化学疗法

Printed from https://www.cancerquest.org/zh-hans/geihuanzhe/zhiliao/hualiao on 05/06/2024

CancerQuest提供了一个化疗的视频介绍。点击下面的图片，观看纪录片和耐心的采访。

化学疗法，也称为化疗，指的是广泛用于治疗癌症的药物。这些药物通常通过杀死分裂细胞而起作用。由于癌细胞已经失去了许多正常细胞中存在的调节功能，使得它们可以持续分裂而正常细胞分化之后就停止分裂。这一特性使得癌细胞容易受到多种细胞毒素的影响。

化疗药物的作用是通过多种途径导致癌细胞死亡。有些药物是在不同的植物中发现的天然化合物，，有些是人造的化学物质。下面简要介绍了几种不同类型的化疗药物。要了解更多关于某一种药物的信息，请从下面的列表中选择。

- **抗代谢物**:干扰细胞内主要生物分子形成的药物。这些药物最终会干扰细胞分裂。
  - 叶酸拮抗物:这些也被称为抗叶酸盐，抑制二氢叶酸还原酶(DHFR)，一种与核苷酸形成有关的酶。当这种酶被阻断时，核苷酸就不会形成，从而破坏DNA复制和细胞分裂。
  - 嘌呤拮抗物:用于构建DNA和RNA的核苷酸的化学物质
  - 嘧啶拮抗物:作为诱饵的药物，能够阻止含有嘧啶的核苷酸合成。
- **基因毒性药物**基因毒性药物:破坏DNA的药物。通过引起DNA损伤，这些药物会干扰DNA复制和细胞分裂。 1
- **纺锤体抑制剂**：这些药物通过干扰细胞骨架成分来阻止细胞分裂。 1
- **额外的化疗药物**：这些药物抑制细胞分裂的机制不在上述三种类型之中。
- **化疗药物的术语表**：易于使用的化疗药物表，包括商品名称、通用名称和类型。有更多信息的链接。

正常细胞对药物更有抵抗力，因为当细胞环境条件不佳时，它们往往停止分裂。然而，并非所有正常的分裂细胞都能逃脱，这一事实导致了这些药物具有毒性。通常快速分裂的细胞，如骨髓和肠壁的细胞，往往会受到最大的毒性影响。正常细胞的死亡会产生化疗的一些常见副作用。

观看下面的视频来了解肉瘤幸存者内德晶体是如何处理高剂量化疗的副作用的。

Watch the full interview with Ned Crystal（观看完整视频链接）

Watch more patient interviews.（观看更多患者访谈链接）

抗代谢药物

为了了解抗代谢药物及其工作原理，有必要简要地讨论一下这些制剂的靶标。“新陈代谢”这个词指的是我们身体里发生的许多化学反应。我们不断地将食物分解成可用的成分，并利用这些成分来构建我们需要的蛋白质、DNA和其他细胞结构。代谢物是指在细胞中合成、循环或分解的有机化合物。食物作为提供关键代谢物的物质进入我们的身体。这些化合物可以被分解成更简单的结构在我们的细胞中被重新利用，例如维生素和氨基酸。代谢物是一种生化过程或途径的最终产物，可能由身体排出。例如尿素，它是蛋白质代谢的最终产物，通过尿液排出体外。

抗代谢物在结构上与代谢物相似，但它们不能被我们的机体有效地利用。在细胞中，抗代谢物被误认为是它们相似的代谢物，在细胞中被当作正常的化合物参与生化反应。“诱饵”抗代谢物的存在阻止了细胞发挥重要的功能导致无法生长和存活。许多用于治疗癌症的抗代谢物干扰了核酸、RNA和DNA的产生。[2] 如果不能合成新的DNA，细胞就无法分裂。

抗代谢药物有不同的靶标分子。一些常见的抗代谢药物是：

抗代谢药物如何发挥作用：5-氟尿嘧啶

与胸腺嘧啶合成酶的相互作用:5-氟尿嘧啶可能抑制正常DNA合成的最后一种方法是它阻止从尿嘧啶核苷酸到胸腺嘧啶核苷酸合成的能力。胸腺嘧啶与尿嘧啶不同，在胸腺嘧啶环的5号碳上有一个甲基(一个碳单位)。这个甲基是由一种叫做胸腺嘧啶合成酶的酶添加的。如果一个5-氟尿嘧啶分子而不是一个尿嘧啶在核苷酸中，那么这种酶就不能在5-氟尿嘧啶的位置上添加一个甲基到5号碳上。药物的名称也是根据这种正常嘧啶的改变命名的。将尿嘧啶核苷酸转化为胸腺嘧啶核苷酸是必需的，如果没有这一步，胸腺嘧啶核苷酸就不能合成， DNA也就无法合成。

下面图示了正常过程（上）以及被5-氟尿嘧啶抑制的过程（下）。

叶酸拮抗剂

叶酸拮抗物，也被称为抗叶酸盐，能够抑制二氢叶酸还原酶(DHFR)，这是一种与核苷酸形成有关的酶。当这种酶被阻断时，核苷酸就不会形成，从而破坏DNA复制和细胞分裂。氨甲叶酸是作为化疗药物的主要叶酸对抗剂。它可以单独使用，也可以与其他抗癌药物结合使用。

药物发现

在1948年，人们发现一种低叶酸水平的饮食导致了白血病细胞数量的减少。这一发现使得人么开始寻找叶酸拮抗剂。同年，一种叶酸拮抗剂，氨蝶呤，被发现在缓解儿童白血病过程有作用。氨甲叶酸在不久之后被发现，它被证明是一种更有效，毒性更少的叶酸类似物。从那以后，尽管有许多其他的叶酸拮抗剂被分离得到，氨甲叶酸在治疗乳腺癌、骨原性肉瘤和白血病的过程中仍然具有重要的作用。 3

叶酸拮抗剂作用原理：氨甲叶酸

叶酸是一种生长因子，可以在DNA和RNA的合成过程中为反应提供单个碳原子的来源。叶酸拮抗剂也被称为抗叶酸盐，通过阻断二氢叶酸还原酶(DHFR)的活性位点发挥作用，二氢叶酸还原酶可以将叶酸转变为活性状态，活性叶酸是在各种代谢过程中发生甲基化所必需的辅酶，在这些反应过程中，它们将甲基(单碳单位)传递给特定的分子。对二氢叶酸还原酶的抑制可以将叶酸保持在非活性状态，被激活的叶酸量的减少会导致甲基化的减少，抑制了嘌呤和胸腺嘧啶合成的必要步骤。当核酸由于缺乏核苷酸而被破坏时，细胞的生长就会被破坏。4 氨甲叶酸是最常用的叶酸拮抗剂。

更多细节：

叶酸在被化学还原之前是不能发挥作用的，用于还原叶酸的酶是二氢叶酸还原酶（DHFR）。首先，DHFR将叶酸还原为二氢叶酸。然后，DHFR将二氢叶酸还原为四氢叶酸(活性叶酸)，被用作甲基的供体。甲基被连接到n-5和/或n-10的四氢叶酸中，然后四氢叶酸可以把甲基带到其他化合物中。胸腺核苷酸合成酶(TS)催化了从四氢叶酸到目标分子的单碳单位的转移。为了实现这个过程，TS必须氧化四氢叶酸的叶酸环，将其还原为二氢叶酸。为了使这个过程能够重复进行，细胞必须反复使用DHFR来将二氢叶酸转化为活性的四氢叶酸。这需要DHFR可以持续的进行催化活动。

氨甲叶酸可以很好地抑制DHFR的活性，尽管这个过程是可逆的，还是很好地将DHFR维持在无法发挥活性的状态。氨甲叶酸通过特定的叶酸受体：低pH叶酸转运体或者被还原的叶酸载体进入细胞。一旦进入细胞，氨甲叶酸就会结合DHFR。这种结合导致细胞中可用的DHFR的减少，导致了叶酸、二氢叶酸无法转变成四氢叶酸，没有四氢叶酸，细胞就不能产生新的嘌呤和胸苷核苷酸用于DNA合成。基因组无法完成复制，细胞生长就会受阻。 5

叶酸拮抗剂举例：

Methotrexate
Pemetrexed (Alimta®)

嘌呤拮抗剂

嘌呤(腺嘌呤和鸟嘌呤)是用来合成DNA和RNA核苷酸的化学物质。另一种碱基，嘧啶，在DNA中是胸腺嘧啶和胞嘧啶，而在RNA中存在尿嘧啶和胞嘧啶。

在细胞分裂之前，它必须复制它的DNA，这样每个子细胞都有一组完全相同的遗传信息。复制过程就像一条装配线，在此过程中，核苷酸相互连接，形成新的DNA分子。磷酸基团和糖分子结合在一起，形成了我们染色体中发现的长链DNA。一个嘌呤抑制剂的结合就会阻断DNA的复制，并阻止了细胞分裂。 6

嘌呤对抗物的作用是通过两种不同的方式来抑制DNA合成：

1. 它们可以抑制含有嘌呤的核苷酸、腺嘌呤和鸟嘌呤的产生。如果一个细胞没有足够的嘌呤，DNA合成就会停止，细胞不能分裂。 6

2. 它们可能在DNA合成过程中被植入DNA分子中。这种抑制剂的存在被认为会干扰进一步的细胞分裂。6

最著名的嘌呤抗代谢物之一是阿昔洛韦，它是一种用来治疗疱疹病毒感染的抗病毒药物。目前用于治疗癌症患者的嘌呤抑制剂包括6-巯基嘌呤(6-MP)和6-巯基嘌呤(6-TG)。这些药物彼此相似，并且以相同的方式发挥作用。下面显示了正常的嘌呤(腺嘌呤和鸟嘌呤)和它们的拮抗剂(6-MP和6-TG)的结构。

有了这些药物用于肿瘤治疗，有很多次肿瘤变得不是特别让人们敏感和恐惧。

Learn about resistance to cancer drugs.（了解更多关于肿瘤对药物的抗性）

一些用于肿瘤治疗的嘌呤拮抗剂：

- 6-Mercaptopurine
- Dacarbazine
- Fludarabine

嘧啶拮抗剂

嘧啶拮抗剂可以阻止含有嘧啶的核苷酸的合成（DNA中C、T，RNA中C、U）。这些药物与天然嘧啶具有相似的结构，通过充当“诱饵”，可以阻断最终核苷酸的合成。它们可能在该途径的不同步骤中发挥作用，并可能直接抑制重要的酶。嘧啶拮抗剂也可能被合并到一个生长的DNA链中，导致终止过程。

对于一个细胞想要复制，必须先完全复制基因组DNA。在DNA的合成过程中嘧啶和嘌呤分子必须能够被利用用于合成核苷酸并最终合成DNA分子。嘧啶拮抗剂可能会减少用于合成DNA的原材料的供应，导致DNA合成的中断何细胞分裂的抑制。

癌细胞通常会迅速分裂，因此DNA合成会变得很频繁。RNA合成是蛋白质生产的必要条件。嘧啶拮抗剂抑制了DNA和/或RNA合成的正常过程。

在癌症治疗中使用的一些嘧啶拮抗有：

- 5-fluorouracil
- Arabinosylcytosine
- Capecitabine
- Gemcitabine
- Decitabine

基因毒性药物

基因毒性药物是影响核酸并改变其功能的化疗药物。这些药物可能直接与DNA结合，也可能通过影响DNA复制的酶来间接导致DNA损伤。快速分裂的细胞对基因毒性物质特别敏感，因为它们正在积极合成新的DNA。如果对细胞的DNA造成足够的损害，它就会经常发生细胞凋亡，相当于细胞自杀。

基因毒性化疗包括:

- **烷基化剂**:使用的第一类化疗药物。这些药物会改变DNA的碱基，干扰DNA复制和转录，导致突变。 2
- **插入剂:**这些药物将自身插入DNA双螺旋中的核苷酸之间的空隙中。它们干扰转录、复制和诱导突变。
- **酶抑制剂**:这些药物抑制关键酶，如拓扑异构酶，参与DNA复制会导致DNA损伤。 2

这些制剂的治疗目标是在癌细胞中诱导DNA损伤。DNA损伤如果足够严重，就会诱导细胞凋亡，这相当于细胞自杀。基因毒性化疗药物对正常细胞和癌细胞都有影响。药物作用的选择性是基于迅速分裂的细胞，如癌细胞，对损害DNA的治疗的敏感性。2 这种行为模式也解释了这些药物治疗的许多副作用。快速分裂的细胞，如肠线或骨髓中的干细胞，通常与癌细胞一起被杀死。2 除了细胞毒性外，这些药物还具有诱变性(引起突变)和致癌性(引起癌症)。用这些药物治疗会有继发性癌症的风险，如白血病。这些药物用于治疗各种癌症和血细胞的癌症，通常与其他药物结合使用。 2

烷基化剂如何发挥作用？

在第一种机制中，一种烷基化剂(在下图中表示为粉红色的星星)将烷基基团(小碳化合物，描绘成粉红色的三角形)连接到DNA碱基上。这种改变导致DNA被修复酶碎片化，试图取代烷基化的碱基(下图的第三条片段)。烷基化的碱基阻止DNA合成和RNA从受影响的DNA那里进行转录。

烷基化剂导致DNA损伤的第二种机制是交联桥的形成，是DNA中原子之间的连接(下面的粉红色连接)。在这个过程中，两个碱基被一个烷基化试剂连接在一起，它有两个DNA结合位点。交联桥可以在单个DNA分子中形成(如下图所示)，也可以连接两个不同

的DNA分子。交叉链接可以防止DNA被分离用于合成或转录。

烷基化剂的第三种作用机制是诱导产生错配形成突变。在一个正常的DNA双螺旋结构中，A总是和T配对，G总是和C配对，如下图所示，烷基化的G碱基可能会错误地与T配对。如果这个改变的配对没有得到纠正，它可能会导致永久的突变。

以下链接可以了解更多关于基因毒性化疗药物的信息：

Busulfan（白消安）
Bendamustine（苯达莫司汀）
Carboplatin（卡铂）
Carmustine（卡莫司汀）
Chlorambucil（苯丁酸氮芥）
Cisplatin（顺铂）
Cyclophosphamide（环磷酰胺）
Dacarbazine（达卡巴嗪）
Daunorubicin（道诺霉素）
Decitabine（地西他滨）
Doxorubicin（阿霉素）
Epirubicin（盐酸表柔比星）
Etoposide（依托泊苷）
Idarubicin（伊达比星）
Ifosfamide（异环磷酰胺）
Irinotecan（伊立替康）
Lomustine（环己亚硝脲）
Mechlorethamine（氮芥）
Melphalan（美法仑）
Mitomycin C（丝裂霉素C）
Mitoxantrone（米托蒽醌）
Oxaliplatin（奥沙利铂）
Temozolomide（替莫唑胺）
Topotecan（拓扑替康）

纺锤体抑制剂

纺锤体抑制剂包括几种不同的化疗药物。与之前讨论的药物不同，这些药物不会改变DNA结构或功能。这些药物干扰细胞分裂的过程。

在有丝分裂的过程中，细胞的DNA被复制，然后分裂成两个新的细胞。将新复制的染色体分离到两个子细胞的过程涉及到纺锤丝。这些纤维是由微管构成的。这些纺锤形微管附着在复制的染色体上，并将复制后的两组染色体分别拉到分裂细胞的两端，如下面视频所示。如果没有功能纺锤丝或纺锤丝，细胞就无法分裂，最终会死亡。纺锤体抑制剂药物发挥作用具有细胞周期依赖性，在早期有丝分裂时让细胞停止分裂。 [7]

Your browser does not support HTML5 embedded video.

组成纺锤形纤维的微管是由一种叫做微管蛋白的蛋白质形成的长链组成的。微管生长(聚合)的过程如下所示。正如在动画中所看到的，这个过程是动态的，微管蛋白亚基可以添加或从微管中脱落。

Your browser does not support HTML5 embedded video.

特定类型的纺锤体抑制剂可以结合微管蛋白单体，导致微管合成被终止。通过与微管蛋白单体一起形成一个复合物，使得纺锤形微管的正常合成，导致在细胞分裂中染色体无法被拉到细胞两端。

Your browser does not support HTML5 embedded video.

大多数纺锤体抑制剂都会对癌细胞和正常细胞都产生作用导致副作用的发生。

维卡生物碱是药物的一种，它来自于长春花植物、香叶松露(也包括Vinca rosea、Lochnera rosea和ammocalla rosea)。它也常被称为马达加斯加长春花或日日春。尽管它在历史上被用于治疗众多疾病，但最近才被用于治疗癌症。这种植物生长在温暖的地区，尤其是在美国南部。它的花通常是淡粉色，中间有一个深紫色的点。 8

所有的维卡生物碱都是静脉注射的。注射后，它们最终会被肝脏代谢并排出。它们以细胞周期特定的方式工作，停止受影响细胞的有丝分裂并导致细胞死亡。如在介绍中所述，该机制涉及到对微管蛋白单体的结合，并使微管(纺锤丝纤维)无法形成。虽然这种植物有药用功能，但如果吸入或摄取后它可以产生许多严重的副作用。

Your browser does not support HTML5 embedded video.

以下列举与微管活动有相互作用的药物：

1. **紫杉烷**
    1. Paclitaxel (Taxol®) 紫杉醇
    2. Docetaxel (Taxotere®) 多烯紫杉醇(泰索帝)
2. **埃博霉素**
    1. Ixabepilone (Ixempra®) 伊沙匹隆
3. **长春花生物碱**
    1. Vinblastine 长春花碱
    2. Vincristine 长春新碱
    3. Vindesine 长春地辛
    4. Vinorelbine 长春瑞滨

紫杉醇(紫杉醇)的发现

1967年，Monroe博士和Mansukh C.Wani博士在三角研究所发现了紫杉醇。他们将这种化合物从太平洋紫杉树中分离出来，并将其作为一种抗肿瘤药物在啮齿动物中进行试验。1980年，阿尔伯特爱因斯坦医学院的科学家们报告了紫杉醇的作用机理。1992年12月，美国食品药品管理局批准了紫杉醇用于治疗卵巢癌。今天，这种药物被用于各种各样的癌症，包括卵巢、乳房、小细胞和大细胞肺癌，以及Karposi氏肉瘤。9 紫杉醇是一种植物生物碱，来源于太平洋紫杉树的树皮(见图)。太平洋紫杉生长在潮湿的土壤中，在不列颠哥伦比亚、阿拉斯加、加利福尼亚、爱达荷、蒙大拿、俄勒冈和华盛顿都可以找到。治疗一个病人需要大约2克紫杉醇(大约3-10棵树)。紫杉醇是通过一种来自英国紫杉树的半合成工艺获得的。紫杉醇都是静脉注射的一种药物。 10

照片来源：Natural Resources Canada, the Canadian Forest Service

其他的化疗药物

虽然许多常用的化疗药物都属于之前描述的三种类型之一(基因毒性、纺锤体抑制剂和抗代谢物)，但其中一些药物的作用机理并不完全符合这些类别中的一种。此外，一些药物可能没有明确的作用机制。有些药物属于以下这些类别:

Arsenic trioxide (Trisenox®) 三氧化二砷
Bleomycin 博来霉素
Hydroxyurea 羟基脲
Streptozocin 链脲菌素

- 1 a b Hurley LH. "DNA and its associated processes as targets for cancer therapy." Nat Rev Cancer (2002). 2(3): 188-200. [PUBMED]
- 2 a b c d e f Walsh, Declan. Palliative Medicine. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 2009.
- 3Kaye SB. "New antimetabolites in cancer chemotherapy and their clinical impact." Br J Cancer. 1998;78 Suppl 3:1-7. Review. [PUBMED]
- 4Matherly LH. "Molecular and cellular biology of the human reduced folate carrier." ProgNucleic Acid Res Mol Biol. 2001;67:131-62. Review. [PUBMED]
- 5Matherly LH. "Molecular and cellular biology of the human reduced folate carrier." Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 2001;67:131-62. Review. [PUBMED]
- 6 a b c Physician's Desk Reference, 56th ed., 2016. Medcial Economics: Thomson Healthcare.
- 7Schwartz AL, Ciechanover A. "The ubiquitin-proteasome pathway and pathogenesis of human diseases." Annu Rev Med (1999). 50:57-74. [PUBMED]
- 8Synder, Lucy. "Description and Natural History of the Periwinkle." University of Texas, Institute for Cellular and Molecular Biology. November 1997. [http://biotech.icmb.utexas.edu/botany/perihist.html]

- 9Fact Sheet: RTI's Discovery of Taxol. Research Triangle Institute. 2001. (March 2002). [http://www.rti.org/page.cfm?objectid=71215B17-D95B-46E8-8BBCA18016AFF167]
- 10Sally J. DeNardo, Gerald L. DeNardo, Arutselvan Natarajan, Laird A. Miers, Allan R. Foreman, Cordula Gruettner, Grete N. Adamson, and Robert Ivkov. "Thermal Dosimetry Predictive of Efficacy of 111In-ChL6 Nanoparticle AMF Induced Thermoablative Therapy for Human Breast Cancer in Mice." Journal Nuclear Medicine 2007 48: 437-444. [PUBMED]