

抗恶性肿瘤药

- ❖ 恶性肿瘤：常见病，多发病。发病率逐年提高，发病年龄年轻化。
- ❖ 病因：环境中化学物质的污染……。
- ❖ 据世界卫生组织统计，全世界每年新发生肿瘤约900万人，死亡约700万人。我国每年新发生肿瘤约160万人，死亡约130万人。

恶性肿瘤的治疗

- 1. 未广泛转移前，采用手术治疗，必要时配合化疗和放疗。
- 2. 不能手术的病例（如肿瘤离大血管太近或年老体弱）或肿瘤已广泛转移的病人，采用化疗和放疗。
- 3. 白血病（非实体瘤），采用化疗。

抗恶性肿瘤药的现状

- 1. 对大多数肿瘤的疗效不理想。
- 2. 对少数肿瘤有较高疗效，如：
 - 绒毛膜上皮癌
 - 急性淋巴细胞白血病
 - 睾丸肿瘤
 - 恶性淋巴瘤

抗恶性肿瘤药的缺陷：

- ❖ 1. 杀伤肿瘤细胞的同时，严重损伤人体正常细胞，不良反应广泛、严重，病人不能耐受。
- ❖ 2. 抑制机体的免疫功能。
- 3. 肿瘤静止期细胞（ G_0 细胞）对药物不敏感。停药后， G_0 细胞重新进入增殖周期，引起肿瘤复发。
- 4. 肿瘤细胞易产生耐药性。

一、肿瘤细胞增殖周期和化疗药物作用的关系

- 肿瘤细胞根据增殖能力分三类：
 - 1. 增殖细胞群：不断按指数分裂繁殖，对药物较敏感。
 - 2. 非增殖细胞群 (G_0)：暂时不增殖，对药物不敏感，是肿瘤复发根源。
 - 3. 无增殖能力细胞群：细胞已老化，即将死亡。

生长比率 (growth fraction, GF) :

增殖细胞占肿瘤全部细胞群的比例。

1. 增长迅速的肿瘤，GF值较大，接近1，对药物较敏感，例如急性白血病。
2. 增长缓慢的肿瘤，GF值较小，在0.5以下，对药物不太敏感，例如慢性白血病、多数实体瘤。

细胞增殖周期：细胞从一次分裂结束到下一次分裂完成称为一个细胞增殖周期。

按细胞内DNA含量分为4期：

G₁期（DNA合成前期）

S期（DNA合成期）

G₂期（DNA合成后期）

M期（分裂期）



抗肿瘤药物按增殖周期中细胞对药物的敏感性分为两大类：

- 1.细胞周期非特异性药物
 - 杀灭增殖周期各期细胞，甚至包括G₀期细胞。
如烷化剂、抗癌抗生素等。
 - 对肿瘤细胞的作用较强。

抗肿瘤药物按增殖周期中细胞对药物的敏感性分为两大类：

2. 细胞周期特异性药物

仅对增殖周期中某一期有较强作用。

作用于S期的药物： 羟基脲、阿糖胞苷、甲氨蝶呤

作用于M期的药物： 长春新碱、长春碱

肿瘤细胞增殖周期及药物作用示意图

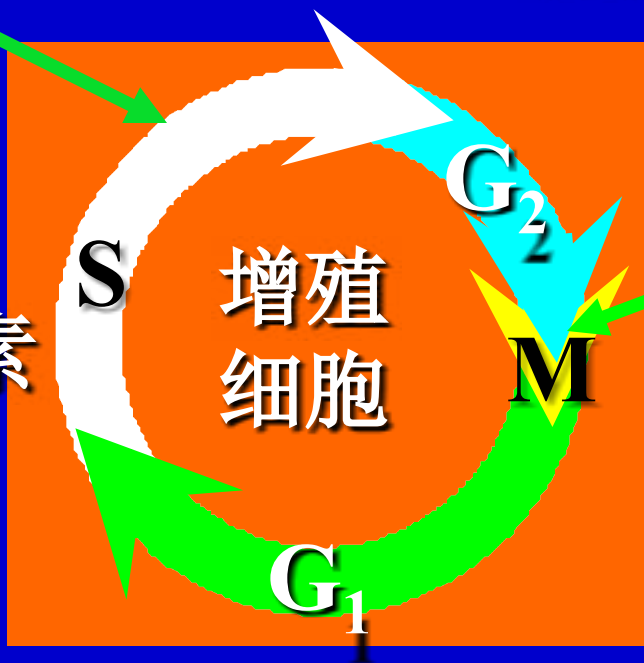
周期特异性药物

抗代谢药

长春新碱类

周期非特异性药物

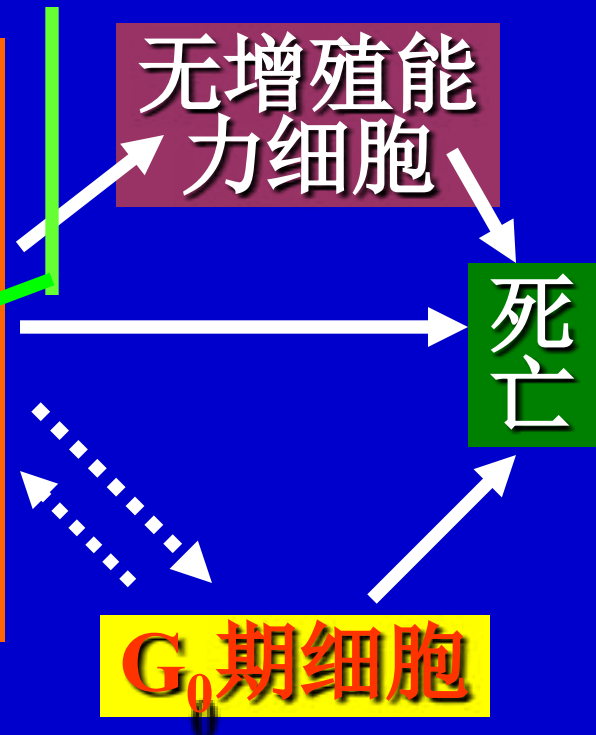
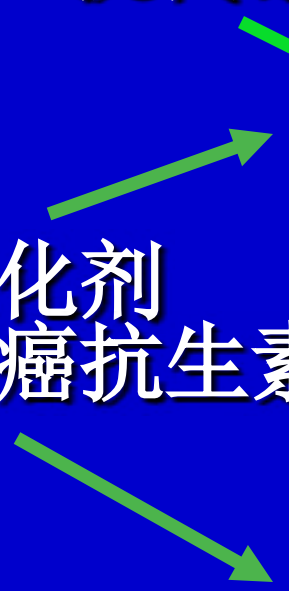
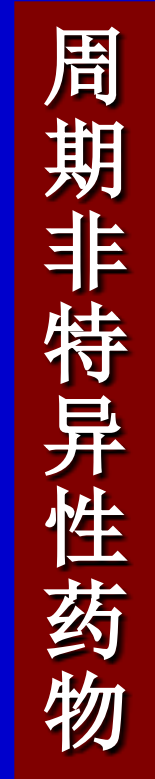
烷化剂
抗癌抗生素



无增殖能力细胞

死亡

G₀期细胞



二. 抗恶性肿瘤药按作用机制分类

1. 抑制核酸生物合成的药物

- (1) 胸苷酸合成酶抑制剂 阻止嘧啶类核苷酸形成
 , **5-氟尿嘧啶**
- (2) DNA多聚酶抑制剂 **阿糖胞苷**
- (3) 核苷酸还原酶抑制剂 **羟基脲**
- (4) 二氢叶酸还原酶抑制剂 **甲氨蝶呤**
- (5) 嘌呤核苷酸互变抑制剂 **巯嘌呤**

2. 直接破坏DNA并阻止其复制的药物

- 烷化剂、某些抗癌抗生素、顺铂与核酸碱基形成共价键，使DNA链内或链间交叉联结，导致DNA链断裂，抑制DNA复制。
- 喜树碱及其衍生物以DNA拓扑异构酶为靶点，引起DNA单链或双链断裂。

3. 干扰转录过程和阻止RNA合成的药物

- 药物能嵌入DNA碱基对之间，与DNA结合成复合物，阻碍RNA转录酶的功能，干扰转录，妨碍mRNA合成。
 - 放线菌素D actinomycin D
 - 多柔比星 doxorubicin
 - 柔红霉素 daunorubicin
- } 蒽环类抗生素

4. 影响蛋白质合成的药物

- (1) 微管蛋白活性抑制剂，长春碱类、紫杉醇类
- (2) 干扰核蛋白体功能的药物，三尖杉酯碱
- (3) 干扰氨基酸供应的药物，L-门冬酰胺酶

5. 影响激素平衡的药物

- 抑制激素依赖性肿瘤的药物
- 糖皮质激素，强的松
- 雄激素，睾丸酮
- 雌激素，已烯雌酚
- 雌激素受体拮抗药，他莫昔芬
- 无骨髓抑制作用。

三、肿瘤的耐药性及其机制

- 天然耐药性
- 获得耐药性——多药耐药性常见

是肿瘤化疗失败的重要原因

多药耐药性 (multidrug resistance, MDR):

肿瘤细胞对一种药物产生耐药性后，同时对结构与作用机制不同的其他抗肿瘤药物产生交叉耐药性。

MDR产生的机制

肿瘤细胞的基因突变是耐药性产生的基础。

- (1) 跨膜转运蛋白基因扩增或过度表达, 使药物泵出增加, 降低细胞内药物浓度, 如:
 - P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)
 - 多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance—associated protein, MRP)
 - 肺耐药相关蛋白 (the lung resistance related protein)

MDR产生的机制

- (2) 细胞内一些蛋白酶的改变，使细胞解毒功能增强。
- (3) 药物作用靶点改变，如DNA拓扑异构酶II含量减少或性质改变。
- (4) 细胞凋亡异常、细胞增殖速率改变、DNA损伤修复增强等。

四. 大多数抗恶性肿瘤药的主要不良反应

- 选择性不高，抑制或杀灭肿瘤细胞的同时，对机体增殖旺盛的组织细胞也有损害作用，例如骨髓、淋巴组织、口腔粘膜、消化道粘膜、毛发、生殖细胞都是增殖、更新、代谢比较快的组织。

四. 大多数抗恶性肿瘤药的主要不良反应

- 1. 抑制骨髓造血功能

白细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血。

并发症：严重感染、出血倾向。

- **预防：**用药期间定期查血，白细胞低于 $3000/\text{mm}^3$ ，血小板低于 $8\text{万}/\text{mm}^3$ ，暂停用药，应用维生素、糖皮质激素、升白细胞药、抗生素等治疗，必要时输血。

长春新碱、博来霉素不明显，糖皮质激素无。

四. 大多数抗恶性肿瘤药的主要不良反应

- 2. 胃肠道反应
- 3. 抑制免疫功能

抑制或杀伤机体免疫细胞，降低机体免疫功能，引起继发感染，危及生命。

用药过程中，有发热、咽喉疼痛等症状时，应提高警惕。一旦发生感染，暂停用药，给予抗生素治疗。

四. 大多数抗肿瘤药的主要不良反应

- 4. 肝、肾损害
- 5. 其它

脱发、停经、无精子、不育症、畸胎、致癌
(第二原发恶性肿瘤)

五. 抗恶性肿瘤药的给药途径

- **全身用药：**口服、静脉注射、静脉滴注、肌肉注射。
- **局部用药：**动脉插管（介入）或区域灌注、腔内注射（胸腔、腹腔、心包腔、蛛网膜下腔）、瘤内注射、局部涂敷（浅表病灶如基底细胞癌、磷状细胞癌）。

六、联合应用抗肿瘤药物的原则

- 联合用药的目的：提高疗效、降低毒性，延缓耐药性产生。
- (1) 根据细胞增殖动力学规律用药
- 增长缓慢的实体瘤，G₀期细胞较多，先用周期非特异性药物，将增殖期及部分G₀期细胞杀灭，驱动G₀期细胞进入增殖周期，继用周期特异性药物杀灭之。

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/236055220143010215>