

远期效应的研究追踪了十年或更长。全部观察的病例除2例死亡外,其余都能恢复健康。

这次国际讨论会,经过三天紧张而愉快的活动,开得很成功,使各国科学家在这个讲坛上交流了小剂量电离辐射生物效应方面

的研究情况,使我们了解了当前国际上在这一领域中的进展与发展方向,也使国内的科学工作者和各国的同行与专家进行了接触,建立了联系、增进了友谊,为今后的交往和学术交流打下了良好的基础。

非硝基类辐射增敏剂

Shenoy MA & Singh BB; Int J Radiat Biol

48(3): 315~326, 1985(英文)

除了硝基咪唑类以外,过去20年间也研究过一些其他类型的辐射增敏剂,尽管大多数侧重于在单细胞体系中对药效及作用机制进行了解,但是也有少数药物被做过临床评价。近年来由于硝基化合物在临床上出现的缺陷,使人们又重新开始重视这些辐射增敏剂,如果深入研究的话,有些可能会替代硝基咪唑类。

一、亲电子性化合物

虽然40年代后期人们已经知道, Synkavit在体内可以使肿瘤致敏,但是,真正的动力还是在出现了N-乙基马来酰亚胺(NEM)、碘乙酸(IAA)和碘乙酰胺(IAM)之类的巯基结合剂可以增加细菌细

胞的辐射致死性的报道之后。可与巯基化合物有效地发生反应的NEM,实际上主要是它的一个电子加合物起辐射增敏作用。这一观察随即导致了大量亲电子性化合物的发现,其中有含羰基、氰基、卤素、醛基以及硝基的,还包括一些醌类、茚满三酮、二乙酰、苯丙酸、乙二醛、硝基咪唑和硝基咪唑类等。最近已证明,异吲哚-4,7-二酮类是体内条件下很有希望的辐射增敏剂。

在细菌体系中有辐射增敏作用的醌类物质中,最有代表性的是:4-氨基-1萘酚、2-甲-4-氨基-1萘酚(V_{K5})和2-甲-1,4萘醌(V_K)。尽管有人报道说,其中有些是有力的巯基结合剂,不过,其他一些则是像 V_{K5} 一样通过OH自由基为媒介的瞬变产

(上接第12页)

20. Penna EM et al; Health Phys 19: 657, 1970.
21. 秦士忠等; 辐射防护 1(5): 23, 1981.
22. Johnson JR; Health Phys 44(1): 91, 1983.
23. Parhs NJ et al; Health Phys 44(1): 103, 1983.
24. Evans RD et al; Health Phys 27: 497, 1974.

25. Evans RD; Delayed Effects of Bone Seeking Radionuclides: 157, 1969.
26. Rundo RE et al; Health Phys 44(1): 15, 1983.
27. Budnitz RJ et al; Instrumentation for Environmental monitoring John Wiley & Sons Inc P.382, 1983.
28. Kolb W et al; PB-288743: 343, 1978.
29. Toth A et al; KFKI-76-80, 1976.

物而发挥增敏作用的。

二、与巯基起反应的化合物

1. NEM

如上所述, NEM是一种众所周知的巯基化合物结合剂。Adams等人用快速混合法证明, 为使增敏作用充分显示出来, 照射前NEM和细胞间的接触时间仅需几毫秒。因此, NEM与细胞巯基的反应并不是增敏作用的唯一机理。据推测, 一个电子从增敏剂转移到某一重要的生物分子上是另一种可能的机制。

在水的辐射分解时产生的核酸构分的基团通常与氧发生反应, 而NEM被发现可与氧竞争。但是在细胞体系中, NEM与DNA的结合是一个未必可能的过程。然而, 在照射大肠杆菌^B/或者甚至在不受照射的情况下, 有NEM存在时, 它都能与细胞的蛋白质相结合。结果, 在有NEM时照射细菌, 照射后的蛋白质和DNA的合成与降解过程均受到抑制。这表明, NEM可能是受照后修复过程的一种有效抑制剂。与此相反, 用供氧充足和缺氧的中国仓鼠细胞以及供氧充足的Hela细胞做实验, 其结果表明, NEM虽然使这些细胞敏化, 但显然并不抑制亚致死损伤的修复。因此, NEM的增敏作用显然不能用一种机制来解释。这些实验结果对放疗价值不大, 因为NEM的急性毒性而使临床难以接受。

2. 汞制剂

含汞的化合物(苯汞醋酸、pCMB、pHMB)均能增加细菌对电离辐射的敏感性。对抗辐射的细菌M. radiodurans的敏化程度要比大肠杆菌^B/为高, 其增敏作用与敏化剂辐解时汞离子与细胞的结合量有关。但是这种化合物极毒, 在临床不可能有多大用途。

3. 二酰氨

尽管发现谷胱甘肽氧化剂——N, N'二甲基酰胺(胍)使细胞NPSH氧化的程度在所有细胞株中都是相同的, 但是一些有修复

缺陷的细胞株被敏化的程度较小。进一步观察到, 胍能够增加致死性损伤(主要是DNA链断裂)的有效产额。已证明胍可以消除细胞存活曲线的肩部, 这是由于细胞内NPSH及还原型吡啶核苷酸的氧化, 从而抑制了快速的化学修复过程。同时也观察到D₀值减少了2/3, 估计这是胍与细胞DNA反应引起的。Watts等人认为, 胍的增敏机制至少有两种, 其中之一与电子亲合剂的机制类似。

胍的另外两个衍生物N'-甲基哌嗪(DIP)和双N'-甲基碘盐(DIP + 2, 它对还原型谷胱甘肽具有较大的反应性)也能使中国仓鼠细胞增敏。其作用完全是由于除去存活曲线上肩部的结果。这类药物应用于放疗的潜力尚未得到充分肯定。

4. 各种巯基结合物

新砷凡那明(一种三价有机砷化合物)能使缺氧细菌增加对电离辐射的敏感性。二甲基延胡索酸(DMF)和二乙基苹果酸(DEM)都能特异性地与谷胱甘肽的巯基结合, 使缺氧的离体哺乳动物细胞增敏, 同时增加细菌细胞中由辐射引起的DNA单链的断裂数。最近, 通过BSO(buthionine-SR-sulphoximine)抑制谷胱甘肽生物合成, 在明显降低细胞内部的巯基水平方面已取得成功。将这种谷胱甘肽生物合成抑制剂, NPSH耗竭剂(DEM)和经典的硝基化合物合并使用, 可以进一步增强照射效力。这一新的研究线索正在迅速形成, 并对它抱有很大的希望。

三、稳定的自由基

氧效应的普遍性导致了对其他顺磁性物质的研究。像一氧化氮(NO), 也能使缺氧细胞增敏。由于它的毒性, 因而测试了水溶性硝酰自由基TAN的辐射增敏作用。随后合成了更有效的硝酰基辐射增敏剂。有代表性的如TMPN和NPPN。这些化合物的增敏作用大体限于缺氧系统, 主要是它们能与靶分子上产生的氧特异的自由基位点起反应, 从而发挥作用。

稳定自由基对小鼠的消化道仅有勉强的增敏作用,而对小鼠肝脏中缺氧的白血病细胞以及体内乳腺癌则没有任何作用。这可能与组织的细胞密度较高有关,因为在离体实验中也观察到,当受照悬液的细胞密度接近组织细胞密度时,TAN的增敏能力明显降低,另外,硝酰基不仅在离体的全血中迅速降解,而且在“活体内”也是一样。这可以部分地解释在活体动物体系中,为何药物没有作用的原因。

因此,对TAN和TMPN的一些构型更为复杂的衍生物作了研究。已发现其中一种R₀-03-6061可使缺氧的V-79中国仓鼠细胞增敏。而作用机制似乎与双功能的烷化剂和顺铂所显示的作用类似。可惜的是,这些有希望的化合物一直未引起人们的重视。

四、具有代谢活性的化合物

1. 呼吸抑制剂

由于氧是最好的辐射增敏剂,已经试用多种方法来增加组织中的氧张力或者抑制细胞的呼吸,从而增加细胞中可供利用的游离氧。Biaglow等人采用了后一种方法,在有胰岛素和葡萄糖的条件下照射,使Ehrlich腹水瘤细胞的辐射反应明显增加。近来,Durand和Biaglow证明,另外三种哺乳动物细胞的呼吸抑制剂(鱼藤酮、抗霉素A及少霉素)也能抑制V-79肺细胞球体的氧摄入量。当可利用的氧增加时,可见细胞的辐射敏感性随之而增强。

2. 另一些能量代谢抑制剂

缺氧细胞的生存比有氧细胞更加依赖于葡萄糖。基于这一原理,已经对5-硫代-D-葡萄糖(5-TDG)和2-二氧-D-葡萄糖(2-DG)这两种葡萄糖类似物的细胞毒性和辐射增敏作用进行了测试。

(1) 5-TDG

Bushway及Whistler首先发现了5-TDG对肿瘤的细胞毒作用,随后,Song等人报道了它对缺氧肿瘤细胞有选择性的毒性

作用。此外,它对离体的缺氧细胞增敏程度大于对有氧细胞的作用。但是在体内试验中,药物与辐射间表现为相加作用。

尽管对5-TDG的详细增敏机制还不太了解,但已知它通过已糖激酶和蛋白质合成的竞争性抑制,从而抑制D-葡萄糖的转运和磷酸化。根据5-TDG倾向于定位在肿瘤细胞(与正常组织相比)以及对正常皮肤的辐射损伤具有保护作用这个事实,此药需作进一步的研究。

(2) 2-DG

实验表明,2-DG是ATP合成的一种有力的抑制剂。它既能增高缺氧的酵母细胞、也能增高离体的哺乳动物细胞和动物体内肿瘤细胞的辐射死亡率。此药能够抑制呼吸缺陷型细胞株的PLD修复,对正常呼吸的细胞则增加其修复能力。这一发现对放疗是否有用,有待临床来检验。

五、膜的活性药物

在增加辐射引起细胞死亡的问题上,膜作为一个关键靶器官的重要性往往被强调。

已知麻醉剂和镇静剂同细胞膜相互作用,可以使膜的特性发生种种变化。以常用的局麻药盐酸普鲁卡因做实验,观察其对大肠杆菌^{B/r}受照后存活的影响,发现只有在缺氧时才使大肠杆菌细胞对γ线的敏感性增加。而且即使在照后孵育在37℃缓冲液中,隔1小时后加药,对增加细胞的死亡率仍然有效。因为除了依赖于生长培养基成分以外,这段时间足以使多数受损的DNA得到修复。这一观察证明膜损伤后的修复受到抑制。其它一些局麻药像木卡因、四卡因也能增加缺氧细菌对γ线的敏感性。近来,Yatvin等人报道,缺氧时,盐酸普鲁卡因使离体哺乳动物细胞增敏,而有氧时则起保护作用。推测用药后膜的流动性发生改变可能是作用机制之一。这些药物在体内对小鼠纤维肉瘤没有任何辐射增敏作用,因此没有实用价值。

筛选出另外一些具有辐射增敏作用的膜

的活性药物有：安宁、苯巴比妥、醋氨酚以及吩噻嗪衍生物等。

实验证明，盐酸普鲁卡因可以与其他药物合用，从而增强药物的作用。有人在缺氧条件下照射缓冲液中的大肠杆菌，发现当0.1mmol/L的氯丙嗪（CPZ）和25mmol/L的盐酸普鲁卡因在照射时同时存在时，结果与单独用盐酸普鲁卡因相同。换一种方法，把盐酸普鲁卡因添加到在缺氧和CPZ存在条件下受照的大肠杆菌中，发现细胞的死亡数明显增加（ER=5.0）。对此现象的解释是：普鲁卡因引起细胞膜的分子变形，从而导致辐射损伤后修复过程受抑制。

在吩噻嗪的辐射增敏过程中，照后DNA和蛋白质的合成作用以及DNA单链断裂后的重接作用均受到抑制，而且断裂的数额有所增加。

四种吩噻嗪药物（氯丙嗪、异丙嗪、甲哌氯丙嗪和三甲基吩噻嗪）对有氧细菌细胞的辐射防护作用与盐酸普鲁卡因对离体有氧哺乳动物细胞的作用类似。这些药物的防护效价随着药物浓度的增加先增加，而后减少。这种保护作用被归因于细菌细胞膜的流动性，使NPSH便于运动，从而使氧特异损伤部位可以进行有效的化学修复。另外还观察到，氯丙嗪等均能使受致死量照射的雄性瑞士小鼠的寿命明显延长。因此，在缺氧及有氧条件下，药物的辐射增敏与辐射防护作用可以使缺氧的肿瘤细胞生长受到控制，同时使正常的组织基质得到保护，这对于改善放疗极为有利。

已知CPZ对缺氧大肠杆菌^{D/r}具有特异毒性、缺氧比有氧时的毒性大三倍。当细胞处于慢性缺氧状态下给药（存活分数为0.37），随后在缺氧条件下照射，其效应几乎是“氧效应”的两倍。这是由于无氧酵解过程中的能量代谢受到抑制。但还需要进一步研究。照射时若升高温度，可能还会使已增强的辐射敏感性进一步增加。

吩噻嗪类、10-(3-二甲氨基丙)吩噻、

三氟甲哌丙嗪和氯丙嗪对中国仓鼠（CHO）细胞有氧时的辐射防护作用、缺氧时的辐射增敏作用以及细胞毒作用已有报道。这几种药物中，三氟甲哌丙嗪的作用似乎最明显。CPZ使Ehrlich腹水瘤细胞的增敏作用也已报道过。其他研究表明，用CPZ处理细胞后，非蛋白巯基和蛋白巯基化合物含量明显减少。还发现，CPZ能造成细胞增殖在G₁/S和G₂+M期受阻，并且抑制X线诱发的潜在致死损伤的修复。也有报道，用CPZ和普鲁卡因处理细胞后，细胞的形态发生明显改变。这可能会影响细胞的辐射反应。

在体内两种可能移植鼠类实体瘤（纤维肉瘤、180A肉瘤）和CBA小鼠自发乳腺腺癌的试验中，CPZ和其他吩噻嗪类药物引起的化疗和增敏作用已有报道。但是对一种淋巴肉瘤和腹水型180肉瘤，CPZ无效。尽管这些实验是将较高剂量的药物直接注入肿瘤瘤体内，然而结果仍是有意义的，值得进一步证实和研究。

六、各种辐射增敏剂

吡啶黄素	硫二乙稀	普鲁卡巴因
放线菌素-D	DTIC	酚
阿霉素	乙基甲基磺酸盐	苯丙酮酸
BCNU	肟胍类（乙酰、琥珀酰、苹果酸、乌头碱等）	氢化泼尼松
博来霉素	海坎松（Hgcantnone）	嘌呤霉素
铂伊红	过氧化氢	阿的平（奎叮因）
樟脑	羟基尿	银盐类
水合氯醛	鲁坎松（Lucanthone）	亚硫酸氢钠
氯奎	氮甲喋呤	甲基磺酸钠
铜盐类	甲胍	长春新碱
环磷酰胺		Viologens
		锌盐类

上表列出了各种有机和无机化合物。这些化合物能使不同的单细胞体系对电离辐射增敏。但是，对它们进行放疗潜力或作用机制方面的研究努力甚少。其中一些化合物，作为具有治疗作用的药物已经用于临床，可能在放疗方面具有一定希望，但尚需深入细致地加以研究。〔陈英节译 郭裕中 肖裕铭 徐承熙审校〕