

# 癌症化疗： 一场没有硝烟的战争

撰文

杨俊杰 郭晓强



癌细胞常被看作“入侵”机体的敌人，欲除之而后快，因此研究人员治疗癌症的基本思路在于开发并临床应用具有癌细胞毒性的化学药物，这一策略被称为化疗。化疗本意在于使用化

学药物进行疾病治疗，最初主要用于感染性疾病，而目前这一名词一定程度上成为癌症治疗的专有名词。

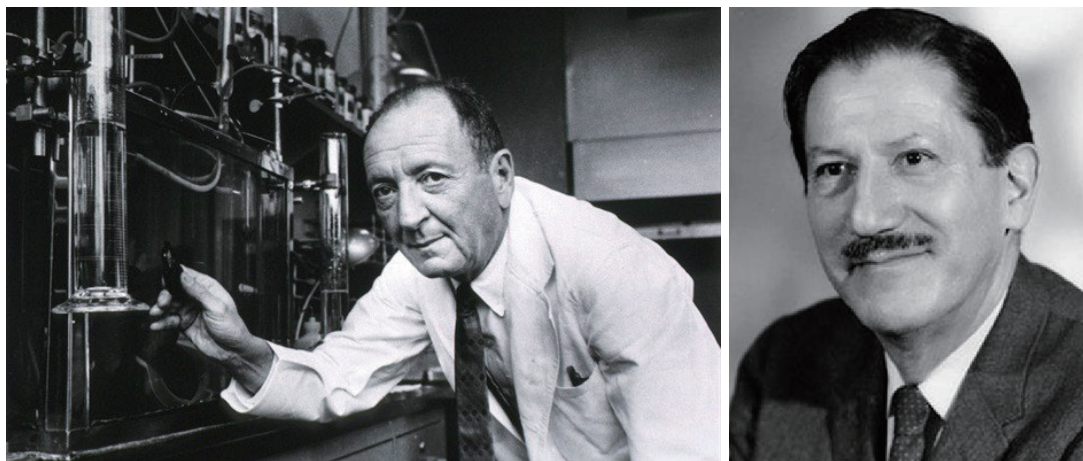
## 氮芥：意外的收获

故事可追溯到19世纪末，当时，化学迎来一次飞跃式的发展，大量人工化合物在实验室被合成。一次意外合成了一种含有氮原子且带有芥子味的液体，将其命名为芥子气。芥子气合成之初就发生了一次严重的实验室事故，技术人员险些丧命，意识到这一化合物的巨大毒性，从而对其敬而远之，不愿深入研究。然而这一现象却引起了战争贩子们的巨大兴趣。

第一次世界大战，德国首次使用化学武器，包括芥子气在内的多种有毒物质为战争中士兵带来难以消除的灾难。战后，为防止此类事件再



科学家最初对芥子气的研究主要是为了应用于战争



左：阿尔弗雷德·吉尔曼 右：路易斯·古德曼

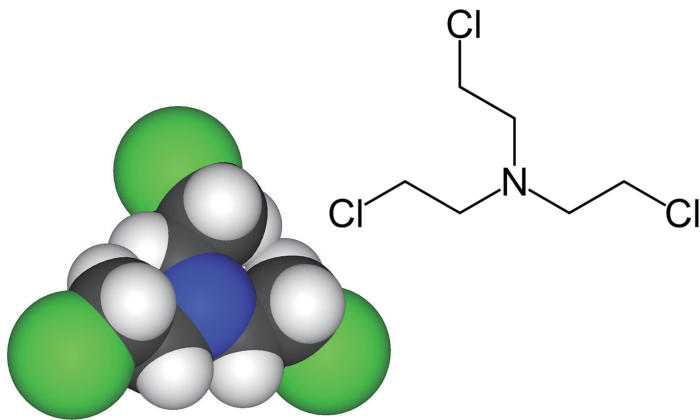
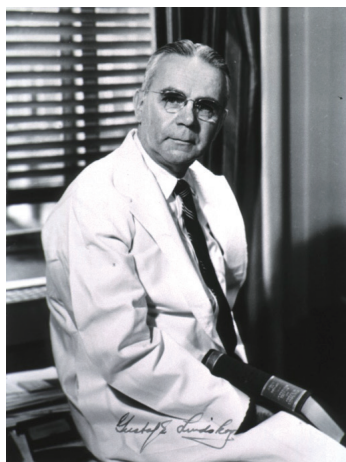
次发生，世界各国于1925年签署了日内瓦公约，禁止采用化学战。然而，第二次世界大战爆发后，世界各国仍在秘密研究化学武器。

一次空袭导致意大利芥子气泄漏而引发数千人死亡，战争专家检测死亡士兵时惊奇地发现，死者体内淋巴结和骨髓细胞数量显著减少。尽管当时对癌症的机制理解有限，但普遍接受的观点是癌细胞增殖快于正常细胞。而这次意外发现的意义在于，芥子气的这种特性使其可能在癌症治疗方面大有可为。这一朴素想法预示着，化疗这场针对癌细胞的战争正式打响。

1942年，美国国防部召集耶鲁医学院两位药理学专家阿尔弗雷德·吉尔曼

(Alfred Gilman)和路易斯·古德曼(Louis Goodman)研究芥子气的药用价值。考虑到芥子气的毒性、气体携带和使用不便等缺陷，两位科学家对芥子气进行了改造，用氮原子代替硫原子，这一化合物被称为氮芥(nitrogen mustard)。氮芥与芥子气具有相似活性，但毒性较低，并为液体状态，应用较为便利。

1943年，吉尔曼和古德曼使用小鼠淋巴细胞体外证明，氮芥具有肿瘤细胞抑制活性，并成功说服胸外科医生古斯塔夫·林斯科格(Gustaf Lindskog)为一位非霍奇金淋巴瘤患者首次使用氮芥进行治疗。结果肿瘤出现明显缩小，尽管不久后再次复发，但却是人类第一次



左：古斯塔夫·林斯科格 右：氮芥的分子结构

使用化学药物实现肿瘤消退的临床试验，宣告癌症化疗时代的正式到来。

些许遗憾的是，由于战争的缘故，为了不违反人道主义原则，这一秘密结果直到二战结束后的1946年才公开发表。而1944年，美国内分泌学家查尔斯·布伦顿·哈金斯 (Charles Brenton Huggins) 首次报道使用抗雄激素疗法实现前列腺癌治疗的临床结果，并因此分享了1966年的诺贝尔生理学或医学奖，氮芥治疗癌症的成功案例也与第一次擦肩而过。

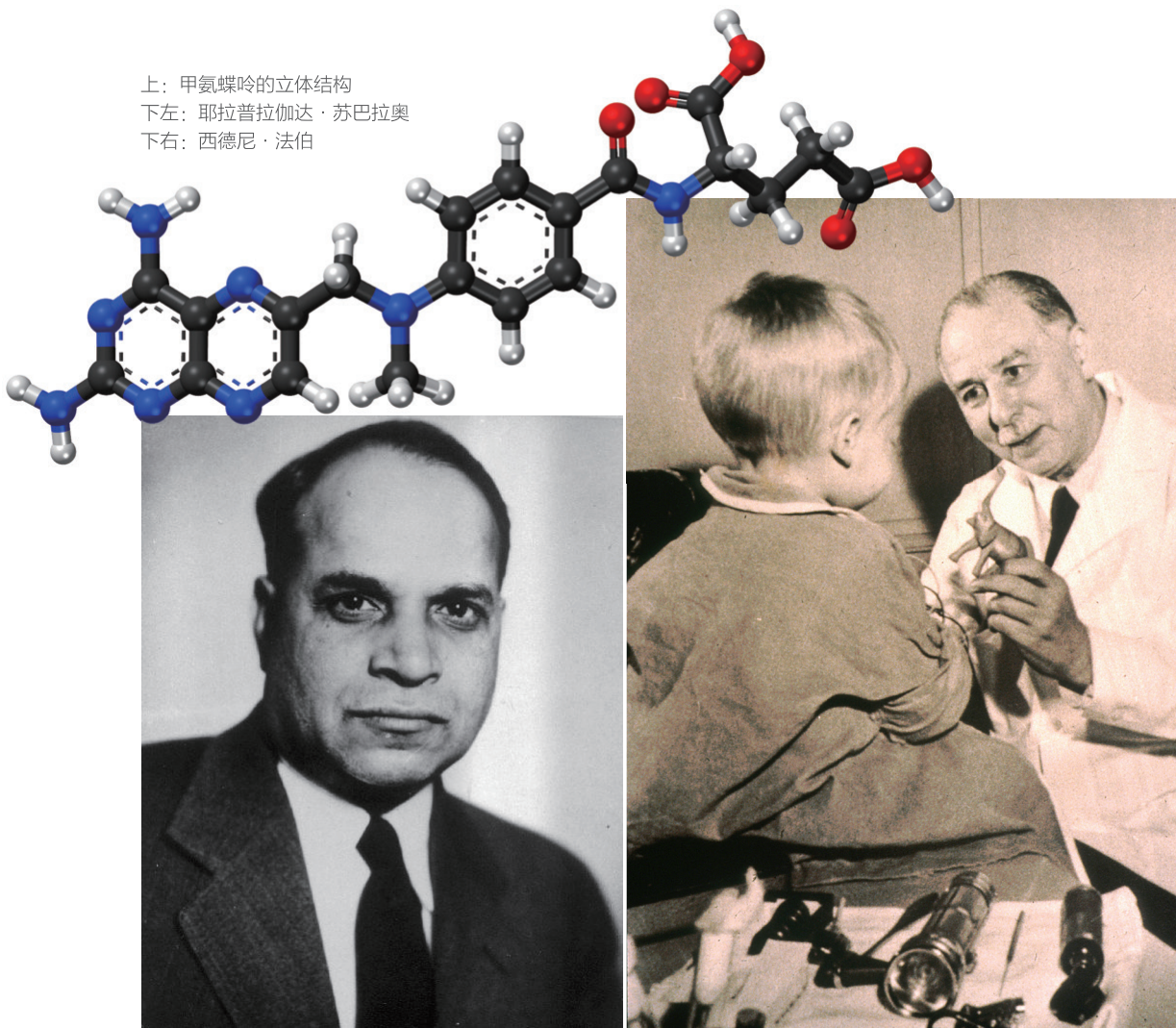
### 抗叶酸治疗: 化疗新突破

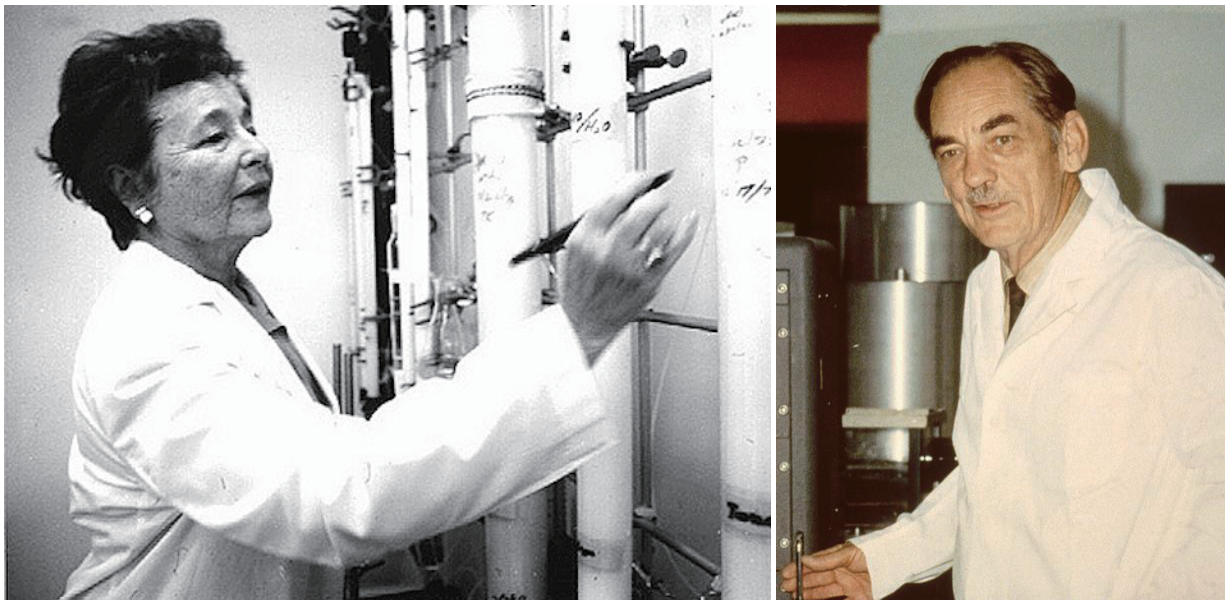
20世纪40年代，癌症治疗手段还相当有限，多数情况下医生都束手无策，因此具有抗

肿瘤效应的化合物氮芥的发现无疑拉开了癌症治疗的序曲。这一发现给予医生和患者“癌症可以治愈”的巨大信心，众多临床医生和药物学家纷纷加入寻找新的抗癌化合物队伍之中。

美国病理学家西德尼·法伯 (Sidney Farber) 在哈佛医学院和儿童医院期间研究叶酸与白血病的关系。其实，营养学研究早已表明绿色蔬菜对骨髓功能具有必不可少的作用，并于1937年证明叶酸负责了这一活性，而叶酸缺乏可破坏骨髓功能。法伯和同事的研究发现，叶酸具有促进急性淋巴细胞白血病细胞增殖的效应，因此推测阻碍叶酸活性可能对白血病治疗具有重要价值。随后，法伯联系到叶酸领域专家印度生物化学家耶拉普拉伽达·苏巴

上: 甲氨蝶呤的立体结构  
下左: 耶拉普拉伽达·苏巴拉奥  
下右: 西德尼·法伯





左：格特鲁德·贝利·埃利昂 右：乔治·赫伯特·希金斯

拉奥(Yellapragada Subbarao)并开展合作。苏巴拉奥合成了第一个抗叶酸化合物甲氨蝶呤(methotrexate, MTX),而法伯随后临床测试甲氨蝶呤的抗肿瘤效果。

1948年,美国著名的《新英格兰医学杂志》报道了法伯使用甲氨蝶呤治疗儿童急性白血病的临床试验结果,部分患儿临床症状完全缓解,这对当时无药可治的现状而言无疑是一项巨大突破,法伯也因这一贡献而被誉为“现代癌症化疗”之父,并于1966年荣获美国著名的拉斯克临床医学研究奖,遗憾的是由于法伯的早逝而与诺贝尔奖无缘。

20世纪50年代开始,研究人员发现甲氨蝶呤还对实体瘤有效,从而使其应用大大拓展。

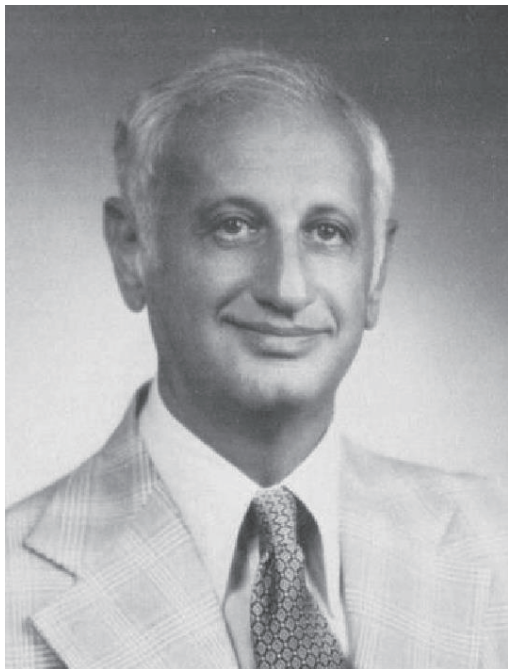
### 抗核苷酸治疗:一种新思路

20世纪40年代初,科学家提出磺胺类药物能通过影响细菌代谢而发挥抗菌作用,纽约韦尔康公司(Burroughs Wellcome)(后并入葛兰素史克)的乔治·赫伯特·希金斯(George Herbert Hitchings)受此启发提出一种药物研发新思路,即干扰细胞分裂过程DNA代谢将对

细菌和癌细胞等产生相同的杀伤效应。DNA合成原料是嘌呤和嘧啶,希金斯认为嘌呤和嘧啶类似物具有潜在的细胞抑制功能。甲氨蝶呤的成功一定程度上验证了希金斯假说的正确性,然后希金斯决定寻找新的抗癌化合物。

1948年,希金斯和同事格特鲁德·贝利·埃利昂(Gertrude Belle Elion)决定启动核苷酸类似物筛选计划。尽管当时对核苷酸代谢细节还知之甚少,并且可用的方法和技术也相当有限,但他们还是义无反顾地踏上了征程。为筛选特定化合物对嘌呤或嘧啶代谢的影响,他们建立了一种简易、高效的乳酸杆菌生长敏感试验体系。因为无论细菌还是癌细胞都离不开核苷酸,因此采用乳酸菌代替肿瘤细胞可以简化筛选过程,从而省时又省力。

1948年,埃利昂筛选到2,6-二氨基嘌呤可明显抑制乳酸杆菌生长,并且这种抑制效应可通过补充腺嘌呤而得到缓解,预示着2,6-二氨基嘌呤抑制细菌生长是通过影响腺嘌呤合成来实现的。2,6-二氨基嘌呤随后被送往斯隆-凯特琳研究所进一步开展抗癌活性鉴定,体外实验和小鼠肿瘤模型均证明,2,6-二氨基嘌呤具有显著抗癌活性,然而严重副作用使其未能进一



查尔斯·海登伯格

步开展临床实验。

这次“失败”并未挫伤他们的信心，相反更坚信这一策略的正确性。1951年，埃利昂和希金斯进一步经过大规模筛选又发现具有抑制细菌生长的嘌呤代谢抑制剂——6-巯基嘌呤（mercaptopurine, 6-MP）。随后在斯隆-凯特琳研究所经过测试也显示出明显的抗癌活性，并且临床试验还发现，6-MP在白血病治疗方面有显著效果，特别是对抗叶酸治疗无效后的患者也具有疗效。6-MP可使白血病患者完全缓解，并使平均生存期从最初3到4个月延长到12个月以上，对白血病患者而言是一个革命性的胜利。这一激动人心的结果使美国FDA在临床试验仅10个月后就批准6-MP应用于儿童急性白血病的治疗。尤为关键的是，6-MP不仅对血液系统肿瘤有效，而且对实体肿瘤也有一定的效果，这大大拓展了化疗的应用范围。

如果氮芥和叶酸类似物是偶然发现的话，6-MP则是系统筛选的结果了。希金斯和埃利昂也因为6-MP及其他一系列新药的发明而分享了1988年的诺贝尔生理学或医学奖。

## 5-氟尿嘧啶：新型抑制剂

6-MP的成功进一步激发了研究者对抗核苷酸代谢的兴趣。1954年，研究人员发现肝癌细胞对放射性尿嘧啶吸收效率显著高于正常细胞，预示着尿嘧啶对癌细胞生长而言具有更为重要的作用。受这一发现启发，美国化学家查尔斯·海登伯格（Charles Heidelberger）推测，抑制癌细胞尿嘧啶利用率可以应用于癌症治疗。1957年，海登伯格和同事开发出尿嘧啶类似物——5-氟尿嘧啶（Fluorouracil, 5-FU），并证实其确实可以抑制小鼠内肿瘤增殖。进一步临床试验表明，5-FU对多种实体瘤具有较理想的抗性，并于1962年批准应用于临床。时至今日，5-FU亦被世界卫生组织列入基本药物，是多种肿瘤如结肠癌、食道癌、胃癌和乳腺癌等治疗的重要药物，一般通过静脉方式给药。5-FU的发现可被看作早期靶向治疗的一个成功范式，尽管靶点为代谢通路而非今天靶向治疗所指的特定分子。

## 联合化疗：疗效最大化

20世纪50年代开始，研究人员开发成功一系列化疗药物，除上述提及外，还有长春新碱（vincristine）、顺铂、丙卡巴肼（procarbazine）等，从而极大地提升了治疗的效果。但这些药物在单独应用时存在诸多缺陷，许多患者治疗初期往往效果比较理想，但一段时期后肿瘤常常复发，同时出现药物抗性，使化疗失败。为解决这一难题，临床肿瘤学家开始借鉴感染性疾病的治疗经验，即多种抗生素联用可以最大限度地减少细菌耐药性。

早在1953年，国立癌症研究院詹姆斯·弗雷德里克·霍兰德（James Frederick Holland）就尝试使用甲氨蝶呤和6-MP联合治疗急性白血病；20世纪60年代，霍兰德与埃米尔·弗莱雷里奇（Emil Freireich）、埃米尔·弗雷（Emil Frei）合作采用甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、长春新碱和泼



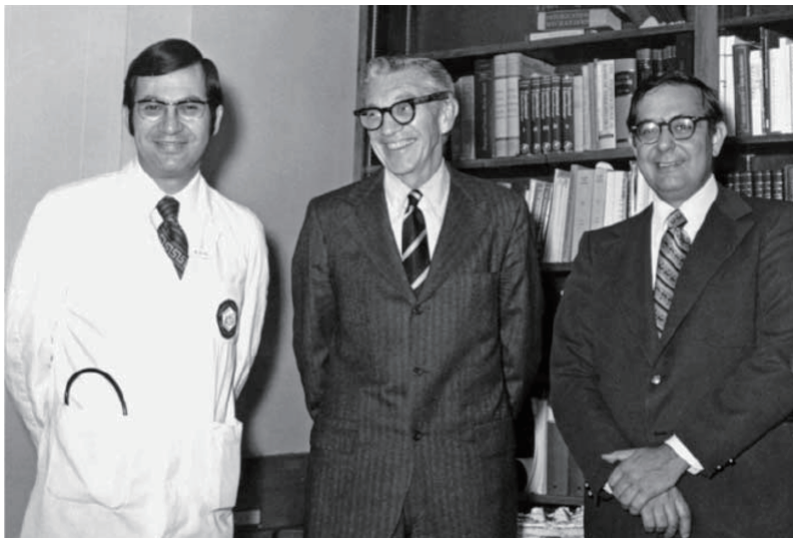
左：詹姆斯·弗雷德里克·霍兰德 右：文森特·西奥多·德维塔

尼松4药联用的策略治疗急性淋巴细胞白血病，并获得了成功，这一方法亦称POMP方案。与此同时，国立癌症研究院文森特·西奥多·德维塔（Vincent Theodore DeVita）等也开发出另一种组合，即氮芥、长春新碱、丙卡巴肼和泼尼松，该方法被称为MOPP方案，这种联合治疗在霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤上亦取得了理想的效果。这些成功案例也打消了众多肿瘤学家早期的疑虑，因为他们担心这种联合将增加化疗药物的毒性，但对患者作用有限。不久，多种联合化疗策略层出不穷，这些配方充分考虑了不同化疗药物作用机制及不同癌症本身的敏感性

情况，利用不同药物间的互补作用而实现治疗的协同效应，成为当前癌症临床化疗的主要手段。

1972年，包括霍兰德、弗莱雷里奇、弗雷和德维塔等多位在癌症联合化疗方面做出卓越贡献的科学家分享了拉斯克临床医学研究奖。





上：20世纪70年代的文森特·西奥多·德维塔（左一）和保罗·卡蓬（右一）

下：伯纳德·费舍尔



### 辅助化疗: 拓展的应用

化疗当时面临的另一大难题在于,无论是单一化疗还是联合化疗,它们都主要在血液系统肿瘤或罕见实体肿瘤方面有效,而对大多数实体瘤的治疗效果并不理想,从而极大地限制了化疗的广泛应用。对于大多数实体瘤而言,首选的治疗策略仍是手术,然而术后存在两大风险,即肿瘤复发和转移,从而导致治疗效果不佳,如何克服这两大问题成为摆在肿瘤学家面前的难题。

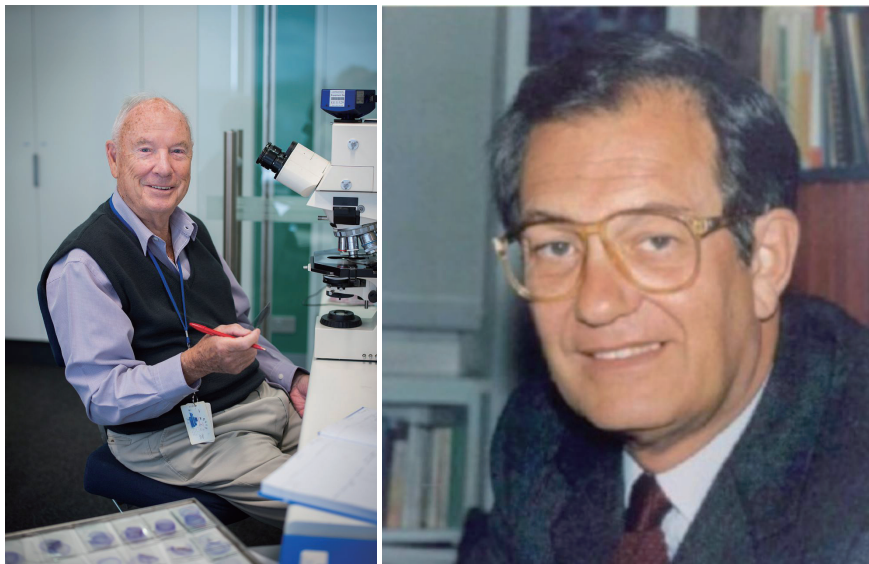
1963年,美国国立癌症研究院的保罗·卡蓬(Paul Carbone)率先提出“辅助治疗”(adjuvant

therapy)一词,并随后将这一理念应用于乳腺癌的术后治疗,初步结果显示术后辅助化疗可降低患者术后复发率。卡蓬进一步与意大利肿瘤专家詹尼·波纳多纳(Gianni Bonadonna)启动一项临床试验,结果显示,乳房切除后辅助环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶联合化疗可显著增加乳腺癌患者生存率。在此基础上,1976年匹兹堡大学伯纳德·费舍尔(Bernard Fisher)进一步启动一项相似临床试验并得到了相似结论,即术后辅助治疗可大大提升乳腺癌患者存活率,并降低癌症复发和转移的风险。

尽管乳腺癌医生仍对这些结果持一定的怀疑态度,但其他医生开始在更多类型的肿瘤治疗中采用辅助策略,并获得巨大成功。费舍尔也由于在该领域的卓越贡献而荣获了1985年的拉斯克临床医学研究奖。

### 免疫辅助: 疗效的提升

化疗药物是一把双刃剑,即对癌细胞具有杀伤效应,又可造正常细胞的死亡,而带来难



左：唐纳德·梅特卡夫 右：詹尼·波纳多纳

以避免的“伤及无辜”效应。化疗的一大副作用是免疫抑制，治疗过程中患者常出现身体虚弱而无法持续放疗，最终导致治疗失败，因此如何克服化疗的严重副作用也是科学家思考的问题之一。

澳大利亚血液学家唐纳德·梅特卡夫（Donald Metcalf）从20世纪60年代开始进入肿瘤学领域，聚焦于红细胞和白细胞的生成机制，进而寻找增加癌症患者免疫力的策略。梅特卡夫观察到化疗后癌症患者体内白细胞严重减少，从而导致感染风险极大增加，因此推测体内应存在某种可增强白细胞生成的因子，如果能发现这些因子并将其应用于化疗后病人，将有利于患者的生存质量，也将延长生存期。

1977年，梅特卡夫和同事从小鼠中分离到这种因子，由于它们主要促进白细胞生成而将其称为集落刺激因子（colony stimulating factor, CSF）。20世纪80年代，随着基因工程技术的发展和完善，CSF制备大大简化，也为临床大规模应用提供了可能。CSF的应用一方面由于缓解副作用而改善患者化疗后的生存质量，另一方面也使药物剂量得以提升，从而有利于患者生存期的延

长。梅特卡夫由于在CSF及相关研究中的重要贡献而被誉为“现代血液学之父”，并荣获1993年的拉斯克临床医学研究奖。

总之，自20世纪40年代以来，癌症化疗取得了一系列成功，尽管其距离人们的期望还相差甚远，但这些进步为人类战胜癌症带来了巨大的信心，从而促使美国于1971年通过癌症战争法案。癌症战争法案能够通过，主要源于两方面的成就，一是病毒癌基因的发现，二是化疗方面的突破。当然意想不到的，故事并未按照剧本设定的剧情发展，后续证明人类对癌症的战争仍在继续，并且其艰难程度远超人类的预期。

#### 作者简介

杨俊杰，硕士研究生，华北理工大学/河北省人民医院，主要从事肿瘤临床治疗的研究。

郭晓强，北京大学深圳医院，理学博士，副教授。主要研究代谢异常、组蛋白修饰调控与肾癌发生，此外还从事生命科学史、肿瘤学科普和医学伦理学等研究。贝志健康公众号负责人，担任中国细胞生物学会科普分会委员。

（责编 桑新华）