

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

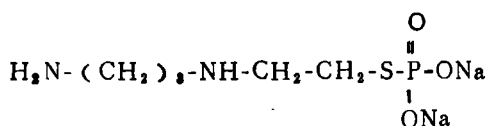
第一部分 WR2721的毒性

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-氯化物和氢氧化钠硷液析出)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,

大剂量如250毫克和300毫克/公斤体重，体温下降幅度较陡较深。

症状

服用这种药物后一直到48小时观察试验动物的反应。猎犬表现出的症状如呕吐、喉头窒息、大量流涎、瞳孔扩大、运动性的烦躁不安和大剂量时的运动失调、过度伸展后腿、喘息性呼吸、发绀和反射性的大、小便。显然所有症状的持续时间和强度都取决于所给剂量的多少。尽管部分有明显的中毒症状，但是所有试验动物都存活下来了。

血液气体

大约在30分钟以后血pH值从7.38明显地下降到7.31，2小时再度升高，24小时后达到终末值。对照组动物也出现下降，下降的程度较小而且过程较慢。

大剂量注射此种药物大约1小时，在pH值下降的同时重碳酸盐浓度标准降低。小剂量所形成的曲线同对照组猎犬一致。

在代谢性酸中毒时没有看到二氧化碳分压代偿性下降，相反却有轻度升高。

2. 血象

红细胞

注射WR2721后大约15分钟红细胞明显升高，这种现象在大剂量时出现得比小剂量要早些。在对照动物中，2小时以后表现红细胞升高，实际持续时间较短。

白细胞

注射WR2721后，白细胞有下降趋势，但是30分钟后到1小时又有明显升高，在大剂量时升高比小剂量时升高更显著并达到最大极限。

淋巴细胞

淋巴细胞表现出与白细胞相反的状态。注射WR2721后发现有明显升高，1~2小时后下降。没有发现各个剂量之间的差别。

杆状核细胞和分叶核细胞

注射1小时后不仅杆状核细胞而且分叶核细胞下降约10%。剂量相差不显著。

血小板

用WR2721处理的动物同对照组动物比较没有发现血小板数目的改变。

结果讨论

1. 临床鉴定

体温

在恒定不变的放热过程中减少产热对于温度下降来说可被看作是因果关系，对照组动物在同样的室温

和空气湿度条件下体温没有明显变化。在WR2721作用下，产热减少，新陈代谢降低。

症状

呕吐：呕吐的问题可以通过复杂植物神经调节来解决。对它的解释是困难的，主要是注射WR2721后较快出现。

WR2721直接作用于呕吐中枢，这是可以想象的，这是一，再者，也可能是形成代谢性酸中毒并由此使新陈代谢能量下降，这些与以后测定的参数相符合。

Bacq把抑制葡萄糖分解的现象看作是决定WR2721辐射防护作用的一种效应。如前所述，我们还发现血浆中葡萄糖浓度升高，特别是用大剂量WR2721时，但是部分也可能是由于试验动物的交感神经状态引起的。

因WR2721而缺乏氧代谢，导致了乳酸盐形成增多，并促使出现了代谢性酸中毒。

发绀：在临床症状中同样可出现发绀，这可解释为是由于肾上腺素抑制血管收缩的原因，这些血管是具有明显减慢血流的皮肤和粘膜毛细血管，同时发绀也同严重的脱氧相关联的。

强直性痉挛，痉挛、运动失调和明显的后肢伸长与用WR2721处理的猎犬中存在的血清钙含量有意义的下降有关。其他症状如心动过速、脉搏不匀、瞳孔扩大、大小便、流涎过多都同样是由于试验动物的交感神经反应状态的缘故（表1）。

表1 对不同效应器官进行交感神经和副交感神经刺激的对比，植物性神经支配的效应器官对胆碱能和肾上腺素能系统的反应方式。（根据Goodmann和Gilman，治疗药理学基础，3rd ed. Macmillan, 1965）

交感神经		副交感神经
眼	瞳孔扩大	瞳孔缩小
心脏	频率↑	频率↓
皮肤血管	收缩	—
支气管肌	舒张	收缩
唾液腺	粘痰	水样粘痰
脾包膜	收缩	—
肠—括约肌	收缩	舒张
肠运动机能	降低	增强

同Caldwell和Heiffer相反，还有这样一种评价，即在麻醉的猎犬中副交感神经占优势。值得注意的是在每只麻醉猎犬的胆碱（Cholinergen）系统的

兴奋占优势。

血液气体

如上所述, WR2721可导致糖代谢的抑制, 并且由此而引起pH值和重碳酸盐标准下降的代谢性酸中毒。二氧化碳分压降低是不太明显的; 可能是因为痉挛性呼吸和二氧化碳呼出减少的缘故。

2. 血象

红细胞

猎犬有所谓脾库 (Speichermilz), 所以在脾包膜里平滑肌组织增多。由于肾上腺素能神经的活动性, 不仅通过脾毛细血管 (β 受体) 扩张, 而且通过肌肉收缩排除大量红细胞血, 因为血浆大部分通过淋巴管而离开了脾脏。这样, 实验动物红细胞升高就完全可以解释是由于明显的肾上腺素兴奋而引起的。

Yuhás把服用WR2721后出现的脾脏反应看作是这种药物的防辐射基础。

白细胞

注射WR2721之后熟知出现内脏器官白细胞的抑制是由于皮肤毛细血管里的白细胞减少的原因。

随着刺激的产生, 在最初阶段由于受血液动力学的限制, 从骨髓里释放出成熟的中性白细胞。在刚刚到达循环的细胞, 在规定的某种应激物情况下在肺毛细血管发生了中性白细胞过度聚积。在外周出现中性白细胞减少症。Braunsteiner指出, 大约在刺激之后20分钟达到最大限度的聚积。这种效应在趋迷走神经性物质里是十分重要的。

这种所有血象反应的机制大概是由于中性白细胞分布到各个血管里的快速有效的变化。在当前的实验结果里使人惊异的是, 在低剂量时白细胞发生显著的

聚积, 而当用WR2721在250毫克和300毫克/公斤体重剂量时这种现象却较少。这可能说明, 肾上腺素刺激适应高剂量减弱了聚积过程。

淋巴细胞

人所共知, 在应激情况 (Streßsituation) 之后出现了一个短暂的淋巴细胞过多症, 这是出现在受副肾皮质反应抑制的淋巴细胞减少症之前。但是值得注意的是, 在中性白细胞绝对减少情况下, 在实验中淋巴球过多症是相对的, 即淋巴细胞绝对的升高是有限的。

杆状核细胞和分叶核细胞

杆状核细胞和分叶核细胞参与的过程符合全部的白细胞数。这儿很重要, 如在全部的血细胞中一样, 血象改变可能是受视丘下部-脑下垂体-副肾皮质系统的快速、高度的活性的限制。

总之, 在实验动物中用防辐射药物WR2721的剂量在150~200毫克/公斤体重时, 证明是比较好的, 副作用比较小, 而且时间短暂。大约在3~4小时后猎犬就完全没有中毒症状。用大剂量, 按照250或300毫克/公斤体重, 还要在24小时后才显示出明显的副作用。当应用大剂量出现类似休克症状时, 应用小剂量实验动物的新陈代谢降低还是容许的。

由于生理上的反调节, 一般电解质的改变容许猎犬用150和200毫克/公斤体重的剂量。但是大剂量可导致变化不均。这清楚地证明应用此种药物时出现痉挛是由于血清钙含量下降, 大剂量的缘故。

所以在今后的放射实验中, 在猎犬中应用防辐射药物WR2721剂量应在150~200毫克/公斤体重。

(任志珍译 麦智广 崔竹金 葛忠良审校)

粒子激发X射线(PIXE)分析生物物质的精密度、准确度和在肿瘤组织中的应用

Maenhaut W等, Nucl Instr Meth 168 (1/3): 557~562, 1980 (英文)

粒子激发X射线 (PIXE) 分析正日益普遍地用作测定生物物质中痕量元素的一种分析技术。大量的研究表明, 采样和样品制备看来是PIXE方法学中最困难的问题。对于大多数靶的制备程序的主要评论是: 缺少应用这些程序时的准确度资料。

因为缺乏系统的相互比较研究, 我们用PIXE和更确定的一些方法, 如仪器中子活化分析 (INAA)

和原子吸收光谱 (AAS), 分析了人的肾和血清样品以及美国国家标准局 (NBS) 的一些参考物质。

一些PIXE技术被用来研究患有肾细胞癌和其它癌的一些病人的同一器官的肿瘤组织和正常组织的切片, 其目的是研究痕量元素的不平衡与人类疾病之间是否相关。