

癌症细胞毒性化学药物作用机理及治疗

Mechanism of Action and Treatment Status of Cytotoxic Chemical Drugs in Cancer

余柯皓

Kehao Yu

攀枝花学院医学院 中国·四川 攀枝花 617000

Panzhuhua University Medical College, Panzihua, Sichuan, 617000, China

摘要: 癌症的化学药物治疗是目前癌症患者最常用的治疗方法之一。该方法通过使用化学药物来抑制癌细胞的生长和扩散,从而达到控制和消除肿瘤的目的。在过去几十年来,癌症的化学药物治疗取得了显著的进展,并取得了许多重要的成就。

Abstract: Cancer chemical drug treatment is one of the most commonly used treatments for cancer patients. This method controls and eliminates tumors by using drugs to inhibit the growth and diffusion of cancer cells. In the past few decades, cancer chemical drugs have made significant progress and have made many important achievements.

关键词: 化学药物治疗; 癌症; 新型癌症疗法; 细胞毒性药物; 紫杉醇

Keywords: chemotherapeutics; cancer; novel cancer therapies; cytotoxic drugs; paclitaxel

DOI: 10.12346/pmr.v5i2.8376

1 常用化学药物治疗的药物

以下是一些常用的化学药物,用于癌症的治疗。这些药物可以单独使用,也可以与其他治疗方式(如手术、放疗、免疫疗法等)结合使用,具体使用哪些药物取决于患者的癌症类型、病情和个体情况:

①细胞毒性药物: 氟尿嘧啶(5-FU)、紫杉醇(Paclitaxel)、卡铂(Cisplatin)。

②靶向药物: 曲妥珠单抗(Trastuzumab)、雌激素受体调节剂(他莫昔芬 Tamoxifen)。

③免疫调节药物: 白介素-2(IL-2)克唑替尼(Nivolumab)、帕姆单抗(Pembrolizumab)。

④激素类药物: 雌激素类药物(雌二醇)类固醇类药物(地塞米松)。

论文主要描述细胞毒性药物,也就是紫杉醇,卡铂和氟尿嘧啶的作用机理。

2 细胞毒性药物——紫杉醇

紫杉醇(Paclitaxel)是一种广泛应用于癌症化学治疗的

药物,具有强大的抗肿瘤活性。它属于一类称为微管抑制剂的化学药物,通过干扰细胞分裂过程中的微管动力学来抑制癌细胞的生长和扩散。紫杉醇的药物机理涉及细胞分裂的关键结构——微管。微管是由蛋白质聚合物纤维组成的细胞骨架结构,起着维持细胞形态和参与细胞分裂的重要作用。在细胞分裂过程中,微管通过动态重组和聚合形成纺锤体,从而将染色体正确地分配给子细胞。紫杉醇通过结合并稳定微管,阻碍了微管的动力学变化,从而影响了细胞的正常分裂。具体来说,紫杉醇结合于微管的 β -管蛋白亚单位,促使微管的稳定状态延长,阻止了微管的解聚和重组过程。这导致微管无法有效地进行动态重构,进而妨碍了纺锤体的形成和染色体的正确分离^[1]。

此外,紫杉醇还通过其他机制对癌细胞产生影响。它能够激活细胞凋亡(程序性细胞死亡)信号通路,诱导癌细胞自我消亡。紫杉醇还抑制了肿瘤血管的形成,减少了肿瘤的血液供应,从而限制了癌细胞的生长和营养摄取。由于其独特的作用机制,紫杉醇被广泛用于多种癌症的治疗,包括乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌等。然而,紫杉醇也存在一些副作用,如骨髓抑制、神经毒性和肝功能损害等。

【作者简介】余柯皓(2002-),男,中国四川成都人,在读本科生,从事临床医学研究。

3 细胞毒性药物——卡铂

卡铂 (Cisplatin) (如图 1 所示) 是一种常用的癌症化学药物, 具有广泛的抗肿瘤活性, 它属于铂类化合物, 通过干扰癌细胞的 DNA 结构和功能来抑制癌细胞的生长和扩散。卡铂为顺铂的衍生药物, 其为在顺铂 (如图 2 所示) 的基础上进行了一些修饰而来。论文为了方便演示和阐述, 将取而代之的叙述顺铂的作用机理 (如图 3 所示)。顺铂的中心为一个化学价态 +2 价的 Pt 离子, 并且已经进行了 dsp² 杂化, 这使得它有多余空轨道可以容纳孤对电子, 这样的性质对于所有铂类药物起着至关重要的作用, 最开始的 Pt²⁺ 离子周围分别围绕着两个氯离子和两个氨基, 两个氯离子与中心的 Pt²⁺ 形成配位键, 并在之后进入机体后分别与水发生反应, 也就水解, 离去氯离子, 他们的位置由水代替, 接下来的与水结合的这两个配位键可以被描述为“被激活状态”, 它们与 DNA 中的含氮碱基中的氮原子相接触, 并立刻形成了新的配位键, 水离去^[2]。接下来便是铂

类药物的作用的神奇之处, Pt²⁺ 伸出的两个“手臂” (“激活状态”的两个配位键) 通过 DNA 的碱基部分紧紧地抓住两条 DNA 单链, 抑或抓住一条 DNA 链上的两个不同部分的碱基, 如同拴在两条麻绳之间的, 抑或一条绳子上的死结, 怎么也无法解开了。细胞无论是转录还是复制, 都要先进行 DNA 的开链, 但在“死结”作用之下, 这一步无法进行, 自然接下来的所有复制或转录的步骤自然就无从谈起了。更进一步, “被激活态”的铂类药物会作用于所有含氮的分子基团, 也就是说蛋白质的活动也会受其影响。这些损伤和变化干扰了癌细胞的 DNA 复制和修复过程, 导致癌细胞无法正常进行细胞分裂和增殖。其已经在许多癌症治疗中广泛应用, 比如睾丸癌。尽管卡铂对癌细胞的治疗效果显著, 但它也具有一些副作用, 如肾毒性、神经毒性和骨髓抑制等。因此, 在使用卡铂时需要密切监测患者的健康状况, 并采取适当的剂量调整和支持性治疗, 以减轻副作用的发生和程度。

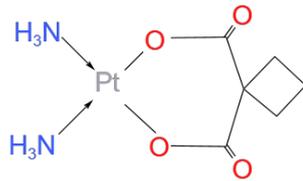


图 1 卡铂

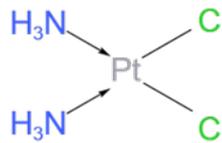


图 2 顺铂

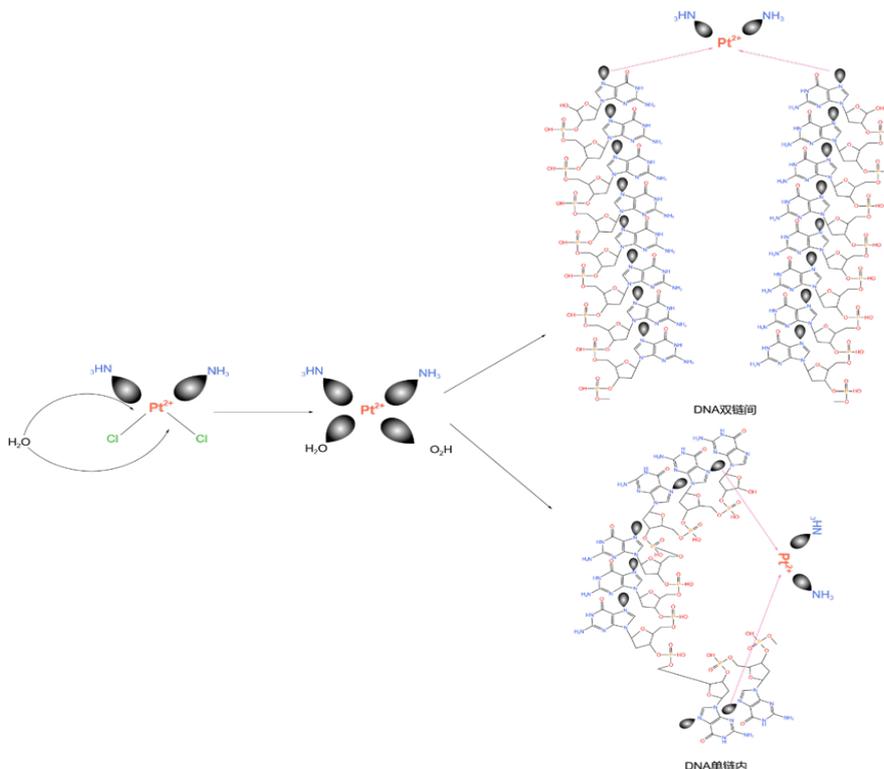


图 3 顺铂作用机理

4 胞毒性药物 - 氟尿嘧啶

氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, 简称 5-FU) (如图 4 所示) 是一种常用的抗癌化学药物, 广泛用于多种癌症的治疗, 包括结直肠癌、乳腺癌、胃癌等。它的药物作用机理涉及干扰癌细胞的 DNA 和 RNA 的合成过程。

5-FU 是一种类似于嘌呤碱基的化合物, 更具体地说, 正如其名, 他和尿嘧啶 (如图 5 所示) 十分相似, 它将氟原子与原来位置上的氢原子置换。正因为它和形成重要生物的原料的相似性, 从而导致它能够轻松进入癌细胞, 并被转化为活性代谢物。这些活性代谢物与细胞内的酶相互作用, 从而影响癌细胞的生物合成过程。首先, 5-FU 的代谢产物可以抑制嘌呤核苷酸的合成。在细胞中, 5-FU 的代谢产物能够与酶催化合成嘌呤核苷酸的关键步骤中的物质竞争结合, 抑制嘌呤核苷酸的生物合成。这阻碍了癌细胞 DNA 和 RNA 的合成, 限制了癌细胞的增殖。其次, 5-FU 的代谢产物还可以抑制胸苷酸合成酶 (Thymidylate Synthase)。胸苷酸合成酶是细胞中合成胸苷酸的重要酶, 而胸苷酸是构建 DNA 的必需物质之一。5-FU 的代谢产物与胸苷酸合成酶结合, 抑制其活性, 导致胸苷酸的合成减少。这会导致 DNA 的合成障碍, 阻碍癌细胞的生长和复制^[3]。最后, 5-FU 还能够干扰 RNA 的正常功能。在细胞中, 5-FU 的代谢产物可以被引入 RNA 链中, 替代正常的核苷酸。这导致 RNA 链的异常结构和功能, 影响了正常的 RNA 翻译和蛋白质合成过程, 从而干扰了癌细胞的生存和功能。需要注意的是, 由于 5-FU 的特殊作用机理, 它不仅对癌细胞具有选择性毒性, 也会对正常细胞产生一定的影响。因此, 在使用 5-FU 时, 医生需要仔细权衡疗效和毒副作用之间的平衡, 结合患者的具体情况调整剂量和监测。

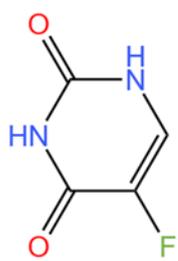


图 4 氟尿嘧啶

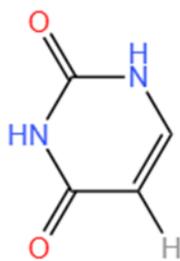


图 5 尿嘧啶

5 细胞毒性药物治疗癌症前景

首先, 细胞毒性药物在化疗中发挥着重要的作用。传统的化疗药物如紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶等被广泛用于多种癌症的治疗。这些药物通过不同的机制抑制癌细胞的增殖, 例如干扰 DNA 和 RNA 的合成、阻断细胞周期等。

其次, 细胞毒性药物在靶向治疗中也发挥着重要的作用。靶向药物能够选择性地干扰癌细胞中的特定分子或信号通路, 从而更精确地攻击癌细胞而不对正常细胞产生明显的毒性。例如, 激酶抑制剂如伊马替尼和埃克替尼等通过阻断癌细胞中的异常激酶活性, 从而抑制癌细胞的生长和增殖^[4]。更进一步, 我们甚至可以利用特定的“生物载体车”将细胞毒性药物精准地运输到需要它的位置, 这样就解决了细胞毒性药物对癌细胞选择率低下的问题^[5]。

最后, 细胞毒性药物在免疫治疗中也发挥着重要的作用。免疫治疗通过激活患者自身的免疫系统来攻击癌细胞。此外, 某些细胞毒性药物还可以直接激活免疫细胞的杀伤作用, 增强其对癌细胞的攻击能力。然而, 尽管细胞毒性药物在癌症治疗中取得了重要的进展, 仍然面临着一些挑战。一些癌细胞可能对药物产生耐药性, 限制了其疗效。

综上所述, 细胞毒性药物在癌症治疗中具有广阔的前景。细胞毒性药物的发展将为癌症治疗带来更多希望, 并为我们更深入地理解癌症的发病机制和治疗策略提供重要线索。

参考文献

- [1] Jordan - 2012 - Mechanism of Action of Antitumor Drugs that Intera.pdf.
- [2] Kelland, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 7, 573-584 (2007).
- [3] Thierry, A. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N. Engl. J. Med.* (2004).
- [4] Masood, A., Kancha, R. K. & Subramanian, J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: Focus on afatinib. *Semin. Oncol.* 46, 271-283 (2019).
- [5] Al-mansoori, L., Elsinga, P. & Goda, S. K. Bio-vehicles of cytotoxic drugs for delivery to tumor specific targets for cancer precision therapy. *Biomed. Pharmacother.* 144, 112260 (2021).