Z-C 免疫调节中药是传统中药现代化的成果	(69)
第八章	Z-C 抗癌中药治疗恶性肿瘤的实验和临床疗效观察	(70)
第一部分	动物实验研究	(70)
第二部分	临床应用观察	(72)
第三部分	Z-C 抗癌中药实验和临床疗效的讨论	(74)
第四部分	Z-C4 抗癌中药诱导细胞因子研究	(75)
第九章	Z-C 免疫调控中药治疗恶性肿瘤的典型病例	(77)
第一部分	治疗肝癌的部分典型病例	(77)
第二部分	治疗胃癌的典型病例	(88)
第三部分	肺癌术后辅助治疗典型病例	(93)
第四部分	食管癌术后辅助治疗典型病例	(99)
第五部分	乳腺癌术后辅助治疗典型病例	(101)
第六部分	结、直肠癌术后辅助治疗典型病例	(104)
第七部分	胰腺、胆囊癌、十二指肠癌、卵巢癌等术后辅助治疗典型病例	(107)
第八部分	膀胱癌术后辅助治疗典型病例	(110)
第十章	探索癌症侵袭机理、复发、转移机理, 寻找调控的有效措施	(112)
第一部分	制造癌动物模型的实验研究	(113)
第二部分	肿瘤与免疫器官之间的关系	(114)
第三部分	探讨遏止肿瘤进展时胸腺的萎缩及寻找免疫重建的方法	(115)
第四部分	从天然药中寻找抑制肿瘤新生血管形成的药物	(116)
第五部分	胃肠道癌根治术后转移性肝癌的可能原因和对策	(117)
第六部分	消化道癌根治术后复发及转移的原因和控制	(119)
第七部分	重视肝癌切除术后复发及转移的防治	(122)
第八部分	采用各种措施处理不能切除的腹部肿瘤	(124)
第九部分	中下段直肠癌手术治疗应注意的几个问题	(125)
第十一章	脾脏对肿瘤生长的影响及中药健脾益气汤的抗癌作用	(127)
第一部分	脾脏对肿瘤生长影响的实验研究	(127)
第二部分	肿瘤对免疫器官胸腺、脾脏影响的实验观察	(135)
第三部分	中药健脾益气汤抗癌作用的实验	(140)

目 录

第十二章	黄腊藤醋酸乙酯提取物(TG)对小鼠移植肿瘤新生血管的抑制作用	(144)
第一部分	对小鼠腹肌移植肿瘤新生微血管观察的实验研究	(144)
第二部分	不同剂量的 TG 对小鼠免疫功能影响的实验研究	(146)
第三部分	不同剂量的黄腊藤醋酸乙酯提取物对小鼠腹肌移植肿瘤新生血管抑制作用的实验研究	(148)
第四部分	抑制肿瘤血管生成在治疗中的意义	(155)
第十三章	胎肝、脾、胸腺细胞联合移植过继免疫重建治疗恶性肿瘤的实验研究	(159)
第一部分	胎肝、脾、胸腺细胞联合移植过继免疫重建治疗恶性肿瘤的实验	(159)
第二部分	胚胎来源免疫细胞移植进行肿瘤继免疫治疗研究的进展	(166)
第十四章	进一步发掘抗侵袭、转移、复发的新型中药剂	(168)
第一部分	进一步发掘、开发防癌、抗癌中草药新型制剂的理由及国内外主要背景	(168)
第二部分	抗肿瘤植物药研究展望	(169)
第十五章	外科肿瘤治疗的回顾与展望	(171)
主要参考文献		(174)

第一章 癌症概念的新认识

第一部分 癌症治疗学应建立在对癌症概念认识的基础之上

第二次世界大战后半世纪以来,肿瘤学在世界范围内和我国都有了很大发展。传统的三大治疗,手术治疗肿瘤已有百余年历史,放疗有70年,化疗已近50年。20世纪80年代又有生物疗法和免疫疗法的兴起。肿瘤治疗的效果已取得许多长足进展,许多肿瘤已取得较好的疗效,但还有许许多多实体肿瘤的疗效仍处于极差的现状。

1985年笔者对自己所作的3000多例普外胸外癌症手术后的病人进行随访,结果发现绝大部分病人均在手术后2~3年内复发、转移,有的病人甚至几个月就复发了,使我深深体会到手术是成功的、规范的,但远期效果是不满意的,或者说远期治疗是失败的。

20世纪70年代以来,鉴于癌症手术后复发、转移率仍甚高,为了防止术后复发、转移,乃采用了术后系列辅助化疗,甚至术前(如乳癌)已开始化疗,但其结果并不尽如人愿。仍然是术后辅助化疗疗程中或疗程后即出现复发、转移或边化疗边转移,在我们肿瘤专科门诊的许许多多病人中看到术后辅助化疗并未能阻止复发,未能阻止转移,有的病例由于强化化疗促成免疫功能衰竭。这些都是值得我们临床医师认真地、冷静地、客观地、实事求是地去思考,回顾、分析、反思的。由于肿瘤的许多基础概念、基础理论仍不清楚,疗效不高,因此,必须深入进行临床基础研究,若无临床基础研究的突破,则临床疗效很难提高。

一、传统疗法的历史回顾

癌症建立起现代医学科学基础只有百余年的历史。传统的癌症治疗学,即三大治疗手段,是近百余年逐渐形成的,它是建立在癌症传统模式概念基础上的。在这里,让我们来简略回顾一下现代医学的癌症传统模式概念及癌症治疗学概念形成的简况及其对人类抗癌事业所取得的贡献。

经典式的肿瘤模式概念是在19世纪末20世纪上半期的细胞学、病理学、细胞生物学、微生物学,解剖学等整体水平和细胞水平的认识基础上建立起来的。当时这些细胞水平的学科,确实促进了医学科学的突飞猛进。认为肿瘤细胞是从正常细胞转变而来的,当它变为肿瘤细胞后,就具有异常的形成、代谢及功能。瘤细胞生长旺盛,常呈持续性生

(1)癌是无性生殖系(克隆),癌瘤的形成起源于单个细胞内的恶变。不管恶变是如何诱发的,肿瘤的一切特性都是由该细胞所赋予的。

(2)恶性肿瘤的自主性:癌细胞不断分裂、繁殖,不服从正常的调控,在行为上有它们的自主性,肿瘤细胞按指数生长,被认为生长率是稳定的。

(3)恶性过程的不可逆性:恶性过程在临床前某阶段,已表现出其不可逆性。细胞的失常程序不但继续进展而且不断积累,以致造成治疗的失败,这正是癌变过程的自然发展情况。

(4)肿瘤与宿主的关系:宿主对肿瘤的反应客观存在,但它对肿瘤自然病程产生的影响不是必然的。

(5)治疗要求杀死最后一个癌细胞:如果恶性过程的不可逆,并且具有自主性和致死性,那么唯一取得治愈的方法是把肿瘤细胞完全杀灭。倘有残余则将会再度繁殖,如发现有残余肿瘤或隐性肿瘤,则认为治愈失败,患者终将死亡。

(二)癌症的传统治疗学概念

传统概念认为癌是癌细胞的不断分裂,增殖,其治疗目标必须是杀癌细胞,因此传统的癌肿三大治疗的目标是建立在杀灭癌细胞的癌症传统模式概念的基础上的。

当前治疗癌症的原则基础是建立在以下的前提下,即:为了达到治愈,必须把最后一个癌细胞杀死或消除。因此,人们采用了扩大手术,强化化疗和根治性放疗。不过其结果并不理想。在20世纪60年代初,肿瘤外科手术的范围趋向扩大,发展了一系列超根治术。其后经过多年的实践证明,扩大手术切除范围,如乳癌、肺癌、肝癌、胰癌,并未能改善其无癌生存期和总生存期。20世纪80年代经强化化疗和根治性放疗者,并未能提高生存质量或延长生存期,由于骨髓造血功能和免疫功能的严重受抑制,从而增加了一些危及生命的并发症。因此,说明也许有必要建立一种新的模式,供我们能大量的临床和实验室数据,理出一个头绪,并设法从其他思路进行探索,更新思路,另辟蹊径。

经典的肿瘤模式概念是从微生物学衍生出来的。1929年Fleming发现了青霉素,1944年发现了链霉素,抗生素的临床应用,对不少传染病和感染性疾病的控制或消灭起了重要作用。微生物学确定主张对外来的疾病传播者彻底消灭。当人体患严重感染性疾病时,比如大叶性肺炎,急性扁桃体炎等则需用抗生素杀灭细菌治疗,如果疗效不够,则选用对致病菌敏感的抗生素,加大剂量,或联组用药,去彻底消灭该致病菌。可是感染与肿瘤则完全不同,后者来源于宿主体内。当放、化疗治癌疗效不佳时,则不可能扩大剂量,因抗癌细胞毒药与抗生素不一样:①抗癌药既杀癌细胞同时又杀伤正常细胞,抑制骨髓造血功能及免疫功能,有肝肾毒副作用,若加大剂量则宿主不能耐受。②抗癌药通常不能作药敏试验或耐药试验,只是凭经验、带有一定的盲目性用药。而抗生素则可以作药敏试验,选用敏感的抗生素。

总之,癌症传统概念,认为癌肿是基于细胞疯狂分裂繁殖,所以癌细胞是罪魁祸首,因此传统的癌症治疗学概念治疗目标的靶为癌细胞,即杀灭癌细胞。

第二部分 治愈应通过控制而非杀伤

(一)设想的癌症新模式

设想的癌症新模式中包含一些新的范例,其主导思想认为癌是一种疾病,其细胞间的调

控与信号传递被打乱而不是丢失；认为致癌作用是一个有逆转可能的连续统一体。

新模式对于癌症的认识是以信息传递和调节控制为基础的。它承认恶变是一个逐步进展的过程，但也认为它们有逆转的潜在可能。治愈癌症的最后步骤是调动宿主调控作用的再现，而不是消灭最后的癌细胞。该模式引用了临床实验室和流行病学的经验与现象，也借鉴于现代分子生物学和传统观念。从新模式的观点出发，或许能说明癌症是通过调控而被治愈的机理，也有可能对一些其他悬而未决的问题作出回答。

癌细胞和正常细胞之间的差异并不一定很大。当前和以往观察中已清楚地认识到，肿瘤的自主性很有限。经一个世纪的临床观察和近 10 年来的分析，生物学令人惊异地发现，已明确认识癌变过程可以逆转。以前我们曾竭尽全力采用杀灭癌细胞的方式治疗，但并未取得很大成功；当病情看来已被控制时，新的癌变却又可能出现。以往的经验 and 近代科学的进展，都已证明癌细胞与宿主可以共存，而且不一定损伤宿主。

所有这些事实都提示我们，目前对癌症模式重新考虑的时刻已经到来，这需要重新调整我们对癌症的认识。也许是由于我们的认识，是建立在恶变细胞不可逆转，因而必须杀灭的概念上，从而限制了我们更全面理解和治疗癌症的能力，根据上述，一个新的癌症模式已逐渐形成。

(二)新模式的基本原则

(1)无性繁殖系(克隆)：癌是一个发展过程而不是一个形态学实体，个体肿瘤的形成来源于机体内单个细胞，但肿瘤细胞一直不断地对局部环境作适应性调节。

(2)癌细胞的结构大部分正常：其恶性特征是由于少数基因和(或)环境改变的结果。细胞的基因除了缺失的以外，所有信号都仍保留，基因的异常主要是由于表达的调控失常。目前逐渐增多的事实提示，恶变过程中每个功能组成部分，都与特异的基因产物有联系，此点与临床观察一致。可以合理地推断，肿瘤在适当条件下生长、浸润和转移，其中每发展一步都是依靠着特异编码的基因产物的细微作用。现已发现一种转移抑制基因(nm23)和它的产物，进一步说明了癌变过程具有内在的可逆性。

(3)调控失衡：宿主的反应决定最后的结果。以上表明恶变的过程是调控失衡的结果，而不是充分的自主性。临床与实验的经验提示我们：肿瘤与宿主之间一定保持着应答关系。当把肿瘤看成是调控失衡的结果，而不是什么肿瘤的自主行为时，则一些临床现象就比较容易理解。临床上我们知道肿瘤细胞对宿主的环境能作出高度的适应性应答。长期应用免疫抑制剂可诱发肿瘤，当停止免疫抑制剂后，肿瘤可完全缓解。虽然诱发肿瘤的因素尚未被证实，宿主的反应决定着最后的结果。已有肺转移的肾移植性肿瘤，在停止抗排斥的治疗后，可出现完全的缓解。妊娠似乎也能改变肿瘤——宿主之间的关系。把目光注视到对肿瘤的杀伤，半个世纪以来人们已开拓了多种治疗方法，开拓了许多抗癌细胞毒药，仍未能阻止肿瘤的侵袭、转移。从本组资料看，手术后用细胞毒药辅助化疗也未能阻止癌的复发、转移。因其大多对免疫产生严重抑制，甚至还能抑制宿主反应的非免疫部分。当人们把这种化学治疗提高浓度，加大剂量、提到对癌细胞更具有进攻性水平时(如强化化疗)，则我们恰恰是把能获得长期生存或治愈的机制引向更危险之途，甚至造成人为的或医源性的免疫功能衰竭。

(4)癌细胞的可逆性：肿瘤的逆转与抗转移。

如上所述，既然肿瘤由正常组织发生，那么癌细胞能否逆转再回到正常细胞呢？这在几十年前会被人认为是一种幻想，然而科学发展的历史已多次证明幻想会变成现实，正因为这

样,目前科学家正在认真地研究这一课题,以便通过种种途径,人为地控制癌细胞,使它失去恶性生长的特征,恢复和转变为正常细胞。

如果癌变过程是逐渐诱发的,而且不是立即致命的,恶变细胞很可能具有可逆性。癌细胞逆转回到正常,要通过一系列途径完成,包括逆转引起诱发恶变前的一组过程的变化;阻断不完整的或错误的信号传递作用;控制无效的酶、受体;或诱发代谢变异作用的道路。然而多数细胞的代谢具有保持平衡的能力,此外,为了得到治愈并不要求恶变过程从所有方面都出现逆转,只需要对癌细胞的增殖,浸润和转移的关键步骤加以再调节或出现逆转即可。

现在从分子生物学角度来看,癌症是细胞DNA结构的改变,是遗传信息改变所致的细胞分化紊乱,通过遗传工程学向瘤细胞导入正常核酸,可以诱导肿瘤细胞向正常细胞分化。上海肿瘤研究所曾从正常肝细胞提取核糖核酸,与肝癌细胞一起温育培养,通过正常肝核糖核酸等的调控作用,使肝癌细胞基因活动异常得到纠正,从而导致向正常细胞逆转。科学家正在寻找与遗传信息有关的生物活性物质,如正常的信息核糖核酸(mRNA)诱导癌细胞向正常细胞逆转。

某些药物也具有诱导癌细胞向正常细胞分化的可能。

近年来还发展了一种细胞融合技术,这种细胞融合技术可使两种不同的体细胞互相融合,细胞内遗传物质发生转化,若将小鼠的纤维细胞与小鼠癌细胞互相融合,所得到的杂交细胞就变成一种中间型细胞,具有中间型的形态和生物学特性。

诱导细胞向正常细胞分化,使肿瘤细胞逆转的工作,目前还处于开创阶段,无论是用核酸还是药物调节控制细胞分化的规律,远远没有弄清,需要进行大量深入研究,因而,还十分遥远!

一些科学家认为,在癌变的早期阶段,肿瘤逆转有可能实现,而癌症的晚期阶段,已成为不可逆的病变,因此他们提出另一个建议,即不必诱导它返回正常,而是诱导它分化成熟或走向凋亡死亡。看来,这是一个更为现实的设想,这样就有可能使晚期癌症患者同样享受肿瘤诱导逆转研究的成果。

(5)杀伤肿瘤细胞:采用细胞毒治疗癌瘤的前提是,认为不但可能而是必须杀死最后一个癌细胞,直到肿瘤在临床和实验室被证明已完全消灭,这是获得治愈的先决条件。但根据我们20年来的经验,这种论点还存在着不少矛盾。临床上有些例子说明采用杀伤的方式可使肿瘤缩小或消退,但不一定是直接治愈。尽管细胞毒的药量不断加大,虽多数出现癌细胞的消退,但对患者的生存率并无改善。不久又将复发,肿瘤增大。

凡已明显治愈的患者,似乎并不是采用杀伤细胞的方式。例如:铂类药治疗肿瘤,似与能诱导细胞分化有关。干扰素和白介素对敏感细胞的作用也是通过调控机制。作为大肠癌辅助治疗的左旋咪唑,其效果被认为是来自宿主反应的改变。

以前我们曾竭尽全力采用杀灭癌细胞的方式治疗,但并未能取得很大成功。人们采用了扩大根治,强化化疗和根治性放疗。不过其结果并不理想,并未能提高癌症病人的生存质量和延长癌症病人术后生存期。

近50年来,中医药治疗癌症,取得了很大成绩,各地报道的大量资料表明癌细胞可以与宿主共存,而且并不一定会损伤宿主。近6年来,湖北中医学院门诊6000多例中晚期病人中,有些复发转移病人,如吻合口复发癌,胃癌,探查不能切除又不能作放、化疗者,在长期服Z-C免疫调控中药治疗3~5年者,病情得到控制、稳定、带瘤生长(与癌共存),生活完全自理,生存质量好,生存期明显延长。

1. 推论

(1)影响:当把肿瘤看做是一种平衡失调的过程时,则分子生物学家的实验室经验和临床的观察是一致的;因而,现在提出的癌症新模式,是一种认识上的发展,而不是推翻过去的一切。模式中大部分更新的内容,代表着一种较为不易理解的细胞和组织间的信号传递和调控,然而,其结论却是可靠的。肿瘤定义中,突出的是以动力学的改变代替形态学异常。这种观点将使癌症处理方法的设计 and 治疗的每一个步骤,都出现巨大的改变。比如控制转移,则必需按转移步骤的各个环节的生物学特性,予以动态阻抑调控。

(2)治疗的新探索。当前在治疗战略上将要出现改变,我们将不再认为杀灭每一个癌细胞是获得治愈的前提。可以肯定地说,现用的抗癌手段如手术,放疗和化疗都能发挥很大作用,主要的是使肿瘤缩小,减轻器官负担,也许最后达到治愈。但最重要的是治疗的基础将会逐步改变成免疫的或代谢的再调控机制。我们目前所熟知的并还在采用的大剂量或强烈的杀伤性治疗,将会更进一步地慢慢地减少。因为我们已认识到这种传统性的治疗方式可以使继发性恶变的危险上升。

(3)寻求新的抗癌剂:评定一种治疗效果的原则,取决于对概念的认识。由于当前对癌症治疗的概念是建立在杀伤的基础上,那么对新的检验所制定的计划与筛选技术,仍以瘤细胞的致死率为水准就不足为奇了。全反式视黄酸的作用经验为我们发展调节和信号传递方法提供了促动力。如果我们的筛选和临床前评价的标准(目前大部分只限于杀伤模式)都被扩大到对细胞杀伤潜力虽不大,但却能阻断,迂回或再调节那些信号传递路线出现偏差的物质上时,我们很可能会及时地发现某些旧的或新的对宿主有用的药物。事实上这就是接受一种新概念和寻找有效制剂的结合。

2. 结论:这种模式并不是全新的,它主要是面临向传统思想挑战的新知识作出的反应和资料中经验的发展,并在此基础上试图把细胞的癌变过程重新加以概念化。多数的医学工作者,已接受了癌瘤不必是无性繁殖系,异质性在肿瘤学中是使人棘手的一部分问题。我们已知当前最有效的杀伤疗法,也是最有潜力的诱发肿瘤和导致细胞抗拒性的因素。近几十年中,我们一直看到一个诱人的情景,就是利用没有细胞毒的治疗,也偶有治愈肿瘤的事例。尽管如此,人们当前努力奋斗的治疗方向,仍然是在把最后一个癌细胞杀死。如果治疗的方向上出现新的转换,也许将会使我们的视野更加开阔。

我们认为对付入侵身体的外来者,无疑地应当进行无情地杀伤,然而,对待癌细胞却有所不同,因为它们只是出在宿主本身正常体内的变异组织,在此,我们重申处理癌症应通过调整机体对它们的控制,而不是必须也不可能把所有的癌细胞杀绝。

由于癌症概念有了新的认识,那么,癌症治疗学概念也应更新思想、更新认识、更新概念,创新治疗理论及技术。

鉴于笔者半个世纪来的经验教训,应针对当前癌症研究的迫切问题研究、从现代医学薄弱点找临床研究突破口,从侵袭、复发、转移找防治研究的突破口,从化学合成药及回归自然从天然药物中寻找有效的抗复发、抗转移的药物,从分子水平、基因水平、综合治疗水平、深化对癌症概念的新认识。

第三部分 癌症研究新进展和治疗新趋势

一、癌症基础研究的新进展

肿瘤的研究大部分是结合临床工作进行的。要有效地征服癌症,更需要深入了解癌症本质,从癌的病因、病理、生化、遗传、免疫等多方面认识癌症,揭示癌肿的本质。癌肿的基础理论研究越坚实,抗癌的具体措施就更丰富。

1. 癌肿从何而来 这个问题古今中外的科学家,苦心探索了几百年,但迄今还是一个未完全揭开的谜。……一个正常细胞是怎样变成癌细胞的?癌细胞自己又是怎样才能发展为肿瘤的呢?为什么癌细胞自己能将它那种疯狂生长的特性一代一代地遗传下去,并能致人于死命呢?

为揭开肿瘤疯狂生长,一代一代遗传下去的秘密,以往许多科学家做过很多工作,但由于历史条件限制,大多比较粗略,观察到的也往往是一些表面现象。直到 50 年前,20 世纪 50 年代一个意想不到的实验结果发现了,一种有毒的肺炎双球菌,经高温杀死,将它和无毒的肺炎双球菌混在一起注射到老鼠体内,老鼠就发病死亡,从死鼠身上分离出了有毒的活的肺炎双球菌,这是一个发人深思的实验,死菌怎么会复活?无毒菌怎么会变成有毒菌呢?当时无法解释。过了 10 多年有人将上述有毒肺炎双球菌的一种提取物与无毒肺炎双球菌一起培养,结果发现无毒菌变成有毒菌了。这种提取物就是脱氧的核糖核酸(DNA),这样人们第一次用实验证明了,遗传的物质基础是 DNA。DNA 是怎样控制遗传的呢?原来 DNA 分子中有遗传密码,通过这种密码控制各种遗传特性。

遗传密码是怎样将遗传信息传递的呢?它是通过两条途径,第一条是 DNA 自我复制,第二条途径是 DNA 通过 RNA 控制蛋白质合成, DNA 将遗传信息传递给 RNA,通过三种 RNA 巧妙配合,来控制蛋白质的合成。DNA 复制及 DNA 通过 RNA 控制蛋白质合成是一个非常严密又非常精确的过程,正常细胞严格遵循这个法则,从而维护正常机能。然而这个复杂过程的某一个环节,可在机体各种内外因素干扰下发生突变或差错、引起 DNA 结构和功能变化,其中一些成为“恶性信息”从而发生癌变。以前各种致癌学说各抒己见,争论不休。现在,无论是化学致癌因素苯并芘和亚硝胺,还是物理致癌因素放射线,以及生物致癌因素病毒的研究,都开始殊途同归。都承认是通过影响 DNA 的遗传信息才能致癌。这些肇事者首先使 DNA 损伤,而且损伤后又修复不全,使 DNA 螺旋链上的核苷酸排列次序打乱,也就是遗传密码发生差错。于是就将这个错误的密码向下传,正常细胞就不再保持原来的遗传特性,下一代细胞就变成了癌细胞,并引起疯狂生长的癌肿。

20 世纪 70 年代中期以来,随着生命科学新的发展, DNA 重组, 基因转移和杂交瘤技术基因工程、蛋白质工程技术等的建立与发展,即以分子水平和细胞水平相结合的方法研究癌细胞的本质和特性,从而寻找抗癌手段以及逆转与分化或癌基因治疗。均有可能实现。这些专门技术的发展以加速对肿瘤细胞恶性行为的揭露和认识。为控制肿瘤发生,降低癌的罹患率和死亡率等奠定了基础。

肿瘤细胞的基本生物学特征,即表现为细胞的繁殖与分化调控的失调。近年来,由于发