

## 英国辐射增敏研究介绍

上海医科大学放射医学研究所 金一尊综述

中国医学科学院药物研究所 徐承熊审

辐射增敏不仅是放射生物学研究内容之一,而且在肿瘤的放射治疗中有着重要作用。辐射增敏剂能增加射线对肿瘤组织,特别是占10%左右的乏氧细胞的辐射敏感性,因此这项研究在世界各国尤其是英、美等国十分活跃。本文主要介绍开展辐射增敏工作较早的英国研究状况。

### 一、概 况

自1963年Adams和Dewey在研究对-硝基苯乙酮(PNAP)对大鼠皮肤乏氧细胞增敏作用的基础上,提出化合物的亲电性与增敏效应关系的亲电子假说(electron-affinity hypothesis)[1]。从这一假设出发,对苯醌和共轭羰基化合物进行了系统的研究,以后又作了硝基化合物如硝基苯、硝基呋喃及硝基咪唑类化合物的辐射增敏研究,发现MISO(Misonidazole)具有较显著的增敏效应[2]。在过去近20年中,围绕硝基咪唑化合物进行了化学结构、亲电子性能及增敏效应的全面研究,并总结出它们之间的定量关系[3~5],同时对MISO作用机理及临床也进行了大量的研究[6],已有很多综述,本文不作详细介绍。自1974年作临床试验以来[7],MISO在显示增敏效应的同时,也发现有明显的神经毒性,因此寻找效应大于MISO而毒性小的药物成为主要的研究内容。RSU-1069、Ro03-8799为其中较有效的化合物,遗憾的是RSU-1069尽管增敏效应大大超过MISO(10倍左右),而毒性也随之增加,因此无发展前途。Ro03-8799则正在Gray实验室及Mount Vernon医院进行临床研究。除了硝基咪唑衍生物外,近几年来对抑

制细胞内谷胱甘肽合成的化合物如BSO的研究正在蓬勃兴起。

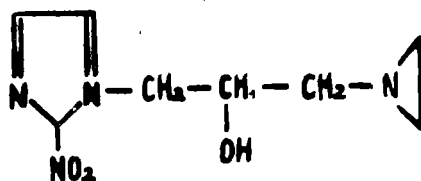
### 二、几种主要增敏剂的研究情况及发展趋向

这里仅介绍英国重点研究的几种增敏剂。

1. 含烷化剂的硝基化合物:

研究最多的是RSU-1069,尚有CB1954。

RSU-1069(或NSC347503)为MISO的氮丙啶衍生物,化学结构如下:

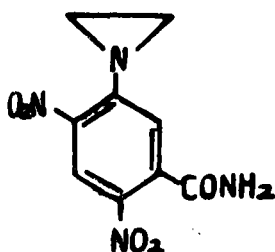


1-(2-nitro-1-imidazolyl)3-aziridino-2-propanol

由Adams实验室合成,并已于1983年12月批准为欧洲专利[8],其单电子还原电位 $E_7' = -398\text{mV}$ ,与MISO相似, $P = 0.22$ [9],用中国仓鼠V-79乏氧细胞证实其增敏效应大大超过MISO[10], $0.2\text{mmol/L}$ 浓度的RSU-1069增敏比(ER)为2.2,而用同样浓度的MISO,则 $\text{ER} = 1.5$ ,只有当MISO用药浓度提高到 $2\text{mmol/L}$ 时,ER才与RSU-1069相同。此外RSU-1069的 $\text{C}_{1.6} = 7.5 \times 10^{-5}\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ( $\text{ER} = 1.6$ 时的药物浓度),而MISO则为 $3.0 \times 10^{-4}\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ 。在对雌性WHT/Cbi小鼠MT肿瘤的增敏效应试验中, $0.08\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 的RSU-1069,其 $\text{ER} = 1.8 \sim 1.9$ ,对MT肿瘤之半数控制剂量 $\text{TCD}_{50}$ (Tumour Control Dose)为 $35\text{Gy}$ ,对照为 $68\text{Gy}$ 。药理学研究指出[11],RSU-1069之主要作用是硝基与烷基的混合功能,经HPLC测定RSU-1069代谢产物之一为

硝基被还原成氨基的化合物, 另一方面分子内氮丙啶开环, 并与DNA的磷酸基反应, 促使DNA的单链断裂<sup>[12~13]</sup>。从试验中也发现RSU-1069毒性较大, 在i.p. 50mg/kg时, 血药浓度的 $t_{1/2}$ 为22分, 肿瘤/血浆浓度比为29%, 脑/血浆比为26%, 两者比较相近, 因此在使用药物有效浓度时也明显引起神经系统毒性反应。此外, 药物本身引起肿瘤发生的危险度较高, 在0.03mmol/L时, 能引起姊妹染色单体交换频率增加, 而MISO引起此相同程度的改变之浓度则大于30倍<sup>[14]</sup>, 因而RSU-1069临床应用前途不大。

CB1954为含氮丙啶的硝基苯酰胺化合物, 化学结构如下:

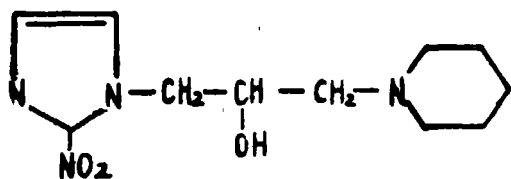


5-(1-aziridinyl)-2,4-dinitrobenzamide

其单电子还原电位 $E_7' = -385\text{mV}$ ,  $P = 1.38$ 。在中国仓鼠V-79乏氧细胞试验中, 用0.2mmol/L的CB1954, 其ER = 2.2, 而MISO仅为1.5, 使MISO之ER达2.2所需浓度为2mmol/L<sup>[15]</sup>, 与RSU-1069类似。当用0.25mmol/L时即出现神经毒性反应。尤其是对乏氧细胞的毒性更大<sup>[16]</sup>, 用HPLC对其代谢产物进行分析表明其作用主要也发生在硝基及氮丙啶环上<sup>[11]</sup>。

## 2. 含吡啶环的硝基咪唑衍生物:

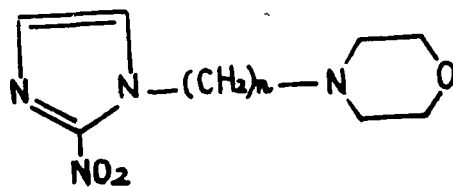
以Ro03-8799为主, 其化学结构为:



1-(2-nitro-1-imidazolyl)-3-N-piperidin-2-propanol

由Smithen等合成<sup>[17]</sup>, 单电子还原电位 $E_7' = -346\text{mV}$ ,  $P = 8.5$ , 水溶性比MISO大2倍,

经离体与整体试验证实其增敏效应显著<sup>[18~21]</sup>,  $C_{1.6}$ 为 $1.0 \times 10^{-4} \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 。用2.5  $\mu\text{mol/L} \cdot \text{g}$ 的Ro03-8799, 其SER为1.7~1.8。对药液的pH影响ER也进行了研究<sup>[22]</sup>。此化合物的增敏效应是否一定超过MISO, 目前还不肯定, 然而毒性明显低于MISO, 据临床药理研究指出, Ro03-8799总剂量可到 $15\text{g} \cdot \text{M}^{-2}$  (克/米<sup>2</sup>)<sup>[23]</sup>, 用 $750\text{mg} \cdot \text{M}^{-2} \cdot \text{day}^{-1}$ 连续给药<sup>30</sup>次, 总剂量达 $22.5\text{g} \cdot \text{M}^{-2}$ , 仍无毒性发现<sup>[23]</sup>, 因此其临床使用前途较大, 目前已进行了临床I、II期试验<sup>[24]</sup>, 在I期研究中共有50余例病人, 分析1000余次各种样本, 包括100多次肿瘤活检, 在II期试验中又对2名正常志愿者及6名病人进行试用<sup>[25]</sup>, 分别测定在用药后30分钟、60分钟、120分钟后体内药物浓度、毒性及效果观察, 此药目前仍在Mount Vernon医院临床观察。除此以外尚有含吗啉环的类似衍生物RSU-1047 (NSC33889), 结构为:

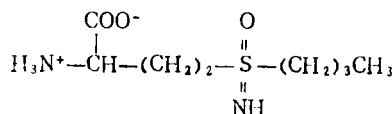


1-(w-morpholinoalkyl)-2-nitroimidazoles

其对乏氧细胞的增敏效应在体外试验中大于MISO<sup>[26]</sup>。

## 3. 降低细胞内谷胱甘肽含量的药物:

用外源性药物抑制受照后肿瘤细胞内GSH合成, 以提高辐射敏感性的研究在近几年来已广泛引起兴趣, 在这类药物中目前研究较多的是BSO (Buthionine Sulphoximine)<sup>[27]</sup>, 其它尚有DEM (diethyl maleate)<sup>[28]</sup>, NEM (N-ethylmaleimide)<sup>[29]</sup>及DMF (dimethylfumurate)<sup>[30]</sup>。BSO的化学结构为:



它不属于亲电子增敏剂。已证实能通过抑制 $\gamma$ -谷氨酰基半胱氨酸合成酶, 降低细胞内GSH

含量, 0.1mmol/L BSO可使细胞内非蛋白巯基(NPSH)含量降至对照的40%, 离体试验对CHO乏氧细胞之ER为1.41<sup>[31]</sup>, 而毒性较小, 仅在2.0mmol/L作用24小时后, 细胞的存活率下降至50%左右。并且当BSO与MISO合用时, 可提高MISO的增敏作用并降低其毒性。此外对离体A549人体肺癌细胞试验中也发现BSO在无氧或有氧情况下均能使GSH含量下降<sup>[32]</sup>, 在这方面Gray实验室于近年来从合成开始做了比较全面的工作<sup>[23]</sup>, 用HPLC、流式细胞计等进行作用机制、毒性等深入研究, 并准备向临床过渡。

除上面介绍的几种主要药物外, 还对过渡性金属络合物——顺铂cis-Pt(II)、铑Rh(II)的硝基咪唑络合物<sup>[33]</sup>及对硝基吡啶, 蔡二甲酰亚胺、硝基荧光化合物进行研究<sup>[23]</sup>。

从近几年英国辐射增敏研究的情况来看, 对硝基咪唑类化合物的研究将逐渐减少, 从153例第三期宫颈癌病人使用MISO的观察, 没有发现对存活及局部控制肿瘤有显著的优越性<sup>[34]</sup>, 今后在抑制GSH合成的药物方面将会继续深入研究, 从非硝基化合物中寻找理想的药物也已进行初步研究。此外也已注意到增敏剂与防护剂合用。用脉冲射解, 快速混合技术、HPLC及流式细胞计等仪器对增敏剂的作用机理及放射生物学效应的研究也将进一步发展。

### 三、辐射增敏研究工作的几个主要机构

1. MRC, Radiobiology Unit. 为英国医学研究委员会下属20余个研究机构之一, 位于牛津郊外, Harwell。分子工程室(主任Fielden博士)主要进行此项研究工作, 该室自1982年随同Adams教授由萨顿肿瘤研究所并入, 研究内容包括化学合成(Jenkins博士), 离体试验(Stratford博士负责)整体试验(Sheldon博士负责)及辐射化学研究(O'neil博士等), 具有4.3MeV直线加速器及电子显微镜、HPLC等先进仪器与设备, 临床试验仍在萨顿肿瘤研究所。

2. Gray Lab., Mount Vernon Hospital为英国较早的一所综合性放射研究机构, 其中分子放射生物室(主任Wardman博士)进行辐射增敏的基础研究工作, 包括辐射化学, 生物试验, 药代动力学, 药理等研究工作, 临床试验由Denekamp博士负责, 化学合成与Brunel大学化学系Parrick博士协作, 该所设备完善, 具有直线加速器、静电加速器、ESR及流式细胞计等设备。

3. MRC. Clinical Oncology and Radiotherapeutics研究所, 位于剑桥, Workman博士等主要研究辐射增敏与化学增敏之关系, 两者合并用药的效应及作用机理等。

除此以外, 尚有:

Brunel University;

Paterson Lab. Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester;  
Institute of Cancer Research, Sutton;

Imperial Cancer Research Fund,  
Dept. of Chemistry, Imperial College;

North East London Polytechnic,  
以及Leeds大学, Bath大学等。

### 参考文献

1. Adams GE et al; Biochem Biophys Res Commun 12: 473, 1963.
2. Adams GE et al; Radiat Res 67: 9, 1976.
3. Adams GE et al; Int J Radiat Biol 35: 133, 1979.
4. Adams GE et al; Int J Radiat Biol 35: 151, 1979.
5. Adams GE et al; Int J Radiat Biol 38: 613, 1980.
6. Fowler JF et al; Pharmac Ther 7: 413, 1979.
7. Dische S et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 4: 157, 1978.
8. Ahmed I et al; Eur Pat Appl EP 95, 906 (Cl C07 D233/91) 07 Dec, 1983.
9. Adams GE et al; Br J Cancer 49: 571,

- 1984.
10. Adams GE et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:1653, 1984.
11. Workman P et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:1307, 1984.
12. Stratford IJ et al; Br J Cancer 52:434, 1985.
13. Silver ARJ et al; Br J Cancer 52:443, 1985.
14. Hei Tom K et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:1653, 1985.
15. Stratford IJ et al; Radiat Res 88:502, 1981.
16. Stratford IJ et al; Cancer Clin Trials 3:231, 1980.
17. Smithen CE et al; In Radiation sensitizers; Their use in the clinical management of cancer, Brady LW (Ed) NY Masson Publishing 22, 1980.
18. Sally AH et al; Int J Radiat Biol 44:143, 1983.
19. Denekamp J et al; Br J Cancer 45:247, 1982.
20. Willions MV et al; Br J Cancer 46:127, 1982.
21. Stratford MRL et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 8:469, 1982.
22. Watts ME et al; Int J Radiat Biol 47:645, 1985.
23. Gray Laboratory Annual Report 1983.
24. Dische S et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 8:335, 1982.
25. Saunders MI et al; Br J Cancer 46:706, 1982.
26. Chaplin DJ et al; Int J Radiat Biol 44:387, 1983.
27. Hodgkiss RJ et al; Int J Radiat Biol 43:179, 1983.
28. Bump EA et al; Science NY 217:544, 1982.
29. Kimler B et al; Radiat Res 71:204, 1977.
30. Biaglow JE et al; Radiat Res 91:381, 1982.
31. Clark EP et al; Radiat Res 98:370, 1984.
32. Biaglow JE et al; Int J Radiat Biol 44:489, 1983.
33. Chibber R et al; Int J Radiat Biol 48:513, 1985.
34. MRC Report; Br J Radiol 57:491, 1984.

## 大面积大剂量照射后的生物效应

上海市放射医学研究所 叶明 综述 张鸿寿 麦智广\* 审校

随着放射生物学研究的不断进展和临床放射治疗经验的不断积累,大面积大剂量照射作为临床上进行器官移植预处理、肿瘤及自身免疫性疾病治疗的一个有效手段已日益引起了人们的重视。它所产生的生物效应也成了人们所关心的课题。

### 一、对细胞动力学的影响

研究表明, 3~6 Gy的全身照射可杀死大部分造血干细胞, 但对增殖和成熟池内成熟的细胞杀死极少。同时细胞分化程度越高, 其

辐射敏感性越低<sup>[29]</sup>。以小鼠的脾脏及骨髓内集落形成细胞(CFU-S)为观察指标, 发现9 Gy照射后, 其脾脏内CFU-S的再生按倍增时间约为28小时的指数规律。至第10天左右其CFU-S数值可超过正常值。而此时在股骨内的CFU-S的再生速度初期较快, 或许接近于脾脏内CFU-S的再生速度。但在第八、九天后开始减慢, 直至40天以后才接近正常水平<sup>[1]</sup>。表明在一定的剂量范围内, 不同的造血器官其造血细胞的动力学变化各不相同。事实上, 大面积大剂量照射所产生的生物效应不仅在不同

\*上海第二军医大学369教研室