

阿霉素 的临床应用

(第二版)

王肇炎 陈正玉 赖清宏 编



人民卫生出版社

阿霉素的临床应用

(第 二 版)

王肇炎 陈正玉 赖清宏 编

人 民 卫 生 出 版 社

(京)新登字081号

图书在版编目(CIP)数据

阿霉素的临床应用 / 王肇炎 等 编. —2版. —北京: 人民卫生出版社, 1994

ISBN 7-117-01663-9

I. 阿…

II. 王…

III. 阿霉素

IV. R979.1

阿霉素的临床应用

(第二版)

王肇炎 陈正玉 赖清宏 编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

河北省遵化市印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 5号印张 126千字

1991年10月第1版 1993年11月第2版第2次印刷

印数: 20 101—26 600 定价: 5.80元

〔科技新书目306—183〕

再版序言

为了进一步推广国产阿霉素的临床应用，介绍含阿霉素的联合化疗方案的新进展，探索科研—生产—临床三结合的一些经验，根据近两年来国内外的最新文献，在第一版的基础上，本着充实、更新和精简的原则，作了较大的修订，重点是补充中华医学会1992年6月召开的“阿霉素临床应用专题讨论会”以后发表的论著；精选1992年以来国外有关阿霉素应用300余篇论文中的部分材料；附录有关抗癌药物的中英文名称对照，希能促进阿霉素在临床上的普及应用，推动我国肿瘤化疗事业的发展。

本书自第一版以来，承蒙广大读者的厚爱，许多专家和同道的支持和鼓励，这次的修订工作中，湖南省肿瘤研究所药理研究室陈正玉副主任医师及中华医学会华明肿瘤医药开发研究会赖清宏副研究员的参与下进行的，湖南省肿瘤医院汪安兰与林俐主治医师及曾玮、韩湘徽、刘晓红同志热情帮助，谨致以衷心的感谢。

由于时间仓促，考虑不周，缺点、错误与遗漏在所难免，敬希批评指正。

王肇炎

1993年6月

序

药品是医务人员使病人恢复健康的重要手段，也是降低疾病发病率及死亡率的重要保证。抗肿瘤药的不断发现被誉为治疗学第二次革命的里程碑之一，它使肿瘤内科学得以诞生并使肿瘤治疗有了改观。1988年Elion及Hitchings被授予诺贝尔医学奖一事表明，抗肿瘤药研究的历史性成就已为举世公认。但是，肿瘤是一类非常复杂的疾病，尽管医药科学在不断进步，人类仍面临严重的挑战。新的诊断及治疗理论及药物的发现是解决这一挑战的决定性环节。阿霉素的发现是肿瘤化疗的重要基石之一，使肿瘤化疗进入一个新阶段。

蒽环类抗癌抗生素多为链霉菌的发酵产物，有些是半合成化合物。柔红霉素（daunomycin, daunorubicin）是最早发现的一个蒽环类抗癌抗生素，由意大利Arcmone确定其化学结构，Di Marco等发现其抗肿瘤活性，谭天均（C. Tan）及Bernard等证明对儿童白血病有明显疗效，但对实体瘤无效。苏联学者Gause等在大约同一时期也发现这一物质，命名为Rubomycin。

阿霉素是第二个被发现的蒽环类抗生素，Di Marco最早发现其抗肿瘤活性，证明其化疗指数高于柔红霉素，但体外试验表明阿霉素的活性低于柔红霉素。1968年Bonnadona首先进行临床试验。第一个病人为一22岁男病人，纤维肉瘤肺转移，治疗3周后病人因副作用拒绝继续治疗（脱发，白细胞减少及口腔炎），但意外地胸片显示肺转移灶明显缩小。受这一治疗效果的鼓舞，进行了大量研究。到1970年就报告

了 150 例临床试用结果。目前阿霉素是治疗实体瘤不可缺少的抗肿瘤药。王肇炎主任医师应邀编写的这本书将适应临床需要,对在临床第一线从事肿瘤化疗的医生有重要参考价值。

韩 锐

1991年 8 月于中国医学科学院药物研究所

序 言

目前，肿瘤治疗已进入综合治疗的时代。根据肿瘤病人的机体状况及肿瘤的病理类型、侵犯范围（病期）和发展趋向，合理地、有计划地应用现存治疗手段，以期较大幅度地提高治愈率和改善生活质量的概念已为广大肿瘤学家所接受。内科治疗作为一种全身治疗方法在综合治疗中占有一定重要地位。近代化学治疗仅有40余年的历史，通过调整病人的免疫反应消灭或控制肿瘤，即生物反应调节剂（BRM）的历史也仅有10余年，但已受到广泛重视，并且是最活跃的研究领域之一。在肿瘤内科治疗的发展历史上，60年代末70年代初进入临床的阿霉素和顺铂被认为是前进中的第三个里程碑，这两个药物的特点是抗癌谱广，而且对乏氧细胞也有作用，使临床化疗有了重要的提高。但由于两药都有相当毒性，因之合理、正确使用十分重要。

阿霉素于60年代进入临床以后，在过去20年间经过很多国家的临床试用，证明对急性白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、小细胞肺癌、消化道癌、睾丸肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、膀胱癌、神经母细胞瘤、骨及软组织肉瘤中都有肯定的疗效，有的已成为第一线方案。阿霉素也是世界卫生组织（WHO）14个基本药品之一，是当前临床上最常见的抗肿瘤药物之一。

我们自70年代末即开始应用阿霉素。在80年代开始试用国产阿霉素。现在我们十分高兴地看到国产阿霉素已正式投放市场。并得以在国内广泛应用。王肇炎医师广泛收集近年

来有关阿霉素的国内外文献,编成这一小册子,无疑将对同道们正确、合理地使用阿霉素具有参考意义,从而也将会给广大患者带来裨益。同时,对提高我国肿瘤内科的学术水平也将有一定贡献。当然,任何个人的知识和经验都是有限的,本书不全面完整之处,深望同道们补充、指正。

孙 燕

1991年6月于中国医学科学院肿瘤医院

前 言

应中华医学会肿瘤学会华明肿瘤医药开发研究会之邀，为推动国产阿霉素的临床应用，造福于肿瘤患者编写本书，本书的治疗方案系选自国内外1988年以来的最新文献，重点论述阿霉素和其他抗肿瘤药物的联合应用。这些疗法适用于晚期及/或转移性肿瘤的全身治疗，亦论及新辅助化疗（手术前或放疗前化疗）与辅助化疗。

原则上一般状况良好，且血象在正常范围的病人方可应用化疗。使用的剂量要按体表面而定。凡有以下情况都应当减少剂量：①患者的一般情况差；②出现骨髓抑制（无论治疗开始或治疗过程中出现）时；③有肝肾功能损害，或为肝转移癌；④同时进行放射治疗，或者病人新近曾接受放疗或化疗等。若出现严重的毒副反应，或者治疗后出现恶化时，就有必要暂停用药。总之，要按整体观念，个体化原则，选用最佳方案和应用剂量。

阿霉素的最大总剂量是 $550\text{mg}/\text{m}^2$ （国内 $450\text{mg}/\text{m}^2$ ），超出此极限，心肌病的发病率明显增加。对纵隔心包区曾进行放疗或正在进行放疗的患者，总剂量应当减少，若有任何心脏功能损害的征兆，即使是初期的征象，也有必要停止使用阿霉素，同时，保护心肌的药物，亦可有选择地应用。

为了更好地观察总结，本手册列举活动状况（PS）、体表面积计算的图表、剂量调整准则、常用抗癌药的主要毒性、实体瘤客观疗效标准以及毒性分级等。应当指出，抗癌治疗常会引起颇大的毒性，应仔细权衡利弊以确定采用何种

化疗方案。本书所列方案之用法方法均有出处，应用时可参考有关文献核对，并在一定的理论、经验和实验的基础上选用，在剂量和疗程安排上，应根据具体病人情况，强调个体化原则。

非常感谢我国著名的肿瘤内科学家孙燕教授和著名的抗癌药理学家韩锐教授，在百忙中挤出时间审阅本稿并热忱作序。在编写本书时，还承蒙辜恩燕主任医师及周定、季梅、林俐及张宏等同志的大力支持与协助，谨表谢意。

限于水平，加之时间仓促，错误之处定所难免，敬希同道指正。

王 肇 炎

1991年9月于湖南省肿瘤医院

目 录

阿霉素的抗肿瘤作用	1
国产阿霉素临床应用进展	5
应用化疗药物有关的观察与评估指南	7
一、病人的活动状况(PS计分)	7
二、体表面积计算图	8
三、抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准*(WHO 标准)	9
四、实体肿瘤客观疗效的定义	12
五、抗癌药物剂量调整准则	14
六、常用20种化疗药物的致吐作用	16
七、各种化疗药物对器官的毒性	17
八、注射化疗药物注意事项与药物漏出血管外的处理	19
治疗方案	20
一、白血病	20
(一) 急性淋巴细胞白血病	20
(二) 急性粒细胞白血病	21
二、淋巴瘤*	24
(一) 何杰金病	24
(二) 非何杰金淋巴瘤	31
三、多发性骨髓瘤	47
四、头颈部癌	49
(一) 涎腺癌	50
(二) 甲状腺癌	51
(三) 鼻咽癌	52
五、乳腺癌*	53

六、肺癌	74
(一) 小细胞肺癌*	75
(二) 非小细胞肺癌	88
七、食管癌	92
八、胃癌*	94
九、胃肠癌	100
十、晚期腺癌	101
十一、胰腺癌	104
十二、肝癌	105
十三、泌尿生殖系统肿瘤	111
(一) 宫颈癌	111
(二) 子宫内膜癌	113
(三) 卵巢癌*	116
(四) 膀胱癌*	126
(五) 尿道上皮癌	133
(六) 前列腺癌	139
(七) 睾丸恶性肿瘤*	142
十四、骨及软组织肉瘤*	143
(一) 骨肉瘤	143
(二) 软组织肉瘤	146
十五、其他	149
(一) 恶性黑色素瘤	149
(二) 神经母细胞瘤	150
(三) 免疫性增殖性小肠疾病(地中海型腹部淋巴瘤)	151
(四) 肾母细胞瘤	151
附一 阿霉素的毒副反应	152
附二 止呕方案	153
附三 化疗药物索引(中英文名称对照)	154

注: *用阿霉素治疗有肯定的效果

阿霉素的抗肿瘤作用

阿霉素 (adriamycin, ADM; doxorubicin, DXR) 是第二个被发现的蒽环类抗生素, 因其产生菌来自阿得利亚海地区而得名。阿霉素有广谱的抗肿瘤作用, 体外试验显示它对肿瘤细胞有一定选择作用, 体内动物移植性肿瘤试验证明, 它比柔红霉素作用强, 抗癌谱广 (表1)。70年代开始报告临床试用以来, 它是治疗常见实体瘤最有效的药物之一, 在联合化疗方案中应用范围相当广泛, 临床研究表明阿霉素是一种广谱的抗肿瘤药物, 故它的发现使肿瘤化疗进入一个新阶段。

表 1 阿霉素及柔红霉素对动物移植性肿瘤作用的比较

抗肿瘤活性		
	柔红霉素	阿 霉 素
L1210	+	++
P-388	++	+++
EAC	+	++
S-180(股水瘤)	+	++
吉田肉瘤	++	++
S-180(实体瘤)	+	++
Lewis肿瘤	+	+
乳腺癌	+	+++

阿霉素的药理作用

阿霉素引起的生物化学作用原理可能有多种。一般认为它的细胞毒作用是与DNA结合，既可与纯化的DNA双螺旋键结合，也可与细胞的天然染色质结合，将人染色体标本用阿霉素处理，在荧光显微镜下清楚可见橘红色的荧光带，几种方法证明，阿霉素及柔红霉素与DNA结合是由于它们嵌入DNA碱基对中，故又称嵌入剂 (intercalator)，嵌入剂可以平行地结合于双螺旋的碱基对之间，引起DNA变形，而改变DNA构形，从而阻碍复制及转录阻止DNA及RNA的合成及DNA修复。显微镜下可见染色体损伤。但是，很难完全用对DNA的单一效应来解释阿霉素的作用，它对核酸生物合成的抑制是阿霉素作用的另一侧面，实验证明阿霉素可明显抑制标记前体化合物参入DNA及RNA，这种抑制可表现在完整细胞，也可表现在无细胞系统，但在体外多聚酶系统其抑制作用更明显。此外，它本身或与其与铁络合及DNA形成的复合物，均可通过氧化还原作用，产生反应性很强的游离基可与脂质反应，与膜结合，据信这主要与心毒性有关。

阿霉素与红比霉素等有交叉耐药，与放线菌素D也有交叉耐药。耐药的产生与透过细胞膜减少及细胞内药物存留减少有关。癌细胞对阿霉素所产生的获得性抗药性多属于多药抗药性 (multiple drug-resistance, MDR)。

阿霉素对细胞周期的影响：对指数增殖期细胞的杀伤作用最明显，其中S期细胞比G₁期细胞更敏感，G₂+M期细胞也较敏感，周期外细胞虽也可被杀伤，但敏感性较差。

阿霉素在人体内主要被还原为阿霉素醇，后者为细胞毒性代谢物，这一反应为NADPH依赖性醛酮还原酶催化。阿霉素醇进而为各种组织中微粒体糖苷酶水解为非糖根及氨基

糖。非糖根再经去甲基，与硫酸或葡萄糖醛酸合成为脂而排出体外。组织分布研究证明，静脉注射后药物主要分布于脾、肾、肺及肝中，脑脊液中测不到药物（表2）。药物从血浆中清除分为三相，第一相的生物半衰期为12分，第二相为3.3小时，第三相为30小时。

阿霉素的主要副作用为骨髓抑制，表现为白细胞减少，一般在用药后10~14天出现，在第21天恢复。血小板及红细胞也会减少，但一般不严重，消化道毒性表现为恶心，呕吐，为即刻反应。口腔炎的发生与剂量有关。几乎所有病人皆出现脱发，但治疗停止后可恢复。亦有免疫抑制及致突变作用。阿霉素的心脏毒性值得注意，可出现两种情况：一为早期短暂的心电图异常，如心动过速，期外收缩，S-T升高；心律不齐，T波异常等，约10~25%，可自然恢复；一

表2 阿霉素在组织中的浓度水平 ($\mu\text{g/g}$)

脑	未测到
脂肪	0.37
骨骼肌	1.12
心	2.63
胰	2.40
肝	1.95
大肠	4.63
肺	6.13
脾	14.70
肾	16.80

为延迟性进行性心脏病发生率为1~2%，表现为急性充血性心力衰竭，与累积总量密切相关。王淑琴等报告用ADM160例，累积量400~450mg/m²时有4例死于心衰，QRS低电压

≥30%可能系慢性心毒性的先兆表现(中华肿瘤杂志1991; 13:71)。关键在于预防,故要控制应用的累积总量,尚需寻找防止心肌损伤的药物或办法。

蒽环类化合物对大鼠的心脏毒性与临床经验一致,阿霉素,柔红霉素及红比棕相比,其毒性依次下降。注射阿霉素24小时前,用维生素E处理,可减少大鼠的心脏病变,但不影响疗效,若预先经放射治疗(心脏在放射区内),有可能出现阿霉素心肌病变的危险,有报告指出,预先给 ICRF-159或 ICRF-187可降低柔红霉素对金黄地鼠的心脏毒性。

注射时药物宜用5%葡萄糖或0.9%生理盐水稀释,不宜用蒸馏水,推注用浓度为2mg/ml。阿霉素与红比霉素不能口服,因口服时对药物在胃肠道内可被破坏,蒽环与柔红糖胺分离,这些药对组织的刺激性强,注射后不能漏在血管外。注射时要选择合适静脉,不宜反复在同一血管注射。静脉输注如漏出血管外,出现疼痛或肿胀应不迟疑拔针,速用冰敷等处理,再在另处重新注射。

王肇炎,韩 锐主编。肿瘤药物治疗。北京,人民卫生出版社, 1990; 70~79, 133~143

国产阿霉素临床应用进展

阿霉素是一种临床应用多年、抗瘤谱广的抗癌抗生素，尤其对实体瘤有较好的疗效，因而受到医药界的重视。广东汕头经济特区鮀滨制药厂—华明医药有限公司开发生产的注射用盐酸阿霉素制剂，是引进日本生产线，应用其原料和技术生产的产品，获汕头经济特区先进技术企业奖。产品为橙红色粉末，呈疏松块状，HPLC图谱显示阿霉素制剂(P82~83)的纯度略比意大利产品高，且通过了美国FDA检验。本品无臭味，水溶液pH值为3.8~6.5，易溶于水，微溶于甲醇，几乎不溶于丙酮、乙醚或氯仿。其水溶液的稳定性依赖于pH，在酸性水溶液中大致稳定，在碱性溶液中不稳定。每支含阿霉素盐酸盐10mg、20mg或50mg，以及适量的乳糖。

自阿霉素1990年投产以来，首先经北京市肿瘤防治研究所，天津市肿瘤防治研究所，上海胸科医院，广州中山医科大学肿瘤医院等8家临床单位验证，它在联合化疗方案应用，对恶性淋巴瘤、肺癌、肝癌等有较好的疗效，如7例小细胞肺癌，用CAV方案治疗，6例有客观疗效，其中1例化疗后手术切除标本病理组织学检查发现，癌细胞全部坏死，并伴有大量纤维组织增生；11例非何杰金淋巴瘤CR+PR达90.8%。118例试用过程中，约半数病例出现轻度到中度的脱发，消化道反应及骨髓抑制，未发现明显的心脏毒性。

1990年4月由中华医学会主持，在北京召开了鮀滨—华