

# 辐射增敏剂和生物还原剂的作用机理与近期发展概况

O'Neill P\*

辐射增敏剂的基本原理是它能够增加细胞（特别是乏氧细胞）对射线的生物学效应，其中研究得较多的是具有亲电子性的2-硝基咪唑类化合物，如SR-2508，Ro03-8799和RSU-1069等，这些辐射增敏剂都具有较强的增敏作用及各自的特点。在RSU-1069基础上发展起来的双功能性化合物，即具有辐射增敏与生物还原毒性的化合物，能在乏氧条件下通过酶的作用（如细胞色素P450酶系）转变为一系对乏氧细胞有选择性毒性的代谢物。

## 一、作用机理

辐射增敏剂在电离辐射的作用下能形成自由基，造成细胞的损伤和死亡。同时，在组织氧张力较低的情况下（如肿瘤组织乏氧区域），2-硝基咪唑、2-硝基咪唑、蒽醌、5-硝基咪唑等可通过生物还原代谢为对乏氧细胞有毒性的产物，这是因为这些化合物的氧化还原电位比氧低，因此，在有氧的条件下不发生生物还原，只有在乏氧条件下才会发生。已有大量的实验证实，化合物的单电子还原电位（ $E_1^0$ ）与增敏效应及乏氧细胞毒性均成线性关系。具有双功能性的生物还原剂，如RSU-1069，在原型及还原型情况下的作用有所不同，用HPLC（高效液相色谱）方法观察原型RSU-1069在醋酸盐和磷酸盐缓冲液中的变化，以及该化合物与各种脱氧单核苷酸反应后的产物，得出RSU-

1069中的氮丙啶基团与核苷酸发生加合反应的部位如图1所示。

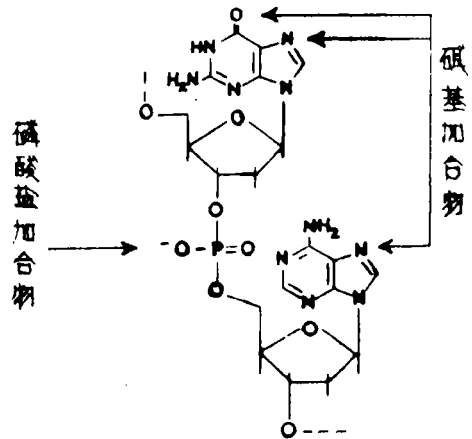


图1 RSU1069中的氮丙啶基团对DNA烷化作用的部位

从图中可以看到，RSU-1069主要与嘧啶核苷酸的磷酸部位、与嘌呤核苷酸的碱基和磷酸部位发生加合反应，引起DNA单链断裂。其中与碱基的加合物对碱十分敏感，当pH升高到12时，DNA断裂数量增加。用照射代替乏氧条件下酶的作用来快速还原RSU-1069，再将还原后的RSU-1069与质粒DNA作用，发现还原型RSU-1069除引起DNA链断裂外，还引起DNA交联，这是由于在还原型的RSU-1069分子中同时存在氮丙啶和硝基经还原以后的基团，这两个活性部位一端与一条DNA链结合，另一端与DNA的另一条链结合，产生交联，交联与双链断裂一样，被认为是致死性的。由此可见，还原型

\* O'Neill P博士现在英国医学研究会放射生物学部分子工程室工作，主要研究电离辐射引起的各种生物效应，特别是对DNA碱基自由基的氧化还原特性、辐射增敏剂的理化性质及化学结构与生物活性间的关系方面有较显著的贡献。去年十月来华讲学，现将主要内容整理成文，以飨读者——编者

的RSU-1069是一个双功能性的化合物,效果比有氧情况下的原型RSU-1069更强。同时,实验发现无论在有氧或乏氧条件下由RSU-1069造成的DNA单链及双链断裂都不能修复。

## 二、近期发展概况

目前的研究工作一方面仍围绕2-硝基咪唑类化合物,目的在于寻找有类似MISO的增敏效应但毒性小的各种衍生物,比较感兴趣的是设计具有双功能性(增敏和细胞毒性)的化合物,这方面除了对SR-2508, Ro03-8799, RSU-1069进行深入的作用机理和各种效应的研究外,还发展了RSU-1164, RB-6145, 以及细胞毒性物SR-4233, Mitomycin C(丝裂霉素C); 另一方面是研究其它类型的化合物,其中增敏效应较为理想的有硝基咪喃、硝基噻吩、硝基吡咯等的某些衍生物。

### 1. RSU-1069衍生物

RB-6145是RSU-1069的前体物,其结构见图2,它在pH 7的水溶液中能转变成RSU-1069。用V<sub>79</sub>细胞进行离体试验,发现

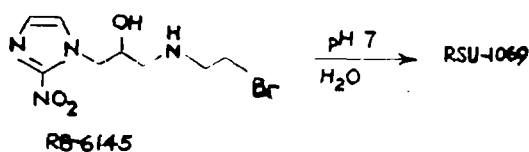


图2 RB-6145的结构

RB-6145的C<sub>50</sub>(空气)为2.3mmol·dm<sup>-3</sup>, C<sub>50</sub>(N<sub>2</sub>)为0.09mmol·dm<sup>-3</sup>, 而RSU-1069则分别为0.3和0.0045mmol·dm<sup>-3</sup>, 表明RB-6145对有氧与乏氧细胞的毒性均较小。整体动物实验结果显示, RB-6145的最大耐受量MTD/(mmol·kg<sup>-1</sup>)为1.0, 而RSU-1069为0.4, 即前者的整体毒性也较小。图3是RSU-1069及RB-6145对小鼠KHT肉瘤辐射增敏作用的比较, 从图中看出, RB-6145腹腔给药量可比RSU-1069大1倍以上, 但增敏作用比RSU-1069稍小一些, 这

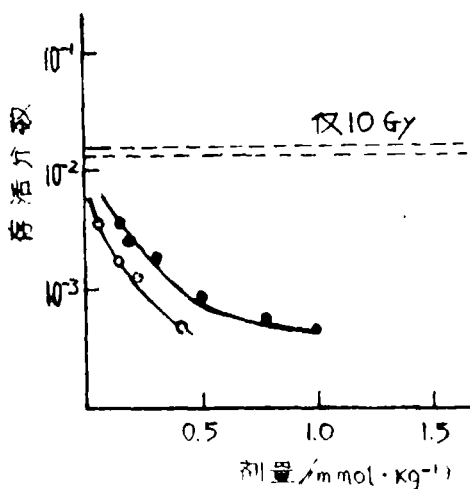
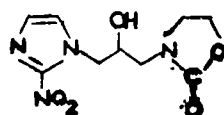


图3 RSU-1069 (○) 和RB-6145 (●) 对小鼠KHT肉瘤辐射增敏作用的比较。步骤: i.p. → 45min. → 10Gy X射线。

是因为RB-6145在有HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>离子存在时, 部分代谢为活性很低的一个化合物, 其结构图为:



### 2. 其它杂环类化合物

近期研究较多的有硝基在不同位置上取代的咪喃, 以及硝基噻吩和硝基吡咯类衍生物, 对它们系统地进行了化学合成和试验, 硝基咪喃类化合物的E<sub>1</sub><sup>0</sup> = -220 ~ -330 mV, C<sub>1.0</sub>为0.01~0.05mmol·dm<sup>-3</sup>, 硝基噻吩类化合物的E<sub>1</sub><sup>0</sup> = -250 ~ -540 mV, C<sub>1.0</sub>为0.05~0.1mmol·dm<sup>-3</sup>, 硝基吡咯类化合物的E<sub>1</sub><sup>0</sup> = -450 ~ -650 mV, 增敏作用较差。对硝基咪喃类化合物进行了详细的研究, 结果列于下表。这类硝基杂环化合物, 总的来说还不够完善: 硝基咪喃类对有氧细胞有较高的毒性, 而且在整体试验中的效应不明显; 硝基噻吩类在整体试验中的毒性很高, 限制了它们的使用剂量; 硝基吡咯类的E<sub>1</sub><sup>0</sup>很低, 离体试验中的活性很小。

在Radiat Res 1990年124卷第1期增刊S38页上发表的RB-6145类化合物, 如RB-6144, RB-6170, RB-6171, RB-6172, RB-

表 硝基咪唑类及部分硝基咪唑类化合物的物化参数和高体生物学实验数据

化 合 物	$-E_1^1/\text{mV}$	$C_{1.0}/\text{mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$	$C_{50}^*/\text{mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$		$d^{**}$
			空气	$\text{N}_2$	
MISO	389	0.3	45.0	4.0	11.3
RSU-1069	389	0.1	0.3	0.0045	66.6
RB-6145	未测	0.1	2.3	0.09	25.6
5-硝基糠脒	257	0.05	1.7	0.2	8.5
丙烯基-5-硝基咪唑-2-羧酸盐	211	0.05	0.1	0.025	4.0
甲基环氧乙基-5-硝基咪唑-2-羧酸盐	268	0.025	0.2	0.075	2.7
N-[1, 1-二甲基-2-羟乙基]-5-硝基咪唑-2-羧酰胺	220	0.05	0.25	0.12	2.1
N-[甲基环氧乙基]-8-(5-硝基咪唑)-2-丙酰胺	252	0.008	0.03	0.01	3.0
N-[8-(2, 2-二甲基-1-氮丙啶)-2-羟丙基]-8-(5-硝基咪唑)-2-丙酰胺	未测	0.008	0.045	0.01	4.5
N-[8-(顺-2, 3-二甲基-1-氮丙啶)-2-羟丙基]-8-(5-硝基咪唑)-2-丙酰胺	231	0.035	0.07	0.04	1.8

\*用MTT方法测定当光密度降至对照组的50%时所需的化合物浓度

\*\* $d = C_{50}(\text{空气})/C_{50}(\text{N}_2)$ 

6175, 在用带KHT肉瘤的C3H/He小鼠实验中发现其最大耐受剂量(MTD)均比RSU-1069大, 分别为1.5、3.9、3.0、1.0。1.3 mmol/kg, (RB-6145为1.0, RSU-1069为0.3 mmol/kg)。

从目前的工作来看, 改变硝基杂环类型,

增敏作用并不优于硝基咪唑, 而双功能性硝基咪唑(如RSU-1069以及RB-6145)和苯并三唑-N-二氧化物(如SR-4233)仍然是两类较有希望发展成为临床应用的药物。

[丁立整理 金一尊校]

(上接第66页)

这种损伤的发生率远高于全身照射, 主要的放射源是X射线、 $^{192}\text{Ir}$ 及 $^{60}\text{Co}$ , 其次是 $^{137}\text{Cs}$ 。

#### 5. 引起严重内照射的事故

在工作人员中, 体内污染事件并不罕见, 但很少超过剂量限值。在居民中可能发生内污染, 但大多数剂量都很低, Goiania事故是一例外。但20年来也有11名因内照射引起的死亡, 大部分是由于放射性药物使用错误而引起。

#### 四、结 论

各种事故的记录可能给人一个错误的印象: 事故不少, 后果严重。但是只要和使用放射源的总操作数相比, 特别是与其它工业相比, 其危及健康的事故发生率是很低的。但从另一方面看, 这些事故的原因是应当可以避免的。因此, 这种少数事故还是太多了, 应当在安全防护方面尽最大的努力, 使事故降到最低、最轻。

[Int J Radiat Biol 1990, 57(6): 1073~1085,

魏康节译 董柏年 姜会侠审校]