

· 综述与编译 ·

1998 第 10 届国际肿瘤治疗化学修饰剂会议

第二军医大学放射医学研究所(上海, 200433) 郑秀龙

摘要: 1998年1月28日至31日,在美国佛罗里达州水城举行了第10届国际肿瘤治疗化学修饰剂会议,本文介绍会议概况和当前肿瘤治疗中受到广泛重视的化学敏化剂及其作用机理和应用的几个重点问题

关键词: 肿瘤治疗 化学敏化剂 国际会议

1 会议简介

第10届国际肿瘤治疗化学修饰剂会议于1998年1月28日至31日在美国佛罗里达州水城召开。此次会议由美国佛罗里达州立大学 D. W. Sieman 担任大会主席,有20多个国家的200多人与会,8名中国学者出席了会议。会议按专题研讨会形式在全体会议上作论文报告。会议总共收到135篇论文摘要

2 学术交流内容中研究的重点问题

2.1 影响肿瘤放疗的主要因素——瘤内乏氧细胞(乏氧细胞所处状态与氧合测定)

业已公认,动物试验实体瘤内含有乏氧细胞,人的肿瘤中是否也存有乏氧细胞是议论较多的问题。此次会议上,除英、美、日本等继续报道了用微氧电极电脑测到人头颈癌、骨肉瘤等恶性肿瘤内存在乏氧细胞且呈不均匀分布外,加拿大、丹麦学者还主张测瘤内乏氧细胞存在状态作为恶性肿瘤诊治的预后指标。因此,人们除用微氧电极测氧张力 pO_2 以外,还寻找能用以诊断乏氧细胞的标志,如用 ^{99m}Tc -HL91, ^{125}I 标记的 Fc-1004 或 Fc-306-19F(6F苯)等可用电子或核磁共振仪测乏氧状态。另外,丹麦学者报道,25例骨肉瘤 $pO_2 > 22$ mmHg (2.9kPa)者4年活存

83% ($n=12$), $pO_2 < 2.9$ kPa者活存31% ($n=13$);挪威学者测17例头颈癌,氧合好与细胞生长增加有关,而与血管密度无关。美国学者报道40例头颈癌的疗效:当 $pO_2 < 10$ mmHg (1.3kPa) (26例)时,局控达31%,痊愈19%,活存35%;当 $pO_2 > 1.3$ kPa (13例)时,局控达81%,痊愈75%,活存87%。结果表明,测乏氧细胞可用作肿瘤预后标志

2.2 生物还原治疗

鉴于肿瘤内存有乏氧细胞,乃从生物还原作用机制进行治疗,这类药有:

(1) 醌类化合物。E09及蒽醌氮氧化物前药等在乏氧下激活微粒体P450异构酶的表达活性升高,氧化破坏DNA,使乏氧细胞毒比(HCR)增加,乏氧细胞毒性增强,为此类化疗药的作用机制

(2) TPZ(SR4233) 它是一种典型的生物还原细胞毒化合物,在乏氧下还原成自由基而使DNA交联损伤,可使肿瘤内静止细胞(G_0 乏氧细胞)的毒性增加,对微热敏感,并可增强顺铂对乏氧细胞的毒性和阻止铂-DNA单加成物修复,抗癌增强,还可增强环磷酰胺的抗癌作用,瘤内能量代谢下降及pH下降。TPZ的II期临床研究了头颈癌淋巴结内乏氧细胞与DNA损伤(comet assay)的关系,发现放化疗前与尾动量无关,但愈后两者间呈线性关系,表明TPZ损伤DNA

2.3 化学敏化剂与防护剂

化学敏化剂方面的论文占总论文的三成以上,说明了本会的重点。化学敏化剂的研究较广,涉及到一些在临床试用多年的放、化疗增敏剂及其基础研究,还有些是近年来研制出的新化学敏化剂的肿瘤疗效实验和作用机制研究,现分别简介如下。

2.3.1 老放、化疗敏化剂

(1) TPZ (SR4233) II 期临床 (1994~1996年) 肿瘤治疗的部分小结。40例头颈癌患者经 TPZ 静注+ 73Gy 放疗后, 30例治愈 (81%), 肌痉挛 87%, 呕吐 58%, 认为可继续在临床试用 TPZ (15%) 或 SR-2508 (30%) 分别按 20: 80 与生物降解胶 *P*-carbophenyl propama-sebacic acid 制压成 8×0.5 mm 棒, 切成 3 片放入鼠瘤内逐步释放药, 能增加瘤内乏氧细胞的敏感性。

(2) 新型 CMNa 放射增敏剂整体试验与临床研究。甘氨酸双唑钠 (CMNa) 是我国研制创新的一类肿瘤放化疗增敏药, 其不仅增强受照乏氧细胞 DNA 的损伤, 还对受损 DNA 修复及 PLDR (潜在性致死性损伤修复) 有明显的抑制作用, 为 DNA 聚合酶 β 的抑制剂, 离体试验表明其有明显的放射增敏作用; 在整体试验中, 经用荷 Lewis 肺癌、B16 黑色素瘤及 EM T6 乳癌小鼠 iv 或 ip 该药后 γ 射线照射, 与单纯照射组相比, 对肿瘤生长明显抑制和肿瘤生长延迟天数明显增加, SER (增敏比) 值均在 1.3 以上, 分次照射同样有效, 且比 SR-2508 和甲硝唑好。该药毒性小, 在相同实验条件下, 该药对射线敏感的正常骨髓造血细胞无放射增敏作用, SER= 1, 因而, 其治疗增益指数 (TGF) 均在 1.3 以上, 是个有希望的增敏药, 业已批准进入临床研究, 现已观察到其对头颈癌、食管癌等有明显增强放射治疗的效果。

(3) Nimorazole 英国学者用 Nimorazole 治疗 22 例鳞状头颈癌, 给药 0.6 g/m^2 后 90 分钟照射 1.5Gy 次, 3 次/d, 12 天未见药物蓄积, 但有中度神经毒性及呕吐等, 现升至

2 $\text{lg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 3 次/d, 可维持血药浓度, 拟进入 II 期临床。

(4) SN-38 系 CPT-11 的代谢产物, Top 酶 II 的抑制剂, 为数种肿瘤的抗癌药, 对野生型含 P53 有放射增敏效应, 但对缺乏 P53 细胞无效。此药可增强指数期细胞的放射增敏作用, 而对坪期细胞只有放射相加作用。

(5) 5-卤代 TdR 掺入 DNA 可增强放射敏作用, 但易形成错误修复, 如口服 IUdR 对人抗性癌有增敏作用。

2.3.2 新筛选的增敏剂

因其品种繁多且面广, 限于篇幅, 在此仅介绍有苗头的增敏剂及新用药方法。

(1) 美国 Stanford 大学有人设想, 癌基因不表达时可引起癌细胞凋亡, 显示抗凋亡基因表达是维持细胞转化状态之必须, 因而若抑制 RNA 聚合酶 II, 足以对癌基因转化细胞发出凋亡信号而对未转化癌细胞作用小。他们用 DRB, α 鹅膏素 (RNA 聚合酶 II 抑制剂) 可诱导癌细胞不繁殖而转向细胞凋亡。采用 RNA 聚合酶 II 抑制剂用作新抗癌物, 能克服治癌障碍, 而对正常细胞无作用。另有类似报道 *N*-苯甲酰胺亦可通过细胞凋亡和分化而抑制小鼠 HL60 白血病细胞增长。

(2) NO 氮氧化物可由 *S*-nitrosothiol, dinitrosyl ferrous complexes 分解释放出来, 氮氧化物合成酶可合成出 NO^- , 若有“e”受体则转变成 NO, 在乏氧区则增加乏氧细胞。

(3) 澳大利亚学者用丝裂霉素与连续超分割照射, 可加速治疗头颈癌, 能提高疗效, 但毒性不增加, 只出现中度造血毒性。

(4) 酶抑制剂。thymitag TH (AG337) 为新胸核苷酸合成酶抑制剂, 能提高肿瘤放疗效果, 其 SER= 1.7; ANI (4-氨基-1, 8-萘二甲酰亚氨基) 为 poly (ADP-ribose) 聚合酶抑制剂, 抑制此酶比 3-AB 强, 放射增敏效应比 3-AB 强 50 倍, 建议用于临床放疗; 异戊烯化酶抑制剂可抑制癌基因 ras 翻译而增强放敏

作用,但对野生型细胞 *ras* 不影响。

(5)其它 印度学者由药用植物提取的 WA (witbuterin A) 可增强对抗性癌的敏感性并增强加热治疗敏感性;日本学者合成的乙酰胺 TX-1877及其类似物均有乏氧细胞增敏作用,有增强免疫功能及抑制瘤转移等多种功能;美国学者合成的 Taxol 甲硝唑酯比 Taxol 毒性低,但对瘤细胞毒性强。

2.3.3 中子俘获硼治疗 (BNCT)

美国学者用含硼化学修饰剂硼苯丙氨酸 (BPA),日本学者用 B10-BSH (borocaptate) 作为中子俘获是治疗肿瘤有效剂,美国学者还用超渗甘露醇先破坏血脑屏障,再用 BSH 和 BPA 行颈动脉注射后,合并放疗或化疗均可增效,但认为不仅合成有效药,还应发展肿瘤靶战术使用上的创新。

2.3.4 防护剂

早先已知防护剂 WR2721 (amifostine) 及 *N*-乙酰半胱氨酸的-SH基清除氧自由基而起放射防护作用,最近发现,WR-2721可诱导正常细胞 p53升高而对缺乏 p53细胞无此作用,认为 WR-2721是通过选择正常细胞活化 p53的作用机制而起防护作用的。印度学者从药用植物提取的 ociminn 可增强 WR-2721的防护效价并减轻其毒性。德国学者研究的非-SH化合物甲氧聚乙二醇对小鼠的防护作用大于 WR-2721,说明不含-SH基的化合物也有防护作用。美国学者用白介素-1给白血病人后行全身照射,对骨髓有防护作用。除 3-carbamoyl-propyl (3-CP) 外,所有能释放 NO 物质的水溶性化合物如环戊氮,均可清除氧自由基而有防护作用并可降低血压。

2.4 肿瘤氧合作用的调节

主要从升高或降低瘤区 pO_2 两方面调节。美、德、英等国学者认为,吸入 carbogen,并摄入烟酰胺,升高 pO_2 ,能提高肿瘤的放射敏感性,两者单独使用无效,烟酰胺摄入次序并不重要。此法对肿瘤治疗有重要意义。美

国学者研制的放射增加 HbO_2 释放修饰剂 RSR13可使 HbO_2 释放入组织使肿瘤乏氧的敏感性增加,再加放射,对复发和转移脑瘤放疗效果好,正在作 II 期临床研究。还有人用吸入高压氧来提高瘤区氧合和放敏作用。日本学者则采用胍抑制瘤血流,使肿瘤乏氧或降低 pH 而增强苯丙胺氮芥对乏氧细胞毒性,此药经 I、II 期临床研究表明可提高腹部肿瘤——卵巢癌患者的疗效,增加存活率和延长寿命等,比用顺铂等治疗药经济实惠,适合第三世界国家。美国学者用临床肿瘤诊断剂 131 标记的间位碘苯甲基胍抑制呼吸而使鼠瘤乏氧升高,经放射再加热,可提高疗效。

2.5 肿瘤血管形成与血管靶

英国和加拿大学者均认为,血管内皮细胞增殖和血管形态发生是肿瘤生长和存活的重要过程,并受内皮专一性受体酪氨酸蛋白激酶调控,若无血管,瘤生长不超过 1~2mm 直径。英国学者将人脐带静脉血管内皮细胞培养,经常规分离 DNA,克隆,测序,分子杂交,确认 5 个基因表达与血管内皮形成与介导治疗有关,其中 *cxc* 基因在激活剂 IL-8 作用下,对实体瘤血管形成起重要作用。英国 Stratford 首次从血小板内提取出血管生长因子 (ECGF),其主要促进肿瘤血管形成,现在临床用作诊断指标。

新西兰学者用抗血管生成剂 DHXAA (5,6-二甲基吡吨酮-4-乙酸) 明显抑制瘤血管形成,加照射可提高放敏作用,分次照射亦有效。英国学者用抗体与酶结合物定位肿瘤靶,加 DHXAA 合用,可明显提高肿瘤疗效,其主要是使抗体结合物滞留于瘤内,而不影响正常组织。英国 Gray 实验室的研究人员认为,肿瘤血管内皮细胞为血管生成关键靶,而细胞骨架的肌动球蛋白和微管蛋白是内皮细胞的环节,只要选用与该两种蛋白结合的药如 combretastatin A-4 前药,使瘤血管关闭,出血坏死。该药毒性低,疗效高。因此,选择合成与血管内皮细胞两种蛋白结合的药是

今后治疗肿瘤的新途径 丹麦学者用 com-bretastatin A-4前药磷酸氢二钠治疗 C3H鼠乳癌及各种自发性鼠癌,给药后数小时,瘤内乏氧细胞升高,血管破坏,肿瘤坏死,疗效增加 美国学者亦用该药破坏瘤血管形成靶,给荷瘤鼠照射 15 Gy后 1小时给药,可提高放疗效果 丹麦学者用磁共振谱仪及其图像检查荷乳癌鼠,摄入该药后瘤血流下降,肿瘤坏死,证明该药有破坏肿瘤血管的作用

2.6 乏氧细胞应激蛋白与基因调控

主要根据实体瘤内存有乏氧细胞,试图从乏氧细胞靶基因调控来诊治肿瘤 本领域还处于离体试验探索阶段 英国学者提出基因导向酶前药治疗 (GDEPT)新方法,研究发现,抗厌氧菌药甲硝唑对 *C. Acet* 菌敏感性比人肿瘤细胞 HT1088高达万倍以上,这由于后者缺少传递“e”的黄素氧还酶 (flavodoxin)或氢化酶 (hydrogenase)系统所致 若用带有该酶基因的载体转染 HT1080细胞和血管内

皮细胞,则可增加对甲硝唑敏感毒性,因此提出 GDEPT治疗肿瘤的新途径,该途径必须含有传递“e”酶系统及作用底物(无毒前药)。另一些学者提出,低氧下诱导产生的乏氧诱导因子-1(HIF-1)是控制乏氧下上调各种致癌生长基因的关键,若能抑制 HIF-1基因的表达则可控制肿瘤生长,现正在进一步研究其在体内瘤生长和转移的作用 美国学者则用无毒细小病毒构建的内含导向 DT黄递酶基因的类腺病毒质粒导入含 DT黄递酶少的瘤细胞内,可看到该酶基因表达升高,并使 5氟胞嘧啶在乏氧区还原成更毒的产物,此可发展为病毒导向酶前药 (VDEPT)治疗 日本试验用人血管内皮细胞生长因子的启动子和人 EPO增强子及乏氧细胞响应因子 (HER)与 PGL3载体构建的质粒转染癌细胞,结果在乏氧下能抑制癌细胞生长,可能有望用于肿瘤治疗。

(收稿日期:1999-04-08)

氡暴露的健康效应

Ethel S. Gilbert

摘要:介绍了美国国家研究委员会发布的电离辐射生物效应第6号报告 (BEIRVI)——氡暴露健康效应 该报告提出了新的估算肺癌危险的两种模型,并用两种模型测算了美国每年由室内氡引起的肺癌死亡率 对 BEIRVI模型进行了比较,并对 BEIRVI危险估算的不确定因素进行了分析

关键词: BEIRVI报告 BEIRVI模型 室内氡 肺癌

美国国家研究委员会发布了氡暴露健康效应的最新报告,即电离辐射生物效应第6号报告 (BEIRVI)。该报告是由约翰霍普金斯大学 Jonathan Samet 博士担任主席的委员会提交的 委员会由 13位保健物理、分子和细胞生物学、流行病学及生物统计学方面的专家组成 该报告更新了由 BEIRIV委员会于 10年前即在 1988年提交并发布的氡的资料

氡是由岩石和土壤中的放射性铀衰变而产生的。空气中的氡原子能自然衰变,其子体能附着于灰尘颗粒上,当吸入这些灰尘颗粒后,就会对肺细胞产生 α 辐射,引起细胞损伤而导致肺癌,特别是在一些高氡浓度的地下矿,已经很清楚地确证由氡暴露而引起了地下矿工肺癌。动物实验研究也证实,氡是引起肺癌的因素。氡气能够在居室或其他室内环境中累积至较高浓度,虽然这种居室的氡浓