

■ 主 编 谢晓冬 韩雅玲 侯明晓 ■

肿瘤分子靶向治疗 不良反应防治

ZHONGLIU FENZI BAXIANG ZHILIAO
BULIANG FANYING FANGZHI



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

肿瘤分子靶向治疗 不良反应防治

ZHONGLIU FENZIBAXIANG ZHILIAO BULIANG FANYING FANGZHI

主 编 谢晓冬 韩雅玲 侯明晓

副主编 郑振东 丁震宇 徐 龙

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁震宇	朴 瑛	刘玉辉	刘永叶
刘兆喆	杜 成	李 佳	宋 敏
张冠中	郑振东	屈淑贤	徐 龙
郭 放	章国晶	韩 涛	



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤分子靶向治疗不良反应防治/谢晓冬,韩雅玲,侯明晓主编. —北京:人民军医出版社, 2015. 10

ISBN 978-7-5091-8727-2

I. ①肿… II. ①谢… ②韩… ③侯… III. ①肿瘤—药物治疗—药物副作用—研究
IV. ①R730.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 240581 号

策划编辑:梁紫岩 文字编辑:胡力平 王璐 责任审读:王三荣

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8748

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:胜宏达印装有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:23.5·彩页 3 面 字数:568 千字

版、印次:2015 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2000

定价:149.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

主编简介



谢晓冬 现任沈阳军区总医院全军肿瘤诊治中心主任、肿瘤科主任,主任医师,教授,博士研究生导师。

学术兼职:中国抗癌协会理事,中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗(CRPC)专业委员会常务委员,中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会常务委员,中国抗癌协会临床肿瘤协作专业委员会执行委员,中国医师协会肿瘤医师分会常务委员,全军肿瘤学专业委员会副主任委员,中央军委保健专家,NCCN 肾癌指南(中文版)专家组专家,辽宁省抗癌协会副秘书长、常务理事,辽宁省抗癌协会肿瘤标志专业委员会主任委员,沈阳市医师协会肿瘤医师分会主任委员,担任《中国肿瘤临床》《临床肿瘤学杂志》《中华内分泌外科杂志》《中国实用内科》、*Chinese-German Journal of Clinical Oncology*、《中国肿瘤临床与康复》等期刊编委。

主要擅长各种实体瘤的综合治疗,在辽沈地区较早开展实体瘤射频消融治疗,特别是癌基因诊断、个体化治疗,以及对乳腺癌和肾癌的化疗及分子靶向治疗,有较丰富的临床实践和研究经验。获军队医疗成果二等奖 2 项,辽宁省科技进步二等奖 1 项,军队科技进步(医疗成果)三等奖 6 项;承担国家“十二五”重大新药创制平台子课题 1 项,卫生部科技发展中心课题 1 项,省部级以上在研课题 10 余项,发表论文 200 余篇。

主编简介



韩雅玲 中国工程院院士,著名心血管病专家,主任医师,教授,医学博士,专业技术少将军衔,博士研究生导师,现任沈阳军区总医院心血管内科主任、全军心血管病研究所所长、全军心血管急重症救治重点实验室主任。为美国心脏学院院士(FACC)、欧洲心脏协会院士(FESC);中华医学会心血管病学分会副主任委员、中国医师协会心内科医师分会候任会长、全军心血管内科专业委员会主任委员,《中国介入心脏病学杂志》执行主编、《中华心血管病杂志》、*Military Medical Research* 和《中华医学杂志》(英文版)副主编及英国 *Cardiovascular Therapeutics* 期刊副主编。

以第一完成人承担国家自然科学基金重点基金、国家“十二五”科技支撑计划项目、军队“十一五”“十二五”重点攻关课题、军事医学专项攻关课题等 30 余项科研课题。获得国家科技进步二等奖 2 项,军队医疗成果一等奖 2 项,辽宁省科技进步一等奖 2 项,以及辽宁医学科技一等奖、军队医疗成果二等奖、辽宁省科技进步二等奖和中华医学科技进步二等奖各 1 项。发表论文 500 余篇,其中 SCI 论著 110 余篇,主编出版专著 12 部。享受国务院政府特殊津贴,曾被评为国家卫生部“中青年医学科技之星”、全国优秀科技工作者、全国“三八”红旗手,荣立一等功、二等功各 1 次,三等功 7 次。

主编简介



侯明晓 现任沈阳军区总医院院长,主任医师,教授,博士研究生导师,心脏外科专业博士。

学术兼职:全军重症医学专业委员会副主任委员,沈阳军区重症医学委员会主任委员,沈阳军区胸心外科专业委员会委员,中华心胸血管外科学会会员,美国心脏病学会会员,沈阳市科协委员,沈阳市医师协会常务理事,沈阳市医学会灾难医学专业委员会主任委员。

先后被沈阳军区表彰为优秀共产党员、优秀地方大学生干部、学雷锋学苏宁成才标兵,荣获金质“学雷锋荣誉章”,荣立二等功,2006年被总政治部评为全军优秀共产党员,2008年被总后勤部评为全军优秀院长,2010年被沈阳市评为甲型 H1N1 流感救治先进个人。2012年获得国家科技进步二等奖,2013年获得辽宁省科技进步一等奖。2012年获得军区“军中利剑”称号。

内容提要

本书以国内、外最新临床数据为基础,分别就临床实践中各类常见肿瘤分子靶向药物的作用机制、应用范围、不良反应、临床表现、发生机制及防治策略等方面,进行了系统而翔实的阐述。特别是介绍了小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制药、抗 EGFR 单克隆抗体、抗血管生成药物、多靶点药物及肿瘤内分泌治疗药物等代表性药物不良反应的具体临床处理方法。本书得到于金明院士及韩雅玲院士的指导及推荐,适合肿瘤内科医师、肿瘤外科医师、放射治疗科医师及相关肿瘤专业人员阅读参考。

致 谢

本书获得科技部重大新药创制创新药物研究开发技术平台建设 GCP“以心血管疾病为主的临床药物评价研究技术平台的建设”(课题编号:2012ZX0903016-002)的资助。

序

恶性肿瘤正以迅猛增长的态势成为人类健康的头号杀手,预计至 2035 年,全球癌症患者将达到 2400 万人,多少人谈“癌”色变,又有多少人望“癌”兴叹。为此,科学家们始终致力于探讨肿瘤分子生物学机制,癌基因、抑癌基因及驱动基因的研究日趋深化,越来越多的学者意识到,如果能够针对肿瘤的特异性分子变化给予有力的打击,将会大大提高肿瘤治疗的效果。由此,基于致癌基因的高端生物技术不断被应用于临床治疗领域,分子靶向药物的问世,将肿瘤分子靶向治疗的理念由理想变为现实。近几年,新型肿瘤分子靶向药物在临床实践中取得了举世瞩目的显著疗效,将肿瘤治疗水平推向了一个前所未有的新阶段。

所谓肿瘤分子靶向治疗,是以肿瘤细胞的特异性改变为作用靶点,在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点设计相应的治疗药物,药物进入体内会特异地选择与致癌位点结合并发生作用,使肿瘤细胞特异性死亡,而不会波及肿瘤周围的正常组织和细胞,在发挥更强的抗肿瘤活性的同时,减少对正常细胞的毒性反应。虽然肿瘤的分子靶向治疗取得了长足的进步,使过去很多不能治疗的肿瘤得到了有效的控制,相比于传统的化疗、放疗等治疗手段,一定程度上提高了患者治疗期间的生活质量,但是,肿瘤分子靶向药物在临床应用中也出现诸多不良反应,给肿瘤临床工作者和患者造成极大困扰。随着越来越多肿瘤靶向药物临床应用的推广,面对日益严峻的药物安全性问题,不良反应理当得到肿瘤专科医师的高度重视。近年来,国内出版的以肿瘤分子靶向药物或不良反应为主题的专著,大多只包含少部分有关肿瘤分子靶向药物不良反应的内容,缺乏系统性和实用性,相关学者亟须一本关于肿瘤分子靶向药物不良反应的专著作为工作指南。

谢晓冬教授自 20 世纪 80 年代开始致力于肿瘤相关基因表达及预后关系研究,任职沈阳军区总医院全军肿瘤诊治中心主任期间,带领团队继续深入开展癌基因检测指导的实体瘤靶向治疗研究,积累了丰富的基础及临床实践经验,多次受邀在 *Oncology and Translational Medicine*、《中华肿瘤杂志》《临床肿瘤学杂志》《医师报》《中国医学论坛报》《肿瘤时讯》等学术期刊发表相关论文,在此基础上编撰出本书。

本书从临床常用肿瘤分子靶向药物不良反应的作用机制、临床表现及防治办法等方面进行了分析总结,检索了国内、外最新临床数据,参照和借鉴了美国国立癌症研究所制定的 NCI-CTCAE v4.0(常见不良反应事件评价标准)、纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心(MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)及癌症支持治疗多国协会(MASCC, Multinational Association of Supportive Care in Cancer)等肿瘤学界国际权威机构或网站的内容,尤其注重基础研究向临床实践的转化,相信此书定会为读者提供较为系统实用的指导和帮助。

中国工程院院士
山东省肿瘤医院院长
中国抗癌协会副理事长
中华放射肿瘤学分会前任主任委员



2015 年 6 月 6 日

前言

近些年来,肿瘤分子靶向治疗的研究和应用如火如荼,靶向药物因其针对性强、有效率高等特点在恶性肿瘤治疗中发挥了巨大的作用。在最初的研究中,大多数专家学者仅关注于靶向药物的作用机制及疗效,对于其不良反应或者说毒性的关注较少,甚至有部分临床医师会向患者讲靶向药物是无毒性反应的。但随着对靶向药物的应用越来越多,我们发现靶向药物不良反应的发生率也是非常高的,它们有不同于传统细胞毒药物的毒性谱,要想使靶向药物发挥其最大的功效,就必须妥善地处理它们带来的不良反应。经过检索,我们看到国内公开发表的有关靶向药物安全管理的研究文章尚不足百篇,但是近三年发表的文章较前明显增多,这说明大家对于靶向药物不良反应的关注度较前明显提高了。

2013年9月28日,第十六届全国临床肿瘤学大会 CSCO 学术年会上,CSCO 成立了第 18 个专家委员会——“抗肿瘤药物安全管理专家委员会(ASMC)”。会上,委员会专家就抗肿瘤药物的安全危机问题,进行了深刻的阐述,并对成立 ASMC 的迫切性做出了详细的说明。笔者多年来一直关注这方面研究,因此,有幸在肿瘤靶向药物安全管理方面做一些实际的工作。经过调研,我们发现国内近年来还没有以肿瘤分子靶向药物不良反应为主要内容的专著。于是,笔者与科室同仁共同编著了《肿瘤分子靶向治疗不良反应防治》,希望通过自己微薄的力量帮助同道们更快捷地了解这方面的知识,如果还能对进行更深入的研究起到一点推动作用,我们就更加欣喜了!

本书共分 10 章,分别对肿瘤分子靶向药物的研究概况、药品不良反应研究概况,以及各类靶向药物的不良反应表现、机制及临床防治措施进行了论述。本书的特点是既关注不良反应发生的机制,更注重临床防治方面的经验介绍和诊治指南,希望能够成为同道们的一部实用的案头参考书。限于时间和经验,错误和不足之处敬请斧正。

谢晓冬 韩雅玲 侯明晓

2015 年 6 月于沈阳

目 录

第 1 章 分子靶向药物研究概况	(1)
第一节 分子靶向治疗的概念	(1)
第二节 肿瘤分子靶向治疗药物的分类	(3)
一、人类表皮生长因子受体家族	(3)
二、BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制药	(11)
三、血管内皮生长因子抑制药	(12)
四、多靶点叶酸拮抗药	(13)
五、单克隆抗体	(14)
六、环氧化酶-2 抑制药	(16)
七、法尼基转移酶抑制药	(16)
八、蛋白酶小体抑制药	(17)
九、基质金属蛋白酶抑制药	(17)
十、mTOR 抑制药	(17)
十一、小结	(18)
第 2 章 药品不良反应监测及评价	(26)
第一节 药品不良反应监测	(26)
一、药品不良反应评价的现状	(26)
二、药品不良反应监测方法	(30)
三、药品不良反应监测系统	(31)
四、药品不良反应报告和监测管理办法	(33)
第二节 药品不良反应报告和监测工作体系	(34)
一、管理部门及职责	(34)
二、药品不良反应监测专业技术机构职责与要求	(35)
三、药品不良反应报告单位职责及工作模式	(36)
第三节 药品不良反应问答	(42)
附 2A 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号)	(55)
附 2B 药品不良反应病例报告质量评估评分标准	(66)
第 3 章 常用的肿瘤分子靶向治疗相关的肿瘤信号转导通路	(70)
第一节 细胞信号转导总论	(70)
一、细胞信号转导的规律和特点	(70)
二、细胞信号转导过程中信号的发生和终止	(70)
三、细胞信号转导过程中的级联放大效应	(71)
四、信号转导系统的通用性	(71)

五、细胞信号转导研究的主要趋势	(71)
第二节 蛋白酪氨酸激酶信号转导通路与肿瘤分子靶向治疗	(73)
一、蛋白酪氨酸激酶信号转导途径	(73)
二、EGFR 家族生理功能	(75)
三、EGFR 家族在恶性肿瘤中的表达及其与恶性肿瘤的关系	(76)
四、靶向 EGFR 家族药物的分类及作用机制	(78)
第三节 VEGF 信号转导通路与肿瘤分子靶向治疗	(79)
一、VEGF 的基因结构及功能	(79)
二、VEGF 相关信号通路与生物学效应	(82)
三、VEGF 与肿瘤	(82)
四、以 VEGF 及其受体为靶点的抗肿瘤血管生成抑制药	(83)
五、血管生成相关信号转导通路	(85)
第四节 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路与肿瘤分子靶向治疗	(87)
一、PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路的结构	(87)
二、PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路	(88)
三、mTOR 信号通路的生物学作用	(89)
四、mTOR 抑制药的临床应用	(90)
五、PI3K/Akt 抑制药的临床前研究	(90)
第五节 p53 基因信号通路与肿瘤分子靶向治疗	(91)
一、p53 基因与蛋白的结构	(92)
二、p53 上游激活信号通路	(92)
三、p53 基因下游功能信号通路	(92)
四、p53 基因的功能	(93)
五、p53 基因与恶性肿瘤	(95)
第六节 JAKs-STAT 信号转导通路与肿瘤分子靶向治疗	(96)
一、JAK 蛋白酪氨酸激酶	(96)
二、细胞内信号分子——STAT	(96)
三、JAKs-STAT 信号转导通路	(97)
四、JAKs-STAT 在肿瘤中的组成性激活	(97)
五、JAKs-STAT 信号通路在肿瘤中的作用	(97)
第七节 Hedgehog 信号通路与肿瘤分子靶向治疗	(98)
第 4 章 小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制药常见不良反应	(106)
第一节 常用 EGFR 酪氨酸激酶抑制药物及其作用机制	(106)
一、病因及发病机制	(107)
二、皮肤中 EGFR 生理作用	(107)
三、EGFR 发生皮肤不良反应的可能机制	(107)
四、EGFR-TKI 的耐药机制	(116)
第二节 皮肤毒性	(118)
一、临床表现及发生率	(118)

二、评估标准	(121)
三、中医药治疗分子靶向药物相关皮疹的体会	(123)
四、中医学对于皮疹的认识	(125)
第三节 皮肤毒性以外其他反应	(127)
一、全身性症状	(128)
二、消化系统	(129)
三、代谢和营养	(130)
四、眼部病变	(130)
五、呼吸系统	(132)
第四节 临床应用及不良反应防治	(133)
一、临床应用	(133)
二、小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的不良反应及防治办法	(144)
第 5 章 抗 EGFR 单克隆抗体常见不良反应	(148)
第一节 常用抗 EGFR 单克隆抗体作用机制及其不良反应	(148)
一、表皮生长因子受体及其相关信号通路概述	(148)
二、西妥昔单抗	(151)
三、帕尼单抗	(157)
四、尼妥珠单抗	(159)
五、曲妥珠单抗	(160)
六、K-RAS 基因——新的分子病理标志物	(163)
第二节 常用抗 EGFR 单克隆抗体皮肤相关不良反应及其机制	(166)
一、EGFRIs 皮肤相关不良反应临床表现及发生率	(166)
二、EGFRIs 皮肤相关不良反应的病因及发病机制	(171)
三、EGFRIs 疗效与皮疹严重程度相关	(172)
四、EGFRIs 皮肤相关不良反应分级	(173)
第三节 抗 EGFR 单抗不良反应防治	(173)
第 6 章 抗血管生成药物常见不良反应	(186)
第一节 肿瘤血管生成与常用抗血管生成药物	(186)
一、肿瘤血管生成概述	(186)
二、常见抗血管生成药物的作用靶点及临床应用	(190)
三、肿瘤抗血管生成药物疗效预测与耐药	(195)
第二节 高血压	(196)
一、抗血管生成治疗诱发高血压的界定标准	(196)
二、抗血管生成治疗诱发高血压的临床报道	(196)
三、抗血管生成治疗诱发高血压的可能机制	(198)
四、高血压对抗血管生成治疗的疗效预测意义	(200)
五、抗血管生成治疗诱发高血压的临床防治	(201)
第三节 蛋白尿	(204)
一、蛋白尿产生的生理机制、临床检测与评估	(204)

二、抗血管生成治疗诱发蛋白尿的临床报道	(205)
三、抗血管生成治疗诱发蛋白尿的可能机制	(206)
四、抗血管生成治疗诱发蛋白尿的临床防治	(207)
第四节 血栓	(208)
一、血栓和出血的内皮调控	(209)
二、癌症患者血栓发生风险	(209)
三、抗血管生成药物诱发血栓的临床报道	(209)
四、抗血管生成药物诱发血栓的可能机制	(211)
五、抗血管生成药物诱发血栓的临床防治	(211)
第五节 出血	(212)
一、抗血管生成治疗引发出血概述	(212)
二、抗血管生成治疗引发出血临床报道	(213)
三、抗血管生成治疗引发出血的可能机制	(220)
四、抗血管生成治疗引发出血的临床防治	(220)
第六节 胃肠穿孔	(220)
一、抗血管生成药物诱发胃肠穿孔的临床表现与危险因素	(221)
二、抗血管生成药物诱发胃肠穿孔的临床报道	(222)
三、抗血管生成药物诱发胃肠穿孔的可能机制	(225)
四、抗血管生成药物诱发胃肠穿孔的临床防治	(226)
第七节 抗血管生成治疗的其他不良反应	(227)
一、心功能受损及充血性心力衰竭	(227)
二、急性肾损伤	(228)
三、伤口愈合综合征	(228)
四、可逆性后脑白质病综合征	(229)
五、血液学毒性	(230)
六、变态反应	(230)
七、甲状腺功能减退症	(231)
第7章 多靶点药物常见不良反应	(237)
第一节 常用多靶点抗肿瘤药物及其作用机制	(237)
一、伊马替尼	(237)
二、舒尼替尼	(238)
三、瓦他拉尼	(239)
四、达沙替尼	(241)
五、范得他尼	(241)
六、阿西替尼	(243)
七、索拉非尼	(243)
八、其他处于研究中的多靶点抗肿瘤药物	(247)
第二节 多靶点抗肿瘤药物的常见不良反应	(249)
一、舒尼替尼	(249)

二、范得他尼	(250)
三、索拉非尼	(250)
四、其他多靶点抗肿瘤药物的不良反应防治	(252)
第三节 多靶点药物总体不良反应的防治策略	(253)
一、全身反应	(253)
二、皮肤毒性反应	(253)
三、消化道反应	(254)
四、血管系统毒性反应	(254)
五、造血系统不良反应	(254)
六、其他少见反应	(255)
第四节 常见多靶点药物不良反应的防治	(255)
一、拉帕替尼	(255)
二、索拉非尼	(256)
三、厄洛替尼	(258)
四、伊马替尼	(258)
五、舒尼替尼	(259)
第五节 临床试验	(261)
一、达沙替尼	(261)
二、范得他尼	(262)
三、拉帕替尼	(263)
四、索拉非尼	(264)
五、舒尼替尼	(266)
第8章 乳腺癌内分泌治疗药物及常见不良反应	(279)
第一节 乳腺癌内分泌治疗	(279)
一、乳腺癌内分泌治疗概述	(279)
二、常见乳腺癌内分泌治疗药物	(284)
三、乳腺癌内分泌治疗的临床应用	(287)
第二节 乳腺癌内分泌治疗药物的不良反应	(289)
一、骨质疏松	(289)
二、中枢神经系统不良反应——潮热	(295)
三、对女性生殖系统的不良影响及处理	(299)
第9章 其他分子靶向药物常见不良反应	(303)
第一节 ALK 抑制药(克唑替尼)	(303)
一、简介	(303)
二、作用机制	(304)
三、适应证	(305)
四、不良反应及处理	(306)
第二节 mTOR 抑制药——依维莫司	(309)
一、简介	(309)

二、作用机制	(309)
三、适应证	(310)
四、不良反应及处理	(311)
第三节 BCR-Abl 酪氨酸激酶抑制剂(格列卫)	(314)
一、作用机制	(315)
二、功能与应用	(315)
三、不良反应及处理	(316)
第四节 抗 CD20 单克隆抗体(美罗华)	(318)
一、简介	(318)
二、作用机制	(319)
三、适应证	(321)
四、不良反应及处理	(325)
第五节 其他分子靶向药物	(327)
一、靶向 Ras/Raf/MAPKs 通路的相关分子靶向药物	(327)
二、以肿瘤血管内皮细胞作为肿瘤治疗靶点	(327)
三、以细胞周期调控为靶点的抗肿瘤药物	(328)
四、蛋白酶小体抑制剂	(329)
五、环氧化酶-2 抑制剂	(329)
六、单抗类分子靶向药物	(330)
第 10 章 常见分子靶向药物临床护理方法	(335)
一、吉非替尼	(335)
二、厄洛替尼	(337)
三、曲妥珠单抗	(339)
四、贝伐单抗	(341)
五、西妥昔单抗	(343)
六、索拉非尼	(346)
七、舒尼替尼	(349)
八、利妥昔单抗	(351)
九、伊马替尼	(354)
附录 A 本书涉及医学名词的英中文对照表	(357)

第 1 章

分子靶向药物研究概况

第一节 分子靶向治疗的概念

恶性肿瘤是一个古老的疾病,在距今 3500 年前的埃及纸草文中,已有一些关于体表肿瘤的最早记载,我国在商周时期甲骨文上就已有“瘤”的病名。但是现代医学对于肿瘤学的认识则是在显微镜发明之后逐步建立起来的。

近 20 年来,人类对癌症的细胞生物学、遗传学和分子生物学方面的认识有了飞速的发展,一系列重大发现包括癌基因、抑癌基因、细胞凋亡、肿瘤血管形成等使癌症研究由细胞生物学水平转变到分子生物学水平,一系列新的概念包括信号传导、细胞周期、DNA 修复等已经在从酵母、线虫到果蝇、小鼠等多种生物模型实验中得到验证,从过去单一的物理致癌、化学致癌、病毒致癌、突变致癌学说上升到多步骤、多因素综合致癌的理论。最成功的例子来源于美国霍普金斯大学对结肠癌的研究,他们发现结肠癌发生发展所经历的增生、良性肿瘤、原位癌和浸润癌多步骤过程中,始终贯穿着一系列分子事件的变化,包括腺瘤样结肠息肉病基因(APC)的遗传突变、ras、p53、结直肠癌缺失基因(DCC)和 DNA 损伤修复基因的后天突变及 DNA 甲基化状态的改变等。这一理论不仅对阐明结肠癌的发病机制具有重要意义,对于其他肿瘤的研究也有指导作用,不仅对于认识肿瘤的本质迈出了重大的一步,对于促进肿瘤治疗学的进步也有极大的推动。

传统上,新药的研究与生命科学的进步密不可分。19 世纪和 20 世纪前叶,药物的来源主要是从天然产物中分离和提取。代表药物如吗啡、阿司匹林、磺胺类药物、胰岛素、青霉素和激素等。100 多年前,德国细菌学家 Paul Ehrlich 提出了化学治疗(chemotherapy)这一名词,20 世纪 40 年代青霉素提纯的成功真正实现了他的设想。青霉素的作用是破坏 DNA 合成过程中重要的酶,而哺乳动物细胞一般无细胞壁,因之毒性很小。根据同样设想,人们开始了针对肿瘤细胞可能存在的“特异性”靶点的研究,但迄今为止抗肿瘤化疗尚未达到抗感染化疗的水平。现在的抗肿瘤化疗药物攻击的靶点多集中于细胞的活跃增殖,或导致异常增殖的物质如 DNA、蛋白质和基因等,这就是我们常说的细胞毒类药物。严格地说这些药物也都有作用的靶点,只是特异性不强而已,常常“敌我不分”。

1960 年以来,医学药物的发展方向逐渐转为以病因为靶点,比如钙拮抗药、非甾体抗炎药、抗病毒药和免疫抑制药等。但是由于肿瘤是一类多病因和多阶段的进展性疾病,多数很难从单一病因解决。而对一些病因较为明确的肿瘤,例如乳头状病毒引起的子宫颈癌、乙肝病毒导致的肝癌、艾滋病毒导致的非霍奇金淋巴瘤和多发性血管瘤等,从预防和治疗的角度来考虑,抗病毒治疗仍然是最好的选择。