

抗肿瘤化学治疗的现状与展望

高 怡 生

(中国科学院药物研究所)

经过近十余年来的发展,抗肿瘤化学治疗研究已经取得不小成绩。其研究规模的广大,为任何其它药物的研究所不能比拟。在可能有希望的研究路线上,已经进行了不少的探索。在现有基础上再向前进,将是深入攻坚阶段。现在我们从药物化学观点,来谈谈有关今后研究方向的问题。

肿瘤化学治疗研究的开展虽然是近十余年来的事,而化学工作者投入肿瘤有关的研究是远在致癌剂的问题上就开始了。当18世纪发现清扫烟囱的工人易产生某些类型的癌症以后,即有人注意煤焦油成分中可能存在某种致癌的物质。直到1915年,日本学者从实验上用煤焦油成分长期在动物身上涂擦而引起皮肤癌后,才得到科学的证明。从此就开拓了化学致癌剂的研究。以后经过十余年的努力,从煤膏中提出了可以致癌的多环芳香化合物,并证明为3,4-苯并芘(3,4-benzpyrene)。这也可以说是世界上首先被找到的第一个真正致癌的原因。四十年来,这一领域形成了肿瘤学研究上的一个最大的分支,其工作面的广大与内容的深度均为其他肿瘤有关学科所不及。致癌方面的成果值得每一个化学治疗研究工作者去深刻的钻研,因为从中最可能找到我们所需要的线索。这方面工作的缺点是,虽然进行了数以千计的合成化合物的致癌能力的研究,但从天然产品,特别是有特殊生理活性的化合物,来研究其致癌能力的力量尚属太少。从寻找新药观点来看,这一方面的重要性应更较合成致癌剂为大。因此我们认为,这是第一个值得努力的方向。

化学致癌剂的研究已经导致近来发现若干治癌剂与致癌剂的关系。例如,英国学者从研究致癌剂氨基-1,2-二苯乙烯(Amino-Stilbene)而获得了有活力的苯乙烯喹啉(Styryl quinoline)类化合物。又如从性激素与致癌有关的观点出发,而联想到胆酸与胆固醇,发现了甲基胆蒽(Methyl cholanthrene)的高度致癌能力。这一发现曾被大量研究工作者所注意,因为从化学观点看,它与许多多环芳香族致癌剂有共同之点,如二者同具有菲的结构。如所周知,后者与甾族激素是有关的。

再如有些致癌剂具有微弱的女性激素的作用,也被证实了。后二例更暗示一种线索,即此等致癌剂与激素有千丝万缕的关系,并且还可当作肿瘤产生原因与机制的初步线索。这些萌芽的线索已经举不胜举,肿瘤化学治疗工作者也已加以利用来探寻新治疗剂。但近来也有些药物化学工作者,认为肿瘤发病机制尚未搞清,因而无法再向前进,这显然是不正确的看法。我们知道,这门学科本身尚在萌芽阶段。例如目前寻找药物的途径,任人皆知系经验方式与“半理论”方式的结合,而且前者还是主要的。抗生素与植物成分等重要药物系筛选得来;合成药也大部分是从这一方式找到的,而合成药所遵循的理论基础与规律仍有很多的例外。以抗癌化合物本身言,如氟基团一般认为可以产生较大的毒性,巯基一般则认为是可以解毒或毒性小的基团,但5-氟鸟嘌呤与6-巯基嘌呤同为抗肿瘤药物。这样的插话,一方面想使参加协作抗癌工作的各学科研究者互相有所了解并加强协作,另一方面,更重要的是希望药物化学工作者在寻找抗肿瘤药物研究过程中注意提高与充实本门学科的理论。

近十余年来化学工作者才投入于抗癌化学治疗研究,但在此短短期间,与其他各学科的工作者配合,已获得了不少的成就。兹举例说明如下。

第一类,烷化剂:

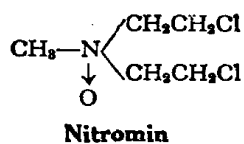
这类化合物包括大家熟知的氮芥,是由于它们能在体外与氨基酸、蛋白质起烷化作用而得名。近来还发现这类化合物在体内也有可能和蛋白质、核酸等起烷化作用。它们是给肿瘤患者带来的第一类有效药物,也是截至最近仍为临床上所最广泛应用的药物。根据 Ларіонов 的统计,这类烷化剂有明显疗效的现有三十余种,在临床上应用最多的有14种。它们的名称如下:

烷化剂名称及结构	应用年分	发现者
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \searrow \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array} \\ \cdot \\ \text{HCl} \quad \text{HN}_2 \end{array}$	1946	美国



1946

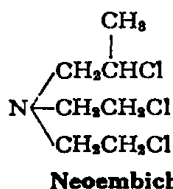
美国



Nitromin

1951

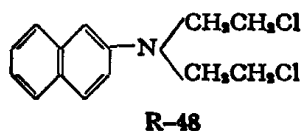
日本



Neoembichin

1952

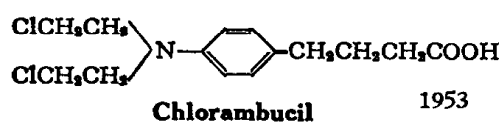
苏联



R-48

1950

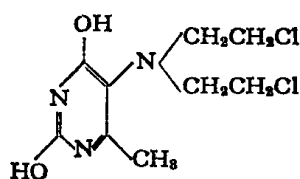
英国



Chlorambucil

1953

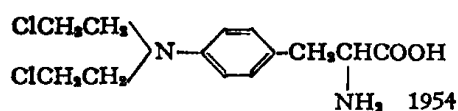
英国



Dopan

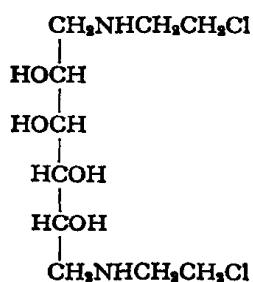
1954

苏联

NH₂

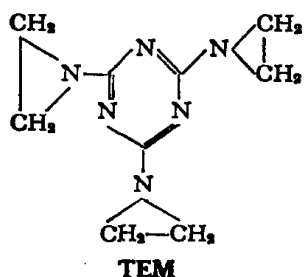
1954

苏联, 英国



1955

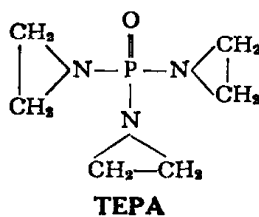
匈牙利



TEM

1950

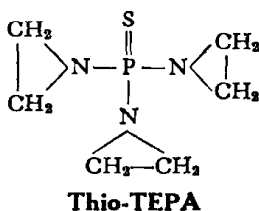
美国



TEPA

1952

美国



Thio-TEPA

1953

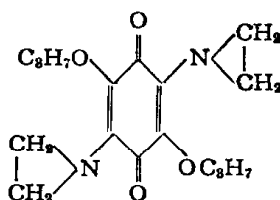
美国



Myleran

1953

英国



1954

德国

这些烷化剂不但在化学结构上有相似及相异部分, 在临床效力上也各有特点。它们真正的作用机制均有待探讨, 确实疗效也有待详细的总结。可以预言, 这两方面的深入研究对以后寻求新的抗癌药会有启示作用, 且对肿瘤的产生机制也将有所帮助。

照结构看, 烷化剂可分为三种类型: 第一类为含有氯乙基的氮类化合物, 它们又可分为芳香及脂肪族两类氯乙氮类化合物, 后者再可分为双-(二氯乙)氮、及氯乙二氮两类。第二类为含有乙烯亚氮的化合物, 它们当中有些是整理羊毛时的交叉联接剂。其原始设计系根据研究氮芥的作用机制的结果, 即有人发现氮芥类化合物对蛋白质有一种交叉联接作用, 而联想到利用其他同性质的化合物的。这一点说明对一种药物机制的研究, 对发现新路线有极大的关系。第三类为甲基磺酯类烷化剂。它与化学反应上应用的烷化剂硫酸二甲酯有相同之点。

1955年后, 新的烷化剂推广到临床上应用的数目大为减少。一方面由于再寻找结构简单而疗效高及经济价值合算的同类化合物较前一时期难得多; 另一方面则由于各国医生对接受新烷化剂的临床试验的兴趣愈来愈少, 原因是此类药物在临床上所反映的毒性已一般化了。虽然如此, 这方面的研究工作仍将大量出现。至于新的路线, 或为改善这些已知化合物的毒性, 或为增加其专一性。

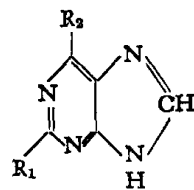
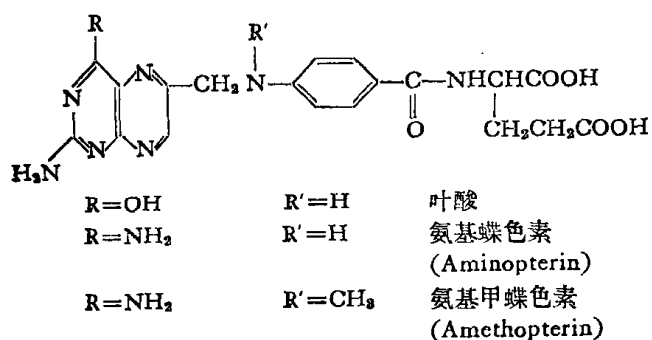
第二类，抗代謝化合物：

这类化合物的設計思想是从对抗生物体的代謝化合物而进行的，故称抗代謝化合物。抗代謝原理应用于葯物研究，是在磺胺葯对細菌合成对-氨基苯甲酸有对抗作用被承認后而推广的。此类葯物的特点是在过量的被对抗的正常代謝物存在时，极大多数能抵消或扭轉抗正常代謝物的效力。大量有效磺胺葯物曾由于利用此原理設計而获得，且多数毒性較低。以后发现其原因是由于人体并不合成对-氨基苯甲酸，因而不存在有关的酶系。毫无疑问，这一設計思想在磺胺类葯物上应用成功了。可惜其他由抗代謝原理出发寻得的葯物，至今仍属罕見。

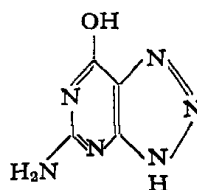
在肿瘤化学治疗上，曾于1950年左右由Farber等从抗叶酸的觀點出发，寻找到一系列的叶酸同型物，有极高的抗肿瘤細胞的能力，并在人体内对白血病的治療有某些成功的例子。以后实践证明，它們的缺点是毒性很高，并且易于产生抗葯性。当然有此結果并非意外，原因是叶酸对正常細胞代謝也有极大的关系。前数載，除美国外其他国家在这方面进行同类工作者并不多。从化学合成观点看，这也是一类不易制备的化合物。

除抗叶酸代謝物外，尚有抗核酸代謝物。这方面研究的开始系由于肿瘤的无限度快速生长早被推测与細胞核分裂有关，同时近年来与細胞核有密切关系的成份——核酸的結構被初步闡明，因而有可能从核酸的各个組成結構，如嘌呤、嘧啶等类化合物来合成其同型物及衍生物。几年来，确实从中找到若干有临床应用价值的葯物，故为几年来风行一时的路綫，至于其缺点則一如抗叶酸代謝化合物。

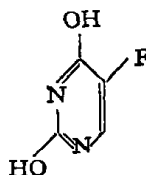
以上两类物质，由于其作用对正常細胞与癌細胞无区别，因而被有些科学工作者归納于細胞毒素类。此类化合物的另一方面的重大意义是，对肿瘤組織及其发生机制的研究有很大关系，預料将来仍为肿瘤学研究者注意的問題。其方向将是合成更复杂的核酸类似物，从而增加其专一性。若干有效化合物如下所示：



$R_1=R_2=NH_2$	2,6-二氨基嘌呤
$R_1=H, R_2=SH$	6-MP 6-巯基嘌呤
$R_1=H, R_2=SCH_3$	6-甲巯基嘌呤
$R_1=NH_2, R_2=SH$	硫代鳥糞嘌呤
$R_1=H, R_2=Cl$	氯代嘌呤



偶氮鳥糞嘌呤



5-氟鳥嘧啶

从上列結構看，抗叶酸代謝物的結構专一性比較大，只能作輕微的改变，故从其他簡單的蝶色素(pterins)化合物中并未找到有效葯物。至于嘌呤及嘧啶类化合物被篩过的数量則极巨大，其简单核取代化合物几乎全部試驗了，有效者大部系与生理活性的母体結構差异不大的化合物。近来，这类化合物临床的范围并不广，主要是白血病治疗，而且缺点陸續被发现。5-氟鳥嘧啶正在被估价之中。但此种类型之化合物仍将被注意。从生理观点看，假使我們能找出更有效的抗肿瘤的化学基团，嘌呤与嘧啶仍不失为一个很好的载体。

第三类，抗菌素：

抗菌素在医学史上有着自己的光輝的一頁，已不容諱言。肿瘤的治療很自然的被想到来求救于它。推测近来各国的抗菌素研究，其最大目标或即为寻找抗肿瘤的抗菌素。虽然成績还不显著，而数年来被发现具有抗癌作用者則已經不少，而且有益于临床者，如放綫菌素类抗菌素。其他被注意而尚不能肯定效果者为氮絲氨酸及DON。后者对核酸的影响已被闡明。放綫菌素C、D及我国发现的K等均有极高的抗癌作用，而且为所有已知抗癌葯物所不及。我所曾对放綫菌素K的作用机制作了初步的研究，并証明与抗核酸有关。但此葯的詳細机制仍待进一步探討，因为其所用的剂量极小，或者可能影响更微量的肿瘤組成成份。

这方面若能有所成就，将来或能为化疗工作者提出新的研究方向。

第四类，植物成份：

秋水仙碱久知有影响细胞分裂作用，但毒性很大。故一度热烈研究其同型物的合成与药理作用后，曾冷落一时。现在似乎又被重新注意，如最近其同型物 Demecolone 在苏联被用于治疗某些皮肤癌，效力良好。这一化合物的结构特点仍有加以研究的必要。

以上简略地提了些最有效药物。但从化学结构来看，曾被筛选过的化合物远不止这些类型。此外尚有很多效力及应用价值未肯定者，但仍有注意的必要。因为，一方面我们可以从最好的药物改变其结构而寻得更好的药物，另一方面也可以从还不理想，暂时还不能应用到临床上去的药物改变其结构以寻找有效的药物，且可能性甚大。再者，从生理作用与化学结构的关系观点看，我们更不能忽视任何一个曾显示对抗癌细胞有效的化合物，甚至无效的化合物。

过去的化疗研究重心似在白血病与淋巴瘤上，但临床上对其他种类肿瘤也均曾加以应用。其结果表明，有些药物对某些种肿瘤有效，而对其他显示无效。这说明治疗肿瘤不大可能依赖于一种药物，也就是说应从一种药物对一种肿瘤有特效的观点出发来研究新治疗剂，这样才有可能增加药物的专一性。其次是有部份工作者希望跳出烷化剂范围，而从抗代谢物出发寻求新的治疗剂，但也有一部份人认为应再于烷化剂方面深入追寻下去，因为它们已在实践中确实显示过效力。这些学者同时并提出一些深入下去的实际做法，特别可注意的是苏联 Ларьонов 的意见：为了增加烷化剂的专一性，可将特殊烷化剂连接在某些有生理活性的分子上，或者再接到第二种生理活性分子上去，使药物所达的部位更能确定，这种设计思想无疑是动人的。已有的线索如碘化物易集中于甲状腺，有些抗癌药易分布于皮肤下面，苯丙氨酸与黑色素有关等等，都有助于抗癌药的设计。生物学科的学者们应向化学治疗工作者多提供这方面的线索，这将有助于毒性小的药物的获得。还有一点有关烷化剂的意见值得注意，即这类药物对大体积的癌组织不能发挥效力，只对转移性的肿瘤效力较大，其次此类药物对消化道损伤甚为严重。这些都使人想到外科及放射治疗还应占重要地位，而且应将综合处理的原则贯彻到肿瘤治疗问题上去。除非我们有一天已知肿瘤与正常细胞代谢的区别，同时药物设计理论也已趋于完善之时，药物治疗才会占主要地位。

另一值得注意的意见是主张从抗维生素的道路来寻找药物，理由是肿瘤或是一种经过苦难环境终于脱离母体代谢规律的组织，它本身可能自有一套代谢系统，如自行合成维生素等，而正常组织是不能合成此物的。因此这与上述的磺胺抗对-氨基苯甲酸为同一原理。

还有一些想法也是动人的。有人说肿瘤既是独立的组织，与正常组织比较或是缺少某些成份或是多了某些成份，因而失去了代谢平衡。意思是正常细胞本有平衡生长因素的酶系统，肿瘤则缺少此种抑制酶，因之促进生长的产物不断产生，而使癌细胞无限生长下去。假使我们逐渐引入这些缺少的物质，它们将恢复正常生长。这虽是合理的想法，但问题在于到底缺什么，多什么？我们现在还不知道。

我国比较大规模的肿瘤化疗研究工作可以说是从1958年才开始的。但两年来已经取得了重要进展。

我们相信，在党的领导下，对于抗肿瘤这一综合性研究课题，必能于短期内获得显著的成绩。

- [1] J. P. Greenstein, *Biochemistry of Cancer*, pp. 43—182, 276—323 (1954).
- [2] S. Farber, *Advances in Cancer Research*, IV, 1—71 (1956).
- [3] P. Rondoni, *Advances in Cancer Research*, III, 131—214 (1955).
- [4] C. C. Stock, *Advances in Cancer Research*, II, 425—492 (1954).
- [5] Л. Ф. Ларьонов, *Вест. АМН СССР*, 2, 8 (1958).
- [6] F. Homburger, *The Biologic Basis of Cancer Management*, A. H. H. Book, 1957, pp. 25—47, 91—105.
- [7] *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 51, 409—420 (1958).
- [8] H. C. Reilley: *Ciba Foundation Symposium on Amino Acids and Peptides with Antimetabolic Activity*, J. and A Churchill Ltd. London 1958, pp. 62—74.
- [9] A. W. Johnson, *Ibid*, pp. 122—133.
- [10] D. W. Woolley, *Antimetabolites and Cancer*. American Association For the Advancement of Science, Washington. 1955. pp. 163—174.
- [11] J. J. Bieseke, *Mitotic Poisons and Cancer Problem*, Elsevier Publishing Company, N. Y. 1958, pp. 169—171.
- [12] *Negative Data From Cancer Chemotherapy Studies*, *Cancer Research*, suppl. No. 1 (1953).
- [13] *Cancer Chemotherapy Screening Data I*, 18, No. 8 (1958).