

## 发展辐射增敏剂与生物还原药物的新途径

Adams GE

**提要:** 对新发展的辐射增敏剂RSU-1069、RB6145、BW12C、BW589C等在辐射增敏研究中的作用提出了一些新的见解,特别是对有效的辐射增敏剂如何应用到临床上提出了新的途径。

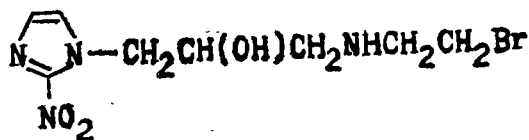
各种不同类型的辐射增敏剂中,以亲电性的化合物为主,它们主要选择性地作用于肿瘤组织中的乏氧细胞,而对有氧细胞则没有活性。其作用机理除了与氧有关外,还可归纳为:①与细胞内的DNA作用产生自由基;②抑制细胞修复;③改变细胞的GSH水平。到目前为止,已有一些硝基咪唑类化合物进入临床使用或临床试验。

为了提高临床上使用辐射增敏剂的效应,可通过增加肿瘤组织的乏氧、改变血红蛋白携氧能力或降低肿瘤组织中血流等方法,使增敏药物的作用增强。此外,某些增敏剂本身还有细胞毒性作用,这类增敏剂在肿瘤化疗中颇有前途。本文主要综述适用于临床使用的辐射增敏剂与生物还原药物的发展新途径及合并用药的作用。

肿瘤临床治疗的目的在于局部控制及增加存活率,在放射治疗时,如果使用正常组织的最大耐受剂量进行照射,一般来说其治愈率在40%,若在放疗同时使用增敏药物,则在同等的照射剂量时,其治愈率可超出90%,也就是说由于增敏药物的使用,使肿瘤组织对射线的敏感性大大增加。目前在临床使用及临床试验的硝基咪唑类增敏剂中,对MISO已进行了许多临床研究,发现毒性较大。自1981年MISO进入临床使用后,发现它对不同部位肿瘤的辐射增敏作用不同,其中以咽部肿瘤的作用显著。在用MISO的治疗组中,四年的治愈率为41%,而对照组仅为21%。对颈部肿瘤病人,用药组的治愈

率为45%,对照组为38%,增敏作用不甚明显;而对喉舌部分化癌则无增敏作用,用药组与对照组分别为57%和55%。Etanidazole (SR2508) 和 Pimonidazole (Ro-03-8799) 的试验证实,它们的毒性均较MISO小,同时,Ro-03-8799在细胞内的摄入量较大。

新发展的双功能性硝基咪唑类化合物RSU-1069,其增敏作用较MISO大10倍,MT肿瘤的TCD<sub>50</sub>表明,它的ER = 1.9 (与单纯用X线时比较),但毒性仍较大,主要表现在胃肠系统。它的同系物RB6145,经离体V79细胞试验与整体C3H小鼠试验,证实其增敏作用与RSU-1069相似。RB6145的分子结构式如下:



RB6145化学结构式

它的侧链能在一定条件下闭环成母体化合物(RSU-1069),但毒性比母体物低3倍左右,(RSU-1069的最大耐受剂量为0.38 mmol/kg)。RSU-1069具有生物还原性,与Mitomycin C及MISO、SR2508、Ro-03-8799一样,能在肿瘤组织的乏氧区形成一种活性的细胞毒性代谢产物,这种代谢产物具有抗肿瘤作用。RSU-1069在37℃与细胞作用3小时,表明它在乏氧时的毒性比空气中的毒性大大增加。

用改变肿瘤组织中血流或改变血红蛋白携氧能力,使肿瘤组织的氧合发生变化,以加强增敏药物的作用效应,为临床使用药物开辟了一条有效的途径。已有实验证实,用血管扩张药物肼苯哒嗪可增加RSU-1069的辐射增敏作用及细胞毒性作用,在RSU-1069用药后15分钟再用5mg/kg肼苯哒嗪可直接引起细胞坏死,合用后所产生的细胞毒性比单独用RSU-1069时的细胞毒性大大增加,如在RSU-1069用药后60分钟进行X线照射,照后1分钟立即给予肼苯哒嗪,则RSU-1069的增敏作用比用RSU-1069加X线照射时增加甚多。在肼苯哒嗪与MISO合用时,可使MISO的增敏作用提高近10倍,与化疗药物Melphalan(左旋苯丙氨酸氮芥)合用,则可使KHT肉瘤生长延缓,其抑制肿瘤生长的效应随着Melphalan的浓度增加而加强。

BW12C能改变血红蛋白的携氧能力,造成组织乏氧,用KHT和Lewis肺癌的实验证明,在用BW12C后可使乏氧细胞从10%增加至近100%。新化合物BW589C与BW12C相似,却比BW12C活性作用时间长,它同样可使KHT、Lewis肺癌中的乏氧部分增加,对正常情况下仅含1~3%乏氧细胞的RIF-1肿瘤在用药后也可使乏氧细胞增至近100%,在这种情况下合并使用辐射增敏剂,可使增敏作用明显提高。

从目前辐射增敏剂的研究现状及临床使用的要求来看,今后除寻找新的更有效的增敏化合物(比较困难)外,将现有的增敏剂与改变肿瘤组织血流及改变血红蛋白携氧能力的药物合用是一条途径,此外还可以从天然植物中提取有价值的增敏药物用于临床。

[ICBER 1988, (英文)金一尊整理 胡璧校]



#### 041 低剂量WR2721与预防或治疗的葡聚糖合并用药: 辐射防护和造血的作用[英]/Patchen ML...// ICBER.—杭州: 中华医学会, 1988.—75

硫基化合物WR2721能够产生大于2的剂量减低系数(DRFs),它是已知的最有效的辐射防护剂之一。很遗憾,WR2721的毒性也是相当大的,而且它的辐射防护作用直接与剂量有关,其最好的辐射防护作用只有在毒性最大的药物剂量下才能观察到。免疫调节剂如葡聚糖提供了辐射防护的另一条途径,但它只产生接近1.2的DRFs。

一般地说,WR2721通过自由基的清除和阻止细胞死亡起防护作用,而免疫调节剂则通过相当特异地增强造血细胞的增殖、分化和功能来发挥防护作用。因为这些药物的防护作用是通过不同的机制,因此设想WR2721和免疫调节剂合并应用有可能得到相加的辐射防护作用。另外,推测如果与免疫调节剂合并使用,较低剂量(因而毒性较小)的WR2721可能得到类似于高剂量WR2721单方使用

时所得到的DRFs。

全部实验都用雌性C3H/HeN小鼠(6~8周龄)。单方或合并给予:WR2721(200毫克/公斤,照前30分钟腹腔注射),颗粒葡聚糖(glucan-P,75mg/kg,照前20小时静脉注射)或可溶性葡聚糖(glucan-F,250mg/kg,照后1小时静脉注射)。所有小鼠都双侧暴露于<sup>60</sup>Coγ射线,其剂量率为0.4Gy/min,所接受的总剂量为7~16Gy。检测终点为30天存活率(每天检查存活情况)和内源性造血脾结节形成(E-CFU)。用以检测E-CFU的小鼠于照后12天无痛处死,取出脾固定在Bouin氏液中,然后计数总的可见脾结节。在某些小鼠中,照射小鼠的骨髓和脾细胞用来分析粒-巨噬细胞的祖细胞(GM-CFC)。所观察到的LD<sub>50/30</sub>值和DRFs为:

	LD <sub>50/30</sub> (Gy)	DRFs
对照组	7.82	—
WR2721	10.73	1.37
葡聚糖-P	9.45	1.21
WR2721+葡聚糖-P	11.77	1.51
葡聚糖-F	8.45	1.08
WR2721+葡聚糖-F	11.92	1.52