

- 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 B<sub>3</sub>)的酰胺衍生物,是低毒的放射增敏剂,与 Carbogen 气体(95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>)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<sup>[1]</sup>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 B<sub>3</sub>)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<sup>[2,3]</sup>,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<sup>[4]</sup>。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<sup>[5]</sup>报道用烟酰胺和常压纯氧或 Carbogen (95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>)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<sup>[6]</sup>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

HRT18肿瘤增敏比分别为2.4和1.5,合并方案增敏效果好,而且在低剂量分次剂量照射下效果亦好,故可选为临床放疗低毒有效的增敏剂。Ono等人<sup>[1]</sup>通过观察小鼠肿瘤细胞及正常细胞微核变化来研究放射增敏作用。用荷 SCC VII 肿瘤的小鼠,照前腹腔注射烟酰胺0.1~1.0mg/g并吸入 Carbogen,照后切下肿瘤制成细胞悬液,培养、观察微核发生率或细胞集落,发现肿瘤细胞微核发生率随烟酰胺剂量从0.1~1.0mg/g而增加。给烟酰胺0.1mg/g并吸入 Carbogen,照射剂量2Gy时增敏比为1.8;给烟酰胺0.1或1.0mg/g并吸入 Carbogen 或只单独吸入 Carbogen,在5~20Gy范围照射其增敏比分别为1.8~1.9和1.5;在给烟酰胺0.1mg/g并吸入 Carbogen 对小肠和骨髓的增敏比分别为1.07和1.15。上述结果说明对正常组织损伤小,此方案用于临床放疗能获得大的增益。

Horsman等<sup>[7]</sup>在荷小鼠乳腺癌 C3H 的 CDF1小鼠上试验了烟酰胺与加温合并应用的放射增敏效果。照前30分钟给小鼠腹腔注射烟酰胺1000mg/kg得到的增敏比为1.22;照射后4小时加温至43.5℃,持续60分钟的增敏比为1.66,三者合用增敏比达2.32。但此时皮肤有一定损伤,认为其作用机理是烟酰胺降低肿瘤急性乏氧,加温可以克服慢性乏氧而起增敏作用。

## 2 烟酰胺的放射增敏作用机制

Horsman等<sup>[8]</sup>证明烟酰胺在体内增加肿瘤放射效果是通过增进氧合作用,从而增加肿瘤血流灌注。实验证明在体内烟酰胺降低了肿瘤对<sup>14</sup>C-Misonidazole(MISO)的结合,说明降低了乏氧细胞比例,因为MISO是亲肿瘤的乏氧细胞增敏剂,用荧光染色证明烟酰胺降低了急性和慢性乏氧是因为增进了血流灌注。相比之下,关于烟酰胺抑制潜在致死损伤修复方面没有证据<sup>[9-11]</sup>。

肿瘤血流的化学修饰作为放疗手段受到

关注。Chaplin等<sup>[12]</sup>用荧光活细胞分类技术(Fluorescence activated cell sorting techniques)试验 SCC VII 肿瘤中急性乏氧细胞数。用激光多普勒流式细胞仪测定肿瘤血流,尾静脉注入 Hoechst 33342染料染色肿瘤细胞,血管周围的肿瘤细胞染色明亮,此种细胞是氧合细胞,对射线敏感,试验证明烟酰胺在降低肿瘤乏氧细胞方面最有效,是通过改善肿瘤血流起作用。Hones等<sup>[13]</sup>研究烟酰胺对 RIF-1 肿瘤组织及正常组织如皮肤、肌肉、肺、肝、肾和脾的血流灌注的影响。用<sup>86</sup>Rb作示踪剂,结果证明烟酰胺降低毛细血管间断闭合,认为烟酰胺的放射增敏是与改变血流灌注有关;用<sup>51</sup>Cr-EDTA和<sup>125</sup>I-马尿酸盐研究烟酰胺对肾功能的影响,观察肾小球排泄情况,证明烟酰胺对肾小球排泄上述两种放射性物质有抑制作用,从而解释了烟酰胺与细胞毒类抗肿瘤药合用时,由于减少了细胞毒类药物的排出,延长了药物在血中的半衰期而增强了抗肿瘤药的效果。Kelleher等<sup>[14]</sup>给大鼠腹腔注射烟酰胺500mg/kg后观察颈动脉血压变化,并用激光多普勒流式细胞仪测量肿瘤组织及肌肉组织红细胞流量变化,证明烟酰胺促进肿瘤组织微循环功能,降低动脉血压/激光多普勒流比率。

## 3 烟酰胺的药代动力学

烟酰胺曾在临床上广泛用于治疗各种疾病包括牛皮癣、糙皮病和精神分裂症。近年来用于治疗 I 型糖尿病等,治疗期间一般每天口服1~12g,虽然报道有一些副反应如头痛、皮肤反应、胃肠道症状及对肝的毒性,但一般只在高剂量时有反应,停止服药即很快消失,每天服6g认为是安全且副反应低<sup>[15]</sup>。因此,考虑将烟酰胺用于临床放疗增敏剂,为此进行与放射增敏有关的药代动力学研究。Stratford等<sup>[16]</sup>报道给4名健康自愿者口服烟酰胺1~6g后观察血压、脉搏和体温均无明显变化。血浆中药物浓度和半衰期依赖于药物剂

量,服用烟酰胺4g和6g时半衰期7~9小时,服药1~6g的血浆药物峰值浓度在0.7~1.1  $\mu\text{mol/ml}$ 。Horsman等<sup>[17]</sup>给6名健康自愿者空腹下口服烟酰胺6g(置于胶囊中),观察到副反应缓和并且是一过性的。用高效液相色谱分析表明在口服烟酰胺后45分钟血浆中药物浓度达峰值,半衰期及血药浓度随药物剂量增加而增加。为了比较,同时用荷C3H乳腺癌的CDF1/Bom雌性小鼠进行了药代动力学研究,给小鼠腹腔注射烟酰胺100~1000mg/kg,分析血中和肿瘤中药物浓度,结果类似于人的数据。人口服烟酰胺6g后平均血浆药物浓度峰值为160 $\mu\text{g/ml}$ ,此值相当于小鼠注射171mg/kg的水平,用肿瘤再生生长延缓评价小鼠放射增敏作用,在此剂量下其增敏比(SER)为1.3,认为临床病人能够耐受烟酰胺增敏所用的剂量,并有中等的放射增敏效果。

#### 4 烟酰胺与吸入 Carbogen 气体作放射增敏剂的临床应用方案的研究

烟酰胺与吸入 Carbogen 单独应用和合用都有放射增敏作用,但合并应用时增敏效果更佳,因此研究适于临床应用的放疗方案。Rojas等<sup>[18]</sup>给CBA/GyfBSVS小鼠接种腺癌CaNT,当肿瘤组织达 $6 \pm 1\text{mm}^3$ 时分成不同组进行照射(X射线照射,剂量率3.9Gy/min),观察肿瘤再生长延缓以判定效果。照射分为20次分剂量/20天组(每天照射1次)和20次分剂量/10天组(每天照射2次),20次分剂量组又分前10天或后10天或整个20天都给烟酰胺(0.5mg/g,照前1小时腹腔注射),并在照前1~2分钟及照射期间吸入 Carbogen 或空气(气体速度5升/min),放射增敏结果表明,给烟酰胺与吸入 Carbogen 的各组与吸入空气组比较增敏显著( $P < 0.0001$ ),20次分剂量组中前10天或后10天与20天全给烟酰胺和 Carbogen 其增敏比分别为1.9和2.1,20次分剂量/10天组效果类似,但不优于20次分剂量

/20天组。Rojas近来用一个加强方案照射40次分剂量/26天,吸入 Carbogen 并给烟酰胺0.12mg/g(即120mg/kg)与常规分次剂量(30次分剂量/42天)在空气中照射比较,其SER为2.0。研究证明,给以烟酰胺与吸入 Carbogen 在常规或加强的放疗方案中是一种有效的和无毒的肿瘤放疗增敏剂。

Rojas<sup>[19]</sup>提到在精神病和皮肤病的治疗中,给病人口服烟酰胺剂量至12g,长期服用(到1年)无明显的副作用,考虑在该剂量范围每天给药,持续1~2个月是安全的。Stratford<sup>[16]</sup>给健康自愿者口服烟酰胺6g,达到的血药浓度稍高于给小鼠腹腔注射烟酰胺100mg/kg时的血药浓度。如烟酰胺剂量100~200mg/kg加吸入 Carbogen 在分次剂量照射下,其增敏比大约为1.6~1.7,因此给患者每天服用烟酰胺6g,其增敏效果高于小鼠给烟酰胺100mg/kg时的增敏效果。

为使烟酰胺与吸入 Carbogen 气体用于肿瘤放疗临床<sup>[20]</sup>,用缩短疗程的加强放疗方案,肿瘤放疗效果会进一步增强。当然加强方案对正常组织如骨髓、软骨和皮肤有一定增敏(约10%)。

Rojas等<sup>[21]</sup>总结了以往对增敏剂如氧、高压氧及硝基咪唑类的试用中由过高的希望到失望的情况后,认为现在用烟酰胺与吸入 Carbogen 气体作为肿瘤放疗增敏剂的方案,是基于小鼠放射增敏实验得到的数据很接近于临床实际情况,得到很大的放疗增益(小鼠实验中达到3倍增益),因此推荐临床使用有充分的依据。现已开始了Ⅱ期临床试验。在欧洲(Mount Vernon 医院)及加拿大(Cross-Cancer 研究所)已开始了Ⅰ期临床研究。实验室的工作需进一步进行,确定与肿瘤有关的参数作为评价疗效标准,并进一步阐明其真正的作用机制,临床和实验研究应相互或平行进行,以使这一放疗增敏方案能尽快用于临床。

## 参 考 文 献

- 1 Ono K et al. Radiother Oncol, 1993; 28: 162-167
- 2 Jonsson GG et al. Cancer Res, 1985; 45: 3609-3614
- 3 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16: 1273-1276
- 4 Brown JM et al. Int J Radat Biol, 1991; 59(3): 739-748
- 5 Kjellen E et al. Radiother Oncol, 1991; 22: 81-91
- 6 Simon JM et al. Radiother Oncol, 1993; 28: 203-207
- 7 Horsman MR et al. Cancer Res, 1990; 50: 7430-7436
- 8 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15: 685-690
- 9 Horsman MR et al. Radiat Res. 1989; 118: 139
- 10 Horsman MR et al. Radiother Oncol, 1990; 18: 49-57
- 11 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16: 1273-1276
- 12 Chaplin DJ et al. Radiother Oncol, 1991; 20: 93-101
- 13 Honess DJ and Bleeheh NM. Radiother Oncol, 1993; 27: 140-148
- 14 Kelleher DK and Vauper PW. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 26: 95-102
- 15 Zackheim RG et al. J Am Acad Dermatol, 1981; 4: 736-737
- 16 Stratford MRL et al. Radiother Oncol, 1992; 25: 37-42
- 17 Horsman MR et al. Radiother Oncol, 1993; 27: 131-139
- 18 Rojas AM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 27: 1101-1105
- 19 Rojas A. Br J Radiol, (Suppl) 1993; 24: 174-178
- 20 Denekamp J. Eur Cancer News, 1991; 4: 3-5
- 21 Rojas A et al. Radiother Oncol 1992; 24: 123

(收稿日期: 1994-09-02)

## 氨硫醇 WR-1065的辐射防护研究概况

第三军医大学防原医学教研室(重庆, 630038) 何庆嘉 冉新泽 综述  
中国医学科学院放射医学研究所(天津, 300192) 宋小英 审校

**摘 要:** WR-1065是最有效的化学辐射防护剂 WR-2721的游离巯基型, pK 为 7.3, 在 pH7.2 溶液中带两个正电荷, 细胞培养中 4mmol/L 浓度时无细胞毒性, 又能发挥最大的防护效果。WR-1065对辐射引起细胞损伤有明显的防护作用, 并能降低辐射诱发细胞的突变率、畸变率及肿瘤转化率。

**关键词:** WR-1065 辐射防护

### 1 一般性质

WR-1065的化学名为 S-2(3-氨基丙胺基)乙基硫醇 {2-[(aminopropyl) amino] ethanethiol}, 其化学结构式为  $H_2N-(CH_2)_3NH(CH_2)_2SH$ 。

WR-1065是最有效的化学辐射防护剂

WR-2721的游离巯基型, 电离常数的负对数 (pK) 为 7.3, 在 pH7.2 溶液中带 2 个正电荷, C3H/10T1/2 细胞培养中含 1mmol/L WR-1065, 37°C 孵育 5 小时, 自发氧化半衰期为  $8 \pm 3$  分钟, 其长短与 WR-1065 的浓度、培养基、缓冲液、细胞种类及细胞增殖状况有关, 半衰期对防护效果有重要影响<sup>[1, 2]</sup>。