

肿瘤药物治疗

王肇炎 主编
韩 锐



肿 瘤 药 物 治 疗

主 编
王肇炎 韩 锐

编写人员
(按姓氏笔划为序)

王肇炎	湖南省肿瘤医院
孙 燕	中国医学科学院肿瘤医院
余桂清	中医研究院广安门医院
张代钊	北京中日友好医院
张覃沐	河南省医学科学研究所
俞鲁谊	上海医科大学附属肿瘤医院
韩 锐	中国医学科学院药物研究所

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

本书作者是本着理论与实践相结合的原则,为探讨肿瘤的药物治疗与进展而撰写。在编写中力求做到内容实用、重点突出,并尽可能具有经验性和中西医结合的特点。

全书分为总论与各论两部分,共 27 章,50 余万字。总论包括新抗肿瘤药物的寻找 有关中草药的研究及肿瘤的化学预防,光化学治疗等新课题也专章论及,同时详细介绍各类抗肿瘤药物的临床药理学。各论则重点叙述各部位恶性肿瘤的治疗,对我国常见肿瘤叙述力求详尽,每一肿瘤大致分概述、治疗原则与策略,药物治疗包括单一用药、联合化疗、中医药治疗、综合治疗与展望等。特别是对目前应用的标准方案或最佳方案详加介绍,并根据作者的体会,提出一些试用方案的建议。全书图文并茂,内容新颖,可供从事肿瘤研究的专业人员、各科临床医师参考。

肿 瘤 药 物 治 疗

主编 王肇炎 韩 锐

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

长春市第五印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 24 $\frac{1}{2}$ 印张 4插页 562千字

1987年2月第1版 1987年2月第1版第1次印刷

印数: 00,001—5,330

统一书号: 14048·5244 定价: 5.85元

〔科技新书目 129—68〕

序

恶性肿瘤是危害人民健康及生命的常见病。现已成为人类的重要死亡原因之一。在各种死因中居第二位,或第三位。据世界卫生组织估计,全世界 40 亿人口中,每年因癌症死亡者 500 万人左右,相当于每 6 秒钟死亡一人。近年来我国人口中的疾病构成也发生了明显的变化,推算约 40 秒钟就有一人因肿瘤死亡。而且,年富力强者,即 35~54 岁患各种癌症的人居多,可见危害之大。目前在肿瘤病因尚未完全阐明的情况下,狠抓“三早”,提高肿瘤防治研究水平是众望所归的光荣任务。

大家知道,肿瘤研究的根本目的,在于对其预防和治疗。外科手术和放射治疗的进步,使许多早、中期肿瘤病人得到挽救。然而,随着基础医学科学研究的进展,目前许多材料表明,常常在诊断时患者就存在着微小转移灶,是癌治疗失败的主要原因。据报道各种类型的实体瘤,有 2/3 的病例在初诊时已有癌转移,所谓“早期”局限性癌,往往已经是全身性疾病,使传统的概念发生了改变。可见,药物治疗在癌治疗中的地位和重要性。祖国医学中也有不少治疗肿瘤的经验,需用现代科学方法进行继承、整理和提高。回顾肿瘤化疗近 40 年来的历史即可看出,肿瘤化疗已成为一个理论体系完整,对某些肿瘤有突出疗效的分支学科,目前已公认是治疗肿瘤的三大手段之一,正在由姑息性疗效向根治过渡。近年来一个新的发展是应用药物预防和阻断癌的发生。肿瘤化疗与其他疗法合理配伍,是提高治疗效果的重要途径,人们越来越清楚地看到综合治疗的优越性。我们本着理论与实践相结合的原则,为探讨药物治疗的进展撰写此书。在编写中力求做到内容实用、重点突出,并尽可能具有进展性,经验性和中西医结合的特点。

全书共分总论及各论两部份。总论包括新抗肿瘤药物的研究方法;有关中草药研究与新抗肿瘤药的寻找;药物的吸收、分布、代谢及排泄;肿瘤化疗的新进展;对肿瘤的化学预防及预防性治疗以及光化学治疗等新课题也专章论及;然后分别介绍烷化剂,抗代谢类、抗生素类、植物硷类、杂类、激素类及中草药等抗肿瘤药的临床药理学。各论则重点叙述各部位恶性肿瘤的治疗,对我国的常见肿瘤叙述力求详尽,每一肿瘤大致分概述、治疗原则与策略,药物治疗,包括单一药物治疗,联合化疗,中医药治疗、综合治疗与展望等,特别是对目前应用的标准方案或最佳方案详加介绍,并根据作者的体会,提出一些试用方案的建议。对于相对少见的肿瘤也择要叙述,以保持系统性和完整性,同时,也利于查阅参考。

我们在编写本书时,虽均勉力从事,竭尽所能,以保证质量,惟限于水平,加之时间仓促,错误之处定所难免,敬希读者指正。同时,在收集整理有关资料时,承许多同志给以热忱的鼓励与帮助,谨致谢意。

编 者

1983年11月

FA10/16

目 录

第一篇 总论	(1)
第一章 新抗肿瘤药物的寻找	韩 锐
第一节 概述	(1)
第二节 实验动物在新抗癌药寻找中的作用	(1)
第三节 实验治疗	(3)
第四节 实验动物对毒性的预告作用	(4)
第二章 中草药研究与新抗癌药的寻找	韩 锐
第一节 前言	(7)
第二节 借鉴中医及民间医药的经验	(7)
一、当归芦荟丸-青黛-靛玉红	(7)
二、马蔺子及冬凌草	(9)
三、猪苓及其多糖	(9)
第三节 根据植物的化学分类学原理并参照民间医药经验	(10)
一、海南粗榧-三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱-半合成三尖杉酯碱、半合成高三尖杉酯碱	(10)
二、喜树碱及羟基喜树碱	(13)
第三章 肿瘤的化学预防-维生素 A 类化合物的应用	韩 锐
第一节 引言	(15)
第二节 维甲酸类化合物及其结构与生物活性的关系	(17)
第三节 维甲类化合物在动物实验中的抗肿瘤作用	(19)
第四节 维甲类化合物对人体肿瘤的预防及治疗作用	(20)
第五节 作用机理	(22)
一、抗促癌作用	(22)
二、抑制鸟氨酸脱羧酶	(22)
三、激活、提高机体免疫	(22)
四、促进癌细胞分化	(23)
五、影响细胞膜	(23)
六、视黄醇与维甲酸的胞浆结合蛋白	(23)
第六节 代谢	(24)
第七节 毒性	(25)
第八节 结语	(26)
第四章 癌的光化学治疗(光辐射治疗)	韩 锐
第一节 概述	(28)
第二节 光化学治疗研究历史	(28)
第三节 光化学治疗剂-血卟啉衍生物有效成分	(29)
第四节 作用机理	(31)
第五节 光化学治疗的临床应用	(32)
第六节 光化学治疗的现状及未来	(34)

第五章 抗肿瘤药的吸收、分布、代谢及排泄	韩 锐
第一节 概述.....	(36)
第二节 由消化道吸收.....	(36)
一、抗代谢物.....	(36)
二、其他抗肿瘤药.....	(37)
第三节 血中浓度.....	(37)
一、烷化剂.....	(37)
二、抗代谢物.....	(37)
三、抗癌抗生素.....	(37)
第四节 组织中分布.....	(38)
一、烷化剂.....	(38)
二、抗癌抗生素.....	(38)
三、其他.....	(38)
第五节 血脑屏障.....	(38)
第六节 排泄.....	(39)
一、尿中排泄.....	(39)
二、胆汁中排泄.....	(39)
第七节 代谢.....	(39)
一、失活化.....	(40)
二、活化.....	(40)
第六章 肿瘤化疗研究的新进展	韩 锐
第一节 概述.....	(42)
第二节 寻找新抗癌药方法学的进步.....	(44)
第三节 人体肿瘤干细胞软琼脂培养技术对肿瘤化疗研究的贡献.....	(45)
第四节 单克隆抗体技术在肿瘤化疗中的应用.....	(47)
第五节 癌细胞的分化诱导.....	(49)
一、白血病细胞的分化诱导.....	(49)
二、其他瘤细胞的分化诱导.....	(50)
第七章 抗肿瘤药的药理	(53)
第一节 烷化剂.....	韩 锐
一、研究历史.....	(53)
二、双氯乙胺类化合物.....	(54)
三、乙烯亚胺类化合物.....	(58)
四、甲基磺酸酯类化合物.....	(59)
五、亚硝基尿类化合物.....	(59)
第二节 抗代谢物.....	韩 锐
一、叶酸抗代谢物.....	(63)
二、嘌呤抗代谢物.....	(65)
三、嘧啶抗代谢物.....	(66)
第三节 抗肿瘤抗生素.....	张覃沐
一、蒽环类.....	(70)
二、博来霉素类.....	(79)

三、丝裂霉素C	(84)
四、放线菌素D (更生霉素)	(86)
五、链脲霉素	(88)
六、链黑霉素	(89)
七、色霉素类	(89)
八、新制癌素	(91)
第四节 抗肿瘤植物药	张覃沐
一、长春硷类	(93)
二、三尖杉生物硷	(98)
三、喜树硷类	(99)
四、秋水仙硷类	(101)
五、农吉利及双稠吡咯啉生物硷	(102)
六、鬼臼乙叉甙及鬼臼噻吩甙	(103)
七、斑蝥素	(106)
八、冬凌草	(107)
九、美登木素	(108)
十、青黛与靛玉红	(108)
十一、莪术油	(109)
第五节 杂类	张覃沐
一、甲基苄胍	(111)
二、丙脒脞	(112)
三、六甲密胺	(113)
四、氮烯咪胺	(114)
五、顺氯氨铂	(116)
六、抗癌锑	(118)
七、双内酰亚胺类	(119)
八、左旋门冬酰胺酶	(121)
九、胺苯吡啶	(122)
十、磷乙天冬氨酸	(123)
第六节 激素类	张覃沐
一、雌激素	(125)
二、抗雌激素类	(127)
三、孕激素	(128)
四、雄激素	(129)
五、肾上腺皮质激素	(129)
六、抗肾上腺皮质激素	(132)
第七节 抗癌药毒副作用与并发症	王肇炎
一、消化系统	(135)
二、骨髓抑制与免疫抑制	(137)
三、其他器官毒性	(138)
四、并发症	(141)
第二篇 各论	(144)

第八章 恶性淋巴瘤	孙 燕
第一节 概述.....	(144)
第二节 病理分型和临床分期.....	(146)
第三节 综合治疗.....	(149)
第四节 药物治疗.....	(151)
一、何杰金氏病.....	(151)
二、非何杰金淋巴瘤.....	(154)
第五节 中医中药治疗.....	余桂清
一、病因、病机及治则.....	(159)
二、治疗方法.....	(159)
第六节 展望.....	(165)
第九章 多发性骨髓瘤	孙 燕
第一节 概述.....	(165)
第二节 治疗策略.....	(167)
第三节 药物治疗.....	(167)
一、单一药物治疗.....	(167)
二、联合化疗.....	(168)
第四节 展望.....	(169)
第十章 头颈部癌	王肇炎
第一节 概述.....	(171)
第二节 药物治疗.....	(171)
一、单一药物治疗.....	(171)
二、联合化疗.....	(172)
第三节 综合治疗.....	(174)
第四节 展望.....	(175)
第十一章 鼻咽癌	(177)
第一节 概述.....	王肇炎
第二节 治疗原则和策略.....	(177)
一、临床分期.....	(177)
二、预后因素.....	(178)
三、治疗原则与策略.....	(179)
第三节 药物治疗.....	(180)
一、单一药物治疗.....	(180)
二、联合化疗.....	(180)
第四节 中医中药治疗.....	余桂清
一、病因、病机及治则.....	(181)
二、治疗方法.....	(182)
第十二章 乳腺癌	(185)
第一节 概述.....	王肇炎
第二节 治疗原则和策略.....	(185)
一、乳腺癌的分期.....	(186)
二、预后因素.....	(186)

三、治疗原则和策略	(187)
第三节 化疗的发展和现状	(187)
一、单一药物治疗	(187)
二、联合化疗	(188)
三、辅助化疗	(191)
四、影响疗效及预后因素	(193)
第四节 内分泌治疗	(193)
一、适应证	(193)
二、治疗方法	(194)
第五节 化疗与内分泌治疗联合应用	(194)
第六节 中医中药治疗	余桂清
一、病因、病机及治则	(195)
二、治疗方法	(196)
第七节 展望	王肇炎
第十三章 肺癌	孙 燕
第一节 概述	(200)
第二节 肺癌的病理分型、临床分期	(201)
第三节 肺癌的治疗原则	(204)
第四节 化学治疗	(205)
一、单一药物治疗	(205)
二、联合化疗	(208)
第五节 中医中药治疗	张代钊
一、辨证分型治疗	(211)
二、中西医结合治疗	(212)
三、肺癌放疗、化疗副反应的中医治疗	(213)
第六节 肺癌的综合治疗	孙 燕
一、小细胞肺癌的综合治疗	(213)
二、非小细胞肺癌的综合治疗	(215)
第七节 总结	(215)
肺癌综合治疗(协作研究)方案	(216)
第十四章 食管癌	王肇炎
第一节 概述	(222)
第二节 治疗原则和策略	(223)
一、食管癌的临床病理分期	(223)
二、治疗原则	(224)
第三节 药物治疗	(224)
一、单一药物治疗	(224)
二、联合化疗	(225)
第四节 早期癌的药物治探讨与综合治疗	(228)
第五节 中医中药治疗	张代钊
一、病因、病机与治则	(229)
二、治疗方法	(230)

第六节 展望.....	王肇炎
第十五章 胃癌.....	俞鲁谊
第一节 概述.....	(234)
第二节 治疗原则和策略.....	(234)
第三节 化疗的现状.....	(238)
一、单一药物治疗.....	(238)
二、联合化疗.....	(239)
三、辅助化疗.....	(242)
第四节 综合治疗.....	(243)
第五节 中医中药治疗.....	张代钊
一、辨证分型治疗与随证加减治疗.....	(244)
二、中西医结合治疗.....	(245)
第十六章 原发性肝癌.....	俞鲁谊
第一节 概述.....	(248)
第二节 分期.....	(248)
第三节 预后.....	(249)
第四节 化疗.....	(251)
一、单一药物治疗.....	(251)
二、联合化疗.....	(252)
三、肝动脉插管化疗.....	(253)
第五节 中医中药治疗.....	余桂清
一、病因、病机及治则.....	(254)
二、治疗方法.....	(254)
第十七章 胰腺癌.....	俞鲁谊
第一节 概述.....	(258)
第二节 分期和预后.....	(258)
第三节 化疗.....	(260)
一、单一药物治疗.....	(260)
二、联合化疗.....	(260)
三、综合治疗.....	(261)
第四节 中医中药治疗.....	余桂清
一、病因、病机与治则.....	(261)
二、治疗方法.....	(262)
第十八章 大肠癌.....	俞鲁谊
第一节 概述.....	(264)
第二节 治疗原则和策略.....	(264)
一、分期.....	(264)
二、预后.....	(265)
第三节 化疗.....	(268)
一、单一药物治疗.....	(268)
二、联合化疗.....	(270)
三、辅助化疗.....	(272)

四、肝动脉插管化疗·····	(273)
第四节 中医中药治疗·····	张代钊
一、辨证分型治疗·····	(274)
二、中西医结合治疗·····	(275)
三、常用中草药·····	(275)
第五节 展望·····	俞鲁谊
一、药物敏感性的预测·····	(276)
二、生物学效应修饰剂·····	(276)
三、生化调节在联合化疗中的应用·····	(276)
第十九章 泌尿生殖系统肿瘤·····	孙 燕
第一节 子宫颈癌·····	(279)
一、概说·····	(279)
二、病理分期及临床表现·····	(279)
三、治疗原则·····	(280)
四、化学治疗·····	(280)
五、中医治疗·····	余桂清
第二节 子宫体癌·····	孙 燕
第三节 卵巢恶性肿瘤·····	(285)
一、分类·····	(285)
二、临床分期·····	(286)
三、治疗原则·····	(286)
四、化学治疗·····	(286)
第四节 绒毛膜癌·····	(289)
一、概述·····	(289)
二、临床分期·····	(290)
三、治疗原则·····	(290)
四、药物治疗·····	(290)
第五节 肾癌·····	(294)
一、临床表现·····	(294)
二、临床分期·····	(294)
三、治疗原则·····	(294)
四、药物治疗·····	(295)
第六节 膀胱癌·····	(296)
一、概述·····	(296)
二、临床病理分期·····	(297)
三、治疗原则·····	(297)
四、抗肿瘤药物治疗·····	(297)
五、中医药治疗·····	余桂清
第七节 睾丸恶性肿瘤·····	孙 燕
一、概述·····	(301)
二、病理学分类·····	(301)
三、临床表现·····	(302)

四、临床分期	(302)
五、治疗原则	(302)
六、睾丸肿瘤的药物治疗	(303)
第八节 前列腺癌	(305)
一、临床分期	(306)
二、治疗原则	(306)
第二十章 骨及软组织肉瘤	(309)
第一节 概述	(309)
第二节 综合治疗原则	(310)
第三节 骨肉瘤	(310)
一、单一药物治疗	(310)
二、联合化疗	(311)
三、辅助化疗	(311)
第四节 软组织肉瘤	(315)
第二十一章 内分泌器官的肿瘤	王肇炎
第一节 甲状腺癌	(318)
一、治疗原则	(318)
二、药物治疗	(318)
第二节 胰岛细胞癌	(318)
第三节 肾上腺癌	(320)
第四节 类癌	(320)
一、抗激素治疗	(320)
二、单一药物治疗	(321)
三、联合化疗	(322)
第二十二章 神经系统肿瘤	孙 燕
第一节 概述	(323)
第二节 治疗原则与策略	(324)
第三节 药物治疗	(324)
第四节 神经母细胞瘤	(328)
第二十三章 皮肤癌	王肇炎 张代钊
第一节 概述	(332)
第二节 治疗原则与策略	(332)
一、TNM 分类	(332)
二、治疗原则	(333)
第三节 药物治疗	(333)
一、局部治疗	(333)
二、全身治疗	(334)
第二十四章 恶性黑色素瘤	王肇炎
第一节 概述	(335)
第二节 治疗原则和策略	(335)
一、临床分期	(335)
二、病理分级 (按肿瘤浸润程度)	(335)

三、预后因素.....	(336)
四、治疗原则与策略.....	(337)
第三节 药物治疗.....	(337)
一、单一药物治疗.....	(337)
二、联合化疗.....	(339)
三、辅助化疗.....	(340)
第四节 免疫治疗.....	(341)
第五节 展望.....	(341)
第二十五章 转移癌.....	王肇炎
第一节 概述.....	(345)
第二节 脑转移癌的治疗.....	(345)
一、药物治疗.....	(346)
二、放射或手术治疗.....	(346)
第三节 肺转移癌的治疗.....	(347)
一、药物治疗.....	(347)
二、放射治疗、放疗加化疗.....	(347)
三、手术治疗、手术加化疗.....	(347)
四、综合治疗.....	(348)
第四节 肝转移癌的治疗.....	(348)
一、化疗.....	(348)
二、放疗加药物治疗.....	(349)
第五节 骨转移癌的治疗.....	(349)
一、药物治疗.....	(349)
二、放射治疗.....	(349)
第六节 原发灶不明的转移癌的治疗.....	(350)
第二十六章 肿瘤危象的诊断和处理.....	王肇炎
第一节 上腔静脉综合征.....	(352)
一、诊断.....	(353)
二、治疗.....	(353)
第二节 颅内压增高.....	(354)
一、诊断.....	(354)
二、治疗.....	(355)
第三节 脊髓压迫症.....	(356)
一、诊断.....	(356)
二、治疗.....	(357)
第四节 代谢危象.....	(359)
一、高钙血症.....	(359)
二、高尿酸血症.....	(364)
三、乳酸中毒症.....	(366)
第五节 恶性胸腹腔积液.....	(367)
一、恶性胸腔积液.....	(367)
二、恶性腹腔积液.....	(370)

第二十七章 肿瘤病人的护理	(373)
第一节 概述	(373)
第二节 肿瘤病人的精神与生活护理	(373)
一、精神护理	(373)
二、生活护理	(374)
第三节 给药方法及注意事项	(374)
一、静脉给药	(374)
二、肌肉注射	(375)
三、口服	(375)
四、腔内注射	(375)
五、动脉插管及区域灌注	(375)
第四节 常见毒性反应及护理	(376)
一、防止组织坏死和栓塞性静脉炎	(376)
二、减轻胃肠道反应	(377)
三、预防感染、止血	(377)
四、注意粘膜、皮肤反应	(378)
五、防止肾脏损伤	(378)
六、疼痛的护理	(379)

第一篇 总 论

第一章 新抗肿瘤药物的寻找

第一节 概 述

Zubrod 最近详细分析了常见癌手术治疗失败的原因,指出早期血行播散是失败率高的主要原因。美国国立癌研究所所长 DeVita 博士最近也指出死于癌症的病人中,绝大多数是因为在发现原发灶以前,体内已有微转移灶存在。这些事实都有力地说明癌乃全身病。化学治疗的合理性恰在于它是全身疗法。DeVita 进而指出,1955 年以前癌相对生存率的提高主要是由于外科治疗的进步,1955~1965 年间癌相对生存率的提高是由于外科治疗及放射治疗的进步,但 1965 年以后癌相对生存率的提高则主要是由于化学治疗的进步。另一方面,有人指出,近 40 年来外科手术及放射治疗的进步已近顶峰,很难再期待有重大的突破。

因此,人们对肿瘤化疗寄予越来越大的期望。未来肿瘤化疗的发展将取决于三个因素:即新抗癌药的发现、合理用药的理论基础及新研究途径的开发。与手术治疗、放射治疗相比,肿瘤化疗的发展史虽短,但近年来却取得了突出的成绩。美国国立卫生研究院(NIH)报告,化学治疗在近30年(1945~1975)间在美国医学生物学28项重大成就中占4项。肿瘤化疗的合理性在于它是整体治疗,可有效地预防或消灭远处转移,这一

表 1-1 抗癌药的分类

烷化剂		环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、 盐酸氮芥、噻替哌、马利兰 N-甲酰溶肉瘤素、甘磷酰芥、AT-1258 3P 合14
抗代谢物	核酸前体	5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、 氨甲喋呤
	叶酸	
激素	激素	考的松、己烯雌酚、助孕酮、甲基睾丸酮、 强的松
	抗激素	Tamoxifen、nafoxidine、
天然产物	植物	长春新碱、长春花碱 表足叶草毒(VP16-213、VM26) 三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱 10-羟基树碱、靛玉红
	抗生素	放线菌素 D、博莱霉素、阿霉素、红比霉素、 丝裂霉素、平阳霉素、光神霉素
	酶	L-门冬酰胺酶
随机合成		亚硝基脲(BCNU、CCNU、链氮霉素) 羟基脲、顺铂、六甲密胺

点是外科治疗及放射治疗难以做到的。常见癌因早期血行转移而手术失败者平均占50%以上。这说明寻找全身治疗用的新抗癌药是何等重要。对比晚期癌应用化疗前后的治疗效果,可明显看出化疗在晚期癌治疗中的作用。

肿瘤“化疗”顾名思义就是肿瘤的化学药物治疗。因此其发生发展与新抗肿瘤药物的发现有密切关系。在肿瘤化疗发展的初期,医药界的大多数人都认为那是异想天开的事。随着抗癌新药的不断发现,临床试用的成功,使肿瘤化疗的悲观论点销声匿迹。目前,肿瘤的药物疗法与外科治疗、放射治疗并列为肿瘤三大治疗手段。不仅如此,它还是各种治疗方法中研究最活跃的领域。新的思路不断涌现,技术方法不断进步,国际会议频繁,双边或多边的国际合作日益增多。从表1-1可见,从1945年发现氮芥有抗肿瘤作用以来,经过30多年的努力,目前已有40余种抗癌药可供使用。若按其来源及作用特点分类,可分为烷化剂、抗代谢物、激素、天然产物、随机合成化合物、免疫制剂等(表1-1)。

第二节 实验动物在新抗癌药寻找中的作用

前已提及肿瘤化疗上述成绩的取得是新抗癌药不断发现的结果。而在新抗癌药发现过程中实验动物有不可磨灭的贡献。有人指出,在医学研究中没有比新药寻找更需要多方面的知识,更需要多学科的共同协作。化学工作者每年合成大量的各种不同化合物,或者从动植物中分离提取多种生物活性成份或组份。微生物学家每年可提供数以万计的发酵液样品。药理学家怎样从这些“可能”具有抗肿瘤作用的物质中发现一些毒性低、疗效好的值得临床试用的新药就成为新药发展中的关键问题。

一般新药研究可分为三个阶段,即样品的制备及获得、临床前药理研究和临床研究。(图1-1)。临床前研究的任务之一是确定所收集的样品是否有生物活性及治疗价值。二是样品是否安全、毒性如何及是否可逆。三是它为什么会有治疗作用,怎样使用最合理。任何物质只有通过药理实验证实有效、安全才能称之为药物,否则只能是一个化合物或提取物。可见这是一个非常关键的环节。在医药界曾有过不少因轻视动物试验而受惩罚的例子。如“反应停”(Thalidomide)曾因未充分进行动物实验,一家药厂竟贸然在社会上推广使用,而造成了一些畸形儿的出生,导致重大的社会悲剧。近几年在美国喧嚷的Laetrile治癌,在某些政界人士的怂恿下虽风行一时,终因动物试验通不过,临床试验也证明不仅无效而且有害而被禁用。

药理工作者最常被问到的一个问题是:你们的动物试验结果对人有什么意义?对这样一个根本的问题,欲作出人人满意的回答并不容易。一个严谨的科学工作者不应过分夸大动物实验的意义和价值,更不应该做缺乏根据的推论。他们应当充分熟悉动物试验的特点,掌握人与实验动物对药物反应的规律,并用这种规律性来指导临床实践。药理工作者清楚地知道,安妥对大白鼠的毒性比小鼠高十几倍,但对猴虽给予为小鼠致死量200倍的剂量也不引起死亡。二硝基酚对动物毒性虽小,但企图用以减肥时,却引起了白内障。用动物模型筛选新药也同样有一定局限性。苄基青霉素对动物实验性感染有明显疗效,但临床结果却令人失望。相反,环丝氨酸对动物试验性感染无效,但对结核性病人却有肯定疗效。当然,这些极端的例外并不能抹杀动物实验的功绩,而只证明它还有其局限性。可以说,临床常用药物绝大部分都是首先经过动物实验才被发现,或者经过

动物实验才得以临床试用。然而，也有一些是在人身上看到药效而后才在动物身上证实的例子，如洋地黄强心、麦角收缩子宫、奎宁抗疟等。因此，有人说“没有动物实验，就没有新药研究”是有一定道理的。医学及生物学的许多理论问题，如果没有试验研究就无从产生，也无法证实或否定。Ingle 正确地指出，医学上的所有伟大发现都涉及到实验动物，不管是基础科学研究，还是新的治疗方法的创造。新抗癌药的临床前研究又可分为筛选试验、毒性试验及药理实验三个部分。

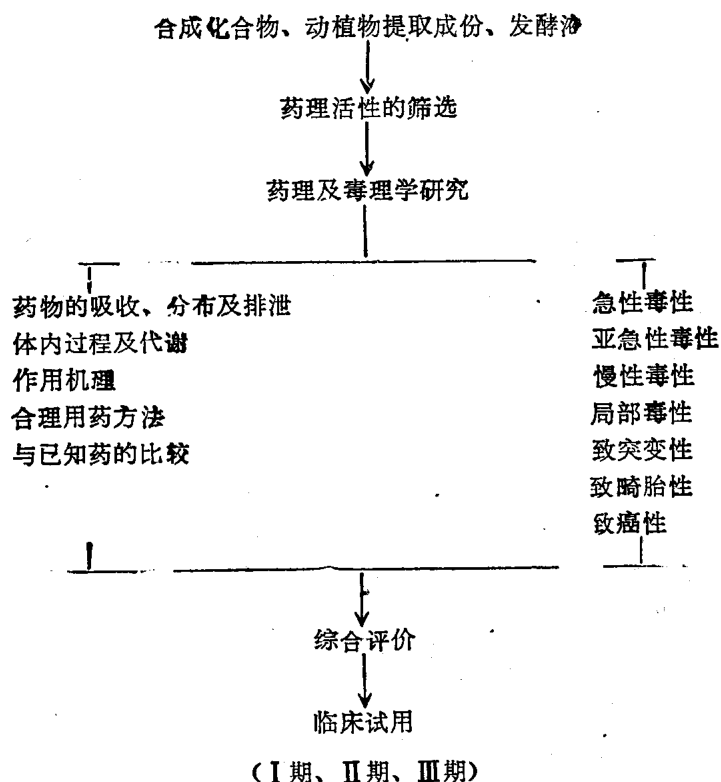


图 1-1 新药发现过程

第三节 实验治疗

所谓筛选，顾名思义就是象用规定大小筛孔的筛子筛掉那些无效的化合物，而留下一些有苗头的化合物供进一步研究。在抗肿瘤药实验中最常用的“模型”就是动物移植性肿瘤。

动物肿瘤有自发、诱发及移植性肿瘤之分。在抗癌药筛选中之所以选择移植性肿瘤，是因为经验证明，该肿瘤对药物的反应性与某些人体肿瘤有一定相关性。筛选试验最常用的动物移植肿瘤有 L1210、P388、Lewis 肺癌、B16 等。据报道，美国国立肿瘤研究所在 1966~1975 年共筛选样品 32 万种，其中能做为研究性新药者 56 种，只占 0.02% 左右。也就是说从初筛成千上万化合物中，最后能达到临床应用者微乎其微。但正是由这些“沙里淘金”中得来的化合物，使肿瘤治疗得以改观。

虽然动物移植性肿瘤是筛选试验中最常用的模型，但其结果有时与临床并不一致，假阴性及假阳性的情况都存在。山油柑碱 (Acronycine) 对动物移植性肿瘤有广谱抗