



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





隨身課堂

《药物化学》

第三节 抗肿瘤抗生素

Anticancer Antibiotics



一、抗肿瘤抗生素的概述

- 抗肿瘤抗生素是由微生物产生的具有抗肿瘤活性的化学物质。
- 现已发现多种抗肿瘤抗生素。
- 大多是直接作用于DNA或嵌入DNA干扰模板。
- 为细胞周期非特异性药物，作用于S期的药物。



一、抗肿瘤抗生素的概述

抗肿瘤抗生素的分类：

- 多肽类抗生素

- 放线菌素D

- 博莱霉素

- 蒽醌类抗生素

- 盐酸多柔比星（盐酸阿霉素）

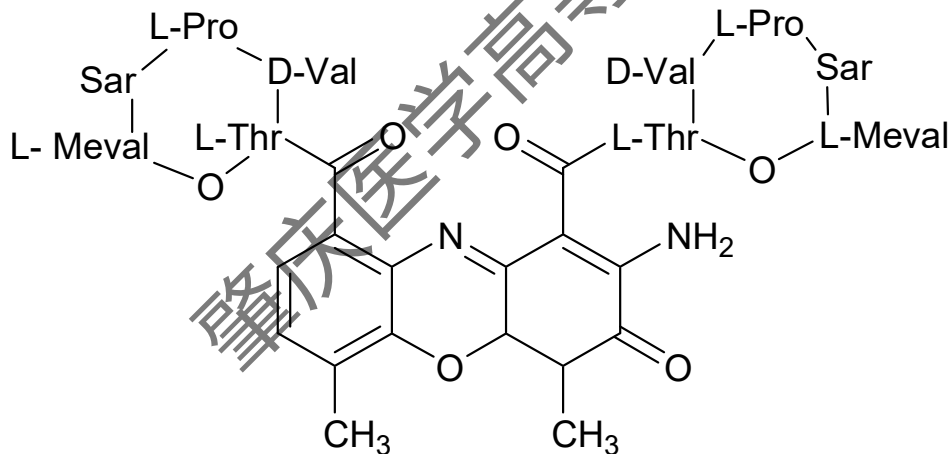
- 米托蒽醌



二、多肽类抗生素 - 放线菌素

(一) 放线菌素D，又称更生霉素

- 本品由L-苏氨酸、D-缬氨酸、L-脯氨酸、N-甲基甘氨酸、L-N-甲基缬氨酸组成的两个多肽酯环，与母核3-氨基-1,8-二甲基-2-吩噻嗪酮-4,5-二甲酸，通过羧基与多肽侧链相连。各种放线菌素的差异，主要是多肽侧链中的氨基酸及其排列顺序的不同。



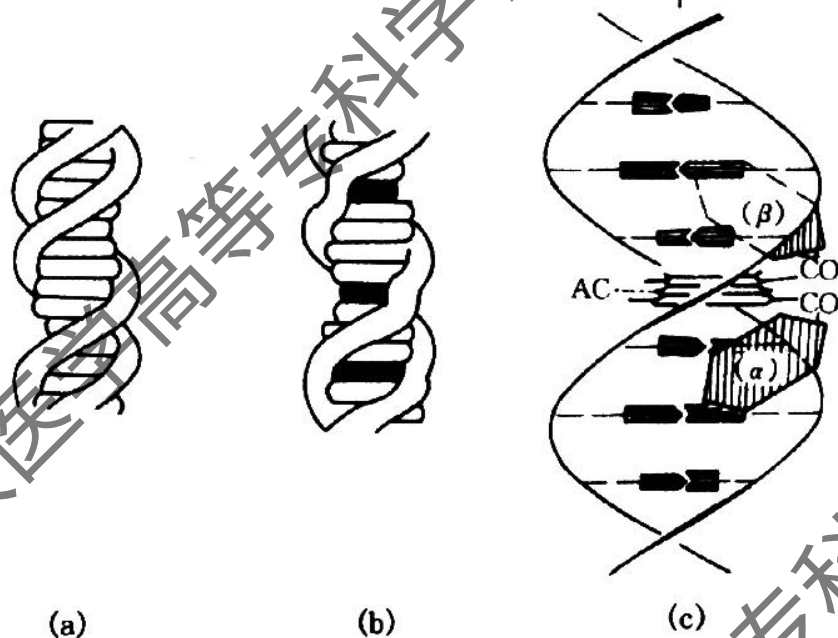
二、多肽类抗生素 - 放线菌素

性质：遇光极不稳定，水中几乎不溶。

作用机制：通过母核吩噻嗪酮嵌入DNA的碱基对之间，和碱基形成氢键。而其肽链侧位于DNA双螺旋的小沟内。（通过抑制以DNA为模板的RNA多聚酶，从而抑制RNA的合成）



二、多肽类抗生素 - 放线菌素



A: 正常的DNA结构

B: 药物（浅色部分）嵌入DNA后的情况，引起DNA的形状和长度改变

C: **放线菌素D**嵌入DNA中的情况，AC为母核嵌入DNA的碱基对之间， α 、 β 分别为二个环肽结构，伸入DNA双螺旋的小沟内



二、多肽类抗生素 - 放线菌素

临床主要用于恶性淋巴瘤、恶性葡萄胎、肾母细胞瘤、绒毛膜上皮癌、何杰金氏病等。

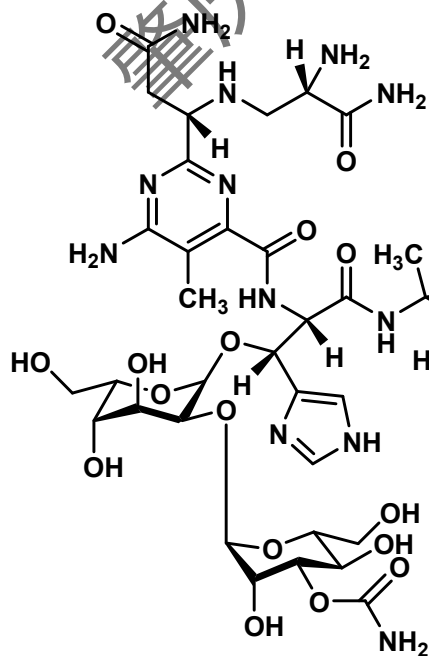
副作用主要为胃肠道反应较重，局部刺激大，骨髓抑制。



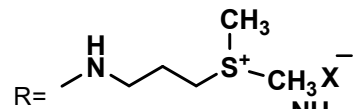
二、多肽类抗生素 - 博来霉素

(二) 博来霉素，又称争光霉素、平阳霉素；

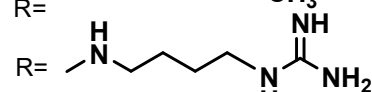
- 临床用的是混合物的盐酸盐。以博来霉素A₅为主要成分，此外尚有博来霉素A₂、博来霉素B₂及培洛霉素混入其中。



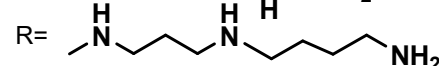
Bleomycin A₂



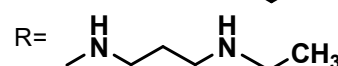
Bleomycin B₂



Bleomycin A₅



Bleomycin



二、多肽类抗生素 - 博来霉素

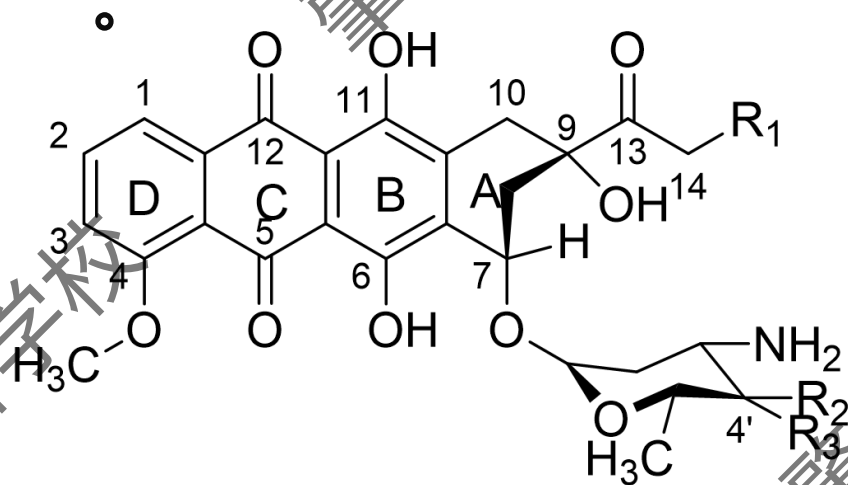
(二) 博来霉素，又称争光霉素、平阳霉素；

- **作用机制**：抑制胸腺嘧啶核苷酸掺入DNA，从而干扰DNA的合成；
- **临床**对鳞状上皮细胞癌、宫颈癌和脑癌都有效，常与放射治疗合并应用。



三、蒽醌类抗生素

- 蒽醌类抗生素是20世纪70年代发展起来的抗肿瘤抗生素。
- **代表药物**有多柔比星（又称阿霉素）；柔红霉素（又称正定霉素）；表柔比星（又称表阿霉素）

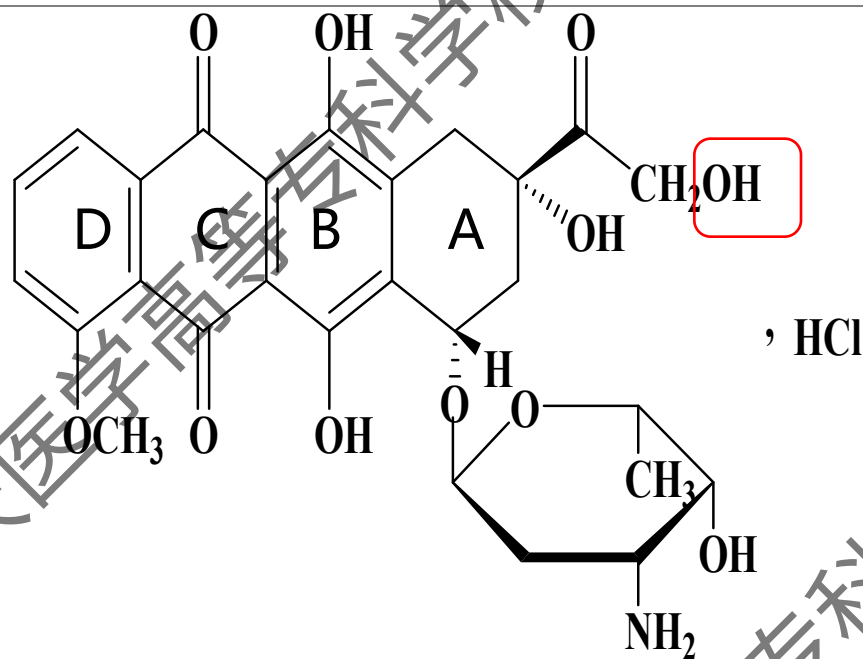


多柔比星 doxorubicin	$R_1=R_3=-OH$	$R_2=-H$
柔红霉素 daunorubicin	$R_1=R_2=-H$	$R_3=-OH$
表柔比星 epirubicin	$R_1=R_2=-OH$	$R_3=-H$

多柔比星和柔红霉素的主要副作用是**心脏毒性和骨髓抑制**。



三、蒽醌类抗生素 - 盐酸多柔比星



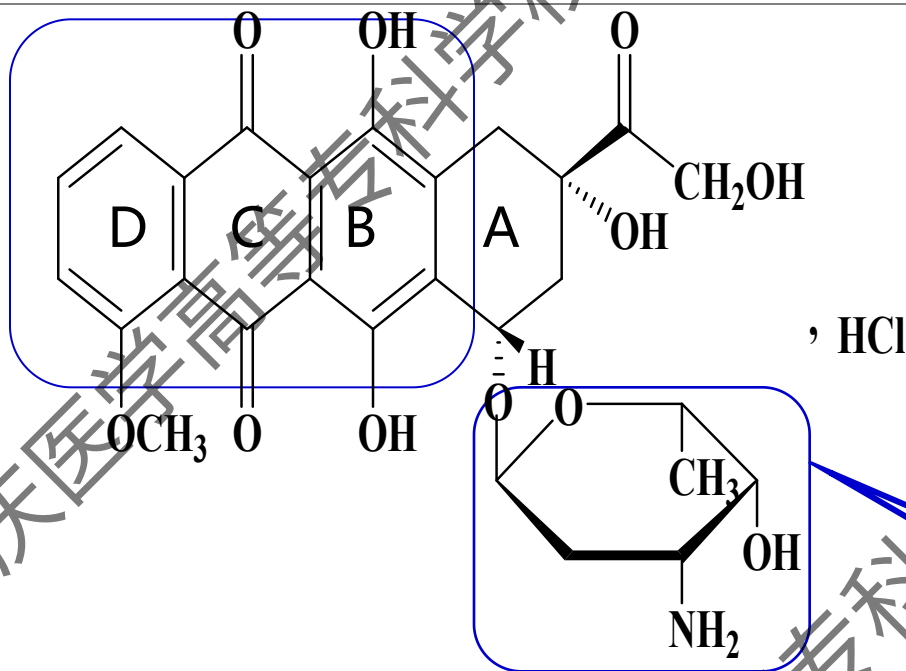
盐酸多柔比星是由放线菌产生的蒽环抗生素，临床上常用其盐酸盐。

本品易溶于水，且水溶液稳定，在碱性条件下不稳定迅速分解。



三、蒽醌类抗生素 - 盐酸多柔比星

结构特点:

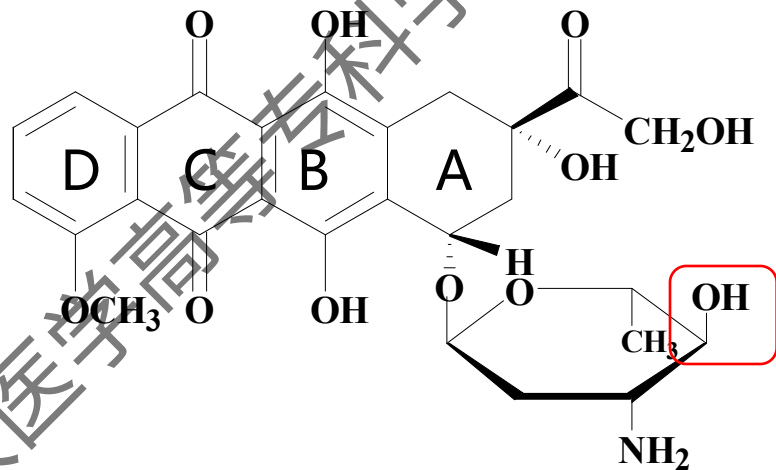


结构特点: 脂溶性蒽环配基，水溶性柔红糖胺，酸性酚羟基和碱性氨基，易通过细胞膜进入肿瘤细胞，抗肿瘤活性强

广谱的抗肿瘤药物: 主要治疗乳腺癌，甲状腺癌、肺癌、卵巢癌、肉瘤等实体瘤。



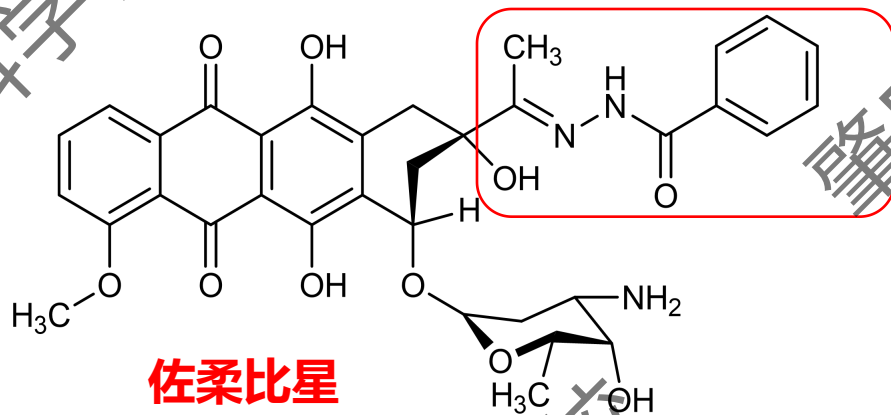
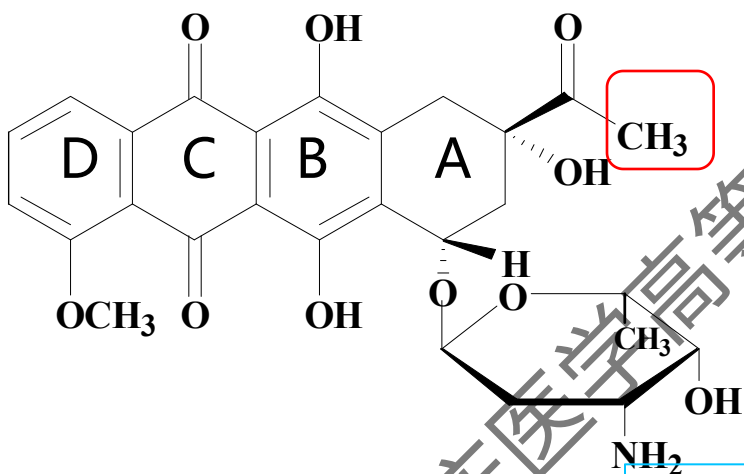
三、蒽醌类抗生素 - 盐酸表柔比星



盐酸表柔比星是多柔比星在柔红霉素糖4'位的**羟基差向异构化**的化合物，对白血病和其他实体瘤的疗效与多柔比星相似，但**骨髓抑制和心脏毒性比阿霉素低25%**。



三、蒽醌类抗生素 - 柔红霉素



佐柔比星为半合成柔红霉素的衍生物，**临床**上主要用于治疗急性原始粒细胞白血病及急性淋巴细胞白血病等。

柔红霉素，又称正定霉素，是从放线菌培养液中分离得到。

柔红霉素和多柔比星结构**差异**在于C-9侧链上为氢原子。

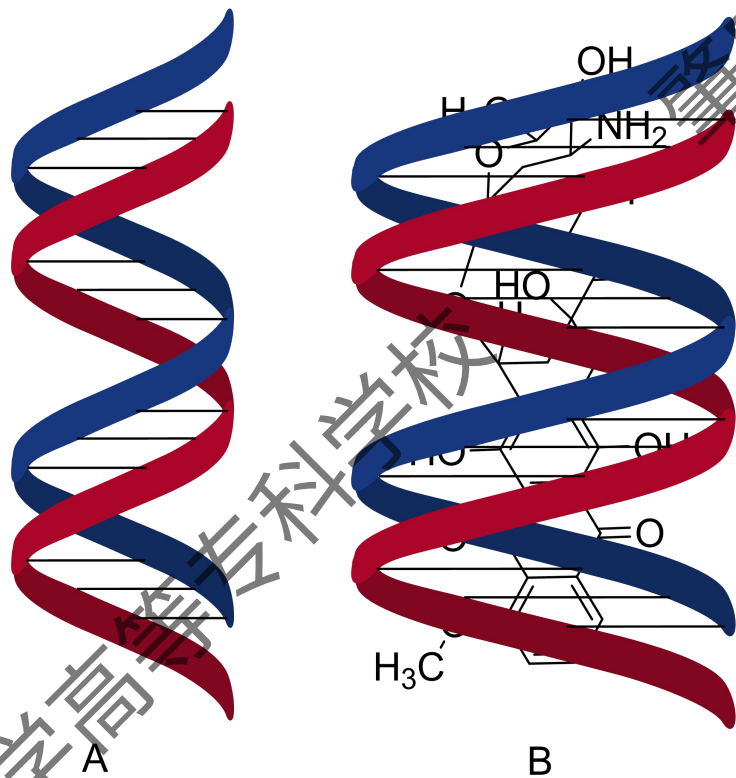
临床上主要用于治疗急性粒细胞白血病及急性淋巴细胞白血病等。



三、蒽醌类抗生素

作用机制：

- 主要作用于DNA，产生抗肿瘤作用
 - 结构中的蒽醌嵌合到DNA中
- 每6个碱基对嵌入2个蒽醌环
- D环插到大沟部位
 - 嵌入作用使碱基对之间的距离由原来的0.34nm增至0.68nm，因而引起DNA的裂解。

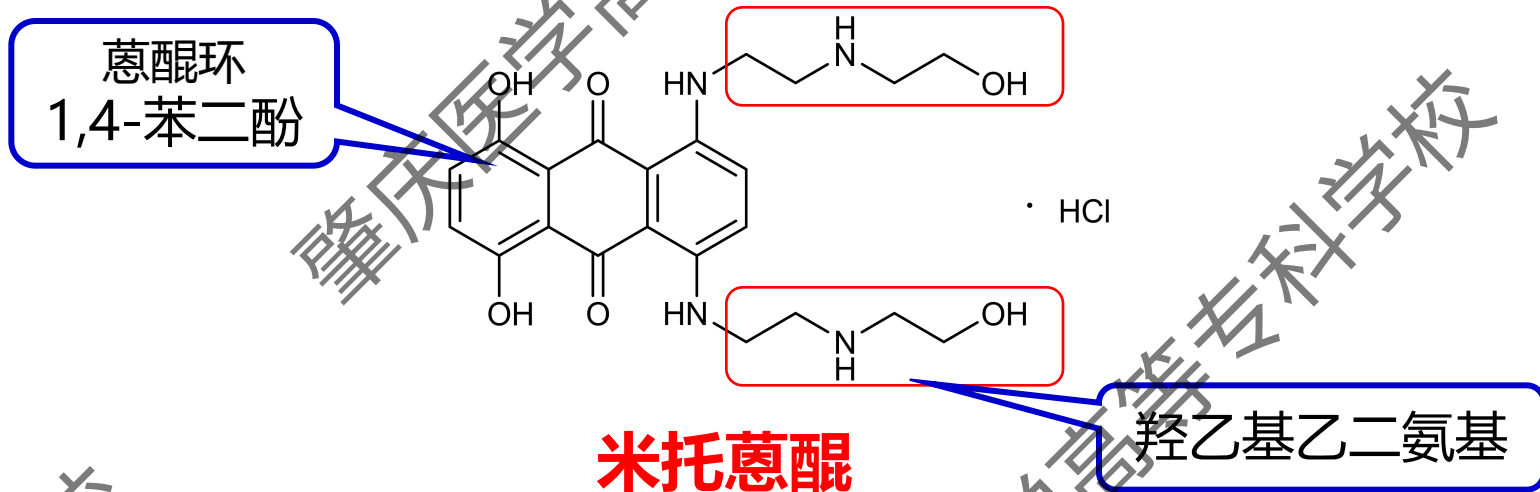


A为正常DNA，B为多柔比星嵌入DNA中引起碱基对之间的距离增加



三、蒽醌类抗生素 - 盐酸米托蒽醌

为减小该类抗生素的心脏毒性，研究设计合成新化合物时保留蒽醌母核，用其他有**氨基（或羟氨基）**的侧链代替氨基糖结构，研究合成出**米托蒽醌**。

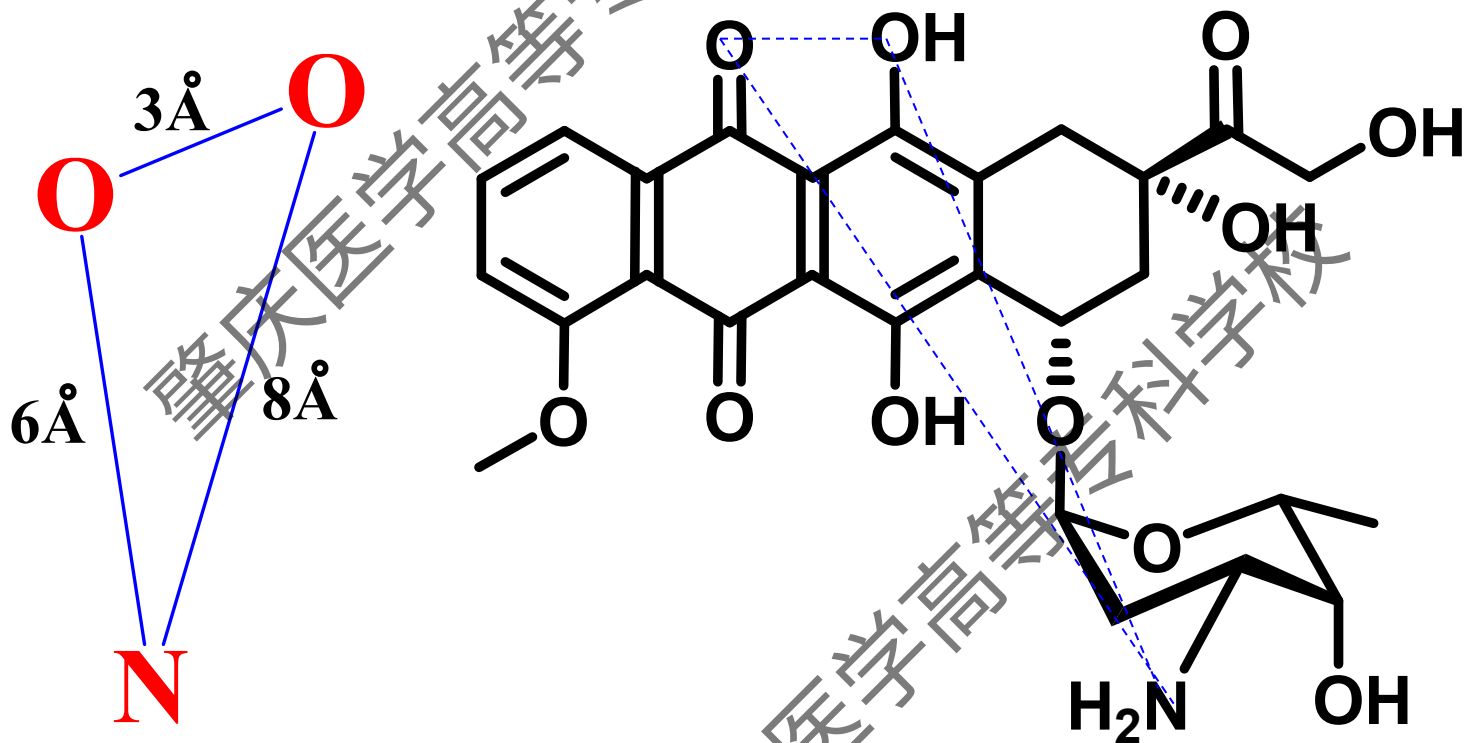


- **全合成**的蒽醌类抗肿瘤药
- 细胞周期非特异性药物，能抑制DNA和RNA合成；
- 抗肿瘤作用是多柔比星的5倍，心脏毒性较小；



三、蒽醌类抗生素 - 盐酸米托蒽醌

药效设想基团：Cheng氏抗肿瘤三角形

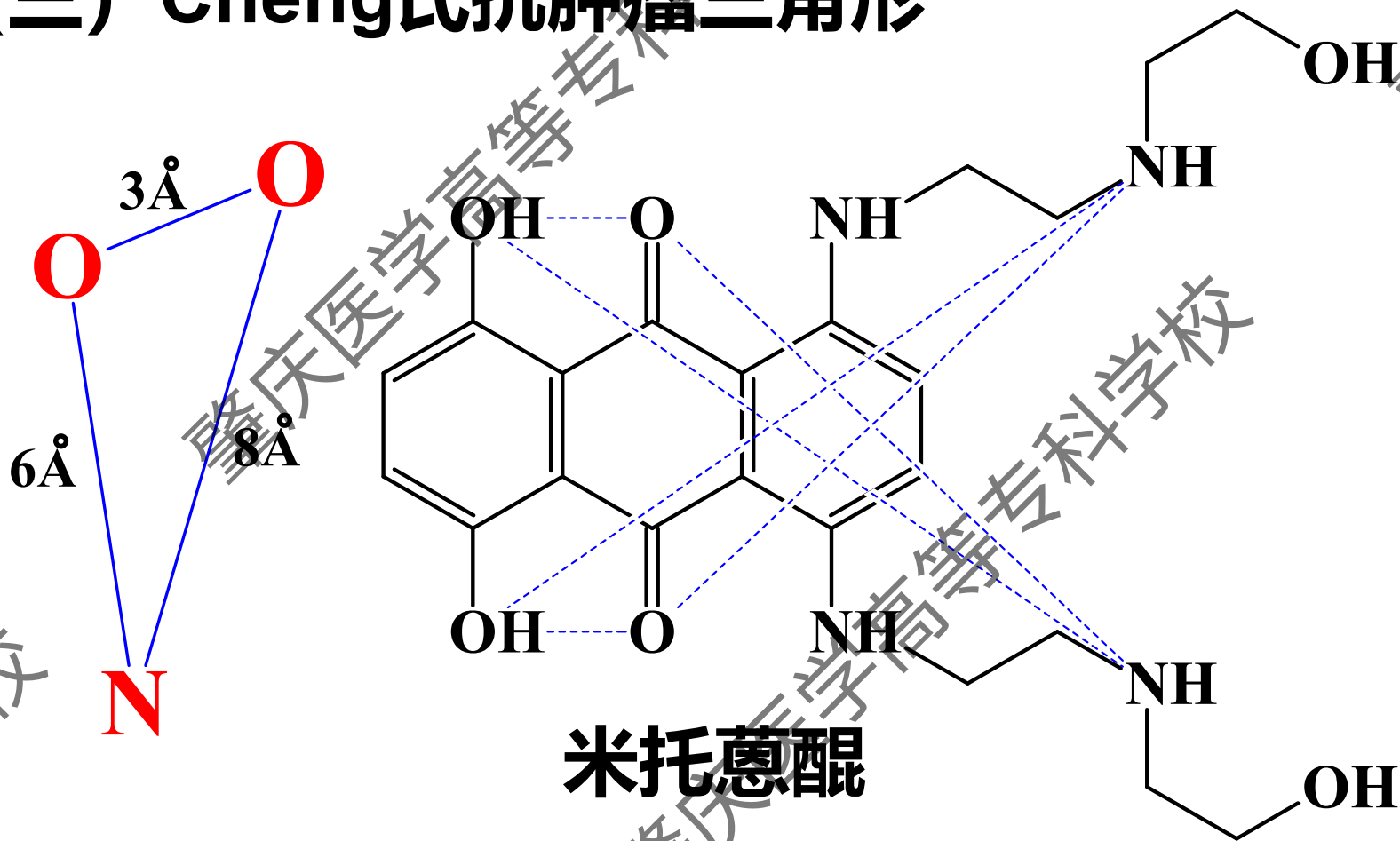


多柔比星 (阿霉素)



三、蒽醌类抗生素 - 盐酸米托蒽醌

(三) Cheng氏抗肿瘤三角形



作用为阿霉素的5倍



三、蒽醌类抗生素 - 盐酸米托蒽醌

•理化性质:

- 1、性状：本品为蓝黑色结晶性粉末，有引湿性。本品在水中溶解，在乙醇中微溶，在三氯甲烷中不溶。
- 2、稳定性：本品固体非常稳定，在碱性水溶液中可能降解。

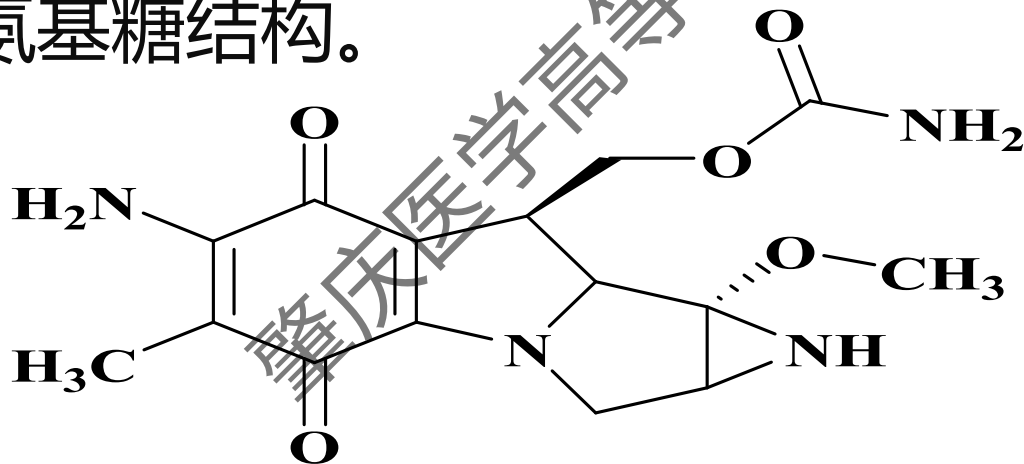
•临床应用:

- 本品主要用于治疗晚期乳腺癌、淋巴瘤、非何
- 杰金氏病和成人急性淋巴细胞白血病的复发。



三、蒽醌类抗生素 - 其他蒽醌类抗肿瘤抗生素

- **丝裂霉素C**，又称自力霉素，作用机制类似烷化剂。
- 主要用于各种腺癌（胃癌、胰腺癌、直肠癌、乳腺癌等），是目前常用的治疗消化道癌的药物之一。
- 能引起骨髓抑制毒性反应，所以一般不单独使用。基
）的侧链代替氨基糖结构。



第四节 抗肿瘤的植物药有效成分及其 衍生物

Anticancer Compounds from Plants and Their Derivatives



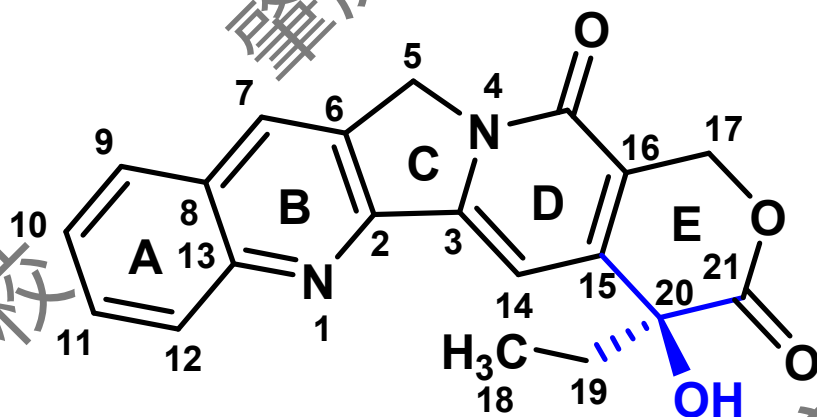
一、概述

- 植物中的抗肿瘤有效成分以生物碱居多，这些药物大多结构复杂，天源来源有限，且毒副作用大。
- 对植物中的有效成分进行结构改造，设计合成一些疗效更好，副作用低的半合成衍生物。
- 主要有喜树碱类、长春碱类、紫杉烷类。



一、喜树碱类

- 喜树含有多种生物碱，**代表药物**有喜树碱、羟基喜树碱。
- 喜树碱对消化道肿瘤，如胃癌、结肠癌和直肠癌等有效，但是对**泌尿系统有较大的毒性**（尿频、尿痛和尿血），而且**溶解性也较差，不溶于水**。



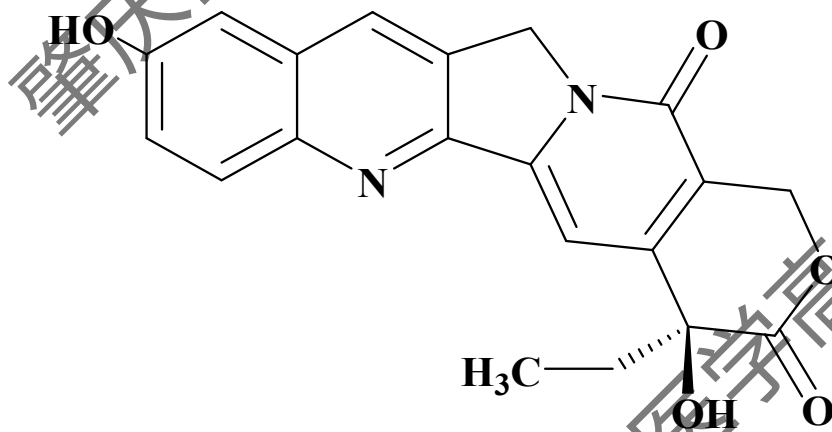
喜树碱

DNA拓扑异构酶I（TopoI）抑制剂；



一、喜树碱类

- **羟基喜树碱**为喜树碱的衍生物，其毒性比喜树碱低，主要用于肝癌、肠癌和白血病的治疗，但它的缺点也是**不溶于水**。

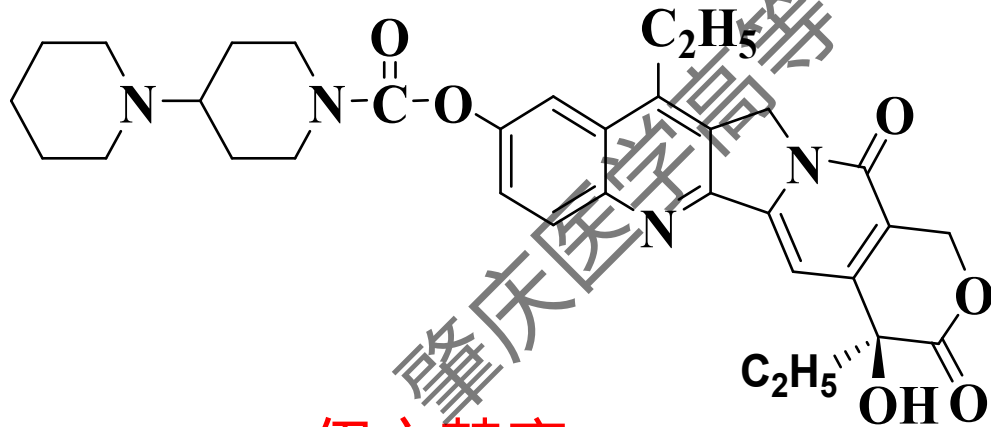


羟基喜树碱



一、喜树碱类

人们设计合成了一系列水溶性好，毒性较低的理想药物。伊立替康是喜树碱的衍生物，属前体药物，体外抗癌活性小，体内经P450酶代谢为有活性的10-羟基喜树碱衍生物SN-38而起作用。



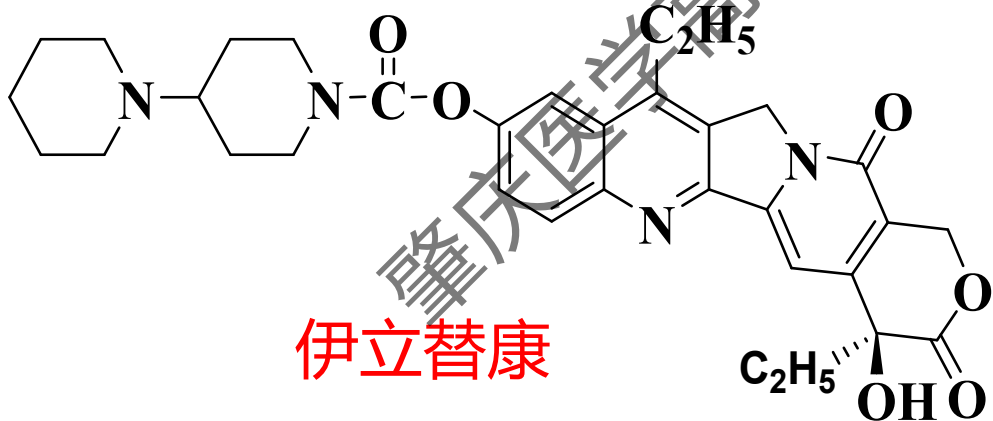
伊立替康



一、喜树碱类

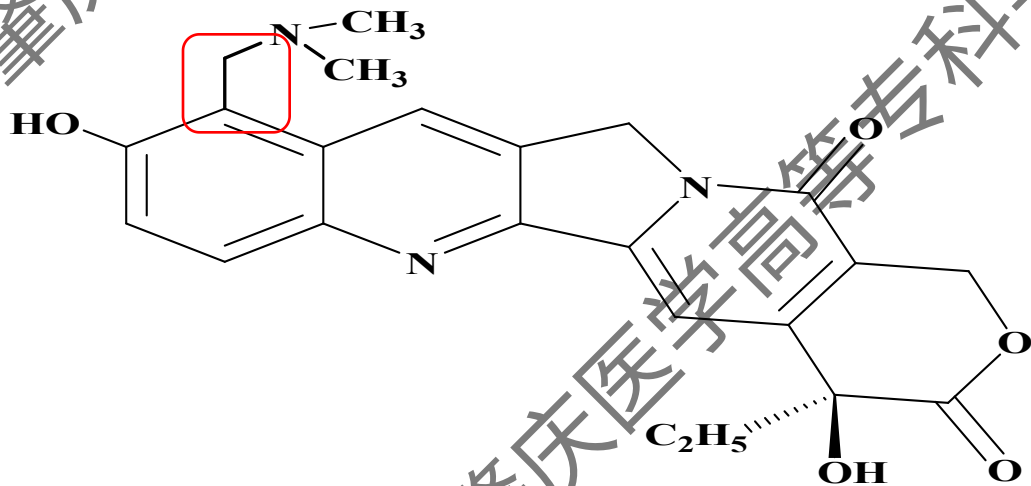
伊立替康是水溶性比喜树碱好，抗肿瘤效果也比喜树碱好且毒性要低。

临床主要用于结肠癌、直肠癌、卵巢癌、子宫癌、小细胞和非小细胞肺癌、恶性淋巴瘤等。不良反应主要为中性粒细胞减少和腹泻。



一、喜树碱类

拓扑替康，是半合成的水溶性喜树碱衍生物，其酸盐有较好的水溶水，主要用于转移性卵巢癌的治疗，对结肠癌、直肠癌、乳腺癌和小细胞癌也有效。

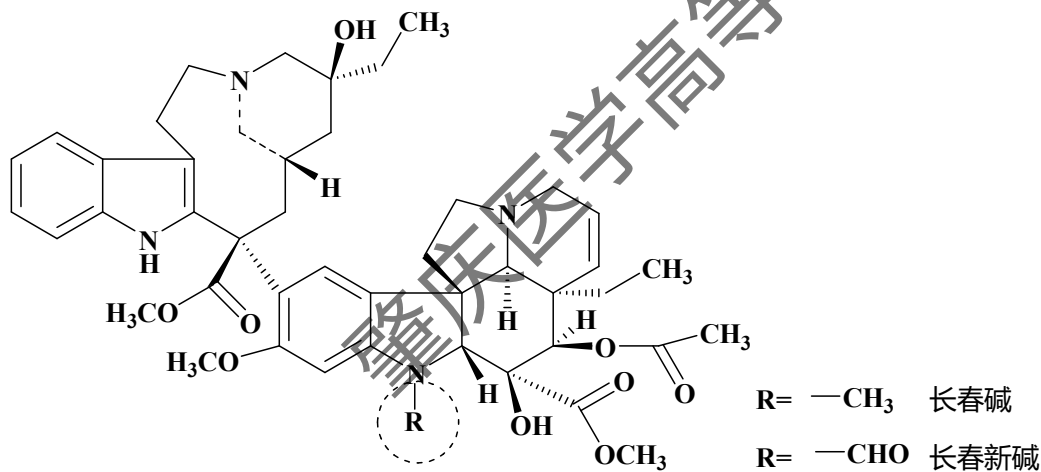


拓扑替康



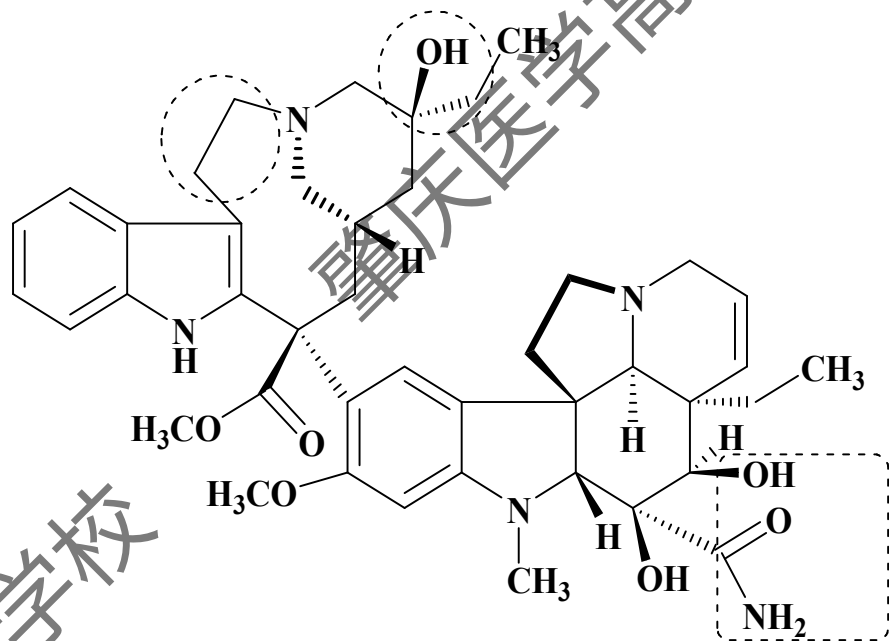
二、长春碱类

- **长春碱**类抗肿瘤药物是由夹竹桃科植物长春花分离得到的生物碱，主要有**长春碱**和**长春新碱**。
- 具有阻止微管蛋白双聚体聚合成微管的作用；
- 主要对淋巴瘤、绒毛膜上皮癌及睾丸肿瘤有效，对肺癌、乳腺癌、卵巢癌及单核细胞白血病也有效。
- 长春碱和长春新碱的**缺点**是对神经系统的毒性较突出。

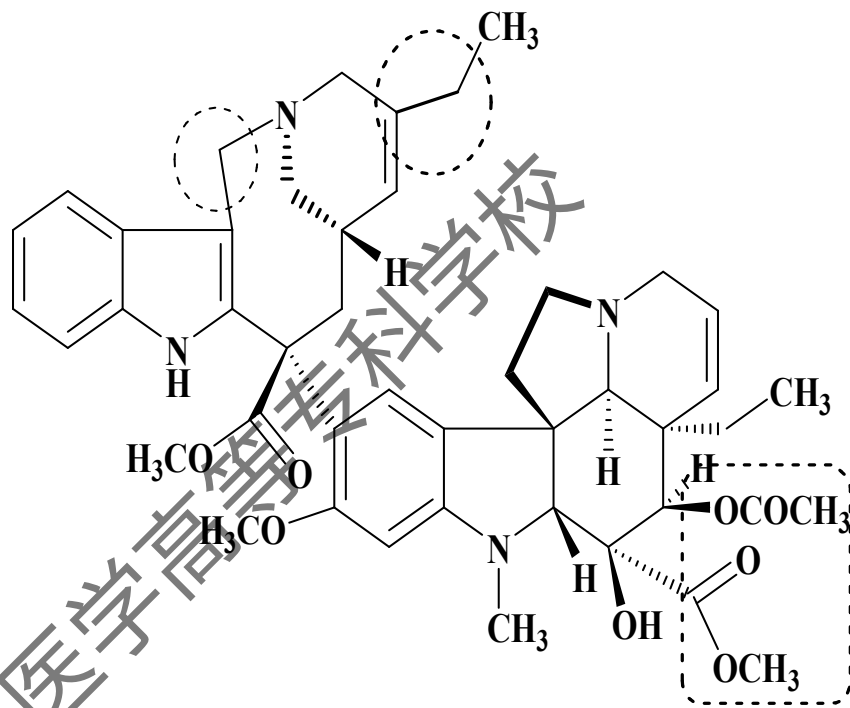


二、长春碱类

- 为减小长春碱的毒性，对其结构改造得到长春地辛和长春瑞滨。



长春地辛 (VDS)

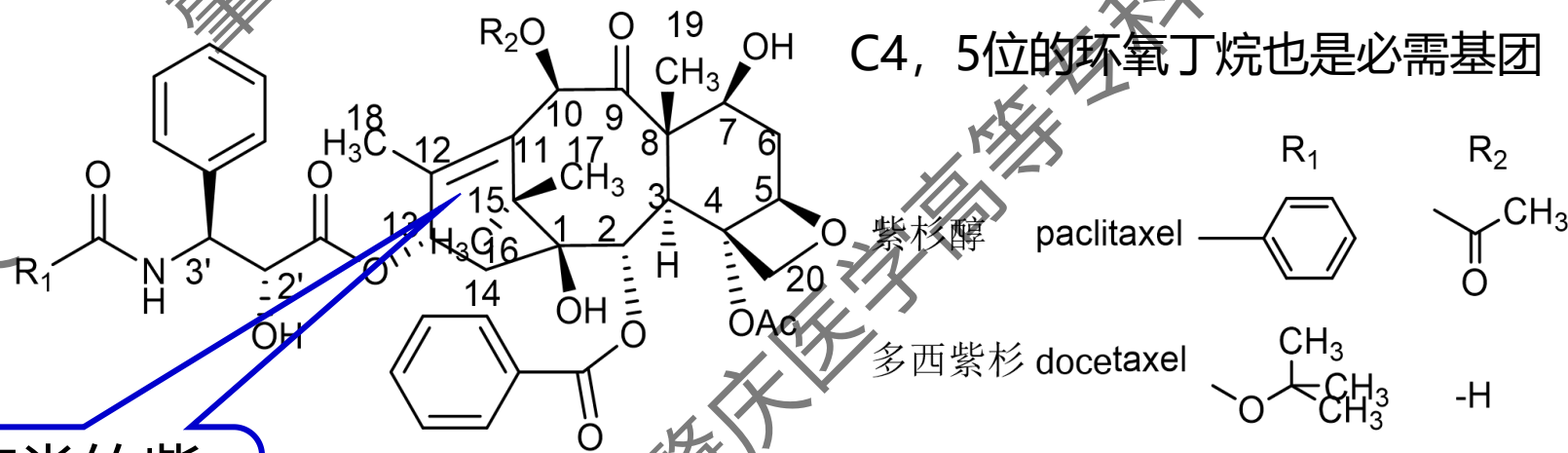


长春瑞滨 (NVB)



- **紫杉醇**最先是来自美国西海岸的短叶红豆杉的树皮中
提取分离得到的一个二萜类化合物。
- 迄今为止，还没有发现抗肿瘤活性强于紫杉醇的
紫杉烷类化合物。

C4, 5位的环氧丁烷也是必需基团



二萜类的紫杉烯环

紫杉烷骨架



三、紫杉烷类

• 作用机制:

- 通过诱导和促使微管蛋白聚合成微管，同时抑制所形成微管的解聚，从而导致微管束的排列异常，形成星状体，使细胞在有丝分裂时不能形成正常的有丝分裂纺锤体，从而抑制了细胞分裂和增殖，导致细胞死亡。



三、紫杉烷类

- 紫杉醇是常用的抗肿瘤药物之一，于1994年在中国上市；
- 临床主要用于治疗卵巢癌、乳腺癌及非小细胞肺癌；
- 紫杉醇在使用过程中存在两个问题：一是水溶性很差，口服利用率低。二是来源有限（0.014%）。
- 为解决紫杉醇水溶性小的问题，在其注射剂中通常加入表面活性剂。为解决来源限制的难题，进行半合成制备紫杉醇。



第五节 新型分子靶向抗肿瘤药物

New Antineoplastic Agents for Molecular Targeted Therapy



一、概述

- 抗肿瘤药物的研究设计正从传统的细胞毒药物慢慢转向针对肿瘤发生机制的多环节进行作用的药物。

- 分类：

- **小分子激酶抑制剂**

- 蛋白酪氨酸激酶抑制剂
- 丝/苏氨酸激酶抑制剂
- 脂激酶抑制剂

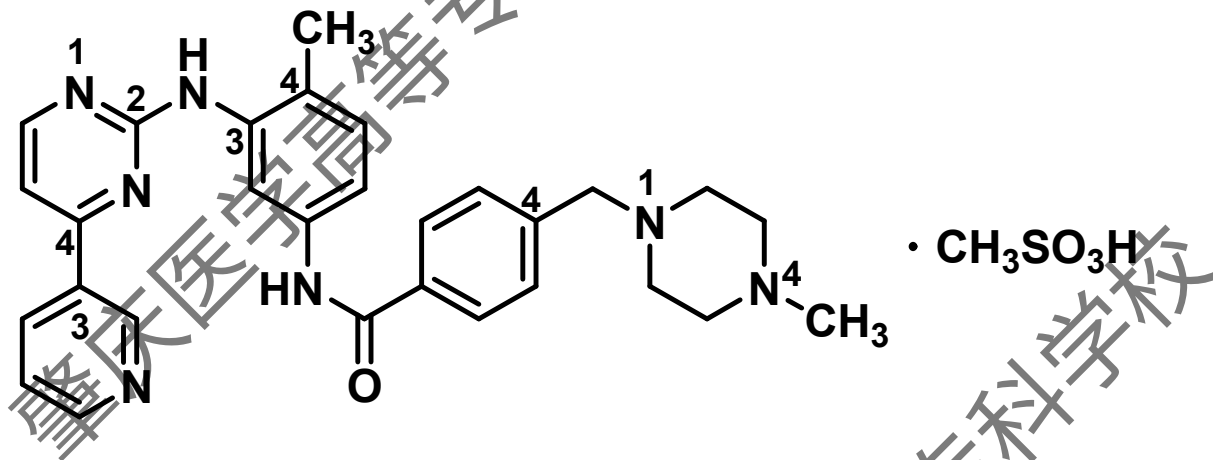
- **生物技术药物**

- 蛋白酶体抑制剂



二、小分子激酶抑制剂

甲磺酸伊马替尼 (Imatinib Mesylate)

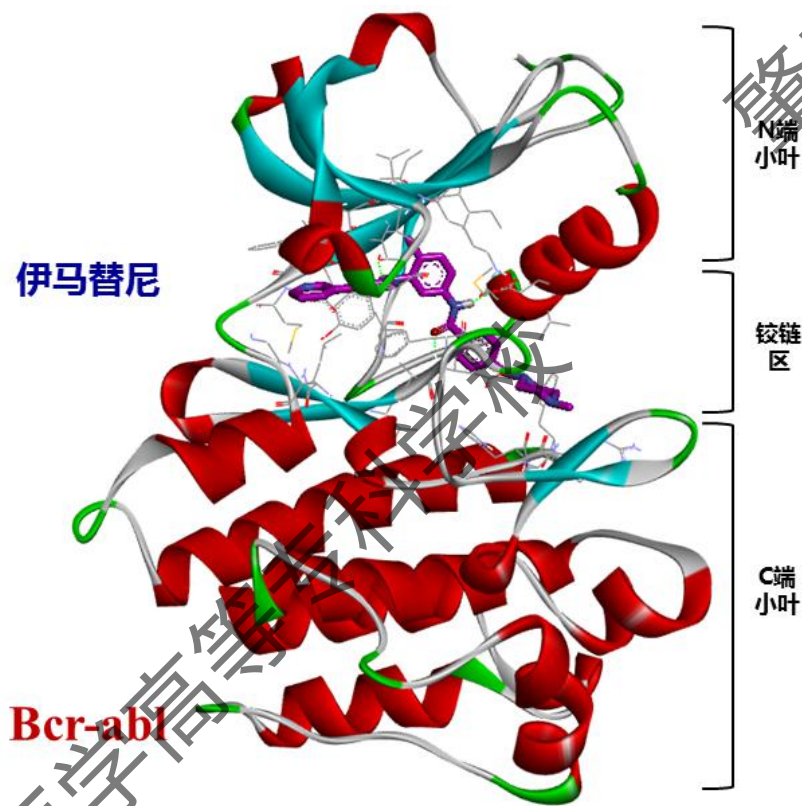


- **伊马替尼**的发现是转化医学的一个经典案例；
- 首个靶向Bcr-Abl非受体型蛋白酪氨酸激酶的小分子抑制剂（2001年）；
- 用于慢性粒细胞白血病（CML）的治疗。



二、小分子激酶抑制剂 - 甲磺酸伊马替尼

为口服连续使用，其不良反应与传统化学治疗药物相比显著减小，最常见的**不良反应**为水肿、恶心、呕吐、肌肉痉挛、肌肉骨骼疼痛、腹泻、皮疹、疲乏和腹痛等。

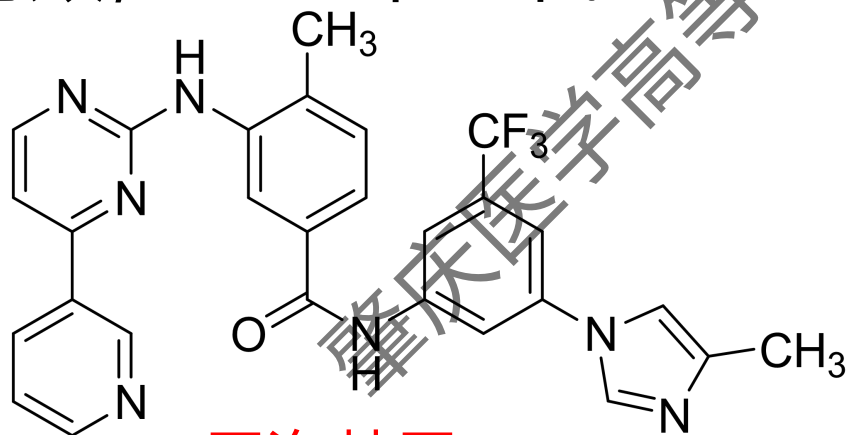


• 伊马替尼与Bcr-abl作用模式图 (PDB号: 1IEP)



二、小分子激酶抑制剂

- 尼洛替尼 (nilotinib) 为口服有效的Bcr-Abl、PDGFR和C-kit-TK抑制剂，可通过靶向作用选择性抑制酪氨酸激酶及其编码基因突变引起的费城染色体阳性慢性粒细胞白血病，对90%以上难治性白血病有效，2007年上市。

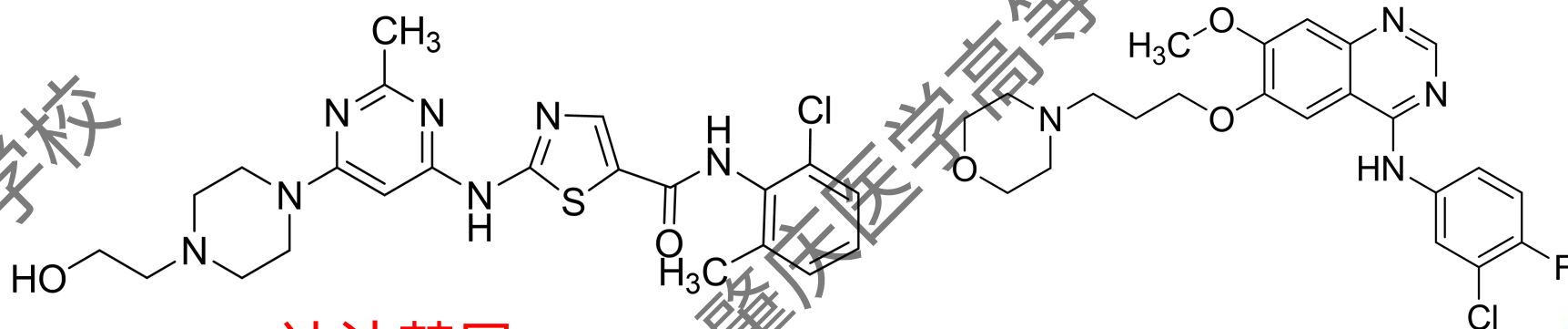


尼洛替尼



二、小分子激酶抑制剂

- **达沙替尼** (dasatinib) 适用于对包括甲磺酸伊马替尼在内的治疗方案耐药或不能耐受的慢性髓细胞样白血病，2006年上市。
- **吉非替尼** (gefitinib) 是首个获准上市的EGFR-TK抑制剂，用于前列腺癌、食管癌、肝细胞癌（HCC）、胰腺癌、膀胱癌、肾细胞癌（RCC）、恶性黑色素瘤等。



达沙替尼

吉非替尼



二、小分子激酶抑制剂

- 肿瘤血管生长抑制剂（**表血管内皮细胞生长因子受体抑制剂：VEGFR**）
- 肿瘤细胞能诱导新血管的生成及促进血流供应，肿瘤细胞生长需要血液提供氧气和营养。
- 抑制新血管在肿瘤内的生长就会抑制肿瘤的生长，也会使已有的肿瘤萎缩。
- 大量研究中表明，抑制血管的发育和生长都能明显地抑制肿瘤的生长，也会大大降低肿瘤细胞经血液的扩散和转移。



二、小分子激酶抑制剂 P301

舒尼替尼

口服多靶点
EGFR-TK抑制
剂

索拉非尼

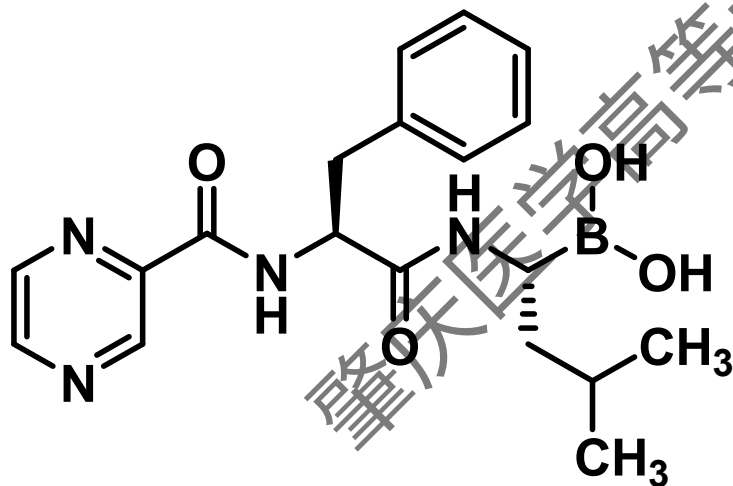
口服多激酶抑
制剂，具有双
重抗肿瘤效应

以VEGF为靶点的
抗肿瘤血管药物



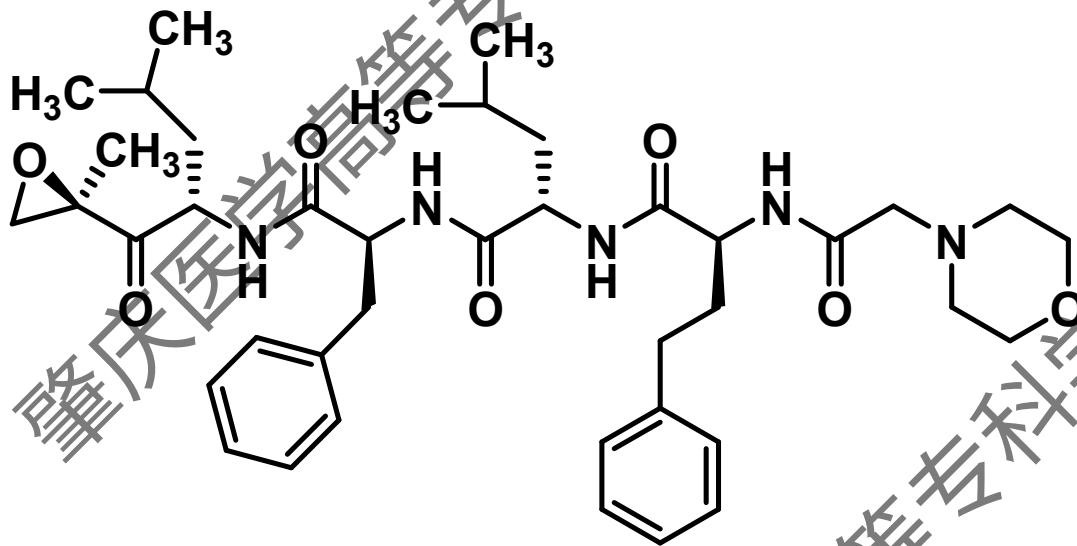
三、蛋白酶体抑制剂

- **硼替佐米 (Bortezomib)**
- 首个蛋白酶体抑制剂；
- 2003年上市，为一含硼的三肽化合物；
- 用于多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤，目前已经成为多发性骨髓瘤治疗中最重要的药物之一。



三、蛋白酶体抑制剂

卡非佐米 (Carfilzomib)



- 第二代蛋白酶体抑制剂，2012年上市；
- 用于对硼替佐米耐药的多发性骨髓瘤患者的治疗。

