

4. 广岛、长崎受照剂量的重新评价

如上所述,求低剂量范围的危险度系数虽有困难,但仍可进行粗略的推算,这是因为目前已有一些在高剂量下人的观察数据。其中之一就是根据日本原子弹受照者的剂量-效应关系资料所得出的结果,它占有极其重要的地位。

迄今为止,广岛、长崎的受照剂量是以1965年暂定剂量为准的。根据此剂量,在长崎中子对剂量的贡献很小,在广岛即便是离爆炸中心较远的地方,中子对剂量的贡献也仍有约20%。但后来根据投在广岛的原子弹中子能谱、 γ 射线能谱等新的分析结果,劳伦斯利费莫尔国立研究所(LLNL)得出了新的计算值。根据这一计算值,则广岛和长崎中子对剂量的贡献均减少,而 γ 射线在广岛有所增,长崎则减少。

就1965年暂定剂量看来,必须进行修订。然而,对于LLNL的计算值,洛斯阿拉莫斯研究所仍在继续进行有关核爆炸能谱的评价工作。房屋的屏蔽系数、体内各器官剂量的计算等还不完善。此外,还需要与受照者癌(包括白血病)的发生率进行对照。因此,对危险度的评价有待这些问题的解决。不过,即使采用LLNL的计算值,看来所得结果也只在现定剂量所评价的数值的2倍范围内变动。

关于低剂量照射引起的辐射晚发障碍,特别是致癌的危险度,也许要到阐明辐射致癌的发生机制后才能最终解决。然而,为了弄清这个问题,通过动物实验以及体外实验增加放射生物学的知识至关重要。此外,对受照人群进行适当的随访调查也是不可缺少的。(强亦忠节译 章仲侯 刘 及审校)

一些5位取代的4-硝基咪唑化合物对体外培养的乏氧哺乳动物细胞的辐射敏化作用

Adams GE等: Int J Radiat Biol 40:153, 1981 (英文)

一系列芳香族和杂环化合物对乏氧细胞的辐射敏化效率主要与它们的电子亲和性有关。体外培养的哺乳动物细胞的敏化作用可用结构-活性关系来分析:

$$-\log C = b_0 + b_1 E_7^1 + b_2 \log P$$

式中C为产生一定敏化作用所需要的化合物浓度, E_7^1 为该化合物的单电子还原电位, P为该化合物在辛醇和水中的分配系数, b_0 、 b_1 和 b_2 为常数。研究表明,亲电子项 E_7^1 是影响受照射的体外培养乏氧中国仓鼠细胞敏化效率的主要因子,而一系列类似敏化剂在含氧情况下的慢性毒性也主要依赖于单电子还原电位。因此,为进一步寻找比misonidazole在体外细胞系统中具有更高治疗潜力的敏化剂,必须找到其他一些影响敏化作用和毒性的参数。

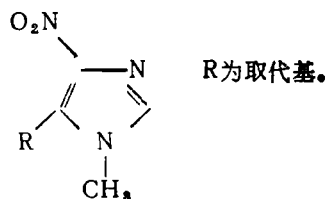
比较全面地对4-硝基或5-硝基咪唑中在硝基邻位取代的各功能基团的作用进行研究后发现,在5位上用磺胺或磺酸盐基取代的4-硝基咪唑表现出的敏化效率要比按照电子亲和性所预期的高。过去曾研究过一种有关化合物5-氯-1-甲基-4-硝基咪唑,发现这种化合物比试验过的其他硝基咪唑化合物具有高得多的敏化作用。这说明,除电子亲和性外,还有一些因素可以影响它的敏化行为。

材料和方法

使用中国仓鼠V79细胞的两种亚株。亚株379A细胞在悬液中繁殖,亚株753B由单层培养获得。

实验取处于对数生长期的细胞,经适当稀释后,加到含有补充15%小牛血清(fcs)的Eagles培养液(MEM)的培养皿内。让细胞在37℃下放置2至3小时使其贴壁,然后吸去培养液并加入含有敏化剂的新鲜培养液。培养皿放在铝合金容器中用 ^{60}Co γ 射线照射。容器通 $\text{N}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 一小时,使细胞达到乏氧,封口并在室温下以约4.5Gy/分的剂量率照射。照射后,弃去培养液并加入新鲜MEM + 15% fcs,培养皿在培养箱中培养7~9天,然后取出计数形成的细胞集落。

所用化合物的一般结构表示为:



用脉冲射解的方法测量还原电位 E_7^1 。离子强度对测

定 E_7^1 的细微影响未作校正。辛醇:水的分配系数 P 在 pH7.4 测出。

结 果

1. 4-硝基咪唑的敏化作用

5 位取代的 4-硝基咪唑可分成磺胺类, 磺酸盐类和砒类三类。所研究的每种化合物的化学结构, 它们的单电子还原电位和辛醇:水分配系数列在表中。 P 值在 0.01 至 20, E_7^1 值在 -342 至 -523 mV。在室温下测定了每种化合物在一系列浓度下对体外受照的乏氧

V79-379A 细胞的敏化增强比。所用的最高浓度受到两方面的制约, 一是化合物的溶解度, 二是乏氧条件下接触两小时后化合物的毒性。所有化合物都在一种或两种浓度下作存活曲线, 发现每种化合物的敏化作用都是剂量修饰性的, 即外推数不变。因此, 同一化合物在其它浓度下的增强比可以通过适当选择辐射剂量所得到的一个存活值 (通常在 2×10^{-3} 和 10^{-1} 之间) 计算出来。当细胞在接触空气的条件下受照时, 没有一种化合物表现出任何敏化作用。

本工作所研究的化合物的化学和辐射敏化特性

NSC 编号	R	E_7^1 (mV)	P	$C_{1.6}$ (mol·dm ⁻³)
38075	-SO ₂ NH ₂	-395	0.23	3.7×10^{-5}
38083	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-409	0.49	1.7×10^{-5}
38086	-SO ₂ O·4-氯苯	-345	—	2.6×10^{-6}
38087	-SO ₂ O·苯	-342	12.3	2.6×10^{-6}
38088	-SO ₂ NH·苯	-398	5.2	1.8×10^{-5}
38090	-SO ₂ O·1-萘	-340	—	1.2×10^{-6}
46506	-SO ₂ NH·CH ₂ ·吗啉	-394	0.27	4.0×10^{-5}
46509	-SO ₂ NH·COCH ₃	-523	0.01	+
46510	-SO ₂ NH·CH ₂ N(CH ₃) ₂	-402	0.66	6.0×10^{-5}
46511	-SO ₂ NH·2-苯甲基	-426	7.0	1.1×10^{-4}
46512	-SO ₂ NH·2-苯甲醚	-408	6.5	2.8×10^{-5}
46513	-SO ₂ NH·2-氯苯	-444	2.2	3.0×10^{-4}
46514	-SO ₂ NH·1-萘	-453	14.0	1.0×10^{-4}
321271	-SO ₂ ·苯	-376	10.8	3.0×10^{-6}
(RSU3046)				
326151	-SO ₂ ·吗啉	-406	0.69	1.5×10^{-5}
(RSU3050)				
326154	-SO ₂ O·4-苯甲醚	-335	10.0	2.0×10^{-6}
(RSU3054)				
326155	-SO ₂ O·2-苯甲醚	-365	20.0	1.4×10^{-6}
(RSU3056)				
326156	-SO ₂ O·4-硝基苯	-302	8.0	1.2×10^{-6}
(RSU3057)				
326157	-SO ₂ CH ₃	-355	0.33	4.0×10^{-6}
(RSU3059)				

NSC46509 的最高试验浓度为 2 mmol·dm⁻³。此浓度下的增强比 = 1.3。

表中列出的 19 种含 SO₂R 基团的化合物中, 18 种的增强比与浓度的关系很一致, 增强比都随敏化剂浓度增加而增加。敏化效率的范围很宽, 有些情况下接近于氧的敏化效率。表中还列出了每种化合物给出敏化增强比 1.6 所需要的浓度 ($C_{1.6}$)。

敏化效率与用单电子还原电位所描述的电子亲和

性之间的相关性对许多结构相差很大的化合物都是成立的。而表中列出的这组化合物的敏化效率都大大高于根据它的单电子还原电位所预计的值。

2. misonidazole 和 NSC 38087 混合物的敏化作用

4-硝基咪唑类出乎意料的高敏化效率表明, 它们

的作用机制或许与其它亲电子化合物不同。这就促使人们对一种这类化合物与一种象 misonidazole 的典型亲电子敏化剂的混合物的敏化效果进行研究。化合物 NSC 38087 被选作最有效的一种 4-硝基咪唑。在乏氧的 V79-753B 和 V79-379A 细胞培养液里加入固定浓度的 NSC38087 和不同浓度的 misonidazole (从 5×10^{-5} 至 $10^{-2} \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) 进行照射。文章报导了其增强比与 misonidazole 浓度的关系曲线。对照实验表明, 这些敏化剂混合物对受照细胞是没有毒性的。

用亚株 753B 得到 $1 \mu\text{M}$ NSC38087 单独给出的增强比为 1.27。用亚株 379A 得到 $2 \mu\text{M}$ NSC38087 单独给出的增强比为 1.45。

讨 论

由以上研究得到几点看法。敏化作用是剂量修饰性的, 而且只在乏氧细胞中发生。对所研究过的某些化合物, 敏化作用在 1 到 $10 \mu\text{M}$ 浓度范围内出现 (类似于氧), 而且一离开肩区, 存活率就随剂量增加而指数减少, 即观察不到间断点。当浓度用对数坐标作图时, 它们的增强比与浓度的关系曲线看来是平行的。这就意味着这一系列化合物是通过一种共同的机制致敏的, 它们的增强比曲线能够用一个等效浓度因子归一化。

还没有证据说明分配系数对敏化效率有任何显著影响。考查表中的数据看出, E^1 值类同的化合物, 敏化效率亦类同, 不论分配系数差异多大。

过去的工作表明, 包括许多硝基咪唑在内的大量化合物, 它们的敏化效率与以单电子还原电位表达的电子亲和性之间有一种简单的关系。而在本研究中所用化合物的敏化效率也与电子亲和性有关, 但它们的

敏化效率比根据过去的关系预计的值高得多。这就说明, 必定有一些其他因素对这些化合物的辐射敏化效率有所贡献。

当乏氧细胞在 misonidazole 和 NSC 38087 两者都存在的条件下受照射时, 敏化作用比两者单独存在时更高。

如果两种敏化剂由同样的机制起作用, 那么含有 $1 \mu\text{M}$ NSC 38087 的混合物的增强比能够计算出来。如果按照克分子等效值为基础来考虑两种敏化剂, 那么就 V79-753B 细胞中产生同样增强比而言, $1 \mu\text{M}$ NSC 38087 与 0.2mM misonidazole 是等效的。由此应该预计到, 在 misonidazole 浓度高于 1mM 时, 就会看不出由 NSC38087 所增加的敏化作用, 也就是说 1.2mM 与 1.0mM misonidazole 的作用就应该区分不出来。然而, 甚至在 misonidazole 浓度达 10mM 时, 仍能观察到增加的敏化作用。

在 V79-379A 亚株的情况下, 按克分子等效值为基础, $2 \mu\text{M}$ NSC38087 等效于 0.25mM 的 misonidazole。可以计算出含 $2 \mu\text{M}$ NSC38087 的 misonidazole 混合物的增强比与浓度的依赖关系。在 misonidazole 浓度高于 1mM 时, 这些算出的增强比与 misonidazole 单独存在所得到的增强比几乎相同。但是, 观察到的增强比显然高于计算出的值。而且在含固定量 NSC 38087 ($2 \mu\text{M}$) 的混合物中, 增加的敏化效力对所有 misonidazole 浓度都是一样的。由两种细胞亚株的数据指出, 这两种敏化剂的作用机制并不完全相同。目前还难以推测这些机制上的差异。然而, 正在用快混合技术进行研究, 可望由此提供机制方面的信息。

(马海官译 沈恂校)

上接29页 表3

排泄物中²²⁶镭的测定

加入的 ²²⁶ 镭 量 (贝柯)	尿				粪	
	方 案 1		方 案 2			
	测出的占 加入量的%	变异系数	测出的占 加入量的%	变异系数		
3.7×10^{-3}	81 ± 8	12	78 ± 7	10	80 ± 6	7
3.1×10^{-1}	78 ± 6	8	82 ± 5	9	83 ± 8	8
平均值	79.5 ± 5		80 ± 4		81.5 ± 5	

升尿中²²⁶镭时, 测定的系统误差为 20.6%, 变异系数为 8%。当分析大体积尿时 (体积达 500 毫升) 测定的系统误差为 20%, 变异系数为 9~10% 左右。当研究粪时, 测定²²⁶镭的系统误差为 19.5%, 变异系数

为 7~10%。由本文所述的第一种快速方法测定尿中²²⁶镭时, 其探测限为 250 毫贝柯/升。而用第二种方法分析尿和粪时, 镭-226 的探测限分别为 3.7 毫贝柯/升和 0.07 毫贝柯/克。(王孟才译 侯壁君校)