

目 录 CONTENTS

第一章 总论	(1)
第一节 肿瘤化学治疗原则	(1)
一、肿瘤化学治疗适应证	(1)
二、化学治疗注意事项	(3)
第二节 抗肿瘤药物的分类	(5)
第三节 抗肿瘤药物的合理应用	(6)
一、按照肿瘤细胞增殖动力学规律用药	(6)
二、根据患者的病理诊断和分期用药	(8)
三、选择合适的给药方法和给药间隔	(8)
四、给药个体化	(9)
五、克服或延缓耐药	(9)
六、重视抗肿瘤辅助用药的使用	(10)
第四节 抗肿瘤药物的不良反应与防治措施	(10)
一、骨髓抑制	(10)
二、消化系统毒性	(11)
三、泌尿系统毒性	(13)
四、心脏毒性	(14)
五、呼吸系统毒性	(15)
六、皮肤损害	(15)
七、神经毒性	(16)
八、过敏反应	(16)
九、性腺毒性	(17)
十、对胎儿的影响	(17)

十一、第二恶性肿瘤	(18)
十二、其他	(18)
第二章 烷化剂的临床应用与误区	(19)
第一节 概述	(19)
第二节 常用药物	(20)
氮芥 (20) 甲氧氮芥 (22) 甘露莫司汀 (24) 苯丁酸氮芥 (25) 苯丙氨酸氮芥 (27) 胸腺嘧啶氮芥 (29) 嘧啶苯芥 (29) 磷脂苯芥 (30) 硝卡芥 (30) 甲氧芳芥 (31) 甘磷酰芥 (32) 环磷酰胺 (33) 异环磷酰胺 (37) 氮甲 (39) 多潘 (40) 雌莫司汀 (40) 塞替派 (42) 卡波醌 (44) 白消安 (45) 卡莫司汀 (48) 福莫司汀 (49) 洛莫司汀 (51) 司莫司汀 (53) 雷莫司汀 (54) 尼莫司汀 (55) 苯达莫司汀 (56) 六甲蜜胺 (57) 去水卫矛醇 (59) 亚胺醌 (60) 丙卡巴肼 (61) 达卡巴嗪 (63) 雷佐生 (65)	
第三节 烷化剂的合理应用	(66)
第三章 抗代谢药物的临床应用与误区	(68)
第一节 概述	(68)
第二节 常用药物	(69)
甲氨蝶呤 (69) 氟尿嘧啶 (75) 替加氟/尿嘧啶 (79) 氟尿苷 (80) 去氧氟尿苷 (81) 替加氟 (83) 卡莫氟 (85) 阿糖胞苷 (86) 卡培他滨 (89) 依诺他滨 (92) 安西他滨 (92) 吉西他滨 (93) 氟达拉滨 (95) 克拉屈滨 (97) 巯嘌呤 (98) 硫鸟嘌呤 (100) 磺巯嘌呤钠 (101) 羟基脲 (102) 羟基胍 (104) 培美曲塞 (105) 替吉奥 (107)	
第三节 抗代谢药物的合理应用	(110)
第四章 抗肿瘤抗生素的临床应用与误区	(112)
第一节 概述	(112)

第二节	常用药物	(113)
	放线菌素 D (113) 丝裂霉素 (116) 柔红霉素 (119) 多柔比星 (124) 阿柔比星 (128) 表柔比星 (130) 吡柔比星 (134) 伊达比星 (135) 博来霉素 (139) 平阳霉素 (143) 米托蒽醌 (144)	
第三节	抗肿瘤抗生素的合理应用	(147)
第五章	抗肿瘤植物药的临床应用与误区	(149)
第一节	概述	(149)
第二节	常用药物	(151)
	长春碱 (151) 长春新碱 (153) 长春地辛 (157) 长春瑞滨 (159) 高三尖杉酯碱 (161) 鬼臼毒素 (163) 秋水仙碱 (164) 石蒜碱 (166) 氧化石蒜碱 (166) 紫杉醇 (166) 多西他赛 (170) 喜树碱 (174) 羟喜树碱 (175) 拓扑替康 (177) 伊立替康 (180) 依托泊苷 (185) 替尼泊苷 (187) 靛玉红 (190) 榄香烯 (191)	
第三节	抗肿瘤植物药的合理应用	(193)
第六章	激素类抗肿瘤药的临床应用与误区	(195)
第一节	概述	(195)
第二节	常用药物	(196)
	甲地孕酮 (196) 甲羟孕酮 (198) 氟他胺 (201) 丙酸睾酮 (202) 复合睾酮酯 (204) 苯丙酸诺龙 (206) 戈那瑞林 (207) 戈舍瑞林 (209) 亮丙瑞林 (211) 曲普瑞林 (212) 己烯雌酚 (213) 炔雌醇 (215) 溴醋己烷雌酚 (216) 托瑞米芬 (216) 他莫昔芬 (219) 氨鲁米特 (221) 福美坦 (222) 依西美坦 (223) 来曲唑 (224) 阿那曲唑 (225) 比卡鲁胺 (227) 泼尼松 (229) 米托坦 (233)	
第三节	激素类抗肿瘤药的合理应用	(234)

第七章 铂类化合物的临床应用与误区 (236)

第一节 概述 (236)

第二节 常用药物 (237)

顺铂 (237) 卡铂 (242) 奥沙利铂 (243) 环硫铂 (246)

洛铂 (247) 奈达铂 (249)

第三节 铂类化合物的合理应用 (251)

第八章 靶向治疗药物的临床应用与误区 (254)

第一节 概述 (254)

第二节 常用药物 (255)

利妥昔单抗 (255) 曲妥珠单抗 (258) 西妥昔单抗 (261) 贝

伐单抗 (263) 替伊莫单抗 (265) 帕尼单抗 (266) 阿仑单

抗 (267) 波替单抗 (269) 伊马替尼 (271) 吉非替尼 (274)

厄洛替尼 (277) 索拉非尼 (279) 舒尼替尼 (281) 拉帕替

尼 (283) 重组人血管内皮抑制素 (285)

第三节 靶向治疗药物的合理应用 (286)

第九章 其他抗肿瘤药物的临床应用与误区 (289)

第一节 概述 (289)

第二节 常用药物 (292)

门冬酰胺酶 (292) 三氧化二砷 (294) 维 A 酸 (296) 西佐

喃 (299) 替莫唑胺 (299) 沙立度胺 (301) 雷利度

胺 (303) 米替福新 (307) 氟维司群 (308) 贝沙罗汀 (310)

美司钠 (312) 亚叶酸钙 (313) 氮磷汀 (316) 甘氨酸唑

钠 (317) 蟾酥 (318) 鸦胆子油 (319) 苦参碱 (319) 斑

蝥素 (320) 去甲斑蝥素 (322) 人参/黄芪/蟾酥/斑蝥 (323)

通关藤 (324) 薏苡仁油 (324)

第三节 其他抗肿瘤药物的合理应用 (325)

第十章	生物反应调节剂的临床应用与误区	(328)
第一节	概述	(328)
第二节	常用药物	(329)
	白细胞介素-2 (329) 干扰素 (332) 胸腺素 (334) 胸腺喷丁 (336) 胸腺肽 α_1 (337) 转移因子 (339) 肿瘤坏死因子 (340) 短小棒状杆菌菌苗 (341) 铜绿假单胞菌菌苗 (343) 红色诺卡菌细胞壁骨架 (343) 卡介菌多糖核酸 (345) 乌苯美司 (345) 溶链菌 (346) 灵杆菌素 (347) 抗乙肝免疫核糖核酸 (348) 免疫核糖核酸 (349) 植物血凝素 (350) 螺旋藻 (351) 银耳多糖 (352) 猪苓多糖 (352) 芸芝多糖 K (353) 香菇多糖 (353) 甘露聚糖肽 (355) 脾多肽/糖肽 (358) 替洛隆 (359) 左旋咪唑 (359) 聚肌胞 (360)	
第三节	生物反应调节剂的合理应用	(361)
第十一章	骨髓功能恢复药的临床应用与误区	(363)
第一节	概述	(363)
第二节	常用药物	(364)
	重组人粒细胞集落刺激因子 (364) 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (366) 重组人白介素-11 (368) 肌苷 (371) 维生素 B ₄ (373) 鲨肝醇 (374) 重组人红细胞生成素 (374)	
第三节	骨髓功能恢复药的合理应用	(375)
第十二章	抗呕吐药物的临床应用与误区	(377)
第一节	概述	(377)
第二节	常用药物	(378)
	格拉司琼 (378) 昂丹司琼 (379) 托烷司琼 (381) 雷莫司琼 (383) 帕洛诺司琼 (384) 阿瑞吡坦 (386) 甲氧氯普胺 (388) 维生素 B ₆ (391)	
第三节	抗呕吐药物的合理应用	(392)
参考文献		(395)

第一章 总 论

肿瘤是一种严重危害人类生命的疾病，其特征为异常细胞的失控生长，并由原发部位向它处播散，这种播散如无法控制，将侵犯要害器官，引起衰竭，最后导致死亡。在肿瘤治疗方法上，肿瘤外科学、肿瘤放射治疗学、肿瘤化学治疗学构成了现代肿瘤治疗学的三大支柱。本书主要介绍化学方法。

第一节 肿瘤化学治疗原则

一、肿瘤化学治疗适应证

肿瘤化学治疗（化疗）是目前肿瘤治疗的三大主要方法之一，在肿瘤治疗中起到越来越重要的作用。但化疗要取得良好的疗效，必须有合理的治疗方案，包括用药的时机、药物的选择与配伍、剂量、疗程、间隔时间等。如何合理使用抗肿瘤药物，牵涉到药物的药理作用及其代谢动力学、肿瘤的生物特征、肿瘤细胞增殖动力学、患者的病期和身体状况等多方面的问题。

根据治疗目的，肿瘤化疗通常用于以下 5 种情况：①作为晚期肿瘤患者的根治性化疗。②局部治疗后的辅助化疗。③局部晚期肿瘤患者的新辅助化疗。④作为晚期肿瘤患者姑息性化疗，包括体腔置管化疗或者肿瘤主要侵犯部位的定向灌注治疗。⑤研究探索新的药物和新的治疗方案以及新的适应证的研究性化疗。

1. 根治性化疗 对化学治疗可能治愈的部分肿瘤，如急性淋巴性白血病、恶性淋巴瘤、睾丸肿瘤和绒毛膜上皮癌等，进行积极的全身化疗。这些肿瘤患者，除化疗外，通常缺乏其他有效治疗方法，应该一开始就采用化学治疗，近期的目标是取得完全缓解（CR）。根治性化疗更重要的观察指标是无复发生存率（RFS），即长期无瘤生存，表示患者取得治愈的潜在

可能性。按照化疗药物杀灭肿瘤细胞遵循的“一级动力学”（即按比率杀灭）的原理，根治性化疗必须由作用机制不同、毒性反应各异而且单药使用有效的药物所组成的联合化疗方案，运用足够的剂量及疗程，间隙期尽量缩短，以求完全杀灭体内的癌细胞。但是，应该注意的是，即使是化疗效果很好的恶性肿瘤，经常也需要综合治疗。

2. 辅助化疗 辅助化疗是指肿瘤原发灶经手术和放疗控制后给予全身化疗。由于局部治疗（手术或放疗）后，肿瘤负荷减至最小，应用化疗可提高治愈率。辅助化疗的主要目的是针对可能存在的微转移病灶，防止癌症的复发转移。事实上，许多肿瘤在手术前已经存在超出手术范围外的微小病灶。原发肿瘤切除后，残留的肿瘤生长加速，生长比率增高，对药物的敏感性增加，且肿瘤体积小，更易杀灭。辅助化疗选用的化疗方案参考晚期肿瘤化疗的疗效，是否适用辅助化疗，视单用局部治疗后平均复发危险度而定，无复发生存期（DFS）是重要的终期指标，最重要的是必须经随机临床试验证实。例如，骨肉瘤手术后用辅助化疗已被证明能明显改善疗效。对于高危乳腺癌患者，多中心随机研究的结果也证明辅助化疗能改善生存率及无病生存率。目前，辅助化疗多用于头颈部癌、乳腺癌、结肠直肠癌、骨肉瘤和软组织肉瘤的综合治疗。

3. 新辅助化疗 新辅助化疗是指对临床表现为局限性肿瘤、可用局部治疗手段（手术或放疗）者，在手术或放疗前先使用化疗，希望通过化疗使局部肿瘤缩小，减少手术或放疗造成的损伤，或使部分局部晚期的患者也可以手术切除。另外，化疗可清除或抑制可能存在的微转移灶从而改善预后，又称初始化疗。现已证实新辅助化疗在部分肿瘤如肛管癌、膀胱癌、乳腺癌、喉癌、骨肉瘤、软组织肉瘤等的治疗上有应用价值，并提示以后可能在多种肿瘤包括非小细胞肺癌、食管癌、胃癌、宫颈癌、卵巢癌、鼻咽癌及其他头颈部癌的综合治疗中产生一定的作用。

4. 姑息性化疗 目前，临床最常见的恶性肿瘤，如非小细胞肺癌、肝癌、胃癌、结肠直肠癌、胰腺癌、食管癌、头颈部癌的化疗疗效仍不满意。对此类肿瘤的晚期病例，已失去手术治疗的價值，化疗也仅为姑息性。主要目的是减轻患者的痛苦，提高其生活质量，延长患者的寿命。应避免因治疗过度而使患者的生活质量下降。姑息性化疗除全身性化疗的途径外，经常还使用其他特殊途径的化疗，如胸腔内、腹腔内、心包内给药

治疗癌性积液，肝动脉介入化疗治疗晚期肝癌等。

5. 研究性化疗 肿瘤化学治疗是一门发展中的学科，研究探索新的药物和新的治疗方案，不断提高疗效是很有必要的。但试验应该有明确的目的、完善的试验计划、详细的观察和评价方法，更重要的是应符合公认的医疗道德标准，应取得患者的同意并努力保障受试者的安全。研究性化疗应符合临床药物试验的 GCP 原则。标准化疗方案的形成主要通过 I 期临床试验确定最大耐受剂量和主要毒性，II 期临床试验证明安全有效，III 期随机对照试验证明优越性，同时需要重复验证或 Meta 分析确立肯定的疗效，形成共识和临床指南。而标准化疗方案的建立与更替也是经 III 期随机对照研究证明新方案的优越性，可取代旧的标准方案或形成新的标准方案。

二、化学治疗注意事项

化学治疗是治疗肿瘤的一种重要手段。它作为一种外因与机体相互作用，或导致机体生理、生化的变化，提高人体的抵抗力，或抑制肿瘤细胞、杀灭肿瘤细胞，而达到防治疾病的目的。由于药物既有治病的有利作用，又有损害机体的有害作用，加之药物既可以杀灭肿瘤细胞，而肿瘤细胞也可产生抗药性，因此，机体、药物及致病因素之间构成了复杂的相互联系，如何做到使药物既能杀死肿瘤细胞，或抑制其生长，同时又不使机体受到损害，或将损害因素限制在最小的范围内，这就需要临床医生既要熟悉药物的性能，还要掌握用药的原则，结合临床实际，合理用药。

1. 科学性原则 选用抗肿瘤药物应以肿瘤药理学理论为指导，以临床实践经验为依据，根据不同肿瘤的特性、临床表现、病期早晚、患者全身状况以及治疗条件等全面加以考虑和分析，制定合理的治疗计划。首先要了解药物的性质、机制、剂量，这是正确、安全、有效用药的理论基础，如果缺乏这些理论基础，对药物的性质似懂非懂、一知半解而进行临床治疗，安全用药就没有保障，患者生命就会受到威胁。其次，药物治疗有其实践性，许多药物的治疗作用是人们在与疾病作斗争的实践中，不断地总结经验或进行科学实验发现的。有的药物因个体的差异，作用结果也不同，临床上有的医生善于使用某一类药物，有的医生善于使用另一类的药物，这都是药物治疗实践性的具体表现。

2. 循证原则 循证医学要求将个人良好的临床知识与能够从患者处获

得的临床依据进行有机地结合。良好的临床经验不仅表现在诊断、鉴别诊断和治疗的准确性方面，而且在决定对患者的处理措施时要考虑到患者的处境，包括身体条件、社会处境和经济状况。所以，一个优秀的医生既不能仅仅依靠自己的个人临床经验，也不能只依靠现代的检查手段，循证医学的目的正是要将两者有效地结合，从而向患者提供最好的临床服务。

3. 个体化原则 临床用药既要注意药物的个体化，又要注意人的个体化，尤其是考虑人的个体特点极为重要。根据病因、病种、病情，针对患者年龄、体质状况和精神状况等个体差异，区别用药，称之为临床用药的个体化。个体化治疗强调4个要素：①根据疾病及危险程度决定诊疗措施。②了解是否有影响疗效和安全性的因素。③尊重患者意愿。④加强健康教育使患者坚持治疗。

肿瘤治疗中一个令人困惑的问题是，患同一癌症，同一分期、同一病理类型、采用同样方案治疗的患者，其疗效与生存期会截然不同。药物作用于不同的个体会产生不同的反应：①药物作用于不同的年龄反应不同。由于年龄的差别，其新陈代谢和生理功能也存在着差异，因此对药物的敏感性也不同。②机体处于不同的病理状态对药物的反应不同。如肝肾功能不良的患者，就应避免使用对肝肾功能有害的药物，如果必须使用，则应充分考虑个体差异，减少药物剂量。③个体差异对药物的反应不同。所谓个体差异，就是在性别、年龄、体质、营养、生活条件都相同的情况下，不同的个体仍然出现对药物反应有量和质的差异，这种差异称之为个体差异。例如，有的人对紫杉醇会出现严重的过敏反应，发生过敏性休克。④伴随疾病是一个影响癌症患者预期寿命和治疗耐受性的独立因素。⑤肿瘤的异质性是影响疗效的重要因素，异质性使蛋白质的表达差异很大，首次化疗敏感的细胞，复发后会产生变异、耐药。

4. 安全性原则 药物作用于人体，可以出现有利于防治疾病的作用，也可以出现不利于人体健康的作用，临床调查表明，有些患者不是死于癌症而是死于治疗过度或不良反应。要减少不良反应的发生，应注意以下几方面：①抗肿瘤药物必须是经国家食品药品监督管理局批准的“国药准字”的产品，保健食品不能作为肿瘤治疗药物使用。②抗肿瘤药物必须由具备资格的医师或经过规范培训的从事肿瘤治疗的医师来开具处方。③直接从事化疗药物配制、储存、运输、处置、应用的医生、护士和药师等都

应接受培训并认真做好防护。医院最好设立化疗药物配制室或配药中心，以集中配制化疗药物。④减少与抗肿瘤药物同时使用的其他药物。少数肿瘤患者在治疗中存在中西药并举，种类过多的情况，在用化疗药的同时常常还用解热镇痛药、安眠药、营养滋补药、抗生素等。由于药物种类多而造成不良反应，使抗肿瘤药物毒性增加的报告已屡有发生。将顺铂与氨基糖苷类抗生素如庆大霉素、卡那霉素或丁胺卡那霉素并用，可致顺铂肾毒性加重，甚至引起肾衰竭。⑤不同抗肿瘤药物联合使用时，应注意不良反应的叠加，以免发生严重的不可逆性的不良反应。

第二节 抗肿瘤药物的分类

目前抗肿瘤药物在临床上有三种分类方法，不同方法各有优缺点。

1. 传统分类方法 根据药物的来源和化学结构，分为烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、植物类、激素类和其他类。这种分类不能完全概括目前抗肿瘤药物的发展，包括生物反应剂和基因治疗在内的许多新兴药物只能归在其他类中。本书沿用这种分类法，不过将其他类中的药物又细分为铂类化合物、靶向治疗药、生物反应调节剂等内容。

2. 根据药物作用的分子靶点分类 ①作用于 DNA 化学结构的药物（包括烷化剂、蒽环类和铂类化合物）。②影响核酸合成的药物（主要是抗代谢物）。③作用于 DNA 模板，影响 DNA 转录或抑制 DNA 依赖 RNA 聚合酶，从而抑制 RNA 合成的药物。④影响蛋白质合成的药物（如高三尖杉酯碱、紫杉类、长春花碱和鬼臼碱类等）。⑤其他类型的药物（如激素、门冬酰胺酶、维甲类化合物等）。

3. 按照抗肿瘤药物的传统分类和研究进展 将抗肿瘤药物分为细胞毒药物、影响激素平衡的药物、生物反应调节剂、新型分子靶向药物、其他类及抗肿瘤辅助用药。

(1) 细胞毒类药物：①作用于 DNA 化学结构的药物。烷化剂如氮芥类、亚硝脲类、甲基磺酸酯类；铂类化合物，如顺铂、卡铂和草酸铂等；丝裂霉素等。②影响核酸合成的药物。二氢叶酸还原酶抑制剂，如甲氨蝶呤等；胸腺核苷合成酶抑制剂，如氟尿嘧啶类（5FU、FT-207、卡培他滨）等；嘌呤核苷合成酶抑制剂，如 6-巯基嘌呤等；核苷酸还原酶抑制

剂,如羟基脲等;DNA多聚酶抑制剂,如阿糖胞苷等。③作用于核酸转录的药物。选择性作用于DNA模板,抑制DNA依赖RNA聚合酶,从而抑制RNA合成的药物,如放线菌素D、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、光辉霉素等。④主要作用于微管蛋白合成的药物,如紫杉醇、多西他赛、长春花碱、长春瑞滨、鬼臼碱类、高三尖杉酯碱等。⑤其他细胞毒药物,如门冬酰胺酶等。

(2) 激素类:①抗雌激素如三苯氧胺、屈洛昔芬、依西美坦等。②芳香化酶抑制剂如氨鲁米特、来曲唑等。③抗雄激素如氟他胺。④RH-LH激动剂/拮抗剂如亮丙瑞林等。

(3) 生物反应调节剂:主要通过机体免疫功能抑制肿瘤,包括干扰素、白细胞介素-2、胸腺肽等。

(4) 单克隆抗体:曲妥珠单抗、利妥昔单抗等。

(5) 抗肿瘤辅助药:抗肿瘤辅助用药主要用于治疗肿瘤药物的不良反应,提高药物治疗剂量和疗效,改善患者的生存质量等。常用的辅助用药包括:镇痛药、止吐药、升白药、抑制破骨细胞药物、叶酸类似物、放疗增敏剂等。

(6) 其他:包括一些目前机制不明和有待进一步研究的药物,如细胞分化诱导剂(如维甲类)、细胞凋亡诱导剂、新生血管生成抑制剂等。

第三节 抗肿瘤药物的合理应用

一、按照肿瘤细胞增殖动力学规律用药

肿瘤细胞的细胞周期在本质上与正常细胞相同。每个细胞都是从有丝分裂后的一段时间(G_1 期)开始生长,合成DNA所必需的酶类、蛋白质和RNA。 G_1 期后为DNA合成期,即S期,启动某细胞周期所必需的DNA在S期内合成。当DNA合成完成之后,细胞进入有丝分裂前期,即 G_2 期,进一步合成蛋白质和RNA。 G_2 期之后为有丝分裂期(M期),在M期末,细胞发生真正的形态上的分离,形成两个子代细胞,每个细胞又重新进入 G_1 期。 G_1 期细胞与静止期(G_0 期)细胞保持动态平衡。 G_0 期细胞不如 G_1 期细胞活跃,因此对很多化疗药物不敏感,特别是那些影响大分子合成的

药物。肿瘤由许多肿瘤细胞构成，通常情况下，只有部分细胞处于活跃增殖状态，其他细胞则处于相对静止的非增殖状态。如将作用于不同时相的药物联合使用，则可望达到一次大量杀灭癌细胞，而且可促使 G_0 期的细胞进入增殖周期，有助于提高化疗敏感性从而增强疗效。了解肿瘤细胞增殖动力学，对指导肿瘤化学治疗有很大的意义。肿瘤细胞在相当时间内是指数性生长的。除个别肿瘤外，一般一个肿瘤细胞经 30 次倍增（分裂增殖），细胞数达 10^9 可形成约 1g 的肿瘤（直径约 1cm），成为临床可诊断的肿瘤病灶。这一过程约数月至数年，视不同肿瘤细胞增殖的速度（倍增时间的长短）不同而定。如再经 10 次倍增，肿瘤细胞负荷可达 10^{12} ，约相当于 1kg 重量的肿瘤组织，这时对多数患者会威胁生命。故若能在肿瘤早期给予有效的根治性治疗，则肿瘤治愈的希望较大。

抗肿瘤药物杀灭肿瘤细胞遵循“一级动力学”的规律，即一定量的抗肿瘤药物杀灭一定比率而非固定数量的恶性细胞。这意味着每次化疗只能杀伤一定比例而不是相同数量的肿瘤细胞，需用多疗程才能尽可能杀灭肿瘤。假设在开始化疗时的肿瘤细胞数目为 10^{10} ，如果每一疗程的化疗可杀灭 99.9% 的肿瘤细胞，在化疗间隙肿瘤细胞可生长一个对数，即需 5 个疗程的化疗才能除去最后一个肿瘤细胞。这是假设所有肿瘤细胞均对药物敏感，没有细胞耐药，而且在肿瘤治疗过程中也没有耐药发生的理想情况，实际上这是不可能的。由此说明为什么肿瘤化疗需要多疗程的反复治疗。而临床完全缓解，只是表示肿瘤细胞降低到 10^9 以下，并不等于治愈。如此刻停止治疗，残留的肿瘤细胞又开始增殖倍增，经若干时间后，将超出 10^9 ，达到临床复发。根治性化学治疗必须杀灭所有的恶性细胞，即所谓完全杀灭这一概念正是基于以上理论而产生的。要治愈一例恶性肿瘤患者，必须清除其体内所有恶性肿瘤细胞。如体内有残留的恶性肿瘤细胞，经若干次的增殖，肿瘤亦将复发。因此，有效的根治性化疗应包括诱导缓解化疗阶段和缓解后的巩固与强化治疗阶段。诱导缓解化疗阶段是使肿瘤细胞数降至 10^9 以下，以达到临床完全缓解；而缓解后的巩固与强化治疗阶段使肿瘤细胞继续受到杀伤，直至全部杀灭。但经反复给药后，肿瘤细胞往往产生抗药性，使治疗敏感性降低。因此，巩固强化期的治疗常常更为困难，需要反复强烈的多疗程化疗，有时需换用或加用与原诱导方案无交叉抗药性的、新的有效治疗方案才有希望取得真正的治愈。

二、根据患者的病理诊断和分期用药

不同病理细胞类型对抗肿瘤药物的敏感性不同，应选择不同类型的抗肿瘤药物。根据肿瘤细胞的分裂周期，将抗肿瘤药分成两类：一类是细胞周期特异性药物；一类是细胞周期非特异性药物。这两类药物具有各自不同的特点，把这两类药物进行有机的组合，则作用的效果增强，能对不同周期时段的细胞起最大的杀伤效果。应用细胞增殖动力学而联合用药，联合化疗中一般常应用细胞周期非特异性药物与细胞周期特异性药物配合。选药时也要尽可能使不同药物的毒性不相重复，以提高正常组织的耐受性。药物数量目前一般多主张 2~4 种药最好，太多了并不一定能提高疗效。在化疗药的应用上，序贯治疗较合理。有效的细胞周期非特异性药物常可使 G_0 期细胞进入增殖周期，为细胞周期特异性药物创造发挥作用的条件。细胞周期特异性药物在杀灭处于对此药敏感时相的肿瘤细胞的同时，能够延缓肿瘤细胞周期的发展进程，阻止细胞从某一时相进入下一时相，导致细胞暂时性蓄积。此种阻滞一旦解除，细胞将同步进入周期的下一时相，此时如给予对这一时相具有杀伤作用的药物将能明显增效。例如长春花碱能使细胞阻滞在 M 期，此种阻滞作用于用药后 6~8h 达峰，因此如应用长春新碱后 6~8h 给予环磷酰胺或争光霉素等可明显增效。其他如甲氨蝶呤给药后 4~6h 再给氟尿嘧啶也有增效作用，但如先给氟尿嘧啶以后再给甲氨蝶呤则会减效。

三、选择合适的给药方法和给药间隔

细胞周期非特异性药物对肿瘤细胞的作用较强而快，能迅速杀灭癌细胞；细胞周期特异性药物一般作用较弱而慢，需要一定时间才能发挥作用。细胞周期非特异性药物的剂量反应曲线接近直线，在体内能够耐受的毒性限度内，其杀伤能力随剂量而提高；在浓度 (C) 和时间 (T) 的关系中 C 是主要因素。而细胞周期特异性药物则不然，其剂量反应曲线是一条渐近线，即在小剂量是类似于直线，达到一定剂量后不再升高出现平坡。相对来说，在影响疗效的因素中 T 是主要的。这样，一般来说为了发挥化疗药的最大效果，细胞周期非特异性药物应静脉或动脉内一次推注；而细胞周期特异性药物则应以缓慢滴注、肌注或口服为宜。

四、给药个体化

多年来由于患者的机体状况不同，肿瘤的不均一性，个别对待是临床治疗的基本原则之一。化疗的剂量主要靠医生的经验，参考患者的肿瘤负荷、骨髓和肝肾功能决定。最近已有人根据药时曲线下面积具体计算患者的合适剂量，从而达到最大耐受量（MTD）取得最大疗效并避免不可耐受的毒性。

五、克服或延缓耐药

肿瘤细胞的耐药性限制了化疗疗效的提高，常导致治疗失败。抗肿瘤药物耐药是一个复杂的问题，涉及基础和临床研究的许多方面。不同肿瘤细胞对同一种药物可能有不同的耐药机制，而一种肿瘤对一种药物也可能产生多种耐药机制。为了成功的克服临床上肿瘤耐药，应首先确定该肿瘤的耐药机制，必要时联合应用多种拮抗剂或治疗手段。一般认为耐药的发生有以下机制：①药物运转或摄取机制发生改变。②药物分解酶活性或数量增高。③靶酶质或量改变。④修复机制变异。⑤药物活化异常。⑥受体减少或被封闭及代谢途径变异等。多年来的经验表明，肿瘤的不同时期，特别是既往有无治疗对疗效有明显影响。不难理解，治疗的难度有一定差异。而选择有利的治疗时机也是能否取得良好疗效的关键之一。耐药性是一旦肿瘤细胞对某一药物耐药时，对其他一些结构不同、作用机制不同的药物也具有耐药性，即多药耐药现象。目前已知和多药耐药有关的药物是抗肿瘤抗生素如阿霉素、柔红霉素、博来霉素、丝裂霉素等；植物药如长春花碱、鬼臼碱、紫杉醇类等；其他如顺铂、美法仑等。

实验研究已发现很多可以改善耐药的药物，比较重要的有：①抑制 p-gp 泵出作用的药物如异搏定、利血平、吩噻嗪和环孢素等。②肿瘤坏死因子、免疫毒素、反义寡核苷酸和抗 p-gp 抗体等。但临床上取得成功的尚不多。另一重要发现是某些抗药细胞株 D. A 拓扑异构酶 II 活性具有变异。拓扑异构酶 II 是肿瘤化疗的一种重要靶酶，它的表达下降导致细胞对药物的敏感性低下。例如小细胞肺癌细胞株拓扑异构酶 II 的含量低于非小细胞株，对化疗的敏感性明显低于小细胞肺癌。以拓扑异构酶 II 为靶酶的抗肿瘤药有：①阿霉素、米托蒽醌等嵌合性药物。②鬼臼类药物如 VP-16

和 VM-26。新作用机制的药物在一定程度上对复发的卵巢癌（紫杉类）、乳腺癌（紫杉类、新的芳香化酶抑制剂）、大肠癌（拓扑异构酶 I 抑制剂）和非小细胞肺癌等均有效。新的联合化疗方案对复发耐药肿瘤也有一定疗效。

六、重视抗肿瘤辅助用药的使用

在抗肿瘤药物使用中，根据患者的反应，加入适当的化疗增敏药物和预防化疗副作用的药物，如止吐药、抗过敏药等。

抗肿瘤药物选择时需考虑患者的经济情况和承受能力。

第四节 抗肿瘤药物的不良反应与防治措施

近几十年来，随着新的抗肿瘤药物的不断研制，肿瘤化疗的广泛应用，疗效有了较大的改善。但是，目前临床使用的抗肿瘤药物的选择性不高，在杀伤肿瘤细胞的同时对机体正常细胞，特别是增殖旺盛的细胞具有损害作用，成为限制用量、阻碍疗效发挥的主要因素。因此，尽早地预测不良反应并及时进行有效的处理，对于保证顺利完成治疗及提高长期生活质量是至关重要的。

一、骨髓抑制

大多数抗肿瘤药物均有不同程度的骨髓抑制，且常为剂量限制性毒性。由于血细胞半衰期不同，化疗后通常粒细胞减少发生较快，血小板减少次之，而贫血发生较晚。

1. 粒细胞减少 除长春新碱、博来霉素、左旋门冬酰胺酶外，大多数抗肿瘤药对白细胞影响较大，并且出现的早晚和持续的时间不同，如氮芥、环磷酰胺等表现为近期毒性作用，大剂量冲击治疗时，停药后 3~4 日白细胞开始下降。有些药物如长春花碱、甲氨蝶呤、羟基脲等，则多在用药后 10~14 日白细胞开始下降，第二十日开始回升，表现为中毒性作用。而丝裂霉素、卡氮芥、环己亚硝脲、甲基苄肼、6-巯基嘌呤及马利兰等在用药后 3 周后才出现白细胞下降，4~6 周后有所回升，表现为延期毒性作用。

粒细胞减少的主要后果为严重感染。严重感染与粒细胞减少的程度和

持续时间有关。所以，在临床用药时要注意尽量不要对造血系统近期、中期和延期毒性反应的抗肿瘤药物联合应用。每次疗程前及治疗中定期复查血象，并据此调整药量。当粒细胞降低于 $1.0 \times 10^9/L$ ，并且持续 7 日以上，发生严重感染的机会明显增大，此时患者无论有无发热，均可预防性应用抗菌药物治疗，输注新鲜血。如患者出现发热，应及时做血培养和可疑感染部位的培养，根据药敏实验选择抗菌药物。

应用基因重组集落刺激因子配合肿瘤化疗，对于粒细胞减少具有很好的效果。G-CSF 和 GM-CSF 刺激粒细胞/单核细胞的形成和向外周血释放，能显著减轻化疗药物引起的骨髓抑制，加快外周血象的恢复。

2. 血小板减少 临床上化疗后血小板减少而导致严重出血的并发症并不常见，当血小板低于 $20 \times 10^9/L$ ，内脏出血的危险性加大；当血小板低于 $10 \times 10^9/L$ 时，容易出现中枢神经系统出血、胃肠道大出血，对于化疗引起的血小板显著减少，可使用低剂量糖皮质激素（例如强的松 10mg，每日 1~2 次），并给予血小板悬液输注。可以给予促进血小板生长的细胞因子 TPO、白介素-11 等。

二、消化系统毒性

1. 恶心、呕吐 恶心、呕吐是抗肿瘤治疗中的一个重要而常见的并发症，几乎所有的化疗药都有致吐潜能。严重的呕吐可导致脱水、电解质失调、衰弱，甚至使患者拒绝再次治疗。呕吐的机制为：①化疗药物直接刺激胃肠道引起呕吐。②化疗药物可引起肠壁嗜铬细胞释放 5-HT，后者作用于小肠的 5-HT 受体，通过迷走神经传至位于第四脑室的化学感受诱发区（CTZ，5-HT 也可直接激活 CTZ 的 5-HT₃受体），CTZ 再将神经冲动传至呕吐中枢引发呕吐。

化疗引起的呕吐通常有 3 种表现形式：①立即呕吐是指使用化疗后 24h 以内发生的呕吐。②延迟呕吐是指化疗 24h 以后至第五日至第九日所发生的呕吐。③先期呕吐是指患者在第一个治疗周期经历了难受的急性呕吐之后，在下一次化疗给药之前所发生的条件反射性呕吐。

控制呕吐的药物按其机制可分为：①多巴胺受体拮抗剂，如胃复安、氟哌啶醇、氯丙嗪。②5-HT₃受体拮抗剂，如司琼类。③抗组胺药，如苯海拉明。④糖皮质激素，如地塞米松。⑤抗焦虑药，如地西泮（安定）、

氯羟安定。此外，甲孕酮或甲地孕酮对预防化疗引起的恶心和食欲不振也有较好的效果。

值得提出的是，频繁的恶心、呕吐可使患者出现脱水、电解质失调、衰弱。极个别的剧烈呕吐还可引起胃贲门部黏膜撕裂出血，使患者出现呕血，进而导致出血性休克。此外，长时间剧烈呕吐降低了患者对化疗的耐受力，并对化疗产生恐惧心理甚至中断治疗。因此，呕吐的治疗需要综合治疗，正确的护理、心理治疗与药物治疗具有同等的价值，控制呕吐的药物通常需要联合应用。如地塞米松和胃复安、5-HT₃受体拮抗剂联合应用能增加疗效；安定和胃复安联用，既可减少患者的焦虑，又能减少胃复安的锥体外系症状。

2. 黏膜炎、腹泻、便秘 化疗药物容易引起口腔炎、口腔溃疡、唇舌损害、食管炎。最常引起黏膜炎的药物是甲氨蝶呤、氟尿嘧啶和抗肿瘤抗生素等，治疗上以对症为主，如口腔溃疡疼痛可用局麻药止痛等。

化疗药物还常引起腹泻和便秘。化疗药物所致腹泻程度，世界卫生组织规定轻度为发生在2天以内的暂时性腹泻；中度为虽然腹泻已超过2天，但患者仍能耐受，不需要治疗；重度为患者由于腹泻已不能耐受，需要立即给予治疗。常见引起腹泻的化疗药物有氟尿嘧啶类（包括优福定、氟铁龙和希罗达等）、甲氨蝶呤、阿霉素、阿糖胞苷和顺铂等，尤其是当药物剂量提高时，更容易发生严重腹泻；氟尿嘧啶大剂量或连续用药可导致严重腹泻甚至血性腹泻。在化疗期间出现中度以上腹泻者，应考虑为药物不良反应，是暂停化疗的指征。对接受氟尿嘧啶类静脉注射化疗期间，特别是剂量较大时，应严防严重腹泻发生。当腹泻伴有腹痛，或血性腹泻或肠黏膜排出者，应立即停止化疗。治疗上以对症为主，明显腹泻可给予易蒙停、思密达等肠道黏膜保护剂；补充液体达到满足机体需要和加速药物排出的目的，补充营养和电解质，必要时暂时禁食和应用抗生素防治肠道感染，以利肠黏膜恢复正常。长春碱类可影响肠道运动而产生便秘，症状于用药后3日内发生，可适当给予轻泻剂。

3. 肝脏毒性 许多抗肿瘤药物在肝内代谢转换，可导致不同程度的肝损害。多数以ALT（SGPT）升高为主，一般情况下为一过性，发生于化疗后7~14日，停药给予保肝治疗后很快恢复。关键在于及时发现，因此在化疗前、中、后应定期做肝功能检查，肝功能异常患者应慎用或禁用损害