



主 编 张覃沐

KANGZHONGLIU
YAOWU DE YAOLI
YU LINCHUANG YINGYONG

抗肿瘤药物的药理 与临床应用

河南医科大学出版社



主 编 张覃沐

KANGZHONGLIU
YAOWU DE YAOLI
YU LINCHUANG YINGYONG

抗肿瘤药物的药理 与临床应用

河南医科大学出版社

KANGZHONGLIU YAOWU DE YAOLI YU LINCHUANG YINGYONG

抗肿瘤药物的药理与临床应用

主 编 张覃沐

责任编辑 杨秦予

责任监制 何 芹

责任校对 周 敏 李同奎

河南医科大学出版社出版发行

郑州市大学路40号

邮政编码 450052 电话 (0371)6988300

河南第二新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 32.375 字数 768千字

1999年4月第1版 1999年4月第1次印刷

印数 1~3150册

ISBN 7-81048-284-X/R·269

定价:66.00元

编写人员

主 编	张覃沐		
副 主 编	张 予	李国栋	徐 霞
	宋 敏	何国强	陈百泉
	张 艳		
特邀编委	李鼎九		
编 委	张中冕	韩建伟	李武营
	张聚真	牛秋梅	

内容提要

本书由我国著名药理学家张覃沐教授主编。全书共3篇,第一篇“药物治疗的理论基础”,重点介绍了恶性肿瘤简论、抗肿瘤药物的发展简史、影响抗肿瘤药物疗效的因素、抗药性和多药抗药性产生机制及其逆转、抗肿瘤药物的不良反应及其防治,以及抗肿瘤药物合并用药理论基础等。第二篇“抗肿瘤药物”,全面、系统地叙述了烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、植物来源抗肿瘤药、激素类抗肿瘤药、铂化合物及其他,以及生物反应调节剂及细胞因子中各种抗肿瘤药物的药效学、药动学、相互作用、临床应用、不良反应、剂量、用法及常用的合并用药方案。第三篇“药物治疗的新趋向”,详细介绍了癌分化诱导剂,癌症的辅助化疗及新辅助化疗,肿瘤的靶向治疗、放疗及化疗增敏剂,热疗与化学治疗,肿瘤血管形成抑制剂,抗侵袭和抗转移药物,以及抗肿瘤药物研究的新靶点等方面的理论基础、临床应用及最新科研成果。本书的突出特点是系统、全面、详尽,集科学性、先进性、实用性于一体,以理论为先导、临床为重点、发展趋势为启迪,给读者耳目一新的感觉。相信对广大肿瘤科研人员,中、高级临床医师,医学本专科学、研究生及教师都具有重要实用价值和参考价值。

主编简介



张覃沐,教授,研究员,男,1928年生,1952年毕业于上海第一医学院(即今上海医科大学)医疗系,1953年结业于中国协和医学院(即今协和医科大学)药理学高级师资班。曾在英国癌症基金会(ICRF)研究中心,美国北卡罗莱纳州大学医学院及美国食品、药品管理局(FDA)研究中心进行访问及科研协作,担任上述单位的访问科学家及客座教授。现为中国药理学会理事,肿瘤药理及化学治疗专业委员会成员。曾在国内外杂志发表论文百余篇,获得省部级科研成果奖多项,曾参加编写有关肿瘤化疗和临床药理方面的专著8本。为《中国药理学报》二、三、四届编委,《中国药理学通报》编委和《河南医学研究》副主编,国家自然科学基金委员会学科专家评审组成员,享受国务院特殊津贴。

序

恶性肿瘤严重地威胁着人民的生命健康。世界卫生组织1998年的报告指出,1997年全世界有924万新发肿瘤病人,死亡623.5万人。我国每年死于肿瘤者近百万人。肿瘤的防治问题受到国内外学者极大的关注。抗肿瘤药物研究,是十分活跃的研究领域,发展迅速,并已取得了令人瞩目的成就。肿瘤的化学治疗,已成为肿瘤三大治疗手段之一。

由我国著名药理学家张覃沐教授主编的《抗肿瘤药物的药理与临床应用》问世之前,我有机会浏览并拜读了此专著的部分章节,深感其内容丰富,取材新颖,可读性强,参考价值大。所以特为其作序,介绍给同道们。

药理学是联系基础医学与临床医学的桥梁学科。本书不仅系统、全面地介绍了肿瘤化疗基础,以及抗肿瘤药物的药理作用、作用机制、药代动力学、合并用药等理论知识;还详尽地介绍了这些药物的临床应用,包括适应证、用药方法、抗药性与多药抗药性,以及可能产生的不良反应和防治方法。这些内容不仅对药理学界有重要参考价值,对肿瘤临床工作者也很有指导意义。

本书既具有全面性,又突出重点。既广泛地收集了国外资料,又充分介绍了国内研究进展。既对常用抗肿瘤药物作了深入、系统的介绍,又对近年来涌现的一些新型抗肿瘤药物(如紫杉醇、新的抗代谢药、生物反应调节剂与细胞因子等)加以扩充。特别值得提出的是,本书内容反映了近年来抗肿瘤药物研究的新领域、新成果和新进展,以“药物治疗的新趋向”为题专门撰写成篇,对抗肿瘤药物研究的新靶点、癌分化诱导剂、肿瘤血管形成抑制剂,以及抗侵袭、抗转移药物逐一加以介绍,对细胞周期调控、细胞信号转导、端粒与端粒酶以及反义核苷酸等作了详细的阐述。

综上所述,本专著的正式出版,将对肿瘤药理与化疗的发展、抗肿瘤药物的研究开发与应用,对肿瘤防治事业都具有积极促进作用。

中国工程院院士 中国协和医科大学教授 甄永苏
中国医学科学院医药生物技术研究所在校教授

1998年11月

前言

20 世纪 40 年代氮芥已成功地用于恶性淋巴瘤的治疗,50 年来恶性肿瘤的化学治疗进展很大,抗肿瘤药物不断被发现,抗肿瘤药物的作用机制研究日益深入,其用药方法亦逐步改进,因此,抗肿瘤药物的治疗水平有较大提高。目前已从姑息性治疗向根治性治疗水平发展。为了全面、系统、深入地介绍这些方面的成功经验,特编写了《抗肿瘤药物的药理与临床应用》这本专著,以弥补不足。

本书系统、全面、详尽地介绍了抗肿瘤药物的药理作用、作用机制、药代动力学、相互作用、临床应用和用药方法,以及可能产生的不良反应及其防治措施,对重点及常用药物作了深入、细致的描述,所占篇幅较大。对一些目前已少用或弃用的药物,亦作了适当的介绍,因为考虑到随着研究的深入,新理论、新方法不断出现,一些“老药”可能会“焕发青春”。这种例子并不少见,例如苏拉明是 20 世纪初用于睡眠病及寄生虫病而后弃用的“老药”,近年来研究发现它有与生长因子结合抑制肿瘤生长、抑制肿瘤血管形成和抑制人类免疫缺陷病毒(HIV)等方面的作用,现已试用于肿瘤及艾滋病。又如反应停,50 年代末因引起人类致畸而弃用,近年来发现,它有抑制肿瘤新生血管生长的作用,有望再次用于临床。

随着抗肿瘤药物作用机制研究不断深入,涌现不少新类型的抗肿瘤药物:抗代谢药过去只介绍叶酸、嘧啶及嘌呤拮抗剂等 3 类,目前增加了核苷酸还原酶抑制剂、多胺合成抑制剂、嘧啶合成抑制剂及蛋白质合成抑制剂等 7 类。又如激素类抗肿瘤药这一章,过去只介绍糖皮质激素、雌激素、孕激素及雄激素,本书又增加了抗雌激素、抗雄激素、促黄体激素激动剂及芳香酶抑制剂等,内容较以往的同类书大为丰富。

本书的第一篇是“药物治疗的理论基础”,将抗肿瘤药物临床应用中所出现的一些共性问题,如抗药性及多药抗药性、抗肿瘤药物的不良反应、影响药物疗效的因素及抗肿瘤药物合并用药的理论基础等作一系统深入的介绍,使读者对这些共性问题有一全面、深入的了解,同时还写了一章“抗肿瘤药物的发展简史”,对重要抗肿瘤药物的发明过程作了简要叙述,对抗肿瘤药物的研究开发可能会起到启发、鼓励与示范作用。

本书的第三篇是“药物治疗的新趋向”。既然是新趋向,当然是还处于萌芽或正在发展阶段,但可能有强大生命力的药物。如癌分化诱导剂,过去还处于实验室阶段,自我国首先成功地应用维甲酸治疗早幼粒白血病以来,这类药物的发展可以说是方兴未艾。又如肿瘤血管形成抑制剂及抗侵袭、抗转移药,目前虽大

多还处于实验室研究阶段,但不久的将来可能会成功地用于临床,在肿瘤防治中发挥重要作用。

为了开阔抗肿瘤药物研究的思路,特撰写了“抗肿瘤药物研究的新靶点”一章,对可能作为新靶点的细胞周期因子、细胞信息转导系统、法呢基转移酶、端粒酶及反义核苷酸等作了详细的介绍。当然新靶点可能不仅仅限于这些,而且更新的靶点还会不断涌现,希我们共同密切注意其发展动向,以这些新靶点为目标,研究出高效低毒的新型抗肿瘤药。

在编写、出版本书过程中,得到河南医科大学出版社领导及编辑同志的大力支持与协助,又得到国内外知名的肿瘤热疗专家李鼎九教授热情参与,为本书编写了“热疗与化学治疗”章,并承蒙我国著名抗肿瘤药物专家、中国工程院院士甄永苏教授作序,使本书大为增色,特此表示深深谢意。

由于本书内容繁多,牵涉范围较广,所以编委会成员来自各有关方面,尽管我们作了很大努力,力求把这本书编好,但由于学术水平有限,书中会有不少不妥或错误之处,望读者多多提出宝贵意见。

张章沐

1998年12月

目 录

第一篇 药物治疗的理论基础

第1章 恶性肿瘤简论	(3)
1 引起恶性肿瘤的危险因素	(3)
1.1 化学物质与肿瘤	(4)
1.2 电离辐射与肿瘤	(5)
2 恶性肿瘤细胞的生物学特性	(6)
2.1 癌基因与抑癌基因	(8)
2.2 细胞凋亡与肿瘤	(10)
2.3 一氧化氮与肿瘤	(14)
3 抗肿瘤药物治疗现状	(16)
3.1 对药物较为敏感的肿瘤	(16)
3.2 对药物中度敏感的肿瘤	(16)
3.3 对药物敏感性较差的肿瘤	(16)
第2章 抗肿瘤药物发展简史	(19)
第3章 影响抗肿瘤药物疗效的因素	(25)
1 肿瘤方面的因素	(25)
1.1 肿瘤大小、生长比率及肿瘤倍增时间	(25)
1.2 肿瘤细胞动力学与化疗的关系	(28)
1.3 肿瘤细胞的异质性	(31)
2 宿主方面的因素	(31)
2.1 年龄	(31)
2.2 病人的一般情况及既往治疗史	(32)
2.3 宿主对肿瘤的免疫反应	(33)
3 药物方面的因素	(36)
3.1 给药方案	(36)
3.2 抗肿瘤药物的选择	(38)
3.3 给药途径及给药时间	(38)
第4章 抗药性与多药抗药性	(41)
1 抗药性产生机制	(42)
1.1 摄入细胞的药物减少	(42)
1.2 药物活化不足	(42)

1.3	药物在细胞内灭活增加	(42)
1.4	靶酶量增加及基因扩增	(43)
1.5	受体或靶酶的改变	(44)
1.6	受损的 DNA 修复加速	(44)
1.7	利用更多的交替代谢途径	(45)
2	多药抗药性	(46)
2.1	多药抗药性形成机制	(46)
2.2	肺耐药蛋白与多药抗药性	(59)
3	多药抗药性的逆转	(60)
3.1	钙拮抗剂	(61)
3.2	钙调蛋白抑制剂(CaM 抑制剂)	(61)
3.3	环孢菌素 A 及其衍生物	(62)
3.4	激素类及抗激素类药物	(62)
3.5	谷胱甘肽耗竭剂	(63)
3.6	蛋白激酶抑制剂及其他	(63)
第 5 章	抗肿瘤药物的不良反应	(67)
1	抗肿瘤药物共有的不良反应	(67)
1.1	胃肠道反应	(67)
1.2	骨髓抑制	(68)
1.3	脱发	(69)
1.4	过敏反应	(70)
1.5	局部刺激性	(70)
2	特殊不良反应	(70)
2.1	神经系统不良反应	(70)
2.2	肺部毒性	(71)
2.3	心脏毒性	(71)
2.4	肝毒性	(72)
2.5	泌尿系统毒性反应	(72)
2.6	皮肤反应	(73)
2.7	眼部毒性	(73)
3	抗肿瘤药物治疗后期出现的不良反应	(75)
3.1	对生殖的影响	(75)
3.2	第 2 原发肿瘤的发生	(77)
第 6 章	合并用药的理论基础	(79)
1	合并用药的生化基础	(79)
1.1	序贯抑制	(80)
1.2	联袂抑制	(81)
1.3	互补抑制	(81)

1.4 集中抑制·····	(81)
2 合并用药的药理学基础·····	(82)
3 合并用药的细胞动力学基础·····	(83)
4 非抗肿瘤药与抗肿瘤药的合用·····	(85)
4.1 核苷转运抑制剂与抗肿瘤药物合用·····	(85)
4.2 二性霉素与抗肿瘤药物合用·····	(86)
4.3 钙拮抗剂与抗肿瘤药物合用·····	(86)
4.4 天然来源抗肿瘤生化调节剂与 抗肿瘤药合用·····	(86)

第二篇 抗肿瘤药物

第7章 烷化剂·····	(91)
1 烷化剂的通性·····	(91)
2 氮芥类·····	(94)
2.1 氮芥·····	(94)
2.2 苯丁酸氮芥·····	(96)
2.3 苯丙氨酸氮芥类·····	(97)
2.4 磷酰胺氮芥类·····	(100)
3 乙烯亚胺类·····	(108)
3.1 噻替派·····	(108)
3.2 二亚胺醌·····	(109)
4 亚硝脲类·····	(109)
4.1 氯乙亚硝脲·····	(109)
4.2 环己亚硝脲·····	(112)
4.3 甲基环己亚硝脲·····	(114)
4.4 尼莫司汀·····	(114)
4.5 吡葡亚硝脲·····	(114)
5 甲烷磺酸酯类·····	(115)
5.1 药理作用·····	(115)
5.2 临床应用·····	(115)
5.3 不良反应·····	(117)
5.4 其他·····	(117)
5.5 剂量及用法·····	(117)
6 环氧化物类·····	(117)
6.1 二溴甘露醇·····	(117)
6.2 二溴卫矛醇·····	(119)
6.3 环氧乳醇·····	(119)
6.4 环氧甘醚·····	(120)

第8章 抗代谢药	(121)
1 抗叶酸化合物	(122)
1.1 甲氨蝶呤	(122)
1.2 其他抗叶酸化合物	(127)
2 嘧啶拮抗剂	(129)
2.1 氟尿嘧啶	(129)
2.2 氟尿嘧啶的衍生物	(135)
2.3 阿糖胞苷类	(137)
3 嘌呤拮抗剂	(142)
3.1 硫代嘌呤化合物	(142)
3.2 其他嘌呤拮抗剂	(147)
4 核苷酸还原酶抑制剂	(149)
4.1 羟基脲	(149)
4.2 卡拉酰胺	(151)
4.3 羟基胍	(151)
4.4 胍唑	(151)
5 多胺合成抑制剂	(152)
5.1 丙脒脲	(152)
5.2 氟甲鸟氨酸	(153)
6 嘧啶合成抑制剂	(154)
6.1 磷乙天门冬氨酸	(154)
6.2 脱氧氮杂胞苷	(155)
6.3 布利喹啉	(156)
7 蛋白质合成抑制剂	(156)
第9章 抗肿瘤抗生素	(161)
1 蒽环类抗生素	(161)
1.1 阿霉素	(162)
1.2 柔红霉素	(168)
1.3 表阿霉素	(169)
1.4 去甲氧柔红霉素	(170)
1.5 4'-脱氧阿霉素	(171)
1.6 柔红霉素胺	(171)
1.7 阿克拉霉素	(172)
1.8 吡柔比星	(174)
1.9 氟乙阿霉素	(175)
1.10 三铁阿霉素	(176)
1.11 美诺立尔	(176)
1.12 米托蒽醌	(177)

1.13	吡咯萘醌·····	(179)
2	放线菌素 D ·····	(179)
2.1	药效学 ·····	(180)
2.2	药动学 ·····	(182)
2.3	临床应用 ·····	(182)
2.4	不良反应 ·····	(182)
2.5	剂量及用法 ·····	(183)
3	博来霉素类 ·····	(183)
3.1	博来霉素 ·····	(183)
3.2	平阳霉素 ·····	(189)
3.3	匹来霉素 ·····	(190)
3.4	泰来霉素 ·····	(191)
4	丝裂霉素 C ·····	(192)
4.1	药效学 ·····	(192)
4.2	药动学 ·····	(194)
4.3	临床应用 ·····	(194)
4.4	不良反应 ·····	(195)
4.5	剂量及用法 ·····	(196)
5	链脲霉素 ·····	(196)
5.1	药效学 ·····	(197)
5.2	药动学 ·····	(197)
5.3	临床应用 ·····	(197)
5.4	不良反应 ·····	(198)
5.5	剂量及用法 ·····	(198)
6	链黑霉素 ·····	(198)
7	糖苷类抗生素 ·····	(199)
7.1	光神霉素 ·····	(199)
7.2	色霉素 A ₃ ·····	(201)
7.3	橄榄霉素 ·····	(201)
8	新制癌素 ·····	(201)
8.1	药效学 ·····	(202)
8.2	药动学 ·····	(202)
8.3	临床应用 ·····	(202)
8.4	不良反应 ·····	(202)
8.5	剂量及用法 ·····	(202)
第10章	植物来源抗肿瘤药 ·····	(207)
1	长春碱类 ·····	(207)
1.1	长春碱 ·····	(207)

1.2	长春新碱	(210)
1.3	长春碱酰胺	(212)
1.4	失碳长春碱(长春瑞宾)	(214)
2	喜树碱类	(218)
2.1	喜树碱	(218)
2.2	羟基喜树碱	(220)
2.3	依林诺特肯	(220)
2.4	拓扑特肯	(225)
3	三尖杉生物碱类	(227)
3.1	药理作用	(228)
3.2	药动学	(228)
3.3	临床应用	(228)
3.4	不良反应	(229)
3.5	剂量及用法	(229)
4	鬼臼毒素衍生物	(229)
4.1	鬼臼乙叉甙	(230)
4.2	鬼臼噻吩甙	(233)
5	紫杉醇	(235)
5.1	药理作用	(235)
5.2	药动学	(236)
5.3	临床应用	(237)
5.4	不良反应	(237)
5.5	剂量及用法	(239)
附:	紫杉特尔	(239)
6	冬凌草及其有效成分	(239)
6.1	药理作用	(239)
6.2	药动学	(241)
6.3	临床应用	(241)
6.4	不良反应	(242)
6.5	剂量及用法	(242)
7	靛玉红	(242)
7.1	药理作用	(242)
7.2	临床应用	(242)
7.3	不良反应	(243)
7.4	剂量及用法	(243)
8	美登木素	(243)
8.1	药理作用	(243)
8.2	临床应用	(244)

8.3	不良反应	(244)
8.4	剂量及用法	(244)
9	秋水仙碱类	(244)
9.1	药理作用	(245)
9.2	临床应用	(245)
9.3	不良反应	(245)
9.4	剂量及用法	(245)
10	农吉利及双稠吡咯啉生物碱	(246)
10.1	农吉利(野百合碱)	(246)
10.2	N-氧-去甲天芥菜碱	(246)
11	莪术油	(248)
第11章	激素类抗肿瘤药物	(251)
1	糖皮质激素	(252)
1.1	药效学	(252)
1.2	药动学	(254)
1.3	临床应用	(255)
1.4	不良反应	(256)
1.5	剂量及用法	(257)
2	雌激素	(257)
2.1	药效学	(257)
2.2	药动学	(257)
2.3	临床应用	(259)
2.4	不良反应	(259)
2.5	剂量及用法	(260)
附:	磷雌氮芥	(260)
3	抗雌激素类	(261)
3.1	他莫昔芬	(261)
3.2	托瑞米芬	(264)
3.3	萘氧啉	(264)
4	孕激素类	(265)
4.1	孕激素	(265)
4.2	达那唑	(267)
5	雄激素类	(268)
5.1	药效学	(268)
5.2	药动学	(269)
5.3	临床应用	(269)
5.4	不良反应	(269)
5.5	剂量及用法	(269)

6	抗雄激素类	(270)
6.1	氟他胺	(270)
6.2	醋酸环丙孕酮	(272)
6.3	尼鲁他胺	(274)
6.4	酮康唑	(274)
7	促黄体激素激动剂	(275)
7.1	亮丙瑞林	(275)
7.2	戈舍瑞林	(276)
7.3	布舍瑞林	(277)
7.4	高那瑞林	(277)
8	芳香酶抑制剂	(278)
8.1	非甾体类芳香酶抑制剂	(279)
8.2	甾体类芳香酶抑制剂	(281)
9	肾上腺皮质抑制剂	(283)
第12章 铂类配合物及其他		(287)
1	铂类配合物	(287)
1.1	顺氯氨铂	(287)
1.2	卡铂	(294)
1.3	氯羟丙胺铂	(296)
1.4	草酸反式环己二胺铂	(297)
2	甲基化剂	(297)
2.1	甲基苄肼	(297)
2.2	氮烯咪胺	(301)
2.3	六甲蜜胺	(304)
3	酰化剂	(306)
3.1	药理作用	(307)
3.2	药动学	(308)
3.3	临床应用	(309)
3.4	不良反应	(309)
3.5	剂量及用法	(309)
4	其他	(309)
4.1	胺苯吡啶	(309)
4.2	苏拉明	(310)
4.3	黄酮-8-乙酸	(312)
第13章 生物反应调节剂及细胞因子		(317)
1	卡介苗	(318)
1.1	药理作用	(318)
1.2	临床应用	(319)