

中国医学科学院日坛医院内科 中国医学科学院药物研究所肿瘤组编

1-62

内 容 提 要

全书分两篇。第一篇为总论，介绍抗肿瘤药物概况和治疗原则。第二篇为各论，介绍各种药物的名称、结构式、性状、药理、用途、用法、副作用、注意事项、规格和贮存方法等。书中内容较为实用，可供广大基层医药人员和肿瘤防治人员参考。

抗肿瘤药物手册

中国医学科学院日坛医院内科
中国医学科学院药物研究所肿瘤组 编

*

石油化学工业出版社 出版

(北京安定门外和平北路16号)

燃料化学工业出版社印刷二厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

*

开本 $787 \times 1092 \frac{1}{32}$ 印张 $5 \frac{1}{2}$

字数 120 千字 印数 1—2,000

1975 年 9 月第 1 版 1975 年 9 月第 1 次印刷

书号 15063+化98 定价 0.55 元

毛主席语录

路线是个纲，纲举目张。

应当积极地预防和医治人民的疾病，
推广人民的医药卫生事业。

把医疗卫生工作的重点放到农村去。

我们应该谦虚，谨慎，戒骄，戒躁，
全心全意地为人民服务，……

前 言

无产阶级文化大革命取得了伟大胜利，批林批孔运动正在普及、深入、持久地开展，广大医务人员的阶级斗争、路线斗争觉悟和执行毛主席革命路线的自觉性不断提高。在这一大好形势的推动下，近年来我国抗肿瘤药物方面的研究取得了较大的进展。目前临床常用的抗肿瘤药，我国均可自制生产，而且还创制了一些新药。一九七二年全国抗癌药物经验交流学习班上，经卫生部、原燃化部和商业部有关同志协商，将25种抗肿瘤药扩大生产和推广使用，这给普及肿瘤治疗提供了有力的武器。我们受石油化学工业部医药局委托，从事本手册的编写工作。

本书主要介绍国内已生产和正在试制的抗肿瘤药。关于中草药方面仅编入了作成制剂的部分药物。对于一般中草药，读者可参考其他有关中药书籍。书中重点介绍了临床常用的抗肿瘤药物及其应用知识，供广大基层医务工作者和从事肿瘤防治的医药人员参考。但由于我们的马列主义、毛泽东思想水平不高，实践经验不多，书中可能有不少缺点和错误，希望读者批评指正。

本书在编写过程中，得到了石油化学工业部医药局和全国肿瘤防治研究办公室的鼓励和支持。中国科学院药物研究所(上海)为本书编写了甲氧芳芥、抗瘤新芥、消瘤芥、抗癌锑药物部分，上海医药工业研究院编写了抗瘤氨酸和尿嘧啶芳芥药物部分，完稿前又承有关同志审阅，提出了宝贵意见，在此一并致谢。

编者 一九七四年三月于北京

目 录

前言

第一篇 抗肿瘤药物概况

第一章	肿瘤药物治疗的发展和现状	1
第二章	寻找新药的途径	3
第三章	抗肿瘤药物的筛选方法	7
第四章	细胞增殖动力学和临床化学治疗的关系	8
第五章	肿瘤药物治疗的临床水平、适应症和 给药途径的选择	13
第六章	合理用药	22
第七章	药物的毒性和处理	29
第八章	新药试用的方法	33
第九章	解放以来我国抗肿瘤药物研究的成果	40

第二篇 药 物

第一章	烷化剂	43
	盐酸氮芥 (Nitrogen mustard hydrochloride)	44
	环磷酰胺 (Endoxan)	47
	甘磷酰芥 (M 25)	50
	苯丁酸氮芥 (瘤可宁、Chlorambucil)	51
	氮甲 (N-Formyl sarcosine)	53
	甲氧芳芥 (3P)	55
	抗瘤氨酸 (合-14)	57

抗瘤新芥 (AT-581)	59
消瘤芥 (AT-1258)	61
多潘 (Dopan)	64
尿嘧啶芳芥 (合-520)	65
胸腺嘧啶氮芥 (Thyminalkylamine)	66
噻替派 (Thio-TEPA)	67
亚胺醌 (癌抑散、A139)	70
三乙烯亚胺苯醌 (Trenimon)	71
马利兰 (Mylaran)	72
双氯乙亚硝脲 (卡氮芥、BCNU)	74
氯乙环己亚硝脲 (CCNU)	76
二溴甘露醇 (Dibromomannitol)	77
第二章 抗代谢药	79
氨甲喋呤 (Methotrexate) 和氨喋呤 (Aminopterin)	79
6-巯基嘌呤 (6-Mercaptopurine)	83
溶癌呤 (AT-1438)	86
硫唑嘌呤 (Azathiopurine)	88
氟脲嘧啶 (5-Fluorouracil)	89
呋喃氟尿嘧啶 (FT-207)	94
阿糖胞苷 (Cytosine arabinoside)	95
第三章 抗菌素类	97
更生霉素 (放线菌素 D)	98
自力霉素 (丝裂霉素)	100
色霉素 (Chromomycin A ₃)	103
争光霉素 (博莱霉素)	105
光辉霉素 (Mithramycin)	109
正定霉素 (柔红霉素)	111
阿霉素 (Adriamycin)	113
第四章 植物药	115
足叶草毒衍生物, SP-I、SP-G、VM-26	115

秋水仙碱 (Colchicine)	118
秋水仙酰胺 (Colchicine amide)	120
长春碱 (Vinblastine)	122
长春新碱 (Vincristine)	124
喜树碱 (Camptothecin)	126
农吉利注射液.....	129
莪术注射液.....	131
三尖杉.....	132
第五章 激素类.....	133
丙酸睾丸酮 (Testosterone propionate) 和甲基睾丸酮 (Methyl testosterone)	133
己烯雌酚 (Stilbestrol)	135
促肾上腺皮质激素 (ACTH)	137
氢化可的松 (Hydrocortisone)	139
强的松 (Prednisone) 和强的松龙 (Prednisolone)	140
地塞米松 (Dexamethasone)	142
第六章 杂类.....	143
甲基苄肼 (Procarbazine)	143
丙脒脲 (Methyl-GAG)	145
抗癌锑 (Sb-71)	147
羟基脲 (Hydroxyurea)	149
ICRF154 (抗癌161) 和ICRF159 (抗癌173)	151
三噻咪唑胺 (DTIC)	153
左旋门冬酰胺酶 (L-Asparaginase)	154
泰洛伦 (Tilorone)	157
【附录一】常见肿瘤治疗的药物选择表.....	159
【附录二】常用升血药简介.....	162

第一篇 抗肿瘤药物概况

近二十多年来，肿瘤的药物治 疗，有了比较迅速的发展，尤其是与其他治疗手段综合应用，使常见肿瘤的临床治愈率有了一定程度的提高。肿瘤的化学治疗，已经成为一个独立的学科，已成为治疗肿瘤不可缺少的手段。特别是由于对肿瘤细胞增殖动力学的认识与合并用药方面的研究，使药物治 疗的疗效有了显著提高，比较多的人已经不再把药物治 疗看成是单纯的姑息治疗手段，而把药物治 疗看作正在从姑息治疗向根治性治疗的过渡。也有人估计，目前肿瘤药物治 疗的疗效水平，约可与40年代对细菌类疾病的化学治 疗水平相近，是很有发展前途的。

第一章 肿瘤药物治 疗的发展和现状

近代肿瘤的化学治疗，始于四十年代烷化剂的应用。到一九五〇年，许多抗代谢药和肾上腺皮质固醇类迅速涌现。至一九六〇年，现行的六种类型抗肿瘤药物均已在临床上应用。

从六十年代以来，肿瘤的药物治 疗、免疫、病毒病因即被认为是解决肿瘤问题的三个重要途径。但是，在人类与肿瘤病长期斗争的过程中，早在几千年前药物治 疗就已开始应用。现代药物治 疗在我国和其他国家受到重视的原因主要有以下四方面：

1. 随着科学的发展，人们逐渐认识到肿瘤不象伤寒、结核、疟疾那样一些病，其病因和临床表现比较复杂。特别是

近年来病毒病因和分子生物学的发展提示我们，肿瘤是一类引起细胞遗传变异的疾病，有可能通过化学药物在分子水平上加以纠正或阻断。因之，药物治疗就显得比在局部肿瘤形成以后加以切除或用放射线照射更为合理。

2. 肿瘤的转移，常使手术或放射治疗受到限制。人们也从某些肿瘤的多点起源和在早期病人的血流或淋巴中查到瘤细胞，因而认识到有必要寻求有效的全身治疗方法以解决这个问题。近年来药物治疗和免疫治疗的发展，已经提示了这种可能性。

3. 祖国医学和古代西方医学，都把肿瘤看作是一种全身病。只是到了十九世纪，随着细胞病理学的发展，人们才把肿瘤看作是一种局部细胞恶变的后果。但是，随着对肿瘤生物化学和分子生物学的研究进展，目前从病因和治疗上都比较重视整体。更多的人认识到肿瘤是一种全身性疾病的局部表现。祖国医学常常通过扶正，提高机体的抗病能力抑制肿瘤。近年来的特异性和非特异性免疫治疗，也是从这方面着手，而且取得了一定的进展。

4. 发展药物治疗，在我国有较大的现实意义。我们有几千年的历史，有劳动人民几千年和疾病作斗争的经验积累，药物资源也异常丰富。因之，只要我们遵循毛主席关于：“**中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高**”的指示，就一定会作出成绩来。

但也应当看到，目前药物治疗还有许多缺点和不足之处，如选择性抑制肿瘤的作用不强，毒性较大，而且多数药物均会抑制机体的免疫机能；近期疗效较好，远期控制问题未完全解决；药物筛选和临床试用上还存在着一定盲目性，预见性不强；在多数常见肿瘤的治疗中，特别是对肿瘤的局部效

果还不及手术和放射治疗。这些都有待进一步提高。

第二章 寻找新药的途径

目前抗肿瘤新药的寻找，仍然依靠大量筛选。在这些筛选样品中，部分来自民间；部分则是对已知药物进行结构上的改变而来。少数是根据基础理论研究的结果，针对肿瘤细胞的生物化学特点而设计的，但是还有相当多的药物是随机筛选。筛选的品种除了合成药、植物药和抗菌素外，最近还从动物和海洋资源中寻找抗肿瘤药物，例如对急性白血病和恶性淋巴瘤有效的阿糖胞苷是根据海绵中的化学成分阿糖尿苷和阿糖胸腺苷的结构改造而成的。

1. 合成药 世界各国根据各自的研究成果，推荐到临床使用的有一定疗效的药物很多，其中以合成药为多。在动物筛选中抑制率较高的烷化剂有几千种，但在临床应用时，不同烷化剂的差异却不大。曾经有人认为烷化剂的“载体”部分选择性不高，不值得进一步改变其结构；但也有人认为，既然环磷酰胺和亚硝脲类药物（如 BCNU等），具有一定作用特点，若根据其他原理进一步设计和合成新的烷化剂，仍可取得一定成绩。事实上，目前临床上试用的新药中，烷化剂仍占相当数目。

抗代谢药物方面，最近报道的氟脲嘧啶的衍生物FT-207 (Ftorafur)，临床试用对消化道肿瘤与乳腺癌等有效。二氯氮甲喋呤通过肝动脉插管给药，对肝癌也有一定的疗效。其他值得注意的还有环胞嘧啶核苷和氟环胞嘧啶核苷等。

近年来在临床上其他类型的抗肿瘤药物逐渐增多。除了已为人熟知的丙脒脲和甲基苄脒外，近来有人报道 B-4甲氧苯甲酰- β 溴代丙烯酸钠（色他巴、Cytembera, MBBA）

对宫颈癌和卵巢癌有一定疗效,且毒性较小。其他如羟基脲、嘧啶等也已在临床试用,前者对恶性黑色素瘤,后者对急性粒细胞白血病有一定疗效。

2. 植物药 早在25年前已相当重视从植物中寻找抗肿瘤药,迄今已筛选了282科属3,000种以上不同种的植物,但目前只有长春碱(VLB)和长春新碱(VCR)在临床认为是较好的药物。鬼臼毒衍生物VM-26近来在临床初步试用,发现对晚期的何杰金氏病病人有较好的治疗作用。其他如喜树碱、秋水仙碱、秋水仙酰胺、三尖杉酯碱和玫瑰树碱(Ellipticine)等在临床上亦有一定疗效。

3. 抗菌素类 二十年来已获得一百多种抗肿瘤抗菌素,它们的化学结构和作用原理彼此差别很大,但是对肿瘤组织都缺乏较好的选择性作用。现在临床上应用的有放线菌素、丝裂霉素、博莱霉素、光神霉素、色霉素、柔红霉素、链黑霉素、链氮霉素等。据最近报道,柔红霉素的类似物——阿霉素——的第二期临床试用结果表明,此药抗瘤谱较广,不但对造血系统肿瘤有效,而且对成人和儿童的实体瘤也有抑制作用。

值得注意的是,从植物和抗菌素中寻找抗肿瘤药物,不仅能为临床提供新药,同时根据这些有效天然成分的结构和作用原理,可以设计、合成新的抗肿瘤药物。

4. 寻找抗肿瘤药物的其他设想

(1) 调动机体内因 现在临床上常用的抗肿瘤药物,大部分具有免疫抑制作用。近年来很多研究工作者在寻找调节机体内因的药物,希望通过增强机体的防御能力达到抑制肿瘤生长的目的,其中受到广泛注意的是干扰素及其诱导剂。干扰素是在研究病毒的过程中发现动物和人受到病毒感染后

产生的一种蛋白质，具有广谱的抗体样作用，能够影响病毒的生长。干扰素的作用与抗体不同，它不直接作用于病毒，但能保护机体防御病毒的入侵，并能通过和病毒基因DNA（脱氧核糖核酸）的作用，抑制信息核糖核酸（mRNA）的生成。由于大量培养人的干扰素尚有困难，近年来着重研究干扰素的诱导剂，例如人工合成的双链RNA（核糖核酸）——聚肌苷酸胞嘧啶核苷酸（Poly I、Poly C），在动物中已可看出它具有抑制肿瘤的作用，但临床应用尚未见到疗效。据最近报道，腺苷酸和尿苷酸的共聚物（Poly AU）及其硫代磷酸的衍生物有更高的活性。此外，正在研究的还有多聚吡喃、小分子的茛酮衍生物如泰洛伦（Tilorone）等都能在动物中诱导干扰素，被认为值得进一步在临床试用。由于肿瘤病毒病因日益受到重视，因此认为诱导干扰素的产生有可能促进机体对肿瘤的防御能力。

从酵母、菌类、地衣类和高等植物中提取具有抗肿瘤作用的多糖，已有十多年的历史。这类多糖对动物肿瘤有明显的抑制作用，一般认为，它们能够刺激宿主细胞的自身调节反应，是一种免疫促进剂。目前比较受重视的是酵母多糖、香菇多糖和竹叶、灵芝等，初步临床试用对提高病人的一般状况有一定益处。此外从表皮内提取的抑制生长物质抑素（Chalone）的抗肿瘤作用，近来又重新引人注目。祖国医学一向十分重视扶正，从调节机体内因来考虑，中草药应具有更大的潜力，目前正在进一步整理、提高。

（2）防止肿瘤转移的药物 目前为人重视的是内酰亚胺衍生物（ICRF159），动物实验看到，当对小鼠Lewis肺癌原发灶没有明显抑制作用的剂量时，能抑制小鼠肺转移瘤的形成。实验证明，此药能改变肿瘤组织附近的血管，使之

正常化，因而影响瘤细胞逸出和改变血流量。这种抑制肿瘤血管生成因素和改变肿瘤组织附近血管结构的作用，被认为是一种新的药物作用方式，不但对防止转移有重要意义，而且对原发灶和转移肿瘤的治疗亦有关系。初步临床试用表明，对急性粒细胞白血病和恶性淋巴瘤有效。此外，净化剂特里通（Triton, WR1339）等表面活性剂、均三嗪基蒽荧光染料的衍生物（TC-17）、二硫二烟酸（CPDS）以及肝素、阿斯匹林等在动物中也均有抑制转移瘤形成的作用，有的正在临床试用。

（3）促使肿瘤细胞转化为正常细胞的药物 自从发现植物瘤细胞在某种条件下可以逆转为正常细胞以来，人们已经改变了癌变是不可逆的传统观念。以后又在研究瘤细胞同功酶的过程中，发现瘤细胞在一定条件下可丧失某些性质。近年来不少学者报告用5-溴尿嘧啶核苷、刀豆素（Concanavalin A）等在体外可诱发肿瘤细胞逆转。这些发现不仅对了解瘤细胞的性质有重要的意义，也为肿瘤的药物治疗提供了新方向。

自从发现3,5-环磷酸腺苷（C-AMP）具有重要生物学作用以来，不少学者同时发现它在组织培养中可特异地抑制肿瘤细胞的繁殖，但对正常细胞却不抑制。它的双丁酰衍生物，能引起肿瘤细胞形态方面的改变，瘤细胞变成细长的成纤维细胞，呈定向排列，恢复了正常细胞的接触抑制作用，并停止增殖。此外，寻找逆转录酶的抑制剂，也是目前引人注意的一个方向，有人认为这种抑制剂可能防止肿瘤的复发，这无论在理论和临床应用上都具有重要意义。

第三章 抗肿瘤药物的筛选方法

前已介绍，近十几年来各国都在大力寻找合成新的抗肿瘤药物，但如何通过动物或体外实验筛选出比较有希望的药物供临床试用，仍然是个未完全解决的问题。据统计，全世界每年筛选的化合物或样品在三万种以上，目前已筛选的品种有三十万左右，但临床上有效的药物只有几十种。所以，从已往的经验，平均说来每四千种样品才有一种能进入临床试用，每四万中可能有一种在临床上有效。

近十几年来各国在抗肿瘤药物的筛选方面都积累了一定的经验。通过筛选实践和药物敏感性试验，对于实验动物的生物学特性和用于筛选的价值有了一定的认识。在五十到六十年代，各国均已制定了自己的筛选常规。我国常用的动物移植性肿瘤为小鼠肉瘤 180、肉瘤 37、艾氏腹水癌、白血病 615、大鼠瓦克癌肉瘤 256 和吉田肉瘤腹水型等，并已制定了全国统一的体内筛选规程（草案）。目前在国内保存的瘤株有 20 余种，并建立了一些新的动物模型。

近年来也有人开始应用自发的或诱发的动物肿瘤进行筛选，虽然在应用上尚有一定困难，但有可能提高筛选的命中率。还有人研究关于药物是否影响体内免疫反应的动物模型。此外，新近建立的将药物直接注射于动物睾丸，观察精原细胞的变化，从而判断新药有无抗癌作用的方法，也是受人重视的较简便的方法。

虽然，抗肿瘤药物的体内筛选尚存在不少问题，但目前已公认这是必须通过的途径。对动物肿瘤有效的药物在人体不一定有效，但对人体有效的药物对动物肿瘤大多有效。

此外，近年来也有人研究应用体外试验方法进行抗肿瘤

药物的筛选，主要有：微生物法（细菌、噬菌体筛选法）；生化方法（ H^3 或 C^{14} 标记的胸腺嘧啶核苷、尿嘧啶核苷的掺入，酶反应，细胞呼吸法等）；组织培养法（如琼脂平板培养法、美兰试管法）等。但都尚处于研究阶段。

第四章 细胞增殖动力学和临床 化学治疗的关系

肿瘤及某些正常细胞（如骨髓及消化道上皮）的增殖动力学研究及抗肿瘤药物对细胞增殖动力学的影响，近年来引起广泛的注意。这是因为人们发现，细胞周期的不同时相与细胞对药物的敏感性之间有密切关系。因此，期望通过合理地应用作用于细胞周期不同时相的药物，将可提高临床治疗效果。

自从采用胸腺嘧啶核苷- H^3 的特异性DNA（脱氧核糖核酸）标记技术以来，已对细胞繁殖周期的特点有了进一步了解。目前已可准确求得细胞周期及S期时间的长短。通过计算也可求出 G_2 期+M期+ G_1 期的时间。肿瘤细胞依其生长繁殖的特点不同，可分为三类：第一类为进行分裂的细胞，第二类为暂时不分裂的细胞，但在某种情况下可随时进入分裂状态；第三类为永久不分裂的细胞，即趋于溶解、死亡、吸收的细胞。三者间的动态关系见图1。从治疗角度来看，第一类细胞对化疗药物敏感；第二类细胞对药物不太敏感，甚至完全不敏感；第三类细胞与药物治疗关系不大。分裂繁殖的肿瘤细胞，其一个生命周期先后经历了有丝分裂期（M期）、DNA合成前期（ G_1 期）、DNA合成期（S期）、DNA合成后期（ G_2 期）四个不同阶段（图2）。过去，形态学家把注意力只集中在有丝分裂的形态变化明显的阶段，如纺锤

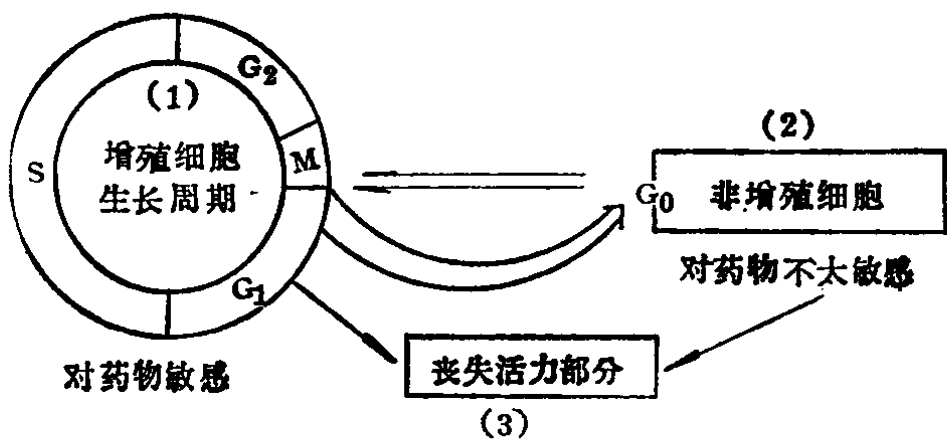


图 1 肿瘤细胞的类型和药物治疗的关系

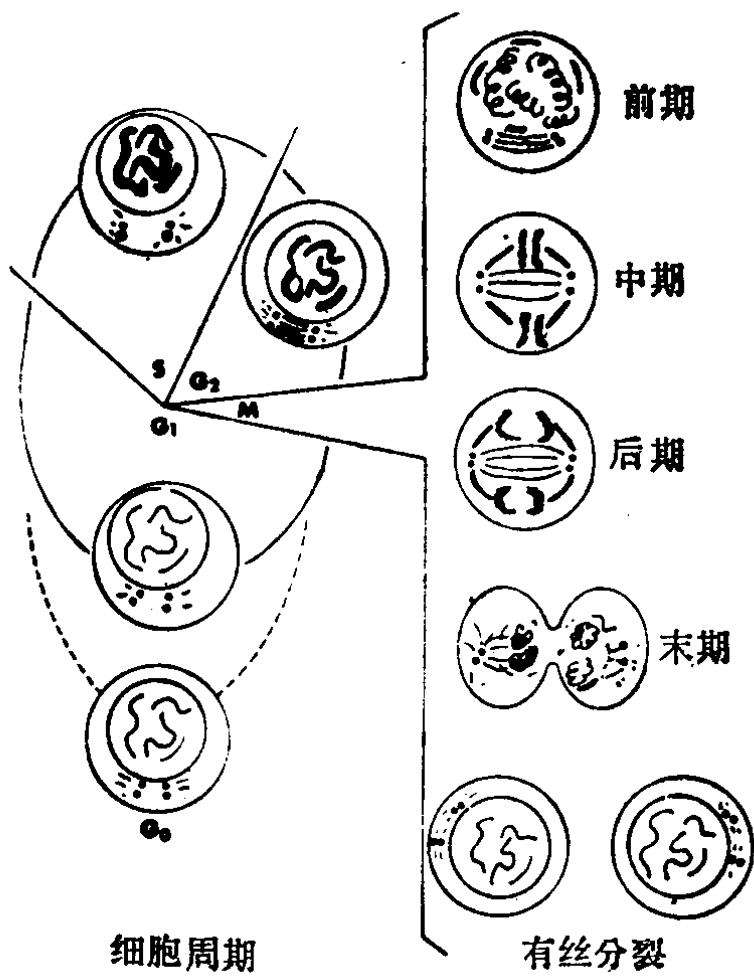


图 2 细胞增殖周期的示意图

体的形成、染色体的分离等，而没有注意细胞周期动态变化的其他方面。实际上，M期只占细胞周期中的很短一段时间。一般说来，大多数分裂细胞的S期、M期及 G_2 期的时间是相对恒定的，而 G_1 期的时间长短则差别很大。从动物试验发现，尽管用胸腺嘧啶核苷- H^3 反复进行标记，仍有一部分肿瘤细胞不能被标记，说明此种细胞有增殖能力但暂时不进行分裂，在某些情况下可随时转入增殖状态，此即所谓 G_0 期细胞。这种细胞对化学治疗药物多不敏感。在较大的肿瘤中，这种 G_0 期细胞可占相当比例。

一般说来，目前已积累了不少动物移植性肿瘤及正常造血细胞动力学研究的资料，但关于人体肿瘤的细胞周期特点的研究却相当片断，许多问题尚待继续深入研究。

关于细胞动力学研究对肿瘤化学治疗的意义，可归纳为以下几点：

1. 细胞周期时间 从一次细胞分裂结束起到下一次细胞分裂完成止，称为一个细胞周期，其间所需要的时间称为细胞周期时间，以 T_c 表示。在细胞周期中，S期的长短与化学治疗反应无明显关系。但 G_1 期、M期及 G_2 期时间长短($T_{G_1} + T_m + T_{G_2}$)与化学治疗效果有密切关系。一般说来， $T_{G_1} + T_m + T_{G_2}$ 长者，化学治疗效果不佳。无论是烷化剂或S期特异性药物（即选择地作用于S期的抗肿瘤药）皆如此。此规律适用于各种实验性动物肿瘤。

2. 倍增时间 瘤细胞的数目或肿瘤结节的体积增加一倍所需的时间，称为倍增时间。实验性动物肿瘤的倍增时间，随肿瘤增大而延长，例如晚期白血病的白细胞，其倍增时间明显延长。细胞的倍增时间的长短与化学治疗效果呈反比关系。即倍增时间短的瘤细胞对化学治疗药物敏感，倍增