

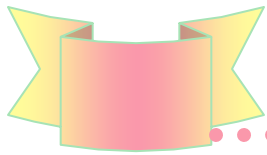
# 抗恶性肿瘤药物

药理学教研室

贾杰

# 学习目标

1. **掌握**抗肿瘤药物作用的细胞生物学机制与生化机制及共同的不良反应。
2. **熟悉**肿瘤细胞增殖周期动力学及其临床意义。
3. **熟悉**各类抗肿瘤药的主要适应症及用药原则。
4. **了解**肿瘤细胞的耐药机制。



# 恶性肿瘤治疗

主要方法：手术

放疗

化疗

生物治疗

基因治疗

化疗药对癌细胞选择性低、毒性大

# 抗恶性肿瘤药的三大发展趋势

- 从单一治疗-----综合治疗
- 从单一药物-----联合用药
- 从姑息治疗-----根治治疗
- 从细胞毒性药物向针对机制多环节新型药物
- 靶向治疗药物

# 抗肿瘤药物发展历史

- |                 |              |
|-----------------|--------------|
| <b>20世纪40年代</b> | 盐酸氮芥治疗淋巴瘤    |
| <b>20世纪50年代</b> | 环磷酰胺、氟尿嘧啶    |
| <b>20世纪70年代</b> | 顺铂、阿霉素       |
| <b>20世纪90年代</b> | 紫衫类、拓扑异构酶抑制剂 |
| <b>21世纪初</b>    | 靶向治疗         |

# 化疗药物

**传统化疗药物** 细胞毒类药物

**新型药物**

生物反应调节药（如干扰素）

肿瘤细胞诱导分化药（如维A酸）

肿瘤细胞凋亡诱导药（亚砷酸）

**抗肿瘤侵袭及转移药物**

新生血管生成抑制药（Avastin）阿瓦斯丁（贝伐单抗）

**肿瘤耐药性逆转药**

纳米药物（抗体包衣、高分子包裹、磁性）

# 一、抗肿瘤药作用机制

## (一) 抗肿瘤作用的细胞生物学机制

### 肿瘤细胞的特点：

--与细胞增殖有关的基因被开启或激活

--与细胞分化有关的基因被关闭或抑制

### 药物作用机制：

诱导肿瘤细胞分化

抑制肿瘤细胞增殖

诱导肿瘤细胞凋亡、死亡

# 肿瘤细胞的组成:

生长比率 (growth fraction, GF) : 增殖细胞群在全细胞群中的比率。

## 1. 增殖细胞群——治疗靶向

增长迅速的肿瘤, 其GF较大接近1, 对药物敏感。

## 2. 非增殖细胞群

- ◆ 静止 ( $G_0$ ) 期细胞 (复发的根源)
- ◆ 无增殖力或已分化的细胞
- ◆ 死亡细胞

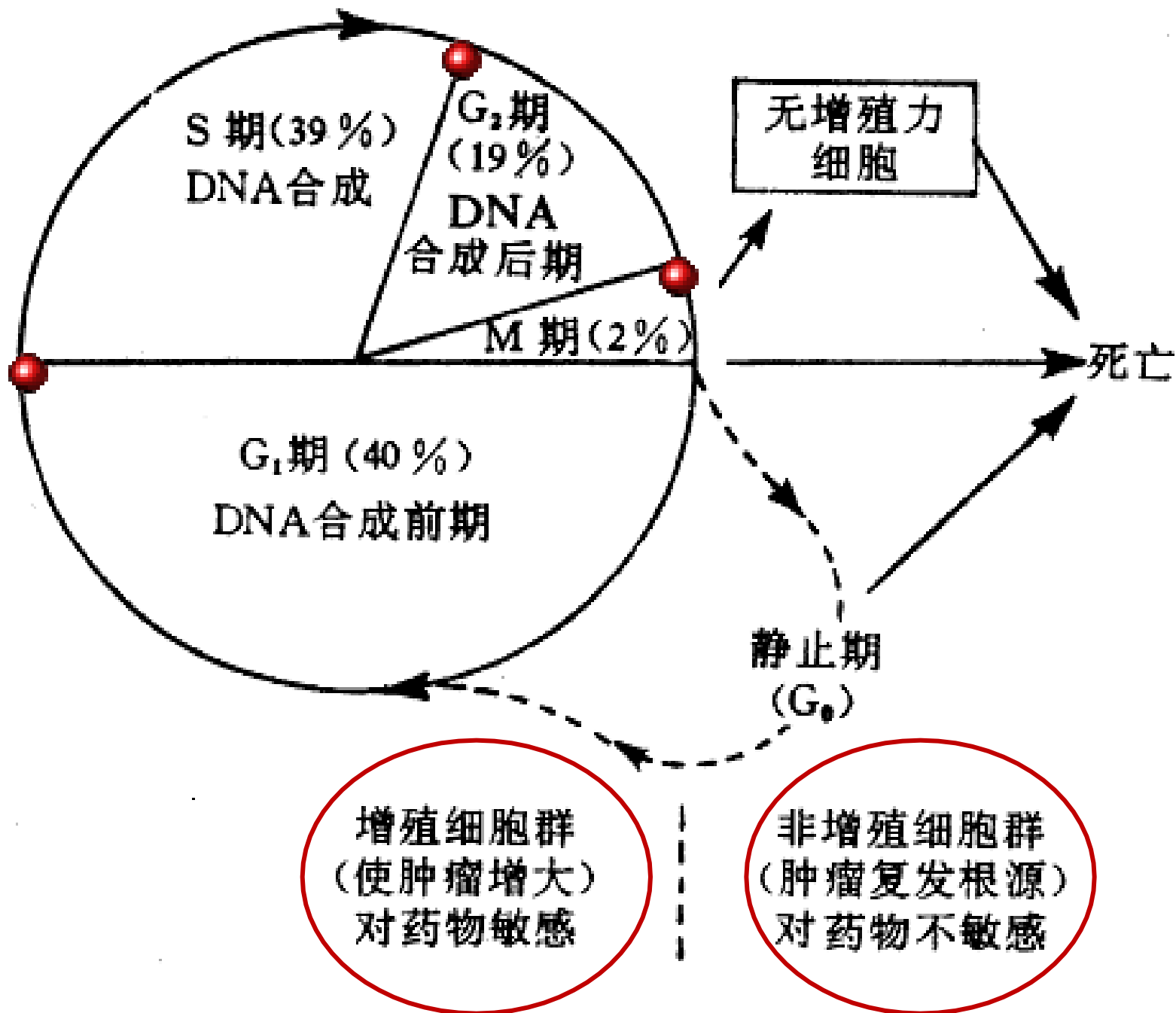


# 增殖周期中的细胞分期

**G1---S---G2---M**

1. DNA合成前期（G1期）：DNA的合成准备时期
2. DNA合成期（S期）：DNA复制的时期
3. DNA合成后期（G2期）：为有丝分裂作准备
4. 丝状分裂期（M期）：细胞一分为二

# 细胞增殖动力学



# 抗癌药的分类

## ❁ 根据药物化学结构和来源

❁ 烷化剂、抗代谢物、抗生素、植物药、激素类、其它

## ❁ 根据肿瘤作用的生化机制

❁ 干扰核酸生物合成、直接影响DNA结构和功能、干扰转录过程和阻止RNA合成的药物、干扰蛋白质合成和功能、影响激素平衡、其它

## ❁ 根据药物作用的周期或时相特异性

❁ 细胞周期非特异性药物、细胞周期特异性药物

## (二) 抗肿瘤作用的生化机制

1. **干扰核酸的生物合成**：阻止DNA合成，抑制细胞分裂增殖，而使肿瘤细胞死亡。

### ❁ 干扰核酸生物合成（抗代谢药）

❁ 二氢叶酸还原酶抑制剂：甲氨蝶呤

❁ 胸苷酸合成酶抑制剂：氟尿嘧啶

❁ 嘌呤核苷酸互变抑制剂：巯嘌呤

❁ 核苷酸还原酶抑制剂：羟基脲

❁ DNA多聚酶抑制剂：阿糖胞苷

## 2. 直接影响DNA的结构与功能：破坏DNA结构或抑制拓扑异构酶活性，影响DNA的复制和修复功能。

❏ DNA交联剂：环磷酰胺

❏ 破坏DNA药：顺铂、丝裂霉素

❏ 拓扑异构酶抑制剂：喜树碱、鬼臼毒素类

# 一、直接影响DNA结构和功能的药物 (周期非特异性药物)

## (一) 烷化剂

- ✦ 特点：化学性质高度活泼，具有一或两个烷基
- ✦ 作用机制：与DNA或蛋白质分子中亲核基团（氨基、羧基、羟基、磷酸基）起烷化反应→交叉联结或脱嘌呤→DNA链断裂或下一次复制时碱基配对错码→DNA结构和功能损害/细胞死亡

## (1) 氮芥类

⌘ 氮芥：恶性淋巴瘤；高效、速效、毒性大

⌘ 环磷酰胺 (CTX):

- 经肝P<sub>450</sub> 代谢为醛磷酰胺→在肿瘤细胞内分解为**磷酰胺氮芥**→发挥烷化作用；广谱：恶性淋巴瘤、急淋、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、多发骨髓瘤、神经母细胞瘤
- 免疫抑制作用
- 出血性膀胱炎，用**巯乙磺酸钠**可预防

(2) 乙撑亚胺类 塞替派 (TSPA): 广谱; 乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、消化道癌; 局部刺激性小, 可注射和腔内给药。

(3) 甲烷磺酸酯类 白消安: 慢粒; 久用可致肺纤维化、再障、闭经、睾丸萎缩。

(4) 亚硝脲类 洛莫司汀(CCNU)、卡莫司汀、司莫司汀: 脂溶性高, 易透过BBB; 脑瘤、黑色素瘤、胃肠道肿瘤。



## (二) 铂类配合物

### 顺铂 (DDP)

对非精原细胞性睾丸瘤最有效，对头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、淋巴肉瘤及肺癌有较好疗效。**肾毒性、耳毒性较大。**

### 卡铂 (CBP)

小细胞肺癌、头颈部鳞癌、卵巢癌及睾丸肿瘤。消化道、肾和耳毒性比顺铂轻，主要为骨髓抑制。

第三代产品：**奥沙利铂**  
结肠直肠癌具有显著活性



## (三) 抗生素类

### 丝裂霉素(MMC)

用于胃癌、肺癌、乳腺癌、慢性粒细胞性白血病、恶性淋巴瘤。主要为明显而持久的骨髓抑制，其次为消化道反应，偶有心、肝、肾毒性及间质性肺炎发生。

### 平阳霉素、博莱霉素 (BLM)

用于鳞状上皮癌、淋巴瘤、睾丸癌。不良反应为过敏性休克样反应、肺间质纤维化。



## （四）拓扑异构酶抑制剂



### 喜树碱类

羟喜树碱 (OPT)

拓扑特肯、依林特肯

- ✿ 干扰DNA拓扑异构酶I,  $S \rightarrow G_1$ 、 $G_2$
- ✿ 对胃癌、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、急性及慢性粒细胞性白血病等有一定疗效, 对膀胱癌、大肠癌及肝癌等亦有疗效。
- ✿ 不良反应包括消化道反应、骨髓抑制、泌尿道刺激症状等。

## ❁ 鬼臼毒素类:

依托泊苷 (VP-16)

替尼泊苷 (VM-26)



- ❁ 抑制**DNA** 拓扑异构酶**II**活性，从而干扰 **DNA** 结构和功能。主要作用于**S**期和**G<sub>2</sub>**期细胞
- ❁ **VP-16**临床用于治疗肺癌及睾丸肿瘤；**VM-26**对脑瘤有效
- ❁ 可见骨髓抑制及消化道反应等，大剂量引起肝毒性。

### 3. 干扰转录过程和阻止RNA合成的药物：药物可嵌入DNA碱基对之间，干扰转录过程，阻止mRNA的形成。

❖ 多柔比星、放线菌素D

周期非特异性药物

#### 放线菌素D (ACTD)

- ✚ 多肽类抗生素，对G<sub>1</sub>期作用较强
- ✚ 抗瘤谱较窄，对恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、霍奇金病和恶性淋巴瘤、肾母细胞瘤、骨髓肌肉瘤及神经母细胞瘤疗效较好
- ✚ 常见有消化道反应如恶心、呕吐、口腔炎等。骨髓抑制先呈现血小板减少，后出现全血细胞减少。

## 多柔比星（阿霉素，ADM）

- ✦ 抗瘤谱广，疗效高，主要用于对常用抗恶性肿瘤药耐药的急性白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌、小细胞肺癌、胃癌、肝癌及膀胱癌等
- ✦ 最严重的毒性反应为**心脏毒性**和骨髓抑制

## 柔红霉素（DRN）

- ✦ 与多柔比星相似，主要用于对常用抗恶性肿瘤药耐药的急性淋巴细胞白血病或粒细胞白血病
- ✦ 不良反应：骨髓抑制、消化道反应和**心脏毒性**

## 4. 干扰蛋白质合成与功能:

药物可干扰微管装配和纺锤丝形成，干扰核蛋白体功能，影响氨基酸供应。

- ❏ 微管蛋白活性抑制剂：长春碱、紫杉醇类
- ❏ 干扰核蛋白体功能药：三尖杉生物碱类
- ❏ 影响氨基酸供应：L-门冬酰胺酶



## (一) 微管蛋白活性抑制药

机制：影响微管装配和纺锤丝形成  
→有丝分裂停止 (**M期**)

### ❖ 长春碱类

❖ **长春碱 (VLB)** 主要用于治疗急性白血病、恶性淋巴瘤及绒毛膜上皮癌

❖ **长春新碱 (VCR)** 对儿童急性淋巴细胞白血病疗效好、起效快，常与泼尼松合用作诱导缓解药。

✚ 毒性反应主要包括骨髓抑制、神经毒性、消化道反应、脱发以及注射局部刺激性等。



## 紫杉醇类（泰素、紫素）



- 从紫杉和红豆杉植物分离出的有效成分。能促进微管聚合，同时抑制微管的解聚，从而使纺锤体失去正常功能，终止癌细胞的有丝分裂。
- 对卵巢癌和乳腺癌有独特的疗效
- 不良反应主要包括骨髓抑制、过敏反应、神经毒性和心脏毒性。



## (二) 干扰核蛋白体功能的药物

### 三尖杉生物碱类

- ✦ 可抑制蛋白合成的起始阶段，并使核蛋白体分解，释出新生肽链。为细胞周期非特异性药物，对 **S** 期细胞作用明显
- ✦ 对急性粒细胞白血病疗效较好，也可用于急性单核细胞白血病及慢性粒细胞白血病、恶性淋巴瘤等的治疗
- ✦ 不良反应：骨髓抑制、消化道反应、脱发等，偶有心脏毒性等。



### (三) 影响氨基酸供应的药物

#### L-门冬酰胺酶

- ✦ 门冬酰胺是重要的氨基酸，某些肿瘤细胞不能自己合成，需从细胞外摄取。L-门冬酰胺酶可将血清门冬酰胺水解而使肿瘤细胞缺乏门冬酰胺供应，生长受到抑制。
- ✦ 主要用于急性淋巴细胞白血病
- ✦ 不良反应：消化道反应、过敏反应。

## 二、抗肿瘤药物的分类

### -----根据作用周期或时相分

#### ◆ 周期非特异性药物

对增殖周期各期, 选择特异性不强, 其量效曲线呈指数直线型, 如烷化剂、抗生素、铂类等。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/218043107077006123>