

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

WR2721, 能够降低血浆PTH浓度和高钙。为了评价WR2721长期治疗原发甲状旁腺机能亢进的效果, 需进一步的临床观察。至于涉及到继发甲状旁腺机能亢进的临床资料至今还未获得, 然而WR2721保护肾脏对抗由于PTH分泌增加所致的中毒效应是相当有效的。例如, 大鼠喂以低钙、高磷酸酯食物, 产生PTH-依赖性的肾钙质沉着, 甲状旁腺手术可完全防止这种现象, 常规WR2721注入可减少60%。我们与Charhon S (Lyon) 合作时观察到, WR2721不仅预防了继发的肾钙化和进一步的肾功能恶化, 而且明显地减少了PTH蚀骨的骨重吸收作用。为了评价WR2721是否能用于预防肾性骨发育不全, 还需进一步的研究。

最近, 我们使用一种动物肿瘤高钙模型, 其血浆钙的升高是由于肿瘤分泌因子造成的, 其中一些因子类似PTH的作用。这样, Loudig细胞荷瘤大鼠高钙的发生可能是由于骨重吸收和肾小管钙的重吸收增加。WR

2721在几小时内使这种模型动物血浆钙浓度完全正常和纠正了肾小管钙重吸收的增加。因此, WR2721可用于治疗肿瘤的高钙症, 特别是那些由于肾钙重吸收增加而致血浆钙升高的肿瘤, 即使强力抗侵骨药物例如二磷酸酯类对于这种肿瘤也是无效的。此外还应用另一种大鼠肿瘤所致高钙模型: WR2721存在一种对肿瘤所致骨重吸收的附加抑制作用, 这正像用Walker哺乳类肿瘤细胞所得标准介质的体外实验提示的那样。

WR2721已在临床用作为放、化疗防护剂, 这一点对于再进一步试用于各种钙代谢失调的临床是具有优越性的。总之, 该药可以很好耐受, 某些病人发生轻到中度的恶心和呕吐。伴随WR2721的快速注入, 收缩压出现暂时和无症状的降低可被观察到。其他较小的毒性还有嗜眠和喷嚏。这些副作用的出现, 取决于给药剂量和输注时间。

[Trends Pharmacol Sci 1987, 8(7):
246~247 (英文) 宋小英节译]

全世界医用辐射使用情况的分析模式

Mettler FA et al

一、前言

医用辐射来源于医用诊断X线检查、牙科X线检查、核医学和放射治疗。在许多工业发达的国家, 医用辐射已成为人类最大的辐射源, 它可能接近、甚至超过天然本底辐射的贡献。分析全世界医用辐射频率及使用情况的最终目的是: (1) 比较不同辐射外照射的来源; (2) 找出出现问题的区域, 提出降低辐射剂量的指导性建议; (3) 查明全世界医疗费用的分布。

联合国原子辐射效应科学委员会曾经出版过有关医用辐射使用情况的报告书, 这些报告书的主要不足是医用辐射检查频率及分

类的可靠数据仅仅来源于占世界人口四分之一的工业发达国家, 另外四分之一国家报道的数据不完整, 而占世界人口一半以上的国家尚未报道过有关使用医用辐射的数据。

众所周知, 工业不发达的国家所使用的医用辐射是不稳定的, 年频率大约为15~20人次/1000人口, 而在工业发达的国家里, 医用辐射的年频率可能超过1000人次/1000人口。世界上大约还有四分之三的居民所居住的地区缺乏准确数据, 所以我们建立了一个用于估算全球医用辐射使用情况的分析模式。

二、模式