

第四十六章 抗恶性肿瘤药

Chapter 46 Antineoplastic Drugs

(一) 抗恶性肿瘤药物分类

- 1 烷化剂
- 2 抗代谢药
- 3 抗肿瘤抗生素
- 4 铂类配合物
- 5 植物来源的抗肿瘤药物
- 6 影响激素功能的抗癌药物
- 7 其他抗肿瘤药物
- 图 46-3 抗肿瘤药物的主要作用机制

(二) 耐药性 (resistance)

- 固有性耐药：
 - 某些肿瘤细胞可能天然对药物耐药。
- 获得性耐药：
 - 肿瘤细胞经过化疗药物的细胞毒性作用，尤其是长期小剂量给药后获得的耐药性。

■ 耐药性（resistance）

■ 多药耐药性（multidrug resistance, MDR）：

■ 恶性肿瘤细胞在接触一种抗癌药后，产生了对多种结构不同、作用机制各异的其他抗癌药的耐药性。

第二节 常用抗肿瘤药物

二、抗代谢药 (antimetabolites)

- (一) 二氢叶酸还原酶抑制剂

- 甲氨蝶呤 methotrexate

- (二) 嘧啶核苷酸合成抑制剂

- 氟尿嘧啶 fluorouracil

- 替加氟 tegafur

■ (三) 嘌呤核苷酸合成抑制剂

■ 巯嘌呤 mercaptopurine

■ 硫鸟嘌呤 thioguanine

■ 磺巯嘌呤钠 sulfomercaprine sodium

■ 喷司他丁 pentostatin

- （四）核苷酸还原酶抑制剂

- 羟基脲 hydroxyurea

- （五）DNA 多聚酶抑制剂

- 阿糖胞苷 cytarabine, Ara-C

- 安西他滨 ancitabine

■ (一) 叶酸拮抗药

■ 甲氨蝶呤 **Methotrexate**

- 阻断二氢叶酸（dihydrofolate, FH₂）还原成四氢叶酸（tetrahydrofolate, FH₄），
- 从而使N⁵, N¹⁰-甲烯四氢叶酸（N⁵, N¹⁰-Methylene-FH₄）减少。

【临床应用】

- 急性淋巴细胞白血病、
- 淋巴瘤、绒毛膜上皮癌、乳腺癌、头颈部癌和膀胱癌，
- 小剂量应用可治疗一些非癌性疾病如银屑病、类风湿性关节炎等；
- 同种骨髓移植和器官移植。

■ (二) 嘧啶拮抗药

■ 氟尿嘧啶 **Fluorouracil**

【药理作用与机制】

- 在体内转化为一磷酸脱氧核糖氟尿嘧啶核苷（FdUMP），FdUMP与胸苷酸合成酶（thymidylate synthase）及N⁵，N¹⁰-甲烯四氢叶酸结合，形成三重复合物，

【药理作用与机制】

- 游离的胸苷酸合成酶减少，使脱氧尿苷酸（dUMP）不能生成脱氧胸苷酸（dTMP），因而DNA合成减少。

【药理作用与机制】

- FdUMP可以伪代谢物掺入RNA分子中,
- 影响RNA及蛋白质的合成及功能,
- 最终使细胞死亡

【临床应用】

- 主要用于治疗实体瘤，如结肠直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌及头颈部癌等；
- 局部应用治疗皮肤过度角化症和表皮基底细胞癌。

■ (三) 嘌呤拮抗药

■ 巯嘌呤

■ Mercaptopurine

【药理作用与机制】

■ 在次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶

（hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase, HGPRT）的作用下生成巯嘌呤核苷酸（MPRP），即硫代次黄嘌呤核苷酸

【药理作用与机制】

- 硫代次黄嘌呤核苷酸 可竞争性抑制次黄嘌呤核苷酸（IMP）转变为腺苷酸（AMP）和鸟苷酸（GMP），

【药理作用与机制】

- 并和腺苷酸一样可以负反馈抑制嘌呤的从头合成。

【临床应用】

- 主要用于急性淋巴细胞白血病缓解期的维持治疗。

■ (四) 核糖核苷酸还原酶抑制药

■ 羟基脲 **Hydroxyurea**

【药理作用与机制】

- 抑制 核糖核苷酸还原酶（ribonucleotide reductase），使二磷酸核苷（NDP）不能转化为二磷酸脱氧核苷（dNDP），从而抑制DNA合成。

(五) DNA多聚酶抑制剂

- 阿糖胞苷
- Cytarabine

【药理作用与机制】

- 阿糖胞苷 在细胞内 脱氧胞苷激酶（deoxycytidine kinase）作用下转化为 三磷酸胞苷（ara-CTP）。

【药理作用与机制】

- Ara-CTP可以 抑制DNA多聚酶（DNA polymerase），也可直接以伪代谢物形式掺入DNA分子，终止核苷酸链的延长。

【药理作用与机制】

- 抑制胞嘧啶核苷酸还原成脱氧胞嘧啶核苷酸.

【临床应用】

- 主要与硫鸟嘌呤（tioguanine, 6-TG）及DNR联合用于治疗急性非淋巴细胞白血病，
- 对成人的急性非淋巴细胞性白血病特别有效。

■ 吉西他滨 Gemcitabine

- 化学结构与ara-C相似，在体内也需经脱氨及磷酸化作用而获得活性。
- 作用机制与ara-C类似。
- 终止DNA链延长的作用不如ara-C。
- 用于治疗非小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌及其他实体瘤。
- 不良反应较少，主要为骨髓抑制。

三、抗肿瘤抗生素