

25. Ettinger KV et al, in "Radiation Biology and Chemistry" (Edwards HE et al, eds.), P.127, Elsevier, Amsterdam, 1979.
26. Ettinger KV et al, Nucl Instr Methods 175, 136, 1980.
27. Puite KJ et al, Phys Med Biol 22, 1136, 1977.
28. Thwaites DI et al, Int J Appl Radiat Isot 27, 663, 1976.
29. Ettinger KV et al, in "Proc Int Symp Bio-Medical Dosimetry" (IAEA, ed.), p. 1, IAEA, Vienna, Austria, 1981.
30. Miola UJ et al, in "Proc 3rd World Congress of Nuclear Medicine and Biology" (Raynaud C, ed.), p. 2926, Paris Pergamon Press, Paris, 1983.

## 辐射敏感性的化学调节剂——理论和现实

[Fowler JF, Int J Radiat Oncol Biol Phys 11(4): 665~674 (英文)]

本文打算解答的问题有两个：(1)在放射治疗中我们能把乏氧细胞忘掉吗？(2)是否有可能通过其它途径使放疗取得较大的进展？简单地讲，对第一个问题的回答是不能；对第二个问题，仅能回答或许可能。

### 因乏氧引起的辐射抗性

在X线发明后的最初几年，人们就发现压迫皮肤可减轻X线的皮炎反应，但直到20年代乏氧性辐射抗性才被证明。Holthusen在1921年发现，在氮气中照射海胆卵需要较大X线剂量才能灭活。Gray等对新旧实验数据进行总结，提出少量乏氧细胞对肿瘤的生存起关键作用。此后，高压氧或高LET辐射就被提出作为克服这一问题所应进行的临床研究。

Thomlinson和Gray描述了远离毛细血管处肿瘤小坏死灶的病理改变，经过计算后认为在以毛细血管为轴心，半径为130 $\mu$ m处可能存在着虽乏氧但仍活着的细胞。以后在许多动物及某些人体肿瘤中确实见到了这种套袖状的瘤索。人与动物在这方面无恒定差别。Reinhold等曾提出肿瘤乏氧的另一可能机制：毛细血管的暂时性关闭和重新开放。如果乏氧是暂时性的，则药物对乏氧细胞的直接毒性或其它依赖于乏氧代谢的效应就可能要小些。

### 高压氧 (HBO)

用高压氧进行的动物试验不多，但Gray等证明，移植在小鼠腿部的肿瘤在高压氧中X线照射可治愈。Suitt等后来发现在HBO中采用分次照射的增益大于一次剂量。临床试用的长期结果虽很少，但有些是肯定的。

按Dische最近总结的15组HBO临床试用的结果，其中明显改善的3组（2组头颈部癌，1组宫颈癌）；有改善倾向的6组（大多数为头颈部癌）；未见改善的6组（包括1组宫颈癌）。这一结果看来不像纯粹出于偶然，特别是头颈部癌。但它也不是压倒性强有力的结果，尤其是3组膀胱癌和1组肺癌用HBO都未见改善。

宫颈癌试用中的一个有趣的副产品是，在用HBO处理前作过输血的贫血患者几乎100%得到了长期的局部控制。参加此项研究的三个中心（Cape Town, Glasgow和Mount Vernon）结果一致。虽已在考虑作进一步的临床和实验室研究，但这是一个至今尚未开发的课题。接受输血的病人在空气中照射时结果不好，原因还不清楚。Bush等证明，放疗时血红蛋白水平较高的第2期b分期和第3期宫颈癌病人的10年存活率大约要高10%；这一结果

是对乏氧重要性的有力支持。

因为HBO临床试用缺少较肯定的结果,病人用HBO处理在技术上又较麻烦,许多人的研究热情转向了拟氧药物。服用药物比较容易,而且如能在乏氧区域达到足够浓度,就能敏化抗辐射的乏氧细胞。

亲电子 (electron-affinic) 辐射敏化药

基于Adams和Dewey, 及Adams的工作, 对氧的敏化作用机制——亲电子性——进行了大量实验室努力, 供临床用的肿瘤乏氧细胞敏化剂的发展也在过去20年中取得了一定成功。已经合成、发现和体外试验了几百个亲电子化合物, 有些已作了动物试验。已知在敏化效率和亲电子性间存在相关, 但也有些很有趣的例外。虽然讨厌的细胞毒性也与亲电子性有关, 但有些例外也可能被开发。在哺乳类细胞, 敏化增强比率 (SER) 已达2.8左右, 但所需的药物浓度大约要比氧浓度高2个数量级, 氧的增强比 (OER) 约为3.0。

至今为止, 只有metronidazole (Metro), misonidazole (Miso) 或 Ro-05-9963 (它的性能与Miso非常相似, 只是中枢神经毒性稍轻) 的临床试用已被报道。新一代辐射敏化剂 (下称辐敏剂) 至今尚无一个在临床作过三期随机试用。

Dische将Miso的临床试用结果作了综评。在28组试用中, 只有6组得到显著改善, 这6组中有5组是头颈部癌, 其中1组采用为期2

周的短期方案 (Arcangeli), 另1组是HBO与Miso合用 (Sealy) (表1)。有4组试用结果虽见改善但无显著性, 另外17组未见改善。有1组试用表现出相反作用, 但统计学上无显著性。因此, 其治疗增益似乎与HBO差不多。

这些情况表明, 需要寻找比Miso更好的敏化剂, 如SR-2508和Ro-03-8799。氧是最好的敏化剂, 但应找到不用HBO而能改善氧在瘤细胞中浓度的方法 (如调节代谢)。不管采取何种手段, 许多肿瘤中乏氧细胞都有再氧合的问题, 因此必须发明一些方法来测定哪些人体肿瘤中含有乏氧细胞。

因为HBO和Miso临床疗效较低的原因可能相同, 所以下面将它们分六个问题一起讨论。

(1) 人瘤中可能很少或不存在乏氧细胞?

这不大可能, 因为Thomlinson和Gray在动物和人瘤中都见到组织学上相似的坏死灶。Kolstad发现宫颈癌的毛细血管间距比周围正常粘膜大, 组织含氧量较低。实验动物肿瘤中含有显著比例的乏氧细胞, 在研究过的几十种肿瘤中只有4种例外。这4种肿瘤有3种是生长缓慢的肉瘤, 另一种是9L瘤, 它的氧耗率较低, 故氧的扩散距离相对较长。最近发现, 在体外培养球体的中心, 虽然氧浓度并未低至在放射生物学上达到乏氧保护所需程度, 但也存在坏死细胞, 这一发现在一定程度上削弱了上述论点。

然而, 有明确的证据表明人瘤可被敏化, 包括X线一次照射的皮肤瘤结节和10次照射的肺转移灶可为Miso所敏化。低剂量放疗的胶质瘤可为Metro所敏化。Henk在Cardiff进行的第二次试用也表明, HBO可使头颈部癌的5年活存率及局部控制率显著改善, 其它一些HBO和Miso的临床试用结果也有同样的倾向。

(2) 再氧合清除了人瘤中的乏氧细胞?

在研究过的10种动物瘤中, 除了一种骨肉瘤外, 都迅速发生再氧合。再氧合的确可能是人瘤中乏氧细胞下降的原因, 但不是所有的肿

表1 Misonidazole临床试用结果总结

	显著改善 (长期控制或存活)	有改善倾向 (不显著)	无改善	相反的倾向 (不显著)	总计
头颈部癌	5	3	4		12
胶质瘤	1		5		6
膀胱癌			2		2
支气管癌		1	3	1	5
宫颈癌			2		2
食管癌			1		1
	6	4	17	1	28

瘤都如此。根据上述临床结果,再氧合不可能在所有肿瘤中都完全成功。MRC对宫颈癌试用HBO的结果也能证明这一点;当采用低于根治所需剂量时,HBO甚至Metro都可使放疗改善。作者本人用C3H小鼠肿瘤的试验也证明,采用较短期放疗方案时Miso可改善疗效,但中等长度的方案即无改善可见,各方案对小鼠皮肤产生相同正常组织损伤。由于瘤细胞不断增殖,过长的方案使疗效越来越差。

采用长期方案可使再氧合更充分,采用短期方案则可使肿瘤不致增殖,两者之间有明显矛盾。如能找到乏氧细胞辐敏剂的最佳用药条件有可能使短期方案有效而不产生严重的正常组织损伤。

(3)高浓度氧使局部血管收缩而成为HBO的自我限制?

虽然尚未找到自我限制性的充分证据,但高浓度氧使局部血管收缩是人们熟知的。Kolstad测定了吸入正常大气压纯氧病人的组织氧张力,发现要使它升高十分困难且不现实。虽然吸入Carbogen (5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>)可使氧合作用在某种程度上改善,但麻醉使心输出量下降减弱了这种作用。Cater等发现HBO并不提高小鼠实验瘤细胞的杀伤,但失败有可能系氧引起肺的人为损伤所致;因此需要进行更多的基础生理研究。Suit等也发现,X线一次照射时HBO对小鼠瘤的增效作用很小,但相隔72小时分2次照射得到虽小但显著的增强比(1.2)。当在HBO和照射期间将小鼠用戊巴比妥麻醉时,增强比大幅度升高至2.9,这可能是体温下降使氧耗量降低,从而使氧的扩散距离延长所致。Suit等还发现,HBO对多次照射的实验小鼠瘤的疗效要比一次剂量好。此结果可能反映了Kolstad的发现,即人宫颈癌在放疗后组织氧压上升,毛细血管间距缩短。此外,Suit等证明小鼠瘤分次照射时HBO的效能与Miso相同。令人难忘的印象之一是使氧进入肿瘤非常困难,即使用HBO,还是不能充分做到。Sealy将Miso与HBO合用的临床结果也证明这一点。关于肿瘤供氧生理学,还

有许多基础研究需要进行。

(4)目前临床所用的每次剂量为2Gy的分次照射方案能否使OER下降?

Palcic和我们实验室最近测定表明,当每次的照射剂量较小时,OER的确较低,这一结果使以前资料中的矛盾趋于解决。但是,在每次照射2Gy时OER仍达1.8~2.0,这对于每次照射时的辐射抗性而言显然并非已小到可忽略的程度。动物肿瘤在每次照射剂量低至2.0Gy时也被证明Miso仍具显著的辐敏作用,故“小剂量X线”作为一个问题可被排除。

(5)大多数HBO试用都采取分次较少而每次剂量较大的方案,故临床效益是否只因在空气中照射的疗效较差所致?

在MRC宫颈癌临床试用中,有两个医疗中心的确采用了仅照射6次或10次的方案,在空气中疗效很差而在HBO中明显改善,达到与其它两个中心相同的水平(表3)。然而,这两个其它的中心采用在4周内(Mount Vernon)或5周半内(Glasgow)每天照射的治疗方案,结果也证明有显著改善(但程度较小)。更有说服力的是Henk在Cardiff对头颈部癌进行第二次试用的5年结果,因为还没有类似的试用来否定它。他们证明,与传统的在6周内在空气中进行30次照射结果相比,HBO处理组的活存率及局部控制都得到改善(表2)。进行这第二次试用的目的是为了回答本节提出的问题,因为在Cardiff进行的首次试用已证明在22天内10次照射用HBO的局部控制要比空气中用同一方案好。回答很明确,即使与传统的分次照射方案相比,HBO能在头颈部癌治疗中得到一定的增益;Miso的试用也在某种程度上反映了这一情况。

(6)在人体肿瘤中Miso的浓度不足以产生显著的增效作用?

Brown最近解释了在24次或6次照射时为什么Miso的ER只能分别达到1.1或1.4,而不是预期的1.2或1.7;这是因为在小剂量给药(0.1mg/g)时,Miso在人瘤中的峰浓度只能达到小鼠的1/10~1/2。因此,除非人瘤的再

氧合比小鼠差，很难期望得到可测出的临床增益。这基本上是由于外周神经毒性限制了病人用Miso的总剂量，使之在几周内不得高于12g/m<sup>2</sup>。由于治疗开始时瘤中乏氧细胞并非100%，再氧合又使之进一步下降，故SER值将更低。因此要测出Miso在临床试用中具有较大的功效是困难的。这就是实验室数据所证明的，它不一定是新东西。再氧合程度对此种计算是关键，但人瘤的再氧合情况现尚不清楚。

表2 在Cardiff进行的晚期头颈部  
癌第二次试用的最新结果

	在空气中照射	在HBO中照射
病人数	52	50
分次照射方案	6周内照30次	22天内照10次
总剂量	6400cGy	4500cGy但咽部在照射野内时4100cGy
五年结果		
活存率(P<0.05)	30%	52%
无复发(P<0.05)	28%	51%

表3 MRC对第3期宫颈癌进行HBO试用

	病人数	HBO	空气	评价
5年活存率				
Portsmouth (6F)*	37	42%	17%	空气中的疗效较差，
Oxford (10F)	23	46%	8%	综合的
Glasgow (20F)	127	50%	37%	P<0.05
Mt Vernon (27F)	56	39%	28%	
5年局部控制率				
Glasgow		86%	60%	差别高度显著
Mt Vernon		76%	50%	
严重的肠道病态率		12%	4%	

\* 6F表示分6次照射，英文字为进行试用单位所在地名，下同。

新的临床辐敏剂如英国的Ro-03-8799和北美的SR-2508在人瘤中能达到的浓度要比Miso高3~8倍，这是通过两种不同的药物设计原理达到的。假定乏氧细胞为100%时，20次或6次照射的最大SER可达1.5~2.0。这些数值仍低于OER，但通过试用应能指明Miso临床效果较差之原因究系浓度不够抑或再氧合所致。

“新”的辐射敏化剂

有两个新的辐敏剂正接近一期临床试用总结。Ro-03-8799和SR-2508给病人的总剂量分别可达15和30~36g/m<sup>2</sup>，Miso为12g/m<sup>2</sup>。SR-2508的敏化效率与Miso相似，肿瘤中浓度约能达到血液峰值的80%，因此至少可预期因浓度升高而比Miso增效3倍。Brown预言，SR-2508的剂量极限按保守估计为30g/m<sup>2</sup>，SER应在1.5~2.0范围内。如总剂量可超过30g/m<sup>2</sup>，则增益将按比例上升。

按测定得到的粗略浓度，Ro-03-8799在小鼠肿瘤作为辐射敏化剂的效率约为Miso之2~3倍。在人瘤当给药量为Miso的1.25倍(mg/m<sup>2</sup>)时，已测得其浓度比Miso高3~5倍。这是其分子的碱性本质所决定的，它被设计来浓集于pH较低的区域。因此Ro-03-8799可能提供的增益相当于使Miso浓度提高6~15倍。与Miso的SER值1.3相比，它可预期达到1.7(表4)。实际上的SER当然会低些，因为不是100%瘤细胞都乏氧而且很可能再氧合。

通过这两种化合物的临床应用，人们希望能阐明究竟是Miso的毒性使之不能成为好的敏化剂呢还是由于再氧合清除了乏氧细胞。

表4 从病人测量到的Ro-03-8799和Miso的相对浓度

	Misonidazole	Ro-03-8799
给病人的每日剂量(×20)	600mg	750mg
治疗时血浆中浓度(μg/ml)	24(4h)	17(0.5h)
治疗时肿瘤中浓度(μg/ml)	19	85
相当于Miso的浓度(μg/ml)	19	210
预期的SER	1.3	1.7

已报道的第3个较引人注目的敏化剂是双重作用化合物RSU-1069。它是含一烷化基团的2-硝基咪唑，作为辐射和化疗敏化剂的功效均大于Miso。给小鼠0.08mg/g时对肿瘤的SER即可达1.8~1.9，而相似剂量的Miso仅1.2。当然还需用大动物作毒性试验。这种双重作用化合物是否比一个好的敏化剂加一个好的烷化剂更有效，是个令人感兴趣的问题。

## 氧耗量的下降

Durand和Olive描述了一种偶被提及但至今未被开发的潜在重要手段。基于对体外球体培养实验的计算,他们认为降低瘤细胞的呼吸率可使氧的扩散距离延长,从而使氧本身去敏化乏氧细胞;这比给病人用大剂量有毒的辐射敏剂可能更容易些。能抑制氧耗量的化合物包括有NEM(N-ethylmaleate), 2-脱氧葡萄糖加胰岛素, DEM及DEM加BSO等。

## 用辐射敏化剂增强化疗

Rose等首先发现苯丙氨酸氮芥(melphalan)在体内的杀细胞作用可被增强约2倍(对乏氧瘤细胞)而对肠和骨髓的毒性增加较小,仅1.3~1.5倍。已知化学敏化作用发生在与双功能烷化剂和亚硝脲类化疗药合用时,其作用机制已被探讨。Miso曾被认为是最有效的化学敏化剂(下称化敏剂)之一,但Ro-03-8799和双重作用敏化剂RSU-1069增强苯丙氨酸氮芥的作用更强。其它敏化剂也曾被研究并发现也有化敏作用。

与辐射作用相比,化敏作用有效的机会更多,因为它的作用依赖于任何乏氧代谢细胞的存在,而辐射敏剂只依赖于活着的乏氧细胞。有趣的是在实验性瘤系统中采用分次给药仍能发生化敏作用,这在性质上与辐射敏剂不同。较低剂量的Miso即可达到临床有效的血浆浓度而使环磷酰胺和苯丙氨酸氮芥得到显著的化学增敏作用,这一点具有重要意义。用小鼠模拟人体药代动力学,使低血浆浓度维持几小时,此时对肿瘤仍有明显增效作用,而对骨髓毒性的增强则不明显。但至少在某些肿瘤,敏化剂似乎存在着“阈剂量”,低于此量(Miso为300~500mg/kg)就不出现化敏作用。化敏作用显然是一个值得进一步研究的有前途的领域。目前的主要问题是各类实验肿瘤间结果的波动性。

## 使SH基耗尽来提高辐射敏化作用

已知有些化合物可通过结合来清除细胞中的非蛋白结合SH基(NPSH),这类化合物有DEM, NEM等。它们能一过性地增强亲电子敏化剂的作用。BSO(Buthionine Sulfoximine)能抑制谷胱甘肽(GSH)的合成,故反复注射或点滴BSO几小时即可清除细胞内大多数NPSH。合并应用DEM和BSO这两类药物能使细胞中SH基迅速下降。在治疗完毕时可用GSH来“挽救”动物。

体外实验已证明这些药物能明显增强Miso对乏氧细胞的细胞毒及辐射作用。用小鼠瘤的体内试验也证明,使细胞内GSH降至对照的37%时DEM对Miso辐射敏作用的增效量比体外小,但使GSH降至5%时可见显著的增效,相当使Miso的浓度提高3~8倍,故可与上述“新”敏化剂媲美。

清除SH基是否会使人和其它动物对其它毒物更易感尚缺少研究。Miso在体外的慢性需氧毒性确被BSO增强。但Hodgkiss和Middleton指出,比辐射所需浓度更低的Miso即可产生化敏作用,故用BSO增强化敏比增强辐射在总毒性上将低些。

## 辐射防护药

在大剂量放疗时减轻正常组织损伤无疑是有益的。如想显著提高局部控制及存活率,就必须加大总的照射剂量,这是个哲理性问题。要加大照射剂量,就要求辐射防护剂能绝对有效地作用于受照射的正常组织。这显然不像乏氧细胞敏化剂那样安全。但这种缺点有可能克服,即在临床试用的早期阶段应采用原来的照射剂量,观察辐射防护剂能否减轻原有的正常组织损伤,直至临床经验证明其可靠或不可靠为止。

还存在着若干实际问题。首先,包括目前被认为最好的SH基化合物WR-2721在内,没有一个辐射防护药能给病人产生明显保护作用所需的足够剂量。使动物得到显著保护所需的每次照前剂量为200~400mg/kg,人类逐步加量的一期试用表明,一次性中毒剂量在740~

1500mg/m<sup>2</sup>，只相当于使正常组织（不被保护的大脑除外）得到辐射保护作用1.3所需剂量的1/10至1/40。这是按每kg给药量推算的，因而此法比较适用于辐射防护剂。辐射防护剂的即时浓度最为重要，而其它药物的半寿命也很重要。在一期试用中，反复给药的剂量已达12×300mg/m<sup>2</sup>和24×250mg/m<sup>2</sup>，但按组织浓度计算，还不能产生显著的辐射保护。这是主要的问题，因在已知防护剂中几乎没有一个能比WR-2721更有效或毒性更小。限制WR-2721临床应用的毒性为低血压及呕吐。Russo和Mitchell正在研究用生化法使内源性SH化合物升高，但发现升高的GSH对有氧细胞无辐射防护作用。

其次，在有些实验肿瘤中出现了某种程度的辐射保护作用。与原先预期的相反，辐射防护剂对肿瘤常见的保护因子(PF)为1.2或1.3，但波动较大。有的报道中PF值更高，此值愈大，临床越不放心。这也使辐射防护剂成为一种无安全保障的手段。即使它对实验肿瘤的保护作用的平均数低于正常组织（一般而言这是事实），它对正常组织辐射防护作用所表现的波动性也使临床应用的吸引力下降。

但是，辐射防护剂可能被用于局部涂抹，例如用来保护甲状旁腺或粘膜。

WR-2721也具有化学防护作用，一期临床试用正在进行。与环磷酸胺合用时，据报道可使粒细胞下降的程度减轻。与顺铂合用时，可使顺铂剂量加大而只出现一过性神经毒性。临床剂量的极限和剂量修饰因子尚需确定。

与辐射敏剂一样，将辐射防护剂与化疗合用是对其特性的一种有意义的扩大。存在的问题是怎样才能使正常组织得到起保护所需的足够的SH化合物而不对肿瘤起保护作用。

### 结论及进一步设想

乏氧性辐射抵抗在有些肿瘤中应被认为是确实存在的问题，但它并非是一种很大的或普遍的效应。即使用传统的分次照射方案，它仍是一个问题；特别是头颈部癌，因为临床试用

已证明HBO或Miso能使疗效改善。虽不是所有的试用都有效，但没有一个报道认为比对照更差。

现在还不清楚Miso临床应用时增益较小的原因究竟是由于大多数肿瘤乏氧细胞已被再氧合呢，还是由于Miso不能达到发挥辐射作用所需的足够浓度。Brown最近列出了Miso不能在肿瘤中达到辐射敏所需浓度的原因。如果情况确系如此，则新的化合物SR-2508和Ro-03-8799似乎能比Miso好得多，它们应能有效地敏化乏氧细胞。但如再氧合普遍起作用，它们将不会表现出大的改善。只要再氧合真正有效，不管是化敏作用还是SH基清除所致的增效作用都不会使疗效改善。

氧仍然是已知辐射敏剂中最有效者，如何利用它尚需作基础研究。例如，呼吸抑制剂能否使氧扩散距离延长到足以使乏氧细胞辐射敏的程度，麻醉小鼠用HBO更有效的原因是否由于肿瘤细胞呼吸抑制，能否找到在大气压下吸氧的有效方法等。虽然病人吸Carbogen的试用中未见放疗改善，但现在已有了较好的测定血流及氧利用的方法。人造血(Perfluoro carbon——全氟化碳)为氧的运送作出有意义的贡献。

我们不得不认为分次照射常是再氧合的有效手段，但并非始终如此。当整个疗程为期6周或更长时再氧合一般已充分，但有两点说明不能单纯地满足于分次照射方案。首先，用HBO或辐射敏剂的阳性结果说明乏氧细胞未能被完全清除。其次，采用较短的疗程或能更好清除肿瘤中快速增殖的克隆原细胞(Clonogenic cells)。Steel发现，瘤体积倍增时为几个月的肿瘤中含有潜在倍增时为几天的细胞，细胞从瘤体排出是造成两者不一致的因素。如果将来采用真正的短期疗程，可用乏氧细胞敏化剂改善氧合，或高LET辐射来消除再氧合不良所引起的危险。Miso临床试用有效的结果之一来自Arcangeli，他用的是为期两周的短疗程，共对颈部结节进行30次X线照射。

虽然化敏作用只需有一些乏氧细胞而辐射剂必须在乏氧细胞既存在又以显著数量活着时

才起作用,BSO对辐敏或化敏剂的增效作用显然也都取决于再氧合是否有效。

辐射防护剂临床应用所面临的问题较大,因其不能保障正常组织的安全,有时又保护了肿瘤,但更重要的是至今尚未找到能在对人体无害水平上起有效作用的化合物。当然,局部用药或外用可能在放疗中找到一个位置。

对于辐敏剂及其增效剂,或辐射防护剂,尚待充分研究的问题有下列十个:

(1)对新的辐敏剂Ro-03-8799,SR-2508和RSU1069的肿瘤反应与正常组织损伤之比值作临床检验。

(2)测定哪些人瘤中含显著量乏氧细胞的方法。

(3)抑制氧耗量的化合物及其对实验肿瘤的效应。

(4)对肿瘤的血流及氧耗作基础生理学研究以探讨能否改善氧合,包括Perfluoro Carbon的研究。

(5)对贫血之放疗患者输血后给辐敏剂或

氧。

(6)在极短之放疗方案(如2周)中试用辐敏剂,包括用安全剂量( $10\sim 11\text{g}/\text{m}^2$ )之Miso。

(7)对化敏剂进行临床试用,重点为毒性研究;用更直接的实验方法选择药物,即直接筛选化敏药而不是筛选辐敏药;两者对半衰期的要求十分不同。

(8)用动物作SH基清除研究以增强化敏或辐敏作用,对正常组织的毒性给以更多注意。

(9)局部高温与上述任一措施复合,但先在体外进行,逐步过渡到实验动物研究。

(10)作临床试用时,挑选病例的标准应是更高度的选择性而不是广范围;在新药试用中应采用两种水平的照射剂量,一种处在道德上许可的总剂量带的上限,另一种在底部。不这样,大多数临床试用将无法解释,因为只用一种剂量时肿瘤组织及正常组织效应升高是无法区别的。

[徐承熊译 麦智广校]

## 多聚腺苷二磷酸-核糖对DNA损伤的应答

Berger NA; Radiat Res 101: 4~15,1985(英文)

### 聚腺苷二磷酸(ADP)-核糖酰基转移酶

多聚(ADP-核糖)是由染色质结合的多聚(ADP-核糖)聚合酶催化,在真核细胞核中合成。多聚(ADP-核糖)聚合酶[又称多聚(ADP-核糖)合成酶或转移酶]是一组ADP-核糖酰基转移酶中的一种,它能在烟酰胺和核糖环间的N-糖基键上裂解烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD),并将ADP-核糖部分转移至各种接受体分子形成共价键。

已经从许多组织如胸腺、肝脏和扁桃体分离纯化出均一的多聚(ADP-核糖)聚合酶。来源于许多组织的这种聚合酶的特征类似于我们

从羚羊胸腺纯化的多聚(ADP-核糖)聚合酶,这些性质包括:酶分子为单条多肽链,分子量为116,000,等电点9.6,最适pH8.6~8.8。NAD<sup>+</sup>是该酶合成多聚(ADP-核糖)的唯一底物,且需DNA作为激活剂。反应不需要二价阳离子,能被1mmol $\beta$ -羟基苯甲酸汞阻断但不为1mmolN-乙基马来酰亚胺阻断,酶活性亦可被NAD分子吡啶部分的类似物所抑制。这些类似物包括烟酰胺、苯酰胺、吡啶酰胺,但不被另一些类似物如菸酸、苯甲酸、吡啶羧酸所抑制。烟酰胺类似物也影响其它酶体系的活性,因而它们作为特异的聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂的应用受到限制。多聚(ADP-核