

抗癌药物与 肿瘤化学治疗进展

胥 彬 许建华 · 主编

科学出版社

抗癌药物与肿瘤 化学治疗进展

胥 彬 许建华 主编

科学出版社

内 容 简 介

本书是由我国该领域的专家共同撰写而成。全书共分回顾与展望、基础研究、临床研究三部分。书中基础与临床密切结合,反映了20世纪抗癌药物研究与肿瘤临床化疗的重大进展与21世纪抗癌药物的发展趋势,全方位展示世纪之交我国抗癌药物研究的水平与新成果,体现了我国抗癌药物与肿瘤临床化疗的总体水平,具有较高的学术价值和文献价值。

可供抗癌药物基础与临床研究人员、临床医师、医药院校师生及医药企业界人士参考。

图书在版编目(CIP)数据

抗癌药物与肿瘤化学治疗进展/胥彬 许建华主编.-北京:科学出版社,2001.10

ISBN 7-03-009678-9

I. 抗… II. ①胥…②许… III. ①抗癌药-研究-概况②肿瘤-药物疗法-概况 IV. R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 063339 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年10月第一版 开本:787×1092 1/16

2001年10月第一次印刷 印张:42 1/4

印数:1—2 500

字数:978 000

定价:85.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

主 编 胥 彬 许建华

编 委 第七届全国肿瘤药理与化疗学术会议学术委员会委员

(按姓氏笔画为序排列)

冯奉仪	中国医学科学院肿瘤医院
许东坡	福建医科大学附属第一医院
许建华	福建医科大学
吴德政	军事医学科学院附属医院
张其忠	福建省肿瘤医院
张祥福	福建医科大学附属协和医院
陈晓耕	福建省立医院
林建银	福建医科大学
胥 彬	中国科学院上海药物研究所
韩 锐	中国医学科学院药物研究所
甄永苏	中国医学科学院医药生物技术研究所
管忠震	中山医科大学肿瘤医院

前 言

癌魔至今还在肆虐全球,给人类的生命造成巨大的威胁,给成千上万的患者及其家属带来巨大的痛苦与不幸,并给社会生产力与经济发展造成不可低估的负面影响。世界卫生组织预计,到2020年,全球每年还将新增2000万癌症患者,因此抗癌斗争仍是21世纪人类面临的一项严峻的挑战。

抗癌药物与肿瘤化学治疗作为癌症综合治疗的重要措施,不仅在过去的抗癌斗争中起着重要的作用,而且随着人们对癌症本质的深入了解与现代生物技术的进步,抗癌药将以更高的选择性与特异性,成为肿瘤治疗的利器,在新世纪的抗癌斗争中将发挥更加重要的作用。我国的科学家与临床化疗专家将与全世界同仁一道,一如既往地为此作不懈的努力。

早在1983年9月,为了加强抗癌药物研究人员与临床化疗工作者及抗癌药物生产企业的相互交流,促进我国抗癌药物研究与开发,提高肿瘤临床化疗水平,在上级学会的关怀下,在大连召开了首届全国肿瘤药理与化疗学术会议,其后形成了定期召开的全国大型系列学术会议,每隔3年左右召开一届,于1987年11月在杭州,1989年11月在南宁,1992年10月在郑州,1995年10月在天津,1998年9月在泰安分别成功地举行了第二、三、四、五、六届学术会议,在不同时期全面检阅了我国抗癌药物与肿瘤化学治疗的新成果,对抗癌药物研究、生产和临床化疗新知识的提高及推广应用起了很大的促进作用,成为专业人员展示科研成果的大舞台和相互学习的好机会。历届会议的学术水平与社会影响不断提高,在学术界享有较高的声誉。

新世纪的第一年,第七届全国肿瘤药理与化疗学术会议将于2001年10月17日至21日在我国东南沿海城市福州举行。本届学术会议的主题是:回顾上个世纪抗癌药物研究的重大进展,交流世纪之交我国抗癌药物研究与肿瘤临床化疗的新成果,展望21世纪人类征服恶性肿瘤的新曙光。为了开好新世纪我国第一次抗癌药基础与临床研究的盛会,本专业委员会决定以专著的形式出版大会的论文集(《抗癌药物与肿瘤化学治疗进展》)。为了使这部专著具有更高的学术价值,较全面地反映世纪之交我国抗癌药物与肿瘤临床化疗的总体水平。并向读者展示新世纪人类战胜癌魔的新曙光,使之能成为广大研究人员与临床医师进行继续教育的教材,我们在常规征稿的基础上,拟定当前抗癌药物研究的热点专题,特邀本领域的知名学者撰写专稿,编入本书的回顾与展望篇,并从大会投稿中选择一批优秀论文编入本书的基础研究篇及临床研究篇。大会的征稿工作得到全国同道的积极响应,短短数月,共收到290篇论著,水平普遍较高,本书编委从中选择出具有代表性的120篇论文全文及141篇论文摘要编入本书的相应篇章。

本书入选的论文基本上反映了世纪之交我国抗癌药物与肿瘤化学治疗的整体水平。在回顾与展望篇中,编入重要的综述文章31篇,内容涵盖对我国抗癌药研究的历史回顾及目前抗癌药研究热点领域的进展,如:肿瘤靶向治疗药物、肿瘤化学预防药物、抗侵袭转移药物、肿瘤细胞信号转导治疗药物、肿瘤化疗辅助药物、抗癌植物药、逆转癌细胞多药耐

药性的药物、肿瘤免疫与生物治疗、肿瘤的中医中药治疗以及肿瘤临床化疗与抗癌药研究方法等方面的研究进展。在基础研究篇中,编入研究论文全文 43 篇与论文摘要 46 篇,研究范围涉及天然药物、合成药物、基因工程药物与抗癌药研究新方法等,多数研究药物的化学成分明确,有些药物还有望成为我国具有自主知识产权的新抗癌药。由于基因芯片技术、计算机分子模拟技术、基因工程重组抗体技术等先进的分子生物学手段的应用,许多研究已达到或接近国际水平。在抗癌药的机制探讨方面,进行药物对分子靶点、基因表达、细胞信号转导影响的研究已较普遍,足见我国抗癌药物研究已向多元化纵深发展。在临床研究篇中,编入研究论文全文 46 篇,论文摘要 95 篇,与基础研究一样,临床研究论文的水平也有长足的提高,除了进行化疗方案的临床有效性与安全性评价外,一些论文从临床化疗出现的实际问题入手,临床与基础结合进行深入研究,取得可喜的成果,如:药物基因组学与化疗个体化指标关系等的探讨,对指导临床化疗具有重要意义。还有多篇论文以药品临床研究规范(GCP)为指导,进行多中心、双盲、随机对照的临床研究,使抗癌药的临床研究逐步与国际接轨。

由于受本书篇幅所限,除已收录的论文外,尚有一些论著未能收入,敬希作者见谅。又因时间紧迫,编纂疏误之处在所难免,还望读者不吝指正。

本次学术会议的召开,得到承办单位福建医科大学的领导及参与大会筹备的全体人员、全国学术界同仁以及福建省抗癌协会的大力支持,本书的出版得到江苏恒瑞医药股份有限公司的赞助,在此谨代表本届学术会议筹备委员会以及中国抗癌协会抗癌药物专业委员会,表示衷心的感谢!

胥 彬 许建华

目 录

前言

回顾与展望篇

抗癌药物研究发展历程回顾及体会	(1)
单克隆抗体药物治疗肿瘤的研究进展	(7)
肿瘤化学预防药物研究进展	(14)
肿瘤耐药基因表达的临床意义及逆转新策略	(19)
肿瘤血管生成抑制剂研究新进展	(26)
以 MMP 为靶点的抗癌药物研究进展	(35)
肿瘤治疗新进展分子靶点药物进入临床	(42)
肿瘤化疗辅助用药研究进展	(44)
抗肿瘤药不良反应的处理	(51)
抗癌新药治疗胃癌进展	(55)
激素类抗肿瘤药物研究进展	(65)
乳腺癌预后指标的研究进展	(70)
热化疗的研究进展	(75)
鼻咽癌化疗的地位以及运用	(78)
醌类抗癌药物研究进展	(80)
沙尔威辛:一种新的 DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂	(83)
姜黄素的抗癌活性及其对癌细胞信号系统影响的研究进展	(85)
槐属植物喹诺里西啉生物碱抗癌研究进展	(92)
姜黄素抗肿瘤作用研究进展	(98)
放射增敏剂马蔺子素研究现况	(102)
树突状细胞与肿瘤免疫治疗研究进展	(106)
超抗原与肿瘤免疫治疗和基因治疗研究进展	(113)
肿瘤细胞信号转导治疗药物研究进展	(121)
基于酪氨酸激酶受体信号转导途径的抗肿瘤治疗策略	(127)
视黄酸抑制胃癌细胞 AP-1 活性的作用机制和信号途径	(135)
细胞周期调控蛋白及其抑制因子	(139)
中医药抗肿瘤研究进展	(146)
化疗毒副反应的中医病机研究及辨治策略	(153)
DNA 引物酶的结构与功能及其抑制剂的研究进展	(158)
药物基因组学与药品临床试验	(164)
肿瘤化疗的体外评估	(171)

基础研究篇

大黄素抑制肿瘤血管生成及其机制探讨·····	(176)
DNA 拓扑异构酶 II 是沙尔威辛作用于酿酒酵母的主要靶点 ·····	(188)
沙尔威辛抗多药耐药和诱导 K562/A02 多药耐药细胞凋亡·····	(193)
羟基喜树碱内酯环形式与其抗癌活性的关系·····	(204)
姜黄素对白血病细胞的细胞周期阻断与细胞周期蛋白和 Ras 信号通路的关系·····	(208)
榄香烯脂肪乳输液实验抗肿瘤疗效试验·····	(216)
共轭亚油酸对 B16-MB 细胞与转移相关的生物学行为的影响·····	(222)
天然植物阻抑瘤细胞靶基因表达对癌瘤生长控制的研究·····	(227)
菊花倍半萜烯内酯诱导鼻咽癌细胞毒性和凋亡的研究·····	(233)
阿诺宁的抗癌作用研究·····	(238)
咖啡酸钠抑制血管生成和肿瘤转移·····	(243)
GC-51 诱导人早幼粒白血病细胞 HL-60 的凋亡 ·····	(254)
蚓激酶的抗癌作用及机制探讨·····	(258)
细胞周期调控剂对放射治疗的增敏作用与机制·····	(262)
茶多酚(TP)对人鼻咽癌裸鼠移植瘤和多种人鼻咽癌细胞的抑制作用 ·····	(267)
舟山眼镜蛇(<i>Naja atra</i>)蛇毒细胞毒素(cytotoxin)对小鼠移植性肿瘤的抑制作用及毒理学研究·····	(271)
法尼基转移酶抑制剂 manumycin 诱导 HepG2 细胞凋亡的研究 ·····	(274)
Geldanamycin 与抗肿瘤药物的协同作用·····	(279)
力达霉素引起肿瘤细胞死亡的分子机制·····	(287)
C-1027 与顺铂的协同抗肿瘤作用及其机制研究 ·····	(297)
博安霉素对人肝癌细胞的癌基因和抗癌基因表达的影响·····	(304)
博安霉素抗人食管癌(Eca-109)作用及其机制研究 ·····	(308)
口服 N-CWS 抗肿瘤效应的研究 ·····	(313)
仁术健胃颗粒对诱发性肿瘤抑制作用的观察·····	(316)
仁术健胃颗粒的抗氧化作用研究·····	(321)
康莱特诱导 HL60 细胞凋亡的实验研究 ·····	(326)
中药启乐抗肿瘤转移作用研究·····	(330)
胃安康抗肿瘤作用研究·····	(337)
草药 ALN 诱导细胞凋亡作用的研究 ·····	(337)
力达霉素抗多药耐药肿瘤细胞的作用研究·····	(337)
苦参碱对多药耐药细胞 K562/Vin、K562/Dox 耐药性的逆转作用研究 ·····	(338)
趋化肽 f-MLP 增强博安霉素抗肿瘤作用 ·····	(339)
金蒲抑瘤片的药理学研究·····	(339)
流式细胞术(FCM)测定槐定碱对 S-180(A)癌细胞周期的影响 ·····	(340)
钟馗胶囊的抗肿瘤作用研究·····	(340)

中药白龙与 HMBA 对人癌不同周期细胞 CKI-P16 的调控	(341)
吡柔比星的药理和毒理研究	(341)
康莱特对人肝癌细胞增殖、凋亡及 p53 表达的研究	(342)
土槿皮甲酸(PAA)能明显抑制新生血管生成	(343)
白藜芦醇及其衍生物对 TPA 促癌作用的研究	(344)
舟山眼镜蛇(<i>Naja atra</i>)蛇毒细胞毒素 JA 的分离纯化及体外抗肿瘤活性	(344)
沙尔威辛对乳腺癌 MDA-MB-435 裸小鼠移植瘤肺转移的抑制作用及其机制 探索	(345)
中药单体 HSO 诱导肿瘤细胞凋亡活性的探讨	(346)
八棱丝瓜蛋白诱导 K562 细胞凋亡的研究	(346)
新型孕激素受体拮抗剂 ZXH951 对小鼠激素依赖性乳腺癌 MXT 的抑制作用	(348)
TN 抗肿瘤作用的实验研究	(352)
氨磷汀对顺铂引起的大鼠肾毒性的保护作用	(356)
尼莫司汀与威猛合用治疗脑瘤的实验研究	(360)
奥沙利铂的体内抗肿瘤药效学研究	(365)
奥沙利铂的药理和毒理研究	(365)
加温与丝裂霉素、长春酰胺及顺铂对人肺腺癌细胞的联合作用	(366)
褪黑激素的体内外抗肿瘤活性实验研究	(367)
抗癌新药——二氯乙基肌氨酰胺亚硝脒	(368)
乙酸铂抗肿瘤活性的观察	(368)
口服氟尿嘧啶类抗癌药的研究进展	(369)
外源性一氧化氮对胃癌细胞系 BGC-823 的作用	(371)
全反式维甲酸诱导 HL-60 细胞分化过程中端粒酶亚基和肿瘤分化相关基因 的表达变化	(372)
13-甲基豆蔻酸在大鼠体内的药代动力学	(372)
维生素 D ₃ 类似物与前列腺癌细胞系的实验研究	(373)
ZM97 的抗肿瘤作用及其机制的研究	(374)
FAM 联合化疗和 α -干扰素联用抑制肝癌生长的动物实验研究	(375)
二乙酰二脱水卫矛醇诱导人急性髓系白血病 HL60 细胞凋亡的研究	(375)
咯萘啶对小鼠阿霉素药代动力学的影响及其意义	(376)
苏拉明对 SACC-83 细胞的钙依赖性表皮黏附因子(E-cd)表达影响	(377)
阿托氟啶的药动学特性与抗癌机制解析	(378)
Cremophor EL 增强癌细胞对锌酞菁光敏剂的摄取作用	(379)
8-氯腺苷的抗肿瘤作用机理研究	(380)
抗IV型胶原酶单链抗体的基因克隆、表达及其三维结构建模	(381)
α -干扰素对肝癌裸鼠移植瘤模型中 VEGF、bFGF、MVD 的影响	(389)
肿瘤坏死因子 α 逆转人肝癌多药耐药性的实验研究	(393)
反义寡脱氧核苷酸逆转人肝癌多药耐药性的实验研究	(396)

梯度浓度干扰素对 KBv200 细胞多药耐药性逆转的研究	(400)
用 cDNA Microarray 研究 K562/A02 细胞多药耐药相关新基因	(401)
K562/A02 耐药裸鼠移植瘤模型的建立及其鉴定	(406)
DNA 引物酶-多聚酶 α 复合体抑制剂的优化筛选及其抗癌作用的初步研究	(411)
HSV-tk/GCV 自杀基因系统治疗人食管癌的实验研究	(417)
胃癌多药耐药表达与凋亡指数相关性研究.....	(422)
体外内分泌治疗对乳腺癌 ER 细胞类型改变及其与细胞生长抑制的关系	(425)
鼻咽癌细胞中 NF- κ B 报告基因系统的建立和化学干预效果评价的应用	(429)
荷瘤裸鼠骨髓细胞 DNA 合成生物节律的初步研究	(434)
组织金属蛋白酶抑制剂在胰腺癌局部侵袭转移中的作用机制及其临床辅助治 疗的实际意义.....	(435)
肿瘤标志物在肺癌诊断、疗效及预后评判中的意义	(435)
抗乳腺癌单抗的制备及应用.....	(436)
胃癌多药耐药基因的表达及其意义.....	(437)
CD ₉₅ 在胰腺癌细胞化疗敏感性中的作用	(437)
FCM 在人乳腺癌耐药细胞系耐药逆转研究中的应用	(438)
以基质金属蛋白酶为靶点的合理药物设计与抑瘤活性筛选.....	(438)
计算机辅助设计 HER2/neu 酪氨酸激酶小分子抑制剂及其生物活性研究	(439)

临床研究篇

醛氢叶酸、氟尿嘧啶和顺铂联合同步放疗治疗复发性鼻咽癌	(441)
平阳霉素局部注射治疗颈淋巴结转移癌.....	(444)
口服抗肿瘤药控制头颈部晚期恶性肿瘤病人疼痛及提高生存质量的临床总 结.....	(445)
希罗达作为二线药物治疗晚期乳腺癌 10 例报告	(446)
MVP 方案肺双动脉灌注与静脉化疗治疗晚期非小细胞肺癌对照观察	(450)
ND 与 TD 方案治疗非小细胞肺癌临床疗效对比研究	(453)
盐酸拓扑替康联合足叶乙甙治疗复发性小细胞肺癌 26 例临床报告	(456)
黏质沙雷氏菌苗治疗 34 例恶性胸腔积液临床研究浅析	(459)
健择加顺铂方案治疗非小细胞肺癌的临床观察.....	(464)
盐酸拓扑替康治疗小细胞肺癌和上皮性卵巢癌 II 期临床研究.....	(466)
金喜素(盐酸拓扑替康)治疗小细胞肺癌、卵巢癌的 II 期临床观察	(473)
琼脂培养 MTT 法体外药敏试验指导下的恶性胸腔积液的腔内化疗	(476)
羟基喜树碱联合方案治疗晚期难治性肺癌乳癌.....	(479)
以顺铂为主化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌——51 例临床分析	(479)
力尔凡 + EP 方案治疗广泛期非小细胞肺癌的临床观察	(480)
海生素联合放疗治疗肺癌临床观察.....	(480)

异环磷酰胺、长春花碱酰胺和顺铂联合治疗晚期非小细胞肺癌	(481)
中晚期胸段食管癌根治术后放疗的临床价值	(481)
MVP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察	(482)
PEF 方案治疗中晚期食管癌 20 例疗效观察	(482)
特素每周给药治疗非小细胞肺癌的临床观察	(483)
低剂量盖诺静脉泵持续点滴治疗晚期转移性乳腺癌的临床研究	(483)
胞必佳治疗恶性胸腔积液 20 例临床分析	(484)
口服威克联合复方环磷酰胺/卡莫氟/喃氟啶治疗老年非小细胞肺癌	(484)
HPM 方案治疗晚期食管癌的临床观察	(485)
高强度顺铂、吡柔比星加环磷酰胺(PTC)多药化疗治疗晚期非小细胞肺癌临 床疗效和毒性观察	(485)
泰索帝(taxotere, TXT)治疗转移性乳腺癌临床研究分析	(486)
泰素联合顺铂治疗难治性晚期乳腺癌、肺癌的临床观察	(487)
羟基喜树碱联合化疗对老年晚期非小细胞肺癌的疗效	(487)
化疗联合热疗治疗中晚期肺癌 35 例临床观察	(488)
异长春花碱与顺铂联合治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察	(489)
高聚生、顺铂联用治疗恶性胸腹水近期疗效研究	(490)
VCMB 方案化疗联合放疗治疗小细胞肺癌近期疗效观察	(490)
高剂量醛氢叶酸加氟尿嘧啶联合依托泊苷与顺铂方案治疗晚期转移性乳腺 癌的临床观察	(491)
华蟾素注射液配合化疗治疗中晚期肺癌 31 例临床疗效观察	(491)
CCAF 治疗晚期乳腺癌	(492)
吡柔比星联合诺维本治疗晚期乳腺癌近期疗效观察	(493)
异长春花碱加放疗治疗肺癌骨转移的疗效观察	(493)
NP 方案和 MVP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的比较	(494)
食管癌放射治疗后程配合化疗的临床研究	(494)
滴注泵持续静脉化疗在胃肠道癌肿中的应用	(495)
大剂量甲酰四氢叶酸钙结合氟尿嘧啶治疗 52 例晚期胃癌的疗效观察	(499)
大剂量醛氢叶酸、氟尿嘧啶与顺铂联合治疗晚期胃肠道癌临床研究	(502)
羟基喜树碱、氟尿嘧啶、四氢叶酸钙、顺铂联合化疗治疗晚期胃癌 54 例近期 疗效观察	(505)
氟铁龙与亚叶酸钙在结直肠癌辅助化疗中的疗效	(507)
预防肝转移大肠癌术中静脉插管化疗体会	(511)
草酸铂与 HD-CF/5FU 持续滴注 48 小时(双周疗法)治疗晚期大肠癌临床探讨	(513)
热、化、放疗综合治疗结肠癌的临床观察	(516)
三氧化二砷注射液治疗中晚期原发性肝癌的临床研究	(519)
苦参及其生物碱加化学药物治疗原发性肝癌的临床研究	(523)
腹腔热化疗治疗晚期腹腔内恶性肿瘤 51 例	(526)

消化道肿瘤腹腔化疗疗效分析·····	(530)
连续氟尿嘧啶滴注在老年消化道肿瘤的临床应用·····	(532)
小剂量 FP 方案治疗晚期消化道肿瘤的临床观察·····	(535)
阿托氟啶治疗晚期食管癌、大肠癌 II、III 期临床报告·····	(538)
消化道肿瘤术后辅助化疗的临床观察·····	(538)
四氢叶酸钙加氟尿嘧啶加羟基喜树碱治疗消化道癌肿近期观察·····	(539)
HDLF 与 FAM 方案治疗晚期胃癌近期疗效观察·····	(539)
健择(gemzar)治疗晚期肝癌 II 期的近期疗效·····	(540)
恩格菲联合化疗药物治疗癌性胸腹水·····	(541)
MLFP 方案治疗晚期结直肠癌的临床观察·····	(541)
ELFP 方案治疗晚期贲门癌 30 例临床观察·····	(541)
原发性肝癌 HBV 感染 48 例临床分析·····	(542)
胰腺癌患者的生活质量与护理调控·····	(543)
大剂量甲酰四氢叶酸联合氟尿嘧啶在晚期肠癌治疗中的应用·····	(543)
腹腔灌注化疗联合热疗对 25 例晚期胃肠道肿瘤的临床观察·····	(544)
晚期胃癌腹腔-静脉双路化疗近期疗效观察·····	(545)
羟基喜树碱联合化疗晚期消化系统恶性肿瘤 64 例临床体会·····	(545)
羟基喜树碱为主联合方案治疗转移性肝癌 38 例临床分析·····	(546)
保尔佳配合化疗治疗原发性肝癌的近期疗效观察·····	(546)
高剂量顺铂腔内灌注治疗恶性腹腔积液 91 例疗效分析·····	(547)
HCFP 方案治疗中晚期胃肠道肿瘤近期疗效观察·····	(547)
康莱特联药治疗晚期消化道癌症的近期疗效及毒性评价·····	(548)
进展期胃癌术后双径路化疗的临床研究·····	(549)
华蟾素治疗原发性肝癌 36 例近期疗效观察·····	(549)
中晚期消化道癌肿应用微型药泵局部灌注化疗的观察·····	(550)
6-巯基嘌呤化疗个体化量化指标的探讨·····	(551)
诺维本治疗难治性非霍奇金淋巴瘤·····	(557)
老年非霍奇金淋巴瘤 96 例分析·····	(560)
化疗和胸腺肽对恶性血液病患者免疫活性细胞的影响·····	(563)
VP-16 + G-CSF 动员外周血干细胞探讨·····	(566)
DA 方案 + VCR 治疗成人急性非淋巴细胞白血病疗效观察·····	(569)
白细胞去除术加联合化疗治疗高白细胞性急性白血病 7 例·····	(570)
MF + CCNU 方案治愈恶性淋巴瘤长期生存 3 例报道·····	(570)
原发性胃肠道恶性淋巴瘤 37 例临床疗效观察·····	(571)
CHOP 方案治疗儿童恶性淋巴瘤临床分析·····	(572)
CCV 方案治疗 NHD 淋巴瘤疗效观察·····	(572)
原发性中枢神经系统恶性淋巴瘤 27 例临床病理分析·····	(573)
IEPP 方案对难治性非霍奇金淋巴瘤的近期疗效报告·····	(573)
克瘤灵为主的联合化疗治疗淋巴-浆细胞恶性肿瘤·····	(574)

用吡柔吡星取代常用蒽环类抗肿瘤药物治疗复发及难治性恶性血液病的疗效观察·····	(575)
IFO/Mesna、ADM、DTIC (MAID)治疗晚期软组织肉瘤的初步报告·····	(576)
应用 ⁸⁹ SrCl ₂ 治疗骨转移疼痛的疗效分析·····	(579)
帕米膦酸二钠对骨转移癌疼痛疗效的观察·····	(583)
苏罗同和欧必亭预防超大剂量化疗所致恶心、呕吐的临床对比观察·····	(584)
还原型谷胱甘肽预防大剂量顺铂化疗所致肾毒性的临床研究——附 39 例临床报告·····	(588)
含健择化疗方案的血小板毒性观察·····	(591)
高剂量甲氧氯普胺配合其他药物预防顺铂引起呕吐疗效观察·····	(594)
奇宁注射液临床应用的近期毒性反应的观察·····	(594)
升白欣与中药结合治疗化疗引起的白细胞减少与严重感染·····	(595)
“脐用升白散”治疗放、化疗后白细胞减少症的疗效观察·····	(595)
康赛宁抗骨髓抑制作用研究·····	(595)
日达仙对化疗所致白细胞减少症的临床作用观察·····	(596)
雷尼替丁加甲氧氯普胺(胃复安)防治顺铂所致消化道反应的疗效观察·····	(597)
肿瘤化疗致严重骨髓抑制的护理体会·····	(597)
谷胱甘肽防治肿瘤患者化疗药物性肝损害·····	(598)
还原型谷胱甘肽减轻化疗对恶性淋巴瘤病人的肝功能损害·····	(598)
恩丹西酮改进方案防治顺铂所致恶心呕吐的疗效观察·····	(599)
恶性肿瘤介入化疗的药物选择·····	(600)
原发性肝癌的综合序贯介入治疗疗效分析·····	(603)
核素 ¹²⁵ I-碘油内照射或加外照射治疗肝癌的实验和临床研究·····	(606)
动脉连续灌注化疗联合手术治疗 I b2~ III 期宫颈癌·····	(612)
妇科宫颈癌的介入化疗与栓塞·····	(616)
榄香烯乳联合化疗药物肝动脉介入治疗中晚期肝癌疗效观察·····	(616)
格拉司琼联合预防肿瘤介入化疗所致的胃肠道反应疗效观察·····	(617)
超液化碘化油栓塞化学治疗原发性肝癌·····	(617)
化疗加干扰素治疗耐药实体瘤的临床及实验研究(附 164 例报告)·····	(618)
泰素治疗耐药腺癌的初步评价(附 21 例报告)·····	(624)
泰素帝加顺铂方案治疗晚期肿瘤临床观察·····	(630)
紫杉醇治疗 45 例晚期恶性肿瘤·····	(633)
国产紫素治疗晚期恶性肿瘤的疗效观察·····	(636)
健择为主联合方案治疗 45 例晚期难治性恶性肿瘤·····	(640)
应用芬太尼透皮贴剂治疗癌痛临床观察·····	(644)
生物节律与肿瘤时辰化疗·····	(648)
10-羟基喜树碱灌洗预防肿瘤复发的临床分析·····	(650)
诺维本联合化疗治疗恶性肿瘤近期疗效观察·····	(650)
吗特灵加化疗治疗中晚期恶性肿瘤的临床观察·····	(651)

顺铂胸腔灌注联合热疗治疗癌性胸水的临床观察·····	(651)
热化疗治疗中晚期肝癌临床报告·····	(652)
注射用重组人白细胞介素-2(¹²⁵ Ser)治疗恶性肿瘤Ⅱ期临床观察·····	(652)
吉西他滨联合方案治疗 16 例晚期恶性肿瘤近期疗效·····	(653)
含紫杉类药物联合治疗中晚期恶性肿瘤 37 例·····	(653)
浅谈与肿瘤患者的交流技巧·····	(654)
介绍一种简便的泰素应用前预防性用药·····	(654)
国产重组人粒细胞集落刺激因子Ⅱ期临床试验·····	(655)
高剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗生殖细胞肿瘤·····	(656)
大剂量新型重组人肿瘤坏死因子联合化疗治疗 35 例晚期恶性肿瘤的疗效观察·····	(657)
中药贯众素治疗中晚期恶性肿瘤 16 例临床观察·····	(658)
艾迪注射液治疗晚期恶性肿瘤 20 例临床观察·····	(659)
紫杉醇联合顺铂治疗晚期肿瘤 12 例近期疗效观察·····	(659)
温热与羟基喜树碱化疗膀胱癌术后临床研究·····	(660)

回顾与展望篇

抗癌药物研究发展历程回顾及体会

胥 彬

(中国科学院上海药物研究所 上海 200031)

抗癌药物在国内外古籍中虽早有记载,但进行较系统的科学研究一般认为是从20世纪40年代开始的^[1]。人们发现氮芥能治疗恶性淋巴瘤,增强了用药物治愈肿瘤的信心,逐步展开了抗癌药的试验模型、筛选方法和寻找新药的研究。50年代从合成化合物及植物、动物、微生物产物等方面进行大量筛选,找到了有抗癌活性的物质达数百种,60年代已累积了丰富的资料,研发出数十种有效的抗癌药物,对7~8种恶性肿瘤取得良好的治疗效果,并出现了癌细胞动力学、抗肿瘤药物药理学、肿瘤化学治疗学等新的分支学科。以后抗癌药物不断发展,在肿瘤的治疗中发挥越来越重要的作用。我国抗癌药物的研究历程尚未有系统的论述,本人从已经历过的一些事情作简要回顾,不可能做全面介绍,有选择性地整理史料,抛砖引玉,供作参考。

1 我国抗癌药物发展历程回顾

新中国诞生以前,我国抗癌药物的研究仍处于空白。解放后百废待兴,科研人才奇缺,对防治疾病的药物研究主要侧重于传染病和流行病,抗癌药物无人问津。1955年全国提出向科学进军,抗癌药的问题也开始引起人们注意,1955年底我国举办国际性抗生素学术会议^[2],会上提出要中国科学院上海药物研究所承担抗癌抗生素的研究任务,那时本人刚从前苏联留学归国不久,在药物所接受了此任务。1956年全国制定12年科学研究远景规划,抗癌药物研究被正式纳入国家科研规划之中,许多医药院校及科研机构相继参加到此项工作之中。

20世纪50年代末期是我国大跃进开始的年代,那时倡导解放思想,科学研究搞群众运动,抗癌药物的研究迅速升温。人们积极进行抗癌中草药的调查,广泛收集单方、验方、复方及传统的中草药,群众性的抗癌药物筛选蓬勃,发现了不少苗子药。1966~1976年文化大革命期间在全国逐渐掀起研究六类抗癌药物的热潮,即对喜树、斑蝥、三尖杉、农吉利、秋水仙及三棱莪术(亦称六匹马)的研究,取得了一定成绩。此时期的工作可算是我国抗癌药的早期研究阶段,经过10多年的实践,积累了不少知识和经验,为后来的工作奠定了基础。

20 世纪 70 年代后期,在全国改革开放形势的推动下,学者们逐步认识到我国抗癌药的研究需追赶国际上的先进水平,国际交往的增加,不少人有机会到国外去访问考察,进行合作研究,参加国际学术交流。了解到国际上的最新动向,从国外引进新的肿瘤实验模型、研究方法和一些新的思路。把国外成熟的经验和产品迅速地移植到国内,仿制了多种抗癌药,满足临床使用的需求。此时也进行了一些创新药物的研究,例如中国科学院上海药物研究所研发了 10 多种抗癌新药(表 1)。

表 1 中国科学院上海药物研究所在 20 世纪 60~70 年代研发的抗癌新药

药 品	鉴定年代	备注
甲氧芳芥(3P)	1966	1977 年载入中国药典
更生霉素(Act, K or D)	1969	1977 年载入中国药典
抗瘤新芥(AT-581)	1969	
消瘤芥(AT-1258)	1971	常用抗癌药
溶瘤呤(AT-1438)	1971	
抗癌锑(Sb-71)	1971	
羟基喜树碱(HCPT)	1977	常用抗癌药
喜树碱混悬剂	1977	
三尖杉酯碱(HRT)	1977	
高三尖杉酯碱(HHRT)	1977	常用抗癌药

回顾这段时期的工作,研制的新药在原创性方面尚嫌不足。创新性较强的药物如抗癌锑,临床疗效不够突出,未能大范围推广。有几种药的疗效较好,如羟基喜树碱、高三尖杉酯碱、消瘤芥等,国内做了大量工作,显示了我国学者的自力更生和坚持性的精神,但原创性也不够。总的看来,此时期可算是发展提高阶段,医药研究体制渐趋正规,学术气氛变浓。

20 世纪 70 年代以后,抗癌药物研究在我国全面发展,药化、药理等基础研究、临床应用评价、化学治疗、综合治疗和生产技术革新及推广等方面都取得令人瞩目的成就,新学科、新药品、新理论不断出现,国外生产的抗癌药在国内绝大部分都能生产,与国外的合作大量增加,我国的成就引起国际的广泛关注。抗癌药物药理和化疗学术会议有计划地举行(表 2),肿瘤临床化疗学习班多次举办,全国的学术水平显著提高,推广了许多新知识和新经验。

表 2 全国肿瘤药理与化疗学术会议*

第 届	会议召开年月	地点	代表人数
1	1983. 9	大连	148
2	1987. 11	杭州	234
3	1989. 11	南宁	240
4	1992. 10	郑州	404
5	1995. 10	天津	370
6	1998. 9	泰安	300
7	2001. 10	福州	300(估)

* 会议包括抗癌药物基础研究、临床应用及生产推广等内容,进行综述、论文报告、组织协作及会务活动。

跨进 21 世纪,回顾抗癌药物的研究历程,总结过去正反二方面的经验,明确前进方向,展望未来,提出新的奋斗目标十分必要。目前组合化学、高通量筛选、基因工程新技术、药物基因组学等新学科迅速发展,新知识、新药品不断涌现,我们正面临着抗癌药研究思路和创新药物的新挑战和机遇,发挥基础、临床和生产专家群体的集体智慧,共商新世纪的发展,交流研究成果和心得,必将迸发出新的火花。全国肿瘤药理与化疗的大型学术会议是极好的论坛,深信在此方面充分交流与讨论,将会做出新的更大贡献。

2 几项研究工作的回顾

2.1 更生霉素的研究

20 世纪 50 年代国外学者报道放线菌素 C、J 等有抗癌活性,后因毒性大未能推广。中国科学院上海药物研究所从中国桂林土壤中分离出新的放线菌株 1779 号即 *Streptomyces melanochromogenes* No. 1779,产生的活性成分经药理筛选发现有抗癌作用^[3],深入研究后推荐到临床试用,证明对人绒毛膜癌和恶性淋巴瘤的疗效颇佳。此放线菌素当时定名为放线菌素 K,投产时命名为更生霉素。经过纯化及化学结构测定,证明其中主要成分 K2 的化学结构与美国同时期报道的放线菌素 D 相同,当时我国与美国的交往中断,药物研究资料无法交流。后来我国的产品进一步纯化,将更生霉素亦命名为放线菌素 D。

我们对更生霉素的作用机制研究表明^[4],此药能明显抑制 RNA 的合成,使癌细胞核仁产生分离现象,以定量电子显微镜等方法证明,它能抑制从 rDNA 转录为 rRNA,提供了新的实验资料。中国科学院上海药物研究所对更生霉素的化学结构和活性之间关系做了大量研究,合成了许多新衍生物,进行系统筛选,可惜未发现更好的抗癌物质。

2.2 氮芥衍生物的研究

中国科学院上海药物研究所对氮芥类抗癌化合物曾研究过 100 多种,药理筛选试验显示有抗癌活性的约有 20 种^[5],推荐临床试用的有 3P、AT-16、AT-222、AT-290、AT-346、AT-581、AT-1258 等;进入生产的有 3P(甲氧芳芥)、AT-581(抗瘤新芥)和 AT-1258(消瘤芥或消卡芥)。当时研究这类药物有一种指导思想,认为国外需合成 1000 多种化合物才能找到一种有效药,工作量太大,如果从有效基因出发优化原来结构,能明显提高筛选命中率,也就是“我也有”的新药设计思路。这样能节省人力物力,缩短出药周期。实践证明此种研究思路有一定成效。其中甲氧芳芥迅速正式生产成为治疗白血病及淋巴瘤新药,并在 1977 年收载入《中国药典》,消瘤芥生产后迅速获得推广,多年来成为我国的抗癌常用药物。它们均取得明显的社会效益和经济效益。国内其他单位研究的氮芥类新药亦获得类似结果。从原创性角度分析,此类新药的创新性并不突出。新的氮芥类药很少能跳出原来的作用机制,尤其是作用靶点上无专一性,尽管氮芥类抗癌新药近年来仍有进展,意图从中找到崭新的新药实属不易。现在坚持此种做法的学者已不多,不再是发展新抗癌药的主要方向。当然也不能绝对排除今后仍会出现新的有特色的氮芥类药物的可能性。

2.3 锑类化合物 Sb-57、Sb-71 等的抗癌作用研究

我们在筛选合成化合物时,曾试验了不少针对治疗血吸虫病用的锑类化合物,发现数