

200268

# 肿瘤化学治疗学

(参 考 资 料)

中山医学院

肿瘤研究所抗癌药物研究室编



中山医学院附属肿瘤医院  
肿瘤研究所 出版

一九七八年三月

# 目 录

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| 第一章 恶性肿瘤药物治疗概述.....           | (1~9)   |
| 第一节 抗癌药物研究概况.....             | (1)     |
| 第二节 抗癌药物的作用原理概述.....          | (5)     |
| 第二章 肿瘤化学治疗的核酸生物化学基础.....      | (10~26) |
| 第一节 核酸的组成及其结构.....            | (10)    |
| 第二节 核酸的生物合成.....              | (17)    |
| 第三节 核酸与蛋白质合成的关系.....          | (20)    |
| 第三章 干扰生物大分子生物合成的药物.....       | (27~44) |
| 第一节 抗叶酸药.....                 | (27)    |
| 第二节 嘌呤类抗代谢药物.....             | (30)    |
| 附 抗谷氨酰胺的抗菌素.....              | (34)    |
| 第三节 嘧啶类抗代谢药物.....             | (35)    |
| 第四节 核甙酸还原酶抑制剂.....            | (41)    |
| 第五节 脱氧核糖核酸多聚酶抑制剂.....         | (42)    |
| 附 转录酶抑制剂.....                 | (43)    |
| 第六节 影响蛋白质合成的药物.....           | (44)    |
| 第四章 直接作用于现成的脱氧核糖核酸的药物.....    | (45~78) |
| 第一节 烷化剂概述.....                | (45)    |
| 第二节 氮乙胺类.....                 | (49)    |
| 第三节 乙撑亚胺类.....                | (61)    |
| 第四节 甲烷磺酸酯类及其他烷化剂.....         | (64)    |
| 第五节 与脱氧核糖核酸发生共价结合的其他化学药物..... | (65)    |
| 第六节 直接作用于脱氧核糖核酸的抗菌素.....      | (69)    |
| 第七节 对脱氧核糖核酸起插入作用的抗菌素.....     | (72)    |
| 第五章 植物及中草药抗癌药.....            | (79~92) |
| 第一节 概述.....                   | (79)    |
| 第二节 有临床应用的植物及中草药抗癌药.....      | (84)    |

|             |                         |           |
|-------------|-------------------------|-----------|
| <b>第六章</b>  | <b>提高防御功能抗肿瘤的药物</b>     | (93~106)  |
| <b>第七章</b>  | <b>白血病的药物治疗</b>         | (107~121) |
| 第一节         | 急性白血病的治疗                | (107)     |
| 第二节         | 慢性白血病的治疗                | (119)     |
| <b>第八章</b>  | <b>恶性淋巴瘤的药物治疗</b>       | (122~127) |
| <b>第九章</b>  | <b>鼻咽癌及其他头颈部癌瘤的药物治疗</b> | (128~134) |
| <b>第十章</b>  | <b>肺癌的药物治疗</b>          | (135~139) |
| <b>第十一章</b> | <b>胃肠道癌的药物治疗</b>        | (140~147) |
| 第一节         | 食管癌的治疗                  | (140)     |
| 第二节         | 胃癌的治疗                   | (140)     |
| 第三节         | 直肠结肠癌的治疗                | (142)     |
| 第四节         | 肝癌的治疗                   | (146)     |
| 第五节         | 胰腺癌的治疗                  | (147)     |
| <b>第十二章</b> | <b>膀胱癌的药物治疗</b>         | (148~152) |
| <b>第十三章</b> | <b>妇科癌瘤的药物治疗</b>        | (153~161) |
| 第一节         | 滋养叶肿瘤的治疗                | (153)     |
| 第二节         | 卵巢癌的治疗                  | (155)     |
| 第三节         | 宫颈癌的治疗                  | (158)     |
| 第四节         | 子宫内膜腺癌的激素治疗             | (158)     |
| <b>第十四章</b> | <b>与激素有关的肿瘤的治疗</b>      | (162~177) |
| 第一节         | 乳癌的激素治疗                 | (162)     |
| 第二节         | 前列腺癌的激素治疗               | (169)     |
| 第三节         | 肾癌的激素治疗                 | (172)     |
| 第四节         | 其他肿瘤的激素治疗               | (174)     |
| <b>第十五章</b> | <b>细胞增殖动力学与联合化学治疗</b>   | (176~199) |
| 第一节         | 细胞增殖动力学及其应用             | (176)     |
| 第二节         | 药物联合应用的生物化学基础           | (194)     |

# 第一章 恶性肿瘤药物治疗概述

## 第一节 抗癌药物研究概况

恶性肿瘤是一种严重危害人民健康的疾病，在我国及世界各国的统计与心血管疾病占居死亡原因的第一、二位。所以恶性肿瘤是一种常见病、多发病。过去在刘少奇、林彪、特别是王张江姚反党集团的严重干扰下，许多阶级兄弟患肿瘤疾病被认为是不治之症，很难得到积极治疗。但在毛主席为首的党中央领导下，敬爱的周总理发出了对肿瘤“应研究根治办法”的号召。广大医务人员执行毛主席的革命卫生路线，全国开展了防瘤抗瘤的群防群治工作。现在，我党又有了英明领袖华国锋主席，一举粉碎了“四人帮”反党集团，人民大解放，思想大解放，生产力大解放，肿瘤防治研究工作的形势发展越来越好，而且将会此人们预料的更快更好。

我国已进行了几亿人口的肿瘤回顾调查及规模巨大的肿瘤普查工作，为防癌工作及肿瘤病因研究提供了重要的线索。利用甲胎蛋白免疫测定方法普查肝癌，在全国各地进行了数十万人次的检查，远远超过国外报告的例数。这一切都充分反映了社会主义制度的无比优越性。对于恶性肿瘤应强调早期诊断、早期治疗，采用中西医结合办法，用手术、放射与药物及免疫综合治疗。药物治疗可用于手术或放射治疗后，以控制复发；或用于手术或放射之前，以提高手术或放射治疗的可能性。对于急性白血病等又可采用以药物为主的治疗方法。目前对少数肿瘤已取得根治的疗效。虽然，多种常见肿瘤，特别是在晚期发生转移后，现有疗法的效果仍不够满意。积极研究各种肿瘤的根治办法，是当前一项迫切而艰巨的任务。但是，认为肿瘤是“不治之症”的悲观的、形而上学的观点是错误的。我们应该满怀信心为攻克肿瘤而继续努力。

癌细胞是由正常细胞恶变转化而来，二类细胞的差异不及人类细胞与细菌的差异显著，因此，现有抗癌药物的选择性亦不如抗菌药物高。多数抗癌药物在杀伤或抑制癌细胞的同时，对于骨髓、淋巴组织、胃肠粘膜、毛囊等生发组织有不同程度的抑制作用，呈现一定的毒性，尤其可致白细胞减少，抵抗力降低，可继发感染，危及生命。因此用药时必须密切观察血象变化，调整剂量，更应以辩证观点，正确处理“扶正”与“祛邪”关系。祖国医学对肿瘤治疗，采取软坚散结、活血祛瘀、清热解毒的方针，特别是在“祛邪”的同时，注意“扶正”，增强机体抗癌能力，是很重要的原则，应该总结提高，应用中西医结合的方法根治肿瘤。

### 一、抗癌化学治疗疗效的进展

近年来抗癌药物治疗的不断发展，一方面是有效新药日渐增加；另一方面是对于抗癌药

物作用原理的研究进一步深入,结合到对细胞增殖动力学规律等的了解(见第十五章),提出了更加合理的单独用药,尤其是联合用药的方案。因此,使得抗癌疗效明显提高。现在恶性肿瘤的化学治疗已从姑息性治疗向根治过渡,第10届国际肿瘤会议已将“根治性化学治疗”列入议程。恶性程度很高,转移很早、很广泛的绒毛膜上皮癌(绒癌),单独应用药物治疗已有70%左右获得治愈,在这方面我国革命医务人员作出了优异的成绩。急性淋巴细胞白血病在无特殊治疗之前,生存期很短,现在通过联合治疗,不仅完全缓解率可达90%左右,4年生幸存者约达三分之一,而且已有几百例得到更久的治愈,预计不久将来治愈者可达半数。淋巴瘤类、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌等经过治疗,肿瘤明显缩小到消失,生存期延长,还有不少癌瘤治后得到缩小,症状减轻,见表1—1。

## 二、抗癌药物品种的发展

抗癌化学药物约在1940年代开始发展起来,在30年间世界各国进行了广泛的研究。我国有宝贵的祖国医学遗产,有丰富的民间经验,特别是在1958年大跃进期间进行了群众性的科学研究,大量发掘中医中药,收集民间验方。另一方面又发挥群众智慧,有根据、有路线地合成化学抗癌药物。现已创制了多种有效抗癌化学药物,发掘了一些植物抗癌药物,而且在中西医结合治疗肿瘤上积累了一定的经验。在资本主义国家,例如在美国进行无选择的筛选,每年筛选药物1.5~2万种,但命中率低,有条件进行临床试用者,每年仅约3~6种。

现在临床常用的抗癌药物中,1949年以前出现的不及10种;1950~59年约20余种;1960年以后又渐增多。目前已经临床试用较有希望者达60~70种(见表1—2),大多数已有国产。但现在常用药物中不少仍是50年代产物,今后应有所发现,有所发明,有所创造,有所前进。

表1—1 抗癌化学治疗疗效表\*

| 肿 瘤                   |                 | 疗 效                        |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|
| 可<br>能<br>治<br>愈<br>的 | 滋养叶肿瘤(绒癌及恶性葡萄胎) | 约70%可治愈                    |
|                       | 非洲儿童淋巴瘤         | 约50%可治愈                    |
|                       | 急性淋巴白血病         | 60~90%完全缓解<br>约30%治愈       |
|                       | 恶性淋巴网细胞瘤(何杰金病)  | 约40%治愈                     |
|                       | 睾丸恶性肿瘤          | 2~5%治愈(精原细胞瘤可达60%)         |
|                       | 皮肤癌(未转移)        | 约90%治愈                     |
| 生<br>命<br>延<br>长<br>的 | 淋巴肉瘤            | 50~70%近期肿瘤消散               |
|                       | 慢性粒细胞白血病        | 70~90%骨髓缓解                 |
|                       | 慢性淋巴白血病         | 50%骨髓缓解、淋巴结消散              |
|                       | 前列腺癌            | 70%肿瘤缩小或消散                 |
|                       | 乳 癌             | 40~80%肿瘤明显缩小               |
|                       | 肾母细胞瘤、神经母细胞瘤    | 50%肿瘤明显缩小,<br>5%维持较久       |
| 病<br>情<br>缓<br>解<br>的 | 多发性骨髓瘤          | 35~60%客观好转                 |
|                       | 卵巢癌             | 30~40%客观好转                 |
|                       | 宫体腺癌            | 约25%客观好转                   |
|                       | 鼻咽癌             | 20~90%近期肿瘤缩小<br>15~40%客观好转 |
|                       | 膀胱癌             | 30~40%客观好转                 |
|                       | 肺 癌             | 30~40%有效                   |
| 解<br>的                | 头颈部癌            | 20~30%有效                   |
|                       | 结肠、直肠癌          | 约25%有效                     |
|                       | 胃 癌             | 约10~30%有效                  |
|                       | 肝 癌             | 约10~15%有效(肝动脉输注60%有效)      |
|                       | 宫颈癌             | 晚期约20%有效,早期<br>局部用药80%缩小   |
|                       | 黑色素瘤            | 10~30%有效                   |

\* 用药选择见表15—7

表1—2

抗癌药物品种的发展

|               | ~1949          | 1950~1959               | 1960~1969              | 1970~                         |
|---------------|----------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|
| 与脱氧核糖核酸结合的抗癌药 | 氮芥(HN2)1946    | 三乙撑三聚氰胺醌(TEM) 1950      | ☆氮甲(NF) 1960           | 环己亚硝脲氮芥(CCNU) 1971            |
|               |                | 白血福恩(马利兰) 1951          | 尿嘧啶氮芥 1960             | 甲基环己亚硝脲氮芥(MCCNU) 1973         |
|               |                | 氧氮芥(HNO) 1952           | ☆合14 1964              | 咪唑茂胺氮芥(BIC) 1971              |
|               |                | 苯丁酸氮芥(瘤可宁, CB1348) 1953 | ☆甲氧芳芥 1964             | 顺氯氮铂(PDD) 1972                |
|               |                | 溶肉瘤素 1953               | ☆抗癌新芥(AT581) 1966      | 异磷酰胺 1971                     |
|               |                | 噻替派(ThioTEPA) 1953      | ☆消瘤芥(AT1258) 1967      | 丙亚胺(抗癌173, ICRF159) 1973      |
|               |                | 多潘 1955                 | 卡氮芥(BCNU) 1965         | ☆噻啉苯芥(合520) 1974              |
|               |                | 甘露醇氮芥(BCM) 1956         | 二溴卫矛醇(DBD) 1969        |                               |
|               |                | E39 1956                | 甲基苄肼(PCZ) 1965         |                               |
|               |                | 瘤抑散(A-139) 1956         | 丙脒踪(MeGAG) 1962        |                               |
|               |                | 环磷酰胺(CTX) 1958          | ☆胸腺嘧啶氮芥(63-2) 1963     |                               |
|               |                | ☆放线菌素K(ActK) 1958       | ☆甘磷酰芥(6202) 1962       |                               |
|               |                | △放线菌素D(ActD) 1958       | △光神霉素 1960             | 链脲霉素 1970                     |
|               |                | △丝裂霉素C(MMC) 1958        | △柔红霉素 1967             |                               |
|               |                |                         | △阿霉素 1968              |                               |
|               |                |                         | △博来霉素 1967             |                               |
|               |                |                         | △链黑霉素 1969             |                               |
|               |                |                         | 色霉素A <sub>3</sub> 1968 |                               |
|               |                |                         | 偶氮霉素 1968              |                               |
| 干扰生物大分子合成的抗癌药 | 氮嘌呤 1948       | 巯基嘌呤(6MP) 1953          | 氟尿嘧啶脱氧核武(5FUdR) 1960   | 5氟嘧啶醇(5FO) 1971               |
|               | 甲氮嘌呤(MTX) 1949 | 氟尿嘧啶(5FU) 1958          | 3氮杂尿嘧啶核武(6AZUR) 1960   | 呋氮尿嘧啶(FT207) 1972             |
|               | 乌来坦 1946       |                         | 羟基脲(HU) 1964           | 三氟胸武(F <sub>3</sub> TdR) 1970 |
|               |                |                         | 阿糖胞武(AraC) 1966        | 胍唑(GZ) 1973                   |
|               |                |                         | 色他巴(MBBA) 1967         | 环胞武 1972                      |
|               |                |                         | 三氮咪唑胺(DTIC) 1968       | 5氮杂胞武(5AzCR) 1972             |
|               |                |                         | 门冬酰胺酶(ASP) 1967        |                               |
|               |                |                         | 硫鸟嘌呤(6TG) 1969         |                               |
|               |                |                         | 六甲密胺(HMM) 1969         |                               |
|               |                |                         |                        |                               |
|               |                |                         |                        |                               |
|               |                |                         |                        |                               |

表1—2(续)

|                                 | ~1949 |      | 1950~1959 |      | 1960~1969  |      | 1970~      |              |
|---------------------------------|-------|------|-----------|------|------------|------|------------|--------------|
| 植<br>物<br>药、<br>中<br>草<br>药     | 秋水仙硷  | 1939 | 秋水仙胺      | 1954 | 长春新硷(VCR)  | 1962 | 山油柑硷       | 1971         |
|                                 |       |      | 长春硷(VLB)  | 1959 |            |      | 喜树硷        | 1971         |
|                                 |       |      |           |      |            |      | 羟基喜树硷      | 1974         |
|                                 |       |      |           |      |            |      | ☆莪术注射液     | 1972         |
|                                 |       |      |           |      |            |      | ☆天花粉       | 1972         |
|                                 |       |      |           |      |            |      | ☆天南星       | 1972         |
|                                 |       |      |           |      |            |      | 三尖杉酯硷      | 1972         |
|                                 |       |      |           |      |            |      | ☆野百合硷      | 1972         |
| 激<br>素<br>及<br>有<br>关<br>药<br>物 | 己烯雌酚  | 1940 | 可的松       | 1951 | O, p'-DDD  | 1960 |            |              |
|                                 | 睾丸酮   | 1942 | 强的松       | 1957 | 己酸羟孕酮      | 1961 |            |              |
|                                 |       |      |           |      | 甲地孕酮       |      | 二甲睾酮       | 1971         |
|                                 |       |      |           |      | 炔诺酮        |      |            |              |
|                                 |       |      |           |      | 氟羟甲睾酮      |      |            |              |
|                                 |       |      |           |      | 去氢睾丸内酯     | 1967 |            |              |
| 其<br>他                          |       |      |           |      | 抗癌锑(Sb—71) | 1962 | 泰洛龙<br>左咪唑 | 1973<br>1970 |

表内绝大多数药物已有国产或已试制

☆是我国创制药

△是我国自找菌株生产的抗菌素

化学药物中, 氮芥类应用最早, 研制的品种亦最多, 环磷酰胺是目前最常用药物之一, 我国研制的氮甲(N—甲)、甲氧芳芥(3P)、抗瘤氮酸(合—14)、尿嘧啶芳芥(合—520)、消瘤芥(AT1258)等均已鉴定, 推广应用; 胸腺嘧啶氮芥(63—2)、甘磷酰芥等已在进行临床试用。氮芥等烷化剂药物种类很多又最常用, 但一度被视为选择性不高, 各药抗瘤谱相近, 而认为无发展前途。自亚硝脲类氮芥类包括卡氮芥(BCNU)及环己亚硝脲氮芥类(CCNU及MCCNU)出现后, 又发现它有不同的体内分布与作用的特点。治疗恶性淋巴瘤细胞瘤的甲基苄肼(PCZ), 还有无机金属络合物的顺氯氨铂(PDD)不属烷化剂, 但与之有一定的相似, 上述药物多数已有国产, 现在临床应用。

多数抗菌素也直接作用于DNA, 50年代发现了不少品种, 多仍是放线菌素族。1960年代则出现了: 色霉素族的光辉霉素类; 不抑制骨髓而对鳞癌有效的博来霉素; 蒽环类的对急性白血病较好的柔红霉素, 这些抗菌素均已有国产。此外, 还有蒽环类中对实体肿瘤疗效较好的阿霉素, 特殊地抗胰岛癌的链脲霉素。

在干扰DNA合成的药物中，抗叶酸及抗嘌呤类新药发展不多。抗嘌呤类除早已应用的巯基嘌呤外，较新的硫代鸟嘌呤有一定的特点。抗嘧啶类则继5-氟尿嘧啶后，出现了其脱氧核甙(FUdR)及其四氢呋喃衍化物呋氟尿嘧啶(FT207)，以及氟嘧啶醇、三氟胸甙等，对胃肠道癌、乳癌等有一定的疗效。阿糖胞甙对急性粒细胞白血病有较好效果，由此又发展了环胞甙。还有5-氮杂胞甙(5-AzCR)及六甲密胺(HMM)，可视为均三嗪衍化物，已在临床应用。

植物是抗癌药物广泛的来源，长春硷及长春新硷的抗癌作用已较肯定。1972年全国抗癌药物经验交流学习班上，根据国内各单位研究结果，认为：喜树、秋水仙硷类、三尖杉属、农吉利、莪术及斑蝥(动物药)6种中草药较有意义，组织全国协作组进一步研究，均已取得一定的成绩，多已通过鉴定。美国近年每年普遍筛选约达3~6千种植物粗提物，但他们不能从群众抗癌经验中总结，又没有医学遗产的宝库，选出有效药的命中率很低，其中仅有玫瑰树硷(Ellipticine)及一些萜内酯类等可能有一定的希望。

除了直接抗癌的药物之外，还有一些药物通过增强抗癌药物的效能，防止肿瘤转移等起作用。药物增强机体免疫功能对于抗癌治疗的疗效有重要意义，提高免疫功能，可能消除在化疗杀灭作用剩下的残余细胞，达到根治的目的。除有人采用瘤苗注射等外，还有应用病毒疫苗、减毒结核菌(卡介苗)等。免疫疗法不在本书范围，不拟详述。但在第六章亦介绍一些可能提高非特异性免疫能力，诱导产生干扰素的药物。

## 第二节 抗癌药物的作用原理概述

恶性肿瘤的治疗，可以通过提高机体抵抗力、杀灭癌细胞两方面起作用。提高抵抗力除应用中医中药以外，还可用卡介苗(BCG)作皮肤划痕接种，应用病毒疫苗或其他药物，以提高非特异性细胞性免疫，或用于干扰素诱生剂等。现有抗癌药物中作用原理比较明确的，主要是杀伤癌细胞、阻止其分裂繁殖。脱氧核糖核酸(DNA)是存在于细胞核的染色体中携带遗传信息的物质。细胞分裂繁殖之前，必需根据原有的遗传信息合成DNA，DNA又要将其信息转递到信使核糖核酸(mRNA)上，由mRNA指导合成具有各种功能的蛋白质。现有抗癌药物多数是作用于这个分子过程中的某些环节，见图1-1。

### 一、干扰生物大分子合成的药物

本类主要是干扰DNA的生物合成，大多数作用于细胞分裂周期的S期，是周期特异性药物。有些药物也同时影响到RNA的合成。另一些药物则干扰癌细胞中的蛋白质合成。

#### (一)对抗叶酸功能

叶酸在体内还原变为四氢叶酸后，协助一碳单位转移作用，参与胸甙酸及嘌呤核甙酸

的合成。甲氨喋呤(MTX)等抑制有关的酶,阻止四氢叶酸生成,故能阻止核酸前体生成,如抑制胸苷酸的合成等,干扰DNA的合成。

## (二)对抗嘌呤类合成

6-巯基嘌呤(6-MP)等在体内转变为相应的核苷酸后,可以干扰嘌呤核苷酸的相互转变,阻止肌苷酸(IMP)转变为腺苷酸(AMP)与鸟苷酸(GMP),干扰核酸合成。有些药物如硫鸟嘌呤(6TG)还可能掺入DNA中,另一些抗嘌呤药物可干扰嘌呤类从新合成的环节。阻止形成嘌呤类。

## (三)阻止胸腺嘧啶脱氧核苷酸(胸苷酸)的形成

胸苷酸是DNA组成中所特有的,它由尿嘧啶脱氧核苷酸(脱氧尿苷酸)在四氢叶酸帮助下甲基化而生成。5-氟尿嘧啶(5FU)在体内转变为相应的脱氧核苷酸(5FUdRP)后,可干扰胸苷酸合成酶,阻止脱氧尿苷酸变成胸苷酸,从而抑制DNA合成。

## (四)阻止核糖核苷酸转变为脱氧核苷酸

核糖核苷酸在体内必须受到核糖核苷酸还原酶的催化,将核糖上2'位OH基还原,使形成脱氧核糖核苷酸,才能参与DNA组成。羟基脲(HU)、羟基胍(HG)、胍唑(GZ)、羟基吡啶醛缩氨硫脲(5HP)等抑制此酶,故能阻止DNA合成,特异性地作用于S期细胞。本类药与上列不同,其与有关代谢物在化学结构可完全不相似。

## (五)抑制DNA多聚酶

阿糖胞苷及其同类药环胞苷等,能抑制该酶阻止脱氧核苷酸类聚合成为DNA。

## (六)抑制转录酶与逆转录酶

力复霉素类能抑制转录酶,干扰病毒生长,其中一些衍化物能抑制逆转录酶,可能阻止RNA病毒的致癌过程,但目前尚未作抗癌临床应用。

## (七)阻止蛋白质合成

1. 干扰氨基酸的供应: L-门冬酰胺酶(ASP)分解血浆中的门冬酰胺,使肿瘤细胞缺乏这种氨基酸的供应,不能合成蛋白质。

2. 干扰核糖体功能: 三尖杉酯碱、吐根碱、娃儿藤碱等能分别在真核细胞蛋白质合成的起步或肽链延长等环节,干扰核糖体功能,阻止蛋白质合成。

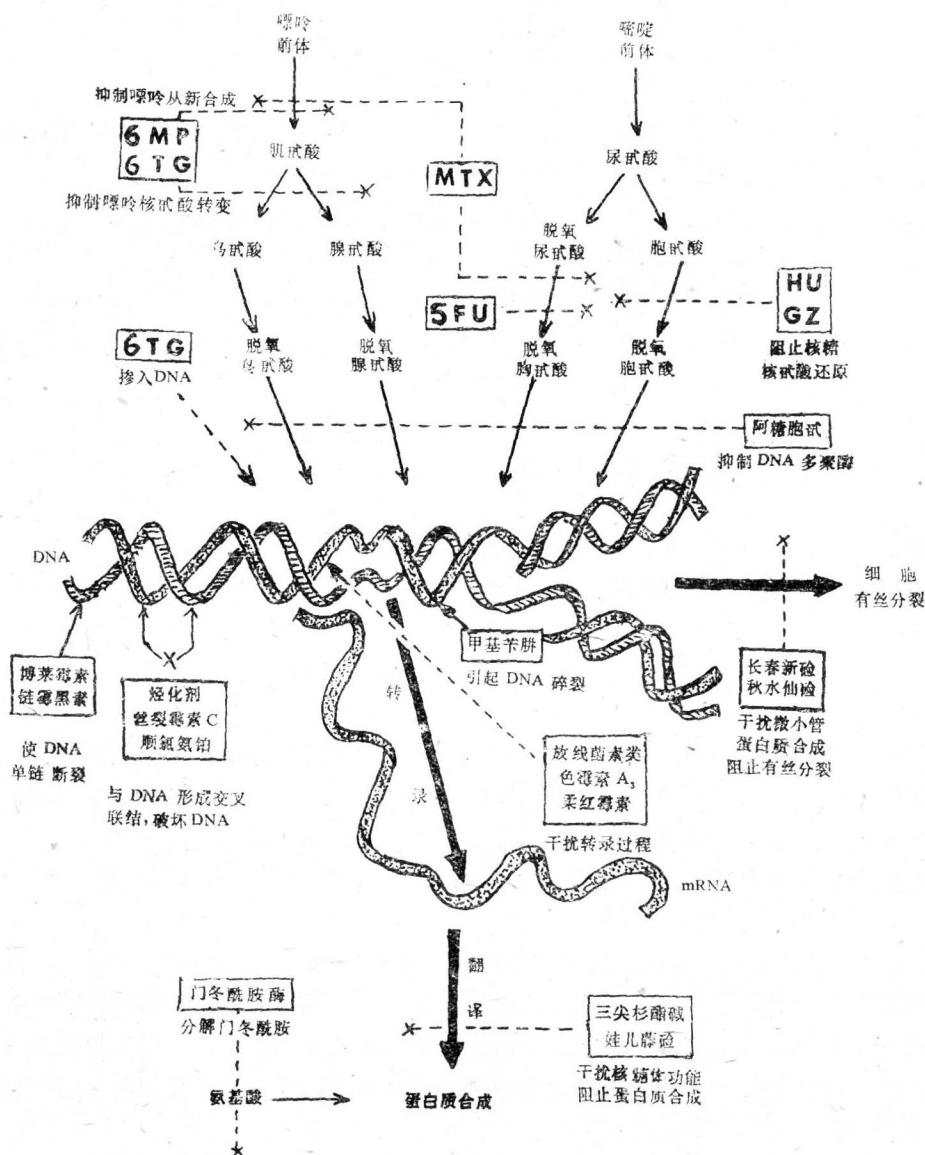


图1—1 抗癌药物作用原理示意图

3. 干扰纺锤线微小管蛋白质功能：现认为有丝分裂时纺锤线微小管蛋白质由较少的亚单位聚合形成纺锤线，而长春碱类及秋水仙碱等则可与微小管蛋白质 (Tubulin) 结合，使不能形成纺锤线，而形成微结晶，引起功能破坏，阻止有丝分裂，使细胞停止于中期。此类暂附于此。

## 二、直接作用于现成的DNA的药物

本类基本上属于细胞周期非特异性药物。下分各类：

## (一)与DNA形成共价结合的药物

1. **烷化剂**：与DNA两条互补链形成交叉联结，破坏DNA的结构与功能。植物成份中的野百合硷、巴豆双环氧也可列入烷化剂。

2. **丝裂(自力)霉素(MMC)**：是能与DNA形成交叉联结的抗菌素。

3. **铂络合物**：如顺氯氨铂(PDD)，能与DNA起交叉联结作用。

4. **甲基苄胍**：(PCZ) 可使DNA解聚，或认为是使核酸发生甲基化(即烃基化)。

5. **酰化剂**：丙亚胺(抗癌173, ICRF159)是双嘧啶二酮类，能与生物大分子起酰基化作用，主要与核硷的氨基或核蛋白的巯基结合。

## (二)使DNA裂解的抗菌素

**博莱(争光)霉素(BLM)**：可使DNA单链断裂。

**链黑霉素**：可能有类似作用。

## (三)与DNA形成非共价结合的药物

抗菌素类，氮蒽(吖啶)类，如阿的平，菲啶类如乙菲啶铵(Ethidium)等，可对DNA双螺旋链起插入作用(Intercalation)，主要干扰转录过程，阻止信息核糖核酸(mRNA)合成。

1. **放线菌素类**：放线菌素K、D、C等。

2. **色霉素类**：光神(光辉)霉素、色霉素A<sub>9</sub>、橄榄霉素(Olivomycin)等。

因为“理论的基础是实践，又反过来为实践服务”，要合理地应用抗癌药物，制订适宜的用药方案，特别是设计联合治疗方案以提高疗效，必须掌握各种抗癌药物的作用原理与特性等理论知识，指导实践。否则，盲目使用不仅疗效不能满意，且可引起危险的后果，做成病人健康上的损失。为了帮助理解药物的作用原理，于第二章介绍有关的生物化学基础以供参考。

## 附：本书主要参考资料

本书中凡引用到下述综合性资料，在文中均不另外标明参考资料出处。对于个别药物的综述、单篇的临床报告或实验资料，在文中引用时以括弧注明出处(杂志简写见下)。

吴恒兴主编，肿瘤学进展——化学治疗，1964年。

中国医学科学院药物研究所，国外肿瘤化疗的概况，1972年8月。

同上，国外抗肿瘤植物药研究的进展，1972年8月。

上海医药工业研究院，近年来国外抗肿瘤化学药物研究的进展，1972年8月。

同上，抗肿瘤合成药物进展概况(讲座资料)，中华医学会上海分会编，1973年3月。

上海药物研究所，近10年国外植物抗癌成分研究的进展(综述)，1972年。

同上, 抗肿瘤抗菌素的进展概况(讲座资料), 中华医学会上海分会编1973年3月。

天津市医药科学技术情报站, 国外抗肿瘤植物成分研究进展, 1972年8月。

中国医学科学院日坛医院内科译, 癌的药物治疗, 1974年, 人民卫生出版社。

同上及药物研究所, 肿瘤药物手册, 1975年, 燃化出版社。

中国医学科学院药物研究所、肿瘤研究所, 近年来肿瘤药物治疗的进展, 中华医学杂志 1973 (8): 499, 1973。

中山医学院编, 肿瘤化学治疗学讲义, 1962年

潘启超, 抗癌化学药物近况《广州地区医药卫生学术报告资料》1975, 5 及《新医学》一肿瘤专辑 1975, 11。

Brodsky I. et al(Ed), Cancer Chemotherapy II (The 22 Hahnemann symposium), 1972.

Elkerbout F. et al (Ed), Cancer Chemotherapy I, 1971.

Cole W.H. (Ed), Chemotherapy of Cancer, 1970.

Clark R.L. et al(Ed), Oncology 1970, vol. II, Experimental Cancer Therapy, 171.

Cline M.J., Cancer Chemotherapy vol. I, in the series Major problems in internal medicine (Smith L.H. Ed.), 1971.

### 杂志简称:

Cancer——Cancer

Canc Res——Cancer Research

C.C.R.——Cancer Chemotherapy Report

C.T.R.——Cancer Therapy Report

Fed.Proc.——Federation Proceedings

J.A.M.A.——Journal of American Medical Association

J.N.C.I.——Journal of National Cancer Institute

N.E.J.M.——New England Journal of Medicine

P.A.A.C.R.——Proceedings of American Association of Cancer Research

## 第二章 肿瘤化学治疗的核酸生物化学基础

### 第一节 核酸的组成及其结构

#### 一、核酸的分类及其基本功能

##### (一) 脱氧核糖核酸(Desoxyribonucleic acid, DNA)

DNA是根据其中所含的戊糖是D-2-脱氧核糖而定名。最初曾因从胸腺中提出而称为胸腺型核酸,误认为仅存于动物体,现知在动、植物,甚至细菌、病毒中都含有。DNA主要存在于细胞核中;约占核物质干重的30%。在各种细胞中此值变动较大;但在同一种属不同组织中,DNA含量比较相近。DNA主要与组蛋白(一种简单的硷性蛋白质)结合,组蛋白对于DNA的活性起着阻抑而暂停转录的作用,或解除阻抑而起转录作用。核内DNA集中于染色体中,染色体约90%由核酸组蛋白组成。DNA约占其中的45%;组蛋白占55%。DNA在细胞的胞浆中也有微量存在。

现已明确DNA是负责传递遗传信息的物质。DNA分子的结构中包含着遗传信息的“密码”,遗传学中不同的“基因”就是由不同结构的DNA组成。基因也控制着细胞的分裂、增殖等一系列细胞内生物化学过程。DNA传递遗传信息的特性,可从肺炎球菌的转变因子(使无荚膜株变为有荚膜株),氨基甙类抗菌素的抗药因子,噬菌体繁殖过程等方面得到证明。DNA受破坏或不能复制时,细胞分裂停止,可出现不平衡生长,甚至死亡,这是多数杀细胞药物的作用所在。

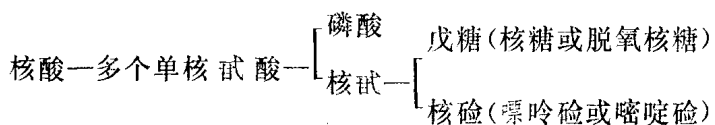
##### (二) 核糖核酸(Ribonucleic acid, RNA)

RNA是根据所含戊糖为D(一)核糖而定名。初从酵母,小麦芽中提出,误认为仅存于植物细胞中,现知其存在于各种细胞的核及胞浆中。RNA在细胞核中合成,在核内主要存在于核仁中,核仁的中心部分主要由核糖核蛋白组成(可能外围有一个DNA的壳)。它约占核内核酸的10%。胞内RNA大量存在于胞浆中,主要存在于核糖体(Ribosome,又称核蛋白体,为胞浆中的嗜硷质)。另一部分也存在细胞汁中。

现认为RNA是在核内根据DNA的信息来合成的,从胞核移出到胞浆中,主要负担指蛋白质(包括各种酶)合成的功能。

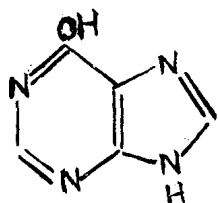
## 二、核酸的组成

将核酸完全水解可得到：核碱、戊糖及磷酸，这些成分的关系如下：



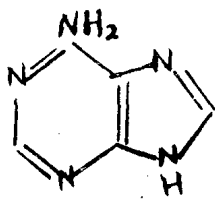
### (一) 核 碱

1. **嘌呤碱**：无论在DNA或RNA中主要都含有腺嘌呤(A)及鸟嘌呤(G)。



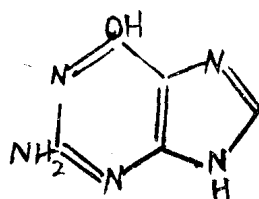
次黄嘌呤

(Hypoxanthine, H)



腺嘌呤

(Adenine, A)



鸟嘌呤

(Guanine, G)

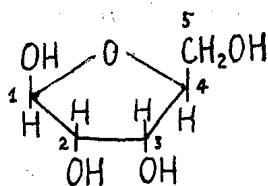
核酸中较少见的核碱还有次黄嘌呤(6-羟基嘌呤)，6-甲氨嘌呤，6-二甲氨基嘌呤，1-甲基鸟嘌呤，7-甲基鸟嘌呤，2-二甲氨基-6-酮基嘌呤等。

2. **嘧啶碱**：在RNA中含有胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)；在DNA中含有胞嘧啶(C)及胸腺嘧啶(T)。其结构参考各种嘧啶核甙的结构(第12页)。由于胸腺嘧啶是DNA所特有的，影响它的合成时，对DNA合成有较特异性的抑制作用。此外还发现了一些少见的核碱，如5-羟甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、3-甲基尿嘧啶、5-羟甲基尿嘧啶、3-甲基尿嘧啶等，这些较特殊的核碱也成为某些化疗药物研究的注意点。

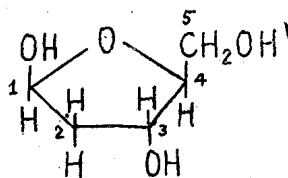
### (二) 戊 糖

1. **D-(+)-核糖**：是在RNA中所含的糖，它由葡萄糖经6-磷酸葡萄糖酸阶段，即经“戊糖支路”生成。由于肿瘤组织核酸合成较旺盛，进行戊糖支路也较多，亦有考虑从这方面设计抗癌药物的。

2. **D-2-脱氧核糖**：DNA中所含的糖是由核糖还原变来的，因此影响核糖还原过程的药物也可抑制DNA的合成。



核糖



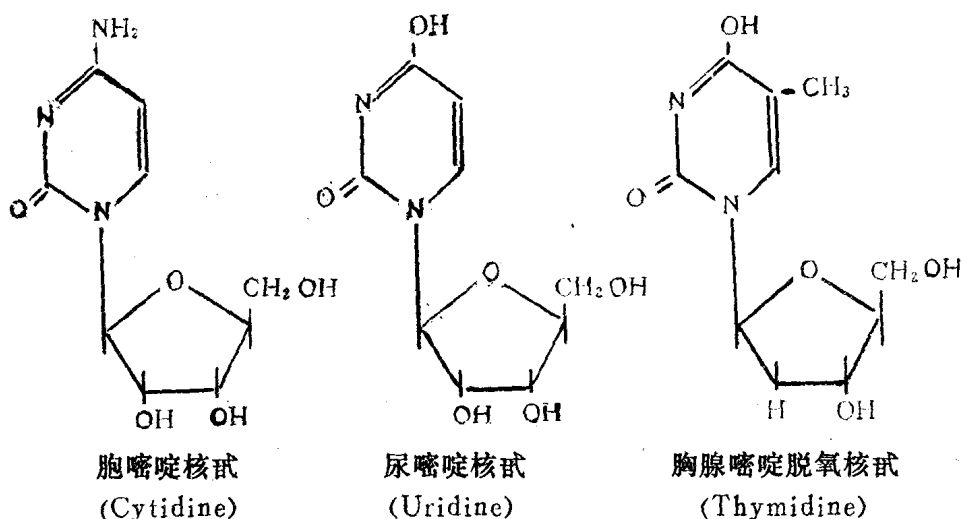
脱氧核糖

### (三)磷酸( $H_3PO_4$ )

磷酸结合在戊糖的第5位及第3位,把两分子核甙互相联结起来,由此组成很长的核甙酸链。

### (四)核甙(或核苷, Riboside)及脱氧核甙(Deoxyriboside)

由一分子核碱与一分子核糖或脱氧核糖组成,主要由嘌呤碱第9位的N原子,或嘧啶碱第3位的N原子与戊糖的1位碳原子连结而成,糖甙链是 $\beta$ 构型。



### (五)核甙酸(Nucleotide)

核甙酸是核甙的磷酸酯,亦有核糖核甙酸与脱氧核糖核甙酸二类。有在戊糖的3'或5'位连结磷酸基的核甙酸,通常多指5'核甙酸。在其磷酸基上进一步磷酸化,可产生相应的二或三(甚至四)磷酸核甙。三磷酸腺甙(ATP)是重要的代表。连接两个磷酸基的键为高能磷酸键,键的能量来源于生物氧化、氧化磷酸化过程。ATP在代谢过程许多酶促反应中供应能量,促使反应进行;对心肌及肌肉收缩直接供给能量。但要指出,药用剂量(20毫克)的外源ATP所供应的能量很有限(每克分子即491克,才含15千卡)。且其极性很高,能否透入细胞内起作用很有疑问。

此外,辅酶I(NAD)、辅酶II(NADP)、辅酶A及黄酶等,都是腺甙酸与各种维生素所形成的复合物。干扰核甙酸合成的药物,也可能干扰这些辅酶的生成及其功能。

表2—1

核酸各组分及有关物质的名称\*

| 分类    | 核 硷                         | 核 甙                         | 核 甙 酸                                          | △三(或二)磷酸核                                            |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 嘌 呤 类 | 腺 嘌 呤<br>(Adenine, A)       | 腺嘌呤核甙<br>(腺甙, Adenosine)    | 腺嘌呤核甙酸<br>(腺一磷, 腺甙酸<br>Adenylic acid,<br>AMP)  | 三磷酸腺嘌呤核甙<br>(腺三磷, Adenosine<br>triphosphate, ATP)    |
|       | 鸟 嘌 呤<br>(Guanine, G)       | 鸟嘌呤核甙<br>(鸟甙, Guanosine)    | 鸟嘌呤核甙酸<br>(鸟一磷, 鸟甙酸,<br>Guanylic acid,<br>GMP) | 三磷酸鸟嘌呤核甙<br>(鸟三磷, Guanosine<br>triphosphate, GTP)    |
|       | △次黄嘌呤<br>(Hypoxanthine, HX) | △次黄嘌呤核甙<br>(肌甙, Inosine)    | △次黄嘌呤核甙酸<br>(肌甙酸, Inosinic<br>acid, IMP)       | △三磷酸次黄嘌呤核甙<br>(三磷酸肌甙, Inosine<br>triphosphate, ITP)  |
| 嘧 啶 类 | 尿 嘧 啶<br>(Uracil, U)        | 尿嘧啶核甙<br>(尿甙, Uridine)      | 尿嘧啶核甙酸<br>(尿甙酸, Uridylic<br>acid UMP)          | 三磷酸尿嘧啶核甙<br>(尿三磷, Uridine,<br>triphosphate, UTP)     |
|       | 胞 嘧 啶<br>(Cytosine, C)      | 胞嘧啶核甙<br>(胞甙, Cytidine)     | 胞嘧啶核甙酸<br>(胞甙酸, Cytidylic<br>acid, CMP)        | 三磷酸胞嘧啶核甙<br>(胞三磷, Cytidine<br>triphosphate, CTP)     |
|       | 胸 腺 嘧 啶<br>(Thymine, T)     | 胸腺嘧啶脱氧核甙<br>(胸甙, Thymidine) | 胸腺嘧啶脱氧核甙酸<br>(胸甙酸, Thymidylic<br>acid, TMP)    | 三磷酸胸腺嘧啶脱氧核甙<br>(胸三磷, Thymidine<br>triphosphate, TTP) |

\* 如与脱氧核糖结合者为相应的脱氧核甙,

△本身不是核酸的组成, 但属有关成分;

### 三、核酸的结构

核酸的功能决定于其结构, DNA 所携带的遗传信息是由它的不同的核甙酸排列顺序决定; RNA指导合成各种具有不同的氨基酸组成的蛋白质, 也决定于其核甙酸顺序。

核酸的结构可划分为几级水平:

#### (一)一级结构

核酸是由很多个核甙酸连结而成。核甙酸的组成是: 核硷—核糖—磷酸。具体地说:

1. 嘌呤硷的N<sub>9</sub>或嘧啶硷的N<sub>1</sub>与戊糖的 C<sub>1'</sub> 连结。经X射线衍射分析, 嘌呤或嘧啶与核糖的平面互相垂直。

2. 戊糖的 C<sub>3'</sub> 及 C<sub>5'</sub> 与磷酸连结。但核酸中每一个核甙酸分子只含有一个磷酸基, 所以实际上 C<sub>3'</sub> 及 C<sub>5'</sub> 上的两个磷酸基是相连两个核甙酸所共有的。也就是说, 连结各个核甙酸形成一条长链的是磷酸。DNA分子具有一个长而没有支链的磷酸—戊糖链。

3. DNA主要含有A、T、G、C四种核硷, RNA主要含有A、U、G、C四种核硷。在不同种属的生物组织中提出的核酸, 所含四种核硷的组成各不相同; 在同种属生物的不同组织中, 其组成的差别不显著。测定肿瘤组织中的核硷组成比例, 未能找出特异性。其关键在于各种核甙酸的排列顺序。从DNA的核硷的测定中发现下列规律:

(1) 嘌呤核甙酸克分子数的总和等于嘧啶核甙酸克分子数的总和 (A + G = T + C)。

(2) 腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)的克分子比等于1 ( $A = T$ )。

(3) 鸟嘌呤(G)与胞嘧啶(C)加上甲基胞嘧啶的克分子比等于1 ( $G = C$ )。

但是DNA有一类是 $A + T > G + C$ 的, 即所谓“AT型”DNA; 另一类(较少见)  $G + C > A + T$ , 为“GC型”。同一种属的DNA, 很可能是一群碱基比例和排列顺序各不相同的DNA分子的混合物。

RNA的分子中4种核甙酸组成的比例不同, 无上述DNA的规律性, 但仍认为腺嘌呤、胞嘧啶核甙酸(均在6位有氨基)的数目与鸟嘌呤及尿嘧啶核甙酸(均在6位有酮基)的数目相等即  $A + C = G + U$ 。

## (二)二及三级结构

1. DNA从1930年代开始, 对DNA的二级结构作了很多的研究, 发现其X线衍射图谱顺着DNA纤维的长轴有一定的重复间隔, 而且其结构型式也是周期重复。由于已发现核碱

与戊糖的平面互相垂直, 因此认为嘌呤及嘧啶环和分子的长轴相垂直, 而糖环及磷酸P—O键则与长轴平行。两个相邻核甙酸的相应基团间距离约为3.4Å。电位滴定数据表明。磷酸基是在分子的外部。而嘌呤及嘧啶的一 $NH_2$ 或 $-NH-CO$ 基在分子内部, 由氢键所维系。

根据上述资料, 在1953年提出了较合理的DNA结构模型(即Watson-Crick模型)见图2—1及2—2。

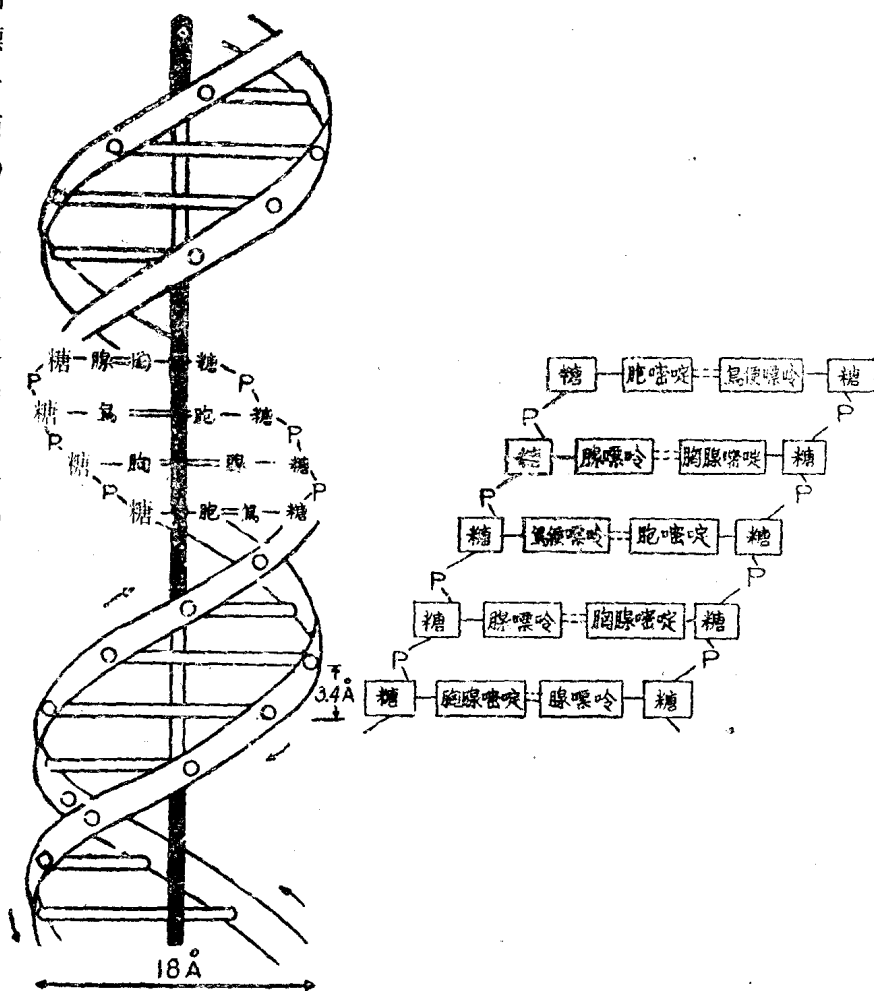


图2—1 DNA的双螺旋结构