

辐射增敏在临床上的地位

Dische S

五十多年前, Mottram指出, 患贫血病人对放疗的反应性差, 这提示乏氧可能是引起人体肿瘤抗辐射的一个原因。从那以来, 虽然已进行了许多实验室和临床研究, 但至今我们仍没有成功地应用这一理论, 也不明确哪一种肿瘤可用乏氧细胞增敏作用作为最理想的治疗手段的一部分, 因此有必要考虑某些基本原理。

一、动物模型是否适合人体肿瘤?

在实验研究的各种肿瘤模型中, 乏氧肿瘤细胞能明显地引起抗辐射性, 因此, 在动物与人体肿瘤之间就存在着一个明显的差别。

Hill 和 Denekamp (1982年) 指出, 在小鼠血供良好的腿部肌肉中, 肿瘤的生长速率比任何皮下部位快得多, 而在尾部的有限皮下组织中肿瘤生长得最慢。

由于动物模型常常采用皮下肿瘤进行研究, 这样乏氧对这种模型的肿瘤来说比血供丰富的人体原发肿瘤更为重要。

二、人体内氧浓度影响射线作用吗?

对这个问题没有什么疑问。当血液循环受到阻碍, 如在皮肤或当治疗肉瘤时将肢体加止血带后进行照射, 就需要用二倍以上的照射剂量才能取得疗效。此外, 我们看到在高压氧舱试验中, 由于组织氧浓度极大地提高, 使正常组织对射线的效应增加。

三、人体肿瘤中存在乏氧细胞吗?

Churchill-Davidson 对 8 例人体肿瘤进行一次照射, 与在高压氧舱中照射进行比较, 发现其中 7 例对射线的反应性增加。在

Mount Vernon 和 The Royal Marsden, Sutton, 用 MISO 对肿瘤结节进行治疗, 13 个病例中有 10 例的反应性增加。

Urtasun 等 (1986年) 的实验结果补充了这一点, 他用放射性标记的 MISO, 发现 11 例病人中有 5 例的乏氧细胞十分明显。

四、贫血是否影响人体正常组织和肿瘤对射线的反应性?

在大多数临床研究中, 贫血影响肿瘤对射线的反应性。当然, 在解释这一现象时应非常谨慎, 因为几乎所有进行性恶性疾病都会引起血红蛋白浓度下降。可是在输血后, 又能促进局部控制及症状改善, 这是肯定的。

特别令人感兴趣的是, 贫血影响正常组织对射线的反应性, 当血红蛋白在正常值下限时, 对射线的反应性可能降低。我们在放射性脊髓炎发病率高的病人中发现, 那些血红蛋白低于 13 克% 的病人无此并发症, 也就是说, 血红蛋白浓度较低时可以引起保护作用。

五、肺功能重要吗?

如果肺功能减弱, 那么进入肿瘤组织的血红蛋白所携带的氧就不足, 其结果就象贫血一样。我们对 62 例晚期癌症病人进行了肺功能及人工造成带饱和氧的研究, 发现在肺功能减弱的某些病人中, 仅 2 例血红蛋白携氧的水平低于正常值, 而其余所有病人的血红蛋白都能全部与氧饱和。因此, 肺功能可能不是影响射线反应性的有意义的因素。

六、血管渗透性是否重要?

我们对患支气管癌的病人进行分析, 在

这些病人中,受33.5Gy阈值剂量以上照射者,并放射放射性脊髓炎,其血红蛋白浓度明显地与放射性脊髓炎及存活率有关。这里有一个很独特的情况,其较高收缩压的病人比低收缩压病人的存活时间长,但对放射性脊髓炎的发病率没有影响。

Adams(1986年)在实验室发现降低血压能引起肿瘤大片坏死,这是因为肿瘤中的血流量控制功能不全,而正常组织可通过血管扩张来调节。因此,降低血压时,肿瘤组织中的血流量减少。相反,当血压升高时,我们可看到肿瘤中的血供大大增加。

七、Thomlinson和Gray模型对所有人体肿瘤的微循环都适用吗?

Thomlinson和Gray(1955年)对支气管肿瘤进行了研究,尽管在许多不同的肿瘤都可看到这一组织学类型,但在另外的一些肿瘤中却有所不同。此外,在肿瘤生长边缘区与中心也可能有所不同。在正常组织中,一个细胞或一个细胞群是从许多毛细血管而不是一个毛细血管中得到营养的,在某些肿瘤中可能也一样,因此,贫血时氧浓度就较正常时低,我们在正常组织中观察到的正是如此。在轻度乏氧条件下并无MISO加合物生成,所以,认为由乏氧引起的抗辐射性有两种不同的途径。

八、乏氧细胞增敏剂对任何人体肿瘤是否都真有益?

用高压氧舱的3个试验组和用MISO的2个试验组的结果说明,增敏剂组疗效显著,这是无疑的。

九、有其它办法来提高肿瘤的氧浓度吗?

已做了大量的实验室和临床的研究,除了用输血,高压氧舱和化学增敏药物外,还可利用其它方法提高肿瘤的氧合作用。在最近

对头颈部肿瘤的研究中已报道用高氟药物并同时吸入100%氧气,可改善氧的传递。组织需氧量可通过降低体温使氧效力增加而降低,Sealy在研究中已把这点同高压氧舱进行放疗相结合。用控制血压也可提高肿瘤中的血管渗透性。Gray实验室的Rojas博士及她的同事们最近进行的研究促进了对单纯吸入100%氧的重新评价。

十、氧效应能被控制成有利因素吗?

使用止血带引起的乏氧并不比常规放疗优越,也许这是因为需要分次使用止血带。东德和苏联的一些研究中心目前正在试验让病人在治疗前和治疗时吸入10%的氧气来进行乏氧放疗。

另一种手段是用重度贫血的宫颈癌病人,在有氧放疗前先给病人一个乏氧期处理,Sealy(1986年)考虑先造成病人贫血,待贫血恢复后即进行高压氧舱中的治疗。

十一、在新的乏氧细胞增敏剂方面有哪些进展?

SR 2508和Ro 03-8799两药物已完成临床I、II期试验,虽然SR 2508的用药剂量仍受外周神经炎的限制,但可比MISO大得多,Ro 03-8799则有发热和不适的副反应。

用相同的人体肿瘤对2或3种药物进行肿瘤中辐射增敏药物浓度的研究;并与MISO进行直接比较,得出在分次放疗时,与MISO相比在产生相同增敏作用时,上述两药物在肿瘤中的浓度比MISO高5倍,好像MISO用了60克/平方米体表面积。

这两个药物具有不同的毒性,因此,合并用药可得到较大的增敏作用,而毒性相同或有所降低。对此,目前已完成了临床I期的剂量递增研究,遗憾的是药物来源及药品管理当局方面的问题极大地妨碍了临床研究的进展。现在根据国际标准,已着手进行SR

2508对头颈部肿瘤, Ro 03-8799 对晚期宫颈癌的随机对照的临床试验。

十二、肿瘤细胞动力学方面的知识 影响乏氧细胞增敏作用吗?

近年来,在有关人体肿瘤具有快速生长的潜力方面,已积累了很多证据。最近Gray实验室发展的新技术可使我们知道人体肿瘤的标记指数和细胞周期时间,并由此算出潜在倍增时间。在对14例病人的研究中,我们发现10例病人的肿瘤潜在倍增时间少于6

天,正因为肿瘤有如此快速的生长,我们可以想象肿瘤中一定存在相当比例的乏氧细胞。在这些病例中,加速放疗进程是最有效的。对于生长极快而血供良好的肿瘤,放疗失败的原因可能是由于分次照射时细胞的再生长和乏氧细胞这两方面的因素,这点可供大家讨论。对于生长极快的肿瘤,将超分割照射与乏氧细胞增敏剂合用,可能得到最佳的效果。

[Radiation Research, Proceedings of 8th ICRR 1987; 2:762~767(英文)丁立节译,金一尊校]

WR2721治疗甲状旁腺机能亢进和高钙血症的新前景

Suzanne HS and Bonjour JP

1949年, Patt等报道了巯基化合物例如半胱氨酸能明显地减少电离辐射的损伤。为了寻找能应用于军队和临床具有高辐射防护活性和低毒的药物,于是开始了有关半胱氨酸同系物的研究。在数百个测试的药物中,有机硫代磷酸酯WR2721[S-, 2-(3 amino propylamino) -ethylphosphorothioic acid]是最有效的化合物之一。它增加了正常组织对辐射和烷烃剂化疗的抗力,而使实体瘤接受了抗肿瘤的治疗。这种选择或优先的抗性可解释为,至少部分是由于药物被正常组织的摄取量大于肿瘤组织。

基于药物的这种药理特性,开始了对肿瘤病人的I期临床观察,并在80年代早期发表了第一篇报告。1983年, Glover等报道在WR2721临床初试时,一个病人出现了轻度手足痉挛和感觉异常的症状,随后归结为缺钙所致。同一作者又进一步在一组进展性肿瘤患者身上证明了WR2721迅速降钙作用的复现性。这个问题的肯定,促进了一系列以说明缺钙反应机理和这种钙代谢失控的“副作用”的临床应用可能性为目的的研究。为此, Glover等指出,除了血清总钙

和游离钙浓度减少外,血清中甲状旁腺激素(PTH)也减少了。这个重要观察强烈地提示WR2721抑制了PTH的分泌。体外试验也支持了这个提示:WR2721抑制了小牛甲状旁腺PTH的释放,可能是钙不依赖性, cAMP-依赖性的机制。进一步实验研究指出, PTH分泌的抑制作用可能在很大程度上造成了急性缺钙反应。

然而,这种机理并不能解释WR2721对由于甲状旁腺手术造成明显缺钙动物身上所表现的PTH不依赖性的肾小管重吸收的抑制。这个附加的肾小管作用可以引起整体缺钙效应,同时也说明了为什么WR2721激发了血浆钙的下降比手术切除甲状旁腺后所观察到的血浆钙的下降更为迅速。进一步体外研究指出, WR2721还能抑制PTH依赖性的骨重吸收。至于这种骨的作用是否与已知它对细胞氧化还原电位的作用有关还不清楚。

一个PTH分泌的有效抑制剂如WR2721能够填补在治疗原发甲状旁腺机能亢进方面的药理学上的一个空白,而这些病例是经外科手术无效或禁忌手术者。在两个分别报道的甲状旁腺肿瘤病例中,一次或多次给予