

## 十、癌症的研究

癌症在美国造成死亡的人数仅次于心血管病，而且对美国四分之一人口构成威胁。癌症的特点是细胞在体内无限制的增长。令人宽慰的是，癌症研究已进入了一个富有成果的时代。现在对癌的起源，即癌的发生的认识和癌症的化学治疗这两个方面都已取得了新的进展。

### 癌的发生

30年代，科学家们发现某些有机化合物能在实验动物体内致癌。后来又找到许多不同的化合物，在足够剂量条件下，都能在小鼠、大鼠和其它哺乳动物的组织中诱发癌症。今天，在环境中某些天然的或人工合成的化学物质，被怀疑能诱发人的癌症。因此，对检测这些因素和研究其作用机制的兴趣越来越浓了。

1965年以前，就已确认了化学致癌剂及其致癌作用的几个显著特性。并证明了几种不同的化学致癌剂在活体内以共价结合到细胞的大分子（蛋白质、RNA和DNA）上，这种结合是与致癌过程有关的，这些发现为进一步的研究奠定了基础。

大多数已知的化学致癌剂，实际上是“原致癌剂”。也就是说，它们必须在人体内经过激活才能成为最终的致癌剂。例如，苯并芘是一种原致癌物，它参与一系列酶促反应，最终产生与DNA结合的致癌物。这种结合了致癌物的DNA分子称为DNA加成产物。正是由于这种最终致癌物与细胞内的核酸和蛋白质的结合，才打乱它们在

细胞正常生长中的功能。科学家们已经对转化原致癌物的主要酶系统进行了研究和鉴定。人们对致癌物——DNA加成产物形成的化学基础已很清楚。但对这类加成产物如何使动物体致癌却不大了解。现在已知当致癌物在体内经化学加工时，其最终产物会使细菌和动物细胞中的DNA发生变化（突变效应）。突变因子与致癌物之间存在着一定的关系。当一种化合物被证明是突变因子时，它往往也是致癌物。这种估计可在实验室内用埃姆斯实验常规进行。该实验用的材料是沙门氏杆菌（Salmonella）的一种特殊菌株培养物。但并不是所有的突变因子都是致癌物。在我们普通的饮食中就存在有大量的天然突变因子。

当细胞变成恶性癌细胞时，其生长异常，此时即被认为对生命造成威胁。也许近来在癌症研究中最引人注目的进展，是发现了在正常细胞中有与导致细胞恶化有密切关系的一些基因。值得注意的是：这类基因与使正常细胞转为恶性细胞的病毒的基因（癌基因）相似或相同。有机化学家能够测定：正常基因和致癌基因的核苷酸序列；由这些基因编码的蛋白质的氨基酸序列。当膀胱、结肠和肺细胞的一个基因中的一个核苷酸被改变时，就能使基因产物中的一种特定氨基酸被另一氨基酸所取代，结果使得正常细胞成为恶性细胞。这一发现的重要意义是：我们在分子水平上认识了某些转化作用中正常细胞与癌细胞的蛋白质之间的差异。这种认识使我们能更接近于合理地研究新的治疗方法。

### 化学疗法

用于治疗癌症的化合物原先是从自然界分离的或人工合成的有毒物质。药物化学家的任务是设计和合成疗效有所改进的新药。过去25年里，科学家

们已从微生物中分离了许多临床上重要的抗肿瘤药物，并测定了它们的化学结构。在多种这类化合物中，有可能制备出毒性和副作用大大减少的半合成产物。某些抗生素是通过插入到恶性细胞的 DNA 双螺旋里而与 DNA 相互作用的。这种机制为设计正在作临床试验的新合成药物提供了模式。

第一个人工合成的抗癌药定名为氮芥气，它是使 DNA 烷基化而起作用。此后，又合成了许多类似的化合物，出现了更有效的药物，如环磷酰胺。它们具有更好的选择性，即只作用于患变细胞的 DNA。另外一类广泛使用的抗癌药物是“抗代谢物”，这是模拟干扰代谢过程的天然物质而合成的。还有一些化合物带有高电子亲和性，如 misonidazole，它能使癌细胞对放射治疗更加敏感。已证明大约有 40 种抗癌药在临床上是有用的。治疗上最显著的突破来自几种药物的综合疗法。在过去 30 年里，化学疗法的最重要进展是在治疗儿童癌症方面取得的。在几种肿瘤类型中，受尽折磨的患儿的成活率已从不到 20% 提高到 60% 以上。

据 1997 年 2 月报导集放疗和化疗的优点放射性抗癌药已在美国投入临床使用。

对于更有效而毒性较低的抗癌药物，特别是治疗生长缓慢的实体瘤、肺癌和脑癌的药物，仍然是一个迫切需要解决的问题。免疫学家和细胞生物学家正在揭示正常细胞和肿瘤细胞表面之间的差异，这些差异可能为药物设计提供新的方向。此外，在发现能促进宿主免疫反应的药物中，化学家们也将起着至关重要的作用。

综上所述，用大量例子说明我们已在分子水平上认识药物的化学作用。这些知识有助于我们在分子水平上治疗疾病，从而达到理想的疗效。因此，我们已经进入了一个能够合理而随意设计药物的时代。