

## · 综述与编译 ·

## 金属络合物用于放射增敏研究的进展

中国医学科学院放射医学研究所(天津, 300192) 胡 璧 综述

**摘要:**金属络合物能改变电离辐射对生物的效应,它们用于放射增敏研究是近年来新开拓的一个领域。本文就研究较多的铂、钨、铜、镉等络合物及卟啉金属络合物的放射增敏作用及应用作一概括性介绍,可供提高肿瘤放疗疗效基础研究和临床应用参考。

**关键词:**金属络合物 放射增敏

金属络合物用于放射增敏研究是近年来新开拓的一个领域。某些金属络合物对哺乳动物细胞或细菌具有一定的放射增敏作用。这些金属络合物包括 Ag(I)、Cu(I)、Cu(II)、Zn(II)、Hg(II)、Rh(II)、Pt(II)、Ru(III)、Co(III)、Fe(III)以及物化性质介于金属与非金属之间的 Ge(IV)络合物等。金属络合物中的金属离子,能增加辐射所引起的 DNA 断裂,并在还原剂和分子氧或过氧化氢存在下,对许多细胞产生毒性作用,现就研究较多的此类药物概括介绍于下。

## 1 铂络合物

### 1.1 顺铂

顺铂亦称顺氯氨铂(Cis-diamine dichloroplatinum, cis-DDP),分子式为  $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ 。

严格地说,顺铂是一种无机络合物,作为抗癌药,已在临床上广泛应用。选择顺铂作为放射增敏剂用于临床有以下理由:①顺铂本身是细胞毒药物,能杀伤肿瘤细胞,它释放氯后可使 DNA 横向连结,抑制细胞的修复<sup>[1]</sup>;②离体、整体生物实验显示顺铂有放射增敏作用<sup>[2]</sup>;③不加重对正常组织的放射损伤<sup>[3]</sup>;④顺铂加照射,二者的毒性和副作用不叠加,并不显著增加 X 射线引起的致突作用<sup>[4]</sup>。

国外曾将顺铂合并放疗用于头颈部肿瘤、脑瘤和膀胱癌,80年代中期时,尚不能得

出有增敏作用的结论<sup>[2]</sup>。近年来继续进行深入研究表明,其对局部进展性颈部肿瘤有很好的疗效,但对胃肠的毒副作用大<sup>[5]</sup>。国内有的学者曾报告,每周给予顺铂两次,每次 20mg,合并放疗,每周 5 次,每次肿瘤照射剂量 1.8~2Gy,总照射剂量为 55~70Gy,对肺鳞状上皮癌、小细胞肺癌、食管癌、鼻咽癌、喉癌均有较好的放疗增敏效果<sup>[6]</sup>。采用综合治疗措施,又可进一步提高增敏效果。例如将顺铂合并放疗及热疗,此方案对头颈部肿瘤的治疗有很好的疗效,CR 为 72.2%,PR 为 16.6%,NR 为 11%,而局部急性毒性轻微<sup>[7]</sup>。又如对转移和再发性肿瘤病人,以顺铂加普鲁卡因和一定照射剂量合并应用,治疗组疗效为 53.7%,而单纯照射对照组疗效为 29.2%;若用  $\text{RD}_{50}$ (肿瘤体积减少 50%)来评价,则单纯照射对照组照射剂量为 27.4Gy,治疗组照射剂量为 15Gy,增敏比为 1.83<sup>[8]</sup>。

顺铂的异构物 Trans-DDP,毒性较顺铂低。离体实验表明,它对乏氧 V79 细胞有增敏作用,低剂量(0~4Gy)时的增敏比优于高剂量(4~25Gy),分别为 2.2 和 1.5。它主要作用于细胞存活曲线的肩区。这是该药的一个特点<sup>[9]</sup>。

### 1.2 碳铂(Carboplatin)

化学名为顺二氨络-1,1-环烷二羧酸铂(II)。碳铂的抗癌活性与顺铂相似,但毒性明显较低,它是一个烷化剂,主要引起 DNA 链

间及链内交联,破坏 DNA 分子。曾观察碳铂作为放射增敏剂的治疗效果。选用未接受过化疗、放疗或手术治疗的患者,静注含碳铂 30mg 或 50mg,每周 3 次,或静脉滴注碳铂 100mg 的 500ml 生理盐水溶液,每周 1 次,照前给药,照射剂量 40~60Gy/4~6 周,对肺癌、食道癌、颈部转移癌有一定的放射增敏作用,药物合并放疗组有效率为 88.9%,而单

纯照射组有效率为 55.6%<sup>[10]</sup>。

### 1.3 含有有机配体的铂络合物

把具有放射增敏作用的分子作为配体与铂络合,所生成的产物作为载体,增强铂与 DNA 的结合,使细胞靶分子部位的增敏药物浓度增加,从而增加对肿瘤细胞的毒性作用,表 1 列出了四种铂络合物对离体 EMT 6 细胞的放射增敏作用<sup>[11]</sup>。

表 1 铂络合物对体外 EMT 6 细胞 X 射线照射时的增敏作用

铂络合物*	配体	药物浓度(μmol/L)	DMF	
			乏氧	有氧**
NIPT		200	1.5	—
		400	2.1	—
Plant	2-硝基咪唑	400	1.5	—
		200	1.5	—
Plato	2-氨基-5-硝基噻唑	400	1.8	—
		200	1.4	—
Pyppt	1,2-二氨基-4-硝基苯	400	1.6	—
		400	2.0	—
	吡啶	400	1.3	—
		400	1.7	—
		400	—**	—

\* NIPT:反式-双(2-硝基咪唑)二氯化铂; Plant:反式-双(2-氨基-5-硝基噻唑)二氯化铂; Plato:顺式-(1,2-二氨基-4-硝基苯)二氯化铂; Pyppt:顺式-二吡啶二氯化铂。 \*\* —:无增敏作用

由上表可看出,这四种铂络合物于不同药物浓度时对乏氧 EMT 6 细胞显示不同程度的放射增敏作用,DMF(剂量降低系数)为 1.5~2.1,而对有氧的 EMT 6 细胞无增敏作用。铂络合物的放射增敏作用优于相当的配体,是由于这类络合物比其配体具有较好的水溶性之故。一般,反式铂络合物比顺式铂络合物毒性低,Plato 除对乏氧细胞有放射增敏作用外,还可用作乏氧细胞选择毒性药物。

用顺铂与 4(5)-硝基咪唑络合,生成两个异构物 cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(5-NO<sub>2</sub>Im)] 和 cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(4-NO<sub>2</sub>Im)]。前者对乏氧的中国仓鼠卵巢细胞的放射增敏作用优于后者,增敏比分别为 1.28 和 1.16,而配体 4

(5)-硝基咪唑及对照药甲硝唑的增敏比分别为 1.18 和 1.11<sup>[12]</sup>。

用铂与有效增敏剂 MISO 络合,生成 Pt(MISO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 Pt(MISO)NH<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> 增敏作用增强,特别是后者,增敏效应显著<sup>[13]</sup>。

### 1.4 铂染料络合物

用氯亚铂酸盐和带有正电荷的有机分子作用制得的铂染料络合物 Pt(Rh-123)<sub>2</sub>(铂-若丹明)、Pt027、PtSA、PtDeca,它们的化学结构式如图 1 所示。

离体放射增敏实验用人的头颈部鳞癌细胞株 SCC-25 和 SCC-25/CP,铂络合物的剂量为杀死 50%~90% 细胞所需的药物浓度,对乏氧肿瘤细胞的放射增敏作用如表 2 所示。

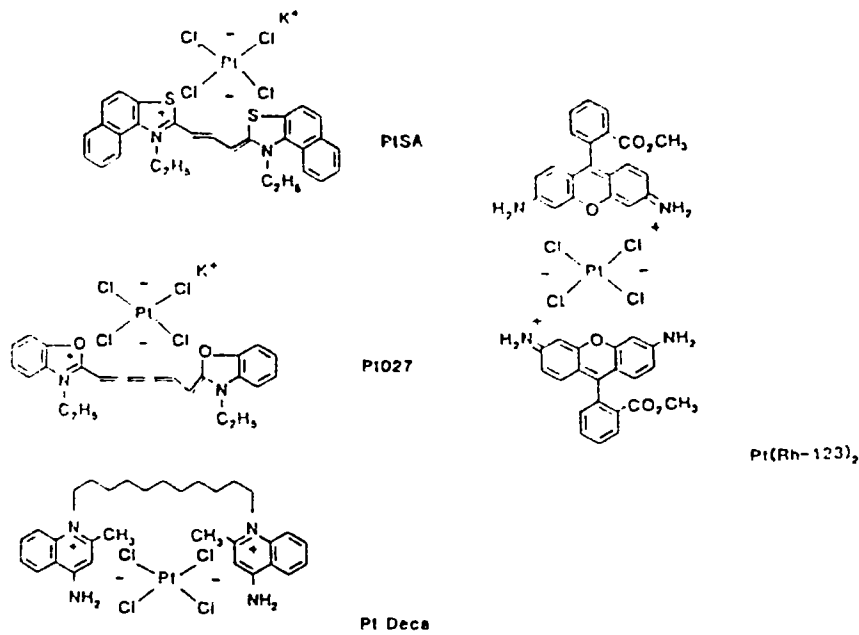


图1 铂染料络合物

表2 铂染料络合物对人头颈部鳞癌细胞 SCC-25 和 SCC-25/CP 的放射增敏作用

药 物	药物浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	DMF	
		SCC 细胞株	SCC-25/CP 细胞株
Pt(Rh-123)	100	2.7	2.6
Pt027	100	2.2	2.6
PtSA	10	2.2	2.0
Pt-Decca	50	1.8	1.9

整体放射增敏实验系将 Lewis 肺癌细胞皮下接种于 B6D<sub>2</sub>F<sub>1</sub>/J 雄鼠腿上,当瘤体积达 50mm<sup>3</sup> 时,给小鼠腹腔注射铂染料络合物,1 小时后给予<sup>137</sup>Cs  $\gamma$  射线局部照射 10、20、

30Gy,记录各种肿瘤体积达 500mm<sup>3</sup> 时的天数,用 Basic 程序进行肿瘤生长延缓分析,求出 DMF 值,铂染料络合物肿瘤生长延缓作用如表 3 所示<sup>[14]</sup>。

表3 铂染料络合物对肿瘤生长的延缓作用

药 物	剂量(mg/kg)	肿瘤生长延缓(天)			DMF*
		10Gy	20Gy	30Gy	
对照	—	1.6	6.2	8.8	—
Pt(Rh-123)	100	4.9	11.5	18.2	1.8
	200	7.9	25.5	31.6	2.9
Pt027	50	4.2	10.2	16.5	1.7
PtSA**	10	3.6	9.4	14.7	1.4
Pt-Decca	50	3.8	9.5	15.1	1.5

\* DMF:照射对照组肿瘤生长与药物治疗组肿瘤生长 6 天后之比

\*\* PTSA:本身有抗肿瘤作用(肿瘤生长延缓为 1.5 天),本方案中已从总的肿瘤生长延缓天数中扣除

由于 Pt(Rh-123)<sub>2</sub> 是这类络合物在体内毒性最低的一个,对此络合物进行了较详细的研究<sup>[15]</sup>,采用整体/离体存活分析,观察了 Pt(Rh-123)<sub>2</sub> 对 FSallC 纤维肉瘤的放射增敏作用,照前 1 小时腹腔给予 100mg/kg Pt(Rh-123)<sub>2</sub>,给药照射组与单纯照射组两条线的斜率比为 DMF,其值为 1.51. 此外还观察了分次照射对荷 Lewis 肺癌 C57BL/6J 小鼠肿瘤生长延缓的效果.实验分两个方案:方案 1 为每日照射 2 次,每次照射 3Gy,每日腹腔给予 Pt(Rh-123)<sub>2</sub> 25mg/kg,药物总剂量为 75mg/kg,与单纯分次照射组相比,DMF 为 1.8;方案 2 为每日照射 2、3 或 4Gy,共 5 日,第 1、3、5 天腹腔给予 Pt(Rh-123)<sub>2</sub> 25mg/kg 或每日给予 15mg/kg,照前 1 小时给药,药物

总剂量为 75mg/kg,隔日给药组 DMF 为 1.5,每日给药组 DMF 为 1.25. 此外,肿瘤生长延缓效应与药物的剂量有关,一次给予 Pt(Rh-123)<sub>2</sub> 200mg/kg,对 Lewis 肺癌的 DMF 可达 2.9. 因而,适当加大药物剂量,治疗效果可能会好些.

### 2 钆络合物

把金属钆作为放射增敏剂的载体,设计和研制了新的钆增敏剂,利用顺式二氯化钆(二甲基亚砜)<sub>2</sub> 作为前体化合物和适量的硝基咪唑类反应,得到相应的二氯化钆(二甲基亚砜)<sub>2</sub>(硝基咪唑)<sub>2</sub> 络合物.利用中国仓鼠卵巢细胞研究了此类络合物的放射增敏作用和毒性<sup>[16]</sup>,结果列于表 4.

表 4 钆络合物及其配体的毒性、SER、还原电势及 NPSH 消耗值

	配体(400μmol/L)				钆络合物(200μmol/L)			
	毒性*	SER**	半波还原电位(mV)	%NPSH 消耗	毒性*	SER**	半波还原电位(mV)	%NPSH 消耗
甲硝唑	0.80	1.1	-520	0	0.79	1.2	-490	0
MISO	0.75	1.3	-400	15	0.77	1.4	-385	25
2-硝基咪唑	0.003	1.3	-445	38	0.5	1.4	-290, -435	0
4-硝基咪唑	0.05	1.2	-685	23	0.1	1.6	-355, -615	0

\* 乏氧情况下 37℃、4 小时的细胞生长效率

\*\* 增敏比

### 3 铜络合物

非咯啉和联吡啶的铜络合物曾表明对细菌、海藻类和肿瘤细胞有毒性作用,络合物中

的二价铜,在射线作用下,可引起胸腺嘧啶降解,并敏化哺乳动物细胞,引起细胞死亡. O'Hara<sup>[17]</sup>曾报道了一系列联吡啶和非咯啉铜络合物,它们的结构式如下:

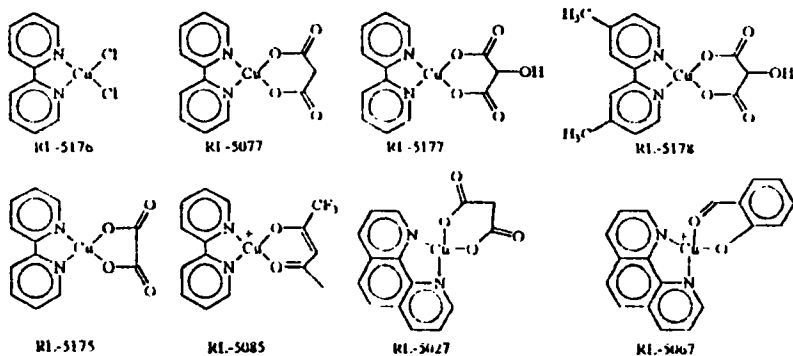


图 2 铜络合物化学结构

此类络合物对 V 79 中国仓鼠成纤维细胞的毒性以及在有氧和乏氧下的放射增敏作用见表 5。由表 5 可看出,此类中最有效的铜络合物以相等药物浓度进行比较时,增敏效果十倍于已知有效增敏药 SR-2508。在所研

究的化合物中,RL5177 和 RL5178 这两个化合物活性不同,可能是由于联吡啶部分有两个给电子的甲基,增加了分子的脂溶性,从而使药物更易进入细胞。

表 5 铜络合物对 V79 细胞的毒性和放射增敏作用

RL 化合物编号	细胞毒性 (IC <sub>50</sub> μmol/L)*		试验用浓度 (μmol/L)	放射增敏作用			
	乏 氧	有 氧		乏 氧		有 氧	
				SF**	SER	SF	SER
5077	100~200	>500	100	0.90	1.80	1.00	1.05
5178	>100	100~200	100	1.00	2.10	1.00	1.09
5177	>100	100~500	100	1.00	1.30	1.00	1.00
5175	300~400	>500	100	0.79	1.00	0.81	1.00
5176	>100	100~500	100	0.68	1.00	0.75	1.11
5085	10~25	10~25	10	0.94	1.14	0.98	1.03
5027	50~100	100~250	25	0.87	1.71	0.93	1.20
5067	25~50	50~100	25	0.94	1.76	1.00	1.28
SR-2508	>5 000		1 000	1.00	1.45		

\* IC<sub>50</sub>μmol/L: 药物在 HBSS 溶液中作用 75 分钟, 50% 细胞存活时的浓度

\*\* SF: 存活率, 药物作用 75 分钟后细胞的存活数

选用离体实验放射增敏作用较好的三个铜络合物 RL5077、RL5067 和 RL5027 以荷乳腺癌 MTG-B 的 C3H/HEJ 小鼠进行整体实验, 局部照射肿瘤 20Gy 前 15 分钟腹腔注射药物, 测定肿瘤生长延缓作用。结果表明, RL5077 在较低浓度时增敏作用大于较高浓度, 增敏比与 SR-2508 相似。

#### 4 卟啉金属络合物

人工合成的卟啉金属络合物, 主要用于肿瘤磁共振成像及光敏剂的研究。近年来还观察了它们的放射增敏作用, 这类络合物的化学结构见图 3。

结构式中的 X 为阳离子或阴离子基团, 所选用的金属有锰、铁、钴、镍、铜、锌、锡、铈、钇。曾研究了此类络合物对中国仓鼠成纤维细胞 V79N 乏氧及有氧时的放射增敏作用, 结果表明该类络合物具有不同程度的放射增

敏作用, 其中以 CoTMPyP (阳离子型) 及 CoTPPS (阴离子型) 增敏作用最好, 100μmol/L 药物浓度时乏氧增敏比分别为 2.4 和 2.3, 有氧增敏比为 1.2。而有效增敏

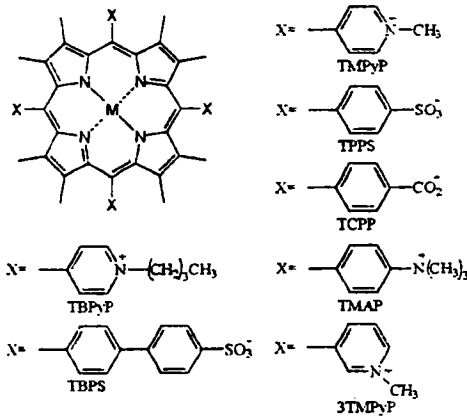
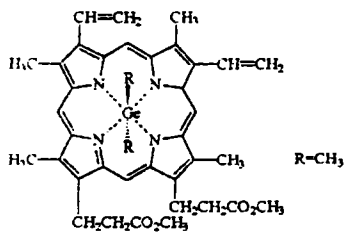


图 3 卟啉金属络合物化学结构

剂 MISO 和 SR-2508 的增敏比分别为 1.5 (300μmol/L)和 1.9(1mmol/L)<sup>[18]</sup>。

物化性质介于金属与非金属之间的锗也能与卟啉环上的氮成配价键,制得卟啉锗,它的化学结构式如下:



离体和整体实验表明,卟啉锗在 X 射线照射下,对 256 型癌肉瘤、IMC 肿瘤和黑色素瘤 B16 具有一定的杀伤作用。动物实验中,6 只带 256 型癌肉瘤的鼠经给药照射后完全治愈。对 IMC 肿瘤的治愈率为 16%,对黑色素瘤 B16 的治愈率为 67%<sup>[19]</sup>。但它对正常细胞也有杀伤作用,且具有皮肤过敏反应。

### 5 锗络合物及含锗化合物

#### 5.1 氨基酸锗络合物

糜福顺<sup>[20]</sup>报道了三个氨基酸锗络合物对 HeLa-S<sub>3</sub> 细胞的放射增敏作用,药物浓度为 1/10~1/5 LD<sub>50</sub>时,放射增敏比为 1.21~1.68。

#### 5.2 锗-132

化学名称为羧乙基锗倍半氧化物,锗与有机分子的连结是以共价键的方式。锗-132 是一个聚合物,聚合度大小对生物活性有一定影响,它具有免疫调节、防癌、抗癌等作用。近年来曾观察了该药的放射增敏作用。对 HeLa 细胞的放射增敏比为 1.43<sup>[21]</sup>。以离体培养的 CHO 细胞微核率的变化及荷 S<sub>180</sub> 小鼠的整体实验,用不同剂量 γ 射线照射,对不同浓度的锗-132 以及不同给药途径等方面研究了该药的放射增敏作用,结果表明整体、离体的增敏比分别为 1.22 和 1.18<sup>[22]</sup>。锗-

132 对荷 Lewis 肺癌的 C57BL/6 小鼠也具有放射增敏作用,100mg/kg 剂量组增敏效果显著,但不随药物浓度增加而增强,其增敏效应可能存在一个一定浓度范围,超出此范围内的药物浓度,其增敏效应反而降低<sup>[23]</sup>。临床观察表明:锗-132 合并放疗组有效率为 73.53%(22/34),单纯放疗组有效率为 53.66%(22/41),两组经统计学处理有明显差异。初步结果表明,锗-132 提高了对原发性支气管肺鳞癌放射治疗的近期疗效<sup>[23]</sup>。倍半氧化物毒性甚微,且具有免疫调节作用,是一类值得探索的新类型放射增敏剂。

金属络合物能改变放射效应,它们的放射增敏作用与引入的金属和配体有密切关系。不同的金属和配体可影响这类络合物的氧化还原性、溶解度、分配系数和分子内的摄入以及对 DNA 的应答,这些因素都能影响放射增敏效果。有些金属络合物的毒性常低于其配体,合并放疗能提高对肿瘤的疗效。因此,研究此类药物,发掘新的放射增敏剂是有希望的。目前,虽对这类药物改变辐射效应的机理做了些探讨,但还很不清楚,有待深入研究。相信在不久的将来将会取得瞩目的进展。

### 参 考 文 献

- 1 Zwelling LA et al: Cancer Res, 1979; 39(2): 365-369
- 2 Nias AHW. Int J Radiat Biol, 1985; 48(3): 297
- 3 Zak MD. Strahlentherapie, 1971; 142: 112
- 4 Nagy B et al. In: Fielden EM et al. eds. Radiation Research Vol 1; Proceedings of the 8th international congress of radiation research, New York, N. Y. Talor and Francis, Inc, 1988; 136
- 5 Souhami L et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 27(4): 871-878
- 6 鲍云华等. 中华放射医学与防护杂志, 1988; 8(6): 447
- 7 Amichotti M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 26(5): 801-807
- 8 Zhou MC et al. The 4th China-Japan bilateral

- symposium on radiosensitization, Cheng De, China, 1991:7
- 9 Skov KA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989;16(5):1281-1284
- 10 Xu X et al. The 4th China-Japan bilateral symposium on radiosensitization, Cheng De, China, 1991:10
- 11 Teicher BA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11(5):937-941
- 12 Skov KA et al. Int J Radiat Biol, 1990;57(5):947-958
- 13 Skov KA et al. In: Fielden EM et al. eds. Radiation Research Vol 1 Proceedings of the 8th international congress of radiation research, New York, N. Y. Taylor and Francis, Inc 1988:244
- 14 Teicher BA et al. Radiat Res, 1987;109(1):58
- 15 Teicher BA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987;13(8):1217-1224
- 16 Chan PKL et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986;12(7):1059-1062
- 17 O'Hara JA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992;22(3):607-612
- 18 O'Hara JA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989;16(4):1049-1052
- 19 Hamari Yakuhin Kogyo KK. JP82-011985, 1982
- 20 糜福顺等. 中国放射肿瘤学, 1991;5(2):115
- 21 王士贤等. 天津医药, 1985;12:729-732
- 22 孟祥顺等. 辐射研究与辐射工艺学报, 1991;9(3):173-177
- 23 韩波等. 全国第二届锶研讨会论文集, 1993;61

(收稿日期 1994-12-29)

## 生物还原活性物的研究进展

上海医科大学放射医学研究所(上海, 200032) 金一尊 综述  
中国医学科学院放射医学研究所(天津, 300192) 胡壁 审校

**摘要:**生物还原活性物是一类通过在生物体内还原而产生活性的化合物,这是放射增敏研究领域较为活跃的内容。本文就国内外研究较多的几种生物还原活性物及其它醌类化合物的化学结构、生物学活性、作用机理等进行综述,并介绍SR-4233的临床研究结果。

**关键词:**生物还原活性物 放射增敏

### 1 概况

从研究亲电子的放射增敏剂发展到双功能性(具亲电子性和生物还原活性)的放射增敏剂,已有十余年的历程。以2-硝基咪唑类化合物RSU-1069为代表的双功能性化合物<sup>[1]</sup>,除了它的亲电子性外,尚具有生物还原活性作用。通过这两种作用相加增强了对肿瘤细胞的杀灭作用(比亲电子性的放射增敏剂MISO增强10倍),但RSU-1069的毒副作用仍然很大,不能在临床上应用。

在上述研究基础上发展起来的生物还原活性药物是以提高对肿瘤组织内抗辐射的乏

氧细胞的细胞毒性作用为主的一类增敏药物。Adams<sup>[2]</sup>在第八届国际化学修饰剂的癌症治疗中的生物还原药物报告及1994年8月在美国加州召开的首次生物还原药物活性的国际会议可以看出,国际上已将生物还原药物作为放射增敏研究领域内十分重要的研究内容。

### 2 生物还原活性化合物

#### 2.1 RSU-1069

中文名为1-(2-硝基咪唑)-3-氮丙啶丙醇-2,英文名为1-(2-nitroimidazolyl)-3-aziridino-2-propanol,其增敏比(SER)为1.6