

- [10] yale HL et al; *Arzneim-Forsch*, 27 : 1396, 1977
- [11] Calcinari R et al; *J Med Chem*, 24 : 632, 1981
- [12] Catanese B; *Arzneim-Forsch*, 16 : 1354, 1966
- [13] Paton DA; *Drugs Future*, 5 : 337, 1980
- [14] Tsukamoto G et al; *J Med Chem*, 23 : 734, 1980
- [15] Toza E et al; *J Med Chem*, 27 : 610, 1984
- [16] Correll T et al; *Acta pharmacol Toxicol*, 53 : 297, 1983
- [17] Sharpe TR et al; *J Med Chem*, 28 : 1188, 1985
- [18] Lantos I et al; *J Med Chem*, 27 : 72, 1984
- [19] Hill DT et al; *J Med Chem*, 28 : 1169, 1985
- [20] Stratmann J et al; *Arzneim-Forsch*, 30 : 1250, 1980
- [21] Leeling J et al; *Arzneim-Forsch*, 30 : 1109, 1980
- [22] Caprino L; *Arzneim-Forsch*, 23 : 1287, 1973

寻求“逆转”癌症的新药

科学家们基于癌细胞和正常细胞的不同，运用新的途径进行药物设计，目的在于生产更有选择的抗癌活性的化合物。

多数现有药物的设计是杀死癌细胞，据信同时对健康细胞也有杀灭作用，这不是最好的途径。一种代替的办法是试图将恶性肿瘤的细胞转变为正常细胞。将癌症作为一种可逆的疾病，是基于种种原因，癌细胞是一些被固定在未成熟状态的正常细胞，继续增生，而不是分化为成熟的特殊细胞。

目前正在研究一种药物能迫使癌细胞通过阻挡而进入成熟，这样即让其转为非恶性的细胞。这种细胞分化药物要比主要用于杀灭癌细胞的药物毒性低。现已发现有些药物能够在培养基中开始使白细胞分化。这些药物包括新蕙环类 (marcellomycin和aclacinomycin A)，两个核苷类 (tiazaforin和selnazofurin) 及代谢拮抗物 6-硫鸟嘌呤。对它们的研究已达到分子水平的机理，涉及到细胞分化的诱导。部分药物对动

物肿瘤显有活性，现在进行初步临床实验，看来对正常细胞无何损害。

传统抗癌药物对细胞的分化作用随肿瘤类型的不同而异。若能研究一种技术在治疗前从人体中取出肿瘤细胞来预先筛选病人，试验哪一种药物是最有效的，也许是非常有意义的。

至今抗肿瘤药物的研究中已经引进“生化调节”的概念。选择结合的方法使得一种药物首先为另一种药物“建立基础”，便于它更有效地杀灭癌细胞。“生化调节”就是用一种药物调整细胞内的代谢途径去产生抗肿瘤的效果更加有选择性，或使宿主对某一药物得以有选择性的保护。调节剂本身没有杀灭细胞作用，只是使第二种药物更加有效。

癌细胞既具有定性的异质性，也具有定量的异质性 (对某一药物的逐级反应)，以致在耐受剂量范围多数药物因具有较低的治疗指数，即使对于具有很小抵抗力的细胞都

不能消灭。使用一种调节剂以增加抗肿瘤药物的细胞毒性，对于克服此种定量差异是有效果的。

基于生化调节原则的可能，并用如氨甲喋呤（调节剂）即可增加5-氟尿嘧啶的治疗指数，两者似可产生协同的抗肿瘤活性。对乳癌和结肠癌的最大协同作用发生在12~14小时。6-甲基巯基嘌呤核糖苷和5-氟尿嘧啶并用有助于防止5-氟尿嘧啶的毒性。5-Fu与亚叶酸是第二种并用，对胃肠癌已产生初步的可喜结果。

目前有两种主要治疗途径：一是使用抗体对肿瘤细胞释放一种外源性致死剂（药物、毒素或放射性同位素）；二是依赖于单克隆抗体补充自然的效应基因（补体、杀伤细胞及吞噬细胞）使其破坏细胞。后者免疫途径曾试用于淋巴瘤的治疗，至今很少成功。可能存在的问题包括抗体未充分进入肿瘤细胞（例如中枢神经系统相当难以进入）、表面抗原缺乏或无法补充适当的效应基因。

肿瘤靶药物的研究中目前已发现一种单克隆抗体称为7917/36的，它能对人体的几种癌症起作用，包括骨原性肉瘤、结肠癌、卵巢癌和乳腺癌等。用放射免疫研究发现其能和转移肿瘤相结合。癌症治疗中转移性肿瘤的定位是特别重要的，因为许多病人在开始外科手术时已成为明显的癌转移。

抗体和氨甲喋呤结合对植入小鼠中的人体肿瘤的研究，表明效果比单独使用氨甲喋呤更好。两者结合应用氨甲喋呤18mg/kg几乎完全抑制肿瘤的生长，而单独使用其最大剂量（60mg/kg）只能延缓肿瘤的生长。

抗体的“鸡尾酒”式的使用可以识别不同肿瘤有关的抗原，因之可改进药物的靶作用，也有可能使其应用含有多种细胞毒剂的螯合物。

[The pharmaceutical journal 《药学杂志》，235(6346)：326—327，1985(英文)]

贾丹兵 高平译 张紫洞校

· 文摘 ·

Aztreonam与氯林可霉素磷酸酯配伍的稳定性

Aztreonam (Azt) 是一种新型单环β-内酰胺抗生素。尤其对需氧革兰氏阴性菌如绿脓杆菌有较高的抗菌作用。然而Aztreonam必须与其它抗生素联合来治疗那些革兰氏阴性和阳性菌复合感染的病例。本品口服无效。

本文研究了Aztreonam与氯林可霉素在5%葡萄糖和生理盐水中配伍时的稳定性。作者按临床使用剂量(Aztreonam 20mg/ml+氯林可霉素6mg/ml、Aztreonam 20mg/ml+氯林可霉素3mg/ml、Aztreonam 10mg/ml+氯林可霉素6mg/ml、Aztreonam 10mg/ml+氯林可霉素3mg/ml)。分别加到适量5%葡萄糖和生理盐水中混匀。将所有样品在不同温度下贮存(22~23°C 48小时及4°C 7天)，贮存前后取

样，进行肉眼及显微镜检查澄明度、测定pH值和HPLC测定含量。

结果表明，所有样品的澄明度未见明显改变，pH值仅改变0.1单位。Aztreonam与磷酸氯林可霉素存在于5%葡萄糖和生理盐水中含量下降均小于10%。

作者认为Aztreonam与磷酸氯林可霉素静脉用混注没有配伍禁忌；两者在5%葡萄糖和生理盐水中于22~23°C 48小时及4°C 7天下贮存是稳定的。

[AJSP 《美国医院药理学杂志》，42(9)，1984，1985(英文)]

顾振平摘 林明校