

反映了T和B淋巴细胞之间的差异的看法,未免过于简单化了。

淋巴细胞对X线敏感性的差异,在中子照射后也可看到。这种未受到刺激的淋巴细胞对X线和中子的反应是相同的。敏感和不敏感组份的r.b.e.值均为1。受过刺激的细胞群对X线和中子的反应表现出一定差异。X线或中子照射后,用摄取 $^{125}\text{I}$ UdR来估测转化。得出照后48小时的r.b.e.值为2.0~2.4,照后72小时则大约为2。有趣的是,从不同的淋巴细胞亚群(无论是转化了的还是未转化的)的损伤所得到的r.b.e.值都是相同的。

用淋巴细胞非稳定性畸变来估测的从Hammer-smith回旋加速器产生的中子相对于 $^{60}\text{Co}$ γ线的r.b.e.,在2戈瑞~0.27戈瑞的剂量范围内为4.7~23。这些值比我们未转化的淋巴细胞致死所估测的为大,且减少了转化指数。这意味着,在任一剂量下,X线或中子照射后淋巴细胞群细胞空虚的程度

是相等的(即细胞致死的r.b.e.为1),在这种情况下测定染色体的异常,中子的r.b.e.为4.7~23。但是,如果在染色体损伤水平相似条件下测定r.b.e.时,X线照射后存活下来的淋巴细胞占原有细胞数的比例将比同剂量的中子要小得多。如果这种损伤导致淋巴细胞死亡,或者转化作用的抑制以任何方式与引起染色体异常有关的话,就可能造成对从染色体畸变率来估算r.b.e.的误差。

只要淋巴细胞在体内的反应和在体外相同,我们就可以预期,处于血液循环中的淋巴细胞损伤的r.b.e.值是比较小。淋巴细胞致死的r.b.e.值为1和转化的r.b.e.值为2,比其它许多组织细胞所见的值要低,特别在低剂量时尤其如此。因此,很可能白细胞数的减少和随之而来的免疫反应的丧失,并不是限制中子治疗剂量的一个主要因素。

(Hedges MJ等: Int J Radiat Biol 33(3) : 291~300, 1978 (英文)曹和姪 陈顺乐译 徐承熊校)

## 二丁酰环腺苷一磷酸对小鼠肿瘤和正常组织辐射敏感性的影响

Sutherland及其同事于1958年发现环腺苷一磷酸(cAMP),此后不久又发现了腺苷酸环化酶。激活腺苷酸环化酶或抑制cAMP磷酸二酯酶的制剂能增高细胞cAMP的水平。影响细胞辐射敏感性的制剂,已知有前列腺素 $E_1$ 和Ro-20-1724 [4-(3-丁氧基-4-甲氧苄基)-2-咪唑二酮],它们使细胞cAMP增高,其原因有二,一是刺激了腺苷酸环化酶,二是抑制了磷酸二酯酶。前列腺素 $E_1$ 和Ro-20-1724于照射前加到CHO(中国田鼠卵巢)细胞中,增加了照射细胞的存活。

Scaife用增高细胞cAMP的化合物处理同步的人肾T细胞,观察到被照射细胞的分裂加速,并使X线引起的有丝分裂延迟减少。同样,Boynton和Evans证明了在照射前注射茶碱咖啡碱或二丁酰cAMP缩短了S-180腹水癌细胞的有丝分裂抑制期。

Lehnert证明cAMP磷酸二酯酶抑制剂二甲基氨基利血平(DL-152),照射前45分钟按80毫克/公斤给予时,小鼠全身照射的平均致死剂量从1150拉德增至1600拉德。V-79细胞,在照射期间细胞cAMP增高时,发现存活曲线的肩宽增加,曲线指数部分的斜率降低。发现相同类型的细胞亚致死损伤的

修复是由于细胞cAMP水平增高。

本文目的是比较照射前腹腔注射二丁酰cAMP对增生毛囊、小肠、肺纤维肉瘤显微转移(micrometastases)的辐射敏感性以及对两种不同乳腺癌的TCD $_{50}$ 的影响。

### 材 料 和 方 法

小鼠,实验用动物为无特殊病原的3月龄雄性和雌性的C $_3$ Hf/BU小鼠。

毛存活试验:于照射前3天,在麻醉下(60毫克/公斤戊巴比妥钠)拔掉右后小腿和大腿的毛。腹腔注射二丁酰cAMP(30毫克/公斤),随后用Picker X线机照射增生毛囊,照射条件是50千伏峰值,36毫安,1.6毫米铝滤过板。照射后第17天,小腿和大腿剃毛后20~24小时,给每只动物的3个区域照相,每个区域约2平方毫米,由照片计数活存的毛。

空肠隐窝干细胞存活试验:用Withers和El-kind的方法。简言之,照射前4小时给动物腹腔注射和不注射二丁酰cAMP(30毫克/公斤),然后全身照射。每组5只小鼠,装在有机玻璃盒中进行γ线照射, $^{137}\text{Ba}$ 源距体中心28厘米,剂量率260拉德/

分。照射后3/3天杀死动物,取2块空肠横切片,进行显微镜观察,以便测定再生隐窝活存细胞数,假定每个隐窝活存细胞数遵循波松分布。

肺显微转移活存试验:依前述方法制备纤维肉瘤单细胞悬浮液,并经尾静脉注入( $1.8 \times 10^5$ 细胞/动物)。注射后第4天,预先注射或不注射二丁酰cAMP(30毫克/公斤)的小鼠,在麻醉下照射整个胸腔。用双源 $^{137}$ 铯机器照射,照射野为3.0厘米,剂量率1020拉德/分。照射后14天,杀死动物,用Bouin's液固定肺,计数活存的转移灶。

TCD<sub>50</sub>试验:用两种肿瘤。一种是移植第四代的乳腺癌MDA-MCa-4,10微升中约含有 $3 \times 10^5$ 活细胞,肌肉注射到右后小腿。肿瘤的三个垂直直径平均为8毫米时照射之。第二种肿瘤是移植第七代的肿瘤,这种肿瘤最初发现于早期接受2100拉德的 $\gamma$ 线照射的C<sub>3</sub>H雌性小鼠颈部的外周。组织学观察,肿瘤是未分化乳腺癌,称为MCA-K。10微升含有约 $5 \times 10^5$ 细胞,肌肉注射至右后小腿,每个肿瘤照射的平均直径为8毫米。根据Suit和Shalek's方法计算控制50%动物肿瘤的照射剂量(TCD<sub>50</sub>),在照射后120天,评价肿瘤的局部控制情况。

活存曲线:将毛,空肠隐窝干细胞和纤维肉瘤肺转移的活存数在半对数坐标纸上绘制成剂量函数曲线,它是用最小二乘方回归分析法计算的数据绘制的,计算时根据方差的平方的倒数加权数据。

二丁酰cAMP对自然播散的影响:研究TCD<sub>50</sub>的大多数动物,当MCA-4和MCA-K的复发直径分别达到20和15毫米时处死。肿瘤被控制的动物在照射后120天进行肺转移的宏观检查。

## 结 果

增生毛囊剂量反应曲线:测定了毛囊细胞的活存曲线。对照活存曲线D<sub>0</sub>值为185拉德,与早期报告的用不同方法测定D<sub>0</sub>值197拉德一致。二丁酰cAMP处理的动物活存曲线,显示出两种不同的群体,A群体是与对照组有相同的敏感性,其D<sub>0</sub>为202拉德,但向右位移;B是有耐力的群体,D<sub>0</sub>为450拉德。

空肠细胞剂量反应曲线:照射前4小时腹腔注射二丁酰cAMP(30毫克/公斤)使隐窝再生细胞的活存在所有剂量水平上约高1.2~2.5倍。根据两组D<sub>0</sub>值推断,预先注射二丁酰cAMP对隐窝再生细胞的敏感性无明显变化。

肺内纤维肉瘤显微转移的剂量反应曲线:实验剂量范围在300~900拉德之间。照射前注射二丁酰

cAMP的转移敏感性似乎与对照组相同。虽然二丁酰cAMP处理动物的D<sub>0</sub>是162拉德(136~201),对照组D<sub>0</sub>是238拉德(205~284),这主要受肩宽变化的影响,正如以前对V-79体外培养细胞所描述的那样。肿瘤的120天TCD<sub>50</sub>,观察两种肿瘤的结果,见表1。

表1 预先注射和不注射二丁酰cAMP平均直径为8毫米的MCA-4和MCA-K照射的TCD<sub>50</sub>/120天

	TCD <sub>50</sub> 对照	TCD <sub>50</sub> cAMP
MCA-4	6711(6534~6892)	6720(6524~6921)
MCA-K	4818(4586~5062)	4678(4344~5038)

表1说明,预先注射二丁酰cAMP对照射后12天的50%治愈剂量没影响。MCA-4对照组的TCD<sub>50</sub>是611拉德(6534~6892),比以前发表的TCD<sub>50</sub>稍高,但与二丁酰cAMP处理的肿瘤没差别。MCA-K的TCD<sub>50</sub>比其它的乳腺癌低,但是,二丁酰cAMP处理组与未处理组之间没差别。

二丁酰cAMP对肿瘤复发动物和治愈动物照,后120天肺转移发生率的影响,见表2。

表2 肿瘤复发动物和治愈动物照射后120天肺转移的发生率

	MCA-4	MCA-K
治愈对照	0/8	34/79
治愈加cAMP	0/19	5/18
复发对照	16/36	36/37
复发加cAMP	25/36	34/35

选择MCA-4和MCA-K的肿瘤直径分别为20和15毫米的肿瘤复发动物

从表2可见,照射前无论是否用二丁酰cAMP处理,治愈动物的MCA-4肺转移的发生皆为零。在用二丁酰cAMP处理的肿瘤复发动物的肺转移发生率较高,但是不明显。肿瘤局部控制的动物MCA-K在120天有肺转移,但是二丁酰cAMP对该组的肺转移发生率没明显影响。肿瘤复发的动物,无论用二丁酰cAMP处理与否,肺转移发生率几乎都是97%。根据这些资料可以得出结论,肿瘤照射前一次注射二丁酰cAMP对原发瘤MCA-K或复发瘤MCA-4的肺自然转移没影响。

## 讨 论

V-79细胞整个分裂周期细胞cAMP水平与辐

射敏感性相关关系表明,细胞cAMP水平最高时,即S期,外推值很高。相反地,有丝分裂细胞cAMP含量最低时,外推值为1。

Friedman断定,大多数增殖细胞周期的cAMP含量的变化,不论细胞类型如何,都在有丝分裂期减低,这与有丝分裂期一般地对辐射较敏感有关系。

这些工作揭示出另一相关关系,我们比较了HeLa细胞整个细胞周期的辐射敏感性与同步后不同时期的cAMP含量的关系,结果表明S期细胞和G<sub>1</sub>细胞cAMP含量高,辐射敏感性低,而在G<sub>1</sub>/S交界, G<sub>2</sub>和M期细胞cAMP含量低, X线照射后的活存低。在V-79非同步繁殖中, cAMP浓度的增高导致活存曲线肩宽的增加以及亚致死损伤修复能力的增强。然而,曲线的指数部分对辐射的敏感性更高。

剃毛后的第3天,增生的毛囊和肠的干细胞都未被同步化,但是这二个正常的增生系统对二丁酰cAMP预先注射都显示出活存较高,相反地, cAMP对直径为8毫米的两种不同的乳线癌的辐射敏感性没影响。有必要指出,白血淋巴瘤细胞cAMP的浓度较正常淋巴细胞低。一般地,病毒转化了的成纤维细胞cAMP含量约降低到正常对照的50%。认为转化细胞的许多特性,至少一部分是由于cAMP低水平引起的。关于非转化细胞体外加入cAMP或增高cAMP的化合物时,对其辐射敏感性发生什么影响,尚未有报告。根据我们的体内实验结果,短时间的接触二丁酰cAMP似乎就能保护正常组织的活存,而对两种乳腺癌的TCD<sub>50</sub>以及纤维肉瘤显微转移的敏感性则无影响。

(Dubravsky N B 等: Radiol 126 (3): 709, 1978 (英文) 李淑珍译 林汉 葛忠良校)

## 过氧化物歧化酶对X线照射小白鼠白细胞的防护作用

Petkau 等发现过氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, 简称SOD) 具有预防照射引起的白细胞、粒细胞、淋巴细胞和血小板减少的作用。尤其在550和675拉德照射后,使用内源性酶能促进细胞恢复,而早期血相恢复是由于该酶对骨髓干细胞有明显防护作用之结果。该酶能使辐照引起氧化物离子( $O_2^{\cdot-}$ )  $\xrightarrow{\text{歧化酶}}$   $H_2O_2 + [O]$ , 从而保护干细胞的增殖能力,同时也防护分化为红细胞的那部分干细胞,这些作用导致照射小白鼠早期红细胞恢复。

实验用6周龄雌性小白鼠,辐照剂量0~675拉德,剂量率100拉德/分。冰冻牛的SOD溶于0.9%的灭菌生理盐水,浓度1.4毫克/毫升。用药组(简称SOD组)动物在照射前和照射后1小时,静脉注射SOD35微克/克体重,对照组(简称NS组)小鼠以同样途径给相同体积的生理盐水。每次实验给药组 and 对照组各取5只小鼠于照后4~28天取血,放入含有抗凝清洁试管内。血样本处理后以标准方法分别计数血小板、粒细胞、淋巴细胞,粒细胞和淋巴细胞是根据总数和分类计数算出,分类最少要计100个白细胞。

净化了的牛红细胞SOD的平均比活性为3176±414单位/毫克蛋白质,分子量32600。

30只小白鼠的股骨用McCoy 5A培养剂冲

洗出骨髓细胞,加入15%胎牛血清,青霉素100国际单位/毫升, Fungizone 0.25微克/毫升和链霉素100微克/毫升,将冲洗出的骨髓细胞沉淀,用等渗生理盐水洗涤二次,然后用血球计数器计数。分离上层残余红细胞,沉淀有核细胞,最终沉淀物悬浮于蒸馏水, 12000×g离心机离心沉淀,对上清液进行SOD测定。

结果指出, NS组和SOD组小白鼠在550拉德照前和照后1小时给予NS或SOD处理,两组动物都先是下降然后由于新生成的粒细胞的补偿而逐渐恢复,但NS组白细胞下降比SOD组严重且持续时间较长。一旦下降终止而出现逆转(NS组在照后15天, SOD组在照后11天)时,两组粒细胞恢复的时间过程大致平行,表明两组的粒细胞生成的动力学相似。但NS组粒细胞减少较严重且开始恢复时间比SOD组延迟4天。因此, NS组粒细胞在照后28天以后还没有完全回复到正常值,而SOD组粒细胞在照后22天就已达到或超过正常值以上。淋巴细胞和血小板计数表明,除了两组淋巴细胞在28天都没有恢复到正常值外,其恢复时间过程与上述相仿。SOD组血小板数在第8天回升, 22天达到正常值。NS组在12天出现回升, 28天恢复到正常值。上述造血细胞恢复和各类细胞改善都是本品的作用结果。小白鼠经550和675拉德照前和照后1小时给