

- 1669.
9. Rust JH, Radionuclides in Foods P35~37, Washington D. C. 1973.
 10. Low BG, Health Phys 36 : 723, 1979.
 11. Yound DR, Health Phys 37 : 703, 1979.
 12. Handler P, Radioactivity in the Marine Environment P71 Washington D. C. 1971.
 13. Sherrill RD, Health Phys 28 : 335, 1975.
 14. Lalit BY, Health Phys 27 : 565, 1974.
 15. Adriano DC et al, Health Phys 40 : 369, 1981.
 16. Williams ED et al, Health Phys 40 : 1,

- 1981.
17. Michelson I, Health Phys 11 : 56, 1965.
 18. Mitenberger RP et al, Health Phys 40 : 615, 1981.
 19. 章仲侯:国外医学放射医学分册9(1) : 27, 1985
 20. Hanson WC, Health Phys 13 : 383, 1967.
 21. Boecker BB, Radiat Res 50 : 556, 1972.
 22. Thomas RG, Health Phys 37 : 588, 1979.
 23. Anderson KM, Science 133 : 3531, 1962.
 24. 陈炎磐:医学文摘第四分册 10 : 14, 1983.
 25. Кирюшкин ВИ, Мед Радиол 11 : 33, 1963.

肿瘤放疗与辐射增敏剂和辐射防护剂

军事医学科学院放射医学研究所 周昭武 马立人 刘镇国综述

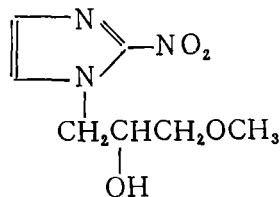
上海第二军医大学三六九研究室 麦智广审

辐射增敏剂是近年来肿瘤临床研究中较为活跃的新领域。世界卫生组织在英国剑桥召开的肿瘤合理放疗的调查者工作会议中指出, 乏氧细胞增敏剂特别适合于发展中国家使用。这一期间由于辐射增敏剂的应用和辐射防护剂向肿瘤领域延伸, 新的临床用途相继促进了肿瘤临床医学的发展, 近期取得一定的进展。

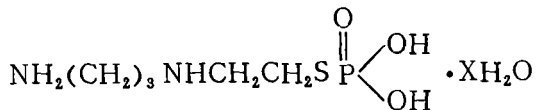
当前的研究特点是采用与过去截然不同的方法, 用辐射增敏剂来增敏肿瘤组织乏氧细胞对射线的敏感性, 或与辐射防护剂并用加放疗, 以代替昂贵的快中子、高压氧、 π 介子束等治疗肿瘤。

早在40多年前人们就知道受一定剂量的X或 γ 射线照射后, 供氧差的组织和肿瘤组织所受的损伤较轻, 而供氧充裕的正常组织所受的损伤较重。1935年, Mottram^[1]认为在照射时用加压或其它方法限制血流可保护皮肤的损伤。1942年, Lacassagne^[2]提出缺氧条件下照射有明显的保护作用。其后许多作者报告氧供应不同在放射治疗肿瘤中的效应也不同。1969及1981年, Adams^[3, 4]先后报告了亲电子化合物硝基咪唑对乏氧细胞有选择性的增

敏作用。与此同时也有其它类型的增敏剂如苯醌、硝基嘧啶、 β -高半胱氨酸、普鲁卡因和血卟啉等^[5~7], 但它们的增敏作用都不如硝基咪唑。下面分别介绍近年来国外临床研究较多^[8]而目前国内也在进行研究的辐射增敏剂Misonidazole (以下简称MISO, I) 和辐射防护剂Amifostine (以下简称WR-2721, II)。



(I)



(II)

一、Misonidazole

化学名: 1-(3-甲氧基-2-羟丙基)-2-硝基咪唑 (别名, MISO, MIS, Ro-07-

0582)。本品为淡黄色结晶，溶于注射用水或口服〔9〕。

MISO的辐射增敏强度 取决于硝基位置，认为侧链与细胞毒性和溶解度有关，但尚未见到有力的证据。Adams等研究了水分子的基 础放射化学后发现具有电子亲和力的化合物能模拟氧固定DNA损伤处的效应，MISO主要通过 与辐射产生的游离基交互反应使细胞敏化。也有人认为MISO除了它本身具有较高的电子 亲和力外还有稳定的自由基特性，其作用主要通过和氧致敏的损伤后效应的短寿命前体起反应，当氧的电子亲和力起支配作用时，亲电子 敏化剂将在缺氧条件下起增敏作用〔10~12〕。

MISO对小鼠腹腔注射LD₅₀为1.8mg/g， 7.66mol/kg〔13，14〕。选用小鼠EMT-6/RO肿瘤模型试验，在接种肿瘤14~16天1次注射 MISO 1 mg/g，观察到18~24小时细胞毒性最

大〔15〕。这些试验并在狗上获得支持〔16〕。近年来采用高压液相色谱仪（HPLC）分析MISO，被认为是分离该化合物的最佳分离体系，柱长为Bondapak C₁₈硅烷，30cm×3.9mm ID，保留时间为4.1，溶剂为MeOH/H₂O、19/81、 V/V。用辛醇作为脂相研究MISO在脂水系统中的平衡浓度之比（P值）与毒性的关系，MISO P = 0.43，当P<0.4时神经组织对药物的吸收会减少，其毒性反应也会减轻〔17〕。用¹⁴C-MISO和³H-MISO的实验表明，在乏氧情况下MISO咪唑环上的硝基易被还原为羟氨基而产生毒性〔18〕。

MISO的增敏程度取 决于能安全耐受的药 量。检查肿瘤组织中的药物浓度发现在整体和离体中的敏增比相类似〔19〕。将给予MISO的麻醉小鼠在照射前或照射期间用氮造成缺氧对多种肿瘤都具有增敏作用（表1）〔20〕。

表1 MISO对照射小鼠肿瘤系统的辐射致敏作用

肿 瘤	双 倍 量 (天)	乏 氧 量	方 法	用MISO增加X线的剂量	
				0.2~0.3mg/g	1mg/g
CBA快速增殖肉瘤F	1	10	增大延迟	1.0	1.5
CBA癌NT	3	6	"	1.4	2.2
WHT骨肉瘤2	2.5	—	"	—	1.8
WHT纤维肉瘤	2	—	"	—	1.8
WHT鳞癌D	1	18	细胞稀释体内	0.4+0.4mg/g	1.0
CBA快速增殖肉瘤F	1	10	细胞稀释体外	1.3	2.2
WHT退化性MT移植瘤	1	50	"		1.5
EMT6肿瘤	—	—	"	—	2.2
EMT6肿瘤	—	—	"	—	2.4
C3H肉瘤KHT	2	6	细胞稀释体内	1.2~1.3	1.8
WHT鳞癌D	1	18	治愈	—	2.0
WHT皮内鳞癌G	1	0.3	"	1.9	2.1
C3H第1代移植乳癌	6	10	"	1.7	1.8
WHT退化性MT移植瘤	1	50	"	1.7	2.0
C3H乳癌	—	—	"	—	2.3
C3H第3代移植乳癌	—	—	"	—	2.4

临床试验表明MISO的药 量不同对肿瘤和 其它组织的分布也不同，药量增加，血药浓度 显著增加。当给药0.5、1.0和2.0g/m²时，血 药浓度为23.4、43.6和81.4μg/ml〔21，22〕，血

药峰值在2~4小时〔23〕。对某些常见的人体 肿瘤使用1次/日连续几周的分次或 拉长 治疗 而不使用单次大剂量照射，可以大大改善对肿 瘤的治疗效果而不严重损伤周围的正常组织。

按照结缔组织耐受量（31次照射，每次照射2戈瑞，总剂量为62戈瑞）的标准，一些组织的耐受量为表2〔8〕。

表 2 结缔组织的耐受量标准

名 称	戈 瑞
肝	30
肺	30
暴露部分肺	60
肾	15
暴露1/3肾	60
眼晶体	60~70
视网膜	40

MISO在放射治疗肿瘤中一般采用：（1）与常规分次治疗配合使用可提高效果；（2）局部用药见效快并缩短放疗时间；（3）用于姑息治疗如只照射几次可提高疗效。当口服

MISO 140mg/kg以下时出现轻度胃肠道反应，高于此剂量时耐受不良。总剂量不超过12克时症状明显减轻。在16例晚期肿瘤患者中使用MISO加放疗使肿瘤完全或部分消退的有8例〔24〕。采用1次/周，1.5g/m²/次以下；2次/周，1.0g/m²/次以下；5次/周，0.5g/m²/次以下，总剂量不超过10g/m²，临床试用安全〔21〕。为减轻副反应将MISO与吡哆辛（Pyridoxine）并用，使在乏氧情况下MISO被还原为H₂N-MISO部分形成西佛碱（Schiff-Base）〔25〕或与ACNU伍用〔26〕。洪诚秀等〔9〕采用局部用药可使MISO在肿瘤组织中达到高浓度，在放疗前30分钟~2小时将MISO160mg/20ml注射到肿瘤部位，局部浓度为12.9~614μg/g，血浆浓度为1.2μg/ml，在20例患者中，7例完全恢复，7例部分恢复、4例无改善、2例恶化（表3）。

表 3 20例肿瘤病人接受放疗和局部注射MISO的观察

肿 瘤	MISO总剂量 mg/次	照射剂量/次/天 (rad)	时 间 (月)	疗效**
1 胰 腺	8/2	800/2/8	2	PR
2 乳 腺	360/9	(1100/8)+3600/9/38	1	CR
3 胰 腺	40/1	3000/1/1	4	PD
4 额 骨	1120/8	4000/8/25	1	NC
5 结 肠	480/12	4800/12/49	6	CR
6 肺	240/6	2900/6/15	0*	PR
7 乳 腺	800/10	4000/10/32	2	PR(NC)
8 乳 腺	40/6	2400/6/18	12	CR
9 胃	530/8	3200/8/25	0*	PR
10 乳 腺	200/5	(4000/20)+2500/5/45	3	CR
11 直 肠	1200/15	6000/15/64	4	NC
12 皮 肤	280/14	4700/14/40	3	NC
13 乳 腺	420/7	2600/7/24	5	NC
14 乳 腺	220/11	4400/11/40	3	CR(PR)
15 肺	200/1	1500/1/1	1	CR
16 子宫颈	15/1	1000/1/1	3	PD
17 乳 腺	120/2	2000/2/8	4	CR
18 皮 肤	60/1	1000/1/1	1	PR
19 乳 腺	40/1	1000/1/1	2	PR(NC)
20 乳 腺	800/3	3000/3/15	1	PR

* 治疗中断或中途死亡

** CR=完全恢复 PR=部分恢复 NC=没有改善 PD=恶化

MISO在七所医院联合试用^[22], 在119例病人中, 肺癌29例, 原发性脑肿瘤19例、转移性脑肿瘤10例, 头颈部肿瘤31例、食道癌16例、其它14例。给药方法: 5次/周, 0.3~0.5 g/m², 总剂量10g/m²以下, 放疗前4~5小时服药。结果: 从癌种分析, 肺、食道、头颈部肿瘤之间看不出效果的差别。对外阴癌, 软部肿瘤有效率为43%。头颈部肿瘤29例中完全有效的13例(45%), 部分有效14例(48%), 无效2例(7%), 有效率达93%。在治疗后完全有效的病例中38%生存下来。但由于MISO的神经毒性, 限制了临床应用。

二、Amifostine

化学名: S-2-[3-氨丙基氨基]-乙基硫代磷酸(别名: WR-2721, Phosteamine G, YM-08350, Гаммафс), 本品为白色结晶, 必要时可按华尔特里德(Watler Reed)研究所推荐的方法, 将WR-2721用氨/乙醇(AA)技术处理^[27], 巯基和对称双硫含量均少于2%, 药物在-70℃冷冻保存, 在使用前即刻溶于注射用水中, 通过0.45M微孔漏斗过滤灭菌, 于5分钟内供病人注射或静脉滴注^[28, 29]

WR-2721的活性必须通过酸性磷酸酶脱磷酸化而成-SH基才被激活^[30]。该药对正常组织和肿瘤组织的不同作用机制尚不清楚, 有人认为由于肿瘤的血流量低使药物进入肿瘤组织少, 另方面从辐射化学角度分析含巯基的辐射防护剂和亲电子辐射增敏剂其作用是相反的, 所以WR-2721主要是选择性地保护正常组织^[31]。也有报告认为在游离基的反应中, 巯基与氧竞争减少了过氧基团而保护其正常组织, 而在乏氧情况下这种竞争能力则大大减弱^[10]。

WR-2721是1969年发现具有较强防护作用的辐射防护剂^[32], 其LD₅₀为4.76mmol/kg, 口服LD₅₀为1500mg/kg^[33, 34], 安全系数(LD₅₀/ED)为3.4~13.6^[27], DRF=3.6^[35], 对狗、猴也有较好的防护效果^[33, 36]。对肠型放射病有些作用^[37, 35], 但对中枢神经型

辐射无法防护死亡^[38, 35]。

在照前给殖瘤小鼠注射WR-2721, 对皮肤和骨髓的辐射抗性为2.4和2.7倍, 而不增加引种的实体瘤的防护作用, 在给75mg/kg, 415mg/kg处理的狗中也没有观察到有利于肿瘤的反应^[39, 34]。WR-2721在4种动物11种正常组织和9种肿瘤进行实验的结果如下, 在正常组织中除对脑和脊髓无保护作用外, 对其它组织都有保护作用。对实体瘤的效疗也获得较好的效果(表4, 5)^[34, 35, 40]。

表4 WR-2721对正常组织的剂量低减系数*

骨髓	2.4~3.0	免疫系统	1.8~3.4	皮肤	2.0~2.4
小肠	1.8~2.0	结肠	1.8	肺	1.2~1.8
食道	1.4	肾	1.5	肝	2.7
唾液腺	2.0	口腔粘膜	>>1	睾丸	2.1

* 对脑、骨髓无保护作用。

表5 WR-2721对16种实验肿瘤的观察*

名称	药物保护肿瘤	对药物明显吸收的强度*
8M2N乳腺SCC ^b	无	无
R3230AC乳腺AdCa	无	无
DMBA-1乳腺AdCa	无	无
B762乳腺AdCa	无	无
RFT肿瘤	— ^c	无
Morris 7777肝癌	—	有
Spont. C57乳腺Ca	无	—
C8H FSa	无	—
KHT Sa	无	—
EMT 6乳腺癌	无	无
P-1789LSa实体瘤	—	无
CA-755AdCa	—	无
肺1株AdCa	无	无
MCa-11乳腺癌	无	无
Urethane诱发肿瘤	无	无
MDAH FSa	无	无

- a. 吸收药量大于吸收最差的组织浓度的1/3
b. SCC=鳞状细胞癌 Ad=腺瘤 Ca=癌 FSa=纤维肉瘤 Sa=肉瘤 LSa=淋巴肉瘤
c. (一), 未试验,
* 最大耐受量

WR-2721与MISO并用, 有人证明WR-2721能在接受MISO的小鼠上各自保持其优点, 而且毒性也不相加,照前给小鼠WR-2721 400mg/kg, MISO 200~600mg/kg, 明显延长肿瘤生长时间^[34, 35, 41]。小鼠照前单给MISO 200mg/kg, 空气中照射ER为1.56, 低氧照射ER为2.33。单给WR-2721 200mg/kg, 空气中照射DMF为1.65, 低氧照射DMF为0.81。对移植肿瘤的效果: 单给WR-2721 200mg/kg, 无论在空气或低氧, 1次或分次照射WR-2721对移植肿瘤都没有保护作用。单给MISO, 分次比1次照射好, 低氧比空气照射更好。合并用药, WR-2721与MISO各为200mg/kg, 照射剂量为2000rad/次, 400rad/5次, 空气中照射ER为1.18, 1.64。低氧照射ER为1.34, 1.58^[42]。也有报告WR-2721对肿瘤不仅无保护作用而且有抑制作用^[43], 但对这些初步结果的分析和一些现象的解释可能还需作进一步的研究工作, 因为如前所述, WR-2721需在体内水解后才产生活性, 如果肿瘤组织中被证明没有这种水解酶或者有进一步证明肿瘤被抑制的报告, 这些结果就易为人们接受, 但尚未见到这方面的资料。

WR-2721的临床试用已有许多报告^[34], 24小时内, 人口服WR-2721的最大耐受量可达5克。在八所医院试用剂量低于1.0mg/kg/天时不产生毒性, 2.0mg/kg/天时15.7%的病例出现恶心呕吐等(表6), 但这些症状和放疗时产生的副作用难以分开, 有几例血清GOT

和GPT 有一过性升高^[29]。当剂量在25~250 mg/m²逐渐增加时未出现明显症状, 个别病例观察到血压不规则变化超过8~10mm Hg柱, 但不产生临床症状^[28]。在成年男性中进行口服试验, 主要副反应是恶心呕吐, 剂量在1.5~2.0mg/kg时, 发生率约15%^[31, 44]。从细胞增殖、整体活存到临床试用WR-2721, 被认为是目前其它类型防护药所不及的。

三、结 语

MISO在10多个国家临床试用 表明对某些肿瘤的增敏效果是肯定的。为了减轻毒副反应, 采用小剂量多次照射或与解毒药并用或局部用药等^[45]。目前还需进一步研究MISO使肿瘤组织增敏而又没有副作用的安全剂量, 和与放疗合并治疗的最佳剂量, 以及使MISO获得最优效果的肿瘤类型。虽然放疗在肿瘤临床和物理技术方面都取得相当的进展, 但肿瘤的局部控制仍然是一个较大的问题, 因此开展辐射防护剂和辐射增敏剂的肿瘤临床研究就显得有其意义了。

关于辐射防护药, 众所周知, 长期以来防护剂(如WR-2721等)应用于放射病病人的机会是极少的, 一门缺少应用对象的学科自然也影响其本身的发展。近年来, 国外十分重视辐射防护剂与辐射增敏剂和肿瘤临床研究相结合。1979年, 美国专门召开“辐射增敏剂、辐射防护剂的肿瘤科学疗法”讨论会, 并出版专著和论文集^[28]。这可能会促进这一领域的发展。为了保证WR-2721的临床应用和与MISO合用, 也需进一步探索药物对不同肿瘤的效果和进一步证明药物对肿瘤无任何保护作用的科学数据, 以便为进一步寻找更为优越的防护剂提供依据。

表 6 WR-2721的临床观察

总病例数	76	
出现副作用例数	12	15.7%
发 热	8	10.5
出 疹	7	9.2
恶 心	4	5.2
腹 泻	1	1.3
呕 吐	1	1.3
头 疼	1	1.3
发 冷	1	1.3

参 考 文 献

1. Mottram JC; Br J Radiol 8 : 32, 1935.
2. Lacassagne A; C r Acad Sci 215 : 231, 1942.
3. Adams GE et al; Int J Radiat Biol 15 : 457,

- 1969.
4. Adams GE et al, *Int J Radiat Biol* 40 : 135, 1981.
5. Sugahara T, In "Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment (Inayama S)" P. 109, Kyoto 1984.
6. Woff ME, In "Burger's Medicinal Chemistry (Foye WO)" part II, 4th Edition p. 11, New York 1981.
7. Kimler BF et al, *Radiology* 133 : 515, 1979.
8. World Health Organization, Geneva (Optimization of Radiotherapy, Tech Rep Ser 644) 1980.
9. 洪诚秀・他: 日本医学放射线学会杂志 43 : 675, 1983.
10. Kin JH, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, *Clin Bull* 11 : 5, 1981.
11. Locker A et al, *Experientia*, suppl 27 (Radioprotection) P. 31, Switzerland 1977.
12. Sugahara T, In "Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment (Kagiya T et al)" P.85, Kyoto 1984.
13. Workman P, *Cancer Chemother Pharm* 5 : 27, 1980.
14. Sugahara T, In "Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment (Onoyama Y)" P. 195, Kyoto 1984.
15. Conroy PJ et al, *Radiat Res* 83 : 169, 1980.
16. White RAS et al, *Br J Cancer* 41 : 268, 1980.
17. Brown JM et al, *Radiat Res* 82 : 171, 1980.
18. Johephy PD et al, *Br J Cancer* 43 : 443, 1981.
19. Hall EJ et al, *Br J Cancer* 35 : 809, 1977.
20. Adams GE, In "Modification of Radiosensitivity of Biological Systems" P. 103, IAEA, Vienna, 1976.
21. 阿部光幸・他: 代谢 18卷 8月临时增刊号(癌 81), 1981.
22. 三桥纪夫・他: 日本医学放射线学会杂志 44 : 956, 1984.
23. Urtasum RC et al, *Radiology* 122 : 801, 1977.
24. Dische S et al, *Br J Cancer* 35 : 567, 1977.
25. Eifel PJ et al, *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 9 : 1513, 1983.
26. 朝仓英男・他: 日本医学放射线学会杂志 43 : 1295, 1983.
27. Brady LW, In "Radiation Sensitizers (Puride JM)" P.339, Masson Publishing USA Inc. 1980.
28. Brady LW, In "Radiation Sensitizers (Kligerman MM)" P.426, Masson Publishing USA Inc. 1980.
29. Brady LW, In "Radiation Sensitizers (Tanaka Y et al)" P.421, Masson Publishing USA Inc. 1980.
30. Chlebowski JF et al, *J Biol Chem* 247 : 6007, 1972.
31. Brady LW, In "Radiation Sensitizers (Phillips TL et al)" P.321, Masson Publishing USA Inc. 1980.
32. Yuhas JM et al, *J Natl Cancer Inst* 42 : 331, 1969.
33. Brady LW, In "Radiation Sensitizers (Davidson DE)" P. 309, Masson Publishing USA Inc. 1980.
34. Sugahara T, In "Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment (Nagata H)" P. 31, Kyoto 1984.
35. Sugahara T, In "Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment (Kumar A)" P. 45, Kyoto 1984.
36. Stork EJ, AD-753896, 1968.
37. Yuhas JM, *Radiat Res* 44 : 621, 1970.
38. Yuhas JM et al, *Int J Radiat Biol* 15 : 233, 1969.
39. Brady LW, In "Radiation Sensitizers (Thrall DE)" P. 343, Masson Publishing USA Inc. 1980.
40. Brady LW, In "Radiation Sensitizers (Yuhas JM)" P. 303, Masson Publishing USA Inc. 1980.
41. Yuhas JM et al, *Radiat Res* 70 : 433, 1977.
42. 筑山严・他: 日本医学放射线学会杂志 43 : 613, 1983.
43. Ullrich RL et al, CONF-751001-1, 1975.
44. Sugahara T, In "Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment (Tanaka Y)" P.

日本辐射增敏研究概况

北京放射医学研究所 夏寿莹

一、前 言

在中国科学技术协会和日本放射线增敏研究协会 (Japan Radiosensitization Research Association, 简称JRRA) 的共同组织下, 第一次中日双边辐射增敏学术讨论会于 1985年6月26~27日在日本京都大学会堂召开, 出席中国代表8人, 日本代表30人。会议由JRRA会长菅原努 (T Sugahara) 和日中科技协会常任理事交流推进委员会会长键谷勘 (T Kagiya) 两位教授主持。会上共报告论文31篇, 其中中方9篇, 日方22篇。内容包括辐射增敏的基础研究和临床研究, 涉及量子、生物大分子、细胞, 实验动物和临床病人不同水平的研究。在肿瘤过热疗法的仪器设备方面, 还涉及加温方法、温度测试、热剂量分布、电子计算机控制等物理技术问题。会议讨论热烈、学术气氛浓厚。会后参观了有关实验室、医院和工厂, 会后中国代表又应邀参加了7月4~5日在京召开的放射生物学和临床方面的小型国际硫醇讨论会。现将了解到的日本辐射增敏研究一些情况, 综合介绍如下。

二、辐射增敏研究的基本情况

日本在10年前即开始辐射增敏的研究, 在过热疗法的基础研究方面做了不少工作, 认为理论上已经确立, 但还在做一些临床前研究。目前正倾注较大力量于热疗设备的设计和改进行上, 在深部加温和温度测量方面处于国际先进水平。在化学增敏剂的研究方面, 有相当一部分研究力量从辐射防护剂的研究转过来的。如菅原努、田中敬正 (T Tanaka) 等过去都做过不少防护剂的研究。但日本并未完全放弃防护剂的研究, 而是作为辐射敏感性修饰剂中的一个方面来对待。

JRRA成立已有4年, 目前有五个研究集团从事化学增敏剂的研究, 分布在京都、东京、大阪等地, 以京都集团的实力最强。这五个集团近年来共合成了300多个化合物, 找到了一些有苗头的化学增敏剂, 其中

以乏氧细胞增敏剂为主。在通过生物途径以加强增敏效果方面, 日本在潜在性致死损伤修复 (Recovery of Potentially Lethal Damage, 简称PLDR) 的抑制剂上, 投入了一定力量, 作出了有特色的工作。在通过降低细胞内源性巯基水平的途径以达到增敏方面, 也做了一定量的工作。日本对我国中草药 (汉药) 的研究感到浓厚的兴趣。

日本重视辐射增敏的国际合作和科研信息交流。近2~3年来创办了两个辐射增敏期刊, 即Radiosensitization Newsletter和Japanese Journal of Hyperthermia。日本参加了国际原子能协会 (IAEA) 的有关辐射增敏的协作研究, 重视一些国际性专业讨论会, 如中日双边辐射增敏会议和硫醇讨论会, 就是一些例子。

三、过热疗法

在基础方面, 对热疗生物学, 深部肿瘤加温和无损 (noninvasive) 测温, 加温条件下肿瘤的微循环, 加温时间与射线辐照时间的先后和配合, 过热与化疗相结合, 以及热冲击蛋白 (Heat Shock Protein) 的形成和热耐受性等问题都展开了一系列的研究。在射频加温 (Radio-frequency-Capacitive Hyperthermia) 方面, 日本Sumitomo公司设计出一种仪器, Thermotron RF 8, 能进行病人的体表和深部肿瘤加温, 加温深度可达14.5cm, 有5支探针作分点测温, 准确度为 $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ 。加温和测温均用电子计算机控制并自动显示不同温度区的分布, 对正常组织有冷却装置。仪器性能先进。

四、乏氧细胞增敏剂

肿瘤细胞多属乏氧细胞, 因此对乏氧细胞有选择性增敏对肿瘤放疗具有特别重要的意义。

(一) Misonidazole (Ro-07-0582, 以下简称MISO) 的临床应用

MISO是目前国际上公认的典型乏氧细胞增敏剂。根据小野山靖人 (Y Onoyama) 教授的报告, 日本有34个单位使用Nippon Roche厂供应的MISO, 从1980年