

宝威大药厂

The Wellcome Foundation Limited



The Wellcome Building Euston Rd., London

宝威大药厂 (The Wellcome Foundation Ltd.) 是英国独有的、集科学、商业及慈善事业于一身的制药厂。本会的业务范围包括寻求、发展、制造和出售各种物品，以促进人类及兽类健康与卫生，对疾病作预防、控制及治疗。本会是由威尔康信托基金会 (The Wellcome Trust) 慈善机构负责管理，该信托基金会以补助康或学位发给世界各地的研究所，作为支持医药及有关的研究工作，这就是信托基金会的主要目的。

宝威实验室曾有过许多重要的发明，其中包括治疗白血病的药物、免疫抑制药物和器官移植法。宝威研究实验室最近发明了三甲醇制剂，此药与磺胺併用，是抗生素的一大进展。

此外，还有一系列的、人用及兽用的宝威疫苗及其他生物制剂。宝威热带药物实验室 (The Wellcome Laboratories of Tropical Medicine) 在热带疾病治疗药物的研究方面，作出了重大的贡献，其中还包括有关杀菌药物对动物寄生虫的效用。在兽医药物方面，宝威实验室对于从体外入侵和经食物感染的疾病，都积极研究发展有效的预防性药物。

宝威大药厂的研究工作是走在现今科学探求工作的最前面，而它所作出的新发现，使到世界各地不断增加的人口都能有所得益。下面数页将举出其中的一些例子。



Wellcome

癌的化学治疗和免疫治疗

医学博士 格里费斯
公共卫生博士

赘生性肿瘤化学治疗和免疫治疗的进步缓慢,稳定而不惊人,但是在过去十年中其进步确实也相当的大.利用化学疗法和免疫疗法医治癌症,现在已有使其发展为更合理,或许更有效的方法的基础,虽然在目前化学疗法只能在有限的情况中延长生命,免疫疗法也仍在临证评价的初期.

癌症化学治疗剂数量的增加(幻灯片1),以及对它们的作用历程,吸收,分佈,新陳代谢和药物学等的更广博的资料,和对细胞繁殖的主要过程的更好的了解,使临证的肿瘤研究更为专门化.经验,兴趣,知识和资源集中的结果是产生了更有效的化学疗法和更大的乐观,虽然对这种医治能起反应的病况的数目仍极有限(幻灯片2).

这些赘瘤的生长很快,而且是比较罕见的,而气管,乳房和子宫颈的癌对化学治疗又有相当的抵抗力,死于癌症者,百分之六十都因这三部份的癌而致死.某些事实的考虑和有关细胞动力学及瘤成长的概念或许可以更有效地使用来消灭所有病人的瘤细胞.

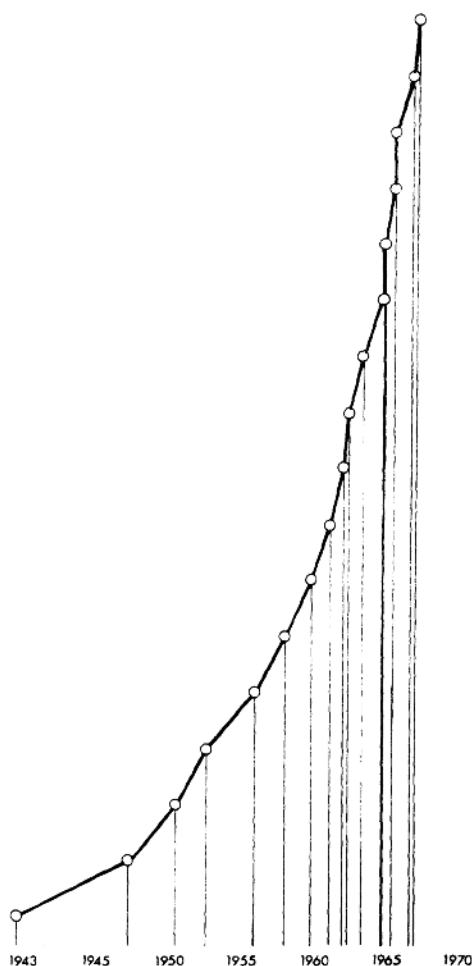
细胞动力学和肿瘤生长

肿瘤生长是母细胞不断无制的有丝分裂而使赘生性细胞繁殖的结果.正常的组织细胞也经历有丝分裂,但是其作用严格限制于在每一组织中保持最大额的有完全机能的细胞之所需而已.因为骨髓,肠胃表皮和皮肤内细胞周转量因数倍,丧失和短寿而特别高,这些组织特别容易感受阻止细胞分裂的抗癌剂的作用.

所有分裂的细胞从有丝分裂到有丝分裂要经过数阶段的循环(幻灯片3). G_1 的休眠期细胞(如果延长即为 G_0),一经触发而开始分裂之后,即将继续经过整个的循环.在这循环的各阶段上,它们特别容易感受对细胞有毒的药物的作用.包含大量在分裂循环中的细胞的组织特别

第一表 1943 年以来研制成功的癌症化学治疗剂

Adriamycin (亚得利亚紫霉素)
 Thioguanine* (硫代鸟嘌呤)
 Cytosine Arabinoside (胞嘧啶阿糖化物)
 Bleomycin (布利欧微菌素)
 BNCU
 Daunorubicin (道诺鲁必辛)
 Procarbazine (普鲁卡巴肼)
 Hydroxyurea (羟基脲)
 Vincristine (文克利斯丁)
 Melphalan* (梅耳法兰)
 Cyclophosphamide (环磷酰胺)
 5-Fluorouracil (5-氟尿嘧啶)
 Chlorambucil* (克罗安布色耳)
 Busulphan* (卜素蕃)
 6-Mercaptopurine (6-巯基嘌呤)
 Methotrexate (梅索屈利色特)
 Nitrogen Mustard (含氮芥子)



* 宝威产品

幻灯片 2 对化学治疗有反应的赘生性病

伯基特淋巴瘤

急性成淋巴细胞白血病

何杰金氏病

绒毛膜癌

淋巴肉瘤

胚胎睾丸癌

网状细胞肉瘤

韦尔姆氏瘤

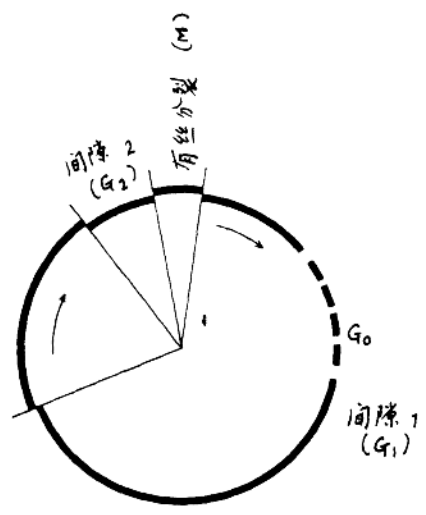
成视网膜细胞瘤

依温氏肉瘤

容易被这些化合物所破坏。例如在某一时 百分之九十的淋巴腺瘤细胞在分裂循环中这就是说在 G_0 之外，而百分之四十至六十的骨髓细胞在 G_0 之中，因此，使用一切特别有抗繁殖力的药物，应可消灭百分之九十的淋巴腺瘤细胞和百分之五十左右的骨髓干细胞。不过骨髓干细胞的破坏触发了细胞替换过程。一部份在休眠的 G_0 干细胞由是而进入循环，因此在循环中的干细胞的比列增加了。因为瘤细胞不受这种替换作用的影响，所以在循环中的淋巴腺瘤的比列依然不变。这样一来，如果用细胞毒剂继续治疗，不但干细胞的总数减少，而且在循环中的百分比会急速增加，因而易受某阶段特殊的化学剂所破坏（幻灯片4）。这种治疗剂继续使用的结果是降低骨髓机能的效应更加显著，使其接近在淋巴腺瘤细胞所发挥的细胞杀害率。不过如果抗繁殖剂的使用停止的话，老鼠的骨髓在使用某些药剂之后能在三四天内恢复，人身的骨髓则需九日至十五日；但在使用其它药剂之后，恢复的时间则较延长。因为对老鼠的最有效治疗期间是二十四至四十八小时的疗程，对人来说就等于五天，所以，视骨髓恢复所需的时距而定，抗繁殖药物最好在每二三週内给病五天疗程。循环特殊药物使用的时间表的订定，是使药物的使用，在干细胞再生而回到休眠期以前不再重复。在用照射，BCNU 和梅耳法兰（melphalan）之后，干细胞的复原较慢，但在用环磷酰胺（Cyclophosphamide），梅索屈利色特（Methotrexate）和文布拉斯廷（Vinblastine）之后的复原则较快。

在 DNA（脱氧核糖核酸）复制的时候，大部份种类的个别癌细胞都同样容易感受每阶段特殊的细胞毒剂，所以细胞杀害的百分比与在循环中的细胞的比列有关。当比列低的时候，如倍增时间较长的缓慢繁殖瘤，这种药剂的效力亦较低。在使用循环特殊药剂之前设法增加瘤细胞的繁殖部份，诸如乳癌时在 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil）或环磷酰胺以前用雌性激素（Oestrogens），骨髓癌时在梅索屈利色特（Methotrexate），胞嘧啶阿糖化物（Cytosine arabinoside）或文克利斯丁（Vincristine）之前用植物血凝精（phytohaemagglutinin）或烷基化剂，或在布利欧黴菌素（bleomycin）以前用长

幻灯片 3 细胞循环的阶段



时间 (约数)

M 一小时

G₁ 变数

S 六至八小时

G₂ 二小时

春花生物碱 (vinca alkaloids) 等等, 这些企图都没有成功

大部份抗癌药物的阶段特异性曾予广泛的研究。梅来尼利色特, 胞嘧啶阿糖化物, 5-氟尿嘧啶, 6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine) 和硫代鸟嘌呤 (thioguanine) 是在细胞经过细胞循环的 S 阶段时最有杀灭细胞的效力。烷化剂, 如克罗安布色耳 (chlorambucil), 环磷酰胺 (cyclophosphamide) 和梅耳法兰 (melphalan) 在每一阶段, 包括 G₀, 都有毒杀细胞的效力。

单一的化学治疗的短暂疗程或许会大量杀死癌细胞而没有大量地减小瘤块。巨噬细胞的排除死细胞可能需要数星期, 因此瘤块的组成可能大部份是已死或已损害到无法挽回的细胞, 只有一小部份是繁殖和休眠的细胞。当那些生长缓慢的瘤细胞, 如乳房和气管瘤的细胞, 在有机体外生长的话, 比在有机体内较不拥挤, 它们的 G₁ 时期较短, 它们的倍增时间也相应地较短, 所以它们对细胞毒剂的敏感性也增加了。瘤块在有机体内愈长久, 它对化学治疗的感应性也愈低。其原因是瘤的体积增大, 其倍增的时间也加长。瘤块内细胞的有丝分裂指数依照与血管的距离而减少, 特别是将近坏死区域的地方。其原因是氧气的缺乏和养份的不足, 血液供应不良也会使这些细胞较不容易接受细胞毒剂。例如乳癌的倍增时间约为八十天, 而肺部和皮肤的转移瘤的倍增时间为二十天。

因为化学疗法对小瘤块最有效, 所以在疾病初期, 对付主要瘤块经手术切除以后的残余小瘤或转移小瘤可望得到最好的效果。手术以后, 缓慢生长的化学治疗成功的最近的例子就是对患乳癌的病人用梅耳法兰 (幻灯片 5)。病人都是更年期前的妇女, 乳部已经受过更改的或彻底的切除手术, 而腋下还有残余的硬结肿。手术以后, 她们被分为两组。一组在两年之内每六星期给予五天的梅耳法兰 0.5 毫克/公斤。另外一组给予姑息药。对更年期后的妇女, 梅耳法兰的治疗效力最不显著。

化学治疗, 特别是混合的化学治疗, 能在大部份有后期慢性生长疾病的病人身上大大地减小瘤块的体积, 但是这种效果很少不是暂时性的。瘤块小或手术以后的残余的时候, 就能产生较长远, 若非永久性的话, 的效果。最后少数教

幻灯片 4 在循环中的细胞的百分比

	施用化学治 疗剂之前	施用细胞 毒剂之后		
淋巴瘤细胞	99%	99%	→	99%
骨髓细胞	50%	70%	→	80%

留存的赘生性细胞的最后消灭却只能靠完整有效的寄主免疫系统才能得到。如果免疫作用对瘤细胞的最后消灭如此有关,它们是否能被刺激得发生更大的功效呢?

免疫治疗

用免疫疗法医治癌症的基本观察

许多年来,若干观察刺激了对癌症免疫治疗方面的兴趣(幻灯片6)。例如大家知道瘤有时会自然退化,赘生性神经细胞瘤细胞病状常在孩子死后检验中发现,虽然这些孩子的死亡与成神经细胞瘤无关。改变的,压抑的和过度的免疫机理容易生赘生性病况,但是必须注意的是在这种情况下之下的瘤通常是属于网状内皮系统的。癌症病人的淋巴球机能常受明显的压制,然而淋巴球在瘤的周围的渗透却很常见。渗透的程度是有些和预后病况相关联的。老鼠可以使其免患某些肿瘤。最后,特殊的瘤抗原,特殊的瘤免疫球蛋白和肿瘤敏化淋巴球的鉴定和定量,很好地证明了免疫机理可以用来预防,控制和消退瘤的生长。因此,癌免疫学是癌症研究中扩展最快的部门。癌症的免疫治疗提供了一条癌症预防和医治的新道路,而和习用的外科手术,放射疗法和化学疗法没有冲突和干扰。

癌症免疫学有三个各别的研究部门:

1. 免疫学上的监视和免疫预防。
2. 免疫诊断和病人的免疫观察记录。
3. 特殊的或非特殊的免疫疗法。

免疫预防

免疫监视的观念是假定正常组织细胞的有丝分裂会经常地产生一些异常的细胞,其中若干可能是恶性的。一个利用从胸腺而来的淋巴球(T细胞)的监视机制通常能识出这些不正常细胞的特殊表面抗原为外来体,而在瘤细胞繁殖以前予以消除。这一机制极为敏感且有辨别力,但在某种环境中一个恶性细胞能偷漏过去而繁殖起来,这也并不是不能想像的。

幻灯片 5. 乳房切除术后乳癌的梅耳法兰化学治疗

<u>治 疗</u>	<u>病 人 数</u>	<u>两年内复发的数目</u>
仅用乳房切除术	37	11
乳房切除术+梅耳法兰	30	1

幻灯片 6. 有关癌症免疫机理的基本观察

1. 肿瘤或可自然退化
2. 免疫制止增加对瘤的感受性
3. 肿瘤周围淋巴细胞的浸润.
4. 老鼠可以使免生肿瘤
5. 特殊瘤抗原的示例

当这种情况发生的时候,细胞经过几次有丝分裂的循环,可能有最小临界量的瘤抗原会发展出来,从骨髓中得来的淋巴球中触发一种特殊的抗瘤响应(B细胞)。免疫监视的此一观念就是构成特殊或非特殊的癌症免疫预防的基础。(幻灯七)

特殊免疫预防需要施用非复产形的特殊瘤抗原,其份量要足以刺激特殊T细胞的细胞毒活性或对抗潜伏瘤的杀害细胞的抗体。对家禽的马瑞克病(Marek's disease)(一种淋巴增殖的病),牛的纤维性乳头併发瘤和猫的淋巴肉瘤,这种目的已经达到了。与黑晋斯=型(Herpes type 2)传染联合在一起的子宫颈癌可能是特殊的瘤免疫预防的目标。

非特殊的癌症免疫预防需施用一种网状内皮系统的一般性刺激剂。在这一方面,据说出生后不久即以卡介苗(BCG)防疫的儿童要比那些未防疫的儿童,在童年时代,不容易感受急性白血病得多。

免疫诊断

肿瘤到达临界的体积之后,它组成或散出足够的抗原来引诱特殊肿瘤抗体的响应。可觉察的特殊瘤抗原和抗体的存在供应了癌症免疫诊断的工具。消化管癌细胞表面癌胚抗原(CEA)的发现以后,又在百分之七十有非转徙病的病人身上表现对CEA的循环抗体(幻灯八)。大部份的孕妇体内也曾发现循环抗体,但在有转徙性病的病人身上则未发现,其原因大约是被不可抗拒的瘤块很快地吸收了。在这种病况的时候,切除瘤块的结果会使抗体重新出现。为侦察血液,小便(膀胱癌)和大便癌胚抗原的敏感的放射免疫鉴定技术已经研发出来了。但是有时候抗原也在没有赘生性情况的主体上发现。因为循环的CEA的量与病的范围之间有量的关系病人对治疗的反应可以用一系列的CEA试验来测定。

抗原性的 α 球蛋白(α 胎蛋白)在抗原性上与人胎血清,但非成人血清,的相似成份无从区别。在有肝癌和畸胎癌的病人的血清中常有这种球蛋白存在。放射免疫鉴定技术也在使用,但其它瘤抗原和抗体係用免疫荧光补体结合,免疫细胞溶解和免疫照射来侦察。细胞的免疫反应以淋巴球细胞

幻灯片 7.癌症的免疫预防

特殊性的:

以包含癌抗原的物质使易感的寄主免疫 — 家禽的马瑞克病
 牛的纤维性乳头瘤
 猫的淋巴瘤

非特殊性的:

新生儿的 BCG (卡介苗) 和童年的急性白血病

幻灯片 8.癌症的免疫诊断

癌胚抗原:

在胃胃肠道癌的病人血清中常见.

与瘤块的量的关系 (除后期病例之外).

没有瘤时並不常见.

毒性,淋巴球刺激,转徙抑制和迟发或皮肤敏感性反应表现出来

免疫治疗 - 一般性的考虑

关于免疫疗法在医治癌症方面的作用,若干原则已经成立.

1. 在用免疫疗法之前,必须用一切标准步骤将残余瘤块缩减至最小程度.一般认为寄主的免疫机理只能消除有限的癌细胞——在人体内可能不超过 10^5 或 10^6 ,但免疫疗法或能使其增至 10^7 .所以外科手术或化学治疗的结果是排除或破坏瘤中某种百分比的细胞.免疫机理不管瘤块的大小,只能破坏其中有限数量的细胞.其作用是在原始瘤块经手术切除或化学治疗之后消除残留的细胞(幻灯片9).这可避免危险性高的病人在癌症初始治疗之后有复发的现象.

2. 如果寄主的免疫能降低的话,免疫疗法的效能也受损害.习用疗法——外科手术,放射疗法和化学疗法——对免疫能力有暂时的影响,所以免疫治疗最好延迟到免疫能力恢复以后,而在瘤的再生超过免疫疗法的有限能力之前.

特殊免疫疗法

特殊免疫疗法需要施用抗原性的瘤质,来在瘤细胞上激发一种免疫性的细胞杀害或细胞毒害作用.未经治疗的活动瘤细胞很少构成有效的疫苗,但是经过神经氨酸酶处理或经照射的自体瘤细胞曾经在化学治疗产生完全缓解之后用于有恶性黑瘤和急性的骨髓细胞白血病的病人.到现在为止结果并不很好(幻灯片10).

对原位瘤的特种免疫反应也可以用照射瘤细胞的接种来刺激,或在另一地方,或和卡介苗(BCG)或小棒状杆菌疫苗(*Corynebacterium parvum* vaccine)等辅药混合在一起.这种疫苗特别刺激T细胞.对瘤细胞有缓发的过敏性.这些疫苗和别的药剂也曾直接注射入瘤.它们在注射的地方周围产生一个围的细胞浸润,因而增进并延长免疫上不承担任务的淋巴球和瘤抗原之间的接触.有恶性黑瘤的个别病人曾对这种治疗有所反应.

幻灯片 9. 外科手术, 化学治疗和免疫治疗的相互关系

假定的考虑

赘生性细胞的数量 (Log 10)							
	(a)		(b)		(c)		
初始瘤	15	15	13	13	11	11	
手术切除	99% 细胞	13		11		9	
	99.99% 细胞		11		9		7
化学治疗	99% 细胞	11		9		6	
消灭	99.99% 细胞		7		5		3
自然免疫消灭	10^5 细胞	6	1	4	Nil	1	Nil
免疫治疗消灭	10^7 细胞	4	Nil	2	Nil	Nil	Nil

幻灯片 10. 特殊免疫治疗

瘤细胞	未治疗的, 生活的
	经照射的
	经神经氨酸酶医治和照射的
路径	皮下
	皮内
辅药	无
	卡介苗 与瘤细胞混合或和瘤细胞不同的地方
	C. parvum 疫苗 与瘤细胞混合或和瘤细胞不同的地方
病案下注射	卡介苗
	C. parvum 疫苗
	DNCB

非特殊的免疫治疗

非特殊免疫治疗的目的是在普遍地刺激寄主的免疫系统,以便增进它对外来抗原的敏感性和反应性。结果寄主对癌的耐受性减低,更多的残余瘤细胞被破坏。各种不同的物质曾被用于这个目的,但是现在只有两种制剂,BCG (卡介苗) 和 *Corynebacterium parvum* vaccine (小棒状杆菌疫苗) 正在接受广泛的临证评价。

BCG (卡介苗)

在发现富朗德 (Freund) 完全辅药内的结核杆菌增进对外来抗原的免疫反应,卡介苗是一种有效的网状内皮刺激剂和瘤有正常组织中所无的特种抗原之后,对卡介苗可能是有用的癌免疫治疗剂的兴趣提起了 (幻灯片 11)。在有些动物试验体中发现在瘤细胞接种前七日施用卡介苗抑制了瘤的生长。各种老鼠试验体的继续研究指出,预先施用卡介苗,对于瘤的生长可以抑制,或不发生作用,有时甚至于能增进。已经确立的瘤移植通常难为卡介苗所治。特别当可摸得出的时候,而且有时候会增进瘤的生长 (幻灯片 12)。卡介苗和经照射的瘤细胞混合注射入动物试验体或在病害处使用的时候最为有效。不过即使在那时候,老鼠身上的瘤负荷超过 10^5 细胞的时候仍有抵抗力。无疑地,卡介苗注射在瘤或瘤接种物附近可以改良结果,表明卡介苗吸引在免疫上不承担任务的淋巴球,使它们和瘤抗原保持延长的接触,结果增加淋巴球的敏化。抗淋巴细胞球蛋白或抗胸腺细胞球蛋白的施用,整体照射,胸腺切除术或骨髓重组取消卡介苗的功效,表示它的效力受到 T 细胞的调和。瘤愈有抗原性,卡介苗就愈有效力,抗原性弱的瘤的生长就增进了。瘤生长的增进已被证明与一血清因素的加速出现相联系,这种血清因素阻滞了免疫上不承担任务的淋巴球的细胞毒效。

既然卡介苗只对小瘤负荷和免疫未损的动物有效,它也可能只对早期癌症或瘤的主块已被排除或破坏之后有效。动物试验中发现化学治疗和卡介苗免疫治疗的併合使用比两者各自单一使用要有效得多。化学治疗

幻灯片 11. 卡介苗——对免疫治疗性能原始兴趣的基础

1. 富朗德氏完全辅药中的结核菌增进对异种抗原的免疫反应
2. 卡介苗是一种有效的网状内皮刺激剂
3. 瘤有持异的瘤抗原

幻灯片 12. 卡介苗在动物试验体中的抗瘤功效

1. 最大反应的瘤负荷 10^5 细胞
2. 瘤的抗原性影响反应
3. 病家下注射卡介苗和混合的卡介苗-瘤细胞的效力最大
4. 效果受T细胞的调和
5. 化学治疗和卡介苗免疫治疗的连合使用比任何一种单独使用好
6. 外科手术和卡介苗免疫治疗的连合使用比任何一种单独使用好

和卡介苗之间的时距至关重要,依照动物种自七日至十九日不等,併合的外科手术和卡介苗的免疫治疗因应也被证明在手术前于患处注射卡介苗或在手术后在皮下注射卡介苗非常有效。

卡介苗的验证试验现在已超过250次,都遵循两条路线,第一种需要在临诊时明显的皮肤损害处作卡介苗的病变内注射,第二种是在化学治疗已使病势轻减的病人身上和我不和已经照射的瘤细胞一起施用卡介苗。
病害下用卡介苗

黑瘤 卡介苗最显著的效果发生在患恶性黑瘤並有多个皮下转移瘤的病人身上,大约百分之六十的受医病人的损害消退,在瘤负荷高,临证上有明显的内脏转移瘤和免疫能力低落的病人身上结果并不良好,由其不能发展皮肤结核菌敏感性可以证明,损害下用卡介苗在一群挑选出的病人中——或许同样可用手术治疗的病例——能够排除百分之二十的黑瘤皮肤转移,但在有些病例中,它曾加速瘤的生长。

其它赘瘤 局部施用卡介苗据说曾经治愈有皮肤赘生物,基部和鳞状细胞癌,草样霉菌病,网状细胞肉瘤等等,以及胸部和结肠癌的皮肤转移的个别病人,不幸有控制的试验资料很稀少。

有伯基特(Burkitt)淋巴瘤的病人,用环磷酰胺使病情轻减之后,卡介苗未能使轻减延长,但是每年的施用卡介苗延长了用局部照射治疗的IA和IIA阶段的轻减——唯一的卡介苗帮助放射治疗的时候。

白血病和黑瘤的最小量残余病的治疗结果颇令人兴奋,但是效能並未确定,对有大瘤负荷的病人,卡介苗未能表示很有效力。

C. parvum vaccine (小棒状杆菌疫苗)

卡介苗为网状内皮系统非特殊性刺激剂,对各种抗原的免疫反应,它有佐药的效用,这些发现证明之后,其它的细菌也被审查,看它们是否有相似的性能,某些种类的革兰氏阳性厌氧菌, *Corynebacterium parvum*, 是特别有效的刺激剂,以后又证明在某些鼠类的试验体上有抑制瘤肿的功效。

C. parvum 疫苗由热处理定形或定形的有机体组成,重要的是各批之