



隨身課堂

《药物化学》

第九章 抗肿瘤药

Antineoplastic Agents



学习内容

第一节

生物烷化剂

第二节

抗代谢药物

第三节

抗肿瘤抗生素

第四节

抗肿瘤的植物药有效成分 及其衍生物

第五节

新型分子靶向抗肿瘤药物

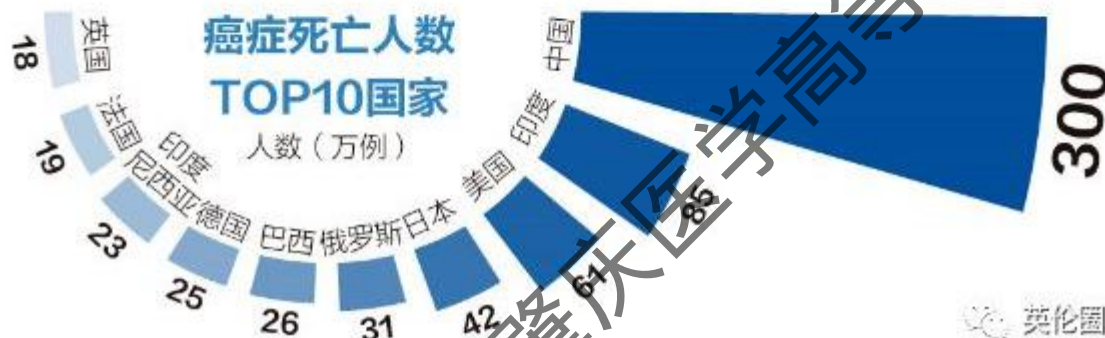


2020年，中国新发癌症人数位居全球第一

2020年全球新发癌症病例1930万例，其中中国新发癌症457万人，占全球23.7%。



单位：万



2019年发布的国家癌症中心最新报告显示：近10年来，中国癌症发病率每年保持约3.9%的增幅，死亡率每年保持2.5%的增幅。

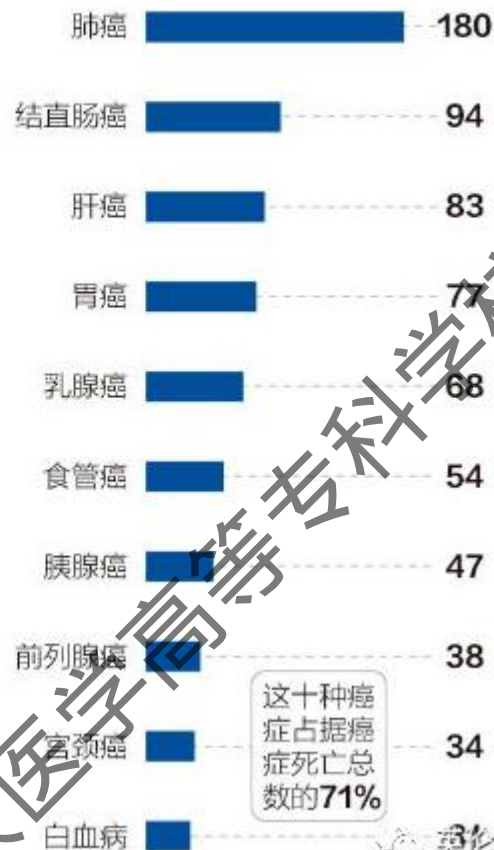


全球发病率前十的癌症

人数(万例)



死亡人数前十的癌症



中国癌症发病率不断增长除了与环境污染、情绪压力、饮食习惯等有关外，与中国老龄化进程加快也有分不开的关系。



抗肿瘤药的概述

我国高发十大恶性肿瘤

- 肺 癌
- 胃 癌
- 食管癌
- 肠 癌
- 肝 癌
- 宫颈癌
- 乳腺癌
- 白血病
- 恶性淋巴瘤
- 鼻咽癌

- 严重威胁人类健康的常见病和多发病
- 死亡率第二位
—仅次于心脑血管疾病



抗肿瘤药的概述

- 肿瘤 (tumor/neoplasm) 是机体在各种致瘤因素作用下, 局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控从而导致**细胞异常增生**而形成的**新生物**。
 - **良性肿瘤**: 包在荚膜内, 增殖慢, 不侵入周围组织, 即不转移, 对人体健康影响较小; (源于间叶组织)
 - **恶性肿瘤**: 增殖迅速, 能侵入周围组织, 潜在的危险性大。 (源于上皮组织, 80%)



抗肿瘤药的概述

- **当前治疗手段：**手术治疗、放射线治疗、**化学治疗**（药物治疗）、免疫学治疗。
- 始自四十年代氮芥用于治疗恶性淋巴瘤
- 现在化学治疗已经有很大进展
- **应用趋势：**
 - 单一治疗→综合治疗
 - 单一药物→联合用药
 - 保守治疗→根治治疗



抗肿瘤药的概述

分类 - - 按作用机制可分为：

- (1) 直接作用于DNA的药物，如烷化剂、金属配合物、喜树碱及其衍生物、抗生素类；
- (2) 作用于RNA合成的药物，如放线菌素D；
- (3) 干扰DNA合成的药物，如抗代谢药；
- (4) 干扰蛋白质合成与功能的药物，如长春碱类、紫杉烷类；
- (5) 靶向抗肿瘤药，如蛋白酪氨酸激酶抑制剂；
- (6) 调节体内激素平衡的药物，如雌激素调节剂；
- (7) 表观遗传学类药物，如地西他滨。



抗肿瘤药的概述

- 分类 - 按作用机制和来源可分为：

- (1) 烷化剂；
- (2) 抗代谢抗肿瘤药物；
- (3) 抗肿瘤抗生素；
- (4) 抗肿瘤植物药有效成分；
- (5) 金属配合物； (6) 其他药物。



第一节 生物烷化剂

Bioalkylating Agents



01

一、生物烷化剂的概述

- **生物烷化剂**：药物在体内能形成**缺电子活泼中间体**或其他具有活泼的**亲电性**基团的化合物，进而与生物大分子中含有丰富电子的基团，
 - 如氨基、巯基、羟基、羧基、磷酸基等
 - 如DNA、RNA或某些重要的酶类
- 发生**共价**结合，使其丧失活性或者使DNA分子发生断裂。



一、生物烷化剂的概述

- 毒副反应
- 生物烷化剂属于细胞毒类药物
 - 对增生较快的正常细胞，同样产生抑制作用
 - 如骨髓细胞、肠上皮细胞、毛发细胞和生殖细胞
- 产生严重的副反应
 - 恶心、呕吐、骨髓抑制、脱发等
- 易产生耐药性而失去治疗作用



一、生物烷化剂的概述

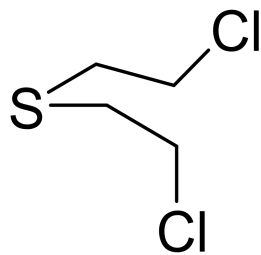
- 按化学结构分类：
- 氮芥类：盐酸氮芥、环磷酰胺
- 乙撑亚胺类：塞替派、
- 亚硝基脲类：卡莫司汀
- 磺酸酯类：白消安
- 金属铂配合物：顺铂

白消安



(一) 氮芥类

- **发现：**芥子气 糜烂性毒剂，能直接损伤组织细胞，引起局部炎症，吸收后能导致全身中毒。
- 芥子气对淋巴瘤有治疗作用，但毒性太大，不能作为药用。

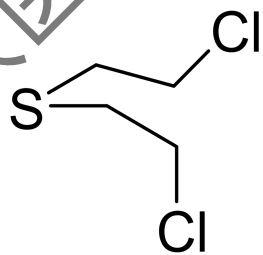


芥子气

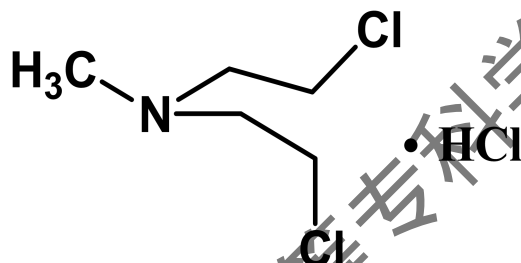


(一) 氮芥类

- 氮芥 强烷化剂，对肿瘤细胞的杀伤能力较大，抗肿瘤谱较广。但选择性很差，毒性也比较大。



芥子气

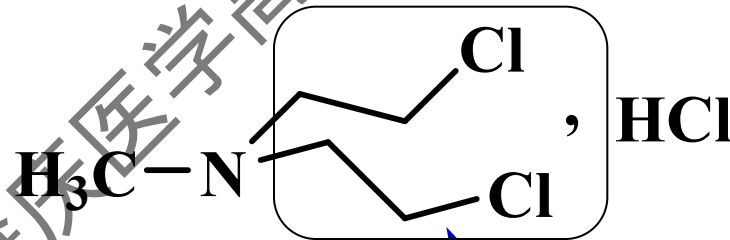


盐酸氮芥



(一) 氮芥类 - 脂肪氮芥

- 典型药物：盐酸氮芥



双氯乙基

- 化学名：为 *N*-甲基-*N*-(2-氯乙基)-2-氯乙胺盐酸盐



(一) 氮芥类 - 脂肪氮芥

- 典型药物：盐酸氮芥
- 理化性质：
 - 1、性状：本品为白色结晶性粉末，引湿性和腐蚀性。本品在水中极易溶解，在乙醇中易溶。
 - 2、稳定性：
 - 盐酸氮芥的水溶液在pH7以上不稳定，易发生水解而失活，在pH3.0 ~ 5.0稳定。



(一) 氮芥类 - 脂肪氮芥 - 盐酸氮芥

- 理化性质:

- 1、性状: 本品为白色结晶性粉末, 有吸湿性, 对皮肤和黏膜有腐蚀性。仅供静脉注射, 且须防止药液外漏。

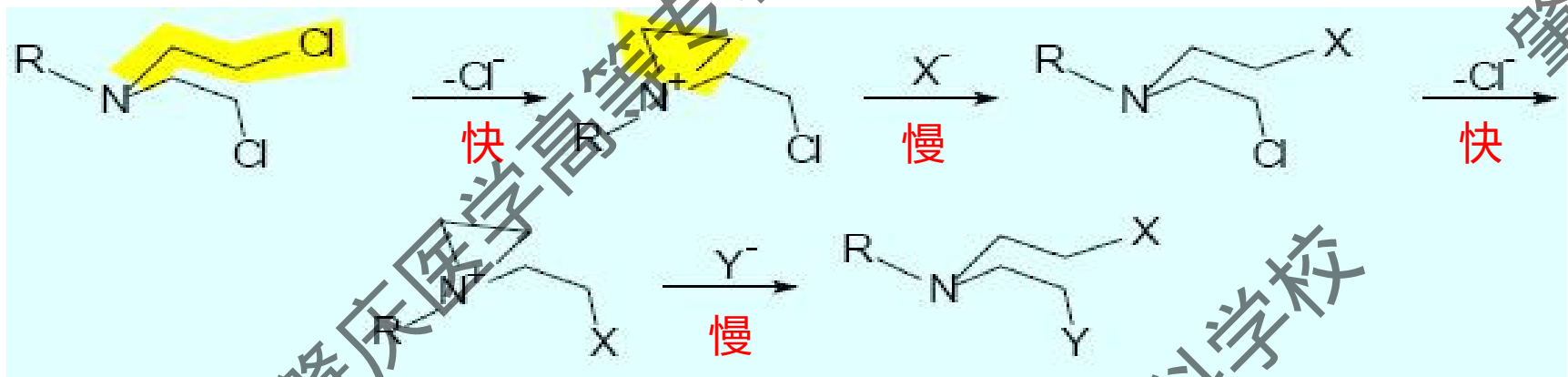
- 2、稳定性:

- 盐酸氮芥的水溶液在pH7以上不稳定, 易发生水解而失活, 在pH3.0 ~ 5.0稳定。



(一) 氮芥类 - 脂肪氮芥 - 盐酸氮芥

• 作用机制:



X、Y代表肿瘤细胞的亲核中心

- 生理pH7.4时，脂肪氮芥的β-氯原子离去生成乙撑亚胺离子，与DNA的亲核中心起烷化作用，与细胞的生物大分子（DNA、RNA、酶）中的富电子基团（如氨基、巯基、羟基、磷酸基等）发生共价结合，使其丧失活性或DNA发生断裂，导致肿瘤细胞的死亡。



(一) 氮芥类 - 脂肪氮芥 - 盐酸氮芥

• 临床应用:

主要用于治疗淋巴肉瘤和霍奇金病。

本品的最大缺点是只对淋巴瘤有效，且不能口服，选择性差（对肺癌、肝癌胃癌等实体瘤无效），且毒性大（特别是对造血器官）。

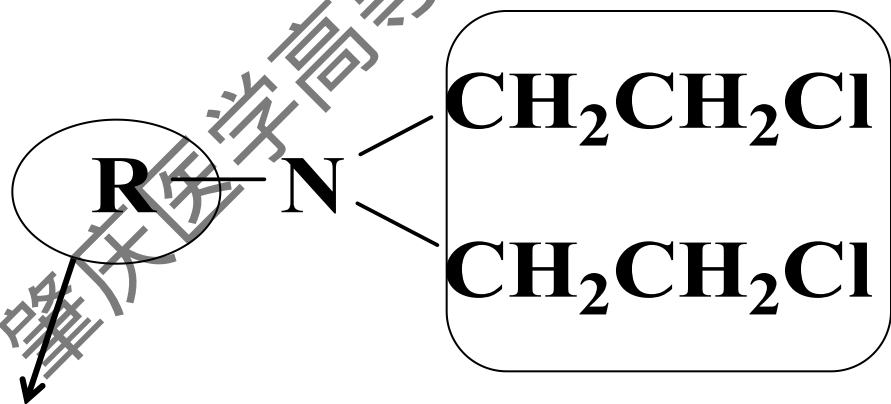
• 副作用：恶心、呕吐、脱发、骨髓抑制



(一) 氮芥类

1、结构特点:

氮芥类药物是 β -氯乙胺类化合物的总称。



载体部分:

R可以为脂肪基、芳香、氨基酸、杂环、甾体等

影响药物的吸收、分布等药代动力学性质，提高选择性、抗肿瘤活性，影响毒性等。

烷基化部分:

抗肿瘤活性的关键药效基团

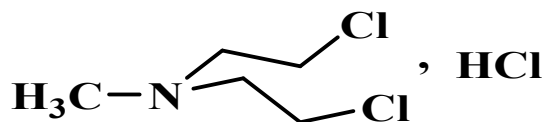




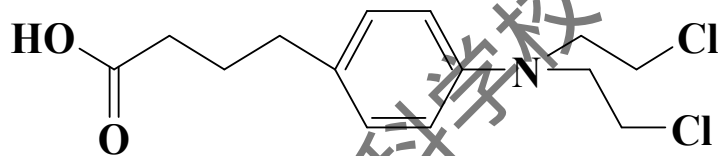
(一) 氮芥类

• 2、根据载体的化学结构特征进行分类：

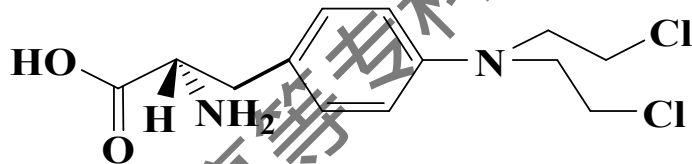
• 脂肪氮芥 盐酸氮芥



• 芳香氮芥 苯丁酸氮芥



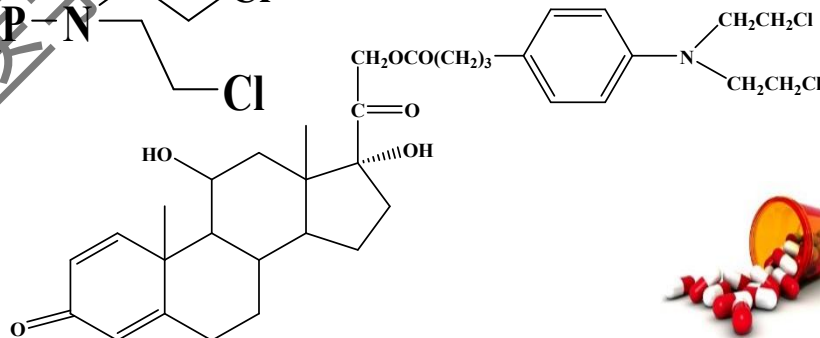
• 氨基酸氮芥 美法仑



• 杂环氮芥 环磷酰胺



• 甾体氮芥 泼尼莫司汀



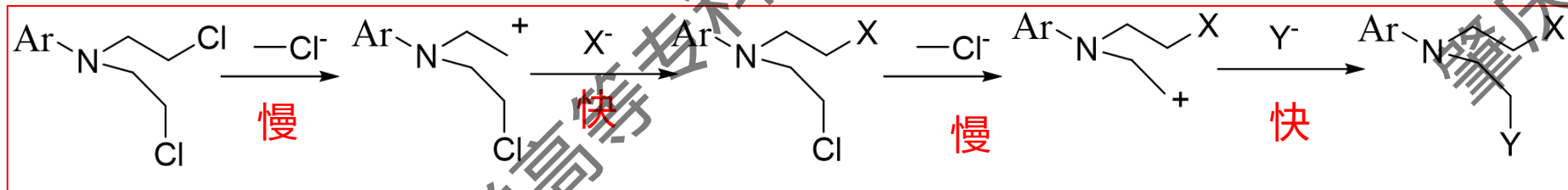
(一) 氮芥类 - 芳香氮芥

- 先导化合物——氮芥
- **目的**：降低毒性
 - 减少氮原子上的电子云密度来降低氮芥的反应性
 - 同时，也降低了氮芥的抗癌活性

氮原子上的**R基用芳香环**取代，得**芳香氮芥**。



(一) 氮芥类 - 芳香氮芥



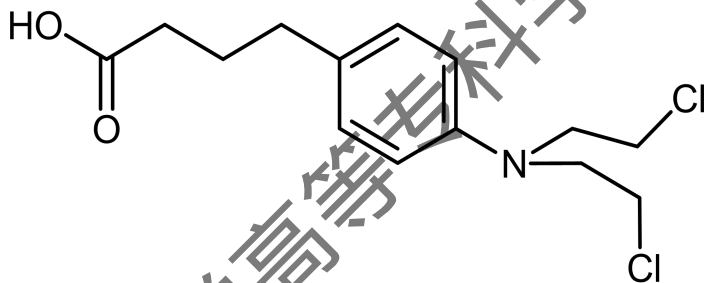
❖ 作用机制:

❖ 芳环与氮原子产生共轭作用，失去氯原子生成碳正离子中间体，与DNA的亲核中心起烷化作用，为单分子亲核取代反应 (S_N1)

❖ 反应速率取决于烷化剂的浓度，抗肿瘤活性降低，毒性降低。



(一) 氮芥类 - 芳香氮芥



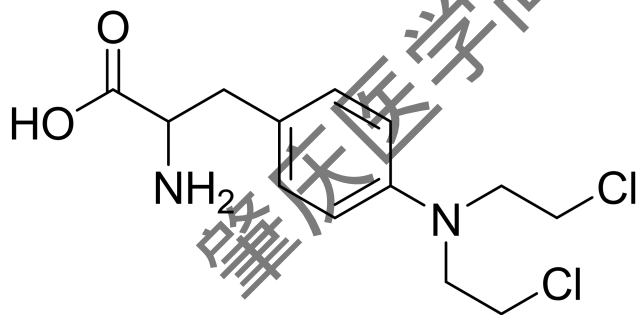
苯丁酸氮芥(瘤可宁)

- 治疗慢性淋巴性白血病的首选药物。
- 临床上用其钠盐，水溶性好，可口服，易被胃吸收，副作用较轻，耐受性较好。



(一) 氮芥类 - 芳香氮芥

- 设想：**肿瘤细胞在增殖过程中需要蛋白质和氨基酸，那么氨基酸氮芥可以使药物在肿瘤部位聚集，提高组织选择性，从而降低毒副作用。

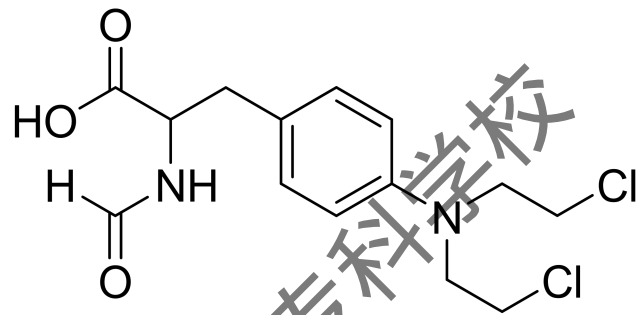


L-溶肉瘤素(美法仑)

(引入L-苯丙氨酸)

注射给药

对卵巢癌、乳腺癌、淋巴肉瘤等疗效较好



甲酰溶肉瘤素 (氮甲)

(将氨基酸酰化)

口服给药，

对精原细胞瘤有显著疗效，选择性高，毒性低



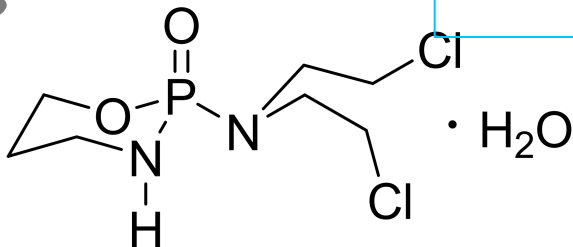
(一) 氮芥类 - 杂环氮芥

- 肿瘤细胞中存在的磷酰胺酶活性比正常细胞高，合成**前体药物**

- **设想**：带磷酰氨基的前体药物，在体内被磷酰胺酶催化裂解生成活性的**去甲氮芥**而发挥作用。

引入吸电子基团磷酰基，减少氮原子上的电子云密度，降低氮原子的亲核性，也使氯乙基的烷基化能力降低，氮芥的抗癌活性降低，毒性也减少。

— 在体外对肿瘤细胞无效，体内有效



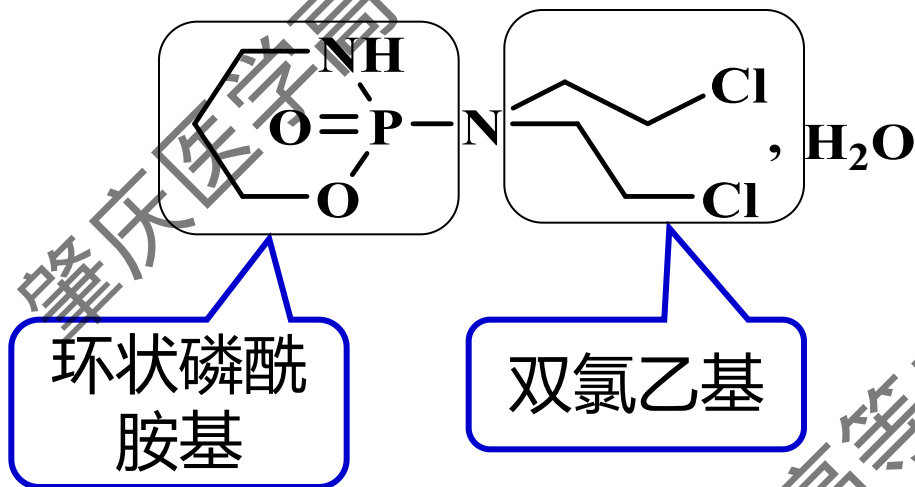
在氮芥的氮原子上连有一个吸电子的环状磷酰胺内酯



(一) 氮芥类 - 杂环氮芥 - 环磷酰胺

• 典型药物——前药型氮芥

环磷酰胺 (Cyclophosphamide)



◆ 化学名：*P*-[*N,N*-双(β -氯乙基)]-1-氧-3-氮-2-磷杂环己烷-*P*-氧化物一水合物，又名癌得星。



(一) 氮芥类 - 杂环氮芥 - 环磷酰胺

- 理化性质：

- 1、性状：含一个结晶水时为白色结晶或结晶性粉末，失去结晶水即液化为油状液体。本品在乙醇中易溶，在水或丙酮中溶解。

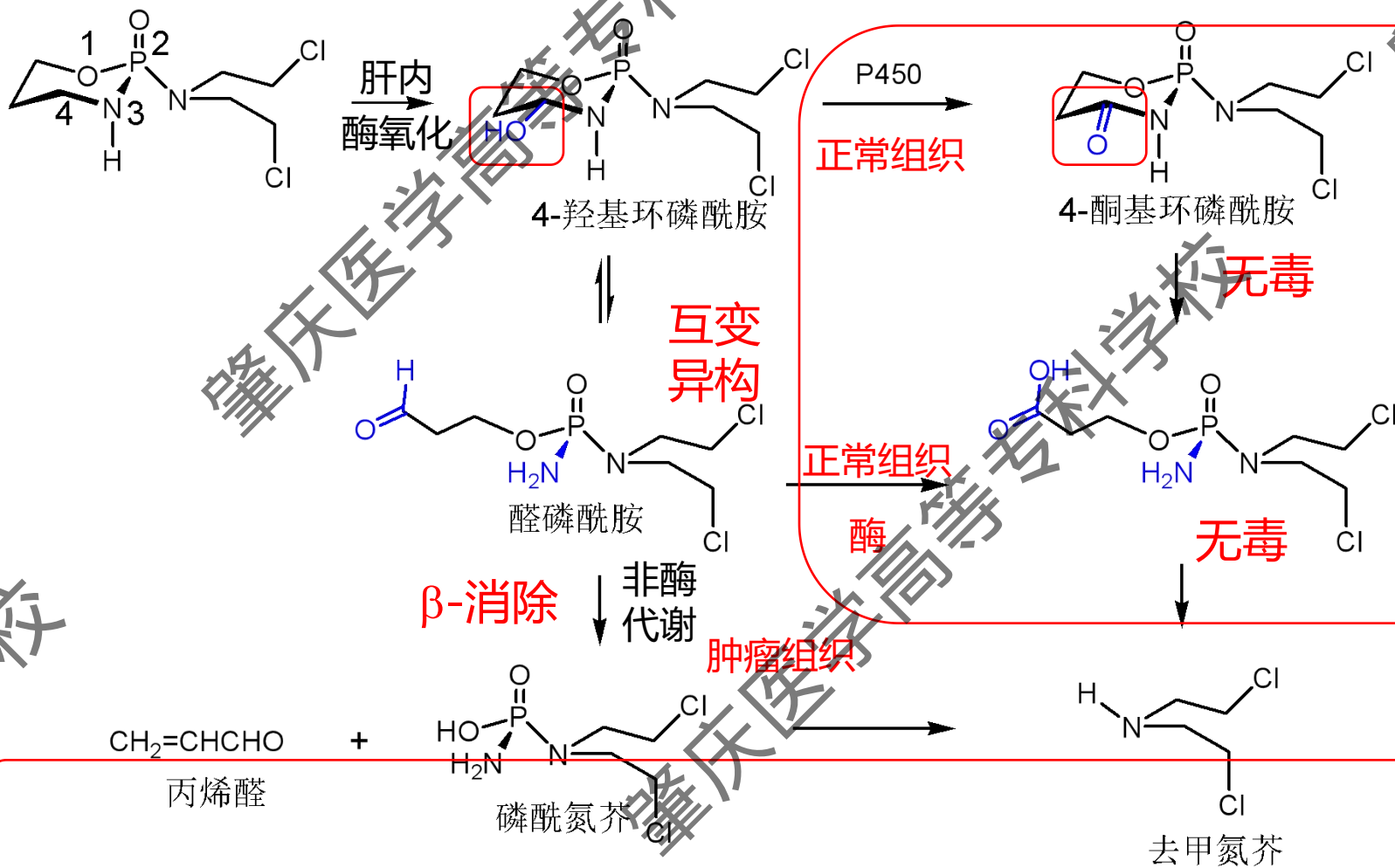
- 2、稳定性：本品因含有磷酰胺基，其水溶液在pH为4.0 ~ 6.0时不稳定，易发生水解，加热更容易分解。



(一) 氮芥类 - 杂环氮芥 - 环磷酰胺

• 环磷酰胺的体内代谢

酶催化反应在正常组织中进行

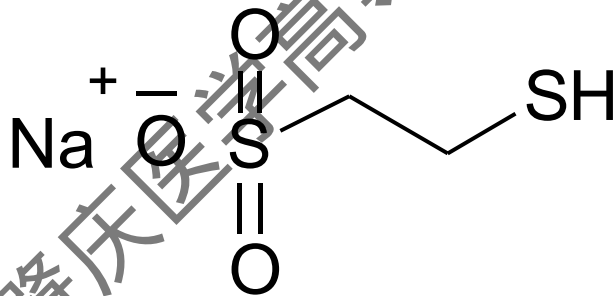


强烷化剂



(一) 氮芥类 - 杂环氮芥 - 环磷酰胺

• 环磷酰胺的体内代谢



2-巯基乙醇磺酸钠



丙烯醛

导致膀胱出血炎

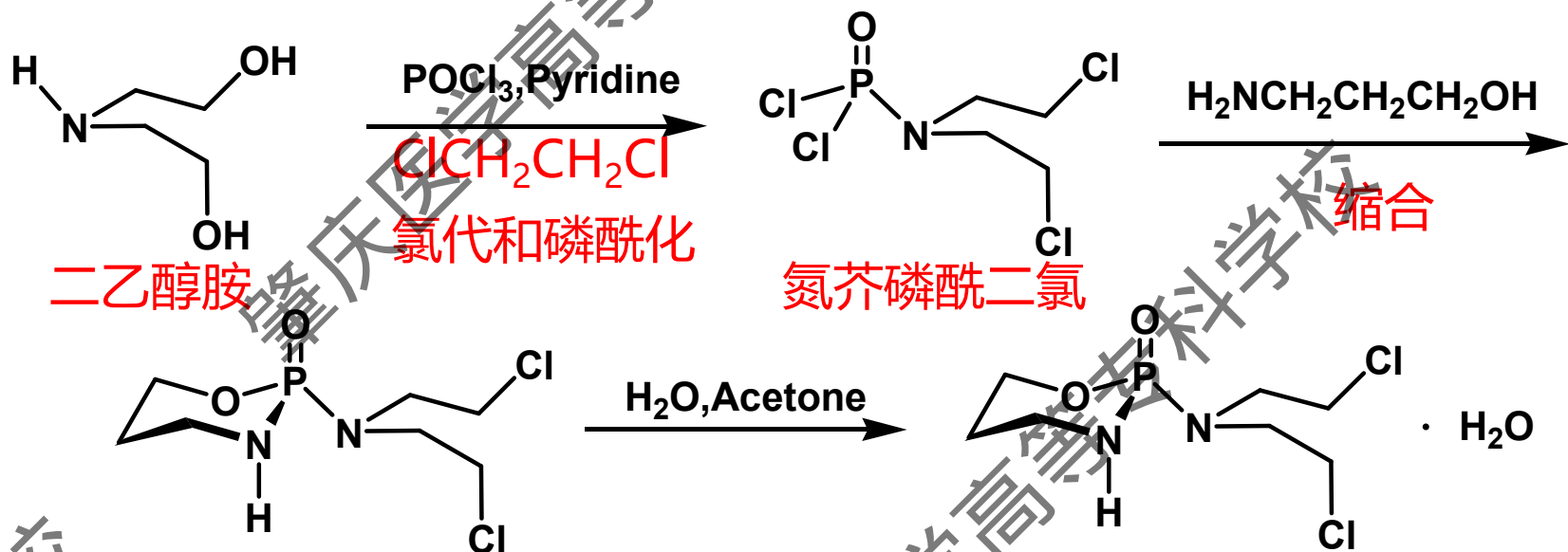
为什么2-巯基乙醇磺酸钠能减少丙烯醛的毒性？

因为2-巯基乙醇磺酸钠上的-SH能和丙烯醛发生迈克尔加成反应，破坏丙烯醛的结构，缓解出血性膀胱炎。



(一) 氮芥类 - 杂环氮芥 - 环磷酰胺

• 环磷酰胺的合成



本品的无水物为油状物，在丙酮中和水反应生成水合物而结晶析出。



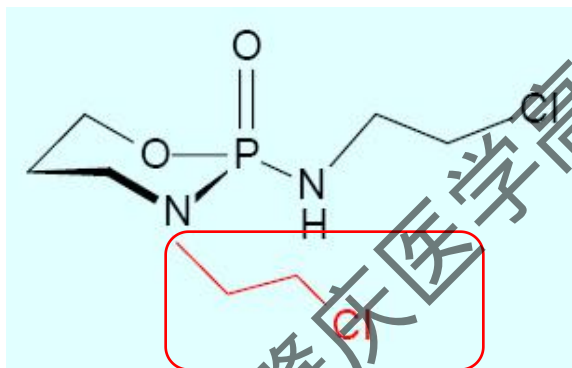
(一) 氮芥类 - 杂环氮芥 - 环磷酰胺

- 临床应用：
- 抗癌谱广：用于恶性淋巴瘤，急性淋巴细胞白血病，多发性骨髓瘤、肺癌、神经母细胞瘤等，对乳腺癌、卵巢癌、鼻咽癌也有效。
- 特殊毒性：膀胱毒性，产生血尿，可能与代谢产物丙烯醛有关。



(一) 氮芥类 - 杂环氮芥

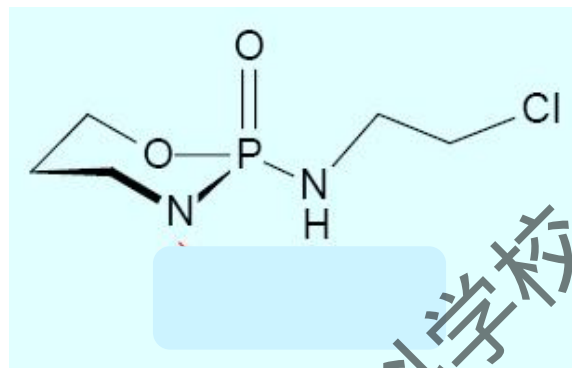
• 环磷酰胺的衍生物



异环磷酰胺（前药）

主要用于骨及软组织瘤、非小细胞肺癌等。

不良反应：骨髓抑制，出血性膀胱炎，须与尿道保护剂**美司钠**一起使用。

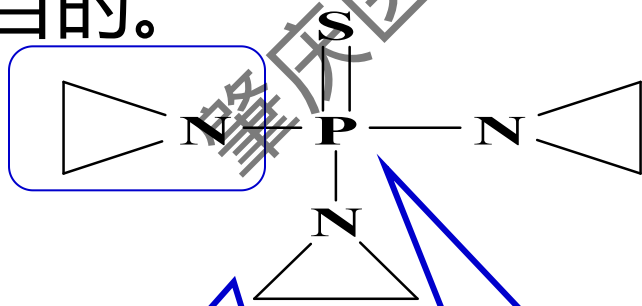


代谢物单氯乙基环磷酰胺能产生神经毒性。



(二) 乙撑亚胺类--塞替派

- **设计思路：** 脂肪氮芥类药物是通过转变为含有乙撑亚胺活性中间体而发挥烷基化作用。
- 氮原子上用吸电子基团取代而达到降低其毒性的目的。



乙烯亚胺环

硫代磷酰基

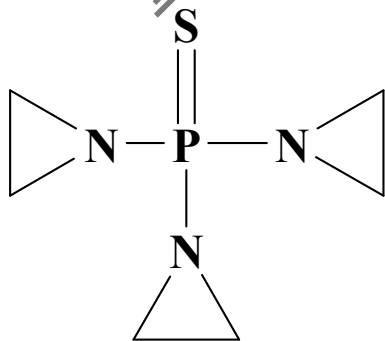
塞替派

塞替派含有体积较大的**硫代磷酰基**，其脂溶性大，对酸不稳定，不能口服，在胃肠道吸收较差，须通过静脉注射给药。

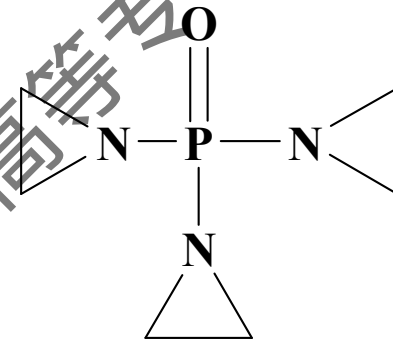


(二) 乙撑亚胺类--塞替派

- 塞替派进入体内后在肝中被肝P450酶系代谢生成替派 ($P=O$) 而发挥作用, 因此, 塞替派可认为是替派的前药。
- 在临床上主要用于治疗卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌和消化道癌, 是治疗膀胱癌的首选药物, 可直接注射入膀胱。



塞替派

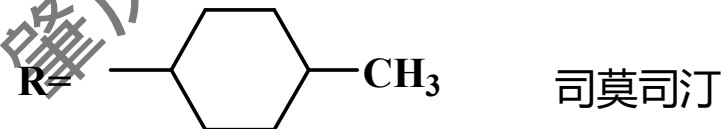
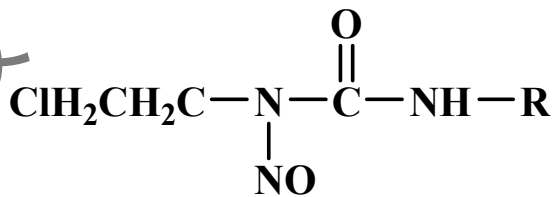


替派



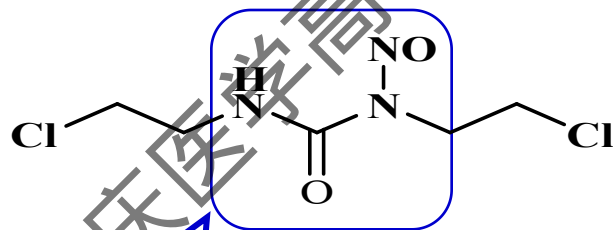
(三) 亚硝基脲类

- 亚硝基脲类具有 β -氯乙基亚硝基脲结构
- β -氯乙基具有较强的亲脂性，容易通过血-脑屏障进入脑脊液中，可用于脑瘤、转移性脑瘤及其他中枢神经系统肿瘤等的治疗，其主要副作用是迟发性和累积性的骨髓抑制。 P277



(三) 亚硝基脒类

- 典型药物：**卡莫司汀**



亚硝基脒

本品在甲醇或乙醇中溶解，在水中不溶。其注射液为聚乙醇的灭菌溶液。

本品含有脒的结构，在酸性和碱性条件下（尤其是碱性）都不稳定，可分解放出氮气和二氧化碳。

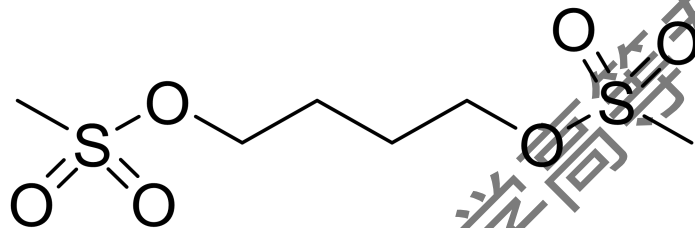
- 化学名：1,3-双-(2-氯乙基)-1-亚硝基脒，

- 又名：卡氮芥、BCNU。



(四) 磺酸酯类

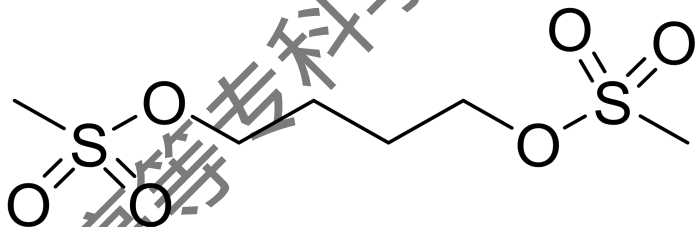
- 属于非氮芥类的烷化剂。
- 磺酸酯类化合物中1~8个次甲基的双甲磺酸酯具有抗肿瘤活性，是双功能的烷化剂，其中活性最强的为4个亚甲基的化合物**白消安**。



又名：马利兰



(四) 磺酸酯类 - 白消安



- **甲磺酸酯基**是较好的离去基团，使C-O断裂，生成的**正碳离子**可与DNA中的鸟嘌呤核酸的7-N烷基化产生交联，或和氨基酸及蛋白质中的-SH反应，从分子中除去其S原子，产生毒害肿瘤细胞的作用。
- 主要用于治疗慢性粒细胞白血病，其治疗效果优于放射治疗。主要不良反应为消化道反应及骨髓抑制。

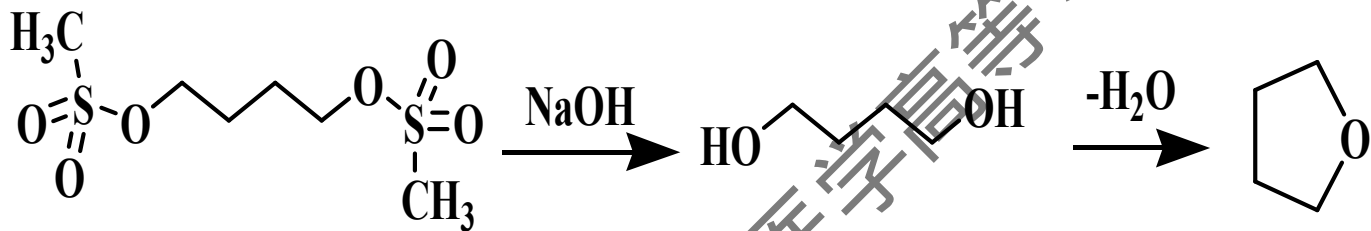


(四) 磺酸酯类 - 白消安

理化性质：

本品具有甲磺酸酯结构，在碱性条件下不稳定，可水解失效，加热会加速水解。

在氢氧化钠水溶液中，本品可水解生成丁二醇，进一步脱水生成具有乙醚样气味的四氢呋喃。



(四) 磺酸酯类 - 白消安

- 体内代谢：

- 在体内甲磺酸酯经过水解代谢生成甲磺酸，自
- 尿中缓慢排出，代谢速度较慢，24h排出不足50%，
- 反复用药会引起蓄积。

- 临床应用：

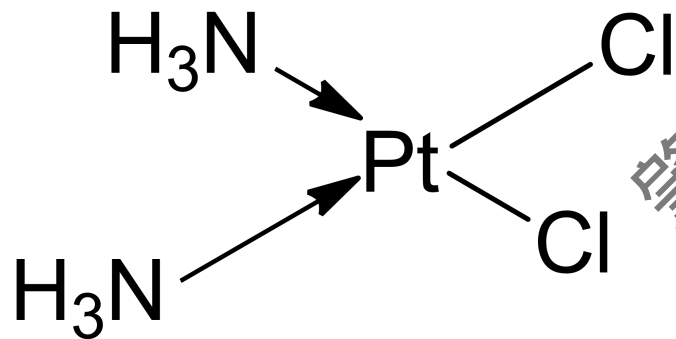
- 本品主要用于治疗慢性粒细胞白血病，治疗效果优于放射治疗。主要不良反应为消化道反应及骨髓抑制。



(五) 金属铂配合物

❖ 典型药物——**顺铂**

化学名：顺-二氨二氯铂

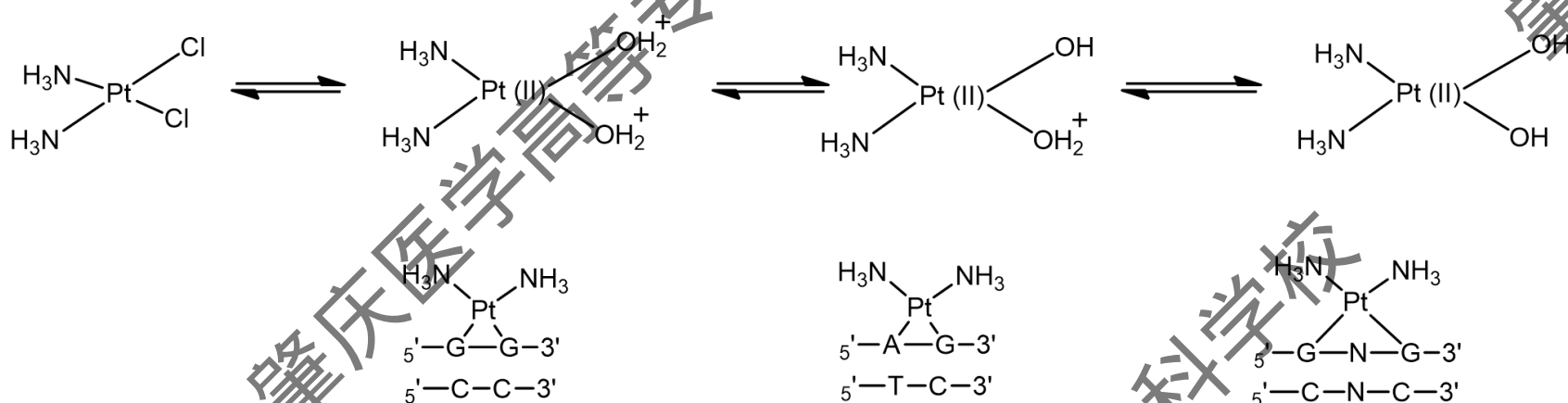


- 顺式(Z)异构体有效，反式异构体无效。
- 微溶于水，水溶液不稳定，逐渐水解和转化为反式异构体，水解生成的水合物进一步生成有毒的低聚物。但在0.9%氯化钠液（生理盐水）中，低聚物可迅速转化为顺铂。



(五) 金属铂配合物

• 顺铂的作用机制

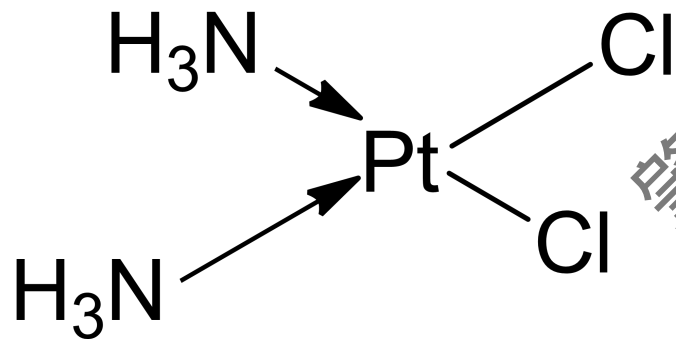


顺铂进入肿瘤细胞后，水解成水合物，可以进一步去质子化生成**羟基化**的络合离子，在体内与DNA的两个鸟嘌呤碱基络合成一个封闭的五元螯合环，扰乱DNA的正常双螺旋结构，使局部变性失活，丧失复制能力。**(反式铂配合物无此作用)**



(五) 金属铂配合物

❖ 典型药物——顺铂

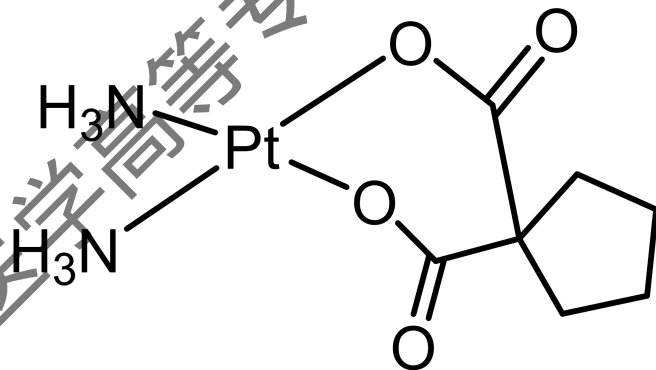


- 本品口服无效，通常静脉注射给药，供药用的是含有甘露醇和氯化钠的冷冻干燥粉，临配现用；
- 临床**用于膀胱癌、前列腺癌、肺癌、头颈部癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤和白血病等，治疗睾丸癌和卵巢癌的一线药物；
- 有**严重**的肾脏、胃肠道毒性、耳毒性及神经毒性，长期使用会产生**耐药性**。



(五) 金属铂配合物

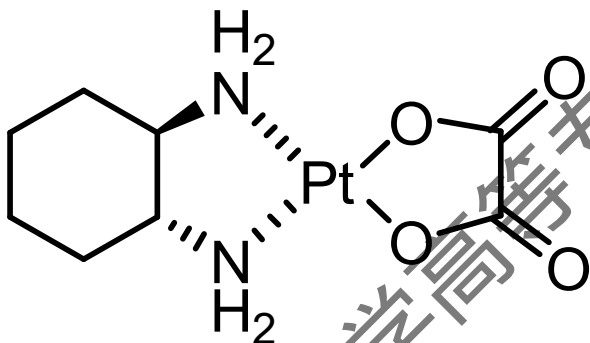
❖ 同类药物—卡铂 P280



- 上世纪80年代开发的第二代铂配合物；
- 生化性质、抗肿瘤活性和抗瘤谱与顺铂类似；
- 肾脏毒性、消化道反应和耳毒性均较低；
- 仍需静脉注射给药。



(五) 金属铂配合物



奥沙利铂

- 1996年上市的第三代新型铂类抗肿瘤药物；
- 为草酸根(1R, 2R-环己二胺)合铂(II)。其性质稳定，是第一个对**结肠癌**有效的铂类烷化剂和第一个手性铂配合物，临床上用其 (*R,R*) 构型；
- 对大肠癌、非小细胞肺癌，卵巢癌等多种癌株有效，包括对顺铂、卡铂耐药的癌株都有作用。

