

中拓扑酶Ⅰ活性,可能是某些间接作用。4mmol/LWR-1065处理细胞0.5~6.0小时改变细胞周期分布:G₁期细胞从39%降至21%,而G₂/M期从18%增至27%,S期相对稳定,波动在43%至46%之间。

(何庆加 孙世镇摘 宋永良校)

078 重组人粒细胞克隆刺激因子在荷瘤大鼠放疗中的作用[英]/Kabaya K...//Radiat Res. -1994, 139(1). -92~96

重组人粒细胞克隆刺激因子(rhG-CSF)在放疗中的作用以往大多通过一次性全身大剂量照射进行研究,此次应用与临床放疗相同的分次照射放疗计划进行。正常或腋下植有Walker-256(乳腺肿瘤株)的Wistar-Imamichi雌鼠,用X射线150kV进行照射(20mA、加用0.5mm厚的铝和0.5mm厚的铜滤光片,剂量率1.8Gy/min,照射距离4.5cm),剂量3Gy/天,5天/周,疗程共3周,照射部位为动物前半身,照射后WBC计数 $<3\ 000/\mu\text{l}$ 或中性粒细胞 $<500/\mu\text{l}$ 则停止照射,血象恢复后继续,所用rhG-CSF比活性为 $1.5 \times 10^8\text{U}/\text{mg}$ 蛋白,使用剂量为100 $\mu\text{g}/\text{kg}$,8mm³的瘤块植入4天后开始放疗并同时皮下注射rhG-CSF。试验分组如下:试验组给予rhG-CSF,对照组给予相应的赋形剂,另设二组不予放疗,一组用于观察肿瘤的自然生长,另一组观察单纯rhG-CSF对肿瘤的作用。

结果:正常大鼠受照射后中性粒细胞数降低50%,这种降低可被rhG-CSF完全阻止。试验组大鼠平均能接受 13.9 ± 0.28 次照射(一疗程共15次),疗程结束时植入的瘤块均已消失,动物死亡数为1/10;对照组动物平均能接受 7.7 ± 0.65 次照射,疗程结束时瘤体体积为 $20\ 050 \pm 7\ 613\text{mm}^3$,动物死亡数为6/9;未受照射的两组无论给予rhG-CSF与否肿瘤生长无区别,且均在植入瘤块三周左右死亡。因此,研究者认为rhG-CSF对肿瘤无直接作用,但对放疗过程中白细胞、中性粒细胞水平的维持有明显效果,可保障放疗计划的完成,间接增强放疗的效果。以往研究认为放化疗同时合并使用rhG-CSF能加剧中性粒细胞数的下降,但是该研究结果与之相反,故推荐rhG-CSF与放化疗同时使用,作为支持用药。

(方裕强摘 蔡建明 刘 及校)

079 白细胞介素Ⅰ对造血干细胞的辐射防护作用[英]/Zucali J R...//Exp Hematol. -1994, 22. -130~135

实验用雄性小鼠骨髓细胞在体外用白细胞介素Ⅰ(IL-1)处理并受照后,移植于雌性小鼠体内,以了解IL-1对造血细胞的辐射保护作用。

方法:取C57BL×BBA/2F₁成龄雄性小鼠骨髓细胞分成实验组和对照组。实验组细胞放置含有IL-1B(100ng/ml)的培养液中37℃孵育20小时,对照组细胞在无IL-1B的培养液中培养。两组细胞均再接受8.0Gy γ 射线照射(93cGy/min),细胞洗涤后经尾静脉把它注给已受9.5Gy全身照射的第一批雌性小鼠(10⁷个供体细胞/受体鼠)。观察受体鼠90天存活率;另外,分别提取骨髓、脾脏、胸腺基因组样品,以³²P标记的雄性鼠Y染色体DNA为探针与样品DNA进行Southern blot分析。再以接受移植后2个月的雌性受体鼠做为供体,将其骨髓细胞移植给第二批雌性受体小鼠,2个月后再将第二批受体鼠骨髓细胞移植给第三批雌性受体鼠。后两批受体鼠也做上述Southern blot分析。

结果:首批接受IL-1处理骨髓输注的实验组90天内存活率为60%,对照组存活率18%($P < 0.01$)。Southern blot分析表明,首次骨髓细胞输注后4周、8周、12周时,实验组三种受检组织中均有较多的Y染色体阳性细胞存在,而对照组仅在第8周检出少量Y染色体阳性细胞。2个月以后以受体细胞作为供体所进行的第二批小鼠骨髓细胞移植结果显示,实验组Y染色体阳性细胞在三种组织中均比对照组多;第三批移植后实验组Y染色体阳性细胞仍存在,对照组则全部消失。

因此,IL-1不仅对骨髓中短期自我更新干细胞,而且对长期自我更新干细胞都有辐射保护作用。

(李 雨摘 蔡建明 刘 及校)

080 照前注射阿糖胞苷不能预防辐射对血小板及红细胞生成的延迟效应[英]/Radley JM...//Exp Hematol. -1994, 22. -587~592

实验以血小板和红细胞的恢复为指标,研究造血系统抗亚致死性照射和细胞毒药物(5-FU)联合损伤的能力。正常成龄B₆D₂F₁雄鼠注射5-FU后,出现轻度血小板减少,给药后5天达最低值,7~10天后出现明显的反跳性血小板升高,比正常值高数倍,以此做为正常对照。小鼠在2Gy全身照射后一个月注射5-FU,结果血小板在给药后8天才降至最低点,而反跳性升高也不如对照组明显。如果推迟至照后4个月注射5-FU,则结果与对照无差别。如果照射剂量增至6.5Gy,则一

个月后注射 5-FU 者,反跳性血小板升高轻微。延长照射与注射的间隔时间至 4~7 个月者全部出现正常反应。全部给药小鼠红细胞生成均暂时受抑制,加上照射则其恢复时间推迟。

实验中研究者又进行了阿糖胞苷(Ara-C)辐射防护研究。小鼠在 6.5Gy 照射前 2 天注射 Ara-C(1g/kg),结果血小板计数在照后 5~8 天降至最低值(比正常减少了 40%),照后 12 天出现了预期的提前恢复。未给 Ara-C 处理者血小板于照后 11 天达最低值(为照前 5%),然而恢复缓慢,到实验结束时低于正常。Ara-C 处理小鼠的红细胞数下降较轻,恢复较早。为了查明这种药物是否保护了巨核系细胞免受辐射延迟效应,在 Ara-C 加照射后一个月注射 5-FU。结果,在血小板降低后仅出现轻微的反跳性血小板升高,且血小板数目与未给 Ara-C 的小鼠无法区别;对红细胞数也看不到保护作用。总之,实验所用照射剂量可对血小板及红细胞的生成产生长期持续但不是永久性的延迟效应,照前给予 Ara-C 不能防止此效应。

(孙连生摘 张卿西校)

081 鼠小肠局部施用 WR-2721 的放射防护作用 [英]/Delaney JP... //Cancer. -1994, 74(8). -2379~2384

腹部和骨盆放疗时,给药 WR-2721,可以降低小肠损伤程度,但会引起低血压、恶心和呕吐等副作用。此外,全身给药会增强恶性靶组织的放射抗性,影响放疗效果。为此研究了在肠粘膜表面施用 WR-2721 进行放射防护的可能性,以及 pH 对药效的影响。

方法:21 只成年雌性大鼠,腹膜内注射戊巴比妥麻醉后,手术将中段小肠外置,较松地缝合出四段各 4cm 长的小隔室。四段隔室中分别注入 0.2ml 的生理盐水、三羟甲基甲胺(Tris)的缓冲液(pH 9)、浓度为 150mg/ml 的中性 WR-2721 溶液和 pH 9 的 WR-2721 溶液(Tris 缓冲,150mg/ml)。30 分钟后对上述隔室进行剂量率为 108.3cGy/min. 总剂量为 1100cGy 的照射,大鼠身体和小肠的其余部分屏蔽。然后拆去缝线、做标记后缝合刀口。继续饲养 5 天后,将大鼠麻醉致死,取出各段实验肠组织以及邻近和远离受照部位的小肠各 10cm 作为对比,进行组织学研究。以存活的肠隐窝细胞和肠粘膜高度作为评价损伤程度的标准。

结果:碱性缓冲溶液、WR-2721 和碱性 WR-2721 均呈现不同程度的防护作用。以生理盐水为无防护作用(0%)、非受照组织为全防护(100%)作为标尺,则 pH 9 的 Tris 缓冲液呈现出较小但可见的对肠隐窝细胞的防护作用(16%),WR-2721 在中性介质中效果为 54%,在 pH 9 时为 83%。

结论:这些数据表明,在照射前将 WR-2721 施用于大鼠的小肠粘膜表面,能显著地减少放射损伤。若配合弱碱性介质使用,其放射防护效果还会大幅度提高。

(王晓青摘 张景源校)

082 调控体内一氧化氮能起辐射防护作用[英]/Liebmann J...//Cancer Res. -1994,54(7). -3365~3368

实验利用特异的一氧化氮(NO)合成酶抑制剂 N^o-硝基-L-精氨酸和 NO 释放剂 DEA/NO 来研究调节体内 NO 对 C3H 雌鼠全身辐射毒性的影响。实验中每个照射剂量组用 10~15 只雌鼠。在照射前 15、30、60、120 分钟或 10、30、60 分钟分别给小鼠腹腔注射 100mg/kg 的 N^o-硝基-L-精氨酸或 80mg/kg 的 DEA/NO。

结果,在照射前 15、30、60 分钟给小鼠 N^o-硝基-L-精氨酸均可降低小鼠的死亡率和延长其存活时间,且各组间差别较小,而照前 120 分钟给药无此作用。照前 15 分钟与 60 分钟给药结果无差别,实验对照前 60 分钟给药结果进行分析,对照组小鼠的 30 天半数致死量(LD_{50/30})为 822cGy,照射前 60 分钟给药小鼠的 LD_{50/30} 为 1051cGy(P<0.00001)。因此,N^o-硝基-L-精氨酸对 NO 的内源性合成酶的抑制作用,对全身有明显的辐射防护作用。在同样条件下,照射前 10、30 分钟给 DEA/NO 也具有全身防护作用,而照前 60 分钟给药无此作用。照射前 10、30 分钟给药的小鼠 LD_{50/30} 各为 1063cGy 和 945cGy。

用¹⁴C-etanidazole 与骨髓结合试验测定结果表明,DEA/NO(P<0.05)和 N^o-硝基-L-精氨酸(P<0.01)均可引起 C3H 小鼠骨髓缺氧,从而降低骨髓组织对辐射的敏感性。

因此,NO 合成酶抑制剂 N^o-硝基-L-精氨酸可降低 NO 水平,而 NO 释放剂 NEA/NO 可增加 NO 的释放,但两者均可产生辐射防护作用。

(叶玉梅摘 徐承熊校)