抗癌药物分子库

Anticancer Small Molecular Libraries

陈清奇　编著



科学出版社
www.sciencep.com

需要全本请访问 www.ertongbook.com

(R-3170.0101)

抗癌药物分子库

陈清奇　编著

内容简介

本书是全球首部研究抗癌药物分子库的专业工具书。全书根据抗癌药物作用机制归类，系统地介绍了人类历史上已知的抗癌化合物，包括世界各国已经获准上市的抗癌药物，正在临床研究中的抗癌候选药物，正在临床前研究阶段的抗癌化合物，人类历史上曾经投入大量人力物力和资金进行过临床试验但未被批准的抗癌药物。每节编排的具体内容顺序为背景知识简介、重要化合物简介、抗癌药物分子库选录和参考文献。全书介绍抗癌药物分子库约150个，抗癌化合物约4000个，引用的研究论文超过7000篇，每类药物均附有参考文献供读者参考。

本书是新药研究的必备工具书，读者对象为从事抗癌药物基础研究和临床研究的科研、生产、管理和教学人员：药物化学、生物制药、生物有机化学、有机合成专业的教学科研人员及研究生；关心国际上抗癌新药研究开发领域中的最新发展动态和发展趋势，并想了解全球同行竞争对手情况的科研人员、政府管理人员、制药企业决策人员等。

作者简介



陈清奇，男，1963年生于湖南省安仁县。1993年北京大学化学系有机化学专业博士研究生毕业，研究方向为天然产物的精细化学合成和生物活性研究。1993～2000年，先后在奥地利、美国、加拿大从事博士后工作，研究领域和研究方向为新药研发、药物化学和药物化学合成工艺。从2000年起，先后在美国数家生物医药高科技公司从事科研和管理工作，历任高级科学家、课题负责人、项目经理、研究室主任、副总裁、总裁等职务。目前旅居美国北卡罗来纳州教堂山市，担任美国MedKoo Biosciences 公司的总裁和首席执行官，同时兼任华南师范大学客座教授和美国数家生物制药高科技公司的科学顾问。曾于2000年入选为中国科学院“百人计划”教授和博士生导师。主要专业成果包括：3种参与研发的新药成功获FDA和全球主要国家批准上市；4种参与研发的候选药物进入临床试验；6项发明专利的主要发明人；发表近90篇的科学论文；出版多部药学著作，总字数超过600万。

作者相关著作



ISBN 978-7-03-026447-3



科学出版社　医药卫生出版分社
E-mail: med-prof@mail.sciencep.com

定　价：148.00 元

抗癌药物分子库

Anticancer Small Molecular Libraries

陈清奇 编著

科学出版社
北京

内 容 简 介

全书根据抗癌药物作用机制归类，系统地介绍了截至目前已知的所有抗癌化合物，包括世界各国已经获准上市的抗癌药物、正在临床研究中的抗癌候选药物、正在临床前研究阶段的抗癌化合物，以及历史上曾经投入大量人力、物力和财力进行过临床试验，但未获批准的抗癌药物。每类药物编排的具体内容顺序为背景知识简介、重要化合物简介、抗癌药物分子库选录、参考文献。全书介绍的抗癌药物分子库约 150 个、抗癌化合物约 4000 个，引用的研究论文超过 7000 篇。

本书是从事新药研究，特别是抗癌新药研究的必备工具书，可供新药研发人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

抗癌药物分子库 / 陈清奇编著，—北京：科学出版社，2010

ISBN 978-7-03-026447-3

Ⅰ.①抗… Ⅱ.①陈… Ⅲ.①抗癌药—研究 Ⅳ.①R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2010）第 010727 号

策划编辑：沈红芬 / 责任编辑：王 霞 / 责任校对：邹慧卿

责任印制：刘士平 / 封面设计：黄 超

版权所有，违者必究。未经本社许可，数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100717

http://www.sciencep.com

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 2 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2010 年 2 月第一次印刷 印张：44 1/2

印数：1—2 000 字数：1 063 000

定价：148.00 元

如有印装质量问题，我社负责调换

前　言

癌症正在成为严重威胁人类生命的无情杀手和阻碍社会经济发展的绊脚石，同时也是各国政府和人类日常生活中不可回避、也无法阻止的重大社会问题之一。国外权威机构的统计数据显示，2008 年全球癌症患者总数已超过 7000 万；据估计，当年新增癌症病例为 1200 万，因癌症死亡人数已突破 700 万。癌症目前已成为人类生命的第二大杀手，仅位居心血管疾病之后。虽然我们目前正处在生物技术和医药科技飞速发展的年代，但人类对癌症的治疗并没有取得突破性进展。我们对很多类型的癌症，特别是对处于晚期的癌症仍然无能为力，很多情况下我们只能采用所谓的“姑息疗法”，非常有限地延长患者的生存期。因此，世界卫生组织（WHO）官员预测，癌症将会在今后几年内超越心血管病，成为人类的第一大杀手。目前全球因癌症死亡的人数占当年死亡总数的 25%。美国人一生患癌症的几率为：男性略低于 50%，女性略高于 33%。癌症的发病几率与年龄密切相关，年龄越大发病的机会越多。统计数据表明，目前已确诊的癌症患者中，55 岁以上的患者占 77%。由于癌症患者的总数快速攀升，因癌症引发的社会问题越来越多，并逐步成为拖累社会经济发展的负担。例如，2007 年美国因癌症造成的总花费为 2190 亿美元，其中直接的医疗费用为 890 亿美元。不难想象，在这些枯燥数据的背后，隐藏的是一幕幕心肝寸断的人间悲剧和一场场触目惊心的生死别离。

癌症的普遍存在、癌症患者的快速增加、癌症对社会经济的影响和对人类生活品质的危害等事实极大地刺激了人类对抗癌新药的期盼和渴望，也快速推动了人类对抗癌新药的研究步伐。据报道，目前全球抗癌药物市场年增长率为 15%，大大超过其他类别药物的增长率。例如，全球抗癌药物销售总额 2004 年仅为 240 亿美元，2008 年则快速攀升为 480 亿美元，预计 2009 年将为 550 亿美元，到 2012 年将超过 800 亿美元。全球正在临床试验中的抗癌药物 2006 年为 650 种，2008 年为 750 种，2009 年为 861 种，每年新增品种数量明显上升。然而这些经过千辛万苦筛选出来的已经进入临床试验的候选药物，最终只有极少数能成功获准上市并应用于临床治疗癌症。过去的统计数据表明，要研发 1 个获准上市的新分子实体药，科学家平均需要筛选 7500 个新化合物，历时 12 年，所需资金约为 14 亿美元。每 5 个进入临床 1 期试验的候选药物，只有 1 个有获准上市的机会。因此，把新药研发过程中的风险和难度比做“大海捞针”，其实并不为过。虽然在过去的 30 多年中，全球科学家不断推出新理论、新方法、新的半经验规则和经验规则，希望用来指导抗癌新药的发现和发明。但总体来讲，这些理论和规则有很大的局限性，有待于进一步完善。人类目前尚不能像建筑师那样，通过先设计图纸再建造房子的方式来开发新药。很多著名科学家都不得不承认，新药的成功在很大程度上来自于科研人员的运气和偶然发现。

虽然发明具有创新型化学结构的新药难度很大，风险很高，但通过模仿现有药物的化学结构来发明新药则相对容易。事实上，回顾人类新药研发的历史，我们不难看出，科学

需要全本请访问 www.ertongbook.com

家经常通过模仿和优化已有药物或天然产物的化学结构来发明第 2 代和第 3 代类似药物。这类药物有时被称为“me-too 药物”。“me-too”的本意是“你行，我也行”，但该词暗示“模仿”的成分多，创新的成分少。例如，已获准上市的抗癌药物中，含有氮芥基团的烷基化抗癌药物就有 20 多个，以嘧啶为母体环的抗癌药物有 18 个，以嘌呤为母体环的抗癌药物有 9 个，以蒽醌为母体环的抗癌药物有 8 个。科学家通过对已有药物的化学结构进行统计学分析发现，已批准的小分子药物中有 15%含有相同或相似的母体化学结构，30%含有相同或相似的化学结构片段，42%的药物分子化学结构来源于天然产物，60%的抗癌和抗病毒药物分子源自天然产物。由此可见，药物分子的活性与化学结构存在某种必然的联系，人类科学的进步、知识和经验的积累使科学家有限地认识和掌握了抗癌活性与化学结构的关系。通过巧妙和有效地利用这种经验规则，科学家成功地研发出了多种新药。然而，我们也清醒地看到，目前人类尚不能精确地理解药物的构效关系，科学家很难事先只依据药物的化学结构而准确地预测药物的生物活性。所以在今后相当长一段时间内，人类在发明和寻找新药的过程中，仍然要靠经验和半经验规则来帮忙，这就意味着科学家必须设计、合成并筛选大量化合物才有可能成功地发现所需要的药物。而这些化合物又可依据其化学结构的相似性，或者依据其作用机制的相似性来归类，每个类别的分子又被称为“分子库”或“化合物库”（对应的英文为 molecular library）。通过分子库技术或方法来发明新药起源于 50 多年前，但其快速发展和走向成熟则是近 10 多年的事情。如前所述，每研发成功 1 个上市新药，科学家平均需要筛选 7500 个化合物。按目前每年进入临床试验的新增抗癌候选药 100 个计算，全球制药工业对抗癌新化合物的需求总数每年将超过 75 万个。可见未来抗癌新药研发领域对抗癌新化合物的需求将会非常巨大。本书就是为了满足制药工业对抗癌药物分子库的迫切需要而编写的。

限于篇幅，本书在编写内容上，不打算系统和详细地介绍抗癌理论、抗癌药物的药理和毒理，因为目前国内外医学界已出版了很多这方面的优秀专业著作。本书的核心为抗癌化合物库，所有内容都是围绕这一核心展开的。全书以抗癌药物的作用机制为主轴和框架，将抗癌化合物分门别类地填充到这些框架之中。所以本书更像是一本抗癌化合物手册。

编写科技类专业书是劳心又劳力而且经济回报极低的苦差事，光靠自己的信念和毅力是很难支撑下去的。因此，我要借此机会感谢我的家人，没有他们的关心、支持、理解和鼓励，我不可能在过去的几年夜以继日地花上数千小时来编写本书。此外，还要感谢我的众多朋友，他们无私的帮助、热情的鼓励和真挚的友谊是我在困境中没有放弃写作本书的动力之一。这些朋友包括陈新、陈玉琛、赵平、赵胜利、苗培、周文能、陈清林、赵云清、杨定桥等。

虽然笔者竭尽全力希望把本书编写得尽善至美，但限于知识水平，加之时间仓促，书中遗漏、不足甚至错误之处在所难免，恳请同行和读者批评指正。

陈清奇 博士

2009 年 10 月于美国北卡罗来纳州教堂山市

(Chapel Hill, North Carolina, USA)

使用说明

1. 本书的读者对象

如果下列任何一条适合于您，本书将对您有参考价值：

（1）您是正在从事抗癌药物基础研究和临床研究的科研、生产、管理和教学人员。

（2）您正在从事一种抗癌新药的研究，但您还想知道：①与您的新药抗癌机制相似的已知抗癌分子还有哪些？②与您的新药化学结构相似的已知抗癌分子还有哪些？③同类型的抗癌化合物中哪些已经获准上市，哪些正在临床试验之中，哪些正在临床前试验阶段？④同类化合物中有哪些曾在临床试验中失败了，您希望从中吸取教训并避免重蹈覆辙。

（3）您是药物化学专业的科研和教学人员，包括该专业的高年级本科生、硕士生、博士生、博士后等；或者您是生物制药、生物有机化学、有机合成专业的科研和教学人员，包括该专业的高年级本科生、硕士生、博士生、博士后等。

（4）您是医药科技信息研究人员、政府相关部门的管理人员、制药企业的决策人员，而且您非常关心国际上抗癌新药研究开发领域中的最新发展动态和发展趋势，并想了解全球同行竞争对手情况。

（5）您是从事药物合作研发组织（Collaboration Research Organization，CRO）业务的科研和管理人员，希望了解新的潜在客户，并希望开拓新的业务领域。

2. 本书的目的和意义

本书的目的在于向读者系统介绍抗癌药物分子库的基本知识。本书的学术价值和使用价值主要表现在以下几个方面：①可帮助专业人员在短时间内很快了解到具有抗癌化合物的化学结构和抗癌作用机制之间的关系；②方便专业人员快速查阅抗癌机制相似或化学结构相似的抗癌药物分子库，并为他们深入研究某些特定类别的抗癌药物提供入门性指导；③科学家可通过本书介绍的抗癌药物分子库直接获得抗癌化合物构效关系的第一手信息，有利于他们设计、筛选和寻找高效、低毒、具有靶向选择性的新型抗癌药物；④可以帮助科学家及时了解国际上同类产品的发展动态和发展趋势、最前沿的技术和方法、最先进的理论和学说；⑤帮助制药企业的高层管理人员和政府制定医药发展战略的决策者准确地了解国际同行竞争对手、做出正确的战略决策、少走弯路、避免风险、减少损失；⑥本书将为合作研发组织（CRO）提供第一手材料，为他们开拓新的业务领域提供有用信息。

3. 本书的覆盖范围

本书所选的抗癌药物主要由如下几个方面组成：①全球已经获准上市的抗癌药物[①]；②全

① 参见陈清奇．2009．美国抗癌药物化学合成速查．科学出版社。

球正在临床研究之中的抗癌候选药物[①]；③人类历史上曾经进行过临床试验，但没有获准上市的抗癌药物；④全球制药公司目前正在临床前试验阶段的抗癌化合物；⑤全球科研院所、高等院校和政府科研机构正在研究之中的抗癌化合物。这部分化合物主要来源于目前国内外公认的权威学术刊物，包含最新发表的研究论文和综述文献，截止时间为 2009 年 9 月。

4. 药物名称

本书药物的英文名称采用国外政府药品监管部门批准的法定药物通用名，药物的中文名称采用国内法定的药物通用名，国内尚没有通用名称的，则提供参考译名，译名选择的主要参考依据是国家药典委员会的《中国药品通用名称命名原则》[②]。有些药物目前处于早期研究阶段，尚没有通用名，为了使用方便，研发该药物的公司或组织一般会使用代号名。在这种情况下，本书则使用药物代号名。药物通用名又称为药物的学名或国际非专有名称（international non-proprietary name，INN），是由各国政府规定的、国家药典或药品标准采用的法定药物名。药物的通用名主要是由新药研发机构提出申请，经政府相关管理部门或由政府授权的专业组织批准而产生的。对某一特定的药物分子，通用名是唯一的。通用名的命名有很多要求，如药物名的发音和书写形式不能与已有的药物名太相似以免造成混乱，不能暗示该药物的疗效，但一定程度上可隐含或暗示药物分子的化学结构，但这一点并不是药物通用名命名所必须的。

药物名称后的有关缩写：本书介绍的药物中，有些化合物名称中含有括号，括号内含有英文缩写，表示该化合物属于有关政府或组织已批准的药物名，为了便于读者理解，现将其全称列表如下[③]：

INN：International Non-proprietary Name（国际非专有名）

USAN：United States Adopted Name（美国采用名）

BAN：British Approved Name（英国批准名）

DCF：Dénomination Commune Française（法国药物通用名）

DCIT：Denominazione Comune Italiana（意大利药物通用名）

ISO：International Organization for Standardization（国际标准组织，通常是指杀虫剂，Pesticides）

JAN：Japanese Accepted Name（日本接受名）

ANSI：American National Standards Institute（美国国家标准研究所）

BSI：British Standards Institution（英国标准研究所）

---

① （a）参见陈清奇 . 2009. 抗癌新药研究指南 . 科学出版社。（b）参见美国药品研究和生产者协会（Pharmaceutical Research and Manufacture Association，其官方网页是 http：//www. phrma. org；候选药物数据库的入门网页为 http：//newmeds. phrma. org。（c）美国癌症顾问和肿瘤信息中心（Cancer Consultants Oncology Resource Center）的抗癌候选药物数据库，其的入门网页为 http：//professional. cancerconsultants. com/drugpipeline. aspx。（d）Infoknowmics™新药研发索引（Drug Development Index），该公司收集了目前全球正在临床研究中的新药、新配方、新制剂近 9000 种。这些药物的名单可从该公司的网站免费下载，参见网页 http：//www. infoknowmics. com/DrugIndex. html；按药品名称排序的文件下载地址为 http：//www. infoknowmics. com/f/Drug_Development_Index_by_Product_Name. pdf；或按药品类型分类的文献下载地址为 http：//www. infoknowmics. com/f/Drug_Development_Index_by_Product_type. pdf。

② 详见国家药典委员会的相关网页 http：//www. chp. org. cn/news/huayao/070808mc/fj4. htm。

③ 资料来源于 The Thomson Corporation，DERWENT WORLD DRUG INDEX，ISIS user guide 2001. http：//scientific. thomsonreuters. com/media/scpdf/wdi_isis_ug. pdf。

5. 化学结构

本书中抗癌药物和候选药物的化学结构主要来源于：①美国国家医学图书馆 PUBCHEM 数据库[①]；②美国国家医学图书馆 CHEMIDPLUS 数据库[②]；③美国化学会 Sci-Finder 数据库[③]；④有关该药物的研究论文或综述性文章；⑤研发该药物的公司的官方网页及该公司公开发表的研究报告、专利说明书、在各种专业学术会议中张贴的海报和会议摘要等。

6. 重要抗癌化合物简介

这部分主要简单介绍该药物的药物类别和作用机制（mechanism of action）。在药理学上，作用机制主要指该药物在体内可产生药理效应的生物化学作用过程。作用机制通常包含药物的靶向目标或作用靶点。这里所讲的靶向目标或作用靶点通常是酶、受体、某些致病基因、信号转录和转异过程、细胞周期进化中的某些关键环节等等。药物通过这些机制可影响某些与疾病相关的生物化学过程，从而达到治疗疾病的目的。

关于药物的作用机制，读者应该意识到，要完全搞清楚药物特别是新型药物的作用机制并不是一件很容易的事。这类科学研究往往要受到很多因素的制约，如医学的总体发展水平、研究方法与手段、时间和资金等。很显然，弄清楚药物的作用机制是药物研究中的重要环节，但这并不是决定药物是否成功获准上市的先决条件。一个药物，只要能把病人医好且不会产生明显的毒副作用，就是一个好药。这类药物可以在其作用机制没有被完全弄清楚的情况下获准上市。研究以往获准上市的药物可以发现，并不是所有药物的作用机制都被搞清楚了。所以，本书所介绍的作用机制是依据目前已有的各种信息综合而成的，可能有很大的时效性，随着时间的推移和研究的深入，本书中介绍的部分结论可能会被推翻。所以，笔者在书中多处使用词条“作用机制可能为”，主要是为了强调目前人类对该药物的作用机制的了解是阶段性的、局限性的，还有待将来的研究结果去进一步完善。当然，正确的作用机制常常可以帮助科学家设计出更为有效、毒副作用更低、药代动力学性质更为优越的第二代、第三代药物。

7. 参考文献

一个药物从临床前研究开始到最后成功进入市场所需平均时间为 12 年，有些药物的研发时间可能多达数十年，参与研发的科学家可能多达上百甚至上千。有关该药物的研究论文可能多达上千乃至上万。本书不打算把所有文献都列出，而是精选对读者最有使用价值的文献，主要集中在下列几个方面：该药物的化学合成和配方制作、临床研究阶段性结果、药理毒理、作用机制等。参考文献主要来源于美国国家医学图书馆的 PUBMED 免费数据库，其检索入门网页为 http：//www. pubmed. org 或 http：//www. pubmed. com。读者可使用药物英文名称到该数据库中检索出最新的研究结果。参考文献所采用的格式以美国国家医学图书馆的 PUBMED 数据库中所使用的格式为准，同时兼顾国内出版的文献格式要求。

---

① 美国国家医学图书馆 PUBCHEM 数据库为免费数据库，其入门网页为 http：//pubchem. ncbi. nlm. nih. gov/。

② 美国国家医学图书馆 CHEMIDPLUS 数据库为免费数据库，其入门网页为 http：//chem. sis. nlm. nih. gov/chemidplus/。

③ 美国 SCI-Finder 数据库为收费数据库，详见其网页介绍 http：//www. cas. org/products/scifindr/index. html。

目　录

1. 全球抗癌药物研究的现状和未来 …… 1

1.1 全球上市抗癌药物 …… 1
1.2 临床试验中的抗癌药物 …… 4
1.3 正在3期临床试验的抗癌新药 …… 5
1.4 已进入新药上市申请和审批阶段的抗癌新药 …… 11

2. 抗代谢类抗癌药 …… 14

2.1 抗叶酸类抗代谢药物 …… 14
2.2 嘌呤类抗代谢药物 …… 24
2.3 嘧啶类抗代谢药物 …… 32
2.4 胸苷酸合成酶抑制剂类抗代谢药物 …… 47
2.5 腺苷脱氨酶抑制剂类抗代谢药物 …… 51
2.6 核苷酸还原酶抑制剂类抗代谢药物 …… 53

3. 靶向作用于DNA的抗癌药物 …… 57

3.1 DNA切割剂抗癌药 …… 57
3.2 DNA烷基化交联剂类抗癌药 …… 60
3.3 单一烷基化类抗癌药 …… 140
3.4 嵌入剂类抗癌药 …… 147
3.5 拓扑异构酶抑制剂类抗癌药 …… 161

4. 微管抑制剂类和大环类抗癌药 …… 196

4.1 长春花生物碱类微管抑制剂 …… 196
4.2 紫杉烷类微管抑制剂 …… 205
4.3 大环类抗癌药 …… 216
4.4 小肽类抗微管剂 …… 248
4.5 二稠环类微管抑制剂 …… 253
4.6 其他化学结构类微管抑制剂 …… 258

5. 蛋白和蛋白激酶抑制剂类抗癌药 …… 271

5.1 BCR-ABL抑制剂 …… 271
5.2 EGFR、VEGFR和PDGFR抑制剂 …… 275
5.3 奥罗拉激酶（Aurora kinase）抑制剂 …… 330

5.4 保罗样激酶（Polo-like kinase）抑制剂 …… 336
5.5 c-Met 抑制剂 …… 341
5.6 多靶点激酶抑制剂 …… 345

6. 新型抑制剂类抗癌药 …… 352

6.1 RAS 抑制剂和 MEK 抑制剂 …… 352
6.2 法尼基转移酶抑制剂 …… 355
6.3 CDK 抑制剂 …… 358
6.4 蛋白酶体（Proteasome）抑制剂 …… 362
6.5 mTOR 抑制剂 …… 367
6.6 MMP 抑制剂 …… 371
6.7 热休克蛋白（HSP）抑制剂 …… 374
6.8 端粒酶（telomerase）抑制剂 …… 379
6.9 硫氧还蛋白还原酶抑制剂 …… 383
6.10 磷酸肌醇-3 激酶抑制剂 …… 386
6.11 驱动纺锤体蛋白抑制剂 …… 392
6.12 肌苷单磷酸脱氢酶（IMPDH）抑制剂 …… 397
6.13 环氧化酶（cyclooxygenase）抑制剂 …… 401
6.14 组织缺氧（hypoxia）靶向药物 …… 404
6.15 生存因子抑制剂 …… 410
6.16 组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂 …… 414
6.17 STAT 3 抑制剂 …… 419
6.18 BCL-2 抑制剂 …… 423
6.19 碳酸酐酶抑制剂 …… 430
6.20 检查点抑制剂 …… 434
6.21 FLT3 抑制剂 …… 446
6.22 IGF-IR 抑制剂 …… 458
6.23 JNK 抑制剂 …… 463
6.24 白细胞三烯 B_4（LTB_4）受体拮抗剂 …… 467

7. 激素类抗癌药 …… 475

7.1 选择性雌激素受体调节剂 …… 475
7.2 选择性孕酮受体调节剂（SPRM） …… 492
7.3 甾体磺酸酶抑制剂 …… 498
7.4 芳香酶抑制剂 …… 502
7.5 LH-RH 激动剂 …… 512
7.6 LH-RH 受体拮抗剂 …… 519
7.7 抗雄性激素 …… 530
7.8 生长激素类抗癌药 …… 538

需要全本请访问 www.ertongbook.com

8. 其他靶向抗癌药物 …… 544
8.1 血管生成抑制剂 …… 544
8.2 血管干扰剂 …… 550
8.3 生物还原剂 …… 556
8.4 ADEPT 类药物 …… 567
8.5 GDEPT（VDEPT）类药物 …… 576
8.6 PDEPT 类药物 …… 583
8.7 靶向释药的缀合物 …… 588
9. 用于癌症新疗法的药物 …… 600
9.1 光动力学疗法类药物 …… 600
9.2 硼中子捕获疗法类药物 …… 614
9.3 表观遗传疗法类药物 …… 619
9.4 抑制癌扩散类药物 …… 623
9.5 癌症耐药抑制剂 …… 625
9.6 放射增敏剂 …… 644
9.7 含砷抗癌化合物 …… 649
9.8 癌症干细胞选择性抑制剂 …… 651
10. 癌症辅助疗法药物 …… 653
10.1 化疗止吐剂 …… 653
10.2 化疗和放疗保护剂 …… 663
10.3 癌症止痛剂 …… 668
附录 1 抗癌药物分子库索引 …… 673
附录 2 中文索引 …… 675
附录 3 抗癌化合物英文索引 …… 681

1. 全球抗癌药物研究的现状和未来

抗癌新药的研究和开发是目前制药工业中最热门、也是投资最多的领域。依据“美国药品研究和生产商协会”2009年公布的统计报告，目前全球正在临床研究的新药总数为2900个，其中抗癌新药就有861个[①]。2008年全球用于新药研发的费用为652亿美元，其中对抗癌新药的投入超过200亿美元。由此可见，抗癌新药研发是医药工业界的重点之重点。目前全球抗癌新药发展动向主要表现在以下几个方面：

（1）抗癌化合物的品种多样化：目前正在临床研究中的抗癌新药主要包括化学合成小分子、来源于陆地动植物的小分子及其衍生物、来源于海洋动植物的小分子及其衍生物、生物药物和疫苗等。其中小分子抗癌药物占绝对支配地位。

（2）新理论、新的作用靶点和作用机制发展迅速：开发抗癌新药的目的是为了最大限度地延长癌症患者的生存期、改善患者的生活质量、降低化疗和放疗对患者所造成的痛苦。为了达到这些目的，过去20多年来全球科学家致力于研发新的抗癌理论、新的治疗和预防方法、新的抗癌化学结构、新的抗癌机制和新的抗癌靶点，并在这方面取得了可喜成就。

（3）抗癌分子库技术处于飞速发展和走向成熟阶段：科学家通过分子库的设计和筛选、优化来寻找抗癌新药的方法和技术始于20多年前。这类技术在新的生物技术、新的药学理论和实践的推动下，不断完善，目前处于飞速发展和趋于成熟的阶段。

1.1 全球上市抗癌药物

人类到目前为止已经获准上市的抗癌药物约为200种[②]（见表1-1），用这些抗癌药物配成的各种药品制剂约为1500～1800种。

表1-1 全球已获准上市的抗癌药物名单（2008年12月）

5-aminolaevulinic acid（5-氨基酮戊酸）	Abarelix（阿巴瑞克）
Aclarubicin（阿柔比星）	Aldesleukin（阿地白介素）
Alemtuzumab（阿来组单抗）	Alitretinoin（9-顺式视黄酸）
Allopurinol sodium（别嘌醇钠）	Altretamine（六甲蜜胺）
Amifostine（氨磷汀）	Aminoglutethimide（氨鲁米特）
Amrubicin（氨柔比星）	Amsacrine（安吖啶）
Anakinra（阿那白滞素）	Anastrozole（阿那曲唑）
Aprepitant（阿匹坦）	Arsenic trioxide（三氧化砷）

① 参见美国药品研究和生产协会（Pharmaceutical Research and Manufacture Association，PhRMA），其官方网页为 http：//www. phrma. org。

② 参见陈清奇．2009. 美国抗癌药物化学合成速查．科学出版社。

续表

Asparaginase（门冬酰胺酶）	Azacitidine（阿扎胞苷）
Azathioprine（硫唑嘌呤）	Bendamustine（苯达莫司汀）
Bevacizumab（暂无中文名）	Bexarotene（蓓萨罗丁）
Bicalutamide（比卡鲁胺）	Bleomycin（博莱霉素）
Bortezomib（硼替佐米）	Brivudine（溴呋啶）
Buserelin（布舍瑞林）	Buslfan（白消安）
Capecitabine（卡培他滨）	Carboplatin（卡铂）
Carboquone（卡波醌）	Carmofur（卡莫氟）
Carmustine（卡莫司汀）	Cetuximab（西妥昔单抗）
Chlorambucil（苯丁酸氮芥）	Cisplatin（顺铂）
Cladribine（克拉屈滨）	Clofarabine（氯法拉滨）
Cyclophosphamide（环磷酰胺）	Cytarabine（阿糖胞苷）
Dacarbazine（达卡巴嗪）	Dactinomycin/actinomycin D（放线菌素 D）
Dalteparin sodium（达肝素钠）	Darbepoetin alfa（阿法达贝泊汀）
Degarelix（参考译名：德格雷肽）	Dasatinib（达沙替尼）
Daunorubicin（盐酸柔红霉素）	Decitabine（地西他滨）
Denileukin diftitox（暂无中文名）	Dexrazoxane hydrochloride（盐酸右雷佐生）
Diaziquone（亚胺醌）	Docetaxel（多西他赛）
Doxifluridine（去氧氟尿苷）	Doxorubicin（多柔比星）
Dromostanolone propionate（暂无中文名）	Eculizumab（暂无中文名）
Elliott 's B solution（暂无中文名）	Epirubicin（表柔比星）
Epoetin alfa（阿法依泊汀）	Eptaplatin（依铂）
Erlotinib hydrochloride（盐酸厄洛替尼）	Estramustine（雌莫司汀）
Ethinyl estradiol（炔雌醇）	Etoposide（依托泊苷）
Etoposide phosphate（磷酸依托泊苷）	Etoposide，VP-16（足叶乙苷）
Everolimus（依维莫司）	Exemestane（依西美坦）
Fentanyl（芬太尼）	Filgrastim（非格司亭）
Floxuridine（氟尿苷）	Fludarabine phosphate（磷酸氟达拉滨）
Fluorouracil（氟尿嘧啶）	Flutamide（氟他胺）
Formestane（福美坦）	Formylmelphalan（氮甲）
Fotemustine（福莫司汀）	Ftorafur（呋氟尿嘧啶）
Fulvestrant（氟维司群）	Gefitinib（吉非替尼）
Gemcitabine hydrochloride（盐酸吉西他滨）	Gemtuzumab ozogamicin（吉妥单抗）
Glutathione（谷胱甘肽）	Glyciphosphoramide（甘磷酰芥）
Gonadorelin（戈那瑞林）	Goserelin acetate（醋酸戈舍瑞林）
Granisetron（格拉司琼）	Hexyl 5-aminolevulinate（5-氨基酮戊酸己酯）

续表

Histrelin acetate（醋酸组胺瑞林）	Homoharringtonine（高三尖杉酯碱）
Hydroxyurea（羟基脲）	Ibritumomab tiuxetan（替伊莫单抗）
Idarubicin（伊达比星）	Ifosfamide（异环磷酰胺）
Imatinib mesylate（甲磺酸伊马替尼）	Interferon alfa 2a（干扰素 α-2a）
Interferon alfa-2b（干扰素 α-2b）	Irinotecan hydrochloride（盐酸伊立替康）
Ixabepilone（参考译名：依沙比酮）	Ketamine（氯胺酮）
Lanreotide acetate（醋酸兰瑞肽）	Lapatinib ditosylate（二苯磺酸拉帕替尼）
Lenalidomide（来那度胺）	Letrozole（曲来唑）
Leucovorin calcium（亚叶酸钙）	Leuprolide acetate（醋酸亮丙瑞林）
Levoleucovorin calcium（左亚叶酸钙）	Levamisole hydrochloride（左旋咪唑）
Lobaplatin（络铂）	Lomustine（洛莫司汀）
Meclorethamine hydrochloride（盐酸氮芥）	Megestrol acetate（醋酸甲地孕酮）
Melphalan hydrochloride（盐酸美法仑）	Mercaptopurine（巯嘌呤）
Mesna（美司那）	Methotrexate（甲氨蝶呤）
Methoxsalen（甲氧沙林）	Methylisoindigotin（异甲靛）
Mitobronitol（二溴甘露醇）	Mitomycin C（丝裂霉素）
Mitotane（米托坦）	Mitoxantrone hydrochloride（盐酸米托蒽醌）
Morphine（吗啡）	Nafarelin（那法瑞林）
Nandrolone phenpropionate（苯丙酸诺龙）	Nelarabine（奈拉滨）
Nedaplatin（奈达铂）	Nilotinib（尼罗替尼）
Nimustine（尼莫司汀）	Nofetumomab（暂无中文名）
Octreotide（奥曲肽）	Ondansetron（恩丹司琼）
Oprelvekin（奥普瑞白介素）	Oxaliplatin（奥沙利铂）
Paclitaxel（紫杉醇）	Palifermin（暂无中文名）
Palonosetron（帕洛诺司琼）	Pamidronate disodium（帕米膦酸二钠）
Panitumumab（帕尼单抗）	Pegademase（培加酶）
Pegaspargase（培门冬酶）	Pegfilgrastim（乙二醇化非格司亭）
Peginterferon alfa-2b（聚乙二醇干扰素 α-2b）	Pemetrexed disodium（培美曲塞二钠）
Pentostatin（喷司他丁）	Pipobroman（哌泊溴烷）
Peplomycin（培洛霉素）	Pirarubicin（吡柔比星）
Plicamycin（普卡霉素）	Porfimer sodium（卟吩姆钠）
Porfiromycin（甲基比裂霉素）	Prednimustine（泼尼莫司汀）
Procarbazine hydrochloride（盐酸丙卡巴肼）	Raloxifene（雷洛昔芬）
Raltitrexed（雷替曲塞）	Ranimustine（雷莫司汀）
Rasburicase（拉布立酶）	Rituximab（利妥昔单抗）
Sargramostim（沙格司亭）	Semustine（司莫司汀）

续表

Sirolimus（西罗莫司）	Sorafenib（索拉非尼）
Streptozocin（链佐星）	Sunitinib（舒尼替尼）
Talc（滑石粉）	Tamoxifen citrate（枸橼酸他莫昔芬）
Temoporfin（替莫泊芬）	Temozolomide（替莫唑胺）
Temsirolimus（替西罗莫司）	Teniposide（替尼泊苷）
Testolactone（睾内酯）	Thalidomide（沙利度胺）
Thioguanine（硫鸟嘌呤）	Thiotepa（塞替派）
Topotecan hydrochloride（盐酸拓扑替康）	Toremifene citrate（枸橼酸托瑞米芬）
Tositumomab（托西莫单抗）	Trastuzumab（曲妥珠单抗）
Tretinoin（维 A 酸）	Trilostane（曲洛司坦）
Triptorelin（曲普瑞林）	Tropisetron（托烷司琼）
Uracil mustard（乌拉莫司汀）	Valrubicin（戊柔比星）
Vinblastine（长春碱）	Vincristine（长春新碱）
Vindesine（长春地辛）	Vinorelbine（重酒石酸长春瑞滨）
Vorelbine tartrate（酒石酸长春瑞滨）	Vorinostat（暂无中文名）
Zoledronic acid（唑来膦酸）	

1.2 临床试验中的抗癌药物

如前所述，目前全球正在临床试验中的抗癌新药有 860 多个，其中小分子抗癌候选药物[①]约占 60%，生物制剂和疫苗类约占 40%。表 1-2 按照癌症的类别，分别列出了针对该类癌症进行临床试验的药物个数，从中可看出，目前正在临床试验治疗实体瘤的抗癌新药有 203 个，位居榜首。位居第 2 和第 3 的分别是白血病（129 个药物）和肺癌（122 个药物）。

表 1-2 全球正在临床试验的抗癌新药与癌症类型*

癌症类别	药物个数	癌症类别	药物个数
膀胱癌	23	乳腺癌	106
子宫颈癌	13	脑癌	61
头颈癌	34	结肠、直肠癌	13
白血病	129	肾癌	44
肺癌	122	肝癌	35
多发性骨髓癌	52	淋巴癌	99
胰腺癌	54	卵巢癌	63
胶质瘤	27	前列腺癌	103
实体瘤	203	皮肤癌	67
与癌症相关的症状	51	胃癌	27
未归类的癌症	74	其他癌症	55

* 有些药物目前被试用于多种癌症，因此被重复计算。

① 参见陈清奇 . 2009. 抗癌新药研究指南 . 科学出版社。

1.3 正在3期临床试验的抗癌新药

表1-3[①]列出了目前正在3期临床试验的抗癌新药，共151个，其中有一半以上的药物的临床试验属于开发已上市药物的新配方、新制剂和新的适应证。

表1-3 正在临床3期试验的抗癌新药

药物名称	研发机构	适应证
Abiraterone acetate	The Institute of Cancer Research（最初研发机构）	前列腺癌
Albumin-bound paclitaxel	Abraxis BioScience（最初研发机构）	前列腺癌，非小细胞肺癌
Amonafide malate	Xanthus Pharmaceuticals（最初研发机构）	急性骨髓白血病
Amrubicin	Celgene Corporation（获得授权的机构）	小细胞肺癌
Apaziquone	Spectrum Pharmaceuticals（最初研发机构）	膀胱癌
Arsenic trioxide	Cephalon（最初研发机构）	急性骨髓白血病
Arzoxifene	Eli Lilly（最初研发机构）	绝经后骨质疏松，绝经后骨质疏松的治疗和预防，乳腺癌
ATI-BC-1	Algeta（最初研发机构）	骨癌
Axitinib	Pfizer（最初研发机构）	肾癌
B cell lymphoma vaccine	Biovest/National Cancer Institute	非霍奇金淋巴瘤
Batabulin	Amgen（最初研发机构）	肝癌
Belagenpumatucel-L	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins（最初研发机构）	非小细胞肺癌
Belimumab	Human Genome Sciences（最初研发机构）；Cambridge Antibody Technology（最初研发机构）	系统性红斑狼疮
Belinostat	TopoTarget（最初研发机构）	外周T细胞淋巴瘤
Bevacizumab	Genentech（最初研发机构）	前列腺癌，腹膜癌，卵巢癌，头颈癌，恶性胶质瘤，肠胃道间质瘤，胃癌，输卵管癌，扩散大B细胞淋巴瘤，结肠直肠癌
BIBF 1120	Boehringer Ingelheim（最初研发机构）	非小细胞肺癌
BIBW 2992	Boehringer Ingelheim（最初研发机构）	非小细胞肺癌
Bleomycin-electrical pulse delivery	Inovio Biomedical Corporation（最初研发机构）	头颈癌
Bortezomib	Millennium Pharmaceuticals（最初研发机构）	多发骨髓瘤

① 参见美国药品研究和制药协会的药品数据库，网页为 http：//newmeds. phrma. org/。

需要全本请访问 www.ertongbook.com