

- 168, 1977.
25. Mirakhmedov A K et al: Abstract 6th ICRR, Tokyo, P.171, 1979.
26. Gholipour-Khalili K et al: ibid, P.167 1979.
27. Yonei S et al Radiat Res, 75 : 31, 1978.
28. Medvedev, B I et al: Proc 4th Int Congr IRPA, Paris, P. 217, 1977.
29. Кузин АМ и др: ЦАН СССР, 233 : 979, 1977,
30. Kanakura T et al: Natl Inst Radiol Sci Ann Rept, Japan, P.27, 1977~1978.
31. Соболев АС и др: ЦАН СССР, 232 : 1445 1977.
32. Kydryashov Y B et al: Proc 4th Int Congr IRPA, Paris, P.1299, 1977.
33. Soltysiak-Pawluczuk D et al: Int J Radiat Biol, 29 : 547, 1976.
34. 中国医学科学院分院四室:放射医学4(总8期): 97, 1976.
35. Asami K et al: Natl Inst Radiol Sci Ann Rept, Japan, P.25, 1977~1978.
36. Konings A W T et al: Life Sci, 15 : 491 1974.
37. Konings A W T et al: Abstr, 11th Ann Meeting Eur Soc Radiat Biol, Edinburgh, 1975.
38. Рыскулова, С Т и др: Радиобиология, 16 : 652, 1976.
39. Quastel M R et al, Abstract 6th ICRR, Tokyo, P.217, 1979.
40. Рыскулова С Т, Радиобиология, 16 : 115 1976.
41. Konings A W T et al: Int J Radiat Biol, 28 : 589, 1975.
42. Mitchel R E J, Abstract 6th ICRR, Tokyo, P.167, 1979.
43. Facchini A et al: Radiat Res, 68 : 339, 1976.
44. Koteles GJ et al: Nature, 259 : 507, 1976
45. Kubasova T et al: Proc 4th Int Congr. IRPA, Paris, P.1203, 1977.
46. Braeman J et al: Brit J Radiol, 47 : 297 1974.
47. Baral et al, Acta Radiol Ther Phys, Biol, 15 : 149, 1976.
48. Yosef HMA et al: Br J Radiol, 49 : 295, 1976.
49. Bricarelli FD et al: ibid, 50 : 235, 1977.
50. Ilber PLT et al, ibid, 44 : 834, 1971.
51. Vanghan-Smith S et al, Int J Radiat Biol, 25 : 73, 1974.
52. Song C W et al: Br J Radiol, 48 : 504. 1975.
53. Sztanyik L B: At Energy, 12 : 169, 1974
54. Zermeno A et al: Radiat Res 39 : 669, 1969.
55. Meinke W et al: J Mol Biol, 78 : 43, 1973
56. Meinke W et al: ibid, 86 : 757, 1974.
57. Kuo T M et al: Proc Natl Acad Sci USA, 72 : 5004, 1975.
58. Elkind M M et al: Int J Radiat Biol, 22 : 75, 1972.
59. Sherman C W et al, Arch Biochem Biophys, 182 : 573, 1977.
60. Ormerod M G et al: Biochim Biophys Acta, 228 : 343, 1974.
61. Стражевская НБ и др: Радиобиология 17 : 163, 1977.
62. Konings A W T: Abstr 14th Ann Meeting Eur Soc Radiat Biol, Jülich, 1978.
63. Warters R L et al: Curr Top Radiat Res Q 12 : 389, 1977.
64. Dubravsky N B et al, J Cell Biol 70 : Abstr 95, 1976.
65. Kubasova T et al: Int J Radiat Biol, 27 : 325, 1975.
66. Kubasova T et al: ibid, 29 : 533, 1976.

WR-2721 的抗辐射作用与临床应用的展望

抗辐射药物的研究已经有30年的历史了。在这期间许多国家先后投入了不少的人力,开展抗辐射药物的研究,合成和筛选了大量的化合物,找到了一些有效的化合物,其中研究最广泛和较深入的是氨巯基类化合物,如半胱胺、胱胺、AET和四氢噻唑等。

研究抗辐射药物的目的,最初是想预防辐射事故或核武器对人的全身辐射效应,近年来逐渐转变到改进恶性肿瘤放射治疗方面⁽¹⁾。但至今尚没有一个药物能理想地用于临床放疗实际。六十年代初期发现S-(2-巯乙基)硫代磷酸钠(WR-638或Цистафос)有较好

的抗辐射作用^[2]，以后相继合成和开展了氨基硫化合物硫代磷酸酯的抗辐射研究。1969年Piper等报导了S-2-(3-氨基丙基氨基)乙基硫代磷酸(WR-2721或Гаммафос, 结构式: $H_2NCH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2SPO_3H_2 \cdot XH_2O$)的抗辐射作用^[3]。后来大量的研究证明, WR-2721 辐射防护 效价高, 毒性较低, 对正常组织的防护作用高于对肿瘤组织的防护作用, 对 neutron [线能量传递 (LET) 高的辐射] 的损伤有一定的防护作用。因而近十年来引起很多人的重视, 认为此药物有可能用于临床放疗实践。本文简要评述 WR-2721 的抗辐射作用与临床应用的可能性。

一、WR-2721的抗辐射作用

WR-2721对X线照射小鼠造血型死亡 ($LD_{50/30}$) 有较高的防护作用, 给药量250和500毫克/公斤时剂量减低系数 (DRF) 分别为2.3和2.7, 比AET, MEA, WR-638和5-羟色胺等效果都高^[4]。Yuhas(1970)用四种品系小鼠研究了 WR-2721 的有效药量范围为40~560毫克/公斤, 其DRF = 1.2~2.78。DRF的大小与药量有关, 两者的关系为指数函数。给药量为200~250毫克/公斤时DRF即可达到2.0以上, 此药量相当毒性 LD_{50} 的25~43%^[5]。不过苏联学者报告的WR-2721的有效药量和抗辐射效价都比较低^[6,7]。WR-2721和WR-638(500毫克/公斤)对小鼠辐射防护作用的有效时间范围约2小时, 以照前15~30分钟给药效果最好, WR-2721 (DRF = 2.7) 比WR-638 (DRF = 2.0) 的防护效果更高一些^[4]。

WR-2721对X线照射小鼠的肠型死亡 ($LD_{50/6\sim7}$) 也有较好的防护作用, 照前15~30分钟给药, DRF可达1.34~2.1, 但比对造血型死亡的防护作用有明显降低^[4,8~11]。WR-2721对中枢神经型死亡无防护作用, 当给药量大时 (500毫克/公斤) 还加重动物的辐射损伤^[4]。

据Выгодская等 (1975) 年报告, WR-2721对 γ 线分次照射小鼠也有抗辐射作用^[12]。小鼠每天受300伦照射共5次或每天400伦照射共4次, 每次照射前15分钟腹腔注射42~175毫克/公斤 WR-2721, 可提高小鼠活存率40~74%。平行的一次照射实验, WR-2721的最好有效药量为350~500毫克/公斤, 故分次照射下达到有效的药量仅为一次照射最好的有效药量的1/4或1/8, 这对WR-2721可能应用于临床放疗是一个支持的参考资料。

WR-2721可防止X线照射合并开放性皮肤损伤的小鼠死亡, 其DRF = 2.30, 与单纯照射时的防护效果 (DRF = 2.42) 相似^[13]。

WR-2721对大鼠和猴也有明显的辐射防护作用^[14]。大鼠受1200伦 γ 线照射前30分钟腹腔注射200或250毫克/公斤WR-2721可提高活存率42~100%。猕猴受850伦X线照射前静脉注射WR-2721可明显提高活存率 (见表1)。说明WR-2721对多种哺乳动物有抗辐射作用。不过, 在猴中所用有效药量时, 可引起轻度到深度的镇静作用, 400毫克/公斤WR-2721可有个别动物死亡。

表 1 WR-2721对猴的抗辐射作用^[14]

药 量 (毫克/公斤)	动物数	活存数	死亡时间 (天)
0	8	0	10~15(平均12.5)
400	8	3	1~4
300	9	7	1
250	6	5	1

WR-2721的抗辐射作用不仅表现在提高照射动物的活存率, 而且它还能明显减轻一些重要的辐射敏感组织的损伤。首先, WR-2721能明显减轻和改善照射小鼠的造血功能障碍。小鼠受X线照射前注射600毫克/公斤WR-2721可降低骨髓多向性造血干细胞(CFU-s)的辐射敏感性, 在有氧条件下剂量改变系数 (DMF) = 3.0, 在缺氧条件下效果降低, DMF = 1.6^[15]。WR-2721对

骨髓CFU-s的防护效果比WR-638, 胱胺和5-甲氧色胺更高一些^(15,16)。Heddle等(1975)报告, WR-2721明显减低照射小鼠骨髓细胞的微核率, DMF = 2.2~2.8⁽¹⁷⁾。Mönig等(1975)用⁵⁹Fe参入实验证明WR-2721减轻照射小鼠红细胞造血的损伤, DMF = 1.3~1.5⁽¹⁸⁾。

WR-2721对照射小鼠小肠有明显的防护作用。Sigdestad等(1975)的研究证明WR-2721能明显提高X线照射小鼠肠隐窝细胞的活存, 以给药组与对照组50%肠隐窝活存剂量比值所测得的DMF = 1.79⁽⁹⁾。WR-2721预防性给药还能明显提高1000和750拉德γ线照射小鼠照后第2或3天小肠粘膜细胞数, 这种防护作用与提高照射动物活存率相一致⁽¹⁹⁾。

机体受照射后免疫系统受到严重的抑制。保持免疫组织功能的完整不仅是放射损伤后对抗并发感染是重要的, 而且对于作为抗原性异物的肿瘤的识别能力也可能有重要意义。因此, 抗辐射药物对免疫组织的防护作用在应用于肿瘤放疗具有特别重要价值。过去的研究发现一些氨基酸类药物对免疫组织的辐射损伤只有微弱的防护作用或无防护作用。最近发现WR-2721对免疫反应B淋巴细胞和T淋巴细胞有良好的辐射防护作用。Yuhas(1972)报告WR-2721明显提高小鼠脾空斑形成细胞(T细胞依赖性B细胞复合物)的辐射抗力, DMF = 3.46⁽²⁰⁾。Harris和Meneses(1978)用混合白细胞培养中T淋巴细胞活细胞的恢复和溶细胞活性的方法, 发现WR-2721对T淋巴细胞有辐射防护作用, DMF = 1.6~1.8⁽²¹⁾。脾空斑形成细胞能产生免疫球蛋白M(IgM)抗体, T淋巴细胞在肿瘤的排斥与再生长起重要作用。因此在肿瘤放疗中合并应用WR-2721保护免疫组织对抑制肿瘤改善放疗效果是有意义的。

WR-2721还可纠正照射动物组织DNA代谢的紊乱。Wrede(1975)报告大鼠受照射

前注射WR-2721可明显减低照射引起的尿中脱氧胞苷水平的增高, DMF = 5.56⁽²²⁾。此结果说明WR-2721减轻照射引起的DNA断裂和合成抑制。

大量实验证明对X线或γ线照射有抗辐射效果的化合物, 对中子照射无效或效果较低。随着中子照射在放疗中的普遍应用, 要求抗辐射药物能从中子照射下保护正常组织, 也是一个药物应用于放疗的重要条件。WR-2721对中子照射的动物有一定的辐射防护作用, 能减低中子照射引起的造血型死亡率和肠型死亡率, 减轻肠道的损伤, 但防护效果都比X线照射下的效果低。Langendorff等(1974)报告WR-2721能减低14.7 Mev快中子照射小鼠的造血型死亡率, DRF = 1.17 ± 0.02, 而X线照射时DRF = 2.20 ± 0.07⁽¹⁰⁾。Свердлов等(1974)报告WR-2721对1.85 Mev中子照射小鼠辐射防护作用的DRF = 1.33, 对不同致死剂量水平照射时活存率提高的程度不同, 照射剂量为LD_{80/30}时效果最好, 能提高活存率42.2%, 用LD_{50/30}或LD_{100/30}照射时效果降低, 分别提高活存率25.9%或18%。WR-2721预防合并照射时屏蔽后肢骨髓或照射后输同种骨髓, 都能明显提高对中子照射小鼠的抗辐

表2 WR-2721对中子与X线照射小鼠肠道辐射损伤防护效果的比较^(9,24)

观察指标		中子照射		X线照射	
		对照	WR-2721	对照	WR-2721
LD _{50/6}	LD _{50/6} (拉德)	253	392	1277	2093
	DMF		1.6		1.64
	增加剂量(拉德)		139		816
隐窝活存曲线	Do(拉德)	95	154	455	455
	Dn(拉德)	156	175	647	1406
	DMF ⁽¹⁾		1.3		1.79
	增加剂量(拉德) ⁽²⁾		60		758

(1) WR-2721组与对照组产生50%隐窝活存剂量的比值。

(2) 50%隐窝活存增加的剂量(拉德)

射效果^(2,3)。Sigdestad等(1975, 1976)研究了裂变中子(平均能量1.2Mev)和4Mev X线照射条件下, WR-2721对小鼠肠型死亡(LD_{50/8})和小肠隐窝活存曲线参数的影响^(9,24), 实验结果列于表2。可以看出, 在中子照射时, 以LD_{50/8}测得的WR-2721DRF接近于X线照射的DMF, 以50%隐窝活存剂量测定的DMF比X线照射时低, 由这两项指标测出的增加剂量数在中子照射时都比X线照射时低得多。另外, 中子照射时由50%隐窝活存测定的DMF比由致死率测定的DMF低, 而X线照射时两者接近, 说明中子照射时WR-2721减低肠型死亡可能不单单取决于保护肠隐窝的活存。

二、WR-2721 在放疗中应用的主要基础

肿瘤周围或身体其它部位的正常组织受到射线的损伤是影响肿瘤放疗效果的重要因素。另外, 肿瘤内含有较多的对射线不敏感的缺氧细胞是影响放疗的另一因素。因此, 一些研究试图从两条途径来改善放疗效果:

(1)照前使用抗辐射药物以提高正常组织的辐射耐量, 从而可使用较大剂量的射线作用于肿瘤; (2)使用辐射致敏剂以提高肿瘤缺氧细胞对辐射的敏感性。一个抗辐射药物应用于临床放疗需具备下列条件: (1)能选择性保护正常组织, 对肿瘤组织无保护或较低程度保护; (2)分次重复照射条件下能保护正常组织; (3)与辐射致敏剂合并使用时, 毒性不相加, 两药互不影响效果; (4)毒性低, 重复给药人体能够耐受。过去找到的一些抗辐射药物由于毒性大和对正常组织缺乏选择性辐射防护作用, 因而限制了它们在临床放疗中的应用。近年来的动物实验证明, WR-2721基本上具备了上述几项条件, 因而有望应用于放疗的临床实际。

1. WR-2721对正常组织的辐射防护作用较好, 对实验肿瘤的防护效果较低(见表3与表4)。

从表3可以看出, WR-2721对造血组

织、肠道、口腔粘膜、食道、肾、免疫组织、腮腺和皮肤都有不同程度的辐射防护作用,

表3 WR-2721对正常组织的辐射防护作用

辐射损伤指标	DMF	材料来源
造血型死亡LD _{50/30}	2.0~2.78	4,5
肠型死亡LD _{50/5~7}	1.4~1.87	4,8,9,10,11
中枢神经型死亡LD _{50/0}	0.49~1.02	4
口腔粘膜死亡LD _{50/8~10}	2.1	25
食道死亡LD _{50/28}	1.4	26
肺死亡LD _{50/80~100}	1.2~1.72	26,27
肾死亡LD _{50/365}	1.5	26
造血组织, 骨髓CFU-s 活存曲线Do(空气)	3.0	15,26
骨髓CFU-s活存曲线 Do(缺氧)	1.6	15,26
⁵⁹ Fe掺入红细胞	1.3~1.5	18
骨髓有核细胞微核率	2.2~2.8	17
小肠, 肠隐窝50%活存剂量	1.79	9
小灶剂量反应曲线Do与等效剂量	2.66, 2.1	26
免疫系统, 脾空斑形成细胞 剂量反应曲线斜率	3.46	20
T淋巴细胞活存与溶细胞 活性	1.6, 1.8	21
口腔粘膜①, 中度反应与 坏死	1.7, 1.2	25
腮腺②, 腺重量(急性与 慢性损伤)	2.5, 2.3	28,29
淀粉酶浓度(急性与慢性 损伤)	1.7, 3.2	28,29
淀粉酶总量(急性与慢性 损伤)	1.8, 2.0	28,29
皮肤: 一次照射, 50%脱毛	1.67~2.09	27,30,11, 25,31
50%溃疡	2.40	32
干性脱屑	2.0	33,34
湿性脱屑	2.0	33,34
急性与晚期损伤②	1.09~1.22	35
多次照射: 50%脱毛	1.22~1.62	31
急性与晚期损伤②	1.18~1.24	35

①实验动物为狗 ②实验动物为大鼠

其中除对肺、狗的口腔粘膜坏死和部分皮肤损伤减轻程度较弱(DMF=1.2), 以及对中枢神经系统无防护作用外, WR-2721对其它正常组织都有较高的辐射防护效果。

表4材料说明, WR-2721对小鼠的移植乳腺癌, 腹水乳腺癌(MM2), 肺腺瘤,

EMT-6癌及KHT肉瘤的辐射防护作用都较低或无保护, DMF = 0.97~1.3, 与平行观察的对正常组织的保护作用低得多。但WR-2721对P388白血病细胞和 Ehrlich癌(超二倍体)却有较高的防护作用, DMF可达1.6~2.3。因此,有些学者认为WR-2721可

能不适用于血液恶性肿瘤的放疗^(15,28)。WR-2721对一次和分次照射大鼠横纹肌肉瘤BA-1112的防护作用虽较低(DMF = 1.12和1.15),对皮肤的防护作用也较低, DMF分别为1.09~1.22和1.10~1.33⁽³⁵⁾。

不过,在一定条件下WR-2721对一些

表 4 WR-2721对肿瘤组织的辐射防护作用

肿瘤类型	观察指标	DMF	材料来源
移植乳腺癌	移植成功率	1.15	32
	移植瘤出现时间	1.14	32
肺腺瘤(乌拉坦诱发)	平均肿瘤体积		
	1000~3000拉德1~4次照射	无保护	27,30
	3750拉德一次照前15分给药	对照的55%	27,30
	" " " " " " " " 90分给药	对照的83%	27,30
EMT-6癌	50%肿瘤控制剂量(TCD ₅₀)	1.3	26
	杀死细胞(空气)	1.5~2.0	36
	" " " " (急性缺氧)	1.2~1.5	36
	" " " " (慢性缺氧)	~1.0	36
KHT肉瘤	50%肿瘤控制剂量(TCD ₅₀)	1.2	34
大鼠横纹肌肉瘤BA-1112	50%肿瘤控制剂量(TCD ₅₀)	1.12~1.15	35
小鼠腹水乳腺癌(MM ₂)	50%肿瘤退化时间(TRT ₅₀)		
	4000伦一次照射(空气)	0.97	11
	" " " " " " " " (缺氧)	1.05	11
	800伦五次照射(空气)	0.98	11
	800伦" " " " (缺氧)	1.14	11
P388白血病细胞	平均活存时间	2.2	26
	剂量活存曲线D。(空气)	1.63	15
	" " " " " " D。(缺氧)	无保护	15
Ehrlich癌(超二倍体)	剂量活存曲线D。	1.7~2.3	15

实验肿瘤也可产生较高的辐射防护作用。给荷肺腺瘤的小鼠于照射前15分钟注射WR-2721,对肿瘤的防护作用较低,但给药时间延长到照前90分钟时,对肿瘤就有较高的防护作用⁽²⁷⁾。据Kollmann等(1973)用³⁵S-WR-2721研究药物在这种荷瘤小鼠中的分布与代谢,说明WR-2721对肺腺瘤防护作用在时间上的差异可能与药物的有效型——蛋白结合型的量在给药后早期很低而在给药后90分钟时大大增加有关⁽³⁷⁾。另外,在缺氧条件下WR-2721对EMT-6肿瘤辐射防护作用较低,但在有氧条件下防护系数可

达2.0⁽³⁶⁾。综上所述,WR-2721对大多数正常组织有较高的选择性辐射防护作用,尤其对临床放疗时会受到损伤的组织,如骨髓、肠、口腔粘膜、腮腺和皮肤,以及对与肿瘤的发展有关的免疫组织有较好的防护作用。WR-2721对大多数动物实验肿瘤无明显保护或比对正常组织的保护低得多。这是WR-2721可能应用于临床肿瘤放疗的重要实验依据。为什么WR-2721对荷瘤动物的正常组织与肿瘤的保护作用不同?其原因可能有二:

(1) 肿瘤内部形成的血管不丰富, 因而肿瘤组织不能像血管丰富的正常组织那样迅速地吸收药物。Utley 等 (1976) 用全身放射自显影的技术研究了³⁵S-WR-2721 在荷 EMT-6 肿瘤的小鼠中的吸收与分布, 发现药物的分布与在正常组织和肿瘤组织中的防护作用有关系。给药后6~60分钟 WR-2721 在骨髓、肠粘膜和皮肤中分布的浓度高, 对这几种组织的防护系数也高; 而脑组织和 EMT-6 肿瘤组织中药物浓度始终保持低水平, 对其防护程度也低⁽³⁸⁾。然而, WR-2721 在荷有不同肿瘤的动物中的分布并不尽相同。Washburn 等 (1974) 发现, 给荷 P-1798 淋巴肉瘤和 CA-755 腺瘤的小鼠及荷 RFT 肿瘤和 Morris7777 肝癌的大鼠静脉注射 100 和 1 毫克/公斤³⁵S-WR-2721 后, P-1798 淋巴肉瘤, CA-755 腺瘤和 RET 肿瘤中的药物浓度比肝、肾、脾、小肠、肺和骨髓等正常组织的浓度低 1.6~23.7 倍, 但大鼠 Morris7777 肝癌中的药物浓度较大, 接近正常组织中的浓度⁽³⁹⁾。WR-2721 对这种吸收药物较多的肝癌的辐射防护程度如何, 因缺乏实验资料, 尚不能肯定, 值得进一步研究。

(2) 肿瘤含的缺氧细胞比例高, 正常组织含氧合细胞较多。WR-2721 对缺氧的造

血组织的防护作用比有氧时明显降低⁽¹⁵⁾。同样, WR-2721 对缺氧的 EMT-6 肿瘤细胞和 P388 白血病细胞的防护作用明显比有氧条件下低^(15,38)。

2. WR-2721 在分次照射条件下对正常组织的辐射防护作用。

抗辐射药物能在类似于临床分次照射条件下保护机体正常组织, 也是药物应用于临床放疗的必要条件。表 3 和表 4 中部分材料说明在分次照射下 WR-2721 对皮肤有一定防护作用, 而对实验肿瘤无防护或比对正常组织的防护低。另外还有一些实验材料说明在分次照射条件下 WR-2721 对正常组织有防护作用。Echols 与 Yuhas (1976) 给分次照射的小鼠 WR-2721 (每次 200 毫克/公斤), 对辐射引起的脱毛有防护作用。尽管防护效价随每天照射的次数增多而逐渐减低, 但即使在每天 10 次照射条件下, 给药组动物辐射诱发脱毛的半数有效剂量 (ED₅₀) 仍比对照组大 1000~2000 伦 (约 25%) (表 5)。他们还指出, 在这些相同的分次照射条件下 WR-2721 对肿瘤无保护⁽³¹⁾。Utley 等 (1976) 也报告分次照射和多次给 WR-2721 对小鼠皮肤和肠道有良好的辐射防护作用, 其效价与一次照射时相似⁽⁴⁰⁾。

3. WR-2721 与辐射致敏剂合并应用。

表 5 每次照前注射 WR-2721 (200 毫克/公斤) 对辐射诱发小鼠脱毛 ED₅₀ (伦) 的影响⁽³¹⁾

每天照 射次数	RFM 小鼠 ¹³⁷ Cs 照射 60 天计分			BALB/c 小鼠: 300KvX 线照射 30 天计分		
	对照组	WR-2721 组	DMF	对照组	WR-2721 组	DMF
1	2320	4106	1.73	1007	1668	1.67
2	3504	5668	1.62	1557	2156	1.38
5	5461	7559	1.38	3003	3846	1.28
9	7365	9000	>1.22	—	—	—
10	—	—	—	3970	5022	1.25

近年来, 用辐射致敏剂提高肿瘤细胞对射线的敏感性的实验研究开展的比较多, 并取得了一些进展。如果能将抗辐射药物与辐

射致敏剂合并应用, 则进一步提高肿瘤放疗效果的可能性会更大一些。最近, Yuhas 等 (1977) 报导了 WR-2721 与使缺氧细胞对

射线致敏的Ro-07-0582〔1-(2-硝基-1-咪唑基)-3-甲氧基-丙醇〕合并应用对植入小鼠腿部肌肉1系癌细胞X线照射治疗效果的影响^{〔41〕}。实验结果证明：(1)200~600毫克/公斤Ro-07-0582与WR-2721合用毒性不相加；(2)照前单给WR-2721(400毫克/公斤)不缩短照射后肿瘤生长的时间，单给Ro-07-0582(200毫克/公斤)使照射后肿瘤生长的时间延长，两药合用也明显延长肿瘤生长的时间。照射后21天时使50%肿瘤直径达到或超过12毫米所需的照射剂量(ED₅₀)，对照组为3290拉德，Ro-07-0582组为2100拉德，WR-2721组为3050拉德，两药合用组为2250拉德。这些结果说明Ro-07-0582使肿瘤对射线致敏，预防给WR-2721不保护肿瘤，两药合用对肿瘤的辐射致敏作用与单给Ro-07-0582时相同。(3)照前给Ro-07-0582与WR-2721合用对造血组织(以LD_{50/30}为指标)的辐射防护效果有所降低。对照射部位皮肤全部脱毛和湿性脱屑的ED₅₀影响，单给Ro-07-0582时DMF=0.87~1.0，给WR-2721时DMF=1.45~1.66，两药合用时DMF=1.31~1.63，相当于单给WR-2721时防护效果的69~95%。综上所述，WR-2721与Ro-07-0582合并使用可得到与单用Ro-07-0582时使肿瘤辐射致敏的效果和单用WR-2721对皮肤的辐射防护效果。因而这种抗辐射药物与辐射致敏剂合用的方法对改善肿瘤放疗效果可能比它们单独应用时的效果要好。不过，这些实验用的两种药剂量太大，不一定能实际应用于人。如将药量减低也能得到类似的结果，则这种合并用药对改进放疗的效果是比较有希望的方法，值得重视。

三、WR-2721的抗实验肿瘤作用

WR-2721除有较好的抗辐射作用外，近来有报导它在实验动物中有抗肿瘤作用，这是值得注意的研究动向。

1. 排斥肿瘤的生长

Apffel等(1975)报告WR-2721、MEA和AET等七个巯基类抗辐射药物对小鼠的四种实体瘤(瑞士小鼠的Krebs-2瘤，C57BL/p小鼠的MC肉瘤，A/J小鼠的肉瘤-1和C3H/HeJ小鼠的BAC/P瘤)的生长有抑制作用，其中WR-2721的作用比较强^{〔42〕}。从接种肿瘤后当天或第二天开始，每天给小鼠腹腔注射1毫克WR-2721，到第12或18天停药。不给药对照组肿瘤逐渐长大而死亡；给WR-2721的小鼠肿瘤不长大，并且逐渐发生坏死和脱落，动物活存超过60天。作者认为这种排斥肿瘤的作用可能由于这些化合物与肿瘤细胞表面的抗原形成复合物，引起对移植肿瘤的体液免疫应答。不过，这种排斥肿瘤的现象仅限于移植后早期给药，如肿瘤已长大再给WR-2721就不能排斥肿瘤。作者认为WR-2721等化合物的排斥肿瘤作用可能开辟肿瘤化学治疗和化学预防的新纪元。目前还只见此一篇报导，这种作用是否肯定和能否用于临床，尚需作更多的研究。

2. WR-2721对辐射诱发肺肿瘤的影响

Yuhas等(1973)报告，RFM小鼠胸部受750~3000伦X线局部照射，在11个月内可诱发肺腺瘤，其发生率和肿瘤数在750~1500伦范围内与照射剂量有关，在1500伦时达最高峰，1750~3000伦下降到原来水平。如照前注射400毫克/公斤WR-2721在150~1250伦之间不影响肿瘤发生率，但发生率高峰改变到1250伦，照射剂量更高时给药小鼠肿瘤发生率都低于不给药小鼠。WR-2721对照射小鼠气管和支气管的淋巴结有明显的防护作用，而淋巴细胞能识别转化细胞上的异抗原决定素(foreign antigenic determinant)，当这种淋巴细胞被保护的多，可能减少转化细胞发展成临床上可见的肿瘤^{〔43〕}。

3. WR-2721对照射后肿瘤扩散的影响

啮齿类动物移植性肿瘤，1系肺泡细胞癌，通过转移扩散而杀死宿主。用局部照射

治疗时, 尽管能控制局部肿瘤, 但常常由于瘤细胞转移而使治疗失败。Ulrich等(1973)报告, 小鼠腿部肌肉移植1系癌细胞后7天用3000~7000拉德X线一次照射肿瘤区。如照前注射400毫克/公斤WR-2721, 对局部肿瘤控制率与不给药照射动物无差别, 但可使肿瘤转移扩散率比单照射的动物减低18%, 提高活存率10~20%⁽⁴⁴⁾, 说明WR-2721预防给药可减少肿瘤照后的扩散率, 因此有可能提高放疗效果。

四、临床应用WR-2721的可能性

一个药能否应用于临床, 重要的前提是在毒性低的情况下发挥疗效。从小鼠的药物LD₅₀ (按毫克分子/公斤计) 来看, WR-2721与MEA和AET等氨基类药物相似或略低一些, 但如前所述, WR-2721发挥较高抗辐射效果的药量比LD₅₀低得多, 有效药量范围也较宽, Czerwinski等(1972)报告, 在一天内人口服WR-2721的最大耐受量可达5克, 当一次口服超过800毫克时可引起恶心、呕吐、腹痉挛和腹泻等付反应, 以及暂时性血清钙降低, 血清磷酸盐和肌酐的增高⁽⁴⁵⁾。据Washburn等(1976)通过不同种类动物组织药物的分布, 按照“单位体表面积的药量”估计人只需要10~20毫克/公斤的WR-2721就可能获得在小鼠中100毫克/公斤药量相同的抗辐射效果⁽⁴⁶⁾。尽管这种推论方法的正确性尚有待进一步研究, 但仍可考虑做为说明WR-2721在人体可能有抗辐射效果的参考。WR-2721对正常组织有较好的选择性保护, 对氧合细胞比对缺氧细胞的保护程度大, 分次照射时对动物有明显抗辐射作用, 以及可能与辐射致敏剂合并应用, 都是说明有可能将WR-2721用于临床的依据。因此有些学者认为WR-2721用于实体瘤的治疗是有希望的, 在治疗中可以得到好处的, 应该考虑进行临床研究试验, 以确定其在放疗中的用途。另有些学者用“治疗得利系数”(肿瘤控制的DMF/正

常组织保护的DMF)判断抗辐射药物能否改变肿瘤和正常组织的相对辐射敏感性, 以达到使较多的肿瘤被破坏而同时对正常组织较少损伤的目的。他们用皮肤损伤进行计算, 虽然应用WR-2721可得到不同程度的结果, 但“得利”都不大。因此他们认为确定WR-2721在放疗应用的可能性是困难的⁽³⁵⁾。从目前文献报导的趋势来看, 有相当多的资料认为WR-2721有可能应用于临床放疗, 并不断地开展有关的实验研究。我们认为, 在确保安全的情况下应考虑积极而又慎重地开展WR-2721在肿瘤放疗的临床研究, 这有利于确定抗辐射药物是否可能应用于临床放疗和对人体抗辐射效价的推导研究。

为了保证WR-2721的临床研究, 应进一步开展更多的动物实验研究, 如WR-2721对不同生长阶段和不同部位的范围更广泛的实验肿瘤的抗辐射作用; 多次重复照射对正常组织急性和晚期的防护作用; 对动物和人体正常组织防护作用的关系; 以及动物肿瘤与人体肿瘤对辐射的敏感性及WR-2721对它们防护作用的异同等。如这些研究取得进展, 必将促进WR-2721应用于临床放疗的研究。

参 考 文 献

1. Phillips TL: Cancer 39(2): Suppl 987~998, 1977.
2. Åkerfeldt S: Acta Radiol Ther Phys Biol 1(6): 465~470, 1963.
3. Piper JR, et al: J Med Chem 12(2): 236~243, 1969.
4. Yuhas JM and Storer JB: Int J Radiat Biol 15(3): 233~237, 1969.
5. Yuhas JM: Radiat Res 44(3): 621~628 1970.
6. Свeрдлов АГ等: Радиобиология 14 (2): 304~307, 1974.
7. Терехов АВ等: Радиобиология 16 (2): 249~252, 1976.
8. Yuhas JM: Radiat Res 47(3): 526~529, 1971.
9. Sigdestad CP, et al: Radiat Res 62 (2): 267~275, 1975.

10. Langendorff H, et al : Strahlentherapie 147(1) : 69~76, 1974.
11. 筑山巖, 日本医学放射线学会杂志, 38(9) : 888~902, 1978.
12. Выгодская АЛ等; Мед Радиол 20(2) : 66~68, 1975.
13. Messerschmidt O, et al, AD- AO21715, 1976.
14. Stork EJ, et al : AD-753896, 1968.
15. Harris JW, et al Radiat Res 46(2) : 362~379, 1971.
16. Абдул ЮА等; Радиобиология 15(5) : 766~768, 1975.
17. Heddle JA, et al : Radiat Res 61(2) : 350~353, 1975.
18. Monig H, et al : Strahlentherapie, 150(1) : 44~50, 1975.
19. Брумберг ИЕ等; Докл АН СССР 228(3) : 729~732, 1976.
20. Yuhas JM : Cell Immunol 4(3) : 256~263, 1972.
21. Harris JW, et al : Int J Radiat Oncol Biol Phys 4(5/6) : 437~440, 1978.
22. Wrede DF, et al : Int J Radiat Biol 28(2) : 117~124, 1975.
23. Свердлов АГ等; Радиобиология 14(3) : 359~362, 1974.
24. Sigdestad CP, et al : Radiat Res 65(3) : 430~436, 1976.
25. Utley JF, et al : Int J Radiat Oncol Biol Phys 4(7/8) : 643~648, 1978.
26. Phillips TL, et al : Cancer 32(3) : 528~535, 1973.
27. Yuhas JM : J Nat cancer Inst 50(1) : 69~78, 1973.
28. Sodicoff M, et al, Radiat Res 75(2) : 317~326, 1978.
29. Sodicoff M, et al : Radiat Res 76(1) : 172~179, 1978.
30. Yuhas JM : J Nat Cancer Inst 48(4) : 1255~1257, 1972.
31. Echols FS, et al : Radiat Res 66(3) : 499~504, 1976.
32. Yuhas JM, et al : J Nat Cancer Inst 42(2) : 331~335, 1969.
33. Lowy RO, et al : Radiology 105(2) : 425~428, 1972.
34. Lowy RO, et al : Acta Radiol Ther Phys Biol 12(5) : 425~433, 1973.
35. Moulder JE, et al : Cancer Treat Rep 61(5) : 825~833, 1977.
36. Utley JF, et al : Radiology 110(1) : 213~216, 1974.
37. Kollmann G, et al : Radiat Res 55(3) : 603(Abst He-4), 1973.
38. Utley JF, et al : Radiat Res 68(2) : 284~291, 1976.
39. Washburn LC, et al : Radiat Res 59(2) : 475~483, 1974.
40. Utley JF, et al : Int J Radiat Oncol Biol Phys 1(7/8) : 699, 703, 1976.
41. Yuhas JM, et al : Radiat Res 70(2) : 433~443, 1977.
42. Apffel CA, et al : Cancer Res 35(2) : 429~437, 1975.
43. Yuhas JM, et al : Radiat Res 54(2) : 261~273, 1973.
44. Ullrich RL, et al : CONF-751001-1, 1975 NSA 32(8), 19963, 1975.
45. Czerwinski AW, et al, AD-758432, 1972
46. Washburn LC, et al : Radiat Res 66(1) : 100~105, 1976.

(杜德林 葛忠良综述 麦智广审)

急性放射病的出血综合征与血小板

广泛的全身性出血是造血型急性放射病极期的主要症状之一^[1],也是引起机体死亡的一个重要原因^[2]。关于放射病出血的发病机理,一般认为有血小板质与量的改变,血管壁结构与功能的改变及血液凝固机能的改变等三方面的因素^[3]。许多学者认为,在这三方面的因素中,血小板的极度下降可能是一个主要的因素^[4~6]。本文拟就

这方面的资料作一简单的综述。

一、血小板对急性放射病出血综合征的止血作用

Duck(1910)首先描述了血小板数与出血的关系,他发现在3例血小板减少而伴有出血的病人,输注新鲜全血后血小板水平增高,出血停止,而当血小板数再度下降时,