

细胞增殖动力学 与联合化学治疗

第一节 细胞增殖动力学及其应用

近年来，由于细胞增殖动力学，即有关细胞分裂周期各时期的基础理论研究的发展，为抗癌药物的合理^{应用}提供了一定的根据。如能合理应用可使现有的抗癌药物发挥更大的效果，提高了缓解率，延长了缓解期，争取获得根治。但不能机械地理解把它视为肿瘤治疗的“金科玉律”。在治疗肿瘤时，主要应以辩证唯物主义观点指导，分析机体与肿瘤的情况，合理安排治疗方案。

一、细胞增殖动力学的基本概念

(一) 正常组织与肿瘤生长的特性：

抗体虽由具有增殖^除能力的细胞所组成。但得在胚胎期中所有组织均在扩展之外，一旦到达成年，组织即保持相对稳定，不致于不断增大。组织大致可分为三种类型：

1. 静态型：如肌肉、神经组织、其细胞已分化完全，几乎不再分裂，其生存期与机体寿命相同。

2. 扩展型：如肝、肾、若干内分泌腺等，其细胞具有分裂增殖能力，随身体的生长而生长，并可补偿各种原因而引起的细胞损失。

3. 更新型，如血细胞、表皮、胃肠道上皮及精细胞等，生存期短，不断死亡、脱落或排出。必须由未充分分化的“干细胞”亚群分裂繁殖，产生分化的细胞不断补充。只要干细胞亚群未受损害，它即可依细胞损失的程度调整分裂速度，尽量保持组织的平衡。

正常组织尤其指后二型的细胞虽有分裂增殖能力，但受到机体的细胞“制动”机构所控制，以防过度生长，而维持整体生存的利益。制动机构的本质尚未阐明，不过从表皮、淋巴细胞与成纤维细胞已提取出了抑素(Chalone)属多肽类，认为是

参与细胞（如表皮）损伤后修复过程的制动。

在组织培养上亦可见正常纤维母细胞的生长有接触抑制作用，细胞生长到互相接触即行停止，这种性质现认为与细胞内的环状腺武酸（ $CAMP$ ）含量有关，通过细胞膜表面的结构来控制。

癌瘤组织的生长过去认为是“无限制制”的、“不受控制性”的，这种观点不符合辩证规律。不过癌瘤的生长确不同于正常组织，不依机体的整体利益，不完全接受机体所控制，但仍可受多种条件所影响。

决定一种组织生长的速度的主要有^三因素：①细胞周期时间（ TC ），即细胞由第一次分裂到第二次分裂之间的时间，对每种细胞，其 T_{cce} 较恒定。②生长比率（ GF ），即在整个细胞群中，参与分裂增殖的细胞所占的比例，此值随生长情况而变动较大。③丢失细胞数，包括由于死亡或脱落等而丢失的细胞数。

过去习惯上把肿瘤细胞^{称为生长}说其繁殖很快的组织，其实对每个肿瘤细胞来说，其繁殖速度比相应的正常细胞快，即周期时间（ TC ）比正常细胞长。而癌体的增殖主要由于细胞不断分裂增殖超过了细胞的丢失，形成总体上细胞的累积。组织培养实验上，肿瘤细胞无接触抑制能力，能不断层叠生长。至于正常组织，包括更新型组织，其细胞的增殖刚好补偿损失的细胞数，就不再增殖，故^{保持}持恒定，组织的总体不会增大。

每种组织在其丢失细胞数不变更的情况下，如肿瘤未经治疗时，影响癌体倍增时间（ DT ）的主要因素是生长比率（ GF ）。上述数值的关系是 $GF = TC / DT$ 。在肿瘤的生长初期，多数细胞参与分裂， GF 较高，甚至可接近100%，因此肿瘤迅速增大。随着肿瘤的增大，其 GF 可逐渐下降，其体积倍增所需时间可延长，还可能因细胞间的互相挤压^{及血}液供应不足等引起。不过，细胞的分裂增殖始终超过丢失，癌体仍不断增大，致宿主于死。

（二）组织中三部份的细胞

由上可见，各组织的细胞可分为三部份，其相互关系见图14—1。

1. 无增殖力的可能是已分化的细胞，在正常组织尤其静态型中最多。对造血系统来说，主要指外周血液中成熟的红白细胞。在肿瘤中这类细胞很少或无。

2. 在增殖周期中的细胞：它是决定生长比率的因素，在肿瘤中一般较多，但不同种类的肿瘤亦有很大差别，它决定肿瘤增长的速度。这部份细胞对化疗药物很敏感，易被杀灭。在正常组织中、即使是更新型的，周期中细胞数亦不一定很多，主要根据补偿或更新的需要而定，如用化疗药物后，血液细胞部份被杀灭，进入周期的细胞将增加。

3. 有增殖能力但暂时不分裂的细胞，即静止期 G_0 细胞，在动物乳癌实验上，反复给予 H^3 标记的胸武，均不见 DNA 受标记，表明这一部份细胞暂不发生 DNA 复制。这部份细胞对肿瘤的增大不起作用，对化疗药物亦不大敏感。当增殖周期中的红细胞大部被切除或杀灭后， G_0 期细胞即进入周期，分裂繁殖。它是肿瘤复发的根源。对于造血系统来说， G_0 期细胞则是一个防护手段，其对药物不敏感，可保留下来，以备再度进入周期，再生补充损失。

(三) 细胞增殖周期

增殖的细胞在每一代分裂过程中，都要经历下述的 $G_1 - S - G_2 - M$ 4 个时期。每个细胞经过一个周期产生 2 个子细胞，因此细胞的增殖是按指数方式增长。理论上推算，从 1 癌细胞发展到 1 立方厘米大小，约重 1 克的瘤块，即约 10^8 个细胞，要经过 30 代，即 $30 \times T_c$ 的时间。再增大至 1 公斤左右的瘤块，即约 1 万亿 (10^{12}) 癌细胞，约需再经 10 代，即共经 $40 \times T_c$ ，此时可能致人于死。当然，实际上肿瘤中并非全部细胞都在周期中 ($G_F < 1$)。当瘤块较大时， G_F 可渐降低，瘤体倍增时间 (G_T) 相对延长，从而改变上述数值，而且肿瘤的恶性

程度相差很远，致人于死的瘤体大小可有极大差异。看来以上的推算比较符合于恶性度很高的急性白血病，它不同于实体瘤，不受细胞互相挤压与血液供给困难的影响。

各种细胞的生长周期见表14-1。

在增殖周期中细胞进行着活跃的生物过程（参见表14-2），概括地就是：DNA的复制过程，DNA为模版经转录过程形成mRNA为指导，通过翻译过程，合成蛋白质。并且要经有丝分裂变成2个子细胞。但具体地在4个时期中，各有特殊的任务与不同的生化分子过程，对于药物的敏感性亦有不同。在一个增殖细胞群体中，4个期的细胞以不同的比例同时存在，要同时杀灭各期瘤细胞就要求多药的联合应用。

1. G₁期：合成期或称分裂后体期，是分裂出来的子细胞继续长大，合成RNA（关键是合成mRNA）及酶蛋白等，为S期作准备。这期所占的时间在各种细胞中的差异很大，由数小时到许多天。G₁期前半段所合成的RNA对于细胞能否进入S期有重要作用，在转入DNA合成之前（G₁/S），由于某个基因信号引起RNA急剧合成，包括核糖体RNA的合成。在S期的直前则先合成DNA复制所需的酶，随即转入S期。

2. S期：即DNA合成期，是进行DNA复制的时期，同时有组蛋白（与DNA结合的碱性蛋白质）的合成。RNA及蛋白质亦可继续合成。长期结束时细胞DNA含量加倍，成为多倍体细胞。对于各种细胞中此期的时间较为接近，一般为8-30小时。S期的开始与G₁期末尾的一段时间里如受到影响可阻止细胞进入G₂期。而在S期末尾所合成的少部分（约3%）DNA，则含有安排细胞进行分裂的基因，如受干扰则不能分裂。

3. G₂期：即合成后期相或称分裂前体相，此时DNA合成已结束，正进行分裂准备工作，继续合成RNA及蛋白质。所占的时间很恒定，大约2-3小时。

4. M期：细胞有丝分裂期，约经1-2小时，其中又分为4时相：

(1) 前相：染色质变为染色体，核仁核膜消失，这段在分

裂中占时间最长。

(2) 中相 染色体排列在纺锤线中部平面，染色体纵裂为二，中心粒分离到两极。

(3) 后相 染色体平均分到细胞两端，每个中心粒又分成二个。

(4) 末相 细胞质分为二半。

各时期的时间主要根据氚(H^3)标记胸腺嘧啶核苷(TdR)注入后，标记的丝分裂比率(PLM)来测定。在不同时间标记分裂率所形成的曲线上由标记注入到50%标记的时间为 $G_2 + \frac{1}{2}M$ 的时间；第一波升支与降支的50%标记点之间的距离相当于平均的S相时间；第一波降支与第二波降支的50%标记点之间的距离为 $G_1 + G_2 + M$ 时间。

二、抗癌药物对细胞周期的作用

各种抗癌药物的作用原理不同，它对周期中各期细胞的敏感性亦不同。实验上，通过研究各药对于增殖，及休止期L1210细胞的敏感性，比较小鼠骨髓干细胞与AKK淋巴肉瘤干细胞的存活率与剂量相关曲线（简称量效曲线）等，结合各药的生物化学作用原理的了解，可将药物分为下列几类，见表14-3。

(一) 第一类药物：主要有氮芥， γ -射线有类似作用。它们几乎对所有生活细胞均有杀灭能力，即对静止及增殖中的细胞都有杀灭能力，杀死二类细胞所需浓度很相速；杀灭小鼠骨髓与杀灭AKK癌细胞的量效曲线均呈指数式，即在对数表格上呈直线形，二线非常接近，斜度(b)几乎相同。临床上此类药的选择性低，因它是无选择地破坏于各期细胞现成的DNA，是典型的周期非特异药物。

(二) 第二类药物：包括氮芥以外的多数烷化剂，如：环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥（溶肉瘤素）、苯丁酸氮芥（瘤可宁）、N-甲酰溶肉瘤素、消瘤芥、甲氧苄胺、抗癌氨酸、胸腺嘧啶氮芥、卡氮芥(BCNU)及其同类(CCNU、MCCNU)、噻替派、二亚胺醌(A-139)、三亚胺醌、甲基苯胍等，以及抗菌素类如：

缬裂霉素、放线菌素D、柔红霉素、阿霉素、光神素、博莱（争光）霉素、链脲霉素等。这类药物的量效曲线是指数性（直线）但对AKR癌细胞的量效线相关的斜度比正常者大6-10倍，表明有一定的抗癌选择性。本类除对静止期（G₀）细胞作用较弱外，对整个增殖周期各期细胞均有杀伤力。有称之为周期非特异性而对相非特异性的药物，但现多将第一、二类合称为周期非特异性药物（CCNSA）。它们都能与各期细胞含现成DNA形成共价或非共价结合阻碍其功能。（见附表一）

在细胞周期中，本类药物所打击的关键环节大概是：①G₁相前半段，通过影响DNA、核糖体RNA合成障碍。②G₂相，此时很短，核酸受影响以后来不及修复或再合成。③对S期可能有一定影响。④受烷化剂作用的细胞，其有丝分裂可能异常，如多极分裂染色体断裂等。

（三）第三类药物：是选择性作用于增殖周期中，某一期细胞的药物，现称周期特异性药物（CCSA）其剂量与细胞存活曲线的前一段随剂量而下降，但到达剂量水平后即向水平方向转折，形成一个“坪”，呈渐近线状态。这是因为药物只能杀灭某期细胞，在一定的作用时间之内，无论剂量多大，亦不可能将全部细胞杀灭。从AKR癌细胞的曲线上看，最大剂量下剩余细胞约0.02%（于此转折成渐近线）；但骨髓干细胞则可保留2%，故有比较高的选择性。这类药物又分二组：

1. 作用于M期的药物：长春碱、长春新碱、秋水仙碱等。
2. 作用S期的药物：羟基脲、氟脲、阿拉伯糖苷或是高度特异性的S期药物，例如阿拉伯糖苷对静止细胞的杀灭浓度要比对增殖期细胞高780倍以上，表明其高度特异性。甲氧苄啶、巯基嘌呤、溶瘤呤、硫代鸟嘌呤等，以干扰DNA合成为主，属于S期药物，但因其兼能影响RNA合成并从而干扰蛋白质合成，所以对周期中其他期细胞亦有一定作用，这样往往可能阻止部份细胞进入S期，发生自限性作用，故有一定作用，不是十分纯的S期药物。

氟脲嘧啶在不同实验上有不同表现。在小鼠AKR癌细胞实验上量效曲线为指数性直线，近似第二类。在地鼠DON细

胞组织培养上作用于周期各期的细胞，所以具有周期非特异性药物的一些特性。但因它对L1210的增殖期细胞敏感性大于静止期，杀灭曲线呈渐近线型，且考虑到其作用原理以抑制DNA合成为主，所以仍归入周期特异性药物中（第三类）。不过由于它又能以代谢物身份掺入DNA中，干扰蛋白质合成，不单纯作用于S期，有自限作用。而且临床上它对瘤体增长较慢的胃肠道腺癌疗效较好，而不是对生长比率很高的急性白血病最好，这也支持它不是纯粹的S期药物。

三、运用细胞动力学设计肿瘤化疗的根据

肿瘤细胞动力学的材料对于肿瘤化学治疗的用药方法提示以下几点根据，为了便于说明，于此分点叙述：

（一）大剂量间歇用药：

过去应用化疗药物的方案，多数是小剂量持续应用，结果常，是用到出现毒性，白细胞明显降低，于是被迫停药，或用到抗药性发生，因无效而停药，这种做法获得肿瘤临床消失的机会少，长期缓解的可能性不大。最近倾向于大剂量间歇用药，如有2种方案，即大剂量冲击疗法与中剂量脉冲疗法，在适当情况下使用疗效有明显提高。

从小鼠白血病L1210的实验上看来（CCR₁32:30）：环磷酸腺^苷，异环磷酸腺^苷，卡氮芥、CCNU、阿霉素等以大量冲击治疗的疗效较好；甲氧嘌呤、喜树碱钠、ICRF159、吐根碱等以每4天一次口服^{脉冲}治疗较好；阿糖胞苷、羟基脲、腺唑、鬼臼树酯衍生物VM-26等，每4天用药一天，当天药物分为每3小时一次给药较好。至于要求每天用药的，仅有6MP、甲基苄肼、丙脒脲等。

临床上，冲击疗法的突出例子是应用环磷酸腺^苷治疗非洲淋巴瘤，一次30-40毫克/公斤，必要时隔3-4周再用一次，约有30-50%得到根治。脉冲^{脉冲}治疗如甲氧嘌呤对急性白血病，用30毫克/米²剂量每周肌肉注射2次，疗效远优于每日用药。其他不少临床材料支持这些方案。见表14-4，当然，也应具体

情况具体分析，对于晚期病人，病情很重、有恶^病质者，仍宜小量用药，以求~~缓解~~症状得到姑息效果。如对很晚期乳癌病人，环磷酰胺亦以小量为好。L1210 的实验上，也表明晚期者用甲氧嘌呤须要每日用药。

大剂量间^断用药的根据可以从两方面来理解：

1. 有利于杀灭肿瘤细胞：现在已知药物在一定剂量下，能杀灭肿瘤细胞中的一定比率而不是杀灭其一定数量。增大剂量可提高杀灭比率。例如在用“常规”剂量能达到 1-2 个指数杀灭，将 10^{10} 个瘤细胞降低到 10^8-10^9 ，将剂量加倍，则有可能增加 1-2 个指数杀灭，使 10^{10} 降为 10^7-10^8 。换言之，如常规剂量是能达到肿瘤客观有效或显效者，加大剂量就有可能达到临床暂时消失，缓解期可以延长，甚至为根治争取了条件。这对于周期非特异性药物尤如烷化剂等，比较适用，因其药效与细胞存活相关线是以直线形式下降的。对于周期特异性（作用于 S 期）的药物，则剂量增到一定的程度即可，因药效曲线在下降到一定的程度后，即转向水平，形成一个“坪”。再增剂量疗效的提高不多。

在一个冲击或脉冲治疗后，剩余的肿瘤 G_0 细胞将更多进入增殖周期，对化疗的敏感性增高，更有利于第二个冲击或脉冲治疗发挥作用。反之，应用小量不仅杀灭细胞少，难于根治，且易发生抗药性。有认为每个脉冲治疗所维持的时间以肿瘤细胞周期的 1-2 倍为好，特别是对于周期特异性药物。

2. 有利于造血系统的恢复，当然，加大剂量是可以杀灭更多的血细胞，特别是白血细胞与血小板。临床上也确实见到白细胞等急剧下降。不过，在冲击之后的间歇期，血细胞可以得到恢复。因为尽管处于增殖周期中的造血细胞对药物敏感，受大剂量药物杀灭了相当大部分，但是，造血系统仍有相当一部分细胞处于 G_0 期，对药物不很敏感，可保存下来，在间歇期中将进入周期，充分增殖补充。每次用药后间歇期应根据骨髓的恢复时间^(同)使用最短期的间歇。约计一次氮芥或环磷酰胺等冲击治疗之后，白细胞数约于第 9 天降至最低点，3 周内恢复正常。相反地，应用小剂量持续治疗时，表面看来白细胞数

目下降较缓慢，但是其实每天用药杀灭部分的血细胞，不断动员 G_0 期干细胞进入周期，对药物更加敏感。结果，使 G_0 期细胞不断消耗，当外周细胞数目明显减少而被迫停药时，等待血细胞回升的间歇期就更长，往往超过了肿瘤细胞复原原来大小的期间，做成化疗的失败。一次大量（或多药）冲击治疗，休息 3-6 周，可以避免这种现象。

决定化疗成败的因素在于药物的选择性（即对肿瘤的杀灭作用与对宿主的伤害之比）如癌细胞被杀灭较多，间歇期中肿瘤生长达不到原来体积（未复原）而血细胞则已复原。经几个疗程后，血细胞水平仍波动于可耐受水平之上，而肿瘤细胞数目则随着疗程呈阶梯状逐级下降。在机体免疫等的配合下，可能得到根治。但如肿瘤杀灭不多，间歇期中生长很快，超过原来体积，则肿瘤逐步增大，使化疗失败。我们应设法充分发挥药物作用，争取提高疗效。

（二）序贯治疗

正如上述， G_0 期细胞对药物敏感度差，如只将增殖周期中癌细胞杀灭，则 G_0 期细胞仍可成为复发根源。因此必须尽可能驱使 G_0 期细胞进入增殖期，一则敏感性提高，二则减少复发机会，延长缓解期，或可望根治。对于实体瘤，尤其是较晚期的（因 GF 已降低）应先用周期非特异性药物，如烷化剂类，将大量癌细胞消灭，使静止期（ G_0 ）细胞更多进入增殖期，随后应用周期特异性药物治疗，称为序贯治疗。如此反复用药几个疗程，可能提高疗效，还有争取根治的可能性。

实验上发现，先用阿糖胞苷治疗小鼠浆细胞瘤 P1a1，不能杀灭癌细胞，但先给环磷酰胺可杀灭 99.9-99.99% 细胞，再用同量的阿糖胞苷，则每疗程可杀灭 50-97% 的细胞，从而使 53% 的动物达到长期缓解（治愈）。对小鼠腺癌 755 先用环磷酰胺，继用巯基嘌呤，反复 4 个疗程，亦可得到 40% 的“治愈”，而单用任何一药疗效都差得多。

但对于急性白血病等多数细胞处于增殖周期中者，又可先用周期特异性药物，杀灭大量周期中的细胞，随后反复将几种

周期特异及非特异性药物交替使用，以求争取根治。例如 Carlson 的设计：先用两疗程的强的松 + VCR 使白血细胞由 3×10^2 降至 3×10^7 ，诱导缓解。间歇休息后升为 8.5×10^7 ，用第一程 AraC + 6TG 使降至 8.5×10^5 ；间歇期升为 1.4×10^6 ，用第三程为 1.4×10^5 。于是又换用 L-门冬酰胺使降为 1.4×10^4 ，最后用卡氮芥使降为 1-2 个，这就可能被机体免疫机构所消灭。具体的实施参见急性白血病治疗章中的 L₂ 方案，已治儿童 55 例，80% 已无病生存达 34 个月以上。

(三) 同步化治疗

已发现羟基脲可抑制受照射的癌细胞的修复，体外实验上又证明羟基脲可杀灭处于 S 期的细胞，而不杀灭 G₁ 及 G₂ 期。G₁ 期细胞可以生存但不能进行 DNA 合成；G₂ 细胞不仅生存，且可能分裂，转变为 G₁ 期。因此羟基脲既可破坏对放射有相对抵抗力的 S 期细胞，又可使其余的细胞“同步化”齐集于 G₁，这期对放射比较敏感，因此放射疗效更差。Lipschultz 等对 60 例头颈部癌用羟基脲合并放射治疗，全部均见原发肿瘤退化，最大疗效见于 4-6 周后，48 例肿瘤完全消退，6 例肿瘤缩小 85%，6 例缩小一半。28 例后又行手术，其中 13 例 (46%) 生存，15 例 (54%) 死亡。至报告时止，30 例临床无肿瘤 24-44 月。其中 23 例生存 18 月以上，另 30 例死亡。疗效比率用放射治疗好。中山医学院肿瘤医院对鼻咽癌亦用这种治疗，疗效尚待总结。

根据同样原理，也可设计化疗药物之间的同步化治疗。例如在羟基脲之后，再用对 G₁ 期较敏感的烷化剂类药物。其疗效尚待继续观察。还有，实验表明，先用 VCR 使癌细胞的分裂达到某种程度的同步化后，约经 16-20 小时后，再用 S 期药物阿霉素，可使疗效提高。有报告 55 例各种肿瘤先用 VCR，经 48 或 72 小时后，再用环磷酰胺，总有效率达 83.3%，其中肿瘤消失者 32 例占 58.2%。

用同步化治疗在形式上也属于序贯性治疗。

(四) 联合化疗：

在临床上，细胞动力学原理最常用于设计联合化疗方案。在方案中实际上往往也包括了大量间歇用药或序贯治疗等原则。临床上最有成效的是运用联合化疗治疗儿童急性白血病，供完全缓解率提高到90%，获得部分病例的治愈。对于实体瘤有一些例子，如单独应用氨甲喋呤，只有女性腺癌部分病例获得长期缓解，男性睾丸癌缓解很低，时间很短，联合用药（氨甲喋呤、放线菌素D，氟尿嘧啶及长春碱等）却能使部分病人长期缓解。对各种癌瘤现多主张联合用药，药物的组合及规程不下数十种，疗效多比单药为佳，举例见表14-5、14-6。其他多数例子见第七页第十二章。

联合用药在理论上的优点是：因为每一个时间内细胞群中的细胞分裂处于各个时期相中，应用一种药物只对其中某个时相的细胞敏感，多数药物可协同打击各时相的细胞，遇到敏感期的细胞机会增大，提高疗效，为每种药物可杀灭癌细胞的一定比率，假如人的急性淋巴白血病细胞有一百亿（ 10^{12} ）个，强的松可杀灭99.999%，即每十万个中剩余1个（ 10^5 ）这一药治疗后剩余一万（ 10^7 ）；如再加用长春新碱杀灭99.9%，则可使恶性细胞减少为一万（ 10^4 ）。

联合药物的选择可根据作用原理不同，作用的周期时相不同，配合使用，从作用原理上考虑，宜用周期非特异性与特异性药物合用，如用破坏现有DNA的药物，如氟脲嘧啶，氨甲喋呤、阿拉伯糖、羟基脲合用，可以损害DNA，又阻止其修复，并常加用阻止有丝分裂的药物，达到协同作用。从表14-4所见，合用的药物多选用烷化剂、抗代谢药，抗菌素、植物药、激素等各一种合用。

关于联合用药的生物化学基础见 第二节。联合用药时往往利用几种药物的毒性反应不完全相同，合用时可加强抗癌作用，而不致过度加重毒性。例如强的松，长春新碱及博来霉素等，对骨髓抑制作用少，适用于与其他药物合用。对于上皮癌方面，属于鳞癌者多考虑供用争光霉素，氨甲喋呤与环磷酰胺、消瘤芥或放线菌素D等合用；属于腺癌者多考虑在5-FU、噻替派、环磷酰胺、喜树碱、丝裂霉素等药中选择几种合併，

对各种癌瘤的联合用药见选药^{参考}~~考虑~~ 14-7。

(五) 放疗与化疗合併的其他根据:

1. 先化疗后放射: 化疗如能使肿瘤缩小约10%, 即可改变瘤内毛细血管的压迫状态, 改善循环; 增强组织内的供氧, 提高放射敏感性。鼻咽癌半身化疗后肿块明显缩小, 既能使原来无放疗的条件的晚期病人得到放射治疗, 也可能因此提高敏感性, 利于达到较长期缓解。

2. 先放射后化疗: 对放射敏感性较低的肿瘤如^内脏的腺癌或鳞癌, 单用放射不能根治, 或部分缩小后不能再接受更大剂量时(约计细胞数每减小 $\frac{1}{10}$ 或一个Log数, 即700, 再减小为 $\frac{1}{1000}$ 或 10^{-3} , 要2100r)以后可用化疗。

3. 先用5-^氟嘧啶使参入肿瘤细胞中, 然后进行放射治疗: 可以增高敏感性。

在临床上应用细胞繁殖动力学的原则时, 实际上多合併几个原则, 例如常联合应用几种药物, 采取大剂量间歇给药方式, 并序贯地应用几个药物组合。这点在急性白血病治疗上曾经实行, 有一定疗效。当然, 在临床情况中, 肿瘤病人对药物的疗效反应, 对毒性症状的耐受程度, 病人本身机体状况及器官功能情况等, 都不一定如理想, 必须辩证施治兼治运用。

主要参考资料

上海药物所细胞动力学与肿瘤临床化学药物治疗, (讲座资料) 1973.6.

Cancer Res 29: 2384-89. 1969.

Cancer Res 29: 2390-93. 1969.

Cancer Res 29: 2394-97. 1969.

Bonp OHKOA 18(8): 88-96. 1972.

中译文: 国外医学参考资料1973(4): 30

Canad Med Ass. J. 104(1): 31-36. 1971.

中译文: 国外医学参考资料 1972(5): 30

Am. J. Surg 118(5): 698-700. 1969.

Arch Int Med. 129(6): 968-913. 1972.

H Busch (Ed) Methods in Cancer Research
Vol. 6 Pp. 33-50. 1971

《内科》29卷 1205-1211页. 1972

国外医学参考资料肿瘤学分册 1975年2-3期 (第十一届
国际肿瘤会议资料)

表 14-1

九种细胞生长周期

(单位: 小时)

细胞种类		S 期	G ₂ 期	M 期	G ₁ 期	增殖周期 总时数
小鼠	L 1210	8.9	—— 2 ——		6.9	11.8
	艾氏腹水癌	22	—— 6.5 ——		18	44
	S-180	7.5	—— 55 ——			13
人	急淋(骨髓)	16-24	2-3	1	1-10 ⁺ 天	2-10 ⁺ 天
	急粒(骨髓)	16-20	3	0.47-0.62	20-60	40-83
	皮肤癌	11-21	5-6		9-62	25-97
	宫颈癌	9.3-11.8	2.6-3.6		1.1-1.5	14.3-15.5
	结肠癌	10-20 ⁺	15	1	15-20 ⁺	22-125
	正常结肠	10-20	1-8	1	15-20	24-48
	正常直肠	10	4	1	-33	-48
	正常淋巴细胞	12	1.8	0.5	3.7	18

表 14-2 周期各期中的主要生物化学过程

分期	G ₁	S	G ₂	M
与 DNA 有关的变化	胸苷激酶、脱氧胞嘧啶脱氨酶活性	胸苷激酶、胸苷合成酶、胸苷酸合成酶、DNA 多聚酶活性均升高。		染色体聚合成条状 染色质模版活性减低
与 RNA 有关的变化	RNA 合成, 组蛋白的 MRNA 合成, 免疫球蛋白合成, 多核糖体再形成	RNA 合成继续进行, 组蛋白的 MRNA 仍存在	RNA 合成停止 MRNA 继续存在 多核糖体解聚。	继续合成非旦白性 性染色体旦白质, 其他旦白质合成停止。
与旦白质有关的变化	酪氨酸转氨酶缺乏	旦白质继续合成, 但组旦白的更新较慢。	合成特殊的红旦白质及非旦白的染色体旦白, 旦白更新加快。	
其他	K ⁺ 减少, Na ⁺ 增加 细胞表面出现抗原 磷脂合成速度增加。		合成磷脂	膜凝集性改变。
对药物敏感性				

表 14-3

药物对细胞周期的作用

类别	作用的细胞	药物	作用原理	附注
一	对所有具有生活力的细胞无选择性。	1. 氮芥 2. 丝裂霉素	1. 与DNA起烷化作用形成交叉联结破坏DNA。 2. 与DNA结合、破坏DNA。	
二	对增殖周期中各时相的细胞有作用, 对于暂不裂的(G ₀)细胞作用弱。	1. 烷化剂: (1) 环磷酰胺 (2) 噻膦酰胺 (3) 噻替派 (4) 亚硝基胍氮芥 (BCNU)	(1)(2)(3) 起烷化作用, 与DNA形成横联破坏DNA (4) 与DNA起烷化作用, 还可能与蛋白质结合。	(1) 对G ₂ -M期作用强, (2)(3) 对M及G ₁ 期作用强, 大量时 对G ₂ 亦强。 (4) 对G ₁ -S之间及G ₂ 期作用较强。
		2. 抗菌素类: (1) 放线菌素D、 (2) 争光霉素、紫红素、 阿霉素、 <u>柔红霉素</u> 。	(1) 在DNA双链中起插入作用, 阻止DNA依赖性mRNA合成。 (2) 干扰霉素使DNA单链断裂。	2. 放线菌素对G ₁ -S之间RNA合成最 强的阶段作用最强。
三 (周期特异性药物)	作用于 周期中 某时相 的细胞	1. 抗代谢药物: (1) 氟甲噻唑(MTX) (2) 丝裂霉素(6MP) (3) 5-氟尿嘧啶(5-FU) (4) 5-氟尿嘧啶脱氧核苷(5FUdR) (5) 羟基脲(HU) (6) 阿拉伯苷(Arac)	(1) 阻止胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸的合成, 影响DNA合成。 (2) 阻止嘌呤互变, 嘌呤从新合成, 从而影响核酸合成。 (3)(4) 阻止胸腺嘧啶核苷酸的合成, 阻止DNA合成 (5) 阻止胞嘧啶脱氧核糖核苷酸变成胞嘧啶脱氧核糖核苷酸, 阻止DNA合成。 (6) 抑制DNA多聚酶, 阻止DNA合成。	(2) 不完全特异性, 对其他相可能影响, 可能延缓G ₁ -S, 降低敏感性。 (3) 5-FU有认为是周期非特异性药, 对S相特异性较高, 也影响mRNA引起自限作用 (5)(6) 对S相特异性高, 尤其作用于S-G ₂ 间, 使不能分裂。
	作用于 M期	1. 秋水仙碱、 长春碱类	1. 使分裂中期纺锤体的蛋白质变性。 2. 同上作用, 长春新碱可能还在G ₂ 期影响蛋白质合成。	

抗癌药小量连续应用与大量间歇应用的比较

表 14-4

药物	肿瘤	治 疗 规 程	比 较
氨甲喋呤	急性白血病	甲, 3毫克/M ² /日持续口服	完全缓解率21%, 维持3.3月
		乙, 30毫克/M ² , 每周2次肌注	“ “ “ 70% “ “ 1.7月
		甲, 40毫克/公斤/日	骨髓毒性率 68%
羟基脲	各种癌瘤	乙, 80毫克/公斤/每3日×6周	骨髓毒性率22%, 疗效仍好 有效率 I 期 6/8 II 期 10/21 Ⅲ期 9/16
		甲, 15毫克/公斤/日×3-5, 后隔日隔半量	有效率 10-30%, 并发症多, 有毒性致死者
		乙, 15毫克/公斤/周×4周	疗效相同, 并发症少, 毒性低, 无死亡
5-氟尿嘧啶	乳腺癌 结肠癌	甲, 0.025毫克/公斤/日持续用	客观有效6/35例(17%)
		乙, 0.025毫克/公斤/日×4日间歇用	“ “ 22/60例(32%)
		丙, 乙法加强的松	“ “ 50/75例(63%)
环磷酰胺	肺癌	甲, 常量(0.2/日), 每天持续用	生存率与对照无差异
		乙, 40毫克/公斤, 用5次, 疗程间隔30天	生存率优于对照组
巯基胍	急性白血病	甲, 3毫克/公斤/日, 口服	完全缓解12.3%, 部分缓解19.2% 骨髓缓解 27.5%
		乙, 15毫克/公斤/周, 静注	完全缓解 15% 部分缓解 87% 骨髓缓解 29%