

# 放 射 致 敏 剂

安德重敏

## 序

癌的放射治疗之所以不一定成功,可能是因为肿瘤中存在缺氧细胞之故,这种缺氧细胞对射线有很强的抵抗力。为此,人们试用中子、 $\pi$ 介子等生物效果不太受氧影响的粒子束来代替原来的射线,但由于这些粒子束的产生需要大型加速器,故限制了它们的使用。在这种情况下,化学防护剂和化学致敏剂并用的方法受到了重视。

化学防护剂是使正常组织得到保护,从而使更多的射线作用于肿瘤细胞。致敏剂是有选择地使缺氧细胞敏化,从而提高疗效。它们都已进入了临床试用的阶段。

1954年 Langendorff 等报道,在照射前给予碘醋酸时提高了小白鼠的致死效果,化学致敏剂就是从这时候开始的。1960年发现了有明显致敏效果的N-乙基马来酰亚胺(NEM),因为已知NEM能与具有防护作用的巯基(SH)化合物结合,所以沿这一线索进行了研究,并发现了多种有效的物质。后来,Adams等指出缺氧细胞的敏化与致敏剂的电子亲和性有关,于是根据类似的化学结构去寻找,结果,继酮、醌、硝基酮之后又陆续发现了硝基苯、硝基呋喃、硝基亚胺唑、游离硝酰基等敏化作用强的化合物。

目前,各种致敏物质还不断有新的报道。对于可能用于放射治疗的致敏剂,根据其作用机制可分为6类。1)缺氧细胞致敏剂;2)DNA前体的类似物;3)含碘化合物;4)修复抑制剂;5)SH结合剂;6)DNA结合剂。

限于目前的认识水平,这一划分是不够严格的。这些化合物不只用于放射治疗,有些还可用于射线生物作用机制的研究。

## 缺氧细胞致敏剂

人癌与实验性肿瘤一样,都含有抗射线的缺氧细胞,缺氧细胞致敏剂大概仅能分布在癌组织部分,所以就提高了缺氧细胞的放射线敏感性,提高了放射治疗的效果。对此正进行着大量的研究。

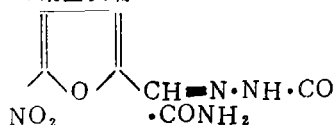
现在已知的缺氧细胞致敏剂有硝基呋喃诱导剂、硝基亚胺唑诱导剂和游离硝酰基诱导剂三类。跟防护剂不同,它们是否有效可因生物样品的不同而有异。在表1中,“+”表示在氮气中有效,有氧时均无效。

表 1 致敏剂对不同生物样品的效果

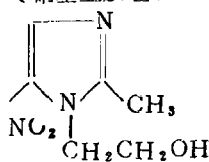
致 敏 剂	细 菌	培 养 细胞	小 白 鼠
硝 基 呋 喃 Nifuraldezone	+	+	-
NF-167	+	+	-
Nifurpione	+	+	+
硝 基 亚 胺 唑 灭 滴 灵	+	+	+
Misonidazole	+	+	+
游 离 硝 酰 基 TAN	+	-	-
NPPN	+	-	-

-: 无效; +: 有效。

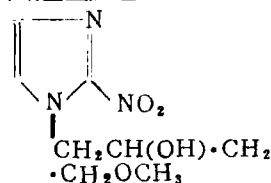
a) Nifuraldezone  
(硝基呋喃)



b) 灭滴灵  
(硝基亚胺唑)



c) Misonidazole  
(硝基亚胺唑)



d) TAN  
(游离硝酰基)

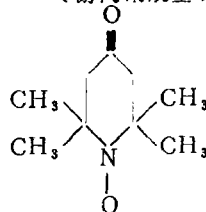


图1 致敏剂的化学结构式

**表 2 硝基呋喃诱导剂使哺乳动物培养细胞致死的致敏效果**

致 敏 剂	浓度(微摩尔)	SER
Nifuratrone	500	2.2
NF—269	500	2.3
NF—167	250	2.9
Nifraldezone	250	2.9
Nifurpipone	100	1.9
OER	—	2.9

### 1. 硝基呋喃诱导剂

这些诱导剂中 nifuraldezone 和 NF-167 对缺氧细胞的致敏剂致敏率 (SER) 和氧的致敏率 (OER) 一致, 都是 3 左右, 其他硝基呋喃诱导剂对缺氧细胞的 SER 见表 2。

SER 或 OER 表示系统内存在和不存在致敏剂或氧时放射线效果的比值。所谓效果, 在细胞水平上通常用生存曲线来表征, 说明动物致死效果的有半数致死照射量 ( $LD_{50}$ ), 对肿瘤有肿瘤的缩小率以及回复到照射前的大小所需的时间、治愈率等。

各种硝基呋喃诱导剂在显示相同毒性的浓度上有大致相同的 SER, 所以, 如果毒性或溶解度一致, 则致敏作用与氧相似。

硝基呋喃是用于临床的药物, 它对人类的毒性和药理作用是已知的, 故它在放射治疗方面的应用令人注意。但是它仅对体外的细胞有效, 在小白鼠

活体内, 由于能与含 SH 基的蛋白结合而无效。这就减小了它临床使用的可能性。这一类化合物中可能用于临床的有 nifurpipone, 它毒性低, 在活体内也有效, 给药量 240 毫克/公斤时 SER 为 1.5。

### 2. 硝基亚胺唑诱导剂

5-硝基亚胺唑诱导剂灭滴灵是毛滴虫属治疗药物。显示致敏作用的浓度比硝基呋喃高, 但由于它毒性低, 故可大量给药。在体外 SER 为 1.7~1.9, 跟活体内的效果相仿, 对小白鼠缺氧上皮细胞的致死作用已获得 1.7 的 SER。对小白鼠的 KHT 肿瘤 SER 为 1.8, 这是给药后 15 分钟照射的致敏率, 但给药后 2 小时仍有效。

现在, 缺氧细胞致敏剂中临床应用可能性最大的是 2-硝基亚胺唑诱导剂 misonidazole, 在哺乳动物培养细胞中, 它在浓度比灭滴灵低的时候就能有效, 最大 SER 为 2.6, 与这种细胞的 OER (2.8) 基本相同。在活体内的效果比体外低, 但与其他致敏剂相比, 在没有毒性的浓度上仍有较好的致敏作用。在体外和活体内的 SER 见表 3。给患者的允许剂量考虑应在 300 毫克/公斤以下, 于是实际治疗时可望达到的致敏率在 1.7 以下。表内是一次大剂量照射的结果, 多次照射的致敏效果比单次照射稍低, 给药量为 300 毫克/公斤时 SER 为 1.2~1.5。还研究了同时给予 misonidazole 和防护剂时对患癌小白鼠的效果, 结果两药没有拮抗作用, 正常细胞受到保护, 肿瘤细胞被敏化, 与预料一致。

**表 3 Misonidazole 的致敏效果**

生 物 样 品	指 标	给 药 量	SER
在 体 外 培养细胞	细胞致死	8 毫摩尔	2.6
培养细胞	细胞致死	35 毫摩尔	3.1
在活体内 小白鼠	上皮细胞致死	1.25 克/公斤	2.2
小白鼠肿瘤	肿瘤生长延迟	1 克/公斤	2.1
小白鼠肿瘤	50% 治愈率	1 克/公斤	1.8
小白鼠肿瘤	50% 治愈率	1 克/公斤	2.1
小白鼠肿瘤	50% 治愈率	0.3 克/公斤	1.7
小白鼠肿瘤	50% 治愈率	0.1 克/公斤	1.5

已将灭滴灵和 misonidazole 用于临床, 并探讨了它们的效果。临床症状上所出现的副作用是呕吐。在 33 例脑肿瘤放射治疗中使用了灭滴灵, 由于对象是第四期末的癌症患者, 这些肿瘤的放射治疗本来就无效, 故治愈率并无上升, 但与不用药对照组相比, 生存天数延长了。misonidazole 已被用于 62 例各种癌症患者的放射治疗, 目前正在观察

中, 尚未获得最终结果, 但已发现正常组织没有敏化, 且每天给药的患者组治疗效果似乎好些。

### 3. 游离硝酰基 (N-oxyl)

Di-butylitroside (DTNB) 对细菌有强的致敏作用, 但因它毒性大, 故进行了三丙酮胺 N-oxyl (TAN) (见图 1d) 等毒性低的 N-oxyl 化合物的研究。N-oxyl 中最有效的是 norpseu-

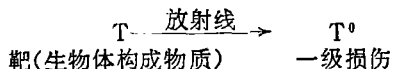
peletirenen N-oxyl (NPPN), 在同一摩尔浓度上进行比较时, 它的致敏效果是TAN的4倍。N-oxyl的致敏效果对不同类细菌有很大差别, 例如NPPN的致敏率变化范围是1.8到5.2。一般对放射线敏感的菌株作用较大, 对有抵抗力的菌株作用较弱。最近合成了带有两个游离硝酰基的化合物, 它比NPPN更为有效。

这些化合物对细菌有显著效果, 但对培养细胞无效或仅有非常小的效果, 对小白鼠骨髓细胞的活体试验也无效, 这跟硝基咪唑一样, 也是因为它在小白鼠血液中迅速分解的缘故。

#### 4. 缺氧细胞致敏剂的致敏机制

射线生物作用的初期过程首先是: 射线作用于DNA等生物体构成物质, 引起直接的一级损伤, 其次还有间接作用, 即生物体中的水吸收能量, 产生OH基或水合电子( $e^-_{aq}$ )等游离基, 它们再作用于生物物质。大部分致敏剂、防护剂是与这些基团或一级损伤反应而对射线损伤发生影响的。

由于缺氧细胞致敏剂在有氧时是无效的, 所



缺氧细胞致敏剂致敏机制的假说中现在认为最为可能的有下面二种:

a) 作为离子再结合抑制剂而致敏(直接作用模型)

如图2 a, 这一假说认为致敏作用是这 样引起的, 致敏剂俘获由靶分子电离而产生的电子, 从而抑制了离子再结合的化学修复。电子可以从带负电的核苷酸转移到致敏剂, 另外, 加了致敏剂再经照射的DNA中游离基的产率增加, 这些事实都是有证据的。已经知道, 致敏剂TAN或NPPN可作用于核苷酸或DNA与OH的中间反应物, 作为氢的受体而使碱氧化:  $\text{DNA} + \text{OH} \rightarrow \text{DNA} \cdot \text{OH} + \text{TAN} \rightarrow \text{TAN} \cdot \text{H} + \text{氧化型DNA}$ 。但氧或misonidazole与DNA $\cdot$ OH则不发生反应或反应远不如N-oxyl那么强。

这一机制反映了致敏剂对射线诱发一级损伤的效果, 这是说明硝基咪唑和硝基亚胺唑致敏作用的恰当机制。但由于离子再结合造成的修复比例是不大的, 所以致敏率较大时, 还需考虑作用于间接损伤的机制。

b) 作为基团结合剂而致敏(基团结合模型)

这一假设认为, 致敏剂可与产生在靶分子上的

以, 在探讨其作用机制时将它们跟氧作了对比。用“快速混合技术”研究了氧和致敏剂的致敏机制, 结果发现, 细胞和氧以这种方法混合之后极短时间内, 氧的致敏作用由两个相组成, 前者使细胞膜敏化, 后者对核的DNA起作用。另一方面, 致敏剂的效果比氧缓慢, 原因之一是致敏剂的扩散速度比较慢。misonidazole和灭滴灵跟氧不同, 没有二相性, 其致敏作用约在300毫秒时达到饱和。但N-oxyl TAN的致敏作用与氧相同。所以, 各种缺氧细胞致敏剂有不同的作用机制。假如上述氧的致敏机制的二相性正确的话, 那么misonidazole仅作用于DNA, 而TAN同时作用于细胞膜和DNA。

氧的致敏机制一般都接受Alper等提出的“固氧结合”假说, 这一机制认为氧的存在可使一级损伤无法修复。如果没有氧存在, 那么细胞本身有修复一级损伤的能力。同时, 外部给予的含SH基的防护剂能够提供氢, 故可以跟氧对一级损伤发生竞争反应, 具有促进修复损伤的能力。

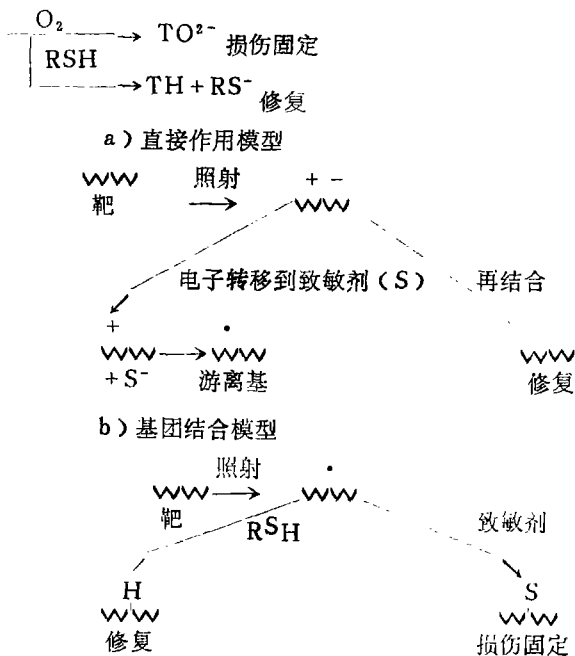


图2 缺氧细胞致敏剂致敏机制的假设

基团结合而使之无法修复(见图2 b)。DNA、RNA和碱都能与N-oxyl结合, 但结合得最多的是胸腺嘧啶。硝基咪唑与DNA的结合也有报道。这一机制很好地说明了N-oxyl的作用。

#### 其他致敏剂

##### 1. DNA前体的类似物

脱氧尿核苷的溴代物和碘代物(BUdR、IUdR)因化学结构与胸腺嘧啶核苷相似,所以误被DNA摄取,这样的DNA容易被射线切断,且修复缓慢,因此提高了细胞的放射线敏感性。它在体外和活体内都有效,致敏率达2~3。对人类毒性低,在哺乳动物中,静注后一小时可有80%被肝脏分解,这些化合物对正在合成DNA的分裂中的细胞是有效的,但由于不在分裂中而且分裂速度极小的缺氧细胞不会摄取,所以对它们无效,于是反而存在着使正常组织敏化的危险性。临床上有用于脑肿瘤放射治疗的例子,肿瘤组织丧失了血脑屏障,故能够摄取BUdR。据报道,这一方法虽然有粘膜损伤和脱毛等副作用,但与仅用放射治疗的场合相比,肿瘤缩小率增加到2倍。存在问题是被肿瘤细胞摄取的数量不够大,并且在血液中停留时间较长等。

### 2. 碘化合物

氯、溴、碘等卤素的无机化合物和许多有机化合物都有致敏作用,其中以碘化合物效果最大。研究大多是对细菌进行的,但有报道说对培养细胞也有效,致敏率随化合物和生物样品的不同而有很大的差异。 $10^{-3}$ 摩尔的碘醋酸酰胺对某种细菌的致敏率达90。

碘化合物致敏作用的特点主要有以下四点,

(1)致敏作用持续到照射后数秒,而且仅照射碘化合物,再将它加入细菌时也能有效。

(2)致敏率大小可因氧的存在与否而有所不同,但都有致敏作用。

(3)它们的致敏作用并不是有助于射线诱发DNA链断裂,而是阻止其再结合。

(4)作用于细胞膜蛋白,造成膜渗透性的异常。

这些事实说明,放射线的照射生成了有一定寿命的毒性物质,这种毒性物质考虑是 $I_2^-$ 离子。

KI等的生理分布的特异性限制了它的临床应用,而且在有氧时也常常有致敏作用,故不能有针对性地使缺氧细胞敏化。将来可能有用的有isothalamic acid,这是一种X线造影剂,目前正在确定它对细菌的有效性,并有待进行基础研究。

### 3. 修复抑制剂

这类化合物是抑制了DNA射线损伤修复酶的作用而致敏的,其中奎纳克林、吡啶黄、二硝基酚

的效果较强,致敏率约为2。对含有DNA修复酶的系,由于抑制了DNA断裂单链的再接合,射线的致死效果增大了。另一方面,对缺乏DNA修复酶的菌株则没有效果。这类致敏剂在照射后给药也有效,大肠杆菌K-12中DNA断裂单链的完全修复需要40分钟,奎纳克林也要到照射后40分钟才显出致敏作用。经研究,对细菌有效的化合物对哺乳动物细胞并不那么有效。它们的临床应用可能性较小,但从研究射线损伤的修复机制和抑制修复的机制方面来看,它们还是有意义的。

### 4. SH基结合剂

一般认为,SH基在细胞中具有保护作用,这类化合物可以跟SH基结合,从而提高辐射敏感性。代表性的例子是N-乙基马来酰亚胺(NEM)。无水马来酸的类似物和水银的有机化合物也能和SH基结合。NEM对细菌的致敏率约是2。有氧时一般无效,但也有时有效。由于它对培养细胞毒性强,限制了给药量,故无效的场合较多,因此应用于临床是困难的。

NEM是亲电子的,其致敏机制与缺氧细胞致敏剂不同,大概是以SH结合剂而作用,这一假设与以下两件事是符合的,一是在照射前将NEM除去也有效,第二是同样处理以后,氧或N-oxy1化合物仍旧有效,且比不用NEM处理时更好。但是,细胞内的SH基可因SH基的特异氧化剂偶氮脂的存在而减少到通常的20~30%,而放射线敏感性却没有变化,故对细胞内SH基的防护效果还有许多疑问,所以,还不能说这是一种已确认的机制。

### 5. DNA结合剂

临床上应用的致敏剂放线菌素D是DNA合成的抑制剂,因它本身有抗癌作用,故列为致敏剂是否恰当还有疑问,但已经有用儿童肾脏胚胎瘤的放射治疗的例子。它的作用机制尚未明确。如果它和DNA结合,就能使受照射DNA的分裂加速。它也有抑制修复的作用,故可能有相同于奎纳克林的作用机制。

另外还有5-氟尿嘧啶和博来霉素,它们的效果在照射后给药时比照射前给药为大,这说明致敏作用是由于抑制修复而引起的。

(Radioisotopes 28(1):45, 1979(日文)许树声摘译 邵鹤生校 赵澍审)