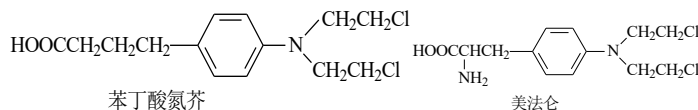
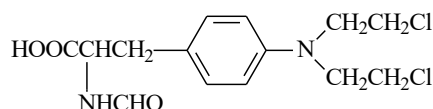


另一种结构修饰的方法是将氮原子上的 R 用芳香环取代，得到芳香氮芥。芳香环的引入可使氮原子上的孤对电子和苯环产生共轭作用，减弱了氮原子的碱性，起作用机制也发生了改变，不像脂肪氮芥那样很快形成稳定的环状乙撑亚胺离子，而是失去氮原子形成碳正离子中间体，再与亲核中心作用。



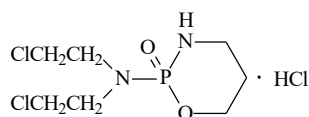
还有一种结构改造的方法是在芳酸侧链上进行取代，如引入天然的氨基酸，以其增加药物在肿瘤部位的浓度和亲和力，提高药物的疗效。例如用苯并氨酸为载体的美法仑(Melphalan)。但是早期的这些增加药物在肿瘤部位的浓度和亲和力的设想并没有获得成功。

2. 氮甲



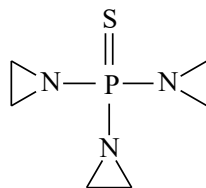
本品是我国在分灶 Melphalan 和合成氨基酸氮芥过程中得到的产物。对氨基进行酰化常常是用来降低药物毒性的方法之一。本品在体内经代谢生成 Melphalan 而发挥抗肿瘤作用，毒性比 Melphalan 小。

3. 环磷酰胺



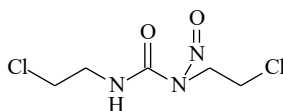
Cyclophosphamide 是在氮芥的氮原子撒谎那个连有一个吸电子的环状磷酰胺内酯。有报道认为在肿瘤组织中磷酰胺酶的活性高于正常组织，以此为目的合成了一些含磷酰胺基的前药，希望能在肿瘤组织中被磷酰胺酶催化裂解成活性的去甲氮芥而发挥作用。另外磷酰基吸电子基团的存在，可使氮原子上的电子云密度得到降低，氮原子的亲核性也降低了氯原子的烷基化能力使毒性降低。环磷酰胺在体外对肿瘤细胞无效，只有进入体内后，经过活化才能发挥作用。研究表明环磷酰胺在体内的活化的部位是肝脏而不是肿瘤组织。环磷酰胺的代谢途径参见课本图 7-1。其中丙稀醛 (Acrolein)、磷酰氮芥(Phosphamidemustard)、去甲氮芥 (Normustard) 都是较强的烷化剂。磷酰氮芥上的游离羟基在生理 pH 条件下解离成负氧离子，该负氧离子的电荷分散在磷酰胺的 2 个氧原子上，降低了磷酰基对氮原子的吸电子作用，而使磷酰氮芥仍具有较强的烷基化能力。

4. 噻替哌



氮芥类，尤其是脂肪氮芥类药物是通过转化为乙撑亚胺活性中间体而发挥烷基化作用，在此基础上合成了一些直接含有活性的乙撑亚胺基团的化合物。同样为了降低乙撑亚胺基团的反应活性，在氮原子上用吸电子基团取代，以达到降低其毒性的作用。在和 DNA 作用时，Thiotepa 结构中的氮杂环丙基团分别和核苷酸中的腺嘌呤、鸟嘌呤的 3N 和 7-N 进行烷基化。

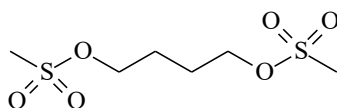
5. 卡莫司汀



Carmostine 属于亚硝基脲类抗肿瘤药，这类药物的结构特征是具有 β -氯乙基亚硝基脲的结构单元，具有广谱的抗肿瘤活性。由于结构中的 β -氯乙基具有较强的亲脂性，易通过血脑屏障进入脑脊液中，因此适用于脑瘤、转移性脑瘤及其中枢神经系统肿瘤、恶性淋巴瘤等的治疗。其主要副作用为迟发性和累积性骨髓抑制。

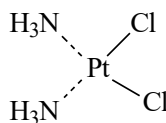
在亚硝基脲的结构中，由于 N-亚硝基的存在，使得连有亚硝基的氮原子与相邻的羰基之间的键变的不稳定，在生理 pH 环境下易发生分解，生成亲核性试剂与 DNA 的组分产生烷基化，达到治疗的作用。

6. 白消安



烷化剂和体内大分子之间的反应，其实质是亲核性的取代反应。烷化剂上有较好的离去基团，在和生物大分子反应时，和通过生成正碳离子的途径与生物大分子发生 SN_2 的反应；或通过直接和生物大分子按 SN_1 的方式进行烷基化。因此，凡是具有此类结构特征的有机化合物均有可能成为具有抗肿瘤作用的生物烷化剂。磺酸酯类和卤代多元醇类化合物即属于此类非氮芥类的烷化剂。

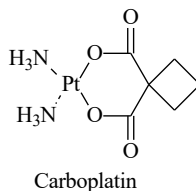
7. 顺铂



Cisplatin 的作用机制是使肿瘤细胞 DNA 复制停止，阻碍细胞的分裂。

当前铂配合物的研究方向是寻找高效低毒的药物、研究构效关系和探索铂配合物分子水平抗肿瘤作用机制。为了克服 Cisplatin 的缺点，用不同的胺类（乙二胺、环己二胺等）和各种酸根（无机酸、有机酸）与铂（II）络合，合成了一系列铂的配合物。

卡铂（Carboplatin）是上世纪 80 年代开发的第二代铂配合物，其生化性质、抗肿瘤活性和抗癌谱与顺铂相似。肾毒性、消化道反应和耳毒性均较顺铂低。

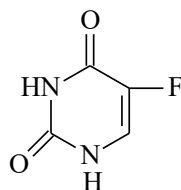


【核心笔记】抗代谢药物 Antimetabolic Agents

抗代谢物通过抑制 DNA 合成所需的叶酸、嘌呤、嘧啶及嘧啶核苷酸途径，从而抑制肿瘤细胞的设那个村和复制所必需的代谢途径，导致肿瘤细胞死亡。抗代谢药物在肿瘤的化学治疗上仍占有较大的比重，约为 40% 左右。抗代谢抗肿瘤药物的抗癌谱相对于烷化剂比较窄，临床上多用于白血病、茸毛上皮瘤，对某些实体瘤也有效。

抗代谢物的结构与代谢物很相似，且大多数抗代谢物是将代谢物的结构作细微的改变而得。例如利用生物电子等排体原理，以 F 或 CH_3 代替 H，S 或 CH_2 代替 O， NH_2 或 SH 代替 OH 等。常用的抗代谢药物有嘧啶拮抗物、嘌呤拮抗物、叶酸拮抗物等。

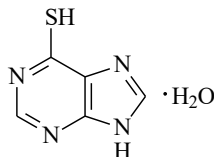
1. 氟尿嘧啶



本品为尿嘧啶衍生物。尿嘧啶掺入肿瘤组织的速度较其他嘧啶快。以卤原子代替氢原子合成的卤代嘧啶衍生物中，5-FU 抗肿瘤作用最好。由氟原子取代尿嘧啶中的氢原子，由于氟的原子半径和氢的原子半径相近，氟化物的体积与原化合物几乎相等，加之 C-F 键特别稳定，在代谢过程中不易分解，能在水平代替正常代谢物，因而是胸腺嘧啶合成酶（TS）抑制剂。

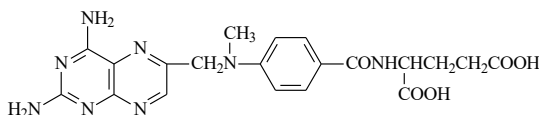
氟尿嘧啶的疗效虽好，但毒性也较大，可引起严重的消化道反应和骨髓抑制等副作用。为了降低毒性，提高疗效，研制了大量的衍生物。根据氟尿嘧啶的结构特点，其分子中的 N² 是主要的修饰部位。替加氟、双氟氟尿嘧啶、卡莫氟、氟铁龙等均为前药，在体内转化为氟尿嘧啶发挥作用，所以毒性较氟尿嘧啶低。

2. 巯嘌呤，6-MP



巯嘌呤为嘌呤类抗肿瘤药。6-MP 水溶性较差，研究者从人工合成胰岛素中用亚硫酸钠可使 S-S 键断裂形成水溶性 R-S-S-Na 衍生物中受到启发，合成了磺巯嘌呤钠，增加了药物的水溶性。生成的 R-S-S-Na 键可被肿瘤细胞中巯基化合物和酸性介质选择性分解、释放出 6-MP。这对肿瘤可能有一定的选择性，因肿瘤组织 pH 较正常低，巯基化合物含量也比较高。

3. 甲氨蝶呤



叶酸是核酸生物合成的代谢物，也是红细胞发育的重要因子，临床用作抗贫血药。叶酸缺乏时，白细胞减少，因此叶酸的拮抗剂可用于缓解白血病。

本品为叶酸的拮抗剂，和二氢叶酸还原酶的亲和力比二氢叶酸强 100 倍，几乎是不可逆的和二氢叶酸还原酶结合，使二氢叶酸不能转化为四氢叶酸，从而影响辅酶 F 的生成，干扰修哦鸟苷鲜明的脱氧核苷酸和嘌呤核苷酸的合成，因而对 DNA 和 RNA 的合成均可抑制，阻碍肿瘤细胞的生长。

【核心笔记】抗肿瘤抗生素 Anticancer Antibiotics

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。现已发现的抗肿瘤抗生素有许多种，这些抗生素大多是直接作用于 DNA 或嵌入 DNA 干扰模板的功能，为细胞周期非特异性药物。

抗肿瘤抗生素按化学结构可分为多肽类抗生素和蒽醌类抗生素。多肽类抗生素有放线菌素 D、博来霉素等；蒽醌类抗生素有阿霉素米托蒽醌等。

【核心笔记】抗肿瘤的植物药有效成分及其衍生物

抗肿瘤的植物药有效成分及其衍生物有喜树碱类、鬼臼生物碱类、长春碱类和紫杉烷类等。

第 10 章 抗生素

考研提纲及考试要求

考点：青霉素及半合成青霉素类
考点：头孢菌素及半合成头孢菌素
考点：非经典的 β -内酰胺抗生素及 β -内酰胺酶抑制剂
考点：酸性条件下不稳定
考点：碱性条件下不稳定
考点：和金属离子的反应
考点：大环内酯类抗生素

考研核心笔记

【核心笔记】概述 Introduction

抗生素是某些微生物的代谢产物或合成的类似物，在小剂量的情况下能抑制微生物的生长和存活，而对宿主不会产生严重的毒性。在临床应用上，多数抗生素是抑制病原菌的生长，用于治疗细菌感染性疾病。除了抗感染外，某些抗生素还具有抗肿瘤活性，用于肿瘤的活化学治疗。

抗生素的主要来源是生物合成（发酵），也可以通过化学全合成和半合成方法制得。半合成抗生素是在生物合成抗生素的基础上发展起来的，针对生物合成抗生素的化学稳定性、毒副作用、抗菌谱的特点等存在的问题，通过结构改造，旨在增加稳定性，降低毒副作用，扩大抗菌谱减少耐药性，改善生物利用度和提高治疗效果。

本章主要介绍用于细菌感染疾病治疗种常用的抗生素，如 β -内酰胺类抗生素、四环素类抗生素、氨基糖甙类抗生素、大环内酯类抗生素等。

抗生素杀菌作用的主要机制有四种

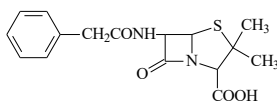
①抑制细菌细胞壁的合成，如 β -内酰胺类抗生素。哺乳类动物的细胞只有细胞膜而没有细胞壁，不受这类药物的影响。②与细胞膜相互作用，而影响膜的渗透性，这对细菌具有致命的作用。这类抗生素有多粘菌素和短杆菌素。③干扰蛋白质的合成。干扰蛋白质的合成意味着细胞存活所必需的酶不能被合成，这类抗生素包括利福霉素类、氨基糖甙类、四环素类和氯霉素类。④抑制核酸的转录和复制。抑制核酸的功能阻止了细胞分裂和（或）所需酶的合成。这类抗生素包括 Nalidixic Acid 和二氯基吡啶。

【核心笔记】 β -内酰胺类抗生素 β -Lactam Antibiotics

β -内酰胺类抗生素是指分子中含有由四个原子组成的 β -内酰胺环的抗生素。 β -内酰胺环是该类抗生素发挥生物活性的必需基团，在和细菌作用时， β -内酰胺环开环与细菌发生酰化作用，抑制细菌的生长。而同时由于 β -内酰胺环是由四个原子组成，分子张力比较大，使其化学性质不稳定易发生开环导致失活，因此 β -内酰胺类抗生素的抗菌活性和化学不稳定性都与 β -内酰胺环有关。根据 β -内酰胺环是否连接有其他杂环的化学结构， β -内酰胺类抗生素又可分为青霉素类（Penicillins）、头孢菌素（Cephalosporins）和非典型的 β -内酰胺抗生素类。

1. 青霉素及半合成青霉素类

青霉素 G Benzylpenicillin



青霉素的结构特征可从 2 个角度来分析：可以认为它是由 β -内酰胺环、四氢噻唑环及侧链构成，也可以看成由 Cys（半胱氨酸）、Val（缬氨酸）及侧链构成。

重,但是可以预知也是应该避免发生的不良反应。急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统功能,慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。致癌(carcinogenesis)、致畸胎(teratogenesis)、致突变(mutagenesis)三致反应也属于慢性毒性范畴。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的是有限的,过量用药是十分危险的。

(3) 后遗效应(residual effect) 后遗效应是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如长期应用肾上腺皮质激素停药后肾上腺皮质功能低下数月内难以恢复。

(4) 停药反应(withdrawal reaction) 突然停药后原有疾病的加剧,又称回跃反应(rebound reaction),例如长期服用可乐定降血压,停药次日血压将激烈回升。

(5) 变态反应(allergic reaction) 变态反应是一类免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后,经过接触 10 天左右敏感化过程而发生的反应,也称过敏反应(hypersensitive reaction)。常见于过敏体质病人。临床表现各药不同,各人也不同。反应性质与药物原有效应无关,用药理拮抗药解救无效。反应严重程度差异很大,与剂量也无关,从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制,肝肾功能损害、休克等。可能只有一种症状,也可能多种症状同时出现。停药后反应逐渐消失,再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身,可能是其代谢物,也可能是药剂中杂质。临床用药前常做皮肤过敏试验,但仍有少数假阳性或假阴性反应。可见这是一类非常复杂的药物反应。(青岛掌心博阅电子书)

(6) 特异质反应(idiosyncrasy) 少数特异体质病人对某些药物反应特别敏感,反应性质也可能与常人不同,但与药物固有药理作用基本一致,反应严重程度与剂量成比例,药理拮抗药救治可能有效。这种反应是免疫反应,故不需预先敏化过程。现在知道这是一类药理遗传异常所致的反应,例如对骨骼肌松弛药司可林特异质反应是由于先天性血浆胆碱酯酶缺乏。

【考研核心笔记】药物剂量与效应关系

药理效应与剂量在一定范围内成比例,这就是剂量-效应关系(dose-effect relationship)。由于药理效应与血药浓度的关系较为密切,故在药理学研究中更常用浓度-效应关系(concentration-effect relationship)。用效应强弱为纵座标、药物浓度为横座标作图得直方双曲线(rectangular hyperbola)。如将药物浓度改用对数值作图则呈典型的对称 S 型曲线,这就是通常所讲的量效曲线。药理效应强弱有的是连续增减的量变,称为量反应(graded response),例如血压的升降、平滑肌舒缩等,用具体数量或最大反应的百分率表示。有些药理效应只能用全或无,阳性或阴性表示称为质反应(all-or-none response 或 quantal response),如死亡与生存、抽搐与不抽搐等,必需用多个动物或多个实验标本以阳性率表示。用累加阳性率对数剂量(或浓度)作图也呈典型对称 S 型量效曲线。(青岛掌心博阅电子书)

从上述两种量效曲线可以看出下列几个特定位点:最小有效浓度(minimum effective concentration),即刚能引起效应的阈浓度(threshold concentration)。如果横座标用剂量表示,将“浓度”改为“剂量”即可,下同。半数有效量(median effective dose)是能引起 50%阳性反应(质反应)或 50%最大效应(量反应)的浓度或剂量,分别用半数有效浓度(EC₅₀)及半数有效剂量(ED₅₀)表示。如果效应指标为中毒或死亡则可改用半数中毒浓度(TC₅₀)、半数中毒剂量(TD₅₀)或半数致死浓度(LC₅₀)、半数致死剂量(LD₅₀)表示。继续增加浓度或剂量而效应量不再继续上升时,这在量反应中称为最大效能(maximum efficacy),反映药物的内在活性。在质反应中阳性反应率达 100%,再增加药量也不过如此。如果反应指标是死亡则此时的剂量称为最小致死量(minimum lethal dose)。药物效应强度(potency)是指能引起等效反应(一般采用 50%效应量)的相对浓度或剂量,反映药物与受体的亲和力,其值越小则强度越大。药物的最大效能与效应强度含意完全不同,二者并不平行。例如利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较氢氯噻嗪的效应强度大于呋塞米,而后的最大效能大于前者。药物的最大效能值有较大实际意义,不区分最大效能与效应强度只讲某药较另药强若干倍是易被误解的。量效曲线中段斜率(slope)较陡的提示药效较激烈,较平坦的提示药效较温和。但在质反应曲线,斜率较陡的曲线还提示实验个体差异较小。曲线上的每个具体数据常用标准差(standard deviation)表示个体差异(individual variation)。

TD₅₀/ED₅₀ 或 TC₅₀/EC₅₀ 的比值称为治疗指数(therapeutic index),是药物的安全性指标。治疗指数为 4 的药物相对治疗指数为 2 的药物安全。由于 TD 与 ED 两条量曲线的首尾可能重叠,即 ED₉₅ 可能大于