



药 理 学 新 论 丛 书

肿瘤药理学新论

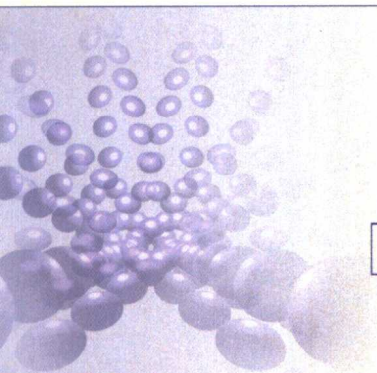
◎ 主 编 胥 彬



人民卫生出版社



心血管药理学新论·呼吸药理学新论·神经药理学新论
抗衰老药理学新论·免疫药理学新论·中药药理学新论
临床药理学新论·数学药理学新论·肿瘤药理学新论



药 理 学 新 论 丛 书

- ❶ 策划编辑 宋秀全
- ❷ 责任编辑 李显屹
- ❸ 封面设计 尹 岩
- ❹ 版式设计 陈 阮
- ❺ 责任校对 李 华

ISBN 7-117-06061-1



9 787117 060615 >

定 价：32.00 元





药 理 学 新 论 丛 书

肿瘤药理学新论

① 主 编 胥 彬

② 副主编 丁 健

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

包定元 陈红专 陈晓光 丁 健 符立梧

耿宝琴 韩 锐 林安平 林莉萍 楼丽广

潮 潘启超 邵荣光 胥 彬

阳 朱孝峰 章雄文 甄永苏



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤药理学新论/胥彬主编. —北京:
人民卫生出版社, 2004. 4

(药理学新论丛书)

ISBN 7-117-06061-1

I. 肿… II. 胥… III. 肿瘤-药理学
IV. R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 025437 号

药 理 学 新 论 丛 书 肿瘤药理学新论

主 编: 胥 彬

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 19.625

字 数: 463 千字

版 次: 2004 年 5 月第 1 版 2004 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06061-1/R · 6062

定 价: 32.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

作者姓名及单位

(按姓氏汉语拼音为序)

- 包定元 四川大学华西医学中心
- 陈红专 上海第二医科大学
- 陈晓光 中国医学科学院协和医科大学药物研究所
- 丁 健 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所
- 符立梧 中山大学肿瘤防治中心
- 耿宝琴 浙江大学医学院
- 郭晓宁 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所
- 韩 锐 中国医学科学院协和医科大学药物研究所
- 林安平 Department of Biochemistry, University of Texas Health
Science Center, At San Antonio, Texas 78229, USA
(原工作单位: 扬州大学医药研究中心)
- 林莉萍 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所
- 楼丽广 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所
- 李学军 北京大学基础医学院
- 刘宗潮 中山大学肿瘤防治中心
- 李志铭 中山大学肿瘤防治中心
- 马 兵 北京大学基础医学院
- 蒙凌华 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所
- 孟 夏 上海第二医科大学
- 潘启超 中山大学肿瘤防治中心
- 邵荣光 中国医学科学院协和医科大学医药生物技术研究所
- 孙元珏 上海交通大学附属第六人民医院
- 谭文福 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所

- | | |
|-----|------------------------|
| 童云广 | 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所 |
| 王鸿鹤 | 中山大学肿瘤防治中心 |
| 胥彬 | 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所 |
| 萧东 | 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所 |
| 许建华 | 福建医科大学临床药理研究所 |
| 叶迅 | 上海第二医科大学 |
| 姚阳 | 上海交通大学附属第六人民医院 |
| 杨云霞 | 四川大学华西医学中心 |
| 钟利 | 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所 |
| 朱孝峰 | 中山大学肿瘤防治中心 |
| 张秀华 | 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所 |
| 章雄文 | 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所 |
| 甄永升 | 中国医学科学院协和医科大学医药生物技术研究所 |
| 张永炜 | 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所 |
| 张毅翔 | 中国科学院上海生命科学院上海药物研究所 |

《药理学新论丛书》编委会

主任委员 张洪泉

副主任委员 卞如濂 朱兴族

委员 (以姓氏笔画为序)

卞如濂	李晓玉	李俊	朱兴族
孙瑞元	张永祥	张洪泉	罗质璞
郑青山	胥彬	顾振纶	唐法娣
戴德哉	魏伟		

《药理学新论丛书》编写说明

药理学在医学与药学发展中起着重要作用,与人类社会的实际需要有着紧密的联系。人们对药理学重要作用的认识越来越深刻,无论药学,还是基础医学、临床医学,都越来越需要药理学。药品研制单位开发新药需要药理学;临床医生提高医疗水平,正确用药需要药理学;药品监督管理部门加强药品管理需要药理学;各方面的迫切需要赋予了药理学旺盛的生命力与迅猛发展的动力。近年来,药理学的进展很快,不论理论研究还是新药研究、临床用药研究等都有很大的进步,每年都有大量新的理论、新的知识出现。为了及时反映药理学方面这些新的理论和知识,多年来我们就有编撰《药理学新论丛书》的愿望,将药理学各分支的进展情况汇集成册,献给药理学同道与临床学科关心药理学进展的同志作为参考,帮助大家了解药理学发展的前沿与趋势。经过组织与协商,我们邀请了国内多年从事药理学研究的老、中、青专家,组成了《药理学新论丛书》编委会,经过 2003 年一年的努力,完成了九个分册的编写任务,具体品种书目如下:

- | | | |
|-------------|---------|----|
| 1. 肿瘤药理学新论 | 胥 彬 | 主编 |
| 2. 免疫药理学新论 | 李晓玉 李 俊 | 主编 |
| 3. 心血管药理学新论 | 顾振纶 戴德哉 | 主编 |
| 4. 数学药理学新论 | 孙瑞元 郑青山 | 主编 |

5. 临床药理学新论	魏 伟	主编
6. 中药药理学新论	张永祥	主编
7. 神经药理学新论	朱兴族 罗质璞	主编
8. 抗衰老药理学新论	张洪泉	主编
9. 呼吸药理学新论	卞如濂 唐法娣	主编

我们衷心希望《丛书》的出版会带给读者新的理论、新的知识、新的讯息。并请提出宝贵意见。本《丛书》的出版工作得到了人民卫生出版社药学分社的大力支持和帮助,为此表示衷心感谢。

张洪泉 卞如濂 朱兴族

二〇〇四年三月

序 言

恶性肿瘤对人类的威胁非常严重,每年全球的死亡人数已达 600 万以上,进入 21 世纪有些肿瘤如肺癌、肝癌、胃癌等的发病率仍在增加,控制癌症的任务十分繁重。现在人们不仅努力继续寻求更好的治癌药物,对肿瘤的预防药亦抱有莫大希望。研发和应用肿瘤治疗和预防药物时,都涉及肿瘤药理学的新知识,特别是近年来出现的新理论、新概念、新方法和新药品种。

分子生物学和基因工程等学科的飞速发展,极大地推动肿瘤药理学的知识更新,从器官水平、细胞水平、分子和基因水平,每年都发表大量的资料,信息爆炸,文献浩如瀚海。任何一位专业人员面对当前的发展形势,都难以准确掌握肿瘤药理学的动向。目前已出版的一些专著,大多按照教科书的形式编写,对于近年来抗癌药药理研究的新成果及涉及的基础与临床应用知识难以涵盖,客观上迫切需要有一本较全面的概括当前肿瘤药理学新进展的专著。在同行专家和出版界的鼓励之下,我们承接了此项任务。三十多位专家对当前国际上进展迅速的热点专题,各自结合自己的专业深入仔细介绍,从高点出发,收集整理国内外肿瘤药理学进展的新文献,特别着重近三年来的资料。本书的作者多数是我国肿瘤药理学界的学术带头人,承担国家重大科研项目的负责人,积累了丰富知识和经验,其中多位是近年来从国外学成归国的中青年人才。

对当前抗癌药的热点如丝状分裂抑制剂,拓扑酶 I 和 II

类的抑制剂,影响信号转导的药物包括对酪氨酸激酶、端粒酶、周期素、Ras 蛋白、雷帕霉素靶体、线粒体等的靶向药物,单克隆抗体药物,血管生成抑制剂,抗转移药等,均从发展背景的基础知识、药理研究、临床应用及今后的趋势进行介绍,详细阐述近年来的重要进展,并提出自己的见解,内容的深度和广度对人们的启迪甚多。在肿瘤化学预防药、腺病毒用于肿瘤基因治疗、克服肿瘤多药耐药性、慢性粒细胞性白血病治疗及新的抗癌植物活性物质等方面,带有重要前瞻性的内容,对 21 世纪出现的抗癌新星也进行论述。结合临床应用方面,除对抗癌药引起的心脏毒性防治在专门一章中叙述以外,其他各类药的临床药理、适应证及治疗方案等内容分别在各章中介绍,以求编写的系统性。

全书的内容丰富新颖,资料翔实,基础理论和实际应用相结合,不仅适用于抗癌药物研究、开发和应用的专业人员和临床医师们参阅,对研究生和本科生的学习提高亦有重要价值。

本书的编著者系本专业各分支领域的高级专家,写作风格各具特点,不拘求一律,在全书编辑过程中,由作者们互相审核,最后又请新近从美国学成归来的章雄文博士再仔细阅读和核对、文字编排加工,倾注了大量的劳动;在电脑输入编排和出版时,还得到杨秋龙、吴淑云等同志和人民卫生出版社的同仁们仔细审校及大力支持,对他们的辛勤劳动和帮助,谨此表示衷心的感谢!

由于时间紧迫及我们的水平和能力限制,书中可能有许多不当之处,甚至有错误存在,盼请同道专家和读者们批评指正。

胥 彬

2003 年 12 月于上海

目 录

第一章	胥 彬	1
肿瘤药理学研究新动态		
第二章	陈晓光 韩 锐	23
肿瘤化学预防药物研究进展		
第三章	孙元坛 姚 阳	37
丝状分裂抑制剂		
第四章	胥 彬	92
DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂研究进展		
第五章	林莉萍 蒙凌华 张永炜 丁 健	130
DNA 拓扑异构酶 II 及其抑制剂		
第六章	张永炜 丁 健	155
端粒酶及其抑制剂		
第七章	陈晓光 韩 锐	194
信号转导与抗肿瘤药物研究		

第八章	张毅翔 郭晓宇 张秀华 丁 健	
蛋白酪氨酸激酶——前景光明的抗肿瘤靶点		207
第九章	李志铭 刘宗潮	
DNA 引物酶抑制剂的抗肿瘤作用		255
第十章	章雄文 丁 健	
基于雷帕霉素靶体(TOR)抗肿瘤药物的研究 与开发		270
第十一章	邹荣光	
靶向细胞周期信号蛋白的新抗癌药物		289
第十二章	刘宗潮 王鸿鹤	
Cyclins/CDKs 抑制剂的抗肿瘤作用		319
第十三章	楼丽广	
Ras 蛋白为靶点的抗肿瘤药物研究		336
第十四章	林安平	
线粒体与抗肿瘤药的关系		353
第十五章	包定元 杨云霞	
抗肿瘤靶向制剂的作用研究进展及药理学与临床 评价		376

第十六章	甄永苏	
治疗肿瘤的单克隆抗体药物		404
第十七章	马 兵 李学军	
组织微环境改变与肿瘤转移及药物的作用		415
第十八章	童云广 谭文福 萧 东 章雄文 丁 健	
肿瘤新生血管生成及其抑制剂		441
第十九章	朱孝峰 刘宗瀚	
抗血管生成抑制剂的抗肿瘤作用		471
第二十章	叶 迅 孟 夏 陈红专	
腺病毒用于肿瘤基因治疗的研究进展		492
第二十一章	钟 利 晋 彬	
番荔枝科植物抗癌活性物质的药理研究进展		510
第二十二章	许建华	
慢性粒细胞白血病的分子靶点与治疗进展		526
第二十三章	符立格 潘启超	
克服肿瘤多药耐药性的研究		553
第二十四章	耿宝琴	
抗癌药物引起的心脏毒性反应及其防治		600

第一章

肿瘤药理学研究新动态

肿瘤药理学研究十分活跃,近年来的进展非常迅速,每年都有大量新的信息报道。原来不同类型的抗癌药不断更新换代,在抗代谢类药物中出现氟尿嘧啶新的衍生物,如卡莫氟(HCFU)、去氧氟尿苷(5'-FUDR)、卡比西他宾(Capecitabine, Xeloda),环胞苷类中出现吉西他宾(Gemcitabine, 双氟脱氧阿糖胞苷),抑制胸苷酸合成酶的 Tomudex; 铂类药中出现草酸铂、乐铂,蒽环类抗肿瘤抗生素出现表柔比星(Epirubicin)、比柔比星(Pirarubicin, THP)、米托蒽醌(Mitoxantrone)等。抗癌植物药中出现长春瑞滨(Vinorelbine),喜树碱-11(CPT-11, irinotecan, 依林特康),拓扑特康(Topotecan),紫杉醇等。抗癌药的作用机制和分子靶点有更深刻的阐明,特别是有的药物从肿瘤恶性变的分子水平上进行理论设计,研发出新的药品获得成功,例如 Gleevec(imatinib mesylate, 格列维, STI 571)能抑制肿瘤信号转导系统的异常,针对上皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)发生作用,使慢粒白血病获得90%以上疗效,令人十分鼓舞。新类型的药物如抗血管生成剂、单抗药、分化诱导剂及促凋亡药等都相继问世,使抗肿瘤药物的研究进入一个崭新的时代。不少学者认为,21世纪研究和开发靶向治疗肿瘤的药物是今后发展的主要方向^[1-5]。本文着重从此方面即药物作用的分子靶点和有关抗肿瘤药研

究的新动态进行介绍,以供参考。

第一节 新抗肿瘤药的作用靶点^[6-8]

一、微 管

微管是一中空的管状结构,主要构成细胞网架,维持细胞形态,固定与支持细胞器的位置。它参与细胞的收缩和伪足运动,是纤毛与鞭毛等运动器官的基本结构成分。微管还参与细胞器的位移活动,尤其是染色体的分裂和位移需要在纺锤丝(微管)的帮助下进行。

当前临床上常用的抗肿瘤药物如秋水仙碱、秋水仙酰胺、长春碱类等,均对微管有抑制作用,这说明微管是这类药物的作用靶点。根据药物与微管结合的位点不同,可将现有的抗微管药分为三类:①在微管蛋白上有一个结合位点的药物,包括秋水仙碱、秋水仙酰胺和鬼臼毒素等。这些药物均抑制微管聚合,并具有相同的位点。②在微管蛋白上有两个结合位点的药物,包括长春新碱、长春碱和美登素等。在微管蛋白上有两个位点,而且均与秋水仙碱的结合位置不同,也是抑制微管聚合。③紫杉醇是一新的抗癌药。其作用机制与上述两类均不相同,是目前惟一能促进微管聚合,抑制微管解聚的药物。

二、DNA 拓扑异构酶

DNA 拓扑异构酶有两种,分别称为 I 型和 II 型。I 型在细胞内的作用步骤如下:①与 DNA 结合;②结合后的酶使 DNA 产生短暂的单链断裂,然后酶与断裂处形成共价键;③酶通过断裂的单链 DNA 移行到对应链,并使已断裂的 DNA 链重新连接;④酶学反应过程中构象发生改变,终了即

回到活性状态。I 型酶参与 DNA 的空间构型变化、复制、重组、转录、切割与再连接和细胞染色质的组织以及有丝分裂等过程。Topo 酶 I A 能使 DNA 负性超螺旋松散,Topo 酶 I B 使 DNA 正性和负性超螺旋都能松散,拓扑酶 I 抑制剂与 Topo 酶 I 的作用位点,已得到进一步阐明,并由此发展出数种新的抗癌药物。II 型酶有两种形式,分别为酶 II a 和 II b,它们有不同的染色体定位和药理特性。酶 II a 与新复制 DNA 关系密切,是核基质的成分,在静止期细胞中的活性很低,当细胞由静止转向增殖的过程中活性明显增强。它的表达和磷酸化在细胞周期中有明显变化,早 G₂ 期达高峰。酶 II b 在静止期细胞中亦存在,活性也很低,它与核糖体 RNA 转录有关。因此,静止期细胞针对拓扑异构酶 II 的细胞毒药物高度耐受。

以 DNA 拓扑异构酶为靶点的药物有:喜树碱类(包括喜树碱,羟基喜树碱,依林特康,拓扑特康,鲁比特康等),VP-16, VM-26, 阿霉素,玫瑰树碱,新生霉素等,喜树碱类以拓扑酶 I 为靶点,其余药物以拓扑酶 II 为靶点。它们的作用机制是:①促进拓扑酶介导的 DNA 链断裂。喜树碱类只有在拓扑酶 I 存在的情况下,才能引起 DNA 链断裂,说明喜树碱类是通过拓扑酶 I 而起作用的。已有研究证明:拓扑酶 I 抑制剂并非直接抑制酶活性,而是影响可切割的 DNA 复合物,使肿瘤细胞不能继续增殖而死亡。②影响基因转录。DNA 空间构型,超螺旋密度等控制着转录部位,转录时与启动子的结合过程。拓扑酶 II 直接影响 DNA 的构型,故拓扑酶抑制剂能通过改变 DNA 的构型而影响基因转录过程。

三、肿瘤细胞分化诱导

细胞分化是指同一起来源的细胞通过分裂逐渐产生结构和功能上稳定性差异的过程。肿瘤是一种细胞分化异常的疾