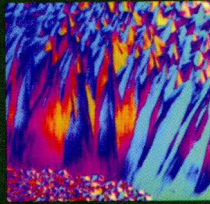
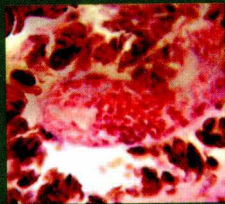


Mc  
Graw  
Hill Education

HARRISON'S  
Manual of Oncology 

# 哈里森

# 肿瘤学手册



原著者 Bruce A. Chabner  
Thomas J. Lynch, Jr.  
Dan L. Longo

主 审 刘端祺 冯奉仪 宋三泰 王子平  
主 译 李小梅 焦顺昌 王景文



人民军医出版社  
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

# 哈里森肿瘤学手册

HARRISON'S MANUAL OF ONCOLOGY

原著者 Bruce A. Chabner  
Thomas J. Lynch, Jr.  
Dan L. Longo

主 审 刘端祺 冯奉仪 宋三泰 王子平  
主 译 李小梅 焦顺昌 王景文



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

---

图书在版编目 (CIP) 数据

哈里森肿瘤学手册 / (美) 凯伯纳 (Chabner, B A), (美) 林奇 (Lynch, T J), (美) 兰格 (Longo, D L) 原著; 李小梅, 焦顺昌, 王景文译 — 北京: 人民军医出版社, 2010 9

ISBN 978-7-5091-4133-5

I ①哈… II ①凯… ②林 · ③兰… ④李… ⑤焦… ⑥王 ·  
III ①肿瘤学—手册 IV ①R73-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 174563 号

---

策划编辑: 白琳 孟凡辉 文字编辑: 刘立 责任审读: 陈晓平

出版人: 齐学进

出版发行: 人民军医出版社

经销: 新华书店

通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编: 100036

质量反馈电话: (010) 51927290; (010) 51927283

邮购电话: (010) 51927252

策划编辑电话: (010) 51927300-8167

网址: [www.pmmp.com.cn](http://www.pmmp.com.cn)

---

印刷: 潮河印业有限公司 装订: 恒兴印装有限公司

开本: 889mm×1194mm 1/32

印张: 22.5 彩页 2 面 字数: 792 千字

版、印次: 2010 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 0001~3800

定价: 98.00 元

---

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

## 致中国读者

师傅领进门，修行在个人——引自中国谚语

欣闻《哈里森肿瘤学手册》已译成中文，我们倍感高兴。癌症不仅影响患者本人，还会影响其整个家庭。主动脉瓣狭窄的患者自首次发生充血性心力衰竭（通常出现气短）始，预期生存期为8个月左右；不能手术切除的食管癌或胰腺癌患者的预期生存期也是8个月。然而，癌症诊断带来的冲击显然要严重得多。心脏病多仅局限于心血管系统，在美国俗语中常被称为“心脏的老毛病”。而癌症则不只是一个器官的功能障碍或异常，它会波及全身而无处不在。因此，任何症状，无论对机体是否有害，都可能预示着患者已被绝症缠身。癌症一经诊断，患者在他（她）所处的社会环境中的地位就会随之发生变化。

由于采取了预防手段，减少了人群暴露于环境中的致癌物质，如烟草、病毒（人乳头瘤病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒）以及黄曲霉毒素等，全球癌症的发病率正呈现下降趋势。但是，人口老龄化以及公共卫生条件的改善使得癌症堪比心脏病，仍是导致人类死亡的最常见病因。抗肿瘤治疗的诸多设备、仪器正快速增加，但是我们常不能确保怎样才能应用最适宜的新治疗手段，若欲实施互补或增效的最佳联合治疗方案，还需我们竭尽全力实践。遗憾的是，新治疗手段并不普及，其费用也并非所有患者都能负担。因此，我们在撰写此书时，着重概括介绍肿瘤内科学的基本原则以及抗肿瘤药物的分类、各类肿瘤的主要特点、病因、分子和细胞生物学特性、临床表现、自然病程及演变规律、分期及预后因素、治疗分类、疗效和毒性反应等基础知识。

和编撰其他书籍一样，在编撰此书的同时即有一些新信息涌现，甚至新近的工作都可能已经过时。鉴于医学实践是充满活力、不断变化着的，我们的确不能向读者保证我们所介绍的知识都是全新的，然而，我们在手册中介绍的基本治疗策略却是普遍适用的。希望您能以本手册提供的有用信息为起点，构建起抗肿瘤治疗的基本框架，在此基础上不断添加新信息，并与您所处的特定医疗环境相结合，不断丰富您的临床经验。虽然肿瘤治疗手段纷繁复杂，包括各种治疗方案、治疗药物、不同治疗剂量，但所有这些都应根据患者的需求和治疗目标而调整。如果此书提供的信息有助于您获得抗肿瘤治疗所必需的基本判断能力和经验，我们撰写此书的初衷就得以实现了。

Bruce A. Chabner, Thomas J. Lynch, Jr. Dan L. Longo, the editors

# 序

在浩瀚如海的诸多内科专著中,《哈里森内科学》经过时间的考验,沉淀65载不衰,是美国及世界多个国家医科院校的首选内科教科书和内科乃至相关学科医生们的案头必备参考读物。现在,它已经衍生出一个心血管、肿瘤等内科专著大家族,并且出版了配套“袖珍精华”版本。

在肿瘤内科学蓬勃发展的今天,《哈里森肿瘤学手册》的诞生无疑是一件顺理成章的好事。如本书编者所言,作为哈里森内科系列教科书之一,该书致力于提供更为广泛而又详尽的恶性肿瘤处置手段,尤其是肿瘤化学治疗、靶向药物治疗以及内分泌治疗的相关知识。这正是业内同道,特别是年轻医生所期盼了解和掌握的。孙燕教授说,这是一本内涵丰富、言简意赅的经典之作,值得反复研读。我相信,我国读者,特别是青年肿瘤医师,一定能从自己的阅读和实践中体会出其中的深意。

为了让国内读者尽早见到这本经典著作,李小梅、焦顺昌、王景文、王子平等中青年肿瘤专家在最短的时间内达成共识,团结协作,精益求精,在繁忙的工作之余,经常挑灯夜战,在较短的时间内完成了翻译工作。刘端祺、冯奉仪、宋三泰等老一辈肿瘤专家对这一工作的全力支持和关注,尤其是他们对译文的审查订正,更使本书的质量多了几分保证。

感谢所有为本书翻译出版作出贡献的同道们,他们为我国肿瘤内科事业的发展做了一件实事,相信他们付出的劳动一定会让我国肿瘤界的同道和广大患者朋友们从中受益。

我愿意向大家推荐此书,希望大家“开卷获益”。

中国医学科学院肿瘤医院

石 远 凯

2010年5月

## 译者前言

任何一本经典著作能够长期存世，必有它的内在魅力和非凡之处，《哈里森内科学》就是这样一部著作。而《哈里森肿瘤学手册》正是秉承了“母体”这一优秀“基因”，在肿瘤学园地等待读者采撷的一枚硕果。

从事肿瘤工作的同道们大多都有这样的苦恼：在倡导循证医学的当代，医学不乏证据，但这些证据往往是不同作者从不同角度得出的有时一致、有时相悖的结论，使得读者无所适从。本书是作者在检索了大量文献的基础上，结合实践提炼出的具有临床指导意义的精华。当然，在提炼精华告知结论前，作者先向读者介绍了得出结论的过程，让读者“知其然，也知其所以然”。正如作者在前言中所说，本书“简明易懂而又言之有据”，这恰是它的魅力所在。

读者将不难发现，作者对疑难、危重病症的叙述格外精练实用，在特殊情况下，几乎可以“依葫芦画瓢”，确实照顾到了年轻医生初涉临床时解决实际问题的需要。此外，作者还不时提醒年轻医生：“这一操作难度较大，需由有经验的医生进行”“有关本论述的详细文献还可参阅……”“鉴于治疗效果不确定，应向患者说明”“与患者的沟通应在……的环境下进行”等。可以想象，在肿瘤专科深造和实习的临床医师，以及内科、外科或放射等专科医师在读到这些文字时的那种亲切的感受。这也正是本书的非凡之处。

作者袒露心迹：“如果说从事肿瘤学是快乐的，那么这一快乐可能源自两个方面：一是能够帮助我们的患者，再就是把知识的火种传递给下一代。”拳拳之心跃然纸上，相信每位认真阅读本书的读者都能体会到这种情怀，并为之感动。

现在被称为“教科书”的读物不少，但将对青年医生成长的关注体现于字里行间的确实不多。这可能就是本系列丛书多年来一直被许多国家作为首选教材的原因所在。也因此，本书有着广阔的读者群，不仅专业人士，就连具备一定医疗常识的患者及家属，相信也能从本书中找到自己关注的问题的答案。

本书作者认真的写作态度，是对我们翻译工作的鞭策。为了避免错误，本书每个章节都由双人或多人把关，尽管不一定文笔流畅优美，但至少做到忠实原著。我们深知，受水平所限，书中错误疏漏仍不会太少，全体参加翻译和审校工作的同道们将视读者的批评为宝贵的支持。

我们特别感谢本书的作者为中文版的出版所撰写的《致中国读者》，原著者的友好表示是对我们的莫大支持。

我们尤其要感谢孙燕院士热情撰文推荐本书，并且特意提供和本书第一作者合影的历史照片供编辑采用，使得本书的出版更显厚重。石远凯教授始终大力支持本书的出版，并拨冗作序。对他们为本书顺利出版所做的贡献，我们将谨记在心。

我们还衷心感谢张欢、左榆桐、张叶宁三位年轻的专业人士在翻译、法律、药理、心理学等方面为本书出版所作的贡献。

李小梅 刘端祺

2010年7月

# 前 言

我们旨在为读者提供一本简明易懂而又言之有据的关于肿瘤化学治疗与生物治疗的手册，并对治疗恶性肿瘤药物的作用加以说明。此外，我们还提供本书简缩的 PDA 电子版，以供医生在病房和门诊快速查阅。医生承担着教学与医疗的双重责任。年轻医生面对疑难症状与致命性疾病时，尤其需要一本精练适用的参考书，我们视此为使命。此书由作者与美国马塞诸塞州总医院及其他医院的同道们共同完成，力图使它能够为在肿瘤专科深造和实习的临床医生，以及内科、外科或放射等专科医生提供特别的帮助。我们尝试从肿瘤和药物两个侧面，以及对特殊患者使用特殊治疗方法的重要基础知识方面，进行相对完整的阐述。作为 Harrison 内科系列教科书之一，此书致力于提供更为广泛而详尽的恶性肿瘤治疗手段，尤其是肿瘤化学治疗、靶向药物治疗及内分泌治疗的相关知识。

鉴于肿瘤生物学及治疗学的快速发展，此书不可能涵盖所有最新进展，因此，阅读本书时还可参阅新近的医学文献乃至会议报告，这些信息大多可通过网络方便地获取。我们期望定期对本手册及其电子版进行校正、更新，也期待您对本书及其 PDA 电子版的反馈，祈盼您提出宝贵意见和建议。您可直接写信至：[edcine@mcgraw-hill.com](mailto:edcine@mcgraw-hill.com)。衷心希望此手册及其 PDA 电子版对临床医生迅速提高肿瘤诊治能力有所帮助。

（编辑注：由于版权原因，PDA 版仅限于本书原著。）

Bruce A. Chabner, M.D.

Thomas J. Lynch, Jr., M.D.

Dan L. Longo, A.B., M.D., F.A.C.P.



## 致 谢

我们由衷感谢参与 Harrison 肿瘤学手册编写的各学科的同业们。没有你们按时、高质量地完成编写任务，就不会有手册编写项目的顺利完成。我们还要感谢我们的家人，我们利用晚上、周末等业余时间编书，你们给予了理解和支持，对此我们一直铭记在心。参与此项目的工作人员，尤其是 Renee Johnson 先生，出色地完成了书稿收集、编辑和整理等工作，使项目计划一直能按时实施，使我们博得了出版社的信任，相信我们一定能按时完成项目。此外，还要感谢 Pat Duffey 和 Phil Carrieri 为我们提供了必不可少的技术支持。最重要的是要感谢我们的学生、实习医师和住院医师们，是你们一直激励着我们要告诉你们哪些知识是重要和正确的，而且用编写手册这一令人兴奋又卓有成效的途径检验我们的教学水平。如果说从事肿瘤学工作是快乐的，那么这一快乐可能源自两个方面：一是能够帮助我们的患者，再就是把知识的火种传递给下一代。

## 读 者 须 知

医学历来都是一门变化着的科学。不断更新的研究成果和临床经验拓展了我们的认知，因而治疗方法与用药亦需与时俱进。本书的编者及出版社尽力查阅了可靠的原始文献，以便为读者提供与出版时期公认标准大体同步的完整信息。尽管如此，考虑到人类在医学领域失误的可能以及医学的发展变化，本书的编者、出版社，以及所有参与本书编撰出版的人员，均不能保证书中所有信息在任何方面都精准、全面，也不能保证对书中所有错误、遗漏或因使用书中信息而引起的后果承担全部责任。读者可参阅其他资料，对本书所提供的内容加以确认。我们特别向读者建议：在使用任何药物前，都要阅读包装内的产品说明书，以确认本书相关内容的准确性，以及药品的使用剂量或禁忌证是否有所变化。此建议对于新药或不常用的药物尤为重要。

# 肿瘤药理学介绍

Bruce A. Chabner

抗肿瘤治疗纷繁复杂，需多学科专家共同协作。实际上，所有患者都希望手术治疗，因为这既能明确诊断又能切除肿瘤原发病灶。但是，术后化学治疗、生物治疗和放射治疗的应用已日臻广泛，外科手术只是抗肿瘤治疗的第一步。肿瘤专科医师需要了解抗肿瘤药物的基础知识和用法，在随后的有关章节，我们将对此逐一介绍。就掌握肿瘤专科知识的肿瘤内科专家或儿科肿瘤专家而言，这些信息对临床决策至关重要。更重要的是，这还有助于其他专业的医学专家对整体抗肿瘤治疗计划的实施进行配合，并对从事肿瘤专业的同行抱有适度的期待。

在肿瘤药理学的有关章节，我们将介绍抗肿瘤药物的作用机制、标准治疗方案的疗效决定因素等内容。此外，还将介绍肿瘤内科医师特别感兴趣的药理学、药物体内清除机制、药物间相互作用、器官功能障碍时的剂量调整以及遗传药理学的重要数据。上述因素都可能影响治疗效果及毒性反应。读者如需了解更详细的有关信息或参考文献，建议参阅更详细、专业的教科书<sup>[1-3]</sup>。

抗肿瘤治疗需要在特定条件下开展个体化治疗。一般而言，读者在应用抗肿瘤药物时，需参照标准的、经过验证的方案，同时还要考虑这些方案与新药、放射治疗或生物制剂可能通过未知途径相互作用，产生不可预见的毒性。必须先经过临床试验来检验新的干预或治疗手段存在的潜在毒性和获益情况，从而证明其安全性和有效性。临床试验需经伦理审查委员会批准。

最后，临床肿瘤专家应牢记，任何抗肿瘤药物都有潜在毒性，应用时需对毒性和获益两方面进行权衡。我们提供的信息是截止手册出版前的最新信息。然而，应该认识到：因为癌症是潜在致死性疾病，所以药物只经过相对有限的临床试验就可能被批准使用，因此，最初投入市场应用时不可能发现所有潜在的毒性反应。抗肿瘤药物的毒性广泛，不仅能抑制骨髓造血，还可能影响凝血功能、改变精神状态、抑制免疫功能、导致心血管毒性、损伤肺及肝肾功能和继发其他肿瘤等。随着抗肿瘤药物的广泛应用，这些副作用以及药物的新适应证会逐渐被发现，并为 FDA 所关注，有关研究结果也会在专业的肿瘤期刊发表。为了患者的安全和获益，关注上述这些方面的新进展是肿瘤专家义不容辞的责任。

## 参考文献

- [1] Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, et al. Antineoplastic Agents. In JG Hardman and LE Limbird(eds.) "Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics", 11th edition. McGraw-Hill, New York, NY: 2005.
- [2] Chabner BA. In BA Chabner and DL Longo(eds.), "Cancer Chemotherapy and Biotherapy Principles and Practice", 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA, 2006.
- [3] Kufe DW, Bast Jr, RC, Hait WN, Hong WK, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III E(eds.), Cancer Medicine, 7th edition. BC Decker Inc, Hamilton, Ont., 2006.

# 目 录

## 第一部分 抗肿瘤药分类

- 第 1 章 抗代谢药：氟尿嘧啶类和  
其他制剂 ..... 1
- 第 2 章 抗叶酸药 ..... 20
- 第 3 章 紫杉类及其衍生物 ..... 26
- 第 4 章 长春碱类药 ..... 35
- 第 5 章 拓扑异构酶抑制剂：喜树碱、  
蒽环类药物和依托泊苷 ..... 38
- 第 6 章 加合物形成剂：烷化剂和  
铂类药物 ..... 54
- 第 7 章 沙利度胺及其类似物 ..... 61
- 第 8 章 博来霉素 ..... 66
- 第 9 章 门冬酰胺酶 ..... 70
- 第 10 章 分子靶向药 ..... 73
- 第 11 章 诱导分化剂 ..... 84

## 第二部分 激素治疗药

- 第 12 章 激素疗法：抗雌激素药 ..... 89
- 第 13 章 抗雄激素疗法 ..... 97

## 第三部分 生物反应调节药

- 第 14 章 干扰素 ..... 100
- 第 15 章 细胞因子、生长因子及  
免疫干预 ..... 106
- 第 16 章 单克隆抗体在抗肿瘤治疗中  
的应用 ..... 123

## 第四部分 支持治疗

- 第 17 章 双膦酸盐 ..... 136
- 第 18 章 发热性中性粒细胞减少症 ..... 140
- 第 19 章 贫血 ..... 151
- 第 20 章 癌症与凝血异常 ..... 159
- 第 21 章 肿瘤代谢急症 ..... 174
- 第 22 章 镇痛治疗 ..... 195
- 第 23 章 终末期的整体医疗照护 ..... 202
- 第 24 章 抑郁、焦虑和疲劳 ..... 208
- 第 25 章 呼吸急症 ..... 215

## 第五部分 髓系恶性疾病

- 第 26 章 髓细胞白血病 ..... 223

## 第六部分 淋巴组织肿瘤

- 第 27 章 霍奇金病 ..... 232
- 第 28 章 非霍奇金淋巴瘤 ..... 246
- 第 29 章 急性淋巴细胞白血病和  
淋巴瘤 ..... 267
- 第 30 章 慢性淋巴细胞白血病 ..... 285
- 第 31 章 浆细胞疾病 ..... 297

## 第七部分 骨髓增生异常综合征

- 第 32 章 骨髓增生异常综合征 ..... 312

**第八部分****骨髓增殖性综合征**

- 第 33 章 真性红细胞增多症 ..... 329
- 第 34 章 特发性骨髓纤维化 ..... 338
- 第 35 章 原发性血小板增多症 ..... 348

**第九部分****大剂量化学治疗及骨髓移植**

- 第 36 章 大剂量化学治疗 ..... 355
- 第 37 章 骨髓移植 ..... 364

**第十部分****泌尿生殖系统肿瘤**

- 第 38 章 肾细胞癌 ..... 373
- 第 39 章 局限期前列腺癌 ..... 387
- 第 40 章 睾丸癌 ..... 397
- 第 41 章 膀胱癌 ..... 406
- 第 42 章 进展期前列腺癌 ..... 415

**第十一部分****消化道肿瘤**

- 第 43 章 食管癌 ..... 420
- 第 44 章 胃癌 ..... 429
- 第 45 章 胰腺癌 ..... 436
- 第 46 章 肝细胞癌 ..... 444
- 第 47 章 胆管癌和胆囊癌 ..... 451
- 第 48 章 结肠癌 ..... 458
- 第 49 章 直肠癌 ..... 466

**第十二部分****胸部肿瘤**

- 第 50 章 食管癌 ..... 473
- 第 51 章 恶性间皮瘤 ..... 482
- 第 52 章 非小细胞肺癌 ..... 493
- 第 53 章 胸腺瘤的临床研究 ..... 508

- 第 54 章 小细胞肺癌 ..... 521

**第十三部分****妇科肿瘤**

- 第 55 章 卵巢癌 ..... 527
- 第 56 章 原发性宫颈鳞癌：  
诊断及治疗 ..... 542
- 第 57 章 子宫癌 ..... 549

**第十四部分****乳腺肿瘤**

- 第 58 章 乳腺癌的临床表现和  
遗传学 ..... 559
- 第 59 章 局限性乳腺癌 ..... 569
- 第 60 章 转移性乳腺癌 ..... 577

**第十五部分****黑色素瘤**

- 第 61 章 黑色素瘤 ..... 589

**第十六部分****肉 瘤**

- 第 62 章 软组织肉瘤和骨肉瘤 ..... 603

**第十七部分****神经系统肿瘤**

- 第 63 章 原发性脑肿瘤 ..... 624
- 第 64 章 脑转移瘤 ..... 635
- 第 65 章 神经系统副肿瘤综合征 ..... 642

**第十八部分****头颈部肿瘤**

- 第 66 章 头颈部癌 ..... 652
- 索引 ..... 672

**译后感**

# 第一部分

## 抗肿瘤药分类

### 第 1 章

Bruce A. Chabner

## 抗代谢药：氟尿嘧啶类和其他制剂

### 一、氟尿嘧啶类

氟尿嘧啶 (5-FU) 及其前体物质卡培他滨 (4-戊氧基羰基-5'-脱氧-5-氟胞苷) 是上皮癌化学治疗的核心药物, 尤其是在乳腺癌、头颈部癌和胃肠道肿瘤的治疗中更是如此。它们和其他细胞毒性药物, 如顺铂、奥沙利铂以及抗血管生成药或放射治疗联合应用时有协同作用。在辅助化学治疗和转移性大肠癌的治疗中, 含氟尿嘧啶类药物的化学治疗方案能显著延长患者的生存期<sup>[1]</sup>。

【作用机制和耐药性】氟尿嘧啶类药物的第一个制剂是 5-FU (图 1-1), 是 1956 年由 Heidelberger 在一项实验结果的基础上合成的。该实验发现, 肿瘤细胞能解救 DNA 合成所需的尿嘧啶, 以后的研究又发现, 5-FU 能转化成有活性的脱氧核苷酸, 即 FdUMP, 它是 DNA 合成的有效抑制剂, 通过以下几个通路发挥作用, 如图 1-1 所示。

5-FU 的活化物 FdUMP 与其靶酶, 即胸苷酸合成酶 (TS), 以及酶的协同作用因子 5,10-甲烯四氢叶酸共同合成一个紧密的三联复合物, 从而阻止 dUMP 向 dTMP 的转化, 后者 (dTMP) 是 dTTP 合成所需前体物质<sup>[2]</sup>, 而 dTTP 则是 DNA 合成所需要的四个脱氧核苷酸底物中的一个。随后的实验和临床研究都证实, 给予外源性叶酸, 如甲酰四氢叶酸 (5-甲酰基-四氢叶酸), 能提高三联复合物的合成, 并能提高大肠癌治疗的有效率<sup>[3]</sup>。

5-FU 也能形成 5-FUTP, 后者能整合到 RNA 分子中, 阻断 RNA 的加工和功能。目前尚未完全阐明该过程在 5-FU 毒性中所起的作用。对 5-FU 耐药性的研究显示, 5-FU 的抗肿瘤作用主要通过抑制 TS 实现。

5-FU 耐药性的产生可归因于肿瘤生化特性的下述几种变化<sup>[4]</sup>。实验室条件下的肿瘤组织和患者的肿瘤组织在暴露于氟尿嘧啶时, 会出现 TS 表达增加或

TS基因扩增,这可能是最初的耐药机制。在实验室条件下,若激酶的表达下降或降解酶的表达增加,一些耐药细胞就不能把5-FU转化成有活性的核苷酸形式。母体复合物容易被二氢嘧啶脱氢酶(DPD)灭活(图1-1),而且在耐药细胞中发现DPD表达增加。胸苷磷酸化酶(TP)的表达增加使激活途径中的中间产物氟脱氧尿苷的聚集减少了,从而增加了耐药性。最后,实验中还发现抗凋亡变化,例如bcl-2表达增加或细胞周期调控蛋白p53的突变,这也与实验室条件下的耐药产生有关。

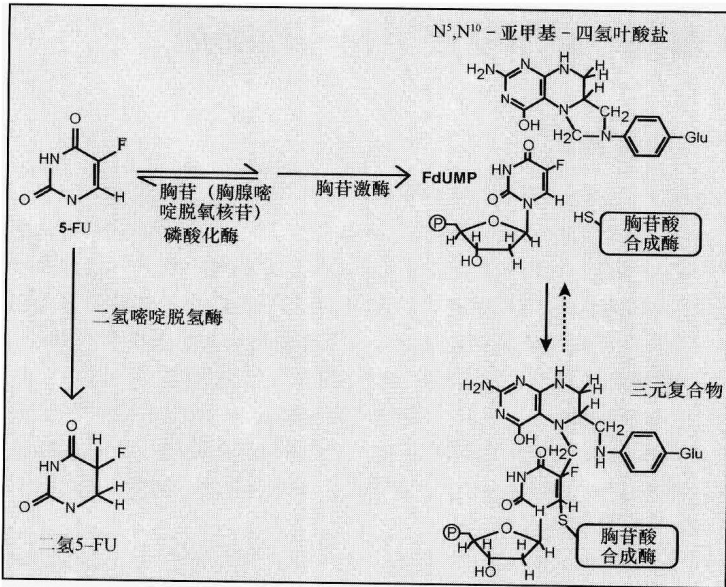


图1-1 氟尿嘧啶(5-FU)的活化(通过TP和TK)和失活(通过DPD)过程

卡培他滨是口服的5-FU的活性前体物质,在乳腺癌和大肠癌治疗中的抗肿瘤活性等同于5-FU<sup>[5]</sup>。卡培他滨的代谢途径为:在肝和血浆中,经羧酸酯酶裂解,合成5'-DFCR(5'脱氧-氟胞嘧啶核苷),后者在脱氢酶的作用下转化为5'-DFUR(5'脱氧-氟尿嘧啶核苷),最后在肿瘤细胞中被TP(胸苷磷酸化酶)裂解,转化为5-FU(图1-2)。肿瘤细胞中TP增高,尤其对卡培他滨敏感。

**【临床药理学】**5-FU 静脉滴注的剂量可至  $450\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 5\text{d}$ ,同时每日口服  $25 \sim 500\text{mg}$  甲酰四氢叶酸。每周1次应用5-FU的方案能减少中性粒细胞减少症和腹泻的发生,可能与上述方案同样有效。最近,更多的方案采用氟

尿嘧啶第1天静脉给药，随后48h按 $1\,000\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 的剂量持续静脉滴注，这种给药方法比单纯静脉给药的疗效更高。5-FU的实际应用剂量因同时联合应用的化学治疗药物或放射治疗剂量而有所不同。由于肝的迅速首过效应，5-FU经口服途径给药的生物利用度低。静脉给药后，5-FU可迅速转化为二氢-5-FU，因此在细胞内能够很快检测到5-FdUMP和其他核苷酸的浓度，其半衰期大约为4h；尿液中几乎检测不到5-FU原型。因此，对于肝肾功能异常的患者无需调整药物剂量。

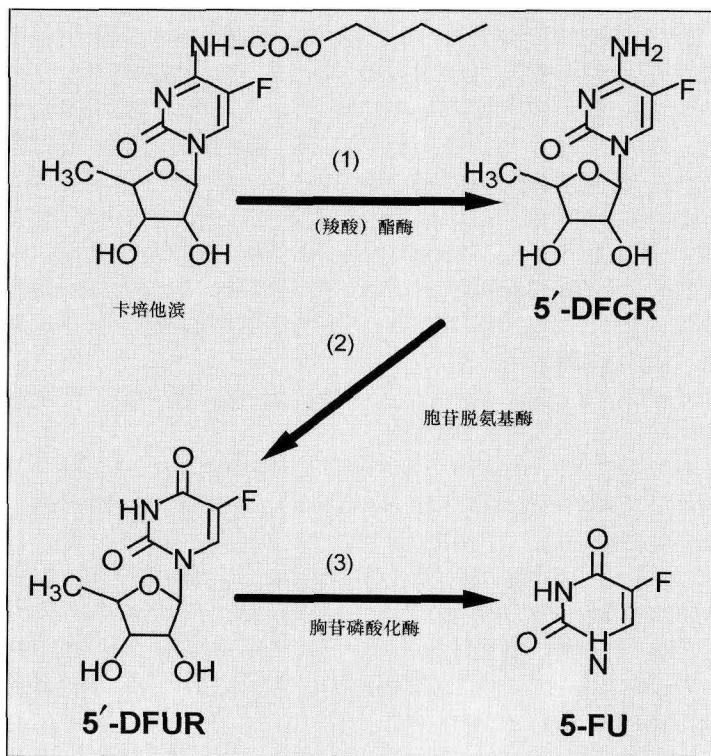


图1-2 卡培他滨主要通过以下三种酶激活：①（羧酸）酯酶；②胞苷脱氨基酶；③胸苷磷酸化酶。5-FU：氟尿嘧啶；5'-DFCR：5'脱氧氟-胞嘧啶核苷；5'-DFUR：5'脱氧-氟尿嘧啶核苷

卡培他滨的给药剂量为 $2\,500\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，连用14d，该药口服易吸收，



经肝转化为 5-氟-5'脱氧胞苷和 5-氟-5'脱氧尿苷, 这些代谢产物在血浆中出现的峰值时间约为用药后 2h, 食物与卡培他滨同服能保护其不被降解, 从而在血浆中保持更高的活性代谢物浓度。5-F-5'dU 是 5-FU 的主要活性前体物质, 血浆  $t_{1/2}$  为 1h。尚无证据表明甲酰四氢叶酸能提高卡培他滨的活性。肾功能不全的患者, 5-F-5'dU 的清除时间延长, 因此建议严重肾衰竭的患者禁用卡培他滨<sup>[6]</sup>。肾功能中度受损 (CCr30~35ml/min) 的患者可按总剂量的 75% 给药。

应用氟尿嘧啶类药物时, 因不同患者的药物体内清除速度不同, 所以临床医生应根据患者的白细胞计数、胃肠道反应、皮肤毒性调整用药剂量。

**【毒性】** 氟尿嘧啶类药物能产生明显的急性胃肠道和骨髓毒性。最主要的不良反应为黏膜炎和腹泻, 可导致脱水、脓毒症, 若合并骨髓抑制, 还可致患者死亡。因此, 持续水样泻的患者应立即接受治疗。女性比男性更容易产生毒性反应; 老年患者 (大于 70 岁) 尤其容易产生毒性反应。典型的骨髓抑制表现为用药后 5~7d 出现白细胞和血小板计数下降, 多于用药 14d 后恢复。偶有患者因遗传多态性而缺乏 DPD (二氢嘧啶脱氢酶), 首次用药就出现严重的毒性反应<sup>[7]</sup>。现有技术已能在白细胞中检测出患者是否合并 DPD 缺失, 一旦存在这种缺失, 今后应避免使用所有氟尿嘧啶类药物。5-FU 的其他毒性包括心脏血管痉挛所致的心绞痛、罕见的心肌梗死和小脑功能障碍等, 主要见于高剂量滴注或颈内动脉灌注给药的患者。

卡培他滨的另一重要毒性反应为手足感觉迟钝, 常合并手掌及足底皮肤发红、针刺样感觉, 以及皮肤脱皮现象。

5-F-脱氧尿苷 (5-F-dU) 是第三种尿嘧啶类药物, 几乎只用于结肠癌肝转移时的肝动脉灌注化疗 [0.3 mg/(kg·d), 连用 14d], 有效率超过 50%<sup>[8]</sup>。这种给药途径的优势在于药物能在肿瘤组织内达到较高的浓度, 但由于药物有赖于肝实质代谢, 因此会引起中度全身毒性反应。肝动脉灌注化疗能引起严重的肝胆管毒性反应, 包括胆汁淤积、肝酶升高, 严重者可致胆管纤维化; 应用 5-F-dU 时, 同时给予皮质激素能减少胆管毒性的发生。其他毒性反应还包括血栓形成、出血、插管部位感染和胃或十二指肠溃疡等, 这可使该给药途径变得更为复杂棘手。

## 二、脱氧胞苷酸和胞苷的核苷类似物

胞嘧啶是 DNA 或 RNA 构成中必需的四个碱基之一, 其他两个嘌呤类碱基为鸟嘌呤和腺嘌呤; 此外, 四个必需碱基中的第二个嘧啶类碱基在 RNA 和 DNA 有所不同, 尿嘧啶用于 RNA 合成, 胸腺嘧啶用于 DNA 合成。这些碱基作为底