

# 放射增敏剂研究进展

北京放射医学研究所(北京,100850) 舒融综述 骆传环 胡壁审校

**摘要:**放射增敏剂在肿瘤放疗中具有很大的实用价值,因而对它的研究日益受到重视,已先后合成并筛选出 MISO 等乏氧细胞放射增敏剂,对这些化合物的药效、毒性及临床都做了大量工作,同时还对具有放射增敏活性的生物还原剂及合并用药等作了研究。

**关键词:**放射增敏剂 肿瘤放疗

放射增敏剂是能够增加有机体的放射敏感性的一类物质,临床上用于增强射线对肿瘤的杀伤能力。由于其在临床上具有很大的实用价值,国内外对此均比较重视。本文概述了国外放射增敏剂的研究现状和发展趋势。

## 1 国外放射增敏剂研究现状

肿瘤分割放疗中肿瘤细胞未能被彻底杀死的主要原因是乏氧细胞对射线具有抗性,目前克服这个问题主要采用高压氧舱、高 LET 辐射及放射增敏剂。由于后者不需昂贵的设备,并且有可能只增加肿瘤乏氧细胞的放射敏感性而对正常细胞无毒或毒性很小,因而对乏氧细胞放射增敏剂的研究一直受到重视。

1963年,英国 Adams 提出了化合物的电子亲和力与其增敏作用相关的理论,筛选出第一代硝基咪唑类化合物 Metronidazole。该化合物对乏氧细胞有增敏作用,并有抑制厌氧菌生长的功能,人体药理和毒理研究结果也较满意,但由于其增敏效果较差,一年后被 MISO(Ro-07-0582)所取代。

MISO 能选择性地增加乏氧细胞的放射敏感性,但是在很多国家的临床放疗中发现 MISO 的神经毒性较大,尤其是长期的周围神经毒性。其代谢物去甲 MISO 也有增敏活性,亲水性是 MISO 的 4 倍,这降低了对脑组织的渗透,在一定程度上减轻了对中枢神经系统的毒性。但是病人服用去甲 MISO 后,周

围神经系统的毒性仍然很大。神经毒性大小与药物在血浆中的半衰期之间的关系提示,可能有脑组织渗透以外的因素,Sasai<sup>[1]</sup>等认为 MISO 的长期周围神经毒性与去甲 MISO 在周围神经系统中的消除速率较慢有关。MISO 由于其神经毒性限制了使用的剂量(最大安全剂量为  $12\text{g}/\text{m}^2$ ),不能发挥出最大的增敏作用。

增敏作用与照射时药物在乏氧细胞中的浓度有关,而药物的神经毒性则与神经组织和药物接触时间的长短有关。从动物实验中发现,亲脂性低的药物血浆半存留期短,神经组织内浓度较低,因而有可能降低对神经系统的毒性。Brown 和 Workman 详细研究了一系列结构与 MISO 类似而具有不同脂水分配系数的 2-硝基咪唑衍生物在小鼠上的药代动力学,包括肿瘤和脑组织渗透的数据,在此基础上 Brown 报告了被称为是第二代放射增敏剂的 SR-2508。

SR-2508 的脂水分配系数比 MISO 小 10 倍,而增敏效率与 MISO 大致相同。该药于 1983 年始用于临床,结果表明,SR-2508 的清除速率比 MISO 快,平均半存留期只有 5 小时。由于毒性小,允许剂量可达  $30\sim 36\text{g}/\text{m}^2$ ,目前在英、美等国已进入 III 期临床阶段。最近有人配伍使用 SR-2508 与顺铂(CDDP)来治疗食道癌病人<sup>[2]</sup>,提高了增敏效果,但有可能增大对周围神经系统的毒性。

物理化学计算表明,肿瘤中可能存在着

pH 较低的区域,因此,药物的弱碱性将有利于提高它在这些区域的浓度。PIM(Ro-03-8799)被选为导向化合物,在 I 期临床试验中,PIM 在血浆中的清除速率很大,分布容积也很大,说明该药对组织的渗透性较好。临床药代动力学的研究结果表明<sup>[3]</sup>,PIM 在肿瘤中的浓度明显高于普通组织。但和 MISO 一样,它的神经毒性仍然比较大。

由于硝基咪唑类化合物神经毒性较大,科学家们开始研究其它类型的化合物,其中的一个代表就是 AK-2123。

AK-2123 是硝基三氮唑类化合物,具有和硝基咪唑相似的电子亲和性。它的增敏效率与 MISO 相近,而毒性却低得多,当 AK-2123 和 MISO 在血浆中的浓度相同时,在脑组织中的浓度前者只是后者的  $\frac{1}{4}$ 。Garcia<sup>[4]</sup> 等曾报道过 AK-2123 对宫颈癌患者的 I ~ II 期临床治疗的结果(80 例),增敏效果明显,没有观察到神经毒性。由于硝基三氮唑的细胞毒作用在乏氧状态和有氧状态之间的差别非常小,因而可以区分开治疗效果中乏氧细胞毒作用与放射增敏作用的贡献<sup>[5]</sup>。近来有人报道<sup>[6]</sup>,AK-2123 也具有化学增敏活性,Hori<sup>[7]</sup> 用小鼠白血病细胞系实验证实了 AK-2123 具有直接杀灭癌细胞的作用。

## 2 放射增敏剂研究的趋向和展望

一个临床上有实用价值、比较理想的放射增敏剂应满足以下要求:①对肿瘤细胞有增敏作用,而对正常细胞无此作用或作用很小;②对正常组织的毒性低;③能透入肿瘤细胞和体积较大的肿瘤内部,这对乏氧细胞放射增敏剂特别重要。这就要求化合物应具有合适的脂水分配系数及较长的生物半存留期等;④应在整个细胞周期都有效,对于乏氧细胞来说至少 G<sub>1</sub> 和早 S 期有效;⑤分次低剂量照射也有增敏作用。

目前的增敏剂尚不能完全满足这些要求,这也是今后放射增敏剂需要解决的课题。

同时,临床实验的范围还比较小,随机的临床实验应包括大量的病人和详细的统计实验组数据。

### 2.1 合成新的放射增敏剂

日本合成了一些新的化合物,如 KU-2285、KIN-804、RP-343 等,这些化合物在活体试验中均表现出很好的活性,是临床试用的候选者。在 Iwai 等的实验中<sup>[8]</sup>,由于 KU-2285 在周围神经系统中的生物半衰期比 MISO 和 SR-2508 短,因而它的累积所造成的周围神经毒性比 MISO 和 SR-2508 小。并且在低浓度时,KU-2285 的增敏效果比 SR-2508 好<sup>[9,10]</sup>,当给药剂量为  $2\text{g}/\text{m}^2$  时,KU-2285 的增敏比(SER)为 1.3。KIN-804 也是硝基咪唑类化合物,LD<sub>50</sub> 约为  $3.2\text{g}/\text{kg}$ ,增敏效果显著,神经毒性和长期毒性都比 MISO 小<sup>[11]</sup>。RP-343 在脑组织中的浓度较低,毒性大大小于 SR-2508,LD<sub>50</sub> 大于  $76\text{g}/\text{kg}$ 。

### 2.2 生物还原剂

这是近年来放射增敏剂研究的重点。这类化合物可以通过生物还原作用对乏氧细胞产生毒性,并具有放射增敏的作用,研究较多的有 RSU-1069、SR-4233、丝裂霉素、E09、AZQ 等。RSU-1069 能起到烷化剂的作用,但神经毒性和胃肠道毒性较大。Zeman<sup>[12]</sup> 等对 SR-4233 及其同系物的结构和生物活性之间的关系进行了系统的研究,认为这一类化合物均具有一定的生物还原作用,主要是引起 DNA 的单链断裂。SR-4233 目前已进入 I 期临床,该药的主要毒副作用是肌肉痉挛<sup>[13]</sup>,但血液及生化检查未见异常。丝裂霉素已用于临床,增敏效果显著,E09 和 AZQ 均为醌类化合物,其毒性和效价仍在继续观察中。

### 2.3 合并用药,改变肿瘤细胞的氧合状态

一方面是设法增加细胞的氧合状态以增加放射敏感性,如给以载氧的人造血液代替品(如 PFC)、使用钙拮抗剂以增加肿瘤组织的血流量或抑制氧耗,从而提高肿瘤细胞的

氧张力等方法。阿霉素与 AK-2123 合用能显著增加后者对细胞的杀灭作用,烟酰胺能增加肿瘤细胞的氧合作用,己酮可可碱(PTX)有促进红细胞流动的作用,二者合并后能显著增加纤维肉瘤的放射损伤,剂量修正系数为 1.8。Taghian<sup>[14]</sup>研究了 SR-2508 和 PIM 的合并用药,发现二者无论是合并用药还是单独给药,相互间均无药物动力学相互作用, SER 有一定提高。

另一方面,由于生物还原性的细胞毒药物的发展,人们对乏氧细胞的观念发生了改变,由一个需解决的问题变成了解决问题的办法。Brown 和 Gacia<sup>[15]</sup>认为,乏氧是一种能激活许多基因的细胞应力(cellular stress),是今后研究的焦点。如血管舒张药胍苯哒嗪(HDZ)和 5-羟色胺(5-HT)能提高细胞的乏氧程度,与 RSU-1069 合用能增加后者的细胞毒作用, SER 提高 4 倍。HDZ 也能增加 SR-4233 的自由基阴离子的产额,加强了后者对 EMT6、SCC VII 和 RIF-1 瘤的杀伤能力。

Grozdev<sup>[16]</sup>和 Umadev<sup>[17]</sup>曾报道,在动物实验中,内源性巯基水平的下降会导致放射增敏。最近 Bhattathiri<sup>[18]</sup>报道了 13 例临床实验结果,认为血液中的巯基水平能影响组织对射线的敏感性。如巯基修饰剂马来酸二乙酯(DEM)能通过酶促的结合反应(conjugation)使 GSH 与 DEM 结合,增大了乏氧细胞的放射损伤。DEM 与 MISO 合用后,达到相同的效果时, MISO 的剂量只有单独使用时的 1/3。另外对 GSH 生物合成的特异性抑制剂丁胱磺酰亚胺(BSO)的研究也比较多,近来有人报道了 BSO 对视网膜神经胶质瘤的放射增敏作用<sup>[19]</sup>及对黑色素瘤的细胞毒作用<sup>[20]</sup>。

目前放射增敏剂大都与 DNA 损伤的加重与修复的抑制有关,对 DNA 结合剂、DNA 修复抑制剂、能量代谢抑制剂、改变细胞氧合状态的化合物等非常重视。尽管所研究的药

物还不完善,但在研究放射增敏剂的过程中,建立了评价增敏效价的方法,推动了肿瘤放射生物学和放射治疗学的发展;尽管寻找一个高效、低毒的放射增敏剂是一个十分艰巨的任务,但由于放射增敏剂对提高和改善肿瘤放疗的效果有很大的意义,国内外许多学者仍在进行不懈的努力。

#### 参 考 文 献

- 1 Sasai K et al. *Int J Radiat Biol*, 1990;57:971-980
- 2 Tomoaki Y et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29(3):525-528
- 3 Dische S et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989;16:1089-1092
- 4 Garcia AH et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992;22(3):589-591
- 5 Stratford IJ. In: Sugahara T eds. 8th International conference on chemical modifiers of cancer treatment. Kyoto, Japan, 1993:7
- 6 Osinsky S et al. *Radiosensitizer Newsletter*, 1992;11,1
- 7 Hori Y. 8th international conference on chemical modifiers of cancer treatment, Kyoto, Japan, 1993:43
- 8 Iwai H et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29(3):591-594
- 9 Shibata T et al. In: Sugaara T eds. 8th international conference on chemical modifiers of cancer treatment. Kyoto, Japan, 1993:307-308
- 10 Shibamoto Y et al. *Int J Radiat Biol*, 1992;61:473-478
- 11 Tada T et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29(2):601-605
- 12 Zeman et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989;16(4):977-980
- 13 Doherty N et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29(2):379-382
- 14 Taghian A et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991;21(6):1535-1540
- 15 Brown JM et al. *Int J Radiat Biol*, 1993;63(1):95-102
- 16 Grozdev SP. *Radiobiol*, 1987;27:657-662
- 17 Umadev P. *Radiat Res*, 1990;124:165-170
- 18 Bhattathiri VN. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29(2):383-386
- 19 Yi XJ et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29(2):393-396
- 20 Revese et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29(2):403-406

(收稿日期:1995-05-18)