

因果关系这样一个难题。

因果几率的计算很简单，但实际应用时问题很多，主要是：

(1) 计算危险度是用癌症的死亡率还是发生率，目前多数国家可以得到的是对特定地区、年龄和性别的癌症死亡率数据，而不是发生率数据，因为前者容易较准确地调查。但是，癌症患者希望在他们活着时得到补偿，因此用发生率计算更为合理。

(2) 如何估计1rad (或1rem) 引起的癌症发生率？危险度的估计受很多因素的影响，如种族、生活方式、宗教、医疗制度以及是否吸烟和喝咖啡等。目前危险度估计最重要的依据仍然是对广岛、长崎原子弹幸存者的流行病学调查，几年后可望得到更准确的数据和分析。

(3) 用什么样的剂量-效应关系外推低剂量或低剂量率下辐射的危险度？

(4) 用绝对危险度模型还是相对危险度模型？

现在NCRP (美国国家辐射防护委员会) 正在起草一个报告，它对上述四个问题的回答将是：(1) 选用肿瘤发生率而不是死亡率计算因果几率；(2) 使用BEIR委员会 (美国科学院电离辐射生物效应顾问委员会) 公布的肿瘤发生率的危险度估计；(3) 采用线性的剂量-效应关系，其理由有二，一是对大多数癌症，因果几率很小，偏保守的线性外推可以要求补偿者无话可说，二是只有这个模型便于把不同时间所受的多次小剂量的效应相加起来；(4) 仍然采用绝对危险度模型。

# 放射治疗方法的新进展

第七届国际辐射研究大会中国代表团成员 沈 恂

改进放射治疗的途径主要有六个方面：放射配合加热疗法 (Hyperthermia)、分次照射 (Fractionation)、放射配合化疗、使用辐射敏化剂、重带电粒子治疗和提高肿瘤定位的精确性 (Localisation)。本文根据J·F·Fowler在本届大会上的报告、G·E·Adams和J·F·Brown在分组交流会上的引导报告以及“化学药物改变辐射效应的问题和前景”专题墙报交流中提交的研究报告，就放射治疗方法在三个主要方面的进展作一扼要介绍。

## 一、放射配合加热疗法的进展

单独使用热疗不能治愈癌症，它必须配合放射治疗才能收到良好的效果。热疗的主要缺点是引起肿瘤组织对辐射的耐受性，即第二次剂量的疗效下降，因此每周热疗不应超过1~2次。对辐射有抗性的S期细胞和乏氧细胞对热敏感 (或至少无抗性) 的特点恰好补足了放疗的薄弱环节，热和电离辐射在杀死细胞方面的区别列于表1。提高加温放疗疗效的途径有：

表 1 热 和 X 射 线 致 死 细 胞 的 差 异

比 较 的 方 面	热	X 射 线
死亡时间	几小时	几天或几周 (直到下一次有丝分裂)
处于S期的细胞	敏感	抗性
乏氧细胞	与充氧细胞无差别	抗性
对重复剂量是否产生耐受?	诱发耐受性	无
组合方式 (6Gy 和 43℃1小时)	热 + X, 加温~1小时	X + 热, 加温>2小时

(1) 尽可能提高温度; (2) 尽可能提高升温的速度; (3) 细胞最好处于营养不良的状态; (4) 细胞最好处于S期; (5) pH低一些好; (6) 最好切断供血。其中切断供血的途径特别重要, 因为供血被切断后, 可以使前五条途径都得到改善。此外, 除第4条外, 其它各条都是在大肿瘤里更为有利, 因此对大的肿瘤施行放射配合热疗比对小的肿瘤更有效。

热疗引起耐受性的缺点也可以转化, Martinez先用穿透浅的热源预加热复盖在肿瘤外的正常组织, 以后在加温放疗时使用贯穿深的热源加热肿瘤, 表面正常组织由于预加热产生的对辐射的耐受性而得到保护。

## 二、分次照射的新概念

放疗中通常采用的分次照射是六周一个疗程, 每周照射5次, 每次照射200rad左右。有

人主张再加长总的放疗时间, 加长疗程的理由一般是: (1) 减轻正常组织(如皮肤)的急性损伤; (2) 使肿瘤组织得以再充氧。但缺点是: (1) 使肿瘤得以再增殖; (2) 加长疗程势必使总剂量增加, 从而增大了正常组织的后效应。最近几年, 人们认识到加长整个疗程的时间并不利于放射治疗的疗效。正确的做法应是: (1) 避免加长疗程; (2) 避免多疗程的放疗; (3) 缩短总的治疗时间, 即增加分次照射的次数, 减少每次照射的剂量, 缩短各次照射的时间间隔。Fowler引用了Singh在1978年发表的用传统分次照射和加速的分次照射两种方案治疗宫颈癌的疗效比较(见表2), 两个方案所用的剂量基本相同, 早期正常组织的反应、肿瘤萎缩和局部受到控制的情况亦相同, 但加速的分次照射方案的后期反应和并发症轻得多。

表 2 49例Ⅱ期宫颈癌患者治疗方案比较

照射方案	加速的分次照射	传统的分次照射
	1×200rad/天, 连续20天	1×580rad/周, 连续5周 合并宫内植入照射1100rad
总剂量(rad)	4000	4000
外加照射	5×200rad	1×580rad
正常组织早期反应	相同	相同
肿瘤萎缩和局部受到控制情况	相同	相同
后期反应和并发症出现时间	24个月后	12个月后
并发症情况		
需手术治疗的严重直肠炎	0	6例
穿孔	0	1例
瘘管	0	3例
水肿	0	2例

### 1. 分次剂量、总剂量与后效应的关系

由于晚期反应和早期反应的剂量-效应曲线形状不同, 因此几次大的分次剂量后可能出现严重的后期反应而不出现严重的早期损伤。为了减小正常组织的后期反应, 必须研究这些反应与分次剂量和总剂量的关系。图1表示产生相同的组织反应时, 总剂量与分次剂量的关系, 由图可见, 后期反应的曲线较早期反应的

曲线为陡, 说明减小分次剂量(意味着增加照射次数)时, 若保持同样水平的组织损伤, 从后效应角度可以允许更高的总剂量。换句话说, 在相同的总剂量(它决定了肿瘤组织的损伤)下, 减小分次剂量可以更多地减小正常组织的后期反应, 这个概念对改进放疗十分重要。

### 2. 减小分次剂量的理论分析

正常组织的剂量-效应曲线可用类似细胞

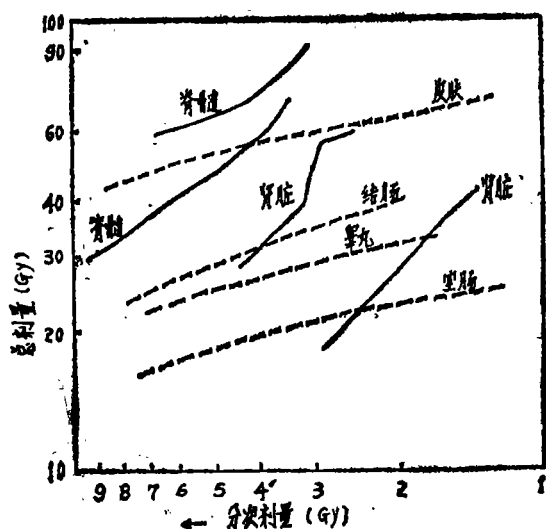


图1 相同组织反应下分次剂量与总剂量的关系  
实线：后期反应；虚线：早期反应。同一组织的两条实线代表不同作者所作。

存活曲线的形式描述，如图2所示。分次照射的剂量-效应关系可写为：

$$\text{效应} = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (1)$$

式中 $n$ 是分次照射的次数， $d$ 为每次照射的剂量，比值 $\beta/\alpha$ 反映了组织的修复能力。式中 $\alpha$ 项（线性项）是“一次击中”的结果， $\beta$ 项（平方项）是“二次击中”的结果，是可修复的成分。实验发现，早期反应与 $\alpha$ 项关系较大，而后期反应与 $\beta$ 项关系较大。当分次剂量 $d = \alpha/\beta$ 时，由一次击中和二次击中引起的损伤相等，它是决定分次剂量的一个重要参数。可以

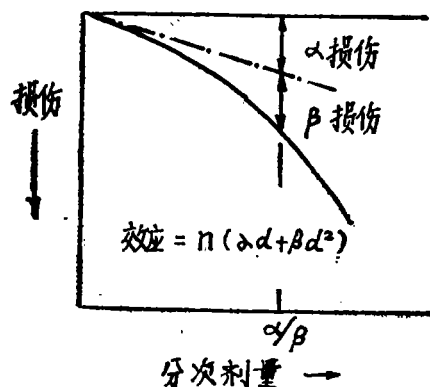


图2 可用于分次照射的剂量-效应模型

实验测定各种组织的 $\alpha/\beta$ 值，方法是：作几个不同的分次照射实验，对相同的组织反应，画出总剂量的倒数与分次剂量的关系，一般可得一条直线，直线的截距与直线的斜率之比即为 $\alpha/\beta$ 。

表3给出对几种组织的早期反应和后期反应测定的 $\alpha/\beta$ 数值，从中可以看到，急性反应的组织具有较大的 $\alpha/\beta$ 值，平均约10Gy左右，而后期反应组织的 $\alpha/\beta$ 值则较小，介于1~5Gy。一般说来，增殖快的组织急性反应大， $\alpha/\beta$ 大，增殖慢的组织后期反应大， $\alpha/\beta$ 小。Fowler建议取 $0.1\alpha/\beta$ 作为每次照射的剂量。以后期反应为限制因素，每次照射的剂量最好选在0.1~0.5Gy，即10~50rad。此外， $d = 0.1\alpha/\beta$ 时，总剂量与无限多次小剂量分次照射所需的总剂量相差不会超过10%。

表 3 实验测定的各种组织的 $\alpha/\beta$ 值

组 织	$\alpha/\beta$ (Gy)
早期反应：	
皮肤	9~12
空肠	6~10
直肠	10~11
睾丸	12~13
骨髓	9~10
后期反应：	
骨髓	1.0~4.9
肾脏	1.5~2.4
肺	2.4~6.3
膀胱	3.1~7

### 3. 分次照射的新方案

综上所述，Fowler提出两种分次照射的新方案，一种是加速的分次照射，把疗程由7周缩短至2~3周，例如2次/天、30次/3周，它将有利的杀死更多的肿瘤细胞。另一种是所谓“超分次照射”（Hyperfractionation），例如2次/天、60次/6周，它适用于肿瘤细胞倍增时间短于5天的情况。

采用加速的分次照射或超分次照射将会增大正常组织的急性反应，通常可用增大每次照

射之间的间隔来弥补,但这又会使肿瘤细胞增殖过多,为此,我们需要更多地知道肿瘤细胞的增殖速率,以便选择更合适的间隔。

### 三、辐射敏化剂的进展和展望

Misonidazole是10多年来研究最多和曾被认为是很有希望的辐射敏化剂,但是,近年来的临床试用表明,效果令人失望。这次大会对它基本上作了否定的结论,然而在亲电子敏化剂的研究方面又出现了某些新的进展。抑制细胞内谷胱甘肽水平来提高辐射的敏感性,已经成为研究敏化剂和敏化机制的重要途径。获得具有多种功能基团(例如亲电子基团、抑制DNA修复的功能基团和烷化基团)和毒性低的化合物,是今后寻找更好的辐射敏化剂的方向。以上三点是本届大会在敏化剂研究方面反映出的三个主要观点,以下分别作扼要的介绍。

#### (一) 辐射敏化剂的分类

根据G.E.Adams的观点,敏化剂可分为五类:

##### 1. 辐射引起某些细胞毒性物质,例如:



$\text{Cu}^{2+} \longrightarrow \text{Cu}^+$ 还原产生的一价铜离子是细胞毒性物质。

2. 卤代嘧啶掺入,例如5-溴尿嘧啶(BUdR)。

3. 利用辅助因素,例如肿瘤组织加温和使用放线菌素D等。

4. 与细胞内巯基化合物结合或抑制细胞内非蛋白巯基化合物(如谷胱甘肽)的生物合成,以降低细胞内-SH化合物的水平。前者有联胺和二乙基马来酸(DEM),后者有BSO(Buthionine sulfoximine)。

5. 类氧物质,又分两类:(1)自由基类物质,如NO和一些硝基化合物;(2)亲电子化合物,如Misonidazole为代表的硝基咪唑类化合物。

(二) 关于 Misonidazole (以下简称 Miso)

Miso临床效果不佳的一个重要原因是目前还无法解决的神经毒性,因此用药量不能加大,致使SER(敏增比)无法提高。Brown指出,按通常临床放疗中的用药剂量0.5克/米<sup>2</sup>体表面积,Miso的SER仅为1.15,这显然是过低了。另一方面,一般引用的Miso的敏增比来自Adams等用V79细胞得到的SER与Miso浓度的关系曲线,这条曲线高估了Miso的SER。Brown统计了文献中报道的离体细胞实验得到的10条SER对Miso浓度的曲线,发现在相同的敏增比下,不同作者(可能用了不同的细胞)观察到的药物浓度几乎相差10倍,而Adams的结果恰恰是其中最理想的。

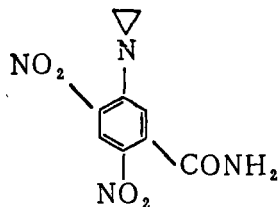
#### (三) 亲电子敏化剂的新进展

近几年来,亲电子敏化剂的研究沿两条路线进行,一是降低药物毒性,二是寻找比Miso敏化效率更高的药物。药物的神经毒性与它的亲脂性有关,亲脂性一般用药物的“配分系数”(partition coefficient)表示,该系数是敏化剂在脂-水两相体系中的平衡浓度之比。实验测定时常用辛醇代替脂相,配分系数P计算如下。

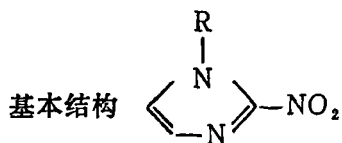
$$P = \frac{\text{药物在辛醇中的浓度}}{\text{药物在水中的浓度}}$$

Miso的配分系数 $P = 0.43$ 。实验发现,只有当 $P$ 小于0.4,神经组织对药物的摄入才显著减少,因此,减小亲脂性,成为亲电子敏化剂研究的方向。1981年,Brown等研究出一种SR 2508的Miso的类似物,它的亲脂性很低( $P = 0.046$ ),敏化效率与Miso相当,而神经毒性低得多,是一个很有前途的药物。

另一方面,在研究比Miso更有效的敏化剂方面取得了可喜的进展。过去曾经把提高药物的电子亲合性(以药物的单电子还原电位表示)作为寻找更有效亲电子敏化剂的主要指针,但是,近几年发现了不少偏离这种关系的例子,说明即使亲电子敏化剂也不是只通过电子亲合这一种机制起作用。这一思想导致了具有多种功能基团的敏化剂的问世,其中最突出的是代号为CB194的药物,它在60年代曾作为抗癌的烷化剂用过,其结构式如下:



它是一种二硝基苯类化合物，两个硝基均是亲电子基团，它还含有一个单功能的烷化基团——氮丙啶，该烷化基团大大提高了敏化剂的SER。它的另一个基团CONH<sub>2</sub>可能也有作用，但还不清楚。另一种由Adams等研究出的新敏化剂——RSU1069，也很有前途，它是一个含烷化基团的Miso的类似物，其敏增比是Miso的10倍。关于亲电子敏化剂在临床试验方面的情况，表4给出一个扼要的说明，试验所用三种新药的结构式如下：



Misonidazole,

R = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

R0-03-8799,

R = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>N<img alt="A small chemical structure of a 1,2,4-triazole ring."/>

SR2508, R = CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

RSU1069: 已知R中含一个烷化基\*

※关于RSU1069的结构式尚未发表，请读者注意“Britt Cancer”杂志1983年11期以后将发表的G.E. Adams et al的文章。

表4 亲电子敏化剂临床试验概况

敏化剂	试验情况
Miso	药物剂量受到神经毒性的限制
二丁基-Miso	不比Miso优越多少
R0-03-8799	第一阶段研究正在进行，它被人体肿瘤组织摄入的含量较高
SR2508	动物实验表明神经毒性小得多，第一阶段实验正在进行，药物剂量可以较大
RSU1069	比其它敏化剂效率都高，第一阶段试验正在进行

(四) 抑制细胞内的谷胱甘肽水平是改进辐射敏化剂的重要途径

从本世纪20年代起，人们就了解了乏氧细胞抗辐射的事实，氧效应的机制一直是放射生物学研究的重要课题。50年代，Alper和Howard-Flanders提出了氧固定假说，但一直未得到直接的实验证据证明活细胞内确实存在这种机制。1980年以来，有了支持氧固定假说的直接证据，发现缺少非蛋白巯基化合物——谷胱甘肽(GSH)的突变细胞株对辐射敏感和氧效应降低，进而，用化学方法降低细胞内GSH水平来提高细胞的辐射敏感性亦取得成功。

在本届大会上，报告了两个通过降低细胞内GSH水平以提高乏氧细胞辐射敏感性的药物DEM(diethylmaleate)和BSO(buthionine sulphoximine)，引起了人们极大的兴趣。DEM是一种与GSH结合的化合物，BSO是一种抑制在细胞内生物合成GSH过程中必需的谷氨酰半胱氨酸合成酶的化合物，它们通过图3所示的生化机制降低细胞内谷胱甘肽的水平，使细胞的辐射敏感性提高。BSO和DEM对细胞内GSH水平的影响见表5，可以看到，当BSO和DEM合并使用时，抑制GSH

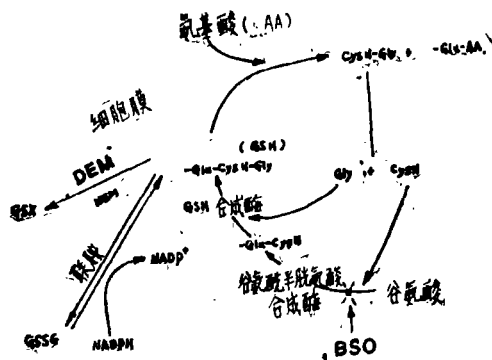


图3 BSO和DEM对GSH代谢的影响

的效果最佳。BSO和DEM对细胞存活曲线斜率的影响可以从图4和图5看到，用BSO或DEM处理过的乏氧细胞对辐射的敏感性大大提高，而对充氧细胞无敏化作用。实验还发现，细胞若先用DEM或BSO予处理，然后再使用Miso，Miso的敏增比便大大增比(见表

表 5 小鼠每日注射BSO或DEM或二者同时注射后, 肿瘤内GSH的水平

每日注射量		肿 瘤	GSH水平 (以对照组为100) **				
BSO ( $10^{-8}$ M/kg)	DEM* (mg/kg)		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
0	500	KHT	48.2	67.5	104.8	73.5	未测
1	300	同 上	23.2	23.9	30.6	32.7	21.4
3	300	同 上	22.6	12.3	24.1	17.2	13.0
5	300	同 上	24.9	8.1	11.5	10.7	未测
1	300	EMT-6	11.4	9.3	7.4	9.7	7.2
3	300	同 上	9.9	4.3	6.1	6.4	3.2
3	0	SCCⅡ	41.8	22.7	17.3	16.4	19.1

\*BSO注射后6小时再注射DEM,

\*\*GSH水平在注射DFM后90分钟时测量。

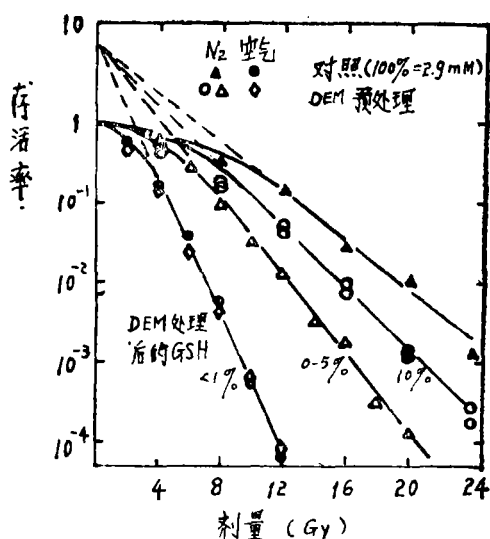


图4 用DEM预处理1小时(然后洗去)使细胞内GSH降低至一定水平后, CHO细胞的存活曲线

表6 DEM处理对0.1mM Miso 辐射敏化效率的影响 (V79细胞)

DEM (mM)	SFR	%GSH
0	1.3	100
0.05	1.6	30
0.1	1.8	20
0.2	2.0	10
0.5	2.6	<10

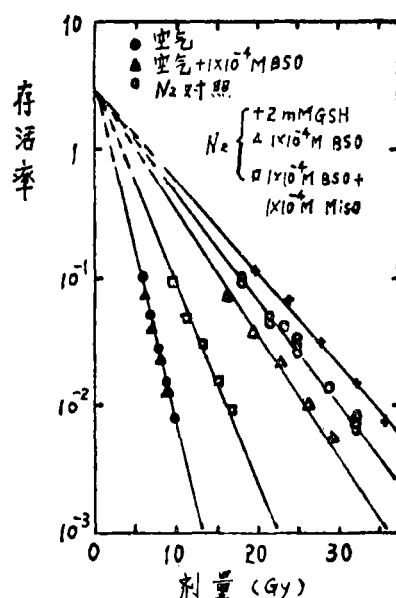


图5 V79细胞经BSO处理后的存活曲线

6)。降低细胞内GSH水平以提高 Miso (或其它亲电子敏化剂) 的敏化效率这一点也许可以用于放疗, 但是, GSH水平的下降却会带来敏化剂毒性的增加, 例如SR2508的毒性将会增加1.7倍, 这个问题还有待进一步研究。