

## · 综述与译文 ·

## 癌症治疗中的化学修饰剂研究及进展

上海医科大学放射医学研究所 金一尊

第八届国际癌症治疗的化学修饰剂会议于1993年6月16日至19日在日本京都召开,由日本菅原 努(Sugahara T)教授担任主席。参加这次会议的有中国、美国、英国、俄罗斯、印度、日本等20个国家共247名代表。大会特邀报告三篇,分别由英国Adams GE报告题为寻找细胞和组织特异性的生物还原药物;日本Kobayshi H报告癌症的转移及其预防;意大利Ferrari M报告电子顺磁共振谱及顺磁特征图像在“整体试验”中的研究。会议分7个专题共178篇论文进行交流,我国学者共有15篇研究论文分别在5个专题中进行报告。7个专题的内容按报告时间顺序排列如下: I. 化学增敏和放射增敏及生物化学的调节,共25篇; II. 生物还原细胞毒素:作用机理和肿瘤的反应,共26篇; III. 巯基的调节与防护作用,共17篇; IV. 肿瘤氧的控制与其生理学,共25篇; V<sub>1</sub>. 癌症治疗多模式(multimodality)的基础研究,共17篇; V<sub>2</sub>. 癌症治疗多模式的临床研究,共17篇; VI. 放射增敏剂:作用机理及肿瘤的反应,共25篇; VII. 增敏和防护作用的实验和临床试验,共26篇。

在正式会议以前,有一个关于化疗和放疗期间选择性细胞防护作用的卫星会议,由Wasserman T和Tsukagoshi S担任主席,主要讨论Amifostine即WR-2721在化疗(烷化剂和顺铂类化疗药物)和放疗时对正常组织的保护作用。

自1977年在英国剑桥召开第一届国际癌症治疗的化学修饰剂会议以来,已分别于1979年、1981年、1983年、1985年、1988年和1990年在美、英、法等国外召开过国际会议,

这次在日本召开的第八届会议,在研究的广度和深度方面均超过前几届,这次会议的特点是由放射增敏为主的研究走向多功能作用(放射增敏、化学增敏、热增敏、光增敏等)的研究;从亲电子性的硝基咪唑类化合物的研究发展至具有不同生物活性特别是生物还原毒性物的其他类型化合物的研究,此外在作用机理及研究手段方面也有新进展。下面将介绍几类主要化学修饰剂的研究进展。

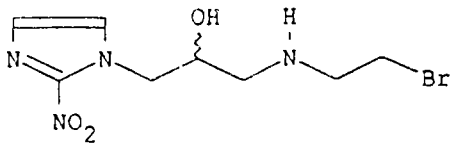
## 一、硝基咪唑类化合物

这类化合物中,最早研究的MISO以及随后研究的SR-2508, R<sub>0</sub>03-8799和RSU-1069,在这次会上报道很少,而RSU-1069的衍生物RB-6145则有较多的介绍。

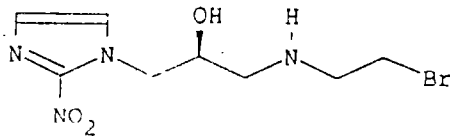
## 1. RB-6145

RB-6145的化学名为2-溴乙基氨基-2-硝基咪唑,毒性小,有放射增敏和生物还原作用。由于其N-侧链上的β-碳原子有不对称中心,因此它有两种对映体形式,结构式见后。

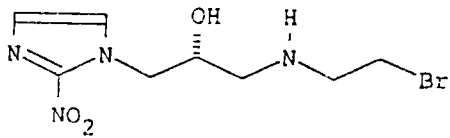
实验表明,R型的PD-144872(或RB-92042X)的副反应比S型的PD-144871(或称RB-92043X)小。这三种化合物对SCC VII瘤的作用,在与20Gy X线照射合并应用时效果较好(比单纯20Gy X线照射时存活分数低),而且两种对映体均优于RB-6145。实验还表明,RB-6145对人体肿瘤细胞(人A549腺癌细胞)的毒性小于啮齿动物的肿瘤细胞(KHT/iv),其细胞毒性因子(Cytotoxicity Factor, CF)分别为9和18。当RB-6145与4-羟基过氧化环磷酸胺(4-OOH-CP)合用时,作用可提高1.5倍到1.7倍;与CCNU合用,使RB-6145对A549细胞的杀灭作用



RB-6145



(S) PD-144871



(R) PD-144872

增加近 2 倍,与 RB-92042X 合用,则抗癌作用亦有类似的增加,提示这种生物还原剂将有临床应用前景。据悉,今年 4 月份已开始进行 RB-6145 的临床研究。

2. KU-2285

KU-2285 是 2-硝基咪唑的 N-侧链被  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  取代的衍生物,日本京都大学报告了这类化合物对乏氧细胞的放射增敏作用和药代动力学的研究,结果见表 1。

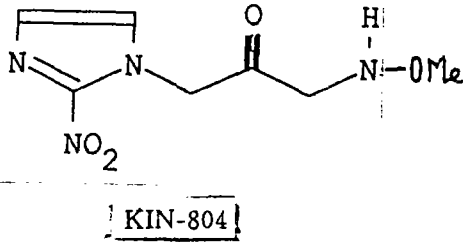
从表中的结果看出,KU-2285 具有较好的离体和整体放射增敏作用。其它的研究结果还表明,KU-2285 对一次或分次照射的 SCC VII 瘤具有再氧合的作用。100mg/kg 的 KU-2285 在 12Gy 一次照射前 30min 腹腔注射,其乏氧率的变化如下,对照为 10%,用药组 6h 时为 25%;12h 为 32%;24h 为 24%;72h 为 7.6%。分次照射(5Gy×3)时,在最后一次照射后 6h,对照与用药组为 33%,24h 时,用药组为 12%(对照组为 13%),说明在低剂量照射时,KU-2285 的再氧合作用不甚显著。药代动力学的研究结果,KU-2285 的生物半衰期比 SR-2508 短。

3. KIN-804

这是一种新的硝基咪唑类化合物,其化学分子结构为:

表 1. KU-类乏氧细胞增敏剂的离体与整体放射增敏活性

化合物	$-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ N 数	P 值	E1/2 (V)	离体 SER	整体 SER
KU-3205	3	0.058	-1.01	1.63(0.04)	1.27(0.08)
KU-3206	4	0.18	-1.04	1.58(0.03)	1.29(0.09)
KU-2285	2	0.25	-0.96	1.77(0.04)	1.35(0.037)
KU-3202	3	0.32	-0.96	1.81(0.06)	1.19(0.04)
KU-3207	4	0.51	-0.97	1.81(0.10)	1.19(0.07)



由日本大阪和京都大学联合研究表明,它具有较好的放射增敏作用。用离体微核分析法测出 KIN-804 在用药剂量为 0.1, 0.25, 1 和 5mmol/L 时的 SER 分别为 1.45, 1.61, 2.57 和 4.22(SCC VII 细胞), 1mmol/L 时对 EMT<sub>2</sub> 的 SER 为 1.96; 用染色体畸变测定 1mmol/L 时的 SER 为 1.78; 用整体-离体集落法测定浓度为 50, 100 和 200mg/kg 时 KIN-804 的 SER 分别为 1.24, 1.30 和 1.45; 用生长延

缓时间观察, 在 20Gy 时浓度为 100, 200mg/kg 的 KIN-804 之延缓时间为 16.5 和 19.1 天(单纯 20Gy 照射组为 8.2 天)。

KIN-804 的急性毒性试验结果显示, 其毒性小于 MISO, LD<sub>50/7</sub> 在腹腔注射时为 3.6g/kg。药代动力学研究表明, 在药物注射后 15min, 血浆中浓度为 183mg/L; 注射后 15, 30, 45min, 肿瘤组织中的药物浓度分别为 81, 79 和 66mg/kg; 脑组织的浓度则低于 20mg/kg。研究者认为, KIN-804 具有临床应用前景。

#### 4. RP-343

RP-343 是日本近期研究的又一种 2-硝基咪唑衍生物, 全名为 1-(1', 3', 4'-三羟基-2'-丁氧基) 甲基-2-硝基咪唑, 其毒性小于 RP-170 和 SR-2508, 具有放射增敏作用, 结果见下表。

表 2. 三种 2-硝基咪唑类化合物的物理、化学及生物学特性

化合物	结构	MW	E1/2	P	离体 SER mmol/L	注射剂量		整体 SER			LD <sub>50/14</sub> (g/kg)
						mg/kg	mmol/kg	离体法	TGT 法	TCD <sub>50</sub> 法	
RP-343	<chem>CC(O)C(O)C(O)C1=CN(C1)C(=O)O</chem>	247	-0.297	0.035	1.70	100	0.40	1.40	1.33	1.36	>76.0
RP-170	<chem>CC(O)C(O)C1=CN(C1)C(=O)O</chem>	217	-0.290	0.068	1.72	100	0.46	1.42	1.44	1.41	4.3
SR-2508	<chem>CC(O)C(O)C1=CN(C1)C(=O)O</chem>	214	-0.297	0.040	1.72	100	0.47	1.40	1.35	1.38	4.8

注: 1. 所有增敏剂均用静脉注射。2. LD<sub>50/14</sub> 为一次静脉注射后在 14 天内小鼠死亡 50% 所需药物浓度。

从表中不难看出, RP-343 的毒性大大小于 RP-170 和 SR-2508, 这是由于 RP-343 在脑组织中的浓度较低, 在 5% LD<sub>50</sub> 剂量时, RP-343、RP-170 和 SR-2508 的 SER 分别为 1.66, 1.59 和 1.56, RP-343 的增敏效应大于后两者, 它们的治疗危险度分别为 0.022, 0.033 和 0.036, 因此认为 RP-343 是一种新的可供临床静脉注射的乏氧细胞增敏剂。

## 二、氮氧化合物

这类研究以美国 Stanford 大学的 SR-

4233 及其类似物为代表。SR-4233 又名 Win59075 或 Tirapazamine, 因其分子内有两个  $=\overset{|}{N} \rightarrow O$  基因, 所以有明显的生物还原毒性作用。但英国 MRC Radiobiology Unit 的研究表明, 具有一个  $=\overset{|}{N} \rightarrow O$  基因的化合物(如 RB-90740) 也有相当的活性。英国 Bradford 大学研究认为, 脂肪链上的  $=\overset{|}{N} \rightarrow O$  也同样有生物还原活性(如 AQ4N), 而且其乏氧状况下的毒性大于有氧状况, 前者的 IC<sub>50</sub> 为 1 $\mu$ m, 后者为 10 $\mu$ m。

1. SR-4233

这是一种生物还原抗癌剂,对乏氧细胞具有高度的选择性,其主要原因是乏氧状况下在某些酶,例如细胞色素 P-450和 NADPH 细胞色素 P-450还原酶的作用下,通过单电子还原,将 SR-4233成为具有细胞毒性的自由基(FR·),导致 DNA 的损伤,双链断裂。由于氧分子的存在,可使其迅速氧化成原来母体化合物同时产生超氧阴离子,这种超氧阴

离子即成为有氧情况下 SR-4233的毒性原因。英国 Gray 实验室用四种人体肿瘤细胞进行离体实验的结果亦表明了 SR-4233具有较好的放射增敏与化学增敏作用。

在对 SR-4233衍生物的研究中发现,3-NH<sub>2</sub>被烷基取代而得到的3-烷基-1,2,4-苯三唑-1,4-氮氧基,能降低全身毒性,改善水溶性,且具有抗肿瘤的活性,结果见表3。

表3. SR-4233及其衍生物的各种特性

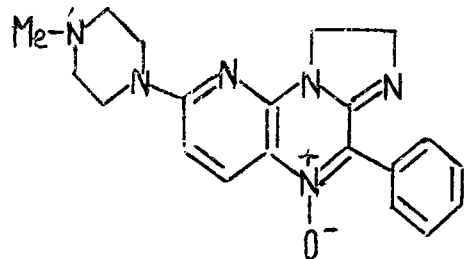
SR No.	R	溶解度 mmol/L (0.9%NaCl)	logP 值 (pH7.4缓冲液)	E1/2 (MV)	相对乏氧 毒性率	乏氧细胞 毒性率	最大耐受剂量 (mmol/kg)
4233	NH <sub>2</sub>	13.50	-0.32	-332	1.00	77	0.98
4718	Me	23.80	-0.22	-253	0.33	30	1.20
4895	Et	20.20	+0.28	-285	0.60	100	0.96
4898	Pr	11.70	+0.82	-282	0.50	112	1.28

SR-4233已进行临床 I、II 期试验。用 Balb/c 小鼠进行毒性和药代动力学的研究,结果表明,用 93~107mg/kg 范围内的剂量,在一次静脉注射后 30 秒钟,有 15%~20% 出现毒性反应,3~8 天后发生死亡,其 LD<sub>10</sub> = 98.4mg/kg; LD<sub>50</sub> = 101mg/kg; LD<sub>90</sub> = 104mg/kg。

在 SR-4233 的临床 I 期试验中,观察了三组成人晚期恶性肿瘤患者,第一组患者在照射期间多次给药(每次 9~20mg/m<sup>2</sup>,总剂量为 90~252mg/m<sup>2</sup>),第二组患者在照后一次给药(18~293mg/m<sup>2</sup>),第三组是在没有照射情况下一次给药(36~250mg/m<sup>2</sup>)。观察结果发现,多次给药或一次给药组均发生肌肉痉挛,特别是下肢,随后发展至手及躯干,但血液和生化检查未发现异常,电解质、镁、钙水平没有明显的变化,因此认为 SR-4233 用后虽发生肌痉挛,但患者能够忍受。

2. RB-90740

RB-90740 是一种新的生物还原细胞毒性药物,其化学结构式为:



RB-90740

用不同的哺乳动物细胞系进行离体实验研究,结果列于表4。

表4. RB-90740对各种细胞系的毒性研究

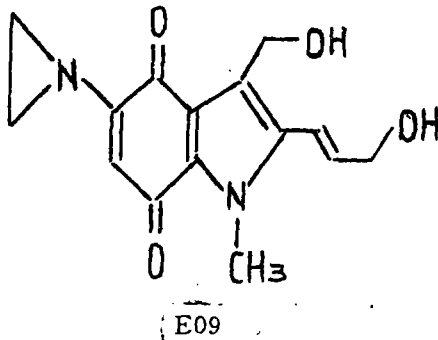
化合物	细胞系	C <sub>50</sub> (空气) C <sub>50</sub> (氮气空气/氮气)		
		mmol/L	mmol/L	毒性比
RB-90740	KHT	0.9	0.11	8.2
RB-90740	HT29	1.2	0.07	17.1
RB-90740	H460	2.8	0.15	18.7
RB-90740	H322	1.3	0.37	3.5
RB-90740	A549	2.6	0.18	14.4
RB-90740	MDA468	1.3	0.07	18.6
RB-90740	V79	0.8	0.05	16.0
RB-92816*	V79	0.4	0.4	1.0

\* RB-92816是 RB-90740完全还原的衍生物。

用荷 KHT 或 RIF-1 的雄性 C<sub>3</sub>H 小鼠进行药代动力学的研究得出, RB-90740 的  $t_{1/2\alpha} = 3\text{min}$ ,  $t_{1/2\beta} = 220\text{min}$ , 其血液中的浓度随时间呈直线下降, 但在肿瘤体内则能维持较长时间, 在用药后 24h 仍可检出, 而此时在血液中已检测不到, 这说明 RB-90740 有选择性地积蓄于肿瘤组织的作用。

### 三、醌类化合物

化学结构与自力霉素 C 相类似的 E09, 是醌类化合物, 它可通过抑制 DT-硫辛酰胺脱氢酶 (DT-diaphorase) 而产生生物活性, 其化学结构为:



DT-硫辛酰胺脱氢酶是一个重要的生物活性物, 在双电子还原过程中起作用, 而这种还原过程不被 O<sub>2</sub> 所逆转。由于不同细胞系中这种酶的含量不同, 因此 E09 的作用亦有明显差别。例如人结肠癌 HT29 细胞内 DT-硫辛酰胺脱氢酶的含量较高 (2154nmol/min/mg), 而 BE 细胞系列由于 NQ01 基因突变而使这种酶的活性没有检测出来, 所以 E09 对 HT29 细胞的生物还原活性十分明显。分子水平的研究表示, E09 可引起 DNA 的内部交联和链断裂, 其平均交联率为 0.308/10<sup>9</sup> 道尔顿 DNA, 链裂率为 2.60/10<sup>9</sup> 道尔顿 DNA。目前, E09 已在欧洲进入临床 I 期试验。

### 四、硝基三唑类化合物

这类化合物中, 研究最多的是日本的 AK-2123, 在这次会议中, 除了介绍实验性研

究工作外, 还较多地报道了其临床试验结果。

AK-2123 是一种亲电性的放射增敏剂, 具有明显的放射增敏作用, 近期研究还表明它有较好的化学增敏和热增敏作用。

日本 Hori Y 报告, 用小鼠白血病细胞系实验, 证实 AK-2123 具有直接杀灭癌细胞的作用, 对 L-1210, P-388 和 M-10 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 100μg/10ml, 100μg/10ml 和 40μg/ml。当 AK-2123 与阿霉素合用时, 对细胞的杀灭作用则大大增加, 因此认为 AK-2123 也是一种化学增敏剂。

AK-2123 的热增敏效应由天津肿瘤研究所报道, 用荷 MA737 的 TAI 小鼠进行实验性研究, 以肿瘤生长时间 (TGT) 作为观察指标。结果表明, 加热 (42.5℃ 加热 60min) 合并肿瘤内注射 15mg/鼠的 AK-2123, 则 TGT 由对照组的 7.45 ± 1.85 天增加至 16.3 ± 2.55 天, 有较显著的热增敏作用 (单纯加热治疗组的 TGT 为 13.90 ± 2.45 天)。

日本学者用 AK-2123 进行了各种实验性治疗方法的研究, 也得到了比较满意的效果, 结果见表 5 和表 6。

表 5. AK-2123 合并应用后对肿瘤双倍时间及荷瘤小鼠存活率的影响

实验组次	TGT(天)	平均存活天数
实验 1. 对照组	14.0	62.6 ± 12.9
单纯 HT	20.2	67.1 ± 4.4
AK-2123+HT	26.2	74.9 ± 13.8
照射 (15Gy)	32.2	82.6 ± 13.8
AK-2123+照射	37.7	89.0 ± 24.5
实验 2. 对照组	19.6	67.5 ± 12.1
单纯 cDDP	20.7	68.9 ± 8.0
AK-2123+cDDP	23.8	72.2 ± 11.8
单纯 HT	26.6	70.6 ± 12.8
AK-2123+HT	34.4	82.7 ± 19.1
cDDP+HT	33.1	72.5 ± 17.7
AK-2123+cDDP+HT	36.7	88.3 ± 27.5

注: 1. 实验用荷 MM46 瘤的 12 周龄 C<sub>3</sub>H/He 雌性小鼠

2. AK-2123 腹腔注射 200mg/kg 多次 (实验 2. 注

射一次)

3. HT 为局部加热(43℃, 30min)

4. cDDP 腹腔注射1.5mg/kg

表6 AK-2123对加热化学治疗的作用

实验组次	肿瘤生长 延缓天数
Pt(3mg/kg)	22
AK-2123+P.(1.5mg/kg)	30
LHT(局部热疗43℃, 60min)	3.5
P.(1.5mg/kg)+LHT	25
AK-2123+P.(1.5mg/kg)+LHT	45
AK-2123	无

上述两表说明,当 AK-2123与化疗药物及局部加热合并时,其效果最好。

AK-2123的临床试验结果大部分由我国学者报告,药代动力学的研究,其血浆中药物浓度在1, 2, 6, 9, 12和24h 分别为20.26, 27.73, 25.08, 15.15, 11.92和11.05 $\mu$ g/ml,其吸收、分布和排出的 $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\beta}$ 和 $T_{1/2\gamma}$ 分别为1.0863, 2.7546和35.2064h,总的分布体积 $V_d$ 为69.8462L。

临床上已对多种晚期癌症患者进行了试验,如肺癌、结肠癌、子宫颈癌,鼻咽癌和食管癌等,当放疗和化疗合并应用 AK-2123时,均显示一定的增敏效应。

除上述介绍的放射增敏剂和生物还原活性物以外,尚有其他增敏效应显著的化合物,如硝基苯类化合物,氮芥类衍生物,CM 以及BSO 等,因篇幅有限,不一一累述。通过化学修饰剂如 BW12C、BW589C 和苯胍啶嗪,调节血红蛋白携带氧的能力,造成组织进一步乏氧,以提高药物对乏氧细胞的选择性作用,仍引起与会学者的兴趣;光动力学疗法(Photodynamic Therapy, PDT)合并生物还原药物是一条新的提高疗效的途径;顺磁特征图像在整体生物效应研究中的应用将促进放射增敏及生物还原药物作用机理及生物学的研究。这些内容均引起广泛的注视。

第九届国际癌症治疗中的化学修饰剂会议将于1995年8月在英国牛津召开,主席为 Adams GE。

## ·简讯·

### 以毒攻毒——用辐射治疗辐射实验动物

切尔诺贝利核电站事故发生后,宇宙体辐射安全实验科研中心的科研人员受到外科及妇科使用紫外线照射法的启发,开始探索以辐射抗辐射的方法。

科研人员从试验家鼠体内取出少量血液,分别用0.05, 0.3和0.5Gy 的剂量照射,然后再把血液输回家鼠体内。1天或10天后,用致死剂量(9Gy)的射线同时照射血液经过处理的家鼠及对照组家鼠,结果,对照组家鼠的死亡率高达90%,而血液经照射的家鼠死亡仅为10%至60%。经反复实验后发现,用0.3Gy 剂量照射1昼夜的抗辐射效果最佳。

科研人员认为,第一次照射时引起溶于血浆中的各种复杂蛋白变形及细胞膜的破裂。衰变物质和变形蛋白输回动物体内时,起了警报作用,机体开始加紧合成新蛋白和细胞以弥补受到的伤害。所以当机体受到第2次照射时,尽管剂量加大,但机体有了准备,有了新合成的蛋白及新的血细胞。正因为如此,不少动物才免于死。

这种提高机体抗辐射能力的方法十分简便,只需把抽出的血液带着试管照射,然后再输回体内即可。不过,从动物试验到实际应用于人还有很大距离。

转摘自《参考消息》