

- 6 王诚明·他. 药学杂志, 1991; 111(6): 322-328
- 7 Kato N et al. J Radiat Res, 1979; 20(1): 26
- 8 Kato N et al. J Radiat Res, 1980; 21(1): 76
- 9 大浦彦吉·他. 临床医学研究, 东京: 共立出版社, 1985: 171
- 10 Yonezawa M et al. J Radiat Res, 1981; 22(1): 56
- 11 武田篤也·他. Radioisotopes, 1978; 27(11): 666-675
- 12 Yonezawa M et al. J Radiat Res, 1985; 26(4): 436-442
- 13 曹瑞敏 等. 中国中药杂志, 1991; 16(7): 433-434
- 14 Yu IS. The research institute office of monopoly republic of Korean, 1975; 214
- 15 刘丽波 等. 白求恩医科大学学报, 1990; 16(增刊): 26-28
- 16 刘丽波 等. 白求恩医科大学学报, 1990; 16(增刊): 31-32
- 17 Tkhon LF et al. The research institute office of monopoly republic of Korean, 1975; 213
- 18 邓惠玲 等. 中国医学科学院学报, 1989; (2): 157-158
- 19 Ben-Hur E et al. Am J Chin Med, 1981; 9(1): 48-56
- 20 Hahn DR et al. Proceedings of the 2nd international Ginseng symposium, 1978: 135
- 21 Yonezawa M et al. J Radiat Res, 1981; 22(3): 336-343
- 22 Zhang J S et al. Radiat Res, 1987; 112: 156-163

## 烟酰胺的放射增敏作用及其临床应用前景

北京老年病医疗研究中心 辛 军综述

中国医学科学院放射医学研究所 胡 璧审

**摘 要:** 烟酰胺对离体肿瘤细胞和整体动物肿瘤均有放射增敏作用。由于烟酰胺副作用小, 增敏作用明显, 并且避免了硝基咪唑类增敏剂的神经毒性, 使烟酰胺有望成为能应用于临床的放射增敏剂。

烟酰胺是烟酸(维生素B<sub>3</sub>)的酰胺形式, 化学名称为吡啶-3-甲酰胺。烟酰胺与烟酸也合称糙皮病预防因子、PP因子或抗糙皮病因子。烟酰胺在临床上用于治疗多种疾病, 例如牛皮癣、糙皮病、精神分裂症<sup>[1, 2]</sup>。从七十年代起, 不断有烟酰胺作为多聚(ADP-核糖)转移酶抑制剂的报道, 随后又发现烟酰胺有很好的放射增敏作用。

### 一、烟酰胺对多聚(ADP-核糖)转移酶的抑制作用

多聚(ADP-核糖)转移酶是与高等真核细胞的染色质结合的酶, 这种酶可将NAD<sup>+</sup>(辅酶I)裂解下来的ADP-核糖部

分共价连接到染色质蛋白上<sup>[3-5]</sup>。多聚(ADP-核糖)转移酶的活性依赖于DNA和组蛋白, 在DNA链断裂时, 被强烈激活<sup>[6]</sup>。关于多聚(ADP-核糖)转移酶在细胞中的作用还不完全清楚, 据认为多聚(ADP-核糖)转移酶参与DNA修复<sup>[5, 7, 8]</sup>、细胞生长调控<sup>[5]</sup>、细胞分化<sup>[5, 8]</sup>、基因表达<sup>[5]</sup>、姐妹染色单体交换<sup>[8, 9]</sup>等过程。烟酰胺可抑制多聚(ADP-核糖)转移酶活性<sup>[10-15]</sup>, 随着多聚(ADP-核糖)转移酶活性的抑制, 核酸内切酶被核糖化。多聚(ADP-核糖)转移酶催化NAD<sup>+</sup>, 使之转变成多聚(ADP-核糖)。多聚(ADP-核糖)可抵消组蛋白对连接酶的抑制作用, 以

便于DNA断链的重接。多聚(ADP-核糖)存在分支结构,包含ADP-核糖单元,按1'→2'核糖-核糖配糖键和焦磷酸酯键偶连。由于多聚(ADP-核糖)的大小及高度负电荷,核蛋白的多聚(ADP-核糖)化引起染色质的扭曲,使DNA更接近修复酶而利于修复过程的进行。烟酰胺等多聚(ADP-核糖)转移酶抑制剂在离体实验中可阻止DNA断链的重接,并增强DNA损伤剂的细胞毒作用,这一事实也支持了多聚(ADP-核糖)转移酶在调节DNA损伤和/或修复中所起的作用<sup>[5]</sup>。

## 二、烟酰胺对离体细胞的增敏作用

Yamamoto和Okamoto<sup>[11]</sup>发现烟酰胺对链脲佐菌素抑制仓鼠胰岛瘤细胞有增强作用;可阻止小鼠白血病细胞DNA修复的重接步骤。Brown等<sup>[7]</sup>发现烟酰胺能增强双功能烷化剂L-苯丙氨酸氮芥对指数期CHO(HA-1)细胞的致死效应,烟酰胺也能增强L-苯丙氨酸氮芥的杀肿瘤作用(荷RIF-1肿瘤的C3H/km小鼠)。

Brown等<sup>[14]</sup>发现烟酰胺可抑制X射线诱导的高坪期CHO(HA-1)细胞潜在致死损伤修复。Ben-Hur等<sup>[12,13]</sup>发现V<sub>79</sub>中国仓鼠细胞受X射线照射后,与烟酰胺孵育可增强射线的杀伤力。照前孵育效果很差。杀伤效应的增强与抑制多聚(ADP-核糖)合成能力呈正相关。烟酰胺主要增强射线对S期细胞的杀伤力,对G<sub>1</sub>/S间期的细胞无作用。急性X射线照射高坪期V<sub>79</sub>中国仓鼠细胞后,烟酰胺部分抑制其潜在致死损伤修复。对数期细胞受照射后,与烟酰胺孵育,杀伤效应明显增强。主要反映在细胞存活曲线的肩部变小,但对亚致死损伤修复无影响。Bhattacharjee和Bhattacharyya<sup>[8]</sup>也发现烟酰胺仅减小受X射线和紫外线照射的非同步分裂的V<sub>79</sub>中国仓鼠细胞存活曲线的肩宽。Heut和Laval<sup>[9]</sup>发现指数期或高坪期CHO细胞

照前与无毒浓度的烟酰胺孵育,放射敏感性没有增加。可见,多聚(ADP-核糖)参与哺乳动物细胞潜在致死损伤修复。烟酰胺对离体细胞的增敏作用是由于其抑制多聚(ADP-核糖)转移酶,阻止DNA断链重接而发挥DNA损伤剂的致死效应。

## 三、烟酰胺对整体动物肿瘤的放射增敏作用

Jonsson等<sup>[5]</sup>给荷乳腺癌的C3H小鼠注射烟酰胺,30分钟后用<sup>60</sup>Coγ射线照射,测得增敏比为1.2。Kjellén等<sup>[17]</sup>观察烟酰胺对荷乳腺癌C3H小鼠的增敏作用发现,口服烟酰胺合并照射,肿瘤生长较单纯照射慢。Horsman等<sup>[16]</sup>采用体内/体外存活分析法,测得烟酰胺对移植EMT-6肿瘤的3~4个月雌性BALB/c小鼠的增敏比为1.5,这时所用剂量仅为其LD<sub>50</sub>的12%。Horsman等<sup>[1]</sup>又观察了烟酰胺对三种不同肿瘤模型(EMT-6, Lewis肺, RIF-1肿瘤)的增敏作用。用概率分析法测得烟酰胺的LD<sub>50</sub>为2050mg/kg。给C3H/km荷瘤小鼠一次注射非致死大剂量(1000mg/kg)烟酰胺30~60分钟后,血浆峰值和肿瘤内浓度达到最大值,半衰期为3小时。烟酰胺对三种肿瘤模型的增敏比为1.2~1.7。烟酰胺对EMT-6的增敏比依赖于注射烟酰胺的量,当剂量为LD<sub>50</sub>的25%时,其增敏比仍大于1.5。烟酰胺对C3H乳腺癌的增敏比为1.0~1.5。

## 四、烟酰胺对整体动物肿瘤的放射增敏作用的机理

烟酰胺的增敏作用往往归结于对多聚(ADP-核糖)转移酶的抑制作用。Jonsson等<sup>[5]</sup>认为在各种肿瘤组织中,NAD<sup>+</sup>水平低于正常组织和成熟组织。较低的NAD<sup>+</sup>水平加上与DNA损伤修复有关的多聚(ADP-核糖)转移酶被抑制,导致DNA断链的积累,使烟酰胺合并放射治疗对癌细胞毒性大于对

高NAD<sup>+</sup>水平的正常组织。Kjellén等<sup>[17]</sup>认为肿瘤组织内存在乏氧细胞,在乏氧状态下,烟酰胺和NAD的代谢不同于有氧状态。每日服用低剂量的烟酰胺,即可显示放射增敏作用的原因可能是由于烟酰胺代谢的改变,使多聚(ADP-核糖)转移酶被抑制,进而抑制了DNA的修复。对数期细胞摄取烟酰胺能力强于高坪期细胞,因此快速生长的肿瘤细胞优先摄取烟酰胺,因而烟酰胺对对数期细胞的增敏效应强于高坪期细胞。Ben-Hur等<sup>[12,13]</sup>认为烟酰胺的增敏作用表现为烟酰胺对潜在致死损伤修复的抑制,同样是由于抑制了多聚(ADP-核糖)转移酶。

Horsman等<sup>[1,16,18,19]</sup>认为烟酰胺的体内增敏机理主要不是由于抑制了多聚(ADP-核糖)转移酶,而是由于增加了肿瘤的氧合作用和血流灌注。

放射性标记MISO被认为是一种良好的肿瘤乏氧指示剂。肿瘤细胞因乏氧产生的放射抗性与其同<sup>[14]C</sup>MISO相结合的能力成正比。烟酰胺可显著减低肿瘤与<sup>[14]C</sup>MISO的结合,烟酰胺使含30%乏氧细胞的EMT-6肿瘤中结合的<sup>[14]C</sup>MISO减少6~7倍,使含不超过16%乏氧细胞的SCC VII/St肿瘤结合的<sup>[14]C</sup>MISO减少3~4倍,这表明肿瘤的氧合状况得到增强。

烟酰胺增加肿瘤氧合的原因可能通过两种机理:首先,降低血管周围细胞的氧消耗。烟酰胺似乎不是这种情况,因为烟酰胺不能使球体细胞结合的<sup>[14]C</sup>MISO减少。此外,烟酰胺无法改变离体哺乳动物细胞的氧消耗;第二,烟酰胺可增加氧向肿瘤的传递。也许烟酰胺引起的低温效应可影响肿瘤的氧合状况,将小鼠置于37℃以消除烟酰胺引起的肿瘤和全身的温度下降,仍可明显看到结合的放射性MISO的减少。

虽然用<sup>133</sup>Xe消除率法未得出有统计意义的关于肿瘤血流增加的结论,但Hoechst 33342荧光标记法和<sup>86</sup>RbCl萃取法表明烟酰

胺可增加肿瘤供血。然而仍需应用其它可接受的方法来测量肿瘤血流的变化,这些实验完成后才可得出烟酰胺的作用主要是增加肿瘤供血的结果。

如果烟酰胺增加肿瘤供血的机理得到证实,仍需搞清烟酰胺是如何增加肿瘤供血的。烟酰胺本身无扩血管作用。尽管烟酸(烟酰胺为其前体)有些弱的舒张血管作用。烟酰胺经代谢转变为烟酸,从而产生对肿瘤的放射增敏作用的解释不太可能成立,因为烟酸本身并不能减少<sup>[14]C</sup>MISO与肿瘤的结合。

如果烟酰胺对肿瘤的增敏单纯是因为减少乏氧细胞的比例而产生的结果,则剂量-效应曲线的直线部分(尾部)的斜率不改变或改变很小。而事实上,烟酰胺合并照射的曲线斜率与单纯照射的斜率在三种肿瘤模型(EMT-6, Lewis肺, RIF-1肿瘤)中显著不同( $P \leq 0.05$ )。烟酰胺除引起斜率的改变外,还使曲线的直线部分平行下移,这提示烟酰胺增敏作用的机理可能不止一种<sup>[1]</sup>。

## 五、烟酰胺对整体动物正常组织的放射增敏作用

Jonsson等<sup>[5]</sup>采用鼠尾生长受阻实验,观察烟酰胺和 $\gamma$ 射线合并应用时对正常组织的影响,测得增敏比为1.5,这可能是由于增加了鼠尾的氧合作用,因鼠尾血管很少,氧合作用不完全。一些实验表明,鼠尾由于乏氧对射线有抵抗作用。

Kjellén等<sup>[17]</sup>发现,荷乳腺癌C3H小鼠口服烟酰胺合并照射,口服剂量在推荐的最大剂量与治疗剂量之间,每周5天,连续服用9周,对小鼠正常组织如骨髓、肠、肝,无可见性组织损伤。Horsman等<sup>[20]</sup>测得烟酰胺对小鼠睾丸的增敏比为1.1~1.2。虽然烟酰胺对乏氧组织增敏,但乏氧对正常组织似乎不起重要作用。可见烟酰胺对正常组织损伤一般小于对肿瘤的损伤,原因尚不清楚。

## 六、烟酰胺的临床应用前景

如果烟酰胺增加照射时氧向肿瘤传递的机理被证实,并且对人也有同样作用,则烟酰胺有可能取代笨重、昂贵的治疗设备如高压氧仓。高压氧仓用于放射治疗某些部位肿瘤的有效性是众所周知的。按摩尔浓度计算,烟酰胺是与MISO等效的增敏剂,不仅毒性可降低50%,并且避免了硝基咪唑类增敏剂的神经毒性<sup>[19]</sup>。烟酰胺已在临床上用来治疗多种疾病,日服剂量一般为1~12g。病因学、流行病学研究均表明长期饮食中过量烟酰胺(或烟酸),无致肿瘤作用<sup>[21-24]</sup>。曾报道烟酰胺的一些副作用如头痛、皮肤反应、肠胃道并发症、肝毒性等,然而这些副作用只在高剂量服用时产生,停止治疗则副作用迅速消失。推荐的日服用量为6g,这一剂量是安全的,而且副作用较少。按表面积来比较,人每天服用6克烟酰胺相当于小鼠按1000mg/kg的剂量给药,这一剂量下,烟酰胺的增敏比可达1.6~1.8<sup>[1]</sup>。显然烟酰胺很有希望成为能应用于临床的放射增敏剂。

## 参 考 文 献

- 1 Horsman MR et al. Radiat Res, 1987; 109(3):479-489
- 2 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15(3):685-690
- 3 Heut J et al. Int J Radiat Biol, 1985; 47(6):655-662
- 4 Kjellén E et al. Acta Radiol Oncol, 1986; 25(4-6):281-284
- 5 Jonsson GG et al. Cancer Res, 1985; 45(8):3609-3614
- 6 Sims JL et al. Biochemistry, 1982; 21(8):1813-1821
- 7 Brown DM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984; 10(9):1665-1668
- 8 Bhattacharjee SB et al. Carcinogenesis, 1986; 7(8):1267-1271
- 9 Miwa M et al. Biochem Biophys Res Commun, 1981; 100(1):463-470
- 10 Okolie EE et al. Acta Tropica, 1982; 39:285-287
- 11 Yamamoto H et al. FEBS Letters, 1982; 145(2):298-302
- 12 Ben-Hur E et al. Radiat Res, 1984; 97(3):546-555
- 13 Ben-Hur E et al. Br J Cancer, 1984; 49(Suppl VI):39-42
- 14 Brown DM et al. Br J Cancer, 1984; 49(Suppl VI):27-31
- 15 Ben-Hur E et al. Cancer Res, 1985; 45(5):2123-2127
- 16 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986; 12(8):1307-1310
- 17 Kjellén E et al. Int J Radiat Biol, 1986; 49(1):151-162
- 18 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15(3):685-690
- 19 Horsman MR et al. Radiat Res, 1989; 118(1):139-150
- 20 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16(4):1273-1276
- 21 Toth B. Oncology, 1983; 40(1):72-75
- 22 Pour PM et al. JNCI, 1984; 73(3):767-770
- 23 Miller EG et al. Cancer Res, 1984; 44(4):1478-1482
- 24 Bryan GT. Adv Exp Med Biol, 1986; 206:331-338

## 乏氧细胞辐射增敏作用评述

Dische S

**摘 要:** 尽管实验与临床做了大量工作,但乏氧细胞辐射增敏在治疗病人方面尚未获得进展。本文就这一重要领域的工作提出一些建议。

## 乏氧放射抗性与临床克服方法

六十年前,已证明放射治疗中氧浓度的重要性。实验发现,如存在2~3%的放射