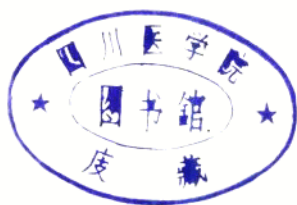


肿瘤化疗研究参考资料



上海医药工业研究院



毛主席语录

洋为中用。

我们不能走世界各国技术发展的老路，跟在别人后面一步一步地爬行。我们必须打破常规，尽量采用先进技术，在一个不太长的历史时期内，把我国建设成为一个社会主义的现代化强国。

在现在世界上，一切文化或文学艺术都是属于一定的阶级，属于一定的政治路线的。

一切外国的东西，如同我们对于食物一样，必须经过自己的口腔咀嚼和胃肠运动，送进唾液胃液肠液，把它分解为精华和糟粕两部分，然后排泄其糟粕，吸收其精华，才能对我们的身体有益，决不能生吞活剥地毫无批判地吸收。

一九七〇年十二月十六日至十八日美国国立癌症研究所召开了一次有关肿瘤化疗程序的工作会议。出席会议的有该所及其全部协作单位的代表和个人。会上由有关专业负责人对肿瘤化疗发展的现状，作了评述性的报告，共八篇。全部刊登在一九七一年十月出版的癌症化学治疗报告第三部分第二卷第一期。

这些评述论文几乎涉及了肿瘤化学治疗研究的各个方面，包括基础研究、实验研究和临床研究。对研究中的科学基础、设想、工作特性和研究结果等，都作了比较系统的介绍。为此我们全部译出，供肿瘤化学治疗研究工作者和从事其他新药研究的同志参考。限于我们的水平，缺点和错误之处一定不少，请提出批评指正。

目 录

抗肿瘤药物的筛选.....	(1)
肿瘤过筛样品的选择.....	(6)
细胞动力学和肿瘤的化学治疗.....	(18)
给药方案对实验有效抗白血病药物疗效的影响 ——给药方案从属性.....	(30)
毒理研究.....	(49)
抗肿瘤药物发展程序中的药理研究.....	(59)
临床试验和合并化疗.....	(65)
癌症治疗中的支持疗法.....	(77)

抗肿瘤药物的筛选

S. A. Schepartz

“筛选”(Screening)是新药发展中常用的术语,但它的含义往往被误解。在化疗程序中,筛选就是大量物质通过实验试验系统进行评价,通过这一过程很快地淘汰掉许多无效化合物而确定几个可能有临床价值的物质。一个理想的模型应该只挑选出具有临床活性的药物(真阳性)而排除其他所有(真阴性)物质。事实上,一个筛选系统不可避免的会漏筛掉一些真正有效的物质(假阴性)同时误筛出一些后来被临床证明无效的(假阳性)物质。因此,我们力图应用能使假结果降到最低限度的筛选系统,但是我们的重点是快速鉴定出具有高度活性的物质而不强调筛选的完美无缺。

关于临床试验后备物质的发展工作,我们最近的经验总结如表1。获得一个进入临床研究的新药平均得过筛4000个试验样品。假定临床上有效率为10%的话,那么大约从40000个物质中才能得到一个临床有效药物,这和其他领域如杀虫药方面的筛选结果是相似的。由于样品从过筛到临床试验之间要相隔3~4年,筛选或筛选方法的任何改变之裨益要晚得多才能从筛选出的物质中反映出来。因此,定期回顾过筛产物的质和量的方面并使筛选系统保持可变性以便适应认识水平的提高,就都非常必要。

表1 药物过筛统计

提 供 的 物 质	年 份				
	1966	1967	1968	1969	1970
合成物质和结晶的天然产物	8008	7413	10915	9820	8521
粗发酵产物	4284	4982	4256	2184	2172
粗植物产物	—	6253	4245	5109	3499
动物产物	3620	446	641	757	587
总 计	15912	19094	20057	17870	14779
申请临床试验的新药	3	4	5	5	6

在1955年建立国家癌症化疗程序时,选用三种小鼠移植性肿瘤作为筛选程序,这是由于当时已知临床有效的所有药物对其中一种或几种肿瘤具有显著的活性。这些系统包括二种皮下实体瘤——肉瘤-180和腺癌-755,以及白血病L1210。上述三种瘤株中,很快就认识到白血病L1210是筛出可能有效的新物质数量最多的唯一瘤株。对L1210肿瘤呈真阳性的典型物质有羟基脲、阿糖胞嘧啶、DIC、BCNU。用L1210系统也筛选到少数假阳性的物质,特别是对-苯二酰苯胺类型对L1210系统呈现显著的活性而对人无实用价值,因此L1210系统的筛选不是没有缺点的。

在程序中我们很早就认识到三个初筛用的瘤株所选出的化合物倾向于相同的一些类型而

不是其他新类型,因此我们致力于寻找别的有价值的瘤系。由于这些努力的结果,在初筛的瘤谱中增加了十七种新的试验系统,这些新系统对药物的敏感性和原来的瘤系相比大都是不同的。大部分第二筛选系统可用于特殊需要。那时,过筛每一个新样品就选用 L1210 和一个或二个其他肿瘤。到 1966 年对筛选方法进行总结后认为,用白血病 L1210 和 Walker 256 肌肉型过筛可以筛出除光神霉素外当时认为临床有效的所有药物。1966 年当时由于已经获得更多新的有效物质,因此得出的这个结论完全不同于 1955 年 Gellhorn 和 Hirschberg 的报告。由于 Goldin 等的分析结果,当时把筛选模型改进为只包括 L1210 和 Walker 256 肌肉型,同时还深入寻找对光神霉素敏感的实验瘤株。

二年后,由 Walker 256 肿瘤筛选出的许多药物[如拉帕醇(lapacol)和唐松草碱(thalicipine)]已在临床试用或接近该阶段,在临床未得出结果之前,已停止以这一瘤株来筛选。另外对这一系统的过筛结果进行评价后,又提出了停止使用这一系统的其他一些理由:(1)该瘤株对药物太敏感;(2)由 Walker 256 筛选出的物质和白血病 L1210 选出的相比,在临床上显然不作用于广谱的恶性肿瘤,而大多数仅对慢性粒细胞性白血病有效;(3)Walker 256 的生长特点和 L1210 十分相似,即肿瘤生长得快,大多数细胞处于增殖状态。然而,如果单独由 Walker 256 筛选得到的药物在以后几年中产生相当令人鼓舞的临床结果的话,则该系统可能在总的筛选程序中恢复使用。

在寻找对光神霉素敏感的瘤株时,发现 P388 白血病对它起作用。P388 白血病对药物的作用谱和生长特点与 L1210 是相似的,但它对药物一般更为敏感。另外, P388 对于在 L1210 系统很少有活性的各种天然产物特别敏感。这些发现提示 P388 白血病能很好地代替 Walker 256,并已作为新增加的一种筛选手段用于过筛天然产物。有希望用这系统筛选出一些粗制的天然产物,再经精制提纯后,它们会对 L1210 产生作用。由 P388 筛出的药物也可能对 L1210 系统完全无作用。P388 系统筛出的这些物质如能发展进入临床试验,将提供一种手段,来分析 P388 系统是否能筛出作用方式不同于 L1210 系统所找到的药物的化学结构类型。

在筛选程序中,所用的动物肿瘤大多是生长迅速、生长比率大的瘤株。但是,近年来我们也考虑研究生长较慢的动物肿瘤,这些肿瘤模拟人类大的实体瘤的生长特点,并可选出不作用于核酸合成期和有丝分裂期而作用于细胞周期其他各期的药物。已评价了一系列有可能作为筛选模型的肿瘤,其中二个有希望作为后备的系统,即 Lewis 肺癌和 B16 黑色素瘤,它们正在我们许多实验中使用。它们或其中之一在不久的将来会加入筛选系统。B16 黑色素瘤在生长过程中,生长速率都较小而且相当恒定,提示在整个生长期中具有较小的生长比率。它对单纯的抗代谢药物较不敏感,但对烷化剂和一些杂类药物很敏感(表 2)。Lewis 肺癌可以从瘤重抑制率和动物存活时间二方面来评价药物的疗效(表 2)。Lewis 肺癌的生长特点和 B16 肿瘤相似,它对常用的治疗药物较不敏感。

新的肿瘤系统要突出国立癌症研究所(NCI)化疗程序筛选的总方针,即继续使用基本的 L1210 系统再加上别的瘤株,例如生长缓慢的肿瘤,因为它们具有所希望的生长动力学特点或其他特点。生长缓慢的肿瘤很可能需要采用不同于 L1210 所用的操作方法,所以在它们进入大规模应用之前,还需进一步研究。例如,生长缓慢的肿瘤作为常规筛选时,给药方案和 L1210 系统的可能很不一样。最后,也和 Walker 256 一样, B16 黑色素瘤或 Lewis 肺癌筛选出一些药物后大概会停止使用它们来过筛,直到它们的临床作用能够确定为止。然后,将根据当时的肿瘤生物学知识而选择别的肿瘤系统。因此,我们的筛选程序打算以二或三个瘤株来寻找有效化

表 2 一系列临床有效药物对各种抗肿瘤筛选系统的疗效

药 物	用存活期评价的系统*				用瘤重抑制率评价的系统**		
	L1210	P388	B16	Lewis 肺癌	Walker 256肌肉型	Ca755	Lewis 肺癌
甲氨蝶呤	100	122	<25	<25	95	66	10
马利兰	0	<25	<25	—	80	84	—
6-硫代鸟嘌呤	90	30	—	—	80	98	—
6-巯基嘌呤	50	33	<25	<25	86	95	35
氮芥	55	>134	123	<25	62	33	30
放线菌素 D	45	>175	55	<25	65	90	中毒
氮芥苯丁酸	31	98	28	<25	84	75	44
噻替派	45	30	35	—	96	86	—
L-苯丙氨酸氮芥	75	200	160	<25	95	71	50
强的松	0	<25	<25	<25	80	80	60
5-氟尿嘧啶	60	120	42	<25	72	77	90
光神霉素	<25	86	<25	<25	12	65	45
环磷酰胺	80	>137	100	>100	90	90	90
丝裂霉素 C	40	150	—	—	95	81	—
5-氟-2'-脱氧尿嘧啶核苷	52	155	45	30	75	70	90
羟基脲	40	30	<25	54	47	70	90
丙脉腺	60	56	<25	—	44	44	—
5-(3, 3-二甲基-1-三氮烯)-咪唑-4-酰胺(DIC)	67	54	38	<25	52	95	49
长春碱硫酸盐	40	112	123	—	89	27	—
阿糖胞嘧啶盐酸盐	94	121	<25	35	32	86	50
长春新碱硫酸盐	39	>135	89	—	80	46	—
甲基苯胍盐酸盐	45	<25	<25	<25	75	—	65
CCNU	>300	—	113	—	93	—	—
柔毛霉素	58	127	190	—	90	—	—
链脲霉素 (Streptozotocin)	50	54	—	—	60	—	—
二溴甘露醇	<25	27	40	—	93	62	—
博莱霉素	<25	26	<25	50	—	—	81
BCNU	150	>200	107	30	98	50	85

* 在评价存活期的常规筛选系统中, L1210 平均存活时间或 P388、B16 和 Lewis 肺癌的中位存活时间超过对照组的延长生命率(ELS)等于或超过 25%, 就有足够理由进一步研究。选作临床试验的后备药物需要在以后的试验中(更接近于理论的最适给药剂量)得到更高的活性。

** 在评价瘤重抑制率的系统中, 目前的标准要求: (1) 采用 LD₁₀ 剂量或小于 LD₁₀ 的剂量时, 和对照组比较的瘤重抑制率(TWI)为 58%, 并同时要求(2)治疗指数(LD₁₀ 剂量/58%瘤重抑制率所需的最小有效剂量 MED)等于或大于 2。在这两种系统中, 根据化合物类型, 用作临床后备药物的标准可能更严。

疗药物,同时继续进行基础研究来发展新的瘤系,以便筛选出不同类型的新药。

临床试验选用的药物,并不局限于对我们化疗程序中特定的筛选系统有效的药物,也包括用任何别的有效的筛选模型筛出的药物,这将促进药物的发展。这样做不仅提供了感兴趣的药物,而且亦可发现我们的筛选系统中的不足之处。几年来制药工业和某些大学所采用的筛选模型,根据出现的特性和生物活性已经筛选出了许多药物。L-天冬酰胺酶是基于对EARAD-1系统和别的瘤系有作用而获得的,但它对L1210系统不具活性。同样,推荐山油柑碱(Acronycine)是由于它对LPC-1浆细胞瘤有作用。经常注意世界范围的情况,使一些药物如柔毛霉素、二溴甘露醇等在美国进行了早期临床试验。除了用啮齿动物肿瘤系统过筛外,在某些情况下化疗程序还应用另外一些筛选方法。生化筛选系统用于评价在特定代谢途径中可能有抗代谢作用的物质。例如,用抑制腺苷激酶和核酸合成中其他酶的试验寻找核苷抑制剂,利用对二氢叶酸还原酶的抑制作用来寻找叶酸对抗剂。

一种细胞培养筛选系统,即KB人类癌细胞多年来已用于筛选程序。因为药物对体外筛选系统的细胞毒性和它们在啮齿动物肿瘤筛选模型的活性之间确实存在着联系,所以KB细胞系统有希望作为有效的预筛选,至少当获得的合成化合物数量不足以进行体内过筛时可以应用。但这一方法并未获得体内具有显著活性的新型结构,因而已不加强调。另一方面,对体内有效的天然产物,从中分离得到的细胞毒素类物质,这系统也是一种有用的生物检定法。因为体内筛选系统用于此种决定性研究不仅耗费时间,可变性大,并且要耗费大量的粗品和部分提纯的产品。

白血病L1210除了一般地应用于抗癌药物的筛选程序,它还用于具有重要临床应用的基础实验研究。由于L1210系统中肿瘤细胞接种数量与动物存活时间之间存在着直线关系,Skipper等能够估计被药物杀死的细胞数并在比过去更为定量的基础上确定药物的作用。许多年以前,Goldin等指出甲氨蝶呤在L1210系统中采用间歇给药方案时更为有效。这个发现已成功地在临床上应用了,加上近年来其他一些动力学资料就促使使用L1210系统来广泛研究改变给药方案对动物存活时间的影响。目前可以利用L1210系统来确定对肿瘤细胞产生最大杀伤作用的给药方案。这些研究已产生了惊人的结果,例如阿糖胞嘧啶每逢第四天在24小时内分8次给药,可以获得更为显著的治疗效果。由于观察到这样的结果,因此对L1210具有活性的新药都通过种种给药方案进行试验(表3),以便在药物研究的随后各阶段中可以选用获得最佳疗效的方案。

如前所提及,十分可能的是,许多对生长迅速的肿瘤有作用的药物,对生长缓慢的肿瘤亦有效,但它们的最适给药方案可以完全不同。B16和Lewis肿瘤最重要的应用可能是为那些已有评价的药物确定给药方案。单一药物最适给药方案确定以后,就希望再与一些有效药物合并治疗,使实验动物产生治愈的效果而应用于临床。在进行充分的研究以后动物的合并用药试验将成为线性规划(linear array)的一部分。

除了研究生长缓慢的移植性肿瘤外,最近发展动向扩大自发性肿瘤的研究,其中包括C3H乳房肿瘤和AKR原发性白血病。这些肿瘤显然具有较小的细胞增殖源(proliferative pools)而对于抗代谢药物和大多数单一药物是不敏感的。虽然它们不可能用于大规模常规筛选,但是这些系统,特别是AKR白血病,在研究合并治疗和序贯治疗以获得缓解的诱导和维持时可能比移植性肿瘤更有用,目前正在进行这方面的努力。

NCI和其他癌症化疗程序的经验提出了设计理想的初筛系统的各种标准。最重要的是,这

表 3 在 L1210 治疗中决定给药途径和给药方案的研究草案*

给 药 途 径	给 药 方 案
腹 腔 注 射	第 1~9 天, 每日一次
"	仅第 1 天一次
"	仅第一天, 每三小时一次
"	第 1~5 天, 每日一次
"	每逢第 8 天(第 1 和第 9 天)一次
"	每逢第 8 天(第 1 和第 9 天), 每三小时一次
"	每逢第 4 天(第 1, 5 和第 9 天)一次
"	每逢第 4 天(第 1, 5 和第 9 天), 每三小时一次
皮下注射和空腹口服	仅第 1 天一次
"	第 1~9 天, 每日一次

* 所有治疗均以白血病小鼠和正常小鼠平行编组。当化合物的性质或作用类型认为有必要时, 可进行静脉注射给药。另外, 当需要时, 可用正常的雄性和雌性小鼠和大鼠, 以口服或腹腔注射, 每天给药, 连续五天, 进行毒性研究。

系统必须有高度的重复性, 即肿瘤必须在易大量获得的动物中生长, 在此系统中的治疗结果要在一个合理的时期内可进行评价。在常规筛选中用动物存活时间作为药物活性指标的系统, 由于药物毒性问题掩盖或影响治疗效果的可能较小, 看来比用抑制肿瘤大小作为指标的系统更合适得多(表 2)。一个系统是否必须具有各种特异的动力学特点, 例如肿瘤生长比率的大小, 依然是一个没有作出回答的问题。在我们开始应用生长缓慢的肿瘤过筛和取得经验之前, 我们不能预测这种肿瘤是否会筛选出对生长迅速的肿瘤没有活性的药物。

筛选过程不论在逻辑学或计算学上都是非常复杂的。筛选工作的改进要求不断地进行回顾性和展望性的分析评价, 直至达到我们的最终目标为止。

(上接第 64 页)

根据病人的药物血浆浓度的数据, 或从排泄数据的差异中, 可以在第 I 期试验中很早就发现药物反应的个体差异。某些个体排泄药物如此迅速, 以致无法得到相当的血浆浓度。另一些人排泄得如此慢, 药物血浆浓度会高得产生副反应。我们也必须考虑药物代谢速率的差别, 这是因为存在着种种因素, 例如: 其他药物的存在, 组织酶水平的差异, 环境, 疾病情况, 遗传学方面的差异, 等等。至于临床药理研究实际上遵循的草案, 它显然和我前面评述的临床前研究草案相类似。

很明显, 我们的药物发展程序中药理学家的主要任务已很好地加以确定。一方面要设计新的分析方法, 并为收集和解释下列数据而制订操作技术, 数据包括吸收、结合、排泄、分布、代谢, 以及药物给药方案与疗效、毒性的关系。另一方面要进一步对实验治疗及毒理研究所应用的各种动物中的药物作用作出解释, 并建立相互联系, 同时预测药物在人体的作用。这就要求认识实验动物与人体之间药物处置的定性差异以及定量差异, 并为说明这些差异而确立药理学的公分母(common pharmacologic denominators)。在向医生建议人体使用药物的最好方法时, 这是唯一合理的途径。

肿瘤过筛样品的选择

H. B. Wood, Jr.

肿瘤化疗之研究包括试验样品的选择和获得、应用各种瘤株对样品进行生物学试验、对选出样品的临床前药理学及毒理学的研究以及临床试验。本文主要讨论样品的选择和获得——为肿瘤筛选提供样品。到目前为止,通过国立癌症研究所药物发展部已提供了近 15 万只已知结构的化合物和相同数量的天然提取产物。本文将扼要地讨论以下几个问题:(1)选择化合物的方法;(2)临床有效药物的化学结构;(3)1969 年收集的过筛样品及其结果之评述;(4)合成、植物和发酵各领域所取得成就之分析。

当国立癌症化疗研究中心 (CCNSC) 于五十年代中期建立的时候,计划的制定者们已认为,抗癌程序的执行要有制药工业和全体科研团体参加。对于制药工业已签订了一个“商业的审慎协议”(Commercial Discreet Agreement) 规定了二点基本保证:(1)化合物的所有权仍属于公司;(2)对物质及其来源予以保密。科研团体方面,经过认可后,对从事医药化学的大专学校和研究所以及抗癌保健方面有贡献者各予以资助。由于“协议”和研究认可部经费资助办法的实施,为稳定的提供各种类型的过筛样品奠定了基础。15 年后已有近 2000 个样品提供者。现在过筛的样品来自制药工业、化学工业、大学、研究所、政府机构、肿瘤研究所的各实验室和合同承办者。而提供的单位和个人国内外均有。在 1970 年又新增加了 200 个样品提供者,并在继续增加。

促使化疗程序日益为人们所重视的线性排列会聚规划 (Linear Array Convergence Plan) 概述了过筛样品的获得和选择。在挑选过筛样品时,研究其化学结构并摒弃已深入研究过的重复样品。过筛化合物的选择共分为六大类:(1)以前没有研究过的新型化合物;(2)通过构效关系研究而获得的化合物,这一研究突出了有希望的结构类型和放弃一些已充分研究过的或无效的类型;(3)通过化学的、生物化学的、细胞周期动力学的、药理学的理论研究而发展起来的化合物;(4)在国立癌症研究所以外的程序中表现出生物活性的物质;(5)天然产物;(6)全体研究团体提供的随机过筛化合物。

至于筛选先后次序的安排,最先过筛的应是不稳定物质。其他类按重要性排列为:在国立癌症研究所以外已证明对人体有临床疗效的药物,优于以前国立癌症研究所试验过的和该所以外的研究者所发展的药品,应国立癌症研究所的要求而发展或提供的样品,以及其他样品。最后一类则按样品收到次序而进行过筛。

过筛化合物的挑选和来源,有随机选择 (Random)、合理选择 (Rational),或二者兼而有之。对任何一个所得到的样品都进行过筛,是经验的或随机的途径。相反,理论途径首先要有明确的假设,再对设计和合成的特定样品进行评价,并对所提出的假设进行检验。这二种方法如图 1 所示。在化疗程序开始执行的时候,过筛的化合物几乎 100% 是属于随机性质的,其中包括天然产物、合成化合物或为其他目的合成的“离架”(off-the-shelf) 化合物。只有少数化合物是出于纯理论观点而进行筛选的。大部分化合物来源于国内外多方面,随机过筛的

种类包括多种多样的化学结构。随机过筛还需要大量的生物学试验,而其命中率是比较低的。

在不远的将来,专为抗肿瘤设计的和依照合同制备的新化合物将成为过筛的主要来源。这里大多数可能是现有活性物质的类似物,结构上不那么新型或独特,不需要大量的生物学试验,从理论上讲,命中率应该比较高的,但获得样品的代价也就更大一些。如果人们希望得到恒定数量的活性物质,随机过筛比之于合理途径过筛将需要收集更多的化合物。遗憾的是,目前的技术情况还没有达到可以完全按理论设计药物这样精粹的程度。在1970年我们仍从随机来源获得最大量的化合物,但是从理论设计所提供的化合物的数量正在日益增加。虽然理论设计方法是比较好的但随机过筛在可预见的将来仍然是一个有用的手段。迄今为止随机过筛已提供了最大数量的活性化合物以及最大数量的各种独特的化学结构。

国立癌症研究所正式认可的临床上有有效的化合物,如表1,分成四大类:(1)烷化剂;(2)抗代谢剂;(3)激素类;和(4)杂类结构。烷化剂中包括亚硝基化合物、 β -氯乙胺类、氮丙啶、及其他类型烷化剂。抗代谢类一般分为嘌呤、嘧啶及其相应的核苷,和叶酸对抗剂。激素类包括肾上腺皮质激素、雄激素、雌激素以及诸如促肾上腺皮质激素和黄体酮等其他类型。杂类化合物就它们的化学结构的多样性和生化作用机制各不相同而论是使人十分感兴趣的。

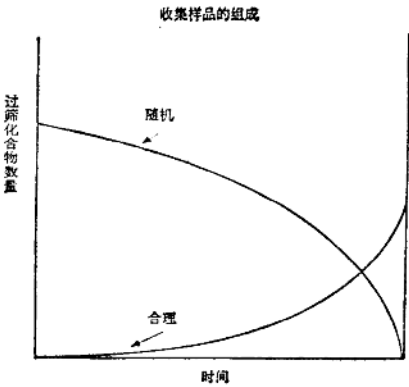


图1 肿瘤生物筛选所用化合物的随机选择和合理选择

表1 国立癌症研究所法定有效抗癌药物一览表

烷化剂类	抗代谢类	激素类	杂类
BCNU	6-氮杂尿嘧啶核苷-三乙酸酯	皮质激素类	放线菌素D
马利兰	阿糖胞嘧啶	可的松	柔毛霉素
氮芥苯丁酸	5-氟尿嘧啶	氢化可的松	羟基脲
环磷酰胺	6-巯基嘌呤	强的松龙	NSC-45388, DIC
二溴甘露醇	甲氨蝶呤	强的松	L-天冬酰胺酶
氮芥	6-硫代鸟嘌呤	雄激素类	甲基苄胍硫酸盐
苯丙氨酸氮芥		氧氮酮	丙咪唑
噻替哌		丙酸睾酮素	光神霉素
三乙烯三聚氰胺		雌激素类	o,p'-DDD
		己烯雌酚	链脲霉素
		炔雌二醇	长春碱硫酸盐
		其他	长春新碱硫酸盐
		促皮质激素(ATCH)	阿霉素
		黄体酮	

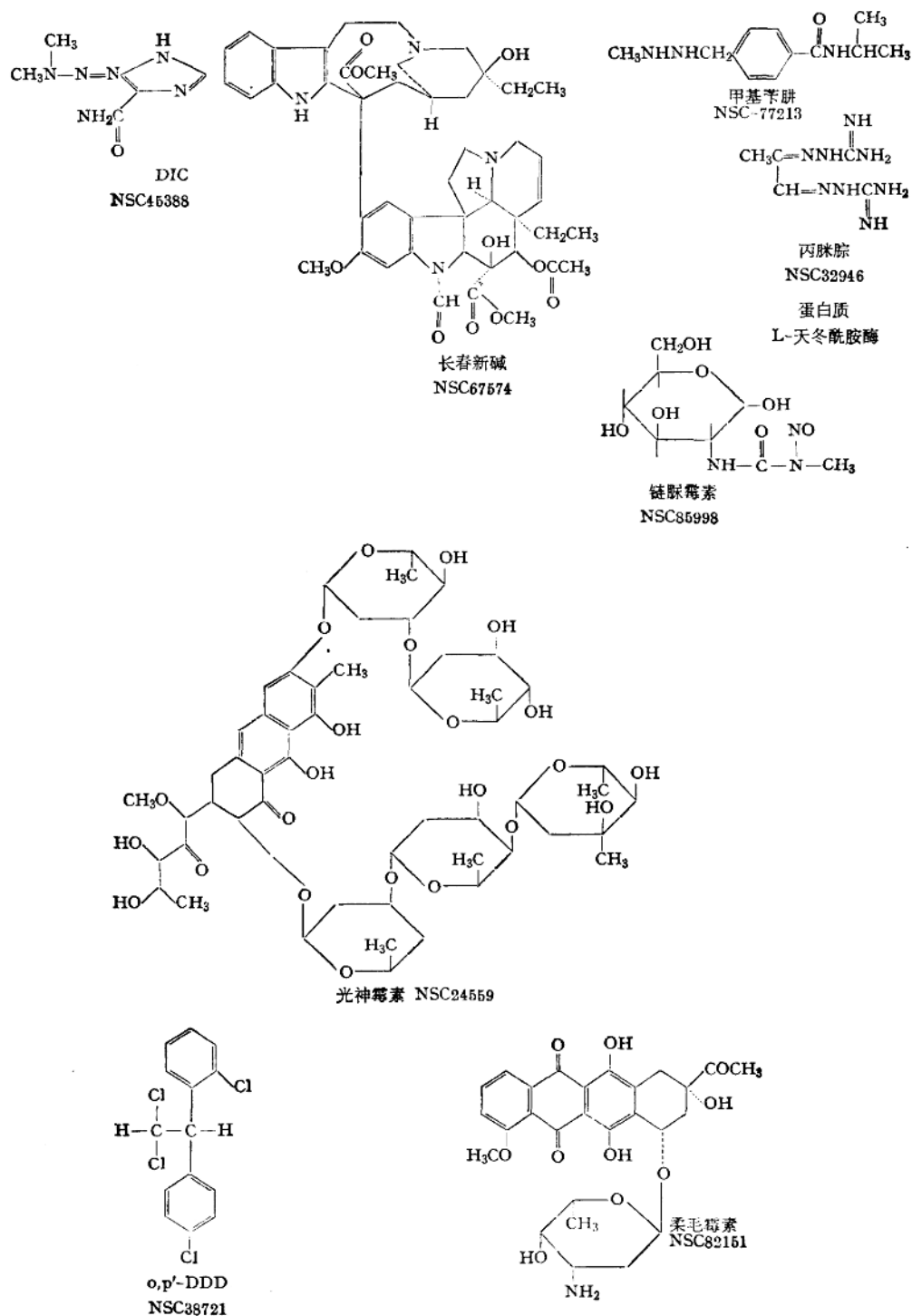


图 2 杂类有效药物(一)

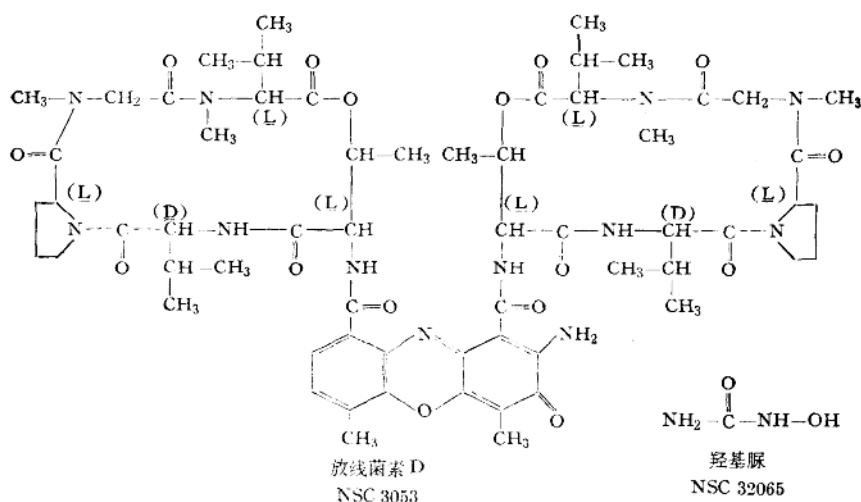


图 2 杂类有效药物(二)

具有活性的各种杂类化合物结构如图 2。NSC-45388 是一随机过筛得到的化合物，由订合同的南部研究所提供；长春新碱是由 Eli Lilly 公司提供的一种独特的生物碱；甲基苯胍由 Hoffmann-LaRoche 公司提供；丙脒脲由 Fred French 提供。饶有兴趣的是丙脒脲结构的微小改变均能导致活性的消失。在大部分情况下活性物质的结构改变均能影响它的活性或毒性，但一般说来没有象丙脒脲系列那样显著。

光神霉素是依照合同由 Charles Pfizer 公司发展起来的发酵产物，具有 2, 4, 6-三脱氧-L-糖基的独特结构。另一化合物 o,p'-DDD (mitotane) 是从市场上买来的“离架”随机化合物，它的结构同杀虫剂 DDT 有关。链脲霉素是 Upjohn 公司由发酵获得的化合物，具有亚硝基脲糖的独特结构，在天然产物中具有亚硝基结构的化合物是十分稀少的。结构尚未完全确定的 L-天冬酰胺酶是一高分子量的蛋白质，由 Merck 公司等制得。分子量相当低的复杂多肽放线菌素 D 亦由 Merck 公司等所制得。由意大利的 Farmitalia 制得的柔毛霉素具有醌式结构和氨基脱氧糖的基团。由 E. R. Squibb & Sons 制得的羟基脲代表具有活性的简单化学结构。

在评述这些化合物时有一点必须强调的，就是化学结构的多种多样性。那些从天然来源获得的化合物以及大部分的合成化合物，归为随机过筛物质类。而且由于结构的多样性，我们可以断言这些化合物的大部分，一定按不同的生化机制作用。这必然会引起化学家、生物学家、药理学家和临床学家的极大兴趣和注意。在发展出一种比较精辟的理论从而由合成提供全部过筛样品以前，此种化学结构的广泛性是继续探讨许多新的化学结构类型和来源的根据，并无疑地将支持随机化合物的继续探索。然而由理论设计所产生的化合物数量正在继续增加。

1969 年收到的过筛样品和相应的疗效数据如表 2 所示。在过筛的 8050 个粗提取物中，近 250 个具有活性。大部分来自合成的 9820 个结晶性物质，具有活性的有 8 个是发酵产物，13 个来自植物提取物，145 个来自合成。从这些数据可以作出结论，合成产品是这一时期中确有活性的物质的最丰富来源，不论通过随机过筛或合理过筛均是如此。在 1969 年已有 14 个化

表 2 收到的物质和活性报告(1969)

物 质	粗 提 液		结 晶 物 质		进入临床前毒理 试验阶段的个数	进入临床研究 的新药的个数
	提 供 数	有 效 数	提 供 数	有 效 数		
发 酵 产 物	2184	148	36	8	3	—
动 物 产 物	757	17	5	—	—	—
植 物 产 物	5109	83*	41	13	3	2
合 成 物 质	—	—	9738	145	8	3
合 计	8050	248	9820	166	14	5

* 品种数

合物进入临床前毒性试验阶段,与此同时有 5 个化合物(二个植物产物,三个合成药)已被推选准备上临床。

这些进入程序的物质是从何处来的呢?表 3 中表明在 1969 年来自国内外的新的结晶性物质的数目。来自非工业系统(大学、研究单位、国立癌症研究所以外的政府有关部门)的结晶性物质约占 62%,工业系统约提供 26%,由于签订合同而提供的结晶性物质仅占总数的 10%,约有 3% 由市场购得。如果对提供活性化合物的来源作一数据分析,很清楚,由订合同的承办者提供的有效化合物为数最多,次之为工业系统,再其次为非工业系统和购买得到的化合物。这一结果进一步证实以前的判断——合同承办者通过合理途径制备的化合物命中率最高。世界范围的样品收集计划(目前致力于收集成成化合物、动植物产品和发酵产物),进一步说明了科研团体愿意参加和赞成这种瘤化疗程序。而且这些数据也表明,正在为抗肿瘤试验收集新化合物的情况,受到全世界密切注视。

表 3 进入程序的新结晶物质(1969)

来 源	化 合 物 数	百 分 比
非 工 业 系 统	6059	61.7
工 业 系 统	2567	26.1
合 同 承 办 者 提 供	940	9.6
购 得	254	2.6
合 计	9820	

如果将进入系统的化合物按结构类型进行分析,在环系分析中可以获得一个很好的统计学的评价如表4。最近美国化学文摘服务部指出,有文献记载的各种独特的环系近 23200 类。值得注意的是,就在二年前化疗程序仅仅考察了 1679 类环系。化疗程序的统计学家最近的研究指出,要充分的考察一类化合物(如一个环系),较准确的决定这一类化合物中是否有有效物质,至少得试验 200 个化合物。表 4 中有 17 个不同的环系,每一环系试验过的化合物在 1000 或 1000 只以上; 15 个不同环系,每一环系试验过的化合物在 500~999 只之间; 11 个环系,每一环系试验过的化合物在 200~499 只之间。这样仅有 43 个环系所试验过的化合物数目是合乎统计学要

表 4 环系与抗肿瘤药物筛选的分析*

每个环系的化合物数	环 系 数	每个环系的化合物数	环 系 数
1	718	100~199	26
2~5	561	200~499	11
6~10	141	500~999	15
11~24	126	≥1000	17
25~49	32	环系总数(至 NSC-120000)	1679
50~99	32		

* 美国化学文摘报道的环系总数 = 23, 200。

求的。在另一方面有 718 个环系每个环系只试过一只化合物。目前化疗程序并不打算在每一环系中获得几百个化合物,也没有必要获得所有 23200 个环系中的化合物样品。

图 3 描述过筛了 1000 个或 1000 个以上化合物的环系,每一环系所注明的数字表示这特殊环系有效化合物的数目。如咪唑类有 159 个有效化合物,嘌呤类有 254 个有效化合物。具有 1056 个有效化合物的苯环系出现于很多化合物中。图 3 包括 12 个杂环系, 5 个非杂环系化合物如苯和萘。图 4 表示已过筛 500~999 个化合物的环系。含氮的三元环(氮丙啶)具有有效化合物最多达 181 个。对含氮、氧和碳的三元环作一比较可以发现在氮丙啶或氮杂环系中有效化合物最多。同样如对含一杂原子的五元环化合物与全碳五元环系作一比较就可看出含氧五环中有效化合物最多(图 3, 4)。这可能反映嘌呤, 嘧啶核苷类的重要性。另一颇感兴趣的是二氧六环系(图 4), 在这一环系中除对位二氧六环系中有 9 个有效化合物外, 没有其

每个名称下的数字表示该环系的有效化合物数

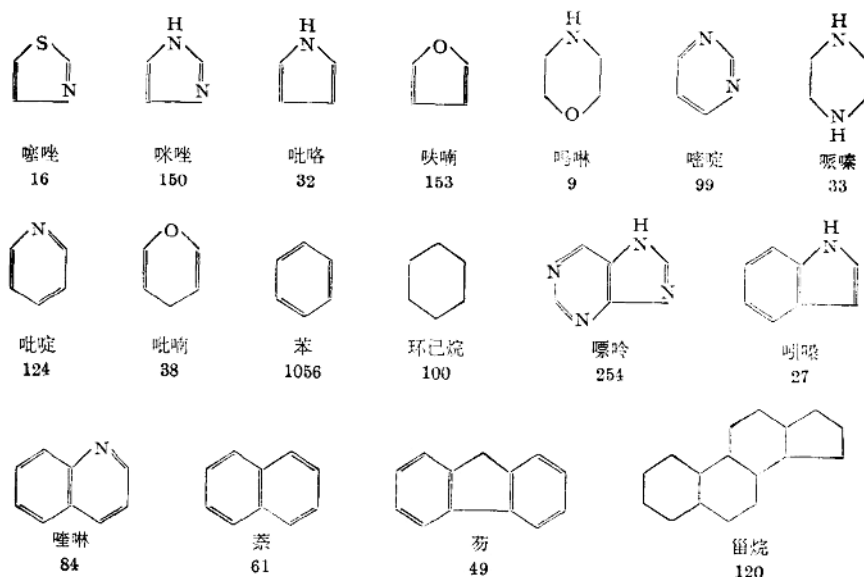


图 3 筛选过 1000 个样品以上的环系

每个名称下的数字表示该环系的有效化合物数

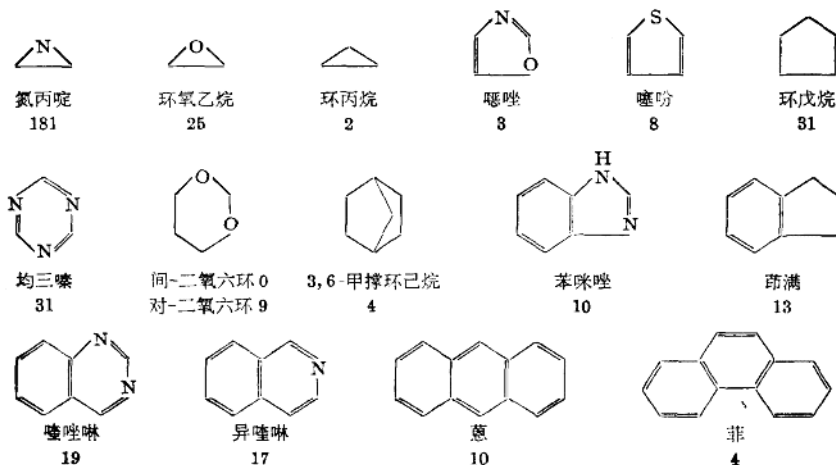


图 4 筛选过 500~999 个样品的环系

他活性化合物。在化疗程序中有效环系类型的分析,归纳在表 5 中。在已试验过的 1679 个环系中有 242 个有效,有效率为 14%,具有活性化合物最多的环系类型是碳环、碳氮环、碳氧环、碳氮氧环。

制备有效药物的类似物,最重要的一点理由是增加活性。一个典型的例子就是対大脑内白血病的疗效,CCNU 比 BCNU 强,甲基 CCNU 又比 CCNU 强。与此有关的理由是改变药物作用时间,产生长效或短效药物,或使药物对特定作用点的选择性增加。

制备类似物的第二点主要理由是解决现有药物的特殊问题,例如增加化合物的稳定性可以减少代谢破坏,降低有效成分自宿主的排泄速率。另一颇感兴趣的是改变结构以期提高或降低脂溶性。一个化合物能通过血脑屏障的主要因素就是要有高度的脂溶性,当然药物的运转显著的受到分配系数的影响。药物能否溶于适用于人体的溶剂中,直接关系到药物是否可以做成静脉注射剂型。再者药物的类似物可以克服抗药性问题。最后,即考虑药物生产成本而应采用较好的合成方法。

表 5 有效的环系类型的分析*

环 所 含 的 原 子	有 效 化 合 物 数
碳	1506
碳-氮	1292
碳-氧	310
碳-硫	54
碳-氮-氧	92
碳-其他原子	71
合 计	3325

* 美国国立癌症化疗研究中心药物研究和发展部的化疗程序试验过 1679 个环系,其中发现 242 个有效环系。

制备类似物的第三个主要理由是为了进行作用机制的研究。生化方面的研究包括药物的分布、代谢、酶的活性以及排泄途径和速率。构效关系的研究导致设计较好的新药。如同Hansch 缓解分析系统所作的那样能导致更合理的进行药物设计。

对化疗程序中显示活性的一些新结构类型化合物进行回顾分析是很有价值的(图5)。胍唑(Guanazole)是一个曾被摒弃的“离架”类化合物。来自英国皇家肿瘤研究基金的ICRF159是比较新进入程序的一个化合物。NSC-113089 含有二个氮杂环基,是二个正在进行毒性评价的类似化合物之一,这是澳大利亚的一个组研究构效关系而发现的。具有很好活性的NSC-71851, α -硫代鸟嘌呤脱氧核苷由于含 α -核苷而令人感到惊愕,因为直到目前为止,没有别的 α -核苷对 L1210 白血病显示如此高度的生物活性。如上所述,由订合同的美国南部研究所制得的3-(4-甲基环己基)-1-(2-氯乙基)-1-亚硝基脲(Methyl-CCNU)在某些瘤株中活性大大超过它的前驱——BCNU。5-羟基吡啶-2-醛缩氨基硫脲是由 Fred French 基于理论设想而合成的化合物。独特的无机化合物——顺双氯双氨络铂是由 Michigan 大学一研究组随机发现的,是有显著疗效的少数纯粹无机络合物之一。甲烷磺酸酯衍生物 NSC-102627 是由日本制药商号发展起来的具有二方面特点的理论性化合物。它不同于通常的乙胺类,而含有丙胺链;另一方面甲烷磺酸酯衍生物的活性要比相应的氯代类似物强。由 Hoffmann-LaRoche 公司找到的二氮杂草类 NSC-66020 是一个独特的七元环化合物。7-去氮嘌呤核苷是由订合同的 Utah 大学制得的合理过筛的化合物。图5中所示的化合物仅仅是从合成途径获得的具有生物活性的化合物的一部分。

在植物过筛的领域中,将近 282 科高等植物所提供的大约 48000 个提取物,99 科低等植物(藻类、霉菌、地衣、苔藓、蕨类等)的 1000 个提取物已被评价。从这些物质中有 160 科植物的提取物显示有效,59 科植物已经获得有效结晶性化合物。表6中所列为有些植物科属的有效化合物的类型,有趣的是很大数目的有效植物物质或来自合同承办者,或来自同本程序密切有关地工作的研究者。如果认为所有的有效物质来自植物的某一部分那将是令人惊愕的,在密切观察植物物质时,考虑到植物的各个部分,如皮、球茎、根、叶等。和美国农业部订有合同,因为它通晓植物的收集及收集的季节性,可从世界范围收集植物提供极好的新样品。如果需要量很大的话,所收集的植物的部位及其数量对于程序是重要的。再收集同一来源的植物原料具有高度的生物学的重复性。

表 6 含有感兴趣的有效药物的各种植物

科	化 合 物 类 型	科	化 合 物 类 型
槭树科	皂苷	防己科	生物硷
夹竹桃科	生物硷; Cardenolides; 甾醇	珙桐科	生物硷
紫葳科	醌	毛茛科	生物硷; α , β -不饱和内酯
橄榄科	木脂体(Lignans); 三萜; 甾醇。	茜草科	生物硷; 三萜
菊科	倍半萜内酯; 皂苷; 糖蛋白; 木质素; 生物硷; 黄酮。	芸香科	生物硷
豆科	蛋白质; Rotenoids; 生物硷。	苦木科	生物硷
		紫杉科	生物硷