

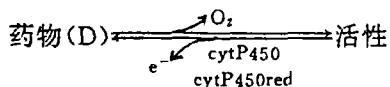
## 放射增敏作用机理

上海第二军医大学放射医学研究室 郑秀龙

第8届国际癌症治疗的化学修饰剂会议中约有1/4的论文涉及到研究放射增敏作用机制的问题。其中报告最多的是以英国MRC放射生物学研究所Adams为首, Glasgow大学的Workman及美国斯坦福大学的Brown等围绕生物还原作用机制进行的系列研究;其次,报告研究巯基在放射增敏机制中的作用也较多;其他报告则结合本身研究增敏剂的效果探讨了作用机制,工作比较分散。现分别简要介绍如下。

### 一、生物还原作用机制

Adams在会上介绍了一些乏氧细胞放射增敏剂如MISO, SR-2508, RSU-1069及RB-6145等亲电子硝基咪唑类化合物。它们均可增强肿瘤的放疗作用,并具有抗肿瘤效果;其次有机氮氧化合物如SR-4233在细胞内经生物还原成具有嵌入破坏DNA结构的活性物质。丝裂霉素C(MMC)是临床广泛应用的化疗药也是一种最早的典型的生物还原剂,但抗癌效果不佳,其乏氧细胞毒比(HCR)为2,即在有氧下杀灭相同细胞数所需药量与在乏氧下杀灭相同细胞数所需药量的比值较小。为提高HCR值,合成了系列MMC的类似物。其中E09效果较好。这些化合物必须在乏氧条件下和有还原酶如细胞色素P450(CytP450)系统及其还原酶(CytP450 res.), DT-心肌黄酶或其它还原酶存在下,方能通过单电子还原反应转变成具有细胞毒的活性产物;后者对氧敏感,易被氧化逆转成原形化合物而对正常组织有氧细胞无毒性。上述研究机制可将这类化合物在乏氧下的生物还原反应和有氧下氧化逆反应过程图解如下:



上述诱人的作用机制使人们设想能否从增加肿瘤的乏氧并且合并使用生物还原活性药物来提高癌症的放疗效果。前者研究了有关血管活性剂如黄酮乙酸、胍苯吡嗪及生物应答修饰剂干扰素等可阻断血流进入肿瘤造成肿瘤严重缺氧,促使药物经生物还原成活性产物。例如摄入黄酮乙酸合并服用SR-4233后,可还原成活性自由基杀灭癌细胞,增强了抑制肿瘤的生长。近来发现生物内皮组织中含有氮氧(NO)化合物,有松弛血管使组织缺氧的作用,Adams实验室又合成了氮氧合成酶的抑制剂硝基精氨酸。此药给荷SCC VII瘤小鼠摄入后,可增加肿瘤缺氧程度并证明肿瘤放射敏感性也随之下降。另外,也有从改变还原酶活性的化合物,如血氧化酶(一种乏氧诱导蛋白)可影响还原酶的活性而致还原活性药物再氧化失活。

根据生物还原作用机制原理设计出一些新型药物,其中效果较好的E09含有吡啶醌,它与MMC结构相似,已进入I期临床。经离体肠癌细胞株(HT-29, BE)集落培养与洗脱法分析DNA损伤试验结果表明, E09在乏氧下经DT-心肌黄酶的单电子还原作用,转变成E09活性自由基,继而抽氢氧化, DNA断链和交联损伤,同时细胞存活率也下降。但对氧很敏感,易氧化逆转成原形E09而无细胞毒性,因此对正常组织无毒性。Workman对已进入I期临床的SR-4233的生物还原作用机制及其对DNA损伤的研究作了不少工作,但该药有严重的肌痉挛毒性,因而临床试用受到限制。此外也有实验证明,硝基咪唑类化合物是在乏氧下的猴肾细胞内细胞色素还原酶作用下还原成中间活性产物并与DNA结合破坏结构而杀死细胞的,这些研究结果也说明了硝基咪唑类化合物有放射增敏和细胞毒双重作用。

## 二、巯基类化合物对辐射增敏作用的影响

众所周知,含巯基(-SH)化合物如半胱胺,WR-2721及GSH等均为抗放疗药,减轻辐射损伤,因而其在肿瘤内含量多少可能会影响对肿瘤的放射效应。对此,上海放研所金一尊、美国Rochester肿瘤研究中心Richardson等在离体V<sub>79</sub>细胞与视网膜细胞瘤细胞培养和整体带瘤动物试验中,经用GSH合成酶抑制剂丁胱亚磺酰亚胺(BSO)处理后,可降低组织细胞内巯基含量,并提高放射对细胞的杀死效应。瑞典Revez给荷黑色素瘤小鼠摄入BSO后,也降低了瘤内GSH含量,结合放射可使小鼠寿命延长一倍。但会议中也提到BSO可使正常组织巯基下降产生毒性的问题,还需要进一步研究解决。美、日、印度学者试验表明,放疗病人摄取GSH、WR-2721等巯基化合物可降低正常组织辐射损伤,减轻肿瘤患者的痛苦,他们主张研究放疗中如何减轻射线对正常组织的损伤,改善病人的生活质量也是需要解决的重要方面。

### 三、其它作用机制

这部分的工作主要是各实验室结合其研制的增敏剂进行了作用机制的研究。现择其要者简述如下。

#### 1. 细胞膜的辐射防护机制

印度生命科学院研究了吩噻嗪、氯丙嗪及异丙嗪等镇定剂对红细胞膜的辐射保护作用,认为主要是通过抑制膜上的Ca<sup>2+</sup>释放而保护了膜结合乙酰胆碱酯酶E的活力不变,保护膜功能的完整性,从而改进了放疗作用。

#### 2. 阻断细胞周期与辐射增敏作用

美国Mittchell等在临床上对肺癌和卵巢癌化疗有效的天然植物药Taxol进行了作用机制的研究,认为周期不同步的癌细胞对辐射敏感性不同,Taxol可阻断不同周期的癌细胞停止在对射线敏感的G<sub>2</sub>/M相,增强了辐射杀灭癌细胞的效果。

#### 3. 多聚(腺嘌呤二磷酸核糖)[poly(ADP-ribose)]合成抑制与抑制两种类型的潜在性致死损伤修复(PLDR)

日本Utsumi和美国Elkind等最近研究发现辐射V<sub>79</sub>细胞可引起快和慢两种类型的PLDR,这在坪期和对数期V<sub>79</sub>细胞中均存在。3-氨基苯甲酰胺(3-ABA)为poly(ADP-ribose)合成抑制剂。照后细胞与3-ABA保温可抑制两种PLDR。低浓度3-ABA能抑制慢型PLDR;而高浓度则可抑制快型PLDR。他们新合成的抑制剂phtalhydrozide也抑制PLDR。因而多聚腺嘌呤二磷酸核糖的合成对受照哺乳细胞的潜在性致死损伤修复起重要作用。

## WR-2721

上海医科大学肿瘤医院 刘泰福

在第8届国际癌症治疗的化学修饰剂会议的第一天下午,非正式地召开了一次专题讨论WR-2721的会议。来自世界各地的参加者约60人。讨论内容为WR-2721(又名ami-fofostine,ethiofos,YM-08310)的现状和前景。

Yuhas最先报道WR-2721能对正常组

织起保护作用,而对肿瘤组织的作用不大(1969年)。虽然多年来在WR-2721对正常组织与肿瘤组织的作用差异上做了大量的工作,但意见尚不一致。

本次讨论会对WR-2721从三个方面进行了介绍和研讨:①正常组织的保护效应与