

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101842009 A

(43) 申请公布日 2010.09.22

(21) 申请号 200880112940.2

A61K 31/40(2006.01)

(22) 申请日 2008.08.21

A61K 38/00(2006.01)

(30) 优先权数据

60/957,530 2007.08.23 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.04.23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/009932 2008.08.21

(87) PCT申请的公布数据

W02009/025830 EN 2009.02.26

(71) 申请人 赛生制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 辛西亚·W·塔特希尔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

A01N 43/38(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 77 页 附图 1 页

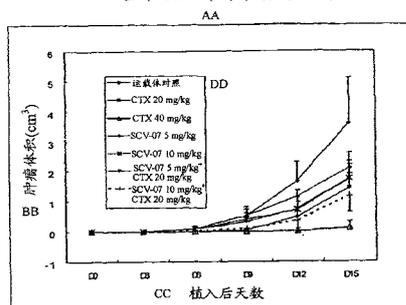
(54) 发明名称

肺癌的治疗

(57) 摘要

在受试者中施用免疫调节化合物以治疗、预防、抑制或减轻肺癌。

全部处理组中的肿瘤生长曲线



AA 全部处理组中的肿瘤生长曲线
 BB 肿瘤体积
 CC 植入后天数
 DD 运载体对照

20. 权利要求 12 的方法,其中所述剂量为约 10mg。
21. 权利要求 17 的方法,其中所述剂量为约 10mg。
22. 权利要求 1 的方法,其中在治疗方案中施用所述式 A 的化合物,所述治疗方案额外包括施用放射或化疗剂中的至少一种。
23. 权利要求 22 的方法,其中所述化疗剂包括顺铂、5-FU 或 DTIC 中的至少一种。

肺癌的治疗

[0001] 发明背景

[0002] 本发明要求在 2007 年 8 月 23 日提交的美国临时申请流水号第 60/957,530 号的优先权,其公开的内容在此全部通过述及并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及肺癌的治疗领域。

背景技术

[0004] 肺癌为肺组织的恶性转化和扩张,并且其每年导致 130 万的死亡。其在男性中是癌症相关死亡的最常见原因,在女性中是第二常见原因。

[0005] 目前的研究表明对肺癌具有最大影响的因素为长期曝露于吸入性致癌物,特别是烟草烟雾。在其它方面肺癌的出现(低于十分之一)似乎是因为各遗传因素的组合。氡气和空气污染也可以促成肺癌的形成。

[0006] 治疗和预后取决于癌症的组织学类型、阶段(扩散的程度)和患者的体力状态。目前的治疗包括外科手术、化疗和放疗。总体而言,5 年生存率约为 14%。

[0007] 通过在显微镜下通过组织病理学观察恶性细胞的大小和形态,将肺癌分为两个主要类型:非小细胞(80%)和小细胞(约 20%)肺癌。尽管这种分类基于简单的组织学标准,但是其对于所述疾病的临床管理和预后具有非常重要的意义。

[0008] 非小细胞癌症(NSCLC)被归类在一起是因为它们的预后和管理大致相同。其具有三种主要的亚型:鳞状细胞肺癌、腺癌和大细胞肺癌。

[0009] 鳞状细胞肺癌,占肺癌的 29%,也始于大支气管,但是生长较慢。在诊断中这些肿瘤的大小是不同的。

[0010] 腺癌是最常见的 NSCLC 亚型,占肺癌的 32%。其是始于肺的气体交换表面附近的形式。腺癌的大多数病例与吸烟有关。然而,在从来没有吸烟的人(“非吸烟者”)中,腺癌是肺癌的最常见形式。腺癌的亚型,细支气管肺泡癌,在女性非吸烟者中更为常见,并且对治疗可能具有不同的应答。

[0011] 大细胞癌为快速增长的形式,占肺癌的 9%,其在接近肺的表面生长。

[0012] 小细胞肺癌(SCLC,又称“燕麦细胞癌”)为肺癌的少见的形式。其倾向始于大呼吸管,并迅速生长变得十分巨大。涉及的最常见的致癌基因为 L-myc。所述“燕麦”细胞含有致密神经分泌颗粒,其导致这种内分泌/副肿瘤综合征联合症。其最初对化疗更为敏感,但是最后导致差的预后,并在表现时经常是转移的。这种肺癌类型与吸烟强烈相关。

[0013] 其它肺癌类型包括类癌、腺样囊性癌(圆柱瘤)和粘液表皮样癌。

[0014] 转移癌

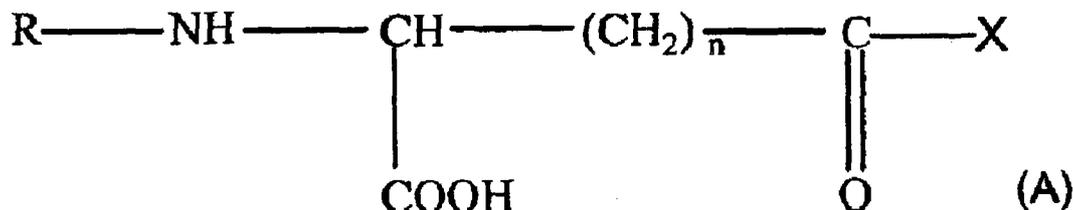
[0015] 肺为来自身体其它部分的肿瘤的转移的常见部位。肾上腺、肝、脑和骨为原发性肺癌本身最常见的转移部位。

[0016] 本领域内需要用于治疗、预防、抑制或减少肺癌的治疗方法。

发明内容

[0017] 根据本发明,在受试者中用于治疗、抑制、减少或至少部分预防肺癌,其转移或来自肺外部的癌的肺中转移,或者用于治疗、抑制、减少或至少部分预防肺癌细胞、其转移、或来自肺外部的癌细胞的肺中癌细胞转移的生长方法,包括给受试者施用治疗有效量的式 A 的免疫调节化合物:

[0018]



[0019] 其中, n 为 1 或 2, R 为氢、酰基、烷基或肽片段,以及 X 为芳族或杂环氨基酸或者其衍生物,如此在受试者中治疗、抑制、减少或至少部分预防所述肺癌、其转移或来自肺外部的癌的肺中转移,或者如此治疗、抑制、减少或至少部分预防所述肺癌细胞、其转移、或来自肺外部的癌细胞的肺中癌细胞转移的生长。

附图说明

[0020] 图 1 以图表描述在一个实施方案的一个研究中不同剂量下的肿瘤生长。

[0021] 图 2 以图表描述在一个实施方案的一个研究中不同的剂量下的肿瘤重量。

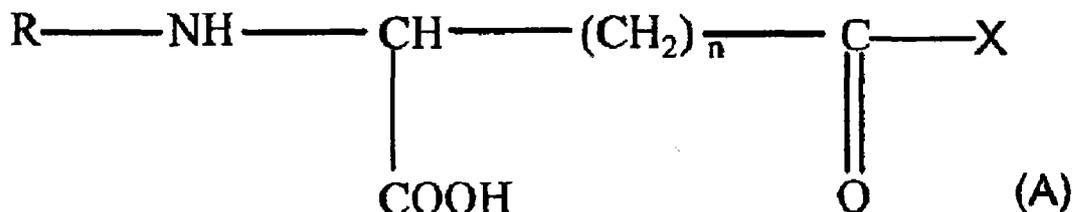
[0022] 发明详述

[0023] 根据一个实施方案,本发明涉及通过向哺乳动物受试者(优选人类患者)施用免疫调节化合物用于治疗、至少部分预防、抑制或减少肺癌的治疗方法。

[0024] 在某些实施方案中,所述疾病为肺癌、其转移、或来自肺外部的癌的肺中转移。可以使用本发明在受试者中治疗、至少部分预防、抑制或减少肺癌细胞、其转移、或来自肺外部的癌细胞的肺中癌细胞转移的生长。在一些实施方案中,在用本发明的化合物治疗之前、期间或之后通过外科手术去除原发性肺癌肿瘤、或其大部分。

[0025] 根据本发明的免疫调节化合物包含通式 A 的免疫调节剂:

[0026]



[0027] 在通式 A 中, n 为 1 或 2, R 为氢、酰基、烷基或肽片段,以及 X 为芳族或杂环氨基酸或其衍生物。优选地, X 为 L-色氨酸或 D-色氨酸,最优选为 L-色氨酸。

[0028] 对于“X”合适的芳族或杂环氨基酸的衍生物为:酰胺、单或二-(C₁-C₆) 烷基取代的酰胺、芳基酰胺和 (C₁-C₆) 烷基或芳基酯。对于“R”合适的酰基或烷基部分为:分支或不分支的 1 至约 6 个碳的烷基、2 至约 10 个碳原子的酰基、以及封闭基团如苄氧甲酰基(carbobenzyloxy) 和叔丁氧羰基。优选地,示于式 A 中的 CH 基团的碳当 n 为 2 时具有与 X

的立体构型不同的立体构型。

[0029] 优选的实施方案使用的化合物例如 γ -D-谷氨酰-L-色氨酸、 γ -L-谷氨酰-L-色氨酸、 γ -L-谷氨酰-N_{in}-甲酰-L-色氨酸、N-甲基- γ -L-谷氨酰-L-色氨酸、N-乙酰- γ -L-谷氨酰-L-色氨酸、 γ -L-谷氨酰-D-色氨酸、 β -L-天冬氨酰-L-色氨酸、和 β -D-天冬氨酰-L-色氨酸。特别优选的实施方案使用 γ -D-谷氨酰-L-色氨酸,有时称作 SCV-07。美国专利第 5,916,878 号(通过述及并入本文)公开了这些化合物、制备这些化合物的方法、这些化合物药学上可接受的盐及其药物制剂。

[0030] SCV-07,即 γ -D-谷氨酰-L-色氨酸为具有 γ -谷氨酰基或 β -天冬氨酰基部分的免疫调节药类的成员,其是由俄国科学家发现并且在美国由 SciClone Pharmaceuticals 公司检测了在多种适应症中的有效性。SCV-07 在体内和体外具有多种免疫调节活性。SCV-07 增加 Con-A 诱导的胸腺细胞和淋巴细胞增殖、增加 Con-A 诱导的白介素-2(IL-2)生成和脾淋巴细胞的 IL-2 受体表达,并刺激骨髓细胞上的 Thy-1.2 的表达。在体内,SCV-07 对 5-FU-免疫-抑制的动物和在用绵羊红细胞免疫的模型中具有强烈的免疫刺激作用。

[0031] 可以以任何有效的剂量施用式 A 化合物,例如,以范围在约 0.001-1000mg,优选约 0.1-100mg,并且最优选约 10mg 的剂量。可以每周一次或多次施用剂量,例如,以天计,每天施用剂量一次或多次剂量。可以通过任何合适的方法施用,包括口服、经鼻、经皮、舌下、注射、定期输注(periodic infusion)、连续输注等。可以通过肌肉注射施用剂量,尽管可以使用其它形式的注射或输注,也可以采用例如口服或鼻吸入或口服摄入等其它形式。可以使用气溶胶、溶液、悬浮剂、分散剂、片剂、胶囊、糖浆剂等。

[0032] 也可以使用 mg/kg(毫克每千克)来度量剂量,并且剂量在约 0.00001-1000mg/kg 的范围内,更优选在约 0.01-100mg/kg 的范围内,还更优选约 0.1-50mg/kg,并且还更优选约 1-20mg/kg。

[0033] 包括具有取代、缺失、延长、替换或以其它方式修饰的部分的生物学活性类似物,其具有与 SCV-07 基本上类似的生物活性,例如,与 SCV-07 具有充分同源性的 SCV-07 衍生肽,使得其与 SCV-07 具有基本上相同的活性以基本上相同的方式起作用。

[0034] 根据一个实施方案,可以将式 A 化合物施用给受试者以在治疗或预防期间在受试者循环系统中基本上连续保持有效量的式 A 化合物。尽管根据本发明预见长得多的治疗期,但是本发明的实施方案包括在至少约 6 个、10 个、12 个小时或更长的治疗期期间在患者循环系统中基本上连续保持有效量的式 A 化合物。在其它实施方案中,治疗期为持续至少约 1 天,并且甚至持续多天,例如,一周或更久。然而,如上所限定,认为其中在受试者的循环系统中基本上连续保持有效量的式 A 化合物的治疗可以被持续时间相似或不同的非治疗期分开。

[0035] 根据一个实施方案,在治疗期期间将式 A 的化合物连续地输入受试者中,例如,通过静脉输注,从而在受试者循环系统中基本上连续保持有效量的式 A 化合物。可以通过任何合适的方法进行输注,例如通过微型泵。或者,可以保持式 A 化合物的注射方案从而在受试者循环系统中基本上连续保持有效量的式 A 化合物。合适的注射方案可以包括每 1、2、4、6 等小时注射,从而在治疗期间在受试者的循环系统中基本上连续保持有效量的免疫调节化合物肽。

[0036] 虽然认为在连续输注式 A 化合物期间的施用会持续实际上更长的时间,但是根据

一个实施方案,式 A 化合物的连续输注持续至少约 1 小时的治疗期。更优选地,进行更长时间的连续输注,例如持续至少约 6、8、10、12 小时或更长的时期。在其它实施方案中,连续输注持续至少约 1 天,并且甚至持续多天,例如一周或更久。

[0037] 在一些实施方案中,式 A 化合物以约 0.001-1000 μ g/ml,更优选约 0.1-100 μ g/ml 范围内的浓度存在于药学上可接受的液体载体中,例如注射用水、生理盐水或类似物。

[0038] 可以通过常规的剂量滴定实验测定式 A 化合物的有效量。

[0039] 式 A 化合物也可以与其它药剂一起施用。例如,对于癌症治疗,这些药剂包括化疗药物和 / 或放射。

[0040] 可以通过任何合适的方法并以任何合适的剂量以及在本领域内施用的给药方案施用放射。例如,放射可以以约 1Gy/ 分钟的剂量率进行,并且放射可以例如如下进行,每天两剂,例如,约 4Gy/ 剂,隔天施用,用一天不施用放射隔开。

[0041] 在治疗方案中可以与式 A 化合物一起施用的化疗剂包括任何合适的化疗剂,例如,但不限于顺铂、5- 氟尿嘧啶 (5-Fu)、DTIC 和 / 或其它。可以以任何合适的剂量和 / 或给药方案施用这些化疗剂,包括在本文的实施例中所提出的那些。

[0042] 实施例 1

[0043] 缩写

[0044] CTX 环磷酰胺

[0045] F 雌性

[0046] g 克

[0047] IR 抑制率

[0048] IP 腹膜内

[0049] Kg 千克

[0050] L 长度

[0051] M 雄性

[0052] mL 毫升

[0053] SC 皮下

[0054] SD 标准偏差

[0055] W 宽度

[0056] 概要

[0057] 在本研究中,测试 SCV-07 在 C57/BL6 小鼠中对鼠肺肿瘤生长的抑制性作用。为总共 70 只小鼠中皮下植入鼠路易斯肺癌 (Lewis lung cancer ;LLC) 细胞,接着单独用 SCV-07 或环磷酰胺 (CTX) 或者其组合连续处理 14 天。通过皮下注射每天施用 SCV-07,而隔天通过腹膜内注射施用 CTX。总共使用了 7 组:第 1 组:运载体;第 2 组:CTX 20mg/kg;第 3 组:CTX 40mg/kg;第 4 组:SCV-075mg/kg;第 5 组:SCV-0710mg/kg;第 6 组:SCV-075mg/kg 加上 CTX 20mg/kg;第 7 组:SCV-0710mg/kg 加 CTX 20mg/kg。每三天测量肿瘤体积和体重,并在研究结束时即第 16 天 (尸体剖检日) 测量肿瘤重量。

[0058] 在整个研究期间,在各组中均没有发现动物死亡。此外,体重的统计结果显示仅 SCV-07 组与运载体对照组之间没有显著差异,表明 SCV-07 对动物的生长没有影响。相比之下,从第 6 天起,CTX 处理组显示了体重的显著下降,特别是在施用高剂量 CTX 的组中。

[0059] 对于肿瘤生长,在第3天,与第1组相比(运载体对照),除第4组外的所有组显示了统计学上显著的对肿瘤体积的抑制。在第6天,仅第2组和第3组显示了抑制。在第9天,第2组、第3组和第7组显示了抑制。在第12天,除第4组外的所有组显示了抑制。在第15天,所有组的平均肿瘤大小在统计学上显著小于第1组。在第16天,所有处理组的平均肿瘤重量低于运载体对照组。第2组、第3组、第4组、第5组、第6组和第7组的肿瘤重量抑制率分别为45.54% ($p < 0.01$)、90.25% ($p < 0.01$)、18.08% ($p = 0.07$)、30.60% ($p < 0.01$)、48.57% ($p < 0.01$) 和 62.63% ($p < 0.01$)。

[0060] 总而言之,在本研究中使用的肿瘤模型是有效的,因为运载体组显示了显著的肿瘤生长,而阳性对照药物 CTX 有效地减少了肿瘤的生长。14 天每天施用 SCV-07 (10mg/kg) 显著抑制了肿瘤生长。与运载体对照组相比,受处理动物中的肿瘤重量显著降低。此外,次优剂量 (suboptimal dose) 的 CTX (20mg/kg) 与高剂量的 SCV-07 (10mg/kg) 的组合处理显示了提高的抗肿瘤效力。

[0061] 介绍

[0062] 本研究用鼠肺癌模型测试 SCV-07 的抗肿瘤效果以探索其在肺癌中作为抗肿瘤药的潜力。将 CTX 用作阳性对照 (positive control)。也测试 SCV-07 和 CTX 的组合效果以测定是否存在累加效果或协同效果。

[0063] 材料和方法

[0064] 测试和对照品

[0065] 将 PBS 用作阴性对照品 (运载体),而 CTX 作为阳性对照。CTX 购自 Sigma-Aldrich, 并分为 10mg/ 小瓶。加入 PBS 以达到在研究设计表中指明的适当剂量水平。将该制剂在冰上保存、避光并立即使用。将测试品 (SCV-07) 溶解在 PBS 中以达到在研究设计表中指明的适当剂量水平;在冰上保存、避光并在一周内使用。

[0066] 测试系统和动物管理

[0067] 鼠肺癌细胞 (LLC)

[0068] 鼠路易斯肺癌细胞获得自中国医学科学院细胞培养中心 (Cell Culture Center of Chinese Academy of Medical Sciences; CAMS; 中华人民共和国,北京)。在用于实验前,将所述癌细胞在 C57BL/6 小鼠中进行适应。细胞适应 (adaptation) 的详情请参见 4.3.1 部分。

[0069] 测试系统

[0070] 35 只雄性和 35 只雌性健康的首次用于实验 (naive) 的 C57BL/6 小鼠是从中华人民共和国北京 CAMS 的实验动物科学研究院 (Institute of Laboratory Animal Science) 收到的。这些动物为 6 周龄,并且在研究开始时重量为 18 至 22 克。

[0071] 动物管理

[0072] 动物被分组关在具有经高压灭菌的木屑作为铺垫材料的经高压灭菌的鞋盒笼 (shoe box cage) 里。动物房的温度保持在 22 ~ 25°C, 并且相对湿度保持在 40 ~ 60%。除被研究相关的事件打断外,保持 12 小时光照/12 小时黑暗循环。用无菌水和北京 KeAoXieLi 啮齿动物饲料 (合格) 自由 (ad libitum) 进行喂养。在肿瘤接种前使所有动物适应环境 3 天。

[0073] 实验规程

[0074] 肿瘤细胞适应

[0075] 按照无菌组织培养规程,将一小瓶鼠肺癌细胞解冻并在 20 ~ 25°C 以 1000rpm 离心 5 分钟。将细胞沉淀 (cell pellet) 悬浮在 0.5ml 的生理盐水 (NS) 中,并皮下注射入各小鼠的右腋 (约 1×10^6 细胞 / 小鼠)。当肿瘤直径达到约 1cm 时,用 CO₂ 窒息处死 (euthanize) 动物并切除肿瘤。将肿瘤细胞悬浮在前面所述的生理盐水中,并再重复一次细胞适应循环。

[0076] 肿瘤细胞接种

[0077] 将在体积为 0.1mL 的生理盐水中的 1×10^6 LLC 细胞皮下注射到小鼠的右腋区域中。接种日定义为第 0 天。

[0078] 研究设计和处理方案

[0079] 在第 1 天,基于动物的体重将它们随机分为 7 个不同的组,使得各组间的平均体重在统计学上没有显著差异。在第 1 天开始给药。以 0.1mL/20g 体重的剂量体积 (dose volume) 通过皮下 (sc) 施用连续 14 天每天一次施用 SCV-07,并且以相同的剂量体积每隔一天通过腹膜内注射施用 CTX。所述运载体也是每天一次连续 14 天通过皮下施用相同剂量体积的 PBS。所有组的处理方案概括于表 1 中。

[0080] 表 1 :处理方案和研究设计

[0081]

组号	组名	处理	动物数	给药天数	尸体剖检日
1	运载体对照	PBS	10	第1-14天	第16天
2	阳性对照1	CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10		
3	阳性对照2	CTX 40 mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10		
4	测试品1	SCV-07, 5 mg/kg, 皮下, 每天	10		
5	测试品2	SCV-07, 10 mg/kg, 皮下, 每天	10		
6	组合1	SCV-07, 5 mg/kg, 皮下, 每天+ CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10		
7	组合2	SCV-07, 10 mg/kg, 皮下, 每天+ CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10		

[0082] 抗肿瘤效果的评价

[0083] 在整个研究的过程中,每 3 天测量所有动物的肿瘤大小和体重,由测径器测量肿瘤大小,并用实验室天平测量体重。每天监测并记录动物的死亡率和发病率。在第 16 天,通过 CO₂ 窒息处死动物,并切除、分离和称量肿瘤。

[0084] 使用如下公式计算肿瘤体积:

[0085] 肿瘤体积 = 长度 × 宽度 × 宽度 / 2

[0086] 根据如下公式计算肿瘤体积抑制率 (IR)

[0087] $IR(TV) = (TV_{\text{运载体}} - TV_{\text{药物处理}}) / TV_{\text{运载体}} \times 100\%$

[0088] 其中, TV 为测量日的肿瘤体积,“运载体”表示接受 PBS 的组,以及“药物处理”表示接受 SCV-07 和 / 或 CTX 的组。

[0089] 也通过肿瘤重量评估单独使用 SCV-07 或与 CTX 一起组合使用的抗肿瘤效果。在

处死后记录各小鼠的肿瘤重量,并根据下面的公式计算肿瘤重量的抑制率:

$$[0090] \quad IR(TW) = (\text{肿瘤重量}_{\text{运载体}} - \text{肿瘤重量}_{\text{药物处理}}) / \text{肿瘤重量}_{\text{运载体}} \times 100\%$$

[0091] 使用 Excel 计算平均值和标准偏差。

[0092] 统计学分析

[0093] 使用斯氏 t 检验 (student's ttest) 在肿瘤体积、肿瘤重量和体重方面进行组内比较。P 值小于 0.05 被认为是统计学上显著的。

[0094] 结果与讨论

[0095] 死亡率

[0096] 在本研究中没有观察到动物死亡。

[0097] 肿瘤大小

[0098] 肿瘤大小的原始测量数据列在附录 1-10 中。计算的肿瘤抑制率和各处理组与运载体组的统计比较列在表 2-6 中。肿瘤生长曲线示于图 1 中。基于肿瘤体积数据,除第 4 组外所有组在第 3 天显示了对肿瘤生长的显著抑制。第 2 组和第 3 组在第 6 天显示了抑制。在第 9 天,第 2 组、第 3 组和第 7 组的平均肿瘤大小在统计学上显著小于第 1 组(运载体)。在第 12 天,除第 4 组外,所有处理组的平均肿瘤大小在统计学上显著小于第 1 组。在第 15 天,所有组的平均肿瘤大小在统计学上显著小于第 1 组。在组合处理组中,高剂量的 SCV-07 与 CTX 显示了累加效果。

[0099] 肿瘤重量

[0100] 肿瘤重量的原始数据示于附录 11 中,而各处理组与运载体对照组之间的统计比较结果列表于表 7 中。如表 7 中所示,所有处理组在第 16 天测量的平均肿瘤重量低于运载体对照组。第 2 组、第 3 组、第 4 组、第 5 组、第 6 组和第 7 组的肿瘤抑制率分别为 45.54% ($p < 0.01$)、90.25% ($p < 0.01$)、18.08% ($p = 0.07$)、30.60% ($p < 0.01$)、48.57% ($p < 0.01$) 和 62.63% ($p < 0.01$)。在第 2 组 (CTX20mg/kg) 与第 6 组 (CTX 20mg/kg+SCV-075mg/kg) 之间在肿瘤抑制上没有统计学上的显著差异。相比之下,第 7 组 (CTX 20mg/kg+SCV-0710mg/kg) 中的抑制率在统计学上显著大于第 2 组 (CTX 20mg/kg),表明当组合使用 CTX 和 SCV-07 时的累加效果。

[0101] 图 2 示例了在研究结束时(第 16 天)所有组的肿瘤重量。

[0102] 体重

[0103] 体重测量的原始数据列于附录 12-17 中。各处理组与运载体组的统计比较结果列于表 8-13 中。

[0104] 如所述表中所示,在第 3 天各处理组与运载体对照组之间无显著差异。在第 6 天,第 3 组 (CTX 40mg/kg) 显示体重抑制率为 10.82% ($P < 0.05$)。其它组体重没有显著差异。在第 9 天,第 2 组 (CTX 20mg/kg)、第 3 组 (CTX 40mg/kg) 和第 6 组 (CTX 20mg/kg+SCV-075mg/kg) 的抑制率分别为 12.35% ($p < 0.01$)、16.12% ($p < 0.01$) 和 7.22% ($p < 0.01$)。随着在第 6 组中加入 SCV-07,体重增加的抑制率降低。其它组的体重没有显著差异,表明 SCV-07 对动物的体重增加没有影响。在第 12 天,第 2 组 (CTX 20mg/kg)、第 3 组 (CTX 40mg/kg) 和第 6 组 (CTX 20mg/kg+SCV-075mg/kg) 的抑制率分别为 14.83% ($p < 0.01$)、21.97% ($p < 0.01$) 和 10.28% ($p < 0.01$)。在第 15 天,第 3 组 (CTX 40mg/kg) 中的抑制率为 25% ($p < 0.01$)。其它组的体重没有显著差异。该结果表明 CTX 抑制体重

增加可能是由于其毒性,而 SCV-07 可以部分保持抑制,可能是由于其减轻 CTX 毒性。

[0105] 结论和讨论

[0106] 总之,在本研究中使用的肿瘤模型是有效的,因为肿瘤生长可以被阳性对照药物 CTX 抑制。以 10mg/kg 每天施用测试品 (test article)SCV-07 持续 14 天针对肿瘤生长也是有效的。从第 12 天起,与用运载体处理的对照组相比,所有 SCV-07 处理组的动物中的肿瘤大小显著减小。在接受单独的 10mg/kgSCV-07 的组中和在接受组合疗法的组中,在第 16 天测量的肿瘤重量也显著减少,而在接受单独的 5mg/kg SCV-07 的组中却不是这样。此外,与使用单独的 10mg/kg SCV-07 或 20mg/kg CTX 时得到的 30.6%和 45.54%抑制相比,组合使用 10mg/kg SCV-07 和 20mg/kg CTX 共同产生了 62.63%对肿瘤生长的抑制。这些结果提示组合使用 SCV-07 和 CTX 对肿瘤生长抑制产生累加效果。

[0107] CTX 处理组中平均动物体重显著下降,表明其毒性作用。然而,随着在组合疗法组中 SCV-07 的加入,显示 CTX 的毒性作用至少部分地被 SCV-07 削弱。这种现象在第 9 天显现,当单独的 CTX 20mg/kg 对体重增加产生统计学上显著的抑制时,但是在组合处理组 (CTX 20mg/kg+SCV-0710mg/kg) 中所述抑制被消除。我们没有测试与对体重产生更显著影响的更高剂量的 CTX(即,40mg/kg) 组合的 SCV-07 的保护效果。SCV-07 的保护效果,如果在未来的研究中被证实,在考虑 SCV-07 和 CTX 的组合疗法时会非常有用。总之,次优剂量的 CTX (20mg/kg) 与高剂量的 SCV-07 (10mg/kg) 的组合显示了增加的抗肿瘤效力和较小的毒性。

[0108] 表

[0109] 表 2 :在第 3 天肿瘤大小的统计结果

[0110]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TV) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	0.0172 \pm 0.0078		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.0022 \pm 0.0043	87.21	0.0000
3	阳性对照 2	CTX40mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.0014 \pm 0.0043	91.85	0.0000
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天	10	0.0173 \pm 0.0137	-0.29	0.9921
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	0.0072 \pm 0.0068	58.43	0.0066
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.0094 \pm 0.0100	45.34	0.0677

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TV) %	P 值
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔 一天	10	0.0070 \pm 0.0058	59.30	0.0038

[0111] 表 3 : 在第 6 天肿瘤大小的统计结果

[0112]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TV) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	0.1091 \pm 0.0857		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	0.0217 \pm 0.0248	80.15	0.0062
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	0.0067 \pm 0.0196	93.86	0.0017
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮 下, 每天	10	0.0908 \pm 0.0224	16.78	0.5216
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	0.0871 \pm 0.0366	20.17	0.4648
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮 下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔 一天	10	0.0824 \pm 0.0560	24.44	0.4209
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔 一天	10	0.0601 \pm 0.0406	44.89	0.1199

[0113]

[0114] 表 4 : 在第 9 天肿瘤大小的统计结果

[0115]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TV) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	0.5252 \pm 0.2953		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	0.0582 \pm 0.0100	88.92	0.0001

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TV) %	P 值
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.0085 \pm 0.0195	98.39	0.0000
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天	10	0.5286 \pm 0.1945	-0.66	0.9757
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	0.4001 \pm 0.2034	23.82	0.2845
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.3324 \pm 0.1944	36.71	0.1018
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.0998 \pm 0.0602	81.01	0.0003

[0116] 表 5 : 在第 12 天肿瘤大小的统计结果

[0117]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TV) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	1.6607 \pm 0.6599		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.4864 \pm 0.1807	70.71	0.0000
3	阳性对照 2	CTX40mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.0149 \pm 0.0333	99.11	0.0000
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天	10	1.1649 \pm 0.2079	29.85	0.0360
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	0.7196 \pm 0.2452	56.67	0.0005
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	0.7505 \pm 0.3700	54.81	0.0013

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TV) %	P 值
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔 一天	10	0.3573 \pm 0.2481	78.49	0.0000

[0118] 表 6 : 在第 15 天肿瘤大小的统计结果

[0119]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TV) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	3.5911 \pm 1.5089		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	1.4398 \pm 0.4698	59.91	0.0004
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	0.1222 \pm 0.2207	96.60	0.0000
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮 下, 每天	10	2.0853 \pm 0.5227	41.93	0.0080
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	1.7460 \pm 0.4757	51.38	0.0017
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮 下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔 一天	10	1.7240 \pm 0.6097	51.99	0.0019
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔 一天	10	1.1728 \pm 0.5247	67.34	0.0001

[0120] 表 7 : 在第 16 天肿瘤重量的统计结果

[0121]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(TW)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	4.062 ± 1.0113		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹腔内, 每隔一天	10	1.806 ± 0.5407	55.54	0.0000
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹腔内, 每隔一天	10	0.396 ± 0.5509	90.25	0.0000
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天	10	3.329 ± 0.6713	18.05	0.0722
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	2.819 ± 0.7946	30.60	0.0068
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 + CTX 20mg/kg, 腹腔内, 每隔一天	10	2.089 ± 0.7854	48.57	0.0001
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 + CTX 20mg/kg, 腹腔内, 每隔一天	10	1.518 ± 0.6677	62.63	0.0000

[0122] 表 8 : 在第 0 天体重的统计结果

[0123]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(BW) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	20.75 ± 1.2869		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	20.86 ± 1.2267	-0.53	0.8471
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	20.74 ± 1.0490	0.05	0.9850
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮 下, 每天	10	20.62 ± 1.3935	0.63	0.8309
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	20.84 ± 1.2267	-0.43	0.8746
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮 下, 每天 +CTX20 mg/kg, 腹膜内, 每隔 一天	10	20.62 ± 1.3139	0.63	0.8256
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔 一天	10	20.75 ± 1.2704	0.00	1.0000

[0124]

[0125] 表 9 : 在第 3 天体重的统计结果

[0126]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(BW) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	20.56 ± 1.5742		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	20.36 ± 1.3954	0.97	0.7671
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜 内, 每隔一天	10	19.80 ± 1.0414	3.70	0.2191
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮 下, 每天	10	20.14 ± 1.3468	2.04	0.5295
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	20.08 ± 1.2444	2.33	0.4592

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(BW) %	P 值
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/g, 腹膜内, 每隔一天	10	19.98 \pm 1.4328	2.82	0.4002
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20 mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	20.17 \pm 1.6446	1.90	0.5946

[0127] 表 10 : 在第 6 天体重的统计结果

[0128]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(BW) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	20.51 \pm 1.5581		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	18.89 \pm 2.0041	7.90	0.0587
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	18.29 \pm 1.5344	10.82	0.0049
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天	10	20.33 \pm 1.6674	0.88	0.8059
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	20.44 \pm 1.4909	0.34	0.9194
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	19.59 \pm 1.1921	4.49	0.1554
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	19.58 \pm 2.3766	4.53	0.3144

[0129] 表 11 : 在第 9 天体重的统计结果

[0130]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(BW) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	22.45 ± 1.0835		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	19.68 ± 2.1856	12.35	0.0024
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	18.83 ± 1.9922	16.12	0.0001
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天	10	21.96 ± 1.5551	2.18	0.4243
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	21.42 ± 1.7453	4.59	0.1303
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20mg/kg, 腹 膜内, 每隔一天	10	20.83 ± 1.1016	7.22	0.0038
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20mg/kg, 腹 膜内, 每隔一天	10	21.14 ± 2.1966	5.84	0.1080

[0131] 表 12 : 在第 12 天体重的统计结果

[0132]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR(BW) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	23.26 ± 2.1665		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	19.81 ± 2.1231	14.83	0.0021
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	18.15 ± 1.3168	21.97	0.0000
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天	10	22.21 ± 1.8071	4.51	0.2545
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	21.97 ± 1.6371	5.55	0.1504

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR (BW) %	P 值
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20mg/kg, 腹 膜内, 每隔一天	10	20.87 \pm 1.2623	10.28	0.0075
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 +CTX 20mg/kg, 腹 膜内, 每隔一天	10	20.98 \pm 2.4512	9.80	0.0408

[0133] 表 13 : 在第 15 天体重的统计结果

[0134]

组号	组名	处理	存活动物数	平均重量 ($\bar{x} \pm SD$)	IR (BW) %	P 值
1	运载体对照	PBS	10	24.01 \pm 1.9076		
2	阳性对照 1	CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	22.75 \pm 2.3590	5.25	0.2056
3	阳性对照 2	CTX 40mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	17.98 \pm 1.9240	25.11	0.0000
4	测试品 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天	10	23.05 \pm 2.1423	4.00	0.3039
5	测试品 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天	10	23.19 \pm 1.5538	3.42	0.3058
6	组合 1	SCV-07, 5mg/kg, 皮下, 每天 + CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	22.52 \pm 1.4695	6.21	0.0661
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg, 皮下, 每天 + CTX 20mg/kg, 腹膜内, 每隔一天	10	22.43 \pm 2.3641	6.58	0.1174

[0135]

[0136]

附录 1: 在第 3 天的肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
1	运载体对照	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
2	CTX 20 mg/kg	-	-	-	-	0.3	0.3	0.3	-	-	-	-	-	0.2	0.2	0.2	-	-	-	0.1	0.1
3	CTX 40 mg/kg	-	-	-	-	0.3	0.3	0.3	0.1	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	SCV-07 5 mg/kg	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	-	-	0.3	0.3	0.4	0.4	-	-	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4
5	SCV-07 10 mg/kg	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	-	-	-	-	0.3	0.3	0.2	0.2	-	-	0.3	0.3	-
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.4	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	-	-	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	-	-	-	0.3	0.3	-
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	-	-	0.3	0.3	-	-	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2

-不可测量

附录 2: 在第 3 天的肿瘤体积* (cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		0.032	0.032	0.032	0.032	0.0135	0.0135	0.032	0.032	0.0135	0.0135	0.032	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135
1	运载体对照	0.032	0.032	0.032	0.032	0.0135	0.0135	0.032	0.032	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135	0.0135
2	CTX 20 mg/kg	0	0	0	0	0.0135	0.0135	0	0	0	0	0	0.004	0.004	0.004	0	0	0	0.0005	0.0005	0
3	CTX 40 mg/kg	0	0	0	0	0.0135	0.0135	0.0005	0.0005	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	SCV-07 5 mg/kg	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0.032	0	0	0.0135	0.0135	0.032	0	0	0.004	0.004	0.0135	0.0135	0.0135	0.032	0
5	SCV-07 10 mg/kg	0.032	0.032	0.032	0.032	0.0135	0.0135	0	0	0	0	0.0135	0.004	0.004	0	0	0.0135	0.0135	0.0135	0	0
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.032	0.032	0.032	0.032	0.0135	0.0135	0	0	0.0135	0.0135	0.0135	0.004	0.004	0.004	0	0	0.0135	0.0135	0	0
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.0135	0.0135	0	0	0.0135	0	0	0	0	0.0135	0.0135	0.0135	0.004	0.004

*肿瘤体积基于附录 1 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度×宽度×宽度/2”计算

[0137]

附录 3: 在第 6 天的肿瘤大小(cm³)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5		
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	
1	运载体对照	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.8	0.8	0.5	0.5	0.7	0.7	0.5	0.5
2	CTX 20 mg/kg	0.3	0.3			0.3	0.3					0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.1	0.1	0.5	0.5
3	CTX 40 mg/kg					0.5	0.5	0.2	0.2												0.1	0.1
4	SCV-07 5 mg/kg	0.6	0.6	0.6	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6	0.8	0.8	0.5	0.5
5	SCV-07 10 mg/kg	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.7	0.7	0.5	0.5
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.5	0.3	0.3	0.5	0.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.5
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.3	0.3	0.5	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5

-不可测量

附录 4: 在第 6 天的肿瘤体积* (cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	0.0625	0.032	0.0625	0.0625	0.0625	0.256	0.256	0.0625	0.1715	0.0625
2	CTX 20 mg/kg	0.0135	0	0.0135	0	0	0.032	0.032	0.0625	0.0005	0.0625
3	CTX 40 mg/kg	0	0	0.0625	0.004	0	0	0	0	0	0.0005
4	SCV-07 5 mg/kg	0.108	0.072	0.0625	0.108	0.108	0.108	0.0625	0.108	0.108	0.0625
5	SCV-07 10 mg/kg	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.108	0.108	0.108	0.0625	0.1715	0.0625
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.032	0.108	0.0625	0.0135	0.0625	0.1715	0.1715	0.032	0.108	0.0625
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.0625	0.108	0.0135	0.0625	0	0.0625	0.0135	0.108	0.108	0.0625

*肿瘤体积基于附录 3 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度×宽度×宽度/2”计算

[0138]

附录 5: 在第 9 天的肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	0.8	0.8	0.9	0.9	1.2	1.1	0.9	0.9	0.8	0.8	1.2	1.2	1.3	1.3	0.8	0.8	1.2	1.2	1.0	1.0
2	CTX 20 mg/kg	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5
3	CTX 40 mg/kg	0.2	0.2			0.5	0.5	0.3	0.3	0.2	0.2									0.1	0.1
4	SCV-07 5 mg/kg	1	0.5	1	0.7	1.1	1.1	1.2	1.1	0.9	0.9	1.2	1.2	1	1	1	1	1	1	1	1
5	SCV-07 10 mg/kg	0.8	0.8	0.7	0.7	0.9	0.9	0.9	0.9	1	1	1.0	1.0	1.0	1.0	0.8	0.8	1.2	1.2	0.8	0.7
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.8	0.8	1.1	1	0.7	0.7	0.7	0.7	1	1	0.8	0.8	1	1	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.5	0.5	0.7	0.7	0.4	0.4	0.6	0.6	0.2	0.1	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	0.6

-不可测量

附录 6: 在第 9 天的肿瘤体积*(cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	0.256	0.3645	0.792	0.3645	0.256	0.5	1.0085	0.256	0.864	0.5
2	CTX 40 mg/kg	0.0825	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.05	0.0625	0.032	0.0625
3	SCV-07 0.1 mg/kg	0.004	0	0.0825	0.0135	0.004	0	0	0	0	0.0005
4	SCV-07 0.1 mg/kg	0.25	0.35	0.6655	0.792	0.3645	0.864	0.5	0.5	0.5	0.5
5	SCV-07 1.0 mg/kg	0.256	0.1715	0.3645	0.3645	0.5	0.5	0.5	0.256	0.864	0.224
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.605	0.605	0.1715	0.1715	0.5	0.256	0.5	0.1715	0.1715	0.1715
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.0625	0.1715	0.032	0.108	0.002	0.0625	0.108	0.1715	0.1715	0.108

*肿瘤体积基于附录 5 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度×宽度×宽度/2”计算

[0139]

附录 7: 在第 12 天的肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	1.2	1.2	1.2	1.2	1.7	1.7	1.5	1.5	1.5	1.3	1.7	1.7	1.6	1.5	1.2	1.2	1.7	1.7	1.5	1.4
2	CTX 20 mg/kg	0.9	0.9	1.1	1.1	0.8	0.8	1	1	0.8	0.8	1	1	1	1	1.1	1.1	0.9	0.9	1.2	1.1
3	CTX 40 mg/kg	0.3	0.3	-	-	0.6	0.6	0.3	0.3	0.3	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	SCV-07 5 mg/kg CTX 20 mg/kg	1.2	1	1.5	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.5	1.3	1.5	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4	1.3
5	SCV-07 10 mg/kg	1.2	1.2	1.1	1.1	1	1	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1	1	1.3	1.3	0.8	0.8
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	1	1	1.6	1.2	1	1	1	1	1	1	1.1	1.1	1.4	1.3	1.1	1.1	1.2	1.2	1	1
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.9	0.9	1	1	0.5	0.5	1	1	0.3	0.3	0.8	0.8	0.8	0.8	1.2	1.2	1	1	0.8	0.8

-不可测量

附录 8: 在第 12 天的肿瘤体积*(cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	0.864	0.864	2.4565	1.6375	1.4625	2.4565	1.92	0.864	2.4565	1.575
2	CTX 20 mg/kg	0.3645	0.6655	0.256	0.5	0.256	0.5	0.5	0.6655	0.3645	0.792
3	CTX 40 mg/kg	0.0135	0	0.106	0.0135	0.0135	0	0	0	0	0
4	SCV-07 5 mg/kg	0.72	1.35	1.0985	1.0985	1.0985	1.4625	1.35	1.0985	1.0985	1.274
5	SCV-07 10 mg/kg	0.864	0.6655	0.5	0.864	0.864	0.72	0.864	0.5	1.0985	0.256
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.5	1.536	0.5	0.5	0.5	0.6655	1.274	0.6655	0.864	0.5
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.3645	0.5	0.0625	0.5	0.0135	0.256	0.256	0.864	0.5	0.256

*肿瘤体积基于附录 7 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度×宽度×宽度/2”计算

[0140]

附录 9: 在第 15 天的肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	1.5	1.5	1.8	1.8	2	1.7	2.4	1.8	2	1.5	2.4	2	1.8	1.8	1.5	1.5	2.4	2	2	1.8
2	CTX 20 mg/kg	1.4	1.3	1.6	1.2	1.3	1.2	1.5	1.5	1.7	1.5	1.3	1.3	1.2	1.2	1.7	1.5	1.3	1.2	1.5	1.4
3	CTX 40 mg/kg	0.5	0.5			1.1	1.1	0.9	0.9	0.5	0.5			0.5	0.5					0.2	0.2
4	SCV-07 5 mg/kg	1.7	1.4	1.7	1.1	1.7	1.4	1.7	1.7	1.4	1.4	2	1.5	1.8	1.5	1.4	1.6	1.4	1.8	1.5	1.5
5	SCV-07 10 mg/kg	1.4	1.4	1.7	1.7	1.7	1.7	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.4	1.4	1.5	1.5	1.7	1.6	1.4	1.4
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	1.2	1.2	1.7	1.6	1.2	1.2	1.4	1.4	1.5	1.5	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.5	1.5	1.5	1.4	1.4
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	1.4	1.4	1.4	1.4	1	1	1.3	1.3	0.5	0.5	1.4	1.3	1.5	1.5	1.4	1.5	1.5	1.5	1.3	1.3

附录 10: 在第 15 天的肿瘤体积* (cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	1.9875	2.916	3.4	5.184	3	5.76	2.916	1.6875	5.76	3.6
2	CTX 20 mg/kg	1.274	1.536	1.014	1.6875	2.1675	1.0985	0.864	2.1675	1.014	1.575
3	CTX 40 mg/kg	0.0625	0	0.6655	0.3645	0.0625	0	0.0625	0	0	0.004
4	SCV-07 5 mg/kg	2.023	1.5895	2.023	2.4565	1.372	3	2.43	1.575	1.792	2.592
5	SCV-07 10 mg/kg	1.372	2.4565	2.4565	1.372	1.372	1.6875	1.372	1.6875	2.312	1.372
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	0.864	2.312	0.864	1.372	1.6875	2.4565	2.4565	2.1675	1.6875	1.372
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	1.372	1.372	0.5	1.0985	0.0625	1.274	1.6875	1.575	1.6875	1.0985

*肿瘤体积基于附录 9 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度×宽度²”计算

[0141]

附录 11: 在第 16 天的肿瘤重量* (g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	3.01	3.61	4.49	4.20	2.90	5.34	5.33	2.79	5.23	3.72
2	CTX 20 mg/kg	2.05	1.64	1.44	1.72	1.72	1.63	1.43	2.90	1.05	2.48
3	CTX 40 mg/kg	0.29	0.12	1.80	0.84	0.39	0.28	0.02	0.03	0.15	0.04
4	SCV-07 5 mg/kg	2.87	2.05	3.23	4.03	2.94	4.40	3.18	3.11	3.71	3.77
5	SCV-07 10 mg/kg	2.86	2.96	4.03	2.05	2.7	3.18	2.20	2.42	4.10	1.69
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	1.60	3.40	1.26	1.60	1.40	2.46	3.39	2.07	2.21	1.50
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	1.57	2.00	0.56	2.63	0.47	0.89	1.67	2.00	1.96	1.43

附录 12: 在第 0 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	19.5	19.4	19.7	19.5	19.6	21.9	21.6	22.2	22.2	21.7
2	CTX 20 mg/kg	19.8	19.7	19.1	20.2	19.9	22.2	22.1	21.5	22.2	21.9
3	CTX 40 mg/kg	19.3	20.1	19.5	19.7	20.3	21.7	21.7	21.7	21.7	21.7
4	SCV-07 5 mg/kg	19.8	19.2	19.2	19.9	18.7	21.9	21.3	22.4	22	21.6
5	SCV-07 10 mg/kg	19.9	19.3	19.6	19.7	20	21.9	22.2	21.6	22	22.2
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	19.2	19.1	19.5	19.5	19.7	22.1	21.4	21.8	22.2	21.7
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	20	19.5	19.6	19.4	19.4	21.6	22.4	21.5	21.9	22.2

[0142]

附录 13: 在第 3 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	19.5	18.4	19.8	19	18.9	21.9	21.6	22.4	21.9	22.2
2	CTX 20 mg/kg	18.7	19.6	18.6	19.7	18.9	21.5	22	21.1	21.5	22
3	CTX 40 mg/kg	18.9	19.1	18	18.8	20.1	20.1	20.5	20.5	20.7	21.3
4	SCV-07 5 mg/kg	19.2	18.9	19.3	19.6	17.8	21.9	21.2	21.3	21.2	21
5	SCV-07 10 mg/kg	18.8	19	19	19	19.3	21.6	22.3	20.7	20.8	20.3
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	18.4	18.1	18	19.1	18.9	21	21.8	21.9	21.4	20.4
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	19.3	18.1	19	19	18.1	21.6	22	22.4	21.4	20.8

附录 14: 在第 6 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	18.7	18.8	19.6	20	18.7	21.8	21.8	22.5	22.5	20.7
2	CTX 20 mg/kg	17	16.6	17.3	16.7	17.8	20	22	20.2	20.6	20.7
3	CTX 40 mg/kg	17	17.6	15.8	16.7	17.8	19.7	19.3	19.4	19	20.6
4	SCV-07 5 mg/kg	20.4	19	18.2	19.5	17.8	22.9	21.7	21.8	21.2	20.8
5	SCV-07 10 mg/kg	18.5	19.6	19.1	19.2	19.5	22.2	22.9	21.7	20.5	21.2
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	17.8	20.1	18.4	18.4	19	21.4	20.5	19.2	20.7	20.4
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	16.5	18.2	17.9	16.9	17.4	21.6	21.4	22.2	22.1	21.6

[0143]

附录 15: 在第 9 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	21.5	21.8	21.6	21.2	21.2	23.6	22.9	23.8	23.3	23.6
2	CTX 20 mg/kg	17.5	18.8	17.	17.5	18	21.4	22.5	22	20	21.2
3	CTX 40 mg/kg	17.5	18.1	15.4	17.1	17.2	20.4	20.3	18.8	21.5	21
4	SCV-07 5 mg/kg	21.8	21.6	19.5	20.8	20	24.	23.7	23	23.2	22.2
5	SCV-07 10 mg/kg	18.9	20.7	19.7	20.1	20.3	23.3	24.4	22.4	22.2	22.2
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	19.9	21.1	18.6	21.2	19.9	22	22.2	20.9	20.8	21.7
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	18.3	20.8	18.9	20	18.4	21.9	23.5	24.5	22.5	22.5

附录 16: 在第 12 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	21.5	21.5	20.7	21.8	20.8	25.7	25.0	24.4	25.8	25.4
2	CTX 20 mg/kg	17.9	18.3	17.9	18.3	17	20.9	22.7	22.1	21.9	21.1
3	CTX 40 mg/kg	17.3	20	16.7	17	18.2	18.5	17.4	16.8	20	19.6
4	SCV-07 5 mg/kg	21.7	20.8	20	19.9	20.4	23.8	23.8	23.8	23.9	24
5	SCV-07 10 mg/kg	19.7	21.2	20.5	20.4	21.5	23.7	25	23	22.4	22.3
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	19.2	21.7	18.9	20.7	20.2	21.5	23	20.7	22.1	20.7
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	17.5	19.6	18.7	19.5	18.5	22.2	23.4	24.5	23.7	21.8

[0144]

附录 17: 在第 15 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	22.5	22.9	22.7	22.3	21.4	25.7	24.5	25.4	25.4	27.3
2	CTX 20 mg/kg	23.7	25.1	25.4	23.0	24.2	21.3	20.9	18.7	25.1	20.1
3	CTX 40 mg/kg	16.9	19.8	17.9	17.6	16.7	18.2	15.2	16.0	20.7	20.8
4	SCV-07 5 mg/kg	22.4	21.3	20.3	20.5	21.8	26.3	24.6	23.0	25.6	24.7
5	SCV-07 10 mg/kg	20.7	22.4	22.4	21.5	22.7	24.0	26.0	24.0	24.5	23.7
6	SCV-07 5 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	20.5	23.2	20.2	22.6	21.3	23.1	25.1	23.1	23.3	22.8
7	SCV-07 10 mg/kg+ CTX 20 mg/kg	20.8	21.3	19.8	20.5	19.0	23.6	25.1	25.4	25.0	23.6

[0145] 实施例 2

[0146] 评估 SCV-07 与放射组合在减少肿瘤生长中的功效

[0147] 概要

[0148] 在本研究中,使用小鼠中的 H146 肺癌模型测试在进行放射或不进行放射处理的情况下 SCV-07 对肿瘤生长的影响。用盐水或 SCV-07 在进行或不进行放疗的条件下每天一

次处理带有肿瘤的小鼠 20 天。基于存活率和重量变化的观察结果,在本研究中没有证据显示 SCV-07 毒性,并且其不会改变 H146 肿瘤对放射的应答。当单独提供时,SCV-07 以剂量依赖的方式有效减少肿瘤生长,以 1mg/kg 每日两次持续 20 天接受 SCV-07 的动物显示 9.1% 的肿瘤生长抑制,以及以 10mg/kg 每日两次持续 20 天接受 SCV-07 的动物显示 35.9% 的肿瘤生长抑制。当与单剂的放疗组合时,以 10mg/kg 每日两次持续 20 天用 SCV-07 处理导致 78.3% 肿瘤生长抑制,或相对于单独用放射处理的动物 40.5% 的 TGI。基于这些观察结果,当单独使用或者与放疗组合使用时,SCV-07 似乎都对减少肺癌模型中的肿瘤生长有效。

[0149] 目标

[0150] 使用小鼠中的 NCI H146 小细胞肺癌模型,评估 SCV-07 在作为单一疗法和与放疗组合两种情况下在抑制肿瘤生长方面的功效。

[0151] 研究设计

[0152] 将 96 只雌性裸小鼠 (nu/nu) 随机指定为 8 个处理组。每只鼠在其左下肋用 Matrigel 接种 0.1ml 体积的 1×10^5 的 NCI-H146 (H146) 肺癌细胞。在肿瘤体积达到 75-125mm³ 时开始处理。按照表 2.1 中所详述的用运载体、放射、SCV-07 或放射和 SCV-07 处理各组。将药物处理的开始指定为第 1 天。第 1 组和第 4 组中的小鼠通过皮下 (sc) 注射接受运载体 20 天。第 2-4 和 6-8 组中的小鼠在第 1 至 20 天每天 1 次通过 sc 注射运载体中的 SCV-07,并且第 6-8 组中的小鼠接受放射 (在第 0 和 2 天 4Gy/剂,2 剂)。使用氯胺酮 (120mg/kg) 和甲苯噻嗪 (6mg/kg) 麻醉这些组的小鼠,并将它们置于铅屏中使得有肿瘤的肋区域暴露在放射中进行放射。采用 Philips 160kV 源以约 40cm 的焦距给予放射,且剂量率约为 1.0Gy/min。在整个研究期间隔日 (on alternating days) 测量肿瘤。第 1-8 组中的小鼠在第 21 天被处死,并将剩余肿瘤切除、测量、称重、拍照,并固定在福尔马林中用于后续分析。

[0153] 表 2.1SCI-05 :研究设计

[0154]

组	动物数	肿瘤细胞 接种物	RT 第 0 和 2 天	药物处理 和给药	途径	频率	安排
1	12	1×10^5	无	运载体	sc	bid	第 1-20 天
2	12	1×10^5	无	SCV-07 100 μ g/kg	sc	bid	第 1-20 天
3	12	1×10^5	无	SCV-07 1.0mg/kg	sc	bid	第 1-20 天
4	12	1×10^5	无	SCV-07 10.0mg/kg	sc	bid	第 1-20 天
5	12	1×10^5	4Gy 焦点上	运载体	sc	bid	第 1-20 天

组	动物数	肿瘤细胞接种物	RT 第 0 和 2 天	药物处理和给药	途径	频率	安排
6	12	1×10^5	4Gy 焦点上	SCV-07 100 μ g/kg	sc	bid	第 1-20 天
7	12	1×10^5	4Gy 焦点上	SCV-07 1.0mg/kg	sc	bid	第 1-20 天
8	12	1×10^5	4Gy 焦点上	SCV-07 10.0mg/kg	sc	bid	第 1-20 天

[0155] 重量和存活率

[0156] 为了评定可能的毒性,每天称量这些动物并记录它们的存活率。在研究的过程中,对任何显示损失 > 20% 的起始体重的动物进行处死。对任何肿瘤生长超过 4000mm³ 的动物也进行处死。

[0157] 材料和方法

[0158] 组织培养

[0159] H146 人肺癌细胞获得自 ATCC。将这些细胞在补充有 10% 胎牛血清 (FCS)、1% 的青霉素和链霉素、和 2mM L- 谷氨酰胺的 DMEM 中培养。通过除去培养基,用无菌的无钙镁磷酸盐缓冲生理盐水 (PBS) 清洗两次,并加入 1 至 2ml 0.25% 的胰岛素 /0.03% EDTA 溶液来进行传代培养。将烧瓶在 37°C 下温育直至细胞分离 (detach)。然后以 1 : 3 的比率传代培养细胞。

[0160] 研究进行的场所 (Location of Study Performance)

[0161] 本研究是在 Watertown MA 的 Biomodels AAALAC 鉴定为合格的设备上进行的。本研究的使用动物许可获得自 Biomodels IACUC。

[0162] 动物

[0163] 使用 nu 基因纯合的 (nu+/nu+) (Charles River Labs)、5 至 6 周龄、平均处理前体重为 24 克的雌性裸小鼠。使用耳部打孔对动物进行单独编号,每只笼舍容纳 6 只动物的组,并且在研究开始前使其适应环境。在至少 2 天的适应期中,每天观察动物以淘汰呈现差的状况的动物。

[0164] 饲养条件 (housing)

[0165] 本研究在温度为 70° F +/- 5° F 以及相对湿度为 50% +/- 20% 的、提供过滤空气的动物房内进行的。将动物房设定保持每小时有至少 12 至 15 次换气。该房间设有自动定时器用于 12 小时开、12 小时关的光照 / 黑暗循环,没有微光。

[0166] 使用灭菌的 *Bed-O-Cobs*[®] 铺垫。这些铺垫每周至少换一次。

[0167] 使用市售洗涤剂洗涤笼舍、台面、瓶子等,并使其风干。在使用前,包裹这些物品并进行高压灭菌。使用市售的消毒剂消毒表面和引入到罩内的材料。每天清扫地板,并用市售洗涤剂拖地每周至少两次。用稀释的漂白剂溶液用海绵每月至少一次擦拭壁和笼架。用具有识别研究、剂量、动物号和处理组的必要适当信息的笼卡或标签标记所有笼舍。在研究

期间记录温度和相对湿度,并且保持记录。

[0168] 饮食

[0169] 用经无菌 Labdiet 5053® (预灭菌) 的啮齿动物饲料喂养动物并为动物自由提供无菌水。

[0170] 动物随机化和分配

[0171] 在开始处理前,将小鼠随机且前瞻性地分成 8 组。各动物通过对应于单独编号的耳部穿孔进行识别。笼卡用于识别各笼并标记有研究编号 (SCI-05)、处理组编号和动物编号。

[0172] 结果评定

[0173] 使用斯氏 t 检验、曼 - 惠特尼 U 检验和卡方分析用 0.05 的临界值测定各处理组之间的统计差异。

[0174] 实验规程

[0175] 使用测微计每两天一次测量肿瘤,并按照 $4/3 \pi r^3$ 计算肿瘤体积,其中 r 等于长度与宽度之和除以 4。使用如下公式计算肿瘤生长指数: $100 - (V_c * 100 / V_t)$, 其中 V_c 为对照组中的肿瘤的平均体积,且 V_t 为测试组中的肿瘤的平均体积。

[0176] 结论和讨论

[0177] 存活率

[0178] 在本研究的过程中没有出现处理直接导致的动物死亡。

[0179] 动物重量

[0180] 在平均每日重量变化方面,在用运载体处理的组与接受 SCV-07 单一处理的动物 ($p = 0.7$) 之间或者在仅接受放射与接受结合有放射的 SCV-07 的动物之间 ($p = 0.68$) 没有显著差异。接受单独的运载体的小鼠到第 21 天仅仅增加了它们起始重量的 13.2%。用 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 或 $10\text{mg}/\text{kg}$ SCV-07 处理的小鼠到第 21 天增加了它们起始重量的 10.2% - 12.3%。用运载体处理并暴露于放射的小鼠到第 21 天增加了它们起始重量的 3.2%。用 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 或 $10\text{mg}/\text{kg}$ SCV-07 处理并暴露于放射的小鼠到第 21 天增加了它们起始重量的 2.8% - 3.6%。

[0181] 通过计算各动物百分比重量变化的曲线下平均面积 (AUC) 并使用单向 ANOVA 检验 (One-Way ANOVA test) 比较各组来评估这些差异的显著性。

[0182] 肿瘤体积

[0183] 由隔日测量的长度和宽度大小来计算肿瘤体积,其通过计算平均半径 (r) 并使用计算体积的公式 $4 \pi r^3 / 3$ 来进行,所述平均半径为长度和宽度之和除以 4。

[0184] 用 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 处理的动物的肿瘤以高于运载体对照动物的速率生长。在没有受到照射的动物中,用 $10\text{mg}/\text{kg}$ 的 SCV-07 处理的小鼠显示了最好的肿瘤生长抑制的改善。在研究期结束时,用运载体处理的动物的平均肿瘤体积为 4436.6mm^3 ,用 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ SCV-07 处理的动物为 4923mm^3 ,用 $1\text{mg}/\text{kg}$ SCV-07 处理的动物为 4033.4mm^3 ,而用 $10\text{mg}/\text{kg}$ SCV-07 处理的动物为 2842.4mm^3 。

[0185] 在受到照射的动物之中,用 $10\text{mg}/\text{kg}$ SCV-07 处理的小鼠显示了最好的肿瘤生长抑制的改善。在研究期结束时的平均肿瘤体积,用运载体处理的动物为 1618.5mm^3 ,用 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ SCV-07 处理的动物为 1322.3mm^3 ,用 $1\text{mg}/\text{kg}$ SCV-07 处理的动物为 1923.9mm^3 ,而用 $10\text{mg}/$

kg SCV-07 处理的动物为 962.8mm^3 。

[0186] 通过计算各动物肿瘤体积的曲线下平均面积 (AUC) 并使用单向 ANOVA 检验比较各组来进一步分析数据。这些分析没有显示任何处理组与盐水对照组之间的显著差异 (未受照射的动物为 $p = 0.13$; 而受到照射的动物为 $p = 0.14$)。然而, 使用曼-惠特尼秩和分析 (Mann-Whitney Rank Sum analysis) 对用运载体处理与 10mg/kg SCV-07 的直接比较是差异显著的 ($p = 0.026$)。

[0187] 使用公式: $100 - (V_c * 100 / V_t)$ 计算肿瘤的生长抑制 (TGI), 其中 V_c 为对照组中的肿瘤平均体积, 而 V_t 为测试组中的肿瘤的平均体积。表 2.2 显示单独或者与放射组合用 $100\ \mu\text{g/kg}$ 、 1mg/kg 、 10mg/kg SCV-07 处理的动物的肿瘤生长抑制。当与未受照射的对照相比时, 用单独的 1mg/kg SCV-07 处理的动物具有 9.1% 的肿瘤生长抑制, 而用单独的 10mg/kg SCV-07 处理的动物具有 35.9% 的肿瘤生长抑制。与未受照射的对照相比, 用单独的放射处理的动物具有 63.5% 的 TGI, 而用 SCV-07 加上放射处理的动物的 TGI 值为 70.2% ($100\ \mu\text{g/kg}$)、50.3% (1mg/kg) 和 78.3% (10mg/kg)。当与接受放射加上运载体的组比较时, 用放射加上 SCV-07 处理的组在 $100\ \mu\text{g/kg}$ 的 TGI 为 18.3%, 而在 10mg/kg 的 TGI 为 40.5%。

[0188] 表 2.2

[0189]

组	RT 日 0 和 2	药物处理 和给药	平均肿瘤体积 (mm^3)	TGI (%)	
1	-	运载体	4436.5	-	
2	-	SCV-07 $100\ \mu\text{g/kg}$	4922.8	**	
3	-	SCV-07 1.0mg/kg 2.0	4033.4	9.1	
4	-	SCV-07 10.0mg/kg	2842.4	35.9	TGI (%)
5	4Gy 焦点上	运载体	1618.5	63.5	-
6	4Gy 焦点上	SCV-07 $100\ \mu\text{g/kg}$	1322.3	70.2	18.3
7	4Gy 焦点上	SCV-07 1.0mg/kg 2.0	1923.9	50.3	**

组	RT 日 0 和 2	药物处理 和给药	平均肿瘤体积 (mm ³)	TGI (%)	
8	4Gy 焦点上	SCV-07 10.0mg/kg	962.8	78.3	40.5

[0190] 表 2.2. 肿瘤生长抑制 (TGI)。由最终的肿瘤测量大小使用公式 $100 - (V_c * 100 / V_t)$ 计算 TGI, 其中 V_c 为对照组中的肿瘤平均体积, 以及 V_t 为测试组中的肿瘤平均体积。

[0191] ** 第 2 和 7 组中的平均肿瘤体积超过运载体控制动物 (分别为 9.8% 和 15.87%)

[0192] 结论

[0193] 在本研究中基于存活率和重量变化的观察结果, 没有证据显示 SCV-07 的毒性。

[0194] 与运载体对照动物相比, 用单独的 10mg/kg SCV-07 处理的动物显示了显著减少的肿瘤生长抑制 (TGI = 68%) ($P = 0.026$)。

[0195] 尽管统计学上不显著, 与接受单独的运载体的动物相比, 用单独的 100 μ g/kg 的 SCV-07 或用单独的 1mg/kg SCV-07 处理的动物显示了肿瘤生长的减少。

[0196] 尽管统计学上不显著, 相对于受到照射的运载体对照动物, 用 100 μ g/kg 或 10mg/kg SCV-07 处理的受到照射的动物显示了肿瘤生长的减少。

[0197]

附录 2.1 每日动物重量

组 No.	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天	第8天	第9天	第10天	第11天	第12天	第13天	第14天	第15天	第16天	第17天	第18天	第19天	第20天	第21天	
1	24.22	23.81	23.07	23.83	23.58	25.61	23.71	24.2	24.9	24.88	24.96	26.04	26.32	26.44	28.43	28.7	27.82	28.43	28.54	25.41	25.19	
1	26.48	27.72	27.62	27.73	28.78	27.71	26.36	26.83	28.71	26.89	27.56	27.53	28.21	27.51	28.63	28.18	29.51	28.48	24.08	24.78	25.38	25.54
1	22.49	22.5	23	23.11	23.34	23.01	23.01	23.35	23.59	23.35	23.28	24.15	23.8	24.08	24.08	24.08	24.78	24.08	24.08	24.78	25.38	25.54
1	24.89	25.39	25.94	26.71	26.7	28.32	26.85	27.82	27.81	27.06	27.48	27.35	28.08	28.07	28.28	28.66	29.32	28.16	28.28	28.66	29.32	29.54
1	25.69	25.58	25.8	25.9	25.87	26.23	25.75	26.69	26.69	26.69	26.74	26.94	27.02	26.75	28.28	28.64	31.74	28.28	28.64	29.32	29.54	31.74
1	24.97	26.54	27.55	29.86	27.7	26.85	25.83	24.93	26.78	27.02	26.65	26.15	26.71	26.56	28.43	28.86	27.13	27.25	26.5	27.43	28.37	28.54
1	26.64	27.18	27.39	27.87	28.14	27.48	28.21	28.44	29.11	28.41	30.24	29.85	29.02	27.73	29.23	31.18	26.71	29.23	31.18	26.71	28.37	28.54
1	27.43	28.12	28.37	28.58	28.72	29.75	29.39	29.93	31.55	31.41	31.86	31.97	33.03	31.77	30.88	30.98	29.79	31.77	30.88	30.98	29.79	28.37
1	27.24	29.48	29.51	27.35	30.1	28.99	29.49	29.18	28.77	28.38	28.25	28.62	27.74	27.64	27.74	27.7	28.25	28.62	27.74	27.64	27.7	28.25
1	28.86	24.09	24.59	24.82	25.01	25.4	24.83	25.07	25.34	24.63	24.89	24.89	25.13	25.09	25.67	24.92	27.29	25.67	24.92	27.29	25.67	24.92
1	26.04	28.31	28.54	26.03	26.26	26.11	26.31	26.02	26.02	26.04	26.3	26.11	26.4	26.06	26.37	24.97	26.19	26.37	24.97	26.19	26.37	24.97
1	26.85	28.86	28.48	25.98	25.02	27.33	25.07	26.81	27.81	27.72	28.4	28.81	28.74	29.78	31.51	31.82	34.69	28.74	29.78	31.51	31.82	34.69
1	23.33	24.15	24.31	23.25	22.95	23.18	22.44	22.46	22.32	21.63	21.55	21.12	21.27	20.98	25.31	21.55	21.63	22.32	21.63	21.55	21.63	22.32
2	23.33	24.15	24.31	23.25	22.95	23.18	22.44	22.46	22.32	21.63	21.55	21.12	21.27	20.98	25.31	21.55	21.63	22.32	21.63	21.55	21.63	22.32
2	21.12	21.82	21.87	22.26	22.15	22.87	22.25	23.39	23.36	23.32	24.31	24.12	24.4	23.42	23.85	24.04	24.69	24.12	24.4	23.42	23.85	24.04
2	25.34	24.75	24.73	24.51	23.82	24.73	23.86	24.2	24.12	23.75	23.86	24.81	24.69	24.51	24.82	24.34	24.69	24.81	24.69	24.51	24.82	24.34
2	26.25	27.82	27.72	26.09	27.36	26.41	27.68	28.44	28.44	28.36	28.42	28.53	28.09	29.02	28.26	28.34	28.14	28.09	29.02	28.26	28.34	28.14
2	23.52	23.55	23.79	24.23	23.88	24.17	24.37	24.12	24.62	24.21	24.78	27.9	27.09	28.31	27.64	27.53	27.77	27.09	28.31	27.64	27.53	27.77
2	27.05	26.22	26.04	26.83	28.98	29.52	29.96	31.1	32.42	32.28	33.1	34.61	34.61	35.6	35.49	35.49	34.61	35.6	35.49	35.49	34.61	35.6
2	22.85	24.07	24.19	24.54	24.34	24.43	24.33	24.96	25.24	26.05	26.74	26.22	24.9	26.44	26.13	24.78	27.14	26.22	24.9	26.44	26.13	24.78
2	27.22	28.42	27.98	28.47	27.95	28.85	28.38	28.11	27.73	28.12	27.95	28.02	28.83	27.96	28.08	28.38	27.8	27.95	28.08	28.38	27.8	27.95
2	24.41	26.08	24.73	24.81	24.42	26.02	24.36	25.53	24.61	24.71	26.01	26.23	26.62	26.83	27.96	24.56	28.01	26.62	26.83	27.96	24.56	28.01
2	23.73	24.13	24.13	24.83	25.45	24.82	24.82	25.08	24.86	24.81	24.8	24.88	26.34	24.13	25.13	24.78	27.14	24.88	26.34	24.13	25.13	24.78
2	27.18	27.14	27.89	27.89	27.63	28.39	28.39	28.79	28.79	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68	28.68
3	24.48	25.72	25.6	26.35	25.79	26.31	26.73	26.62	26.75	26.66	26.27	26.88	26.88	26.88	26.88	26.88	26.88	26.88	26.88	26.88	26.88	26.88
3	24.63	26.21	26.71	25.66	26.23	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33	26.33
3	26.48	27.22	26.81	26.82	26.44	26.32	26.14	26.82	26.71	26.78	26.88	27.07	28.31	27.32	27.85	28.03	28.27	27.32	27.85	28.03	28.27	27.32
3	26.89	26.89	26.81	27.01	26.81	27.52	27.78	28.06	28.17	27.92	27.94	28.18	28.35	27.72	24.2	26.72	26.16	24.2	26.72	26.16	26.72	26.16
3	23.08	23.45	23.45	23.71	23.81	22.45	24.46	24.81	25.24	25.4	25.72	23.81	26.41	24.56	24.81	25.4	26.25	24.81	25.4	26.25	24.81	25.4
3	21.47	22.3	22.44	22.48	22.8	24.65	22.8	23.04	23.85	23.85	23.72	23.81	26.41	24.56	24.81	25.4	26.25	24.81	25.4	26.25	24.81	25.4
3	27.78	29.54	29.27	28.81	28.77	29.81	29.23	29.85	29.84	29.74	29.44	28.81	30.71	29.78	29.87	30.88	31.4	29.87	30.88	31.4	29.87	30.88
3	25.54	26.22	26.23	26.39	25.75	26.85	26.02	26.6	26.62	26.81	27.34	28.06	29.13	28.69	30.12	30.53	31.38	28.69	30.12	30.53	31.38	28.69
3	28.85	28.47	28.9	29.55	28.01	29.83	28.83	28.19	28.82	28.02	28.41	29.04	24.08	23.46	28.96	29.1	30.11	23.46	28.96	29.1	30.11	23.46
3	23.89	24.69	24.3	24.82	24.04	24.78	24.89	24.96	24.67	24.65	24.17	24.31	24.5	24.55	27.2	25.14	25.13	24.5	24.55	27.2	25.14	25.13
3	24.13	24.89	24.81	25.01	24.28	24.12	25.77	26.5	26.46	26.44	26.58	26.08	26.43	26.23	26.5	26.37	26.34	26.23	26.5	26.37	26.34	26.23
3	24.55	24.71	25.71	25.31	23.6	24.12	25.77	26.5	26.46	26.44	26.58	26.08	26.43	26.23	26.5	26.37	26.34	26.23	26.5	26.37	26.34	26.23
3	20.02	20.51	19.95	19.79	19.39	20.16	19.34	19.57	19.41	19.38	19.8	19.71	19.78	19.36	19.45	19.75	20.46	19.36	19.45	19.75	20.46	19.36
4	25.88	27.38	27.55	27.37	27.19	27.27	27.22	27.85	27.52	27.55	27.85	27.58	27.61	28.73	28.98	27.26	27.38	27.58	27.61	28.73	28.98	27.26
4	20.18	22.33	22.29	22.76	22.92	23.1	22.18	22.21	22.55	22.37	23.11	22.55	22.62	22.05	22.31	22.48	23.34	22.05	22.31	22.48	23.34	22.05
4	23.36	25.08	24.96	25.69	25.28	26	25.12	24.84	25.88	25.88	26.41	25.47	24.42	24.23	25.54	26.85	26.85	24.23	25.54	26.85	26.85	26.85
4	23.92	25.16	24.82	25.2	24.94	26.39	24.89	24.75	24.89	24.41	24.86	25.62	25.22	24.17	26.76	26.99	26.99	25.62	25.22	24.17	26.76	26.99
4	23.39	23.33	23.29	23.85	24.32	24.46	24.81	25.58	26.05	25.73	25.84	25.61	25.42	24.52	26.33	24.26	25.19	24.52	26.33	24.26	25.19	24.52
4	23.49	24.53	24.49	25.05	24.61	24.49	23.43	23.44	22.79	22.71	23.86	23.08	22.67	21.73	22.43	22.07	22.59	22.43	22.07	22.59	22.07	22.59
4	24.75	24.68	24.07	23.84	23.69	23.58	22.81	22.48	21.98	21.03	21.18	20.81	21.32	21.66	21.76	22.04	22.16	21.66	21.76	22.04	22.16	22.04
4	25.62	27.02	26.11	26.58	24.98	26.68	26.1	26.24	26.34	26.34	26.11	26.1	24.46	23.63	26.37	24.1	26.32	23.63	26.37	24.1	26.32	23.63
4	22.16	23.43	23.24	23.82	23.24	26.19	23.4	24.02	24.23	24.1	24.2	24.2	24.66	23.63	26.37	24.1	26.32	23.63	26.37	24.1	26.32	23.63
4	24.63	25.62	25.16	25.62	25.62	26.56	25.36	26.99	26.89	25.92	26.01	26.16	26.16	25.64	26.18	26.32	26.76	25.64	26.18	26.32	26.76	25.64

组	No.	重量	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天	第8天	第9天	第10天	第11天	第12天	第13天	第14天	第15天	第16天	第17天	第18天	第19天	第20天	第21天	
5	49	23.45	23.64	23.69	23.64	23.77	22.98	22.34	23	24.43	23.46	22.09	22.27	22.51	22.81	23.92	23.93	23.5	22.96	24.25	23.71	23.84	24.04	23.88
5	50	22.09	21.6	21.13	21.46	21.29	21.97	21.97	21.97	22.44	22.14	21.98	22.24	22.03	21.98	22.84	22.9	22.96	22.80	22.40	23.07	22.72	23.1	23.89
5	51	22.49	21.91	22.47	21.39	21.72	21.36	22.33	22.52	21.94	22.09	22.29	22.15	22.18	22.21	23.01	22.9	22.75	22.80	22.40	22.77	22.34	22.71	23.38
5	52	24.85	23.96	23.96	23.96	24.05	24.05	25	23.17	24.61	24.95	23.46	25.44	25.44	25.9	26.42	26.25	27.7	27.02	27.14	27.6	28.88	28.4	24.38
5	53	24.48	23.51	23.84	23.35	23.47	23.63	24.1	24.5	24.36	23.71	24.9	23.27	23.47	23.95	24.22	23.9	23.83	24.12	24.59	24.2	24.24	24.38	24.38
5	54	22.5	21.97	21.72	23.02	21.72	22.27	22.27	22.82	22.81	22.46	21.74	22.04	22.15	21.96	23.82	22.83	22.83	23.06	22.81	23.18	22.49	23.23	23.49
5	55	22.92	22.92	22.92	23.35	23.35	21.67	21.2	22.66	24.63	22.56	22.81	22.6	22.36	22.27	22.81	22.27	22.27	22.84	22.54	22.68	22.83	22.89	22.89
5	56	22.11	21.65	22.34	21.84	21.6	21.65	21.7	22.44	22.25	22.12	21.93	22.14	22.05	22.85	23.44	23.4	23.3	23.17	24.02	23.94	23.31	23.82	23.82
5	57	24.7	23.84	24.03	23.92	23.11	23.34	24.08	23.91	23.46	23.5	23.91	23.4	23.31	24.24	24.64	24.64	24.34	24.01	24.64	23.95	24.14	24.31	24.31
5	58	23.90	22.3	22.03	23.39	22.28	22.28	22.28	22.81	23.18	23.18	22.5	22.37	22.37	22.88	23.82	24.05	24.13	23.72	24.07	23.92	23.98	24.17	24.17
5	59	26.78	26.82	21.29	21.95	21.08	21.18	22.5	22.89	21.6	22.4	22.34	22.29	22.5	22.83	23.42	23.34	23.29	22.29	22.92	22.94	22.85	22.9	22.9
5	60	23.92	22.52	22.39	21.95	22.16	21.74	23.12	23.14	23.47	23.08	23.83	24.31	24.36	24.64	25.61	25.34	25.31	24.89	25.32	24.44	24.81	24.3	24.3
6	61	21.89	21.71	25.97	21.95	22.16	22.13	24.02	23.7	25.46	23.56	22.12	22.95	23.85	23.1	23.91	23.04	23.36	23.07	25.33	23.31	23.35	22.89	22.89
6	62	24.82	23.09	24.21	23.47	22.91	23.05	23.92	23.52	23.91	23.19	23.21	22.07	22.86	23.1	23.12	23.82	23.89	23.87	24.11	23.92	24.89	24.49	24.49
6	63	23.85	23.25	22.8	21.63	21.92	21.2	23.89	23.1	22.96	22.85	22.83	23.06	23.41	23.95	24.42	24.02	24.3	23.98	26.3	24.85	24.6	24.5	24.5
6	64	24.93	24.12	24.3	24.45	23.71	23.82	24.37	23.81	25.21	25.2	24.98	25.12	25.3	26.98	27	26.72	27.14	26.99	26.82	26.12	26.4	26.41	26.41
6	65	23.84	22.14	23.43	22.78	22.89	22.42	24.34	24	24.33	23.84	23.86	23.95	24.28	24.35	24.28	24.12	24.25	23.44	24.38	24.17	24.89	24.72	24.72
6	66	24.09	23.93	23.96	24.28	26.19	23.6	26.74	24.36	24.32	23.47	23.72	23.4	23.34	26.84	26.7	25.82	25.86	24.7	26.38	24.17	24.89	24.72	24.72
6	67	23.31	22	22.91	22.7	23.01	22.14	23.85	23.8	23.98	23.58	23.82	23.77	23.68	23.84	24.87	23.71	24.02	21.74	22.02	23.92	24.14	24.47	24.47
6	68	22.97	21.12	23.22	22.1	22.45	22.42	23.89	23.82	24.35	24.5	24.08	24.07	24.18	24.19	24.52	24.06	24.06	23.41	24.03	23.96	23.77	24.13	24.13
6	69	23.84	22.63	23.88	22.78	22.05	22.4	23.89	22.84	23.89	22.84	23.89	23.51	23.6	23.52	23.56	23.25	23.41	23.15	23.53	23.24	23.29	23.05	23.05
6	70	21.82	22.31	22.74	22.16	21.1	21.89	22.23	22.49	24.04	21.86	22.03	21.74	22.19	21.81	22.86	22.37	22.82	22.74	22.82	22.86	23.17	23.32	23.32
6	71	21.84	24.86	23.08	23.35	25.19	24.63	25.75	26	24.15	23.49	25.85	25.84	25.84	26.4	26.4	25.92	26.09	25.37	25.42	25.86	25.47	26.12	26.12
6	72	21.85	22.06	22.2	22.32	22.3	21.78	22.86	22.98	23.06	22.81	22.89	23.96	23.89	22.86	23.82	23.01	23.3	23.14	23.9	23.27	23.71	23.89	23.89
7	73	21.83	22.28	22.32	22.78	22.8	22.85	23.76	25.4	23.21	22.82	24.16	23.14	23.78	22.7	23.61	23.01	23.88	22.9	23.58	22.76	23.57	23.38	23.38
7	74	26.37	28.05	28.17	27.24	27.65	26.79	26.34	27.6	21.66	24.88	26.21	26.34	24.69	26.36	30.36	29.92	30.36	29.74	30.97	28.74	30.88	30.82	30.82
7	75	24.41	24.1	25.07	24.22	24.68	23.98	25.14	25.05	24.48	24.17	23.19	24.9	23.28	25.06	25.9	25.04	25.57	25.48	26.86	26.73	27.24	26.81	26.81
7	76	21.98	21.97	22.43	21.12	21.73	21.43	22.72	22.83	25.99	22.87	22.72	22.06	21.48	22.78	23.81	23.21	24.12	24.35	25.3	23.98	25.41	24.83	24.83
7	77	21.33	25.4	25.08	23.22	24.83	24.4	26	24.89	25.38	24.82	25.22	25.25	24.96	26.83	27.3	27.12	27.83	27.82	28	28.37	29.84	29.84	29.84
7	78	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84	21.84
7	79	25.68	23.06	23.34	22.78	23.14	22.88	24.14	24.71	23.65	23.74	23.82	24.55	24.72	24.83	25.53	23.22	23.63	23.11	24.21	24.15	25.01	25.3	25.3
7	80	25.4	22.98	22.97	22.8	22.98	22.23	23.44	23.15	22.89	22.35	22.58	22.54	22.8	22.93	23.51	23.04	23.42	23.11	24.06	23.26	24.04	24.43	24.43
7	81	23	22.7	22.97	22.7	23.73	23.51	24.73	25.38	24.1	24.28	24.96	24.18	24.22	24.12	24.77	24.26	24.45	23.58	24.65	23.28	24.33	23.87	23.87
7	82	24.84	22.8	23.04	22.82	22.45	22.38	23.47	23.84	23.58	23.74	23.4	23.93	23.82	23.94	24.6	24.48	25.02	24.82	25.5	25.12	25.77	26.88	26.88
7	83	24.81	23.44	23.82	23.88	23.27	23.05	24.04	24.06	23.54	23.11	21	22.92	22.82	23.26	24.15	23.41	23.73	23.42	23.4	23.26	23.89	23.49	23.49
7	84	21.27	21.52	22.68	21.15	21.69	21.03	22.1	22.12	27.54	21.5	23.86	21.26	21.19	21.24	21.64	20.83	20.81	20.81	21.73	21.16	21.44	21.89	21.89
8	85	20.8	20.3	20.68	20	20.88	21.13	21.2	21.34	21.13	21.07	24.83	21.43	21.42	21.58	21.86	21.26	21.48	21.21	21.83	20.67	21.23	21.14	21.14
8	86	24.4	24.05	24.84	24.83	24.88	24.49	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42
8	87	21.39	22.8	22.18	22.23	22.24	21.58	23.84	23.26	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42
8	88	24.05	23.35	23.78	23.45	24.65	24.16	25.63	25.26	24.19	24.41	24.62	24.73	24.73	24.96	24.54	25.81	25.07	25.42	25.96	25.74	26.05	26.01	26.01
8	89	21.39	22.37	22.37	22.53	23.46	24.36	24.66	24.98	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42	24.42
8	90	24.28	19.88	19.88	22.78	20.86	20.46	20.32	20.87	20.8	20.45	23.6	21.5	21.40	21.68	23.7	22.87	22.3	22.13	22.33	21.76	22.18	22.18	22.18
8	91	24.88	24.09	24.75	24.12	25.01	24.17	25.41	25.6	25.19	24.83	23.38	23.45	25.79	25.77	26.88	25.97	25.91	25.87	25.83	25.31	25.37	25.44	25.44
8	92	23.69	24.97	25.07	24.28	24.77	23.82	23	22.6	22.53	22.94	23.96	24.51	24.14	23.96	25.65	24.69	25.58	25.1	26.14	25.55	26.35	27.12	27.12
8	93	23.99																						

附录 2.2 肿瘤尺寸

组 No.

组	No.	第1天		第3天		第5天		第7天		第9天		第11天		第13天		第15天		第17天		第19天		第21天	
		Dim 1	Dim 2																				
1	1	11.23	6.75	13.44	8.83	14.47	9.6	14.02	10.75	9.85	14.29	16.52	14.44	21.32	14.99	21.35	14.76	20.58	16.71				
1	2	8.51	4.01	7.53	5.82	6.77	8.31	8.16	9.9	10.12	10.96	13.53	11.71	14.06	12.14	16.09	16.35	16.95	16.95				
1	3	4.77	7.87	8.29	8.57	6.24	8.06	8.36	6.27	6.73	7.77	12.71	8.85	13.45	8.36	14.28	11.05	17.99	13.4	13.89	19.42	22.3	17.45
1	4	8.27	6.22	9.8	9.1	11.04	9.84	17.67	12.07	16.69	11.35	18.17	14.51	18.15	15.99	21.29	19.38	18.76	23.73				
1	5	8.16	10.21	11.38	8.81	13.41	8.51	10.29	17.33	16.05	10.91	15.95	13.5	14.31	15.75	17.07	12.92	17.4					
1	6	3.46	3.67	7.82	4.89	7.05	4.59	8.72	8.44	7.48	8.13	12.38	8.66	13.63	10.82	15.14	14.67	16.49	15.61	17.74	18.2	20.47	18.67
1	7	13.51	10.89	17.4	13.99	18.26	20.66	21.5	17.35	22.19	18.02	28.16	21.69	24.02	22.39	16.47	22.3	23.85	20.94				
1	8	11.45	10.86	14.07	12.08	15.37	13.72	15.13	16.73	20.43	18.34	19.62	19.28	17.71	21.23	26.22	22.3	28.22	23.8	18.27	20.52		
1	9	8.97	5.1	9.81	8.33	8.38	8.79	8.81	8.11	8.35	8.74	13.59	10.9	13.21	12.03	12.23	13.67	16.11	16.94				
1	10	12.56	7.85	13.62	10.15	15.22	10.4	14.35	11.48	16.27	19.62	19.28	11.61	18.5	14.35	14.96	21.79	24.89	16.16				
1	11	8.19	7.19	6.74	5.01	6.9	4.98	8.84	4.41	3.04	4.11	8.65	4.37	6.28	4.77	6.75	7.06	7.51	7.54	8.53	7.75	10.73	9.41
2	13	4.54	4.83	6.08	4.06	7.83	6.63	8.12	5.97	6.25	7.18	10.04	8.98	11.2	7.32	10.84	7.86	8.78	14.5	15.2	11.81	11.45	17.06
2	14	3.54	5.85	6.88	5.36	6.63	6.28	7.82	6.6	8.98	8.88	13.55	10.75	12.85	10.32	12.45	12.17	18		17.11	19.26	23.23	15.62
2	15	6.42	8.48	9.34	7.4	8.24	8.73	10.19	10.67	8.89	12.41	17.02	13.82	16.14	15.71	15.79	16.01	18.84	20.51				
2	16	6.89	7.28	8.77	6.13	11.89	9.32	14.72	10.48	13.17	11.94	22.2	18.26	24.48	16.16	21.09	19.57	21.39	18.04				
2	17	8.30	6.42	8.6	7.75	9.32	10.5	10.45	8.54	12.71	10.67	15.86	13.81	17.65	15.82	16.78	17.23	17.77	18.64				
2	18	4.05	4.15	7.28	4.45	6.98	5.28	5.6	8.47	8.34	7.1	12.8	9.45	14.32	9.51	14.88	14.31	13.15	16.82				
2	19	10.05	8.81	13.87	8.24	14.72	9.83	18.09	12.48	18.39	23.23	17.05	25.51	18.23	32.05	31.56	33.33	28.77					
2	20	12.12	12.65	13.9	11.89	18.42	12.53	18.3	20.47	20.7	16.13	26.53	19.84	26.78	24.31	32.05	31.56	33.33	28.77				
2	21	10.25	8.18	13.2	8.91	13.97	9.32	9.65	14.5	10.76	13.12	18.82	16.32	13.18	10.73	19.37	13.49	16.78	14.4	17.5	18.91	18.99	21.8
2	22	4.77	6.64	7.62	6.41	7.34	6.8	8.96	7.9	6.48	8.64	11.61	9.1	11.86	9.77	81.41	17.2	12.74	16.91	22.26	20.78	25.81	18.06
2	23	5.96	4.81	6.89	4.51	5.03	5.28	4.24	6.5	4.39	6.24	8.54	7.08	8.84	6.24	8.26	8.57	8.8	11.28	11.93	11.45	8.88	10.99
2	24	5.76	4.2	5.88	4.57	5.54	4.62	6.86	6.48	6.44	8.01	10.64	8.86	20.32	16.24	20.23	18.57	21.3	20.29				
3	25	6.69	8.01	12.18	10.13	14.51	11.34	18.26	14.68	18.51	18.21	22.36	18.52	23.81	20.15	14.4	15.98	18.53	18.17				
3	26	5.53	3.9	7.45	6.38	7.41	8.2	7.87	9.73	8.39	10.2	14.89	12.62	15.94	13.6	12.94	16.9	17.15	20.18				
3	27	6.17	6.08	6.78	6.86	8.82	7.75	8.87	12.04	8.43	11.89	18.35	11.48	17.6	13.85	19.41	17.28	19.18	23.35				
3	28	6.74	3.05	9.09	6.31	8.28	4.4	6.68	8.81	6.82	8.06	11.61	7.89	11.74	7.06	12.99	9.78	14.08	9.6	11.08	12.88	15.08	13.54
3	29	7.15	8.85	9.65	7.53	8.08	8.23	8.18	8.63	8.76	7.41	14.25	14.32	13.21	11.2	13.23	13.41	15.05	13.89	16.67	17.01	17.98	15.95
3	30	11.72	8.87	20.49	11.1	21.87	10.89	11.71	22.31	12.86	21.75	28.05	18.89	30.33	18.65	30.81	23.08	18.18	28.13				
3	31	6.96	8	10.88	7.82	13.16	7.81	11.13	8.86	11.3	11.29	15.98	11.71	13.73	19.9	21.09	15.99	16.99	20.96	19.42	22.48	14.14	24.31
3	32	3.82	3.88	6.38	4.4	5.43	4.77	5.82	6.73	6.76	7.29	11.7	9.53	12.07	8.72	13.55	14.6	17.04	17.67	21.72	23.21	20.87	24.54
3	33	6.12	6.29	11.14	6.93	12.06	7.9	14.85	10.36	10.03	15.34	22.54	13.32	23.17	14.48	23.12	18.47	18.81	26.85				
3	34	4.55	6.01	7.04	4.84	6.23	5.22	6.51	7.47	7.14	7.84	11.31	10.08	18.33	14.85	12.13	18.14	12.88	18.14				
3	35	7.14	6.32	7.8	5.38	7.77	5.16	8.42	6.01	7.12	8.04	11.4	9.89	12.78	10.49	15.96	19.19	15.95	12.68				
3	36	10.31	11.99	14.47	14.08	13.03	12.76	18.63	14.67	16.31	24.89	21.6	18.63	21.43	20.15	19.31	18.86	20.77	20.89				
4	37	9.04	7.21	12.65	8.46	13.69	10.41	16.01	16.32	14.14	13.4	18.11	16.42	19.86	16.86	20.45	18.74	23.04	19.09				
4	38	7.68	5.5	8.32	5.72	7.12	4.81	6.23	8.1	6.39	7.39	11.37	9.07	11.11	10.10	11.18	13.29	12.74	13.63	18.16	17.13	23.01	18.45
4	39	5.65	7.98	9.65	6.35	8.89	7.45	8.23	10.87	11.42	9	15.88	10.8	14.8	9.05	16.45	13.67	11.89	18.68				
4	40	6.12	5.22	9.09	6.36	7.87	7.8	8.5	9.14	8.82	7.17	10.87	8.76	14.38	8.41	14.28	8.45	18.99	10.26	13.49	17.11	22.54	14.21
4	41	7.38	4.88	8.72	6.18	7.08	8.88	7.32	8.37	6.89	8.22	13.86	10.31	14.74	8.73	13.23	13.2	14.22	15.73	15.8	16.98	19.71	16.43
4	42	5.87	7.08	8.89	6.5	8.9	10.25	8.34	8.63	8.02	11.35	14.75	13.85	16.45	15.74	19.32	17.68	14.88	20.38				
4	43	10.54	8.16	12.71	9.88	10.54	12.11	11	9.47	11.89	10.5	13.88	11.98	13.48	11.45	12.88	11.79	13.89	13.5				
4	44	4.47	3.88	5.33	4.7	5.16	5.3	5.02	5.67	4.75	5.31	6.11	6.52	8.82	8.81	7.85	5.05	11.55	12.62	12.04	10.48	16.93	12.88
4	45	7.88	3.88	7.84	4.58	6.32	4.84	3.86	7.24	2.9	6.08	8.27	4.95	8.83	3.92	8.42	7.86	8.19	7.51	8.51	7.18	8.29	9.26
4	46	4.5	5.68	7.48	5.54	7.11	6.5	6.18	7.82	8.83	12	9.63	14.6	16.64	15.64	12.93	11.89	14.39					
4	47	7.28	8.88	9.48	8.19	8.39	10.33	12.69	12.94	13.16	13.46	17.16	15.96	13.45	12.32	14.45	14.12	15.7	13.55				
4	48	9.23	8.72	10.84	10.48	8.83	11.81	11.32	12.52	11.93	12.38	16.47	14.18	16.54	15.05	16.45	14.87	15.73	17.1				

组 动物

组	动物	第1天		第3天		第5天		第7天		第9天		第11天		第13天		第15天		第17天		第19天		第21天	
		Dim 1	Dim 2																				
5	49	8.49	8.71	8.18	10.31	9.7	8.41	8.62	10.04	10.18	10	10.87	9.84	12.09	10.93	11.97	12.13	11.47	10.65	12.97	11.22	12.57	13
5	50	7.47	6.33	6.75	7.19	6.51	7.36	10.47	8.45	11.93	8.95	11.66	8.59	13.1	13.91	14.74	11.75	10.98	14.4	4.31	16.83	18.2	15.15
5	51	7.23	5.98	7.35	7.88	7.83	8.85	6.73	9.57	10.25	8.81	8.63	8	10.85	9.53	10.49	9.23	7.75	9.88	9.76	12.34	12.61	10.82
5	52	7.09	5.37	5.07	5.34	7.05	9.17	7.33	8.12	9.92	6.31	11.35	6.32	10.79	10.01	10.71	10.96	14.87	8.84	5.34	21.77	24.85	18.24
5	53	8.83	6.12	7.65	6.4	6.31	10	8.69	9.5	12.39	7.43	11.96	8.32	14.12	9.41	16.2	10.08	9.46	14.6	10.88	16.77	18.06	12.73
5	54	4.08	4.89	4.78	5.1	4.28	4.06	4.64	4.65	5.52	5.37	5.82	4.76	7.75	7	8.1	6.82	7.05	6.53	9.12	6.71	10.77	9.41
5	55	7.36	6.04	6.49	6.27	7.3	8.33	8.09	9.66	9.34	6.38	9.17	7.74	11.17	9.58	12.17	10.03	8.59	10.54	11.13	11.85	14.17	12.35
5	56	6.73	4.7	5.08	6	7.4	5.3	7.12	8.88	5.46	4.77	8.73	7.38	10.11	9.9	10.45	11.91	11.66	9.98	13	14.92	13.64	14.55
5	57	4.01	4.84	4.28	4.36	4.73	6.33	3.65	6.2	5.43	5.48	3.58	4.09	4.27	3.88	4.27	3.88	4.27	3.88	4.27	3.88	4.27	3.88
5	58	7.77	13.35	13.16	8.13	14.28	8.22	8.18	14.37	16.21	10.76	17.40	8.84	18.89	12.1	20.31	12.14	10.48	17.07	20.83	13.15	21.61	13.98
5	59	4.12	4.48	4.29	5	4.03	5.05	4.37	6.06	6.19	7.22	6.54	6.13	9.32	8.17	6.14	6.82	6.6	7.21	9.63	13.39	14.81	11.07
5	60	9.7	8.56	8.6	9.13	9.31	8.17	7.44	8.49	8.64	7.9	9.31	7.82	10.26	9.23	8.75	9.23	7.94	8.85	8.33	9.96	10.47	9.66
6	01	8.82	8.48	8.09	8.94	7.69	7.42	7.42	8.31	8.7	7.86	9.44	8.46	10.68	10.4	12.49	10.78	10.16	9.84	11.05	12.89	14.86	12.71
6	02	4.82	4.8	4.39	4.7	5.76	4.43	6.18	4.31	5.9	4.83	6.2	5.82	6.39	6.19	6.53	6.89	6.32	7.34	2.95	8.1	9.89	8.11
6	03	9.81	6.67	10.81	6.01	10.91	9.49	9.48	10.24	12.08	10.31	12.44	9.47	13.8	10.89	14.01	11.48	10.3	13.32	11.04	15.83	16.86	13.16
6	04	5.49	4.6	6	4.08	6.28	4.82	3.82	5.98	6.28	6.58	7.8	5.92	9.84	7.34	10.1	7.97	7.97	7.97	10.69	12.28	14.75	12.54
6	05	9.3	7.24	9.81	7.86	9.89	8.34	10.59	8.13	12.16	10.83	12.62	10.36	14.37	12.27	14.96	12.79	11.07	14.3	12.88	18.64	18.7	15.76
6	06	6.33	8.13	7.04	7.37	8.49	7	8.68	8.23	10.54	8.11	9.17	7.88	13.18	10.81	13.53	10.67	9.78	13.22	11.63	14.52	15.87	12.99
6	07	11.04	8.33	9.11	10.6	11.9	8.92	11.6	8.52	13.57	11.01	14.55	12.47	15.41	13.2	15.09	12.5	10.88	15.18	12.63	17.44	14.04	18.36
6	08	5.86	3.98	5.07	4.74	4.3	5.71	5.52	7.34	8.3	6.39	8.96	8.33	10.91	8.6	10.9	9.98	7.62	8.23	8.7	11.43	13.98	12.23
6	09	3.72	8.91	6.15	3.83	3.86	3.83	3.87	2.9	6.67	4.64	4.11	2.86	6.06	4.75	7.01	5	6.66	5.11	8.24	8.8	7.86	10.89
6	70	5.34	4.53	4.28	5.11	5.67	5.05	7.47	6.87	7.82	6.81	7.56	8.02	8.17	7.91	9.9	8.34	7.42	9.11	9.18	12.12	13.39	10.73
6	71	8.04	9.19	8.09	9.18	10.04	10.08	8.75	9.26	10.96	10.19	11.64	10.33	12.6	11.84	12.95	11.82	11.93	10.47	11.88	12.15	12.46	12.27
6	72	5.44	4.16	5.49	4.02	5.27	5.2	4.48	5.1	7.46	6.11	6.82	5.59	7.77	6.9	8.15	8.25	8.52	8.03	10.05	11.17	13.51	11.9
7	73	5.14	5.89	7.07	4.82	6.69	6.4	5.67	5.56	7.27	7.49	8.24	5.5	7.97	6.81	8.22	8.81	5.31	6.14	7.4	6.85	9.34	6.27
7	74	3.73	3.54	4.89	4	4.88	5.11	5.87	6.83	7.02	6.52	6.48	6.47	7.38	6.89	9.21	8.08	7.01	8.67	8.5	10.82	10.26	
7	75	6.58	7.7	8.19	8.89	8.89	8.93	8.83	12.05	11.97	10.46	12.63	10.96	13.65	12.91	18.86	13.64	11.23	16.82	22.18	17.03	21.06	15.7
7	76	8.1	7.18	7.85	8.7	10.41	9.43	8.19	8.9	11.68	10.55	16.83	12.19	19.38	19.83	12.48	10.27	9.88	11.45	22.34	19.6	25.55	15.85
7	77	12.47	7.08	11.64	8.89	13.68	8.61	8.85	13.11	15.37	9.72	15.76	10.32	17.14	11.42	17.77	12.71	11.56	18.02	12.12	17.08	18.09	13.08
7	78	7.13	6.2	6.18	8.41	9.88	9.03	10.73	8.22	14.01	12.08	14.28	8.36	4.36	12.78	18.87	13.85	17.28	14.55	16.31	21.44	21.77	17.17
7	79	4.88	5.23	5.63	6.05	5.84	6.52	6.35	6.23	7.74	8.21	8.1	7.52	10.26	8.77	14.82	13.84	12.17	12.56	15.01	14.78	14.7	14.45
7	80	5.98	7.9	7.6	8.5	7.85	7.08	7.24	7.98	9.27	8.19	9.06	7.65	9.96	10.14	12.08	10.27	9	10.86	10.88	13.23	14.65	12.09
7	81	8.55	7.61	8.32	9.81	8.85	8.78	10.33	8.6	12.19	10.48	11.83	10.14	13.17	11.88	14.48	13.89	12.07	15.04	13.43	18.15	17.88	13.8
7	82	13.57	13.13	14.97	14.83	15.81	14.44	14.57	16.03	15.44	16.73	17.19	15.63	19.51	18.84	19.88	19.05	14.79	18.22	21.24	17.45	20.1	23.22
7	83	7.51	8.53	8.47	8.68	8.64	8.21	8.73	8.83	10.54	9.18	12.05	9.04	12.2	10.6	13.11	11.42	9.75	12.22	11.83	13.48	14.51	11.88
7	84	5.3	4.04	4.65	5.18	5.9	6.05	7.19	6.44	8.44	7.35	7.2	6.37	10.57	8.4	10.82	11.11	6.7	9.94	8.65	11.02	11.18	8.55
8	85	4.13	5.25	3.91	3.13	5.67	6.5	5.54	3.63	7.09	6.6	5.82	4.57	8.85	5.85	6.28	6.31	6.31	5.82	7.63	6.63	8.49	7.6
8	86	3.69	4.11	3.79	4.41	4.08	4.38	4.89	6.56	6.47	8.82	8.8	6.94	7.82	8.04	6.13	7.69	6.22	8.17	6.64	8.62	9.74	11.8
8	87	7.66	4.17	7.09	4.78	6.31	6.31	5.60	8.64	8.09	6.4	10.47	5.88	10.25	6.00	10.68	7.14	6.66	9.97	8.02	11.06	13.61	8.06
8	88	4.84	6.8	5.26	7.86	9.43	6.11	6.03	6.18	12.63	8.18	13.08	10.51	13.82	10.86	12.97	10.82	12.94	16.14	16.14	17.29	14.33	
8	89	5.04	5.53	5.82	6.16	5.11	5.35	4.64	6.47	7.9	6.88	8.72	6.87	7.34	8.58	8.64	8.04	6.3	8.54	10.85	12.69	9.59	
8	90	6.75	5.46	7.4	6.36	7.02	7.02	6.44	8.42	9.04	8.98	9.28	8.24	11.05	7.89	9.89	10.8	9.5	9.58	11.17	10.86	12.65	13.3
8	92	6.58	4.56	6.7	7.8	8.67	7.26	6.73	9.31	7.38	9.82	7.16	10.61	6.24	11.54	9.32	10.43	10.18	11.76	10.28	13.44	10.55	
8	93	10.32	4.94	9.48	11.54	12.53	9.89	11.31	9.47	12.62	10.2	7.59	5.11	13.78	9.84	14.22	12.03	13.13	12.4	11	13.88	14.89	12.07
8	94	6.82	4.84	6.56	6.81	6.14	7.16	5.96	7.26	9.12	8.71	5.82	4.57	10.52	8.03	9.7	7.6	8.43	9.29	6.2	9.18	10.47	13.37
8	95	15.76	8.75	8.61	15.01	13.14	9.2	16.78	7.7														
8	96	6.51	6.75	6.9	6.88	7.43	10.29	11.1	6.77	11.54	9.42	11.75	8.1	13.44	10.24	13.32	10.93	10.06	11.42	13.82	12.28	13.16	15.61

[0201] 附录 2.3 肿瘤重量 (克)

[0202]

组	动物#	重量
1	1	4.83

组	动物#	重量
1	2	2.2
1	3	3.084
1	4	4.042
1	5	1.38
1	6	5.76
1	7	4.776
1	8	3.488
1	9	1.78
1	10	3.667
1	11	0.416
1	12	10.6
2	13	1.85
2	14	
2	16	2.95
2	16	5.84
2	17	2.56
2	18	1.56
2	19	7.102
2	20	16.56
2	21	3.878
2	22	4.74
2	23	0.866

组	动物#	重量
2	24	2.821
3	25	3.26
3	26	2.64
3	27	3.126
3	28	1.674
3	29	3.22
3	30	5.65
3	31	5.194
3	32	5.36
3	33	5.35
3	34	0.994
3	35	1.01
3	36	2.91
4	37	3.7
4	38	5.116
4	39	0.928
4	40	3.142
4	41	4.344
4	42	9.198
4	43	0.766
4	44	1.77
4	45	0.332

组	动物#	重量
4	46	1.31
4	47	1.448
4	48	1.38

[0203]

组	动物#	重量
5	49	0.74
5	50	1.36
5	51	0.47
5	52	2.43
5	53	1.04
5	54	0.41
5	55	0.66
5	56	0.7
5	57	0.02
5	58	1.19
5	59	0.57
5	60	0.35
6	61	0.76
6	62	0.17
6	63	0.98
6	64	0.83
6	65	1.76
6	66	0.83

组	动物#	重量
6	67	1.04
6	68	0.63
6	69	0.23
6	70	0.51
6	71	0.68
6	72	0.45
7	73	0.1
7	74	0.3
7	75	2.83
7	76	3.93
7	77	1.32
7	78	3.3
7	79	1.22
7	80	0.72
7	81	1.24
7	82	3.52
7	83	0.91
7	84	0.43
8	85	0.31
8	86	0.39
8	87	0.31
8	88	0.33

组	动物#	重量
8	89	1.05
8	90	0.49
8	91	0.64
8	92	0.48
8	93	0.67
8	94	0.62
8	95	
8	96	0.89

[0204] 实施例 3

[0205] SCV-07 和顺铂组合处理在携带皮下 LLC 肿瘤的小鼠中的抗肿瘤功效研究

[0206] 缩写

[0207] BW : 体重

[0208] CO₂ : 二氧化碳

[0209] CDDP : 顺 - 二胺二氯铂 (顺铂)

[0210] g : 克

[0211] kg : 千克

[0212] L : 长度

[0213] LLC : 路易斯肺癌

[0214] mg : 毫克

[0215] mL : 毫升

[0216] PBS : 磷酸盐缓冲盐水

[0217] PI : 百分比抑制

[0218] SD : 标准偏差

[0219] TV : 肿瘤体积

[0220] TW : 肿瘤重量

[0221] VBI : Vital Bridge (China), Inc.

[0222] W : 宽度

[0223] 概要

[0224] 在本研究中, SCV-07 与顺铂 (CDDP) 一起的抑制效果在 C57/BL6 小鼠中基于自接种的鼠路易斯肺癌 (LLC) 细胞生长的皮下癌的生长来评估。为总共 70 只小鼠皮下植入鼠 LLC 细胞, 接着单独或组合用 SCV-07 或 CDDP 连续处理 14 天。通过皮下注射每天施用 SCV-07, 而在第 1、6 和 12 天通过腹膜内注射施用 CDDP。总共使用 7 组: 第 1 组: 运载体; 第 2 组:

CDDP 2mg/kg ;第 3 组 :CDDP 6mg/kg ;第 4 组 :SCV-0710mg/kg ;第 5 组 :SCV-07, 20mg/kg ;第 6 组 :SCV-0710mg/kg 加上 CDDP 2mg/kg ;第 7 组 :SCV-0720mg/kg 加上 CDDP 2mg/kg。每 3 天记录一次体重,隔天测量一次肿瘤大小,并且在研究结束时即第 16 天(尸体剖检日)测量肿瘤重量。

[0225] 在整个研究期间,没有动物死亡。体重的统计学结果显示单独 SCV-07 处理组(第 4 和 5 组)与运载体对照组(第 1 组)之间没有显著差异,表明 SCV-07 对动物生长没有影响。相比之下,从第三天开始,接受 6mg/kg 的 CDDP 处理的组(第 3 组)始终一贯地显示在体重方面统计学显著的减少。第 2 组,即接受 2mg/kg CDDP 处理的组,仅在第 15 天显示了统计学上显著的体重降低,而第 7 组,其接受 2mg/kg CDDP 和 20mg/kg SCV-07 的组合,从第三天开始相对于第 1 组始终一贯地显示了统计学上显著的体重降低。

[0226] 肿瘤测量数据显示在第 6 天第 2 组和第 3 组的平均肿瘤体积在统计学上显著小于第 1 组。在第 8、10、12、14 天,所有组的平均肿瘤体积在统计学上显著小于第 1 组。在第 16 天,所有处理组的平均肿瘤重量均小于第 1 组。以肿瘤重量为基础计算第 2 组、第 3 组、第 4 组、第 5 组、第 6 组和第 7 组的肿瘤抑制分别为 58.90% ($p < 0.01$)、77.35% ($p < 0.01$)、16.84% ($p < 0.05$)、37.45% ($p < 0.01$)、40.81% ($p < 0.01$) 和 56.13% ($p < 0.01$)。

[0227] 综上,本研究中使用的肿瘤模型是有效的,因为阳性对照药物 CDDP 有效降低了肿瘤生长。用 SCV-07(10mg/kg 或 20mg/kg) 的处理抑制了肿瘤生长,如通过这些组相对于运载体对照组而言更小的肿瘤体积和更低的肿瘤重量所反映的。SCV-07(10 或 20mg/kg) 与 CDDP(2mg/kg) 组合的处理方案比单独的 SCV-07 处理导致了更高的对肿瘤生长的抑制,但是与单独的 CDDP 比较没有增加抗-肿瘤功效(无累加效果)。

[0228] 介绍

[0229] 将本研究设计用于评估在鼠路易斯肺癌(LLC)模型中单独或与 CDDP 组合使用 SCV-07 的抗肿瘤效果,以探索其用于肺癌处理中的处理潜能。CDDP 也用作验证癌症模型的阳性对照药物。

[0230] 材料和方法

[0231] 测试和对照品

[0232] PBS 被用做阴性对照品(运载体),而 CDDP 作为阳性对照。CDDP 购自 PUMC 医院。由齐鲁制药有限公司(Qilu Pharmaceuticla Co., LTD)加工,每瓶药物包含 10mg CDDP 粉剂。在使用前,向一瓶 CDDP 中加入 PBS 以达到如剂量配方表(表 3.1)中所指明的适当的剂量水平。将该制剂在冰上保存、避光并立即使用。将测试品(SCV-07)溶解在 PBS 中以达到如表 1 所指明的适当的剂量水平;在冰上保存,避光,并在一周内使用。

[0233] 表 3.1 :剂量配方

[0234]

处理	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	浓度 (mg/mL)
SCV-07	10	5	2
	20	5	4
CDDP	2	5	0.4
	6	5	1.2

[0235] 测试系统和动物管理

[0236] 鼠肺癌细胞 (LLC)

[0237] 鼠路易斯肺癌细胞获得自中国医学科学院细胞培养中心 (CAMS; 中华人民共和国, 北京)。在用于实验前, 将所述癌细胞在 C57BL/6 小鼠中进行适应。细胞适应的详情请参见 4.3.1 部分。

[0238] 测试体系

[0239] 35 只雄性和 35 只雌性健康的首次用于实验的 C57BL/6 小鼠是从中华人民共和国北京 CAMS 的实验动物科学研究院收到的。这些动物为 6 周龄, 并且在研究开始时重量为 18 至 22 克。

[0240] 动物管理

[0241] 动物被分组关在具有经高压灭菌的木屑作为铺垫材料的经高压灭菌的鞋盒笼里。动物房的温度保持在 22 ~ 25°C, 并且相对湿度保持在 40 ~ 60%。除被研究相关的事件打断外, 保持 12 小时光照 / 12 小时黑暗循环。用无菌水和北京 KeAoXieLi 啮齿动物饲料 (合格) 自由进行喂养。在肿瘤接种前使所有动物适应环境 3 天。

[0242] 实验规程

[0243] 肿瘤细胞适应

[0244] 从液氮原种 (liquid nitrogen stock) 中取出一瓶 LLC 细胞, 并放入 37°C 水浴。轻微来回震荡 (gentle swirling) 直到瓶里的内容物解冻。使用无菌组织培养技术, 立即用 TD5A-WS 离心机将细胞在 20-25°C 下以 1000rpm 离心 5 分钟。离心之后, 将细胞悬浮于 0.1-0.5mL 生理盐水 (NS) 中然后皮下注射至 10 只小鼠内 (每只小鼠 0.1mL, 约 1×10^6 个细胞)。1 至 2 周之后, 当肿瘤直径约为 1 厘米时, 用过量 CO₂ 处死动物并切除肿瘤。用另外 20 只小鼠重复这些程序直到产生足够数量有充分可移植性的 LLC 细胞。

[0245] 肿瘤细胞接种

[0246] 在肿瘤植入当天, 将 0.1mL 约 1.2×10^6 个细胞皮下注射到每只小鼠的右腋区域。将肿瘤植入日定义为第 0 天。

[0247] 研究设计和处理方案

[0248] 在第 1 天, 将动物随机分成不同的重量匹配组, 并且根据表 3.2 的方案开始给药。简而言之, 连续 14 天在不同于肿瘤细胞植入的部位每天一次经皮下注射施用 SCV-07, 而在第 1、6 和 12 天腹膜内施用 CDDP。

[0249] 抗 - 肿瘤效果的评估

[0250] 从第 1 天到第 14 天, 每天两次检验死亡率和发病率, 每 3 天记录一次体重, 且每两

天用测径器测量一次肿瘤。在研究结束时（第 16 天），通过 CO₂ 窒息处死动物并切除肿瘤和称重。

[0251] 用以下公式计算肿瘤体积：

[0252] 肿瘤体积 = 长度 × 宽度 × 宽度 / 2

[0253] 根据下面的公式计算肿瘤体积抑制 (PI)：

[0254] $PI(TV) = (TV_{\text{运载体}} - TV_{\text{药物处理}}) / TV_{\text{运载体}} \times 100\%$

[0255] 其中，TV 是测量日的肿瘤体积，“运载体”表示接受 PBS 的组，且“药物处理”表示接受 SCV-07 和 / 或 CDDP 的组。

[0256] 也通过肿瘤重量评估了单独或与 CDDP 组合使用的 SCV-07 的抗肿瘤效果。处死之后记录每只小鼠的肿瘤重量，并根据下面的公式计算肿瘤重量的百分比抑制：

[0257] $PI(TW) = (TW_{\text{运载体}} - TW_{\text{药物处理}}) / TW_{\text{运载体}} \times 100\%$

[0258] 用 Excel 计算平均值和标准偏差。

[0259] 表 3.2 : 处理方案和研究设计

[0260]

组号	组名	处理	动物数	给药天数	尸体剖检日
1	运载体对照	PBS	10	第1-14天	第16天
2	阳性对照1	CDDP 2 mg/kg, 腹膜内, 在第1、6和12天	10		
3	阳性对照2	CDDP 6 mg/kg, 腹膜内, 在第1、6和12天	10		
4	测试品1	SCV-07, 10 mg/kg, 皮下, 每天	10		
5	测试品2	SCV-07, 20 mg/kg, 皮下, 每天	10		
6	组合1	SCV-07, 10 mg/kg, 皮下, 每天 + CDDP 2 mg/kg, 腹膜内, 在第1、6和12天	10		

[0261]

7	组合2	SCV-07, 10 mg/kg, 皮下, 每天 + CDDP 2 mg/kg, 腹膜内, 在第1、6和12天	10		
---	-----	---	----	--	--

[0262] 统计学分析

[0263] 使用斯氏 t 检验在肿瘤体积、肿瘤重量和体重方面进行组内比较。P 值小于 0.05 被认为是统计学上显著的。

[0264] 结果与讨论

[0265] 死亡率

[0266] 在整个研究过程中没有动物死亡。

[0267] 肿瘤大小

[0268] 肿瘤大小的原始测量数据列表示于附录 3.1-3.14 中。计算的平均肿瘤体积和每个处理组相对于运载体组的统计检验结果列表示于表 3-9。在第二天，任何组的肿瘤均无法测量。第 4 天，除了第 4 组外的所有组中平均肿瘤体积在统计学上显著小于第 1 组（运载体组）。第 6 天，仅第 2 组和第 3 组显示了较小的平均肿瘤体积。第 8、10、12 和 14 天，所有

组的平均肿瘤体积均在统计学上显著小于第 1 组。

[0269] 肿瘤重量

[0270] 在第 16 天测量的肿瘤重量的原始数据列表示于附录 3. 15。根据肿瘤重量计算的百分比抑制 (PI) 值和在每个处理组与运载体组之间进行的统计学比较结果列表示于表 3. 10。如表 3. 10 中所示, 所有组的平均肿瘤重量均低于运载体组。第 2 组、第 3 组、第 4 组、第 5 组、第 6 组和第 7 组的 PI 值分别为 58. 90% ($p < 0. 01$)、77. 35% ($p < 0. 01$)、16. 84% ($p < 0. 05$)、37. 45% ($p < 0. 01$)、40. 81% ($p < 0. 01$) 和 56. 13% ($p < 0. 01$)。虽然组合处理组 (如第 6 组和第 7 组) 比相应的仅接受 SCV-07 处理的组 (即, 第 4 组和第 5 组) 的 PI 值高, 但是这些 PI 值却并不比仅接受 CDDP 处理的第 2 组高。任一组合处理组与仅用 CDDP 处理的组 (第 2 组) 的 PI 值之间在统计学上均没有显著差异, 表明当组合使用 CDDP 和 SCV-07 时无累加效果。

[0271] 体重

[0272] 体重测量的原始数据示于附录 3. 16-3. 21 中。对每个处理组相对于运载体组的统计比较结果列表示于表 3. 11-3. 16 中。

[0273] 如表 3. 11-3. 16 中所示, 第 0 天在每个处理组和运载体组之间在统计学上无显著差异。第 3 天, 第 3 组 (CDDP 6mg/kg) 和第 7 组 (CDDP 2mg/kg+SCV-0720mg/kg) 相对于运载体组在体重上分别显示了 9. 33% ($P < 0. 01$) 和 8. 31% ($P < 0. 01$) 的降低。其它组与运载体组相比在体重上没有统计学显著差异。第 6 天, 第 3 组和第 7 组的体重比运载体组低 10. 45% ($p < 0. 01$) 和 6. 58% ($p < 0. 01$)。第 9 天, 第 3、6 和 7 组的体重比运载体组分别低 14. 51% ($p < 0. 01$)、8. 70% ($p < 0. 05$) 和 11. 41% ($p < 0. 01$)。第 12 天, 第 3 组和第 7 组的体重比运载体组分别低 13. 62% ($p < 0. 01$) 和 6. 65% ($p < 0. 05$)。第 15 天, 第 2、3、6 和 7 组的体重比运载体组分别低 12. 51% ($p < 0. 01$)、24. 38% ($P < 0. 01$)、10. 42% ($P < 0. 05$) 和 14. 56% ($P < 0. 01$)。在整个研究过程中, 仅接受 SCV-07 处理的第 4 组和第 5 组的体重在统计学上无显著差异, 表明单独使用 SCV-07 时, 对动物体重无显著影响。相反, CDDP 处理与体重损失有关, 并且在接受高剂量 (6mg/kg) CDDP 的第 3 组中观察的尤为显著。组合使用 SCV-07 和 CDDP 并没有缓解体重损失, 但是事实上可能使 CDDP- 相关的体重损失更显著。在接受 CDDP 与高剂量 SCV-07 的第 7 组中记录了比仅接受 CDDP 的第 2 组中更大的体重损失。

[0274] 结论和讨论

[0275] 总而言之, 本研究中所用的肿瘤模型是有效的, 因为阳性对照药物 CDDP 抑制了肿瘤生长。以 10mg/kg 和 20mg/kg 每天施用测试品 SCV-07 针对肿瘤生长是有效的。从第 8 天起, 与运载体对照组相比, 所有 SCV-07 处理组动物中的平均肿瘤体积显著减小。在单独接受 10mg/kg 或 20mg/kg SCV-07 的组中和接受组合疗法的组中在第 16 天测量的肿瘤重量也显著减少。组合使用 10mg/kg 或 20mg/kg SCV-07 与 2mg/kg CDDP 产生了 40. 81% 和 56. 13% 的肿瘤生长抑制, 相比之下单独使用 10mg/kg 或 20mg/kg SCV-07 获得了 16. 84% 和 37. 45% 抑制, 而单独使用 2mg/kg 或 6mg/kg CDDP 时获得了 58. 90% 和 77. 35% 抑制。这些结果提示组合使用 SCV-07 和 CDDP 对于肿瘤生长的抑制没有产生累加效果。

[0276] CDDP 处理组中的平均体重显著降低, 表明其毒性作用。单独使用时, 在所有 SCV-07- 处理组中 SCV-07 未引起任何统计学上显著的体重损失, 表明 SCV-07 对动物体重没

有影响。然而,当将 SCV-07 与 CDDP 组合使用时,其可能加重与 CDDP- 相关的体重损失,因为在第 7 组中记录了较大的重量损失,该组在整个研究过程中接受与高剂量 SCV-07 组合的 CDDP。

[0277] 表

[0278] 表 3.3 :第 2 天平均肿瘤体积 (cm³)

[0279]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI (TV)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	0	-	-
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	0	-	-
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	0	-	-
4	测试品 1	SCV-0710mg/kg	10	0	-	-
5	测试品 2	SCV-0720mg/kg	10	0	-	-
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0	-	-
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0	-	-

[0280] 表 3.4 :第 4 天平均肿瘤体积 (cm³)

[0281]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI (TV)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	0.007 ± 0.0024		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	0.000 ± 0.0006	93.90	0.0000
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	0.000 ± 0.0002	98.66	0.0000
4	测试品 1	SCV-0710mg/kg	10	0.006 ± 0.0040	16.97	0.3989
5	测试品 2	SCV-0720mg/kg	10	0.004 ± 0.0016	42.01	0.0032

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI(TV)	P 值
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.004 ± 0.0039	51.10	0.0168
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.003 ± 0.0013	54.15	0.0002

[0282] 表 3.5 :第 6 天平均肿瘤体积 (cm³)

[0283]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI(TV)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	0.071 ± 0.0222		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	0.015 ± 0.0072	78.57	0.0000
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	0.004 ± 0.0039	93.76	0.0000
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	0.096 ± 0.0348	-35.62	0.0689
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	0.069 ± 0.0229	3.31	0.8185
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.069 ± 0.0229	3.31	0.8185
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.055 ± 0.0241	22.63	0.1384

[0284] 表 3.6 :第 8 天平均肿瘤体积 (cm³)

[0285]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI(TV)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	0.449 ± 0.0880		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	0.089 ± 0.0458	80.19	0.0000
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	0.035 ± 0.0291	92.13	0.0000

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI (TV)	P 值
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	0.329 ± 0.1108	26.73	0.0153
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	0.270 ± 0.0929	39.73	0.0003
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.185 ± 0.0504	58.70	0.0000
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.161 ± 0.0449	64.12	0.0000

[0286]

[0287] 表 3.7 :第 10 天平均肿瘤体积 (cm³)

[0288]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI (TV)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	1.102 ± 0.2442		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	0.221 ± 0.0873	79.98	0.0000
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	0.092 ± 0.0658	91.67	0.0000
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	0.695 ± 0.2090	36.92	0.0008
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	0.621 ± 0.1795	43.70	0.0001
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.402 ± 0.1256	63.55	0.0000
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.393 ± 0.0892	64.37	0.0000

[0289] 表 3.8 :第 12 天平均肿瘤体积 (cm³)

[0290]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI (TV)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	1.565 ± 0.3264		

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI(TV)	P 值
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	0.481 ± 0.0951	69.28	0.0000
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	0.185 ± 0.1165	88.16	0.0000
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	1.081 ± 0.3261	30.92	0.0038
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	0.902 ± 0.3294	42.41	0.0003
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.649 ± 0.1757	58.55	0.0000
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.648 ± 0.2096	58.58	0.0000

[0291] 表 3.9 :第 14 天平均肿瘤体积 (cm³)

[0292]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤体积 (平均值 ± SD)	PI(TV)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	2.388 ± 0.5225		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	0.802 ± 0.0858	66.44	0.0000
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	0.374 ± 0.2229	84.35	0.0000
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	1.467 ± 0.3658	38.58	0.0002
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	1.259 ± 0.2956	47.30	0.0000
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	1.027 ± 0.2889	57.01	0.0000
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	0.907 ± 0.2647	62.03	0.0000

[0293]

[0294] 表 3.10 :第 16 天平均肿瘤重量 (g)

[0295]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤重量 (平均值 ± SD)	PI (TW)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	4.08 ± 0.6159		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	1.68 ± 0.4358	58.90	0.0000
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	0.92 ± 0.4679	77.35	0.0000
4	测试品 1	SCV-0710mg/kg	10	3.39 ± 0.5793	16.84	0.0193
5	测试品 2	SCV-0720mg/kg	10	2.55 ± 0.4791	37.45	0.0000
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	2.42 ± 0.4954	40.81	0.0000
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	1.79 ± 0.5690	56.13	0.0000

[0296] 表 3.11 :第 0 天平均体重 (g)

[0297]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤重量 (平均值 ± SD)	PI (BW)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	17.40 ± 0.8069		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	17.52 ± 0.9402	-0.69	0.7629
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	17.57 ± 0.8970	-0.98	0.6612
4	测试品 1	SCV-0710mg/kg	10	17.39 ± 0.7156	0.06	0.9769
5	测试品 2	SCV-0720mg/kg	10	17.15 ± 0.5442	1.44	0.4272
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	17.10 ± 0.9250	1.72	0.4496
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	16.97 ± 0.6019	2.47	0.1935

[0298] 表 3.12 :第 3 天平均体重 (g)

[0299]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤重量 (平均值 ± SD)	PI (BW)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	17.57 ± 0.8486		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	16.56 ± 1.4592	5.75	0.0747
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	15.93 ± 1.5762	9.33	0.0096
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	17.67 ± 0.7469	-0.57	0.7829
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	17.52 ± 0.3676	0.28	0.8662
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	16.65 ± 1.3277	5.24	0.0814
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	16.11 ± 0.9061	8.31	0.0016

[0300] 表 3.13 :第 6 天平均体重 (g)

[0301]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤重量 (平均值 ± SD)	PI (BW)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	18.09 ± 0.7795		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	17.52 ± 1.2639	3.15	0.2405
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	16.20 ± 1.1402	10.45	0.0004
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	18.12 ± 0.6250	-0.17	0.9254
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	17.88 ± 0.4492	1.16	0.4700
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	17.51 ± 1.2512	3.21	0.2294
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2m/kg	10	16.90 ± 1.0088	6.58	0.0085

[0302] 表 3.14 :第 9 天平均体重 (g)

[0303]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤重量 (平均值 ± SD)	PI (BW)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	18.40 ± 0.8511		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	17.74 ± 1.0926	3.59	0.1492
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	15.73 ± 0.7558	14.51	0.0000
4	测试品 1	SCV-0710mg/kg	10	18.59 ± 0.6173	-1.03	0.5748
5	测试品 2	SCV-0720mg/kg	10	18.24 ± 0.5522	0.87	0.6240
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	16.80 ± 1.5463	8.70	0.0103
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	16.30 ± 0.7394	11.41	0.0000

[0304] 表 3.15 :第 12 天平均体重 (g)

[0305]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤重量 (平均值 ± SD)	PI (BW)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	19.24 ± 1.4789		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	18.23 ± 1.8233	5.25	0.1905
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	16.62 ± 1.6164	13.62	0.0014
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	18.89 ± 1.0429	1.82	0.5484
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	19.12 ± 0.8522	0.62	0.8266
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	18.29 ± 1.9116	4.94	0.2298
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg+ CDDP 2mg/kg	10	17.96 ± 1.1862	6.65	0.0468

[0306] 表 3.16 :第 15 天平均体重 (g)

[0307]

组号	组名	处理	存活动物数	肿瘤重量 (平均值 ± SD)	PI (BW)	P 值
1	运载体对照	PBS	10	20.06 ± 1.2057		
2	阳性对照 1	CDDP 2mg/kg	10	17.55 ± 1.6216	12.51	0.0010
3	阳性对照 2	CDDP 6mg/kg	10	15.17 ± 1.9810	24.38	0.0000
4	测试品 1	SCV-07 10mg/kg	10	19.01 ± 1.1939	5.23	0.0661
5	测试品 2	SCV-07 20mg/kg	10	19.31 ± 0.8724	3.74	0.1284
6	组合 1	SCV-07, 10mg/kg + CDDP 2mg/kg	10	17.97 ± 1.9647	10.42	0.0102
7	组合 2	SCV-07, 10mg/kg + CDDP 2mg/kg	10	17.14 ± 1.1394	14.56	0.0000

[0308]

附录 3.1: 第 2 天肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	CDDP 2 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	CDDP 6 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	SCV-07 10 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	SCV-07 20 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-不可测量

附录 3.2: 第 2 天肿瘤体积*(cm³)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	CDDP 2 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	CDDP 6 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	SCV-07 10 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	SCV-07 20 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*肿瘤体积基于附录 3.1 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度×宽度×宽度/2”计算

[0309]

附录 3.3: 第 4 天肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5		
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	
1	运载体对照	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.27	0.27	0.26	0.26
2	DDP 2 mg/kg	-	-	-	-	0.1	0.1	-	-	0.1	0.1	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.16	0.16	-	-	
3	DDP 6 mg/kg	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1	
4	SCV-07 10 mg/kg	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.24	0.24	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
5	SCV-07 20 mg/kg	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.26	0.26	0.2	0.2	0.2	0.2	0.17	0.17	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
6	SCV-07 10 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.11	0.11	0.2	0.2	0.11	0.11	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.21	0.21	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	
7	SCV-07 20 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.15	0.15	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	

-不可测量

附录 3.4: 第 4 天肿瘤体积*(cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	0.004	0.004	0.004	0.008788	0.008788	0.008788	0.008788	0.008788	0.009841 ₅	0.008788
2	CDDP 2 mg/kg	0	0	0	0	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.002048	0
3	CDDP 6 mg/kg	0	0	0	0.0005	0	0	0	0	0	0.0005
4	SCV-07 10 mg/kg	0.004	0.0135	0.004	0.004	0.004	0.0135	0.006912	0.004	0.004	0.004
5	SCV-07 20 mg/kg	0.004	0.004	0.004	0.008788	0.004	0.004	0.002456 ₅	0.004	0.004	0.004
6	SCV-07 10 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.000665 ₅	0.004	0.000665 ₅	0.004	0.004	0.004	0.004630 ₅	0.0135	0.0005	0.0005
7	SCV-07 20 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.001687 ₅	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.0005

*肿瘤体积基于附录 3.3 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度 × 宽度 × 宽度/2”计算

附录 3.5: 第 6 天肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	0.54	0.54	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.53	0.53	0.52	0.52	0.5	0.5	0.59	0.59	0.6	0.6
2	CDDP 2 mg/kg	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.35	0.35	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
3	CDDP 6 mg/kg	0.18	0.18	0	0	0.2	0.2	0.25	0.25	0	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3
4	SCV-07 10 mg/kg	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5
5	SCV-07 20 mg/kg	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
6	SCV-07 10 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6	0.4	0.4	0.5	0.5
7	SCV-07 20 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4

附录 3.6: 第 6 天肿瘤体积*(cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	0.078732	0.055296	0.032	0.0625	0.0625	0.0744385	0.070304	0.0625	0.1026895	0.108
2	CDDP 2 mg/kg	0.0135	0.032	0.0135	0.004	0.0135	0.0135	0.0214375	0.0135	0.0135	0.0135
3	CDDP 6 mg/kg	0.002916	0	0.004	0.0078125	0	0.004	0.004	0.004	0.004	0.0135
4	SCV-07 10 mg/kg	0.0625	0.108	0.108	0.0625	0.108	0.108	0.0625	0.1715	0.108	0.0625
5	SCV-07 20 mg/kg	0.0625	0.0625	0.108	0.0625	0.032	0.0625	0.0625	0.108	0.0625	0.0625
6	SCV-07 10 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.108	0.0625	0.108	0.032	0.0625
7	SCV-07 20 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.032	0.0625	0.0625	0.108	0.032	0.0625	0.0625	0.0625	0.032	0.032

*肿瘤体积基于附录 3.5 中所列数据使用公式 “肿瘤体积=长度 × 宽度 × 宽度/2” 计算

[0311]

附录 3.7: 第 8 天肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	1	1	0.9	0.9	0.8	0.8	0.9	0.9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	CDDP 2 mg/kg	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.7	0.7
3	CDDP 6 mg/kg	0.3	0.3	0	0	0.3	0.3	0.3	0.3	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
4	SCV-07 10 mg/kg	0.7	0.7	1	0.9	1	1	0.8	0.8	0.87	0.87	1	1	0.8	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8
5	SCV-07 20 mg/kg	0.8	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	0.89	0.89	0.6	0.6	0.9	0.9	0.7	0.7	0.9	0.9	0.7	0.7	0.7	0.7
6	SCV-07 10 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	0.9	0.8	0.6	0.6	0.7	0.7
7	SCV-07 20 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	0.6	0.7	0.7

附录 3.8: 第 8 天肿瘤体积*(cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	0.5	0.3645	0.256	0.3645	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
2	CDDP 2 mg/kg	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.108	0.0625	0.0625	0.0625	0.1715	0.1715
3	CDDP 6 mg/kg	0.0135	0	0.0135	0.0135	0	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625
4	SCV-07 10 mg/kg	0.1715	0.3969	0.5	0.256	0.329251 ₅	0.5	0.256	0.3645	0.256	0.256
5	SCV-07 20 mg/kg	0.256	0.329251 ₅	0.256	0.352484 ₅	0.108	0.3645	0.1715	0.3645	0.1715	0.329251 ₅
6	SCV-07 10 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.1715	0.1715	0.1715	0.1715	0.1715	0.256	0.1715	0.288	0.108	0.1715
7	SCV-07 20 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.108	0.1715	0.1715	0.256	0.108	0.1715	0.1715	0.1715	0.108	0.1715

*肿瘤体积基于附录 3.7 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度×宽度×宽度/2”计算

附录 3.9: 第 10 天肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	1.2	1.2	1.1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.4	1.3	1.5	1.25	1.25	1.4	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.3	1.3
2	CDDP 2 mg/kg	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9
3	CDDP 6 mg/kg	0.5	0.5	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
4	SCV-07 10 mg/kg	1	1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1	1	1.23	1.23	1	1	0.9	0.9
5	SCV-07 20 mg/kg	1.09	1.11	1.2	1.1	1.05	1.05	1.1	1.1	0.8	0.8	1.19	1.2	0.9	0.9	1.1	1.1	1	1.2	1.1	1.23
6	SCV-07 10 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.9	0.9	0.8	0.8	0.9	0.9	0.97	1.1	0.9	0.9	1	1	0.9	0.9	1.1	1.1	0.8	0.8	0.9	0.9
7	SCV-07 20 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.9	1.1	0.9	0.9	1	1	1	1.12	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9	0.99	0.9	0.9	0.85	0.85	0.9	0.9

附录 3.10: 第 10 天肿瘤体积*(cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	0.864	0.6655	0.936	1.372	1.2675	0.976562 ₅	1.372	1.0985	1.372	1.0985
2	CDDP 2 mg/kg	0.108	0.1715	0.1715	0.256	0.1715	0.1715	0.1715	0.256	0.3645	0.3645
3	CDDP 6 mg/kg	0.0625	0	0.0625	0.0625	0	0.108	0.108	0.1715	0.1715	0.1715
4	SCV-07 10 mg/kg	0.5	0.702464	0.864	0.864	0.864	0.864	0.5	0.930433 ₅	0.5	0.3645
5	SCV-07 20 mg/kg	0.659395 ₅	0.7018	0.578812 ₅	0.6655	0.256	0.84966	0.3645	0.6655	0.72	0.74415
6	SCV-07 10 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.3645	0.256	0.3645	0.517495	0.3645	0.5	0.3645	0.6655	0.256	0.3645
7	SCV-07 20 mg/kg + CDDP 2 mg/kg	0.4455	0.3645	0.5	0.56	0.256	0.3645	0.40095	0.3645	0.307062 ₅	0.3645

*肿瘤体积基于附录 3.9 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度 × 宽度 × 宽度/2”计算

[0313]

附录 3.11: 第 12 天肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		F2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5		
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	
1	运载体对照	1.4	1.4	1.3	1.4	1.4	1.5	1.6	1.6	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6	1.6	1.3	1.3	1.4	1.4
2	CDDP 2 mg/kg	1	1	1	1	1	1	1	1	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	1	1	1	1.1	1.1	1.1	1.1
3	CDDP 6 mg/kg	0.7	0.7	0.3	0.3	0.7	0.7	0.6	0.6	0.1	0.1	0.1	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9
4	SCV-07 10 mg/kg	1.25	1.2	1.4	1.4	1.5	1.5	1.3	1.3	1.25	1.5	1.5	1.3	1.3	1.2	1.2	1.36	1.36	1.2	1.2	1	1
5	SCV-07 20 mg/kg	1.29	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	1.2	1.2	1	1	1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.3	1.3	1.5	1.5	1.25	1.3
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	1	1	0.9	0.9	1	1	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2	1.07	1	1.1	1.1
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	1.1	1.2	1.1	1	1.3	1.3	1.2	1.21	0.9	1	1	1	1	1.1	1.1	1	1	1.1	1.1	1	1

附录 3.12: 第 12 天肿瘤体积*(cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	1.372	1.183	1.47	2.048	1.6875	1.6875	1.6875	2.048	1.0985	1.372
2	CDDP 2 mg/kg	0.5	0.5	0.5	0.5	0.3645	0.3645	0.3645	0.5	0.55	0.6655
3	CDDP 6 mg/kg	0.1715	0.0135	0.1715	0.108	0.0005	0.256	0.256	0.256	0.256	0.3645
4	SCV-07 10 mg/kg	0.9	1.372	1.6875	1.0985	1.171875	1.0985	0.864	1.257728	0.864	0.5
5	SCV-07 20 mg/kg	0.9288	0.864	0.726	0.864	0.5	0.6655	0.6655	1.0985	1.6875	1.015625
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	0.5	0.3645	0.5	0.864	0.6655	0.864	0.6655	0.864	0.535	0.6655
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	0.726	0.55	1.10019	0.8712	0.405	0.5	0.6655	0.5	0.6655	0.5

*肿瘤体积基于附录 11 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度 × 宽度 × 宽度/2”计算

[0314]

附录 3.13: 第 14 天肿瘤大小(cm)

组	处理	F1		E2		F3		F4		F5		M1		M2		M3		M4		M5	
		L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W	L	W
1	运载体对照	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6	1.7	1.9	1.9	1.9	1.9	1.6	1.6	1.7	1.7	1.6	1.6	1.5	1.5	1.7	1.7
2	CDDP 2 mg/kg	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.18	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.2	1.2	1.2	1.1	1.3	1.21	1.21
3	CDDP 6 mg/kg	0.8	0.8	0.6	0.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.4	0.4	1.1	1.1	1.1	1.1	1	1	1	1	1	1
4	SCV-07 10 mg/kg	1.4	1.4	1.5	1.5	1.6	1.7	1.5	1.5	1.36	1.4	1.55	1.5	1.36	1.36	1.4	1.4	1.33	1.33	1.2	1.2
5	SCV-07 20 mg/kg	1.3	1.3	1.4	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.2	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3	1.5	1.5	1.5	1.6	1.3	1.3
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	1.2	1.2	1	1	1.2	1.2	1.4	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.2	1.2	1.2	1.2
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	1.3	1.4	1.2	1.2	1.4	1.4	1.3	1.4	1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2	1	1.2	1.2	1.2	1.2

附录 3.14: 第 14 天肿瘤体积(cm³)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	2.4565	2.048	2.176	3.4295	3.078	2.048	2.4565	2.048	1.6875	2.4565
2	CDDP 2 mg/kg	0.864	0.864	0.6655	0.83544	0.6655	0.859685 ₄	0.726	0.864	0.7865	0.885780 ₅
3	CDDP 6 mg/kg	0.256	0.108	0.256	0.256	0.032	0.6655	0.6655	0.5	0.5	0.5
4	SCV-07 10 mg/kg	1.372	1.6875	2.176	1.6875	1.33308	1.74375	1.257728	1.372	1.176318 ₅	0.864
5	SCV-07 20 mg/kg	1.0985	1.372	1.0985	1.372	0.864	1.0985	1.0985	1.6875	1.8	1.0985
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	0.864	0.5	0.864	1.372	1.0985	1.372	1.0985	1.372	0.864	0.864
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	1.183	0.864	1.372	1.183	0.55	0.726	0.864	0.6	0.864	0.864

*肿瘤体积基于附录 3.13 中所列数据使用公式“肿瘤体积=长度×宽度×宽度/2”计算

附录 3.15: 第 16 天的肿瘤重量(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	4.75	5.1	3.9	4.3	2.98	3.83	4.6	3.68	3.73	4
2	CDDP 2 mg/kg	1.56	0.7	1.3	1.9	1.68	1.89	1.6	2	2.3	1.82
3	CDDP 6 mg/kg	0.3	0.5	0.9	0.4	0.78	1.1	1.2	1.9	1.2	0.9
4	SCV-07 10 mg/kg	3.38	4.1	4.4	3.9	3	3.4	3.02	3.27	3	2.49
5	SCV-07 20 mg/kg	2.54	3.3	2	3.2	2.49	2.55	2.46	1.85	3	2.18
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	2	3.2	1.8	2.5	2	3.14	2.32	2.11	2.05	2.21
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	1.62	2.4	2.7	2.7	1.48	1.59	1.32	1.23	1.47	1.42

附录 3.16: 第 16 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	17.4	18.2	16	16.7	16.8	18.2	18	18.5	17.2	17
2	CDDP 2 mg/kg	17.6	17.2	17.5	16.3	15.7	17.5	18.2	18.5	18.7	18
3	CDDP 6 mg/kg	17.9	16.2	17.5	17	16	18.1	18	18.7	18.3	18
4	SCV-07 10 mg/kg	17	16.7	17	17.3	16.3	18.4	17.9	18	17	18.3
5	SCV-07 20 mg/kg	16	17.2	17.3	17.5	16.7	17.8	16.8	17.1	17.3	17.8
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	17.5	16.5	16	16	16.6	18.5	18	17.3	18.2	16.4
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	16	17.2	16.4	16.5	16.8	16.7	17.2	17.6	18	17.3

[0316]

附录 3.17: 第 3 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	17.6	18.4	16	16.9	17	18.4	18	18.8	17.4	17.2
2	CDDP 2 mg/kg	15	16.2	16.6	14	15.2	17.1	16.4	16.3	17.6	17.2
3	CDDP 6 mg/kg	14	14.1	15.5	15	14	17.2	16.9	17.5	17.9	17.2
4	SCV-07 10 mg/kg	17.6	16.8	16.8	18	16.7	18.6	18.2	18.3	17.2	18.5
5	SCV-07 20 mg/kg	17.4	17.6	17.5	17.9	17	18	17	17.3	17.5	18
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	17.1	15	16.3	15	14.7	18.3	17.5	17.6	18	17
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	15	17.1	15.2	15.4	16	15.1	16.4	16.4	17.4	17.1

附录 3.18: 第 6 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	18.3	19	16.5	17.8	18.5	18.6	18.2	19	17.6	17.4
2	CDDP 2 mg/kg	16.4	16.8	17.7	15.3	16.4	18.7	19	19	18.3	17.6
3	CDDP 6 mg/kg	15	15.2	16	16.4	15	17.9	15.3	17.4	16	17.8
4	SCV-07 10 mg/kg	18	17.4	18.2	18.4	17.1	18.8	18.4	18.7	17.4	18.8
5	SCV-07 20 mg/kg	17.9	18.5	17.7	18.3	17.4	18.3	17.2	17.5	17.7	18.3
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	18	16	17.3	16.1	16.3	19	19	18.6	18.5	16.3
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	16.4	16.4	16.6	16.6	17.1	16	17	16	18.9	16

[0317]

附录 3.19: 第 9 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	19.1	19.2	16.7	17.8	18.2	19.2	18.5	19.3	18.4	17.6
2	CDDP 2 mg/kg	16.8	16.8	18	16	17	18.9	19.1	19	18.4	17.4
3	CDDP 6 mg/kg	15	15	15.5	16.2	15	16.4	15.2	17.3	16	15.7
4	SCV-07 10 mg/kg	19	18.5	18.6	18.8	17.1	19.1	18.8	19	18	19
5	SCV-07 20 mg/kg	18	18.5	17.1	18.9	18.7	18.7	17.7	18.1	18.1	18.6
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	18.2	16.5	17.3	16.3	16.8	19	18.9	15	15	15
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	16	17.1	16.4	16	17.4	15.7	17	15.8	15	16.6

附录 3.20: 第 12 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	19.4	20	17	19.2	16.7	20.4	20.5	21.2	18.4	19.6
2	CDDP 2 mg/kg	17.1	15.1	17.5	16.3	18	18.3	20	20	21	19
3	CDDP 6 mg/kg	13.1	17	17	16	16	18.9	16	16.1	18.3	17.8
4	SCV-07 10 mg/kg	19.5	19	19.8	18.8	16.6	20	19	17.7	19.7	18.8
5	SCV-07 20 mg/kg	18.5	18.6	17.8	19.2	20	18	20	19.7	19.3	20.1
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	18.3	16.7	17.5	16.9	19.8	21.4	20	16.8	20	15.5
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	16.1	17.4	17.6	17.2	19	17.9	20.6	17.9	18.2	17.7

[0318]

附录 3.21: 第 15 天的体重(g)

组	处理	F1	F2	F3	F4	F5	M1	M2	M3	M4	M5
1	运载体对照	19.8	21	18.3	20.5	18.3	21.2	21.2	21.4	18.9	20
2	CDDP 2 mg/kg	15.2	15	17.6	16.8	17.5	17.1	19.3	18.5	20	18.5
3	CDDP 6 mg/kg	11.1	16.3	14.4	16.3	13.6	18.4	14.6	14.7	15.8	16.5
4	SCV-07 10 mg/kg	20.3	18.6	19.1	18.9	16	20.2	19.4	16.7	20	19.6
5	SCV-07 20 mg/kg	19	18.8	19.1	18.1	19.8	18.3	20.5	18.9	20	20.6
6	SCV-07 10 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	18.1	16.4	17	15.8	19.1	21.4	20.1	16.8	19.4	15.6
7	SCV-07 20 mg/kg+ CDDP 2 mg/kg	15.8	16.4	17.6	17.4	18.8	16.3	17.9	15.7	18.8	16.7

[0319] 实施例 4

[0320] 在体外 SCV-07 对 B16、LLC 和 RenCa 细胞系增殖的影响

- [0321] 缩写
- [0322] 5-Fu 5- 氟尿嘧啶
- [0323] CV 变异系数
- [0324] DMEM Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基
- [0325] DMF N, N- 二甲基甲酰胺
- [0326] DTIC 5-(3,3- 二甲基 -1- 三氮烯) 咪唑 -4- 甲酰胺
- [0327] FBS 胎牛血清
- [0328] LLC 路易斯肺癌
- [0329] MTT 甲基噻唑基联苯四唑溴化物
- [0330] (Methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide)
- [0331] NA 不适用
- [0332] OD 吸光度
- [0333] PBS 磷酸缓冲盐水
- [0334] RPMI Roswell Park Memorial Institute
- [0335] SD 标准偏差
- [0336] SDS 十二烷基硫酸钠
- [0337] SOP 标准操作规程
- [0338] VBI Vital Bridge(China), Inc.
- [0339] Vs 比较
- [0340] 概要

[0341] 进行本研究以评估在体外 SCV-07 对 B16、LLC 和 RenCa 细胞的细胞毒性作用。

[0342] 在 12 种不同浓度 (包括空白对照) 的 SCV-07 或阳性对照药物 (即 DTIC、5-Fu 和顺铂) 存在下在 96 孔板中培养 B16、LLC 或 RenCa 细胞。SCV-07 的浓度根据血浆浓度近似于之前体内研究的有效剂量的来选择。5-Fu 和顺铂的浓度按照文献报道的各自的 IC_{50} 值来选择。SCV-07 和阳性对照药物的温育时间从 24 到 72 小时变化。药物对细胞增殖的抑制效果由 MTT 法来测定。

[0343] 5-Fu 和顺铂的处理在相应的细胞系中导致了显著的细胞毒性效果。5-Fu 抑制 B 16 细胞增殖的 IC_{50} 值在三次测定中分别估计为 0.26、0.38 和 0.26 μ g/mL。在 RenCa 细胞中, 5-Fu 的 IC_{50} 值在三次测定中分别估计为 0.03、0.04 和 0.04 μ g/mL。顺铂抑制 LLC 细胞增殖的 IC_{50} 值在三次测定中分别估计为 3.26、3.07 和 3.10 μ g/mL。所有测试浓度的 SCV-07 (0.05-100 μ g/mL) 在培养的 B16、LLC 和 RenCa 细胞中均不抑制细胞增殖。SCV-07 的 IC_{50} 值由于缺少对其浓度 - 抑制曲线的拟合而没有获得。

[0344] 总而言之, 本研究证明了 SCV-07 在培养的 B16、LLC 和 RenCa 肿瘤细胞中无体外细胞毒性效果。

[0345] 介绍

[0346] 本研究的目的是评估在体外 SCV-07 对 B16、LLC 和 RenCa 细胞的细胞毒性效果。

[0347] SCV-07 是免疫调节剂。其在之前的体内研究中已经被证实抑制皮下植入小鼠的肿瘤细胞 (B16、LLC 或 RenCa) 的生长⁽¹⁻³⁾。在本研究中, 评估了 SCV-07 在体外对这些肿瘤细胞系的细胞毒效性果。

[0348] 在 SCV-07 或阳性对照药物 (DTIC、5-Fu 或顺铂) 存在下在 96 孔板中培养 B16、LLC 和 RenCa 细胞。在不同细胞系中药物的温育时间从 24 至 72 小时变化。使用 MTT 测定法评定对细胞增殖的抑制。

[0349] 材料和方法

[0350] 材料

[0351] SCV-07

[0352] SCV-07 (Lot#RR002101) 由赞助者提供。通过将 4.2mg SCV-07 溶解在 8.4mL 无菌 Dulbecco 氏 PBS (Invitrogen, Cat#14190-144) 中制备了浓度为 0.5mg/mL 的 SCV-07 原液 (stock solution)。然后将原液无菌过滤, 在 2 至 8°C 下保存, 并用锡纸遮光。使用之前, 用培养基将原液进一步稀释成不同的浓度。

[0353] DTIC

[0354] DTIC 购自 Sigma (Cat. #D2390, Lot#026K1363)。通过将 8.8mg DTIC 溶解在 500 μ L 的 0.1N HCl 中再加入 380 μ L Milli-Q 水制备了 10mg/mL 的原液。制成后, 将原液无菌过滤, 在 2 至 8°C 下保存, 并用锡纸遮光。使用之前, 用培养基将原液进一步稀释成不同的浓度。

[0355] 5-FU

[0356] 5-Fu 购自 Sigma (Cat. #F6627, Lot#125K1499)。通过将 4.8mg 5-Fu 溶解在 9.6mL 无菌 Dulbecco 氏 PBS (Invitrogen, Cat. #14190-144) 中制备了 0.5mg/mL 的原液。制成后, 将原液无菌过滤, 在 2 至 8°C 下保存, 并用锡纸遮光。使用之前, 用培养基将原液进一步稀释成不同的浓度。

[0357] 顺铂

[0358] 顺铂购自齐鲁制药有限公司。通过将 10mg 顺铂溶解在 10mL 无菌 Dulbecco 氏 PBS (Invitrogen, Cat. #14190-144) 中制备了 1mg/mL 的原液。制成后, 将原液无菌滤过并在 2 至 8°C 下保存。使用之前, 用培养基将原液进一步稀释成不同浓度。

[0359] 其它材料

[0360] MTT 购自 Sigma (Cat. #M2128)。FBS、青霉素 - 链霉素、DMEM 和 RPMI-1640 培养基购自 Invitrogen。Falcon[®] 96 孔平底板 (BD, Cat. #353072) 购自 Fisher Scientific。

[0361] 测试体系

[0362] B16 细胞的培养

[0363] B16 黑素瘤细胞系从中国科学院上海细胞库获得。将细胞在补充有 10% FBS、100 单位 / mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 RPMI-1640 培养基中培养。

[0364] LCC 细胞的培养

[0365] LCC 细胞系从中国科学院上海细胞库获得。将细胞在补充有 10% FBS、100 单位 / mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 DMEM 中培养。

[0366] RenCa 细胞的培养

[0367] RenCa 细胞系从中国军事科学院获得。将细胞在补充有 10% FBS、100 单位 / mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 RPMI-1640 培养基中培养。

[0368] MTT 测定法

[0369] 根据 VBI SOP 65.026 实施 MTT 测定法。简言之, 用上述相应的培养基制备了 B16、

LLC 或 RenCa 细胞的悬液。向 **Falcon®96** 孔平板的每个孔中接种 100 μ L 细胞悬液。接种密度是每孔 10000 个细胞 (B16 和 LLC 细胞系) 或每孔 7000 个细胞 (RenCa 细胞系)。通过向平板加入 25 μ L 药物进行药物处理,然后将平板在 37°C、5% CO₂ 条件下温育一段预先确定的时间 (药物处理详情参见表 4.1)。药物处理为 12 种不同浓度包括空白对照,每个浓度测试一式四份。SCV-07 的浓度根据血浆浓度近似于之前体内研究的有效剂量来选择。5-Fu 和顺铂的浓度按照文献中报道的它们各自用于相应细胞系的 IC₅₀ 值来选择。药物处理以后,以终浓度 1mg/mL 向每个孔中加入 MTT,并继续细胞温育 4 小时。在 MTT 温育结束时,向平板中加入由 SDS 和 DMF 组成的提取缓冲液以通过活细胞溶解从 MTT 中转化的甲臜 (formazan)。然后用 Tecan InfiniteM200 平板阅读器在 570nm 测量每个孔的 OD。

[0370] 表 4.1 药物处理设计

[0371]

细胞系	药物	持续时间 (小时)	最终药物浓度 (μ g/mL)											
			0	0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	5	10	20	50	100
B16	SCV-07	24	0	0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	5	10	20	50	100
	DTIC	24	0	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	100	250	500
	5-Fu	24	0	0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	5	10	20	50	100
LLC	SCV-07	48	0	0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	5	10	20	50	100
	顺铂	48	0	0.1	0.2	0.5	1	2	5	10	20	50	100	200
RenCa	SCV-07	72	0	0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	5	10	20	50	100
	5-Fu	72	0	0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	5	10	20	50	100

[0372] 数据分析

[0373] 平均值和 SD 的计算

[0374] 将原始 OD 数据输入 Microsoft Excel 进行平均值和 SD 的计算。

[0375] IC₅₀ 的计算

[0376] 抑制细胞增殖的 IC₅₀ 是用 Prism 5.01 (GraphPad Software, Inc.) 计算的。将导致杀死细胞的药物浓度排除在 IC₅₀ 的测定之外。用下面的公式估计 IC₅₀：

[0377]

$$Y = \text{最低值} + \frac{\text{最高值} - \text{最低值}}{1 + 10^{(X - \text{LogIC}_{50})}}$$

[0378] 其中, X 表示药物的浓度, 且 Y 表示相应的 OD。最低值表示 OD 理论上的最低值 (对应于细胞生长的最大抑制), 而最高值表示 OD 理论上的最高值。IC₅₀ 表示产生 50% 应答的药物浓度。在输入所有 X 和 Y 值后, 最低值、最高值和 IC₅₀ 的值通过拟合到内置抑制模式 (即, Log [抑制剂] vs 相应模型) 由程序自动测定。

[0379] 结果

[0380] SCV-07 对 B16 细胞的影响

[0381] 测量了 SCV-07 和阳性对照药物对 B16 细胞增殖的效果。计算的 IC₅₀ 值列于表 4.2 中。原始数据和计算的平均值和 SD 列表示于附录 4.1-4.4 中。SCV-07 的浓度 - 抑制曲线基本是平坦的, 表示 SCV-07 对 B16 细胞无细胞毒性作用 (即, 抑制细胞增殖)。DTIC 最初

被用作阳性对照。然而,仅在高浓度(即,250和500 $\mu\text{g/mL}$)注意到了细胞毒性效果,并且由于曲线不能收敛而无法确定 IC_{50} 值。这可能是由于 DTIC 缺乏肝细胞依赖性的活化。观察从 0.2 至 20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内的 5-Fu 对细胞生长的抑制。50 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 导致杀死细胞。因此这两个浓度排除在 IC_{50} 分析之外。5-Fu 在三次测定中测定的 IC_{50} 值为 0.26、0.38 和 0.26 $\mu\text{g/mL}$ 。相反,由于缺乏拟合的浓度-抑制曲线而未获得 SCV-07 的 IC_{50} 值。

[0382] 表 4.2B16 细胞的生长抑制的 IC_{50}

测定 ID	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)		
	SCV-07	DTIC	5-Fu
11280701	-	-	NT
12050701	-	NT	0.26
12050702	-	NT	0.38
12050703	-	NT	0.26

[0384] “-”表示因没有拟合而没有得到的 IC_{50} 值。NT:未测试。

[0385] SCV-07 对 LLC 细胞的影响

[0386] 测量了 SCV-07 和顺铂(阳性对照药物)对 LLC 细胞增殖的影响。计算的 IC_{50} 值列于表 4.3 中。原始数据和计算的平均值和 SD 列表示于附录 4.5-4.7 中。SCV-07 的浓度-抑制曲线是基本上平坦的,表明在 LLC 细胞中无细胞毒性。相反,对于浓度为 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 及以上的顺铂观察到了细胞毒性效果。顺铂在三次测定中的 IC_{50} 值为 3.26、3.07 和 3.10 $\mu\text{g/mL}$,而由于缺乏拟合的浓度-抑制曲线而无法确定 SCV-07 的 IC_{50} 值。

[0387] 表 4.3LLC 细胞的生长抑制的 IC_{50}

测定 ID	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	
	SCV-07	顺铂
12060704	-	3.26
12060705	-	3.07
12060706	-	3.10

[0389] “-”表示因缺乏拟合而没有得到的 IC_{50} 值。

[0390] SCV-07 对 RenCa 细胞的影响

[0391] 测量了 SCV-07 和 5-Fu(阳性对照药物)对 RenCa 细胞增殖的影响。计算的 IC_{50} 值列于表 4.4 中。原始数据和计算的平均值和 SD 列表示于附录 4.8-4.10 中。SCV-07 的浓度-抑制曲线是基本上平坦的,表示在 RenCa 细胞中无细胞毒性。相反,对于浓度为 0.05-10 $\mu\text{g/mL}$ 范围的 5-Fu 观察到了细胞毒性效果。20、50 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 导致杀死细胞。因此这三个浓度排除在 IC_{50} 分析之外。5-Fu 在三次测定中的 IC_{50} 值为 0.03、0.04 和 0.04 $\mu\text{g/mL}$ 。相比之下,由于缺乏拟合的浓度-抑制曲线而没有获得 SCV-07 的 IC_{50} 值。

[0392] 表 4.4RenCa 细胞的生长抑制的 IC_{50}

测定 ID	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	
	SCV-07	5-Fu
12070704	-	0.03
12070705	-	0.04
12070706	-	0.04

[0394] “-”表示因缺乏拟合而没有得到的 IC₅₀ 值。

[0395] 结论和讨论

[0396] 在相应的细胞系中 5-Fu 和顺铂的处理导致了对细胞增殖的显著抑制,验证了这种测定法用于测定测试化合物的潜在细胞毒性的有效性。5-Fu 在三次测定中抑制 B16 细胞增殖的 IC₅₀ 值估计为 0.26、0.38 和 0.26 μg/mL。在 RenCa 细胞中,5-Fu 在三次测定中估计的 IC₅₀ 值为 0.03、0.04 和 0.04 μg/mL。顺铂在三次测定中估计的抑制 LLC 细胞增殖的 IC₅₀ 值为 3.26、3.07 和 3.10 μg/mL。在较高浓度(即,250 和 500 μg/mL)下记录了 DTIC 的细胞毒性。在较低的 DTIC 浓度缺乏可察的细胞毒性与肝细胞将 DTIC 代谢转化为毒性更大的代谢物的需要相一致,这些代谢物没有包括在本研究中。

[0397] 与阳性对照药物的显著细胞毒性形成鲜明的对比,在培养的 B16、LLC 或 RenCa 细胞中 SCV-07 未导致对细胞增殖的抑制。由于缺乏对其浓度-抑制曲线的拟合而没有获得 SCV-07 的 IC₅₀ 值。

[0398] SCV-07 不存在细胞毒性效果与典型的通过激活免疫系统发挥其效果的免疫调节剂的作用机理相符。然而,应该注意的是由 SCV-07 衍生的代谢物的细胞毒性效果还有待测定。与 DTIC 一样,肝细胞-介导的 SCV-07 的代谢活化可能是细胞毒效果的必要前提。利用 SCV-07 代谢物或由肝细胞和肿瘤细胞组成的细胞培养物体系的研究可有助于进一步确定在 SCV-07 用于肿瘤治疗的作用机理中细胞毒性的作用。

[0399] 总而言之,本研究证实了在本实验条件下 SCV-07 对培养的 B16、LLC 和 RenCa 肿瘤细胞没有体外细胞毒性作用。

[0400] 附录 4.1 :MTT 测定 11280701 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0401] 药物处理 (SCV-07 对 DTIC)

[0402] 细胞系 B16(10000 细胞/孔) 药物处理时间 24 小时

[0403]

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.0873	1.1178	1.1631	1.2261	1.15	0.060	5.25%
0.05	1.1569	1.1254	1.1413	1.1492	1.14	0.013	1.18%
0.1	1.176	1.1741	1.1855	1.085	1.16	0.047	4.07%
0.2	1.1172	1.1665	1.1437	1.1428	1.14	0.020	1.76%
0.5	1.1495	1.0958	1.0733	1.1737	1.12	0.046	4.14%
1	1.1579	1.2365	1.1515	1.2437	1.20	0.049	4.13%
2	1.2077	1.198	1.1919	1.2058	1.20	0.007	0.61%
5	1.211	1.1803	1.1288	1.1662	1.17	0.034	2.91%
10	1.1513	1.1447	1.137	1.2029	1.16	0.030	2.58%
20	1.1496	1.2003	1.0976	1.148	1.15	0.042	3.65%
50	1.0027	1.1377	1.1044	1.1857	1.11	0.078	7.00%
100	1.0813	1.2025	1.0823	1.1933	1.14	0.067	5.89%

[0404]

DTIC							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.1309	1.2231	1.2149	1.0987	1.17	0.062	5.28%
0.25	1.1613	1.1378	1.0642	1.0816	1.11	0.046	4.12%
0.5	1.2172	1.1962	1.0476	1.0961	1.14	0.081	7.09%
1	1.1808	1.2467	1.1306	1.1605	1.18	0.049	4.17%
2.5	1.1187	1.1669	1.2015	0.9904	1.12	0.092	8.26%
5	1.2193	1.2789	1.2814	1.1601	1.23	0.058	4.66%
10	1.1866	1.163	1.2257	1.1542	1.18	0.032	2.70%
25	1.1756	1.138	1.2473	1.1683	1.18	0.046	3.92%
50	1.1646	1.1502	1.204	1.0905	1.15	0.047	4.09%
100	1.1285	1.04	1.1651	1.0657	1.10	0.057	5.20%
250	0.9685	0.9461	0.8378	0.8835	0.91	0.060	6.55%
500	0.6193	0.5894	0.615	0.6246	0.61	0.016	2.55%

[0405] 附录 4.2 :MTT 测定法 12050701 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0406] 药物处理 (SCV-07 对 5-FU)

[0407] 细胞系 B16(10000 细胞 / 孔) 药物处理时间 24 小时

[0408]

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	0.6845	0.6673	0.6631	0.708	0.6807	0.0204	3.00%
0.05	0.6626	0.6924	0.7006	0.7459	0.7004	0.0345	4.92%
0.2	0.7661	0.7629	0.7463	0.755	0.7576	0.0088	1.17%
0.5	0.744	0.7374	0.7929	0.6887	0.7408	0.0426	5.75%
1	0.7415	0.7574	0.7718	0.7476	0.7546	0.0132	1.75%
1	0.7591	0.6618	0.7503	0.739	0.7276	0.0446	6.13%
2	0.7616	0.7472	0.7613	0.7359	0.7515	0.0124	1.65%
5	0.7604	0.7323	0.7637	0.7508	0.7518	0.0141	1.88%
10	0.7405	0.7439	0.7174	0.6915	0.7233	0.0243	3.35%
20	0.7291	0.6819	0.7529	0.7262	0.7225	0.0296	4.10%
50	0.5887	0.6665	0.7022	0.677	0.6586	0.0489	7.43%
100	0.6107	0.5747	0.6334	0.6176	0.6091	0.0248	4.08%

[0409]

5-Fu							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	0.6025	0.6102	0.5967	0.5826	0.5980	0.0117	1.95%
0.05	0.6949	0.6641	0.6086	0.5543	0.6305	0.0621	9.85%
0.1	0.6278	0.6051	0.6123	0.6158	0.6153	0.0095	1.54%
0.2	0.5906	0.5763	0.55	0.5112	0.5570	0.0349	6.26%
0.5	0.4997	0.4868	0.4703	0.466	0.4807	0.0155	3.23%
1	0.4645	0.4544	0.4483	0.4631	0.4576	0.0076	1.67%
2	0.4425	0.4342	0.4424	0.4546	0.4434	0.0084	1.90%
5	0.4366	0.4313	0.4241	0.4194	0.4279	0.0076	1.78%
10	0.4033	0.4083	0.401	0.4063	0.4047	0.0032	0.80%
20	0.3805	0.3811	0.3807	0.3761	0.3796	0.0023	0.62%
50	0.3363	0.3357	0.3322	0.3286	0.3332	0.0036	1.07%
100	0.2875	0.2919	0.2906	0.2729	0.2857	0.0087	3.06%

[0410] 附录 4.3 :MTT 测定法 12050702 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0411] 药物处理 (SCV-07 对 5-FU)

[0412] 细胞系 B16(10000 细胞 / 孔) 药物处理时间 24 小时

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	0.695	0.5837	0.6308	0.5974	0.6267	0.0496	7.92%
0.05	0.6386	0.6994	0.7424	0.7349	0.7038	0.0474	6.73%
0.1	0.6938	0.7456	0.7138	0.6847	0.7095	0.0270	3.80%
0.2	0.711	0.7734	0.6973	0.6892	0.7177	0.0382	5.32%
[0413] 0.5	0.7112	0.7642	0.7546	0.7006	0.7327	0.0314	4.29%
1	0.7452	0.7924	0.7406	0.7118	0.7475	0.0334	4.47%
2	0.7075	0.7205	0.7687	0.6784	0.7188	0.0377	5.24%
5	0.6359	0.7209	0.7446	0.6954	0.6992	0.0467	6.68%
10	0.6511	0.7422	0.7219	0.7425	0.7144	0.0433	6.06%
20	0.694	0.6401	0.6941	0.7006	0.6822	0.0282	4.14%
50	0.6777	0.6159	0.5761	0.5922	0.6155	0.0446	7.24%
100	0.5076	0.5969	0.5342	0.5324	0.5428	0.0381	7.01%

5-Fu							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	0.6183	0.6048	0.6115	0.4979	0.5831	0.0571	9.79%
0.05	0.6181	0.6008	0.5703	0.5218	0.5778	0.0422	7.31%
0.1	0.6282	0.6158	0.5688	0.5398	0.5882	0.0412	7.00%
0.2	0.5831	0.5388	0.526	0.5072	0.5388	0.0323	5.99%
[0414] 0.5	0.4926	0.4553	0.4541	0.4382	0.4601	0.0231	5.01%
1	0.4534	0.4464	0.4319	0.4357	0.4419	0.0098	2.23%
2	0.4307	0.4249	0.4251	0.3913	0.4180	0.0180	4.31%
5	0.4054	0.4086	0.4028	0.3941	0.4027	0.0062	1.54%
10	0.3888	0.367	0.3859	0.3523	0.3735	0.0171	4.58%
20	0.3756	0.3672	0.3688	0.3629	0.3686	0.0053	1.43%
50	0.3154	0.3314	0.3323	0.309	0.3220	0.0116	3.62%
100	0.2735	0.2699	0.2734	0.2604	0.2693	0.0062	2.29%

[0415] 附录 4.4 :MTT 测定法 12050703 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0416]

药物处理 (SCV-07 对 5-FU)

[0417]

细胞系 B16(10000 细胞 / 孔) 药物处理时间 24 小时

[0418]

SCV-07							
Conc. (ug/ml)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	0.5745	0.6092	0.5949	0.6477	0.6066	0.0309	5.09%
0.05	0.6809	0.675	0.6089	0.6452	0.6525	0.0330	5.06%
0.2	0.6696	0.7292	0.6947	0.6956	0.6973	0.0245	3.51%
0.5	0.7292	0.7111	0.7482	0.7192	0.7269	0.0160	2.20%
1	0.6555	0.6848	0.711	0.6885	0.6850	0.0228	3.33%
1	0.6734	0.7213	0.6829	0.6622	0.6850	0.0257	3.75%
2	0.7587	0.7358	0.7332	0.7322	0.7400	0.0126	1.70%
5	0.7289	0.7114	0.7598	0.7487	0.7372	0.0214	2.91%
10	0.7394	0.7117	0.6772	0.7079	0.7091	0.0255	3.59%
20	0.6577	0.6828	0.6062	0.6144	0.6403	0.0363	5.66%
50	0.629	0.6333	0.6409	0.708	0.6528	0.0371	5.69%
100	0.5753	0.5682	0.5656	0.6062	0.5788	0.0187	3.23%

[0419]

5-Fu							
Conc. (ug/ml)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	0.6025	0.5566	0.5621	0.5446	0.5665	0.0251	4.43%
0.05	0.6739	0.5901	0.5928	0.5259	0.5957	0.0606	10.18%
0.2	0.569	0.5109	0.5079	0.4717	0.5149	0.0402	7.82%
0.5	0.4684	0.4738	0.4973	0.4692	0.4772	0.0136	2.86%
1	0.4535	0.4405	0.4448	0.435	0.4435	0.0078	1.76%
1	0.5876	0.5856	0.6025	0.5704	0.5865	0.0131	2.24%
2	0.435	0.4246	0.4211	0.4037	0.4211	0.0130	3.09%
5	0.4194	0.4031	0.4156	0.3885	0.4067	0.0140	3.43%
10	0.4113	0.394	0.3915	0.3873	0.3960	0.0106	2.66%
20	0.3864	0.3903	0.3819	0.3743	0.3832	0.0069	1.79%
50	0.3367	0.3291	0.3243	0.3047	0.3237	0.0137	4.22%
100	0.2669	0.2823	0.2876	0.272	0.2772	0.0094	3.41%

[0420]

附录 4.5 :MTT 测定法 12060704 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0421]

药物处理 (SCV-07 对顺铂)

[0422]

细胞系 LLC(10000 细胞 / 孔) 药物处理时间 48 小时

[0423]

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.4131	1.3671	1.4141	1.4641	1.4146	0.0396	2.80%
0.05	1.4385	1.4471	1.3818	1.4299	1.4243	0.0292	2.05%
0.1	1.4923	1.5682	1.4111	1.3321	1.4509	0.1019	7.03%
0.2	1.5528	1.5654	1.4445	1.3831	1.4865	0.0877	5.90%
0.5	1.4889	1.5723	1.4563	1.4307	1.4871	0.0616	4.14%
1	1.4774	1.6092	1.4985	1.4398	1.5062	0.0728	4.83%

[0424]

2	1.4785	1.5705	1.4299	1.4039	1.4707	0.0734	4.99%
5	1.4811	1.5539	1.4662	1.4039	1.4763	0.0616	4.17%
10	1.4506	1.5419	1.4917	1.4419	1.4815	0.0457	3.09%
20	1.4742	1.5821	1.4846	1.4122	1.4883	0.0702	4.72%
50	1.4266	1.5641	1.6047	1.5048	1.5251	0.0774	5.08%
100	1.3986	1.4666	1.4381	1.4162	1.4299	0.0293	2.05%
顺铂							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.4438	1.3406	1.4	1.4602	1.4112	0.0535	3.79%
0.1	1.2981	1.2868	1.4543	1.4465	1.3714	0.0914	6.66%
0.2	1.2665	1.2446	1.351	1.3193	1.2954	0.0486	3.75%
0.5	1.2295	1.1064	1.2561	1.2975	1.2224	0.0822	6.73%
1	1.1076	1.0239	1.0597	1.151	1.0856	0.0555	5.11%
2	0.9158	0.8338	0.8627	0.8629	0.8688	0.0342	3.93%
5	0.6476	0.6367	0.654	0.6724	0.6527	0.0150	2.29%
10	0.4029	0.4246	0.4569	0.4347	0.4298	0.0224	5.22%
20	0.2586	0.2343	0.257	0.2308	0.2452	0.0147	5.98%
50	0.19	0.1874	0.1826	0.1887	0.1872	0.0032	1.73%
100	0.1641	0.1489	0.159	0.1593	0.1578	0.0064	4.05%
200	0.1241	0.1219	0.1218	0.1242	0.1230	0.0013	1.08%

[0425] 附录 4.6 :MTT 测定法 12060705 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0426] 药物处理 (SCV-07 对顺铂)

[0427] 细胞系 LLC(10000 细胞 / 孔) 药物处理时间 48 小时

[0428]

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.4272	1.3239	1.4266	1.4842	1.4155	0.0668	4.72%
0.05	1.456	1.3736	1.4003	1.4518	1.4204	0.0402	2.83%
0.1	1.4119	1.3813	1.4015	1.3273	1.3805	0.0377	2.73%
0.2	1.3869	1.3807	1.4118	1.3288	1.3771	0.0349	2.53%
0.5	1.3689	1.3883	1.3435	1.312	1.3532	0.0330	2.44%
1	1.3774	1.4727	1.3709	1.3566	1.3944	0.0529	3.80%
2	1.3888	1.3787	1.3023	1.3347	1.3511	0.0401	2.97%
5	1.3882	1.4287	1.3784	1.3639	1.3898	0.0278	2.00%
10	1.3838	1.3646	1.4306	1.3676	1.3867	0.0305	2.20%
20	1.3617	1.4192	1.4016	1.3575	1.3850	0.0302	2.18%
50	1.3541	1.4293	1.4801	1.4914	1.4387	0.0625	4.35%
100	1.3945	1.3994	1.411	1.4409	1.4115	0.0208	1.47%

[0429]

顺铂							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.339	1.3719	1.4185	1.4699	1.3998	0.0570	4.07%
0.1	1.3265	1.2827	1.4548	1.4766	1.3852	0.0951	6.87%
0.2	1.1914	1.2543	1.3664	1.3314	1.2859	0.0785	6.10%
0.5	1.2099	1.072	1.2569	1.2888	1.2069	0.0956	7.92%
1	1.0624	0.9971	1.0372	1.1493	1.0615	0.0644	6.07%
2	0.857	0.8196	0.858	0.8878	0.8556	0.0279	3.26%
5	0.6211	0.6123	0.6541	0.6823	0.6425	0.0321	4.99%
10	0.3884	0.4067	0.4585	0.4381	0.4229	0.0314	7.42%
20	0.2526	0.2307	0.258	0.233	0.2436	0.0137	5.64%
50	0.186	0.1812	0.1837	0.1882	0.1848	0.0030	1.63%
100	0.1609	0.1473	0.159	0.1601	0.1568	0.0064	4.08%
200	0.1228	0.1226	0.1224	0.1237	0.1229	0.0006	0.47%

[0430] 附录 4.7 :MTT 测定法 12060706 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0431] 药物处理 (SCV-07 对顺铂)

[0432] 细胞系 LLC(10000 细胞 / 孔) 药物处理时间 48 小时

[0433]

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.4351	1.3309	1.4312	1.4827	1.4200	0.0638	4.50%
0.05	1.4728	1.3554	1.4340	1.4665	1.4322	0.0539	3.77%
0.1	1.4237	1.3684	1.3839	1.3602	1.3841	0.0282	2.04%
0.2	1.3918	1.3477	1.4257	1.3061	1.3678	0.0521	3.81%
0.5	1.3643	1.3710	1.3840	1.2949	1.3536	0.0399	2.95%
1	1.3714	1.4547	1.4033	1.3810	1.4026	0.0372	2.65%
2	1.3762	1.3586	1.3582	1.3631	1.3640	0.0084	0.62%
5	1.3890	1.3812	1.3867	1.3997	1.3892	0.0078	0.56%
10	1.3536	1.3438	1.4203	1.3918	1.3774	0.0353	2.56%
20	1.3870	1.3834	1.4179	1.3917	1.3950	0.0156	1.12%
50	1.3991	1.4275	1.4750	1.5036	1.4513	0.0469	3.23%
100	1.4015	1.3835	1.4165	1.4369	1.4096	0.0227	1.61%

[0434]

顺铂							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.3262	1.3668	1.4249	1.4716	1.3974	0.0639	4.58%
0.1	1.3274	1.3206	1.4551	1.4797	1.3957	0.0834	5.98%
0.2	1.2235	1.2814	1.3661	1.3362	1.3018	0.0629	4.83%
0.5	1.2338	1.1176	1.2645	1.2875	1.2259	0.0754	6.15%
1	1.0775	1.0392	1.0629	1.1371	1.0792	0.0417	3.87%
2	0.8508	0.8616	0.8627	0.8901	0.8663	0.0168	1.93%
5	0.6228	0.6287	0.6673	0.6841	0.6507	0.0297	4.57%
10	0.3873	0.4067	0.4589	0.4376	0.4226	0.0318	7.53%
20	0.2473	0.2358	0.2583	0.2328	0.2436	0.0117	4.78%
50	0.1833	0.1825	0.1841	0.1885	0.1846	0.0027	1.45%
100	0.1612	0.1493	0.1591	0.1599	0.1574	0.0055	3.46%
200	0.1238	0.1223	0.1222	0.1239	0.1231	0.0009	0.75%

[0435] 附录 4.8 :MTT 测定法 12070704 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0436] 药物处理 (SCV-07 对 5-Fu)

[0437] 细胞系 RenCa(7000 细胞 / 孔) 药物处理时间 72 小时

[0438]

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.1512	1.0942	1.1050	1.0829	1.1083	0.0300	2.70%
0.05	1.0374	1.0135	1.0011	0.9291	0.9953	0.0466	4.68%
0.1	1.0565	1.0203	1.0421	1.0147	1.0334	0.0194	1.88%
0.2	1.0777	1.0217	0.9710	1.0184	1.0222	0.0437	4.27%
0.5	1.0957	1.0963	1.0017	1.0202	1.0535	0.0497	4.72%
1	1.0492	1.0211	0.9666	1.0728	1.0274	0.0457	4.45%
2	1.0209	1.0683	1.0650	1.0673	1.0554	0.0230	2.18%
5	1.0664	1.1032	0.9598	1.0856	1.0538	0.0644	6.11%
10	0.9690	1.0370	1.0541	1.0158	1.0190	0.0368	3.61%
20	1.1018	1.1023	0.9306	1.0288	1.0409	0.0812	7.80%
50	1.0275	1.0561	0.9939	0.9547	1.0081	0.0437	4.34%
100	0.9803	0.9369	1.0102	0.9290	0.9641	0.0381	3.95%

[0439]

5-Fu							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.0886	1.0952	1.0514	1.0915	1.0817	0.0204	1.88%
0.05	0.6485	0.6341	0.6411	0.6063	0.6325	0.0184	2.91%
0.1	0.4897	0.4751	0.5134	0.5262	0.5011	0.0230	4.59%
0.2	0.4176	0.3867	0.3894	0.3800	0.3934	0.0166	4.22%
0.5	0.3363	0.3221	0.3346	0.3203	0.3283	0.0083	2.52%
1	0.3088	0.2917	0.2998	0.3067	0.3018	0.0077	2.56%
2	0.2875	0.2766	0.2880	0.3072	0.2898	0.0127	4.39%
5	0.3027	0.2948	0.2819	0.2933	0.2932	0.0086	2.92%
10	0.2745	0.2829	0.2743	0.2925	0.2811	0.0086	3.07%
20	0.2639	0.2577	0.2471	0.2730	0.2604	0.0109	4.18%
50	0.2221	0.2255	0.2151	0.2263	0.2223	0.0051	2.30%
100	0.2036	0.1959	0.1882	0.2070	0.1987	0.0084	4.22%

[0440] 附录 4.9 :MTT 测定法 12070705 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0441] 药物处理 (SCV-07 对 5-Fu)

[0442] 细胞系 RenCa (7000 细胞 / 孔) 药物处理时间 72 小时

[0443]

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.1302	1.0936	1.1067	1.0937	1.1061	0.0172	1.56%
0.05	1.0943	1.0399	0.9717	1.0023	1.0271	0.0528	5.14%

[0444]

0.1	1.0329	1.0464	0.9478	1.0264	1.0134	0.0445	4.39%
0.2	1.0809	1.0599	1.0848	0.9881	1.0534	0.0449	4.26%
0.5	1.0460	1.0517	0.9973	1.0159	1.0277	0.0257	2.50%
1	1.0780	1.1082	1.0618	0.9667	1.0537	0.0611	5.80%
2	1.0990	1.1076	1.1703	1.0328	1.1024	0.0563	5.10%
5	1.0603	1.0883	1.1130	1.0614	1.0808	0.0251	2.32%
10	1.0470	1.1484	1.1144	1.0625	1.0931	0.0468	4.28%
20	1.1738	1.1348	1.0721	1.0460	1.1067	0.0582	5.26%
50	1.0781	1.1069	1.0368	1.0795	1.0753	0.0289	2.69%
100	1.0145	1.0008	1.0017	0.9641	0.9953	0.0217	2.18%

[0445]

5-Fu							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.1518	1.1850	1.1659	1.2038	1.1766	0.0227	1.93%
0.05	0.6016	0.6238	0.5999	0.6511	0.6191	0.0240	3.87%
0.1	0.4858	0.4996	0.5300	0.5037	0.5048	0.0185	3.66%
0.2	0.3779	0.4014	0.3843	0.4218	0.3964	0.0197	4.96%
0.5	0.3096	0.2969	0.3027	0.3181	0.3068	0.0091	2.98%
1	0.3073	0.2830	0.2847	0.2981	0.2933	0.0115	3.93%
2	0.2980	0.2903	0.2744	0.2933	0.2890	0.0102	3.54%
5	0.3027	0.2859	0.2876	0.2945	0.2927	0.0076	2.61%
10	0.2929	0.2816	0.2719	0.2777	0.2810	0.0089	3.15%
20	0.2585	0.2576	0.2555	0.2560	0.2569	0.0014	0.54%
50	0.2216	0.2162	0.2188	0.2141	0.2177	0.0032	1.49%
100	0.1911	0.1943	0.1915	0.2014	0.1946	0.0048	2.45%

[0446] 附录 4.10 :MTT 测定法 12070706 的原始数据和计算的平均值和 SD

[0447] 药物处理 (SCV-07 对 5-Fu)

[0448] 细胞系 RenCa (7000 细胞 / 孔) 药物处理时间 72 小时

[0449]

SCV-07							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.1688	1.1034	1.1105	1.1218	1.1261	0.0294	2.61%
0.05	1.0531	1.0261	0.9896	1.0755	1.0361	0.0370	3.57%
0.1	1.0397	1.0312	1.0266	1.0184	1.0290	0.0089	0.86%
0.2	1.0400	1.0216	0.9879	1.0103	1.0150	0.0218	2.15%
0.5	1.0939	1.0756	0.9939	1.0552	1.0547	0.0435	4.12%
1	1.0625	1.0415	0.9779	1.0328	1.0287	0.0361	3.51%
2	1.0392	1.0737	1.0311	1.0346	1.0447	0.0196	1.88%
5	1.0714	1.0735	0.9572	1.0544	1.0391	0.0553	5.32%
10	0.9808	1.0795	1.0532	1.0185	1.0330	0.0428	4.15%
20	1.0890	1.0875	0.9739	1.0470	1.0494	0.0539	5.14%
50	1.0359	1.0173	0.9625	0.9875	1.0008	0.0324	3.24%
100	0.9768	0.9460	1.0235	0.9533	0.9749	0.0350	3.59%

[0450]

5-Fu							
Conc. (ug/mL)	OD1	OD2	OD3	OD4	平均值	SD	CV
0	1.1193	1.1103	1.0773	1.1065	1.1034	0.0182	1.65%
0.05	0.6672	0.6226	0.6392	0.6112	0.6351	0.0243	3.83%
0.1	0.4884	0.4797	0.5191	0.5259	0.5033	0.0227	4.50%
0.2	0.4135	0.3988	0.4097	0.3818	0.4010	0.0142	3.54%
0.5	0.3272	0.3209	0.3339	0.3217	0.3259	0.0060	1.84%
1	0.3059	0.3016	0.2980	0.3086	0.3035	0.0047	1.54%
2	0.2928	0.2838	0.2900	0.3075	0.2935	0.0100	3.42%
5	0.2995	0.2954	0.2865	0.2940	0.2939	0.0054	1.85%
10	0.2794	0.2851	0.2808	0.2921	0.2844	0.0057	2.01%
20	0.2652	0.2630	0.2465	0.2710	0.2614	0.0105	4.02%
50	0.2299	0.2252	0.2186	0.2268	0.2251	0.0048	2.12%
100	0.2079	0.1980	0.1936	0.2078	0.2018	0.0072	3.56%

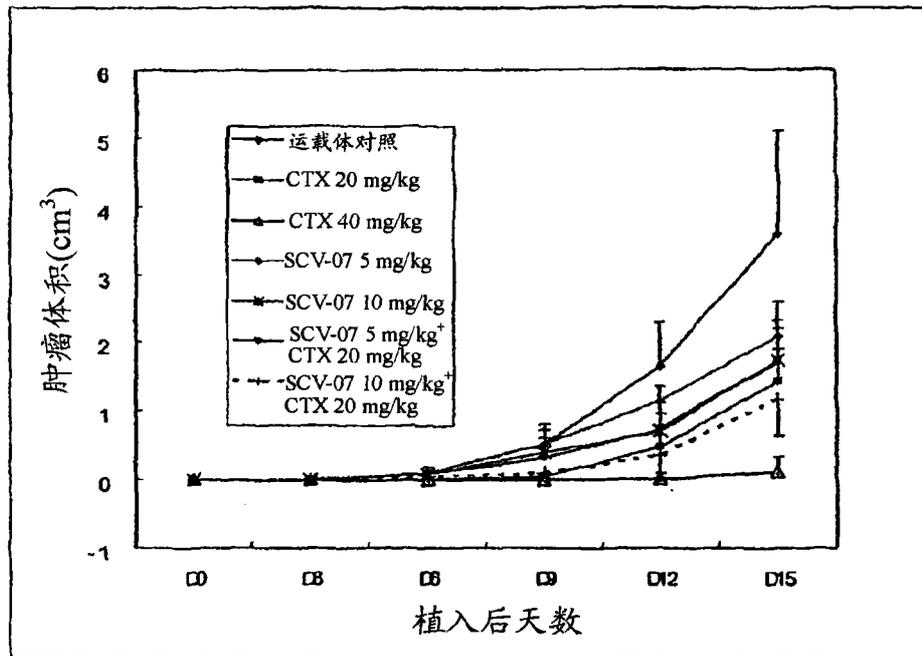


图 1 :全部处理组中的肿瘤生长曲线

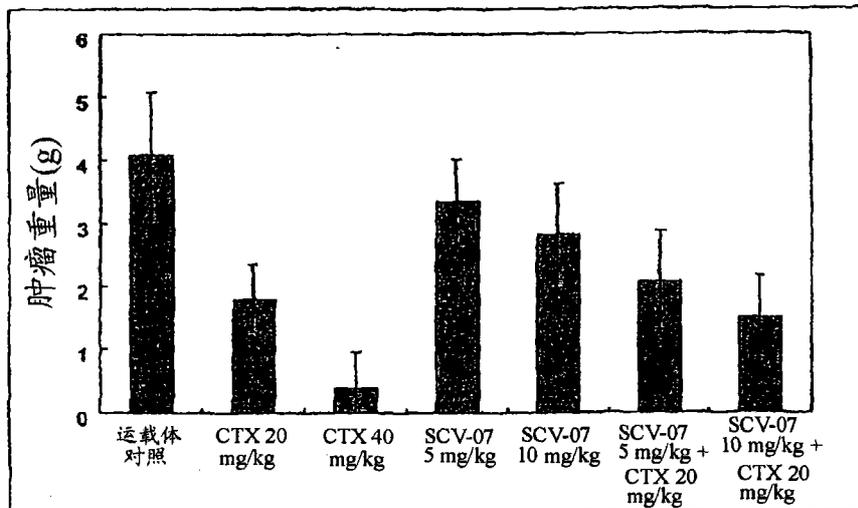


图 2 :在第 16 天测量的肿瘤重量