

抗肿瘤药物

主编 孙 燕

手册

Manual for the
Administration and Use of

**Cancer
Therapeutic
Agents**



北京大学医学出版社

抗肿瘤药物手册

主 编 孙 燕

编 者 王子平 王 燕 汤致强

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

抗肿瘤药物手册/孙燕主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2006. 11

ISBN 978-7-81116-205-9

I. 抗... II. 孙... III. 抗癌药-手册
IV. R979.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 116087 号

抗肿瘤药物手册

主 编: 孙 燕

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 白 玲 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 787mm × 1092mm 1/36 印张: 10.5 字数: 214 千字

版 次: 2007 年 4 月第 1 版 2007 年 8 月第 2 次印刷 印数: 10001-15000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-205-9

定 价: 17.80 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

使用说明

这是一般关于常用抗肿瘤药物的介绍，读者在使用时请注意以下事项：

1. 治疗前所有病人必须有明确的诊断，一般应当有病理或细胞学诊断。多数抗肿瘤药物均有一定毒性，所以不能作“诊断性治疗”或安慰剂，以免给病人带来不必要的损失。

2. 病人需要一般状况较好，血象和肝肾功能正常才能耐受抗肿瘤治疗。凡有以下情况者应当谨慎考虑药物和剂量：①年老体弱；②以往接受过多程化疗或（及）放疗；③肝肾功能异常；④明显贫血；⑤白细胞或（及）血小板减少；⑥营养不良；⑦肿瘤导致多发骨转移；⑧肾上腺功能不全；⑨有发热、感染或其他并发症；⑩心肌病变；⑪过敏体质；⑫食管、胃肠有穿孔倾向者；⑬已经有明显恶病质的病人除非所患是敏感肿瘤，由于不能耐受抗肿瘤治疗的不良反应，一般应当不用化疗或生物治疗。

3. 只有受过一定专科培训的临床医师才能给病人进行抗肿瘤药物治疗。同时，确定抗肿瘤药物治疗后应定出具体计划，选用适当药物、配伍、剂量、途径、方法与疗程。不可长期用药或盲目提高剂量。治疗中必须密切观察有无过敏、消化道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤等。并给予适当的处理。

4. 在治疗出现下列情况时应当立即停药，并采取必要的措施：①呕吐频繁影响进食或电解质平衡；②腹泻超过每日5次或出现血性腹泻；③任何3度以上的不良反应；④心肌损伤；⑤中毒性肝炎；⑥中毒性肾炎；⑦化学性肺炎或肺纤维变；⑧穿孔、出血、栓塞、休克等严重并发症。

5. 疗程结束后应当长期随访，观察必要的远期不良反应。应当承认，由于内科肿瘤学是一门正在迅速发展的学科。很多药物存在相当的不良反应，所以需要病人、肿瘤、药物三方面特别深入了解，而且在治疗中根据病人的具体情况和反应加以调节才能收到较好的效果。抗肿瘤药物多数属于“剧毒药”，本身就可能发生严重不良反应，稍一疏忽就可能出错，使病人承受难以挽回的损失。医师需要对很多药物有深入的了解，包括药代动力学特点，药物之间的相互作用，是否有器官特异性毒性？有的药物需要采取预处理预防和谨慎观察过敏反应；一般需要每周查血和肝肾功能等。此外，肿瘤护理是一门专科学问，如果没有专业护士配合开展肿瘤化疗就很难，常常会出错。

单靠读菜谱不可能成为好的厨师。我想单靠阅读药品说明书也很难完全掌握肿瘤化疗。从事内科肿瘤学工作需要不断学习，才能不断地提高我们的业务水平。以便根据循证医学、规范化治疗和个体化治疗的原则使治疗取得成功，减少失误。

编者

2007年2月

前 言

为了给大家的临床工作提供参考，40 多年来我们曾多次编写类似的手册，包括 1966 年上海科技出版社的《肿瘤化学治疗的临床应用》，1975 年石油化学工业出版社的《抗肿瘤药物手册》，2001 年化学工业出版社的《抗癌药物临床应用》，以及人民卫生出版社 1986 年正式修订出版的《临床肿瘤内科手册》和相继于 1991、1996、2003、2006 年第二、三、四、五次更版。我们都力图介绍已经进入临床的抗肿瘤药物，以期能供同道们使用时参考，尤其是初学和缺少参考资料的临床医护人员，使大家能够比较正确地使用这些药物，更好地为病人服务。

正如 2005 年中国医学论坛报一次讨论“谁应当负责进行临床内科治疗？”的总结中我提到的观点：我们深知多数抗肿瘤药物都有很多不良反应，在临床上常常很难掌握，需要根据病人的具体情况和反应谨慎使用。但在今天我国尚无足够专科医师和《专科医师法》的条件下，又需要很多其他科的医师为病人进行必要的治疗。所以，提供必要的参考资料尤为重要。我们希望各位在阅读这本小册子的时候，首先对第一部分总论加以细心阅读，对肿瘤内科治疗的一般原则有一定概念。对具体药物我们更希望大家在实践中不断丰富完善用药剂量和方式、方法、途经等。有句老话：“单靠读菜谱不

可能成为好的厨师”，对医生来说更是如此。和对待其他“常规”、“规范”、“指南”一样，临床实践的积累对医生的成长更为重要。希望大家需要尽量仔细阅读本身，但同时又希望不要完全依靠书本，具体情况具体处理。

为了体现时代的特点，符合同道们前进中的需要，我们尽量把很多新药写入，这对我们来说难度也较大，我们也都是经验匮乏，不能给大家很多的帮助。但北京大学出版社为了读者的需求，希望我们继续完成这样的任务。这当然是我们义不容辞的本职工作。本次修订我们除更新内容以外，还简要提出一些可供同道们使用时参考的体会。本书是我组织科内几位活跃在临床第一线的中青年医师共同完成的。我们知识和临床经验有限，虽然几经讨论修订，错误和不足之处一定很多，一如既往深望得到广大读者的批评指正。

孙 燕

2007 年 2 月

目 录

第一章 肿瘤内科治疗总论	(1)
一、概 述	(1)
(一) 人类对肿瘤的认识和治疗	(1)
(二) 肿瘤内科治疗	(2)
(三) 抗肿瘤药物的分类	(4)
(四) 我国抗肿瘤药物研究的发展	(7)
二、肿瘤内科的治疗水平和适应证	(8)
(一) 治疗水平	(8)
(二) 肿瘤内科治疗的适应证	(10)
三、合理用药	(14)
(一) 综合治疗	(14)
(二) 细胞增殖动力学	(17)
(三) 根治的概念	(18)
(四) 剂量强度	(19)
(五) 剂量密度	(20)
(六) 给药途径	(20)
(七) 注意给药方法及间隔, 合理用药	(21)
(八) 给药个体化	(21)
(九) 耐药	(22)
(十) 细胞凋亡和分化诱导	(23)
四、分子靶向治疗	(24)

(一) 针对 EGFR 信号传导小分子	
化合物	(25)
(二) 抗肿瘤单克隆抗体	(26)
(三) 新生血管抑制剂	(26)
(四) 多靶点抗肿瘤靶向治疗	(27)
五、不良反应	(28)
(一) 应用抗肿瘤药的注意事项	(28)
(二) 抗肿瘤药物的不良反应分类	(29)
(三) 决定应用化疗后注意	(29)
(四) 治疗失败的常见原因	(30)
六、观察的项目和终点 (end points)	(30)
(一) 不良反应	(31)
(二) 肿瘤体积的改变	(31)
(三) 缓解期和生存时间	(31)
(四) 生活质量 (QOL, quality of life) ...	(31)
七、如何使用本书	(32)
(一) 必须掌握临床适应证	(32)
(二) 制定治疗计划	(32)
(三) 治疗方案的实施	(33)
(四) 中止治疗	(34)
(五) 治疗后的随访	(35)
(六) 规范化和个体化	(35)
(七) 阅读和实践	(36)
第二章 各 论	(38)
一、细胞毒类	(38)
(一) 作用于 DNA 的化学药物	(38)
氮芥 (38)、氮甲 (40)、甲氧芳芥 (42)、	

- 环磷酰胺 (44)、异环磷酰胺 (47)、甘磷酰芥 (50)、多柔比星 (51)、表柔比星 (55)、吡柔比星 (59)、米托蒽醌 (62)、阿柔比星 (64)、尼莫司汀 (67)、卡莫司汀 (69)、洛莫司汀 (71)、司莫司汀 (73)、硝卡芥 (75)、六甲蜜胺 (77)、美法仑 (79)、苯丁酸氮芥 (80)、塞替派 (82)、白消安 (84)、顺铂 (87)、卡铂 (90)、奥沙利铂 (93)、丝裂霉素 (96)、靛玉红 (98)、甲异靛 (100)、雌莫司汀磷酸钠 (101)
- (二) 影响核酸合成的药物 (103)
- 甲氨蝶呤 (103)、巯嘌呤 (107)、硫鸟嘌呤 (110)、氟尿嘧啶 (112)、替加氟 (115)、氟脲己胺 (117)、氟尿苷 (119)、尿嘧啶替加氟 (120)、脱氧氟尿苷 (122)、卡培他滨 (125)、羟基脲 (127)、阿糖胞苷 (130)、吉西他滨 (135)、安西他滨 (138)、培美曲塞 (141)
- (三) 作用于核酸转录的药物 (143)
- 放线菌素 D (143)、博来霉素 (145)、平阳霉素 (149)
- (四) 拓扑异构酶抑制剂 (151)
- 拓扑替康 (151)、伊立替康 (154)、羟喜树碱 (158)、依托泊苷 (160)、替尼泊苷 (162)、高三尖杉酯碱 (164)

(五) 作用于有丝分裂 M 期干扰微管蛋白合成的药物	(168)
长春碱 (168)、长春新碱 (171)、长春地辛 (172)、长春瑞滨 (174)、紫杉醇 (177)、多西他赛 (181)、秋水仙碱 (184)、秋裂胺 (186)	
(六) 其他细胞毒药物	(188)
门冬酰胺酶 (188)、安吡啶 (192)、达卡巴嗪 (194)、盐酸丙卡巴肼 (196)、替莫唑胺 (198)、榄香烯 (202)、甲基斑蝥胺 (204)	
二、激素类	(205)
(一) 抗雌激素	(205)
他莫昔芬 (205)、托瑞米芬 (208)	
(二) 芳香化酶抑制剂	(210)
福美坦 (210)、来曲唑 (212)、阿那曲唑 (214)、依西美坦 (217)、氨鲁米特 (219)	
(三) 孕激素	(221)
甲羟孕酮 (221)、甲地孕酮 (223)	
(四) 抗雄激素	(225)
氟他胺 (225)	
(五) LHRH 激动剂/拮抗剂	(227)
醋酸戈舍瑞林 (227)、醋酸亮丙瑞林 (230)	
三、生物反应调节剂	(233)
干扰素 $\alpha 2a$ (233)、干扰素 $\alpha 1b$ (237)、干扰素 $\alpha 2b$ (240)、干扰素 β (242)、干扰素 γ (243)、白细胞介素 2 (245)、胸腺素 $\alpha 1$	

(248)、康莱特 (249)、香菇多糖 (250)、扶正女贞素 (252)、贞芪扶正胶囊 (254)、固元颗粒 (255)	
四、单克隆抗体	(256)
利妥昔单抗 (256)、曲妥珠单抗 (259)、西妥昔单抗 (262)、贝伐单抗 (265)、Panitumumab (268)	
五、分子靶向治疗药物	(270)
(一) 表皮生长因子信号传导抑制剂	(270)
伊马替尼 (270)、吉非替尼 (274)、厄罗替尼 (277)、索拉非尼 (279)、SU11248 (282)、凡德他尼 (286)	
(二) 新生血管生成抑制剂	(289)
血管内皮抑素 (289)、参一胶囊 (292)、沙利度胺 (294)	
(三) 细胞分化诱导剂	(295)
亚砷酸注射液 (295)	
六、辅助药	(297)
盐酸恩丹西酮 (297)、盐酸格拉司琼 (299)、盐酸托烷司琼 (301)、美司钠 (303)、亚叶酸钙 (305)	
中文索引	(309)
英文索引	(315)

第一章 肿瘤内科治疗总论

一、概 述

肿瘤是一类严重威胁人民健康和生命的多发病和常见病。卫生部 2006 年发表的 2005 年我国城市居民死亡原因前 10 位排序是：恶性肿瘤、脑血管病、心脏病、呼吸系统疾病、损伤及中毒、消化系统疾病、内分泌营养和代谢疾病、泌尿生殖系统疾病、精神障碍、神经系统疾病；农村则是：呼吸系统疾病、脑血管疾病、恶性肿瘤、心脏病、损伤及中毒、消化系统疾病、泌尿生殖系统疾病、内分泌营养和代谢疾病、肺结核、精神障碍。世界卫生组织最近公布癌症死亡占总死亡人数的 12%，在多数发达国家这一数字可达 25%，每年新发生的病例 1 000 万。并且预测如果这一趋向得不到改善，到 2020 年每年新发生的病人将达 1 500 万。所以强调各国应当采取必要的预防措施。

（一）人类对肿瘤的认识和治疗

肿瘤是一类古老的疾病，不但人类有，动植物也有。人类从有文字以来，就有关于肿瘤的记载。在相当年代里，中外医学都强调肿瘤是一种全身性疾病。细胞病理学虽然为肿瘤的组织发生学奠定了科学基础，但在病因认识上也有一定的局限性。近一百年来，随着生物

化学、免疫学、分子生物学和现代物理学等生命科学的发展，人们对肿瘤的认识越来越深入。

目前我们在临床上对肿瘤的认识仍然基本上停留在细胞水平。肿瘤的定义可以概括为：生物机体内的正常细胞在众多内因（包括遗传、内分泌失调和营养不良等状况、紧张等）和外因（包括物理性、化学性、生物性等因素）长期作用下发生了质的改变，从而具有过度增殖的能力而成的。这种异常增殖既不符合正常细胞生长的规律，也不符合生理的需要。

我们可以将现有治疗肿瘤的有效手段大致分为以下7类：①应用物理性、化学性或生物性方法将局部肿瘤祛除，例如手术、放射治疗、激光治疗、热疗或冷冻切除或杀灭肿瘤；应用抗肿瘤药物、无水酒精或某些病毒局部涂抹或注射杀灭肿瘤。这是目前首要的治疗方法，可以杀灭局部或一个区域的肿瘤细胞。对于良性肿瘤和一些局限的恶性肿瘤均有根治性效果；②针对肿瘤播散的内科治疗，主要是各类抗肿瘤药物；③针对机体抗病能力的生物治疗；④封闭肿瘤表面特异受体（目前主要是生长受体）的单克隆抗体，一般称为靶向治疗；⑤企图阻断肿瘤新生血管的治疗；⑥企图改变肿瘤调控的基因治疗等；⑦器官移植在肝癌已经取得一定成功，预期将来也必然会成为一种可行的途径。

（二）肿瘤内科治疗

1. 发展历史

近代肿瘤内科治疗虽然只有60年的历史（表1-1），半个多世纪以来业已取得很多重大成果，成为根治肿瘤

的方法之一，在常见肿瘤的综合治疗中常是不可缺少的重要手段。

1957 年根据一定设想，Arnold 合成了环磷酰胺，Duschinsky 合成了 5-氟尿嘧啶，并在临床上取得相当成功，对有些实体瘤也有一定疗效。肿瘤化疗受到更广泛的重视。70 年代初进入临床的顺铂和多柔比星由于适应证更广，疗效也有进一步提高。由于经验的积累，肿瘤内科治疗在睾丸肿瘤、滋养叶细胞肿瘤和儿童白血病已能取得根治性疗效。近十余年来由于作用机制新颖的几种抗癌药进入临床，最重要的是抑制微管蛋白解聚的紫杉类和拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物。同时，由于多药耐药基因的发现、生物和基因治疗在临床上取得一定成功，所以，人们不再把内科治疗只当是姑息性治疗手段，而是追求根治。虽然内科治疗迄今还未能治愈多数晚期肿瘤患者，但根治的概念已被普遍接受，而且是指导临床取得成功的原则之一。

表 1-1 近代肿瘤内科治疗的重要里程碑

年代	药 物
1940s	盐酸氮芥治疗淋巴瘤
1950s	环磷酰胺、氟尿嘧啶
1970s	顺铂、多柔比星
1990s	紫杉类、拓扑异构酶抑制剂
2000s	靶向治疗

2. 内科治疗在综合治疗中的地位

目前人们已经不再把内科治疗看成是只能起姑息性

作用的一种手段，而是正在从姑息向根治过渡。若使用适当，有近 20 种肿瘤治愈率可得到提高，在常见临床肿瘤的综合治疗中内科治疗一点地位都没有的已经很少了。随着研究的不断进展，新药和新疗法的不断涌现，人们有理由相信内科治疗已经和手术治疗、放射治疗并列，成为防治肿瘤的三个主要手段之一。内科治疗在综合治疗中的地位越来越重要。

（三）抗肿瘤药物的分类

目前国际上临床常用的抗肿瘤药物约 80 余种。传统上，抗肿瘤药物皆根据其来源和作用机制进行分类。一般分为烷化剂、抗代谢药、抗生素、植物药、激素和其他（包括铂类、门冬酰胺酶、靶向治疗等）等 6 大类。这显然不能概括目前抗肿瘤药物的发展，更未能包括生物反应剂和基因治疗。另一分类是根据药物作用的分子靶点分为：①作用于 DNA 化学结构的药物（包括烷化剂、蒽环类和铂类化合物）；②影响核酸合成的药物（主要是抗代谢药）；③作用于 DNA 模板影响 DNA 转录或抑制 DNA 依赖 RNA 聚合酶而抑制 RNA 合成的药物；④影响蛋白质合成的药物（如高三尖杉酯碱、紫杉类、长春碱和鬼臼碱类等）；⑤其他类型的药物（如激素、门冬酰胺酶、维 A 酸类化合物等）。但目前抗肿瘤药物发展很快，以上分类多不能概括现有的药物和即将进入临床的药物。我们主要根据作用机制和临床应用的方便，试将已经进入或即将进入临床的药物分类如表 1-2。

表 1-2 抗肿瘤药物的分类

类别	作用机制	药 品
细胞毒类 药物	作用于 DNA 化学结构的药物	①烷化剂：氮芥、环磷酰胺、塞替派、亚硝脲类和甲基磺酸酯类（白消安）
		②铂类化合物：顺铂、卡铂和草酸铂
		③丝裂霉素、博来霉素
		④多柔比星、表柔比星、吡柔比星
	影响核酸合成的药物	①二氢叶酸还原酶抑制剂：甲氨蝶呤、培美曲塞
		②胸腺核苷合成酶抑制剂：氟尿嘧啶、卡培他滨
		③嘌呤核苷合成酶抑制剂：6-巯基嘌呤、硫鸟嘌呤
		④核苷酸还原酶抑制剂：羟基脲
		⑤DNA 多聚酶抑制剂：阿糖胞苷、吉西他滨
	作用于核酸转录的药物	放线菌素 D、阿克拉霉素、普卡霉素
	作用于拓扑异构酶抑制剂	依立替康、拓扑替康、羟喜树碱；依托泊苷、替尼泊苷
	主要作用于有丝分裂（M）期，干扰微管蛋白合成的药物	紫杉类、长春碱类、高三尖杉酯碱
	其他细胞毒药	L-门冬酰胺酶
激素类	抗雌激素	他莫昔芬、托瑞米芬、依西美坦
	芳香化酶抑制剂	氨鲁米特、福美坦、来曲唑、阿那曲唑
	孕激素	甲羟孕酮、甲地孕酮