

表2 根据由克隆形成能力测得的 D_{0s} 或微核率或由微核率的辐射剂量效应关系测得的回归线斜率常数之间的比率估计的misonidazole和不同浓度的氧的剂量改变系数(DMF)

剂量改变剂	剂量改变系数(DMF)		
	根据从克隆形成能力测得的 D_{0s} 比率估计	根据从微核测得的 D_{0s} 比率估计	根据从微核测得的斜率比率估计
(1)	(2)	(3)	(4)
100%氧	2.80(2.38~3.40)	2.84(1.90~3.02)	2.44(1.98~2.90)
600p.p.m氧	1.30	1.20	1.49
200p.p.m氧	1.11	1.10	1.15
8mMmisonidazole	2.17	2.13	1.97

活参数之间的关系不限于在目前认为的单次命中多靶存活曲线模式中使用。由于使用了基本实验的资料,我们通过发展一个适宜的多重线性回归方程(资料未发表)也测定了微核率与线性-平方模式中存活参数 α 和 β 之间的关系。检验实验的存活曲线也从微核率或克隆形成能力估计的 α 和 β 参数得到了适当的解释。经等效存活曲线(DDF)估算出的照射剂量之间的比率测得的这些存活曲线之间是一致的。在研究的剂量范围内除了四倍体细胞系的DDF的变化大到1.7~2.0外,最大的变化一般是从1.1到1.2。

当对四倍体细胞系使用单次命中多靶或线性二次存活模式时,发现根据微核率和克隆形成能力估计的存活参数之间不太一致。我们可以根据在基本实验中使用二倍体细胞建立的微核率和克隆存活之间的关系这个事实对此种不一致性作出解释。因为四倍体细胞在无着丝点断片的丢失增多后,仍活着,所以这种关系

对四倍体细胞是不适当的。其原因是这种关系将低估它们真实的存活率(表1第3和第4栏)。

总之,我们的资料表明了受照的一定倍性细胞的克隆存活与微核率之间存在具有统计学意义地相关。这种关系可通过多重线性回归分析进行合理的描述。使用适宜的多重线性回归方程能够根据微核率的剂量效应关系测定同源细胞群体的克隆存活参数。因为克隆形成的生长是培养细胞的较罕见特性,所以不依赖克隆形成能力而根据微核率估价辐射存活可能在多种情况下具有实际价值。测定存活参数使用微核率比使用克隆存活的方法简单、省时、耗资也较少。Heddle和Harris(1975)也曾建议在快速筛选剂量改变剂时,使用微核率定量辐射存活效应也是另一实际优点。仅仅通过测定剂量改变剂诱发的在几种不同的辐射剂量水平的微核率变化即可筛选出剂量改变剂。

[陈凡译 白玉书校]

放射治疗中使用低剂量率照射的放射生物学分析

Курпешев ОК; Мед Радиол 8; 68~73, 1980(俄文)

为了提高放射治疗效果,可运用放射生物学的新成就,选择更合理的放射治疗方法。近来放射生物和放射治疗学家重新提出了低剂量率照射,其原因有二,氧效应较低,细胞可以部分地同步化。

首先提出此法的是Rego。他证明处在有丝分裂相的细胞放射敏感性较高。从而提出延长照射时间可以使更多的细胞在受照期间进入有丝分裂。以后很多学者证明,为要获得相同的生物效应,其照射时间愈

长,所需照射剂量愈大。但在临床上,为了使肿瘤接受高剂量,如缺乏足够的放射生物学依据而延长放射又会导致晚期放射损伤。因此,此法曾几乎被停止使用。近年来,为低剂量率照射找到了一些放射生物学依据;发现低剂量率照射时细胞的死亡和修复与急性照射相比,具有某些不同特点(图1)。急性照射时细胞存活曲线“肩区”较宽,外推数大于1,提示细胞死亡有二种形式,致死性损伤和亚致死损伤的积累。

降低放射剂量率使亚致死损伤的细胞有较明显的修复, 导致剂量-效应曲线的斜率减小, 外推数直减到1。后者证明在细胞的损伤中只有一次打击机制参

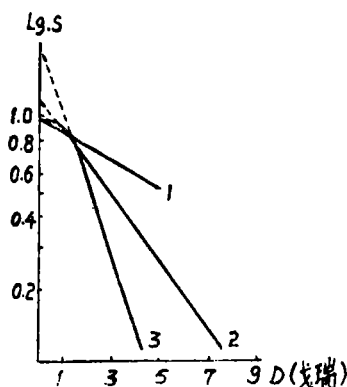


图1 受不同剂量率照射的中国地鼠的细胞存活曲线。①, 0.1戈瑞/时。②, 0.3戈瑞/时。③>2戈瑞/时。

与。该曲线特点也证明, 低剂量照射时细胞和组织的损伤也较少受到氧分压的影响。大家知道, 低LET射线急性照射时的氧效应值为2~3, 而延长照射时间, 则氧效应值可降至1.5或更小。Стрелин证明, 剂量率为0.12~0.62戈瑞时, 在缺氧条件下照射Ehrlich癌细胞的效果比一般条件下照射要低, 低氧有明显的防护效果。但剂量率为0.02戈瑞/分者, 缺氧与足氧条件下的照射效果相同。但是不同来源的细胞在不同剂量率照射时氧效应的变化也不相同。例如, 采用0.45~2.75戈瑞/分剂量率的 γ 线照射中国地鼠细胞, 没有发现氧效应的变化。而采用同样的剂量率照射EMT6株瘤细胞, 它的氧效应值从2.6降到1以下。延长照射方法只有在相同剂量照射所致正常组织损伤比肿瘤为小时才有实际意义。实验和临床均证明, 各种组织的剂量率效应不同。

正常组织和肿瘤组织的剂量率效应

如上所述, 低剂量率照射时, 细胞的亚致死损伤得以修复, 剂量率愈低, 修复愈完善, 只有在致死性变化中才出现辐射效应。就此可知, 要取得相同的生物学效应, 迁延照射时的剂量必须超过急性照射。完整细胞或放射损伤后恢复的细胞的再增殖(Репопуляция)在增加等效剂量上也部分起作用。等效剂量的增长值取决于细胞的修复能力, 亦即取决于急性照射时存活曲线的形状。如“肩区”较窄, 所增加的等效剂量将不大。若“肩区”较宽, 则等效剂量将明显增加。已经知道, 肿瘤细胞和正常细胞处于相同状态下接受照射, 其放射敏感性大致相同, D_0 基本上波动

于1~1.5戈瑞之间。但是处在机体内的正常组织和肿瘤组织, 一般说来所处条件并不相同。主要差别是, 肿瘤细胞能不断增殖, 仅在必要时才受机体内环境恒定系统的控制。这种生长方式引起了肿瘤实质和新生血管之间的比例失调。由于血管生长跟不上, 瘤体内产生了低氧和缺氧区, 从而导致肿瘤细胞动力学改变, 细胞周期延长, 增殖细胞所占比例减少。据此可以预计正常组织和肿瘤组织对各种剂量率的反应将会出现不同的特点。

已经证明, 不同剂量率照射所引起的放射损伤程度与细胞的更新速度有关。增殖快者, 其损伤程度与剂量率的关系更密切。例如, 受相同剂量照射时, 动物和肠上皮干细胞的存活率随照射剂量率的降低而提高。在造血器官、淋巴结、睾丸、皮肤的损伤上也看到这种关系。而肝脏、疏松结缔组织和骨组织的放射性损伤则与照射的剂量率无关。此外, Vander Kogel也证明, 如将大白鼠脊髓的照射时间延长至8小时, 则引起100%瘫痪的剂量从急性照射时的20戈瑞提高到了30戈瑞。根据分次照射的资料分析, 这种情况下放射损伤的半修复期为1.5~1.7小时。这个半修复期主要是血管内皮细胞的, 因为神经细胞的损伤系继发的, 而血管损伤则是原发的。骨髓干细胞的剂量率效应研究结果有点特殊。已经证明, 骨髓干细胞有二种, 一是 G_0 期干细胞, 其亚致死损伤不能修复; 二是增殖中的干细胞, 对亚致死损伤有修复能力。因此, 低剂量率照射时骨髓干细胞群反应的改变特点不同。但是, 当照射时间足够长时, 处在 G_0 期的细胞同样可“进入”到增殖细胞周期。不同剂量率引起的皮肤损伤程度对于临床实践具有重要意义。早期研究发现, 随着X线剂量率的减少, 红斑剂量阈值增高。但也有实验表明, 人体皮肤红斑反应的时间因素只有当剂量率低于0.1~0.2戈瑞/分时才有表现。采用相同剂量照射小鼠足掌皮肤所引起的放射反应在剂量率为0.74~3.7戈瑞/分时是恒定的, 剂量率降至0.04~0.21戈瑞/分时, 反应减弱。另一报告则说剂量率为0.07~0.3戈瑞/分时的放射反应强度没有改变。Danczak给病人采用组织内治疗, 剂量率在0.3~1.2戈瑞/分的范围内时, 放射反应强度亦没有改变。我们采用剂量率为1.04~2.7戈瑞/时的 γ 射线照射小鼠皮肤, 放射反应强度亦无差别。应用硫酸电离度射线照射皮肤时, 剂量率效应无疑是存在的, 只有在某些很窄的范围内, 剂量率效应才不明显。

肿瘤的剂量率效应观察结果尚不一致。剂量率下降时, 小鼠乳腺癌细胞、大鼠的横纹肌肉瘤细胞、白

血病细胞、NCTC2472型纤维肉瘤细胞和培养的Hela细胞持续照射时的存活率与急性照射时相同。各种肿瘤病人接受剂量率为0.25~2戈瑞/时的照射时，其疗效与照射时间的长短无关。在缺氧状态下，肿瘤不出现剂量率效应，其原因可能是缺氧时亚致死损伤的修复受到抑制。

因此。肿瘤和正常组织的剂量率效应有差别，并系取决于细胞再生周期的长短、充氧程度和照射的剂量率范围。

治疗增益因素

迁延照射与分次照射相比是否有一定的治疗好处？Dutreix等认为，按这二种方式照射时，不会由于细胞的再增殖和再充氧过程的差别而获得什么好处。比较重要的有利因素是，在不间断的照射时处于敏感期的细胞积累较多，而且肿瘤细胞的同步化过程又比正常组织多而持久。实际上，采用任何一种照射方法，均必须同时对肿瘤组织和正常组织的反应进行比较，才能正确的确定治疗增益因素(ΦTB)。低剂量率时 ΦTB 等于肿瘤和正常组织的等效剂量比值。当剂量率对肿瘤损伤的影响比正常组织小时， ΦTB 值为最大。这方面有关的研究主要是肿瘤和皮肤的剂量率效应的比较。

大鼠皮肤放射反应和横纹肌肉瘤细胞存活率的研究证明，照射总剂量相同，而剂量率下降时，皮肤损伤的减轻程度超过肿瘤细胞的存活率。作者在此引进了变异因素(Фактор Модификации—ФМ)的概念。 ΦM 等于低和高剂量率产生同一效应所需剂量的比值。上述实验中采用0.75~1.5戈瑞/时的剂量率照射皮肤时的 ΦM 值等于1.8，照射肿瘤时则为1.45。由此得出 ΦTB 值(即皮肤与肿瘤的 ΦM 值之比)为1.2。此值和能量为15MeV的中子照射时的 ΦTB 值相一致。1956年Абрамович实验显示，每天分次持续照射肿瘤的效果超过小规模分次照射。比较大鼠皮肤和横纹肌肉瘤的放射反应时看出，如剂量率为1戈瑞/时， ΦTB 值明显大于1。 ΦTB 升高的原因是，细胞周期发生改变，细胞积聚于敏感时期(G_2 期或M期)以及肿瘤细胞的再充氧。图2表明，当剂量率为0.75戈瑞/时而照射20小时后，大鼠横纹肌肉瘤细胞约有40%积聚在 G_2 期和有丝分裂期。剂量率升至3.9戈瑞/时，每单位剂量所致皮肤损伤超过了肿瘤，也就是治疗增益变小。

低剂量率照射的临床应用可能性

迁延照射法在临床上使用，首先要为各种组织在

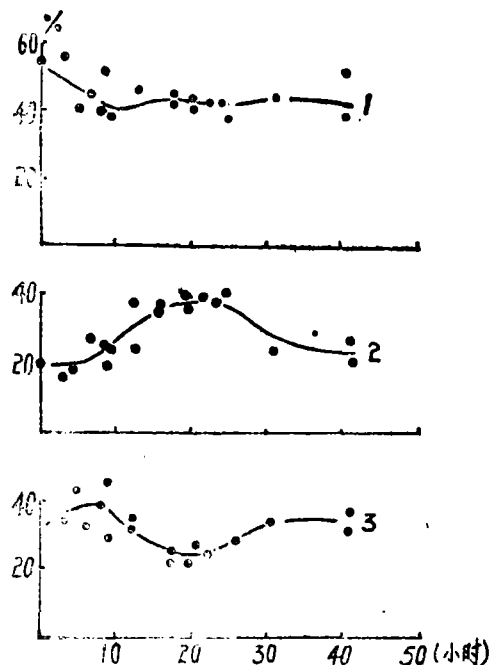


图2 0.75戈瑞/时剂量率照射后不同细胞周期肿瘤细胞的相对含量($r=1$)：1— G_1 期，2— G_2 /M期，3—S期。横座标为照射持续时间，纵座标为细胞所占比例。

所用的剂量率上定出剂量当量值。Mitchell最早使用Cowell的临床资料，为小的皮肤肿瘤不同时间持续照射制定了估计最小灭瘤剂量的表。近年又有人提出计算等效剂量用的列线图或公式。

Hall (1972) 研究Hela细胞照射后存活率时指出，产生相同存活效应所需总照射剂量与剂量率的平方成反比。他认为由于临床上迁延照射所采用的剂量率超过0.3戈瑞/时，细胞的再增殖将极低，因此不会影响恢复常数。但不同作者测定的恢复系数各不相同，波动范围为0.26~0.36。这主要与照射组织细胞内的修复能力不同有关。

为了比较低剂量率迁延照射t小时和高剂量率分N次照射的生物学效应，Livesage根据Lajtha与Oli-ver的计算方法提出一个方程式：

$$N = \frac{\mu t}{2 \left[1 - \frac{1}{\mu t} \times (1 - e^{-\mu t}) \right] \tau}$$

式中 $\mu = 0.693/\tau$ ，而 τ 为亚致死损伤的半修复期，Livesage还根据细胞亚致死损伤的修复实验得出结论，由于辐射引起细胞同步化和再增殖，不可能精确地测定受照细胞内恢复常数，因此，根据大多数受照哺乳动物细胞的半修复期为1~2小时的数据，作者提

出在 τ 值的计算中,可取其平均值——1.5小时。将此值代入上式可计算出,如果照射持续时间(t)超过12小时,要获得相同生物效应,分次照射的次数(N)大约等于 $t/4$ (图3)。Жолкивер采用了liversage的数据按NSD制进行了腔内和组织内照射的辐射剂量换算。为了计算辐射效应的累积值, Supe在1978年提出了剂量率效应的列线图(图4)

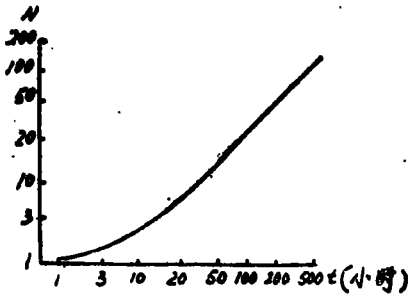


图3 每天分次照射的次数(N)与相等效应一次迁延照射所经历的时间(t)之间的关系。

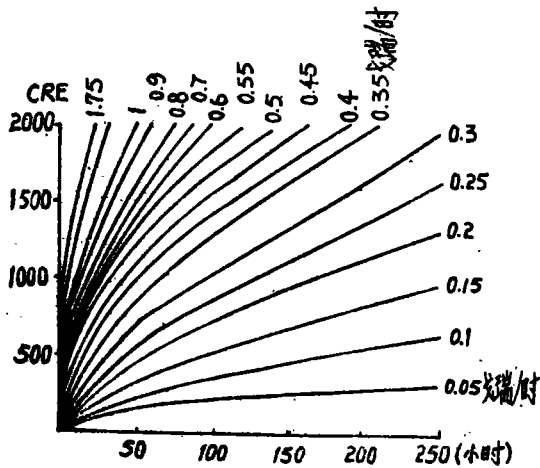


图4 不同剂量率、不同时间照射后累积辐射效应(CRE)的变化。

目前临床上制定低剂量率放射的治疗计划,主要使用Paterson的数据,正常组织7昼夜照射的耐受量为60戈瑞,照射持续时间为3~10天时,耐受量的波动范围为47~65戈瑞。从图5看出,反映总照射剂量与照射持续时间之关系的曲线较陡。但是近来查明,照射总时间对正常组织恢复的影响比肿瘤大。Anward等对舌癌应用组织内放射治疗的结果与Paterson曲线相符,提高剂量率可降低照射总剂量。出乎意料的是,治疗结果表明,当剂量率较高,亦即病灶总剂量低于60戈瑞时,肿瘤的复发率增高。由此可知,在

0.2~1戈瑞/时范围内灭瘤剂量不取决于剂量率。Danczak等认为Paterson曲线较陡是和肿瘤的照射剂量增加到2戈瑞/天有关,其他不能解释。他还认为,总照射剂量波动范围大的原因是亚致死损伤的修复,而细胞再增殖起的作用更大。照射从3天增加到10天

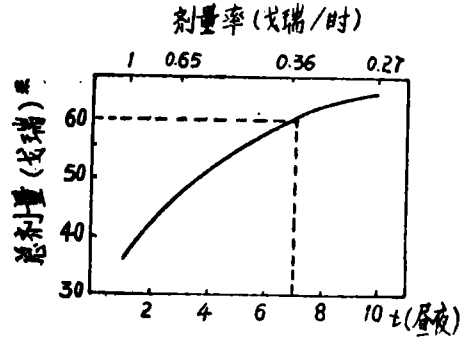


图5 总照射剂量(照射7昼夜等效剂量为60戈瑞)与延长照射持续时间关系(Paterson)。

时,等效剂量显著提高,这并非单纯地与细胞再增殖有关。另一些作者分析了263例治疗结果的剂量率效应。照射总时间,20%为3~4天,45%为5~6天,35%为7~9天。每天的病灶剂量分别为23.3~15戈瑞、15.5~10.7戈瑞、10~7.7戈瑞。病灶总剂量均为70戈瑞。结果证明,照射剂量从3天增加到9天时,疗效无变化。以后在分次每天照射7~8小时的远距离放射治疗中,当总剂量为70戈瑞时,剂量率从0.9提高为2戈瑞同样不影响治疗结果。而正常组织的反应(皮肤、口腔粘膜和喉部)与一般方法照射的病人比较则有所减轻。因此,低剂量率照射时,正常组织和肿瘤组织损伤的变化是不相等的,这与肿瘤细胞的明显不均一性有关。看来,应该同意Andrews的见解,影响肿瘤反应的因素很多不能凭任何简单公式进行预测,等效剂量率的照射模式也只有是大概估算。

文献资料表明,要制定迁延照射法的治疗计划,必须考虑分次治疗的经验,分别计算照射剂量,对肿瘤主要考虑细胞的再增殖,而对正常组织要注意细胞的再增殖和修复。其计算公式如下。

$$NSD \cdot (\text{肿瘤}) = \frac{D_c}{n^2}, \quad NSD(\text{正常组织}) = \frac{D_c}{T \cdot n^2}$$

式中 D_c 为总照射剂量, n 为分次照射的次数, T 为疗程持续时间(天)。已证明,灭瘤剂量特别是在低氧或无氧区,与剂量率关系不大。因此制定治疗计划时首先必须确定正常组织的耐受剂量。此时可应用根据被照射细胞再增殖和修复原则制定的列线图和表。但

$NSD = \text{Normal Standard Dose}$ (标称标准剂量)。

是,何种剂量率最适合于迁延照射,至今还不清楚。不弄清合适的剂量率可能导致失败,但在一定范围内不存在剂量率效应。另一方面,当剂量率降到一定阈值以下时,就能导致肿瘤细胞的明显修复、再增殖并消除同步化。这时,一般很难获得良好疗效。

Hall认为,临床上进行迁延或分次放射治疗,剂量率可用0.5~2戈瑞/时,它对舌癌、胰腺癌、宫颈癌、平滑肌肉瘤的疗效比一般放射治疗满意。

最近已开始研究低剂量率照射与缺氧细胞的放射致敏药物联合应用问题。

作者最后指出,低剂量率照射首先适用于治疗生长缓慢的、含缺氧细胞较多的肿瘤。对于它们,预计可改善效果。因为不但能有选择地损伤肿瘤内的抗放射细胞,还可减轻邻近正常组织的损伤。

(金性江节译 王貽琮 张卿西审校)

防辐射化学药物WR2721对猎犬的毒性和 防辐射效应的研究

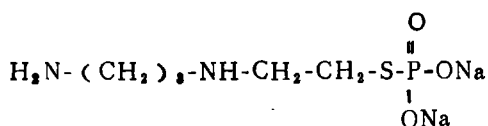
第一部分 WR2721的毒性

Wagner M等: Strahlentherapie 156(7): 486~491, 1980(德文)

前 言

大约十年前, Akerfeldt等以及后来的Yuhas合成了防辐射药物Amino-propyl-amino-äthyl-thiophosphat(以下简称WR2721)。因此发现了剂量减少系数是3的高效防辐射药物。可提高受照射动物的半数致死剂量(DL₅₀)三倍。

WR2721的化学结构式如下:



后来用这种药物在老鼠和玄鼠身上及在各个脏器及骨髓、肠和肝上做过许多研究。但是发表对狗的研究却很少,如果用狗做防辐射试验,这指的是麻醉的试验动物。

我们的工作旨在研究WR2721对没有麻醉过狗的作用,特别是注意临床症状,此外,确定了大量的临床、临床化学参数。在另外一篇报告中将要讨论对全身照射狗的防护作用。

材料和方法

防辐射药物WR2721是在自己的实验室里经过四个反应步骤合成的。从最终产物丙撑二胺和乙烯化氧里主要析出氨基-乙醇,然后这种乙醇的OH基通过亚硫酸盐来取代,最后以硫代磷酸钠(从硫代磷酸-氯化物和氧化钠硷液析出)包绕的氨基乙醇转变为硫-2

-(3氨基丙基氨基)乙基硫代磷酸盐(WR2721),这种物质同美国的同类产品相比是一致的。

毒性试验用8~10个月,体重为9~13公斤重的雄性猎犬。除了对照组的5条犬每条给予注射20毫升的水溶液外,处理组的5条犬小隐静脉或前腕头静脉注射150、200、250和300毫克/公斤体重的WR2721。

试验动物在注射防护药物以前及注射防护药物之后的15和30分钟,1、2、4、6、24和48小时取耳血和上述静脉取血。

为了连续测试血液气体,用导管从中央血管取血是不可能的,这是指没有麻醉过的动物;为了不使临床症状消失,猎犬也不能平静下来。

为了评价服用WR2721后生理学的反应结果的变化,观察了临床症状以及记录了体温和脉搏。

通过采耳血测定了血气、血象分类、红细胞、白细胞和血小板。血气是用Kiel的Qrschweiler公司的MT·3-R型Combi-分析器测定,红细胞和白细胞是用英国Dunstable Coulter电子有限公司的FN型Coulter计数器计数。血小板是根据Brecher-Cronrite法测定。血涂片是按柏潘姆(Pappenheim)法。结果是应用回归分析曲线绘制评定。

结 果

1. 临床检查结果

体温

处理组与对照组的猎犬比较,体温明显下降。小剂量如150毫克和200毫克/公斤体重,体温下降较小,