

# MISO、SR-2508、RSU-1069和WR-2721

## 对C57BL小鼠肿瘤自然转移的影响

Kanclerz A & Chapman JD

**提要:** 作者模拟肿瘤细胞在体内播散的正常过程, 比较研究了乏氧细胞辐射增敏剂MISO、SR-2508、RSU-1069和辐射防护剂WR-2721对C57BL小鼠Lewis肺癌(LLC)和B16黑色素瘤(B16M)自然转移的影响, 为临床用药提供有价值的参考资料。

为改善肿瘤的局部控制, 作为对乏氧细胞特别有效的辐射增敏剂硝基咪唑(MISO)已在放射治疗中试用, 目前, 改进药代动力学和毒理性质的新的辐射增敏剂正在临床试用。SR-2508比MISO亲水性强, 所以能给予的剂量约为MISO的5倍。RSU-1069体内外效果均比MISO高, 尽管动物急性LD<sub>50</sub>测定有较大的毒性, 但已作为乏氧细胞毒的药物进行临床试用。辐射增敏剂也能作为化学增敏剂起作用, 这种特性引起辐射增敏剂与各种抗肿瘤药物合并使用的相当大的兴趣。WR-2721是几个动物正常组织有效的辐射防护剂, 对动物肿瘤有轻微的防护作用, 作为可能辅助放疗草案已完成一期临床试验。

本文选择已知能改变细胞放射反应的化合物调节肿瘤转移疾病, 报告了MISO和两个辐射增敏剂(RSU-1069, SR-2508)以及辐射防护剂WR-2721对C57BL小鼠LLC和B16M自然转移的影响。

实验用近亲繁殖的雄性C57BL/10J小鼠的Lewis肺癌(LLC)与黑色素瘤(B16M)。在小鼠尾部皮下接种肿瘤后约2周, 当瘤体积为 $40 \pm 10 \text{ mm}^3$ 时切除。此后24小时, 将动物随机分为两组, 一组接受辐射增敏剂或辐射防护剂处理, 另一组接受相同容积的盐水, 每种实验至少重复二次。

MISO按单次剂量1.0g/kg或总量2.5g/kg分5次注射。RSU-1069或SR-2508使用的是等毒剂量, 单次剂量分别为0.1g/kg或

3.0g/kg。WR-2721单次或分次给药; 单次最大耐受量为0.4g/kg, 分次给药总量分别为0.5、1.0和2.0g/kg, 每日一次, 连续10天, 总量2.0g/kg是无毒的最大耐受量。在给药期间和每次实验结束时称对照和实验动物的体重。

作者对自然转移死亡或在特定时间断颈处死的小鼠仔细地进行尸解, 评价肿瘤自然转移的扩展。取肺脏, 用冷生理盐水漂洗, 称重, 在Bouin's溶液中固定24小时。将肺分割成碎块, 用解剖显微镜观察并记录肺表面的转移灶数。在小鼠尾部接种和增殖的肿瘤, 移去原初肿瘤后也会引起肺外转移, 主要转移至淋巴系统, 纵隔和肾上腺。尸解中割取肺外转移灶称重。测定肺内和其它器官转移发生率。上述资料均经统计学处理。

给予MISO的动物在切除肿瘤后的特定时间杀死或因肿瘤转移而自然死亡时检测。结果发现, 荷LLC和B16M瘤小鼠分别于肿瘤切除后14和30天处死, 用MISO单次剂量1.0g/kg或0.5g/(kg·日)连续5天分次处理, 对LLC和B16M肺自然转移有促进作用, 以1.0g/kg单次处理最明显(表1); 按上述指定时间处理, 当肿瘤体积较小时切除( $16.0 \pm 0.5 \text{ mm}^3$ ), 切除后2周, MISO处理组的LLC肺转移明显增加, 单次和分次处理组的转移发生率分别为90和100%(对照组为67%), 肺转移数分别为 $26.9 \pm (\text{S.E.M.}) 16.5$ ,  $38.6 \pm (\text{S.E.M.}) 20.1$ (对照组为

表1 按单次和分次处理时间表给予MISO  
对LLC和B16M播散至肺的影响

处理	有转移的鼠数		肺转移数		
	鼠总数 (转移发生率)	均数±S.E.M	中数	范围	
LLC					
盐水	15/15 (100%)	93.9±25.0	46	3	~250
单次	14/14 (100%)	128.7±35.4	56.5	5	~368
分次	15/15 (100%)	107.1±27.9	55	9	~311
B16M					
盐水	14/42 (33%)	0.9±0.3	0	0	~10
单次	22/43 (51%) <sup>b</sup>	2.3±0.8	1	0	~31
分次	14/27 (52%) <sup>a</sup>	0.7±0.2	1	0	~3

注: 肿瘤切除后24小时开始处理

a: P=0.11 b: P=0.09

14.7±7.1); 因肿瘤转移自然死亡小鼠LLC肺转移数明显增加, 单次和分次处理组分别为278.0±(S.E.M.) 44.1和333.7±(S.E.M.) 42.7 (对照组为175.8±30.7), 全部药物处理组的B16M转移至肺发生率(100%)明显高于对照组(69%)。另外, MISO增加B16M淋巴系统、肾上腺、睾丸的转移; 淋巴结肿瘤的重量, 特别是动脉外比对照增加约9倍; 尤其以药物多次处理的动物肺外转移至淋巴结(骶骨、动脉旁、动脉分叉处)和肾上腺的重量较高。

SR-2508单次剂量3.0g/kg注射刺激LLC肺内和肺外器官的转移。药物处理组肺结节平均数为对照组的2.5倍(表2), 动脉旁、肾上腺和纵隔肿瘤重量增加, 肾上腺的转移尤为明显(P=0.05)。

给动物单次注射RSU-1069 0.1g/kg促使LLC肺转移增多。尽管注射盐水组的转移数变化范围广, 但实验组动物肺转移平均数和中数值增加系数约为2(表2)。RSU-1069处理组小鼠脉动旁转移通常较多, 但肺外转移重量在全部检查部位都相同。

WR-2721单次剂量0.4g/kg对LLC转移发生率或数目有轻微的或没有影响。应用三种不同剂量连续10次注射引起小的潜在肺

表2 单次给予SR-2508或RSU-1069对  
LLC播散至肺的影响

处理	有转移的鼠数		肺转移数		
	鼠总数 (转移发生率)	均数±S.E.M	中数	范围	
盐水	25/25 (100%)	27.5±3.1	27	2	~66
SR-2508	21/21 (100%)	68.6±18.4	30	1	~268
盐水	24/27 (89%)	39.2±7.6	31.5	0	~209
RSU-1069	22/25 (88%)	64.5±9.2	61	0	~149

注: 在肿瘤切除后24小时开始处理。肿瘤切除后2周处死动物。a: P=0.024

转移形成(表3), 肺外转移至淋巴系统、

表3 按单次或分次处理时间表给予WR-  
2721对LLC播散至肺的影响

处理	有转移鼠数		肺转移数		
	鼠总数 (转移发生率)	均数±S.E.M	中数	范围	
盐水	28/31 (90%)	36.6±6.9	31	0	~209
单次 (0.4g/kg)	28/29 (97%)	37.4±6.8	24	0	~150
盐水	12/13 (92%)	36.0±8.8	29	0	~112
分次 <sup>a</sup>					
0.05g/kg×10	12/13 (92%)	54.2±16.5	36	0	~199
0.1g/kg×10	13/13 (100%)	56.9±18.1	38	6	~252
0.2g/kg×10	14/14 (100%)	45.5±9.0	43	9	~106

注: 切除肿瘤后24小时开始处理。

a, WR-2721分次治疗, 10天连续注射10次。

肾上腺和纵隔的瘤重降低。抑制转移的作用与给药总剂量成正比, 接受2.0g/kg该药的动物瘤重抑制最大, 0.5g/kg作用最小。

本研究给临床提供有价值的参考资料, 正在临床试用的乏氧细胞辐射增敏剂若象它们对小鼠LLC和B16M那样增加人类肿瘤播散的话, 那么为了局部治愈和延长生命, 对于预后好的病人应该慎重使用。令人感兴趣的是WR-2721可能有抑制转移的活性, 特别是使用该药或与某些抗肿瘤药合并改善放射治疗的问题。

[IntJ Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14(2)]

309~316(英文) 李淑珍节译 宋小英校