

Moses Judah Folkman

佛克曼：

[美] 库克 著

By Robert Cooke

杨玉龄 译

无痛治癌不是梦



SHANGHAI PEOPLE'S PUBLISHING HOUSE

上海人民出版社



世纪集团  
SHANGHAI  
PEOPLE'S  
PUBLISHING HOUSE

◎这书记录了美国国家科学院院士、血管新生理论之父佛克曼医生的奋斗历程。

◎阻断血管，饿死肿瘤，这是佛克曼医生的绝技。

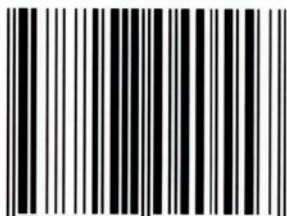
◎凡是患癌症的小鼠，已经无生命之忧。

◎佛克曼医生正在研制攻克人类癌症的新药。他征集的志愿者，是手术、化疗、放疗均告无效的癌症病人。

◎全世界深受癌症威胁的人类，盼望着佛克曼医生创造世纪奇迹。

◎本书作者库克，是一位科学记者，他没有小说家的生花妙笔，但拥有深厚的科学功底，这是一本充满新知识的科学家传记。

ISBN 7-208-04055-9



9 787208 040557 >

定价 25.00 元

易文网: [www.ewen.cc](http://www.ewen.cc)



Moses Judah Folkman

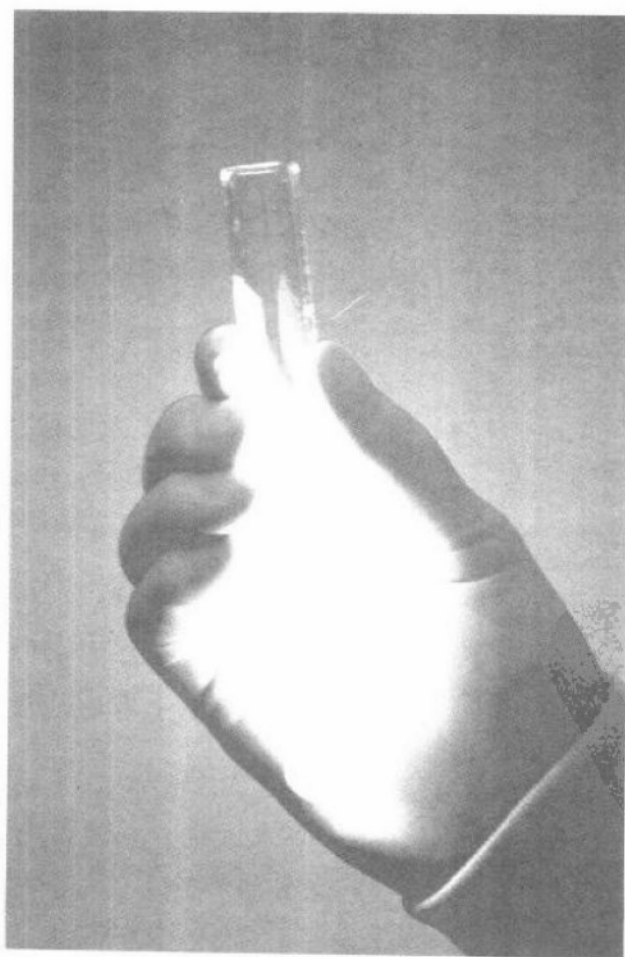
佛克曼

[美] 库克 著

By Robert Cooke

杨玉龄 译

# 无痛治癌不是梦



SHANGHAI PEOPLE'S PUBLISHING HOUSE  
上海人民出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

佛克曼: 无痛治癌不是梦 / (美) 库克著; 杨玉龄译.

—上海: 上海人民出版社, 2002

ISBN 7-208-04055-9

I. 佛... II. ①库...②杨... III. 佛克曼—传记

IV. K837.126.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 012431 号

---

**Dr. Folkman's War: Angiogenesis and the Struggle to Defeat Cancer**

by Robert Cooke

Copyright © 2001 Robert Cooke

This translation published by arrangement with Random House Trade Publishing, a division of Random House, Inc.

---

责任编辑 赵人俊

封面装帧 傅惟本

佛克曼: 无痛治癌不是梦

[美] 库克 著

杨玉龄 译

世纪出版集团

上海人民出版社出版、发行

(200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.cc)

新华书店上海发行所经销 锦佳装璜印刷发展公司印刷

开本 850×1168 1/32 印张 12.25 插页 5 字数 364,000

2002 年 6 月第 1 版 2002 年 6 月第 1 次印刷

印数 1-6,000

ISBN 7-208-04055-9/K·934

定价 25.00 元



## 作者简介

# 库克 (Robert Cooke)

美国加州人，曾在美国海岸防卫队服务四年，加州州立技术学院 (California State Polytechnic College) 毕业后一年，取得加州大学洛杉矶分校的硕士学位。之后担任报社科学线、医药线记者达三十五年，经历过的报社包括《波士顿全球报》(*Boston Globe*)、《亚特兰大宪报》(*Atlantic Journal and Constitution*) 以及《新闻日报》(*Newsday*)，其中，他在《新闻日报》服务十五年，直到现在。库克沉迷于科学新闻，举凡分子生物学、遗传学、地质学、天文学，以及人类考古学都是他的兴趣范围。目前定居于纽约长岛。

## 译者简介

### 杨玉龄

中国广东省茂名县人。辅仁大学生物系毕业后，于阳明医学院人类遗传研究室工作。之后曾任牛顿杂志科学编辑、采访组组长、科学主编、副总编辑；天下杂志资深文稿编辑。目前为自由撰稿人，专事科学书籍翻译、写作。从事科学传播工作多年，采访报导作品散见牛顿杂志第六期至第九十四期；著作有《台湾蛇毒传奇》、《肝炎圣战》（皆与罗时成合著），译作有《雁鹅与劳伦兹》、《基因圣战》、《人类传奇》、《伊甸园外的生命长河》、《达尔文与小猎犬号》、《大自然的猎人》、《蚂蚁与孔雀》（上、下）、《DNA 的语言》、《瘟疫与人》、《想像的未来》、《我的生日不见了》、《露骨——X 射线档案》、《露骨——医学造影档案》等（皆为天下文化出版）。

新华书店  
PDG





# 全方位的典范

黄达夫

佛克曼教授 (Moses Judah Folkman) 约四十年的临床与研究生涯, 代表了一个学术生命的轨迹。他生涯的开始有如流星般的闪耀。然而, 因为他在后来的研究工作中, 提出一个异于传统学说的大胆假设——肿瘤新生血管的理论, 却一直得不到主流学派的认同, 使得他四十年研究生涯的马拉松长跑, 路途坎坷, 有血有泪。但是, 他坚定不移的信念与必胜的决心, 终于使他跑到终点。在这时, 库克 (Robert Cooke) 将他的奋斗史公诸于世。佛克曼四十年的努力, 在肿瘤生理学的领域成就超然, 有目共睹。然而, 此书的问世如果进而影响更多的科学家认清他们的使命, 我想佛克曼的成就就更吻合了他父亲希望他“荣耀你的同胞”的期待了。

在佛克曼教授的家庭里, 身为犹太教牧师的父亲, 经常要孩子们以当天学到的新东西做为家人晚餐团聚时, 沟通交流的话题。因此, 佛克曼从小就养成乐于学习新东西, 追求新知识的习惯。20 世纪 30 年代美国经济低迷, 在佛克曼家中, 经常就地取材, 以不用花钱的方式来教育子女, 拓展孩子们的思维和视野。在犹太教牧师的家里, 不但家教严谨, 父亲对长子的期望更深, 冀盼他成为他人的典范, 以光耀犹太民族。

## 在医界崭露头角

佛克曼的父亲想要栽培长子将来承继衣钵, 从小开始就经常带着他上医院探视住院的教友, 以熟悉犹太教牧师的职责。但是, 佛克曼选择行医, 以更积极的方式去为病人解决问题。为了要多接触医疗工作, 他在高中时代就到俄亥



俄州立大学附设医院做义工，那时，很幸运的巧遇了当代美国外科大师卓林吉 (Robert Zollinger) 医师。显然，卓林吉医师认为佛克曼是可造之才，就一心想培养他成为优秀的外科医师，因此，在大学期间就开始教导他手术和做研究，佛克曼在大学四年级时，才十九岁就与卓林吉医师一起发表了一篇登在《外科学》(Surgery) 期刊的论文。并且在卓林吉医师的推荐下，如愿以偿的进入哈佛医学院就读。

佛克曼也在卓林吉医师的引介下，在做医学生时，就在波士顿儿童医院外科主任葛罗斯 (Robert Gross) 医师的研究室参与体外循环的研究工作。因为受到葛罗斯医师的爱顾和教导，佛克曼在医学院的表现特出，顺理成章的进入至今仍享誉世界的马萨诸塞州总医院接受外科住院医师的训练。他在受训当中就编了一本外科急救手册而受到同侪的钦羡。

后来，因服兵役而中辍了两年，到美国海军医院做研究工作。在那儿，佛克曼幸遇贝克 (Fred Becker) 医师，两人被交待的工作是找出红血球的代用品来解决航空母舰上备血的问题。在他们的实验中，意外地观察到种在小白鼠身上的癌肿瘤在长大的过程中，周围必会先新生小血管来滋养肿瘤，这个发现让佛克曼感到惊奇且兴奋，从此决心探究肿瘤生理的奥妙。服完兵役，佛克曼回波士顿完成外科住院医师训练后，就被留下来当总住院医师。这项任命足以证明佛克曼的临床能力是同侪中的佼佼者。

佛克曼在马萨诸塞州总医院做完总住院医师后，虽然马萨诸塞州总医院理所当然的要留他下来当主治医师，但他却做了与一般人不同的选择，而到波士顿市立医院去自闯天下。两年后，在三十四岁那一年，佛克曼出乎大家意料地被波士顿儿童医院的董事会任命，接替他的老师葛罗斯医师成为外科主任。

有趣的是，佛克曼并没有正式接受过小儿外科的专科训练。正如库普 (Everett Koop) 医师在此书的序中所提的，只有像哈佛这样一个有胆识的机构，才会做出这种不寻常的抉择。因此佛克曼是在被遴选为波士顿儿童医院的小儿外科主任后，才被安排到费城儿童医院受训，当时费城儿童医院的小儿外科主任库普医师特别为了佛克曼精心设计，将两年的小儿外科训练学程缩成六个月。这期间，库普医师倾囊相授，亲自示范并指导他每一种手术。佛克曼更认真的对每一个手术的病例都做了详细的纪录，并且根据每位病人的病





情到图书馆阅读、整理相关的文献。

佛克曼除了有超人的观察力，更善于问问题，对于手术时的每一个小动作、每一种方法，他都要追根究底去了解其理由。所以，连库普医师都认为自己在那六个月中间也成长了很多，这正是教学相长的最佳写照。

## 坚守血管新生研究岗位

担任小儿外科主任后，在临床工作上佛克曼得心应手，因而也得到同侪的尊敬。但是在研究方面，他在 20 世纪 70 年代大胆的假设肿瘤会制造肿瘤血管新生因子 (tumor angiogenesis factor, 简称 TAF) 这个理论，因为限于当时的学理、研究工具和方法，都无法使他掌握到直接的证据，因此，他的理论一直很难说服他人。尤其在基础科学研究专家比比皆是的哈佛校园里，由一位没有基础医学博士学位的外科医师提出一个非主流的理论，更是不易受到重视，甚而遭到讥讽。所以，申请研究经费就不断遭到困难。然而，他的信念却坚定不移，一直在非常有限的研究经费及少数研究人员的支撑下，持续不断的追寻一般人认为不存在的东西，多数医院的同侪认为他早就应该放弃他的白日梦，而用心于临床工作。

因为受到来自哈佛院区内各方的压力，波士顿儿童医院在 1977 年邀请了牛津大学病理学教授哈里斯 (Henry Harris) 为召集人组成审评委员会，来决定佛克曼是否续任外科主任。佛克曼终于被迫在外科主任与研究间做一抉择。经过一番内心的挣扎后，他放弃了外科主任的职位和他热爱的临床工作，完全投入基础研究。然而，塞翁失马，焉知非福，这个转变，反而变成他走上成功之路的转机。

这中间，尽管佛克曼在学术研究世界的主流中，一直找不到立足之地，但是，在企业界反而得到青睐，也因而为哈佛大学开启了产学合作的先例。自 80 年代以后，美国生物科技的进展突飞猛进，此时，佛克曼的研究群及少数其他学者陆续发现与血管新生或血管内膜细胞增殖有关的生长因子，进而复制这些因子及其基因。在旧金山的费拉拉 (Napoleone Ferrara) 博士与佛克曼先后发现血管新生因子之一的血管内皮生长因子 (简称 VEGF)，接着，佛克曼也确定



血管内皮生长因子与盖思波达洛维奇 (Denis Gaspodarowicz) 博士发现的纤维母细胞生长因子是同一物质，称为碱性 FGF。佛克曼相继在孟山都 (Monsanto)、武田、安翠梅德 (EntreMed) 的资助下，先后发现了新血管阻生素 (angiostatin)、血管内膜阻生素 (endostatin)，及从霉菌萃取出的 TNP-470 都具有抑制新血管增生的作用。

这些研究结果不但奠定了肿瘤细胞繁殖的新理论，进而发现了治疗的可能对策，此外，对糖尿病并发视网膜疾病、眼底黄斑退化症、皮肤增生症、子宫内膜异位症的治疗都将很可能有所贡献。在癌症治疗方面，新血管阻生素、血管内膜阻生素、沙利窦迈 (thalidomide)，及 TNP-470 如今都已进入临床试验阶段，全世界癌医界都拭目以待，正焦急地等候这一群新药的试验结果。

## 做什么，像什么

佛克曼教授将近四十年的研究生涯，一直很具争议性，反对者的批评声浪远超过同情者的鼓励。但是，佛克曼是位临床知识丰富、技术纯熟的小儿外科医师。他深信医病关系应该是超越一般的职业关系，因此，他与病人的关系极为亲密，对病人的照顾无微不至。他教学时，更是一位充满热诚、深得学生爱戴的老师。从他照顾病人、教学、做研究的态度中，我们看到一位做什么事情都全心投入、全力以赴的人。

只是他在研究工作方面，因为曲高和寡而陷入了孤军作战的困境。这其实是一个很矛盾的现象，因为科学的基本精神是“虚无假设”，你必须拿出证据来取信于人。然而，很不幸的，佛克曼观察到的是当时的专家看不到又不能理解的东西，就因为他创新的假设缺乏可信的线索，所以，研究经费的申请不易，研究结果也不易被权威的学术期刊所接受。

在他的研究领域里，因为前无先人，一路走来，每一个脚步、每一个足印都要自己去走出来，就这样走过了四十年漫长而孤独的路。与此相反，以佛克曼的聪明才智和学术背景，如果他当初选择大家都接受的主流或热门的题材做研究，绝对能轻易地、持续地申请到研究经费，而平平顺顺地走一趟成功的学术生涯。幸或不幸，他的“远见”驱使他开拓自己的路，他的执著使他不回



头，而走了四十年坎坷不平的路。到底是择善固执，还是执迷不悟，实在不是世俗的人所能轻易判断的。

我个人认为佛克曼教授除了有超人的智慧，有先见之明外，最值得我们学习的是：他愈挫愈勇，勇往直前的精神。这书记述了一位医师、教师、科学家的一生事迹。虽然，此书的重心放在科学家的一面，其实，不管我们从哪一个身份的角度去看他，他都是一个值得效法的典范。他之所以能做什么，像什么，其基本特质是他热爱生命、信奉真理。

——2001年2月12日

（本文作者为和信治癌中心医院院长）





英文版序

# 抗癌凯歌响起

库 普

由于睿智的哈佛大学一项神来之举，佛克曼成为波士顿儿童医院的外科主任，虽说当时他很缺乏儿童外科方面的经验，但是儿童外科已是一门成熟的医学专科，拥有严谨的资格审议委员会。哈佛选择佛克曼，看重的是他的潜力，而非在儿童外科方面既有的历练。

我不清楚哈佛校方当时晓不晓得，他们任命的是一位少见的外科界怪才——一位外科科学家。哈佛把他送到我这里，也就是费城儿童医院，接受短期儿童外科训练。他们告诉我说，这是有史以来哈佛医学院第一次把正教授送到外校去受训。结果，佛克曼和我共处的这六个月，成为一段极富启发性的岁月。外科医师行事向来依循一套固定方法，不需要特别理由，只要“管用”就行，但是佛克曼可不同了，我示范的每一个步骤，他都要把原理穷究得一清二楚。

他的观察能力简直超凡入圣，而我，则非常高兴身边有这样一位人才，容我倾囊相授。

## 连老师的指甲都观察入微

有两个实例可以彰显出佛克曼的观察能力。别忘了，受训前的佛克曼，已经是技术精良的外科医师，只不过缺乏处理细致组织的儿童外科经验。

记得他来受训的第一周快结束时，我们一起做了一床婴儿的疝气手术，这真是最佳的教学示范机会：由我负责一侧睾丸的手术，一边讲解每个步骤，然后再督导他进行另一侧睾丸手术。由于必须边做边解释，我花的时间比平常



惯用的十七分钟略长一点。然而，轮到佛克曼时，他却遇上了麻烦，疝气囊(hernial sac)碎了，这回可需要真正高超的技术才能修补，而佛克曼却反常地力有未逮。最后，我们联手把他负责的那侧做好并缝合，但距离他开始动手术已是一小时又四十五分钟。手术后，我尽可能地向他保证，虽然过程可能令人难堪，但是像这样一举学会小儿细嫩组织与成人强韧组织间的差异，将来对他绝对大有好处。

第二天早晨，我在走廊遇到一大早就来巡房的佛克曼。只见他笑容满面地向我跑来，一边嚷嚷：“手指甲！手指甲！”

我反问：“你在说什么呀？”

佛克曼回答：“手指甲！你留有指甲，而我没有。在你把那些细嫩组织割离滑动的精索(spermatic cord)时，你的技术之所以这么好，主要在于你有办法利用左手大拇指把组织顶在食指上来固定。”他说得一点儿都没错，然而，在那之前，我完全没有意识到，我那只非惯用手的拇指指甲竟然对我的外科技术如此重要。而且我还听说，佛克曼回到波士顿儿童医院后，要求手下全体住院医生的非惯用手拇指，都要蓄留一点儿指甲。

## 从肿瘤幻灯片中看到血管新生

另外，佛克曼回到波士顿任新职后不久，邀我前去做个演讲。我选择讨论亲身经历过的困难的儿童恶性肿瘤手术，同时辅以戏剧性的幻灯片做为说明。其中一张片子是一名刚动完手术的幼儿，肚子缝合后，躺在手术房里。小孩的腹胸部摆着我刚刚从他的肾静脉取出的血块，这条由肾脏通往下腔静脉的血管，是把腹部血液送回心脏的主要干道。血块足足有一英寸半，阻塞在肾静脉中，而该血管经过一个大左转后便进入下腔静脉，然后通过胸腔，来一个左向U字型大回转，进入右心房，也就是心脏上半部位。这团血块是由积血和肿瘤组织所构成。我在演讲里展示这张片子，纯粹只是想告诉大家，即使腔静脉里长了这么大的一团肿瘤血块，还是可以通过手术来清除，让小孩好端端地离开手术台，完全康复。

我放的下一张片子，是由顶端拍摄心脏血块的显微照片。我边放边解说，



“这张片子是要让大家看看正在形成的转移肿瘤，因为你们可以看到，血栓的顶端正是威耳姆氏瘤（Wilms' tumor，一种好发于儿童的肾脏恶性肿瘤）。”片子打出来差不多十秒左右，佛克曼就大叫起来：“且慢！且慢！”接着他便为听众指出，凡是离肾脏一定距离的血块中央，都可以看到一个奋力生长的肿瘤，而且肿瘤中心都会出现一条微血管。很显然，当时佛克曼的心神悠游到了前无古人的境地，观察到血管新生因子，那在当时仍属神秘未知的力量，而这股力量能够召唤血管，进入距离肾脏肿瘤如此遥远的转移肿瘤中。

## 横跨医学各学科的创见

在波士顿医学生涯开始不久后，佛克曼便发现了血管在病理学中的重要性，并展开研究，而这项研究终于导向血管新生因子——一群能刺激血管在寻常或是不寻常部位生长的因子。在科学史上，有些开创性研究所花费的时间相当短，例如克里克（Francis H. C. Crick）和华森（James D. Watson，与克里克同获1962年诺贝尔生理医学奖）的双螺旋研究，只花了两年。但是另外一些研究，像是比鲁兹（Max F. Perutz，1962年诺贝尔化学奖得主）的血红素研究，则花了四分之一个世纪。从事后面这类研究，需要拥有长跑选手般的耐力与决心，也就是那股坚持留在跑道上的力量。而佛克曼就是用这种方式，过去如此，现在亦如此，经年累月地坚守跑道，对于血管新生及其拮抗剂的了解，终于愈来愈周详。

佛克曼的研究最难得之处在于临床应用上的广泛。就目前为止，他的研究已知能应用于二十六种疾病，包括癌症、糖尿病视网膜病变、眼底黄斑退化、牛皮癣、关节炎以及子宫内膜异位等。按照传统，上述各疾病领域的研究者彼此都不相往来，他们以平行的方式，各自深究自己的领域，就好像筑铁轨般，尽管方向相同，但彼此却互不交集。然而，血管新生以及抗血管新生因子的研究，对于跨学科整合产生了重大的冲击，各路专业化的研究者方才发现，原来他们探究的竟是相同的化学分子。佛克曼横向联系了这些原本平行的沟渠，而这种合纵连横所导致的各种新发现，对于肿瘤科、眼科、妇科、皮肤科乃至其他学科的专家，都非常重要。





## 从怀疑到喝采

不过,佛克曼医生的新发现并未马上获得学界认可,多年来,许多人都持怀疑态度。20世纪70年代,实验室里的科学家完全不相信他那套说法。当时学界认为,血管新生理论不屑一顾:肿瘤绝对不会召唤血管,就这么简单。进入80年代,有些批评者开始相信血管新生理论,但还是不相信有任何特殊化学分子与这个理论相关。然后,教科书开始搜录血管新生理论,而且还把它当做发展成熟的科学现象,1989年,批评者的反对声浪再也不成气候。到了90年代,批评主要来自临床医学界,而且各大药厂都不愿涉足血管新生领域。

当然,佛克曼的精妙理论最后还是高奏凯歌,战胜了怀疑者。目前为止,还有极少数人坚持怀疑立场,但是,很显然,他们唱反调的日子已经所剩无几了。

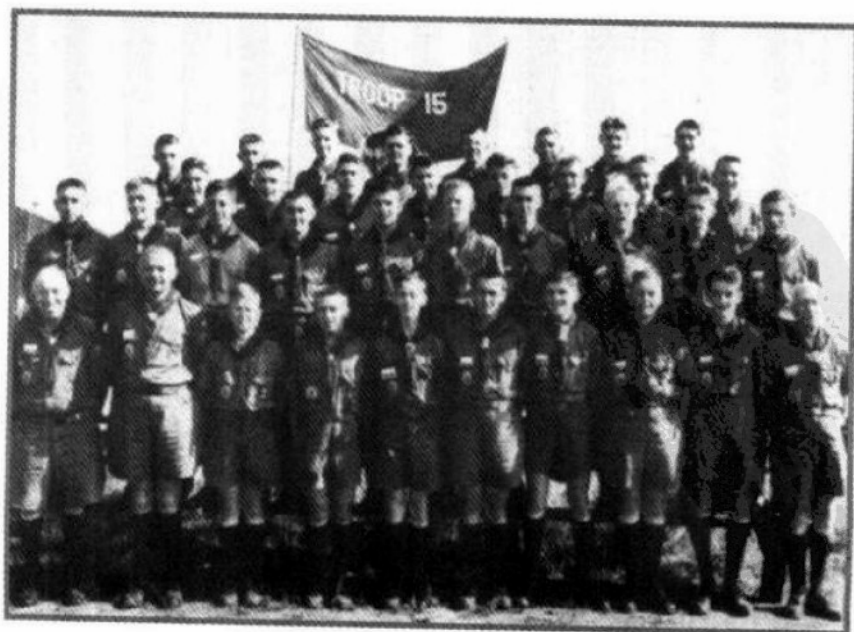
(本文作者为美国国家科学院院士、前美国公共卫生局局长)





一九三〇年代初期，新婚不久的佛克曼牧师夫妻（佛克曼医师的父母）：杰若米与贝希。（Judah Folkman 提供）

密西根州大湍城十五童军团，第一排右二即为青少年时期的佛克曼。（Judah Folkman 提供）





佛克曼全家福。后排由左至右为：父亲佛克曼牧师、弟弟大卫、佛克曼医师；前排左为母亲、右为妹妹乔伊。(Judah Folkman 提供)

佛克曼担任波士顿麻省总医院的助理住院医师时期，与未婚妻宝拉的合影。(Judah Folkman 与 Paula Folkman 提供)

