

射成分的相对含量及品质因数,中子能谱和其变化规律,高 LET与低 LET电离辐射的放射生物学机理的差异等。热释光探测器的阻止能力与电子(1~100MeV)和质子(10~500MeV)的能量有关系,这种对 LET的依赖作用将导致低估组织吸收剂量。

进一步开展方法学的实验研究,减少总的不确定度。中子测量仪器常用²⁵²C刻度,不适合高能中子(>10MeV)的测定,导致测量结果比计算结果低很多。Spurny等^[14]比较用加速器刻度与用²⁵²C刻度的结果,发现刻度因子降低了3倍,也就是说,以往中子的测量结果偏低。高能中子的测量方法少,通常是依据蒙特卡罗方法计算得出,所以中子能量分布、注量、剂量率变化有较大不确定性(约20%)。

由于测量仪器的技术限制和测量混合辐射场剂量率的困难,使得现有测量结果相差2~3倍。现有的剂量数据不足以得出可靠的当量剂量率和高度、纬度、太阳活动周期的关系,需要获得更多、更准确的数据,建立可靠的计算模型,估算器官剂量当量。另外现有数据测量的最高高度是12km,多数介于9.5~10.7km,而将来的飞机,像A340的飞行高度是12.5~13km,所以有必要进行该高度

的调查。

参 考 文 献

- 1 Reitz G. Radiat Protect Dosim, 1993; 48(1): 5-20
- 2 Thomas RH. Radiat Protect Dosim, 1993; 48(1): 51-57
- 3 UN SCEAR. Sources, Effects and risks of ionizing radiation. 1988 49-134
- 4 NRPB. Radiation doses—maps and magnitudes. (Harwell NRPB) 1991: 18
- 5 Foelsche T. National aeronautics and space administration. Washington, DC, USA, NASA TM X-71990, 1968 5
- 6 Nguyen VD et al. Radiat Protect Dosim, 1993; 48(1): 41-46
- 7 Barish RJ. Health Phys. 1990; 59(2): 199-204
- 8 Bartlett DT. Radiat Protect Dosim, 1993; 48(1): 93-100
- 9 Hewitt JE et al. Natural Radiat Environment III, 1980 (2): 855-881
- 10 Schalh D et al. Radiat Protect Dosim, 1993; 48(1): 85-91
- 11 Akatov Yu A. Radiat Protect Dosim, 1993; 48(1): 59-63.
- 12 Friedberg W et al. Aviat Space Environ Med, 1989; 60 1104-1108
- 13 Davies DM. Radiat Protect Dosim, 1993; 48(1): 121-124
- 14 Spurny F et al. Radiat Protect Dosim, 1993; 48(1): 73-77.

(收稿日期: 1996-09-23)

生物还原剂 SR-4233的研究概况

中国辐射防护研究院(太原, 030006) 敖桂珍综述 胡 璧* 审核

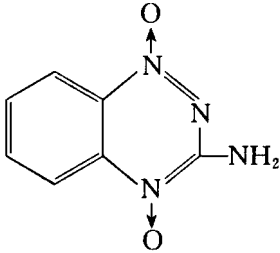
摘 要: 生物还原剂 SR-4233选择性对乏氧细胞产生毒性,与照射合用时可显著提高其毒性。本文就 SR-4233对离体乏氧细胞和整体肿瘤组织的细胞毒性作用、与氧浓度的关系、作用机制和临床应用前景等方面进行综述。

关键词: 生物还原剂 SR-4233

SR-4233作为生物还原剂,目前已进入 I 期临床试验,事实上也是第一个纯粹作为

* 中国医学科学院、中国协和医科大学放射医学研究所

生物还原剂而进入临床的。SR-4233又名 Win59075 或 Tirapazamine, 化学名称为 3-氨基-1, 2, 4-苯并三唑-1, 4-二氮氧化物 (3-amino-1, 2, 4-benzotriazine-1, 4-dioxide), 化学结构式如下:



1 SR-4233对离体细胞的毒性作用

Lartigau等^[1]报道了SR-4233对三种离体人体细胞(HRT 18 Na1H和MEWO)的作用。在乏氧情况下三种细胞LD₅₀分别为18 μ m, 12 μ m, 16 μ m,但在有氧情况下LD₅₀>1000 μ m,乏氧细胞毒性比(HCR)为50~100。10 μ m SR-4233与2Gy离子照射合用时,Na1H和MEWO的细胞存活率比单纯照射组或10 μ m SR-4233组小二个数量级,HRT18细胞小一个数量级。Patterson等^[2]通过MTT分析和细胞存活曲线研究了SR-4233对6种人体乳腺癌的离体细胞的毒性,结果表明乏氧时毒性比有氧时大13~69倍。SR-4233对7种不同仓鼠、小鼠和人体细胞的离体实验表明,小鼠和仓鼠细胞系在乏氧时的细胞毒性比有氧时大75~200倍,对人体细胞系大15~50倍^[3]。尽管在不同细胞系中所得HCR不同,但离体实验结果都表明SR-4233对乏氧细胞有选择性毒性。

2 SR-4233对肿瘤组织的细胞毒性作用

SR-4233选择性作用于离体乏氧细胞并不能保证它对肿瘤组织也有选择性毒性,其中牵涉到药物扩散、代谢和抑制系统毒性等问题。Zeman等^[4]研究了SR-4233合并照射对小鼠肿瘤的生物还原活性,结果其毒性比单纯照射和单纯使用SR-4233的毒性相加

的结果还大20倍,Brown等^[5]在照射前半小时给移植肿瘤(SCCVII RIF-1 EM T6 KHT)的小鼠腹腔注射0.08mmol/kg SR-4233,每日用2.5Gy照射2次,结果表明,与单纯照射组相比,SR-4233可大量增加对四种肿瘤的抑制作用,剂量修饰因子(dose-modifying factors)为1.5~3.0对KHT RIF-1和SCCVII肿瘤生长延迟分析结果也说明SR-4233与X射线合用,肿瘤生长延迟效果优于SR-2508 Dorie等^[6]利用标准分次照射方案(8 \times 2.5Gy,4天)对KHT和SCCVII肿瘤小鼠进行照射,照射前半小时腹腔注射0.12mmol/kg的SR-4233,可显著提高对肿瘤的作用。实验证实SR-4233与分次照射合用时,可选择性地增加抗肿瘤效果。

3 SR-4233的细胞毒性与氧浓度关系

生物还原剂的一个重要特征是药物的细胞毒性依赖于氧浓度。究竟生物还原剂需要多大浓度才能对乏氧细胞产生很大的毒性,从而增加对肿瘤的作用? Lartigau等^[1]研究了SR-4233在五种氧张力下(空气、10%、2%、0.2%和0.02% O₂)对三种人体细胞的生物活性:100 μ m SR-4233在空气或10% O₂中无毒性,而在2% O₂中产生毒性,但在0.2%和0.02% O₂中只需要10 μ m SR-4233就可产生细胞毒性。如果10 μ m SR-4233与2Gy照射合用,在空气、10%和2% O₂中的生物活性相似,但在0.2%和0.02% O₂中,可显著提高细胞毒性作用。Costa等^[7]研究了SR-4233在不同氧张力下(1%~20%)对肝细胞的毒性,结果表明在1% O₂中的LD₅₀比20% O₂的小50倍,即使在4% O₂中SR-4233对细胞杀伤作用也比20% O₂的大。实验结果说明,SR-4233在乏氧时生物还原活性大。

4 SR-4233的细胞毒性作用机制

SR-4233在还原酶存在下单电子还原成SR-4233自由基,在乏氧情况下,从DNA分

子中吸收一个氢原子,生成 SR-4317(3-氨基-1,2,4-苯基并三唑-氮氧化物)和 DNA 自由基,进而引起生物体内一系列连锁反应,从而造成更大的损伤。有氧情况下,SR-4233 自由基可重新氧化成 SR-4233,同时产生超氧阴离子,对细胞产生毒性。由于细胞体内抗氧化防护系统的作用,有氧情况下对细胞的毒性很小。

SR-4233对乏氧细胞有选择性毒性,而且代谢产物 SR-4317在乏氧或有氧情况下对细胞均无毒性;在不同细胞系^[8]和氧张力^[7]下,还原速率和细胞毒性有很大相关性,这些结果说明乏氧时 SR-4233 生物还原产生细胞毒性。Brown等^[9]发现自由基捕捉剂 DMSO(二甲基亚砷)可大量减少乏氧细胞毒性,证实细胞毒性由自由基引起。Lloyd^[10]利用 ESR(电子自旋共振)确定自由基的存在,其未共用电子主要在 1-N 位上,说明自由基阴离子质子化后形成一个中性。OH 自由基。至于何种还原酶主要参与还原反应,目前人们还存在分歧。Walton等^[11]提出细胞色素 P450 为主要还原酶,其证据是在小鼠肝细胞中 P450 抑制剂 CO 能抑制 80% 代谢,Wang等^[12]在 SCCVII 和 HT1080 肿瘤细胞中也发现 CO 抑制 60% 还原。但是,Cahill等^[12]发现在鼠肝微粒中 CO 不能抑制 SR-4233 还原,并证实 NADPH 细胞色素 P450 还原酶为主要还原酶。Patterson等^[14]报道了 SR-4233 在乏氧时对人乳腺癌的毒性和 P450 还原酶有很强的相关性,药物毒性最大时 P450 还原酶活性最大。Keohane等^[3]观察到 SR-

4233 在缺 P450 还原酶的 MMC 细胞中毒性很小。

目前,SR-4233 的 I 期临床试验观察结果发现,该药主要毒副作用是肌肉痉挛,但血液及生化检查未见异常^[15]。电解质、镁、钙水平无明显变化,认为 SR-4233 用后虽发生肌肉痉挛,但患者尚能忍受。

参考文献

- 1 Lartigau E et al. *Int J Radiat Biol*, 1995; 67 (2): 211-216
- 2 Patterson AV et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29: 369-372
- 3 Keohane A et al. *Br J Cancer*, 1990; 61: 722-726
- 4 Zeman EM et al. *Radiother Oncol*, 1988; 12: 209-218
- 5 Brown JM et al. *Cancer Res*, 1990; 50: 7745-7749
- 6 Dorie M J et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 28: 145
- 7 Costa AK et al. *Cancer Res*, 1989; 49: 925-929
- 8 Biedermann KA et al. *Br J Cancer*, 1991; 63: 358-362
- 9 Brown JM et al. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83 (3): 178-185
- 10 Lloyd RV. *Mol Pharmacol*, 1991; 40: 440-445
- 11 Walton MI et al. *Biochem Pharmacol*, 1993; 44: 251-259
- 12 Wang J et al. *Br J Cancer*, 1993; 67: 321-325
- 13 Cahill A et al. *Carcinogenesis*, 1990; 11: 1407-1411
- 14 Patterson AV et al. *Br J Cancer*, 1995; 72: 1144-1150
- 15 Doherty N et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29(2): 379-382

(收稿日期: 1996-06-21)