

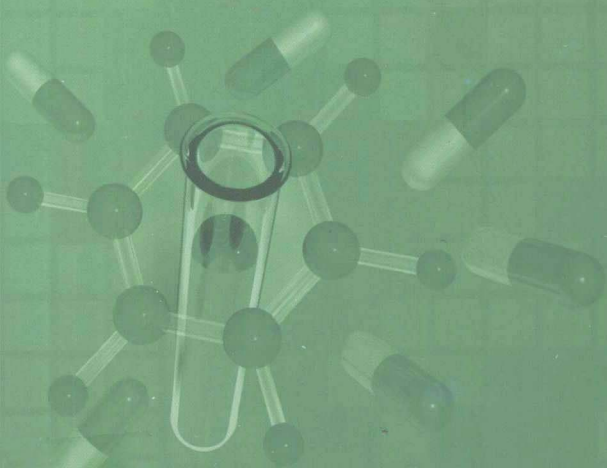
“十一五”国家科技支撑计划重点课题

“基层医疗机构主要基本药物合理使用评价和研究”

(课题编号: 2009BAI76B03)

基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书

抗肿瘤药物的合理使用



中国药学会 组织编写

复旦大学附属肿瘤医院 编 著
哈尔滨医科大学附属第二医院



人民卫生出版社



“十三五”国家重点出版物出版规划项目
“健康中国2030”重点出版物出版规划项目
中国医药出版社有限公司

国家卫生健康委员会医政医管局组织编写

抗肿瘤药物的合理使用

中国医药出版社有限公司 医药分社

国家卫生健康委员会医政医管局 组织编写
中国医药出版社有限公司 出版

中国医药出版社有限公司

基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书

抗肿瘤药物的 合理使用

中国药学会 组织编写

复旦大学附属肿瘤医院

哈尔滨医科大学附属第二医院

编 著

主 编 翟 青

副主编 张志仁

编 者 (按姓氏笔画排序)

王春敏 刘高峰 许世伟 杜智敏

余 波 张志仁 陆 冰 翟 青

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

抗肿瘤药物的合理使用/中国药学会组织编写.

—北京:人民卫生出版社,2011.12

(基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书)

ISBN 978-7-117-15147-4

I. ①抗… II. ①中… III. ①抗癌药-用法-技术培训-手册 IV. ①R979.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 237182 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

抗肿瘤药物的合理使用

组织编写: 中国药学会

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 3

字 数: 76 千字

版 次: 2011 年 12 月第 1 版 2011 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15147-4/R·15148

定 价: 10.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

《基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书》

编审者名单

名誉主编 李大魁

主 编 王育琴

编审人员 (按姓氏笔画排序)

马满玲	王宝新	王育琴	王家伟	王晓华
文晓柯	方 芸	尹一子	史 学	冯 欣
冯婉玉	刘 萍	汤海峰	汤致强	杨 蓓
李玉珍	李艳妍	何菊英	谷 容	宋立刚
张石革	张毕奎	张伶俐	张晓乐	张继春
范鲁雁	周 权	周筱青	赵春杰	赵培西
胡汉昆	侯连兵	施孝金	班立丽	秦 侃
唐 尧	梅 丹	崔一民	董亚琳	傅宏义
童荣生	赖伟华	甄健存	翟 青	

编委会办公室人员

主 任 周颖玉

副 主 任 肖 鲁 施 阳

成 员 周金娜 张 蕾 邢立欢 耿向楠

第一章 抗肿瘤药物概述	/1
第一节 概论★	/1
一、肿瘤的诊断	/1
二、肿瘤的治疗	/3
第二节 抗肿瘤药物分类★★★	/3
一、根据药物结构和来源分类	/3
二、根据抗肿瘤药物对细胞周期的敏感性不同分类	/4
第三节 抗肿瘤药物作用机制★★★	/4
第四节 抗肿瘤药物使用原则★★	/5
第五节 抗肿瘤药物不良反应防范原则★★	/6
一、药物外渗	/6
二、胃肠反应	/7
三、骨髓抑制	/8
四、肝脏毒性	/10
五、心脏毒性	/11
六、肺毒性	/12
七、肾及膀胱毒性	/12
八、神经毒性	/14
九、皮肤毒性	/14
十、药物过敏反应	/15
十一、远期毒性	/15

目 录

第二章 抗肿瘤药物各论 /17

第一节 抑制核酸(DNA 和 RNA)生物合成的药物*** /17

- 一、抑制胸苷酸合成酶的药物 /17
- 二、抑制 DNA 多聚酶的药物 /17
- 三、抑制核苷酸还原酶的药物 /17
- 四、抑制二氢叶酸还原酶的药物 /18
- 五、抑制嘌呤核苷酸合成的药物 /18

第二节 直接破坏 DNA 结构与功能的药物*** /24

- 一、烷化剂 /24
- 二、与 DNA 结合的金属化合物 /24
- 三、与 DNA 起烷化作用的抗生素 /25

第三节 干扰转录过程阻止 RNA 合成的药物*** /31

- 一、放线菌素类 /31
- 二、蒽环类 /31

第四节 影响蛋白质合成与功能的药物*** /34

- 一、干扰微管蛋白形成的药物 /34
- 二、阻止微管蛋白解聚的药物 /34

第五节 影响激素平衡的药物*** /37

第六节 影响骨代谢药*** /40

第七节 分子靶向药物*** /43

第八节 免疫调节药物*** /48

第九节 抗肿瘤辅助治疗药物** /57

第三章 常见问题及解答** /75

参考文献 /82



抗肿瘤药物概述

第一节 概 论★

近半个世纪以来,肿瘤疾病在医学领域内的地位愈来愈重要,目前已成为多发病、常见病,为居民死亡原因的第一、二位,严重威胁人民的健康。

一、肿瘤的诊断

尽管肿瘤是一类病因复杂、表现很不一致的疾病,但也具有共性。认识这些共性就成了确定诊断和制定治疗的关键。

1. 全身任何部位,除头发和指甲以外,都可以发生肿瘤。由于肿瘤是自体细胞发生的,机体对于它不像细菌、病毒入侵反应那么强烈。

2. 肿瘤在其发生、发展过程中总的规律是不断发展的。

3. 早期症状常不明显,但只要重视还是可以发现的。肿瘤不能单靠症状判断,它的特异性很差,与很多疾病有相似的表现。但临床症状的出现需引起重视,常是诊断肿瘤的开端,例如不正常的出血、破溃,常标志着黏膜不完整,应查明原因。病史可以代表肿瘤的发展过程,提供有价值的线索。体检可以发现很多有用的资料和数据,有的表浅部位的肿瘤很多可以通过体检、肛门指诊、内镜检查直接看到,并可取细胞涂片或活组织。因此,健康检查、肿瘤普查很重要。

4. 影像学检查发展很快,提供肿瘤存在、播散范围的重要依据,为制定方案及观察疗效提供了依据。

抗肿瘤药物的合理使用

5. 取得细胞或组织学证据仍然是当前确定肿瘤诊断的主要依据。

6. 有些肿瘤具有生物化学、免疫学方面的标志物是确定诊断的主要依据,但有可靠标志物的不多,最常用的是HCG、AFP、CEA等。分子生物学的标志物正在发展,将会愈来愈多地应用于临床。

7. 了解机体的整体即免疫功能状况,提高生活质量是近年来一个新的重要课题。未来的诊断应当包括疾病和机体两个方面。

8. 鉴别诊断 确定肿瘤诊断,十分强调病理细胞诊断的重要性。

(1)和其他疾病鉴别的要点是肿瘤不断进展的基本特征。绝大多数肿瘤是身体细胞恶变,一般不引起发热和炎性反应,早期相对来说症状不多。有时有非特异性症状和免疫抑制,其他大多是功能性改变或浸润压迫引起。

(2)重视癌前病变的存在,发展的程度和阶段,有的癌前病变可在一定阶段癌变,应特别注意不要满足于已有的病理结果。多发性结肠息肉的癌变,萎缩性胃炎和胃溃疡的癌变有时甚至是多发的,如能连续观察某些标记物包括慢性肝炎的AFP,消化道慢性疾病的CEA对判断恶变都有帮助。目前,已阐明在癌前病变即有p53抑癌基因的失活或变异及某些癌基因的激活,将来有可能通过分子生物学早期发现癌变,及时治疗。

(3)转移灶和潜在亚临床的转移的发现有助于正确制定综合治疗计划。

(4)不能在短时间内确诊的病人,有时观察一段时间是必要的,对于大部分恶性肿瘤,“诊断性”治疗有害无益。因为现有肿瘤治疗的主要手段都有双重性,可给病人带来一定的伤害。在未诊断时一般不宜贸然开始治疗。

(5)病人可有其他并发症或继发于肿瘤的其他疾病,并可有第二原发肿瘤,在治疗前应诊断清楚。

二、肿瘤的治疗

半个世纪以前,肿瘤治疗只有手术和放射治疗,一般说来只有早期病人有治愈的机会,约占全部患者的 1/3。随着内科治疗及辅助治疗的发展,目前的治愈率接近全部患者的 1/2。目前肿瘤治疗的方法除手术治疗外,还包括肿瘤的药物治疗、基因治疗、生物治疗、靶向治疗、姑息治疗和支持治疗等。很多肿瘤都用到了联合药物治疗方案。

多数抗肿瘤药物选择性差,在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时,对正常细胞也有损害,引起不良反应。根据抗肿瘤药物的特性,结合患者的实际病情,选择适宜的药物和方法,尽可能地减小不良反应的发生,提高肿瘤治疗的疗效,是抗肿瘤药物的使用原则。

第二节 抗肿瘤药物分类***

抗肿瘤药物种类繁多,包括直接作用于肿瘤细胞本身的细胞毒类药物、新型的靶向制剂以及一些抗肿瘤辅助治疗药物。

一、根据药物结构和来源分类

分为烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、植物碱类、激素类和杂类等六大类。

1. 烷化剂 化学结构中含有活泼的烷化基团,可与生物大分子中含丰富电子的基团发生烷化反应,杀死肿瘤细胞。包括环磷酰胺(CTX)、亚硝脲类等。

2. 抗代谢药 其化学结构与体内某些细胞生理代谢物相似,但不具备它们的功能,竞争性抑制细胞增殖。包括氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶,5-FU)、阿糖胞苷(Ara-C)、甲氨蝶呤(MTX)和巯嘌呤(6-MP)等。

3. 抗肿瘤抗生素 是由微生物产生的具有抗肿瘤活性的

基层医务人员基本药物合理使用培训手册

抗肿瘤药物的合理使用

化学物质。包括放线菌素 D、蒽环类、博来霉素、丝裂霉素和柔红霉素等。化学结构多样,作用机制也不尽相同。

4. 植物碱类 从植物中分离、提取甚至进行人工合成的一类抗肿瘤药物。包括长春碱类、三尖杉植物碱、鬼臼毒素衍生物、紫杉醇类。这类药物可抑制 RNA 合成,阻止微管正常功能,干扰增殖细胞的纺锤丝的生成,抑制有丝分裂,导致细胞死亡。

5. 激素类 通过人体激素或抗激素的应用,使体内激素平衡受到影响,肿瘤生长所依赖的条件发生变化,使其增殖受到抑制。常用的药物有他莫昔芬(三苯氧胺)、甲羟孕酮等。

6. 杂类 包括铂类化合物等。

二、根据抗肿瘤药物对细胞周期的敏感性不同分类

分为细胞周期特异性药物和细胞周期非特异性药物(详见本章第三节)。

第三节 抗肿瘤药物作用机制***

抗肿瘤药物是通过抑制肿瘤细胞增殖或导致肿瘤细胞死亡来发挥抗肿瘤作用的。本书重点讨论抗肿瘤药物的作用机制,据此对其分类为:

1. 抑制核酸(DNA 和 RNA)生物合成的药物 此类药物的化学结构与细胞生长繁殖所必需的物质如叶酸、嘌呤碱、嘧啶碱等相似,能竞争性的拮抗相关的物质代谢,干扰核酸的正常生物合成,因此又称抗代谢药。这类药物主要作用于细胞周期中的 DNA 合成期,即 S 期,属于细胞周期特异性药物。

2. 直接破坏 DNA 结构与功能的药物 此类药物能与核酸、蛋白质中的亲核基团(羧基、氨基、磷酸根等)发生反应,以取代亲核基团中的氢原子,引起 DNA 双链间或同一链间碱基对发生交叉联结,使 DNA 链交联或断裂,从而破坏 DNA 结构,影

响 DNA 的功能,使核酸、酶等生化物质结构和功能损害,不能参与正常代谢。

3. 干扰转录过程阻止 RNA 合成的药物 此类药物干扰转录过程和阻止 RNA 合成,属于 DNA 嵌入剂。嵌入到 DNA 双螺旋中相邻的鸟嘌呤和胞嘧啶碱基之间,与 DNA 结合成复合体阻碍 RNA 多聚酶的功能,阻止 RNA 尤其 mRNA 的合成,属周期非特异性药物。

4. 影响蛋白质合成与功能的药物 影响纺锤丝形成;干扰核蛋白体功能;干扰氨基酸供应。

5. 影响激素平衡的药物 某些肿瘤如前列腺癌、甲状腺癌、乳腺癌等的生长依赖于体内激素水平,此类药物通常是激素或激素拮抗剂,主要通过特异性与激素受体结合,改变体内激素平衡失调状态,以抑制这些激素依赖性肿瘤的生长,从而发挥抗肿瘤作用。

6. 影响骨代谢的药物。

7. 分子靶向药物。

8. 免疫调节药物。

9. 其他抗肿瘤辅助治疗药物。

第四节 抗肿瘤药物使用原则★★

在抗肿瘤药物的实际应用中,抗肿瘤药物的疗效和毒性不易分离。为了提高疗效,减低毒性及减少耐药,设计化疗方案时应遵循以下主要原则。

1. 选择单药的最适用给药方案 每种药物都在各自最适给药方案中发挥它们最大的疗效。如阿糖胞苷单药使用一般是每次 2g,连用 3 天。

2. 序贯疗法 根据细胞增殖动力学规律,对生长比例较低的肿瘤,先用周期非特异性药物,大量杀灭瘤细胞,待 G_0 期细胞进入增殖周期后,再用周期特异性药物。对生长比例高的,则先

用杀灭 S 期或 M 期的周期特异性药物,然后用周期非特异性药物杀灭其他各期细胞。

3. 联合用药 优点是可以提高疗效及延缓耐药性的产生。

联合化疗方案的药物选择应考虑药物作用的靶部位和不同肿瘤的细胞增殖动力学特点。选择作用机制不同,且毒性尽可能不重复的药物。应将作用于不同时期的药物联合应用,并且可以对不同的靶部位同时作用,以起到优势互补的作用。

第五节 抗肿瘤药物不良反应防范原则**

一、药物外渗

(一) 临床表现

许多化疗药物可对组织产生化学性刺激(刺激剂),引起化学性炎症,有的药物还可使组织形成水疱(发泡剂如氮芥)。药物注入静脉可引起化学性静脉炎,漏出或外渗到血管外可表现局部皮下或深部组织红肿、疼痛,甚至坏死、溃疡,可经久不愈。常见此类药物发泡剂为氮芥、放线菌素 D、丝裂霉素、蒽环类如多柔比星(阿霉素)等及长春碱类药等。刺激剂常见为卡莫司汀、依托泊苷、替尼泊苷及达卡巴嗪等。

(二) 预防及处理

1. 预防 静脉注射应选择前臂近心侧静脉穿刺,避免手背及关节附近部位,并观察、证实静脉穿刺成功,输液流畅无外渗后方可静脉注入或静脉滴入化疗药物。深静脉插管化疗则更有助于防止和减少化疗所致静脉炎,并减少反复长期化疗静脉穿刺的疼痛。

2. 处理

(1)一旦发生化疗药物外渗,局部皮下疼痛或肿胀,停止输注,一般可立即皮下注射生理盐水使药物稀释,并冷敷(长春碱类除外)。

(2)解毒剂的应用:氮芥可应用 10% 硫代硫酸钠 4ml 加注射用水 6ml 浸润注射于外渗部位。丝裂霉素、蒽环类药物可用 50%~100% 的二甲亚砷 1~2ml 涂敷外渗部位。亦有报告维生素 B₆ 局部注射可用于丝裂霉素外渗。长春碱类药物及依托泊苷、替尼泊苷可用透明质酸酶 300U 加生理盐水 1~2ml 局部注射并热敷(不宜冷敷)。

(3)个别局部严重坏死、溃疡病变,经久不愈,需考虑外科治疗。

二、胃肠反应

胃肠反应是化疗最常见的早期毒性反应,主要表现为恶心、呕吐及腹泻、便秘和黏膜炎。

(一) 恶心呕吐

1. 临床表现 恶心、呕吐可发生于化疗后数小时或数天,可导致患者水电解质紊乱,脱水、衰弱,造成拒绝或恐惧化疗。除药物对胃肠道黏膜的直接刺激外,主要由于药物引起 5-羟色胺(5-HT₃)等物质释放,最后作用于大脑皮质第四脑室化学感受区并激活延髓呕吐中枢引起呕吐。引起较重呕吐的药物为顺铂、达卡巴嗪、放线菌素 D、环磷酰胺、卡铂、多柔比星、阿糖胞苷等。

2. 处理 目前对恶心呕吐的预防和治疗有很大的进展,取得了较好的疗效。其中以 5-HT 受体拮抗剂昂丹司琼类药物疗效最好,呕吐控制率 40%~80%,加用地塞米松可提高疗效,本药无锥体外系副作用,但价格较贵。甲氧氯普胺(胃复安)加地塞米松联合应用也可收到较好止吐效果,无吐率 22%~39%,其主要副作用为甲氧氯普胺可引起锥体外系反应,苯海拉明可控制这一反应,且可提高止吐作用,甲氧氯普胺肌内注射可减少胸闷不适副作用,本药价格低廉。对引起严重呕吐的药物如顺铂,宜在用药前 30 分钟应用止吐药,可收到更好的预防和止吐效果。此类药物对乳腺癌等患者禁忌。

(二) 腹泻与便秘

1. 临床表现 化疗药物如抗代谢药伊立替康、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、放线菌素 D、甲氨蝶呤等常引起腹泻,严重可出现血性腹泻、引起脱水、水电解质紊乱等。便秘、腹胀常见于长春碱类药物,老年人尤易发生,严重者可表现为麻痹性肠梗阻。

2. 处理 腹泻可服用洛哌丁胺、颠茄类及复方樟脑酊及中药健脾利湿等对症治疗。并给予少渣易消化食物。补充水电解质,维持水电平衡。腹泻每日 5 次以上和出现血性腹泻时应停止化疗。

便秘可采取对症治疗,服用液体石蜡等软化大便或酌情用缓泻剂。麻痹性肠梗阻经保守治疗常于数日内缓解。

(三) 黏膜炎

1. 临床表现 迅速增殖的黏膜组织是最易受到化疗药物损伤的组织之一。临床表现为口腔炎、舌炎、食管炎、黏膜及胃肠道溃疡,引起进食疼痛,严重可出现血性腹泻,黏膜屏障的损伤也可导致细菌的侵入和感染的发生。常见引起黏膜炎的药物为甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、放线菌素 D 等。黏膜炎的严重程度与药物的剂量及连续用药时间成正相关。

2. 处理 应注意适当掌握用药的剂量及时间。黏膜炎的治疗主要是对症治疗可用 20%利多卡因液 15ml 进食前含漱止痛,外敷中药锡类散及治疗口腔溃疡外用药。可服用维生素 B₂ 等多种维生素。病情重时应予静脉营养支持治疗。

三、骨髓抑制

(一) 临床表现

骨髓抑制是化疗最常见的重要限制性毒副反应,粒细胞半数生存期最短 6~8 小时,因此常最先表现白细胞下降。血小板半寿期为 5~7 天,血小板下降出现较晚较轻。红细胞半寿期 120 天,化疗影响较小,下降通常不明显。

不同类型化疗药骨髓抑制的程度、出现及持续时间以及骨



髓功能恢复的时间均有不同,氮芥类烷化剂、鬼臼毒类药、蒽环类抗癌抗生素、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、亚硝脲类、卡铂等药物骨髓抑制程度较重。长春新碱、博来霉素、门冬酰胺酶及顺铂骨髓抑制较轻。环磷酰胺、氮芥、蒽环类、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、鬼臼毒类、羟基脲、长春碱类及顺铂等骨髓抑制出现快,恢复快,白细胞减少最低值出现在用药后 1~2 周左右,约 2~3 周恢复。而亚硝脲类、丝裂霉素、丙卡巴肼、白消安等白细胞减少最低值出现晚,约 3~8 周不等,恢复也较慢约 1~2 个月。

白细胞减少 $<1.0\times 10^9/L$,特别是粒细胞 $<0.5\times 10^9/L$ 持续 5 天以上,患者发生严重细菌、真菌或病毒感染率大大增加,可达 90%以上。且病情危重。

血小板 $<50.0\times 10^9/L$ 特别是 $<20.0\times 10^9/L$ 则处于出血征象,可发生脑出血、胃肠道及妇女月经期大出血等。

(二) 处理

1. 通常白细胞 $<3.5\times 10^9/L$,血小板 $<80.0\times 10^9/L$ 不宜应用骨髓抑制的化疗药物(急性白血病例外),应参考骨髓造血功能状况(白细胞及血小板计数和骨髓象)调整化疗药物剂量(表 1-1)。以免发生严重骨髓功能障碍。

表 1-1 实体瘤骨髓抑制抗癌药的剂量调整

毒性分级	白细胞数 ($\times 10^9/L$)	血小板数 ($\times 10^9/L$)	剂量调整
0	≥ 4.0	≥ 120	各种药推荐剂量的 100%
I	2.5~3.9	75~119	推荐剂量的 50%
II	< 2.5	< 75	停药,观察血象恢复正常后用药

2. 白细胞 $<1.0\times 10^9/L$,粒细胞 $<0.5\times 10^9/L$,可考虑适当应用抗菌药物预防感染,一旦出现发热应立即做血培养及药敏,并给予广谱高效抗生素治疗。应酌情给予重组人粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子或输注粒细胞。

3. 血小板 $<50.0 \times 10^9/L$ 可酌情应用泼尼松或酚磺乙胺(止血敏)等止血药预防出血。血小板 $\leq 20.0 \times 10^9/L$ 属血小板减少出血危象,应予输注血小板及较大剂量酚磺乙胺,并加用泼尼松等治疗。

四、肝脏毒性

(一) 临床表现

1. 细胞功能障碍 肝脏是机体代谢的枢纽,也是许多抗癌药代谢的重要器官。抗癌药物和其代谢产物可引起肝细胞损伤、变性甚至坏死及胆汁淤积等改变。肝脏损害多见既往已有活动性肝炎等肝病患者,通常表现急性过程,多为一过性血清谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高,或血清胆红素升高(黄疸)。常见易引起肝损害的药物为大剂量甲氨蝶呤、门冬酰胺酶、阿糖胞苷、环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷等。此外,长期服用甲氨蝶呤可引起肝纤维化、肝硬化。

2. 肝静脉闭塞病 主要见于大剂量放疗、化疗,尤其是骨髓移植的大剂量放、化疗预处理。常规剂量化疗罕见。病理表现肝内小静脉中心性、非血栓性闭塞、小叶中心肝细胞坏死。临床表现为化疗后4~5周出现黄疸、肝区痛、肝大、腹胀、腹水及原因不明体重增加。血清转氨酶及胆红素明显升高。轻型及中型可以恢复,重型病情进展快。多因多脏器功能衰竭死亡。

(二) 处理

1. 全面了解患者有无传染性肝炎等肝病史,进行肝功能及病毒性肝炎的血清学检查。对患者肝功能状况有全面评估,正确选择化疗药物及剂量。

2. 通常可应用10%葡萄糖、维生素C及复合维生素B、联苯双酯等保肝药物治疗。

3. 肝静脉闭塞病目前尚缺乏特异有效治疗方法,主要为对症支持治疗,保持水电平衡、改善肾血流量、适当应用利尿剂、防治脑病等。