



---

# 第四十七章 抗恶性肿瘤药

贵阳医学院药理学教研室 宛蕾



# 第一节

---

## 抗肿瘤药的作用机制及分类

### 一、抗肿瘤药的作用机制

#### (一) 抗肿瘤作用的生化机制



1. 干扰核酸的生物合成
2. 影响DNA结构、功能及其复制
3. 干扰转录过程和阻止RNA合成
4. 干扰蛋白质的合成与功能
5. 影响体内激素平衡



## (二) 抗肿瘤作用的细胞生物学机制

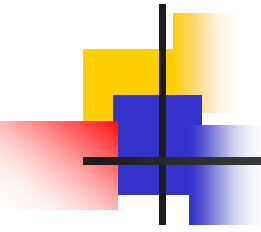
---

1. 增殖细胞群：细胞增殖周期分为四期：

$G_1$ 期、S期、 $G_2$ 期、M期

2. 静止期细胞群( $G_0$ 期) 对化疗药物不敏感

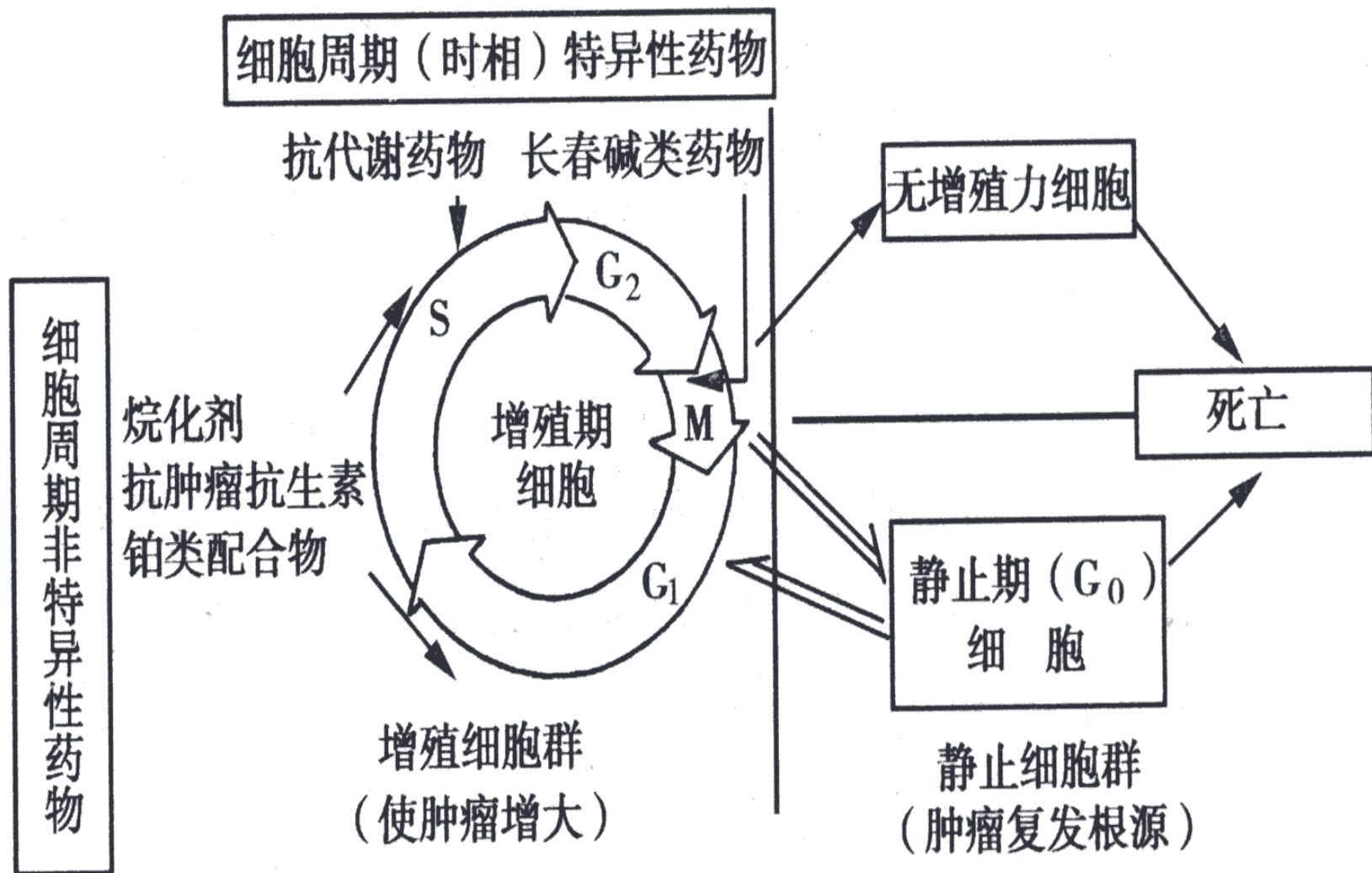
3. 无增殖能力细胞群 没有增殖力



抗肿瘤作用的细胞生物学机制分为以下两种：

细胞周期非特异性药物(CCNSA)

细胞周期特异性药物 (CCSA)



细胞增殖周期及药物作用示意图



## 二、抗肿瘤药分类

---

### （一）按药物来源和化学结构分类

1. 化学合成抗肿瘤药：烷化剂、抗代谢药、铂类配合物
2. 天然抗肿瘤药：抗肿瘤抗生素、抗肿瘤植物药
3. 激素类抗肿瘤药：甾体激素等
4. 其他类抗肿瘤药：亚砷酸



## (二) 抗肿瘤作用的生化机制分类

---

### 1. 干扰核酸生物合成的药物

- ①二氢叶酸还原酶抑制剂
- ②胸苷酸合成酶抑制剂
- ③嘌呤核苷酸互变抑制剂
- ④DNA聚合酶抑制剂
- ⑤核苷酸还原酶抑制剂





## 2. 影响DNA结构、功能及其复制的药物

- ①DNA交联剂——烷化剂
- ②直接破坏DNA的铂类配合物
- ③破坏DNA的抗生素
- ④拓扑异构酶抑制药



3. 干扰转录过程及阻止RNA合成的药物

4. 干扰蛋白质合成与功能的药物

(1) 微管蛋白抑制剂

(2) 干扰核糖体功能

(3) 影响氨基酸供应的药物

5. 影响激素平衡的抗肿瘤药物

如肾上腺皮质激素、雌激素及雄激素



### （三）按药物作用的细胞周期特异性分类

#### 1. 细胞周期非特异性药物（CCNSA）

烷化剂、抗肿瘤抗生素、铂类配合物等。

#### 2. 细胞周期特异性药物（CCSA）

抗代谢药、长春碱类等。



## 第二节 常用抗肿瘤药

### 一、化学合成抗肿瘤药

#### (一) 烷化剂



## 氮芥(nitrogen mustad)

最早用于临床的烷化剂，可用于恶性淋巴瘤和颈部肿瘤的治疗，现已少用。



## 环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)

### 【药理作用】

CTX体外无抗癌作用，进入体内经肝药酶作用→醛磷酰胺，阻碍DNA复制，抑制肿瘤细胞生长。属于CCNSA。



## 【临床应用】

恶性淋巴瘤疗效显著；急性淋巴细胞性白血病、肺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤有一定疗效。



## 【不良反应及注意事项】

常见的不良反应为骨髓抑制、脱发（发生率为30%~60%）、消化道反应。可引起出血性膀胱炎。

肝肾功能损害者禁用或慎用。





## 白消安(busulfan, 马利兰)

属甲烷磺酸酯类，是一种双功能的烷化剂，选择性抑制粒细胞生成。临床用于慢性粒细胞性白血病。细胞周期非特异性药。



## (二) 抗代谢药

---

### 1. 二氢叶酸还原酶抑制剂

**甲氨蝶呤** (methotrxate, MTX)

#### 【药理作用】

化学结构与叶酸相似，能竞争性抑制二氢叶酸还原酶，影响DNA合成。作用于S期细胞，属于CCSA。



## 【临床应用】

儿童急性白血病、绒毛膜上皮癌。

鞘内注射预防中枢神经系统白血病和缓解症状。

## 【不良反应】

常见口腔炎、消化道反应及肝硬化。其骨髓抑制不良反应较明显，



## 2. 胸苷酸合成酶抑制剂

---

**氟尿嘧啶**(fluorouracil, 5-FU)

### 【药理作用】

5-FU能抑制脱氧胸苷酸合成酶，阻止脱氧尿苷酸→脱氧胸苷酸，使DNA合成受阻。



## 【临床应用】

消化道癌（食管、胃、肠、肝）、乳腺癌疗效好。

## 【不良反应】

消化道反应，骨髓抑制，少数患者出现神经系统的反应，如小脑共济失调等。



### 3. 嘌呤核苷酸互变抑制剂

---

**巯嘌呤**(mercaptopurine, 6-MP)

#### 【药理作用】

6-MP干扰嘌呤代谢，阻碍核酸合成。本品作用于S期细胞。属于CCSA。



## 【临床应用】

- 1.对急性淋巴细胞性白血疗效好。
- 2.大剂量治疗绒癌。

## 【不良反应】

最常见为骨髓抑制， 胃肠反应较多见，  
少见皮疹、脱发、间质性肺炎、肺纤维化。



## 4. DNA多聚酶抑制剂

---

### **阿糖胞苷** (cytarabine, Ara-C)

抑制DNA多聚酶活性影响DNA合成，主要作用于S期。

临床用于治疗成人急性粒细胞性白血病或单核细胞性白血病。

不良反应主要为骨髓抑制及胃肠道反应。





## 5. 核苷酸还原酶抑制剂

### **羟基脲** (hydroxycarbamide, HU)

抑制核苷酸还原酶，抑制DNA合成，对S期细胞有杀伤作用。临床治疗慢性粒细胞性白血病。不良反应主要为骨髓抑制，有时出现胃肠道反应；偶尔有皮疹、脱发等。



### (三) 铂类配合物

---

#### **顺铂** (cisplatin,DDP)

当进入体内将氯解离，而二价铂与DNA形成交叉联结，破坏DNA结构与功能。属于CCNSA。



## 【临床应用】

### 抗瘤谱广

- ①对非精原细胞性睾丸瘤最有效。
- ②对头颈部鳞状上皮癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、肺癌等有一定疗效。

## 【不良反应】

主要为胃肠道反应、肾毒性、骨髓抑制及听神经毒性。



## 卡铂 (carboplatin)

为第二代铂类抗肿瘤药，属CCNSA，为广谱抗肿瘤药，用于小细胞肺癌、卵巢癌、睾丸肿瘤及头颈部鳞癌等。肾毒性、胃肠道反应及耳毒性比顺铂低，主要毒性反应是骨髓抑制。



## 二、天然抗肿瘤药

---

### (一) 抗肿瘤抗生素

#### **放线菌素D**

(dactinomycin, DACT, 更生霉素)

属于CCNSA。对恶性葡萄胎、绒癌、恶性淋巴瘤等有较好疗效。



## 丝裂霉素 (mitomycin, MMC)

MMC与DNA双链交叉联结，抑制DNA复制,也能使部分DNA断裂。

用途：

胃癌、肺癌、乳腺癌、慢性粒细胞性白血病等。



## 博来霉素(bleomycin, BLM)

- 属于CCNSA。
- 用于鳞状上皮癌(头颈、口腔、食管、阴茎、外阴、宫颈等)。淋巴瘤的联合治疗
- 不良反应为肺毒性，可引起间质性肺炎或肺纤维化，老人发生率明显增加。



## (二) 抗肿瘤植物药

### 1. 影响微管蛋白活性的药物

#### (1) 长春碱类

**长春碱** (vinblastine, VLB)

**长春新碱** (vincristine, VCR)





## 【作用机制】

VLB和VCR能抑制微管聚合，细胞有丝分裂停止于中期，作用于M期，属于CCSA。

## 【临床应用】

VLB：急性白血病、恶性淋巴瘤、绒癌。

VCR：儿童急性淋巴细胞性白血病疗效好、起效快,常与泼尼松合用。



## 【不良反应】

长春碱不良反应有骨髓抑制；引起周围神经炎，有胃肠道反应，可见脱发、乏力、头晕及失眠等。



## (2) 紫杉醇类

### **紫杉醇** (paclitaxel)

促进微管蛋白聚合,对卵巢癌和乳腺癌有独特疗效;对肺癌、食管癌、肠癌等也有一定疗效。不良反应有:①骨髓抑制。②过敏反应。③神经毒性。④心血管毒性。⑤其他:胃肠道反应、肝毒性、脱发等。



## 2. 拓扑异构酶抑制药

---

### 喜树碱类

#### **喜树碱** (camptothecin, CPG)

抑制DNA拓扑异构酶 I (TOPO- I )活性，  
为CCNSA，S期作用强于G1和G2期。

临床用于胃癌、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、急性及慢性粒细胞性白血病。



### 3. 影响氨基酸供给的药物

---

#### **门冬酰胺酶** (asparaginase)

水解血清中的门冬酰胺, 使肿瘤细胞缺乏门冬酰胺供应, 抑制肿瘤生长。

主要用于急性淋巴细胞性白血病。不良反应常见为过敏反应, 可出现骨髓抑制、脱发及胃肠道反应等。



## 三、激素类抗肿瘤药

---

### 糖皮质激素(GCs)

抗癌作用：

能抑制淋巴组织，使淋巴细胞溶解。作用产生快，但不持久，易产生耐受性。

用途：

1. 急性淋巴细胞性白血病、恶性淋巴瘤。
2. 慢性淋巴细胞性白血病
3. 其他癌症引起发热、毒血症。



# 雌激素

---

适应证：

- 1.前列腺癌
- 2.绝经期乳腺癌

# 雄激素

用于晚期乳腺癌或乳腺癌有骨转移者。



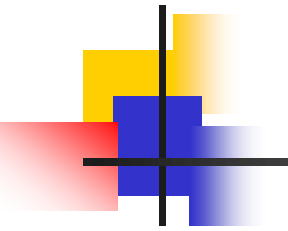
## 四、其他类抗肿瘤药

---

**亚砷酸**(arsenious acid,  $\text{As}_2\text{O}_3$ , 三氧化二砷)

用于治疗早幼粒细胞白血病(APL), 不引起出血和骨髓抑制, 也未见明显的长期毒性。





## 第三节

# 肿瘤耐药性机制及 抗肿瘤药的不良反应



# 一、肿瘤耐药性机制

---

1. 天然耐药性

2. 获得性耐药性：突出且常见的为多药耐药性（MDR）或多向耐药性。



## 二、抗肿瘤药的不良反应

---

### (一) 近期毒性

#### 1. 共同的毒性反应

- (1) 骨髓抑制
- (2) 胃肠道反应
- (3) 脱发



## 2. 特殊毒性反应

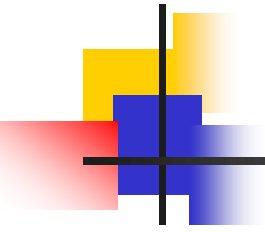
---

- (1) 心脏毒性：多柔比星最常见。
- (2) 呼吸系统毒性：博来霉素
- (3) 肝脏毒性：门冬酰胺酶、CTX引起肝损害。
- (4) 肾和膀胱毒性：CTX引起出血性膀胱炎。
- (5) 神经毒性：VCR引起外周神经炎。顺铂、MTX引起神经毒性。
- (6) 过敏反应：门冬酰胺酶、博来霉素静注引起过敏反应。

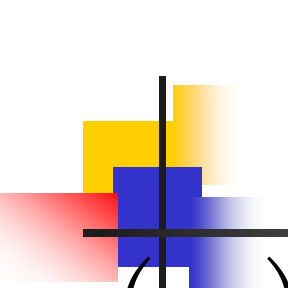


## **(二) 远期毒性**

1. 不育和致畸。
2. 诱发第二原发恶性肿瘤



## **第四节 抗肿瘤药物的合理应用**



## **(一) 序贯应用疗法**

- 1.招募（recruitment）作用
- 2.同步化作用

## **(二) 联合用药疗法**

联合用不同作用机制的药，可增强疗效。

## **(三) 大剂量间歇疗法**