

5. Lytle CD, J Natl Cancer Inst Monogr 50: 145, 1978.
6. Rommelaere J et al, photochem photobiol 33:845, 1981.
7. Luo Zu Yu et al, Int J Radiat Biol 41: 119 1982.
8. Cornelis JJ et al, Proc Natl Acad sci USA 78:4480, 1981.
9. Devoret R, Biochimie 60:1135, 1978.
10. Sarasin A, Biochimie 60:1141, 1978.
11. Blanco M et al, Mutat Res 17:293, 1973.
12. Lytle CD et al, Nature 272:60, 1978.
13. Sarasin A et al, Proc Natl Acad Sci USA 75:346, 1978.
14. Su ZZ et al, Carcinogenesis 2:1039, 1981.
15. Witkin EM, Bacteriol Rev 40:869, 1976.
16. Sarasin A et al, Mutation Res 70:71, 1980.
17. Rhode SL, In Ward DC et al (eds) Replication of mammalian parvovirus, Cold Spring Harbor laboratory, New York, p. 279, 1978.
18. Rhode SL, J Virology 17:659, 1976.
19. Defais M et al, Mol Gen Genet 148:125, 1976.
20. Radman M, In "molecular and Environmental Aspects of Mutagenesis" (Edited by Prakash L et al) P. 128, Springfield, IL, 1974.
21. Radman M et al, In "Origins of Human Cancer" (Edited by Hiatt H et al) p. 903, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1977.
22. Lytle CD et al, Photochem Photobiol 29: 959, 1979.
23. Lytle CD et al, Mutat Res 70:139, 1980.
24. 罗祖玉, 中华放射医学与防护杂志, 63, 1981.
25. Cornelis JJ et al, Biochimie 64:677, 1982.
26. Rommelaere J et al, In Castellani A (ed) The use of human cells for the assessment of risk from physical and chemical agents, Plenum Press, New York (in press).
27. Cornelis JJ et al, The EMBO Journal 1:693, 1982.
28. Das Gupta UB et al, PNAS 75:2378, 1978.

乏氧细胞辐射增敏剂的辐射生物学研究概况

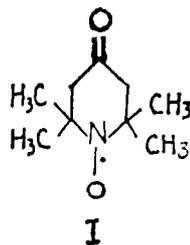
第二军医大学 刘楠综述 郑秀龙* 胡璧**审

一般认为肿瘤内约有10~20%的细胞处于乏氧状态, 乏氧细胞的辐射敏感性只有有氧细胞的三分之一左右, 因此有碍于放疗疗效的提高。如何增加肿瘤内乏氧细胞的辐射敏感性是多年来放射治疗学家和放射生物学家所共同关注的问题。自六十年代以来, 相继发现了许多能够选择性地使乏氧细胞辐射增敏的药物, 统称为乏氧细胞辐射增敏剂。

一、辐射增敏剂

最早, 人们发现一些具有稳定游离基的氮

氧化物能使缺氧的细菌辐射敏感性增加^(1,2), 不久在哺乳动物细胞也证实了这种增敏效应⁽³⁾。这类药物主要有三丙酮胺-氮氧化物(T-



TAN

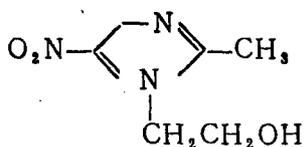


NPPN

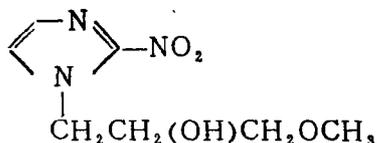
• 第二军医大学 •• 中国医学科学院放射医学研究所

AN) (I), 去甲拟石榴硷 (NPPN) (II) 等。它们的结构特征是在N-O键上有一未配对自由电子, 具有很高的化学活性。10mM TAN能使缺氧细胞致死效应提高1.5倍^[9], 但对有氧细胞辐射敏感性没有影响。

几乎与此同时, 另一些科学家致力于发展了一些亲电子类乏氧细胞辐射增敏剂。主要有对-硝基苯乙酮 (PNAP), 硝基咪唑类化合物等。在一般可实用的浓度下, 它们使缺氧的哺乳动物细胞辐射敏感性增加的增强比(ER)为1.5~2^[4,6]。以后研究的注意力开始集中于硝基咪唑类化合物, 例如 metronidazole (甲硝哒唑, 以下简称Metro) (III)、misonidazole (Ro-07-0582, 以下简称Miso) (IV)^[6,7]。体内外实验表明, 硝基咪唑类化合物增敏作用较其它含硝基的亲电子类增敏剂强, 其中Miso是目前最好的增敏剂之一。10mM Miso可使缺氧的中国仓鼠细胞辐射敏感性提高3倍^[8]。Metro和Miso在国外已试用于临床。



III Metronidazole (甲硝哒唑)



IV Misonidazole (Ro-07-0582)

二、乏氧细胞辐射增敏剂的作用机理

乏氧细胞辐射增敏剂的作用机理是肿瘤放射生物学研究的重要内容。由于DNA被普遍认为是辐射敏感的靶分子, 辐射引起的生物效应可能最早表现为DNA的变化, 因此不少学者试图探讨乏氧细胞增敏剂对DNA辐射损伤有何增敏作用以及它们对损伤后DNA的修复有何影响。

(一) 稳定的游离基类增敏剂对DNA损伤与修复的影响。

Johansen^[9] 等以及Agnew等^[10] 的工作表明, TAN不增加缺氧照射的哺乳动物细胞DNA链断裂产量, 对有氧照射细胞DNA链断裂产量则更无任何影响。NPPN对DNA链断裂也无增加作用^[11]。

稳定的游离基类化合物对损伤后DNA的修复有不同程度的影响。Fielden等^[11] 将大肠杆菌悬浮于含有NPPN的缓冲液或培养液中, 照射后保温, 在两种情况下链断裂都不能完全重接, 表明NPPN对细菌依赖于聚合酶I和依赖于重组修复酶系的重接过程都有一定程度的抑制。Hohman等^[12] 指出TAN对中国仓鼠细胞DNA链断裂的重接过程没有阻碍, 但可干扰照射后DNA的复制。经TAN处理后在缺氧下受照射的细胞, 其新合成的子代DNA分子量在长时间孵育后仍然达不到亲代DNA分子量水平。若在照射前用TAN处理再洗去药物进行照射, 则未见有类似影响。在有氧条件下, TAN对子代DNA的合成也无干扰。

稳定的游离基类化合物阻碍DNA损伤修复或干扰照射后DNA复制可能是由于它们能与照射中产生的DNA瞬时态游离基相结合, 形成以共价键结合的稳定加合物^[13], 从而影响了细胞的修复功能, 或者使DNA复制发生障碍, 妨碍了子代DNA链的延长或连接, 致使细胞死亡增加。

在有氧条件下, 氧分子更容易与DNA瞬时态游离基发生反应, 因而TAN失去增敏作用, 这可以说明为什么稳定的游离基类增敏剂只使缺氧细胞辐射敏感性增加。

(二) 亲电子类增敏剂对DNA损伤与修复的影响。

亲电子类增敏剂的增敏作用与它们的电子亲和能力有关。许多实验证实^[12, 14, 15], 这类增敏剂能增加缺氧照射后DNA链断裂产量。15mM Metro和15mM Miso使缺氧照射的中国仓鼠细胞DNA链断裂产量增加的ER值分别可达3.0和3.7^[12], 占氧效应的75%和92%。Skov等^[15] 还观察到Miso能增加辐射诱导的DNA链断裂以外的损伤, 这种损伤可用滕黄

球菌提取液中的一种酶来进行识别。还有一些实验表明亲电子类增敏剂增加核苷酸的辐射分解,使无机磷释放增加⁽¹⁶⁾。用ESR方法测得核苷酸和Miso的混合液中照射后游离基产量有很大程度的增加,而在硷基和Miso的混合液中并没有类似现象⁽¹⁷⁾,提示游离基主要产生在糖基上,糖基进一步裂解可造成链断裂。

英国Adams在1969年⁽¹⁸⁾就提出过亲电子类增敏剂的作用机理模型。他认为这类化合物能够转移电子,使靶分子辐射瞬变产物不能重新结合电子而复原,形成生物分子游离基,从而导致链断裂或其它损伤。氧分子的亲电子能力远远高于Miso等亲电子类增敏剂,因而在有氧时电子更容易转移给氧,亲电子类增敏剂不再表现出增敏作用。Adams的电子转移理论能够较好地解释亲电子类增敏剂专一地使缺氧照射细胞DNA损伤增加的作用。

在细菌中已观察到PNAP对DNA链断裂重接修复没有干扰作用。但用快速溶胞技术观察到PNAP处理后缺氧照射产生的链断裂依赖于DNA聚合酶I的修复过程与氧有所不同⁽¹¹⁾。有氧照后1~10秒间,DNA链断裂有一短时间的暂时增加,可能是由于DNA聚合酶I的内切酶活性在修复所谓“固定损伤”时,在DNA链上造成的缺口⁽¹⁹⁾。PNAP处理后未观察到这种变化,因此推测PNAP可能不增加“固定损伤”的产量,这是与氧有所不同的。

已有实验表明PNAP和硝基呋喃类化合物存在下哺乳动物细胞DNA链断裂基本上可以完全重接⁽¹⁴⁾。用Metro或Miso处理并照射后的细胞,其DNA链断裂在1~2小时内可以得到完全重接,而且DNA的复制合成也不受影响⁽¹²⁾。因此,亲电子类增敏剂能成倍地增加缺氧照射后产生的DNA链断裂损伤,但对损伤后DNA的修复似乎没有大的影响。

(三)增敏剂作用后DNA辐射损伤与细胞活存间的关系。

乏氧细胞辐射增敏剂使乏氧细胞辐射敏感性增加,对有氧细胞没有增敏作用。对于DNA

损伤或修复的影响,乏氧细胞辐射增敏剂也具有这种缺氧选择性。在有氧时,这些药物不增加DNA辐射损伤或不抑制DNA链断裂重接和复制,这与它们对有氧细胞没有辐射增敏作用是完全一致的。但在缺氧时,增敏剂对DNA辐射损伤或修复产生的一定影响与细胞辐射死亡之间有怎样的相应关系,这是十分令人感兴趣的问题。在这个问题上,如同DNA损伤与细胞活存之间关系至今不清楚一样,也存在着很大的分歧。

Dugle等⁽¹⁴⁾指出,PNAP或硝基呋喃类增敏剂处理后,辐射所致中国仓鼠细胞DNA链断裂损伤增加的ER值与细胞致死率增加的ER值之间有很好的—致性,即近似于1:1的关系。如将链断裂ER值与细胞致死率ER值作图,两者相关性也非常显著。他们认为增敏剂增加缺氧照射后DNA链断裂是使细胞死亡增加的主要原因。Barbara等⁽²⁰⁾则不同意这种观点。他们的实验结果表明,当溶液中氧浓度增加或增敏剂浓度增加时,致死率ER值虽然有所增加,但增加幅度很小,而链断裂ER值增加非常显著。当氧浓度达一定时,继续增加氧,链断裂ER值趋于恒定,而细胞致死ER值却继续增加。Johansen等⁽²¹⁾测定了细胞致死和DNA链断裂对于氧的相对反应性。在四种辐射敏感性不同的菌株中均观察到,氧促进DNA链断裂的效率是促进细胞致死效率的16倍。这些结果表明增敏剂对细胞的辐射增敏作用还不能简单地归因于它们增加DNA链断裂损伤。

电离辐射所致DNA损伤类型是十分复杂的。由于检测技术的限制,目前人们对DNA链断裂以外的损伤还不易测定出来,而这些损伤对细胞致死的贡献也是不可忽视的。在研究DNA损伤和细胞活存之间相应关系时所遇到的另一个问题是两者照射剂量相差太大,为此近年来发展了一些较为灵敏的检测DNA链断裂的技术,能够检测在生物剂量范围内照射后产生的DNA链断裂损伤。由于DNA链断裂可以得到重接,重接后DNA也可能发生再次损

伤或降解^[22]，因此还应该考虑到这一过程对细胞活存产生的影响。另外有报告表明Miso和Metro等增敏剂可干扰细胞的能量代谢过程，具有类似于氧化磷酸化解偶联剂的作用^[23]。总而言之，增敏剂的作用机理是复杂的，在人们充分认识增敏剂的作用规律之前是难以简单的结论的。

三、乏氧细胞辐射增敏剂在肿瘤放射生物学研究中的意义和展望

乏氧细胞增敏剂对缺氧细胞的选择性增敏作用能够明显提高放疗疗效。用EMT6 (BALB/C小鼠)和MDAH/MCa4 (C₃H小鼠)二种可移植性肿瘤进行观察，Miso用量为1mg/g时，肿瘤消退所需总剂量仅为对照的1/2左右(ER值为2.02)^[24]。但是这类药物在高剂量使用时往往出现神经毒副作用。目前对硝基咪唑类药物的毒副作用机理有较详尽的研究。Moore等^[8]发现Miso对缺氧细胞的毒性高于对有氧细胞的毒性。Palcic等^[25]观察到Miso可使缺氧细胞DNA发生广泛的链断裂，并且随着保温时间增加而增加。Wong等^[26]用¹⁴C标记的Miso与细胞共同孵育，然后用纸层析法进行分离，发现在有氧条件下Miso仍以原型存在，而在缺氧条件下，除原型Miso以外，还出现一些Miso的代谢产物。推测是在缺氧条件下，Miso在细胞内代谢中产生的还原型代谢产物。Knight等^[27]用电解法使Miso还原，发现还原型Miso对DNA的一级结构和二级结构都有破坏作用。

曾有人认为Miso对缺氧细胞的选择性毒性作用可能使之成为有化疗作用的增敏剂。^[8]但事实上相对乏氧的神经组织受到较大的损害。因此目前急待解决的问题是，一方面要减弱药物的毒性，另一方面又不影响其增敏作用，这样才能提高增敏剂的应用价值。

为了解决上述问题，目前人们从以下几方面进行了探索：(1)用毒性较小的稳定的游离基类增敏剂与亲电子类增敏剂联合用药，结果表明可有效地降低亲电子类增敏剂的毒性，但

增敏作用也有所降低^[28,29]。此外还有用diamide与Miso联合用药进行研究的^[30]。

(2)在现有的硝基咪唑类化合物结构上加以改造，如对侧链进行改造减少Miso的亲脂性，在主环上增加硝基成为二硝基咪唑衍生物可以提高药物的电子亲和能力等。(3)寻找其它类型的增敏剂，例如某些亲膜药物普鲁卡因，氯丙嗪等，这些药物也显示了较好的乏氧增敏作用^[31]，而且在临床上已应用多年，对它们的药理和毒理性质都比较清楚。

我国辐射增敏剂研究工作近年来逐渐开展起来。在中草药中寻找低毒高效的辐射增敏剂应该成为我国辐射增敏剂研究的方向之一。目前已发现一些中草药有增加放疗效果的作用。对于辐射增敏初有效果的中草药，有必要及时总结，并在基础理论方面加以深入研究，使之对人类作出贡献。

参 考 文 献

1. Emmerson PT et al, Nature (Lond) 204: 1005, 1964.
2. Emmerson PT et al, Radiat Res 30:841, 1967.
3. Parker L et al, Radiat Res 38:493, 1969.
4. Adams GE, Int J Radiat Biol 19:575, 1971.
5. Chapman JD et al, Cancer Res 32:2616, 1972.
6. Asquith JC et al, Brit J Radiat 46:648, 1973.
7. Asquith JC et al, Radiat Res 60:108, 1974.
8. Moore BA et al, Radiat Res 67:459, 1972.
9. Johansen I et al, Int J Radiat Biol 22: 179, 1972.
10. Agnew DA et al, Radiat Res 51:97, 1972.
11. Fielden EM et al, Radiat Res 75:54, 1978.
12. Hohman WF et al, Int J Radiat Biol 30: 247, 1976.
13. Brustad T et al, Int J Radiat Biol 24:33, 1973.

吸入氡和氡子体所致肺组织剂量

湖南省劳动卫生研究所 曾新元综述

中国医学科学院放射医学研究所 王燮华审

一、氡和氡子体剂量学历史

吸入氡和氡子体所致肺组织剂量的计算,从1940年Evans等人⁽¹⁾公布第一个氡致肺组织剂量计算开始,至今已有40余年的历史,其剂量学发展大致可分为三个阶段,第一阶段1940~1951年,认为该阶段氡致肺组织剂量的计算主要来自于肺内氡的衰变,并假定氡衰变的子体全部沉着在肺内。一个氡原子衰变释放的 α 能量初期取6.95MeV,后期取19.2MeV,这个能量被35~50微米厚(组织重量取9.4~14克)的支气管上皮组织吸收而获得肺组织剂量。

第二阶段1951~1956年,该阶段氡和氡子体剂量学取得了重大突破,1951年Bale首先提出了肺组织剂量主要不是来自于氡,而是来自于空气中与氡保持一定平衡状态的短寿命氡子体⁽¹⁾。同时提出支气管树上段比下段接受的剂

量大。这一阶段有两个实验对氡子体剂量学起到了重要的影响⁽²⁾,首先是Shapiro用大鼠、狗和人作了一系列的吸氡所致肺组织剂量计算的实验,其次是Chamberlain⁽³⁾设计了4厘米长的人体支气管模型作了吸氡实验。他们的工作证实了吸入氡子体比吸入纯氡时呼吸道接受的剂量要高出19.9倍,支气管的平均剂量比全肺剂量高几倍;同时,提出了氡子体在大气中存在结合态和未结合态子体,吸入氡子体在呼吸道内的沉着是由于扩散机制引起的,测定了沉着率与呼吸率的关系,确定了未结合态子体扩散系数为0.054厘米²/秒。Chamberlain指出,吸入未结合态子体的沉着部位,主要是发生在铀矿工人产生肺癌的位置——主支气管分叉处,这一结论后来引起了剂量与防护学者及有关学术组织的密切注意。

1957~1976年为第三阶段,此阶段针对过去氡子体剂量学不足之处,例如Chamberlain

-
14. Dugle DL et al, Int J Radiat Biol 22:545, 1972.
 15. Skov KA et al, Radiat Res 79:591, 1979.
 16. Raleigh JA et al, Int J Radiat Biol 23: 457, 1973.
 17. Honna T, Int J Radiat Biol 39:457,1981.
 18. Adams GE et al, Int J Radiat Biol 15: 457, 1969.
 19. Saporá O et al, Radiat Res 72:308, 1977.
 20. Barbara C et al, Radiat Res 83:57, 1980.
 21. Johansen I et al, Radiat Res 58:398, 1974.
 22. 郑秀龙等,生物化学与生物物理学报, 1:17, 1983.
 23. Bara A et al, Int J Radiat Biol 40:681, 1981.
 24. Brown JM, Radiat Res 72:469, 1977.
 25. Palcic B et al, Br J Cancer 37:Suppl 54, 1978.
 26. Wong TW et al, Radiat Res 75:541,1978.
 27. Knight RC et al, Int J Radiat Biol 36:367, 1979.
 28. Skov KA et al, Int J Radiat Biol 37:601, 1980.
 29. Skov KA et al, Int J Radiat Biol 37:613, 1980.
 30. Skov KA et al, Int J Radiat Biol 40:335, 1981.
 31. Shenoy MA et al, Int J Radiat Biol 28: 519, 1975.