

化学药物对辐射反应的修饰作用

一问题与前景*

Adams GE; Proceedings of the Seventh International Congress of Radiation Research, July 1983 D5—R501~506

一、背景

在化学药物对辐射反应的修饰作用的研究中,着重点总是主要针对但不是唯一针对着放射增敏药物或放射防护药物在放疗中的利用问题。在放射增敏剂领域中,有关放射增敏机制所作的大量工作总是会导致一大群化合物的发现,而这些化合物对处于低氧条件下的细胞明显表示出各种不同的增敏效应,但对处于富氧条件下的细胞却没有作用。对氧效应的普遍性的放射生物学研究以及许多种具有“放射抗性”肿瘤的临床经验为下述假说奠定了基础。此假说认为,低氧肿瘤细胞对辐射所具的较大抗性是对某些人类肿瘤进行放疗失败的主要原因。后来,高压氧仓中进行放疗的一些临床研究支持了上述低氧细胞理论。然而,现在的问题又很清楚,伴随高压氧仓处理的一些经济上和组织上的问题将会严重阻碍对这一方法的大规模研究,从而进一步阻碍对这一方法的真正评价和实施。

在各种实验肿瘤系统中,低氧细胞化学增敏剂所表现出的各种不同增敏作用的证据导致了某些增敏剂的临床研究。而化学增敏剂的各项实验室研究产生了许多化学增敏剂的实例。由于种种原因,这些增敏药物在实际临床应用中大多没有前途,但是有一类化合物,硝基咪唑(nitroimidazoles)却很有前途。这类药物中的一种化合物, misonidazole (以下简称Miso),在实验肿瘤的研究中表现出普遍的增敏作用,连同它那十分有利的药理特性引起了人们普遍的临床研究。许多这类临床研究早已完成,还有一些正在进行之中。有一些证据表明,这一药物在某些临床运用中能取得一定的增敏效应。但是问题也很明显,这一药物对神经的毒性严重阻碍了它的临床运用潜力。由于它的神经毒性,临床上就不能将Miso应用到足以完全根除低氧细胞这一剂量点,这一观点目前已被普遍接受。

于是,在寻找具有优良的临床运用价值的药物时,有两条明显的道路可循,或是提高增敏效率,或

是降低毒性。目前,这两个方面都已取得了一定的进展。增敏剂研究中的其他一些生长点也有了一定的进展,这些将在以后讨论。

放射防护药物的研究进展很慢。50年代和60年代,着眼点主要放在对人体组织有放射防护作用的药物上,而不是在于放疗时的特效应用。那时,人们合成和筛选了成千上万种化合物作为整体放射损伤的防护药物。其中主要的目标之一,即发展“放射防护药丸”,也只是局限于某些偶然的成功之中。但是有一种化合物,硫代磷酸盐 thiophosphate WR2721,却很有前途以致人们把它作为放疗时保护正常组织免受辐射损伤的药物来研究,对这一研究的某些背景将会在这篇引言性的文章中谈到。

二、放射增敏剂研究中的生长点

1. 低毒性的增敏剂

许多实验研究表明,硝基咪唑系列如Miso亲电增敏剂的神经毒性高度地取决于药物的亲脂性。分配系数小于0.4左右的化合物(Miso的分配系数是0.4)神经组织对它的吸收量减少。与此相反,这类物质透入实验肿瘤的能力在很大范围内(分配系数0.026~3.1)似乎与分配系数无关。而且,静脉注射亲水药物往往能使血浆中药物浓度有较高的峰值。与此相比,Miso用口服或静脉注射都能达到这一峰值。

于是人们就推论,亲脂性较低的Miso类似物应该有较好的治疗率。这一论点促使人们发现了一系列这样的类似物并对它们作了深入的研究。其中有一种化合物SR2508用于实验动物中毒性很低,其增敏能力却可与Miso相比拟。这一药物最近在美国已进入了一级临床试验阶段。人们很有兴趣地等待着这一试验的结果。

2. 比misonidazole效率更高的增敏剂

※ 此文系Adams GE在第七届ICRR分组报告会上发言

许多体外实验表明,影响增敏效率的主要因素是增敏剂的亲电性。尽管有少数重要的例外,通常亲电性较强的化合物增敏效率也较高。因此,亲电性一直被认为是寻找更好的增敏剂的主要线索。然而,现在出乎意料的是那些亲电性比Miso还强的化合物的增敏效率在体内实验中并没有象预料那样有所提高。原因之一看来是那些亲电性非常强的化合物在体内代谢的不稳定性也增加了。因此就引出了这样一个论点,Miso也许是所有通过拟氧作用亲电机制的最佳体内增敏剂。

鉴于上述情况,人们就把注意力对准了这样一些化合物,这些化合物的增敏效率要比人们从它们的亲电程度而预料的增敏能力强。人们的这一设想不断被一些证据加强。这些证据表明,低氧细胞的增敏作用并不是仅仅通过亲电性这唯一的途径体现的。人们最感兴趣的一类结构是Cheaster Beatty (CB1954)化合物。这一化合物最初在六十年代是作为抗癌烷化剂而被发现的。CB1954是一种带有单功能烷化基团氮丙啶(aziridine)的二硝基苯环化合物。它的增敏性最初由J.D.Chapman等人发现。此后I.J.Startford等又发现,它在体外的增敏能力确实比从亲电性估计的强。

另一种药物,苯基AIC(2-苯基-4(5)-氨基-(4)羧基酰胺)它能保护细胞免受CB1954的毒性,同时又能减弱CB1954的增敏效率。而且被减弱以后,CB1954的增敏效率正好与根据亲电性估计的数值相吻合。因此,有人就提出,CB1954反常的增敏效率与它的细胞毒性有关,即与它的烷化基团氮丙啶有关。而且,CB1954还有其它一些分子特征,这些特征使它成了放射增敏机制研究中有用的领头化合物。

接着,带有烷化基团的Miso类似物也被研究了。其中之一,RSU1069在体外实验中确实比Miso效率高,而且,在实验小鼠肿瘤中,它的增敏效率明显提高,大约是Miso的十多倍。在体内实验中,这类化合物的毒性变化很大。但是,有一些已经显示了比Miso高得多的治疗率。预计RSU1069的临床试验不久将会进行。

3. 增敏作用的机制

目前实验室建立的放射增敏剂绝大多数是拟氧类型的,它们的增敏能力基本上由它们的亲电性决定。但是,越来越多的报道指出,不同的低氧细胞增敏作用能够通过各种各样的途径实现。下面,对某些目前感兴趣的领域加以说明。

(1) 细胞内硫醇水平的改变

毫无疑问,用“快速混合”方法研究的极为短暂的辐射化学过程对低氧细胞增敏作用的贡献很大。DNA辐射损伤的增加是提高放射增敏作用的主要原因。但是也有许多证据表明,另外一些较慢的,非自由基过程对通过各种亲电物质的放射增敏也有贡献。例如,延长某些增敏剂与低氧细胞的接触时间能够产生比照射前短时间接触更高的增敏效应,Miso就是这样。这额外的增敏作用,有时被称为“慢部分”(slow component),它是通过缩小低氧细胞放射存活曲线的肩部和进一步减小 D_0 值而表现出来的。而增敏效应中“快部分”和“慢部分”所占的相对比例取决于几个因素:增敏剂的性质、浓度、照射前接触时间、细胞的生物化学情况以及是否存在能影响细胞内硫醇特别是GSH水平的各种外源物质。

早就知道,许多简单的化合物能够减低细胞内非蛋白巯基的水平。N-乙基马来酰亚胺(N-ethylmaleimide)是其中最著名的一种。某些早期首先在细菌系统中表现其特征的增敏剂不仅能通过自由基机制作为亲电性的增敏剂,而且能作为GSH的抑制剂起作用。

这种增敏剂包括带有共轭电子对化合物,例如共轭双酮(diketones),丙酮酸盐以及顺丁烯二酸和反丁烯二酸的酯。目前最感兴趣的是二乙基顺丁烯二酸盐化合物(DEM)。此药能大大增加Miso在体外和体内的增敏能力。

表1所列增敏作用的数据表示了低氧细胞在体外用DEM37°C温育2小时,然后在0.1mM的Miso存在的条件下照射的结果。

表1 V79离体培养细胞中DEM处理对0.1mM misonidazole 放射增敏的加强作用

| DEM(mM) | 增强比ER | %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 |

表1还显示了用DEM处理后细胞内GSH的值。对Miso来说,巯基的水平下降到对照组的10%以下时,能使增强比从单独用Miso时的1.3提高到3以上。即使是DEM的浓度只有0.05mM,此时如单加DEM并没有增敏作用,但由于此时GSH的水平已下降到对照组的30%,所以经DEM前处理后再加Miso,能使增强比从1.3升到1.6。而且,体内实验提高Miso增敏

效率的现象也已在EMT6体内肿瘤中观察到。

也可用生物化学方法来降低细胞的GSH水平。有一种化合物, *buthionine sulphoximine* (BSO), 它能抑制 γ -谷酰半胱氨酸合成酶的活性, 此酶能催化GSH生物合成过程中的倒数第二步反应。用BSO处理带肿瘤小鼠时, 尽管BSO本身并不起增敏作用, 但是能显著降低肿瘤的GSH水平。如果再用巯基的反应物如佛尔酮 (phorone $C_9H_{14}O$) 处理, 肿瘤的GSH水平将进一步降低。GSH水平降低对细胞的影响可以通过Miso对带瘤小鼠的增敏效率有明显提高来揭示, 此时, Miso是用在BSO及佛尔酮处理以后和照射之前。这类实验表明, 当将不同机制的增敏剂联合使用时, 对活体总的增敏能力将有所提高。

(2) 细胞内修复过程的抑制

经某些增敏剂处理过的细胞于活体或离体条件下受照射, 都能显示出一些细胞内修复过程被抑制的特征。但目前对修复的机制以及抑制此类修复的化合物结构上的要求还了解甚少。

一直认为ADP-核糖多聚合成酶与受照射细胞DNA单链断裂的修复有关。苯酰胺和烟酰胺的类似物是此酶的阻断剂, 故能提高辐射损伤。前已提到的CB1954对总的辐射敏感性有贡献的一个因素可能是它的抑制细胞修复过程的能力。值得注意的是此化合物有苯酰胺的结构部分。

(3) 氧的利用的抑制

某些亲电增敏剂, 如硝基咪喃和硝基咪唑类, 还能干扰细胞的有氧呼吸。这一效应与许多因素有关, 诸如亲电程度、浓度以及其它一些因素如细胞内的一些还原物质。能够抑制肿瘤细胞呼吸的放射增敏物质在原则上是很有价值的, 因为这种抑制确实能减少肿瘤内的低氧细胞。

三、化学增敏作用

许多化学放射增敏剂 (包括Miso) 能够增加或“敏化”一些抗癌药物, 尤其烷化剂如环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥和亚硝基脲的抗癌活性。毫无疑问, 化学

增敏作用的机制是复杂的。已投入这项研究的各种模型系统包括: 离体DNA制备、单细胞系统、实验肿瘤以及在研究机制中特别有用的多细胞球体系统。贯穿上述研究的共同思路大多是生物还原。

离体或活体系统的实验证据都表明, 化学增敏作用前的低氧条件是必不可少的。经Miso或其它增敏剂在低氧条件温育过的细胞对一些烷化剂特别敏感。即使将放射增敏剂处理过的低氧细胞在用烷化剂处理前再充氧, 上述效应也同樣能观察到。

化学增敏作用主要是通过低氧条件为媒介而起作用的, 这一点无论是在离体还是活体实验中都是无可置疑的。其增敏过程也许包括在肿瘤组织的低氧区域内, 由于放射增敏剂的无氧代谢而引起一些代谢毒性物质的产生。但是肿瘤内的化学增敏作用是复杂的, 而且也许是由不止一种机制所操纵的。尽管目前的实验证据令人鼓舞, 但化学增敏作用还有待于在化疗肿瘤中作专门研究。

四、辐射防护药物

现有许多证据表明, 辐射防护药物所具的防护作用在正常组织中比肿瘤组织中大 (至少在实验系统中)。这一差别也许是由许多因素引起的, 例如血管分布的差别、生理上差别如组织的pH值以及供氧情况的差别。也有一些证据表明, WR2721的高亲水性影响了它透过细胞膜, 而肿瘤细胞也许比正常组织细胞有更强的屏障。但应指出, 尽管通常在实验系统中观察到的效应区别很大, 但在某些肿瘤系统中放射防护作用总是能够观察到的。因此, 如果辐射防护剂在今后应用中, 为了抵消它对肿瘤组织的防护作用, 就必须加大照射剂量, 这确实是一个不足之处, 因为超剂量对正常组织的危害的确是一个问题。

对此药物的临床研究正在顺利进行。尽管已观察到药物有一定的毒性, 但是有理由预计药物的最佳剂量的安排也许足以在一定程度上保护正常组织。

(王兆霖译 罗祖玉 夏寿萱审校)

1976年美国汉福特工厂²⁴¹Am照射事故

——Bair WJ教授访华学术报告之一——

在1976年的一次事故中, 一名工人受到居里量级的²⁴¹Am污染。以下分别介绍这次事故的概况及所采

取的紧急措施, ²⁴¹Am的活体测量方法, 对病人的治疗方法, 治疗效果及有关临床研究情况。