

9. Sill CW; Anal Chem 46:1426, 1974.
10. Wahlgren MA et al; IAEA-SM-199/44, 9, IAEA, Vienna, 1974.
11. Veselsky JC; Int J Appl Radiat Isot 27: 499, 1976.
12. 沙连茂等: 食品中 $^{147}\text{Pm}$ 的测定(内部资料), 1986.
13. 樋口英雄; Radioisotopes 30:618, 1981.
14. 《海产食品放射性调查》编辑组: 海产食品放射性调查, P.109, 原子能出版社, 1983.
15. Kressin IK; Anal Chem 49:842, 1977.
16. Bojanowshi R et al; Technical Report Series, NO. 169, P.77, IAEA, Vienna, 1975.
17. Veselsky JC; Anal Chim Acta 90: 1, 1977.
18. Singh NP et al; Talanta 30:271, 1983.
19. Fisenne IM et al; Anal Chem 52:777, 1980.
20. Igarashi Y et al; J Radiat Res 27:213, 1986.
21. Percival DR et al; Anal Chem 46:1724, 1974.
22. Harley JH; USAEC NYO-4700, 1970.
23. Morón MC et al; Int J Appl Radiat Isot 37:383, 1986.
24. 井上泰等; Radioisotopes 33:291, 1984.

## 肿 瘤 细 胞 动 力 学 研 究 概 况

卫生部工业卫生实验所 高凤鸣综述

北京放射医学研究所 张卿西审

近一、二十年来,肿瘤细胞动力学研究受到各国生物学、医学、肿瘤学家的重视。由于它反映肿瘤细胞的代谢、增殖和归宿等细胞生物学特点,并与肿瘤的放疗和化疗密切相关。

二十多年来,一般多采用 $^3\text{H}$ -TdR 核素标记和放射自显影方法研究细胞动力学,近年来开始用流式荧光细胞仪测定。

本文总结人及动物白血病、实体瘤细胞动力学研究的基本结果、研究目的和意义,以及存在的问题和有待进一步研究和改进的问题。

### 一、白血病细胞动力学的研究

白血病是人类较常见的恶性肿瘤之一,制备肿瘤细胞标本容易、取材方便,因此细胞动力学的研究较多。

(1)粒细胞白血病:实验动物小鼠粒细胞白血病的细胞周期比人短,波动范围较小,相应 $T_s$ 较长。 $T_{G1}$ 、 $T_s$ 、 $T_{G2}$ 、 $T_m$ 、 $T_c$ 和

$T_D$ 分别为6.7、8.5、0.5、0.3、16.0和15.5小时<sup>[1]</sup>或12.0、6.0、1.7、0.3、20.0和38.8小时(待发表)。其细胞周期及寿命均比正常骨髓粒系统细胞长,后者分别为6.7<sup>[2]</sup>和7.9小时<sup>[3]</sup>。

人的粒细胞白血病细胞的 $T_s$ 及 $T_c$ 分别为9.0~12.6和14.5~22.0小时,与正常骨髓粒系统细胞 $T_c$ (9.0~10.9小时)<sup>[4]</sup>相接近。有的报告 $T_s$ 及 $T_c$ 均较长,分别为11.0及40.0小时或5.7和56.5~63.0小时、20(15~26)和45~48小时<sup>[5]</sup>、12和60(40~88)小时<sup>[6]</sup>,甚至 $T_c$ 可长达100~240小时。上述结果表明人白血病细胞 $T_c$ 波动范围很大。

白血病细胞在骨髓和脾脏内储留、向外周血释放的时间为2.5~6.0天或3.5~5.5天,并不比中性粒细胞释放的时间(4~6天)短,而其寿命则比正常中性粒细胞(9.8小时或9.5小时)大大延长,最长可达13.3天。这是白血病病人白血病细胞在外周血及

各内脏维持非常高水平的重要原因之一。

(2) 淋巴细胞白血病: 实验动物小鼠  $L_{1210}$  淋巴细胞白血病细胞周期各参数见表

表1 淋巴细胞白血病细胞周期及有关参数

种 属	细胞周期及其有关参数 (小时)					寿命 (天)	文献
	$T_{G_1}$	$T_S$	$T_{G_2}$	$T_m$	$T_C$		
小鼠 ( $L_{1210}$ )	2.1	11.8	1.4	0.6	15.8		
小鼠	1.5	6.9~7.4	1.0~5.0		11.5		
人	19.5	32.7	4.7			3~4	23
	3.7	15.2	2.1				23

1, 与体外培养的结果相似, 淋巴母细胞白血病细胞的细胞周期略短, 为11.5小时。人的淋巴细胞白血病细胞寿命波动范围很大, 短的3~4天, 长的100~200天<sup>[23]</sup>。尚未见有关人淋巴细胞白血病细胞周期的报道。

(3) 粒单核细胞白血病: 小鼠粒单核细胞白血病细胞体外培养,  $T_{G_1}$ 、 $T_S$ 、 $T_{G_2}$ 、 $T_m$ 、 $T_C$ 、 $T_D$ 分别为4.9、8.0、2.8、0.3、16.0和17.0小时<sup>[7]</sup>。人MMoL细胞  $T_C$  为83小时, 在血中的寿命为99.6 (82.3~127.0) 小时。

(4) 其他: 小鼠  $L_{615}$  网状细胞白血病细胞的  $T_{G_1}$ 、 $T_S$ 、 $T_{G_2}$ 、 $T_m$ 、 $T_C$ 、 $T_D$  分别为

表2 实体瘤细胞周期和其有关参数

肿瘤类型	种 属	细胞周期及其有关参数 (小时)					$T_D$ (h)	文 献
		$T_{G_1}$	$T_S$	$T_{G_2}$	$T_m$	$T_C$		
肺 肿 瘤	小 鼠	322.0	5.4	1.5	1.0	239.7~344.9		8
Lewis	小 鼠	5.0~7.0	9.6~12.4	1.6~2.5		17.6~26.0*	53~158	9
肺 癌	人		18 ± 8	7 ± 4				23
胃 鳞 癌	小 鼠	30.1	5.3	1.3	0.4	25.4~37.1		8
胃 鳞 癌	小 鼠					14		9
胃 鳞 癌	小 鼠	5.0	4.0	2.4		10.0*		9
胃癌 (腹水)	人	21 ± 14	22 ± 15	3 ± 1				23
肝 瘤	小 鼠		7.1		0.3	41.6~79.3		8
肝癌-3924A	小 鼠	12.7	7.9	2.4		24.0*	132	9
肝细胞癌	大 鼠	34.4	5.6	1.0	0.7	29.3~41.7		10
肝胆管癌	大 鼠	28.1	5.1	1.0	0.7	24.7~34.9		10
肝细胞癌	大 鼠	5.0	5.6	3.7		14.0*		9
肝细胞癌	金黄地鼠	6.0	6.0	4.0		16.0		10
乳 腺 癌	小 鼠	14.0	10.0	2.5		35.0*	204.0	9
乳 腺 癌	小 鼠					46.0	199.2	11
乳 腺 癌	小 鼠	36.0	10.0	1.0		47.0*	340.0	9
乳 腺 癌	小 鼠	16.5~19.5	11.6		0.9	~33.0		
乳 腺 癌	狗	48.0	5.0	5.2		50.0*		9
乳 腺 癌	人	35 ± 53	24 ± 16	8 ± 9		51.0*		
腹 水 瘤	小 鼠	3.0	3.5	1.5	~5.0	18.0		
纤维肉瘤	地 鼠	3.0~7.0	8.0	4.0		17.0		
黑色素瘤	小 鼠	15.0~25.0	8.2	1.5~4.0	~1.0	26.0~36.0		
肉瘤-45	大 鼠	27.0~37.0	13.0~16.0	4.0~6.0		45.0~55.0		

\* 不包括  $T_m$

2.8、8.6、1.8、0.7、13.8和16.0~20.0小时。

## 二、实体瘤细胞动力学研究

不同类型的实体瘤以及同一类型不同个体,其细胞周期波动范围大,特别是细胞群体的倍增时间( $T_D$ )波动范围更大。下面对一些较常见的肿瘤细胞动力学作些概括介绍。

1. 肺肿瘤:其细胞周期波动范围在25~345小时之间, $T_D$ 为53~158小时<sup>[8~9]</sup>。

2. 胃癌:小鼠胃鳞状细胞癌细胞周期也有一定波动范围,自14小时<sup>[9]</sup>至37小时<sup>[8]</sup>。

3. 肝肿瘤:小鼠的肝细胞癌 $T_C$ 在42~79小时之间;大鼠肝细胞癌 $T_C$ 为29~42小时,胆管细胞癌 $T_C$ 为25~35小时<sup>[10]</sup>;而金黄地鼠肝癌 $T_C$ 较短,16小时<sup>[10]</sup>。

4. 乳腺癌:小鼠乳腺癌细胞周期波动范围不太大,33~47小时<sup>[11]</sup>,不过其 $T_D$ 较长,199<sup>[11]</sup>~204小时<sup>[9]</sup>。大鼠乳腺癌细胞周期和细胞倍增时间均较小鼠的长,分别为57小时和340小时<sup>[9]</sup>。

其他类型恶性肿瘤,除了小鼠黑色素肉瘤、大鼠肉瘤-45的 $T_C$ 较长外,其他各种类型肿瘤的 $T_C$ 为17~18小时(表2)。

## 三、肿瘤细胞动力学研究的目的和意义

1. 肿瘤诊断指标之一:正常细胞发生转化或癌变时细胞周期发生紊乱。不断更新系统细胞发生转化时细胞周期及其寿命均延长,如小鼠骨髓粒系统细胞 $T_C$ 为6.7小时,其白血病细胞 $T_C$ 为16~20小时。来自稳定状态(脑、横纹肌等)或生长(扩展)状态(如肝、甲状腺等)细胞群的肿瘤,其 $T_C$ 明显短于其来源细胞的 $T_C$ <sup>[12~13]</sup>。

2. 有效抗肿瘤治疗措施的选择:肿瘤化疗药物中有许多具有细胞周期特异性,肿瘤细胞群中 $LI$ 高、 $T_S$ 长的对它敏感,如抗

代谢类药物,5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷;生物碱类药物,长春新碱、长春花碱、三尖杉酯碱。而 $LI$ 低的、 $T_C$ 长的、 $T_D$ 也长的肿瘤则对细胞周期非特异性药物敏感,如烷化剂噻替派、环磷酰胺等<sup>[14]</sup>。大多数肿瘤细胞群中均有 $G_0$ 期细胞,只是所占比例的多少不同。为了获得最大疗效,一般常用上述两种或三种类型药物先后或同时使用。此外放疗也同样,早 $S$ 期、 $G_2$ 期和 $m$ 期细胞最敏感<sup>[15]</sup>。对不同患者肿瘤进行细胞周期的测定,无疑在治疗肿瘤工作中,对减少盲目性、提高疗效是很有意义的。

3. 对预后进行科学判断: $LI$ 低、 $T_C$ 长、 $G_0$ 期细胞比例高的肿瘤或白血病对化疗药物敏感性低,而细胞群 $LI$ 高、 $GF$ 高的肿瘤,如恶性淋巴瘤、胚胎性肿瘤对化疗和放疗均敏感。有人曾报道,乳腺癌病人,肿瘤 $LI > 7.4\%$ 比 $< 7.4\%$ 的病人,治疗后易于早期复发、存活时间短;雌性激素受体检验反应阳性的乳腺癌,一般 $LI$ 低,预后较好<sup>[16]</sup>。

## 四、有待进一步探讨研究的问题

### 和今后展望

肿瘤细胞动力学的研究,为深入了解细胞代谢、增殖、转归和为临床肿瘤病人的合理有效治疗提供了有益的信息,但是由于肿瘤类型、分化程度、发展阶段的不同和个体间的差异,给肿瘤治疗带来一些问题,同时放射自显影技术需要时间较长等,因而有些问题有待进一步研究和改进。

1. 肿瘤细胞周期变异大,给肿瘤的诊治带来一定困难:不同类型的肿瘤、发展的不同阶段和生长于不同个体,其 $T_C$ 波动范围很大,可从几小时至几百小时; $T_D$ 的波动范围更大,从十几小时至一年以上。因而在治疗肿瘤时,要想得到最佳治疗方案不得不每例病人都测定其细胞周期。ALL病人中 $LI$ 高,并为B-细胞型白血病,对化疗很敏感,但易复发、治愈率低、存活时间短;而

裸核型淋巴细胞白血病, LI 虽很低, 但预后良好<sup>[17]</sup>。

由于肿瘤Tc波动范围大, 与正常细胞或良性增生有时难以区别, 不易鉴别诊断<sup>[10]</sup>。上述问题均有待进一步积累资料, 找出规律。

2. 细胞动力学研究方法的改进和提高: 放射自显影方法的曝光时间长, 可加用液闪液处理, 缩短曝光时间。此外可用流式荧光细胞测量技术测细胞动力学的有关参数以及细胞群体中细胞DNA含量的分布谱<sup>[18, 19]</sup>, 此方法的优点是快速、准确和不用核素, 并能观察多倍体细胞<sup>[20]</sup>。人们越来越深刻认识到肿瘤疗效好坏和有无复发的可能性与不断自我更新、复制的肿瘤多能干细胞是否残留和残留多少有密切关系, 其形态难以辨认, 主要从功能上测定, 即在半固体培养基中培养有无细胞集落形成<sup>[21]</sup>, 这在判断预后很重要。在整体小实验动物观察核素定位分布和药物代谢动力学过程, 可用<sup>131</sup>I或<sup>125</sup>I标记化合物代替<sup>3</sup>H-标记化合物, 这样可免去做整体动物大切片, 可测整个动物体内核素分布, 这是由于放射性碘释放的 $\gamma$ 线能量较大、射程较长、易于监测。如<sup>125</sup>I  $\gamma$ 线能量为34keV, 半价层为2.5公分, 再大的实验动物整体测量可用<sup>131</sup>I, 其 $\gamma$ 线能量为360keV<sup>[22]</sup>。

## 参考文献

1. 赵乃坤等: 中华放射医学与防护杂志 3: 18, 1983.
2. 高凤鸣等: 动物学报 27:121, 1981.
3. 高凤鸣等: 输血及血液学杂志 1:49, 1979.
4. Minden M et al; Cell Tissue Kinet 16: 577, 1983.
5. Arlin ZA et al; in "Clinics in Haematology", Vol 7, No 2, (Simone JV, Ed.) Saunders WS Comp. LTD, Great Britain, P339, 1978.
6. Vincent PC in "Leukemia", 4th ED, Grune and Stratton, INC, New York, USA, P51, 1983.
7. 高凤鸣等: 中华放射医学与防护杂志 6: 171, 1986.
8. 高凤鸣等: 中华肿瘤杂志 6:23, 1984.
9. Steel GG; in "Growth Kinetics of Tumours", Clarendon Press, Oxford, Great Britain, P146, 1977.
10. 高凤鸣等: 中华肿瘤杂志 6:177, 1984.
11. Schiffer LM et al; in "Growth Kinetics and Biochemical Regulation of Normal and Malignant Cells", Baltimore, USA, P663, 1977.
12. Barthold SW; Cancer Res 39:24, 1979.
13. Baserga R; New Eng J Med 304:453, 1981.
14. Drewinko B et al; in "Antitumor Drug Resistance", (Fox BW et al Ed), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany, P101, 1984.
15. Vanputten LM et al; in "Scientific Foundations of Oncology", (Syminton T et al Ed.) William Heinmann, Medical Book LTD, London, Great Britain, P136, 1976.
16. Hamilton E et al; in "Prolonged Arrest of Cancer", (Stoll BA Ed.) John Wiley & Sons, The Pitman Press, Chichester, UK, P221, 1982.
17. Murphy SB et al; Cancer Res 39:1534, 1979.
18. Barfod IH et al; Cell Tissue Kinet 13:1, 1980.
19. Baserga R; in "The Biology of Cell Reproduction", Harvard University Press, London, England, P3, 1985.
20. Linden WA; in "Cell Growth", (Nicolini C Ed.) Plenum Press, New York, USA, P735, 1982.
21. Drewinko B et al; Cancer Res 41:2328, 1981.
22. Feindendegen LE et al; in "Radiotracer Techniques and Applications", (Evans EA

## 小鼠成熟精子、卵子及植入前胚胎体外辐射效应

白求恩医科大学 王明东综述 金玉珂 肖佩新\*审

体内实验已证实:小鼠妊娠期胚胎的辐射敏感性以植入前期(period of preimplantation)最高,其中一细胞胚为最敏感细胞期,并且一细胞期中以卵母细胞完成第二次减数分裂到早原核期(pronuclear stage)期间最敏感<sup>[1]</sup>。但体内实验对植入前胚(preimplantation embryo)细胞期的划分因根据理论与经验的推测,再加之母体生殖道及全身反应的影响,甚至小鼠受孕时间及胚细胞分裂都有巨大差异,故上述结论很难令人信服。1963年,美国学者Brinster成功地建立了小鼠二细胞胚到囊胚(blastocyst)的体外培养系统,为人们在显微镜下研究植入前胚放射生物效应提供了可靠的手段<sup>[2~6]</sup>。因体内受精的一细胞胚在体外条件下死亡率极高,故一细胞胚体外放射效应无法研究。Yamada等人于1982年建立了小鼠成熟精子和卵子的体外受精及至囊胚期的体外培养体系<sup>[1,5]</sup>。至此,人们便可以在显微镜下直接研究小鼠成熟精子、卵子及植入前胚的辐射效应,这就克服了体内研究的缺陷。随着氚标记技术的广泛应用,每个细胞周期不同阶段放射敏感性与DNA合成之间的关系也得到了阐明<sup>[2,4,6]</sup>。现就成熟精子或/和成熟卵子到囊胚期放射效应作一综述。

### 一、成熟精子或卵子受照后体外受精率

Yamada等人用体外受精技术发现:成

熟精子受X线(0~4Gy)急性照射和成熟卵子受X线(0~1.0Gy)急性照射后,体外受精率与对照比都无显著差异。受精判定是:体外精子、卵子培养5小时后,洗卵,将卵移到玻片上,用戊二醛固定,间苯二酚兰染色后,看到有原核形成或一个以上精子穿过卵黄膜者。因此,认为成熟精子或卵子受上述剂量X线照射后,不影响受精率<sup>[6~8]</sup>。但雄性小鼠受4.0Gy X线急性照射后,不同时间所取附睾尾精子受精率先逐渐降低,第六周降到最低点(晚精原细胞和早精母细胞受照),之后又逐渐升高,八周之后达对照水平。这样的变化趋势和其他作者研究的小鼠受照后精子畸形的变化规律一致。同时,Yamada等人也比较了不同浓度精子(100、200、300/mm<sup>3</sup>)体外受精率,发现其与对照无差异。因此,他们认为畸形精子的比率影响受精率<sup>[9]</sup>。至于卵子成熟不同阶段受照后受精率的情况,尚无报道。

### 二、成熟精子、卵子及植入前胚受照后

#### 细胞动力学变化

电离辐射作用于植入前胚,如以胚是否形成囊胚或囊胚从透明带中孵出为指标,则胚的细胞数量越多,LD<sub>50</sub>越高<sup>[4]</sup>,即辐射敏感性越低。胚受照后一般有两种即刻效应:卵裂延迟和卵裂不能。卵裂不能一般发生在胚受照后2~3个细胞周期后<sup>[2,4]</sup>,然后该

\*河北省放射医学研究所