

医学科学学术会议资料

癌的化学疗法

1963

中国医学科学院科学情报研究室

世界衛生組織技術報告集

第 232 号

癌的 化学 疗法

专家委员会第一次报告

1961 年 9 月 18—22 日

日 内 瓦

譯 者

陈 厚 珩

校 者

赵 宗 友 郭 荣 惠

目 录

1. 前言	(1)
2. 癌的化学疗法的一些原则	(2)
3. 化学治疗药物	(4)
3.1 氮芥及其他生物性烷化剂	(4)
3.2 抗代谢物	(6)
3.3 抗菌素	(7)
3.4 激素	(7)
3.5 植物产物及由微生物产生的物质	(8)
3.6 其他化合物	(8)
4. 向更大的选择性发展	(9)
4.1 药物潜伏活性的酶激活作用	(9)
4.2 复合的烷化代谢物	(9)
4.3 基于正常和肿瘤组织间 pH 差异的选择性	(10)
4.4 基于代谢差异的选择性	(10)
4.5 寻求生物化学的理论基础	(11)
5. 生物试验及标准化	(11)
5.1 生物检定	(12)
5.2 剂量水平及给药制度	(13)
5.3 抗癌试验的评判	(14)
5.4 用人的肿瘤作试验材料	(14)
5.5 人的活体组织标本	(15)
6. 单独及合併应用化学疗法治疗肿瘤的效果	(15)
6.1 化学疗法治疗某些恶性肿瘤的目前情况	(15)
6.2 肿瘤化学疗法效力的进一步改进	(18)
6.2.1 合併疗法	(18)
6.2.2 毒性的减弱	(19)
6.2.3 生血组织的替换	(19)

6.2.4	局部应用藥物	(19)
6.2.5	灌注方法	(20)
6.2.6	滴注方法	(20)
6.2.7	外科的輔助療法	(21)
6.2.8	与放射療法結合	(21)
6.3	激素療法的效果进一步改进	(22)
6.4	結論	(23)
7.	新葯的临床应用及結果鑑定	(23)
7.1	临床藥理学研究	(24)
7.2	抗肿瘤活性的初步临床研究	(24)
7.3	最近剂量及治療效果	(24)
7.4	适应症的确定和临床比較	(25)
7.5	总结	(27)
8.	促进肿瘤治疗中化学療法的使用及其进一步发展	(27)
8.1	化学療法的使用	(27)
8.2	促进癌瘤化学療法的进一步发展	(28)
8.2.1	促进实验癌化学療法	(29)
8.2.2	临床癌化学療法的改进	(30)
附录 1	抗癌葯物的結構式	(32)
2	篩选程序	(38)
	美国 CCNSC 所用的方法	(38)
	苏联医学科学院实验及临床肿瘤研究所所用的方法	(39)
	日本东京左崎基金医学研究所所用的方法	(40)
	倫敦皇家癌瘤医院、癌瘤研究所、Chester Beatty 研究所所用的方法	(41)

世界卫生組織技术报告集

第 232 号

癌的化学疗法

专家委员会第一次报告

世界卫生組織癌的化学疗法专家委员会于1961年9月18日至22日在日内瓦举行會議。

世界卫生組織理事长 M. G. Candau 博士致开幕詞。他提到在肿瘤的化学疗法方面已經有了一些进展，但指出这仍然是目前癌瘤研究的主要问题之一。他希望委员会能够检查一下目前在这方面的情形，并得出关于将来发展方向的結論。

J. H. Burchenal 博士被选为會議主席；T. Yoshida 教授为副主席；G. M. Edington 教授及 H. J. Tagnon 教授为秘书。

1. 前 言

最近十年来，癌的化学治疗领域已有很大发展。在許多国家中在許多方面已經取得一些进展，因此化学治疗有可能成为医治肿瘤疾病的可用的方法之一（虽然在目前仍有限制）。因为現在有許多藥物用于各种情形之下据說均有效，所以必須对这些药作出正式的評價，并推荐那些由經驗証明为最可靠的藥物。关于这一点，应该明确化学疗法和其他主要治疗方式，如外科手术及放射治疗之間的关系。

分析有无可能根据目前的知識制定一种国际上接受的标准，来临床鑑定抗癌藥物，以使化学疗法将来更为迅速的发展，似亦甚重要。

在实验方面也应当进行这样的工作，問題是关于各种的篩选技术。目前缺少标准的試驗体系 (test system)，这是实际进展的一个阻碍。

专家委员会有鑒于此，故召集會議研究这些問題，并提出解决的办法，也为癌的化学疗法指出将来发展的方向。而且委员会也研究了

世界上一些地方的情况，在那里化学疗法是最实际可行的治疗方法，并提出在这些地方組織研究和治疗的建議。

2. 癌的化学疗法的一些原則

恶性肿瘤的化学疗法与传染病的化学疗法有些方面不同，又有些方面相似。不同的地方是，对传染病治疗药物目的是消灭致病因子，而对恶性肿瘤的化学治疗目的不在于病因，而在于肿瘤組織。肿瘤組織在机体中的出現是許多种原因的結果。先不討論肿瘤的病因問題，只要注意到在采取抗肿瘤的化学治疗时，引起組織惡性变的致病因素可能已經停止作用了。

尽管有这些不同，传染病的化学疗法与抗肿瘤的化学疗法还是有許多共同之处。前者的目的在于破坏引起感染的微生物；因此所用的化学药物有选择性地对这些微生物起作用，并且努力发展一些对个别微生物有較高选择性和特异性作用的新药。抗肿瘤化学治疗的目的是毁灭瘤細胞，在某些方面瘤細胞很象传染病的致病因子。可以完全同样地利用一些对瘤組織具有一定程度选择性的化学药物，并努力寻找对个别的肿瘤有較高选择性和特异作用的药物。

但是，恶性肿瘤的化学治疗比传染病的化学治疗（如果将病毒疾病的化学疗法除外）困难得多。第一，微生物的代謝与有高度組織的动物的細胞代謝有很大区别，而肿瘤代謝和正常細胞代謝的差別則較不明显，并且主要是属于量的差別。第二，机体中的各种組織和細胞都能发生惡变，所以有許多种类的肿瘤要处理。而且，甚至一个器官的肿瘤也有多种多样，在組織学上、細胞学上，器官特异性的存失，代謝以及对化学治疗作用的反应均不相同。显然，抗癌药的研究必須根据两个主要理論前提：必須寻找对瘤組織有选择性作用，而对主要正常組織不起作用的药物；这些药物对不同的肿瘤应有不同的作用。第三，在传染性疾病，只要简单地阻止微生物的增殖就行了，身体本身可以做其余的事情。而另一方面，在患肿瘤时，身体的防御力大大减弱，有时完全缺乏防御力。据我們目前所知的状况，如果抗肿瘤化学疗法真能治愈肿瘤，則必須能实际毁灭所有的瘤細胞，而不依靠身

体的防御机制，主要依靠药物作用。需要鼓励进一步研究自然防御机制，同时注意目前的化学治疗可能妨碍防御机制。

于是，肿瘤化学疗法面临着许多困难的任务，因为既要能毁灭每种肿瘤的全部细胞，同时又要避免对主要正常组织有任何不可恢复的损伤，而正常组织和肿瘤组织的差别主要只是量上的不同。

在这种情况下，发现了一些对某些肿瘤有选择性作用的化合物，确实能使动物和人的一些肿瘤或多或少地消退，这不能不说是一个重大成就。

但是，应用肿瘤化学疗法，须遵守一些实际应用的原则才能得到疗效。（在传染病的化学治疗，如不善使用，甚至是现代最好的抗菌素，不但不能收效，而且可以引起致病因子对抗菌素的耐药。）在肿瘤化学疗法中必须履行的第一个条件，或至少应作为目的的，是和外科手术处理肿瘤一样的“根除”原则。外科医师只有除去所有的病组织，不留下任何残余，才有成功的希望；在肿瘤的化学治疗中应用这同一原则还未能广泛地被人承认。在肿瘤的化学治疗中应用“根除”的原则时，化学治疗药物的投药方法非常重要。鉴于现在所有的抗癌药物没有足够的选择性，所以在大多数情形下剂量必须接近最大耐受量。实际上，若非应用能引起十分严重的副作用的大剂量，是不可能使肿瘤完全消退的。幸而主要的副作用是抑制造血，而这是可以完全恢复的。

同样的，仅用一个疗程很少能使肿瘤完全消退。通常需要最大耐受剂量的几个疗程。关于合理疗法的问题将于下面详细讨论。

实际应用肿瘤化学治疗应该根据的第二个原则是创造最有利的治疗条件，特别是并用其他的方法。过去一般认为癌的化学疗法只应用于治疗晚期的癌，特别是原发癌伴有多发性转移，无疑的这种观点是不正确的。无论是实验或临床研究都证明癌组织的体积越大，则疗效越小（假定癌对药物有足够的敏感性可以产生疗效）。由此可见化学治疗不能治愈大体积癌组织的晚期病人。

为了创造化学疗法的较有利的条件，必须用手术切除来尽量缩小癌组织的体积。所以外科医师与化学治疗医师之间须有真正的相互协助。外科医师的任务是尽可能除去原发癌和更多的转移癌，而化学治

疗的目的是使残余的瘤組織完全消退。显然，如果肿瘤对治疗敏感而又有可利用的适当药物，则合併用手术及化学疗法的有利条件已經存在，即根除手术后继以化学疗法，以便消灭任何遺留下的或散播的瘤細胞。

激素治疗肿瘤的原則与上述的一些原則不同，于另一节專門討論之。

3. 化学治疗药物

癌的化学疗法具有古老的經驗秘方治疗的历史，但其現代的发展則有两个主要来源，并沿着两条多少有些不同的道路前进。

第一个来源是由 Lacassagne 以及后来 Huggins 等人所确定的全部知識，說明激素与某些肿瘤，特别是女性乳癌和男性前列腺癌的关系。激素治疗的目的在于改变肿瘤的內分泌环境，这种疗法很快得到了发展，許多天然的和合成的激素物质已經試驗并在临床上应用。

第二个来源是关于战争毒气的生理作用的研究，这直接导致了应用氮芥(HN_2)来治疗淋巴肉瘤，并合成若干不同系列的生物性烷化剂用于癌的化学治疗。与烷化剂同时发展的是抗代謝物。合成了一些与叶酸、嘌呤和嘧啶相類似的化合物。烷化剂和抗代謝物均属于抑制生长的細胞毒物质，并借此发生其治疗作用。以下討論用于癌瘤治疗的各种化学药物，各个药物列于附录 1 中，有充分临床材料者即在文中討論。

3.1 氮芥及其他生物性烷化剂

由于观察到战争毒气——硫芥及以后的氮芥——的病理效应才应用烷化剂来治疗癌。在 19 世紀中叶合成了硫芥，德国人在 1917 年用作战争毒气。当时，曾研究其骨髓抑制作用，但战争毒气的性质仍占优势。19 世紀 40 年代，在研究新的战争毒气氮芥的生理作用时，看到它对于骨髓造血組織的深刻的影响，也观察到对于循环血液有很大作用。不久以后，希望利用这些化合物抑制骨髓的作用，开始嘗試用它們来治疗造血器官的肿瘤疾病。主要应用了 HN_2 ，而于 1946 年軍事管制取消后，C. P. Rhoads 发表了他对于 160 例临床經驗的評價。自

从那时以后 HN_2 一直沿用至今，并且被认为是治疗何杰金氏病较好的药物。所以关于此药对于多种肿瘤的生理作用积累了许多材料，这些材料在很大程度上成为肿瘤的化学疗法的基础。

自从临床应用 HN_2 以来，发展了连续研究的计划，其目的是为合成比原来的药物毒性更小和选择性更强的药物。从 HN_2 衍生出一个很大而重要的系列。首先其功能基双(2-氯乙基)胺的反应性，由于与芳香基而不与脂肪基结合而有所减低。由 β -萘胺衍生的，减低了战争毒气性质的最早的一种药物叫做 R. 48，是由 Chester Beatty 研究所研究成功的，在临床试用中可以口服，不象 HN_2 需要小心地静脉注射。

在这时期，确定了这些药物的一些主要的共同性质。仔细研究密切相关的各系列的由萘胺衍生的氮芥而确定的相关性可能是最重要的。改变与苯环相结合的基团的性质，衍生氮芥的化学反应性（由标准水解速度来测定的）能够在很大范围内发生改变。用 Walker 大鼠癌 256 作试验时，发现这些药物在半定量生物学结果 (Semi-quantitative biological result) 所规定的限度内，化学反应性与生物活性之间有相关性。这些药物产生的生物效应是由于在体内与组织中的主要功能基起化学反应，当然，这种解释被以后许多实验研究充实了。而且，所包括的化学反应类型是典型的烷基化作用，而作为烷基化剂的氮芥是十分不稳定的，能在生理的 pH 和温度下并且在液体介质中迅速起反应。也很重要的一项是观察到单功能性化合物，即只有一个氯乙基与胺连接的化合物，显然没有任何生物活性，虽然它们一般比双功能性或双臂的（即两个氯乙基）类似物具有更高的化学反应性。

Goldacre 等从这一研究提出一个假定，说明双功能性药物的生物作用在于它们能在体内各种大分子表面上的相邻基团之间形成“交叉连接”(Cross-links) 这个假定尽管后来作了许多修改，但刺激了人们试验其他类型化合物（如在纺织工业中所谓的“交叉连合剂”）的抑制生长的效力。由此发生对于二环氧化物 (diepoxides)，二及三乙烯亚胺衍生物 (di 及 tri-ethyleneimines) 的研究，从而对一些药物进行了实验及临床试用，如 1,2:3,4-diepoxybutane 和 1,1'-bis(2,3 epoxypr-

opyl)4,4'-dipiperidine(Eponate),并确定了 TEM 及 thio-TEPA 作为癌化学治疗的标准药物。

合成及研究了具有类似氮芥、二环氧衍生物和乙烯亚胺衍生物的化学性质的第四系列化合物。它们的化学反应类型与以上三类相似,这些化合物是二甲烷磺酰脂类,广泛使用的 busulfan (Myleran)即由此而来。

复习这些化学物可以得到一些广泛的原则。它们都是在生理条件下的烷化剂,但是它们决不能太稳定而致反应过慢,也不能在它们到达主要部位之前由于不适宜的反应而失去毒性。它们都是至少具有两臂的,有时,例如在 HN₂, TEM, 和 TEPA 是三臂的。除少数例外,只是在(假定满足了其他的条件)两个反应臂被最适的分子内距离所隔开时,例如双(2-氯乙基)胺, busulfan 和 TEM, 它们才有生物作用。两个反应基团被一个长烷基链分开时,通常即足以消灭生物活性。但是,如 Nonane, Degranol 和 Eponate 这类化合物的活性。是这一规律的例外,需要进一步研究。

现在描述的烷化剂中,还未能给临床医师提供任何一种有选择性作用的药物。正常骨髓和胃粘膜和瘤细胞一样,易于受这些药物的毒性作用。因此出现了一种趋势,将烷基化部分与生物体内存在的各种分子,如糖、嘧啶、氨基酸和肽连接,希望通过药物的转运,组织和细胞的通透性,或甚至代谢的摄取而有利于使药物集中于肿瘤部位。Degranol, dopan, 溶肉瘤素 (melphalan, sarcolysin) 以及衍生的肽类就是这一发展的著名例子。

寻求选择性的另一条途径是合成无任何细胞毒作用的烷化剂,这些烷化剂只有在体内被酶作用才降解为活性的化合物。这类药物中最好的例子是环磷酰胺氮芥(Cyclophosphamide),因为它在体内被磷酸酯酶分解以前不具有任何生物活性。曾证明环磷酰胺氮芥实际上是被肝脏的酶激活的。

3.2 抗代谢物

与烷化剂的发展同时进行研究的是嘌呤和嘧啶的类似物——抗代谢物。Farber 在治疗上首先试用叶酸类似物 Aminopterin, 证明有效

特别是对儿童的急性白血病。后来发现Amethopterin (methotrexate) 在临床上更有一些优点，因而现在成为标准的药物了。这些药物的原理是基于叶酸在嘌呤或嘧啶的生物合成中所起的作用。对于这一步骤的干扰可使嘌呤或嘧啶缺乏，因而阻碍以后的核酸合成，结果影响细胞的分裂和生长。在给予抗嘌呤和抗嘧啶化合物作为生长的抑制剂时，也打算让它们通过代谢掺入“假的”DNA (或RNA) 或者与生物合成核酸的酶系统相竞争而直接干扰核酸的合成。

合成了数百种结构与腺嘌呤和鸟嘌呤相似但有显著区别的化合物，也合成许多结构与胸腺嘧啶、尿嘧啶和胞嘧啶相似，但有显著区别的化合物。其中有許多对微生物、移植的动物肿瘤及白血病有效，有几种在临床试验中显示有希望。但有一种特别突出，即6-巯基嘌呤，至今仍然是治疗急性白血病最有用的药物。最近有一种抗嘧啶化合物，5-氟尿嘧啶及其脱氧核糖苷在大规模临床试用上显示很有希望。这种药很重要，特别是治疗乳癌、直肠癌和结肠癌有中等度的成功，在这些部位的这种治疗尚属一种革新。一种新的抗嘧啶化合物，6-azauridine 治疗儿童及成人的急性白血病显示颇有希望。6-azauridine 的特点是完全没有副作用，甚至用很大的剂量，并且与6-巯基嘌呤及Amethopterin (methotrexate) 无交叉耐药。

3.3 抗菌素

抗菌素在控制细菌感染上得到进展之后，并未在发酵产物中发现具相当的抗肿瘤作用的物质。现在正筛选几千种抗菌素滤液的抗癌作用，但因为分离对癌有活性的成份很困难，所以只有很少几种达到临床试用阶段。其中放线菌素和 mitomycin C 是有临床价值的。从链丝菌产生的两种化合物，azaserine 和 DON，在实验研究中较有希望，但临床试用失败，只报告了很少而偶然的几例有效，而全部的结果是不一致的，不能做结论的。但是，抗菌素对于抗肿瘤作用的研究必须继续下去。

3.4 激素

据 Nes 说：用二乙基己烯雌酚治疗播散的肿瘤标志着“癌瘤化学疗法的开端”；然而在这方面虽然已有20多年的经验，但关于激素抗肿

瘤作用的机制現仍不足以提出完整的理論基础。显然矛盾地应用雄激素, 丙酸睾丸酮, 和雌激素、9- α -溴-11-氧孕甾酮治疗乳癌充分地说明了这一点, 虽然病人自觉症状緩解是相当肯定的。虽然雄激素治疗也可能有客观的改善, 减少骨和軟組織的轉移, 但此激素的男性化作用是一个严重的合併症。設法减低男性作用, 甚至設法将男性化作用和抗肿瘤作用分开是值得研究的。

用己烯雌酚治疗前列腺癌, 虽然也伴有雌激素的副作用, 但无疑地是肿瘤化学疗法的最成功的应用之一, 尽管如此, 对于肿瘤的控制仍然是部分的, 在许多病例中肿瘤終于对激素的控制不起作用。所以試驗了许多合成的激素, 以期增加和延长乳癌及前列腺癌的客观控制, 并且也减少或甚至消除伴随激素疗法的不必要的副作用。二磷酸二乙基己烯雌酚(Honvan)及多雌二醇(Estradurin)的合成及其临床应用可能是在这方面前进了一步。

肾上腺皮质激素——皮质酮及其衍生物——及 ACTH 在癌瘤化学疗法中, 特別在治疗急性白血病中, 起着重要作用。其作用机制也是不甚了解。

3.5 植物产物及由微生物产生的物质

在全世界都有治疗癌、潰瘍和慢性疮的民間方药。其中許多都是从可鑑定的植物制备的提取物, 并有許多現在正在对照的試驗条件下进行試驗, 以便发现它們有无一般的和特异的抗肿瘤作用。据报告, 按照美国全国恶性肿瘤化学治疗中心(CCNCS)的計劃經过检查的1500种植物提取物中, 初步証明有3%对小鼠肿瘤有化疗活性。

由长春花属植物得到的 vincalukoblastine(vinblastine)和 leurocristine 正在广泛地作实验和临床研究。秋水仙碱及其合成衍生物 demecolcine (colchamine)和 podophyllotoxin 在某种条件下治疗肿瘤有效; 秋水仙碱軟膏可以治癒早期皮肤癌。由 *Serratia marcescens* 提取的多糖类也証明对啮齿动物的肿瘤有活性, 但临床試用是令人失望的。

3.6 其他化合物

除了主要4組治疗瘤的化学药物之外, 并篩选了许多不同的化合物。其中烏拉坦也許是最重要的, 曾用于治疗慢性粒細胞性白血病。

其他如 glyoxal bisguanyldhydrazones 0-*p'*-DDD, 和 α -keto- β -ethoxy-butyraldehyde 曾在半理論的基础上进行試驗,而至少在实验研究中显示一些抑制生长作用。

4. 向更大的选择性发展

化学药物对癌细胞作用的选择性問題正在进行多种不同途径的探索。

4.1 药物潜伏活性的酶激活作用

投給在原来形式下无活性的药物,期望在药物受到酶作用时将在肿瘤的原位被激活(选择性致死合成)而达到其作用的选择性,这一希望尚未实现,但这种探索至少已經导致一种有用药物的发现,即环磷酸氮芥,以及由对位氨基偶氮苯类似物衍生的氮芥的临床試用。这种理想并且由下面的嘗試进一步地发展了:預先投給一种非治疗的底物以誘导产生所需要的酶,然后再投給药物,这种药物主要是由底物通过酰胺、酯或磷酸酯键与一种无活性的氮芥基团,結合而成。选择性基于肿瘤的更为可塑的性质,使其中的酶比在正常組織中更易誘导产生。

4.2 复合的烷化代謝物

另一种类似的探索研究是复合的烷化代謝物(alkylating metabolites)。这些药,例如溶肉瘤素的肽类、酰胺类和酯类,比其原来的氮芥毒性小得多。不能确定为什么这些物质会将选择性授給它們所連接的氮芥基团上。可能在癌细胞中发生了复合载体的分裂而释放出溶肉瘤素。每一种药物对一系列动物肿瘤的活性譜中所表現的显著的变化,可被解释为:不仅在正常和恶性細胞之間药物具有广泛的选择性,而且对于某种特殊的肿瘤有更特异的选择性。实验表明在癌细胞和溶肉瘤素肽类的光学异构体之間有显著的活性差别,这一点需要进一步研究。仍然需要作临床試驗来研究对于人的肿瘤是否可以看出选择性,这种研究肯定是有结果的;即建立一大批有部分选择性的药物,希望会出现一种最好的药,用来治疗人的某种肿瘤。在长期临床經驗的基础上能够做出的这些决定,可以因一些适当的試驗体系的应用而加

速，這將另行討論。現在正打算合成一些抗代謝物，它們能夠通過化學鍵與細胞酶底物形成不可逆的結合，因而不可修復地損傷細胞。將鹼化劑與蛋白激素及皮質類固醇結合的可能性也應加以探討。

4.3 基於正常和腫瘤組織間 pH 差異的選擇性

至少在某些腫瘤中發生的需氧糖酵解的增高，趨向於使腫瘤細胞中有較高的乳酸濃度。投給葡萄糖可以加強這種作用，並使得有可能利用 pH 的差別而達到化學治療的目的。從一般的原則來說，一種物質的半數離解的 pH 值(pKa)接近但稍高於細胞的 pH 時，即能以非電離的形式擴散到細胞中去，但在酸度較高的細胞介質中即電離而不能再擴散出來。適當地選擇一種有中度鹼性的 pKa 的藥物，就能在更酸性的癌細胞中得到比正常細胞中高10倍的濃度，如果在它們之間有一個單位的 pH 差別的話。

硫代物(thiols)是對氮芥的有效保護劑，如果所用的鹼性藥物是一種氮芥，則選擇效應可能更加提高。選用一種具微酸性 pKa 的硫代物，則與鹼性的氮芥不同，其濃度在正常細胞中偏高。將硫代物和氮芥合併應用的總效應是，在正常細胞中有高濃度的保護劑，足以解除低濃度氮芥的毒性，而在惡性細胞中則無足夠的硫代物來保護它們，同時氮芥的濃度較高因而有作用。這種途徑可能有一個缺點，即有些其他部位的需氧酵解也很高，特別是在視網膜，當進行這種治療時可能受到損害。

4.4 基於代謝差異的選擇性

已發現二硝基苯酚可以抑制實驗性嚙齒動物腫瘤，它是一種脫節物質(uncoupling agent)，能夠打斷 ATP 合成與伴隨磷酸化作用的氧化過程之間的連結。但此物質毒性很高。也有其他的非偶聯物質，如 tri-iodothyronin 和氯丙噻，這些藥物曾以特殊的方式用於化學治療。理論根據是因為在糖酵解的癌細胞中的能量途徑不如在正常細胞中的效率高，投給非偶聯物質對於效率低的癌細胞有較大的損傷作用，並非殺死癌細胞，而是大大干擾腫瘤的代謝。如果在這種情況下投給較正常需要量為小的化學治療藥物，例如環磷酰胺氮芥或 TEM，則對“脆弱”的癌細胞比對代謝效率較高的正常細胞有大得多的致死作用。

这是协同作用的一个特殊例子,这种治疗方式需要进一步研究。而且,一些初步的报告指出:如果一个病人对于普通常用的药物已经耐药,用氮丙啶治疗后可以对原来所用的药物再敏感;现在正在进行这种疗法的进一步试验。除了用非偶联物质外,也应当考虑进行增高癌细胞的代谢率,以使不正常细胞对化学治疗药物更为敏感。

4.5 寻求生物化学的理论基础

如上所述,关于探索选择性化学疗法的一些例子主要是从希望出发,而较少地根据正常细胞与恶性细胞的生化差别。观察到在肿瘤中磷酸胺酶的活性较高,乃导致环磷酸胺氮芥的合成。肿瘤摄取尿嘧啶较快,导致5-氟尿嘧啶的产生。详细研究化学治疗药物的作用机制可提供宝贵的材料,而导致有高度活性的新药的产生。目前对于人类肿瘤的生物化学的知识水平还不能很清楚地指出我们应试探何种其他的途径,但我们认为完成选择性化学疗法的最好的途径是追踪人类肿瘤生物化学的无比复杂的形式。

5. 生物试验及标准化

癌的化学治疗的进展决定于试验新合成药物的抗癌活性的有效方法,虽然现在正应用着许多种体内和体外的试验系统,但这仍然是一个严重的问题。主要的问题仍然是实验肿瘤试验结果是否与人的临床结果一致。经验证明某些一致是可以在经验的基础上成立的。例如,治疗 Walker 大鼠癌 256 有效的药,在大多数情况下治疗人的白血病也很有效。但最广泛使用的 HN₂ 和 Myleran,尽管在临床上具有化学治疗的价值,但对 Walker 氏癌没有很好的抑制作用。象 chloambucil, 现在广泛用来治疗慢性淋巴细胞白血病,能抑制 Walker 氏癌,但对于小鼠肉瘤 180 则无效。

引用这几个例子只是为了说明不能依靠任何一种试验系统,因为即使能得到有价值的材料,也很容易遗漏一些在临床上有用的化合物。而且单靠一种试验系统也容易使化学家专搞抑制试验肿瘤的化合物而忽略人的肿瘤,治疗试验肿瘤成为化学研究的理所当然的事情,岂非倒因为果!

在比富大的美国 CCNSC 以及在莫斯科的苏联实验及临床肿瘤研究所，已建立了对于广谱的动物肿瘤的常规筛选，在还不能从筛选结果中得出关于临床应用的任何简单结论时，在实验室和临床方面积累资料可能为将来提供重要的材料。

5.1 生物检定

在一个研究所内，试验方法的标准化(standardization)非常重要，但在目前，一个研究所与另一个研究所之间几乎没有任何统一的标准，甚至所用的实验瘤是来自同一株时也是如此。国际间交换肿瘤株有助于化学疗法的发展，通过瘤株的交换每个国家的新药可以对全世界共同有的一种或几种肿瘤进行试验。为了能够更正确地比较各实验室的结果，建议使用实验肿瘤筛选新化合物时，应尽可能使用标准的方法（见附录 2）。这样可以在标准剂量基础上对于标准肿瘤系统进行新药的国际比较。

用同一种药试验好几年时，Walker 氏瘤对此药的敏感性会发生变化，从这里可以看出一种已建立的可移植的瘤动物肿瘤随时间而发生的生物变化。甚至在沒有改变动物的饲养、喂食和一般照料方法时，这种生物变化也能发生，当移植的常规不改变，而这些因素有任何改变时——在各研究所中几乎是不可避免的——即不能确信肿瘤的敏感性保持不变。

CCNSC 注意到这点，所以详细地规定了管理实验动物和肿瘤移植的方法，并且在集中协调筛选计划的范围内管理这些规定的实行，这个筛选计划每年约处理 30,000 个合成化合物、抗菌素及植物提取物。每一种化合物首先要对小鼠肉瘤 180、癌 755 和腹水白血病 L1210 进行试验。（见附录 2. I）当然，有几千种化合物是在纯粹经验的基础上进行试验的，结果筛出有效的化合物很少，但只要这些化合物是在一系列中“合理”发展出来的，筛选有效的药物就较多。而其比较结果也是可靠的。

在莫斯科的肿瘤研究所，目前的筛选工作限于在理论的基础上提出的一些化合物，所用的试验肿瘤有 5 至 12 种，包括大鼠及小鼠的瘤株，肉瘤和癌、腹水瘤及可移植性白血病。（见附录 2 II）。然后对每

种药以抗瘤谱的形式提出结果，将每一种瘤的抑制指数绘制图表，以便对各种药进行直接比较，而清楚地表现出一种药或几种不同的药对于某一种瘤的抑制指数的明显差别，由此也许可能看出与临床效果的一致性。

世界卫生组织最近建立了两个中心。可移植瘤株欧洲供应中心，设在斯德哥尔摩的卡洛林斯卡研究所肿瘤生物系，其目的是保存为实验癌研究用的可移植肿瘤和冷藏组织培养株；建议这个中心的工作应予扩充。另一个是带瘤实验动物欧洲供应中心，设在阿姆斯特丹的荷兰癌研究所，目的是供给世界各国这种动物。这个中心的工作应予鼓励，并应扩充对于实验动物自发肿瘤的研究。此外，也应饲养成对的纯种实验动物。

也感到十分需要研究适当的猴及其他种属。关于这一点，有些国家，例如日本、美国和苏联，已经成功地从事于猴的饲养。这些研究活动似乎很有价值，应当在国家和国际的水平上继续进行。

5.2 剂量水平及给药制度

试验药物的剂量水平在常规筛选及比较研究中均具有重要的意义，也是化学家合成新药所深切关心的。

以往，药物试验是用任意规定的剂量，以重量或克分子份数来计算的。但将试验剂量与毒性测定- LD_{50} -连系起来，显然是向标准化改进了。在这里也必需考虑到各种可变性。毒性应当永远在同一株肿瘤上测定，但实际并非永远如此。试验剂量必须根据 LD_{50} 来选定。在CCNSC，初步筛选试验是以 $\frac{1}{2}LD_{50}$ 开始，最后达到最大耐受量。莫斯科肿瘤研究所则采用一种不使任何试验动物致死的剂量。这种所谓最大耐受量是可以比较各种药物的一个水平。

同一剂量的分数次给药——无论所选定的剂量是作一次注射投给或每日两次或更多次数的注射——是应当考虑的一个重要变动。这应当和药物的种类、积蓄性毒性或所用的移植肿瘤一起考虑，而且在第一次筛选试验和以后更严格的试验之间也应有所改变。

也许更重要的是给药时间与肿瘤的植入的关系。Chester Beatty 研究所（见附录2，Ⅲ）和CCNSC所用的标准的方法是在移植后当天