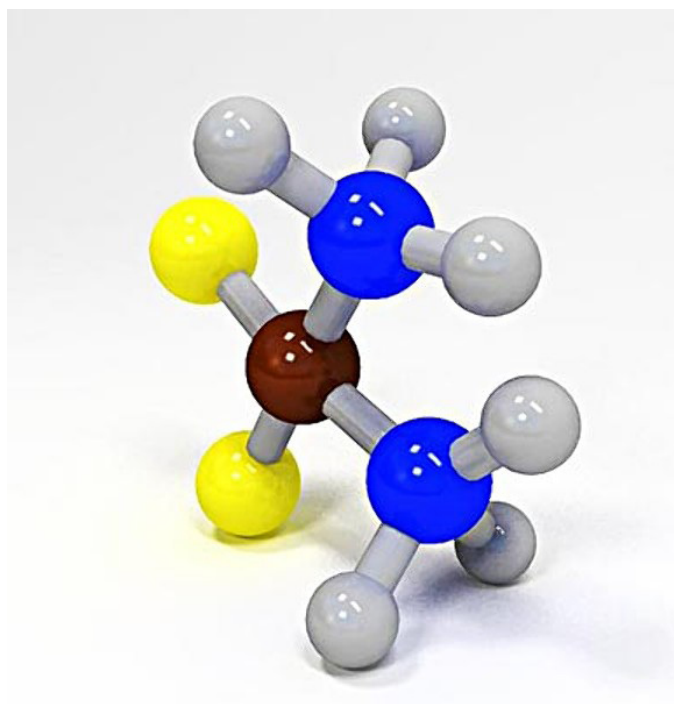


众里寻治癌良药千百度，
蓦然回首顺铂却在灯火阑珊处

从“无用”化合物 到治癌良药

——纪念顺铂化疗作用的发现

撰文·供图 郭晓强



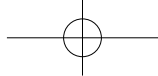
顺铂的分子立体结构

癌症仍是严重威胁人类健康的疾病，而化疗仍是癌症治疗的基本策略之一。目前，临床上应用的化疗药物达几十种，以顺铂为主的铂类化合物是最常用一类，而顺铂抗癌作用则源于一次偶然发现。

顺铂的合成

19世纪初，化学取得了快速发展，天然化合物的分离和人工化合物的合成成为当时化学主流，而顺铂就是这一阶段的重要成果。

培伦(Michele Peyrone, 1813—1883)是一位意大利化学家，他最开始的专业是医学，后来转向化学方向。1842年，培伦加入德国著名化学家李比希的实验室，开始了自己在农业化学和生理学领域的研究，重点在铂类化合物。1844年，培伦在制备一种马格纳斯盐(magnus's green salt)的铂化合物过程中获得了两种产物，一种是想要



的绿色马格纳斯盐,而另一种为黄色的未知化合物。进一步将两者分离后,发现它们具有不同的特性,从而证明后者是一种新的化合物,为和原有化合物区别,将其称为培伦盐,也称为培伦氯,这是首次获得顺铂。实际上,马格纳斯盐和培伦盐的组成相同,都是 $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$,只是空间结构不同而已。

顺铂的结构

随着大量化合物的合成,其结构研究也成为势在必行的课题,对简单化合物如 NaCl 、 PtCl_2 等较容易理解,但对多出2个中性原子团 NH_3 的化合物 $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$,问题就变得扑朔迷离起来。

维尔纳(Alfred Werner,1866—1919)是一位瑞士化学家,毕业于苏黎世的瑞士联邦理工学院化学专业,并于1890年获得博士学位。1893年,年仅26岁的维尔纳就创造性提出配位化学理论,很好解释了含有过渡金属元素如钴、铁、铂等复杂离子化合物的正确结构。带正电的金属离子除与阴离子之间通过电荷相互作用外,还可与中性原子团或带电离子通过特殊关系——配位形成化合物,这一理论很好解释了顺铂的结构。维尔纳也由于在配位化学领域的重要贡献而荣获1913年诺贝尔化学奖。

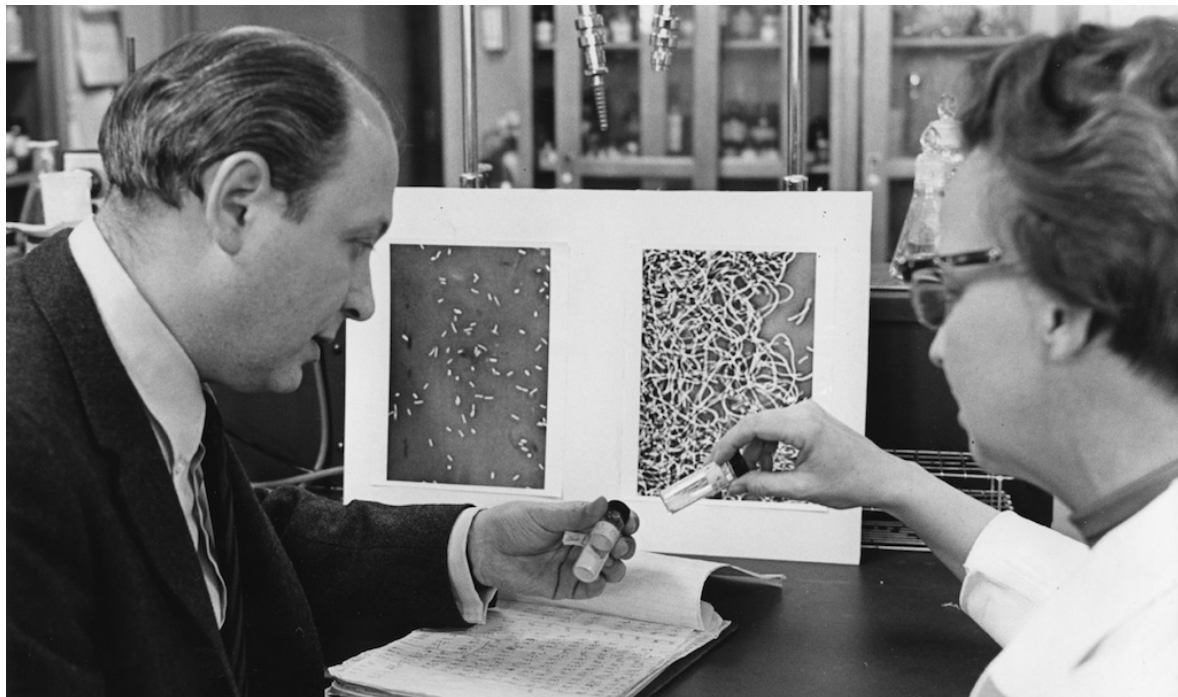
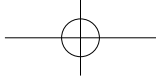
顺铂的抗癌

尽管顺铂已经合成并获悉了化学结构,但它的用途仍然不知,直到沉寂百年以后(确切说是121年)才出现了重大转机。

罗森伯格(Barnett Rosenberg,1926—2009)是一位美国物理化学家,1948年从布鲁克林学院毕业,1956年从纽约大学获得物理学博士学位,在经过几年学术生涯后于1961年加入密歇根州立大学工作。罗森伯格算是一个肿瘤研究的“外行”,只是误打



上: 意大利化学家培伦
下: 瑞士化学家维尔纳



美国物理化学家罗森伯格（左）在实验室

误撞进入这一领域，整个发现完全是一个偶然。

罗森伯格研究兴趣与癌症不存在一点关联。他既不探索癌症治疗方法，也不探索癌症机制，研究方向与疾病都没有任何关系，甚至实验材料也不是高等动物或人的细胞，他唯一关注的是细菌在电场和磁场下的生长状况。

1965年，罗森伯格和同事将细菌放置在携带铂电极的溶液中，随后通电一段时间后观察细菌生长。令人意外的是细菌比正常情况下多长出300倍以上，说明细菌还在生长，但却丧失了复制能力。重复试验进一步证实这个结论的可靠性，就是铂电极通电后可抑制细菌分裂，并且关闭通电一段时间后细菌无法恢复分裂能力，据此罗森伯格认为应该是一种特定化合物对细菌分裂产生了影响，而非电流或磁场效应。

随后，罗森伯格测试了多种化合物，而

铂类化合物的效果最为明显，特别是顺铂更是显著抑制了细菌分裂能力。原来通电过程中，部分铂溶解形成无法电解的四价铂化合物，随后被还原为二价化合物，最终产生顺铂，从而使溶液具有抑制细菌繁殖的能力。

罗森伯格并没有仅仅停留在顺铂可抑制细菌分裂这个层次，而是往前走出了重要一步。当时已经知道癌症是一种细胞增殖失控疾病，因此罗森伯格进一步提出假说，顺铂可能像抑制细菌分裂那样去抑制肿瘤增殖。罗森伯格联系了美国国立癌症研究所，开始以肉瘤细胞系和白血病细胞系为材料验证自己的假说，进一步还以小鼠模型进行了实验，结果均表明顺铂具有抑制肿瘤生长的能力。

20世纪70年代，顺铂成为国立癌症研究所测试药物之一，并于1972年正式进入临床。整个测试过程十分顺利，而顺铂抑制肿瘤的作用也十分理想。与此同时，动物实验

显示顺铂注射后主要聚集在肾脏、肝脏、卵巢、睾丸和子宫等，因此治疗效果最为理想的肿瘤可能是睾丸癌和卵巢癌。1978年12月19日，顺铂被美国食品和药品管理局批准用于睾丸癌和卵巢癌的治疗，1979年英国也批准了顺铂的肿瘤化疗应用，随后其他欧洲各国也陆续批准了顺铂。

顺铂的机制

顺铂抑癌功能的发现也促使科学家开始探索这种化合物的作用机制。顺铂是一个非常简单的分子，一共才含有11个原子，并且整体的不带电荷，因此较易运输和跨越细胞膜。

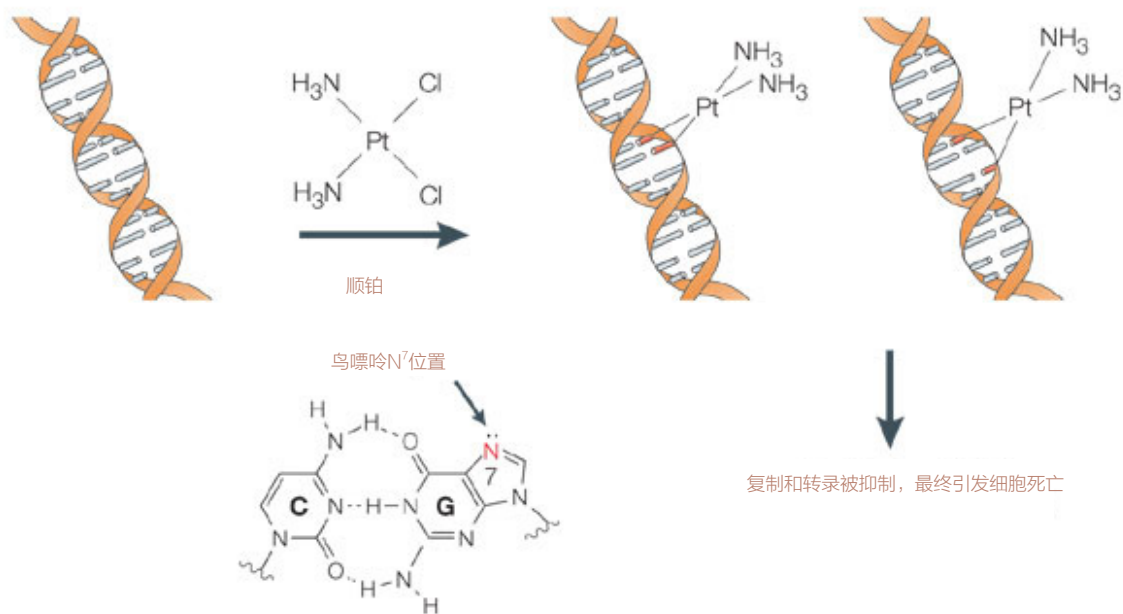
顺铂必须静脉注射给药（口服无效），一旦进入静脉，它就跟随血流到达癌细胞。跨过细胞膜进入细胞后，细胞内氯离子浓度较低，因此所含的一个氯离子被水分子代替。

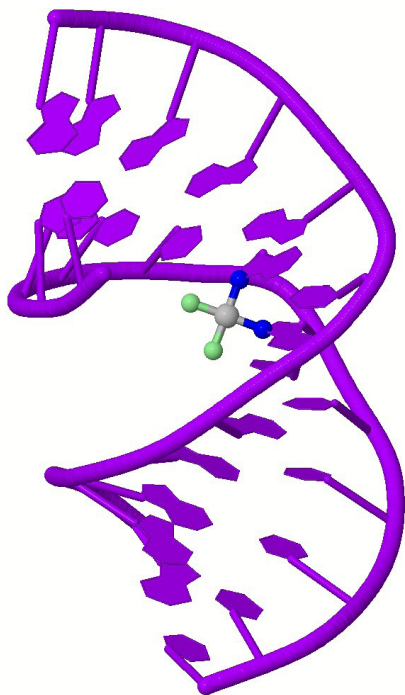
而水分子非常不稳定，在进入细胞核后又非常容易被DNA中的碱基——鸟嘌呤替换。这种替换可造成剩余氯离子亦被另外一条DNA链的鸟嘌呤代替，最终铂将两条DNA链紧紧“抓”在一起，此时的DNA无法进一步完成复制，细胞也就无法进一步分裂，最终启动细胞凋亡。

顺铂的意义

顺铂的应用开创了癌症治疗的一个新局面。20世纪70年代末顺铂的应用对睾丸癌的治疗是一个巨大突破，治愈率由以前的不足

顺铂作用机制：顺铂可与同一条DNA链（也可两条DNA链）上相邻（或间隔一个碱基）的两个鸟嘌呤N⁷结合形成交联物，从而抑制DNA复制和转录，造成细胞DNA损伤和细胞周期抑制，最终引发细胞死亡





顺铂交联两条DNA链的分子结构

10%提升到90%以上，最著名实例就是顺铂帮助环法自行车冠军阿姆斯特朗摆脱了睾丸癌的困扰。尽管顺铂无法治愈卵巢癌，但可以显著缩小肿瘤从而延长女性生存时间。此外，顺铂对肺癌、宫颈癌、头颈部肿瘤、膀胱癌和上消化道癌症等的治疗亦有重要应用。

顺铂在取得巨大成绩的同时也存在许多缺陷，比如治疗抗性和副作用。顺铂首次应用时的治疗反应效果非常理想，大部分患者会出现肿瘤缩小，甚至消失。但遗憾的是许多患者最终肿瘤复发，并对顺铂进一步治疗产生抗性而导致治疗效果降低。肿瘤细胞对顺铂抗性的途径有多种，包括减少细胞内药物浓度、加快药物的转化和降解、提升DNA损伤修复能力等。顺铂常见副作用为严重恶心和呕吐，部分患者由于无法耐受而不得不停药。顺铂其他副作用还包括贫血、易感染、肾毒性和神经毒性等，这些副作用的存在大大限制了顺铂的临床用量。

为了更好地治疗癌症，顺铂也在积极发

展，其中新药研发和联合用药是主要方向。在顺铂结构基础上，过去几十年先后测试上千种铂类化合物，约30多种应用于临床。最为著名的如卡铂、奥沙利铂等，它们拥有较小肾毒性，但治疗效果也较为温和，因此目前顺铂仍广泛应用于临床。此外，利用纳米颗粒包裹顺铂一方面可有效增加药物浓度，另一方面也减少对非癌细胞和组织的杀伤效应，也是一个重要方向。多种化疗药物特别是紫杉醇的临床应用为联合化疗提供了多种选择，顺铂及其他铂类化合物联合紫杉醇可显著延长晚期卵巢癌患者生存期。

深远的影响

顺铂抗癌作用的发现已成为科学史上的一个神话和传奇。在今天大数据、大投入和大团队研究模式时代，这种“误打误撞”和“小作坊式”研究模式越来越显得有点不合时宜。罗森伯格整个发现过程确实有点“另

类”，尽管取得巨大成功，但并未获得诺贝尔奖青睐，未能最终登顶这一科学最高荣誉。不过罗森伯格的发现挽救了成千上万的癌症患者，他的名字已经永远代表着一种巨大影响力，在人类与癌症战斗史上是一位真正意义上的“英雄”，值得永远铭记。

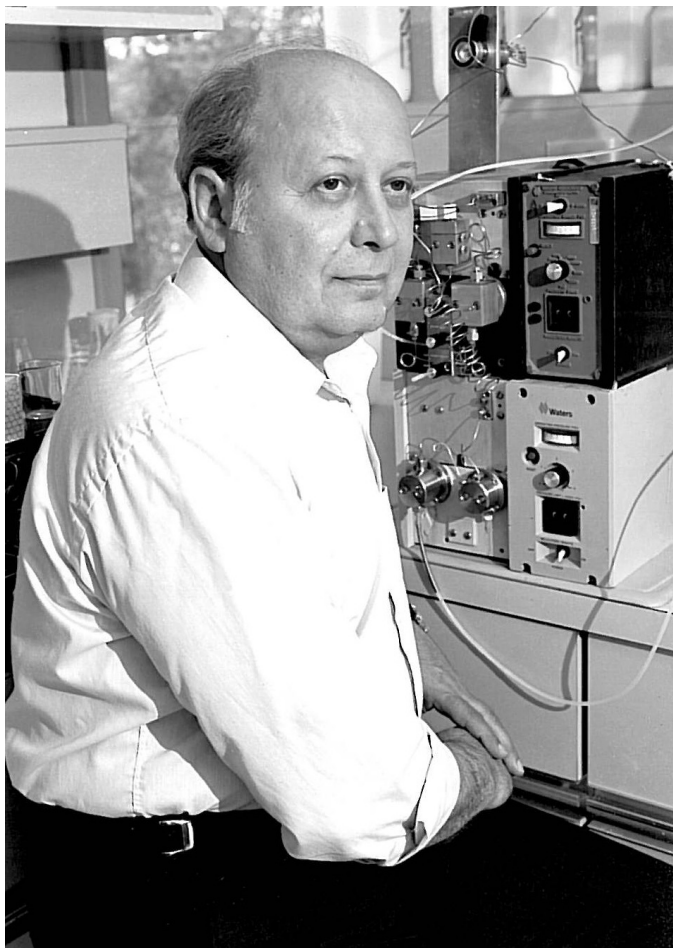
癌症化疗开始于20世纪40年代，首次尝试使用氮芥和叶酸类似物进行癌症治疗，20世纪50年代进一步开发成核苷酸类似物，但这些药物大部分对血液系统肿瘤效果较为理想，但对实体瘤的疗效普遍较差。因此，20世纪60年代发现70年代未开展临床应用的顺铂无疑有更为广阔的应用空间。尽管经过几十年的发展，已有多种化疗药和生物药应用于临床，但顺铂仍以其低价、广谱、高效等优点而被广泛应用，目前仍是联合化疗的最基本药物。即使在靶向治疗得到广泛应用的情况下，顺铂化疗仍位于不可替代的位置。就是今天，顺铂还成为许多新抗癌药物疗效验证的金标准。前几年，罗森伯格对顺铂发表了非常中肯的看法：一方面对顺铂在癌症治疗方面的理想效果感到欣慰，另一方面也对顺铂仍是癌症治疗标准方案感到些许不安。按照罗森伯格的说法，这种现象意味着癌症治疗领域进展非常缓慢，顺铂是第一个证明具有广谱癌症治疗作用的化合物，但不应该是最好一个，令人失望的是科学家尚未发现更好的新药以替代这种化合物。

人类同癌症的战争还在继续，科学家也在积极探索治疗这种恶性疾病的良药。顺铂化疗效应的发现已经51周年了，通过回顾顺铂的历史一方面铭记这些伟大的科学家，另一方面也为鼓舞更多有识之士加入寻找抗癌新药的行列，为攻克这一人类顽疾贡献重要力量，共同为人类健康事业发光发热。

作者简介

郭晓强，石家庄职业技术学院化学工程系。

(责编 桑新华)



美国物理化学家罗森伯格