

- 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^[1],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^[2]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

时的化合物浓度为 0.075mmol/L,当浓度为 0.2mmol/L 时,其 SER 为 2.2. RSU-1069 对乏氧细胞的毒性比对有氧细胞大 4.3~5.0 倍^[3]. 下表列出 RSU-1069 对不同细胞系的毒性作用.

表 1 RSU-1069 的细胞毒作用

细胞系	C _{有氧} *	C _{乏氧} **	C _{有氧} /C _{乏氧}
CHO-K ₁	0.49	0.098	5.0
V79	0.75	0.015	50.0
irs-1	0.075	0.0075	10.0
Irs-2	0.39	0.014	27.0
irs-3	0.2	0.01	20.0

*C_{有氧}为有氧情况下药物毒性浓度(mmol/L)

**C_{乏氧}为乏氧情况下药物毒性浓度(mmol/L)

RSU-1069 在离体细胞和整体动物试验中的放射增敏作用及其选择性的乏氧细胞毒性都十分明显,但是在其进入临床试验时,观察到它的毒副作用特别是对胃肠道的作用较大,因此未能在临床继续试验,然而其双功能性则启示研究者们有必要在此基础上以 RSU-1069 为母体进行化学结构的改造^[4],表 2 列出各化合物的化学结构及它们的最大耐受剂量(用 C3H/He 小鼠腹腔给药).

从表 2 所列的结果证实,这些改造后的化合物,它们的 MTD 均大于母体化合物的 MTD,其中尤以无烷基侧链的 RB-6170 毒性最小,MTD 为 3.9mmol/kg,比 RSU-1069 的最大耐受剂量 0.4mmol/kg 大近 10 倍.此外 RB-6171 的毒性亦较小,其 MTD 为

表 2 RSU-1069 及其类似物的化学结构及其最大耐受剂量(MTD)

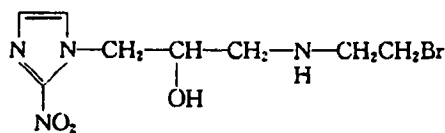
化合物编号							MTD(mmol/kg)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	
RSU-1069							0.4
RB-6170	H	H	H	H	H	Cl	3.9
RB-6171	CH ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	3.0
RB-6172	CH ₃	H	H	CH ₃	Br	Br	1.0
RB-6173	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	Cl	0.8
RB-6174	CH ₃	CH ₃	H	H	Br	Br	1.0
RB-6175	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	1.3
RB-6176	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br	Br	0.7
RB-6144	H	H	H	H	Cl	Cl	1.5
RB-6145	H	H	H	H	Br	Br	1.0

3.0mmol/kg.

Jenkins 等^[1]设计并化学合成了 22 个 RSU-1069 类似物,也表明它们的毒性小于母体化合物,而且对乏氧情况下通过还原所产生的细胞毒性作用也较 RSU-1069 为强,说明通过化学结构的改变,可使原化合物的毒性降低,生物学效应的研究仍显示它们的增敏作用.

2.2 RB-6145

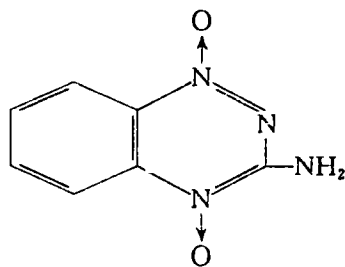
中文名为 α{[(2-溴乙基)氨基]甲基}-2-硝基-1-H-咪唑-1-乙醇,英文名为 α{[2-bromoethyl) amino] methyl}-2-nitro-1-H-imidazole-1-ethanol,是 RSU-1069 的氮丙啶开环后的衍生物,化学结构为:



近期研究发现它有两种异构体,R型的PD-144872(或称RB-92042X)和S型的PD-144871(或称RB-92043X)。对荷 SCC VII 瘤的整体动物的实验中,观察到在 20Gy X 射线照射时合并用药效果较好,而两种对映体均优于 RB-6145^[5],当其与化学药物4-羟基过氧环磷酰胺合用时,可提高增敏效应1.5到1.7倍;与 CCNU(环己亚硝脲)合用则可使其对 A₅₄₉人腺癌细胞的杀灭增加近两倍。目前此化合物已进入临床 I 期观察,结果尚未见报道。

2.3 SR-4233

又名 Win 59075 或 Tirapazamine,中文名为3-氨基-1,2,4-苯并三唑-1,4-二氧化物,英文名为3-amino-1,2,4-benzotriazine-1,4-dioxide,化学结构式如下:



SR-4233对 CHO、SCCVII、A₅₄₉、RIF-1 等7种人和小鼠的正常及肿瘤细胞离体实验结果表明,对乏氧细胞有选择性毒性:小鼠和仓鼠细胞系在其乏氧下的细胞毒性比有氧情况下大75~200倍,对人体细胞系,则大15~50倍^[6]。Zeman 等^[7]对 SR-4233及其同系物的结构和生物活性之间的关系进行了极为系统的研究,得出各化合物的水溶性、P 值、亲电性(用半波电位 E_{1/2}mV 表示)、相对乏氧毒性(RHT)、乏氧细胞毒性比(HCR)、氧耗率和 LD₅₀(mmol/kg)的结果,表明 SR-4233类化合物均具有一定的生物活性作用,特别是在乏氧情况下通过还原所产生的活性。Dorie 等^[8]研究在与放射(分次照射)合并时的生物活性:当用2.5Gy 每日照射两次,每次照射前半小时腹腔注射0.12mmol/kg SR-4233可显著性地提高对 KHT 和 SCC VII 种瘤(C3H/

Km 荷瘤小鼠)的作用。此外,它对肿瘤生长延缓的效果优于 SR-2508。

研究表明,SR-4233与照射合用时,对三种实验肿瘤(KHT、RIF-1、SCCVII)生长延缓天数均最长,尤其是对 SCC VII 其延缓天数达34.9天,而且其中两实验小鼠的肿瘤完全消失;单纯照射组中延缓天数以 RIF-1的15.6天为长,但远远小于 SR4233+照射组^[9],结果也表明了亲电子的 SR-2508,在与照射合并时的作用均逊于 SR-4233组,这说明 SR-4233的生物还原活性作用比较大。

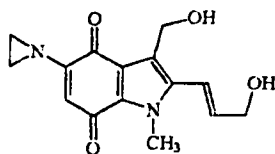
SR-4233的生物学效应主要是引起 DNA 的单键断裂,其断裂程度大于单纯射线照射所引起的单键断裂。另外,在乏氧情况下,SR-4233能发生还原作用,在生成代谢产物 SR-4317的同时也产生了活性极强的·OH 自由基,这已用 ESR(电子自旋共振)通过自由基捕捉剂 DMSO 得到证实,·OH 自由基能引起生物体内一系列连锁反应,从而造成更大的损伤。

改变 SR-4233的化学结构而得的 RB-90740,是分子内具有一个 $\text{=N}\rightarrow\text{O}$ (氮氧基)的化合物,英国 MRC Radiobiology Unit^[10]用各种不同的哺乳动物细胞系进行离体研究,表明也具有较好的生物活性,其完全还原后的化合物 RB-92816具有更好的作用。用荷 KHT 或 RIF-1瘤的雄性 C3H 小鼠进行药代动力学的研究表明,RB-90740能选择性地蓄积于肿瘤组织,这在临床上有较大的意义。

2.4 其它

2.4.1 E09

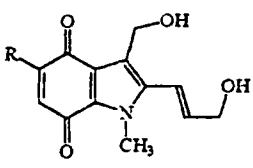
是一种醌类化合物,英文名为3-hydroxymethyl-5-aziridinyl-1-methyl-2(1H-indole-4,7-dione)prop-β-en-α-ol,化学结构式:



它能增强对乏氧细胞的毒性作用,因此具有较好的放射增敏作用,例如在10Gy照射后立即腹腔注射不同剂量的E09至荷KHT瘤的C3H小鼠内,有放射增敏效应。这是由于体内的DT-黄递酶还原E09而使其产生细胞毒

性作用。Bailey等^[11]通过DT-黄递酶还原速率的测定观察了其对细胞毒的相关性(用ID₅₀mmol/L作为细胞毒性指标),表3为实验结果。

表3 E09及其同系物对DT-黄递酶的还原速率及细胞毒性

基本结构	同系物名称	R	还原速率*	ID ₅₀ (μmol/L)	
			Walker 细胞	Walker 细胞**	HT29***
	E09	N	100	0.000039	0.015
	E07	OCH ₃	64	1.2	1.4
	E08	N-CH ₃	4.3	未测	0.8
	E05A	NHCH ₂ CH ₂ OH	0.00	未测	>330

* 还原速率用药浓度为50μmol/L; ** 药物作用3天后用MTT方法测定; *** 药物作用4天后用MTT方法测定。

结果表明对DT-黄递酶的还原速率越大则其细胞毒性亦越大,反映在ID₅₀值时则越小。

2.4.2 AZQ

是一种含双氮丙烷的醌类化合物,英文名为Diaziquone,全名2,5-bis(carboethoxyamino)-3,6-diaziridinyl-1,4-benzoquinone,它在生物体内也能被DT-黄递酶还原成氢醌类化合物,另外加上两个氮丙烷对DNA的损伤作用^[12],使其生物活性大于E09。AZQ毒性作用的大小亦与酶的还原速率有关,其中以R被n-丁基取代的化合物的还原速率最大,因此其ID₅₀值小,表示毒性作用大,与E09的研究相吻合。

2.4.3 MMC

这是一种已在临床应用的抗癌药物,中文名为丝裂霉素C,实验表明,在10Gy照射前15分钟给药,可使剂量效应曲线中斜率显著性增加,与单纯给药组比较,两者之比用剂量降低系数(DMF)表示为1.9(1.5~2.3),P<0.001,具有较明显的放射增敏作用^[13]。此外,通过在体内的还原,形成有细胞毒活性的还原产物,以增加其生物学效应。

2.4.4 异吲哚醌及其它萘醌、蒽醌类化合物

异吲哚-4,7-二酮(Isoindole-4,7-diones)具有一定的放射增敏作用,用荷移植性结缔组织肉瘤的Balb/C小鼠,在8Gy照射前腹腔注射0.4mg/kg的药物,即显示出一定的增敏效应,其50%肿瘤控制的剂量(TCD₅₀)和DMF如表4所示^[14]。上述结果表明,异吲哚类化合物可使TCD₅₀减小,但效果差于MISO。

2-甲基-1,4-萘醌、2-磺酸蒽醌和NSC-301739(又名Mitoxantrone)亦是较有前途的化合物,能与DNA结合并将电离辐射后DNA的损伤固定下来,其它的活性作用因篇幅有限不再赘述。

3 临床应用前景

RSU-1069临床试验结果以前已有不少介绍,其结论是毒副作用大,临床应用困难较大。RB-6145正在进行临床前药理试验,尚未详细报道,本文仅对SR-4233进行介绍。

SR-4233的临床前药理试验用Balb/C小鼠进行毒性和药代动力学的研究,结果表明在93~107mg/kg范围内的剂量,在一次

表4 异吲哚类化合物的 TCD₅₀和 DMF 值

增敏剂	浓度($\mu\text{mol/g}$)	TCD ₅₀ (Gy)	DMF
对照	0	6.2 \pm 2	
2-甲基萘醌	2.3	3.8 \pm 2	1.63 \pm 0.14
MISO	0.54	3.4 \pm 2	1.82 \pm 0.15
MISO	1.1	2.75 \pm 2	2.20 \pm 0.21
MISO	2.2	2.25 \pm 1.5	2.75 \pm 0.26
1-甲基异吲哚醌	0.38	3.85 \pm 2	1.61 \pm 0.11
1-苯基-2-丙基异吲哚醌	0.36	3.7 \pm 2	1.68 \pm 0.15
1-甲基-2-丙基异吲哚醌	0.47	3.6 \pm 2	1.72 \pm 0.15

静脉注射后30秒,有15%~20%出现毒性反应,3~8天后发生死亡,其 LD₁₀ = 98.4mg/kg, LD₅₀ = 101mg/kg, LD₉₀ = 104mg/kg, MTD 为0.98mmol/kg^[15]。

在 SR-4233 的临床 I 期试验中,观察了3组成人晚期恶性肿瘤患者。第一组患者在放疗期间多次给药(每次9~20mg/m²,总剂量为90~252mg/m²);第二组患者在照后一次给药(18~293mg/m²);第三组是在没有照射情况下一次给药(36~250mg/m²)。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、钙水平无明显变化,认为 SR-4233 用后虽发生肌痉挛,但患者尚能忍受。

SR-4233 对肿瘤内乏氧细胞具有高度的选择性,主要是由于乏氧状况时在细胞色素 P-450 和 NADPH 细胞色素 P-450 还原酶的作用下,通过单电子还原产生细胞毒性物,导致 DNA 的损伤、双链断裂^[16]。氧分子的存在可使其迅速氧化成原来的母体化合物,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4种人体肿瘤细胞进行研究的结果亦表明了 SR-4233 的放射增敏与化学增敏作用。

参 考 文 献

- Jenkins TC et al. J Med Chem, 1990; 33: 2603
- Adams GE et al. 8th international conference on chemical modifiers on cancer treatment, Kyoto, 1993: IO-1
- Keohane A et al. Br J Cancer, 1990; 61: 722
- Cole S et al. Radiat Res, 1990; 124: S38
- Jenkins TC et al. 6th international conference on chemical modifiers on cancer treatment, Paris, 1988: 2
- Keohane A et al. Br J Cancer, 1990; 61: 722
- Zeman EM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16(4): 977
- Dorie MJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994; 28(1): 145
- Wang J et al. In: Dewey WC et al eds. Radiation Research Vol. I Proceedings of the 9th international congress of radiation research, Academic press Inc. 1992: 349
- Naylor MA et al. 8th international conference on chemical modifiers of cancer treatment, Kyoto, 1993: I-2
- Bailey SM et al. Int J Radiat Biol Phys, 1992; 22(4): 649
- Workman P. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992; 22(4): 631
- Gran C et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 20(2): 265-269

- 14 Hoff DDV et al. *Cancer Res.* 1980;40:1516
- 15 Doherty N et al. 8th international conference on chemical modifiers of cancer treatment, Kyoto, 1993; 1-26
- 16 Lewis AD et al. 8th international conference on chemical modifiers of cancer treatment, Kyoto, 1993; 1-16

(收稿日期:1994-12-17)

烟酰胺和 Carbogen 气体用于肿瘤 放射治疗临床应用前景

中国医学科学院放射医学研究所 (天津, 300192) 李美佳 综述
中国医学科学院肿瘤研究所 (北京, 100021) 沈瑜 审校

摘要:烟酰胺是烟酸(维生素 B₃)的酰胺衍生物,是低毒的放射增敏剂,与 Carbogen 气体(95%O₂+5%CO₂)合并应用对实验动物的不同肿瘤都有很好的放射增敏作用。进行了药代动力学研究,观察了健康自愿者服用烟酰胺后的血药浓度,认为合并用药方案有临床应用前景。

关键词:烟酰胺 Carbogen 放射增敏

恶性肿瘤放射治疗中乏氧细胞的存在是使放疗失败或肿瘤复发的原因之一。Ono 等^[1]提到过去20多年来研究了很多乏氧细胞增敏剂,如硝基咪唑类化合物等,但由于药物毒性及在临床分次剂量照射下增敏效果低,临床试验未成功。因此寻找克服肿瘤乏氧的其它方法,研究无毒和在分次剂量照射下有效的放疗增敏剂,已成为当前肿瘤放疗急需解决的课题。

1 烟酰胺和 Carbogen 的放射增敏作用

烟酰胺是烟酸(维生素 B₃)的酰胺衍生物,早在80年代就已证明对小鼠有放射增敏作用并对正常组织损伤小^[2,3],其后进行了很多研究,合成了不同类似物并研究其构效关系^[4]。虽然有的化合物有类似烟酰胺母体化合物的放射增敏作用,但从毒性考虑,烟酰胺由于毒性低更有研究价值,近年来烟酰胺作为放射增敏剂的研究受到关注。

Kjellen 等^[5]报道用烟酰胺和常压纯氧或 Carbogen (95%O₂+5%CO₂)对接种 CaNT

腺癌的 CBA/GyfBSVS 小鼠及接种 CaRH 肿瘤的 WHT/GyfBSVS 小鼠进行放射增敏实验,对 CaNT 腺癌,用10次分次剂量照射,烟酰胺与吸入空气、纯氧或 Carbogen,其抑制肿瘤生长率50%时的放射增敏率分别为 1.17、1.65和1.83。对 CaRH 肿瘤,烟酰胺与吸入 Carbogen 增敏比为1.83。对正常组织如皮肤,烟酰胺与吸入氧、Carbogen 和空气时增敏率分别为1.29、1.36和1.08;对肾脏损伤比皮肤小,分别为≤1.07、1.13和1.16。结果表明烟酰胺与吸入氧或 Carbogen 有显著的增敏作用,治疗增益都大于迄今所试验的其它增敏剂。Simon 等^[6]用烟酰胺和 Carbogen 给荷 EMT6瘤及移植人直肠腺癌 HRT18的小鼠照射后,用体外细胞培养集落方法,两株肿瘤乏氧细胞比例不同,EMT6为30%~40%,HRT18为13%。对 EMT6肿瘤单独吸入 Carbogen 加照射其增敏率为1.4,单独用烟酰胺放射增敏率为1.8。对 HRT18肿瘤则单独应用上述两种,则其增敏比分别为1.3和1.2,而烟酰胺与吸入 Carbogen 对 EMT6及