

022 生物还原药物作照后增敏剂；双功能剂与SR-4233和丝裂霉素C的类似物EO9的比较〔英〕/Adams GE...//Int J Radiat Oncol Biol Phys.-1992, 22(4).-717~720

在小鼠或裸鼠皮下移植各种肿瘤，用生长延缓方法测定。每治疗组6~8只小鼠。用KHT肿瘤比较双功能剂RSU1069, RB6145, 丝裂霉素C(MMC), EO9, SR4233在照射或未照射时的抗肿瘤作用，可为临床选用最佳还原药物提供依据。

实验结果：药效比较：五种生物还原药物的比较结果如表所示。给80mg/kg RSU1069 15分钟后，再钳住血管90分钟，观察RSU1069对各种肿瘤的特殊生长延缓(SGD)：对啮齿类肿瘤，RIF-1:8.6, KHT:7.7, SCCVII:5.9, 16/C:4.9。对人类肿瘤，HX118:4.7, MAW1:3.8(5.9~2.1), H729:2.2。说明药物效应随肿瘤类型不同而变化，对肿瘤的治愈率还与乏氧程度有关。

照射后乏氧的影响：照射后用盐酸苯肼吡嗪可使RSU1069对KHT肿瘤的效应大大提高。RB6145腹腔注射和口服的效果相似，其口服效果还和RSU-1069接近。照射后用盐酸苯肼吡嗪也能提高RB6145的药效。

表 生物还原药物对离体KHT肿瘤细胞、整体肿瘤的作用及其最大耐受剂量(MTD)

药 物	离 体		整 体	
	乏氧浓 度* (μmol)	空气, 乏氧 毒性比	10Gy照 射后存活 细胞减至 1/4倍时 药物剂量 ($\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$)	MTD ($\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$)
RSU1069	15	30	90	380
RB6145	—	—	200	940
MMC	1.4	2	18	18
EO9	0.015	33	27	35
SR4233	3.5	60	150	400

* 指在37°C下用药物治疗3小时，KHT乏氧细胞存活率减少到10%所需的药物浓度

EO9和MMC比较：EO9为MMC的类似物，在离体时对乏氧、有氧细胞的毒性差异较大。EO9在离体乏氧细胞上毒性比MMC大，而整体作用十分相似，这可能是EO9的药物代谢半衰期较短。

增加照后肿瘤乏氧来提高药物的效应是极有参考价值的。另外，照后存活的乏氧细胞，已受到了某种程度的亚致死损伤，它们对生物活性药物的毒性作用更加敏感，如果这是生物还原药物的特征，那么，在临床放疗时运用这样的药物将有很大的前景。

(严敏芬摘 丁立金一尊校)

023 对一系列新的硝基芳香族辐射增敏剂及生物还原剂的评价〔英〕Fielden EM...//Int J Radiat Oncol Biol Phys.-1992, 22(4).-707~711

对六类150种硝基芳香族化合物(即咪唑类、噻吩类、咪唑类、吡啶类、吡咯类和三唑类)进行了试验，这些化合物的单电子还原电位(E^1)差别很大。5-硝基咪唑表现出很强的辐射增敏活性，其 $C_{1.0}$ 在10~50 $\mu\text{mol/L}$ ，它还表现出特异性的生物还原细胞毒性，但由于亲电性太强($E^1 = -250\text{mV}$)，故有氧细胞毒性也大，乏氧/有氧细胞毒性比较小。大多数硝基噻吩的 E^1 比MISO或RSU1069低100mV，但增敏作用却比MISO及RSU1069强， $C_{1.0}$ 在0.03~0.1mmol/L之间，这与在其他硝基杂环类化合物中观察到的辐射增敏能力与氧化还原电位成正比关系不符，硝基噻吩无选择性细胞毒性，乏氧/有氧细胞毒性比在0.9~3.0之间。所有试验的硝基吡咯的增敏能力优于MISO及硝基三唑，分子中引进烷化基团后增敏能力的提高比在硝基咪唑中观察到的大。双功能性硝基吡啶的增敏效果比单功能性硝基吡啶至少好10倍，虽然它的 E^1 比MISO低67mV，但增敏能力却大3倍。硝基吡咯与硝基吡啶可能不通过生物还原方式进行代谢，或者经生物还原代谢产物的毒性很小，因此尽管有些硝基吡咯表现出选择性的乏氧细胞毒性，且有毒性比RSU1069小几倍，但要将它们用作生物还原细胞毒素则意义不大。

从研究中可以得出这样的结论：为得到最有效的离体辐射增敏作用(即 $C_{1.0} < 0.1\text{mmol/L}$)，要求化合物的 E^1 在-250~-400mV之间，超出这一界限的化合物要么毒性太大，要么作用太小。除硝基咪唑类外，其他硝基芳香族化合物都不会发展成为辐射增敏剂。至于生物还原细胞作用，则以双功能性2-硝基咪唑类的乏氧/有氧细胞毒性比最大，超过20，其它类的化合物一般不超过10。现在尚不清楚是否已经找到了最佳的化合物，某些醌类和氮氧化物同样具有较高的生物还原性，这就要求我们

对生物还原细胞毒性作用的表达机制作进一步的研究,以找到更有效的化合物。

(丁立摘 金一琦校)

024 硝基咪唑氧脲酸盐类似物(化学修饰剂)作为双功能放射增敏剂的放射增敏毒性和药代动力学特性[英]/Nagasawa H//Int J Radiat Oncol Biol Phys.-1992, 22(8).-561~564

化合物2-硝基咪唑1-乙氧羰脲酸钾盐(KIH-802)是MISO的改造物,其中对KIH-802的药代动力学进行了研究。采用ICR小鼠, KIH-802 [$2\text{-}^{14}\text{C}$] 100mg/kg (24.1 kBq/mg) 静脉给药,以液闪计数器分析经过处理的不同时间取血、尿、粪、组织和呼出气的放射性。结果表明脑中KIH-802的浓度大大低于其它组织。以此为基础,为进一步提高放射增敏剂MISO的放射增敏作用和降低其神经毒性,用具有广泛不同生理作用的取代基——如氧脲酸和脲这些具有中等脂溶性的基团来改变MISO的侧链,设计合成系列新的2-硝基咪唑氧脲酸和脲衍生物共十一个。用EMT6/Ku单细胞实验系列化合物在1 mmol/L和5 mmol/L浓度时,观察乏氧条件下的增敏作用,结果表明KIN-804具有最高的ER值。在1 mmol/L浓度时, KIN-804和KIN-831的体外增敏系数分别为2.00和1.75。对比实验中, KIH-802为1.77, MISO为1.72, SR-2508为1.72。所有脲表现非常高的ER值,但毒性也很强,这可能是由于其高的脂溶性。毒性实验采用雌性ddy小鼠或C3H/HeJ小鼠,药物溶于玉米油或盐水,腹腔注射,结果表明KIH-802的LD₅₀为MISO的50%,而KIN-804和KIN-831的毒性低于MISO和KIH-802。

最后指出,设计的以上系列化合物为开发新的有效增敏剂提供了可能性,硝基咪唑氧脲酸衍生物(如KIN-831和KIN-804)值得进一步研究。目前它们的体内增敏实验及药代动力学实验和毒性实验正在深入进行之中。

(刘汇辛摘 胡璧校)

025 氮甲喋呤对照射大鼠不同长度脊髓诱发辐射损伤的影响[英]/Morris GM...//Br J Radiol.-1992, 65(770).-152~156

观察照射一定容积的颈部后,氮甲喋呤(MTX)能否提高大鼠脊髓的辐射反应。SD雌性12~14周龄的大鼠,用250kV X射线照射颈部脊柱长分别为4,

8及16mm,照射剂量从10~70Gy,照前30~45min,将25mg/ml浓度的MTX(4 mg/kg)注入左侧脑室内,为了测定第1次出现可能发展为瘫痪的神经病症状,照后每周至少检查3次。照后30周内发生瘫痪的动物,在乙醚轻度麻醉下,用10%缩甲醛生理盐水和1%醋酸混合液,灌注固定照射的颈部和上胸脊柱,然后在8%甲酸中脱钙10天,取其2mm厚的横断面脱水并石蜡包埋,切成5μm厚的切片,用苏木精-曙红染色,显微镜下检查。

照射三种长度颈脊髓后30周内,在瘫痪发生率与照射剂量关系曲线中,在低瘫痪发生率之内,相同照射野的复合处理组(照射+MTX)与单照组(单纯照射)所需要的照射剂量没有明显的差异。但在50%瘫痪发生率(ED₅₀)情况下,单照组与复合处理组所需的照射剂量随着照射颈脊髓长度增加而降低,照射16mm脊髓的两组所需要的照射剂量相同,但照射8mm脊髓的复合处理组比单照组所需要的照射剂量明显降低(P<0.005),且斜率陡峭(P<0.001),DMF(剂量改变系数)为1.19±0.07;照射4mm的两组所需要的照射剂量也略有差异,DMF只有1.07±0.07,斜率相似。瘫痪的潜伏期虽然两组无明显不同,但照射4mm脊髓而引起瘫痪所需照射剂量至少要40Gy,照射8mm脊髓的单照组照射40Gy后,经20.9±0.6周潜伏期后全部动物发生瘫痪,而相同瘫痪发生率的复合处理组只需30Gy,潜伏期却明显延长至25.5±0.7周。发生瘫痪的病理改变,在照射8mm,16mm脊髓的通常只有白质坏死,在照射4mm脊髓引起瘫痪的照射剂量下,除白质病变外,还有灰质变性和神经根脱髓鞘,这些改变两组之间相同。

实验结果表明:在低瘫痪率时,MTX不提高大鼠脊髓的辐射反应,在ED₅₀时,MTX只提高照射8mm脊髓的辐射反应,其可能解释是照射野(小于10mm)周围的活细胞向内移行的结果。

(何庆加 孙世镇摘 李美佳校)

026 钚α射线辐照后染色体的不稳定性遗传[英]/Kadhim MA//Nature.-1992, 355(6362).-738~740

实验研究了稀疏型、低LET与密集型、高LET电离辐射对骨髓造血系统不同的生物学效应。

将正常CBA/H雌性小鼠骨髓细胞用Goodhead(1991)研制的²³⁸Pu α射线辐射装置辐射,剂量分