

现代肿瘤 治疗药物学

XIAN DAI ZHONG LIU
ZHI LIAO YAO WU XUE

主编 / 廖子君 / 南克俊 / 韩军



世界图书出版公司

现代肿瘤治疗药物学

主 编 廖子君 南克俊 韩 军

副主编 王昌俊 孙 莉 肖菊香 孙 红

世界图书出版公司

西安 北京 广州 上海

图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤治疗药物学/廖子君编著. —西安:世界图书出版西安公司, 2002. 2

ISBN 7-5062-5014-4

I. 现… II. 廖… III. 肿瘤—药物 IV. R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 053072 号

现代肿瘤治疗药物学

主 编 廖子君 南克俊 韩 军
副主编 王昌俊 孙 莉 肖菊香 孙 红
责任编辑 屈骊君

出版发行 世界图书出版西安公司
地 址 西安市南大街 17 号 (邮编 710001)
电 话 029-7279676 7233647 (发行部)
029-7234767 (总编室)
传 真 029-7279675
E - mail xianwpc@public.xa.sn.cn
经 销 各地新华书店
印 刷 长安第二印刷厂
开 本 787×1092 1/16
印 张 52.25
字 数 1073 千字

版 次 2002 年 2 月第 1 版 第 1 次印刷
书 号 ISBN 7-5062-5014-4/R·538
定 价 (精) 88.00 元

☆如有印装错误,请寄回本公司更换☆

编委会名单

主 编 廖子君 南克俊 韩 军

副主编 王昌俊 孙 莉 肖菊香 孙 红

编委(按姓氏笔画排序)

王昌俊	广州市中医医院
付 民	陕西省肿瘤医院
孙 莉	陕西省人民医院
孙 红	西安交通大学第一医院
刘文超	第四军医大学西京医院
闫伟强	陕西省肿瘤医院
吴敏慧	陕西省肿瘤医院
李恩孝	西安交通大学第一医院
李 毅	西安交通大学第一医院
李林辉	四川省阆中市中医医院
肖菊香	西安交通大学第一医院
陈 健	西安交通大学第一医院
赵新汉	西安交通大学第一医院
赵 征	陕西省肿瘤医院
姚俊涛	陕西省肿瘤医院
姚 煜	西安交通大学第一医院
南克俊	西安交通大学第一医院
施常备	陕西省肿瘤医院
徐 荣	陕西省肿瘤医院
韩 军	陕西省肿瘤医院
简晓云	佛山市中医医院
廖子君	陕西省肿瘤医院

内容提要

《现代肿瘤治疗药物学》是一部全面、系统介绍近半个多世纪以来肿瘤治疗药物方面的专著。全书共 21 章。其中介绍化学治疗药物 205 种,内分泌治疗药物 49 种,生物治疗药物 56 种,中成药 53 种,中草药 217 种,方剂 31 个,核素治疗药物 8 种,耐药逆转剂 5 种,分化诱导剂 23 种,凋亡诱导剂 14 种,抗转移药物 22 种,增敏剂 43 种,解毒剂 13 种,抗骨髓抑制药 33 种,抗胃肠道反应药 22 种,止痛药 39 种,常用化疗方案 226 个。西药均按中文别名、外文名、外文缩写、化学名、分子式、结构式、性状、药理作用、体内过程、临床应用、用法用量、不良反应、禁忌证、注意事项、制剂规格及贮藏等顺序进行介绍。中药基本以主要成分、主要功效、药理作用、临床应用、用法用量、不良反应等顺序叙述。化疗方案以肿瘤部位名称为序进行介绍。书后附有药物中文名及外文名索引。《现代肿瘤治疗药物学》是从事肿瘤临床、科研、教学工作者的一部参考书,足资借鉴查阅。

序 言

肿瘤是一种古老的疾病,从人类有文字记载开始各地就有关于肿瘤病的记载,而且从埃及木乃伊中证实有肿瘤的存在。考古研究甚至发现恐龙化石中已经有肿瘤存在。但一直到本世纪初,肿瘤在世界各地都是比较罕见的疾病。近代肿瘤学只有 100 多年的历史。从本世纪初肿瘤在多数发达国家迅速增多,到了 50 年代很多欧美国家肿瘤已经占了居民死亡原因的首位。日本从 1980 年以后肿瘤也已居首位。在我国,1933 年协和医院成立第一个肿瘤科,直到 50 年代肿瘤进入居民死亡原因的前 10 位,但半个世纪以来到 1999 年在城市已经占到首位,在农村占第二位。世界卫生组织预测世界范围内,到 2025 年肿瘤仍将继续增多,但主要是发展中国家,发达国家相对增加较慢。

应当看出,人们通过反思,多数已经认识到正是人类本身通过对环境的破坏和自身的不良生活习惯导致了肿瘤在世界各地的泛滥成灾。因此,近年来很多学者强调预防的重要性,并开展了相应的研究。通过治理环境和戒烟,近 5 年来北美的统计表明恶性肿瘤总的发生率和病死率已达平台,几种常见肿瘤已有明显下降趋势。例如,加拿大男性肺癌无论发生率或病死率均有下降,但在同期男性前列腺癌和女性肺癌则继续增高。最近,已有学者预测,如果人类善待环境,重视癌症的预防,到本世纪后半叶多数国家癌症发生率和病死率将可能有明显下降。

在肿瘤的治疗方面近 40 年来也有很大的进步。很多过去我作学生时的“不治之症”已经成为大可治愈的肿瘤,其中包括绒毛膜上皮癌、睾丸肿瘤、骨和软组织肉瘤和白血病等。美国儿童肿瘤的治愈率在 36 年间(1960~1996)治愈率从 28% 提高到 70%,人们特别受到鼓舞。目前,肺癌、乳腺癌和大肠癌化疗的疗效有了一定提高,使少数已经有远处播散的病人得以长期生存。我们有理由

相信,通过全世界同行的不懈努力,内科治疗会使更多病人得到实际的裨益。

内科肿瘤学是一门既艰难又有味的学科,需要不断学习、研究和实践。其间有太多的课题要做,一个人的知识、精力和时间太有限了,就是不吃不喝也做不完,因此需要培养大批新人。西安几位同道通过大量复习文献资料,特别是结合多年来积累的临床经验,编写了《现代肿瘤治疗药物学》。他们邀我写个序言,我很高兴。多年来从事内科肿瘤学的同道感觉很孤单。在国际上特别是发达国家,内科肿瘤学是临床肿瘤学中的大科,在研究中有很多热门课题。我国内科肿瘤学发展较晚,但近 20 年来也有长足的发展。所以,积极开展本领域的临床研究在目前具有重要意义。希望我国同道能够开展高水平的研究,从而在肿瘤学领域作出我们的贡献。

我深知编书的艰辛,而且多数专著不能在初版达到完善。因之我衷心希望读者关心本书,并提出宝贵意见,对本书不足之处批评指正,提出建议,以便在改版时参考。



(中国医学科学院协和医科大学肿瘤医院内科教授,中国工程院院士)

2001 年 8 月

前 言

人类与恶性肿瘤作斗争的历史迄今已有三千余年,在这漫长的历史长河中,人们进行了艰苦卓绝的探索。近半个多世纪以来,肿瘤学的发展日新月异,肿瘤手术、放疗、化疗方法已趋成熟,新的辅助治疗手段相继问世。肿瘤药物治疗是继手术、放疗之后的又一重要治疗措施,其中化学药物治疗已成为肿瘤综合治疗中的三大手段之一。自 20 世纪 40 年代第一种化疗药物氮芥发现以来,化疗药物的研究、开发在全世界掀起了一个又一个高潮,与肿瘤治疗相关的其他药物亦不断诞生并涌向临床。

提高恶性肿瘤治疗有效率并最终彻底根治恶性肿瘤仍是 21 世纪广大肿瘤工作者面临的艰巨任务。我们只有在总结前人成功经验的基础上,努力探索,奋然前行,才能获得新的成就。在肿瘤学术界老前辈们的关心指导下,我们组织国内一批从事肿瘤临床、科研工作的中青年专家编写了《现代肿瘤治疗药理学》一书。该书较为详尽、系统地介绍了半个多世纪以来肿瘤治疗药物及相关药物,在以化学治疗药物为介绍重点的同时,亦较多地反映了近年来药物治疗的新进展和发展,如生物治疗、导向治疗、耐药逆转、分化诱导、细胞凋亡、抗转移及基因治疗等,这些治疗药物及其使用方法虽不及化学治疗成熟完善,但已在临床上显示出了可喜的苗头,为今后寻找更有效的抗肿瘤药物提供了新的思路和途径。中医学作为祖国传统医学,在抗肿瘤方面已积累了一定的经验,在肿瘤综合治疗、整体调理中发挥着重要作用,尤其是近 10 余年来从中药中提取的抗癌有效成分而制成的注射剂等新剂型被广泛应用于临床,显著地提高了患者的生活质量,抗肿瘤中药传统剂型及现代化制剂的开发研究必将为抗肿瘤事业做出巨大的贡献。在肿瘤治疗过程中,除针对肿瘤本身治疗外,还包括增效、解毒、止痛及抗骨髓抑制、胃肠道反应等相关治疗,本书对此方面常用药物亦作了介绍。

因编者水平有限,难以旁征博引,丝丝入扣,故书中舛谬不当之处多矣,诚请前辈学者不吝赐教,后来贤达直言不讳,予以斧正,吾侪将恭听教诲,尔后纠之,以求日臻完善。

在是书编写过程中,中国医学科学院协和医科大学肿瘤医院孙燕老师给予了极大鼓励,提出了许多宝贵意见,并在百忙中为该书作序,我们全体编写人员深表感谢!

编者

2001 年 10 月 于西安

目 录

第1章 抗肿瘤药物研究方法学	1
1. 药效学研究方法	1
1.1 体外筛选实验方法	1
1.1.1 实验对象	1
1.1.2 筛选药物	2
1.1.3 药物对肿瘤细胞抑杀作用的检测方法	3
1.1.4 实验结果的评价指标	5
1.2 动物肿瘤的体内实验方法	6
1.2.1 肿瘤类型	6
1.2.2 动物移植性肿瘤实验法	6
1.2.3 观察指标	8
1.2.4 人体肿瘤异种移植实验法	8
1.3 观察药物对免疫系统作用的方法	9
1.3.1 对巨噬细胞吞噬活性的作用(巨噬细胞试验)	9
1.3.2 天然杀伤细胞(NK)测定	10
1.3.3 对体液免疫的作用	10
1.3.4 对细胞免疫的作用	10
1.3.5 细胞因子测定	11
1.3.6 对移植物抗宿主反应的观察	11
2. 药物代谢动力学研究方法	11
2.1 药物代谢动力学的内容	11
2.1.1 药物代谢动力学参数	11
2.2 药物体内过程的研究方法	13
2.2.1 吸收	13
2.2.2 结合	13
2.2.3 分布	13
2.2.4 排泄	14
2.2.5 代谢	14
2.3 抗肿瘤药物的药物代谢动力学特点	14
2.3.1 口服吸收程度不一	14
2.3.2 分布多无特异性	14

2.3.3 消除迅速	14
2.3.4 代谢、排泄较快	15
3. 药物毒性研究方法	15
3.1 急性毒性	15
3.2 亚急性毒性	15
3.3 慢性毒性(长期毒性)	15
3.4 三致作用	15
3.4.1 致癌作用	15
3.4.2 致畸胎作用	16
3.4.3 致突变作用	16
4. 临床药物代谢动力学	16
4.1 5-氟尿嘧啶	16
4.2 氨甲蝶呤	17
4.3 顺氯氨铂	18
5. 抗肿瘤中药新药药理研究方法	19
5.1 祛邪作用	19
5.1.1 对肿瘤细胞体外生长的抑制作用	19
5.1.2 对动物移植瘤的抑制作用	19
5.1.3 人体肿瘤的裸鼠移植试验	19
5.1.4 对动物自发性肿瘤或诱发性肿瘤的抑制试验	19
5.2 扶正作用	20
5.2.1 对荷瘤动物免疫功能的影响	20
5.2.2 对荷瘤动物调节因子的影响	20
5.3 增效作用	20
5.3.1 对荷瘤动物放疗的增效作用	20
5.3.2 对荷瘤动物化疗的增效作用	20
5.4 减毒作用	20
5.4.1 对荷瘤动物化疗或放疗毒副反应的减毒作用	20
5.4.2 对正常动物化疗或放疗毒副反应的减毒作用	20
6. 抗肿瘤新药药剂学研究	21
7. 新药研究中的几个问题	21
7.1 新药来源	21
7.2 肿瘤模型	22
7.3 新药条件	22
8. 新药申报与新药审批	22
9. 新药临床试验	25

9.1 I 期临床试验	25
9.2 II 期临床试验	25
9.3 III 期临床试验	26
9.4 IV 期临床试验	26
第 2 章 肿瘤化学治疗药物概论	27
1. 化学治疗发展历史	27
2. 化学治疗在肿瘤综合治疗中的地位	29
3. 肿瘤细胞增殖动力学	30
4. 化疗药物分类	32
4.1 传统分类	32
4.2 细胞增殖动力学分类	34
4.3 作用机制分类	39
4.3.1 直接破坏 DNA 药物	39
4.3.2 插入 DNA 模板药物	40
4.3.3 干扰核酸合成药物	40
4.3.4 抑制微管装配药物	41
4.3.5 影响蛋白质合成药物	41
4.3.6 其他作用机制类药物	41
5. 化疗药物作用原理	41
5.1 干扰核酸代谢	42
5.2 直接干扰 DNA 复制	42
5.3 干扰转录,抑制 mRNA 合成	43
5.4 阻止纺锤体形成,影响有丝分裂	43
5.5 阻止蛋白质合成	43
6. 影响化疗药物疗效的因素	44
6.1 化疗药物的选择性	44
6.2 肿瘤本身特征	45
6.3 宿主自身状况	45
6.4 给药途径差异	45
7. 化疗药物不良反应	50
7.1 骨髓抑制	50
7.2 胃肠道反应	51
7.3 泌尿系毒性	52
7.4 肝脏毒性	54
7.5 心脏毒性	54
7.6 肺毒性	56

7.7 皮肤毒性	56
7.8 神经毒性	57
7.9 过敏反应	58
7.10 性腺功能障碍	59
7.11 其他毒性	59
8. 化学治疗不良反应的对症处理	60
8.1 骨髓抑制的处理	60
8.2 胃肠道反应的处理	67
8.3 泌尿系毒性的处理	69
8.4 心脏毒性的处理	70
8.5 肺毒性的处理	70
8.6 皮肤毒性的处理	70
8.7 神经毒性的处理	71
8.8 过敏反应的处理	71
9. 目前肿瘤化学治疗可能取得的疗效	72
10. 肿瘤化学治疗的适应证与禁忌证	72
11. 肿瘤化学治疗的注意事项	73
12. 肿瘤化学治疗途径与方法	74
12.1 化学治疗途径	74
12.1.1 大剂量静脉化疗	74
12.1.2 动脉灌注化疗和栓塞治疗术	79
12.1.3 腔内化疗	94
12.1.4 肌注化疗	99
12.1.5 口服化疗	100
12.1.6 瘤内注射	102
12.1.7 局部外用	102
12.2 化学治疗方法	103
12.2.1 新辅助化疗	103
12.2.2 保驾化疗	105
12.2.3 诱导化疗	105
12.2.4 维持化疗	105
12.2.5 序贯化疗	105
12.2.6 同步化疗	107
12.2.7 增效化疗	107
12.2.8 联合化疗	107

第3章 肿瘤化学治疗药物	113
1. 烷化剂	113
1.1 氮芥及其衍生物类	116
1.1.1 氮芥	117
1.1.2 氧氮芥	120
1.1.3 抗瘤新芥	120
1.1.4 消瘤芥	121
1.1.5 胸腺嘧啶氮芥	122
1.1.6 嘧啶苯芥	122
1.1.7 尿嘧啶氮芥	123
1.1.8 甲尿嘧啶氮芥	123
1.1.9 苯丙氨酸氮芥	124
1.1.10 左旋苯丙氨酸氮芥	125
1.1.11 甲基苯丙氨酸氮芥	126
1.1.12 氮甲	126
1.1.13 异芳芥	127
1.1.14 甲氧芳芥	128
1.1.15 苯丁酸氮芥	128
1.1.16 磷雌氮芥	130
1.1.17 雌醇苯芥	130
1.1.18 泼尼氮芥	131
1.1.19 甘露醇氮芥	131
1.1.20 甘磷酰芥	132
1.1.21 吡甲酸氮芥	133
1.1.22 环磷酰胺	133
1.1.23 磺环磷酰胺	135
1.1.24 异环磷酰胺	136
1.1.25 氮烯咪胺	138
1.2 乙烯亚胺类	139
1.2.1 塞替派	139
1.2.2 亚胺醌	141
1.2.3 三亚胺醌	142
1.2.4 三亚胺嗪	142
1.2.5 丁氧哌烷	143
1.3 甲基磺酸酯类	143
1.3.1 白消安	143

1.3.2 苏消安	145
1.3.3 甲磺亚胺丙醇	145
1.4 亚硝脲类	145
1.4.1 卡莫司汀	146
1.4.2 洛莫司汀	147
1.4.3 司莫司汀	148
1.4.4 尼莫司汀	150
1.4.5 福莫司汀	151
1.4.6 雷莫司汀	152
1.4.7 牛黄莫司汀	153
1.4.8 CGP6809	153
1.4.9 S10036	154
1.4.10 门冬氨酸亚硝脲	154
1.4.11 肌氨酸亚硝脲	154
1.4.12 吡葡亚硝脲	154
1.5 环氧化物类及其他	154
1.5.1 二溴甘露醇	155
1.5.2 二溴卫矛醇	155
1.5.3 去水卫矛醇	156
1.5.4 二去水卫矛醇	157
1.5.5 环氧甘醚	157
1.5.6 卡巴醌	158
1.5.7 二氮醌	159
1.5.8 甲基苄肼	159
2. 抗代谢药物	161
2.1 二氢叶酸还原酶抑制剂	161
2.1.1 氨甲蝶呤	162
2.1.2 氯甲氨蝶呤	165
2.1.3 三甲氧蝶呤	165
2.1.4 派利特森	166
2.1.5 乙基去氮氨蝶呤	166
2.1.6 氨蝶呤	167
2.1.7 丙炔脱氮叶酸	168
2.2 脱氧胸苷酸合成酶抑制剂	168
2.2.1 氟尿嘧啶	169
2.2.2 复方氟尿嘧啶多相脂质体	171

2.2.3 油酸多相脂质体	171
2.2.4 喃氟啉	172
2.2.5 双呋氟尿嘧啶	173
2.2.6 优福定	174
2.2.7 5'-脱氧氟尿苷	175
2.2.8 脱氧氟尿苷	176
2.2.9 卡莫氟	177
2.2.10 依米替氟	178
2.2.11 卡比西他滨	178
2.3 DNA 多聚酶抑制剂	178
2.3.1 阿糖胞苷	179
2.3.2 阿糖胞苷十八碳磷酸酯钠	180
2.3.3 环胞苷	181
2.3.4 依诺他滨	182
2.3.5 氟环胞苷	183
2.3.6 氟达拉滨	183
2.3.7 吉西他滨	184
2.4 抗嘧啶剂	186
2.4.1 氮杂胞苷	186
2.4.2 脱氧氮杂胞苷	186
2.4.3 布利喹啉	187
2.4.4 磷乙天冬氨酸	187
2.4.5 六甲密胺	188
2.4.6 三甲密醇	189
2.4.7 氮杂尿苷	189
2.5 嘌呤核苷酸合成酶抑制剂	190
2.5.1 巯嘌呤	190
2.5.2 6-硫鸟嘌呤	191
2.5.3 溶癌呤	192
2.5.4 硫唑嘌呤	193
2.5.5 8-氮杂鸟嘌呤	194
2.5.6 癌可散	194
2.5.7 癌敌	195
2.5.8 噻唑呋林	195
2.5.9 2-氯脱氧腺苷	196
2.5.10 巯嘌呤苷	197

2.5.11 喷司他丁	197
2.5.12 重氮氧正亮氨酸	199
2.5.13 苄氨硫嘌呤	199
2.5.14 洛美特森	199
2.6 核苷酸还原酶抑制剂及其他	200
2.6.1 羟基脲	200
2.6.2 羟基胍	201
2.6.3 胍唑	202
2.6.4 卡醋胺	202
2.6.5 腺苷二醛	202
2.6.6 肌苷二醛	203
2.6.7 依氟鸟氨酸	203
2.6.8 氧代赖氨酸	203
2.6.9 脱氧斯匹胍素	204
2.6.10 色他巴	204
2.6.11 噻吩代去氮叶酸	204
3. 抗生素类	204
3.1 蒽环类	207
3.1.1 阿霉素	207
3.1.2 表阿霉素	208
3.1.3 吡喃阿霉素	210
3.1.4 三铁阿霉素	212
3.1.5 氟乙阿霉素	212
3.1.6 4'-脱氧阿霉素	213
3.1.7 阿克拉霉素 A	213
3.1.8 阿克拉霉素 B	215
3.1.9 柔红霉素	215
3.1.10 去甲氧基柔红霉素	217
3.1.11 柔红霉素苯胺	218
3.1.12 去甲柔红霉素	219
3.1.13 二乙氧二酰氧柔红霉素	220
3.1.14 米托蒽醌	221
3.1.15 比生群	222
3.1.16 米诺加醇	223
3.1.17 吡咯蒽醌	223
3.1.18 洛撒蒽醌	224

3.1.19 棘霉素	224
3.1.20 丝裂霉素	225
3.1.21 甲基丝裂霉素	226
3.2 糖肽类	226
3.2.1 博莱霉素	227
3.2.2 平阳霉素	229
3.2.3 派莱霉素	231
3.2.4 泰莱霉素	233
3.2.5 利莱霉素	233
3.2.6 抗生素 1588	234
3.3 色肽类	234
3.3.1 更生霉素	235
3.3.2 放线菌素 C	236
3.3.3 新福霉素	237
3.4 糖苷类	238
3.4.1 光辉霉素	238
3.4.2 东洋霉素	240
3.4.3 橄榄霉素	241
3.5 亚硝脲类及其他	242
3.5.1 链脲霉素	242
3.5.2 链黑菌素	243
3.5.3 新制癌菌素	244
3.5.4 阿佐霉素	245
3.5.5 氮苄霉素	245
3.5.6 净司他丁	245
4. 植物类	247
4.1 长春碱类	248
4.1.1 长春花碱	248
4.1.2 长春新碱	250
4.1.3 长春花碱酰胺	251
4.1.4 异长春花碱	253
4.2 鬼臼类	254
4.2.1 足叶乙甙	254
4.2.2 鬼臼噻吩甙	256
4.2.3 鬼臼酰乙肼	258
4.2.4 鬼臼苄叉甙	258