

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^[19]。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^[21-24]。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^[1]。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

抗性细胞,为消除全部肿瘤细胞,需加倍的照射剂量。呼吸纯氧或Carbogen(95%O₂+5%CO₂)产生的效果不稳定,过去曾广泛应用高压氧仓,以克服乏氧肿瘤细胞的抗性,在一些随机实验中观察到治疗效果,但也增加了对正常组织的损害。增敏剂作用弱于氧,但它们不被正常氧合细胞代谢,并在乏氧区形成高浓度,这些增敏剂对乏氧肿瘤细胞有效,并应用于放射肿瘤学领域。

metronidazol和misonidazol的临床试用效果不佳,因为神经毒使其不可能达到在动物肿瘤研究中得到的足够浓度,因此,研究致力于发现一种增敏作用更强的化合物,如pimonidazole和etanidazol,这两个药物现正进行随机临床试用,与传统的每天分次放射治疗结合用于宫颈癌和头颈肿瘤,其作用相似于MISO,但毒性要低,nimorazole也在进行同样的研究。

另一改善氧合状态的方法是用全氟化合物乳剂与吸氧结合。局部使用 nitromidazoles类(粉末或溶液)于头颈肿瘤,有些效果。近来,用metronidazole局部治疗宫颈癌,发现转移的癌组织已消退。通过膀胱内给药治疗膀胱癌,药物达到很高浓度,但浓度引起直接的细胞毒作用及放射增敏作用,还要看远期随机的效果。

另一方法是阻止患肿瘤的肢体血循环,使所有组织细胞乏氧并给大剂量照射;另一作法是吸入氧的浓度减少10%,效果有所改善。

贫血与乏氧

贫血病人在放射治疗时,肿瘤与正常组织反应均有所降低。认为贫血病人的原发肿瘤放疗效果差。实验表明,放疗时血红蛋白水平与肿瘤疗效有直接关系,轻微的降低血红蛋白水平,可减少后期正常组织的损伤,认为贫血肿瘤病人如输血,可增强肿瘤治疗效果。

从实验室到临床的推断

与临床相比,放射增敏方法在很多动物肿瘤实验中已得到明显的增益。在阐明乏氧问题时,还需研究其它的增敏因素,同时还应考虑实验室模型和人恶性肿瘤的关系。

乏氧细胞存在于很多临床检测的肿瘤中,用放射性标记的 nitromidazole,发现所研究的16种肿瘤中,有10种乏氧细胞浓度大于2%。放射治疗中,随着敏感的氧合细胞死亡,存在着一个乏氧细胞到氧合状态的重新氧合过程,此过程在动物实验中发展迅速,但目前还不知道人肿瘤的转化时间,而且,人肿瘤中乏氧细胞比例尚不好测定,特别是后期。

在人支气管瘤远端毛细管中发现,氧压下降幅度很大,除非由于它们的放射抗性和再氧合,否则严重乏氧的细胞会很快死亡。某些正常组织毛细管末端,氧压下降幅度也很大,毛细管网越典型,下降幅度越小。头颈肿瘤病人其淋巴结中氧压很低,疗效很差,存活亦很低。肿瘤氧浓度的分布与乏氧细胞增敏效果有关,当氧浓度低于1%时,效果最好,随着氧浓度上升,效果随之消失。中等程度乏氧与完全氧合细胞比较仍有很大的放射抗性。化学乏氧细胞增敏剂在氧合细胞中不参与代谢,但却在肿瘤组织中均匀分布。目前所试用的增敏药,增敏率达1.6,似乎是最大,然而与使用纯氧、Carbogen、高压氧实验有所不同。

如通过去氧而造成适量乏氧是放射抗性的主要问题,那么氧就是最好的药物,化学增敏剂在各种乏氧条件下也就更有效。近来,有人在实验中发现,用吸入Carbogen显示的增敏作用优于化学药物,进而使之试用于临床。用无毒技术给Carbogen并缩短给气与放疗间隔,会有效地增敏乏氧细胞,从而避免了在临床上使用化学药物的有关问题。

乏氧细胞增敏与放射生物学的关系

乏氧是造成治疗无效的原因之一,放射生物其它因素亦影响疗效。细胞培养技术发现,人肿瘤细胞有内在范围很宽的辐射敏感性,确切性还有待进一步证明。

人的肿瘤细胞动力学发现,肿瘤细胞在放疗过程中再生很快,这是造成治疗失败的原因之一,从而导致临床实验上增加分次照射的剂量。有证据证明,头颈和子宫颈鳞状上皮癌细胞有迅速的再生力,这是因为存在有耐射线的乏氧细胞。肿瘤细胞含高比例乏氧细胞,但同样有迅速再生力,由于重新氧合时间减少,乏氧抗性增加,导致治疗失败。另外,在传统放疗时使用增敏剂也无效,因为细胞再生会完全抵消增敏所致的死亡。

预后与随机临床实验

用乏氧细胞增敏剂改进放疗效果方面已做了大量工作,但某些有益效果只是在小范

围内获得,因此随机的临床实验不仅要包括大量病人,而且要详细统计实验组数据。

血管的组织学研究可为预后提供有价值的资料,发现乏氧是辐射抗性的重要因素。注射bromodexyuridine后进行活组织检查,发现细胞正待有丝分裂。放射治疗中,观察到舌癌中靠近毛细血管部位细胞正待有丝分裂,而远离毛细血管则不同,其细胞周期很短,这里细胞繁殖可能比乏氧更重要。在喉癌鳞状细胞中,细胞倍增时间仅为4天,认为可能是加速细胞增殖的问题,然而乏氧也是一个重要因素。

高压氧对局部肿瘤有所改善,但也增加了正常组织的损伤,因此难以平衡两种效应,虽肿瘤疗效标准已被接受,但正常组织的损伤还缺乏国际上统一接受的标准。如所有实验组对正常组织的作用采用同样标准,那么增敏研究和用以改进放疗的大量实验方法将取得进展。

[Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20(1): 147~152(英文) 何文春节译 李美佳校]

三种 α 径迹氡监测器的性能评价研究

Yeager WM et al

摘 要: 在 $37\sim 740\text{Bq}\cdot\text{a}\cdot\text{m}^{-3}$ 暴露量范围内,对三种 α 径迹氡监测器的性能进行了评价研究。给出了各自的精度和偏倚,讨论了研究结果和有关改进措施,选出了用于住宅氡调查的A型氡监测器。

引 言

NRRS(全国住宅氡调查)测量了美国各地统计样品大约为6000家的氡浓度年均值。调查的主要目的是估计全国房屋氡浓度的分布,特别是年均值超过150和 $370\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ 水平房屋的份额。

为评价各种 α 径迹氡监测器(ATDs)是否满足NRRS所要求的精度和偏倚,进行

了研究。研究资料用于全国调查中配置ATDs的房屋样品容量的设计。用于本研究的监测器暴露时间为1989年1月。调查用的监测器于1989年夏季布放,于1990年夏季收回。调查中约5%的房屋是双样,这12个月的双样监测器的结果将用于估计调查测量的精密度。

用于研究的监测器已经满足环保局(EPA)氡测量技术水平纲要的要求,监