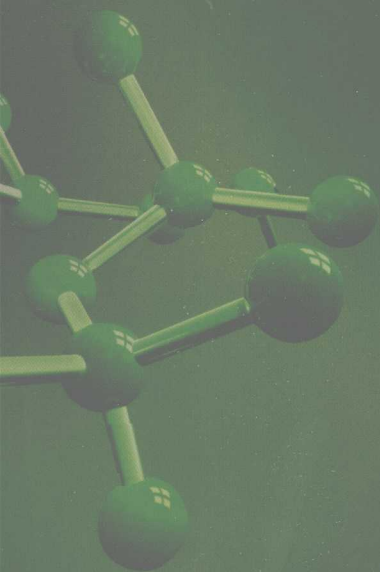


SHIYONG KANGZHONGLIU  
YAOWU SHOUC

# 实用抗肿瘤 药物手册

◆ 主编 任华益



科学技术文献出版社

第2版 实用抗肿瘤药物手册  
第2版 实用抗肿瘤药物手册

# 实用抗肿瘤 药物手册

✦ 第2版 第2版

中国医药出版社

# 实用抗肿瘤药物手册

主 编 任华益  
副主编 黄 平 侯晓宁 丁惠萍 杨立平 任姿蓉  
编 委 姚敦武 宋剑萍 欧阳取长  
曹 江 邹 霞 刘人树 潘 勇  
高业栋 周 晖 曾东向 伍 奕  
李 冰

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

**图书在版编目(CIP)数据**

实用抗肿瘤药物手册/任华益主编.-北京:科学技术文献出版社,2009.11  
ISBN 978-7-5023-6442-7

I. 实… II. 任… III. 抗癌药-手册 IV. R979.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 141418 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话 (010)58882938,58882087(传真)

图书发行部电话 (010)58882866(传真)

邮 购 部 电 话 (010)58882873

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail:stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 李 静

责 任 编 辑 白殿生

责 任 校 对 唐 炜

责 任 出 版 王杰馨

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 富华印刷包装有限公司

版 ( 印 ) 次 2009 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 787×1092 16 开

字 数 608 千

印 张 27

印 数 1~5000 册

定 价 58.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

## 内 容 简 介

本书内容涵盖了临床上常用的抗肿瘤药物及近几年研制生产的抗肿瘤新药,分为常用的化学治疗药物(按作用机制分为7章)、影响体内激素平衡的药物、分子靶向治疗药、生物反应调节剂、防癌变及促分化药、核素治疗药、肿瘤治疗辅助用药、中成药及常见肿瘤化疗方案,共15章,收载西药和中成药共计1300余种。本书参考了大量国内外文献,每一药品收载了通用名称及较常见的其他名称、结构式、作用机制、适应证、用法用量、不良反应、注意事项、制剂规格及贮藏等内容,书末为肿瘤患者提供了常见肿瘤的化疗方案,并附有药名中、英文索引。本书内容翔实,方便实用,为肿瘤临床医师、药学工作者、护理人员及医药院校师生的重要参考书。

---

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。

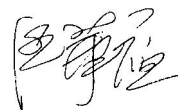
# 前 言

2008 年我国公布的第三次全国死因调查结果显示,我国城乡居民恶性肿瘤死亡率仍属于世界较高水平,而且呈持续的增长趋势。恶性肿瘤是城市首位死因(占城市死亡总数的 25.0%),农村为第二位死因(占 21.0%)。这表明在征服恶性肿瘤的道路上我们广大的医药工作者还面临着非常艰巨的任务。

化学治疗在恶性肿瘤四大治疗手段(手术、化疗、放疗、免疫治疗)中占有非常重要的位置。从 1943 年,耶鲁大学的 Gilman 等首先将氮芥应用于淋巴瘤的治疗,揭开了现代肿瘤化疗的序幕以来,由于药物品种的增加和化疗临床研究的不断深入,恶性肿瘤化疗已经从姑息性目的向根治性目标迈进。目前,已有不少恶性肿瘤有可能通过化学治疗治愈,或通过化疗使复发延迟或减少,提高患者的生存期,改善生活质量,也可以通过新辅助化疗,提高手术率。这与抗肿瘤药物的研发密不可分。特别是进入 21 世纪以来,随着对肿瘤特性和本质的研究,抗肿瘤药物的发展已不再局限于传统的细胞毒药物,而是贯穿于肿瘤的发生、发展全过程,使得人们可以从全方位、多环节治疗肿瘤,开辟了一系列新的领域,尤其是靶向药物的不断成功开发,使恶性肿瘤的治疗进入了一个全新的阶段。在医院用药排名中,抗肿瘤药已从 2002 年的第 4 位提升至 2008 年第 2 位,仅次于抗感染药;市场份额为 17.6%,比 5 年前提高了 5 个百分点,即将成为我国最大的治疗领域。如何在浩如烟海的药物中选择出适当的药物,制订合理的用药方案,是实施合理治疗的关键,需要大量的药物信息的支持,单凭经验或记忆选择用药已不能适应临床用药的需求。作为肿瘤药学工作者,有义务为临床提供一本药品品种齐全、简洁明了的抗肿瘤药物手册。期望通过我们编著的这本手册,能为广大的临床医生和药师提供系统、及时、准确的药物信息,为我国的恶性肿瘤的防治工作尽绵薄之力。

本手册力求做到全(品种、内容全,涵盖我国上市的所有品种,甚至国外已经上市的新药)、新(能反映当代药物治疗的新理论、新疗法、新技术,包括老药新用)、准(分类合理、内容准确)、齐(章节、目录、索引、参考文献齐),但医药事业发展迅猛,药学科学的发展日新月异,抗肿瘤药物新药不断涌现,化疗方案不断出新,而且本书的版面有限,不可能将所有的资料收集齐全,加之编者水平和编写时间有限,难免会有疏漏和错误之处,我们恳切地希望广大读者批评指正,以便再版时修正,同时也希望读者在用药时能仔细阅读药品说明书。若发现本手册内容与药品说明书有异,请以药品说明书为准。

本手册在编写过程中,参考了大量的书籍及资料,谨向原作者及出版单位致以诚挚的谢意!科学技术文献出版社和湖南省医学会副会长张宪安教授为本书的策划、编审、出版做了大量工作,在此,也一并致以由衷的感谢!



2009年5月28日

# 绪 论

恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的常见病、多发病。世界卫生组织在第 18 届国际抗癌症联盟大会上发表的一项研究报告表明,全球癌症状况将日益严重,今后 20 年新增患病人数将由目前的每年 1000 万增加到 1500 万,因癌症而死亡的人数也将由每年 600 万增至 1000 万。我国流行病学调查表明,无论是城市还是乡村,恶性肿瘤死亡率均位居全部疾病死亡之首。肿瘤的药物治是肿瘤综合治疗的三大主要手段之一,包括化学药物治疗、内分泌治疗、生物治疗与中医中药治疗等,正在从姑息性治疗向根治性治疗水平发展。

## 一、抗肿瘤药物发展历史

用药物治疗恶性肿瘤已有悠久的历史。早在公元前,我国的一些书籍如《周礼天官》、《黄帝内经》中已记述一些肿瘤的病状和治疗方法。国外在公元前也有用强酸、强碱、砷及重金属治疗局部癌瘤的文献记载。但恶性肿瘤药物治疗作为一门较系统的学科是从 20 世纪 40 年代初步形成的,从此抗肿瘤药物的研究才得以蓬勃发展(见表 1)。1943 年,耶鲁大学的 Gilman 等首先将氮芥应用于淋巴瘤的治疗,揭开了现代肿瘤化疗的序幕;1948 年,Farber 成功地应用叶酸类似物甲氨蝶呤治疗小儿急性淋巴细胞性白血病获得缓解;20 世纪 60 年代,通过用联合化疗治疗儿童急性淋巴细胞白血病和霍奇金病获得成功,证实即使是晚期的恶性肿瘤,也可用药物治愈,从而开始将联合化疗应用于实体瘤的治疗;从 70 年代开始,由于抗肿瘤药物品种的增加和支持治疗药物的更新,以及联合治疗模式的改变,恶性肿瘤药物治疗已经从姑息性治疗向根治性治疗迈进(见表 2)。特别是进入 21 世纪以来,靶向药物的成功开发,使难治和复发的恶性肿瘤药物治疗成为了可能。

表 1 抗癌药物的发展情况

| 年 代     | 药 物                                                                                   |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1940 年代 | 氮芥、氨蝶呤、甲氨蝶呤、秋水仙碱、己烯雌酚、雌激素、睾丸酮                                                         |
| 1950 年代 | 马利兰、苯丁酸氮芥、溶肉瘤素、噻替派、环磷酰胺、放线菌素、丝裂霉素、6-巯嘌呤、氟尿嘧啶、长春碱、秋水仙胺、可的松、泼尼松                         |
| 1960 年代 | 氮甲、甲氧芳芥、消瘤芥、抗瘤氨酸、亚胺醌、二溴卫矛醇、甲基苄肼、链黑霉素、博莱霉素、柔红霉素、阿霉素、羟基脲、阿糖胞苷、甲氮咪胺、L-门冬酰胺酶、硫鸟嘌呤长春新碱、抗癌锑 |

| 年 代     | 药 物                                                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1970 年代 | 氯乙亚硝脲、环己亚硝脲、甲环亚硝脲、顺氯氨铂、丙亚胺、嘧啶苯芥、链脲霉素、环胞苷、喜树碱、羟基喜树碱、三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱、鬼臼噻吩甙、鬼臼乙叉甙、二甲萘酮、泰洛龙、左旋咪唑 |
| 1980 年代 | 阿克拉霉素、表阿霉素、丝裂蒽醌、干扰素及其诱导剂、长春酰胺、碳铂、喃氟啉、优福啉、失碳长春碱、白介素-2、卡莫氟                                  |
| 1990 年代 | 紫杉醇、紫杉特尔、伊立替康、拓扑替康、双氟脱氧胞苷、依达曲沙、吡柔比星、全反式维甲酸                                                |
| 2000 年代 | 单克隆抗体、吉非替尼等靶向治疗药                                                                          |

## 二、抗肿瘤药物的分类

### 1. 传统的分类方法

一般根据药物的化学结构、性质、来源及作用原理,将抗癌药物分为以下六类。由于新药的不断涌现,该分类方法已不能适应药品的发展,因此现比较少用。

(1)烷化剂:此类药物最早问世并用于临床,按其结构特征分为氮芥类及其衍生物、亚硝脲类、乙撑亚胺类、甲烷磺酸酯类、环氧化物类等。

(2)抗代谢药物:为细胞生理代谢的结构类似物,干扰细胞正常代谢过程,抑制细胞增殖,分为叶酸拮抗剂类、嘧啶拮抗剂类及嘌呤拮抗剂等。

(3)抗生素类:主要来源于放线菌属,如正定霉素、阿霉素、平阳霉素等。

(4)植物药:如长春碱类、紫杉醇类等。

(5)激素类:主要有性激素、黄体激素及肾上腺皮质激素。

(6)其他:主要有酶制剂、金属化合物及杂类等。

### 2. 按细胞增殖动力学分类

肿瘤组织的癌细胞群按细胞增殖动力学可分为三大类,即:①增殖细胞群:指不断按指数分裂增殖的癌细胞,其占整个癌细胞群的比例称为增殖比率(GF)。各种肿瘤的 GF 不同,GF 高的肿瘤,如绒癌、白血病、淋巴瘤等,瘤体增大迅速,对化疗敏感性亦较高,故化疗效果好,甚至可通过化疗而达到治愈。而 GF 小的肿瘤,如大部分实体瘤,往往对化疗不敏感,疗效不满意。②静止细胞群( $G_0$ 期):指具有增殖能力但暂不进入细胞周期的细胞群。当增殖细胞被药物杀灭后, $G_0$ 期细胞即可进入增殖期, $G_0$ 期对药物敏感性低,是肿瘤复发的根源。③无增殖能力细胞群:此类细胞不能进行分裂增殖,通过分化、老化,最后死亡,在治疗中无意义。

增殖细胞群从第一次有丝分裂到第二次有丝分裂这一完整周期,可将其分为  $G_1$ 、S、 $G_2$  及 M 四期。① $G_1$ 期:即 DNA 合成前期,是经过有丝分裂而来的子细胞继续生长的时期。此期主要合成信使核糖核酸(mRNA)和蛋白质等,为向 S 期过渡做物质上的准备。此期的长短在不同的肿瘤细胞差异较大,可以有数小时到数日。②S 期:即 DNA 合成期。是进行 DNA 复制的时期,此期之末 DNA 含量增加 1 倍,除合成 DNA 外,此期也合成其他一些成分,如组蛋白、

非组蛋白,以及与核酸合成有关的酶类以及 RNA 等。值得注意的是,微管蛋白的合成在此期已经开始。S 期时间波动在 2~30 小时,多数为十几个小时。③G<sub>2</sub> 期:即 DNA 合成后期或分裂期。此期 DNA 合成已结束,正进行细胞分裂的准备工作,继续合成与细胞分裂有关的蛋白质和微管蛋白,所占时间约为 2~3 小时。④M 期:即有丝分裂期。每个癌细胞分裂为两个子细胞。此期相当短,所占时间约 1~2 小时。

根据抗肿瘤药物对各时相肿瘤细胞敏感性的差异,可将其分为两大类,即细胞周期非特异性药物(CCNSA)和细胞周期特异性药物(CCSA)。

(1)细胞周期非特异性药物(CCNSA):细胞对药物的敏感性与细胞的增殖状态无关,可杀伤细胞增殖周期中的各相细胞,包括 G<sub>0</sub>期细胞。烷化剂和抗生素类药物大多属于此类。CCNSA 的作用特点是呈剂量依赖性,其杀伤肿瘤细胞的疗效与剂量成正比,即增加剂量,疗效增强。在使用时,应大剂量间歇性给药。

(2)细胞周期特异性药物(CCSA):细胞对药物的敏感性与其增殖状态有关,主要作用于细胞周期的某一时期,如主要作用有丝分裂期的又称 M 期特异性药物,植物药长春新碱类属于此类;主要作用于 DNA 合成期的又称 S 期特异性药物,如 MTX、5-Fu 等。CCSA 的作用特点是呈时间依赖性,开始时,其杀伤肿瘤细胞的疗效也与剂量成正比,但达到一定剂量时即向水平方向转折,形成一个坪,再增加剂量也不能相应地提高疗效,反而毒性大增。治疗上应小剂量持续用药。

CCNSA 和 CCSA 对肿瘤细胞的杀伤大多服从一级动力学原理,即每次化疗只能杀灭一定比例的肿瘤细胞。所以,在诱导缓解成功后,应与符合 0 级动力学原理的生物(免疫)治疗相配合,才可能逐步消灭全部肿瘤细胞。

### 3. 按作用机制分类

目前应用的抗癌药物,大部分作用于干扰或阻断细胞的增殖过程,作用机制见下图。

由于传统的分类方法不能完全说明抗癌药物的作用机制,如来源相同的药物可能作用机制完全不同。所以目前主张根据其作用机制分类:

(1)干扰核酸合成的药物:这类药物分别在不同环节阻止 DNA 的合成,抑制细胞分裂增殖,属于抗代谢物。根据药物主要干扰的生化步骤或所抑制的靶酶的不同,可进一步分为:①二氢叶酸还原酶抑制剂:即过去称之为抗叶酸制剂,如甲氨蝶呤(MTX)等;②胸苷酸合成酶抑制剂:影响尿嘧啶核苷的甲基化,即过去称之为抗嘧啶制剂,如氟尿嘧啶(5-FU)、呋喃氟尿嘧啶(FT-207)及优福定(UFT)等;③嘌呤核苷酸互变抑制剂:即过去称为抗嘌呤制剂,如巯嘌呤(6-MP),6-硫鸟嘌呤(6-TG)等;④核苷酸还原酶抑制剂:如羟基脲(HU);⑤DNA 多聚酶抑制剂:如阿糖胞苷(Ara-C)等。

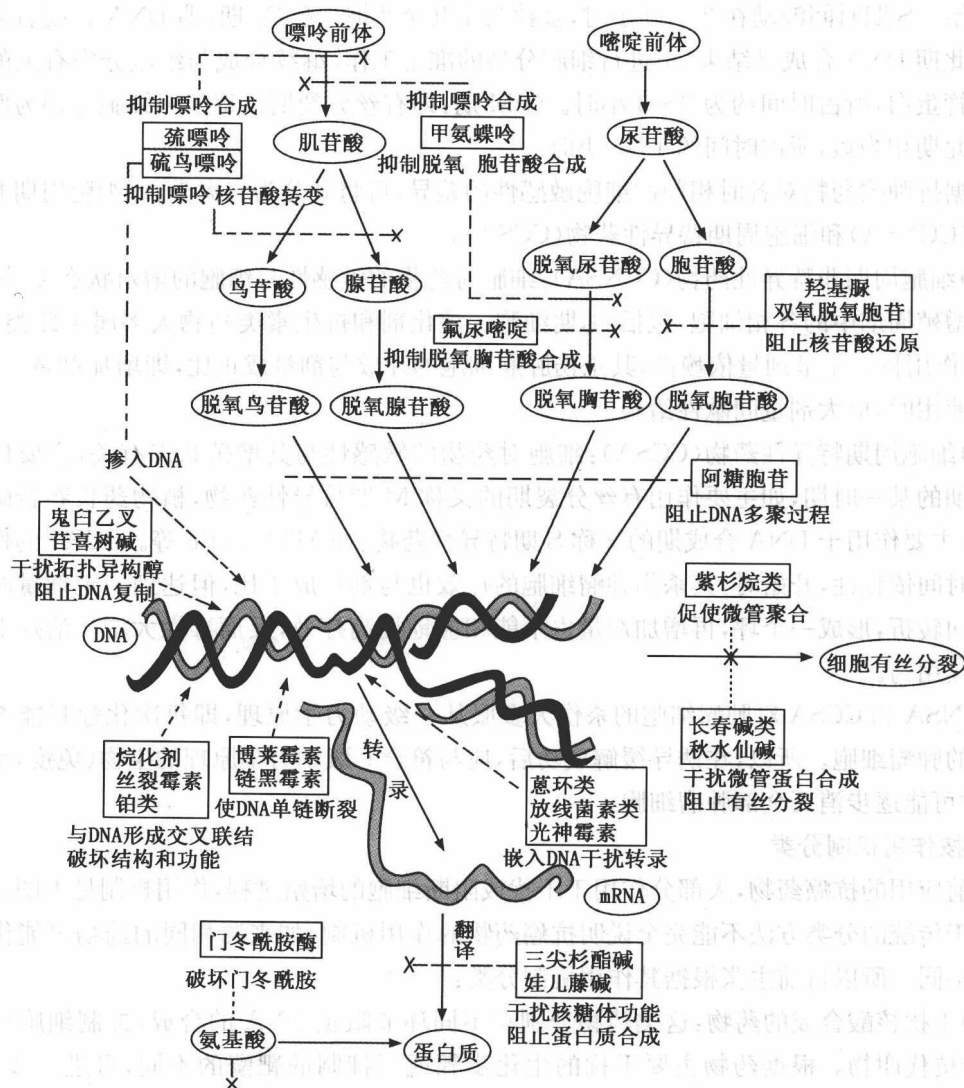
(2)直接破坏 DNA 结构及功能的药物:主要有烷化剂以及某些抗生素和金属化合物。

(3)抑制拓扑异构酶阻止 DNA 复制的药物:主要有喜树碱类和鬼臼类化合物。

(4)插入 DNA 模板影响转录过程的药物:本类药物主要是一些抗肿瘤抗生素,如放线菌素类、蒽环类、光神霉素类等。

(5)阻止微管蛋白装配影响有丝分裂的药物:主要有长春碱类和紫杉醇类。

(6)直接干扰蛋白质合成的药物:主要有门冬酰胺酶、三尖杉酯碱类药物及某些抗生素类



附图 细胞增殖的分子过程及常用抗肿瘤药的作用环节

药物。

(7) 改变机体激素平衡而抑制肿瘤生长的药物: 主要有糖皮质激素和性激素类药物。

近年来, 随着科学技术的迅猛发展及分子肿瘤学、分子生物学技术的进步, 新抗肿瘤药物不断涌现, 抗癌药物的研究与开发已进入一个崭新的阶段。抗肿瘤药物治疗正从传统的细胞毒性药物治疗, 向针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗, 即“靶向治疗”和“生物治疗”发展。

目前国内外关注的抗肿瘤作用的新靶点和相应的新型抗肿瘤剂或手段有: ①以细胞信号转导分子为靶点: 包括蛋白酪氨酸激酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、MAPK 信号转导通路抑

制剂、细胞周期调控剂；②以端粒酶为靶点：端粒酶抑制剂；③以新生血管为靶点：新生血管生成抑制剂；④特异性杀伤癌细胞：抗体或毒素导向治疗；⑤促进恶性细胞向成熟分化：分化诱导剂；⑥减少癌细胞脱落、黏附和基底膜降解：抗转移药；⑦增强放疗和化疗的疗效：肿瘤治疗增敏剂；⑧针对肿瘤细胞耐药性：耐药逆转剂；⑨提高或调节机体免疫功能：生物反应调节剂；⑩针对癌基因和抑癌基因：基因治疗-导入野生型抑癌基因、自杀基因、抗耐药基因及反义寡核苷酸；⑪抗肿瘤疫苗等。它们实质上属于病理生理治疗，也就是封闭肿瘤发展过程中的关键受体和纠正其病理过程。它们在临床上的共同特点是：具有非细胞毒性和靶向性；具有调节作用和细胞稳定(Cytostatic)性作用；临床研究中不一定非达到剂量限制性毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD)；毒性的作用范围和临床表现与细胞毒性(Cytotoxic)药物有很大的区别；与常规治疗(化疗、放疗)合用有更好的治疗效果等。

### 三、抗肿瘤药物的适应证及在肿瘤综合治疗中的作用

抗肿瘤药物的主要适应证是：

(1)对化疗药物敏感的恶性肿瘤，如白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、恶性组织细胞瘤等，或有广泛亚临床微小转移灶的实体瘤，如小细胞肺癌等应以化疗为首选治疗，或某些化疗效果较好的实体瘤进行根治性治疗。

(2)对化疗药物中度敏感的恶性肿瘤，如皮肤癌、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、生殖细胞肿瘤、卵巢癌、头颈部低分化鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、尤文瘤等，早期患者可手术、放疗或新辅助化疗；晚期病变广泛者则以化疗为主。

(3)实体瘤的手术切除和局部放疗后的巩固治疗。

(4)具有手术或放疗指征，但因某些禁忌证不能实施手术或放疗者，如肿瘤患者心、肺功能严重受损。

(5)实体瘤已有广泛或远处转移，不适应手术切除和放疗者；或实体瘤手术切除或放疗后复发、播散者，可考虑姑息化疗。

(6)癌性体腔积液，包括胸腔、心包腔及腹腔采用腔内注射化疗药物，常可使积液控制或消失。

(7)肿瘤所致急症，如上腔静脉压迫、呼吸道压迫、脊髓压迫或脑转移致颅内压增高等，可先用化疗以缩小肿瘤体积，减轻症状，然后再进行其他综合治疗。

(8)某些化疗药物可对放射治疗产生增敏作用，如顺铂、紫杉醇、氟尿嘧啶、羟基脲、长春新碱等。

抗肿瘤药物的疗效见表2。

表2 抗肿瘤药物的疗效

| 可根治的肿瘤<br>(治愈率>30%) | 有效，只有少数病人可能根治<br>的肿瘤(治愈率<30%) | 姑息疗效 | 配合手术提高<br>治愈率 |
|---------------------|-------------------------------|------|---------------|
| 滋养叶细胞肿瘤             | 急性粒细胞白血病                      | 肾癌   | 乳腺癌           |
| 睾丸生殖细胞肿瘤            | 成人急性淋巴细胞白血病                   | 黑色素瘤 | 大肠癌           |

| 可根治的肿瘤<br>(治愈率>30%) | 有效,只有少数病人可能根治<br>的肿瘤(治愈率<30%) | 姑息疗效   | 配合手术提高<br>治愈率 |
|---------------------|-------------------------------|--------|---------------|
| Hodgkin 病           | 骨肉瘤                           | 子宫内腺癌  | 骨肉瘤           |
| Burkitt 淋巴瘤         | 小细胞肺癌                         | 前列腺癌   | 软组织肉瘤         |
| 大细胞淋巴瘤              | 乳腺癌                           | 慢性白血病  | 肺癌            |
| 儿童急性淋巴细胞白血病         | 部分卵巢癌                         | 多发性骨髓瘤 |               |
| 儿童神经母细胞瘤            | 肝癌(动脉化疗)                      | 头颈部癌   |               |
| Wilms 瘤             |                               |        |               |

目前肿瘤治疗强调综合治疗,即根据病人的机体状况、肿瘤的病理类型、侵犯范围和发展趋向,有计划地、合理地应用现有的治疗手段,包括手术、放疗、化疗和生物治疗等,以期较大幅度地提高治愈率。根据化疗在综合治疗中的目的、时间顺序、联合方式等的不同,常常选用以下一些化疗模式。

(1)主导化疗(Primary Chemotherapy):指以化疗为主的恶性肿瘤的全身治疗,对化疗药物敏感的恶性肿瘤,如白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、恶性组织细胞瘤、小细胞肺癌等,以化疗作为首选治疗,且有治愈的可能,有时也称其为根治性化疗。

(2)辅助化疗(Adjuvant Chemotherapy):即术后或放疗后化疗,亦称保驾化疗,指在采取有效的局部治疗手术或放疗后,主要针对可能存在的微小转移癌、手术或放疗中进入血液淋巴系统或体腔内的游离癌细胞及残余病变而进行的化疗,其目的是防止肿瘤复发、转移。目前已肯定的术后辅助治疗能提高治愈率的肿瘤有乳腺癌、大肠癌、骨肉瘤、睾丸肿瘤、某些软组织肉瘤(如横纹肌肉瘤)等;还有些肿瘤,目前术后辅助化疗疗效尚不肯定,但若手术时病变范围较广,肿瘤侵犯较深,淋巴结有转移,也应考虑做术后化疗,如非小细胞肺癌、胃癌等。

术后辅助化疗的基本原则:①尽早开始,一般在手术后2周内,无特殊情况最迟不超过4周;②联合化疗,选用疗效肯定的药物组成方案,一般化疗6~8周期;③充分治疗,保证足够的剂量强度,不得随意减少剂量;④合适的用药期限,一般为1~1.5年,如无复发、转移,至多不超过2年。

(3)新辅助化疗(Neo-adjuvant Chemotherapy):即术前或放疗前化疗,或称起始化疗,指对临床表现为局限性肿瘤,可以或有可能缩小后进行局部治疗者,在手术或放疗前一段时间先使用化疗。其目的在于:①控制原发灶,即化疗使局部肿瘤缩小降级,以利手术或放疗开展,并缩小手术切除或放射照射范围,减轻伤残,减少术中或放疗时肿瘤细胞的医源性播散;或为进一步的手术和放疗创造机会或提供条件;②化疗可清除或抑制手术或放疗前就可能存在的微小转移灶,从而提高手术或放疗效果,改善预后;③早期用药可以减少耐药性的产生,并可根据术后病理组织学检查肿瘤病灶的变性坏死和间质反应等改变,估计已用的抗癌药的疗效(相当于体内药敏实验),以指导术后化疗筛选合适的药物与方案。临床研究已证实新辅助化疗对非小细胞性肺癌、头颈部癌、乳腺癌、直肠癌、膀胱癌、骨肉瘤及软组织肉瘤,可减小手术或放疗范围和防止手术、放疗后复发转移,并可能提高食管癌、鼻咽癌等局部治疗的效果。

在选择新辅助化疗时应严格掌握其适应证:①既往未经治疗;②病人一般状况良好,能耐受化疗和手术;③估计化疗后能够手术切除;④实验室检查,白细胞 $>4 \times 10^9/L$ ,血小板 $>100 \times 10^9/L$ ,肾功能正常;⑤病变未发生大范围扩散或者远处转移。

(4)同期化放疗(Concomitant Chemo-radiotherapy):亦称相伴化疗,一般是指与放疗同时进行的化疗,此时肿瘤灶血供尚未受到放疗的严重损伤,而肿瘤细胞正受到放疗的攻击,化疗药物易于渗入,可与放疗起协同作用,加强杀灭肿瘤细胞,同时,还可能减少放疗过程中肿瘤细胞向远处转移播散。如常用于直肠癌、小细胞肺癌、淋巴瘤和鼻咽癌等治疗过程中。

(5)姑息性化疗(Palliative Chemotherapy):指那些不能外科治疗或放疗,如原来就是多发或已经广泛转移播散者,有时不能耐受常规化疗,或是不能按计划进行化疗,或是化疗不敏感,药物治疗有时是试探性的,其治疗目的不是为了要达到治愈,而是尽可能减轻痛苦、提高生活质量和延长无症状生存期。

(6)生物化疗(Bio-chemotherapy):系生物反应调节剂加化疗,可以提高某些恶性肿瘤的远期生存率。如香菇多糖加化疗治疗晚期胃癌,干扰素和 CHOP 治疗淋巴瘤等。

(7)化疗与基因治疗:即基因治疗配合化疗,被认为是 20 世纪末治疗肿瘤的一大突破。其典型的例子是针对肿瘤细胞核内 her-2 基因过度表达而研制的 Herceptin,在一定程度上可以提高肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性,从而提高疗效。

#### 四、抗肿瘤药物的给药途径

##### 1. 全身化疗(Systemic Chemotherapy)

采用静脉注射、肌注或口服途径给药,药物分布于全身多种器官组织,常用于恶性血液病、中晚期实体瘤或有高度播散倾向的恶性肿瘤。其中,对有些肿瘤,如急性白血病、淋巴瘤,首选治疗为化疗;对除化疗外缺乏其他有效方法的恶性肿瘤,常常一开始就采用化学治疗,这种化疗称之为诱导化疗。诱导化疗的基本原则为早期、联合、充分、间歇、个体化和有效。如开始采用的诱导化疗方案治疗失败,需换用其他方案化疗时,常称为补救治疗(Salvage),其目标是取得近期的客观缓解。

##### 2. 局部化疗(Local Chemotherapy)

包括特殊途径化疗。其目的在于加大局部杀灭肿瘤的力度,减少对全身的不良反应。

(1)腔内化疗:包括胸腔内化疗、心包腔内化疗及腹腔内化疗,可治疗癌性浆膜炎和浆膜腔积液。

(2)鞘内化疗:通过腰椎穿刺鞘内给药,可使抗癌药进入脑脊液,常用于治疗中枢神经系统白血病或淋巴瘤、中枢神经系统原发性肿瘤及其他恶性肿瘤的中枢神经转移。

(3)介入化疗:通过动脉或静脉插管与置管或穿刺,灌注大剂量抗癌药物以提高局部血药浓度,增强化疗效果。如肝动脉插管介入化疗(常与栓塞合用),或门静脉穿刺介入化疗治疗原发性或转移性肝癌。

(4)瘤体内注射药物:即直接将抗癌药注入瘤体局部,使肿瘤组织坏死,常用于肝癌、肺癌等的姑息治疗。

(5)膀胱灌注化疗:主要用于治疗膀胱肿瘤,通过导尿管给药,常用药物有丝裂霉素、吡喃

阿霉素及卡介苗等。

(6)局部外用:主要是针对体表肿瘤破溃或未破溃者,局部应用化疗药物,达到局部抗肿瘤作用的目的。

## 五、抗肿瘤药物的不良反应

按不良反应所累及的器官、系统可分为:

- (1)局部反应:主要有局部组织坏死和栓塞性静脉炎。
- (2)全身毒性反应:抗肿瘤药物的毒性反应可累及全身各系统,按临床中常见与少见、近期与远期毒性的顺序,可以分为:
  - ①血液系统毒性:主要是白细胞特别是粒细胞减少,血小板和红细胞也可受到影响。
  - ②消化系统毒性:常见有消化道毒性,如恶心呕吐、腹痛、腹泻或便秘、黏膜炎和肝胆毒性如中毒性肝炎或胆汁郁积、肝纤维化。
  - ③呼吸系统毒性:可引起肺炎和肺纤维化。
  - ④心脏毒性:主要表现为心电图改变、心律失常及充血性心力衰竭。
  - ⑤泌尿系统毒性:可发生肾毒性及膀胱炎。
  - ⑥神经系统毒性:有周围神经炎、自主神经功能紊乱和中枢神经系统毒性。
  - ⑦皮肤及附件毒性:皮肤色素沉着、皮疹及脱发等。
  - ⑧过敏反应:皮肤过敏和全身过敏反应。
  - ⑨其他:包括发热、对生育的影响、发生第二肿瘤、对内分泌及代谢的影响、免疫抑制等。

## 六、抗肿瘤药物的禁忌证及使用中应注意的问题

### 1. 禁忌证

- (1)一般状态呈现衰竭,或有恶病质,或生存时间估计少于两个月的患者。
- (2)骨髓造血功能低下,如白细胞数低于  $4 \times 10^9/L$  ( $4000/mm^3$ ),血小板低于  $100 \times 10^9/L$  ( $10 \text{ 万}/mm^3$ ),或既往的多疗程化学治疗或放射治疗使白细胞及血小板数低下者。
- (3)有骨髓转移或既往曾对骨髓广泛照射而进行的放射治疗者。
- (4)肝、肾或心血管功能严重障碍者。

此外,患者以往曾进行多疗程化疗或大面积放疗、年老体衰或孕妇及哺乳期妇女、营养障碍、严重感染、肾上腺皮质功能不全、心肌病变或肺功能不佳者,应谨慎使用某些抗肿瘤药物。

### 2. 抗肿瘤药物使用中应注意的问题

(1)选择合适的抗肿瘤药物,制定适当的治疗方案。首先应明确患者的诊断,了解所患肿瘤的分期、病理组织学特点、耐药与交叉耐药性等问题,以及患者的一般健康状况,包括年龄、饮食与营养、行为状况、器官功能、并存的疾病及既往治疗情况等;以循证医学证据和最新化疗实践指南为依据,结合临床实践经验,选择合理的化疗方案;了解拟用药物的抗瘤谱及作用机制、药动学与药效学特点等,选择合适的药物、剂量、给药途径、时间和疗程,尽可能降低药物的毒副作用,同时达到最好的治疗效果。

(2)密切观察药物毒副作用的出现,及时调整药物剂量。在用药前后及治疗期间,应检查

血象及肝、肾功能。在用药过程中,一般每周检查血象 1~2 次,并定期检查肝、肾功能,使用有心、肺毒性的药物,还应特别注意心、肺功能的改变,一旦出现异常情况,应及时调整药物剂量或停药,并采取适当的治疗措施。

### (3) 停药指征

①用药时间已超过通常的显效时间,或累积剂量已超过可能显效的剂量,及显效后肿瘤复发者。

②血象下降,如白细胞数低于  $(2\sim3)\times 10^9/\text{L}$  ( $2000\sim3000/\text{mm}^3$ ),血小板低于  $(50\sim80)\times 10^9/\text{L}$  ( $5\text{万}\sim8\text{万}/\text{mm}^3$ ) 者。

③严重的消化道反应,如严重的口腔溃疡,或呕吐频繁不能控制,影响病人进食及电解质平衡紊乱;腹泻每日超过 5 次,或有血性粪便者。

④由药物所致的发热,超过  $38^\circ\text{C}$  以上时。

⑤出现重要脏器的毒性,如心肌损害、中毒性肝炎、中毒性肾炎或膀胱炎、化学性肺炎或肺纤维化,以及神经系统疾患等。

⑥出现并发症,如消化道出血、穿孔,尿酸结晶所致肾功能障碍等。

## 七、联合化疗的临床应用

联合化疗主要是指几种化疗药物同时或先后使用,以提高治疗效果,降低毒副作用,延缓耐药性的产生。联合用药也包括使用一些本身无直接抗癌作用的药物,与抗癌药物合用,通过各种机制加强抗癌药的疗效而不增加毒性,如喃氟啉加尿嘧啶;或者作为解救治疗,减少药物毒性,以保证抗癌药物使用足够剂量,如大剂量甲氨蝶呤加亚叶酸钙;此外,与生物反应调节剂合用以提高机体免疫功能则属于生物化疗的范畴。

### 1. 联合化疗的理论基础

(1)生物化学基础:利用能够产生不同生物化学损害的药物,以分别阻断或抑制生物合成过程的某些部位或某些阶段,达到干扰、破坏肿瘤细胞的活性,从而导致肿瘤细胞死亡。临床上根据各个抗肿瘤药物作用于肿瘤细胞代谢不同阶段的特点,分别设计出了化疗药物联合应用的不同模式,如序贯抑制、同时抑制、集中抑制、互补抑制等给药方法。

(2)细胞动力学基础:根据药物作用于细胞的周期选择性及时相选择性,设计组合不同类别的药物,以进行联合化疗,从而达到提高疗效或降低毒性的目的,如同步化作用、招募作用。

(3)药理学基础:①毒性不同的药物合并应用:抗肿瘤药物对肿瘤细胞只有相对选择性,在干扰、破坏肿瘤细胞的同时也破坏正常细胞,产生种种毒副反应。由于一般情况下毒性不同的药物合并应用时毒性不增加,个别抗肿瘤药物还可以降低另一种抗肿瘤药物的毒性,所以可根据各个抗肿瘤药物的药理和毒性特性,合理选择相互配伍,使疗效提高,毒性不增加或降低毒性;②抗肿瘤药物与解毒药合用:如大剂量应用抗叶酸化合物甲氨蝶呤时,同时或其后 12~14 小时给予亚叶酸钙解毒;给烷化剂前或后即给予半胱氨酸,可降低毒性。

### 2. 联合化疗用药原则

(1)联合应用的各药应是单独应用有效者,只有在已知有增效作用,并且不增加毒性的情况下,方可选择单用无效的药物。联用药物数量不宜太多,最好不超过 4~5 种。

(2)应尽量选择几种作用机制、作用时相不同的药物联合应用,以便更好的发挥协同作用。一般为细胞周期非特异性药物加 S 期抑制剂加 M 期抑制剂加激素类药物。

(3)应尽量选择毒性作用靶器官不同或毒性作用时间不同的药物联合应用,以分散毒性作用的靶器官及毒性出现的时间,避免重复毒性相加,从而提高疗效,而不增加毒性。如大多数抗肿瘤药物有骨髓抑制作用,但博莱霉素、长春新碱、泼尼松等较少抑制骨髓,将它们与其他药物合用,可降低对骨髓的毒性。

(4)各种药物之间有或可能有互相增效作用。

(5)各种药物之间无交叉耐药性。

### 3. 联合化疗的应用方法

(1)序贯性化疗:临床上根据肿瘤生长快、慢的不同,序贯应用细胞周期非特异性药物和细胞周期特异性药物,以期杀死处于细胞各时相的细胞。对增殖较慢的肿瘤( $G_0$  期细胞较多),化疗效果较差,可先用大剂量细胞周期非特异性药物冲击,以杀灭大量的增殖细胞和  $G_0$  期细胞,剩余的  $G_0$  期细胞可部分地进入增殖周期,接着再用周期特异性药物予以杀伤。而对增殖较快的肿瘤可先用细胞周期特异性的药物杀灭 S 期或 M 期细胞,再以周期非特异性药物杀灭剩余之  $G_0$  期细胞及其他各期细胞。

(2)同步化治疗:是利用化疗药物的时相特性,先使用细胞周期特异性药物将肿瘤细胞阻滞于某一周期,待药物作用消失后肿瘤细胞即同步进入下一周期,这种现象称为同步化作用。在细胞同步化作用以后,选择对细胞积聚的时相或其下一时相的特异性药物,使抗癌药物更多、更有效地杀灭瘤细胞,提高化学治疗的疗效。常用的同步于 S 期的药物有阿糖胞苷、羟基脲、甲氨蝶呤及硫鸟嘌呤;使细胞同步于 M 期的药物有长春新碱、秋水仙碱、鬼臼毒素及表鬼臼毒素;使细胞同步于  $G_2$  期的药物有博莱霉素。其中长春新碱、博莱霉素(或平阳霉素)无明显骨髓毒性,是常选用的同步化药物。

(3)增效化疗:是指某些本身不具有抗肿瘤作用的药物,与化疗药物合用,通过影响抗肿瘤药物细胞内的代谢过程,而使化疗作用增强,疗效提高。如大剂量甲酰四氢叶酸钙与氟尿嘧啶合用。

### 4. 联合用药的给药顺序和间隔时间

由于给药顺序和给药间隔时间不同,可能会对疗效和毒性产生显著影响。如在同步化化疗时,要注意第二次给药时间,第二次给药的时间不当,如提前或推后,都会错过瘤细胞积聚的高峰时间而影响疗效。此外,在瘤细胞同步化的同时,正常的骨髓细胞也会发生同步化,如第二次给药时间不当,也会过多地杀伤正常的骨髓细胞,增加化疗毒性。这一点可利用正常骨髓细胞周期较短,而在同步化阻滞作用消失后,先进入 S 期,当瘤细胞进入 S 期时,骨髓细胞已经完成 DNA 合成,此时使用 S 期特异性药物,即可消灭瘤细胞并能减少对正常骨髓细胞的损害。另外,同步化疗只适用于生长较慢的肿瘤,有时需多次同步化,才能取得满意的疗效;除同步化治疗以外,其他抗癌药物给药顺序和间隔时间也很重要。如①甲氨蝶呤与顺铂联合应用时,如先用顺铂治疗,顺铂造成的肾损害可使甲氨蝶呤的清除率下降,增加甲氨蝶呤中毒的危险;②甲氨蝶呤与氟尿嘧啶联合应用时,如与氟尿嘧啶同用,或先用氟尿嘧啶后用甲氨蝶呤,均可产生拮抗作用,但如先用甲氨蝶呤,4~6 小时后再用氟尿嘧啶则可产生协同作用;③甲氨蝶