

种雌性小鼠, ^{60}Co γ 线(1.5Gy/min)照射前30分钟给RP-170和Miso, 照前20分钟给SR-2508。分别用体内外分析法和生长延迟时间分析结果。毒性实验用5周龄ICR小鼠, 计14天时的LD₅₀。

结果: RP-170、Miso和SR-2508的LD_{50/14}分别为4.3、1.8、4.8g/kg, 在EMT6乳瘤实验中比较发现, 当毫克分子剂量相同时, 三种增敏剂的作用相同。当腹腔注射RP-170为100、200、300和400mg/kg时, 其增敏比(SER)分别为1.40、1.51、1.58和1.67, 说明RP-170与Miso和SR-2508一样, 随着其浓度的增加, 乏氧细胞的增敏性亦增加。5mmol/L的RP-170对有氧细胞无增敏作用。照前30分钟腹腔注射RP-170最为有效。RP-170与SR-2508的亲脂性(神经毒)明显低于Miso。药代动力学实验表明, 腹腔注入RP-170 200mg/kg后15分钟, 血清峰值为183.8 $\mu\text{g/ml}$, 说明该药能迅速从血清中清除, 其在血清中的半衰期约为10.24min。RP-170在给药后25分钟在肿瘤组织中达到最大浓度, 为87.5 $\mu\text{g/g}$;相反, 它在脑中一直保持低水平。

上述结果表明, RP-170不但与Miso和SR-2508的增敏作用类似, 而且其毒性低于Miso, 特别是在神经组织中的渗透性极差。此药的另一个优点是可供口服。

[何文春摘 宋小英校]

046 低水平辐射诱导人淋巴细胞的适应性反应

[英]/Wolff S...// Low Dose Radiation (Edited by Baverstock KF and Stather JW) Taylor & Francis London 1989, P446~454

人淋巴细胞受低剂量的内、外照射后, 诱导一种目前不清楚的修复系统, 表现对相继较高剂量辐射或拟辐射化学物质(如博来霉素, BLM)诱发染色体畸变的敏感性降低, 被称作适应性反应。为了弄清其机制, 作者用诱导DNA双链断裂的BLM及能产生自由基的H₂O₂作小剂量处理, 用蛋白质合成抑制剂CHM(放线菌酮)干扰适应性反应, 并用双向凝胶电泳作蛋白质分析。

实验结果: ①当细胞在24~28小时受到25~50ng/ml BLM处理时可产生适应性反应; 当BLM浓度小于25ng/ml或高于50ng/ml时不出现适应性反应。认为适应性反应的出现需在一定时间内产生一定量的损伤, 少于时不足以诱发, 大于时损伤达到饱和程度并产生抑制适应性反应的作用。②用0.1~50 $\mu\text{mol/L}$ 的H₂O₂可诱导与辐射诱导一样的适应性反

应。③已证明1cGy X线处理4小时后才出现适应性反应。为从分子水平阐明此修复机制, 作一组培养细胞44小时给1cGy X线照射, 然后用10 $\mu\text{g/ml}$ CHM作用, 分1~2h, 2~4h和4~6h三组, 结果是只有在4~6h组CHM才抑制了1cGy X线诱导的适应性反应。说明低剂量X线照射后4~6h可能有蛋白质合成。④用双向凝胶电泳法分析蛋白质成份, 发现1cGy X线照射组有未照射组中没有的几种蛋白质成份。

结论: 低剂量辐射诱导的细胞遗传适应性反应可被拟辐射物质——BLM和H₂O₂诱导, 也可被CHM抑制, 后者与蛋白质或酶的合成有关。通过电泳分析证明, 小剂量辐射作用后确有新的蛋白质产生。

[蔡露摘 金玉珂校]

047 放疗后人精子和淋巴细胞染色体畸变的比较

[英]/Martin RH...// Mutat Res. —1989, 226(1). —21~30

人精子染色体分析技术的建立使直接比较人类生殖细胞和体细胞染色体损伤规律成为可能。本文报道肿瘤患者放疗前和放疗后1、3、12、24、36、48和60个月的这两类细胞染色体畸变率的比较结果。

淋巴细胞和精子取自13名肿瘤患者。睾丸的吸收剂量为0.4~5.0Gy。精子染色体的制备按他们1983年的方法并作Q带分析; 淋巴细胞染色体的制备按Hack和Lawce(1980)方法。精子组型中分析的异常染色体有数目畸变(超或亚单倍体)和结构畸变, 如: 倒位、等臂染色体、染色体型断裂、裂隙、缺失和无着丝粒断片、单体型裂隙和复合型互换; 淋巴细胞中分析的异常染色体亦有数目畸变(超、亚二倍体)和结构畸变, 如: 易位、双着丝粒体、环状染色体、缺失、无着丝粒断片、染色体型断裂和裂隙、单体型裂隙和复合型互换。

每一时间点上不同个体的结果表明: 放疗前两类细胞均无畸变。放疗后淋巴细胞中染色体异常率明显增加; 1~60个月各组分别为42%、25%、14%、14%、9%、7%和4%; 精子中24~60个月(24个月以前无足够精子作染色体分析)各组分别为13%、21%、12%和22%。说明淋巴细胞染色体异常在照射后迅速增加, 以后随时间延长而减少, 但在精子中只有在精子数恢复时才见异常染色体增加, 并在24~60个月之间都较高。综合24~60个月

的结果,比较两类细胞的重排型畸变(双着丝粒体、环状染色体)和非重排型畸变(染色体断裂、裂隙和无着丝粒断片),发现二者的总畸变率一致,为8%,但重排型和非重排型畸变不一致:前者以淋巴细胞为高,后者精子中高。如分别分析24和60个月两类细胞中异常染色体率,24个月时为1:1,而60个月时为5:1(生:体)。

作者最后认为,这些差异给淋巴细胞和精子染色体畸变的比较和用体细胞代替生殖细胞染色体损伤规律的研究造成了很大困难。

[蔡露摘 金玉珂校]

048 静注辐射增敏剂并全身辐照对骨髓的毒性 [英]/Shields AF...// Radiat Res.—1989, 120(2) —364~9

人骨髓内乏氧细胞群落的存在有可能使辐射增敏剂增加放射治疗对骨髓造血系统的毒性。为验证这一点,本文研究了辐射增敏剂对低剂量全身辐照的相加效应。

实验用7.0~19.5公斤的小猎兔狗。在辐照前30分钟,3只狗静脉注射SR-2508(1g/kg),3只狗静脉注射Miso(0.35g/kg),然后均给以2.0Gy的⁶⁰Coγ射线全身辐照(剂量率为0.1Gy/min)。两个对照组仅分别给以2.0Gy和3.0Gy的全身辐照(剂量率为0.1Gy/min)。辐照后一直到骨髓功能完全恢复,所有的狗都给以抗生素,以防感染。在辐照前和辐照后的一定时期进行白细胞和血小板计数。

两个给药组经辐照后全部存活,只是在辐照前,给以SR-2508的狗有明显的呕吐副作用。辐照后,给药组和对照组的狗都很活跃,没有明显的状态变化。对血浆样品的HPLC分析表明,在即将辐照和刚刚辐照后的给药组血浆中的增敏剂浓度较高,都达到了在人类中安全使用可达到的水平。辐照后,给药组和对照组的白细胞和血小板都有所减少。与接受2.0Gy辐照的对照组相比,给药组的粒细胞的减少持续时间没有明显增加,而接受3.0Gy辐照的对照组的血细胞减少持续时间明显长于接受2.0Gy辐照的对照组。给药组的中性粒细胞减少程度显著低于接受3Gy辐照的对照组。而血小板减少程度在给药组和两个对照组之间没有显著差异。注射辐射增敏剂SR-2508和Miso对骨髓的抑制作用比把全身辐照剂量增加到3.0Gy时的抑制作用小。

作者认为,高剂量辐射增敏剂合并全身辐照对

骨髓有轻微的毒性,但可耐受。

[李士生摘 廖传杰校]

049 化学物质与X线在小鼠精原干细胞中诱导的特定定位点突变 [英]/Cattarachi BM...// Mutat Res.—1989, 212.—91~101

哺乳动物精原干细胞群体的不断自我更新具有异质性,即有些细胞处于分裂周期中的某一阶段(如G₁期),而有些则处于分裂周期之外(G₀期)。如果由于某种因素(如射线、化学物质处理等)导致干细胞群体数目锐减,那么处于G₀期的干细胞就会被启动而进入分裂周期,开始迅速分裂,直到群体细胞数目基本恢复。如果进行一次X线等量分割照射,就会在精原干细胞中造成基因突变增加,这些突变可利用一些特定的显性基因位点决定的表型性状的改变而被检测出来。但是这些特定定位点的突变是由分割照射中哪一次诱发的、主要发生于哪一类细胞群体(G₀、G₁、S或G₂期细胞)?文献报道的结果不一。本文通过对小鼠7个标记基因的检测以阐明这两个问题。

实验选用C3H/HeH雌性与101/H雄性杂交的F₁代雄性小鼠,它们在受药物、射线处理后的一定时间,每只雄鼠与两只未经任何处理、具有7个隐性可见标记纯合基因(a、b、p、c^h、se、d、s)的雌性小鼠同笼,对其后代进行检测,分析经处理的雄性小鼠精原干细胞中这7个特定基因的突变情况。

1. 用三乙烯密胺(TEM)(2mg/kg)进行预处理,3小时或24小时后再进行X线照射(6Gy)。结果发现,经24小时后X线照射的小鼠的突变率为 30.20×10^{-5} /位点/配子,比单独用X线照射的突变率(13.75×10^{-5} /位点/配子)高,而经3小时后X线照射小鼠则无此现象。由于本实验用的TEM剂量低,不足以诱导特定定位点的突变,所以这些突变是X线照射诱发的,即TEM处理使干细胞群体数目减少后,那些被启动的干细胞受X线照射而产生突变。这一结果为X线分割照射所产生的突变主要是由于第二次照射诱发的观点提供了证据。

2. 用羟脲(HU)(500mg/kg)连续两次(间隔3小时)对小鼠进行处理,3小时后进行X线(6Gy)照射,结果发现突变率为 7.10×10^{-5} /位点/配子/Gy,这一结果是记录的单位剂量X线诱变的最高值。如果HU处理和X线照射的时间间隔短于0.5小时或长于24小时,就无此结果。由于HU处理